

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.017

◇临床医学◇

不同剂量 γ 射线照射对肺癌细胞分化、增殖、凋亡以及放疗敏感性的影响

饶石磊, 杨峥, 王旻, 齐书然, 张凯

作者单位: 南阳市中心医院放疗科, 河南 南阳 473000

摘要:目的 探讨不同剂量 γ 射线照射对肺癌细胞分化、增殖、凋亡以及放疗敏感性的影响。方法 体外培养的人肺癌细胞株 A549 采用随机数字表法分为对照组、2 Gy 组、4 Gy 组、6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组, 以不同剂量的 γ 射线照射细胞, 以细胞克隆形成实验检测细胞存活情况; 以 CKK-8 法检测细胞增殖情况, 计算细胞的生长抑制率, 检测各组的放疗敏感性; 以流式细胞技术检测细胞凋亡情况; 采用免疫印记(WB)法检测肺组织分化标志物粘蛋白 MUC-1, 肺泡 II 型上皮细胞特异性蛋白标志物 SPC1、SPC2 的表达; 以 Transwell 细胞体外侵袭实验检测细胞的侵袭能力。结果 与对照组比较, 照射组细胞相对细胞克隆形成、MUC-1 蛋白表达、侵袭能力降低, 生长抑制率、凋亡率、SPC1、SPC2 蛋白表达增高且呈剂量依赖性($P < 0.05$); 照射组细胞的放疗敏感性呈下降趋势, 且 6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组与 2 Gy 组相比有统计学意义($P < 0.05$)。结论 γ 射线照射可抑制人肺癌细胞株 A549 增殖、促进其凋亡、促进其分化、减轻其恶性程度且随剂量增加效果增强; 但其放疗敏感性随剂量增加呈下降趋势。

关键词: 肺肿瘤; γ 射线; 放射治疗剂量; 黏蛋白类; 肺泡表面活性蛋白 C; 增殖; 凋亡; 分化

Experimental study on the effects of different doses of Gamma ray irradiation on differentiation, proliferation, apoptosis and radiotherapy sensitivity of lung cancer cells

RAO Shilei, YANG Zheng, WANG Yang, QI Shuran, ZHANG Kai

Author Affiliation: Department of Radiotherapy, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To study the effects of different doses of radiation on differentiation, proliferation, apoptosis and radiosensitivity of lung cancer cells. **Methods** Human lung cancer cell line A549 in vitro was randomly divided into control group, 2 Gy group, 4 Gy group, 6 Gy group, 8 Gy group and 10 Gy group. Cells were irradiated with different doses of gamma rays, cell viability was measured by cell clone formation assay, CKK-8 method was used to detect cell proliferation, cell growth inhibition rate was calculated, the radiosensitivity of each group was detected, cell apoptosis was detected by flow cytometry, the expressions of mucin MUC-1, a marker of lung tissue differentiation, SPC1 and SPC2, the specific protein markers of alveolar type II epithelial cells, were detected by immunoblotting (WB), and the invasive ability of Transwell cells was tested by in vitro invasion test. **Results** Compared with control group, the relative cell clone formation, MUC-1 protein expression and invasive ability of cells in irradiation group decreased, and the growth inhibition rate, apoptosis rate, SPC1 and SPC2 protein expressions increased in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). The radiosensitivity of cells in irradiation group decreased, and there was statistical significance between 6 Gy group, 8 Gy group, 10 Gy group and 2 Gy group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gamma irradiation can inhibit the proliferation of human lung cancer cell line A549, promote its apoptosis, promote its differentiation, alleviate its malignant degree and enhance its effect with the increase of dose, but its radiosensitivity decreases with the increase of dose.

Key words: Lung neoplasms; Gamma rays; Radiotherapy dosage; Mucins; Surfactant protein C; Proliferation; Apoptosis; Differentiation

肺癌在全球是普遍高发的恶性肿瘤, 大约 31% 与癌症相关的死亡是由肺癌造成的^[1]。近年来, 随着经济的发展, 我国已成为肺癌发病率增长最快的国家之一, 且发病年龄也呈年轻化趋势^[2]。大多数肺癌患者就诊时已到肿瘤中晚期, 已不能进行手术, 因此放疗就成为常用的主要治疗手段^[3]。放疗

是利用放射线杀伤肿瘤的一种局部治疗方法^[4], 临床上最常用的放射线是 x 线、 γ 射线及 β 射线^[5], 用不同剂量的 γ 射线照射肺癌细胞株 A549、H460 以及 H1299, 可促进细胞增殖, 抑制其凋亡^[6]。但放疗会使肿瘤细胞产生耐受性, 降低放疗敏感性, 多种因素都可影响放疗敏感性, 如放疗剂量、药物、基因表

达等^[7],照射前使用吉非替尼能增强x线照射对肺癌细胞H358的放射敏感性^[8]。癌细胞具有分化障碍的特性,诱导癌细胞向正常细胞或近似正常细胞分化可降低癌细胞恶性程度,更有利于肿瘤的治疗^[9],维甲酸(retinoic acid, RA)可诱导肿瘤细胞向成熟分化,恢复细胞正常或接近正常的表型和功能,进而抑制其增殖,诱导其凋亡^[10],但不同剂量照射对肺癌细胞分化的影响目前并不明确。本研究自2018年3月至2019年3月通过使用不同剂量的 γ 射线照射人肺癌细胞株A549,探讨其对A549分化、增殖、凋亡以及放疗敏感性的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂 人肺癌细胞株A549(货号:EY-X0574),购自上海一研生物科技有限公司;吡格列酮,购自美国Sigma公司;RPMI-1640培养基(货号:31800)、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(货号:P1200-50T)购于Solarbio公司;胎牛血清FBS(货号:10099-141)、胰蛋白酶(货号:15050057)、青链霉素(货号:10378016),购自美国Gibco公司;兔源GAPDH抗体(货号:ab181602)、MUC-1抗体(货号:ab45167)、SPC1抗体(货号:ab174794)、SPC2抗体(货号:ab186121)、羊抗兔二抗(货号:ab150077),购自美国Abcam公司;AnnexinV-FITC/PI凋亡检测试剂盒(货号:V13242),购自美国CellSingaling Technology公司;结晶紫染液(货号:IC0600-1),购自上海恒斐生物科技有限公司;Matrigel基质胶(货号:356234),上海代轩生物科技有限公司;蛋白裂解液(货号:P0013K)、CKK-8试剂盒(货号:C0037)、伊红染色液(货号:C0109)、BCA试剂盒(货号:P0011)等,购自上海碧云天公司。

1.2 仪器 ^{137}Cs γ 射线照射源(Autocell40),由加拿大原子能有限公司提供;酶标仪(Elx800),由美国Bio-Rad公司提供;显微镜(Olympus CKX41),由德国Leica公司提供;流式细胞仪(CytoFLEX),由美国贝克曼库尔特公司提供;双人单面超净工作台、CO₂培养箱,由Thermo公司提供;电泳仪、制冰机、恒温水浴锅,由北京六一仪器厂提供;96孔板、25 cm²培养瓶、60 mm培养皿,由上海碧云天公司提供等。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养及分组处理 取购买的人肺癌细胞A549快速解冻复苏,接种于含有5 mL RPMI-1640培养基(含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 U/mL链霉素)的25 cm²培养瓶内,置于37℃、5%二氧化碳的恒温培养箱中培养,隔天换一次培养基,当细胞长到80%以上时,胰酶消化后以1:3的比例传代培养。

传代的细胞随机分为对照组、2 Gy组、4 Gy组、6 Gy组、8 Gy组、10 Gy组,参照文献的方法^[11],以不同剂量的 γ 射线照射细胞,照射为一次性照射,剂量率为1 Gy/min,照射完成后,收集各组细胞备用。

1.3.2 细胞克隆形成实验 1.3.1中收集的细胞以培养基重悬后计数,参照文献的方法^[12],将细胞以500个/皿的密度接种在60 mm培养皿中,并在37℃、5%二氧化碳的恒温培养箱中培养,隔天换一次培养基,7 d后弃去培养基,PBS漂洗2次,用4%的多聚甲醛固定细胞30 min,PBS漂洗2次,用0.2%结晶紫染液染色15 min,PBS漂洗2次,对细胞集落数计数,计算各组细胞的相对细胞克隆形成,实验重复三次。公式为:相对细胞克隆形成=照射组细胞集落数/对照组细胞集落数。

1.3.3 CKK-8实验及放疗敏感性检测 1.3.1中收集的各组细胞以培养基重悬后计数,将细胞以约 5×10^5 个/孔的密度接种于96孔板,培养24 h后加入CKK-8,继续培养2 h,于全自动酶标仪中振荡混匀后在450 nm波长下检测各孔吸光度(optical density, OD),计算各组细胞生长抑制率,实验重复3次。公式为:细胞生长抑制率(%)=(1-实验组OD值/对照组OD值) $\times 100\%$,参照文献,放疗敏感性可用单位戈瑞(Gy)所造成的生长抑制率来表示^[8]。

1.3.4 细胞凋亡检测实验 1.3.1中收集的各组细胞以培养基重悬后计数,取约含有 1×10^6 个细胞的细胞悬液到离心管中,以1 000 r/min的转速离心5 min,取细胞沉淀加入1 mL PBS漂洗2次,加入200 μL 的Binding Buffer及10 μL AnnexinV-FITC轻轻震荡混匀,室温下避光反应15 min,加入300 μL 的Binding Buffer及5 μL PI轻轻震荡混匀,室温下再避光反应15 min,然后是以流式细胞仪检测,采用Multicycle AV软件分析数据,实验重复三次。

1.3.5 免疫印迹(western blot, WB)实验 1.3.1中收集的各组细胞,加入蛋白裂解液后提取总蛋白,以BCA试剂盒测定蛋白浓度,根据结果调整各组蛋白弄得使之相同,以SDS-PAGE凝胶制备试剂盒根据说明书配方配制适宜浓度的SDS-PAGE胶,取20 μg 蛋白在电泳仪中进行电泳,转移目的蛋白至硝酸纤维膜上,加入5%的脱脂奶粉,室温下封闭2 h,分别加入适宜浓度的兔源GAPDH、MUC-1、SPC1、SPC2一抗,4℃条件下孵育过夜,TBST洗膜后加入适宜浓度的羊抗兔二抗,4℃条件下孵育2 h,以化学发光试剂显色,采用Image Lab软件分析蛋白条带得出蛋白的相对表达量,实验重复3次。

1.3.6 Transwell侵袭实验 1.3.1中收集的各组细

胞以无血清的 RPMI-1640 培养基重悬后计数, 参照文献^[13], 以 $5 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种在 Matrigel 基质胶包被过的 Transwell 上室, 下室加入细胞培养基 (含有 10% FBS), 在 37°C 、5% 二氧化碳的恒温培养箱中培养 24 h, 取出小室, 去除培养液, 以 PBS 漂洗 2 次, 加入 4% 的多聚甲醛, 室温固定 20 min, 然后小心擦去基质胶及上室内细胞, 加入 0.5% 的伊红染色, 置于显微镜下观察并拍照, 记录穿膜细胞数目, 检测细胞侵袭能力。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析。观测资料主要是计量数据, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 t 检验比较两组间差异, 以方差分析比较多组差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量的照射对肺癌细胞克隆形成的影响 对照组、2 Gy 组、4 Gy 组、6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组不同剂量照射分别对肺癌细胞相对克隆形成 100%、 $(68.93 \pm 12.32)\%$ 、 $(41.59 \pm 0.01)\%$ 、 $(28.01 \pm 8.22)\%$ 、 $(22.20 \pm 6.21)\%$ 、 $(13.81 \pm 2.18)\%$, 与对照组相比, 照射组细胞相对细胞克隆形成降低且呈剂量依赖性 ($F = 230.731$, $P = 0.000$), 见图 1。

2.2 不同剂量的照射对肺癌细胞增殖及放疗敏感性的影响 与对照组相比, 照射组细胞生长抑制率增高且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$), 照射组细胞的放疗敏感性呈下降趋势, 且 6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组与 2 Gy 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 不同剂量的照射对肺癌细胞凋亡的影响 对照组、2 Gy 组、4 Gy 组、6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组照射

表 1 各组细胞的生长抑制率及放疗敏感性 ($\%, \bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	细胞生长抑制率	放疗敏感性
对照组	0	—
2 Gy 组	31.62 ± 5.27^a	15.81 ± 2.61
4 Gy 组	59.92 ± 6.05^a	14.98 ± 2.51
6 Gy 组	72.06 ± 8.96^a	12.01 ± 2.22^b
8 Gy 组	78.80 ± 10.26^a	9.85 ± 1.24^b
10 Gy 组	86.10 ± 12.34^a	8.61 ± 1.01^b
F 值	151.608	7.135
P 值	0.000	0.006

注: 与对照组比较, $^aP < 0.05$; 与 2 Gy 组比较, $^bP < 0.05$

对肺癌细胞凋亡率分别为 $(12.61 \pm 2.38)\%$ 、 $(30.62 \pm 3.45)\%$ 、 $(58.67 \pm 5.01)\%$ 、 $(71.81 \pm 8.03)\%$ 、 $(81.80 \pm 10.26)\%$ 、 $(94.41 \pm 12.17)\%$, 与对照组相比, 照射组细胞凋亡率增高且呈剂量依赖性 ($F = 152.671$, $P < 0.001$), 见图 2。

2.4 不同剂量的照射对肺癌细胞分化的影响 与对照组相比, 照射组细胞 MUC-1 蛋白表达降低, SPC1、SPC2 蛋白表达增高且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$), 见图 3, 表 2。

2.5 不同剂量的照射对肺癌细胞侵袭力的影响 对照组、2 Gy 组、4 Gy 组、6 Gy 组、8 Gy 组、10 Gy 组浸出细胞数目分别为 (402.87 ± 53.31) 、 (300.12 ± 38.43) 、 (189.64 ± 29.86) 、 (121.21 ± 22.32) 、 (71.04 ± 18.29) 、 (20.31 ± 4.03) 个, 与对照组相比, 照射组细胞浸出细胞数目降低且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$), 见图 4。

3 讨论

肺癌预后差、病死率高, 我国每年约有 60 万人因此死亡, 严重威胁人民的身心健康和生活质量^[14]。

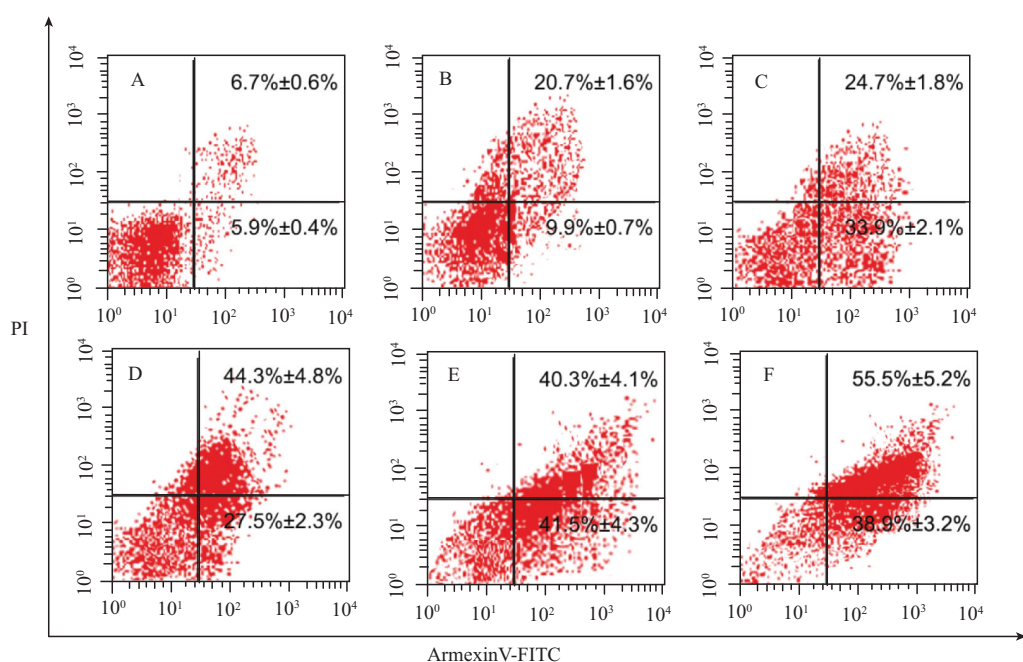


图 2 不同剂量的照射对肺癌细胞凋亡的影响: A 为对照组; B 为 2 Gy 组; C 为 4 Gy 组; D 为 6 Gy 组; E 为 8 Gy 组; F 为 10 Gy 组

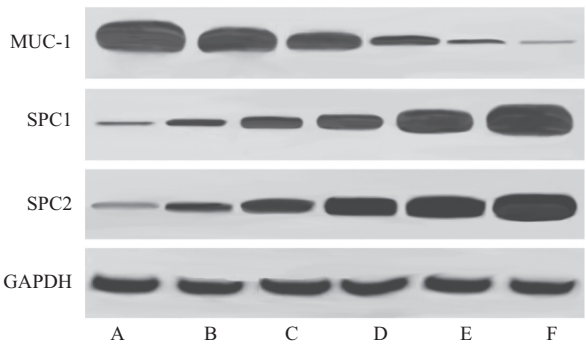


图3 不同剂量的照射对肺癌细胞MUC-1、SPC1、SPC2蛋白表达的影响:A为对照组;B为2 Gy组;C为4 Gy组;D为6 Gy组;E为8 Gy组;F为10 Gy组

表2 各组细胞MUC-1、SPC1、SPC2蛋白
相对表达/($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	MUC-1/GAPDH	SPC1/GAPDH	SPC2/GAPDH
对照组	2.91±0.58	0.23±0.06	0.28±0.08
2 Gy组	2.02±0.45 ^a	0.62±0.15 ^a	0.78±0.17 ^a
4 Gy组	1.27±0.21 ^a	0.93±0.16 ^a	1.01±0.17 ^a
6 Gy组	0.81±0.13 ^a	1.31±0.33 ^a	1.46±0.35 ^a
8 Gy组	0.48±0.10 ^a	1.85±0.35 ^a	1.87±0.36 ^a
10 Gy组	0.19±0.04 ^a	2.31±0.41 ^a	2.17±0.47 ^a
F值	96.652	75.212	52.218
P值	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

按病理类型,肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其发病机制还不十分清楚,可能由吸烟、长期遭受空气污染和职业中接触致癌物等引起^[15]。放疗是临床中肺癌治疗的重要手段之一,研究发现不同剂量的X射线照射膀胱癌细胞,对其增殖、凋亡的影响不同,剂量越大,其抑制增殖、促凋亡的作用越强^[16]。放疗会引起肿瘤细胞的辐射耐受性,随着治疗的进程,其放疗敏感度会降低,而加大放疗剂量极易引起严重的不良反应及并发症^[17],因此寻找合适剂量的放射剂量对肺癌的治疗具有重要意义。本文研究结果显示,与对照组比较,照射组细胞相对细胞克隆形成降低,生长抑制率、凋亡率表达增高且呈剂量依赖性;照射组细胞的放疗敏感性呈下降趋势,且6 Gy组、8 Gy组、10 Gy组与2 Gy组相比有统计学意义,4 Gy组与2 Gy组相比也呈下降趋势,但在统计学上无意义,表明γ射线照射可以抑制A549细胞增殖,促进其凋亡,且随着照射剂量的加大效果增强,但A549细胞的放疗敏感性随着照射剂量的加大呈下降趋势,当剂量达到6 Gy、8 Gy、10 Gy时放疗敏感性随照射剂量加大逐渐降低,揭示加大照射剂量,更有利于抑制肺癌细胞增殖,促进其凋亡,但其放疗敏感性会降低,继续增加剂量,可能对肺癌的疗效增加不多,还可能更易引起不良反应及后遗症。

研究表明,癌细胞具有分化潜能,但其常出现分化缺失、分化阻断和分化异常,进而使其具有不死性,诱导肿瘤细胞分化,使其向正常细胞或近似正常细胞分化,可以降低其恶性程度,癌细胞恶性程度越高,其增殖能力、侵袭迁移能力越强^[18]。粘蛋白1(Mucin-1, MUC-1)是一种肺组织分化标志物,在许多肿瘤组织细胞中都有表达,可作为肺癌细胞的分化标志,抑癌基因p16可协同维A酸下调A549细胞MUC1的表达,诱导其分化,进而抑制其恶性增殖^[19],A549细胞是1972年Giard DJ通过肺癌组织移植培养建系的肺癌细胞系,源自一位58岁的白人男性,属于腺癌人类肺泡基底上皮细胞,肺表面活性物质相关蛋白C(surfactant protein C, SPC)是肺泡Ⅱ型上皮细胞特异性蛋白标志物,包括SPC 1及SPC2,采用低氧水长期培养A549细胞,可显著上调SPC 1、SPC2的表达,提高细胞分化程度使其向正常肺泡Ⅱ型上皮细胞转化,抑制其增殖能力^[20]。放疗可以杀伤肺癌细胞,但其对肺癌细胞的杀伤作用是否和分化有关,目前还不清楚,本文研究结果显示,与对照组比较,照射组细胞相对MUC-1蛋白表达、侵袭能力降低,SPC1蛋白表达、SPC2蛋白表达增高且呈剂量依赖性,表明γ射线照射可以上调SPC1、SPC2蛋白表达,下调MUC-1蛋白表达,提高A549细胞分化程度,诱导其向正常肺泡Ⅱ型上皮细胞转化,降低其侵袭能力及恶性程度,且随着照射剂量的加大效果增强,揭示采用γ射线对肺癌进行放疗,可以诱导肺癌细胞分化,提高其分化成熟度,抑制其侵袭、增殖能力,进而使其恶性程度降低,另外相比正常细胞,癌细胞对射线更为敏感,促进肺癌细胞分化可能是随照射剂量加大,放疗敏感性逐渐降低的原因之一。

综上所述,γ射线照射可以诱导A549细胞分化,抑制其增殖、侵袭能力,促进其凋亡,且随着照射剂量的加大,上述各种作用效果增强,但A549细胞的放疗敏感性随着照射剂量的加大呈下降趋势,其机制可能与促进肺癌细胞向正常肺泡Ⅱ型上皮细胞转化有关,本文为临床放疗的剂量选择提供了一定的参考,但本研究未探讨放疗对正常细胞的影响,并且放疗的作用机制也未做明确研究,还存在不足,需要后续的进一步研究。

(本文图1,4见插图2-3)

参考文献

[1] MOK TS, WU YL, AHN MJ, et al.Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J].N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
[2] GARDNER EE, LOK BH, SCHNEEBERGER VE, et al.Chemo-

- sensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 286-299.
- [3] JAMAL-HANJANI M, WILSON GA, MCGRANAHAN N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2109-2121.
- [4] BAROCAS DA, ALVAREZ J, RESNICKMJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years[J]. *JAMA*, 2017, 317(20): 2134.
- [5] EDMUND JM, NYHOLM T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy[J]. *Radiation Oncology*, 2017, 12(1): 28.
- [6] 李航, 姜勉, 樊赛军. MiR-148a对肺癌细胞放射敏感性的影响[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(3): 248-256.
- [7] 宋淑军, 左晓勇, 徐冰心, 等. X线照射剂量率对A549肺癌细胞周期的影响[J]. *癌症进展* 2016, 14(10): 970-976.
- [8] 刘凯, 张典刚, 谭遥, 等. 不同照射剂量联合吉非替尼对肺癌细胞系H358的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 37(5): 513-518.
- [9] REZAEI M, CAO J, FRIEDRICH K, et al. The expression of VE-cadherin in breast cancer cells modulates cell dynamics as a function of tumor differentiation and promotes tumor-endothelial cell interactions[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(1): 15-30.
- [10] ABU J, BATUWANGALA M, HERBERT K, et al. Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(9): 712-720.
- [11] LIN KT, CHANG TC, LAI FY, et al. Rhodiola crenulata Attenuates γ -ray induced cellular injury via modulation of oxidative stress in human skin cells[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(1): 175-190.
- [12] 王爽, 李娜, 高飘阳, 等. 旁分泌在非小细胞肺癌辐射耐受能力传递中的作用研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2018, 41(2): 131-137.
- [13] JIN L, CHUN J, PAN C, et al. Phosphorylation-mediated activation of LDHA promotes cancer cell invasion and tumour metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3797-3806.
- [14] WOZNIAC AJ, SCHWARTZ AG. Risk of second lung cancer in patients with previously treated lung cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(6): e106-e107. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.04.009.
- [15] HIRSCH FR, MCELHINNY A, STANFORTH D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222.
- [16] JIANG H, HU X, ZHANG H, et al. Down-regulation of Lnc RNA TUG1 enhances radiosensitivity in bladder cancer via suppressing HMGB1 expression[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 65.
- [17] WEICHSELBAUM RR, LIANG H, DENG L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(6): 365-379.
- [18] MEYERS JM, UBEROI A, GRACE M, et al. Cutaneous HPV8 and MmuPV1 E6 proteins target the NOTCH and TGF- β tumor suppressors to inhibit differentiation and sustain keratinocyte proliferation [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(1): e1006171. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006171.
- [19] 白明, 张晓菊, 金阳, 等. 抑癌基因p16对维A酸诱导肺癌细胞分化作用的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(9): 534-537.
- [20] 戚冰雪, 李子宜, 丛峰松. 低氧水对人肺癌细胞A549增殖和分化的影响及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(6): 1-3.
- (收稿日期: 2019-05-10, 修回日期: 2019-07-03)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.018

◇ 临床医学 ◇

单、双侧椎弓根钉内固定结合椎间融合术对腰椎间盘突出症脊柱稳定性的影响

汤培, 陈晓君, 吴小宝, 陈微, 樊志强, 周超

作者单位: 中国人民解放军第九二医院脊柱外科, 福建 南平 353000

通信作者: 吴小宝, 男, 副主任医师, 研究方向为脊柱、关节疾病, E-mail: 36386669@qq.com

基金项目: 南京军区十八分部医学科技青年培育项目(18FBQN2015003)

摘要:目的 对比单、双侧椎弓根钉内固定结合椎间融合术对腰椎间盘突出症病人症状及脊柱稳定性的影响。方法 选取2014年10月至2016年6月中国人民解放军第九二医院住院的腰椎间盘突出症接受手术治疗的病人60例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各30例。观察组接受单侧椎弓根钉内固定结合椎间融合术, 对照组接受双侧椎弓根钉内固定结合椎间融合术。对比两组围手术期相关指标; 对比两组手术前后的疼痛视觉模拟评分(VAS)、Oswestry功能障碍指数(ODI)评估结果; 对比两组椎体融合时间及融合率; 对比两组术后脊柱稳定性指标的变化。结果 观察组的手术时间、术中出血量、术后引流量、住院费用均显著少于对照组($P < 0.05$); 两组病人术后的VAS评分、ODI评分均显著低于术前($P < 0.05$); 观察组术后10 d、术后3个月的VAS评分、ODI评分均显著低于对照组($P < 0.05$); 两组病人的椎体融合时间、融合率的对比, 均差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组术后1年邻近节段退变率为46.67%, 显著低于对照组($P < 0.05$); 两组病人术后胸椎后凸角、腰椎前凸角、矢状面平衡、颌眉角的对比, 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 相对于双侧椎弓根钉内固定, 单侧椎弓根钉内固定结合椎间融合术可显著减轻病人的手术创伤和医疗负担, 缩短病人术后疼痛缓解和脊柱功能的恢复时间, 降低邻近节段的退变风险。

关键词: 椎间盘移位; 脊柱融合术; 内固定器; 单侧椎弓根钉内固定; 双侧椎弓根钉内固定; 脊柱稳定性