

吡格列酮对膀胱癌患者机体炎症因子抑制作用的分析*

刘毅^{1a}, 张旋^{1b}, 李虎宜^{1a}, 张栩亮^{1a}, 权伟合^{1a}, 吴振启²

(1. 湖北医药学院附属东风总医院 a. 泌尿外科; b. 妇产科, 湖北十堰 442008;

2. 湖北医药学院, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 研究吡格列酮对膀胱癌患者机体炎症因子的抑制作用。方法 连续选择2012年2月~2014年2月来湖北医药学院附属东风总医院并诊断为膀胱癌的患者共100例,随机将其分为试验组和对照组各50例,所有患者根据病理分型和分期选择手术、化疗等方案,试验组患者同时接受吡格列酮治疗,15 mg/d×12周;对照组接受常规的治疗方案。对比分析两组患者治疗前后的炎症因子的表达水平,高敏C反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素(IL-6)以及HOMA-IR水平,MCP-1和MIP-1因子的水平的差异性。结果 治疗后两组患者的hs-CRP,TNF- α 和IL-6水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且试验组降低的更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的HOMA-IR,MCP-1和MIP-1水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且试验组降低的更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 吡格列酮可能通过降低膀胱癌患者的炎症因子如hs-CRP,TNF- α ,IL-6,HOMA-IR,MCP-1和MIP-1水平提高临床效果,改善预后。

关键词:吡格列酮;膀胱癌;炎症因子

中图分类号:R737.14;R730.53 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)02-046-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.014

Inhibitory Effect Analysis of Pioglitazone on Inflammation Factors in Patients with Bladder Cancer

LIU Yi^{1a}, ZHANG Xuan^{1b}, LI Hu-yi^{1a}, ZHANG Xu-liang^{1a}, QUAN Wei-he^{1a}, WU Zhen-qi²

(1a. Department of Urologicals; 1b. Gynecology and Obstetrics,

Affiliated Dongfeng General Hospital of Hubei Medical College, Hubei Shiyuan 442008, China;

2. Hubei Institute of Medicine, Hubei Shiyuan 442000, China)

Abstract: Objective To study the inhibitory effect of pioglitazone on inflammation factors in patients with bladder cancer. **Methods** A total of 100 consecutives diagnosed as bladder cancer from February 2013 to February 2014 were divided randomly into experiment and control groups and each of 50 cases. All patients received the appropriate operation or chemotherapeutic regimens, and the patients in experiment group received pioglitazone (15 mg/d×12 weeks) at the same time. Then to compare expression differences of high-sensitive C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL-6) and HOMA-IR, MCP-1, MIP-1 levels. **Results** The levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in the two groups after treatment were all lower ($P < 0.05$), and in experiment groups they were significantly lower than control group ($P < 0.05$). The levels of HOMA-IR, MCP-1 and MIP-1 in the two groups after treatment were all lower ($P < 0.05$), and in experiment groups they were significantly lower than control group ($P < 0.05$). The complication rate in the two groups were no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Pioglitazone could improve clinical effect and prognosis by lowering inflammation factors including hs-CRP, TNF- α , IL-6, HOMA-IR, MCP-1 and MIP-1 in patients with bladder cancer.

Keywords: pioglitazone; bladder cancer; inflammation factor

膀胱癌是临床常见的泌尿系统恶性肿瘤,发病率高,死亡率高。首诊时70%~75%为浅表型,20%~25%属于浸润性膀胱癌,5%已发生淋巴或血行转移^[1]。临床中主要以化疗、手术或二者结合为主,尽管短期效果比较显著,但是远期预后不甚理想,5年生存率仅约30%;随着癌细胞干预技术的不断发展,应用吡格列酮来抑制膀胱癌上皮细胞

的生长并诱导其凋亡成为临床治疗膀胱癌的新思路^[2]。进一步研究发现,炎症因子在肿瘤的发生、发展、凋亡中均起到非常重要的作用^[3]。本研究试图探索吡格列酮对膀胱癌的临床效果是否与相关的炎症因子的抑制作用相关,现将结果总结如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续选择2012年2月~2014年

* 基金项目:湖北省卫生厅科研基金;RAN干扰抑制DNMT基因对人体膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响,编号:JX3B27。

作者简介:刘毅(1981-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:泌尿外科,Tel:13477301258,0719-8272526,E-mail:liuy7683@163.com。

通讯作者:张旋(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:妇产科,E-mail:zhangx7683@163.com。

2月来我院并诊断为膀胱癌患者共100例,所有患者均有相关的临床症状(如膀胱刺激症、排尿困难和血尿等),影像学资料及手术病理切片证实。经本院伦理委员会批准及患者知情同意后,随机将其分为试验组和对照组各50例,试验组男性22例,女性28例,年龄45~76岁,平均年龄51.5±10.2岁,病程1.3~4.0年,平均2.3±0.7年。对照组男性30例,女性20例,年龄46~74岁,平均年龄52.5±11.3岁,病程2.0~4.5年,平均2.7±0.5年。所有患者根据病理分型和分期选择手术、化疗等方案,试验组患者同时接受吡格列酮治疗,具体为早餐前15 min服用盐酸吡格列酮(商品名:艾汀;剂量:15 mg×7片;厂商:北京太洋药业生产)15 mg/d×12周;对照组接受常规的治疗方案。

1.2 观察指标 对比分析两组患者治疗前后的炎症因子的表达水平,高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)以及HOMA-IR水平,MCP-1,MIP-1因子水平的差异性。

1.3 试剂与仪器 实验试剂盒:均由芬兰Orin公司提供,全部测试均根据产品说明书,以及日本全自动生化分析仪(型号:HITACHI 7170S)的相关标准进行。

1.4 指标检测 血清标本采集:全部患者均空腹

12 h,于次日清晨抽静脉血5 ml,3 000 r/min离心30 min,取1 ml血清,放入-80℃低温冰箱内予以冷冻存储,避免其多次冻融。由专业人员采集和测定各标本,待收集完毕后进行集中检测。hs-CRP通过全自动生化分析仪(型号:HITACHI7600)予以检测,TNF-α与IL-6则运用ELISA方法展开检测。通过HOMA-IR模型公式得出胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。MIP-1,MCP-1及HOMA-IR采用放射免疫法来测定,试剂盒均由上海西唐生物科技公司提供,并根据说明书进行实验操作。

1.5 统计学分析 本次研究当中的所有数据均采用SPSS17.0统计软件进行处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以t检验,计数资料采用率(%)表示,以卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的hs-CRP,TNF-α,IL-6水平的比较 见表1。两组患者治疗前的hs-CRP,TNF-α和IL-6水平的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者的hs-CRP,TNF-α和IL-6水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且试验组降低的更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者治疗前后的hs-CRP,TNF-α,IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		TNF-α(ng/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.3±1.9	4.2±1.3	20.4±3.2	16.7±4.2	12.4±5.2	10.3±4.2
试验组	6.4±1.5	3.3±1.2	21.1±3.6	13.2±3.3	12.8±4.1	7.6±2.5
t	0.347	2.364	0.825	2.524	0.776	2.934
P	0.825	0.041	0.936	0.036	0.564	0.035

2.2 两组患者治疗前后的HOMA-IR,MCP-1和MIP-1水平的比较 见表2。两组患者治疗前的HOMA-IR,MCP-1和MIP-1水平的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者的HO-

MA-IR,MCP-1和MIP-1水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且试验组降低的更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者治疗前后的HOMA-IR,MCP-1和MIP-1水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR(mg/L)		MCP-1(ng/L)		MIP-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.6±1.2	2.7±1.3	2.1±0.2	1.7±0.3	2.3±0.1	1.6±0.2
试验组	3.6±1.5	1.8±0.6	2.1±0.3	1.2±0.4	2.3±0.3	0.9±0.3
t	0.482	2.234	0.457	1.937	0.147	3.134
P	0.634	0.045	0.822	0.046	0.821	0.025

2.3 两组患者不良反应的比较 试验组中6例患者出现上腹部疼痛、纳差以及轻度腹泻等症状,但未停药,有3例患者引发一次性肝功能损害,行保

肝治疗后好转。对照组共有5例出现上述不良反应,均经对症处理后好转。

3 结论 膀胱癌细胞主要发生在膀胱黏膜上,根

据 WHO《泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学》的病理分型,主要可分为膀胱尿路上皮癌、膀胱腺癌以及膀胱鳞状细胞癌等,以膀胱尿路上皮癌最为常见。膀胱癌患者由于体内代谢紊乱、毒素以及糖基化终末产物等长期堆积,使得机体形成大量的炎症因子,如 IL-6, TNF- α 及 CRP 等急性反应蛋白。hs-CRP 对早期的炎症反应有显著敏感度^[4,5]。

吡格列酮,属于噻唑烷二酮类(TZDs)药物,同时也是过氧化物酶体增殖激活受体 γ 的激活剂,通过激活能达到胰岛素增敏剂之效,以对膀胱癌患者进行炎症抑制。研究证实,吡格列酮还能有效改善膀胱癌患者的糖代谢,逐步缓解其炎症状态^[6]。有研究得出^[7],TZDs 主要是通过脂肪组织内的巨噬细胞降低 IL-6 水平,以减少 CRP 形成。还有 TZDs 通过分化脂肪细胞、摄取其游离脂肪酸,可用以抵抗胰岛素,并通过降低 TNF- α 水平来使患者的胰岛素敏感性得以恢复。在膀胱癌患者给予吡格列酮,能通过降低糖基化产物、抑制炎症等达到治疗和保护的效应。

MCP-1 属于趋化因子,其蛋白质包含 76 个氨基酸,MCP-1 成熟后,将成为吸引单核细胞直至炎症部位的趋化因子,可从外周血单核、内皮、成纤维以及某些肿瘤细胞的形成,对单核、巨噬细胞、嗜碱性以及 T 淋巴细胞等发挥趋化作用^[8]。研究发现^[9],某些促炎细胞因子如 TNF- α , IL-6 能诱导肿瘤细胞表达 MCP-1,促使单核细胞迁移与活化,后者还可分泌 IL-8, MIP-1 等趋化因子,使膀胱癌患者的局部炎症反应及血管形成。实验表明, MIP-1 靶效应能诱导、趋化 T 淋巴细胞、嗜酸性、单核以及嗜碱性粒细胞浸润,并强化其功能以及在肿瘤局部趋化免疫细胞的活性,其在膀胱癌血管形成中有着非常重要的作用。MCP-1, MIP-1 被认为是膀胱癌进展浸润、复发以及转移等生物学行为的重要标记物。

该试验表明,治疗后两组患者的 hs-CRP, TNF- α 和 IL-6 水平均降低,且试验组降低的更明显;两组患者的 HOMA-IR, MCP-1 和 MIP-1 水平均降低,且试验组降低的更明显。得出结论:吡格列酮可能通过降低膀胱癌患者的炎症因子如 hs-CRP, TNF- α , IL-6, HOMA-IR, MCP-1 和 MIP-1 水平提高临床效果,改善预后。

参考文献:

[1] 申琳,王浩,叶平.吡格列酮对大鼠缺血/再灌注心肌过氧化物酶体增殖物受体 γ 辅激活因子 1 α 表达的影响[J].南方医科大学学报,2014,34(2):197-200.

Shen L, Wang H, Ye P. Effects of pioglitazone on myocardial peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 α expression in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Journal Southern Medical University, 2014, 34(2):197-200.

[2] 李国迎.吡格列酮对大鼠脑出血后细胞凋亡因子表达的影响[D].青岛大学,2014.

[3] 汤尧,王健.膀胱癌相关因子研究进展[J].中国现代医生,2011,49(9):12-14.

Tang Y, Wang J. Research progress of bladder cancer associated factors[J]. China Modern Doctor, 2011, 49(9):12-14.

[4] 汪娜,叶山东,孙文佳,等.吡格列酮对大鼠肾小球系膜细胞氧化应激的影响[J].中国糖尿病杂志,2014,22(1):76-78.

Wang S, Ye SD, Sun WJ, et al. Effects of pioglitazone on high glucose-mediated oxidative stress in cultured mesangial cells of rats[J]. China Journal of Diabetes, 2014, 22(1):76-78.

[5] 潘慧娟,杨新华,孙艳,等.吡格列酮对慢性肾脏病患者血管内皮功能和肾功能的影响[J].中华全科医学,2014,12(1):72-73,89.

Pan HJ, Yang XH, Sun Y, et al. Effects of pioglitazone on endothelial vasodilator function and the kidney function in patients with chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of General Practice, 2014, 12(1):72-73,89.

[6] 杨红,石建丽.维格列汀与吡格列酮对2型糖尿病患者血糖控制及炎症因子的影响研究[J].中国现代药物应用,2014,8(20):82-83.

[7] Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report[J]. Int J Cardiol, 2013, 97(1):101-106.

[8] 伍仕敏,艾洪武,熊焰,等.吡格列酮对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响及机制研究[J].中国药理学通报,2011,27(7):975-981.

Wu SM, Ai HW, Xiong Y, et al. Pioglitazone inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human HepG2 cells and the potential mechanisms[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2011, 27(7):975-981.

[9] 万政强,陈晨,伏林山,等.吡格列酮对胶质瘤细胞生长的抑制研究[J].东南大学学报(医学版),2013,32(1):42-45.

Wan ZQ, Chen C, Fu LS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist pioglitazone inhibits glioma cell growth mediated by β -catenin[J]. J Southeast Univ(Med Sci Ed), 2013, 32(1):42-45.

收稿日期:2014-11-24

修回日期:2014-11-29