

不同剂量吡格列酮对膀胱癌上皮细胞生长的影响^{*}

舒 畅¹, 吴振启² (1. 湖北省黄石市中心医院肿瘤内科 435000; 2. 湖北医药学院, 湖北十堰 442000)

【摘要】 目的 研究不同剂量吡格列酮对膀胱癌上皮细胞生长的干预效果。**方法** 选取膀胱癌患者 60 例, 将其随机分为低剂量组($n=30$)和高剂量组($n=30$), 分别采用 $1\ \mu\text{mol/L}$ 和 $10\ \mu\text{mol/L}$ 吡格列酮进行干预治疗。分别在干预治疗 1、2、3、4 d 时检测膀胱癌上皮细胞存活率, 在干预治疗 4 d 时检测 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)mRNA 和结缔组织生长因子(CTGF)mRNA 表达水平及Ⅲ型胶原浓度, 对结果进行统计分析。**结果** 随着干预治疗时间的延长, 两组患者膀胱癌上皮细胞存活率均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且在干预治疗 2、3、4 d 时高剂量组膀胱癌上皮细胞存活率低于低剂量组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。高剂量组患者的 α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平和Ⅲ型胶原浓度均显著低于低剂量组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 较高剂量的吡格列酮可能通过进一步降低 α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平和Ⅲ型胶原浓度, 从而诱导膀胱癌上皮细胞的凋亡, 效果优于低剂量吡格列酮。

【关键词】 吡格列酮; 膀胱癌; 上皮细胞; 凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2878-02

Effects of different dose of pioglitazone on growth of epithelium cells in patients with bladder cancer^{*} SHU Chang¹, WU Zhen-qi² (1. Department of Oncology, Huangshi Municipal Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China; 2. Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

【Abstract】 Objective To study the interventional effects of different doses of pioglitazone on the growth of epithelium cells in the patients with bladder cancer. **Methods** A total of 60 cases of bladder cancer were selected and randomly divided into the low dose group($n=30$) and the high dose group($n=30$). $1\ \mu\text{mol/L}$ of pioglitazone and $10\ \mu\text{mol/L}$ of pioglitazone were respectively adopted to conduct the interventional therapy in the two groups. The survival rate of bladder cancer epithelium cells was detected on 1, 2, 3, 4 d of interventional therapy. The expression levels of α -SMA mRNA and CTGF mRNA, and collagen Ⅲ level were detected on 4 d of interventional therapy. The results were performed the statistical analysis. **Results** the cells survival rate of bladder cancer epithelium cells in the two groups was significantly decreased along with the interventional therapy duration extending, and the difference was statistically significant($P<0.05$), moreover the survival rates of bladder cancer epithelium cells on 2, 3, 4 d of interventional therapy in the high dose group were significantly lower than those in the low dose group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The expression levels of α -SMA mRNA, CTGF mRNA and collagen Ⅲ level in the high dose group were significantly lower than those in the low dose group, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Higher dose of pioglitazone has better effect than low dose of pioglitazone, which may further reduce the expression levels of α -SMA mRNA and CTGF mRNA, and collagen Ⅲ level, thus induces the apoptosis of bladder cancer epithelial cells.

【Key words】 pioglitazone; bladder cancer; epithelium cell; apoptosis

膀胱癌是发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤, 其中膀胱尿路上皮癌是膀胱癌的常见类型, 约占 90%。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%^[1]。如何更加有效地治疗改善患者症状、提高生存率成为当前研究热点。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。吡格列酮应用在乳腺癌、肺癌等肿瘤细胞抑制研究中取得了比较理想的临床效果^[2], 但膀胱癌上皮细胞与吡格列酮的干预效果研究较少。本研究选取不同剂量吡格列酮对膀胱癌上皮细胞生长的影响, 为吡格列酮在膀胱癌的临床治疗中提供了新的思路, 且取得一定的治疗效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取 2013 年 5 月至 2014 年 5 月入本院诊断为膀胱癌患者共 60 例, 经本院伦理委员会批准及患者知情同意后, 将其随机分为低剂量组和高剂量组, 每组各 30 例, 其中低剂量组男性 18 例, 女性 12 例, 年龄 38~65 岁, 平均(51.5 ± 6.2)岁, 病程 6 个月至 2 年, 平均(1.3 ± 0.4)年; 临床表现: 膀胱刺激征为主(尿频、尿急和尿痛)14 例, 排尿困难 7 例, 血尿 9 例。高剂量组男性 17 例, 女性 13 例, 年龄 36~74 岁, 平均(52.8 ± 7.3)岁, 病程 8 个月至 4 年, 平均(1.4 ± 0.8)年; 临床表现: 膀胱刺激征为主 16 例, 排尿困难 6 例, 血尿 8 例。两组在性别、年龄、病程和临床表现等方面差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

^{*} 基金项目: 湖北省卫生计生厅科研基金资助项目(JX3B27)。

作者简介: 舒畅, 男, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤相关研究。

1.2 方法 两组患者均采取吡格列酮(中美华东制药公司生产)干预治疗,其中低剂量组应用吡格列酮 1 $\mu\text{mol/L}$,高剂量组应用 10 $\mu\text{mol/L}$ 。使用 RPMI1640 培养液将吡格列酮稀释到规定标准,之后抽取膀胱癌患者上皮细胞,对其进行培养研究^[3]。

1.3 观察指标 细胞存活率采用自动酶检测仪对样本数量进行读取并计算 3 次检测结果平均值作为实验结果,分别检测干预治疗 1、2、3、4 d 时两组的膀胱癌上皮细胞存活率。Ⅲ型胶原浓度采用 ELISA 法检测,检测步骤严格按照试剂盒(大连泛邦公司生产)说明书进行。 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)mRNA 和结缔组织生长因子(CTGF)mRNA 采用免疫组化 SP 法检测,其试剂盒由北京中衫生物技术有限公司提供,以 β -actin 为内参基因,检测结果分别以 α -SMA mRNA 和 CTGF mRNA 与 β -actin 的比值表示。在干预治疗 4 d 时检测两组 α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平及Ⅲ型胶原浓度。

1.4 统计学处理 本次研究当中的所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同干预治疗时间两组患者膀胱癌上皮细胞存活率比较 干预治疗 1 d,两组患者的上皮细胞存活率差异无统计学意义($P > 0.05$);随着时间的延长,两组的上皮细胞存活率较干预治疗 1 d 时有所降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且高剂量组在干预治疗 2、3、4 d 时上皮细胞存活率明显低于低剂量组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同干预治疗时间两组患者膀胱癌
上皮细胞存活率比较(%)

组别	1 d	2 d	3 d	4 d
低剂量组	86.50	74.20*	69.62*	62.38*
高剂量组	87.28	71.45*#	62.83*#	53.86*#

注:与本组干预治疗 1 d 时比较,* $P < 0.05$;与低剂量组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 α -SMA mRNA、CTGF mRNA、Ⅲ型胶原检测结果比较 高剂量组患者的 α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平及Ⅲ型胶原浓度均显著低于低剂量组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 α -SMA mRNA、CTGF mRNA、
Ⅲ型胶原检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	α -SMA mRNA	CTGF mRNA	Ⅲ型胶原(ng/mL)
低剂量组	2.24 $\pm$ 0.21	0.28 $\pm$ 0.07	15.10 $\pm$ 5.42
高剂量组	1.38 $\pm$ 0.09	0.17 $\pm$ 0.06	9.22 $\pm$ 1.15
t	3.854	2.978	3.489
P	< 0.001	0.035	< 0.001

3 讨 论

膀胱尿路上皮癌可分非肌层和肌层浸润性两种,临床主要以经尿道膀胱肿瘤电切术、化疗或者化疗+手术治疗为主,化疗有效率仅在 60%左右,手术治疗的 5 年生存率与化疗效果相当,预后均不甚理想。近几年专家开始从膀胱癌上皮细胞生

长作为突破点,发现吡格列酮能有效抑制膀胱癌上皮细胞生长并诱导其凋亡,辅助手术或化疗手段,显著提高了患者临床治疗效果,延长其生命,提高了生存质量。

本研究分别采用 1 $\mu\text{mol/L}$ 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 两种剂量对膀胱癌患者进行干预治疗,结果发现:膀胱癌上皮细胞的存活率与吡格列酮的剂量呈负相关。且有研究报道膀胱癌上皮细胞凋亡速度与数量与吡格列酮的剂量呈正相关^[3-4]。但是,实际治疗中吡格列酮剂量的选择需要根据膀胱癌患者病情进展及自身实际情况,寻找合适的剂量,以提高临床治疗效果和避免对身体造成不可逆性损伤^[5-7]。本研究还发现, α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平和Ⅲ型胶原浓度与吡格列酮剂量也呈负相关,说明较高剂量的吡格列酮可能通过进一步降低 α -SMA mRNA、CTGF mRNA 表达水平和Ⅲ型胶原浓度,从而诱导膀胱癌上皮细胞凋亡,效果优于低剂量^[8-9]。

目前关于不同剂量吡格列酮对膀胱癌上皮细胞生长影响的研究资料还较少,大剂量吡格列酮的应用安全性尚缺乏相关文献支持,其远期效果仍然需要时间验证。本研究所得出的结论从病理学上具有一定的可行性,临床短期效果也较理想,且无明显不良反应事件发生,可能与本研究样本量较小,观察时间较短有关。因此,在临床应用安全性上还无法得出准确结果,还需要更多的基础研究和大规模临床随机对照试验加以验证。

参考文献

[1] 刘芳,苟蓉,黄俊,等. C3a、C5a 及其受体拮抗剂对肾小管上皮细胞 β -catenin 表达的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2011,42(1):74-77.

[2] 朱启伟,王浩,叶平,等. 吡格列酮对缺氧/复氧后新生大鼠心肌细胞线粒体膜电位的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2011,42(6):784-788.

[3] 李里,朱迪,孙逊. 转运体介导的肾靶向雷公藤内酯醇前体药物 TPS-L-Carnitine 的合成及体外细胞摄取研究[J]. 四川大学学报:医学版,2012,43(6):936-940.

[4] 朱建宁,吴开杰,管振锋,等. DAB2IP 在膀胱移行细胞癌组织中的表达及与临床预后的相关性研究[J]. 四川大学学报:医学版,2014,45(4):591-594.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Koga H, Selvendiran K, Sivakumar R, et al. PPAR γ potentiates anticancer effects of gemcitabine on human pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol,2012,40(3):679-685.

[8] Fu H, Zhang J, Pan J, et al. Chemoprevention of lung carcinogenesis by the combination of aerosolized budesonide and oral pioglitazone in A/J mice[J]. Mol Carcinog,2011,50(12):913-921.

[9] 李书芳. 吡格列酮对 2 型糖尿病大鼠肾脏雷帕霉素靶蛋白表达的影响[D]. 南昌:南昌大学,2011.