

硫氧还蛋白还原酶活性在肺癌患者化疗前后的变化

彭传真¹, 宋兆录¹, 赵永利¹, 李贵新¹, 冷 宁¹, 李方超¹, 李碧蓉^{2*}

(1. 青岛市胶州中心医院, 山东 青岛, 266300; 2. 邵阳医学高等专科学校生理教研室)

摘要: **目的** 探讨肺癌病人的血浆硫氧还蛋白还原酶(TR)活性及化疗前后的变化。 **方法** 收集 2012 年 10 月至 2013 年 1 月本院 49 例肺癌病人化疗前后的血浆和同期 49 例健康查体人员的血浆, 进行硫氧还蛋白还原酶活性检测。 **结果** 49 例肺癌病人化疗前血浆 TR 活性值为 4.34 ± 6.52 U/mL, 化疗后为 3.93 ± 6.30 U/mL, 健康查体人员为 -5.61 ± 7.39 U/mL, 数据均采用 $\text{LOG}(X+4\text{IQR})$ 转换, 并经 t 检验, 结果显示, 化疗前、后 TR 活性与健康查体组(对照组)相比较, P 均 < 0.05 。化疗前、后 TR 活性的变化, 有统计学差异。 **结论** 肺癌病人的 TR 活性高; 肺癌病人化疗前后血浆 TR 活性随疾病好转有降低。

关键词: 肺癌; 硫氧还蛋白还原酶; 化疗; 活性

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

The Alteration of The Activity of Thioredoxin Reductase in Lung Cancer Patients Before and After Chemical Treatment

PENG Chuangzhen, SONG Zhaolu, ZHAO Yongli, et al

(Department of Radiotherapy, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300)

Abstract: **Objective** To investigate the activity of thioredoxin reductase (TR) in lung cancer patients and the change before and after chemotherapy. **Methods** 49 patients with lung cancer were enrolled in the study, 49 healthy subjects served as control. The activity of TR in plasma was assayed. **Results** TR activity in the plasma of 49 patients with lung cancer before and after chemotherapy is 4.34 ± 6.52 U/mL, and 3.93 ± 6.30 U/mL, respectively. While the healthy subjects is -5.61 ± 7.39 U/mL. Use $\text{LOG}(X+4\text{IQR})$ transform and by group t test, result showed the activity of TR between before chemotherapy and healthy group (control group), and between after chemotherapy and healthy group were significant difference, ($P < 0.05$). By paired t test, the change of the TR activity before and after chemotherapy was significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Lung cancer patients have high TR activity, the plasma TR activity decreased with the improvement of the disease in the lung cancer patients before and after chemotherapy.

Key words: lung cancer; thioredoxin reductase; chemotherapy; activity

在恶性肿瘤中, 肺癌的发病率及死亡率居首位^[1]。早发现、早治疗, 可以提高肺癌的治愈率、延长患者的生存期、改善预后。研究表明, 硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR 或 TR)与肿瘤的发生、发展、浸润、转移及肿瘤耐药存在密切关系^[2]。本研究对 49 例肺癌病人化疗前后血浆 TR 活性和同期 49 例健康查体人员血浆 TR 的活性进行研究, 其优点是以肺癌病人血浆为研究对象, 取材

方便, 便于动态观察。现将研究情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肺癌病人组为 2012 年 10 月至 2013 年 1 月在青岛市胶州中心医院放疗科住院治疗的肺癌病人(49 例)。患者年龄 36~72 岁, 平均年龄(54.8 ± 12.2)岁; 男 27 例, 女 22 例; 肺癌病人均经病理检查证实, 非小细胞肺癌病人 39 例, 小细胞肺癌病人 10 例; 患者肺癌临床分期 II 期 15 例, III 期 17 例, IV 期 17 例; 30 例有吸烟史, 22 例合并基础性

疾病;体力状况(KPS)评分<90分20例,≥90分27例;健康查体组(对照组)为同期在青岛市胶州中心医院健康查体人员49例,男女不限,年龄32~78岁,平均年龄(52.3±11.8)岁,无肿瘤病史。

1.2 方法 前一晚清淡饮食、不熬夜,女性避开生理期,当天空腹,抽取静脉血2 mL置于枸橼酸钠采血管中,3 000 rpm离心5 min,取上清液入1.5 mL的EP管中,-20℃冷冻。冷链(低温储存、运输)运至天津凯西医学检验所解冻,进行血浆硫氧还蛋白还原酶活性检测。

1.3 统计学处理 实验结果用SPSS17.0统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;肺癌患者化疗前后比较采用配对 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

肺癌病人化疗前血浆TR活性为 4.34 ± 6.52 U/mL,化疗后为 3.93 ± 6.30 U/mL,健康查体人员为 -5.61 ± 7.39 U/mL,因数据分布离散,三组数据均经 $\text{LOG}(X+4\text{IQR})$ 转换(线性回归方程),经成组 t 检验,化疗前、后TR活性与健康查体组相比较,均有明显差异, $P < 0.05$,见表1。

表1 肺癌组化疗前后与健康查体组TR活性比较

组别	例数	TR活性	LOG(X+4IQR)转换
肺癌组化疗前	49	4.34 ± 6.52	1.46 ± 0.09^a
肺癌组化疗后	49	3.93 ± 6.3^b	1.45 ± 0.09^{ab}
健康查体组	49	-5.61 ± 7.39	1.24 ± 0.22

与健康查体组比较,a: $P < 0.01$,与化疗前比较,b: $P < 0.05$

3 讨 论

大量资料证实肺癌的早期发现可以使1/3的患者得到根治,而目前早期诊断肺癌仍然面临许多问题^[3]。但肺癌的早期诊断率低,以往多数患者在确诊肿瘤时已经中晚期,失去了最佳的治疗时机。临床上多采用多种肿瘤标志物联合检测的方法来提高肺癌的诊断率^[4]。

既往已有大量文献报道TR在动物模型、肿瘤组织及癌旁组织中表达水平明显高于正常组织细胞,在肺癌等许多恶性肿瘤组织和细胞中,明显过量表达,其含量为正常组织的2倍甚至以上^[5];因该酶

在肿瘤组织中过度表达,是肿瘤异常增生的关键调控酶,它的活性与细胞的异常增生具有密切相关性,因此,检测该酶在体内的活性,可以监测体内异常增生的水平,进而监测异常增生性疾病的发生和状态^[6]。

TR存在于人类各级体细胞中。因所在的部位不同,又为以下三种类型:TrxR1、TrxR2和TrxR3。其中TrxR1主要存在于细胞质中,TrxR2主要存在于线粒体中,TrxR3只在睾丸中表达^[7]。肿瘤的发生与发展和TR具有的多种生物学活性密切相关。许多研究证明,TR在肿瘤发展的不同阶段表现为不同的功能。在早期阶段,TR通过维持细胞内氧化还原平衡,抵抗各种致癌物质的氧化应激损伤;一旦细胞发生癌变,高浓度的TR能加速细胞的生长,增加肿瘤细胞的抗凋亡能力并促进肿瘤细胞的转移^[8]。本研究肺癌病人组血浆TR活性高于健康查体组,化疗后血浆TR活性较化疗前降低,提示血浆中TR的活性可反映该酶在体内的活性,李贵新,等的研究表明TR活性表达与肺癌密切相关,TR活性表达在肺癌不同组织学分型间相同^[9]。李方超,等的研究也表明,TR的活性与肺癌细胞增殖呈正相关,使TR成为肺癌早期诊断的标志物成为可能^[10]。另外,TR由肿瘤细胞分泌,可促进肿瘤细胞的生长,并抑制其凋亡,与肿瘤细胞的耐药密切相关,是肿瘤细胞异常增殖的关键调控酶^[11]。总之,血浆TR活性与细胞异常增殖存在密切相关性。血浆TR可能成为肺癌诊断与临床治疗监测疗效的一个新的标志物。

参考文献:

- [1] 石远凯,孙燕,马飞,等.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2015,4:315.
- [2] 刘倩倩,张磊,曾慧慧,等.硫氧还蛋白还原酶与肺癌的研究进展[J].癌症进展,2015,13(6):586-592.
- [3] Tonissen KF, Di Trapani G, Selenis N, et al. Thioredoxin system inhibitors as mediators of apoptosis for cancer therapy[J]. Mol Nutr Res, 2013, 53(1): 87-103.
- [4] Myers Charles R. Enhanced targeting of mitochondrial peroxide defense by the combined use of thiosemicarbazones and inhibitors of thioredoxin reductase[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 91(1): 81-92.
- [5] Fernandes AP, Capitanio A, Selenius M, et al. Expression profiles of thioredoxin family proteins in human lung cancer tissue: correlation with proliferation and differentiation[J]. Histopathology, 2009, 55(3): 313-320.

- [6] 段东柱,房建国,刘克泰,等.以硫氧还蛋白还原酶为靶点的天然化合物抗肿瘤机制研究[J].兰州大学学报:自然科学版,2014,13(1):80-101.
- [7] Ahrens TD, Timme S, Ostendorp Jenny, et al. Response of esophageal cancer cells to epigenetic inhibitors is mediated via altered thioredoxin activity[J]. Lab Invest, 201, 96(3):307-316.
- [8] Xie Zhijun, Sun Jing, Li Haichang, et al. Plasma and synovial fluid trxR levels are correlated with disease risk and severity in patients with lung cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765(2):284-293.
- [9] Bykov VJ, Zhang Q, Zhang M, et al. Targeting of mutant p53 and the cellular redox balance by APR-246 as a strategy for efficient cancer therapy [J]. Front Oncol, 2016, 6(1):21.
- [10] 李方超,曾慧慧,李贵新,等.硫氧还蛋白还原酶在肺癌中表达初步研究[J].实用肿瘤杂志,2014,29(33):231-233.
- [11] Hwang GH, Jeon YJ, Choi J, et al. The role of thioredoxin reductase and glutathione reductase in plumbagin-induced, reactive oxygen species-mediated apoptosis in cancer cell lines [J]. Eur Pharmacol, 2015, 765(4):384-393.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 424 页)

- [6] Zeighami H, Peerayeh SN, Safarlu M. Detection of Ureaplasma urealyticum in semen of infertile men by PCR [J]. Pak J Biol Sci, 2007, 10(21):3960-3963.
- [7] 周欢群,周文,陆杉.解脲支原体感染对不育男性精液质量的影响[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2015,36(4):340-343.
- [8] 胡建新,何坚,孙兆林,等.解脲支原体感染与抗精子抗体阳性及其男性不育症的关系[J].临床泌尿外科杂志,2008,23(8):615-616.
- [9] Huang C, Long X, Jing S, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections and semen quality in 19,098 infertile men in China [J]. World J Urol, 2016, 34(7):1039-1044.
- [10] Liu J, Wang Q, Ji X, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis infections, and semen quality in infertile and fertile men in China [J]. Urology, 2014, 83(4):795-799.

(本文编辑:秦旭平)

利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞 非霍奇金淋巴瘤的疗效分析

王 玮

(西安市第九医院血液科, 陕西 西安 710054)

摘 要: **目的** 探讨利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的临床效果和不良反应。

方法 选择 96 例 CD20 阳性的 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤分为 CHOP 联合组和 CHOP 组, CHOP 联合组采用利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗, CHOP 组只采用 CHOP 化疗方案。应用 4 个疗程后评价两组疗效及不良反应。 **结果** CHOP 联合组治疗有效率为 90.0%, 高于 CHOP 组的 72.4%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的不良反应率差异对比无统计学意义 ($P > 0.05$)。CHOP 联合组 1 年、3 年、5 年无进展生存率 (PFS) 为 81.6%、61.2%、26.5%, 总生存率 (OS) 为 89.8%、65.3%、30.6%, 均明显高于 CHOP 组, 两组 1 年、3 年、5 年的 PFS 和 OS 比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。 **结论** 采用利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤, 可以提高临床疗效和远期生存质量, 且不因联合化疗而增加不良反应。

关键词: 利妥昔单抗; 非霍奇金淋巴瘤; CHOP 方案

中图分类号: R733 文献标识码: A

Analysis of Effects of Rituximab Combined with CHOP Chemotherapy Treating B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

WANG Wei

(Department of Hematology, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an Shannxi 710054, China)

Abstract: **Objective** To discuss the clinical effects and adverse reaction of rituximab combined with CHOP chemotherapy treating B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Methods** 96 patients with CD20 positive B-cell non-Hodgkin lymphoma were chosen to divide into CHOP combination group and CHOP group. The patients in CHOP combination group were treated with rituximab combined with CHOP chemotherapy. The patients in CHOP group were treated with CHOP chemotherapy. The effects and adverse reaction in two groups were evaluated after 4 courses of treatment. **Results** The effective rate of CHOP combination group was 90.0% which was higher than 72.4% of CHOP group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of adverse reaction between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The progress free survival (PFS) of CHOP combine group after 1 year, 3 years, 5 years were 81.6%, 61.2%, 26.5% respectively, the overall survival (OS) were 89.8%, 65.3%, 30.6% respectively. The PFS and OS in CHOP combine group were obviously higher than CHOP group, and the differences of PFS and OS between two groups after 1 year, 3 years, 5 years were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of rituximab combined with CHOP chemotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma could improve the clinical effects and the quality of long-term survival, and it will not increase adverse reaction caused by combination chemotherapy.

Key words: rituximab; non-Hodgkin lymphoma; CHOP chemotherapy

非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkins lymphoma, NHL) 是一种常见的恶性肿瘤。成人 NHL 85% 起源于 B 淋

巴细胞, 其中 90% 以上的 B 细胞 NHL 免疫组化显示 CD20 阳性表达^[1]。NHL 对常规放、化疗敏感, 目前 CHOP (环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松) 方案仍是治疗 B 细胞 NHL 的标准方案, 但不良反应较多, 有