

不同剂量氟伐他汀对 SPC-A-1 肺腺癌裸鼠骨质破坏的抑制作用

万瑞雪¹⁾, 张墨昕¹⁾, 李子怡¹⁾, 张奎¹⁾, 山秀峰¹⁾, 杨祚璋²⁾, 陈彦锦²⁾, 张晶²⁾

(1) 昆明医科大学第一临床医学院, 云南昆明 650500; 2) 昆明医科大学第三附属医院骨科, 云南昆明 650118)

[摘要] **目的** 研究不同剂量的氟伐他汀对 SPC-A-1 肺腺癌裸鼠骨质破坏的抑制作用. **方法** 对 100 只鼠龄 6~8 周, 体重介于 20~22 g 之间的裸鼠, 使用唑来磷酸、生理盐水和不同剂量的氟伐他汀进行处理, 研究各组对骨质破坏的抑制作用, 其中, 得出有效结果的有 75 只, 使用 SPSS 统计软件对结果进行统计学分析, 得出结论. **结果** 氟伐他汀高剂量组裸鼠骨质破坏加重的只数最少, 其次为唑来磷酸组和中等剂量氟伐他汀组, 低剂量氟伐他汀组次之, 生理盐水组对骨质破坏基本没有抑制作用 ($P < 0.05$). **结论** 氟伐他汀对骨质破坏有抑制作用, 且高剂量组优于唑来磷酸组和中等剂量组, 低剂量氟伐他汀组抑制作用较高剂量组、中等剂量组和唑来磷酸组更差, 生理盐水组对骨质破坏抑制作用最差.

[关键词] 不同剂量; 氟伐他汀; 抑制; 骨质破坏

[中图分类号] R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 01-0035-03

Inhibition of Different Doses of Fluvastatin in SPC-A-1 Lung Adenocarcinoma Nude Mice Bone Destruction

WAN Rui-xue¹⁾, ZHANG Zhao-xin¹⁾, LI Zi-yi¹⁾, ZHANG Kui²⁾, SHAN Xiu-feng²⁾, YANG Zuo-zhang²⁾, CHEN Yan-jin²⁾, ZHANG Jing²⁾

(1) First College of Clinical Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Ortho Paedic, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to investigate the inhibition of different doses of fluvastatin in SPC-A-1 lung adenocarcinoma nude mice bone destruction. **Methods** 100 nude mice age range of 6 w to 8 w (20-22 g) were treated with zoledronic acid, saline and different doses of fluvastatin, and the inhibition of bone destruction was studied. The data were analyzed using SPSS19.0 statistical software. **Results** 75 nude mice were valid. In high dose group of fluvastatin, the number of aggravated nude mice bone destruction was the least, followed by zoledronic acid, moderate dose and low dose groups of fluvastatin. **Conclusion** Fluvastatin has inhibitory effect on bone destruction, and high dose group is better than those of zoledronic acid group, middle dose group, and low-dose fluvastatin group.

[Key words] Different doses; Fluvastatin; Inhibition; Bone destruction

肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 大约 31% 与癌症相关的死亡是由肺癌造成的, 在世界各地肺癌的发病率和死亡率呈明显上升趋势. 肺癌预后较差, 特别是出现远处转移的患者, 5 a 生存率降至 3.6%^[1]. 目前治疗恶性肿瘤骨转移的方法主要有放疗、化疗、姑息手术治疗等, 其中二膦酸盐类药物有抑制骨质破坏

和抗肿瘤的作用, 但长期使用会导致贫血、血小板下降、骨痛、肾功能损伤等副作用, 在这一程度上限制了该药物的使用^[2].

近年研究发现, 他汀类药物对结肠癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等多种肿瘤生长也有抑制作用, 大剂量的他汀类药物有可能减少肿瘤的发病率^[3]. 最新的研究表明洛伐他汀对肺癌

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260322, 81302343); 昆明医科大学大学生创新性实验计划项目 (CX201455)

[作者简介] 万瑞雪 (1993~), 女, 云南昆明市人, 昆明医科大学在读本科.

[通讯作者] 杨祚璋. E-mail: yangzuo-zhan@163.com

细胞具有放疗增敏的作用^[4]；辛伐他汀联合靶向药物吉非替尼 (Gefitinib) 较单用吉非替尼治疗肺癌可能获得更好地疗效^[5]。进一步研究发现，他汀类药物也能抑制肿瘤发生转移，但对肺腺癌骨转移是否也具有抑制作用目前国内外研究甚少。氟伐他汀 (fluvastatin)，Flu 是他汀类药物的标准用药之一。本课题通过细胞实验和动物实验研究 Flu 是否能抑制肺癌 SPC-A-1 细胞骨转移，并探寻肺腺癌骨转移的防治新策略。

1 材料与方法

1.1 实验材料

BALB/C-nu/nu 裸鼠 100 只，雌雄兼用，鼠龄 6 ~ 8 周，体重 20 ~ 22 g，所有小鼠均在 SPF 级环境中饲养，饲料和水自由摄入，可在生物公司购得 (BALB/C-nu/nu 裸鼠 100 只由指导教师提供)。

1.2 实验器材及试剂

SPC-A-1 肿瘤细胞悬液、生理盐水、戊巴比妥溶液、碘伏、5 mL 无菌注射器、1 mL 无菌注射器、裸鼠固定板、无菌手套、冻存管、无菌棉签。

1.3 实验方法

本实验借鉴了以往乳腺癌骨转移模型的建立方法。使用 8 周龄的正常裸鼠，将其用戊巴比妥进行腹腔下麻醉。麻醉成功后固定于试验台，消毒裸鼠心前区，找准其心间搏动位点后，助手准备肺腺癌 SPC-A-1 细胞悬液。实验者裸针扎鼠左心室，见明显回血后，助手注射肺腺癌 SPC-A-1 细胞悬液。术后消毒手术区。观察裸鼠呼吸、心跳及肢端血液运行情况，若均正常，则表明成功，继续培养。

将肺腺癌骨转移裸鼠分为 5 组 (每组 15 只)：生理盐水组；唑来磷酸钠组 (0.2 mg/kg，该组为阳性对照组)；Flu 低剂量组 (2.5 mg/kg)；Flu 中剂量组 (5 mg/kg)；Flu 高剂量组 (10 mg/kg)。各组裸鼠先连续腹腔给药 7 d，之后给裸鼠左心室注射肺腺癌 SPC-A-1 细胞，建立新型裸鼠肺腺癌骨转移模型，继续给药 4 周，通过 X 光照相观察骨质破坏的程度。统计各组出现骨质破坏的裸鼠只数及损伤的程度。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件包进行统计学分析，采用 χ^2 检验 ($\alpha=0.05$)， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在实验结果中，使用裸鼠数量为 100 只，有效统计只数为 75 只，生理盐水组骨质破坏加重的有 14 只 (93.3%)，骨质破坏稳定的有 1 只 (6.7%)，唑来磷酸组骨质破坏加重的有 5 只 (33.3%)，骨质破坏稳定的有 10 只 (66.7%)，低剂量氟伐他汀组骨质破坏加重的有 7 只 (46.7%)，骨质破坏稳定的有 8 只 (53.3%)，中等剂量氟伐他汀组骨质破坏加重的有 6 只 (40.0%)，骨质破坏稳定的有 9 只 (60.0%)，高剂量氟伐他汀组骨质破坏加重的有 4 只 (26.7%)，骨质破坏稳定的有 11 只 (73.3%)，见图 1。

氟伐他汀高剂量组裸鼠骨质破坏的只数最少，其次为唑来磷酸组和中等剂量氟伐他汀组，低剂量氟伐他汀组骨质破坏加重的只数次之，生理盐水组对骨质破坏基本没有抑制作用。可以初步得出结论，高剂量氟伐他汀对骨质破坏抑制作用相对较好，其次为唑来磷酸组和中等剂量氟伐他汀组，低剂量氟伐他汀组抑制作用较高剂量组、中等剂量组和唑来磷酸组更差，生理盐水组对骨质破坏抑制作用最差，作用几乎没有 (表 1)。

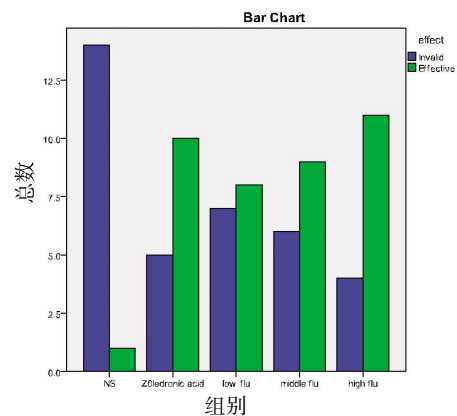


图 1 各组骨质破坏加重或稳定情况

Fig. 1 Aggravation or stabilization situation of bone destruction in five groups

表 1 阳性对照组唑来磷酸、阴性对照组生理盐水、不同剂量氟伐他汀对骨质破坏的抑制作用 [n (%)]

Tab. 1 The inhibition of zoledronic acid, saline and different doses of fluvastatin in bone destruction [n (%)]

组别	无效	有效
生理盐水组	14(93.3)	1(6.7)
唑来磷酸钠组	5(33.3)	10(66.7)*
低剂量氟伐他汀组	7(46.7)	8(53.3)*
中剂量氟伐他汀组	6(40.0)	9(60.0)*
高剂量氟伐他汀组	4(26.7)	11(73.3)*
总计	36(48.0)	39(52.0)

与生理盐水组比较，* $P<0.05$ 。

在 Pearson Chi-Square 中 (表 2), χ^2 检验统计量为 16.774, 自由度为 4, $P < 0.05$, 统计学有意义, 可以认为, 不同组的药物抑制骨质破坏的

疗效是有差异的, 综合所有结果, 可以认为, 在一定浓度范围内, 随着氟伐他汀剂量的增加, 癌细胞骨质破坏的程度逐渐减轻.

表 2 5 个处理组抑制骨质破坏的两两比较

Tab. 2 The results of pearson Chi-Square of five groups

比较组	四格表 χ^2 值	P	检验水准调整值 α'	检验结果
NS 组与唑来磷酸组	11.627	0.001	0.005	*
NS 组与低剂量氟伐他汀组	7.778	0.005	0.005	*
NS 组与中剂量氟伐他汀组	9.600	0.002	0.005	*
NS 组与高剂量氟伐他汀组	13.889	0.000	0.005	*
唑来磷酸组与低剂量氟伐他汀组	0.556	0.456	0.005	-
唑来磷酸组与中剂量氟伐他汀组	0.144	0.705	0.005	-
唑来磷酸组与高剂量氟伐他汀组	0.159	0.690	0.005	-
低剂量氟伐他汀组与中剂量氟伐他汀组	0.136	0.713	0.005	-
低剂量氟伐他汀组与高剂量氟伐他汀组	1.292	0.256	0.005	-
中剂量氟伐他汀组与高剂量氟伐他汀组	0.600	0.439	0.005	-

检验水准: $\alpha = 0.05$, 检验水准调整值 α' ($\alpha' = \alpha'$ 比较次数) = 0.005. * $P < 0.05$.

3 讨论

肺癌骨转移是肺癌患者最严重的并发症之一, 目前的治疗方式尚不能获得满意效果; 近年来多项研究显示他汀类药物对结肠癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等多种肿瘤生长也有抑制作用. 但目前有关他汀类药物治疗肺腺癌的研究很少. 本实验通过动物实验来证实不同剂量氟伐他汀具有不同的抑制骨质破坏的作用, 高剂量氟伐他汀组的抑制效果较好, 其次为唑来磷酸组和中等剂量氟伐他汀组, 低剂量氟伐他汀组抑制作用较高剂量组、中等剂量组和唑来磷酸组更差, 生理盐水组对骨质破坏抑制作用最差.

目前抗肺腺癌药物价格昂贵, 副作用明显, 对身体损伤较大. 通过实验发现氟伐他汀可在一定程度上抑制肺腺癌细胞发生骨转移, 且对正常细胞无明显的毒副作用, 可在临床上可进一步推广.

[参考文献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69 - 90.
- [2] YANG Z, YANG D, XIE L, et al. Treatment of Metastatic Spinal Tumors by Percutaneous Vertebroplasty versus Percutaneous Vertebroplasty Combined with Interstitial Implantation of 125I Seeds[J]. Acta Radiol, 2009, 50(10): 1141 - 1148.
- [3] KARP I, BEHLOULI H, LELORIER J, et al. Statins and cancer risk[J]. Am J Med, 2008, 121(4):302 - 309.
- [4] SANLI T, LIU C, RASHID A, HOPMANS S N, et al. Lovastatin sensitizes lung cancer cells to ionizing radiation: modulation of molecular pathways of radioresistance and tumor suppression[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(3):439 - 450.
- [5] HAN J Y, LEE S H, YOO N J, et al. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(6):1553 - 1560.

(2014 - 12 - 02 收稿)