

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.014

❖ 临床研究 ❖

二甲双胍联合紫杉醇和卡铂治疗对复发性卵巢上皮癌患者血清蛋白激酶 B 及胸苷激酶 1 水平的影响

高丽峰, 苗晶, 刘楠, 张鸿清, 王志华

(张家口市第一医院妇产科, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的: 探讨二甲双胍联合紫杉醇和卡铂治疗对复发性卵巢上皮癌患者血清蛋白激酶 B (PKB) 及胸苷激酶 1 (TK1) 水平的影响。**方法:** 将 120 例复发性卵巢上皮癌患者分为对照组和观察组, 每组各 60 例。对照组给予紫杉醇和卡铂进行治疗, 观察组在对照组基础上增加二甲双胍治疗。比较两组患者总有效率、PKB 阳性表达率、TK1 水平、不良反应总发生率及生活质量改善情况。**结果:** 治疗后, 观察组临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), PKB 阳性表达率及血清中 TK1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 且 PKB 阳性率与 TK1 水平呈正相关 ($r = 0.451, P < 0.05$)。治疗期间观察组患者生活质量总改善率高于对照组 ($P < 0.05$), 不良反应总发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 二甲双胍联合紫杉醇和卡铂可提高复发性卵巢上皮癌患者治疗总有效率, 降低 PKB 阳性表达率及 TK1 水平, 提高患者生活质量, 且不会增加患者治疗期间不良反应的发生, 值得推广应用。

【关键词】 复发性卵巢上皮癌; 二甲双胍; 紫杉醇; 卡铂; 蛋白激酶 B; 胸苷激酶 1

【中图分类号】 R246 **【文献标志码】** A

Effects of metformin combined with paclitaxel and carboplatin on serum protein kinase B and thymidine kinase 1 in patients with recurrent epithelial ovarian cancer

GAO Li-feng, MIAO Jing, LIU Nan, ZHANG Hong-qing, WANG Zhi-hua

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of metformin combined with paclitaxel and carboplatin on serum protein kinase B and thymidine kinase 1 in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. **Methods:** A total of 120 patients with recurrent epithelial ovarian cancer were randomly divided into control group ($n = 60$) and observation group ($n = 60$). The control group was treated with paclitaxel and carboplatin, and the observation group was treated with metformin on the basis of the control group. The total effective rate, the positive expression rate of PKB, the level of TK1, the total incidence of adverse reactions and the improvement of quality of life were counted and compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The positive expression rate of PKB and the level of serum TK1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The positive rate of PKB was positively correlated with the level of TK1 ($r = 0.451, P < 0.05$). During the treatment, the total improvement rate of quality of life in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), the total incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Metformin combined with paclitaxel and carboplatin can significantly improve the total effective rate of patients with recurrent epithelial ovarian cancer, reduce the positive expression rate of PKB and the level of TK1, improve the quality of life of patients, and will not increase the incidence of adverse reactions during treatment, which is worthy of promotion.

【Key words】 Recurrent epithelial ovarian cancer; Metformin; Paclitaxel; Carboplatin; Protein kinase B; Thymidine kinase 1

卵巢癌在女性中是一种常见的妇科恶性肿瘤, 其发病率在妇科恶性肿瘤中排第三, 其死亡率居首位^[1]。据统计^[2], 有 40% ~ 60% 的卵巢癌患者存在

复发情况, 且仅有 20% 的患者生存期超过 5 年, 卵巢癌的易复发特性也是造成患者预后较差的主要因素。目前, 临床对于复发性卵巢癌尚无标准治疗方

案,主要以手术和化疗为主^[3],尤其化疗在卵巢癌患者中的临床功效得到了充分肯定。复发性卵巢癌主要分为化疗敏感型和化疗耐受型。化疗敏感型患者通常给予卡铂联合紫杉醇治疗,有效率可达 70%^[4],而对于化疗耐受型患者目前还没有统一治疗方案,卡铂、紫杉醇及其他二线化疗药(拓扑替康、吉西他滨)均没有明显的效果,其有效率仅为 20%^[5]。但不管是化疗敏感型还是耐受型,临床上都是采取以铂类药物为基础的化疗方案。二甲双胍作为一种化疗辅助药被用于临床,其在哺乳动物中具有抗肿瘤疗效,且不良反应较少^[6]。研究^[7-8]发现二甲双胍可以通过对肝糖原异生的抑制,降低血液循环中葡萄糖和胰岛素水平,让肿瘤生长因子水平降低从而间接的抑制肿瘤生长,还可以直接通过对腺苷酸活化激酶(amp-activated protein kinase, AMPK)通路进行调控来实现抗肿瘤效应。然而,目前对于复发性卵巢癌,二甲双胍联合紫杉醇和卡铂治疗的相关报道较少。血清蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)和胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)与肿瘤发生发展密切相关^[9-10]。本研究通过二甲双胍联合紫杉醇和卡铂对复发性卵巢上皮癌患者进行治疗,并对患者 PKB 和 TK1 水平进行检测,以期为临床用二甲双胍治疗复发性卵巢上皮癌提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择张家口市第一医院 2018 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 120 例复发性卵巢上皮癌患者作为研究对象。按照治疗方案不同将患者分为对照组和观察组,每组各 60 例。对照组中,年龄 33~62 岁,平均(45.12±2.55)岁;初次发病到复发时间 2~5 年,平均(3.44±0.88)年;肿瘤类型:粘液型腺癌患者 11 例,宫内膜样癌 15 例,浆液性腺癌患者 34 例;病理分期:Ⅲ a 期患者 21 例、Ⅲ b 期患者 20 例、Ⅳ 期患者 19 例。观察组中,年龄 31~64 岁,平均(41.12±2.79)岁;初次发病到复发时间 2~6 年,平均(3.76±0.79)年;肿瘤类型:粘液型腺癌患者 16 例,宫内膜样癌 19 例,浆液性腺癌患者 25 例;病理分期:Ⅲ a 期患者 20 例、Ⅲ b 期患者 17 例、Ⅳ 期患者 23 例。两组患者年龄、距初次发病时间、肿瘤类型、病理分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)患者均符合卵巢上皮癌诊断标准^[11];(2)患者通过影像学及肿瘤标记物检测确定为肿瘤复发;(3)患者理解能力及语言交流无障碍;(4)无手术及化疗禁忌证。排除标准:(1)

存在严重心、肾、肝功能障碍疾病;(2)对本治疗药物有强烈过敏史患者;(3)在孕产期或哺乳期患者;(4)有严重内科疾病或其他恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予紫杉醇(辰欣药业股份有限公司)和卡铂(山东鲁抗辰欣药业有限公司)进行经典化疗。紫杉醇用量为 175 mg/m²,持续静脉滴注,持续 3 h。卡铂用量为 400 mg/m²,化疗前先用 5% 葡萄糖溶液(250~500 mL)进行稀释,采用静脉滴注,持续 1 h 以上。观察组在对照组经典化疗基础上联合二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司)治疗,二甲双胍采取口服,患者在餐后立即服用,0.25 g/次,3 次/d,化疗期结束后停药。以上两组患者化疗每 3 周重复 1 次,21 d 为 1 个疗程,两组患者均治疗 3 个疗程。

1.2.2 指标检测 (1)通过医院抽血化验检测治疗前及治疗 3 个疗程后体中肿瘤标志物糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125):根据 CA125 水平变化来评估疗效,患者临床症状全部消失,CA125 下降到 35 KU/L 以内为完全缓解;患者临床症状部分消失,CA125 下降 50% 为部分缓解;患者临床症状轻微改善,CA125 下降 <50% 为稳定;患者临床症状无明显改善,CA125 上升 50% 为进展。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总患者例数×100%。(2)免疫组化 EnVision 二步染色法检测患者治疗前及治疗 3 个疗程后组织中 PKB 阳性表达水平:采用 PKB 免疫组化试剂盒(上海吉雅生物科技有限公司)进行检测。在光学显微镜下对每张切片随机选取 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞。按阳性细胞数占总细胞数的百分比进行评分:阳性细胞比例≤10% 为 1 分,10%~50% 为 2 分,50%~75% 为 3 分,≥75% 为 4 分,计算 5 个视野平均分。按阳性细胞染色强度评分:细胞无显色为 0 分、浅黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、黄褐色为 3 分,计算 5 个视野平均分。以上两项平均积分乘积≥4 分为阳性,PKB 阳性率=PKB 阳性患者/总患者例数×100%。(3)化学免疫法检测患者治疗前及治疗 3 个疗程后血清中 TK1 水平:空腹静脉采血 5 mL,离心分离血清,采用 TK1 检测试剂盒(深圳华瑞同康生物技术有限公司)进行检测,通过深圳华瑞同康 CIS-2 型化学发光数字成像分析仪进行结果测定。(4)治疗期间患者不良反应(白细胞减少、腹泻、呕吐、神经毒性)总发生率^[12]。(5)治疗结束后,对患者生活质量进行卡氏(Karnofsky, KPS)评分^[13],KPS 评分每上升 10 分代表改善,减少 10 分以内代表稳定,减少 10 分以上则为下降。总改善率=改善/总

例数 × 100%。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 采用 Spearman 等级相关系数进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后总有效率对比

治疗 3 个疗程后, 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后总有效比较 [$n(\%)$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
对照组 ($n=60$)	5(8.33)	20(33.33)	21(35.00)	14(23.33)	25(41.67)
观察组 ($n=60$)	9(15.00)	30(50.00)	10(16.67)	11(18.33)	39(65.00)
χ^2 值					6.561
P 值					0.010

2.2 两组患者治疗前后 PKB 及 TK1 表达水平比较

治疗前, 两组患者 PKB 阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 PKB 阳性率较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。PKB 阳性率与 TK1 水平呈正相关 ($r = 0.451, P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 PKB 及 TK1 表达水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	PKB 阳性率		TK1 水平	
	治疗前	治疗 3 周后	治疗前	治疗 3 周后
对照组 ($n=60$)	42(70.00)	30(50.00)*	2.35 ± 1.12	1.88 ± 0.87*
观察组 ($n=60$)	45(75.00)	17(28.33)**	2.20 ± 1.21	1.23 ± 0.77**
χ^2/t 值	0.381	5.911	0.705	4.334
P 值	0.540	0.015	0.482	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

2.3 两组患者治疗期间不良反应总发生率比较

治疗期间, 观察组患者不良反应总发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗期间不良反应总发生率比较 [$n(\%)$]

组别	白细胞减少	腹泻	呕吐	神经毒性	总发生率
对照组 ($n=60$)	3(5.00)	6(10.00)	4(6.67)	3(5.00)	16(26.67)
观察组 ($n=60$)	2(3.33)	4(6.67)	3(5.00)	2(3.33)	11(18.33)
χ^2 值					1.191
P 值					0.274

2.4 治疗后两组患者 KPS 总改善率比较

治疗后, 观察组患者 KPS 总改善率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后两组患者 KPS 总改善率比较 [$n(\%)$]

组别	改善	稳定	下降	总改善率
对照组 ($n=60$)	24(40.00)	29(48.33)	7(11.67)	24(40.00)
观察组 ($n=60$)	38(63.33)	19(31.67)	3(5.00)	38(73.17)
χ^2 值				6.541
P 值				0.011

3 讨论

卵巢癌是女性中常见的一种恶性肿瘤, 临床上 75% 的卵巢癌患者在发现时已经是晚期, 晚期卵巢癌患者在治疗后极易出现复发^[14]。化疗是复发性卵巢癌患者最常见的治疗方式, 但化疗期间会出现很大的变异性, 尤其是耐受性的产生。二甲双胍是一种治疗 2 型糖尿病的一线药物, 耐受性良好^[15]。研究^[16-18]表明, 在胃癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌和卵巢癌患者中, 二甲双胍与化疗药物进行联合应用可以提高化疗的效果。

本研究发现, 通过应用二甲双胍联合紫杉醇和卡铂, 复发性卵巢上皮癌患者的临床总疗效高于对照组。肖新益等^[19]认为, 紫杉醇联合卡铂可以有效治疗复发性卵巢上皮癌, 使其卵巢癌标志物 CA125 降低; Tseng 等^[20]在体外实验中已经证实了二甲双胍可以增强卵巢癌耐药细胞对紫杉醇及铂类药物的敏感性。而本研究中所使用的二甲双胍在体内也可能存在这样的功效, 与紫杉醇和卡铂起到了协同作用, 增强了患者对紫杉醇及卡铂的敏感性, 让化疗效果得到了提升。PKB 是一种与肿瘤发生和耐药性密切相关的酶, 可以促进卵巢癌细胞中端粒酶的活化来参与肿瘤细胞的周期调控, 导致肿瘤细胞存活时间延长^[21]。TK1 是一种限速酶, 主要调控 DNA 合成速率, 其含量水平的动态变化可反映体内肿瘤细胞的增殖速度^[22]。本研究发现, 在增加二甲双胍治疗后, 复发性卵巢上皮癌中 PKB 阳性表达率及 TK1 水平低于对照组, 且 PKB 阳性表达率与 TK1 水平呈正相关, 说明二甲双胍可以有效抑制 PKB 和 TK1 水平。Iorio 等^[23]在分子水平上证明了二甲双胍的抗肿瘤作用, 其可以通过调控小分子 RNA (MicroRNA, miRNA) 来抑制肿瘤增殖和转移。在复发性卵巢上皮癌患者中, 二甲双胍可能通过上调 miR-200c 的表达, 让其靶基因 PKB 表达受到抑制, 造成了患者 PKB 阳性表达率降低, 同时也有效抑制了卵巢癌细胞增殖, 这与 Jiali 等^[24]在乳腺癌中的研究结

果相似。由于目前对 TK1 表达的上游调控以及其与卵巢上皮癌发病机制的相关研究较少,只能推测二甲双胍也可能是通过某一未知的 miRNA 对 TK1 的合成进行了干扰,导致其水平下降,将卵巢癌细胞周期阻断在 S 期,抑制了卵巢癌细胞增殖,后续还需通过实验去进一步证明。本研究还对两组患者治疗期间不良反应和生活质量改善情况进行了对比,结果发现,在增加二甲双胍治疗后患者不良反应总发生率无明显增加,且患者生活质量得到了改善,说明二甲双胍不会增加化疗的毒副作用,有利于患者恢复。由于本研究样本有限,各个医院医疗水平不尽相同,后续还需进一步加大样本量进行重复试验,并在基因转录水平进行研究,找到影响 PKB 和 TK1 水平内在机制,使结果更具有普遍性和说服力。

综上所述,二甲双胍联合紫杉醇和卡铂治疗可提高复发性卵巢上皮癌患者临床总疗效,降低患者 PKB 阳性表达率及 TK1 水平,并且不会增加化疗期间不良反应的发生率,为临床进一步治疗复发性卵巢上皮癌奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] 邓宇傲,陈阿,李秀云,等. 白杨素调控 miR-320 和 Twist1 表达抑制卵巢癌干细胞样细胞体外致瘤功能[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(4):1-4.
- [2] 邹中华,朱忻,周俊东,等. 奥沙利铂不同给药方式治疗复发性卵巢癌的疗效及对机体免疫状态,远期生存率的影响[J]. 川北医学院学报,2020,172(1):73-76.
- [3] 葛丽,吴令英. 循环肿瘤细胞检测在卵巢上皮性癌中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(12):853-856.
- [4] 牛星燕,张冬萍,李飞霞. 卵巢恶性肿瘤化疗研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(2):125-128.
- [5] Torre LA, Trabert B, Desantis CE. Ovarian cancer statistics[J]. *Histopathology*,2018,68(4):284-296.
- [6] 李磊,宋淑芳. 腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(1):84-86.
- [7] Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review[J]. *Springerplus*,2016,5(1):1197.
- [8] Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin[J]. *Gastroenterology*,2001,120(24):1263-1270.
- [9] Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2014,10(3):143-156.
- [10] Chen CH, Tsai HT, Chuang HC, et al. Metformin disrupts malignant behavior of oral squamous cell carcinoma via a novel signaling involving Late SV40 factor/Aurora-A[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):1358.
- [11] 卢淮武,林荣春,林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,18(5):485-493.
- [12] 段会利. 奈达铂联合紫杉醇对治疗卵巢癌的临床效果观察[J]. 首都食品与医药,2019,26(15):77.
- [13] Jiwook L, Hyun PS, Zoon KY. Prognostic Evaluation of Neurological Assessment of the Neuro-Oncology Scale in Glioblastoma Patients[J]. *Brain Tumor Res Treat*,2018,6(1):22-29.
- [14] 马勤,张易. 晚期卵巢癌患者膈肌病灶切除手术期护理[J]. 上海护理,2016,16(5):55-58.
- [15] 张思敏,韩学尧,纪立农. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病的药物基因组学研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(8):760-764.
- [16] Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin Therapy and Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review[J]. *Plos One*,2013,8(8):245-251.
- [17] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer Risk in Diabetic Patients Treated with Metformin: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Plos One*,2012,7(3):441-450.
- [18] Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention[J]. *Annu Rev Med*,2015,66(1):17-29.
- [19] 肖新益,熊伟. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂在晚期复发性上皮卵巢癌治疗中的应用探讨[J]. 当代医学,2019,25(12):40-42.
- [20] Tseng SC, Huang YC, Chen HJ, et al. Metformin-mediated down-regulation of p38 mitogen-activated protein kinase-dependent excision repair cross-complementing 1 decreases DNA repair capacity and sensitizes human lung cancer cells to paclitaxel[J]. *Biochem Pharmacol*,2013,85(4):583-594.
- [21] Cienas J. The potential role of Akt phosphorylation in human cancers[J]. *Int J Biol Markers*,2008,23(1):1-9.
- [22] Xiang J, Zhou L, Li X, et al. Preoperative monocyteto-lymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer[J]. *Translational Oncology*,2017,10(1):33-39.
- [23] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. *EMBO Mol Med*,2017,9(6):852.
- [24] Jiali Z, Gefei L, Yuan C, et al. Metformin Inhibits Tumorigenesis and Tumor Growth of Breast Cancer Cells by Upregulating miR-200c but Downregulating AKT2 Expression[J]. *J Cancer*,2017,8(10):1849-1864.

(收稿日期:2020-10-02)

修回日期:2020-12-01