

β- 肾上腺素能受体在肿瘤发生发展中的作用

冯丁丁¹, 秦爱萍¹, 吉磊^{2*}

(1. 江苏卫生健康职业学院药学院; 2. 江苏卫生健康职业学院基础医学院, 江苏 南京 211800)

摘要: β- 肾上腺素能受体广泛分布于机体各组织器官, 在调节心功能、血管扩张及能量代谢等方面发挥着重要作用。肿瘤细胞中 β- 肾上腺素能受体表达明显多于正常细胞, 可通过影响肿瘤生长代谢、侵袭转移、血管生成等过程促进肿瘤发生、发展。现就 β- 肾上腺素能受体及其在肿瘤细胞中的生物学作用, 以及 β- 肾上腺素能受体对肿瘤发生、发展的影响和机制展开综述, 为进一步探究 β- 肾上腺素受体在肿瘤中的作用机制提供相关理论依据。

关键词: 肿瘤; β- 肾上腺素能受体; 预后

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0137.05

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下, 局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控, 导致其克隆性异常增生而形成的新生物, 包括良性肿瘤与恶性肿瘤两大类, 前者生长缓慢, 与周围组织界限清楚, 不发生转移, 对人体健康危害不大; 而后者生长迅速, 可转移到身体其他部位, 还会产生有害物质, 破坏正常器官结构, 使机体功能失调, 威胁生命安全。蔡训升等^[1]研究表明, 随着现代医疗技术的发展, 肿瘤患者的生存率相比以往有了很大的提高, 但有部分肿瘤患者仍会出现转移和复发, 其中心理因素是导致预后不良的重要原因, 肿瘤患者更容易产生不良情绪, 进而会使儿茶酚胺激素分泌紊乱, 影响患者预后。张飘等^[2]研究表明, 儿茶酚胺类激素通过

对细胞代谢的关键因子 (p53 基因、沉默信息调节因子 1 等) 进行调节, 促进肿瘤生长和转移, 结果表明, 规范化使用 β- 肾上腺素能受体阻滞剂可显著降低肿瘤患者全因死亡风险, 也可有效减少肿瘤患者不良事件的发生。相关研究表明, 通过对 β- 肾上腺素能受体表达进行阻断, 可使肿瘤复发、远端转移情况减少, 提高无复发生存率, 改善肿瘤患者预后, 则进一步提示 β- 肾上腺素能受体与肿瘤的发生发展密切相关^[3]。现就 β- 肾上腺素能受体在肿瘤发生中的作用进行综述, 旨在为临床提供相关理论依据, 现报道如下。

1 β- 肾上腺素能受体及其在肿瘤细胞中的作用

β- 肾上腺素能受体基因位于染色体 5 的长臂上, 编码

基金项目: 江苏卫生健康职业学院科研项目 (编号: JKD201914)

作者简介: 冯丁丁, 硕士研究生, 助教, 研究方向: 药理学。

通信作者: 吉磊, 硕士研究生, 助教, 研究方向: 肿瘤学。E-mail: 1520057667@qq.com

- 胃癌根治术中的疗效对比研究 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2021, 26(4): 252-255.
- [4] 李曼, 王红, 陈娜, 等. 围手术期循证护理在腹腔镜远端胃癌 D2 根治术中的护理体会 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(2): 151, 156.
- [5] 马江磊, 李晓瑶, 赵世富, 等. 胃癌临床分期诊断方法的应用进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41(6): 821-825.
- [6] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组. 早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见 (2018, 北京) [J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(6): 381-392.
- [7] 尹克宁, 孙振, 张俊林. 腹腔镜远端胃癌根治术中三角吻合与 Billroth I 吻合的效果对比 [J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(2): 130-132.
- [8] 费挺, 周恩呈. 腹腔镜远端胃癌根治术非离断式 Roux-en-Y 吻合术与 Billroth II 吻合术临床疗效的比较 [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(6): 563-567.
- [9] 武四化, 刘胜海, 周飞. 全腹腔镜远端胃癌根治术中 B- II + Braun 与 Uncut Roux-en-Y 不同吻合方式的临床对比研究 [J]. 临床外科杂志, 2021, 29(2): 154-157.
- [10] 王水莲, 杨芳. 预后营养指数对癌症患者预后的临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 1083-1086.
- [11] 李靖锋, 朱志贤, 唐俊, 等. 腹腔镜辅助远端胃癌根治术的临床疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(11): 1824-1827.
- [12] 王晓明, 孙贺, 孟刚, 等. 腹腔镜辅助胃癌根治术和常规开腹胃癌根治术对患者免疫指标及微转移的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(3): 311-314.
- [13] 严伟, 陈辉. 全腹腔镜下毕 II 式联合 Braun 吻合治疗对胃癌患者围术期指标、肠道屏障功能及并发症的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 247-250.

约1200个碱基对,其可分为 β_1 、 β_2 、 β_3 3个亚型,具有7个跨膜结构域的内含子基因产物,且是G蛋白偶联受体超家族成员,主要分布在交感神经节后纤维支配的心肌细胞(β_1 、 β_3 受体,激动后可对心肌产生正性作用,导致心肌兴奋产生一系列反应)、血管和支气管平滑肌细胞(β_2 受体,该受体激动后可引起平滑肌舒张)膜上^[4]。 β -肾上腺素能受体分布在多个区域(肝、肾、肺、脑、肾上腺、乳腺、淋巴组织及血管系统等)肿瘤生长和转移的部位,其信号转导也可调节多种类型肿瘤相关细胞的生物活性,特别是淋巴细胞和免疫细胞,包括成纤维细胞、上皮细胞、周细胞及血管内皮细胞等。 β -肾上腺素能受体被儿茶酚胺激活,介导下游生物效应。在应激反应中,交感神经系统(SNS)产生兴奋,从局部交感神经纤维中释放肾上腺素(AD)和去甲肾上腺素(NE),并通过血液循环将上述激素输送到肿瘤微环境中;同时AD与NE两种儿茶酚胺类物质主要通过 β -肾上腺素能受体的结合,激活G蛋白偶联受体介导的腺苷酸环化酶,从而将三磷酸腺苷(ATP)转化为环3'-5'腺苷酸单磷酸。

2 肿瘤中 β -肾上腺素能受体的表达

β -肾上腺素能受体在正常的细胞和肿瘤细胞中均有表达, β -肾上腺素能受体在人肿瘤细胞系VHB-1、T47-D、MDA-MB-231、MCF-7中表达明显高于正常细胞,而在恶性肿瘤程度最高的三阴性肿瘤细胞系MDA-MB-231中表达最高;同时 β -肾上腺素能受体在其他肿瘤细胞中也均有表达,而有研究对肿瘤患者的肿瘤组织和正常组织的免疫组化分析表明, β -肾上腺素能受体在肿瘤中显著过表达^[5]。免疫组化染色显示,肿瘤组织中 β -肾上腺素能受体分布广泛,肿瘤基质中 β -肾上腺素能受体密度明显升高。宗曼曼等^[6]研究表明,肿瘤细胞中 β -肾上腺素能受体的高表达与肿瘤患者预后不良有关。肿瘤微环境主要由间充质来源细胞(成纤维细胞)、炎症/免疫细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞,以及各种细胞因子和趋化因子构成,可以分成以免疫细胞为主的免疫微环境和成纤维细胞为主的非免疫微环境的复杂综合系统。儿茶酚胺不仅可以直接作用于肿瘤细胞上的 β -肾上腺素能受体,还可通过 β -肾上腺素能受体引起血小板聚集,导致肿瘤细胞MCF-7对内皮细胞的粘附增加^[7]。

3 β -肾上腺素能受体对肿瘤发生、发展的影响及机制

高海娇等^[8]研究表明,肿瘤的发病原因主要分为内源性和外源性两大类,内源性主要是基因遗传和机体免疫,外源性则主要包括化学(化学致癌物质)、物理、生物(长时间暴露于雌激素环境中)、社会因素(无意识地暴露在日常的社会/心理压力源中),这些因素都会增加肿瘤的发生风险。 β -肾上腺素能受体信号通路可诱导DNA损伤,

尤其是 β_2 肾上腺素能受体(β_2 -AR)信号通路,主要通过肿瘤细胞的增殖、凋亡、血管生成和转移等途径增加肿瘤发生的风险,从多个方面影响肿瘤的发生、发展。

3.1 β -肾上腺素能受体诱导DNA损伤 宋莉等^[9]研究表明,通常被认为导致肿瘤产生的一个重要因素是各种诱导剂对DNA的破坏,慢性应激可诱发DNA损伤、加速衰老、肿瘤发生和精神疾病等,但慢性应激引起DNA损伤的机制尚不清楚。在肿瘤动物模型中,儿茶酚胺通过对 β_2 -AR激活,使激动型G蛋白-蛋白激酶A(Gs-PKA)和 β 抑制蛋白(β -Arrestin)受到刺激,进而使DNA产生损伤,随后再对抑癌基因p53的表达进行抑制,使DNA损伤加重。YAMAZAKI等^[10]发现,异常激活的 β -肾上腺素能受体不仅能直接引起DNA损伤,导致基因组的不稳定,还能够通过与生长激素释放肽(ghrelin)的相互作用,提高 γ -分泌酶活性,加快淀粉样蛋白斑块的形成,促进疾病的发生。

3.2 β -肾上腺素能受体与肿瘤血管的关系 李杨等^[11]研究表明,新生血管在肿瘤快速生长中意义重大,其不仅能为肿瘤提供所需要的营养和氧气,对肿瘤代谢产物进行排除,而且是肿瘤向远处转移的重要途径,阻断肿瘤新生血管形成可阻止肿瘤生长和转移。儿茶酚胺通过增强对乳腺癌细胞Jagged-1的表达,使肿瘤细胞相邻的血管内皮细胞中Notch信号通路得以激活,进而诱导肿瘤新生血管形成。此外,张咪等^[12]研究表明,内皮细胞与肿瘤细胞共培养时,NE对内皮细胞的Notch通路进行激活,使Notch配体锯齿蛋白1(Jagged1)在肿瘤细胞中的信使RNA(mRNA)和蛋白表达水平得到显著上调。王敏等^[13]研究表明,儿茶酚胺不仅能够诱导肿瘤细胞表达血管内皮生长因子(VEGF),并通过VEGF/血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)通路调控肿瘤血管形成,还可在非缺氧条件下对缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达进行诱导,提示儿茶酚胺刺激可能通过对缺氧效应的模拟,使VEGF的表达得以上调,对肿瘤新生血管形成进行诱导。

3.3 β -肾上腺素能受体在转移前微环境中的作用 王吉菊等^[14]研究表明,转移前微环境是促进肿瘤转移的另一个重要因素,当肿瘤细胞生长到一定直径时,微环境中细胞、细胞因子相互接触、相互作用,通过对血管生成途径进行诱导,不断对新的营养代谢网络进行构建,从而促进肿瘤的进一步生长。 β -肾上腺素能受体通过PI3K信号通路调控单核细胞增殖,上调肺单核/巨噬细胞表面趋化因子配体2(CCL2)和细胞表面趋化因子受体2(CCR2)的表达,导致巨噬细胞在肺内大量积聚,从而使肿瘤模型小鼠中肺转移和循环肿瘤细胞定植显著增加。陈坚等^[15]研究表明,慢性应激可促进肿瘤细胞向远端组织的转移,但对

原发肿瘤的生长影响不大。

3.4 β -肾上腺素能受体对肿瘤免疫的影响 肿瘤抗原能够对机体 T 淋巴细胞的免疫应答进行诱导,但肿瘤细胞和抗原提呈细胞上的程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)可与 T 细胞表面的程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)结合,降低抗肿瘤免疫应答。KOKOLUS 等^[16] 研究指出,正常生理状态下,免疫系统识别肿瘤相关抗原主要依靠巨噬细胞的吞噬作用及细胞毒性 T 细胞 (CTL)分泌细胞因子、自然杀伤 (NK)的细胞毒性,并根据上述情况实现对肿瘤细胞的免疫监视,对肿瘤细胞进行消除。慢性应激通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA)轴和 SNS 的长期激活,导致免疫系统长时间暴露在高水平的应激相关激素刺激中,对免疫细胞介导的相关免疫功能进行抑制,而在一定的范围内免疫细胞可以维持促肿瘤炎症和抗肿瘤免疫的稳态,而慢性应激通过长期持续的炎症反应打破了这种稳态,促进肿瘤发展过程中的各个环节。

3.5 β -肾上腺素能受体在肿瘤细胞的生长与代谢中的作用 吕向鹏等^[17] 研究表明,大量的营养和氧气供应是肿瘤生长和增殖的必要条件,因此当大量的葡萄糖摄入到肿瘤细胞中时,代谢呈增强趋势;在非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷 (NOD/SCID)小鼠中,应激诱导的 β_2 -AR 激活通过对肿瘤糖酵解过程进行调节,使乳酸脱氢酶 A 的表达上调,主要通过 USP28/MYC/SLUG 通路达到增强肿瘤细胞的干细胞样特性,最终使肿瘤细胞的生长和增殖速度加快。杨国清等^[18] 研究表明,异丙肾上腺素 (ISO)激活的 β_2 -AR 通过转录后,调控影响己糖激酶 2 (HK2)在肿瘤细胞中的表达,并促进肿瘤细胞葡萄糖代谢。在小鼠乳腺癌 4T1 肿瘤中,普萘洛尔 (Prop)抑制葡萄糖代谢和葡萄糖摄取;此外,有研究发现,Prop 不仅能够通过对多种细胞周期素的表达进行减少,使肿瘤抑制基因 p53 蛋白的表达得以增强,进而诱导肿瘤细胞凋亡,使晚期肿瘤患者的肿瘤组织生长得到抑制,还可通过对 β -肾上腺素能受体信号转导进行抑制,使肿瘤细胞 Ki-67 增殖指数得以降低,从而对肿瘤细胞的生长进行抑制^[19]。4-甲基亚硝氨基-3-吡啶-1-丁酮 (NNK)是一种存在于烟草烟气与烟草制品中的强致癌物,其致癌机理是通过细胞色素 P450 酶的代谢活化生成活泼亲电试剂,导致 DNA 损伤;同时肾上腺素能受体中 G 蛋白的 β 和 γ 亚基可抑制促性腺激素释放激素受体的激活,促性腺激素释放激素受体可通过有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/细胞外信号调节激酶 (ERK)激酶通路灭活抑制型 G 蛋白 (Gi)/O 型 G 蛋白 (Go),从而抑制卵巢癌细胞的恶性增殖。肾上腺素能受体具有重要的抑瘤机制,影响抑癌基因和凋亡相关分子的表达,例如 β_2 -AR 的激活可上调 miRNA-132 和

miRNA-212 的表达,而 miRNA-132 和 miRNA-212 不仅可以下调抑癌基因 Rb 基因的转录,导致视网膜母细胞瘤蛋白水平下降,还上调转录因子 E2F,这两种作用最终促进细胞周期内 G₁/S 过渡的完成,从而促进视网膜母细胞瘤的发生发展^[20]。

3.6 β -肾上腺素能受体在肿瘤的侵袭与迁移中的作用 肿瘤主要通过向周围浸润性生长,突破屏障,蔓延到正常组织,除了会累及周围的脏器,也会侵犯周围的血管、淋巴管,甚至直接突破浆膜层,为远处转移创造了条件。因此,肿瘤侵犯周围脏器,既是区域性转移的表现,也为远处转移提供了便利,常常是血道转移 (常见于晚期癌症、以及生长速度快、恶性程度高的肿瘤)、淋巴道转移 (多见于上皮来源的肿瘤)、种植性转移 (腹腔内的肿瘤)的前奏。假足附近细胞外基质 (ECM)的水解,以基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)为主的基质金属蛋白酶在促进肿瘤细胞正向迁移中发挥了主要作用,可降解 ECM 并维持其动态平衡。毛竹君等^[21] 研究表明,miRNA 通过调控原癌基因或抑癌基因,参与胃癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移过程,也可调控上皮-间充质转化 (EMT)的生物学过程,EMT 作为胃癌侵袭和转移的关键步骤,部分转录因子主要通过调控相关信号通路和细胞因子参与 EMT 过程,且 EMT 不仅对肿瘤细胞的侵袭和转移有促进作用,还能参与正常胚胎发育过程中器官和组织的生成,而微小 RNA (miRNA)可通过多个信号通路参与 EMT 的调控。NE 通过对活性氧 (ROS)的产生进行诱导,促进血红素加氧酶-1、MMP-2 和 MMP-9 基因的表达,增强三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的侵袭性。慢性应激通过炎症细胞的 β -肾上腺素能受体信号转导,调控肿瘤相关巨噬细胞环氧化酶 2 (COX-2)/前列腺素 E₂ (PEG₂)炎症通路,增加血管内皮生长因子的表达与原发肿瘤内淋巴管密度,并诱导原发肿瘤内淋巴管生成,增加淋巴流动,从而增强肿瘤细胞通过淋巴管迁移和扩散的能力。

3.7 β -肾上腺素能受体对抗肿瘤药物耐药性的作用 化疗药物往往在肿瘤治疗的初期具有良好的疗效,但获得性耐药使药物疗效明显下降,这是临床肿瘤治疗的一大难题。人表皮生长因子受体 2 (HER2)作为表皮生长因子激酶受体 (EGFR)家族中的一员,具有优先形成异二聚体的能力,进而通过诱导下游信号通路的信号转变,使正常细胞发生癌变。着重于抑制过度激活的 HER2 表达或是减少 HER2 同源或异二聚体的产生是治疗 HER2 过表达类型肿瘤的主要思路。1998 年被 FDA 批准的第一个入源化的抗 HER2 曲妥珠单抗单克隆抗体,抗体结合于 HER2 的胞外区域,对胞内区域的酪氨酸激酶活化进行阻止,抑制肿

瘤细胞的存活和增殖,是其治疗肿瘤的机制。但目前曲妥单抗在临床上应用带来的心功能不全、消化不良、胃肠胀气等不良反应及严重的耐药现象使其在HER2阳性肿瘤患者大规模推广使用中带来了一定阻碍^[22]。贺焯等^[23]研究表明,在HER2阳性患者中曲妥单抗与 β_2 -AR表达呈负相关,且儿茶酚胺对抗曲妥单抗抗肿瘤细胞增殖具有拮抗作用,并对曲妥单抗获得性耐药的分子机制进行深入探讨发现,作用于 β_2 -AR的儿茶酚胺可对HER2和信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)进行激活,使Mir-21和mcl1的表达上调,进而通过PI3K/Akt/mTOR通路对曲妥单抗耐药进行诱导。Prop作为 β 受体阻滞剂,其不仅恢复了耐药细胞对曲妥单抗的敏感性,还增强了曲妥单抗的抗肿瘤活性。

3.8 β -肾上腺素能受体其他作用机制 β -肾上腺素能受体可以调节细胞与抗原的相互作用。在前列腺癌研究中, α_1 -AR阻滞剂已被发现可以通过降低前列腺特异性抗原水平来改善前列腺癌患者的临床症状^[24];在肝癌研究中, β_2 -AR可调节Kupffer细胞与癌胚抗原的相互作用,使肿瘤细胞释放更多的白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-10(IL-10),从而促进肿瘤转移。 β -肾上腺素能受体也被发现与肿瘤的恶病质有关,锌- α_2 -糖蛋白是一种脂质动员因子,主要通过阻断 β_3 肾上腺素能受体,增加癌症恶病质患者的脂肪动员和利用,抑制锌- α_2 -糖蛋白的作用。此外, α_1 -AR表达降低会影响甲状腺素的作用,导致恶病质的低血糖症状, β -AR上调miRNA-21,使其下调SPRY2的表达,从而增加结肠癌细胞突起的产生,促进其侵袭和扩散^[25]。

4 β -肾上腺素能受体对肿瘤患者预后的影响

王佑陵等^[26]研究表明,使用 β -肾上腺素能受体阻滞剂能对肿瘤细胞的增殖进行抑制,使恶性肿瘤患者的生存率得以提高,患者的预后得以改善。 β -肾上腺素能受体阻滞剂被广泛用于心血管疾病的治疗,李星辉等^[27]研究表明, β -肾上腺素能受体阻滞剂(拉博洛尔、美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔等)在辅助治疗肿瘤高血压患者中已取得了良好的效果。蔡文娟等^[28]研究表明,经 β -肾上腺素能受体抑制剂治疗肿瘤患者,其复发和远处转移的风险均显著降低,提示 β -肾上腺素能受体可能与改善肿瘤患者预后有关,但多数研究规模较小,随访时间较短,因此还需要更大规模的研究来进一步探讨 β -肾上腺素能受体与肿瘤预后的关系。

5 小结与展望

肿瘤的发生、发展与体内激素水平密切相关, β -肾上腺素能受体的激活不仅在肿瘤的代谢生长、血管生成、侵袭转移和免疫抑制方面起着重要的作用,同时也会对抗肿瘤

药物的治疗效果进行损害,不利于肿瘤患者的预后恢复。虽然近年来肿瘤的治疗水平有了很大的进步,但患者仍然面临着复发和转移的问题。目前肿瘤新的治疗靶点正在研究中,且药物开发的关键问题是单靶点治疗引起的耐药性和肿瘤的异质性。非选择性 β -肾上腺素能受体中Prop具有良好的耐受性和安全性,目前正在进行治疗婴儿血管瘤的二期临床试验,以测试其在肿瘤治疗中的有效性。但关于 β -肾上腺素能受体是否可以作为肿瘤的辅助治疗还需要进一步的探索和研究。

参考文献

- [1] 蔡训升,张灿灿,田永杰. β -肾上腺素受体与卵巢癌关系的研究进展[J].山东医药,2019,59(10):107-110.
- [2] 张飘,石燕强,冯晓婷,等. β -肾上腺素能受体与胃癌关系的研究进展[J].广东医学,2016,37(3):448-450.
- [3] 李敏江,陈栋,陈文斌. β -肾上腺素能受体阻滞剂和COX-2抑制剂在结直肠癌肝转移中的作用研究[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(8):893-899.
- [4] 纪巧荣,张昱,刘杰,等.不同 β -肾上腺素能受体对低氧应激大鼠心脏舒缩功能的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(9):1546-1551.
- [5] 秦建斌,王翠兰,郑文祥,等. β -肾上腺素能受体阻滞剂对乳腺癌化疗患者心脏保护作用观察[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(1):38-41.
- [6] 宗曼曼,纪木火,魏华,等.海马 β_2 肾上腺素能受体激活对脓毒症相关性脑病焦虑样行为的影响[J].临床麻醉学杂志,2019,35(5):482-485.
- [7] 李婷,郭鹏翔,王季石. β -肾上腺素能受体在肿瘤中的研究进展[J].医学综述,2016,22(13):2557-2560.
- [8] 高海娇,徐超,程古月,等. β_2 肾上腺素能受体的研究进展及其在兴奋剂残留检测中的应用[J].中国兽医学报,2020,40(1):216-224.
- [9] 宋莉,戴小斌,贾琦,等. β -肾上腺素能受体在乳腺癌发生发展中的作用[J].中国药理学通报,2021,37(3):309-313.
- [10] YAMAZAKI S, SAKAKIBARA H, TAKEMURA H, et al. Quercetin-3-O-glucuronide inhibits noradrenaline binding to α_2 -adrenergic receptor, thus suppressing DNA damage induced by treatment with 4-hydroxyestradiol and noradrenaline in MCF-10A cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 143(1): 122-129.
- [11] 李杨,乔爱秀,徐云云,等.自噬下降参与了 β_1 肾上腺素受体自身抗体诱导的H9c2心肌细胞凋亡[J].中国心血管病研究,2017,15(3):279-283.
- [12] 张咪,王千慧,陈津滢.交感神经 β_2 肾上腺素受体促进前列腺癌转移并抵抗肿瘤细胞的凋亡[J].第三军医大学学报,2019,

铝碳酸镁片联合奥美拉唑治疗胃溃疡的临床效果 及对氧化应激指标的影响

焦小红

(核工业四一七医院消化内科, 陕西 西安 710600)

摘要: **目的** 探讨铝碳酸镁片联合奥美拉唑治疗胃溃疡的临床效果及对临床症状评分、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平的影响,为临床治疗提供依据。**方法** 选取2018年12月至2021年5月核工业四一七医院收治的102例胃溃疡患者,按随机数字表法分为两组,进行前瞻性研究。对照组患者(51例)口服奥美拉唑镁肠溶片治疗,试验组患者(51例)在对照组的基础上联合铝碳酸镁片治疗,两组患者均治疗2个月,治疗后均随访6个月。比较两组患者临床疗效、复发情况,治疗前后临床症状评分,血清SOD、MDA、NO水平变化,以及不良反应发生情况。**结果** 试验组患者临床总有效率显著高于对照组,总复发率显著低于对照组;与治疗前比较,治疗后两组患者上腹部疼痛、上腹部不适、嗝气评分及血清MDA水平均显著降低,且试验组显著低于对照组;治疗后两组患者血清SOD、NO水平均显著升高,且试验组显著高于对照组(均 $P<0.05$);两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 铝碳酸镁片和奥美拉唑联合治疗胃溃疡可使治疗效果得到有效提高,促进患者临床症状的缓解,并提高机体抗氧化能力,促进溃疡黏膜的愈合,且无不良反应增加。

关键词: 胃溃疡;铝碳酸镁片;奥美拉唑;超氧化物歧化酶;丙二醛;一氧化氮

中图分类号: R573.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0141.04

作者简介: 焦小红,大学本科,主治医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。

- 41(21): 2051-2060.
- [13] 王敏,郭梅艳,董雨,等.三阴性乳腺癌中 β -肾上腺素能受体的表达及与上皮间质相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(12): 2102-2106,2121.
- [14] 王吉菊,李大金,杜美蓉.肾上腺素能受体信号调控巨噬细胞参与疾病微环境的研究进展[J].生理学报,2020,72(2): 227-234.
- [15] 陈坚,何咏亮,汪思应,等.慢性缺氧应激可能通过EMT增强乳腺癌MCF-7细胞恶性生物学行为[J].中国病理生理杂志,2017,33(10): 1831-1836.
- [16] KOKOLUS K M, CAPITANO M L, LEE C T, et al. Baseline tumor growth and immune control in laboratory mice are significantly influenced by subthermoneutral housing temperature[J]. Pnas, 2013, 110(50): 20176-20181.
- [17] 吕向鹏,丛竹凯,陶一凡,等. α_2 A-肾上腺素能受体阻断剂BRL-44408 maleate通过抑制MEK/ERK信号通路改善LPS诱导的小鼠内源性ALI[J].中华危重病急救医学,2018,30(2): 101-106.
- [18] 杨国清,朱峰,李菁,等.乳腺癌中 β_2 肾上腺素受体的表达及其与HER2、K-ras基因的相关性研究[J].中华内分泌外科杂志,2018,12(6): 507-513.
- [19] 朱雅琳,马龙,帕丽达·阿布利孜.普萘洛尔及异丙肾上素对婴儿血管瘤内皮细胞 β_2 肾上腺素受体表达的影响[J].中华皮肤科杂志,2017,50(9): 673-675.
- [20] 沙焕臣,雷建军,王铮,等. β_2 肾上腺素受体通过HIF-1 α 调控NNK诱导的胰腺癌细胞进展[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(5): 670-674,697.
- [21] 毛竹君,祝利民,卢艳琳,等.miRNA通过转录因子及EMT相关调控蛋白在胃癌侵袭转移中的作用机制研究[J].癌症进展,2019,17(8): 890-892,896.
- [22] 黄平,王晓稼,刘雅娟,等.曲妥珠单抗一线治疗66例HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性分析[J].肿瘤学杂志,2017,23(6): 517-522.
- [23] 贺烨,朱瑜格,刘伟柱,等.肾上腺素能受体在脑胶质瘤发生和发展中作用的研究进展[J].生理学报,2020,72(2): 235-242.
- [24] 陶凌松,陶良俊,陈弋生,等.晚期前列腺癌伴膀胱出口梗阻TURP或 α_1 A受体阻滞剂联合内分泌治疗的疗效分析[J].中华男科学杂志,2015,21(7): 626-629.
- [25] 管素芬,夏天.肾上腺素能受体影响肿瘤发生发展的研究进展[J].长春中医药大学学报,2014,30(5): 959-962.
- [26] 王佑陵,胡啸玲,薛艳芝,等. α 肾上腺素能受体及其在乳腺癌发病中作用的研究进展[J].山东医药,2019,59(28): 96-99.
- [27] 李星辉,乔燕,马玉安,等. β_2 肾上腺素能受体基因Arg16Gly和Gln27Glu多态性与高海拔地区藏族人群原发性高血压的相关性研究[J].中国循环杂志,2016,31(4): 372-375.
- [28] 蔡文娟,李雨航,万幸,等. β -肾上腺素受体与乳腺癌相关性的研究进展[J].生理科学进展,2021,52(1): 77-80.