

The Effect of Abiraterone Acetate on Chemotherapy Sensitivity of Castrated Resistant Prostate Cancer Cells Treated with Goserellin

Ailin Huang Xueyin Liang Jianling Li

The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510120, China

Abstract

Objective: To analyze the effect of abiraterone acetate on the chemotherapy sensitivity of Goserellin castration resistant prostate cancer cells. **Methods:** PC3 cells resistant to prostate cancer after castration were sequentially divided into queue 1 (adding culture medium without medication), queue 2 (adding culture medium containing 20% lethal concentration of docetaxel), queue 3 (adding culture medium containing 20% lethal concentration of abiraterone acetate), and queue 4 (adding culture medium containing 20% lethal concentration of docetaxel and 20% lethal concentration of abiraterone acetate). Sequentially analyze the cell proliferation and apoptosis ability of each queue and compare them between groups. **Results:** The optical density of each queue at 48 hours was (0.52 ± 0.07) (0.42 ± 0.06) (0.42 ± 0.05) (0.25 ± 0.04) , and the optical density at 72 hours was (0.82 ± 0.10) (0.64 ± 0.07) (0.64 ± 0.08) (0.45 ± 0.06) , with statistical significance between groups ($P < 0.05$); The cell apoptosis rates of each queue after 48 hours were $(5.85 \pm 1.31)\%$, $(14.77 \pm 1.66)\%$, $(15.35 \pm 2.64)\%$, and $(24.61 \pm 3.57)\%$, respectively, with statistical significance between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Abiraterone acetate has a significant inhibitory effect and a high apoptosis rate in Goserellin castration resistant prostate cancer PC3 cells, while also increasing the sensitivity of docetaxel in the treatment of this disease.

Keywords

acetic acid abiraterone; castration resistant prostate cancer; chemotherapy drugs

醋酸阿比特龙对戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌细胞化疗敏感性的影响

黄皓琳 梁雪茵 李健玲

广州医科大学附属第一医院, 中国·广东广州 510120

摘要

目的: 分析醋酸阿比特龙对戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌细胞化疗敏感性的影响。**方法:** 将去势抵抗性前列腺癌的PC3细胞依次分为队列1(添加不含药液的培养液)、队列2(添加含有20%致死浓度的多西他赛培养液)、队列3(添加含有20%致死浓度的醋酸阿比特龙培养液)、队列4(添加含有20%致死浓度的多西他赛与的20%致死浓度的醋酸阿比特龙培养液),依次对各队列的细胞增殖情况与凋亡能力进行统计并进行组间比较。**结果:** 各队列48h的光密度依次为 (0.52 ± 0.07) (0.42 ± 0.06) (0.42 ± 0.05) (0.25 ± 0.04) , 72小时的光密度依次为 (0.82 ± 0.10) (0.64 ± 0.07) (0.64 ± 0.08) (0.45 ± 0.06) , 组间存在统计学意义($P < 0.05$); 各队列48h的细胞凋亡率依次为 $(5.85 \pm 1.31)\%$ 、 $(14.77 \pm 1.66)\%$ 、 $(15.35 \pm 2.64)\%$ 、 $(24.61 \pm 3.57)\%$, 组间存在统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 醋酸阿比特龙在戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌PC3细胞中的抑制效果明显且细胞凋亡率较高,同时利于增加多西他赛在该疾病治疗中的敏感性。

关键词

醋酸阿比特龙; 去势抵抗性前列腺癌; 化疗药物

1 引言

去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)是指一种已扩散至身体其他部位、并对药物治疗和手术治疗都产生了抗性的前列腺癌,其特点是肿瘤细胞对内分泌治疗(如荷尔蒙替代疗法)产生抵抗,这类癌症通常发生在男性中老年人群中,并且常常在早期症状隐匿^[1]。对于部分晚期非转移性前列腺癌患者,可以使用化疗来抑制肿瘤细胞的生长和扩散。常用的化疗药物包括顺铂、卡铂等^[2]。然而,由于去势抵抗性前列腺癌的肿瘤细胞具有抗药性,因此化疗效果有限^[3]。此外放疗可以破坏肿瘤细胞并减轻患者的症状。常见的放疗方法包括腔内热灌注、体外放疗等^[4]。但是,由于去势抵抗性前列腺

【基金项目】 2023年广东省医院药师青年托举研究基金(晴粤药学基金)(项目编号: 2023QNTJ17)。

【作者简介】 黄皓琳(1990-),女,中国广东人,硕士,主管药师,从事医院药学研究。

癌的肿瘤细胞对放射线敏感度较低,所以放疗效果相对较差。如果患者的病情较为严重或者出现转移,医生可能会建议进行手术切除。手术可以通过切除整个前列腺或局部区域的方式来清除肿瘤组织。在某些情况下,前列腺摘除术可以彻底消除肿瘤组织。该手术通过在腹部切口将前列腺完全摘除,从而达到治愈的目的。多西他赛是一种常用的前列腺癌化疗药物,它在临床上被广泛使用,可有效抑制前列腺癌细胞增殖以延长患者的生存期,提高生活质量。与其他抗癌药物相比,多西他赛的副作用相对较小,对身体的伤害也较少,此外适用范围较广泛并与放疗联合作为放射治疗的辅助手段来增强其效果但部分患者存在出现耐药现象的风险,且缺乏对多西他赛的敏感性导致治疗效果与理想预期存在偏差甚至导致治疗失败,因此当前为该类患者寻求最佳治疗方案以延长患者无进展生存期限的意义重大。现论文对醋酸阿比特龙对戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌细胞化疗敏感性的影响进行了分析,详细内容如下。

2 资料与方法

2.1 基础材料与试剂

材料:购置的戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌 PC3 细胞株;全波长酶标仪 (Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪,赛默飞世尔科技(中国)有限公司)、荧光显微镜(研究及正置荧光显微镜, GFM-520, 上海光密仪器有限公司)、通用型电泳仪 (SDS-PAGE 蛋白凝胶电泳系统, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司)。试剂:醋酸阿比特龙 (0.25g/片)、多西他赛注射液 (2.0mL/80mg)、噻唑蓝试剂、AnnexinV-FTTC/PI 细胞凋亡检测试剂盒、兔抗人 B 细胞淋巴瘤 -2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、含半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 -3 (Caspase 3) 一抗、兔抗人 P 糖蛋白 (P-gp)、骨髓细胞白血病蛋白 -1 (MCL-1) 一抗、过氧化物酶标记的免疫球蛋白 G (IgG) 二抗。

2.2 方法

将复苏的 PC3 细胞接种至培养液中 (10% 胎牛血清混合 0.5% 双抗), 在恒温、湿度的条件下培养, 次日更新培养液, 将融合度最低为 80% 的接种至 96 孔板传代培养。依据噻唑蓝试剂检测法醋酸阿比特龙与多西他赛对细胞不同抑制浓度下的表达。将对数生长期的细胞接种至 96 孔细胞培养板中, 在含不同浓度的醋酸阿比特龙培养液中持续培养 24h, 替换原培养液, 每个浓度设置 5 个复孔, 保持培养液不变后重复 24h, 加入新配制的 M 噻唑蓝溶液 (5mg/mL, 20 μ L), 再次培养 4h, 与培养空中逐个加入二甲基亚砜 (150 μ L), 混匀后观察液的澄清度, 在人眼可见波长 (450nm) 检测光密度值并绘制生长曲线, 计算 20% 抑制浓度、50% 抑制浓度、80% 抑制浓度的细胞表达。用同法检测不同终点浓度的多西他赛培养液对 PC3 细胞增殖的影响与 20% 抑制浓度、50% 抑制浓度、80% 抑制浓度的细胞表达。取对

数生长期的细胞完成接种板接种后将其分为四个队列, 每队列设置 5 个复孔, 对生长融合对至少为 80% 的细胞以添加不含药液的培养液、添加含有 20% 致死浓度的多西他赛培养液、添加含有 20% 致死浓度的醋酸阿比特龙培养液、添加含有 20% 致死浓度的多西他赛与 20% 致死浓度的醋酸阿比特龙培养液进行干预。

2.3 判定指标

应用噻唑蓝试剂使用酶标仪检测细胞的增殖能力; 应用流式细胞仪检测细胞凋亡程度。

2.4 统计学分析

试验各指标均通过统计学软件 SPSS 25.0 检验, 卡方比 对计数资料 (%) 率; t 值比 对计量资料 (均数 \pm 标准差); 如组间数据有差异 ($P < 0.05$)。

3 结果

3.1 醋酸阿比特龙与多西他赛干预下的 PC3 细胞在不同培养液中的表达

各队列 48h 的光密度依次为 (0.52 \pm 0.07) (0.42 \pm 0.06) (0.42 \pm 0.05) (0.25 \pm 0.04), 72 小时的光密度依次为 (0.82 \pm 0.10) (0.64 \pm 0.07) (0.64 \pm 0.08) (0.45 \pm 0.06), 组间存在统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 细胞凋亡率比较

各队列 48h 的细胞凋亡率依次为 (5.85 \pm 1.31) %、(14.77 \pm 1.66) %、(15.35 \pm 2.64) %、(24.61 \pm 3.57) % 组间存在统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 讨论

去势抵抗性前列腺癌细胞可能表达更多的雄激素受体, 这可能导致它们对雄激素的敏感性增加^[5]。前列腺癌细胞可能发生某些基因突变, 导致它们对雄激素的敏感性降低或消失^[6]。这些突变可能包括雄激素受体基因突变、雄激素信号通路相关基因突变等^[7]。除了雄激素外, 前列腺癌细胞还可能对其他激素具有敏感性, 例如雌激素、孕激素等。这些激素可能在去势治疗抵抗性前列腺癌的发病机制中发挥作用^[8]。前列腺癌细胞可能存在异质性, 即不同的肿瘤细胞可能具有不同的基因表达和生物学特性, 这会导致它们对化疗药物的敏感性不同。前列腺癌细胞所处的微环境也可能影响其对化疗药物的敏感性。例如, 肿瘤细胞周围的免疫细胞、基质细胞和炎症因子等可能通过影响肿瘤细胞的生物学特性来影响其化疗敏感性。此外化疗药物的吸收、分布、代谢和排泄等过程可能影响其在肿瘤组织中的浓度和作用时间, 从而影响其化疗效果。

醋酸阿比特龙是一种非激素化疗药物, 通过抑制前列腺素合成酶来减少炎症介质的产生, 作为一种具有多重抗肿瘤作用的药物, 现已被广泛用于治疗前列腺癌、乳腺癌、肾癌等多种恶性肿瘤。它还可以抑制白细胞趋化因子、血小板凝聚因子等炎症因子的释放, 从而减轻疼痛、发热等症状,

此外,醋酸阿比特龙还具有镇痛、解热、抗炎、抗风湿等作用。醋酸阿比特龙通过抑制细胞增殖,从而减缓肿瘤的生长速度。它主要通过抑制细胞分裂过程中的关键酶,使细胞分裂停滞在G1期,进而抑制肿瘤细胞的增殖。醋酸阿比特龙具有免疫调节作用,可以增强机体的免疫反应,提高肿瘤细胞的免疫原性,促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,同时该药物还可通过干扰细胞信号传导达到抑制肿瘤细胞内一些关键信号通路的传导的目的,从而抑制肿瘤细胞的生长和存活。同时醋酸阿比特龙可以通过破坏肿瘤血管,抑制肿瘤的营养供应,从而抑制肿瘤的生长和扩散,并抑制DNA修复,使肿瘤细胞在受到DNA损伤后难以修复,从而促进了肿瘤细胞的凋亡和死亡。研究表明,醋酸阿比特龙能够通过抑制细胞周期和促进凋亡来发挥抗肿瘤作用,具体是通过抑制肿瘤细胞的生长和分裂来发挥抗肿瘤效果。在实验中,研究人员将去势抵抗性前列腺癌细胞(PC-3)暴露于不同浓度的醋酸阿比特龙溶液中,并观察其对细胞存活率的影响。结果表明,随着醋酸阿比特龙浓度增加,PC-3的死亡率也随之增加;同时,醋酸阿比特龙的毒性效应与细胞分化程度有关:高分化细胞比低分化细胞更易受到醋酸阿比特龙的毒害。此外,研究还发现,醋酸阿比特龙对去势抵抗性前列腺癌细胞具有选择性杀伤作用,而对正常组织细胞无明显损伤,进一步说明该药具有一定的靶向性和特异性,有助于减少对对人体其他组织的伤害。

近期的研究发现,醋酸阿比特龙可以增强化疗药物对CRPC细胞的敏感性。一项研究对比了单独使用醋酸阿比特龙、单独使用化疗药物以及联合使用醋酸阿比特龙和化疗药物对去势抵抗性前列腺癌细胞的影响。结果显示,联合使用醋酸阿比特龙和化疗药物可以显著增强对肿瘤细胞的杀伤作用,同时抑制肿瘤细胞的增殖和转移。具体来说,醋酸阿比特龙通过抑制雄激素合成相关酶的活性,降低细胞内雄激素的含量,从而减弱了雄激素受体(AR)的信号传导通路,最终抑制了肿瘤细胞的增殖。此外,醋酸阿比特龙还可以通过调节肿瘤免疫微环境,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。进一步研究发现,醋酸阿比特龙可以降低前列腺癌细胞的BCL-2、MDR-1表达,增加BAX、CAS等相关基因的表达水平,提高PC3细胞对戈舍瑞林的敏感性^[9-11]。具体来说,醋酸阿比特龙可以通过抑制雄激素合成相关酶的活性,降低细胞内雄激素的含量,从而减弱了雄激素受体(AR)的信号传导通路,最终抑制了肿瘤细胞的增殖^[12]。此外,醋酸阿比特龙还可以通过调节肿瘤免疫微环境,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

综上所述,醋酸阿比特龙可以增强戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌细胞对化疗药物的敏感性,为去势抵抗性前列腺癌的治疗提供了新的选择。然而,对于每个患者而言,治疗方案应该根据个体情况进行个体化的制定,以最大程度地提高治疗效果并降低副作用。

参考文献

- [1] 宗恒,陈振东,汤雷,等.醋酸阿比特龙对戈舍瑞林去势抵抗性前列腺癌细胞化疗敏感性的影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(5):399-403.
- [2] 褚雷,徐斌,沙德厚,等.OCTN2与前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的相关性[J].中国药房,2023,34(12):1468-1472.
- [3] 姚礼忠,南玉奎,张志强,等.超声造影参数联合血清微小核糖核酸-206水平在激素敏感性转移性前列腺癌患者新辅助化疗效果评估中的应用[J].中国性科学,2022,31(5):1-4.
- [4] 马彦,马静,杨栋,等.内分泌联合多西他赛化疗治疗高肿瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌的疗效观察[J].中华实验外科杂志,2021,38(12):2340-2343.
- [5] 郭维锋,何昶,陆旭伟,等.多西他赛化疗联合内分泌治疗在高负荷转移性激素敏感性前列腺癌的临床观察[J].复旦学报(医学版),2020,47(5):745-749.
- [6] 常虹,方杰,许惠利,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对转移性激素敏感性前列腺癌化疗后粒细胞减少的预防效果分析[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2020,27(3):312-315.
- [7] 吾甫尔·卡德尔,王磊,多尔坤·沙衣热木.PTPN6通过抑制SP1/PC38MAPK信号通路促进前列腺癌细胞的化疗敏感性[J].现代肿瘤医学,2020,28(16):2764-2769.
- [8] 梁永钢,肖华,董海波,等.肿瘤相关巨噬细胞来源外泌体通过miR-21促进前列腺癌细胞紫杉醇耐药的机制研究[J].现代肿瘤医学,2023,31(15):2782-2788.
- [9] 马东升,安恒庆,王玉杰.醋酸阿比特龙与多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌患者的真实世界研究进展[J].肿瘤防治研究,2023,50(5):538-543.
- [10] 左树森,陈羽,李光瑜,等.醋酸阿比特龙联合多西他赛与泼尼松在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中的应用及Naa10与治疗敏感性的关系[J].药物评价研究,2022,45(3):524-531.
- [11] 李鑫钊,刘大闯,梁清,等.醋酸阿比特龙、多西他赛分别联合泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌疗效比较[J].山东医药,2021,61(20):79-81.
- [12] 李耀军,卢红荪,罗晓,等.醋酸阿比特龙片联合醋酸泼尼松片治疗雄激素剥夺治疗失败转移性去势抵抗性前列腺癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(11):1538-1542.