

# 米氮平早期干预对轻度胰腺癌恶液质模型进食和营养状况的影响

吴建华, 贾林, 江舒曼

## ■背景资料

约80%的胰腺癌患者在确诊时已出现恶液质(cachexia), 导致患者对化疗耐受性降低, 降低晚期肿瘤患者生活质量。

吴建华, 贾林, 江舒曼, 广州医学院附属广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180

吴建华, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由贾林与吴建华设计; 动物模型制备、实验操作、数据整理统计、论文写作由吴建华完成; 论文校正由贾林与江舒曼完成。

通讯作者: 贾林, 教授, 主任医师, 510180, 广东省广州市, 广州医学院附属广州市第一人民医院消化内科。

jialin@medmail.com.cn

电话: 020-81628678

收稿日期: 2012-01-20 修回日期: 2012-03-15

接受日期: 2012-04-17 在线出版日期: 2012-05-28

## Early treatment with mirtazapine improves food intake and nutritional status in a gemcitabine-induced mild cachexia mouse model with pancreatic cancer

Jian-Hua Wu, Lin Jia, Shu-Man Jiang

Jian-Hua Wu, Lin Jia, Shu-Man Jiang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lin Jia, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. jialin@medmail.com.cn

Received: 2012-01-20 Revised: 2012-03-15

Accepted: 2012-04-17 Published online: 2012-05-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of early treatment with mirtazapine on food intake and nutritional status in a gemcitabine-induced mild cachexia mouse model with pancreatic cancer.

**METHODS:** After a subcutaneous xenograft model of pancreatic cancer was established, 21 xenograft nude mice were randomly and equally divided into control group, early mirtazapine treatment group and late mirtazapine treatment group. The two treatment groups were given 10 mg/(kg·d) mirtazapine once daily by oral gavage from day 1 and day 10 after transplantation, respectively. All animals were given 50 mg/kg of gemcitabine i.

p. on days 10, 13 and 16 after transplantation. All mice were sacrificed on day 28. Body weight, food intake, tumor size, subcutaneous fat, arm circumference and the time-effect relationship were compared among the three groups.

**RESULTS:** There were no significant differences in tumor size, subcutaneous fat and arm circumference among the three groups (all  $P > 0.05$ ). At week 4, food intake was significantly higher in the early mirtazapine treatment group than in the other two groups (both  $P < 0.05$ ). The body weight ( $18.05 \text{ g} \pm 0.68 \text{ g}$ ) in the early mirtazapine treatment group was significantly higher than that in the control group ( $17.24 \text{ g} \pm 0.53 \text{ g}$ ,  $P < 0.05$ ), but had no significant difference with that in the late mirtazapine treatment group ( $17.65 \text{ g} \pm 0.60 \text{ g}$ ,  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Early treatment with mirtazapine significantly improves food intake in the Gemcitabine-induced mild cachexia mouse model with pancreatic cancer, it can also postpone the processes of cachexia to some extent.

**Key Words:** Pancreatic neoplasms; Mild cachexia; Antidepressive agents; Mirtazapine; Gemcitabine

Wu JH, Jia L, Jiang SM. Early treatment with mirtazapine improves food intake and nutritional status in a gemcitabine-induced mild cachexia mouse model with pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(15): 1342-1345

## 摘要

**目的:** 探讨抗抑郁药米氮平早期干预对轻度胰腺癌恶液质模型进食量和营养状况的影响。

**方法:** 21只胰腺癌裸鼠皮下移植瘤模型随机分为对照组(A组)、米氮平早期干预组(B组)、米氮平后期治疗组(C组), 每组7只。B、C组分别在术后第1天和第10天开始以米氮平10 mg/(kg·d), 灌胃, 术后第10、13、16天, 3组动物分别腹腔注射吉西他滨(50 mg/kg)。术后第28天处死裸鼠, 比较3组动物体重、进食

## ■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

量、肿瘤体积、皮下脂肪和臂围的变化。

**结果:** 3组胰腺癌移植瘤体积、皮下脂肪和臂围无明显差异( $P>0.05$ )。第4周B组进食量显著高于A组和C组( $P<0.05$ )；第25天B组体重(18.05 g $\pm$ 0.68 g)显著高于A组(17.24 g $\pm$ 0.53 g,  $P<0.05$ )，稍高于C组(17.65 g $\pm$ 0.60 g,  $P>0.05$ )。

**结论:** 米氮平早期干预能显著改善轻度胰腺癌相关恶液质模型的进食量，并能在一定程度上延缓恶液质进程。

**关键词:** 胰腺肿瘤；轻度恶液质；抗抑郁药；米氮平；吉西他滨

吴建华, 贾林, 江舒曼. 米氮平早期干预对轻度胰腺癌恶液质模型进食和营养状况的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(15): 1342-1345  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1342.asp>

## 0 引言

约80%的胰腺癌患者在确诊时已出现恶液质(cachexia)<sup>[1,2]</sup>，多表现为厌食、体质量减轻、脂肪和骨骼肌分解增加，厌食与体质量减轻是其最明显的临床表现，是导致恶性肿瘤患者晚期生活质量下降和死亡的直接原因<sup>[3]</sup>。有研究报道指出<sup>[4]</sup>，不管肿瘤恶性程度如何，患者体质量下降越多，其生存期越短，但迄今未见早期干预胰腺癌恶液质模型的治疗研究报道。抗抑郁药米氮平在一定程度上可改善胰腺癌模型的进食量和营养状况<sup>[5]</sup>。在成功建立轻度胰腺癌恶液质模型基础上，本文通过分析不同时期使用米氮平对轻度胰腺癌恶液质模型体质量、营养状况和进食量的影响及其时-效关系，旨在评价米氮平早期干预对轻度胰腺癌恶液质模型的疗效，为临床干预奠定实验基础。

## 1 材料和方法

1.1 材料 21只Balb/c裸小鼠，4-6周龄，20-22 g，SPF级，上海斯莱克实验动物有限公司提供，在中山大学动物实验中心饲养和实验。米氮平(Mirtazapine)由荷兰欧加农公司提供；吉西他滨购自美国礼来公司，高转移人胰腺癌细胞株SW1990由中山大学附属第二医院张世能教授惠赠。

### 1.2 方法

1.2.1 胰腺癌皮下移植瘤动物模型建立与分组：先将0.2 mL的SW1990细胞悬液( $2-3 \times 10^7$ /mL)接

种于裸小鼠右侧近前腋的背部皮下；待长至近1 cm<sup>3</sup>的实体瘤后，取出并剪成1 mm<sup>3</sup>的均匀组织块，转种于21只裸鼠右侧颈背部皮下，建立胰腺癌皮下移植瘤模型，并随机分为A组(对照组)、B组(米氮平早期干预组)和C组(米氮平后期治疗组)，每组7只。B组和C组动物在皮下移植瘤术后，分别从移植瘤第1天、第10天开始以米氮平10 mg/(kg·d)，灌胃。A组灌以等量生理盐水，每天1次；在皮下移植瘤术后第10、13、16天，3组动物以吉西他滨(50 mg/kg体质量)腹腔注射，共3次。术后28 d颈椎脱臼处死裸鼠，取出瘤体。

1.2.2 观察指标：(1)记录实验前及建模后每周1次的日均进食量(每组动物2只1笼，每周每笼食物消耗量分别为W1、W2、W3、W4，每笼每只日均进食量为 $1/7 \times 1/2 \times W1$ 、 $1/7 \times 1/2 \times W2$ 、 $1/7 \times 1/2 \times W3$ 、 $1/7 \times W4$ )；(2)测量实验前及建模后每隔3 d的体质量，实验结束时处死动物，称去瘤后鼠重；(3)每隔3 d用游标卡尺测量肿瘤的最大长径A和最小短径B，按公式 $V = 0.5 \times A \times B^2$ 计算肿瘤体积，实验结束时取出移植瘤，称瘤重；(4)每隔3 d用游标卡尺测量动物的腹部皮褶厚度，皮下脂肪 = 皮褶厚度 $\times 0.5$ ；(5)每隔3 d用游标卡尺测量前臂直径(d)，按公式 $C = d \times 3.14$ 计算前臂周径。

**统计学处理** 计量资料数据均采用mean $\pm$ SD表示。应用SPSS17.0统计软件，行单因素方差分析及组间两两比较的SNK检验， $P<0.05$ 表示有统计学差异。

## 2 结果

2.1 米氮平对轻度恶液质模型移植瘤体积和瘤重的影响及其时-效关系 裸鼠接种移植瘤后，肿瘤体积随着实验时间的延长不断增加。整个实验过程中3组动物移植瘤体积均无显著性差异( $P>0.05$ )。实验结束时处死动物，取出瘤体，A、B、C组瘤重分别为：0.42 g $\pm$ 0.09 g、0.37 g $\pm$ 0.11 g、0.40 g $\pm$ 0.10 g，但3组间无显著性差异( $P>0.05$ ，表1)。

2.2 米氮平对轻度恶液质模型日均进食量的影响及其时-效关系 各组裸鼠的基础进食量无显著差异。在注射吉西他滨后各组裸鼠进食量均有下降，其中A组下降最明显，其次为C组，B组下降幅度最小。在第3周，B组进食量(3.95 g $\pm$ 0.14 g)明显高于A组(3.54 g $\pm$ 0.10 g,  $P<0.05$ )，稍高于C组(3.72 g $\pm$ 0.15 g,  $P>0.05$ )；第4周，B组进食量明显高于A组和C组( $P<0.05$ ，表2)。

## ■ 研发前沿

许多研究发现，食欲刺激剂及营养支持可以改善恶液质患者脂肪的丢失，但如何逆转其已发生的肌肉分解仍是一个亟需解决的问题。

## ■相关报道

Klein等研究报道, 预防或逆转癌症患者体质量减轻可以延迟死亡, 癌症患者体质量减轻的速度是用来评价治疗恶液质是否有用的最简便方法.

表 1 米氮平对轻度胰腺癌恶液质模型体质量及营养指标的影响及时-效关系 ( $n = 7$ , mean  $\pm$  SD)

时间(d)	分组	体质量(g)	瘤体积(mm <sup>3</sup> )	皮下脂肪(mm)	臂围(mm)
0	A组	21.64 $\pm$ 0.96	0.00	0.74 $\pm$ 0.14	19.45 $\pm$ 1.21
	B组	21.75 $\pm$ 0.75	0.00	0.71 $\pm$ 0.12	19.52 $\pm$ 0.88
	C组	21.85 $\pm$ 0.69	0.00	0.74 $\pm$ 0.09	19.53 $\pm$ 1.06
5	A组	21.51 $\pm$ 0.89	37.67 $\pm$ 7.57	0.72 $\pm$ 0.14	19.03 $\pm$ 0.81
	B组	21.69 $\pm$ 0.79	37.12 $\pm$ 10.55	0.70 $\pm$ 0.11	19.20 $\pm$ 0.73
	C组	21.70 $\pm$ 0.64	37.28 $\pm$ 13.72	0.73 $\pm$ 0.10	19.04 $\pm$ 0.85
9	A组	21.20 $\pm$ 0.73	62.59 $\pm$ 24.06	0.70 $\pm$ 0.13	18.29 $\pm$ 0.88
	B组	21.59 $\pm$ 0.75	58.09 $\pm$ 26.00	0.70 $\pm$ 0.10	18.51 $\pm$ 0.65
	C组	21.46 $\pm$ 0.61	60.88 $\pm$ 27.10	0.71 $\pm$ 0.12	18.37 $\pm$ 0.85
13	A组	20.86 $\pm$ 0.71	105.39 $\pm$ 19.92	0.69 $\pm$ 0.09	17.24 $\pm$ 0.52
	B组	21.14 $\pm$ 0.52	100.21 $\pm$ 21.87	0.69 $\pm$ 0.10	17.58 $\pm$ 0.67
	C组	21.03 $\pm$ 0.65	101.46 $\pm$ 18.75	0.67 $\pm$ 0.13	17.56 $\pm$ 0.68
17	A组	20.15 $\pm$ 0.67	174.77 $\pm$ 15.16	0.66 $\pm$ 0.09	16.00 $\pm$ 0.62
	B组	20.50 $\pm$ 0.50	171.57 $\pm$ 16.94	0.68 $\pm$ 0.10	16.27 $\pm$ 0.67
	C组	20.38 $\pm$ 0.65	171.69 $\pm$ 18.32	0.67 $\pm$ 0.13	16.18 $\pm$ 0.74
21	A组	18.70 $\pm$ 0.58	258.54 $\pm$ 20.98	0.60 $\pm$ 0.10	15.13 $\pm$ 0.68
	B组	19.13 $\pm$ 0.55	246.88 $\pm$ 25.64	0.63 $\pm$ 0.10	15.31 $\pm$ 0.68
	C组	18.94 $\pm$ 0.59	252.70 $\pm$ 25.24	0.61 $\pm$ 0.10	15.24 $\pm$ 0.74
25	A组	17.24 $\pm$ 0.53	365.58 $\pm$ 17.63	0.50 $\pm$ 0.10	13.76 $\pm$ 0.65
	B组	18.05 $\pm$ 0.68 <sup>a</sup>	357.80 $\pm$ 15.75	0.52 $\pm$ 0.09	14.04 $\pm$ 0.54
	C组	17.65 $\pm$ 0.60	363.59 $\pm$ 18.40	0.51 $\pm$ 0.10	13.82 $\pm$ 0.76
28	A组	16.04 $\pm$ 0.66	472.62 $\pm$ 13.03	0.41 $\pm$ 0.07	13.06 $\pm$ 0.52
	B组	16.89 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>	466.95 $\pm$ 14.21	0.44 $\pm$ 0.08	13.25 $\pm$ 0.53
	C组	16.43 $\pm$ 0.58	471.32 $\pm$ 14.24	0.42 $\pm$ 0.08	13.07 $\pm$ 0.73

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组.

表 2 米氮平对轻度胰腺癌恶液质模型进食量的影响及时-效关系 ( $n = 7$ , g, mean  $\pm$  SD)

分组	基础值	7 d	14 d	21 d	28 d
A组	5.15 $\pm$ 0.12	5.13 $\pm$ 0.13	4.21 $\pm$ 0.10	3.54 $\pm$ 0.10	3.02 $\pm$ 0.16
B组	5.17 $\pm$ 0.15	5.19 $\pm$ 0.14	4.41 $\pm$ 0.16	3.95 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	3.57 $\pm$ 0.11 <sup>c</sup>
C组	5.14 $\pm$ 0.17	5.13 $\pm$ 0.11	4.31 $\pm$ 0.12	3.72 $\pm$ 0.15	3.23 $\pm$ 0.15

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs C组.

2.3 米氮平对轻度恶液质模型体质量的影响及其时-效关系 各组裸鼠的基础体质量无显著差异. 在注射吉西他滨后各组裸鼠体质量均有下降, 其中A组下降最明显, 其次为C组, B组下降幅度最小. 在第17天, 3组动物体质量下降5%-7%, 从第25天起, B组体质量明显高于A组( $P < 0.05$ ), 稍高于C组( $P > 0.05$ ); 去瘤后, B组体质量(16.51 g  $\pm$  0.63 g)明显高于A组(15.61 g  $\pm$  0.59 g,  $P < 0.05$ ), 稍高于C组(16.01 g  $\pm$  0.60 g,  $P > 0.05$ , 表1).

2.4 米氮平对轻度恶液质模型皮下脂肪和臂围的影响及其时-效关系 各组裸鼠的皮下脂肪厚度在实验开始时无显著差异. 第17天, B组皮下脂肪

厚度(0.68 mm  $\pm$  0.10 mm)稍高于C组(0.67 mm  $\pm$  0.13 mm)和A组(0.66 mm  $\pm$  0.09 mm). 从21 d开始, 3组动物皮下脂肪厚度明显变薄. B组减少程度低于其他2组, 这种差异一直持续到实验结束, 但这种差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1). 各组动物的臂围在实验开始时无显著差异. A组臂围在第17天后显著减小, C组臂围减小速度稍慢, 2组动物的臂围在不同时间点均小于B组, 但3组间无显著差异( $P > 0.05$ , 表1).

## 3 讨论

恶液质是由多因素引起的综合症状, 多发生于

肿瘤患者, 胰腺癌相关性恶液质的发病率可高达80%<sup>[3]</sup>. 恶液质除了降低癌症患者对放化疗的敏感性、使患者更易发生放化疗不良反应外, 还可降低手术切除率, 缩短患者生存期<sup>[6]</sup>. 对于晚期胰腺癌患者, WHO指出应该对患者早期就采用姑息治疗, 包括对躯体、心理和精神的统一治疗. 体质量下降与厌食是恶液质最常见的临床表现<sup>[7]</sup>. Uomo等<sup>[8]</sup>认为胰腺癌患者的体质量下降和厌食常与肿瘤本身引起的疼痛和化疗的不良反应有关, 加上胰腺癌相关抑郁症的发生率高达78.0%<sup>[9]</sup>, 可加速机体的体质量下降和厌食, 与恶液质形成了恶性循环. 因此, 改善恶液质患者的营养状况和维持其体质量成为了许多学者研究的重要课题.

对癌症恶液质进行早期干预与选择治疗肿瘤的方案同等重要<sup>[10]</sup>, Klein等<sup>[11]</sup>研究称, 预防或逆转癌症患者体质量减轻可以延迟死亡, 癌症患者体质量减轻的速度是用来评价治疗恶液质是否有效的最简便方法<sup>[10]</sup>; Bachmann等<sup>[12]</sup>临床研究发现体质量下降是影响胰腺癌患者预后的一个重要因素, 伴有恶液质的患者因发生远处转移而影响手术切除率(48.9%), 显著低于无恶液质患者(77.8%), 对于手术切除后的患者, 伴有体质量下降的患者的生存期短于无体质量下降的患者; Robinson等<sup>[6]</sup>研究称, 体质量下降<5%的患者其生存期较下降>5%的长.

Evans等<sup>[13]</sup>根据癌症患者体质量下降程度将恶液质分为轻(>5%)、中(>10%)、重(>15%)度. 米氮平作为去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁剂(NaSSA)的代表, 通过阻断5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>受体和组织胺H<sub>1</sub>受体, 除了能改善抑郁症患者食欲、增加体质量, 还能有效缓解化疗引起的恶心、呕吐、食欲下降等并发症<sup>[14]</sup>, 结合我们前期实验研究结果, 米氮平对胰腺癌模型的进食量、体质量、营养状况和生物学行为有积极的改善作用<sup>[15]</sup>, 并能在一定程度上减轻大剂量(100 mg/kg)吉西他滨化疗的不良反应<sup>[16]</sup>, 本研究在建立起胰腺癌轻度恶液质模型的基础上, 采用米氮平对模型进行早期干预, 结果显示米氮平早期干预对轻度恶液质模型的进食量与体质量的下降速度有明显减缓作用, 对轻度胰腺癌恶液质模型的皮下脂肪和骨骼肌的分解速度也有减缓作用, 但米氮平未能逆转恶液质状态, 考虑与机体发生恶液质时体内能量代谢紊乱、多种细胞因子参与有关, 而米氮平不具备调节体内能量代谢及抑制细胞因子释放的作用. 本实

验证明, 对轻度癌症恶液质模型进行积极干预能取得一定的实验疗效, 至于临床应用前景, 尚需大样本、多中心的临床试验进一步验证.

#### 4 参考文献

- 1 Ryan DP, Grossbard ML. Pancreatic Cancer: Local Success and Distant Failure. *Oncologist* 1998; 3: 178-188
- 2 Splinter TA. Cachexia and cancer: a clinician's view. *Ann Oncol* 1992; 3 Suppl 3: 25-27
- 3 Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 323-324
- 4 Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2920-2926
- 5 尚鸳鸯, 贾林. 抗抑郁药对胰腺癌移植瘤模型的进食及肿瘤生长的影响. *中华胰腺病杂志* 2008; 8: 227-229
- 6 Robinson DW, Eisenberg DF, Cella D, Zhao N, de Boer C, DeWitte M. The prognostic significance of patient-reported outcomes in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* 2008; 6: 283-290
- 7 Fearon KC. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365: 565-567
- 8 Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP* 2006; 7: 157-162
- 9 贾林, 尚鸳鸯, 江舒曼, 谢琦, 黄耀星, 谢德荣. 胰腺癌患者抑郁症状与生存质量的关系. *中华医学杂志* 2009; 89: 1847-1849
- 10 Coss CC, Bohl CE, Dalton JT. Cancer cachexia therapy: a key weapon in the fight against cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 268-273
- 11 Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 683-706
- 12 Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1193-1201
- 13 Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799
- 14 Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001; 2: 499-505
- 15 Jia L, Shang YY, Li YY. Effect of antidepressants on body weight, ethology and tumor growth of human pancreatic carcinoma xenografts in nude mice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4377-4382
- 16 贾林, 尚鸳鸯. 抗抑郁药米氮平对吉西他滨治疗胰腺癌模型的辅助作用. *中华胰腺病杂志* 2009; 9: 380-382

#### ■同行评价

本文观察了抗抑郁药对胰腺癌肿瘤裸鼠营养状态的影响, 在肿瘤辅助治疗方面有一定的创意, 开拓了新思路, 有一定的临床参考价值.