

## 雷公藤甲素对非小细胞肺癌细胞系 A549 增殖的抑制和凋亡的诱导

刘倩<sup>1\*</sup>, 汤建华<sup>1</sup>, 张志华<sup>2</sup>

(河北北方学院附属第一医院 1. 药学部; 2. 呼吸内科, 河北 张家口 075000)

**摘要:**目的 探讨雷公藤甲素(TP)通过调控趋化因子受体 4(CXCR4)基因表达对人非小细胞肺癌(A549)细胞增殖和凋亡的影响。方法 实验分为 4 组:对照组、TP 组(100 nm/L TP 处理细胞)、CXCR4+TP 组(转染质粒及 TP 处理细胞)和 NC+TP 组(转染空载质粒及 TP 处理细胞)。RT-qPCR 和 Western blot 检测 CXCR4 表达以及转染效果; MTT 法检测细胞增殖;Annexin V-FITC/PI 双染色法检测细胞凋亡;Western blot 检测增殖及凋亡相关蛋白表达。结果 雷公藤甲素能够抑制 A549 细胞中 CXCR4 mRNA 和蛋白的表达( $P<0.05$ )。雷公藤甲素可抑制 A549 细胞增殖,诱导其凋亡( $P<0.05$ )。转染 pcDNA-CXCR4 能够上调 CXCR4 mRNA 和蛋白的表达( $P<0.05$ )。上调 CXCR4 的表达能够部分逆转雷公藤甲素对 A549 细胞增殖抑制和凋亡诱导的作用( $P<0.05$ )。结论 雷公藤甲素可能通过下调 CXCR4 的表达抑制 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡。

**关键词:** 雷公藤甲素;CXCR4 基因;非小细胞肺癌细胞系 A549;增殖;凋亡

中图分类号:R730.23 文献标志码:A

## Triptolide inhibits the proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cell line A549

LIU Qian<sup>1\*</sup>, TANG Jian-hua<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-hua<sup>2</sup>

(1. Pharmacy Department; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of triptolide (TP) on the proliferation and apoptosis of human non-small cell lung cancer cell A549 by regulating the expression of chemokine receptor 4 (CXCR4) gene. **Methods** The experiment was divided into 4 groups: control group, TP group (100 nm/L TP-treated cells), CXCR4+TP group (transfected plasmid TP-treated cells) and NC+TP group (empty plasmid TP-treated cells). The expression of CXCR4 and transfection were detected by RT-qPCR and Western blot. Cell proliferation was detected by MTT assay, apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI double staining, proliferation and apoptosis-related protein expression were detected by Western blot. **Results** Triptolide inhibited the expression of CXCR4 mRNA and protein in A549 cells ( $P<0.05$ ). Triptolide inhibited the proliferation of A549 cells and induced apoptosis ( $P<0.05$ ). Transfection of pcDNA-CXCR4 up-regulated the expression of CXCR4 mRNA and protein ( $P<0.05$ ). Up-regulation of CXCR4 expression partially reversed the effect of triptolide on proliferation inhibition and apoptosis induction of A549 cells ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Triptolide may inhibit the proliferation of non-small cell lung

收稿日期:2019-03-26 修回日期:2019-09-30

基金项目:2018 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20180828)

\* 通信作者 (corresponding author): nings570@163.com

cancer A549 cells and induce apoptosis by down-regulating the expression of CXCR4.

**Key words:** triptolide; CXCR4 gene; non-small cell lung cancer cell line A549; proliferation; apoptosis

肺癌(lung cancer)是全球范围内癌相关死亡的主要原因,且大多数肺癌患者预后不良<sup>[1]</sup>。目前基因治疗已成为新的治疗肺癌的发展方向<sup>[2]</sup>。趋化因子被认为是癌细胞生物过程中的特异性主要调节剂<sup>[3]</sup>。趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CXCR4)是G蛋白耦联受体超家族成员之一,参与多种生理病理过程<sup>[4-5]</sup>。雷公藤甲素(triptolide, TP)是从卫矛科植物雷公藤中提取的有效活性物质。多项体内外研究显示,其在乳腺癌、肝细胞癌和卵巢癌等多种肿瘤中均具有良好的抗肿瘤活性<sup>[6-8]</sup>。最近报道,雷公藤甲素可广泛抑制基因的转录,但其作用机制尚不明确<sup>[9]</sup>。有报道,雷公藤甲素可诱导急性髓系白血病干细胞凋亡,且蛋白质印迹结果显示CXCR4蛋白表达水平降低,提示雷公藤甲素可能通过调控CXCR4的表达发挥功能<sup>[10]</sup>。因此本实验观察雷公藤甲素干预的非小细胞肺癌细胞A549中对CXCR4的表达的影响,并采用细胞转染恢复CXCR4的表达,观察对A549细胞增殖和凋亡的影响,以期探讨雷公藤甲素在非小细胞肺癌细胞增殖的影响及可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料和主要试剂

非小细胞肺癌细胞系A549(ATCC);雷公藤甲素、MTT试剂(Sigma-Aldrich公司);RPMI-1640培养基、胎牛血清(Hyclon公司);青霉素、链霉素(杭州四季青生物工程材料有限公司);pcDNA-CXCR4过表达载体质粒和pcDNA空载体质粒(广州市锐博生物科技有限公司);Lipofectamine 2000转染试剂(Invitrogen公司);RNA提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司);反转录试剂盒(大连宝生物工程有限公司);SYBR Green荧光染料试剂盒(Roche公司);Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒、RIPA细胞裂解液、BCA蛋白浓度检测试剂盒、超敏ECL化学发光试剂盒(上海碧云天生物技术研究所);鼠抗人CXCR4单抗、鼠抗人PCNA单抗、鼠抗人Ki-67单抗、鼠抗人Bax单抗、鼠抗人Bcl-2单抗和辣根过氧化物酶标记山羊抗

鼠IgG(Abcam公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞的培养及分组处理:将非小细胞肺癌细胞A549培养于含有10%灭活胎牛血清、100 U/mL青-链霉素的RPMI-1640培养基中,置体积分数为5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度、37 °C恒温培养箱中常规培养,每天观察细胞增殖状态,及时换液,细胞汇合度达90%时进行传代培养。将A549细胞分为4组,将未经雷公藤甲素处理未转染的细胞设为对照组;将100 nmol/L的雷公藤甲素处理的细胞设为TP组;将转染pcDNA-CXCR4质粒并施加100 nmol/L的雷公藤甲素的细胞设为CXCR4+TP组;将转染pcDNA空载质粒并施加100 nmol/L的雷公藤甲素的细胞设为NC+TP组。转染具体操作步骤参考Lipofectamine 2000转染试剂说明书进行,转染后各组细胞继续培养。

1.2.2 RT-qPCR检测A549细胞中CXCR4 mRNA:收集处理48 h后各组A549细胞,采用RNA提取试剂盒提取各组细胞中总RNA,采用反转录试剂盒合成cDNA,以SYBR Green荧光染料试剂盒进行实时荧光定量PCR扩增,反应条件设置为94 °C预变性5 min;94 °C变性30 s,56 °C退火30 s,72 °C延伸15 s,共设置40个循环。CXCR4上游引物:5'-CCG TGGCAAACCTGGTACTTT-3';下游引物:5'-GACGC CAACATAGACCACCT-3'。 $\beta$ -actin上游引物:5'-C ACGATGGAGGGCCGGACTCATC-3';下游引物:5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3'。以 $\beta$ -actin为内参,通过2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>法计算各组A549细胞中CXCR4 mRNA表达水平。

1.2.3 MTT法检测A549细胞增殖:取对数期A549细胞以胰蛋白酶消化成单个细胞,种植到96孔板中,种植密为1×10<sup>4</sup>个/孔,细胞贴壁后按照上述1.3方法分组和处理,在24、48和72 h分别向每孔细胞中加入150  $\mu$ L MTT溶液,37 °C孵育4 h,再向细胞中加入100  $\mu$ L 二甲基亚砷,振荡反应10 min,待沉淀完全溶解后,使用全自动酶标仪检测波长450 nm处各孔细胞吸光度值(A值),每组细胞各个时间点设置3个复孔,实验重复3次。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI 双染色法检测 A549 细胞凋亡:各组 A549 细胞 48 h 后,分别收集各组细胞,以预冷的 PBS 洗涤细胞后,分别向各组细胞中添加 100  $\mu$ L 结合缓冲液,再依次向细胞中加入 annexin V-FITC 和 5  $\mu$ L PI 染液各 5  $\mu$ L,轻轻混匀,在室温下避光反应 20 min,使用 300 目细胞筛去除杂质,立即上流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.5 Western blot 检测 A549 细胞中蛋白表达:各组 A549 细胞 48 h 后,分别收集细胞,加入适量 RIPA 细胞裂解液,在冰上裂解细胞,提取细胞中总蛋白,使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度,在蛋白中加入等体积的上样缓冲液,加热使蛋白样品变性,取 40  $\mu$ g 变性蛋白加入到上样孔中,行 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,采用半干法将蛋白电转至硝酸纤维素膜上,将膜放置在 5% 脱脂奶粉中封阻 2 h,分别加入一抗进行孵育(PCNA 一抗 1:500 稀释, Ki-67 一抗 1:500 稀释, Bax 一抗 1:800 稀释, Bcl-2 一抗 1:800 稀释, CXCR4 一抗 1:500 稀释), 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜,以 TBST 洗膜 15 min $\times$ 3 次,加入 1:3 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的 IgG,室温孵育 1 h,以 TBST 洗膜 15 min $\times$ 3 次,加入超敏 ECL 化学发光试剂,曝光,成像,拍照,以 GAPDH 为内参,使用 Quantity One 软件分析各条带吸光度值,计算各组细胞中目的蛋白相对表达水平。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间差异比较使用 *t* 检验,多组间差异比较使用单因素方差分析,两两间组间差异比较使用 SNK-*q* 检验分析。

## 2 结果

### 2.1 雷公藤甲素抑制非小细胞肺癌细胞 A549 中 CXCR4 的表达

雷公藤甲素干预 A549 细胞后 CXCR4 mRNA 和蛋白表达水平均明显降低( $P<0.05$ )(表 1,图 1)。

### 2.2 转染 pcDNA-CXCR4 逆转雷公藤甲素对 CXCR4 表达的抑制

转染 48 h 后,与 NC+TP 组相比, CXCR4+TP 组 A549 细胞中 CXCR4 mRNA 和蛋白表达水平明显升高( $P<0.05$ )(表 2,图 2)。

表 1 雷公藤甲素对 A549 细胞中 CXCR4 的表达的影响  
Table 1 Effect of triptolide on the expression of CXCR4 in A549 cells ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

group	CXCR4 mRNA	CXCR4 protein
control	1.00 $\pm$ 0.10	1.12 $\pm$ 0.15
TP	0.38 $\pm$ 0.04*	0.58 $\pm$ 0.06*

\* $P<0.05$  compared with the control group.

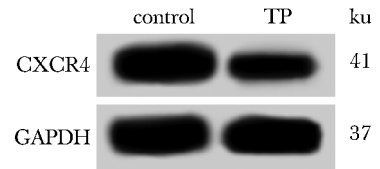


图 1 Western blot 检测各组细胞中 CXCR4 的表达水平  
Fig 1 Western blot analysis of CXCR4 expression levels in each group of cells

表 2 转染 pcDNA-CXCR4 对 A549 细胞中 CXCR4 的表达的影响  
Table 2 Effect of transfection of pcDNA-CXCR4 on the expression of CXCR4 in A549 cells ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

group	CXCR4 mRNA	CXCR4 protein
NC+TP	1.00 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.05
CXCR4+TP	2.16 $\pm$ 0.24*	1.05 $\pm$ 0.12*

\* $P<0.05$  compared with the NC+TP group.

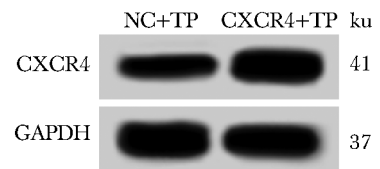


图 2 Western blot 检测各组细胞中 CXCR4 的表达水平  
Fig 2 Western blot analysis of CXCR4 expression levels in each group of cells

### 2.3 CXCR4 逆转雷公藤甲素对 A549 细胞增殖抑制作用

与对照组相比, TP 组细胞 A 值从 48 h 后显著降低( $P<0.05$ )。与 NC+TP 组相比, CXCR4+TP 组细胞 A 值从 48 h 后明显升高( $P<0.05$ )。与 TP 组相比, NC+TP 组细胞 A 值无明显改变(表 3)。

### 2.4 CXCR4 逆转雷公藤甲素对 A549 细胞凋亡诱导作用

与对照组相比, TP 组细胞凋亡率明显升高( $P<$

表 3 各组 A549 细胞 A 值比较

Table 3 Comparison of A values of A549 cells in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

group	A value		
	24 hours	48 hours	72 hours
control	0.26±0.03	0.58±0.06	0.87±0.09
TP	0.24±0.02	0.34±0.03*	0.52±0.05*
NC+TP	0.23±0.02	0.35±0.04	0.54±0.06
CXCR4+TP	0.25±0.03	0.54±0.05#	0.80±0.08#

\* $P < 0.05$  compared with control group; # $P < 0.05$  compared with NC+TP group.

0.05)。与 NC+TP 组相比, CXCR4+TP 组细胞凋亡率显著降低( $P < 0.05$ )。与 TP 组相比, NC+TP 组细

胞凋亡率无明显改变( $P > 0.05$ ) (图 3, 表 4)。表明恢复 CXCR4 的表达能够降低雷公藤甲素诱导的 A549 细胞凋亡。

2.5 各组 A549 细胞中增殖和凋亡蛋白表达情况

与对照组相比, TP 组细胞中 PNCA、Ki-67 和 Bcl-2 蛋白表达明显下调, Bax 蛋白表达明显上调( $P < 0.05$ )。与 NC+TP 组相比, CXCR4+TP 组细胞中 PNCA、Ki-67 和 Bcl-2 蛋白表达明显上调, Bax 蛋白表达明显下调( $P < 0.05$ )。与 TP 组相比, NC+TP 组细胞中 PNCA、Ki-67、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达无明显改变( $P > 0.05$ ) (图 4, 表 5)。表明恢复 CXCR4 的表达能够逆转雷公藤甲素导致的 PNCA、Ki-67 和 Bcl-2 蛋白表达下调以及 Bax 蛋白表达的上调。

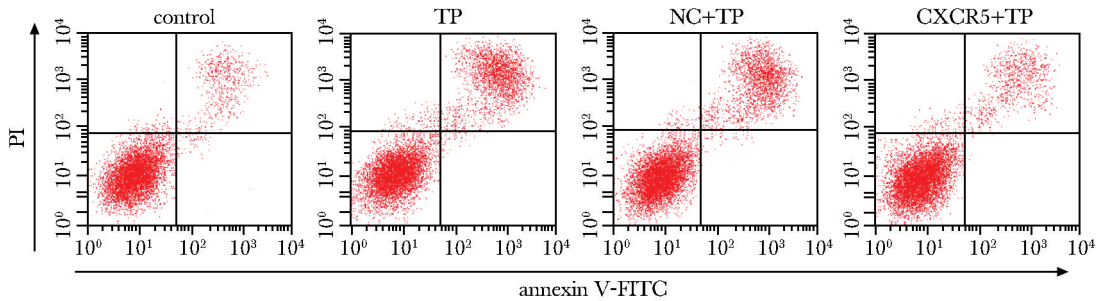


图 3 Annexin V-FITC/PI 双染色法检测各组 A549 细胞凋亡情况

Fig 3 Annexin V-FITC/PI double staining assay for apoptosis of A549 cells

表 4 各组 A549 细胞凋亡率比较

Table 4 Comparison of apoptosis rates of A549 cells in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

group	apoptotic rate/%
control	2.02±0.50
TP	17.83±1.92*
NC+TP	16.90±1.21
CXCR4+TP	5.38±1.03#

\* $P < 0.05$  compared with control group; # $P < 0.05$  compared with NC+TP group.

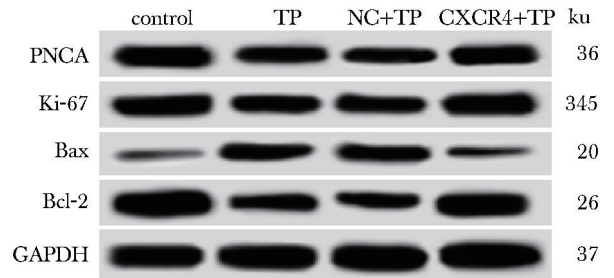


图 4 Western blot 检测各组 A549 细胞中 PNCA、Ki-67、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达情况

Fig 4 Western blot analysis of PNCA, Ki-67, Bax and Bcl-2 protein expression in A549 cells

表 5 各组 A549 细胞中 PNCA、Ki-67、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达水平比较

Table 5 comparison of PNCA, Ki-67, Bax and Bcl-2 protein expression levels in each group of A549 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

group	PNCA	Ki-67	Bax	Bcl-2
control	0.88±0.08	0.95±0.10	0.14±0.02	1.31±0.15
TP	0.39±0.04*	0.57±0.06*	0.62±0.06*	0.52±0.05*
NC+TP	0.40±0.04	0.56±0.06	0.60±0.06	0.54±0.06
CXCR4+TP	0.78±0.08#	0.88±0.09#	0.22±0.02#	1.16±0.14#

\* $P < 0.05$  compared with control group; # $P < 0.05$  compared with NC+TP group.

### 3 讨论

RCXCR4 基因在非小细胞肺癌细胞侵袭、侵袭及耐药中扮演重要角色,提示 CXCR4 可能成为非小细胞肺癌的诊断和临床治疗的新的作用靶点<sup>[11-12]</sup>。

近年来,雷公藤甲素的抗肿瘤活性受到研究者的广泛关注。多项研究发现雷公藤甲素可阻碍 A549 细胞侵袭和转移,但迄今为止,其在非小细胞肺癌中的作用机制仍不完全清楚<sup>[13]</sup>。本实验根据以往研究及前期试验结果,使用 100 nmol/L 的雷公藤甲素处理 A549 细胞,发现细胞 A 值显著降低,凋亡率明显升高,提示雷公藤甲素可抑制 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡,该实验结果与以往研究类似。此外,本实验发现,雷公藤甲素干预的 A549 细胞中 CXCR4 mRNA 和蛋白表达水平均明显下调。

此外本实验通过在 A549 细胞中转染 CXCR4 过表达载体质粒,恢复雷公藤甲素诱导的 CXCR4 的表达水平的降低,观察对 A549 细胞增殖和凋亡的影响。结果显示,恢复 CXCR4 表达能够逆转雷公藤甲素诱导的细胞增殖抑制作用,且降低雷公藤甲素诱导的细胞凋亡,表明雷公藤甲素通过抑制 CXCR4 的表达抑制 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡。

PCNA 及 Ki-67 高表达与肺癌的发生、进展密切相关,是判断肺癌预后及恶性程度的重要指标<sup>[14]</sup>。本实验通过 Western blot 检测增殖细胞核抗原 PCNA 和 Ki-67 表达情况发现,PCNA 和 Ki-67 在雷公藤甲素干预后表达下调,回复 CXCR4 表达后 PCNA 和 Ki-67 蛋白表达上调。提示雷公藤甲素可通过调控 CXCR4 的表达下调 PCNA 和 Ki-67 的表达,来实现抑制细胞增殖的作用。Bax 和 Bcl-2 均属于 Bcl-2 家族成员,Bax 属于促凋亡基因,而 Bcl-2 为抗凋亡基因。当细胞受死亡信号刺激时,Bax 发生构象改变,与 Bcl-2 相互作用,导致 Bcl-2 的保护效应丧失使细胞趋于凋亡<sup>[15]</sup>。本实验检测结果显示,Bax 蛋白的表达在雷公藤甲素干预后表达上调,恢复 CXCR4 表达后其表达下调,而 Bcl-2 蛋白表达与 Bax 蛋白表达呈相反趋势。提示雷公藤甲素可通过调控 CXCR4 的表达上调 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达,来实现诱导细胞凋亡的作用。

综上,雷公藤甲素可能通过下调 CXCR4 基因的表达抑制 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡。但 CXCR4 基因通过何种信号通路参与细胞增殖和凋亡过程,具体作用机制仍需进一步的体外及体内实验进行深入探究。

### 参考文献:

- [1] Steendam CM, Dammeijer F, Jgijv A, *et al.* Immunotherapeutic strategies in non-small-cell lung cancer: the present and the future [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9: 507-520.
- [2] Zhang B, Zhang Y, Yu D. Lung cancer gene therapy: Transferrin and hyaluronic acid dual ligand-decorated novel lipid carriers for targeted gene delivery [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37:937-944.
- [3] 董智琦, 文国容, 庾必光. 趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中作用的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2018, 22:1011-1014.
- [4] Tu Z, Xie S, Xiong M, *et al.* CXCR4 is involved in CD133-induced EMT in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50:505-514.
- [5] Abraham M, Klein S, Bulvik B, *et al.* The CXCR4 inhibitor BL-8040 induces the apoptosis of AML blasts by down-regulating ERK BCL-2, MCL-1 and cyclin-D1 via altered miR-15a/16-1 expression [J]. *Leukemia*, 2017, 31:2336-2346.
- [6] 陈茂剑, 肖潺潺, 王丽, 等. 雷公藤甲素对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. *实用医学杂志*, 2017:3867-3870.
- [7] 赵东晓, 陈弘磊, 孟冠敏, 等. 低浓度雷公藤甲素联合顺铂对肝癌细胞 HepG2 活性的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27:366-369.
- [8] Wang R, Ma X, Su S, *et al.* Triptolide antagonized the cisplatin resistance in human ovarian cancer cell line A2780/CP70 via hsa-mir-6751 [J]. *Future Med Chem*, 2018, 10:1947-1955.
- [9] Jiang C, Fang X, Zhang H, *et al.* Triptolide inhibits the growth of osteosarcoma by regulating microRNA-181a via targeting PTEN gene *in vivo* and *in vitro* [J]. *Tumour*

- Biol, 2017, 39.doi:10.1177/1010428317697556.
- [10] 郑忠信, 柳约坚, 陈菲莉, 等. 低浓度雷公藤甲素联合伊达比星诱导急性髓系白血病干细胞凋亡及其机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35:667-671.
- [11] Zuo J, Wen M, Li S, *et al.* Overexpression of CXCR4 promotes invasion and migration of non-small cell lung cancer via EGFR and MMP-9[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14: 7513-7521.
- [12] Bi MM, Shang B, Wang Z, *et al.* Expression of CXCR4 and VEGF-C is correlated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2017, 8:634-641.
- [13] Li F, Zhao D, Yang S, *et al.* ITRAQ-based proteomics analysis of triptolide un human A549 lung adenocarcinoma cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45:917-934.
- [14] 李英杰, 于长海, 李捷, 等. PCNA 和 Ki-67 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2011, 39:261-263.
- [15] Andreufernández V, Sancho M, Genovés A, *et al.* Bax transmembrane domain interacts with prosurvival Bcl-2 proteins in biological membranes[J]. *Pro Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114:310-315.

## 新闻点击

### 心碎综合征会导致癌症

在线发表在《美国心脏协会杂志》(*Journal of the American Heart Association*) 上的 (2019-07-17) 研究表明,“心碎综合征”(Takotsubo 综合征) 可能不仅仅伤害心脏, 还会引发癌。

虽然在先前的研究中, 失去爱人的极端情绪与心脏问题有关, 但一项新的研究发现, 1/6 的心碎综合征患者也患有癌症。更糟糕的是, 他们在确诊 5 年后, 则不可能存活下来。

资深研究员克里斯蒂安·坦普林博士(瑞士苏黎世大学医院急性心脏病护理主任)说:“在 Takotsubo 综合征和恶性肿瘤之间似乎存在着强烈的相互作用。”“因此, 应该建议 Takotsubo 综合征患者参与癌筛查, 以提高整体生存率,” 他补充说, 反过来也是正确的。然而, 这项研究并没有证明其中一个导致了另一个。

心碎综合征会导致突发的极度疼痛和呼吸急促, 这可能被误认为是耳部疾病。根据美国心脏协会(AHA), 这些症状是对压力荷尔蒙突然激增的反应。研究人员说, 这种情况导致心脏的主泵室扩大。这意味着心脏不能有效地泵血。心碎综合征可能发生在任何强烈的情感体验之后。美国心脏协会认为, 亲人的死亡、分手或离婚、经济问题, 甚至诸如中奖这样积极的经历都会引发心碎综合征。主要的物理应力扫描也会引发心碎综合征。研究指出, 物理创伤或手术、呼吸衰竭和感染都是导致心碎综合征的物理压力的例子。

这项新的研究包括刚刚超过 1 600 例心碎综合征患者。参与者在 9 个不同国家的 26 个医疗中心招募, 其中包括 8 个欧洲国家和美国。在确诊为癌的患者中, 大多数是女性(88%), 平均年龄为 70 岁。坦普林说, 癌病例的发病率远高于正常预期。无论男女还是所有年龄段的人都是如此。例如, 在 44 岁及以下的女性中, 癌的预期发病率为 0.4%, 而对于心碎综合征患者, 预期发病率为 8%; 45~64 岁男性的预期癌症发生率为 2%, 而心碎综合征患者的预期癌发生率为 22%。在老年男性和女性中, 预期的癌病例是心碎综合征患者的 2 倍多。最常见的癌症是乳腺癌。其他癌影响区域包括消化系统、呼吸道、内性器官和皮肤。研究结果还显示, 患癌的人更容易患上心碎综合征。

刘晓获 译

王欣 编