

独一味对糖尿病痛大鼠脊髓背角内胶质细胞激活的影响

谢 菁, 聂琼芳, 吴小兰*

(武汉理工大学, 湖北 武汉 430010)

摘要: 目的 考察独一味对糖尿病痛大鼠脊髓背角内胶质细胞激活的影响。方法 70只大鼠随机分成正常组、枸橼酸-独一味组、链脲佐菌素-安慰剂组、链脲佐菌素-独一味组(30、224、300、3 000 mg/kg), 每组10只。链脲佐菌素枸橼酸缓冲液建立糖尿病痛大鼠模型, 机械痛刺激法测定大鼠后足爪痛阈, 免疫荧光染色、Western blot法检测大鼠脊髓背角内Iba-1、GFAP、p-STAT3表达水平。结果 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, 链脲佐菌素-独一味组(30、300、3 000 mg/kg)痛阈有所增加, 并呈明显的剂量依赖性($P < 0.05$), 在300、3 000 mg/kg剂量下更显著($P < 0.01$); 链脲佐菌素-独一味组(224 mg/kg) Iba-1、GFAP阳性细胞数显著减少($P < 0.01$), 蛋白表达显著降低($P < 0.01$), p-STAT3表达水平也显著降低($P < 0.01$)。结论 独一味可有效缓解糖尿病痛大鼠疼痛反应, 其机制可能与抑制大鼠脊髓背角内胶质细胞激活、降低p-STAT3表达、改善炎症有关。

关键词: 独一味; 糖尿病痛; 胶质细胞; 脊髓背角

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)12-2624-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.003

Effects of *Lamiophlomis rotata* on glial cell activation in spinal dorsal horn of rats with diabetic pain

XIE Jing, NIE Qiong-fang, WU Xiao-lan*

(Wuhan University of Technology, Wuhan 430010, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo on glial cell activation in spinal dorsal horn of rats with diabetic pain. **METHODS** Seventy rats were randomly divided into normal group, citric acid-*L. rotata* group, streptozocin-placebo group and streptozocin-*L. rotata* groups (30, 224, 300, 3 000 mg/kg), ten rats in each group. The rat model for diabetic pain was established by streptozotocin-citric acid buffer solution. Mechanical pain stimulus method was applied to determining the pain threshold of rat hind paw. Immunofluorescence staining and Western blot were used to detect the expression levels of GFAP, Iba-1 and p-STAT3 in rat spinal dorsal horn. **RESULTS** Compared with the streptozocin-placebo group, the streptozocin-*L. rotata* groups (30, 300, 3 000 mg/kg) shared dose-dependent increase of pain threshold ($P < 0.05$), especially at the doses of 300, 3 000 mg/kg ($P < 0.01$); marked reduction of Iba-1, GFAP positive cell counts ($P < 0.01$) at dose concentration of 224 mg/kg, and significant suppression of protein expressions ($P < 0.01$), and p-STAT3 expression level ($P < 0.01$). **CONCLUSION** *L. rotata* can effectively alleviate the pain reactions of rats with diabetic pain, whose mechanisms may be related to activation inhibition of glial cells, expression suppression of p-STAT3 and thus the inflammation control in the spinal dorsal horn of rats.

KEY WORDS: *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo; diabetic pain; glial cells; spinal dorsal horn

糖尿病痛是糖尿病患者的常见并发症, 其发生率较高, 严重影响患者的生活质量^[1-2]。长期以来,

糖尿病神经病变被认为是周围神经系统的功能紊乱造成的^[3-4], 在糖尿病发生早期即可出现, 主要表

收稿日期: 2018-02-23

作者简介: 谢菁(1981—), 硕士, 主治医师, 从事内分泌方面研究。Tel: 18627028506, E-mail: pyl1528289@126.com

*通信作者: 吴小兰, 硕士, 主任医师, 从事内分泌方面研究。Tel: 13971182989

现为慢性疼痛等功能障碍^[5-6]。既往研究表明^[7-8]，糖尿病患者高血糖及胰岛素抵抗是诱发神经系统功能紊乱的高危因素。

神经胶质细胞作为神经系统数量较多的细胞之一，在疼痛发生发展过程中扮演者重要角色。前期报道^[9]，小胶质细胞和星形胶质细胞的序贯激活参与疼痛发生的全过程；新近研究表明，糖尿病诱发的周围神经病变会显著提升大鼠脊髓背角浅层STAT3磷酸化水平，进而激活小胶质细胞和星形胶质细胞，其激活会伴随大量炎症介质释放，增强脊髓背角炎症微环境，提高神经元敏感性，进而促进疼痛发生。

独一味为唇形科植物 *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo 的干燥地上部分，是一味经典藏药，生长于我国云贵高原和青藏高原地区，其主要成分具有较好的抗炎、消肿、化瘀、免疫抑制的作用，广泛应用于临床。大量研究表明^[10-11]，它能有效缓解神经病理性痛及炎性痛的痛敏，而且副作用小；前期报道^[12-14]，其所含成分8-O-乙酰山栀子苷甲酸可激活胰高血糖素样肽-1受体，而后者已被证明与血糖调节密切相关，但具体机制尚不清楚。因此，本实验拟通过给予糖尿病痛大鼠口服独一味进，评估其后足爪机械性痛阈，观察脊髓背角内胶质细胞激活状态，为该药材用于治疗糖尿病痛提供更可靠的实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康雄性SD大鼠，体质量220~250 g，二级清洁级，由武汉理工大学医院实验动物中心提供。大鼠均保证12 h/24 h充足光照和25℃恒温生长环境，自由摄食饮水。

1.2 试剂和仪器 独一味粉末取自独一味分散片(成都天银制药有限公司，国药准字Z20090239)，经武汉理工大学专家鉴定为正品。链脲佐菌素、小鼠抗 β -actin IgG(1:1 000，美国Sigma公司)；DMSO、枸橼酸(英国Abcam公司)。小鼠抗胶质纤维酸性蛋白(GFAP) IgG(1:800，美国Chemicon公司)；山羊抗电离钙绑定衔接分子1 IgG(Iba-1, 1:200，日本Wako公司)；兔抗p-STAT3 IgG(1:500，美国Cell Signaling Technology公司)；生物素结合的驴抗羊IgG、Cy3标记的卵白素(1:500，美国Jackson Immuno-Research公司)；Alexa488结合的驴抗小鼠IgG(1:500，美国Invitrogen公司)；HRP结合的驴抗小鼠IgG、HRP结合的驴抗兔IgG(1:5 000，北京中杉金桥

生物科技有限公司)；SDS-聚丙烯酰胺凝胶(10%，美国Bio-Rad公司)；聚偏二氟乙烯膜(PVDF，美国Millipore公司)；机械痛刺激细丝(Von-Frey filament，美国Stoelting公司)；恒冷冻组织切片机(CM1800，德国Leica公司)；共聚焦激光显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 建模、分组、给药 实验均在武汉理工大学医院伦理委员会批准的前提下开展^[15]。采用随机数字表法，将70只大鼠随机分成正常组、枸橼酸-独一味组、链脲佐菌素-安慰剂组、链脲佐菌素-独一味组(30、224、300、3 000 mg/kg)，每组10只。

造模前1 d，大鼠禁水禁食，除枸橼酸-独一味组腹腔注射枸橼酸缓冲液外，其他给药组按照60 mg/kg体质量剂量腹腔单次注射新鲜链脲佐菌素枸橼酸缓冲液(pH 4.5)，注射时间点记为造模零点，注射后第1、3、7、14、21、28天大鼠尾静脉采血，测定血糖，其浓度超过20 mmol/L时可认为建模成功。独一味溶于DMSO，生理盐水分别稀释至30、224、300、3 000 mg/kg，造模后第3~28天灌胃给药；链脲佐菌素-安慰剂组中安慰剂使用稀释的DMSO溶液。

2.2 行为学检测 将各组大鼠置于铁丝网(50 mm×50 mm)平台上，并将其放于高出试验平台0.3 m的架子上，上方罩两头畅通、0.2 m×0.2 m×0.25 m的塑料透明罩，待大鼠适应检测环境0.5 h后，使用不同刺激强度(2~26 g)的机械痛细丝对准大鼠后足爪中心位置给予相应刺激，强度由小逐渐到大，每一强度所对应的细丝反复刺激10次(每次间隔4~6 s)，若出现 ≥ 6 次的缩足反应，可认为大鼠对该强度的刺激有反应，并记为大鼠后足爪机械性缩足阈值，重复测量3次，取平均值。测量过程中，对测量值大于26 g的大鼠均记为26 g，以防止伤害大鼠足部。为使大鼠提前适应测量环境，并排除行为学表现异常者，所有大鼠均在术前连续2 d测定行为学，同时将测量结果记为术前基础值。所有大鼠在造模后3、5、7、14、21、28 d测量阈值，每次测量均在同一时间点完成。

2.3 免疫荧光化学染色 给药后第11天，大鼠腹腔注射水合氯醛溶液(4 mL/kg)麻醉，迅速开胸建立体外循环路径，剪开右心耳，灌注0.01 mol/L磷酸缓冲液(PBS)250 mL快速冲洗全身血液直至肝脏变白，续滴4%多聚甲醛磷酸缓冲液(含

50% 饱和苦味酸), 灌注完毕后用咬骨钳咬开椎骨, 取出脊髓 L5 ~ L6 节段, 置于上述固定液中固定 1 h 后, 移至含 30% 蔗糖的 PB 溶液, 4 °C 下放置 2 d 直至脊髓节段沉入离心管底部, 横切脊髓节段, 每片段厚约 20 μm。PBS 漂洗切片 3 次后, 添加一抗 (小鼠抗 GFAP IgG、山羊抗 Iba-1 IgG) 于 4 °C 冰箱中孵育 1 d, PBS 漂洗切片 10 min, 共 3 次, 孵育对应的二抗 (Alexa488 结合的驴抗小鼠 IgG、生物素结合的驴抗羊 IgG), 室温下孵育 4 h, 再孵育三抗 (Cy3 标记的卵白素) 2 h, PBS 冲洗切片 10 min, 共 3 次, 暗光下将切片裱至载玻片, 自然风干后滴加荧光封片剂, 盖上盖玻片封片。最后, 通过共聚焦激光显微镜在相同染色和拍照背景下进行摄片。

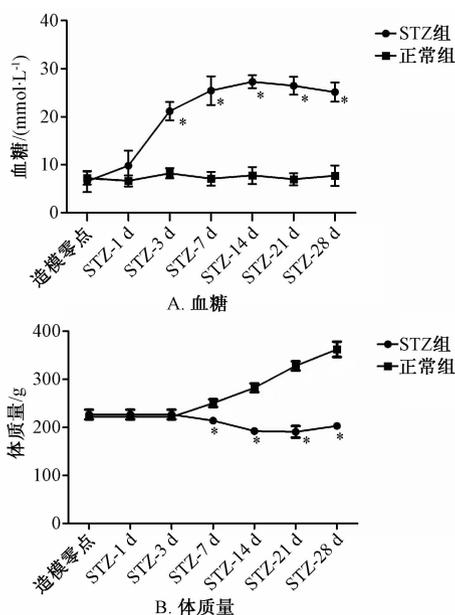
2.4 免疫印迹实验 给药后第 11 天, 大鼠腹腔注射水合氯醛溶液 (4 mL/kg) 麻醉, 迅速开胸建立体外循环路径, 剪开右心耳, 灌注事先预冷的 0.01 mol/L 磷酸缓冲液 (PBS) 250 mL 快速冲洗全身血液直至肝脏变白, 将大鼠迅速转移至冰上, 取出 L4 ~ L6 处脊髓背角, 加含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的混合裂解液裂解 10 min, 组织匀浆, 取混合液于 1.5 mL 离心管中, 12 500 r/min、4 °C 下恒温离心 5 min, 吸取上清液于另一事先预冷的离心管中, BCA 测量法测定提取的蛋白样液浓度, 至少确定终液中含 10 μg 蛋白的上样量。然后, 样品蛋白采用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离, 加入标记蛋白, 根据标记蛋白位置和目标蛋白大小确定 GFAP、Iba-1、p-STAT3、β-actin 位置, 再将凝胶蛋白电转至聚偏二氟乙烯膜 (事先在甲醇中浸泡 30 s) 上进行免疫杂交反应。脱脂奶粉 (5%) 封闭 2 h 后加入一抗 (GFAP、Iba-1、p-STAT3、β-actin), 4 °C 孵育 12 h 后 TBS-T 漂洗 PVDF 膜 10 min, 共 2 次, 对应加入驴抗小鼠 HRP、驴抗兔 HRP、驴抗羊 HRP, 室温孵育 2 h, TBS-T 洗膜 10 min, 共 2 次, 发光液激发条带荧光, 并在 Bio-Rad 成像系统中进行扫描, Image J 软件分析荧光密度值, 以 GFAP、Iba-1、p-STAT3 与 β-actin 荧光密度值之比计算相对蛋白表达值。

2.5 统计学分析 通过 SPSS 16.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠血糖、体质量 图 1 显示, 与正常组比

较, 造模后第 3 天链脲佐菌素组大鼠血糖浓度显著升高 (P < 0.05), 并在造模后 28 d 内基本保持在较高水平; 造模后第 7 天, 链脲佐菌素组大鼠体质量显著下降 (P < 0.05), 表明造模成功。



注: STZ 为链脲佐菌素。与正常组比较, * P < 0.05

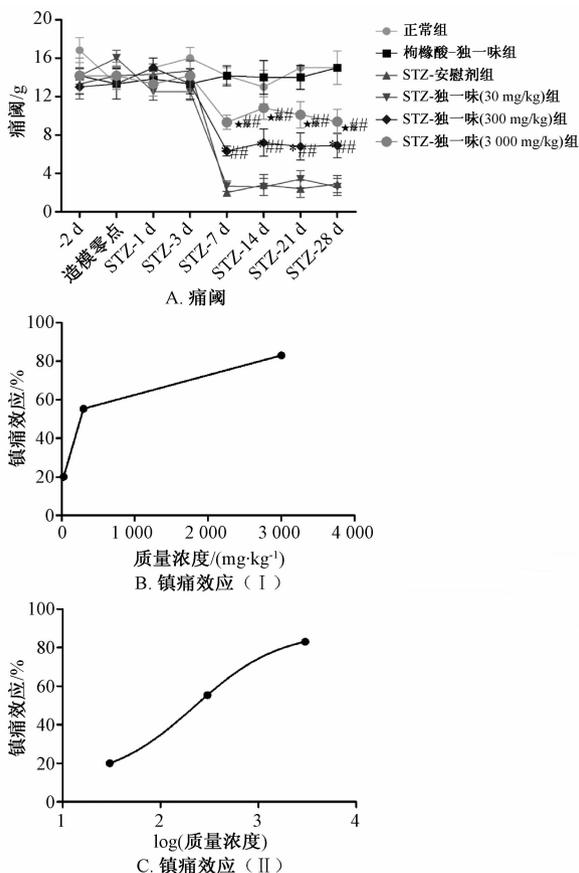
图 1 大鼠血糖浓度、体质量

Fig. 1 Blood glucose concentrations and body weights of rats

3.2 大鼠机械性痛阈 图 2 显示, 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, 造模后第 3 天链脲佐菌素-独一味组 (30、300、3 000 mg/kg) 痛阈有所增加, 并呈明显的剂量依赖性 (P < 0.05), 在 300、3 000 mg/kg 剂量下更显著 (P < 0.01)。另外, 图 1C 显示一味口服给药浓度的 ED₅₀ 值为 223.8 mg/kg。

3.3 大鼠脊髓背角内小胶质细胞 图 3 显示, 与枸橼酸-独一味组比较, 造模后第 14 天, 链脲佐菌素-安慰剂组大鼠脊髓背角内 Iba-1 阳性细胞数和蛋白表达显著增加 (P < 0.01); 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, 链脲佐菌素-独一味组 (224 mg/kg) 大鼠两者显著减少 (P < 0.01)。Western blot 检测结果与免疫荧光染色相似。

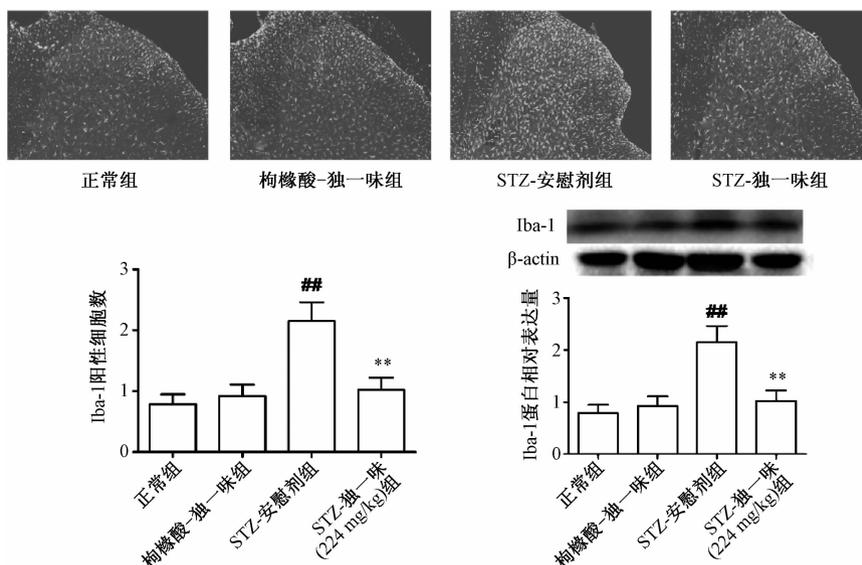
3.4 大鼠脊髓背角内星形胶质细胞 图 4 显示, 与枸橼酸-独一味组比较, 造模后第 14 天链脲佐菌素-安慰剂组大鼠脊髓背角内 GFAP 阳性细胞数和蛋白表达显著增加 (P < 0.01); 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, 链脲佐菌素-独一味组 (224 mg/kg) 大鼠两者显著减少 (P < 0.01)。Western blot 检测结果与免疫荧光染色相似。



注: STZ 为链脲佐菌素。与链脲佐菌素-安慰剂组比较, $^{##}P < 0.01$; 与链脲佐菌素-独一味 (30 mg/kg) 组比较, $^{*}P < 0.05$; 与链脲佐菌素-独一味 (300 mg/kg) 组比较, $^{*}P < 0.05$; 与链脲佐菌素-独一味 (3000 mg/kg) 组比较, $^{**}P < 0.05$

图2 大鼠痛阈、镇痛效应

Fig. 2 Pain thresholds and analgesic effects of rats



注: STZ 为链脲佐菌素。与枸橼酸-独一味组比较, $^{##}P < 0.01$; 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, $^{**}P < 0.01$

图3 独一味对小胶质细胞激活的抑制作用

Fig. 3 Inhibitory effect of *L. rotata* on activation of microglia

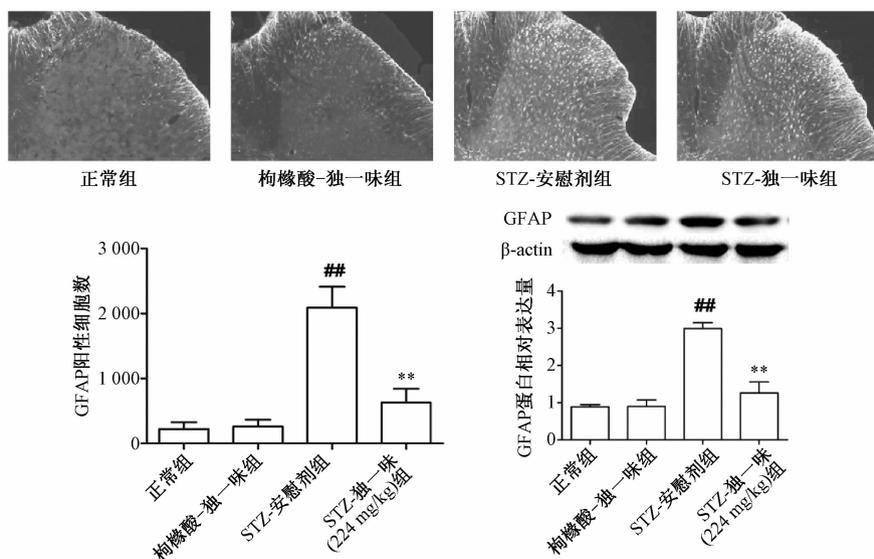
3.5 大鼠脊髓背角内 p-STAT3 表达水平 图5显示, 与枸橼酸-独一味组比较, 造模后第14天链脲佐菌素-安慰剂组大鼠脊髓背角内 p-STAT3 表达水平显著增加 ($P < 0.01$); 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, 链脲佐菌素-独一味组 (224 mg/kg) 大鼠其表达水平显著减少 ($P < 0.01$)。

4 讨论

本实验通过链脲佐菌素建立大鼠 I 型糖尿病模型^[16], 模拟高血糖环境并发的外周神经病变状态, 发现给予链脲佐菌素枸橼酸缓冲液后 3 d 大鼠血糖水平显著提高 ($P < 0.05$), 体质量与正常组比较明显下降; 行为学结果提示, 缓冲液注射后 7 d 大鼠后足爪痛阈明显降低, 30、300、3000 mg/kg 独一味干预后其痛阈有所增加, 并呈剂量依赖性; 免疫荧光染色、Western blot 检测结果显示, 独一味能显著抑制糖尿病痛诱导的胶质细胞活化过程 ($P < 0.05$)。

既往研究表明^[17-18], 神经胶质细胞在糖尿病痛的发生发展过程中扮演着重要角色, 糖尿病高血糖状态易诱发脊髓背角内胶质细胞激活, 影响神经元能量代谢和功能紊乱, 增加神经元敏感性, 从而促使慢性痛发生; 亦有报道证明^[19-20], 糖尿病痛模型大鼠的脊髓背角胰岛素受体介导的一系列信号通路被激活, 加剧 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放, 从而加重脊髓背角内的炎症反应。

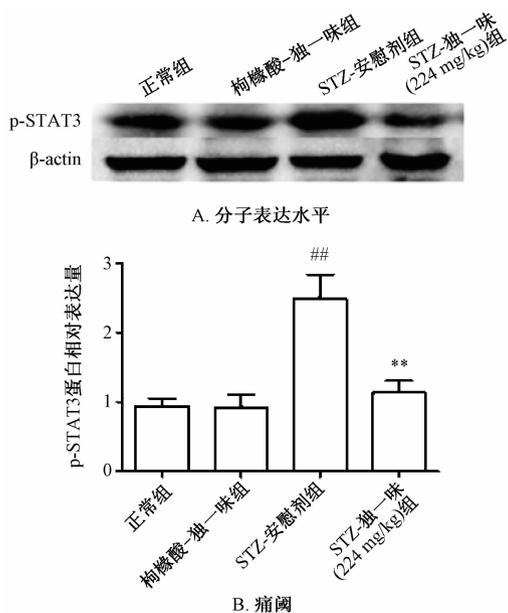
独一味是传统藏药, 广泛应用于临床, 具有较好的活血化瘀、消炎免疫抑制功效。近年来研究表



注: STZ为链脲佐菌素。与枸橼酸-独一味组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, ^{**} $P < 0.01$

图4 独一味对星形胶质细胞激活的抑制作用

Fig. 4 Inhibitory effect of *L. rotata* on activation of astrocytes



注: STZ为链脲佐菌素。与枸橼酸-独一味组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与链脲佐菌素-安慰剂组比较, ^{**} $P < 0.01$

图5 独一味对 p-STAT3 表达水平的抑制作用

Fig. 5 Inhibitory effect of *L. rotata* on expression level of p-STAT3

明^[12,21-22], 其所含成分 8-O-乙酰山茱萸苷甲酸能有效缓解慢性神经病理性痛发生, 并可抑制脊髓背角内 JNK、AKT/mTOR 等信号通路的激活。本实验发现, 独一味能显著升高糖尿病痛模型大鼠后足爪痛阈, 且镇痛效果呈剂量依赖性, 并且其 ED₅₀ 值为 223.8 mg/kg; 224 mg/kg 独一味干预后, 大鼠脊髓背角星形胶质细胞和小胶质细胞均被显著抑

制。综上所述, 独一味能有效缓解糖尿病模型大鼠后足爪痛阈, 并呈剂量依赖性, 其机制可能与该药材抑制大鼠背角内胶质细胞激活有关。

参考文献:

- [1] Yorek M A. Is fish oil a potential treatment for diabetic peripheral neuropathy? [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14 (4): 339-349.
- [2] Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn R M. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US [J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 219-228.
- [3] Javed S, Alam U, Malik R A. Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1-2): 63-83.
- [4] Romero-Sandoval E A, Asbill S, Paige C A, et al. Peripherally restricted cannabinoids for the treatment of pain [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 917-925.
- [5] Han S H, Park J W. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss: A case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8611.
- [6] Waldfoegel J M, Nesbit S A, Dy S M, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review [J]. *Neurology*, 2017, 88 (20): 1958-1967.
- [7] Agrawal S, Kremisdorf R, Uysal S, et al. Nephrolithiasis: A complication of pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(2): 329-332.
- [8] Sima A A, Zhang W. Mechanisms of diabetic neuropathy: axon dysfunction [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126: 429-442.

- [9] Wang J, Qiao Y, Yang R S, et al. The synergistic effect of treatment with triptolide and mk-801 in the rat neuropathic pain model[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917746564.
- [10] Wang Y Z, Guo C Y, Zhong H G, et al. In vivo effects of pain relieving plaster on closed soft tissue injury in rabbit ears[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8: 51.
- [11] Zheng Y N, Yin X F, Huo F Q, et al. Analgesic effects and possible mechanisms of iridoid glycosides from *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo in rats with spared nerve injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 204-211.
- [12] Zhu B, Gong N, Fan H, et al. *Lamiophlomis rotata*, an orally available Tibetan herbal painkiller, specifically reduces pain hypersensitivity states through the activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4): 835-851.
- [13] Gong N, Fan H, Ma A N, et al. Geniposide and its iridoid analogs exhibit antinociception by acting at the spinal glp-1 receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 84: 31-45.
- [14] Gong N, Xiao Q, Zhu B, et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(15): 5322-5334.
- [15] Zimmermann M. Ethical considerations in relation to pain in animal experimentation [J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1986, 554: 221-233.
- [16] Kou Z Z, Li C Y, Hu J C, et al. Alterations in the neural circuits from peripheral afferents to the spinal cord: possible implications for diabetic polyneuropathy in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats[J]. *Front Neural Circuit*, 2014, 8: 6.
- [17] Zhou C H, Zhang M X, Zhou S S, et al. SIRT1 attenuates neuropathic pain by epigenetic regulation of mGluR1/5 expressions in type 2 diabetic rats[J]. *Pain*, 2017, 158(1): 130-139.
- [18] Zychowska M, Rojewska E, Piotrowska A, et al. Spinal CCL1/CCR8 signaling interplay as a potential therapeutic target-evidence from a mouse diabetic neuropathy model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 261-271.
- [19] Kou Z Z, Li C Y, Tang J, et al. Down-regulation of insulin signaling is involved in painful diabetic neuropathy in type 2 diabetes[J]. *Pain Physician*, 2013, 16(2): E71-E83.
- [20] Grote C W, Groover A L, Ryals J M, et al. Peripheral nervous system insulin resistance in ob/ob mice[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1: 15.
- [21] 姚伟伟, 王健, 周凯翔, 等. 8-O-乙酰山栀子苷甲酸通过抑制脊髓背角 JNK 的磷酸化水平改善大鼠炎性痛的研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(3): 317-322.
- [22] 仇子钰, 张凉, 王晗, 等. 独一味单体抑制脊髓背角内 AKT-mTOR 信号通路缓解大鼠神经病理性痛[J]. *中国药师*, 2017, 20(11): 1932-1937.

雷公藤内酯醇联合多西紫杉醇对 PC-3/MDR 细胞耐药的体外逆转作用

杨瑜, 陈明*, 朱伟东, 张光远
(东南大学附属中大医院泌尿外科, 江苏南京 210009)

摘要: 目的 研究雷公藤内酯醇联合多西紫杉醇对人前列腺癌 PC-3/多药耐药 (MDR) 细胞耐药的体外逆转作用。方法 将对数生长期的 PC-3、PC-3/MDR 细胞随机分为阴性对照组、多西紫杉醇组、雷公藤内酯醇组、多西紫杉醇-雷公藤内酯醇组 (1:1、1:2、1:3), MTT 法测定各组细胞生长抑制率, HPLC 法检测各组细胞对多西紫杉醇的摄取, 试剂盒法测定给药组细胞 P-gp 表达和 P-gp ATP 酶活性, RT-PCR 法考察雷公藤内酯醇干预对 PC-3/MDR 细胞 *MDR1* mRNA 表达影响。结果 不同浓度雷公藤内酯醇联合多西紫杉醇与 PC-3、PC-3/MDR 细胞孵育后, IC₅₀ 值均显著降低, 其中 3 倍量前者对后者的耐药逆转指数为 9.75。联合用药组细胞所摄取的多西紫杉醇量显著高于多西紫杉醇组, 并呈雷公藤内酯醇剂量依赖性。此外, 高浓度雷公藤内酯醇对 *MDR1* mRNA 表达有明显抑制作用。结论 雷公藤内酯醇可通过抑制 P-gp 表达、激活 P-gp ATP 酶活性、抑制 *MDR1* mRNA 表达等多重机制, 促使多西紫杉醇在体外逆转前列腺肿瘤 PC-3/MDR 细胞耐药。

关键词: 雷公藤内酯醇; 多西紫杉醇; PC-3 细胞; 多药耐药 (MDR)

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)12-2629-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.004

收稿日期: 2018-01-15

作者简介: 杨瑜 (1977—), 男, 主治医师, 从事前列腺肿瘤临床科研相关的治疗及分子机制研究。Tel: 13851940990, E-mail: nj33867@163.com

* 通信作者: 陈明 (1963—), 男, 主任医师, 从事泌尿科临床治疗及发病机制研究。E-mail: chenming@163.com