

· 综述 ·

## 中药多靶点逆转肺癌多药耐药机制研究

李元滨<sup>1</sup>, 林丽珠<sup>2\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510407)

**[摘要]** 通过对近年国内外相关文献的查阅、分析,对中药单体及复方逆转肺癌多药耐药机制的研究情况进行介绍。目前中药单体及复方主要从下调膜转运蛋白、降低肿瘤细胞解毒、修复功能、影响信号转导凋亡调控基因、影响细胞周期、影响肿瘤细胞外基质等方面实现逆转肺癌多药耐药的作用;结果表明中药单体及复方通过多途径、多层次逆转肺癌多药耐药,逆转作用机制广泛,体现了中医药高效、低毒、多靶点的优势。但目前研究大多集中在中药单体成分、体外研究,中药复方及临床研究明显不足,而中医临床辨证用药及疗效的发挥大多是以中药复方为手段实现的。因此,充分运用现代分子生物学技术,着力中药复方逆转剂的研究更具临床应用价值;中医药必将在逆转肿瘤耐药,防治复发转移、延长生存期、提高患者生存质量方面发挥重要作用,为中医药临床治疗肺癌耐药提供科研依据。

**[关键词]** 中药; 肺癌; 多药耐药

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0232-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2014080232

## Chinese Medicine Multi-target to Reverse MDR Mechanisms of Lung Cancer

LI Yuan-bin<sup>1</sup>, LIN Li-zhu<sup>2\*</sup>

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510407, China)

**[Abstract]** Review and analysis the progress of research in traditional Chinese herbal monomer and compound reversing lung cancer multi-drug resistance (MDR) mechanisms. Currently, traditional Chinese herbal monomer and compound achieve reversal of multidrug resistance in lung cancer primarily by reducing membrane transport proteins, decreasing tumor cell detoxification, repair, regulating signal transduction apoptosis genes, cell cycle, tumor extracellular matrix. These results indicate that traditional Chinese herbal to reverse drug resistance mechanisms of lung cancer characterized by a multi-target, with potential development value, but also for the treatment of cancer in clinical medicine provides a scientific foundation.

**[Key words]** Chinese medicine; lung cancer; multi-doug resistance

《2012 中国肿瘤登记年报》显示,肺癌居我国恶

性肿瘤发病率及死亡率首位,严重危害我国居民健康。肺癌早期发现率低,多数患者确诊时已至中晚期,主要依赖以化疗为主的综合治疗,但疗效并不理想,其主要原因之一是肺癌细胞对化疗药物产生多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)。深入研究肺癌MDR机制并寻找有效的逆转策略是当前肺癌治疗中亟待解决的问题之一。中药因其高效、低毒、多靶点的优势近年来在肺癌多药耐药研究中日益受到重视。

### 1 肿瘤多药耐药产生机制

MDR是肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药

**[收稿日期]** 20130520(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273963);广东省教育厅高层次人才培养项目(2010-79);广东省自然科学基金重点项目(S2012020010886)

**[第一作者]** 李元滨,在读博士,从事肿瘤的中西医结合临床及基础研究,Tel:020-36591039,E-mail:liyuanbin2020@126.com

**[通讯作者]** \*林丽珠,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,从事肿瘤的中西医结合临床及基础研究,Tel:020-36591039,E-mail:lizhulin903@21.cn.com

的同时,对其他结构和机制不同的药物也产生交叉耐药性<sup>[1]</sup>。体内外多项研究显示,肿瘤多药耐药性产生的分子机制主要与以下方面有关:①膜转运蛋白介导的药物外排泵机制,如 P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、肺耐药相关蛋白(LRP)等。其中,MDR1 基因的大量扩增及其编码产物 P-gp 的过度表达是肿瘤细胞耐药的主要原因<sup>[2]</sup>;②酶介导的肿瘤细胞解毒、修复功能增强,如谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽-S-转移酶(GST)<sup>[3]</sup>、金属硫蛋白(MT)<sup>[4]</sup>通过与某些抗肿瘤药物形成复合物使其活性下降并将其排出细胞;DNA 拓扑异构酶 II (Topo II)<sup>[5]</sup>表达下降可使肿瘤细胞快速修复 DNA 而逃避 DNA 为靶点的化疗药物杀伤而导致耐药;③凋亡调控基因异常,如 Bcl-2<sup>[6]</sup>,Survivin<sup>[7]</sup>,Livin<sup>[8]</sup>等通过抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸(caspase)阻止细胞凋亡诱导耐药;④信号转导因子发挥抗凋亡机制,如蛋白激酶 C (PKC)<sup>[9]</sup>、PI3K/Akt 通路<sup>[10]</sup>、NF- $\kappa$ B<sup>[11]</sup>等;⑤肿瘤干细胞(TSC)通过增强 DNA 修复能力,上调 P-gp,MRP,BCRP 等膜转运蛋白的表达,高表达抗凋亡基因对化疗药物产生耐药性<sup>[12]</sup>;⑥肿瘤细胞外基质(ECM)密度增强<sup>[13]</sup>等。可见,肿瘤多药耐药性的分子机制是多因素参与的复杂过程。

## 2 中药逆转肺癌多药耐药机制研究

### 2.1 下调膜转运蛋白 中药单体及复方从下调膜转运蛋白途径探讨逆转肺癌 MDR 机制研究最为深入。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 是人参抗肿瘤作用的主要药理成分之一,其可增加耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性,在低毒剂量(10 $\mu$ mol)有效逆转 A549/DDP 细胞耐药 7.3 倍,10 $\mu$ mol Rg<sub>3</sub> 预处理 A549/DDP 细胞 12,24,36 及 48 h 后分别逆转耐药 1.0,1.6,7.6,10.4 倍;通过免疫组化和 PCR 进一步研究表明,Rg<sub>3</sub> 无论在蛋白水平还是 mRNA 水平均可下调耐药基因 MDR1,MRP,LRP 表达,并呈时间依赖性<sup>[14]</sup>。去甲斑蝥酸钠作用 A549/DDP 细胞耐药相关基因的表达显示,随着去甲斑蝥酸钠浓度的增加,MDR1 mRNA、MRP1 mRNA 表达明显下降( $P < 0.05$ )<sup>[15]</sup>;白花蛇舌草乙醇提取物可使 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药倍数由 10.294 下降至 5.586;并显著下调 MRP 蛋白表达<sup>[16]</sup>。浙贝母碱可逆转肺癌 A549/DDP 细胞株的多药耐药,其作用机制可能与其促进耐药细胞凋亡、下调 LRP 蛋白表达有关<sup>[17]</sup>。汉防己甲素可逆转 GLC-82/ADR 耐药肺癌细胞对阿霉素的耐药,下调化疗耐药肺癌细胞

MRP 蛋白表达,协同阿霉素增强对化疗耐药肺癌细胞凋亡作用<sup>[18]</sup>。另有研究显示异钩藤碱<sup>[19]</sup>、芦荟大黄素<sup>[20]</sup>逆转 A549/DDP 细胞耐药与增加细胞内药物浓度有关。目前动物研究方面相关报道较少,吴广洲<sup>[21]</sup>等构建人肺腺癌耐顺铂细胞裸鼠移植瘤模型观察三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)裸鼠体内多药耐药的逆转作用,结果提示 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能在体内逆转 A549/DDP 细胞的耐药性,其机制可能是通过降低 MRP1 基因表达,提高 A549/DDP 细胞对顺铂敏感性来实现逆转作用的。

中药复方相关研究主要集中在含药血清体外细胞实验方面。研究显示温下方(附子、大黄、人参、当归)含药血清逆转 A549/DDP 细胞多药耐药与明显下调 P-gp,MRP,LRP 表达相关<sup>[22]</sup>;扶正合剂(人参、黄芪、冬虫夏草、灵芝、鳖甲等)含药血清对 A549/DDP 细胞 LRP 表达有显著的抑制作用( $P < 0.05$ ),而免正常血清对 LRP 的表达无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[23]</sup>;金复康口服液通过下调 A549/DDP 细胞膜转运蛋白 LRP、MRP 的表达逆转耐药<sup>[24]</sup>;补肾化痰解毒方(肉桂、补骨脂、莪术等)含药血清能增强顺铂对肺癌细胞敏感性,逆转 A549/DDP 细胞耐药性,可能是通过抑制 MRP 的表达和耐药细胞对 DDP 的外排,进而提高耐药细胞内顺铂的浓度而发挥作用<sup>[25]</sup>。

### 2.2 降低肿瘤细胞解毒、修复功能 研究显示,0.15 $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可逆转 A549/R 细胞对阿霉素耐药,逆转倍数为 2.3 倍。其逆转作用可能与影响 GSTs 活性表达有关,且呈浓度依赖性变化<sup>[26]</sup>。马蔺子素预处理 12 h 可明显增加 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性(逆转倍数为 9.41 倍);进一步研究发现耐药细胞内 GSH,GST- $\pi$ ,MRP 蛋白表达降低,并呈时间、剂量依赖性<sup>[27]</sup>。何欣等<sup>[28]</sup>应用流式细胞仪荧光检测小鼠 Lewis 获得性多药耐药模型细胞株,皮下注射丹参酮 II<sub>A</sub>,发现丹参酮 II<sub>A</sub> 能降低 P-gp,Topo II 表达,提高环磷酰胺的抑瘤率及肿瘤细胞凋亡。

丁雨钦等研究鸦胆子油乳联合 siRNA-ERCC1 对肺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转作用,结果显示,鸦胆子油乳可逆转 A549/DDP 细胞耐药,其逆转机制可能与下调膜表面转运蛋白 ERCC1 的表达有关<sup>[29]</sup>。

### 2.3 影响信号转导凋亡调控基因 大量研究表明活血祛瘀药通过影响肿瘤细胞增殖与凋亡,调控凋亡基因起到逆转耐药作用。如丹参提取物丹参酮

II<sub>A</sub><sup>[30]</sup> 在 0.6 ~ 5.0 mg·L<sup>-1</sup>, 对 A549/CDDP 均有增殖抑制作用, 并呈剂量依赖趋势; 2.5, 5.0 mg·L<sup>-1</sup> 72 h 组, survivin DNA 条带强度较对照组明显减弱, Bax DNA 条带强度较对照组明显增强, 流式细胞术显示丹参酮 II<sub>A</sub> 明显抑制耐药细胞株进入细胞增殖周期, 提示其分子机制可能与下调 survivin, 上调 Bax 相关。姜黄素<sup>[31]</sup> 非毒性剂量浓度 10 μmol·L<sup>-1</sup> 作用于肺腺癌耐药细胞, 可使 survivin mRNA 相对表达水平由 (79.17 ± 5.96)% 下调至 (57.8 ± 9.8)%, P = 0.014; 蛋白表达水平也由 (1.174 ± 0.059) 降至 1.009 ± 0.072, P = 0.023; 与顺铂联用可使细胞凋亡率达到 40.61%。其逆转机制与下调细胞 survivin 表达, 部分解除 survivin 抑制的细胞凋亡有关。莪术提取物 β-榄香烯<sup>[32]</sup> 10 mg·L<sup>-1</sup> 可逆转人肺腺癌细胞 PC9/ZD 对吉非替尼的耐药性, 逆转倍数为 2.68, 其机制可能与降低耐药细胞内 P-gp, survivin 表达水平有关。薏苡仁注射液通过降低 MDR1, P-gp, survivin, Bcl-2 表达, 升高 Bax 表达而实现逆转肺癌耐药<sup>[33]</sup>。此外有研究表明, 清热燥湿药苦参提取物苦参碱亦可通过抑制 survivin 蛋白, 促进紫杉醇引起的细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

Ma H<sup>[35]</sup> 等通过体内体外实验表明青蒿琥酯可降低表皮生长因子受体 (EGFR)、蛋白激酶 B (Akt) 和 ABCG2 的表达, 从而提高对抗癌药物的敏感性; 通过抑制 ATP 结合转运蛋白 ABCG2 的功能减少药物外排实现逆转肿瘤细胞耐药。吴茱萸碱在质量浓度为 0.125, 0.25 mg·L<sup>-1</sup> 时, 逆转耐药倍数分别为 3.668, 11.48 倍, 与 DDP 联用可提高细胞对化疗敏感性, 并呈剂量依赖性, 其机制与抑制 IκB-α 磷酸化阻断 NF-κB 信号通路, 促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖有关<sup>[36]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可能通过上调转移抑制基因 nm23, caspase-3 信号途径的表达, 降低细胞膜的流动性达到逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药的作用<sup>[37]</sup>。类似的研究显示姜黄素可通过抑制 HIF-1α 与激活 caspase-3 表达逆转 A549/DDP 细胞耐药<sup>[38]</sup>。

中药复方研究表明, 补中益气汤含药血清可能通过影响有关 mTOR 蛋白的细胞通路, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡, 逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药<sup>[39]</sup>。季旭明等<sup>[40]</sup> 近年研究显示温下方含药血清逆转 A549/DDP 细胞多药耐药亦与明显下调 Bcl-2 蛋白表达, 上调 Bax, p53 相关。

**2.4 影响细胞周期** 蒋亦燕等<sup>[41]</sup> 研究发现, 去甲基螯酸钠无毒质量浓度 (5 mg·L<sup>-1</sup>) 与顺铂联用逆

转 A549/DDP 细胞耐药, 逆转倍数为 1.97, 其机制与改变细胞周期有关, 二者协同杀伤 S 期细胞, 使细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, S 期细胞减少。益气养阴方 (黄芪、白术、北沙参、天冬等), 可以显著提高顺铂对 A549/DDP 细胞的增殖抑制作用, 二者协同具有显著诱导 A549/DDP 细胞凋亡的作用, 并使细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, 逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的凋亡抵抗<sup>[42]</sup>。类似研究显示补肾化瘀解毒复方含药血清可使 A549/DDP 阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, S 期和 G<sub>2</sub>/M 期的细胞比例下降; 与 DDP、维拉帕米联用后, 协同增强 DDP 和 VCR 阻止耐药细胞 DNA 的合成, 抑制肺癌耐药细胞的分裂增殖<sup>[43]</sup>。

**2.5 影响肿瘤细胞外基质** 毛海婷等<sup>[44]</sup> 研究发现, 淫羊藿苷通过下调人高转移肺癌 PG 细胞表面黏附分子 CD44 剪接变体 V6、层黏连蛋白受体 (LN-R) 蛋白水平, 降低胞浆内 CK18 的表达, 抑制肿瘤细胞对胞外基质的黏附性及侵袭转移。最近亦有报道淫羊藿苷 (ICA) 具有逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型的作用<sup>[45]</sup>。

### 3 小结

上述多项研究证实, 中药单体及复方通过多途径、多层次逆转肺癌多药耐药, 逆转作用机制广泛, 体现了中医药高效、低毒、多靶点的优势。但目前研究大多集中在中药单体成分、体外研究, 中药复方及临床研究明显不足, 而中医临床辨证用药及疗效的发挥大多是以中药复方为手段实现的。因此, 充分运用现代分子生物学技术, 着力中药复方逆转剂的研究更具临床应用价值; 中医药必将在逆转肿瘤耐药, 防治复发转移、延长生存期、提高患者生存质量方面发挥重要作用。

### [参考文献]

- [1] Biedler J L, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*; cross-resistance, radioautographic and cytogenetic studies [J]. Cancer Res, 1970, 30(6):1174.
- [2] Li Y, Yuan H, Yang K, et al. The structure and functions of P-glycoprotein [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(8):786.
- [3] Backos D S, Franklin C C, Reigan P. The role of glutathione in brain tumor drug resistance [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(8):1005.
- [4] Min Y, Mao C Q, Chen S, et al. Combating the drug resistance of cisplatin using a platinum prodrug based delivery system [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51(27):6742.

- [ 5 ] Nitiss J L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(5):338.
- [ 6 ] Nitire S K,Jaiswal A K. Nrf2-induced antiapoptotic Bcl-xL protein enhances cell survival and drug resistance [J]. *Free Radic Biol Med*,2013,57:119.
- [ 7 ] Park E,Gang E J,Hsieh Y T, et al. Targeting survivin overcomes drug resistance in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*,2011,118(8):2191.
- [ 8 ] Ding Z Y,Liu G H,Olsson B, et al. Upregulation of the antiapoptotic factor Livin contributes to cisplatin resistance in colon cancer cells[J]. *Tumour Biol*,2013,34(2):683.
- [ 9 ] ZHAO L J,Xu H,QU J W, et al. Modulation of drug resistance in ovarian cancer cells by inhibition of protein kinase C-alpha (PKC- $\alpha$ ) with small interference RNA (siRNA) agents[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2012,13(8):3631.
- [10] Cassinelli G,Zuco V,Gatti L, et al. Targeting the akt kinase to modulate survival, invasiveness and drug resistance of cancer cells[J]. *Curr Med Chem*,2013,20(15):1923.
- [11] YANG H Y,ZHAO L,YANG Z, et al. Oroxylin a reverses multi-drug resistance of human hepatoma BEL7402/5-FU cells via downregulation of P-glycoprotein expression by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*,2012,51(2):185.
- [12] Singh A,Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance;an emerging axis of evil in the war on cancer [J]. *Oncogene*,2010,29(34):4741.
- [13] Helleman J,Jansen M P,Burger C, et al. Integrated genomics of chemotherapy resistant ovarian cancer;a role for extracellular matrix, TGFbeta and regulating microRNAs [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2010,42(1):25.
- [14] 张伟,刘叙仪,王洁,等. 人参皂甙 Rg3 对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549/DDP 逆转作用及其机理的研究 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*,2002(2):100.
- [15] 蒋亦燕,尹丽慧,费正华,等. 去甲斑蝥酸钠对耐顺铂肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药相关基因表达的影响 [J]. *中药药理与临床*,2009,25(5):37.
- [16] 高宝安,陈世雄,邓红艳. 白花蛇舌草乙醇提取物对肺腺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转及其机制[J]. *时珍国医国药*,2009,20(11):2714.
- [17] 唐晓勇,唐迎雪,浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨[J]. *山东医药*,2012,52(18):4.
- [18] 徐萌,周蓓. 汉防己甲素逆转肺癌化疗耐药和凋亡抗性的实验研究[J]. *新中医*,2006,38(6):90.
- [19] 周于禄,唐铭翔,刘世坤. 异钩藤碱对人肺腺癌细胞 A549/DDP 多药耐药的逆转作用[J]. *中国新药杂志*,2009,18(14):1338.
- [20] 曾嵘,周知午,吴翠芳,等. 芦荟大黄素脂质体逆转人肺腺癌细胞 A549/DDP 对顺铂多药耐药的作用研究 [J]. *中国中药杂志*,2008,33(12):1443.
- [21] 吴广洲,沈振亚,刘国锋,等. 三氧化二砷对人肺腺癌细胞 A549/DDP 裸鼠体内的多药耐药逆转作用[J]. *苏州大学学报:医学版*,2011,31(1):79.
- [22] 季旭明,欧阳兵,王春燕,等. 温下方逆转 A549/DDP 细胞的多药耐药及对膜表面蛋白表达的影响 [J]. *中国药物与临床*,2006,12(6):885.
- [23] 田菲,贾文娟,邢秀玲,等. 扶正合剂含药血清对肺癌细胞生长及耐药基因表达的影响 [J]. *中医研究*,2007,20(8):20.
- [24] 孙建立,孙玺媛,刘嘉湘. 金复康口服液对耐药人肺腺癌 A549/DDP 膜转运蛋白 LRP MRP mRNA 表达的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*,2009,11(7):210.
- [25] 曹勇,张丹,郑广娟,等. 补肾化痰解毒方药对肺癌耐药细胞的耐药逆转及机制研究 [J]. *山东中医杂志*,2004,23(2):100.
- [26] 冯觉平,孔庆志,黄涛,等. 三氧化二砷逆转人肺腺 A549/R 细胞耐药及对 GSTs 表达的影响 [J]. *肿瘤防治研究*,2005,32(8):493.
- [27] 梁莉,刘叙仪,王洁. 马蔺子素对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549/DDP 耐药逆转及可能的机制 [J]. *中华医学杂志*,2001,81(22):1392.
- [28] 何欣,曾柏荣,刘华. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对小鼠 Lewis 肺癌获得性多药耐药及相关酶系影响的实验研究 [J]. *中医药导报*,2010,16(9):89.
- [29] 丁雨钦,曲杰,张晶晶,等. 鸦胆子油乳联合 siRNA-ERCC1 对肺腺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,18(20):235.
- [30] 王江峰,周卸来,袁红,等. 丹参酮 III<sub>A</sub> 对人肺癌细胞株 A549/CDDP 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *实用肿瘤杂志*,2010,25(6):684.
- [31] 张梅春,赵子文,曾军,等. 姜黄素对耐顺铂人肺腺癌细胞 Survivin 表达及其化疗敏感性的影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*,2007,14(19):1454.
- [32] 张爱琴,孙燕,郜飞宇.  $\beta$ -榄香烯体外逆转人肺腺癌 PC9 耐吉非替尼的研究 [J]. *中国肿瘤*,2013,22(2):126.
- [33] 吕品田,萧娟,周坤. 薏苡仁注射液对肺腺癌细胞多药耐药性逆转作用的机制研究 [J]. *中国全科医学*,2010,13(9B):2956.
- [34] 罗素霞,陈小兵,李宁. 非小细胞肺癌 survivin 表达与紫杉醇耐药的关系及苦参碱逆转耐药的研究 [J]. *肿瘤研究与临床*,2007,12:809.

# 基于文献研究的变应性鼻炎豚鼠模型造模评价方法的研讨

王朋, 赵吉平\*, 冯淬灵

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:对以变应性鼻炎模型豚鼠为研究对象的文献进行分析,总结模型评价方法,寻找最佳的模型评价方法。  
**方法:**检索中国医院知识总库(CHKD),以“变应性鼻炎”和“豚鼠”或“过敏性鼻炎”和“豚鼠”为检索词,检索范围为1979~2013年,对文献中采用的模型评价方法进行分析。**结果:**检索共得到208篇文献,其中共计51篇文献在造模后描述了模型评价方法,即分别通过行为学积分、鼻黏膜分泌物涂片、被动皮肤过敏试验(PCA)、病理观察等方法评价模型。**结论:**各种评价方法中,行为学积分评价方法最常用,目前以赵秀杰提出的方法较为可靠,但操作细节无统一标准。在此基础上结合鼻黏膜分泌物涂片、PCA评价模型更肯定,但PCA和病理学观察需增加实验动物数量,不易操作。因此,目前的文献基础尚不能为最佳模型评价方法提供充分支持。

**[关键词]** 豚鼠;变应性鼻炎;模型

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0236-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2014080236

## Allergic Rhinitis Model Evaluation Method Based on Literature Research

WANG Peng, ZHAO Ji-ping\*, FENG Cui-ling

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[收稿日期]** 20130510(026)

**[基金项目]** 高等学校博士学科点专项科研基金课题(20100013110003)

**[第一作者]** 王朋,博士,副主任医师,从事针灸治疗过敏性疾病的研究,Tel:010-84013147,E-mail:zhenjiu11@163.com

**[通讯作者]** \*赵吉平,硕士,主任医师,从事针灸治疗过敏性疾病的研究,Tel:010-84013147,E-mail:zjp7883@sina.com

- [35] Ma H, Yao Q, Zhang A M, et al. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and a xenograft model[J]. *Molecules*, 2011, 16(12):10556.
- [36] 农丽,伍钢,戴晓芳,等. 吴茱萸碱逆转人肺癌细胞株 A549/DDP 耐药机理的实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(6):487.
- [37] 王艳,刘静蕾,刘莉,等. 人参皂苷 Rg3 对人肺腺癌细胞株 A549/DDP 抑制转移及逆转耐药作用的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(3):609.
- [38] Ye M X, Zhao Y L, Li Y, et al. Curcumin reverses cisplatin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1 $\alpha$  and caspase-3 mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9):779.
- [39] 史妍婷,井欢,王莹,等. 补中益气汤含药血清逆转 A549/DDP 的顺铂耐药及对 mTOR 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(9):215.
- [40] 季旭明,欧阳兵,吴智春,等. 温下方含药血清诱导 A549/DDP 细胞凋亡及对 Bcl-2, Bax, p53 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12):123.
- [41] 蒋亦燕,施畅,全世超,等. 去甲斑蝥酸钠对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549/DDP 的逆转作用[J]. *肿瘤学杂志*, 2009, 15(12):1088.
- [42] 孙玺媛,孙建立. 益气养阴方逆转人肺腺癌 A549/DDP 多药耐药机理[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2009, 23(1):26.
- [43] 曹勇,钟安朴,陈璐,等. 补肾化痰解毒复方含药血清对肺癌 A549/DDP 耐药细胞周期的影响[J]. *中医杂志*, 2008, 49(6):546.
- [44] 毛海婷,张玲,王芸,等. ICA 和 PJA 对高转移性肺癌细胞体外侵袭转移能力抑制的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2001, 17(1):27.
- [45] 吴剑锋,何晓东,许卫东,等. 淫羊藿苷逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型[J]. *肿瘤*, 2009, 29(12):1124.

[责任编辑 邹晓翠]