

新藤黄酸对 S180 细胞株的体内外抗肿瘤作用

肖国丽¹, 赵学军¹, 刘卫海^{1,2}, 赵爱国^{2,3*}

(1. 广州中医药大学新药开发研究中心, 广州 510006;

2. 东莞广州中医药大学中医药数理工程研究院, 广东 东莞 523808;

3. 清远医药集团, 广东 清远 511518)

[摘要] **目的:**评价新藤黄酸对 S180 肿瘤细胞株的体内外抗肿瘤作用。**方法:**将不同浓度的新藤黄酸分别作用于体外培养的 S180 细胞 48 h, 用 CCK-8 法检测药物对 S180 细胞的增殖抑制作用; 以 8.0, 4.0, 2.0 mg·kg⁻¹ 剂量 ip 给予 S180 腹水瘤小鼠, 每天 1 次, 连续 7 d, 观察 45 d 对存活时间的影响; 以 16.0, 8.0, 4.0 mg·kg⁻¹ 剂量 ig 给予荷 S180 实体瘤小鼠, 每天 1 次, 连续 12 d, 评价新藤黄酸的体内抗肿瘤作用; 测单次 ip 给药对小鼠的 LD₅₀。**结果:**新藤黄酸对体外培养 S180 细胞的增殖有明显的抑制作用, 药物作用 48 h 其 IC₅₀ 为 (1.54 ± 0.12) mg·L⁻¹; 4.0 mg·kg⁻¹ 新藤黄酸 ip 给药可使 S180 腹水瘤小鼠存活时间较荷瘤对照组延长 141.6%, 新藤黄酸对 S180 实体瘤的抑制作用随着剂量的增大而升高, 并呈一定剂量依赖性, 体内抗肿瘤显著 ($P < 0.05$); 单次 ip 给药对小鼠的 LD₅₀ 为 36.66 mg·kg⁻¹。**结论:**新藤黄酸对 S180 细胞株具有明显的体内外抗肿瘤作用。

[关键词] 新藤黄酸; S180 细胞株; 抗肿瘤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0193-05

Anti-tumor Effects of Neogambogic Acid on S180 Cell Line Both *in vivo* and *in vitro*

XIAO Guo-li¹, ZHAO Xue-jun¹, LIU Wei-hai^{1,2}, ZHAO Ai-guo^{2,3*}

(1. New Drug R&D Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. Dongguan Institution for Mathematics and Theoretics Engineering Research, Guangzhou University of Chinese Medicine, Dongguan 523808, China; 3. Qingyuan Medicine Group, Qingyuan 511518, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the anti-tumor effects of neogambogic acid on S180 cell line both *in vivo* and *in vitro*. **Method:** CCK-8 method was used to assay the anti-proliferative effect of neogambogic acid with different concentrations for 48 h on S180 cell line *in vitro*. The anti-tumor effect *in vivo* was evaluated by the survival time of the mice bearing S180 ascitic tumor, which was ip treated with 8.0, 4.0, 2.0 mg·kg⁻¹ neogambogic acid respectively, once per day for continuous 7 days, and observation period lasted for 45 days, and the mice bearing S180 xenograft was ig treated with 16.0, 8.0, 4.0 mg·kg⁻¹ neogambogic acid respectively, once per day for continuous 12 days. The LD₅₀ of mice was determined based on single administration (ip) of different doses of neogambogic acid. **Result:** Neogambogic acid showed obvious anti-proliferative effect on S180 cell culture, the IC₅₀ of 48 h was (1.54 ± 0.12) mg·L⁻¹. And the *in vivo* test showed that the survival time of the mice administrated with 4.0 mg·kg⁻¹ neogambogic acid was prolonged 141.6%. The inhibitory effects of the mice bearing tumor increased with the increasing of the concentration of neogambogic acid in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). The LD₅₀ of neogambogic acid (ip) was 36.66 mg·kg⁻¹. **Conclusion:** The results suggest that the

[收稿日期] 20111225(012)

[基金项目] 广东省高等学校科技创新团队项目(06CXTD004); 广东省科技计划重点项目(2008A030101002); 东莞市科技计划高等院校和科研机构项目(2007108101080)

[第一作者] 肖国丽, 硕士研究生, 从事中药新药开发与研究, Tel:15920403623, E-mail: xgl2010gz@hotmail.com

[通讯作者] * 赵爱国, 博士, 副研究员, 从事药理学研究, Tel:13660132332, E-mail: zaghyip@hotmail.com

anti-tumor effect of neogambogic acid on S180 cell line is significant both *in vivo* and *in vitro*.

[Key words] neogambogic acid; S180 cell line; anti-tumor

中药藤黄 (Gamboge) 系藤黄科植物藤黄树 (*Garcinia hanburyi* Hook. F. G) 所分泌出的干燥树脂, 在祖国医学上早有记载: 藤黄性寒, 味酸、辛、涩, 有毒, 具有攻毒蚀疮、破血散结、止血、杀虫之功效, 自古以来就被用于治疗痈疽、疔肿等顽疾^[1]。近年来, 其抗肿瘤作用逐渐受到高度关注。新藤黄酸 (neogambogic acid, NGA) 是中药藤黄的主要成分之一, 其含量可达到 8.01% ~ 37.8%^[2-3]。现代研究证实新藤黄酸为藤黄抗肿瘤作用的主要有效成分, 有望开发成抗肿瘤新药^[4-7]。但目前对其抗肿瘤作用及其安全性评价的资料仍不完善, 本文旨在探讨新藤黄酸对 S180 细胞株的体内外抗肿瘤作用以及其急性毒性, 为新藤黄酸的开发及临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物 NGA 由广州中医药大学新药开发研究中心制备, 纯度 95.83%, 批号 20100304, 氟尿嘧啶, 上海旭东海普药业有限公司, 批号 100610。

1.2 细胞来源 小鼠肉瘤 S180 细胞株, 购自中国科学院细胞库。

1.3 动物 昆明种小鼠, SPF 级, 体重 18 ~ 22 g, 雌雄各半, 由广州中医药大学实验动物中心提供。合格证号 SCXK (粤) 2008-0020。正常饲养 3 d 后受试。

1.4 仪器与试剂 SW-CJ-2F 型医用净化工作台 (苏州净化设备厂), CO-150 型二氧化碳培养箱 (美国 NBS 公司), CKX-41-32 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司), RT-2100C 型酶标分析仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司), RPMI 1640 培养基、0.25% 胰酶-EDTA: 均为美国 Gibco 公司产品, 胎牛血清: 杭州四季青生物工程材料有限公司, Cell Counting Kit-8 (CCK-8 试剂盒): 碧云天公司, 96 孔培养板为德国 Corning 公司产品。

2 方法

2.1 体外抗肿瘤实验

2.1.1 细胞培养 S180 细胞经常规复苏后置于培养箱中在 37 °C, 5% CO₂ 及饱和湿度条件下培养, 待细胞生长至指数生长期时, 用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化法传代, 2 ~ 3 d 传代 1 次。

2.1.2 CCK-8 法检测 将生长至指数生长期的 S180 细胞, 以 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化, 1 000 r·

min⁻¹ 离心 5 min, 细胞沉淀用完全培养基调细胞密度为 $2 \times 10^4 \sim 3 \times 10^4$ /mL, 接种于 96 孔培养板中, 每孔 190 μL, 在 37 °C, 5% CO₂ 及饱和湿度条件下培养, 24 h 后加入不同浓度的新藤黄酸, 每孔 10 μL, 使其终质量浓度分别为 20.00, 10.00, 5.00, 2.50, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16 mg·L⁻¹, 5-FU 每孔 10 μL, 使其终质量浓度为 10.00 mg·L⁻¹, 每浓度设 6 个复孔, 对照孔加入等量完全培养基, 继续培养 48 h, 再加入 20 μL CCK-8 溶液, 置于 CO₂ 培养箱 37 °C 孵育 2 h, 在培养板平台振荡机上振荡 10 min, 置酶标分析仪中以 450 nm 为检测波长, 测定各孔的吸光度 (A), 计算各给药浓度的抑制率, 实验重复 3 次。新藤黄酸对 S180 细胞株的 IC₅₀ 用 SPSS 11.5 软件按机率单位加权回归法 (Bliss 法) 计算^[8]。

$$\text{抑制率} = \left(1 - \frac{\text{加药孔平均 } A}{\text{对照孔平均 } A} \right) \times 100\%$$

2.2 急性毒性试验

2.2.1 受试药物配置 精密称量 101.27 mg 新藤黄酸粉末溶于 1.0 mL 无水乙醇, 用 pH 8.0 的生理盐水稀释并定容至 50 mL, 即得质量浓度为 2.025 4 g·L⁻¹ 的新藤黄酸溶液, 4 °C 保存。临用前取出, 放置至室温后取用。

2.2.2 预实验 将 30 只小鼠 (雌雄各半) 随机分成 3 组, 每组 10 只, ip 给药, 给药剂量为 100, 50, 25 mg·kg⁻¹, 给药后密切观察小鼠的活动情况和存活情况。

2.2.3 测定新藤黄酸的半数致死量 (LD₅₀) 根据预实验结果, 确定最大给药剂量为 60 mg·kg⁻¹, 按组间剂量比 $r = 0.84$, 设 5 个给药剂量组, 分别为 60, 48, 38, 31, 25 mg·kg⁻¹, 1 个空白对照组 (CK)。每组 10 只小鼠 (雌雄各半), ip 给药, 给药后密切观察, 每 30 min 观察 1 次, 连续观察 3 次, 然后每 60 min 观察 1 次, 连续观察 3 次, 之后每天观察 1 次, 观察指标为小鼠的活动情况和存活情况 (包括鼻、眼、口腔的分泌物、饮食和二便)。对死亡小鼠进行大体解剖, 记录肉眼观察的现象。14 d 后处死所有存活小鼠进行大体解剖, 记录肉眼观察的现象。根据小鼠的死亡数量, 采用 SPSS 11.5 软件按机率单位加权回归法 (Bliss 法) 计算新藤黄酸的 LD₅₀^[9]。

2.3 体内抗肿瘤实验

2.3.1 S180 腹水瘤实验

2.3.1.1 模型建立 体外培养足量的 S180 细胞, 0.25% 胰酶-EDTA 消化后加完全培养基 5 mL, 离心 ($1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 5 min), 弃去上清, 加生理盐水重悬, 离心 ($1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 5 min), 再用生理盐水调整细胞密度为 $2 \times 10^7/\text{mL}$, 无菌注射器吸取细胞悬液注入小鼠腹腔 (每只 0.2 mL), 待形成腹水。抽取 S180 腹水瘤小鼠腹水, 以生理盐水进行 1:1 稀释后, 漩涡混合器混匀, 无菌注射器吸取细胞悬液注入小鼠腹腔 (每只 0.2 mL), 建立小鼠荷 S180 腹水瘤模型。

2.3.1.2 分组与给药 将已形成荷 S180 腹水瘤小鼠称重, 并随机分为对照组 (给相同给药容积的生理盐水)、氟尿嘧啶 (5-FU) $10.0\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组 NGA $8.0, 4.0, 2.0\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组。每组 12 只, ip 给药, 每天 1 次, 连续给药 7 d。

2.3.1.3 指标测定 每日测定小鼠体重并记录健康状况和存活情况, 连续观察 45 d。按以下公式计算生命延长率:

$$\text{生命延长率} = \frac{\text{给药组的平均存活天数} - \text{对照组的平均存活天数}}{\text{对照组的平均存活天数}} \times 100\%$$

2.3.2 S180 实体瘤实验

2.3.2.1 模型建立 体外培养足量的 S180 细胞, 0.25% 胰酶-EDTA 消化后加完全培养基 5 mL, 离心 ($1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 5 min), 弃去上清, 加生理盐水重悬, 离心 ($1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 5 min), 再用生理盐水调整细胞密度为 $2 \times 10^7/\text{mL}$, 无菌注射器吸取细胞悬液注入小鼠腹腔 (每只 0.2 mL), 待形成腹水。抽取 S180 腹水瘤小鼠腹水, 以生理盐水进行 1:1 稀释后, 漩涡混合器混匀, 无菌注射器吸取细胞悬液注入小鼠后肢腋窝皮下 (每只 0.2 mL), 建立小鼠荷 S180 实体瘤模型。

2.3.2.2 分组与给药 将已形成荷 S180 实体瘤小鼠称重, 并随机分为对照组 (给相同给药容积的生理盐水)、5-FU $10.0\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组、NGA $16.0, 8.0, 4.0\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组。每组 10 只, ig 给药, 每天 1 次, 连续给药 12 d。

2.3.2.3 指标测定 每日测定小鼠体重并记录健康状况和存活情况, 末次给药后次日即处死小鼠, 剥离瘤组织称重。按以下公式计算抑瘤率:

$$\text{抑瘤率} = \left(1 - \frac{\text{给药组瘤重}}{\text{对照组瘤重}}\right) \times 100\%$$

2.4 数据处理 运用 SPSS 11.5 软件包对数据进行统计处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数间比较采用单因素方差分析, 两组间均数比较采用两独立样

本 *t*-检验分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对 S180 的体外抑制作用 NGA 对 S180 的体外抗增殖作用见表 1, 其 IC_{50} 为 (1.54 ± 0.12) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

表 1 新藤黄酸对体外培养 S180 的抗增殖作用 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	A	抑制率/%
阴性对照	-	1.241 ± 0.005	-
5-FU	10.00	0.510 ± 0.028	58.89 ¹⁾
NGA	20.00	0.131 ± 0.016	89.42 ¹⁾
	10.00	0.251 ± 0.030	79.77 ¹⁾
	5.00	0.361 ± 0.025	70.88 ¹⁾
	2.50	0.465 ± 0.023	62.50 ¹⁾
	1.25	0.544 ± 0.042	56.21 ¹⁾
	0.63	0.870 ± 0.056	29.89 ¹⁾
	0.31	0.995 ± 0.051	19.79 ¹⁾
	0.16	1.122 ± 0.029	9.60 ¹⁾

注: 与阴性对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 新藤黄酸的急性毒性及 LD_{50}

3.2.1 预试验 $100, 50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 2 个剂量组的小鼠在给药后 1 h 均出现倦卧, 步履蹒跚的情况, 给药 5 h 后均死亡, 大体解剖发现消化道充气, 肝脏颜色黯淡, 其他脏器未见异常。 $25\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的小鼠给药后 14 d, 均未见异常, 所有受试小鼠毛色光洁, 饮食、活动和二便正常, 鼻、眼、口腔无异常分泌物, 未出现不良情况和死亡动物。

3.2.2 大体解剖肉眼观察 大体解剖发现高、中剂量给药组的小鼠有出现消化道充气, 十二指肠内容物为墨绿色液体, 肝脏颜色不均匀, 边缘或发黑或呈黄白色的现象, 而对照组受试小鼠的主要脏器均未发现异常。

3.2.3 急性毒性及 LD_{50} 表 2 结果显示, 动物出现毒性反应并死亡的时间基本上都在给药后 24 h 内, 死亡小鼠中只有 1 只在 24 h 后死亡, 且在 64 h 后均未出现死亡现象。根据表 2 中的剂量、死亡数, 采用 SPSS 11.5 软件按机率单位加权回归法 (Bliss 法) 计算得新藤黄酸的 LD_{50} 为 $36.66\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 95% 置信区间为 ($14.82, 44.26$) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

3.3 新藤黄酸对 S180 的体内抑制作用 新藤黄酸对荷 S180 腹水瘤小鼠存活时间的影响见表 3, 结果显示, 在试验剂量下, 5-FU 组及 NGA 高、中剂量组荷腹水瘤小鼠的存活时间明显长于阴性对照组 ($P < 0.05$), 而 NGA 低剂量组荷腹水瘤小鼠的存活

表 2 新藤黄酸不同给药剂量组小鼠的死亡数量及死亡时间($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	死亡数 /只	平均致死时/h	起始致死时间/h	最长致死时间/h
1	60	10	10.9 ± 5.0	3	14
2	48	9	14.0 ± 0.0	14	14
3	38	5	26.4 ± 21.2	14	20
4	31	3	34.7 ± 25.4	20	64
5	25	0	-	-	-
CK	0	0	-	-	-

时间与阴性对照组相当;新藤黄酸中剂量组荷腹水瘤小鼠的存活时间明显长于氟尿嘧啶组。

表 3 新藤黄酸对荷 S180 腹水瘤小鼠存活时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	动物数/只		平均存活时间/d	生命延长率/%
		始	末 [△]		
阴性对照组	-	12	0	17.3 ± 2.6	-
5-FU	10.0	12	2	31.8 ± 7.0 ¹⁾	83.8
NGA	8.0	12	0	23.5 ± 3.3 ¹⁾	35.8 ²⁾
	4.0	12	7	41.8 ± 4.8 ¹⁾	141.6 ²⁾
	2.0	12	0	19.1 ± 4.6	10.4 ²⁾

注: [△] 接种后 45 d; 与阴性对照组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与 5-FU 组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

新藤黄酸对 S180 实体瘤的抑制作用见表 4, 结果显示, 在试验剂量下, NGA 对 S180 实体瘤有明显抑制作用, 与阴性对照组比较有显著性差异, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 新藤黄酸对 S180 实体瘤的抑制作用随着剂量的增大而升高, 并呈一定剂量依赖性。

表 4 新藤黄酸对 S180 实体瘤抑制作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	平均瘤重/g	抑瘤率/%
阴性对照	-	1.557 ± 0.378	-
5-FU	10.0	0.729 ± 0.245	53.21 ¹⁾
NGA	16.0	0.585 ± 0.164	62.41 ¹⁾
	8.0	0.603 ± 0.253	61.25 ¹⁾
	4.0	0.888 ± 0.388	42.98 ¹⁾

注: 与阴性对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

近年来, 癌症的发病率逐步上升, 现已成为发达国家和部分发展中国家成人死亡的最主要原因。2010 年癌症已经超越心、脑血管疾病成为 21 世纪

人类的第一杀手, 是全球最大的公共卫生问题之一。作为严重威胁人类健康和生命安全的重大疾病, 癌症的治疗受到国际社会的普遍关注和高度重视, 寻找安全有效、不良反应小的抗肿瘤药物一直是生物医学研究的焦点领域, 其中从天然来源的化合物库中发现有活性的抗肿瘤药物和先导化合物是目前国内外抗肿瘤药物发现研究的核心方向之一。

20 世纪 70 年代, 我国学者发现中药藤黄有显著的抗肿瘤作用, 其后陆续分离获得了藤黄酸、新藤黄酸等新化合物, 并证实藤黄酸、新藤黄酸为藤黄抗肿瘤作用的主要有效成分, 尤其是对藤黄酸进行了较为详细的基础研究, 证实其抗肿瘤作用机制与目前临床一线抗肿瘤药物不同, 可显著抑制肿瘤组织血管生成, 目前已经完成 II 期临床试验, 可望在不久的将来成为抗肿瘤治疗药物或联合治疗药物。但对新藤黄酸的研究仍较为零散, 不成体系, 本文主要是从体内、外两个方面来评价新藤黄酸对 S180 细胞株的抗肿瘤作用。实验结果显示, 新藤黄酸对体外培养的 S180 细胞具有明显的抗增殖作用; 体内实验结果显示, 新藤黄酸 (4.0 mg·kg⁻¹) 可显著延长荷 S180 腹水瘤小鼠的存活时间, 对荷 S180 实体瘤小鼠呈剂量依赖性的抗肿瘤作用, 其体内、外抗肿瘤作用均明显高于阳性对照氟尿嘧啶, 作用确切。为了确定药效学实验的给药剂量, 我们进行了新藤黄酸的急性毒性试验, 根据新藤黄酸对小鼠的半数致死剂量确定了较为合理的药效学实验方案, 同时对新藤黄酸的用药安全性进行了初步评价。结果显示其急性毒性作用发生较快, 受累器官主要为消化系统, 但在药效学实验剂量范围内, 未观察到肉眼可见的毒性反应。实验所选的阳性对照药氟尿嘧啶是一种经典的抗代谢类抗肿瘤药物, 可通过阻断脱氧胸苷的合成而干扰 DNA 复制进而抑制肿瘤细胞的增殖, 由于给药初期细胞内“脱氧胸苷池”的存在, 因而其起效较为缓慢, 在 48 h 对体外培养细胞的抗增殖作用不如 72 h 后作用明显, 可能导致其对 S180 的抗增殖作用比较低; 其体内抗肿瘤作用与其他研究无差异。综上所述, 新藤黄酸在体内、外对 S180 肿瘤细胞株均有显著的抗肿瘤作用, 优于阳性对照药氟尿嘧啶, 具有明显的开发潜质。但由于 S180 细胞为小鼠肿瘤细胞, 与人类肿瘤细胞存在一定的种属差异, 需要进一步全面评估新藤黄酸对人源肿瘤细胞的抗肿瘤作用, 了解其抗肿瘤作用机制, 并对其进行系统的安全性评价, 为新藤黄酸的开发及临床应用提供充分的理论和实验依据。

补肾活血方对肾阳虚大鼠耳蜗组织 Fas mRNA 表达的影响

李莉¹, 李卫华², 王俊锋^{1*}, 宋红梅³, 熊大经⁴

(1. 山西中医学院中西医结合临床医学系, 太原 030024;

2. 解放军 264 医院, 太原 030001; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

4. 成都中医药大学耳鼻喉科教研室, 成都 610075)

[摘要] **目的:**观察补肾活血方对肾阳虚后大鼠耳蜗组织 Fas mRNA 表达的影响。**方法:**将耳廓反应灵敏的健康 SD 大鼠随机选取 8 只用于空白对照组, 其余 16 只用于肾阳虚造模。采用氢化可的松注射液 $0.02 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{im}$ 的方法造成肾阳虚模型, 造模 14 d 后, 分为模型组、补肾活血方 $3.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组。治疗组造模结束后开始给药, 连续 ig 给药 2 周。给药结束后测试大鼠听性脑干反应 (ABR), 随后处死动物。股动脉取血测试环磷酸腺苷 (cAMP)、环磷酸鸟苷 (cGMP); 在超净工作台上剥离耳蜗, 用 RT-PCR 的方法检测耳蜗组织 Fas mRNA 的表达。**结果:**空白组耳蜗 Fas mRNA 的表达为 0.2101 ± 0.0256 , 模型组 Fas mRNA 的表达为 0.5514 ± 0.0903 , 补肾活血方组 Fas mRNA 的表达 0.2429 ± 0.0525 。经统计学分析, 模型组大鼠耳蜗组织 Fas mRNA 的表达与空白组相比, 明显上调, 具有统计学意义 ($P < 0.01$); 补肾活血方可降低肾阳虚大鼠耳蜗 Fas mRNA 的表达, 与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论:**耳蜗组织中 Fas 蛋白的改变可能是促进肾阳虚后耳蜗病变发展的因子之一, 补肾活血方可能通过调节 Fas mRNA 的表达而起到提高听力, 改善耳蜗结构的作用。

[关键词] 补肾活血方; 肾阳虚; 耳蜗; Fas mRNA; 肾与耳

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0197-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120504.1219.022.html>

[网络出版时间] 2012-05-04 12:19

[收稿日期] 20110929(002)

[基金项目] 四川省中医药管理局科研课题(200660); 山西省卫生厅科技攻关计划项目(2011070)

[第一作者] 李莉, 讲师, 博士, 从事耳科疾病的中医药防治研究, E-mail: lili306871@126.com

[通讯作者] * 王俊锋, 讲师, 医学硕士, E-mail: wjf306@126.com

[参考文献]

- [1] 杨企铮, 贾淑杰, 李德华. 中药藤黄的近代研究[J]. 中国肿瘤临床, 1994, 21(6): 464.
- [2] 刘幸平, 程康华. 薄层扫描法测定不同地区藤黄炮制品中藤黄酸及新藤黄酸的含量[J]. 中成药, 1995, 17(10): 20.
- [3] 刘幸平, 程康华. 薄层扫描法测定不同温度藤黄炮制品中藤黄酸及新藤黄酸的含量[J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(6): 33.
- [4] 冯传平. 新藤黄酸冻干粉针剂的制备工艺研究[D]. 合肥: 安徽中医学院, 2006: 10, 65.
- [5] 曲宝玺, 纪远中, 章萍, 等. 藤黄 II 号对白血病 L1210

细胞杀伤动力学研究 I-显微分光光度计观察[J]. 中国肿瘤临床, 1991, 18(1): 53.

- [6] 曲宝玺, 郝晓阁, 李德华, 等. 藤黄 II 号抗癌作用的实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 1991, 18(1): 50.
- [7] 程卉, 彭代银, 王效山, 等. 新藤黄酸体内外抗肿瘤作用研究[J]. 中草药, 2008, 39(2): 236.
- [8] 赵斌, 葛金芳, 朱娟娟, 等. 小议在 MTT 法测细胞增殖抑制率中 IC_{50} 的计算方法[J]. 安徽医药, 2007, 11(9): 834.
- [9] 周一平. SPSS 软件计算新药的 LD_{50} [J]. 药学进展, 2003, 27(5): 314.

[责任编辑 聂淑琴]