

· 论 著 ·

## 青蒿琥酯对红细胞渗透脆性的影响\*

蔡燕<sup>1</sup>, 蒋红<sup>2</sup>, 彭乙华<sup>3</sup>, 邢艳<sup>1</sup>, 雷佳红<sup>1</sup>, 杨明辉<sup>1</sup>, 谢文光<sup>2△</sup>

(川北医学院附属医院: 1. 检验科; 2. 风湿免疫研究所; 3. 内分泌科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探讨青蒿琥酯对红细胞渗透脆性的影响及临床使用安全性。方法 以不同浓度的青蒿琥酯与红细胞悬液孵育 12 h, 肉眼观察和用氰化高铁血红蛋白测定法检测溶血程度; 红细胞渗透脆性试验检测药物处理后各组红细胞的脆性和最小脆性, 再用氰化高铁血红蛋白法检测各组的最大脆性溶血情况。并用统计软件 SPSS16.0 对各组检测结果进行统计分析。结果 肉眼未观察到不同浓度的青蒿琥酯处理组有明显溶血现象, 方差分析显示各大组内用氰化高铁血红蛋白测定的不同组吸光度值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 除低浓度的两处理组 (青蒿琥酯的终浓度为 12.5、6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 外, 其余各处理组的最大脆性和最小脆性均高于正常人和对照组的渗透脆性, 且最大脆性随药物浓度增加, 肉眼观察和氰化高铁血红蛋白检测显示其溶血程度也增加; 当青蒿琥酯浓度大于或等于 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 各处理组的最大脆性的吸光度值逐渐增加, 与对照组最大脆性的吸光度值相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 当青蒿琥酯浓度小于或等于 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 各处理组的最大脆性的吸光度值增加不明显, 与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 目前临床使用的青蒿琥酯剂量相对比较安全, 大剂量的青蒿琥酯虽然不能直接导致红细胞溶血, 但可增加红细胞的渗透脆性, 如需加大用药剂量应警惕血管内容血的发生。

**关键词:**青蒿琥酯; 红细胞; 渗透脆性; 氰化高铁血红蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.010

中图分类号: R978.61; R446.111

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2872-03

## Effect of artesunate on osmotic fragility of red blood cells\*

CAI Yan<sup>1</sup>, JIANG Hong<sup>2</sup>, PENG Yi-hua<sup>3</sup>, et al.

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Institute of Rheumatism Immunity; 3. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** Objective To research the effect of artesunate on the osmotic fragility of red blood cells and the clinical using safety of artesunate. Methods Different concentrations of artesunate were incubated with red blood cells for 12 h, the levels of hemolysis were detected by visual observation and hemiglobincyanide; the red blood cell osmotic fragility test was used to detect the maximum and minimum osmotic fragility of red blood cells in each group treated by different concentration of artesunate. The hemolysis status of maximum osmotic fragility in every group was detected by the hemiglobincyanide. The statistics software SPSS16.0 was applied to compare the results of different groups. Results No significant hemolysis of red blood cells incubated with artesunate was observed by eyes, there were no conspicuous differences among the optical density of every group treated by artesunate when analyzed by the ANOVA ( $P > 0.05$ ). Except two low concentration groups (the final concentration of artesunate was 12.5, 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), the maximum and minimum osmotic fragilities of red blood cells in the remaining groups were higher than those of normal or the control group. With the drug concentration of the maximum osmotic fragility increased, the degree of hemolysis of the maximum osmotic fragility also increased when detected by the visual observation or the hemiglobincyanide. When the concentration of artesunate  $\geq 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ , the optical density of maximum osmotic fragility increased gradually, there was significant difference ( $P < 0.05$ ) between each drug treated group and the control group. But when the concentration of artesunate  $\leq 12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ , there was no difference between the experimental group and the control one ( $P > 0.05$ ). Conclusion The current clinical dose of artesunate is relatively safe, though the high-dose of artesunate can not directly cause the hemolysis of red blood cells, but it can increase the osmotic fragility of RBC, the intravascular hemolysis must be vigilant when increasing dosage.

**Key words:** artesunate; red blood cell; osmotic fragility; hemiglobincyanide

青蒿琥酯 (artesunate, AST) 是抗疟疾药物青蒿素的衍生物, 具有比青蒿素更强的抗疟效应, 尤其对多药耐药的难治性疟疾具有显著疗效, 2009 年《世界疟疾报告》中指出基于青蒿素的联合治疗使疟疾“再也不是致命疾病”。近年来, 国内外研究者发现青蒿琥酯除了用于抗疟治疗外, 还可用于预防血吸虫病<sup>[1]</sup>、抗细菌和真菌<sup>[2]</sup>、抗肿瘤<sup>[3-5]</sup>等, 青蒿琥酯也日益受到广大科研工作者和医务工作者的青睐, 可以预测 AST 在临床上的运用将越来越广泛, 但本研究组在检测青蒿琥酯在加血培养

基中对鲍曼不动杆菌的抑制作用时观察到青蒿琥酯 (尤其是高浓度组:  $\geq 400 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 具有溶血现象, 故本实验旨在探讨青蒿琥酯对红细胞形态和渗透脆性的影响, 为临床上使用青蒿琥酯提供一个安全的用药参考范围。

## 1 材料与方

## 1.1 材料

1.1.1 溶液配制 (1) 培养基: 即 MH (Mueller-Hinton, MH) 肉汤 (购自杭州天和生物制品有限公司), 用去离子水稀释, 高

压灭菌备用；(2)不同浓度的氯化钠溶液：称取 0.9 g 氯化钠加入 90 mL 去离子水(ddH<sub>2</sub>O)中，重复溶解后定容至 100 mL，即得 0.9%氯化钠溶液；(3)青蒿琥酯(60 mg/瓶，购自桂林南药股份有限公司)：先用 5%碳酸氢钠注射液 0.6 mL 溶解，再 5.4 mL 的生理盐水稀释为 10 mg/mL，取 2 mL 用生理盐水稀释为 2 mg/mL 备用，余-20℃保存；(4)菌液配制：挑取平板上的菌落用 MH 肉汤于 35℃恒温摇床上 200 r/min 过夜培养，约 12 h 后收集细菌，用生理盐水调整细菌浓度为 0.5 麦氏单位(约 1×10<sup>8</sup> cfu/mL)，用 MH 肉汤稀释 100 倍(约 1×10<sup>6</sup> cfu/mL)备用；(5)红细胞悬液制备：抽取健康成人肘静脉血液 10 mL，1 000 r/min 离心 10 min，移去上层血浆和白细胞及血小板层，加入生理盐水至 10 mL，重悬红细胞。

**1.1.2 仪器** 国产沪康台式 TDZ5-WS 型低速离心机、美国 Bio-Rad 高速低温离心机、美国恒温振荡水浴培养箱、美国 BIO-RAD680 型酶标仪等。

**1.1.3 菌株** 风湿免疫研究所保存的 1 株鲍曼不动杆菌。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 分组及孵育** 根据青蒿琥酯的使用说明书，每日用量为 60~240 μg，若按成人 8 L 全血计算，则药物浓度为 7.5~30 μg/mL，故本实验检测 AST 的最低浓度为 6.25 μg/mL，涵盖了临床使用浓度。另外加细菌处理组，以探讨溶血是否为鲍曼不动杆菌作用的结果。

根据加细菌与否分为两个大组：其中一大组未加细菌，组 1-1~1-12 青蒿琥酯的终浓度分别为：1 000、800、600、500、400、300、200、100、50、25、12.5、6.25 μg/mL；对照组不加青蒿琥酯，每管以红细胞悬液 180 μL 和生理盐水补入，总量为 400 μL。二大组各分组内另加菌悬液(1×10<sup>6</sup> cfu/mL)20 μL。每组各做 3 个重复管，于 37℃恒温水浴振荡培养 12 h。

**1.2.2 检测** (1)溶血性检测：①肉眼观察各组上清液有无溶血现象；②氰化高铁血红蛋白法检测血红蛋白，小心吸取一大组各组上清液各 10 μL 与 200 μL 氰化高铁血红蛋白稀释液混合，加至 96 孔微量反应板孔中；二大组各组先小心吸取 50 μL 上清液至另一对应的 1.5 mL 无菌 Ep 管内，13 000 r/min 离心 15 min(使细菌沉淀，以排除细菌对吸光度值的影响)，再吸取离心后的上清液 10 μL 与 200 μL 氰化高铁血红蛋白稀释液混合，亦加至 96 孔微量反应板的相应孔中，充分混匀，5 min 后于 570 nm 处检测吸光度值(OD 值)。(2)细胞脆性实验：①将不同浓度的氯化钠溶液各取 200 μL 移至 1.5 mL 无菌 Ep 管内备用；取一大组各管内上清 40 μL 弃之(与二大组每管的总量保持一致)，将各组余液小心混匀，每组每一浓度的氯化钠溶液中各加入 5 μL 孵育后的红细胞悬液，充分混匀，室温下放置 1 h 后观察混合液的颜色。按以下标准对结果进行判断：最小脆性，即最大抵抗力，指引起红细胞最先出现完全溶血的氯化钠浓度。最大脆性，即最小抵抗力，指引起红细胞开始出现部分溶血的氯化钠浓度。②氰化高铁血红蛋白法检测血红蛋白，取最大脆性管中上清各 20 μL 与 200 μL 氰化高铁血红蛋白稀释液反应，充分混匀，5 min 后于 570 nm 处检测吸光度值，以探讨各组最大脆性管中的溶血程度是否有差异。(3)抑菌活性检测：将二大组剩余的各组溶液 1 000 r/min 离心 5 min(使细胞沉淀，此离心条件下细菌大部分处于悬浮状态)，小心吸取上清液 200 μL 至另一 Ep 管内，补入 500 μL 生理盐水(以稀释菌悬液，降低血清中的蛋白质对后续实验的干扰)，混匀，13 000 r/min 离心 15 min(使细菌沉淀)，弃 450 μL 上清液，以剩余溶液重悬细菌，吸取 200 μL 至 96 孔微量反应板中，另取 3 孔加 200

生理盐水作为空白对照，每孔加 20 μL MTT，于 35℃继续培养 20 min，然后每孔加入 DMSO 100 μL，振荡 10 min 使甲瓈充分溶解，然后将 96 孔微量反应板于平板离心机中 2 000 r/min 离心 5 min，取上清液 200 μL 移至另一 96 孔微量反应板中，在酶标仪中于 570 nm 处检测吸光度值。

**1.3 统计学方法** 运用统计软件 SPSS16.0 中的 *t* 检验和方差分析对实验结果进行比较，以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 溶血性检测结果** 肉眼观察时，各组均未见到明显溶血现象；各处理组上清与氰化高铁血红蛋白稀释液混匀后于 570 nm 处检测的吸光度值与对照组的吸光度值相似，方差分析结果显示各大组内差异无统计学意义(*P*>0.05)；同一药物浓度处理的一大组和二大组的吸光度值经独立样本 *t* 检验，差异无统计学意义(*P*>0.05)。

## 2.2 红细胞脆性检测

**2.2.1 肉眼观察结果** 据肉眼观察，同一浓度处理的一大组与二大组的红细胞脆性无差别；除组 1-11(青蒿琥酯的浓度为 12.5 μg/mL)、组 1-12(青蒿琥酯的浓度为 6.25 μg/mL)外，各处理组的最大脆性和最小脆性均高于正常人参考值和对照组的红细胞脆性，见表 1。且最大脆性随药物浓度增加，其溶血程度也增加。

表 1 红细胞脆性试验结果(%)

组别	最大脆性	最小脆性
正常人(参考值)	0.420~0.460	0.320~0.340
组 1-1	0.585	0.405
组 1-2	0.585	0.405
组 1-3	0.585	0.405
组 1-4	0.585	0.405
组 1-5	0.585	0.405
组 1-6	0.585	0.405
组 1-7	0.585	0.405
组 1-8	0.540	0.405
组 1-9	0.540	0.405
组 1-10	0.540	0.360
组 1-11	0.450	0.315
组 1-12	0.450	0.315
对照组	0.450	0.315

**2.2.2 氰化高铁血红蛋白法检测结果** 用氰化高铁血红蛋白法检测一大组各最大脆性上清液中的血红蛋白量(此时以吸光度值表示)，结果显示：以各组吸光度值的均数进行作图，可见随着药物浓度的降低，吸光度值逐渐降低，其趋势与目测结果基本一致，见图 1；将各处理组吸光度值分别与对照一组的吸光度值进行 *t* 检验，当青蒿琥酯浓度大于或等于 25 μg/mL 时，差异有统计学意义(*P*<0.05)；当青蒿琥酯浓度小于或等于 12.5 μg/mL 时，差异无统计学意义(*P*>0.05)，见表 2。

**2.3 药敏检测结果** 孵育 12 h 后肉眼观察，二大组中除最高浓度的青蒿琥酯处理组培养上清液清澈外，余各组均混浊(但无溶血现象)，根据 MTT 检测结果计算细菌存活率：细菌存活率=(实验组 OD 值-空白孔 OD 值)/(阳性对照组 OD 值-空

白孔 OD 值) × 100%。

结果判定: 细菌存活率小于 30% 则对该药为高度敏感(S); 细菌存活率为 30%~50% 则对该药为中度敏感(MS); 细菌存活率大于 50% 则对该药为不敏感(R)。各组细菌存活率分别为 1 000 μg/mL 组为 5.83%, 判为敏感(S); 800 μg/mL 组为 42.58%, 判为中度敏感(MS); 其余各组均大于 80.00%, 皆判为耐药(R)。

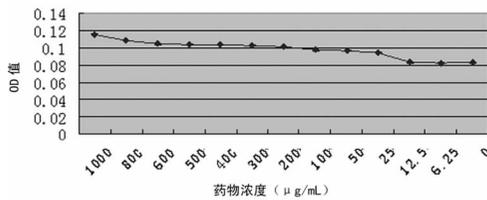


图 1 各处理组的最大脆性溶血程度检测结果

表 2 处理组与对照组 OD 值比较

组别	OD 值(±s)	t	P
对照组	0.083±0.001		
组 1-1	0.116±0.003	-19.030	0.000
组 1-2	0.108±0.004	-12.043	0.000
组 1-3	0.104±0.003	-13.729	0.000
组 1-4	0.104±0.002	-18.187	0.000
组 1-5	0.104±0.002	-18.336	0.000
组 1-6	0.103±0.001	-25.531	0.000
组 1-7	0.101±0.002	-18.00	0.000
组 1-8	0.098±0.003	-8.490	0.000
组 1-9	0.097±0.006	-4.610	0.018
组 1-10	0.094±0.006	-3.638	0.034
组 1-11	0.083±0.001	-0.522	0.620
组 1-12	0.083±0.001	6.000	0.705

### 3 讨 论

近年来发现青蒿琥酯除了具有强大的抗疟疾作用外, AST 还可以作为抗菌药物的增敏剂<sup>[6]</sup>或机体抗菌的保护剂<sup>[7]</sup>以抵御细菌攻击; 还可依赖其免疫调节<sup>[8]</sup>作用用于一些自身免疫性疾病如类风湿关节炎<sup>[9]</sup>、系统性红斑狼疮等<sup>[10]</sup>的治疗; 而青蒿琥酯的促凋亡作用已成为抗肿瘤研究中的热点<sup>[11-13]</sup>。随着青蒿琥酯在临床和科研中的广泛使用, 其使用剂量也逐渐增加(有的使用浓度已达 100 μg/mL, 如周天贵等<sup>[13]</sup>研究青蒿琥酯对前列腺癌细胞的凋亡诱导作用时使用的青蒿琥酯浓度为 5 mmol/L, 即 1 922.1 μg/mL, 远远高于其临床参考浓度), 但青蒿琥酯的用药安全性问题尚未引起人们的广泛关注。早在 1986 年, 我国学者 Gu 等<sup>[14]</sup>曾报道当将终浓度为 1 mmol/L (即 384.42 μg/mL) 的青蒿琥酯与红细胞共同孵育后, 可引起溶血以及血红蛋白性状改变, 但因为该浓度远高于临床使用浓度, 青蒿琥酯的溶血作用几乎被人们所忽视。直到 2010 年英国科学家 Shekalaghe 等<sup>[15]</sup>研究发现将青蒿琥酯与伯胺喹联用时可致贫血。其间几乎没有青蒿琥酯可引起溶血的报道。

本实验发现: (1) 加鲍曼不动杆菌(为非溶血细菌)对溶血和红细胞脆性没有影响, 说明红细胞性状的改变是青蒿琥酯作用的结果。(2) 未观察到青蒿琥酯具有溶血现象(重复实验 3

次均如此), 说明青蒿琥酯不能直接溶解红细胞, 但文献报道和既往实验过程中均观察到溶血现象。(3) 除组 1-11(青蒿琥酯终浓度为 12.5 μg/mL)、组 1-12(青蒿琥酯终浓度为 6.25 μg/mL) 外, 其余各组的最大脆性和最小脆性均高于正常参考值范围, 说明红细胞的渗透脆性增加, 而且各最大脆性组, 随着药物浓度的增加, 其上清液颜色逐渐加深, 说明溶血程度也增加, 与对照组的吸光度值比较, 除组 1-11、组 1-12 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 外, 其余各组差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明当青蒿琥酯的使用终浓度大于或等于 25 μg/mL 时可增加红细胞的渗透脆性, 而且随着浓度的增加, 红细胞的渗透脆性也增加, 提示青蒿琥酯在临床使用过程中应注意青蒿琥酯的使用剂量不能太大, 一些有循环障碍如动脉粥样硬化、心脏瓣膜病的患者最好不要使用青蒿琥酯(尤其是高浓度), 以免发生血管内溶血; 另外也显示目前抗疟疾使用的青蒿琥酯剂量相对比较安全。(4) 青蒿琥酯在终浓度达到 800 μg/mL 时, 才明显抑制鲍曼不动杆菌的生长(此结果与既往实验结果一致), 此剂量已超过本次实验所检测到的青蒿琥酯的安全使用剂量范围, 故虽然大剂量的青蒿琥酯可以抗鲍曼不动杆菌生长, 但是不能将之用于临床治疗鲍曼不动杆菌感染。

综上所述, 青蒿琥酯可增加红细胞的渗透脆性, 使用终浓度小于或等于 12.5 μg/mL 时相对比较安全, 如果病情需要提高使用剂量, 应注意观察有无血管内溶血发生, 最好不要为了增加疗效而盲目的加大青蒿琥酯的用量。但青蒿琥酯是如何影响红细胞的渗透脆性的, 目前尚不清楚, 有待进一步研究。

### 参 考 文 献:

- [1] 陆绍红, 严晓岚, 李思温, 等. 青蒿琥酯预防曼氏血吸虫病的实验研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2004, 22(1): 20.
- [2] 金慧玲, 张汝芝, 高玉祥, 等. 青蒿琥酯抗真菌、抗细菌的实验研究[J]. 中国微生态学杂志, 2003, 15(1): 26.
- [3] 李静, 杨斌, 陈永顺. 青蒿琥酯对人肝癌 HEPG-2 细胞增殖作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 823.
- [4] 陈非, 郑大荣, 罗舒, 等. 青蒿琥酯对人胃癌 SUC-7901 细胞生长的影响[J]. 华西医学, 2009, 24(2): 377.
- [5] 杜幼芹, 肖长义. 青蒿琥酯对小鼠宫颈癌 U14 细胞体内外抑制作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(7): 8.
- [6] 李斌, 周红. 青蒿琥酯联合不同抗生素对 4 种细菌的抗菌增敏作用及机制研究[J]. 中国药理通讯, 2008, 25(4): 32.
- [7] 张蓉, 李斌, 张乐之, 等. 青蒿琥酯对热灭活大肠杆菌攻击小鼠的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 156.
- [8] 杨钊斌, 杨川华, 高燕, 等. 青蒿琥酯对 TNBS 诱导的小鼠结肠炎免疫调节机制的研究[J]. 胃肠病学, 2010, 15(3): 143.
- [9] 韦嵩. 青蒿琥酯治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(5): 457.
- [10] 金鸥阳, 张华勇, 徐婷. 青蒿琥酯治疗 MRL/lpr 狼疮鼠肾炎的病理变化及机制[J]. 实用临床医师杂志, 2007, 11(4): 5.
- [11] 王慧, 廖桂芝, 朱永红. 青蒿琥酯抑制垂体瘤 GH3 细胞及促凋亡作用的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2009, 18(4): 498.
- [12] 江忠勇, 梅峰, 于彬, 等. 青蒿琥酯对人表皮鳞癌 A431 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 第三军医大(下转第 2877 页)

### 3 讨 论

目前胃癌仍是消化道最常见的恶性肿瘤<sup>[6]</sup>,很多胃癌患者就诊时已属中晚期,失去手术机会<sup>[7]</sup>,对于这类胃癌患者,化疗仍是其治疗的主要手段,而且有效的化疗也为胃癌患者争取手术切除创造机会。因此胃癌细胞对化疗药物是否敏感将直接影响患者预后,而胃癌细胞对化疗药物产生耐药是目前导致化疗失败的一个重要原因。

肿瘤细胞耐药的产生是一个复杂的过程,其确切的机制尚不清楚。目前认为耐药的产生可能与耐药相关膜蛋白(MDR1、MRP、LRP 等)的高表达<sup>[1,8]</sup>、酶蛋白(GST、TOPO-II)的异常表达以及肿瘤细胞对凋亡耐受等多种因素有关。最近研究发现,通过抑制生存信号转导通路,如 PI3K/PKB 信号转导通路,可降低 P-gp 的表达水平<sup>[2-3]</sup>,促进细胞凋亡,从而增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[9]</sup>,但其确切机制尚不清楚。

PI3K/PKB 信号通路调节细胞凋亡、增殖、分化、血管生成和代谢等,在此通路中,催化亚基 P110 被激活后使 3-磷酸肌醇磷酸化生成产物 4,5-二磷酸肌醇(PIP2)和 3,4,5-三磷酸肌醇(PIP3),后者与 PKB 的 PH(pleckstrin homology)域结合,使 PKB 的构象发生变化,磷酸化并得以激活。PKB 活化后继而磷酸化 GSK-3、Bax、caspase-3 等一系列下游靶点来调节细胞生长代谢等;PKB 在肿瘤细胞中可被化疗药物激活<sup>[10]</sup>,使细胞获得抗凋亡的能力,应用 PI3K/PKB 通路抑制剂可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,因此认为 PI3K/PKB 通路在调节肿瘤细胞对化疗药物的耐药性上有重要的作用。

LY294002 是 PI3K 的特异性抑制剂,研究已证实其对 PI3K 及其下游靶点 PKB 均有抑制作用<sup>[11]</sup>,通过抑制此通路从而抑制肿瘤生长。最近研究证实 PI3K 特异性抑制剂渥曼青霉素(wortmannin)<sup>[12]</sup>、LY294002<sup>[2]</sup>可以逆转由 P-gp 介导肿瘤多药耐药。而且 PI3K/PKB 通路的特异性抑制剂 LY294002 也可通过促进 VCR 诱导耐药细胞 L1210/VCR 的凋亡,激活耐药细胞中的 caspase-3,从而逆转肿瘤细胞的多药耐药<sup>[2]</sup>。在本研究中,作者观察到 LY294002 可以在蛋白和基因水平上抑制耐药细胞中的抗凋亡因子 XIAP 和 MDR1 的表达,增加凋亡因子 caspase-3 的表达,从而增加 VCR 的细胞毒性,诱导细胞凋亡,增加肿瘤细胞内 VCR 的聚集,从而使胃癌的耐药性得到逆转。

综上所述,PI3K/PKB 通路参与胃癌细胞 SGC7901/VCR 的多药耐药过程,应用 PI3K/PKB 通路特异性抑制剂 LY294002 可以通过抑制耐药基因 MDR1 和调节凋亡相关基因的表达来逆转胃癌多药耐药,为克服肿瘤多药耐药提供了新的思路和实验依据。

(上接第 2874 页)

学学报,2009,31(7):615.

[13] 周天贵,周承贵,袁红纲,等.青蒿琥酯和 TRAIL 对前列腺癌细胞凋亡诱导作用的实验研究[J].重庆医学,2010,39(6):663.

[14] Gu HM, Warhurst DC, Peters W. Hemolysis induced by artemisinin and its derivatives in vitro[J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1986, 7(3):269.

### 参考文献:

- [1] Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2007, 7(10):1369.
- [2] Barancik M, Bohacova V, Sedlak J, et al. LY294002, a specific inhibitor of PI3K/Akt kinase pathway, antagonizes P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(5):426.
- [3] Han Z, Hong L, Han Y, et al. Phospho Akt mediates multidrug resistance of gastric cancer cells through regulation of P-gp, Bcl-2 and Bax[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2007, 26(2):261.
- [4] Vlahos CJ, Matter WF, Hui KY, et al. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002) [J]. J Biol Chem, 1994, 269(7):5241.
- [5] 夏曙,于世英.抑制 PI3K/Akt 信号转导通路提高化疗效果的实验研究[J].肿瘤,2006,26(4):311.
- [6] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2):74.
- [7] Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer[J]. Lancet, 2003, 362(9380):305.
- [8] Breier A, Barancik M, Sulova Z, et al. P-glycoprotein-implications of metabolism of neoplastic cells and cancer therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2005, 5(6):457.
- [9] Nicholson KM, Quinn DM, Kellett GL, et al. LY294002, an inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase, causes preferential induction of apoptosis in human multidrug resistant cells[J]. Cancer Lett, 2003, 190(1):31.
- [10] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle[J]. Cell, 2002, 109 Suppl:S81.
- [11] 赵灵芝,银巍,苏兴文,等. IGF-经 PI3K/Akt 依赖性途径保护苯妥英钠诱导的小脑颗粒神经元凋亡[J].中国药理学通报,2005,21(01):53.
- [12] Yang JM, Vassil A, Hait WN. Involvement of phosphatidylinositol-3-kinase in membrane ruffling induced by P-glycoprotein substrates in multidrug-resistant carcinoma cells[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 63(5):959.

(收稿日期:2010-03-31 修回日期:2010-06-07)

[15] Shekalaghe SA, Ter Braak R, Daou M, et al. Haemolysis after a single dose of primaquine co-administered with an artemisinin is not restricted to glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PDA-variant)deficient individuals in Tanzania [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(5):1762.

(收稿日期:2010-06-25 修回日期:2010-07-27)