

· 论 著 ·

# 盐酸千金藤碱逆转 MCF-7/ADR 细胞多药耐药性的作用及其机制

夏 薇, 王 宁, 王庆端<sup>△</sup>

(河南省医药科学研究所药化室, 郑州 450052)

**摘要:**目的 研究盐酸千金藤碱(CH)对人乳腺上皮细胞癌耐药细胞株 MCF-7/阿霉素(ADR)多药耐药性的体外逆转作用,并探讨其逆转机制。方法 用四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测 CH 对多药耐药肿瘤细胞 MCF-7/ADR 的耐药逆转活性;免疫组织化学法检测细胞内谷胱甘肽硫转移酶  $\pi$ (GST- $\pi$ ) 的表达;通过对超螺旋 pBR322 DNA 的解旋能力检测拓扑异构酶 II (Topo II) 的活性。结果 CH 在无细胞毒浓度下具有逆转 MCF-7/ADR 细胞耐药性的作用,逆转倍数为 13.5 倍,但对敏感株 MCF-7 细胞的抗癌药物敏感性基本无影响。CH 4  $\mu$ mol/L 使 MCF-7/ADR 细胞中过度表达的 GST- $\pi$  的表达水平下降及 DNA Topo II 的催化活性提高,但对敏感株 MCF-7 细胞无影响。结论 CH 具有逆转多药耐药性的作用,其机制可能与降低 GST- $\pi$  的表达及提高 DNA Topo II 的活性有关。

**关键词:**乳腺肿瘤;抗药性,多药;谷胱甘肽转移酶;DNA 拓扑异构酶;盐酸千金藤碱

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0014-03

## Reversal of multidrug resistance in MCF-7/ADR cells by cepharanthine hydrochloride and its mechanism

Xia Wei, Wang Ning, Wang Qingduan<sup>△</sup>

(Henan Institute of Medical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the reversal effect of cepharanthine hydrochloride(CH) on multidrug resistance(MDR) of drug-resistant cell line of human breast epithelial carcinoma(MCF-7/ADR), and to explore its mechanism. **Methods** MTT assay was used to detect cytotoxicity and MDR reversal activity of CH in MCF-7/ADR cell line. Immunohistochemistry(IHC) technique was used to show the intracellular expression of glutathione S-transferases pi(GST- $\pi$ ). The catalytic activity of DNA Topoisomerase(Topo II) was assessed by the ATP-dependent relaxation of supercoiled pBR322 DNA. **Results** CH could enhance sensitivity of MCF-7/ADR cells to anti-tumor drugs. A 13.5 fold reversed effect of resistance was achieved in vitro. However, CH had few effects on drug-sensitive MCF-7 cells. After treatment of CH under the concentration of 4  $\mu$ mol/L, the level of higher expression of GST- $\pi$  was decreased and the activity of DNA Topo II was increased in MCF-7/ADR cell line, but no changes was found in MCF-7 cells. **Conclusion** CH is able to effectively reverse drug resistance and its mechanism is probably related to reducing the expression of GST- $\pi$  and enhancing the activity of DNA Topo II in MDR tumor cells.

**Key words:** breast neoplasms; drug resistance, multiple; glutathione transferase; DNA topoisomerase; cepharanthine hydrochloride

肿瘤多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是肿瘤化疗失败的主要原因,谷胱甘肽硫转移酶  $\pi$ (glutathione S-transferase pi, GST- $\pi$ )通过对异生物质的生物转化和解毒功能参与肿瘤细胞耐药性的形成<sup>[1]</sup>;而 DNA 拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II)活性数量或性质上的改变引起药物诱导产生的可裂解复合物的形成减少,从而导致 MDR 的产生<sup>[2]</sup>。盐酸千金藤碱(cepharanthine hydrochloride, CH)是从防己科千金藤属植物的块根中提取分离出的一种双苄基异喹啉类生物碱单体化合物,具有较强的多种生物活性<sup>[3]</sup>,其分子式为 C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·HCl,相对分子质量为 679.628,现国家食品药品监督管理局(SFDA)已批准进入 II 期临床研究(临床批号:2005L00390)。有研究表明千金藤碱具有逆转肿瘤 MDR 的作用<sup>[4]</sup>。但其机制是否与 GST- $\pi$  及 DNA Topo II 有关的研究尚无报道。本研究旨在探讨 CH 对人乳腺上皮细胞癌 MDR 细胞 MCF-7/阿霉素(adriamycin, ADR)耐药性的逆转作用及其逆转机制。

### 1 材料与与方法

**1.1 细胞株与细胞培养** 人乳腺上皮细胞腺癌 MCF-7 细胞株及耐 ADR 细胞株 MCF-7/ADR 均引自中国科学院上海药物研究所。两细胞株培养于含体积分数 10% 胎牛血清, 1×10<sup>5</sup> U/L

青霉素和 100 mg/L 链霉素的 RPMI-1640 完全培养基中,置于 37℃、饱和湿度及 5%CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱内。细胞经消化传代,取对数生长期细胞进行培养, MCF-7/ADR 细胞传代时在完全培养基中加入 2  $\mu$ mol/L ADR 以维持其 MDR 表型,实验前无药培养 2 周。

**1.2 材料与仪器** CH 为河南省医药科学研究所、中科院昆明植物研究所和广州暨南大学共同研究并提供,经检测达质谱纯。ADR 为意大利 Farmitalia 公司产品, RPMI-1640 培养基为美国 Gibco 产品,四甲基偶氮唑盐(MTT)为瑞士 Fluka 公司产品,兔抗人 GST- $\pi$  多克隆抗体、SP 免疫组化染色试剂盒、DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, pBR322DNA 为华美生物工程公司产品。DNA expert 自动酶联免疫检测仪为奥地利 Tecan 公司产品, HPIAS-1000 彩色病理图文分析系统为同济医科大学千屏影像工程公司提供, Gene Genius 凝胶图像分析系统为英国 Syngene 公司产品。

**1.3 MTT 法测定药物的细胞毒作用**<sup>[5]</sup> 取对数生长期 MCF-7、MCF-7/ADR 细胞,制成细胞浓度 8×10<sup>7</sup> 个/L 的细胞悬液,接种于 96 孔细胞培养板,每孔 100  $\mu$ L,培养 24 h 待细胞贴壁后,更换培养液,加入不同浓度的 ADR、CH 或维拉帕米

<sup>△</sup> 通讯作者,电话:(0371)66658216;E-mail:wangningxiao3@126.com。

(Verapamil, VER), 每孔终体积为 200  $\mu\text{L}$ , 每组 4 个平行孔, 细胞与药物作用 72 h 后每孔加入 MTT 溶液 (5 g/L) 20  $\mu\text{L}$ , 继续培养 4 h, 弃去孔内培养液, 加入二甲亚砜 (DMSO) 150  $\mu\text{L}$ /孔, 用微量振荡器振荡 10 min, 完全溶解后用酶联免疫检测仪在 570 nm 波长处测定吸光度值 (A 值)。计算抑制率、半数抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )、耐药倍数 (耐药株  $\text{IC}_{50}$ /敏感株  $\text{IC}_{50}$ )、逆转倍数 (耐药株  $\text{IC}_{50}$ /加逆转剂后耐药株  $\text{IC}_{50}$ ) 等。

**1.4 细胞内 GST- $\pi$  表达的测定**<sup>[6]</sup> 运用免疫组化第二代 LAB-SA 检测技术测定 GST- $\pi$  的表达, 并加以改进。处理盖玻片制备细胞爬片, 取对数生长期细胞 MCF-7、MCF-7/ADR, 以细胞数  $5 \times 10^8$  个/L 植入放有盖玻片的 24 孔培养板, 每孔 1 mL, 培养 24 h 后, 更换为含有不同浓度药物的培养液, 继续培养 12 h, 取出盖玻片, 用 PBS (0.01 M、pH7.4) 液洗涤 2 次, 4  $^{\circ}\text{C}$  丙酮固定 10 min, PBS 洗涤 3 次后, 按试剂盒说明书操作, 一抗为 1:100 兔抗人 GST- $\pi$  多克隆抗体, PBS 代替一抗作为阴性对照。采用 HPIAS-1000 型彩色病理图文分析系统进行图像分析, 于 400 倍显微镜下各测定 7 个视域细胞中 GST- $\pi$  的含量, 以细胞积分光密度值对结果进行评价。

**1.5 DNA Topo II 活性的测定** 细胞培养及药物处理分组同前, 经不同浓度药物作用 24 h 后, 收集 MCF-7、MCF-7/ADR 细胞各  $5 \times 10^7$  个, 按照文献[7]的方法, 加以改进提取拓扑异构酶。采用考马斯亮蓝法定量测定酶提取液的蛋白含量。按照文献[8]的方法, 以 pBR322DNA 为底物观察耐药株及敏感株细胞 DNA Topo II 对 pBR322DNA 的解旋能力及药物对其影响。将琼脂糖凝胶电泳结果用 Gene Genius 凝胶相分析系统照相并对超螺旋 DNA 条带进行半定量分析, 以加酶组与空白对照组的吸光度比值作为 DNA Topo II 活性量化指标。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS10.0 统计软件分析, 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各参数多个样本均数比较用单因素方差分析, 两样本均数比较用  $t$  检验, 进行统计学处理。

**2 结 果**

**2.1 多药耐药细胞株 MCF-7/ADR 的耐药性测定** ADR 对 MCF-7/ADR 及 MCF-7 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 (27.37  $\pm$  0.83)、

(0.50  $\pm$  0.03)  $\mu\text{mol/L}$ 。耐药倍数为 54.7 倍。

**2.2 CH 体外逆转耐药性的作用** CH 在体外对 MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞毒作用较弱, 8  $\mu\text{mol/L}$  CH 的抑制率分别为 (9.86  $\pm$  2.03)%、(10.27  $\pm$  1.25)%, 4  $\mu\text{mol/L}$  CH 时分别为 (4.75  $\pm$  0.58)%、(5.10  $\pm$  0.82)%, 2  $\mu\text{mol/L}$  CH 时分别为 (2.15  $\pm$  0.47)%、(2.34  $\pm$  0.71)%, 在逆转耐药性所用的浓度下, 基本不影响细胞存活率。CH 可部分增加 MCF-7/ADR 对 ADR 的敏感性, 对敏感株 MCF-7 细胞无影响。4  $\mu\text{mol/L}$  CH 对 MCF-7/ADR 细胞耐药性的逆转倍数为 13.5 倍, 而 8  $\mu\text{mol/L}$  VER 的逆转倍数为 7.3 倍, CH 对 MCF-7/ADR 的逆转活性强于 VER ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.3 CH 对 MCF-7/ADR 细胞质 GST- $\pi$  表达的影响** MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞中 GST- $\pi$  均有表达, 但 MCF-7/ADR 细胞中 GST- $\pi$  呈高表达, 而 MCF-7 细胞中 GST- $\pi$  呈较低表达, 两者相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。单用 0.17  $\mu\text{mol/L}$  ADR 处理 MCF-7 细胞及单用 9.12  $\mu\text{mol/L}$  ADR 处理 MCF-7/ADR 细胞均不影响 GST- $\pi$  表达, 与 4  $\mu\text{mol/L}$  CH 合用后可降低 MCF-7/ADR 细胞中 GST- $\pi$  的表达水平 ( $P < 0.05$ ), 但未下降至敏感细胞水平, 而对 MCF-7 细胞无影响。与 8  $\mu\text{mol/L}$  VER 合用后也降低 MCF-7/ADR 细胞中 GST- $\pi$  的表达水平, 但作用弱于 CH, 对敏感细胞无影响, 见表 2。

表 1 CH 对 MCF-7 及 MCF-7/ADR 敏感性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	$\text{IC}_{50}$ of ADR ( $\mu\text{mol/L}$ )		耐药倍数	逆转倍数
		MCF-7	MCF-7/ADR		
对照组	—	0.50 $\pm$ 0.03	27.37 $\pm$ 0.83 $\Delta$	54.7	—
CH 组	4	0.49 $\pm$ 0.02	2.03 $\pm$ 0.09 $\Delta^*$	4.1	13.5
VER 组	8	0.51 $\pm$ 0.03	3.76 $\pm$ 0.11 $\Delta^* \star$	7.4	7.3

$\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与同组 MCF-7 比较; \* :  $P < 0.05$ , 与对照组 MCF-7/ADR 比较;  $\star$ :  $P < 0.05$ , 与 CH 组 MCF-7/ADR 比较; —: 表示无数据。

表 2 CH 对 MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞中 GST- $\pi$  表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

组别	ADR 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )		CH 或 VER 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	GST- $\pi$ 值	
	MCF-7	MCF-7/ADR		MCF-7	MCF-7/ADR
对照组	—	—	—	3.43 $\pm$ 1.91	49.58 $\pm$ 7.61 $\Delta$
ADR 组	0.17	9.12	—	3.56 $\pm$ 1.97	48.86 $\pm$ 7.93 $\Delta$
ADR+CH 组	0.17	9.12	4	3.36 $\pm$ 1.69	12.88 $\pm$ 4.59 $\Delta^* \blacktriangle$
ADR+VER 组	0.17	9.12	8	3.47 $\pm$ 1.82	23.90 $\pm$ 5.82 $\Delta^* \blacktriangle$

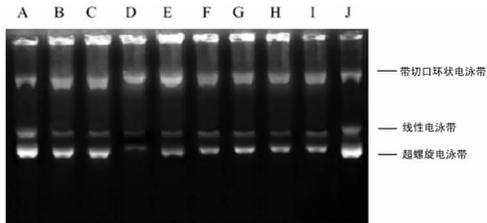
$\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与同组 MCF-7 比较; \* :  $P < 0.05$ , 与对照组 MCF-7/ADR 比较;  $\blacktriangle$ :  $P < 0.05$ , 与 ADR+CH 组 MCF-7/ADR 组比较;  $\blacktriangle$ :  $P < 0.05$ , 与 ADR 组 MCF-7/ADR 比较; —: 表示无数据。

表 3 CH 对 MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞 DNA Topo II 催化活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	ADR 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )		CH 或 VER 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	OD 值	
	MCF-7	MCF-7/ADR		MCF-7	MCF-7/ADR
对照组	—	—	—	0.71 $\pm$ 0.05	0.81 $\pm$ 0.10
ADR 组	0.17	9.12	—	0.68 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.12
ADR+CEP 组	0.17	9.12	4	0.67 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.04 $^* \Delta$
ADR+VER 组	0.17	9.12	8	0.67 $\pm$ 0.06	0.77 $\pm$ 0.12

\* :  $P < 0.05$ , 与对照组 MCF-7/ADR 比较;  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与 ADR 组 MCF-7/ADR 组比较; —: 表示无数据。

**2.4 CH 对 MCF-7/ADR 细胞核内 DNA Topo II 催化活性的影响** DNA Topo II 催化活性测定结果表明, 单用 0.17  $\mu\text{mol/L}$  ADR 处理 MCF-7 细胞及单用 9.12  $\mu\text{mol/L}$  ADR 处理 MCF-7/ADR 细胞, 与加酶无药对照组相比差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与 4  $\mu\text{mol/L}$  CH 合用可促进 MCF-7/ADR 细胞 DNA Topo II 介导的 DNA 解旋作用, 而对 MCF-7 细胞无影响。与 8  $\mu\text{mol/L}$  VER 合用对 MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞 DNA Topo II 活性均无影响, 见表 3、图 1。根据 1 个酶活性单位所需蛋白含量, MCF-7/ADR 细胞为 MCF-7 细胞的 2.4 倍, 蛋白含量分别为  $(2.93 \pm 0.25) \mu\text{g}$  和  $(1.22 \pm 0.16) \mu\text{g}$ 。



A, J: pBR322 DNA; B; MCF-7/ADR 细胞; C~E: MCF-7/ADR cells treated by ADR, ADR+CH, ADR+VER; F; MCF-7 细胞; G~I: MCF-7 cells treated by ADR, ADR+CH, ADR+VER。

图 1 MCF-7 及 MCF-7/ADR 细胞 DNA Topo II 催化活性

### 3 讨论

肿瘤 MDR 的发生存在多机制、多途径、多环节, 在抗肿瘤药物杀伤肿瘤细胞的通道上发生任何改变均可导致抗药性的产生, 涉及抗癌药物的转运、代谢和抗癌药物作用靶点, 细胞识别毒性损伤, 细胞损伤修复机制以及细胞凋亡等<sup>[9]</sup>。近年来研究显示以胞浆中谷胱甘肽硫转移酶 (GSTs) 介导的 MDR 和以细胞核内酶 Topo II 介导的非经典耐药途径 (AT-MDR), 在 MDR 的发生过程中发挥重要作用<sup>[10-11]</sup>。

本实验所用的 MCF-7/ADR 细胞由对人乳腺癌细胞 MCF-7 经递增浓度的 ADR 反复诱导筛选获得的具典型 MDR 表型的细胞株。通过对两细胞株活性的测定, MCF-7/ADR 细胞相对于亲代敏感细胞 MCF-7 耐药倍数为 54.7 倍。体外逆转活性表明 CH 对 MCF-7/ADR 的耐药性有明显的逆转作用。在非细胞毒剂量下的 CH、VER 可增加 MCF-7/ADR 细胞对 ADR 的敏感性, 4  $\mu\text{mol/L}$  CH 的逆转倍数为 13.5, 8  $\mu\text{mol/L}$  VER 的逆转倍数为 7.3, CH 的逆转作用强于 VER。

GSTs 是一组具有多种生理功能的同工酶蛋白, 对异生物质的生物转化和解毒具有重要作用, 主要存在于细胞质中。GST- $\pi$  基因表达受多水平调控, 在多种耐药性肿瘤细胞株中过量表达, 与肿瘤细胞的耐药性密切相关<sup>[12]</sup>。GST- $\pi$  可催化 GSH 的巯基与亲电性抗肿瘤药物结合, 消除原来的活性亲电部位, 增加药物在水中的溶解度, 降低其化学反应, 水溶性谷胱甘肽-S-化合物经巯基尿酸生物合成途径代谢, 加速抗肿瘤药物的降解, 使药物在靶部位的积蓄量迅速减少而达不到致死浓度, 导致肿瘤 MDR 的产生<sup>[13]</sup>。

DNA Topo II 是催化 DNA 拓扑结构改变的酶, 为核基质成分之一, 是肿瘤化疗的重要靶酶, 与多种抗癌药物的细胞毒效应有关<sup>[14]</sup>。细胞对抗肿瘤药物的敏感性依赖于靶酶的水平, 通过对分离出的抗药细胞核仁和核基质的研究证实, 药物敏感性的降低在于药物诱导产生的可裂解复合物的形成减少; 药物引起的 DNA 断裂减少和抗药细胞毒性的降低为抗药细胞内 Topo II 活性降低所致。Topo II 介导的 at-MDR 的生化基础在于 Topo II 活性数量或性质上的改变<sup>[15]</sup>。

本实验结果显示, MCF-7/ADR 细胞 GST- $\pi$  高表达, 为 MCF-7 细胞的 14.5 倍, 进一步证实 GST- $\pi$  高表达可导致 MDR 产生; 而 MCF-7/ADR 细胞 1 个酶活性单位所需的蛋白含量为 MCF-7 细胞的 2.4 倍, DNA Topo II 的活性明显降低, 说明肿瘤细胞耐药性在一定程度上与 Topo II 的含量和活性的下降有关, 与国外研究结果一致<sup>[16]</sup>。CH、VER 均可降低 MCF-7/ADR 细胞 GST- $\pi$  的表达, CH 可提高 DNA Topo II 的活性, 而对敏感株 MCF-7 无明显影响, 表明 CH 逆转 MDR 的机制可能与降低 GST- $\pi$  的表达及增加 DNA Topo II 的活性有关。有研究表明, 在乳腺癌中 GST- $\pi$  与 MDR 相关蛋白 (MRP)、mdr1 存在共表达, 而共表达是耐药相关标志受共同因子调控的证据<sup>[17]</sup>, 因此, VER 能有效逆转 P-gp 介导的耐药, 部分逆转 MRP 介导的耐药, 可能是其在一定程度上降低 GST- $\pi$  表达的机制, 但与 Topo II 介导的 at-MDR 途径无关。

GST- $\pi$  的表达及 Topo II 介导的 at-MDR 途径, 受多水平调控, 作用通路具有复杂性, CH 通过何种机制影响 GST- $\pi$  的表达及 Topo II 的活性, 有待进一步研究。CH 是从防己科千金藤属植物提取出来的生物碱单体化合物, 日本已用于治疗临床放、化疗所致的白细胞减少 20 余年, 大剂量用药而未发现明显毒副作用, 对该药进一步研究并作为肿瘤化疗的耐药逆转剂应用于临床提供了重要依据。

### 参考文献:

- Teodori E, Dei S, Scapecchi S, et al. The medicinal chemistry of multidrug resistance (MDR) reversing drugs [J]. *Farmaco*, 2002, 57(5): 385-415.
- Liem AA, Chamberlain MP, Wolf CR, et al. The role of signal transduction in cancer treatment and drug resistance [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2002, 28(6): 679-684.
- 王金华, 叶祖光, 孙爱续, 等. 粉防己碱逆转耐阿霉素的人乳腺癌 MCF-7 细胞的抗凋亡作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2000, 9(4): 436-440.
- 宋玉成, 夏薇, 江金花, 等. 盐酸千金藤素逆转 EAC/ADR 细胞多药耐药性的作用及其机制 [J]. *药学报*, 2005, 40(3): 204-207.
- 郭伟剑, 李杰, 沈兆忠, 等. 外源性 TNF- $\alpha$  基因联合异博定、三苯氧胺逆转多药耐药性 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2001, 28(2): 141-144.
- 辛华. *细胞生物学实验* [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 81-86.
- Markovits J, Larsen AK, Segal-Bendirdjian E, et al. Inhibition of DNA topoisomerases I and II and induction of apoptosis by erbstatin and tyrphostin derivatives [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48: 549-560.
- Marx G, Zhou H, David E, et al. Covalent attachment of ethidium to DNA results in enhanced topoisomerase II-mediated DNA cleavage [J]. *Biochemistry*, 1997, 36: 15884-15891.
- 李伟, 胡凯文. 肿瘤多药耐药研究现状 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2000, 7(7): 68.
- Bernardini S, Bellincampi L, Ballerini S, et al. Role of GST P1-1 in mediating the effect of etoposide on human neuroblastoma cell line Sh-Sy5y [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 86(2): 340-347.

组发生膀胱不适 9 例,占 4.1%;经皮肾镜治疗组发生膀胱不适 2 例,占 2.8%。结果表明托特罗定口服 2 mg,每天 2 次,可以有效地控制因各种原因留置尿管导致的膀胱不适,并且可以控制其发生的程度,有效地缓解患者术后因留置尿管而引起的一些症状,对患者术后的恢复有一定的促进作用。这些结果与国外报道接近<sup>[4,8]</sup>。但本研究未对不同时间点的膀胱不适症状进行对比和研究,将在以后的研究中进行补充。

文献报道同剂量服用托特罗定不良反应发生率为 66.9% (依次为口干、排尿困难、头晕、眼睑水肿等),其中口干为 55.3%<sup>[9]</sup>。关于托特罗定的不良反应,作者也进行了相关的统计。结果表明,在本组资料中,尿道手术组口干 17 例,占 27.0%;头晕 2 例,占 3.2%。前列腺电切组口干 25 例,占 9.1%;头晕 21 例,占 7.6%,3 例因头晕退出研究。膀胱肿瘤电切组口干 21 例,占 25.3%,头晕 6 例,占 7.2%,2 例因头晕退出研究。输尿管镜组口干 43 例,占 11.0%;头晕 15 例,占 3.8%;眼睑水肿 1 例,占 0.3%。经皮肾镜组口干 36 例,占 21.3%;头晕 6 例,占 3.6%。腔内未操作组口干 27 例,占 26.0%;头晕 10 例,占 9.6%。除少数患者因不能耐受头晕而退出研究外,绝大多数患者均可耐受药物引起的不良反应。本组口干发生率明显低于文献报道,可能与患者在住院期间补液充足有关,因此作者认为在留置尿管后使用托特罗定是安全的。

#### 参考文献:

[1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization Subcommittee of the International Continence Society[J]. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21(2):167-177.

(上接第 16 页)

[11] Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferases(GST) and thymidylate synthase(TS)-novel predictors for response and survival in gastric cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94: 281-286.

[12] 王秀丽, 孔力, 赵瑾瑶, 等. 三氧化二砷逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞耐药的机制研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(4): 339-343.

[13] Ichihara T, Wanibuchi H, Taniyama T, et al. Inhibition of liver glutathione S-transferase placental form positive foci development in the rat hepatocarcinogenesis by *Porphyra tenera*(Asakusa-nori)[J]. *Cancer Lett*, 1999, 141: 211-218.

[14] Tanner B, Pilch H, Schaffer U, et al. Expression of C-erbB-2 and topoisomerase II alpha in relation to chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Zentralbl Gynakol*,

[2] Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy[J]. *Br J Urol*, 1980, 52(6): 529-531.

[3] Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients[J]. *J Urol*, 1979, 121(5): 640-642.

[4] Agarwala A, Dhiraaj S, Singhal V, et al. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(3): 377-380.

[5] Patrick CW, Alan BR, Darracott V, et al. Campbell's Urology[M]. 7th ed. Reddfield: Saunders, 1998: 880.

[6] Hills CJ, Winter SA, Balfour JA. Tolterodine[J]. *Drugs*, 1998, 55(6): 822.

[7] Ruscin JM, Morgenstern NE. Tolterodine use for symptoms of overactive bladder[J]. *Ann Pharmacother*, 1999, 33(10): 1073-1082.

[8] Agarwal A, Mehdi-Raza MD, Vinay-Singhal MD, et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101: 1065-1067.

[9] 吴士良, 杨勇, 薛兆英, 等. 新型抗胆碱能药物托特罗定治疗膀胱过度活动症的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2001, 22(4): 217-219.

(收稿日期: 2010-08-25)

2002, 124(3): 176-183.

[15] Korkolopoulou P, Angelopoulou M, Siakantari M, et al. Evaluation of DNA topoisomerase II alpha expression provides independent prognostic information in non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Histopathology*, 2001, 38: 45-53.

[16] Scheltema JMW, Romijn JC, Van Steenbragge GJ, et al. Inhibition of apoptotic proteins causes multidrug resistance in renal carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(5): 3161-3166.

[17] Kreisholt J, Sorensen M, Jensen PB, et al. Immunohistochemical detection of DNA topoisomerase II alpha P-glycoprotein and multidrug resistance protein (MRP) in small-cell and non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77: 1469-1473.

(收稿日期: 2010-03-10 修回日期: 2010-06-23)