

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.14.0736 doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.14.0736

•论著•

三氧化二砷联合 COX-2 抑制剂塞来昔布 对高转移卵巢癌细胞系 HO-8910PM 的体内、体外抗肿瘤实验研究

高克非¹,曾根²,胡昀昀¹,卜亚丽¹

(1.广州中医药大学第一附属医院妇科,广东 广州 510405;

2.海南省中医院妇产科,海南 海口 570203)

【摘要】目的 探索三氧化二砷和COX-2抑制剂塞来昔布对高转移性卵巢癌细胞的联合抗肿瘤效应。**方法** 在体外实验中,三氧化二砷和塞来昔布作用于HO-8910PM细胞后,采用噻唑兰(MTT)比色实验、Hoechst33258凋亡染色实验、流式细胞术等方法在细胞水平检验这两种药物单药及联合的增殖抑制和诱导凋亡作用。体内实验中,通过腋窝皮下注射HO-8910PM细胞建立BALB/c-nu裸鼠移植瘤模型,并随机分为阴性对照组、AS₂O₃单药组、Celecoxib单药组以及AS₂O₃联合Celecoxib组等四个处理组,AS₂O₃和Celecoxib分别采用腹腔灌注和灌胃的方法,实验结束时称取各组移植瘤的瘤重,计算抑瘤率并进行组间统计学比较分析。**结果** 三氧化二砷和塞来昔布对HO-8910PM细胞株均具有剂量依赖性的增殖抑制作用,IC₅₀值分别为65.48 μmol/L和49.13 μmol/L。两药联合后的增殖抑制率均大于任一单药抑制率且差异具有统计学意义($P<0.05$),而联合用药的 q 值分别为3.23和2.42,均大于1.15,提示两药联合具有显著的协同抗肿瘤效应。Hoechst33258凋亡染色和流式细胞仪检测从凋亡角度进一步证实了MTT的实验结果。裸鼠实验中,联合用药组相对于单药组的抗肿瘤效应未显示出统计学差异,但联合用药组的平均瘤重仍为最小。**结论** 三氧化二砷联合塞来昔布对高转移性卵巢癌细胞HO-8910PM具有明确的协同抗肿瘤作用,该用药方案对高转移性的卵巢癌具有进一步的研究价值。

【关键词】 三氧化二砷;塞来昔布;卵巢癌;裸鼠**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)14—2032—06

In vitro and in vivo anti-neoplasm effects of arsenic trioxide combined with COX-2 inhibitor on highly metastatic ovarian cancer cell line HO-8910PM. GAO Ke-fei¹, ZENG Gen², HU Yun-yun¹, BU Ya-li¹.

1. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, CHINA; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Hainan Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570203, Hainan, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the anti-neoplasm effects of the combination of arsenic trioxide and COX-2 inhibitor (celecoxib) on highly metastatic ovarian cancer cell line HO-8910PM. **Methods** In the *in vitro* test, the HO-8910PM cells were treated with AS₂O₃ or celecoxib or both agents. Cell proliferation was assessed by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry and Hoechst33258 fluorescence staining. In the *in vivo* test, the nude mice bearing transplanted tumors were divided into control group, AS₂O₃ group, celecoxib group, and AS₂O₃ plus celecoxib group, and were intraperitoneally injected with AS₂O₃ and (or) intragastrically administered with celecoxib. The weight of xenografts was measured after treatment and the inhibition rate was calculated. **Results** Dose-dependent anti-proliferative effects were observed in MTT test. The IC₅₀ value of AS₂O₃ was 65.48 μmol/L, and that of celecoxib was 49.13 μmol/L. When celecoxib and AS₂O₃ were applied simultaneously, the proliferative inhibition rate was higher than that of the group treated with celecoxib or AS₂O₃ alone ($P<0.05$), and the q values were 3.23 and 2.42, respectively, both of which were greater than 1.15. The apoptotic results of flow cytometry and Hoechst33258 fluorescence staining proved the prior results from MTT test. In the *in vivo* test, there were no significant differences between single-agent group and two-agent group, but the average tumor weight of the two-agent group was also the minimum in the four groups. **Conclusion** There are synergistic effects when arsenic trioxide and celecoxib are used in combination in highly metastatic ovarian cancer cell line HO-8910PM. The combined regimen of the two agents is worth further research.

【Key words】 Arsenic trioxide; Celecoxib; Ovarian cancer; Nude mice

三氧化二砷(As₂O₃)是一个由血液病走向实体瘤的多靶点抗肿瘤药,除对急性早幼粒细胞白血病的临床治疗已取得世界公认的效果外,它对肝癌、卵巢癌等各种实体瘤均具备良好的抗肿瘤实验效应,其疗效机制包括清除肿瘤干细胞、诱导凋亡、提高细胞内活性氧簇(ROS)的水平、促进分化、抑制NF-κB等,其中诱导凋亡为其主要作用机制^[1-3]。塞来昔布(Celecoxib)是一个以环氧酶-2(COX-2)为靶点的分子靶向药物,对卵巢癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌、泌尿系及消化道肿瘤等均具有增殖抑制作用,目前认为它的抗肿瘤作用机制包括依赖COX-2和非依赖COX-2的两种途径,最终主要表现为增殖抑制和诱导凋亡效应,并且美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准该药可用结肠癌、乳腺癌等病种的临床治疗^[4-7]。

刘定胜等^[8]于2011年报道塞来昔布与三氧化二砷联合对慢性粒细胞白血病原代细胞具有协同抑制作用,而本课题组将As₂O₃和Celecoxib联合应用于非高转移性的卵巢癌细胞株OVCAR-3也得到了相似的研究结果^[9],但对高转移性的卵巢癌细胞是否具有相同的协同效应目前尚无报道,因此本研究以高转移性的卵巢癌细胞株HO-8910PM为研究对象进一步验证这一假设是否成立。

1 资料与方法

1.1 细胞系及主要试剂 人高转移性卵巢癌细胞株HO-8910PM购自中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所。RPMI-1640培养液和优级胎牛血清(FBS)均为美国Gibco公司产品。Celecoxib标准品购自广州优瓦仪器有限公司(纯度99.5%),以二甲基亚砜(DMSO)6 ml溶解200 mg备用。亚砷酸注射液(10 ml/10 mg)购自哈尔滨伊达药业有限公司。胰蛋白酶、噻唑蓝(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)、Hoechst33258均为美国Sigma公司产品。酶标仪(BIO-TEK ELX800)为美国宝特公司产品。倒置荧光显微镜及其拍照系统为Olympus公司产品。流式细胞仪(ELITE型)为美国贝克曼库尔特有限公司产品。SPF级、雌性BALB/C-nu裸小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.2 细胞培养 高转移性卵巢癌细胞株HO-8910PM于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液中,在37℃,饱和湿度,5%CO₂培养箱中培养,细胞呈贴壁生长。

1.3 MTT增殖抑制实验 取处于对数生长期的HO-8910PM细胞,以5.0×10³个/孔接种于96孔板,常规培养24 h,更换含不同浓度的Celecoxib和As₂O₃的培养液。单药试验中Celecoxib等差设置

21.85~109.25 μmol/L 5个药物浓度,As₂O₃等比设置9.92~158.73 μmol/L 5个药物浓度。联合用药实验中取9.92 μmol/L的As₂O₃和10.93 μmol/L的Celecoxib进行联合、19.84 μmol/L的As₂O₃和21.85 μmol/L的Celecoxib进行联合。实验中每孔最终反应体系中DMSO浓度小于3%。细胞培养44 h后加入MTT溶液(10 mg/ml)10 μl,再放入培养箱反应4 h,吸净孔内液体,再加入DMSO 100 μl/孔,振荡10 min,上酶标仪测定波长为570 nm的吸光值(A₅₇₀)。实验重复3次,取3次实验结果的平均值作为实验结果。单药实验中,以药物浓度为横轴,细胞增殖抑制率为纵轴,绘制细胞生长曲线。肿瘤细胞增殖抑制率=[1-(物处理组A值-空白对照组A值)/(细胞对照组A值-空白对照组A值)]×100%。按金氏公式[q=E(a+b)/(Ea+Eb-Ea×Eb)]计算所得q值进一步评价两种药物合用是否具有协同或拮抗效应,式中E(a+b)为联合用药的有效率,Ea和Eb分别为两种药物单药的有效率。q值在0.85~1.15范围为两药合用呈单纯相加效应,q值大于1.15为两药合用具有协同效应,q值小于0.85为两药合用具有拮抗效应。

1.4 Hoechst33258凋亡染色实验 取对数生长期的HO-8910PM细胞按2.2×10³/孔的密度接种于6孔板并培养24 h后,加入相应药液继续培养。Celecoxib单药实验设21.85 μmol/L、43.70 μmol/L、65.55 μmol/L三个浓度,As₂O₃单药实验设9.92 μmol/L、19.84 μmol/L、39.68 μmol/L三个浓度,药物联合实验取9.92 μmol/L As₂O₃和21.85 μmol/L Celecoxib进行联合,并均设阴性对照组。以药液继续培养细胞48 h后经固定、洗涤,再以10 μg/ml的Hoechst33258溶液避光染色10 min,置于倒置荧光显微镜下拍照。判断凋亡的镜下形态为细胞体积缩小、核固缩、染色质边集、凋亡小体形成等。

1.5 流式细胞仪凋亡检测实验 HO-8910PM细胞培养24 h后以9.92 μmol/L As₂O₃、21.85 μmol/L Celecoxib单药及联合培养液处理细胞48 h,并设阴性对照组。细胞收集、洗涤、固定、离心以及RNAase和PI染液处理,行流式检测,观察凋亡比例,实验重复3次。

1.6 荷瘤裸鼠的肿瘤生长抑制实验 取处于对数生长期的HO-8910PM细胞以不含血清的RPMI-1640培养基制成4×10⁷/ml的单细胞悬液,每只裸鼠的右侧腋窝皮下接种200 μl,最终选取合格荷瘤裸鼠共26只为四组,即阴性对照组(7只)、Celecoxib单药组(7只)、As₂O₃单药组(6只)、As₂O₃联合Celecoxib组(6只)进行实验。经统计学分析,实验前各

组裸鼠的实验前体重和肿瘤大小方差齐($P=0.439$ 和 0.401),且差异无统计学意义($P>0.05$),表明各组裸鼠实验前条件均衡。给药剂量和方法参照既往相关文献报道并取较低的安全剂量,亚砷酸注射液以生理盐水稀释成 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量腹腔注射给药。塞来昔布按 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量灌胃给药。两种药物均为每日一次,连用 6 d,休息 1 d,共 4 周。对照组为同等容量的生理盐水灌胃和腹腔注射。用药期间动态观察给药期间裸鼠体重和肿瘤大小的变化。实验结束时,将所有裸鼠以颈髓离断的方法处死,解剖出瘤块,称瘤重。抑瘤率IR(%)=(对照组平均瘤重-治疗组平均瘤重)/对照组平均瘤重×100%。

1.7 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件,IC₅₀值的计算采用概率单位法。样本间均数的比较采用组间t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT 实验显示的单药增殖抑制及双药协同

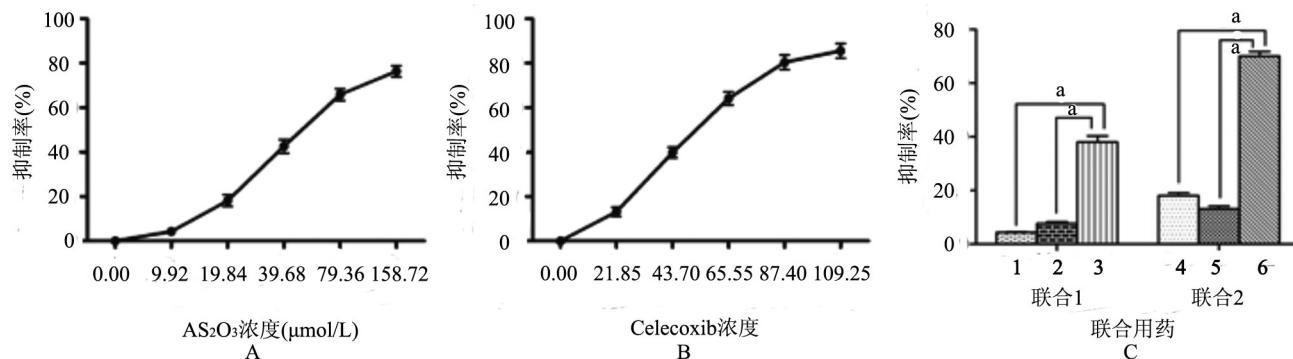


图 1 AS₂O₃ 和 Celecoxib 单药及联合对 HO-8910PM 细胞株的增殖抑制作用

注:A,AS₂O₃单药的增殖抑制曲线;B,Celecoxib单药的增殖抑制曲线;C,1—AS₂O₃ 9.92 μmol/L,2—Celecoxib 10.93 μmol/L,3—AS₂O₃ 9.92 μmol/L+Celecoxib 10.93 μmol/L,4—AS₂O₃ 19.84 μmol/L,5—Celecoxib 21.85 μmol/L,6—AS₂O₃ 19.84 μmol/L+Celecoxib 21.85 μmol/L,AS₂O₃联合Celecoxib的协同抗肿瘤效应;^a与AS₂O₃或Celecoxib单药比较差异具有统计学意义, $P<0.05$ 。

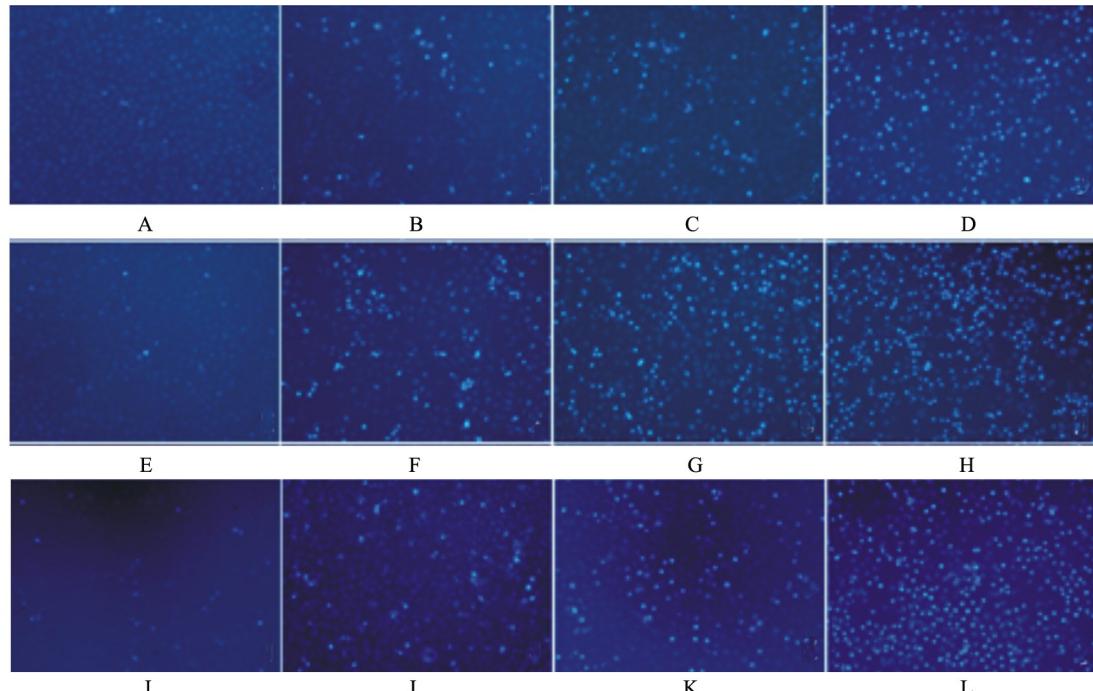
2.2 AS₂O₃ 和 Celecoxib 单药及联合促进凋亡的形态学表现 HO-8910PM 细胞经三个药物浓度的 AS₂O₃(图 2B~2D)和三个药物浓度的 Celecoxib(图 2F~H)单药作用,镜下均显示浓度依赖的细胞凋亡增加,可观察到凋亡小体形成、核固缩、染色质边集等细胞凋亡形态;在联合用药实验中,可见两个单药处理组凋亡细胞较少,而联合用药组凋亡明显增多(图 2J~2L)。

2.3 AS₂O₃ 和 Celecoxib 联合促进凋亡的流式细胞术结果 HO-8910PM 细胞株经 $9.92\text{ }\mu\text{mol/L}$ AS₂O₃作用后凋亡率为 $(4.2\pm1.0)\%$, $21.85\text{ }\mu\text{mol/L}$ Celecoxib 作用后凋亡率为 $(12.0\pm2.5)\%$,两药联合作用后的凋亡率为 $(55.2\pm3.0)\%$,两个单药组与联合用药组比较

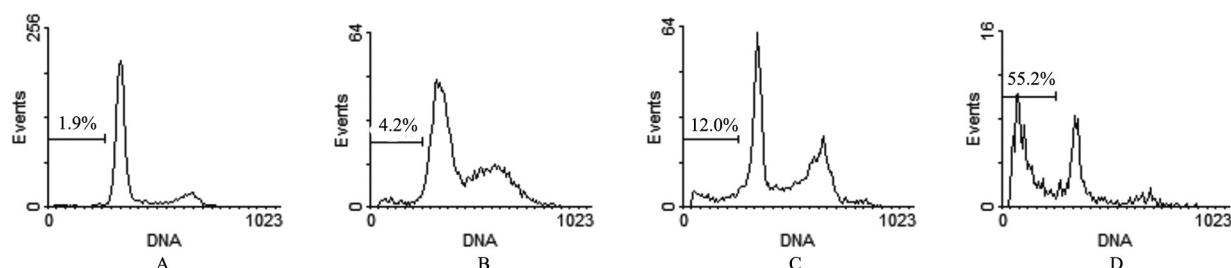
抗肿瘤作用 AS₂O₃ 和 Celecoxib 对高转移性的 HO-8910PM 细胞株均具有剂量依赖性的增殖抑制作用,AS₂O₃ 的半数抑制浓度(IC₅₀)值是 $65.48\text{ }\mu\text{mol/L}$,Celecoxib 的 IC₅₀ 值是 $49.13\text{ }\mu\text{mol/L}$ (图 1A、1B)。联合实验中, $9.92\text{ }\mu\text{mol/L}$ AS₂O₃ 单药的抑制率为 $(4.3\pm0.8)\%$, $10.93\text{ }\mu\text{mol/L}$ Celecoxib 单药的抑制率为 $(7.8\pm1.2)\%$,联合用药的抑制率为 $(38.2\pm2.0)\%$,两单药与联合用药比较的 t 值分别为 14.48 和 12.68, $P<0.05$,按金正均公式计算此联合用药的 q 值为 3.23; $19.84\text{ }\mu\text{mol/L}$ AS₂O₃ 单药的抑制率为 $(18.2\pm1.5)\%$, $21.85\text{ }\mu\text{mol/L}$ Celecoxib 单药的抑制率为 $(13.5\pm1.6)\%$,联合用药的抑制率为 $(70.0\pm1.9)\%$,两单药与联合用药比较的 t 值分别为 26.24 和 27.75, $P<0.05$,按金氏公式计算的 q 值为 2.42(图 1C)。由此可见,两药联合后的增殖抑制率均大于同浓度 AS₂O₃ 和 Celecoxib 单药的抑制率,且 $P<0.05$, $q>1.15$,提示两药联合具有显著的协同抗肿瘤效应。

的 t 值分别为 38.2 和 30.9,差异均具有统计学意义($P<0.05$)见图 3。

2.4 荷瘤裸鼠实验中的肿瘤生长抑制情况 实验过程中各组裸鼠均无未见致死性毒性反应。各处理组肿瘤的体积和裸鼠体重均随时间的延长而增加,且趋势相同,均为对照组增加的较快,联合用药组增加的最慢,Celecoxib 组和 AS₂O₃ 组介于对照组和联合组之间。实验结束后,剖出瘤块称取瘤重,各组平均瘤重、抑瘤率以及各用药组与对照组比较的组间 P 值均见表 1。由此可见,各检验的 P 值均大于 0.05,差异无统计学意义,但仍可见联合用药组在各组中瘤重最小,统计学检验的 P 值也最小(图 4)。

图2 AS₂O₃和Celecoxib单药及联合作用于HO-8910PM细胞后的凋亡形态观察(Hoechst33258×100)

注: A~D, AS₂O₃不同浓度单药实验(A, 0 μmol/L, B, 9.92 μmol/L, C, 19.84 μmol/L, D, 39.68 μmol/L); E~H, Celecoxib 不同浓度单药实验(E, 0 μmol/L, F, 21.85 μmol/L, G, 43.70 μmol/L, H, 65.55 μmol/L); I~L, AS₂O₃联合 Celecoxib 实验(I, 阴性对照; J, 9.92 μmol/L AS₂O₃; K, 21.85 μmol/L Celecoxib; L, 9.92 μmol/L AS₂O₃+21.85 μmol/L Celecoxib)。

图3 流式细胞术检测AS₂O₃和Celecoxib单药及联合作用于HO-8910PM细胞株的凋亡比例

注: A, 阴性对照; B, 9.92 μmol/L AS₂O₃单药; C, 21.85 μmol/L Celecoxib 单药; D, 9.92 μmol/L AS₂O₃, 联合 21.85 μmol/L Celecoxib。

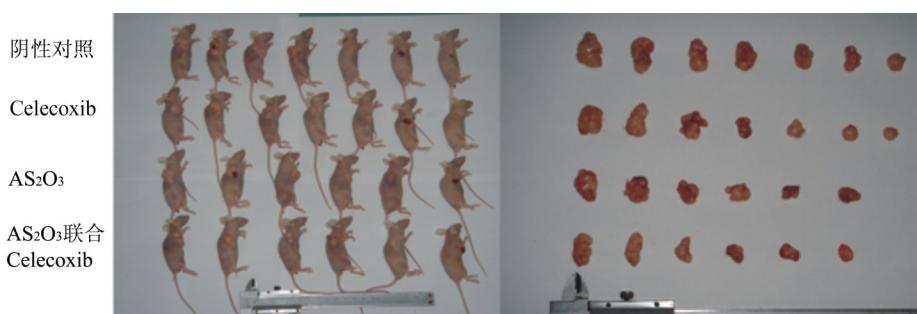


图4 荷瘤裸鼠实验中的BALB/c- nu裸鼠和移植瘤标本

表1 裸鼠实验结束时的各组平均瘤重、抑瘤率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	平均瘤重(g)	抑瘤率(%)	P值
对照组	0.899±0.156	0	
Celecoxib组	0.568±0.158	36.82	0.594
AS ₂ O ₃ 组	0.585±0.127	34.93	0.781
联合用药组	0.437±0.099	51.39	0.148

3 讨 论

卵巢癌是死亡率最高、预后最差的一类妇科恶性肿瘤,化疗在卵巢癌的治疗中与手术相辅相承,具有十分重要的地位,作为临床研究的热点,卵巢癌化疗方面不断有新的探索和尝试。

三氧化二砷(AS₂O₃)是一个以诱导凋亡作用为主的多靶点药物,对以急性早幼粒细胞白血病(APL)为代表的各种血液系统恶性疾病具有显著的疗效,近年来针对卵巢癌、肝癌等多种实体瘤有效的研究报道也不断涌现^[1,3,10-11]。环氧化酶-2(COX-2)是花生四烯酸代谢途径中合成各种前列腺素(PGs)的关键限速酶,包括卵巢癌在内的多种恶性肿瘤中都存在COX-2高表达^[12],因此,选择性的COX-2抑制剂例如塞来昔布(Celecoxib)在卵巢癌方面的研究报道也不断出现,特别是该药联合其他化疗药物两方面大多数取得了较为满意的结果^[7,13-14],而也有报道该药物的诱导凋亡效应更多的与非COX-2靶点的抑制有关^[4]。

刘定胜等^[8]在2011年曾报道塞来昔布与三氧化二砷联合对慢性粒细胞白血病原代细胞具有协同抑制作用,而胃癌、白血病的相关研究表明AS₂O₃处理后细胞内COX-2的表达明显降低^[15-16],甚至有研究认为COX-2是影响AS₂O₃作用后的细胞是否可以继续存活的关键蛋白^[17],根据以上研究结果我们认为,三氧化二砷联合与塞来昔布的协同抗肿瘤效应既有直接研究证据的支持,又有COX-2作为潜在联合作用靶点的确认,是一个在实体瘤方面值得广泛深入研究的一个用药方案。

上皮性卵巢癌在病理分化上有中高分化和低分化之分,临床生物学行为上有高转移和非高转移之别,本课题组将两药联合应用于非高转移性的卵巢癌细胞OVCAR-3也得到了具有协同抗肿瘤作用的实验结果,但在高转移性的卵巢癌中是否具有同样的效应目前尚无报道,因此,我们以高转移性的卵巢癌细胞株HO-8910PM为研究对象,将AS₂O₃与Celecoxib的联合效应在细胞及裸鼠水平分别进行了检验。

本研究中MTT实验结果显示,9.92 μmol/L AS₂O₃的单药抑制率为(4.3±0.8)%,10.93 μmol/L Celecoxib单药的抑制率为(7.8±1.2)%,联合用药的抑制率为(38.2±2.0)%;19.84 μmol/L的AS₂O₃单药的抑制率为(18.2±1.5)%,21.85 μmol/L Celecoxib的单药抑制率为(13.5±1.6)%,联合用药的抑制率为(70.0±1.9)%,由此可见联合用药的抑制率均远大于组内单药的抑制率($P<0.05$)。按金正均公式计算两联合用药组的 q 值分别为3.23和2.42,远大于1.15,提示具有显著的相同抗肿瘤作用。倒置荧光显微镜下观察Hoechst33258凋亡染色情况,结果显示两个单药处理组凋亡细胞较少,联合用药组凋亡明显多于单药组。流式细胞仪进一步检测了凋亡比例情况,两药单独作用的凋亡比例分别为(4.2±1.0)%和(12.0±2.5)%,两药联合作用后的凋亡率为(55.2±3.0)%,经统计学分析差异均具有统计学意义($P<0.05$)。在裸鼠实验中,为避免出现不可控的毒副作用,两药的给药剂量

均为各文献报道中的较低剂量,而本课题的裸鼠研究显示了阴性的实验结果,分析可能是与该剂量选择有关,但尽管如此,联合用药组仍为平均瘤重最低组。以上实验结果证明,AS₂O₃与Celecoxib联合应用,无论对非高转移性的卵巢癌细胞还是高转移性的卵巢癌均具有协同抗肿瘤效应。

在两药的协同抗肿瘤机制上有研究已给我们一定的提示,例如Liu等^[16]研究发现,胃癌细胞系SGC-7901经AS₂O₃作用后COX-2的表达下调,再继续给予塞来昔布作用后,COX-2的表达则进一步下调,并且与AS₂O₃单药处理时比较差异有统计学意义,这提示COX-2确定为二者协同作用的靶点。此外,AS₂O₃和Celecoxib均可抑制肿瘤细胞NF-κB的表达^[18-19]、下调Survivin的表达^[20-21],提示NF-κB信号通路和Survivin信号通路也是AS₂O₃和Celecoxib的联合作用靶点。本课题组下一步将对三氧化二砷和塞来昔布的联合作用机制进行深入探讨,并调整用药剂量进一步重复验证裸鼠体内抗肿瘤实验,以期得到一个较为理想的实验结论。

参 考 文 献

- [1] Zhou J. Arsenic trioxide: an ancient drug revived [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(19): 3556-3560.
- [2] Emadi A, Gore SD. Arsenic trioxide—An old drug rediscovered [J]. Blood Rev, 2010, 24(4-5): 191-199.
- [3] Kodigepalli KM, Dutta PS, Bauckman KA, et al. SnoN/SkiL expression is modulated via arsenic trioxide-induced activation of the PI3K/AKT pathway in ovarian cancer cells [J]. FEBS Lett, 2013, 587(1): 5-16.
- [4] Schonthal AH. Direct non-cyclooxygenase-2 targets of celecoxib and their potential relevance for cancer therapy [J]. Br J Cancer, 2007, 97 (11): 1465-1468.
- [5] Jendrossek V. Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer [J]. Cancer Lett, 2013, 332 (2): 313-324.
- [6] Winfield LL, Payton-Stewart F. Celecoxib and Bcl-2: emerging possibilities for anticancer drug design [J]. Future Med Chem, 2012, 4 (3): 361-383.
- [7] Vital-Reyes V, Rodriguez-Burford C, Chhieng DC, et al. Celecoxib inhibits cellular growth, decreases Ki-67 expression and modifies apoptosis in ovarian cancer cell lines [J]. Arch Med Res, 2006, 37 (6): 689-695.
- [8] 刘定胜,李玉峰,李敏,等.塞来昔布联合三氧化二砷对慢性粒细胞白血病原代细胞bcr-abl蛋白及信号转导的影响[J].白血病·淋巴瘤,2011,20(12): 738-741.
- [9] 高克非,冯艳玲,黄永文,等.三氧化二砷联合塞来昔布对卵巢癌细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用[J].肿瘤,2014,34(7): 602-608.
- [10] 凌燕,蒲祖辉,卓家才,等.亚砷酸和维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病疗效与安全性的系统评价[J].海南医学,2011,22(13): 9-11.
- [11] 温小明,程惠安,招卫乾.应用亚砷酸艾迪治疗晚期肝癌临床分析[J].海南医学,2010,21(15): 15-17.
- [12] Ozuysal S, Bilgin T, Ozgur T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in ovarian serous carcinoma: correlation with angiogenesis,

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.14.0737

•论著•

黄芩苷用于犬实验性牙髓炎盖髓的研究

闫佳¹,许晶晶¹,陈跃元¹,谭为霞²,雷蕾¹

(1.暨南大学口腔医学系,广东广州 510630;

2.深圳市南山区蛇口人民医院,广东深圳 518067)

【摘要】目的 观察黄芩苷糊剂对Beagle犬实验性牙髓炎模型行直接盖髓术的效果。**方法** 两只健康雄性beagle犬,分为7 d组和30 d组。各选取24颗健康牙齿,用内毒素诱导法制备牙髓炎模型,随机分成三组:黄芩苷糊剂组、Dycal组、牙髓炎组。分别于7 d、30 d后处死Beagle犬,通过组织学方法评价牙髓修复情况。**结果** 盖髓后7 d,黄芩苷糊剂组的炎症反应和组织紊乱程度较Dycal组弱,差异均有统计学意义($P<0.05$)。盖髓后30 d,黄芩苷糊剂组的炎症反应、组织紊乱程度及修复性牙本质形成情况均优于Dycal组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 黄芩苷糊剂用于犬实验性牙髓炎直接盖髓较Dycal疗效更好。

【关键词】牙髓炎;盖髓术;黄芩苷

【中图分类号】R-332 【文献标识码】A 【文章编号】1003—6350(2015)14—2037—03

Experimental study of baicalin as pulp capping agent in beagle dogs. YAN Jia¹, XU Jing-jing¹, CHEN Yue-yuan¹, TAN Wei-xia², LEI Lei¹. 1. Department of Stomatology, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA; 2. Shenzhen Shekou People's Hospital, Shenzhen 518067, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the effect of using baicalin as pulp capping agent in experimental models of beagle dog with pulpitis. **Methods** Two healthy male beagle dogs were enrolled in the study. In each dog, 24 sound teeth were selected and induced with lipopolysaccharide (LPS) to establish experimental models of pulpitis, which were then divided into 3 groups: baicalin group, Dycal group, pulpitis group. The dogs were sacrificed after 7 days (7 days group) and 30 days (30 days group). Histological methods were applied to assess the repair condition of pulps. **Results** At 7 days after pulp capping, inflammatory reaction, disorderliness of tissue in baicalin group were slighter than those in Dycal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). At 30 days after pulp capping, inflammatory reaction, disorderliness of tissue and the formation of reparative dentin in baicalin group were better than those in Dycal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The effect of baicalin as pulp capping agents on experimental dog models with pulpitis might be better than Dycal.

【Key words】 Pulpitis; Pulp capping; Baicalin

通讯作者:雷蕾。E-mail:tlei@jnu.edu.cn

- nm23 expression and survival [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009, 30(6): 640-645.
- [13] Legge F, Paglia A, D'asta M, et al. Phase II study of the combination carboplatin plus celecoxib in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer patients [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 214.
- [14] Bijman MN, Hermelink CA, Van Berkel MP, et al. Interaction between celecoxib and docetaxel or cisplatin in human cell lines of ovarian cancer and colon cancer is independent of COX-2 expression levels [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(2): 427-437.
- [15] 秦大兵, 陈洁平, 王升启. 三氧化二砷诱导NB4细胞凋亡和环氧合酶-2基因表达研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(3): 648-651.
- [16] Liu Y, Zhang W, Zhang X, et al. Arsenic trioxide inhibits invasion/migration in SGC-7901 cells by activating the reactive oxygen species-dependent cyclooxygenase-2/matrix metalloproteinase-2 pathway [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(5): 592-597.
- [17] Wang Q, Wu L, Wang J. Reciprocal regulation of cyclooxygenase 2 and heme oxygenase 1 upon arsenic trioxide exposure in normal hu-
- man lung fibroblast [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2013, 27(6): 323-329.
- [18] 王绩英, 赵雪强, 王昌明, 等. 三氧化二砷通过抑制NF-κB增强TRAIL诱导A549细胞凋亡的作用研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2012, 43(6): 834-838.
- [19] Sareddy GR, Geeviman K, Ramulu C, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug celecoxib suppresses the growth and induces apoptosis of human glioblastoma cells via the NF-kappaB pathway [J]. J Neurooncol, 2012, 106(1): 99-109.
- [20] Zhang XH, Feng R, Lv M, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemic cells through down-regulation of survivin via the p53-dependent signaling pathway [J]. Leuk Res, 2013, 37(12): 1719-1725.
- [21] Zhou R, Zhang LZ, Wang RZ. Effect of celecoxib on proliferation, apoptosis, and survivin expression in human glioma cell line U251 [J]. Chin J Cancer, 2010, 29(3): 294-299.

(收稿日期:2015-01-21)