

谢蕊洁,阮丹力,陈元奇,等. 基于秀丽隐杆线虫模型的药物筛选研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(8): 132-141.

Xie RJ, Ruan DL, Chen YQ, et al. Advances in drug screening research utilizing the *Caenorhabditis elegans* model [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(8): 132-141.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.08.012

基于秀丽隐杆线虫模型的药物筛选研究进展

谢蕊洁^{1,2}, 阮丹力^{1,2}, 陈元奇^{1,2}, 张 蕙^{1,2}, 董晶鑫^{1,2}, 刘 静^{1,2}, 何 莉^{1,2,3*}

(1.湖北医药学院基础医学院,湖北 十堰 442000;2.湖北医药学院胚胎干细胞研究湖北省重点实验室,湖北 十堰 442000;3.武当特色中药研究湖北省重点实验室(湖北医药学院),湖北 十堰 442000)

【摘要】 药物筛选是药物研发的重要环节,动物模型是疾病研究与药物筛选的重要基础,选择合适的研究模型能有效阐明病因,降低研究成本,加快研究进展。秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)是一种多细胞真核生物,具有伦理问题少、生命周期短、成本低、便于实验、全基因组已知且与人类基因组有高度相似性等优点,因此已被广泛运用于生命科学研究中。本文通过对国内外近几年的文献进行归纳分析,主要综述了秀丽隐杆线虫在药物筛选中的研究进展,归纳相关模型,包括衰老模型、衰老相关神经退行性疾病模型、抗肿瘤模型、抗感染模型等,总结了基于以上秀丽隐杆线虫疾病模型筛选的有效药物,旨在为后续研究提供理论参考依据。

【关键词】 秀丽隐杆线虫;药物筛选;抗衰老;神经退行性疾病;抗肿瘤;抗感染

【中图分类号】 R965.1;R383.1;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)08-0132-10

Advances in drug screening research utilizing the *Caenorhabditis elegans* model

XIE Ruijie^{1,2}, RUAN Danli^{1,2}, CHEN Yuanqi^{1,2}, ZHANG Hui^{1,2}, DONG Jingxin^{1,2}, LIU Jing^{1,2}, HE Li^{1,2,3*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China.

2. Hubei Key Laboratory of Embryonic Stem Cell Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000.

3. Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research (Hubei University of Medicine), Shiyan 442000)

【Abstract】 Drug screening is crucial in drug development; animal models serve as an essential foundation for disease research and screening. The selection of suitable models can elucidate disease mechanisms, reduce research costs, and expedite research. *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), a multicellular eukaryote, has become an invaluable tool in life sciences research because of its minimal ethical concerns, short life cycle, low cost, ease of experimental manipulation, fully sequenced genome, and significant homology with the human genome. This article synthesizes recent literature to review the progress in drug screening using *C. elegans*, including its application in aging, age-related neurodegenerative disease, anti-tumor, and anti-infection models; additionally, effective drugs screened with these models are summarized, aiming to provide theoretical references and foundations for future research.

[基金项目] 湖北医药学院人才启动金(2019QDJZR03);武当特色中药研究湖北省重点实验室2024年度开放课题(WDCM2024019)。

[作者简介] 谢蕊洁(2004—),女,本科,研究方向:线虫生长发育和衰老相关机制研究。E-mail: xrj-cd@163.com

[通信作者] 何莉(1988—),女,博士,讲师,研究方向:线虫生长发育和衰老相关机制研究。E-mail: lihe@hbm. edu. cn

【Keywords】 *Caenorhabditis elegans*; drug screening; anti-aging; neurodegenerative diseases; anti-tumor; anti-infection

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

药物研发过程的关键环节是早期筛选与体内药理作用验证^[1]。研究人员多利用动物模型研究疾病机制进展和药物开发再利用。秀丽隐杆线虫作为一种经典模式生物,具有结构简单、快速生长繁殖、遗传背景明确和完整测序基因组等优点,已广泛应用于抗衰老、神经保护、抗肿瘤、抗感染等药物研究方向。近年来,随着基因编辑和高通量平台等技术的不断优化,研究人员实现了高效自动化线虫药物筛选体系。本文分析了秀丽隐杆线虫优势及不足,归纳了其在衰老、神经退行性疾病、肿瘤、感染等方面的研究,为后续相关研究提供理论依据和参考。

1 秀丽隐杆线虫生理特性

秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*) 是一种营自由生活的多细胞蠕虫,其生命周期包括胚胎期、幼虫期和成虫期 3 个阶段。生活周期较短,在 20 °C 营养充足条件下从卵发育为成虫只需 3 d。线虫为双性生殖模式,大多数线虫都是雌雄同体,有自体受精能力^[2]。线虫具有简单的神经系统结构,便于对神经系统相关功能与疾病进行研究^[3]。同时线虫是首个完成全部基因组测序的动物,基因组测序完整公开,与人类同源基因高达 60%~80%^[4]。综上,线虫模型具有繁殖速度快、便于操作和观察、全基因组已知、遗传背景清晰等优势,在药物和靶蛋白筛选研究中占据重要位置。秀丽隐杆线虫在药物筛选研究中的应用见表 1。

2 秀丽隐杆线虫在抗衰老药物筛选中的应用与研究进展

衰老是生命的固有特征,也是多种疾病发展的潜在威胁,如糖尿病、心血管疾病、癌症、AD 等重大年龄相关疾病^[5]。基于秀丽隐杆线虫模型,目前已有多篇文献发现潜在抗衰老药物,包括化学药、植物药单体、植物药等^[30]。

目前已经报道了超过 800 个基因参与调控秀丽隐杆线虫寿命,其主要与胰岛素/胰岛素样生

长因子 1 信号通路 (the insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway, IIS)、抑制线粒体呼吸链/ATP 合成体系、雷帕霉素受体 (target of rapamycin, TOR) 信号通路、饮食限制等有关^[31]。IIS 是第一个被报道影响线虫衰老的信号通路^[32],同时也是一个高度保守、研究最为详尽的寿命调控环节^[33]。*daf-16* 是该通路最核心的衰老相关基因,通过调控转录因子 DAF-16、HSF-1 和 Nrf 类似的转录调节因子 SKN-1 等下游靶基因的表达从而调节线虫的寿命^[34]。影响营养物质的细胞生长受 TOR 蛋白激酶控制^[35]。雷帕霉素进入机体首先与 FKBP12 相结合,该复合物抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 I (mTOR complex 1, mTORC1) 的活性、抑制蛋白质合成、促进分解代谢、延长线虫寿命^[36]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是机体代谢的产物,ROS 过多会导致 DNA 和线粒体的损伤,体内抗氧化系统被破坏,诱导疾病产生并加速线虫衰老^[37]。细胞内主要生成 ROS 的是跨膜 NADPH 氧化酶和线粒体电子传递链^[38],因此在一定范围内抑制线粒体电子传递链的功能可达到延长线虫寿命的目的。饮食限制 (dietary restriction, DR) 指在保证不过度饥饿的情况下适当减少进食量,有研究表明,通过调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 通路来延缓衰老^[39],同时 DR 可以改善动物各组织和器官中的氧化损伤,调节氧化应激水平^[40]。

吡咯喹啉醌 (pyrroloquinoline quinone, PQQ) 是一种水溶性类维生素化合物,具有神经保护、改善高血糖等作用。有研究对 PQQ 进行研究后发现其可提高 mRNA 表达和激活关键衰老基因 *daf-16* 转移进入细胞核,显著延缓线虫寿命,并推测可能主要通过 IIS 发挥延缓衰老作用^[5]。GUERRERO-RUBIO 等^[6]对黄芩素类黄酮进行微阵列测试后发现其通过下调与哺乳动物雷帕霉

表 1 秀丽隐杆线虫在药物筛选研究中的应用

Table 1 Application of *C. elegans* in drug screening research

| 药物名称 Drug name | 作用 Effect | 作用机制 Mechanism of action |
|--|---|--|
| 吡咯喹啉醌 ^[5] Pyrroloquinoline quinone | | 胰岛素/胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 信号通路, 增强自噬通路活性 Insulin/IGF-1 signaling pathway, enhances the activity of the autophagy pathway |
| 黄芩素类黄酮 ^[6] Baicalein flavonoids | | SKN-1/核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路, 下调 mTOR 通路 SKN-1/Nrf2 pathway, downregulate the mTOR pathway |
| 人参皂苷 Ro ^[7] Ginsenoside Ro | 抗衰老 Anti-aging | 上调 sod-3 表达, 增强抗氧化应激能力 Upregulate the expression of sod-3, enhance antioxidant stress capacity |
| D-阿洛酮糖 ^[8] D-allulose | | 饮食限制机制, 增强抗氧化应激能力 Dietary restriction mechanisms, enhance antioxidant stress capacity |
| 多花黄精多糖 ^[9] Polygonatum cyrtonea polysaccharides | | 增强抗氧化应激能力, 胰岛素/IGF-1 信号通路, 降低 ROS 含量 Enhance antioxidant stress capacity, insulin/IGF-1 signaling pathway, decrease ROS levels |
| 金花茶多酚 ^[10] <i>Camellia nitidissima</i> polyphenols | | 胰岛素/IGF-1 信号通路, 上调 daf-16, skn-1 表达 Insulin/IGF-1 signaling pathway, upregulate the expression of daf-16, skn-1 |
| 1-硝基苊 ^[11] 1-nitropyrene | 加速衰老 Accelerate aging | 降低自噬水平 Decrease autophagy levels |
| 异槲皮苷 ^[12] Isoquercitrin | 抗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 抗衰老 Anti-AD and anti-aging | 增强氧化抗性, 胰岛素/IGF-1 信号通路, 下调 A β mRNA 表达量 Enhance oxidative stress resistance, insulin/IGF-1 signaling pathway, and downregulate A β mRNA expression |
| 沙利度胺 ^[13] Thalidomide | | 活化磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 抑制钙蛋白酶, 减少神经细胞凋亡 Activate the PI3K/Akt signaling pathway, inhibit calpain and reduce neuronal apoptosis |
| 六味地黄丸 ^[14] Liuwei dihuang pill | 抗 AD Anti-AD | 增强 AD 模型线虫 AdipoR1 表达, 激活 AMPK/SIRT1 信号通路 Enhance AdipoR1 expression in the AD model nematode, activate the AMPK/SIRT1 signaling pathway |
| 虾青素 ^[15] Astaxanthin | | 上调 <i>skn-1</i> 基因的表达, 促进自噬通路, 降低 A β 的积累 Upregulate the expression of the <i>skn-1</i> gene, promote the autophagy pathway and reduce the accumulation of A β |
| 多穗石柯 ^[16] Lithocarpus polystachyus | | 减少氧化应激, 抑制 A β 沉积, 提升神经敏感度 Deduce oxidative stress, inhibit A β deposition and enhance neuronal sensitivity |

续表1

| 药物名称 Drug name | 作用 Effect | 作用机制 Mechanism of action |
|--|--|---|
| 白桦脂醇 ^[17] Betulin | | 减少多巴胺能神经元变性,减少 α-syn 积聚 Reduce degeneration of dopaminergic neurons and the accumulation of α-syn |
| 依达拉奉 ^[18] Edaravone | | 上调自噬水平,降解异常聚集的 α-syn Upregulate autophagy levels, degrade aberrantly aggregated α-syn |
| 海参衍生化合物棕榈酸 ^[19] Holothuria leucospilota-derived palmitic acid | 抗帕金森病 (Parkinson's disease, PD) Anti-PD | 减少 α-syn 积聚,减少多巴胺 (dopamine, DA) 神经元的变性坏死 Reduce α-syn accumulation and the degeneration and death of DA neurons |
| 金钗石斛提取物 ^[20] <i>Dendrobium Nobile</i> extract | | 增强氧化应激能力,抑制 α-syn 积聚,减少多半神经元损伤 Enhance oxidative stress resistance, inhibit α-syn accumulation, reduce damage to dopaminergic neurons |
| 白藜芦醇 ^[21] Resveratrol | | 减轻氧化应激损伤,减少 ROS 生成 Alleviate oxidative stress damage, reduce ROS generation |
| 雄黄生物转化液 ^[22] Realgar bioleaching solution | | 下调 c 信号通路 Downregulate the c signaling pathway |
| 赤芍提取物 ^[23] <i>Paeoniae rubra</i> radix extracts | | 抗 Ras 基因突变,下调肿瘤细胞抗凋亡基因表达 Target Ras gene mutations, downregulate the expression of anti-apoptotic genes in tumor cells |
| 防风多糖 SP-3 ^[24] <i>Saposhnikovia divaricata</i> polysaccharide SP-3 | 抗肿瘤 Anti-tumor | 下调 Ras/MAPK 通路 Downregulate the Ras/MAPK pathway |
| 咪唑喹啉衍生物 EAPB02303 ^[25] Imidazoquinoxaline derivative EAPB02303 | | 抑制 Ras 蛋白和 II S Inhibit the activity of the Ras protein and the II S |
| 两性霉素 B 联合棘白菌素 ^[26] Amphotericin B in combination with echinocandin | | 协同作用,抗感染作用 Synergistic effect, anti-infective effect |
| 白杨素衍生物 ^[27] Chrysin derivatives | 抗感染 Anti-infection | 抗氧化作用,激活转录因子 DAF-16 并调控下游免疫相关基因的表达 Exert antioxidant effects, activate the transcription factor DAF-16, and regulate the expression of downstream immune-related genes |
| 咖啡酸 ^[28] Caffeic acid | | 激活转录因子 ATFS-1 以增强天然免疫力 Activate the transcription factor ATFS-1 to enhance innate immunity |
| 瓜比罗巴叶 ^[29] <i>Campomanesia adamantium</i> leaves | 降脂抗炎作用 Lipid-lowering and anti-inflammatory effects | 抗氧化作用,减少脂质积累与促炎因子产生 Exert antioxidant effects, reduce lipid accumulation and the production of pro-inflammatory factors |

素帕蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 同源的 *let-363* 以及与人类 RPTOR 同源的 *daf-15* 可以使 PHA-4 过度表达,从而抑制 mTOR 通路,延长线虫寿命。有研究选择秀丽隐杆线虫模型探讨了不同浓度人参皂苷 Ro 对线虫寿命的影

响,发现人参皂苷 Ro 能减少线虫内源性 ROS 的产生,同时调节线虫体内 *sod-3* 的上游转录因子 DAF-16 从而增强抗氧化应激能力,延长线虫寿命^[7]。D-阿洛酮糖 (D-allulose, D-Alu) 是 D-果糖的 C3-差向异构体,研究发现 D-Alu 延长了缺乏

营养感知相关基因 *daf-16*、*sir-2.1* 和 *skn-1* 的突变体的寿命,这提示 D-Alu 通过饮食限制机制增加抗氧化应激性从而延长线虫寿命^[8]。有研究以致癌污染物硝基多环芳烃中的 1-硝基芘(1-nitropyrene, 1-NP)为目标毒物,观察发现 10⁴ ng/L 的 1-NP 亚急性干预会使 *bec-1* 和 *lgg-1* 这 2 种自噬关键基因表达水平显著降低,从而使线虫自噬水平和体内代谢水平降低,加速线虫衰老^[11]。

综上所述,可以看到众多植物药、植物药提取物、化学药都具备抗衰老能力,这也提示了线虫模型在药物筛选评价中的重要作用。

3 秀丽隐杆线虫在治疗神经退行性疾病药物筛选中的应用与研究进展

神经退行性疾病是指一类影响神经系统的疾病,通常导致神经元结构与功能的逐渐退化,包括 AD、PD、亨廷顿病等。

AD 是一种最常见的与衰老相关的神经退行性疾病^[41]。 β -淀粉样蛋白(*amyloid- β protein*, A β)的积累会导致突触与神经元功能失调,同时 Tau 蛋白的过度磷酸化会加速微管解聚,导致神经元变性,加速了 AD 的发生^[42]。目前主要有 A β 转基因与 Tau 转基因这两种秀丽隐杆线虫模型。A β 转基因线虫模型主要通过导入能够特异性表达于线虫肌肉细胞中的人源 A β 基因,促使淀粉样斑块的沉淀,引发线虫麻痹效应以此模拟人体内的 A β 沉淀。Tau 转基因线虫模型包括 KRAEMER 等^[43]建立的 P301^L、V337^M 和 UM001 转基因线虫模型^[44],这些模型主要通过研究 Tau 基因的表达变化从而模拟人体内因 Tau 蛋白积累导致的神经损伤。

沙利度胺是一种新型免疫调节药和抗炎药,可以抑制参与 Tau 蛋白过度磷酸化的白细胞介素(*interleukin*, IL)-1 β 和 IL-6 等炎症因子的产生^[45]。有研究发现,沙利度胺可以显著提高线虫体内 *Age-1*、*Akt-1* 基因 mRNA 表达水平,推测其可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,以此减少 Tau 蛋白的异常磷酸化,进而延长线虫寿命与改善 AD 线虫模型运动障碍^[13]。有研究发现从菟丝子中分离出的异槲皮苷能够显著降低 ROS 含量并增强氧化抗性,同时激活中央调节因子 DAF-16 与氧化应激调节剂 SKN-1,延长线虫寿命^[12]。通

过对 P-AMPK 和 SIRT1 蛋白表达的检测,发现高剂量组中六味地黄丸提取物能够上调 AD 模型线虫脂联素受体表达,激活下游 AMPK/SIRT1 信号通路调节能量代谢,改善中枢线粒体功能,发挥神经保护作用^[14]。虾青素是一种类胡萝卜素,有研究以 AD 转基因秀丽隐杆线虫为模型,发现虾青素可以降低 A β 积累,促进自噬通路,进一步抑制 A β 的毒性作用,有潜在的神经保护效应^[15]。多穗石柯,别名甜茶,有清热解毒、抗风湿、治疗高血压等功效。有研究发现,甜茶提取物能够显著降低 AD 线虫模型的 ROS 含量、减少氧化应激并且抑制 A β 1-42 的积累和沉积,进而发挥神经保护作用^[16]。

PD 是一种以平衡能力受损,运动迟缓和静止性震颤为特征的中枢神经系统退行性疾病,其病理特征包括中脑黑质致密部(*substantia nigra pars compacta*, SNc) DA 纤维和神经元的变性坏死以及 α -突触核蛋白(*synuclein*, syn)的错误折叠聚集引起的路易小体形成,导致了运动功能障碍^[46]。如今,研究人员已开发出多种 PD 线虫模型,如 6-羟基 DA(6-Hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的线虫,PRKN/*pdr-1*、PINK1/*pink-1*、DJ-1/*ddr-1.1* / *ddr-1.2* 和 ATP13A2/*catp-6* 的 PD 同源基因缺失的线虫,表达 α -syn 与 LRRK2(*leucine-rich repeat kinase 2*)的转基因线虫等。研究人员发现,突变型 syn 及 LRRK2 的线虫模型表现出显著的 DA 神经元缺失和 DA 依赖行为缺陷,这些模型为神经保护研发提供了适合的模式生物平台^[47]。

白桦脂醇(*betulin*, BE),具有抗炎、抗菌及抗病毒等多种药理活性。TSAI 等^[17]研究发现 BE 可显著减少 α -syn 积聚,减少 6-OHDA 诱导的 DA 能神经元变性,减少异常食物感知行为并延缓线虫寿命。依达拉奉(*edaravone*, Eda)是一种可治疗临床上急性缺血性脑血管病的药物。有研究通过 Western blot 法和荧光显微成像法检测线虫 DA 能神经元、体内氧化应激(*oxidative stress*, OS)水平以及自噬小体和 α -syn 的表达,发现与模型组相比,Eda 组 PC12 细胞和线虫的 OS 水平降低, α -syn 蛋白聚集减少,提示 Eda 对于 PD 的基础研究与临床治疗具有一定的潜力^[18]。SANGUANPHUN 等^[19]对海参衍生化合物棕榈酸

进行研究发现,在 6-OHDA 诱导的秀丽隐杆线虫 PD 模型中,5、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 海参衍生化合物棕榈酸可以改善神经毒素 6-OHDA 诱导的 DA 依赖性行为,减少 $\alpha\text{-syn}$ 积聚与 OS,提示海参衍生化合物棕榈酸可能有助于抗 PD 治疗。金钗石斛 (*dendrobium nobile* lindl, DNL), 别名万丈须,有抗肿瘤、降低血脂和提高免疫力等作用。有研究将转基因线虫模型与模型组对照发现,前者运动麻痹与黑质 DA 能神经元退化得到明显改善,神经元损伤得到缓解,提示 DNL 是潜在的抗 PD 药物^[20]。

4 秀丽隐杆线虫在抗肿瘤药物筛选中的应用与研究进展

癌症是导致人类疾病与死亡的重要原因,根据国家癌症中心发布的《2022 年全国癌症报告》显示,我国恶性肿瘤新发病数和死亡人数均呈上升趋势^[48]。众多临床数据显示大鼠肉瘤 (rat sarcoma, Ras)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路在癌症生物学中具有重要作用,其中 MAPK 信号通路与肿瘤发生密切相关。Ras/MAPK 信号通路的激活主要是由受体酪氨酸激酶的异常激活,Ras 或原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, Raf) 过度激活引起的^[49]。而在秀丽隐杆线虫中,Ras/MAPK 信号通路呈现出高度的保守性,因此以该线虫为模型进行抗肿瘤药物筛选时,多利用其 Ras/MAPK 信号通路过度激活的系列突变体进行研究。

CHEN 等^[22]研究发现雄黄生物转化液可以抑制 Ras 基因过度表达,显著减少线虫多阴门表型,下调 Ras/MAPK 信号通路,表明雄黄生物转化液可能是一种很有前景的抗肿瘤药物。赤芍的主要化学成分是赤芍总苷,具有良好的体内外抗肿瘤活性。有研究以 *let-60* 突变线虫作为模式生物筛选赤芍抗肿瘤的萃取部位并检测各部位急性毒性,发现赤芍水煎液醋酸乙酯部位、正丁醇部位处理的线虫野生型比例增多,抗 Ras 基因突变的作用效果较好,提示其抗肿瘤作用明显^[23]。防风为伞形科植物防风的干燥根,防风多糖 SP-3 是防风总多糖中含量最高的均一多糖。有研究通过流式细胞术、野生型表型计数等方法

检测防风多糖 SP-3 对 Ras 蛋白和 RafB 蛋白过表达线虫的多阴门表型比例影响,发现其可显著抑制 Ras 蛋白和 RafB 蛋白过度表达,提示 Ras/MAPK 通路可能被 SP-3 抑制^[24]。咪唑喹类药物是免疫调节药物咪喹莫特的类似物,研究人员发现咪唑喹啉衍生物 EAPB02303 可以抑制 Ras 基因过度激活以及 IIS 信号通路,提示其抗肿瘤和抗衰老作用^[25]。

5 秀丽隐杆线虫在抗感染药物筛选中的应用与研究进展

随着广谱抗生素的广泛使用,细菌对部分抗生素出现了不同程度的耐药性,抗微生物药物耐药性病原体也成为了人类健康最大的威胁之一^[50]。为了应对这些挑战,研究人员将感染病原体的活体动物纳入药物筛选系统,而秀丽隐杆线虫作为模式生物,在高通量筛选方面应用较多,包括对革兰阳性菌金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、李斯特菌,革兰阴性菌帕拉铜绿假单胞菌等的研究^[51]。相较于传统的肉眼观察线虫是否死亡,研究人员建立了一种由改进的流式细胞仪、数据分析全自动化与一种基于微流控芯片组成的筛选系统,提高了药物筛选效率。

MOY 等^[52]首次利用秀丽隐杆线虫对 7 136 种合成化合物和天然产物提取物进行了相对低通量的筛选,以寻找对机会性人类病原体粪肠球菌有活性的化合物。研究发现 16 种化合物和 9 种提取物对秀丽隐杆线虫具有保护作用,可延长被粪肠球菌感染的线虫寿命,其中 12 种药物在体内有抗菌效果的浓度远低于在体外抑制细菌生长的浓度^[52],推测这些化合物可能通过降低病原体毒性或改善免疫应答发挥抗感染作用。

耳念珠菌是一种具有多重耐药特性的真菌,对多种临床常用抗真菌药物耐药,临床治疗困难^[53]。HERNANDO-ORTIZ 等^[26]使用秀丽隐杆线虫假丝酵母菌病模型研究两性霉素 B (amphotericin B, AmB) 与不同种棘白菌素联合使用下线虫存活率并进行体内活性评估,发现 AmB 联合棘白菌素 (caspofungin, CAS) 对秀丽隐杆线虫的保护作用最强,存活率可达 99%,提示 AmB 与棘白菌素联合治疗可能有助于治疗侵袭性念珠菌病。白杨素具有抗氧化、抗菌、抗炎及抗癌

等广泛药理作用^[54]。有研究通过体外抑菌实验和杀灭实验发现白杨素衍生物 h 能够延长帕拉铜绿假单胞菌 PA14 感染的线虫寿命,其显著上调了宿主 ROS 水平和 *daf-16*、*sod-1* 等免疫相关基因的 mRNA,提示白杨素衍生物 h 有抗帕拉铜绿假单胞菌 PA14 的作用^[27]。咖啡酸是存在于多种植物中的主要酚类化合物,有抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用。有研究发现,20 $\mu\text{mol/L}$ 的咖啡酸可以通过转录因子 ATFS-1 增强秀丽隐杆线虫的天然免疫,以抵抗帕拉铜绿假单胞菌感染^[28]。

以上研究表明,在筛选具有抗感染活性药物的研究中,秀丽隐杆线虫模型提供了除传统动物模型外的另一种方案,因其具有肠道天然免疫力,通过研究该防御系统,可以推进我们对一些细菌致病机制的理解,线虫抗感染模型的持续开发为新型抗菌药物研究提供了广阔前景。

6 秀丽隐杆线虫在其他药物筛选中的应用与研究进展

除了上述提到的秀丽隐杆线虫相关的 5 种模型外,线虫模型在其他疾病的研究中也占据重要地位。人们利用突变筛选、定向缺失、CRISPR/Cas9 基因组编辑方法和基因组水平的 RNAi 筛选,对秀丽隐杆线虫中调节脂肪储存的基因进行研究。线虫中许多参与脂质代谢调控如脂肪酸的合成、延伸、 β -氧化等过程的基因都与人类同源,因此线虫逐渐成为肥胖研究中有竞争力的模式生物^[55]。同时线虫易于进行基因操作,促进了驱虫药筛选方式从表型筛选转变为基于分子药物靶点的筛选^[56],且线虫已被广泛应用于驱虫药研究。2 型糖尿病是一种以胰岛素作用不足与胰岛 β 细胞功能逐渐衰退为特征的慢性高血糖疾病。线虫的 *daf-2* 基因与人类的生长因子有着同源性,研究人员利用 *daf-2* 突变体线虫建立了抗 2 型糖尿病药物筛选的模型和能发射荧光信号的高通量筛选技术,使秀丽隐杆线虫成为研究降血糖的潜力模型^[57]。

7 结论与展望

本文概述了秀丽隐杆线虫作为模式生物在药物筛选领域中的应用与研究进展,总结其在抗衰老、抗感染和抗肿瘤等方面的独特应用价值。

尽管线虫有局限性,如与人类相比缺少心脏、呼吸系统、免疫系统等,但线虫体积小、神经系统结构简单且与哺乳动物有高度同源性等优势对研究病理机制、药物毒理作用以及高通量筛选药物有重要意义。研究人员利用线虫遗传以及基因结构突变的可操作性和 RNAi 表型进一步促进新药开发,是进行早期药物靶点筛选的低成本选择。综合近年来国内外研究进展,研究方向多集中于药物的抗衰老效应以及神经机制探究。同时人们将线虫模型与自动化、高度集成的高通量筛选平台结合,探讨了开创性的器官与线虫芯片分析系统平台,这些新技术的开发与应用对药物新靶点的发现和证实、人类疾病模型的复制及药物干预有着重要意义。秀丽隐杆线虫这一模式生物将是筛选潜在药物的宝贵工具,有着极大的应用前景。在未来,如何将秀丽隐杆线虫生物学优势如天然遗传变异等与其余研究性模式生物相整合需要持续深入研究。

参考文献:

- [1] SUN D, GAO W, HU H, et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? [J]. Acta Pharm Sin B. 2022, 12(7): 3049-3062.
- [2] 赵晴, 蒋焜焜. 秀丽隐杆线虫研究综述 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(19): 10092-10093, 10095.
ZHAO Q, JIANG T T. Overview of the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. J Anhui Agric Sci, 2010, 38(19): 10092-10093, 10095.
- [3] 王亚辉. 秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*)——一个研究神经系统的最简单模型 [J]. 中国神经科学杂志, 2000, 16(1): 60-64.
WANG Y H. *Caenorhabditis elegans*—a simplest model for the study of nervous system [J]. Chin J Neurosci, 2000, 16(1): 60-64.
- [4] 薛晓利, 张建琴, 宋少娟, 等. 秀丽隐杆线虫衰老与衰老相关神经退行性疾病模型及药物筛选研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(5): 429-438.
XUE X L, ZHANG J Q, SONG S J, et al. Aging and aging related neurodegenerative disease models and drug screening based on *Caenorhabditis elegans*: research progress [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2017, 31(5): 429-438.
- [5] YANG L, YE Q, ZHANG X, et al. Pyrroloquinoline quinone extends *Caenorhabditis elegans*' longevity through the insulin/IGF1 signaling pathway-mediated activation of autophagy [J]. Food Funct, 2021, 12(22): 11319-11330.

- [6] GUERRERO-RUBIO M A, HERNÁNDEZ-GARCÍA S, GARCÍA-CARMONA F, et al. Flavonoids' effects on *Caenorhabditis elegans*' longevity, fat accumulation, stress resistance and gene modulation involve mTOR, SKN-1 and DAF-16 [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(3): 438.
- [7] 刘瑾, 周磊, 宋祯彦, 等. 人参皂苷 Ro 延长秀丽隐杆线虫的寿命并增强氧化应激抵抗力 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(2): 626-637.
- LIU J, ZHOU L, SONG Z Y, et al. Ginsenoside Ro prolongs longevity and enhances stress resistance in *Caenorhabditis elegans* [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2022, 24(2): 626-637.
- [8] SHINTANI T, SAKOGUCHI H, YOSHIHARA A, et al. D-Allulose, a stereoisomer of d-fructose, extends *Caenorhabditis elegans* lifespan through a dietary restriction mechanism: a new candidate dietary restriction mimetic [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(4): 1528-1533.
- [9] ZHANG X, CHEN Q, CHEN L, et al. Anti-aging in *Caenorhabditis elegans* of polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneura* Hua [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1276.
- [10] 许嘉文. 基于秀丽隐杆线虫模型研究金花茶多酚抗衰老作用及机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2024: 1-78.
- XU J W. Study on the anti-aging effect and mechanism of polyphenols from *Camellia nitidissima* Chi based on the *C. elegans* model [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2024: 1-78.
- [11] 付玉聪, 王萌, 刘盛杰, 等. 1-硝基苊通过自噬通路对秀丽隐杆线虫寿命的影响研究 [J]. *职业与健康*, 2024, 40(2): 195-199.
- FU Y C, WANG M, LIU S J, et al. Effects of 1-nitropyrene on lifespan of *Caenorhabditis elegans* through autophagy pathway [J]. *Occup Health*, 2024, 40(2): 195-199.
- [12] 李冰琪, 侯晓梦, 杨扬, 等. 异槲皮苷对 β -淀粉样蛋白诱导毒性的阿尔茨海默病转基因秀丽隐杆线虫模型的神经保护作用 [J]. *中国现代中药*, 2023, 25(9): 1934-1939.
- LI B Q, HOU X M, YANG Y, et al. Neuroprotective effect of isoquercitrin on β -amyloid-induced toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease [J]. *Mod Chin Med*, 2023, 25(9): 1934-1939.
- [13] 方亚影, 阎茹玉, 李玉贤, 等. 沙利度胺对阿尔茨海默病秀丽隐杆线虫模型的改善作用及机制 [J]. *中国药房*, 2022, 33(11): 1324-1329.
- FANG Y Y, YAN R Y, LI Y X, et al. Improvement effects and mechanism of thalidomide on Alzheimer's disease model of *Caenorhabditis elegans* [J]. *China Pharm*, 2022, 33(11): 1324-1329.
- [14] 雷霞, 王加朋, 佟玉良, 等. 六味地黄丸对阿尔茨海默病秀丽隐杆线虫模型的神经保护作用 [J]. *中成药*, 2024, 46(2): 615-619.
- LEI X, WANG J P, TONG Y L, et al. Neuroprotective effect of Liuwei Dihuang Pill on *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(2): 615-619.
- [15] 李建华. 虾青素抑制 β 淀粉样蛋白毒性的机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2025: 1-89.
- LI J H. Inhibition of β -amyloid proteotoxicity by astaxanthin and the underlying mechanisms [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2025: 1-89.
- [16] 许迪雅. 多穗石柯水提物对 $A\beta$ 诱导 PC12 细胞凋亡以及 AD 转基因秀丽隐杆线虫的保护作用 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2024: 1-76.
- XU D Y. Protective Effect of Water Extract of *Lithocarpus Polystachyus* Rehd Apoptosis of PC12 cells induced by $A\beta$ and AD transgenic *caenorhabditis elegans* [D]. Changsha: Central South University of Forestry and Technology, 2024: 1-76.
- [17] TSAI C W, TSAI R T, LIU S P, et al. Neuroprotective effects of betulin in pharmacological and transgenic *Caenorhabditis elegans* models of Parkinson's disease [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(12): 1903-1918.
- [18] 秦思源, 屠秋霞, 郑乾, 等. 依达拉奉对帕金森病模型 PC12 细胞和秀丽隐杆线虫氧化应激、自噬水平及 α -突触核蛋白表达的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(10): 1117-1128.
- QIN S Y, TU Q X, ZHENG Q, et al. Effects of edaravone on oxidative stress, autophagy, and α -synuclein expression in Parkinson disease models PC12 Cells and *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Guizhou Med Univ*, 2023, 48(10): 1117-1128.
- [19] SANGUANPHUN T, PROMTANG S, SORNKAEW N, et al. Anti-Parkinson effects of *Holothuria leucospilota*-derived palmitic acid in *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease [J]. *Mar Drugs*, 2023, 21(3): 141.
- [20] 范欣悦, 何汶璐, 董丽, 等. 金钗石斛提取物对秀丽隐杆线虫帕金森病模型的神经保护作用研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(4): 31-42.
- FAN X Y, HE W L, DONG L, et al. Neuroprotective effect of *Dendrobium Nobile* Lindl extract on *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2025, 35(4): 31-42.
- [21] 张宗敏, 梁婧, 凌丽, 等. 白藜芦醇对秀丽隐杆线虫帕金森病模型的神经保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12): 3021-3025.
- ZHANG Z M, LIANG J, LING L, et al. Neuroprotective effect of resveratrol on Parkinson's disease model of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44

- (12): 3021–3025.
- [22] CHEN P, XU R, YAN L, et al. Properties of realgar bioleaching using an extremely acidophilic bacterium and its antitumor mechanism as an anticancer agent [J]. *Biol Res*, 2017, 50(1): 17.
- [23] 任伟钰, 张雅倩, 顾志荣, 等. 赤芍不同提取物抑制 ras 突变的肿瘤活性谱效关系研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(3): 235–239.
- REN W Y, ZHANG Y Q, GU Z R, et al. Study on spectrum-effect relationship between *Paoniae Rubra Radix* extracts and anti-tumor activity of inhibiting ras mutation [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2021, 41(3): 235–239.
- [24] 王凯赫, 秦铭, 王石峰, 等. 防风多糖 SP-3 抗肿瘤活性及其机制研究 [J]. *中国现代中药*, 2024, 26(9): 1535–1543.
- WANG K H, QIN M, WANG S F, et al. Antitumor activity and mechanism of *Saposhnikovia divaricata* polysaccharide SP-3 [J]. *Mod Chin Med*, 2024, 26(9): 1535–1543.
- [25] MAKHOUL P, GALAS S, PANIAGUA-GAYRAUD S, et al. Uncovering the molecular pathways implicated in the anti-cancer activity of the imidazoquinoxaline derivative EAPB02303 using a *Caenorhabditis elegans* model [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7785.
- [26] HERNANDO-ORTIZ A, ERASO E, JAUREGIZAR N, et al. Efficacy of the combination of amphotericin B and echinocandins against *Candida auris in vitro* and in the *Caenorhabditis elegans* host model [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e02086–e02023.
- [27] 罗路, 陈梦婷, 陈映之, 等. 白杨素衍生物通过 DAF-16 调节线虫抵御细菌感染能力的研究 [J]. *五邑大学学报 (自然科学版)*, 2023, 37(2): 1–9.
- LUO L, CHEN M T, CHEN Y Z, et al. A study of the regulation of chrysin derivatives against bacterial infection in nematodes through DAF-16 [J]. *J Wuyi Univ Nat Sci Ed*, 2023, 37(2): 1–9.
- [28] XIAO Y, HONG C A, LIU F, et al. Caffeic acid activates mitochondrial UPR to resist pathogen infection in *Caenorhabditis elegans* via the transcription factor ATFS-1 [J]. *Infect Immun*, 2024, 92(3): e00494–e00423.
- [29] ROCHA P D S D, ORUÉ S L, FERREIRA I C, et al. Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of *Campomanesia adamantium* leaves in adipocytes and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(8): 1062.
- [30] HOBERT O. Homeobox genes and the specification of neuronal identity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(10): 627–636.
- [31] CAMPISI J, KAPAHI P, LITHGOW G J, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing [J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183–192.
- [32] YU G, WU Q, GAO Y, et al. The epigenetics of aging in invertebrates [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4535.
- [33] 许湘, 许巧, 郭岚, 等. 六味地黄丸方对秀丽隐杆线虫寿命及 daf-2 mRNA, daf-16 mRNA 表达的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(1): 72–76.
- XU X, XU Q, GUO L, et al. Effects of Liu-Wei Di-Huang pill prescription on *Caenorhabditis elegans* life span, daf-2 mRNA and daf-16 mRNA expressions [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2015, 17(1): 72–76.
- [34] 毛玉琴, 韩三峰, 王立顺. 秀丽隐杆线虫中与衰老相关的 DAF-2/IGF-1 信号通路研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2014, 34(6): 929–933.
- MAO Y Q, HAN S F, WANG L S. Advances of DAF-2/IGF-1 signaling pathway relevant to aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2014, 34(6): 929–933.
- [35] JIA K, CHEN D, RIDDLE D L. The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span [J]. *Development*, 2004, 131(16): 3897–3906.
- [36] FU W, WU G. Targeting mTOR for anti-aging and anti-cancer therapy [J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3157.
- [37] WANG Q, HUANG Y, QIN C, et al. Bioactive peptides from *Angelica sinensis* protein hydrolyzate delay senescence in *Caenorhabditis elegans* through antioxidant activities [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 8956981.
- [38] 殷铭泽, 王孙云澍, 李泽, 等. 铁相关氧化应激及细胞衰老在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2024, 36(6): 690–696.
- YIN M Z, WANG S, LI Z, et al. Research progress of iron-related oxidative stress and cellular senescence in cardiovascular diseases [J]. *Chin Heart J*, 2024, 36(6): 690–696.
- [39] GUO Z, WANG M, YING X, et al. Caloric restriction increases the resistance of aged heart to myocardial ischemia/reperfusion injury via modulating AMPK-SIRT1-PGC1 α energy metabolism pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2045.
- [40] 张慧, 李婷婷, 张铭宸, 等. 基于氧化应激探讨热量限制及其模拟物改善心血管疾病的研究进展 [J]. *生命科学*, 2023, 35(10): 1267–1278.
- ZHANG H, LI T T, ZHANG M C, et al. Research progress on roles of caloric restriction and its mimics in improving cardiovascular diseases based on oxidative stress [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2023, 35(10): 1267–1278.
- [41] 唐晓丽, 杨依, 刘悦, 等. 秀丽隐杆线虫模型在阿尔茨海默病研究中的应用 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3): 317–321.

- TANG X L, YANG Y, LIU Y, et al. Research progress of Alzheimer's disease *Caenorhabditis elegans* models [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(3): 317-321.
- [42] ALONSO A C, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules [J]. Nat Med, 1996, 2(7): 783-787.
- [43] KRAEMER B C, ZHANG B, LEVERENZ J B, et al. Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(17): 9980-9985.
- [44] WANG C, SAAR V, LEUNG K L, et al. Human amyloid β peptide and tau co-expression impairs behavior and causes specific gene expression changes in *Caenorhabditis elegans* [J]. Neurobiol Dis, 2018, 109(Pt A): 88-101.
- [45] 林美珍, 祝美术, 张丽丽, 等. 沙利度胺的药理机制及临床应用 [J]. 海峡药学, 2017, 29(10): 81-83.
LIN M Z, ZHU M S, ZHANG L L, et al. Pharmacological mechanism and new clinical application of thalidomide [J]. Strait Pharm J, 2017, 29(10): 81-83.
- [46] 胡梦妮, 张小蕾, 汪瑶, 等. 基于信号通路探讨天麻素治疗帕金森病机制的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(19): 4850-4856.
HU M N, ZHANG X L, WANG Y, et al. Research progress on the mechanism of gastrodin treating Parkinson's disease based on signal pathway [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(19): 4850-4856.
- [47] COOPER J F, VAN RAAMSDONK J M. Modeling Parkinson's disease in *C. elegans* [J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(1): 17-32.
- [48] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
WANG Y X, PAN K F, LI W Q. Interpretation on the report of global cancer statistics 2022 [J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2024, 10(3): 1-16.
- [49] SANTARPIA L, LIPPMAN S M, EL-NAGGAR A K. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1): 103-119.
- [50] 史秋佳, 杨剑萍, 陈缙光. 秀丽隐杆线虫作为抗感染药物筛选模型的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10): 1333-1337.
SHI Q J, YANG J P, CHEN Z G. Recent progress of *Caenorhabditis elegans*: as host model and tool for antimicrobial drug screening [J]. Chin Pharmacol Bull, 2013, 29(10): 1333-1337.
- [51] COHEN L B, TROEMEL E R. Microbial pathogenesis and host defense in the nematode *C. elegans* [J]. Curr Opin Microbiol, 2015; 94-101.
- [52] MOY T I, BALL A R, ANKLESARIA Z, et al. Identification of novel antimicrobials using a live-animal infection model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(27): 10414-10419.
- [53] 孙怀远, 冯佳佳, 孔维华, 等. 耳念珠菌基因组学研究综述 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(11): 1456-1462.
SUN H Y, FENG J J, KONG W H, et al. A review of the studies on genomics of *Candida Auris* [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(11): 1456-1462.
- [54] RODRÍGUEZ-LANDA J F, GUILLÉN-RUIZ G, HERNÁNDEZ-LÓPEZ F, et al. Chrysin reduces anxiety-like behavior through actions on GABA_A receptors during metestrus-diestrus in the rat [J]. Behav Brain Res, 2021, 397: 112952.
- [55] DYCKZKOWSKA A A, CHABOWSKA-KITA A. *Caenorhabditis elegans* as a model organism in obesity research [J]. BioTechnologia, 2021, 102(3): 337-362.
- [56] HAHNEL S R, DILKS C M, HEISLER I, et al. *Caenorhabditis elegans* in anthelmintic research-old model, new perspectives [J]. Int J Parasitol Drugs Drug Resist, 2020, 14: 237-248.
- [57] 翟畅, 叶波平. 秀丽隐杆线虫与药物筛选 [J]. 药物生物技术, 2017, 24(5): 464-467.
ZHAI C, YE B P. *Caenorhabditis elegans* in drug screening [J]. Pharm Biotechnol, 2017, 24(5): 464-467.

[收稿日期]2025-09-06