

· 综 述 ·

肿瘤多药耐药机制及中医药逆转作用研究概况

陆 海 * 范忠泽

(上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科, 上海市普陀区兰溪路 164 号, 200062)

* 通讯作者: luhai81@yahoo.com.cn, 13636399312

[摘 要] 肿瘤的多药耐药(MDR)是化疗失败的主要原因,MDR 的机制具有多样性、复杂性。合理使用中药联合化疗药物能够逆转肿瘤多药耐药,可起到一定的减毒增效作用。从中药尤其是中药复方中筛选 MDR 逆转剂,在内可改善、纠正机体病理状态下异常的功能基因及蛋白组学,在外可改善肿瘤生物特性,逆转耐药。

[关键词] 肿瘤;多药耐药;中医药疗法;逆转耐药

耐药是引起肿瘤化疗失败及肿瘤复发的主要原因,根据耐药不同可分为原药耐药(primary drug resistance, PDR)和多药耐药(multi-drug resistance, MDR)。原药耐药(PDR)是指仅对诱导药物产生交叉耐药;而多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时,对结构和作用机制完全不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药性。体内外研究发现,肿瘤多药耐药的分子机制异常复杂,是基因突变、相关蛋白表达、酶类介导、干细胞靶点表达缺失等多种因素参与的复杂过程。MDR 是肿瘤化疗急需解决的难题,随着中医药对肿瘤化疗减毒增效及逆转肿瘤多药耐药性研究的深入,寻找开发逆转肿瘤多药耐药性的高效、低毒中医药已成目前中医肿瘤内科研究的重要课题^[1]。

1 肿瘤多药耐药形成机制

1.1 多药耐药相关蛋白表达

P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是目前研究较深入的 ABC 蛋白成员之一, P-gp 高表达为产生 MDR 的主要机制, P-gp 可以和抗肿瘤药物及疏水亲脂性化合物结合,通过 ATP 水解供能,逆浓度梯度将药物泵出细胞外,导致细胞内药物浓度降低而产生耐药^[2]。Rittierodt 等^[3]在研究恶性胶质瘤 U-87MG 细胞系时发现,利用 mRNA 的反义寡核苷酸抑制 P-gp 的表达后肿瘤细胞内阿霉素的有效浓度得到有效增加。多药耐药相关蛋白(multidrug resistance protein, MRP)结构和功能与 P-gp 的类似,同样以 ATP 供能将药物转运至细胞外。研究表明,MRP1 介导的 MDR 作用机理与谷胱甘肽(glutathione, GSH)有关,它可以识别和转运与 GSH

的耦合底物如顺铂、柔红霉素等而降低细胞内药物浓度。Seim 等对横纹肌肉瘤裸鼠动物模型研究后发现,随着长春新碱、卡铂等的药物浓度升高,MRP1 的表达增强。肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP)一方面可以阻止胞核为靶点的药物(如顺铂、烷化剂等)通过核孔进入胞核,起到中间关卡的作用,另一方面可通过囊泡转运和胞吐机制将胞质内药物排出细胞外,降低药物的绝对浓度产生耐药。除正常组织外,很多不同来源的肿瘤如直肠癌、白血病、卵巢癌等均发现有 LRP 的过度表达,但表达程度不一,其表达水平的差异可反应不同的肿瘤对化疗的敏感性及预后的差异,在临床上常作为判断预后的重要指标。Seitz 等^[4]用免疫组化对 56 例生殖细胞瘤(TGCT)患者的标本检测,结果显示,LRP 阳性患者总生存率显著高于阴性患者,而 P-gp、MRP1、BCRP 的表达与患者生存率无统计学意义。乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)也属于 ABC 超家族的一种。Bendera 等^[5]研究表明,在急性白血病首发病例中,ABCG2 mRNA 阴性和阳性患者表达率分别为 79.3%和 31.6%。且复发组 mRNA 的表达水平与首发组存在显著性差异,认为 ABCG2 mRNA 的高表达是产生临床耐药的原因之一,对急性白血病的预后是一个不良因素。目前对 BCRP 的研究主要集中在急性粒细胞性白血病,乳腺癌及结肠癌等也有相关报道。

1.2 凋亡调控基因

化疗药物主要通过诱导肿瘤细胞凋亡来发挥作用,研究发现,凋亡调控基因 Bcl-2、p53、ras 等表达失控,可能会导致肿瘤细胞对化疗药物耐受产生多

药耐药性。Chin 等^[6]发现,将 p53 基因导入 NIH3T3 耐药细胞中,突变型 p53 基因 (mutant-type p53) 可以特异性激活 mdrl 基因的转录启动子产生耐药,而野生型 p53 基因 (wild-type p53, wt-p53) 则有明显的抑制作用。Bush 等^[7]研究发现,在小鼠肾、脾和睾丸中,在 p53 被敲除后耐药蛋白 P-gp 表达增强。目前认为, Bcl-2 介导的耐药机制主要是通过减少已进入细胞中的药物对其的损害,抑制线粒体的细胞色素 c (cytochrome C) 释放和降低半胱天冬酶从而抑制肿瘤细胞的凋亡。

1.3 酶介导的肿瘤多药耐药

谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 对肿瘤耐药作用主要由其解毒功能引起,作用机制包括:①催化 GSH 与亲电子药物如各种烷化剂结合,增加其水溶性,加速其排泄而使细胞内药物浓度降低;②清除蒽环类药物等产生的自由基,减轻对细胞的损伤;③将有氧的过氧化物催化转变为低毒的醇类物质;④通过直接与药物结合的形式降低药物活性。Hour 等^[8]应用 RT-PCR 法检测了顺铂耐药的膀胱转移癌细胞系的谷胱甘肽转移酶 π (GST- π) 的表达,发现随着细胞耐药程度的增加, GST- π 的阳性表达相应增加。

拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II) 又称回旋酶,几乎在所有 DNA 代谢过程中均发挥重要作用,可以催化超螺旋结构 DNA 双链的断裂和再连接反应以及影响 DNA 的结构,并与细胞有丝分裂期染色体配对、染色体分离、基因重组和转录及 DNA 损伤与修复存在着密切关系。目前已成为抗癌药物的重要作用靶点。研究发现, Topo II 介导的耐药细胞并无 mdrl 基因的扩增和过量表达,主要与 Topo II 的磷酸化水平提高、Topo II 酶水平的下降和 Topo II 基因的位点突变或缺失有关^[9]。目前对 Topo II 的研究主要集中在头颈部肿瘤及乳腺癌患者,中、低分化癌组织较高分化癌组织表达显著增高。

1.4 多药耐药与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞 (tumor stem cells, TSC) 是存在于一些肿瘤组织,具有自我更新和分裂增殖能力,与肿瘤细胞有不同分化表型,在肿瘤的发生、发展和转移中起着重要作用的细胞。首先,绝大多数 TSC 停留于细胞周期的 G₀ 期,这对作用于细胞周期或快速分化细胞的药物具有耐药性,有效避免药物及有害物质的伤害;其次,多药耐药基因在 TSC 中呈高水平表达。Mimeault 等^[10]认为,干细胞靶点表达缺

失的现象可能是其能够逃脱某些药物作用的主要原因,干细胞由于长时间接触辐射或致癌物质而逐渐产生变异,而肿瘤干细胞也存在相同的机制,从而把耐药性传给子代肿瘤细胞引起耐药。

1.5 其他机制

肿瘤耐药机制异常复杂,是多基因、多步骤综合作用的结果,从文献报道看,肿瘤细胞产生耐药还与缺氧诱导因子-1 表达升高 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1), 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活性增加, DNA 修复能力的增强, DNA 的去甲基化,微管蛋白相关蛋白改变等因素有关^[11-12]。

2 中药逆转多药耐药的研究现状

2.1 中药复方

廖斌等^[13]研究观察中药复方君子汤联合环孢霉素 A (cyclosporine A, CsA) 采用 MTT 法、流式细胞术研究复方君子汤联合 CsA 逆转白血病耐药细胞系 K562/VCR 耐药性的作用。结果表明,复方君子汤联合 CsA 在体外对 K562/VCR 细胞的耐药性有明显的逆转作用 ($P < 0.01$),能提高 K562/VCR 细胞对阿霉素 (ADM) 的敏感性,且在药物有效浓度范围内对细胞本身无毒性作用。复方君子汤联合 CsA 对 K562/VCR 细胞的 P-gp 表达的阳性率无明显影响。

参麦注射液对白血病细胞多药抗药性逆转作用的实验研究显示,加入参麦注射液的 k562/Adr 细胞对阿霉素的抗药性具有部分的逆转效果,并且具有一定的剂量依赖性,未见明显的时间依赖性。其逆转机理与部分下调细胞膜表面 p-糖蛋白的高表达有关^[14]。

曹存梅等^[15]在临床使用生脉注射液 (红参、麦冬、五味子) 联合姑息化疗,治疗耐药性晚期结肠癌,通过检测患者外周血淋巴细胞膜 P-gp 含量,临床对比观察对晚期结肠癌多药耐药性的逆转作用,结果显示,外周血淋巴细胞膜 P-gp 含量与治疗前比较,生脉注射液组明显低于化疗组, P-gp 转移率和外周血淋巴细胞膜 P-gp 转阴率,化疗组与生脉注射液组比较,明显低于生脉注射液组,临床疗效比较表明,生脉组的总有效率、中位生存期和一年生存率都比化疗组高,两组间比较具有显著差异。在急性难治、复发白血病患者为研究对象的临床研究中,使用人含药血清对患者骨髓制成的单细胞悬液进行实验研究发现,拮新康能抑制耐药白血病细胞增殖,并通过降低耐药白血病细胞 P-gp 的表达逆转 MDR^[16]。

杨国武等^[17]研究复方天佛参口服液(TFS)逆转人红白血病耐阿霉素细胞株 K562/ADM 耐药性的作用,体外培养 K562/ADM 细胞,分别用 MTT 法、流式细胞仪、免疫组化等方法,观察表明,TFS 在非毒性浓度以下能逆转细胞耐药,与阿霉素合用能抑制 K562/ADM 细胞生长,且呈时间依赖性,其机制与抑制 K562/ADM 细胞膜上 P-gp 高表达有关。

夏跃胜等^[18-19]将中药圣和散(党参、太子参、玄参、白术、薏以仁、土鳖虫、白花蛇舌草、肉苁蓉、蟾蜍、甘草等)经多酶乳化流程水提后,喷雾,得干燥粉末,取适量磷酸盐缓冲液(PBS)溶解,过滤后配制成药液用于对胃癌 SGC-7901/VCR 耐药细胞 P-糖蛋白表达的影响的研究。结果提示,其增强化疗效果与降低 P-gp 表达,逆转 MDR 有关,且存在量效关系。卢雯平等^[20]研究中药增效脐贴膏对肿瘤细胞多药耐药的影响。采用免疫组化的方法测定癌性腹水中 P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、肺抗药性相关蛋白(LRP)、GST- π)表达。结果显示,增效脐贴膏可抑制 P-gp、GST- π 的表达,对 MRP、LRP 无抑制作用。提示增效脐贴膏可通过两个靶点抗肿瘤耐药提高化疗疗效。

李起等^[21]应用中药复方肝癌-1 号(茯苓、白术、黄芪、茵陈提取液)逆转肝癌多药耐药的实验研究表明,肝癌-1 号对 HepG2/ADM 细胞无明显毒性,可部分抑制 HepG2/ADM 细胞 P-gp 合成及 MDR1 mRNA 的表达,可逆转 HepG2/ADM 的耐药性,对阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶的逆转倍数分别为 3.94 倍、1.72 倍、1.67 倍。结果表明,肝癌-1 号通过抑制 HepG2/ADM 耐药细胞 MDR1 mRNA 的表达及 P-gp 合成,能部分逆转 HepG2/ADM 的耐药性。

六神丸具有清热解毒、止痛消炎的作用,史哲新等^[22]使用六神丸临床观察其逆转白血病细胞多药耐药作用发现,治疗前后组间比较,P-gp 阳性表达例数、阳性表达率以及表达指数,治疗组均明显低于对照组,两组比较有统计学意义,Topo II 在治疗前后进行组间比较,治疗组明显高于对照组,两组比较有统计学意义,表明六神丸可以通过降低 P-gp 的表达、提高 Topo II 的表达逆转白血病细胞多药耐药。

许建华等^[23]通过观察肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血 MDR1 mRNA 的影响发现,观察组临床证候,生存质量改善情况优于对照组,生存期较对

照组长,治疗后毒副反应较对照组轻;观察组治疗后外周血 MDR1 mRNA 和 CK20mRNA 水平均低于对照组,认为肠胃清复方对胃肠癌化疗有增效作用,其机制可能与逆转肿瘤耐药有关。

2.2 中药单体

李凌等^[24]探讨五味子乙素(SchB)对转染多药耐药 1 基因(MDR1)的人乳腺癌细胞 MCF-7 的多药耐药逆转作用及相关机制。结果表明,转染细胞 MCF-7/MDR 表现为 P 糖蛋白高表达,对阿霉素、长春新碱、紫杉醇、高三尖杉酯的抗药性均增加;SchB(25 μ mol/L)能显著减少阿霉素、长春新碱、紫杉醇和高三尖杉酯对 MCF-7/MDR 细胞的 IC₅₀,逆转倍数达 6.03~23.94 倍;但 SchB(25 μ mol/L)不影响 MCF-7/MDR 细胞的 P 糖蛋白表达。提示 SchB 能有效逆转转染 MDR1 的 MCF-7 细胞的多药耐药,其机制可能是抑制了 P-糖蛋白的药物外排生物学活性。

立彦等^[25]观察中药人参皂苷 Rb1 在多药耐药(MDR)逆转中的作用,通过细胞毒试验、药敏试验、RT-PCR 方法和流式细胞术了解中药人参皂苷 Rb1 的毒性、细胞对药物的敏感性以及在细胞水平和分子水平对多药耐药的逆转作用。结果显示,Rb1 80 μ M 时,细胞存活 95.47%,100 μ M 时存活 81.43%,对照组 96.9%,因此,选择 80 μ M 为实验剂量。在药敏实验中,80 μ M 人参皂苷 Rb1 组 IC₅₀ 约在 0.49 μ g/ml,不加药组 IC₅₀ 约在 1.3 μ g/ml,用药前细胞耐药倍数为 335.8 倍,用药后耐药倍数为 126 倍,人参皂苷 Rb1 的逆转倍数为 2.65 倍,流式细胞术实验结果显示,破膜前给药组细胞膜表面的 Pgp 含量明显低于对照组,而破膜后由于细胞内 Pgp 的释放,则二组的表达差异不大,说明可以通过人参皂苷 Rb1 抑制 Pgp 的功能,从而提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

王玉华等^[26]应用 MTT 法检测耐药性改变和 RT-PCR 检测 ABC 家族基因的转录表达,探讨阿霉素耐药乳腺癌细胞系 MCF-7/ADM 的 ABC 家族基因的表达及其与敏感细胞系 MCF-7/S 的差异,观察中药雄黄对 ABC 膜转运蛋白超家族中各基因(MDR-1、MRP、BCRP)表达的影响。结果表明,ABC 家族基因在 MCF-7/ADM 细胞中均过表达,而在 MCF-7/S 细胞中均未见表达;雄黄可下调 ABC 家族基因的 mRNA 水平,降低化疗药物阿霉素(ADM)对 MCF-7/ADM 细胞的 IC₅₀。提示乳腺

癌 MCF-7/ADM 细胞获得 ADM 抗药性,与 ABC 家族基因过表达有密切关系;雄黄可部分逆转 MCF-7/ADM 细胞对 ADM 的抗药性。

陈春美等^[27]采用 MTT 法及流式细胞免疫学方法结合检测中药榄香烯对人胶质瘤细胞耐药性的逆转作用及耐药相关基因多药耐药基因 1(mdr-1)、多药耐药蛋白耐药相关蛋白(MRP)、DNA 拓扑异构酶 II α (TOPO II α)和 GST- π 的基因和蛋白水平表达变化。结果中药榄香烯能显著降低 ADM 对胶质瘤细胞耐药株 U251/ADM 细胞的 IC₅₀,从 0.915mg/L 到 0.051mg/L 明显增加细胞内药物浓度,mdr-1、MRP 和 GST- π 基因表达均显著下降。提示榄香烯具有逆转 U251/ADM 细胞耐药性的作用,可能与抑制耐药基因 mdr-1、MRP 和 GST- π 的表达有关。

陈强等^[28]模拟临床化疗 PFC(顺铂、环磷酰胺、5-氟脲嘧啶)方案,诱导小鼠 S180 肿瘤细胞多药耐药(MDR)相关生物因子的异常表达,建立获得性多药耐药基因表达产物 P170(P 糖蛋白)、LRP(肺耐药相关蛋白)及拓扑异构酶 II(TOPO II)表达小鼠载体模型,并观察模型稳定性。结果显示,实验组小鼠自化疗后 1 周 P170、LRP、TOPO II 表达逐渐增高,自第 4 周后显著性增加。李贵海等^[29]探讨不同生物碱对小鼠 S180 肉瘤细胞获得性多药耐药相关生物因子表达的干预。实验结果表明,苦参碱、粉防己碱明显降低化疗诱导后耐药细胞 P170、LRP 的表达率和 TOPO II 活性,增加凋亡基因 Fas 表达率,减少细胞黏附因子 CD54 的表达,促进耐药肿瘤细胞的凋亡;而氧化苦参碱和盐酸小檗碱作用不明显,提示苦参碱、粉防己碱可通过对 MDR 相关生物活性物质的调节,干预化疗诱发 MDR 的产生,并且其作用程度与生物碱的结构相关。

3 小结

肿瘤 MDR 的机制是多因素、多水平、多方面的,是机体和肿瘤细胞及肿瘤生长微环境在机体不同的生理病理状态下共同作用的结果。自 1970 年发现 MDR 现象以来,国内外对其机制进行了广泛的研究^[30-33]。肿瘤多药耐药是当今肿瘤治疗的一大难题,据美国癌症协会估计,90%以上肿瘤患者死于不同程度的耐药。因此克服 MDR 就成为肿瘤成功化疗的当务之急。近年来,虽然在寻找低毒、高效、高选择性的 MDR 逆转剂方面,取得了一些进展。然而,众多的逆转剂在使用过程中,毒性问题成

为由实验到临床实用的主要障碍。因此,人们试图从中药天然成分中寻找毒副作用小,作用独特的逆转肿瘤多药耐药的药物。近年来,用中药及其提取成分体外直接作用于肿瘤细胞,从不同的侧面进行了研究。但是也必须看到,目前的中药逆转耐药仍存在一定的局限性,比如以体外试验为主,体内试验和临床观察偏少,逆转作用机制尚不明确,尤其是对其分子机制尚缺乏深入研究,也无相应理论支持,尤其是肿瘤 MDR 的机制非单一性使得逆转的研究更加复杂。随着临床与实验研究资料的积累和相关生命科学理论与技术的发展,充分发挥中医药治疗肿瘤的优势,立足于辨证论治,从中药尤其是中药复方中筛选 MDR 逆转剂,在内可改善、纠正机体病理状态下异常的功能基因及蛋白组学,在外可改善肿瘤生物特性,逆转耐药,增强抗病能力。根据患者具体情况、肿瘤病理学及生物学特性、转移倾向性,合理地、有计划地制定综合治疗方案,在提高肿瘤治愈率、延长生存期、提高患者生存质量方面,中医药一定会有更大的作为。

参考文献

- [1] 刘秀云,王恩忠,孙成栋,等. 中医药防治肿瘤机制研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(5): 396-398.
- [2] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update of overcoming MDR-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(3): 273-286.
- [3] Rittierodt M, Tschernig T, Harada K. Modulation of multidrug-resistance-associated P-glycoprotein in human U-87MG and HUV-ECC cells with antisense oligodeoxynucleotides to MDR1 mRNA[J]. Pathobiology, 2004, 71(3): 123-128.
- [4] Seitz G, Warwamm SW, Vokuhl co, et al. Effects of standard chemotherapy on tumor growth and regulation of multidrug resistance genes and proteins in childhood rhabdomyosarcoma[J]. Pediatr Surg Int, 2007, 23(5): 431-439.
- [5] Benderra Z, Faussat AM. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in 149 adult acute myeloid leukemias[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(23): 7896-7902.
- [6] Chin KV, Ueda K, Pastan I, et al. Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by Ras and p53[J]. Science, 1992, 255(5043): 459-462.
- [7] Bush JA, Li Gang, et al. Regulation of the Mdr1 isoforms in a p53-deficient mouse model[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(10): 1603-1607.

- [8] Hour TC, Chen J, Huang CY, et al. Characterization of chemoresistance mechanisms in a series of cisplatin resistant transitional carcinoma cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5A): 3221-3225.
- [9] Cantero G, Campanella C, Mateos S, et al. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin[J]. *Mutagenesis*, 2006, 21(5): 321-325.
- [10] Mimeault M, Batra SK. Functions of tumorigenic and migrating cancer progenitor cells in cancer progression and metastasis and their therapeutic implications[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(1): 203-214.
- [11] Zhang Q, Zhang ZF, Rao JY, et al. Treatment with siRNA and antisense oligonucleotides targeted to HIF-1 α induced apoptosis in human tongue squamous cell carcinomas[J]. *J Cancer*, 2004, 111(6): 849-857.
- [12] Dumontet C, Jaffrezou JP, Tsuchiya E, et al. Resistance to microtubule-targeted cytotoxins in a K562 leukemia cell variant associated with altered tubulin expression and polymerization[J]. *Bull Cancer*, 2004, 91(5): 81-112.
- [13] 廖斌, 葛仁英, 陈霞, 等. 中药复方君子汤联合环孢霉素 A 逆转白血病细胞株 K562/VCR 耐药性的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(4): 752-755.
- [14] 谢勇, 王建宾. 参麦注射液对白血病细胞多药抗性逆转作用的实验研究[J]. *大同医学专科学校学报*, 2005, 25(2): 3-5.
- [15] 曹存梅, 丁向东, 王晓红, 等. 生脉注射液联合姑息化疗治疗耐药性晚期结肠癌临床研究[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(9): 529-532.
- [16] 黄程辉, 谢兆霞, 秦忆, 等. 拮新康对难治/复发急性白血病细胞增殖及 P-糖蛋白表达的影响[J]. *湖南中医学院学报*, 2005, 25(1): 15-17.
- [17] 史哲新, 杨文华, 汤毅, 等. 六神丸逆转白血病细胞多药耐药作用及相关机制研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2007, 26(1): 11-13.
- [18] 王建华, 夏跃胜, 吴永忠, 等. 圣和散对胃癌 SGC7901/VCR 耐药细胞 P-糖蛋白表达的影响[J]. *中国实用医药杂志*, 2007, 2(10): 80-81.
- [19] 夏跃胜, 王建华, 吴永忠, 等. 圣和散逆转胃癌 SGC7901/VCR 细胞多药耐药的研究[J]. *中医杂志*, 2006, 47(6): 459-460.
- [20] 卢雯平, 孙桂芝. 增效脐贴膏对癌性腹水患者多药耐药影响的研究[J]. *中国临床医生*, 2006, 34(2): 48-50.
- [21] 李起, 刘作金, 张俊, 等. 中药复方肝癌-1 号逆转肝癌多药耐药的实验研究[J]. *消化外科*, 2006, 5(1): 70-73.
- [22] 史哲新, 杨文华, 汤毅, 等. 六神丸逆转白血病细胞多药耐药作用及相关机制研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2007, 26(1): 11-13.
- [23] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血 MDR-1mRNA 的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(5): 40-42.
- [24] 李凌, 王弢, 许志良, 等. 五味子乙素对转染多药耐药 1 基因的 MCF-7 细胞的多药耐药逆转作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(23): 1633-1637.
- [25] 立彦, 王自正, 俞腾飞, 等. 人参皂苷 Rb1 对耐长春新碱的急性早幼粒白血病 (HL60/VCR) 细胞多药耐药逆转的实验研究[J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(5): 362-365.
- [26] 王玉华, 葛常辉, 赵瑾瑶, 等. ABC 家族基因在乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADM 中的表达及雄黄对其作用初探[J]. *解剖学报*, 2002, 33(6): 623-626.
- [27] 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 等. 榄香烯对人脑胶质瘤 U251/ADM 耐药细胞株多药耐药性的逆转作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(4): 601-603.
- [28] 陈强, 李贵海, 孙付军, 等. 适合中药研究的小鼠 S180 肿瘤获得性多药耐药模型的建立及稳定性研究[J]. *中草药*, 2006, 37(11): 1691-1694.
- [29] 李贵海, 潘成业, 孙付军, 等. 不同生物碱对小鼠 S180 肉瘤细胞获得性多药耐药相关生物因子表达的干预[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(8): 585-588.
- [30] Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies[J]. *Cancer Res*, 1970, 30(4): 1174-1184.
- [31] Lage H, Dietel M. Multiple mechanisms confer different drug-resistant phenotypes in pancreatic carcinoma cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002, 128(7): 349-357.
- [32] Gariboldi MB, Ravizza R, Riganti L, et al. Molecular determinants of intrinsic resistance to doxorubicin in human cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(5): 1057-1064.
- [33] Bodo A, Bakos E, Szeri F, et al. The role of multidrug transporters in drug availability, metabolism and toxicity[J]. *Toxicol Lett*, 2003; 133-143.

(收稿日期: 2010-04-18; 修回日期: 2010-12-26)

[编辑: 李 巍]

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~1986 年(4 张光盘)480 元; 1987~1994 年(1 张光盘)260 元; 1995~2004 年(1 张光盘)280 元。光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700, 电话: (010) 64035632。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。