维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)01-0102-04

天然药物逆转肿瘤多药耐药的研究近展

叶 琳 综 述,陈鸿雁 审 校

(重庆医科大学附属第一院耳鼻咽喉科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R73-36+1 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-12

1943 年, 耶鲁大学的 Gilman 等首先将氮芥应用于淋巴瘤的治疗,揭开了现代肿瘤化疗的序幕。今天,化疗已成为临床肿瘤治疗的主要方法之一, 而多药耐药(multidrug resistance,MDR) 的产生导致肿瘤细胞对化疗药物敏感性下降,严重影响了化疗的效果。MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时,对其它结构和作用机理不同的抗肿瘤药物也产生交叉抗药性,其发病机制复杂,多药耐药基因 -1(mdr-1)编码的 P- 糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)高表达是产生 MDR 最主要的原因之一[1,2],被称为经典耐药。P-gp 是一种分子量为 170ku,依赖 ATP 的膜转运蛋白,起药物外排泵的作用,即将细胞内被它识别的药物(P-gp 作用底物)转运至细胞外,使细胞内药物积聚浓度下降,产生 MDR。

自 1981 年, Tsuruo 首次报道[3]钙通道阻滞剂异搏定(VRP)和钙调蛋白抑制剂三氟拉嗪(TFP)在体外和体内实验中均能增强耐药小鼠白血病 P388/VCR 细胞对长春新碱(vincristine,VCR)的敏感性,近 20 年来,MDR 逆转剂的发展大致经历了三代[4],前两代因为其细胞毒性和对化疗药物药代动力学的影响,限制了它们在临床上的进一步应用;而第三代逆转剂,特异性高,无细胞毒作用,其中从天然药物中筛选出低毒性、高效价的 MDR 天然逆转剂已日趋为医药学界所重视,特别是一些天然单体成分已成为研究的热点,本文就天然药物逆转肿瘤多药耐药研究现状作一综述。

1 植物多酚类天然有效成分逆转 MDR

多酚类化合物种类繁多,主要包括茶多酚、葡萄籽多酚、白藜芦醇、槲皮素、小檗碱等,不同多酚类化合物对肿瘤多药耐药逆转作用存在较大差异。

1.1 茶多酚(tea polyphenols,TP)

TP 是我国传统饮品茶叶的提取物,主要有效成分为:表儿茶素(Epicate chin,EC)、表儿茶素没食子酸脂(Epicatechin gallate,ECG)、表没食子儿茶素(Epigallocatechin,EGC)和表没食子儿茶素没食子酸脂(Epigallocatechin gallat,EGCG)[5]。Mei[6] 等将耐药的人口腔表皮癌细胞株 KB-A-1 在含有 P-gp 作用底物多柔比星(DoX)与 TP(40pg/ml)的胎牛血清中培养 72h,以 MTT 法检测细胞活力。结果显示,DoX 与 TP 联用对 KB-A-1 细胞的 50% 抑制浓度从 10.3pg/ml 分别降至 2.0pg/ml 和 4.2pg/ml。同时将移植了 KB-A-1 细胞的裸鼠作为异种移植体,研究 TP 的体内活性,结果发现单独使用 TP 不能抑制肿瘤的生长, 单用 DoX 对肿瘤生长的抑制率仅为 14.1%,DOX 分别与 20mg/kg 和 40mg/kg 的 TP 合用, 抑制率可分别达到 41.1%和 38.0%。表明 TP 在体内亦能逆转 MDR,其机理可能是通过减弱 mdr-1 基因表达,抑制 P-gp ATP 酶活性,从而减少 MDR 细胞内抗肿瘤药物的外排,增加细胞内药物的浓度。此外 TP 与 DoX 合用未导致毒副作用的增加。朱爱芝等[7]用免疫组化法检测肿瘤细胞系 P-gp 的表达水平,抗阿霉素人乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 呈强阳性, 分别加入 TP、奎尼定后明显增加了 MCF-7/Adr 对阿霉素(adriamycin,ADR)的敏感性。确证了茶多酚与奎尼定一样具有多药耐药性逆转作用,是一种无毒的多药耐药逆转剂,在耐药肿瘤的治疗中具有重要的价值。冉铁城等[8]通过测定 MCF-7/ADR 对 $^{99}Tc^{m}$-MIBI 的摄取率, 研究了茶多酚的 4 种主要成分 EC,ECG,EGC 和 EGCG 的 MDR 逆转作用,发现它们都具有明显的逆转肿瘤多药耐药性的作用, 且存在剂量 - 效应关系,其逆转作用顺序为:ECG>EGC>EC>EGCG。但是,用绿茶中提取的茶多酚复合物对大肠癌耐药细胞株 SWII16/DOX 耐药逆转研究表明[7],茶多酚复合物对常用抗癌药有不同程度的逆转效应,尽管低毒性,有效剂量却很大,其逆转 MDR效果不及经典逆转剂维拉帕米。目前,国内外在茶多酚抗肿瘤效应时均采用口服给药途径,其他给药途径的生物学效应尚不得而知。因此,有必要对茶多酚不同给药途径抗肿瘤效应与机制进行深入研究。以期综合利用我国茶叶资源,开发出新一代的抗肿瘤药。

1.2 葡萄籽多酚(grape seed polyphenols,GSP)

作者介绍: 叶 琳(1982-),女,硕士生,
主要研究方向:头颈肿瘤基础与临床研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

GSP 是从葡萄籽中提取的天然植物多酚类物质。具有抗氧化、抗自由基损伤、酶抑制活性、血管活性、细胞保护活性、抗过敏、抗血小板聚集等作用[8-12]。李丽等[13,14]以人乳腺癌 MCF-7 细胞及其耐药株 MCF-7/ADR 细胞作为实验对象，用 MTT 法观察 GSP 对多药耐药的逆转作用，发现 GSP 在 1.2mg/L、2.4mg/L 浓度时对细胞无毒性作用，并且均能逆转 MCF-7/ADR 细胞的多药耐药性，逆转倍数分别为 5.77 和 9.79 倍，证实了在体外试验中 GSP 具有多药耐药逆转作用，提示 GSP 是一种潜在的肿瘤化疗增敏剂。李丽等进一步建立人乳腺癌裸鼠移植瘤模型，观察 GSP 对肿瘤细胞的体内耐药逆转作用，采用流式细胞术测定 P- 糖蛋白(P-gp)表达变化，结果显示，GSP 有一定抑瘤作用，联用 ADR 可显著抑制肿瘤生长，20mg/kgGSP 可有效逆转 MCF-7/ADR 细胞的耐药性，抑瘤率为 54.6%。流式细胞术结果显示，联用 GSP 与阿霉素组肿瘤细胞 P-gp 表达明显低于单独使用 ADR 组，说明 GSP 能在体内外逆转 MCF-7/ADR 细胞的耐药性，此作用可能是通过抑制 P-gp 表达实现的。杨凤辉等[15]通过对细胞生长的 MTT 测试发现，无毒(3μg/ml)和低毒(6μg/ml)剂量的 GSP 可以明显降低化疗药物的 IC_{50} 值，明显增强胆囊癌耐药细胞株 GBC-SD 对化疗药物的敏感性。该两种剂量的 GSP 作用于胆囊癌细胞株 GBC-SD 可以部分下调 MDR mRNA 的表达，并可下调 P-gp 的表达，且下调随 GSP 浓度的增加而增加。将 GSP 与阿霉素共同作用于细胞，GSP 可明显提高细胞内阿霉素的药物浓度。可见 GSP 逆转胆囊癌耐药细胞株 GBC-SD 耐药可能是通过下调 MDR mRNA 的基因表达水平，使其编码的 P-gp 在细胞膜上的含量减少，导致耐药细胞对化疗药外排减少，提高细胞内的药物浓度，部分逆转了胆囊癌细胞株 GBC-SD 的耐药性。

1.3 其他多酚类化合无物

白藜芦醇(Resveratrol，3，4'，5-trihydroxystilbene)是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物，它主要存在于葡萄、虎杖、花生、桑椹等多种植物中[16,17]，近年来的研究表明，白藜芦醇具有抗菌、抗炎、降血脂、抗氧化、保肝护肝、抗动脉粥样硬化、抗癌等作用[18-20]。费洪新等[21]研究表明顺铂与白藜芦醇合用，与单独应用顺柏相比细胞存活率明显下降，其增效倍数为单独用药的 2.61~4.21 倍，白藜芦醇能增加化疗药对肿瘤细胞的细胞毒作用，提高细胞对化疗药物的敏感性，减少药物副作用。另外，靳英等[22]实验证明小檗碱对 MCF-7 和 MCF-7/ADR 均有较强的细胞毒性作用，且呈剂量依赖性关系，提示小檗碱在肿瘤治疗方面可能有良好的应用前景。采用流式细胞术显示非细胞毒性剂量的槲皮素可以对抗阿霉素对 MCF-7/ADR 细胞 P-gp 的诱导作用而持续下调其表达，提示槲皮素可能是一种有临床应用前途的 MDR 逆转剂。

2 生物碱类天然有效成分作为肿瘤多药耐药逆转剂

2.1 双苄基异喹啉类生物碱 (bisbenzylisoquinoline alkaloid，BBI)

有研究表明[23]，BBI能通过抑制P-gp而提高对阿霉素、长春新碱耐药的细胞株 MCF-7/ADM 和 KBV200 细胞内抗肿瘤药物的浓度，但对化疗药物敏感的细胞影响不大，且该类药物的体外细胞毒作用甚小。目前发现有 MDR 逆转作用的有千金藤碱、轮环藤碱、海南轮环藤碱、粉防己碱等。粉防己碱(汉防己甲素，tetrandrine，TET) 是防己科植物粉防己(Stephania tetrandra S.Moore)的主要活性成分。近年来，国内外对其药理作用机制进行了较为广泛的研究。资料表明 TET 具有多种生物学效应，在治疗纤维化、门静脉和肺动脉高压，免疫机能调节及肿瘤防治等方面具有很好的应用前景。符立梧等[23]发现 TET 具有极强的体外逆转 MDR 的作用，其体外逆转 MDR 的活性是维拉帕米的 10 倍，能完全逆转 MCF-7/ADR 和 KBV200 细胞株的耐药性，其机制为通过调节 P-gp 增强 MDR 相关性药物的细胞毒性[24,25]。在体内实验中，李贵海[26]等通过化疗诱导建立小鼠 S180 肿瘤细胞多药耐药模型，同时给予TET4 周，流式细胞仪荧光检测 P170，LRP，TOPOⅡ等多药耐药基因表达产物，体内实验证明 TET 能明显降低化疗诱导后耐药细胞 P170，LRP 的表达率和 TOPOⅡ活性，提示在体内 TET 能通过降低多药耐药基因表达和 DNA 拓扑异构酶活性而干扰多药耐药的产生。在药代动力学研究中[23]，NIH小鼠腹腔单次注射TET30mg/kg的药时曲线显示，在 18h 之内，TET 的血药浓度均在 1μmol/L 以上，即使在 96h，TET 浓度仍高达 0.33μmol/L，高于体外有效逆转两种耐药细胞所需要的血药浓度；并且 TET 不干扰阿霉素在小鼠体内的药时曲线。用 TET 作为耐药逆转剂，作用于白血病细胞和正常骨髓细胞[27]，实验结果显示，TET 能明显增强柔红霉素(DNR)和长春新碱(VCR)杀伤白血病细胞的能力，10^{-6}mol/L 的 TET增加化疗药物 DNR、VCR 杀白血病细胞的作用为 30%左右，并随着药物浓度的升高，促杀伤效应逐渐增强，TET 对白血病细胞的促杀伤作用，只有在化疗药物存在的情况下才表现出来，其本身对白血病和正常细胞无毒性作用，不直接破坏细胞，这种作用称为"促杀伤效应"。粉防己碱和异博定对白血病细胞均有化疗增效作用，但异博定能明显增强 DNR 和 VCR 对正常骨髓细胞的毒性作用，而同样剂量的 TET 对正常骨髓细胞促杀伤效应不显著。并且 TET 对 VCR 和 DNR 两种结构及作用机制完全不同的化疗药物均有增敏作用。许文林等[28]对 TET 逆转血液系统肿瘤细胞多药耐药进行了临床研究，采用自身对照的方式，运用 TET 对 22 例患者的耐药逆转进行了观察。17 例取得好转，其中 8 例

维普资讯 http://www.cqvip.com

取得完全缓解(CR),CR 率为 36.4%。现有的研究结果表明 TET 毒副作用小,不影响化疗药物药代动力学是非常具有开发前景的新一代 MDR 逆转剂。

另外,汪建等[29]用 4μmol/L 的千斤藤索与平阳霉素合用,体外使喉癌细胞 Hep-2 的抑制率从 50%提高到 77%。赵春景[30]等发现阿朴菲型异喹啉生物碱克班宁 5μmol/L 可使高三尖杉酯碱(homoh arring-tonine.HHT)对 K562/HHT 的细胞毒作用增强 13 倍。Kim 等[31]从南蛇藤属根茎中提取倍半萜烯内酯(sesquiterpene esters)在体外作用于口腔上皮癌耐药细胞株 KB-V1,发现其具有比维拉帕米更强的逆转耐长春新碱的作用。

虽然该类药物均表现有轻度的钙通道阻滞作用,但其逆转 MDR 作用一般认为是降低 P-gp 的表达或抑制已表达的 P-gp 的泵功能而实现,与钙拮抗作用无关。

2.2 *其他类生物碱*

苦参碱类生物碱是广泛存在于豆科植物苦参(Sophora flavescents Ait)、苦豆子 (S.alopecuroidesl) 及广豆根(S. subprostrata Chunet T.Chenk)等中草药中的有效成分。这一类生物碱包括苦参碱 (Matrine,Mat)、氧化苦参碱(Oxymatrine,Oxy)、槐国碱 (Sophocarpine)、槐醇碱(Sophoranol)多种单体。近 15 年对苦参碱及氧化苦参碱的研究较多,以其为主要成分的氯化钠氧化苦参碱注射液等制剂,已作为抗肿瘤药物广泛应用于临床。陈鸿雁等[32]以喉癌 KBV200 耐药细胞株为研究对象,采用 MTT 法观察苦参碱对 KBV200 耐药细胞株的耐药逆转作用。苦参碱浓度在大于 200g/ml 时对 KBV200 耐药细胞株具有直接抑制作用,其逆转对长春新碱、阿霉素耐药的 KBV200 耐药细胞株作用较强。同时还采用流式细胞术研究了苦参碱对 KBV200 细胞 P-gp 的抑制,结果显示,苦参碱与长春新碱、阿糖胞酐、阿霉素作用后 P-gp 表达有明显下降,其中与长春新碱联合作用效果最明显。陈鸿雁等还进一步采用流式细胞仪检测、分析苦参碱与抗肿瘤药物联合用药后 KBV200 细胞周期的变化及凋亡情况[33],与抗肿瘤药物单用组比较,苦参碱与顺铂合用组 $G_0 \sim G_1$ 期细胞数下降、G_1~M 期细胞数升高,提示苦参碱能轻度增加顺铂的细胞毒性。李宏建[34]等模拟临床 PFC 化疗方案,诱导小鼠 S_{180} 细胞表达产生多药耐药性,观察苦参碱逆转 MDR 的作用及作用机制,为临床应用苦参碱干预肿瘤化疗产生的多药耐药提供了依据,证明了作为传统中药,苦参碱不失为较为理想的耐药逆转剂。

用澳洲茄边碱(solamargine)和澳洲茄碱(solasonine)作用于多药耐药的淋巴瘤细胞[35],在研究其逆转机制时发现除了抑制 P-gp 泵功能外,尚可激活 T 淋巴细胞的 ADCC 作用以及增强 NK 细胞的活性。

3 天然皂甙类 MDR 逆转剂

包括人参皂甙、柴胡皂甙、雷公藤甙、三七甙、芍药甙、黄芩甙、栀子甙、芦荟甙、酸枣仁甙等。其中,细胞毒性小,耐药逆转作用较强的有人参皂甙、柴胡皂甙、雷公藤甙、三七甙、芍药甙等。徐洪君等[36]通过实验证实人参皂甙 Rh_2 与顺铂联合应用后,可显著提高 DDP 对喉癌细胞 Hep-2 的抑制作用,并诱导喉癌细胞凋亡。但是,人参皂甙的 MDR 逆转机制在不同的肿瘤有不同的机制,在对淋巴瘤细胞的体外培养中,人参皂甙 Rc、Rd 仅能轻度降低 P-gp 的泵功能,而主要是提高 T 细胞的抗体依赖细胞毒作用(ADCC)及 NK 细胞的活性[35]。研究表明[37],柴胡皂甙 A(saikosaponin A)10μg/ml 通过诱导 mRNA 和蛋白质合成抑制因子 P-16 (INK4a) 和 P-15 (INK4b)而逆转肝癌细胞 HepG2 的 MDR 作用,并认为有蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)介导的信号转导途径的参与。雷公藤内酯醇与同为植物成分的紫杉醇相比,具有很强的抗肿瘤活性,作用明显强于紫杉醇[38]。对某些肿瘤细胞如卵巢癌和肾癌细胞等,作用尤其明显。雷公藤甙 K1N、C1N 和白薇甙 A 有逆转 KBV-1 对 VCR、MCF-7 对 ADM 和秋水仙碱的耐药性[39]。

4 其它天然药物的多药耐药作用

有文献报道源于天然真菌的猪苓多糖与脂质体合用可使其抑瘤率增加 1 倍。从中药川芎中提取的有效成份川芎嗪(TMP)100~320mg/L 可较好的逆转白血病 HL-60/VCR 耐药细胞株对长春新碱的耐药[40]。板蓝根提取物板蓝根组酸联合 ADM 作用于耐药肝癌动物后,肿瘤抑制率和细胞内 ADM 含量,均明显高于单用 ADM 组,但 MDR1-mRNA,P-gp 的表达改变不明显,说明板蓝根组酸在体内能逆转耐药肝癌细胞对 ADM 的耐药性,其逆转作用可能与降低 P-gp 药物外排功能、增加细胞内药物浓度有关,有望作为逆转剂用于临床试验[41]。从伞形科植物小窃衣中提取的活性成分小窃衣倍半萜(torilin)在最小中毒剂量以下(2~20μg/ml)对具有 MDR 的 KB-V1 和 MCF-7/ADM 细胞具有逆转活性,而对敏感细胞无明显影响。其逆转 MDR 机制并不是影响 P-gp 的表达,而是竞争性地与 P-gp 结合,从而抑制抗癌药的泵出[42,43]。范青[44] 等研究了中药丹参与抗肿瘤药物新型载体微乳(microemulison,M)结合的新剂型丹参酮微乳(Tan-M)在体外对人白血病细胞株 K562 的细胞毒作用和对多药耐药的逆转作用。无毒性剂量的 Tan-M 可显著降低 ADM 对 K562/ADM 细胞的 IC_{50},抗药性逆转为 3.88 倍;低毒剂量的 Tan-M 逆转倍数为 3.97 倍。总之,具有逆转肿瘤多药耐药的天然药物种类繁多,作用各异,拥有广阔的发展空间。

5 展 望

综上所述,天然药物在逆转肿瘤多药耐药方面具有以下共同点,①毒性低但所需剂量较大。②多呈剂量依赖关系。③大部分为钙通道阻滞剂。④多可通过降低 P-gp 或抑制 P-gp

维普资讯 http://www.cqvip.com

泵功能减少药物外排，增加细胞内药物浓度逆转耐药。⑤对耐药细胞有细胞毒增效作用，而对敏感细胞往往影响不大，即表现出对 P-gp 高表达的耐药细胞的选择性。鉴于天然逆转剂逆转活性不高，所需剂量较大的缺点，已有研究者运用结构—活性关系和组合化学的方法，模拟天然药物的结构，针对特异性 MDR 机制，开发出了逆转活性较大的天然药物类似物，瑞士 Sandoz 公司模拟天然真菌提取物环孢菌素 D 研制出了 PSC833，其逆转 MDR 作用较环孢菌素 A 强 5~20 倍，较右旋异搏定强 10 倍，是迄今为止化疗增敏作用最强的 MDR 逆转剂，既无环孢菌素 A 的免疫抑制作用和肾毒性，又无异搏定的心肌毒性，在临床上已与多种化疗药物联合进行了临床试验[45]。这为进一步研究天然逆转剂带来了新的启示。总之，天然药物特别是单体成分在抗肿瘤领域有着广阔的应用前景，如何开发出低毒性高效价的天然多药耐药逆转剂并应用于临床还需要进一步的研究。

（通讯作者：陈鸿雁，博士，副教授，硕士研究生导师，研究方向：头颈肿瘤的基础与临床。E-mail:cchhyy787@sohu.com）

参 考 文 献

[1] Gottesman MM,Pastan L,Ambudkar SV.P-glycoprotein and multidrug resistance[J]. Curr Opin Genet Dev,1996;6(5):6-10.

[2] Donna M,Bradshaw,Robert J,et al.Clinical relevance of transmembrane drug as a mechanism of multidrug resistance [J]. Journal of Clinical Oncology,1998;16(11):3674.

[3] Tsuruo T,et al.Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro thorough enhanced oytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil [J].Cancer Res,1981;4(1):1967.

[4] 戴春岭，符立梧.肿瘤多药耐药逆转剂的研究进展[J].中国药理报，2005;21(5):513-517.

[5] 冉铁城，王 毅.茶多酚主要成分对肿瘤多药耐药性的逆转作用[J].核化学与放射化学，2003;25(2):74-80.

[6] 何 咏.绿茶多酚化合物对肿瘤多药耐药性的逆转作用[J].国外医药·植物药分册，2005;20(4):165.

[7] 潘宏铭，胡 汛，吴金民，等.大肠癌抗多药耐药性细胞株 SW II16/DOX 的建立及茶多酚复合体的逆转作用研究[J].肿瘤，1997;17(4):213-216.

[8] Sdeas G J.Diamandis E P,Goldberg D M.wine as a biological fluit:history,productin and role in disease prevention [J].Clin,Lab,Anul,1997;20(11):179-189.

[9] Harpen M J,Dahlgren A L,et al.Red wine polyphenlos and inhibition of platelet aggregation:possible mechanisms and potential use in health promotion and disease prevention [J].Int.Med.Res,26:171-180.

[10] Dielz WH.Bellizzi MC introduction:the use of body index to asspss obesity in children [J].Am J Clin Nutr,1999;70 (suppl):123-125.

[11]WHO,Diet,nutrition,and the prevention of chronic disease Report of WHO Study Group Technical Report Serials 797,General:WHO,1990.

[12] Flegal KM.Defing obesity in children and adolesenls:epidemiologic approaches[J].Grit Rev Food Sci Nutr,1993;33(4-5):307-312.

[13] 张翠娟，周庚寅.葡萄籽多酚对人乳腺癌细胞株 MCF -7/ADR 的体内外耐药逆转作用[J]. 山东大学学报（医学版），2004;6(42):640-642.

[14] 李 丽，周庚寅.葡萄籽多酚对多药耐药的逆转作用及其机制[J].山东大学学报(医学版)，2004;4(42):387-389.

[15]杨凤辉，王占民，乌新林.葡萄籽多酚逆转胆囊癌细胞株 GBC—SD 耐药的研究[J].中国普通外科杂志，2006;3(15):202-205.

[16] Sdeas G J,Diamandis E P,Goldberg D M.Resveratrol:a molecule whose time has come and gone[J].Clin Biochem,1997;20(2):91-113.

[17] Sienann E H,Creasy L L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine[J].Am J Enol Vitic,1992;43(1):49-52.

[18] Jang M,Cai L Cancer ehemopreventive activity of resveratrol,a natural product derived from grapes [J].science,1997;275 (5297):218-220.

[19] Minnie Holmes-Mcnary,Albert s,Baldvin Jr. Chemopreventive pmperities of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the l K B Kinase[J]. Cancer Res,2000;60(13):3477-3483.

[20] 赵克森.白藜芦醇的一般生物学作用[J].国外医学：卫生学分册，2002;6(29):374-376.

[21] 费洪新，张 涛.顺铂与白藜芦醇对体外人胃癌细胞的影响[J].沈阳师范大学学报(自然科学版)，2006;2(24):224-227.

[22] 靳 英，周庚寅.植物多酚类化合物逆转肿瘤多药耐药的筛选[J].山东大学学报(医学版)，2002;6(40):497-499.

[23] Fu LW,Deng ZA,Pan QC,et al.Screening and discovery of novel MDR modifiers from anturally occurring bisbenzylisoquinoline alkaloids[J].Anticancer Res,2001;21(4A):2273-2280.

[24] Choi S U,Park SH,Kim KH,et al.The bisbenzylisoquinolineal alkaloids,tetrandine and fan gchinoline,ehance the cytotoxicity of multidrug resistance related drugs,Aamodulation of P-glycoprotein[J]. Anticancer Drugs,1998;9(3):255.

[25] HE QY,MENG FH,ZHANG HQ.Reduction of dox or ubicire resistance by tetrandrine and duaricinenarring to nine resistant human leukemia(HU)cells[J].Acta Phanna cologiccinica,1996;17(2):17.

[26] 李贵海. 粉防己碱对获得性多药耐药小鼠 S 180 肿瘤细胞 P170,LRP,TOPO Ⅱ表达的调控[J].中国中药杂志，2005;16(30):1280-1282.

[27] 许文林，敖忠芳，陈玉心，等.汉防己甲素对柔红霉素和长春新碱增效作用的实验研究[J].中华血液学杂志，1994;15(5):256-257.

[28] 许文林，敖忠芳，陈宝安，等.汉防己甲素逆转血液系统肿瘤细胞多药耐药的临床研究[J].中华内科杂志，2001;40(9):631-633.

[29] 汪 建，林代诚，梁传余.千斤藤素对喉癌细胞 Hep-2 多药耐药性的研究[J].第三军医大学学报，1998;20(3):261-262.

[30] 赵春景，史曦凯.克斑宁对耐药细胞 K562/HHT 逆转作用的研究[J].中国药理学通报，2000;16(1):58-60.

[31] Kim SE,Kim HS,Hong YS,et al.Sesquiterpene esters from

（下转第 109 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

phisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy[J].Neurology,2004;63:1500-1502.

[15] K.P.Lenzen,A.Heils,S.Lorenz.,et al.Supportive evidence for an allelic association of the human KCNJ10 potassium channel gene with idiopathic generalized epilepsy[J].Epilepsy Research,2005;(63):113-118.

[16] Maria T.Bassi.Umberto Balottin.et al.Functional analysis of novel KCNQ2 and KCNQ3 gene variants found in a large pedigree with benign familial neonatal convulsions (BFNC)[J].Neurogenetics,2005;6:185-193.

[17] WangHS,PanZ,ShiW,et al.KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunit Molecularco rrelates of the M2 channel[J].Science,1998;282(5395):1890.

[18] Martha F,Karoline F,Ernest P,et al.Possible association between Childhood absence epilepsy and the gene encoding GABRB3[J].Bio Psychiatry,1999;46:997-1002.

[19] KananuraC,HaugK,SanderT,et al.A splice-site mutation In GABAG2 associated with childhood absence epilepsy and Febrile convulsions[J].ArchNeurol,2002;59(7):1137.

[20] Colette Kananura MS,Karsten Haug MD.A splice-site mutation in GABRG2 associated with Childhood Absence Epilepsy and Febrile Convulsions[J].Arch Neurol,2002;59:1137-1141.

[21] 吕建军,陈育才,潘 虹,等.五个微卫星 DNA 在儿童失神癫痫关联研究中的应用[J].中华医学杂志,2002;82(15):1029-1032.

[22] Wenli Gu,Thomas Sander,Tim Becker,et al.Genotypic association of exonic LGI4 polymorphisms and childhood absence epilepsy[J].Neurogenetics,2004;5:41-44.

[23] Chen Y,Lu I,Pan H,et al.Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy [J].Ann Neurol,2003;54:239-243.

[24] Patrick Cossette,Lidong Liu,Kat é ri Brisebois1,et al.Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy[J].nature genetics,2002;31(2):184.

[25] Sander T,Peters C,Kammer G,et al.Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABAB receptor and idiopathic generalized epilepsy[J].Am J Med Genet,1999;88(4):305.

[26] Suzuki T,Delgado-Escueta AV,Aguan K,et al.Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy [J].Nat Gne,2004;36:842-849.

[27] Wenli Gu,Thomas Sander,Armin Heils Kirsten P.Lenzen,Ortrud K.Steinlein A new EF-hand containing gene EFHC2 on Xp11.4:Tentative evidence for association with juvenile myoclonic epilepsy[J].Epilepsy Research,2005;(66):91-98.

[28] Ohmori I,Ouchida M,Ohtsuka Y,et al.Significant correlation of the SCN1A mutation and sever myoclonic epilepsy in infancy [J].Bilchem Biophys Res Commum,2002;295:17-23.

(上接第 105 页)

celastrus orbiculatus and their structure-activity relationship on the modulation of multidrug resistance[J].Nat Prod,1999;62(5):697-700.

[32] 陈鸿雁.常用抗肿瘤药物对 KBV200 耐药细胞株增殖抑制作用及苦参碱的耐药逆转研究[J]. 第三军医大学学报,2006;28(11):1231-1233.

[33] 陈鸿雁.苦参碱及 3 种抗肿瘤药物对 KBV200 耐药细胞株细胞周期的影响[J].中国药房,2006;17(7):500-501.

[34] 李宏建,李贵海.苦参碱对肿瘤细胞获得性多药耐药的逆转作用[J]. 中国医院药学杂志,2005;5(25):389-391.

[35] Berek L,Szabo D,Petri IB,et al.Effects of naturally occurring glucosides solasodline glucosides,ginsenosides and parishin derivatives on multidrug resistance of lymphoma cells and leukocyte functions[J].InVivo,2001;15(2):151-156.

[36] 徐洪君.人参皂苷 Rh_2 联合顺铂应用对人喉癌细胞 Hep-2 的作用[J].中国实验诊断学,2005;4(9):584-587.

[37] Wu WS,Hsu HY Involvement of P-15 (INK4b)and P-16 (INK4a) gene expression in saikosaponina and TPA-induced growth inhibition of HepG2 cells[J].Biohem Biophys Res Commun,2001;13:285(2):183-187.

[38] 高小平,李伯刚.雷公藤内酯醇体外抗肿瘤作用和诱导细胞调亡的研究[J].天然产物的研究与开发,2000;12(1):18-20.

[39] Hwang BY,Kim SE,Kim YH,et al.Pregnane glycoside multidrug resistance modulators from cynanchum wilfordii[J].Nat Prod,1999;62(4):640-643.

[40] 梁 蓉,杨平地,陈协群,等.川芎嗪对白血病 HL-60/VCR 细胞多药耐药的逆转及其机制研究[J]. 中华血液学杂志,1999;20(6):323-324.

[41] 韦长元,黎丹戎.板蓝根组酸对耐药人肝癌原位移植瘤的耐药逆转研究[J].肝胆外科杂志,2004;12(5):334-337.

[42] Kim SE,Kim YH,Kim YC,et al.Torilin,a sesquiterpene from Torilis japonica,reverses multidrug-resistance in cancer cells[J].Planta Med,1998;64(4):332-334.

[43] Kim SE,Hong YS,Kim YC,et al.Mode of action of torilin in multidrug resistant cancer cell lines [J].Planta Med,1998;64 (4):335~338.

[44] 范 青,范广俊.丹参酮微乳逆转肿瘤细胞多药耐药的研究[J].中国中药杂志,2004;11(29):1079-1081.

[45] Dorr R,Karanes C,Spier C,et al.Phase I/II study of the P-glycoprotein modulator PSC833 in patients with acute myelod leukemia[J].J Clin Oncol,2001;19(6):1589-1599.