

三七及单体对 P 糖蛋白抑制作用的研究进展

李 洁, 杨 力, 郭泽云

(昆明医科大学人体解剖与组织胚胎学教研室, 云南 昆明 650500)

[摘要] P-糖蛋白属于 ABC 跨膜转运蛋白超家族中的一员, 是一种 ATP 依赖性的外向型转运泵, 参与生物的各种生理功能以及多类药物的体内转运过程, 同时也是产生临床多药耐药作用的主要原因. 三七作为云南的特色中草药, 在很多疾病的治疗与预防方面有着显著疗效, 其副作用小、多靶点及多途径的综合调节作用, 在逆转 Mdr1 和 P-gp 表达的研究中, 具有一定的前景. 该文综述了近年来从蛋白质水平和基因水平上通过多种途径下调 P-gp 及 Mdr1 基因的表达, 以及三七及其单体成分对 P-gp 及 Mdr1 基因下调机制的进展研究及展望.

[关键词] P-糖蛋白; 多药耐药; 三七; 人参皂甙

[中图分类号] R619.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2013) 11-0143-05

The Inhibiting Effects of Panax notoginseng and Its Monomer Compositions on P-glycoprotein

LI Jie, YANG Li, GUO Ze-yun

(Dept. of Human Anatomy and Embryology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] P-glycoprotein (P-gp) belongs to the member of the super-family of ATP-binding cassette (ABC) transporters. It is the 170KD glycoprotein which is the product of the MDR1 gene, located in chromosome 7q21. It is an ATP-dependent exported and oriented transporter and involved in various physiological functions as well as the transport process of many types of drugs in the body. The physiological function of P-gp is to pump the toxic metabolites out of the cell in order to reduce the accumulation of toxic products so as to protect the cells from the poison. However, in pathological condition, the drug which used to treat the disease may be pumped out of the cells by the P-gp. Therefore, the P-gp is the main cause of the multidrug resistance in clinical disease such as tumor and some neurologic diseases. The cross-resistance phenomenon is leading to poor efficacy for these diseases treatment. Panax notoginseng as the characteristic Chinese herbal medicine in Yunnan province, it has many significant effects in the treatment and prevention of many diseases such as cerebrovascular disease. It can improve the blood hemorrheology, prevent the produce of the peroxy radical, alleviate intracellular calcium overload, treat inflammation, as well as improve the immune system function. Meanwhile, some research recently reported that it also has a considerable prospect with its' multi-target and multi-channel regulation in the reversal of the MDR1 and the P-gp genes expression. This paper reviews the progress of the down-regulated expression of P-gp and MDR1 genes through different pathways, and the mechanism of Panax notoginseng and its monomer compositions on down-regulated the expression of the P-gp and MDR1 genes.

[Key words] P-glycoprotein; Multidrug resistance; Panax notoginseng; Ginsenosides

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81060101); 云南省应用基础研究基金项目 (2010CD222); 云南省科技厅 (13201004); 云南省应用基础研究基金项目 (2013FZ056); 云南省教育厅科研基金项目 (2011Y168)

[作者简介] 李洁 (1987~), 女, 湖南怀化市, 在读硕士研究生, 研究方向为脑缺血药物的基础研究.

[通讯作者] 郭泽云. E-mail: guozeyun1@163.com

P-gp 是由 Mdr1 基因编码的分子量为 170 的磷酸糖蛋白, 是一种 ATP 依赖性的外向型转运泵, 属于 ABC 跨膜转运蛋白家族中的一员. P-gp 参与机体的各种生理功能, 诸如参与多种有毒物质的吸收、积累和排泄, 并在机体组织防御过程中起重要作用. 癌症、难治性癫痫治疗广泛存在的多药抗性, 与 P-gp 的过表达密切相关, 因此研究低毒、高效的 P-gp 抑制剂成为当下的研究热点. 三七及其一些单体成分在抑制 P-gp 的同时, 不易产生多药耐药, 这一重要特性使其成为新一代的 P-gp 抑制剂研究热点. 本文就近年研究 P-gp 抑制策略及三七及其单体成分对 P-gp 表达变化的影响进行综述.

1 P-糖蛋白及其调控

1.1 P-糖蛋白

P-gp 是第一个被发现的人 ABC 转运蛋白, 是由位于第 7 号染色体上的 Mdr1 基因编码的分子量为 170KD 的跨膜糖蛋白. P-gp 是一种 ATP 依赖的“药物泵”, 可以将胞内的药物逆浓度梯度泵到细胞外, 减少胞内药物的蓄积从而导致多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 的发生. 所谓 MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药的同时, 对其他结构各异、作用机制不同的抗肿瘤药物亦产生交叉耐药现象. P-gp 在具有排泄功能的器官如肝、胰、肾上腺、小肠、脑等组织上有生理性表达, 同时在一些屏障系统也有生理性表达, 如血脑屏障, 这与一些药物难以到达脑组织细胞, 达到有效的血药浓度有关. 近来研究发现 P-gp 高表达于化疗不敏感或疗效差的肿瘤细胞和难治性癫痫中, 因此如何研究专一性针对性的 P-gp 抑制剂成为研究热点和难点. 目前研究较多的逆转 P-gp 的机制主要从蛋白质水平和基因水平着手.

1.2 蛋白质水平调控 P-gp 的表达 (蛋白质水平)

P-gp 抑制剂通过与 P-gp 结合, 从而修饰 P-gp 的功能. 其作用机制可分为 3 方面: (1) 阻滞 P-gp 结合位点; (2) 干扰 ATP 的功能; (3) 改变细胞膜脂质结构^[1]. 有研究^[2]表明低浓度的药用辅料 Tween-20 的能有效地逆转多药抗性表型, 下调 P-糖蛋白的表达, 增强抗癌药物在细胞内的积累. 其潜在的机制可能是通过抑制多药耐药基因 Mdr1 的表达, 潜在机理有待进一步研究. 这些药用辅料由于本身没有其他药理活性, 所以更适合作为 P-gp 抑制剂, 具有很好的临床前景.

P-gp 抑制剂的发展经历了 3 代: (1) 第 1 代

抑制剂以维拉帕米、环孢菌素 A 为代表. 临床上在治疗其他疾病的同时, 发现也具有 P-gp 抑制作用, 但作用不强且无选择性, 剂量大, 毒副作用强; (2) 第 2 代抑制剂强于一代, 最具代表性的是代司朴达和比立考达. 但其为细胞色素氧化酶 P4503A4 的底物, 此外还是其他 ABC 转运蛋白超家族的底物, 在抑制 P-gp 的同时, 产生严重毒性反应. (3) 第 3 代 P-gp 抑制剂以从 Tariquidar (XR9576)、Zosuquidar (LY335979) 为代表. 显著特点为不是 P4503A4 的底物, 对 P-gp 的抑制作用和特异性强于二代. 最新的一项研究表明^[3]从 XR9576 派生 (Tariquidar) 的一类新的化合物除抑制 P-gp 外还有选择性地抑制 ABC 家族中的乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP). 因此寻找专一性更强的 P-gp 抑制剂, 成为当下的热点.

1.3 基因水平调控 P-gp 的表达 (基因水平)

Mdr1 基因在核内转录为 mRNA, 经修饰后, 在核糖体上翻译为具有生理功能活性的 P-gp 蛋白. 研究发现热休克因子 1 (HSF-1)^[4]的敲除导致多药耐药基因 Mdr1b 和 P-gp 在心脏的表达增加, 同时高水平的 HSF-1 导致癌症的预后差. 因此化疗前降低 HSF-1 水平, 可能是一个潜在的治疗方法, 以减轻化疗引起的心脏毒性和提高癌症预后. 有学者^[5]用 2.5 μM 和 10 μM 4-Anilinoquinazoline 处理人类耐顺铂肺癌细胞株 A549/DDP 来抑制 Src 酪氨酸激酶 (Src tyrosine kinase), 发现 A549/DDP 对药物的敏感性分别提高 1.59 和 2.10 倍, Rh-123 细胞内药物含量分别提高 1.21 和 1.59 倍, Mdr1mRNA 水平分别控制在 53.8% 和 27.5%. 说明抑制 Src 酪氨酸激酶的活性可以逆转多药耐药细胞的药物敏感性, 提高药物在胞内的浓度, 其机制与下调 Mdr1mRNA 水平有关. NF-kappaB^[6]与 Mdr1 有一个定义区域位于 5' 端 -450 至 -193. 在共识定义的区域 NF-kappaB 结合位点的突变和 NF-kappaB p65 的过表达可能会抵消从大白桩菇中提取的天然化合物 Clitocine 对 Mdr1 启动子的抑制效果. 因此抑制 NF-kappaB 的激活可以逆转 P-gp 介导的 MDR. 细胞因子一氧化氮 (NO)^[7]; C-末端结合蛋白; Mdr1 基因的甲基化; 抑癌基因 p53 突变型的表达; 组蛋白乙酰化^[8]等, 均可激活 Mdr1 基因的转录, 启动 P-gp 的表达, 从而导致 MDR 的发生. 通过抑制这些物质的表达, 可以达到抑制 Mdr1 基因的作用, 从而下调 P-gp 的表达.

在基因水平阻断 P-gp 的表达, 抑制 Mdr1 基

因的转录翻译, 从而降低 P-gp 的表达. 根据核酸杂交原理设计针对特定靶序列的反义核酸, 从而抑制特定基因的表达, 包括反义 RNA、反义 DNA 及核酶 (Ribozyme), 它们通过人工合成和生物合成获得. 如反义寡核苷酸 (Antisense oligonucleotide) 有研究^[9]报道用六反义寡核苷酸 (ASODN AS1-AS6) 转染多药耐药乳腺癌细胞 48 h 后发现在 4 个组 (AS1, AS3, AS5, AS6) 中, Mdr1 mRNA 和 P-gp 表达显著减少, 同时 P-gp 的功能发生障碍. 其中 AS6 组是 Mdr1 指数和 P-gp 表达水平最低的一组, 表现出对阿霉素的耐药性降低 8.4 倍, 对长春新碱的耐药性降低 10.5 倍. 这些数据表明反义寡核苷酸通过逆转乳腺癌耐药细胞 Mdr1 基因的转录调控点或翻译起始区而降低 P-gp 的表达, 从而抑制多药耐药. 而 AS6 与 Mdr1 的翻译起始密码子 (ATG) 是互补的, 具有最佳的抑制效率. 另有研究^[10]发现通过 2 个抗 Mdr1 的核酶质粒 RZ196 和 RZ179 体外转染多药耐药乳腺癌细胞后, Mdr1 指数从 2.20 降低到 0.76 和 1.40, P-gp 的表达率从 55.0% 减少到 4.6% 和 18.2%, 同时在 G418 的选择下, 肿瘤细胞表达核酶的质粒是稳定的, 2 个月后发现 RZ196 和 RZ179 核酶质粒转染的肿瘤细胞 Mdr1 指数仍维持在 0.81 和 1.47, P-gp 的表达率维持在 5.2% 和 19.5%. 说明抗 Mdr1 核酶 RZ196 和 RZ179 可以在体外稳定地逆转 MDR 表型的乳腺癌细胞, 而 RZ196 更有效的. RNAi (RNA interfering, RNAi) 作为一种高效的序列特异性基因剔除技术其设计更简便、作用迅速、效果明显. Yang^[11]等在大鼠难治性癫痫过表达 P-gp 的模型中成功地用发夹结构的 siRNA 表达载体的 pSIREN-shuttle1 来特异性的针对 Mdr1B mRNA 的表达. 发现 Mdr1B mRNA 的表达被敲除掉 67.70% ($P < 0.01$), 同时 P-gp 的表达, 实验组明显低于阴性对照组 ($P < 0.05$). 结果提示 RNAi 可能为逆转难治性癫痫的耐药提供了新的途径.

2 中药三七对 P-gp 的抑制

三七作为云南的特色中草药, 在很多疾病的治疗与预防方面有着显著疗效, 其副作用小、多靶点及多途径的综合调节作用, 在逆转 Mdr1 和 P-gp 表达的研究中, 具有一定的前景. 体内外研究均表明, 三七及其有效成分对 P-gp 存在影响而且不易诱导药物外排机制耐药.

2.1 化学成分

三七含有多种有效成分, 其化学成分包括皂

苷类、挥发油类、氨基酸类 (三七素)、聚炔醇类、黄酮类、甾醇类、糖类、有机酸、环二肽类、人参内酯类、无机盐类等, 其主要有效成分是皂苷类 [三七皂苷 (PNS) 和单体 (Rh2、Rg3、Rb1、Rg1 等)].

2.2 三七及其单体对 P-gp 的抑制作用

2.2.1 三七总皂甙 (PNS) 三七总皂甙 (PNS) 是从中药三七中提取出的一组有效成分, 主要含有人参皂苷 Rb1 (约 30%)、人参皂苷 Rg1 (约 20%)、三七皂苷 R1 (约 5%) 和人参皂苷 Re (约 2.5%). 史亦谦^[12]等采用人白血病细胞 K562/VCR (耐药细胞) 为靶细胞进行了逆转研究, 并用维拉帕米 (Ver) 作为阳性对照, 发现 PNS 在 50 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的无细胞毒性范围内能够提高阿霉素 (DOX) 对耐药细胞的细胞毒作用, 而且随着药物浓度的增加其逆转作用逐渐增强, 与 Ver 比较, PNS 在 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时其逆转强度明显大于 Ver 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时的逆转强度. 用流式细胞仪检测 P-gp 的荧光强度, 发现 PNS 组平均荧光强度明显降低, 有统计学意义. 刘丽丽^[13]等发现 PNS (50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 均可下调多药耐药基因 Mdr1 及其表达的糖蛋白 P-gp 的量, 且随 PNS 浓度的增加, 下调作用更加明显. 探讨 PNS 逆转 K562/VCR 的主要机制是: (1) PNS 直接或间接抑制 Mdr1 基因表达 P-gp, 减少其药物的外排作用; (2) 研究表明 PNS 为一种强有力的钙离子拮抗剂, 竞争结合细胞膜上的 P-gp, 阻止 P-gp 的蛋白磷酸化, 减少其药物泵作用使细胞内化疗药物浓度增加从而使多药耐药得以逆转; (3) 三七总皂甙通过某一组分或多种组分来影响 P-gp 的表达. 同时发现 PNS 对 K562、k562/VCR 的细胞毒性很小, 在 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上才显示其细胞毒性作用. 而 Ver 在 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上时具有明显的细胞毒性作用, 且毒性作用与其浓度呈正相关. 由此推断: 三七总皂甙为安全有效的 P-gp 逆转剂. 同时本课题组采用线栓法复制大鼠右侧大脑中动脉缺血再灌注模型, 发现脑皮质和纹状体血管内 P-gp 表达增高, 给予三七总皂甙治疗后研究发现三七总皂甙抑制脑皮质和纹状体血管上 P-gp 的表达, 提示三七总皂甙是否可以成为新一代的 P-gp 抑制剂, 目前本实验的结果还在进一步的研究当中.

2.2.2 人参皂甙 Rh2 人参皂甙 Rh2 是三七中的天然活性成分, 属于小分子物质且为脂溶性, 容易通过血脑屏障. 大量实验已证实, Rh2 可以抑制多药耐药现象, 并对正常细胞毒性作用甚低. 张晖^[14]等在大鼠人参皂甙 Rh2 逆转 P-gp 介导的 MCF-7 /

ADM (阿霉素) 多药耐药性的研究中发现, Rh2 对人乳腺癌细胞株 (MCF-7) 及耐药细胞 (MCF-7/ADM) 均有明显的增殖抑制作用, 同时显著增加 MCF-7/ADM 中的罗丹明 123 荧光表达率, 且有剂量依赖性. 在 Mdr1mRNA 及 P-gp 表达实验中, 各组均无差别, 说明 Rh2 并未在转录和翻译水平抑制 P-gp. 这一结果与徐晓军^[15]等在大鼠脑缺血再灌注 P-gp 的表达调控, 发现 Rg1 同样有抑制 P-gp 的表达的作用, 但本实验室的研究结果还在进一步的研究证实阶段.

2.2.6 黄酮类物质 三七中的非皂甙类成分槲皮素也被证明可以通过有效地干扰药物转运通路, 通过抑制 ABCB1 基因, 从而下调 P-gp 的表达^[22].

3 结语

寻找高效低毒的 P-gp 抑制剂是抑制多药耐药发生的重要内容. 传统中药三七日益受到关注, 目前已发现多种皂苷类成分 Rh2、Rg3、Rb1、Rg1 等有明显的抑制 P-gp 的作用, 同时研究发现部分单体不仅从蛋白水平上抑制 P-gp, 而且从基因水平上抑制 Mdr1 基因的表达, 其抑制机制在进一步的研究中. 三七及其单体其显著特点在于直接抑制 P-gp 的同时还不易产生多药耐药的发生, 这一重要的特性使其有望成为新一代的 P-gp 抑制剂, 从而有效地抑制临床多药耐药的发生.

2.2.3 人参皂甙 Rg3 韩国 Kim^[17]等对三七中的有效成分 Rg3 研究发现, Rg3 是与 P-gp 底物竞争性结合 P-gp, 从而抑制 P-gp 对 P-gp 底物罗丹明 123 的转运, 且呈剂量依赖关系, 在 > 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时可以显著抑制罗丹明 123 的外排 (逆转作用甚至超过维拉帕米). 说明 Rg3 为有效的 P-gp 抑制剂. 贺兼斌^[18]等利用 RT-PCR 半定量检测小鼠肺癌 Mdr1 mRNA 的表达发现 Rg3 通过抑制 Mdr1mRNA 的表达, 明显降低 Rg3 组和 Rg3 联合多柔比星组的 P-gp 的表达从而抑制多药耐药的发生.

2.2.4 人参皂甙 Rb1 立彦^[19]等研究发现, 经 Rb1 处理的给药组细胞内 Mdr1mRNA 表达无明显低于对照组, 但其 P-gp 的功能明显受到抑制, 对药物的敏感性明显提高. 同时使用破膜剂及 P-gp 抗体来检测 Rb1 作用后 HL60/VCR 细胞表面和细胞总的 P-gp 水平, 结果流式细胞仪实验显示 Rb1 作用后, 破膜后胞内的 P-gp 即总的 P-gp 在 2 组间无显著差异. 进一步说明 Rb1 只影响 P-gp 的功能, 而对 P-gp 的数量无影响.

2.2.5 人参皂甙 Rg1 研究表明^[20]Rg1 为 P-gp 底

物, 并具有 P-gp 抑制剂的作用. 有文献^[21]利用 Caco-2 细胞模型研究了 Rg1 对 P-gp 功能和表达的影响, 结果表明高浓度 (20 mg/L) 的人参皂苷 Rg1 可通过直接影响 P-gp 外排转运功能而减少 Rho123 的外排, 增强其跨小肠上皮细胞的转运. 同时本课题组也研究了三七中的单体成分 Rg1 对大鼠脑缺血再灌注 P-gp 的表达调控, 发现 Rg1 同样有抑制 P-gp 的表达的作用, 但本实验室的研究结果还在进一步的研究证实阶段.

2.2.6 黄酮类物质 三七中的非皂甙类成分槲皮素也被证明可以通过有效地干扰药物转运通路, 通过抑制 ABCB1 基因, 从而下调 P-gp 的表达^[22].

3 结语

寻找高效低毒的 P-gp 抑制剂是抑制多药耐药发生的重要内容. 传统中药三七日益受到关注, 目前已发现多种皂苷类成分 Rh2、Rg3、Rb1、Rg1 等有明显的抑制 P-gp 的作用, 同时研究发现部分单体不仅从蛋白水平上抑制 P-gp, 而且从基因水平上抑制 Mdr1 基因的表达, 其抑制机制在进一步的研究中. 三七及其单体其显著特点在于直接抑制 P-gp 的同时还不易产生多药耐药的发生, 这一重要的特性使其有望成为新一代的 P-gp 抑制剂, 从而有效地抑制临床多药耐药的发生.

[参考文献]

- [1] FENYVESI F, FENYVESI E, SZENTE L, et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 34(4):236 - 242.
- [2] YANG S, LIU J, CHEN Y, et al. Reversal effect of Tween-20 on multidrug resistance in tumor cells in vitro [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(3):187 - 194.
- [3] MARIGHETTI F, STEGGEMANN K, HANL M, et al. Synthesis and quantitative structure-activity relationships of selective BCRP inhibitors [J]. *J ChemMedChem*, 2013, 8(1):125 - 135.
- [4] KRISHNAMURTHY K, VEDAM K, KANAGASABAI R, et al. Heat shock factor-1 knockout induces multidrug resistance gene, MDR1b, and enhances P-glycoprotein (ABCB1)-based drug extrusion in the heart [J]. *J Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(23):9 023 - 9 028.
- [5] LV J, TIAN Y. [Effect of Src tyrosine kinase inhibition on the drug-resistance as well as MDR1 and LRP expression of the human cis-platinum-resistant lung cancer cell line A549/DDP [J]. *J Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15(9):

- 501 – 506.
- [6] SUN J, YEUNG CA, TSANG T Y, et al. Clitocine reversal of P-glycoprotein associated multi-drug resistance through down-regulation of transcription factor NF- κ B in R-HepG2 cell line[J]. *J PLoS One*, 2012, 7(8):40 720.
- [7] NAWA A, FUJITA – HAMABE W, NAKAMOTO K, et al. Nitric oxide synthase-mediated alteration of intestinal P-glycoprotein under hyperglycemic stress[J]. *J Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(4):487 – 492.
- [8] JIN W, SCOTTO KW, HAIT W N, et al. Involvement of CtBP1 in the transcriptional activation of the MDR1 gene in human multidrug resistant cancer cells [J]. *J Biochem Pharmacol*, 2007, 74(6):851 – 859.
- [9] GAO P, ZHOU G Y, LEI D P, et al. Selection of antisense oligonucleotides for reversal of multidrug resistance in breast carcinoma cells [J]. *Cytotherapy*, 2007, 9 (8): 795 – 801.
- [10] GAO P, ZHOU G Y, ZHANG Q H, et al. Reversal of multidrug resistance of tumor cells by anti-mdr1 ribozyme[J]. *J Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2004, 33(3):251 – 254.
- [11] YANG T H, TIAN L Y, SHANG H F, et al. Suppression of the multidrug transporter P-glycoprotein using RNA interference in cultured rat astrocytes induced by coriaria lactone[J]. *J Neurol Res*, 2009, 31(10):1 084 – 1 091.
- [12] 史亦谦, 田同德. 三七总皂甙体外逆转K562/VCR细胞多药耐药的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2005, 12 (5):292 – 294.
- [13] 刘丽丽, 刘艳娥, 房国涛. 三七总皂苷逆转乳腺癌细胞 MCF-7/ADM 多药耐药的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(4):954 – 956.
- [14] 张晖, 王华庆, 张会来, 等. 人参皂甙Rh2逆转P-gp介导的MCF-7/ADM 多药耐药性的基础研究 [J]. *肿瘤*, 2007, 19(4):365 – 369.
- [15] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷Rh2抗白血多药耐药细胞K562/VCR作用研究[J]. *中草药*, 2010, 4(7):1 131 – 1 135.
- [16] 朴丽花, 韩春姬, 金元哲, 等. 人参皂甙Rh2对耐药乳腺癌细胞P-糖蛋白和基质金属蛋白酶及其诱导物表达的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(4):471 – 476.
- [17] KIM S W, KWON H Y, CHI D W, et al. Reversal of Pglycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg (3)[J]. *J Biochem Pharmacol*, 2003, 65(1):75 – 82.
- [18] 贺兼斌, 廖慧中, 张贻秋, 等. 人参皂苷Rg3对小鼠肺腺癌多药耐药的逆转作用[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 4(7):1 131 – 1 135.
- [19] 立彦, 王自正, 俞腾飞. 人参皂甙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, 4(7):1 131–1 135.
- [20] 萨础拉, 吕航, 姜艳艳, 等. 三七皂苷在大鼠外翻肠囊中的吸收及与P-糖蛋白相互作用研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(12):836 – 842.
- [21] 宋娟, 刘晓磊, 何娟, 等. 川芎嗪和人参皂苷Rg1对Caco-2 细胞p-糖蛋白功能和表达的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(13):987 – 991.
- [22] BORSKA S, CHMIELEWSKA M, WYSOCKA T, et al. In vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR [J]. *J Food Chem Toxicol*, 2012, 50(9):3 375 – 3 383.

(2013 – 10 – 14 收稿)