

• 药理与临床 •

肝力注射液逆转人肝癌细胞获得性多药耐药的体外研究

顾伟, 翟笑枫, 张亚妮, 凌昌全*

(第二军医大学长海医院 中医科, 上海 200433)

摘要:目的 研究肝力注射液体外逆转人肝癌细胞 5-Fu 获得性多药耐药的作用。方法 MTT 法检测肝力注射液对人肝癌 BEL-7402/5-Fu 耐药细胞株的增殖抑制率及对 5-Fu 获得性多药耐药的逆转指数, 倒置显微镜及 Wright-Giemsa 染色观察细胞形态学改变, 流式细胞术检测细胞内阿霉素荧光强度。结果 人肝癌 BEL-7402/5-Fu 细胞株对临床常用化疗药物显示出不同程度的交叉抗药性, 肝力注射液 (以苦参碱计) 在 0.230、0.115、0.058 mg/mL 3 个质量浓度对人肝癌 BEL-7402 耐药细胞株 72 h 的增殖抑制率分别为 $(9.25 \pm 2.38)\%$ 、 $(8.46 \pm 1.90)\%$ 、 $(4.23 \pm 2.05)\%$, 对 5-Fu 的逆转指数分别为 5.50、3.83、2.25, 肝力注射液在 0.230 mg/mL 质量浓度预处理细胞 2 h 能提高细胞内阿霉素的量约 38.61%。结论 肝力注射液在体外具有逆转人肝癌细胞 5-Fu 获得性多药耐药的作用。

关键词:肝力注射液; 苦参碱; 盐酸川芎嗪; 肝癌 (HCC); 多药耐药 (MDR)

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)06-0871-04

In vitro study of Ganli Injection on reversing acquired multidrug resistance of human hepatocellular carcinoma

GU Wei, ZHAI Xiao-feng, ZHANG Ya-ni, LING Chang-quan

(Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, Second Military

Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: **Objective** To study the reversal effect on acquired multidrug resistance (MDR) of human hepatocellular carcinoma (HCC) by Ganli Injection. **Methods** Proliferative inhibition rate of HCC BEL-7402/5-Fu cell line and reversal index of 5-Fu acquired MDR were measured by MTT assay. Cell morphological changes were observed under inverted microscope and Wright-Giemsa stain method. Fluorescence intensity of Adriamycin (ADM) was detected by Flow cytometry. **Results** HCC BEL-7402/5-Fu cell line exhibited cross-resistance to general chemotherapeutics in clinic. Proliferative inhibition rates of HCC BEL-7402/5-Fu cell line treated for 72 h by Ganli Injection at the (matrine) concentration of 0.230, 0.115, 0.058 mg/mL were $(9.25 \pm 2.38)\%$, $(8.46 \pm 1.90)\%$, and $(4.23 \pm 2.05)\%$, respectively. The corresponding reversal indexes to 5-Fu were 5.50, 3.83, and 2.25. Pre-treatment of Galli Injection at the concentration of 0.230 mg/mL for 2 h could increase the accumulation of ADM in cells to 38.61%. **Conclusion** Ganli Injection has the effect on reversing 5-Fu acquired MDR of human hepatocellular carcinoma *in vitro*.

Key words: Ganli Injection; matrine; ligustrazine hydrochloride; hepatocellular carcinoma (HCC); multidrug resistance (MDR)

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国发病率占第二位的恶性肿瘤, 80% 以上的中晚期肝癌患者合并不同程度的肝硬化, 对于不能承受侵入性治疗的这部分患者, 化疗仍是常用的姑息性疗法。然而, 肝细胞癌具有的内在多药耐药性 (multidrug resistance, MDR)^[1] 以及化疗过程中产

生的获得性耐药是 HCC 化疗失败的重要原因^[2]。因此, 致力于寻找高效、低毒、作用靶点广泛的肿瘤多药耐药逆转剂 (resistance modifier, RM) 是目前肝癌化疗研究的热点。肝力注射液为长海医院院内制剂, 是以苦参碱和盐酸川芎嗪按 5:1 的质量比配伍而成, 常用于中晚期肝癌合并肝功能失代偿患

收稿日期: 2006-11-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30600814); 上海市科委基金资助项目 (05ZR14144)

作者简介: 顾伟 (1978—), 男, 浙江杭州人, 博士, 讲师, 主治医师, 主要研究方向为中西医结合防治肝癌。

Tel.: (021) 25070885 E-mail: gw0818@sohu.com

* 通讯作者 凌昌全 E-mail: Lingchangquan@hotmail.com

者的治疗,具有改善肝脏微循环、保肝退黄、抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制的作用^[3],近年来研究发现苦参碱与盐酸川芎嗪对多种人类肿瘤细胞株具有一定的逆转耐药的作用。鉴于苦参碱与川芎嗪相配伍制备的肝力注射液用于逆转肝癌 MDR 的研究目前尚未见报道,本研究观察肝力注射液逆转人肝癌细胞获得性多药耐药的作用,为拓展肝力注射液在中晚期肝癌化学治疗的临床应用提供初步的实验依据,这对加强中西医结合治疗肿瘤合理化、规范化方案的研究具有十分重要的意义^[4]。

1 材料与方法

1.1 细胞及细胞培养:人肝癌 BEL-7402 细胞株购自中国科学院上海细胞生物研究所,人肝癌 BEL-7402/5-Fu 耐药细胞株由本研究所建株^[5],均在含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 完全培养基,37 ℃、5% CO₂、饱和湿度条件下常规培养,用 EDTA 与胰蛋白酶按 1:2 的体积比消化细胞,取脱药培养 3 代的耐药细胞用于实验。

1.2 药品与试剂:肝力注射液(上海长海医院药学部,生产批号:051121。按苦参碱质量浓度为 10 mg/mL 为质控标准生产,以下以苦参碱的具体质量浓度表示肝力注射液的给药剂量),碘化丙锭 (PI) 为 Sigma 产品,5-氟尿嘧啶 (5-Fu,上海旭东海普药业有限公司),长春新碱(浙江海正药业股份有限公司),阿霉素(深圳万乐药业有限公司),甲胺喋呤(上海华联制药有限公司),奥沙利铂 (Sanofi 法国),羟基喜树碱(湖北黄石飞云制药有限公司),四唑氮蓝 (MTT) 为 Amresco 产品,RPMI-1640 培养基 (Gibco 公司),小牛血清 (杭州四季青生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 耐药性检测:人肝癌 BEL-7402 亲本及耐药细胞株生长进入指数生长期时,常规消化收集细胞,采用 MTT 法^[6]分别检测肝力注射液、5-Fu、阿霉素、长春新碱、甲胺喋呤、奥沙利铂、羟基喜树碱对肝癌亲本及耐药细胞的增殖抑制率,每个药物浓度均设 6 个复孔。计算不同药物浓度作用 48 h 对细胞的增殖抑制率。用中效分析软件 (LOGIT 法) 计算各种药物对亲本及耐药细胞的半数抑制浓度 (IC₅₀),按以下公式计算耐药指数 (resistent index, RI):

$$RI = IC_{50 \text{ 耐药细胞}} / IC_{50 \text{ 亲本细胞}}$$

1.3.2 细胞形态学观察:分别取终质量浓度为 0.450、0.230、0.115 mg/mL 3 个剂量的肝力注射液 (以苦参碱计) 处理人肝癌 BEL-7402/5-Fu 耐药

细胞株,于 24、48、72 h 3 个时间点在倒置显微镜下进行活细胞观察,常规细胞爬片,做 Wright-Giemsa 染色。

1.3.3 逆转指数的测定:在加入不同浓度 5-Fu 前 2 h,分别加入终质量浓度为 0.230、0.115、0.058 mg/mL 3 个剂量的肝力注射液 (以苦参碱计) 预处理,MTT 方法同前,实验在相同条件下重复 3 次。按公式计算逆转指数 (reversal index):

$$\text{逆转指数} = IC_{50 \text{ 空白组}} / IC_{50 \text{ 逆转组}}$$

1.3.4 阿霉素摄取分析:采用流式细胞技术检测肝力注射液对耐药细胞摄取阿霉素的影响^[7]。调整人肝癌 BEL-7402/5-Fu 耐药细胞浓度为 1×10^5 /mL,按每孔 2 mL 分别接种于 6 孔板内,常规培养 24 h 后,加入终质量浓度为 0.230 mg/mL 的肝力注射液 (以苦参碱计) 处理耐药细胞 2 h,对照组加入等体积的培养液,本实验重复 3 次。再加入终质量浓度为 20 μg/mL 的阿霉素孵育 2 h。冷 PBS (4 ℃, 0.01 mol/L, pH 7.4) 洗涤离心 2 遍后上流式细胞仪检测 (激发波长 488 nm,接收波长 575 nm),通过 Cellquest 软件分析门控内细胞阿霉素相对荧光强度。

1.3.5 统计学处理:采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析,组间均数比较采用 *t* 检验或方差分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 细胞耐药性:人肝癌 BEL-7402/5-Fu 多药耐药细胞株对多种临床常用化疗药物均显示出一定的抗药性,RI 见表 1。与亲本细胞相比,肝力注射液对其耐药细胞株的增殖抑制作用稍弱,见图 1。0.230、0.115、0.058 mg/mL 3 个剂量的肝力注射液对人肝癌 BEL-7402 耐药细胞作用 48 h 的增殖抑制率分别为 (9.25 ± 2.38)%、(8.46 ± 1.90)%、(4.23 ± 2.05)%,属于低细胞毒浓度,可以作为逆转剂用于逆转耐药的研究。

表 1 BEL-7402/5-Fu 细胞株对不同抗肿瘤药物的 RI (48 h)

Table 1 Resistent index of HCC BEL-7402/5-Fu cell line to different antitumour drugs (48 h)

抗肿瘤药物	RI
肝力注射液	3.72
5-Fu	18.04
阿霉素	2.12
长春新碱	9.83
奥沙利铂	5.60
甲胺喋呤	8.17
羟基喜树碱	1.04

2.2 形态学观察:肝力注射液处理前 BEL-7402/

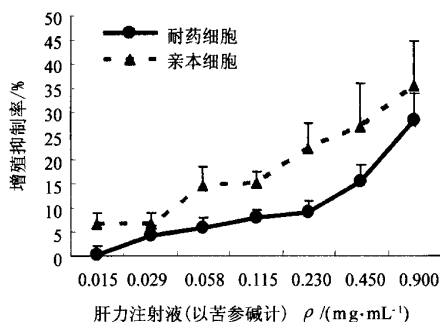


图 1 肝力注射液对人肝癌亲本及耐药细胞株增殖抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$, 48 h)

Fig. 1 Proliferative inhibition of Ganli Injection on parental and resistant cell lines ($\bar{x} \pm s$, $n=6$, 48 h)

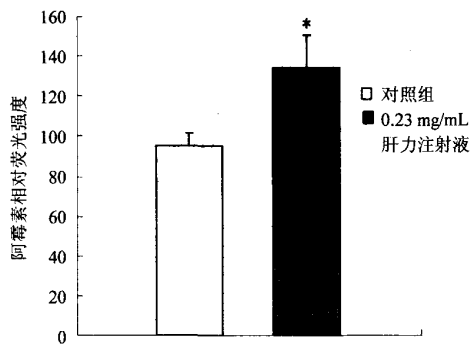
5-Fu 细胞株呈群聚样层叠生长,细胞膜完整,核大,核分裂相多见。0.450 mg/mL 的肝力注射液处理细胞 48 h,细胞分散、飘起,Wright-Giemsa 染色见部分细胞发生皱缩、胞膜起泡、核固缩等形态学改变,随质量浓度的升高和时间的延长,上述改变逐渐明显,此时经台盼蓝染色,部分细胞拒染,提示为凋亡细胞。而 0.230 和 0.115 mg/mL 2 个剂量的肝力注射液作用于耐药细胞 72 h,未见细胞发生明显的形态学改变。

2.3 5-Fu 获得性耐药的逆转作用:0.230、0.115、0.058 mg/mL 3 个剂量的肝力注射液作用细胞 72 h,均能增强人肝癌 BEL-7402/5-Fu 耐药细胞株对 5-Fu 的药物敏感性,降低 5-Fu 的 IC_{50} ,0.058、0.115、0.230 mg/mL 肝力注射液作用后,5-Fu 的 IC_{50} 分别为 (89.60 ± 30.59) 、 (39.80 ± 16.10) 、 (23.30 ± 10.55) 、 $(16.30 \pm 5.24) \mu\text{mol/L}$ 。3 个剂量的肝力注射液可浓度依赖性部分逆转该耐药细胞株对 5-Fu 的获得性耐药,逆转指数分别为 5.50、3.83、2.25。

2.4 对细胞摄取阿霉素能力的影响:人肝癌多药耐药细胞单纯与阿霉素孵育 2 h,细胞内阿霉素的荧光强度为 95.00 ± 6.50 ,而 0.230 mg/mL 的肝力注射液预处理细胞 2 h,能够增加耐药细胞内阿霉素的量约 38.61%,与对照组细胞内阿霉素荧光强度比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

3 讨论

川芎嗪是从具有“祛风止痛,行气开郁,活血通脉,燥湿除痹”功能的中药川芎中分离的有效成分,具有钙通道阻滞活性^[8],临床上多用于心脑血管疾病及血液高凝状态引起的一系列疾病的临床治疗,现代药理学研究发现川芎嗪还具有抗肿瘤、放化疗



与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

图 2 肝力注射液增强人肝癌 BEL-7402/5-Fu 细胞摄取阿霉素能力 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Ability enhanced by Ganli Injection for intaking ADM on BEL-7402/5-Fu cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

增敏、抑制肿瘤转移以及逆转 MDR 的作用。胡艳平等^[9]证实川芎嗪与 ADM 合用能显著增加 ADM 细胞毒作用,部分纠正小鼠艾氏腹水瘤对阿霉素的抗药性。最近的研究结果显示川芎嗪是通过降低 *mdr1* 基因的表达、下调细胞膜表面的 P-gp,从而达到逆转人肝癌 HepG2/ADM 细胞对阿霉素耐药的作用^[10]。苦参碱是豆科槐属植物苦参中提取的主要成分,不仅具有保肝退黄、抗肝纤维化及抑制乙型肝炎 DNA 复制的作用,还具有抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡^[11]、诱导肿瘤细胞分化的作用^[12],有研究发现 100 $\mu\text{g/mL}$ 苦参碱能逆转 KBV200 耐药细胞株对长春新碱、阿霉素的耐药^[13],并对模拟临床化疗顺铂+5-Fu+环磷酰胺(PFC)方案诱导的小鼠 *S*₁₈₀ 细胞多药耐药相关基因表达产物 P170、LRP 及 TOPO II 的过度表达具有显著的下调作用^[14]。

肝力注射液作为本院常用的保肝药物在临床已使用多年,在合并肝功能不全的中晚期肝癌患者中运用尤为广泛并取得了较好的疗效,但与许多中药复方一样,具体的作用机制研究得不够深入。药理学研究已证实川芎嗪和苦参碱均具有不同程度逆转肿瘤细胞 MDR 的作用,以苦参碱和盐酸川芎嗪按 4:1 摩尔浓度比配伍而成的肝力注射液应用于肝细胞癌合并肝功能不全患者的治疗,是否能在发挥保护正常肝组织作用的同时,还具有较好地逆转肝癌细胞 MDR 的作用不清楚。若这一推测得以证实,肝力注射液与化疗药物的续贯治疗方案不仅能为这部分肝癌患者行抗肿瘤治疗争取有利的时机,而且能通过逆转肝癌细胞 MDR 提高肝癌化疗的有效率。

本研究结果显示,0.23 mg/mL 的肝力注射液(即 910 μ mol/L 苦参碱和 227 μ mol/L 盐酸川芎嗪联合作用),对人肝癌 5-Fu 获得性多药耐药细胞株 BEL-7402/5-Fu 的增殖抑制率小于 10%,该质量浓度作用于耐药细胞 72 h 仍未见明显的细胞形态学改变,提示 0.23 mg/mL 质量浓度以下的肝力注射液符合逆转剂的浓度要求,可以用于逆转 MDR 的研究。MTT 结果表明,910、227 μ mol/L 以下的苦参碱与盐酸川芎嗪联合作用人肝癌 BLE-7402/5-Fu 耐药细胞株 72 h 能部分逆转该细胞株对 5-Fu 的获得性耐药,而且逆转作用呈浓度依赖性。流式细胞术进一步发现该质量浓度范围的肝力注射液能增强耐药细胞摄取阿霉素的能力,提高耐药细胞内阿霉素 38.61%,提示肝力注射液可能是通过抑制细胞膜载体蛋白的药物外排功能而发挥逆转 MDR 的作用。本研究初步从体外观察了肝力注射液逆转人肝癌细胞获得性多药耐药的作用,至于调整肝力注射液中盐酸川芎嗪与苦参碱的比例是否有助于提高其逆转 MDR 的效能,以及肝力注射液在体内的逆转作用及其确切的作用机制有待于进一步研究。

References:

- [1] Huang M, Liu G T. The study of innate drug resistance of human hepatocellular carcinoma Bel7402 cell line [J]. *Cancer Lett*, 1999, 135: 97-105.
- [2] Henry S H, Bosch F X, Bowers J C. Aflatoxin, hepatitis and worldwide liver cancer risks [J]. *Med Biol*, 2002, 504: 229-233.
- [3] Yuan Y F, Pan Y H, Hu J H, et al. Determination of matrine and tetramethyl-pyrazine hydrochloride in Ganli Injection by HPLC [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药科学杂志), 2003, 18(5): 367-369.
- [4] Ling C Q. Problems in cancer treatment and major research of integrative medicine [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 2003, 1(3): 168-170.
- [5] Gu W, Zhang Y N, Li B, et al. Establishment of a multidrug-resistant cell line BEL-7402/5-FU of human hepatocellular carcinoma and its biological characteristics [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 2006, 4(3): 265-270.
- [6] Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival, Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability [J]. *J Immunol Methods*, 1986, 89: 271-277.
- [7] Zhang H X, Liu Y, Wang Z M, et al. Studies on the confrontation of thermo-chemotherapy of ADM on human multidrug-resistant hepatocellular carcinoma cell line [J]. *Cancer Res Prev Treat* (肿瘤防治研究), 2001, 28(3): 170-172.
- [8] Moskatelo D, Benjak A, Laketa V, et al. Cytotoxic effect of diazenes ontumor cells in vitro [J]. *Chemotherapy*, 2002, 48(1): 36-42.
- [9] Hu Y P, Lin J, Wang Q D, et al. Reversal of adriamycin resistance by verapamil and ligustrazini in mouse ehrlich ascites cancer [J]. *Acta Pharm Sin*, 1993, 28(7): 75-78.
- [10] Mei Y, Shi Y J, Zuo G Q, et al. Study on ligustrazini in reversing multidrug-resistance of HepG2/ADM cell in vitro [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(10): 970-973.
- [11] Zhong T, Niu J Q, Wang Z M, et al. Effects of matrine on proliferation and apoptosis of human renal cell carcinoma cell line grc-1 [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 2006, 4(4): 388-391.
- [12] Zhang L P, Jiang J K, Tam J W, et al. Effects of matrine on proliferation and differentiation in K562 cells [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(9): 793-800.
- [13] Chen H Y, Wang C, Yu X Y, et al. Inhibitory effect of 5 chemotherapeutic agents on KBV200 cell line and reverse effect on multidrug resistance of matrine [J]. *Acta Acad Med Mil Tert* (第三军医大学学报), 2006, 28(11): 1231-1233.
- [14] Li G H, Wang M, Sun F J, et al. Study of matrine's use on the reversion of obtained multidrug resistance of mice S180 tumour cell [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2006, 29(1): 40-42.

染料木素诱导人胃癌 BGC-823 细胞凋亡及其分子机制的研究

苏文¹, 刘艳平^{1*}, 李忠魁¹, 张树冰¹, 郑杰¹, 吴丽萍¹, 李宇晟²

(1. 中南大学生物科学与技术学院 细胞生物学系, 湖南长沙 410013;

2. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013)

摘要:目的 探讨染料木素 (genistein) 体外抑制人胃癌 BGC-823 细胞生长及诱导其凋亡的作用机制。方法 采用四甲基偶氮唑盐 (MTT) 法检测染料木素对人胃癌 BGC-823 细胞的增殖抑制效应; DAPI 荧光染色观察细胞凋亡形态; 流式细胞仪检测染料木素作用 24 h 后 BGC-823 细胞的周期分布和凋亡率; RT-PCR 方法检测环氧合酶-2 (COX-2) 在 mRNA 水平的表达; 进一步采用 Western blotting 法检测 COX-2 在蛋白质水平的表达。结果 染料木素对 BGC-823 细胞具有增殖抑制效应, 并有时间及浓度依赖性。染料木素作用 24、48、72 h 的半数抑制浓度

收稿日期: 2006-12-01

基金项目: 湖南省科学技术厅基金资助项目 (03ssy3091)

作者简介: 苏文 (1979—), 男, 湖南省长沙市人, 中南大学 2004 级硕士研究生, 主要从事细胞周期与细胞凋亡的研究。

Tel: (0731) 2650418 E-mail: wensu@mail.csu.edu.cn

* 通讯作者 刘艳平 Tel: (0731) 2650418 E-mail: ypliu@xysm.net

肝力注射液逆转人肝癌细胞获得性多药耐药的体外研究

作者：[顾伟](#)，[翟笑枫](#)，[张亚妮](#)，[凌昌全](#)，[GU Wei](#)，[ZHAI Xiao-feng](#)，[ZHANG Ya-ni](#)，[LING Chang-quan](#)
作者单位：[第二军医大学长海医院, 中医科, 上海, 200433](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2007, 38 (6)
被引用次数：2次

参考文献(14条)

1. [Huang M;Liu G T](#) [The study of innate drug resistance of human hepatocellular carcinoma Bel7402 cell line](#)[外文期刊] 1999

2. [Henry S H;Bosch F X;Bowers J C](#) [Aflatoxin, hepatitis and worldwide liver cancer risks](#)[外文期刊] 2002 (0)

3. [Yuan Y F;Pan Y H;Hu J H](#) [Determination of matrine and tetramethyl-pyrazine hydrochloride in Ganli Injection by HPLC](#)[期刊论文]-[华西药学杂志](#) 2003 (05)

4. [Ling C Q](#) [Problems in cancer treatment and major research of integrative medicine](#)[期刊论文]-[中西医结合学报](#) 2003 (03)

5. [Gu W;Zhang Y N;Li B](#) [Establishment of a multidrug-resistant cell line BEL-7402/5-FU of human hepatocellular carcinoma and its biological characteristics](#)[期刊论文]-[中西医结合学报](#) 2006 (03)

6. [Denizot F;Lang R](#) [Rapid colorimetric assay for cell growth and survival, Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability](#)[外文期刊] 1986

7. [Zhang H X;Liu Y;Wang Z M](#) [Studies on the confront tation of thermo-chemotherapy of ADM on human multidrugresistant hepatocellular carcinoma cell line](#)[期刊论文]-[肿瘤防治研究](#) 2001 (03)

8. [Moskatelo D;Benjak A;Laketa V](#) [Cytotoxic effect of diazenes ontumor cells in vitro](#)[外文期刊] 2002 (01)

9. [Hu Y P;Lin J;Wang Q D](#) [Reversal of adriamycin resistance by verapamil and ligustrazini in mouse ehrlich ascites cancer](#) 1993 (07)

10. [Mei Y;Shi Y J;Zuo G Q](#) [Study on ligustrazini in reversing multidrug-resistance of HepG2/ADM cell in vitro](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2004 (10)

11. [Zhong T;Niu J Q;Wang Z M](#) [Effects of matrine on proliferation and apoptosis of human renal cell carcinoma cell line grc-1](#)[期刊论文]-[中西医结合学报](#) 2006 (04)

12. [Zhang L P;Jiang J K;Tam J W](#) [Effects of matrine on proliferation and differentiation in K562 cells](#) [外文期刊] 2001 (09)

13. [Chen H Y;Wang C;Yu X Y](#) [Inhibitory effect of 5chemotherapeutic agents on KBV200 cell line and reverse effect on multidrug resistance of matrine](#)[期刊论文]-[第三军医大学学报](#) 2006 (11)

14. [Li G H;Wang M;Sun F J](#) [Study of matrine's use on the reversion of obtained multidrug resistance of mice S180tumour cell](#)[期刊论文]-[中药材](#) 2006 (01)

本文读者也读过(10条)

1. [陈红云, 陈喆, Hong-yun CHEN, Zhe CHEN](#) [肝动脉化疗栓塞术联合其他疗法在肝癌治疗中的应用概述](#)[期刊论文]-

2. 邵永顺, 陈孝平, 张水军, 丁磊, 李开艳, 吴在德, GAO Yong-shun, CHEN Xiao-ping, ZHANG Shui-jun, DING Lei, LI Kai-yan, WU Zai-de MDR1特异性核酶逆转肝癌多药耐药的实验研究[期刊论文]-中华普通外科杂志2006, 21 (12)
3. 杨春旭, 韦晓谋, 朱灵, 吴振 蝎毒对耐药肝癌细胞株Bel-7404/ADM逆转作用研究[期刊论文]-广西医科大学学报2007, 24 (2)
4. 陈琳, 严律南, 苟兴华, 李德华, 韩蕾, CHEN Lin, YAN Lü-nan, Gou Xing-hua, Li De-hua, Han Lei 重组腺病毒介导MRP反义RNA逆转人肝癌细胞多药耐药表型的体外实验研究[期刊论文]-中华医学杂志2005, 85 (38)
5. 邹大伟, 巴静, 吉阳涛, 路平, Da-Wei Zou, Jing Ba, Yang-Tao Ji, Ping Lu 榄香烯联合化疗治疗荷瘤小鼠[期刊论文]-世界华人消化杂志2007, 15 (27)
6. 魏志霞 川芎嗪对肝癌多药耐药株SMMC-7721/ADM的逆转作用[期刊论文]-江苏医药2005, 31 (5)
7. 张润香, 湛学军, 王顺金, 谢大泽, ZHANG Run-xiang, CHEN Xue-jun, WANG Shun-jin, XIE Da-ze 槲皮素对人肝癌细胞耐药株SMMC7721/VCR逆转作用的实验研究[期刊论文]-江西医学院学报2008, 48 (4)
8. 樊爱琳, 李怀平, 郑善奎, 简文, 杨麦贵, 王执民, 郝晓柯, FAN Ai-Lin, LI Huai-ping, ZHENG Shan-Luan, JIAN Wen, YANG Mai-Gui, WANG Zhi-Min, HAO Xiao-Ke 高温合并化疗对耐药性大鼠肝癌CBRH-7919细胞多药耐药基因的影响[期刊论文]-武警医学院学报2009, 18 (12)
9. 高海德, 张佩禹, 赵荣宇, GAO Hai-de, ZHANG Pei-yu, ZHAO Rong-yu 异搏停对小鼠瘤株Hca-A2/p化疗的影响[期刊论文]-大连医科大学学报2005, 27 (3)
10. 顾伟, 方凡夫, 潘静娟, 刘龙 中医内科学“讨论教学法”应用初探[期刊论文]-中国中医药现代远程教育2009, 7 (7)

引证文献 (2条)

1. 尹蓓珮, 李炳生 中药抗肝癌作用机制的研究进展[期刊论文]-世界临床药物 2010 (7)
2. 杨盛力, 彭静, 陈孝平 中药逆转肝癌多药耐药的研究进展[期刊论文]-肝胆外科杂志 2008 (6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200706033.aspx