

• 综述 •

以 P-糖蛋白为调控靶点的天然产物研究进展

岑娟¹, 张峰², 姬沛生^{1*}

1. 河南大学 天然药物与免疫工程重点实验室, 河南 开封 475004

2. 河南大学药学院, 河南 开封 475004

摘要: P-糖蛋白(P-gp)不仅参与维持人体正常生理机能, 还是肿瘤多药耐药、神经性疾病等病理进程的重要功能分子, 同时严重影响了底物类药物的使用, 因此选择性调控 P-gp 的临床意义重大。国内外 P-gp 抑制剂的研究已历经 3 代, 但始终未能达到临床应用要求。近年来中药研究发现了大量具有 P-gp 调控活性的天然产物, 为新型 P-gp 调节剂的研发奠定了基础。根据 P-gp 的生理学、病理学作用, 阐述了其调控研究的药理学意义, 分析了天然产物调控 P-gp 的研究优势, 并根据不同作用机制对已报道的活性天然产物进行分类介绍, 为相关研究提供参考, 以促进 P-gp 抑制剂的进一步研发。

关键词: P-糖蛋白; 天然产物; 调控剂; 中药; 调控机制

中图分类号: R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)07-0905-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.07.025

Research progress in natural products with regulation target on P-glycoprotein

CEN Juan¹, ZHANG Feng², JI Bian-sheng¹

1. Key Laboratory of Natural Medicine and Immune Engineering, Henan University, Kaifeng 475004, China

2. College of Pharmacology, Henan University, Kaifeng 475004, China

Key words: P-glycoprotein; natural product; regulator; Chinese materia medica; regulation mechanism

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)现象首次发现于中国仓鼠肺细胞和 P388 肿瘤细胞, 表现为肿瘤细胞一旦对一种化疗药物产生耐药现象, 也会对结构各异、靶点不同的多种抗肿瘤药物同时产生耐药^[1]。Juliano 等^[2]研究发现, 在 MDR 细胞膜上有一种相对分子质量为 1.70×10^5 的糖蛋白, 发现该糖蛋白的表达水平与细胞内药物浓度以及细胞耐药程度息息相关, 由于其直接关系到细胞的通透性, 故命名为 P-糖蛋白(permeability-glycoprotein, P-gp)。目前, 人源 P-gp 尚未有高分辨率的晶体结构数据, 多数研究均基于细菌 ABC 药物转运体(ATP binding cassette transporters) Sav1866 和 MsnA 的晶体结构建立的 P-gp 同源模型^[3-4]。由于 P-gp 的底物广泛, 除了高相对分子质

量的疏水性分子、两亲性分子和中性分子, 带有正电荷或含有碱性氮原子者也受其外排。因此 P-gp 对生理、病理及药物作用均产生巨大影响。随着相关基础研究的推进, 以 P-gp 为靶点的药物研发也被推向高潮。

1 天然产物调控 P-gp 的药理学意义

天然产物对 P-gp 的调控作用主要通过抑制和激活两种方式发挥其活性。其中, 抑制作用主要体现在通过不同作用机制减少 P-gp 的表达或/和抑制其外排功能。研究表明具有抑制 P-gp 作用的天然产物有: 香茅醛、松油烯、异松油、蒎烯、松香酸、蛇孢假壳素 A、葫芦素、甘草次酸、鹰嘴豆芽素 A、水飞蓟素、柚皮素、黄芩苷、泽泻萜醇 B₂₃ 乙酸盐、金丝桃素、山柰酚、槲皮素、大蒜素、染料木素、

收稿日期: 2013-02-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(U1204830); 河南省教育厅科学技术研究重点项目资助计划项目(13A310064)

作者简介: 岑娟(1984—), 女, 讲师, 硕士生导师, 研究方向为肿瘤多药耐药逆转及血脑屏障研究。

Tel/Fax: (0378)2864665 E-mail: chengzidechengzi@163.com

*通信作者 姬沛生 Tel/Fax: (0378)2864665 E-mail: jibiansheng@yahoo.com.cn

大豆素、高三尖杉酯碱、青蒿脂、蟾蜍灵、粉防己碱、山豆根碱、小檗胺、北豆根苏林碱、延胡索乙素、川芎嗪、桑色素、根皮素、番荔枝内酯、防己诺林碱、汉防己甲素、蝙蝠葛碱、蝙蝠葛苏林碱、头花千金藤碱、丹皮酚、人参皂苷、榄香烯、甲基莲心碱、川芎嗪、丹皮酚、榄香烯及其衍生物、紫杉醇、大黄素、甲基莲心碱、葛根素、茶多酚、柴胡皂苷 A、雷公藤苷、白薇苷、三七苷、芍药苷、千金藤碱、轮环藤碱、倍半萜烯内酯、澳洲茄边碱、澳洲茄碱、小檗碱、莲心碱、大黄素、小窃衣倍半萜、树酰胺 A、钩藤总碱、药根碱、靛玉红、姜黄素、甲基莲心碱、苦参碱、浙贝母碱、贝母宁碱、胡椒碱、异鼠李素、补骨脂素、辣椒素、花青素、大黄酸、橙皮素、槲皮苷、白藜芦醇、香茅醇、薄荷油、鸦胆子油乳、丹皮酚、骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、氧化苦参碱、桑色素、根皮素、泽泻萜醇等^[5-11]。而天然产物对 P-gp 的激活作用主要表现为诱导 P-gp 的表达和/或增加其外排活性。研究发现,在高剂量、连续给药的基础上贯叶金丝桃素、山柰酚和槲皮素对 P-gp 有激活作用,尽管它们在较低剂量时则仍表现为抑制 P-gp 的作用^[6]。此外,动物实验表明麝香保心丸^[12]、贯叶连翘^[13]也可诱导 P-gp 的表达。

基于 P-gp 在人体生理、病理中的重要作用,以 P-gp 为活性靶点的天然产物具有以下药理学意义。

1.1 影响药物使用的安全性、有效性及生物利用度

由于 P-gp 主要以极性方式分布在具有分泌、排泄作用的内皮细胞的表面,如肝脏胆小管、肾脏近端肾小管、胰腺导管细胞、小肠、结肠黏膜柱状细胞、肾上腺上皮细胞的顶端表面、心脏内皮细胞、妊娠子宫内皮、胎盘滋养层细胞及血脑屏障毛细血管上皮细胞,介导着多种正常生理过程,对药物的分布、代谢和排泄产生重要的影响^[14]。如给予实验动物 P-gp 抑制剂,可提高口服 P-gp 底物隐丹参酮的生物利用度;抑制 P-gp 可使胆汁排泄的小檗碱量减少;使用 P-gp 的诱导剂贯叶连翘可降低其他药物如地高辛、苯二氮草类、茶碱、华法令的血药浓度^[5]。因此, P-gp 作为安全屏障维持着人体正常生理环境,调控 P-gp 有助于改善药物的安全性、有效性及生物利用度。

1.2 影响脑内疾病的病理进程及药物治疗

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是中枢神经系统和循环系统之间的屏障结构,其主要的功能学及结构学部位是大脑内皮及高表达于内皮细胞

腔面的 P-gp。在正常生理过程中, BBB 能够阻止内源或外源毒性物质的进入,从而保护脑内环境的稳定,但也阻止了药物经血液循环入脑,使疗效降低^[15]。如在治疗脑部肿瘤时,长春新碱、多柔比星、柔红霉素、紫杉醇等抗癌药物难以在脑内肿瘤细胞内达到有效的浓度^[16]。研究发现伴随着疾病的形成, P-gp 还会发生变化,进一步影响着病理进程和药物疗效。如脑缺血后, P-gp 水平不仅在脑微血管内皮细胞上显著上调,星形细胞和神经元也出现了 P-gp 的高表达,药物在脑内更加难以形成治疗浓度^[17-18];而通过调节 P-gp 水平,如使用粉防己碱、山豆根碱、小檗胺、北豆根苏林碱、延胡索乙素等 P-gp 抑制剂,则可显著提高治疗药物的脑内血药浓度^[19]。在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中, P-gp 表达的下调与 A β 的沉积形成恶性循环,成为 AD 发病和病情进展的危险因素,因此一些 P-gp 诱导剂能对 AD 产生积极作用,如 P-gp 诱导剂利福平可显著改善 AD 患者的认知能力,而对 P-gp 具有诱导作用的贯叶金丝桃素、山柰酚和槲皮素可望开发成为 AD 的保护剂^[20]。

1.3 逆转肿瘤多药耐药

P-gp 过表达是肿瘤多药耐药产生的关键因素,目前靶向 P-gp 及 P-gp 相关的上下游通路的药物研究已成为逆转肿瘤多药耐药研究的核心。研究表明,细胞毒性抗肿瘤药物与 P-gp 抑制剂合用可以增加耐药细胞的敏感性,如桑色素、根皮素、鹰嘴豆芽素 A、水飞蓟素、柚皮素、泽泻萜醇、高三尖杉酯碱、青蒿琥酯、蟾蜍灵、汉防己甲素、防己诺林碱等均可显著增加化疗药物在耐药肿瘤细胞中的量、增强药物的细胞毒性^[19,21]。对活性母核进行结构优化以及合成的新化合物进行筛选,也发现了一系列对肿瘤多药耐药有优势逆转作用的 P-gp 调控剂,如异黄酮化合物 CJY^[22]、洛美利嗪衍生物 CJZ3^[23]、氨氯地平衍生物 CJX1^[24]、CJX2^[25]。

2 天然产物调节 P-gp 的机制研究

对 P-gp 有调节作用的天然产物种类繁多、活性各异。除了上述活性结构明确的单体化合物外,还有一些中药及其提取物也表现出较好的调控作用,如柴胡、知母、丹皮、升麻、佛手、苦瓜、迷迭香提取物、补骨脂提取物、功劳木提取物等。尽管多数天然产物调控 P-gp 的作用机制尚未阐明,甚至难以解释有些天然产物表现出的对 P-gp 调控作用的双向性,根据已有文献,可以把天然产物发挥调控

作用的机制分为以下几个方面。

2.1 作用于 P-gp 的底物结合位点

天然产物可以结合 P-gp 底物结合区,从而竞争 P-gp 与其他药物的结合位点,抑制药物泵出,从而达到调控 P-gp 的目的。鸦胆子油乳可通过竞争性结合作用逆转耐药细胞株 KB/VCR、K562/A02 和 MCF-7/ADM 的多药耐药^[26];蝙蝠葛碱、蝙蝠葛苏林碱、头花千金藤碱、汉防己甲素、丹皮酚、人参皂苷等也通过与化疗药物竞争 P-gp 上的药物结合位点从而抑制 P-gp 的外排,提高药物在细胞内的浓度^[6]。然而, P-gp 具有多个药物结合位点,早期研究证明 P-gp 上至少有 2 个结合位点,分别称为“H”和“R”结合位点,分别代表着化合物 Hoechst 33342 和 Rhodamine 123 的特异性结合部位^[27]。放射配体结合数据表明 P-gp 的跨膜区可能有 2~4 个底物结合部位^[28]。进一步研究表明,不同的底物可能同时与 P-gp 发生结合,一个底物也可以通过变构或交叠覆盖同时影响着 P-gp 的不同结合位点^[29]。因此,目前多数研究未能阐明天然产物对 P-gp 发挥作用的确切构效关系。

2.2 作用于 P-gp 的活性调节位点

调节剂通过与 P-gp 结合发挥作用的另一种作用方式是调节剂在 P-gp 的跨膜一侧占据其他位点,使 P-gp 发生变构效应,发挥非竞争性的调控作用^[30]。不同抑制剂可能作用于底物转运部位和活性调节部位两者之一或同时作用于两者而发挥作用。研究表明芍药甘草汤及其组成生药甘草对 P-gp 有非竞争性抑制维拉帕米结合 P-gp 的作用,提示甘草可能通过作用于 P-gp 活性调节位点使底物结合区变构^[31]。

2.3 作用于 P-gp 的 ATP 酶

P-gp 的 ATP 酶是 P-gp 调节剂的主要靶点,药物作用于 ATP 结合位点或直接改变 ATP 酶的活性都可影响 P-gp 的功能^[32]。Ikegawa 等^[33]研究发现五甲基槲皮素、五丙烯基槲皮素属于 ATP 酶抑制剂,可竞争性抑制 P-gp 上 ATP 酶的活性,从而抑制 P-gp 的药物外排功能,其抑制作用比维拉帕米、环胞素 A 更强。由广东东蒂莫耶植物种子中分离出的番荔枝总内酯可特异地抑制线粒体还原型辅酶的氧化还原酶,抑制呼吸链电子的传递,使 ATP 生成迅速减少,也能显著抑制 P-gp 的功能^[34]。

2.4 改变 P-gp 的环境属性

大量文献表明, P-gp 的调控剂可能与 P-gp 结合,也可能不通过结合而在其他途径上调控其活性

从而发挥作用^[35]。如改变 P-gp 存在的局部环境属性可影响其功能和结构。研究发现吗丙嗪、补益中药能显著降低膜脂流动性,对化疗药物起到增效作用;莪术有效成分榄香烯和头花千金藤碱等均可修饰磷脂膜结构,诱导 P-gp 功能改变及细胞膜上分子重排,从而对 P-gp 发挥调控作用^[36]。四氢异喹啉化合物 HZ08 可通过促进耐药细胞凋亡逆转肿瘤多药耐药^[37-38]。

2.5 调控 P-gp 表达

直接诱导或下调 P-gp 表达是 P-gp 调控剂发挥作用的重要方式。骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙和氧化苦参碱等主要是通过降低 P-gp 的表达,增加细胞内化疗药物浓度;槲皮素、甲基莲心碱不仅可抑制 P-gp 的功能,也可降低 MDR 细胞 P-gp 的表达量;由虎杖根、藤梨根、水杨梅根、党参、白术、茯苓、山楂肉、甘草等组成的复方三根制剂可在转录水平下调 P-gp 的 mRNA 表达,从而降低 P-gp 的表达^[39-40]。此外,具有调控 P-gp 相关信号转导通路的天然产物也可有效调控 P-gp 的表达。槲皮素通过抑制热休克蛋白活性抑制 P-gp 的表达;川芎、丹参、赤芍、大黄、桃仁、补骨脂、人参等中药具有钙通道阻滞作用的有效成分,可通过影响细胞内 Ca^{2+} 浓度而影响 P-gp 的基因转录;榄香烯及其衍生物榄香烯吗素可抑制 Bcl-2 和 P-gp 表达^[41]。

事实上,天然产物对 P-gp 的调控作用大多是多靶点作用方式,如研究 P-gp 的可溶性重组片段发现黄酮类天然产物既可以结合 ATP 结合位点又可以与邻位甾醇结合位点结合双位调控 P-gp;防己的有效成分粉防己碱具有钙拮抗作用和膜调节作用^[42]。

3 研发天然产物 P-gp 调节剂的优势

P-gp 调节剂的研发已历经多年,其中以逆转多药耐药为目的药物研究已历经三代,但始终未能达到上市标准、冲破新药开发瓶颈。近年来,在研究天然产物的过程中发现了大量具有调控 P-gp 活性的物质,为调控 P-gp 的新药研发提供了新的契机。首先,天然产物结构多样、资源丰富,为 P-gp 调节剂的筛选与结构改造提供了丰富后备资源。其次,中药的使用在我国历经千百年的验证,安全性高、活性有保障,为活性筛选及机制研究提供了大量信息,为成药研究奠定了基础、节约了研发成本。具有 P-gp 调节活性的黄芩、延胡索乙素、川芎嗪已被制成多种剂型在临床使用了多年,从这些天然产物

中开发 P-gp 调节剂,其临床用药的安全性和有效性均已得到了保证。再次, P-gp 与大量疾病的病理进程关系密切,研究天然产物对 P-gp 的调控作用不仅有助于阐明病理机制,更有助于直接寻找疾病治疗的相关靶点,最终促进天然产物的成药研究,从基础研究到药物开发的连续研究优势明显。此外,研究药源天然产物可有助于寻找中药有效成分、阐明药理作用机制,有助于中药现代化的发展。天然产物有些是 P-gp 底物,有些是 P-gp 的调节剂,关注天然产物的此类属性有助于阐明已有中药方剂的药物配伍、相互作用机制,并可指导中药复方的配伍,提高中药使用效率;有些天然产物表现出抑制肿瘤及逆转肿瘤耐药的双重活性,关注此类药物的官能团则可为研发优势药物提供指导。

4 结语与展望

越来越多的研究表明 P-gp 的病理性变化与多种疾病息息相关,其中脑缺血、阿尔茨海默病、帕金森氏综合征、癫痫、药物成瘾、肿瘤多药耐药等疾病至今难以治愈。因此,研究病理下 P-gp 的变化规律,对了解其特异性调控途径,寻找合理的药物调控靶点,筛选高效低毒的先导化合物对阐明发病机制、寻找治疗靶点、研发候选药物都具有重要意义,而传统中药为此提供了丰富的潜在资源和研发契机。

参考文献

- [1] Goasguen J E, Dossot J M, Fardel O, *et al.* Expression of the multidrug resistance-associated P-glycoprotein in 59 cases of de novo acute lymphoblastic leukemia: prognostic implications [J]. *Blood*, 1993, 81(9): 2394-2398.
- [2] Juliano R L, Ling V. A surface glycoprotein modulation drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1976, 455(1): 152-162.
- [3] Aller S G, Yu J, Ward A, *et al.* Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding [J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1718-1722.
- [4] 霍晓奎, 刘克辛. ATP 结合盒转运体介导的肝癌多药耐药研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 1-5.
- [5] 谭蓉. P-糖蛋白与中药及其化学成分的相互作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(23): 2028-2029.
- [6] 李峥, 庄笑梅, 李素云, 等. P-糖蛋白中药抑制剂的的研究进展 [J]. *解放军药科学学报*, 2009, 25(4): 326-329.
- [7] 张肃. 天然药物逆转肿瘤多药耐药性研究进展 [J]. *中国医学文摘*, 2002, 16(3): 262-263.
- [8] 张慧珠, 杨林, 任雷鸣, 等. 中药活性成分逆转肿瘤细胞多药耐药作用的体外筛选 [J]. *华北煤炭医学学报*, 2003, 5(3): 265-267.
- [9] 梁文杰, 单保恩. 中药拮抗 P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2003, 34(4): 466-469.
- [10] Adams M, Mahringer A, Kunert O, *et al.* Cytotoxicity and P-glycoprotein modulating effects of quinolones and indoloquinazolines from the Chinese herb *Evodia rutaecarpa* [J]. *Planta Med*, 2007, 73(15): 1554-1557.
- [11] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [12] 姜波. 常用中成药对细胞色素 P450-3A4 和 P-糖蛋白的诱导研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [13] 张如洪, 陈亮, 揭金阶, 等. 贯叶连翘对大鼠离体肝灌流中非索非那定肝处置的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 20: 1746-1749.
- [14] Sun H, Dai H, Shaik N, *et al.* Drug efflux transporters in the CNS [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55(1): 83-105.
- [15] Mc Caffrey G, Staatz W D, Sanchez-Covarrubias L, *et al.* P-glycoprotein trafficking at the blood-brain barrier altered by peripheral inflammatory hyperalgesia [J]. *J Neurochem*, 2012, 122(5): 962-975.
- [16] 沈沉, 李焕德. P-糖蛋白介导的中枢神经系统药物相互作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 24(6): 533-538.
- [17] Cardoso F L, Brites D, Brito M A. Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches [J]. *Brain Res Rev*, 2010, 64(2): 328-363.
- [18] Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 640-665.
- [19] Zhang S, Morris M E. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304(3): 1258-1267.
- [20] 张觅, 张放智, 楼江. P-糖蛋白在神经退行性疾病中的作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(7): 835-840.
- [21] Chung S Y, Sung M K, Kim N H. Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(7): 823-828.
- [22] Ji B S, He L. CJY, an isoflavone, reverses P-glycoprotein-mediated multidrug-resistance in doxorubicin-resistant human myelogenous leukaemia (K562/DOX) cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(7): 1011-1015.
- [23] Ji B S, Li M, He L. Interaction of CJZ3, a lomerizine

- derivative, with ATPase activity of human P-glycoprotein in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia (K562/DOX) cells [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(7): 515-519.
- [24] Ji B S, He L. CJX1, an amlodipine derivative, interacts with ATPase of human P-glycoprotein [J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(10): 1073-1078.
- [25] Ji B S, He L. The effect of CJX2, an amlodipine derivative, combined with verapamil on P-glycoprotein efflux function *in vitro* [J]. *Drug Dev Res*, 2009, 70(6): 445-449.
- [26] 高娜, 茆俊卿, 张育. 中药逆转白血病多药耐药的研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2007, 39(3): 60-65.
- [27] Shapiro A B, Ling V. The mechanism of ATP-dependent multidrug transport by P-glycoprotein [J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1998, 643: 227-234.
- [28] Martin C, Berridge G, Higgins C F, *et al.* Communication between multiple drug binding sites on P-glycoprotein [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 58(3): 624-632.
- [29] Hennessy M, Spiers J P. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(1): 1-15.
- [30] Kwatra D, Vadlapatla R K, Vadlapudi A D, *et al.* Interaction of gatifloxacin with efflux transporters: a possible mechanism for drug resistance [J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1-2): 114-121.
- [31] 渡边由香. 芍药甘草汤对人 P-GP ATPase 活性的抑制作用 [J]. *国外医学: 中医中药分册*, 2005, 27(5): 16.
- [32] Zaja R, Loncar J, Popovic M, *et al.* First characterization of fish P-glycoprotein substrate specificity using determinations of its ATPase activity and calcein-AM assay with PLHC-1/dox cell line [J]. *Aquat Toxicol*, 2011, 103(1/2): 53-62.
- [33] Ikegawa T, Ohtani H, Koyabu N, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein by flavonoid derivatives in adriamycin-resistant human myelogenous leukemia (K562/ADM) cells [J]. *Cancer Lett*, 2002, 177(1): 89-93.
- [34] Rosenberg M F, Kamis A B, Callaghan R, *et al.* Three-dimensional structures of the mammalian multidrug resistance P-glycoprotein demonstrate major conformational changes in the transmembrane domains upon nucleotide binding [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(10): 8294-8299.
- [35] Mares-Samano S, Badhan R, Penny J. Identification of putative steroid-binding sites in human ABCB1 and ABCG2 [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(9): 3601-3611.
- [36] 李传刚, 李墨林, 周琴, 等. β -榄香烯对人膀胱癌 BIU-87 细胞磷脂膜功能及 Bcl-2 表达的影响 [J]. *中草药*, 2007, 38(6): 886-892.
- [37] Cen J, Qi Y, Tao Y F, *et al.* HZ08, a great regulator to reverse multidrug resistance via cycle arrest and apoptosis sensitization in MCF-7/ADM [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647(1/3): 21-30.
- [38] Cen J, Zhu Y L, Yang Y, *et al.* Effects of the multidrug resistance modulator HZ08 on the apoptosis pathway in human chronic leukaemia cell line K562/A02 [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(11): 622-630.
- [39] 顾政一, 张裴, 聂勇战, 等. 5 种生物碱胃癌多药耐药逆转剂的筛选及机制研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(6): 1151-1155.
- [40] 谢长生, 周维顺, 冯正权, 等. 复方三根制剂对 MDR 细胞株 K562/ADR 和 K562/VCR 逆转作用的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2003, 9(4): 26-31.
- [41] Komoto C, Nakamura T, Yamamori M, *et al.* Reversal effects of Ca^{2+} antagonists on multidrug resistance via down-regulation of MDR1 mRNA [J]. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(6): 355-363.
- [42] Nissler L, Gebhardt R, Berger S. Flavonoid binding to a multi-drug-resistance transporter protein: an STD-NMR study [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2004, 379(7/8): 1045-1049.