

中药多靶点逆转白血病多药耐药机制研究

施叶叶, 马程遥, 苗筠杰, 陈 勇, 陈建伟, 李 祥*

南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

摘 要: 白血病是血液系统一种常见的恶性肿瘤, 是国内十大高发恶性肿瘤之一。白血病的多药耐药是化疗失败的主要原因, 化学药逆转剂通常毒副作用大, 作用机制单一, 制约着其临床应用。而中药有高效、低毒、多靶点的特点, 在逆转多药耐药白血病上显示出其独特的优势。通过分析近些年白血病多药耐药的机制, 综述中药单体成分、中药复方和单味药白血病多药耐药逆转剂, 以探讨中药逆转白血病多药耐药的前景。

关键词: 白血病; 多药耐药机制; 中药; 逆转剂; 恶性肿瘤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)07-1230-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.07.028

Mechanisms of Chinese materia medica multi-target to reverse MDR of leukemia

SHI Ye-ye, MA Cheng-yao, MIAO Yun-jie, CHEN Yong, CHEN Jian-wei, LI Xiang

College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Leukemia is a common malignant tumor in blood system, and it is one of the 10 high incidence malignant tumors in China. The main reason related to the failure of chemotherapy in leukemia is multidrug resistance (MDR). Chemical reversal agents often have the side effects and the mechanisms of chemical reversal agents are single, which restricts its clinical application. With efficiency, low-level toxicity, and multi-target points, Chinese materia medica shows its unique advantages in reversing MDR of leukemia. This paper summarizes the MDR mechanisms of leukemia and reversal agents in Chinese medicine in order to find more Chinese medicine to reverse leukemia.

Key words: leukemia; multidrug resistance mechanisms; Chinese materia medica; reversal agents; malignant tumors

癌症是人类死亡的主要原因之一, 全球死于癌症的人数持续上升。白血病属于中医学的“血证”“温病”“热劳”“血瘀”等范畴, 邪毒侵袭, 入血伤髓为其主要发病机制。目前主要有 4 种类型的白血病: 慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和急性髓性白血病 (AML)^[1]。

化疗是目前治疗白血病的主要方法之一, 然而, 在化疗过程中, 会出现肿瘤多药耐药 (MDR) 现象^[2], 抗肿瘤药物也会产生交叉耐药现象, 从而产生原药耐药 (PDR) 和 MDR, 导致化疗失败。

另外, 化学药逆转剂通常有严重的毒副作用, 作用机制单一, 选择性差, 影响其临床使用。中药用药历史悠久, 资源丰富, 有多靶点、多途径的特点, 其作为白血病的 MDR 逆转剂受到了国内外学者的广泛关注。本文通过查阅近年来有关文献, 对白血病细胞 MDR 的主要机制以及逆转其相应机制的中药进行综述。

1 白血病 MDR 的主要机制

白血病 MDR 产生的机制相当复杂, 通常是多种机制相互作用的结果。参与其 MDR 产生的机制主要有以下几方面: (1) 膜转运蛋白表达的升高;

收稿日期: 2015-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573577, 81274057, 81403182); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目 (ysxk-2010); 江苏省自然科学基金项目 (BK2012853); 国家教育部博士点专项基金资助项目 (20113237110009); 南京中医药大学青年科学基金 (BXZR23); 2015 年江苏省普通高校研究生科研创新计划项目 (1003)

作者简介: 施叶叶 (1991—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中药活性成分的基础研究及应用。

Tel: 15951926025 E-mail: shiye1572@163.com

***通信作者** 李 祥 (1953—), 女, 博士生导师, 主要从事中药药效物质基础和中药新药研究。Tel: 13913925677 E-mail: lixiang_8182@163.com
陈 勇 (1987—), 男, 博士, 主要从事中药药效物质基础和中药新药研究。Tel: 15251825386 E-mail: achenyongmail@163.com

(2) 谷胱甘肽及药物解毒酶等量增加或活性增强；(3) DNA 拓扑异构酶 II (Topo II) 量减少及活性降低；(4) 细胞凋亡受到抑制；(5) 细胞修复机制，肿瘤微环境等方面。因此，了解白血病的 MDR 机制，对开发白血病 MDR 的药物和提高白血病的治疗效果有非常重要的意义。

1.1 膜转运蛋白与 MDR

目前，白血病 MDR 产生的主要原因是 ABC 转运体的过表达，它主要由 ATP 水解释放的能量将药物分子泵出细胞，降低细胞内化疗药的浓度，从而产生耐药^[3]。ABC 转运体超家族分为 7 个亚族 (ABCA~ABCG)，与 MDR 相关的蛋白主要有 P-糖蛋白 (P-gp)^[4]、多药耐药相关蛋白 (MRP1)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、肺耐药蛋白 (LRP)^[5]。其中，MDR-1 基因的大量扩增及其编码产物 P-gp 的过度表达是肿瘤细胞耐药的主要原因^[6]。

1.2 酶量及活性的改变与 MDR

耐药相关酶在肿瘤细胞内的量及活性的改变与白血病的耐药性密切相关，这些酶主要包括：谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)、Topo II、磷酸激酶 C (PKC)、谷胱甘肽 (GSH) 及环氧合酶-2 (COX-2) 等^[7]。

1.3 细胞凋亡与 MDR

许多化疗药物通过诱导细胞凋亡来杀伤肿瘤细胞^[8]，如果肿瘤细胞的凋亡途径出现缺陷或抗凋亡机制增强，就会引起肿瘤细胞的 MDR 现象。细胞凋亡途径上的有关因子或基因，如 Bcl-2 基因家族、突变 p53 基因、凋亡抑制基因 survivin、Bax、caspase-3、肿瘤坏死因子 (TNF)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 等^[9]都参与了白血病细胞 MDR。

1.4 其他因素与 MDR

除上述各种机制外，细胞周期、DNA 修复机制 (ERCC1)、肿瘤干细胞、肿瘤微环境、金属硫蛋白 (MT) 等均可能与白血病 MDR 有关。总之，白血病 MDR 的发生是多种因素、多种机制共同作用的结果。

2 中药多靶点逆转白血病 MDR

白血病细胞的 MDR 现象普遍，其机制多样。寻求其逆转策略及逆转剂已成为国内外的研究热点。化学药逆转剂毒副作用大，而中药在逆转白血病 MDR 方面有很好的效果，可以多靶点、多途径逆转多药耐药白血病 (表 1)。

2.1 下调膜转运蛋白

2.1.1 P-gp 田亮等^[10]研究发现藤黄酸能增加阿霉

素对 K562/A02 细胞的敏感性，下调 P-gp 的表达，提高耐药细胞株凋亡率，同时下调了耐药株 MDR-1 mRNA 表达，这些均证实藤黄酸可以逆转 P-gp 所介导的经典 MDR 途径。杨莉洁等^[11]研究发现，黄芩苷在体外能逆转人白血病耐药细胞 K562/ADR。实验表明黄芩苷下调 MDR-1 基因的表达，从而增加细胞内化疗药物阿霉素 (ADR) 的累积量。因此，黄芩苷逆转 K562/ADR 耐药机制可能是抑制了 MDR-1 基因的表达，进而抑制 P-gp 对 ADR 的泵出。

2.1.2 MRP1 秦小清等^[12]研究发现，五味子甲素对白血病耐药细胞 K562/ADR 有耐药逆转作用，它能降低 P-gp 蛋白和 MDR-1、MRP1 基因的表达。其逆转耐药的机制可能是五味子甲素通过抑制 MRP1 mRNA 表达，进一步使细胞 MRP1 蛋白表达减少，通过 MRP1 途径逆转 MDR。

2.1.3 BCRP 文思群等^[13]研究发现雷公藤内酯醇对 K562/G01 细胞有增殖抑制作用，雷公藤内酯醇能将细胞阻滞在 G₁ 期，下调 P-gp 蛋白和 BCR/ABL 基因表达。这些说明其逆转机制可能与抑制 BCRP 蛋白表达有关。

2.1.4 其他 此外，其他中药单体、复方和单味药，如冬凌草甲素^[14]、双氢青蒿素^[15]、雷公藤甲素^[16]、 β -榄香烯^[17]、斑蝥素^[18]、小檗碱^[19]、功劳木^[20]、川芎嗪^[21]、氧化苦参碱^[22]、麻黄碱^[23]、汉防己碱^[24]、姜黄素^[25]、丹皮酚^[26]、槲皮素^[27]、和厚朴酚^[28]、补骨脂素^[29]、人参皂苷^[30]、绞股蓝总苷^[31]、解毒化痰中药复方 (主要由青黛、山慈菇、蚤休、莪术、川芎、丹参、补骨脂等组成)^[32]、扶正祛邪中药复方 (其主要成分为人参、黄芪、麦冬、五味子、青黛、白花蛇舌草) 含药血清^[33]、六神丸^[34]、半枝莲^[35]等 (表 1) 逆转白血病 MDR 的机制与下调膜转运蛋白有关。

2.2 降低肿瘤细胞解毒、修复功能

2.2.1 GST、GSH 许静等^[36]研究木犀草素对 K562/A02 细胞的作用，发现其能逆转该细胞的 MDR，其逆转机制可能与降低细胞内 GSH 的量、下调 GST- π 蛋白的表达相关。王为光等^[37]研究发现，非细胞毒性剂量的槲皮素能降低 K562/ADR 细胞对 ADR 的耐药性，槲皮素干预后，细胞内 GST 的量显著下降，认为槲皮素逆转 K562/ADR 耐药性的机制可能与其下调细胞内 GST 的表达、减少 GST 对 ADR 的外排作用，从而增加 ADR 的细胞内浓度有关。

表 1 逆转白血病 MDR 的中药

Table 1 Chinese materia medica of anti-MDR of leukemia cells

主要机制	结构母核	中药单体、中药复方及单味药	靶点
膜转运蛋白	萜类	藤黄酸、冬凌草甲素、双氢青蒿素、雷公藤甲素、 β -榄香烯、斑蝥素	P-gp
	萜类	雷公藤内酯醇	BCRP
	生物碱类	小檗碱、功劳木、川芎嗪、氧化苦参碱、麻黄碱	P-gp
	生物碱类	汉防己碱	MRP1
	酚酸类	姜黄素	P-gp
	酚类	丹皮酚	P-gp
	黄酮类	槲皮素、黄芩苷	P-gp
	木脂素类	和厚朴酚	P-gp
	木脂素类	五味子甲素	MRP1
	香豆素	补骨脂素	P-gp
	皂苷类	人参皂苷、绞股蓝总苷	P-gp
		解毒化瘀方、扶正祛邪中药复方含药血清、六神丸、半枝莲	P-gp
药物相关酶	萜类	熊果酸	GST
	生物碱	盐酸千金碱	Topo II
	生物碱	甲基莲心碱	GSH
	生物碱	川芎嗪	GST
	黄酮类	木犀草素	GSH
	黄酮类	槲皮素	GST
	木脂素类	五味子甲素	GSH
		黄连解毒汤	Topo II
凋亡调控基因	萜类	雷公藤内酯、青蒿琥酯	NF- κ B
	萜类	二氢青蒿素	caspase
	萜类	蓝萼甲素	线粒体凋亡
	萜类	榄香烯	caspase-8
	生物碱类	吴茱萸碱	caspase-3, 9
	黄酮类	姜黄素	bcl-2
	黄酮类	槲皮素	survivin
	醌类	大黄素	bcl-2
	醌类	白花丹醌	caspase-8
	酚酸类	藤黄酸	survivin
	皂苷类	薯蓣皂苷	NF- κ B
	鞣质类	表没食子儿茶素没食子酸酯	bcl-2
		解毒化瘀中药复方、益气养阴解毒方、扶正祛邪含药血清、蟾酥	bcl-2

2.2.2 Topo II 林潇等^[38]研究黄连解毒汤中黄酮成分对 K562/ADM 细胞的增殖抑制作用及相关因子表达的影响,结果显示 MDR-1、Topo II 的表达降低, caspase-3 基因的表达升高。其作用机制可能与改变 MDR-1、Topo II 及 caspase-3 基因的表达有关。

2.2.3 其他 除此之外,许多中药单体成分如熊果酸^[39]、盐酸千金碱^[40]、甲基莲心碱^[41]、川芎嗪^[42]、

五味子甲素^[43]等(表 1)逆转白血病耐药肿瘤细胞的机制与细胞内酶量及活性的改变有关。

2.3 影响信号转导凋亡调控基因

2.3.1 Bcl-2 丁洁卫等^[44]研究姜黄素对伊马替尼耐药的 K562 细胞(K562/IM)MDR 的逆转作用,姜黄素作用后,miR-21 和 Bcl-2 蛋白水平显著降低;由此,姜黄素可增强 K562/IM 细胞对伊马替尼的敏

感性,并诱导其凋亡,其作用机制可能与下调 miR-21 表达水平、抑制靶基因 Bcl-2 蛋白表达有关。马武开等^[45]研究发现,解毒化瘀中药复方含药血清可以降低白血病 K562/A02、HL60/Adr 耐药细胞 Bcl-2 基因表达,从而逆转肿瘤细胞的 MDR。

2.3.2 survivin 田亮等^[46]研究发现藤黄酸可以逆转 K562/A02 细胞株。实验证实藤黄酸可以增强耐药细胞对化疗药 ADR 的敏感性, survivin 表达下调显著。其机制可能与增强 K562/A02 细胞凋亡、下调 survivin 和 P-gp 蛋白的表达有关。韩艳秋等^[47]发现,槲皮素对耐药白血病细胞 K562/A02 有逆转作用,主要通过下调 MDR-1 基因、降低 P-gp 的表达,增加细胞内化疗药物浓度以及下调抗凋亡基因 survivin 的表达诱导细胞凋亡实现。

2.3.3 NF- κ B 王丽娟等^[48]研究发现薯蓣皂苷能抑制耐药白血病细胞 K562/ADR,主要通过下调 MDR1 表达,逆转了白血病细胞的耐药,其机制与细胞凋亡中的 NF- κ B 相关。王玮琴等^[49]发现青蒿琥酯对人白血病 K562/ADM 细胞有逆转作用, NF- κ B p65 表达随时间的增加而明显降低,其机制是通过下调 NF- κ B p65 的表达而诱导白血病细胞凋亡。

2.3.4 其他 此外,雷公藤内酯^[50]、二氢青蒿素^[51]、蓝萼甲素^[52]、榄香烯^[53]、吴茱萸碱^[54]、大黄素^[55]、白花丹醌^[56]、表没食子儿茶素没食子酸酯^[57]、益气养阴解毒方(方中有黄芪、益卫)^[58]、扶正祛邪含药血清^[59]、蟾酥^[60]等中药单体成分(表 1)逆转白血病 MDR 的机制与细胞凋亡有关。

3 结语与展望

肿瘤 MDR 是当前治疗白血病所面临的主要困难之一,寻找高效低毒的耐药逆转剂已成为关键性问题。近年来,中医药在治疗肿瘤 MDR 方面取得了一定的疗效^[61-62]。中药单体及复方等可以多途径、多靶点逆转白血病 MDR。此外,中药可以通过提高机体免疫功能来提高化疗药的作用。

通过总结近几年中药逆转白血病 MDR 细胞的实验,可以发现:①中药逆转 MDR 白血病细胞的机制主要集中在膜转运蛋白及凋亡途径方面,在膜转运蛋白方面, P-gp 途径研究的较多。因此,笔者推测是否也可以从其他靶点寻求逆转 MDR 白血病细胞的中药。②研究逆转 MDR 白血病细胞的中药单体较多,而中药复方及单味药等的研究较少。可以运用中医的整体观和辨证论治的思想,从中药复方等方面挖掘 MDR 白血病逆转剂,探讨其多靶点

逆转机制。还可以从中药联合化疗药物方面,寻找更有效治疗 MDR 白血病的方案。③从已有的研究发现,多数实验以体外实验为主,而体内实验及临床研究较少。今后的研究应当考虑体内模型的构建。④近年来,萜类化合物成为研究的热点之一,在逆转 MDR 白血病细胞中显示出较好的逆转作用。

中药资源丰富,如何发挥中药优势,有效挖掘、筛选中药成为日后所有中医药研究者面临的共同问题。随着现代分子生物学技术、生物化学、药理学、生物信息学、基因组学等学科的综合发展,中药在逆转白血病 MDR 细胞方面将显示其独特的优势。

参考文献

- [1] Swerdlow S H, Campo E, Harris N L, *et al.* *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* [M]. Lyon: IARC Press, 2008.
- [2] Huang H Y, Niu J L, Zhao L M, *et al.* Reversal effect of 2', 4'-dihydroxy-6'-methoxy-3', 5'-dimethylchalcone on multi-drug resistance in resistant human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402/5-FU [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1086-1092.
- [3] Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(1): 4-15.
- [4] 陈洁汝. P 糖蛋白在白血病多药耐药中的调控机制 [J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(5): 499-506.
- [5] 张惠锋, 杨策尧. 肺耐药相关蛋白与白血病细胞多药耐药研究进展 [J]. 西部医学, 2009, 21(6): 1019-1020.
- [6] Li Y, Yuan H, Yang K, *et al.* The structure and functions of P-glycoprotein [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(8): 786-800.
- [7] 李宏颖, 杨景春. 白血病多药耐药机制研究进展 [J]. 国际儿科学分册, 2004, 31(4): 65-67.
- [8] Kuo P L, Hsu Y L, Kuo Y C, *et al.* The anti-proliferative inhibition of ellipticine in human breastmda-mb-231 cancer cells is through cell cycle arrest and apoptosis induction [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(7): 789-795.
- [9] 高娜, 茆俊卿, 张育. 白血病多药耐药机制研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(18): 2809-2810.
- [10] 田亮, 刘娟, 陈宝安, 等. 藤黄酸对白血病 K562/A02 细胞的耐药逆转作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2): 252-257.
- [11] 杨莉洁, 赵挺, 白庆咸, 等. 黄芩苷对白血病细胞耐药株逆转耐药效果及机制研究 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(7): 775-779.
- [12] 秦小清, 梁宇光, 高洪志, 等. 五味子甲素对

- K562/ADR、HL60/ADR、MCF-7/ADR 多药耐药逆转机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 329-334.
- [13] 文思群, 马梁明, 鹿育晋, 等. 雷公藤内酯醇对伊马替尼耐药的 K562/G01 细胞增殖抑制及诱导凋亡作用的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(3): 1148-1152.
- [14] Li C, Wang E, Cheng Y, *et al.* Oridonin: An active diterpenoid targeting cell cycle arrest apoptotic and autophagic pathways for cancer therapeutics [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(5): 701-704.
- [15] 黄望香, 曾雪花, 李翠霞, 等. 双氢青蒿素对白血病多药耐药 K562/ADM 细胞的逆转作用 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(15): 1810-1812.
- [16] 惠璐璐, 许文林, 陈巧云, 等. 雷公藤甲素对 K562/A02 细胞阿霉素敏感性的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(1): 66-69.
- [17] 郝立宏, 赵瑾瑶, 高船舶, 等. β -榄香烯对 K562/阿霉素细胞多药耐药性的逆转及其对 P-gp 糖蛋白表达的影响 [J]. 解剖学报, 2006, 37(1): 48-51.
- [18] 魏素菊, 时爱春. 斑蝥酸钠逆转 K562/SO2 细胞多药耐药的机制初探 [J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(5): 401-404.
- [19] 王天晓, 王世广, 时小燕, 等. 小檗碱增强 K562/DOX 细胞对多柔比星敏感性的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(6): 431-435.
- [20] 王天晓, 李明. 功劳木组分 F6 逆转白血病 MDR 的作用和机制 [J]. 河南大学学报, 2007, 26(4): 14-18.
- [21] 马海英, 赵瑾瑶, 金伟, 等. 川芎嗪对转基因多药耐药细胞 K562/MDR 耐药性的逆转作用 [J]. 吉林大学学报, 2009, 35(4): 599-603.
- [22] 彭向前, 李军, 张文会, 等. 氧化苦参碱逆转多药耐药细胞系 K562/AO2 耐药性的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(19): 1127-1130.
- [23] 沈维干, 张育, 顾健, 等. 麻黄碱对 K562/AO2 细胞 MDR1、MRP、Topo II 和 GST 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 40-43.
- [24] 蒋心惠, 滕永真, 何百成, 等. 汉防己碱对白血病 K562 细胞生长的促进耐药作用 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(17): 1711-1714.
- [25] 翟闪闪. 姜黄素通过下调 P-gp 和 CLC-3 表达逆转 K562/ADM 细胞多药耐药 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [26] 孙慧君, 王晓琦, 于丽敏, 等. 丹皮酚对 MDR 逆转作用的研究 [J]. 解剖科学进展, 2007, 6(1): 59-62.
- [27] 韩艳秋, 曹林娟, 郝洪军, 等. 槲皮素逆转白血病细胞系 K562/A 多药耐药性及相关基因表达的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 884-889.
- [28] 薛芳, 成志勇, 梁文同, 等. 和厚朴酚对 U937/ADR 细胞系耐药逆转作用及其机制研究 [J]. 上海交通大学学报, 2009, 29(9): 1035-1039.
- [29] 蔡宇, 蔡天革. 补骨脂素逆转多药耐药细胞系 K562/ADR 耐药性研究 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1164-1166.
- [30] 史曦凯, 张翼军, 赵春竟. 人参皂甙单体 Rb1 对多药耐药细胞系 K562/HHT 细胞内柔红霉素浓度的影响 [J]. 重庆医学, 2001, 30(6): 507-509.
- [31] 范莉. 绞股蓝总皂甙对 P-糖蛋白高表达急性粒系白血病细胞化疗药物敏感性的影响 [J]. 衡阳医学院学报, 2000, 28(4): 345-346.
- [32] 马武开, 姚血明, 李玉莹, 等. 解毒化瘀药对白血病 K562/A02、HL60/Adr 细胞 P-gp、Bcl-2、P53 基因表达影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2321-2323.
- [33] 李秀军, 严鲁萍, 姚宇红. 扶正祛邪中药复方含药血清抗白血病细胞 HL60 及 HL60/VCR 细胞的体外实验研究 [J]. 广东医学, 2012, 33(7): 896-897.
- [34] 李海燕. 六神丸逆转 K562/DOX 细胞阿霉素耐药的研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 3-5.
- [35] 李洁, 孙静, 魏霞. 半枝莲对白血病细胞株 K562/A02 细胞 P-糖蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(2): 139-140.
- [36] 许静, 李瑞明, 肖希斌, 等. 木犀草素抑制白血病耐药株 K562/A02 的 GST- π 表达 [J]. 今日药学, 2012, 22(1): 7-9.
- [37] 王为光, 于广晴, 张国艳, 等. 槲皮素体外逆转 K562/ADM 耐药的研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(2): 28-29.
- [38] 林潇, 盛国良, 孙付军, 等. 黄连解毒汤所含黄芩苷、京尼平苷对 K562/ADM 细胞多药耐药相关基因表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 20-24.
- [39] 王博, 武利强, 叶宝东, 等. 白花蛇舌草熊果酸诱导白血病耐药 K562/ADM 细胞凋亡及其作用机理的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 921-924.
- [40] 彭有梅, 王宁, 王亚峰, 等. 盐酸千金藤碱逆转 K562/ADR 细胞多药耐药性及其机制 [J]. 药学报, 2012, 47(5): 594-599.
- [41] 肖希斌, 谢兆霞, 秦群, 等. 甲基莲心碱抑制 K562/AO2 细胞 GST- π 的表达 [J]. 西安交通大学学报, 2005, 26(5): 428-430.
- [42] Song Y N, Guo X L, Zheng B B, *et al.* Ligustrazine derivate DLJ14 reduces multidrug resistance of K562/A02 cells by modulating GST π activity [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(4): 937-943.
- [43] 秦小清, 梁宇光, 高洪志, 等. 五味子甲素对 K562/ADR、HL60/ADR、MCF-7/ADR 多药耐药逆转机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 329-334.

- [44] 丁洁卫. 姜黄素通过调节 miR-21 干预伊马替尼耐药 K562/IM 细胞的化疗敏感性 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1333-1337.
- [45] 马武开, 姚血明, 李玉莹, 等. 解毒化瘀药对白血病 K562/AO2、HL60/Adr 细胞 P-gp、Bcl-2、P53 基因表达影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2321-2323.
- [46] 田 亮, 刘 娟, 陈宝安, 等. 藤黄酸对白血病 K562/A02 细胞的耐药逆转作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2): 252-257.
- [47] 韩艳秋, 曹林娟, 郝洪军, 等. 槲皮素逆转白血病细胞系 K562/A02 多药耐药性及相关基因表达的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 884-889.
- [48] Wang L, Meng Q, Wang C, *et al.* Dioscin restores the activity of the anticancer agent adriamycin in multidrug-resistant human leukemia K562/adriamycin cells by down-regulating MDR1 via a mechanism involving NF-kappaB signaling inhibition [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(5): 909-914.
- [49] 王玮琴, 殷 红. 青蒿琥酯对人白血病 K562, K562/ADM 细胞凋亡的作用及对 NF- κ B p65 表达的影响 [J]. 中国药师, 2014, 17(5): 729-731.
- [50] Zhou G S, Hu Z, Fang H T, *et al.* Biologic activity of triptolide in acute myeloid leukemia cells [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(2): 214-218.
- [51] Gao N, Budhreja A, Cheng S, *et al.* Interruption of the MEK/ERK signaling cascade promotes dihydroartemisinin-induced apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Apoptosis*, 2011, 16(5): 511-523.
- [52] Gao L W, Zhang J, Yang W H, *et al.* Glaucocalyxin A induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through mitochondria-mediated death pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(1): 51-63.
- [53] 张永军, 包文龙, 史 华. β -榄香烯转逆肿瘤细胞多药耐药的研究现状 [J]. 新中医, 2014, 46(12): 212-214.
- [54] 董瑞红. 吴茱萸碱诱导白血病细胞凋亡及其机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [55] 陈英玉, 李 静, 胡建达, 等. 大黄素对 HL-60/ADR 耐药细胞多药耐药逆转作用的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(6): 1413-1422.
- [56] 徐凯红, 陆道培. 白花丹醌诱导人白血病细胞-NB4 凋亡的实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(10): 755-757.
- [57] 赵 芳, 张茂宏, 李丽珍, 等. EGCG 联合维拉帕米逆转白血病细胞系 K562/AO2 多药耐药的研究 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(7): 535-536.
- [58] 严鲁萍, 张伟玲, 姚宇红, 等. 益气养阴解毒方对 K562/A02 裸鼠移植瘤逆转作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2137-2139.
- [59] 李秀军, 罗心一, 姚宇红, 等. 扶正祛邪含药血清对白血病耐药细胞株 HL60/VCR 细胞凋亡率的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2645-2647.
- [60] 王珏莲, 古学奎, 刘安平, 等. 蟾酥逆转人白血病 K562/DOX 细胞多药耐药的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 280-283.
- [61] 刘海晔. 中药逆转肿瘤多药耐药性的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1096-1102.
- [62] 王云飞, 顾政一, 聂勇战, 等. 贝母素乙增强阿霉素对胃癌多药耐药裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 686-690.