

药食同源类中药在 P-糖蛋白介导的多药耐药中的应用

陈仕红^{1,2}, 何晓玲¹, 刘祖浩¹, 常 聪^{1*}, 韩林涛², 洪 怡¹, 符棘玉¹

(1. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 2. 湖北中医药大学中药资源与中药复方教育部重点实验室, 武汉 430065)

摘 要: 目前, 肿瘤细胞产生多药耐药(multidrug resistance, MDR)严重制约了化疗疗效, 由多药耐药基因编码的 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的过表达是多药耐药产生的重要原因之一。我国中药资源丰富, “药食同源”历史悠久, 药食两用类中药, 安全性高, 毒副作用小, 可通过多成份, 多靶点、多途径来预防和治疗肿瘤。本文根据 P-gp 介导 MDR 机制, 介绍了部分可以抑制 P-gp 实现逆转 MDR 的“药食同源”类中药, 为肿瘤的预防和辅助治疗提供新思路。

关键词: 中药; 肿瘤; 多药耐药; P-糖蛋白; 药食同源

Application of medicinal and edible traditional Chinese medicine in multidrug resistance mediated by P-glycoprotein

CHEN Shi-Hong^{1,2}, HE Xiao-Ling¹, LIU Zu-Hao¹, CHANG Cong^{1*},
HAN Lin-Tao², HONG Yi¹, FU Ji-Yu¹

(1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Key Laboratory of Chinese Medicine Resource and Compound Prescription of Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT: At present, multidrug resistance (MDR) in tumor cells severely restricts the efficacy of chemotherapy. Overexpression of P-glycoprotein (P-gp) encoded by multidrug resistance gene is one of the important reasons for multidrug resistance. Traditional Chinese medicine resources are rich and "one root of medicine and food" has a long history. Medicinal and edible traditional Chinese medicine, with many advantages such as high safety and poor side effects, can prevent and treat tumors through multiple components, multiple targets and multiple ways. Based on the mechanism of P-gp mediated MDR, this article introduced some medicinal and edible traditional Chinese medicine, which could reverse the MDR by inhibiting P-gp and provided new ideas for prevention and assisted therapy of tumors.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine; tumor; multidrug resistance; p-glycoprotein; drug and food homology

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划重点项目(D20182004)、湖北省中药标准化工程技术中心开放基金项目(ZDSYS201802)、湖北中医药大学青苗计划项目(2017ZZX021)

Fund: Supported by Grants from the Key Project in Science Research Program from Education Department of Hubei (D20182004), Open Fund Project of Traditional Chinese Medicine Standardization Engineering Technology Center of Hubei (ZDSYS201802) and Young Crop Project of Hubei University of Traditional Chinese Medicine (2017ZZX021)

***通讯作者:** 常聪, 博士, 副研究员, 主要研究方向为药物新剂型与新制剂。E-mail: 1080697@qq.com

***Corresponding author:** CHANG Cong, Ph.D, Associate Professor, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, No.1, Huangjiahui West Road, Hongshan District, Wuhan 430065, Hubei. E-mail: 1080697@qq.com

1 引言

恶性肿瘤是当今严重危害人类生命与健康的疾病之一, 据报道, 欧洲 2018 年有 391 万新发肿瘤病例, 193 万死亡病例^[1], 今年初国家癌症中心发布数据表明 2014 年中国 380.4 万新增肿瘤病例, 229.6 万死亡病例^[2]。目前治疗方法主要有手术、化疗、放疗以及生物治疗等, 其中化疗是用化学药物抑制肿瘤细胞的增殖、浸润、转移, 最终杀死肿瘤细胞的疗法, 药物经血液循环在全身分布, 对原发性和转移性病灶均有治疗作用, 因此应用相对广泛。然而在临床化疗过程中, 肿瘤细胞可能在治疗初期即对化疗药物不敏感(原发性耐药), 或在反复治疗中对化疗药物产生耐药性(获得性耐药), 后者又可分为仅对诱导药物产生耐药(原药耐药)和对多种结构不同、作用机制不同的化疗药物产生交叉耐药性(多药耐药, multi-drug resistance, MDR)^[3]。MDR 发生机制十分复杂, 如膜转运蛋白过度表达、药物代谢酶过度表达、细胞凋亡相关基因异常、DNA 损伤修复能力异常、肿瘤干细胞的更新与分裂等^[4,5]。

如何克服 MDR 成为提高肿瘤疗效亟需解决的问题。目前已有的化学药逆转剂往往针对单一机制, 选择性差和毒副作用大限制了其应用^[6]。中医药立足于辨证施治, 《黄帝内经》中提出“不治已病治未病”, 即未病先防、既病防变、已变防危^[7]。在肿瘤发生发展过程中, 中药作用持久温和, 可以通过多成分、多靶点、多途径来预防和治疗肿瘤, 独具优势。中药用于肿瘤治疗有千百年历史, 《本草纲目》对肿瘤已有记载, 名为“瘰癧”、“癭”、“肺癰”、“虚劳”、“痰核”等^[8], 其中抗肿瘤植物药 173 种, 动物药 27 种, 矿物药 14 种, 药物的四性以寒凉为主; 五味以苦、辛、甘为主^[9]。

“药食同源”在我国历史久远, 指食物与中药同一起来源, 即食物提供营养摄取的同时, 也涵盖治愈疾病或辅助改善病情的能力^[10]。早在《神农本草经》中已记录药食两用药物, 如薏苡仁、枸杞子、生姜、杏仁、百合、大枣等常见食物, 唐代《千金要方》中有“食治篇”, 明清有《食物本草》、《食鉴本草》等专著^[11]。2002 年原卫生部颁布了包括枸杞、茯苓、薏苡仁等 86 种药食两用中药材, 2014 年和 2018 年分别新增了 15 种和 9 种, 如人参、当归、姜黄等^[12]。目前药食同源类中药多达上百种, 研究和开发中药材食品和保健品已成为当今人们生活需求的趋势。

本文以 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)为靶点, 总结部分可逆转 MDR 的药食两用类中药材, 为肿瘤预防和辅助治疗类食品与保健品的开发提供新思路。

2 P-糖蛋白与多药耐药

ABC(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白是一类重

要的跨膜运输蛋白, 主要功能是通过 ATP 水解产生的能量将与之结合的底物转运出细胞外。目前已发现人类基因组中有 48 个 ABC 转运蛋白, 其中 ABCB1、MRPs、ABCG2 等亚家族蛋白参与肿瘤细胞的 MDR。ABCB1 也称 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), 是由位于人染色体 7q21.1 的 MDR1 基因所编码的单链跨膜糖蛋白。

P-gp 由 1280 个氨基酸残基构成, 通过 2 个对称的、有 43% 同源性部分经由一个多肽区连接而成, 2 个部分由 610 个氨基酸串联重复结构组成, 中间多肽区由一个约 60 个氨基酸的 linker 相连, 是一种能量依赖型的跨膜蛋白^[13]。P-gp 的两部分分别包括 1 个疏水的跨膜结构域和 1 个胞内亲水 ATP 结合位点^[14]。每个跨膜结构域由 6 个跨膜的 α 螺旋组成, 具有底物结合位点和调节 P-gp 功能活性的结合位点。底物结合位点参与药物转运的作用; 活性功能位点可调节 P-gp 构型; ATP 结合位点参与 ATP 的结合与水解^[15]。P-gp 与药物结合的同时在 ATP 结合位点上与 ATP 结合, 利用 ATP 水解产生的能量, 将底物从细胞内转运到细胞外, 降低细胞内药物浓度, 导致细胞对多种化疗药物产生耐受, 使化疗效果显著降低^[16], 因此, 抑制 P-gp 将有效抑制耐药现象的产生。

3 “药食同源”类中药逆转 P-gp 介导的多药耐药

“药食同源”类中药材具有可长期服用、安全性高、毒副作用小等优点, 文献报道其中的茯苓、枸杞、人参、姜黄、甘草、当归、黄芪等药物可明显逆转 P-gp 介导的 MDR^[9]。抑制 P-gp 主要通过 3 个方面来实现逆转 MDR, 即抑制 P-gp 功能、抑制 P-gp 表达、对 P-gp 功能和表达双重抑制。

3.1 抑制 P-gp 功能

根据 P-gp 分子的结构组成, 药物对 P-gp 功能的抑制可表现在如下 3 个方面: (1) 占据 P-gp 上的底物结合位点, 竞争性减少 P-gp 与化疗药物的结合; (2) 通过 ATP 抑制 P-gp 的功能; (3) 影响细胞膜的功能从而抑制 P-gp 的功能。

3.1.1 茯苓

茯苓为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核, 味甘, 性平, 无毒。茯苓的主要有效成分为茯苓多糖和茯苓三萜类化合物, 茯苓多糖是茯苓中的重要成分, 茯苓多糖抗肿瘤机制具有多靶点、多层次、多途径的优势^[17]。据研究, 茯苓三萜类化合物低浓度时虽不具有细胞毒性, 但与维拉帕米同用, 显示出一定的逆转多药耐药的特性, 具有统计学意义($P < 0.01$)^[18]。罗丹明 123(Rh123)是 P-gp 特异性底物, 通过观察 Rh123 在细胞内的累计和残留量来衡量 P-gp 的泵功能强弱。在 Rh123 累积与外排实验证实去氢土莫酸可增加细胞内 Rh123 的累积量, 并减少 Rh123 的外排, 证明其可减弱 P-gp 外排泵功能, 减少抗癌药物的外排^[19]。

3.1.2 枸杞

枸杞是茄科植物宁夏枸杞的成熟果实。味干,性平,无毒。枸杞具有多种保健功效,同时具有显著的抗肿瘤作用。现代研究表明枸杞多糖(*lycium barbarum polysaccharides*, LBP)为其抗肿瘤的主要活性成分^[20],枸杞多糖能够抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,低、中、高3个剂量组的抑瘤率分别为25.27%、41.90%和62.32%^[21];Caco-2细胞系因保留了高表达的P-gp、药物代谢酶和多药耐药蛋白(MRP),可模拟小肠上皮细胞吸收特性,测定药物的细胞摄取及跨膜转运,所以多用于测定药物摄取和跨膜转运。在Caco-2和ECV304细胞毒性实验结果与Rh-123在Caco-2细胞单层模型双向转运结果表明,LBP能直接作用于P-gp上药物结合位点,降低肿瘤细胞膜的流动性,产生即时抑制作用^[22]。

3.1.3 其他

人参皂苷Rg3可与化疗药物竞争性地结合P-gp从而逆转耐药性^[23];中药白芷中的异欧前胡素、五指毛桃,北沙参中含有的佛手柑内酯在低质量浓度时可抑制ATP酶活性进而降低P-gp与底物的结合和转运,减少药物外排、修复细胞对药物的敏感性^[24]。

3.2 抑制P-gp表达

P-gp由MDR1基因编码,MDR1基因首先转录为mRNA,经修饰后翻译为具有活性功能的蛋白P-gp,在此过程中,mRNA是关键环节,许多P-gp抑制剂通过阻断该环节而减少P-gp的生成。

3.2.1 大黄

大黄是蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根和根茎,味苦、性寒。大黄素是大黄的主要成分之一,具有抗肿瘤、抗氧化、清除氧自由基及保护肝肾等药理作用^[25]。大黄素不仅具有抗肿瘤活性,而且还可以增强抗肿瘤药的药效。通过研究耐阿霉素的人白血病细胞K562/ADM在不同浓度的大黄素作用下的P-gp的蛋白表达量可知,大黄素的逆转耐药机制通过降低P-gp蛋白的表达量而实现,并呈效量相关^[26]。大黄素联合蒽环类化疗药物可能抑制MRP1的表达水平,抑制药物外排,逐化疗药物在细胞内的含量和分布。将大黄素联合顺铂用于前列腺癌MDR细胞体外研究发现,可下调MDR1基因表达,从而降低P-gp的表达量,提高前列腺癌MDR细胞内化疗药物滞留水平,从而增加MDR细胞对化学药物的敏感性,抑制肿瘤生长^[27]。

3.2.2 薏苡仁

薏苡仁为禾本科植物薏苡的干燥成熟种仁,味甘,微寒,无毒。从薏苡仁中分离提取出中性的油脂类成分制备成的抗肿瘤药物康莱特,能使白血病细胞的耐药性降低,恢复对化疗药的敏感性^[28]。祝丽欣等^[29]从荧光药物动力学以及对耐药基因和蛋白表达量着手,研究得出薏苡仁脂处

理MCF-7/DOX^{Fluc}细胞后,可下调P-gp、多药耐药相关蛋白1(MRP1)以及乳腺癌耐药蛋白等耐药基因和蛋白的表达。

3.2.3 三七

三七为五加科人参属植物,味甘,微苦,温,无毒,享有“参中之王”、“南国神草”等美誉^[30]。三七总皂苷(*Panax notoginseng saponins*, PNS)是中药三七的主要成分,具有活血化瘀、抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡和逆转MDR等多种功效。研究脑缺血再灌注后脑内P-gp表达的影响发现,不同剂量的PNS处理大鼠后,脑内P-gp表达均呈现下调且与对照组比较有统计学意义^[31]。PNS具有钙通道阻滞活性,钙离子阻滞剂可明显抑制MDR^[32],PNS对多药耐药细胞的逆转作用是其活血化瘀和补益增敏作用的体现。PNS主要包括三七皂苷R1、人参皂苷Rb1和人参皂苷Rg1等多种成分^[33],人参皂苷Rb1具有钙离子拮抗活性,可抑制P-gp的表达^[34];人参皂苷Rg1能直接影响P-gp外排转运功能,进而减少细胞内P-gp底物Rh123的外排,增强其跨小肠上皮细胞的转运^[35]。

3.2.4 其他

五味子的有效成分五味子乙素能逆转人骨肉瘤细胞U-2OS多药耐药的效果,其机制和下调耐药株的MDR1基因和蛋白水平,抑制PI3K/AKT通路激活有关^[36]。中药桑葚中的有效成分白藜芦醇可显著下调人乳腺癌耐药阿霉素细胞系MCF-7/ADR中MDR1基因和P-gp蛋白的表达,提高药细胞中阿霉素的浓度^[37]。白芍总苷^[38]和食品调料黑胡椒中有效成分胡椒碱^[39]均可下调MDR1的表达,逆转肝癌耐药细胞的耐药性。

3.3 对P-gp功能和表达双重抑制

3.3.1 黄芪

医家“补气圣药”^[40]黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,味甘,微温,无毒,其主要成分为皂苷类、黄酮类、多糖类、氨基酸、微量元素等^[41]。Caco-2细胞毒性实验显示,黄芪多糖对P-gp的功能和表达均有一定的抑制作用^[42]。黄芪皂苷的主要活性成分黄芪皂苷II可以显著增加Bel-7402/FU细胞对5-氟尿嘧啶的细胞毒性,增加细胞内Rh123积累量^[43],其抑制P-gp的表达和功能通过抑制细胞外磷酸化途径调节激酶1/2、p38和c-Jun N-端激酶实现^[44]。

3.3.2 当归

当归是伞形科植物当归的干燥根,味苦,性温,无毒,是“补血活血”的要药,素有“十方九归”之称^[45]。当归中多糖、挥发油、香豆素及丙酮提取物等有效成分均具有抗肿瘤作用^[46],并且当归水提物对P-gp的功能和表达具有一定的协同作用,通过抑制P-gp泵的功能,提高药物在细胞内的蓄积浓度,增加药效,其作用机制可能与下调肿瘤细胞mdr1 mRNA,进而减少P-gp的表达量以及上调肿瘤细胞内Topo II蛋白的表达有关^[47]。

3.3.3 甘 草

甘草是多年生草本植物甘草的干燥根及根茎。味甘, 性平, 具有补中益气、调和诸药的功效^[48], 主要成分甘草次酸具有显著逆转多药耐药的功效。通过 Rh123 在 Caco-2 细胞的累积实验研究 18- α -、18- β -甘草次酸对 Caco-2 细胞上 P-gp 功能影响, 通过流式细胞术和实时聚合酶链反应来检测 P-gp 的表达, 实验结果表明 18- α -甘草次酸在中、高浓度(10、60 $\mu\text{mol/ml}$)时抑制 P-gp 功能, 抑制 P-gp 的表达, 而 18- β -甘草次酸能诱导 P-gp 的功能, 诱导 P-gp 的表达^[49]。异甘草素是从甘草中提取的一种黄酮类化合物, 实验研究表明异甘草素能明显抑制 A549/R 细胞的 mdrl 的表达和 P-gp 蛋白的表达量, 且呈剂量依赖性^[50]。

3.3.4 其 他

槲皮素及其衍生物可通过调控细胞凋亡相关蛋白来抑制 P-gp 的表达, 并通过与 P-gp 的核苷酸结构域相结合, 抑制其 ATP 酶活性, 从而减少能量产生而抑制 P-gp 的功能^[51]; 姜黄的有效成分姜黄素^[52]对 P-gp 也具有双重抑制作用。

4 结 语

P-gp 过度表达是导致肿瘤 MDR 的重要原因之一, 因此寻找高效低毒的 P-gp 抑制剂对改善肿瘤的治疗有重要意义, 对肿瘤新药研发也具有不可忽略的价值。西药在逆转多药耐药方面虽然多有报道, 但因临床上有较大毒副作用而使其应用受到限制。我国中药资源丰富, “药食同源”历史悠久, 药食两用类中药可长期服用, 作用温和持久, 在肿瘤的预防和治疗中独具优势。研究与开发具有逆转 MDR 功能的中药及其有效成分, 可以在肿瘤的预防及联合化疗药物辅助治疗过程中起到积极作用, 降低肿瘤的发生率和死亡率, 也为 P-gp 调节剂的筛选与结构改造提供来源。

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 356–387.
- [2] 中国恶性肿瘤学科发展报告(2017 年)[Z]. 2018. The development report of malignant tumor discipline in China(2017) [Z]. 2018.
- [3] 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. Liu HY. Research progress on Chinese materia medica for reversing tumor multidrug resistance [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2015, 46(7): 1096–1102.
- [4] 袁玉霞, 殷佩浩. 中药单体逆转 MDR1 介导的肿瘤多药耐药机制研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2017, (3): 96–99. Liu ZK, Yu XD, Li XR. Advances in studies on the mechanism of MDR1 mediated tumor multidrug resistance [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2017, (3): 96–99.
- [5] 刘宗凯, 于晓丹, 李秀荣. 初识中药逆转肿瘤细胞多药耐药的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(40): 54–55. Liu ZK, Yu XD, Li XR. A preliminary study on the reversal of multidrug resistance in tumor cells by Chinese medicine [J]. *World Latest Med Inf*, 2017, 17(40): 54–55.
- [6] 范玉琴, 刘华钢, 梁燕, 等. 中药单体逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(6): 945–948. Fan YQ, Liu HG, Liang Y, *et al.* Advances in research on reversing tumor multidrug resistance by Chinese medicine monomer [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2017, 34(6): 945–948.
- [7] 邢蓓蓓, 程海波, 沈卫星. 药食同源中药在肿瘤预防中的应用探讨[J]. *四川中医*, 2018, 36(2): 46–48. Xing BB, Cheng HB, Shen WX. Application discussion of edible source of chinese materia medica used in malignant tumor prevention [J]. *Sichuan J Tradit Chin Med*, 2018, 36(2): 46–48.
- [8] 黄辉. 《本草纲目》[J]. *中医临床杂志*, 2013, (2): 176. Huang H. *Compendium of materia medica* [J]. *Clin J Tradit Chin Med*. 2013, (2): 176.
- [9] 朱红云, 蒋森. 《本草纲目》中肿瘤相关研究之发现[J]. *中药与临床*, 2013, 4(6): 41–44. Zhu HY, Jiang N. The findings of tumor related research in *Compendium of materia medica* [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2013, 4(6): 41–44.
- [10] 单峰, 黄璐琦, 郭娟, 等. 药食同源的历史和发展概况[J]. *生命科学*, 2015, 27(8): 1061–1069. Shan F, Huang LQ, Guo J, *et al.* History and development of “one root of medicine and food” [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27(8): 1061–1069.
- [11] 范文昌, 任冬梅, 梅全喜. 《肘后急备方》中“药食同源”与药膳食疗之探讨[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(12): 48–51. Fan WC, Ren DM, Mei QX. Discussion on “drug homologous food” and medicated diet therapy in *Zhouhou beiji fang* [J]. *Asia-Pacific Trad Med*, 2016, 12(12): 48–51.
- [12] 梁爱华. “药食同源”有讲究[J]. *中国食品药品监管*, 2018, (4): 17–19. Liang AH. “Drug homologous food” is exquisite [J]. *China Food Drug Admin*, 2018, (4): 17–19.
- [13] 廖焕云, 唐圣松. MiRNA 调控肿瘤细胞中 P-gp 表达的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(1): 81–86. Liao HY, Tang SS. Progress in the role of miRNA in regulation of P-gp expression in tumor cells [J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2014, 34(1): 81–86.
- [14] 杨晓波, 刘克辛. P-糖蛋白分子结构及转运机制[J]. *药物评价研究*, 2018, (1): 1–4. Yang XB, Liu KX. Molecular structure and mechanism of P-glycoprotein functions [J]. *Drug Eval Res*, 2018, (1): 1–4.
- [15] 陆蕴红. P-糖蛋白相关的药物不良反应研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2016, 43(4): 495–499. Lu YH. Progress on P-glycoprotein related adverse drug reactions [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2016, 43(4): 495–499.
- [16] Vranka C, Dumanic M, Racz FT, *et al.* A new method measuring the interaction of radiotracers with the human P-glycoprotein (P-gp) transporter [J]. *Nucl Med Biol*, 2018, 60: 29.
- [17] 林丽霞, 梁国瑞, 陈燕, 等. 茯苓多糖的免疫效应和抗肿瘤作用研究进展[J]. *环球中医药*, 2015, (1): 112–115. Lin LX, Liang GR, Chen Y, *et al.* Immune effects and antitumor effect of

- pachyman: A research progress [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2015, (1): 112–115.
- [18] He S, Zhang QL, Lu YX, *et al.* Isolation and identification of ethanolic extract of *Poria cocos* and its reversal of multidrug resistance of KBV200 cells [J]. *J Int Pharm Res*, 2012, (39): 49–55.
- [19] 何珊, 张庆林, 卢育新, 等. 茯苓乙醇提取物的分离纯化及抗 KBV200 细胞多药耐药活性[J]. *国际药学研究杂志*, 2012, (39): 49–55.
- He S, Zhang QL, Lu YX, *et al.* Isolation and identification of ethanolic extract of *Poria cocos* and its reversal of multidrug resistance of KBV200 cells [J]. *J Int Pharm Res*, 2012, (39): 49–55.
- [20] 杨毅, 蒋兰. 枸杞多糖抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(22): 79–82.
- Yang Y, Shan L. Research progress on antitumor effect and mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharide [J]. *Asia-Pac Trad Med*, 2017, 13(22): 79–82.
- [21] 蒋艳, 姜孝新. 枸杞多糖对肝癌 Hca-F 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用及其机制[J]. *肿瘤药学*, 2011, 1(4): 391–394.
- Jiang Y, Jiang XX. Antitumor effect and mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharide on hca-f tumor-bearing mice of hepatocellular carcinoma [J]. *Anti-tumor Pharm*, 2011, 1(4): 391–394.
- [22] 成日华. 枸杞多糖对 P-糖蛋白影响的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- Cheng RH. Effect of *lycium barbarum* polysaccharides on p-glycoprotein [D]. Changsha: Central South University, 2012.
- [23] 岑娟, 张峰, 姬汴生. 以 P-糖蛋白为调控靶点的天然产物研究进展[J]. *中草药*, 2013, 44(7): 905–909.
- Cen J, Zhang F, Ji BS. Research progress in natural products with regulation target on P-glycoprotein [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2013, 44(7): 905–909.
- [24] 董伟, 管雪静, 廖正根, 等. 白芷香豆素类化合物与 P-糖蛋白体外亲和作用研究[J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2893–2896.
- Dong W, Guan XJ, Liao ZG, *et al.* *In vitro* study on affinity of coumarins in *Angelicae Dahuricae Radix* and P-gp [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2016, 47(16): 2893–2896.
- [25] 欧阳学农, 房文铮, 吴淡森, 等. 大黄素逆转非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的机制研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, (11): 967–971.
- Ouyang XN, Fang WJ, Wu DS, *et al.* The mechanism of rheum emodin reversed resistance of EGFR-TKI in NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2014, (11): 967–971.
- [26] 朱雅琪, 严方, 狄斌, 等. 大黄素对 K562/ADM 细胞阿霉素耐药的抑制作用[J]. *中国药科大学学报*, 2014, 45(4): 462–468.
- Zhu YQ, Yan F, Di B, *et al.* Inhibiting effect of emodin on adriamycin-resistance of K562/ADM cell line [J]. *J China Pharm Univ*, 2014, 45(4): 462–468.
- [27] 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.
- Chen YY, Li J, Hu JD, *et al.* Reversing effects of emodin on multidrug resistance in resistant HL-60/ADR cells [J]. *J Exp Hematol*, 2013, 21(6): 1413–1422.
- [28] 王冰, 宋锐, 牟宗玲, 等. 中药逆转肿瘤多药耐药的相关研究[J]. *中医学报*, 2016, 31(7): 946–948.
- Wang B, Song R, Mou ZL, *et al.* Reversal of multidrug resistance in TCM cancer treatment [J]. *J Chin Med*, 2016, 31(7): 946–948.
- [29] 祝丽欣, 唐超园, 俞建东, 等. 薏苡仁脂干预 MCF-7/DOX 细胞中荧光药物动力学及部分耐药蛋白表达[J]. *药理学学报*, 2018, (1): 84–89.
- Zhu LX, Tang CY, Yu JD, *et al.* Application of *Coix* seed lipid in the intervention of fluorescent pharmacokinetics and partial resistance protein expression in mcf-7/dox cells [J]. *J Pharm*, 2018, (1): 84–89.
- [30] 杨琳, 林万程, 施家乐. 三七总皂苷药理作用的研究进展[J]. *安徽医药*, 2014, (5): 963–965.
- Yang L, Lin WC, Shi JL. Progress in the study of pharmacological effects of total saponins in *panax notoginseng* [J]. *Anhui Med*, 2014, (5): 963–965.
- [31] 杨力, 王晓娟, 李洁, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠脑内 P-gp 表达的影响[C]. 全国解剖学技术学术会议, 2013: 94–96.
- Yang L, Wang XJ, Li J, *et al.* Effects of PNS *Panax Notoginseng* saponins on expressions of P-gp in brain tissues with Ischemic-reperfusion Damage In Rats [C]. National Academic Conference on Anatomical Technology, 2013: 94–96.
- [32] 杨松, 洪勇. 三七总皂苷与乳腺癌治疗[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, (9): 1454–1457.
- Yang S, Hong Y. *Panax notoginseng* total saponins with breast cancer treatment [J]. *Mod Oncol Med*, 2018, (9): 1454–1457.
- [33] 唐岚, 傅璐璐, 沈丽婷, 等. 大鼠肠道菌群对三七总皂苷体外降解的研究[J]. *中草药*, 2018, (2): 396–399.
- Tang L, Fu LL, Shen LT, *et al.* Degradation of total saponins of *Panax notoginseng* by intestinal flora of rats *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2018, (2): 396–399.
- [34] 王婷, 杨策尧, 申丽娟. 三七总皂苷对肿瘤耐药逆转作用的研究进展[J]. *临床医学*, 2011, 31(3): 109–111.
- Wang T, Yang CY, Shen LJ. Research progress of *Panax notoginseng* saponins on antineoplastic and multidrug resistance reverse [J]. *Clin Med*, 2011, 31(3): 109–111.
- [35] 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.
- Sa CL, Lv H, Jiang YY, *et al.* Absorption of *panax notoginseng* saponins in rat everted gut sac and interaction between it and P-glycoprotein [J]. *J Beijing Univ Chin Med*, 2011, 34(12): 836–842.
- [36] 李秋萍, 盖亚男. 五味子乙素对 MDR1 介导的人骨肉瘤细胞 U-2 OS/ADR 所致多药耐药性的逆转研究[J]. *安徽医药*, 2014, (9): 1642–1645.
- Li QP, Ge YN. Schisandrin B reverses multidrug resistance due to MDR1-mediated human osteosarcoma cell line U-2 OS/ADR [J]. *Anhui Med Pharma J*, 2014, (9): 1642–1645.
- [37] 郭玉楷, 史敏, 秦永亮, 等. 白藜芦醇逆转肿瘤耐药的分子机制研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(3): 401–405.
- Guo YK, Shi M, Qin YL, *et al.* Research progress in molecular mechanism of resveratrol-mediated reversal of tumor drug resistance [J]. *Basic Clin Med*, 2016, 36(3): 401–405.
- [38] 胡礼仪, 侯永彬, 余莉华, 等. 白芍总苷对肝癌耐药细胞 BEL-7402/ADM 耐药性的逆转作用及机制探讨[J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 1–4.
- Hu LY, Hou YB, Yu LH, *et al.* Reversing effects of total glucosides of paeony on drug resistance of BEL-7402/ADM cells [J]. *Shandong Med J*, 2017, 57(10): 1–4.
- [39] Zhou Y, Wang T, Zhao J, *et al.* The reversal effects of piperine and(R)-(+)-citronellal on multidrug resistant breast cancer cells [J]. *Chin*

- Pharm, 2016, 5: 351–356.
- [40] 刘德丽, 包华音, 刘杨. 近 5 年黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2014, (1): 68–70.
- Liu DL, Bao HY, Liu Y. Progress on chemical constituents and pharmacological effects of astragali radix in recent five years [J]. Food Drug, 2014, (1): 68–70.
- [41] 汪娟. 黄芪的药理作用研究进展[J]. 医疗装备, 2018, (14): 202–203.
- Wang J. Advances in studies on the pharmacological effects of astragalus [J]. Chin J Med Dev, 2018, (14): 202–203.
- [42] 汪佳佳, 毕会民, 刘敏, 等. 黄芪多糖对 KKAY 小鼠血糖和肝脏抗氧化能力的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, (5): 5–7.
- Wang JJ, Bi HM, Liu M, *et al.* Effects of astragalus polysaccharides on blood glucose and liver antioxidant capacity of KKAY mice [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2015, (5): 5–7.
- [43] 王培培, 许杜娟, 黄灿, 等. 黄芪皂苷 II 对人肝癌多药耐药细胞 BEL-7402/FU 的逆转耐药作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(2): 139–130.
- Wang PP, Xu DJ, Huang C, *et al.* Reversal of human hepatic cancer multidrug resistance is induced by Astragaloside II in BEL-7402/FU cells [J]. Chin J Clin Pharm Therap, 2014, 19(2): 139–130.
- [44] Huang C, Xu D, Xia Q, *et al.* Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by Astragaloside II [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 64(12): 1741–1750.
- [45] 李育霖. 滋补“圣药”数当归[J]. 东方药膳, 2016, (11): 47.
- Li YL. Tonic effective medicine: Angelica sinensis [J]. Oriental Med Diet, 2016, (11): 47.
- [46] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 32–34.
- Dong Q, Chen MC. Chemical composition and pharmacological research progress of angelica [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2016, 12(2): 32–34.
- [47] 汪中强, 张育, 茆俊卿, 等. 复方当归注射液逆转 K562/A02 细胞多药耐药的研究[J]. 中国药房, 2010, (3): 205–208.
- Wang ZQ, Zhang Y, Mao JQ, *et al.* Reversal of multidrug resistance in K562/A02 cells by compound angelica sinensis injection [J]. Chin Pharm, 2010, (3): 205–208.
- [48] 张靖, 胡骞, 谭亲友, 等. 甘草提取物对雷公藤甲素损伤后人肝 L-02 细胞中 UGT1A、MRP2 表达的影响[J]. 中国药房, 2018, (1): 65–68.
- Zhang J, Hu S, Tan QY, *et al.* Effects of glycyrrhiza uralensis extract on the expression of UGT1A and MRP2 in human liver L-02 cells damaged by triptolide [J]. China Pharm, 2018, (1): 65–68.
- [49] 董月柳. 多成分环境下 P-gp 对甘草次酸吸收的影响研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- Dong YL. Effects of multicomponent environment on P-gp's absorption of glycyrrhetic acid [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.
- [50] 王灵英, 郑好, 张新华, 等. 异甘草素对肺腺癌细胞 A549 阿霉素耐药的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(12): 1190–1192.
- Wang LY, Zheng H, Zhang XH, *et al.* Effect of isorlicin on adriamycin resistance of A549 lung adenocarcinoma cell [J]. Canc Res Prev Treat, 2013, 40(12): 1190–1192.
- [51] 党树伟, 李国东, 刘明. 槲皮素逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(10): 802–807.
- Dang SW, Li GD, Liu M. Research progress on quercetin in reversing tumor multidrug resistance [J]. China Cancer, 2017, 26(10): 802–807.
- [52] Ma W, Guo Q, Li Y, *et al.* Co-assembly of doxorubicin and curcumin targeted micelles for synergistic delivery and improving anti-tumor efficacy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 112: 209–223.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介



陈仕红, 主要研究方向为药物新剂型与新制剂的研究。
E-mail: 1757287429@qq.com



常 聪, 博士, 副研究员, 主要研究方向为药物新剂型与新制剂。
E-mail: 1080697@qq.com