

苦参素通过调控 ABCG2 表达提高阿霉素 抗人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效

邓凤莲¹, 冯巍巍², 黄赞松^{1,2}, 黎梨¹, 廖俊², 李建基², 杨哲²

(1. 右江民族医学院附属医院, 广西肝脏疾病临床医学研究中心, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨苦参素能否通过调控 ABCG2 表达提高阿霉素抗人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效。方法 裸鼠腋下接种肝癌 HepG2 阿霉素耐药细胞(HepG2/ADM), 构建移植瘤模型。将 20 只雌性裸鼠随机分成对照组、阿霉素组、苦参素组、联合组(阿霉素联合苦参素)。干预 14 d 后, 取出瘤体, HE 染色法观察瘤组织细胞的形态, RT-PCR 测 ABCG2 的 mRNA 水平, 免疫组化及 ELISA 法测 ABCG2 蛋白水平, 并对组间数据进行对比。结果 干预 14 d 后, 与对照组相比, 阿霉素组抗移植瘤作用不明显, 且 ABCG2 mRNA 和蛋白表达水平均升高 ($P < 0.05$), 其他两组有促移植瘤坏死作用, 并能降低 ABCG2 mRNA 和蛋白表达 ($P < 0.05$)。与单独苦参素组相比, 联合给药组促移植瘤坏死效果更好。结论 苦参素能通过调控 ABCG2 mRNA 与蛋白表达, 从而提高阿霉素抗人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效。

关键词: 苦参素; 阿霉素; 肝肿瘤; 裸鼠; 移植瘤; ABCG2

中图分类号: R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)06-0541-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.008

Oxymatrine can enhance the efficacy of adriamycin on human drug-resistant hepatocellular carcinoma xenograft tumor in nude mice via regulating ABCG2 expression

Deng Fenglian¹, Feng Weiwei², Huang Zansong^{1,2}, Li Li¹, Liao Jun², Li Jianji², Yang Zhe²

(1. *Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities,*

Guangxi Liver Disease Clinical Medicine Research Center, Baise 533000, Guangxi;

2. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi)

Abstract: **Objective** To explore whether oxymatrine can enhance therapeutic effects of adriamycin on human drug-resistant hepatocellular carcinoma xenograft tumor in nude mice via regulating the expression of ABCG2. **Methods** Nude mice were subaxillary inoculated with HepG2/ human adriamycin-resistant hepatocellular carcinoma cells (HepG2/ ADM) under armpit to establish a model of xenograft tumor. Twenty female nude mice were randomly divided into control group, adriamycin group, oxymatrine group, and combined drug group (adriamycin combined with oxymatrine). After 14 days of intervention, the tumor body was removed and the tissue morphology was observed by HE staining. The ABCG2 mRNA expressions were determined by RT-PCR, ABCG2 protein expression was determined by immunohistochemistry and ELISA, and the data were compared among the four groups. **Results** After 14 days of intervention, compared with the control group, adriamycin group had no significant anti-graft tumor effect, and ABCG2 mRNA and protein expres-

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(桂财教 2014GXNSFAA118143); 2017 年度广西医药卫生自筹经费计划课题(桂卫 Z20170224); 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题)(桂科 AD17129035); 广西高校桂西地区高发防治重点实验室开放课题(kfkt2017006)

第一作者简介: 邓凤莲(1986—), 女, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肝癌基础与临床研究, E-mail: 309499683@163.com

通信作者简介: 黄赞松(1962—), 男, 医学硕士, 三级教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 广西科协决策咨询专家库专家, 广西高校优秀人才, 研究方向: ①肝癌基础与临床研究; ②幽门螺杆菌致病与耐药机制研究, E-mail: 1019846481@qq.com

sions were increased ($P < 0.05$), the other two groups could enhance graft tumor necrosis and reduce the expressions of ABCG2 mRNA and protein ($P < 0.05$). Compared with the oxymatrine group, the combined drug group had better effect on promoting xenograft tumor necrosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxymatrine can enhance the efficacy of adriamycin on human drug-resistant hepatocellular carcinoma xenograft tumor in nude mice via regulating ABCG2 mRNA and protein expression.

Key words: oxymatrine; adriamycin; liver neoplasms; nude mice; xenograft tumor; ABCG2

在我国,肝癌是第二常见的癌症,每年有超过38万人因此丧生,这一人数占全世界的51%;肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国男性病患中是第二大致致死性肿瘤,在女性病患中则是第三大致致死性肿瘤^[1]。由于我国病患特点,HCC病情进展隐匿,经常发现时已是晚期^[2],手术意义不大且术后有复发、转移风险^[3]。无法手术的患者,可用分子靶向方法、免疫方法、局部消融、TACE、放疗、化疗等治疗方案。目前,化疗是常用医治策略,而阿霉素是肝癌治疗中常用的化疗药,但单独使用阿霉素有效率低,耐药性发生率较高,还容易复发^[4]。研究发现中药具有调节免疫功能、逆转癌细胞多药耐药、抑制癌细胞分裂增殖、加快癌细胞凋亡等方面的作用^[5]。苦参素为苦参、苦豆子、广豆根等中药活性成分的提取物,具有抗肝癌的作用。在抗肿瘤治疗过程中,多种耐药蛋白对抗癌药物的耐药性发挥重要作用。我们课题组冯巍巍等^[6]研究发现,苦参素能通过调控多药耐药相关蛋白1(MRP1)表达来增强多柔比星对HepG2/ADM移植瘤的抗癌疗效。因此,本研究是要进一步探究苦参素能否通过调控其他耐药蛋白如ABCG2表达来提高阿霉素对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效,从而为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株与实验动物 HepG2/ADM购自广州吉妮欧有限公司。20只SPF级BALB/c-nu裸鼠购自湖南史莱克景达有限公司。许可证:SCXK(湘)2016-002,其体重12~13g,雌性,4周龄,在SPF级实验室中饲养。

1.2 主要试剂 苦参素注射液:正大天晴有限公司,批号:国药准字H20057480;盐酸阿霉素,批号:国药准字H44024359;磷酸缓冲液盐溶液(PBS)、RPMI-1640细胞培养基、胎牛血清、胰酶均购自Gibco公司,免疫组化ABCG2一抗购自Proteintech Group, Inc. (CATALOG NO. 10051-1-AP), ABCG2 ELISA试剂盒E-EL-H0530C购自伊莱瑞特生物科技股份有限公司,荧光定量RT-PCR所需9767、RR036A、RR820A Kit均购自TAKARA公司,引物由TAKARA公司合成。

1.3 造模 在含有10%FBS的RPMI-1640中培育(37℃、5%CO₂培养箱)HepG2/ADM细胞,经传代后取指数生长期的HepG2/ADM细胞,使用缓冲液稀

释悬浮,稀释密度为 1×10^9 /ml,按照每只0.2ml分别注射至每只裸鼠左侧或右侧腋部^[7]。接种后1周左右可见瘤体长成,10d左右瘤体直径约0.6cm,造模成功^[8]。

1.4 动物分组及处理 将20只成瘤后的裸鼠随机分成:对照组、阿霉素组、苦参素组、联合组(阿霉素+苦参素组),每组5只。采取尾静脉注射法,每周连续干预5d,共两周。对照组裸鼠每天给予生理盐水0.2ml,阿霉素组裸鼠每天给予阿霉素6mg/kg,苦参素组裸鼠每天给予苦参素100mg/kg,联合组裸鼠每天给予阿霉素6mg/kg和苦参素100mg/kg。药物干预后第14d用脱颈法处死各裸鼠,剥离瘤组织,部分于10%福尔马林中进行固定用于免疫组化检测,部分则保存在液氮中用于RT-PCR检测及ELISA检测。

1.5 HE染色 将肿瘤组织用10%福尔马林浸泡,包埋后切片,切4μm薄片。行常规HE染色,观察组织细胞的形态。

1.6 荧光定量RT-PCR检测mRNA表达 使用Trizol试剂提取总RNA并合成cDNA,按SYBR Premix Ex Taq™ II试剂说明进行检测。ABCG2引物由TaKaRa公司设计合成,F:序列为CATGGTGTAT-AGACGCCCTGAC,产物长度为95bp;R:序列为GTTCCCAAATTGATGTTGTGACAGA,产物长度为95bp。内参Homo sapiens actin, beta (ACTB), F:序列为TGGCACCCAGCACAATGAA,产物长度为190bp;R:序列为CTAAGTCATAGTCCGC-CTAGAAGCA,产物长度为190bp。两步法操作:①预变性,循环1次,95℃ 30s;②PCR反应,循环40次,95℃ 5s,60℃ 30s;③4℃保存。计算公式: ΔCt (目的基因-内参), $\Delta\Delta Ct$ (样品 ΔCt -空白对照样品 ΔCt),计算结果是 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

1.7 免疫组织化学检测及判定标准 移植瘤组织使用10%福尔马林固定,石蜡包埋固定,切4μm薄片,按说明书进行免疫组化染色。判定标准:在胞质或胞膜呈现黄色、棕色颗粒为ABCG2阳性,每个样本在200倍光镜下随机化原则下选取3个视野,取其平均值,四组共60个视野,用IPP6.0(Image-Pro Plus)图像分析系统扫描并取每个样本的平均积分光密度值(IOD)进行分析。

1.8 ELISA检测 样本预处理:从液氮中取出移植瘤组织,用预冷PBS清洗组织,擦干称重,将组织剪

碎,将组织与PBS混匀(两者比例为1g:9ml),在冰上研磨组织,取液体成分离心,静置5min,取上清液备用。然后按ELISA试剂盒说明,配制工作液,稀释生物素化抗体及HRP酶结合物,然后把ABCG2抗体放置于酶标板上,实验时样本或标准品ABCG2与抗体发生反应,去除游离成分。之后加入ABCG2抗体和亲和素,形成免疫复合物,游离成分被洗去,按顺序加入显色液及终止液,测得OD。

1.9 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多样本比较运用单因素方差分析;两两对比则用LSD法,若方差不齐则使用Dunnett's T3检验。 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE染色结果对比 镜下观察移植瘤的形态和人肝癌的大致相似。早期移植组织一般显示为坚硬结节状,随着时间推移,逐步显示为圆形。部分为卵形或不规则形,上面有突起。裸鼠体内未出现转移灶、腹水、胸水。200倍数光镜下观察HE染色。(见图1)。所有样本组织结构与细胞形态都没有明显区别,体现为肝癌实体;其体积不均,其胞质呈现嗜碱,核浆比例增多,核分裂较多;一部分细胞有脂肪变性的现象,有小片或大量凝固性坏死。对照组(图1A)与阿霉素组(图1B)结果类似,凝固性坏死较少;苦参素组(图1C)也出现少量凝固性坏死;联合组(图1D)出现大量凝固性坏死。结果表明:阿霉素对阿霉素肝癌耐药株基本无效,苦参素有促进肿瘤组织坏死作用,二者联用后,可能有协同作用,坏死作用增强。

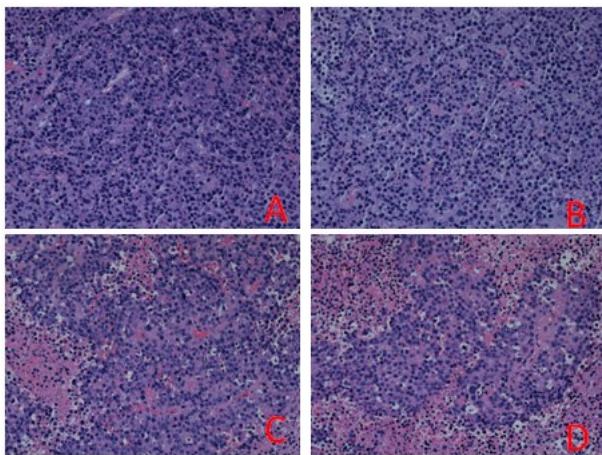


图1 各组移植瘤石蜡切片HE染色(光镜200×)
注:A:对照组;B:阿霉素组;C:苦参素组;D:联合组

2.2 RT-PCR法检测ABCG2的mRNA表达结果 因方差不齐,故使用Dunnett's T3方法,四组之间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,阿霉素组ABCG2 mRNA表达上升,苦参素组和联合组ABCG2 mRNA表达下降。见表1。

表1 ABCG2 mRNA相对表达量比较

组别	n	mRNA相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	5	1.00 ± 0.00
阿霉素组	5	1.27 ± 0.05 ^a
苦参素组	5	0.65 ± 0.03 ^{ab}
联合组	5	0.79 ± 0.05 ^{abc}
F		248.400
P		<0.05

注:与对照组相比,a: $P < 0.05$;与阿霉素组相比,b: $P < 0.05$;与苦参素组相比,c: $P < 0.05$

2.3 免疫组化结果比较 结果显示ABCG2阳性染色呈棕色,大多分布在胞浆内,部分在胞膜,见图2。采用IPP 6.0(Image-Pro Plus)分析系统及GraphPad Prism 5绘图软件得出IOD值,然后用SPSS 17.0软件处理数据。因方差齐性,采用LSD法组间对比,四组之间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,阿霉素组ABCG2蛋白表达较高,苦参素组和联合组中ABCG2蛋白水平明显下降,见表2。

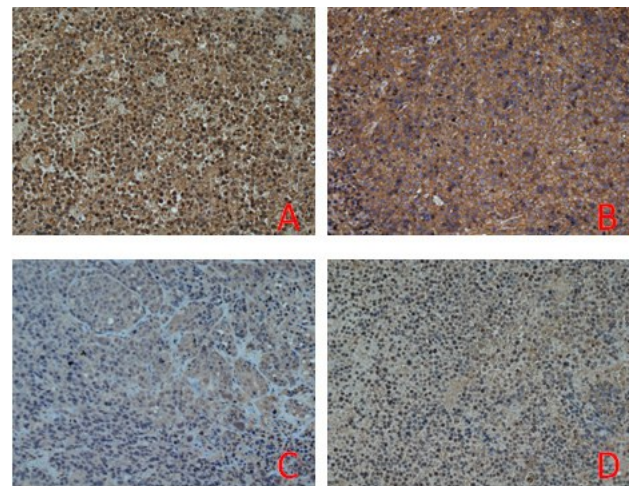


图2 各组ABCG2免疫组化对比(光镜200×)
注:A:对照组;B:阿霉素组;C:苦参素组;D:联合组

表2 各组ABCG2蛋白表达积分光密度值 IOD平均值对比

组别	n	IOD平均值 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	5	116.011 ± 4.509
阿霉素组	5	131.13 ± 2.462 ^a
苦参素组	5	82.878 ± 4.12 ^{ab}
联合组	5	100.894 ± 3.959 ^{abc}
F		144.602
P		<0.05

注:与对照组相比,a: $P < 0.05$;与阿霉素组相比,b: $P < 0.05$;与苦参素组相比,c: $P < 0.05$

2.4 ABCG2 ELISA检测结果 与对照组相比,阿霉

素组 ABCG2 蛋白表达上调,苦参素组和联合组中 ABCG2 蛋白表达均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 各组 ABCG2 蛋白浓度对比

组别	<i>n</i>	浓度 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)
对照组	5	3.366 ± 0.158
阿霉素组	5	3.788 ± 0.187 ^a
苦参素组	5	1.376 ± 0.188 ^{ab}
联合组	5	2.098 ± 0.082 ^{abc}
<i>F</i>		243.877
<i>P</i>		<0.05

注:与对照组相比,a: $P < 0.05$;与阿霉素组相比,b: $P < 0.05$;与苦参素组相比,c: $P < 0.05$

3 讨论

在本次实验研究中,我们采用 HepG2/ADM 接种于裸鼠腋下,创建皮下移植瘤模型,在体内研究苦参素改变肝癌耐药株的 ABCG2 表达水平以及逆转抗药性。我们的实验发现,干预 14 d 后,与对照组相比,阿霉素组抗移植瘤作用效果差,提示移植瘤出现了阿霉素耐药的耐药现象,且 ABCG2 mRNA 和蛋白表达均升高,提示移植瘤对阿霉素耐药机制之一可能是升高 ABCG2 表达促进细胞泵出阿霉素、减少细胞内药物浓度引起;苦参素组及联合组均有促移植瘤坏死作用,并能降低 ABCG2 mRNA 和蛋白表达,提示苦参素可降低 ABCG2 表达发挥抑制移植瘤作用和促进肝癌对阿霉素敏感性;而与单独苦参素组相比,联合给药组促移植瘤效果更好,提示两者抗癌存在协同作用可能。结果表明,苦参素能通过调控 ABCG2 mRNA 与蛋白表达,从而提高阿霉素抗人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效。这一研究可能对临床治疗肝癌手段与逆转化疗多药耐药作用有重要意义。

众所周知,我国大量肝癌患者检查发现时多已达到中期之后,失掉了最佳的切除治疗时机。而化疗是常用的肝癌治疗手段,但由于存在多药耐药的原因,化疗效果堪忧。因此研究调控耐药基因表达,从而提高化疗药敏感性,以及部分逆转多药耐药可能是治疗肝癌的重要途径之一。

ABCG2 耐药蛋白表达于多种肿瘤中,在肝癌细胞中出现了高表达,与其进程密切相关,它是肝癌重要的耐药指标,未来可能会成为肝癌治疗的一个靶点^[9]。它是一种跨膜转运蛋白,主要通过外排泵机制来改变化疗药在细胞内分布情况,从而使肿瘤细胞对化疗药出现不同程度的耐药,其表达愈高代表耐药性愈高^[10]。而且,ABCG2 的表达上调还会削弱化疗药对肝癌细胞的杀伤^[11]。在本实验中,我们结果发现阿霉素组抗移植瘤作用效果不明显,且 ABCG2 mRNA 和

蛋白表达均升高,提示 ABCG2 表达升高可以导致移植瘤耐阿霉素的原因。因此在化疗之前对 ABCG2 表达的检测,根据表达情况有针对性地选择化疗方案,避免产生耐药而影响治疗效果。

通过一定的方式调控 ABCG2 的水平可能会增强化学治疗药品作用,部分可逆转抗药性。这种情况在其他肿瘤治疗中已有较多的研究。朱婷等^[12]发现,siRNA 可影响 ABCG2 表达,从而提高阿霉素对乳腺癌细胞的疗效,降低耐药性。刘亮等^[13]发现,青蒿提取物可影响 ABCG2 在食道肿瘤耐药株的蛋白水平,提高其对阿霉素的敏感性而逆转耐药。而在肝癌中也有相似的研究。季伟等^[14]发现,siRNA 可调控 ABCG2,使肝脏肿瘤细胞侵袭力下降,上调阿霉素敏感性。李涛等^[15]发现,RNA 干扰可下调 ABCG2 在 HepG2/ADM 裸鼠的 mRNA 及蛋白水平,逆转多药耐药。Yuan-yuan Guo 等^[16]发现,肝再生因子可通过在肝癌体内外实验中下调 ABCG2 的 mRNA 及蛋白表达,使阿霉素的敏感增强,逆转抗药性。本研究结果显示,苦参素组及联合组均有促移植瘤坏死作用,并能降低 ABCG2 mRNA 和蛋白表达,提示苦参素可下调 ABCG2 基因及蛋白表达,从而增强阿霉素药物敏感性、提高化疗效果。

我们课题组前期多次发现苦参素可抑肝癌细胞增长,促其凋亡^[17],增强化疗药作用^[18]。但确切机制尚未明确。我们研究发现苦参素能够下调 ABCB1 蛋白表达来改变 HepG2/ADM 抗药性^[19]。另外,胥雄阳等^[20]发现,苦参碱可在 QGY/CDDP 株通过下调 MRP 蛋白,加强顺铂作用,逆转耐药。以上研究表明苦参素可以下调 ABCB1 及 MRP 蛋白表达而逆转耐药,那么在本研究苦参素同样可以调控 ABCG2 低表达,提高阿霉素抗人肝癌耐药裸鼠移植瘤的疗效,部分逆转多药耐药,从而为临床治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4):317-370.
- [2] 宋晓斌,杨威,李晨玉,等. 键合表阿霉素纳米胶束对肝癌细胞和异体肝癌种植瘤凋亡的影响[J]. 国际老年医学杂志, 2018, 39(1):9-12.
- [3] 康红刚,张静,王彦文,等. mTOR 抑制剂联合阿霉素在肝癌细胞株对化疗药物协同增敏中的作用研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(8):883-885,899.
- [4] Forner A, Gilibert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(9):525-535.
- [5] 杨连梅. 中药在抗肿瘤中的应用进展[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(8):107-108.

(下转第 548 页)

- [3] 吴平妹,韦力心,周圆圆,等.微波法提取广西凌云特产新鲜川木瓜总酚的优化工艺[J].安徽农业科学,2015,43(24):235-237,240.
- [4] Nejib Guizani,Mostafa I Waly, Amanat Ali, et al. Papaya epicarp extract protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human SH-SY5Y neuronal cells[J]. Experimental Biology and Medicine, 2011, 236(10):1205-1210.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:86-87.
- [6] 冯爱国,李春艳.木瓜的营养成分及功效价值[J].中国食物与营养,2008,(5):54-55.
- [7] Smith A, Yu X, Yin L. Diazinon exposure activated transcriptional factors CCAAT-enhancer-binding proteins α (C/EBP α) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and induced adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2018, 150:48-58.
- [8] 龙腾腾,王静凤,常耀光,等.海地瓜硫酸软骨素对3T3-L1前脂肪细胞增殖和分化的影响[J].中国药理学通报,2013,29(5):708-714.
- [9] 张伟云,王青,向云亚,等.芦丁对3T3-L1前脂肪细胞分化的作用[J].上海中医药杂志,2018,52(1):90-94.
- [10] 邱理红,王占洋,李雅娟,等.异甘草素对3T3-L1前脂肪细胞分化的抑制作用[J].食品科学,2016,37(1):157-162.
- [11] Ruixin Zhang, Xuze Qin, Ting Zhang, et al. Astragalus Polysaccharide Improves Insulin Sensitivity via AMPK Activation in 3T3-L1 Adipocytes[J]. Molecules, 2018, 23(10):E2711
- [12] Kumkarniana S, Suttisri R, Nimmannit U, et al. Anti-adipogenic effect of flavonoids from *Chromolaena odorata* leaves in 3T3-L1 adipocytes[J]. Journal of Integrative Medicine, 2018, 16(6):427-434.
- [13] 屈玮,陈彦光,吴祖强,等.苦瓜提取物抑制3T3-L1前脂肪细胞脂肪沉积研究[J].食品科学,2014,35(5):188-192.
- [14] Baek HJ, Jeong YJ, Kwon JE, et al. Antihyperglycemic and Antilipidemic Effects of the Ethanol Extract Mixture of *Ligularia fischeri* and *Momordica charantia* in Type II Diabetes-Mimicking Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018;3468040.
- [15] Liang Y, Sasaki I, Takeda Y, et al. Benzyl isothiocyanate ameliorates lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes during adipocyte differentiation[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2018, 82(12):2130-2139.

收稿日期:2018-10-22;修回日期:2018-11-20

(上接第544页)

- [6] 冯巍巍,黎梨,黄赞松,等.苦参素通过调控MRP1表达提高多柔比星对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的抑制作用[J].右江民族医学院学报,2018,40(1):8-12.
- [7] 翟宝进,邵泽勇,伍烽,等.人肝癌多药耐药裸鼠模型的建立及其生物学特性研究[J].中华实验外科杂志,2004,21(8):1013-1013.
- [8] 叶翩,张淑玲,揭盛华,等.人肝癌裸鼠移植模型的研究进展[J].世界华人消化杂志,2006,14(36):3500-3503.
- [9] Tandia M, Mhiri A, Paule B, et al. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(4):759-766.
- [10] 强光辉,余德才,丁希伟,等.ABCG2在人肝癌细胞株中的表达及其相关功能[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(2):146-150.
- [11] 康凯夫,张艳丽,欧阳合意.肝癌组织ABCG2和Jagged1表达临床意义的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(6):453-457.
- [12] 朱婷,万丽丽,刘丽桃,等.磁性纳米颗粒载ABCG2-siRNA逆转乳腺癌细胞对阿霉素耐药性的研究[J].癌变·畸变·突变,2017,29(3):199-204.
- [13] 刘亮,左静,郭建文,等.青蒿琥酯逆转Eca109/ABCG2细胞对阿霉素耐药的作用及机制[J].解放军医学杂志,2011,36(6):619-621.
- [14] 季伟,焦宏波,罗维欢,等.siRNA干扰ABCG2影响肝癌细胞的耐药及侵袭能力[J].肝胆外科杂志,2014,22(2):144-147.
- [15] 李涛,曾贵利,陈勇,等.抑制乳腺癌耐药蛋白基因逆转肝癌多药耐药的体内实验[J].中国生物制品学杂志,2009,22(12):1161-1163,1168.
- [16] Guo YY, Wu Y, Jia XW, et al. Augmenter of liver regeneration potentiates doxorubicin anticancer efficacy by reducing the expression of ABCB1 and ABCG2 in hepatocellular carcinoma[J]. Lab Invest, 2017, 97(12):1400-1411.
- [17] 黄桂柳,黎梨,黄赞松,等.苦参素促进肝癌HepG2细胞凋亡及其分子机制[J].右江民族医学院学报,2017,39(1):10-13.
- [18] 胡高裕,黄赞松,周喜汉,等.苦参碱增强顺铂抗人肝癌裸鼠移植瘤作用及其对survivin/caspase-3表达的影响[J].中华肝脏病杂志,2015,23(9):669-674.
- [19] 王伟,黄赞松,周喜汉,等.苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用[J].世界华人消化杂志,2014,22(10):1409-1416.
- [20] 胥雄阳,何松.苦参碱逆转人肝癌细胞株QGY/CDDP多药耐药性的实验研究[J].重庆医科大学学报,2008,33(4):411-415.

收稿日期:2018-10-19;修回日期:2018-11-19