

中药单体逆转肿瘤多药耐药研究进展^Δ

蔡江霞*,陈思颖,张蔚鹏,孙金钊,王陶陶,董亚琳[#](西安交通大学医学院第一附属医院药学部临床药学室,西安 710061)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3342-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.25

摘要 目的:为逆转肿瘤多药耐药研究及寻找高效低毒耐药逆转剂提供参考。方法:查阅国内、外相关文献,综述近年来已报道的中药单体成分逆转肿瘤多药耐药研究现状,从逆转多药耐药的经典、非经典及多靶点作用的角度阐述中药单体的肿瘤耐药逆转作用。结果与结论:许多低毒高效的中药单体成分具有逆转肿瘤多药耐药的作用,正成为近年来的研究热点。中药单体逆转肿瘤多药耐药主要是通过下调膜转运蛋白表达、影响酶转移系统及抑制抗凋亡通路激活和抗凋亡基因表达而实现。

关键词 肿瘤;中药;多药耐药;逆转剂

近年来,随着诊断方法和治疗技术(如手术切除、激素治疗、放疗、辅助化疗等)的进步,早期局部肿瘤的治愈率已显著提高。但是,对于侵袭性、转移性的晚期肿瘤,化疗仍然是主要的治疗手段。然而,随着化疗的进行,肿瘤对化疗药物产生多药耐药性(Multidrug resistance, MDR),成为化疗失败的主要原因。

肿瘤MDR是指肿瘤细胞接触某种化疗药物后,不仅对该药物产生耐药性,而且对其他一些未曾接触的、与之化学结构和作用机制完全不同的药物也产生交叉耐药的^[1]。许多中药单体因其多靶点、高效低毒等特点,被越来越多的研究者所青睐。研究中药有效成分逆转肿瘤多药耐药作用,对于提高肿瘤的化疗效果、改善患者的生活质量有重要意义。肿瘤多药耐药机制主要与膜转运蛋白、酶转移系统、细胞凋亡相关因子及通路等有关。本文拟从中药有效成分抑制膜转运蛋白功能、影响酶转移系统、抑制抗凋亡通路激活及抗凋亡基因表达几方面对其逆转机制进行探讨。

1 抑制膜转运蛋白功能

细胞膜上的一些ATP结合盒(ATP-binding cassette transporters, ABC)转运体蛋白,如多药耐药相关蛋白(Multidrug resistance associated protein, MRP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein,

BCRP)的过度表达,会使细胞内的化疗药物部分被排出细胞外,使细胞内的药物浓度达不到有效治疗浓度,从而导致化疗失败。逆转肿瘤MDR,可通过抑制这些膜转运蛋白的功能或表达来实现。

1.1 抑制P-gp功能

P-gp受MDR1基因调控,是细胞膜上的跨膜蛋白,它具有药泵的作用,能增强化疗药物的外排,是产生多药耐药的主要机制之一,其表达程度与耐药程度呈正相关^[2-3]。中药逆转乳腺癌MDR的研究也主要围绕下调P-gp表达方面开展,这些中药有效成分大多与经典的钙离子拮抗药维拉帕米具有相似的功能,通过下调P-gp的表达,或直接抑制其药泵作用来起到逆转MDR的作用。

川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)是从伞形科植物川芎根茎中提取的一种有效成分,具有抗氧化和钙离子拮抗效应。Zhang Y等^[4]研究发现,非细胞毒性剂量的TMP(100、200、300 mg/L)能显著降低人乳腺癌阿霉素(Adriamycin, ADR)耐药细胞MCF-7/ADR的IC₅₀值,逆转倍数分别为2.5、6.5、30.6倍,并呈剂量依赖性,流式细胞术的结果显示细胞内的ADR浓度显著增加。其逆转机制与TMP抑制P-gp的ATP激酶活性有关,同时抑制P-gp的表达从而达到逆转MDR的作用。

黄芩苷是从黄芩根茎中提取的一种皂苷类化合物,具有

~~~~~

*Obes Metab*, 2011, 13(4):289.

[61] 赵铮蓉,张萍,吴月国,等.温郁金抗抑郁活性部位的筛选[J].中华中医药杂志,2011,26(8):1 868.

[62] 钱海兵,王毅,黄国钧.温郁金水提物对卒中后抑郁大鼠行为及血管新生的影响[J].时珍国医国药,2012,23(7):1 709.

[63] 汪龙德,李红芳.单味郁金对离体兔奥狄氏括约肌、胆囊和十二指肠平滑肌活动的影响[J].甘肃中医学院学报, 2002, 19(2):14.

[64] 于嵩.姜黄素对帕金森病及阿尔茨海默病神经元保护作用的实验研究[D].沈阳:中国医科大学,2010.

[65] 陈志强,莫曾楠.姜黄素抑制人前列腺增生细胞BPH1增殖的研究[J].中国药房,2008,19(6):404.

[66] 魏兰福,邹百仓,魏睦新.莪术对大鼠胃动力影响的实验研究[J].湖南中医杂志,2003,19(3):58.

[67] 王砚,赵小京.莪术油抗癫痫作用的实验研究[J].中药药理与临床,2004,20(3):11.

[68] 王社利,安秀群.姜黄、郁金、莪术的比较[J].陕西中医, 2004(5):454.

(收稿日期:2013-03-15 修回日期:2013-06-15)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30973673)  
\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:029-85323241。E-mail:caijiangxia1988@163.com  
<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:临床药学。电话:029-85323241。E-mail:dongyalin@mail.xjtu.edu.cn

多种生物活性。杨莉洁等<sup>[5]</sup>研究发现,黄芩苷能体外逆转人白血病 ADR 耐药细胞 K562/ADR 的耐药性。10、20 mg/L (非细胞毒性剂量) 的黄芩苷对 K562/ADR 的耐药逆转倍数分别为 4.23、7.81 倍。此外,黄芩苷能增加细胞内化疗药物 ADR 的累积量,下调 MDR1 基因的表达。由此认为,黄芩苷逆转 K562/ADR 耐药性的机制可能是与抑制了 MDR1 基因的表达进而抑制 P-gp 对 ADR 的泵出有关。

洛贝林是从半边莲中提取的一种哌啶类生物碱。Ma Y 等<sup>[6]</sup>研究证实,非细胞毒性剂量的洛贝林(10 μmol/L)作用于多药耐药结肠癌 Caco-2 细胞及白血病 ADR 耐药细胞 CEM/ADR 5000 细胞后,P-gp 的表达被抑制,且对 ADR 耐药的细胞有 MDR 逆转作用,从而提高耐药细胞株对耐药药物的化疗敏感、杀伤性。陈嘉等<sup>[7]</sup>用 10 μmol/L 的洛贝林作用于 MCF-7/ADR 细胞后,MCF-7/ADR 对化疗药物的敏感性增加,ADR 对耐药细胞株的 IC<sub>50</sub> 由 (44.81 ± 0.43) mg/L 降至 (16.72 ± 0.75) mg/L,逆转倍数为 2.68;洛贝林对细胞的罗丹明 123 (Rh123) 外排有显著的浓度依赖性抑制作用。由此可见,洛贝林是一种有效的肿瘤 MDR 逆转剂,能通过抑制 P-gp 的功能和活性达到逆转肿瘤 MDR 的作用。

### 1.2 抑制 BCRP 的过度表达

BCRP 是一种 MDR 蛋白,属于 ABC 转运体蛋白超家族。它可通过水解 ATP 获得能量从而将各种底物,包括 ADR、米托蒽醌、拓扑替康、甲氨蝶呤等转运至细胞外,引起细胞内的化疗药物减少,导致化疗失败<sup>[8]</sup>。因此,寻找 BCRP 抑制剂可作为逆转 MDR 的逆转剂,从而增强化疗药物的治疗效果。

青蒿琥酯是一种从黄花蒿的叶中提取出的化合物。据刘亮等<sup>[9]</sup>研究发现,青蒿琥酯能显著增加食管癌 ADR 耐药细胞 Eca109/ADR 中 ADR 的累积量,并增强 ADR 对耐药细胞的毒性,降低 BCRP 的表达,从而逆转 Eca109/ADR 细胞 MDR。

敬静等<sup>[10]</sup>研究丹参酮 II<sub>A</sub> 对雌激素受体阴性细胞 MDA-MB-231 的生长抑制和 MDR 逆转作用,发现丹参酮 II<sub>A</sub> 能诱导其凋亡并逆转 MDR,作用机制可能与抑制 DNA 合成、细胞周期阻滞、下调 BCRP 的基因 ABCG2 表达,进而抑制 BCRP 蛋白表达有关。

### 1.3 抑制 MRP 的过度表达

MRP 家族 (MRPs) 在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等肿瘤中的表达水平显著高于正常组织,它包括 9 个成员:MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5、MRP6、MRP7、MRP8 和 MRP9,所有这些成员都有自己独特的生理功能和底物特异性,可与化疗药物特异性结合并将其泵出细胞外,从而引起肿瘤 MDR。因此,减弱 MRPs 的外排功能从而抑制肿瘤细胞的耐药性是逆转 MDR 的有效途径。

秦小清等<sup>[11]</sup>研究发现,五味子甲素对白血病耐药细胞 K562/ADR、宫颈癌耐药细胞 HL60/ADR、乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADR 均有耐药逆转作用。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,从而降低 MRP1 介导的药物外排作用达到 MDR 逆转作用。

汉防己甲素是从粉防己的块根中提取的双苄基异喹啉类生物碱之一。程坚等<sup>[12]</sup>采用 MTT 法、实时定量 PCR 和 Western blot 等方法测定汉防己甲素对人白血病 ADR 耐药细胞 K562/A02 的耐药逆转作用。结果发现,1 μmol/L 汉防己甲

素使 K562/A02 细胞内柔红霉素的含量增加 94.32%,细胞中 MRP7 mRNA 表达水平降低至 2%,MRP7 蛋白表达降低 53.2%,同时 P-gp 表达也下调了 58.4%。由此认为,汉防己甲素逆转 K562/A02 细胞 MDR 的机制除了抑制 P-gp 的表达之外,还与抑制 MRP7 的表达、增加肿瘤细胞内抗肿瘤药物浓度有关。

## 2 影响酶转移系统

在肿瘤耐药细胞的胞质、胞核中,存在一些与 MDR 产生有关的酶,主要包括谷胱甘肽 S-转移酶 (Gultathione S-transferases, GSTs)、DNA 拓扑异构酶 II (Topoisomerase, Topo II) 等。调节这些酶在细胞中的表达量,是逆转肿瘤 MDR 的有效途径。

### 2.1 抑制 GSTs 活性

GSTs 在人体内广泛存在于多种器官的上皮细胞中,参与细胞排毒和解毒,对人体有保护功能<sup>[13]</sup>。它与许多原癌基因,如 c-fos、c-neu、EQFR 等相互关联,由同一系列基因调控协调表达。GSTs 一般可分为 α、μ、π、θ 及膜结合的微粒体 5 种类型,其中 GSTs-π 是导致恶性肿瘤高发生率的主要因素。GST-π 与肿瘤的 MDR 有关,它能促使谷胱甘肽与亲电类药物结合,促进药物的水溶性,从而导致药物外排加速;它还能与某些药物直接结合从而使药物活性降低。总之,GST-π 表达越高,肿瘤对化疗药物的耐受性就越强<sup>[13]</sup>。

甲基莲心碱是从睡莲科植物莲成熟种子的绿色胚芽中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱,对人肿瘤细胞株有化疗增敏作用<sup>[14]</sup>。梁梦等<sup>[15]</sup>研究发现,甲基莲心碱能降低顺铂 (DDP) 对 DDP 耐药的卵巢癌细胞 SKOV3/DDP 的 IC<sub>50</sub> 值,并且逆转倍数具有时间依赖性。其免疫组化结果显示,甲基莲心碱能减少 GST-π 的表达。无毒剂量甲基莲心碱作用 1、3、5 d 后,SKOV3/DDP 细胞内 GST-π mRNA 转录水平随作用时间延长而降低,由此认为甲基莲心碱能逆转卵巢癌耐药细胞的 MDR。其作用机制可能是抑制了细胞内 GST-π mRNA 的表达,进而抑制 GST-π 表达,从而起到逆转作用。

槲皮素存在于多种植物的花、叶、果实中,是一种黄酮类化合物。王为光等<sup>[16]</sup>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,逆转倍数分别为 1.09、1.55、2.78 倍。同时,槲皮素干预后,细胞内 GST 的含量显著下降,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。

### 2.2 提高 DNA Topo II 活性

DNA 拓扑异构酶作为一种重要核酶,在 DNA 复制、转录及染色体解离等方面起着非常重要的作用。根据其对 DNA 作用方式的不同,可分为 DNA 拓扑异构酶 I 和 DNA Topo II,前者作用于 DNA 单链,后者则作用于 DNA 双链。细胞内 Topo II 水平下降直接影响相关化疗药物的抗肿瘤活性,Topo II 含量和活性的降低或性质改变都会影响 DNA 酶解复合物,继而导致肿瘤细胞产生 MDR<sup>[17]</sup>。因此,提高细胞内 Topo II 的活性,增强抗肿瘤药物的作用,是逆转 MDR 的有效途径之一。

千金藤碱是从防己科千金藤属植物的块根中提取分离出的一种双苄基异喹啉类生物碱,具有较强的多种生物活性。夏薇等<sup>[18]</sup>研究发现,千金藤碱能有效逆转人乳腺癌耐药细胞

MCF-7/ADR 的耐药性 13.5 倍, 4  $\mu\text{mol/L}$  的盐酸千金藤碱能使 MCF-7/ADR 细胞中 DNA Topo II 的催化活性提高并降低 GST- $\pi$  的过度表达, 但对敏感株 MCF-7 细胞无影响, 说明其具有逆转 MDR 性的作用, 逆转机制可能与提高 DNA Topo II 的活性及降低 GST- $\pi$  的表达有关。

### 3 抑制抗凋亡通路激活及抗凋亡基因表达

诱导细胞凋亡是众多化疗药物杀伤肿瘤细胞的共同通路, 凋亡途径受到抑制可能会导致肿瘤对化疗药物产生 MDR。有研究<sup>[19-21]</sup>表明, 细胞凋亡途径上的有关因子或基因, 如核转录因子(NF- $\kappa\text{B}$ )、Bcl-2 基因、Survivin 基因等出现缺陷或抗凋亡机制增强, 可表现出对化疗药物的耐药性。抑制抗凋亡通路激活及抗凋亡基因的表达, 可逆转肿瘤 MDR。

#### 3.1 抑制 NF- $\kappa\text{B}$ 通路激活

NF- $\kappa\text{B}$  在细胞增殖和凋亡中起着关键的调控作用。有研究<sup>[19]</sup>显示, 其在肿瘤 MDR 的产生中也扮演着重要角色。活化的 NF- $\kappa\text{B}$  信号传导通路除参与炎症、免疫等基因调节外, 还在细胞增殖与凋亡的基因调控中起抗细胞凋亡的作用。适度地抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的活性, 可控制肿瘤细胞 MDR 的产生, 对提高肿瘤的化疗效果有着十分重要的临床意义。

吴茱萸碱是从吴茱萸成熟果实中提取的一种生物碱类化合物。农丽等<sup>[22]</sup>研究发现, 0.125、0.25 mg/L 的吴茱萸碱对肺癌 DDP 耐药细胞 K549/DDP 的逆转倍数分别为 3.67、11.48 倍。RT-PCR 显示, 在吴茱萸碱的作用下, MDR1、NF- $\kappa\text{B}$ 、Bcl-2、MMP-2 和 VEGF 的 mRNA 表达随着吴茱萸碱的加入逐渐下降, 且呈剂量-时间依赖性; Western Blot 结果提示, A549/DDP 细胞中磷酸化 IKB- $\alpha$  的表达水平随着吴茱萸碱加入呈时间依赖性降低, 但磷酸化 IKK- $\beta$  的表达无显著变化。吴茱萸碱逆转肺癌细胞 MDR 的作用机制, 可能是通过抑制 IKB- $\alpha$  的磷酸化而阻断 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活, 促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 增加耐药细胞对 DDP 的敏感性, 进而逆转 MDR。

#### 3.2 抑制抗凋亡基因表达

3.2.1 抑制抗凋亡基因 Bcl-2 表达 Bcl-2 基因是目前公认的抗凋亡原癌基因, 它可阻断多种原因导致的细胞凋亡过程, 并促进肿瘤细胞增殖。而 Bax 基因作为 Bcl-2 基因家族中的一员, 其表达产物可与 Bcl-2 蛋白形成异源二聚体, 从而抑制 Bcl-2 的抗凋亡作用<sup>[20]</sup>。因此, 抑制 Bcl-2 基因表达或促进 Bax 基因表达的中药活性成分都可能具有逆转肿瘤 MDR 的作用。

苦参碱是从苦参干燥的根中提取的一种生物碱, 具有体外抗肿瘤作用, 可通过对 MDR 的相关生物活性物质的调节, 降低 Bcl-2 蛋白的表达, 相应地稳步提高 Bax 蛋白的表达, 逆转化疗过程中产生的 MDR。胥雄阳等<sup>[23]</sup>研究发现, 苦参碱能逆转 DDP 耐药的人肝癌细胞 QGY/DDP 的耐药性, 增强 DDP 对 QGY/DDP 的细胞毒性, 降低 Bcl-2、P-gp、MRP 的蛋白表达, 增高 Bax 的蛋白表达, 从而起到逆转 MDR 耐药的作用。

3.2.2 抑制抗凋亡基因 Survivin 表达 Survivin 是凋亡抑制蛋白家族的新成员, 它只表达于肿瘤和胚胎组织, 与肿瘤细胞的增殖及浸润转移密切相关。Survivin 主要通过两条途径来抑制细胞凋亡: ①直接抑制凋亡终端效应酶 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性来阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程; ② Survivin 与周期蛋白激酶 CDK4 和 CDK2 相互作用阻断凋亡信号转导通路<sup>[21]</sup>。抑制 Survivin 基因表达是逆转肿瘤 MDR 的一种有效途径。

藤黄酸是从传统中药藤黄中提取的一种活性成分, 具有逆转肿瘤 MDR 的作用, 可显著降低 Survivin 基因表达量<sup>[24]</sup>。Wang T 等<sup>[25]</sup>研究发现, 藤黄酸能逆转多西他赛胃癌耐药细胞 BGC-823/DOC 的耐药性, 增强多西他赛对 BGC-823/DOC 的细胞毒性, 同时能增强多西他赛诱导的 BGC-823/DOC 细胞周期 G<sub>2</sub>/M 期阻滞, 其逆转机制则与藤黄酸显著下调 Survivin 的 mRNA 表达有关, 但对 Bcl-2 无作用。

### 4 展望

产生 MDR 的机制相当复杂, 一直以来, 人们都在致力于寻找低毒、有效的化疗药物耐药逆转剂或肿瘤药物增敏剂。中药有效成分因其具有多靶点、不良反应少等特点, 备受研究者的青睐。部分中药单体本身就有抗癌作用, 还可通过调节机体免疫系统协同发挥治疗作用, 在逆转肿瘤 MDR 方面也已取得了可喜的成绩, 但仍存在诸多不足。中药有效成分逆转肿瘤 MDR 多集中在对经典途径的研究, 而非经典途径的研究还较少。此外, 中药逆转剂大多数的研究还停留在体外研究阶段, 尚缺乏相应的临床数据。因此, 在探索中药逆转 MDR 的研究中, 除了要着力于中药单体药理学研究外, 还应理论联系实际, 与临床紧密结合, 从体内和体外多方面对其逆转机制进行更深入的研究, 从而解决临床化疗难题。

### 参考文献

- [1] Xu HB, Li L, Fu J, *et al.* Reversion of multidrug resistance in a chemoresistant human breast cancer cell line by beta-elemene[J]. *Pharmacology*, 2012, 89(5/6):303.
- [2] 徐建芳, 陈焰, 郑春鹏, 等. P-gp、GST- $\pi$ 、Topo- II、HER-2 在乳腺癌中的表达与含多西他赛化疗方案疗效的关系[J]. *临床合理用药杂志*, 2010, 3(19):7.
- [3] 朱宝英, 黄静, 王永林, 等. P-糖蛋白及肿瘤多药耐药的逆转[J]. *中国药房*, 2011, 22(6):550.
- [4] Zhang Y, Liu X, Zuo T, *et al.* Tetramethylpyrazine reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression and function of P-glycoprotein [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):534.
- [5] 杨莉洁, 赵挺, 白庆成, 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.
- [6] Ma Y, Wink M. Lobeline, a piperidine alkaloid from *Lobelia can reverse P-gp dependent multidrug resistance in tumor cells*[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(9):754.
- [7] 陈嘉, 申良方, 周蓉蓉, 等. 洛贝林逆转人乳腺癌细胞 MCF-7/ADM 耐药作用及其机制[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2009, 34(8):738.
- [8] Imai Y, Yoshimori M, Fukuda K, *et al.* The PI3K/Akt inhibitor LY294002 reverses BCRP-mediated drug resistance without affecting BCRP translocation[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6):1703.
- [9] 刘亮, 左静, 李金丫, 等. 青蒿琥酯逆转食管癌 Eca109/ADM 细胞对多柔比星的耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(2):155.
- [10] 敬静, 郑鸿, 王静, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对人 ER 阴性乳腺癌细胞的生长抑制和多药逆转作用[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2007, 38(3):391.

# 百合多糖的药理作用研究进展<sup>△</sup>

裴淑艳\*, 赵晋#, 郭忠(西北民族大学医学院, 兰州 730030)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3345-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.26

**摘要** 目的:为百合的开发利用和深加工提供参考。方法:综述近年来与百合多糖的药理作用相关文献资料。结果与结论:百合多糖具有抗肿瘤、抗疲劳、清除自由基、调节免疫、降血糖、抗氧化、抑菌等药理作用。尽管有关其药理作用的研究涉及面较广,却因提取方法不同且无明确的多糖化学结构信息,致使其研究结果无法深入分析,对百合多糖作用机制的研究也因此受到制约。从应用研究的角度看,开展百合多糖的药理作用研究对百合的深加工具有重要的科学意义和现实意义。

**关键词** 百合;多糖;药理作用

百合为百合科植物卷丹 *Lilium lancifolium* Thunb.、百合 *Lilium brownii* F.E.Brown var. *viridulum* Baker 或细叶百合 *Lilium pumilum* DC. 的干燥肉质鳞叶,主要分布在亚洲东部、欧洲、北美洲等北半球温带地区,全球已发现有100多个品种,我国是其最主要的起源地,甘肃省更是国内主要的百合产地。百合既是高营养的蔬菜,也是药用价值极高的中草药,其味甘,性寒,归肺、心经,有养阴润肺、清心安神的功效。

百合作为常用的中草药,最早收录于《神农本草经》。《本草述》中记载:“百合之功,在益气而兼之利气。在养正而更能去邪,故李氏谓其为渗利和中之类药也”。《本草纲目拾遗》曰:

“百合清痰火,补虚损”。《中国药典》(2010年版)中所载百合的功效是养阴润肺、清心宁神。百合是甘肃省的特色资源和道地药材,其药用价值极高,1988年被卫生部食品卫生监督检验所印发的(88)食监检字第23号文件列入《关于“既是食品又是药品的名单”》。现代药理研究发现,百合的化学成分主要有:水分、粗蛋白、淀粉<sup>[1]</sup>、蛋白质、脂肪、糖、维生素、胡萝卜素<sup>[2]</sup>、钙、镁、铁<sup>[3]</sup>、天冬氨酸、苏氨酸<sup>[4]</sup>、卷丹皂苷A<sup>[5]</sup>、磷脂胆碱、双磷脂酰甘油<sup>[6]</sup>、B-谷甾醇、豆甾醇<sup>[6]</sup>、水溶性多糖(BHP)<sup>[7]</sup>、百合多糖(LP)1、LP2<sup>[8]</sup>、秋水仙碱<sup>[9]</sup>等。随着对百合化学成分及提取工艺研究的开展,其药理作用的研究也在逐步深入。其中,对

- [11] 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.
- [12] 程坚,代景莹,陈宝安,等.汉防己甲素与5-溴汉防己甲素逆转耐药机制与降低MRP7表达水平有关[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(3):558.
- [13] 孙晶波,张丽杰.谷胱甘肽S转移酶在乳腺癌中的表达[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(19):3025.
- [14] 黄程辉,曹培国.甲基莲心碱对乳腺癌MCF-7/Adr细胞MDR逆转的研究[J]. 肿瘤防治研究,2007,34(5):351.
- [15] 梁梦,周英琼,肖胜军,等.甲基莲心碱对人卵巢癌顺铂耐药逆转的体外研究[J]. 山东医药,2011,51(1):39.
- [16] 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.
- [17] Chikamori K, Hill JE, Grabowski DR, et al. Downregulation of topoisomerase IIbeta in myeloid leukemia cell lines leads to activation of apoptosis following all-trans retinoic acid-induced differentiation/growth arrest[J]. *Leukemia*, 2006,20(10):1809.
- [18] 夏薇,王宁,王庆端.盐酸千金藤碱逆转MCF-7/ADR细胞多药耐药性的作用及其机制[J]. 重庆医学,2011,40(1):14.
- [19] 张莉,顾建建.乳腺癌组织中NF-κB和HER-2的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(5):54.
- [20] 于冰,孙治君.凋亡相关基因bcl-2、bax、bad与乳腺癌[J]. 中国普外基础与临床杂志,2007,14(6):739.
- [21] 应荣彪,冯俊,李建军,等.胃癌中survivin和caspase-3的表达及其临床意义[J]. 中国癌症杂志,2010,20(1):17.
- [22] 农丽,伍钢,戴晓芳,等.吴茱萸碱逆转人肺癌细胞株A549/DDP耐药机理的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(6):487.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Wang T, Wei J, Qian X, et al. Gambogic acid, a potent inhibitor of survivin, reverses docetaxel resistance in gastric cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2008,262(2):214.

(收稿日期:2013-01-18 修回日期:2013-06-21)