

【实验研究】

人参皂苷 Rg3 对人肺腺癌细胞株 A549/DDP 抑制转移及逆转耐药作用的研究

王艳, 刘静蕾, 刘莉*, 赵红丽, 李欣, 杨茂鹏

(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:探讨人参皂苷 Rg3 抑制人肺腺癌细胞株 A549/DDP 的浸润及转移和逆转其耐药作用及机制。方法:应用 MTT 法检测 Rg3 对 A549/DDP 细胞逆转耐药的作用;用细胞膜流动性实验检测 Rg3 对 A549/DDP 细胞膜流动性的改变;用穿膜实验检测 Rg3 对 A549/DDP 细胞侵袭和转移的影响;用 Western blotting 实验检测 Rg3 对转移和耐药相关蛋白表达的影响。结果:Rg3 作用后, A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性下降, IC_{50} 明显降低 ($P < 0.05$), 细胞膜的流动性明显降低 ($P < 0.05$), 细胞的穿膜能力明显降低 ($P < 0.05$), Rg3 作用后, nm23 及 caspase-3 的表达明显上调, LRP 的表达无明显改变。结论:Rg3 可通过上调 nm23 的表达抑制 A549/DDP 细胞的侵袭和转移能力, 还可通过上调 caspase-3 的表达, 降低细胞膜的流动性达到逆转耐药的作用。

[关键词] 人参皂苷 Rg3; 转移; 多药耐药

[中图分类号] R965

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-8685(2011)03-0609-03

Studies of 20(R) - ginsenoside Rg3 on restraining metastasis and reversing multidrug resistance in A549/DDP cell line

WANG Yan, LIU Jing-lei, LIU Li*, ZHAO Hong-li, LI Xin, YANG Mao-peng

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To observe and study the mechanism of restraining the metastasis and reversing multidrug resistance (MDR) of A549/DDP cell line by 20(R) - ginsenoside Rg3. **Methods:** MTT was applied to determine the chemosensitivity of A549/DDP to cisplatin, cell membrane lipid fluidity was determined to observe the Rg3 effect to cell, cell invasion assay was applied to determine the invasion change of Rg3 to cell, the protein expression levels of nm23, caspase-3 and LRP were determined by Western blotting analyses. **Results:** Rg3 could make the IC_{50} and drug-resistant index of cisplatin decrease; cell membrane lipid fluidity was decreased; cell invasion ability decreased; expression of nm23 and caspase-3 were upregulated, and LRP expression had no obvious change. **Conclusion:** Ginsenoside Rg3 can restrain A549/DDP cell invasion and metastasis, and it may have relationship with the upregulation of nm23; Rg3 can enhance the A549/DDP cell chemosensitivity to cisplatin, and it may have relationship with the upregulation of caspase-3 and the cell membrane lipid fluidity decreased.

[Key words] 20(R) - ginsenoside Rg3; Metastasis; Multidrug resistance

肺癌为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一,是一种严重威胁人类健康和生命的疾病。目前,肺癌治疗失败的主要原因是化疗的毒副作用或化疗耐药使治疗中断,因此,肺癌的治疗已成为当前关注的热点。人参是我国传统的中草药,目前已从人参中分离出 40 多种人参皂苷单体成分,其中,20(R) - 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用最显著^[1]。该研究将通过体外实验进一步探讨 Rg3 对人肺腺癌细胞 A549/DDP 的抑制肿瘤细胞转移及逆转耐药的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人肺腺癌细胞株 A549、A549/DDP,由哈尔滨医科大学肿瘤医院研究所惠赠;人参皂苷 Rg3 由吉林亚泰制药有限公司提供,纯度为 95.6%;胎牛血清购于杭州四季青生物工程材料有限公司;MTT 购于 Sigma 公司;Transwell 小室购于 Corning 公司;基质胶购于 BD 公司;DPH 探针购于 Sigma 公司;nm23 抗体、LRP 抗体购于 BD 公司;caspase-3 抗体购于 Santa Cruz 公司。

1.2 方法

1.2.1 MTT 法检测 Rg3 对 A549/DDP 细胞的半数抑制浓度 取对数生长期的 A549/DDP 细胞,制备成浓度为 4×10^4 个/ml 的细胞悬液,接种于 96 孔板中,每孔加 100 μ l,每组接种 3 个复孔,常规培养 24 h 后,加入不同浓度的 Rg3,分别为 10 μ g/ml、20 μ g/ml、40 μ g/ml、80 μ g/ml、160 μ g/ml,药物作用

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金资助课题(D200849)

[作者简介] 王艳(1962-),女,教授,主任医师,主要从事肺癌的防治研究。

* 通讯联系人: E-mail: liliu429@163.com

48 h 后,将每孔加 20 μ l MTT,37℃、孵箱中继续培养 4 h,弃上清液,每孔加 120 μ l DMSO,酶标仪检测吸光度值,计算抑制 50% 肿瘤细胞生长的药物浓度 IC_{50} 值。

1.2.2 MTT 法测定 Rg3 对 A549/DDP 细胞逆转耐药的检测 将对数生长期的 A549 及 A549/DDP 细胞,制备成浓度均为 4×10^4 个/ml 的细胞悬液,接种于 96 孔板中,每孔加 100 μ l;共接种 3 块板,分别为 A549 细胞, A549/DDP 细胞, A549/DDP 细胞,每块板分生理盐水组及顺铂组,每组接种 3 个复孔,其中一组 A549/DDP 细胞加入顺铂及 Rg3,药物作用 48 h 后,将每孔加 20 μ l MTT,37℃、孵箱中继续培养 4 h,弃上清液,每孔加 120 μ l DMSO,酶标仪检测吸光度值,计算抑制 50% 肿瘤细胞生长的药物浓度 IC_{50} 值,耐药指数 = 耐药细胞 IC_{50} /亲本细胞 IC_{50} 。

1.2.3 细胞膜流动性检测 取对数生长期 A549/DDP 细胞接种于 25 cm^2 培养瓶中,使每瓶细胞为 50×10^4 个/ml,细胞贴壁后,加入不同浓度的 Rg3,分别为 25 μ g/ml、50 μ g/ml、100 μ g/ml,空白组加生理盐水,常规培养 24 h 后,消化细胞,制备成 1 ml 细胞悬液,加入 1 ml DPH 液,37℃ 保温 30 min, PBS 洗涤 2 次,加入 2 ml PBS 后立即测定荧光偏振度,每个 P 值测 5 次,取均值。激发光波长 362 nm,带通 10 nm,发射光波长 432 nm,带通 10 nm。细胞膜流动性计算公式:细胞膜流动性(F) = (Pmax/Pr - 1)/Pr, Pr 和 Pmax 分别代表荧光偏振值 P 的测量值及理论值(Pmax = 0.5)。

1.2.4 细胞侵袭能力检测 将稀释后的 Matrigel 胶(1 mg/ml)包被 Transwell 小室的聚碳酸脂微孔滤膜,将小室放置在 24 孔板内,无菌台内自然风干。将培养瓶中的细胞加入不同浓度 Rg3 (25 μ g/ml、50 μ g/ml、100 μ g/ml),空白组加生理盐水,作用 24 h 后,将 A549/DDP 细胞用无血清的 1640 液培养过夜,制备成无血清的 5×10^5 /ml 细胞悬液,取 100 μ l 加入 Transwell 小室上层,下层加入 600 μ l 含 12% 胎牛血清的完全培养液,培养过夜,用棉签擦去小室上层未穿膜的细胞,4% 甲醛固定 2 min, PBS 洗涤 2 次,结晶紫染色 20 min, PBS 洗涤 3 次,每张膜计数 5 个 200 倍光镜视野下侵袭细胞的数目,取其平均值,以侵袭细胞的相对数目来表示肿瘤细胞的侵袭能力。

1.2.5 Western Blotting 检测蛋白表达情况 将 A549/DDP 细胞接种于培养瓶内,细胞贴壁后,用不同浓度的 Rg3 (25 μ g/ml、50 μ g/ml、100 μ g/ml),空白组加生理盐水,作用 48 h 后,收集细胞,提取蛋白,用紫外分光光度法测定蛋白浓度,每个样品上样量 50 μ g,经 SDS-PAGE 电泳分离后,将蛋白转移到 PVDF 膜上,1% BSA 封闭过夜。加入 1:200 稀释的一抗(TBST 稀释)或 β -actin 抗体(稀释度 1:750)室温孵育 2 h, TBST 漂洗 3 次,加入 1:500 稀释的二抗(TBST 稀释),孵育 1 h,用 TBST 液洗膜 3 次, TBS 液洗膜 2 次,加入碱性磷酸酶显色缓冲液显色,以凝胶图像分析仪分析图像。

1.2.6 统计学方法 本实验数据应用 SPSS 11.5 统计软件处理,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验方法, $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 Rg3 对 A549/DDP 细胞逆转耐药的作用

为探讨 Rg3 作用后, A549/DDP 细胞对顺铂耐药性的改变,应用 MTT 法检测 IC_{50} 。Rg3 对 A549/DDP 细胞的 IC_{50} 为 52.92 μ g/ml。Rg3 作用后, A549/DDP 细胞对顺铂的 IC_{50} 明显

下降, Rg3 与顺铂联合组与顺铂组相比较 $P < 0.05$, 耐药指数也降低。

表 1 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性

组别	A549 (μ g/ml)	A549/DDP (μ g/ml)	
		顺铂	Rg3 + 顺铂
IC_{50}	4.21 $\pm$ 0.35	28.63 $\pm$ 3.81	8.09 $\pm$ 0.72 *
耐药指数		6.8	1.92

注: Rg3 作用后, A549/DDP 对顺铂的 IC_{50} 明显降低, * $P < 0.05$, 且耐药指数也明显降低。

2.2 Rg3 对 A549/DDP 细胞膜流动性的影响

Rg3 作用后, A549/DDP 细胞膜的流动度发生改变, 随 Rg3 浓度的增加, 细胞膜的流动度逐渐降低, 与对照组比较, 中、高浓度 Rg3 组细胞膜流动度明显降低 ($P < 0.05$)。

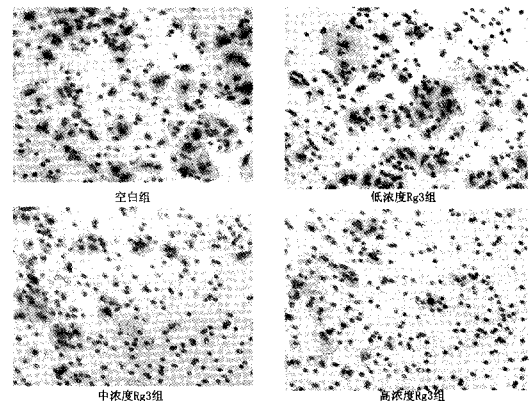
表 2 Rg3 对 A549/DDP 细胞膜流动性的影响

组别	荧光偏振度(P)	细胞膜流动度(F)
对照组(NaCl)	0.089 $\pm$ 0.002	51.89 $\pm$ 2.58
25 μ g/ml	0.095 $\pm$ 0.005	44.88 $\pm$ 5.33
50 μ g/ml	0.135 $\pm$ 0.008	20.03 $\pm$ 2.83 *
100 μ g/ml	0.148 $\pm$ 0.011	16.07 $\pm$ 2.94 *

注: 随 Rg3 浓度的增加, A549/DDP 细胞膜的流动度逐渐降低, 中、高浓度组与对照组比较, 差异具有显著性, * $P < 0.05$, 低浓度组与对照组比较无显著性差异, $P > 0.05$ 。

2.3 Rg3 对 A549/DDP 细胞侵袭能力的影响

Rg3 作用后, A549/DDP 细胞侵袭能力明显降低, 高浓度 Rg3 组穿膜细胞数为 11.23 $\pm$ 1.05, 中浓度为 15.37 $\pm$ 1.43, 低浓度为 43.71 $\pm$ 2.17, 与空白组(45.68 $\pm$ 2.46)相比较, 中、高浓度 Rg3 组穿膜的细胞数明显减少 ($P < 0.05$), 低浓度 Rg3 组与空白组比较, 细胞穿膜能力无明显差异 ($P > 0.05$)。



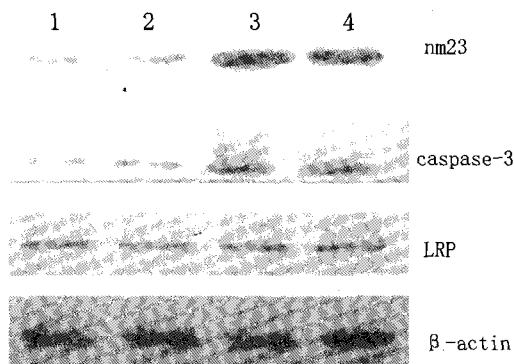
与空白组比较, 中、高浓度 Rg3 组细胞的穿膜能力明显减弱, 穿膜的细胞数明显减少 ($P < 0.05$), 低浓度 Rg3 组细胞的穿膜能力与空白组比较无明显差异 ($P > 0.05$)。

图 1 四组细胞穿膜情况

2.4 Rg3 对 A549/DDP 细胞相关蛋白表达的影响

A549/DDP 细胞各组 β -actin 表达水平相似, 中、高浓度 Rg3 组均可见转移相关蛋白 nm23 表达上调, 凋亡相关蛋白

caspase-3 表达上调,耐药相关蛋白 LRP 表达无明显改变。



1 组为空白组,2 组为低浓度 Rg3 组,3 组为中浓度 Rg3 组,4 组为高浓度 Rg3 组。中、高浓度组 nm23 及 caspase-3 蛋白表达明显增强,4 个组 LRP 蛋白表达无明显差异。

图 2 Rg3 对相关蛋白表达的影响

3 讨论

肿瘤细胞对化疗药物产生原发或继发性耐药,导致化疗失败,使肿瘤细胞转移和复发,仍然是肿瘤患者死亡的主要原因。肿瘤细胞的侵袭与转移是十分复杂的生物学现象,与基因的表达异常有关。近年来,人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用已备受关注,Rg3 的抗肿瘤作用机制具有多靶点、多环节、多效应的特点,但对于不同的肿瘤细胞,Rg3 作用机制及研究深度不同。本实验通过应用 Rg3 作用于耐药细胞 A549/DDP,进一步研究其抑制肿瘤细胞转移及逆转耐药的作用,并探讨其相关机制。

具有局部浸润和远处转移的能力是恶性肿瘤最重要的特点,也是恶性肿瘤致死的主要原因。Nm23 是一个重要的肿瘤转移抑制基因,它定位于人 17 号染色体长臂远端,可抑制参与细胞转移连锁反应中蛋白质或直接作用于转移相关基因的 RNA 或 DNA。Nm23 基因缺乏及其产物表达降低与疾病进展及高转移能力呈正相关,且预后也差。Nm23 等位基因的突变、缺失及低表达与多种恶性肿瘤发生转移的潜能是密切相关的^[2]。该实验中,Transwell 结果显示,中、高浓度 Rg3 组 A549/DDP 的穿膜能力明显减弱,并呈剂量依赖性,说明 Rg3 可以抑制 A549/DDP 细胞的侵袭和转移能力。Western blotting 结果显示,中、高浓度 Rg3 组转移抑制基因 nm23 表达明显增加,说明 Rg3 抑制 A549/DDP 细胞转移可能是与上调 nm23 的表达有关。

该实验中,MTT 结果显示,A549/DDP 细胞经 Rg3 作用后,对顺铂的敏感性增加,IC₅₀值明显下降,且耐药指数也下降,耐药性明显降低。LRP 可以介导肿瘤细胞产生 P-gp 和 MRP 机制以外的 MDR,例如顺铂、卡铂和烷化剂等。Meschini 等^[3]证实,LRP 可以将进入细胞核内的化疗药物转运到细胞质中的小囊泡内或直接转移到细胞外,从而避免化疗药物对细胞核 DNA 的损伤。顺铂所诱导的细胞耐药与 LRP 密切相关。Kolfshoten 等^[4]对一组人卵巢癌的研究表明,肿瘤细胞中 LRP mRNA 水平和肿瘤细胞的 S 期分数最有助于预测肿瘤对化疗药物的反应,尤其对顺铂的反应。Western blotting 实验结果显示,4 组之间耐药蛋白 LRP 表达无明显差异,说明 Rg3 逆转 A549/DDP 细胞耐药可能不是通过改变 LRP 表达实现的。生物膜流动性是生物膜结构的基本特征之一,适宜的流动性是

膜蛋白行使正常功能如物质转运和细胞免疫等的必要条件。一些研究表明,肿瘤细胞膜的流动性高于正常细胞,这与细胞膜中胆固醇含量减少有关^[5]。细胞膜流动性实验显示,A549/DDP 细胞经中、高浓度 Rg3 作用后,细胞膜流动性发生明显变化,与空白组和低浓度 Rg3 组相比较,细胞膜流动性明显降低。因而 Rg3 逆转 A549/DDP 细胞耐药的作用可能是通过降低细胞膜的流动性,从而影响了细胞膜蛋白 LRP 的功能而达到的。有研究显示,在卵巢癌细胞株中,对顺铂敏感的 A2780 和对顺铂耐药的 CP30 和 CP90 研究中发现,敏感株是通过经典的 Fas/Fas-L 途径激活细胞的凋亡,而耐药株是通过 caspase-3 的信号途径产生凋亡^[6],而且,诱导肿瘤细胞凋亡是化疗药物发挥杀伤作用的主要机制之一,caspase-3 表达上调使得顺铂通过 caspase-3 的信号途径诱导 A549/DDP 发生凋亡的细胞数量增加,这可能是 Rg3 逆转细胞耐药的另一重要原因。

最近研究发现,nm23-H1 与化疗敏感性密切相关,nm23-H1 低表达与顺铂耐药性有关,膀胱癌患者 nm23-H1 的表达水平与顺铂等化疗药物的敏感性密切相关^[7]。铂类药物主要与细胞内靶分子 DNA 结合,导致 DNA 损害,而发生经典的 P53 介导的细胞凋亡。Nm23 过表达可以提高铂类药物-DNA 链内交联的形成,线粒体损害是细胞凋亡的早期事件,线粒体中铂类药物-DNA 复合物清除率降低,使铂类药物对线粒体 DNA 的损害强于细胞核 DNA 的损害^[8],线粒体膜电位明显降低,引起线粒体通透性转变孔的开启,导致细胞凋亡增加^[9]。有研究显示,57 例胃癌组织中 nm23-H1 的表达阳性率为 54.4%,经 8~10 周期 FOLFOX4 方案的化疗后,nm23-H1 表达阳性的胃癌患者的中位无进展生存期明显长于 nm23-H1 表达阴性的病人,表明胃癌患者 nm23-H1 的表达水平与铂类药物的敏感性密切相关。提示 nm23-H1 蛋白的表达可以作为判断胃癌对铂类药物化疗预后的指标之一^[10]。因此,Rg3 作用后,A549/DDP 细胞中 nm23 表达增加,这可能是 Rg3 逆转肿瘤细胞耐药的另一个原因。

该研究显示,Rg3 具有抑制肿瘤细胞转移和侵袭的能力,并可逆转肿瘤细胞耐药的作用,是一个具有良好应用前景的抗肿瘤药物。当然,肿瘤的转移和耐药是一个复杂的、多因素共同作用的结果,要完全了解其作用机制,还需要进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Bilalovic N, Vranic S, Basic H, *et al.* Immunohistochemical evaluation of cyclinD1 in breast cancer[J]. Croat Med J, 2005, 46(3): 392-383.
- [2] Wang LB, Jiang ZN, Fan MY, *et al.* Changes of histology and expression of MMP-2 and nm23-H1 in primary and metastatic gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1612-1616.
- [3] Meschini S, Marra M, Calcabrini A, *et al.* Role of the lung resistance-related protein (LRP) in the drug sensitivity of cultured tumor cells[J]. Toxicol In Vitro, 2002, 16(4): 389-398.
- [4] Kolfshoten GM, Hulscher TM, Pinedo HM, *et al.* Drug resistance features and S-phase fraction as possible determinants for drug response in a panel of human ovarian cancer xenografts[J]. Br J Cancer, 2000, 83(7): 921-927.

(下转第 614 页)

3 讨论

本文研究结果表明:治疗组在心可舒治疗前与治疗 8 周后的血液流变学指标有好转趋势;并且治疗组较对照组在入组后的心可舒片治疗 8 周后也观察到患者的血液流变学指标有好转趋势。这说明心可舒有明显改善血液流变性的作用,降低血黏滞度,从而能够改善微循环障碍,减少血栓的形成。

II 型糖尿病患者血液流变学的改变与持续型高血糖密切相关。持续性高血糖可使血浆渗透压升高,细胞处于脱水状态导致血细胞黏度增加,引起血流变指标的改变。II 型糖尿病患者血流变学的异常改变,使血液处于高黏、高凝状态,导致慢性病并发症,尤其是血管性病变发生的主要原因^[2]。由于长期持续高血糖状态改变了红细胞膜上的脂蛋白成分,红细胞内的血红蛋白糖基化、红细胞僵硬、变形能力下降以及红细胞和血小板聚集性增高、血浆纤维蛋白原增多,导致高黏滞血症,加重血管内皮损伤,降低微循环灌注,使糖尿病患者体内存在有广泛的微循环障碍,长期导致糖尿病大血管、微血管及神经并发症发生^[3,4],所以 II 型糖尿病的治疗除了要控制血糖,还要降低患者的血脂,并改善患者的血流变学降低血液的黏滞度。

心可舒主要成分山楂,丹参,葛根,三七,木香,具有活血化瘀、行气止痛的功能^[5]。现代药理研究证明,丹参可抑制冠心病患者全血黏度、血浆黏度、血沉 K 值和血小板聚集性的升高,并可增加红细胞表面负电荷及胞膜机械强度^[6];三七有降低红细胞聚集性、改变红细胞变形性、抑制血小板黏附聚集、抗凝及降低血浆纤维蛋白原含量的作用^[7];葛根素可降低全血和血浆黏度、抑制血小板聚集、抗凝和促进纤溶酶的活性,降低血液的高黏滞度和高凝度^[8],高胆固醇血症可促进游离胆固醇进入红细胞^[9],诸药合用可以促使纤维蛋白溶解、抗血栓形成、降低血液黏度、降低血小板聚集、抗自由基损伤、降低血过氧化脂质含量的作用,进而改善内皮功能,降低血小板表面活性,抑制血小板黏附和聚集,从而改善微循环,减少血栓

形成^[10]。

综上所述,心可舒片能够改善 II 型糖尿病患者血液流变学,进而降低血液黏滞度。因而对 II 型糖尿病患者应该在加强血糖、血脂监控的同时应定期检查血流变学,并同时给予降糖降脂及降低血液黏滞度的治疗(心可舒片),如此可以有效地防止和减少糖尿病并发症的发生并能够提高患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] 李珂,罗俊,付爱军,等. 2 型糖尿病患者脂代谢、血流变学改变探讨[J]. 国际检验学杂志,2007,28(5):469-471.
- [2] 杜卫杰,戈海泽,刘树业,等. 血小板膜糖蛋白和血流变相关参数变化对 2 型糖尿病患者血管病变的影响(附 120 例报告)[J]. 哈尔滨医药,2010,30(4):1-2.
- [3] 王宇深. 糖尿病微血管病交与血液流变学[J]. 中华内分泌代谢杂志,1991,7(1):36.
- [4] 方思伟,李麟仙,王子灿等. 银杏叶制剂对脑缺血实验治疗研究[J]. 昆明医学院学报,1997,18(9):5-8.
- [5] Standard by People's Republic of China medical department, Chinese traditional medicine 15 th fascicle (中华人民共和国卫生部部颁标准,中药第十五分册)[S]. 2000: 90.
- [6] 史举彤,杨文浩,陈长清,等. 丹参素对体外循环中血细胞的影响[J]. 山东医科大学学报,1991,29(3):237-239.
- [7] 刘剑刚,史大卓. 影响血液流变学的活血化瘀中药药物研究[J]. 中国血液流变学杂志,2004,14(1):133-137.
- [8] 杜力军,陈迪,马丽焱,等. 新工艺制备的葛根黄酮对凝血系统的作用[J]. 中国医学科学院学报,1996,18(3):188.
- [9] 刘启功,王琳,陆再英. 实验性心肌梗塞犬血液流变学变化及葛根素对其影响[J]. 中国血流变杂志,1998,8(3):9-11.
- [10] 王爱国,王振华. 心可舒片治疗高血黏度综合征的临床研究观察[J]. 中国社区医师,2008,4(10):62.

(收稿日期:2010-12-24)

(上接第 611 页)

- [5] Shinitzky M, Barenholz Y. Fluidity parameters of lipid regions determined by fluorescence polarization[J]. Biochem Biophys Acta, 1978, 515:367.
- [6] Henkels KM, Turchi JJ. Cisplatin - induced apoptosis proceeds by caspase - 3 - dependent and independent pathways in cisplatin - resistant and sensitive human ovarian cancer cell lines[J]. Cancer Res, 1999, 59(13):3077-3083.
- [7] KAUF FMAN EC, ROBINSON VL, STADLER WM, et al. Metastasis suppression: the evolving role of metastasis suppressor genes for regulating cancer cell growth at the secondary site[J]. Urology, 2003, 169(3):1122-1133.

- [8] OLIERO OA, CHANG PK, LOPEZ - LARRAZA DM, et al. Preferential, formation and decreased removal of cisplatin - DNA adducts in Chinese hamster ovary cell mitochondrial DNA as compared to nuclear DNA[J]. Mutat Res, 1997, 391(1-2):79-86.
- [9] KROEMER G, DALLAPORTA B, RESCHE - RIGON M. The mitochondrial death/life regulation in apoptosis and necrosis[J]. Annu Res Physiol, 1998, 60(1):619-642.
- [10] 王桂美,张良明. nm23 - H1 和 Livin 表达对铂类化疗晚期胃癌预后影响[J]. 齐鲁医学杂志,2010,25(3):210-213.

(收稿日期:2011-01-19)



知网查重限时 7折 最高可优惠 120元

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>

阅读此文的还阅读了:

1. 补肾化痰解毒方荷瘤药物血清对A549/DDP耐药逆转作用的研究
2. 低极性人参皂苷ALK逆转K562/ADM细胞耐药的研究
3. 人参皂苷Rg1促血管再生作用的研究进展
4. 人参皂苷Rg3抗肿瘤作用的研究进展
5. 人参皂甙Rg3对耐顺铂人肺腺癌细胞系A_(549)~(DDP)逆转作用及其机理的研究
6. 人参皂苷Rg3对兔耳增生性瘢痕的抑制作用
7. siRNA-ERCC1对A549/DDP细胞的耐药逆转作用
8. 人参皂苷Rg3对小鼠艾氏腹水癌的抑制作用
9. 人参皂苷Rg3对鼻咽癌肿瘤干细胞放疗增敏的作用研究
10. 人参皂苷Rg3逆转人食管癌耐顺铂细胞Eca109/DDP的作用机制
11. 人参皂苷Rg3对人肺腺癌细胞株A549/DDP抑制转移及逆转耐药作用的研究
12. 人参皂苷Rg3对环磷酰胺的增效作用
13. 榄香烯乳剂对肺癌A549/DDP细胞株耐药逆转作用及其机制
14. 人参皂苷Rg3的研究进展
15. 人参皂苷Rg1的生精作用
16. 人参皂苷Rg1免疫佐剂作用的研究
17. 人参皂苷Rg3对宫颈癌荷瘤小鼠治疗作用的实验研究
18. 人参皂苷Rg1对神经保护作用机制的研究进展
19. 3-BrPA对肺癌A549/DDP细胞耐药的逆转作用研究
20. 人参皂苷RG3对脉络膜新生血管的抑制作用研究
21. 人参皂苷RG3对脉络膜新生血管的抑制作用
22. 芹菜素逆转肺癌A549/DDP细胞耐药及机制
23. 人参皂苷-Rg3的药理作用研究进展
24. 低极性人参皂苷ALK逆转K562/ADM细胞耐药的研究
25. 人参皂苷Rg3对TME巨噬细胞极化的调控研究

- [26. 人参皂苷Rg₃对NK细胞与K562细胞的结合率及毒性作用影响的实验研究](#)
- [27. 单端孢菌素逆转肺癌耐药A549/DDP细胞耐药性及其机制研究](#)
- [28. 人参皂苷Rg₃对人宫颈癌Hela细胞的诱导凋亡作用](#)
- [29. 洛铂对人肺腺癌A549、A549/DDP细胞株抑制作用的研究](#)
- [30. 人参皂苷Rg₁神经保护作用及脑部转运的研究](#)
- [31. 人参皂苷Rg₃的研究进展](#)
- [32. 人参皂苷Rb₁与黄芪协同逆转肝癌免疫抑制的实验研究](#)
- [33. 人参皂苷Rg₃抗肿瘤作用的研究新进展](#)
- [34. 柚皮苷对人肺癌顺铂耐药株A549/DDP细胞的逆转作用](#)
- [35. CK2抑制剂CX4945对肺癌A549/DDP细胞顺铂耐药性的逆转作用](#)
- [36. 人参皂苷Rg₃可抑制胃肠道肿瘤微转移](#)
- [37. 消岩汤药物血清对A549/DDP多药耐药逆转作用的研究](#)
- [38. 人参皂苷Rg₃对大鼠奥沙利铂神经毒性的保护作用](#)
- [39. 人参皂苷Rg₃对人晶状体上皮细胞生长的抑制作用](#)
- [40. 人参皂苷Rg₁药理活性的研究进展](#)
- [41. As₂O₃对人胃癌多药耐药细胞模型的逆转耐药作用](#)
- [42. 人参皂苷Rg₃对胃癌肝转移患者血清VEGF的影响](#)
- [43. 人参皂苷Rg₃逆转人胆管癌细胞多药耐药性的实验研究](#)
- [44. 人参皂苷Rg₁药理作用研究进展](#)
- [45. GGI/MDR1 siRNA逆转A549/DDP细胞多药耐药的研究](#)
- [46. 人参皂苷Rg₃对小鼠肺腺癌多耐药的逆转作用](#)
- [47. 人参皂苷Rg₁的免疫促进作用](#)
- [48. 猫人参对人肺腺癌耐药细胞株A549/DDP逆转作用的实验研究](#)
- [49. 异长春花碱逆转肺癌顺铂耐药A549/DDP细胞耐药性的作用和机制](#)
- [50. 槲皮素对肺腺癌细胞A549/DDP多药耐药的逆转作用](#)