

肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制及 中药逆转剂的研究进展

刘小菊¹, 刘红云², 王海娟¹, 张美芝¹, 李宁¹, 高杰^{1*}

(1. 山东中医药大学基础医学院, 济南 250355; 2. 山东电力中心医院, 济南 250300)

[摘要] 肺癌是严重影响人类生存的恶性肿瘤之一,其死亡率已居全球恶性肿瘤之首。目前主要采取以化疗为主的综合治疗方案,其疗效并不理想,主要原因是肺癌细胞对化疗药物产生多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)。近年来肺腺癌耐药发生率高于鳞癌,应用 cis-dichlorodiamineplatinum(DDP)诱导建立的肺腺癌多药耐药细胞系 A549/DDP 具有代表性。因此深入研究肺腺癌 A549/DDP 细胞的 MDR 机制及寻找安全、有效的逆转剂则成为当务之急。文献检索研究表明,肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制主要涉及膜转运蛋白介导的药物外排泵机制、酶介导的肿瘤细胞解毒和修复功能增强、凋亡调控基因异常、信号转导因子发挥抗凋亡机制、上皮-间质细胞转化(EMT)导致的免疫逃逸。针对肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的中药逆转剂则主要涉及中药单体、中药复方、单味中药及中药有效成分、提取复合物。现就近年来肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制及中药逆转剂的研究进展作一综述。

[关键词] 肺腺癌; A549/DDP 细胞; 多药耐药; 中药; 逆转

[中图分类号] R285.5; R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0227-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210227

Research Progress of Lung Adenocarcinoma A549/DDP Cells Multi-drug Resistant Mechanism and Traditional Chinese Medicine Reversal Agents LIU Xiao-ju¹, LIU Hong-yun², WANG Hai-juan¹, ZHANG Mei-zhi¹, LI Ning¹, GAO Jie^{1*} (1. Basic Medicine School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 2. Shandong Electric Power Central Hospital, Ji'nan 250300, China)

[Abstract] Lung cancer is one of the malignant tumors that seriously influence human survival. Its mortality rate has been among the top of the global malignant tumors. Comprehensive treatment scheme mainly with chemotherapy is generally adopted, but the curative effect is not ideal. The main reason is that the lung cancer cells produce multi-drug resistance (MDR) to chemotherapy drugs. The drug resistance incidence of lung adenocarcinoma in recent years is higher than that of squamous cell carcinomas. Multi-drug resistant cell line A549/DDP of lung adenocarcinoma induced by cis-Dichlorodiamineplatinum (DDP) is very representative. Therefore, further study of lung adenocarcinoma A549/DDP cells MDR mechanisms and looking for safe and effective reversal agents have become the urgent matter. Literature retrieval research has shown that lung adenocarcinoma A549/DDP cells multi-drug resistance mechanism mainly involves membrane transport protein-mediated drug efflux pump mechanism, enzyme-mediated tumor cells detoxification and repair enhancements, abnormal apoptosis regulation genes, antiapoptotic mechanism of signal transduction factors and immune escape caused by Epithelial-Mesenchymal transit (EMT). Reversal agents of traditional Chinese medicines aiming at lung adenocarcinoma A549/DDP cells multi-drug resistance are mainly related to traditional Chinese medicine monomer, traditional Chinese medicine compound, single Chinese medicine and its effective components, and extraction of compounds. Here we will further review lung adenocarcinoma A549/DDP cells multi-drug resistant mechanism and

[收稿日期] 20150408(025)

[基金项目] 山东省自然科学基金青年基金项目(ZR2014HP022); 山东中医药大学2013年“名科工程”青年骨干培养计划普通课题项目(ZYDXY1321)

[第一作者] 刘小菊, 硕士, 从事中医藏象学的微观机制研究, Tel: 0531-89628595, E-mail: liuxiaoju929@126.com

[通讯作者] *高杰, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中医藏象学的微观机制研究, Tel: 0531-89628580, E-mail: jiegaosdutcm@163.com

research progress of reversal agents in traditional Chinese medicine.

[**Key words**] lung adenocarcinoma; A549/DDP cells; multi-drug resistant; traditional Chinese medicine; reverse

《2013 年中国肿瘤登记年报》显示:肺癌居恶性肿瘤发病率及死亡率均排第一位。肺癌已经连续 2 年成为人体健康头号杀手。其中肺腺癌约占肺原发肿瘤的 40%, 是肺癌的主要形式, 目前主要采取以化疗为主的综合治疗方案, 但对于晚期非手术肺癌患者的疗效仍维持在较低的水平, 有效率仅 20% ~ 40%, 5 年生存率只有 15%。其原因之一即肿瘤多药耐药 (MDR) 的产生。现代研究表明, 肺腺癌 A549/DDP 细胞 MDR 的产生, 主要由细胞的膜转运蛋白和相关靶酶异常及凋亡途径改变等引起。近年来, 化疗耐药已成为肺腺癌治疗中的主要障碍, 临床上迫切需要新的方法用于肺腺癌治疗。中药以其高效低毒、多靶点的优势在逆转肺腺癌多药耐药中起到重要作用。因此, 目前主要针对中药单体、单味中药、中药复方、中药有效成分及提取复合物等中药逆转剂进行相关研究, 从而发现多种逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞 MDR 的中药逆转剂。然而在目前的研究情况下尚未开发出临床上使用有效的中药逆转剂。故就肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制及其中药逆转剂的相关研究作一综述, 以期探明肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制及开发出临床上安全有效的逆转剂。

1 多药耐药机制

目前认为 MDR 的发生是多种基因、多种信号转导途径共同作用导致的。而 MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现药物抵抗的同时, 对其他结构及作用机制均不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药现象^[1]。A549/DDP 细胞是由非耐药人肺癌细胞系 A549 经体外持续的顺铂暴露诱导而成, 除对顺铂耐药外, 同时也耐受 VP-16 和 CBP。因此, 肺腺癌 A549/DDP 细胞属于多药耐药的细胞种属。其多药耐药的分子机制是多因素参与的复杂过程。目前研究发现肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的主要分子机制如下所述。

1.1 膜转运蛋白介导的药物外排泵机制 相关膜转运蛋白主要有 P-糖蛋白 (P-gp), 多药耐药相关蛋白 (MRP), 乳腺癌耐药蛋白 (BCRP), 肺耐药相关蛋白 (LRP)。P-gp 是由多药耐药基因 (MDR1) 编码的磷酸糖蛋白, 与 MRP 在结构和功能上存在极大的相似, 两者皆属于 ABC 跨膜转运蛋白超家族的一员, 均为能量依赖性 (依赖 ATP 提供能量) 的药物排出泵, 能把进入细胞内的化疗药排出细胞外, 造成化疗药浓度处于低水平而产生耐药性。MRP 的特异性转运底物是与还原型谷胱甘肽共轭结合于胞内的化疗药物。LRP 分布于胞质及核膜, 它能将进入细胞质或核周的化疗药物通过胞吐形式把药物排至胞外。其中, MDR1 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^[2]。

1.2 酶介导的肿瘤细胞解毒、修复功能增强 相关的酶类主要有谷胱甘肽 (GSH), 谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 和金属硫蛋白 (MT)。有研究表明, GSH 和 GST^[3], MT^[4] 通过与某

些抗肿瘤药物形成复合物使其活性下降并将其排出细胞。另有研究表明, GSH 和 GST 系统是肺癌产生耐药的机制之一, GSH 可使结合到 DNA 的顺铂 (DDP) 减少而导致肿瘤细胞耐药, GST 能单独与底物结合形成一种更易排泄的复合物, 高表达时促使药物从肿瘤细胞排出增加, 增强肿瘤细胞耐药^[5]。

1.3 凋亡调控基因异常 控制细胞凋亡的相关基因有以下几种: 原癌基因 (c-myc, h-ras), 癌基因 (Bcl-2), 抑癌基因 (p-53) 及凋亡抑制因子 (survivin)。Bcl-2 具有较强的抑制细胞凋亡的作用。p-53 是典型的抑癌基因。survivin 为凋亡抑制蛋白家族的重要成员, 是现今发现的凋亡抑制因子, 化疗药可通过诱导 survivin 表达上调, 强力抑制这些化疗药所诱导的细胞凋亡, 而产生肿瘤耐药^[6]。

1.4 信号转导因子发挥抗凋亡机制 如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 核转录因子 kappa B (NF- κ B) 等。MAPK 是细胞内一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内, 引起细胞增殖、分化等生物学反应。MAPK 也参与肿瘤细胞凋亡的分子调控, 其中 c-Jun 氨基末端激酶和 p38 信号通路有促凋亡作用, 而细胞外信号调节激酶通路主要介导细胞增殖和分化, 发挥抗凋亡作用。

1.5 上皮-间质细胞转化 (EMT) 导致的免疫逃逸 Crane 等^[7] 研究发现产生获得性耐药的过程中有间质化的趋势。Cao 等^[8] 研究发现 EMT 可以上调 B7-H1 可以使 NSCLC 出现免疫逃逸进而导致耐药。

综上所述, 目前相关研究表明, 肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的主要分子机制包括膜转运蛋白介导的药物外排泵机制、酶介导的肿瘤细胞解毒和修复功能增强、凋亡调控基因异常、信号转导因子发挥抗凋亡机制、上皮-间质细胞转化 (EMT) 导致的免疫逃逸。虽然在分子机制方面有诸多发现, 但肺腺癌多药耐药机制复杂, 目前对其机制尚无定论。因此, 深入研究肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的分子机制则成为必要。

2 中药逆转剂

中药以其安全、有效、作用持久、对正常组织毒性小等诸多优势, 受到人们的日益关注。因此, 寻找针对肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的中药逆转剂已成为研究热点, 并取得一定成果。

2.1 中药单体 王中华^[9] 通过实验研究发现, 雷公藤内酯醇可通过抑制 Akt/NF- κ B 的活性, 下调 MDR1 和 LRP 等多药耐药蛋白的表达, 增加药物在肿瘤细胞内的浓度, 从而逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药性。有研究显示姜黄素可通过抑制 HIF-1 α 与激活 Caspase-3 表达逆转 A549/DDP 细胞耐药^[10]。农丽等^[11] 发现吴茱萸碱与顺铂联用, 可通过激活 NF- κ B 信号传导通路, 提高 MDR1 基因表达, 从而明显

提高 A549/DDP 细胞对化疗药物的敏感性。齐春胜等^[12]认为长春花碱逆转 A549/DDP 顺铂耐药性可能与增加肿瘤细胞药物蓄积、诱导凋亡有关,调节 PTEN/AKT/NF- κ B 信号途径活性,进而调节下游 Twist 和 Snail 等转录因子活性和耐药相关基因表达。人参皂苷 Rg3 可能通过上调转移抑制基因 nm23, Caspase-3 信号途径的表达,降低细胞膜的流动性达到逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药的作用^[13]。唐晓勇^[14]研究发现川芎嗪和浙贝母碱可通过抑制 ERCC 1 mRNA 表达,降低 DNA 的修复能力介导铂类药物的多药耐药。浙贝母碱亦可促进耐药细胞凋亡、下调 LRP 蛋白表达而逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞株的多药耐药^[15]。另有研究表明,浙贝母总生物碱在体内外均可逆转 A549/DDP 细胞对 DDP 的耐药性,可降低 MDR1 mRNA 和 P-gp 蛋白表达^[16]。

2.2 单味中药 对单味中药的研究主要涉及红景天、砒霜等的研究。黎萍等^[17]研究显示红景天可诱导凋亡相关蛋白 cleaved-Caspase3 及 cleaved PARP 的表达水平增加,明显抑制人肺腺癌耐药细胞 A549/DDP 的生长,诱导人肺腺癌 A549/DDP 细胞的凋亡发生,显著逆转人肺腺癌 A549/DDP 细胞的多药耐药性。类似研究表明,红景天可能通过下调肿瘤组织中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 比例, Foxp3 和 TGF- β mRNA 的表达,增强机体的抗肿瘤免疫应答,抑制 Lewis 肺癌小鼠移植瘤的生长^[18]。吴广洲等^[19]研究发现三氧化二砷(砒霜主要成分 As₂O₃) 可通过下调 MRP1 基因表达,提高 A549/DDP 细胞对 DDP 敏感性来实现逆转其耐药的作用。

2.3 中药复方 中药复方制剂逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的研究报道日益增多,许多学者从不同的角度对补中益气汤分别进行了研究。刘亚莉等^[20]研究发现,补中益气汤通过减少 PI3 K 的表达而降低 A549/DDP 细胞的耐药指数,增加 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性,干预或调整 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药作用。进一步研究发现,补中益气汤含药血清可降低抗凋亡蛋白 Survivin 的表达,增强 DDP 对 A549/DDP 细胞的杀伤作用,逆转 A549/DDP 对 DDP 的耐药^[21]。另有研究表明,补中益气汤含药血清可能通过影响有关 mTOR 蛋白的细胞通路,抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡,逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药^[22]。季旭明等^[23]发现自拟温下方含药血清能明显逆转 A549/DDP 的多药耐药,可能是通过下调 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax, p53, 增加细胞内铂含量等途径。消岩汤含药血清可抑制 A549/DDP 的生长,增强 DDP 对耐药细胞的杀伤作用,其作用机制可能是通过抑制细胞膜上 P-gp 及其基因的表达而阻止细胞对顺铂的输出,从而聚集细胞内的药物浓度达到有效逆转肺癌耐药的效果^[24-25]。

2.4 其他 有学者^[26]发现薏苡仁注射液通过降低 MDR1, P-gp, survivin, Bcl-2 表达,升高 Bax 表达而有效逆转 A549/DDP 细胞的耐药性。张莹等^[27]发现注射用黄芪多糖能增强化疗药 DDP 对 A549/DDP 细胞的敏感性,使 DDP 对耐药细胞的杀伤性增大而逆转耐药。周强等^[28]研究表明,鸦胆子油乳注射液能有效抑制人肺腺癌细胞 A549/DDP 细胞增殖

并促进凋亡,逆转 A549/DDP 对顺铂的耐药性。类似的研究显示,鸦胆子油乳可能是通过下调膜表面转运蛋白 ERCC1 的表达而逆转 A549/DDP 细胞耐药^[29]。榄香烯乳逆转 A549/DDP 细胞耐药性可能与其损伤线粒体膜,使线粒体释放 cyt C 到细胞质、同时活化 Caspase-3,上调促凋亡蛋白 Bad 和下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达以启动凋亡途径有关^[30]。另有学者发现榄香烯在体外逆转肿瘤细胞耐药性可能与其抑制 P-gp 的功能和表达有关^[31]。

目前这方面的研究以中药单体和中药复方为主,单味中药、中药有效成分及提取复合物相对较少。虽然在肺腺癌多药耐药的过程中取得了一定疗效,但目前的研究多为体外实验,临床研究较少。因此,针对临床的研究应进一步开展,以便更好地服务于人类。

3 展望

肺癌是当今世界对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,目前肺腺癌的治疗多以化疗为主,临床效果不佳,其主要原因是 MDR 的产生。MDR 的微观分子机制主要为细胞的膜转运蛋白和相关靶酶异常及凋亡途径改变等引起。中药作为理想的 MDR 逆转剂具备以下几个优点:①对正常组织毒性小;②本身就有一定的抗肿瘤作用;③能够从多途径、多机制发挥逆转作用。因此,寻找更多安全有效的中药逆转剂,以期逆转肺腺癌的多药耐药性,从而提高肺腺癌的治疗效果,减轻肺腺癌患者的痛苦。虽然在运用中医中药治疗肺腺癌多药耐药的过程中取得了一定疗效,但也不难从中看到某些不足:肺腺癌多药耐药机制复杂,目前对其机制尚无定论;大多数实验多从中药单体及复方入手,缺乏中药与临床常用化疗药物联合应用的研究;目前的研究多为体外实验,临床研究较少;目前尚未开发出临床上使用有效的中药逆转剂。因此,规范和深入研究肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药性的机制,建立多方面、大样本的中药研究,研制更多逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药性的中药,将更多中药逆转剂及其联合化疗药物应用于临床的研究将成为以后研究的重点与难点。

[参考文献]

- [1] Citti A, Boldrini R, Inserra A, et al. Expression of multidrug resistance-associated proteins in paediatric soft tissue sarcomas before and after chemotherapy [J]. *Oncol*, 2012, 41(1):117-124.
- [2] Li Y, Yuan H, Yang K, et al. The structure and functions of P-glycoprotein [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(8):786-800.
- [3] Backos D S, Franklin C C, Reigan P. The role of glutathione in brain tumor drug resistance [J]. *Bio Chem Pharmacol*, 2012, 83(8):1005-1012.
- [4] Min Y, Mao C Q, Chen S, et al. Combating the drug resistance of cisplatin using a platinum prodrug based delivery system [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012,

- 51(27):6742-6747.
- [5] Fujikawa Y, Urano Y, Komatsu T, et al. Design and synthesis of highly sensitive fluorogenic substrates for glutathione S-transferase and application for activity imaging in living cells [J]. *Am Chem Soc*, 2008, 130(44):14533-14543.
- [6] Uren A G, Wong L, Pakusch M, et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype [J]. *Curr Biol*, 2000, 10(21):1319-1328.
- [7] Crane C A, Panner A, Murray J C, et al. PI(3) kinase is associated with a mechanism of immunoresistance in breast and prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(2):306-312.
- [8] Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, et al. B7-H1 over-expression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4):1235-1243.
- [9] 王中华. 雷公藤甲素对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用及机制[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(1):26-31.
- [10] Ye M X, Zhao Y L, Li Y, et al. Curcumin reverses cisplatin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1 α and caspase-3 mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9):779-787.
- [11] 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):487-492.
- [12] 齐春胜, 高森, 李会强, 等. 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[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(2):148-154.
- [13] 王艳, 刘静蕾, 刘莉, 等. 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[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(3):609-611.
- [14] 唐晓勇. 浙贝母碱逆转肺癌 A549/DDP 细胞株多药耐药及其机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [15] 唐晓勇, 唐迎雪. 浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨[J]. *山东医药*, 2012, 52(18):4-6.
- [16] 李泽慧, 安超, 胡凯文, 等. 浙贝母总生物碱对人肺腺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(3):315-320.
- [17] 黎萍, 赵丽晶, 张捷, 等. 红景天对肺癌多药耐药细胞 A549/DDP 的促凋亡作用研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(9):1406-1408.
- [18] 张敏, 赵亚玲, 孙芳云. 红景天提取物对 Lewis 小鼠移植瘤中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(4):444-448.
- [19] 吴广洲, 沈振亚, 刘国锋, 等. 三氧化二砷对人肺腺癌细胞 A549/DDP 裸鼠体内的多药耐药逆转作用[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2011, 31(1):79-83.
- [20] 刘亚莉, 王莹, 易佳丽, 等. 补中益气汤含药血清对人肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药作用的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(2):233-238.
- [21] 易佳丽, 王莹, 井欢, 等. 补中益气汤含药血清逆转人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 耐顺铂作用及对 Survivin 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(10):1250-1255.
- [22] 史妍婷, 井欢, 王莹, 等. 补中益气汤含药血清逆转 A549/DDP 的顺铂耐药及对 mTOR 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(9):215-219.
- [23] 季旭明, 欧阳兵, 吴智春, 等. 温下方含药血清诱导 A549/DDP 细胞凋亡及对 Bcl-2, Bax, p53 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12):123-126.
- [24] 张莹, 贾英杰, 杨洁, 等. 消岩汤药物血清对 A549/DDP 多药耐药逆转作用的研究[J]. *天津中医药*, 2010, 27(4):334-336.
- [25] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药基因调控作用的研究[J]. *药物评价研究*, 2014, 37(6):507-510.
- [26] 吕品田, 萧娟, 周坤, 等. 薏苡仁注射液对肺腺癌细胞多药耐药性逆转作用的机制研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(9B):2956-2958.
- [27] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 注射用黄芪多糖对耐顺铂人肺腺癌细胞 A549/DDP 耐药逆转作用研究[J]. *药物评价研究*, 2012, 35(6):417-419.
- [28] 周强, 陈蜜, 徐正阳, 等. 鸦胆子油乳注射液体外抑制肺腺癌耐药株 A549/DDP 增殖作用的研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4):63-67.
- [29] 丁雨钦, 曲杰, 张晶晶, 等. 鸦胆子油乳联合 siRNA-ERCC1 对肺腺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20):235-239.
- [30] 姚成才, 涂远荣, 杜好信, 等. 榄香烯乳剂逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药性及可能作用机制的研究[J]. *肿瘤*, 2013, 33(12):1061-1068.
- [31] 姚成才, 涂远荣, 杜好信, 等. 榄香烯乳剂对肺癌 A549/DDP 细胞株耐药逆转作用及其机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(12):2670-2673.

[责任编辑 邹晓翠]