

大黄素抗肿瘤作用的研究进展

郭立杰¹ 综述, 蔡 骏² 审校

关键词: 大黄素; 肿瘤; 细胞凋亡; 活性氧; 多药耐药; NF- B; 端粒酶

中图分类号: R73-35⁺ 4 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)08-0605-04

0 引言

大黄 (Rhubarb) 为中医临床常用中药, 具有泻下攻积, 凉血解毒, 清热利湿等作用。现代药理研究及临床应用表明, 大黄具有良好的抗病毒、止血、健胃、利胆、泻下、解热、镇痛、抗炎、利尿、降脂、降压、抗肿瘤及改善肾功能等多种作用^[1]。其有效成分之一的大黄素 (Emodin, EM) 是一种蒽醌类物质, 其化学名为 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌 (1,3,8-Trihydroxy-6-Methylanthraquinone)。主要来源于蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L 根茎, 齿果酸模 *Rumex dentatus* L 根和叶, 鞘叶酸模 *R Crispus* L 根, 鼠李科植物鼠李 *Rhamnus dawrica* Pall 的果实、树皮。本文对大黄素 (Emodin, EM) 抗肿瘤作用研究的最新进展作一综述。

1 大黄素的抗肿瘤作用

大量的体内外研究表明, 大黄素对白血病、宫颈癌、肺癌、肝癌等多种人体及动物肿瘤有着明确的抑制增殖作用

1.1 体外研究

大黄素能抑制人肺癌 A549 细胞的分裂并对细胞有抑制增殖作用, 与抗癌药物合用对癌基因 HER22/ neu 过度表达的人肺癌细胞有协同杀伤作用^[2]。大黄素能促进人肺鳞状细胞癌细胞系 CH27 和人肺非小细胞癌细胞系 H460 的细胞凋亡^[3]。它对人口腔鳞状细胞癌细胞和唾液腺肿瘤细胞有较强的抑制增殖作用, 并能抑制人齿龈结缔组织细胞的增生^[4]。Chen 等^[5]发现大黄素对人髓系白血病细胞株 HL-60 细胞有明显的细胞毒作用, 且呈剂量和时间依赖性。

肖金玲等^[6]采用免疫组化法观察 Ki-67 在不同

浓度大黄素作用后的 AGZY-83A 中的表达, 发现 Ki-67 在细胞中的表达随大黄素浓度的增加而明显降低, 说明大黄素能有效抑制肺腺癌细胞 AGZY-83A 的增殖, 并具有量效关系。

有研究表明中药单体大黄素在体外能抑制肝癌细胞 Hep G2 的生长增殖, 并能诱导该细胞凋亡。但是其机制还不是很清楚, 可能是通过诱导肿瘤分化或与化疗联合应用增强肿瘤细胞对药物的敏感性来发挥作用^[7]。

吕盈盈等^[8]采用琼脂集落实验法, 流式细胞术检测大黄素对结肠癌 HCT116 细胞增殖和凋亡的影响; 采用酪氨酸激酶活性分析, Western blot 法检测大黄素对血管内皮生长因子的抑制作用。认为大黄素抑制结肠癌细胞生长, 引起细胞凋亡, 且呈明显的浓度依赖性。

贺学强等^[9]应用四氮唑盐法 (MTT 比色法) 观察大黄素、5-Fu 对肝癌细胞系 SMMC-7721 的生长抑制作用, 发现大黄素对肝癌细胞 SMMC-7721 有明显的生长抑制作用, 其 IC₅₀ 为 21.6 mol/L。大黄素对其的抑制作用优于 5-Fu ($P < 0.05$)。荆绪斌等^[10]采用 MTT 比色法观察了大黄素对细胞增殖的影响, 发现大黄素作用于肝癌细胞后明显抑制了肝癌细胞的增殖。

1.2 体内研究

大黄素对小鼠黑色素瘤、艾氏腹水癌和 P388 白血病等移植性肿瘤的增殖有一定抑制作用。Chu 等^[11]选用 PC3-AR 荷瘤裸鼠和 C₃₍₁₎ / SV₄₀ 转基因小鼠作为动物模型, 结果在 PC3-AR 荷瘤裸鼠中, 腹腔注射大黄素 40 mg/ (kg ·d) 小鼠肿瘤体积明显减小。在 C₃₍₁₎ / SV₄₀ 转基因小鼠中, 治疗组小鼠的生存时间明显长于对照组 ($P < 0.001$)。对 C₃₍₁₎ / SV₄₀ 转基因小鼠肿瘤进行组织化学染色和 Western blot 分析提示: 治疗组小鼠肿瘤表达雄激素受体阳性细胞明显减少 ($P < 0.05$)。可见大黄素对前列腺癌的生长有明显抑制作用。

袁利超等^[12]人将 60 只 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、大黄素组、黄芪多糖组及大黄素 +

收稿日期: 2007-08-14; 修回日期: 2008-02-20

基金项目: 上海卫生局基金资助课题 (071059)

作者单位: 1. 200032 上海中医药大学附属龙华医院, 2. 中西医结合外科

通讯作者: 蔡骏, E-mail: caijun509@yahoo.com.cn

作者简介: 郭立杰 (1979-), 男, 硕士在读, 主要从事消化道肿瘤的外科治疗/ 中西医结合临床营养支持的研究

黄芪多糖组。采用二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌模型,诱癌同时各组灌胃给予相应药物。检测给药前后大鼠体重及血清肝功能指标 AL T、AL P、-GT 等,并行病理检查。结果发现大黄素 + 黄芪多糖组的体重、各项肝功能检测指标、肝癌发生的时间和病理分级均较模型组有明显改善。所以联合给予大黄素和黄芪多糖对大鼠实验性肝癌模型具有一定的预防作用。

陈玉英等^[13]在食管癌移植瘤动物模型上应用不同剂量大黄素与三氧化二砷(As₂O₃)腹腔注射化疗,发现大黄素能够促进体内食管癌细胞的凋亡。

2 大黄素抗肿瘤作用的机制

2.1 抑制癌基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡

体内肿瘤的发生是由于机体脱离了体内稳态的调控机制,而这是通过细胞凋亡来实现的。化学致癌剂的致癌机制也可能与凋亡有关,某些致癌剂具有细胞存活因子的效应,可使细胞的正常凋亡过程受阻。同时,临幊上使用的放射疗法和化学疗法,均主要通过诱导肿瘤细胞凋亡起效的。实验研究表明,大黄素可抑制多种肿瘤细胞增生,促进肿瘤细胞凋亡,其可能由以下几方面介导。

NF- B 是体内重要的核转录因子,而且是氧化还原敏感的信号分子,激活的靶基因有数十种,广泛参与细胞的增殖转化和凋亡^[14,15]。目前大多数研究认为在大部分细胞株中 NF- B 直接发挥促增殖和调控生存信号传导的作用,NF- B 也可通过促进抗凋亡蛋白的转录参与生存调控,如转录因子活化蛋白-1 (Activator Protein-1, AP-1) 等^[16]。研究还表明,真核转录因子 NF- B 和 AP-1 与许多疾病包括癌症的发生有关。许多肿瘤细胞通过激活 NF- B,来保护自己免于凋亡。Koyama 等^[17]研究表明大黄素可抑制 NF- B 的活化,并可诱导肿瘤细胞发生凋亡。Kim 等^[18]的研究证实大黄素通过显著抑制神经胶质瘤细胞的两种转移因子 AP-1 和 NF- B 的活性来抑制神经胶质瘤细胞透明质酸诱导的间质金属蛋白酶-2 (Matrix Metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的分泌。

Chen 等^[5]研究认为大黄素诱导 HL-60 细胞凋亡时引起快速暂时的 Caspase-3 活性增强,裂解 Caspase-3 底物,抗凋亡蛋白 Mcl-1 减少;Bcl-2 家族蛋白包括 Bax, Bcl-2, Bcl-xL 和 Bad 保持不变。贺学强等^[19]通过免疫组化法染色 (SP 法) 测定大黄素作用于肝癌细胞系 SMMC-7721 后其凋亡时的 p53、C-myc 蛋白的表达均有下调。同时,有报道^[19]认为大黄素通过提高 ERCC1 基因表达增强紫外线和顺

铂诱发 DNA 损伤的核苷切除修复,而且大黄素增强 As₂O₃ 诱导的肿瘤细胞凋亡的机制是其通过对决定细胞不同功能基因的表达来实现的^[20]。大黄素能够诱导肺癌细胞系 CH27 和 H460 的凋亡,此作用是通过增加胞质中的细胞色素 C 和 Caspase-3 来实现的^[3]。并且认为蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 表达的降低及 PKC 刺激 Caspase-3 的下游位点是大黄素诱导其细胞凋亡的主要因素。

2.2 影响细胞信号传导

丝氨酸/ 苏氨酸蛋白激酶在信号传导途径中起重要作用,控制细胞的增生和分化。大黄素选择性地抑制酪蛋白激酶(CK),成为一种丝氨酸/ 苏氨酸蛋白激酶的竞争性抑制剂,显著抑制 Cyclin B/cdc2 蛋白激酶,大黄素显著抑制细胞周期 B/cdc2 蛋白激酶活性,通过竞争性结合 ATP 结合位点,选择性地抑制酪蛋白激酶^[21,22]。

2.3 大黄素对肿瘤细胞周期的影响

肖金玲等^[6]研究表明大黄素通过抑制肺腺癌细胞 DNA 合成,延迟细胞周期的进程,抑制了肺腺癌细胞的增殖。

王心华等^[23]发现大黄素作用于 PG 细胞后,可使细胞周期明显阻滞于 G₁/M 期。且大黄素引起的 PG 细胞 G₁/M 期阻滞的主要机制之一是降低了 Cyclin B1 的表达水平,进而干扰 Cyclin B1 和 P34^{cdc2} 的功能,最终导致细胞周期阻滞,从而抑制了肿瘤细胞的增殖。

2.4 抑制肿瘤血管形成

肿瘤的生长和转移依赖于新生血管形成,肿瘤转移前血管生成明显增强,其增强程度与转移能力呈正相关,因此阻断肿瘤血管生成,切断肿瘤组织获得营养的途径已经成为新的抗肿瘤治疗靶点。

Wang 等^[24]用培养的内皮细胞检测大黄素抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡作用。大黄素 150 μg/ egg 和 300 μg/ egg 对鸡胚的血管生成的抑制率分别为 37.6 % 和 63.2 %。

吕盈盈等^[8]以 Western blot 方法检测大黄素对血管内皮生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR) 的抑制作用。认为大黄素抑制结肠癌细胞生长,引起细胞凋亡,且呈时间和剂量依赖性。大黄素抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性,大黄素作用后 VEGFR 酪氨酸磷酸化状态蛋白量减少。所以大黄素能够通过抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性而抑制结肠癌生长,可作为一种有效的肿瘤血管生成抑制剂。

2.5 抑制肿瘤细胞转移

细胞的粘附和扩散是肿瘤转移的一个重要步

骤,而干涉这一过程被认为是一个合理的治疗和预防肿瘤转移的策略。

Qing 等^[25]用大黄素干预人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、肝癌细胞系 Hep G2、人宫颈上皮细胞癌 Hela 细胞和人的皮肤鳞腺癌细胞 HSC5 后,发现大黄素能够明显抑制这几种人体癌细胞的粘附,并且此作用是通过抑制灶性粘附复合体(Focal Adhesion Complex, FAC) 的形成来抑制灶性粘附激酶(Focal Adhesion Kinase, FA K) 的磷酸化和激活过程来实现的。

朱峰等^[26]采用台盼蓝活细胞拒染法观察药物对人卵巢癌细胞生长、增殖的影响;以人工重组基底膜(Martrigel) 体外侵袭实验观察药物对细胞体外侵袭、粘附、运动能力的影响;以 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法观察对 I 型胶原酶分泌及活性的影响。大黄素抑制 HO-8910 PM 细胞的生长、增殖,大黄素有效抑制 HO-8910PM 细胞体外侵袭、粘附、运动,大黄素抑制 MMP-9 分泌,但不能直接抑制其活性。

Huang Q 等^[27]发现大黄素能够抑制表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF),而 EGF 在人体的各种癌细胞系中诱导转移。它的机制可能是磷脂酰激酶 3 (PI3 K),此外,大黄素明显地抑制 EGF 诱导的 Cdc42 和 Rac1 的激活和与此相对应的细胞骨架的改变。而且大黄素通过干预 Cdc42/Rac1 和 p21 复合物的激活阻止细胞转移,所以大黄素通过抑制 PI3 K-Cdc42/Rac1 信号通路抑制肿瘤细胞转移。

此外,PG 细胞是一株高转移的人巨细胞肺癌细胞株,大黄素抑制 PG 细胞的增殖。以 Boyden Chamber 法检测大黄素对 PG 细胞侵袭能力的影响,40 pmol/L 和 80 pmol/L 大黄素处理 PG 细胞 24 h 后,可使细胞侵袭能力分别降低到对照组的 76.9 % 和 57.4 %。以明胶酶谱法检测大黄素对 PG 细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 的作用。结果显示大黄素对 PG 细胞 MMP-2 和 MMP-9 的分泌均有很强的抑制作用,这种抑制作用呈浓度依赖性^[24]。

3 大黄素与其他药物的协同作用

大黄素能增强抗癌药物 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素和氨甲蝶呤对人肝癌 BEL27402 细胞的细胞毒作用^[28]。

有研究证实,As₂O₃诱导细胞凋亡涉及活性氧水平的提高^[29]。同时还有研究证明,肿瘤细胞对 As₂O₃的敏感性的差异与细胞固有活性氧水平差异有关,而且提高活性氧能提高 As₂O₃诱导的凋亡^[30]。因此,提高活性氧水平的药物有可能成为肿

瘤治疗的新方向。有研究表明大黄素这种天然的蒽醌类物质能温和、快速、升高活性氧来提高肿瘤细胞对 As₂O₃的敏感性^[31]。另外,除砷剂外,大黄素是否可以提高与氧化应激和活性氧有关的顺铂、柔红霉素等化疗药物的化疗效果,值得我们关注。

Yi 等^[32]将大黄素作为提高 HeLa 细胞活性氧水平的手段,发现大黄素通过提高活性氧介导凋亡信号传导的增强和抑制 NF-B 和 AP-1,增加 HeLa 细胞株对 As₂O₃促凋亡的敏感性。由此在肿瘤的治疗过程中可以通过诱导活性氧的产生来诱导肿瘤细胞的凋亡,这不失为一个新的治疗策略,有待于我们进一步的研究。Lai 等^[33]通过联用大黄素和塞来考昔(抗关节炎药,COX-2 抑制剂)观察其对大鼠胆管癌 C611B 细胞系的抑制作用,发现它们联用能抑制抗凋亡激酶 Akt 的活性,从而提高了对细胞生长的抑制作用和凋亡率。同时增强了细胞内胱氨酸蛋白酶 Caspases-9 和 Caspases-3 的活性。

4 逆转多药耐药

肿瘤细胞的多药抗药性(Multidrug Resistance, MDR)是肿瘤化疗的一大障碍,因此,研制能逆转多药抗药性的化疗增效剂是肿瘤研究的一大热点。MDR 的发生机制非常复杂,多药耐药基因 21 (Mdr21) 编码的 P2 糖蛋白(P2 gp)高表达被认为是产生 MDR 最主要的原因。大黄素能够有效地逆转肿瘤细胞的多药耐药。姜晓峰等^[2]研究发现,在低浓度剂量下,耐阿霉素的(Adriamycin, ADR)人乳腺癌 MCF-7/ Adr 细胞中的蓄积并减少其外排,减少 P gp 的表达,从而提高细胞内药物的有效浓度;大黄素增加罗丹明 123 在 MCF-7/ Adr 细胞中的蓄积并减少其外排,长时间作用降低了 P 糖蛋白的表达^[34]。

胡凯文等^[35]观察了大黄素对 K562/A02、MCF-7/ Adr、HL60/ Adr 等多药耐药细胞瘤株的杀伤作用,并与相应敏感细胞 K562、MCF-7、HL-60 进行比较。结果表明,对同属蒽醌类化合物的阿霉素、柔红霉素耐药的细胞瘤株对大黄素仍敏感,而且大黄素对所选耐药、细胞及其对应敏感细胞的杀伤活性几乎相同。说明大黄素杀伤肿瘤细胞的机制与阿霉素、柔红霉素可能不同。由此可见大黄素能够逆转肿瘤细胞的多药耐药性,但其作用机制有待进一步研究。

5 结语

大黄素是中药大黄的主要有效成分之一。其抗肿瘤作用具有多靶点、多环节、多效应的特点,为近年来研究的热点。大黄素抗肿瘤作用的分子机制研

究虽有较大进展,但仍有待进一步深入研究,如体外研究多,体内研究少;诱导凋亡、分化的研究大部分停留在对现象的观察及个别指标的检测上;逆转MDR的研究作用靶点较单一,要与现代细胞与分子生物学结合起来进一步探明其作用机制和靶点。如何从多层次、多学科对其抗肿瘤作用机理进行具体化、客观化、定性定量的研究,以进一步揭示其奥秘,尚有待医学科研工作者不断努力。

参考文献:

- [1] 李秀才.大黄的研究进展[J].中国药学杂志,1998,33(10):581.
- [2] 姜晓峰,甄永苏.大黄素逆转肿瘤细胞多药耐药性的作用[J].药学学报,1999,34(3):164.
- [3] Lee H Z. Protein kinase C involvement in aloe-emodin and emodin induced apoptosis in lung carcinoma cell[J]. Br J Pharmacol, 2001, 134(5):1093-1103.
- [4] Shi Y Q, Fukait F, Sakagami H, et al. Cytotoxic and DNA damage-inducing activities of low molecular weight phenols from rhubarb[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4A):2847-2853.
- [5] Chen Y C, Shen S C, Lee W R, et al. Emodin induces apoptosis in human promyeloleukemic HL-60 cells accompanied by activation of caspase-3 cascade but independent of reactive oxygen species production [J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64 (12): 1713-1724.
- [6] 肖金玲,吕福祯,李家宁.大黄素对AGZY-83A细胞内Ki-67抗原表达的影响[J].哈尔滨医科大学学报,2005,39(2):158-162.
- [7] 刘剑波,高学岗,连涛.大黄素在体外诱导人肝癌细胞Hep G2发生凋亡的初步研究[J].癌症,2003,22(12):1280-1283.
- [8] 吕盈盈,钱家鸣,邱辉忠.大黄素对结肠癌血管内皮生长因子受体的影响及对结肠癌抑制作用的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2005,13(5):310-313.
- [9] 贺学强,林鸿,郑宝轩,等.大黄素对肝癌细胞SMMC-7721抑制作用及P53、C-myc蛋白的表达[J].中国中医药信息杂志,2005,12(1):21-22.
- [10] 荆绪斌,李涛.大黄素诱导肝癌细胞氧化损伤的实验研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2002,11(3):219-221.
- [11] Cha T L, Qiu L, Chen C T. Emodin down-regulates androgen receptor and inhibits prostate cancer cell growth [J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2287-2295.
- [12] 袁利超,程延安,党双锁.大黄素、黄芪多糖抑制大鼠肝癌的研究[J].中华现代内科学杂志,2004,1(5):391-393.
- [13] 陈玉英,杨洁,胡庆沈.大黄素增强砷剂对食道癌细胞的促凋亡作用[J].上海交通大学学报,2006,26(11):1127-1132.
- [14] Gilmore T D. Clinically relevant findings[J]. Clin Invest, 1997, 100(12):2935-2936.
- [15] Li J J, Westergaard C, Gbosh P, et al. Inhibitors of both nuclear factor- κ B and activator protein-1 activation block the neoplastic transformation response[J]. Cancer Res, 1997, 57(16): 3569-3576.
- [16] 杨洁,汤雪明,李慧,等.大黄素提高HeLa细胞对三氧化二砷促凋亡敏感性的研究[J].实验生物学报,2003,36(6):465-475.
- [17] Koyama J, Morita I, Tagahara K, et al. Chemopreventive effects of emodin and cassiamin B in mouse skin carcinogenesis [J]. Cancer Lett, 2002, 182(2):135-139.
- [18] Kim MS, Park MJ, Kim SJ. Emodin suppresses hyaluronic acid-induced MMP-9 secretion and invasion of glioma cells[J]. Int J Oncol, 2005, 27(3):839-846.
- [19] Chang L C, Sheu H M, Huang Y S, et al. A novel function of emodin: enhancement of the nucleotide excision repair of UV- and cisplatin-induced DNA damage in human cells[J]. Biochem Pharmacol, 1999, 58(1):49-57.
- [20] Wang X J, Yang J, Cang H, et al. Gene expression alteration during redox-dependent enhancement of arsenic cytotoxicity by emodin in HeLa cells[J]. Cell Res, 2005, 15(7):511-522.
- [21] Tatsuya K, Takamitsu M, Morihiko I, et al. Anthraquinone derivative emodin inhibits tumor-associated angiogenesis through inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation[J]. Eu J Pharmacol, 2006, 553(3):46-53.
- [22] Yim H, Lee Y H, Lee C H, et al. Emodin, an anthraquinone derivative isolated from the rhizomes of *Rheum palmatum*, selectively inhibits the activity of casein kinase as a competitive inhibitor[J]. Planta Med, 1999, 65(1):9-13.
- [23] 王心华,甄永苏.大黄素抑制人高转移巨细胞肺癌PG细胞的肿瘤转移相关性质[J].癌症,2001,20(8):789-793.
- [24] Wang XH, Wu SY, Zhen YS. Inhibitory effects of emodin on angiogenesis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2004, 39 (4): 254-258.
- [25] Qing HG, Shen HM, Shui GH. Emodin inhibits tumor cell adhesion through disruption of the membrane lipid raft-associated integrin signaling pathway[J]. Cancer Res, 2006, 66(11):5807-5815.
- [26] 朱峰,刘新,梁念慈.大黄素、芹菜素抑制人卵巢癌细胞侵袭的体外实验研究[J].癌症,2003,22(4):358-362.
- [27] Huang Q, Shen HM, Ong CN. Emodin inhibits tumor cell migration through suppression of the phosphatidylinositol 3-kinase-Cdc42/Rac1 pathway[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(10): 1167-1175.
- [28] 张喜平.大黄素的药理作用研究概况[J].中国药理学通报,2003,19(8):351-354.
- [29] Chen, YC, Shoey IN, Shiao L, et al. Involvement of reactive oxygen species and caspase 3 activation in arsenite-induced apoptosis[J]. Cell Physiol, 1998, 177:324-333.
- [30] Yi J, Gao F, Shi G, et al. The inherent cellular level of reactive oxygen species: one of the mechanisms determining apoptotic susceptibility of leukemia cells to arsenic trioxide[J]. Apoptosis, 2002, 7(3):209-215.
- [31] 李慧,杨洁,康迅雷,等.大黄素提高砷剂抑瘤效果的体内研究[J].上海第二医科大学学报,2005,25(7):666-670.
- [32] Yi J, Yang J, He R, et al. Emodin enhances arsenic trioxide-induced apoptosis via generation of reactive oxygen species and inhibition of survival signaling [J]. Cancer Res, 2004, 64 (1): 108-116.
- [33] Lai GH, Zhang Z, Sirica AE. Celecoxib acts in a cyclooxygenase-2-independent manner and in synergy with emodin to suppress rat cholangiocarcinoma growth in vitro through a mechanism involving enhanced Akt inactivation and increased activation of caspases-9 and -3 [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2 (3): 265-271.
- [34] 陆长虹,李杰,郭伟剑.大黄素对乳腺癌多药耐药细胞株MCF-7/Adr的耐药逆转作用[J].临床肿瘤学杂志,2004,9(4):340-342.
- [35] 胡凯文,侯丽,陈信义,等.大黄酸/大黄素抗多药耐药肿瘤细胞研究[J].中国中医基础医学杂志,1998,45(11):19-20.

[编辑:贺文;校对:马福元]