

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.050

苏木提取物抗肿瘤作用的研究进展*

刘国慧 赵春波 殷洪涛 贺云龙 鄂明艳[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院放疗科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 中医认为恶性肿瘤发展的后期需要进行活血化癥治疗。苏木(CAE)为豆科云实属植物的干燥心材,具有行血祛瘀、消肿止痛的功效。近年来研究证实,苏木提取物不仅可以抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,促进肿瘤细胞凋亡,而且能够抑制肿瘤血管生成因子的信号传导途径,从而抑制肿瘤新生血管的生成。苏木提取物在多系统中发挥着不同机制的抗肿瘤作用。本文就苏木提取物在抗肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

关键词: 苏木;肿瘤细胞;活血化癥

中图分类号: R285.6; R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)09-1791-03

Study on Anti-tumor Effects of the Extracte from Caesalpinia Sappan L*

LIU Guo-hui, ZHAO Chun-bo, YIN Hong-tao, HE Yun-long, E Ming-yan¹

(Department of Rodiology, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine (TCM) holds that the development of malignant tumors need to promoting blood circulation. Caesalpinia Sappan L is a plant of sappanwood dry heartwood which has the effect of dispelling blood stasis and swelling and pain. The recent studies have showed that the Caesalpinia Sappan L can inhibit the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells, and promote tumor cell apoptosis, as well as signal pathways in inhibiting tumor angiogenesis factor in order to inhibite the generation of tumor angiogenesis. Caesalpinia Sappan L extracted in multiple systems with different mechanisms of antitumor effect. In this paper, the research progress of Caesalpinia Sappan L in anti-tumorthrapy was reviewed.

Key words: Caesalpinia Sappan L; Tumor cells; Activating blood circulation

Chinese Library Classification(CLC): R285.6; R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1791-03

移到机体各部位,这通常是肿瘤致机体死亡的原因^[1]。苏木(CAE)为豆科云实属植物的干燥心材。有行血祛瘀,消肿止痛之功效。现也用于肿瘤的临床治疗,根据现代药理学研究,该中药具有免疫抑制、抗肿瘤等作用^[2-4]。但关于其抗肿瘤具体机制尚需进一步研讨。为此,我们根据现代医学理论及检测技术,测定苏木提取物的抗肿瘤作用,现将研究进展表述如下。

1 苏木提取物的抗肿瘤作用

中医学认为,血是人的重要营养物质,正常人体的血液周流不息地循环脉中,作用于四肢百骸,五脏六腑。血瘀证即为血行不畅产生,可损伤五脏。而癌症在中医学理论正是因为气滞血液,痰结毒聚所致。目前研究提示,癌细胞或微小癌栓常存在于癌症患者的血液中,同时癌症转移,复发的重要因素也是因为瘀血内阻。

近年来,随着不断深入的研究作用于分子生物领域中,在选取中医药物治疗肿瘤方面的进展有所提高,对其抗肿瘤作用、使机体免疫力提高作用及防止肿瘤转移的一些分子机制有了很好的认识。中药有一部分既是药物又是食物,中药的药效是经过人们长时间与疾病治疗中的结果所表现的实验性体验,

筛选其有效的实验性研究。因此,我们可以对中药中的有效成分加以发掘,现国内外学者对中药的研究愈加重视^[5]。而中药也必将在肿瘤的综合治疗中起着愈发重要的地位。

1.1 对肿瘤细胞增殖的抑制作用

肿瘤是由一个细胞不断增生繁衍而成的。彭新等^[6]采取不同浓度的苏木提取物应用于人肺癌 A549 细胞上,通过 MTT 法检测可见肿瘤的增殖受到抑制,并呈现出一定的浓度依赖性。且影响细胞周期,在药物作用后,有一亚二倍体峰可出现在 G1 期前,且 G0-G1, G2-M 期细胞逐渐减少,这表明在药物作用下,使大部分的癌细胞阻断在 S 期和 G2-M 期。且苏木提取物可对肝癌细胞 CyclinD1 的表达呈现明显抑制作用,阻断 CyclinD1-CDK4-RB 通路,使其细胞周期转换速度有所降低。因此,诱导细胞周期阻滞也是很多抗癌药物的重要途径^[7-9]。PCNA 是反映肿瘤细胞增殖活性的一项良好指标,在苏木提取物对 H22 小鼠移植瘤抑制作用机制研究实验中,苏木提取物作用后,肝癌细胞内 PCNA 平均表达与其对照组比较明显减小,实验结果表明苏木提取物对肿瘤细胞的增殖有良好的抑制作用^[6]。王雪等^[10]采取苏木提取物 50 μg/mL、100 μg/mL 分别作用于胃癌 SCG7901 细胞,测出细胞凋亡率差异有统计学意义(P<0.05)。

* 基金项目:黑龙江省教育厅项目(12521220)

作者简介:刘国慧(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤放射治疗,电话:13796685452, E-mail: huihui112358@163.com

△ 通讯作者:鄂明艳,女,硕士生导师,主任医师,主要研究方向:肿瘤放射治疗, E-mail: huihui112358@163.com

(收稿日期:2014-12-10 接受日期:2015-01-04)

且明显的凋亡现象也体现在细胞形态学上,说明苏木提取物对 SCG7901 细胞具有显著抑制增殖及诱导细胞发生凋亡的浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$;而当药物剂量超过 200 $\mu\text{g/mL}$ 时,观测到细胞大量死亡,提示苏木提取物在高剂量时杀灭肿瘤细胞的方式倾向于坏死为主。

1.2 对肿瘤细胞凋亡的促进作用

肿瘤发生的根本原因是基因调控的改变,细胞凋亡是在基因调控下的一种细胞自我消亡的过程。许多抗肿瘤药物的作用机制之一均是诱导肿瘤细胞的凋亡。任连生等^[11]研究证实,苏木提取物对 HL-60(A 早幼粒白血病细胞株)有较强的细胞毒作用。其提取物可明显抑制人体肿瘤细胞 HCT-8、KB、A2780,同时直接作用于肿瘤细胞,对细胞凋亡起诱导作用,对肿瘤细胞的增殖亦有抑制作用,且有浓度依赖关系。王三龙等^[12]研究结果可见苏木提取物对人类慢性髓性白血病 K562 细胞凋亡有诱导作用,对癌细胞的增殖起到抑制作用。上述研究都表明苏木提取物可能是一种新型的潜在抗癌药物。其抗肿瘤机制可能为直接细胞毒作用及对于细胞凋亡的诱导作用^[13]。有关磷脂酰丝氨酸(PS)的研究证实,凋亡发生的一个重要指标是其从细胞双层质膜内层向外层的转位^[14]。彭新等^[15]将浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 苏木提取物作用 48 h 后人的肺癌 A549 细胞进行染色,通过细胞磷脂酰丝氨酸外翻实验及碘化丙啶染色结果,显示肺 A549 细胞出现了凋亡,并且可见其损坏了部分细胞的质膜完整性,此实验说明细胞在药物作用下除了发生凋亡,还存在其它形式的细胞死亡方式。而这将为苏木提取物的抗肿瘤机制提供重要线索,有待于我们继续对其研究。

1.3 对肿瘤细胞浸润、转移的抑制作用

恶性肿瘤的主要特征之一是能够发生浸润和远处转移,通常瘤细胞运动及粘附能力影响着肿瘤细胞的浸润和转移,细胞突破其周围的基底膜及细胞外间质是发生转移的首要条件。李琪等^[16]将苏木提取物作用于人肝癌细胞株 Hep-G2 和 Bel-7402 后,均出现两种细胞的增殖抑制作用,同时其明显抑制作用也体现在人肝癌细胞株 Hep-G2 粘附、侵袭能力上,并呈剂量依赖性。田甜等^[16]人复苏小鼠 Lewis 肺癌细胞,接种于 C57BL/6 小鼠右腋下,并给予苏木提取物、化疗药物、对照组灌胃,计算肺转移灶数目,实验数据显示肺转移灶在各用药组均较对照模型组要少,而化疗药物联合苏木提纯物组的转移灶数量最少,由此预测苏木提取物抗肿瘤转移的机制之一很可能为对肿瘤细胞黏附能力的抑制作用。治疗恶性肿瘤的难题之一就有效的抑制肿瘤转移,因此关于苏木提取物在肿瘤浸润、转移的发生机制将成为以后研究的首要任务。

1.4 对肿瘤血管生成的抑制作用

肿瘤的血管生成是肿瘤的发生、发展和远处转移的形态学基础。而其生成的过程是复杂的、多因素的作用结果,通常被认为是与促进和抑制肿瘤血管生成这两方面因素相关。瘤体内的新生血管可以为肿瘤提供营养成分^[17]。因此,现肿瘤的血管新生系统已成为抑制肿瘤增生的一个靶点,可抑制肿瘤血管新生的药物将为抗肿瘤药物提供新的开发领域。徐建国等^[13]人通过给实验小鼠 H22 肝癌腹水瘤采取腹腔接种,并 24 h 后分别经静脉及腹腔给予苏木提取物进行对比治疗,结果表明苏木提取物可明显抑制腹水瘤细胞的生长。不只是单纯数据的比较,在

对 H22 腹水瘤小鼠解剖处置后,也可见比较粗大的腹腔体表血管,很多细小新生血管围绕其周围,而治疗痊愈的小鼠血管则不明显。说明苏木提取物在某种意义上来说是具备抑制肿瘤新生血管生成的。

2 苏木提取物联合化疗协同增效作用

在化学治疗在恶性肿瘤的治疗中有着不可替代的地位,虽然疗效较好,可其对机体产生的各种毒性副作用也很明显,而这会是治疗期间的难题之一。苏木提取物与化学治疗相配合,经试验证实,有较好的协同作用。田甜等^[18]在试验中取 C57BL 荷瘤小鼠骨髓细胞,用 0.2 mL 浓度分别为 0.023 g/mL、0.069 g/mL 的苏木提取物进行灌胃处置,用以研究其对细胞角蛋白 CK18、CK19 表达的影响,实验数据显示无论是单药物苏木提取物还是提取物联合化疗药物两组,均可以抑制两者蛋白的表达,且联合化疗药物组抑制作用要优于单纯化疗及单纯苏木提取物组。这也说明苏木提取物联合化疗有协同增效的作用。

目前,化学治疗仍是恶性肿瘤治疗的主要手段之一,但临床上数据统计显示随着药物的广泛利用,化疗不是都有效的,对此分析化疗失败的最主要原因可能为肿瘤细胞对其药物的耐受性。事实证明为提高化疗的疗效,最基本的是防止多药耐药(MDR)的发生。因此,寻找和开发抗肿瘤多药耐药的药物始终是肿瘤化疗研究的首要任务^[19]。MDR 有着十分复杂的形成机理,现已证实 MDR 的主要成因为细胞膜上 ABC 药物转运泵的高表达,与多药耐药相关研究最多的是 ABCB1,在肿瘤的常规化疗药物中如阿霉素、长春新碱、紫杉醇等耐药有关的,已被研究证实为 ABCB1 的高表达,这项研究也包括最近的靶点药物格列卫^[20,21]。有相关研究显示,给予白血病细胞 K562 和 K562/ADR 加入不同浓度的苏木提取物后培养,并用流式细胞仪进行细胞凋亡检测,结果显示细胞凋亡并呈剂量依赖性,另组实验给予相同浓度的苏木提取物处理后,结果显示亲本细胞与耐药细胞的凋亡率之间没有显著差异性。这些实验证实苏木提取物对 ABCB1 高表达的 K562/ADR 细胞显示了高效的细胞毒活性,与其亲本 K562 细胞相比克服了肿瘤的多药耐药。但相关机制有待进一步研究^[22]。

3 苏木提取物对抗肿瘤免疫的激活作用

免疫治疗在提高患者生存质量,对抗恶性肿瘤中所起的作用举足轻重。生物免疫治疗作为 21 世纪新生的抗肿瘤利刃,深刻的融会了这一理念。于波等^[23]通过不同的药理学提取方法,将不同剂量浓度的苏木提取物分别给大鼠灌胃 7d,处死后取其脾及腹腔中的液体测定免疫细胞活性,并对混合淋巴细胞培养液中的 IL-2 水平进行测定,结果显示苏木水提取物大剂量组(37.5 g·kg⁻¹)以及醇提取物的大、中剂量组(37.5、25 g·kg⁻¹)均能对 T 淋巴细胞转化功能有明显抑制作用,同时水提取物和醇提取物的大剂量组对其细胞培养上清液中 IL-2 的生成均起到降低的作用。相应的皮片移植和 MLR 的结果均提示,SD 大鼠对供体小鼠抗原产生了免疫耐受,而对第三者小鼠的抗原仍有强烈的免疫反应,实验结果表明苏木提取物诱导的免疫耐受具有供着特异性^[24]。彭新等^[15]选取苏木不同提取物,作用于小鼠胸腺和 T 细胞,观察其增殖功能,结果显示中药苏木醇提物小剂

量组及大剂量组均可使胸腺指数明显降低,并对 T 淋转化功能有抑制作用,使其 IFN-R 水平降低;其中水提取物、氯仿提取物大剂量组可降低胸腺指数,提示中药苏木不同提纯物,尤其是醇提取物,对小鼠胸腺组织和脾 T 细胞的功能抑制作用较强。乔丽娟等^[2]在其他实验中对 CAE-B 抗移植性肿瘤 H22 的效果进行观察,并研讨其对小鼠微核和恶性肿瘤特异生长因子(TSGF)的影响,结果显示 CAE-B 具有很强的抗移植性肝癌 H22 作用,荷瘤鼠生命延长率和抑瘤率在治疗后较正常组均增高,微核率较之环磷酸胺阳性对照组有显著降低;治疗组血清中 TSGF 含量较 H22 对照组明显减低,且与正常鼠含量接近。这证实 CAE-B 有着很强的抗癌作用,可对 TSGF 产生明显的抑制作用。本实验提示苏木提取物可能是一种很有前途的抗排斥新药。

4 苏木提取物联合放疗协同增效作用

放射治疗现已为抗肿瘤治疗中的重要手段之一,因其治疗的疗效及技术手段不断成熟稳定,现被广泛应用于临床治疗中。而它与其他药物联合治疗恶性肿瘤过程中的综合治疗已在临床治疗中愈发重要。在小鼠到大鼠的骨髓移植实验中,给予苏木提取物联合亚致死剂量照射,可以诱导供着的特异性免疫性耐受。但具体机制仍需进一步探究。

5 结语及展望

现有很多问题存在于抗肿瘤治疗药物中,例如,治疗恶性肿瘤的主要手段之一 -- 化疗,虽然疗效较好,可随之毒性副作用也很明显,还有些药物虽然毒副作用不强,但疗效较之欠佳。因此现肿瘤治疗药物中的迫切需要是寻找疗效好,同时毒副作用低的抗癌药物。我国传统的中医中药在癌症治疗方面有着悠久的历史,在临床治疗中应用广泛,也成为治疗肿瘤的常用姑息性方法。目前国内外学者对苏木的抗肿瘤研究主要集中在粗提物上,没有找到其中可以诱导肿瘤细胞凋亡的活性单体成分^[26]。

综上所述,苏木提取物将是一种较好的抗肿瘤药物。现国内外研究表明,苏木提取物具有多方向、多靶点抗肿瘤作用,其对肿瘤细胞的增殖有抑制作用;对肿瘤细胞的凋亡有促进作用;对肿瘤细胞的侵袭和转移有抑制作用;对肿瘤血管生成因子的信号传导途径有抑制作用,并且对机体抗肿瘤免疫功能有激活作用,逆转肿瘤细胞耐药等等。但关于放疗联合苏木提取物治疗中,如:提取物是否可以在放疗中起到治疗增敏作用,能否减轻放疗副损伤等中尚存在空白,这将会是我们日后研究的主要方向,并为临床抗肿瘤药物的综合治疗开创新的领域。

参考文献(References)

- [1] 曾益新. 肿瘤学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003
Zeng Yi-xin. Oncology [M]. 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003
- [2] Jeong GS, Lee DS, Kwon TO, et al. Cytoprotective constituents of the heartwood of *Caesalpinia sappan* on glutamate-induced oxidative damage in HT22 cells [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(5): 945-949
- [3] Washiyama M, Sasaki Y, Hosokawa T, et al. Anti-inflammatory constituents of *Sappan Lignum* [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(5): 941-944
- [4] 张静文. 苏木药理作用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(16): 2466-2467
Zhang Jing-wen. Hematoxylin pharmacological research progress[J]. Modern Medicine & Health, 2008, 24(16): 2466-2467
- [5] 匡海学. 中药化学[M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2004
Kuang Hai-xue. Chinese Chemistry[M]. 3rd edition. Beijing: Publishing House of Chinese medicine, 2004
- [6] 彭新. 苏木提取物的免疫抑制及抗肿瘤作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009: 70-73
Peng Xin. Immunosuppressive and anti-tumor mechanism hematoxylin extract research [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2009: 70-73
- [7] Arafat el SA, Zhu Q, Shah ZI, et al. Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells[J]. Mutat Res, 2011, 706(1-2): 28-35
- [8] Li W, Zhang X, Olumi AF. MG-132 sensitizes TRAIL-resistant prostate cancer cells by activating c-Fos/c-Jun heterodimers and repressing c-FLIP(L)[J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2247-2255
- [9] Zheng X, Chang RL, Cui XX, et al. Effects of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in combination with paclitaxel (Taxol) on prostate Cancer LNCaP cells cultured in vitro or grown as xenograft tumors in immunodeficient mice[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(11 Pt 1): 3444-3451
- [10] 王雪, 赵素莲, 徐建国, 等. 苏木提取液对胃癌细胞增殖及凋亡作用的研究[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(11): 843-845
Wang Xue, Zhao Su-lian, Xu Jian-guo, et al. Research hematoxylin extract on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells [J]. Chinese drugs and clinical, 2007, 7(11): 843-845
- [11] 任连生. 洋苏木素体内外抗肿瘤研究[J]. 山西医药杂志, 1994, 23(5): 169
Ren Lian-sheng. Yang hematoxylin vivo anti-tumor research [J]. Shanxi Journal of Medicine, 1994, 23(5): 169
- [12] 王三龙, 蔡兵, 宋承斌, 等. 中药苏木提取物诱导 K562 细胞凋亡的研究[J]. 癌症, 2001, 20(12): 1376-1379
Wang San-long, Cai Bing, Song Cheng-bin, et al. Hematoxylin medicine extracts induce apoptosis of K562 cells[J]. Cancer, 2001, 20(12): 1376-1379
- [13] 徐建国, 郭素堂, 乔丽娟, 等. 苏木提取液抑制肿瘤作用的研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(11): 726-727
Xu Jian-guo, Guo Su-tang, Qiao Li-juan, et al. Research hematoxylin extract inhibited tumor effect of [J]. Cancer Research and Clinic, 2006, 18(11): 726-727
- [14] Tao L, Zhou L, Zheng L, et al. Elemene displays anti-cancer ability on laryngeal cancer cells in vitro and in vivo [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(17): 24-34
- [15] 李琪, 王瑞平. 苏木素抑制肝癌细胞的增殖及抗肿瘤血管生成的实验研究[D]. 江苏: 南京中医药大学, 2012: 3-4
Li Qi, Wang Rui-ping. Experimental study of hematoxylin inhibit hepatoma cell proliferation and anti-angiogenesis [D]. Jiangsu: Nanjing University of Chinese Medicine, 2012: 3-4
- [16] 田甜, 张培彤, 于明薇, 等. 苏木对 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌不同时间生长和转移的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 733-737
Tian Tian, Zhang Pei-tong, Yu Ming-wei, et al. Effect of hematoxylin in C57BL/6 mice with Lewis lung cancer growth and metastasis of different times [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010, 30(7): 733-737

- [15] Momin A, Cadiou H, Mason A, et al. Role of the hyperpolarization-activated current Ih in somatosensory neurons[J]. J Physiol, 2008, 586 (Pt 24): 5911-5929
- [16] Svoboda K R, Lupica C R. Opioid inhibition of hippocampal interneurons via modulation of potassium and hyperpolarization-activated cation (Ih) currents[J]. J Neurosci, 1998, 18(18): 7084-7098
- [17] Ludwig A, Budde T, Stieber J, et al. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2 [J]. EMBO J, 2003, 22(2): 216-224
- [18] Emery E C, Young G T, Berrocso E M, et al. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain [J]. Science, 2011, 333(6048): 1462-1466
- [19] Wickenden A D, Maher M P, Chaplan S R. HCN pacemaker channels and pain: a drug discovery perspective [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15 (18): 2149-2168
- [20] Maher M P, Wu N T, Guo H Q, et al. HCN channels as targets for drug discovery [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2009, 12 (1): 64-72
- [21] Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, et al. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors[J]. J Neurosci, 2006, 26(4): 1281-1292
- [22] Von Hehn C A, Baron R, Woolf C J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms[J]. Neuron, 2012, 73(4): 638-652
- [23] Lee D H, Chang L, Sorkin L S, et al. Hyperpolarization-activated, cation-nonselective, cyclic nucleotide-modulated channel blockade alleviates mechanical allodynia and suppresses ectopic discharge in spinal nerve ligated rats[J]. J Pain, 2005, 6(7): 417-424
- [24] Jiang Y Q, Xing G G, Wang S L, et al. Axonal accumulation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels contributes to mechanical allodynia after peripheral nerve injury in rat[J]. Pain, 2008, 137(3): 495-506
- [25] Kerr B J, Souslova V, McMahon S B, et al. A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain[J]. Neuroreport, 2001, 12(14): 3077-3080
- [26] Abrahamsen B, Zhao J, Asante C O, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain[J]. Science, 2008, 321 (5889): 702-705
- [27] Chen X, Levine J D. Hyper-responsivity in a subset of C-fiber nociceptors in a model of painful diabetic neuropathy in the rat[J]. Neuroscience, 2001, 102(1): 185-192
- [28] Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, et al. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors[J]. EMBO Mol Med, 2011, 3(5): 266-278
- [29] Woolf C J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. Pain, 2011, 152(3 Suppl): S2-S15
- [30] Ma W, Chabot J G, Vercauteren F, et al. Injured nerve-derived COX2/PGE2 contributes to the maintenance of neuropathic pain in aged rats[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(7): 1227-1237
- [31] Mabuchi T, Kojima H, Abe T, et al. Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is required for neuropathic pain [J]. Neuroreport, 2004, 15(9): 1395-1398
- [32] Stein C, Lang L J. Peripheral mechanisms of opioid analgesia[J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(1): 3-8

(上接第 1793 页)

- [17] 乔丽娟, 徐建国, 郭文杰. 苏木抗癌有效成分抗移植性肝癌 H22 的实验研究[J]. 海南医学, 2001, 12(7): 51-52
- Qiao Li-juan, Xu Jian-guo, Guo Wen-jie. Experimental study of the active ingredient of anti-cancer hematoxylin transplanted hepatoma H22 [J]. Hainan Medicine, 2001, 12(7): 51-52
- [18] 田甜, 张培彤. 苏木对 C57/BL6 荷瘤小鼠骨髓 CK18 CK19 表达影响的实验研究[J]. 北京中医药, 2010, 29(3): 222-224
- Tian Tian, Zhang Pei-tong. Experimental study of bone marrow hematoxylin CK18 CK19 expression on C57 / BL6 tumor-bearing mice [J]. Beijing Chinese Medicine, 2010, 29(3): 222-224
- [19] Lage H. An overview of cancer multidrug resistance: a still unsolved problem[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(20): 3145-3167
- [20] Gillet JP, Efferth T, Reamacle J. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1775(2): 237-262
- [21] Marchi N, Gonzalez-Martinez J, Njuyen MT, et al. Transporters in drug-refractory epilepsy: clinical significance [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(1): 13-15
- [22] 陶黎阳, 黎渐英. 氧化苏木素抑制 ABCB1 介导肿瘤多药耐药活性的研究[J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(3): 217-220
- Tao Li-yang, Li Jian-ying. Research ABCB1-mediated multidrug resistance activity inhibits oxidation hematoxylin [J]. Liaoning Medical College, 2011, 32 (3): 217-220
- [23] 于波, 侯静波, 吕航, 等. 苏木有效成分对大鼠免疫活性细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2002, 22(4): 87
- Yu Bo, Hou Jing-bo, Lv Hang, et al. Effect of active ingredients hematoxylin immunocompetent cells [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2002, 22(4): 87
- [24] 彭新, 徐红雁. 苏木提取物对 SD/Wistar 大鼠皮肤移植的影响. 中华医药杂志, 2006, 21(9): 564-565
- Peng Xin, Xu Hong-yan. Affect the skin graft hematoxylin extract on SD / Wistar rats. Chinese Medicine, 2006, 21 (9): 564-565
- [25] 乔丽娟, 田艳伟. 苏木抗癌有效成分作用荷瘤小鼠 TSGF 的观察[J]. 山西职工医学院学报, 2001, 11(2): 5-6
- Qiao Li-juan, Tian Yan-wei. Observe the effect of the active ingredient TSGF hematoxylin-cancer tumor-bearing mice [J]. Shanxi Medical University, 2001, 11(2): 5-6
- [26] Kim E C, Hwang Y S, Lee H J, et al. Caesalpinia sappan induces cell death by increasing the expression of P53 and P21WAF1/CIP1 in head and neck cancer cells[J]. Am J ChinMed, 2005, 33(3): 405-414