

多药耐药基因 *MDR1* 在 Ph(+)急性淋巴细胞白血病 伊马替尼耐药细胞株 SUP-B15/RI 耐药形成中的作用*

林娟, 邢宏运, 龚玉萍[△], 杨曦, 郭勇, 单卿卿, 周睿卿

四川大学华西医院 血液科 生物治疗国家重点实验室(成都 610041)

【摘要】 目的 研究多药耐药基因 *MDR1* 在 Ph(+)急性淋巴细胞白血病[Ph(+)ALL]伊马替尼(IM)耐药细胞株 SUP-B15/RI 耐药机制中的作用。**方法** RT-PCR 技术检测敏感细胞株 SUP-B15 和 IM 耐药细胞株 SUP-B15/RI *MDR1* mRNA 表达,改良 MTT 法测定 IM、柔红霉素(DNR)、长春新碱(VCR)、依托泊甙(VP-16)单药及联合维拉帕米作用于 SUP-B15 细胞和 SUP-B15/RI 细胞 72 h 后增殖活性的改变,计算抑制率为 50%时的药物浓度(IC₅₀),DNR 药物外排实验检测 *MDR1* 表达产物 P-gp 功能。**结果** *MDR1* 基因在 SUP-B15/RI 中的表达是敏感细胞 SUP-B15 的(2.02±0.04)倍($P<0.05$)。IM、DNR、VCR、VP-16 单药作用于 SUP-B15/RI 细胞的 IC₅₀ 值较 SUP-B15 细胞增高($P<0.05$),相对耐药倍数(RF)分别为(20.52±2.34)、(10.33±1.88)、(9.78±1.27)、(3.84±0.69)倍。IM、DNR、VCR、VP-16 与维拉帕米联合作用于 SUP-B15/RI 细胞后 IC₅₀ 值较单药时降低($P<0.05$),耐药逆转倍数分别为(1.44±0.43)、(3.20±0.17)、(1.44±0.12)、(1.33±0.14)。P-gp 蛋白功能在 SUP-B15/RI 细胞强于 SUP-B15 细胞,DNR 泵出率分别为 10.27%、3.43%。**结论** *MDR1* 基因在 SUP-B15/RI 细胞中表达增加,其表达产物 P-gp 功能增强,P-gp 抑制剂维拉帕米可以部分逆转 IM 耐药。说明 *MDR1* 参与 SUP-B15/RI 细胞 IM 耐药机制的形成。

【关键词】 伊马替尼耐药 *MDR1*/P-gp SUP-B15 细胞株 Ph(+)急性淋巴细胞白血病

Multidrug Resistant Gene *MDR1* Contributes to Development of Imatinib-Resistance in Ph (+) Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line SUP-B15RI LIN Juan, XING Hong-yun, GONG Yu-ping[△], YANG Xi, GUO Yong, SHAN Qing-qing, ZHOU Rui-qing. Department of Hematology and Research Lab of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: gongyuping2010@yahoo. cn

【Abstract】 Objective To investigate the contribution of multidrug-resistant gene *MDR1* to development of imatinib-resistance in Ph(+)acute lymphoblastic leukemia cell line SUP-B15/RI. **Methods** RT-PCR was used to examine *MDR1* mRNA levels, cytotoxic effects of imatinib (IM), daunorubicin (DNR), vincristine (VCR), etoposide (VP-16) and the synergetic antiproliferation with P-gp inhibitor verapamil on sensitive SUP-B15 and SUP-B15/RI cell lines were detected by the MTT assay. The P-gp function was measured by flow cytometry. **Results** Increased expression of *MDR1* gene in SUP-B15/RI than that of SUP-B15 cell line ($P<0.05$) was observed when detected with RT-PCR. The IC₅₀ values of SUP-B15/RI cell line inhibited by IM, DNR, VCR, VP-16 for 72 hours was higher than that of SUP-B15 ($P<0.05$) and the resistant factor (RF) was (20.52±2.34), (10.33±1.88), (9.78±1.27), (3.84±0.69) respectively. The IC₅₀ values of IM, DNR, VCR, VP-16 combined with P-gp inhibitor verapamil were decreased in SUP-B15/RI cells ($P<0.05$), reversal of drug resistance was (1.44±0.43), (3.20±0.17), (1.44±0.12), (1.33±0.14) respectively. The activity of P-gp in SUP-B15/RI measured by flow cytometry was higher than that of P-gp in SUP-B15/RI cell line. **Conclusion** The overexpression of *MDR1* mRNA and higher activity of P-gp is partially responsible for acquiring of imatinib resistance in SUP-B15/RI cell line. P-gp inhibitor verapamil can partially restored the sensitivity of the SUP-B15/RI cell line to anticancer agents.

【Key words】 Imatinib resistance *MDR1*/P-gp SUP-B15 cell line Ph(+)acute lymphoblastic leukemia

* 国家自然科学基金(No. 30770912)、四川省科技厅社会公益项目(No. 2008SZ0017)和教育部出国留学人员启动金(No. 20071108-18-4)资助

[△] 通讯作者, E-mail: gongyuping2010@yahoo. cn

Ph 染色体由特异的 t(9;22)(q34;q11) 染色体易位形成,易位后形成的融合基因 *BCR-ABL* 编码 *BCR-ABL* 融合蛋白,是导致 Ph(+)白血病发病的主要机制^[1]。在急性淋巴细胞白血病(ALL)中 Ph

(+) ALL 占 20%~30%,对一般化疗药物耐药,预后很差,是白血病治疗的一大难题。目前,虽然伊马替尼(imatinib, IM)已作为慢性粒细胞白血病(CML)的首选治疗药物,但对 Ph(+) ALL 患者虽然可提高缓解率(CR),但极易复发,且容易产生耐药,对长期无病生存率(DFS)和总生存率(OS)无明显提高^[2]。IM 耐药机制复杂,是目前国内外研究的热点。目前报道较多机理有 BCR-ABL 基因扩增、基因点突变、多条信号通路激活等^[3,4]。而近来有研究提示 IM 是 P-gp 的底物,它可以将 IM 泵出靶细胞,其过度表达可导致 IM 耐药^[5,6]。目前 IM 耐药机制的研究主要集中在 CML,而 Ph(+)ALL 鲜有报道。因此本实验通过建立一株 IM 耐药 Ph(+)ALL 的细胞株 SUP-B15/RI,以着重研究多药耐药基因 MDR1 在其中的作用。

1 材料和方法

1.1 细胞株和细胞培养

SUP-B15 为急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)细胞株,表达 BCR-ABL 基因及其融合蛋白 P190,购自美国 ATCC 公司。耐 IM 的 SUP-B15/RI 细胞株为本实验室通过逐渐增加 IM 浓度的方法,诱导 IM 耐药性的形成而建立,该耐药细胞株可稳定存活于含 IM 5 $\mu\text{mol/L}$ 的培养体系中(待发表)。两种细胞株培养于含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素的 RPMI 1640 培养基中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养,取对数生长期细胞用于实验。

1.2 主要试剂和药物

IMDM 培养基、胎牛血清、青链霉素均为 Hyclo 公司产品,MTT 为 Sigma 公司产品,总 RNA 提取试剂盒为天根公司产品,RT-PCR 反转录试剂盒为宝生物公司产品,Premix Taq 酶为宝生物(大连)工程公司产品,IM 为 Novatis 公司产品,柔红霉素(DNR)为浙江海正药业产品,长春新碱(VCR)为广东岭南制药产品,依托泊甙(VP-16)为浙江恒瑞医药产品,维拉帕米为广东华南药业产品。

1.3 RT-PCR 检测 MDR1 mRNA 的表达

采用 RNA 抽提试剂盒提取总 RNA,RT-PCR 反转录试剂盒逆转录成 cDNA。PCR 引物:MDR1 上游引物 5'-CCC ATC ATT GCA ATA GCA GG-3',下游引物 5'-GTT AAA CTT CTG CTC CTG A-3',合成 157 bp 的片段;内参 β -actin 上游引物 5'-CCA AGG CCA ACC GCG GAA GAT GAC-3',下

游引物 5'-AGG GTA CAT GGT GG GCC GCC AGA C-3',合成 587 bp 的片段。PCR 反应体系及扩增条件:反应体系按 Premix Ex Taq 说明书配制;94 $^{\circ}\text{C}$ 2 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,30 个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min,-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。20 g/L 琼脂凝胶电泳检测 MDR1 和 β -actin 基因条带,用 BIO-RAD Italy 凝胶成像系统进行 MDR1 和 β -actin 条带灰度扫描,分别将两种细胞株的 MDR1 条带灰度值除以对应 β -actin 条带灰度值矫正,再相比得到一个相对值。上述实验重复 3 次。

1.4 细胞毒实验及半数抑制浓度(IC₅₀)的测定

IM、DNR、VCR 和 VP-16 是 P-gp 的底物,而维拉帕米是 P-gp 的抑制剂^[7,8],采用改良 MTT 法分别测定 IM、DNR、VCR、VP-16、维拉帕米单药,以及 IM、DNR、VCR、VP-16 与维拉帕米联合作用后细胞增殖活性的改变。实验分组:调零组加入 100 μL RPMI 1640 完全培养基,对照组加入 10 μL RPMI 1640 培养基和 90 μL 细胞悬液,实验组中单药组加入 10 μL 药物和 90 μL 细胞悬液,联合组加入每种药物各 5 μL 和 90 μL 细胞悬液。取对数生长期细胞,1000 r/min $\times$ 5 min 离心,弃上清,加入 RPMI 1640 培养液重悬细胞,调细胞悬液浓度为 $5 \times 10^5/\text{ml}$,取 90 μL 细胞悬液,分别接种于 96 孔板各孔内。按实验分组加入不同浓度的药物,每个浓度设 3 个复孔。置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱孵育 72 h,每孔加入 5 mg/mL MTT 溶液 20 μL ,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱中继续孵育 4 h,然后加入 MTT 溶解液^[9] 100 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱孵育过夜。第 2 d 用酶标仪(Bio-Rad 550)测定每孔在 570 nm 处的吸光度(A)值,计算出抑制率,抑制率=[(对照组平均 A_{570} 值-调零组平均 A_{570} 值)-(实验组平均 A_{570} 值-调零组平均 A_{570} 值)]/(对照组平均 A_{570} 值-调零组平均 A_{570} 值),绘制生长曲线。利用 SPSS13.0 中的 Probit analys 模型计算出药物对细胞作用的 IC₅₀,并计算出相应的相对耐药倍数(RF)值和耐药逆转倍数(RI)值,RF=耐药细胞 IC₅₀/敏感细胞 IC₅₀,RI=抗癌药物单药组 IC₅₀/抗癌药物联合维拉帕米组 IC₅₀。上述实验重复 3 次。

1.5 DNR 药物外排实验检测 P-gp 的功能

分别收集 1×10^6 个 SUP-B15 和 SUP-B15/RI 细胞,加入终浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的 DNR,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱孵育 1 h,PBS 洗涤 2 次,加入 RPMI 1640 培养基。在 0 min 和 90 min 时,两次取细胞送流式细胞仪(FACSAriaBD USA)分析,激发波长 488

nm, 发射波长 585 nm, 检测活细胞平均荧光强度 (fluorescence intensity, FI)。DNR 泵出率 (%) = $(1 - FI_{90\text{ min}}/FI_{0\text{ min}}) \times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

两样本均数比较采用 *t* 检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 *MDR1* mRNA 在两种细胞株中的表达

见图 1。SUP-B15/RI 细胞 *MDR1* 基因表达是 SUP-B15 细胞的 (2.02 ± 0.04) 倍 ($P<0.05$)。

2.2 IM、DNR、VCR 和 VP-16 单药对两种细胞株增殖的抑制作用

不同浓度的药物 IM 0.1、0.5、1、2、5、10、20、50 $\mu\text{mol/L}$, DNR 1、5、10、20、40、80、160、320 nmol/L, VCR 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、20、50 $\mu\text{mol/L}$, VP-16 0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 分别作用于 SUP-B15 细胞和 SUP-B15/RI 细胞 72 h 后细胞增殖活性的改变见图 2, 结果显示这 4 种药物对 SUP-B15/RI 细胞的抑制作用较 SUP-B15 细

胞弱。4 种药物分别作用于两种细胞株的 IC_{50} 值见附表, 可见 SUP-B15/RI 细胞的 IC_{50} 值高于 SUP-B15 细胞 ($P<0.05$), 说明 SUP-B15/RI 对 4 种药物均耐药。SUP-B15/RI 细胞对 4 种药物的 RF 分别为 (20.52 ± 2.34) 、 (10.33 ± 1.88) 、 (9.78 ± 1.27) 、 (3.84 ± 0.69) 倍。

2.3 维拉帕米对 SUP-B15/RI 耐药的逆转作用

不同浓度 (0.5、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 维拉

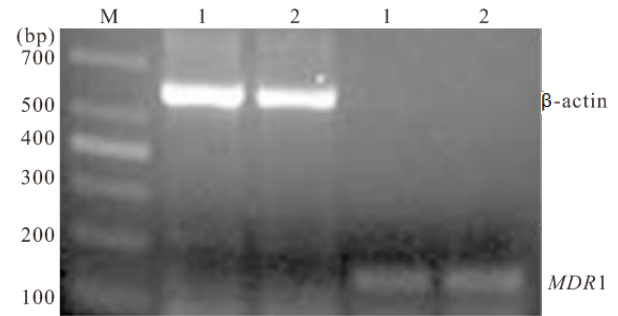


图 1 RT-PCR 检测 *MDR1* mRNA 的表达
Fig 1 *MDR1* mRNA level evaluated by RT-PCR
M: Marker; 1: SUP-B15; 2: SUP-B15/RI

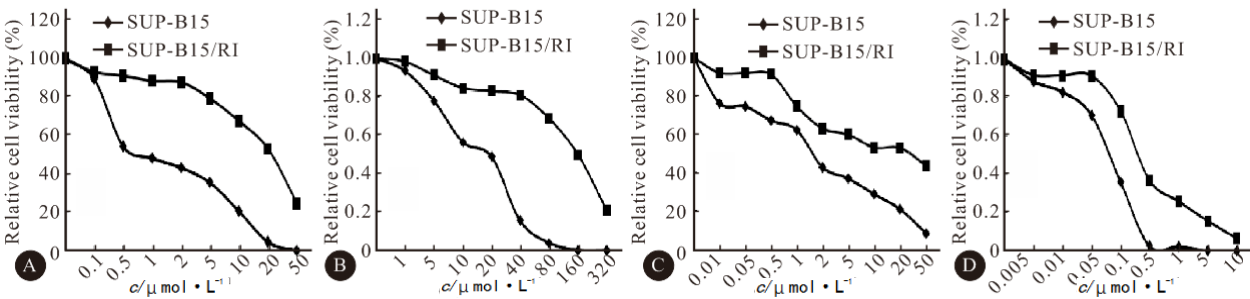


图 2 IM(A)、DNR(B)、VCR(C) 和 VP-16(D) 单药对两种细胞的抑制作用
Fig 2 The proliferative inhibitory effects of IM (A), DNR (B), VCR (C) and VP-16 (D) in the two kinds of cell lines

附表 IM、DNR、VCR 和 VP-16 单药及联合维拉帕米作用于 SUP-B15 和 SUP-B15/RI 的 IC_{50} 值

Table IC_{50} values of IM, DNR, VCR, VP-16 single or combination with verapamil determined by MTT in SUP-B15 and SUP-B15/RI cells

Drug	n	SUP-B15	SUP-B15/RI
IM ($\mu\text{mol/L}$)			
Single	3	1.09 ± 0.14	$22.37 \pm 1.16^{* \#}$
Combination	3	—	$15.55 \pm 0.51^{\#}$
DNR (nmol/L)			
Single	3	15.90 ± 1.92	$164.30 \pm 12.59^{* \#}$
Combination	3	—	$51.29 \pm 5.68^{\#}$
VCR ($\mu\text{mol/L}$)			
Single	3	1.73 ± 0.52	$16.89 \pm 1.90^{* \#}$
Combination	3	—	$11.66 \pm 0.79^{\#}$
VP-16 ($\mu\text{mol/L}$)			
Single	3	91.75 ± 14.36	$352.67 \pm 35.57^{* \#}$
Combination	3	—	$265.33 \pm 29.92^{\#}$

Combination: IM, DNR, VCR, VP-16 combined with verapamil; * $P<0.05$, vs. combination; # $P<0.05$, vs. SUP-B15

帕米单药作用于 SUP-B15/RI 细胞 72 h 对细胞增殖的抑制作用见图 3。结果显示当维拉帕米浓度在 20 $\mu\text{mol/L}$ 及以下时对 SUP-B15/RI 增殖的影响很

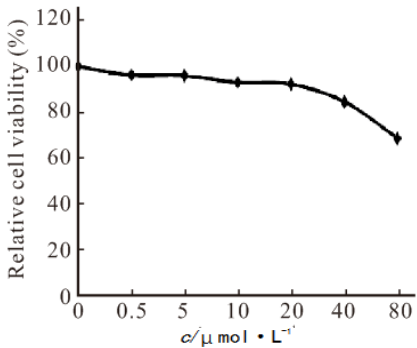


图 3 维拉帕米单药对 SUP-B15/RI 细胞的抑制作用
Fig 3 The proliferative inhibitory effects of verapamil in SUP-B15/RI cell line

小。将 20 $\mu\text{mol/L}$ 维拉帕米分别与 IM、DNR、VCR、VP-16 联合作用于 SUP-B15 及 SUP-B15/RI 72 h,由附表可知维拉帕米可部分逆转 SUP-B15/RI 对这 4 种药物的耐药,RI 分别为 (1.44 ± 0.43) 、 (3.20 ± 0.17) 、 (1.44 ± 0.12) 、 (1.33 ± 0.14) 倍。

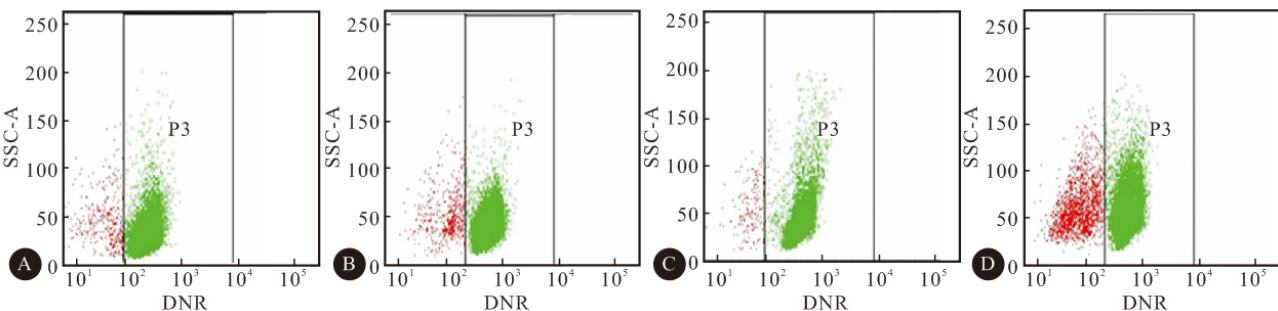


图 4 流式细胞仪检测 DNR 泵出实验结果

Fig 4 Efflux DNR capacity of the two cell lines evaluated by flow cytometry

A: SUP-B15 0 min; B: SUP-B15 90 min; C: SUP-B15/RI 0 min; D: SUP-B15/RI 90 min

说明 P-gp 在 SUP-B15/RI 细胞中功能增强。

3 讨论

Ph(+) ALL 是一组生物学特殊的疾病,属于高危白血病,预后极差,常规 DVLP 方案化疗后完全缓解率低,缓解期、生存期短。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一治愈此类患者的有效方法,但仅适用于年龄较轻、无伴发疾病且有合适供体者。有报道在第一次完全缓解(CR1)期行 allo-HSCT,长期生存可达 60%,但仍有 30% 复发^[1]。BCR-ABL 特异性酪氨酸激酶抑制剂 IM(格列卫)在临床上已广泛用于 CML 的治疗,取得了卓越的效果。由此,人们尝试将其用于 Ph(+) ALL 的治疗。研究结果显示 IM 联合化疗优于单用化疗或单用 IM,CR 高达 90%~95%,但是与单用 IM 在治疗 CML 患者取得的显著效果不同,Ph(+) ALL 患者常在短期内对 IM 产生耐药,耐药发生的中位时间在开始治疗后 2.2 月,DFS 和 OS 仍无明显改善^[2]。

研究发现 IM 耐药的发生主要与 BCR-ABL 基因的扩增和激酶区点突变的发生,MDR1/P-gp 表达增高,有机阳离子转运蛋白 1(hOCT1)表达下降,信号通路表达异常等多种因素有关^[3,4]。其中,P-gp 由 MDR1 基因编码,定位于 7q21.1,是 MDR1 基因的表型标志。P-gp 是一个能量依赖性跨膜泵,包括 12 个跨膜区和 2 个 ATP 结合区。P-gp 能利用 ATP 水解释放的能量主动地将 IM、DNR、VCR 和 VP-16 等多种抗肿瘤药物转运至细胞外,使靶细

2.4 两种细胞株中 P-gp 的功能

流式细胞仪检测结果见图 4,红色部分为阴性细胞(不表达 DNR 荧光),绿色部分(P3)为阳性细胞(表达 DNR 荧光)。SUP-B15 和 SUP-B15/RI 细胞 90 min DNR 泵出率分别为 3.43% 和 10.27%,

胞内始终维持较低的药物浓度,细胞由此逃避化疗药物的杀伤产生多药耐药。MDR1 基因和 P-gp 高表达是多药耐药产生的主要原因之一^[8-10]。为此,本实验以 IM 耐药的 Ph(+) ALL 细胞株 SUP-B15/RI 为模型,重点研究了 P-gp 在 Ph(+) ALL IM 耐药中的作用。研究发现,与敏感细胞比较,SUP-B15/RI 对 IM、DNR、VCR 和 VP-16 均有不同程度的耐药,表明该耐药细胞存在多药耐药现象。而且,RT-PCR 结果提示 SUP-B15/RI 细胞 MDR1 基因表达增高,用流式细胞仪进行 DNR 药物外排实验结果亦显示 P-gp 功能增强。维拉帕米是 P-gp 逆转剂,具有竞争性抑制药物与药物外排泵 P-gp 糖蛋白结合的功能^[8]。本实验通过用 20 $\mu\text{mol/L}$ 维拉帕米分别与 IM、DNR、VCR、VP-16 联合应用,结果显示其可以部分逆转这种耐药。上述结果均说明 MDR1/P-gp 参与了 SUP-B15/RI 细胞 IM 耐药的形

成。但是,维拉帕米仅部分逆转了 SUP-B15/RI 对 IM 的耐药,提示 MDR1/P-gp 仅是 IM 耐药的原因之一,SUP-B15/RI 对 IM 的耐药并非单一因素参与,而是多种机制的综合作用结果。如上所述,除 P-gp 等转运蛋白对其药物分布的影响外,BCR-ABL 基因的点突变和扩增,以及多条传导途径的持续激活等可能参与其中^[3,4]。下一步,我们将对 SUP-B15/RI IM 耐药机制以及逆转耐药做更深入的研究。

(下转第 665 页)

membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature*,1997; 385(6617):640-644.

4 陈小菊,程德云,关 键等. 缺氧大鼠血清和肺内 fractalkine 的变化. *中华结核和呼吸杂志*,2006;29(1):54-55.

5 Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. *Mol Interv*, 2010;10(5):263-270.

6 Foussat A, Coulomb-Lhermine A, Gosling J, *et al*. Fractalkine receptor expression by T-lymphocyte subpopulations and *in vivo* production of fractalkine in human. *Eur J Immunol*,2000;30(1):87-97.

7 Zhang JL, Patel JM. Role of the CX3CL1-CX3CR1 axis in chronic inflammatory lung diseases. *Int J Clin Exp Med*,2010; 3(3):233-244.

8 Chandrasekar B, Mummidi S, Perla RP, *et al*. Fractalkine (CX3CL1) stimulated by nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent inflammatory signal induces aortic smooth muscle cell proliferation through an autocrine pathway. *Biochem J*, 2003;373(Pt 2):547-558.

9 Barlic J, Zhang Y, Murphy PM. Atherogenic lipids induce adhesion of human coronary artery smooth muscle cells to macrophages by up-regulating chemokine CX3CL1 on smooth muscle cells in a TNF α -NF κ B-dependent manner. *J Biol Chem*, 2007;282(26):19167-19176.

10 Garcia GE,Xia Y,Chen S, *et al*. NF-kappaB-dependent FKN induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1 beta, TNF-alpha, and LPS. *J Leukoc Biol*,2000;67(4):577-584.

11 Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G, *et al*. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest*,2001;107(9):1173-1181.

(2012-03-28 收稿,2012-05-24 修回)

编辑 沈 进

(上接第 660 页)

参 考 文 献

1 Thomas DA, Stefa Faderl S, Corte J, *et al*. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, 2004; 103 (12):4396-4407.

2 Thomas DA. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia;a new era ofchallenges. *Hematology Am So Hematol Educ Program*,2007;435-443.

3 Nimmanapalli R, Bhalla K. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in Bcr-Abl-positive leukemias. *Curr Opin Oncol*,2002;14(6):616-620.

4 Mauro MJ. Defining and managing imatinib resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*,2006;219-225.

5 Radujkovic A,Schad M,Topaly J, *et al*. Synergistic activity of imatinib and 17-AAG in imatinib-resistant CML cells overexpressing BCR-ABL—inhibition of P-glycoprotein by 17-AAG. *Leukemia*,2005;19(7):1198-1206.

6 Hirayama C, Watanabe H, Nakashima R, *et al*. Constitutive overexpression of P-glycoprotein, rather than breast cancer resistance protein or organic cation transporter 1, contributes to acquisition of imatinib-resistance in K562 cells. *Pharm Res*, 2008;25(4):827-835.

7 Sharom FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics*,2008;9(1): 105-127.

8 Oostendorp RL,Buckle T,Beijnen JH, *et al*. The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib. *Invest New Drugs*,2009;27(1):31-40.

9 杨 曦,龚玉萍,杨 雷等.雷帕霉素单药及联合硼替佐米、柔红霉素对白血病细胞株抗肿瘤效应的研究. *中华血液学杂志*, 2010;31(3):201-203.

10 Hamada A,Wantanabe H,Nakashima H, *et al*. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther*,2003;307(2):824-828.

(2012-02-15 收稿,2012-05-29 修回)

编辑 余 琳