

P-糖蛋白抑制剂在 PET 显像中的应用研究

何燕 苏晋 郑晓霞 温莉 孙树兰

251700, 山东省滨州市中心医院放射科

通信作者: 何燕, Email: 495796192@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.001

【摘要】目的 探讨 ^{11}C -GF120918 作为 PET 显像探针对人体 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)功能的检测及其意义。**方法** 化学合成 ^{11}C -GF120918; 给小鼠注射 ^{11}C -GF120918, 使用自动伽玛粒子计数管测定不同时间、不同剂量、小鼠各组织器官中 ^{11}C -GF120918 的放射性强度; 并使用高效液相色谱监测 30 min 后小鼠脑部和血液中 ^{11}C -GF120918 代谢情况; P-gp 基因敲除组、BCRP 基因敲除组、P-gp/BCRP 基因敲除组和野生型对照组小鼠分别注射 ^{11}C -GF120918, 进行 PET 显像, 实时监测小鼠大脑中的 ^{11}C -GF120918 放射强度变化。**结果** ^{11}C -GF120918 在小鼠各个组织器官中均有广泛分布, 相对于正常小鼠差异有统计学意义($\chi^2=8.14$, $P<0.05$); 且 ^{11}C -GF120918 代谢稳定, 注射后 30 min, 在大脑和血液中仍有(99.3±0.5)%和(83.2±3.5)%未被代谢, 具有较好的生物化学稳定性和辐射稳定性。P-gp/BCRP 基因敲除组小鼠大脑中 ^{11}C -GF120918 放射性强度是野生型对照组的 9 倍($\chi^2=7.69$, $P<0.05$), 而 BCRP 基因敲除组小鼠大脑中放射性强度是野生型对照组的 3 倍($\chi^2=8.24$, $P<0.05$), 差异有统计学意义。且 ^{11}C -GF120918 标记效果比较稳定。**结论** 使用 ^{11}C -GF120918 作为 PET 显像探针可以用来评价 P-gp 和 BCRP 的耐药功能。

【关键词】 P-糖蛋白; 肿瘤; 正电子发射断层显像术; 乳腺癌耐药蛋白

Developing P-glycoprotein inhibitor marked by PET He Yan, Su Jin, Zheng Xiaoxia, Wen Li, Sun Shulan
Department of Radiology, Binzhou City Center Hospital of Shandong Province, Binzhou 251700, China
Corresponding author: He Yan, Email: 495796192@qq.com

【Abstract】Objective To explore a PET probe, ^{11}C -GF120918 in the assessing of the function and significance of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). **Methods** The mice were injected with chemically synthesized ^{11}C -GF120918. An automatic gamma counter was used to measure the ^{11}C -GF120918 radiation intensity of the various organs of the mice at different times and dosages. Simultaneously, HPLC was employed to detect the metabolism of ^{11}C -GF120918 in the brain and blood of the mice. The four mice groups, namely, P-gp knockdown mice, BCRP knockdown mice, P-gp/BCRP knockdown mice, and wild mice, were manually injected with ^{11}C -GF120918. The radiation intensity of ^{11}C -GF120918 in the mice brain was detected by PET. **Results** After the ^{11}C -GF120918 injection, the tissues and organs of mice were more widely distributed compared with those of the wild mice ($\chi^2=8.14$, $P<0.05$). Thirty minutes after injection, the ^{11}C -GF120918 radiation intensity in the brain and blood were still (99.3±0.5)% and (83.2±3.5)%, respectively, with better biochemistry and radiation stability. In PET studies, $\text{AUC}_{\text{brain}(0-60\text{min})}$ in the P-gp knockout mice was nine times higher than that in the wild group ($\chi^2=7.69$, $P<0.05$). The $\text{AUC}_{\text{brain}(0-60\text{min})}$ of the BCRP knockout mice was three times higher than that in the wild group ($\chi^2=8.24$, $P<0.05$). The evident effect of ^{11}C -GF120918 was relatively stable. **Conclusion** ^{11}C -GF120918 can be used as PET probes to evaluate the multi-drug resistance of P-gp and BCRP.

【Key words】 P-glycoprotein; Neoplasms; Positron-emission tomography; Breast cancer resistance protein

肿瘤细胞多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)的产生是肿瘤化疗失败的主要原因, 严重降低癌症患者的生存及生活质量。临床上 MDR 的产

生一般由 ATP 结合盒式蛋白转运蛋白超家族引起, 它是一种膜蛋白, 通过 ATP 水解供能将化疗药物排出细胞, 引发肿瘤的抗药性^[1]。P-糖蛋白(P-gly-

coprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistant protein, BCRP) 是 ATP 结合盒式蛋白转运蛋白超家族成员, 这两种蛋白的过量表达参与肿瘤细胞对化疗的耐受^[2]。目前, 临床上对 P-gp 和 BCRP 的检测主要依赖于体外的定性、定量分析, 无法在活体内监测其表达与分布变化, 这在一定程度上限制了肿瘤患者化疗前后 MDR 的动态检测^[3]。P-gp 抑制剂的 PET 显像剂目前正在被研究, 此类显像剂将与 P-gp 结合而不被转运, 在过表达的脑组织中表现出放射性增强, 与放射性同位素标记的 P-gp 底物的结合恰恰相反, 从而可以反映脑组织中 P-gp 水平^[4-5]。本研究利用 P-gp 抑制剂 ¹⁴C-GF120918 监测 P-gp 和 BCRP 在小鼠体内的表达与分布, 评价其应用价值。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

GF120918 和 ¹⁴C-CH₃I 购自沈阳宝希迪商贸有限公司。异氟烷、吐温 80、二甲基甲酰胺 (N, N-dimethylformamide, DMF) 和羟基四丁胺购自 Aladdin-阿拉丁试剂 (上海) 有限公司。应用日本岛津 LC-20A 高效液相色谱仪, 制备柱使用日本 Capcell Pak 公司的 C18 UG 80 色谱柱 (10 mm×250 mm), 分析柱使用美国 Nova-Pak 公司的 C18 柱 (100 mm×8 mm)。其他仪器包括: 自动伽玛粒子计数管 (Wizard 3" 1480, PerkinElmer, 美国)、离心机 (MX-105, 托弥公司, 日本) 和 PET 仪 (西门子公司, 德国)。

正常小鼠 55 只, P-gp 基因敲除鼠、BCRP 基因敲除鼠和 P-gp/BCRP 基因敲除鼠各 10 只, 均购自北京利昊生物科技有限公司, 体重 20~30 g, 年龄 2 个月。

1.2 ¹⁴C-GF120918 合成

在 0.35 ml 溶有 1.0 mg GF120918 的 DMF 溶液中加入 7 μl 0.33 mol/L 羟基四丁胺的甲醇溶液, 之后加入 ¹⁴C-CH₃I, 90℃ 反应 5 min (图 1), 冷却后加入 0.5 ml 洗脱液, 洗脱液成分为乙腈、水和三乙胺 (60:40:0.1, V/V/V)。制备方法: 洗脱液等度洗脱, 洗脱流速 4 ml/min, 254 nm 紫外检测器和辐射检测器检测, GF120918 和 ¹⁴C-GF120918 的保留时间分别为 3.0~5.0 min 和 9.0~10 min; 收集 9.0~10 min 组分, 相同条件再次过柱纯化。生理盐水加吐温 80 (1 μl/ml) 透析纯化产物, 即得到可用于动物实验

的 ¹⁴C-GF120918。

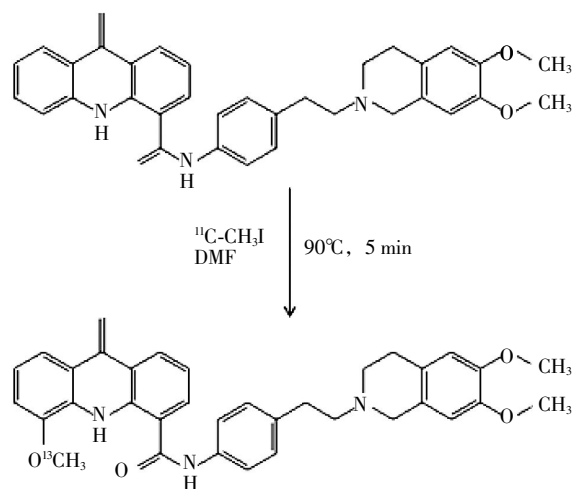


图 1 ¹⁴C-GF120918 的合成 图中, DMF: 二甲基甲酰胺。

Fig.1 The synthesis of ¹⁴C-GF120918

1.3 检测 ¹⁴C-GF120918 在小鼠体内的分布

正常小鼠 20 只, 通过静脉注射 0.25 mg/kg ¹⁴C-GF120918, 分别于 5、15、30、60 min 后断颈法处死小鼠, 分析检测其在小鼠体内的组织分布情况。

正常小鼠每组 5 只, 分为 7 组, 分别注射 0.25 mg/kg ¹⁴C-GF120918, 同时每组分别注射 0、0.1、0.5、1.0、3.0、5.0、10.0 mg/kg GF120918, 以未注射 GF120918 小鼠为对照组, 30 min 后断颈法处死, 检测其在小鼠体内的组织分布情况。

通过检测小鼠的大脑、血液、心脏、肝脏、脾脏、肾脏和肌肉在 5、15、30 min 和 60 min 时的放射性强度, 获得 ¹⁴C-GF120918 在小鼠体内的分布情况。使用自动伽玛粒子计数管测定放射性强度。放射性强度 = [某组织放射性强度 (MBq) / 某单位组织样品 (g)] [注射剂量 (MBq) / 小鼠体重 (g)]。

1.4 ¹⁴C-GF120918 在小鼠大脑和血液中的代谢

P-gp 基因敲除组、BCRP 基因敲除组、P-gp/BCRP 基因敲除组和野生型对照组小鼠, 每组 5 只, 分别注射 0.015 mg/kg ¹⁴C-GF120918, 30 min 后断颈法处死, 解剖获得小鼠大脑, 心脏取血。血液在 4℃ 下经 13 000×g 离心 3 min, 取上层血清立即加入等体积的冰冷乙腈去蛋白, 然后经 20 000×g 离心 2 min, 取上清。脑组织研碎溶于生理盐水中, 加入等体积的乙腈, 然后经 20 000×g 离心 2 min, 收集上清。

采用高效液相色谱法检测上清液中 ¹⁴C-GF120918 与 ¹⁴C 代谢物含量, 具体方法: 洗脱液等

度洗脱,洗脱液为乙腈与50 mmol/L 醋酸钠盐缓冲溶液(pH 4.7, 45:55, V/V)混合液,¹¹C-GF120918与¹¹C代谢物的保留时间分别为6.2 min和2.2 min。检测¹¹C-GF120918与¹¹C代谢物,峰面积积分计算其含量。

1.5 小鼠¹¹C-GF120918的PET显像

P-gp基因敲除组、BCRP基因敲除组、P-gp/BCRP基因敲除组和野生型对照组小鼠,每组5只。使用异氟烷麻醉小鼠,静脉注射0.25 mg/kg ¹¹C-GF120918,将小鼠背部朝上置于扫描床上,对小鼠脑部进行PET图像采集,采集时间为¹¹C-GF120918注射后115~120 min。图像采集条件:以二维模式进行PET图像采集,采集完成后使用机器自动对PET图像进行衰减校正。图像重建采用有序子集最大期望值迭代法。用PET Dynamic system软件自动勾画出60 min放射性活性——时间动态曲线图,使用0~60 min脑曲线下面积[AUC_{brain(0-60)min}]表征总放射性强度。

1.6 数据处理

使用SPSS15.0软件进行实验数据分析,数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较使用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹¹C-GF120918在小鼠体内的组织分布

不同时间小鼠不同组织器官的¹¹C-GF120918放射性强度见表1。由表1可知,小鼠注射¹¹C-GF120918后,小鼠大脑摄取¹¹C-GF120918剂量最少;小鼠血液中¹¹C-GF120918的水平下降很快,15 min时¹¹C-GF120918水平与5 min时相比,差异有统计学意义($\chi^2=7.56, P < 0.05$);心脏和肌肉中的摄取剂量呈降低趋势,30 min时¹¹C-GF120918水平与5 min时相比,差异有统计学意义($\chi^2=7.61$ 和 $6.47, P < 0.05$);肝脏中¹¹C-GF120918的摄取呈先升高后降低的趋势;脾脏对¹¹C-GF120918的摄取在注射15 min后才开始缓慢上升,最后维持在一个相对稳定的水平,30 min时与5 min时的放射性强度比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.79, P < 0.05$)。

不同GF120918注射剂量下小

鼠各组织器官的¹¹C-GF120918放射性强度见表2。由表2可知,小鼠各组织器官对GF120918呈现不同的剂量依赖性,当注射剂量 >0.5 mg/kg,大脑对¹¹C-GF120918的摄取显著升高,相对于对照组差异有统计学意义($\chi^2=8.56, P < 0.05$);血液中¹¹C-GF120918水平不受注射剂量的影响,维持稳定;心脏和肌肉中¹¹C-GF120918的摄取都明显随注射剂量的增加而升高;肝脏和肾脏随注射剂量的增加而降低。

表1 不同时间时小鼠各组织器官的¹¹C-GF120918放射性强度($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The radioactivity intensity of ¹¹C-GF120918 in mice at different time and different organs($\bar{x} \pm s$)

组织分布情况	¹¹ C-GF120918放射性强度			
	5 min	15 min	30 min	60 min
大脑	0.06±0.01	0.05±0.01	0.05±0.00	0.04±0.00
血液	0.28±0.03	0.17±0.01	0.15±0.02	0.12±0.01
心脏	2.09±0.23	1.34±0.10	0.73±0.05	0.55±0.08
肝脏	5.72±0.50	7.00±0.71	7.28±0.20	6.28±0.71
脾脏	1.31±0.12	1.87±0.27	2.12±0.13	2.09±0.35
肾脏	7.36±1.66	7.22±1.46	7.93±1.88	7.07±1.54
肌肉	0.53±0.05	0.40±0.06	0.30±0.07	0.22±0.04

2.2 小鼠大脑和血液中¹¹C-GF120918的代谢情况

野生型对照组小鼠体内注射¹¹C-GF120918后30 min,大脑和血液中分别有(95.4±1.7)%和(95.8±1.9)%的¹¹C-GF120918未被代谢,而对于P-gp/BCRP基因敲除组小鼠大脑和血液中则分别有(99.3±0.5)%和(83.2±3.5)%未被代谢。在血液中,野生型对照组未代谢的¹¹C-GF120918量高于BCRP基因敲除组和P-gp基因敲除组。

表2 不同GF120918注射剂量小鼠各组织器官的¹¹C-GF120918放射性强度($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The radioactivity intensity of ¹¹C-GF120918 in mouse's different organs with different GF120918 injected doses($\bar{x} \pm s$)

组织分布情况	对照组	¹¹ C-GF120918放射性强度					
		GF120918注射剂量(mg/kg)					
		0.1	0.5	1.0	3.0	5.0	10.0
大脑	0.05±0.01	0.06±0.01	0.20±0.02	0.30±0.03	0.53±0.04	0.67±0.14	0.73±0.08
血液	0.17±0.01	0.17±0.02	0.21±0.01	0.17±0.02	0.17±0.01	0.17±0.01	0.18±0.01
心脏	0.94±0.10	0.94±0.15	0.95±0.02	1.15±0.19	1.03±0.05	1.17±0.13	1.09±0.07
肝脏	7.00±0.71	7.14±0.28	5.81±0.10	5.39±0.39	4.97±0.26	5.24±1.09	5.44±0.55
脾脏	1.87±0.27	2.32±0.30	2.03±0.07	2.38±0.44	2.49±0.17	3.64±1.21	3.81±0.43
肾脏	7.22±1.46	7.38±1.55	6.73±0.21	5.72±1.01	4.45±0.21	3.84±0.31	3.62±0.35
肌肉	0.40±0.06	0.35±0.03	0.39±0.06	0.44±0.07	0.45±0.02	0.49±0.06	0.45±0.05

2.3 小鼠的 ^{14}C -GF120918 PET 显像

小鼠注射 ^{14}C -GF120918 后行 PET 显像, 结果发现, 野生型对照组(图 2 中 A)和BCRP 基因敲除组(图 2 中 C)小鼠大脑部的放射性强度相对较低, 而 P-gp 基因敲除组(图 2 中 B)与 P-gp/BCRP 基因敲除组(图 2 中 D)的小鼠放射性强度相对较高。

同时, 注射 ^{14}C -GF120918 后, P-gp/BCRP 基因敲除组的摄取剂量先上升后平稳, 而 P-gp 基因敲除组、BCRP 基因敲除组和野生型对照组对 ^{14}C -GF120918 的摄取是注射后立即下降然后平稳。对比平稳时的数据发现, P-gp/BCRP 基因敲除组和 P-gp 基因敲除组的摄取分别是野生型对照组的 9 倍和 3 倍, 差异具有统计学意义($\chi^2=7.69$ 和 8.24 , $P<0.05$); BCRP 基因敲除组与野生型对照组差异无统计学意义(图 3)。

对图 3 曲线进行积分计算总放射性强度, 其中 P-gp/BCRP 基因敲除组 60 min 内[AUC_{brain(0-60 min)}]总放射性强度为 61.4 ± 3.7 、P-gp 基因敲除组为 16.8 ± 2.9 、BCRP 基因敲除组为 5.9 ± 0.5 、野生型对照组

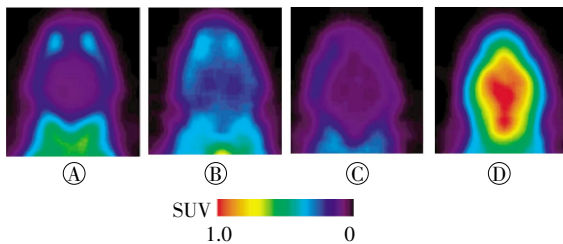


图 2 ^{14}C -GF120918 在小鼠脑部的 PET 显像 图中, A: 野生型对照组; B: P-gp 基因敲除组; C: BCRP 基因敲除组; D: P-gp/BCRP 基因敲除组。

Fig.2 The PET imaging of ^{14}C -GF120918 in mouse's brain

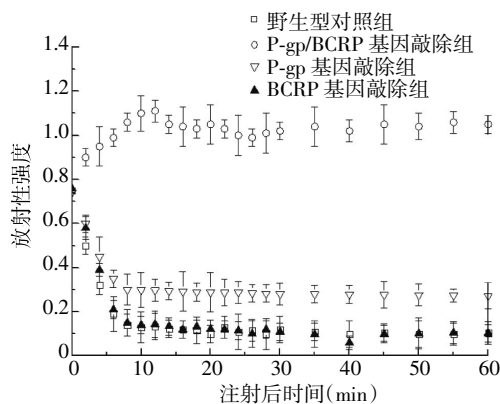


图 3 不同时间小鼠大脑 ^{14}C -GF120918 放射性强度变化 图中, P-gp: P-糖蛋白; BCRP: 乳腺癌耐药蛋白。

Fig.3 The radioactivity intensity of ^{14}C -GF120918 in mouse's brain at different time

为 6.5 ± 1.1 。P-gp/BCRP 基因敲除组与 P-gp 基因敲除组的总放射性强度分别为野生型对照组的 9 倍和 3 倍, 差异有统计学意义($\chi^2=7.82$ 和 8.11 , $P<0.05$), BCRP 基因敲除组和野生型对照组的总放射性强度无明显差异。

3 讨论

P-gp 是 ABC 转运蛋白超家族成员之一, 2009 年 Aller 等^[9]就发表了有关 P-gp 晶体结构的研究文章, 目前临床上对 P-gp 的检测主要还是依赖病理组织在体外的定性、定量分析, 无法在活体体内检测 P-gp 的表达与分布情况, 这在一定程度上限制了肿瘤患者化疗前后 MDR 的动态检测。BCRP 又称半转运蛋白, 由一个 C 端的跨膜结构域和一个 N 端的核苷酸结构域组成。BCRP 主要分布于脑、小肠和肝脏等正常组织和肿瘤细胞表面^[7], 在肿瘤细胞中过表达, 帮助肿瘤细胞外排药物, 是一种干细胞检测标志物^[8]。

本研究利用一种 P-gp 抑制剂 ^{14}C -GF120918, 研究 P-gp 和 BCRP 的药物外排功能, 通过正电子核素标记来放大信号, 产生类似 PET 显像探针的作用, 并评价 ^{14}C -GF120918 探针在小鼠体内的组织分布以及代谢情况, 为未来肿瘤患者 MDR 的改善以及化疗方法的优化提供重要的临床依据。

本研究在野生型小鼠体内注射 ^{14}C -GF120918, 30 min 时大脑的摄取最少, 并且很快达到平稳, ^{14}C -GF120918 可以迅速从大脑中排出, 这些结果表明该探针可被大脑的血脑屏障外排, 且与 ^{14}C -Laniquidar 注射后的情况一致。 ^{14}C -Laniquidar 是一种第三代 MDR 抑制剂, 大脑摄取较低, 所以在示踪剂中可以当作一种底物而不是抑制剂^[9]。因此, 本研究认为, ^{14}C -GF120918 也可以被当作底物, 并且注射后 30 min 是 PET 显像的合适时间。

当 ^{14}C -GF120918 注射剂量增加时, 血液中的水平不会发生明显变化, 因为其他组织会摄取血液中 ^{14}C -GF120918, 并且也会被肝脏、肾脏代谢, 使血液中 ^{14}C -GF120918 的水平相对稳定, 然而, 这又同时导致大脑、心脏等组织中的 ^{14}C -GF120918 水平升高, 即便存在血脑屏障的外排, 但这种作用也是有限度的, 另外, 肝脏、肾脏可以代谢 ^{14}C -GF120918, 所以注射剂量增加后, 肝脏、肾脏中的 ^{14}C -GF120918 也不会明显升高。当 ^{14}C -GF120918

注射剂量 >0.5 mg/kg 时, 其在大脑中的摄取也随之增加, 并且 P-gp/BCRP 基因敲除组小鼠的总放射性强度是野生型对照组的 9 倍, 这些结果表明 ^{14}C -GF120918 在大脑中的渗透情况受 P-gp 和 BCRP 的调节, 因此, 体内 ^{14}C -GF120918 的放射性强度可以作为评价 P-gp 和 BCRP 功能的指标, 并且, 当注射剂量 >3.0 mg/kg 时可以应用于 PET 显像。

虽然 ^{14}C -GF120918 与 BCRP 的功能有关, 但野生型对照组与 BCRP 基因敲除组的小鼠大脑中放射性强度不随时间改变, 两组的总放射性强度也几乎是相同的。然而 P-gp 基因敲除组的总放射性强度是野生型对照组的 3 倍, 却是 P-gp/BCRP 基因敲除组的 1/4。这些结果可以解释为: 因 P-gp 基因敲除组的 BCRP mRNA 水平是野生型对照组的 3 倍^[10], 所以 P-gp 基因敲除组中 BCRP 会抑制 ^{14}C -GF120918 的渗透, 因而 P-gp 基因敲除组的总放射性强度是 P-gp/BCRP 基因敲除组的 1/4; P-gp 和 BCRP 都是小鼠血脑屏障中重要的外流转运蛋白, 从而保护大脑, P-gp 基因敲除的小鼠会上调 BCRP 的表达^[11]; 野生组与 BCRP 基因敲除组结果相似, 或许可以表明在限制 ^{14}C -GF120918 渗透的过程中, P-gp 比 BCRP 起了更重要的作用。近期文献报道, 在研究与 P-gp 和 BCRP 功能相关的大脑渗透探针时, P-gp/BCRP 基因敲除组小鼠比 P-gp 或 BCRP 基因敲除组能更有效地放大与显示 PET 显像效果, 从而应用于临床预警疾病^[12]。

本研究中, 野生型对照组中未代谢 ^{14}C -GF120918 的量比 P-gp/BCRP 基因敲除组多 12%, 这表明 ^{14}C -GF120918 在肝肾中进行了新陈代谢并不是立即被 P-gp 或 BCRP 外排。也正是由于血脑屏障使得只有一小部分疏水的代谢物进入大脑, 所以 P-gp/BCRP 基因敲除组的小鼠才会有一个相对较高的未代谢 ^{14}C -GF120918 量。

本研究创新之处在于使用 PET 显像探针 ^{14}C -GF120918 用于 P-gp 和 BCRP 与大脑渗透作用相关功能的研究, 结果表明, 该探针具有相对较高的生化稳定性和放射性强度, 可以较准确地反映 P-gp 和 BCRP 的水平和分布情况, 并可用于 PET 体内显像评价 P-gp 功能, 有助于指导肿瘤患者个体化用药, 在未来临床研究和相关疾病的预防中有巨大潜力。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及

任何利益冲突。

作者贡献声明 何燕负责方法建立、论文撰写及其后期审阅工作; 苏晋, 郑晓霞 温莉, 孙树兰负责现场实验、数据分析等工作。

参 考 文 献

- [1] 应帅, 郑婷婷, 陈培远, 等. BCRP/ABCG2 的结构功能及相关抑制剂研究[J]. 中国医药生物技术, 2013, 8(3): 201-205. DOI: 10.3969/cmba.j.issn.1673-713X.2013.03.009.
Ying S, Zheng TT, Chen PY, et al. Study on the structure and function of BCRP/ABCG2 and its related inhibitors[J]. Chin Med Biotechnol, 2013, 8(3): 201-205.
- [2] Luurtsema G, Schuit RC, Klokk RP, et al. Evaluation of [^{14}C] laniquidar as a tracer of P-glycoprotein: radiosynthesis and biodistribution in rats[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36 (6): 643-649. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.03.004.
- [3] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. Nat Med, 2001, 7(9): 1028-1034. DOI: 10.1038/nm0901-1028.
- [4] Hubensack M, Mueller C, Hoecherl PA, et al. Effect of the ABCB1 modulators elacridar and tariquidar on the distribution of paclitaxel in nude mice[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(5): 597-607. DOI: 10.1007/s00432-007-0323-9.
- [5] Ikoma Y, Takano A, Ito H, et al. Quantitative analysis of ^{14}C -verapamil transfer at the human blood-brain barrier for evaluation of P-glycoprotein function[J]. J Nucl Med, 2006, 47(9): 1531-1537.
- [6] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-Glycoprotein reveals a molecular basis for Poly-Specific drug binding[J]. Science, 2009, 323(5922): 1718-1722. DOI: 10.1126/science.1168750.
- [7] Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues[J]. Cancer Res, 2001, 61(8): 3458-3464.
- [8] 郁春景, 吴翼伟, 万卫星. P-gp 功能的 PET 显像剂的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(6): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013.
Yu CJ, Wu YW, Wan WX. Progress in PET imaging evaluating of P-gp function[J]. Inter J Radiat Med Nucl Med, 2014, 38(6): 403-407.
- [9] 戴春玲, 吴翼伟, 万卫星. P-gp 功能的 PET 显像剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(5): 513-518. DOI: 10.3321/j.issn:1001-1978.2005.05.001.
Dai CL, Wu YW, Wan WX. The development of the reversal of the tumor multidrug resistance[J]. Chin Pharmacol Bull, 2005, 21(5): 513-518.
- [10] Nicolazzo JA, Katneni K. Drug transport across the blood-brain barrier and the impact of breast cancer resistance protein (ABCG2)[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(2): 130-147. DOI:

(下转第 21 页)

- (7): 786-788. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2013.07.006.
- Zhang T, Lyu CF, Liu K, et al. Analysis of the Correlations of Age, Gender, Blood Uric Acid(UA) and Lipids with Plasma Homocysteine in Hypertensive Patients[J]. Pract Prevent Med, 2013, 20(7): 786-788.
- [8] 苗海锋, 肖卫民, 阮少川. 不同年龄阶段脑卒中患者同型半胱氨酸的初步研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(9): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2008.09.014.
- Miao HF, Xiao WM, Ruan SC. Initial study on plasma homocysteine levels of different age grades stroke patients[J]. Chin J Pract Neru Dis, 2008, 11(9): 31-33.
- [9] Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, et al. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(3): 479-483. DOI: 10.1515/CCLM.2011.062.
- [10] 寇雪莲, 陈琳迪, 唐维国, 等. 急性脑梗死高同型半胱氨酸血症的饮食因素调查[J]. 中华全科医学, 2013, 11(11): 1758-1760.
- Kou XL, Chen LD, Tang WG, et al. An Investigation on Diet Related to Homocysteinemia in Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Chin J Gen Pract, 2013, 11(11): 1758-1760.
- [11] 郭沛艳, 宋淑萍, 罗惠辛, 等. 叶酸和维生素 B₁₂ 对糖尿病患者同型半胱氨酸和氧化应激水平的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(16): 3184-3186.
- Guo PY, Song SP, Luo HX, et al. THE EFFECT OF FOLIC ACID AND VITAMIN B₁₂ ON THE LEVELS OF THE HOMOCYSTEINE AND THE OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH DIABETES [J]. Mod Prevent Med, 2011, 38(16): 3184-3186.
- [12] 韩琳, 熊海, 万洋, 等. 脑卒中高危人群同型半胱氨酸水平及影响因素分析[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(1): 53-55, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2015.01.013.
- Han L, Xiong H, Wan Y, et al. Investigation and Analysis of Homocysteine Levels in People with High Risk of Stroke[J]. J Chengdu Med Coll, 2015, 10(1): 53-55, 65.
- [13] Youssef MY, Mojiminiyi OA, Abdella NA. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease[J]. Transl Res, 2007, 150(3): 158-163. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.02.006.
- [14] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(3): 233-239.
- [15] He Y, Li Y, Chen Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(11): 1158-1165. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.05.011.
- [16] Anderson RT, Camacho F, Iaconi AI, et al. Enhancing the effectiveness of community stroke risk screening: a randomized controlled trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(4): 330-335. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.002.
- [17] Christopher R, Nagaraja D, Shankar SK. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(22): 2393-2401. DOI: 10.2174/092986707781745613.
- [18] Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9791): 584-594. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60872-6.
- [19] Prabhakaran S, Chong JY. Risk factor management for stroke prevention[J]. Continuum (Minneapolis, Minn): Lifelong Learning in Neurology, 2014, 20(2): 296-308. DOI: 10.1212/01.CON.0000446102.82420.64.

(收稿日期: 2015-09-01)

(上接第5页)

10.2174/156802609787521580.

- [11] Jonker JW, Freeman J, Bolscher E, et al. Contribution of the ABC transporters Bcrp1 and Mdr1a/1b to the side population phenotype in mammary gland and bone marrow of mice[J]. Stem Cells, 2005, 23(8): 1059-1065. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0150.
- [12] Kawamura K, Yamasaki T, Yui J, et al. In vivo evaluation of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein modulation in the brain using [¹⁴C]gefitinib[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(3): 239-246. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.12.006.

(收稿日期: 2015-04-05)