

双苄基异喹啉类生物碱粉防己碱与小檗胺 逆转多药抗药性的比较研究

田 晖 潘启超

(中山医科大学肿瘤研究所, 广州 510060)

摘要 比较了2种结构相近的双苄基异喹啉(BBI)生物碱粉防己碱(TTD)、小檗胺(BBM)与维拉帕米(VRP)逆转多药抗药性的作用。结果, TTD, BBM和VRP在多药抗药的MCF-7/Adr和KBv₂₀₀细胞对ADR和VCR均有明显增敏作用, 且作用呈剂量依赖性。其中10 μmol·L⁻¹ TTD能完全逆转MCF-7/Adr细胞对ADR的抗药性。TTD, BBM和VRP均有增加MCF-7/Adr细胞内阿霉素积累的作用。TTD和BBM在结构上仅有微小差别, 但TTD的逆转MDR作用优于VRP 10倍, 而BBM的作用与VRP相仿。TTD在裸鼠体内MCF-7/Adr实体瘤模型上也证实有明显逆转ADR抗药性的作用。

关键词 双苄基异喹啉生物碱; 多药抗药性; 粉防己碱; 小檗胺

多药抗药性(multidrug resistance, MDR)是肿瘤化学治疗的一大障碍。体外研究发现许多化合物, 如钙通道阻滞剂维拉帕米(verapamil, VRP)等能增加细胞内药物的积累而逆转MDR^[1]。但由于其严重的心血管毒副作用, 在病人体内很难达到逆转MDR的有效血浆浓度。因此, 迫切需要寻找治疗指数更大而确有临床价值的MDR逆转剂。

我们曾对11种结构不同而有钙通道阻滞作用的植物药单体逆转MDR的作用进行了初步筛选, 结果发现双苄基异喹啉类(bisbenzylisoquinolines, BBI)生物碱逆转作用最强^[2]。粉防己碱(tetrandrine, TTD)与小檗胺(berbamine, BBM)均有钙通道阻滞作用及膜调节作用^[3~5]。本文比较了这两种结构非常相似的BBI生物碱体外在MCF-7/Adr和KBv₂₀₀细胞逆转MDR的作用, 并采用NCI建立的、MDR特征明确的人乳腺癌MCF-7/Adr细胞株的裸鼠移植实体瘤模型, 证明TTD在体内也有明显的逆转ADR抗药性的作用。

材 料 与 方 法

药物与试剂 粉防己碱为中国药品生物制品检定所标准品; 小檗胺为无锡第六制药厂提供; 维拉帕米由奥地利Ebewe药厂惠赠; 阿霉素(adriamycin, ADR)为汕头鮑滨制药厂出品; DMEM和RPMI 1640培养基均购自GIBCO。

细胞系与细胞培养 MCF-7/Adr细胞是由敏感的MCF-7细胞接触浓度递增的ADR诱导而成, 较亲代的MCF-7细胞对ADR抗药约100倍, 为mdr1-mRNA过度表达的细胞株^[6]。KBv₂₀₀细胞较亲本的KB细胞对VCR抗药约100倍。KBv₂₀₀对^[3H]VCR的蓄积明显减少, 且抗药基因(mdr1)表达增加^[7]。两对细胞株的培养条件详见前述^[8]。

动物 体重17~23 g, BALB/c-nu/nu裸小鼠由中山医科大学动物中心提供, 均为5~6周龄的♀裸小鼠, 动物给予无菌饲料和水在无菌状态下饲养。

体外细胞毒试验: MTT法 按文献^[8]方法进行。

逆转(增敏)倍数 = IC₅₀抗癌药物/IC₅₀抗癌药物 + 受试药物

本文于1996年7月1日收到。

本研究为国家自然科学基金委资助课题(批准号: 39470817)

细胞内 ADR 积累的测定^[6] 具体方法详见文献所述^[8]。

粉防己碱在裸鼠体内逆转 ADR 抗药性试验^[10,11] 收集 MCF-7/Adr 细胞, 每裸鼠皮下接种 1×10^7 细胞于腋下。待肿瘤长至 $75 \sim 100 \text{ mm}^3$ 时开始均匀分组并给药, 每组 5 鼠, 共分为 4 组: ADR 组: ADR $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip, q4d $\times 3$; TTD 组: TTD $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip, q2d $\times 6$; ADR + TTD 组: 两药给药方法同前; 生理盐水(NS) 组: 给等体积的 NS。给药后每周测动物体重及肿瘤体积两次。肿瘤体积(V)按 NCI^[12] 的公式计算: 长(mm) \times [宽(mm)]²/2; 抗瘤活性以肿瘤生长率(V/V₀)来评估, V₀ 为开始给药时肿瘤体积的均值, V 为给药后各时点肿瘤体积的均值。

结 果

1 TTD, BBM 和 VRP 的细胞毒作用

如表 1 所示, TTD 和 BBM 对两对敏感和抗药细胞系有程度不等的细胞毒作用, 而 VRP 则无明显细胞毒作用; TTD 和 BBM 对 MCF-7/Adr 和 KBV₂₀₀ 抗药细胞比之敏感株的 IC₅₀ 仅高 2.4, 1.9, 1.2 及 1.2 倍。TTD 对两种高度抗药的细胞 MCF-7/Adr 和 KBV₂₀₀ 均有较强的细胞毒作用, 其中单用 TTD 对 MCF-7/Adr 细胞的 IC₅₀ 为 $6.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而单用 ADR 的 IC₅₀ 为 $11.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TTD 对该细胞的细胞毒作用约为 ADR 的 2 倍。

Tab 1 Cytotoxic effect of TTD, BBM and VRP on four sensitive and resistant cell lines *in vitro*

| Drug | IC ₅₀ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | Fold of resistance* | IC ₅₀ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | Fold of resistance* |
|------|--|-------|---------------------|--|--------|---------------------|
| | MCF-7/Adr | MCF-7 | | KBV ₂₀₀ | KB | |
| ADR | 11.00 | 0.11 | 100.0 | 4.29 | 0.25 | 17.0 |
| VCR | 7.40 | 0.10 | 74.0 | 2.94 | 0.03 | 101.0 |
| TTD | 6.20 | 2.60 | 2.4 | 13.90 | 7.30 | 1.9 |
| BBM | 31.60 | 25.40 | 1.2 | 31.40 | 26.40 | 1.2 |
| VRP | 102.00 | 80.90 | 1.3 | 138.70 | 103.50 | 1.3 |

* Fold of resistance = IC₅₀ of resistant cell line / IC₅₀ of sensitive cell line.

2 TTD 与 BBM 在 MCF-7/Adr 细胞逆转 ADR 抗药性的作用

结果如表 2 所示, TTD 和 BBM 均能明显增强 MCF-7/Adr 细胞对 ADR 的敏感性, 且作用呈剂量依赖性, 而对 MCF-7 则无明显增敏作用。TTD 的逆转作用明显优于 BBM 和 VRP, $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ TTD 可以完全逆转 ADR 抗药性, 使 ADR 对 MCF-7/Adr 细胞的 IC₅₀ 下降接近到对 MCF-7 细胞的水平($0.109 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但在这一浓度下 TTD 本身对 MCF-7/Adr 细胞有较强的细胞毒作用。 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TTD 的逆转倍数为 11.3, 而 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBM 和 VRP 的逆转倍数分别为 11.9 和 10.8, 提示 TTD 逆

转 ADR 抗药性的作用比 BBM 和 VRP 约强 10 倍。

3 TTD 和 BBM 在 KBV₂₀₀ 细胞逆转 VCR 抗药性的作用

结果见表 3, TTD, BBM 和 VRP 能明显增强抗 VCR 的 KBV₂₀₀ 细胞对 VCR 的敏感性, 且作用呈剂量依赖性, 而对 KB 敏感株则无明显增敏作用。TTD 逆转作用明显优于 BBM 和 VRP。 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ TTD 即可完全逆转 VCR 抗药性(108.8 倍), 但在这一浓度下 TTD 本身对 KBV₂₀₀ 细胞有一定细胞毒作用。而 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ VRP 和 BBM 的逆转倍数分别为 79.4 和 13.7。

Tab 2 Effect of TTD, BBM and VRP on reversal of ADR resistance in MCF-7/Adr cells *in vitro*

| Drug | 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | |
|------|---|---------------|---|---------------|---|---------------|---|---------------|
| | IC ₅₀ ± SE of ADR ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of ADR ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of ADR ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of ADR ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal |
| None | 11.017 ± 1.358 | | | | | | | |
| TTD | 0.119 ± 1.337***▲ | 100.1 | 0.392 ± 1.315***▲ | 28.1 | 0.634 ± 1.291*** | 17.4 | 0.974 ± 1.230*** | 11.3 |
| BBM | 0.926 ± 1.276*** | 11.9 | 1.397 ± 1.259*** | 7.9 | 3.961 ± 1.403* | 2.8 | 5.461 ± 1.416 | 2.0 |
| VRP | 1.021 ± 1.330*** | 10.8 | 1.698 ± 1.330*** | 6.5 | 3.397 ± 1.315* | 3.2 | 4.537 ± 1.419 | 2.4 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, vs control; ▲ Cytotoxic dose.

Tab 3 Effect of TTD, BBM and VRP on reversal of VCR resistance in KBv₂₀₀ cells *in vitro*

| Drug | 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | |
|------|---|---------------|---|---------------|---|---------------|---|---------------|
| | IC ₅₀ ± SE of VCR ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of VCR ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of VCR ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal | IC ₅₀ ± SE of VCR ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Fold reversal |
| None | 2938 ± 1.334 | | | | | | | |
| TTD | 4 ± 1.239***▲ | 734.5 | 27 ± 1.422***▲ | 108.8 | 83 ± 1.452*** | 35.4 | 241 ± 1.330*** | 12.2 |
| BBM | 215 ± 1.374*** | 13.7 | 237 ± 1.364*** | 12.4 | 2150 ± 1.358 | 1.4 | 2403 ± 1.346 | 1.2 |
| VRP | 37 ± 1.469*** | 79.4 | 71 ± 1.365*** | 41.3 | 422 ± 1.342*** | 12.3 | 1204 ± 1.352* | 2.4 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, vs control; ▲ Cytotoxic dose.

4 TTD, BBM 和 VRP 对 MDR 细胞内 ADR 积累的影响

结果见图 1, 细胞与 ADR 接触 3 h 后, MCF-7/Adr 细胞内 ADR 积累较敏感的 MCF-7 细胞少 6.6 倍, 说明 MCF-7/Adr 细胞具有典型的 MDR 细胞特征。加入 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TTD, BBM 和 VRP 后, MCF-7/Adr 细胞内的 ADR 积累分别增加了 5.1, 4.5 和 4.2 倍 ($P < 0.05$)。敏感的 MCF-7 细胞内 ADR 积累也略有增加 (<1.2 倍), 但影响不明显 ($P > 0.05$)。提示 TTD, BBM 和 VRP 能特异地阻断 P-gp 的药物外排机制, 使 MDR 细胞内药物积累增加从而逆转 MDR。

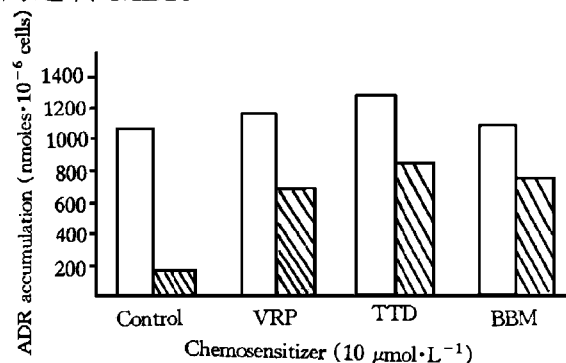


Fig 1 Effect of TTD, BBM and VRP on intracellular ADR accumulation in MCF-7 () and MCF-7/Adr cells ().

5 粉防己碱在裸鼠 MCF-7/Adr 实体瘤模型逆转 ADR 抗药性的作用

结果见图 2, 给药后 14 d, ADR 组 ($V/V_0 = 8.5$, 抑瘤率为 4.4%) 与 NS 对照组 ($V/V_0 = 8.9$) 无明显差异 ($P > 0.05$), 表明 MCF-7/Adr 于裸鼠体内仍保留抗 ADR 的特性, 与文献报道^[13]相符。TTD 对 MCF-7/Adr 瘤似有一定抑制作用 ($V/V_0 = 6.6$, 抑瘤率为 25.8%, 但 $P > 0.05$), 这与体外 TTD 对培养的 MCF-7/Adr 细胞有明显细胞毒作用 ($\text{IC}_{50} 6.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的结果一致。TTD 与 ADR 联用能明显抑制肿瘤生长 ($V/V_0 = 4.1$, 抑瘤率为 54.9%, $P < 0.05$)。还观察到治疗前后 TTD 组动物的体重无明显变化, ADR 组给药后体重有所下降 ($P > 0.05$), 而 ADR + TTD 组的体重较对照组减轻明显 ($P < 0.05$) (表 4)。

Tab 4 Changes of body weight of mice before and after treatment

| Drug | No. of mice | Pre-treatment (1) | Post-treatment (2) | Increase of body weight (%) [(2)/(1)-(1)]% |
|---------|-------------|-------------------|--------------------|--|
| NS | 5 | 21.4 ± 1.1 | 22.1 ± 1.4 | 3 |
| ADR | 5 | 20.7 ± 1.3 | 18.1 ± 1.5 | -13 |
| TTD | 5 | 21.4 ± 1.7 | 22.5 ± 1.4 | 5 |
| ADR+TTD | 5 | 21.9 ± 2.9 | 17.4 ± 2.1* | -21 |

* $P < 0.05$, vs pre-treatment.

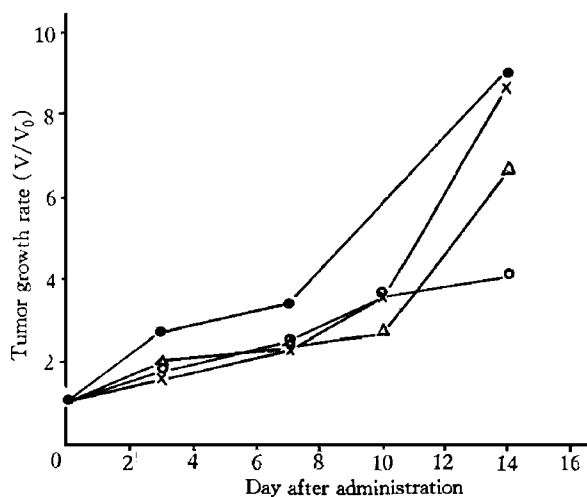


Fig 2 The effect of ADR alone and in combination with TTD on the growth rate of human MCF-7/Adr tumor in nude mice. ●—● NS, ×—× ADR, △—△ TTD, ○—○ ADR + TTD.

讨 论

MDR 主要与抗药细胞过度表达 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 有关。P-gp 为一能量依赖型药泵, 它可将多种天然抗癌药物排出细胞外, 使细胞内药物积累减少, 药物不能抑杀癌细胞, 因而产生 MDR^[14]。本文体外和体内的结果均提示, TTD 和 BBM 很可能是作用于 P-gp 而发挥逆转 MDR 作用的。

尽管许多化合物能够在体外逆转 MDR, 然而在体内系统得以证实确有逆转 MDR 作用的报道不多。除了有些药物本身在体内无逆转 MDR 活性外, 另外一个主要原因是难以建立理想的 MDR 动物模型。Mimnaugh 等^[13]发现人乳腺癌 MCF-7/Adr 裸鼠实体瘤仍然保留体外细胞的 MDR 表型, 用对敏感的 MCF-7 裸鼠移植瘤有效的 ADR 剂量治疗抗药的 MCF-7/Adr 实体瘤则无效, 甚至更高剂量也无效。抗药的 MCF-7/Adr 实体瘤细胞内¹⁴C 标记的 ADR 积累较敏感的 MCF-7 实体瘤细胞减少 2 倍, 且 MCF-7/Adr 实体瘤细胞的 P-gp 仍过度表达, 而在 MCF-7 实体瘤细胞则未测到。此外, MCF-7/Adr 实体瘤细胞仍保留了培养的 MCF-7/Adr 细胞的酶学改变特征。我们按照 Mimnaugh^[13]的方法, 将 MCF-7/Adr 细胞接种

于裸鼠皮下, 所得的 MCF-7/Adr 实体瘤对 ADR 治疗无效, 说明该 MCF-7/Adr 实体瘤保留了 MCF-7/Adr 细胞的抗药特征。证实了 TTD 在体内有明显的逆转 ADR 抗药性的作用。提示 TTD 很可能是作用于 P-gp 而发挥逆转 MDR 作用的。

由于 TTD 体外显著的逆转 MDR 作用与其增加细胞内 ADR 积累的作用并不完全平行, 尚不能完全用阻断 P-gp 将 ADR 的泵出机制来解释其逆转 MDR 机制, 可能还存在着其它抗药机制。新近认为^[15]MDR 与 bcl-2 过度表达导致细胞产生凋亡抗性(resistance to apoptosis) 有关。MCF-7/Adr 细胞为 bcl-2 过度表达的 MDR 细胞系, 其抗药性很可能还与凋亡抗性有关。因此, TTD 体外体内的显著逆转 MDR 作用是否还与其逆转凋亡抗性有关, 值得进一步研究。

阐明药物的构效关系对合理的药物设计有重要意义。BBM 与 TTD 同为 BBI 生物碱, 在结构上只有微小的差别: 一侧苯环上 C₁₂ 的 -OH 为 OCH₃ 所取代; 同时异喹啉环上 C₁ 的一个氢原子的手性不同。但这些微小的差别使 BBM 亲水性增加, 逆转 MDR 作用较 TTD 明显下降。同样的构效关系还见于蝙蝠葛碱 (dauricine) 与蝙蝠葛苏林碱 (daurisolone) 之间。Wong^[15]报道 TTD 与 BBM 的免疫药理作用也有明显差别。

本文结果表明, TTD 本身对两对敏感的和抗药的细胞均有体外细胞毒作用, 尤令人感兴趣的是, TTD 虽为天然生物碱, 但 TTD 对 P-gp 过度表达的 MCF-7/Adr 和 KBv₂₀₀ 细胞并无明显交叉抗药; TTD 体外对 MCF-7/Adr 细胞的 IC₅₀ 为 6.2 μmol·L⁻¹, 较 ADR (IC₅₀ = 11.0 μmol·L⁻¹) 敏感近 1 倍; 体内单用 TTD 对 MCF-7/Adr 实体瘤也有一定抑制作用 (抑瘤率为 25.8%), 而单用 ADR 则无抑制作用 (抑瘤率为 4.4%)。Raderer 等^[17]认为单用时本身有抗肿瘤活性是理想的化疗增敏剂的特征之一, 由于其本身的抗癌作用, 当与抗癌药物联用时还有协同作用, TTD 正是这样一种药物, 因此,

当BBI生物碱与化疗药物均以低于毒性剂量联用时,可以提高治疗指数。

毒性资料表明,TTD小鼠ip的LD₅₀为280 mg·kg⁻¹[18],而BBM和VRP小鼠ip的LD₅₀均为75 mg·kg⁻¹[11,17],相差近4倍。TTD在MCF-7/Adr实体瘤模型取得体内逆转作用的单次剂量(20 mg·kg⁻¹)仅为该药LD₅₀(280 mg·kg⁻¹)的1/14,TTD体外的有效逆转浓度仅为1 μmol·L⁻¹,说明TTD是有较好临床应用前途的化疗增敏剂。

参 考 文 献

- 1 Ford JM, Hait W. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev*, 1990, **42**:155
- 2 Pan QC, Tian H. Reversal of multidrug resistance by various principles from Chinese herbal medicine. *Chin Sci Bull*, 1996, **41**:410
- 3 Fang DC, Yao WX, Qu L. Effects of tetrandrine on cat papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin*, 1981, **2**:163
- 4 Li BY, Zhang YC, Li WH. Effects of berbamine on contraction and Ca²⁺ influx of pig basilar artery. *Acta Pharmacol Sin*, 1992, **13**:412
- 5 Matsuno T, Orita K, Sato E, *et al.* Inhibition of metabolic response of polymorphonuclear leukocyte by biscochlorine alkaloids. *Biochem Pharmacol*, 1987, **36**:1613
- 6 Ford JM, Bruffeman EP, Pastan I, *et al.* Cellular and biochemical characterization of thioxanthenes for reversal of multidrug resistance in human and murine cell lines. *Cancer Res*, 1990, **50**:1748
- 7 张晓红,张福荣,籍秀娟,等. KB细胞耐药株的建立及其耐药机制的探讨. *药理学报*, 1994, **29**:246
- 8 田晖,潘启超. 双苄基异喹啉生物碱蝙蝠葛碱与蝙蝠葛苏林碱逆转多药耐药性的比较研究. *癌症*, 1996, **15**:410
- 9 Carmichael J, DeGraff WG, Gazadar AF, *et al.* Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. *Cancer Res*, 1987, **47**:936
- 10 Ishida H, Okabe M, Gomi K, *et al.* Modulation of adriamycin resistance in human breast carcinoma MCF-7 cells *in vitro* and *in vivo* by medroxyprogesterone acetate. *Jpn J Cancer Res*, 1994, **85**:542
- 11 Plumb JA, Wishart GC, Setanoians A, *et al.* Identification of a multidrug resistance modulator with clinical potential by analysis of synergistic activity *in vitro*, toxicity *in vivo* and growth delay in a solid human tumor xenograft. *Biochem Pharmacol*, 1994, **47**:257
- 12 Geran RI, Greenberg NH, MacDonald MM, *et al.* Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemother Rep*, 1972, part **3**:1
- 13 Mimnaugh EG, Fairchild CR, Fruehauf JP, *et al.* Biochemical and pharmacological characterization of MCF-7 drug-sensitive and Adr^R multidrug resistant human breast tumor xenografts in athymic mice. *Biochem Pharmacol*, 1991, **42**:391
- 14 Ling V. P-glycoprotein and resistance to anticancer drugs. *Cancer*, 1992, **69**:2603
- 15 Hsu B, Marin MC, Brisbay S, *et al.* Expression of bcl-2 gene confers multidrug resistance to chemotherapy-induced cell death. *Cancer Bull*, 1994, **46**:125
- 16 Wong CW, Seow WK, Zeng TS, *et al.* Comparative immunopharmacology and toxicity of the bisbenzylisoquinoline alkaloids tetrandrine and berbamine. *Int J Immunopharmacol*, 1991, **13**:579
- 17 Raderer M, Schneithauer W. Clinical trials of agent that reverse multidrug resistance. *Cancer*, 1993, **72**:3553
- 18 Kuroda H, Nakazawa S, Katagiri K, *et al.* Antitumor effect bisbenzylisoquinoline. *Chem Pharm Bull*, 1976, **24**:2413

A COMPARATIVE STUDY ON EFFECT OF TWO BISBENZYLISOQUINOLINES, TETRANDRINE AND BERBAMINE, ON REVERSAL OF MULTIDRUG RESISTANCE

H Tian and QC Pan

(*Cancer Institute, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510060*)

ABSTRACT A comparative study on the effect of two bisbenzylisoquinolines, tetrandrine (TTD) and berbamine (BBM), and verapamil (VRP) on reversing multidrug resistance was reported. TTD, BBM and VRP showed significant activity in reversing adriamycin (ADR) and vincristine (VCR) resistance in acquired resistant MCF-7/Adr and KBv₂₀₀ cell lines, and the effect was shown to be dose-dependent. TTD, at the concentration of $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, completely reversed ADR resistance in MCF-7/adr cells. TTD, BBM and VRP increased intracellular ADR accumulation in MCF-7/Adr cells. There is minor difference in structure between TTD and BBM. TTD showed greater activity than VRP in reversing MDR, while BBM showed similar activity to that of VRP. TTD also showed significant activity *in vivo* in reversing ADR resistance in MDR MCF-7/Adr solid tumor in nude mice.

KEY WORDS Bisbenzylisoquinoline; Multidrug resistance; Berbamine; Tetrandrine