

RNA干扰在胃癌多药耐药中的研究进展

廉超, 谢玉波, 肖强

■背景资料

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居癌症病死率第2位。早期胃癌治疗以手术为主, 化疗为辅, 晚期胃癌则以化疗为主要手段。但由于多药耐药的产生, 疗效往往不佳, 直接影响患者预后, 如何逆转胃癌多药耐药性已成为当前研究热点。

廉超, 肖强, 广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科 广西壮族自治区南宁市 530021

谢玉波, 广西医科大学第一附属医院麻醉科 广西壮族自治区南宁市 530021

廉超, 硕士, 主要从事胃癌的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30860273; No. 81060201

广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018273

广西科学研究与技术开发计划项目, No. 桂科攻1298003-2-6

作者贡献分布: 本文综述由廉超完成; 谢玉波修改; 肖强审校。

通讯作者: 肖强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科。xiaoqiang20050@yahoo.com.cn

电话: 0771-5358325

收稿日期: 2013-02-21 修回日期: 2013-03-06

接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-04-28

Role of RNA interference in research of multidrug resistance in gastric cancer

Chao Lian, Yu-Bo Xie, Qiang Xiao

Chao Lian, Qiang Xiao, Department of Gastrointestinal Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yu-Bo Xie, Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30860273 and 81060201; the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2011GXNSFA018273; the Science and Technology Development Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 1298003-2-6

Correspondence to: Qiang Xiao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xiaoqiang20050@yahoo.com.cn

Received: 2013-02-21 Revised: 2013-03-06

Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-04-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Chemotherapy is the main treatment for gastric cancer after operation. However, multidrug resistance of tumor cells always reduces its effectiveness and influences the prognosis of patients directly. For this reason, more and more scientific researchers have been dedicated to the in-depth study of multidrug resistance in gastric cancer. RNA interference allows specific and effective

inhibition of the expression of target genes and has been gradually applied to gene treatment for multidrug resistance in gastric cancer. The widespread use of RNA interference in recent years has led to many achievements. This article aims to review the role of RNA interference in research of multidrug resistance in gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: RNA interference; Gastric cancer; Multidrug resistance

Lian C, Xie YB, Xiao Q. Role of RNA interference in research of multidrug resistance in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(12): 1096-1101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1096.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i12.1096>

摘要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 化疗是胃癌术后的主要治疗措施, 而多药耐药性的产生常导致化疗失败, 严重阻碍化疗进程, 直接影响患者预后, 因而促使人们对胃癌多药耐药问题进行深入研究。RNA干扰技术能特异、有效地阻断靶基因的表达, 近年来已逐渐应用于胃癌多药耐药的基因治疗, 并取得了较大进展。本文就目前RNA干扰在胃癌多药耐药研究中的相关进展作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: RNA干扰; 胃癌; 多药耐药

核心提示: 化疗是胃癌术后的主要治疗措施, 而多药耐药性的产生常导致化疗失败, 直接影响患者预后。近年研究证实, 多种基因与胃癌多药耐药密切相关, 而通过RNA干扰技术介导特定耐药相关基因沉默可有效提高胃癌化疗敏感性, 并在一定程度上逆转胃癌多药耐药性。

廉超, 谢玉波, 肖强. RNA干扰在胃癌多药耐药中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(12): 1096-1101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1096.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i12.1096>

■同行评议者

潘阳林, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京医院消化病医院消化六科; 吴建兵, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肿瘤科

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居癌症病死率第2位^[1]. 早期胃癌治疗以手术为主, 化疗为辅, 晚期胃癌则以化疗为主要手段. 但由于多药耐药的产生, 疗效往往不佳, 直接影响患者预后, 如何逆转胃癌多药耐药性业已成为当前研究热点^[2]. RNA干扰技术(RNA interference, RNAi)是近年来发展起来的一项新的基因沉默技术, 能特异、有效地阻断靶基因的表达, 因其具有高效、快速、高度特异性、作用区域广泛、操作简易等诸多优点, 目前已被广泛应用于探索基因功能及恶性肿瘤基因治疗领域^[3,4]. 该技术也被认为是逆转肿瘤多药耐药性最有效的方法之一^[5]. 随着国内外学者对胃癌多药耐药性问题研究的不断深入, RNA干扰技术已逐渐应用于胃癌多药耐药的基因治疗, 并取得了一些突破性的进展. 本文就近年来RNA干扰在胃癌多药耐药研究中的最新进展作一综述.

1 RNAi技术原理

RNA干扰机制迄今仍在不断探索中, 尚未完全阐明, 但公认的基本原理是: 内源或外源性双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)通过细胞膜进入细胞后, 被一种RNA内切酶III(RNA endonuclease III, RNase III)-Dicer酶识别并切割降解成21-23 nt的小RNA双链, 即由正义链、反义链组成的RNAi效应中间产物-小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA). 之后, siRNA与Dicer酶结合形成RNA诱导沉默复合体(RNA induced silencing complex, RISC). 在RNA解旋酶及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)作用下, siRNA解螺旋, RISC被激活. 活化的RISC以siRNA为模板, 按照碱基互补原则特异地识别与其同源的靶mRNA, 随后Dicer酶即开始对其进行递进式剪切, 形成强有力的瀑布效应, 最终这些断裂的RNA小分子在核酸酶的作用下被完全降解, 从而导致了目的基因的沉默^[6,7].

2 RNAi在胃癌多药耐药研究中的应用

肿瘤多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对一种药物具有耐药性的同时, 对其他结构不同、作用靶点不同的抗肿瘤药物也产生耐药性. 而多药耐药性的产生是导致抗感染药物治疗和肿瘤化疗失败的重要原因之一^[8,9]. 近年来研究发现, 胃癌多药耐药性与某些基因密切相关, 通过调控这些基因的表达可有效提

高胃癌细胞对化疗药物的敏感性, 并在一定程度上逆转胃癌多药耐药性^[10]. 为进一步阐明胃癌多药耐药与相关基因的机制联系, 国内外学者基于RNA干扰技术已做了大量研究. RNAi在胃癌多药耐药研究中的应用主要涉及耐药相关跨膜转运蛋白、耐药相关酶、转录调控因子及凋亡相关基因等4个方面.

2.1 RNAi在耐药相关跨膜转运蛋白中的应用

2.1.1 MDR1/P-gp: 多药耐药基因1(multidrug resistance gene 1, *MDR1*)是最早发现和最重要的多药耐药相关基因, 而由MDR1编码的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)作为一种ATP依赖性药物泵, 能将细胞内药物泵出, 降低细胞内药物浓度, 减免细胞内药物毒性, 是导致MDR最直接原因, P-gp介导的MDR也被称为经典多药耐药途径^[11,12]. 近年研究表明, 通过下调MDR1/P-gp表达水平, 可有效逆转胃癌多药耐药性, MDR1/P-gp也被认为是RNA干扰逆转胃癌多药耐药的最佳靶点^[13]. Nieth等^[14]应用RNA干扰技术, 以MDR-1 siRNA转染人胃癌EPG85-257RDB细胞, 结果发现, 转染后胃癌细胞MDR1的表达被明显抑制, 而与转染前相比, 转染后胃癌细胞对柔红霉素的耐药性显著降低, 提示RNAi抑制MDR1的表达可有效逆转由P-gp介导的胃癌多药耐药. 与此同时, Stege等^[15]将针对MDR1/P-gp设计的短发卡RNA(shRNA)成功导入人胃癌细胞EPG85-257RDB, 发现MDR1/P-gp表达水平显著下降, 并使转染组细胞内的蒽环霉素蓄积量大幅提升, 提示RNA干扰介导的MDR1/P-gp下调可有效逆转胃癌细胞多药耐药性.

2.1.2 多药耐药相关蛋白: 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated-protein, MRP)是继P-gp之后发现的第2个ATP结合盒(ATP binding cassette, ABC)跨膜转运蛋白超家族成员, 也是一种ATP依赖的多药耐药相关药物泵, MRP通过谷胱甘肽(glutathione, GSH)与药物的共价结合实现转运, 从而导致肿瘤细胞的多药耐药^[16,17]. Endo等^[18]应用RT-PCR、Southern blot及免疫组织化学法分别检测4种胃癌细胞株MRP的表达水平, 发现4种胃癌细胞株中有3种MRP表达阳性, 之后通过MTT法分别检测胃癌细胞对阿霉素、顺铂、依托泊甙等化疗药物的敏感性, 研究表明, MRP阴性细胞株对以上3种化疗药物的敏感性均显著高于MRP阳性细胞株, 提示MRP的表达水平与胃癌多药耐药密切相关, 干扰MRP的表达将有可能逆转胃癌多药耐药性. MRP4

■研究前沿

近年来研究发现, 胃癌多药耐药性与某些基因密切相关, 通过调控这些基因的表达可有效提高胃癌细胞对化疗药物的敏感性, 并在一定程度上逆转胃癌多药耐药性. 而RNA干扰技术的问世无疑为胃癌多药耐药研究带来了崭新的契机.

■相关报道

近年来国内外学者基于RNA干扰技术已做了大量研究,发现RNAi介导某些特定基因沉默可有效提高胃癌化疗敏感性,甚至逆转胃癌多药耐药性,其应用范畴主要涉及耐药相关跨膜转运蛋白、耐药相关酶、转录调控因子及凋亡相关基因等4个方面。

是MRP亚家族成员之一,不仅参与调控多种细胞内信号通路,更与胞内药物泵出、促使细胞生存密切相关^[19]。Zhang等^[20]通过RNA干扰技术,将MRP小干扰RNA转染人胃癌耐顺铂细胞SGC-7901/DDP,研究发现,MRP siRNA导入细胞后,MRP蛋白及mRNA的表达水平均显著降低,并成功逆转胃癌耐药细胞多药耐药性。

2.2 RNAi在耐药相关酶中的应用

2.2.1 Akt/PKB: PI3K/Akt通路作为细胞内重要的信号转导系统,广泛存在于细胞中,参与细胞的生长、增殖和分化调节,并与肿瘤发生发展关系密切,而Akt是PI3K/Akt信号通路的中心环节^[21]。Akt是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,通常也被称作蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)。近年研究表明, Akt不仅与胃癌的发生发展紧密联系,更与胃癌化疗敏感性密切相关^[22]。Han等^[23]通过构建真核质粒载体Akt1 siRNA,将其转入胃癌细胞株AGS,发现转染后Akt1表达量显著降低,并明显提高胃癌细胞AGS对长春新碱(vincristine, VCR)、阿霉素(adriamycin, ADR)、氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及顺铂(cisplatin, DDP)等多种化疗药物的敏感性。Zhou等^[24]应用RNA干扰技术将Akt1沉默慢病毒成功转入胃癌细胞株SGC-7901和BGC-823,结果发现, Akt1沉默在体外和体内环境下均可显著抑制胃癌细胞增殖并诱导细胞凋亡。此外, Akt表达下调后, SGC-7901及BGC-823对DDP的敏感性均显著提高,并认为其机制可能与Akt下调后使PI3K/Akt1通路失活有关。

2.2.2 GST- π : 谷胱甘肽转移酶(glutathion-S-transferase, GST)是一类多功能药物代谢酶,为细胞抗损伤、抗癌变的主要解毒系统,临床上应用的许多药物都是在GST催化下通过与谷胱甘肽(glutathion, GSH)结合而解毒。谷胱甘肽转移酶有5个亚型,而其中胎盘型GST(GST- π)就占90%左右,是肿瘤细胞和组织中最常见的同功酶。GST- π 由谷胱甘肽转移酶P1(glutathione S-transferase P1, *GSTP1*)基因编码合成,并与肿瘤发生和耐药均密切相关^[25,26]。Townsend等^[27]研究认为, GST- π 增高导致肿瘤耐药的机制可能有以下几个方面: (1)GST- π 可将化疗药物产生的过氧化物还原为无毒物质; (2)GST- π 可抑制烷化剂等亲电性化疗药物引起的肿瘤细胞DNA交联,从而降低化疗药物对细胞的杀伤作用; (3)GST- π 不仅能够催化亲电物质与谷胱甘肽结合,其本身亦可与亲脂性细胞毒药物结合,并增加其水溶

性,促进其代谢,从而降低化疗药物的细胞毒作用。GST- π 表达越强,化疗药物毒性作用降低越明显,肿瘤细胞对化疗的药物的耐受性就越强。韩杰等^[28]通过对54例胃癌和大肠癌新鲜肿瘤组织及转移淋巴结进行肿瘤细胞培养化疗药敏感性实验并针对原发灶和转移灶中的P-gP和GST- π 行免疫组织化学染色,结果发现,无论是在原发灶还是在转移灶, GST- π 表达程度均与化疗药物5-FU、VCR的抑制率呈明显负相关。Zhang等^[29]则进一步证实,虽同为胃癌细胞株,但MGC-803细胞对顺铂的敏感性却明显高于BGC-823及SGC-7901。之后他们又对3种细胞株GSTP1 mRNA及蛋白的表达水平进行了检测,结果却发现, MGC-803细胞中未能检测到有GSTP1表达,而BGC-823和SGC-7901均有GSTP1表达。研究提示, GSTP1的表达缺失很可能是导致MGC-803胃癌细胞顺铂敏感性显著提高的主要原因,而抑制GSTP1的表达将可能从整体上提高胃癌细胞对化疗药物的敏感性。在前列腺癌研究领域,金鹏等^[30]已率先采用RNA干扰技术,将针对GSTP1设计的短发卡RNA(shRNA)转染人前列腺癌细胞株Du145介导*GSTP1*基因沉默,发现细胞增殖活性受到明显抑制,诱导凋亡,并显著提高Du145细胞对5-FU的化疗敏感性。虽然目前尚无RNA干扰胃癌GSTP1表达的化疗敏感性研究,但其潜在的可行性已为我们指明了未来的研究方向。

2.3 RNAi在转录调控因子中的应用

2.3.1 RUNX3: RUNT相关转录因子3(runt-related transcription factor 3, RUNX3)作为*RUNT*基因家族成员之一,在细胞增殖和分化中起重要作用。RUNT与人类多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,被认为是一种肿瘤抑制基因^[31]。Guo等^[32]研究发现, RUNX3 siRNA可明显介导胃癌细胞SGC-7901多药耐药的发生,相反, RUNX过表达则使胃癌细胞SGC-7901对多种化疗药物的敏感性显著提高,并明显下调耐药基因*MDR1*、*MRP*及抗凋亡基因白白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, *Bcl-2*),从而有效逆转胃癌细胞多药耐药性。

2.3.2 ZNRD1: 转录相关锌带蛋白基因(zinc ribbon domain-containing 1 protein, *ZNRD1*)是2000年Fan等^[33]从6p21.3 MHC I区克隆出的一个新的锌带基因,近年研究证实, *ZNRD1*基因不仅参与调控细胞周期、细胞凋亡等多种细胞生物学进程,更与肿瘤发生发展及多药耐药密切相关^[34]。

Shi等^[35]将ZNRD1过表达真核质粒载体转染人胃癌细胞株SGC-7901,发现ZNRD1过表达可显著上调P-gp蛋白的表达,并认为ZNRD1过表达可能是促使胃癌产生多药耐药性的原因之一。为进一步明确ZNRD1与胃癌多药耐药间的关系,Hong等^[36]成功构建ZNRD1 siRNA真核质粒载体并转染人胃癌耐药细胞株SGC-7901/VCR,结果发现,ZNRD1沉默可显著提高SGC-7901/VCR对化疗药物长春新碱、阿霉素及依托泊苷的化疗敏感性。

2.4 RNAi在凋亡相关基因中的应用 肿瘤细胞对化疗药物的凋亡抵抗是MDR的重要机制之一,通过调控凋亡相关基因的表达可直接影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[37]。檀碧波等^[38]应用免疫组织化学技术对63例胃癌标本中Survivin、Bcl-2的蛋白表达水平进行了检测,并以MTT法检测其体外化疗药物敏感性,研究发现,凋亡相关基因Survivin及Bcl-2强表达时,多种化疗药物对胃癌细胞的抑制率均显著降低,提示Survivin、Bcl-2表达水平与胃癌化疗敏感性密切相关。Survivin作为凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族成员之一,被认为是迄今为止发现的最强的凋亡抑制因子^[39]。方雷等^[40]最新研究表明,Survivin特异性siRNA可明显抑制胃癌细胞MGC-803中Survivin的表达,抑制细胞增殖,并显著提高MGC-803细胞对化疗药物塞来昔布的敏感性。Shen等^[41]则进一步证实,转染针对Survivin设计的shRNA后可有效抑制Survivin在胃癌细胞SGC-7901中的表达,且无论是在体外还是体内环境下,Survivin沉默均可显著提高胃癌细胞SGC-7901对化疗药物DDP及5-FU的敏感性。Bcl-2家族是目前已知的细胞凋亡中最重要的调控因子。Bcl-2家族具体分为促凋亡亚家族和抗凋亡亚家族两大类,Bcl-2和Mcl-1均为抗凋亡亚家族成员,其主要作用是保持线粒体膜的完整,抑制细胞色素C的释放,从而促进细胞生存,抑制细胞凋亡^[42,43]。而它们所具有的凋亡抵抗作用亦被认为是肿瘤发生和导致耐药的主要原因之一^[44]。沈方臻等^[45]等成功筛选出稳定转染Bcl-2 shRNA质粒的胃癌细胞株SGC-7901,并将其作用于不同浓度的DDP和5-FU,结果表明,转染后Bcl-2 mRNA的表达能够在长时间内受到抑制,胃癌SGC-7901细胞株对化疗药物DDP及5-FU的敏感性亦显著提高。此外,Akagi等^[46]通过RNAi技术以腺病毒介导Mcl-1基因沉默,发现Mcl-1表达抑制后可明显

促进化疗药物诱导的线粒体细胞色素C的释放,并激活Caspase凋亡信号通路,诱导细胞凋亡,从而有效提高胃癌细胞化疗敏感性。细胞因子诱导的凋亡抑制分子1(cytokine-induced apoptosis inhibitor 1, CIAPIN1)是2004年Shibayama等^[47]通过克隆表达的方法鉴定的凋亡抑制分子,他们还证实,CIAPIN1是独立于凋亡调节分子Bcl-2家族及Caspase家族之外的ras信号转导通路的一个新的调节分子。近年研究发现,CIAPIN1与多种恶性肿瘤的发生发展及多药耐药密切相关,认为CIAPIN1可作为未来抗癌治疗的潜在新靶点^[48]。Hao等^[49]应用cDNA转染技术和RNA干扰技术分别介导胃癌细胞CIAPIN1基因过表达和沉默,发现CIAPIN1过表达可诱导胃癌细胞SGC-7901产生多药耐药性,而CIAPIN1沉默则可有效提高胃癌细胞SGC-7901及胃癌耐药细胞SGC-7901/ADR对多种化疗药物的敏感性,明显诱导凋亡,且CIAPIN1沉默后,MDR1及MRP的表达水平均显著下调。Li等^[50]应用RNA干扰技术,将CIAPIN1 siRNA转染人胃癌耐药细胞株SGC-7901/VCR,发现转染组CIAPIN1表达水平显著降低,MTT法分别检测3组对多种化疗药物敏感性,结果显示,抑制CIAPIN1表达可有效提高胃癌耐药细胞SGC-7901/VCR对VCR、ADR及VP-16的化疗敏感性。

3 结论

RNAi作为一项沉默特异基因序列的新兴技术,因其具有高效、快速、高度特异性、作用区域广泛、操作简易等诸多优点,近年来已逐渐替代反义核酸技术及基因剔除技术在基因功能研究领域的主导地位。在沉默效果方面,RNAi所产生的沉默效应已远远超过传统的反义核酸技术,而在作用范围方面,siRNA拥有广泛的作用区域,可作用于mRNA的任何部位,而不是像miRNA主要局限于靶基因3'-UTR区。值得注意的是,RNAi的序列是需要针对目的基因来特殊设计的,之后仍需根据实验目的选择构建不同的载体。目前实现RNAi的载体工具和方法主要有:化学合成、质粒载体、慢病毒载体及腺病毒载体等4大类。而在肿瘤多药耐药研究领域,RNAi更被认为是逆转肿瘤多药耐药性最有效的方法之一,显示出其广阔的应用前景。尽管目前研究距离临床应用仍有较大差距,尚有很多问题亟待解决,但可以肯定的是,随着RNAi研究的不断深入与完善,胃癌多药耐药研究必将翻开崭新的一页。

■创新盘点

随着国内外学者对胃癌多药耐药性问题研究的不断深入, RNAi已逐渐应用于胃癌多药耐药的基因治疗,本文搜集了大量关于RNAi在胃癌多药耐药研究中的最新进展,并将应用范畴划分为4个板块分别进行阐述,从而为未来胃癌多药耐药相关研究奠定可靠的理论基础。

■应用要点

RNA干扰技术能特异、有效地阻断靶基因的表达,被认为是逆转肿瘤多药耐药性最有效的方法之一。尽管目前研究距离临床应用仍有较大差距,尚有很多问题亟待解决,但可以肯定的是,随着RNAi研究的不断深入与完善,胃癌多药耐药研究必将翻开崭新的一页。

4 参考文献

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
- Zhang D, Fan D. New insights into the mechanisms of gastric cancer multidrug resistance and future perspectives. *Future Oncol* 2010; 6: 527-537 [PMID: 20373867 DOI: 10.2217/fon.10.21]
- Davidson BL, McCray PB. Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 329-340 [PMID: 21499294 DOI: 10.1038/nrg2968]
- Pecot CV, Calin GA, Coleman RL, Lopez-Berestein G, Sood AK. RNA interference in the clinic: challenges and future directions. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 59-67 [PMID: 21160526 DOI: 10.1038/nrc2966]
- Lage H. Therapeutic potential of RNA interference in drug-resistant cancers. *Future Oncol* 2009; 5: 169-185 [PMID: 19284376 DOI: 10.2217/14796694.5.2.169]
- Tijsterman M, Plasterk RH. Dicers at RISC; the mechanism of RNAi. *Cell* 2004; 117: 1-3 [PMID: 15066275]
- Mello CC, Conte D. Revealing the world of RNA interference. *Nature* 2004; 431: 338-342 [PMID: 15372040 DOI: 10.1038/nature02872]
- Lage H. An overview of cancer multidrug resistance: a still unsolved problem. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3145-3167 [PMID: 18581055 DOI: 10.1007/s00018-008-8111-5]
- Türk D, Szakács G. Relevance of multidrug resistance in the age of targeted therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12: 246-252 [PMID: 19333870]
- Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1369-1378 [PMID: 17944563 DOI: 10.1586/14737140.7.10.1369]
- Kimura Y, Morita SY, Matsuo M, Ueda K. Mechanism of multidrug recognition by MDR1/ABCB1. *Cancer Sci* 2007; 98: 1303-1310 [PMID: 17608770 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00538.x]
- Li Y, Yuan H, Yang K, Xu W, Tang W, Li X. The structure and functions of P-glycoprotein. *Curr Med Chem* 2010; 17: 786-800 [PMID: 20088754]
- Lage H. MDR1/P-glycoprotein (ABCB1) as target for RNA interference-mediated reversal of multidrug resistance. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 813-821 [PMID: 16842213]
- Nieth C, Priebisch A, Stege A, Lage H. Modulation of the classical multidrug resistance (MDR) phenotype by RNA interference (RNAi). *FEBS Lett* 2003; 545: 144-150 [PMID: 12804765]
- Stege A, Priebisch A, Nieth C, Lage H. Stable and complete overcoming of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric carcinoma cells by RNA interference. *Cancer Gene Ther* 2004; 11: 699-706 [PMID: 15375376 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700751]
- Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198]
- Tomonaga M, Oka M, Narasaki F, Fukuda M, Nakano R, Takatani H, Ikeda K, Terashi K, Matsuo I, Soda H, Cowan KH, Kohno S. The multidrug resistance-associated protein gene confers drug resistance in human gastric and colon cancers. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 1263-1270 [PMID: 9045962]
- Endo K, Maehara Y, Kusumoto T, Ichiyoshi Y, Kuwano M, Sugimachi K. Expression of multidrug-resistance-associated protein (MRP) and chemosensitivity in human gastric cancer. *Int J Cancer* 1996; 68: 372-377 [PMID: 8903480]
- Russel FG, Koenderink JB, Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 200-207 [PMID: 18353444 DOI: 10.1016/j.tips.2008.01.006]
- Zhang YH, Wu Q, Xiao XY, Li DW, Wang XP. Silencing MRP4 by small interfering RNA reverses acquired DDP resistance of gastric cancer cell. *Cancer Lett* 2010; 291: 76-82 [PMID: 19883972 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.10.003]
- Toker A, Yoeli-Lerner M. Akt signaling and cancer: surviving but not moving on. *Cancer Res* 2006; 66: 3963-3966 [PMID: 16618711 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0743]
- Almhanna K, Strosberg J, Malafa M. Targeting AKT protein kinase in gastric cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 4387-4392 [PMID: 22199303]
- Han Z, Hong L, Wu K, Han S, Shen H, Liu C, Han Y, Liu Z, Han Y, Fan D. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by downregulation of Akt1 with Akt1 siRNA. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 601-606 [PMID: 17310852]
- Zhou W, Fu XQ, Liu J, Yu HG. RNAi knockdown of the Akt1 gene increases the chemosensitivity of gastric cancer cells to cisplatin both in vitro and in vivo. *Regul Pept* 2012; 176: 13-21 [PMID: 22387880 DOI: 10.1016/j.regpep.2012.02.003]
- Tew KD, Manevich Y, Grek C, Xiong Y, Uys J, Townsend DM. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 299-313 [PMID: 21558000 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013]
- Morgan AS, Ciaccio PJ, Tew KD, Kauvar LM. Isozyme-specific glutathione S-transferase inhibitors potentiate drug sensitivity in cultured human tumor cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 363-370 [PMID: 8548883]
- Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7369-7375 [PMID: 14576844 DOI: 10.1038/sj.onc.1206940]
- 韩杰, 檀碧波, 赵建辉, 王安峰, 吕炳蓉, 耿玮. 消化道肿瘤转移淋巴结中P糖蛋白和谷胱甘肽S转移酶 π 的表达与肿瘤化疗药物敏感性的关系. *中华普通外科杂志* 2009; 24: 573-576
- Zhang Y, Qu X, Jing W, Hu X, Yang X, Hou K, Teng Y, Zhang J, Liu Y. GSTP1 determines cis-platinum cytotoxicity in gastric adenocarcinoma MGC803 cells: regulation by promoter methylation and extracellular regulated kinase signaling. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 208-214 [PMID: 19396019 DOI: 10.1097/CAD.0b013e328322fbaa]
- 金鹏, 谢晋良, 朱向荣, 周成, 丁翔, 杨罗艳. shRNA介导GSTP1基因沉默对激素非依赖性前列腺癌细胞株DU145的影响. *中南大学学报(医学版)* 2012; 37: 807-816
- Subramaniam MM, Chan JY, Yeoh KG, Quek T, Ito K, Salto-Tellez M. Molecular pathology of RUNX3

- in human carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 315-331 [PMID: 19682550 DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.07.004]
- 32 Guo C, Ding J, Yao L, Sun L, Lin T, Song Y, Sun L, Fan D. Tumor suppressor gene Runx3 sensitizes gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs by downregulating Bcl-2, MDR-1 and MRP-1. *Int J Cancer* 2005; 116: 155-160 [PMID: 15756676 DOI: 10.1002/ijc.20919]
- 33 Fan W, Wang Z, Kyzysztot F, Prange C, Lennon G. A new zinc ribbon gene (ZNRD1) is cloned from the human MHC class I region. *Genomics* 2000; 63: 139-141 [PMID: 10662553 DOI: 10.1006/geno.1999.6040]
- 34 Hong L, Chen Z, Zhang X, Xia L, Han Z, Lu Y, Jin H, Song J, Qiao T, Fan D. Zinc ribbon domain containing 1 protein: modulator of multidrug resistance, tumorigenesis and cell cycle. *Exp Oncol* 2006; 28: 258-262 [PMID: 17285107]
- 35 Shi Y, Zhang Y, Zhao Y, Hong L, Liu N, Jin X, Pan Y, Fan D. Overexpression of ZNRD1 promotes multidrug-resistant phenotype of gastric cancer cells through upregulation of P-glycoprotein. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 377-381 [PMID: 14726695]
- 36 Hong L, Ning X, Shi Y, Shen H, Zhang Y, Lan M, Liang S, Wang J, Fan D. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by down-regulation of ZNRD1 with ZNRD1 siRNA. *Br J Biomed Sci* 2004; 61: 206-210 [PMID: 15649014]
- 37 Baguley BC. Multiple drug resistance mechanisms in cancer. *Mol Biotechnol* 2010; 46: 308-316 [PMID: 20717753 DOI: 10.1007/s12033-010-9321-2]
- 38 檀碧波, 李勇, 范立侨, 赵群, 刘羽, 赵雪峰. 胃癌凋亡相关蛋白Survivin、B淋巴细胞/白血病-2、bax表达与肿瘤细胞体外化疗敏感性的关系. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 1315-1317
- 39 Rödel F, Sprenger T, Kaina B, Liersch T, Rödel C, Fulda S, Hehlhans S. Survivin as a prognostic/predictive marker and molecular target in cancer therapy. *Curr Med Chem* 2012; 19: 3679-3688 [PMID: 22680927]
- 40 方雷, 吴海滨, 陈晓岗. Survivin基因沉默抑制胃癌MGC-803细胞增殖并增强其对塞来昔布的敏感性. *南方医科大学学报* 2011; 31: 1944-1948
- 41 Shen X, Zheng JY, Shi H, Zhang Z, Wang WZ. Survivin knockdown enhances gastric cancer cell sensitivity to radiation and chemotherapy in vitro and in nude mice. *Am J Med Sci* 2012; 344: 52-58 [PMID: 22261621 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318239c4ee]
- 42 Hardwick JM, Youle RJ. SnapShot: BCL-2 proteins. *Cell* 2009; 138: 404, 404. e1 [PMID: 19632186 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.003]
- 43 Akgul C. Mcl-1 is a potential therapeutic target in multiple types of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 1326-1336 [PMID: 19099185 DOI: 10.1007/s00018-008-8637-6]
- 44 Letai A. Pharmacological manipulation of Bcl-2 family members to control cell death. *J Clin Invest* 2005; 115: 2648-2655 [PMID: 16200198 DOI: 10.1172/JCI26250]
- 45 沈方臻, 朱静娟, 林明刚, 肖文静, 王宁宁. 稳定转染Bcl-2 shRNA对胃癌细胞SGC-7901化疗敏感性的影响. *中华肿瘤防治杂志* 2010; 17: 1908-1911
- 46 Akagi H, Higuchi H, Sumimoto H, Igarashi T, Kabashima A, Mizuguchi H, Izumiya M, Sakai G, Adachi M, Funakoshi S, Nakamura S, Hamamoto Y, Kanai T, Takaishi H, Kawakami Y, Hibi T. Suppression of myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) enhances chemotherapy-associated apoptosis in gastric cancer cells. *Gastric Cancer* 2013; 16: 100-110 [PMID: 22527182 DOI: 10.1007/s10120-012-0153-6]
- 47 Shibayama H, Takai E, Matsumura I, Kouno M, Morii E, Kitamura Y, Takeda J, Kanakura Y. Identification of a cytokine-induced antiapoptotic molecule anamorsin essential for definitive hematopoiesis. *J Exp Med* 2004; 199: 581-592 [PMID: 14970183 DOI: 10.1084/jem.20031858]
- 48 Li X, Wu K, Fan D. CIAPIN1 as a therapeutic target in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 603-610 [PMID: 20367238 DOI: 10.1517/14728221003774127]
- 49 Hao Z, Li X, Qiao T, Du R, Hong L, Fan D. CIAPIN1 confers multidrug resistance by upregulating the expression of MDR-1 and MRP-1 in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 261-266 [PMID: 16410721]
- 50 Li X, Fan R, Zou X, Hong L, Gao L, Jin H, Du R, He L, Xia L, Fan D. [Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by down-regulation of CIAPIN1 with CIAPIN1 siRNA]. *Mol Biol (Mosk)* 2008; 42: 102-109 [PMID: 18389626]

同行评价

本文就目前RNA干扰在胃癌多药耐药研究中的相关进展做了较为详细的综述, 对理解胃癌的多药耐药及开发新型的相关治疗方法有较好的学术价值, 对于其他恶性肿瘤的多药耐药研究有一定的借鉴意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

