

中药单体逆转肿瘤多药耐药的研究进展

王炜, 黄赞松, 黄衍强, 周喜汉

王炜, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541000
黄赞松, 周喜汉, 右江民族医学院消化疾病研究所 附属医院 消化内科 广西壮族自治区百色市 533000
黄衍强, 右江民族医学院微生物学和免疫学教研室 广西壮族自治区百色市 533000
王炜, 在读硕士, 主要从事中药抗消化系统肿瘤多药耐药的研究。
广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0542119
广西医疗卫生重点科研课题基金资助项目, No. 桂卫重2008 87
广西中医药管理局课题基金资助项目, No. 桂卫中gzcc0955
作者贡献分布: 本文综述由王炜完成; 黄赞松、黄衍强及周喜汉负责审核。
通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科, huangzansong@hotmail.com
收稿日期: 2013-03-21 修回日期: 2013-05-07
接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-18

Progress in research of Chinese herbal monomers reversing multidrug resistance of tumor cells

Wei Wang, Zan-Song Huang, Yan-Qiang Huang, Xi-Han Zhou

Wei Wang, Guilin Medical University, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Yan-Qiang Huang, Department of Microbiology and Immunology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0542119; the Major Medical Scientific Research Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 200887; the Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. gzcc0955
Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huangzansong@hotmail.com
Received: 2013-03-21 Revised: 2013-05-07
Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-18

Abstract

Multidrug resistance (MDR) is one of the major causes of failure of clinical chemotherapy for tumors. Chinese herbal medicine that can reverse MDR has been intensely studied because of its

low toxicity and high efficiency. In recent years, many Chinese herbal monomers have been found to be active in reversing MDR. In this review, we describe current progress in research of mechanisms of cancer cell MDR and Chinese herbal monomers reversing MDR.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Multidrug resistance; Tumor; Chinese medicine monomers; Reverse

Wang W, Huang ZS, Huang YQ, Zhou XH. Progress in research of Chinese herbal monomers reversing multidrug resistance of tumor cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1623-1629 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1623>

摘要

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是目前肿瘤临床化疗失败的主要原因之一, 中药因其低毒高效和多阶段性作用的优势已在肿瘤MDR逆转方法的研究中逐步受到重视。目前已从多种中药中发现了具有逆转肿瘤MDR作用的中药单体成分。本文对肿瘤MDR的形成机制及近年来中药单体在逆转肿瘤MDR领域的最新研究成果进行综述。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 肿瘤; 多药耐药; 中药单体; 逆转

核心提示: 本文对多药耐药(multidrug resistance, MDR)形成机制和中药单体在逆转肿瘤MDR方面的最新成果进行综述, 对肿瘤耐药的基础研究和中药MDR逆转剂的临床应用有一定价值。

王炜, 黄赞松, 黄衍强, 周喜汉. 中药单体逆转肿瘤多药耐药的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(17): 1623-1629 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1623>

0 引言

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤

■背景资料

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是目前肿瘤临床化疗失败的主要原因之一, 中药因其低毒高效和多阶段性作用的优势已在肿瘤MDR逆转方法的研究中逐步受到重视。

■同行评议者

刘炳亚, 研究员, 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海消化外科研究所; 周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

■创新盘点

本文对近年来在MDR形成机制和中药单体在逆转肿瘤MDR方面的最新成果进行综述,内容较为全面新颖。

细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时,又对其他结构和作用机制完全不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药性的现象^[1-3]。肿瘤MDR已涉及临床多种常用的抗癌药物,是目前肿瘤临床化疗失败的主要原因之一。中药在临床辅助肿瘤放疗化疗的过程中一直发挥着十分重要的作用,寻找低毒高效的中药肿瘤MDR逆转剂也已成为国内外众多学者的研究目标。目前已从多种中药中发现了具有逆转肿瘤MDR作用的中药单体成分,本文就该领域的研究概况作一综述。

1 肿瘤MDR的形成机制

1.1 膜转运蛋白介导的肿瘤MDR 研究发现,MDR的出现与肿瘤细胞内化疗药物浓度达不到有效毒性作用浓度有关,提示药物转运的改变(外排增加)可能是产生耐药的原因。膜转运蛋白ABC^[4](adenosine triphosphate-binding cassette)的过度表达与肿瘤MDR的形成关系密切,与MDR有关的ABC家族有48个成员,其中以P-糖蛋白^[5](P-glycoprotein, P-gp)、MDR相关蛋白家族^[6](MDR-related protein, MRPs)和乳腺癌耐药蛋白^[7](breast cancer resistance protein, BCRP)最为重要。另外还有一些膜转运蛋白如肺耐药蛋白^[8](lung resistance protein, LRP)也与MDR的产生有一定关联。

1.1.1 P-gp: P-gp介导的MDR是目前研究最多,机制最为明确的MDR产生途径。P-gp是由MDR1基因编码的一种跨膜糖蛋白^[9]。P-gp分子上有2个ATP结合位点和2个跨膜结构域,它可以和抗肿瘤药物及疏水亲脂性化合物结合,通过ATP水解供能,逆浓度梯度将药物泵出细胞外,导致细胞内药物浓度降低^[10]。当P-gp高表达时一般会导致MDR的产生。

1.1.2 MRP: MRP的结构和功能与P-gp的类似,广泛分布于正常组织中但表达水平低,而在肿瘤组织中呈高水平表达^[11]。MRP所介导的转运与P-gp无协同关系,往往需要谷胱甘肽(glutathione, GSH)的存在,他能识别和转运与GSH相耦合的底物(如长春新碱、顺铂等)^[12],从而引发细胞内药物浓度降低或分布改变,产生肿瘤MDR。

1.1.3 BCRP: BCRP属ABC超家族成员,1998年,BCRP由Doyle等^[13]首先在人乳腺癌细胞株耐药细胞株MCF-7/AdrVp中发现。他并非乳腺癌所特有,目前研究者已经在结肠癌、肺癌、胃癌、纤维肉瘤、宫颈癌等细胞耐药株中检测到BCRP的过表达^[14]。BCRP蛋白分子上有6个跨膜

区和1个ATP结合位点,同样以“药泵”形式减少胞内ATP依赖性药物积蓄而引发耐药。大规模的病例分析显示,在BCRP高表达的临床患者的肿瘤组织中,P-gp的表达也相应较高,提示两者之间可能存在共表达,共同影响肿瘤细胞MDR的产生^[15]。最新研究发现BCRP在肿瘤干细胞中亦大量表达,对肿瘤细胞的分化和发育具有一定的保护作用^[16]。

1.1.4 LRP: LRP最早由Scheper等^[17]从无P-gp过度表达的人非小细胞肺癌细胞MDR细胞系SW-1573/2R120中发现,其产生耐药性的机制与P-gp、MRP等ABC超家族成员有所不同。LRP主要分布在胞质及核膜,当化疗药物进入细胞后首先被吸收进LRP所构成的穹窿体蛋白中间的空洞里^[18],进而一方面可以发挥中间关卡的作用,阻止以胞核为靶点的药物(如顺铂、烷化剂等)通过核孔进入胞核,另一方面可通过囊泡转运和胞吐机制将胞质内药物排出细胞外,降低肿瘤细胞内药物的绝对浓度而产生耐药。近期大量研究都证实除正常组织外,在结直肠癌、肾母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌等组织及多种具有化疗耐受性肿瘤细胞系中都有LRP的高表达^[19-22]。

1.2 酶介导的肿瘤MDR

1.2.1 谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferases, GSTs): GSTs是由多个基因编码的,由多种同工酶组成的超家族酶,其中以GSTs- π 与肿瘤的关系最为密切,研究发现其水平升高是MDR产生的重要机制^[23]。GSTs诱导MDR的产生机制主要表现为以下两点:(1)通过催化抗癌药物与GSH结合,促进药物的转化、代谢,减少药物对细胞的毒性作用;(2)可直接与药物结合降低药物活性并且通过非酶结合的方式消除自由基及过氧化物。耿明等^[24]收集81例手术切除胃癌标本,制备成单细胞悬液,分别加入羟基喜树碱、阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶和丝裂霉素5种化疗药物培养48 h,并用MTT法检测胃癌细胞对各化疗药物的敏感性。通过免疫组织化学技术检测到胃癌组织中GSTs- π 的阳性率为65.33%,且GSTs- π 在耐药组中的阳性率显著高于敏感组。Slattery等^[25]也研究发现GSTs- π 表达的高低与肿瘤耐药程度成正比。

1.2.2 拓扑异构酶II(topoisomerase II, Topo II): Topo II是存在于细胞核内与细胞增殖密切相关的重要核酶,在DNA复制、转录及染色体分离等方面发挥着非常重要的作用。Topo II是喜树

碱类、鬼臼毒素类及蒽环类等多种抗肿瘤药物的靶酶, 当胞内Topo II 表达量降低或酶活性减弱时, 使得化疗药物的作用靶点减少, DNA稳定断裂复合物的形成相应亦减少, 从而导致肿瘤细胞耐药性产生^[26]. 研究发现, Topo II 介导的耐药发生时细胞内并无*mdr*基因的扩增和过量表达, 主要与Topo II 的磷酸化水平提高、Topo II 酶水平的降低和*Topo II* 基因的位点突变或缺失有关^[27]. 夏薇等^[28]研究盐酸千金藤碱对人乳腺癌细胞耐药株MCF-7/ADM MDR的逆转作用, 并通过超螺旋PBR322 DNA的解旋能力来检测Topo II 的活性, 结果发现千金藤碱在逆转耐药株MDR的同时亦提高了Topo II 的催化活性, 提示Topo II 的表达与MDR的发生相关.

此外近年来研究发现肿瘤细胞内蛋白激酶C的激活^[29], 葡萄糖神经酰胺合成酶^[30]的含量变化以及端粒酶水平的升高^[31]均与肿瘤MDR的形成存在一定关联.

1.3 凋亡调控基因介导的肿瘤MDR 通过诱导细胞凋亡杀伤肿瘤细胞是众多化疗药物发挥抗癌作用的共同机制, 肿瘤MDR的产生多与相应的凋亡调控基因表达失控而引发的凋亡受抑相关. 研究表明Bcl-2、突变p53、ras、c-fos、c-fun、TNF、NF- κ B等细胞凋亡途径上的有关基因和因子都参与了肿瘤MDR的形成. 盖晓东等^[32]用脂质体转染技术, 建立人肝癌细胞Bel-7402的野生型*p53*基因转染细胞株并对转染细胞株进行化疗药物敏感实验的研究, 结果发现野生型*p53*基因对肝癌细胞MDR有逆转作用. Roy等^[33]发现HepG2耐药细胞株可表达一定水平的Bcl-2, 藻蓝蛋白可以增加耐药细胞株对阿霉素的敏感性, 使用其治疗后Bcl-2表达明显降低, 提示Bcl-2蛋白可能与肝癌MDR有关.

1.4 其他机制 肿瘤MDR性形成机制异常复杂, 是多基因, 多步骤综合作用的结果. 除了上述的各种机制外, 肿瘤MDR的产生还可能与DNA修复异常, 体内激素水平, 器官微环境以及微量元素水平等多种因素密切相关.

2 中药单体逆转肿瘤MDR的研究进展

2.1 苦参碱 苦参碱是从豆科槐属植物苦参的干燥根中提取的一种四环喹啉生物碱, 目前越来越多的实验已经证实, 苦参碱具有明显的逆转肿瘤MDR的作用. 刘兆辉等^[34]研究苦参碱对人膀胱癌MDR细胞株T24/ADM耐药性的逆转作用, 将非毒性浓度苦参碱按不同浓度分组加

入到T24/ADM中, 用流式细胞术测定各组细胞的凋亡率和细胞中P-gp的表达变化, 结果发现苦参碱组的细胞凋亡率均高于对照组且P-gp的表达均明显降低, 表明苦参碱对T24/ADM细胞有一定的耐药逆转作用. 吴迪炯等^[35]将苦参碱作用于急性早幼粒细胞白血病全反式维甲酸耐药细胞株NB4-R1, 用NBT还原实验分析苦参碱对耐药细胞分化能力的影响并观察细胞形态的变化, 用流式细胞术检测细胞凋亡, 结果发现NB4-R1的分化能力随苦参碱作用浓度的增大而增强且其细胞凋亡率亦相应提高, 最终得出苦参碱能有效逆转NB4-R1细胞对全反式维甲酸耐药的结论. 孙付军等^[36]建立小鼠S180肿瘤细胞MDR模型, 用苦参碱口服给药4 wk后, 通过流式细胞术检测小鼠瘤体中MDR基因表达产物P170、肺耐药蛋白LRP的含量及拓扑异构酶II的活性, 结果发现P170、LRP的表达率和Topo II 的活性均有一定程度的降低. 胥雄阳等^[37]观察低毒剂量的苦参碱对肝癌耐药细胞QGY/CDDP的作用, 通过MTT法检测苦参碱对细胞的半数抑制浓度, 观察苦参碱作用后的QGY/CDDP细胞对CDDP、MMC、5-FU、VCR、MTX 5种常用化疗药物耐药性的变化, 检测苦参碱作用后细胞内CDDP含量并应用免疫细胞化学法测定细胞内P-gp、MRP、Bax蛋白的表达, 最后发现苦参碱作用后的QGY/CDDP细胞对5种化疗药物的耐药性均有不同程度的逆转, 细胞内的P-gp、MRP蛋白表达降低, Bax蛋白的表达增加, 同时细胞内CDDP含量也明显增加. 这些实验结果都证明了苦参碱对人肝癌耐药细胞QGY/CDDP MDR的逆转作用.

2.2 姜黄素 姜黄素是从姜科植物姜黄中提取的一种色素, 具有抗炎、抗凝血、抗氧化、降血脂、抗病毒等广泛的药理作用. 近来有研究报道姜黄素具有抗肿瘤的作用且可以影响肿瘤细胞的MDR. 曹仕琼等^[38]用姜黄素作用于人肝癌耐药细胞株Bel7402/5-FU, 探讨对其MDR的逆转作用及机制. 采用MTT法检测Bel7402及其耐药细胞株对6种化疗药物以及姜黄素的敏感性, 采用Western blot法检测Bel7402细胞、Bel7402/5-FU细胞及经过不同浓度姜黄素作用后的细胞中MRP1、LRP、P-gp、程序化死亡因子5(programmed cell death 5 protein, PDCD5)蛋白的表达水平. 结果发现Bel7402/5-FU细胞对6种化疗药物表现出交叉耐药性, 其中对5-FU耐药指数最高; 与Bel7402细胞相比, Bel7402/5-FU细胞中

■应用要点

本文对了解中药单体逆转肿瘤MDR的最新研究进展, 改善逆转肿瘤MDR实验方法及中药逆转剂的开发和应用均有一定的参考价值.

■同行评价

本文在复习MDR分子机制的基础上,介绍了中药单体在抗MDR中的最新研究成果,对肿瘤耐药基础研究 and 中药MDR逆转剂的临床应用有一定价值。

的MRP1、LRP、P-gp蛋白表达升高, PDCD5蛋白表达降低, 随姜黄素浓度的升高, Bel7402/5-FU细胞中MRP1、LRP、P-gp蛋白表达逐渐降低, PDCD5蛋白表达逐渐增高。最终得出姜黄素具有逆转肝癌细胞MDR的作用, 可能与其下调MDR相关蛋白MRP1、LRP、P-gp, 上调凋亡相关蛋白PDCD5表达有关的结论。卢伟东等^[39]将人结肠癌耐长春新碱细胞株HCT-8/VCR种植于裸鼠皮下, 建立肿瘤耐药模型。将移植瘤裸鼠依据治疗方法的不同分为对照组(PBS)、长春新碱(VCR)组、姜黄素组、姜黄素联合VCR组, 治疗2 wk后称量各组瘤体质量, 采用RT-PCR、Western blot分别检测瘤组织内MDR1 mRNA、survivin mRNA和P-gp、survivin蛋白的表达水平, HE染色观察瘤组织细胞形态学变化, 以此评估姜黄素在不同处理因素中逆转肿瘤MDR的效果。结果发现姜黄素联合VCR组、姜黄素组的瘤体质量及MDR1 mRNA、survivin mRNA和P-gp、survivin蛋白的表达都明显低于对照组。HE病理切片也显示姜黄素组和姜黄素联合VCR组较其他两组有较多的淋巴细胞浸润, 核固缩较多, 核分裂相少, 坏死更为广泛。这些都提示姜黄素具有逆转人结肠癌细胞MDR的功效。Andjelkovic等^[40]用姜黄素作用于人非小细胞肺癌耐药细胞株NCI-H460/R, 发现姜黄素一方面通过下调细胞中的Topo II和GST含量以影响与MDR密切相关的酶系统, 另一方面通过增加p53等凋亡相关基因的表达来提高细胞凋亡率, 从多种途径实现其对MDR的逆转。

2.3 青蒿素 青蒿素是从中药黄花蒿中提取的一种有效成分, 作为我国自主研制的抗疟药在临床上广泛应用。近来研究发现青蒿素对多种肿瘤细胞有杀伤作用, 在肿瘤MDR逆转方面亦可发挥一定功效。余和平等^[41]探讨青蒿素在逆转乳腺癌MDR中的应用, 采用MTT法观察青蒿素联合阿霉素(adriamycin, ADR)对乳腺癌耐药株MCF-7/ADR细胞生长增殖的影响, 应用流式细胞术测定青蒿素联合ADR对MCF-7/ADR细胞中P-糖蛋白表达的影响。结果发现青蒿素可以增强ADR对肿瘤细胞的敏感性, 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 青蒿素实验组的细胞耐药逆转倍数分别为1.53、1.90和3.62倍。且经青蒿素作用后, MCF-7/ADR细胞膜P-gp的表达明显降低, P-gp表达阳性率与青蒿素作用浓度呈反比。陈卫强等^[42]研究双氢青蒿素和顺铂在体外对人肺腺癌A549细胞系亲代及耐顺铂细胞系A549/CDDP的作用。将

A549/CDDP细胞分为顺铂单药作用组, 联合作用组及序贯治疗组, 采用细胞计数法绘制亲代细胞和耐药细胞生长曲线, 采用MTT法分析计算 IC_{50} 值并进行比较。结果发现对A549/CDDP细胞, 联合治疗100 nmol/L双氢青蒿素组, 顺铂 IC_{50} 值为2.225 $\mu\text{g/mL}$ (逆转倍数2.56), 320 nmol/L双氢青蒿素组, 顺铂 IC_{50} 值0.464 $\mu\text{g/mL}$ (逆转倍数12.29)。对A549/CDDP细胞青蒿素序贯治疗组(100 nmol/L双氢青蒿素预处理)顺铂 IC_{50} 为2.523 $\mu\text{g/mL}$ (逆转倍数2.26), 最终得出双氢青蒿素、顺铂联合用药和序贯治疗均可逆转A549/CDDP细胞对顺铂的耐药。

2.4 川芎嗪 川芎嗪是中药川芎的有效成分之一, 属酰胺类生物碱, 具有扩张冠脉、降低心肌耗氧量、保护心肌缺血损伤等作用, 临床主要用于心脑血管疾病的治疗。由于他还具有钙通道阻滞活性, 因此常被作为肿瘤MDR的逆转剂。余绪明等^[43]研究川芎嗪对人肝癌耐药细胞BEL-7402/ADM中P-gp表达的影响, 用流式细胞仪检测各组P-gp荧光强度, 用免疫组织化学SABC法检测各组P-gp的表达, 结果均发现P-gp的表达在耐药组显著高于亲本组, 经过川芎嗪作用后耐药组细胞中P-gp的表达明显降低。刘明华等^[44]通过建立人卵巢癌顺铂耐药细胞株COC1/DDP, 探讨川芎嗪对COC1/DDP顺铂耐药性的逆转作用及其机制。用CCK-8(cell counting kit-8)检测川芎嗪对COC1/DDP细胞顺铂耐药性的逆转作用; 用GSH和GSSG试剂盒检测细胞内GSH的水平; 用高效液相色谱测定细胞内顺铂的含量。最终建立了在1.0 $\mu\text{g/mL}$ DDP作用下生长良好的耐药细胞株COC1/DDP且对卡铂、长春新碱和阿霉素有不同程度的交叉耐药性, 同时发现0.25 mg/mL的川芎嗪对COC1/DDP的顺铂耐药性有逆转作用, 逆转倍数达到3.76倍。与COC1细胞相比, COC1/DDP细胞内GSH水平增高, 顺铂含量下降, 但经川芎嗪干预后, COC1/DDP胞内的GSH水平降低, 顺铂的含量也相应增加。最终得出了川芎嗪对COC1/DDP的顺铂耐药性有逆转作用, 其机制可能与干预COC1/DDP细胞内GSH/GST-P解毒系统, 增加细胞内顺铂的含量有关的结论。

2.5 大黄素 大黄素是中药大黄的主要有效单体, 属蒽醌类化合物, 具有多种药理作用, 近来研究表明其也有抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡及逆转肿瘤MDR的作用。周颀等^[45]探讨大黄素对乳腺癌MCF-7/Adr细胞株MDR的逆转作用及

对细胞中ERCC1蛋白表达的影响, 采用MTT法进行药敏试验, 采用蛋白质印迹法检测ERCC1蛋白的表达. 实验发现MCF-7/Adr对多柔比星和顺铂的耐药倍数分别为21倍和11倍, 在加入10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 大黄素后, 耐药逆转倍数分别为2.86和1.79. 10和20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 大黄素处理MCF-7/Adr后第2、4、6、10天, ERCC1蛋白的表达呈逐渐下降趋势且在20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时下降相对明显. 秦春明等^[46]研究大黄素对人卵巢癌耐药细胞株SKOV3/DDP耐药的逆转作用及其机制. 通过MTT法测定细胞株的耐药指数和大黄素在无细胞毒浓度下对卵巢癌细胞耐受顺铂(cisplatin, DDP)的逆转作用, 采用RT-PCR检测耐药相关因子和酶HIF-1 α 、STAT1、CK2 α 、GSTP1基因的表达情况. 结果发现无细胞毒作用浓度的大黄素能逆转SKOV3/DDP细胞对顺铂的耐药性, 对DDP的逆转倍数分别为1.91倍和1.30倍. 与SKOV3相比, SKOV3/DDP细胞的4种耐药相关基因表达明显. 大黄素联合IC₅₀浓度的DDP时, 4种耐药相关基因的表达与单独化疗药组作用相比明显下调. 最终得出无细胞毒浓度的大黄素对卵巢癌细胞耐药性的逆转可能是通过下调HIF-1 α 、STAT1、GSTP1、CK2 α 的表达发挥作用.

2.6 粉防己碱 粉防己碱是中药防己科千金藤属植物粉防己块根中提取分离的一种双苜基异喹啉类生物碱. 粉防己碱目前已被很多体外实验证实具有逆转肿瘤MDR的作用. 刘凤玲等^[47]探讨粉防己碱对人卵巢癌耐药细胞株SKOV3/DDP耐药的逆转作用及机制. 结果发现, 粉防己碱2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 联合DDP后, DDPSKOV3/DDP细胞的IC₅₀从6.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 降为3.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 逆转倍速约为1.60; 细胞内MDR-1 mRNA表达随粉防己碱作用时间延长呈下降趋势. 实验得出无毒剂量的粉防己碱能部分逆转SKOV3/DDP细胞的耐药性, 其逆转机制可能与下调MDR-1 mRNA表达有关的结论. 隋在云等^[48]观察粉防己碱对化疗诱导的小鼠MDRS180肿瘤细胞MDR的影响. 采用低于治疗剂量的联合化疗药造模, 同时给予粉防己碱4 wk, 流式细胞荧光检测P170、Fas和细胞凋亡表达率. 结果发现粉防己碱可以明显减少耐药肿瘤细胞的mdr-1表达产物P170, 增加凋亡基因Fas表达率和细胞凋亡率. 由此推测粉防己碱可通过对肿瘤细胞凋亡的调节, 干预化疗诱发的肿瘤细胞MDR的产生.

此外其他研究表明榄香烯^[49]、柴胡皂苷^[50]、甲基莲心碱^[51]、番荔枝内酯^[52]、槲皮素^[53]、丹

参酮^[54]、大蒜辣素^[55]等中药单体均对肿瘤MDR有一定的逆转效果.

3 结论

肿瘤MDR形成机制异常复杂, 与膜转运蛋白、酶、细胞凋亡、器官微环境等多种因素密切相关, 是多基因、多步骤综合作用的结果. 肿瘤MDR已涉及临床多种常用的抗癌药物, 是目前肿瘤临床化疗失败的主要原因之一. 寻找低毒、高效、高选择性的MDR逆转剂一直是国内外众多学者的研究目标. 中药具有多靶点、多阶段性作用特点, 可以针对肿瘤MDR的多种机制进行有效的逆转. 近年来大量实验都证实多种中药单体可以通过降低膜转运蛋白, 诱导肿瘤细胞凋亡等方式实现对肿瘤MDR的逆转. 这些都充分展示了中药MDR逆转剂的巨大优势. 但目前中药逆转肿瘤MDR的研究依然存在着一定的问题急需解决: (1)此类研究多是以耐药细胞株为研究对象的体外实验, 而在体实验乃至临床研究依然少见; (2)此类研究多侧重于中药单体且研究重点往往只局限于某个单一靶点, 往往忽略了其他作用机制的影响; (3)对中药逆转剂作用机制的研究相对单一, 大多只研究经典机制, 无法全面深入的阐明逆转机理. 中药复方是中医临床辨证论治思想的主要应用形式, 是目前临床应用及新药开发研究的主流药物. 在今后的科学研究中应当更加侧重从中药复方中筛选理想的肿瘤MDR逆转剂, 更好地发挥中药抗肿瘤治疗的优势作用. 此外对于中药逆转剂的剂量, 需进一步通过毒理实验进行验证, 在结合动物实验, 临床资料的基础上, 确定出最为安全可靠的逆转剂量. 相信随着MDR的机制的逐渐明确及更多低毒、高效、高选择性的中药逆转剂的开发和应用, 肿瘤的临床治疗一定能够取得更加突破性的进展.

4 参考文献

- 1 Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 273-286 [PMID: 16454744 DOI: 10.2174/138161206775201965]
- 2 Beck WT. The cell biology of multiple drug resistance. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2879-2887 [PMID: 2888464 DOI: 10.1016/S0928-0987(00)00114-7]
- 3 Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 265-283 [PMID: 11033070]

- 4 van den Heuvel-Eibrink MM, Sonneveld P, Pieters R. The prognostic significance of membrane transport-associated multidrug resistance (MDR) proteins in leukemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 94-110 [PMID: 10739113]
- 5 Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control* 2003; 10: 159-165 [PMID: 12712010]
- 6 Cole SP, Deeley RG. Multidrug resistance-associated protein: sequence correction. *Science* 1993; 260: 879 [PMID: 8098549 DOI: 10.1126/science.8098549]
- 7 Ee PL, He X, Ross DD, Beck WT. Modulation of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) gene expression using RNA interference. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1577-1583 [PMID: 15634651]
- 8 Kawabata S, Oka M, Shiozawa K, Tsukamoto K, Nakatomi K, Soda H, Fukuda M, Ikegami Y, Sugahara K, Yamada Y, Kamihira S, Doyle LA, Ross DD, Kohno S. Breast cancer resistance protein directly confers SN-38 resistance of lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 1216-1223 [PMID: 11162657 DOI: 10.1006/bbrc.2001.4267]
- 9 Haus-Cohen M, Assaraf YG, Binyamin L, Benhar I, Reiter Y. Disruption of P-glycoprotein anticancer drug efflux activity by a small recombinant single-chain Fv antibody fragment targeted to an extracellular epitope. *Int J Cancer* 2004; 109: 750-758 [PMID: 14999785 DOI: 10.1002/ijc.20037]
- 10 Goldstein LJ. Clinical reversal of drug resistance. *Curr Probl Cancer* 1995; 19: 65-124 [PMID: 7600845]
- 11 Ravna AW, Sager G. Molecular modeling studies of ABC transporters involved in multidrug resistance. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 186-193 [PMID: 19200023 DOI: 10.2174/138955709787316065]
- 12 Morrow CS, Pehlak-Scott C, Bishwokarma B, Kute TE, Smitherman PK, Townsend AJ. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1) mediates resistance to mitoxantrone via glutathione-dependent drug efflux. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1499-1505 [PMID: 16434618 DOI: 10.1124/mol.105.017988]
- 13 Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15665-15670 [PMID: 9861027]
- 14 Fetsch PA, Abati A, Litman T, Morisaki K, Honjo Y, Mittal K, Bates SE. Localization of the ABCG2 mitoxantrone resistance-associated protein in normal tissues. *Cancer Lett* 2006; 235: 84-92 [PMID: 15990223 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.04.024]
- 15 Robey RW, To KK, Polgar O, Dohse M, Fetsch P, Dean M, Bates SE. ABCG2: a perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 3-13 [PMID: 19135109 DOI: 10.1016/j.addr.2008.11.003]
- 16 Ding XW, Wu JH, Jiang CP. ABCG2: a potential marker of stem cells and novel target in stem cell and cancer therapy. *Life Sci* 2010; 86: 631-637 [PMID: 20159023 DOI: 10.1016/j.lfs.2010.02.012]
- 17 Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, van Kalken CK, Slovak ML, de Vries EG, van der Valk P. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res* 1993; 53: 1475-1479 [PMID: 7680954]
- 18 Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M, Tsukihara T. The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. *Science* 2009; 323: 384-388 [PMID: 19150846 DOI: 10.1126/science.1164975]
- 19 Stein U, Bergmann S, Scheffer GL, Scheper RJ, Royer HD, Schlag PM, Walther W. YB-1 facilitates basal and 5-fluorouracil-inducible expression of the human major vault protein (MVP) gene. *Oncogene* 2005; 24: 3606-3618 [PMID: 15750632 DOI: 10.1038/sj.onc.1208386]
- 20 王素霞, 张晓丽, 严小桐, 周雪芹, 赵秀芳. 雌激素受体与肺耐药相关蛋白在乳腺癌中的表达及临床意义. *河北医药* 2013; 35: 411-412
- 21 魏金花, 张广美, 贾坤, 张媛媛, 周璐璐. 缺氧诱导因子-1 α 和肺耐药相关蛋白在卵巢癌耐药中的作用. *中国实用妇科与产科杂志* 2012; 28: 398-400
- 22 Guo JC, Zhao YP, Liao Q, Chen G, Zhang LY. [Establishment, characterization, and biological analysis of pancreatic adenocarcinoma cell strain SW1990/FU]. *Zhongguo Yixue Kexuexuan Xuebao* 2005; 27: 592-596 [PMID: 16274039]
- 23 Depeille P, Cuq P, Passagne I, Evrard A, Vian L. Combined effects of GSTP1 and MRP1 in melanoma drug resistance. *Br J Cancer* 2005; 93: 216-223 [PMID: 15999103 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602681]
- 24 耿明, 王琳, 曹永成, 刘晓红, 景洪标. 胃癌细胞对化疗药物的敏感性及其与Pgp GST- α Topo II表达的关系. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2010; 19: 295-298
- 25 Slattery ML, Kampman E, Samowitz W, Caan BJ, Potter JD. Interplay between dietary inducers of GST and the GSTM1 genotype in colon cancer. *Int J Cancer* 2000; 87: 728-733 [PMID: 10925368 DOI: 10.1002/1097-0215(20000901)]
- 26 Acuto O, Di Bartolo V, Michel F. Tailoring T-cell receptor signals by proximal negative feedback mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 699-712 [PMID: 18728635 DOI: 10.1038/nri2397]
- 27 Cantero G, Campanella C, Mateos S, Cortés F. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin. *Mutagenesis* 2006; 21: 321-325 [PMID: 16950806 DOI: 10.1093/mutage/gel033]
- 28 夏薇, 王宁, 王庆瑞. 盐酸千金藤碱逆转MCF-7/ADM细胞多药耐药性的作用及其机制. *重庆医学* 2011; 40: 14-16
- 29 陈渝, 邓忠良. 蛋白激酶C在人骨肉瘤细胞多药耐药中的作用及机制. *第三军医大学学报* 2011; 33: 1900-1903
- 30 张杨杨, 谢可鸣, 李玉玲, 穆会君, 殷莹, 张滨, 谢平. 白血病耐药细胞中葡萄糖神经酰胺合成酶对P-糖蛋白药物泵出功能的影响. *苏州大学学报(医学版)* 2011; 31: 605-612
- 31 文蕾, 凌贤龙, 周源. 端粒酶线粒体转位与肝癌细胞多药耐药的相关性研究. *肿瘤* 2012; 32: 7-15
- 32 盖晓东, 李国利, 黄京子, 徐鸿洁, 王丹. 野生型p53基因对肝癌细胞多药耐药的逆转作用及其相关机制. *癌症* 2006; 25: 954-959
- 33 Roy KR, Arunasree KM, Reddy NP, Dheeraj B, Reddy GV, Reddanna P. Alteration of mitochondrial membrane potential by Spirulina platensis C-phycocyanin induces apoptosis in the doxorubicin-resistant human hepatocellular-carcinoma cell line HepG2. *Biotechnol Appl Biochem* 2007; 47: 159-167 [PMID: 17274761 DOI: 10.1042/BA20060206]
- 34 刘兆辉, 刘红耀, 闫明, 王蒙. 苦参碱对T24/ADM细胞耐药逆转研究. *中国医药导报* 2011; 8: 25-27
- 35 吴迪炯, 周郁鸿, 朱俊, 赵苇, 钟维君, 王珍, 钱欢, 李睿, 付珊, 孙洁. 苦参碱对急性早幼粒细胞白血病细胞

- 维甲酸耐药的逆转作用研究. 中华血液学杂志 2011; 32: 313-316
- 36 孙付军, 王宁, 李贵海, 王学荣, 李晓晶, 尹格平. 苦参碱对获得性多药耐药小鼠S180肿瘤细胞表达产物P170、LRP及TOPO II表达的影响. 中药材 2004; 27: 838-840
- 37 胥雄阳, 何松. 苦参碱逆转人肝癌细胞株QGY/CDDP多药耐药性的实验研究. 重庆医科大学学报 2008; 33: 411-415
- 38 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 杨盛力. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株Bel7402/5-FU多药耐药性的逆转作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 135-139
- 39 卢伟东, 傅仲学, 覃勇, 李雷, 杨闯. 姜黄素逆转结肠癌裸鼠移植瘤多药耐药的研究. 第三军医大学学报 2011; 33: 376-380
- 40 Andjelkovic T, Pesic M, Bankovic J, Tanic N, Markovic ID, Ruzdijic S. Synergistic effects of the purine analog sulfinosine and curcumin on the multidrug resistant human non-small cell lung carcinoma cell line (NCI-H460/R). *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1024-1032 [PMID: 18414057 DOI: 10.4161/cbt.7.7.6036]
- 41 余和平, 崔乐, 潘跃进. 青蒿素对乳腺癌多药耐药MCF-7/ADR细胞的逆转作用. 华中科技大学学报(医学版) 2011; 40: 91-94
- 42 陈卫强, 戚好文, 吴昌归, 李志奎, 柏长青, 刘颖格. 双氢青蒿素逆转人肺腺癌细胞多药耐药作用研究. 现代肿瘤医学 2006; 14: 284-286
- 43 余绪明, 王姗姗, 曹燕梅, 莫春辉, 李秀芳, 刘明, 汪选斌. 川芎嗪对人肝癌耐药细胞BEL-7402/ADM中P-gp表达的影响. 广东药学院学报 2010; 26: 0635-0639
- 44 刘明华, 任美萍, 李蓉, 章卓, 肖顺汉. 川芎嗪对人卵巢癌顺铂耐药细胞株COC1/DDP的逆转作用研究. 重庆医学 2011; 40: 1982-1985
- 45 周颀, 傅建民, 石剑, 谢建生. 姜黄素逆转乳腺癌细胞多药耐药及其对ERCC1蛋白表达的影响. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 27-29
- 46 秦春明, 侯华新, 程道海, 李力, 黎丹戎, 刘瑛, 宋慧. 姜黄素对顺铂耐药卵巢癌细胞的逆转作用及其相关基因表达研究. 天然产物研究与开发 2011; 23: 638-642
- 47 刘凤玲, 杨旭. 粉防己碱逆转人卵巢癌耐药细胞SKOV3/DDP耐药的逆转作用及机制. 山东医药 2011; 51: 37-38
- 48 隋在云, 孙付军, 李贵海, 尹格平. 粉防己碱干预干预小鼠S180肿瘤细胞产生多药耐药的研究. 中药药理与临床 2006; 22: 33-35
- 49 张晔, 宋娜, 刘云鹏, 曲秀娟, 候科佐, 滕月娥, 张敬东. β -榄香烯逆转胃癌细胞株阿霉素耐药性的作用及机制研究. 中国医科大学学报 2011; 40: 968-970
- 50 盖晓东, 历春, 李倩, 刘艳波, 薛昊罡. 柴胡皂苷在体外对人白血病细胞株K562/ADM多药耐药性的逆转作用. 中国病理生理杂志 2012; 28: 76-80
- 51 石书红, 张辉. 甲基莲心碱对耐长春新碱人胃癌细胞多药耐药性逆转机制的初步研究. 实用癌症杂志 2012; 27: 334-336
- 52 Kakutani N, Murai M, Sakiyama N, Miyoshi H. Exploring the binding site of delta(lac)-acetogenin in bovine heart mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase. *Biochemistry* 2010; 49: 4794-4803 [PMID: 20459120 DOI: 10.1021/bi100454b]
- 53 王为光, 于广晴, 张国艳, 张纯, 董航. 槲皮素体外逆转K562/ADM耐药的研究. 黑龙江医药科学 2011; 34: 28-29
- 54 何欣, 曾柏荣, 刘华. 丹参酮 II A对小鼠S180肿瘤获得性多药耐药及P-gp、LRP的影响. 湖南中医药大学学报 2010; 30: 16-18
- 55 燕丹, 王坚, 袁耀佐, 王钿钿. 大蒜辣素对多药耐药HepG2细胞中MDR1基因表达影响. 时珍国医国药 2012; 23: 233-235

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。