

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日 第 27 卷 第 6 期 (Volume 27 Number 6)



6/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

- 352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

- 361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郝永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煊

- 367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

- 376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

- 382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

- 389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

- 395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

- 402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

- 408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消 息

- 375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gastrointestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

- 347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

- 352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141:

Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

- 361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

- 367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

- 376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

- 382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

- 389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

- 395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

- 402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

- 408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People's Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

邓凤莲, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129035; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫Z20170224.

作者贡献分布: 本文由黄赞松提出选题和研究构思、指导论文写作、提供研究经费及审阅修改论文及审校; 邓凤莲负责撰写文章初稿与修改补充资料; 黎梨参与查找文献和整理资料.

通讯作者: 黄赞松, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城东路98号, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2018-12-19

修回日期: 2019-01-31

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Project (Guangxi Clinic Medicine Research Center of Hepatobiliary Diseases) No. Guike AD17129035; 2017 Guangxi Medical and Health Self-financing Program, No. Guiwei Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Chief Physician, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2018-12-19

Revised: 2019-01-31

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract

The breast cancer resistance protein, also known as ABCG2, is a member of the drug efflux membrane transporters. As a drug discharge pump, ABCG2 can reduce the concentration of intracellular drugs and protect cells from toxic substances. ABCG2 is not only able to protect normal cells, but also to influence the chemotherapy effect by making tumor cells resistant to various anti-cancer drugs. In order to provide a reference for the basic and clinical research of gastrointestinal tumors, we review the physiological function of ABCG2, factors affecting ABCG2 expression, and its relationship with gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenosinetriphosphate-binding cassette transporter protein G2 gene; Multidrug resistance; Gastrointestinal tumor

Deng FL, Li L, Huang ZS. Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 395-401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395>

摘要

乳腺癌耐药蛋白属于三磷酸腺苷结合转运蛋白G超

家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 其作为药物排出泵, 可以降低细胞内药物的浓度, 保护细胞免受有毒物质的侵害. 它保护正常细胞, 但同时使肿瘤细胞对各种抗肿瘤药物产生耐药性, 影响化疗效果. 本文综述ABCG2的生理功能、表达影响因素以及与消化道肿瘤的关系与作用, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2; 多药耐药; 消化道肿瘤

核心提要: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. 了解ABCG2生理及表达影响因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松. 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 395-401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395>

0 引言

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞接触某一种药物发生耐药的同时也对不同作用原理的其他化疗药物产生交叉耐药性^[1], 它已成为大多数病患化疗失败的主要原因之一. 在癌症中形成多药耐药的机制尚不完全清楚, 目前认为其包括: MDR1基因及其编码的P糖蛋白(P-gp)、三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 和其他三磷酸腺苷结合转运蛋白(ATP-binding cassette, ABC)转运体高表达, 致药物外排增加^[2]; 改变靶蛋白(如拓扑异构酶和微管蛋白)的表达或功能^[3]; 诱导细胞产生解毒途径(如谷胱甘肽转移酶催化谷胱甘肽与药物的结合)^[4]; 增强端粒酶活性与DNA修复功能^[5]; 改变凋亡信号通路(如p53突变和bcl-2家族表达异常等)等^[6,7]. 当今, ABC转运蛋白导致肿瘤MDR机制是抗癌研究的热点. ABCG2是ATP结合盒转运蛋白家族的成员, 其过表达是促进细胞中各种化合物外排的重要机制之一^[8]. 后来, 越来越多的研究表明, ABCG2可以通过从细胞中排出底物来介导MDR^[9,10]. 已有研究表明ABCG2与消化道肿瘤^[11]、乳腺癌^[12]、卵巢癌^[13]、白血病^[14]、脑肿瘤^[15]等肿瘤病患的抗药性及预后有关. 本文对ABCG2生理及表达影响

因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药等进行综述.

1 ABCG2简介

1.1 ABCG2的历史 Chen等^[16]于在1990年使用阿霉素和P-gp抑制剂维拉帕米筛选乳腺癌MCF-7细胞系. 发现一种新的分子量为Mr75000的蛋白质, 当时此类细胞并无P-gp和MRP表达, 这说明有另一种新的转运蛋白存在. 直到1998年, Doyle等^[17]使用mRNA指纹技术在乳腺癌细胞株MCF-7/Adr^{vp}中检测到2.4 kb的基因mMRA. 它编码655个氨基酸, 转录后的蛋白质可以介导MDR, 因其首次在乳腺癌细胞株被发现, 故命名为乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP). 此后, 人们分别从人胎盘和耐米托蒽醌(Mitoxantrone)的人结肠癌细胞SI-M1-80克隆BCRP基因. 因而BCRP又分别被称为 ABCP(P1 aceta specific ATP-binding cassette transporter)和MXR(Mitoxantrone resistance transporter)^[18]. 后来把BCRP、MXR、ABCP多个别称的ABC转运蛋白统称为ABCG2.

1.2 ABCG2的基因定位及结构 人ABCG2基因是4q22-23, 长约66 kb, 含有总共16个外显子和15个内含子^[19]. 其mRNA为2.4 kb, 编码655个氨基酸. ABCG2为ABC结合盒转运子(ABC transporters)超家族中的一员. ABCG2只有C端的6个跨膜区和N端的一个ATP结合区, 为半分子转运泵, 若要发挥作用, 则需以二聚体或多聚体存在. 此家族中的半转运蛋白常位居胞内, 全转运蛋白位居胞膜, 但ABCG2虽属半转运子却位居胞膜^[20], 这种特性可能与其生理功能密切相关.

1.3 ABCG2的生理功能 ABCG2蛋白在正常人肠道、胆道、胎盘、血脑屏障、干细胞等组织中具有功能, 并可参与药物代谢等过程. 它可将药物泵出细胞外, 加强毒性物质排出和防止细胞吸收抗肿瘤药物, 保护其免受毒性物质损害, 起到维护健康细胞的功能. 人类ABCG2的生理作用决定了ABCG2的这种具体分布特征^[21].

1.4 ABCG2抑制剂 ABCG2既可以调节肿瘤细胞的增殖能力, 又可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭. 而有些抗癌药是ABCG2的底物, 由于ABCG2的外排作用而导致其生物利用度下降, 影响治疗效果. 因此, 抑制ABCG2的活性可提高药物生物利用度、逆转肿瘤耐药、提高疗效和改善肿瘤病患的预后. 目前, 已经发现多种ABCG2的抑制剂. 烟曲霉素C(fumitremorgin C, FTC)是第一个被发现的ABCG2特异性抑制剂, 但由于其具有较强的神经毒作用而被禁用于临床. 人们后来发现多种FTC类似合成物, 如Ko132、Ko134、Ko143是效果较好的ABCG2抑制剂, 其中Ko143对ABCG2的抑制作用比FTC强10倍以上^[22]. 而有学者Liu等^[23]研究发现Ko143由于其酯基团而导致代谢稳定性差, 该研究为开发更好代谢特性的

KO143类似物具有指导意义. Wu等^[24]研究发现tyrphostin RG14620是一种有效的选择性ABCG2调节剂, 可用于克服耐药肿瘤患者的化疗耐药性. 其他特异性抑制剂还包括新生霉素、他莫昔芬的衍生物TAG-11、TAG-139以及哌可啉的衍生物比立考达等^[25]. 而非特异性抑制剂主要包括依克立达(GF120918)及类似物Tariquidar、姜黄素以及酪氨酸激酶抑制剂如埃罗替尼、伊马替尼、苏尼替尼等. 这些抑制剂的作用机制主要分为以下4种: (1)通过抑制ATP酶活性而抑制ABCG2转运活性, 如FTC和KO143^[26]; (2)抑制剂即为ABCG2的底物, 其直接竞争性地抑制ABCG2的转运, 如伊马替尼、阿帕替尼等^[27]; (3)有些抑制剂与ABCG2结合而改变ABCG2构象, 从而影响ABCG2的转运, 如沙奎那韦、利托那韦等^[28]; (4)通过caspase非依赖性途径, 诱导凋亡细胞死亡, 如NP-1250^[29]. 但由于ABCG2有多个底物结合位点, 可识别不同类型的底物, 而寻找到一个能抑制多个位点、选择性强、副作用小的抑制剂非常困难, 也是我们今后研究需要考量的问题.

1.5 ABCG2在肿瘤中的表达和作用 ABCG2在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. ABCG2高表达可提高肿瘤细胞迁移和侵袭能力^[30], 促进肿瘤细胞生长及转移, 产生耐药, 导致病情恶化; ABCG2的低表达可抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞凋亡^[31], 并提高化疗效果. 因此, 了解影响ABCG2表达的因素, 同时检测ABCG2表达水平, 可以针对性制定个体化治疗.

2 影响ABCG2表达的因素

ABCG2在正常和癌细胞中的表达受到不同程度的调节, 包括基因扩增、表观遗传修饰、转录和转录后调控. 近年来的研究表明, 多种转录因子如缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)等可以与ABCG2启动子或增强子区的特定反应元件结合, 参与ABCG2的转录调控^[32].

2.1 缺氧 缺氧是一种常见的生理和病理现象, 也是肿瘤微环境的重要特征之一^[33]. 低氧诱导因子家族(hypoxia inducible factors, HIFs)是低氧效应的关键分子, 包括HIF-1、HIF-2和HIF-3. HIFs-1 α (HIF-1 α)是目前发现介导细胞缺氧的最关键的核转录因子. 它可促进血管形成, 保持细胞氧及代谢均衡, 以促肿瘤成长, 并导致化疗抗药性. Martin等^[34]研究发现肿瘤干细胞ABCG2表达上调, 后者还是HIF-2 α 的直接靶点, 过表达HIF-2 α -ABCG2信号通路诱导癌症干细胞的耐药性. 体外实验表明ABCG2的功能因为HepG2细胞的低氧因素而加强, 并且发现在低氧区域中ABCG2蛋白的表达增加; 这表示缺

氧是上调ABCG2表达的一个要素. 据推测, ABCG2在缺氧环境中的过表达可能会增加细胞对肿瘤细胞中药物的耐药性^[22]. 朱芸等^[35]研究发现低氧诱导后 HIF-2 α 、ABCG2蛋白及ABCG2 mRNA较常氧组表达明显上调, 且HIF-2 α 与ABCG2蛋白表达呈高度正相关. 同时, 卿小松等^[36]也发现ABCG2和HIF-1 α 表达随缺氧时间的增加而逐渐增加. 且ABCG2与HIF-1 α 的表达呈正相关. 这表明ABCG2表达是HIF-1 α 影响缺氧时癌细胞存活及耐药性的机制之一. 滕凤猛等^[37]研究发现, 细胞内活性氧含量随着耐药浓度的增加而逐渐减少, 细胞凋亡率明显下降, 检测HIF-1 α 、MDR1、MRP1、BCRP mRNA表达上调. 目前, 各种迹象表明肿瘤微环境缺氧是诱导癌细胞对抗癌药物耐药的重要因素之一. 缺氧可通过HIF-1 α 调节癌细胞中ABCG2的表达, 也可以通过抑制凋亡而出现获得性耐药.

2.2 激素 有研究表明, ABCG2的表达受激素水平的调节. 张玉华等^[38]发现黄体酮可通过黄体酮受体介导, 并BCRP启动子上游的孕酮反应元件(PR)结合. 从而激活BCRP基因的启动子而增加BCRP mRNA的转录, 正性调节BCRP蛋白的表达和功能. 张澍等^[39]发现当雌激素受体及G蛋白偶联雌激素受体同时被激活时, 雌二醇上调ABCG2表达, 抵抗疗效. 但G蛋白偶联雌激素受体的特异性激活降低ABCG2表达, 并增加疗效. 但目前对孕激素及雌激素调控BCRP的具体调控机制及作用效应尚不明确, 深入研究ABCG2调控机制将对临床治疗提供更有用的资源.

3 DNA甲基化与肿瘤的关联

DNA甲基化是一种表观遗传修饰, 可导致染色质构造、DNA三维结构、DNA稳定性和DNA与蛋白质相互作用的变化, 从而控制基因表达^[40]. 在正常健康细胞中, CpG岛处于非甲基化或低甲基化状态, 并且在某些疾病影响或药物干预下可发生高甲基化. 从而抑制目的基因的表达^[41]. 研究发现, 启动子区CpG岛的高甲基化或去甲基化可抵抗或增强多种药物转运蛋白的表达^[42]. 研究表明, 在多药耐药细胞系中, 当ABCG2启动子低甲基化时, ABCG2高度表达. 而其过甲基化时ABCG2蛋白表达下降. To等^[43]研究表明CpG岛中抑制因子复合物的DNA甲基化依赖性形成有助于ABCG2的失活. Turner等^[44]研究发现启动子的去甲基化增加了ABCG2表达, 说明启动子甲基化可调节ABCG2在人骨髓瘤细胞中表达并具有功能, 并可能有助于形成耐药性. 袁建辉等^[45]发现ABCG2启动子区从-359到-353位点发生高甲基化, 这增加了该基因在乳腺癌中的表达. 因此, 这些研究表明ABCG2启动子区的甲基化与其表达负相关. 因此, 我们可以通过改变ABCG2基因的甲基化水平来调节其表

达来逆转多药耐药性。

4 ABCG2在消化道肿瘤中的作用研究

作为ABC家族中的跨膜蛋白, ABCG2在肿瘤抗性过程中受到越来越多的关注。目前, 关于ABCG2在乳腺癌、脑肿瘤、肺癌和白血病等肿瘤中的研究很多。新近研究显示, ABCG2过表达于实体瘤干细胞内, 不仅能阻止肿瘤干细胞分化, 还可有效减轻抗癌药对肿瘤干细胞的杀伤。当前研究指出ABCG2过表达与食道癌、肝癌、胃癌、肠癌等病患抗药性有关, 也有报道ABCG2表达与病患预后有关。从这个角度来看, ABCG2在消化系统肿瘤的抗药性和预后中起重要作用。

4.1 ABCG2在肝癌中的作用 在我国, 肝癌是第二常见的癌症, 每年有超过38万人因此丧生, 这一人数占全世界的51%; 肝细胞癌在我国男性病患中是第二大致死性肿瘤, 在女性病患中则是第三大致死性肿瘤^[46]。化疗是常用的肝癌治疗手段, 但由于存在多药耐药的原因, 导致化疗效果堪忧。因此研究新的治疗策略已成为当务之急。通过调控耐药基因表达来提高化疗药敏感性, 部分逆转多药耐药可能是治疗肝癌的重要途径之一。王伟等^[47]发现苦参素可以下调耐药相关基因ABCB1及其蛋白表达产物P-gp的表达。它可以逆转人肝癌耐药细胞株HepG2/ADM的多药耐药性。而冯巍巍等^[48]在体内研究发现苦参素能下调MRP1 mRNA及蛋白表达, 增强多柔比星对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的抗癌作用, 逆转多药耐药性。而ABCG2作为ABC家族的成员, 在肝癌细胞中表达升高, 并与疾病进展密切相关。它是肝癌重要的耐药指标, 可能成为未来肝癌治疗的靶点^[49]。较多研究表明下调ABCG2表达, 可增强药物敏感性, 提高治疗效果。Zhang等^[50]研究发现下调ABCG2表达可以使抗癌药物积累在肝癌细胞中的作用, 减少药物外排, 增加细胞内药物浓度, 提高疗效。Hou^[51]通过靶向调控DPAGT1/Akt/ABCG2途径来逆转耐药性并提高肝细胞癌联合治疗的效果。强光辉等^[52]发现ABCG2可在多种人肝癌细胞系中表达, 而ABCG2过表达与耐药性呈正相关。Huang等^[53]发现ABCG2导致索拉非尼外排增加, 导致治疗效果不佳; 用ABCG2抑制剂治疗后可增强索拉非尼在肝癌细胞中的作用并改善化疗。同时, 季伟等^[54]研究也发现, siRNA可下调ABCG2表达, 使肝癌细胞侵袭力下降, 增强阿霉素的药物敏感。Sun等^[55]研究表明, MDR1和BCRP可能是肝细胞癌中最重要的抗药性因子; 而且, 他们mRNA和蛋白表达之间呈正性关系, 表明可预测肝癌耐药, 可能是多药物耐药的抑制靶点。Guo等^[56]研究发现肝脏再生增强剂(ALR)通过抑制AKT/Snail信号传导途径, 下调ABCB1和ABCG2表达, 可有效抑制多柔比星被泵出细胞、提高细胞内药物浓度而抗肿瘤作用。看来ALR有可

能是一种潜在的抗HCC化疗药物。此外, 更多研究表明ABCG2在肝癌中的表达与病理分级、临床分期和转移相关。抑制其表达可减少肝癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡^[57,58]。黄芳等^[59]研究发现ABCG2在原发性肝癌中高表达, 并且与组织分化及转移有关, 提示ABCG2高表达可能在肝癌的病情进展中起作用。它也可能是肝癌病患预后不良的危险要素。Chen等^[60]研究发现ABCG2表达与年龄、预后密切相关, 发现ABCG2在老人HCC中的表达增加, 同时发现ABCG2高表达患者的总体存活率在老年患者中下降。ABCG2基因作为一种重要的耐药蛋白, 随着人们对它的研究不断深入, 其功能日益显著, 但其在肝癌细胞表达的精细调控、耐药的机制及药物逆转等问题尚未明确, 有待进一步探究及阐明。

4.2 ABCG2在食管癌中的作用 目前, 随着化疗药物及方案的改进, 食管癌化疗取得了较大进展, 但耐药性仍是影响肿瘤化疗的主要问题之一。其对化疗效果和患者预后有较大影响。陈晓依等^[61]发现ABCG2在食管癌组织中的表达率高于癌旁组织。进一步探究发现ABCG2过表达于肿瘤侵犯越深、TNM分期越高、有淋巴结转移的患者。刘慧娟等^[62]以免疫组化方法研究显示, 与癌旁组织比较, ABCG2在食管癌中高表达, 且其与TNM分期密切相关。王勇文等^[63]也发现ABCG2在食管癌组织中的表达明显高于癌旁组织, 参与癌细胞的增殖、分化、侵袭和转移。为此, 有研究表明可通过改变ABCG2表达来调控食管癌多药耐药性。Liu等^[64]研究发现Epigallocatechin-3-gallate可下调ABCG2表达, 抑制癌细胞生长和诱导食管癌细胞凋亡, 同时增加癌细胞中的抗癌药物浓度来逆转多药耐药性。刘亮等^[65]检测发现在食管癌细胞中ABCG2基因呈高表达, 参与了食管癌耐药形成, 调控细胞耐药性。可以看出, ABCG2的表达水平与食管癌的进展有关, 这可能是逆转食管癌多药耐药的新方向。

4.3 ABCG2在胃癌中的作用 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居全国第二位, 居世界第五位。据报道, 2012年全世界新发胃癌病患952000例, 其中五分之一分布在我们国家^[66]。手术切除后临床前期胃癌患者的5年生存率可达90%。进展期胃癌则以综合治疗为主, 化疗是其主要方法之一, 但癌细胞多药耐药的产生使得化疗药物的应用受到明显限制。已有大量研究表明ABCG2的高表达是导致胃癌病患化疗失败的重要原因, 其可能是耐药的重要标示物。因此在化疗之前检测患者ABCG2的表达水平, 从而选择个体化治疗, 提高治疗效果尤为重要。Yu等^[67]研究发现5-氟尿嘧啶治疗后残留瘤细胞中hedgehog靶基因GLI1和GLI2呈高表达, 其与增加侧群、肿瘤球体大小、癌症复发率高有关; 下调GLI2可使胃癌细胞对5Fu治疗敏感, 降低ABCG2表达, 结果说明ABCG2是GLI2相关5Fu抗性的重要介质。张红梅

等^[68]研究发现 HIF-2 α 、ABCG2、OCT-4等肿瘤干细胞标记物的癌组织中 mRNA和蛋白的表达水平与病患的化疗效果有关。程浩^[69]等研究发现, ABCG2在晚期胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 与TNM分期、分化状态和侵犯深度密切相关。同样, 周林艳等^[70]也发现癌组织中ABCG2的表达与胃癌的分化及侵袭力有关。梁水清等^[71]通过临床分析发现胃癌组织中ABCG2呈高表达, 且表达水平与分化程度、淋巴结转移等紧密相关。王昕海等^[72]研究认为KEAP1基因突变可增加胃癌细胞的耐药性, 其机制可能是通过上调Nr1 α 及ABCG2的表达。任晓晓等^[73]研究发现塞来昔布通过降低HIF-2 α -ABCG2和HIF-2 α -OCT-4通路的表达提高FOLFOX4方案疗效, 影响胃癌的发展和转移, 进而影响肿瘤的化疗抵抗、逆转多药耐药。这些研究表明ABCG2在胃癌确诊、恶性度、肿瘤发展及耐药中起作用。因此进一步探究ABCG2如何参与肿瘤产生、生长、肿瘤抗药性的分子作用机制, 可为以后临床实践提供新的思路。

4.4 ABCG2在结直肠癌中的作用 研究表明, 多药耐药蛋白的表达可影响结肠癌组织对多种化疗药物的疗效, 并与肿瘤的分化、转移和预后有关。钟自强等^[74]发现苦参素可抑制P-gp的表达, 增加细胞内药物浓度, 从而逆转结肠癌细胞的多药耐药性。孙锋等^[75]研究发现ABCG2低表达使基质金属蛋白酶活性下降而阻止结直肠癌干细胞增殖、侵袭;李刚强等^[76]采用免疫组化检测60例大肠癌及正常大肠黏膜组织中ABCG2的表达。结果表明ABCG2在癌组织中的表达高于正常组织, 且与肿瘤分化和淋巴结转移有关。Hu等^[77]研究报道也提示ABCG2表达与TNM分期、肿瘤分化和淋巴血管侵袭相关, 并且ABCG2表达与右侧结肠癌复发和不良预后相关。赵炳军等^[78]研究结果发现MDR1、MRP1及ABCG2在结直肠腺癌的阳性表达率显著高于正常组织, 且其表达与病理学分级、淋巴结转移及Duke分期密切相关, 但与年龄、性别及肿瘤发生部位无关, 它们之间的表达呈显著正相关, 因此它们可能在结直肠癌侵袭转移中存在协同作用。不过有研究表明可通过各种途径下调ABCG2表达来提高化疗敏感性。赖子君等^[79]研究发现白花蛇舌草通过下调移植瘤组织中ABC转运蛋白的mRNA和蛋白表达来抑制5-Fu耐药大肠癌裸鼠移植瘤的生长。学者陈耀^[80]应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2能使结直肠癌细胞胞内药物积累增加、提高细胞株的药物敏感性, 从而抑制结直肠癌的恶性生物学行为。Hu等^[81]研究发现侧群结肠癌细胞比非侧群细胞在体内具有更高的致瘤性, 并且表现出更高侵入性特征和更强的形成集落的能力, 可能与这些细胞更高表达多药抗性蛋白ABCG2有关; 后来他们通过用针对ABCG2的发夹样小干扰RNA(siRNA)真核表达质粒转染侧群细胞, 结果

显示可增加化疗敏感性。因此, 进一步探讨如何调控多药耐药蛋白对结直肠癌的增殖、分化、侵袭等影响至关重要。另外, 检测ABCG2表达对选择化疗药物、优化化疗方案及评估患者预后等具有重要指导意义。

5 结论

ABCG2是ABC转运蛋白大家族中的新成员, 它不仅与肿瘤多药耐药密切相关, 而且新的研究表明其尚有待挖掘的新功能。虽对ABCG2的研究已久, 但进展较缓慢, 一些重要问题尚待深入研究。比如ABCG2与肿瘤天然耐药及获得性耐药的关联、其与肿瘤临床病理特点及预后的关联、其表达与干细胞特性、其基因表达的精细调控以及其如何参与细胞分化及肿瘤发生、发展等诸多问题, 许多研究领域尚未得到确切的研究结果。因此, 进一步的研究将深化对ABCG2的认识, 探讨其新功能及其临床耐药机制、耐药逆转, 对研发新药、提高化疗效果具有重大意义。

6 参考文献

- 1 刘立伟, 邓磊, 邓晓臣, 石小阁, 白娣斯, 谷峪. 肿瘤细胞多药耐药机制的研究进展. *煤炭与化工* 2012; 35: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5059.2012.06.007]
- 2 Abdallah HM, Al-Abd AM, El-Dine RS, El-Halawany AM. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *J Adv Res* 2015; 6: 45-62 [PMID: 25685543 DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.008]
- 3 Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198 DOI: 10.2174/092986706777585077]
- 4 Sau A, Pellizzari Tregno F, Valentino F, Federici G, Caccuri AM. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500: 116-122 [PMID: 20494652 DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.012]
- 5 Ling X, Wen L, Zhou Y. Role of mitochondrial translocation of telomerase in hepatocellular carcinoma cells with multidrug resistance. *Int J Med Sci* 2012; 9: 545-554 [PMID: 22991493 DOI: 10.7150/ijms.4648]
- 6 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
- 7 Cerezo D, Cánovas M, García-Peñarribia P, Martín-Orozco E. Collateral sensitivity to cold stress and differential BCL-2 family expression in new daunomycin-resistant lymphoblastoid cell lines. *Exp Cell Res* 2015; 331: 11-20 [PMID: 25498972 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.11.017]
- 8 沈菲, 陈宝安. ABCG2介导的肿瘤多药耐药. *国际肿瘤学杂志* 2013; 40: 403-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2013.06.001]
- 9 Meyer zu Schwabedissen HE, Kroemer HK. In vitro and in vivo evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). *Handb Exp Pharmacol* 2011; 201: 325-371 [PMID: 21103975 DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_9]
- 10 Rocha Gda G, Oliveira RR, Kaplan MA, Gattass CR. 3 β -Acetyl tormentic acid reverts MRP1/ABCC1 mediated cancer resistance through modulation of intracellular levels of GSH and inhibition of GST activity. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 140-149 [PMID: 25111243 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.054]
- 11 王晰程, 孙志伟, 沈琳. ABCG2与消化系统肿瘤相关研究进展.

- 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 669-672 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.07.025]
- 12 何建明, 黄伟, 黄湛. ABCG2表达与浸润性乳腺癌患者术后复发转移的关系. 中国老年学 2015; 35: 3244-3246 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.12.025]
- 13 宋静, 赵云霞, 田永杰. 卵巢癌组织中ABCF2、ABCG2阳性表达及意义. 山东医药 2016; 56: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.08.026]
- 14 李薇, 周明, 罗科玲, 谭熹, 雷平, 邹彬宾. 急性髓系白血病中乳腺癌耐药蛋白基因表达与临床意义. 中国现代医学杂志 2016; 26: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.006]
- 15 刘义锋, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭. 中国组织工程研究 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]
- 16 Chen YN, Mickley LA, Schwartz AM, Acton EM, Hwang JL, Fojo AT. Characterization of adriamycin-resistant human breast cancer cells which display overexpression of a novel resistance-related membrane protein. *J Biol Chem* 1990; 265: 10073-10080 [PMID: 1972154 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90077-R]
- 17 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 USA* 1998; 95: 15665-15670 [PMID: 9861027 DOI: 10.2307/46436]
- 18 苏甜甜, 张佳, 孙臻峰. 多药耐药基因蛋白P-gp和ABCG2在喉癌等头颈肿瘤中的作用及相关信号通路. 山东大学耳鼻喉眼学报 2016; 30: 103-106 [DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2015.469]
- 19 石晶, 滕月娥, 赵明芳, 刘云鹏. 乳腺癌耐药相关蛋白与多药耐药关系的研究进展. 实用临床医药杂志 2009; 13: 88-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2009.01.032]
- 20 Mo W, Zhang JT. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 1-27 [PMID: 22509477]
- 21 张小彦, 沈珊珊, 邹晓平. ABCG2和NF- κ B在结直肠癌的表达. 江苏医药 2013; 39: 2823-2826
- 22 李恒, 汪保国. 乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)的研究进展. 肿瘤药学 2013; 3: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.081]
- 23 Liu K, Zhu J, Huang Y, Li C, Lu J, Sachar M, Li S, Ma X. Metabolism of KO143, an ABCG2 inhibitor. *Drug Metab Pharmacokin* 2017; 32: 193-200 [PMID: 28619281 DOI: 10.1016/j.dmpk.2017.02.003]
- 24 Wu CP, Hsiao SH, Murakami M, Lu MJ, Li YQ, Hsieh CH, Ambudkar SV, Wu YS. Tyrphostin RG14620 selectively reverses ABCG2-mediated multidrug resistance in cancer cell lines. *Cancer Lett* 2017; 409: 56-65 [PMID: 28893612 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.035]
- 25 Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. *AAPS J* 2015; 17: 65-82 [PMID: 25236865 DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6]
- 26 Jackson SM, Manolaridis I, Kowal J, Zechner M, Taylor NMI, Bause M, Bauer S, Bartholomaeus R, Bernhardt G, Koenig B, Buschauer A, Stahlberg H, Altmann KH, Locher KP. Structural basis of small-molecule inhibition of human multidrug transporter ABCG2. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25: 333-340 [PMID: 29610494 DOI: 10.1038/s41594-018-0049-1]
- 27 Wu CP, Hsiao SH, Sim HM, Luo SY, Tuo WC, Cheng HW, Li YQ, Huang YH, Ambudkar SV. Human ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 mediate resistance to BI 2536, a potent and selective inhibitor of Polo-like kinase 1. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 904-913 [PMID: 23962445 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.004]
- 28 Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, Mao Q. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 334-341 [PMID: 15007102 DOI: 10.1124/jpet.104.065342]
- 29 Ito M, Kajino K, Abe M, Fujimura T, Mineki R, Ikegami T, Ishikawa T, Hino O. NP-1250, an ABCG2 inhibitor, induces apoptotic cell death in mitoxantrone-resistant breast carcinoma MCF7 cells via a caspase-independent pathway. *Oncol Rep* 2013; 29: 1492-1500 [PMID: 23354844 DOI: 10.3892/or.2013.2249]
- 30 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 31 Gong W, Wang Z, Wan Y, Shi L, Zhou Y. Downregulation of ABCG2 protein inhibits migration and invasion in U251 glioma stem cells. *Neuroreport* 2014; 25: 625-632 [PMID: 24781949 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000161]
- 32 吴新刚, 彭姝彬, 黄谦. 乳腺癌耐药蛋白基因的转录调控机制. 遗传 2012; 34: 1529-1536 [DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01529]
- 33 张艳玲, 韩小博. 在肿瘤治疗中靶向肿瘤干细胞: 间充质干细胞的应用前景. 临床军医杂志 2014; 42: 295-297 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.03.27]
- 34 Martin CM, Ferdous A, Gallardo T, Humphries C, Sadek H, Caprioli A, Garcia JA, Szweda LI, Garry MG, Garry DJ. Hypoxia-inducible factor-2 α transactivates Abcg2 and promotes cytoprotection in cardiac side population cells. *Circ Res* 2008; 102: 1075-1081 [PMID: 18356544 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161729]
- 35 朱芸, 冯玉光, 吴美英. 低氧对人胃癌SGC7901细胞株SP细胞比例影响及其与HIF-2 α 和ABCG2表达相关性的分析. 中华肿瘤防治杂志 2011; 18: 921-925
- 36 卿小松, 孔宪炳. 缺氧环境肝癌SMC-7721细胞ABCG2和HIF-1 α 的表达及其关系. 重庆医学 2012; 41: 640-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.005]
- 37 滕凤猛, 吴穷, 陈昌杰. 缺氧诱导因子-1 α 调控肝癌细胞对奥沙利铂耐药的机制. 肿瘤防治研究 2014; 41: 1176-1180 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.11.004]
- 38 张玉华, 李光, 俞进, 徐妙生, 李洪利. 孕酮调节乳腺癌耐药蛋白的机制研究. 中国病理生理杂志 2012; 28: 344-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2012.02.028]
- 39 张澍, 余腾骅, 吴诚义. 雌激素调控ABCG2介导的乳腺癌MCF-7细胞化疗敏感性. 基础医学与临床 2016; 36: 1400-1406
- 40 许玉玲, 程鹏. DNA甲基化在原发免疫性血小板减少症作用机制中的研究. 血栓与止血学 2017; 23: 537-540 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.03.061]
- 41 杨晗春, 刘竟. 慢性粒细胞白血病DNA甲基化的研究进展. 北方药学 2013; 44-46
- 42 杨世磊, 刘克辛. 药物转运体表现遗传调控机制的研究进展. 药物评价研究 2017; 40: 1229-1234 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.007]
- 43 To KK, Zhan Z, Bates SE. Aberrant promoter methylation of the ABCG2 gene in renal carcinoma. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 8572-8585 [PMID: 16954373 DOI: 10.1128/MCB.00650-06]
- 44 Turner JG, Gump JL, Zhang C, Cook JM, Marchion D, Hazlehurst L, Munster P, Schell MJ, Dalton WS, Sullivan DM. ABCG2 expression, function, and promoter methylation in human multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3881-3889 [PMID: 16917002 DOI: 10.1182/blood-2005-10-009084]
- 45 袁建辉, 周建孟, 黄海燕, 刘建军, 徐新云, 庄志雄. 乳腺癌组织ABCG2基因启动子区甲基化状况与其表达. 中国热带医学 2008; 8: 1900-1902 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2008.11.012]
- 46 韩冰, 祁兴顺, 贾继东. 亚太肝癌癌管理临床实践指南推荐意见(2017年更新版). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1432-1434 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.004]
- 47 王伟, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1409-1416 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i10.1409]
- 48 冯巍巍, 黎梨, 黄赞松, 邓志华, 邓凤莲, 廖俊, 杨哲, 李建基. 苦参素通过调控MRP1表达提高多柔比星对人肝癌耐药鼠腺移植瘤的抑制作用. 右江民族医学院学报 2018; 40: 8-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.003]

- 49 Tandia M, Mhiri A, Paule B, Saffroy R, Cailliez V, Noé G, Farinotti R, Bonhomme-Faivre L. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 759-766 [PMID: 28289864 DOI: 10.1007/s00280-017-3268-y]
- 50 Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, Chen ZS. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. *AAPS J* 2015; 17: 802-812 [PMID: 25840885 DOI: 10.1208/s12248-015-9757-1]
- 51 Hou H, Sun H, Lu P, Ge C, Zhang L, Li H, Zhao F, Tian H, Zhang L, Chen T, Yao M, Li J. Tunicamycin potentiates cisplatin anticancer efficacy through the DPAGT1/Akt/ABCG2 pathway in mouse Xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2874-2884 [PMID: 24130050 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0201]
- 52 强光辉, 余德才, 丁希伟, 江春平. ABCG2在人肝癌细胞株中的表达及其相关功能. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 146-150
- 53 Huang WC, Hsieh YL, Hung CM, Chien PH, Chien YF, Chen LC, Tu CY, Chen CH, Hsu SC, Lin YM, Chen YJ. BCRP/ABCG2 inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *PLoS One* 2013; 8: e83627 [PMID: 24391798 DOI: 10.1371/journal.pone.0083627]
- 54 季伟, 焦宏波, 罗维欢, 江春平. siRNA干扰ABCG2影响肝癌细胞的耐药及侵袭能力. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 144-147
- 55 Sun Z, Zhao Z, Li G, Dong S, Huang Z, Ye L, Liang H, Qu J, Ai X, Zhang W, Chen X. Relevance of two genes in the multidrug resistance of hepatocellular carcinoma: in vivo and clinical studies. *Tumori* 2010; 96: 90-96 [PMID: 20437864 DOI: 10.1177/030089161009600115]
- 56 Guo YY, Wu Y, Jia XW, An W. Augmenter of liver regeneration potentiates doxorubicin anticancer efficacy by reducing the expression of ABCB1 and ABCG2 in hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2017; 97: 1400-1411 [PMID: 28825695 DOI: 10.1038/labinvest.2017.72]
- 57 高志强, 汪俊峰, 陈德华, 马雪松, 唐哲. 乳腺癌耐药蛋白基因在肝癌组织的表达的临床意义及抑制其表达对肝癌细胞增殖凋亡的影响. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 748-751 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.045]
- 58 赵大伟, 殷晓煜, 郑进方, 梁力建. ABCG2蛋白在肝癌中表达的临床意义. *中华消化外科杂志* 2010; 9: 213-215 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.03.018]
- 59 黄芳, 陈谦, 莫文法, 廖维甲. 肝细胞癌中ABCG2的表达及其临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 73-74 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.01.020]
- 60 Chen YL, Chen PM, Lin PY, Hsiau YT, Chu PY. ABCG2 Overexpression Confers Poor Outcomes in Hepatocellular Carcinoma of Elderly Patients. *Anticancer Res* 2016; 36: 2983-2988 [PMID: 27272814]
- 61 陈晓依, 吕洋, 刘博, 李秀娟, 刘军超, 常楚迪. 食管鳞癌组织中ABCG2、p16表达变化及意义. *山东医药* 2018; 58: 42-44
- 62 刘慧娟, 梁晶, 杨怡萍. ABCG2和p75NTR在食管鳞癌组织中的表达及其与临床病理学特征的关系. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 1914-1918 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.12.019]
- 63 王勇文, 张晋, 冯钢. CD133和ABCG2在食管鳞状细胞癌中的表达. *现代肿瘤医学* 2014; 22: 2586-2589 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.11.20]
- 64 Liu L, Ju Y, Wang J, Zhou R. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1242-1250 [PMID: 28964574 DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.006]
- 65 刘亮, 胡月阳, 巨英超, 周荣秒. 胞外囊泡中linc-VLDLR表达与食管癌发生及耐药的关系. *解放军医学杂志* 2018; 43: 12-16 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.01.03]
- 66 宋杰, 陈风格, 赵伟, 赵冬. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展. *中国慢性病预防与控制* 2016; 24: 704-707 [DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2016.09.019]
- 67 Yu B, Gu D, Zhang X, Liu B, Xie J. The role of GLI2-ABCG2 signaling axis for 5Fu resistance in gastric cancer. *J Genet Genomics* 2017; 44: 375-383 [PMID: 28847472 DOI: 10.1016/j.jgg.2017.04.008]
- 68 张红梅, 刘学杰, 王婧雅, 张小茜. HIF-2 α 、ABCG2、OCT-4与胃癌化疗耐药的关系研究. *解放军医学杂志* 2015; 40: 816-820 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.10.09]
- 69 程浩, 贾喜花, 张晓伟, 张金库. 胃癌组织ABCG2和P-gp蛋白表达及其临床意义分析. *中华肿瘤防治杂志* 2013; 20: 273-277
- 70 周林艳, 齐秋峰, 万美珍. 胃癌中ABCG2的表达及其甲基化探讨. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 1298-1301
- 71 梁水清, 卢一, 陈云英, 朱亚平. 胃癌组织中干细胞标志物ABCG2表达及临床病理特征联系. *大家健康* 2016; 10: 12
- 72 王昕海, 巴桑, 晋美, 鄂福胜, 李孟军, 吴双杰, 刘骏, 唐一帆. KEAP1基因突变调控Nrf2-ABCG2信号介导胃癌耐药的研究. *外科理论与实践* 2016; 3: 233-237 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2016.03.011]
- 73 任晓晓, 张小茜, 张红梅, 冯玉光, 董秀红, 史立宏, 邵翠. 塞来昔布联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及机制研究. *中国现代医学杂志* 2018; 28: 27-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.006]
- 74 钟自强, 黄桂柳, 黄赞松, 苏建伟, 周喜汉. 苦参素逆转结肠癌细胞多药耐药作用及机制研究. *右江民族医学院学报* 2017; 39: 17-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.01.005]
- 75 孙锋. 结直肠癌干细胞增殖及侵袭中ABCG2基因的效应. *中国组织工程研究* 2018; 22: 2057-2062 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0503]
- 76 李刚强, 朱瑞, 周海亚, 刘萍. ABCG2和CD44V6在大肠癌中的表达及临床意义. *实用癌症杂志* 2012; 27: 27-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2012.01.009]
- 77 Hu J, Li J, Yue X, Wang J, Liu J, Sun L, Kong D. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. *Oncotarget* 2017; 8: 28463-28470 [PMID: 28212529 DOI: 10.18632/oncotarget.15307]
- 78 赵炳军, 屈明, 张晓丽, 张林西. ATP结合盒式蛋白转运蛋白在结直肠癌腺癌中表达及其临床意义. *中国老年学杂志* 2017; 37: 3479-3481 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.14.044]
- 79 赖子君, 严兆坤, 靳祎祎, 冯健愉, 彭军, 林久茂. 白花蛇舌草对大肠癌耐药移植瘤ABC转运蛋白表达的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 913-916; 1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.9.001]
- 80 陈耀. 应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2对结直肠癌细胞S1-M1-80的恶性生物学行为的研究. 暨南大学, 2017
- 81 Hu J, Li J, Yue X, Wang JC, Wang JF, Liu JZ, Kong DL. Targeting BCRP/ABCG2 by RNA interference enhances the chemotherapy sensitivity of human colon cancer side population cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37: 231-236 [PMID: 28397046 DOI: 10.1007/s11596-017-1720-1]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

