

中药单体逆转卵巢癌顺铂耐药机制的研究进展

申芳¹, 徐佳越¹, 刘芳媛¹, 韩凤娟^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 卵巢癌的早期症状不典型并且缺乏有效的筛查方法,多数患者确诊时已是晚期,严重危害当代妇女健康。肿瘤减灭术后以铂类药物为主的化疗是晚期卵巢癌和复发性卵巢癌患者的首选,但几乎所有的复发性卵巢癌患者最终都会发展为铂耐药。因此寻找天然、安全、有效的化疗增敏剂已成为卵巢癌研究中迫切而又重要的课题。随着中药在癌症治疗中的应用日益广泛,人们对中药单体的研究也日渐深入,中药单体干预卵巢癌顺铂(DDP)耐药的机制也愈发清晰。基于中药单体研究现状,通过查阅多个中英文数据库中中药单体相关实验研究,发现中药单体在多方面参与了逆转卵巢癌DDP耐药,其机制可以概括为以下6个方面:增加胞内药物浓度、逆转凋亡受阻、逆转胞内信号通路异常、增加DNA损伤和抑制DNA修复、调控胞内自噬、抑制上皮间质转化(EMT)。中药单体从多靶点减轻了卵巢癌DDP耐药,增加了DDP对卵巢癌体外细胞和体内移植瘤的毒性作用,因此中药单体有望成为卵巢癌DDP化疗的天然增敏剂。然而中药单体目前的研究还存在实验类型单一、机制尚不完全明确、不良反应不明等不足,从实验室到临床,中药单体增敏DDP化疗的应用未来还需要多靶点、多水平的实验研究及大规模的临床研究的验证。

[关键词] 卵巢癌; 中药单体; 顺铂; 化疗耐药; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0226-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220324

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211126.1454.002.html>

[网络出版日期] 2021-11-26 16:58

Mechanism of Chinese Herbal Monomers Against Cisplatin-induced Resistance of Ovarian Cancer: A Review

SHEN Fang¹, XU Jia-yue¹, LIU Fang-yuan¹, HAN Feng-juan^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Because the early symptoms of ovarian cancer are not typical and there is a lack of effective screening methods, most patients are diagnosed at an advanced stage, which seriously endangers the health of modern women. Platinum-based chemotherapy after tumor reduction is the first choice for patients with advanced and recurrent ovarian cancer, but almost all patients with recurrent ovarian cancer will eventually develop platinum resistance. Therefore, the search for natural, safe, and effective chemotherapeutic sensitizers has become an urgent and important topic in the study of ovarian cancer. With the increasingly extensive application of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of cancer, the research on Chinese herbal monomers is also deepening, and the mechanisms of Chinese herbal monomers in intervening in cisplatin (DDP)-induced resistance of ovarian cancer is becoming increasingly clearer. Based on the research status of Chinese herbal monomers available in many Chinese and English databases, it was found that Chinese herbal monomers were

[收稿日期] 20211013(028)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074484)

[第一作者] 申芳,在读硕士,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究,E-mail:shenfang2486@163.com

[通信作者] *韩凤娟,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究,E-mail:hanfengjuan2004@163.com

involved in the reversal of DDP-induced resistance of ovarian cancer via many routes, mainly through increasing the intracellular drug concentration, reversing the blocked apoptosis, correcting the abnormal intracellular signaling pathway, enhancing DNA damage and inhibiting DNA repair, regulating intracellular autophagy, and suppressing epithelial mesenchymal transition (EMT). Chinese herbal monomers weaken the resistance of ovarian cancer to DDP from multiple targets and enhance the toxicity of DDP to ovarian cancer cells *in vitro* and transplanted tumors *in vivo*. Therefore, Chinese herbal monomers are expected to become natural sensitizers for ovarian cancer chemotherapy with DDP. However, the current studies on Chinese herbal monomers are still confined to the single experimental type, and their action mechanisms and toxic and side effects remain to be further clarified. The application of Chinese herbal monomers for sensitizing DDP chemotherapy still needs to be verified by multi-target, multi-level experimental studies and large-scale clinical studies in the future.

[Keywords] ovarian cancer; Chinese herbal monomers; cisplatin (DDP); chemotherapy resistance; research progress

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,致死率位居其中首位^[1]。由于卵巢位置深居盆腔,早期症状不典型加之缺乏有效的筛查方法,多数患者确诊时往往已为中晚期,晚期患者的5年生存率仅为29%^[2]。肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的化疗通常作为卵巢癌的初始治疗,但上皮性卵巢癌(EOC)患者中的70%在一线治疗后3年内复发^[3],多次复发随之而来的是对化疗药物的耐药性增加^[4],逐渐发展为多药耐药(MDR)。MDR作为卵巢癌治疗失败的主要原因,已经不容忽视。近年来的研究发现了一些可在体外逆转MDR的药物,但是这些药物大多数存在细胞毒性的缺陷,限制了其临床使用^[5],因而寻找安全有效的化疗增敏剂已成为卵巢癌研究中的热点和难点。

近年来中药因其不良反应小、疗效可观等优点被广泛用于癌症的临床治疗,中成药、中药复方、中药注射液在癌症的治疗中发挥着不可替代的优势作用^[6]。中药单体的研究更是方兴未艾,越来越多的研究表明中药单体通过不同机制参与了抑制肿瘤生长、改善肿瘤微环境、抑制肿瘤迁移和侵袭、对抗MDR等方面^[7-9]。随着研究的深入,中药单体干预顺铂(DDP)耐药的靶点与机制愈发清晰。笔者通过检索2010年1月至2021年9月之间中国知网(CNKI),万方(Wanfang Data),维普(VIP),PubMed,Web of Science,Embase数据库中收录的有关中药单体逆转卵巢癌DDP耐药的机制研究,发现相关单体22种,并将其作用机制总结为以下6点:增加胞内药物浓度、逆转凋亡受阻、逆转细胞内信号通路异常、增加DNA损伤和抑制DNA修复、调控胞内自噬、抑制上皮间质转化(EMT)。

1 中药单体逆转卵巢癌DDP耐药机制

1.1 增加胞内药物浓度 DDP依赖于胞膜上的转运体进出细胞,不同转运体的流出增加与流入减少将导致胞内药物浓度的降低从而引发耐药。中药单体通过干预膜转运蛋白实现增加药物的胞内转运,减少药物外排。细胞膜上的三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体(ABC)能够利用ATP结合和水解的能量进行各种底物的跨膜转运,属于一种膜转运蛋白,其中多药耐药相关蛋白2(MRP2)属于ABC家族成员之一^[10]。王磊等^[11]的实验中柚皮苷呈剂量依赖方式抑制耐DDP人卵巢癌SKOV3细胞(SKOV3/DDP)增殖,柚皮苷联合不同浓度DDP组对SKOV3/DDP细胞的增殖抑制率明显高于单用DDP组,其机制与柚皮苷从基因和蛋白水平下调MRP2的表达有关。李娟^[12]通过建立DDP耐药卵巢癌裸鼠模型,研究双氢青蒿素对SKOV3/DDP细胞耐药性的逆转作用及其机制。结果发现双氢青蒿素联合DDP在一定浓度内呈正相关地抑制裸鼠移植瘤生长,提示双氢青蒿素对裸鼠移植瘤DDP耐药有一定的逆转作用,进一步研究发现其机制与诱导MRP2低表达相关。KASAIAN等^[13]研究从4种阿魏的根中分离得到的14种倍半萜烯香豆素对卵巢癌耐药细胞系A2780/RCI的作用,结果表明其中的2种可以抑制A2780/RCIS细胞的MRP2外排,因而具有逆转MDR的潜力。除此之外,由ABCG2基因编码的乳腺癌耐药蛋白(BCRP)也参与了药物外排,有研究表明熊果酸可以通过下调耐药基因ABCG2表达来抑制卵巢癌干细胞荷瘤鼠的肿瘤生长并提高肿瘤细胞对DDP的敏感性^[14]。

铜转运体1(CTR1)通过被动扩散和主动转运帮助DDP进入细胞^[15]。高浓度铜可降低细胞对

DDP的吸收,铜缺乏则相反。有机铜螯合剂可与铜和血清白蛋白形成复合物,有效地限制细胞对铜的吸收,从而增加CTR1对铂的转运。ZHANG等^[16]的研究表明姜黄素作为一种天然铜螯合剂,可在体内外诱导铜缺乏,转录因子Sp1响应铜浓度的变化,与CTR1启动子相互作用,开始CTR1的转录,增加肿瘤细胞表面CTR1表达,导致更多 Pt^{2+} 转运至胞内,从而增加人卵巢癌NSCLC细胞内的药物浓度。

此外,细胞内谷胱甘肽(GSH)的增加是DDP耐药的另一个重要原因。在谷胱甘肽S转移酶(GST)的催化作用下,DDP和GSH形成的复合物被MRP1和MRP2泵出细胞外^[17],降低了细胞内药物浓度。SARKHOSH-INANLOU等^[18]探究了血根碱对卵巢癌耐药细胞A2780/R细胞内GSH水平的影响,结果表明血根碱以剂量依赖性的方式降低胞内GSH水平,逆转A2780/R细胞的DDP耐药。

1.2 逆转凋亡受阻 肿瘤细胞DDP耐药的另一个重要机制是细胞凋亡信号传导通路和凋亡执行过程的异常。Caspase家族在细胞凋亡的起始和执行过程中起重要作用,细胞的凋亡主要包括内源性凋亡途径和外源性凋亡途径,这2条途径最终都会伴有Caspase-3的激活,其活化是细胞凋亡进入不可逆转阶段的标志^[19]。抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2凋亡相关X蛋白(Bax)也是调节细胞凋亡的重要参与者,分别发挥抗凋亡和促凋亡作用,因而Bcl-2/Bax决定了凋亡易感性^[20]。白藜芦醇是一种富含于葡萄、花生等植物和多种中药中的一种天然多酚化合物,被认为具有潜在的抗癌作用,受到广泛关注^[21]。在王慧等^[22]的探究白藜芦醇对SKOV3/DDP细胞作用机制的实验中,白藜芦醇联合DDP组的细胞抑制率和细胞凋亡率均高于DDP组,且联合组的Bax表达高于DDP组,提示白藜芦醇逆转DDP耐药机制与促进细胞凋亡有关。LI等^[23]研究 β -榄香烯在卵巢癌A2780/CP和MCAS细胞中的作用,结果表明 β -榄香烯处理后细胞线粒体跨膜电位降低,Caspase-3,Caspase-8,Caspase-9的活性均显著升高,Bcl-2蛋白表达下调,Bax蛋白表达上调,从而诱导DDP敏感和耐药卵巢癌细胞凋亡,提示 β -榄香烯诱导的卵巢癌细胞凋亡依赖于线粒体凋亡途径。

另外,X连锁凋亡蛋白(XIAP)和生存素(survivin)作为凋亡抑制蛋白,参与了卵巢癌耐药的发生。XIAP可以有效阻断Caspase活性而抑制凋亡的最后阶段^[24],而survivin在EOC中的阳性表达

则与化疗耐药、复发和不良预后相关^[25]。井晶等^[26]研究发现龙胆苦苷联合DDP对耐DDP人卵巢癌A2780细胞(A2780/DDP)的增殖抑制率显著高于单用DDP组,且Bcl-2,XIAP,survivin的mRNA和蛋白表达水平显著降低,提示龙胆苦苷可协同DDP化疗增敏,其机制与龙胆苦苷下调凋亡抑制蛋白表达水平,促进凋亡有关。

1.3 逆转胞内信号通路异常 卵巢癌细胞内常伴有多种信号通路的异常。其中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成及糖代谢等^[27],在卵巢癌肿瘤发生和化疗放疗耐药中发挥了重要作用^[28]。研究发现中药蟾皮的有效成分酯蟾毒配基可通过干预PI3K/Akt信号通路加强DDP对卵巢癌SKOV3细胞的增殖抑制作用,具有逆转化疗耐药的潜力^[29]。另外,在占欣璐等^[30]探究雷公藤多苷对SKOV3/DDP细胞作用机制实验中,雷公藤多苷联合DDP组凋亡率高于单用DDP组,且伴有磷酸化(p)-Akt蛋白表达下调,提示雷公藤多苷提高化疗敏感性与PI3K/Akt信号通路有关。

Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路在哺乳动物的细胞信号传导中发挥重要作用,不仅多种癌症的发生伴随着Wnt信号通路的异常^[31],而且Wnt/ β -catenin通路的异常激活与癌症的化疗耐药相关^[32]。ZHU等^[33]研究发现柚皮苷可以通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路增加DDP对人卵巢癌细胞SKOV3/DDP细胞毒性。另有一项实验探究了葛根素在体外和体内对DDP耐药卵巢癌上皮细胞的影响,结果表明葛根素在体内外均能有效抑制细胞生长,使卵巢癌细胞对DDP治疗敏感,其机制是葛根素处理降低了细胞中的乙酰化酶1(SIRT1)的表达,从而降低了 β -catenin的表达,抑制Wnt信号通路^[34]。

此外,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路也与肿瘤的MDR也有密切关联,NF- κ B复合物能够和MDR1基因的内含子位点结合,启动MDR1的转录参与MDR的发生^[35]。暗罗素是从植物陵水暗罗中分离得到的一种天然金属化合物,具有抗菌、抗疟的效用^[36],在吴朝妍等^[37]探究暗罗素对人卵巢癌A2780细胞作用机制研究中,暗罗素抑制A2780/DDP细胞NF- κ B活性,且暗罗素预处理联合DDP作用于耐药株A2780/DDP细胞24h的细胞增殖指数低于DDP组,提示暗罗素增强细胞DDP敏感性与抑制NF- κ B通路活性有关。

1.4 增加DNA损伤和抑制DNA修复 DDP耐药细胞的DNA修复能力或DNA抗损伤能力增强^[38]。DDP的主要靶点是DNA, DDP与DNA的结合破坏DNA有丝分裂,影响复制和转录因子的功能^[39]。灯盏乙素是提取自灯盏细辛的一种黄酮类成分, XIE等^[40]的研究表明灯盏乙素与DDP联合处理可提高卵巢癌细胞中Pt-DNA加合物水平,增强DNA损伤,协同促进卵巢癌细胞凋亡。

DNA受损的过程可被DNA修复通路的蛋白质识别,激活DNA修复途径^[41]。DNA修复途径包括同源重组(HR),非同源末端连接(NHEJ),核苷酸切除修复(NER)和错配修复(MMR)^[42]。HR和NHEJ是哺乳动物细胞应对DNA双链断裂(DSB)修复的主要机制,重组酶RAD51^[43]和DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)^[44]分别在HR和NHEJ中发挥作用,中药单体能够通过干预这些酶的表达进而抑制DNA修复过程。WANG等^[45]通过将不同浓度的青蒿琥酯作用于卵巢癌细胞,发现青蒿琥酯可以诱导卵巢癌A2780和HO8910细胞活性氧(ROS)的产生和DSB,下调卵巢癌细胞中的RAD51,通过破坏细胞中的DSB修复而使卵巢癌细胞对DDP致敏。与之相似,另有一项研究指出槲皮素糖苷配基可以通过抑制卵巢癌细胞中的DNA-PK表达,抑制DNA修复,从而增加DDP疗效^[46]。

此外,核苷酸切除修复交叉互补组1(ERCC1)作为NER酶家族中最重要的组成部分之一,同样参与DNA修复过程^[47]。LI等^[48]测试了 β -榄香烯对耐药卵巢癌细胞中DDP上调ERCC1表达的影响,结果显示 β -榄香烯显著降低DDP诱导的卵巢癌A2780/CP70细胞中ERCC1蛋白水平的升高,且 β -榄香烯降低DNA修复活性与耐药卵巢癌细胞中DDP的细胞毒性升高呈正相关。丹参酮II_A是从丹参根部提取的一种脂溶性化合物,具有抗炎、抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖和迁移等药理作用^[49]。JIAO等^[50]研究了丹参酮II_A对卵巢癌COC1/DDP细胞的作用,实验结果表明丹参酮II_A可诱导COC1/DDP细胞凋亡并降低细胞的DDP耐药,其机制可能与下调ERCC1, survivin和肺耐药蛋白(LRP) mRNA表达有关。

1.5 调控胞内自噬 自噬是细胞内的一种自主性降解方式,是细胞将胞质成分降解、回收、再利用的过程。自噬作为一种细胞存活途径,在肿瘤中发挥着重要作用,参与肿瘤发生的各个方面,包括肿瘤的起始、发展及恶性状态的维持,在调控肿瘤微环

境、早期抑瘤、晚期促瘤、治疗反应等方面发挥着关键作用^[51]。自噬对于MDR肿瘤来说具有双重作用,参与MDR的发展,保护癌细胞免受化疗的影响,但也可以杀死凋亡通路不活跃的MDR肿瘤细胞,尽管目前自噬和MDR逆转之间相互作用的确切机制仍然不清楚,但仍为科研工作者提供了一个可供研究的抗癌思路^[52]。雷公藤内酯醇又称雷公藤甲素,具有抗肿瘤、调节免疫等多种药理作用^[53],研究表明雷公藤内酯醇能够诱导SKOV3/DDP细胞自噬,抑制细胞增殖能力,诱导SKOV3/DDP卵巢癌移植瘤体的生长,并在体内增强DDP的敏感性^[54]。在ZHU等^[55]的探究金丝桃苷对卵巢癌细胞活力、凋亡和自噬的影响的实验中,金丝桃苷能够抑制卵巢癌SKOV-3和HO-8910细胞的活力,并依赖孕激素受体膜成分1(PGRMC1)/Akt通路诱导卵巢癌细胞自噬死亡,使卵巢癌细胞对DDP治疗敏感。自噬调节蛋白-1(Beclin-1)是一种参与调节自噬和肿瘤形成的蛋白,能够增加自噬反应^[56],在ZHAO等^[57]的探究冬凌草甲素对耐药卵巢癌细胞化疗增敏实验中,冬凌草甲素能够减弱细胞中DDP引起的Beclin-1的上调,而Beclin-1过表达则减轻了冬凌草甲素对DDP引起的卵巢癌细胞自噬的影响,提示冬凌草甲素通过抑制DDP介导的自噬提高了卵巢癌细胞对DDP的敏感性。

1.6 抑制EMT EMT是指上皮细胞在某些环境条件下彼此间的黏附性降低、极性减弱甚至消失,EMT可促进肿瘤的侵袭和转移^[58]。此外,EMT还参与肿瘤异质性和MDR的发生^[59],EMT和肿瘤的密切关系提供了肿瘤治疗的新方向。张娜^[60]用汉黄芩素处理SKOV3/DDP细胞24h,细胞中的N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)表达水平下降且E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平上调,细胞对DDP的敏感性明显提高,提示其增敏机制与逆转细胞EMT有关。雷公藤多苷被誉为“中草药激素”,具有调节免疫、抗炎、抗肿瘤等药理作用,临床上多用于治疗自身免疫性疾病和肾脏疾病^[61],一项研究表明雷公藤多苷可以在体内外抑制EMT,进而抑制肿瘤细胞耐药和EMT相关转移^[62]。羟基红花黄色素A是中药红花的主要水溶性成分,对冠心病、缺血性脑血管病、肾脏疾病等具有治疗作用^[63],沈晓燕等^[64]实验表明羟基红花黄色素A能够提高A2780/DDP细胞化疗敏感性,其机制则与干预细胞中的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路,抑制EMT有关。

中药单体逆转卵巢癌DDP耐药的作用及靶点 总结见表1。

表1 中药单体逆转卵巢癌DDP耐药的作用及靶点

Table 1 Effects and targets of traditional Chinese medicine (TCM) monomers reversing DDP resistance in ovarian cancer

中药单体	靶点	作用	逆转DDP耐药的机制
柚皮苷 ^[11]	MDR1 mRNA, MRP2 mRNA, P-糖蛋白(P-gp), MRP2	与DDP联用时化疗增敏	增加胞内药物浓度
双氢青蒿素 ^[12]	MRP2	与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	
倍半萜烯香豆素 ^[13]	MRP2	与DDP联用时化疗增敏	
熊果酸 ^[14]	ABCG2	与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	
姜黄素 ^[16]	CTR1	与DDP联用时化疗增敏;与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	
血根碱 ^[18]	GSH	与DDP联用时化疗增敏	
白藜芦醇 ^[22]	Bax, p21	与DDP联用时化疗增敏	逆转凋亡受阻
β -榄香烯 ^[23]	Bax, Bcl-2, Caspase-3, 8, 9	与DDP联用时化疗增敏	
龙胆苦苷 ^[26]	p53, Bcl-2, XIAP, Survivin	与DDP联用时化疗增敏	
酯蟾毒配基 ^[29]	Akt	与DDP联用时化疗增敏;与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	逆转胞内信号通路异常
雷公藤多苷 ^[30]	PI3K/Akt/NF- κ B	与DDP联用时化疗增敏	
柚皮苷 ^[33]	Wnt/ β -catenin	与DDP联用时化疗增敏	
葛根素 ^[34]	SIRT1, Wnt/ β -catenin	与DDP联用时化疗增敏;与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	
暗罗素 ^[37]	NF- κ B/Bcl-2	与DDP联用时化疗增敏	
灯盏乙素 ^[40]	Pt-DNA	与DDP联用时化疗增敏	增加DNA损伤和抑制DNA修复
青蒿琥酯 ^[45]	RAD51	与DDP联用时化疗增敏;与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	
槲皮素糖苷配基 ^[46]	DNA-PK	与DDP联用时化疗增敏	
β -榄香烯 ^[48]	ERCC1, XIAP	与DDP联用时化疗增敏	
丹参酮II _A ^[50]	survivin, ERCC1, LRP mRNA	与DDP联用时化疗增敏	
雷公藤内酯醇 ^[54]	酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号传导及转录激活因子3(STAT3)	与DDP联用时抑制荷瘤鼠瘤体生长	调控胞内自噬
金丝桃苷 ^[55]	PGRMC1/Akt	与DDP联用时化疗增敏	
冬凌草甲素 ^[57]	Beclin-1, 微管相关蛋白1轻链蛋白3 II(LC3 II)/LC3 I	与DDP联用时化疗增敏	
汉黄芩素 ^[60]	E-cadhine, N-cadhine, Vimentin	与DDP联用时化疗增敏	抑制EMT
雷公藤多苷 ^[62]	整合素连接激酶(ILK)/Akt/糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)/转录因子Slug	与DDP联用时化疗增敏	
羟基红花黄色素A ^[64]	MAPK/ERK	与DDP联用时化疗增敏	

2 小结与展望

卵巢癌DDP耐药的产生是一个复杂的过程,有研究认为卵巢癌耐药与药物代谢,膜转运体,胞内代谢失调,药物靶点改变,细胞死亡抑制,DNA损伤修复,表观遗传学,EMT,氧化应激因素相关^[65]。此外,DNA甲基化^[66]、肿瘤微环境^[67]也参与了耐药的

发生。肿瘤细胞的各种耐药形式将降低DDP的疗效,严重影响卵巢癌患者的预后。虽然目前已有克服DDP耐药的策略,但是能够对抗卵巢癌耐药的靶向药物多停留在细胞实验阶段,虽然部分药物已经开展临床实验,但多因严重不良反应而终止,因此目前并无针对卵巢癌耐药机制的靶向药物可供选择^[68]。

中医药是一座可供挖掘的医学宝库,其中中药单体在抗肿瘤研究中备受关注。通过阅读文献发现,某些中药单体的抗肿瘤作用机制已较为明确,例如已有研究证明姜黄素^[69]、白藜芦醇^[70]、紫草素^[71]等中药单体的抗妇科肿瘤的作用,中药单体在妇科肿瘤的治疗中具备发展潜力。随着实验研究的不断进展,中药单体逆转卵巢癌 DDP 耐药的机制将会更加清晰。中药单体在抗肿瘤和逆转肿瘤耐药方面具有多靶点协同作用的优势,中药单体在肿瘤治疗中的巨大潜力有待发掘。

综上,中药单体在增加胞内药物浓度、逆转凋亡受阻、逆转胞内信号通路异常、增加 DNA 损伤和抑制 DNA 修复、调控胞内自噬和抑制 EMT 方面参与了逆转卵巢癌 DDP 耐药,中药单体参与抗卵巢癌治疗的前景广阔。基于国内外的研究现状来看,虽然中药单体在逆转卵巢癌 DDP 耐药方面已有可喜的研究结果,但目前中药单体的实验研究尚存在不足。其一是实验类型多为体外细胞实验,体内实验数量较少;其二,多数实验研究只涉及个别蛋白,基因表达与蛋白分子之间、蛋白分子上下级联之间的联系尚不明确;另外,中药单体与铂类药物联用时的有效剂量、不良反应还应通过实验得到精准评估。由此可见中药单体的临床应用依然面临挑战。最后值得一提的是,辨证论治指导中医临床,未来是否有望在卵巢癌辨证论治的框架下建立中药单体联合化疗的精准医疗模式,还需要更多努力探索。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1d): 7-30

[2] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.

[3] 孔北华,刘继红,向阳,等. 妇科肿瘤铂类药物临床应用指南[J]. 现代妇产科进展, 2021, doi: org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.10.001.

[4] 高庆蕾,孔北华,尹如铁,等. PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 721-725.

[5] GUO R, XU Q, LIU L, et al. Bioactive hexapeptide reduced the resistance of ovarian cancer cells to DDP by affecting HSF1/HSP70 signaling pathway [J]. J Cancer, 2021, 12(20): 6081-6093.

[6] 杨爽,沈影,韩凤娟. 中医药对卵巢癌的治疗作用及研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, doi: 21.1128.R.20210716.1629.002.

[7] 周雄,杨明,李翔,等. 中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4398-4409.

[8] 侯立强,赵义军,杨志欣. 中药治疗结肠癌的药理作用机制[J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 118-121.

[9] 徐佳越,郭滢,杨爽,等. 中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路干预卵巢癌的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 218-227.

[10] 叶倩,文海若,汪祺,等. 基于转运体的中药毒性及药物相互作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1800-1805.

[11] 王磊,蔡丽萍. 柚皮苷逆转人卵巢癌耐药 SKOV3/DDP 细胞耐药性及逆转机制的研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 598-602.

[12] 李娟. 双氢青蒿素对卵巢癌耐药细胞株 SKOV3/DDP 裸鼠移植瘤的作用及 MRP2 表达的影响[D]. 太原:山西医科大学, 2016.

[13] KASAIAN J, MOSAFFA F, BEHRAVAN J, et al. Modulation of multidrug resistance protein 2 efflux in the cisplatin resistance human ovarian carcinoma cells A2780/RCIS by sesquiterpene coumarins [J]. Phytother Res, 2016, 30(1): 84-89.

[14] 王文静,吴韶飞,郭飘婷,等. 熊果酸对卵巢癌干细胞荷瘤裸鼠耐药的逆转作用[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 70-76.

[15] WANG Z, DENG Z, ZHU G. Emerging platinum(iv) prodrugs to combat cisplatin resistance: from isolated cancer cells to tumor microenvironment [J]. Dalton Trans, 2019, 48(8): 2536-2544.

[16] ZHANG W, SHI H, CHEN C, et al. Curcumin enhances cisplatin sensitivity of human NSCLC cell lines through influencing Cu-Sp1-CTR1 regulatory loop[J]. Phytomedicine, 2018, 48: 51-61.

[17] LEWIS A D, HAYES J D, WOLF C R. Glutathione and glutathione-dependent enzymes in ovarian adenocarcinoma cell lines derived from a patient before and after the onset of drug resistance: intrinsic differences and cell cycle effects[J]. Carcinogenesis, 1988, 9(7): 1283-1287.

[18] SARKHOSH-INANLOU R, MOLAPARAST M, MOHAMMADZADEH A, et al. Sanguinarine enhances cisplatin sensitivity via glutathione depletion in cisplatin-resistant ovarian cancer (A2780) cells[J]. Chem Biol Drug Des, 2020, 95(2): 215-223.

[19] 许静,郭哲,王秋宇,等. 紫草素对卵巢癌细胞 SKOV3/DDP 顺铂耐药的逆转作用[J]. 中国病理生

- 理杂志, 2018, 34(9):1616-1621.
- [20] HUANG X F, LUO S K, XU J, et al. Aurora kinase inhibitory VX-680 increases Bax/Bcl-2 ratio and induces apoptosis in Aurora-A-high acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2008, 111(5):2854-65.
- [21] RAUF A, IMRAN M, BUTT M S, et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9):1428-1447.
- [22] 王慧, 贺英, 陈丽华, 等. 白藜芦醇对卵巢癌细胞顺铂化疗的增敏作用和机制[J]. *中国医药*, 2021, 16(3):427-430.
- [23] LI Q Q, LEE R X, LIANG H, et al. Enhancement of cisplatin-induced apoptosis by β -elemene in resistant human ovarian cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):1-13.
- [24] FARRAND L, BYUN S, KIM J Y, et al. Piceatannol enhances cisplatin sensitivity in ovarian cancer via modulation of p53, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), and mitochondrial fission[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(33):23740-23750.
- [25] CHEN L, LIANG L, YAN X, et al. Survivin status affects prognosis and chemosensitivity in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2):256-263.
- [26] 井晶, 刘梦, 郭静, 等. 龙胆苦苷对人卵巢癌细胞株 A2780/DDP 顺铂化疗敏感性的影响及机制探讨[J]. *中医学报*, 2021, 36(7):1506-1511.
- [27] 施银, 冯晓兰, 谢李芬, 等. PI3K/Akt 信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2018, 38(3):421-426.
- [28] EDIRIWEERA M K, TENNEKOON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: biological and therapeutic significance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:147-160.
- [29] 韩萍. 蟾皮抑制卵巢癌有效成分的筛选及其机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [30] 占欣璐, 谭布珍, 钟焰英, 等. 雷公藤多苷对耐顺铂人上皮卵巢癌细胞体外活性的影响及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(7):1017-1022.
- [31] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.
- [32] ZHONG Z, VIRSHUP D M. Wnt signaling and drug resistance in cancer[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 97(2):72-89.
- [33] ZHU H, ZOU X, LIN S, et al. Effects of naringin on reversing cisplatin resistance and the Wnt/ β -catenin pathway in human ovarian cancer SKOV3/CDDP cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10):1-9.
- [34] DUAN J, YIN M, SHAO Y, et al. Puerarin induces platinum-resistant epithelial ovarian cancer cell apoptosis by targeting SIRT1[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9):1-14.
- [35] 丁秋花, 史道华. 卵巢癌多药耐药分子机制的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7):807-812.
- [36] 杨叶鹏, 代勇. 暗罗素研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(6):77-79.
- [37] 吴朝妍, 柯元, 张莹雯, 等. 中药陵水暗罗提取物暗罗素逆转卵巢癌细胞顺铂耐药研究[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2017, 38(2):253-257.
- [38] 程成国. ERCC1 和 BRCA2 基因共沉默显著增强顺铂对耐药肺癌细胞的细胞毒性[D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- [39] 牛星燕, 张冬萍, 彭芸花. 卵巢癌铂耐药机制及相关靶向治疗研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(6):661-663.
- [40] XIE Z, GUO Z, LEI J, et al. Scutellarin synergistically enhances cisplatin effect against ovarian cancer cells through enhancing the ability of cisplatin binding to DNA [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844:9-16.
- [41] WONG-BROWN M W, VAN DER WESTHUIZEN A, BOWDEN N A. Targeting DNA repair in ovarian cancer treatment resistance [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32(8):518-526.
- [42] 周建军, 王国栋. 口腔鳞状细胞癌铂类药物耐药分子机制研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(11):1288-1292.
- [43] 刘兰兰. 同源重组修复关键蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其相关基因异常突变的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [44] 李蔚蔚, 孔金昕, 漆永梅, 等. 非同源末端连接修复相关因子对 DNA 损伤修复调控及肿瘤治疗作用的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(4):607-613.
- [45] WANG B, HOU D, LIU Q, et al. Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(10):1548-1556.
- [46] WANG Y, HAN A, CHEN E, et al. The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5):1924-1934.

- [47] 林贵玲,徐丛剑. 卵巢癌铂类耐药标志物的研究进展[J]. 中国肿瘤,2018,27(12):944-948.
- [48] LI Q Q, LEE R X, LIANG H, et al. β -Elemene enhances susceptibility to cisplatin in resistant ovarian carcinoma cells via downregulation of ERCC1 and XIAP and inactivation of JNK[J]. Int J Oncol, 2013, 43(3):721-728.
- [49] GUO R, LI L, SU J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone II_A in related diseases[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:4735-4748.
- [50] JIAO J W, WEN F. Tanshinone II_A acts via p38 MAPK to induce apoptosis and the down-regulation of ERCC1 and lung-resistance protein in cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2011, 25(3):781-788.
- [51] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):1-16.
- [52] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. Chin J Cancer, 2017,36(1):1-10.
- [53] 郭红敏,王庚,李娜,等. 雷公藤内酯的抗肿瘤作用机制[J]. 解剖科学进展,2020,26(6):731-734.
- [54] 钟焰英. 雷公藤内酯醇调控JAK2/STAT3/Mcl-1自噬信号通路抑制耐顺铂上皮性卵巢癌的机制研究[D]. 南昌:南昌大学,2021.
- [55] ZHU X, JI M, HAN Y, et al. PGRMC1-dependent autophagy by hyperoside induces apoptosis and sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin treatment[J]. Int J Oncol, 2017,50(3):835-846.
- [56] 张京顺,徐影,郑连文. 卵巢癌耐药机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):474-478.
- [57] ZHAO Y, XIA H. Oridonin elevates sensitivity of ovarian carcinoma cells to cisplatin via suppressing cisplatin-mediated autophagy[J]. Life Sci, 2019, 233:116709.
- [58] 孙红霞,侯顺玉,林玲,等. 长链非编码RNA PVT1对卵巢癌细胞的影响及其机制[J]. 肿瘤药学,2021,11(2):170-175,179.
- [59] ZHANG Y, WEINBERG R A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities[J]. Front Med,2018,12(4):361-373.
- [60] 张娜. 汉黄芩素增强卵巢癌SKOV3细胞对顺铂的敏感性[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.
- [61] 姜森,张海波,丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):59-63.
- [62] 丰颖. 小剂量雷公藤多苷对人上皮性耐药卵巢癌A2780/DDP细胞的抑制作用及机制研究[D]. 南昌:南昌大学,2021.
- [63] 陈可冀,付长庚,丛伟红,等. 红花黄色素临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(10):1167-1173.
- [64] 沈晓燕,朱磊,张佳颖,等. 羟基红花黄色素A逆转卵巢癌耐药细胞株A2780/DDP的作用及机制[J]. 浙江临床医学,2019,21(3):293-295.
- [65] NOROUZI-BAROUGH L, SAROOKHANI M R, SHARIFI M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6):4546-4562.
- [66] 侯凡,田显敏,王留利,等. DNA甲基化与卵巢癌多药耐药关系的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(6):1331-1335.
- [67] 王根生,王悦. 卵巢癌微环境与化疗耐药发生相关的研究进展[J]. 肿瘤,2020,40(1):68-75.
- [68] 哈春芳,李茹月. 卵巢癌耐药机制与靶向治疗策略的研究进展[J]. 山东大学学报:医学版,2021,59(9):117-123.
- [69] 郭裕干,吴华. 姜黄素抗妇科肿瘤的相关研究进展[J]. 中国处方药,2019,17(4):9-10.
- [70] 钟丽霞. 白藜芦醇抗卵巢癌分子机制的研究[D]. 大连:大连医科大学,2015.
- [71] 陈静,侯尧,伍春莲. 紫草素及其衍生物抗妇科肿瘤作用研究进展[J]. 中草药,2020,51(14):3814-3820.

[责任编辑 张丰丰]