

肿瘤耐药性产生机制及中药逆转作用的研究进展

黄惠铭¹, 杨爱琳², 田颖颖¹, 刘亚鑫¹, 欧阳里山¹, 屠鹏飞¹, 胡仲冬^{1*}

(1. 北京中医药大学中药学院中药现代研究中心, 北京 100029;

2. 滨州医学院药学院, 山东烟台 264003)

[摘要] 恶性肿瘤严重危害人类生命和健康,我国癌症发病率和死亡率逐年上升,攻克肿瘤一直以来都是人类生存的一大难题。化学药物和分子靶向治疗是抗肿瘤临床通用方案,也是首选方案之一,此类药物靶标明确、疗效好,但不良反应大,且肿瘤细胞常常产生耐药性阻碍药效的发挥,从而使肿瘤治疗变得困难,故研究耐药性的产生机制及如何逆转耐药性具有重要的意义。聚焦中药,多年研究发现,其拥有成分复杂、靶点繁多、方组内药味相辅相成、毒性小等居多特点,大量实验研究证明,中药有效成分或其提取部位能够明显抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭,诱导其凋亡、自噬、分化、衰老等。临床上已将中药运用于肿瘤的防护、辅助治疗、后期巩固等,中药研究将为逆转肿瘤细胞耐药性及抑制肿瘤细胞开启不一样的新篇章。已有研究表明,中药与化疗药物联用可逆转肿瘤细胞耐药性,增加化疗药物疗效,现已成为肿瘤治疗的主流趋势。此文就肿瘤细胞由保护性自噬、基因突变、酶系的过高表达、信号通路异常、核糖核酸和相关蛋白表达异常等所产生的耐药性机制,以及从中药中分离出的单体成分、单药或其提取部位及经典抗癌名方逆转肿瘤细胞耐药性的机制进行综述,为进一步研究中药抗肿瘤作用奠定基础。

[关键词] 肿瘤; 逆转耐药性; 中药; 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0092-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212122

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210901.1724.002.html>

[网络出版日期] 2021-09-02 9:19

Mechanism of Cancer Drug Resistance and Reversal Effect of Chinese Medicine: A Review

HUANG Hui-ming¹, YANG Ai-lin², TIAN Ying-ying¹, LIU Ya-xin¹, OUYANG Li-shan¹, TU Peng-fei¹,
HU Zhong-dong^{1*}

(1. *Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;*

2. *School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China*)

[Abstract] Malignant tumor is a serious threat to human life and health. The prevalence and mortality of malignancies in China are increasing year by year. Conquering cancer has become a difficult problem for human beings. Chemical drug therapy combined with molecular targeted therapy is a general and preferred anti-tumor clinical scheme, but the side effects and the drug resistance of cancer cells often hinder the efficacy. Therefore, it is of great significance to study the mechanism of drug resistance and the methods to reverse drug resistance. Chinese medicine has the characteristics of complex components, multiple targets, low toxicity, etc. A large number of experimental studies have demonstrated that the effective components or extracts of Chinese medicine can inhibit the proliferation, migration, and invasion of cancer cells, and induce apoptosis, autophagy, differentiation, and senescence. In clinical practice, Chinese medicine has been applied to the protection against

[收稿日期] 20210622(001)

[基金项目] 北京市科技新星计划项目(Z191100001119083);中华中医药学会青年人才托举工程项目[CACM-2018-(QNRC2-B05)]

[第一作者] 黄惠铭,在读硕士,从事中药活性成分抗肿瘤作用研究,E-mail:hhmtcm@163.com

[通信作者] * 胡仲冬,研究员,从事中药活性成分抗肿瘤作用研究,Tel:010-64286180,E-mail:huzhongdong@126.com

ttumor, adjuvant treatment, and later consolidation. The research on Chinese medicine is expected to promote drug resistance reversal and cancer therapy. Studies have shown that the combination of Chinese medicine and chemotherapy can reverse drug resistance and increase efficacy, which has become the mainstream trend of cancer treatment. This study reviewed the mechanisms of the drug resistance of cancer cells induced by self-protective autophagy, gene mutation, high expression of enzymes, abnormal signaling pathways, and abnormal expression of RNA and protein, and summarized how compounds isolated from Chinese medicine, single drug and its extract, and classic anti-cancer prescription reversed the drug resistance to lay a solid foundation for the further investigation of the anti-tumor effect of Chinese medicine.

[Keywords] cancer; reverse drug resistance; Chinese medicine; mechanisms

化学药物治疗(化疗)、生物疗法、中医药疗法和内分泌疗法是目前肿瘤临床治疗的主要方法,其中化疗是首选^[1]。但肿瘤细胞对化疗药物产生的耐药性会使治疗效果大幅降低最终导致治疗失败^[2-3]。逆转肿瘤细胞耐药性是提高生存率首要解决的问题,那么明确耐药性的产生机制,找到逆转耐药性的药物就显得尤为重要。且随着深入研究,中药以其成分复杂、靶点繁多、低价易得及能逆转肿瘤细胞对化疗药物耐药性等优势逐渐崭露头角^[4]。研究发现一些中药单体、单味药和复方可以通过调控蛋白表达、信号通路等逆转耐药性,如山柰酚^[5]、苏木素^[6]可以下调ATP结合盒b亚家族成员1(ABCB1)蛋白的表达,莪术醇^[7]可以调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,半枝莲三氯甲烷极性部位能够调控RNA水平^[8],扶正解毒方药能够降低基因突变和扩增^[9],加味龟鹿二仙胶汤可以增强机体免疫,调控Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路^[10]。中药与化疗药物联用提高了肿瘤细胞的药物敏感度,癌症生存率也明显提高,一些经典名方和中药分离的单体已在临床中得到应用,并获得良好的疗效,中西结合已成为肿瘤治疗的主流趋势之一。本文总结了常见的耐药性产生机制,列举可以逆转肿瘤细胞耐药性的单体、单味中药及复方,为中药逆转耐药性研究提供一定的参考。

1 肿瘤细胞耐药机制研究进展

1.1 保护性自噬赋予化学抗性 细胞自噬最初被发现在饥饿应答中,用于产生肿瘤细胞生长过程中所必需的物质与能量。在治疗肿瘤过程中,化疗往往会诱导肿瘤细胞自噬的发生。自噬对于肿瘤细胞而言具有非保护性与保护性的双重功能。研究发现,用顺铂治疗非小细胞肺癌时,无论是野生型癌细胞还是保护性自噬被抑制的癌细胞,均呈现相似的自噬程度,证明了肿瘤细胞内非保护性自噬与保护性自噬之间“转换开关”的存在,表明细胞的保

护性自噬是赋予化疗药物抗性的原因之一^[11]。

1.2 表皮生长因子受体(EGFR)基因突变 EGFR基因突变是导致非小细胞肺癌产生化学耐药的重要原因,其中经典突变L858R,即外显子21的单个氨基酸取代,及外显子19的缺失约占非小细胞肺癌发病总数的85%,其他罕见类型占15%左右,包括外显子20的嵌入,G719X,L861X突变等^[2]。EGFR主要由28个外显子组成,其激酶结构域分为2个裂瓣,分别是氮瓣和较大的碳瓣,N瓣主要由 β 链和调节性 α Chelix构成,C瓣上含有激活环,这种构象阻止了K745与E762盐桥之间重要的催化作用。L858R和外显子19的缺失会导致EGFR受体非活性结构不稳定,增强受体二聚化和活性^[12]。对于罕见的突变类型,如外显子20的插入,研究表明外显子20插入后,结合位点区域产生空间位阻,阻碍了化疗药物与其有效结合,降低化疗药物敏感性^[13]。

1.3 酶系诱导的耐药性

1.3.1 磷酸甘油酸变位酶1(PGAM1) PGAM1通过与其他蛋白质如 α -平滑肌动蛋白等的共同作用,在肿瘤细胞的新陈代谢和生长转移中发挥着至关重要的作用^[14]。PGAM1是参与细胞无氧呼吸糖酵解方式中的重要催化酶之一,可将3-磷酸甘油酸变构为2-磷酸甘油酸,为之后第五水平磷酸化提供基础,进而为肿瘤细胞生命活动供能。研究发现,PGAM1在卵巢癌细胞中呈现高表达,促进卵巢癌细胞糖酵解进程,使卵巢癌细胞对其化疗药物紫杉醇敏感度下降^[15]。

1.3.2 谷胱甘肽巯基转移酶(GST) GST是催化人体内生物转化II相结合反应的最重要代谢酶之一,主要催化各种代谢产物及化学物质与谷胱甘肽巯基结合,使物质极性增大,亲水性增加,更易于随尿液或胆汁排出体外,具有将体内各种有害或潜在性有害物质降解进而解毒的作用。铂基抗恶性肿瘤药物,三代奥沙利铂、二代卡铂、一代顺铂等已在

世界范围内广泛用于应用于临床抗癌治疗。三代奥沙利铂联合化疗法在结肠癌的临床治疗中效果良好,且肾毒性较低^[16]。多项研究表明谷胱甘肽和GST的过表达是多种肿瘤细胞对铂基抗肿瘤药物产生耐药的主要原因^[17]。谷胱甘肽S-转移酶1(GSTM1)是GSTs家族的成员之一,属于 μ 类,研究表明GSTM1被认为通过抑制凋亡信号调节激酶1(ASK1)和ASK1依赖性细胞凋亡来调节压力介导的信号^[18]。研究发现,阿霉素诱导的耐药宫颈癌细胞中GSTM1的表达是非耐药肿瘤细胞2 000倍^[19]。

1.3.3 DNA拓扑异构酶(Topo) Topo是存在于细胞核内的参与细胞凋亡过程的关键酶。常态下的DNA为平行反向双螺旋结构,当细胞处于S、G₂和M分裂周期时,DNA要进行解链,其中两类Topo分别对DNA的单链和双链结构发挥作用,将双链因打结阻绊而出现的正超螺旋转变为负超螺旋^[20]。肿瘤细胞与人体内正常细胞的生命活动不同,具有细胞周期短、繁殖速度快等特点,其DNA复制与转录呈现出旺盛状态,因此Topo在癌细胞中表达水平较正常细胞异常高,Topo也作为临床抗癌化疗的重要靶向目标,DNA拓扑异构酶抑制剂得到广泛应用^[21]。LIAN等^[22]发现喜树碱衍生物RJT-101处理通过26S蛋白酶体降解显著降低拓扑异构酶I(Top1)的活性及其蛋白表达,进而诱导肿瘤细胞DNA损伤和凋亡。

1.4 信号通路异常介导的耐药性

1.4.1 核转录相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件通路(ARE)信号通路 Nrf2/ARE是人体内细胞防御机制之一,主要功能是抗有害物质损伤、抗氧化,许多具有协同作用的酶和蛋白质,如超氧化歧化酶、谷胱甘肽转移酶等的表达与调控都赖于此信号通路的激活^[23]。Nrf2通过与ARE结合,激活下游基因的转录,常见的下游基因产物包括醌氧化还原酶1(NQO1),GSTs,谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCLC)及血红素加氧酶1(HMOX1)等。Nrf2可受阻遏Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)的组成性控制,Keap1为细胞动态平衡障碍的分子传感器,为Nrf2/ARE信号通路重要组成成分。Nrf2/ARE信号通路关联多种与氧化损伤过程密切相关的疾病,包括癌症、帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病等^[24]。其在肿瘤耐药性研究中,被视为重要靶点。GAO等^[25]发现,耐多柔比星的肝癌BEL-7402细胞较正常BEL-7402细胞,Nrf2及其下游靶基因血红素氧合酶-1(HO-1)表达量明显升高,给予Nrf2抑制剂后两者表

达量降低,肿瘤细胞对药物的敏感性增强。段俊伟等^[26]研究表明,转染Nrf2 siRNA的耐索拉菲尼的肝癌细胞系SMMC-7721-SR,Nrf2表达水平明显高于非耐药肝癌细胞,敲低Nrf2 siRNA再给予索拉菲尼后,肿瘤细胞凋亡率显著上升。

1.4.2 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号途径 PI3K/Akt信号通路与机体内细胞增殖、分化、凋亡及葡萄糖转运等生命活动密切相关。PI3K是细胞内关键的信号转导激酶,PI3K激活后,细胞质膜上第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)出现,第二信使活化靶向信号蛋白Akt,Akt激活后通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白B细胞淋巴瘤-2相关启动子(Bad),半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-9,核转录因子(NF)- κ B,糖原合成激酶-3(GSK-3),叉头转录因子(FKHR),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(p21)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B(p27)等,进而调节细胞的增殖、分化、凋亡及迁移等^[27]。PI3K/Akt信号通路在癌症、糖尿病、神经系统疾病等发生及抗肿瘤药物药效的发挥中具有重要作用^[28]。研究表明,PI3K/Akt通路作为基本的调控因子,在非小细胞肺癌和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药途径中均发现,其下游途径PI3K/Akt/mTOR的上调,将提高非小细胞肺癌化疗治疗效果^[29]。研究发现,对替莫唑胺(TMZ)耐药的胶质瘤细胞在过表达microRNA 3116(miR-3116)后,成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)下调,且PI3K/Akt途径失活,进而对TMZ敏感性增强^[29]。王重植等^[30]研究发现抵抗多西他赛的细胞株MCF-7/Doc与其亲本细胞株MCF-7中相比,蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型(PTPRZ1),磷酸化(p)-PI3K,p-Akt基因表达上调,提示MCF-7/Doc可能通过PTPRZ1调控PI3K/Akt信号通路而产生耐药性。

1.4.3 细胞外信号调节激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路 MEK/ERK信号通路,可将细胞外信号转导给细胞核,引起细胞内特异性蛋白活化,并发生表达变化,从而调控细胞增殖、分化、迁移等一系列生命活动^[31-32]。MEK/ERK途径属于有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径支路之一,MAPK途径还包括c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38激酶。研究表明谷胱甘肽S转移酶Pi 1(Gstp1)与肿瘤细胞新陈代谢有关,在MEK/ERK信号通路下游发挥作用,MEK/ERK可使Gstp1的转录激活,二者在肿瘤细胞中高表达,且Gstp1表达与MEK/

ERK呈正相关,MEK/ERK信号通路是介导肿瘤细胞产生耐药性的通路之一^[33]。研究发现,长期培养在乐伐替尼中产生耐药性的肝癌细胞,血管内皮生长因子受体2(EGFR2)表达及其下游RAS/MEK/ERK信号转导明显上调,在给予槐定碱后两者明显下调,肝癌细胞对乐伐替尼的敏感性也增强^[34]。

1.5 RNA调控肿瘤细胞产生耐药性

1.5.1 微小RNA(miR)-135b miR是短链RNA,大约由20~22个核苷酸组成,这种微小RNA会与其靶向目标mRNA的3'非翻译区(3'UTR)进行结合。与之完美互补结合的靶标mRNA将腺苷酸化和降解,与之部分结合的靶标mRNA的翻译将受到抑制。越来越多的研究表明miRNA在肿瘤的发病及其耐药性的产生中具有重要作用,miR-31-5p高表达可导致大肠癌细胞对化疗产生耐药性,miR-31-5p会抑制大肿瘤抑制激酶2(LATS2)表达致使大肠癌细胞对奥沙利铂产生耐药性,而且抑制miR-31-5p将导致癌细胞凋亡并增强肿瘤细胞对化疗药的敏感性^[35]。有研究表明,miR-31-5p有望成为与耐药性相关的生物标志物和新的治疗靶点^[36-37]。

1.5.2 长链非编码RNA(lncRNA) lncRNA是RNA II聚合酶的副产物,一类>200 bp的无开放阅读框的非编码类RNA,具有重要的生物学功能,与细胞生长、增殖分化、染色质重塑、器官生成、基因组印记等息息相关^[38]。CHANG等^[39]检测长基因间非蛋白编码RNA 518(linc00518)和多药耐药相关基因蛋白1(MRP1)的表达,发现在乳腺癌细胞中linc00518和MRP1均成倍高表达,且二者成正相关,linc00518通过调控MiR-199a/MRP1信号通路而使肿瘤细胞产生耐药性。lncRNA可以通过影响细胞内药物浓度、细胞周期、细胞凋亡及上皮细胞-间质转化使多种肿瘤细胞产生耐药性^[40]。

1.6 相关蛋白介导的耐药性

1.6.1 P-糖蛋白(P-gp) ATP结合盒(ABC)转运蛋白体系表达和功能异常可导致肿瘤细胞对化疗药产生耐药性,而P-gp就属于ABC转运蛋白家族,其位于细胞膜表面,P-gp过表达可导致肿瘤细胞产生耐药性。P-gp可将化疗药物转运至靶细胞外,使细胞内有效药物浓度减少,降低药物对癌细胞的抑制作用,从而导致耐药性的产生。研究表明,许多临床抗肿瘤化疗药物,如紫杉醇、秋水仙素等都可被P-gp转运出肿瘤细胞。而多种靶向酪氨酸激酶抑制剂类药物(TKIs)的开发一定程度上解决这个问题,TKIs既可以作为P-gp的抑制剂,也可以作为

被转运底物即与化疗药物竞争性结合转运蛋白^[41]。

1.6.2 胰岛素受体底物4(IRS4) IRS4属于胞质对接蛋白家族,其家族还包括IRS1~IRS3,他们能够作为底物与激活的胰岛素受体即酪氨酸激酶发生相互作用,被磷酸化后介导细胞表面受体向下游效应物传递信号。研究发现,Erb-B₂受体酪氨酸激酶2(ERBB2)过表达的各种细胞系中,IRS4能够明显降低肿瘤细胞对Erb-b2受体蛋白酪氨酸激酶(her2)抑制剂的敏感性,机制研究显示,IRS4能够使PI3K通路超常活化而不依赖于上游信号,使其对反馈调节失去反应,从而降低药物敏感性^[42]。

1.6.3 S100家族 S100蛋白家族是一类低分子量的酸性钙结合蛋白,已在人体中鉴定出25种,这些蛋白同源,拥有相同的钙离子结合序列。编码S100蛋白的基因所在的染色体区域是一个容易缺失、重排和易位的区域,与人类疾病的发生发展密切相关。S100蛋白与其各靶点结合从而调节细胞内外功能,包括肿瘤发展与肿瘤细胞耐药性的产生^[43]。研究表明非耐顺铂的卵巢癌细胞株A2780较耐药细胞株CP70,S100A4蛋白的表达量显著降低,顺铂诱导CP70后S100A4表达明显上调,且其在耐药性发挥作用于细胞质中,提示S100A4的高表达与卵巢癌顺铂耐药密切相关^[44-45]。陈晓兰等^[46]发现食管鳞癌耐药株KYSE140细胞与正常细胞比较,S100A9表达升高,提示食管鳞癌细胞的耐药性可能与激活NOX信号通路进而上调S100蛋白有关。

2 中药对肿瘤细胞耐药性的逆转作用

近年来,中药通过逆转耐药性发挥抗肿瘤作用得到广泛的关注与研究,中药以其成分的多样性,体内作用机制的复杂性及低毒高效等优势,在临床应用上收获了良好的效果。一些中药被发现不仅可增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,还可以协同化疗药物发挥更强的作用。其中,单体研究较为广泛,中药和复方研究较少^[47]。对中药逆转耐药性的研究总结以下几个方面,包括中药单体成分、单味中药及中药复方的抗耐药性研究。

2.1 中药单体逆转耐药性的作用

2.1.1 和厚朴酚 和厚朴酚属于木脂素类化合物,是中药木兰科厚朴主要有效成分之一,具有广谱抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗溃疡等药理作用。徐栋^[48]在和厚朴酚不影响细胞增殖的浓度下,采用Rh-123聚集实验研究P-gp转运的变化,即将荧光标记的罗丹明-123作为P-gp的转运底物。和厚朴酚能够下调P-gp高表达,抑制其转运能力,进而抑制化疗药物

向肿瘤细胞外转运,增强化疗药效。

2.1.2 姜黄素 姜黄素广泛存在于姜科和天南星科中药中,具有黄酮类结构,是一种植物界少有的天然色素,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血脂、利胆等药理作用,还能够抑制人胃癌细胞 SGC-7901 增殖^[49]。常娜等^[50]研究发现,姜黄素可通过阻断转运蛋白及酶系统介导的多药耐药性途径从而增加化疗药物的疗效,而且还能抑制肿瘤细胞增殖和迁移,诱导其凋亡。李雷等^[51]研究发现姜黄素可抑制与结肠癌多药耐药性相关密切蛋白的表达。JIANG 等^[52]发现姜黄素衍生物与顺铂联合给药可以明显抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭潜能,并诱导凋亡发生。姜黄素与长春新碱联合给药还可以明显诱导食管癌细胞凋亡增加,使 p38 MAPK, p-p38 MAPK, 切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)及 P-gp 蛋白表达下调,抑制肿瘤细胞的生长^[53]。

2.1.3 华蟾酥毒基 华蟾酥毒基系一种带有醚键的甾体类化合物,为蟾酥的主要活性成分之一,现代药理学研究其具有治疗冠心病、心绞痛及抗肿瘤等作用。牛天力^[54]将华蟾酥毒基与多西他赛联合用于前列腺癌细胞 PC3,发现联合用药不仅能在体外抑制肿瘤细胞生长,上升细胞凋亡率,还能对体内 PC3 建立的裸鼠异种移植瘤模型产生明显的抑制作用,能通过下调耐药相关蛋白 P-gp, 抗凋亡蛋白-1(MCL-1)增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

2.1.4 芒柄花素 芒柄花素分离自黄芪,是一种黄酮类活性成分,现代药理研究发现其具有抑制肿瘤、促伤口愈合、类性激素、抗氧化和抗炎等作用^[55]。李甜等^[56]研究发现随着芒柄花素用药浓度的增高,雌激素受体阳性乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 对化疗药物的敏感性逐渐增强,免疫印迹实验结果表明耐药蛋白 P-gp 和自噬标志蛋白 LC3A/B 表达也明显下降,证明芒柄花素能够通过下调耐药蛋白 P-gp 及诱发自噬来逆转乳腺癌细胞的耐药性。

2.2 单味中药逆转耐药性的作用研究

2.2.1 丹参 中药丹参是唇形科植物丹参干燥的根和根茎,含有醌类、酚酸类化合物等,具有活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈之功效,多用于心烦不眠,月经不调,痛经经闭,疮疡肿痛等^[57]。有研究发现,丹参与人参配伍还可降低人肺癌 A549 细胞骨架面积^[58]。丹参药理活性成分包括脂溶性成分和水溶性成分,均可明显增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,与化疗药物联合使用还可以降低毒性增加疗效,研究显示,这与下调细胞药物外排有

关转运蛋白,抑制肿瘤细胞生长相关信号通路,调控凋亡基因表达,诱导活性氧产生等机制有关^[59]。

2.2.2 防己 防己是防己科植物粉防己的干燥根,味辛、苦,性寒,有祛风止痛、清热利水消肿之功效,主治风湿顽痹、水肿脚气、疮疹湿毒等。防己主要有效成分为生物碱类化合物,包括汉防己甲素、汉防己乙素、轮环藤酚碱等^[60]。张艺^[61]发现防己中 15 种具有抗癌作用的药理活性成分,靶点预测及富集分析结果,获得 105 个对应靶点及 67 条与抗癌活性发挥密切相关信号通路,并发现其中 β -sitosterol 成分在防己抗肿瘤作用的发挥中起到关键作用,其能够下调 A549/PTX 细胞雄激素受体(AR)/热休克蛋白 90(Hsp-90)信号通路中的 hsp-90, 激肽释放酶相关肽酶 3(KLK3)水平,同时使线粒体/Caspase-9 凋亡信号通路中的 Caspase-9, Caspase-3, B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)水平下调。中药防己中的 β -sitosterol 能一定程度上逆转非小细胞型肺癌细胞对紫杉醇的耐药性。

2.2.3 半枝莲 半枝莲属于唇形科,植物半枝莲全草干燥后入药,性苦寒,有清热解毒、凉血化瘀、利尿消肿之功效,用于热毒疮疖肿痛、蛇虫咬伤、水肿等,现代临床用于抗肿瘤、治疗消化道和泌尿系统疾病等^[62]。研究表明,半枝莲三氯甲烷极性提取部位与 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合用药后,基因 linc01843 的表达量显著上调,并且明显增强了 5-FU 对耐药细胞株 HCT-8/5-FU 的细胞毒性,说明半枝莲氯仿极性提取部位通过调控 linc01843 基因而逆转了耐 5-FU 的大肠癌细胞株 HCT-8/5-FU 的耐药性^[8]。

2.3 中药复方逆转耐药性的作用

2.3.1 复方理冲生髓饮 复方理冲生髓饮主治肾虚血瘀、经行腹痛等^[63]。付杨等^[64]发现理冲生髓饮对卵巢癌的治疗具有多成分、多途径、多靶点等优势,故基于复方理冲生髓饮“温助肾之阳,搜剔胞络之瘀滞”功效,进一步研究显示理冲生髓饮有效组分可通过下调 ABCC1 mRNA 水平,抑制转运蛋白将药物排出细胞外,使肿瘤细胞中药物有效浓度升高,发挥逆转卵巢癌细胞对顺铂耐药性的作用。

2.3.2 复方浙贝颗粒 复方浙贝颗粒在中医临床上用于化痰止咳、清热散结等,近几年研究发现复方浙贝颗粒与化疗药物联合使用可用于治疗急性难治性白血病^[65]。相关研究表明,复方浙贝颗粒联合顺铂用药能增加肿瘤细胞对药物的敏感性。吕鹏等^[66]发现中、高剂量浙贝颗粒联合顺铂给药能够明显抑制急性淋巴细胞白血病耐药细胞株谷胱甘

肽巯基转移酶的表达,高剂量浙贝颗粒联合顺铂给药能够明显上调拓扑异构酶Ⅱ的表达,可见浙贝颗粒逆转肿瘤细胞耐药性的机制可能是通过调控谷胱甘肽巯基转移酶/拓扑异构酶Ⅱ信号通路来实现。

2.3.3 葛根芩连汤 葛根芩连汤常用于治疗身热下泻、下痢等,现代运用于治疗急性肠炎、细菌性痢疾、肠伤寒、胃肠型感冒等^[67]。李雪莲等^[68]发现,葛根芩连水煎液可以显著下调人结肠腺癌上皮细胞Caco-2细胞中相关蛋白多药耐药基因1(MDR1),MRP1~6 mRNA水平,且成浓度依赖性,提示葛根芩连汤可能通过调节Caco-2细胞转运蛋白的mRNA的表达而减少化疗药物外排,延长其作用时间。

2.3.4 参芪扶正注射液 参芪扶正注射液适用于肺脾气虚引起的疲乏、少气、懒言等,临床上也可以辅助癌症的治疗。研究表明参芪扶正注射液可以明显上调耐5-FU的人胰腺癌细胞株Patu8988/5-FU细胞中miR-29b表达水平,转染miR-29b类似物组胰腺癌细胞活力明显上升,Bcl-2基因表达也上调,转染miR-29b类似物并给予参芪扶正注射液组Bcl-2蛋白表达变化不明显,说明参芪扶正注射液是通过作用于miR-29b/Bcl-2信号通路而增加耐药肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[69]。

2.3.5 补中益气汤 补中益气汤适用于脾胃气虚弱引起的疲乏、脱肛、子宫脱垂及便溏等症。研究表明,补中益气汤可以明显抑制乳腺癌细胞MCF-7耐药株接种的裸鼠异种移植瘤的生长,下调EGFR基因表达,说明中益气汤可能是通过上调SHP-1而抑制EGFR基因表达,逆转MCF-7细胞耐药性,抑制肿瘤生长^[70]。

3 展望

在临床癌症治疗中,肿瘤细胞对许多化学药物都产生耐药性,这种趋势使得抗肿瘤治疗困难重重。近年来研究发现中药具有成分种类繁多、体内作用机制复杂、多靶点、高效低毒等特点,能够辅助性抑制肿瘤细胞增殖、转移潜能等,还可以与化学药物联合用药逆转肿瘤细胞耐药性,与化疗药物发挥协同作用,临床上中西合用治疗恶性肿瘤也可明显提高患者预后。从中药及其活性成分中发现与挖掘具有逆转肿瘤耐药性的活性成分已受到越来越多研究者的青睐,具备非常广阔的前景。

[参考文献]

[1] 张依然,金文敏. 肿瘤内科治疗的现状和发展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(S1):311-312.

[2] 王越,沈灿,胡正军,等. 中医药逆转胰腺癌耐药性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(11):220-227.

[3] YANG Y, BAI L L, LIAO W T, et al. The role of non-apoptotic cell death in the treatment and drug-resistance of digestive tumors[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 405(2):112678.

[4] 颜彬,周钱梅. 肿瘤相关巨噬细胞参与化疗耐药及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(17):193-202.

[5] 阿地力江·萨吾提,木塔力甫·艾买提,周文婷,等. 山柰酚逆转MCF-7/阿霉素细胞耐药机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1806-1810.

[6] 班纪芳,客蕊. 中药苏木抗肿瘤作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2020,31(8):1963-1967.

[7] 戴凌虹,孙云,陈祥艳. 莪术醇对人卵巢癌SKOV3细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. 温州医科大学学报,2019,49(10):740-743.

[8] 张铃,方翌,林久茂,等. 半枝莲氯仿极性部位提取物调控linc01843逆转大肠癌5-FU耐药研究[J]. 福建中医药,2021,52(1):23-27.

[9] 刘浩,方素萍,张潇潇. 扶正解毒方药调控T790M及c-Met改善吉非替尼获得性耐药[J]. 世界中医药,2021,16(8):1221-1225.

[10] 师林,黄圆圆,柯斌. 加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对Lewis肺癌小鼠耐药相关基因及IL-7介导的Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):66-72.

[11] PATEL N H, XU J, SALEH T, et al. Influence of nonprotective autophagy and the autophagic switch on sensitivity to cisplatin in non-small cell lung cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.bcp.2020.113896.

[12] HARRISON P T, VYSE S, HUANG P H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020,61:167-179.

[13] ROBICHAUX J P, ELAMIN Y Y, TAN Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2018,24(5):638-646.

[14] HUANG K, LIANG Q, ZHOU Y, et al. A novel allosteric inhibitor of phosphoglycerate mutase 1 suppresses growth and metastasis of non-small-cell lung cancer[J]. *Cell Metab*, 2019,30(6):1107-1119.

[15] 冯燕. PGAM1调控糖酵解流诱导卵巢癌细胞耐紫杉醇的机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2017.

[16] 井元英. 结肠癌采用奥沙利铂联合化疗治疗的疗效

- 探究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(33): 113-114.
- [17] CHEN H, WANG X, GOU S. A cisplatin-based platinum (IV) prodrug containing a glutathione S-transferase inhibitor to reverse cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer[J]. J Inorg Biochem, 2019, 193: 133-142.
- [18] CHO S G, LEE Y H, PARK H S, et al. Glutathione S-transferase mu modulates the stress-activated signals by suppressing apoptosis signal-regulating kinase 1 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(16): 12749-12755.
- [19] DROZD E, KRZYSZTOŃ -RUSSJAN J, MARCZEWSKA J, et al. Up-regulation of glutathione-related genes, enzyme activities and transport proteins in human cervical cancer cells treated with doxorubicin [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 397-406.
- [20] ROCA J. The mechanisms of DNA topoisomerases [J]. Trends Biochem Sci, 1995, 20(4): 156-160.
- [21] 张游华, 顾切颀, 牛天力, 等. DNA拓扑异构酶抑制剂在逆转肿瘤多药耐药性中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(24): 4030-4033.
- [22] LIAN C, CAO S, ZENG W, et al. RJT-101, a novel camptothecin derivative, is highly effective in the treatment of melanoma through DNA damage by targeting topoisomerase 1 [J]. Biochem Pharmacol, 2020, doi:10.1016/j.bcp.2019.113716.
- [23] 姚娟, 吴平安, 李芸, 等. Keap1-Nrf2-ARE信号通路及其激活剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1342-1346.
- [24] TKACHEV VO, MENSCHIKOVA EB, ZENKOV NK. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system [J]. Biochemistry (Mosc), 2011, 76(4): 407-422.
- [25] GAO A M, KE Z P, SHI F, et al. Chrysin enhances sensitivity of BEL-7402/ADM cells to doxorubicin by suppressing PI3K/Akt/Nrf2 and ERK/Nrf2 pathway [J]. Chem Biol Interact, 2013, 206(1): 100-108.
- [26] 段俊伟, 倪文. NRF2/PI3K通路介导肝癌细胞 SMMC-7721 出现索拉非尼耐药的机制研究[J]. 肝脏, 2020, 25(9): 930-932, 985.
- [27] DAYA HA, KOUBA S, OULED-HADDOU H, et al. Orai3-mediates cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer cells by enriching cancer stem cell population through PI3K/Akt pathway [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10): 2314.
- [28] HSU H H, KUO W W, SHIH H N, et al. FOXC1 regulation of miR-31-5p confers oxaliplatin resistance by targeting LATS2 in colorectal cancer [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1576.
- [29] KONG S, Y CAO, LI X, et al. MiR16 sensitizes glioma cells to temozolomide by targeting FGFR1 and regulating the FGFR1/PI3K/Akt pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4677-4686.
- [30] 王重植, 易文君. PTPRZ1通过调控PI3K/Akt通路促进乳腺癌细胞增殖和多西他赛耐药[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(24): 4227-4231.
- [31] ZHANG J, QU Z, YAO H, et al. An effective drug sensitizing agent increases gefitinib treatment by down regulating PI3K/Akt/mTOR pathway and up regulating autophagy in non-small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109169.
- [32] YU X, HUANG M, YANG G. Long non-coding RNA BANCR promotes proliferation, invasion and migration in esophageal squamous cell carcinoma cells via the Raf/MEK/ERK signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6): 465.
- [33] LI J, YE T, LIU Y, KONG L, et al. Transcriptional activation of Gstp1 by MEK/ERK signaling confers chemo-resistance to cisplatin in lung cancer stem cells [J]. Front Oncol, 2019, 9: 476.
- [34] ZHAO Z, ZHANG D, WU F, et al. Sophoridine suppresses lenvatinib-resistant hepatocellular carcinoma growth by inhibiting RAS/MEK/ERK axis via decreasing VEGFR2 expression [J]. J Cell Mol Med, 2020, 25(1): 549-560.
- [35] CHEN K G, SIKIC B I. Molecular path ways: regulation and therapeutic implications of multidrug resistance [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 1863-1869.
- [36] ZHANG X Y, ZHANG Y K, WANG Y J, et al. Osimertinib (AZD9291), a mutant-selective EGFR inhibitor, reverses ABCB1-mediated drug resistance in cancer cells [J]. Molecules, 2016, 21(9): 1236.
- [37] HSIAO S H, LU Y J, LI Y Q, et al. Osimertinib (AZD9291) attenuates the function of multidrug resistance-linked ATP-binding cassette transporter ABCB1 in vitro [J]. Mol Pharm, 2016, 13(6): 2117-2125.
- [38] 罗燕鸿, 叶蕾, 孔丹莉, 等. 高表达 lncRNAs 与肿瘤发生发展的相关性及其临床应用价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(22): 3654-3659.
- [39] CHANG L, HU Z, ZHOU Z, et al. Linc00518 contributes to multidrug resistance through regulating the MiR-199a/MRP1 axis in breast cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(1): 16-28.
- [40] 王舒亚, 滕雪, 孔祥雪, 等. 长链非编码 RNA 在抗肿

- 瘤药物耐药中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(11):995-1000.
- [41] YUAN J, YIN Z, TAN L, et al. Interferon regulatory factor-1 reverses chemoresistance by downregulating the expression of P-glycoprotein in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 457:28-39.
- [42] IKINK G J, HILKENS J. Insulin receptor substrate 4 (IRS4) is a constitutive active oncogenic driver collaborating with HER2 and causing therapeutic resistance[J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, 4(2):e1279722.
- [43] HUA X, ZHANG H, JIA J, et al. Roles of S100 family members in drug resistance in tumors: Status and prospects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110156.
- [44] 高静. S100A4在卵巢癌顺铂耐药中的作用[D]. 西安:第四军医大学, 2012.
- [45] 许欣. S100A4与卵巢癌铂类耐药的相关性研究[D]. 西安:第四军医大学, 2014.
- [46] 陈晓兰, 丁颖, 秦鑫, 等. 肿瘤源性S100A9对食管鳞癌细胞顺铂耐药性的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(16):2484-2487.
- [47] 王娅杰, 李琦, 李玉洁, 等. 中药在逆转肿瘤多药耐药中的作用及研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(24):4693-4698.
- [48] 徐栋. 和厚朴酚逆转P-g介导的肿瘤多药耐药及协同、增敏化疗药物杀伤肿瘤细胞的体内药效研究[D]. 杭州:浙江大学, 2007.
- [49] 刘文虎, 袁江北, 张帆, 等. 姜黄素通过Wnt3a/ β -catenin/EMT信号通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14):3107-3115.
- [50] 常娜, 王小平, 胥冰. 姜黄素逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(11):1359-1362.
- [51] 李雷, 陈军, 李贺, 等. 姜黄素干预的人结肠癌耐药细胞蛋白质组学分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(26):18-22.
- [52] JIANG X, HUANG Y. Curcumin derivative C086 combined with cisplatin inhibits proliferation of osteosarcoma cells[J]. *Med Sci Monit*, 2020, doi: 10.12659/MSM.924507.
- [53] 王维兵, 张林西, 罗强, 等. 姜黄素逆转食管癌Eca-109/VCR细胞耐药性的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2):136-139.
- [54] 牛天力. 华蟾酥毒基联合多西他赛干预前列腺癌PC3细胞生长及耐药性的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [55] 刘丽娜, 李素梅, 吴迪, 等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2017, 30(5):953-956.
- [56] 李甜, 唐润薇, 袁帅, 等. 芒柄花素抑制自噬逆转激素受体阳性人乳腺癌细胞多药耐药的机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(S1):147-152.
- [57] 汤世民, 邢小燕, 邓雪红, 等. 冠心丹参方及其有效成分治疗冠心病的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(20):3721-3726.
- [58] 颜晓静, 杨焯, 毕蕾, 等. 丹参-人参组分配伍对肺癌A549增殖、凋亡和骨架的影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(22):4436-4441.
- [59] 金忠明, 洪伟鹏, 黄民, 等. 丹参在逆转肿瘤耐药及化疗增敏中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(7):889-891.
- [60] 王蓉, 马腾茂, 刘飞, 等. 防己的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(4):634-639.
- [61] 张艺. 防己中逆转非小细胞肺癌化疗耐药性有效成分的筛选及分子机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2019.
- [62] 陈雷, 彭骁, 胡兵. 半枝莲抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J]. *新中医*, 2020, 557(10):22-26.
- [63] 怀其娟, 韩凤娟, 王秀霞, 等. 中药复方理冲生髓饮对Casp-8和CXCL2基因在人卵巢癌细胞株SKOV3中表达的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(12):1689-1692.
- [64] 付杨, 夏霁, 韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌干细胞调控相关基因及顺铂耐药性的影响及其作用机制研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(9):1078-1083.
- [65] 田晓琳, 张雅月, 杨臻, 等. miRNA-17-92高表达白血病动物模型化疗敏感性及其复方浙贝颗粒增敏作用研究[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2018, 27(4):222-227.
- [66] 吕鹏, 赵欢, 石凤芹, 等. 复方浙贝颗粒联合顺铂对急性淋巴细胞白血病耐药细胞株移植瘤细胞耐药相关酶表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(11):52-56.
- [67] 马靖, 王风云, 张佳琪, 等. 基于细胞信号通路探讨葛根苓连汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17):186-192.
- [68] 李雪莲, 王嘉馨, 王静, 等. 不同浓度葛根苓连水煎液对Caco-2细胞P-糖蛋白及多药耐药蛋白转运体表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(15):3135-3139.
- [69] 文柳静, 张洁. 参芪扶正注射液通过调控miR-29b/Bcl-2通路逆转胰腺癌多药耐药研究[J]. *中草药*, 2021, 52(14):4262-4267.
- [70] 吴依芬, 王刚, 谭庆麟, 等. 补中益气汤通过SHP-1对转移性乳腺癌TAM耐药性的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(12):1776-1779, 1785.

[责任编辑 张丰丰]