

## 乳腺癌多药耐药的研究现状及中医药应对策略

崔羲和, 曾蕊, 杨庆, 朱晓新\*, 王娅杰\*  
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 乳腺癌作为一种女性群体高发的恶性肿瘤,对人民健康造成了极大的威胁。目前,化疗是除手术及放疗外治疗乳腺癌的主要方法,但化疗过程常伴随着乳腺癌多药耐药(MDR)的产生,从而导致药物疗效降低、停药后癌症复发、医疗资源消耗量增大以及医疗系统负担增加等一系列严重后果。以往研究证明,乳腺癌MDR机制相当复杂,涉及药物外排、DNA损伤修复、肿瘤微环境、自噬、表观遗传学调控、肿瘤干细胞及脂质代谢等一系列过程,且各耐药机制之间存在着广泛的联系。深入揭示MDR的产生机制,开发相应药物针对性地逆转MDR,提高乳腺癌化疗效果,是目前乳腺癌治疗的需要。中医药具有高效低毒,多靶点、整体调控的优势,大量研究发现,多种中药单体、单药及复方能够通过调控药物外排蛋白表达、促进凋亡、调节自噬等途径逆转乳腺癌MDR,表现出对抗乳腺癌MDR的潜力。据此,该文将对近年来关于乳腺癌MDR的产生机制及中医药应对乳腺癌MDR的研究进展进行系统的概括,为相关研究的进一步深入提供参考。

**[关键词]** 乳腺癌; 多药耐药(MDR); 研究现状; 中医药; 应对策略

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)13-0250-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220803

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220210.1721.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-02-11 11:30

## Multidrug Resistance in Breast Cancer and Coping Strategies of Chinese Medicine: A Review

CUI Xihe, ZENG Rui, YANG Qing, ZHU Xiaoxin\*, WANG Yajie\*  
(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

**[Abstract]** Breast cancer, as a kind of malignant tumor with high incidence rate in female population, poses a great threat to people's health. At present, chemotherapy is the main treatment for breast cancer besides surgery and radiotherapy. However, chemotherapy is often accompanied by multidrug resistance (MDR), which results in a series of severe consequences such as low efficacy, relapse of cancer after drug withdrawal, increased consumption of medical resources, and increased burden of medical system. Previous studies showed that the mechanism of MDR in breast cancer was quite complex, involving drug efflux, deoxyribonucleic acid (DNA) damage repair, tumor microenvironment, autophagy, epigenetic regulation, tumor stem cells, lipid metabolism, and so on. In addition, there were extensive connections among the mechanisms of MDR. Therefore, it is necessary to reveal the mechanism of MDR and develop corresponding drugs to reverse MDR, thus improving the effect of chemotherapy on treating breast cancer. Chinese medicine has the advantages of high efficiency, low toxicity, multi targets, and overall regulation. Various studies found that Chinese medicine monomer, single drug, and compound were able to reverse MDR in breast cancer by regulating the expression of

**[收稿日期]** 2021-12-05

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174030);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZXKT20026);国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301012002)

**[第一作者]** 崔羲和,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:cuixihe0502@163.com

**[通信作者]** \*王娅杰,副研究员,硕士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:yjwang@icmm.ac.cn;

\*朱晓新,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:xxzhu@icmm.ac.cn

drug efflux protein, promoting apoptosis, and regulating autophagy, showing the potential of anti-MDR in breast cancer. This paper summarized the research progress of the mechanism of MDR in breast cancer and the strategies of Chinese medicine in coping with MDR in breast cancer in recent years, and provided references for further research.

**[Keywords]** breast cancer; multidrug resistance (MDR); research status; Chinese medicine; coping strategies

据最新数据显示,乳腺癌已成为目前世界上年新增病例最多的癌症,2020年新增乳腺癌患者人数约226万人,占新发癌症总数的11.7%,在女性新发癌症中所占比例更是高达24.5%,且伴随着6.9%的高死亡率,由此可见,乳腺癌已成为人类健康的主要威胁之一<sup>[1]</sup>。化疗一直都是临床对抗乳腺癌的主要策略,但化疗过程往往伴随着乳腺癌多药耐药(MDR)的产生,MDR是指恶性肿瘤细胞接触一种抗癌药物后,继而对多种结构不同、作用机制各异的其他化疗药物产生耐药的現象,是化疗效果降低的主要原因<sup>[2]</sup>。乳腺癌MDR的产生和调控机制十分复杂,对相关药物的开发提出了极大的挑战。中医药以其多靶点多通路作用及整体稳态调节的优势逐渐在癌症治疗领域获得了极大的关注,基础研究证明多种中药、复方及活性提取物具有逆转乳腺癌MDR的作用。本文将根据国内外最新研究进展对乳腺癌MDR的产生机制进行梳理总结,并提出中医药应对乳腺癌MDR现状的思考和展望,以期为克服乳腺癌MDR提供有益的思路和借鉴。

## 1 乳腺癌MDR相关机制

### 1.1 三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运蛋白(ABC)

ABC是人体内一种重要的外排型转运蛋白家族,分为ABCA到ABCG 7个亚家族,共由48个基因编码,目前公认其导致MDR的机制为在ATP供能的条件下将进入细胞的化疗药物排出胞外,影响药物在癌细胞内的富集,降低药效,从而导致MDR的产生<sup>[3]</sup>。大量研究已经证明了ABC与乳腺癌MDR之间的关系,一些代表性ABC蛋白包括P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、乳腺癌耐药蛋白(BRCP)等已成为衡量乳腺癌细胞MDR特性强弱的指标,如NĚMCOVÁ-FŮRSTOVÁ等<sup>[4]</sup>通过浓度递增培养的方法建立了紫杉醇耐药乳腺癌细胞系,发现其P-gp、MRP-3等ABC转运体的表达水平上升,且对阿霉素产生了交叉耐药,将编码ABCB1的基因沉默后细胞耐药性又显著降低,说明ABC在乳腺癌细胞MDR的产生过程中扮演了重要的角色。许多因素都能够通过上调ABC的表达水平使

乳腺癌细胞产生MDR特征,如缺氧微环境、外泌体、表观遗传学调控因子等,说明耐药机制之间存在广泛联系、相互促进的关系,ABC可能在耐药机制网络中处于枢纽位置,常随其他耐药机制的激活而激活。

**1.2 DNA损伤修复** DNA是抗肿瘤药物的经典作用靶点之一,很多化疗药物,如阿霉素(Doxorubicin)、顺铂(Cisplatin)、等,都通过破坏肿瘤细胞DNA结构或干扰正常DNA合成和复制过程以达到诱导其凋亡的目的,在临床乳腺癌治疗中常单独使用或联合其他化疗药物使用。DNA损伤修复的主要途径包括碱基切除修复(BER)、单链断裂修复(SSBR)、核苷酸切除修复(NER)、同源重组(HRR)、非同源末端连接(NHEJ)等<sup>[5]</sup>。DNA损伤修复功能的激活能够使乳腺癌细胞及时修复化疗造成的DNA损伤,拮抗化疗药物药效的发挥,使乳腺癌表现出对此类药物的耐药性<sup>[6]</sup>。

DNA损伤修复机制主要受到以下因素调控:

①表观遗传学因素,如GARCÍA-VENZOR等<sup>[7]</sup>研究发现,长链非编码RNA lncMat2B在顺铂耐药乳腺癌细胞中高表达,通过促进DNA损伤修复过程及减少活性氧的产生,导致乳腺癌细胞对顺铂的耐药。②特定蛋白质,除DNA修复过程的关键酶如聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶-1(PARP)、细胞周期检测点激酶(Chk)以外,JIAO等<sup>[8]</sup>发现G蛋白偶联受体家族成员CC趋化因子受体5(CCR5)表达水平的上调能够增强乳腺癌细胞的DNA修复能力,诱导双链和单链DNA损伤的修复,使其对靶向DNA的化疗药物产生耐药性。③自噬,自噬作为胞质内普遍存在的分解代谢过程,与碱基切除修复、核苷酸切除修复、非同源末端连接等DNA损伤修复过程均存在一定关联,但由于相关研究仍相对较少,对两者相互作用的机制了解不深,暂无法对自噬促进还是抑制DNA损伤修复过程下一个明确的结论<sup>[9]</sup>。

**1.3 缺氧及酸性微环境** 肿瘤细胞代谢旺盛,常处于快速增殖状态,耗氧量高于正常细胞,故肿瘤微环境常处于缺氧状态,该状态与肿瘤的MDR关系

十分密切,可通过促进药物外排、凋亡抵抗、自噬、血管生成、干性特征形成等多种途径导致MDR的产生<sup>[10]</sup>,肿瘤微环境中的缺氧诱导因子(HIF)对此起主要的诱导和调控作用。DOUBLIER等<sup>[11]</sup>发现HIF-1在3D乳腺癌细胞培养模型中激活后参与P-gp表达的转录过程,上调细胞膜P-gp表达水平,导致其阿霉素耐药性的产生。YAN等<sup>[12]</sup>研究发现,HIF-2 $\alpha$ 能够通过激活Wnt和Notch信号通路促进乳腺癌干细胞表型转化并诱导对紫杉醇(Paclitaxel)的耐药性的产生。当然,HIF也不是低氧诱导乳腺癌MDR产生的唯一因素,如ZHANG等<sup>[13]</sup>研究发现,缺氧可导致原肌球蛋白2(TPM2)基因启动子的甲基化,使其表达水平降低,结合临床实验TPM2低表达的患者对紫杉醇不敏感的现象,说明该过程可能与乳腺癌细胞的紫杉醇耐药性产生有关。

此外,肿瘤微环境往往还具有酸性特征,一般认为该特征是代谢旺盛的肿瘤细胞有氧呼吸产生的CO<sub>2</sub>及糖酵解产生的乳酸外排导致的,酸性微环境诱导耐药的途径主要包括诱导干性特征、影响药物的解离,调节药物转运和外排过程等<sup>[14]</sup>。如曹峰琦等<sup>[15]</sup>发现pH 6.8的弱酸性条件培养的MDA-MD-231乳腺癌细胞的乙醛脱氢酶(ALDH)阳性细胞亚群的比率、干性基因性别决定区Y框蛋白2(Sox2)\八聚体结合转录因子4(Oct4)的表达水平,成球能力和肿瘤细胞迁移能力均高于pH为7.4的弱碱性条件下培养的同种细胞,说明酸性微环境可能通过诱导乳腺癌细胞干性产生从而导致乳腺癌MDR。LI等<sup>[16]</sup>发现在pH由7.4下降到5.5的过程中BCRP对甲氨蝶呤(methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)两种化疗药物的转运效率均增加了40倍以上,说明酸性环境有利于BCRP更好地发挥其药物外排作用,从而导致MDR。

**1.4 自噬** 自噬指细胞将胞内老化、损伤的细胞器、蛋白质等通过自噬泡运送至溶酶体,分解为氨基酸等代谢原料的过程<sup>[17]</sup>。作为一种进化上保守的细胞生物过程,自噬能够实现细胞内废物的重新利用,在极端条件下能够维持细胞的存活。目前研究表明,自噬对于癌细胞存在正反两方面的作用,一方面自噬能够为细胞的生长繁殖提供养分,促进细胞的生长代谢;另一方面,自噬过度也可导致细胞凋亡,即自噬性死亡<sup>[18]</sup>。自噬过程主要受到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的调控,mTORC1表达的上调能够抑制自噬过程,AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)是调节mTOR的上游信号,在

细胞内能量水平降低时激活,抑制mTOR的同时促进Unc样激酶1(ULK1)、III型磷脂酰肌醇3-激酶(VPS34)及自噬蛋白Beclin-1的磷酸化激活而促进自噬。除此之外,转录因子EB(TFEB)也是自噬过程的重要调节因子,可与细胞核结合,促进溶酶体的生物合成过程<sup>[19]</sup>。

相关研究多表明自噬过程多在化疗作用下被激活,且与MDR的形成关系密切<sup>[20]</sup>。多种因素能够通过自噬的调控导致乳腺癌MDR的产生,如LIN等<sup>[21]</sup>发现肿瘤坏死因子13B(TNFSF13)表达水平的上调通过可降低蛋白激酶B(Akt)/mTORC1通路的活性,抑制mTORC1激活自噬而使三阴性乳腺癌细胞产生化疗耐药性。UEDA等<sup>[22]</sup>发现,has-miR-27a在乳腺癌干细胞模型中水平下调,激活自噬而引起MDR。也有相关研究致力于揭示自噬诱导耐药的相关机制,如ZHANG等<sup>[23]</sup>发现,化疗能够上调瞬时受体电位通道5(TRPC5)蛋白表达,激活钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 $\beta$ (CaMKK $\beta$ )/AMPK $\alpha$ /mTOR通路,抑制mTOR,促进乳腺癌细胞保护性自噬过程,导致耐药。

**1.5 表观遗传学调控** 表观遗传学调控是指在DNA序列不发生改变的前提下改变基因表达水平的相关过程,目前研究较多的与乳腺癌耐药相关的表观遗传学修饰过程包括DNA甲基化、组蛋白修饰以及非编码RNA介导的调节等,这些过程的失调最终都可能会导致乳腺癌MDR的发生<sup>[24]</sup>。

DNA甲基化过程由DNA甲基化酶(DNMT)催化,能够抑制某些抑癌基因的表达,是癌细胞表观遗传学调控的主要机制之一,与乳腺癌MDR的关系十分密切,如LIU等<sup>[25]</sup>发现抑癌因子骨形态发生蛋白6(BMP6)启动子区域Cpg岛(CpG island)甲基化水平的升高可降低其表达水平,从而使乳腺癌细胞产生上皮-间质转化(EMT)表型以及MDR特性,同样可被DNA甲基化抑制表达进而导致乳腺癌MDR的蛋白还包括羧基谷氨酸蛋白(MGP)<sup>[26]</sup>、DNA错配修复蛋白MSH2(DNA mismatch repair protein Msh2)<sup>[27]</sup>等。

组蛋白修饰是另一种表观遗传调控机制,可通过改变基因组与转录调节因子的相互作用来调控基因表达,包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等等,其中乙酰化是最常见和研究最充分的组蛋白修饰,该过程由组蛋白乙酰化酶(HAT)催化,可导致组蛋白和DNA之间的静电相互作用减弱,使DNA转化为宽松、开放的状态,更好地同转录因子结合,上

调转录及蛋白表达水平<sup>[28]</sup>。YOU等<sup>[29]</sup>指出,组蛋白乙酰化对MDR基因MDR-1、BCRP的表达具有调控作用,抑制组蛋白乙酰化往往能够大幅度上调二者的表达水平,使乳腺癌细胞药物外排能力增强,产生MDR。

非编码RNA调控方面,相关研究主要集中于长链非编码RNA(lncRNA)以及微小RNA(miRNA),两者均可能在乳腺癌发生发展过程中发挥耐药诱导作用。如WANG等<sup>[30]</sup>研究发现,lnc05620可能通过调控ITGB1基因的表达促进三阴性乳腺癌病情发展以及对表柔比星的耐药性。TANG等<sup>[31]</sup>发现,长链非编码RNA MIR200CHG能够通过多功能脊椎动物Y盒结合蛋白-1(YB-1)结合,调控其泛素化降解及磷酸化过程,影响耐药相关蛋白的表达,从而促进乳腺癌的耐药。此外,也有一些非编码RNA可发挥抗耐药作用,如KUMAR等<sup>[32]</sup>发现,三阴性化生乳腺癌(MBC)细胞中内源性高水平的miR-495-3p在其阿霉素和紫杉醇耐药细胞株中表达水平均下调,随后在两细胞中短暂表达miR-495-3p模拟物(miR-495-3p mimic)后发现其恢复了对阿霉素和紫杉醇的敏感性,抑制miR-495-3p表达则会导致MBC细胞对这两种药物的耐药性增加。

**1.6 外泌体** 外泌体是由细胞分泌的囊泡结构,直径一般在50~100 nm之间,内部常携带一些核酸、蛋白质和脂质等物质,在细胞的生长代谢、基因表达以及细胞间通讯等过程中都具有重要的调控作用<sup>[33]</sup>。越来越多的研究表明,由外泌体介导的细胞间信号交流可能是乳腺癌耐药性产生的一个全新的重要机制<sup>[34]</sup>。

首先,有研究证明外泌体对药物外排具有调控作用,包括①直接将细胞内的化疗药物包裹在内并转运至细胞外,减少细胞内药物的积累,早在20世纪初就有学者报道了这一发现<sup>[35]</sup>。②携带P-gp等耐药蛋白进入细胞外微环境,整合到化疗敏感的乳腺癌细胞中,实现化疗耐药表型的转移<sup>[36]</sup>,③通过携带的某些蛋白及miRNA上调药物外排蛋白的表达,如含有TRPC5的外泌体被MCF-7乳腺癌细胞内化吸收后可导致钙离子内流增加,使药物外排蛋白表达水平上升<sup>[37]</sup>。

其次,外泌体中可携带促进肿瘤生长以及存活物质,如KREGER等<sup>[38]</sup>研究发现紫杉醇处理乳腺癌细胞能够促进富含存活素(survivin)外泌体的产生,使乳腺癌细胞对化疗诱导的凋亡产生抵抗。WANG等<sup>[39]</sup>研究发现阿霉素耐药乳腺癌细胞中

lncRNA H19水平升高,而且能够通过外泌体运输至其他化疗敏感细胞,引起耐药。LUO等<sup>[40]</sup>发现阿霉素处理后的间充质干细胞能够分泌富含miR-21-5p的外泌体,促进乳腺癌细胞中S100A6基因的表达,导致乳腺癌对阿霉素的耐药。

第三,外泌体能够使乳腺癌细胞产生EMT或干细胞表型,增强其对化疗的耐药性。QIN等<sup>[41]</sup>发现,携带高水平转化生长因子- $\beta_2$ (TGF- $\beta_2$ )的外泌体可导致癌细胞表现出细胞形态和肌动蛋白细胞骨架改变,细胞间连接丧失, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和波形蛋白(Vimentin)增加,E-钙粘蛋白(E-cadherin)减少等EMT表型。YANG等<sup>[42]</sup>发现化疗能够激活乳腺癌细胞中的果蝇ZESTE基因增强子同源物2(EZH2)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)通路,使其分泌富含miR-378a-3p和miR-378d的外泌体,这些外泌体被其余乳腺癌细胞吸收后,通过靶向dickkopf-3(DKK3)和细胞命运决定子(NUMB),激活WNT和NOTCH通路,导致乳腺癌干细胞及耐药性的产生。

**1.7 肿瘤干细胞** 肿瘤干细胞是乳腺癌细胞中占比例很小的细胞群体,与普通癌细胞相比,其具有较强的自我更新能力和分化潜能,难以被化疗药物完全杀死,常在化疗终止后重新增殖分化,导致肿瘤的复发<sup>[43]</sup>。肿瘤干细胞具有多种耐药特征,包括①基于自我更新能力的DNA损伤修复<sup>[44]</sup>,②分化潜能导致的肿瘤异质性<sup>[45]</sup>,③大部分时间保持的休眠状态<sup>[46]</sup>,④ABC药物外排蛋白的表达水平上调<sup>[47]</sup>,⑤药物代谢相关的乙醛脱氢酶表达水平的上调<sup>[48]</sup>,⑥对凋亡过程的抵抗<sup>[49]</sup>等等。同时,Oct4、Sox2、Nanog、Kruppel样因子4(KLF4)、肿瘤转录因子myc(c-myc)等多种转录因子及Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、Norch、Hedgehog、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、两面神激酶(JAK)/STAT、TGF/SMAD、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR等多种信号通路都对肿瘤干细胞的生长、繁殖、自我更新及分化等过程具有重要的调控作用,能够通过广泛的相互作用使肿瘤干细胞的干性增强、耐药性提高<sup>[50]</sup>。

**1.8 脂质代谢** 乳腺是一个脂质含量丰富的环境,其中的脂肪细胞在乳腺癌细胞分泌的一系列细胞因子的作用下,常常转化为癌症相关脂肪细胞(CAA),CAA中的脂滴(LD)能够分解产生以脂肪酸(FA)和胆固醇为主的小分子脂质并转运至乳腺癌细胞,为乳腺癌细胞的能量代谢提供原料<sup>[51]</sup>,越来越多的研究也证明脂质代谢重编程与乳腺癌耐

药性的产生存在关联<sup>[52]</sup>。

脂肪酸氧化分解是包括乳腺癌在内许多肿瘤细胞的主要能量来源之一<sup>[53]</sup>,与正常细胞相比,乳腺癌细胞中脂肪酸代谢强度更高<sup>[54]</sup>,有相关文献报道脂肪酸合酶(FASN)在高血糖诱导的乳腺癌中表现出对化疗耐药的正向促进作用<sup>[55]</sup>。而且,CAA分泌的瘦素(leptin)可以激活人类乳腺癌细胞STAT3通路,从而上调表达脂肪酸 $\beta$ -氧化(FAO)途径的关键酶肉毒碱棕榈酰基转移酶1B(CPT1B),促进乳腺癌细胞脂肪酸氧化过程,导致其干性和化疗耐药性的产生<sup>[56]</sup>。SAAVEDRA-GARCÍA等<sup>[57]</sup>提出,游离脂肪酸(FFA)、脂肪酸合酶(FASN)和脂肪酸 $\beta$ -氧化均可通过FOXO3-FOXM1通路促进癌症的发生

发展以及耐药过程。

此外,胆固醇代谢也是诱导肿瘤MDR的重要因素<sup>[58]</sup>,BRINDISI等<sup>[59]</sup>发现胆固醇和甲羟戊酸处理能够激活雌激素相关受体 $\alpha$ (ERR $\alpha$ )途径,增加乳腺癌细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子-1(PGC-1)、人类表皮生长因子受体2(HER2)、肿瘤蛋白D52(TPD52)和NOTCH2蛋白的表达水平,这些蛋白均涉及乳腺癌细胞的代谢变化、快速增殖、干细胞转化等耐药相关过程;STORCH等<sup>[60]</sup>的研究证明胆固醇能够通过调控BCRP的药物外排作用调控乳腺癌MDR特性,从不同角度阐释了胆固醇诱导乳腺癌MDR的机制。乳腺癌MDR机制总结见表1。

表1 乳腺癌MDR机制

Table 1 Mechanisms of MDR in breast cancer

| 耐药机制    | 作用途径   | 相关靶点  | 参考文献           |
|---------|--|---|----------------|
| ABC     | 在ATP供能的条件下介导药物外排   | P-gp,MRP,BCRP等  | [4]            |
| DNA损伤修复 | 修复化疗造成的DNA损伤   | PARP,Chk,CCR5,lncMat2B等   | [6-8]          |
| 肿瘤微环境缺氧 | 促进药物外排、凋亡抵抗、自噬、血管生成、干性特征形成   | HIF-1,HIF-2 $\alpha$ ,TPM2等   | [10-13]        |
| 肿瘤微环境酸性 | 诱导干性特征、影响药物的解离,调节药物转运和外排过程   | SOX2,OCT4,BCRP等   | [14-16]        |
| 自噬      | 分解胞内废物、提供代谢原料、诱导凋亡抵抗   | mTOR, AMPK, ULK1, VPS34, Beclin-1, TFEB, TNFSF13, has-miR-27a, TRPC5, CaMKK $\beta$ 等                         | [19-23]        |
| 表观遗传学调控 | 通过DNA甲基化、组蛋白修饰以及非编码RNA调控等过程影响耐药相关基因的表达                                     | DNMT,HAT,MIR200CHG,miR-495-3p,lnc05620等   | [24-25, 28-32] |
| 外泌体     | 调控药物外排过程,携带促进肿瘤生长以及存活物质,使乳腺癌细胞产生干细胞表型                                      | P-gp,TRPC5,survivin,lncRNA H19,miR-21-5p,TGF- $\beta$ <sub>2</sub> ,miR-378a-3p,miR-378d,DKK3,NUMB,WNT,NOTCH等 | [35-42]        |
| 肿瘤干细胞   | 产生DNA损伤修复、肿瘤异质性、休眠状态、ABC表达水平上调、乙醛脱氢酶表达水平上调、凋亡抵抗等耐药特征                       | Oct4, Sox2, Nanog, KLF4, c-myc, Wnt/ $\beta$ -catenin, Norch, Hedgehog, NF- $\kappa$ B等                       | [44-50]        |
| 脂质代谢    | 乳腺癌细胞通过 $\beta$ -氧化、胆固醇代谢等过程,产生干性及耐药性。微环境中CAA分泌的脂肪酸等代谢原料及瘦素等细胞因子对上述过程有促进作用 | FASN, leptin, STAT3, CPT1B, PGC-1, HER2, TPD52, BCRP等   | [51-60]        |

## 2 中医药应对乳腺癌耐药的研究现状

中医药多为天然药物,在很多疾病的治疗中都表现出高效、低毒的优势,以往研究证明,中医药在逆转肿瘤耐药方面具有极大的开发利用潜力,许多单味中药(如白花蛇舌草、连翘、五味子)、中药复方(健脾解毒方、七叶灵、左金丸)及从中药中提取的活性单体(如粉防己碱、苦参碱、姜黄素)都能够对肿瘤耐药产生逆转作用<sup>[61]</sup>。此外由于中药成分的复杂性,其逆转乳腺癌MDR的机制也较为多样,本文以下将从作用机制方面对逆转乳腺癌MDR的中药活性单体、单药及复方进行总结整理。

### 2.1 调控乳腺癌耐药细胞药物外排蛋白

对乳腺癌耐药细胞药物外排蛋白的调控是目前中医药逆转乳腺癌MDR机制研究最主要的方向,大量中药经研究证明都能够下调药物外排蛋白的表达水平或降低其药物外排效率。下调表达水平方面,刘敏等<sup>[62]</sup>发现追毒方可通过下调糖基转移酶 $\beta$ -3GnT8表达,从而降低耐药蛋白BCRP、P-gp的表达,逆转三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞耐药性。ZONG等<sup>[63]</sup>研究表明熊果酸可以逆转乳腺癌细胞MCF-7阿霉素耐药株的MDR特性,其作用机制主要为抑制药物外排蛋白P-gp的功能进而增加阿霉素在细

胞内的富集。降低药物外排效率方面,NI等<sup>[64]</sup>研究发现,隐丹参酮能够通过干扰乳腺癌细胞膜上BCRP寡聚物的形成,降低BCRP的药物外排效率,逆转乳腺癌化疗耐药;YANG等<sup>[65]</sup>发现大戟甲素I逆转P-gp介导的阿霉素耐药的活性最强,可以浓度依赖的方式抑制P-gp-ATP酶活性,降低药物外排效率,且具有低毒、高效的优点。关于中医药调控药物外排蛋白的研究虽然取得了较大进展,但仍存在一些局限性,如大多研究仅停留于调控药物外排蛋白表达水平的变化等等,尚有待进一步扩展和深入。

**2.2 促进乳腺癌耐药细胞凋亡** 此外,许多中药也能够通过直接诱导乳腺癌耐药细胞凋亡发挥抗耐药作用。如金淦等<sup>[66]</sup>发现西黄丸含药血清可能通过上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)蛋白、下调Bcl-2蛋白,促进乳腺癌耐药细胞MDA-MB-231/DOX的凋亡。XIE等<sup>[67]</sup>的研究发现中药姜黄的主要活性成分Germacrone能够单独导致MCF-7乳腺癌阿霉素耐药细胞的凋亡,且与阿霉素具有协同作用。ZHOU等<sup>[68]</sup>发现,苦参碱可通过降低Akt的磷酸化调节PI3K/Akt信号通路的下游凋亡因子,诱导MCF-7乳腺癌耐药细胞凋亡,从而逆转乳腺癌细胞的MDR。虽然目前相关研究的主要关注点为中药活性单体与化疗药物合用,中药常作为降低MDR细胞耐药性的辅助角色,但根据以上研究结果,许多中药活性单体同样具备单独诱导癌细胞凋亡的作用以及单独开发为抗癌药物的潜力,值得给予关注及重视。

**2.3 调节乳腺癌耐药细胞自噬** 据前文所述,自噬能够通过诱导乳腺癌细胞的凋亡抵抗导致化疗耐药,也可使细胞发生自噬性死亡,因此调节自噬也是逆转乳腺癌MDR的主要研究方向之一。在抑制保护性自噬方面,WANG等<sup>[69]</sup>发现,黄连素能够通过调节磷酸酶-张力蛋白(PTEN)/Akt/mTOR信号通路抑制乳腺癌阿霉素耐药细胞的自噬过程,发挥抗耐药作用。李红昌等<sup>[70]</sup>研究发现,复方斑蝥注射液可通过调控miR-520d/Beclin1信号轴抑制自噬,逆转三阴性乳腺癌化疗耐药。而促进自噬性死亡方面,WONG等<sup>[71]</sup>发现,粉防己碱能够通过抑制乳腺癌细胞mTOR信号,诱导其发生自噬性死亡同样具有诱导乳腺癌细胞自噬性死亡的中药单体还包括蜘蛛香环烯醚萜<sup>[72]</sup>、常山酮<sup>[73]</sup>等。自噬作为乳腺癌MDR的诱发因素,临床常采用自噬抑制剂同化疗药物联用的方式以提高疗效,因此能够抑制自噬的中

药活性成分均具有作为化疗辅助药物的潜力。而部分能够促进自噬性死亡的活性中药单体则可能成为具有全新作用机制的逆转乳腺癌MDR的药物,同样值得深入研究。

**2.4 其他相关机制** 此外,中药还能够通过其他机制逆转乳腺癌MDR,如能量代谢、非编码RNA调控、微环境调节、外泌体等等。ZHOU等<sup>[74]</sup>发现,丹参素-川芎嗪结合物DT-010可显著抑制MCF-7阿霉素耐药细胞的糖酵解和线粒体功能,降低其对阿霉素的化疗耐药性。WU等<sup>[75]</sup>发现,芒柄花素可通过减少lncRNA AFAP1-AS1对miR-545-3p/CDK4通路和miR-195/丝苏氨酸蛋白激酶-1(Raf-1)通路的激活发挥抗三阴性乳腺癌化疗耐药的作用;杨慧芬等<sup>[76]</sup>研究发现二至丸合桂枝汤方能够调控缺氧微环境中HIF-1 $\alpha$ 信号通路,下调血管内皮生长因子(VEGF)表达,逆转三阴性乳腺癌细胞系顺铂耐药性。王冰<sup>[77]</sup>研究发现,益气小复方可能通过抑制miR-423-5p表达,进而上调靶基因同源性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)的表达水平,抑制PI3K/Akt信号通路,从而阻滞顺铂耐药细胞株分泌的外泌体对MDA-MB-231细胞的诱导耐药作用。

### 3 总结与展望

虽然针对乳腺癌的化疗药物更新换代速度较快,但几乎所有的药物使用一段时间后均会产生耐药性,MDR是乳腺癌化疗过程中普遍存在的现象,是乳腺癌治疗亟待克服的难点。从ABC药物外排蛋白、DNA损伤修复等经典耐药机制的发现,到肿瘤微环境和自噬概念的提出与完善,再到表观遗传学、外泌体及乳腺癌干细胞、脂质代谢等因素同乳腺癌MDR的关系得到阐释,研究者们对乳腺癌MDR的机制认识一直处在不断的加深和扩展过程当中,而且每一种新的耐药机制的发现都会带动相应针对性药物的研究。目前已经有很多针对各乳腺癌耐药机制的药物及临床治疗策略得到开发,如ABC抑制剂、自噬抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIF抑制剂等,以上药物虽然很多已进入临床实验阶段,但仍然面临药效不高、耐药性的产生以及毒性反应等问题。

笔者认为,作用机制过于单一可能是导致现有逆转MDR药物药效不理想的重要原因之一。乳腺癌MDR机制极其复杂,每种机制都具有单独诱导乳腺癌MDR的能力,且各机制之间联系密切,存在广泛的协同和补偿作用。因此,针对性抑制一种机制的治疗策略只能说是权宜之计,虽然短期内能够

提高化疗效果,但治疗一段时间后仍会不可避免地重新产生耐药性。

综上所述,不断研究完善MDR调控网络,多机制、多通路、多靶点对乳腺癌耐药细胞进行干预,才可能最终解决乳腺癌MDR问题。这恰好符合中医药多靶点整体调控的作用特征,如前文所述,很多中药都表现出了逆转乳腺癌耐药的潜力,值得进一步的研究和开发利用推广。但目前中药逆转乳腺癌MDR研究的主要问题在于缺乏有效手段揭示中药有效成分进入人体后发挥整体调节作用的机制,揭示各组分在体内的相互作用过程及各自靶向的乳腺癌耐药通路和靶点,构建中药针对乳腺癌耐药过程的多层次总体调控网络,是进一步推进中药单药及复方作用逆转乳腺癌耐药机制研究的必经之路。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SZAKÁCS G, PATERSON J K, LUDWIG J A, et al. Targeting multidrug resistance in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(3): 219-234.
- [3] LOCHER K P. Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(6): 487-493.
- [4] NĚMCOVÁ -FÜRSTOVÁ V, KOPPEROVÁ D, BALUŠÍKOVÁ K, et al. Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 310: 215-228.
- [5] LORD C J, ASHWORTH A. The DNA damage response and cancer therapy [J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 287-294.
- [6] ALI R, RAKHA E A, MADHUSUDAN S, et al. DNA damage repair in breast cancer and its therapeutic implications [J]. *Pathology*, 2017, 49(2): 156-165.
- [7] GARCÍA-VENZOR A, MANDUJANO-TINOCO E A, RUIZ-SILVESTRE A, et al. lncMat2B regulated by severe hypoxia induces cisplatin resistance by increasing DNA damage repair and tumor-initiating population in breast cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(11): 1485-1497.
- [8] JIAO X, VELASCO-VELÁZQUEZ M A, WANG M, et al. CCR5 governs DNA damage repair and breast cancer stem cell expansion [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1657-1671.
- [9] GOMES L R, MENCK C, LEANDRO G S. Autophagy roles in the modulation of DNA repair pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11)
- [10] JING X, YANG F, SHAO C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157.
- [11] DOUBLIER S, BELISARIO D C, POLIMENI M, et al. HIF-1 activation induces doxorubicin resistance in MCF7 3-D spheroids via P-glycoprotein expression: A potential model of the chemo-resistance of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 4.
- [12] YAN Y, LIU F, HAN L, et al. HIF-2 $\alpha$  promotes conversion to a stem cell phenotype and induces chemoresistance in breast cancer cells by activating Wnt and Notch pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 256.
- [13] ZHANG J, ZHANG J, XU S, et al. Hypoxia-induced TPM2 methylation is associated with chemoresistance and poor prognosis in breast cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 692-705.
- [14] 陈璐, 高威. 肿瘤酸性微环境的形成机制及其对肿瘤进展的影响 [J]. *肿瘤*, 2019, 39(2): 140-145.
- [15] 曹峰琦, 陈翀, 刘妍, 等. 肿瘤 pH 微环境通过激活  $\beta$ -catenin/TCF4 增强人乳腺癌肿瘤细胞的干性 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(5): 622-627.
- [16] LI L, SHAM Y Y, BIKADI Z, et al. pH-Dependent transport of pemetrexed by breast cancer resistance protein [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1478-1485.
- [17] LEVY J, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [18] DENTON D, KUMAR S. Autophagy-dependent cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 605-616.
- [19] COCCO S, LEONE A, PIEZZO M, et al. Targeting autophagy in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7836.
- [20] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 52.
- [21] LIN H Y, KUEI C H, LEE H H, et al. TNFSF13 upregulation confers chemotherapeutic resistance via triggering autophagy initiation in triple-negative breast cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(9): 1255-1267.

- [22] UEDA S, TAKANASHI M, SUDO K, et al. miR-27a ameliorates chemoresistance of breast cancer cells by disruption of reactive oxygen species homeostasis and impairment of autophagy [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(6):863-873.
- [23] ZHANG P, LIU X, LI H, et al. TRPC5-induced autophagy promotes drug resistance in breast carcinoma via CaMKK $\beta$ /AMPK $\alpha$ /mTOR pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3158.
- [24] DAWSON M A, KOUZARIDES T. Cancer epigenetics: From mechanism to therapy [J]. *Cell*, 2012, 150(1):12-27.
- [25] LIU G, LIU Y J, LIAN W J, et al. Reduced BMP6 expression by DNA methylation contributes to EMT and drug resistance in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(2):581-588.
- [26] TUO Y L, YE Y F. MGP is downregulated due to promoter methylation in chemoresistant ER+ breast cancer and high MGP expression predicts better survival outcomes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3871-3878.
- [27] PONNUSAMY L, MAHALINGAIAH P, CHANG Y W, et al. Reversal of epigenetic aberrations associated with the acquisition of doxorubicin resistance restores drug sensitivity in breast cancer cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 123:56-69.
- [28] GUO P, CHEN W, LI H, et al. the histone acetylation modifications of breast cancer and their therapeutic implications [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(4):807-813.
- [29] YOU D, RICHARDSON J R, ALEKSUNES L M. Epigenetic regulation of multidrug resistance protein 1 and breast cancer resistance protein transporters by histone deacetylase inhibition [J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(6):459-480.
- [30] WANG F, YANG S, LV M, et al. Novel long noncoding RNA 005620 induces epirubicin resistance in triple-negative breast cancer by regulating ITGB1 expression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:592215.
- [31] TANG L, WEI D, XU X, et al. Long non-coding RNA MIR200CHG promotes breast cancer proliferation, invasion, and drug resistance by interacting with and stabilizing YB-1 [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1):94.
- [32] KUMAR U, HU Y, MASROUR N, et al. MicroRNA-495/TGF- $\beta$ /FOXO1 axis regulates multidrug resistance in metaplastic breast cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192:114692.
- [33] SEDGWICK A E, D'SOUZA-SCHOREY C. The biology of extracellular microvesicles [J]. *Traffic*, 2018, 19(5):319-327.
- [34] MAACHA S, BHAT A A, JIMENEZ L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: Roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):55.
- [35] SHEDDEN K, XIE X T, CHANDAROY P, et al. Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells: Association with gene expression and chemosensitivity profiles [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15):4331-4337.
- [36] SOUSA D, LIMA R T, VASCONCELOS M H. Intercellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(10):595-608.
- [37] MA X, CHEN Z, HUA D, et al. Essential role for TrpC5-containing extracellular vesicles in breast cancer with chemotherapeutic resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(17):6389-6394.
- [38] KREGER B T, JOHANSEN E R, CERIONE R A, et al. The enrichment of survivin in exosomes from breast cancer cells treated with paclitaxel promotes cell survival and chemoresistance [J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(12):111.
- [39] WANG X, PEI X, GUO G, et al. Exosome-mediated transfer of long noncoding RNA H19 induces doxorubicin resistance in breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10):6896-6904.
- [40] LUO T, LIU Q, TAN A, et al. Mesenchymal stem cell-secreted exosome promotes chemoresistance in breast cancer via enhancing miR-21-5p-mediated S100A6 expression [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19:283-293.
- [41] QIN W, TSUKASAKI Y, DASGUPTA S, et al. Exosomes in human breast milk promote EMT [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17):4517-4524.
- [42] YANG Q, ZHAO S, SHI Z, et al. Chemotherapy-elicited exosomal miR-378a-3p and miR-378d promote breast cancer stemness and chemoresistance via the activation of EZH2/STAT3 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):120.
- [43] YANG F, XU J, TANG L, et al. Breast cancer stem cell: The roles and therapeutic implications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(6):951-966.
- [44] STEINBICHLER T B, DUDÁS J, SKVORTSOV S, et al. Therapy resistance mediated by cancer stem cells

- [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 156-167.
- [45] ROULOT A, HÉQUET D, GUINEBRETIÈRE J M, et al. Tumoral heterogeneity of breast cancer [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74(6): 653-660.
- [46] LUO M, LI J F, YANG Q, et al. Stem cell quiescence and its clinical relevance [J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(11): 1307-1326.
- [47] CHUTHAPISITH S, EREMIN J, EL-SHEEMEY M, et al. Breast cancer chemoresistance: Emerging importance of cancer stem cells [J]. *Surg Oncol*, 2010, 19(1): 27-32.
- [48] VERMA H, SINGH BAHIA M, CHOUDHARY S, et al. Drug metabolizing enzymes-associated chemo resistance and strategies to overcome it [J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(2): 196-223.
- [49] FULDA S. Regulation of apoptosis pathways in cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1): 168-173.
- [50] YANG L, SHI P, ZHAO G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8.
- [51] BELLANGER D, DZIAGWA C, GUIMARAES C, et al. Adipocytes promote breast cancer cell survival and migration through autophagy activation [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3917.
- [52] LIGORIO F, PELLEGRINI I, CASTAGNOLI L, et al. Targeting lipid metabolism is an emerging strategy to enhance the efficacy of anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 511: 77-87.
- [53] RÖHRIG F, SCHULZE A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 732-749.
- [54] 蔡文伟, 花天放, 曹俊, 等. 乳腺癌中脂肪酸代谢的异常变化及其意义 [J]. *肠外与肠内营养*, 2003, 10(2): 68-70, 73.
- [55] ZENG L, BIERNACKA K M, HOLLY J M, et al. Hyperglycaemia confers resistance to chemotherapy on breast cancer cells: The role of fatty acid synthase [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(2): 539-551.
- [56] WANG T, FAHRMANN J F, LEE H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid  $\beta$ -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1357.
- [57] SAAVEDRA-GARCÍA P, NICHOLS K, MAHMUD Z, et al. Unravelling the role of fatty acid metabolism in cancer through the FOXO3-FOXO1 axis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 462(Pt B): 82-92.
- [58] KOPECKA J, TROUILLAS P, GAŠPAROVIĆ A Č, et al. Phospholipids and cholesterol: Inducers of cancer multidrug resistance and therapeutic targets [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 49: 100670.
- [59] BRINDISI M, FIORILLO M, FRATTARUOLO L, et al. Cholesterol and mevalonate: Two metabolites involved in breast cancer progression and drug resistance through the ER $\alpha$  pathway [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1819.
- [60] STORCH C H, EHEHALT R, HAEFELI W E, et al. Localization of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in lipid rafts/caveolae and modulation of its activity by cholesterol *in vitro* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(1): 257-264.
- [61] 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.
- [62] 刘敏, 刘春亮, 梁国强, 等. 追毒方逆转三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞耐药的作用机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(1): 63-67.
- [63] ZONG L, CHENG G, LIU S, et al. Reversal of multidrug resistance in breast cancer cells by a combination of ursolic acid with doxorubicin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 165: 268-275.
- [64] NI W, FAN H, ZHENG X, et al. Cryptotanshinone inhibits ER $\alpha$ -dependent and -independent BCRP oligomer formation to reverse multidrug resistance in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 624811.
- [65] YANG H, MAMATJAN A, TANG D, et al. Jatrophone diterpenoids as multidrug resistance modulators from *Euphorbia sororia* [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 112: 104989.
- [66] 金滢, 孟旭莉, 刘小珍, 等. 西黄丸通过调控 Bcl-2/Bax 蛋白表达促进乳腺癌耐药细胞凋亡 [J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53(4): 254-255.
- [67] XIE X H, ZHAO H, HU Y Y, et al. Germacrone reverses Adriamycin resistance through cell apoptosis in multidrug-resistant breast cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1611-1615.
- [68] ZHOU B G, WEI C S, ZHANG S, et al. Matrine reversed multidrug resistance of breast cancer MCF-7/ADR cells through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3885-3891.
- [69] WANG Y, LIU Y, DU X, et al. Berberine reverses doxorubicin resistance by inhibiting autophagy through the PTEN/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1909-1919.
- [70] 李红昌, 刘维燕, 王建法, 等. 复方斑蝥通过 miR-520d/Beclin1 信号轴逆转三阴乳腺癌化疗耐药的机

- 制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(4):970-977.
- [71] WONG V, ZENG W, CHEN J, et al. Tetrandrine, an activator of autophagy, induces autophagic cell death via PKC- $\alpha$  inhibition and mTOR-dependent mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:351.
- [72] YANG B, ZHU R, TIAN S, et al. Jatamanvaltrate P induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89:1027-1036.
- [73] XIA X, WANG L, ZHANG X, et al. Halofuginone-induced autophagy suppresses the migration and invasion of MCF-7 cells via regulation of STMN1 and p53[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):4009-4020.
- [74] ZHOU X, WANG A, WANG L, et al. A Danshensu-tetramethylpyrazine conjugate DT-010 overcomes multidrug resistance in human breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:722.
- [75] WU J, XU W, MA L, et al. Formononetin relieves the facilitating effect of lncRNA AFAP1-AS1-miR-195/miR-545 axis on progression and chemo-resistance of triple-negative breast cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14):18191-18222.
- [76] 杨慧芬,毛娟娟. 二至丸合桂枝汤对三阴性乳腺癌细胞系顺铂耐药性的调控作用[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(25):19-25.
- [77] 王冰. 益气小复方介导外泌体 miR-423-5p 阻滞三阴性乳腺癌顺铂耐药机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## TBL 教学模式在新入职护士急救能力培训教学中的应用 ——评《危重急症抢救流程解析及规范》

急诊是临床医学中最年轻的专业学科,急诊专科具有不同于其他临床专科的认知和处理规则,随着医学的发展,社会对护士的要求也越来越高,护士面对病情复杂、变化快且发展迅速的危重症患者时,护士应具有急诊急救的综合能力,这与患者的生命健康安全息息相关。为了培养新护士能尽快胜任临床护理工作的能力,对护士展开急诊急救技能培训尤为重要。在临床中,院校毕业的新护士应该对初步掌握危重症患者评估及沟通等急救能力的培养,要适应现代社会患者的需求。

《危重急症抢救流程解析及规范》由何庆主编,人民卫生出版社2007年出版。该书以临床实践,就抢救流程、急救的时效性、整体性、组织性有详细的规范及讲解,内容先进,形式新颖,简明扼要,能让新护士更深的体会和验证急救的特点和规律。TBL联合情景模拟的新教学法在新入职护士急救技能培训中的应用,提高了新护士规培效果。进入试验培训后采用TBL联合情景模拟教学法进行培训。TBL小组的建立,把新入职护士随机分为4组,每组4~5位新护士,以便组内沟通交流、相互讨论。每个组内选出一名组长,负责组织组员讨论、练习。成立带教小组,根据培训内容不同,每组配备2~3名指导老师。为了培养护士的全面素质,同时配备了急诊科、骨科、普外科等重点科室的资深老师带教。编写模拟抢救案例,分内科情景模拟教学案例和外科情景模拟教学案例进行编写,由带教小组负责编写,内容为内外科常见急危重症抢救案例,还专门设置了一些障碍、以烘托现场模拟气氛,包括情景相关的道具。最终选定心肺复苏团队急救和创伤团队急救情景模拟培训2个方案,每项操作限时16 min。建立模拟现场,模拟现场的设置质量很重要。教室配备病床、心肺复苏模拟人、各类抢救仪器设备、药品、器材、急救车、供氧装置等,以强化身真实的感觉。训练时指导老师告知小组成员相应的模拟项目,情景引入后,模拟开始,立即进入抢救程序,组长发号施令,各组成员迅速到位,果断处理病例中出现的各种情况,要求分工有序,沉着冷静的完成任务。小组讨论:引入TBL教学,情景模拟训练时,小组间要交互训练,反复练习,相互观摩。组织小组讨论时组员要踊跃发言,对一些关键技巧及流程反复揣摩,提出不同意见,意见不统一时进行讨论,对一些较难的问题可以查阅资料、请教老师。考核先行发布考核时间、考核规定、评分机制,组织评委老师,设专职计时员及考场工作服务人员。采用TBL联合情景教学模式的新教学法对护士在知识的掌握、理解、应用上要显著高于培训前。TBL教学模式能增强新护士的团队协作能力,对于复杂危重患者,时间就是生命,抢救配合是否到位,至关重要,一个单项操作优秀的护士并不一定在团队协作中表现突出,这种协作能力需要锻炼、需要团队指导,TBL教学模式正是发挥了这种优势。TBL教学模式有利于带教队伍的培养于提高,在团队交流讨论中学生提出许多问题,需要通过老师的帮助解答,教师要不断更新知识,从而提升整体教学水平。情景模拟教学法能增强新护士应急应变能力,促使新护士培养发散性思维和逻辑分析能力。TBL联合情景模拟教学法把枯燥的理论形象化、直观化,对于缺乏临床护理经验的新入职护士,更易于理解与记忆。对于增强其团队协作能力、自主学习能力、沟通交流能力等综合能力具有显著作用。加强护理安全管理,提高护理质量,减少医患纠纷,和谐医患关系。保证患者健康安全方面打下了基础,为我院护理队伍的良性发展储备了后备梯队。因此,情景模拟教学模式值得在临床新入职护士的培训过程中推广和应用。

《危重急症抢救流程解析及规范》内容先进,形式新颖,简明扼要,实用性强。期盼通过急诊抢救流程图及解析的学习,能让广大临床医务工作者更深刻地体会和验证急诊医学的特点和规律。

(作者杨红,曹国贞,齐京娜,河北省第七人民医院,河北定州 073000)