

## 中药单体逆转紫杉醇耐药作用机制的研究进展

孔欠文<sup>1</sup>, 陈君君<sup>1</sup>, 胡玉洁<sup>1</sup>, 薛晓川<sup>2</sup>, 石美智<sup>1</sup>, 周阳云<sup>1</sup>, 张敏<sup>1</sup>, 胡九东<sup>1</sup>,  
杨姣<sup>1</sup>, 韩永龙<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200030;  
2. 上海海洋大学食品学院, 上海 200135)

**[摘要]** 紫杉醇是多种癌症的一线化疗药物,但其耐药性的产生使得其后期治疗疗效大大降低,增加了癌症患者的死亡率及复发率,严重限制了其临床应用。目前,临床上的一些中药复方、中成药、中药注射液等辅助化疗药物治疗癌症患者的应用已十分广泛,中药在提高化疗药物疗效、降低化疗不良反应及改善预后等方面均展示出独特的优势,但其发挥逆转化疗药物耐药的作用机制及有效单体成分尚未明确,在不同癌症类型的应用方面也十分局限,值得进一步挖掘和探究。该文总结了近年与紫杉醇联用具备协同抗肿瘤疗效的中药单体成分,并分类列举了其发挥逆转紫杉醇耐药作用的具体机制及药理活性,发现中药单体不仅通过作用于膜转运蛋白促进紫杉醇在肿瘤细胞内的蓄积、抑制多药耐药相关蛋白及代谢酶表达抑制紫杉醇的代谢、调控细胞凋亡基因、因子水平及凋亡相关通路促进紫杉醇发挥细胞增殖抑制作用,还可通过调控微小RNA(microRNA)及长链非编码RNA(lncRNA)表达水平、抑制肿瘤干细胞特性及肿瘤代谢重编程、改善肿瘤微环境、触发肿瘤细胞死亡性自噬及氧化应激反应等方面显著提高紫杉醇的化疗敏感性,为明确中药单体联合紫杉醇抗肿瘤的具体机制提供理论基础,对中药新药开发及临床寻找紫杉醇的联合用药具有重要意义,也对中药与其他化疗药物联合应用的探究具有一定参考价值。

**[关键词]** 中药单体; 紫杉醇; 联合用药; 逆转耐药机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0209-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220928

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220311.1118.007.html>

**[网络出版日期]** 2022-03-12 17:36

### Mechanism of Chinese Medicine Monomer Reversing Paclitaxel Resistance: A Review

KONG Qianwen<sup>1</sup>, CHEN Junjun<sup>1</sup>, HU Yujie<sup>1</sup>, XUE Xiaochuan<sup>2</sup>, SHI Meizhi<sup>1</sup>, ZHOU Yangyun<sup>1</sup>,  
ZHANG Min<sup>1</sup>, HU Jiudong<sup>1</sup>, YANG Jiao<sup>1</sup>, HAN Yonglong<sup>1\*</sup>

(1. *Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200030, China;*  
2. *College of Food Sciences & Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 200135, China*)

**[Abstract]** Paclitaxel is the first-line chemotherapy drug for a variety of cancers. However, the paclitaxel resistance greatly reduced the efficacy in the later treatment stage, which seriously increased the mortality and recurrence rate of cancer and limited the clinical application of paclitaxel. At present, Chinese medicine compound prescription, proprietary Chinese medicine, and Chinese medicine injection are widely used as the adjuvant chemotherapy drugs for the treatment of cancer in clinic. Chinese medicine has shown unique advantages in improving the efficacy of chemotherapy drugs and the prognosis of chemotherapy, and reducing the toxic and side effects. However, the specific mechanism and effective monomer composition of Chinese medicine for reversing the resistance of chemotherapy drugs are unclear, and the application of Chinese medicine

**[收稿日期]** 2021-12-28

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81773949,82003987);上海市自然科学基金项目(20ZR1442400);上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项(医疗卫生)(PKJ2020-Y08,PKJ2020-Y11);上海市浦东新区卫生健康委员会卫生行业专项(PW2021E-03)

**[第一作者]** 孔欠文,在读硕士,从事中药肿瘤药理学、药物代谢与药物动力学研究,E-mail:kongqianwen\_lucky@163.com

**[通信作者]** \*韩永龙,博士生导师,主任药师,从事中药肿瘤药理学、药物代谢与药物动力学研究,E-mail:yonglongh@126.com

in different types of cancer is also limited, which are worthy of further exploration. This review summarized the composition of Chinese medicine monomer with synergistic antitumor effect combined with paclitaxel in recent years. The specific mechanism and pharmacological activities of Chinese medicine monomer reversing paclitaxel resistance were classified. This review found that through acting on the membrane transport protein, Chinese medicine monomer promoted the accumulation of paclitaxel in tumor cells, inhibited the expressions of protein and metabolic enzyme related to multidrug resistance and the metabolism of paclitaxel, and regulated the levels of apoptosis genes and factors and apoptosis-related pathways to promote the inhibitory effect of paclitaxel on cell proliferation. Chinese medicine monomer also significantly improved paclitaxel chemotherapy sensitivity by regulating the expression levels of micro ribonucleic acid (microRNA) and long non-coding ribonucleic acid RNA (lncRNA), inhibiting the characteristics of tumor stem cells and tumor metabolic reprogramming, improving tumor microenvironment, and triggering tumor cell death autophagy and oxidative stress response. This review provides a theoretical basis for clarifying the specific anti-tumor mechanism of Chinese medicine monomer combined with paclitaxel, which is of great significance for the development of new Chinese medicine and the clinical research of the drugs combined with paclitaxel, and has certain value for the application of Chinese medicine combined with other chemotherapy drugs.

**[Keywords]** Chinese medicine monomers; paclitaxel; drug combination; mechanism of reversing drug resistance

癌症是当前全球人类健康的重大威胁<sup>[1]</sup>,化疗手段是治疗癌症的最常见并且最有效的策略之一,但其耐药性的产生和不良反应广泛存在,这成为目前癌症治疗面临的主要障碍和挑战<sup>[2]</sup>。研究发现化疗药物耐药性的产生最终归因于肿瘤细胞自身的改变,包括药物转运体的失调、凋亡和自噬机制的缺陷、药物代谢和药物靶点的改变、氧化还原稳态的破坏等<sup>[3-4]</sup>。因此,明确不同化疗药物作用于不同肿瘤细胞下的耐药机制并进行综合靶向调控将有利于逆转化疗耐药现象。紫杉醇是一种微管稳定剂,可通过抑制微管的稳定和干扰聚合动力学来促进细胞死亡,从而诱导有丝分裂阻滞,进而导致快速增殖的肿瘤细胞死亡<sup>[5]</sup>。然其耐药性的产生及不良反应限制了紫杉醇的临床使用,使得逆转肿瘤细胞对紫杉醇耐药成为亟待解决的问题<sup>[5-6]</sup>。近年来,传统中药与化疗药物联合使用在有效防治恶性肿瘤的发生、改善化疗药物的多药耐药、缓解放化疗的不良不良反应、提高放化疗的疗效、降低术后复发率和转移率、延长患者生存期等方面均具有明显优势<sup>[7]</sup>。临床上一些中药注射剂如康艾注射液<sup>[8]</sup>、艾迪注射液<sup>[9]</sup>、复方苦参注射液<sup>[10]</sup>等与紫杉醇联用在提高紫杉醇抗肿瘤疗效方面具备较好的效果,但中药复方中发挥作用的有效单体成分及其作用机制亟待进一步明确。本文对近年来关于中药有效单体联合紫杉醇降低其耐药性的相关研究进行总结,以期为进一步探索紫杉醇耐药机制奠定理论基础,为中药临床用药提供创新思路。中药单体逆转

紫杉醇耐药机制可概括为药代动力学相互作用和药效学相互作用2个方面。前者表现在中药单体通过作用于膜转运蛋白及代谢酶,从而影响紫杉醇的吸收、分布、代谢和排泄过程;后者表现在中药单体通过作用于多药耐药基因、相关信号通路、微小RNA(microRNA)及长链非编码RNA(lncRNA)肿瘤细胞干性和肿瘤代谢等,协同紫杉醇发挥增效减毒作用,有效降低紫杉醇耐药性。

### 1 膜转运蛋白表达异常介导耐药

ATP结合盒式蛋白(ABC),又叫ABC转运蛋白,包括P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、肺耐药相关蛋白(LRP)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)等,肿瘤细胞对紫杉醇耐药主要因为MDR1基因的大量扩增及其表达产物P-gp的过度表达<sup>[11]</sup>。

**1.1 作用于膜转运蛋白P-gp** P-gp蛋白具有药物外排泵的功能,异常表达或功能改变均能够导致胞内药物蓄积量较低,不足以杀灭肿瘤细胞,从而产生耐药<sup>[12]</sup>。针对P-gp这一靶点,目前的研究主要分为2个方面:①紫杉醇药物传递系统的改变,很大程度提高了紫杉醇靶向肿瘤的能力,延长其在肿瘤细胞内的滞留时间,发挥有效的抗肿瘤作用。WANG等<sup>[13]</sup>构建了紫杉醇、和厚朴酚与pH敏感的聚合物胶束,下调MCF-7/ADR细胞的P-gp表达和提高细胞膜流动性,有效地抑制了乳腺癌的多药耐药和转移。LI等<sup>[14]</sup>采用稳定、无聚合物、双类纳米颗粒PTX-ANPs与FKA-ANPs协同组合的方式实现了紫杉醇与七叶皂苷钠的协同作用,抑制非小细胞肺癌

A549/T细胞内P-gp表达,逆转紫杉醇耐药性。②一些中药单体成分直接靶向P-gp,从MDR1基因或P-gp蛋白表达水平、结合位点及其功能相关的三磷酸腺苷(ATP)酶活性上影响肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性。如从藤黄中分离出的有效成分新藤黄酸(GNA)可以降低P-gp的表达,提高了肝癌细胞HepG2/Adr对阿霉素和紫杉醇的敏感性,促进细胞凋亡,可能作为一种潜在的抑制剂,逆转肝癌治疗中P-gp介导的MDR<sup>[15]</sup>。存在于柑橘皮或橙汁中的柑橘五甲基黄酮,则在不改变P-gp表达量的情况下,通过直接抑制P-gp转运体的功能使得过表达P-gp的癌细胞对化疗药物敏感<sup>[16]</sup>;钩藤生物碱中的异去氢钩藤碱也是不影响P-gp的表达和定位,而是通过竞争性结合P-gp转运体的底物结合位点,并表现出抑制基础P-gp的ATP酶活性和维拉帕米刺激的ATP酶活性的模式,使过表达ABC B1的肝癌HepG2/ADM和乳腺癌MCF-7/ADR细胞对长春新碱、阿霉素和紫杉醇敏感,逆转了P-gp介导的MDR<sup>[17]</sup>。此外还有光果甘草定<sup>[18]</sup>、汉防己甲素<sup>[19]</sup>等则是通过同时抑制P-gp的表达量和影响其功能,从而使得多药耐药肿瘤细胞对紫杉醇敏感。

**1.2 作用于多药耐药相关蛋白MRP及代谢酶** 谷胱甘肽转移酶GSTs作为一类多功能蛋白家族,包括5种同工酶,其中表达最高的是GSTs- $\pi$ <sup>[20]</sup>。GSTs- $\pi$ 能促使谷胱甘肽与亲电类药物结合,使得药物的水溶性增强,导致药物外排加速。MRP是一种谷胱甘肽偶合泵(GS-X),其可通过清除包括化疗药物在内的与谷胱甘肽结合的亲脂性复合物以及阴离子残基,减弱其杀伤肿瘤细胞能力从而产生耐药性。ZHAO等<sup>[21]</sup>发现虎杖苷可通过抑制紫杉醇耐药的骨肉瘤细胞P-gp、LRP1、GADD45 $\alpha$ 、GSTs- $\pi$ 、Hsp27的表达水平以及其他机制,将细胞周期阻滞在S期,诱导亲本细胞和紫杉醇耐药细胞凋亡,逆转紫杉醇耐药。有研究发现印度乳香中提取物中的五环三萜酸类成分(AKBA),在体内和体外均可降低P-gp、LRP、BCRP和MRP的表达,降低紫杉醇耐药人卵巢癌的恶性程度<sup>[22]</sup>。此外,紫杉醇的血药浓度也受各种肝微粒体P450代谢酶的影响<sup>[23]</sup>。LIN等<sup>[24]</sup>发现4-羟基大黄素(HEM)能够显著抑制P-gp的活性和表达,还能抑制CYP1B1,显著抑制参与细胞凋亡的Akt/ERK通路,认为HEM可能通过综合靶向上述3种耐药机制来共同克服紫杉醇耐药。

## 2 细胞凋亡途径介导耐药

**2.1 凋亡相关基因、因子** 细胞凋亡有关的基因及

因子如B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)<sup>[25]</sup>、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)<sup>[26]</sup>、生存素(Survivin)<sup>[27]</sup>、反式激活活性蛋白(c-Myc)<sup>[28]</sup>、突变型抑癌基因p53等都参与肿瘤细胞对紫杉醇的耐药。ABOREHAB等<sup>[29]</sup>发现没食子酸与紫杉醇联合使用,p53和胱天蛋白酶(Caspase)-3水平显著升高,增强了紫杉醇对宫颈癌HeLa细胞的细胞增殖抑制作用,紫杉醇/没食子酸联用可作为紫杉醇/卡铂联用治疗宫颈癌的一种副作用较低的替代药物。冬凌草甲素是在冬凌草中发现的一种活性二萜化合物,已被广泛用于治疗从炎症到癌症等人类疾病,WANG等<sup>[30]</sup>发现将冬凌草甲素经过结构修饰得到的二萜类化合物jesridonin,能够上调人食管癌EC109/Taxol细胞中p53、活化的(cleaved)Caspase-9和cleaved Caspase-3的表达,下调前体蛋白(pro)-Caspase-3、pro-Caspase-9和Bcl-2的表达,且表达量呈浓度依赖性,对紫杉醇耐药EC109人食管癌细胞起到一定的抗增殖作用。从十字花科蔬菜中提取的萝卜硫素(SFN)是一种非常有效的抑制多种癌症的物质,WANG等<sup>[31]</sup>发现SFN代谢物通过磷酸化细胞外调节激酶(ERK)1/2介导的26S蛋白酶体和Hsp70的上调,以及 $\beta$  III-微管蛋白(tubulin)、XIAP、Tau、微管解聚蛋白1(Stathmin1)和 $\alpha$ -tubulin的下调,导致微管破裂,与紫杉醇联用增强了Caspase-3引起的微管降解,导致细胞凋亡,降低了非小细胞肺癌耐药细胞对紫杉醇的抗性。

**2.2 凋亡相关信号通路** 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、ERK1/2、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、核转录因子(NF)- $\kappa$ B等与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及细胞凋亡密切相关,是治疗各种肿瘤及逆转紫杉醇耐药潜在的靶点。

PI3K/Akt信号通路,是最具代表性的信号通路之一,在细胞存活过程中传递抗凋亡信号的作用最为明显。Akt位于多个通路的交叉点,是PI3K信号的关键调控因子,参与细胞增殖、存活、转录和代谢过程。研究表明PI3K/Akt信号通路与紫杉醇耐药密切相关<sup>[32]</sup>。ZANG等<sup>[33]</sup>发现从紫草根中提取的一种萜醌类物质紫草素能够通过抑制紫杉醇耐药细胞株A549/T和异种移植瘤的NEAT1和Akt水平,诱导细胞凋亡,逆转紫杉醇耐药。LI等<sup>[34]</sup>发现自番石榴叶中提取的石竹酚基美罗萜类化合物番石榴二醛能够通过抑制ABC转运蛋白表达和抑制乳腺癌耐药细胞株MCF-7/PTX中的PI3K/Akt通路而逆转耐药。一定程度上抑制PI3K/Akt信号通路能够逆转肿瘤细胞对紫杉醇耐药。

ERK1/2 信号通路,是一种促生存通路,通过控制细胞因子和基质金属蛋白酶的表达促进细胞的侵袭和迁移。ERK 通路的激活,可导致在癌细胞增殖、存活和化疗耐药中起重要作用的激酶的磷酸化<sup>[35-36]</sup>。LIM 等<sup>[37]</sup>研究发现花青素的6种成分中具有最高化学预防活性的飞燕草色素可通过阻断 Akt 和 ERK1/2/MAPK 信号通路抑制人卵巢透明细胞癌细胞的增殖和迁移。FENG 等<sup>[38]</sup>发现川皮苷能够通过抑制 Akt/ERK/Nrf2 通路,且增加 MDR 肿瘤中紫杉醇的含量,逆转 A549/Taxol 移植瘤裸鼠模型的紫杉醇耐药,但不影响紫杉醇的系统暴露,提示川皮苷可能是一种有效、安全的肿瘤 MDR 逆转药物。KAWIAK 等<sup>[39]</sup>发现从白花丹中分离出来的一种萘醌类物质白花丹醌,可以降低乳腺癌细胞中磷酸化的 ERK 水平,并消除紫杉醇诱导的 ERK 磷酸化,增强乳腺癌耐药细胞对紫杉醇的敏感性。

p38 MAPK 信号通路,在调控细胞凋亡、细胞周期阻滞、生长抑制和分化中发挥重要作用<sup>[40]</sup>。p38 MAPK 可作为肿瘤抑制因子发挥作用,在紫杉醇的作用下激活 p38 MAPK 促进细胞凋亡<sup>[41]</sup>。然而,一定程度上抑制 p38 MAPK 通路也能促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[42]</sup>。不同药物与紫杉醇联用对肿瘤耐药细胞内 p38 MAPK 信号通路的激活或者抑制程度存在差异。LI 等<sup>[43]</sup>发现从萝藦科分离的 $\alpha(\pm)$ -娃儿藤碱衍生物 NK007 使卵巢癌 A2780 和 A2780/PTX 细胞在 G<sub>1</sub>/S 阻滞,胞内 p-p38 MAPK 的表达显著上调,己糖激酶 2(HK2)蛋白降解显著提高,选择性地抑制细胞增殖和迁移以及提高了细胞对紫杉醇的敏感性。姜黄素单独或者联合紫杉醇使用时,也通过下调 P-gp 和上调 p38 MAPK,促进卵巢癌细胞 SKOV3 及 SKOV3/Taxol-25 凋亡并对紫杉醇敏感<sup>[44]</sup>。然而也有研究显示人参皂苷与紫杉醇联合使用能够抑制 IRAK1/NF- $\kappa$ B 和 p38 信号通路的激活及肿瘤干细胞特性,促进乳腺癌紫杉醇耐药细胞 MDA-MB231-PR 凋亡,提示这可能是逆转紫杉醇耐药的新途径<sup>[45]</sup>。总之,p38 MAPK 信号通路对肿瘤耐药株的作用十分复杂,目前中药单体与紫杉醇联用逆转耐药性的相关研究仍十分局限,故对 p38 MAPK 信号通路作用及其与其他通路的交叉反应需进一步探讨。

NF- $\kappa$ B 信号通路,NF- $\kappa$ B 可以调控癌症中的多种细胞过程,包括炎症、分化、增殖、血管生成、侵袭、转移、化疗耐药和放射抵抗。阻止肿瘤细胞 MDR 产生可通过适度地抑制 NF- $\kappa$ B 的活性实现<sup>[46]</sup>。LU 等<sup>[47]</sup>研究发现粉防己碱与紫杉醇联合处

理的骨肉瘤 U-2OS 细胞株内,NF- $\kappa$ B 启动子活性以及 NF- $\kappa$ B 和磷酸化 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ (p-I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的表达水平均显著降低,并通过抑制 P-gp 过表达来预防紫杉醇诱导的多药耐药。JIANG 等<sup>[48]</sup>研究发现雷公藤甲素通过抑制紫杉醇耐药的肺腺癌细胞株 A549/Taxol 内 NF- $\kappa$ B 信号通路和 NF- $\kappa$ B 调控耐药基因的表达,包括细胞型 FLICE 抑制蛋白(cFLIP)、XIAP、Bcl-2、Bcl-2 相关 xL 蛋白(Bcl-xL)和环氧化物酶 2(COX2),对人肺腺癌紫杉醇耐药具有明显的逆转作用且呈剂量和时间依赖性。

### 3 miRNAs、lncRNA 介导耐药

miRNAs 已被鉴定为靶基因的逆转录后调节因子,并直接参与肿瘤的病理过程,包括耐药性。最新研究发现 microRNA-5195-3p<sup>[49]</sup>、miR-153-5p<sup>[50]</sup>、lncRNA FER1L4<sup>[51]</sup>、lncRNA LINC-PINT<sup>[52]</sup> 等均可通过调控相关靶点进而抑制紫杉醇耐药。随着对 microRNAs 及 lncRNA 功能的广泛探究,中药有效单体靶向调控肿瘤的机制也愈加丰富和新颖。XIANG 等<sup>[53]</sup>发现广泛分布于药用植物和食物中的熊果酸能显著增加 miR-149-5p 的表达,从而靶向髓样分化因子 88(MyD88)的 3'UTR,逆转了乳腺癌 MDA-MB-231/PTX 细胞在体外和体内对紫杉醇的耐药性。WANG 等<sup>[54]</sup>研究发现莲心碱通过下调 miR-130b-5p 抑制上皮间质转化(EMT),使紫杉醇耐药的鼻咽癌对紫杉醇敏感,并证实 miR-130b-5p 的上调不仅促进了 EMT 相关的迁移和侵袭,而且削弱莲心碱对 EMT 相关转移能力和紫杉醇化疗耐药的抑制作用。

### 4 肿瘤干细胞介导耐药

肿瘤干细胞(CSCs)又称肿瘤起始细胞,具有无限增殖、自我更新和多系分化的能力,可抵抗化疗的作用,导致肿瘤局部侵袭和远处转移,是肿瘤发生、转移、复发和化疗耐药的根本原因<sup>[55-57]</sup>。CHEN 等<sup>[58]</sup>发现牛樟芝中倍半萜化合物安卓幸(Antrocin)通过降低 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、Akt 和 Notch1 等致癌和干性标志物的表达,抑制乳腺癌细胞的致瘤性、迁移能力和干细胞特性,能够与紫杉醇协同抑制乳腺癌的体内外生存能力。BASHMAIL 等<sup>[59]</sup>研究发现黑豆中的主要天然成分百里香醌可显著增强紫杉醇诱导的细胞死亡及自噬,降低乳腺癌相关干细胞克隆(CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>细胞)并导致 Twist-1 基因下调、Snail-1 和 Snail-2 基因过表达,使得乳腺癌细胞对紫杉醇化疗作用敏感。此外还有膳食黄酮槲皮素<sup>[60]</sup>及原人参二醇<sup>[61]</sup>等也是通过抑制乳腺癌细

胞干性,从而逆转紫杉醇耐药。

**4.1 肿瘤代谢介导耐药** 肿瘤细胞代谢的失调是癌症的标志性特点,在肿瘤发生、发展以化疗耐药中起着重要的作用。肿瘤的代谢重编程有利于维持肿瘤细胞的增殖和侵袭并抵抗各种过程,如缺氧、凋亡和免疫反应、耐药性等<sup>[62-64]</sup>。JIA等<sup>[65]</sup>研究发现鞣云实素与紫杉醇联用后进一步上调了卵巢癌细胞 HOPM-Snail 内 Caspase-3、Caspase-7 和 PDCD4 的表达,并通过下调 CD44 和 STAT3 抑制糖酵解途径使上皮性卵巢癌对紫杉醇敏感。还有研究发现吴茱萸碱能抑制肿瘤特异糖代谢相关酶基因 PFK、PRPP 合成酶(PRS1)和 Warburg 效应相关调控通路 HIF1- $\alpha$ 、Akt 以及凋亡相关基因 Caspase-9 的基因表达,下调 PFK、核糖核苷酸还原酶(RR)蛋白表达水平,从而抑制肿瘤的生长,与紫杉醇协同诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡<sup>[66]</sup>。

**4.2 其他机制介导耐药** 除上述作用机制以外, DNA 甲基化<sup>[67]</sup>及蛋白质的类泛素化修饰<sup>[68]</sup>、肿瘤微环境改变、细胞自噬调控<sup>[69]</sup>、氧化应激反应、细胞外泌体<sup>[70]</sup>等均与紫杉醇耐药相关。芹菜素<sup>[71]</sup>、蝙蝠葛诺林碱<sup>[72]</sup>、木犀草素<sup>[73]</sup>等通过抑制肿瘤细胞的 EMT,改善缺氧环境等改善肿瘤微环境,逆转肿瘤细胞对紫杉醇耐药;饮食中的黄酮非瑟酮<sup>[74]</sup>与紫杉醇协同诱导 A549 非小细胞肺癌细胞的有丝分裂突变和自噬从而促进细胞死亡;还有黄芪甲苷<sup>[75]</sup>、白桦脂酸<sup>[76]</sup>可分别促进氧化应激、触发内质网应激反应,青蒿琥酯<sup>[77]</sup>抑制癌细胞溶酶体功能,从而促进肿瘤细胞凋亡并对紫杉醇敏感。

## 5 总结与展望

紫杉醇介导的耐药是一个多方向、多步骤的复杂网络系统,主要体现在肿瘤基因和生化水平的改变。中药单体与紫杉醇联用逆转不同癌症对紫杉醇耐药显示出较好的效果,对具备逆转紫杉醇耐药的中药单体名称、作用机制及药理作用进行了总结,见增强出版附加材料,其中代表性的中药单体结构见增强出版附加材料。

目前报道的中药单体成分各异,主要包括生物碱类、多酚类、皂苷类、黄酮类、天然萜类等多种类型,研究主要集中在卵巢癌、乳腺癌、肺癌等癌症类型上,与紫杉醇联用可通过作用于不同靶点从而起到增效减毒的作用。中药单体在纳米技术、脂质体聚合物、pH 依赖材料等传递技术方面的创新,及对膜转运蛋白 P-gp 表达量、功能及 ATP 酶活性的抑制作用,有效克服了紫杉醇在靶向选择性和特异性药

物传递方面存在的障碍。此外,一些中药单体还通过对多药耐药相关蛋白(MRP)及代谢酶的抑制、促进细胞凋亡基因、因子的表达,抑制相关通路如 PI3K/Akt、ERK1/2、NF- $\kappa$ B 信号通路等的激活,从而逆转紫杉醇的耐药性;而针对 p38 MAPK 信号通路的作用目前尚未明确。也有部分创新性研究发现部分中药单体通过调控 microRNA 及 lncRNA、抑制肿瘤细胞干性、干扰肿瘤代谢、改善肿瘤微环境等促进紫杉醇抗肿瘤,发挥较好的协同作用。

化疗药物耐药性是一个常见、复杂、综合性的问题,不同中药单体具备不同逆转耐药机制及水平、对不同癌症分型或不同体外细胞实验有着不同的作用,故存在着作用弱、靶向性差的问题。此外,中药应用过程中涉及的中药理论体系讲究辨证论治、配伍及哲学解释,使得中药单体成分多数只局限在辅助化疗药物抗肿瘤作用和体外实验研究,其临床疗效、具体作用机制尚未明确,仍需要在肿瘤药理学、分子生物学、代谢组学技术、药剂学、流行病学、肠道菌群等领域进行相关交流和探究,为中药单体在逆转化疗耐药的临床应用及中药新药开发方面提供一定的科学依据。

## [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA-Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] NURGALI K, JAGOE R T, ABALO R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:245.
- [3] 吕明月, 宁微微, 陈雅慧, 等. 抗肿瘤药物的耐药性及临床治疗对策[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13):1721-1727.
- [4] AN X, SARMIENTO C, TAN T, et al. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(1):38-51.
- [5] ABU SAMAAN T M, SAMEC M, LISKOVA A, et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer[J]. Biomolecules, 2019, 9(12):789.
- [6] TAMBURIN S, PARK S B, ALBERTI P, et al. Taxane and epothilone-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2):S40-S51.
- [7] XIANG Y, GUO Z, ZHU P, et al. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science [J].

- Cancer Med, 2019, 8(5):1958-1975.
- [ 8 ] 魏希茜. 康艾注射液联合紫杉醇及洛铂化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床观察[J]. 药品评价, 2020, 17(10):39-41.
- [ 9 ] 王金钢, 杨霖, 吴剑坤, 等. 艾迪注射液联合紫杉醇注射液对老年非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 中国医学前沿杂志, 2018, 10(4):28-31.
- [10] 房伟, 马云涛, 马世勋, 等. 复方苦参注射液联合紫杉醇和替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2021, 34(4):100-104.
- [11] YEH J J, HSU W H, WANG J J, et al. Predicting chemotherapy response to paclitaxel-based therapy in advanced non-small-cell lung cancer with P-glycoprotein expression [J]. *Respiration*, 2003, 70(1):32-35.
- [12] STAVROVSKAYA A A, RYBALKINA E Y. Recent advances in the studies of molecular mechanisms regulating multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2018, 83(7):779-786.
- [13] WANG Z, LI X, WANG D, et al. Concurrently suppressing multidrug resistance and metastasis of breast cancer by co-delivery of paclitaxel and honokiol with pH-sensitive polymeric micelles [J]. *Acta Biomater*, 2017, 62:144-156.
- [14] LI J, ZHENG L, WANG R, et al. Synergistic combination of sodium aescinate-stabilized, polymer-free, twin-like nanoparticles to reverse paclitaxel resistance [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15:5839-5853.
- [15] XU Q, GUO J, CHEN W, et al. Gambogic acid reverses P-glycoprotein mediated multidrug resistance in HepG2/Adr cells and its underlying mechanism [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2019, 508(3):882-888.
- [16] FENG S L, YUAN Z W, YAO X J, et al. Tangeretin, a citrus pentamethoxyflavone, antagonizes ABCB1-mediated multidrug resistance by inhibiting its transport function [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 110:193-204.
- [17] HUANG B Y, ZENG Y, LI Y J, et al. Uncaria alkaloids reverse ABCB1-mediated cancer multidrug resistance [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):257-268.
- [18] QIAN J, XIA M, LIU M, et al. Glabridin resensitizes p-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to conventional chemotherapeutic agents [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852:231-243.
- [19] 王宏, 郭晓远, 吴国建, 等. 汉防己甲素联合紫杉醇逆转脑胶质瘤 C6/MDR 细胞耐药及其机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(11):2584-2590.
- [20] 何社红, 薛聪玲. 谷胱甘肽转移酶- $\pi$  与卵巢癌多药耐药的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(4):320-322, 326.
- [21] ZHAO W, CHEN Z, GUAN M. Polydatin enhances the chemosensitivity of osteosarcoma cells to paclitaxel [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):17481-17490.
- [22] LU J, WANG Y C, SHI Z J, et al. 3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid decreases the malignancy of taxol resistant human ovarian cancer by inhibiting multidrug resistance (MDR) proteins function [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:108992.
- [23] VAN EIJK M, BOOSMAN R J, SCHINKEL A H, et al. Cytochrome P450 3A4, 3A5, and 2C8 expression in breast, prostate, lung, endometrial, and ovarian tumors: Relevance for resistance to taxanes [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2019, 84(3):487-499.
- [24] LIN H, HU B, HE X, et al. Overcoming Taxol-resistance in A549 cells: A comprehensive strategy of targeting P-gp transporter, Akt/ERK pathways, and cytochrome P450 enzyme CYP1B1 by 4-hydroxyemodin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 171:113733.
- [25] DANISH L, IMIG D, ALLGÖWERO F, et al. Bcl-2-mediated control of TRAIL-induced apoptotic response in the non-small lung cancer cell line NCI-H460 is effective at late Caspase processing steps [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198203.
- [26] 岳驰, 李冉红, 陈晨, 等. XIAP 基因与耐紫杉醇卵巢癌细胞 A2780/Taxol 耐药关系的研究 [J]. 四川大学学报:医学版, 2018, 49(3):337-341.
- [27] PARK E, GANG E J, HSIEH Y T, et al. Targeting survivin overcomes drug resistance in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(8):2191-2199.
- [28] LEI X, HU X, ZHANG T, et al. HMGB1 release promotes paclitaxel resistance in castration-resistant prostate cancer cells via activating c-Myc expression [J]. *Cell Signal*, 2020, 72:109631.
- [29] ABOREHAB N M, OSAMA N. Effect of gallic acid in potentiating chemotherapeutic effect of Paclitaxel in HeLa cervical cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:154.
- [30] WANG C, GUO L, WANG S, et al. Anti-proliferative effect of Jesridonin on paclitaxel-resistant EC109 human esophageal carcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3):645-653.
- [31] WANG Y, ZHOU Y, ZHENG Z, et al. Sulforaphane metabolites reduce resistance to paclitaxel via microtubule disruption [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11):1134.
- [32] LIU J J, HO J Y, LEE H W, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling synergistically potentiates antitumor efficacy of paclitaxel and overcomes paclitaxel-mediated resistance in cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,

- 20(14):3383.
- [33] ZANG F, RAO Y, ZHU X, et al. Shikonin suppresses NEAT1 and Akt signaling in treating paclitaxel-resistant non-small cell of lung cancer[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1):28.
- [34] LI Y, ZHAI Z, LI H, et al. Guajadial reverses multidrug resistance by inhibiting ABC transporter expression and suppressing the PI3K/Akt pathway in drug-resistant breast cancer cells [J]. *Chem-Biol Interact*, 2019, 305:98-104.
- [35] WANG J, ZHOU J Y, WU G S. ERK-dependent MKP-1-mediated cisplatin resistance in human ovarian cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(24):11933-11941.
- [36] CUI X, SUN Y, SHEN M, et al. Enhanced chemotherapeutic efficacy of paclitaxel nanoparticles co-delivered with microRNA-7 by inhibiting paclitaxel-induced EGFR/ERK pathway activation for ovarian cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(9):7821-7831.
- [37] LIM W, JEONG W, SONG G. Delphinidin suppresses proliferation and migration of human ovarian clear cell carcinoma cells through blocking Akt and ERK1/2 MAPK signaling pathways[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 422:172-181.
- [38] FENG S L, TIAN Y, HUO S, et al. Nobiletin potentiates paclitaxel anticancer efficacy in A549/T xenograft model: Pharmacokinetic and pharmacological study[J]. *Phytomedicine*, 2020, 67:153141.
- [39] KAWIAK A, DOMACHOWSKA A, LOJKOWSKA E. Plumbagin increases paclitaxel-induced cell death and overcomes paclitaxel resistance in breast cancer cells through erk-mediated apoptosis induction[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(4):878-885.
- [40] CUADRADO A, NEBREDA A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling [J]. *Biochem J*, 2010, 429(3):403-417.
- [41] MA Y, LAI W, ZHAO M, et al. Plastin 3 down-regulation augments the sensitivity of MDA-MB-231 cells to paclitaxel via the p38 MAPK signalling pathway [J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2019, 47(1):685-695.
- [42] LI Z, MIN W, GOU J, et al. Knockdown of cyclophilin A reverses paclitaxel resistance in human, endometrial cancer cells via suppression of MAPK kinase pathways [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2013, 72(5):1001-1011.
- [43] LI Z, TANG X, LUO Y, et al. NK007 helps in mitigating paclitaxel resistance through p38 MAPK activation and HK2 degradation in ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9):16178-16190.
- [44] 王志君. 姜黄素对紫杉醇耐药卵巢癌细胞 SKOV3/Taxol-25 的逆转增效作用及其机理的研究[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
- [45] 李玲玉. 人参皂苷 PPT 通过抑制 IRAK1/NF- $\kappa$ B 和 p38 信号通路逆转 MDA-MB-231 紫杉醇耐药的作用机制研究[D]. 广州:广州暨南大学, 2020.
- [46] ZHANG C, ZHONG Q, ZHANG X F, et al. Enhancement effect of cordycepin on the chemosensitivity of cisplatin on A549 cells by inhibiting the NF-kappa B pathway[J]. *Chin Pharm J*, 2015, 50(2):147-151.
- [47] LU Y, LI F, XU T, et al. Tetrandrine prevents multidrug resistance in the osteosarcoma cell line, U-2OS, by preventing Pgp overexpression through the inhibition of NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(4):993-1000.
- [48] JIANG N, DONG X P, ZHANG S L, et al. Triptolide reverses the Taxol resistance of lung adenocarcinoma by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway and the expression of NF- $\kappa$ B-regulated drug-resistant genes [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1):153-159.
- [49] LIU M, GONG C, XU R, et al. MicroRNA-5195-3p enhances the chemosensitivity of triple-negative breast cancer to paclitaxel by downregulating EIF4A2 [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:47.
- [50] WANG Y, WU N, ZHANG J, et al. MiR-153-5p enhances the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to paclitaxel by inducing G<sub>2</sub>/M phase arrest[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13:4089-4097.
- [51] LIU S, ZOU B, TIAN T, et al. Overexpression of the lncRNA FER1L4 inhibits paclitaxel tolerance of ovarian cancer cells via the regulation of the MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5):7581-7589.
- [52] CHEN J, ZHU M, ZOU L, et al. Long non-coding RNA LINC-PINT attenuates paclitaxel resistance in triple-negative breast cancer cells via targeting the RNA-binding protein [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2020, 52(8):801-809.
- [53] XIANG F, FAN Y, NI Z, et al. Ursolic acid reverses the chemoresistance of breast cancer cells to paclitaxel by targeting miRNA-149-5p/MyD88 [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:501.
- [54] WANG X, WANG K, XIAO J, et al. Neferine

- sensitized Taxol-resistant nasopharyngeal carcinoma to Taxol by inhibiting EMT via downregulating miR-130b-5p [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2020, 531(4):573-580.
- [55] CHANG J C. Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(1 Suppl 1):S20-S25.
- [56] PHI L T H, SARI I N, YANG Y G, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018:5416923.
- [57] 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 Canc Res*, 2018, 37(1):256.
- [58] CHEN J H, T H WU A, T W TZENG D, et al. Antrocin, a bioactive component from *Antrodia cinnamomea*, suppresses breast carcinogenesis and stemness via downregulation of  $\beta$ -catenin/Notch1/Akt signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52:70-78.
- [59] BASHMAIL H A, ALAMOUDI A A, NOORWALI A, et al. Thymoquinone enhances paclitaxel anti-breast cancer activity via inhibiting tumor-associated stem cells despite apparent mathematical antagonism [J]. *Molecules*, 2020, 25(2):426.
- [60] LI S, ZHAO Q, WANG B, et al. Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8):1530-1536.
- [61] 万丹红. 原人参二醇在逆转MDA-MB-231紫杉醇耐药中的作用及机制研究[D]. 广州:广州暨南大学, 2020.
- [62] ICARD P, SHULMAN S, FARHAT D, et al. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells [J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 38:1-11.
- [63] DESBATS M A, GIACOMINI I, PRAYER-GALETTI T, et al. Metabolic plasticity in chemotherapy resistance [J]. *Front Oncol*, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00281.
- [64] YU X, GAO X, MAO X, et al. Knockdown of FOXO6 inhibits glycolysis and reduces cell resistance to paclitaxel in HCC cells via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:1545-1556.
- [65] JIA L, ZHOU J, ZHAO H, et al. Corilagin sensitizes epithelial ovarian cancer to chemotherapy by inhibiting Snailglycolysis pathways [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4):2464-2470.
- [66] 江燕妮. 吴茱萸碱干预肿瘤特异糖代谢研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [67] 王艳清, 杨潇, 鲜舒, 等. DNA甲基化与卵巢癌耐药关系的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(6):616-620.
- [68] 洪晓玲. 类泛素化修饰 Neddylation 对卵巢癌紫杉醇耐药性的调控作用及机制研究 [D]. 吉林:吉林大学, 2019.
- [69] 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.
- [70] 袁梦琴, 王艳清, 鲜舒, 等. 外泌体在卵巢癌化疗耐药中的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(5):430-433.
- [71] LI K, LI M, LUO Z, et al. Overcoming the hypoxia-induced drug resistance in liver tumor by the concurrent use of apigenin and paclitaxel [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2020, 526(2):321-327.
- [72] LI D D, QIN X C, YANG Y, et al. Daurinoline suppressed the migration and invasion of chemoresistant human non-small cell lung cancer cells by reversing EMT and Notch-1 and sensitized the cells to Taxol [J]. *Environ Toxicol Phar*, 2019, 66:109-115.
- [73] DIA V P, PANGLOLI P. Epithelial-to-mesenchymal transition in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells is downregulated by luteolin [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(2):391-401.
- [74] KLIMASZEWSKA-WISNIEWSKA A, HALAS-WISNIEWSKA M, TADROWSKI T, et al. Paclitaxel and the dietary flavonoid fisetin: A synergistic combination that induces mitotic catastrophe and autophagic cell death in A549 non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16:10.
- [75] ZHENG Y, DAI Y, LIU W, et al. Astragaloside IV enhances taxol chemosensitivity of breast cancer via caveolin-1-targeting oxidant damage [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4277-4290.
- [76] CAI Y, ZHENG Y, GU J, et al. Betulinic acid chemosensitizes breast cancer by triggering ER stress-mediated apoptosis by directly targeting GRP78 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):636.
- [77] LI Z, ZHU Y T, XIANG M, et al. Enhanced lysosomal function is critical for paclitaxel resistance in cancer cells: Reversed by artesunate [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 42(4):624-632.

[责任编辑 张丰丰]