

中医药逆转胰腺癌耐药性的研究进展

王越¹, 沈灿¹, 胡正军², 许健^{1*}

(1. 浙江中医药大学医学技术学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 胰腺癌作为恶性程度极高的消化道肿瘤,化疗是临床治疗主要手段之一,但是由于肿瘤细胞多药耐药现象,使胰腺癌化疗疗效不够理想,而其机制尚未完全明确。为了解决这一难题,科学家们致力于研制出新型的治疗手段和解决耐药问题,随着科技的发展,越来越多的科技手段有望为治疗胰腺癌提供全新的治疗方法,而研制成功到运用于临床仍需要一定的时间,不能解决现阶段胰腺癌治疗难题,这就使得解决胰腺癌临床治疗耐药问题在现阶段十分必要。随着中国的国际影响力不断提高,中国传统文化也越来受到人类的关注,近年来,国家对中医文化的重视度和推动力也大大提高,中医药作为中国同疾病斗争的宝贵遗产,治疗肿瘤历史悠久,毒副作用相对较小,苦痛少,不会给患者家庭带来过重的经济负担而更容易被患者接受。近年来已有文献报道,多味中药抑制肿瘤细胞增殖具有显著作用,甚至能逆转肿瘤细胞耐药,临床研究也观察发现中医药对肿瘤的治疗呈现出较好的治疗效果。目前为止,文献对近几年来中药逆转胰腺癌耐药的总结性研究较少,不能体现出科学家在相关领域所作出的研究现状。本文对胰腺癌耐药蛋白异常表达等方面的耐药机制,与汉防己甲素、大黄素、虾青素、姜黄素等中医药逆转肿瘤耐药的研究进展进行综述。

[关键词] 胰腺癌; 耐药机制; 中医药; 逆转耐药

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0220-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181032

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1016.007.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 10:52

Effect of Traditional Chinese Medicine in Reversal of Pancreatic Cancer Drug Resistance

WANG Yue¹, SHEN Can¹, HU Zheng-jun², XU Jian^{1*}

(1. College of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] Pancreatic cancer is a malignant tumor of the digestive tract. However, its mechanism is not fully understood because of the multidrug resistance of tumor cells. In order to solve the drug resistance problem, scientists are committed to developing new chemotherapeutic methods. With the development of science and technology, more and more scientific and technological means are expected to provide brand-new treatment methods for treating pancreatic cancer. However, it still takes time from the successful development to clinical application, and the current problem of pancreatic cancer treatment still cannot be solved. Therefore, it is necessary to solve the drug resistance in the clinical treatment of pancreatic cancer at this stage. With the continuous improvement of China's international influence, the traditional Chinese culture has also drawn more and more attention. It is worth mentioning that in recent years, the government has attached more importance to the culture of traditional Chinese medicine and made increasing efforts in driving it. Chinese herbal medicine has been a valuable legacy for Chinese people to struggle with diseases, with a long history and low toxic and side effects, and more affordable by patients.

[收稿日期] 20171101(017)

[基金项目] 浙江省医药卫生科研项目(2015KYB255,2018KY548);教育部留学回国人员科研启动项目

[第一作者] 王越,从事中西医结合抗肿瘤研究,E-mail:w18334305152@163.com

[通信作者] *许健,博士,教授,从事中西医结合抗肿瘤研究,E-mail:xujian832002@163.com

In recent years, it has been reported in the literatures that Chinese herbal medicine compounds have a significant effect in inhibiting the proliferation of tumor cells and can even reverse the drug resistance of tumor cells. Clinical studies have also found that Chinese herbal medicine has a better therapeutic effect on tumor treatment. So far, the literatures on the effect of traditional Chinese medicines (TCM) in reversing the drug resistance of pancreatic cancer in recent years cannot reflect the advance of studies in the field. In this paper, the mechanism of drug resistance in the abnormal expression of pancreatic cancer drug resistance, and the effects of anti-tetrandrine, emodin, astaxanthin, curcumin and other TCM in reversing the progress of tumor drug resistance were reviewed.

[Key words] pancreatic cancer; drug resistance mechanism; traditional Chinese medicine; reverse drug resistance

根据中国卫生和计划生育统计年鉴 2014 年调查结果显示,2003—2007 年,胰腺癌跃居全国前 10 癌症新发病例的第 7 位^[1-2]。临床上由于发病晚,疼痛剧烈,局部梗阻,易转移,可引起消化道障碍五大难题,胰腺癌已升级为“癌王”。目前临床治疗胰腺癌的传统方法是手术切除合并化疗,美国药品监督管理局(FDA)在 1997 年将吉西他滨批准为胰腺癌一线化疗药物。然而,由于胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性导致其临床疗效并不是很理想,其具体耐药作用机制仍存在很大异议^[3]。为了提高临床化疗药物的敏感性,近年来越来越多的研究指向逆转胰腺癌化疗耐药,一些新兴的治疗手段如靶向治疗、生物治疗、物理治疗、超声治疗等也逐渐被科学家们所发现^[4-7],但是由于临床开展难度大、实验周期长等一系列原因导致新型的治疗手段应用受限,与此同时,一些科学家将研究方向指向中医药治疗胰腺癌^[8-11],科学家们发现,中药的提取物和汤剂等可以逆转胰腺癌的化疗耐药,增加其敏感性,实验室研究发现,中医药可以抑制胰腺癌细胞的增殖,临床研究发现中医药可以提高患者生存时间、提高生活质量。本实验室研究发现,冬凌草甲素可抑制胰腺癌细胞 PANC-1, BXPC-3 的生长并逆转其化疗产生的耐药性。本文现根据已有相关文献,对胰腺癌化疗耐药及中医药逆转胰腺癌耐药性的研究进展作简要综述,以达到为科研者阐明中医药逆转胰腺癌耐药的研究现状,为临床治疗胰腺癌提供新的治疗方案的目的。

1 胰腺癌与化疗耐药

1.1 耐药性及多药耐药 耐药性(drug resistance)又名抗药性,是微生物、寄生虫以及肿瘤细胞等对治疗使用的化疗药物作用产生耐受现象,一旦耐药性产生,化疗药物的疗效显著下降。肿瘤细胞耐药机制复杂性可想而知,目前科学界普遍认为,细胞耐药性与细胞结构、多种相关耐药蛋白有关。

多药耐药(multidrug-resistance, MDR)是指肿瘤细胞对一种药物产生耐药性的同时,对其他与该药物具相似有结构、不同作用靶点的抗肿瘤药物也具备耐药性。临床上将多药耐药分为原发性和继发性 MDR,原发性 MDR 又称为固有性 MDR,是肿瘤细胞对最初使用的抗肿瘤药物反应性较低;继发性 MDR 又称获得性 MDR,是肿瘤细胞最初对使用的抗肿瘤药物有较强的反应性,但随着化疗时间的推进,肿瘤细胞对该种化疗药物的反应性处于较低的水平^[12]。

1.2 胰腺癌耐药机制

1.2.1 耐药蛋白异常表达 ①转运蛋白的异常表达。转运蛋白(transportin)是具有转运物质功能的蛋白质,此类蛋白在 ATP 水解酶的作用下释放能量,在此能量的供能作用下由内向外逆浓度梯度将化疗药物排出细胞外,从而使肿瘤细胞产生 MDR。腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC 转运蛋白)是一个转运蛋白家族,主要成员有 P-糖蛋白(P-gp),多药耐药相关蛋白(MRP),肺耐药蛋白(LRP)等。据最新研究表明由 ABCB1 基因编码的 P-gp,由 ABCC 蛋白家族编码的 MRP 和由 ABCG2 编码的耐药蛋白 BCRP 这几类转运蛋白在肿瘤细胞的细胞膜上异常高表达^[13]。

②P-gp 的高表达。P-gp 是细胞膜上普遍存在的分子泵,不断“监视”外来的疏水分子,保护细胞免受外来有害分子侵害。有研究者于 1976 年从对秋水仙碱耐药的鼠卵巢癌细胞膜上分离出的磷酸糖蛋白,相对分子质量约为 170 kDa,并将其命名为 P-gp^[14]。P-gp 是通过 MDR1 基因编码形成 1 280 个氨基酸,最终组装修饰形成的单链蛋白质。P-gp 的耐药机制尚未清楚,目前科学界普遍认为,P-gp 利用 ATP 产生的能量,通过主动外排机制,将药物泵出细胞从而将细胞内药物浓度降低至低于有效杀伤浓度。P-gp 过表达是肿瘤 MDR 的重要机制之一,邓星辉等^[15]对胰腺癌、慢性胰腺炎和正常胰

腺组织中 P-gp 检测发现其在胰腺癌中的表达率明显要高于慢性胰腺炎和正常胰腺组织,由此说明 P-gp 可能与胰腺癌耐药有关。

③MRP 的表达上调。MRP 表达上调是 MDR 形成的主要机制之一,其通过细胞内外多种复合物的转运、调整细胞内物质的分布发挥作用,在多种肿瘤中均有表达。通过薛晓婕等^[16]研究多药耐药蛋白基因在胰腺癌耐药细胞株中表达的,发现 PANC-1/GZ 组和 SW1990/GZ 组细胞 myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) 和 MRP mRNA 较空白组水平高,且随着药物作用的时间延长和浓度的增加,各组 Mcl-1 和 MRP 的表达也越显著,细胞线粒体膜势能的改变也越明显,由此可见 Mcl-1 和 MRP 的异常表达与胰腺癌细胞株发生耐药有关。

④LRP 的表达下调。LRP 是 Schepers 于 1993 年最先在一株无 p-gp 表达的非小细胞肺癌细胞系 SW-1573 中发现的,该蛋白与此细胞系 SW-1573 对多种药物耐药密切相关,称之为 LRP。LRP 广泛分布于人正常组织和肿瘤细胞中,且具有组织特异性。大量研究证明了 LRP 与肿瘤多药耐药相关,然而其具体作用机制科学界尚未形成共识。一些学者认为 LRP 可能通过两种机制引起 MDR,第一,阻止以细胞核为作用靶点的药物通过核孔进入细胞核,即使进入也在药效发挥前被泵出细胞核;第二,细胞质中的药物进入囊泡,最终以胞吐作用排出细胞外^[17]。另一些学者认为,LRP 可能未参与肿瘤的多药耐药机制,只是与 MRP 在肿瘤耐药方面起协同作用^[18]。另有研究结果显示 LRP1B 和胰腺癌相关,其研究发现 LRP1B 在正常胰腺细胞中呈高表达状态,在转移胰腺癌细胞株 (AsPC-1),低分化人胰腺癌细胞株 (PANC-1),高分化胰腺癌细胞株 (BxPC3) 3 种胰腺癌细胞中呈低表达状态且具有差异性^[19]。

⑤拓扑异构酶 II (Topo II) 的低表达。拓扑异构酶 (topoisomerase) 是通过切断 DNA 一条或两条链中的磷酸二酯键,再重新缠绕和封口以此达到更正 DNA 连环数的一类酶。Topo 分为两类,一类是拓扑异构酶 I (Topo I),每次只作用于一条链,催化 DNA 链的断裂和重新连接,即催化瞬时的单链断裂及其连接,其特征是不需要 ATP 或 NAD 等能量辅因子。另一类是 Topo II,能同时断裂并连接 DNA 双链,其特征是通常需要 ATP 能量辅因子。Topo II 作为一种耐药蛋白,可对化疗药物产生耐药性,研究发现,Topo II 在胰腺癌细胞中的表达呈下降趋势,可能与其耐药性的产生有关^[20]。

⑥谷胱甘肽转移酶 (GSTs) 的表达上调。谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 作为一些酶的辅酶,由谷氨酸、半胱氨酸与甘氨酸构成的三肽,广泛分布,具有生物氧化、转运氨基酸、解毒毒物、保护血红蛋白等作用。大量的研究表明,谷胱甘肽活性氧产物的增加提示肿瘤患者的病情进展^[21]。谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GSTs) 催化谷胱甘肽结合反应的起始步骤,是该反应的关键酶,存在多种形式,主要分布于细胞液中。研究表明,GSTs 能抵御内源和外源性亲电子物质对细胞的损害,具有抗诱变和抗肿瘤作用,且在肿瘤组织中高表达,因此与肿瘤耐药相关,对 GSTs 进行深入研究为其在细胞保护及抗肿瘤治疗中的应用奠定基础^[22]。

1.2.2 其他耐药机制 胰腺癌耐药机制除了与上述耐药蛋白相关,还有其他方面的发现,如 Aurora-A 的表达与胰腺癌吉西他滨耐药及肿瘤转移率有关^[23];胰腺癌细胞可能通过拮抗细胞凋亡和下调 dCK 表达从而对吉西他滨产生获得性耐药^[24];缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 可能通过上调耐药相关蛋白 P-gp, B 淋巴细胞瘤 (Bcl)-X1 及 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 蛋白的表达在胰腺癌耐药机制中起重要作用^[25];刘怀泽等^[26]的研究发现,PIAS1 对 Shh 通路信号进行正向调控,作为获得耐药性的关键因子,从而使耐药株产生耐药;研究发现 miRNA 能够特异性识别其靶基因 3' 端或 5' 端非翻译区并与其结合来调控靶基因的表达,肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和耐药等过程均与其密切相关^[27];另有研究指出 miRNA-320e 的高表达可显著促发胰腺癌细胞化疗耐药^[28];施倩^[29]发现通过特异性干扰 IRF-2 有效增强了胰腺癌 PANC-1 细胞对吉西他滨的敏感性;ZHANG 等^[30]通过建立患者原代移植瘤模型 (PDX),从 PDX 移植瘤获得原代细胞,实验发现,吉西他滨耐药的细胞株比吉西他滨敏感的细胞株 MCF2L 呈高表达,表明 MCF2L 与胰腺癌吉西他滨耐药性的产生密切相关;更有研究表明,肿瘤内的细菌可以促进胰腺癌对吉西他滨的耐药性^[31];研究人员通过测试 113 种人类 PDAC,发现阳性细菌有 86 种,占 76%,是主要为 γ -变形杆菌^[32];LIANG 等^[33]的研究发现基质可以通过阻碍了吉西他滨呈递,与胰腺癌产生耐药性的相关;Shukla 等^[34]研究发现通过增加糖酵解通量可以导致癌细胞葡萄糖成瘾,同时相应增加嘧啶的生物合成以增强三磷酸脱氧胞苷 (dCTP) 内在水平,dCTP 水平的增加可通过分子竞争降低吉西他滨的有效水平,进一步研究发现缺氧

诱导因子-1 α (HIF-1 α) 稳定调节的附膜蛋白 MUC1 介导这种代谢重编程;胰腺癌细胞产生耐药性,可能与靶向使 RRM1 和 CDA 基因的 miR-608 下调,同时导致这些基因的上调有关^[35];整合素 $\alpha 1$ (ITGA1) 信号促进乙醛脱氢酶 (ALDH1) 阳性干细胞样细胞的存活,并与转化生长因子 (TGF)- β 协同作用,诱导胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药^[36];XIN 等^[37] 发现了胰腺癌的耐药机制与 FBP1-IQGAP1-ERK1/2 信号轴有关;MiR-301a-3p 通过调节 PTEN 基因的表达与胰腺癌对吉西他滨抗性有关^[38]。

2 中医药逆转胰腺癌耐药

2.1 参芪扶正注射液 参芪扶正注射液 (SQFZ) 主要成分为党参、黄芪。党参为中国传统补益药;黄芪可增强机体免疫力。文柳静等^[39] 在参芪扶正注射液逆转胰腺癌多药耐药的研究中指出,SQFZ 可能通过使 MDR1 和 Bcl-2 蛋白的表达水平下降,使 Bax 蛋白的表达水平上升,从而逆转胰腺癌细胞株 Patu8988 对 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 的耐药性。

2.2 山甲白花汤 山甲白花汤主要成分为穿山甲、丹参、薏苡仁等,早在 2004 年,丰俊东等^[40] 已经提出了山川花甲汤可以逆转胰腺癌耐药性,10 年后,魏一强等^[41] 通过实验证实了这一观点,建立胰腺癌小鼠模型,随机分成模型组,化疗组 (吉西他滨),化疗联合山甲白花汤组,通过比较 3 组小鼠移植瘤质量及 CEA,CA199 的差异发现,化疗联合山甲白花汤组小鼠的移植瘤质量及 CEA,CA199 表达水平均低于其他两组,表明化疗药物联合山甲白花汤可以胰腺肿瘤的进展,可能与逆转胰腺癌耐药性有关。

2.3 汉防己甲素 汉防己甲素 (Tetrandrine) 是从防己科植物粉防己的块根中提取分离得到的双苄基异喹啉类化合物,它对肝癌、肺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤等有一定的作用。汉防己甲素抗肿瘤的作用机制有放疗增敏、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞的多药耐药等^[42]。顾建华等^[43] 研究发现,免疫化学法的结果显示 SW1990/Gem 细胞与 SW1990 细胞相比 P-gp 呈现高表达状态,噻唑蓝 (MTT) 结果显示可以逆转 SW1990/Gem 细胞对 Gem 的耐药指数,但蛋白免疫印迹法 (Western blot) 结果显示 P-gp 在两细胞株中的表达无明显差异,由此推断,汉防己甲素对人胰腺癌耐药细胞株 SW1990-Gem 逆转机制与 P-gp 的表达无关,与其抑制 P-gp 功能有关;郭飞等^[44] 经研究发现,汉防己甲素下调吉西他滨耐药的胰腺癌细胞 SW1990/Gem

耐药蛋白 MRP 的表达,从而将吉西他滨耐药的胰腺癌细胞 RF 由处理前的 4.70 逆转至 1.69。

2.4 大黄素 传统中医药大黄素 (Emodin) 是蓼科植物虎杖的干燥根茎和根,具有泻下的作用,抗肿瘤,抗菌等作用,王伟等^[45] 研究结果显示,大黄素逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药指数;流式细胞术结果显示,大黄素可以促进耐吉西他滨的胰腺癌细胞株 SW1990/Gem 凋亡,且表现出剂量依赖性;经大黄素处理后 SW1990 耐药株核转录因子 (NF)- κB , Bcl-2 和 Survivin 基因及蛋白水平下降;刘岸等^[46] 研究指出,大黄素通过降低 P-gp 的表达及功能,通过线粒体途径逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。

2.5 虾青素 虾青素 (Astaxanthin) 广泛存在于动物鲑科鱼类和甲壳类体内,植物的花叶和果实中。研究表明,虾青素通过上调人平衡核昔转运蛋白 1 (hENT1),下调核糖核昔二磷酸还原酶 1 和 2 (RRM1, RRM2),下调转录因子 Twist1 和 ZEB1,抑制吉西他滨耐药的人胰腺癌 GR-HPCCs 细胞上皮-间充质转化 (EMT) 表型,介导 hENT1, RRM1 和 RRM2,从而增强吉西他滨对吉西他滨耐药的人胰腺癌 GR-HPCCs 细胞的诱导死亡作用;虾青素通过缺氧诱导因子 1 α /信号转导子和转录激活因子 3 信号通路介导 Twist1, ZEB1, hENT1, RRM1 和 RRM2,从而调节吉西他滨诱导的 EMT 表型和诱导 GR-HPCCs 细胞的死亡^[47]。

2.6 姜黄素 姜黄素 (Curcumin) 作为姜科、天南星科植物根茎中提取的化学成分,具有抗氧化、抗肿瘤的作用,Yoshida 等^[48] 的实验结果表明姜黄素通过抑制 PRC2-PVT1-c-Myc 逆转胰腺癌 PDAC 细胞对吉西他滨的耐药性,体外实验验证了姜黄素逆转胰腺癌 PDAC 细胞对吉西他滨的耐药性,可能与姜黄素抑制 PRC2 亚基 EZH2 及其相关的 lncRNA PVT1 的表达有关,进一步研究还发现姜黄素可阻止肿瘤干细胞 (CSCs) 的标志物球状体形成,并下调几种自我更新驱动基因的表达;体内小鼠移植瘤模型实验与体外研究结果表现出一致性;凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 是一类高度保守的内源性抗细胞凋亡因子家族,研究还发现,姜黄素对胰腺癌 Panc-1 细胞敏感,同时下调胰腺癌 Panc-1 细胞对 IAP 蛋白及 mRNA 的表达,克服 IAP 介导的化疗耐药^[49];相关研究还发现,姜黄素可增强胰腺癌 BXPC-3 细胞对吉西他滨的化疗敏感性,可能与下调 P-gp,MRP1,MRP5 的表达有关^[50]。

2.7 香紫苏内酯 研究发现,香紫苏内酯能够上调人类平衡型核苷转运蛋白 1(hENT1),下调核糖核苷二磷酸还原酶 1(RRM1),通过在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞株 GR-HPCCs 中的 TWIST1/Slug 途径抑制吉西他滨诱导的 EMT,且香紫苏内酯能够调节细胞内 Notch 或 Gli1 信号通路,引发 TWIST1/Slug-hENT1/RRM1 信号转导和 GR-HPCCs 对吉西他滨的复敏;体内实验结果显示,香紫苏内酯联合吉西他滨能协同抑制肿瘤生长。因此,香紫苏内酯通过介导 NICD 和 Gli1 将逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性,可能与吉西他滨联合作为吉西他滨耐药胰腺癌的新型药物^[51]。

2.8 龙葵碱 龙葵碱(Solanine)又称茄碱、龙葵毒素、马铃薯毒素,由葡萄糖残基和茄啶组成的一种弱碱性糖苷,马铃薯、番茄及茄子等茄科植物中广泛存在,龙葵碱对胃肠道黏膜具有刺激和腐蚀作用,可麻痹中枢神经。通过研究发现,龙葵碱在低于毒理作用浓度可抑制 TSA 耐药的胰腺癌细胞 PANC-1 的迁徙和侵袭,通过实验发现龙葵碱可以使 EMT 相关蛋白 E-cadherin 表达上升,N-cadherin,vimentin 表达抑制,抑制 EMT 相关 WNT/p-catenin 信号通路相关基因 B-catenin,Frizzled 7 和 GSK3 B 的表达,从而得出龙葵碱可能通过抑制 WNT 通路逆转因耐药导致的 EMT^[52]。

2.9 雷公藤甲素 雷公藤甲素(Triptolide)又名雷公藤内酯、雷公藤内酯醇,从卫矛科植物雷公藤提取的环氧二萜内酯化合物,在广泛存在于根、叶、花及果实中,是雷公藤提取物的主要活性成分;核仁素是真核细胞核仁中最主要的一种蛋白质;HSP70 是一种协同免疫反应的蛋白质。雷公藤甲素-核仁素适配体偶合物可通过降低 HSP70 的表达,通过 Caspase 依赖途径诱导凋亡,实现对胰腺癌 IMaPaCa-2 的抑制作用^[53]。

2.10 辣椒素 辣椒素(Capsaicin)为辣椒的活性成分,具有消炎止痛的功效,相关研究通过裸鼠皮下移植瘤实验发现,辣椒素可抑制皮下移植瘤体积,进一步研究发现,辣椒素可以下调 MDR1 基因表达,抑制 NF- κ B 表达,有效增强胰腺癌 T3M4 细胞对吉西他滨的化疗敏感性^[54];辣椒素可抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖且呈剂量依赖性,可能与内质网应激介导的细胞凋亡有关^[55]。

2.11 南瓜蛋白 南瓜蛋白(Pumpkin protein)从成熟的葫芦科植物南瓜种子提取得到,是一种良好的植物蛋白源,具有抗氧化、提高机体免疫力、改善心

血管功能的功效,研究发现,南瓜蛋白具有体内外抗肿瘤活性,可诱导胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡,可能与促凋亡蛋白 Bax 和 Smac 表达增加,从而活化半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-9 和 Caspase-3 有关;也可逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的化疗耐性,可能与抑制胰腺癌多药耐药 P-170 蛋白表达,通过线粒体途径使细胞凋亡来实现的^[56]。

2.12 羟喜树碱 羟喜树碱(Hydroxycamptothecin)是一种从珙桐科落叶植物喜树的种子或根皮中提取的生物碱,顾的研究指出,羟喜树碱与 DDP 协同抑制胰腺癌细胞的增殖,可能由于两药联合使用对拓扑异构酶 I-DNA 复合物的损伤造成的^[57-58]。

2.13 米仔兰 米仔兰(Rice Tsai Lan)又名树兰、米兰,为楝科米仔兰属的常绿灌木或小乔木,提取物化学成分包括黄酮类及四环三萜类等,其枝和叶具有极强的药用价值,米仔兰枝叶药性辛,温,具有活血散瘀,消肿止痛的功效,用于跌打损伤,骨折,痈疮等;米仔兰花药性甘、辛,平,具有行气解郁的功效,可用于气郁胸闷,食滞腹胀等。楝酰胺(Rocaglamide)是米仔兰有效成分,已有文献表明,楝酰胺具有细胞毒性,杀虫,抗肿瘤的作用^[59],栾宙^[60]将该种中医药提取物可阻断胰腺癌细胞支架蛋白 prohibitin 和激酶 CRAF 相互作用,在体内外抑制胰腺癌细胞的增殖与转移;同时也验证了楝酰胺可以协同肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)促进肝癌耐药细胞的凋亡,从而逆转肝癌细胞的耐药性。

2.14 其他逆转胰腺癌耐药机制 Tadros 等^[61]证明了通过脂肪酸生物合成途径的操纵,调节内质网应激和干细胞,从而逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性;HU 等^[62]实验说明 WD 重复结构域 7(FBW7)可以增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,可能与通过增强平衡核苷转运蛋白 1(ENT1)在蛋白质水平上而不是在转录水平上的表达有关;Chaudhary 等^[63]发现 microRNA-205 过表达可以增强对胰腺癌对吉西他滨的敏感性;ATF2 的沉默表达增强胰腺癌细胞对化疗药物敏感性,且抑制胰腺癌细胞的增殖^[64];全反式维甲酸可以增强吉西他滨对人胰腺癌细胞系 AsPC-1 药物作用,可能与通过上调脱氧胞苷激酶的蛋白表达有关^[65];外来体通过促进 ROS 解毒和 miR-155 介导抑制吉西他滨代谢关键酶 DCK 实验逆转胰腺癌细胞耐药性的作用^[66];新型 p21 活化激酶 4(PAK4)变构调节剂逆转胰腺癌的耐药性^[67];PI3K 抑制剂 LY294002 增强吉西他滨耐药的胰腺癌细胞

Akt 磷酸化,增强吉西他滨对耐药株的细胞毒害作用^[68];micorRNA-101 是 DNA-PKcs 沉默表达增强胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性^[69-70]等。

3 总结和展望

胰腺癌化疗耐药机制非常复杂,癌细胞通过多种耐药机制(表 1)共同作用使其产生耐药性,尚有许多机制待进一步研究和发现。已有多项研究

表明,中医药能够逆转肿瘤细胞的多药耐药。本实验室通过前期研究发现,冬凌草甲素能够诱导胰腺癌吉西他滨耐药细胞的凋亡,但尚未有冬凌草甲素能够逆转胰腺癌细胞耐药方面的相关研究。通过对冬凌草甲素在胰腺癌耐药方面的深入研究,在中药逆转肿瘤耐药性有新的发现,为临床治疗胰腺癌提供新的治疗方向。

表 1 中医药逆转胰腺癌相关作用机制

Table 1 Effect of Chinese herbal medicine in reversing pancreatic cancer-related mechanisms

中医药	作用机制	参考文献
参芪扶正注射液	MDR1 和 Bcl-2 表达水平下降;Bax 表达水平上升	[39]
山甲白花汤	CEA,CA199 表达水平降低	[41]
汉防己甲素	P-gp 功能下降	[43]
大黄素	Survivin,NF-κB,Bcl-2 基因及蛋白水平下降	[45]
虾青素	上调 hENT1;下调 RRM1,RRM2	[47]
姜黄素	抑制 PRC2-PVT1-C-myc;抑制 PRC2 亚基 EZH2 及其相关的 lncRNA PVT1 的表达;止肿瘤干细胞(CSGs)的标志物球状体形成;Panc-1 细胞对 IAP 蛋白及 mRNA 的表达;下调 P-gp,MRP1,MRP5 的表达	[48-50]
香紫苏内酯	上调人类平衡型核苷转运蛋白(hENT1);下调核糖核苷二磷酸还原酶 1(RRM1)	[51]
龙葵碱	上调 E-cadherin 表达,抑制 N-cadherin,vimentin,B-catenin,Frizzled 7 和 GSK3 B 表达	[52]
雷公藤甲素	降低 HSP70 的表达	[53]
辣椒素	下调 MDR1 基因表达,抑制 NF-κB 表达	[54]
南瓜蛋白	上调 Bax 和 Smac 表达,活化 Caspase-9 和 Caspase-3;抑制 P-170 蛋白表达	[56]
羟喜树碱	对拓扑异构酶 I-DNA 复合物的损伤	[57-58]
米紫兰	阻断激酶 CRAF 相互作用	[60]

[参考文献]

[1] 陈万青,王庆生,张思维,等. 2003~2007 年中国胰腺癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(4):248-253.

[2] 李慧超,王宁,郑荣寿,等. 中国 2010 年胰腺癌发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2015,24(3):163-169.

[3] 潘博,郭俊超,廖泉,等. 吉西他滨与胰腺癌化疗耐药[J]. 中国普外基础与临床杂志,2005,12(5):530-532.

[4] 卢兴兵,吴介恒,魏刚,等. 胰腺癌治疗的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2011,32(5):299-302.

[5] 丁雷,张平. 胰腺癌治疗的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2298-2300.

[6] 许莹,戴树龙. 胰腺癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(10):2026-2028.

[7] 吴蕾,姜立新. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究进展[J]. 医学研究杂志,2017,46(7):13-15,5.

[8] 邓允,贾博宇,边文山,等. 中医药治疗胰腺癌的研究进展[J]. 中医药信息,2014,31(3):170-172.

[9] 王丽娟,路军章. 中医药治疗胰腺癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):961-964.

[10] 李仁廷,范秋丽. 中医药治疗胰腺癌的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2016,32(11):183-185.

[11] 贺川,马笛,巩平,等. 大蒜素对胰腺癌细胞上皮间质化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(14):130-134.

[12] 李骥,傅德良,倪泉兴. 胰腺癌和肿瘤多药耐药[J]. 国际外科学杂志,2004,31(2):69-72.

[13] 熊婷,李丽丁,谢伟全,等. ABC 转运体介导肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志,2017,37(1):189-193.

[14] Juliano R L,Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants[J]. Biochimica Et Biophysica Acta,1976,455(1):152-162.

[15] 邓星辉,杨竹林. 胰腺癌组织中 P-糖蛋白、雌激素诱发蛋白表达的临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2003,19(6):674-675.

[16] 薛晓婕,程勇. Mcl-1 和多药耐药蛋白基因在胰腺癌

- 耐药细胞株中表达研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(2): 123-127.
- [17] Scheffer G L, Wijngaard P L, Flens M J, et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein[J]. *Nat Med*, 1995, 1(6): 578-582.
- [18] 王文静, 王明玉, 阎凤霞. LRP与MRP在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(20): 4-6.
- [19] 邓荣华. LRP1B在人胰腺癌细胞中的表达及其意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2012.
- [20] 彭靖, 张玉胜, 梁志鹏, 等. 多药耐药蛋白、P-糖蛋白及DNA拓扑异构酶II与胰腺癌化疗耐药的相关影响因素分析[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2012, 6(4): 11-14.
- [21] 张宗亮, 原江水. 谷胱甘肽在肿瘤中的研究进展[J]. 泌尿外科杂志: 电子版, 2013, 5(4): 28-33.
- [22] 常彬霞, 貌盼勇, 白冰珂, 等. 谷胱甘肽S转移酶的研究进展及其与肿瘤的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(8): 838-842.
- [23] 何永礼, 施福田, 严秋亮, 等. Aurora-A表达与胰腺癌吉西他滨耐药关系的实验研究[J]. 浙江医学, 2016, 38(11): 810-813.
- [24] 聂佳佳, 熊光苏, 吴叔明. 人胰腺癌吉西他滨耐药细胞株的建立及其耐药机制初步探讨[J]. 胃肠病学, 2015, 20(6): 335-339.
- [25] 孙晶, 曹俊, 江弢, 等. HIF-1 α 及耐药蛋白在胰腺癌中的表达及相关性分析[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(23): 2503-2506.
- [26] 刘怀泽, 俞婷婷, 程雁. PIAS1通过调控Sonic hedgehog信号通路使胰腺癌细胞SW1990获得对吉西他滨的耐药性[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2016, 36(7): 769-773, 782.
- [27] 王熠, 熊龙辉, 贺德. 微RNA与胰腺癌研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2124-2127.
- [28] 刘晓玲, 司艳敏, 赵华路, 等. miR-320e促进胰腺癌细胞系耐药[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(6): 777-782.
- [29] 施倩. IRF-2在胰腺癌中的功能及其对胰腺癌细胞化疗敏感性的影响[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(12): 119.
- [30] ZHANG Y J, WEN C L, QIN Y X, et al. Establishment of a human primary pancreatic cancer mouse model to examine and investigate gemcitabine resistance[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3335-3346.
- [31] Thomas H. Pancreatic cancer: intra-tumour bacteria promote gemcitabine resistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(11): 632.
- [32] Geller L T, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine[J]. *Science*, 2017, 357(6356): 1156-1160.
- [33] LIANG C, SHI S, MENG Q, et al. Do anti-stroma therapies improve extrinsic resistance to increase the efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer? [J]. *Cellul Mol Life Sci*, 2017, 357(1932/1943): 1-12.
- [34] Shukla S K, Purohit V, Mehla K, et al. MUC1 and HIF-1 α signaling crosstalk induces anabolic glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(1): 71-87.
- [35] Rajabpour A, Afgar A, Mahmoodzadeh H, et al. MiR-608 regulating the expression of ribonucleotide reductase M₁ and cytidine deaminase is repressed through induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer cells. [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 765-775.
- [36] Gilzad-Kohan H, Sani S, Boroujerdi M. Calcitriol reverses induced expression of efflux proteins and potentiates cytotoxic activity of gemcitabine in Capan-2 pancreatic cancer cells[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, 20(6): 295-304.
- [37] XIN J, PAN Y, WANG L, et al. Fructose-1, 6-bisphosphatase inhibits ERK activation and bypasses gemcitabine resistance in pancreatic cancer by blocking IQGAP1-MAPK interaction[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(16): 4328-4341.
- [38] XIA X, ZHANG K, LUO G, et al. Downregulation of miR-301a-3p sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine treatment via PTEN[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4): 1886-1895.
- [39] 文柳静, 王晨, 任丽. 参芪扶正注射液对胰腺癌多药耐药逆转作用研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(13): 1147-1151.
- [40] 丰俊东, 徐晓玉. 肿瘤细胞多药耐药性与中药的逆转作用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 828-830.
- [41] 魏一强, 孙素芹, 刘晓芳. 用山甲白花汤治疗胰腺癌的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(7): 30-32.
- [42] 万有才, 刘英, 刘明, 等. 汉防己甲素抗肿瘤作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 212-213.
- [43] 顾建华, 郭仁德, 张志斌, 等. 汉防己甲素对人胰腺癌耐药细胞株SW1990-GEM多药耐药性的逆转机制[J]. 天津医药, 2013, 41(1): 48-51, 99.
- [44] 郭飞, 解基良, 王毅. 汉防己甲素和吉西他滨协同使用对化疗耐药胰腺癌细胞的凋亡诱导作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(2): 189-191.
- [45] 王伟, 孙岳平, 易静, 等. 大黄素提高胰腺癌细胞化疗

- 敏感性的机制研究[J]. 中华消化外科杂志, 2010, 9(5):353-356.
- [46] 刘岸, 胡云双, 王兆洪, 等. NF- κ B在大黄素增强胰腺癌吉西他滨化疗敏感性中的作用[J]. 药学学报, 2011, 46(2):146-152.
- [47] YAN T, LI H Y, WU J S, et al. Astaxanthin inhibits gemcitabine-resistant human pancreatic cancer progression through EMT inhibition and gemcitabine re-sensitization [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5):5400-5408.
- [48] Yoshida K, Toden S, Ravindranathan P, et al. Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10):1036-1046.
- [49] Díaz Osterman C J, Gonda A, Stiff T, et al. Curcumin induces pancreatic adenocarcinoma cell death via reduction of the inhibitors of apoptosis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(1):101-109.
- [50] 张洪军, 张兆伟, 刘峰, 等. 姜黄素增强胰腺癌细胞移植瘤对吉西他滨化疗敏感性的实验研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(21):119-121.
- [51] CHEN S, WANG Y, ZHANG W L, et al. Scclareolide enhances gemcitabine-induced cell death through mediating the NICD and Gli1 pathways in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):1461-1470.
- [52] 孔鸿儒. 龙葵碱干预胰腺癌 TSA 耐药 Panc-1 细胞系 EMT 状态的研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2015.
- [53] 车玉梅. 核仁素适配体修饰的雷公藤甲素体外抗胰腺癌作用研究及机制初探[D]. 成都: 西南交通大学, 2014.
- [54] 刘南, 张兆伟, 孙刚. 辣椒素抑制胰腺癌裸鼠皮下移植瘤生长的实验研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(6):2555-2558.
- [55] 赖福记. 辣椒素对胰腺癌 PANC-1 细胞裸鼠移植瘤作用的实验研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2013.
- [56] 许春森. 南瓜蛋白抗胰腺癌作用及其分子机制初步研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [57] 顾群浩, 廖泉, 张胜华, 等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(5):570-571.
- [58] 金莉. 胰腺癌中医治疗进展[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(11):855-857.
- [59] 李洪森, 傅滨, 李楠, 等. 棟酰胺 (Rocaglamide) 类化合物研究进展[J]. 有机化学, 2005, 25(2):141-146, 135.
- [60] 栾宙. 米仔兰提取物 Rocaglamide 靶向实体肿瘤及逆转肿瘤耐药分子机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [61] Tadros S, Shukla S K, King R J, et al. De Novo lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20):5503-5517.
- [62] HU Q, QIN Y, ZHANG B, et al. FBW7 increases the chemosensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine through upregulation of ENT1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4):2069-2077.
- [63] Chaudhary A K, Mondal G, Kumar V, et al. Chemosensitization and inhibition of pancreatic cancer stem cell proliferation by overexpression of microRNA-205. [J]. *Cancer Lett*, 2017, 402(2017):1-8.
- [64] MU L, WU X, NING L, et al. Silencing of ATF2 inhibits growth of pancreatic cancer cells and enhances sensitivity to chemotherapy [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(6):599-610.
- [65] Kuroda H, Tachikawa M, Uchida Y, et al. All-trans retinoic acid enhances gemcitabine cytotoxicity in human pancreatic cancer cell line AsPC1 by up-regulating protein expression of deoxycytidine kinase [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 103(2017):116-121.
- [66] Patel G K, Khan M A, Bhardwaj A, et al. Exosomes confer chemoresistance to pancreatic cancer cells by promoting ROS detoxification and miR-155-mediated suppression of key gemcitabine-metabolising enzyme, DCK [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(5):609-619.
- [67] Aboukameel A, Muqbil I, Senapedis W, et al. Novel p21-activated kinase 4 (PAK4) allosteric modulators overcome drug resistance and stemness in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(1):76-87.
- [68] WANG Y, Kuramitsu Y, Baron B, et al. PI3K inhibitor LY294002, as opposed to wortmannin, enhances Akt phosphorylation in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):606-612.
- [69] 王阶, 滕菲, 段练, 等. 血塞通调节 miRNA-146 影响内皮细胞凋亡的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19):6-10.
- [70] HU H, HE Y, WANG Y, et al. micorRNA-101 silences DNA-PKcs and sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1):725-731.

[责任编辑 张丰丰]