

# 雷公藤内酯醇逆转肿瘤多药耐药研究进展

王海娟, 张美芝, 刘小菊, 高杰\*

(山东中医药大学 中医学院, 济南 250355)

**[摘要]** 雷公藤内酯醇(TPL)是目前从传统中药雷公藤中分离出活性最高的化学成分,具有高效的抗炎、抗生育、抗类风湿、免疫调节等作用,近年来发现 TPL 还具有高效、广谱的抗肿瘤活性,且其抗肿瘤机制已成为国内外研究热点。目前化疗是肿瘤的主要疗法,但肿瘤细胞产生的多药耐药(MDR)常使化疗难以取得良好效果,且肿瘤多药耐药机制十分复杂,因此寻找高效低毒的MDR 逆转剂显得尤为重要。文献检索发现肿瘤MDR 机制主要包括多药耐药蛋白引起的多药耐药,调控基因介导的多药耐药,酶介导的多药耐药3个方面,以及肿瘤细胞内pH改变,药代动力学改变等。TPL不仅能协同增强多种化疗药物的抗肿瘤效应,还可逆转肿瘤多药耐药,TPL针对肿瘤MDR的逆转机制主要涉及下调MDR1/P-糖化蛋白(P-gp)的表达,抑制蛋白激酶B/核转录因子- $\kappa$ B(Akt/NF- $\kappa$ B)的活性,提高细胞内活性氧(ROS)水平,诱导细胞凋亡,抑制多药耐药相关蛋白(MRP)表达,调节促凋亡基因/抗凋亡基因(Bax/Bcl-2)表达,抑制Bcr/abl融合基因T315I点突变7个方面。现从肿瘤多药耐药机制及TPL逆转多药耐药机制两方面作一概述,为逆转肿瘤多药耐药提供新思路。

**[关键词]** 雷公藤内酯醇; 肿瘤; 逆转; 多药耐药

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100229

## Research Progress of Triptolide's Reversal Effect on Multi-drug Resistance

WANG Hai-juan, ZHANG Mei-zhi, LIU Xiao-ju, GAO Jie\*

(Basic Medicine School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** Triptolide (TPL) is the most active chemical constituents derived from the traditional Chinese medicine *Tripterygium wilfordii* so far. It has the effect of anti-inflammation, anti-fertility, anti-rheumatism and immune regulation. In recent years, it has been found that TPL also has high efficiency and broad spectrum anti-tumor activity, and its anti-tumor mechanism has become a hot spot at home and abroad. At present, chemotherapy is the main therapy for tumor. However, the multi-drug resistance (MDR) caused by tumor cells also makes it difficult to achieve good results. In addition, the mechanism of tumor multi-drug resistance is very complex, so it is important to find the MDR reversal agent with high efficiency and low toxicity. In the literature search, it is found that the mechanism of MDR in the tumor mainly includes multi-drug resistance caused by multi-drug resistance protein, multi-drug resistance mediated by regulatory genes (including anti-apoptosis related signaling pathway and apoptosis-related genes and proteins), and multi-drug resistance mediated by enzymes, as well as the changes of pH in tumor cells, and pharmacokinetic changes. The latest research shows that TPL can not only enhance the anti-tumor effect of a variety of chemotherapy drugs, but also can reverse the multi-drug resistance of tumor. However, its reversal mechanism has not been widely studied at home and abroad. The reversal mechanism of TPL in MDR is mainly related to down-regulating MDR1/P-gp expression, inhibiting Akt/nuclear factor (NF) - $\kappa$ B activity, increasing reactive oxygen species (ROS) level in cells, inducing apoptosis,

**[收稿日期]** 20151022(008)

**[基金项目]** 山东省自然科学基金项目(ZR2014HP022)

**[第一作者]** 王海娟, 硕士, 从事中医藏象学的微观机制研究, Tel:0531-89628595, E-mail: dwhjuan@163.com

**[通讯作者]** \*高杰, 博士, 副教授, 从事中医藏象学的微观机制研究, Tel:0531-89628595, E-mail: jiegaosdutem@163.com

inhibiting multidrug resistance-associated protein (MRP) expression, regulating Bax/Bcl-2 expression and inhibiting mutation of Bcr/abl fusion gene T315I. In this paper, an overview would be written from the mechanism of tumor multi-drug resistance and TPL's reversal mechanism of multi-drug resistance, to provide new ideas for the reversal of tumor multi-drug resistance and benefit various patients.

[Key words] triptolide; tumor; reversal; multiple drug resistance

肿瘤是严重威胁人类生命的重大疾病,已成为人类死亡的主要原因,目前我国每年癌症患者发病人数约 250 万,因癌症死亡的人数约 180 万,且其发病率、致死率呈逐年上升趋势,化疗是肿瘤的主要疗法,但肿瘤细胞产生的多药耐药(MDR)常使化疗难以取得良好效果,因此寻找高效低毒的 MDR 逆转剂迫在眉睫。据美国癌症协会估计,90% 以上肿瘤患者的死亡在不同程度上受到耐药影响<sup>[1]</sup>,研究显示耐药细胞出现得越早,疗效越差,肿瘤进展越快<sup>[2]</sup>。雷公藤内酯醇(TPL)又名雷公藤甲素,是目前从传统中药雷公藤中分离出的活性最高的化学成分,具有高效的抗炎、抗生育、抗类风湿、免疫调节等作用<sup>[3-5]</sup>,近年来大量的体内外研究证明,TPL 还具有高效、广谱的抗肿瘤活性<sup>[6-11]</sup>。研究表明 TPL 可与其他化疗药物协同作用增强多种化疗药物的抗肿瘤效应<sup>[3]</sup>,进而逆转肿瘤多药耐药,但其逆转机制尚未完全明确,本文试从肿瘤多药耐药机制及 TPL 逆转多药耐药机制两方面作一概述,以期对逆转肿瘤 MDR 提供新思路。

## 1 肿瘤多药耐药机制

肿瘤的 MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时,对其他结构和作用机制完全不同的多种抗肿瘤药物亦产生交叉耐药。

**1.1 多药耐药蛋白引起的多药耐药** 多药耐药蛋白主要包括 P-糖蛋白(P-gp)<sup>[12]</sup>,多药耐药相关蛋白(MRP)<sup>[13]</sup>,乳腺癌耐药蛋白(BCRP),肺耐药蛋白(LRP)<sup>[14]</sup>。已有的研究证实 MRP, P-gp 均属转运蛋白 ATP 结合盒(ABC)家族成员<sup>[12-13]</sup>,两者均利用 ATP 诱导细胞内药物排出,从而使细胞内药物浓度降低引起耐药<sup>[15]</sup>,但 P-gp 介导的耐药性更强。BCRP 是 Doyle 等<sup>[16]</sup>从人乳腺癌细胞株耐药细胞株 MCF-7Adr/Vp 中发现的,且其转运的抗肿瘤药物底物和 MRP, P-gp 大部分存在特异性交叉<sup>[17]</sup>,也是通过 ATP 水解将药物泵出细胞外而产生 MDR。LRP 则是借助细胞器穹窿体中其他成分,重新分布进入细胞内的药物,使之产生耐药<sup>[14]</sup>。

## 1.2 调控基因介导的多药耐药

### 1.2.1 抗凋亡相关信号通路和 MDR 目前发现的

主要有 Wnt 信号通路(wnt signaling pathway), Notch 信号通路(notch signaling pathway), SHH 信号通路(sonic hedgehog signaling pathway), 丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK), 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路等<sup>[18]</sup>。官文华等<sup>[19]</sup>通过研究发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在胃癌中处于高表达状态,同时发现 Wnt3a 的高表达与胃癌转移及出现耐药具有相关性。Zang 等<sup>[20]</sup>证实下调 Notch-1 的表达可增强乳腺癌对多西他赛和多柔比星的药物敏感性。Hsieh 等<sup>[21]</sup>证实阻断 SHH 通路可以逆转神经胶质瘤对替莫唑胺的耐药性。而 MAPK 信号通路主要有 5 条:细胞外信号调节激酶(ERK), c-Jun N-末端激酶(JNK/SAPK), p38 激酶同工酶(p38A, p38B, p38C, p38D), ERK3/ERK4, ERK5<sup>[22]</sup>, 研究发现 JNK 和 p38 MAPK 的激活程度与肿瘤化疗的敏感性呈正相关,其机制可能是通过上调多药耐药相关基因和蛋白水平表达而逆转 MDR。PI3K/Akt 信号通路则主要通过多药耐药相关蛋白以及抗凋亡等方面起着化疗耐药的作用<sup>[23]</sup>。

**1.2.2 细胞凋亡相关基因、蛋白和 MDR** 多数化疗药通过诱导细胞凋亡来治疗肿瘤,而肿瘤细胞通过规避凋亡产生多药耐药,凋亡耐受主要由细胞凋亡抑制基因如 p53 up-regulated modulator of apoptosis(Puma)<sup>[24]</sup>, B-cell lymphoma 2(Bcl-2)<sup>[25]</sup>, 生存素 Survivin 等的过表达引起<sup>[26]</sup>。与肿瘤 MDR 密切相关的基因、蛋白及核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)<sup>[27]</sup>, 白细胞介素(interleukin, IL)中 IL-6, IL-8<sup>[28]</sup>, Smac<sup>[29]</sup>, Bag-1<sup>[30]</sup>等,研究证实 NF- $\kappa$ B 能够激活 MDR1 启动子促进该基因转录,从而上调 P-gp 的表达,使肿瘤产生 MDR;王越等<sup>[28]</sup>发现 IL-6, IL-8 可通过调控凋亡抑制基因表达而使卵巢癌细胞对多种化疗药物产生耐药;强娟等<sup>[31]</sup>发现 Smac 低表达可使肿瘤细胞产生 MDR, Bag-1 则通过调节 Bcl-2/Bax, p53 表达水平、抗肿瘤药物诱导的细胞色素 C 的释放等途径来诱导肿瘤细胞产生凋亡耐受,从而导致 MDR<sup>[32]</sup>。

**1.3 酶介导的多药耐药** 目前发现参与调节 MDR 的酶主要有拓扑异构酶 II(topoisomerase II, Topo

II)<sup>[33]</sup>, 谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferase, GSTS)<sup>[34]</sup>, 组织转谷氨酰胺酶 (tissue transglutaminase, tTG)<sup>[35]</sup>, 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)<sup>[36]</sup>, 环氧化酶 (cy-clooxygenase, COX)<sup>[37]</sup>, 血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO)<sup>[38]</sup> 等。当肿瘤细胞内 Topo II 活性降低或含量减少时, 可使化疗药物因结合障碍而耐药<sup>[33]</sup>; 相反当 GST, PKC, tTG, COX, HO 活性或表达水平升高时, 可通过介导 P-gp 的表达引起 MDR<sup>[33-38]</sup>。

总之, 肿瘤 MDR 的发生是多水平、多因素、多机制共同作用的结果。此外还包括细胞增殖速率改变、损伤修复增强及体内药代动力学因素改变、细胞内 pH 的改变、细胞的自噬、细胞内活性氧 (ROS) 的改变等。

## 2 雷公藤内酯醇逆转肿瘤多药耐药

### 2.1 下调 MDR1/P-gp 的表达

P-gp 是 ABC 转运子超家族中第 1 个被发现的, 由多药耐药基因 1 (MDR1) 编码且与细胞内药物浓度及耐药程度密切相关。它是一种药物外排泵, 药物进入细胞以后与 P-gp 结合, 进而通过 ATP 水解供能, 将药理作用或结构不同的药物和疏水化合物泵出细胞, 从而使肿瘤细胞发生 MDR<sup>[39]</sup>。MDR1 蛋白是一种跨膜蛋白, 可以把疏水性的药物从胞质中泵出而发挥作用。报道显示许多抗肿瘤药物均为 P-gp 的作用底物, P-gp 的过表达是目前研究最多最深入的耐药机制, 对于 P-gp 高表达的恶性肿瘤, 可使用 MDR1 逆转剂, 以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 进而更好的逆转肿瘤 MDR<sup>[40-41]</sup>。胡婕<sup>[42]</sup> 研究显示细胞毒剂量的 TPL 能通过下调 P-gp 的表达, 使化疗药在 K562/A02 细胞内达到有效浓度, 进而逆转慢性粒细胞白血病阿霉素耐药细胞株 K562/A02 多药耐药。

### 2.2 抑制 Akt/NF- $\kappa$ B 的活性

NF- $\kappa$ B 是一类存在于真核细胞内的多功能转录因子, 广泛参与炎症反应、免疫应激、细胞增殖、凋亡及生长调控等生理过程<sup>[43]</sup>。正常状态下, NF- $\kappa$ B 与其抑制分子 I $\kappa$ B- $\alpha$  结合存在于细胞质中, 当被氧化剂、炎症细胞因子等激活后, NF- $\kappa$ B 可以造成 P-gp 过度表达引起肿瘤细胞耐药<sup>[44]</sup>。活化的 NF- $\kappa$ B 信号通路还可通过调控其下游的靶基因, 如 Bcl-2, X 连锁凋亡蛋白 (XIAP), Survivin 等使得细胞的凋亡受到保护, 从而使细胞产生凋亡逃逸, 对化疗敏感性降低进而产生耐药<sup>[45]</sup>。研究发现 PI3K/AKT 在肿瘤的发生发展中也发挥重要作用, 可参与化疗耐药和放疗抗拒等, 且 PI3K/Akt 可正面调节 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[46]</sup>, 因而近几年 Akt/

NF- $\kappa$ B 在肿瘤耐药形成过程中的作用逐渐得到广泛注目。有研究显示 TPL 作为的 NF- $\kappa$ B 抑制剂与阿霉素合用可明显增强 K562/A02 对阿霉素的药物敏感性<sup>[47]</sup>。王中华<sup>[48]</sup> 研究显示经 TPL 处理过的 A549/DPP 细胞内 Akt 的磷酸化水平显著降低, NF- $\kappa$ B 的转录活性下降, 从而导致细胞内 MDR1 蛋白和 LRP 蛋白的表达量下降, 最终有效逆转肺腺癌细胞多药耐药。

### 2.3 提高 ROS 水平

ROS 是生物有氧代谢产生的可广泛参与细胞内信号传递的活性物质, 同时是线粒体去极化的重要介质, 可活化半胱氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9), 激活线粒体凋亡途径; 也可刺激内质网 Ca<sup>2+</sup> 的释放, 激活核酸内切酶, 造成 DNA 损伤, 或激活蛋白激酶 C, 即激活内质网途径, 诱导细胞凋亡<sup>[49]</sup>。已有报道显示  $\mu$ mol 水平的 ROS 可诱发细胞凋亡, mmol 水平的 ROS 则导致细胞损伤和死亡<sup>[50]</sup>。细胞内高浓度的 ROS 会升高 MDR1 和 MRP-1 基因的表达, 因此 ROS 水平较低的肿瘤细胞往往表现出耐药特性, 当 ROS 水平升高超过肿瘤细胞能耐受的毒性阈值, 便可选择性促进肿瘤细胞发生凋亡逆转肿瘤 MDR<sup>[51]</sup>。钟焰英<sup>[52]</sup> 研究证明 TPL 可提高 SKOV3/DDP 细胞内 ROS 水平, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性, 调控 Bcl-2 表达, 激活半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 启动 SKOV3/DDP 细胞凋亡, 最终逆转卵巢癌多药耐药。

### 2.4 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一个多因素共同参与的生理过程, 涉及免疫应答, 基因激活、调控、信号传导等多种过程<sup>[53]</sup>, 可分为受体依赖的外源性途径、线粒体损伤的内源性途径以及内质网途径等。抗肿瘤药物可通过干预、调节与细胞凋亡相关因子的表达, 凋亡通路相关蛋白或酶的功能调控, 阻滞细胞周期, 调控原癌基因和抑癌基因等多途径、多靶点诱导细胞凋亡而发挥作用, 而凋亡受抑则是肿瘤细胞产生耐药的机制之一。文思群等<sup>[54]</sup> 研究显示 TPL 可诱导耐伊马替尼 K562/G01 细胞凋亡, 将细胞阻滞于 G<sub>1</sub> 期, 且可增强伊马替尼抗癌作用。朱四红<sup>[55]</sup> 研究证实 TPL 联合紫杉醇后可将 COC1/DDP 细胞周期阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期, 并呈凋亡样改变, 亦可促使细胞半胱氨酸蛋白酶-7 (Caspase-7) 蛋白表达上调, 从而发挥其逆转多药耐药作用。

### 2.5 抑制 MRP 表达

MRP 属于 ABC 跨膜转运蛋白超家族的一员, 为能量依赖性 (依赖 ATP 提供能量) 的药物外排泵, 将进入细胞内的化疗药排出细胞外, 使化疗药浓度处于低水平而产生耐药性。研

究显示在肿瘤细胞发生耐药时,MRP 的表达显著增高<sup>[56]</sup>,因而抑制其过表达成为逆转肿瘤耐药的又一有效途径。Chen 等<sup>[57]</sup>研究表明 TPL 可减少 KB 细胞内 MRP 和 MDR 的表达,进而激活 Caspase-3,降低 myeloid cell leukemia(Mcl-1)和 XIAP 蛋白表达从而逆转口腔癌多药耐药。

**2.6 调节 Bax/Bcl-2 表达** Bcl-2 为主要抗凋亡因子,Bax 是促细胞凋亡基因之一,可与 Bcl-2 形成异二聚体,对 Bcl-2 产生阻抑作用。Bax/Bcl-2 可以决定细胞对凋亡或生存信号的反应,Bcl-2 家族蛋白表达水平的变化,能显著改变肿瘤细胞株对化疗药物诱导凋亡的敏感性。Bax/Bcl-2 可抑制包括抗肿瘤药物在内的多种因素诱导的细胞凋亡,使细胞产生耐药性<sup>[58]</sup>。潘含章<sup>[59]</sup>研究显示 TPL 能同时下调 Bcl-2,Mcl-1 的表达和上调 Bax 的表达,诱导多发性骨髓瘤 MM.1 细胞发生凋亡,增强细胞对地塞米松和 PS-341 的敏感性,进而达到逆转多药耐药效果。

**2.7 抑制 Bcr/abl 融合基因 T315I 点突变** Bcr/abl 融合基因编码的蛋白质具有很强的酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性,在伊马替尼(IM)体外诱导耐药的慢性粒细胞白血病(CML)细胞中 18% 可以检测到 Bcr/abl 融合基因扩增和融合蛋白过表达<sup>[60]</sup>,它作用于一系列复杂的细胞信号传导途径,导致肿瘤细胞恶性增生、凋亡减少和细胞黏附性下降,使大量不成熟的髓细胞释放到外周血,而耐药的发生与 Bcr/abl 基因突变密切相关,虽然目前已出现各种酪氨酸激酶抑制剂(如尼洛替尼,达沙替尼),但 CML 对其均有不同程度的耐药<sup>[61]</sup>,其中 T315I 点突变患者对现有靶向药物几乎均耐药,因此,针对 Bcr/abl T315I 点突变的研究,已成为 CML 的研究热点<sup>[55]</sup>。Shi 等<sup>[62]</sup>研究发现 TPL 可有效下调 CML 细胞中 Bcr/abl 融合基因编码的 TPK 活性,抑制 T315I 点突变,同时下调 Survivin 和 Akt 的表达,以逆转 CML 多药耐药。

### 3 展望

综上所述,肿瘤多药耐药机制十分复杂,主要有以下几个方面:多药耐药蛋白引起的多药耐药,调控基因介导的多药耐药,酶介导的多药耐药。另外 TPL 可有效逆转肿瘤 MDR,其机制是通过下调 MDR1/P-gp 的表达,抑制 Akt/NF- $\kappa$ B 的活性,提高细胞内 ROS 水平,抑制 MRP 表达,调节 Bax/Bcl-2 表达,抑制 Bcr/abl 融合基因 T315I 点突变等多种有效途径逆转。

TPL 在逆转肿瘤 MDR 方面具有很大的潜力和

很好的前景,而所有的研究都需要用临床应用的思想来指导,最终要回归到临床应用上。当前其逆转肿瘤 MDR 机制的研究已取得可喜进展,为之后的临床研究提供了一个良好基础。但是国内对 TPL 逆转肿瘤 MDR 体内研究相对较少,仍集中于经典机制的简单重复,对 P-gp,MRP 等靶点的研究较多,缺乏创新性的探索,尤其缺乏对其逆转机制的全面研究,而调控基因、酶介导的肿瘤 MDR 又占据很大比例,且肿瘤 MDR 发生机制极其复杂,同一肿瘤往往对不同化疗药物同时产生耐药,不同肿瘤又通过不同机制对同一药物耐药,因此更有效的发挥 TPL 逆转肿瘤 MDR 的潜力与优势,使其逆转机制更加明确,为肿瘤治疗提供一个更加有效的途径是临床及实验研究面临的重点与难点。

### [参考文献]

- [1] Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011,11(3):377-383.
- [2] Yang S W, Wang W, Xie X Y, et al. *In vitro* synergistic cytotoxic effect of triptolide combined with hydroxycamptothecin on pancreatic cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2011,39(1):121-134.
- [3] Li C J, Chu C Y, Huang L H, et al. Synergistic anticancer activity of triptolide combined with cisplatin enhances apoptosis in gastric cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2012,319(2):203-213
- [4] 胡凯文,左明焕. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药研究述评 [J]. *北京中医药大学学报*, 2000,23(3):33-36.
- [5] 徐叶峰,刘云霞,沈敏鹤,等. 中医药逆转肿瘤多药耐药的策略及研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015,35(7):891-896.
- [6] Liu Z, Ma L, Zhou G B. The main anticancer bullets of the Chinese medicinal herb, thunder god vine [J]. *Molecules*, 2011,16(6):5283-5297.
- [7] 王丽. 雷公藤内酯醇与非小细胞肺癌研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2013,16(7):378-381.
- [8] Lin Y. Herbal compound triptolide synergistically enhanced antitumor activity of amino-terminal fragment of urokinase [J]. *Mol Cancer*, 2013,12(54):1-16.
- [9] Tao Y, Zhang M L, Ma P C, et al. Triptolide inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma A375 cells [J]. *Asian Pacific J Cancer Prevention*, 2012,13(4):1611-1615.
- [10] Zhao H, Yang Z, Wang X, et al. Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-

- cadherin[J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(11):633-641.
- [11] 谢会霞. 雷公藤内酯醇通过 P38MAPK 信号通路诱导皮肤 T 细胞淋巴瘤 Hut102 细胞的凋亡[D]. 重庆:重庆医科大学, 2010.
- [12] Yan F, Jiang Y, Li Y M, et al. Reversal of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1 mediated multidrug resistance in cancer cells by HZ08 Isomers, tetraaisolhydroquinolin derivatives [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6):1258-1264.
- [13] Klepsch F, Jabeen I, Chiba P, et al. Pharmacoinformatic approaches to design natural product type ligands of ABC-transporters[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(15):1742-1752.
- [14] Kitazono M, Okumura H, Ikeda R, et al. Reversal of LRP-associated drug resistance in colon carcinoma SW-620 cells[J]. *Int J Cancer*, 2001, 91(1):126-131.
- [15] Aller S G, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding [J]. *Science*, 2009, 323(5922):1718-1722.
- [16] Doyle L A, Yang W, Abruzzo L V, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26):15665-15670.
- [17] 浦龙健, 刘浩, 蒋琛琛. 肿瘤多药耐药机制及逆转策略的研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(3):409-412.
- [18] 谢磊, 黄钢. 肿瘤多药耐药(MDR)和抗凋亡之间的关系[J]. *复旦学报*, 2012, 39(4):428-432
- [19] 官文华, 杨堃, 赵文君, 等. Wnt3、Wnt3a 在胃癌组织中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(7):624-628.
- [20] Zang S, Chen F, Dai J, et al. RNAi-mediated knockdown of Notch-1 leads to cell growth inhibition and enhanced chemosensitivity in human breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4):893-899.
- [21] Hsieh A, Ellsworth R, Hsieh H. Hedgehog/GLI1 regulates IGF Dependent malignant behaviors in Glioma Stem cells[J]. *Cell Physiol*, 2011, 226(4):1118-1127.
- [22] Akasaka E, Takekoshi S, Horikoshi Y, et al. Protein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin: roles of MAPK responses to oxidative stress [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2010, 35(4):152-164.
- [23] 姜蓬垒, 常梅. PI3K/Akt 信号通路与肿瘤化疗耐药性[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(5):324-327.
- [24] Park S E, Park C, Kim S H, et al. Korean red ginseng extract induces apoptosis and decreases telomerase activity in human leukemia cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(2):304-312
- [25] Burguillos M A, Hajji N, Englund E, et al. Apoptosis-inducing factor mediates dopaminergic cell death in response to LPS-induced inflammatory stimulus evidence in Parkinson's disease patients[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 41(1):177-188.
- [26] Lu H, Can M, Zhang G, et al. Expression of survivin, caspase-3 and p53 in cervical cancer assessed by tissue microarray: correlation with clinicopathology and prognosis [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(6):662-666
- [27] Bentires A M, Barbu V, Fillet M, et al. NF-KappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1):90-97.
- [28] 王越, 牛秀珑. 卵巢癌细胞 IL-6、IL-8 分泌与其化疗敏感性及耐药相关基因和凋亡抑制基因表达关系的初步探讨[J]. *免疫学杂志*, 2009, 61(7):436-446.
- [29] Caixia G, Yanbo L, Haixia Z, et al. Enhancement of antiproliferative and proapoptotic effects of cadmium chloride combined with hSmac in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(1):27-34.
- [30] Hung W J, Roberson R S, Taft J, et al. Human BAG-1 proteins bind to the cellular stress response protein GADD34 and interfere with GADD34 functions[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(10):3477-3486.
- [31] 强娟, 张虹. Smac 和 XIAP 与卵巢癌细胞耐药及凋亡关系的研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(22):4033-4039.
- [32] 马家宝. Bag-1、bcl-2 和 bax 在非小细胞肺癌中的表达和意义及其与多药耐药的相关性[D]. 成都:四川大学, 2006.
- [33] Schindlbeck C, Mayr D, Olivier C, et al. Topoisomerase IIalpha expression rather than gene amplification predicts responsiveness of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in women with primary breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(7):1029-1037.
- [34] Chhabra A, Verma A, Mehta K. Tissue transglutaminase promotes or suppresses tumors depending on cell context [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6):1909-1919.
- [35] 贺文兴, 吴毓东, 徐卫英, 等. 转谷氨酰胺酶 2 对乳腺癌耐药性的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(1):52-54.
- [36] Hayashi K, Tabata S, Piras V, et al. Systems biology strategy reveals PKCδ is key for sensitizing TRAIL-resistant human fibrosarcoma[J]. *Front Immunol*, 2015, 5(5):659.

- [37] 毛俊俊,张英. COX-2 表达与肿瘤多药耐药相关性的研究进展[J]. 海峡药学,2011,23(6):22-24.
- [38] 张隽开,王忠裕,丁大朋,等. 血红素加氧酶对肝癌耐药细胞株 Bel/Fu 化疗敏感性的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(13):990-993.
- [39] 朱宝英,黄静,王永林,等. P-糖蛋白及肿瘤多药耐药的逆转[J]. 中国药房,2011,22(6):550-552.
- [40] Wang L, Meng Q, Wang C, et al. Dioscin restores the activity of the anticancer agent adriamycin in multidrug-resistant human leukemia K562/adriamycin cells by down-regulating MDR1 via a mechanism involving NF- $\kappa$ B signaling inhibition[J]. J Nat Prod, 2013, 76(5): 909-914.
- [41] Krech T, Scheuerer E, Geffers R, et al. ABCB1/MDR1 contributes to the anticancer drug-resistant phenotype of IPH-926 human lobular breast cancer cells[J]. Cancer Lett, 2012, 315(2): 153-160.
- [42] 胡婕. 雷公藤红素逆转 K562/A02 细胞多药耐药的实验研究[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(3): 226-229.
- [43] 刘海楠,陈雷,高彦宏. NF- $\kappa$ B 国外最新研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(4): 159-160.
- [44] Chaturvedi M M, Sung B, Yadav V R, et al. NF- $\kappa$ B addiction and its role in cancer: 'one size does not fit all'[J]. Oncogene, 2011, 30(14): 1615-1630.
- [45] Solt L A, May M J. The I $\kappa$ B kinase complex: master regulator of NF- $\kappa$ B signaling[J]. Immunol Res, 2008, 42(1/3): 3-18.
- [46] Safaya S, Steinberg M H, Klings E S. Monocytes from sickle cell disease patients induce differential pulmonary endothelial gene expression via activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Mol Immunol, 2012, 50(1/2): 117-123.
- [47] 邢风娟,王岩,孟令杰. 肿瘤多药耐药机制及其相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2): 379-382.
- [48] 王中华. 雷公藤甲素对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用及机制[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(1): 26-31.
- [49] Roland M, Shamim N, Christoph R, et al. Cytosolic Ca<sup>2+</sup> prevents the subplasmalemmal clustering of STIM1: an in-trinsic mechanism to avoid Ca<sup>2+</sup> overload[J]. Cell Sci, 2008, 121(19): 3133-3139.
- [50] 张志强,高体云,李暉,等. 雷公藤红素通过活性氧诱导结肠癌细胞 SW620 凋亡的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(17): 1-6.
- [51] Kim D, Park G B, Hur D Y. Apoptotic signaling through reactive oxygen species in cancer cells[J]. WJ, 2014, 4(3): 158-173.
- [52] 钟焰英. 雷公藤内酯醇对耐顺铂卵巢癌细胞株 (SKOV/DDP) 体外活性影响机制的初步探讨[D]. 南昌:南昌大学, 2013.
- [53] 邱淑敏,陈涛,刘美玲,等. 中药诱导肿瘤细胞凋亡机制研究进展[J]. 动物医学进展, 2015, 36(1): 83-86.
- [54] 文思群,马梁明,鹿育晋,等. 雷公藤内酯醇对伊马替尼耐药的 K562/G01 细胞增殖抑制及诱导凋亡作用的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(5): 1148-1152.
- [55] 朱四红. 雷公藤内酯醇联合紫杉醇对人卵巢癌耐顺铂细胞株体外活性影响及机制的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2012.
- [56] Ge J, Chen Z, Wu S, et al. Expression levels of insulin-like growth factor-1 and multidrug resistance-associated protein-1 indicate poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. Digestion, 2009, 80(3): 148-158.
- [57] Chen Y W, Lin G J, Chia W T, et al. Triptolide exerts anti-tumor effect on oral cancer and KB cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Oral Oncol, 2009, 45(7): 562-568.
- [58] Pommier Y, Sordet O, Antony S, et al, Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks [J]. Oncogene, 2004, 23(16): 2934-2949.
- [59] 潘含章. 雷公藤内酯醇对人多发性骨髓瘤耐药细胞株 MM.1R 的作用研究[D]. 杭州:浙江大学, 2006.
- [60] 肖宇航,秦群. 慢性粒细胞白血病对 BCR-ABL 酪氨酸激酶靶向抑制剂的耐药机制[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(6): 524-528.
- [61] 石淙,万腊根. 慢性粒细胞白血病 bcr/abl 融合基因 T315I 点突变的检测及靶向治疗[J]. 重庆医学, 2013, 42(30): 3700-3702.
- [62] Shi X, Jin Y, Cheng C, et al. Triptolide inhibits Bcr-Abl transcription and induces apoptosis in STI571-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(5): 1686-1697.

[责任编辑 张丰丰]