

## 中药抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用机制研究进展

熊慧, 张明霞, 杨明\*, 郑琴\*, 赵海婷, 蔡可珍, 吴梦琪  
(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

**[摘要]** 恶性肿瘤是细胞生长增殖机制失衡而引起的疾病,严重威胁人身体健康及生命安全。目前临床肿瘤治疗效果不佳,发病机体通过细胞外基质的降解,血管因子的生成,上皮-间质转化和肿瘤微环境等因素从而改变细胞黏附及肿瘤细胞迁移运动能力等促进肿瘤侵袭转移;通过调节膜蛋白、凋亡调控基因表达、酶介导的多药耐药性、DNA损伤修复及上皮间质转化导致肿瘤多药耐药(MDR)从而产生肿瘤治疗无效性。因此寻找天然、安全、有效的化疗增敏剂已成为肿瘤研究中迫切而又重要的课题。随着中药在癌症治疗中的应用日益广泛,人们对中药单体及复方的研究也日渐深入,中药抗肿瘤侵袭转移及干预肿瘤耐药的机制也愈发清晰。利用中药单体及复方通过增强化疗药物敏感性以及给药辅助剂的特性发挥抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用,提高患者对化疗药的耐受性,减轻化疗的不良反应,减少复发并延长患者生存期。中医药的发展对减少肿瘤的复发转移和逆转肿瘤耐药性,延长肿瘤患者的预后具有重要的作用,延长生存时间,提高患者生活质量。目前已发现多种中药中具有抗肿瘤侵袭、转移和逆转肿瘤耐药性的作用,该文对近年来中药在抗肿瘤侵袭转移和逆转肿瘤耐药性领域的发展现状及成果进行综述,以期对中药活性成分抗肿瘤的研究提供思路。

**[关键词]** 中药; 肿瘤; 侵袭转移; 多药耐药; 作用机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0224-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2022002027

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220819.0808.001.html>

**[网络出版日期]** 2022-08-19 11:19

### Mechanisms of Chinese Medicine in Inhibiting Tumor Invasion and Metastasis and Reversing Drug Resistance: A Review

XIONG Hui, ZHANG Mingxia, YANG Ming\*, ZHENG Qin\*, ZHAO Haiting, CAI Kezhen, WU Mengqi  
(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** Malignancies are diseases resulting from an imbalance of cell growth and proliferation, endangering human health and life. Currently, there is no clinically effective treatment for tumors. Tumor cells may alter cell adhesion and tumor cell migration and movement by degrading the extracellular matrix, generating vascular factors, affecting epithelial-mesenchymal transformation, or altering the tumor microenvironment. The mechanisms which lead to multidrug resistance (MDR) are the regulation of membrane proteins, apoptosis-regulated gene expression, enzyme-mediated multidrug resistance, DNA damage repair, and epithelial-stromal transformation, resulting in ineffective treatment of tumors. Therefore, the search for natural, safe, and effective chemosensitizers has become a critical part in tumor research. Due to the increasing use of Chinese medicine in cancer treatment, researchers have conducted more extensive studies on its monomers and compounds. In addition, the mechanisms of Chinese medicine in inhibiting tumor invasion and metastasis and

**[收稿日期]** 2022-06-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82060719);江西中医药大学大学生创新创业训练计划项目(202110412187)

**[第一作者]** 熊慧,在读硕士,从事中药新剂型和新技术研究,E-mail:1579060928@qq.com

**[通信作者]** \* 杨明,博士,教授,从事中药新剂型与新技术研究,E-mail:yangming16@126.com;

\* 郑琴,博士,教授,从事中药新剂型和新技术研究,E-mail:zhengqin912006@163.com

reversing drug resistance are gradually unraveled. The monomers and compounds of Chinese medicine may inhibit tumor invasion, metastasis, and drug resistance by enhancing the sensitivity of chemotherapy drugs and adjuvant properties. Furthermore, they can also improve the tolerance of patients to chemotherapy drugs, relieve side effects of chemotherapy, reduce the chance of recurrence, and prolong the life of patients. The development of traditional Chinese medicine plays an important role in reducing tumor recurrence and metastasis, reversing drug resistance, prolonging the prognosis of cancer patients, improving their quality of life, and prolonging their survival time. Currently, various types of Chinese medicines have been proven to be capable of reducing tumor invasion and metastasis, and reversing drug resistance. The present article reviewed development and findings of Chinese medicine as an anti-tumor invasion, anti-metastasis, and anti-tumor resistance therapy in recent years, in order to provide ideas for future research on anti-tumor effect of active components in Chinese medicine.

**[Keywords]** Chinese medicine; tumor; invasion and metastasis; multidrug resistance; mechanism of action

癌症是指人体正常组织中的细胞由于外界因素的影响而发生突变,致使细胞失去原有功能,异常增生形成肿瘤,从而影响人体正常生理功能<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布数据统计,我国新发恶性肿瘤及恶性肿瘤死亡人数占据全球首位<sup>[2]</sup>。目前,癌症临床治疗及化疗效果不佳,而肿瘤侵袭、转移和肿瘤多药耐药(MDR)的产生是导致肿瘤化疗失败的主要原因。肿瘤侵袭转移是恶性肿瘤的重要标志之一,由于分子机制复杂,转移灶隐蔽性高以及化疗药物难以到达治疗部位等导致肿瘤转移治疗困难。肿瘤的MDR是一个多基因、多因素、多过程等综合作用的结果<sup>[3]</sup>,耐药的发生是导致治疗失败,继而导致患者死亡的核心因素之一。因此,探索肿瘤侵袭、转移和肿瘤MDR机制,找寻有效的抑制剂和逆转剂,是提高肿瘤患者的生存率的关键。中药因其多靶点特性,进入体内后可发挥“药辅合一”作用特点;中药成分种类繁多使得中药对于疾病治疗新手段的研发更具有创新性,中药除自身独特的作用,还可与化学药物联合用药抑制肿瘤细胞的侵袭、转移,从而逆转耐药性,借用中药升、降、沉、浮的特性将其用于临床术后药物化疗的主药及辅助剂,可明显提高患者预后。本文就中药抑制肿瘤的侵袭、转移,逆转肿瘤的MDR的作用机制及中医药治疗肿瘤侵袭转移和逆转肿瘤MDR方面的研究进展。

### 1 中药抗肿瘤侵袭、转移机制研究

肿瘤细胞从原发病灶出发,通过血管进入宿主的血液和淋巴管或通过体腔直接扩散到远处的部位,躲避宿主的免疫系统并进行繁殖,最终导致新的血管形成并发生转移<sup>[4]</sup>。恶性肿瘤的侵袭是发生转移的前提,肿瘤转移是一种涉及多步骤、基因和基因产物的复杂的过程,抑制肿瘤转移可以防止肿

瘤细胞转移到机体其他部位,从而延缓肿瘤恶化<sup>[5]</sup>。中药含有多种化学成分,具有广泛的药理作用,其干预肿瘤侵袭转移的机制复杂多样。本文将从中药对细胞外基质的降解、细胞黏附的影响、肿瘤细胞迁移运动能力、抑制血管生成、上皮间质转化以及肿瘤微环境的影响等作用机制来阐述。

**1.1 抑制细胞外基质(ECM)的降解作用** 恶性肿瘤细胞突破ECM,沿着基底膜缺损和细胞外基质间隙向周围生长,最后侵袭正常组织并发生转移<sup>[6]</sup>。细胞外基质中促进肿瘤转移的最主要两种的蛋白酶为基质金属蛋白酶类(MMPs)和尿激酶纤溶酶原激活剂(u-PA)。目前已发现20多种类别的MMPs能与锌结合,协同降解肿瘤基质,也可与它们的特异性受体结合产生其他效应。通常,基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)可与MMPs竞争锌离子,从而降低MMP的活性。因此,肿瘤细胞中MMPs和TIMPs水平升高表明肿瘤恶性程度增强。白藜芦醇<sup>[7]</sup>通过上调MMP抑制剂-1(TIMP-1)的表达,调控mRNA和蛋白表达水平来抑制宫颈癌的侵袭和转移;温下方正丁醇提取物<sup>[8]</sup>通过下调MMP-2、MMP-9的表达来抑制抗肿瘤生长侵袭的作用,证明肿瘤细胞中MMPs和TIMPs水平升高表明肿瘤恶性程度增强。

**1.2 抑制肿瘤细胞黏附分子的表达** 细胞黏附可分为同质型黏附与异质型黏附,前者是肿瘤细胞之间的相互黏附,后者是肿瘤细胞与宿主基质和宿主细胞的黏附,两者均由细胞表面黏附分子(CAM)介导。细胞黏附分子由4个超家族组成,包括选择素、钙粘连素、整合素和免疫球蛋白,在肿瘤细胞侵袭性运动中起着双重作用。许景伟等<sup>[9]</sup>研究发现,去甲斑蝥素通过降低MMP-9蛋白表达和增加E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达抑制人未分化甲状腺癌

(FRO)细胞的迁移和侵袭。

**1.3 抑制肿瘤细胞运动和迁移** 肿瘤细胞可以侵袭并迁移至周围组织,穿透血管导致肿瘤侵袭、转移和扩散。肿瘤细胞通过调控自分泌运动因子(AMFs)、转化生长因子(TGF)等运动因子的表达影响肿瘤的侵袭、转移,且运动因子的表达与肿瘤的侵袭、迁移正相关,肿瘤细胞在基质降解后开始向远处移动。研究发现,中药的某些成分可以通过影响运动因子的活性和抑制肿瘤细胞与纤维连接蛋白的黏附来降低其迁移和运动潜能。红花多糖<sup>[10]</sup>能够抑制 AMF mRNA 的表达抑制肿瘤的转移;白藜芦醇<sup>[11]</sup>通过降低 TGF- $\beta$  诱导结肠癌 SW480 细胞 Smad 蛋白磷酸化水平抑制结肠癌细胞的侵袭转移。

**1.4 抑制肿瘤血管生成** 肿瘤血管生成是一个多步骤过程,可为肿瘤细胞提供足够的营养并加速其生长。肿瘤周围的血管比普通血管壁更脆弱,使肿瘤细胞更易通过血管壁进入血液并转移。研究表明,与恶性肿瘤相比,良性肿瘤周围新生血管的数量明显减少。很多生长因子参与新血管的形成,其中最重要的两种是血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子(EGF),生长因子与各自的跨膜受体结合以促进血管生成。冬凌草甲素<sup>[12]</sup>可通过抑制血管生成增强阿霉素的治疗效果,减少阿霉素使用引起的心肌损伤;补肾健脾方<sup>[13]</sup>能够显著降低 VEGF 的表达,抑制人肝癌细胞的侵袭转移能力。

**1.5 调控肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT)** EMT 是许多类型癌症的普遍现象。上皮细胞经历 EMT 后失去细胞黏附和细胞极性,并获得间充质特征,具有更强的侵袭性和迁移性。EMT 抑制可通过 miRNA 抑制 EMT 相关转录因子实现。miR-29b 可下调 Snail1 的表达,上调 miR-29b 的表达可逆转 EMT,降低细胞侵袭。杨庆龙<sup>[14]</sup>研究发现和厚朴酚在通过下调 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路中  $\beta$ -catenin 的表达,阻断上皮-间质转化,从而抑制人胰腺癌细胞(SW1990)细胞的增殖、迁移和侵袭。

**1.6 调控肿瘤微环境(TME)** TME 由炎性微环境、缺氧微环境以及免疫微环境等组成,是肿瘤赖以生存的综合内部环境。微环境可以影响肿瘤细胞的稳定性,抑制肿瘤细胞的生存和生长,微环境中的细胞因子(缺氧诱导因子、白细胞介素-6等)、TGF- $\beta$ 和激素也可能刺激肿瘤表型的变化,促进转移性肿瘤的生存和生长。红景天苷<sup>[15]</sup>联合顺铂给药逆转了铂类药物的耐药性,促进了缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的降解,抑制了缺氧肿瘤微环境诱导的

转移。

## 2 肿瘤多药耐药的产生及其分子作用机制

MDR 是指肿瘤对药物的敏感性降低,使药物的疗效降低的现象。根据是否有药物接触可分为内在性多药耐药和获得性多药耐药,前者指在接触药物前就已经产生了耐药性,与所使用的药物无关,后者指接触药物前就比较敏感,在使用过程中出现的耐药性。肿瘤多药耐药性产生的机制包括膜蛋白的异常改变,酶介导(Topo II、GST、蛋白激酶 C 等),DNA 损伤修复能力增强,凋亡调控基因(B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 Bcl-2 基因家族、凋亡抑制基因 survivin 等)的异常表达以及上皮间质转化介导的多药耐药等。上述这些机制共同作用诱导肿瘤细胞产生耐药。

### 2.1 相关蛋白介导的耐药性

**2.1.1 P-糖蛋白(P-gp)** P-gp 是一种 ATP 依赖性的药物外排泵。膜蛋白异常调节 P-gp 的高度表达是多药耐药的作用机制之一。P-gp 通过将化疗药物从靶细胞中转移,使其在细胞中的有效浓度和对肿瘤细胞的抑制效果下降,进而产生耐药性,但是 P-gp 所介导的耐药性并不只取决于药物的外排泵作用,还与抗细胞凋亡作用相关<sup>[15]</sup>。夏黄帅等<sup>[16]</sup>研究发现没药甙酮可通过下调孕烷 X 受体(PXR)/P-gp 通路降低肿瘤细胞对化疗药物耐药性,增强化疗药物对人肝癌细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用。P-gp 表达对于逆转 TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的细胞凋亡必不可少,表明 P-gp 具有抗凋亡作用,凋亡基因的过表达可导致 MDR<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 多药耐药相关蛋白(MRPs)** MRPs 是 ATP 能量依赖性跨膜蛋白,可以转运大量的外源性和内源性物质。MRPs 既可以起到药物外排泵作用,介导 MDR<sup>[18]</sup>,又可参与细胞内解毒、氧化应激、炎症和物质运输<sup>[19]</sup>。MRPs 家族共有 9 个成员,MRP1~MRP9,其中最主要的成员是 MRP1~MRP3。文献研究表明,在 MRP 家族成员中,MRP1 在多种癌细胞中过表达,包括白血病、胰腺癌和乳腺癌,美洲大蠊多肽 PAE<sub>2</sub><sup>[20]</sup>通过下调多药耐药相关蛋白的表达水平从而逆转人肝细胞肿瘤耐药细胞株的多药耐药性。

**2.1.3 肺耐药蛋白(LRP)** LRP 是非小细胞肺癌细胞系 SW-1573 多药耐药的相关蛋白<sup>[21]</sup>。可能通过以下 2 种机制引起 MDR:①阻止以细胞核为靶点的药物通过核孔进入细胞核;②使细胞质中的药物进入囊泡,并通过胞吐作用从细胞中排出。LRP 在多

种癌细胞中过表达,包括乳腺癌、肺癌和胃癌等。车向前等<sup>[22]</sup>发现对苯二胺通过芳香烃诱导LRP表达,并诱导非小细胞肺癌细胞对抗肿瘤药物耐受。

**2.1.4 乳腺癌耐药蛋白(BCRP)** BCRP又称三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ABCG2),BCRP在不同细胞类型中广泛分布且表达,近年来发现其可能与多种抗肿瘤化疗药物的交叉耐药有关。许多ABCG2抑制剂可以增强癌细胞的化学敏感性。周迪等<sup>[23]</sup>研究发现BCRP的过表达可降低体外抗肿瘤药物的敏感性。

## 2.2 多药耐药的酶介导机制

**2.2.1 DNA拓扑异构酶Ⅱ(TopoⅡ)** TopoⅡ是一种普遍存在于原核细胞和真核细胞中的重要生物酶,有两种亚型,即 $\alpha$ 和 $\beta$ ,在DNA复制、转录等过程中对调控DNA结构起着重要的作用,其中同工酶TopoⅡ $\alpha$ 作为细胞内的重要核酶参与了MDR的形成。高飞<sup>[24]</sup>研究发现依托泊苷可以抑制和降低人小细胞肺癌细胞(NCI-H446)TopoⅡ $\alpha$ 核酸的表达,从而改善NCI-H446对顺铂化疗的敏感性。

**2.2.2 谷胱甘肽转移酶(GST)** GST是一类多功能蛋白家族,包括5种同工酶,其中GST- $\pi$ 是表达最高的一种<sup>[25]</sup>。除了作为肿瘤转化的标志,GST还可以将谷胱甘肽(GSH)与诸如化疗药物之类的亲电物质结合,促进肿瘤细胞对药物的代谢和转运,从而形成耐药性。GST的主要机制<sup>[26]</sup>为①催化GSH与亲电性物质结合,增加其水溶性,加快其排泄从而降低药物浓度;②直接与药物结合降低药物活性。花义同等<sup>[27]</sup>研究发现补骨脂素可以通过下调谷胱甘肽-S-转移酶 $\pi$ 基因和蛋白表达水平进而逆转人乳腺癌干细胞耐药性。

**2.3 DNA损伤修复与肿瘤多药耐药** 有些癌症化疗药物是以DNA为靶点,其主要作用于细胞合成周期、DNA化学结构、核酸合成等方面,通过多种途径导致DNA损伤,从而启动DNA损伤修复,而随着修复机制的增强,化疗药物的效果也会逐渐减弱,细胞修复DNA损伤的能力与MDR的生成密切相关。核酸内切酶、DNA聚合酶、DNA连接酶等参与其中。有研究发现重组人瓣状内切核酸酶1(FEN1)在耐药性胃癌细胞BGC823/5-Fu中高表达,通过作用于DNA损伤修复,导致BGC823对5-氟尿嘧啶(5-Fu)耐药,降低FEN1表达和抑制FEN1功能活性可抑制DNA损伤修复并逆转5-Fu耐药性<sup>[28]</sup>。

**2.4 细胞凋亡相关因子及基因与肿瘤多药耐药** 化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡的发生依赖于完全且

正常的凋亡途径,但由于缺乏凋亡基因和抗凋亡基因的过量表达,使得肿瘤细胞对化疗药物产生了耐药性。p53基因、Bcl-2基因家族、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、促凋亡基因B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关x蛋白(Bax)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、凋亡抑制基因(Survivin)、胱天蛋白酶(Caspase-3)、Fas/FasL途径、C-myc基因家族、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和凋亡诱导因子(AIF)等都参与了肿瘤细胞耐药<sup>[29]</sup>。高希涛<sup>[30]</sup>研究发现miR-16可以靶向调控野生型p53诱导磷酸酶(Wip-1)/Bcl-2在MCF-7/Adr和MCF-7/S细胞中的表达,通过调节Wip-1/Bcl-2通路来影响乳腺癌阿霉素耐药。

**2.5 EMT与肿瘤多药耐药** EMT是一种由上皮向间质细胞转化的过程,使细胞能够进行侵袭和转移,其中包括降低细胞凋亡和衰老、干细胞特性以及增强免疫抑制。研究发现EMT与癌细胞的耐药性有关,具有耐药性的肿瘤更易发生转移。研究表明,化疗药物一直受到耐药性的限制,常规化疗药物如吉西他滨、奥沙利铂(L-OHP)和紫杉醇(Taxol)的EMT过程对MDR具有抑制作用。对紫杉醇耐药的卵巢癌细胞<sup>[31]</sup>表现出EMT表型改变,E-cadherin的表达减少,波形蛋白(vimentin)和纤维连接蛋白的诱导。吴军等<sup>[32]</sup>研究发现苦参碱(MT)与顺铂(DDP)协同使用可上调E-cadherin蛋白表达,下调vimentin、锌指转录因子(slug)及p-p65蛋白表达,通过抑制肺癌细胞上皮间质转化及抑制NF- $\kappa$ B信号通路来影响肺癌耐顺铂细胞株A549/DDP的活性。

## 3 中药逆转肿瘤多药耐药的研究

中药具有多成分、多途径、多靶点等特点,可用于抗肿瘤MDR。目前,中医药在抗肿瘤MDR的应用已成为临床治疗的一大优势,而中西医结合治疗在逆转MDR方面的研究也日益增多,两者相辅相成,在临床上得到广泛的应用,且近年来逆转肿瘤耐药性相关中药单体的作用机制逐渐被阐明。

### 3.1 中药单体对肿瘤耐药性的逆转作用

**3.1.1 生物碱类化合物** 近年来,较多研究表明生物碱类化合物可逆转肿瘤MDR。吴茱萸碱、小檗碱<sup>[33]</sup>单用及其联用可显著增强SGC-7901/DDP细胞对DDP的敏感性;氧化苦参碱<sup>[34]</sup>呈现浓度依赖型逆转结肠癌耐药;汉防己甲素<sup>[35]</sup>联合紫杉醇摩尔比值增加,耐药逆转指数增加。其机制可能与上调凋亡蛋白胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9表达,下调耐药相关蛋白P-gp、MRP、PAI-1和FN蛋白表达,TGF- $\beta_1$ /p38/Smad2信号通路引起的EMT改变相关。

**3.1.2 黄酮类化合物** 黄酮类化合物具有广泛的药理作用,包括抗肿瘤、抗菌、抗病毒、镇痛抗炎等,在逆转肿瘤MDR方面发挥重要作用。随着野黄芩苷<sup>[36]</sup>药物浓度的增加,可增强对肺癌A549/DDP细胞的抑制率;丹皮酚<sup>[37]</sup>与顺铂联合后SKOV3/DDP细胞对顺铂的耐药倍数显著下降;在芹菜素<sup>[38]</sup>作用下阿霉素(ADR)对MCF-7/ADR细胞其逆转倍数为3.22。其机制可能与下调P-gp、c-met蛋白、MTDH表达以及降低MDR1基因转录有关。

**3.1.3 皂苷类化合物** 皂苷类化合物主要来源于的植物油苋科、豆科、葫芦科等。人参皂苷Rh<sup>[39]</sup>与5-Fu协同用药与5-Fu单独用药相比细胞坏死、早期凋亡和晚期凋亡的百分比显著增加;三七总皂苷<sup>[40]</sup>与Adr联合给药与Adr单独给药相比对HepG2/ADR细胞的半数抑制浓度显著降低。其作用机制可能与下调P-gp、MDR1表达,增加胞内药物浓度以及抑制ERK/Akt通路相关。

**3.1.4 其他类** 暗罗素是从陵水暗罗中分离出一种天然金属化合物,暗罗素联合顺铂<sup>[41]</sup>可使肿瘤细胞增殖指数从100%减少至35.63%;三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>[42]</sup>作用人胃癌细胞株SGC7901/ADM 48 h后可显著降低耐药。其作用机制可能与抑制NF-κB转录活性,下调凋亡抑制蛋白Bcl-2、p65蛋白和MDR1相关耐药蛋白的表达有关。

**3.2 中药复方对肿瘤耐药性的逆转作用** 中药复方在临床实践中得到了很好的应用,这些复方不仅可以提高化疗的疗效,还可以提高患者对化疗药物的耐受性,减少不良反应。

**3.2.1 对乳腺癌耐药性的逆转作用** 多柔比星(DOX)与1/256、1/128浓度的岩舒注射液合用处理MCF-7/DOX耐药细胞时,能显著降低细胞的存活率,具有明显增效作用<sup>[43]</sup>;西黄丸联合ADM作用于三阴乳腺癌耐药株MDA-MB-231/ADM细胞后,可显著降低ADM对MDA-MB-231/ADM耐药倍数<sup>[44]</sup>;化痰散结方组与生理盐水组及阿霉素组比较,均能减轻瘤重,提高抑瘤率<sup>[45]</sup>。其作用机制可能与增加肿瘤细胞内化疗药物浓度,下调P-gp和MRP1蛋白表达水平有关。

**3.2.2 对结肠癌耐药性的逆转作用** 至真方醇提取物作用大肠癌耐药细胞株HCT-8/5-Fu细胞48 h后,可增加不同化疗药物(5-Fu、L-OHP、Taxol)的细胞浓度<sup>[46]</sup>;益气复生方可抑制人结肠癌细胞HCT116增殖、侵袭和转移并促进其凋亡<sup>[47]</sup>;肠胃清含药血清可以增加HCT116/L-OHP细胞内草酸铂水平,并

能增加细胞核内铂(Pt)-DNA加合物水平<sup>[48]</sup>。其作用机制可能与增加肿瘤细胞内化疗药物浓度,下调ABCG2、VEGF和MMP-2蛋白表达水平,以及增加细胞内Pt-DNA加合物水平有关。

**3.2.3 对肝癌耐药性的逆转作用** 健脾化痰方给药后,可显著降低ADM、DDP、5-Fu化疗药物对人肝癌细胞耐药株BEL-7402/5-Fu的半数抑制浓度,并且能减轻瘤重<sup>[49]</sup>;小柴胡汤和5-Fu、ADR联合应用时,可显著降低肝癌耐药细胞株的耐药指数,增加细胞的逆转倍数<sup>[50]</sup>;麝香消瘤汤含药血清给药后,可显著降低ADR对人肝癌细胞Bel-7402ADR的半数抑制浓度,且降低其耐药指数<sup>[51]</sup>。其作用机制可能与增加肿瘤细胞内化疗药物浓度,下调P-gp、MDR1和MRP1蛋白表达水平有关。

**3.2.4 其他** 补中益气汤组与奥沙利铂组相比人胃癌顺铂耐药细胞凋亡率显著上升、划痕面积显著降低<sup>[52]</sup>;参芪扶正注射液与DDP联用处理人肺腺癌耐药细胞时,能显著提高细胞凋亡率并显著抑制LRP蛋白表达<sup>[53]</sup>;复方君子汤与DOX联合应用处理白血病K562/VCR细胞时,逆转指数显著高于单独应用<sup>[54]</sup>。其作用机制可能是通过诱导细胞凋亡,上调Bax细胞因子水平以及下调survivin、Bcl-2、LRP细胞因子水平,从而提升化疗效果。

#### 4 结论与展望

在临床癌症治疗中,肿瘤细胞对许多化学药物都产生了侵袭转移和耐药性,这种趋势使得癌症治疗效果不加且手术预后差。近年来研究发现中药单体和复方可以抑制肿瘤侵袭、转移和逆转耐药性,还可以与化学药物联合用药抑制肿瘤细胞的侵袭、转移从而逆转耐药性,目前临床上中西合用治疗恶性肿瘤可明显提高患者预后。虽然中药在抑制肿瘤侵袭、转移和逆转耐药性的研究已经取得了进步,但是临床抑制肿瘤侵袭转移和逆转多药耐药仍面临许多问题:①肿瘤多药耐药机制复杂,但主要还是停留在MDR1/P-gp这一个经典机制的研究中,其他作用机制研究不足,难以为癌症的治疗提供更为详细的研究支撑;②因P-gp等药物外排泵对药物的外排导致抑制剂和逆转剂在病灶难以达到有效抑制浓度;③中药成分复杂难以对体内的有效成分进行跟踪;④目前对中药抑制剂及逆转剂的研究大多局限于对单一组分的探索,没有反映出中医辨证论治与“君臣佐使”配伍原则。如何能够确定中药单体和复方能发挥特定疗效,面对上述存在的问题,应该①明确某种肿瘤的耐药机制,可做肿瘤

生物学的再分析,精确判断肿瘤耐药的产生机制;②密切检测药物浓度,只有达到有效血浆浓度,才能抑制肿瘤侵袭、转移和克服耐药性;③遵照中药整体理念辨证选药,充分发挥中药抑制肿瘤侵袭、转移和逆转肿瘤耐药性的优势,同时遵循中药辨证论治理论与“君臣佐使”的配伍原则;④发现和挖掘中药中能抑制肿瘤侵袭和转移、逆转耐药性的活性物质具有重要意义。目前,中药已受到越来越多研究者的青睐,并具有非常广阔的前景,值得研究者对其在抑制肿瘤侵袭、转移和逆转肿瘤耐药性方面进行更多更深入的科学探索与研究。

[参考文献]

[1] FENG Z, YU Q, ZHANG T, et al. Updates on mechanistic insights and targeting of tumour metastasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(3):2076-2086.

[2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.

[3] 李甲, 陈宝安. 抑制P-糖蛋白转运体功能在逆转肿瘤多药耐药中的研究现状及进展[J]. *东南大学学报:医学版*, 2018,37(2):345-350.

[4] MIERKE C T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells [J]. *Rep Prog Phys*, 2019, 82(6):64602.

[5] PAUL C D, MISTRIOTIS P, KONSTANTOPOULOS K. Cancer cell motility: Lessons from migration in confined spaces[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 131-140.

[6] 王永欣, 周家德. 细胞外基质降解相关因子与宫颈癌[J]. *安徽医药*, 2010,14(6):727-730.

[7] GWEON E J, KIM S J. Resveratrol attenuates matrix metalloproteinase-9 and -2-regulated differentiation of HTB94 chondrosarcoma cells through the p38 kinase and JNK pathways[J]. *Oncol Rep*, 2014,32(1):71-78.

[8] 毕倩宇. 温下方正丁醇提取部位调控Sp1介导MMP2表达抑制非小细胞肺癌生长侵袭的机制研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2021.

[9] 许景伟, 樊丽, 岳丽玲, 等. 去甲斑蝥素对人未分化甲状腺癌FRO细胞迁移、侵袭影响及机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021,30(21):2285-2289.

[10] 赵鸿鹰, 梁颖, 裴峪, 等. 红花多糖对肿瘤转移相关基因CD44和自分泌运动因子表达的影响[J]. *国际免疫学杂志*, 2014,37(6):546-548.

[11] 宋康杰. 白藜芦醇阻断转化生长因子 $\beta$ -/Smad通路抑制人结肠癌细胞系SW480侵袭转移实验研究[J].

浙江中西医结合杂志, 2016,26(1):27-30.

[12] LI J, WU Y, WANG D, et al. Oridonin synergistically enhances the anti-tumor efficacy of doxorubicin against aggressive breast cancer via pro-apoptotic and anti-angiogenic effects [J]. *Pharmacol Res*, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104313.

[13] 王吉, 王瑜, 刘静雯, 等. 补肾健脾方调节血管相关生长因子表达抑制肝癌细胞侵袭转移的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022,37(1):155-159.

[14] 杨庆龙. 和厚朴酚对胰腺癌细胞株SW1990迁移与侵袭的抑制作用及机制的实验研究[D]. 苏州:苏州大学, 2017.

[15] PALLIS M, TURZANSKI J, HIGASHI Y, et al. P-glycoprotein in acute myeloid leukaemia: Therapeutic implications of its association with both a multidrug-resistant and an apoptosis-resistant phenotype [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002,43(6):1221-1228.

[16] 夏黄帅, 余卓伦, 张其海, 等. 没药甾酮下调PXR/P-gp通路逆转肝癌化疗耐药机制[J]. *中国药理学通报*, 2022,38(5):684-691.

[17] GALSKI H, OVED-GELBER T, SIMANOVSKY M, et al. P-glycoprotein-dependent resistance of cancer cells toward the extrinsic TRAIL apoptosis signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(5): 584-596.

[18] RUSSEL F G, KOENDERINK J B, MASEREEUW R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): A versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(4): 200-207.

[19] SJÖSTEDT N, HOLVIKARI K, TAMMELA P, et al. Inhibition of breast cancer resistance protein and multidrug resistance associated protein 2 by natural compounds and their derivatives [J]. *Mol Pharm*, 2017,14(1):135-146.

[20] 王彦权, 李彩琳, MOHAMMERD N J, 等. 美洲大蠊多肽PAE<sub>2</sub>逆转BEL-7402/5-FU细胞多药耐药性的作用及机制研究[J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(1):68-79.

[21] SCHEPER R J, BROXTERMAN H J, SCHEFFER G L, et al. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. *Cancer Res*, 1993,53(7):1475-1479.

[22] 车向前, 马菲菲, 张云, 等. 苯胺类毒物在非小细胞肺癌细胞中诱导肺耐药蛋白表达和抗肿瘤药物耐受[J]. *科学技术与工程*, 2018,18(5):185-189.

[23] 周迪, 石张镇, 杨永净, 等. 乳腺癌耐药蛋白对急性髓系白血病耐药性的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2021,25(10):1469-1473.

- [24] 高飞. 拓扑异构酶 II  $\alpha$  的表达对人肺癌细胞耐药的影响[D]. 大连:大连医科大学, 2010.
- [25] 张珂, 杨兴升, 孙彩萍, 等. 谷胱甘肽转移酶  $\pi$  基因在 COC1/DDP 细胞对顺铂耐药的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4):874-876.
- [26] 曲洪澜, 王树叶. 谷胱甘肽转移酶(GST $\pi$ )与白血病耐药的研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2009, 15(1):59-61.
- [27] 花义同, 王晓红, 许乘风, 等. 补骨脂素逆转谷胱甘肽-S-转移酶  $\pi$  介导的乳腺癌干细胞耐药性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13):2003-2008.
- [28] HUANG W, TANG H, WEN F, et al. Jianpiyangwei decoction inhibits DNA damage repair in the drug resistance of gastric cancer by reducing FEN1 expression [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1):196.
- [29] 于海涛, 付明娟. 中药逆转肿瘤多药耐药性的研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(27):71-74.
- [30] 高希涛. miR-16 调控 Wip-1/Bcl-2 在乳腺癌阿霉素耐药中的机制研究[D]. 南京:南京医科大学, 2019.
- [31] 谢婷婷, 李雯惠, 苏瑛, 等. 褪黑素通过抑制 JAK2/STAT3 通路抑制 IL-6 诱导的卵巢癌 SKOV3 细胞上皮间质转化[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(5):431-435.
- [32] 吴军, 莫绍雄, 韦懿桐, 等. 苦参碱介导上皮间质转化逆转肺癌 A549 顺铂耐药株活性研究[J]. 医药导报, 2021, 40(10):1312-1317.
- [33] 孙梦瑶, 王丹丹, 吴秋雪, 等. 吴茱萸碱、小檗碱对 SGC-7901/DDP 耐药性及耐药相关蛋白的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2):197-203.
- [34] 王晓宇. 氧化苦参碱通过 TGF $\beta$ 1/P38/PAI-1 信号通路逆转结肠癌上皮间质化及耐药的机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2018.
- [35] 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.
- [36] 邵中一, 罗敏, 崔明超, 等. 野黄芩苷通过下调 c-met 逆转肺癌 A549/DDP 细胞顺铂耐药[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4):415-419.
- [37] 韩立, 郭晓娟, 陈重, 等. 丹皮酚逆转卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞多药耐药性的机制[J]. 药学学报, 2018, 53(9):1511-1517.
- [38] 赵亚新, 刘洁凡, 江明华, 等. 芹菜素抗乳腺癌多药耐药 MCF-7/ADR 细胞作用的研究[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(8):648-654.
- [39] 许洪亮, 苗红, 李军, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 逆转 HepG2 细胞对 5-氟尿嘧啶耐药性作用研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(9):1876-1881.
- [40] 冯晓异, 魏宁颐, 赵微, 等. 三七总皂苷通过 ERK/Akt 通路改变 HepG2/阿霉素细胞耐药性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2):52-59.
- [41] 吴朝妍, 柯元, 张莹雯, 等. 中药陵水暗罗提取物暗罗素逆转卵巢癌细胞顺铂耐药研究[J]. 武汉大学学报:医学版, 2017, 38(2):253-257.
- [42] 齐青. 人胃癌多药耐药细胞株 SGC7901/ADM 的建立及三氧化二砷对其逆转耐药作用[D]. 青岛:青岛大学, 2014.
- [43] 李海燕, 陈阳, 何琪杨. 岩舒注射液克服人乳腺癌 MCF-7 细胞多药耐药性的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3):324-328.
- [44] 冯磊, 毛丹, 陈州华, 等. 西黄丸逆转三阴性乳腺癌多药耐药的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6):28-32.
- [45] 冯福彬, 庄静, 韩海娥, 等. 化痰散结方对 MCF-7/ADM 裸鼠移植瘤逆转耐药机理研究[J]. 潍坊医学院学报, 2014, 36(3):211-213.
- [46] 段佩雯, 王浩, 伏杰, 等. 至真方调控 Hedgehog/ABCG2 信号途径改善大肠癌细胞的多药耐药性[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3):270-274.
- [47] 韩靓. 益气复生方通过 ERK/MAPK 通路抑制人结肠癌细胞株 HCT116 侵袭转移的实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2012.
- [48] 张勇, 陆海, 孙晓文, 等. 肠胃清逆转结肠癌 HCT116/L-OHP 细胞草酸铂耐药作用及对 Pt-DNA 加合物的影响[J]. 中成药, 2012, 34(10):1843-1848.
- [49] 凌博凡, 侯茜, 邹玺, 等. 健脾化痰方对肝癌耐药细胞 P-糖蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2577-2580.
- [50] 赵锦燕, 刘丽雅, 张毓宸, 等. 小柴胡汤逆转人肝癌细胞 BEL-7402/5-FU 的多药耐药作用[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(9):1-3.
- [51] 张晓丽, 黄挺, 杨雪飞, 等. 麝黄消瘤汤对人肝癌细胞多药耐药性逆转作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(1):25-27.
- [52] 胡佳楠, 宋正波, 符丹丽, 等. 补中益气汤对人胃癌顺铂耐药细胞株奥沙利铂化疗敏感性的作用及机制[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(2):90-95.
- [53] 王燕, 杨家盛, 李斌, 等. 参芪扶正注射液对非小细胞肺癌细胞顺铂耐药性的逆转作用研究[J]. 中药材, 2018, 41(7):1743-1745.
- [54] 林婷, 廖斌, 徐成波, 等. 中药复方君子汤联合阿霉素逆转白血病 K562/VCR 细胞多药耐药及诱导凋亡的机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1):95-100.

[责任编辑 张丰丰]