

## 非经典肿瘤多药耐药逆转剂的研究进展

张海燕, 庄俊雪\*

天津市宝坻区人民医院, 天津 301800

**摘要:** 化疗是肿瘤综合治疗的主要手段之一, 多药耐药性的产生是肿瘤化疗中存在的主要问题。开发多药耐药逆转剂逆转肿瘤细胞对现有化疗药物的耐药性将是一种有效的治疗方法。目前已有多种多药耐药逆转剂处于基础和临床试验阶段。主要从谷胱甘肽 S 转移酶、蛋白激酶 C、凋亡通路受阻、拓扑异构酶和 DNA 修复能力增强等方面介绍非经典的多药耐药逆转剂。

**关键词:** 多药耐药逆转剂; 谷胱甘肽 S 转移酶; 蛋白激酶 C; 拓扑异构酶 II; DNA 修复

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0747-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.031

## Research progress on atypical tumor multidrug resistance reversal agents

ZHANG Hai-yan, ZHUANG Jun-xue

Tianjin Baodi Hospital, Tianjin 301800, China

**Abstract:** Chemotherapy plays an essential role in the combined therapy of tumor, while the emergence of multidrug resistance in tumor cells can always lead the therapy to failure. The development of multidrug resistance reversal agents is a promising approach to overcome the resistance of current chemotherapeutic agents. Presently, various kinds of reversal agents have already been in basic and clinical study. The research progress of atypical multidrug resistance reversal agents are summarized from glutathione S-transferases, protein kinase C, block of apoptotic pathways, topoisomerase, and enhancement of DNA repair in this brief review.

**Key words:** multidrug resistance agents; glutathione S-transferases; protein kinase C; topoisomerase II; DNA repair

多药耐药性 (MDR) 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时, 对结构和作用机制完全不同的其他多种抗肿瘤药物也具有耐药性<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞一旦产生耐药性, 就会对化疗药物的作用不敏感, 使得化疗药物不能发挥完全的杀死肿瘤细胞的作用, 即使大部分肿瘤细胞被杀死, 但是残留的肿瘤细胞还是会继续生长, 造成肿瘤复发<sup>[2]</sup>。MDR 是肿瘤治疗失败的主要原因之一<sup>[3]</sup>。MDR 在肿瘤细胞耐药中占据主要的地位, 已经成为肿瘤研究的热点课题之一。

MDR 产生的机制相对复杂, 而且是多因素的。主要分为两大类: 一是经典的药物转运机制; 二是非经典的多药耐药机制。经典的多药耐药机制以 P-糖蛋白最具代表性, 研究也最深入。非典型的多药耐药机制有多种, 常见的有谷胱甘肽 S 转移酶 (GST)、蛋白激酶 C (PKC)、凋亡通路受阻、拓

异构酶和 DNA 修复能力增强。虽然肿瘤耐药的研究已取得了长足进步, 但由于恶性肿瘤的发病机制非常复杂, 要达到真正治愈还需要漫长的过程, 并且单独针对 P-糖蛋白不能解决全部问题。因此, 在寻找高效低毒的 P-糖蛋白逆转剂的同时, 也应努力寻找作用于其他耐药靶点的逆转剂。本文主要介绍了非经典的多药耐药逆转剂。

### 1 谷胱甘肽 S 转移酶

GST 是一类与药物转运相关的酶类, 能催化谷胱甘肽与底物 (包括药物) 的结合, 形成一种水溶性更高的结合物, 使底物易从胆汁中或肾脏中排泄<sup>[4]</sup>。当其活性或表达水平升高时, 能够增加癌细胞对抗肿瘤药物的代谢和运输能力, 从而使肿瘤细胞产生耐药性。GST 在耐药肿瘤细胞中的表达是多种多样的, 可以通过催化解毒起作用, 也可以和靶药物非特异结合, 降低毒性并协助完成抗癌药物外排。该

收稿日期: 2015-04-18

作者简介: 张海燕, 工作于天津市宝坻区人民医院。

\*通信作者 庄俊雪, 女, 研究方向为肿瘤药理。Tel: (022)29262078 E-mail: zjx1214@163.com

类抑制剂主要分为以谷胱甘肽 S 转移酶为靶点、以谷胱甘肽合成酶为靶点和作用于基因的抑制剂。

### 1.1 谷胱甘肽 S 转移酶为靶点的逆转剂

依他尼酸是最早应用于临床的 GST 逆转剂,是一种利尿药,但能有效抑制 GST 活性,阻断由 GST 介导的药物消除过程,从而逆转耐药性。经研究证明,依他尼酸可以使烷化剂类药物在耐药肿瘤细胞中的细胞毒性增加。依他尼酸与塞替派合用治疗晚期肿瘤曾进入 I 期临床实验,但由于依他尼酸对 GST 缺乏特异性和亲和力不强,而且其利尿、耳毒性等不良反应较明显,使其应用受限。然而,依他尼酸在 GST 催化下,作为底物与谷胱甘肽(GSH)结合形成 EA2GSH 复合物,这种复合物是一种比依他尼酸更有效的 GST 抑制剂<sup>[5]</sup>。

ezatiostat (TER199) 是一种谷胱甘肽类似物,是 GSTP1-1 蛋白的特异性抑制剂。它能快速进入细胞,并被细胞内的酯酶所激活。在活性状态下其能加强烷化剂如苯丁酸氮芥在肿瘤细胞中的毒性作用,目前正处于临床研究阶段。此外还发现 ezatiostat 能有效地逆转多柔比星在 MRP1 介导的多药耐药细胞小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 中的蓄积量,并能在移除多柔比星后维持药物浓度达 2 h 以上<sup>[6]</sup>。

NBD 是一种新型的具有开发潜能的抗癌剂<sup>[7]</sup>。NBD 衍生物不仅能给予 GST 很强的抑制作用,还能在肿瘤细胞中避免被多药耐药蛋白泵出。细胞内累积的 NBD 能解散 JNK-GSTP1-1 复合物而导致细胞凋亡。研究表明,NBD 就像 GST 的自杀性抑制剂,它能结合到 GST 的 H 位点,并与 GSH 在苯并二唑环的 C<sub>4</sub> 位上偶合成一个  $\sigma$  复合物,这个复合物在 GSTP1-1 和 GSTM2-2 的活性位点上结合的非常紧密。NBD 在与 GSTA1-1 和 GSTP1-1 结合时解离常数  $K_d$  值在微摩尔范围内,与 GSTM2-2 结合时  $K_d$  值在纳摩尔范围内。

鞣花酸和姜黄素属于植物性聚苯类化合物。国外研究表明,鞣花酸和姜黄素能够抑制 GSTsA1-1、A2-2、M1-1、M2-2 和 P1-1,且半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为 0.04~0.5  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[8]</sup>。其主要抑制机制是对谷胱甘肽 H 和 G 位点的混合抑制,并且在较低浓度时不发生竞争作用。鞣花酸和姜黄素对 GST 的抑制作用呈剂量相关性,并且姜黄素灭活细胞的作用比鞣花酸强。植物性聚苯类化合物作为化疗增敏剂,在 GST 过度表达的恶性肿瘤中有较好的开发前景。

thonningianin A (ThA) 是从非洲草药莲花菝

*Thonningia sanguinea* Vahl. 中提取出来的一种新型抗氧化剂,在 GST 过度表达的肿瘤耐药细胞中,是潜在的 GST 选择性抑制剂,有利于肿瘤细胞中药物外排的研究<sup>[9]</sup>。它能呈剂量相关地抑制小鼠肝脏 GST 的活性,IC<sub>50</sub> 值为 1.1  $\mu\text{mol/L}$ 。人 GSTPH 也能被 ThA 所抑制,IC<sub>50</sub> 值为 3.6  $\mu\text{mol/L}$ ,表现为非竞争性抑制,并且对 GST 诱导的细胞毒作用有化学保护剂的作用,这提示 ThA 在逆转肿瘤耐药方面值得进一步的研究。

### 1.2 谷胱甘肽合成酶为靶点的抑制剂

谷胱甘肽合成酶抑制剂(BSO)是一个谷胱甘肽合成酶抑制剂,能够抑制谷胱甘肽生物的合成,从而消除由谷胱甘肽介导的对化疗药物的耐受性。研究发现,在抗依托泊苷的 MCF-7 细胞系中,BSO 能够明显增加柔红霉素在细胞核中的累积<sup>[10]</sup>。

### 1.3 小分子干扰 RNA

设计合成特定序列的寡核苷酸,并将其构建到 RNA 干扰(RNAi)表达质粒上,转染 K562/A02 细胞,用蛋白质印迹法、免疫荧光组法和 MTT 法观察小分子干扰 RNA (siRNA) 对 GST $\pi$  的表达和功能的影响。结果显示转染 pSilence GST $\pi$  的 K562/A02 细胞株 GST $\pi$  的表达和耐药指数明显下降,同时 P-糖蛋白的表达也下降。siRNA 不仅可以有效、特异地逆转 K562/A02 细胞株 GST $\pi$  的特性,而且对 MDR1 也有逆转作用,可以作为肿瘤多药耐药逆转剂<sup>[11]</sup>。

## 2 蛋白激酶 C

PKC 是依赖钙离子和磷脂的蛋白激酶,当其表达增加或活性增强时,可使大量的 P-糖蛋白磷酸化而活化,从而使肿瘤细胞产生耐药性<sup>[12]</sup>。该类逆转剂的共同作用途径是可以消除或降低 PKC 的磷酸化作用,从而使其底物蛋白 P-糖蛋白无法磷酸化,从而消除耐药性。该类逆转剂可以分为两大部分:抑制激酶活性的小分子抑制剂和降低 PKC 表达的基因途径抑制剂。根据小分子抑制剂与 PKC 作用位点的不同,可将其再分为作用于 C1 位点、激酶位点和催化位点的抑制剂。

### 2.1 抑制激酶活性的小分子抑制剂

藜苔抑制素 1 (bryostatin-1) 是目前临床中研究最广泛的 PKC 调节剂,与 PKC 的 C1 位点结合,也能下调 Bcl-2 的表达<sup>[13]</sup>。与标准的化疗药物合用已经通过了 I、II 期的临床试验,但由于其临床效果和作用机制尚未建立完全,还没有进行 III 期临床

试验。也有研究者合成了一系列的 bryostatin-1 类似物，目前正处于临床前研究阶段。

二氢鞘氨醇 (safingol) 是 PKC 的另一个调节剂，作用于 PKC 的调节位点，在 HL-60 细胞中与阿糖胞苷联用能增强阿糖胞苷的细胞毒性作用<sup>[14]</sup>。在硬癌细胞株中，与 4-羟苯基维胺脂 (4-HPR) 有协同作用。此外，在 MCF-7 耐多柔比星细胞中，能抑制 MDR 显型。研究表明，二氢鞘氨醇通过抑制非典型的 PKC 异构酶而发挥作用，尤其是 PKC $\xi$ 。当其与多柔比星联用时，毒性中等，但未见有更进一步的临床试验报道。

LY31765 作用于 PKC $\beta$  的 ATP 结合区，对 PKC $\beta$  有较高的特异性，在体内和体外试验中还发现其有抗肿瘤和抗血管生成的作用，目前正处于临床研究阶段<sup>[15]</sup>。

UCN-01 是星状孢子类衍生物，利用进展性卵巢癌患者对其近进行 II 期临床研究，结果表明，当 UCN-01 与托泊替康联用时，患者有很好的耐受性，但对进展性卵巢癌没有明显的抗肿瘤活性<sup>[16-17]</sup>。

N-肉豆蔻化 PKC 伪底物肽可作为 PKC 的一种底物与 PKC 结合，使其失去磷酸化活性。研究表明合成的 N-肉豆蔻化 PKC 伪底物肽 Nm2FARKGALRQ(P1) 和 NmRFARKGALRQKNV(P3) 能够显著地诱导化疗药物的吸收，增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[18]</sup>。

## 2.2 降低 PKC 表达的基因抑制剂

ISIS-3521 作用于 PKC $\alpha$  的反义寡核苷酸，能通过基因途径进行抗癌治疗。ISIS-3521 能降低 PKC $\alpha$  水平，诱导凋亡，抑制肿瘤的生长。I 期临床研究表明，ISIS-3521 毒性中等，在卵巢癌和淋巴瘤患者中能表现出临床活性。但在 III 期临床研究中发现，ISIS-3521 没能明显改变肿瘤细胞的生存率和对化疗药物的敏感性，使其研究陷入了困境中<sup>[15, 19]</sup>。

## 3 凋亡通路受阻

现已发现大多数化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡，作用机制研究表明化疗药物直接或间接作用于线粒体，降低线粒体膜电位，释放细胞色素 C，活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase)，诱导 DNA 断裂，导致细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在细胞凋亡过程中，蛋白的表达或活性异常会导致抗肿瘤药物作用降低，进一步导致 MDR 产生。抗细胞凋亡的蛋白 Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1 在抗肿瘤药物耐药的肿瘤细胞内呈现高表达，阻断线粒体释放细胞色素 C，从

而导致肿瘤细胞凋亡耐受<sup>[21-22]</sup>。

反义寡核苷酸技术是逆转由于 Bcl 基因过度表达引起的肿瘤耐药的有效手段，利用人前列腺癌细胞 Lncap，研究表明使用反义寡核苷酸治疗可以引起细胞生长抑制，增加 G<sub>0</sub>~G<sub>1</sub> 期细胞的比例，导致 caspase-3 和聚合多聚蛋白的分裂<sup>[23-24]</sup>。利用 Bcl-2 和 Bcl-xL 反义寡核苷酸治疗也能导致 Mcl-1 的下调和 Bax 的上调，增加 Lncap 细胞对盐酸米托醌、多柔比星和紫杉醇的敏感性，降低 IC<sub>50</sub> 值。反义寡核苷酸诱导的凋亡能与 siRNA 介导的丛生蛋白抑制产生协同作用。分别每天给予 50、100、250 nmol/L DMSO，持续给药 2 d，Lncap 细胞的 Bcl-2 和 Bcl-xL mRNA 的水平可以分别降低 56%、23%、17%，蛋白水平可以分别降低 86%、38%、32%。

obatoclax (GX15-070) 是一个能与抗凋亡的 Bcl-2 蛋白结合的小分子试剂，是 pan-Bcl-2 家族的抑制剂，能在肺癌细胞中干扰 Mcl-1 与 Bak 间的相互作用<sup>[25]</sup>。其在非小叶性肺癌中，能诱导凋亡并加强顺铂诱导的凋亡，但对其他的细胞毒性试剂无此作用。

ABT-737 是最近研究发现的 Bcl-2/Bcl-xL 家族抑制剂，能抑制 8 种卵巢癌细胞的生长，并增加其中几种细胞对卡铂的敏感性<sup>[26]</sup>。ABT-737 与卡铂联用将会在耐药卵巢癌患者的治疗中得到具体应用。

伊洛福芬 (irofulven) 是来源于菌类代谢物隐林伞素的一种半合成的倍半萜烯，能诱导体外 DNA 损伤和细胞凋亡，也能够诱导耐药的肿瘤细胞发生凋亡<sup>[27]</sup>。体内动物实验显示，伊洛福芬对移植的人类肿瘤有良好的抑制作用，目前进行了 I 期临床试验。

噻唑苯并咪唑 (TBZ) 能够诱导敏感或耐药的肿瘤细胞发生凋亡，其诱导机制可能是通过 caspase 途径，在噻唑苯并咪唑 4 位引入甲氧基后除对敏感或耐药的肿瘤细胞的凋亡作用与噻唑苯并咪唑相比有显著增强外，对正常的造血细胞还没有毒性，因此很有希望应用于临床<sup>[28]</sup>。

藤黄酸是潜在的生存素抑制剂<sup>[29]</sup>。生存素是目前肿瘤治疗的靶点，主要表达在 G<sub>2</sub>/M 期。在对多西他奇耐药的肿瘤细胞中存在生存素高表达现象。藤黄酸能在胃癌细胞中逆转多西他奇的耐药性。细胞周期和细胞凋亡基因分析表明，藤黄酸能使多西他奇诱导的细胞停止在 G<sub>2</sub>/M 期，能单独或与多西他奇一起使生存素 mRNA 的表达下降，但对 Bcl-2

基因没有影响。藤黄酸与多西他奇合用, 不仅能加强多西他奇在 BGC-832/DOC 细胞株中的毒性, 还能呈剂量相关性地降低多西他奇的 IC<sub>50</sub> 值。

圣和散能降低胃癌细胞 SGC-7901 耐药细胞对长春新碱的耐药性, 其逆转效应比维拉帕米还要强。能降低 SGC-7901 耐长春新碱细胞中 Bcl-2 和 P-糖蛋白的表达, 增加肿瘤细胞的凋亡率<sup>[30]</sup>。

此外, 有研究表明, 将 caspase-2 的原结构域和 caspase-3 氨基端整合在一起, 这样的 caspase 分子能够诱导有凋亡抗性的肿瘤细胞迅速发生凋亡作用。

#### 4 拓扑异构酶

拓扑异构酶存在于细胞核内, 可以调节 DNA 拓扑构形(连锁、扭结、超螺旋)<sup>[31]</sup>。许多抗癌药物都是以拓扑异构酶为靶酶而发挥作用的, 如喜树碱类对拓扑异构酶 I 有抑制作用, 而葱环类、表鬼臼类则是拓扑异构酶 II 的抑制剂。肿瘤细胞中拓扑异构酶 II 的量远高于正常细胞, 有关拓扑异构酶 II 与 MDR 关系的研究较多。拓扑异构酶 II 的相关耐药机制主要表现为拓扑异构酶 II 活性降低, 表达减低或基因突变, 使大多数化疗药物丧失靶点, 无法发挥作用而产生 MDR。

这类逆转剂能够稳定拓扑异构酶 II 和 DNA 形成的复合物, 抑制 DNA 的复制, 从而导致细胞的死亡。

喜树碱类衍生物中有两种水溶性衍生物 topotecan (TPT)、伊立替康 (CPT211) 和另外 1 种非水溶性衍生物 9-硝基喜树碱(9-NC)的活性较高<sup>[32]</sup>。

SH-7 是从紫草中提取的新型葱醌化合物, 对拓扑异构酶 II 和拓扑异构酶 I 有明显的抑制活性, 作用比其母体化合物紫草素还要强, 并且对拓扑异构酶 II 的活性比拓扑异构酶 I 要强<sup>[33]</sup>。另外, SH-7 能明显稳定 DNA 和拓扑异构酶 II 的易解离复合物, 增加磷酸化组蛋白 2A 变异体(H2AX)的表达。SH-7 在耐药细胞中表现出明显的细胞毒性作用, IC<sub>50</sub> 值几乎和亲代细胞一致。SH-7 的平均耐药因子 (RF) 为 1.75, 比 VP-16 (145.92)、ADR (105.97)、VCR (197.39) 还要低。进一步的研究表明, 在线粒体存在的条件下, SH-7 对 HL-60 细胞有明显的凋亡诱导作用。体内实验表明 SH-7 对植入小鼠体内的 S-180 肉瘤细胞、植入裸鼠体内的 SMMC-7721 细胞、人肝癌细胞 BEL-7402 和人前列腺癌细胞 PC-3 均有抑制作用。SH-7 具有较好的拓扑异构酶 II 抑制作用, 明显的抗癌活性, 较好的溶解性, 较低的毒

性, 使其成为有开发潜力的抗癌药物, 有利于进行进一步的研究。

MFTZ-1 是从链球菌 Is9131 中提取的新大环内酯类化合物, 对人肿瘤细胞株有广泛的细胞毒性作用, 平均 IC<sub>50</sub> 为 0.905 mmol/L<sup>[34]</sup>。MFTZ-1 对 3 种耐药肿瘤细胞株能表现出明显的细胞毒性作用, 平均耐药因子为 2.08。对植入裸鼠体内的人卵巢癌细胞 HO-8910 有抑制作用。MFTZ-1 通过结合拓扑异构酶 II 的腺苷三磷酸酶 (ATPase) 而发挥拓扑异构酶 II 的抑制作用。MFTZ-1 稳定拓扑异构酶 II-DNA 结合复合物的能力也比得上经典的拓扑异构酶 II 毒性剂鬼臼毒素。

#### 5 DNA 修复能力增强

细胞内在的 DNA 修复系统是保持细胞遗传物质稳定的重要过程, DNA 修复与多个基因相关, DNA 修复功能异常使肿瘤细胞对抗癌药物产生耐药性<sup>[35]</sup>。如甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶在亚硝基脲类和三嗪类耐药中有重要作用, 在顺铂耐药中交叉互补基因 (ERCC) -1 呈高表达, ERCC-2 蛋白量与肿瘤细胞对紫外线敏感性和 1,3-双氯乙烯亚硝基脲耐药之间有显著相关性。

己酮可可碱能够干扰受到损伤的 DNA 进行修复, 从而增加白血病细胞对烷化剂的敏感性<sup>[36]</sup>。

阿非迪霉素 (aphidicolin) 是 DNA 聚合酶抑制剂, 能明显增强顺铂对耐药性卵巢癌细胞株的杀伤性, 但是仍难以完全恢复敏感情况下的杀伤活性, 所以寻求高度特异性而有效的 DNA 修复抑制剂是目前研究的方向<sup>[37]</sup>。

#### 6 结语

肿瘤多药耐药性是肿瘤对抗癌药物的适应性改变, 涉及多种作用机制, 包括抗癌药物泵出增加、细胞解毒功能增强以及抗癌药物靶酶和凋亡异常等。通过这些机制, 肿瘤细胞可以免受抗肿瘤药物的破坏, 在已经耐药肿瘤细胞中, 往往可以同时观察到多种蛋白质的表达及活性改变。随着对抗肿瘤药物作用机制的深入研究, 可能发现新的耐药机制, 全面认识和克服多药耐药性是一项艰巨的任务。总之, 随着多药耐药发生机制的进一步明确, 利用细胞内不同的靶点设计、合成逆转剂已成为抗肿瘤药物研究的热点。组合化学和分子药理学的发展, 更有利于作用于不同靶点的新型逆转剂的设计合成与筛选, 相信在不久的将来会有更多的低毒、高效的肿瘤耐药逆转剂问世。

参考文献

- [1] 张峰, 岑娟. 肿瘤多药耐药模型的建立与评价方法 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 377-381.
- [2] 林高阳, 徐克. MicroRNA 调控肿瘤耐药的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(10): 741-749.
- [3] Wu P, Li S, Zhang H. Design real-time reversal of tumor multidrug resistance cleverly with shortened carbon nanotubes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014(8): 2431-2438.
- [4] Wang Z, Liang S, Lian X, et al. Identification of proteins responsible for adriamycin resistance in breast cancer cells using proteomics analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 30(5): 9301.
- [5] 吴微. 程序性坏死相关基因在慢性淋巴细胞白血病中的表达、临床意义及功能研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2013.
- [6] O'Brien M L, Vulevic B, Freer S, et al. Glutathione peptidomimetic drug modulator of multidrug resistance-associated protein [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291(3): 1348-1355.
- [7] 吴宏妍, 陈家军, 孙宗全, 等. NBD 多肽抑制 HSP60 诱导的小鼠骨髓树突状细胞激活 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(11): 948-951.
- [8] 吴孟强. 新型抗肿瘤药物姜黄素衍生物和藤黄酸衍生物的合成与抗肿瘤活性的研究 [D]. 上海: 东华大学, 2013.
- [9] Gyamfi M A, Ohtani II, Shinno E, et al. Inhibition of glutathione S-transferases by thoningianin A, isolated from the African medicinal herb, *Thonningia sanguinea*, in vitro [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(9): 1401-1408.
- [10] Abdelhamid G, El-Kadi A O. Buthionine sulfoximine, an inhibitor of glutathione biosynthesis, induces expression of soluble epoxide hydrolase and markers of cellular hypertrophy in a rat cardiomyoblast cell line: roles of the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 82: 1-12.
- [11] Fu S M, Tu Z H, Deng L Q, et al. Induction function of siRNA-mediated survivin gene silencing on nasopharyngeal carcinoma cell apoptosis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2537-2545.
- [12] Hayashi K, Tabata S, Piras V, et al. Systems biology strategy reveals PKC $\delta$  is key for sensitizing TRAIL-resistant human fibrosarcoma [J]. *Front Immunol*, 2015, 5: 659.
- [13] Irie K, Yanagita R C. Synthesis and biological activities of simplified analogs of the natural PKC ligands, bryostatin-1 and aplysiatxin [J]. *Chem Rec*, 2014, 14(2): 251-267.
- [14] Hu L, Xia L, Zhou H, et al. TF/FVIIa/PAR2 promotes cell proliferation and migration via PKC $\alpha$  and ERK-dependent c-Jun/AP-1 pathway in colon cancer cell line SW620 [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5): 2573-2581.
- [15] Lorenzo P S, Dennis P A. Modulating protein kinase C (PKC) to increase the efficacy of chemotherapy: stepping into darkness [J]. *Drug Resist Updat*, 2003, 6(6): 329-339.
- [16] Nie C, Luo Y, Zhao X, et al. Caspase-9 mediates puma activation in UCN-01-induced apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 30(5): e1495.
- [17] 邸旭. 细胞周期与肿瘤的化疗及耐药 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(10): 113.
- [18] Bergman P J, Gravitt K R, Ward N E, et al. Potent induction of human colon cancer uptake of chemotherapeutic drugs by *N*-myrisoylated protein kinase C- $\alpha$  (PKC- $\alpha$ ) pseudosubstrate peptides through a P-glycoprotein-independent mechanism [J]. *Invest New Drugs*, 1997, 15(4): 311-318.
- [19] Masanek U, Stammler G, Volm M. Modulation of multidrug resistance in human ovarian cancer cell lines by inhibition of P-glycoprotein 170 and PKC isoenzymes with antisense oligonucleotides [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2002, 2(1):37-41.
- [20] 王佳荃, 张文丽, 元小冬, 等. 线粒体在细胞凋亡中的作用 [J]. 中国医学创新, 2015(6): 143-146.
- [21] Chipuk J E, Moldoveanu T, Llambi F, et al. The BCL-2 family reunion [J]. *Mol Cell*, 2010, 37(3): 299-310.
- [22] Min K J, Jang J H, Lee J T, et al. Glucocorticoid receptor antagonist sensitizes TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma cells through up-regulation of DR5 and down-regulation of c-FLIP(L) and Bcl-2 [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(3): 309-319.
- [23] Yamamoto Y, Loriot Y, Beraldi E, et al. Generation 2.5 antisense oligonucleotides targeting the androgen receptor and its splice variants suppress enzalutamide-resistant prostate cancer cell growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1675-1687.
- [24] 郭历琛, 史惠蓉, 盛浴澜, 等. LRIG3 反义寡核苷酸对宫颈癌 Hela229 细胞 LRIG3, EGFR 表达及增殖的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(3): 326-331.
- [25] Wang G, Chen S, Edwards H, et al. Combination of chloroquine and GX15-070 (obatoclax) results in synergistic cytotoxicity against pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2789-2794.
- [26] Wu H, Schiff D S, Lin Y, et al. Ionizing radiation sensitizes breast cancer cells to Bcl-2 inhibitor, ABT-737, through regulating Mcl-1 [J]. *Radiat Res*, 2014, 182(6): 618-625.
- [27] Schilder R J, Blessing J A, Shahin M S, et al. A phase 2

- evaluation of irifulven as second-line treatment of recurrent or persistent intermediately platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(7): 1137-1141.
- [28] 朱 丽, 卢艳梅, 区志宾, 等. (2-(4'-噻唑基)苯并咪唑)(L-丙氨酸根)铜(II)配合物的合成、表征、抑菌活性及与 DNA 的作用 [J]. 华南农业大学学报, 2012, 33(4): 574-579.
- [29] 黎金海, 黄 雁, 谭 茵, 等. 新型藤黄酸衍生物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 合成化学, 2014, 22(6): 753-758.
- [30] 夏跃胜, 王建华, 吴永忠, 等. 圣和散逆转胃癌 SGC7901/VCR 细胞多药耐药的研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47(6): 459-460.
- [31] Roy J, Nguyen T X, Kanduluru A K, *et al.* DUPA conjugation of a cytotoxic indenoisoquinoline topoisomerase I inhibitor for selective prostate cancer cell targeting [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(7): 3094-3103.
- [32] Conley S J, Baker T L, Burnett J P, *et al.* CRLX101, an investigational camptothecin-containing nanoparticle-drug conjugate, targets cancer stem cells and impedes resistance to antiangiogenic therapy in mouse models of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(3): 559-567.
- [33] Yang F, Chen Y, Duan W, *et al.* SH-7, a new synthesized shikonin derivative, exerting its potent antitumor activities as a topoisomerase inhibitor [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(5): 1184-1193.
- [34] Xie C Y, Zhu H, Lin L P, *et al.* MFTZ-1, an actinomycetes subspecies derived antitumor macrolide, functions as a novel topoisomerase II poison [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 3059-3070.
- [35] 贾晓艳, 孙静阳, 杨 娟, 等. Pgp, Top-II, EGFR 在结肠直肠癌中的表达及意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(3): 381-384.
- [36] Goel P N, Gude R P. Delineating the anti-metastatic potential of pentoxifylline in combination with liposomal doxorubicin against breast cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(2): 191-200.
- [37] Bausinger J, Speit G. Induction and repair of DNA damage measured by the comet assay in human T lymphocytes separated by immunomagnetic cell sorting [J]. *Mutat Res*, 2014, 769: 42-48.