

## • 综述 •

## 重楼皂苷逆转肿瘤多药耐药的研究进展

朱翔, 李畏娴, 王俊龙, 陈洁\*

昆明市第三人民医院 药学部, 云南 昆明 650041

**摘要:** 肿瘤多药耐药的出现是化疗失败的主要原因之一。甾体皂苷是重楼中主要活性成分, 目前已鉴定分离出重楼皂苷 I、II、VII、D 等。重楼皂苷通过抑制药物外排、诱导细胞凋亡、抑制细胞自噬、调控细胞周期、调控相关信号通路等多途径、多靶点逆转肿瘤耐药。综述了重楼皂苷逆转肿瘤耐药机制的研究进展, 为肿瘤耐药逆转剂的新药研发提供参考。

**关键词:** 重楼皂苷; 重楼皂苷 I; 重楼皂苷 II; 重楼皂苷 VII; 重楼皂苷 D; 肿瘤多药耐药; 药物外排; 细胞凋亡; 细胞自噬; 细胞周期; 信号通路

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)10-2704-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.043

## Research progress on reversing tumor multidrug resistance of polyphyllins

ZHU Xiang, LI Weixian, WANG Junlong, CHEN Jie

Department of Pharmacy, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China

**Abstract:** The emergence of multidrug resistance in tumors is one of the main reasons for chemotherapy failure. Steroid saponins are the main active ingredients in *Paridis Rhizoma*, and have been isolated and identified as polyphyllin I, II, VII, D, etc. Polyphyllins reverse tumor multidrug resistance through multiple pathways and targets, such as inhibiting drug efflux, inducing cell apoptosis, inhibiting autophagy, regulating cell cycle, and regulating related signaling pathways. This article reviews the research progress on mechanism of polyphyllins reversing tumor multidrug resistance, providing reference for the development of new drugs for reversing tumor multidrug resistance agents.

**Key words:** polyphyllin; polyphyllin I; polyphyllin II; polyphyllin VII; polyphyllin D; tumor multidrug resistance; drug efflux; cell apoptosis; autophagy; cell cycle; signaling pathway

肿瘤多药耐药的出现是化疗失败的主要原因之一。多药耐药由多种机制诱发, 与多基因、多途径的复杂过程相关, 主要包括 ABC 转运蛋白的过表达、药物靶点改变、药物代谢改变、细胞周期调控紊乱等<sup>[1]</sup>。90%的肿瘤转移、复发均与多药耐药产生密切相关<sup>[2-3]</sup>。中药具有活性成分多、协同作用的特点, 从中药中寻找逆转肿瘤耐药的活性成分已受到越来越多的关注<sup>[4]</sup>。甾体皂苷是重楼中主要活性成分<sup>[5]</sup>, 由环戊烷骈多氢菲的基本骨架连接多种糖基构成其基本结构。目前已鉴定分离出 72 种甾体皂苷<sup>[6]</sup>, 包括重楼皂苷 I、II、VII、D 等。重楼皂苷

通过抑制药物外排、诱导细胞凋亡、抑制细胞自噬、调控细胞周期、调控相关信号通路等多途径、多靶点逆转肿瘤耐药。本文综述了重楼皂苷逆转肿瘤耐药机制研究进展, 为肿瘤耐药逆转剂的新药研发提供参考。

### 1 抑制药物外排

通过抑制 ABC 转运蛋白表达及活性, 抑制药“泵”将药物外排, 增加肿瘤细胞内药物蓄积, 是逆转肿瘤耐药的经典策略<sup>[7]</sup>。Du 等<sup>[8]</sup>研究表明, 1.5、3  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 可抑制肝癌耐索拉非尼细胞 (HepG2/S) 中 ABCG2 蛋白的表达; 通过 Bald/c 裸

收稿日期: 2024-07-16

基金项目: 云南省科技厅重大专项 (202302AG05); 昆明市卫生科技人才医学科技后备人才项目[2023-SW (后备)-49]

作者简介: 朱翔, 男, 药师, 硕士, 从事肿瘤药理学研究。E-mail: 504284390@qq.com

\*通信作者: 陈洁, 女, 主任药师, 硕士生导师, 从事临床药学研究。E-mail: 386981562@qq.com

鼠构建 HepG2/S 细胞移植瘤模型, 2.5、5 mg/kg 重楼皂苷 I ig 给药 30 d, 通过抑制 ABCG2 蛋白的表达显著抑制肿瘤增长, 提示重楼皂苷 I 通过抑制 HepG2/S 细胞中 ABCG2 蛋白的表达, 恢复索拉非尼对肝癌耐药细胞的敏感性。Li 等<sup>[9]</sup>发现, 1、3  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 VII 作用人乳腺癌耐阿霉素细胞 (MCF-7/Dox) 24、48 h, 呈浓度和时间相关性抑制 MCF-7/Dox 细胞中 P-gp 蛋白表达, 增加细胞中阿霉素蓄积, 诱导细胞凋亡逆转耐药。Tang 等<sup>[10]</sup>证实, 0.88、1.32、1.98  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 VII 可逆转人肝癌耐阿霉素细胞 (HepG2/Dox) 耐药性, 逆转倍数分别为 1.33、4.00、13.88 倍, 其作用机制是重楼皂苷 VII 呈浓度相关性抑制 P-gp、MRP、BCRP mRNA 和蛋白的表达, 增加细胞内药物蓄积逆转耐药。

## 2 诱导细胞凋亡

激活细胞内源性或外源性凋亡途径诱导耐药细胞凋亡可以作为逆转肿瘤耐药的有效策略。Ong 等<sup>[11]</sup>研究发现, 重楼皂苷 D 通过降低肝癌耐阿霉素 (HepG2/Dox) 细胞中线粒体膜电位, 促进活性氧 (ROS) 的生成, 释放细胞凋亡诱导因子 (Aif), 诱导细胞凋亡逆转耐药。研究表明, 5、10  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 D 作用 HepG2/Dox 细胞后, 呈浓度相关性降低细胞膜电位和 Aif 蛋白表达, 线粒体均发生断裂, 且线粒体形态肿胀。Feng 等<sup>[12]</sup>研究发现, 0.1、0.5、1、2  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 作用于胶质瘤耐替莫唑胺 (U251MG/TMZ) 细胞, 呈浓度相关性升高 cleaved-Caspase-3、Bax 蛋白的表达, 抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 并降低线粒体膜电位, 诱导细胞凋亡逆转耐药。Jiang 等<sup>[13]</sup>研究发现, 1、2、4  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 作用于人肺腺癌耐吉非替尼细胞 (PC-9/ZD) 48 h, 呈浓度相关性促进 PC-9/ZD 细胞中 Bax、Caspase-3 蛋白表达, 抑制 Bcl-2 蛋白表达, 诱导细胞凋亡逆转耐药。Peng 等<sup>[14]</sup>研究发现, 重楼皂苷 II 作用于人肺腺癌耐顺铂细胞 (A549/DDP) 24、48、72 h, 逆转倍数分别为 6.17、5.14、4.09 倍, 可见重楼皂苷 II 可升高 A549/DDP 细胞 Caspase-3 蛋白的表达和 Bax/Bcl-2 比例。

## 3 抑制细胞自噬

肿瘤细胞利用自噬过程产生的物质能量满足其代谢的需求, 抵抗化疗药物的杀伤作用, 引发耐药<sup>[15]</sup>。癌细胞中溶酶体水解活性较强<sup>[16]</sup>, 通过抑制耐药细胞中的自噬水平, 可作为逆转肿瘤耐药的途径。Wang 等<sup>[17]</sup>研究发现, 索拉非尼治疗肝癌的过

程中可被隔离在溶酶体的管腔中, 导致肝癌耐药。1.5、3、6  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 D 呈浓度时间相关性抑制 Hep3B、HepG2 细胞增殖, 2 mg/kg 重楼皂苷 D ip 或 4 mg/kg ig 给药, 均可显著抑制裸鼠移植瘤的增长, 且无明显毒性产生。定量蛋白质组学和生物信息学研究、溶酶体 pH 值测定、染色和定位结果发现, 重楼皂苷 D 通过改变溶酶体 pH 值、降低溶酶体膜流动性损伤溶酶体。重楼皂苷 D 联合索拉非尼作用时, 重楼皂苷 D 通过直接靶向损伤溶酶体, 增加细胞内索拉非尼蓄积, 从而增强索拉非尼抗肿瘤作用。上述结果提示, 重楼皂苷 D 可通过损伤溶酶体抑制肿瘤细胞自噬水平促进化疗药物的抗肿瘤作用逆转耐药, 但目前关于重楼皂苷对肿瘤细胞自噬的影响研究报道较少, 是否对其他肿瘤细胞溶酶体具有特异靶向性, 还需进一步深入研究。

## 4 调控细胞周期

通过抑制细胞周期检查点蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)、调控细胞周期蛋白 (Cyclin) 的表达、调控细胞周期进程可逆转肿瘤耐药<sup>[18]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>研究表明, 0.5 mmol/L 重楼皂苷 VII 联合吉非替尼作用 H1975 细胞, 可不同程度逆转 H1975 细胞耐药。研究发现, 吉非替尼通过促进 P21 的表达并抑制 CDK2/4、Cyclin E、Cyclin D1 的表达, 将非小细胞肺癌 (PC-9) 细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期, 抑制肿瘤细胞增殖, 但对 H1975 细胞无影响, 提示耐药细胞周期失调。P21 作为细胞周期蛋白激酶抑制剂, 可与 Cyclin-CDK 复合物结合, 引起细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞, 构成了细胞周期 G<sub>1</sub> 检查点<sup>[20]</sup>。重楼皂苷 VII 联合吉非替尼作用于 H1975 细胞, 升高 P21 蛋白表达, 并抑制 CDK2/4、Cyclin E、Cyclin D1 的表达, 恢复 H1975 细胞对吉非替尼的敏感性逆转耐药。Wu 等<sup>[21]</sup>研究发现, 重楼皂苷 D 作用人白血病耐药细胞 (K562/AO2) 12、24、36 h, 可抑制 K562/AO2 细胞中 CyclinD1、CDK1、Bcl-2 蛋白的表达, 升高 P21、Bax、Caspase-3 蛋白的表达, 可将 K562/AO2 细胞 G<sub>2</sub>/M 期的细胞比例增加 1.37、1.53、2.46 倍, 提示重楼皂苷 D 通过诱导 K562/AO2 细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞, 诱导细胞凋亡逆转耐药。Xiang 等<sup>[22]</sup>对重楼皂苷 I 联合恩格鲁胺作用去势抵抗前列腺癌细胞 (DU145、PC3), 1.2  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 联合 30  $\mu\text{mol/L}$  恩格鲁胺可显著抑制 DU145、PC3 的增殖。研究表明, 重楼皂苷 I 通过抑制 p65 mRNA 和蛋白表达, 将 DU145、PC3 细胞阻滞在 S 期; 通过构建

DU145 裸鼠移植瘤模型, 通过 ip 给药 27 d, 与恩格鲁胺单用比较, 3 mg/kg 重楼皂苷 I 联合 10 mg/kg 恩格鲁胺显著抑制肿瘤增长, 可见重楼皂苷 I 可抑制 p65 蛋白表达, 提示重楼皂苷 I 通过抑制 p65 蛋白, 诱导 DU145、PC3 细胞 S 期阻滞, 恢复恩格鲁胺对 DU145、PC3 细胞的敏感性。

## 5 调控相关信号通路

### 5.1 CIP2A/PP2A/Akt 信号通路

CIP2A/PP2A/Akt 信号通路在细胞分化、耐药等过程中发挥关键作用, 驱动多种恶性肿瘤的发生、进展。CIP2A 作为该信号通路的上游核心调控因子, 通过促进上皮间质转化 (EMT) 导致肿瘤发生、发展<sup>[23]</sup>。因此, 通过调控 CIP2A 活性来逆转肿瘤耐药性已成为当前研究的热点。Zhang 等<sup>[24]</sup>研究表明, 0.5、0.6、0.7  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 显著抑制胃癌耐顺铂 (SGC7901/DDP) 细胞增殖。波形蛋白 (vimentin)、E-钙黏附蛋白 (E-cadherin) 作为 EMT 的标志物, 重楼皂苷 I 可抑制 vimentin 蛋白、促进 E-cadherin mRNA 和蛋白的表达抑制 EMT, 进而抑制细胞侵袭和迁移。研究发现, 重楼皂苷 I 呈时间浓度相关性显著抑制 SGC7901/DDP 细胞中 CIP2A 的表达, CIP2A 作为 PP2A 的抑制剂, PP2A 的高表达可导致 p-ERK 和 p-Akt 失活<sup>[25]</sup>, 重楼皂苷 I 上调 SGC7901/DDP 细胞中 PP2A 的活性, 抑制 p-Akt 的表达, 但对 p-ERK 无影响。提示重楼皂苷 I 通过 CIP2A/PP2A/Akt 信号通路抑制 SGC7901/DDP 的增殖逆转耐药。Feng 等<sup>[26]</sup>研究发现, 肺癌耐顺铂 (A549/DDP) 细胞较 A549 细胞, E-cadherin 蛋白表达显著降低, 而 vimentin、p-Akt、Akt、p-mTOR 蛋白显著升高。0.375、0.75  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I、VII 呈浓度相关性逆转 A549/DDP 对 DDP 的耐药性, 重楼皂苷 I 逆转倍数为 5.4、14.53 倍, 重楼皂苷 VII 逆转倍数为 3.99、5.84 倍, 逆转作用显著。重楼皂苷 I、VII 单用均能显著下调 CIP2A、vimentin、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达, 上调 E-cadherin 蛋白表达, 而重楼皂苷 I、VII 联合顺铂作用后, 与顺铂单用比较, 对上述蛋白的调控作用显著增加。提示重楼皂苷 I、VII 可通过 CIP2A/Akt/mTOR 信号通路逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性。

### 5.2 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路传导异常将导致肿瘤细胞异常增殖、恶性转化, 产生耐药<sup>[27]</sup>。调控 MAPK 信号通路可不同程度逆转肿瘤耐药<sup>[28]</sup>。Zou 等<sup>[29]</sup>发现,

1.2、1.6、2  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 作用 PC3、DU145 细胞 24 h, 呈浓度相关性显著升高 ERK1/2、p-ERK 的表达, 并抑制 DNMT1 蛋白表达, 加入 ERK 抑制剂 PD98059 可在不改变 ERK1/2 总水平的情况下逆转重楼皂苷 I 的作用。构建 PC3 细胞移植瘤模型, 3 mg/kg 重楼皂苷 I ip 给药 4 周, 可抑制 ERK1/2、p-ERK 表达, 并抑制 DNMT1 蛋白表达抑制肿瘤增长, 提示重楼皂苷 I 通过调控 ERK/DNMT1 信号轴抑制 PC3、DU145 细胞的增殖。Feng 等<sup>[12]</sup>对重楼皂苷 I 逆转 U251MG/TMZ 耐药性发现, 0.1、0.5、1、2  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 呈浓度相关性升高 U251MG/TMZ 细胞 p-P38、p-JNK 蛋白表达, 激活 p38MAPK、JNK 信号通路, 诱导细胞凋亡逆转耐药。Chai 等<sup>[30]</sup>研究发现, 0.3、1、3  $\mu\text{g/mL}$  重楼总皂苷联合 1  $\mu\text{g/mL}$  阿霉素作用 MCF-7/Dox 细胞 48 h, 逆转倍数为 16.37、19.5、31.71 倍, 且与对照组相比, 3  $\mu\text{g/mL}$  重楼总皂苷联合 1  $\mu\text{g/mL}$  阿霉素可通过抑制 p-ERK 抑制 P-gp 的表达, 增加阿霉素在细胞内的蓄积逆转耐药。

### 5.3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的异常激活, 通过多种机制抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、侵袭和转移, 是导致肿瘤耐药的重要原因<sup>[31]</sup>。Lai 等<sup>[32]</sup>对重楼皂苷 I 逆转人非小细胞肺癌耐奥希替尼 (PC-9/OR、H1975/OR) 细胞耐药性的研究发现, PC-9/OR、H1975/OR 细胞中 PI3K、p-Akt 蛋白较敏感细胞呈高表达。0.5  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 可逆转 PC-9/OR、H1975/OR 细胞对顺铂的耐药性。对潜在的逆转耐药机制研究发现, 与奥希替尼单用相比, 0.5  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 联合奥希替尼可显著降低 PC-9/OR、H1975/OR 细胞中 PI3K、p-Akt 蛋白的表达, 并显著促进凋亡受体蛋白 Fas、凋亡标志蛋白 cleaved-Caspase-3、cleaved-PARP 的表达。3、5 mg/kg 重楼皂苷 I 通过 ig 给药 21 d 后, 在体内仍可抑制异种移植瘤 PC-9/OR、H1975/OR 的增长。以上表明, 重楼皂苷 I 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路传导激活细胞死亡受体外源性途径, 促进细胞凋亡逆转耐药。PI3K/Akt 信号通路在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 介导的耐药中起关键作用<sup>[33]</sup>。Zheng 等<sup>[34]</sup>研究表明, 0.5  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 II 可抑制 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白的表达, 促进凋亡蛋白 Bax 的表达, 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导细胞凋亡, 逆转 PC-9/ZD 细胞的耐药性。Tang 等<sup>[10]</sup>对重楼皂苷 VII 逆转 HepG2/Dox 细胞耐

药性研究中发现, 0.88、1.32、1.98  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 VII 通过抑制 p-PI3K、p-Akt、p-P38 蛋白的表达恢复阿霉素对耐药细胞的敏感性。

#### 5.4 信号传导及转录激活蛋白-3 (STAT3) 信号通路

STAT3 的激活在肿瘤异常增殖、耐药过程中发挥关键作用<sup>[35]</sup>。Lou 等<sup>[36]</sup>研究发现, 重楼皂苷 I 通过抑制 IL-6/STAT3 的激活进而抑制细胞 EMT 表征, 呈浓度相关性抑制非小细胞肺癌耐厄洛替尼 (HCC827-ER) 细胞增殖, 逆转耐药。长编码 RNA (lncRNA) 调控多种肿瘤耐药的过程中具有重要作用<sup>[37]</sup>, 人类肺腺癌转移相关转录-1 (MALAT1) 作为一种促进肿瘤转移的 lnc RNA 可诱发肿瘤增殖、化疗耐药<sup>[38]</sup>。Yang 等<sup>[39]</sup>研究发现, 0.1、1、4、10  $\mu\text{g/mL}$  重楼皂苷 I 通过抑制 MALAT1 mRNA 和 p-STAT3 蛋白激活抑制 PC-9/ZD 细胞增殖。5 mg/kg 重楼皂苷 I ip 给予 PC-9/ZD 裸鼠移植瘤模型 4 周, 重楼皂苷 I 显著抑制 PC-9/ZD 异种移植瘤的肿瘤生长, qRT-PCR 和免疫组织化检测, 重楼皂苷 I 可抑制 MALAT1、p-STAT3 的表达, 提示重楼皂苷 I 在体内外呈剂量相关性调控 STAT3 通路抑制 PC-9/ZD 细胞增殖, 进而逆转耐药。

#### 5.5 血管内皮生长因子 (VEGF) /VEGFR2/p38 信号通路

VEGF 是 HIF-1 $\alpha$  最重要的靶基因之一, 而

VEGF 又激活 VEGFR2/p38 通路, 导致新血管形成, 为肿瘤提供充足的氧气和营养, 从而促进肿瘤的发生、发展和耐药<sup>[40]</sup>。Zhang 等<sup>[41]</sup>研究发现, 1  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 联合 10  $\mu\text{mol/L}$  吉非替尼作用于 PC-9/ZD 细胞, 结果重楼皂苷 I 通过抑制 PC-9/ZD 细胞中的 VEGF、p-VEGFR2 和 p-P38 表达恢复吉非替尼对耐药细胞的敏感性。在 PC-9/ZD 裸鼠移植瘤模型中, 3、5 mg/kg 重楼皂苷 I 联合 100 mg/kg 吉非替尼连续给药 18 d, 重楼皂苷 I 抑制 VEGF、p-VEGFR2 和 p-p38 的表达, 重楼皂苷 I 联合吉非替尼可显著抑制肿瘤的增长, 提示重楼皂苷 I 通过抑制 VEGF/VEGFR/p38 信号通路恢复 PC-9/ZD 细胞对吉非替尼敏感性。

#### 6 其他

膜通透性、流动性的调节对于改善肿瘤耐药具有重要意义<sup>[42]</sup>。朱翔等<sup>[43]</sup>研究发现, 0.3、1、3  $\mu\text{mol/L}$  重楼皂苷 I 作用 MCF-7、MCF-7/Dox 细胞 3、24、48 h, 呈浓度和时间相关性地增加细胞膜通透性, 但尚未导致细胞死亡, 并且降低 MCF-7/Dox 细胞膜的流动性, 提示重楼皂苷 I 增加 MCF-7/Dox 细胞膜通透性、降低膜流动性可能是逆转肿瘤耐药的机制之一, 但重楼皂苷 I 如何影响细胞膜的功能进而逆转耐药仍在进一步研究中。

重楼皂苷逆转肿瘤耐药机制总结见表 1。

表 1 重楼皂苷逆转肿瘤耐药机制

Table 1 Reversing tumor multidrug resistance of polyphyllins

活性成分	耐药肿瘤类型	作用浓度/剂量	逆转耐药作用机制	参考文献
重楼皂苷 I	肝癌耐索拉非尼细胞 (HepG2/S)	体外: 1.5、3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 体内: 2.5、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制细胞 ABCG2 蛋白的表达	8
	胶质瘤耐替莫唑胺细胞 (U251MG/TMZ)	体外: 0.1、0.5、1、2 $\mu\text{g/mL}$	升高 cleaved-Caspase-3、Bax 蛋白的表达, 抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 并降低线粒体膜电位; 呈浓度相关性促进细胞 p-P38、p-JNK 蛋白表达	12
	肺腺癌耐吉非替尼细胞 (PC-9/ZD)	体外: 0.1~10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 体内: 3、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	呈浓度相关性促进 Bax、Caspase-3 蛋白表达, 抑制 Bcl-2 蛋白表达; 抑制 MALAT1 mRNA 及磷酸化 STAT3 蛋白激活; 抑制 VEGF、p-VEGFR2 和 p-P38 表达	13、39、41
	去势抗性前列腺癌细胞 (PC3、DU145)	体外: 1.2、1.6、2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 体内: 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制 p65 mRNA、蛋白表达, 将细胞阻滞在 S 期; 呈浓度相关性的显著上调 ERK1/2、p-ERK 的表达, 并抑制 DNMT1 蛋白表达	22、29
	胃癌耐顺铂细胞 (SGC7901/DDP)	体外: 0.5、0.6、0.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	呈时间-浓度相关性显著抑制细胞中 CIP2A 的表达, 上调 PP2A 的活性, 抑制 p-Akt 的表达	24

表 1 (续)

活性成分	耐药肿瘤类型	作用浓度/剂量	逆转耐药作用机制	参考文献
	人肺腺癌耐顺铂细胞 (A549/DDP)	体外: 0.375、0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制 CIP2A、vimentin、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达, 上调 E-cadherin 蛋白表达	26
	人非小细胞肺癌耐奥希替尼细胞 (PC-9/OR、H1975/OR)	体外: 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 体内: 3、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制细胞中 PI3K、p-Akt 蛋白的表达, 并促进凋亡受体蛋白 Fas、凋亡标志蛋白 cleaved-Caspase-3、cleaved-PARP 的表达	32
	人非小细胞肺癌耐厄洛替尼 (HCC827-ER)	体外: 300 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 体内 15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制 IL-6/STAT3 的激活进而抑制细胞 EMT 表征	36
	人乳腺癌耐阿霉素 (MCF-7/Dox)	体外: 0.3、1、3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	呈浓度和时间相关性增加细胞膜通透性, 并且降低细胞膜的流动性	43
重楼皂苷 II	A549/DDP	—	升高 Bax/Bcl-2、Caspase-3 的表达	14
	PC-9/ZD	体外: 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白的表达, 促进凋亡蛋白 Bax 的表达, 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	34
重楼皂苷 VII	MCF-7/Dox	体外: 1、3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	呈浓度-时间相关性抑制 P-gp 蛋白的表达, 并增加阿霉素蓄积	9
	人肝癌耐阿霉素细胞 (HepG2/Dox)	体外: 0.88、1.32、1.98 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	呈浓度相关性抑制 P-gp、MRP、BCRP mRNA 和蛋白的表达, 诱导细胞凋亡; 抑制磷酸化 PI3K、Akt、P-38 蛋白的表达	10
	人肺腺癌耐吉非替尼细胞 (H1975)	体外: 0.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	升高 p21 蛋白表达并抑制 CDK2/4、cyclinE、cyclinD1 的表达	19
	A549/DDP	体外: 0.375、0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制 CIP2A、vimentin、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达, 上调 E-cadherin 蛋白表达	26
重楼皂苷 D	HepG2/Dox	体外: 5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	通过抑制线粒体膜电位, 促进 ROS 的生成, 升高 Aif 的表达	11
	肝癌耐索拉非尼细胞 (Hep3B、HepG2)	体外: 1.5、3、6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 体内: 2、4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	改变溶酶体 pH 值、降低溶酶体膜流动性损伤溶酶体	17
	人白血病耐药细胞 (K562/AO2)		抑制 cyclinD1、CDK1、Bcl-2 蛋白的表达, 促进 p21、Bax、Caspase-3 蛋白的表达, 诱导细胞 G <sub>2</sub> /M 期阻滞	21
重楼总皂苷	MCF-7/Dox	体外: 0.3、1、3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制 p-ERK 抑制 P-gp 的表达, 增加细胞内阿霉素的蓄积	20

## 7 结语

重楼皂苷通过抑制药物外排、诱导细胞凋亡、抑制细胞自噬、调控细胞周期、调控相关信号通路等多途径、多靶点对多种耐药肿瘤细胞发挥逆转作用, 使重楼皂苷开发为肿瘤耐药逆转剂成为可能。现有研究表明, 重楼皂苷中具有逆转肿瘤耐药活性的成分包括重楼皂苷 I、II、VII、D 和总皂苷。然而, 其他具有抗肿瘤活性的重楼皂苷成分是否具备逆转肿瘤耐药的作用仍需进一步验证。目前重楼皂苷的研究主要集中在体内外作用和机制研究, 但关

于其在体内的肝、肾毒性以及实际代谢过程的报道较少, 关键安全性因素的研究仍显不足。未来需要进一步深入探索重楼皂苷, 以明确其治疗潜力, 推动其在疾病治疗中的应用, 对于促进天然产物开发为创新药物具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Zhang L, Ye B, Chen Z, *et al.* Progress in the studies on the molecular mechanisms associated with multidrug resistance in cancers [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3):

- 982-997.
- [2] Wu Q, Yang Z, Nie Y, *et al.* Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: Mechanisms and lab approaches [J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2): 159-166.
- [3] Desantis C E, Lin C C, Mariotto A B, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics [J]. *Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252-271.
- [4] Kumar A, Jaitak V. Natural products as multidrug resistance modulators in cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 268-291.
- [5] Qin X J, Yu M Y, Ni W, *et al.* Steroidal saponins from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *Yunnanensis* [J]. *Phytochemistry*, 2016, 121: 20-29.
- [6] 王宇飞, 江媛, 杨成金, 等. 滇重楼化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7633-7648.
- [7] Pote M S, Gacche R N. ATP-binding cassette efflux transporters and MDR in cancer [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(5): 103537.
- [8] Du H, Wu H, Kang Q, *et al.* Polyphyllin I attenuates the invasion and metastasis via downregulating GRP78 in drug-resistant hepatocellular carcinoma cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(21): 12251-12263.
- [9] Li Y, Fan L, Sun Y, *et al.* Paris saponin VII from *Trillium tschonoskii* reverses multidrug resistance of adriamycin-resistant MCF-7/ADR cells via P-glycoprotein inhibition and apoptosis augmentation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 728-734.
- [10] Tang G E, Niu Y X, Li Y, *et al.* Paris saponin VII enhanced the sensitivity of HepG2/ADR cells to ADR via modulation of PI3K/AKT/MAPK signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(2): 98-106.
- [11] Ong R C Y, Lei J, Lee R K Y, *et al.* Polyphyllin D induces mitochondrial fragmentation and acts directly on the mitochondria to induce apoptosis in drug-resistant HepG2 cells [J]. *Cancer Lett*, 2008, 261(2): 158-164.
- [12] Feng F, Sun C, Wang X, *et al.* Polyphyllin I induces apoptosis and autophagy in temozolomide-resistant glioma via modulation of NRF2 and MAPK-signaling activation [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023, 5: 1-20.
- [13] Jiang H, Zhao P J, Su D, *et al.* Paris saponin I induces apoptosis via increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 expression in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2265-2272.
- [14] Peng, L, Yang, R, Wang, Z, *et al.* Polyphyllin II (PPII) enhances the sensitivity of multidrug-resistant A549/DDP cells to cisplatin by modulating mitochondrial energy metabolism [J]. *In Vivo*, 2024, 38(1): 213-225.
- [15] Usman R M, Razzaq F, Akbar A, *et al.* Role and mechanism of autophagy-regulating factors in tumorigenesis and drug resistance [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(3): 193-208.
- [16] Piao S, Amaravadir R K. Targeting the lysosome in cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1371(1): 45-54.
- [17] Wang Y, Chen Y Y, Gao G B, *et al.* Polyphyllin D punctures hypertrophic lysosomes to reverse drug resistance of hepatocellular carcinoma by targeting acid sphingomyelinase [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7): 2169-2187.
- [18] Xie B, Wang S, Jiang N, *et al.* Cyclin B1/CDK1-regulated mitochondrial bioenergetics in cell cycle progression and tumor resistance [J]. *Cancer Lett*, 2019, 443: 56-66.
- [19] Wang H, Fei Z, Jiang H. Polyphyllin VII increases sensitivity to gefitinib by modulating the elevation of P21 in acquired gefitinib resistant non-small cell lung cancer [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(3): 190-196.
- [20] Qiao L, Zheng J, Tian Y, *et al.* Regulator of chromatin condensation 1 abrogates the G<sub>1</sub> cell cycle checkpoint via Cdk1 in human papillomavirus E7-expressing epithelium and cervical cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 583.
- [21] Wu L, Li Q, Liu Y. Polyphyllin D induces apoptosis in K562/A02 cells through G<sub>2</sub>/M phase arrest [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(5): 713-721.
- [22] Xiang S, Zou P, Wu J, *et al.* Crosstalk of NF- $\kappa$ B/P65 and LncRNA HOTAIR-mediated repression of MUC1 expression contribute to synergistic inhibition of castration-resistant prostate cancer by polyphyllin 1-enzalutamide combination treatment [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 759-773.
- [23] Xu Z, Chen X, Hegazy A M, *et al.* Depletion of CIP2A inhibits the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of glioma cells [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 173: 14-21.
- [24] Zhang Y, Huang P, Liu X, *et al.* Polyphyllin I inhibits growth and invasion of cisplatin-resistant gastric cancer cells by partially inhibiting CIP2A/PP2A/Akt signaling axis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(3): 305-312.
- [25] Xie F, Bao X, Yu J, *et al.* Disruption and inactivation of the PP2A complex promotes the proliferation and angiogenesis of hemangioma endothelial cells through activating AKT and ERK [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25660-25676.
- [26] Feng F, Cheng P, Wang C, *et al.* Polyphyllin I and VII potentiate the chemosensitivity of A549/DDP cells to cisplatin by enhancing apoptosis, reversing EMT and suppressing the CIP2A/AKT/mTOR signaling axis [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 5428-5436.
- [27] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in

- cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [28] 柴冬亚, 袁佳琪, 周轶平. MAPK 信号通路影响肿瘤多药耐药的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(8): 948-953.
- [29] Zou P, Chen Z, He Q, *et al.* Polyphyllin I induces ferroptosis in castration-resistant prostate cancer cells through the ERK/DNMT1/ACSL4 axis [J]. *Prostate*, 2024, 84(1): 64-73.
- [30] Chai D, Yuan J, Zhu X, *et al.* Total saponins from *Paris forrestii* reverse multidrug resistance of MCF-7/ADM cells by suppression of P-gp via ERK signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(12): 1823-1830.
- [31] Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti M T, *et al.* The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 3949.
- [32] Lai L, Shen Q, Wang Y, *et al.* Polyphyllin I reverses the resistance of osimertinib in non-small cell lung cancer cell through regulation of PI3K/Akt signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 419: 115518.
- [33] Ji Y, Ma S L, Zhang Y P, *et al.* Combined treatment with TNF- $\alpha$ /gefitinib alleviates the resistance to gefitinib in PC-9 cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(9): 832-837.
- [34] Zheng R, Jiang H, Li J, *et al.* Polyphyllin II restores sensitization of the resistance of PC-9/ZD cells to gefitinib by a negative regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(4): 376-385.
- [35] Zhao C, Li H, Lin H J, *et al.* Feedback activation of STAT3 as a cancer drug-resistance mechanism [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(1): 47-61.
- [36] Lou W, Chen Y, Zhu K Y, *et al.* Polyphyllin I overcomes EMT-associated resistance to erlotinib in lung cancer cells via IL-6/STAT3 pathway inhibition [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8): 1306-1313.
- [37] Fu Y, Li C, Luo Y, *et al.* Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 82.
- [38] Kim J, Piao H L, Kim B J, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1705-1715.
- [39] Yang Q, Chen W, Xu Y, *et al.* Polyphyllin I modulates MALAT1/STAT3 signaling to induce apoptosis in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 356: 1-7.
- [40] Manuelli V, Pecorari C, Filomeni G, *et al.* Regulation of redox signaling in HIF-1-dependent tumor angiogenesis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(18): 5413-5425.
- [41] Zhang D, Tian X, Wang Y, *et al.* Polyphyllin I ameliorates gefitinib resistance and inhibits the VEGF/VEGFR2/p38 pathway by targeting HIF-1 $\alpha$  in lung adenocarcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155690.
- [42] Eytan G D, Regev R, Oren G, *et al.* The role of passive transbilayer drug movement in multidrug resistance and its modulation [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(22): 12897-12902.
- [43] 朱翔, 柴冬亚, 张六一, 等. 重楼皂苷 I 对人乳腺癌细胞膜通透性和流动性的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(2): 196-200.

【责任编辑 解学星】