

• 综述 •

介导肿瘤多药耐药的 ATP 结合盒转运体的研究进展

王丽娟, 刘克辛*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 多药耐药 (MDR) 是阻碍肿瘤化疗成功的一大障碍, 其机制之一就是耐药的肿瘤细胞高表达三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒 (ABC) 转运体。依据此机制提出克服肿瘤细胞耐药的策略即开发外排转运体抑制剂, 以期逆转 MDR。最近的研究发现肿瘤干细胞也可能是通过表达外排转运体天然耐药, 这就提供了一个新的抗癌药物作用靶点。对介导肿瘤细胞多药耐药的 ABC 转运体及其抑制剂的开发作一综述。

关键词: ATP 结合盒转运体; 肿瘤; 多药耐药; 肿瘤干细胞

中图分类号: R962 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2014) 02 - 0173 -05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.018

Advances in research on ATP-binding cassette transporters in multidrug resistant tumor cells

WANG Li-juan, LIU Ke-xin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Multidrug resistance (MDR) is a formidable obstacle in cancer pharmacotherapy. One of the mechanism is ATP-binding cassette (ABC) transporters overexpression in multidrug resistant tumor cells. The strategy to overcome MDR in cells expressing ABC efflux transporters is to develop the inhibitors of efflux transporters, likely reversing MDR. Furthermore, the recent studies demonstrated that the tumor stem cells may be innately resisted through the expressing efflux transporters. This provides one new therapeutic target for anti-cancer. In this review, we provide the overviews of ABC transporters in multidrug resistant tumor cells and the development of ABC transporter inhibitors.

Key words: ATP-binding cassette (ABC) transporters; tumor; multidrug resistance (MDR); tumor stem cells

化疗是目前治疗癌症的方法之一, 然而其疗效有限, 其中多药耐药 (MDR) 是妨碍化疗成功的一大障碍^[1-3]。少数肿瘤细胞是先天耐药, 如肿瘤干细胞或最初药物治疗就耐药的恶性肿瘤细胞。相反, 后天 MDR 是在药物治疗过程中产生的。先天或后天耐药的肿瘤细胞上几乎均表达三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒 (ABC) 转运体^[3-4]。ABC 转运体将药物泵到细胞外, 降低细胞内化疗药的浓度, 其在肿瘤细胞内的过表达是肿瘤 MDR 的主要机制^[4]。因此很多研究者致力于开发 ABC 转运体抑制剂, 通过抑

制转运体的外排克服肿瘤细胞耐药, 进而消灭肿瘤。本文就介导肿瘤细胞多药耐药的 ABC 转运体及其抑制剂的开发作一综述。

1 多药耐药及其机制

肿瘤细胞的 MDR 是肿瘤化疗的瓶颈问题^[1]。自从治疗慢性粒细胞白血病的蛋白激酶抑制剂伊马替尼被开发后, MDR 一度被认为不再是问题, 特别是与细胞毒药物有关的 MDR, 靶向治疗也不再是问题^[5]。不过很快有人发现, 尽管许多慢性粒细胞白血病患者的疗效是持久的, 但有一些该病患

收稿日期: 2013-10-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273580, 81072694)

作者简介: 王丽娟 (1979—), 女, 蒙古族, 内蒙古人, 博士研究生, 研究方向为逆转药物转运体介导的多药耐药现象。

Tel: (0411)86110415 E-mail: jlwang1979@163.com

*通信作者 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110407 E-mail: liukexin89@163.com

者,尤其是年老患者,用伊马替尼治疗后会因耐药而复发^[6]。其他蛋白激酶抑制剂如吉非替尼和厄洛替尼也是如此^[7]。因此,了解MDR的产生原因对于MDR的预测和开发克服MDR的药物是关键。MDR是通过非细胞或细胞的变化过程而产生的^[3]。非细胞的耐药性是由于较高的血管通透性及淋巴系统功能的缺失,导致营养物质、氧气和药物进入肿瘤细胞减少^[3]。细胞的耐药性分为经典和非经典的MDR^[1]。经典的MDR被称为基于转运的MDR,包括减少亲水性药物的摄取和增加能量依赖的疏水性药物的外排^[3]。非经典MDR伴随着特定的酶系统改变(如谷胱甘肽S-转移酶和/或拓扑异构酶)以及控制药物代谢、细胞凋亡和细胞膜通透性的蛋白质失调^[1]。

MDR的机制包括药物依赖的MDR、靶点相关的MDR和药物/靶点无关的MDR^[8]。交替应用药物导致药物依赖的MDR,多出现在ABC转运体和药物代谢酶过表达的肿瘤细胞。靶点相关的MDR归因于药物靶点脱敏,包括基因突变、易位、缺失和扩增,以及表观遗传调控^[5]。药物或靶点无关的MDR是由于细胞信号通路先天或后天的改变绕开了药物靶点。如p53基因的突变与卵巢癌对铂治疗反应密切相关^[9];BCR-ABL(breakpoint cluster region-abelson)激酶结构域的点突变可能会限制伊马替尼发挥抑制作用所必须的结构域的形成,导致伊马替尼耐药^[10];阿霉素耐药的肿瘤细胞中MDR1基因过表达^[11];异常的表观遗传调控,如CpG(cytosine-phosphate-guanine)岛的甲基化,组蛋白修饰和非编码小分子RNA改变了大量基因进而影响了癌细胞的化疗敏感性^[12]。

临床上最常见的MDR是与ABC转运体相关的MDR,ABC转运体显著过表达又与基因扩增^[13]、转录和表观遗传变异相关联^[14]。

2 多药耐药相关的ABC转运体

人类的ABC转运体由48个成员组成,根据其氨基酸序列的相似性分为ABCA到ABCG的7个亚群^[4]。ABC转运体多位于人体内肠的刷状缘膜、肝细胞的胆小管侧膜、肾近端小管管腔膜以及血脑屏障的上皮细胞。ABC转运体在细胞预防有害的外源物质进入机体方面起着关键的屏障作用^[15]。一些ABC转运体还负责内源性物质的体内平衡,且ABC转运体基因缺陷的人可能对特定疾病更敏感,如丹吉尔病、斯特格氏病和肾上腺脑白质营养不良^[16]。

2.1 ABC转运体的一般特性

一个典型的ABC转运体是由2个不同的域组成,分别是ATP结合域(NBD)和跨膜域(TMD)。亲水性的NBD位于细胞质内通过水解ATP为底物跨膜转运提供能量,TMDs横跨细胞膜且形成通道。疏水性的TMDs结构多样,根据构象变化识别且改变各种底物的位置。因此,TMDs决定了底物的特征。此外,大多数ABC转运体(如P-gp)包含2个TMDs和2个NBDs(TMD1-NBD1-TMD2-NBD2),每个TMD一般含有6个跨膜片段(α -螺旋)。然而,乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)是只有1个TMD和1个NBD(NBD-TMD)的半转运体,通过二硫键形成同型二聚体泵出它的底物^[17]。

2.2 多药耐药的ABC转运体

MDR表型往往与ABC转运体的过表达相关联,如P-gp、MDR相关蛋白(MRPs/ABCCs)和BCRP。P-gp是第一个发现负责细胞对化疗药敏感的ABC转运体^[18]。与MDR相关的第二个ABC转运体是MRP1,它在肿瘤细胞中过表达,而P-gp并没有增加^[19]。MDR相关的第三个重要ABC转运体是BCRP^[20]。虽然MDR还涉及许多其他ABC转运体,但是本文主要讨论研究较为深入的P-gp、MRP1和BCRP。

P-gp是一个相对分子质量 1.7×10^5 的糖蛋白,在肠道黏膜、血脑屏障管腔侧、肝细胞顶侧膜和肾近端小管上皮细胞上大量表达。P-gp转运多种药物包括抗癌药(如长春花生物碱类、蒽环类、表鬼臼脂素和紫杉烷类化合物)、HIV-蛋白酶抑制剂、止痛剂、抗组胺剂、免疫抑制剂、强心苷、钙通道阻滞剂、钙调蛋白抑制剂、止吐药、抗寄生虫药、抗生素和类固醇^[21]。此外,P-gp还转运许多内源性化合物,如类固醇激素、脂质、肽和小细胞因子^[22]。

MRP1是一个相对分子质量 1.9×10^5 的多肽,由3个TMDs、2个NBDs和1个N-末端的细胞内连接区域(L0)组成的(如下排列TMD0-L0-TMD1-NBD1-TMD2-NBD2)。如同P-gp,MRP1也能赋予许多化疗药耐药性,且MRP1的底物包括多种疏水性化合物、有机阴离子轭合物和阴离子非轭合物。此外,MRP1还转运许多内源性化合物,包括谷胱甘肽、谷胱甘肽-共轭白三烯、葡萄糖醛酸酯和硫酸盐化合物、以及重金属含氧阴离子(如亚砷酸盐和三价亚砷酸盐)^[23],因而不同于P-gp的转运。

BCRP 是一个相对分子质量为 7.2×10^4 的半 ABC 转运体, 人类 BCRP/ABCG2 基因位于染色体 4q22 上, 含 16 个外显子 (60~532 bp) 和 15 个内含子, 跨越 66 kb^[24]。BCRP 主要表达于胃肠道、肝、肾、脑、内皮细胞、乳腺组织、睾丸和胎盘。BCRP 在癌细胞过表达可以导致 MDR, 除此之外 BCRP 还影响药物的吸收、分布和排泄。BCRP 能将大量的内源性和外源性底物泵过细胞膜, 其中包括硫酸盐铈合物、紫杉烷、致癌物和吡啶^[25]。

3 作为治疗多药耐药靶点的 ABC 转运体

逆转 MDR 的方法之一是利用 ABC 转运体抑制剂抑制 ABC 转运体, 使化疗药物对肿瘤细胞敏感。ABC 转运体抑制剂联合抗癌药物对改善药物作用的原理很明确, 且已投入大量的人力物力来开发化疗增敏剂。虽然联合治疗的临床试验有了一些令人鼓舞的成果, 但至今没有一个有效的、无毒的化疗增敏剂被开发和批准。

第一代 MDR 逆转剂 (如维拉帕米、奎宁和环孢霉素 A) 与抗癌药 (如米托蒽醌、柔红霉素、依托泊苷) 联合应用产生了很大的毒副作用, 而且产生的增敏作用有限或根本就没有作用^[2]。其实, 第一代抑制剂本身就是一种药物, 它们并不是专门开发用来调节 ABC 转运体的。许多第一代抑制剂 (如维拉帕米和环孢霉素 A) 也是 ABC 转运体 (如 P-gp) 的底物, 因此, 高剂量的化疗增敏剂的使用抑制了 ABC 转运体的同时必然产生毒性。

第二代 MDR 逆转剂以尽可能减少药物本身的毒性而设计, 如 R-维拉帕米和 PSC-833 (Valspodar), 几乎没有或很少有阻断钙离子通道和抑制免疫系统的活性。一些 MDR 抑制剂与抗癌药物联合应用 (如 PSC-833) 对一些急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 患者似乎有效^[26], 然而 MDR 逆转剂共同给药诱导了药动学相互作用。特别是 MDR 逆转剂通过改变抗癌药的吸收、分布、代谢和排泄, 提高了其对机体的作用, 从而导致毒性的增加^[27]。另一方面, VX-710 虽然没有改变阿霉素的药动学, 但确实增加了过表达 ABC 转运体的 MDR 癌细胞的化疗敏感性^[28]。然而, VX-710 合用没有显著增加抗癌药的效果, 这可能是 MDR 癌细胞除了 ABC 转运体高表达外, 还存在其他机制导致的^[28]。

第三代 MDR 逆转剂如 laniquidar (R101933)、ONT-093 (OC14-093)、osugiodar (LY335979)、

elacridar (GF120918) 和 tariquidar (XR9576) 有很高的 ABC 转运体亲和力和低的药动学相互作用^[29]。虽然许多体外研究已经证实第三代 MDR 逆转剂使药物敏感性增强, 但临床试验显示第三代 MDR 逆转剂合用没有改善化疗药的效果。如, zosuquidar 合用并不会增加 AML 老年患者的总生存率^[30], 尽管有效地抑制了 P-gp 且没有产生毒性。

除了副作用 (第一代)、药物相互作用 (第二代) 和同时存在多种耐药机制, 3 代 ABC 转运体抑制剂临床试验失败的原因还有很多。如 ABC 转运体 P-gp、MRPs 和 BCRP 在肿瘤中常常同时表达, 它们有多种底物重叠, 1 个或 2 个 ABC 转运体选择性的被抑制可以由剩余的转运体补偿, 这也可能导致逆转 MDR 的失败。然而, 针对 ABC 转运体克服 MDR 的研究没有中止, 且新的化疗增敏剂的开发和新方法的探索没有停步, 比如从中药中开发、采用生物可降解的聚合物囊泡携带抗癌药物和 MDR 抑制剂同时进入肿瘤细胞进行治疗、利用小分子药物有针对性地下调 MDR 基因、将肿瘤干细胞上的 ABC 转运体作为靶点进行治疗或 RNA 干扰等^[2]。

植物性抗肿瘤药有很多优点, 如毒副作用小、来源天然、成本较低, 因此, 寻找抑制外排转运体的中药为 MDR 逆转剂的开发提供新的思路。已发现青蒿素、槲皮素、和厚朴酚、大黄素、浙贝母碱、蛇床子、人参皂苷、三七总皂苷、功劳木的根、灵芝等中药或其有效成分可以通过下调 MDR1 的表达逆转肿瘤细胞的耐药, 而补骨脂素、川芎嗪、汉防己甲素、丹皮酚为钙拮抗剂, 可以通过与 P-gp 结合, 抑制其把药物泵出细胞的功能, 提高胞内化疗药的浓度, 进而逆转了耐药。此外, 半枝莲也对肿瘤细胞的耐药有一定的逆转作用, 但其逆转机制尚未见报道。笔者所在的实验室利用薯蓣皂苷通过抑制 NF- κ B 下调 MDR1 逆转了白血病细胞的耐药^[13]。

4 干细胞上的 ABC 转运体

4.1 正常干细胞上的 ABC 转运体

干细胞生物学是一个新兴领域, 许多干细胞高表达特定的 ABC 转运体。造血干细胞过表达 ABCG2 和 (或) ABCB1, 且往往在分化成祖细胞和成熟的血细胞时停止表达^[31]。敲除基因 ABCG2、ABCB1、ABCC1 或这些基因的某几个基因的小鼠仍然有生育能力, 且具有正常干细胞的功能^[32]。因此, 这些基因对于干细胞生长或维持都不是必须的。然而, 这些动物却对某些化合物更敏感, 如长

春花碱、伊佛霉素、托泊替康、米托蒽醌,表明这些转运体具有保护生物体和干细胞免受毒素侵害的作用^[32]。

4.2 肿瘤干细胞上的 ABC 转运体

肿瘤干细胞通过处于静止期、提高 DNA 修复的能力、抗凋亡和表达 ABC 转运体天然耐药。前面提到的酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼既是 ABCG2 的底物,又是其抑制剂,表达这种转运体的干细胞对该药很敏感^[33]。然而,白血病干细胞生长并不依赖酪氨酸激酶,尽管伊马替尼成功地抑制了非干细胞,并诱导缓解,但是患者必须持续用药,由此想到开发能清除肿瘤干细胞的靶向药物治疗肿瘤的方法。利用 ABC 转运体抑制剂作为“肿瘤干细胞的增敏剂”,以肿瘤的最关键细胞作为靶点进行治疗,这种方法彻底消除肿瘤干细胞可能很难,因为正常干细胞和肿瘤干细胞有很大的相似性,而正常组织痊愈需要干细胞促使组织再生,包括骨髓、胃肠道等,这就要求在治疗过程中杀死肿瘤干细胞的同时,不能影响正常的干细胞。

5 结语

近年来,肿瘤的多药耐药成为研究的热点^[34]。ABC 转运体如 P-gp、MRP1 和 BCRP 在肿瘤细胞过表达被认为是阻碍癌症化疗成功的重要机制。许多 ABC 转运体在正常人体组织中广泛表达,而且它们和药物代谢酶及肠道、肝脏和肾脏的其他转运体相互作用可能会对药物的药动学特性产生很大影响。同时, P-gp、MRP1 和 BCRP 对许多抗癌药物同时发挥作用,这些因素可能会使作为 MDR 逆转剂的 ABC 转运体抑制剂的开发和利用变得复杂。事实上,许多化疗增敏剂因本身的毒性或药代动力学相互作用,临床试验结果已被证明是无效的。尽管如此,针对 ABC 转运体逆转 MDR 的热情依然很高,从中药植物药里开发新的化疗增敏剂或针对肿瘤干细胞逆转耐药的疗法也已成为新的研究目标。此外,来自 MDR 逆转剂的经验即绕开转运体介导的外排也有利于开发新型抗癌药物。因此,了解转运体对药物外排的影响是药物开发的关键。

参考文献

[1] Krishna R, Mayer L D. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(4): 265-283.

[2] Abbasi M, Lavasanifar A, Uludag H. Recent attempts at RNAi-mediated P-glycoprotein downregulation for reversal of multidrug resistance in cancer [J]. *Med Res Rev*, 2013, 33(1): 33-53.

[3] Binkhathlan Z, Lavasanifar A. P-glycoprotein inhibition as a therapeutic approach for overcoming multidrug resistance in cancer: current status and future perspectives [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(3): 326-346.

[4] Borst P, Elferink R O. Mammalian ABC transporters in health and disease [J]. *Ann Rev Biochem*, 2002, 71(3): 537-592.

[5] Fojo T. Multiple paths to a drug resistance phenotype: mutations, translocations, deletions and amplification of coding genes or promoter regions, epigenetic changes and microRNAs [J]. *Drug Resist Updat*, 2007, 10(1/2): 59-67.

[6] Druker B J, Sawyers C L, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1038-1042.

[7] Pao W, Miller V A, Politi K A, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e73.

[8] Rochat B. Importance of influx and efflux systems and xenobiotic metabolizing enzymes in intratumoral disposition of anticancer agents [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(5): 652-674.

[9] Anelli A, Brentani R R, Gadelha A P, et al. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(3): 428-432.

[10] Gorre M E, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification [J]. *Science*, 2001, 293(5531): 876-880.

[11] Li, Y, Zhao, Q, Liu, Q W, et al. A Relationship between ZNF139 and multidrug resistance (MDR) related genes in SGC7901 and SGC7901/ADR cell lines [J]. *Translat Gastrointest Cancer*, 2013, 2(S1): AB37.

[12] Dittmann L M, Danner A, Gronych J, et al. Downregulation of PRDX1 by promoter hypermethylation is frequent in 1p/19q-deleted oligodendroglial tumours and increases radio-and chemosensitivity of Hs683 glioma cells *in vitro* [J]. *Oncogene*, 2012, 31(29): 3409-3418.

[13] 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-kappaB signaling inhibition [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(5): 909-914.
- [14] Zolk O, Schnepf R, Muschler M, *et al*. Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma and associated epigenetic regulatory mechanisms [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 234-243.
- [15] Ueda K. ABC proteins protect the human body and maintain optimal health [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(3): 401-409.
- [16] Paumi C M, Chuk M, Snider J, *et al*. ABC transporters in *Saccharomyces cerevisiae* and their interactors: new technology advances the biology of the ABCC (MRP) subfamily [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009, 73(4): 577-593.
- [17] Ni Z, Bikadi Z, Rosenberg M F, *et al*. Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(7): 603-617.
- [18] Ebert S P, Wetzel B, Myette R L, *et al*. Chalcogenopyrylium compounds as modulators of the ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) and multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(10): 4683-4699.
- [19] McGrath T, Center M S. Mechanisms of multidrug resistance in HL60 cells: evidence that a surface membrane protein distinct from P-glycoprotein contributes to reduced cellular accumulation of drug [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(14): 3959-3963.
- [20] Wang Q P, Wang Y, Wang X D, *et al*. Survivin up-regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP) through attenuating the suppression of p53 on NF- κ B expression in MCF-7/5-FU cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(9): 2036-2044.
- [21] Sharom F J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1): 105-127.
- [22] Iqbal M, Gibb W, Matthews S G. Corticosteroid regulation of P-glycoprotein in the developing blood-brain barrier [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3): 1067-1079.
- [23] Estudante M, Morais J G, Soveral G, *et al*. Intestinal drug transporters: An overview [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(10): 1340-1356.
- [24] Robey R W, To K K, Polgar O, *et al*. ABCG2: a perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(1): 3-13.
- [25] Morgan J, Jackson J D, Zheng X, *et al*. Substrate affinity of photosensitizers derived from chlorophyll-a: the ABCG2 transporter affects the phototoxic response of side population stem cell-like cancer cells to photodynamic therapy [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(5): 1789-1804.
- [26] Fletcher J I, Haber M, Henderson M J, *et al*. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 147-156.
- [27] Kolitz J E, George S L, Marcucci G, *et al*. Cancer and Leukemia Group B. P-glycoprotein inhibition using valspodar (PSC-833) does not improve outcomes for patients younger than age 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19808 [J]. *Blood*, 2010, 116(9): 1413-1421.
- [28] Bramwell V H, Morris D, Ernst D S, *et al*. Safety and efficacy of the multidrug-resistance inhibitor biricodar (VX-710) with concurrent doxorubicin in patients with anthracycline-resistant advanced soft tissue sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 383-393.
- [29] Guns E S, Denyssevyh T, Dixon R, *et al*. Drug interaction studies between paclitaxel (Taxol) and OC144-093—a new modulator of MDR in cancer chemotherapy [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2002, 27(2): 119-126.
- [30] Cripe L D, Uno H, Paietta E M, *et al*. Zosuquidar, a novel modulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a randomized, placebo-controlled trial of the Eastern Cooperative Oncology Group 3999 [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4077-4085.
- [31] Marchetti S, Pluim D, van Eijndhoven M, *et al*. Effect of the drug transporters ABCG2, Abcg2, ABCB1 and ABCC2 on the disposition, brain accumulation and myelotoxicity of the aurora kinase B inhibitor barasertib and its more active form barasertib-hydroxy-QPA [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(5): 1125-1135.
- [32] Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2009, 14(1): 3-9.
- [33] Burger H, van Tol H, Boersma A W, *et al*. Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump [J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2940-2942.
- [34] 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.