

中药逆转肺癌多药耐药的研究新进展

张莹¹, 王蕾²

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300073

摘要: 肺癌发病率和死亡率居全球恶性肿瘤首位, 作为治疗主导方向的化疗, 药物推陈出新, 方案不断优化, 疗效却已达“平台期”, 究其原因, 肺癌细胞的多药耐药 (MDR) 不容忽视。寻找肺癌化疗耐药逆转剂, 逆转 MDR 是肿瘤领域的研究热点。中药活性广泛而显著, 高效小毒, 多靶点逆转 MDR, 临床药效逐步得到肯定, 但明确的逆转机制尚待研究。

关键词: 中药; 肺癌; 多药耐药; 耐药逆转

中图分类号: R961

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)06-0686-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.022

Research progress of Chinese materia medica in treatment of multidrug resistance to lung cancer

ZHANG Ying¹, WANG Lei²

1. First teaching hospital of Tianjin university of traditional Chinese medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The incidence and mortality of lung cancer are in the first place of all cancers in the world. As the leading treatment, chemotherapy drugs continue to be updated, and the treatment plan is optimized, but the curative effect has reached the “platform stage”. To investigate the reason, the multi drug resistance (MDR) of lung cancer cells can not be ignored. MDR has become a hot research topic in the field of lung cancer for discovery of drug resistance reversal agents. Chinese materia medica (CMM) is active in a wide range, with high efficiency, low toxicity, and multiple targets, and can reverse MDR. The clinical efficacy of CMM is gradually confirmed, and its reversal mechanism is still to be studied.

Key words: Chinese materia medica, lung cancer; multidrug resistance; drug resistance reversal

肺癌发病率和死亡率居世界恶性肿瘤首位^[1]。以烷化剂、抗肿瘤抗生素、蒽环类药物等为代表的化疗药物是目前对抗肿瘤的主要“武器”, 药物推陈出新, 方案不断优化, 疗效却已达“平台期”, 究其原因, 肺癌细胞的多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是不容忽视的一道“屏障”, 数据显示^[2]近90%的癌症死亡病例存在耐药问题。

MDR 是指某种化疗药物作用于肿瘤细胞, 肿瘤细胞最初对该药产生反应, 继而出现耐药性, 同时引起其他结构和作用机制不同肿瘤药物也呈现不同程度耐药的现象。目前实验研究阐述的 MDR 机制大致如下: ①膜转运蛋白高表达^[3]; ②多药耐药相关酶表达异常; ③DNA 修复损伤有效力增强^[4]; ④

影响细胞凋亡的相关基因 (如“基因卫士”p53、多药耐药基因 1) 参与凋亡失败^[5]。其中, P-糖蛋白 (P-gp) 介导的药物外流泵为典型的耐药机制。以托瑞米芬^[6]、维拉帕米^[7]和环孢菌素类 (A、C、H)^[8]为代表的化学逆转剂可使肿瘤细胞对细胞毒药物的敏感性恢复, 然而使细胞内药物浓度达到有效水平而不带来毒副作用却是困难的, 且针对性过强, 作用于单一靶组织, 不利于耐药的多因素调控。故此, 作为我国瑰宝文化的中药以其资源丰富、高效小毒、蕴含化学成分多样化的特性而受到青睐, 成为近年来寻找肺癌耐药逆转剂的研究热点。本文就近年对肺癌多药耐药进行的中药单体、中药复方及中药注射液逆转剂的研究作一综述, 为临床用药提供参考。

收稿日期: 2015-08-12

基金项目: 天津市应用基础及前沿技术计划 (青年基金项目) (12JCQNJC07500); 天津市高等学校科技发展基金计划项目 (20110223)

作者简介: 张莹 (1977—), 女, 天津人, 副主任医师, 主要从事中医药治疗肿瘤研究。E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com。

1 中药单体成分逆转肺癌 MDR

文献报道显示,多种中药提取物的有效单体成分,可作为肺癌 MDR 逆转剂。

1.1 生物碱类

生物碱类是中草药中一类重要的化合物,其生物活性显著,并具有一定的抗肿瘤效应,如长春花中提取的长春碱,喜树中提纯的喜树碱、玫瑰树中分离出的玫瑰树碱等。研究发现部分生物碱类成分能逆转 MDR 活性。

苦参碱为豆科植物苦参干燥根的有效成分,属于吡啶类生物碱,现代药理学研究表明其具有抗炎、抗心律失常、抗肿瘤等作用。Luo 等^[9]研究苦参碱与人肺鳞癌细胞(NCI-H520)紫杉醇化疗疗效的相关性,测定生存素 survivin 在肿瘤细胞中的表达水平,发现 survivin 在 NCI-H520/TAX25 中过度表达,紫杉醇+苦参碱作用于 NCI-H520/TAX25,可使耐药细胞的化疗敏感度高于单药紫杉醇组,其逆转倍数达 17.4 倍。这可能与苦参碱抑制 survivin 基因表达,促进紫杉醇的癌细胞利用度有关。

浙贝母碱来源于百合科植物浙贝母的鳞茎提取物,属于甾体类生物碱。《本经逢原》载浙贝母有“开郁散结,化痰解毒之功”。目前临床用于镇咳、镇静、止痛、抗肿瘤等方面。唐晓勇等^[10]考察浙贝母碱对人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 多药耐药的逆转作用,利用 MTT 法观察到浙贝母碱的耐药逆转倍数为 3.73,且与 DDP 浓度呈正相关;此外,耐药细胞的凋亡率也有一定程度提高。其作用机制可能是截断细胞外膜 LRP 的胞内药物外排泵功能及诱导细胞凋亡,从而发挥浙贝母碱逆转肿瘤 MDR 活性的作用。

胡椒碱是从胡椒中分离出的活性成分,属哌啶类生物碱,具有抗炎、抗惊厥、抗肿瘤的功效。Li 等^[11]试验说明该化合物对肺癌耐药细胞 A549/DDP 具有明显的增敏作用,当与多西他赛联用时,逆转倍数达 14.4 倍,其逆转机制可能与抑制 P-gp、MRP1 的表达,增加细胞内化疗药物的蓄积或减少清除;下调 ABCG2、ABCB1 等耐药基因的表达有关。

1.2 萜类

萜类化合物是自然界一类结构复杂的中药活性成分,结构多样,类型繁多,由此成就了其广泛的药理学活性,呈现出抗病毒、抗炎、抗肿瘤等效应,熟知的细胞毒药物——紫杉醇,就是从红豆杉中提取的萜类化合物。一些课题也提出萜类化合物具有

较好的肿瘤 MDR 逆转作用。

雷公藤甲素(TPL)是从中药雷公藤中提取的环氧化二萜内酯化合物。雷公藤具有祛风湿、活血止痛的功效。现代药理学研究显示,雷公藤蕴含化学成分 70 余种,TPL 为其中之一,可作为免疫抑制剂,兼具抗肿瘤、逆转某些肿瘤的耐药性等功效。王中华^[12]对雷公藤甲素与肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的相关作用进行研究,RT-PCR 结果证明 TPL 通过阻断 NF- κ 启动子的激活,从而阻滞链接 MDR1、LRP 的报告基因转录,下调 mRNA 水平,从而逆转 A549/DDP 细胞的耐药性。这可能是 TPL 作为 MDR 逆转剂的依据之一。

小白菊内酯为菊科植物小白菊干燥花蕾的提取物,中医用其治疗风热感冒、肝阳眩晕、目赤昏花、疮痈肿毒等病症,现代临床也用于早期高血压、冠心病、病毒感染等的治疗。刘英等^[13]观察到小白菊内酯具有克服靶向药吉非替尼 A549/GR 耐药细胞株的 MDR 作用。吉非替尼与非细胞毒剂量(20 μ mol/L)小白菊内酯联合作用于 A549/GR,逆转倍数达 8.66 倍。深层次研究发现,小白菊内酯能下调 Bcl-2、survivin 基因相关凋亡蛋白的表达,说明小白菊内酯发挥耐药逆转性的可能机制之一是诱导细胞凋亡。

1.3 其他类

红景天苷(salidroside)为景天科植物红景天根茎提取物的主要药理活性成分,古人用于治疗脾气虚衰倦怠乏力、肺热咳嗽、跌打损伤等症,现代临床用其抗疲劳、抗缺氧及抗寒冷等。黎萍等^[14]进行体外实验研究证实,红景天苷可抑制荷瘤小鼠肿瘤细胞的增殖。该课题组从形态学层面上观察到,红景天作用于 A549/DDP 耐药株后,耐药细胞相继萎缩,彼此分离,进一步抑制增殖。通过实验方法测定细胞的凋亡率、凋亡相关蛋白,推断其可能是通过上调凋亡基因 cleaved-caspase3 及 cleaved PARP 的蛋白表达,诱导细胞凋亡,相应程度上逆转肿瘤 MDR 活性。

黄芪多糖为从豆科植物蒙古黄芪根中分离得出的有效天然成分,其除具有传统药学记载的补肺健脾、利尿消肿、托毒生肌的功效外,临床亦应用于抗衰老、免疫调节、抑制肿瘤细胞的扩增等方面。张莹等^[15]研究发现注射用黄芪多糖对 A549/DDP 细胞株发挥耐药逆转作用,其能显著增加耐药细胞的 DDP 敏感性,促进细胞凋亡,其作用机制目前尚不

清楚,有待深入研究。

2 中药复方逆转 MDR

温下方由附子、大黄、人参、当归组成,药味少,组方精,4药共奏祛寒邪、复阳气、荡积滞之功。季旭明等^[16-17]经过一系列实验,研究温下方与肺腺癌耐药细胞 A549/DDP 的相关性,结果显示,温下方药物血清可逆转 A549/DDP 细胞的耐药性,其逆转作用是通过多条途径实现的:①通过调节 erbB-2、Topo-II 的表达,下调耐药细胞的 DNA 自我修复能力;②降低耐药细胞内的谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽转移酶- π (GST- π)活性;③减弱 Bcl-2 表达、上调 Bax、P53 表达,诱导 A549/DDP 细胞凋亡;④抑制转运蛋白 mdr1、mrp 及其基因的表达。以上机制发挥作用,耐药细胞的药物敏感程度恢复,从而逆转耐药。

益气养肺方由太子参、玉竹、北沙参、北芪、麦冬、五指毛桃、田七、白花蛇舌草、防己、生甘草组成,具有滋阴润肺、化痰祛湿之用。李树君等^[18]实验发现,含益气养肺方血清可降低细胞外膜 MRP 功能,改善细胞内药物含量;抑制 caspase-3、caspase-8 活性,诱导细胞凋亡,可一定程度上逆转化疗耐药。

补中益气汤(黄芪、人参、白术、当归、升麻、柴胡、橘皮、甘草)为古今沿用之经典方,具有补气健脾,升阳举陷,“甘温除大热”的功效。脾为肺之母,陈士铎在《石室秘录》中指出:“治肺之法,正治甚难,当转以治脾,脾气有养,则土自生金”。于丹等^[19]通过 RT-PCR 检测到补中益气汤含药血清可抑制 P-gp、LRP 的 mRNA 表达,以达到逆转耐药的目的。有关研究人员^[20]测出非药物组与药物组的耐药指数之比为 7.35:3.76,在基因水平上研究表明,补中益气汤可通过下调耐铂细胞的 P13K 蛋白和 mRNA 表达,从而参与到耐铂细胞的逆转机制中起到逆转作用。

消岩汤由黄芪 10 g、西洋参 10 g、姜黄 10 g、郁金 10 g、蕲蛇 10 g、夏枯草 10 g 等 8 味中药组成,具有“扶正解毒祛瘀”作用。张莹等^[21]研究了消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药基因的表达产物 P-gp 及其 mRNA 表达水平的影响,与对照组比较,随着消岩汤含药血清药物浓度的增加,P-gp 蛋白表达逐渐减弱;经不同浓度消岩汤含药血清作用后,A549/DDP 细胞中的 MDR1 基因的 mRNA 水平均有所下降,且随着药物浓度的增加,

基因表达抑制作用越明显。

中药七叶灵颗粒(生黄芪、黄精、女贞子、七叶一枝花、灵芝、天花粉、陈皮、石见穿、山慈菇、骨碎补)具有填精补肾生髓之功,可逆转 Lewis 肺癌耐药细胞(3LL-MDR-1)的多药耐药,其作用机制可能与下调多药耐药相关蛋白 MDR-1、MRP 和 LRP 的基因表达有关^[22]。

3 中药注射液逆转 MDR 耐药

康莱特注射液(注射用薏苡仁油+脂肪乳)广泛运用于临床肺癌治疗中,其具有益气养阴、补肺健脾、消癥散结之功效。学者^[23-24]对薏苡仁注射液对 A549/DDP 细胞的抑制作用作了研究,检测 MDR1、Bcl-2、Survivin 等 mRNA 的表达,测定 P-gp、Survivin 蛋白表达量,结果显示以上指标均有所下调,说明康莱特注射液的耐药机制与调控上述基因蛋白相关。康莱特注射液有望与化疗药物联合运用于肺癌临床,可逆转化疗药引起的 MDR。

葛淑瑜等^[25]研究观察消癌平注射液对厄洛替尼耐药非小细胞肺癌细胞株 PC9/G2 耐药性的影响,实验表明消癌平联合厄洛替尼比单药厄洛替尼对 PC9/G2 有更明显的抑制作用,耐药细胞存活率比单用厄洛替尼组降低 15%~23%,证实消癌平可有效逆转厄洛替尼的耐药性。

4 结语与展望

全国肿瘤登记中心近日发布 2015 年年报,过去 10 年我国癌症发病率和死亡率逐年攀升,每年新增癌症患者数以百万计,“癌情”严峻,而肺癌首当其冲。以铂类为主的化疗药物是目前治疗肺癌的主要途径,但因其耐药性的产生而制约临床疗效。耐药是顽固的,MDR 的产生机制是多因素的,就单一个体而言,每种因素起多大作用尚未知,化学类逆转剂对其相应靶体活性较强,而对其他靶体则效应较弱,中草药与之相比,药理活性广泛而显著,毒副作用小,其潜在的临床药效逐步得到肯定,明确的逆转机制尚待研究。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组中国肺癌防治联盟,原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(3): 172.
- [2] Higgins C F. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters [J]. *Nature*, 2007, 446(7137): 749-747.
- [3] Sodani K, Patel A, Kathawala R J, et al. Multidrug

- resistance associated proteins in multidrug resistance [J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(2): 58-72.
- [4] 刘晓玲, 唐文如, 罗 瑛, 等. DNA 修复与肿瘤的耐药 [J]. 生命的化学, 2012, (6): 526-532.
- [5] Li T T, Wang Z J, Liu H Y, *et al.* Reversal of multidrug resistance in cancer treatment by regulating multidrug resistance gene1: focus on nuclear receptors and epigenetics [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(5): 273-284.
- [6] 刘利则, 夏 莉, 刘玉侠, 等. 托瑞米芬逆转肺癌耐药细胞株 A549/cDDP 耐药性的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, (12): 1078-1081.
- [7] 陈晓飞, 付良青, 刘泽源. 维拉帕米逆转肿瘤多药耐药性的研究进展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2007, (3): 190-193.
- [8] 姜秋红, 高惠君, 姚树人. 环孢菌素类抑制肿瘤多药耐药的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, (11): 849-852.
- [9] Luo S X, Deng W Y, Wang X F, *et al.* Molecular mechanism of indirubin-3'-monoxime and matrine in the reversal of paclitaxel resistance in NCI-H520/TAX25 cell line [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(5): 925-929.
- [10] 唐晓勇, 唐迎雪. 浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨 [J]. 山东医药, 2012, (18): 4-6.
- [11] Li S, Lei Y, Jia Y, *et al.* Piperine, a piperidine alkaloid from *Piper nigrum* re-sensitizes P-gp, MRP1 and BCRP dependent multidrug resistant cancer cell [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 83-87.
- [12] 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, (1): 26-31.
- [13] 刘 英, 姚开泰, 肖广惠. 人肺癌吉非替尼耐药细胞系 A549/GR 的建立及小白菊内酯逆转耐药机制研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3689-3691.
- [14] 黎 萍, 赵丽晶, 张 捷, 等. 红景天对肺癌多药耐药细胞 A549/DDP 的促凋亡作用研究 [J]. 中国实验诊断学, 2014, (9): 1406-1408.
- [15] 张 莹, 贾英杰, 李小江, 等. 注射用黄芪多糖对耐顺铂人肺腺癌细胞 A549/DDP 耐药逆转作用研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(6): 417-419.
- [16] 吴智春, 于华芸, 季旭明, 等. 温下方联合顺铂对 A549/DDP 裸鼠移植瘤的抑制作用及对药物转运蛋白表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(20): 5884-5888.
- [17] 季旭明, 江 涛, 欧阳兵, 等. 温下方含药血清对肺腺癌耐药细胞内 GSH、GST- π 的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 67-69.
- [18] 李树君, 王玉强, 乔钦增, 等. 中药益气养肺方治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1): 90-91.
- [19] 于 丹, 王 莹, 井 欢, 等. 补中益气汤含药血清对 A549/DDP 细胞药物泵 P-gp 及 LRP 蛋白表达的影响 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2014, (1): 50-55.
- [20] 刘亚莉, 王 莹, 易佳丽, 等. 补中益气汤含药血清对人肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药作用的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, (2): 233-238.
- [21] 张 莹, 贾英杰, 李小江, 等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药基因调控作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 507-510.
- [22] 董 昀, 张 铭, 沙慧芳, 等. 中药七叶灵颗粒逆转肺腺癌细胞耐药机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, (5): 678-682.
- [23] 刘翠霞, 周 坤, 王亚珍, 等. 康莱特对人肺腺癌细胞 A549 增殖活性影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1437-1438.
- [24] 吕品田, 萧 娟, 周 坤, 等. 薏苡仁注射液对肺腺癌细胞多药耐药性逆转作用的机制研究 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(26): 2956-2958.
- [25] 葛淑瑜, 陈 建, 张家建, 等. 消癌平逆转厄洛替尼非小细胞肺癌耐药的作用机制研究 [J]. 浙江中医杂志, 2014, (7): 532-534.