

【 药物转运体与肿瘤多药耐药专栏 】

白血病细胞多药耐药逆转方法的研究进展

刘 威, 刘克辛*

大连医科大学 药学院, 辽宁 大连 116044

摘 要: 白血病细胞耐药的产生是药物治疗中的一大阻碍, 耐药细胞过表达的跨膜转运蛋白(主要为 P-糖蛋白)导致胞内药物浓度降低是产生耐药的主要原因。此外, 凋亡基因的异常表达、药物作用靶点的改变也产生多药耐药(MDR)。针对这些特点寻找合适的药品与化疗药合用以增加肿瘤细胞对化疗药的敏感性, 或者利用高分子材料改变释药系统, 以及开发新型药物是逆转白血病细胞耐药的主要手段。通过对逆转白血病 MDR 的方法进行探讨, 旨在为白血病治疗提供新思路。

关键词: 白血病; 多药耐药; P-糖蛋白; 跨膜转运蛋白; 抗肿瘤药

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)06-0937-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.001

Research progress on multidrug resistance reversal methods in leukemia cells

LIU Wei, LIU Kexin

College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: The emergence of drug resistance in leukemia cells is a major obstacle for its treatment. The over-expression of transmembrane transporter proteins (mainly P-glycoprotein) in drug-resistant cells leads to a decrease in intracellular drug concentration which is the main reason for drug resistance. In addition, the abnormal expression of apoptotic genes and the change of targets also cause multidrug resistance (MDR). Suitable drugs combination with chemotherapeutics were found to increase the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs, or the use of macromolecule materials to change the drug delivery system and develop new drugs are the main approaches to reverse the drug resistance of leukemia cells. Through the discussion of these ways of reversing leukemia MDR, it aims to provide new ideas for the treatment of leukemia.

Key words: leukemia; multidrug resistance (MDR); P-glycoprotein (P-gp); transmembrane transporter protein; antineoplastic drugs

白血病是通常起源于骨髓并导致大量异常白细胞恶性增殖的一类血液系统肿瘤。根据国家癌症中心 72 处肿瘤登记处上报的数据显示, 在 2015 年白血病预估发病/死亡例数为 7.53 万/5.34 万, 死亡率居全国癌症第 8 位^[1]。根据细胞类型以及病程, 白血病主要分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)、慢性髓细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML) 4 个类型。与实体瘤相比, 白血病由于其特殊性导致其治疗仍以化疗联合骨髓移植为主。临床上常用

的白血病化疗药物主要分为 3 类: 传统广谱抗肿瘤药(阿霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿胞糖苷、顺铂等), 核苷酸类似物(氟达拉滨、氯法拉滨、奈拉滨等)^[2-4], 分子靶向药物(酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂等)^[5]。然而, 多药耐药(multidrug resistance, MDR)的产生一直是白血病药物治疗的一大阻碍, 也是其复发的主要原因。本文就近几年来对克服白血病细胞 MDR 的相关研究进行综述。

1 白血病的耐药现象及机制

随着制药技术的发展, 以及对白血病的发病机理越来越深入的了解, 化疗药治疗白血病已取得了

收稿日期: 2018-04-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473280)

第一作者: 刘 威(1993—), 男, 河南人, 硕士研究生, 主要从事多药耐药与药物转运研究。Tel: 15840622017 E-mail: liuweialways@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动学。Tel: (0411)86110407 E-mail: liukexin89@163.com

长足的进展,但是白血病细胞耐药性的产生仍是阻挡化疗成功的一个巨大障碍。而耐药性不只是对于白血病,对于临床上其他肿瘤的药物化疗也是最常见的问题^[6]。肿瘤在长期接触化疗药获得耐药性后,也可对其它结构,机制不同的抗肿瘤药丧失敏感性,称之 MDR^[7]。Sun 等^[8]的研究表明在 CML 细胞 K562 获得耐药性后,对阿霉素的耐药指数(耐药细胞株 IC₅₀/敏感细胞株 IC₅₀)可达 182。在 Zhang 等^[9]的研究中,耐紫杉醇的肺癌细胞 A549,对阿霉素同样产生耐药性,耐药指数可达 24。对于白血病细胞产生耐药性的原因是多种多样的主要分为以下 3 类。

1.1 跨膜转运蛋白过度表达

ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)跨膜转运蛋白构成了最大的跨膜转运蛋白家族^[10],这些转运蛋白携带各种内源性底物,例如无机阴离子、氨基酸和多肽、糖类和大量疏水性代谢物通过细胞膜转运到细胞外。它们也从事许多外源性物质的跨膜转运,药物及其代谢物便是其中之一^[11-12]。过度表达是公认导致白血病细胞产生 MDR 最主要的原因。因为可以从细胞中去除药物,阻止它们在足够高的浓度下积累导致胞内药物浓度降低,达不到治疗效果导致耐药现象的产生。ATP 结合盒是跨膜转运蛋白成员,主要包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、MDR 相关蛋白(multidrug resistance-related protein, MRP)、肺耐药蛋白(lung resistance-related protein, LRP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等。自 1976 年 Juliano 和 Ling^[13]首先在秋水仙碱耐药的中国仓鼠卵巢中发现 P-gp 以来, P-gp 的研究已经有 40 年的历史。在白血病耐药细胞株中几乎都可以检测到 P-gp 的过度表达^[14]。P-gp 的底物非常广泛,阿霉素、表柔比星、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、放线菌素 D、依托泊苷等抗肿瘤药物都是其底物^[15]。因此,以 P-gp 为靶点逆转 MDR 是长久以来研究的重点。

1.2 凋亡基因表达异常

凋亡相关基因 p53、第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)与白血病细胞耐药密切相关。McPherson 等^[16]研究显示,通过硒代蛋氨酸辅助伊马替尼

(imatinib)治疗,调节 NF- κ B,抑制 p53 基因突变,恢复了对伊马替尼/达沙替尼(dasatinib)耐药患者对其的敏感性。Zhao 等^[17]的研究显示在 CML 中,miR-3142 通过 PTEN/PI3K/AKT 通路诱导细胞增殖和 K562 细胞对阿霉素的耐药。凋亡基因表达异常,使抗肿瘤药导致的肿瘤细胞凋亡不能正常进行,这种肿瘤细胞自我保护机制导致的耐药性在一些靶向抗肿瘤药耐药中更加常见。

1.3 药物作用位点的改变

伊马替尼是第一个上市的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)已成为治疗 CML 的一线药物,但是作用位点 BCR-ABL 激酶区的基因突变导致白血病细胞丧失对其敏感性,产生耐药^[18]。

2 逆转白血病耐药的方法

随着对白血病耐药机制的深入了解,科研人员为逆转其耐药性,恢复对药物的敏感性做了各种各样的尝试。由于 P-gp 在 MDR 中的关键作用,科研人员为寻找一个合适的 P-gp 抑制剂做出了巨大努力。迄今为止, P-gp 抑制剂的研究已经进行了 4 代。第 1 代为钙离子通道阻滞剂维拉帕米(verapamil)和免疫抑制剂环孢菌素 A(cyclosporin A),通过与 P-gp 结合抑制 P-gp 功能^[19-20];第 2 代是右旋维拉(dexverapamil)和环孢菌素 D 的衍生物伐司扑达(Valspodar),主要是在第一代抑制剂基础上进行的结构上的改进^[21-22];第 3 代包括 tariquidar(XR9576)、zosuquidar(LY335979)、laniquidar(R101933)等通过抑制 ATP 合酶的活性间接抑制 P-gp 功能^[23];第 4 代是根据一些特殊的理化(亲脂性,在中性环境中带正电荷,存在芳环)特征来设计的烷醇类化合物^[24-25]。虽然 P-gp 抑制剂的研究已经进行了 4 代,但是寻找到一个合适的能够适用于临床的抑制剂并非易事。一些 P-gp 抑制剂由于其较大的副作用,低的抑制能力,以及与其他药物之间的相互作用,已经被迫终止了临床研究^[26]。

2.1 改变释药系统

Li 等^[27]利用具有 P-gp 抗体的水溶性纳米单壁管装载阿霉素,利用耐药细胞中 P-gp 高表达的特点,特异性识别耐药细胞并将阿霉素导入到耐药细胞内来逆转 K562 细胞的耐药性,结果显示该释药系统明显增加耐药细胞中阿霉素的蓄积。Sharma 等^[28]在含有普朗尼克纳米聚合物胶束中加入阿霉素,通过普朗尼克药物对 P-gp 的抑制以及促凋亡作用逆转小鼠淋巴细胞白血病细胞耐药性。Ma 等^[29]

以含有乳化蜡的热微乳液前体为油相,以聚氧 20-硬脂醚(Brij 78)和聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)作为表面活性剂制备了分别含有柔红霉素和阿霉素的固体脂质纳米粒(SLNs),体外体内结果显示,耐药细胞对装载在 SLNs 的阿霉素有更高的敏感性,其逆转 P-gp 介导的白血病细胞耐药性与 TPGS 具有抑制 P-gp 的特性有关。随着药物制剂的发展,药物递释系统不断推陈出新,但通过改变药物递释系统逆转耐药性主要借助辅料对 P-gp 的抑制来达到提高肿瘤细胞内药物含量的目的。

2.2 药物合用逆转耐药性

2.2.1 合用中药单体逆转耐药性 中药单体具有低毒,多靶点的特点,随着对白血病 MDR 研究的深入,中药单体极有可能成为一个理想的 MDR 逆转剂。中药由于其结构,理化性质的不同,逆转 MDR 的机制也不尽相同,但主要仍以合用后抑制 P-gp,从而发挥作用。黄酮类药物由于大多具有抗炎、抗氧化、抗病毒、降血糖等生物活性,近几年研究发现其具有抗肿瘤活性,能够降低结肠癌、前列腺癌、乳腺癌等癌症的发生风险^[30]。因此黄酮类药物是否能够肿瘤细胞耐药性备受关注。黄芩苷(baicalin)是从黄芩根中提取分离出来的一种黄酮类化合物,具有显著的生物活性。Zheng 等^[31]研究发现低剂量的黄芩苷(5、10 $\mu\text{mol/L}$)能够增加 AML HL-60 耐药细胞中阿霉素胞内蓄积,导致其增加凋亡和生长抑制。其机制可能是黄芩苷通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,下调 MDR 相关蛋白的表达,而减少了耐药细胞对阿霉素的外排。槲皮素是广泛存在于植物中、具有生物活性的黄酮类化合物会通过干扰热休克元件(heat shock element)和热休克因子(heat shock factor)复合物的形成,降低 P-gp 表达,从而增强白血病细胞 FM3A/M 和 P388 对长春新碱或长春碱的敏感性^[32]。另外也有研究证明槲皮素通过抑制凋亡抑制基因 survivin 的表达恢复耐药非霍奇金淋巴瘤 B 细胞对化疗药的敏感性^[33]。二氢黄酮类的化合物二氢杨梅素通过降低磷酸化 ERK 的表达下调 K562 耐药细胞中 P-gp 的水平,以及抑制钙离子结合蛋白 SORCIN 的表达,造成胞内游离钙离子增多干扰胞内信号转导来发挥作用^[8]。值得一提的是近年来的研究发现 SORCIN 肿瘤耐药的形成密切相关^[34-35],以 SORCIN 为靶点逆转 MDR 值得更深入的研究。

多酚类物质能下调基质金属蛋白酶类

(MMPS)、黏附分子、生长因子受体基因的表达而被引入到 MDR 的研究中,姜黄素是从姜科姜黄属植物姜黄的根茎中提取的一种相对分子质量小的天然多酚类物质,具有广泛的药理活性,且毒性低,不良反应小,然而其低的化学稳定性限制了他的应用^[36]。Lopes-Rodrigues 等^[37]发现一类新型的姜黄素衍生物能够通过抑制 P-gp 的功能和表达,促进 G₂/M 周期阻滞,逆转白血病细胞耐药。Wang 等^[38]发现皂苷类天然药物薯蓣皂苷在白血病耐药细胞 K562 中通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制了 P-gp 表达,恢复白血病细胞对阿霉素的敏感性,逆转了白血病细胞的耐药。另外,生物碱类、萜类、醌类天然药物也被用来研究逆转 MDR^[39-42]。

2.2.2 与现有药物合用逆转耐药性 该类药物主要有他汀类、二甲双胍和蛋白酶抑制剂 3 类。

(1) 他汀类药物

他汀类药物是一类临床上广泛使用的甲基羟戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂类降血脂的药物。在治疗心血管疾病方面,他汀类药物有着不可撼动的地位。随着对他汀类药物研究的深入,发现其还具有抗肿瘤的活性^[43-44]。

Bogman 等^[45]的一项早期研究发现阿托伐他汀(atorvastatin)的甲酯和内酯对 P-gp 有很高的亲和力,能够抑制 P-gp 介导的特异性底物罗丹明 123 的转运。近几年对他汀类药物逆转白血病细胞耐药性的研究又有了一些新的发现。CLL 缓解期的一个重要特点是免疫球蛋白重链可变区域(IGHV)处于突变状态,处于未突变状态 IGHV 的细胞中甲羟戊酸盐依赖的 Ras/ERK1-2 和 RhoA 激酶信号通路下游 HIF-1/P-gp 轴比突变细胞更活跃,导致白血病细胞对阿霉素不敏感。辛伐他汀(simvastatin)抑制的甲羟丙酸途径抑制了这些信号通路,逆转了 IGHV 未突变细胞对阿霉素的耐药性^[46]。Donk 等^[47]的研究表明洛伐他汀(lovastatin)能够在有效的抑制骨髓瘤患者样本,以及骨髓瘤细胞系细胞的增殖以及诱导其凋亡,并且洛伐他汀的对 P-gp 高表达的细胞有更高的细胞毒性,但这一过程似乎与 MDR 相关蛋白无关,而是由于洛伐他汀抑制了甲羟戊酸盐的生成。甲羟戊酸盐是形成胆固醇和异戊二烯的关键化合物,也是 GTP 结合蛋白定位的关键物质。抑制甲羟戊酸盐的形成,导致 GTP 结合蛋白从胞膜向胞质转移,从而干扰胞内信号转导增加细胞凋亡。然后也有人认为在 AML 中使用 HMG-CoA 还原

酶抑制剂能够降低 P-gp 表达, Connelly-Smith 等^[48]在 AML 细胞 KG1a 中加入洛伐他汀和普伐他汀 (pravastatin) 后 P-gp 表达分别降低了 26% 和 16%, 与洛伐他汀预培养的细胞中对阿霉素的敏感性显著增强。

(2) 二甲双胍

自 2005 年发表的一项回顾性调查发现, 使用二甲双胍的二型糖尿病患者患肿瘤的风险明显低于使用其他降糖药的患者^[49], 二甲双胍作为抗肿瘤药即成为研究热点之一。二甲双胍通过抑制线粒体呼吸链酶复合体 I, 抑制线粒体功能, 导致 ATP 生成减少, AMP 增多, 后者直接激活 AMPK^[50]。激活的 AMPK 会抑制糖异生, 增加糖酵解, 从而达到降糖的目的^[51]。而 AMPK 的特异性激活也会影响肿瘤细胞的增殖。Green 等^[52]研究显示二甲双胍通过抑制 p70S6K 和 4EBP1 磷酸化激活 AMPK, 激活的 AMPK 抑制 mTOR, 干扰人白血病增殖, 诱导 AML 细胞系凋亡。肿瘤细胞无限增殖的特点决定了其与正常组织细胞相比对能量的需求更敏感, 高表达的 P-gp 导致细胞耐药, 而 P-gp 是 ATP 依赖的转运体, P-gp 每将一个底物分子转运出细胞需要消耗 2 分子 ATP^[53]。

基于这些特点, Xue 等^[54]合用二甲双胍和 2-脱氧果糖, 通过阻断能量代谢, 逆转 K562 细胞的耐药。两药联用明显抑制 K562 细胞的葡萄糖摄取及乳酸生成导致 ATP 生成明显减少。另外, 二甲双胍通过抑制 ERK 通路下调 K562 耐药细胞中 P-gp 的表达使 P-gp 的外排功能减弱。除此之外, 也有研究表明二甲双胍也会影响肿瘤细胞微环境, 增加肿瘤细胞对抗肿瘤药敏感性。Jagannathan 等^[55]通过与二甲双胍合用的方法增强了硼替佐米 (bortezomib) 的治疗多发性骨髓瘤的效果。硼替佐米诱导的不必要的蛋白质的积累和内质网应激, 诱发了未折叠蛋白反应 (UPR) 和自噬, 二者通过清除受损的细胞器和错误折叠的蛋白质恢复了细胞内环境的稳态, 导致了硼替佐米的耐药。研究者期望找到一个能够调节自噬的药物来增强硼替佐米的细胞毒性, 运用高通量筛选的技术发现二甲双胍是一个合适药物。葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78), 是硼替佐米诱导自噬形成的关键因素, 二甲双胍通过抑制 GRP78, 损害自噬小体的形成, 促进细胞凋亡。然而, 值得一提的是, 自噬与肿瘤的发展关系目前并无定论。自噬作为细胞的适应性调节机制, 其水平的高低都影

响细胞的生存有影响^[56]。

(3) 蛋白酶抑制剂

蛋白酶抑制剂类治疗艾滋病的药物, 通过抑制 HIV-1 和 HIV-2 病毒的天冬氨酸蛋白酶, 阻碍病毒自我复制以及从病变的细胞中释放, 以达到治疗的目的^[57]。1998 年的一项回归性研究发现, 蛋白酶抑制剂能够部分缓解卡波氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 的症状^[58]。Sgadari 等^[59]的研究也发现在卡波氏肉瘤中, 蛋白酶抑制剂能够抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、肿瘤组织血管的生成、生存。自蛋白酶抑制剂类药物奈非那韦 (nelfinavir) 1997 被 FDA 批准用于艾滋病的治疗以来, 奈非那韦与抗反转录病毒药物合用治疗艾滋病取得了巨大的成功^[60]。如果奈非那韦能够用于癌症的治疗, 它将具有很多优势: 奈非那韦被用于艾滋病的治疗已经超过 20 年, 对它的副作用、药动学特征、安全性有了充分的了解。其实, 即使在使用高剂量情况下, 除了腹泻, 奈非那韦导致的其他副作用并不常见。

目前研究发现, 奈非那韦主要通过介导内质网应激/未折叠蛋白反应 (ERS/UPR) 导致肿瘤细胞死亡。奈非那韦抑制固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) 成熟所必须的蛋白酶 sp1 和 sp2, 以及其他蛋白在内质网中加工, 成熟所需的蛋白酶致使大量未成熟的蛋白质在内质网中积累, 导致 UPR^[61]。UPR 纠正了在内质网中未折叠的蛋白以保持内质网的稳态, 而奈非那韦导致的大量错误折叠的蛋白会持续增加内质网的压力, 打破这种由 UPR 维持的稳态^[62], 此外 GPR78 与未折叠的蛋白结合激活泛素化酶, 诱导自噬, 但这种压力达到极限时就会诱导细胞凋亡^[63]。一项关于艾滋病患者的 P-gp 表达和功能与奈非那韦的胞内蓄积的关系的研究显示奈非那韦在患者的外周血细胞中存在显著的蓄积可能与其抑制 P-gp 功能有关^[64]。这提示奈非那韦可能用于 P-gp 过表达的肿瘤细胞耐药性的逆转。Chakravarty 等^[65]研究显示生理浓度以下的奈非那韦 (2.5~6.75 $\mu\text{mol/L}$) 能够逆转乳腺癌耐药细胞对阿霉素的耐药性 (逆转 21~50 倍)。奈非那韦主要通过下调生存通路-抑制 AKT, 磷酸化 AKT (P-AKT) 表达, 抑制 P-gp 的表达和功能, 增加 UPR 诱导自噬 3 个途径实现对肿瘤细胞耐药性的逆转^[66]。奈非那韦是 P-gp 的底物, 而很多抗癌药物也是 P-gp 的底物, 是否奈非那韦会竞争性抑制 P-gp 的外排功能, 增加抗癌药物在癌细胞内的蓄积从而实现逆转

耐药的目的呢? 研究发现并非如此, Besse 等^[67]用 P-gp-glo 实验证明, 奈非那韦在达到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时才显现出对 P-gp 的明显抑制, 这远远超过了奈非那韦的生理浓度。然而在生理浓度下 (5~10 $\mu\text{mol/L}$) 奈非那韦能够逆转 P-gp 过表达的多发性骨髓瘤细胞对卡非佐米 (carfilzomib) 的耐药性。进一步研究发现 P-gp 通过调节线粒体渗透性转位孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 间接抑制了 P-gp 的功能。关于 mPTP 与 P-gp 二者在 MDR 中的关系并未有明确报道, 期望有进一步的研究。

2.3 新药开发

分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂在白血病 (尤其是 CML) 的治疗中显现的高效性使之已成为治疗 CML 的一线药物^[68-70]。遗憾的是, 第 1 代药物伊马替尼在临床上已经出现了耐药性, 虽然不断开发的第 2 代、3 代酪氨酸激酶抑制剂对伊马替尼耐药的病人仍是有效的, 但是患者也不可避免的对第 2、3 代药物产生耐药性^[71]。

微管是由 α -和 β -微管蛋白聚合而成的细胞骨架纤维, 对细胞分化、增殖、细胞间信息传递起着重要作用, 肿瘤细胞的快速增殖需要微管的参与^[72], 针对酪氨酸激酶抑制剂耐药性, 以微管蛋白为靶点, Wong 等^[73]合成了微管蛋白抑制剂 MPT0B169, 研究对实验室构建的伊马替尼耐药的 K562 细胞的毒性。实验结果显示在耐药株和敏感株细胞中 MPT0B169 都能通过引起生长抑制和细胞凋亡, 其机制包括: 抑制酪氨酸蛋白激酶以及其下游的 Akt、ERK1/2、STAT3 细胞生存通路相关蛋白; 造成 G₂/M 期细胞周期阻滞, 诱导 caspase 介导的线粒体通路的细胞凋亡。MPT0B169 似乎对于伊马替尼的耐药白血病患者来说是一个很好的替补的药物, 但它是否会像第 2、3 代酪氨酸蛋白激酶抑制剂那样在长期治疗之后获得新的耐药性就不得而知了。

Das 等^[74]开发了一种基于对 bcl-2 和 SERCA 蛋白抑制的新型药物 CXL017 研究似乎避免了一点。实验发现暴露于 CXL017, HL-60 耐药细胞并未其产生稳定耐药性, 以及进一步的交叉耐药性, 并且通过调节耐药细胞凋亡蛋白的表达是其对一线化疗药物重获敏感性。

3 结语

综上所述, 以 P-gp 为靶点逆转 MDR 仍是白血病耐药性研究的重点。为克服 P-gp 过表达所致的药

物在肿瘤细胞蓄积过低达不到治疗效果, 设计新的药物释放系统, 改变药物进入细胞的方式似乎能够最直接的解决这个问题, 但是其安全有效性还需要临床的检验。

中药单体低毒、多靶点的特点引起了人们广泛的关注, 通过研究发现黄酮类药物有对抑制 P-gp 的表达和功能很大的潜力, 随着近年来对中药发展的持续深入研究, 期望不久的将来能够有合适的中药单体用于临床 MDR 的逆转。

此外, 随着对已上市药物的以及 MDR 机制不断深入研究, 发现他汀类药物、二甲双胍、蛋白酶抑制剂类药物能够逆转白血病细胞耐药性其机制与这要药物本身药理作用有关。与新开发药物相比, 对现有药物的进行研究, 时间、经济成本低、安全性, 毒副作用了解的更加详尽, 因此期望加大对现有药物的筛选以解 MDR 的燃眉之急。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Huang M, Inukai T, Miyake K, et al. Clofarabine exerts antileukemic activity against cytarabine-resistant B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with low deoxycytidine kinase expression [J]. Cancer Med, 2018, doi:10.1002/cam4.1323.
- [3] Montillo M, Ricci F, Tedeschi A. Role of fludarabine in hematological malignancies [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(9): 1141-1161.
- [4] Kadia T M, Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric and adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(1): 1-8.
- [5] Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2015, 29(4): 760-769.
- [6] Higgins C F. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters [J]. Nature, 2007, 446(7137): 749-757.
- [7] Li W, Zhang H, Assaraf Y G, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies [J]. Drug Resist Updat, 2016, 27: 14-29.
- [8] Sun Y, Wang C, Meng Q, et al. Targeting P-glycoprotein and SORCIN: Dihydromyricetin strengthens anti-proliferative efficiency of adriamycin via MAPK/ ERK and Ca(2+) -mediated apoptosis pathways in MCF-7

- /ADR and K562/ADR [J]. J Cell Physiol, 2017, 233(4): 3066.
- [9] Zhang Y, Wang C Y, Duan Y J, et al. Afatinib decreases P-glycoprotein expression to promote Adriamycin toxicity of A549T cells [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 414-423.
- [10] Rees D C, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(3): 218-227.
- [11] Tarling E J. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease [J]. Trend Endocrinol Metab, 2013, 24(7): 342-350.
- [12] Ter J B, Guskov A, Slotboom D J. Structural diversity of ABC transporters [J]. J Gen Physiol, 2014, 143(4): 419-435.
- [13] Juliano R L, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 455(1): 152-162.
- [14] Tang R, Faussat A M, Majdak P, et al. Valproic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells expressing P-gp and MRP1 [J]. Leukemia, 2004, 18(7): 1246-1251.
- [15] Fletcher J I, Williams R T, Henderson M J, et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology [J]. Drug Resist Up, 2016, 26: 1-9.
- [16] Mcpherson E, Patel K, Tassy P, et al. Modulation of nuclear factor-kb (NF-kb), Ikb kinase (IKK) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) via proinflammatory cytokines with adjuvant selenomethionine (Se-Met) in chronic myelogenous leukemia (CML) patients with imatinib mesylate (IM) overexpression of bcr-abl fusion protein [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15 suppl): 6624.
- [17] Zhao L, Shan Y, Liu B, et al. Functional screen analysis reveals miR-3142 as central regulator in chemoresistance and proliferation through activation of the PTEN-AKT pathway in CML [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2830.
- [18] Rosenzweig S A. Acquired Resistance to Drugs Targeting Receptor Tyrosine Kinases [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(8): 1041-1048.
- [19] Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, et al. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil [J]. Cancer Res, 1981, 41(5): 1967-1972.
- [20] Slater L M, Sweet P, Stupecky M, et al. Cyclosporin A reverses vincristine and daunorubicin resistance in acute lymphatic leukemia *in vitro* [J]. J Clin Invest, 1986, 77(4): 1405-1408.
- [21] Mickisch G H, Noordzij M A, Gaast A V D, et al. Dexverapamil to modulate vinblastine resistance in metastatic renal cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1995, 121(3): R11-R16.
- [22] Kusunoki N, Takara K, Tanigawara Y, et al. Inhibitory effects of a cyclosporin derivative, SDZ PSC 833, on transport of doxorubicin and vinblastine via human P-glycoprotein [J]. Jpn J Cancer Res, 1998, 89(11): 1220-1228.
- [23] Thomas H, Coley H M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein [J]. Cancer Control, 2003, 10(2): 159-165.
- [24] Dei S, Romanelli M N, Manetti D, et al. Design and synthesis of aminoester heterodimers containing flavone or chromone moieties as modulators of P-glycoprotein-based multidrug resistance (MDR) [J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(1): 50-64.
- [25] Martelli C, Coronello M, Dei S, et al. Structure-activity relationships studies in a series of *N, N*-bis(alkanol)amine aryl esters as P-glycoprotein (Pgp) dependent multidrug resistance (MDR) inhibitors [J]. J Med Chem, 2010, 53(4): 1755-1762.
- [26] Kathawala R J, Gupta P, Ashby C R, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade [J]. Drug Resist Up, 2015, 18: 1-17.
- [27] Li R, Wu R, Zhao L, et al. P-glycoprotein antibody functionalized carbon nanotube overcomes the multidrug resistance of human leukemia cells [J]. ACS Nano, 2010, 4(3): 1399-1408.
- [28] Sharma A K, Zhang L, Li S, et al. Prevention of MDR development in leukemia cells by micelle-forming polymeric surfactant [J]. J Control Release, 2008, 131(3): 220-227.
- [29] Ma P, Dong X, Swadley C L, et al. Development of idarubicin and doxorubicin solid lipid nanoparticles to overcome Pgp-mediated multiple drug resistance in leukemia [J]. J Biomed Nanotechnol, 2009, 5(2): 151-161.
- [30] Batra P, Sharma A K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives [J]. 3 Biotech, 2013, 3(6): 439-459.
- [31] Zheng J, Asakawa T, Chen Y, et al. Synergistic Effect of Baicalin and Adriamycin in Resistant HL-60/ADM Leukaemia Cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 419-430.

- [32] Kim S H, Yeo G S, Lim Y S, et al. Suppression of multidrug resistance via inhibition of heat shock factor by quercetin in MDR cells [J]. *Exp Mol Med*, 1998, 30(2): 87-92.
- [33] Jacquemin G, Granci V, Gallouet A S, et al. Quercetin-mediated Mcl-1 and survivin downregulation restores TRAIL-induced apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma B cells [J]. *Haematologica*, 2012, 97(1): 38-46.
- [34] Qu Y, Yang Y, Liu B, et al. Comparative proteomic profiling identified sorcin being associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1303.
- [35] 孙耀庭, 刘克辛. SORCIN 与肿瘤耐药及耐药相关转运体研究进展 [J]. *药学报*, 2017, (9): 1372-1378.
- [36] Goel A, Kunnumakkara A B, Aggarwal B B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 787-809.
- [37] Lopes-Rodrigues V, Oliveira A, Correia-Da-Silva M, et al. A novel curcumin derivative which inhibits P-glycoprotein, arrests cell cycle and induces apoptosis in multidrug resistance cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(2): 581-596.
- [38] 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- κ B signaling inhibition [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(5): 909-914.
- [39] Yao J, Wei X, Lu Y. Chaetominine reduces MRP1-mediated drug resistance via inhibiting PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in K562/Adr human leukemia cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 867-873.
- [40] Kuete V, Fouotsa H, Mbaveng A T, et al. Cytotoxicity of a naturally occurring furoquinoline alkaloid and four acridone alkaloids towards multi-factorial drug-resistant cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 946-951.
- [41] Budhreja A, Turnis M E, Churchman M L, et al. Modulation of navitoclax sensitivity by dihydroartemisinin-mediated MCL-1 Repression in BCR-ABL+ B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7558.
- [42] Min H, Niu M, Zhang W, et al. Emodin reverses leukemia multidrug resistance by competitive inhibition and downregulation of P-glycoprotein [J]. *Plos One*, 2017, 12(11): e0187971.
- [43] Shao J Y, Lee F P, Chang C L, et al. Statin-based palliative therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine*, 2015, 94(42): e1801 e1809.
- [44] Wolfe A R, Debeb B G, Lacerda L, et al. Simvastatin prevents triple-negative breast cancer metastasis in pre-clinical models through regulation of FOXO3a [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(3): 495-508.
- [45] Bogman K, Peyer A K, Török M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 132(6): 1183-1192.
- [46] Rigoni M, Riganti C, Vitale C, et al. Simvastatin and downstream inhibitors circumvent constitutive and stromal cell-induced resistance to doxorubicin in IGHV unmutated CLL cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29833-29846.
- [47] Van De Donk N W, Kamphuis M M, Lokhorst H M, et al. The cholesterol lowering drug lovastatin induces cell death in myeloma plasma cells [J]. *Leukemia*, 2002, 16(7): 1362-1371.
- [48] Connelly-Smith L, Pattinson J, Grundy M, et al. P-glycoprotein is downregulated in KG1a-primitive leukemia cells by LDL cholesterol deprivation and by HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(12): 1793-1800.
- [49] Evans J M, Donnelly L A, Emslie-Smith A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients [J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-1305.
- [50] Viollet B, Guigas B, Garcia N S, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview [J]. *Clinical Science*, 2012, 122(6): 253-270.
- [51] Li W, Saud S M, Young M R, et al. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7365.
- [52] Green A S, Chapuis N, Maciel T T, et al. The LKB1/AMPK signaling pathway has tumor suppressor activity in acute myeloid leukemia through the repression of mTOR-dependent oncogenic mRNA translation [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4262-4273.
- [53] Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029.
- [54] Xue C, Wang C, Liu Q, et al. Targeting P-glycoprotein expression and cancer cell energy metabolism: combination of metformin and 2-deoxyglucose reverses the multidrug resistance of K562/Dox cells to doxorubicin [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8587-8597.
- [55] Jagannathan S, Abdel-Malek M A, Malek E, et al. Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses

- GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib [J]. *Leukemia*, 2015, 29(11): 2184-2191.
- [56] 赵英迪, 刘克辛. 肿瘤 MDR 与自噬的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 5-13.
- [57] Zhang K E, Wu E, Patick A K, et al. Circulating metabolites of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir in humans: structural identification, levels in plasma, and antiviral activities [J]. *Antimicrob Agen Chemother*, 2001, 45(4): 1086-1093.
- [58] Lebbé C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma [J]. *Aids*, 1998, 12(7): F45.
- [59] Sgadari C, Monini P, Barillari G, et al. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(9): 537-547.
- [60] Pai V B, Nahata M C. Nelfinavir mesylate: a protease inhibitor [J]. *Annal Pharmacother*, 1999, 33(3): 325-339.
- [61] Guan M, Fousek K, Chow W A. Nelfinavir inhibits regulated intramembrane proteolysis of sterol regulatory element binding protein-1 and activating transcription factor 6 in castration-resistant prostate cancer [J]. *Febs J*, 2012, 279(13): 2399-2411.
- [62] Schönthal A. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy [J]. *Scientifica*, 2012, 2012(4/6): 857516.
- [63] Meier-Stephenson V, Riemer J, Narendran A. The HIV protease inhibitor, nelfinavir, as a novel therapeutic approach for the treatment of refractory pediatric leukemia [J]. *Oncotarg Therap*, 2017, 10: 2581-2593.
- [64] Hennessy M, Clarke S, Spiers J P, et al. Intracellular accumulation of nelfinavir and its relationship to P-glycoprotein expression and function in HIV-infected patients [J]. *Antivir Therap*, 2004, 9(1): 115-122.
- [65] Chakravarty G, Mathur A, Mallade P, et al. Nelfinavir targets multiple drug resistance mechanisms to increase the efficacy of doxorubicin in MCF-7/Dox breast cancer cells [J]. *Biochimie*, 2016, 124: 53-64.
- [66] Dennis P A, Blumenthal G, Ballas M, et al. A phase I study of nelfinavir, an FDA approved HIV protease inhibitor, in adults with refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15 suppl): 2583.
- [67] Besse A, Stolze S C, Rasche L, et al. Carfilzomib resistance due to ABCB1/MDR1 overexpression is overcome by nelfinavir and lopinavir in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 391-401.
- [68] Quintáscardama A, Kantarjian H, Cortes J. Flying under the radar: the new wave of BCR[ndash]ABL inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(10): 834-848.
- [69] Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib [J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1): 47.
- [70] Fava C, Rege-Cambrin G, Saglio G. The choice of first-line Chronic Myelogenous Leukemia treatment [J]. *Annals of Hematology*, 2015, 94(2): 123-131.
- [71] Kimura S, Ando T, Kojima K. Ever-advancing chronic myeloid leukemia treatment [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(1): 3-9.
- [72] Jordan M A, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 253-265.
- [73] Wong S M, Liu F H, Lee Y L, et al. MPT0B169, a New antitubulin agent, inhibits Bcr-Abl expression and induces mitochondrion-mediated apoptosis in nonresistant and imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells [J]. *Plos One*, 2016, 11(1): e0148093.
- [74] Das S G, Hermanson D L, Bleeker N, et al. Ethyl 2-amino-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (CXL017): a novel scaffold that resensitizes multidrug resistant leukemia cells to chemotherapy [J]. *Acs Chem Biol*, 2013, 8(2): 327.