

## 黄酮类化合物逆转肿瘤多药耐药作用的研究进展

金 焕<sup>1</sup>, 谭爱萍<sup>1</sup>, 刘克辛<sup>2\*</sup>

1. 大连医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 大连 116044

2. 大连医科大学 药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

**摘 要:** 肿瘤多药耐药是肿瘤治疗过程中一个亟待解决的难题, 其表现为肿瘤细胞对单一或多种化疗药物同时出现耐药性, 从而导致治疗失败, 与药物的化学结构和作用机制无关。将化疗药物与肿瘤多药耐药逆转剂联合应用是目前公认的治疗方案之一。黄酮类化合物由于其低毒、高效, 具有多种药理作用等优点而受到广泛的关注。在肿瘤治疗期间, 黄酮类化合物能通过抑制 ABC 转运体、诱导凋亡、调节氧化应激等作用逆转肿瘤多药耐药。归纳总结了黄酮类化合物逆转肿瘤多药耐药的主要机制、应用及其纳米剂型改造的进展, 为进一步的临床研究提供参考。

**关键词:** 肿瘤治疗; 多药耐药; 黄酮类化合物; 药物转运体

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 06-0945-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.002

## Research progress on reversal of multidrug resistance in tumors by flavonoids

JIN Huan<sup>1</sup>, TAN Aiping<sup>1</sup>, LIU Kexin<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116044, China

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

**Abstract:** Tumor multidrug resistance (MDR) is a problem that needs to be solved in the course of tumor treatment. MDR is characterized by the simultaneous emergence of resistance to single or multiple chemotherapeutic drugs in tumor cells resulting in treatment failure, regardless of the chemical structure and mechanism of the drug. Combining chemotherapeutic agents with MDR reversal agents is currently recognized as one of the treatment options. Flavonoids have received extensive attention because of their low toxicity, high efficiency, and their many pharmacological effects. During the treatment of tumors, flavonoids can reverse MDR by inhibiting ABC transporter, inducing apoptosis and regulating oxidative stress. This article summarizes the main mechanisms of flavonoids on reversal MDR and the progress of the modification of nano-formulations, in order to provide reference for further clinical research.

**Key words:** cancer treatment; multidrug resistance; flavonoids; drug transporter

目前, 恶性肿瘤已成为对人类生命健康威胁最大的疾病之一。近年来, 尤其我国的恶性肿瘤的发病率和死亡率呈现快速增长的趋势。据中国国家癌症登记中心(NCCRC)2017年统计资料显示, 2014年中国新发恶性肿瘤病例达380.4万例, 死亡229.6万例<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤的防治已成为我国的重要公共卫生问题。化疗是目前治疗恶性肿瘤的最有效的手段之一, 即通过使用化学治疗药物起到杀死癌细胞从而达到治疗的目的<sup>[2]</sup>。然而, 大多数恶性肿瘤对化

疗药物有抗药性或在治疗期间产生多药耐药(multidrug resistance, MDR)。MDR是一种通过肿瘤细胞而产生的耐药性, 包括细胞对最初使用的化疗药的耐药性以及对其他具有不同化学结构和作用机制的化学物质的抵抗。结果往往是化疗药物不能靶向作用于肿瘤细胞, 从而导致肿瘤无法通过化疗治愈<sup>[3]</sup>。

研究人员将天然产物作为MDR逆转剂进行研究, 发现其具有低毒, 高效和高选择性等优势, 可与

收稿日期: 2018-04-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473280); 辽宁省自然科学基金资助项目(20170540293)

第一作者: 金 焕(1993—), 男, 硕士研究生, 主要从事药动学与药物转运研究。Tel: 18842656947 E-mail: jh.jinhuan@foxmail.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

膜转运体活性部位结合并与具有细胞毒性的药物进行竞争,从而减少药物的外排。因此,天然产物类药物在逆转 MDR 方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。许多天然产物及其衍生物都具有逆转 MDR 的作用,包括生物碱、黄酮类、萜类和鞣质<sup>[5]</sup>。槲皮素、大黄素、染料木黄酮和白藜芦醇等均已被证明是逆转化疗药物耐药性的关键物质<sup>[6]</sup>。

黄酮类化合物广泛存在于自然界的某些药用植物、水果、蔬菜和植物衍生物中<sup>[7]</sup>,具有多种多样的药理学作用,包括抗炎、抗氧化、抗癌、抗菌、抗病毒以及肝保护等作用<sup>[8]</sup>。由于黄酮类化合物低毒、高效,广泛存在于自然界中,并具有多种药理学作用,进入越来越多研究人员的视线,尤其是其在抗肿瘤以及逆转 MDR 等方面所发挥的重要作用。大量研究表明,黄酮类化合物可通过抑制外排型转运体的表达,诱导肿瘤细胞凋亡等途径发挥抗肿瘤或增加化疗药物敏感性的作用。本文主要对黄酮类化合物逆转 MDR 的机制(尤其是抑制转运体方面)、应用以及黄酮类化合物纳米剂型的改造状况进行综述。

## 1 黄酮类化合物逆转 MDR 的机制

MDR 发生的机制十分复杂,涉及到多种方面,例如肿瘤细胞内药物的外排增加,化疗药物的活化与失活,DNA 损伤修复,DNA 甲基化以及凋亡功能障碍等<sup>[9]</sup>。除了 MDR 发展的典型机制(外排型转运体的过度表达和 DNA 修复机制)外,细胞凋亡水平的改变也是诱导 MDR 的关键机制<sup>[10]</sup>。

### 1.1 抑制 ABC 转运蛋白

外排型转运体主要为 ABC 结合盒式转运体(ATP binding cassette transporter, ABC 转运体),ABC 转运体影响着药物整个吸收、分布、代谢、排泄过程以及各种药物对机体的毒性大小<sup>[11]</sup>。与 MDR 有关的 ABC 转运体包括 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)属于 ABCB1 转运体、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)属于 ABCG2 转运体、MDR 蛋白(multidrug resistance protein, MRP)属于 ABCC1 转运体,以及 MDR 相关蛋白 7(multidrug resistance-associated protein 7, MRP7)属于 ABCC10 转运体<sup>[12]</sup>,均能严重影响抗癌药物的化疗效果。ABC 转运体含有一对 ATP 结合区(也称为核苷酸结合区)以及 2 个跨膜结构域,其含有 6 个跨膜  $\alpha$ -螺旋,其主要通过 ATP 水解释放的能量以主动转运的方式将细胞内的

抗药物转运至细胞外,迫使药物无法到达肿瘤细胞内的靶点,减少胞内蓄积,导致疗效下降治疗失败。

**1.1.1 P-gp (ABCB1)** P-gp 是第一个被发现的 ABC 转运体,其分子量为 170~180 kD,其能增强胆汁,尿液以及胃肠道中代谢物的外排并负责将内源性物质排出细胞,导致进入细胞内的药物量减少,从而降低药物的生物利用度<sup>[13]</sup>。P-gp 具有广泛的底物,如抗癌剂,钙通道阻滞剂,抗心律失常药,抗人免疫缺陷病毒药,免疫抑制剂,抗生素等。它主要在肠、肝、肾和血脑屏障中表达<sup>[14]</sup>,而且还高表达于肿瘤细胞,是天然的及获得性 MDR 的产生机制之一,如结肠癌,肾癌,胰腺癌和肝癌就常常高表达 P-gp 并且更容易产生耐药性<sup>[15]</sup>。多柔比星、长春新碱,紫杉醇等 P-gp 底物药物在肿瘤细胞内的蓄积和细胞表面 P-gp 的表达量存在相关性<sup>[16]</sup>。当 P-gp 与抗癌药物结合时,其一个 ATP 结合结构域发生活化并伴随着 ATP 水解,导致 P-gp 的分子形态发生巨大改变,引起药物的外排,影响化疗效果<sup>[17]</sup>。事实上,已知许多结构不同的抗癌剂如阿霉素,长春碱、长春新碱、放线菌素 D、秋水仙碱均为 P-gp 的底物<sup>[18]</sup>。因此,抑制 P-gp 介导的外排转运成为提高药物生物利用度、逆转肿瘤细胞 MDR 的常用策略。

越来越多的证据表明,许多黄酮类化合物可以与体内主要的药物转运体相互作用,导致底物药物的药代动力学性质发生改变,从而影响药效和毒性。目前已发现多种黄酮类化合物可调节 P-gp 介导的细胞外排<sup>[19]</sup>。其可通过直接与邻近 ATP 结合位点发生相互作用来抑制 P-gp ATP 酶,这是黄酮类化合物抑制 P-gp 介导的外排的潜在机制之一<sup>[20]</sup>。

**1.1.2 MRP1 (ABCC1)** 多药耐药相关蛋白(MRPs)属于 ABC 转运体的亚家族 C<sup>[21]</sup>,MRP1 广泛分布于人体各组织器官中,能介导谷胱甘肽(GSH)、葡萄糖醛酸盐和硫酸盐的转运<sup>[22]</sup>。MRP1 也在人类肿瘤细胞中表达,其介导的转运也是肿瘤细胞产生 MDR 的机制之一。MRP1 能通过 GSH 的共转运机制引起一些抗癌药物如长春新碱、柔红霉素的外排<sup>[23]</sup>。药物与 GSH 形成的结合物,受到谷胱甘肽转移酶 GST 的催化,使其从细胞中被排出。GSH 是细胞内含量很高的非蛋白巯基化合物,也是 MRP1 介导的 MDR 中的关键分子<sup>[24]</sup>。GSH 通过 MRP 增加 ATP 依赖性转运并促进抗癌药从细胞中的外排<sup>[25]</sup>。同时,细胞内 GSH 的消耗能降低 MRP1

介导的细胞对抗癌药的耐药性。在长春新碱和柔红霉素的小室转运实验中已经得出类似的结论<sup>[26-27]</sup>。目前已知 GSH 能够增加某些化合物通过 MRP1 抑制有机阴离子转运的能力。白三烯 C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) 的外排受长春新碱或维拉帕米的抑制作用较弱,但在 GSH 的参与下,二者抑制 LTC<sub>4</sub> 外排的作用超过了 20 倍<sup>[28]</sup>。

许多黄酮类化合物可降低 MRP1 的转运活性,包括芹菜素、黄芩素、山柰酚、柚皮素、木犀草素、桑色素、槲皮素、杨梅素、水飞蓟素等<sup>[29-31]</sup>。Lorendeau 等<sup>[32]</sup>发现维拉帕米能诱导细胞内 GSH 耗竭,从而导致细胞的凋亡。这种现象发生在一种被称为“附属敏感性”的更为全球化的抗癌策略中,可用于根除一些对化疗药物耐药的肿瘤细胞。

**1.1.3 BCRP (ABCG2)** 乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2) 首先由 Doyle 等<sup>[33]</sup>克隆发现,其来自于人乳腺癌细胞系 MCF-7。同年,Allikmets 等<sup>[34]</sup>和 Rabindran 等<sup>[35]</sup>分别证明了该转运体在人胎盘和结肠癌细胞中的表达。在细胞系中过表达的 BCRP cDNA 表明该转运体能够以能量相关的方式使肿瘤细胞对化疗药品米托蒽醌、阿霉素和柔红霉素产生耐药性<sup>[33]</sup>。BCRP 由 6 个跨膜结构域组成,然而,在人类细胞中该转运蛋白很可能以同型二聚体和寡聚体的形式存在并发挥功能<sup>[36]</sup>。BCRP 在肝细胞的小管膜,肠细胞的刷状缘膜,肾近端小管的顶膜以及生理屏障(胎盘屏障)中表达,以保护机体免受外源性和内源性毒素的侵袭并在药物的体内过程中发挥重要的作用。这其中主要包括内源性和外源性物质的胆汁排泄;在肠道中限制致癌物质,治疗药物和毒素的吸收从而起到防御屏障的作用;在近端肾小管细胞中,参与尿酸盐的消除以及通过顶膜分泌不同的化合物<sup>[37]</sup>。此外,BCRP 也可以转运几种在治疗癌症时使用的化疗药物。由此可见,BCRP 的表达与化疗疗效以及癌症的预后密切相关<sup>[38]</sup>。

## 1.2 诱导凋亡

多数抗肿瘤药物的作用机制之一就是诱导肿瘤细胞凋亡,然而肿瘤细胞抗凋亡蛋白的过度表达往往会导致获得性 MDR,从而导致化疗失败。越来越多的证据表明,促凋亡蛋白 (Bax、Bad、Bid) 和抗凋亡蛋白 (Mcl-1、Bcl-2、Bcl-XL 和 XIAP、Survivin) 等可能与肿瘤的耐药性直接相关。有研究表明,许多黄酮类化合物能够诱导肿瘤细胞凋亡

从而逆转 MDR<sup>[39]</sup>。

Wesolowska 等<sup>[40]</sup>建立了对阿霉素耐药的人结肠癌 LoVo/Dx 细胞系,采用流式分析仪分析橘皮苷-3 对细胞毒性的影响,通过和 LoVo 敏感细胞对比,发现橘皮苷-3 可以通过激活细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶 Caspase-3 诱导耐药细胞的凋亡。Chen 等<sup>[41]</sup>研究发现,槲皮素可以调节 MAPK/ERK/JNK 信号通路,诱导白血病耐药细胞 K562 凋亡并增强阿霉素的细胞毒性。芒柄花素通过激活 Caspases 和下调 BCL-2 以及 BCL-XL 信号通路诱导人结肠癌 HCT 116 细胞的凋亡<sup>[42]</sup>。除此之外,黄酮类化合物还可通过调节 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B, AKT 等信号通路发挥诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[43]</sup>。

## 1.3 调节氧化应激

研究表明细胞中的活性氧 (ROS) 可能作为上游信号调节因子触发氧化应激反应,导致化疗药物具有更强的细胞毒性进而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[44-45]</sup>。然而肿瘤细胞能够通过激活细胞存活机制提升对氧化应激反应的适应能力<sup>[46]</sup>。这种适应能力不仅使肿瘤细胞在氧化应激作用下避免凋亡,而且能使其对许多抗肿瘤药物产生耐药性<sup>[47]</sup>。抗癌药物被 P-gp 外排并消耗 ATP,而后线粒体通过氧化磷酸化过程将 ADP 转化成 ATP 并产生 ROS,ROS 的增多导致细胞氧化还原功能失衡或引起氧化应激反应,从而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[48]</sup>。ROS 产生的量与 MDR 转运蛋白的表达呈正相关,已经有报道表明高浓度的 ROS 能够诱导 MRP1 的表达<sup>[49]</sup>。然而,也有其他研究表明 ROS 水平升高有助于降低 P-gp 的表达。Yu 等<sup>[42]</sup>研究发现,芒柄花素通过激活氧化应激反应生成 ROS,降低了 P-gp 和 MRP1 的表达,这种矛盾需要被进一步研究证实。

## 1.4 其他机制

黄酮类化合物的药理作用多种多样,作用机制也不尽相同。上述研究表明,黄酮类化合物逆转 MDR 的机制主要有抑制 ABC 转运体的外排,诱导肿瘤细胞凋亡以及调节氧化应激等。除此之外还包括抑制致癌信号通路<sup>[50]</sup>,调节细胞周期<sup>[51]</sup>,抑制热休克蛋白活性等<sup>[52]</sup>。

研究表明,热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 能够参与肿瘤细胞的免疫调节,增强肿瘤细胞对各种损伤的抵抗力,并且与多种类型癌症的耐药性相关<sup>[53]</sup>。热疗 (hyperthermia, HT) 作为一种辅助疗法已经与化疗放疗等一起应用于癌症的治

疗<sup>[54]</sup>。Shen 等<sup>[55]</sup>发现,槲皮素可以通过抑制热休克因子 1 (HSF-1) 和热休克因子 2 (HSF-2) 与 HSP 基因启动子区域的热休克元件 (HSE) 结合而在转录水平抑制 HSP 的表达。HT 与槲皮素联合应用可抑制耐阿霉素 K562 细胞 Hsp-70 的表达,增加热疗疗效。同时槲皮素能够抑制 P-gp 对阿霉素的外排,使抗肿瘤作用进一步增强。目前,热疗和化疗联合应用的热化疗法已经用于临床。热化疗法既能增强肿瘤细胞内的药物浓度,降低细胞耐药性和肿瘤复发率,又能降低化疗药物对正常组织的损伤。这种疗法也为逆转 MDR 研究提供了新的思路。

## 2 在逆转 MDR 中的应用

黄酮类化合物及其衍生物在抗肿瘤以及逆转 MDR 方面的应用十分广泛。例如染料木素能够增加柔红霉素在对其耐药的小细胞肺癌细胞中的胞内蓄积<sup>[56]</sup>。水飞蓟素是表达 MRP1 的 HEK293 细胞中最有效的 MDR 逆转剂<sup>[57]</sup>。MRP1 介导的羧基荧光素衍生物外排的最有效的抑制剂是槐黄烷酮 A 和 H,水飞蓟素和桑色素,刺槐黄素和柚皮素<sup>[58-59]</sup>。五甲基槲皮素,五烯丙基槲皮素和五乙基桑色素能使 K562/ADM 细胞对长春新碱的摄取量分别增加 10.6 倍、10.8 倍和 14.4 倍<sup>[18]</sup>。类黄酮衍生物如川陈皮素、橘皮苷和七甲氧基黄酮能增加多种耐药的肿瘤细胞对长春新碱的摄取<sup>[60]</sup>。鹰嘴豆芽素 A 和水飞蓟素可以增强阿霉素对 P-gp 阳性肿瘤细胞的细胞毒性<sup>[61]</sup>。甲氧基黄酮能够增加阿霉素在 K562/ADM 细胞的胞内蓄积量<sup>[62]</sup>。这些研究表明,大多数黄酮类化合物可能通过竞争机制潜在地改变癌症预防相关基因的调节功能<sup>[63]</sup>,有助于逆转 MDR 进而增强化疗效果。

## 3 黄酮类化合物纳米剂型的改造

大多数黄酮类化合物以及天然抗肿瘤药物由于其溶解性差以及其他物理化学特性的限制因而在临床应用方面具有局限性。尤其表现在天然化疗药物以及黄酮类 MDR 逆转剂大多只能选择口服给药,相应着出现生物利用度低,疗效下降等问题。这就迫使这些药物在应用的时候加入辅料,然而某些辅料在静脉注射时能引起严重的副作用。现在,这些问题能通过使用可生物降解的聚合物以及生物粘附材料的纳米制剂来解决<sup>[64-66]</sup>。

已经有研究证实纳米颗粒载体对癌症的治疗十分有益。它们能够靶向定位于肿瘤细胞并通过胞吞作用递送具有协同作用的一种或多种药物,避免

细胞膜中外排转运体的激活和耐药性的产生<sup>[67]</sup>。目前已有多种纳米颗粒载体用于化疗治疗以克服肿瘤对化疗药的耐药性,例如脂质体、聚合物基纳米粒子、胶束、树枝状聚合物、碳基纳米粒子、金属和磁性纳米粒子等<sup>[68]</sup>。与游离药物相比,纳米颗粒携带的药物在细胞内的积累量显著增加,药物蓄积量的增加有助于耐药的肿瘤细胞恢复对化疗药物的敏感性。

为了使协同疗效最大化,目前已经将纳米载体应用于化疗药物和 MDR 逆转剂的联合应用上<sup>[69]</sup>。Meng 等<sup>[70]</sup>制备了紫杉醇-胆固醇复合物 (PCC) 和黄芩素-磷脂复合物 (BPC),以提高紫杉醇和黄芩素的溶解度和稳定性。考察新的联合给药系统,当紫杉醇和黄芩素的质量比为 1:1 时,两药表现出最大化的协同作用。重要的是,与游离紫杉醇或紫杉醇纳米制剂相比,紫杉醇/黄芩素纳米制剂能够增加紫杉醇对 MCF-7/TAX 细胞的毒性,促进细胞摄取以及细胞凋亡。机制学研究表明促红细胞生成素增多,细胞内 GSH 含量减少,MCF-7/TAX 细胞中 Caspase-3 活性同时增强。体内实验表明,紫杉醇/黄芩素纳米制剂具有较高的抗肿瘤活性。应用它们的纳米制剂可以作为一种 P-gp 的抑制剂和氧化应激诱导剂,是一种十分有潜力的逆转 MDR 的联合治疗方案。

## 4 结语

黄酮类化合物种类繁多,广泛存在于自然界中。目前已经鉴定出结构的黄酮类化合物超过 9 000 多种,由于其具有多种药理作用而受到广泛关注。近年的研究表明黄酮类化合物在抗癌和逆转 MDR 方面发挥积极作用。虽然黄酮类化合物逆转 MDR 的机制在于抑制转运体,调节信号通路方面已经有了颇多研究,但仍然不够全面,缺乏系统性的评价。也有研究显示黄酮类化合物调控肿瘤细胞自噬而发挥抗肿瘤作用<sup>[71]</sup>,需要进一步探讨其作用机制。由于目前研究的重点主要在药理作用的探讨,缺乏临床相关的实验数据,导致其应用受到局限。想要更好地发挥黄酮类化合物的抗肿瘤以及其他药理作用,还应在目前研究基础上更深入地探讨其作用机制以及临床应用的相关性,为临床用药提供指导与支撑。

## 参考文献

- [1] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and

- mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- [2] Zhang Y, Wang C, Liu Z, et al. P-gp is involved in the intestinal absorption and biliary excretion of afatinib in vitro and in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2): 243-250.
- [3] Fojo A T, Ueda K, Slamon D J, et al. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1987, 84(1): 265-269.
- [4] Cort A, Ozben T. Natural product modulators to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3): 411-423.
- [5] Shin J, Prabhakaran V S, Kim K S. The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens [J]. *Microb Pathog*, 2018, 116: 209-214.
- [6] Vinod B S, Maliekal T T, Anto R J. Phytochemicals as chemosensitizers: from molecular mechanism to clinical significance [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(11): 1307-1348.
- [7] Wu J C, Lai C S, Tsai M L, et al. Chemopreventive effect of natural dietary compounds on xenobiotic-induced toxicity [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(1): 176-186.
- [8] Kumar S, Pandey A K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview [J]. *Sci World J*, 2013, 2013(11/12): 162750-162766.
- [9] Huang Y, Li Y. Drug delivery and reversal of MDR [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2493-2494.
- [10] Schinkel A H, Jonker J W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(1): 138-153.
- [11] Wu C P, Ohnuma S, Ambudkar S V. Discovering natural product modulators to overcome multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(4): 609-628.
- [12] 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.
- [13] Sharom F J. The P-glycoprotein multidrug transporter [J]. *Essays Biochem*, 2011, 50(1): 161-178.
- [14] Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 149(2): 1.
- [15] Khan M, Maryam A, Mehmood T, et al. Enhancing activity of anticancer drugs in multidrug resistant tumors by modulating P-glycoprotein through dietary nutraceuticals [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16): 6831-6839.
- [16] Huo X, Liu Q, Wang C, et al. Enhancement effect of P-gp inhibitors on the intestinal absorption and antiproliferative activity of bestatin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(3/4): 420-428.
- [17] Martins A, Vasas A, Schelz Z, et al. Constituents of *Carpobrotus edulis* inhibit P-glycoprotein of MDR1-transfected mouse lymphoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(3): 829-835.
- [18] Bansal T, Jaggi M, Khar R K, et al. Emerging significance of flavonoids as P-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy [J]. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2008, 12(1): 46.
- [19] Neerati P, Bedada S K. Effect of diosmin on the intestinal absorption and pharmacokinetics of fexofenadine in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2): 339-344.
- [20] Shin S Y, Lee M S, Lee D H, et al. The synthetic compound 2'-hydroxy-2, 4, 6'-trimethoxychalcone overcomes P-glycoprotein-mediated multi-drug resistance in drug-resistant uterine sarcoma MES-SA/DX5 cells [J]. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2015, 58(1): 105-109.
- [21] Xu X, Zhang Y, Li W, et al. Wogonin reverses multi-drug resistance of human myelogenous leukemia K562/A02 cells via downregulation of MRP1 expression by inhibiting Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(2): 220-234.
- [22] Hipfner D R, Deeley R G, Cole S P C. Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1461(2): 359-376.
- [23] Renes J, De Vries E G, Nienhuis E F, et al. ATP- and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1 [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(3): 681-688.
- [24] Zhang H, Patel A, Ma S L, et al. In vitro, *in vivo* and *ex vivo* characterization of ibrutinib: a potent inhibitor of the efflux function of the transporter MRP1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(24): 5845-5857.
- [25] Wesolowska O. Interaction of phenothiazines, stilbenes and flavonoids with multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1 [J]. *Acta Biochim Polon*, 2011, 58(4): 433-448.
- [26] Chen H H, Kuo M T. Role of glutathione in the regulation of cisplatin resistance in cancer chemotherapy [J]. *Metal-Based Drugs*, 2010, 2010: 7. doi: 10.1155/2010/430939.
- [27] Ballatori N, Hammond C L, Cunningham J B, et al. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of the MRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A

- families of membrane proteins [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(3): 238-255.
- [28] Leslie E M, Mao Q, Oleschuk C J, et al. Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) transport and atpase activities by interaction with dietary flavonoids [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(5): 1171-1180.
- [29] 何海兰, 季丽娟, 李琦智, 等. 槲皮素对阿霉素诱导 HL-60 细胞 MDR1 基因表达的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(1): 70-76.
- [30] 许 静, 李瑞明, 肖希斌, 等. 木犀草素抑制白血病耐药株 K562/A02 的 GST- $\pi$  表达 [J]. *今日药学*, 2012, 22(1): 7-9.
- [31] 韦 艳, 张海英, 梁 钢. 槲皮素逆转人肝癌细胞 MDR 作用的研究 [J]. *天津医药*, 2012, 40(10): 1022-1025.
- [32] Lorendeau D, Dury L, Genoux-Bastide E, et al. Collateral sensitivity of resistant MRP1-overexpressing cells to flavonoids and derivatives through GSH efflux [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90(3): 235-245.
- [33] Doyle L A, Yang W, Abruzzo L V, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15665-15670.
- [34] Allikmets R, Schriml L, Hutchinson A, et al. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23): 5337-5339.
- [35] Rabindran S K, He H, Singh M, et al. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(24): 5850-5858.
- [36] Ni Z, Mark M E, Cai X, et al. Fluorescence resonance energy transfer (FRET) analysis demonstrates dimer/oligomer formation of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in intact cells [J]. 2010, 1(1): 1-11.
- [37] Durmus S, Hendriks J J, Schinkel A H. Apical ABC transporters and cancer chemotherapeutic drug disposition [J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 125: 1-41.
- [38] Mao Q, Unadkat J D. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update [J]. *AAPS J*, 2015, 17(1): 65-82.
- [39] Huang H, Chen A Y, Ye X, et al. Myricetin inhibits proliferation of cisplatin-resistant cancer cells through a p53-dependent apoptotic pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1494-1502.
- [40] Wesolowska O, Wisniewski J, Sroda-Pomianek K, et al. Multidrug resistance reversal and apoptosis induction in human colon cancer cells by some flavonoids present in citrus plants [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(11): 1896-1902.
- [41] Chen F Y, Cao L F, Wan H X, et al. Quercetin enhances adriamycin cytotoxicity through induction of apoptosis and regulation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/c-Jun N-terminal kinase signaling in multidrug-resistant leukemia K562 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 341-348.
- [42] Lo Y L, Wang W. Formononetin potentiates epirubicin-induced apoptosis via ROS production in HeLa cells *in vitro* [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 205(3): 188-197.
- [43] Zhang L, Huang Y, Zhuo W, et al. Fisetin, a dietary phytochemical, overcomes Erlotinib-resistance of lung adenocarcinoma cells through inhibition of MAPK and AKT pathways [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4857.
- [44] Joshi G, Hardas S, Sultana R, et al. Glutathione elevation by gamma-glutamyl cysteine ethyl ester as a potential therapeutic strategy for preventing oxidative stress in brain mediated by *in vivo* administration of adriamycin: Implication for chemobrain [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(3): 497-503.
- [45] Iwamaru A, Iwado E, Kondo S, et al. Eupalmerin acetate, a novel anticancer agent from Caribbean gorgonian octocorals, induces apoptosis in malignant glioma cells via the c-Jun NH2-terminal kinase pathway [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(1): 184-192.
- [46] Ganguly A, Banerjee K, Chakraborty P, et al. Overcoming multidrug resistance (MDR) in cancer in vitro and in vivo by a quinoline derivative [J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(6): 387-394.
- [47] Cai Y, Lu J, Miao Z, et al. Reactive oxygen species contribute to cell killing and p-glycoprotein downregulation by salvicine in multidrug resistant K562/A02 cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 6(11): 1794-1799.
- [48] He G, He G, Zhou R, et al. Enhancement of cisplatin-induced colon cancer cells apoptosis by shikonin, a natural inducer of ROS in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Com*, 2016, 469(4): 1075-1082.
- [49] Pluchino L A, Choudhary S, Wang H C. Reactive oxygen species-mediated synergistic and preferential induction of cell death and reduction of clonogenic resistance in breast cancer cells by combined cisplatin and FK228 [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 124-132.
- [50] Molavi O, Narimani F, Asiaee F, et al. Silibinin sensitizes chemo-resistant breast cancer cells to chemotherapy [J].

- Pharm Biol, 2017, 55(1): 729-739.
- [51] Zhu L, Zhao L, Wang H, et al. Oroxylin A reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of MCF7/ADR cells by G2/M arrest [J]. Toxicol Lett, 2013, 219(2): 107-115.
- [52] Kwon S M, Kim S, Song N J, et al. Antiadipogenic and proosteogenic effects of luteolin, a major dietary flavone, are mediated by the induction of DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1 [J]. J Nutr Biochem, 2016, 30: 24. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.013.
- [53] Trieb K, Sulzbacher I, Kubista B. Recurrence rate and progression of chondrosarcoma is correlated with heat shock protein expression [J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 521-524.
- [54] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer [J]. Lancet Oncol, 2002, 3(8): 487-497.
- [55] Shen J, Zhang W, Wu J, et al. The synergistic reversal effect of multidrug resistance by quercetin and hyperthermia in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells [J]. Int J Hyperth, 2008, 24(2): 151-159.
- [56] Hooijberg J H, Broxterman H J, Scheffer G L, et al. Potent interaction of flavopiridol with MRP1 [J]. Br J Cancer, 1999, 81(2): 269. doi:10.1038/sj.bjc.6690687.
- [57] Wu C P, Calcagno A M, Hladky S B, et al. Modulatory effects of plant phenols on human multidrug-resistance proteins 1, 4 and 5 (ABCC1, 4 and 5) [J]. FEBS J, 2005, 272(18): 4725-4740.
- [58] Wesolowska O, Hendrich A, Lania-Pietrzak B, et al. Perturbation of the lipid phase of a membrane is not involved in the modulation of MRP1 transport activity by flavonoids [J]. Cell Mol Biol Lett, 2009, 14(2): 199-221.
- [59] Wesolowska O, Wisniewski J, Sroda K, et al. 8-Prenylnaringenin is an inhibitor of multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1 [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 644(1/3): 32-40.
- [60] Ikegawa T, Ushigome F, Koyabu N, et al. Inhibition of P-glycoprotein by orange juice components, polymethoxyflavones in adriamycin-resistant human myelogenous leukemia (K562/ADM) cells [J]. Cancer Lett, 2000, 160(1): 21-28.
- [61] Zhang S, Morris M E. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304(3): 1258-1267.
- [62] Ohtani H, Ikegawa T, Honda Y, et al. Effects of various methoxyflavones on vincristine uptake and multidrug resistance to vincristine in P-gp-overexpressing K562/ADM cells [J]. Pharm Res, 2007, 24(10): 1936-1943.
- [63] Kim J H, Chen C, Tony Kong A N. Resveratrol inhibits genistein-induced multi-drug resistance protein 2 (MRP2) expression in HepG<sub>2</sub> cells [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 512(2): 160-166.
- [64] Tabatabaei Mirakabad F S, Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, et al. PLGA-Based Nanoparticles as Cancer Drug Delivery Systems [J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2014, 15(2): 517-535.
- [65] Manoochehri S, Darvishi B, Kamalinia G, et al. Surface modification of PLGA nanoparticles via human serum albumin conjugation for controlled delivery of docetaxel [J]. Daru J Pharma Sci, 2013, 21(1): 58-67.
- [66] Graves R A, Ledet G A, Glotser E Y, et al. Formulation and evaluation of biodegradable nanoparticles for the oral delivery of fenretinide [J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 76: 1-9. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.150-151.634.
- [67] Yan Y, Bj??Rnmalm M, Caruso F. Particle carriers for combating multidrug-resistant cancer [J]. ACS Nano, 2013, 7(11): 9512-9517.
- [68] Markman J L, Rekechenetskiy A, Holler E, et al. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(13/14): 1866-1879.
- [69] Cai L, Xu G, Shi C, et al. Telodendrimer nanocarrier for co-delivery of paclitaxel and cisplatin: A synergistic combination nanotherapy for ovarian cancer treatment [J]. Biomaterials, 2015, 37(37C): 456-468.
- [70] Meng L, Xia X, Yang Y, et al. Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition [J]. Int J Pharm, 2016, 513(1/2): 8-16.
- [71] 张洪, 张惟郁, 朱伟嵘. 黄酮类化合物调控肿瘤细胞自噬的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5252-5262.