

外排型转运体与肿瘤多药耐药

王诗琦, 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: 肿瘤多药耐药 (MDR) 是导致肿瘤化疗失败的主要原因之一。肿瘤 MDR 的机制有多种, 其中外排型转运体的过表达是导致 MDR 的主要机制, 因此研究外排型转运体介导的肿瘤 MDR 机制和发现可以逆转肿瘤 MDR 的抑制剂成为国内外研究的热点。就目前研究的 3 种三磷酸腺苷结合盒转运体: P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白、乳腺癌耐药蛋白介导的 MDR 及逆转 MDR 的机制进行综述, 以期为提高肿瘤治疗疗效提供依据。

关键词: 多药耐药; 外排型转运体; P-糖蛋白; 乳腺癌耐药蛋白; 多药耐药相关蛋白

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 06-0952-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.003

Efflux transporters and multidrug resistance in tumors

WANG Shiqi, LIU Kexin

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

Abstract: Multidrug resistance (MDR) is one of the major causes of tumor chemotherapy failure. There are many mechanisms of MDR in tumors, in which the overexpression of efflux transporters is the main mechanism leading to MDR. Therefore, it has become a research hotspot at home and abroad to study the mechanisms of tumor MDR mediated by efflux transporter and to find out inhibitors which can reverse the tumor MDR. The current studies on the three kinds of adenosine triphosphate binding cassette transporters: P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein, breast cancer resistance protein-mediated MDR, and reversal mechanism of MDR were reviewed in order to provide basis for improving the therapeutic efficacy of cancer.

Key words: multidrug resistance; efflux transporters; P-glycoprotein; breast cancer resistance protein; multidrug resistance protein

化疗是癌症治疗的一种方法, 而肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是导致化疗失败的常见原因^[1]。肿瘤 MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时, 对其他结构和作用机制完全不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药性^[2]。导致 MDR 的可能的机制包括: 自噬诱导耐药、三磷酸腺苷结合盒 (ABC) 跨膜转运体异常表达、表观调控异常、DNA 修复能力增强、靶点改变、细胞凋亡途径异常和细胞周期蛋白异常表达等^[3]。而 ABC 转运体异常表达是癌细胞多药耐药性形成的主要原因, 也是目前研究达成共识的原因^[4]。就目前研究的 3 种三磷酸腺苷结合盒转运体: P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白、乳腺癌耐药蛋白介导的 MDR 及逆转 MDR 的机制进行综述, 以期为提高肿瘤治疗疗效

提供依据。

1 ABC 转运体及其介导 MDR 的机制

ABC 转运体家族是一大类跨膜蛋白, 广泛存在于各种生物, 最早是在细菌中发现的^[5]。指的是依靠 ATP 释放能量并具有转运功能的蛋白质, 因其特有的 ABC 结构域, 由 Hyde 等在 1990 年首次命名^[6]。ABC 转运体通常由全转运体或半转运体组成, 一般情况下半转运体位于细胞内, 而全转运体位于细胞膜上。全转运体含有两个跨膜结构域 (TMD) 和两个核苷酸结合结构域 (NBD), 而半转运体只含 1 个 TMD 和 1 个 NBD。每个跨膜结构域和核苷酸结合结构域各包括 6 个疏水的跨膜区和 1 个亲水的 ATP 结合位点。跨膜区有利于药物的转运, 而 ATP 结合位点与能量供应有关。

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: 王诗琦 (1996—), 女, 辽宁人, 硕士在读, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: 18340838012 E-mail: 18340838012@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

ABC 转运体利用 ATP 水解产生的能量将底物（包括抗癌药物）外排，使药物在肿瘤细胞内的浓度大大降低，进而产生耐药性。到目前为止，人类基因组编码 49 个 ABC 转运体^[7]，这些转运体可分为 A~G 7 个亚家族，至少有 16 个转运体已被证实具有药物外排功能^[8]。

1.1 P-糖蛋白

P-糖蛋白（p-glycoprotein, P-gp）是第一个被发现的 ABC 转运蛋白，是由 MDR1 基因编码的单链异二聚体膜蛋白，由 1 280 个氨基酸组成，位于人 7 号染色体上，拥有两个 TMD 和两个 NBD。P-gp 介导 MDR 的机制主要是 P-gp 是一种药物外排泵，当化疗药物经浓度梯度进入细胞后与 P-gp 底物结合区结合，同时 NBD 水解 ATP，随后 P-gp 构型发生改变，药物由蛋白的高亲和位点移到低亲和位点并被排出胞外^[9]。也可能是因为 P-gp 也存在于细胞质内膜上，可以使细胞内药物重新分布到无关的细胞器如溶酶体内，减少作用靶点部位的药物浓度，从而导致肿瘤 MDR。可能因为 P-gp 可以通过对半胱天冬氨酸蛋白酶-3、半胱天冬氨酸蛋白酶-8 裂解激活的抑制，进而抑制肿瘤细胞的凋亡，从而增强肿瘤细胞的耐药生存力。此外，P-gp 还可以保护耐药细胞，使其免受细胞毒性药物的攻击。

1.2 MDR 相关蛋白

多药耐药相关蛋白（multidrug resistance protein, MRP）是由 ABC 蛋白家族编码的，包括 MRP1~MRP9 9 个成员，最初是在多柔比星耐药的 H69AR 肺癌细胞中被检测到的，是一种具有耐药基因的跨膜糖蛋白^[10]。MRP 能介导多种抗肿瘤药物的转运，将细胞内的药物泵到细胞外，降低药物在肿瘤细胞内的集聚，使得细胞内药物的有效浓度降低，从而导致肿瘤 MDR。如 MRP1 可广泛介导转运抗癌药物，包括长春生物碱、蒽环类、紫杉烷、甲氨蝶呤和喜树碱等。MRP 蛋白介导的耐药机制是 MRP 的底物与还原型谷胱甘肽（GSH）相结合，通过 MRP/GS-X 泵外排，它并不能独立泵出未经修饰的化疗药物及其天然代谢产物^[11]。还发现 MRP 能使抗癌药物在细胞内重新分布，使细胞毒抗癌药物远离靶点，导致药物对靶点不起作用，间接导致耐药^[12]。MRP 还可以影响细胞内的 pH 值，导致在酸性环境中，药物质子化后大量外排，从而引起耐药^[13]。

1.3 乳腺癌耐药蛋白

乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance

protein, BCRP）是 ABC 转运蛋白超家族 G 亚族的第 2 位成员，由 1 个位于 N 末端的 NBD 和 1 个位于 C 末端的 TMD 组成，是一种半转运体。BCRP 是 Doyle 从阿霉素抗性的 MCF-7 乳腺癌细胞株中首先克隆得到的^[14]。BCRP 基因位于染色体 4q22 上，由 16 个外显子和 15 个内含子组成，编码 655 个氨基酸，大小为 72 kD^[15]。BCRP 是第 1 个被发现位于细胞膜上的 ABC 半转运蛋白^[16]。1 个 ABC 转运蛋白要想发挥功能，需要两个或者两个以上的 TMDs 和 NBDs，因为只有这样才能形成一个底物转移通道。因此，BCRP 作为半转运蛋白要想发挥功能，很有可能是形成同源二聚体或低聚物。有研究者运用双分子荧光互补技术，并结合荧光共振能量转移检测了 BCRP 二聚体/低聚物的形成^[17]。有报道认为 ABCG2 形成功能性的同源二聚体结构是通过分子内二硫键^[18]。而新的研究显示由于分子间的非共价键，ABCG2 或许以一种更易形成的低聚物形式存在^[19]。

2 通过 ABC 转运体逆转肿瘤 MDR

2.1 ABC 转运体的 3 代抑制剂

到目前为止，已经研发出了 3 代数十种药物抑制剂，这些抑制剂逆转 MDR 是通过直接抑制 ABC 转运体介导的药物外排作用。第 1 代抑制剂（包括维拉帕米、环孢素 A、奎尼丁、他莫昔芬等）发挥逆转作用主要是通过竞争性作用，作为 P-gp 的底物，可以竞争性地与结合位点结合，本身被转运系统转运，因此如果想要达到逆转 MDR 的效果，使用的剂量就要超过它们在体内产生毒性的最小剂量，这也成为限制它们发展的原因。第 2 代抑制剂（包括非免疫抑制剂环孢菌素 A 类似物和 D-异构体维拉帕米、右尼古地平和多非喹达）是在第 1 代逆转剂的基础上经过结构修饰来增加逆转效果，而且也能在正常组织中增加对 ABC 转运体的抑制；但是会干扰化疗药物代谢，并使重要脏器的解毒能力降低，因此仍未应用于临床。第 3 代抑制剂（包括米托坦、比立考达、依克立达等）能高效地抑制 ABC 转运体，并能减少化疗药带来的毒性，但是因为这些药物产生了较大的副作用而使临床试验终止。

2.2 微小 RNA (miRNA)

研究发现 miRNA 的异常调节能够影响肿瘤多药耐药。微小 RNA 是一类保守的内源性非编码 RNA，由 20~22 个核苷酸组成^[20]。微小 RNA 通过与其 3'端非翻译区（3'UTR）中的特定序列相互作用

用,来调节靶基因的转录,从而促进 mRNA 降解或抑制翻译^[21]。对于 MDR 相关的 ABC 转运体来说,miR-129-5p CpG 的超甲基化可能有靶向抑制作用,因此它可能在改善胃癌化疗耐药及预防化疗耐药中起到重要作用。在某些肝癌患者中,miR-21 能够调节肿瘤坏死因子和 5-氟尿嘧啶的抗肿瘤效果^[22]。越来越多的证据表明,一些 miRNA 的靶向作用可增强化疗敏感性,并且未来在治疗某些癌症的亚型时,它可能会对分子靶向化学治疗剂起调节作用^[23]。

2.3 RNA 干扰 (RNAi)

RNA 干扰技术可以特异地干扰或者沉默目标基因的表达。它是由内源性或者外源性的双链 RNA 诱发,引起同源信使 RNA 特异性沉默,进而抑制其相关基因的表达^[24]。有研究者通过构建靶向 MRP1 的表达载体,并从细胞及动物两个层面进行实验,得出与 RNAi 相关的 MRP1 可以有效地逆转外排能力和 MDR^[25]。越来越多的研究表明,ABC 转运蛋白超家族的 RNAi 可以逆转肿瘤细胞中的 MDR,这或许可以为癌症的临床治疗提供新的思路。

2.4 中草药

近年来,中草药在逆转 MDR 方面的效果越来越明显,尤其是由 ABC 转运体引起的,因此关于这方面的研究也越来越多^[26]。目前已经发现许多中草药的提取成分有逆转 MDR 的作用,如黄酮类、生物碱类、香豆素类和皂苷类等。

姜黄素 (CUR) 是从姜黄等植物提取的酸性多酚类物质,可以抑制参与癌症多药耐药性的外源性 ABC 转运体,如 P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和多药耐药相关蛋白 1 和 5^[27]。然而,由于 CUR 的稳定性和药动学特性都较差,所以它在临床上的使用并不是很广泛。单羧基类似物的 CUR (MACs) 与 CUR 相似,但是没有 CUR 中使得不稳定的那部分 β -二酮结构,许多这类化合物也能抑制 ABC 转运体的活性,如杂环己酮类似物。它们通过直接的相互作用来抑制 ABC 转运体,而不是通过调节蛋白质或细胞表面表达。通常具有比 CUR 更高的效力,并且可能是其优异替代物^[28]。

近年来,已经分离出几种具有 BCRP 抑制剂性质的海洋化合物,其中大多数属于一组生物碱。它们已经显示出对某些癌细胞有效和选择性的抗 MDR 活性,但是因为有一些毒性,所以应加大研究力度,尽快研制出减轻毒性的方法,使其能更好的应用与临床^[29]。

有研究发现人参皂苷 Rg₃ 与化疗药物联用以后,能够抑制 KB/VCR 细胞中的 ABCB1 外排型转运体,逆转 MDR^[30]。另外有研究发现延龄草的甾体皂苷可逆转肝细胞癌 (HCC) 的 MDR,并显著增强化疗敏感性^[31]。槲皮素与阿霉素合用可以降低肿瘤多药耐药细胞中 P-gp 的数量。也有研究表明,黄酮类只能抑制 BCRP 而不能抑制 P-gp 或 MRP1 的活性^[32]。

2.5 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 可以被 ABC 转运体转运出细胞,在癌症患者中形成特征性的药物抗性表型^[33]。然而它们中有一些还可能因此抑制 ABC 转运体介导的 MDR,增强常规化疗药物的功效。由当前的研究可知,TKIs 是充当 ABC 药物转运体的底物还是抑制剂,主要取决于所用酪氨酸激酶抑制剂的浓度及其对转运蛋白的亲合力^[34]。通常较低浓度的 TKI 主要是充当底物,但浓度较高时它就会抑制转运体的功能。比如 ARRY-334543 是 ErbB1 和 ErbB2 酪氨酸激酶的小分子抑制剂,它可以通过直接抑制 ABCG2 的外排功能,来逆转 ABCG2 介导的多药耐药^[35]。

舒尼替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,用于逆转肾癌化疗中的多药耐药^[36]。拉帕替尼用于治疗晚期或转移性乳腺癌,它可以调节 ABCB1 和 ABCG2 的功能,抑制 MRP1 转运功能,增强常规化疗剂在 MRP1 过表达细胞中的功效^[37]。有研究表明,在过表达 ABCG2 转运蛋白的 HEK293 和 H460 细胞中,马西替尼 (1.25、2.5 $\mu\text{mol/L}$) 可以降低它对米托蒽醌、SN38 和多柔比星的耐药性。然而马西替尼并不改变 ABCG2 蛋白的表达,因此可以说明对于上述细胞来说,马西替尼很可能是通过抑制它们的转运活性,而不是改变它们的表达水平来逆转 MDR^[38]。有研究表明尼洛替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂,它可以通过阻断 ABC 转运蛋白的外排功能来有效地增强化疗药物的功效,尤其是对于白血病细胞来说^[39]。研究表明,阿法替尼能够抑制 ABCG2 的 ATPase 活性,并降低 ABCG2 的表达水平,通过减少 ABCG2 的外排使得 ABCG2 转运的抗癌药物能够在细胞内积聚,从而逆转肿瘤 MDR^[40]。普纳替尼是一种多靶点 TKI,能以非常高的效力和广泛的特异性抑制 BCR-ABL 的活性,还能够逆转 BCRP 和 P-gp 介导的 MDR^[41]。由研究可知此类小分子酪氨酸激酶抑制剂还有很多,继 2001

年美国FDA首次批准伊马替尼上市后,超过15种针对不同酪氨酸激酶的TKI已被批准^[42]。相信经过更多的努力能使酪氨酸激酶抑制剂逆转MDR的研究更加完善,也能够使酪氨酸激酶抑制剂更好的用于临床。

2.6 纳米载体技术

经研究发现纳米药物可以在体内递送各种治疗药物。研究人员从中发现了纳米载体有较大的利用价值,进而推断在细胞内如果用该载体介导来运输药物,那么这可能是一个克服MDR的新策略。此外纳米载体也改变了所使用药物的药效学,在提高疗效的同时使不良反应降低,从而确保药物在作用部位的有效浓度^[43]。

有研究发现,在乳腺癌细胞与固体脂质纳米颗粒中掺入紫杉醇,共同孵育后,细胞内的药物水平较高,因此与游离药物相比,被载体包裹的药物分子可以较少的被外排型转运体如P-gp、MRP和BCRP外排^[44]。另外有一种介孔二氧化硅纳米粒子(PLS-MSN)^[45],该纳米载体促进了抗肿瘤药物在细胞内的传递,也能增强抗MDR乳腺癌细胞的抗肿瘤功效。而且PLS-MSN只在肿瘤细胞的pH范围内产生作用,而在正常血液的pH范围内不发挥作用。另外,PLS-MSN可以阻断外排型转运体的作用。有研究还发现了一种含有槲皮素/橙皮素的二盐酸米托蒽醌双重负载长循环纳米微粒系统^[46],它可以增加纳米粒子的循环时间,还可以逆转MDR。另外还有研究者进行了被透明质酸包被的纳米颗粒对CD44受体的靶向潜力的研究,使用的是乳腺癌MCF7细胞系,结果表明,纳米颗粒和外排型转运体抑制剂被透明质酸包被后,在CD44过表达的MDR乳腺癌中显示出有针对性的化疗潜力^[47]。

基于上述结果可以知道,这些纳米载体可携带药物长时间地发挥作用,并且在作为靶向药物递送系统、逆转肿瘤MDR方面可能会有很好的前景。

3 结语

ABC转运体是导致肿瘤MDR的重要原因,并且它在肿瘤中表达广泛,作用机制也相对明确。近年来,在研究关于外排型转运体,尤其是ABC转运体的结构、生理功能、导致肿瘤MDR的机制及其逆转的措施等方面取得了很大的进展。但是仍有许多问题等待着去解决,比如需要更加深入全面地了解其导致肿瘤MDR的机制,进一步研发出具有高抑制效能、高特异性、低毒性、更适用于临床使

用的抑制剂等。相信随着技术的快速发展及研究的进一步深入,逆转肿瘤多药耐药的机制将会被探索的更加清楚,也会研发出更多更适用于临床治疗的肿瘤多药耐药的逆转剂,成为治疗肿瘤患者的福音。

参考文献

- [1] Bar-Zeev M, Assaraf Y G, Livney Y D. β -casein nanovehicles for oral delivery of chemotherapeutic Drug combinations overcoming P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23322-23334.
- [2] Gottesman M M. Mechanisms of cancer drug resistance [J]. *Annu Rev Med*, 2010, 53: 615-627.
- [3] 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.
- [4] Doerks T, Copley R R, Schultz J, et al. Systematic identification of novel protein domain families associated with nuclear functions [J]. *Genome Res*, 2002, 12(1): 47-56.
- [5] Davidson A L, Dassa E, Orelle C, et al. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2008, 72(2): 317-364.
- [6] Prachayasittikul V, Worachartcheewan A, Shoombuatog W, et al. Classification of P-glycoprotein-interacting compounds using machine learning methods [J]. *EXCLI J*, 2015, 14: 958-970.
- [7] Sharom F J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1): 105-127.
- [8] Kijima H, Ueyama Y. Molecular mechanism of drug resistance in colorectal cancer [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(Suppl 7): 303-309.
- [9] Sauna Z E, Kim I W, Ambudkar S V. Genomics and the mechanism of p-glycoprotein (ABCB1) [J]. *J Bioenerg Biomemb*, 2007, 39(5/6): 481-487.
- [10] Shipp L E, Hill R Z, Moy G W, et al. ABCC5 is required for cAMP-mediated hindgut invagination in sea urchin embryos [J]. *Development*, 2015, 140(20): 3537-3548.
- [11] Cole S P, Deeley R G. Transport of glutathione and glutathione conjugates by MRP1 [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2006, 27(8): 438-446.
- [12] Roundhill E A, Burchill S A. Detection and characterisation of multidrug resistance protein 1 (MRP-1) in human mitochondria [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(6): 1224-1233.
- [13] Yun U J, Lee J H, Koo K H, et al. Lipid raft modulation by Rpl reverses multidrug resistance via inactivating

- MDR-1 and Src inhibition [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(10): 1441-1453.
- [14] 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.
- [15] McDevitt C A, Collins R F, Conway M, et al. Purification and 3D structural analysis of oligomeric human multidrug transporter ABCG2 [J]. *Structure*, 2006, 14(11): 1623-1632.
- [16] Seheffer G L, Maliepaard M, Pijnenborg A C, et al. Breast cancer resistance protein is localized at the plasma membrane in mitoxantrone-and topotecan-resistant cell lines [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(10): 2589-2593.
- [17] 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]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2010, 1(1): 1-11.
- [18] Haider A J, Briggs D, Self T J, et al. Dimerization of ABCG2 analysed by bimolecular fluorescence complementation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25818.
- [19] Shigeta J, Katayama K, Mitsuhashi J, et al. BCRP/ABCG2 confers anticancer drug resistance without covalent dimerization [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(8): 1813-1821.
- [20] To K K. MicroRNA: a prognostic biomarker and a possible druggable target for circumventing multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 99.
- [21] Jung E J, Santarpia L, Kim J, et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients [J]. *Cancer*, 2012, 118: 2603-2614.
- [22] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon-alpha/5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1617-1626.
- [23] Kjersem J B, Ik Dahl T, Lingjaerde O C, et al. Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first line oxaliplatin-based treatment [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(1): 59-67.
- [24] Ashihara E, Kawata E, Maekawa T. Future prospect of RNA interference for cancer therapies [J]. *Curr Drug Targ*, 2010, 11(3): 345-360.
- [25] Pan G D, Yang J Q, Yah L N, et al. Reversal of multi-drug resistance by pSUPER-shRNA-mdrl *in vivo* and *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(4): 431-440.
- [26] Abdallah H M, Al-Abd A M, EL-Dine R S, et al. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review [J]. *J Adv Res*, 2015, 6(1): 45-62.
- [27] Yamada A, Ishikawa T, Ota I, et al. High expression of ATP-binding cassette transporter ABCG2 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137: 773-782.
- [28] Tan K W, Li Y, Paxton J W, et al. Identification of novel dietary phytochemicals inhibiting the efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. *Food Chem*, 2013, 138: 2267-2274.
- [29] Mao Q, Unadkat J D. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport-an update [J]. *AAPS J*, 2015, 17: 65-82.
- [30] Kim S S, Seong S, Kim S Y. Synergistic effect of ginsenoside Rg3 with verapamil on the modulation of multidrug resistance in human acute myeloid leukemia cells [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4): 1265-1269.
- [31] He X J, Wang W R, Zhang Y, et al. The effect of radixin knockdown on the expression and efflux function of MRP2 in SGC-7901 cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46: 426-434.
- [32] Katayama K, Masuyama K, Yoshioka S, et al. Flavonoids inhibit breast cancer resistance protein-mediated drug resistance: Transporter specificity and structure-activity relationship [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(6): 789-797.
- [33] Sun Y L, Kumar P, Sodani K, et al. Ponatinib enhances anticancer drug sensitivity in MRP7-overexpressing cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31: 1605-1612.
- [34] Wang D S, Patel A, Shukla S, et al. Icotinib antagonizes ABCG2-mediated multidrug resistance, but not the pemetrexed resistance mediated by thymidylate synthase and ABCG2 [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 4529-4542.
- [35] Wang Y J, Kathawala R J, Zhang Y K, et al. Motesanib (AMG706), a potent multikinase inhibitor, antagonizes multidrug resistance by inhibiting the efflux activity of the ABCB1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90: 367-378.
- [36] Roncuzzi L, Pancotti F, Baldini N. Involvement of HIF-1 activation in the doxorubicin resistance of human osteosarcoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32: 389-394.
- [37] Fukuda Y, Schuetz J D. ABC transporters and their role in nucleoside and nucleotide drug resistance [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83: 1073-1083.

- [38] Deng W, Dai C L, Chen J J, et al. Tandutinib (MLN518) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux activity of the multidrug resistance protein 7(ABCC10) [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29: 2479-2485.
- [39] Tong X Z, Wang F, Liang S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs inside population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83: 586-597.
- [40] Wang X K, He J H, Xu J H, et al. Afatinib enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic agents by eradicating cancer stem-like cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 4431-4445.
- [41] Tiwari A K, Sodani K, Dai C L, et al. Nilotinib potentiates anticancer drug sensitivity in murine ABCB1-, ABCG2-, and ABCC10-multidrug resistance xenograft models [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328: 307-317.
- [42] Reyner E L, Sevidal S, West M A, et al. *In vitro* characterization of axitinib interactions with human efflux and hepatic uptake transporters: implications for disposition and drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*, 2013, 41: 1575-1583.
- [43] Blanco E, Ferrari M. Emerging nanotherapeutic strategies in breast cancer [J]. *Breast*, 2014, 23: 10-18.
- [44] van Jaarsveld M T, Wouters M D, Boersma A W, et al. DNA damage responsive microRNAs misexpressed in human cancer modulate therapy sensitivity [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8: 458-468.
- [45] Meng H, Mai W X, Zhang H, et al. Codelivery of an optimal drug/siRNA combination using mesoporous silica nanoparticles to overcome drug resistance in breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *ACS Nano*, 2013, 7: 994-1005.
- [46] Almalik A, Day P J, Tirelli N. HA-coated chitosan nanoparticles for CD44-mediated nucleic acid delivery [J]. *Macromol Biosci*, 2013, 13: 1671-1680.
- [47] Ganau M. Tackling gliomas with nanoformulated antineoplastic drugs: suitability of hyaluronic acid nanoparticles [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16: 220-223.