

可溶性钙结合蛋白与肿瘤多药耐药

勇宇飞, 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: 可溶性钙结合蛋白 sorcin 主要作用是调节细胞内的钙平衡, 在肿瘤多药耐药 (MDR) 中起重要作用。Sorcin 不仅自身可导致耐药, 而且可通过增加 P-糖蛋白 (P-gp) 表达等途径间接导致耐药, 因此可能在临床对肿瘤的治疗中成为逆转肿瘤 MDR 的靶点。与 sorcin 相关的治疗 MDR 的新方法包括反义寡核苷酸转染技术、二氢杨梅素和钙通道阻滞剂治疗等。针对 sorcin 的作用机制和治疗方法做一综述, 为临床逆转 MDR 提供依据。

关键词: 肿瘤多药耐药; 可溶性钙结合蛋白; P-糖蛋白; 肿瘤化疗

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 06-0963-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.005

Relationship between sorcin and tumor multidrug resistance in tumors

YONG Yufei, LIU Kexin

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

Abstract: The main function of sorcin is to regulate intracellular calcium balance and play an important role in multidrug resistance of tumors. Sorcin not only causes drug resistance in itself, but also indirectly leads to drug resistance by increasing the expression of P-gp. Therefore, Sorcin can be clinically used as a target for reversing the multidrug resistance. New methods for the treatment of MDR associated with sorcin include antisense oligonucleotide transfection techniques, treating with dihydromyricetin and calcium channel blocker, and so on. This article reviews the mechanisms and therapies for sorcin so as to provides the basis for the clinical reversal of MDR.

Key words: multidrug resistance of tumor; soluble calcium-binding protein; P-glycoprotein; tumor chemotherapy

化疗是目前临床治疗肿瘤的主要方法, 但在治疗过程中, 相当多的肿瘤对化疗药物产生耐药, 目前仅有不到 50% 的肿瘤对化疗药物敏感^[1], 使得肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 成为化疗的一大难题。因此, 研究肿瘤耐药机制, 寻找逆转耐药方法已成为当务之急。导致肿瘤 MDR 的机制很复杂, 其中研究较多的是 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和可溶性钙结合蛋白 sorcin。

P-gp 具有外排药物的作用, 其在耐药的肿瘤细胞中过量表达, 可将肿瘤细胞内的化疗药物排出细胞, 降低细胞内的浓度从而导致耐药。Sorcin 的作用机制较复杂, 它不仅自身可以与药物结合, 而且可以通过调节细胞内的钙离子浓度、调控 P-gp 基因的表达、上调上皮-间质转化、增加血管内皮生长因

子的浓度和调节凋亡相关蛋白等等作用间接导致肿瘤细胞的耐药性, 因此 sorcin 是导致肿瘤耐药的重要原因, 也是逆转肿瘤耐药的靶点之一^[2]。本文针对 sorcin 导致 MDR 的作用机制和治疗方法做出综述, 为临床逆转 MDR 提供依据。

1 肿瘤 MDR 简述

1.1 肿瘤 MDR 定义

肿瘤 MDR 是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药的同时, 对其他从未接触过的、结构和作用机制完全不同的抗肿瘤药物也产生抗药性的现象。

多药耐药是导致化疗失败和治愈率降低的主要原因^[3]。多药耐药的一个重要特点是遗传异质性, 即由于突变, 暴露于任何化疗药物中的肿瘤细胞都可以产生耐药, 且这种表型是可遗传的。

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: 勇宇飞 (1995—), 女, 山东人, 在读硕士, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: 15640801576 E-mail: yongyufei@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

1.2 肿瘤多药耐药机制

目前研究显示 MDR 的机制包括凋亡途径缺陷、DNA 损伤修复、改变药物作用靶点、药物灭活、上皮-间质转化以及“外排泵”ABC 转运体的表达增加^[4-5]。本文重点对 ABC (ATP-binding cassette) 转运体超家族进行介绍。ABC 转运体是一类跨膜转运蛋白, 利用 ATP 水解的能量, 将化疗药物通过主动运输的方式排出细胞, 降低细胞内的药物浓度, 从而促使肿瘤细胞产生耐药。ABC 转运体超家族由 7 个亚家族、49 个成员构成, 其中与 MDR 相关的约有 10 个, 当前研究较多的有 P-gp、MDR 相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、肺耐药蛋白 (lung resistance protein, LRP) 等^[6]。其中 P-gp (ABCB1) 是导致肿瘤多药耐药的主要原因, 也是当前研究的热点。

2 P-gp

P-gp 是 Juliano 和 Ling 在 1976 年发现的第一个 ABC 转运蛋白^[7], 编码 P-gp 的耐药基因 MDR1 位于 7q21 上。人类 P-gp 的相对分子质量为 170 kD, 由 1 280 个氨基酸组成。P-gp 以单体形式发挥功能, 它由一个高度保守的核苷酸结合域 (也称 ATP 结合区) 和一个跨膜结构域组成^[8]。ATP 结合区为亲水区, 与能量供应有关, 而跨膜结构域为疏水区, 作用是利用 ATP 水解产生的能量将药物“泵”出细胞^[9]。每水解 2 个 ATP 可运输 1 个药物分子^[10]。P-gp 位于正常的胃肠道、肝脏和肾脏的上皮细胞以及脑、睾丸和卵巢的毛细血管中, 作为外源物质摄取的屏障, 并促进其在胆汁和尿液中的排泄^[11]。P-gp 具有广泛的底物特异性, 哺乳动物细胞 P-gp 的生理功能包括脂质、胆盐、有毒化合物的运输和肽类抗原的呈递^[12]。在肿瘤细胞内, P-gp 可以转运化疗药物。它的底物包括芳香环和非芳香环的线性或环形分子, 因此可将多种不同类型的化疗药物排出细胞, 包括紫杉醇、长春新碱、蒽醌类和顺铂等。临床研究表明, P-gp 在结肠癌、肾癌、肾上腺皮质癌和肝细胞癌等肿瘤细胞中高度表达。

3 钙结合蛋白

3.1 钙结合蛋白的概念

Sorcina (可溶性钙结合蛋白) /V19 是由 Meyers 等于 1981 年从耐药的美国仓鼠肺/卵巢癌细胞株 CHRC5/DC-3F/VCRd-5L 中提取出来, 同时发现它与钙蛋白酶的轻链具有大量同源区段, 属于 EF-手

形结构蛋白 (EF-hand) 家族^[13]。Sorcina 的相对分子质量为 22 kD, 是由两个相同的单体组成的二聚体结构的钙结合蛋白, 其富含甘氨酸和脯氨酸的 N-末端结构域含有大量疏水残基, 参与二聚体结构的形成; C 端有 4 个钙结合位点, 可与细胞质中的钙离子结合, 调节细胞内钙平衡。Sorcina 的 5 个 EF-hand 中 EF1-3 与钙离子具有高亲和力, 其中 EF3 最易与钙离子结合, 其亲和力可达到微摩尔级。而 EF4-5 具有许多磷酸化位点, 可以与 cAMP 依赖的蛋白激酶 (PKA) 和钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 结合, 从而调节 sorcina 的功能。Sorcina 在正常的肌肉、骨、脑、淋巴细胞、肾脏和血管平滑肌细胞中高表达, 尤其是心肌细胞中含量最高^[14]。近年来研究发现, sorcina 在耐药的肿瘤细胞中呈现过度表达^[15]。

3.2 sorcina 与钙离子的关系

Sorcina 本身可以与胞浆中的钙离子结合, 从而降低胞浆中钙离子浓度。Sorcina 大部分存在于细胞质中, 与内质网、线粒体、细胞膜、核膜、微管等细胞结构紧密相连, 而这些结构上的某些蛋白质具有运输钙离子的功能, 如 ryanodine 受体 (RyR)、内质网膜的 Ca²⁺-ATP 酶 (SERCA)、L-型钙通道蛋白和细胞膜上的 Na⁺-Ca⁺交换体。sorcina 与这些蛋白质结合后, 就可以调节钙离子在细胞器与胞浆之间的转运。尤其是通过激活 SERCA 和抑制 RYR 来增加内质网的钙积累、增加囊泡内的钙荷载以及增加线粒体内钙浓度, 从而降低细胞质内 Ca²⁺浓度。

3.3 sorcina 与 P-gp 的关系

Sorcina 基因 (SRI) 位于 7q21 上, 其跨度约为 21.9 kb, 与 MDR1 基因位于同一个扩增子内, 因此 sorcina 与 MDR1 基因共表达, 两者不仅在正常的细胞如心肌细胞中大量存在, 在耐药的肿瘤细胞中, 两者的浓度都增高。2012 年, 郑等证明了 P-gp 介导的药物外排作用可以促进 sorcina 介导的 MDR^[2]。但是 Beyer 等^[16]的研究结果显示增加造血细胞来源的 MDR 肿瘤细胞 sorcina 基因的表达后, 并不能导致细胞内的 P-gp 水平的增高。同样的, Parekh 等^[17]在紫杉醇耐药的人卵巢癌细胞株中发现 sorcina 表达增加不伴有 P-gp 的增加。Kawakami 等用 SiRNA 抑制宫颈癌细胞系 HeLa 表达 MDR1 基因, 结果发现第 1 天和第 2 天, MDR1 的表达下降 86%和 61%, 而 sorcina mRNA 的表达水平没有改变; 而用 sorcina 基因的反义寡核苷酸抑制其表达后, sorcina 的抑制

水平达到了 80%~90%，但 MDR1 的表达水平增加了 3 倍以上^[18]。说明并不是所有耐药的肿瘤细胞内 sorcin 与 P-gp 含量都是同步增高的。某些细胞，比如人卵巢癌和乳腺癌细胞中，两者的表达是相互独立的。

Sorcin 促进 MDR1 表达的可能机制是：(1) sorcin 可以通过 PKA 途径促进 CREB1 的磷酸化，使 CREB1 结合到 ABCB1 基因中的 cAMP 反应元件 CRE 上，诱使 ABCB1 的过表达，使细胞内 P-gp 水平升高^[1]；(2) P-gp 的外排作用需要钙离子依赖性磷酸激酶的磷酸化，而 sorcin 可以调节细胞内钙离子的浓度，因此可以影响激酶的活性，从而影响 P-gp 的作用效果^[20]；(3) Kim 等^[21]的研究表明 sorcin 可以增加信号调节激酶 (ERK) 和苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 的磷酸化水平和 NF- κ B 蛋白的转录活性。核因子- κ B (NF- κ B) 在促进细胞增殖、促进肿瘤细胞的侵袭和转移中发挥重要作用。而 NF- κ B 被 AKT 活化后，可以结合 MDR1 基因启动子区的结合位点，促进 MDR1 的表达，从而导致肿瘤细胞的耐药^[22]。因此 sorcin 在一定程度上可以增强 P-gp 的表达。

3.4 sorcin 与肿瘤的关系

有研究表明，Sorcin 在许多人类肿瘤细胞中表达，如白血病、淋巴瘤、胃癌、肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、卵巢癌^[23-26]；而在耐药肿瘤细胞中 sorcin 的表达明显增强，提示 sorcin 与 MDR 有关联。不仅如此，由于 sorcin 还可以增强上皮-间质转化和 E-钙黏蛋白的生成，从而促进肿瘤的浸润扩散，因此 sorcin 的过量表达与肿瘤的浸润深度、TNM 分期和淋巴结转移密切相关^[27]。通过基因转染的方式使白血病细胞 K562/A02 高表达 sorcin，发现肿瘤细胞对阿霉素、高三尖杉酯碱和长春新碱产生耐药^[28]。用蛋白质组学技术发现，耐长春新碱的胃癌细胞 SGC7901/VCR 与其亲本细胞 SGC7901 相比，其 sorcin 的含量明显增多，而通过转染 sorcin 的反义寡核苷酸抑制 sorcin 的表达可以逆转肿瘤细胞的耐药性^[29]。但是，并不是所有的 MDR 肿瘤细胞都过量表达 sorcin^[30]，即使扩增表达 sorcin 的肿瘤细胞其表达水平与 MDR 程度也不一定直接相关。

3.5 sorcin 导致肿瘤耐药的机制

sorcin 导致肿瘤耐药的机制主要有 6 个方面。(1) sorcin 通过各种途径增加 P-gp 的表达，使细胞内 P-gp 水平升高，增加药物的外排^[19]。(2) sorcin 调节内质网和线粒体内钙水平来维持内质网内高钙，防止内质网应激和未折叠蛋白反应^[31]。有研究

表明，肿瘤细胞通过过量表达 sorcin 来阻止内质网应激和细胞凋亡^[32]。(3) 可能与某些凋亡蛋白如 Bcl-2、Bax、caspase-3、c-fos 和 c-jun 有关。Hu 等^[27]通过阻断人白血病细胞耐药株 K562/A02 和人乳腺癌细胞耐药株 MCF-7/ADR 内的 sorcin 的表达，发现细胞内的凋亡相关蛋白 Bax、c-fos 和 c-jun 表达上调，而 Bcl-2 则下降，其结果是肿瘤细胞对药物的敏感性增加，肿瘤细胞的凋亡率上升。说明 sorcin 可以调节凋亡相关蛋白的表达，从而抑制肿瘤的凋亡。(4) sorcin 可以直接与化疗药物结合，降低细胞内药物浓度^[33]。研究表明，sorcin 与多柔比星、长春新碱、紫杉醇和顺铂都具有高亲和力^[34]。(5) 最新研究表明，sorcin 与线粒体伴侣蛋白 TRAP1 在功能上相互促进，TRAP1 具有抗氧化和抗凋亡功能，参与人结肠癌细胞的多药耐药，用 SiRNA 抑制 sorcin 会增加 TRAP1 的降解，说明线粒体内的 Sorcin 具有保护 TRAP1 的功能^[35]。(6) sorcin 可以促进上皮-间质转化以及 E-钙黏蛋白和血管内皮生长因子 (VEGF) 的生成^[36]。上皮-间质转化 (EMT) 赋予上皮细胞间充质特性，并且与癌细胞的侵袭性密切相关，使癌细胞可以浸润并播散到远处^[37]。E-钙黏蛋白是上皮状态的关键，它是粘附连接的基本结构成分，有助于癌细胞的扩散转移。同样血管内皮生长因子是肿瘤生长的重要标志，VEGF 可以介导肿瘤血管的生成，而 sorcin 通过 VEGF/PI3K/Akt 通路参与调节 Ca^{2+} 介导的血管生成^[38]。

4 sorcin 提示治疗 MDR 的新方法

4.1 反义寡核苷酸转染技术

LIU 等发现对顺铂耐药的鼻咽癌细胞株 CNE2/DDP 和它的亲本细胞株 CNE2 相比，其内的 sorcin 含量大大增加，而用 SiRNA 转染技术使 sorcin 基因沉默的 CNE2/DDP 则对顺铂敏感。GAO 等通过转染 SiRNA 抑制肺癌细胞 A549/DDP 表达 sorcin，发现细胞内的 P-gp 含量下降，与对照组相比，A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性增加^[39]。与其相类似，Hu 等^[40]沉默乳腺癌干细胞的 sorcin 基因后，发现癌症干细胞表达 E-钙黏蛋白和血管内皮生长因子 (VEGF) 均减少。而 E-钙黏蛋白和 VEGT 与肿瘤的增殖和扩散密不可分^[41]。说明可以通过向肿瘤细胞内转染 SiRNA 来沉默 sorcin 基因，降低 sorcin 的表达，从而治疗 MDR^[42]。

4.2 二氢杨梅素治疗

二氢杨梅素 (dihydromyricetin) 是葡萄科藤茶

植物黄酮提取物中的主要活性成分,属于二氢黄酮类化合物^[43]。近些年研究显示,二氢杨梅素具有增强MDR细胞对抗肿瘤药物敏感性的作用,因此可能成为一种低毒高效的抗肿瘤药物。具体机制为^[44]:(1)二氢杨梅素可以通过MAPK/ERK途径降低肿瘤细胞P-gp的表达;(2)二氢杨梅素降低sorcina的浓度来增加细胞质的钙负荷;(3)通过改变内质网和线粒体内凋亡蛋白的水平诱导细胞凋亡。

4.3 钙通道阻滞剂治疗

研究表明,在高度磷酸化的细胞内,P-gp的作用增强,而磷酸酶的作用依赖于钙离子,因此用钙通道阻滞剂维拉帕米可以部分逆转sorcina介导的MDR^[39]。Twentyman等^[20]用维拉帕米和环孢霉素A作为增敏剂研究小鼠肿瘤细胞对化疗药物的敏感度变化,发现高浓度的维拉帕米作用下,耐药株对依托泊苷的敏感性超过亲本株的敏化,说明钙通道阻滞剂可作为临床治疗MDR的选择。

5 结语

多药耐药是临床化疗的一大难题,而sorcina是导致MDR的一个很重要的原因,也是当今研究的热点。Sorcina可以通过调节钙平衡、影响P-gp表达、增加上皮-间质转化等多种途径导致MDR,尤其是sorcina与P-gp的相互调控,虽然两者被认为在MDR的细胞内共同扩增表达,但有两者的表达水平并非同步增高,因此sorcina与P-gp的关系还需进一步研究。Sorcina参与MDR的多个过程,因此在临床上作为逆转MDR的治疗靶点将有广阔的应用前景。除了SiRNA转染技术、二氢杨梅素和钙通道阻滞剂治疗,还有很多治疗方法有待于进一步研究。作者总结了sorcina导致MDR的多种机制以及临床治疗途径,为逆转肿瘤MDR提供了参考依据。

参考文献

- [1] 吴亚琼,方伟蓉,李运曼. 肿瘤多药耐药机制及逆转药物的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2016 (1): 43-47.
- [2] Zheng B B, Zhang P, Jia W W, et al. Sorcina, a potential therapeutic target for reversing multidrug resistance in cancer [J]. J Physiol Biochem, 2012, 68(2): 281-287.
- [3] Gottesman M M, Fojo T, Bates S E, et al. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 48-58.
- [4] Lowe S W, Ruley H E, Jacks T, et al. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents [J]. Cell, 1993, 74(6): 957-967.
- [5] Genovese I, Fiorillo A, Ilari A, et al. Binding of doxorubicin to Sorcina impairs cell death and increases drug resistance in cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2950.
- [6] 严晓丽,杜梦楠,郑纪宁. ABC转运蛋白相关microRNA与肿瘤多药耐药的研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(23): 3685-3688.
- [7] Juliao 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.
- [8] Housman G, Byler S, Heerboth S, et al. Drug resistance in cancer: An overview [J]. Cancer, 2014, 6(3): 1769-1792.
- [9] 王晓宇,陈啸飞,柴逸峰,等. 血脑屏障上的P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白及其研究方法 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(9): 1557-1565.
- [10] Senior A E, Bhagat S. P-glycoprotein shows strong catalytic cooperativity between the two nucleotide sites [J]. Biochemistry, 1998, 37(3): 831-836.
- [11] Ambudkar S V, Kimchi S C, Sauna Z E, et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism [J]. Oncogene, 2003, 22(47): 7468-7485.
- [12] Borst P, Elferink R O. Mammalian ABC transporters in health and disease [J]. Ann Rev Biochem, 2002, 71: 537-592.
- [13] Biedler J L, Hes E, Borst P, et al. A 22-kd protein (sorcina/V19) encoded by an amplified gene in multidrug-resistant cells, is homologous to the calcium-binding light chain of calpain [J]. EMBO J, 1986, 5(12): 3201-3208.
- [14] Beattie J, Paul A, Currie S, et al. Interaction of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II δ C with sorcina indirectly modulates ryanodine receptor function in cardiac myocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43(4): 492-503.
- [15] Colotti G, Poser E, Fiorillo A, et al. Sorcina, a Calcium binding protein involved in the multidrug resistance mechanisms in cancer cells [J]. Molecules, 2014, 19(9): 13976-13989.
- [16] Hiddemann W, Wrmann B, Bertram J, et al. Suppressive subtractive hybridisation reveals differential expression of serglycin, sorcina, bone marrow proteoglycan and prostate-tumour-inducing gene 1 (PTI-1) in drug-resistant and sensitive tumour cell lines of haematopoietic origin [J]. Eur J Cancer, 1999, 35(12): 1735-1742.
- [17] Parekh H K, Deng H B, Choudhary K, et al. Overexpression of sorcina, a calcium-binding protein, induces a low level of paclitaxel resistance in human ovarian and breast cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2002, 63(6): 1149-1158.
- [18] Kawakami M, Nakamura T, Okamura N, et al.

- Knock-down of sorcin induces up-regulation of MDR1 in HeLa cells (Molecular and Cell Biology) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(6): 1065-1073.
- [19] Yamagishi N, Nakao R, Kondo R, et al. Increased expression of sorcin is associated with multidrug resistance in leukemia cells via up-regulation of MDR1 expression through cAMP response element-binding protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(4): 430-436.
- [20] Twentyman P, Reeve J, Koch G, et al. Chemosensitisation by verapamil and cyclosporin A in mouse tumour cells expressing different levels of P-glycoprotein and CP22 (sorcin) [J]. *Br J Cancer*, 1990, 62(1): 89-95.
- [21] Kim D, Dan H C, Park S, et al. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance [J]. *Front Biosci*, 2005, 10(1): 975-987.
- [22] Gao Y, Li W, Liu X, et al. Reversing effect and mechanism of soluble resistance-related calcium-binding protein on multidrug resistance in human lung cancer A549/DDP cells [J]. *Molec Med Rep*, 2015, 11(3): 2118-2124.
- [23] Tan Y, Zhao G, Wang C, et al. Expression of sorcin predicts poor outcome in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2003, 27(2): 125-131.
- [24] Tuo H, Shu F, Yang M, et al. Sorcin induces gastric cancer cell migration and invasion contributing to STAT3 activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104258-104271.
- [25] Chuthapisith S, Cowley G, Samphao S, et al. Annexins in human breast cancer: Possible predictors of pathological response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(7): 1274-1281.
- [26] Gong Z, Ping S, Chu H, et al. Overexpression of sorcin in multidrug-resistant human breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6): 2393-2398.
- [27] Hu Y, Cheng X, Li S, et al. Inhibition of sorcin reverses multidrug resistance of K562/A02 cells and MCF-7/A02 cells via regulating apoptosis-related proteins [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(4): 789-798.
- [28] Deng L, Su T, Leng A, et al. Upregulation of soluble resistance-related calcium-binding protein (sorcin) in gastric cancer [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1102-1108.
- [29] Francesca M, Gabriella L, Annamaria P, et al. Sorcin induces a drug-resistant phenotype in human colorectal cancer by modulating Ca^{2+} homeostasis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7659-7669.
- [30] 易红, 杨轶轩, 汤参娥, 等. Sorcin 蛋白质高表达与胃癌细胞多药耐药的关系 [J]. *中南大学学报医学版*, 2006, 31(3): 340-344, 349.
- [31] Hamada H, Okochi E, Tsuruo T, et al. Purification of the Mr 22,000 calcium-binding protein (sorcin) associated with multidrug resistance and its detection with monoclonal antibodies [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(11): 3173-3178.
- [32] Qi J, Liu N, Zhou Y, et al. Overexpression of sorcin in multidrug resistant human leukemia cells and its role in regulating cell apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(1): 303-309.
- [33] Genovese I, Fiorillo A, Ilari A, et al. Binding of doxorubicin to Sorcin impairs cell death and increases drug resistance in cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2950.
- [34] He Q, Zhang G, Cao W. Correlation of sorcin overexpression to multidrug resistance of human gastric cancer cell line SGC7901 [J]. *Chin J Cancer*, 2008, 27(4): 337-342.
- [35] Matteo L, Gabriella L, Francesca M, et al. Mitochondrial chaperone trap1 and the calcium binding protein sorcin interact and protect cells against apoptosis induced by antiproliferative agents [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6577-6586.
- [36] Shibue T, Weinberg R. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10): 611-629.
- [37] Scheel C, Weinberg, Robert A. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(5/6): 396-403.
- [38] Gupta K, Kumari S, Shukla V, et al. Sorcin is involved during embryo implantation via activating VEGF/PI3K/Akt pathway in mice [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(2): 119-132.
- [39] He Q, Zhang G, Hou D, et al. Overexpression of sorcin results in multidrug resistance in gastric cancer cells with up-regulation of P-gp [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(1): 237-243.
- [40] Hu Y, Li S, Yang M, et al. Sorcin silencing inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses breast cancer metastasis *in vivo* [J]. *Br Cancer Res Treat*, 2014, 143(2): 287-299.
- [41] Kowanzet M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(17): 5018-5022.
- [42] Liu X, Chen L, Feng B, et al. Reversing effect of sorcin in the drug resistance of human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anatom Record*, 2014, 97(2): 215-221.
- [43] 左彦珍, 孙大永, 毕红东, 等. 二氢杨梅素诱导凋亡抗肿瘤作用 [J]. *中成药*, 2015 (8): 1849-1852.
- [44] 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*, 2018, 233(4): 3066-3079.