

## • 综述 •

## 中药逆转肿瘤细胞多药耐药的研究进展

袁 斐, 白钢钢, 苗筠杰, 陈 勇, 陈建伟, 李 祥\*  
南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

**摘要:** 肿瘤细胞多药耐药性是临床化疗失败的主要原因之一。化学药逆转剂因其毒副作用较大、靶点单一, 应用受到限制, 而中药具有高效、低毒、多靶点的特性, 是近年来的研究热点。通过对近年来能够逆转肿瘤细胞多药耐药的中药单体成分、中药提取物以及中药复方的综述, 探讨中药逆转肿瘤细胞多药耐药的研究进展及肿瘤细胞多药耐药逆转剂的开发前景。

**关键词:** 中药; 多药耐药; 逆转剂; 中药提取物; 中药复方

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)06-0857-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.06.023

## Research progress in Chinese materia medica reversing multidrug resistance on tumor cells

YUAN Fei, BAI Gang-gang, MIAO Yun-jie, CHEN Yong, CHEN Jian-wei, LI Xiang  
College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

**Key words:** Chinese materia medica; multidrug resistance; reversal agents; Chinese materia medica extract; Chinese materia medica formula

多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是指肿瘤细胞在接触一种化疗药物后, 不仅对这种药物产生耐药, 而且对其他结构及作用机制不同的化疗药物也产生交叉耐药的现象。目前认为 MDR 产生的主要机制: ①膜转运蛋白过度表达, 包括 P 糖蛋白 (P-gp)、MDR 相关蛋白 (MRP)、肺耐药相关蛋白 (LRP)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)<sup>[1-2]</sup>等; ②多药耐药相关酶表达异常<sup>[3]</sup>; ③DNA 损伤修复能力异常; ④控制细胞凋亡的相关基因 (如 Bcl-2、Bax) 异常。其中, 关于 P-gp 过表达的研究最为深入和广泛, 被认为是产生肿瘤 MDR 的典型机制。

以环孢菌素 A、维拉帕米为代表的化学药, 临床报道在一定程度上能逆转肿瘤 MDR。然而它们在临床应用中存在毒副作用多、靶点单一、效果不佳等缺点, 从而限制了其在临床上的应用。近年来的研究报道显示, 许多中药具有逆转肿瘤 MDR 的

活性, 且毒副作用小、靶点多、疗效好。本文综述近年来报道有逆转肿瘤 MDR 活性的中药单体成分、中药提取物、中药复方及其逆转肿瘤 MDR 的可能机制, 探讨肿瘤细胞 MDR 逆转剂的发展现状及前景, 以期对肿瘤的临床治疗提供依据。

### 1 中药单体成分逆转肿瘤 MDR

目前, 文献报道的证实有逆转肿瘤 MDR 活性的中药单体成分大多集中在生物碱类成分, 黄酮类、苯丙素类、皂苷类等成分也具有逆转肿瘤 MDR 活性。

#### 1.1 生物碱类

生物碱是一类重要的中药活性成分, 大多具有较复杂的环状结构, 生物活性显著。如麻黄中的麻黄碱具有止咳平喘的作用, 吗啡、延胡索乙素具有镇痛作用, 小檗碱具有抗菌消炎作用, 秋水仙碱、喜树碱、紫杉醇具有抗癌活性。此外, 许多生物碱还被报道具有逆转肿瘤 MDR 活性。

收稿日期: 2013-09-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274057); 国家教育部博士点专项基金资助项目 (20113237110009); 江苏省科技厅资助项目 (SBK2012853); 2012年江苏省普通高校研究生科研创新计划项目 (588); 南京中医药大学青年自然科学基金项目 (13XZR23)

作者简介: 袁 斐 (1990—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中药活性成分的基础研究及应用。Tel: 15195984239 E-mail: yuanfei201092@126.com

\*通信作者 李 祥 Tel: 13913925677 E-mail: lixiang\_8182@163.com

粉防己碱又称汉防己碱、汉防己甲素，主要来源于防己科植物粉防己的干燥根，属于异喹啉类生物碱，临床上多用于治疗早期轻度高血压、风湿痛、关节痛、神经痛等。孙付军等<sup>[4]</sup>研究粉防己碱与获得性多药耐药小鼠 S<sub>180</sub> 肿瘤细胞的多药耐药性之间的相关性。结果显示，粉防己碱能显著降低耐药细胞的 P-gp、肺耐药蛋白 (LRP) 的表达，减弱该细胞多药耐药的表观特征。在分子水平上研究发现，其可以明显增加细胞凋亡因子 Fas、Trail 的表达，表明粉防己碱逆转肿瘤 MDR 活性与调控细胞凋亡因子有关。此外，粉防己碱能明显抑制 S<sub>180</sub> 耐药细胞的第 2 型拓扑异构酶 (TOPO II) 活性，这也可能是粉防己碱逆转肿瘤 MDR 的有效机制之一。

川芎嗪是川芎和温莪术的主要活性成分，属于吡

嗪类生物碱，目前临床主要用于心血管疾病的治疗。马海英等<sup>[5]</sup>研究发现，川芎嗪能逆转 K562/MDR 细胞的多药耐药性，单独作用于该耐药细胞时，逆转倍数达到 5.2 倍，其逆转机制与下调 P-gp 蛋白表达、增加细胞内阿霉素的浓度有关。值得注意的是，川芎嗪作用缓和，毒副作用较小，有望在临床得到广泛应用。

小檗碱是一种常见的季铵型生物碱。临床研究发现其可通过影响细胞生长周期，抑制 DNA 和蛋白质的合成，影响拓扑异构酶活性，调节凋亡相关因子的表达等多条机制途径发挥抗肿瘤作用。此外，小檗碱还具有一定程度的逆转肿瘤 MDR 活性，文献报道小檗碱能明显下调耐药细胞 TOPO II 的表达，从而在一定程度上逆转肿瘤 MDR<sup>[6]</sup>。此外，还有多种生物碱类成分具有逆转肿瘤 MDR 活性，见表 1。

表 1 具有逆转肿瘤 MDR 活性的生物碱类中药单体成分

Table 1 Monomer components in Chinese materia medica with activity of reversing tumor MDR

成分	代表植物来源	机制	参考文献
苦参碱	豆科苦参 <i>Sophora flavescens</i>	① 降低细胞膜 P-gp、LRP 表达；② 上调 p53、Fas 相关凋亡基因，下调 Bcl-2 相关凋亡蛋白表达	7-8
盐酸千金藤碱	防己科地不容 <i>Stephan ia hainanensis</i>	① 抑制 P-gp 的功能和表达；② 降低 GST-π、NF-κB 活性；③ 抑制 Bcl-2 及 P210bcr/abl 的表达；④ 增强 DNA TOPO II 和 ATP 酶活性	9-12
贝母素甲	百合科浙贝母 <i>Fritillaria thunbergii</i>	① 抑制 LRP 的表达与功能，改善其介导的药物重新分布；② 诱导细胞凋亡；③ 抑制 ERCC1 mRNA 的表达	13
贝母素乙	百合科浙贝母 <i>Fritillaria thunbergii</i>	① 抑制 P-gp 的表达与功能，增加细胞内药物的量；② 诱导细胞凋亡	14
异汉防己碱	小檗科十大功劳 <i>Mahonia bealei</i>	影响 P-gp 的功能，增加细胞内药物的量	15
胡椒碱	胡椒科胡椒 <i>Piper nigrum</i>	① 下调 P-gp、MRP1、BCRP 的表达；② 下调 ABCB1、ABCC1、ABCG2 基因的表达	16
海罂粟碱	罂粟科延胡索 <i>Corydalis yanhusuo</i>	① 抑制转运蛋白及其基因的表达及功能，增加细胞内药物的量；② 激活转运蛋白的 ATP 酶活性	17
靛玉红衍生物 PH II-7	—	① 抑制 P-gp 的表达与功能，增加细胞内药物的量；② 下调 mdr1 耐药基因的表达；③ 细胞周期阻滞，细胞凋亡增加	18-19

### 1.2 黄酮类

丹皮酚主要来源于毛茛科植物牡丹的干燥根皮及萝藦科植物徐长脚的全草。其药理活性广泛，具有镇静、催眠、解热、镇痛、抗炎、抗菌等药理作用。董会月等<sup>[20]</sup>考察了丹皮酚与 K562/ADM 细胞的相关性。研究结果显示，丹皮酚可以阻断 P-gp 的药物外排泵功能，增加细胞内药物的浓度，并使其保持在较高的浓度。RT-PCR 法检测 K562/ADM 细胞中 mdr1、MRP、LRP 基因的表达，发现丹皮酚能

显著下调以上耐药基因的表达；此外，丹皮酚还能下调 p53、Bcl-2 的表达，促进细胞凋亡，从而起到逆转肿瘤 MDR 的作用。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路是诸多信号通路中与细胞增殖、分化密切相关的重要信号途径，在癌细胞分化、侵袭和转移中都起着非常重要的作用。应用免疫印迹检测法显示，丹皮酚作用于耐药细胞后，p38 激酶表达减弱，这可能与其下调耐药细胞 P-gp 的表达以及诱导细胞凋亡有关。综上所述，丹皮酚发挥逆转

肿瘤 MDR 活性是通过多条机制途径综合作用的。

槲皮素具有良好的祛痰、止咳、平喘作用,临床用于治疗慢性支气管炎。杨俊玲<sup>[21]</sup>研究槲皮素与人子宫内膜癌耐药细胞株 B-MD-C1/ADR 的相关性。体外实验结果显示,槲皮素可以从基因水平和蛋白水平降低 P-gp 的表达,增加阿霉素在细胞内的分布。同时,TOPO II  $\alpha$  蛋白表达水平明显升高,这增加了阿霉素的作用靶点,进而增强了对细胞的杀伤作用,从而逆转肿瘤 MDR。体内研究表明,经槲皮素处理后,该耐药细胞株的移植瘤细胞 TOPO II  $\alpha$  蛋白表达水平升高,同样增加了阿霉素的作用靶点,增强了对肿瘤细胞的杀伤作用。进一步研究发现<sup>[22-23]</sup>,抑制转运蛋白的表达、促进肿瘤细胞的凋亡、抑制 P-gp 糖蛋白的表达是槲皮素逆转肿瘤 MDR 的主要机制。他莫昔芬与槲皮素联合用于逆转肿瘤 MDR 时,槲皮素还能增加他莫昔芬的肠道吸收和减弱首关效应<sup>[24]</sup>。此外,3种合成的甲基化槲皮素也被报道具有逆转肿瘤 MDR 活性<sup>[25]</sup>。

木蝴蝶素 A 是从黄芩中分离得到的一种单黄酮,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌活性。有研究报道<sup>[26]</sup>,木蝴蝶素 A 具有逆转肿瘤 MDR 活性。实验结果显示,木蝴蝶素 A 作用于 MCF-7/ADR 细胞后,该细胞的 *mdr1* 基因和蛋白的表达和功能明显下降。90  $\mu\text{g/mL}$  木蝴蝶素 A 能增加 p-Chk2 和 p-P53 的表达,下调 P-gp 糖蛋白的表达,逆转倍数达到 4.68 倍。因此推测,木蝴蝶素 A 逆转肿瘤 MDR 活性的机制可能与通过 Chk2/P53/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 P-gp 表达有关。

此外,5,7,3',4',5'-五甲氧基黄酮(PMF)、淫羊藿衍生物等也被证实具有逆转肿瘤 MDR 活性<sup>[27-28]</sup>。PMF 和淫羊藿衍生物均能通过抑制 P-gp 功能,增加细胞内药物的量,来逆转肿瘤 MDR 活性,此外,淫羊藿衍生物还能下调耐药基因 *mdr1* 的表达。

### 1.3 苯丙素类

一些苯丙素类成分也被报道具有逆转肿瘤 MDR 活性。研究发现<sup>[29]</sup>,五味子甲素能够逆转 K562/ADR 细胞对多柔比星、柔红霉素、长春新碱、紫杉醇的耐药性,50  $\mu\text{mol/L}$  时逆转倍数分别达到 42.5、55.3、30.8、4.0 倍;五味子甲素同样能够逆转 HL60/ADR 对多柔比星、柔红霉素、长春新碱的耐药性,40  $\mu\text{mol/L}$  时逆转倍数分别达到 41.2、44.2、42.5 倍。体内实验表明,450 mg/kg 五味子甲素联合长春新碱能够显著缩小小鼠的肿瘤体积。进一步

研究发现,五味子甲素的逆转效应可能与影响 P-gp、MRP1 蛋白的结构与功能有关。此外,五味子乙素也具有逆转肿瘤 MDR 的作用。王蒙等<sup>[30]</sup>研究发现,25  $\mu\text{mol/L}$  五味子乙素能明显增加阿霉素对 T24/ADM 的细胞毒性作用,使 T24/ADM 细胞对阿霉素的  $\text{IC}_{50}$  由 0.894  $\mu\text{g/mL}$  降至 0.218  $\mu\text{g/mL}$ ,逆转倍数达到 4.11 倍,这可能与它能够抑制药物的外排有关。

蛇床子素是从蛇床子中分离得到的一种香豆素,具有解痉、降血压、抗心律失常、增强免疫功能及广谱抗菌作用<sup>[31]</sup>。17  $\mu\text{mol/L}$  蛇床子素处理后,T24/ADM 细胞对阿霉素、5-氟尿嘧啶和顺铂的敏感性均有不同程度地提高,逆转倍数分别达到 2.64、1.56、1.13 倍。进一步研究发现,蛇床子素能部分逆转 T24/ADM MDR 的作用机制可能是通过抑制 P-gp 蛋白表达实现的。实验发现,从蛇床子中分离得到了3种香豆素类成分欧芹属素乙、爱得尔庭和 9-异丁酰氧基-O-乙酰基哥伦比亚昔元也具有逆转肿瘤 MDR 活性<sup>[32]</sup>。

此外,大黄素、补骨脂素<sup>[33-35]</sup>逆转肿瘤 MDR 的作用机制可能与其下调 P-gp 的表达,增加细胞内药物的浓度有关。

### 1.4 皂苷类

盖晓东等<sup>[36]</sup>研究柴胡皂苷对 K562/ADM 细胞 MDR 的逆转作用发现,用非细胞毒性浓度 5 mg/L 的柴胡皂苷与阿霉素联合作用于该耐药细胞, $\text{IC}_{50}$  值降低了 21.5 倍,即逆转倍数达到 21.5 倍,同时细胞凋亡率与单用阿霉素组相比明显增加。随着柴胡皂苷浓度的增加,K562/ADM 细胞内的阿霉素荧光强度相应增加,与单用阿霉素组差异显著。细胞周期实验结果显示,经柴胡皂苷处理后, $G_0/G_1$  期细胞明显增加,S 期细胞明显减少,提示柴胡皂苷可以将 K562/ADM 细胞阻滞于  $G_0/G_1$  期而发挥作用。综上所述,柴胡皂苷发挥逆转活性的机制可能与诱导细胞凋亡、增加细胞内药物的蓄积和将细胞周期阻滞在  $G_0/G_1$  期有关。

Zhu 等<sup>[37]</sup>研究发现,绞股蓝皂苷 H6 具有潜在的逆转肿瘤 MDR 的活性。虽然 H6 本身对 KB/VCR 细胞毒性较小,但是能增强长春新碱对 KB/VCR 细胞的毒性作用。H6 能促进 KB/VCR 细胞凋亡,明显增加细胞内药物的量。除此以外,H6 还可以降低 P-gp、BCRP 基因的表达。进一步研究发现,它还可以通过刺激 ATP 酶活性来抑制 P-gp 功能,通过

阻断 STAT3 的磷酸化下调耐药基因 MRP1 表达。H6 毒性低, 作用途径多, 具有广阔的开发潜力。

此外, 抑制 P-gp 的表达, 减少化疗药物的外排被认为是三七总皂苷、人参皂苷逆转肿瘤 MDR 的主要机制<sup>[38-40]</sup>。

### 1.5 其他

番荔枝内酯 bullatacin 具有克服肿瘤细胞多药耐药性的作用。Liang 等<sup>[41]</sup>研究发现 bullatacin 主要通过促进耐药细胞凋亡发挥逆转肿瘤 MDR 作用。最新研究表明番荔枝内酯 asimicin 是通过作用于线粒体呼吸链复合酶 I 的 ND2 亚基来发挥 MDR 逆转作用的<sup>[42]</sup>。刘英等<sup>[43]</sup>发现小白菊内酯也具有逆转吉非替尼耐药细胞系 A549/GR 多药耐药的作用。20  $\mu\text{mol/L}$  小白菊内酯联合吉非替尼用药组的逆转倍数达到了 8.66 倍。进一步研究显示, 小白菊内酯能有效降低 survivin、Bcl-2 两种抑制凋亡蛋白的表达, 提示促进细胞凋亡可能是小白菊内酯逆转耐药的机制之一。

曲红光等<sup>[44]</sup>研究灵芝多糖对 SKOV-3/DDP 卵巢癌细胞株顺铂耐药株的作用及其机制, 发现 40、400  $\text{mg/L}$  的灵芝多糖作用于卵巢癌细胞株顺铂耐药株 12~72 h, 该耐药细胞的生长受到明显抑制, 抑制率随着时间的延长和浓度的升高而增加。在最佳抑制浓度 40  $\text{mg/L}$  时, 灵芝多糖作用 36 h 后, 耐药基因 GSTM1、GSTT1、GSTP1 表达均下降, GSTM1 蛋白表达水平明显下降。表明灵芝多糖能够通过抑制耐药基因表达而改善其耐药性, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

$\beta$ -榄香烯为中药莪术中的有效成分, 郝立宏等<sup>[45]</sup>研究发现其在非细胞毒性浓度 4  $\mu\text{g/mL}$  时可显著降低阿霉素对 K562/ADM 细胞的  $\text{IC}_{50}$ , 逆转倍数达到 2.18 倍, 同时明显增强阿霉素对该细胞的凋亡诱导作用, 降低 Bcl-2 及 P-gp 的表达。 $\beta$ -榄香烯可部分逆转 K562/ADM 细胞的耐药性, 可能与抑制 Bcl-2 的表达从而诱导细胞凋亡, 下调 P-gp 表达有关。

薛英威等<sup>[46]</sup>研究三氧化二砷 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) 对胃癌耐药细胞的逆转作用, MTT 实验结果显示, 0.1  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$  使 SGC7901/VCR 耐药细胞对长春新碱、5-氟尿嘧啶及表阿霉素的耐药逆转倍数分别达到 2.09、1.95、2.09 倍。同时, SGC7901/VCR 耐药细胞经 0.1  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$  处理后, SGC7901/VCR 耐药细胞的 P-gp 及 GST-s 蛋白表达明显降低。提示  $\text{As}_2\text{O}_3$  逆转肿瘤 MDR 的机制可能与下调 P-gp、GST-

s 蛋白表达有关。

研究发现, 没药甾酮具有逆转 P-gp 介导的肿瘤 MDR 活性。Xu 等<sup>[47]</sup>研究发现, 2.5~80  $\mu\text{mol/L}$  没药甾酮显著增强了 P-gp ATP 酶活性; 1~100  $\mu\text{mol/L}$  没药甾酮能显著降低细胞内 pH 值, 并呈量效、时效关系。此外, 没药甾酮能显著降低耐药细胞中糖基神经酰胺合酶蛋白的表达, 其机制有待进一步研究。

## 2 中药复方逆转肿瘤 MDR

### 2.1 肠胃清口服液

肠胃清口服液为上海中医药大学附属普陀医院院内制剂, 临床用于消化道肿瘤的治疗, 其主要由黄芪、白术、党参、猪苓、薏苡仁、八月札、米仁、红藤、野葡萄藤等组成。张勇等<sup>[48]</sup>研究发现, 肠胃清药物血清对 HCT116/L-OHP 细胞株有逆转 MDR 作用。MTT 实验结果显示, 7.5%肠胃清药物血清能够增加耐药细胞株 HCT116/L-OHP 对草酸铂的敏感性, 逆转倍数达 2.74 倍。体内实验结果显示, 肠胃清联合草酸铂, 能有效减小肿瘤体积。肠胃清口服液可以逆转 HCT116/L-OHP 细胞的耐药性, 其机制与肠胃清增加胞内 Pt-DNA 加合物水平有关。

### 2.2 白花蛇舌草注射液

白花蛇舌草注射液为白花蛇舌草经提取制成的灭菌水溶液, 主治清热解毒、利湿消肿。许明军等<sup>[49]</sup>研究白花蛇舌草注射液能否逆转 K562/ADM 细胞 MDR。实验结果显示, 加入无毒剂量的白花蛇舌草注射液后, 对 K562/ADM 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值由 41.5  $\mu\text{g/mL}$  降至 30.34  $\mu\text{g/mL}$ , 逆转倍数达到 1.37, 表明白花蛇舌草在一定程度上逆转了 K562/ADM 细胞的 MDR。进一步研究显示, 白花蛇舌草注射液处理后, K562/ADM 细胞凋亡比例增加, Bcl-2 蛋白表达下降, 这可能是其逆转 K562/ADM 细胞耐药的机制之一。

### 2.3 紫龙金

复方中药紫龙金是一种新型的抗癌中药, 由白英、龙葵、黄芪、当归等中药组成。邹珊珊等<sup>[50]</sup>研究发现, 紫龙金作用于 MCF-7/DOX、KBV 200 这 2 种耐药细胞及其亲本细胞,  $\text{IC}_{50}$  值相似, 提示这 2 种耐药细胞对紫龙金没有耐药性。而紫龙金与阿霉素和长春新碱联合使用后, 发现阿霉素和长春新碱的活性明显增强。进一步研究发现, 紫龙金对耐药细胞在 S 期有明显的阻滞作用。同时检测紫龙金对耐药细胞凋亡通路蛋白 PARP 以及调控蛋白 p53 的影响, 发现紫龙金作用 24 h 后, KBV 200 出现明显

的 PARP 蛋白切割片段, p53 在 MCF-7/DOX、KBV 200 中表达均明显降低。由此推测紫龙金逆转 MDR 的机制与通过使凋亡标志蛋白 PARP 出现切割, 启动凋亡通路有关。

#### 2.4 左金丸

左金丸由黄连和吴茱萸配伍而成, 具有治疗肝经火旺、胁肋胀痛、呕吐吞酸等功效, 临床上主要用于治疗胃肠道疾病等。王晓娜等<sup>[51]</sup>建立了 S<sub>180</sub> 小鼠获得性 MDR 模型, 研究左金丸对其的作用。结果表明, 左金丸治疗后, 能明显延长小鼠的生存时间, 延长率达到 60.26%, P-gp 的表达率 2.69% 与耐药模型组的 16.07% 相比, 均有不同程度地降低。由此推测, 对 P-gp 的表达和血清中肿瘤标志物的影响可能是左金丸抗肿瘤和逆转 MDR 的潜在机制。

#### 2.5 四物合剂

四物合剂由白芍、川芎、当归、熟地黄 4 味中药组成, 主治营血虚弱。夏蕾等<sup>[52]</sup>研究发现, 四物合剂具有逆转肿瘤 MDR 的活性。2.8 mg/L 四物合剂能明显逆转 K562/ADM 对阿霉素的耐药性, 逆转倍数达到 8.09 倍。RT-HPLC 检测发现四物合剂作用下的 K562/ADM 耐药细胞内阿霉素的量明显增加, 而 P-gp 蛋白表达变化不大, 由此推测四物合剂逆转肿瘤 MDR 的机制可能与增加细胞内阿霉素的量有关。

#### 2.6 参芪扶正注射液

参芪扶正注射液是以党参、黄芪为原料, 提取有效成分总皂苷、总酚、多糖类物质配制而成, 临床研究表明参芪扶正注射液单药或与化疗联用治疗肿瘤有较好疗效。张锡泉<sup>[53]</sup>研究参芪扶正注射液对 K562/ADM 耐药细胞株的逆转作用, 发现阿霉素与参芪扶正注射液共同作用, 阿霉素对 K562/ADM 的 IC<sub>50</sub> 由 41.51 μg/mL 降低为 24.21 μg/mL, 逆转倍数达到 1.71 倍。进一步研究推测, 参芪扶正注射液对该耐药细胞株的逆转作用与促进细胞凋亡、下调 Bcl-2 凋亡蛋白表达有关。

### 3 中药提取物逆转肿瘤 MDR

伏艳艳<sup>[54]</sup>研究发现, 冬凌草氯仿部位、醋酸乙酯部位能逆转 SGC7901/ADR 细胞的多药耐药性。10、50 μg/mL 冬凌草氯仿部位逆转倍数达到 2.15、3.28 倍, 12、60 μg/mL 冬凌草醋酸乙酯部位逆转倍数达到 2.39、3.53 倍。检测发现, 冬凌草氯仿部位、醋酸乙酯部位可显著增加细胞内阿霉素的蓄积, 可显著抑制细胞内 mdrl 基因及 P-gp 糖蛋白的表达,

因此认为抑制 mdrl 基因表达及其蛋白产物 P-gp 的表达是冬凌草氯仿部位、醋酸乙酯部位逆转 SGC7901/ADR 细胞多药耐药的可能机制。同时, 这也是灵芝醋酸乙酯和正丁醇部位逆转 SGC7901/ADR 细胞多药耐药的可能机制之一<sup>[55]</sup>。柴胡提取物能够下调对长春新碱天然耐药的人肝癌 BEL-7402 细胞内钙离子游离浓度, 可使细胞内长春新碱的浓度升高, 部分逆转其多药耐药性, 推测可能与其钙离子通道阻滞作用有关<sup>[56]</sup>。五味子提取物与阿霉素联合作用时, K562/DOX 细胞存活率明显降低, 进一步研究发现, 这可能与五味子提取物下调 mdrl、MRP mRNA 基因及 MDR1 蛋白表达有关<sup>[57]</sup>。

### 4 结语

临床癌症治疗的失败常常是由于肿瘤 MDR 引起的, 而化学药治疗肿瘤多药耐药时通常存在靶点单一、不良反应多等缺点。因此, 寻找能够逆转肿瘤多药耐药, 高效、低毒的中药有效成分已成为近年来的研究热点。不同类别的中药化学成分具有不同程度的逆转肿瘤细胞多药耐药的活性, 其中以生物碱类成分作用突出。此外, 综合文献报道发现具有逆转肿瘤 MDR 活性的中药单体成分多具有环状结构, 极性中等偏下, 这为寻找能逆转肿瘤 MDR, 更高效、低毒、多靶点的中药活性成分指出了一条方向。

研究发现, 多数中药逆转肿瘤 MDR 的机制基本围绕以下几点: 通过下调转运蛋白的表达, 包括 P-gp、BCRP、LRP、MRP 等蛋白; 下调相关抑制细胞凋亡基因如 Bcl-2 的表达, 上调相关促进凋亡基因如 Bax 的表达; 增强 DNA 的修复能力; 激活 ATP 酶活性等途径。最终使细胞内药物量增加, 恢复耐药细胞对药物的敏感性, 从而逆转肿瘤 MDR。

目前, 对中药 MDR 逆转剂的研究基本都深入到机制, 然而仍然比较浅显, 无法全面阐述其逆转机制; 机制研究指标少, 大多是在低水平上做重复研究; 脱离了中医药大方向, 缺乏中医药理论指导。在研究方法上, 多数研究还局限在体外, 体内研究较少。中药逆转肿瘤 MDR 研究迫切需要早日回到中医药研究的轨道上来, 扩大范围, 提高技术手段, 全面、彻底地阐明其作用机制。

#### 参考文献

- [1] Borst P, Evers R, Koel M, *et al.* A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins [J]. *J Nat Cancer Institute*, 2000, 92(16): 1295-1302.

- [2] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(3): 273-286.
- [3] Holden J A. DNA topoisomerases as anticancer drug targets: from the laboratory to the clinic [J]. *Curr Med Chem*, 2001, 1(1): 1-25.
- [4] 孙付军, 聂学诚, 李贵海, 等. 粉防己碱逆转获得性多药耐药小鼠 S<sub>180</sub> 肿瘤细胞 P<sub>170</sub> 过度表达与调控细胞凋亡相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(4): 280-283.
- [5] 马海英, 赵瑾瑶, 金伟, 等. 川芎嗪对转基因多药耐药细胞 K562/MDR 耐药性的逆转作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(4): 599-603.
- [6] 李贵海, 潘成业, 孙付军, 等. 四种生物碱逆转肿瘤获得性多药耐药与调控细胞凋亡的相关性研究 [J]. 中成药, 2006, 28(7): 1001-1004.
- [7] 李贵海, 王玫, 孙付军, 等. 苦参碱逆转小鼠 S<sub>180</sub> 肿瘤细胞获得性多药耐药基因相关表达产物过度表达的研究 [J]. 中药材, 2006, 29(1): 40-42.
- [8] 战涛. 苦参碱对 CRBH-7919 及其多药耐药细胞 CRBH-7919/mdr1 的诱导凋亡作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [9] 彭有梅, 王宁, 王亚峰, 等. 盐酸千金藤碱逆转 K562/ADR 细胞多药耐药性及其机制 [J]. 药学学报, 2012, 47(5): 594-599.
- [10] 宋玉成, 夏薇, 江金花, 等. 盐酸千金藤素逆转 EAC/ADR 细胞多药耐药性的作用及其机制 [J]. 药学学报, 2005, 40(3): 204-207.
- [11] 武亚玲, 王庆端. 盐酸千金藤素逆转 K562/ADR 细胞的多药耐药性及其与 bcl-2 的关系 [J]. 河南肿瘤学杂志, 2005, 18(2): 93-95.
- [12] 臧彩红, 张艳, 江金花, 等. 盐酸千金藤碱逆转肝癌多药耐药性与 P-gp ATP 酶活性的关系研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 1002-1006.
- [13] 唐晓勇. 浙贝母碱逆转肺癌 A549/DDP 细胞株多药耐药及其机理研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [14] 顾政一, 张裴, 聂勇战, 等. 5 种生物碱胃癌多药耐药逆转剂的筛选及机制研究 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1151-1156.
- [15] Wang T X, Yang X H. Reversal effect of isotetrandrine, an isoquinoline alkaloid extracted from *Caulis Mahoniae*, on P-glycoprotein-mediated doxorubicin-resistance in human breast cancer (MCF-7/DOX) cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43(5): 461-466.
- [16] 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 cells [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 83-87.
- [17] Lei Y, Tan J, Wink M, et al. An isoquinoline alkaloid from the Chinese herbal plant *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang inhibits P-glycoprotein and multidrug resistance-associate protein 1 [J]. *Food Chem*, 2013, 136(3/4): 1117-1121.
- [18] Shi R, Li W, Zhang X, et al. A novel indirubin derivative PHII-7 potentiates adriamycin cytotoxicity via inhibiting P-glycoprotein expression in human breast cancer MCF-7/ADR cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 669(1/3): 38-44.
- [19] 李向上, 林阳, 胡蕴慧, 等. PH II-7 逆转肿瘤细胞 K562/A02 耐药机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 750-753.
- [20] 董会月. 丹皮酚逆转人白血病耐药细胞系 K562/ADM 细胞多药耐药的作用研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2010.
- [21] 杨俊玲. 槲皮素对子宫颈癌耐药细胞株 B-MD-C1 (ADR<sup>+/+</sup>) 的耐药逆转作用及其体内外机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [22] Borska S, Chmielewska M, Wysocka T, et al. *In vitro* effect of quercetin on human gastric carcinoma: Targeting cancer cells death and MDR [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(9): 3375-3383.
- [23] Chen C, Zhou J, Ji C. Quercetin: A potential drug to reverse multidrug resistance [J]. *Life Sci*, 2010, 87(11/12): 333-338.
- [24] Shin S, Choi J, Li X. Enhanced bioavailability of tamoxifen after oral administration of tamoxifen with quercetin in rats [J]. *Int Pharm*, 2006, 313(1/2): 144-149.
- [25] Yuan J, Wong I L K, Jiang T, et al. Synthesis of methylated quercetin derivatives and their reversal activities on P-gp- and BCRP-mediated multidrug resistance tumour cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 54: 413-422.
- [26] 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.
- [27] Choi C, Kim J, Kim S. Reversal of P-glycoprotein-mediated MDR by 5, 7, 3', 4', 5'-pentamethoxyflavone and SAR [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(3): 672-679.
- [28] Liu D, Li Y, Ou T, et al. Synthesis and antimultidrug resistance evaluation of icariin and its derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15): 4237-4240.
- [29] 秦小清. 五味子甲素逆转肿瘤多药耐药的效应及其机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.

- [30] 王 蒙, 刘红耀, 闫 明, 等. 五味子乙素逆转膀胱肿瘤多药耐药的实验研究 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(23): 28-29.
- [31] 王晓华, 张绍谨, 郭 祥, 等. 蛇床子素逆转人膀胱肿瘤 T24/ADM 细胞耐药作用及其机制 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(7): 7-9.
- [32] 张庆林, 赵精华, 毕建进, 等. 蛇床子中 3 种逆转肿瘤细胞多药耐药活性香豆素 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 104-106.
- [33] 姜晓峰, 甄永苏. 大黄素逆转肿瘤细胞多药抗药性的作用 [J]. 药学学报, 1999, 34(3): 164-167.
- [34] 蔡 宇, 蔡天革. 补骨脂素逆转多药耐药细胞系 K562/ADR 耐药性研究 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1164-1166.
- [35] 蔡 宇. 补骨脂素逆转白血病 HL60/HT 耐药细胞研究 [J]. 中成药, 2004, 26(9): 86-87.
- [36] 盖晓东, 厉 春, 李 倩, 等. 柴胡皂苷在体外对人白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性的逆转作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(1): 76-80.
- [37] Zhu H, Liu Z, Tang L, *et al.* Reversal of P-gp and MRP1-mediated multidrug resistance by H6, a gypenoside aglycon from *Gynostemma pentaphyllum*, in vincristine-resistant human oral cancer (KB/VCR) cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 696(1/3): 43-53.
- [38] 王 婷. 三七总皂苷 Rb<sub>1</sub> 对肿瘤耐药逆转作用的实验研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.
- [39] 朴丽花. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 以人乳腺癌细胞多药耐药的逆转作用及其相关机制的实验研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2011.
- [40] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [41] Liang Y J, Zhang X, Dai C L, *et al.* Bullatacin triggered ABCB1-overexpressing cell apoptosis via the mitochondrial-dependent pathway [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2009, doi: 10.1155/2009/867123.
- [42] Nakamaru-Ogiso E, Han H, Matsuno-Yagi A, *et al.* The ND2 subunit is labeled by a photoaffinity analogue of asimicin, a potent complex I inhibitor [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(5): 883-888.
- [43] 刘 英, 姚开泰, 肖广惠. 人肺腺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.
- [44] 曲红光, 高 磊, 贺 丹, 等. 灵芝多糖逆转卵巢癌细胞株顺铂耐药的作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(2): 250-254.
- [45] 郝立宏, 赵瑾瑶, 丁艳芳, 等.  $\beta$ -榄香烯逆转 K562/ADM 细胞 MDR 机制的探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(10): 548-550.
- [46] 薛英威, 韩继广, 李宝馨, 等. 三氧化二砷对胃癌细胞 SGC7901 多药耐药的逆转作用及其机制 [J]. 药学报, 2007, 42(9): 949-953.
- [47] Xu H, Xu L, Li L, *et al.* Reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by guggulsterone in multidrug-resistant human cancer cell lines [J]. *European J Pharmacol*, 2012, 694(1/3): 39-44.
- [48] 张 勇, 陆 海, 孙晓文, 等. 肠胃清逆转结肠癌 HCT116/L-OHP 细胞草酸铂耐药作用及对 Pt-DNA 加合物的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(10): 1843-1848.
- [49] 许明君, 施华球, 苏晓蓉, 等. 白花蛇舌草注射液逆转 K562/ADM 细胞多药耐药的作用和机制 [J]. 中成药, 2008, 30(3): 327-329.
- [50] 邹珊珊, 徐 榕, 何琪杨. 复方中药紫龙金克服肿瘤细胞多药耐药性的机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 601-606.
- [51] 王晓娜, 许丽娜, 齐 艳, 等. 左金丸对小鼠 S180 肿瘤细胞获得性多药耐药 P-gp 的表达及血清肿瘤标志物的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2270-2274.
- [52] 夏 蕾, 沈 朋. 四物合剂对人红白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性的逆转作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(8): 79-82.
- [53] 张锡泉. 参芪扶正液逆转多药耐药细胞株 K562/ADM 耐药性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2006.
- [54] 伏艳艳. 冬凌草提取物逆转 SGC7901/ADR 细胞多药耐药性及其机制研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2012.
- [55] 樊居芳. 灵芝、冬凌草提取物逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞多药耐药性的研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2012.
- [56] 韩晓红, 盖晓东, 薛延军, 等. 柴胡提取物对人肝癌细胞 BEL-7402 细胞内游离钙离子浓度和细胞内 VCR 蓄积的影响 [J]. 肿瘤, 2006, 26(4): 314-317.
- [57] 邱海洋. 五味子提取物逆转阿霉素耐药细胞株 K562/DOX 耐药性的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2009.