

中药逆转肿瘤多药耐药性的研究进展

刘海晔

天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: 多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 是肿瘤化疗失败的主要原因, 也是长久以来困扰着肿瘤治疗的临床难题。MDR 机制的形成是一个多基因、多因素、多水平、多结构和多步骤的复杂过程。克服肿瘤细胞 MDR, 提高抗癌药物疗效已成为当今肿瘤研究的重点与关键课题。目前多数化学药逆转剂往往只针对单一的耐药机制, 且逆转剂本身不良反应较大, 制约着临床的使用。中医药治疗恶性肿瘤有其独特的优势, 在临床上亦取得了可喜的成绩, 越来越多的中药抗癌药物正在被挖掘、被研究、被使用。中药治疗疾病具有多途径、多环节、多靶点的特点, 能明显提高化疗药物对肿瘤的细胞毒作用。从论述 MDR 的机制入手, 综述近年来中药逆转肿瘤 MDR 的研究进展。

关键词: 多药耐药性; 肿瘤; 逆转耐药; 中药; 抗肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)07-1096-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.07.026

Research progress on Chinese materia medica for reversing tumor multidrug resistance

LIU Hai-ye

The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Multidrug resistance (MDR) is the main reason for the failure of cancer chemotherapy and also has long plagued the tumor therapy in clinic. The formation of MDR is a complex process with multi gene, multi factor, multi levels, multi structure, and multi steps. To overcome the MDR in tumor cells and improve the curative effect of anticancer drug have become the focus and key topic in tumor research. Nowadays most Western medicine reversal agents only aim at single resistance mechanism and reversal, but they have many adverse reactions which restrict the clinical use. The treatment of malignant tumor with traditional Chinese medicine (TCM) has its unique advantages and gratifying achievements in clinic, more and more anticancer drugs of Chinese materia medica (CMM) are being excavated, studied, and used. CMM used for the treatment of the disease with the properties of multi-channel, multi link, multi targeted effect, could significantly improve the chemotherapy drugs on tumor cytotoxicity. Many scholars are devoted to TCM reversing MDR in cancer. This paper discusses the mechanism of MDR; The studies on the reversal of MDR of tumor with CMM are reviewed in this paper.

Key words: multidrug resistance; tumor; reversal of multidrug resistance; Chinese materia medica; antitumor

肿瘤的发病率及其死亡率呈逐年上升趋势, 据美国癌症协会估计, 90%以上肿瘤患者的死亡在不同程度上受到耐药影响^[1]。肿瘤耐药的产生可分为原发性耐药和获得性耐药, 根据肿瘤细胞的耐药特点, 其获得性耐药可分为原药耐药 (primary drug resistance, PDR) 和多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 两大类。PDR 是指仅对诱导药物产生交叉耐药; 而 MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时, 对结构和作用机制不同的抗肿瘤药

物产生交叉耐药性, 又称多向性耐药 (pleiotropic drug resistance)。MDR 是肿瘤化疗失败的主要原因, 也是困扰肿瘤治疗的一大难题^[2]。因此, 克服肿瘤细胞 MDR, 提高抗癌药物疗效已成为肿瘤治疗亟待解决的关键性课题。MDR 的形成机制相当复杂, 肿瘤细胞可通过不同途径导致 MDR 的产生, 同时, 单个 MDR 细胞可同时存在多种抗药性的机制, 不同肿瘤耐药机制不同, 同一肿瘤不同细胞株也不尽相同, 任何一种或多种机制联合均可导致 MDR

收稿日期: 2014-10-22

作者简介: 刘海晔 (1972—), 女, 学士, 副主任医师, 研究方向为中医肿瘤。Tel: (022)60335401 E-mail: zlk60335401@126.com

的产生。从天然药物中寻找高效、低毒、作用靶点广泛的肿瘤 MDR 逆转剂 (reverse agents, RRA) 或改造已知 RRA 的化学结构以降低其毒性已成为目前的研究热点^[3-4]。现对近年来中药逆转肿瘤 MDR 的研究进展进行综述。

1 肿瘤 MDR 产生机制

1.1 经典途径介导的 MDR

经典 MDR 机制以跨膜转运蛋白过度表达为基础,降低细胞内药物浓度和/或阻止药物到达细胞内作用靶点而导致肿瘤细胞对多种结构和功能的化疗药物产生耐药。其中 ATP 转运蛋白超家族 (ATP-binding cassette transporter superfamily) 成员介导的药物外排在 MDR 中起了重要作用,也是目前认为最重要的一类耐药机制。其包括 MDR 蛋白 (permeability-glycoprotein, P-gp)、MDR 相关蛋白 (multidrug resistance protein, MRP) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer protein, BCP)。此外还有肺耐药相关蛋白 (lung resistance-related protein, LRP)^[5]。

1.2 非经典途径介导的 MDR

非经典 MDR 途径主要与细胞内特异性酶系统活性的改变从而降低药物的细胞毒作用有关。这种耐药往往并不伴随 P-gp 或 MRP 的高表达,主要包括谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST)、拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II) 以及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等的改变。

1.3 DNA 损伤修复与 MDR

许多抗癌药物以 DNA 作为最终靶点,或直接作用于 DNA 化学结构、或影响核酸合成、或作用于细胞合成周期,通过多种途径引起 DNA 损伤,此时 DNA 损伤修复机制被激活,这种能力越强,化疗药物的作用就越弱,因此细胞修复 DNA 损伤的能力与 MDR 产生密切相关。

1.4 细胞凋亡相关因子及基因与 MDR

肿瘤细胞对凋亡的耐受是 MDR 的重要机制之一,凋亡基因的缺失或抗凋亡基因的过度表达都将导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。Bcl-2 基因家族、突变 p53 基因、C-myc 基因家族、Bax、核转录因子- κ B (NF- κ B)、caspase-3、ras、Fas/FasL 途径、凋亡抑制基因 (survivin)、p38 丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK)、促凋亡因子细胞色素 C (Cyt-C) 和凋亡诱导因子 (AIF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等都参与了肿瘤细胞耐药。

1.5 其他

除上述各种研究比较热门的机制外,肿瘤干细胞、金属硫蛋白 (metallothionein, MT)、热休克蛋白 (HSP) 即应激蛋白 (stress protein, SP)、机体微环境的改变、微量元素水平、激素水平、神经酰胺信号系统等均可能与 MDR 有关。总之,肿瘤 MDR 的发生是多因素、多水平、多机制协同完成的。

2 中药逆转肿瘤 MDR 现状

肿瘤 MDR 涉及到临床常用的多种抗癌药物,如长春花生物碱、蒽环类抗生素、鬼臼类化合物、紫杉醇及放线菌素 D 等都极易发生 MDR。化学药逆转剂往往只针对单一机制,且较严重的毒副作用影响着临床的广泛使用,而中药治疗恶性肿瘤具有多途径、多环节、多靶点、低毒的独特优势。

2.1 中药单体对肿瘤 MDR 的逆转作用

2.1.1 川芎嗪 (tetramethylpyrazine) 川芎嗪是川芎的有效成分之一,属酰胺类生物碱,具有扩张冠状动脉、降低心肌耗氧量、改善心肌缺血损伤及外周血液循环、抑制血小板聚集和抗血栓形成作用,以及钙通道阻滞活性,常被作为肿瘤 MDR 的逆转剂,其主要通过降低谷胱甘肽转移酶 (GST) 的活性、影响 MDR-1 表达和 P-gp 的功能等多种机制逆转耐药。汪选斌^[6]通过建立人肝癌 BEL-7402/ADM 耐药细胞株,进行体外实验发现川芎嗪逆转耐药呈剂量依赖性,同时未发现川芎嗪在细胞内蓄积,其逆转机制与抑制 MDR1、MRP2、MRP3 和 MRPS mRNA 及其蛋白表达有关。商江峰^[7]通过川芎嗪对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 生物学行为影响的研究发现,川芎嗪抑制 MDA-MB-231 细胞的体外增殖,在一定的质量浓度范围内 (≥ 0.5 mg/mL) 表现出时间及质量浓度依赖性,并可将 MDA-MB-231 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,诱导乳腺癌细胞凋亡并显著抑制其黏附及侵袭能力,抑制效应与药物浓度呈正相关。李志询等^[8]发现耐药直肠癌细胞的耐药机制主要是通过上调 P-170、MRP 等耐药蛋白的表达实现,而川芎嗪则可以下调耐药蛋白增敏,因此,川芎嗪可以增加耐药直肠癌细胞对化疗药物的敏感性并提高临床治疗的近期有效率。宋宇宁^[9]采用 MTT 法测定 K562/A02 及 K562 细胞内阿霉素蓄积情况,发现川芎嗪类衍生物 DLJ14 可通过抑制 P-gp 功能和调节 GST- π 相关通路增加阿霉素的细胞毒性,从而实现逆转 MDR。

2.1.2 大黄素 (emodin) 大黄素是大黄的有效成

分,主要存在于大黄的干燥根状茎中,其化学名为 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌,具有抗菌、抗炎、免疫抑制等广泛药理作用。大黄素还是蛋白激酶抑制剂,通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖、影响细胞周期而抑制癌细胞生长,并对肿瘤化疗耐药可能具有一定的逆转作用。郑志宏^[10]在大黄素对慢性粒细胞白血病 K562 细胞株及其耐药细胞株的作用及机制研究中发现:1) 大黄素促进 K562/G01 细胞的增殖,诱导其凋亡,抑制耐药株 K562/A02; 2) 大黄素呈多靶点,包括下调 P210^{Bcr-Abl} 蛋白水平及其下游 PI3K/Akt、MAPK/ERK 信号通路及调节与细胞增殖和凋亡有关的信号分子; 3) 大黄素能够提高化疗药物及伊马替尼对耐药细胞株的作用,部分逆转耐药性。方志强等^[11]通过大黄素对人胆管癌细胞株 QBC₉₃₉ 的抑制作用的研究发现,大黄素可通过下调 P-gp 的表达,表现为浓度依赖性地提高多柔比星(ADM)对胆管癌 QBC₉₃₉ 细胞株的抑制作用。李娟^[12]认为大黄素对卵巢癌细胞具有诱导细胞凋亡、提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力的作用,在卵巢癌的治疗中具有重要的意义。丘禹洪等^[13]采用 MTT 比色法进行药敏实验,蛋白质印迹法检测核苷酸切除修复交叉互补组 1(ERCC1)蛋白的表达情况,发现大黄素对体外培养的乳腺癌细胞株通过下调 ERCC1 的表达水平逆转 MDR,但具有一定的时间和浓度依赖性,且低毒安全。

2.1.3 姜黄素(curcumin) 姜黄素是从姜科植物 *Curcuma longa* L. 中提取的一种相对分子质量小的多酚类物质,通常认为其是姜黄中的最有效成分,研究证明姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗微生物、治疗心血管系统及消化系统疾病等多方面药理作用^[14]。现代药理研究发现姜黄素类化合物具有广谱抗癌作用,近 50 多年来,已报道了姜黄素对乳腺癌、胃癌、肺癌、结肠癌、白血病、黑色素瘤、前列腺癌等均有抑制作用。张怡敏等^[15]采用 RT-PCR 和 Western blotting 方法检测慢性粒细胞白血病 MDR 细胞株 K562/ADM 中 MDR1 基因表达;利用 MTT 实验发现姜黄素通过抑制 K562/ADM 细胞株中 P-gp 的表达而减少阿霉素的外排,增加阿霉素的药效。靳胜等^[16]研究发现姜黄素可抑制 HL60/ADR 及 MCF-7/ADR 的 MRP、Bcl-2 表达从而达到逆转 MDR 的作用。丰宗锋^[17]通过探讨姜黄素与维拉帕米联合应用对胃癌耐药细胞株

SGC7901/ADR MDR 的逆转作用及其可能机制,发现二者联用在逆转胃癌细胞株 SGC7901/ADR MDR 方面具有协同作用,其机制可能与下调 MDR1 基因的表达及降低 P-gp 蛋白表达水平相关。翟闪闪^[18]研究发现姜黄素逆转 K562/ADM 细胞的 MDR 与下调 P-gp、CLC-3 的表达有关。王家智^[19]研究发现姜黄素可以上调大肠癌 LoVo 细胞拓扑异构酶 I mRNA 及蛋白表达,增加伊立替康对 LoVo 细胞的作用位点,增强伊立替康对 LoVo 细胞的杀伤作用,这是二者可能的协同作用机制之一。

2.1.4 苦参碱(matrine) 苦参碱为豆科植物苦参、苦豆子、广豆根等中药中的主要活性成分,属于四环喹啉类生物碱。苦参碱作为一种传统的中药成分,具有抗炎、抗病毒、抗心律失常等多种药理活性。近年来,大量研究发现苦参碱具有促进肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化和抑制肿瘤细胞增殖和转移等作用,苦参碱及氧化苦参碱作为肿瘤 MDR 逆转剂正日益受到重视。陈怡^[20]研究发现苦参碱主要下调 K562/ADMMDR 基因 MDR1 编码的 P-gp 在膜上的表达,从而起到逆转肿瘤耐药的作用,其联合环孢素 A 能明显降低 ADM 对 K562/ADM 细胞的 IC₅₀ 值,提高细胞内 ADM 浓度,增加细胞的凋亡百分率,且逆转效果明显优于单独应用,提示环孢菌素 A 和苦参碱在逆转 MDR 的过程中具有协同作用,这种协同作用亦可体现于环孢菌素 A 与 MAT 逆转 T24/ADM 细胞的耐药性上。战涛^[21]通过观察苦参碱对大鼠肝癌细胞株 CRBH-7919 及其耐药细胞 CRBH-7919/MDR1 生长抑制及耐药性的影响,认为苦参碱可下调 CRBH-7919 和 CRBH-7919/MDR1 细胞 P-gp 基因 mRNA 及蛋白的表达;可诱导 CRBH-7919 细胞凋亡,并且对其 MDR 细胞 CRBH-7919/MDR1 同样有诱导凋亡作用,促进凋亡能力有药物浓度和时间依从性;苦参碱诱导 CRBH-7919 和 CRBH-7919/MDR1 细胞凋亡机制可能与细胞周期阻滞,以及 p53、Bcl-2 与 Fas 的表达相关。

2.1.5 浙贝母碱(贝母素甲, pennine) 浙贝母碱是浙贝母主要活性成分之一,与去氢浙贝母碱(贝母素乙, peiminine)共同作为《中国药典》中浙贝母的质量控制成分,属异甾类生物碱中的瑟文类(cevine groups)生物碱。浙贝母是临床上常用化痰药物,其药理作用包括镇咳化痰、松弛支气管平滑肌^[22]、镇痛、抗炎、降压、活血化瘀、抗溃疡及逆

转细菌耐药^[23]等作用。浙贝母碱的抗肿瘤作用越来越受到广泛认同,尤其是在逆转肿瘤耐药方面具有广泛的应用前景。唐晓勇等^[24]通过观察浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞 MDR 的逆转作用,发现浙贝母碱逆转肺癌 A549/DDP 细胞株 MDR 的机制可能与其促进耐药细胞凋亡、下调 LRP 蛋白表达有关。张裴等^[25]采用 MTT 法及流式细胞仪研究贝母素乙对胃癌耐药细胞 SGC7901/VCR 的逆转及诱导凋亡作用,结果表明贝母素乙可剂量依赖性地抑制胃癌细胞系 SGC7901 和耐药细胞系 SGC7901/VCR 的细胞增殖,能够显著提高其对化疗药(长春新碱、阿霉素、顺铂和 5-氟尿嘧啶)的敏感性及细胞内化疗药物的浓度,贝母素乙和 5-氟尿嘧啶联合用药后能诱导细胞凋亡,细胞凋亡率有浓度依赖性。提示贝母素乙逆转胃癌 MDR 的机制可能与减少药物外排和诱导细胞凋亡相关。

2.1.6 吴茱萸碱(evodiamine) 吴茱萸碱属吲哚喹啉生物碱,是吴茱萸主要活性物质。吴茱萸碱具有多种药理作用,可抑制胃排空、保护缺血心肌、抗炎镇痛、抗肿瘤等。研究表明,吴茱萸碱作用于离体肿瘤细胞株,诱导过表达抗凋亡基因的瘤细胞凋亡,具有杀伤瘤细胞、抑制瘤组织侵袭转移的功效^[26-27],此外吴茱萸碱亦可以影响 NF- κ B 通路。朱丽红等^[28]以吴茱萸碱为研究对象,探讨了该活性物质体外诱导肿瘤细胞凋亡及与有丝分裂延缓(D-mitosis)和细胞周期 M 期滑移(M-slippage)事件的关系,并在此基础上将吴茱萸与青黛联合作用于移植性肝癌小鼠,发现吴茱萸碱可显著抑制肿瘤细胞的生长及分裂复制,且这种抑制作用只对分裂指数高的细胞起作用;吴茱萸碱诱导细胞凋亡的机制可能与线粒体跨膜电位的丢失、影响微管蛋白聚合以及抑制 survivin 基因的表达相关,是一个多靶点作用的过程;吴茱萸碱合用青黛具有抗肿瘤作用,可以抑制荷瘤小鼠瘤体生长和延长其生存时间。董瑞红^[29]研究认为吴茱萸碱作用于 K562、Jurkat 和 Raji 细胞,活性氧类(ROS)水平升高,上调 caspase-3、caspase-9 蛋白水平,上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,证实了吴茱萸碱通过线粒体凋亡途径诱导白血病细胞凋亡的假设。

2.1.7 何首乌蒽醌类化合物 GXHSAQ-1 程道海^[30]通过 GXHSAQ-1 对人卵巢癌耐药细胞株 SKOV3/DDP 耐药性的影响及其可能的作用机制的研究,发现 GXHSAQ-1 可部分逆转 SKOV3/DDP

细胞对顺铂(DDP)或卡铂(CBP)的耐药性,在一定浓度范围内,其逆转作用依浓度增加而增强, GXHSAQ-1 能使细胞周期阻滞于 S 期和 G₂/M 期,还能促进肿瘤细胞凋亡,其作用可能涉及到 HIF-1 和 GSTP1 等基因表达下调以及对 STAT1 信号传导通路的抑制。

2.1.8 靛玉红衍生物 PHII-7 靛玉红是传统中药复方当归龙荟丸的活性成分,属于氧化吲哚类化合物。在我国,当归龙荟丸被用于治疗慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)。北京协和医学院血液学研究所以其有效成分靛玉红为模板,经定量构效关系研究,从合成的几十种衍生物中筛选出 PHII-7,通过一系列的研究,认为 PHII-7 可以抑制经典耐药基因 MDR1 的表达,并可能通过抑制蛋白激酶 Ca(PKCa)的表达,抑制 P-gp 的磷酸化,同时对 P-gp 的表达和功能都产生抑制,结果导致 P-gp 泵功能严重降低,从而逆转耐药肿瘤细胞的耐药状态,并通过作用于有关基因导致细胞周期阻滞,并诱导细胞凋亡^[31]。周园^[32]研究进一步发现 PHII-7 对 K562 细胞及其耐药株 K562/A02 均有明显的杀伤作用,且 IC₅₀ 相近,作用呈浓度依赖性;PHII-7 作用前后两细胞系 MDR1 表达量下调,与其磷酸化和功能密切相关的基因 PKCa 显著下调,与 S 期细胞周期阻滞、凋亡、细胞衰老密切相关的 p21、CHK1 等基因显著上调。师锐赞等^[33-34]研究认为, PHII-7 一方面可诱导耐药的乳腺癌细胞凋亡,另一方面可通过抑制转录因子 AP-1,下调 P-gp 表达,逆转 MCF-7/ADR 的 MDR,其作用机制可能与抑制原癌基因 c-fos 有关。因此, PHII-7 具有抗癌和逆转耐药的双重作用,且安全性优于 verapamil。

2.1.9 欧白芷素 王姝麒^[35]从走马芹中分离得到的香豆素类化合物对 P-gp 介导的肿瘤 MDR 的作用进行了研究,结果表明从香豆素类化合物中分离的欧白芷素,能够通过抑制 K562/A02 耐药细胞株中 MDR1 基因表达和 P-gp 的功能,达到逆转耐药,其中阿霉素的逆转活性最高。

2.1.10 其他 其他研究表明紫草素^[36]、南蛇藤总萜^[37]、蟾酥^[38]、和厚朴酚^[39]、黄芪皂苷 II 和 IV^[40]、甲基莲心碱^[41]、茶多酚^[42]、雷公藤红素^[43]、 β -榄香烯^[44]、藤黄酸^[45]等中药单体均可通过各种途径对肿瘤 MDR 有一定的逆转效果。

2.2 中药提取物对肿瘤 MDR 的逆转作用

近年对于中药提取物抗肿瘤作用的研究越来越

多,如华蟾素注射液、艾迪注射液、复方苦参注射液、榄香烯注射液、康莱特注射液等已成为临床应用广泛的临床制剂。刘瑞媛^[46]通过对冬凌草提取物逆转肿瘤 MDR 研究,证明冬凌草氯仿部位、醋酸乙酯部位和水部位均具有逆转肿瘤 MDR 的作用,并可增加 Caco-2 细胞和 SGC-7901/DDP 细胞内 ADM 的药敏性,且冬凌草中具有逆转 MDR 作用的有效成分不仅仅是冬凌草甲素,还有其他成分。樊居芳^[47]以人乳腺癌细胞株 MCF-7/ADM 为研究对象,从细胞、蛋白、分子 3 个水平探讨灵芝、冬凌草提取物对 MCF-7/ADM 细胞 MDR 的逆转作用及其可能的逆转机制,通过流式细胞术检测细胞内 ADM 的蓄积,发现灵芝醋酸乙酯、正丁醇部位和冬凌草醋酸乙酯、氯仿部位均可以显著增加 MCF-7/ADM 细胞内 ADM 的蓄积,但对敏感系 MCF-7 细胞的影响很小,以上结果说明,灵芝醋酸乙酯、正丁醇部位和冬凌草醋酸乙酯、氯仿部位对 MCF-7/ADM 细胞均具有 MDR 逆转作用,其作用机制主要是通过降低 P-gp 的表达抑制了 P-gp 的活性,从而增加对化疗药物的敏感性达到逆转 MDR 的作用。温郁金提取物中的 β -榄香烯(β -elemene, β -ELE)^[48]、功劳木提取物^[49]、通关藤注射液^[50]等通过实验研究,均在一定程度上可逆转肿瘤 MDR。

2.3 中药复方对 MDR 的逆转作用

中药复方成分复杂,通过多种途径、多个靶点、多种方式在肿瘤的治疗中发挥作用,正日益成为人们研究的热点。

2.3.1 解毒化瘀中药复方 马武开课题组^[51-54]多年来对解毒化瘀中药复方做了全面系统的研究,认为解毒化瘀中药复方含药血清能下调 K562/A02、HL60/ADR 细胞凋亡抑制蛋白 survivin 及 MDRI 基因的表达,抑制 NF- κ B 的活性,因此对白血病耐药细胞有一定的逆转作用;其逆转作用呈剂量依赖性,免疫组化结果提示解毒化瘀方含药血清逆转 MDR 机制是降低 P-gp 和 bcl-2 的表达而发挥作用,但对 p53 基因表达无效。

2.3.2 胃肠清口服液 许建华等^[55]通过观察中药复方肠胃清口服液逆转大肠癌长春新碱(VCR)耐药的作用,发现肠胃清联合 VCR 细胞凋亡率明显增加,与肠胃清口服液可以提高瘤体内 VCR 浓度、诱导细胞凋亡有关。张勇等^[56]通过研究肠胃清逆转人结肠癌耐草酸铂(oxaliplatin, L-OHP)细胞(HCT116/L-OHP)的耐药机制,发现肠胃清通过上

调 HCTR1 蛋白的表达,下调 ATP7A、ATP7B 蛋白的表达,增加细胞内铂-DNA 加合物的量,从而逆转耐药性。

2.3.3 扶正类中药复方 李东梅等^[57]探讨扶正解毒中药复方复康灵辅助化疗治疗乳腺癌的疗效,可使肿瘤缩小,降低临床分期,有助于手术治疗及术式的选择,而复康灵辅助化疗治疗乳腺癌可以逆转 MDR 的部分基因表达,从而达到减毒增效的作用。甘雨良等^[58]观察 55 例胃肠道恶性肿瘤 MDR 基因阳性患者,四君子汤加减联合化疗组的毒副反应及 5 年生存期均优于对照组,认为四君子汤加减对胃肠道恶性肿瘤 MDR 基因阳性病例具有临床优势。李秀军等^[59]通过体外实验观察扶正祛邪中药复方含药血清对急性早幼粒白血病细胞 HL60 及 VCR 诱导的耐药细胞株 HL60/VCR 的生长抑制率,发现扶正祛邪含药血清对 HL60/VCR 及 HL60 均有明显的抑制作用,且其对 HL60/VCR 的细胞毒作用呈剂量依赖性,说明扶正祛邪复方中药具有一定的抑制白血病细胞及逆转其耐药细胞的作用。

2.3.4 紫龙金 紫龙金(Zilongjin, ZLJ)是抗癌中成药,由白英、龙葵、黄芪、当归等中药组成,具有益气养血、清热解毒和化瘀消肿的功效,在临床上应用于胃癌、结肠癌、乳腺癌等常见肿瘤的治疗。邹珊珊等^[60]以 ZLJ 作用于人乳腺癌 MCF-7 和 MCF-7/DOX 耐药细胞及人口腔上皮癌 KB 和 KBV200 耐药细胞,探讨 ZLJ 对 MDR 肿瘤细胞的作用机制,结果显示 ZLJ 通过诱导细胞凋亡以及降低 P-gp 表达逆转耐药,并且没有交叉耐药性。王祥卫等^[61]通过研究 ZLJ 逆转人膀胱癌细胞 MDR 机制,发现 ZLJ 可通过下调 bcl-2 基因的表达,增强 Bax 基因表达诱导人膀胱癌 MDR 细胞凋亡。

2.3.5 益气养阴类中药复方 史哲新等^[62]探讨益气养阴法对微小残留白血病 MDR 因子的影响,结果显示益气养阴含药血清可以改善患者气阴两虚临床症状,还能够上调 Topo II 水平,促进细胞凋亡。其作用机制可能与降低 P-gp 的表达,增加细胞内化疗药物的浓度有关。陈涛^[63]和严鲁萍等^[64]研究认为益气养阴解毒方可以部分提高细胞内 ADM 浓度,具有部分逆转白血病 K562/A02 移植瘤 MDR 的作用,其逆转作用呈剂量依赖性,其逆转 MDR 的机制与降低 bcl-2 的表达,促进耐药细胞凋亡有关。

2.3.6 其他中药复方 中药复方品种繁多,除上述中药复方外化痰散结方^[65]、消岩汤^[66]、平消胶囊^[67]、

小柴胡汤^[68]等也在不同程度、不同途径、不同靶点上对肿瘤细胞的MDR起着逆转作用。

3 展望

目前中医药逆转肿瘤MDR的研究已取得了一定成绩,无论是从耐药机制上,还是从药物研究上,都取得一定的突破,但肿瘤耐药机制复杂,目前研究仍然存在诸多问题。目前对于耐药机制的研究多数集中在MDR基因及其编码的P-gp的经典机制,而对于GST、Topo II、PKC等非经典机制的研究则相对较少;此外,对于中药逆转剂的研究多数为体外实验研究,而对于体内及临床研究则相对较少;中药研究主要偏向单体的研究,对复方制剂研究则相对较少;有些实验研究较为成功的逆转剂临床疗效不确定;中药虽然具有低毒性、多靶点的优势,但也存在着作用弱、靶向性差的问题;某些中药逆转机制尚不清楚,或存在多种逆转机制,尤其是分子机制尚缺乏深入研究。与此同时,也应相信随着科学理论和技术的发展,恶性肿瘤MDR机制必将得到全面揭示,应更多地重视临床研究,加强和加深研究的层次,中医药一定能在逆转MDR方面作出更大的贡献,从而造福于广大的肿瘤患者。

参考文献

- [1] 胡凯文,左明焕. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药研究述评 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(3): 33-36.
- [2] 张峰,岑娟. 肿瘤多药耐药模型的建立与评价方法 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 377-381.
- [3] 王云飞,顾政一,聂勇战,等. 贝母素乙增强阿霉素对胃癌多药耐药裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 686-690.
- [4] 张峰,陈敬清,岑娟,等. 具有高水解稳定性的姜黄素类似物的抗多药耐药肿瘤作用研究 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1736-1742.
- [5] Seheper R J, Broxterman H J, Scheffer G L, et al. Overexpression of a Mr 110,00 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(7): 1475-1479.
- [6] 汪选斌. 川芎嗪对人肝癌多药耐药细胞 ABC 家族的抑制作用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [7] 商江峰. 川芎嗪对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 生物学行为的影响 [D]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [8] 李志询,邵明,周银桃,等. 直肠癌组织耐药相关蛋白的表达及川芎嗪联合化疗的意义 [J]. 国际医药卫生导报, 2010(2): 142-144.
- [9] 宋宇宁. 川芎嗪芪类衍生物对 K562/A02 细胞的耐药逆转作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [10] 郑志宏. 大黄素对慢性粒细胞白血病 K562 细胞株及其耐药细胞株的作用及机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [11] 方志强,董秀山,王世明,等. 大黄素对人胆管癌细胞株 QBC₉₃₉ 的抑制作用 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38(3): 213-215.
- [12] 李娟. 大黄素逆转卵巢癌细胞耐药及抑制侵袭作用机制的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [13] 丘禹洪,周颀,刘昱磊,等. 大黄素下调 ERCC1 蛋白表达逆转乳腺癌化疗耐药的机制研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2012, 22(4): 226-229.
- [14] 罗廷顺,李洪文,刘正文,等. 姜黄素的提取分离与药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 102-107.
- [15] 张怡敏,董邦权,海文利,等. 姜黄素对耐药细胞株 K562/ADM 的耐药逆转作用研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(10): 958-959.
- [16] 靳胜,陈书恩,张曼,等. 姜黄素逆转 HL60/ADR 及 MCF-7/ADR 的多药耐药研究 [J]. 重庆医学, 2010, 39(1): 21-23.
- [17] 丰宗峰. 姜黄素、维拉帕米联合应用逆转胃癌细胞株 SGC7901/ADR 多药耐药性的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [18] 翟闪闪. 姜黄素通过下调 P-gap 和 CLC-3 表达逆转 K562/ADM 细胞多药耐药 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [19] 王家智. 姜黄素联合伊立替康对大肠癌 Iovo 细胞体外生长的影响及作用机制的初步研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [20] 陈怡. 环孢菌素 A 联合苦参碱逆转 K562/ADM 细胞多药耐药的研究及微流控芯片检测药物外排的应用 [D]. 厦门: 厦门大学, 2009.
- [21] 战涛. 苦参碱对 CRBH-7919 及其多药耐药细胞 CRBH-7919/m drl 的诱导凋亡作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [22] 童志远,颜晓燕. 贝母化学成分及质量控制方法研究进展 [J]. 西南军医, 2009, 11(2): 260-261.
- [23] 王耘,胡凯文,安超. 贝母素乙联合氨苄西林舒巴坦抗耐药菌感染的体内实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2010-2013.
- [24] 唐晓勇,唐迎雪. 浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨 [J]. 山东医药, 2012, 52(18): 4-6.
- [25] 张裴,顾政一,孙玉华,等. 贝母素乙逆转 SGC7901/VCR 细胞株多药耐药的初步研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(4): 452-456.
- [26] Kan S F, Yu C H, Pu H F, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human prostate cancer cell lines DU145 and PC3 [J]. *Cell Biochem*, 2007, 101(1): 44-56.
- [27] Lee T J, Kin E J, Kin S, et al. Caspase-dependent and caspase independent apoptosis induced by evodiamine in human leukemia U937 cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(9): 2398-2409.
- [28] 朱丽红. 吴茱萸碱诱导肿瘤细胞凋亡及与 D-mitosis 和 M-slippage 的关系研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [29] 董瑞红. 吴茱萸碱诱导白血病细胞凋亡及其机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [30] 程道海. 何首乌中蒽醌类化合物 GXHSAQ-1 对卵巢

- 癌耐药细胞逆转作用及机制的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2009.
- [31] 苏 晔. PHII-7 作用模式和机理研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [32] 周 园. 3-取代芳基氧化吡啶 (PHII-7) 体内外抗肿瘤活性和肿瘤细胞内的定位 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [33] 师锐赞. 靛玉红衍生物 PHII-7 诱导乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 凋亡并通过转录因子 AP-1 逆转其多药耐药 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2010.
- [34] 师锐赞, 胡晓玲, 彭洪薇, 等. 靛玉红衍生物 PHII-7 通过抑制 c-fos 表达抗乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 增殖 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 40-43.
- [35] 王姝麒. 四种药用植物和一种真菌的化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [36] 任 威. 紫草素逆转人绒癌耐药细胞 JAR/MTX 多药耐药性的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [37] 刘 丽. 南蛇藤总萜对人乳腺癌 MCF-7/ADM 多药耐药的逆转作用以及相关机制的实验研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2009.
- [38] 宋海余. 蟾酥逆转白血病多药耐药的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [39] 田 伟. 和厚朴酚诱导乳腺癌细胞程序性坏死, 协同、增敏 Etoposide 抗肿瘤机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [40] 王培培. 黄芪皂苷 II 和 IV 对人肝癌细胞 BEL-7402/5-FU 的耐药逆转作用及其机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [41] 王启明. 甲基莲心碱对 Tca8113/CBP 卡铂耐药性的逆转作用的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [42] 时华凤, 张海凤, 赵 勤, 等. 茶多酚对 HL-60/VCR 细胞多药耐药的逆转作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(2): 258-261.
- [43] 胡 婕. 雷公藤红素逆转 K562/A02 细胞多药耐药的实验研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [44] 张 斌. β -榄香烯与吉非替尼逆转乳腺癌 MCF-7 细胞他莫西芬耐药的实验研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [45] 朱 晗, 陈宝安. 藤黄酸逆转肿瘤多药耐药的实验研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 794-796.
- [46] 刘瑞媛. 冬凌草提取物逆转肿瘤多药耐药性的研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2011.
- [47] 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.
- [48] 张 斌. β -榄香烯与吉非替尼逆转乳腺癌 MCF-7 细胞他莫西芬耐药的实验研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [49] 王世广. 功劳木提取物 DMAG 逆转人白血病 K562/ADM 细胞多药耐药的研究 [D]. 开封: 河南大学, 2011.
- [50] 钱 军. 通关藤注射液联合铂类药物治原发性肝癌的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [51] 马武开, 姚宇红, 黄礼明, 等. 解毒化瘀药逆转白血病 K562/A02 细胞多药耐药作用的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1224-1226.
- [52] 姚宇红, 严鲁萍, 李秀军, 等. 解毒化瘀含药血清抗白血病细胞及白血病多药耐药细胞的体外实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 828-830.
- [53] 马武开, 李玉莹, 姚血明, 等. 解毒化瘀方含药血清对 K562/A02 细胞凋亡抑制蛋白及核周因子 κ B 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1097-1100.
- [54] 马武开, 姚血明, 李玉莹, 等. 解毒化瘀药对白血病 K562/A02、HL60/Adr 细胞 P-gp、Bcl-2、P53 基因表达影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2321-2323.
- [55] 许建华, 邓皖利, 孙 珏, 等. 肠胃清对人大肠癌细胞 HCT8/V 皮下移植瘤长春新碱耐药的逆转作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(2): 59-63.
- [56] 张 勇, 孙晓文, 许建华, 等. 肠胃清对结肠癌细胞草酸铂药代动力学的影响 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(8): 901-910.
- [57] 李东梅, 蒋晓松, 汤力昌, 等. 扶正解毒法配合新辅助化疗治疗乳腺癌 33 例临床研究 [J]. 世界中医药, 2010, 5(6): 394-396.
- [58] 甘雨良, 焦 丹, 刘文峰. 四君子汤加减联合化疗治疗胃肠道恶性肿瘤多药耐药基因阳性病例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 253-255.
- [59] 李秀军, 严鲁萍, 姚宇红. 扶正祛邪中药复方含药血清抗白血病细胞 HL60 及 HL60/VCR 细胞的体外实验研究 [J]. 广东医学, 2012, 33(7): 896-897.
- [60] 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.
- [61] 王祥卫, 张远宁, 李 杰, 等. 紫龙金逆转人膀胱癌细胞多药耐药研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(10): 1183-1185.
- [62] 史哲新, 杨向东, 高 宏, 等. 益气养阴法对微小残留白血病多药耐药相关因子的影响 [J]. 天津中医药, 2009, 26(6): 453-454.
- [63] 陈 涛. 益气养阴解毒方对 K562/A02 裸鼠移植瘤 MDR 的影响 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2009.
- [64] 严鲁萍, 张伟玲, 姚宇红, 等. 益气养阴解毒方对 K562/A02 裸鼠移植瘤逆转作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2137-2139.
- [65] 田美欣, 孙长岗, 贺珊珊, 等. 指导乳腺癌患者口服化痰散结方对化疗前后 P-gp 表达的影响 [J]. 齐鲁护理杂志, 2010, 16(11): 124-125.
- [66] 张 莹, 贾英杰, 杨 洁, 等. 消岩汤药物血清对 A549/DDP 多药耐药逆转作用的研究 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 334-336.
- [67] 黄超有, 陈建强, 沈 艳, 等. 平消胶囊对乳腺癌多药耐药基因 P-gp、TOPOII 和 GST- π 表达调控的研究 [J]. 岭南现代临床外科, 2011, 11(1): 38-40.
- [68] 张延新, 李成宏, 宋文刚, 等. 小柴胡汤对肝癌化疗耐药性逆转的作用 [J]. 求医问药, 2013, 11(1): 486-487.