

## 中药单体成分逆转肿瘤多药耐药的研究进展

汤 涛<sup>1</sup>, 董 伟<sup>1</sup>, 张 婧<sup>1</sup>, 赵国巍<sup>1</sup>, 管雪静<sup>1</sup>, 廖正根<sup>1\*</sup>, 梁新丽<sup>1\*</sup>, 陈 静<sup>2</sup>

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004
2. 南昌大学第一临床医学院, 江西 南昌 330031

**摘 要:** 肿瘤的多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 是导致肿瘤化疗失败的重要原因之一。中药单体成分因其高效低毒、多靶点、价廉等特性已逐渐在逆转肿瘤多药耐药中得到了重视。以肿瘤多药耐药的相关机制为切入点, 对近年来中药单体成分在逆转肿瘤多药耐药中的研究进行归纳总结, 中药单体成分在逆转肿瘤多药耐药方面具有重要的研究意义。

**关键词:** 肿瘤; 多药耐药性; 中药单体成分; 逆转肿瘤多药耐药; 细胞凋亡

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)04-0792-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.028

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

TANG Tao<sup>1</sup>, DONG Wei<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHAO Guo-wei<sup>1</sup>, GUAN Xue-jing<sup>1</sup>, LIAO Zheng-gen<sup>1</sup>, LIANG Xin-li<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. The First Clinical Medical College of Nanchang University, Nanchang 330031, China

**Abstract:** Multidrug resistance (MDR) is one of the major causes of failure of chemotherapy for tumor. Chinese materia medica (CMM) monomers which can reverse MDR have been paid more and more attention to because of the high efficiency, low toxicity, multiple targets, and low price. This paper made the MDR mechanisms as the breakthrough point and summarized the research on CMM monomers reversing MDR of tumor. The results show that the monomer component of CMM reversing MDR of tumor has important significance.

**Key words:** tumor; multidrug resistance; Chinese materia medica monomers; reversing multidrug resistance of tumor cells; cell apoptosis

化疗是当前消除肿瘤细胞最重要的一个手段, 然而导致化疗失败的最主要问题是肿瘤的多药耐药性 (multidrug resistance, MDR), 即肿瘤细胞对某一种抗肿瘤药物产生耐受性的同时, 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交叉耐药性的现象<sup>[1]</sup>。

中药单体成分因其具有高效低毒、多靶点、特异性强等作用特点, 可通过多个途径来逆转肿瘤

MDR, 现已成为国内外广大研究者的研究热点。研究中药单体成分在肿瘤 MDR 中的逆转作用, 对于改善 MDR 试验方法和开发应用中药逆转剂和化疗增敏剂具有重要意义。肿瘤 MDR 相关机制主要与药物转运泵的表达增加或活性增强、DNA 拓扑异构酶的抑制 (DNA topoisomerase) 或谷胱甘肽转移酶 (glutathione S-transferases, GSTs) 的提高、抗凋亡通路的激活或抗凋亡基因的过表达相关。本文参考

收稿日期: 2016-08-21

基金项目: 国家青年自然科学基金项目 (81303237); 中国博士后科学基金 (2016M590606); “赣鄱英才 555” 工程领导人才培养计划 (赣财教指 [2013] 296 号); 江西省青年科学家培养对象 (20153BCB23019); 青年科学基金 (20161ACB21020)

作者简介: 汤 涛, 在读硕士, 从事生物药剂学方向研究。Tel: 18779175038 E-mail: marryrose1013@163.com

\*通信作者 廖正根, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87119190 E-mail: lyzlyg@163.com

梁新丽, 博士, 副教授, 从事药物新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87119190 E-mail: paln7@163.com

国内外相关文献以肿瘤 MDR 的机制为切入点将中药单体成分在肿瘤 MDR 中的逆转作用进行综述。

## 1 中药单体成分逆转凋亡基因介导的 MDR

细胞凋亡即程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 是指为了维持内环境的稳定, 细胞在特定的内源性和外源性条件下, 细胞激活自身所设定的死亡途径, 并在相关基因的调控下结束自身生命的过程<sup>[2]</sup>。抗细胞凋亡通路的激活和抗凋亡基因的过表达都可能是诱导肿瘤细胞对化疗药物产生 MDR 的重要相关因素。研究发现, 细胞凋亡途径中的相关因子或者基因, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和抗凋亡蛋白 (Survivin、Bcl-2 和 Mcl-2) 的过表达都会表现出 MDR<sup>[3-9]</sup>。

### 1.1 抑制 EGFR-STAT3 信号通路激活

EGFR 的过表达与肿瘤的 MDR 密切相关。EGFR 信号通路主要包括 PI3K/Akt、ERK1/2、JAK/STAT3 和 mTOR/NF- $\kappa$ B 等, 它们在肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和耐药过程中具有重要的作用。所以, EGFR 信号通路已经成为了用于治疗各种肿瘤疾病的小分子抑制剂和抗体药物的潜在靶点<sup>[3]</sup>。

和厚朴酚 (honokiol) 是一个含有烯丙基的联苯二酚类化合物, 是厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 中最主要的 2 个活性成分之一, 在临床上可作为生化调节剂<sup>[4]</sup>。Wang 等<sup>[5]</sup>通过在体内外建立 MDR 肿瘤模型, 研究发现和厚朴酚在 MDRKB 细胞株中通过抑制 EGFR-STAT3 信号通路和下调凋亡受体 (Survivin、Bcl-2 和 Mcl-2) 诱导了线粒体依赖性和凋亡受体介导的细胞凋亡。所以, 无论肿瘤细胞对化疗药物紫杉醇的耐药性如何, 和厚朴酚都能够在肿瘤细胞中有效地诱导细胞死亡, 从而提高紫杉醇的疗效。

苦参碱 (matrine) 是豆科植物苦参、山豆根和苦豆子等中药的主要活性成分之一。魏昌晟等<sup>[6]</sup>研究发现苦参碱能够抑制 MDR1 基因的表达, 降低丝氨酸/苏氨酸激酶 (AKT) 的磷酸水平, 增加抑癌基因 PTEN 的表达, 并从分子和蛋白的水平证实了苦参碱逆转人乳腺癌耐药株 MCF-7/ADM 的作用机制可能与 PI3K/AKT 信号转导通路有关, 认为苦参碱可能是一种 AKT 基因靶点的天然活性抑制剂, 为新药的研发和临床联合用药提供理论依据。

### 1.2 抑制抗凋亡基因的过表达

抑制抗凋亡基因的过表达是治疗肿瘤细胞

MDR 的潜在途径。越来越多的研究表明抗凋亡蛋白 (Survivin、Bcl-2 和 Mcl-2) 可能与肿瘤的多药耐药有直接联系<sup>[7-8]</sup>。抑制这些关键的基因已经被证明触发了细胞的凋亡, 增加了药物对肿瘤细胞的敏感性<sup>[9]</sup>。所以, 在肿瘤细胞中抑制凋亡基因的表达有望成为克服化疗药物的耐药性和提高化疗作用的有效途径。

甲基莲心碱 (neferine, Nef) 是从睡莲科植物莲成熟种子的绿色胚芽中提取出来的一种双苄基异喹啉类生物碱。石书红等<sup>[10]</sup>探讨 Nef 对耐长春新碱人胃癌细胞 SGC7901/VCRMDR 的逆转作用, 研究结果显示, bcl-2 在 SGC7901/VCR 细胞中高表达, 而在 SGC7901 细胞中不表达, 提示 SGC7901/VCR 细胞的 MDR 与 bcl-2 过度表达有关; 经 10  $\mu$ mol/L Nef 处理 24 h 后, SGC7901/VCR 细胞中 bcl-2 表达水平显著下降, 表明 Nef 可能通过下调 bcl-2 表达水平而逆转 MDR。因此, 可以认为 Nef 在逆转胃癌细胞的 MDR 方面具有重要意义。

槲皮素 (quercetin) 是一种多羟基黄酮类化合物, 广泛存在于槐米、桑寄生、贯叶连翘等中药中。王玉波等<sup>[11]</sup>通过对比槲皮素处理前后人肺腺癌 A549/DDP 中 Survivin 蛋白的表达情况发现, Survivin 蛋白表达随槲皮素浓度的增加呈逐渐降低的趋势, 说明 Survivin 蛋白在槲皮素逆转耐药中发挥了非常重要的作用。

## 2 中药单体成分逆转酶系统介导的 MDR

DNA 拓扑异构酶 (DNA topoisomerase) 和谷胱甘肽转移酶 (glutathione S-transferases, GSTs) 是存在于肿瘤细胞中与 MDR 相关的酶。提高 DNA 拓扑异构酶的活性和抑制 GSTs 的活性是逆转肿瘤 MDR 的有效途径。

### 2.1 提高 DNA 拓扑异构酶 II 的活性

DNA 拓扑异构酶是存在于真核生物和原核生物细胞核内的一种重要核酶, 几乎参与了 DNA 代谢过程中的所有活动, 在与 DNA 复制、转录和染色体解离等方面具有重要的调控作用。根据 DNA 拓扑异构酶对 DNA 作用方式的不同, 被分为作用于 DNA 单链的 DNA 拓扑异构酶 I (Topo I) 和作用于 DNA 双链的 DNA 拓扑异构酶 II (Topo II), 且 Topo II 在肿瘤细胞中的量和活性远远高于正常组织细胞。目前, Topo II 已经成为了许多抗肿瘤药物的重要作用靶点, 研究发现 Topo II 介导的 MDR, 在细胞内并没有出现 MDR1 基因的扩增和过表达

现象,主要是通过提高 Topo II 的磷酸化水平和降低 Topo II 酶表达水平以及 Topo II 基因结合位点的突变或者缺失引起药物诱导产生的裂解复合物减少,进而导致 MDR 的产生<sup>[12]</sup>。

盐酸千金藤碱 (cepharanthine hydrochloride, CH) 是从防己科千金藤属植物的块根中提取分离出来的一种单体化合物,经过半合成而获得,属于双苄基异喹啉类生物碱<sup>[13]</sup>。夏薇等<sup>[14]</sup>研究发现 CH 在无细胞毒浓度下具有逆转人乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 细胞耐药性的作用,且逆转倍数为 13.5 倍;CH 在 4  $\mu\text{mol/L}$  时提高了 MCF-7/ADR 细胞中 DNA Topo II 的催化活性并且降低了 GST- $\pi$  的过度表达,但对敏感株 MCF-7 细胞则无影响,这说明 CH 具有逆转 MDR 的作用,其机制可能与提高 DNA Topo II 的活性和降低 GST- $\pi$  的表达有关。

姜黄素 (curcumin) 是从姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的根茎中提取出来的一种酚性色素,是姜黄发挥抗肿瘤作用的主要成分<sup>[15]</sup>。Andjelkovic 等<sup>[16]</sup>研究发现姜黄素是通过调节非小细胞肺癌 NCI-H460/R 耐药细胞株中的 DNA Topo II 来实现肿瘤细胞的 MDR 的逆转作用。

## 2.2 抑制 GSTs 的活性

GSTs 是由多个基因编码,多种同工酶组成,存在于多数生物细胞膜中的超家族酶。根据 GSTs 在细胞内的定位不同,一般可分为  $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $\pi$ 、 $\theta$  及与膜结合的微粒体这 5 种类型<sup>[17]</sup>。其中, GST- $\pi$  与肿瘤细胞间的关系最为密切,其诱导 MDR 产生的机制主要是催化谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 与亲电性抗肿瘤药物 (烷化剂、蒽环类抗癌药物及疏水分子) 相结合,增加药物的极性,从而加快药物的外排,降低药物对细胞的毒性;以及直接与药物相结合来降低药物的活性,通过非酶结合的方式来消除自由基与过氧化物<sup>[18]</sup>。Tang 等<sup>[19]</sup>探讨了 GST- $\pi$  和  $\text{pol}\beta$  基因在食管癌细胞化学耐药过程中的作用,研究结果发现,下调 GST- $\pi$  和  $\text{pol}\beta$  基因表达可逆转食管癌细胞对顺铂的化学敏感性。

木犀草素 (luteolin) 是一种天然的四羟基黄酮化合物,常以糖基化的形式存在,在金银花、紫苏等中药中的量较高,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡以及增敏抗肿瘤药物等作用<sup>[20]</sup>。许静等<sup>[21]</sup>研究表明木犀草素对人白血病耐药株 K562/A02 的耐药性具有明显的逆转作用,且能够显著性地降低 K562/A02 细胞株内 GSH 量。因此认为木犀草素逆转 K562/A02

细胞的机制可能与降低细胞内 GSH 量,下调 K562/A02 细胞 GST- $\pi$  蛋白的表达相关。

茛菪酰胺 (piperlongumine) 又被称为茛菪明碱,是从胡椒科植物茛菪 *Piper longum* L.、长柄胡椒 *P. sylvaticum* Roxb. 及瘤突胡椒 *P. tuberculatum* Jacq. 等的根中分离提取出来的一种生物碱酰胺类化合物<sup>[22]</sup>。Raj 等<sup>[23]</sup>研究表明茛菪酰胺对多种肿瘤细胞具有特异性的细胞毒性且对正常细胞的毒性非常小,已被认为是一种极具潜力的抗肿瘤中药单体化合物。钱钧强等<sup>[24]</sup>研究发现,用 20、30  $\mu\text{mol/L}$  的茛菪酰胺处理后,顺铂 (DDP) 对细胞增殖的抑制率明显上升;Western blotting 实验结果表明 20、30  $\mu\text{mol/L}$  茛菪酰胺使 GST- $\pi$  mRNA 表达分别降低到 68.5% 和 35.4%,这表明茛菪酰胺逆转人肺癌细胞株 A549/DDP 的耐药性可能涉及的机制是加强了 GST- $\pi$  介导的细胞解毒功能。

## 3 中药单体成分逆转转运蛋白介导的 MDR

ABC 跨膜转运蛋白大多属于 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette transponer) 转运蛋白超家族。根据 ABC 跨膜蛋白基因的结构相似性和序列同源性分为从 ABCA 到 ABCG 的 7 个不同的亚家族。ABC 转运蛋白是一类具有 ATP 结合区域的单向底物转运泵的跨膜蛋白,利用 ATP 酶的水解可以主动转运一系列底物跨过细胞膜。ATP 转运蛋白介导的药物外排作用阻止了细胞内药物在靶点的有效聚积和滞留,使细胞内维持较低的药物浓度,从而使肿瘤细胞耐受化疗药物。ABC 外排转运蛋白在肿瘤细胞中的过表达是 MDR 中最普遍的一个机制,研究表明,ABC 转运蛋白中的一些成员包括 P-糖蛋白 (P-gp/ABCB1)<sup>[25]</sup>、多药耐药相关蛋白 (MRP1/ABCC1)<sup>[26]</sup>、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2)<sup>[27]</sup>。另外,肺耐药相关蛋白 (lung resistance protein, LRP)<sup>[28]</sup> 也与 MDR 有一定的关系。

### 3.1 抑制 P-gp

P-gp 是由人体 MDR1 基因编码,相对分子质量为  $1.7 \times 10^5$  的一种跨膜糖蛋白<sup>[29]</sup>。从结构上看,每个 P-gp 分子是由 2 个对称的部分通过连接区域连接而成,每一部分有 6 个跨膜结构域 (transmembrane structure, TM1-6 和 TM7-12) 和邻近的位于细胞膜内侧的胞内核苷酸结合区 (nucleotide-binding domain, NBD1 和 NBD2),这些跨膜结构域与药物相结合,通过 P-gp 的 ATP 酶水解释放出能量,将异源性物质 (包括药物分子) “泵” 出细胞外 (外排

功能),降低细胞内的药物浓度,从而导致肿瘤的MDR<sup>[30]</sup>。中药单体有效成分大部分是通过下调P-gp的表达或者直接抑制外排泵从而起到逆转的作用。

异甘草素(isoliquiritigenin, 2,2,4-三羟基查耳酮),存在于豆科植物甘草*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的根中,具有抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。王灵英等<sup>[32]</sup>研究发现,异甘草素在非细胞毒性剂量下(1、2.5、5 μmol/L)呈浓度依赖性地降低对人肺腺癌阿霉素(Adriamycin, ADM)耐药细胞A549/R的IC<sub>50</sub>值,其逆转倍数分别为2.43、5.43、42.15;荧光分光光度法结果显示不同浓度异甘草素可使A549/R细胞内ADM蓄积浓度分别增加2.6、4.8和9.7倍;荧光定量PCR和Western blotting实验表明异甘草素可明显抑制A549/R细胞MDR1基因和P-gp蛋白的表达水平。由此可认为异甘草素可能是通过抑制P-gp基因和蛋白的表达来逆转A549/R细胞对ADM的MDR。

双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)为青蒿素类药物在体内的主要活性代谢产物,具有较强的抗肿瘤活性<sup>[33]</sup>。黄望香等<sup>[34]</sup>研究发现DHA(10、20、40 μmol/L)呈浓度依赖性地降低对人白血病阿霉素耐药细胞株K562/ADM的IC<sub>50</sub>值,其耐药倍数分别为1.46、1.90和3.62;流式细胞仪检测结果显示DHA增加了K562/ADM细胞内药物蓄积量,减少药物外排量,增加了耐药细胞内药物的浓度,并且通过对细胞内P-gp表达水平的检测发现DHA应用前后K562/ADM细胞膜上P-gp的表达水平无明显差异。由此可推测DHA不是通过降低P-gp的表达来逆转MDR,而是通过抑制肿瘤细胞膜上P-gp的“药泵”功能来逆转K562/ADM细胞的MDR。

人参皂苷Rh<sub>2</sub><sup>[35]</sup>、蛇床子素<sup>[36]</sup>、藤黄酸<sup>[37]</sup>和吴茱萸碱<sup>[38]</sup>都是极具潜力的中药单体逆转剂,通过下调P-gp蛋白的表达水平能有效地逆转肿瘤细胞中的MDR。

### 3.2 抑制多药耐药相关蛋白家族(multidrug resistance related protein, MRPs)的过表达

MRPs也属于ATP能量依赖性跨膜转运蛋白,通过将药物外排从而介导肿瘤的MDR。MRPs包含了9个成员:MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5、MRP6、MRP7、MRP8和MRP9,每一个成员都具有自己独特的生理功能和底物特异性。MRPs主要是分布在正常组织中,但是在肿瘤组织中的表达水平却显著高于正常组织。MRPs的结构和功能虽然

与P-gp类似,但其耐药作用却与P-gp无关。研究表明,MRP的表达增加会导致细胞内化疗药物的蓄积,从而降低药物的敏感性<sup>[39-40]</sup>。

粉防己碱(tetrandrine, Tet)又被称为汉防己甲素,是一种天然的钙离子通道抑制剂,属于双苄基异喹啉类衍生物,具有抗肿瘤、增加放疗敏感性和逆转肿瘤细胞MDR等作用<sup>[41]</sup>。湛海燕等<sup>[42]</sup>研究发现,Tet在非细胞毒性浓度(0.625 μg/mL)下作用于人乳腺癌三苯氧胺(tamoxifen, TAM)耐药细胞MCF-7/TAM,其逆转倍数为2.0;荧光定量PCR和Western blotting检测结果从基因和蛋白水平两方面证实Tet逆转MCF-7/TAM细胞的耐药机制是通过抑制MRP1的过表达而达到逆转MDR的作用。

白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种非黄酮类多酚化合物,主要来源于蓼科蓼属植物虎杖*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.<sup>[43]</sup>。Kim等<sup>[44]</sup>研究发现对细胞加入了没有毒性浓度的RSV之后,RSV通过抑制MDR1和MRP1蛋白表达,显著增强了在MCF-7/ADR和MDA-MB-231细胞株中阿霉素诱导的毒性。RSV可以通过与阿霉素的协同作用下调MRP1的表达,从而增加阿霉素在细胞内的积累。

### 3.3 抑制BCRP的过表达

BCRP含有655个氨基酸残基,其结构与P-gp和MRPs略有不同,只包含了1个跨膜结构和1个ATP结合位点,是ABC转运蛋白超家族中唯一一个能量依赖性半跨膜转运蛋白,主要是通过形成同源或异源二聚体来实现对药物的外排,从而产生MDR。

β-榄香烯(β-elemene, β-ELE)是从温莪术中提取的II类非细胞毒性的广谱抗肿瘤新药,属于倍半萜烯类成分,许多基础和临床研究证实了β-榄香烯具有广谱抗肿瘤作用且毒性反应轻微<sup>[45]</sup>。李雯等<sup>[46]</sup>经PCR、流式细胞术研究发现采用低细胞毒量的β-ELE作用于MCF-7/ADM细胞,P-gp和BCRP的mRNA水平下调。由此可推测β-ELE作为逆转剂可以降低P-gp和BCRP的表达水平。

熊果酸(ursolic acid)属于五环三萜类化合物,是陆英、女贞子、车前草、夏枯草和白花蛇舌草等中药中的有效成分,具有抗肿瘤等生物学效应<sup>[47-48]</sup>。王文静等<sup>[49]</sup>研究发现当熊果酸联合顺铂使用时,对于肿瘤组织的抑制作用明显优于单用顺铂;当给予不同剂量的熊果酸干预后,卵巢癌干细胞中高表达的耐药指标ABCG2得到了明显的抑制,并且表现

为剂量依赖性；故推测其作用机制可能是通过降低耐药基因 ABCG2 的表达来逆转耐药。

### 3.4 抑制 LRP 的过表达

LRP 是由 Scheper 等<sup>[50]</sup>首先在一株无 P-gp 表达的多药耐药的非小细胞肺癌细胞株中发现的一个蛋白质，其相对分子质量为  $1.1 \times 10^5$ 。LRP 和 P-gp、MRPs 不同，但 LRP 介导的药物耐受性非常广，包括一些 P-gp 不能介导的耐受药，主要分布在胞质和核膜中，是构成人体穹窿蛋白（major vault protein, MVP）的主要成分<sup>[51-52]</sup>。LRP 产生耐药性的机制是通过囊泡包裹药物和有害物质的方式阻碍药物与细胞核内作用靶点结合，然后通过转运和胞吐机制将药物转运到细胞外，从而降低细胞内的药物浓度。

4'-甲醚-黄芩素（4'-methylether-scutellarein, 4'-M-S）属于黄酮类衍生物，是从马鞭草科植物马鞭草 *Verbena officinalis* L. 中提取出来的一种单体化合物。研究者通过建立人绒毛癌依托泊苷（etoposide, VP16）耐药细胞株 JAR/VP16 模型和人绒毛膜癌多药耐药细胞 JAR/VP16 的移植瘤裸鼠模型，从体外和体内两方面来研究 4'-M-S 的逆转作用。研究结果表明<sup>[53-55]</sup>，将 4'-M-S 与 VP16 联合用药后，发现在体外对耐药细胞株具有明显的协同增敏作用，对 VP16 的耐药倍数为 5.02 且逆转率达到 81.19%；体内实验发现 4'-M-S 通过降低 P-gp 和 LRP 的表达，有效地增加化疗药物在细胞内的浓度和蓄积，增强了对 MDR 肿瘤细胞的毒性，从而发挥耐药逆转作用。因此认为 4'-M-S 有可能成为临床上治疗人绒毛膜癌有效的化疗辅助药物和肿瘤多药耐药逆转剂。

浙贝母碱（peimine）是浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 中主要的有效成分之一，近年来因其具有抗肿瘤、逆转耐药的作用已逐渐得到广大研究者的认同<sup>[56-57]</sup>。唐晓勇等<sup>[58]</sup>进行了浙贝母碱逆转人肺癌 A549/DDP 耐药细胞株的相关研究，研究结果显示，与 DDP 组比较，浙贝母碱组的 LRP 蛋白和 ERCC1 mRNA 的表达明显降低，提示浙贝母碱可通过抑制 LRP 蛋白和 ERCC1 mRNA 的表达来逆转顺铂类药物的 MDR。

## 4 结语

肿瘤 MDR 形成的机制是一种多因素、多基因和多步骤综合作用的结果，主要包括药物转运泵的表达增加或活性增强、DNA 拓扑异构酶的抑制或 GSTs 的提高、抗凋亡通路的激活或抗凋亡基因的过

表达。所以，近年来关于如何克服肿瘤的 MDR 以及寻找一种高效低毒、价廉的逆转剂成为了国内外研究者的研究热点。中药单体成分具有高效低毒、多靶点、特异性强等多重作用，已逐渐获得了广大研究者的青睐。但是目前中药单体成分在肿瘤多药耐药中的作用研究还存在着一些问题：（1）该类研究主要还是停留在 MDR1/P-gp 这一个经典机制的研究当中，肿瘤 MDR 机制绝非局限于单一机制，只有从多途径、多角度、多因素、多靶点上进行研究才能更好地寻求中药单体逆转剂。（2）该类研究目前主要还是以体外研究为主，对于体内研究相对较少。只有进行体内外相结合研究才能为更好地寻找出中药单体逆转剂从而为临床研究提供理论基础。（3）研究者们对于中药单体成分的研究通常只注重单一的作用机制，而忽略其他机制对其影响。

### 参考文献

- [1] Balaji S, Udupa N, Chamallamudi M, et al. Role of the drug transporter ABCC3 in breast cancer chemoresistance [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): 1-22.
- [2] 谢闰娥, 杜晶春, 徐霞. 雷公藤红素对紫杉醇耐药乳腺癌细胞生长的抑制作用 [J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(3): 335-338.
- [3] Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-Directed therapeutic antibody cetuximab [J]. *Sci Transl Med*, 2011, doi: 10.1126/scitranslmed.3002442.
- [4] 陈淑珍. 和厚朴酚的抗肿瘤实验治疗及其分子作用靶点的研究进展 [J]. *药学学报*, 2016, 51(2): 202-207.
- [5] Wang X, Beitler J J, Wang H, et al. Honokiol enhances paclitaxel efficacy in multi-drug resistant human cancer model through the induction of apoptosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): 1-11.
- [6] 魏昌晟, 沈义军, 张智, 等. 苦参碱逆转乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 多药耐药与 PI3K/AKT 通道的关系 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(22): 2254-2258.
- [7] Knauer S K, Unruhe B, Karczewski S, et al. Functional characterization of novel mutations affecting survivin (BIRC5)-mediated therapy resistance in head and neck cancer patients [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2): 395-404.
- [8] Goldsmith K C, Gross M, Peirce S, et al. Mitochondrial Bcl-2 family dynamics define therapy response and resistance in neuroblastoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2565-2577.
- [9] Leeman-Neill R J, Cai Q, Joyce S C, et al. Honokiol inhibits epidermal growth factor receptor signaling and enhances the antitumor effects of epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9): 2571-2579.
- [10] 石书红, 张辉. 甲基莲心碱对耐长春新碱人胃癌细胞多药耐药性逆转机制的初步研究 [J]. *实用癌症杂志*

- 志, 2012, 27(4): 334-336.
- [11] 王玉波, 卢兆桐, 张庆广, 等. 槲皮素对肺癌细胞 A549/DDP 多药耐药的逆转作用 [J]. 滨州医学院学报, 2013, 36(2): 86-89.
- [12] Cantero G, Campanella C, Mateos S, *et al.* Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin [J]. *Mutagenesis*, 2006, 21(5): 321-325.
- [13] 杨德智, 胡堃, 张燕, 等. 盐酸千金藤素国家一级有证标准物质的研制 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(3): 266-271.
- [14] 夏薇, 王宁, 王庆端. 盐酸千金藤碱逆转 MCF-7/ADR 细胞多药耐药性的作用及其机制 [J]. 重庆医学, 2011, 40(1): 14-16.
- [15] 张英, 李冬梅, 邢颖. 姜黄素的药理作用与载体研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(13): 1850-1853.
- [16] Andjelkovic T, Pesic M, Bankovic J, *et al.* Synergistic effects of the purine analog sulfinosine and curcumin on the multidrug resistant human non-small cell lung carcinoma cell line (NCI-H460/R) [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(7): 1024-1032.
- [17] 邹翩, 裴江鸿, 石卫, 等. 基于 GST- $\pi$  的抗肿瘤药物研究进展 [J]. 药学学报, 2016, 51(2): 241-247.
- [18] Vasieva O. The many faces of glutathione transferase pi [J]. *Curr Mol Med*, 2011, 11(2): 129-139.
- [19] Tang Y, Xuan X Y, Li M, *et al.* Roles of GST- $\pi$  and pol $\beta$  genes in chemoresistance of esophageal carcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7375-7379.
- [20] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展 [J]. 生命科学, 2013, 25(6): 560-565.
- [21] 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.
- [22] 张鹏, 黄启来, 华子春. 葎萜酰胺的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 201-204.
- [23] Raj L, Ide T, Gurkar, A U, *et al.* Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231-234.
- [24] 钱钧强, 孙蓓, 房志仲. 葎萜酰胺对人肺癌 A549/DDP 细胞耐药性的逆转作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(47): 4433-4436.
- [25] Thomas H, Coley H M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein [J]. *Cancer Control*, 2003, 10(2): 159-165.
- [26] Cole S P, Deeley R G. Multidrug resistance-associated protein: sequence correction [J]. *Science*, 1993, 260(5110): 879.
- [27] Xie N, Mou L S, Yuan J H, *et al.* Modulating drug resistance by targeting BCRP/ABCG2 using retrovirus-mediated RNA interference [J]. *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0103463.
- [28] Kawabata S, Oka M, Shiozawa K, *et al.* Breast cancer resistance protein directly confers SN-38 resistance of lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(5): 1216-1223.
- [29] 朱宝英, 黄静, 王永林, 等. P-糖蛋白及肿瘤多药耐药的逆转 [J]. 中国药房, 2011, 22(6): 550-552.
- [30] Chen Z L, Shi T L, Zhang L, *et al.* Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 153-164.
- [31] Yang E J, Min J S, Ku H Y, *et al.* Isoliquiritigenin isolated from *Glycyrrhiza uralensis* protects neuronal cells against glutamate-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4): 658-664.
- [32] 王灵英, 郑好, 张新华, 等. 异甘草素对肺癌细胞 A549 阿霉素耐药的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(12): 1190-1192.
- [33] 裴晔, 牛小慧. 双氢青蒿素联合顺铂对荷瘤大鼠细胞因子的影响 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(1): 30-32.
- [34] 黄望香, 曾雪花, 李翠霞, 等. 双氢青蒿素对白血病多药耐药 K562/ADM 细胞的逆转作用 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(15): 1810-1812.
- [35] 李萍, 陈善. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 逆转 MCF-7/ADM 多药耐药性的研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 8-10.
- [36] 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.
- [37] 杨平, 曹杰, 谭明华, 等. 藤黄酸逆转人结肠癌细胞株 SW480 奥沙利铂耐药性的作用及机制研究 [J]. 中华普通外科学文献, 2013, 7(4): 273-277.
- [38] 李晓朋, 冯子强, 石雪萍, 等. 吴茱萸碱逆转 K562/Adr 细胞多药耐药的实验研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2123-2129.
- [39] Yan L H, Wei W Y, Cao W L, *et al.* Overexpression of CDX2 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 321-332.
- [40] Yan L H, Wei W Y, Cao W L, *et al.* Overexpression of E2F1 in human gastric carcinoma is involved in anti-cancer drug resistance [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 904-914.
- [41] 邢志博, 王凤梅, 王翠平, 等. 粉防己有效成分的药理活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 241-246.
- [42] 谌海燕, 陈信义. 粉防己碱抗人乳腺癌细胞 MCF-7/TAM 对三苯氧胺的耐药性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 488-491.
- [43] 李洁, 熊兴耀, 曾建国, 等. 白藜芦醇的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(2): 100-108.
- [44] Kim T H, Shin Y J, Won A J, *et al.* Resveratrol enhances chemosensitivity of doxorubicin in multidrug-resistant human breast cancer cells via increased cellular influx of doxorubicin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(1): 615-625.
- [45] 吴稚冰, 马胜林.  $\beta$ -榄香烯抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2255-2257.

品说明书上的信息,所以本次测试的结论符合欧盟指令《2001/83/EC》、《Directive 2004/27/EC》以及欧盟可读性测试指导原则。

### 3 结语

欧盟法规对于药品说明书可读性测试的要求在很大程度上防止和规避了由于患者对药品的不当理解和误用所造成的药害事件,也证明了欧盟重视患者的用药体验,体现了欧盟高度的人性化的服务理念,这是一项非常科学的药品监督和管理制度。

目前,我国还没有系统全面的药品说明书评定准则,尤其在患者可读性研究方面缺乏足够的指南规范和指导意见,这不仅导致药品生产企业在制定药品说明书时缺少依据,也给患者安全、科学、有效用药埋下了隐患。因此,通过借鉴国外经验,制定符合我国国情及药品审评原则的说明书可读性测试指导原则

和法规,用以保障药品说明书的客观性、合理性及保证用药安全,是中国药品研发国际化发展趋势。

### 参考文献

- [1] 药品说明书和标签管理规定 [S]. 2006.
  - [2] 赵智恒. 欧盟药品说明书可读性指导原则简介与启示 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(4): 207-210
  - [3] European Commission. Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. Directives 2001/83/EC [S]. 2001.
  - [4] European Commission. Guidance concerning consultations with target patient groups for the package leaflet [S]. 2006.
  - [5] European Commission. Guideline on the readability of the labeling and package leaflet of medicinal products for human use, ENTR/F/2/SF/jr (2009) D/869 [S]. 2009.
- 
- (上接第 797 页)
- [46] 李 雯, 董 岩, 王 玲, 等.  $\beta$ -榄香烯对 MCF-7/ADM 细胞株中乳腺癌干细胞作用的初步研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 683-687.
  - [47] 赵志栋, 高 宁. 熊果酸抗肿瘤作用分子机制的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(24): 1969-1972.
  - [48] 汤新慧, 严丽芳, 徐力致, 等. 齐墩果酸乌苏酸积雪草酸护肝及抗氧化作用的比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2824-2826.
  - [49] 王文静, 吴韶飞, 郭飘婷, 等. 熊果酸对卵巢癌细胞荷瘤裸鼠耐药的逆转作用 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 70-76.
  - [50] Scheper R J, Broxterman H J, Scheffer G L, et al. Overexpression of a M(r) 110, 000 vesicular protein in nonP-glycoprotein-mediated multidrug resistance [J]. *Cancer Res*, 1993, 4(53): 1475-1479.
  - [51] Kerr E H, Frederick P J, Egger M E, et al. Lung resistance-related protein (LRP) expression in malignant ascitic cells as a prognostic marker for advanced ovarian serous carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 3059-3065.
  - [52] 律 洁, 田玉峰. 抑制 Src 酪氨酸激酶活性对人肺癌 A549/DDP 细胞耐药性及 MDR1 和 LRP 表达的影响 [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(9): 501-506.
  - [53] 徐 珊, 罗 莉, 朱利群, 等. 4'-甲醚-黄芩素对绒癌耐药细胞株多药耐药性的逆转作用研究 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(11): 1061-1073.
  - [54] 朱利群, 徐 珊, 李 卓, 等. 4'-甲醚-黄芩素逆转人绒毛膜癌耐药细胞株多药耐药性的相关机制研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 9(9): 1215-1219.
  - [55] 李 卓, 朱利群, 徐 珊, 等. 4'-甲醚-黄芩素对耐药性人绒毛膜癌的耐药逆转作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(2): 182-187.
  - [56] 李泽慧, 安 超, 胡凯文, 等. 浙贝母总生物碱对人肺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用 (英文) [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 315-320.
  - [57] 刘韦鋈, 邹富胜, 李东华. 浙贝母抑制耐药肿瘤 P-糖蛋白的活性组分研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(4): 379-382.
  - [58] 唐晓勇, 唐迎雪, 许 鹏, 等. 浙贝母碱对 A549/顺铂耐药肺癌细胞株核苷酸 ERCC1 基因及 LRP 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1490-1494.