

肿瘤多药耐药发生机制及中药逆转研究进展

刘彦娟^{1,2}, 曹雨虹^{2,3*}, 匡荣^{1,2*} (1. 浙江工业大学绿色制药协同创新中心, 杭州 310032; 2. 浙江省食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局化妆品动物替代试验技术重点实验室, 杭州 310052; 3. 浙江大学转化医学研究院, 杭州 310029)

摘要:化疗是肿瘤治疗常用的手段之一,但肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)的发生给肿瘤治疗增加了巨大困难,对患者的生理和心理都造成了严重的伤害。目前临床上对肿瘤MDR的研究和治疗都相对欠缺,寻找肿瘤MDR的逆转剂和逆转策略也成了亟待解决的问题。笔者对肿瘤MDR发生机制、逆转手段以及中药作为逆转剂的研究进展进行综述,旨在为今后研究肿瘤MDR提供参考。

关键词:多药耐药;转运蛋白;P-糖蛋白;中药逆转

doi:10.11669/cpj.2024.07.001 中图分类号:R966 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)07-0561-10

Research Progress of Mechanism of Tumor Multidrug Resistance and Reversal by Traditional Chinese Medicine

LIU Yanjuan^{1,2}, CAO Yuhong^{2,3*}, KUANG Rong^{1,2*} (1. Collaboration Innovation Center of Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China; 2. NMPA Key Laboratory for Animal Alternative Testing Technology of Cosmetics, Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 3. Institute of Translational Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

ABSTRACT: Chemotherapy is one of the commonly used methods for tumor treatment, but the occurrence of multidrug resistance (MDR) in tumors has added great difficulties for tumor treatment, causing serious harm to patients' physiology and psychology. At present, there is a relative lack of research and treatment on tumor resistance in clinical practice, and finding reversal agents and strategies for tumor resistance is an urgent problem to be solved. This article reviews the mechanism of tumor multidrug resistance and its reversal methods and research status of Chinese medicine as reverse agent, aiming to provide reference for future research.

KEY WORDS: multidrug resistance; transporter protein; P-glycoprotein; Chinese medicine reversal

近几年来,恶性肿瘤频发,严重影响人类的生活和健康。根据世界卫生组织(WHO)的报告,恶性肿瘤是全球死亡的主要原因之一。到2050年,将有超过2700万的新增恶性肿瘤患者和1710万死亡病例^[1-2]。对恶性肿瘤而言,化疗仍是主要的治疗手段。然而,在治疗过程中最常出现的问题就是肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)。MDR是指肿瘤细胞对某种药物产生耐药,进而对结构、细胞作用靶点和作用机制不同的多种化疗药物产生交叉性耐药^[3]。肿瘤耐药的产生不仅给恶性肿瘤患者增添了痛苦,同时也给恶性肿瘤的治疗增加了困难。因此,发现并开发高效低毒的逆转剂对于治疗肿瘤MDR以及最大限度地激发抗肿瘤药物治疗潜力至关重要。

1 MDR发生机制

造成化疗失败很大一部分原因是肿瘤的耐药性。化疗

期间癌细胞的MDR可能与多种机制相关,包括MDR基因以及其他相关蛋白改变、药物作用浓度降低、药物代谢酶改变如谷胱甘肽上调导致结合增加使药物失活、DNA修复增强、细胞周期蛋白如p53基因的突变导致的凋亡失败^[4]等(图1)。这些机制都会导致给药疗效的降低,增加肿瘤治疗的难度。

1.1 药物外排增强

转运蛋白的过表达是介导MDR发生的重要原因之一。目前发现与MDR有关的蛋白质包括:P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp/ABCB1)、多发耐药相关蛋白(multidrug resistance associated protein, MRP/ABCC1)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer protein, BCRP/ABCG2)、肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein, LRP)等^[3,5]。这些外排“泵”将进入细胞的抗肿瘤药物排出细胞外,使细胞内的药物浓度降低至

基金项目:国家自然科学基金项目资助(82204348)

作者简介:刘彦娟,女,硕士研究生 研究方向:肿瘤多药耐药 *通讯作者:曹雨虹,女,博士,副主任药师 研究方向:肿瘤多药耐药
Tel:18817266930;匡荣,男,博士,主任药师 研究方向:药理毒理学 Tel:(0571)87180393

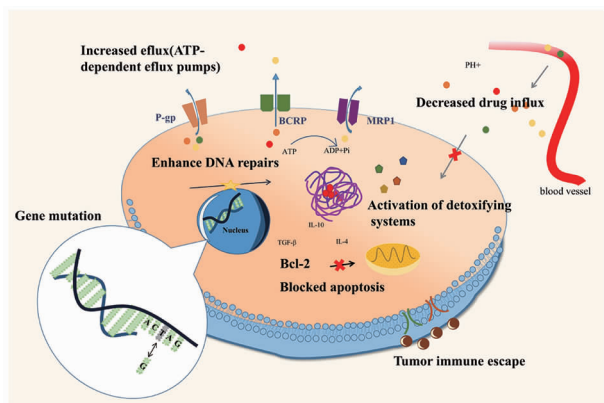


图1 肿瘤耐药发生机制

作用阈值以下,造成细胞耐药。Kong^[6]等用转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 对人肝癌 HepG2 细胞的耐药性进行诱导,发现经 TGF- β 1 处理 12 d 后的 HepG2 细胞,伊马替尼对 HepG2 细胞中的半抑制浓度值 (12.59 ± 1.04) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加到 (29.41 ± 1.02) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。进一步研究发现 TGF- β 1 可能是通过 HOTAIR/miR-145 轴介导上调 HepG2 细胞中 P-gp 和 BCRP 的表达导致细胞内药物浓度降低。

1.2 基因突变

某些癌基因突变或激活会造成肿瘤细胞对化学药物敏感性降低。 $p53$ 是一种抑癌基因,参与多种细胞过程包括生长阻滞、衰老、凋亡和 DNA 修复^[7]等。已有研究表明, $p53$ 可能是通过其寡聚化结构域,抑制 $p53$ 依赖的促凋亡途径导致肿瘤细胞的耐药性^[8]。另外,药物靶点的基因突变也可以使药物失活,从而产生耐药性^[9]。Ma 等^[10]发现人急性淋巴细胞白血病细胞 (CEM) 和耐长春花碱细胞系 (CEM-VLB) 细胞 $p53$ 表达存在差异,接着分别用长春花碱 (vinblastine, VLB) 0.01 和 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 处理 CEM 和 CEM-VLB 细胞,经 VLB ($0.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 处理 CEM 细胞后 $p53$ 表达和自噬均上调,且 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ VLB 显著上调 CEM 细胞中 S 期和 G2/M 期细胞的百分比,提示细胞 MDR 可能与 $p53$ 的状态有关。

1.3 DNA 自动修复

DNA 的自动修复也是肿瘤细胞产生耐药的重要机制之一。有研究表明^[11],在耐药肿瘤细胞中,参与核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 通路的 DNA 修复内切酶 (XPF) 和 DNA 切除修复蛋白 (excision repair cross-complementation group 1, ERCC-1) 出现过表达的情况,使得 DNA 修复作用增强造成其对交联和铂类药物耐药。Gentile 等^[12]提到,肿瘤细胞 DNA 被铂基和交联化疗损伤后,XPF/ERCC1 等相关蛋白水平的异常表达,其上调后肿瘤细胞显示耐药性,下调后恢复对抗肿瘤药物的敏感性。5-氟尿嘧啶 (fluorouracil, 5-FU) 是一种抗代谢物药物,被广泛用于治疗不同类型的恶性肿瘤,包括结肠直肠癌和乳腺癌。有研究显示^[13] 5-FU 可以通过与尿嘧啶相同的转运机制进入细胞,随后产生大量活性代谢物如氟脱氧尿苷 (FUTP) 和氟脱氧尿苷二磷酸

(FdUDP),破坏胸苷酸合酶 (TS) 活性和 DNA/RNA 合成,从而导致 DNA/RNA 损伤和诱导细胞毒性。恶性肿瘤干细胞 CSCs 还可通过 DNA 修复蛋白 (ADP-核糖) 聚合酶 PARP 修复 5-FU 产生的 DNA 损伤,导致化疗耐药性^[14]。

1.4 细胞凋亡抑制

细胞凋亡是一个受到严格控制的生理过程,是机体维持正常功能和组织稳态的关键。当肿瘤发生耐药时,参与凋亡内在途径蛋白如 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白和肿瘤抑制因子 $p53$ 通常被解除调控,而控制天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 激活的凋亡抑制蛋白 (IAPs) 经常过表达^[15]。两种蛋白的比例失衡,造成细胞凋亡的调控作用受阻引起 MDR 的发生。DJ-1 是一种参与基因转录调控、抗凋亡、抗氧化应激等多种生理活动的丝裂原依赖致癌基因产物,与多种恶性肿瘤的耐药性密切相关^[16]。Liu 等^[17]为阐明 DJ-1 与胃癌 MDR 发生发展的关系,建立了 DJ-1 过表达胃癌细胞 SGC7901/LV-DJ-1 和 DJ-1 敲除细胞 SGC7901/VCR/sh DJ-1,发现 DJ-1 可以通过上调 Bcl-2 的表达增强胃癌细胞的抗凋亡能力,介导胃癌细胞中 MDR 的表型。

1.5 肿瘤微环境

人体正常组织周围的微环境本是机体防御肿瘤的重要屏障,能有效抑制肿瘤生长。肿瘤细胞可通过募集肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF)、调控免疫细胞及其分泌因子、血管内皮细胞形成新生血管等方式,形成肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME),在肿瘤发生发展、免疫逃逸和治疗耐药中发挥重要作用^[13]。有研究显示,肿瘤细胞内 pH 的改变会影响肿瘤细胞对药物的吸收,许多抗肿瘤药物如对 VLB、多柔比星 (adriamycin, ADR)、顺铂 (cisplatin, DDP)、紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 等的作用靶点都具有 pH 依赖性,pH 增高会降低药物在细胞内的蓄积量,达不到有效治疗浓度^[18-19]。

另外,缺氧也是肿瘤耐药的促成因素。肿瘤细胞通过低氧诱导的转录因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 家族与下游缺氧敏感元件 (hypoxia response-element, HRE) 结合,降低细胞内药物浓度导致耐药性^[20]。Ahmed 等^[21]发现,在胶质母细胞瘤 (GBM) 的体外模型中,缺氧时,CD133 的表达增加导致 GBM 对 DDP、TMZ 和依托泊苷的耐药性增强。Weiler 等^[22]进一步发现,缺氧条件下雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路中的靶点特别是 N-myc 下游调控基因 1 (NDRG1) 被激活,细胞产生对烷基化化合物的抗性。

1.6 细胞色素 P450 肝酶系统的激活

谷胱甘肽转移酶 (glutathion transferase, GST) 属于谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 依赖型细胞解毒酶系统,是由多种同工酶组成的酶家族。GST 可以通过催化与抗癌药物的结合,促进药物的转化、代谢,减少药物对细胞的毒性作用从而产生耐药。多种耐药性肿瘤细胞中均可检测到 GST 高表达,一些抗肿瘤药如烷化剂、DDP 等化疗药物可通过这种途径被解毒,使细胞对它们产生抗性^[23]。最新研究发现,有诸多细

胞色素 P450 酶与肿瘤 MDR 的发生有关。某些细胞色素 P450 如 CYP2C8、CYP3A4 和 CYP3A5 等可在癌组织中特异性地高表达,这些细胞色素 P450 可通过增强对抗肿瘤药物的代谢作用从而减弱药物的抗肿瘤作用甚至使其灭活,使肿瘤发生耐药现象^[24]。Hofman 等^[25]发现 CYP3A4 过表达的 HepG2 细胞会导致 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 多西他赛的抗增殖活性在 24、48 和 72 h 间隔分别降低 11.2%、23.2% 和 22.9%,而在联合酮康唑之后细胞恢复了对多西他赛的敏感性。

1.7 免疫逃逸

免疫逃逸是新发现的肿瘤产生耐药的机制。正常情况下,机体的免疫系统可以识别和清除肿瘤细胞,但肿瘤细胞相应地会采取各种策略来“躲避”免疫系统识别和攻击,这些策略统称为“免疫逃逸”。程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 就是肿瘤细胞免疫逃逸的策略之一。PD-L1 又称表面抗原分化簇 274 (cluster of differentiation 274, CD274) 或 B7 同源体 (B7 homolog, B7-H1),是一种负性共刺激分子,在与受体结合时会影响 T 细胞的功能,抑制机体的特异性细胞免疫,并通过多种机制导致肿瘤细胞的免疫逃逸和耐药^[26]。Peng 等^[27]发现 PD-L1 在 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 肿瘤高表达,并通过建立 PD-L1 基因缺失的 EGFR-TKI 敏感细胞的异种移植小鼠模型 (PC-9PD-L1-、PC-9RPD-L1-、PC-9PD-L1+ 和 PC-9RPD-L1+),发现 PD-L1 介导了肿瘤细胞的免疫逃逸,而 PD-L1 敲除后成功恢复了淋巴细胞对 PC-9R 细胞的细胞毒性。还有研究显示,骨髓瘤细胞可以通过下调被免疫识别的抗原,造成骨髓微环境的改变并触发凋亡抑制,形成药物抵抗^[28]。

另外,TME 与肿瘤免疫逃逸也存在关联。TME 中招募和扩增免疫抑制性细胞如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAMs) 是诱导免疫抑制性 TME 的主要机制之一^[29]。一方面,TAMs 通过过表达 PD-L1,阻止 T 细胞通过与 PD-1 结合而有效靶向肿瘤细胞,从而诱导和维持 TME 的免疫抑制状态。颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种多功能生长因子,在多种肿瘤中过表达黄底内容替换: Cheung 等^[30]发现 PGRN 可以通过下调肿瘤细胞组织相容性复合体 I 链相关蛋白 A (MHCI) 的表达促进细胞毒性 T 淋巴细胞 (CD8 + T) 排斥,提高 PD-1/PD-L1 相互作用,抑制 T 细胞增殖及杀伤活性,最终导致肿瘤细胞免疫逃逸。另一方面,TAMs 还可以通过募集其表面的 Fc 受体,与抗 PD-1 抗体竞争性结合来促进抗肿瘤免疫^[31]。

2 逆转肿瘤 MDR 策略

随着肿瘤 MDR 的发生,逆转肿瘤耐药是治疗肿瘤过程中不可避免的问题。针对单一或多种耐药机制,出现了不同的逆转策略,其中最常见的是化学增敏剂逆转。

2.1 化学增敏剂

肿瘤耐药的机制十分复杂,但 P-gp 及其相关转运蛋白的过表达是肿瘤细胞产生耐药的主要原因。针对这一因素,

人们先后发现和开发了许多 P-gp 抑制剂,发展至今已经到了第三代^[32],包括钙离子通道抑制剂如维拉帕米、免疫抑制剂环孢素 A 和蛋白激酶 C 抑制剂吩噻嗪类药物等。这三代 P-gp 抑制剂的作用机制是通过竞争性或特异性结合 P-gp 减少抗肿瘤药物的外排发挥作用,但因缺乏足够的特异性,产生严重不良反应和全身毒性。由于体内试验以及潜伏期内的试验结果都不够理想,目前投入临床的逆转药物少之又少^[33-34]。迄今为止,针对 MDR 仍没有发现一种理想的逆转药物。为了提高肿瘤患者的治愈率,亟待开发出特异性高、生物利用度高和毒副作用小的新型 P-gp 抑制剂。

2.2 免疫治疗

免疫治疗是近几年来出现的新兴的逆转肿瘤 MDR 的手段。随着前面提到的 PD-1 和 PD-L1 的关系被发现,免疫抑制剂逐渐出现在人们的视野。通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,重新激活机体免疫系统来对肿瘤细胞的免疫应答。Fang 等^[35]在建立野生型 (WT) C57BL/6 小鼠和 PGRN 敲除 (KO) C57BL/6 小鼠原位乳腺肿瘤模型时,将 WT 和 PGRN-/- 腹腔巨噬细胞与 WT 小鼠的脾淋巴细胞共培养,发现在加入 PD-1 中和抗体或 PD-L1 中和抗体时,WT 腹腔巨噬细胞对 CD8 + 细胞的免疫抑制功能明显逆转。Jiang 等^[36]制备一种“组合”的纳米级,实验将聚乙烯亚胺 (PEI) 和铜四酮 (4-羧基苯基) 卟啉 (CuTCPP) 封装在纳米系统中,通过有效清除 GSH,减少 GSH 介导的解毒,增强抗癌药物在细胞内的积累和保留,使癌细胞对药物敏感。当将这种纳米级联合 PD-1/PD-L1 阻断治疗时发现不仅可以激活免疫反应,还可以抑制 P-gp 的表达。

还有研究发现,用 *MDR-1* 基因自身抗原作为疫苗免疫小鼠,会上调 CD8 + T 细胞表面的活性分子导致更强的 T 细胞毒性,有效杀伤 MDR 的肿瘤细胞,延长了实验小鼠的生存时间^[37]。但机体的免疫机制相对复杂,对于肿瘤细胞免疫治疗能否用于耐药治疗还需更多方面的研究。

2.3 声/光动力学

声动力学 (sonodynamic therapy, SDT) 是一种新兴的肿瘤治疗方法,利用超声波对生物组织的较强穿透力激活声敏剂,产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 发挥抗肿瘤作用,同时通过降低 P-gp 表达,激活线粒体凋亡通路来逆转肿瘤耐药^[38-39]。Liu 等^[40]研究了竹红菌乙素 (hypocrellin B, HB) 联合超声技术对耐药细胞 SGC-7901/ADR 细胞的凋亡作用,经超声波照射后 SGC-7901/ADR 细胞的凋亡率显著上升,细胞凋亡比例显著增加,且在合适参数的脉冲的超声波处理后,P-gp 的表达明显下调。Guo 等^[41]设计了一种氧气吸附递送外壳,结合血卟啉单甲醚和 PTX 进行 STD 治疗,该体系触发后可以精确控制药物和氧气的释放,从而减弱缺氧微环境,提高肿瘤组织中 ROS 的含量诱导线粒体凋亡;与此同时抑制三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生并下调 P-gp 的表达,达到逆转肿瘤耐药的效果。

相同的原理,光动力学 (photodynamic therapy, PDT) 是利用被光照射激活的光敏剂,刺激细胞产生有毒的活性氧化

物诱导细胞的凋亡,从而达到抗肿瘤作用^[42]。Xu 等^[43]设计出一种可靶向集聚和释放入线粒体和内质网的小分子 PTD 试剂并将其作用于 HeLa 细胞,结果发现,细胞产生了高浓度的 ROS 从而触发线粒体释放细胞色素 C 造成肿瘤细胞凋亡。

2.4 基因沉默技术

随着对核酸小分子以及转录、翻译等程序了解的加深,在基因水平逆转肿瘤 MDR 的研究已取得了一定的进步。反义 RNA (siRNA) 和 RNA 干扰 (RNAi) 技术的出现为肿瘤 MDR 治疗提供了新的可能性:可以通过靶向插入单链或者双链的 RNA 片段抑制细胞某种蛋白基因的表达,达到逆转细胞耐药的效果^[44-45]。Ye 等^[46]应用 RNAi 技术破坏结直肠癌耐药细胞株 HCT-15/ADM 的关键脂筏相关蛋白 flotillins,逆转大肠肿瘤细胞的耐药。Wang 等^[47]研究出一种将红细胞的多功能模拟囊泡 (MV) 作为 siRNA 联合 ADR 的肿瘤递送系统,成功实现了载药载体靶向递送后沉默 P-gp 和诱导生长抑制逆转耐药性并协同杀死 MDR 肿瘤细胞。

目前,治疗肿瘤 MDR 的方法有很多,声光动力学、热

疗^[48]和基因沉默技术等是目前肿瘤 MDR 治疗比较前沿的技术,打破了传统肿瘤治疗方法的局限性,减少放化疗对机体带来的严重不良反应以及不可逆的损伤,为提高肿瘤治愈率提供了新的可能。

3 中药逆转肿瘤 MDR 的不同效用来源

化疗是治疗恶性肿瘤的一种常规治疗方法。然而,癌细胞对几乎所有类型的化疗和靶向药物都有耐药性,大约 80%~90% 的恶性肿瘤患者的死亡直接或间接归因于耐药性,这使其成为恶性肿瘤治疗的一个相当大的挑战^[49]。由于化学增敏剂存在靶点单一、毒副作用强等缺点,限制了其在临床的使用。天然产物具有其独特的优势:资源丰富、低毒和多靶点治疗等,是抗肿瘤耐药性的有效物质。多种天然产物被报道通过调节耐药相关蛋白、靶向诱导肿瘤细胞凋亡以及上调肝酶表达增加药物作用时间和浓度^[50]来逆转耐药性。许多天然产物具有很强的抗耐药性,归纳为中药单体、中药提取物和中药复方 3 大类。见表 1。

表 1 逆转肿瘤耐药性的天然产物

分类	名称	恶性肿瘤	逆转 MDR 相关通路或机制	参考文献	
中药单体	山柰酚	HepG2 和 N1S1 细胞	下调 P-gp 蛋白的表达	[51]	
	β -榄香烯	SGC7901/ADR 细胞	下调 Cbl-b 蛋白的表达,抑制 EGFR-ERK/Akt 信号通路调节 MMP-2/9 的表达	[52]	
	槲皮素	MCF-7 和 MCF-7/ADR 细胞	下调 P-gp 和 YB-1 蛋白的表达	[53]	
	藤黄酸	HepG2/ADR 细胞	抑制 ERK1/2 和 NF- κ B 信号通路	[54]	
	汉防己甲素	Hep-2 和 Hep-2/v 细胞	下调 MDR1 和 RGS10 基因和蛋白的表达,上调 HTRA1 蛋白的表达	[55]	
	白藜芦醇	A549 和 A549/PTX 细胞	下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和上调促凋亡蛋白 Bax	[56]	
	姜黄素	SW620 和 SW620/Ad300 细胞	抑制 P-gp 蛋白的转运活性	[57]	
	辣椒素	Caco-2 和 CEM/ADR 细胞	抑制 P-gp 蛋白的活性	[58]	
	胡椒碱	Caco-2 和 CEM/ADR 细胞	抑制 P-gp 蛋白的活性	[58]	
	二氢杨梅素	HCT116/OXA 和 HCT8/VCR 细胞	抑制 NF- κ B-Nrf2 信号通路,下调 NF- κ B/p65 蛋白的表达	[59]	
	芦荟大黄素	MCF-7/ADR 细胞	降低细胞内 ATP 水平和抑制 P-gp 蛋白的流出功能	[60]	
	葛根素	K562 和 K562/ADR 细胞	抑制 NF- κ B 信号通路和 MDR-1 基因的表达,诱导自噬	[61]	
	盐酸小檗碱	K562 和 K562/DOX 细胞	下调 P-gp 蛋白的表达	[62]	
	大黄素	K562/ADM 和 Caco-2 细胞	竞争性抑制和下调 P-gp 蛋白的表达并诱导线粒体凋亡	[63]	
	柴胡皂苷 D	MCF-7/ADR 细胞	下调 P-gp 蛋白的表达	[64]	
	橙皮素	A549 和 A549/DDP 细胞	抑制 NF- κ B 信号通路和 MDR-1 基因的表达	[65]	
	黄芩素	Bel7402/5-FU 细胞	诱导凋亡和自噬,下调 P-gp 和 Bcl-x1 蛋白的表达	[66]	
	中药提取物	葡萄籽原花青素提取物	HL-60 和 HL-ADR 细胞	抑制 PI3K/Akt 信号通路,下调 MRP1, MDR1 和 LRP 蛋白的表达	[67]
		冬凌草提取物	MCF-7/ADR 细胞	抑制 MDR1 基因的表达	[68]
		茯苓提取物	MCF-7/ADR 细胞	抑制 P-gp 的功能,下调 P-gp 和微囊蛋白-1 的表达	[69]
甘草提取物		Caco-2 和 CEM/ADR 细胞	抑制 ABC 转运体活性	[70]	
芍药提取物		Caco-2 和 CEM/ADR 细胞	抑制 ABC 转运体活性	[70]	
枇杷提取物		Caco-2 和 CEM/ADR 细胞	抑制 ABC 转运体活性	[70]	
苔藓提取物		A549 和 A549RT-eto 细胞	抑制 NF- κ B 信号通路,下调 MDR1 蛋白的表达	[71]	
苦瓜提取物		KB-V1 和 KB-3-1 细胞	抑制 P-gp 蛋白活性	[72]	
中药复方		健脾解毒丸	HCT8/V 和其 COX-2 siRNA 细胞	下调 COX-2 和 P-gp 蛋白的表达	[73]
		左金丸	HCT116/L-OHP, SGC7901/DDP 和 Bel/Fu 细胞	下调 P-gp 蛋白的表达	[74]

注: Cbl-b - Casitas B 细胞淋巴瘤蛋白-b; MMP-2/9 - 基质金属蛋白酶-2/9; EGFR - 表皮生长因子受体; YB-1 - Y 盒结合蛋白 1; RGS10 - 重组人 G 蛋白信号调节因子 10; HTRA1 - 高温必需蛋白 A1; Nrf2 - 核因子 E2 相关因子 2; NF- κ B - 核因子 κ B; ERK1/2 - 蛋白激酶 1/2; P-gp - P-糖蛋白; PI3K/Akt - 磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; Bcl-2 - B 淋巴细胞瘤-2; Bax - Bcl-2 关联 X 蛋白; Bcl-x1 - B 淋巴细胞瘤-x1; ABC - 三磷酸腺苷结合盒; COX-2 - 环氧化酶-2。

3.1 中药单体

中药单体是中草药中的活性成分,是逆转肿瘤 MDR 的

重要来源。目前已知的包括生物碱类、黄酮类、萜类等许多中药单体成分,被报道具有逆转肿瘤耐药的药理活性。且与

维拉帕米和环孢素 A 等化学合成药相比,具有高效、低毒、多靶点的特点,对于 MDR 抑制剂的研发具有重要价值。

黄芩素可以通过诱导细胞凋亡和自噬并下调 P-gp 和 B 淋巴细胞瘤-x1 (Bcl-x1) 的表达^[66] 来提高耐药癌细胞对化疗药物的敏感性;白藜芦醇可以通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和上调促凋亡蛋白 Bax 的表达^[56] 来对抗癌细胞的 MDR;槲皮素 (quercetin) 可以通过下调 P-gp 和 Y-box 结合蛋白 1 (YB-1) 的表达逆转耐药乳腺癌细胞对多柔比星、PTX 和长春新碱 (vincristine, VCR) 耐药,还可以通过抑制溶质载体家族 1、成员 5 转运蛋白来克服结肠癌细胞对化疗的耐药性^[53,75]。汉防己甲素可下调 MDR1 和重组人 G 蛋白信号调节因子 10 (RGS10) 的 mRNA 和蛋白表达,并上调高温必需蛋白 A1 (HTRA1) 的表达从而降低人喉癌细胞对 VCR^[55] 的耐药。

3.2 中药提取物

中药是克服肿瘤 MDR 的另一重要来源。其中各类中药的提取物在逆转耐药方面有大量研究。Lin 等^[67] 等发现葡萄籽原花青素提取物能恢复人白血病细胞 HL-ADR 细胞对阿糖胞苷和 ADR 敏感性,其作用机制可能是通过下调 MRP1, MDR1 和 LRP 的表达并通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase Akt) 信号通路逆转 HL-ADR 细胞的耐药性。Li 等^[69] 发现茯苓提取物可以通过抑制 P-gp 功能的功能,下调 P-gp 和微囊蛋白-1 的表达来对抗乳腺癌细胞的耐药性。

3.3 中药复方

中药复方是两味及两味以上的药物组合,是对药物配伍

的合理应用。近些年对中药复方逆转肿瘤耐药的研究也越来越多,部分复方如健脾解毒方、左金丸等在逆转结肠癌耐药已有较广泛的研究。健脾解毒方出自《痧疹辑要》卷二,研究发现其不仅可以下调环氧和酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 P-gp 的蛋白表达逆转结肠癌对 VCR、DDP、5-FU 和吡柔比星耐药,还可以通过抑制肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (TNF- α IP3)NF- κ B 信号通路下调细胞外小泡中整合素 β 样 1 的表达,抑制肿瘤相关成纤维细胞的活化来抑制结肠癌肝转移^[73,76]。

综上所述,中药在逆转恶性肿瘤 MDR 方面已取得了可观的结果,但是深入挖掘中药逆转耐药的通路从而筛选出更加有效的逆转剂是当前最需要解决的问题之一。中药作为天然活性化合物与耐药发生机制如 MDR 基因、蛋白表达的改变,GST、XPF 和 Caspase 等酶上调或者相关凋亡蛋白下调等的关系还不是很明确,大部分实验仍处于临床前研究阶段,体内临床试验更是相对缺失,需要更进一步地研究。

4 中药逆转肿瘤 MDR 相关信号通路

信号通路相互作用形成复杂的调节网络,对肿瘤的形成、转化、迁移以及凋亡抑制发挥重要作用。化疗作为常用的治疗方法,1 个或多个信号通路的异常激活或抑制会降低药效,从而导致肿瘤对化疗药物产生耐药性。有研究报道,MAPK、PI3K/Akt、Wnt/ β -连环蛋白、GST 和 Notch 通路均在肿瘤耐药过程中发挥重要作用^[77] (图 2)。

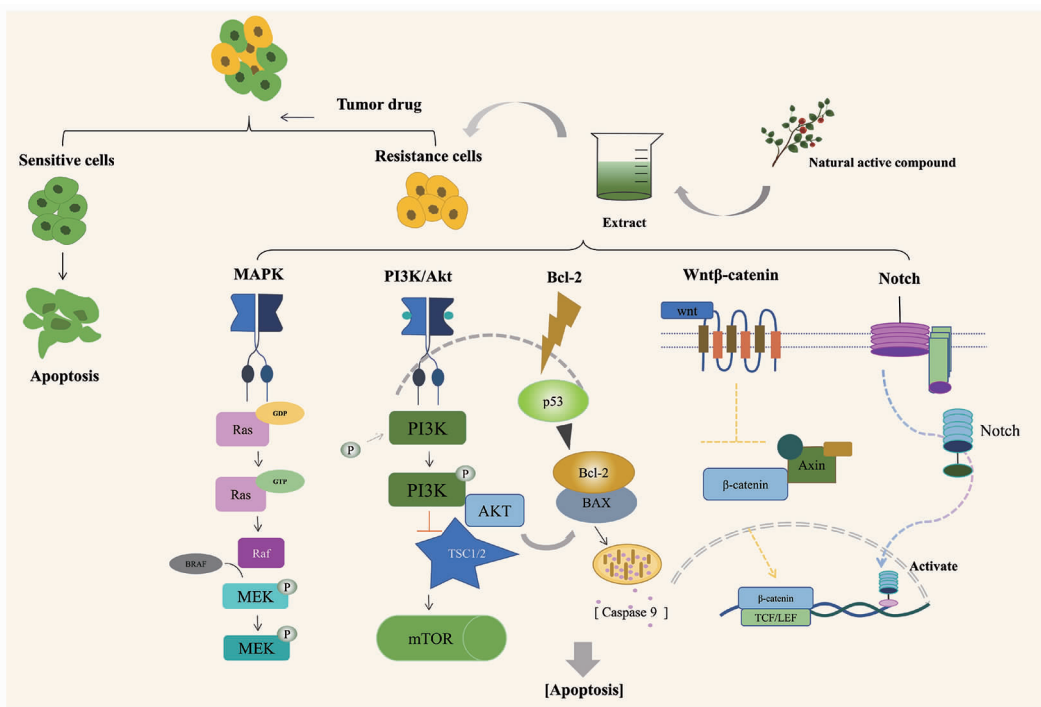


图 2 逆转肿瘤耐药性相关通路

4.1 丝裂原活化蛋白激酶通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,

MAPK) 级联通路是常见的细胞转导通路,与细胞的生长发育、迁移、分化和凋亡有关。MAPK 家族由 3 个主要信号通

路组成:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun N端激酶或应激活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK/stress-activated protein kinase, SAPK),以及 p38 激酶,其中 Ras/Raf/MEK/ERK 途径与肿瘤有千丝万缕的关系^[78]。

ERK 级联是一种高度调控的级联,负责基本的细胞过程,包括细胞增殖和分化。ERK 的表达对肿瘤的发展至关重要,其过度活化在恶性肿瘤的进展中起着重要作用^[79]。Hong 等^[80]发现,卵巢癌组织中 MAPK1 和 ERK 的表达水平高于癌旁正常组织。且有研究发现,MAPK 通路的异常激活能上调 ABC 转运蛋白超家族中 P-gp、MRP、LRP 等耐药相关蛋白的表达,并在使用 ERK 的通路阻断剂后,这些蛋白的表达有一定程度的减少^[81]。其他的一些研究显示在缺氧状态下,MAPK 是使 HIF-1 α 活化的主要信号途径之一。MAPK 信号途径能通过增加 HIF-1 α 蛋白的稳定性实现 HIF-1 α 转录活性的增强^[82]。Jin 等^[83]研究发现,MAPK 信号通路还可以通过酸化转录因子 AP-1,影响 MDR 信号转导即 P-gp 的功能。

Zhou 等^[84]发现经新型天然合果酸结合单萜托莫托二酮 M (tomentodione M, TTM) 作用后,人乳腺癌 MDR 细胞 MCF-7/MDR 和人红白血病 MDR 细胞 K562/MDR 对多西 PTX 和 ADR 等化疗药物的细胞毒性呈剂量和时间依赖性增加。进一步研究发现,TTM 能够减少细胞的聚集和促进细胞凋亡,并通过下调 P-gp 的表达增加 ADR 和罗丹明 123 的胞内积累,在进行细胞转染和使用 p38 MAPK 抑制剂后发现,TTM 通过抑制 p38 MAPK 来降低 P-gp 的表达,逆转了肿瘤细胞中的 MDR。Wu 等^[85]发现姜黄素(curcumin, Cur)可以增加奥沙利铂、PTX、5-FU 等抗肿瘤药物对食管癌耐药细胞 Eca-109/VCR 的细胞毒性,作用机制可能与下调 MAPK 通路相关的 p38MAPK、p-p38MAPK 和 P-gp 等蛋白的表达有关。MAPK 不仅参与细胞生物学功能,还与肿瘤形成耐药关系密切。许多天然化合物逆转肿瘤耐药的机制很大可能与抑制 MAPK 通路相关,将 MAPK 通路作为靶点切入,发现和开发天然低毒的通路抑制剂逆转肿瘤耐药不失为一种好的治疗策略。

4.2 PI3K/Akt/NF- κ B 通路

PI3K/Akt 信号通路是通过激活 Akt 来控制细胞内多个生物过程,而 Akt 是下游关键因子。Akt 的过度激活诱导底物和下游效应子的磷酸化,包括叉头、半胱天冬酶和细胞周期蛋白家族成员,以及 NF- κ B,共同促进细胞增殖、恶性肿瘤、侵袭和转移^[86]。因此,PI3K 信号通路被认为是攻克 MDR 核心通路之一,大量研究表明,很多中药具有逆转肿瘤 MDR 的作用。其中相当一部分中药是通过 PI3K/Akt 信号途径逆转 MDR 的发生^[87-89]。

RY10-4 是由原芹菜素经化学方法合成的一种新型化合物。有研究将 RY10-4 应用于 MCF-7/ADR 细胞,结果提示 MCF-7/ADR 细胞 P-gp 的表达下调并对 ADR 的化学敏感性升高。机制研究证明,MDR 现象受 PI3K/Akt/NF- κ B 通路的

调控,RY10-4 抑制该通路从而达到逆转耐药的效果^[90]。牡荆素是一种天然的黄酮类化合物。有研究表明,牡荆素能够下调 P-gp 表达并抑制 PI3K/Akt 信号通路活性,通过线粒体途径诱导耐药细胞凋亡,从而逆转结肺癌细胞的耐药性^[91]。Lu 等^[92]发现槲皮素可以逆转前列腺癌耐药细胞 LNCaP/R 和 PC3/R 细胞的耐药性的作用机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 通路,促进肿瘤细胞凋亡。

4.3 Bcl-2 促凋亡通路

根据 Bcl-2 家族在细胞凋亡中的作用可分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白两大类。肿瘤细胞发生耐药性可能是由于两种蛋白的比例异常:促凋亡基因如 Bax 的表达减少,以及抗凋亡 Bcl-2 基因的表达增加^[93]。Wang 等^[94]对车毛茛素 B 逆转肿瘤 MDR 的机制进行研究,发现其可能通过下调 Bcl-2 的表达,同时上调 Bax 的表达,调节 Caspase 9 的释放从而发挥抗 MDR 作用。Sun 等^[95]用不同浓度的飞燕草苷(delphinin)处理 HepG2 和 HuH-7 细胞,发现不同浓度的飞燕草苷处理后的 HepG2 和 HuH-7 细胞存活率显著降低,进一步研究发现飞燕草苷可以阻断自噬流量,导致自噬体显著增加,并导致细胞凋亡增加,在与 DDP 联合应用后可显著提高肿瘤细胞的抗肿瘤作用。

4.4 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路是目前肿瘤治疗的热点。Wnt/ β -catenin 信号通路是以调控 β -catenin 的稳定性和核定位为核心过程的经典通路,在细胞增殖、分化和组织稳态维持过程中发挥重要作用,Wnt/ β -catenin 信号通路异常可促进肿瘤干细胞更新、细胞增殖和分化,在肿瘤发生和治疗反应中作用显著^[96]。Gao 等^[97]将 Cur 和 5-FU 联合作用于 HCT116/5-FU 细胞,发现 Cur 和 5-FU 联合应用对细胞凋亡的诱导具有协同作用且对肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移具有抑制作用。进一步研究发现 Cur 降低了 MRP-2、P-gp、生存素(survivin)和 β -catenin 的表达并显著增加了 HCT116/5-FU 细胞中 p- β -catenin 水平和 Bad/Bcl-2 比率。且 Cur 在体内表现出明显的肿瘤抑制作用。

4.5 其他信号通路

肿瘤 MDR 的发病机制复杂,相应地涉及的逆转通路千变万化。有研究表明通过下调谷胱甘肽-S-转移酶- π 的表达或者抑制信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3) 通路/Notch 信号通路可逆转肿瘤 MDR^[98-100]。Zhu 等^[101]通过薄膜水合法制备了独特的人参皂苷 Rg3 基 PTX 脂质体(Rg3-PTX-LP),并分别在体内和体外对 MCF-7/T 细胞进行抗肿瘤活性研究,发现 Rg3-PTX-LPs 具有显著的耐药逆转能力,并在体内显示出较高抗肿瘤活性。进一步研究发现,Rg3 通过抑制 IL-6/STAT3/p-STAT3 通路的激活使原癌 M2 巨噬细胞复极化为抗肿瘤 M1 表型,并抑制了 TME 中的肿瘤相关成纤维细胞 TAFs 和胶原纤维的增殖和表达,诱导肿瘤细胞凋亡。Eid 等^[102]发现类胡萝卜素岩藻藻红素(fucoxanthin, FUC)可通过诱导凋亡、抑制 MDR 蛋白 P-gp、MRP 和 BCRP 和代谢酶(CYP3A4 和 GST)的

表达,使肝 MDR 细胞 HepG-2/ADR 和卵巢 MDR 细胞 SKOV-3/ADR 对多柔比星重新敏感。

5 总结

放、化疗是目前肿瘤治疗最主要的手段之一,但随之出现的肿瘤 MDR 却成为削弱肿瘤治疗效果甚至导致化疗失败的主要阻碍。肿瘤细胞膜上药物转运体(P-gp、MRP、BCRP 和 LRP 等外排“泵”)的过表达是肿瘤产生 MDR 的主要原因。迄今为止,已有一些化学制剂在临床试验中具有调节肿瘤 MDR 活性,但肿瘤 MDR 的发生往往是一个复杂的过程,不同的肿瘤细胞对同一种抗肿瘤药物或者单一肿瘤细胞对不同的抗肿瘤药物都有可能产生不同的耐药机制,加之这些逆转手段往往只针对一种逆转机制且具有一定的毒副作用,往往达不到理想的治疗效果,目前还没有任何一种逆转肿瘤 MDR 的化学制剂上市。因此,明确 MDR 发生机制并对作用靶点进行干预,寻找更有效的 MDR 逆转方法,对实现逆转肿瘤 MDR 至关重要。

近年来,中药逆转这一方法频繁出现在人们的视野,中药作为天然活性成分有着其天然的优势:毒副作用小、资源丰富、多靶点治疗且兼具抗癌作用等,但相应地因其成分复杂也存在一定的弊端,例如溶解度差、有效成分筛选困难、生物利用度低、配伍禁忌和治疗靶点或机制不明等。天然产物的特异性信号通路抑制活性和中药悠久的用药历史为筛选疗效确切的 MDR 逆转剂提供了一定的理论基础。随着现代科学技术的快速发展,针对中药出现的溶解度差、生物利用度低、治疗靶点不明等应用限制,在了解各种中药的药物代谢动力学特点前提下应用外泌体或纳米技术等提高中药的生物利用度。中药治疗是从整体出发,其多靶点治疗的特性针对某些恶性肿瘤后期出现的病灶转移有独特优势,且大多中药活性成分兼具抗肿瘤活性,在已知其作用靶点和相关通路情况下,通过合理的药物配伍以及新技术联用,实现中药治疗肿瘤 MDR 性能最大化。但大多数药物还停留在实验研究阶段,离临床应用还有一定距离。中药进入体内后经吸收、分布和代谢后,其性质可能发生改变,需要更多体内相关研究进一步验证其疗效。如何将现有的策略应用到临床实践也是目前肿瘤 MDR 相关研究迫切需要解决的问题。

REFERENCES

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] SARASWATHY M, GONG S. Different strategies to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(8): 1397-1407.

[3] ZHANG M, LI C, LI G. Recent progress in research on reversing the mechanism of tumor acquired drug resistance by traditional Chinese medicines [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2018, 53(24): 2069-2073.

[4] LUQMANI YA. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Med Princ Pract*, 2005, 14(Suppl 1): 35-48.

[5] KANZAKI A, TOI M, NAKAYAMA K, et al. Expression of multidrug resistance-related transporters in human breast carcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(4): 452-458.

[6] KONG J, QIU Y, LI Y, et al. TGF- β 1 elevates P-gp and BCRP in hepatocellular carcinoma through HOTAIR/miR-145 axis [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2019, 40(2): 70-80.

[7] YE S, SHEN J, CHOY E, et al. p53 overexpression increases chemosensitivity in multidrug-resistant osteosarcoma cell lines [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(2): 349-356.

[8] OZAKI T, NAKAGAWARA A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 603925. DOI: 10.1155/2011/603925.

[9] GOTE V, NOOKALA AR, BOLLA PK, et al. Drug resistance in metastatic breast cancer; tumor targeted nanomedicine to the rescue [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4673. DOI: 10.3390/ijms22094673.

[10] MA S, KONG D, FU X, et al. p53-Induced autophagy regulates chemotherapy and radiotherapy resistance in multidrug resistance cancer cells [J]. *Dose Response*, 2021, 19(4): 15593258211048046. DOI: 10.1177/15593258211048046.

[11] FARIDOUNIA M, FOLKERS G E, BOELENS R. Function and interactions of ERCC1-XPF in DNA damage response [J]. *Molecules*, 2018, 23: 3205. DOI: 10.3390/molecules23123205.

[12] GENTILE F, ELMENOUFY AH, CINIERO G, et al. Computer-aided drug design of small molecule inhibitors of the ERCC1-XPF protein-protein interaction [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 95(4): 460-471.

[13] SETHY C, KUNDU C N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer; Implication of DNA repair inhibition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111285. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111285.

[14] ZENIOU M, NGUEKEU-ZEBAZE L, DANTZER F. Therapeutic considerations of PARP in stem cell biology; relevance in cancer and beyond, *Biochem [J]. Pharmacol*, 2019, 167: 107-115.

[15] NEOPHYTOU C M, TROUGAKOS I P, ERIN N, et al. Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4363. DOI: 10.3390/cancers13174363.

[16] CAO J, CHEN X, YING M, et al. DJ-1 as a Therapeutic Target Against Cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1037: 203-222.

[17] LIU H Y, DUAN G L, XU R Y, et al. DJ-1 overexpression confers the multidrug resistance phenotype to SGC7901 cells by up-regulating P-gp and Bcl-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519: 73-80.

[18] HARGUINDEY S, ORIVE G, LUIS PEDRAZ J, et al. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—one single nature [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1756(1): 1-24.

[19] PEPPICELLI S, ANDREUCCI E, RUZZOLINI J, et al. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 2761-2771.

[20] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100715.

[21] AHMED EM, BANDOPADHYAY G, COYLE B, et al. A HIF-independent, cd133-mediated mechanism of cisplatin resistance in glioblastoma cells [J]. *Cell Oncol (Dordr.)* 2018, 41, 319-328.

- [22] WEILER M, BLAES J, PUSCH S, *et al.* mTOR target NDRG1 confers MGMT-dependent resistance to alkylating chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(1): 409-414.
- [23] TOWNSEND D M, TEW K D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7369-7375.
- [24] WANG C, FANG P, CAI H. Research progress of ABC membrane transporters and their regulation in tumor drug resistance and new mechanism of detoxification [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2017, 52(22): 1961-1965.
- [25] HOFMAN J, VAGIANNIS D, CHEN S, *et al.* Roles of CYP3A4, CYP3A5 and CYP2C8 drug-metabolizing enzymes in cellular cytostatic resistance [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 340: 109448. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109448.
- [26] WU X, LI Y, LIU X, *et al.* Targeting B7-H1 (PD-L1) sensitizes cancer cells to chemotherapy [J]. *Heliyon*, 2018, 4(12): e01039. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e01039.
- [27] PENG S, WANG R, ZHANG X, *et al.* EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 165. DOI: 10.1186/s12943-019-1073-4.
- [28] SWAMYDAS M, MURPHY E V, IGNATZ-HOOVER J J, *et al.* Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 17. DOI: 10.1186/s13045-022-01234-2.
- [29] DAVIS R J, VAN WAES C, ALLEN C T. Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer [J]. *Oral Oncol*, 2016, 58: 59-70.
- [30] CHEUNG P F, YANG J, FANG R, *et al.* Progranulin mediates immune evasion of pancreatic ductal adenocarcinoma through regulation of MHC1 expression [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 156. DOI: 10.1038/s41467-021-27088-9.
- [31] LO RUSSO G, MORO M, SOMMARIVA M, *et al.* Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 989-999.
- [32] DONG J, QIN Z, ZHANG W D, *et al.* Medicinal chemistry strategies to discover P-glycoprotein inhibitors: An update [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 49: 100681. DOI: 10.1016/j.drup.2020.100681.
- [33] MOLLAZADEH S, SAHEBKAR A, HADIZADEH F, *et al.* Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors [J]. *Life Sci*, 2018, 214: 118-123.
- [34] HANIGAN S, DAS J, POGUE K, *et al.* The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(4): 636-643.
- [35] FANG W, ZHOU T, SHI H, *et al.* Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8 + T cell exclusion [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 4. DOI: 10.1186/s13046-020-01786-6.
- [36] JIANG W, SU L, AO M, *et al.* Amplified antitumor efficacy by a targeted drug retention and chemosensitization strategy-based "combo" nanoagent together with PD-L1 blockade in reversing multidrug resistance [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 200. DOI: 10.1186/s12951-021-00947-9.
- [37] NIETHAMMER AG, WODRICH H, LOEFFLER M, *et al.* Multidrug resistance-1 (MDR-1): a new target for T cell-based immunotherapy [J]. *FASEB J*, 2005, 19(1): 158-159.
- [38] FOGLIETTA F, CANAPARO R, COSSARI S, *et al.* Ultrasound triggers hypericin activation leading to multifaceted anticancer activity [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1102. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051102.
- [39] SHONO K, MIZOBUCHI Y, YAMAGUCHI I, *et al.* Elevated cellular PpIX potentiates sonodynamic therapy in a mouse glioma stem cell-bearing glioma model by downregulating the Akt/NF- κ B/MDR1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15105. DOI: 10.1038/s41598-021-93896-0.
- [40] LIU Y, BAI H, GUO K, *et al.* Hypocrellin B triggered sonodynamic therapy reverses multidrug resistance of doxorubicin-resistant SGC7901/ADR cells via down-regulation of P-gp expression [J]. *J Chemother*, 2020, 32(7): 385-393.
- [41] GUO X, TU P, ZHU L, *et al.* Nanoenabled tumor energy metabolism disorder via sonodynamic therapy for multidrug resistance reversal and metastasis inhibition [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(1): 309-326.
- [42] EL-HUSSEIN A, MANOTO SL, OMBINDA-LEMBOUMBA S, *et al.* A Review of Chemotherapy and Photodynamic Therapy for Lung Cancer Treatment [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(2): 149-161.
- [43] XU S, ZHANG P, HEING-BECKER I, *et al.* Dual tumor-and subcellular-targeted photodynamic therapy using glucose-functionalized MoS₂ nanoflakes for multidrug-resistant tumor ablation [J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121844. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121844.
- [43] XU S, ZHANG P, HEING-BECKER I, *et al.* Dual tumor-and subcellular-targeted photodynamic therapy using glucose-functionalized MoS₂ nanoflakes for multidrug-resistant tumor ablation [J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121844. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121844.
- [44] SUBHAN M A, ATTIA S A, TORCHILIN V P. Advances in siRNA delivery strategies for the treatment of MDR cancer [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119337. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119337.
- [45] LIU J, SONG L, LIU S, *et al.* A tailored DNA nanoplatfor for synergistic RNAi-/chemotherapy of multidrug-resistant tumors [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(47): 15486-15490.
- [46] YE D M, YE S C, YU S Q, *et al.* Drug-resistance reversal in colorectal cancer cells by destruction of flotillins, the key lipid rafts proteins [J]. *Neoplasma*, 2019, 66: 576-583.
- [47] WANG T, LUO Y, LV H, *et al.* Aptamer-based erythrocyte-derived mimic vesicles loaded with siRNA and doxorubicin for the targeted treatment of multidrug-resistant tumors [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(49): 45455-45466.
- [48] LE GUEVELOU J, CHIRILA M E, ACHARD V, *et al.* Combined hyperthermia and radiotherapy for prostate cancer: a systematic review [J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1): 547-556.
- [49] YUAN R, HOU Y, SUN W, *et al.* Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: a review [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1401(1): 19-27.
- [50] LUQMANI Y A. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Med Princ Pract*, 2005, 14 Suppl 1: 35-48.
- [51] NAIR B, ANTO RJ, MS, *et al.* Kaempferol-mediated sensitization enhances chemotherapeutic efficacy of sorafenib against hepatocellular carcinoma; an in silico and in vitro approach [J]. *Adv Pharm Bull*, 2020, 10(3): 472-476.
- [52] DENG M, LIU B, SONG H, *et al.* β -Elemene inhibits the metastasis of multidrug-resistant gastric cancer cells through miR-1323/Cbl-b/EGFR pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153184. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153184.

- [53] LI S, ZHAO Q, WANG B, *et al.* Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8): 1530-1536.
- [54] XU Q, GUO J, CHEN W. Gambogic acid reverses P-glycoprotein mediated multidrug resistance in HepG2/Adr cells and its underlying mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(3): 882-888.
- [55] LI Y, LI D, WANG P, *et al.* Tetrandrine partially reverses multidrug resistance of human laryngeal cancer cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520944706. DOI: 10.1177/0300060520944706.
- [56] YANG L P, HE J, TAO Z C, *et al.* GSH-responsive poly-resveratrol based nanoparticles for effective drug delivery and reversing multidrug resistance [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 229-237.
- [57] ZHANG N, GAO M, WANG Z, *et al.* Curcumin reverses doxorubicin resistance in colon cancer cells at the metabolic level [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 201: 114129. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114129.
- [58] LI H, KRSTIN S, WANG S, *et al.* Capsaicin and Piperine Can Overcome Multidrug Resistance in Cancer Cells to Doxorubicin [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 557. DOI: 10.3390/molecules23030557.
- [59] WANG Z, SUN X, FENG Y, *et al.* Dihydromyricetin reverses MRP2-induced multidrug resistance by preventing NF- κ B-Nrf2 signaling in colorectal cancer cell [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153414. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153414.
- [60] CHENG G, PI Z, ZHUANG X, *et al.* The effects and mechanisms of aloe-emodin on reversing adriamycin-induced resistance of MCF-7/ADR cells [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3886-3897.
- [61] LIU Q, WANG C, MENG Q, *et al.* Puerarin sensitized K562/ADR cells by inhibiting NF- κ B pathway and inducing autophagy [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1658-1668.
- [62] VANTI G, CORONNELLO M, BANI D, *et al.* Co-delivery of berberine chloride and tariquidar in nanoliposomes enhanced intracellular berberine chloride in a doxorubicin-resistant K562 cell line due to P-gp overexpression [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 306. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030306.
- [63] MIN H, NIU M, ZHANG W, *et al.* Emodin reverses leukemia multidrug resistance by competitive inhibition and downregulation of P-glycoprotein [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187971. DOI: 10.1371/journal.pone.0187971.
- [64] LI C, XUE H G, FENG L J, *et al.* The effect of saikosaponin D on doxorubicin pharmacokinetics and its MDR reversal in MCF-7/adr cell xenografts [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(19): 4437-4445.
- [65] KONG W, LING X, CHEN Y, *et al.* Hesperetin reverses P-glycoprotein-mediated cisplatin resistance in DDP-resistant human lung cancer cells via modulation of the nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1213-1224.
- [66] LI J, DUAN B, GUO Y, *et al.* Baicalein sensitizes hepatocellular carcinoma cells to 5-FU and Epirubicin by activating apoptosis and ameliorating P-glycoprotein activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 806-812.
- [67] LIN K N, JIANG Y L, ZHANG S G, *et al.* Grape seed proanthocyanidin extract reverses multidrug resistance in HL-60/ADR cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109885. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109885.
- [68] LI F, FAN J, WU Z, *et al.* Reversal effects of Rabdosia rubescens extract on multidrug resistance of MCF-7/Adr cells in vitro [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(9): 1196-1203.
- [69] LI Y, LI X, LU Y, *et al.* Co-delivery of Poria cocos extract and doxorubicin as an 'all-in-one' nanocarrier to combat breast cancer multidrug resistance during chemotherapy [J]. *Nanomedicine*, 2020, 23: 102095. DOI: 10.1016/j.nano.2019.102095.
- [70] ZHOU J X, WINK M. Reversal of multidrug resistance in human colon cancer and human leukemia cells by three plant extracts and their major secondary metabolites [J]. *Medicines (Basel)*, 2018, 5(4): 123. DOI: 10.3390/medicines5040123.
- [71] KAEWPIBOON C, SRISUTTEE R, MALILAS W, *et al.* Extract of Bryophyllum laetivirens reverses etoposide resistance in human lung A549 cancer cells by downregulation of NF- κ B [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 161-168.
- [72] LIMTRAKUL P, KHANTAMAT O, PINTHA K. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of cancer multidrug resistance by Momordica charantia extract [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(6): 525-530.
- [73] SUI H, ZHU H R, WU J, *et al.* Effects of Jianpi Jiedu Recipe on reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance through COX-2 pathway in colorectal cancer [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(8): 610-617.
- [74] SUI H, LIU X, JIN B H, *et al.* Zuo jin wan, a traditional Chinese herbal formula, reverses P-gp-mediated MDR *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2013, 2013: 957078. DOI: 10.1155/2013/957078.
- [75] ZHOU Y, ZHANG J, WANG K, *et al.* Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173185. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173185.
- [76] LI R, ZHOU J, WU X, *et al.* Jianpi Jiedu Recipe inhibits colorectal cancer liver metastasis via regulating ITGBLI-1 rich extracellular vesicles mediated activation of cancer-associated fibroblasts [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154082. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154082.
- [77] AHMAD R, DHAWAN P, SINGH A B. Cancer stem cell and gastrointestinal cancer: current status, targeted therapy and future implications [J]. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, 2016, 5(2): 202. DOI: 10.4172/2167-0501.1000202.
- [78] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [79] SETERNES O M, KIDGER A M, KEYSE S M. Dual-specificity MAP kinase phosphatases in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(1): 124-143.
- [80] HONG L, WANG Y, CHEN W, *et al.* MicroRNA-508 suppresses epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of ovarian cancer cells through the MAPK1/ERK signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7431-7440.
- [81] HAN Z, MENG L, HUANG X, *et al.* Inhibition of p38 MAPK increases the sensitivity of 5-fluorouracil-resistant SW480 human colon cancer cells to noscapine [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(2): 52. DOI: 10.3892/ol.2021.13170.
- [82] LI J C, ZHANG D M, XIE J, *et al.* Co-culturing of osteoblasts and chondrocytes upregulates HIF-1 pathway of chondrocytes via MAPK signaling [J]. *J Sichuan Univ Med (Sci Ed)* [四川大学学报(医学版)], 2022, 53(1): 92-97.
- [83] JIN W, LU Y, LI Q, *et al.* Down-regulation of the P-glycoprotein relevant for multidrug resistance by intracellular acidification through the crosstalk of MAPK signaling pathways [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 111-121.

- [84] ZHOU X W, XIA Y Z, ZHANG Y L, *et al.* Tomentodione M sensitizes multidrug resistant cancer cells by decreasing P-glycoprotein via inhibition of p38 MAPK signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101965-101983.
- [85] WU M F, HUANG Y H, CHIU L Y, *et al.* Curcumin induces apoptosis of chemoresistant lung cancer cells via ROS-regulated p38 MAPK phosphorylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8248. DOI: 10. 3390/ijms23158248.
- [86] RASCIO F, SPADACCINO F, ROCCHETTI MT, *et al.* The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: an updated review [J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3949. DOI: 10. 3390/cancers13163949.
- [87] MUTHUSAMY G, GUNASELAN S, PRASAD NR. Ferulic acid reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance via inhibition of PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 63: 62-71.
- [88] ZHAO J, LAN W, PENG J, *et al.* Babao dan reverses multiple-drug resistance in gastric cancer cells via triggering apoptosis and autophagy and inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5631942. DOI: 10. 1155/2021/5631942.
- [89] LIN K N, JIANG Y L, ZHANG S G, *et al.* Grape seed proanthocyanidin extract reverses multidrug resistance in HL-60/ADR cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109885. DOI: 10. 1016/j.biopha. 2020. 109885.
- [90] YANG X, DING Y, XIAO M, *et al.* Anti-tumor compound RY10-4 suppresses multidrug resistance in MCF-7/ADR cells by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 22-31.
- [91] LIU X, JIANG Q, LIU H, *et al.* Vitexin induces apoptosis through mitochondrial pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 7. DOI: 10. 1186/s40659-019-0214-y.
- [92] LU X, YANG F, CHEN D, *et al.* Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(7): 1121-1134.
- [93] LIU H Y, DUAN G L, XU R Y, *et al.* DJ-1 overexpression confers the multidrug resistance phenotype to SGC7901 cells by up-regulating P-gp and Bcl-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(1): 73-80.
- [94] WANG Y J, LI Q, XIAO H B, *et al.* Chamaejasmin B exerts anti-MDR effect *in vitro* and *in vivo* via initiating mitochondria-dependant intrinsic apoptosis pathway [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 9: 5301-5313.
- [95] SUN S, XU K, YAN M, *et al.* Delphinidin induces autophagic flux blockage and apoptosis by inhibiting both multidrug resistance gene 1 and DEAD-box helicase 17 expressions in liver cancer cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(2): 253-263.
- [96] GHANDADI M, VALADAN R, MOHAMMADI H, *et al.* Wnt- β -catenin signaling pathway, the Achilles' Heels of cancer multidrug resistance [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(39): 4192-4207.
- [97] GAO J, HOU D, HU P, MAO G. Curcumin increases the sensitivity of colon cancer to 5-FU by regulating Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2437-2450.
- [98] ALQARNI M H, FOUDAH A I, MUHARRAM M M, *et al.* Myricetin as a potential adjuvant in chemotherapy: studies on the inhibition of human glutathione transferase A1-1 [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1364. DOI: 10. 3390/biom12101364.
- [99] DONG B, LIANG Z, CHEN Z, *et al.* Cryptotanshinone suppresses key onco-proliferative and drug-resistant pathways of chronic myeloid leukemia by targeting STAT5 and STAT3 phosphorylation [J]. *Sci China Life Sci(科学中国-生命科学)*, 2018, 61(9): 999-1009.
- [100] WU W R, ZHANG R, SHI X D, *et al.* Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil *in vitro* [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2515-2524.
- [101] ZHU Y, WANG A, ZHANG S, *et al.* Paclitaxel-loaded ginsenoside Rg3 liposomes for drug-resistant cancer therapy by dual targeting of the tumor microenvironment and cancer cells [J]. *J Adv Res*, 2023, 49: 159-173.
- [102] EID S Y, ALTHUBITI M A, ABDALLAH M E, *et al.* El-Readi MZ. The carotenoid fucoxanthin can sensitize multidrug resistant cancer cells to doxorubicin via induction of apoptosis, inhibition of multidrug resistance proteins and metabolic enzymes [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153280. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2020. 153280.

(收稿日期:2023-08-28)