

肿瘤生长作用的重要组成部分,并且蟾毒灵具有一定程度的逆转多药耐药和放疗增效作用。近期有实验将蟾毒灵作用于肝癌耐药细胞株上,结果显示蟾毒灵能有效逆转肝癌耐药细胞株的耐药性,这意味着蟾毒灵可以逆转 MDR。同时,在体内实验中蟾毒灵也能够明确地被证实可以抗肿瘤瘤体的生长,抑制肿瘤细胞的增殖和促进其癌细胞凋亡,因此蟾毒灵有可能也同样具有通过逆转 MDR 来治疗结直肠癌的功能,值得进一步深入研究。

2. 中药复方的研究:(1) 经方:左金丸:左金丸(黄连、吴茱萸按 6:1 的量组成)出自《丹溪心法》火方,具有泻火疏肝,和胃止痛的功效。左金丸还可以增强免疫功能,减轻胃肠道反应,减轻肿瘤患者的临床症状。有研究证明,左金丸能在人胃癌、结肠癌和肝癌耐药细胞株中均显著增强化疗药物的敏感度。此外,Sui 等还在体外实验中以 HCT116/L - OHP 细胞株为研究对象,将左金丸与化疗相结合也可以逆转 HCT116/L - OHP 的 MDR,增强了耐药细胞株对奥沙利铂(L - OHP)、顺铂(DDP)、5 - 氟尿嘧啶(5 - FU)、丝裂霉素(MMC)4 种常用化疗药物的敏感度,逆转其耐药,还能直接抑制结直肠癌 MDR 肿瘤的生长。并且通过 3 组不同剂量比较,得出左金丸可以以剂量依赖的方式在 HCT116/L - OHP 细胞中增加化疗药物的浓度。与此同时,左金丸在体内外实验中均能通过降低 P - gp 表达水平来逆转结肠直肠癌细胞的耐药性。(2) 效方:① 肠胃清:肠胃清(生黄芪、党参、生白术、八月札、薏苡仁、野葡萄藤、红藤、猪苓组成)又名健脾解毒方,能够帮助改善肿瘤患者的临床症状,增强患者体质,提高生存质量及延长生存时间。并且已证实肠胃清可通过降低 MDR1 和 CK20 mRNA 高表达,增强结直肠癌的化疗作用。许建华等以结直肠癌耐药细胞株为研究对象,将肠胃清作用于细胞株后,发现随着药物浓度的增加,YB - 1 在细胞胞质中表达也随之增加,而在细胞核中表达也随之减少,促使 YB - 1 的核移位。同时,肠胃清药物下调细胞核中 YB - 1 与 MDR1 基因启动子的结合活性和 MDR1/P - gp 表达水平,逆转结直肠癌细胞多药耐药。肠胃清还可通过影响 JNK 信号通路来改变 P - gp 的表达水平,具体机制为药物降低 JNK 信号通路的相关物质磷酸化,阻断 JNK 信号通路,下调 P - gp 的表达,达到逆转耐药细胞株的 MDR 即影响多药耐药细胞的外排功能,导致其细胞内药物积累的增加;② 扶正固本方:扶正固本方(黄芪、党参、茯苓、熟地黄、刺五

加、白术、甘草)可以改善细胞免疫功能,减少放疗不良反应。陈育忠等选用增强结直肠癌化疗疗效的临床治疗常用方——扶正固本方,以 MDR1 mRNA 阳性的结直肠癌裸鼠移植瘤为研究对象,具体观察药物是否降低造模后的 MDR1 mRNA 高表达,得出了体外实验中扶正固本方可以通过下调结直肠癌 MDR1 mRNA 的表达水平来增强化疗作用。并且,扶正固本方相较于体外实验更易诱导裸小鼠结直肠癌原位移植瘤降低其 MDR 的程度,这说明内微环境及某些因子可以协同参加结直肠癌 MDR 的发生。简单说就是,扶正固本方可以一定程度地逆转大肠癌 MDR,已知的机制是通过下调癌组织中的 MDR1 mRNA 表达水平。虽然具体机制并不十分清楚,但是得出其降低模型的耐药倍数与临床的相似,这对进一步探讨扶正固本方逆转结直肠癌 MDR 的不同机制以及在复方逆转耐药的临床应用方面都具有重要参考意义。

三、展 望

近年来,由于中药具有低毒、高效的优点,大力开展中药作为大肠癌耐药逆转剂的研究,并且在中药与化学治疗联合用药的应用中取得了不错的效果。但是该研究仍然具有一定的局限性:一方面中药的研究多以提取化合物为重点,并不能与临床用药等同,而且中药复方的研究作用机制的不清晰,使其多靶点等优势没能很好的发挥;另一方面,此类实验缺乏大型的临床研究,一般集中于细胞和动物实验,其临床数据空白,并不能使其真正应用于临床。这两方面是今后研究逆转大肠癌 MDR 中药中需注意的重点。此外,由于 MDR 是多种不同机制共同作用产生的结果,在病程的发展过程中大肠癌还很容易发生侵袭转移,再加上患者的个体差异,多种原因导致逆转其 MDR 过程的复杂性,因此我们在寻求低毒高效的逆转剂,增强其化疗效果的同时,还应将中医药的辨证论治的优势发挥出来,为大肠癌的每一位患者制定个性化治疗方案,争取达到最好的治疗效果。相信随着中药抗肿瘤领域研究的不断深入,中医药通过逆转 MDR 来治疗大肠癌一定会有更广阔的前景。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 - 90
- 2 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003 ~ 2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 179 - 182
- 3 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

(下转第 16 页)

逆转结直肠癌多药耐药的中药研究进展

于 卉 殷佩浩

摘 要 肿瘤的多药耐药(MDR)是结直肠癌化疗失败的主要原因之一。寻找有逆转MDR的药物成为结直肠癌治疗的新突破。由于中药具有低毒、高效、作用靶点广泛等优势,本文将近几年逆转结直肠癌MDR的中药研究进展做一综述,并简单探讨其机制,为今后中医药防治大肠癌进一步的实验研究及临床应用打下基础。

关键词 中医药 结直肠癌 多药耐药

[中图分类号] R286.91

[文献标识码] A

近年来全球结直肠癌的发生率逐年增加,结直肠癌已经成为最常见的恶性肿瘤之一^[1]。我国结直肠癌的发生率已经占有恶性肿瘤的第3位,病死率也排至第5位^[2]。现在结直肠癌无论是否手术,化疗是一种常用的治疗方法。而肿瘤的多药耐药性却会导致结直肠癌化疗的失败。肿瘤的多药耐药(multidrug resistance,MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药的同时,对其他结构不同、作用靶位不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的现象^[3]。因此,寻找有效逆转MDR的药物,成为结直肠癌治疗的新突破。由于中药具有低毒、高效、作用靶点广泛等优势,得到越来越多的研究者的关注。目前已有研究表明开发中药肿瘤MDR逆转剂有潜在发展空间。本文将现有的使用中药逆转大肠癌的研究进行综述。

一、机制

MDR的具体发生机制比较复杂,具体研究一般基于以下3种因素:(1)依赖性跨膜转运蛋白过度表达(依赖性跨膜转运蛋白指的是依靠细胞内提供的能量进行跨膜转运功能的蛋白):其中包括P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)和胞质中的肺耐药蛋白(LRP)。以P-gp介导的MDR经典途径为例,P-gp由MDR1基因(多药耐药1基因)编码,属于ATP结合盒转运蛋白超家族成员。P-gp属于能量依赖性跨膜转运蛋白的一种,具有将细胞内药物外输泵的功能,即通过水解ATP提供的能量,将进入细胞内的药物泵出细胞,使细胞

内药物浓度持续降低,最后导致药物抗肿瘤功能降低乃至丧失,最后表现为耐药^[5]。(2)酶系统介导的MDR:能够促进药物的外排,保护肿瘤细胞,以及降低肿瘤细胞对化疗药物的反应强度,有谷胱甘肽-S-转移酶和磷酸激酶C。(3)细胞凋亡因子与基因:如B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因、细胞角蛋白(CK20)、核因子NFR2相关蛋白等,这些基因的高表达通常会降低化疗药物对直结肠癌的细胞凋亡的诱导作用和细胞增殖的抑制作用。这3种因素中,大多数中医药研究都选择了通过对其经典途径的MDR1、P-gp的表达水平是否降低来验证其药物是否可逆转MDR。

二、中药

1. 中药提取物的研究:(1)姜黄素:姜黄素是中药姜黄的重要有效成分之一,对机体具备普遍的药理功效,可影响肿瘤生长发展的多阶段多环节,其具体作用机制也是复杂的多方面的,因此姜黄素已被美国列为第3代抗癌药物来研究^[6]。姜黄素能够减少肿瘤细胞增殖,阻断细胞周期进展并促进细胞凋亡^[7]。经研究发现,在体内实验中姜黄素可能通过降低MDR1 mRNA和P-gp蛋白的表达水平逆转裸鼠移植瘤对长春新碱的耐受性,并且通过诱导癌细胞凋亡等方式,增强药物对结直肠癌裸鼠移植瘤的化疗作用^[8]。还有体内实验将姜黄素作用于结直肠癌移植瘤上,发现姜黄素可以使癌组织中细胞增殖因子、凋亡抑制因子和核转录因子的表达水平降低,从而增强奥沙利铂对肠癌移植瘤中肿瘤细胞增殖的抑制作用 and 对其肿瘤细胞凋亡的促进作用,达到化疗效果^[9]。胡万乐等^[9]还通过与奥沙利铂单药组对比得出,发现姜黄素和奥沙利铂联合用药组肿瘤抑制作用显著高于单药组,表明姜黄素可以提高奥沙利铂对结肠癌

基金项目:上海市普陀区自主创新重大项目(2011PT-ZD02)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院

通讯作者:殷佩浩,副主任医师,电子信箱:yinpeihao1975@ hot-

mail. com

的化疗效果。同时,与单药组相比,联合用药组裸鼠体重并没有显著降低,差异有统计学意义。此结果提示,姜黄素在增强奥沙利铂化疗作用的同时还可降低其不良反应。因此,笔者认为姜黄素既可以逆转 MDR,还可以减轻化疗的不良反应。(2) 粉防己碱:粉防己碱(tetrandrine, Tet) 又称汉防己碱,是中药粉防己或者汉防己中提取出来的一种生物碱,可能有一定的抗肿瘤作用,Tet 还在体外实验中被证实具有化疗增敏和增强化疗药物诱导细胞凋亡的作用^[10,11]。而王开雷等^[12]通过 Tet 作用于 LOVO/5-FU 耐药株上,观察其 IC₅₀(抑制半数时抑制剂的浓度)、细胞凋亡率、MDR1 mRNA 转入水平、P-gp 表达水平,得出 Tet 能逆转结直肠癌多药耐药细胞 LOVO/5-FU 的 MDR,其机制可能是通过下调 MDR1 基因的高表达,使 P-gp 的表达水平降低,从而增强了细胞耐药株对化疗药物的敏感度。体外实验证明,MDR1 基因与 P-gp 在细胞中表达水平与耐药株的细胞内化疗药物浓度呈负相关,即 MDR1 基因与 P-gp 水平越高,耐药株细胞内浓度就越低,耐药性就越强^[13]。王开雷等^[12]的研究中,PCR 检测结果显示 Tet 联合 5-FU 干预结直肠癌细胞耐药株 LOVO/5-FU 细胞后能有效降低细胞 MDR1 基因的表达,实验结果显示 LOVO/5-FU 细胞经 Tet 联合 5-FU 干预后,其 P-gp 的表达均呈明显降低,暗示 Tet 的作用机制可能是降低细胞内 MDR1 基因的表达水平从而导致 P-gp 的表达也随之降低,增加细胞内抗肿瘤药物浓度,达到增强药物的抗肿瘤效果。(3) 苯丙素甙:苯丙素甙(phenylpropanoid glycosides, PPG) 是从多种中草药中分离提取的一类化合物,具有抗氧化抗肿瘤、降低端粒酶表达、增强免疫功能以及促进细胞凋亡等作用^[14]。马强等^[15]通过研究 PPG 对结直肠癌耐药细胞株 LOVO/Adr 细胞增殖及阿霉素(adriamycin, ADR)聚积浓度的影响及其可能的逆转机制,此实验采用 MTT 检测观察不同浓度 PPG 作用人大肠癌细胞和其耐药细胞株 LOVO/Adr 后细胞增殖的情况的改变。结果表明,随着 PPG 药物浓度的增加,ADR 对 2 组细胞的抑制作用逐渐增强,显示了其剂量依赖关系,证实 PPG 可以直接作用于肿瘤细胞,并能有效抑制肿瘤细胞的生长。还有研究报道^[16],PPG 所含的酚羟基数量与其体外抗氧化水平及抗肿瘤作用密切相关,其机制可能为受端粒酶细胞周期的依赖性调节(简单来说,端粒酶是一种核糖核蛋白,端粒酶在多数正常体细胞中作用被抑制而在肿瘤细胞中大量活

跃,在细胞周期不同时间,端粒酶活性不一,在复制期端粒酶的活性增强,大量表达,使肿瘤细胞大量增殖)^[17]。马强等^[15]选用低细胞毒性的浓度的 PPG 与 ADR 合用,观察其对 LOVO/Adr 细胞 IC₅₀ 值的影响,得出 PPG 剂量增加的同时,也增加了药物的敏感度和逆转倍数,说明低浓度的 PPG 具有逆转多药耐药特性。另外此实验还提示 PPG 可以增加 ADR 在 LOVO/Adr 细胞内的积聚浓度,作用于 ADR 的靶点细胞核,从而发挥其抗癌作用,这可能是其逆转 LOVO/Adr 细胞 MDR 的机制之一。(4) 表没食子儿茶素没食子酸酯:表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG) 又叫表没食子儿 3-茶素没食子酸酯,是大量绿茶中含有的一种天然化合物,是一种常见的抗氧化剂,可以增强患者免疫功能以及具有一定的抗癌作用。有实验证明 EGCG 能够通过诱导人结肠癌细胞的凋亡来逆转化疗过程中的 MDR,其将人结肠癌耐药株 LOVO/L-OHP 为研究对象,通过比较不同浓度 EGCG 和对照组处理耐药株后细胞生长情况,得出了 EGCG 可以逆转结肠癌耐药细胞株的 MDR,且随药物浓度增加而增加^[18]。此外,该实验对其机制进行探讨,观察了 EGCG 对耐药相关蛋白 P-gp、Bcl-2 蛋白表达的调控作用,结果显示为 EGCG 也许可以降低 MDR1 和 Bcl-2 的高表达,使癌细胞实现凋亡,从而逆转 LOVO/L-OHP 的 MDR,实现 EGCG 的抗肿瘤效果。(5) 千金藤碱:千金藤碱(cepharanthine, CEP) 是从中药千金藤中分离出的一种双苄基异喹啉类生物碱,具有消炎抑菌、免疫调节和良好的抗氧化性等作用,还可以抑制肿瘤细胞增殖和增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感度^[19,20]。马克龙等^[22]对人结肠癌耐药细胞株 LOVO/5-FU 进行研究,得出了 CEP 一方面通过直接抑制结肠癌细胞增殖,另一方面通过增加结肠癌耐药细胞株 LOVO/5-FU 的细胞内 5-FU 药物浓度,作用于癌细胞,实现协同抗肿瘤作用。并且随着 CEP 浓度的增加,5-FU 的敏感度逐渐增强,这显示了其剂量依赖关系。对 LOVO/5-FU 细胞中 NFR2 相关因子的 mRNA 和蛋白表达进行不同组间比较,也有统计学意义,换言之,CEP 逆转耐药的机制可能与其抑制结肠癌细胞中一些与细胞凋亡相关的基因的表达,降低细胞内药物的分解和转化的速度,平衡 NFR2-ARE 信号转导通路来实现的。(6) 其他:还有一些中药也有可能具有逆转结直肠癌 MDR 的作用。蟾毒灵(二羟蟾毒二烯酸内酯, Bufalin) 是中药蟾酥等蟾蜍相关药物实现抑制