

中药逆转肿瘤多药耐药的前景探讨

齐元富^{1*} 聂 奔² 李慧杰²

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东省济南市文化西路 42 号, 250014;

2. 山东中医药大学 2009 级中西医结合临床硕士研究生, 博士研究生)

* 通讯作者: tougaozyh@163.com, 15215314099

[摘要] 恶性肿瘤是世界上致死率最高的疾病之一, 化疗是当前治疗肿瘤并防止肿瘤术后复发的主要手段。但在化疗过程中, 肿瘤细胞对化疗药物易产生多药耐药, 从而使治疗失败, 最终导致患者死亡。通过对肿瘤多药耐药机制和中药逆转治疗多药耐药的综述, 探讨中药逆转肿瘤多药耐药的优势、不足及其发展前景。

[关键词] 中药; 多药耐药; 肿瘤; 化学疗法

在肿瘤临床治疗过程中, 化疗占据着重要地位, 是当前治疗肿瘤并防止肿瘤术后复发的主要手段。但在化疗过程中, 肿瘤细胞对化疗药物易产生多药耐药, 从而使治疗失败, 最终致使患者死亡。肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对某一种抗肿瘤药物出现耐药性的同时, 对其他多种结构不同、作用靶位不同的抗肿瘤药物产生交叉耐药性^[1]。肿瘤 MDR 是临床上最常见而又难以解决的问题, 据美国癌症协会估计, 死于不同程度耐药的肿瘤患者占 90% 以上^[2]。由于肿瘤 MDR 已涉及临床常用的多种抗癌药物, 因此, 尽快找到可以逆转肿瘤 MDR 的方法, 以提高临床疗效, 改善患者生存质量, 延长患者生存期十分紧迫。中药在临床辅助放疗、化疗治疗肿瘤的过程中, 发挥着十分重要的作用。本文旨在探讨中药逆转肿瘤 MDR 方面的前景。

1 肿瘤 MDR 的形成机制

逆转肿瘤 MDR 的研究离不开对肿瘤 MDR 发生机制的认识。肿瘤 MDR 发生的机制非常复杂, 各种耐药机制可能单独或联合在 MDR 中发挥作用。

1.1 膜转运蛋白过度表达

介导药物外排的细胞膜转运蛋白主要包括 P 糖蛋白(P-gp)^[3]、MDR 相关蛋白(MRP)^[4]、肺耐药相关蛋白(LRP)^[5]、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)^[6]等。其过度表达形成药物外输泵, 导致细胞内抗癌药物的外排增强, 细胞内药物浓度达不到有效毒性浓度, 从而导致治疗失败^[7]。其中, P-gp 是产生肿瘤 MDR 的典型机制。

1.2 细胞内 MDR 相关酶表达异常

主要是蛋白激酶 C(PKC)、拓扑异构酶 II (To-

po II) 及谷胱甘肽 S 转移酶(GST)等的改变。实验及临床研究结果均显示, 当癌细胞耐药时, Topo II mRNA 和蛋白表达及酶的活性均比敏感细胞系下降, 出现细胞生长周期延长, 同时伴有 MRP 表达增高, 化疗药物外排导致细胞内浓度下降^[8]。

1.3 细胞凋亡相关基因异常

多数化疗药物通过诱导肿瘤细胞凋亡来杀灭肿瘤细胞。肿瘤细胞 MDR 的产生与 DNA 修复功能增强、凋亡抗性增加有关, 因而与凋亡有关的因素如 bcl-2 基因、突变 p53 基因、TNF 等也可能与耐药的发生有关^[9]。

2 中药逆转肿瘤 MDR 的研究

2.1 单药研究

中药 R₃ 为补骨脂的提取物, 研究表明 R₃ 是通过抑制 P-gp 表达, 增加细胞内药物浓度而达到其耐药逆转作用的^[10]。研究发现^[11], 苦参碱、粉防己碱口服给药可以明显抑制细胞 Topo II 的活性, 通过提高细胞凋亡因子 Fas 的表达率, 促进 MDR 肿瘤细胞的凋亡, 并通过降低细胞黏附因子 CD54 的表达率, 抑制肿瘤细胞的转移。盐酸小檗碱、氧化苦参碱可以通过降低肺耐药蛋白 LRP 的表达, 干预肿瘤细胞 MDR 的产生。通过对川芎嗪在辅助治疗恶性肿瘤领域文献的研究发现^[12], 川芎嗪有抗肿瘤、克服肿瘤细胞耐药性、抗肿瘤转移的作用。因此, 认为川芎嗪可作为恶性肿瘤的辅助用药, 特别是在增效减毒、克服恶性肿瘤多药耐药性方面具有良好的临床应用前景。丹皮酚逆转 MDR 的机制是通过阻断 P-gp 对药物的外排功能, 使化疗药物在细胞内浓度增加, 从而有效逆转了肿瘤 MDR^[13]。

此外, 研究表明, 冬凌草甲素^[14]、补骨脂素^[15]、

苦参碱^[16]、槲皮素^[17]等对逆转肿瘤 MDR 也都有明确的效果。

2.2 复方研究

采用血清药理学的方法,对中药复方肠胃清口服液(黄芪、党参、白术、石见穿、野葡萄藤等)对肿瘤细胞多药耐药逆转作用的研究发现^[18],含药血清可以通过提高抗癌药物对耐药细胞的敏感性起到逆转 MDR 的作用,有效逆转多药耐药细胞 KB-A-1 的耐药性。穿琥宁在与丁酸钠联合应用时能增强丁酸钠对大肠癌 HCT-8 细胞的细胞毒性,而单独应用则无明显抑制作用^[19]。在临床观察和实验研究中发现^[20],复方三根制剂(虎杖根、藤梨根、水杨梅根等)对化疗有减毒增效的作用,可部分逆转 K562/ADR 和 K562/VCR 两株细胞的多药耐药性,改善症状,延长存活期,增强机体抗病能力,提高生存质量。通过对复方中药紫龙金作用机制的研究^[21],发现其可以明显地增加多柔比星和长春新碱的活性,有效抑制耐药细胞增殖,没有交叉耐药性,其抑制作用与诱导细胞凋亡及降低 P-gP 表达有关。

2.3 中西药联合应用研究

通过研究姜黄素与阿霉素联合应用对人口腔上皮癌 KB 细胞及其多药耐药 KBv200 细胞的杀伤作用的作用机制,发现姜黄素与阿霉素联合用药可产生协同作用^[22]。其机制在 KBv200 细胞与增加细胞内阿霉素蓄积有关;在 KB 细胞可能与药效协同作用有关;但姜黄素对两种细胞的作用均与细胞膜流动性改变无关。通过研究中药复方君子汤联合环孢霉素 A 逆转白血病耐药细胞系 K562/VCR 细胞耐药性的效果,发现其通过抑制 P-gP 的功能增加细胞内药物积聚而达到逆转耐药的作用,并且两药联合应用可以降低环孢霉素 A 的肾毒性及免疫抑制作用^[23]。

3 中药逆转 MDR 的前景展望

3.1 优势

3.1.1 副作用小 中药不良反应小,产生心血管系统与免疫系统不良反应少、肝肾毒性小,也较少引起抗肿瘤药物代谢动力学的改变。在实施化疗方案的同时联合使用中药具有对正常组织细胞的保护效应,从而保证临床用药的安全性^[24]。

3.1.2 靶点多,功效多 中药具有多靶点、多阶段性的作用特点,可以针对肿瘤多药耐药的多种机制进行有效的逆转^[25]。因中药成分复杂,其逆转 MDR 的作用主要通过多个靶点的综合作用。不仅

可以减少化疗药物的外排,还可发挥抑制肿瘤细胞增殖与血管生成、诱导肿瘤细胞分化与凋亡等多重功效。

3.1.3 个体化 肿瘤 MDR 是多机理共同作用的结果,且随着病情的发展会发生各种不同的变化,加之人的个体差异,逆转肿瘤 MDR 也会变得复杂,这时可发挥中药个体化治疗的优势,四诊合参,辨证论治。中药辅助化疗药物治疗,可提高患者的生存率,改善生活质量^[26]。

3.2 存在的问题

首先,当前中药逆转多药耐药研究上存在的最大问题是缺少中医理论的创新和支持,仅限于根据现代医学方法研究某些中药或方剂对逆转肿瘤细胞耐药性作用,缺乏其有中医特色的中医基础理论的指导。其次,对药物逆转机理的研究过于单一,大多只研究经典机制,无法全面阐明逆转机理。第三,由于单纯以现代医学研究方法作为研究基础,所以作为机制研究的指标筛选少,只能在低水平和低指标上重复。对于中药作用于人体后是否会产生新的耐药及中药逆转大肠癌 MDR 的机制等诸多问题尚缺乏研究。第四,目前研究中药逆转肿瘤 MDR 的项目多局限于体外研究,只侧重于中药单体或仅采用单一中药成分,导致研究重点只局限于某单一靶点,忽略了其他作用机制。另外,中药本身成分复杂,作用靶点多,如此研究太过片面化,脱离了中医本身的整体观念和辨证论治的思想,因此,不能很好地反映中药的具体疗效以及辨证论治的优势。

3.3 前景展望

未来对中药逆转肿瘤多药耐药的研究方向,可能要求以中医理论为指导,依据中医理、法、方、药来研究。立足中医的基本观点和中医治疗疾病的基本原则,结合中药复方作用的广泛性、整体性,以及人体功能的系统性,运用中医辨证论治和整体观念的思想,深入研究中药逆转肿瘤多药耐药的机制,以期为临床提供高效、低毒、作用广泛的多药耐药逆转剂。

肿瘤 MDR 的机制是复杂多样的,是肿瘤细胞及其生长环境在机体不同的生理病理状态下共同作用的结果。另外,中医药治疗肿瘤 MDR 的作用特点是多靶点、综合调节的作用。因此,关于肿瘤 MDR 的中医理论研究及中药方剂的研究,对于肿瘤学科的发展具有重要意义。

辨证论治是中医学的特色之一,在对肿瘤的辨证论治过程中,联合 MDR 临床检测,寻找证型与多

药耐药现象的相关性,并从有效的方药中筛选具有多药耐药逆转作用的中药进一步进行体外、体内研究,以研制出安全有效的逆转剂。在研究方法上,可以通过各种研究观察不同刺激对肿瘤细胞的直接影响和对肿瘤 MDR 的间接影响,以期能够提出对肿瘤 MDR 发生机制更进一步的解释。

参考文献

- [1] Beck WT. The cell biology of multiple drug resistance [J]. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36(18): 2879 - 2887.
- [2] 杨纯正. 肿瘤细胞耐药基因研究进展[J]. *中国肿瘤*, 1996, 5(7): 15 - 17.
- [3] Chen CJ, Chin JE, Ueda K, et al. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the mdr1 (p-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells[J]. *Cell* 1986, 47(3): 381 - 389.
- [4] Barrand MA, Bmxrterma HJ, Wright KA, et al. Immunodetection of a 190Kd Protein non-P-glycoprotein-containing MDR cells derived from small cell and non-small-cell lung tumors[J]. *Br J Cancer*, 1992, 65(2): 21 - 28.
- [5] Scheffer GL, Wijngard PL, Flens MJ, et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein[J]. *Nat Med*, 1995, 1(6): 578 - 582.
- [6] Ee PL, He X, Ross DD, et al. Modulation of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) gene expression using RNA interference[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(12): 1577 - 1583.
- [7] 沈小玲, 胡英杰, 禹志领, 等. 中药逆转 P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药的研究进展[J]. *中国天然药物*, 2009, 7(6): 465 - 475.
- [9] 陈泽涛, 董倩. 肿瘤细胞多药耐药及其中医药研究[J]. *山东中医药大学学报*, 1999, 23(5): 332 - 336.
- [8] Jensen PB, Sorensen BS, Sehested M, et al. Different modes of anthracycline interaction with topoisomerase II Separate structures critical for DNA - cleavage, and for overcoming topoisomerase II-related drug resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45(10): 2025 - 2035.
- [10] 刘叙仪, 孟松娘, 杨敬贤, 等. 中药 R_s (补骨脂抽提剂) 对耐阿霉素人乳腺癌细胞 MCF-7^{adr} 多药耐药的逆转[J]. *中国肿瘤临床*, 1997, 24(5): 325 - 330.
- [11] 李贵海, 潘成业, 孙付军, 等. 不同生物碱对小鼠 S180 肉瘤细胞获得性多药耐药相关生物因子表达的干预[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(8): 585 - 588.
- [12] 王昕, 陈信义. 川芎嗪对肿瘤细胞影响研究概况与展望[J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(4): 295 - 298.
- [13] 孙慧君, 王晓琦, 于丽敏, 等. 丹皮酚对 MDR 逆转作用的研究[J]. *解剖科学进展*, 2000, 6(1): 59 - 61.
- [14] 郭娟娟, 邹俊晖, 潘祥林, 等. 冬凌草甲素逆转多药耐药细胞系 K562/A02 耐药性的研究[J]. *上海医学*, 2002, 25(1): 43 - 45.
- [15] 喻萍, 蔡宇. 补骨脂素逆转白血病耐药细胞株 K562/ADM 多药耐药性研究[J]. *中华实用中西医杂志*, 2003, 14: 165.
- [16] 李旭芬, 张苏展, 郑树. 苦参碱对 K562 及其多药耐药细胞 K562/Vin 的细胞生物学影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(10): 1233 - 1238.
- [17] 乔新惠, 唐惠芳, 宋岚, 等. 槲皮素体外逆转白血病细胞耐药性的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(3): 302 - 303.
- [18] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清药物血清对人口腔表皮癌细胞株 KB-A-1 多药耐药的逆转作用[J]. *肿瘤*, 2005, 25(6): 562 - 565.
- [19] 布立民, 韩英, 陈刚, 等. 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(8): 1193 - 1196.
- [20] 冯正权, 郭勇, 朱宁希, 等. 复方三根制剂逆转多药耐药的实验研究[J]. *中国肿瘤*, 2003, 12(6): 370 - 371.
- [21] 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.
- [22] 张慧珠, 杨林任, 雷鸣, 等. 姜黄素与阿霉素合用对 KB 及 KB 200 细胞的杀伤作用[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(6): 702 - 704.
- [23] 廖斌, 葛仁英, 陈霞, 等. 中药复方君子汤联合环孢霉素 A 逆转白血病细胞株 K562/VCR 耐药性的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(4): 752 - 755.
- [24] 林洪生. 中医防治肿瘤的成绩与思考[J]. *中国肿瘤*, 2002, 11(1): 16 - 17.
- [25] 徐珊, 徐昌芬. 肿瘤多药耐药性发生机制及中药逆转作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2006, 13(6): 404 - 410.
- [26] 王燕, 张湘茹. 老年晚期肺癌的治疗策略[J]. *癌症进展杂志*, 2004, 2(6): 490 - 491.

(收稿日期: 2011-09-20; 修回日期: 2011-10-20)

[编辑: 黄 健]

长期销售空心胶囊

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的质量要求生产,符合药用各项指标,有 0 号、1 号、2 号等多种型号、多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢迎单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位和个人将办理邮购业务。价格: 每万粒 135 元(含邮资)。

地址: 浙江新昌县一诺胶丸有限公司, 邮编: 312560。电话: (0575) 86061888, 13706852676, 联系人: 潘炎锋