

report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): e1.

- [17] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 210.
- [18] Jaffe AS. Chasing troponin; how low can you go if you can see the rise[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1763.
- [10] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2005, 352(12): 1179.
- [20] Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein II b/III a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation; the GUSTO IV-ACS randomised trial[J]. Lancet, 2001, 357(9272): 1915.

- [21] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban[J]. N Engl J Med, 2001, 344(25): 1879.
- [22] COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9497): 1607.
- [23] COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9497): 1622.
- [24] Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1095.

(收稿日期: 2010-02-25 修回日期: 2010-04-25)

· 综 述 ·

## 姜黄素逆转肿瘤多药耐药的研究进展

李一诗 综述, 傅仲学 审校

(重庆医科大学附属第一医院普外科 400016)

**关键词:** 多药耐药; 姜黄素; 逆转; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.069

**中图分类号:** R730.53; R282.71

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)16-2225-03

恶性肿瘤的治疗目前采用手术结合化、放疗等综合治疗措施,以提高患者生存质量,降低复发率,延长患者生存期,提高治愈率。但化疗的最大障碍是肿瘤细胞的多药耐药性。研究耐药产生的相关机制和寻找有效的逆转剂逐渐成为肿瘤研究的热点。

我国国粹中药,由于其作用靶点多,自身不良反应少,在逆转耐药的同时有杀伤肿瘤细胞、调节和提高机体免疫功能的多重功效,故其作为肿瘤多药耐药逆转剂较其他化学逆转剂有很大的优越性。姜黄(curcuma)是一种常用中药,其主要有效成分是姜黄素(curcumin, Cur),具有多方面的药理作用,如抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤等。Cur 逆转肿瘤多药耐药的作用已日益引起人们的重视,成为近年来研究的热点。现将对肿瘤多药耐药机制及 Cur 对其逆转的研究进展综述如下。

### 1 肿瘤多药耐药的机制

#### 1.1 膜转运蛋白介导的肿瘤多药耐药

**1.1.1 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)** 1976 年 Juliano 等发现了一种可以使细胞内药物摄入正常,而药物外排能力却明显增强的高分子糖蛋白——P-gp。随后 P-gp 在多种肿瘤细胞中均被检测到,而结直肠癌则是表达水平最高的肿瘤之一。P-gp 在肿瘤细胞膜上过度表达,与化疗药物结合后,在药物尚未发生细胞毒作用时,即将其泵出细胞外,使得细胞免受化疗药物的毒性作用而产生了多药耐药(multidrug-resistance, MDR)。

Xia 等<sup>[1]</sup>利用 RNA 干扰技术特异性地抑制结直肠癌细胞 MDR1 及 P-gp 的表达,导致阿霉素及长春新碱在胞内浓度的上升,从而使阿霉素及长春新碱的细胞毒性增强。

**1.1.2 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)** 1992 年 Cole 等发现阿霉素选育的人小细胞肺癌 H69AR 耐药细胞系可对多种化疗药物产生耐药,而细胞中 MRP 表达升高。带负电荷的药物能被 MRP 排出细胞外,而造成 MRP 高表达肿瘤细胞的多药耐药。MRP 的药泵作用与 P-gp 并无协同,其特异性的转运底物是胞内与还原型谷胱甘肽共轭结合的化疗药物。王同<sup>[2]</sup>等通过建立人肺腺癌多药耐药细胞株 A549/ADM 发现此细胞 MRP 的表达较亲代明显升高,并出现对 ADM、DDP、VP-16 及 VCR 不同程度的耐药。

**1.1.3 肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP)** 1993 年 Schepers 等从肺癌细胞株 SW-1573/2R120 中发现了 LRP。LRP 与进入胞质或核周的化疗药物结合,从核周转运到胞质或直接从胞质通过胞吐作用将药物转运出胞,而造成胞内药物浓度降低而产生耐药性。王志举等<sup>[3]</sup>在体外用紫杉醇诱导建立了人肺腺癌多药耐药细胞系 A549/TXL20,其对紫杉醇、顺铂等化疗药物均有不同程度的耐药,并发现细胞中 LRP 的表达较母系明显增加。在结直肠癌细胞中也有类似发现。

**1.1.4 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)** 1998 年 Doyle 等从人乳腺癌耐药细胞系 MCF-7/Ad-

rVP 中发现了 BCRP, 其与 P-gp、MRP 同属于 ATP 依赖性膜转运蛋白超家族, 但与 P-gp、MRP 无相关性, 其同样是以药泵的形式减少胞内药物浓度来实现耐药的。Rabindran 等<sup>[4]</sup>利用细胞周期抑制剂 FTC 作用于耐米托蒽醌的人结肠癌细胞 SI-M1-3.2, 使之耐药性得到逆转。

## 1.2 酶系统介导的肿瘤多药耐药

### 1.2.1 拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II)

Topo II 是 DNA 复制所必需的酶。Lee 等<sup>[5]</sup>发现无糖状态下的人结肠癌细胞 HT-29 中的 Topo II 表达降低, 致使肿瘤细胞对鬼臼乙叉苷等抗肿瘤药物产生耐药, 而使用链霉菌属的分离物 AA-98 与之作用后, Topo II 表达上升, 并能逆转其耐药性。而 Topo II 还可以参与合成出具有外排泵功能的膜蛋白, 将药物泵出细胞, 针对一些不以 Topo II 为靶点的抗肿瘤药物产生耐药性。Andjelkovic 等<sup>[6]</sup>研究发现, Cur 作用于人非小细胞肺癌耐药细胞株后, 能使细胞中 Topo II 下调, 从而逆转其对阿霉素的耐药。

### 1.2.2 谷胱甘肽转移酶 (glutathione transferase, GST)

GST 可以催化药物与 GSH 结合, 促进药物转化、代谢, 从而降低抗肿瘤药物的细胞毒性作用。王志举等<sup>[3]</sup>发现人肺腺癌多药耐药细胞系 A549/TXL20 对紫杉醇、顺铂等化疗药物均有不同程度的耐药, 并检测到细胞中 GST 的表达较母系明显升高。结直肠癌细胞中亦有类似研究结果。

### 1.2.3 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)

PKC 通过参与 P-gp 的磷酸化或诱导 MDR1 的表达, 增加 P-gp 的含量, 从而产生耐药性。Cesaro 等<sup>[7]</sup>发现使用佛波酯等药物抑制人结肠癌细胞 HT-29 的 PKC 活性及表达量后, 可使其对紫杉醇及凋亡诱导药物的敏感性。

### 1.3 凋亡相关基因介导的肿瘤多药耐药

许多化疗药物都是通过诱导细胞凋亡来杀伤肿瘤细胞的, 所以说阻止细胞凋亡可能是肿瘤细胞产生耐药的机制之一。目前凋亡相关基因与肿瘤细胞多药耐药的关系已逐渐受到重视。

#### 1.3.1 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)

Bcl-2 能抑制许多刺激导致的细胞凋亡, 其作用机制可能与抑制野生型 p53 蛋白活性、抑制 c-myc 诱导的凋亡及与 Bax 蛋白形成异聚体抑制其活性有关。Lo 等<sup>[8]</sup>用甘胆酸作用于人结肠癌细胞 Caco-2 后, 可以抑制 Bcl-2 的表达, 增加 Bax/Bcl-2 比值, 从而增加表柔比星对肿瘤细胞的细胞毒性增加。

#### 1.3.2 p53 野生型 p53 基因具有诱导 DNA 损伤而促使细胞凋亡的功能, 当其发生突变时, 对细胞凋亡的调控作用受阻, 导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。Lo<sup>[8]</sup>等使用甘胆酸使人结肠癌细胞 Caco-2 中 p53 表达增多, 致使肿瘤细胞对表柔比星的敏感性增加。

#### 1.3.3 生存素 (Survivin)

Survivin 具有抑制细胞凋亡和调节细胞分裂的双重功能。通过大量不同种类肿瘤模型的研究证实, Survivin 表达及作用的下调可有效降低肿瘤的长势、增加肿瘤细胞的凋亡率和增加肿瘤细胞对放、化疗的敏感性。Liu 等<sup>[9]</sup>利用 Survivin 表达载体 pEGFP/Survivin 作用于乳腺癌细胞 MCF-7, 使其 Survivin 表达增加, 激活 P-gp 外排药物, 从而使细胞对抗肿瘤药物的敏感性降低, 而使用 RNAi 技术下调 Survivin 则可以逆转这一过程。

#### 1.3.4 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

AEE788 是一种能抑制 VEGF 活性的物质, Busby 等<sup>[10]</sup>用 AEE788 作用于前列腺癌裸鼠模型后, 发现其能有效地逆转前列腺癌的耐药性, 使肿瘤发病率、肿瘤重量和淋巴

结转移均明显减少。

### 1.4 DNA 修复机制介导的肿瘤多药耐药

许多抗癌药物都是通过多种途径引起 DNA 损伤, 影响 DNA 的复制与转录功能, 抑制细胞增殖, 达到杀灭肿瘤的作用。然而细胞中存在 DNA 损伤修复机制, 由核酸内切酶、DNA 聚合酶、DNA 连接酶等共同完成, 当肿瘤细胞中这些酶的活性增强或合成增加时, DNA 的修复机制加强, 削弱了抗癌药物的作用, 从而导致耐药。Yang 等<sup>[11]</sup>用反义寡核苷酸技术特异性抑制人胃癌细胞 SGC7901/VCR 中的 HSP27 后, 发现其对长春新碱及阿霉素更加敏感, 再用免疫共沉淀检测 HSP27 后发现其具有 DNA 修复功能。

## 2 Cur 对肿瘤多药耐药逆转的研究

针对目前已知的肿瘤多药耐药机制, 人们对 Cur 逆转多药耐药已做了以下研究。

### 2.1 Cur 逆转膜转运蛋白介导的肿瘤多药耐药

Angelini 等<sup>[12]</sup>发现 Cur 能抑制 P-gp 的作用, 并明显增加阿霉素在子宫肉瘤耐药细胞 MES-SA/Dx-5 内的浓度及其细胞毒性和凋亡诱导, 从而逆转耐药。Hou 等<sup>[13]</sup>实验证明 Cur 能下调人结肠腺癌细胞 Caco-2 内 P-gp 及 MDR1 的表达。Wortelboer 等<sup>[14]</sup>将 Cur 作用于马-达氏犬肾细胞系 (Madin-Darby canine kidney cells) 后, 能有效抑制细胞中 MRP 介导的转运功能。Ebert 等<sup>[15]</sup>将 Cur 作用于人乳腺癌细胞 MCF-7 及 MCF-7AHR, 发现其能通过抗透明质酸酶反应 (AHR) 依赖信号途径, 有效降低细胞中 BCRP 的表达。

### 2.2 Cur 逆转酶系统介导的肿瘤多药耐药

Andjelkovic 等<sup>[6]</sup>研究发现, Cur 作用于人非小细胞肺癌耐药细胞 NCI-H460/R 后, 能使细胞中 Topo II 和 GST 下调, 增加药物的细胞毒性, 使细胞周期停滞于 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期, 以及增加 p53 等凋亡相关基因的表达, 从而逆转其对阿霉素的耐药。Varadkar 等<sup>[16]</sup>发现低浓度 Cur 即可有效抑制鼠肝细胞经放射线照射后造成的 PKC 活性增强, 防止其出现放、化疗抵抗。

### 2.3 Cur 逆转凋亡相关基因介导的肿瘤多药耐药

Labbozzetta 等<sup>[17]</sup>用 Cur 作用于乳腺癌细胞 MCF-7 后, 能通过下调 Bcl-2 及相关基因转录物来增强其对抗肿瘤药物的敏感性, 而 Cur 在 MCF-7R 中通过影响人神经元凋亡抑制蛋白 (NAIP)、Survivin 等来达到类似效果。Su 等<sup>[18]</sup>发现 Cur 可以抑制人结肠癌细胞 Colo-205 中 Bcl-2 的表达, 呈时间和剂量依赖性地增强细胞毒性及细胞凋亡。Song 等<sup>[19]</sup>发现 Cur 能明显上调人结肠腺癌细胞 HT-29 中 p53 的表达及增加其磷酸化, 增加相关细胞凋亡, 并发现此效应与 Cur 呈时间、浓度依赖性。Sung 等<sup>[20]</sup>将 Cur 作用于多发性骨髓瘤裸鼠模型后发现 Survivin 表达受到抑制, 并且增强了对地塞米松、阿霉素及苯丙氨酸氮芥的敏感性。Wang 等<sup>[21]</sup>发现 10 mmol/L Cur 能明显下调人结肠癌细胞 HT-29 中 Survivin 的表达, 抑制细胞生长及诱导细胞凋亡。Kunnumakkara 等<sup>[22]</sup>通过对人结直肠癌细胞体内、外实验发现, Cur 能降低 VEGF 的表达, 并能增强肿瘤对卡培他滨的敏感性, 使其抗肿瘤及抗转移能力增加。

### 2.4 Cur 逆转 DNA 修复机制介导的肿瘤多药耐药

Xiao 等<sup>[23]</sup>研究人多发性骨髓瘤耐药细胞 MOLP-2/R 发现 Cur 能明显增强苯丙氨酸氮芥对肿瘤细胞的增殖抑制、凋亡诱导等作用, 通过抑制 FA/BRCA 途径减少 DNA 修复可能是其逆转耐药的机制之一。Dhandapani 等<sup>[24]</sup>将 Cur 作用于人恶性胶质瘤细胞 T98G、U87MG 及 T67 后发现其能通过减少 DNA 修复酶 (MGMT、DNA-PK、Ku70、Ku80、ERCC-1) 来增强细胞对放、化疗的敏感性。以上研究均提示, Cur 可能通过影响 DNA 修复

的相关因子来逆转肿瘤的多药耐药。

### 3 展 望

研究结果表明,肿瘤多药耐药的机制是十分复杂的,目前仍有不少空白,每种具体的肿瘤可能是由一种或多种机制共同作用所致,这更是增加了研究的困难程度。Cur 逆转肿瘤多药耐药的研究还处于起步阶段,有许多实验证明,Cur 能作用于目前已知的与肿瘤多药耐药相关的大部分因子,但其是否能通过这些途径逆转肿瘤耐药以及更准确的逆转肿瘤耐药的机制尚有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Xia Z, Zhu Z, Zhang L, et al. Specific reversal of MDR1/P-gp-dependent multidrug resistance by RNA interference in colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2008 Dec, 20(6): 1433.
- [2] 王同,梅晓冬,徐晓玲,等. 多药耐药细胞系 A549/ADM 的建立及部分特性[J]. *安徽医学*, 2006, 27(1): 7.
- [3] 王志举,樊红琨,李敏,等. 紫杉醇诱导人肺腺癌多药耐药细胞系的建立及 DNA pol $\beta$ ,mdrl,mrpl,GST- $\pi$ ,lrp 和 topo II 基因的表达[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2007, 28(4): 358.
- [4] Rabindran SK, Ross DD, Doyle LA, et al. Fumitremorgin C reverses multidrug resistance in cells transfected with the breast cancer resistance protein[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1): 47.
- [5] Lee EM, Park HR, Hwang JH, et al. Mithramycin inhibits etoposide resistance in glucose-deprived HT-29 human colon carcinoma cells[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2007, 17(11): 1856.
- [6] 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.
- [7] Cesaro P, Raiteri E, Démoz M, et al. Expression of protein kinase C beta1 confers resistance to TNFalpha- and paclitaxel-induced apoptosis in HT-29 colon carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2001, 15, 93(2): 179.
- [8] Lo YL, Ho CT, Tsai FL. Inhibit multidrug resistance and induce apoptosis by using glycocholic acid and epirubicin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(1): 52.
- [9] Liu F, Xie ZH, Cai GP, et al. The effect of survivin on multidrug resistance mediated by P-glycoprotein in MCF-7 and its adriamycin resistant cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(12): 2279.
- [10] Busby JE, Kim SJ, Yazici S, et al. Therapy of multidrug resistant human prostate tumors in the prostate of nude mice by simultaneous targeting of the epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor on tumor-associated endothelial cells[J]. *Prostate*, 2006, 66(16): 1788.
- [11] Yang YX, Sun XF, Cheng AL, et al. Increased expression of HSP27 linked to vincristine resistance in human gastric cancer cell line[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(2): 181.
- [12] Angelini A, Jezzi M, Di Febbo C, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human sarcoma MES-SA/Dx-5 cells by nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 731.
- [13] Hou XL, Takahashi K, Tanaka K, et al. Curcuma drugs and curcumin regulate the expression and function of P-gp in Caco-2 cells in completely opposite ways[J]. *Int J Pharm*, 2008, 358(1): 224.
- [14] Wortelboer HM, Usta M, van der Velde AE, et al. Interplay between MRP inhibition and metabolism of MRP inhibitors: the case of curcumin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16(12): 1642.
- [15] Ebert B, Seidel A, Lampen A. Phytochemicals induce breast cancer resistance protein in Caco-2 cells and enhance the transport of benzo[a]pyrene-3-sulfate [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 96(2): 227.
- [16] Varadkar P, Dubey P, Krishna M, et al. Modulation of radiation-induced protein kinase C activity by phenolics[J]. *J Radiol Prot*, 2001, 21(4): 361.
- [17] Labbozzetta M, Notarbartolo M, Poma P, et al. Curcumin as a possible lead compound against hormone-independent, multidrug-resistant breast cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155: 278.
- [18] Su CC, Lin JG, Li TM, et al. Curcumin-induced apoptosis of human colon cancer colo 205 cells through the production of ROS, Ca<sup>2+</sup> and the activation of caspase-3 [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(6B): 4379.
- [19] Song G, Mao YB, Cai QF, et al. Curcumin induces human HT-29 colon adenocarcinoma cell apoptosis by activating p53 and regulating apoptosis-related protein expression [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(12): 1791.
- [20] Sung B, Kunnumakkara AB, Sethi G, et al. Curcumin circumvents chemoresistance in vitro and potentiates the effect of thalidomide and bortezomib against human multiple myeloma in nude mice model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(4): 959.
- [21] Wang JB, Qi LL, Zheng SD, et al. Curcumin induces apoptosis through the mitochondria-mediated apoptotic pathway in HT-29 cells [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10(2): 93.
- [22] Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Anand P, et al. Curcumin sensitizes human colorectal cancer to capecitabine by modulation of cyclin D1, COX-2, MMP-9, VEGF and CXCR4 expression in an orthotopic mouse model [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(9): 2187.
- [23] Xiao H, Xiao Q, Zhang K, et al. Reversal of multidrug resistance by curcumin through FA/BRCA pathway in multiple myeloma cell line MOLP-2/R [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(4): 399.
- [24] Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(2): 522.