

· 综述 ·

肿瘤多药耐药的中药逆转进展

刘忠民¹ 徐振萍¹ 寿楠海²

多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物耐药的同时,对其它结构和机制不同的药物也产生了耐药性⁽¹⁾。MDR 的发生机制很复杂,其中多药耐药(mdr1)基因编码的 p-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)高表达为其主要机制。P-gp 是一种能量依赖性药物排出泵,通过 ATP 供应能量,它可将抗肿瘤药物由细胞内泵出细胞外,使其细胞毒作用减弱或消失而出现耐药性,从而导致化疗失败⁽²⁾。此外,多药耐药相关蛋白⁽³⁾、肺耐药蛋白⁽⁴⁾、DNA 拓扑异构酶 II⁽⁵⁾、谷胱甘肽 S 转移酶⁽⁶⁾和 DNA 修复机制⁽⁷⁾等都参与了耐药的发生。因此如何克服 MDR,提高肿瘤病人的生存率,已成为当前研究的重要课题。目前认为解决 MDR 问题主要有两种方法:一是寻找对 MDR 细胞有效的抗肿瘤药物,二是通过增加细胞内药物浓度而逆转 MDR。现已知许多药物(称之为耐药逆转剂)可通过抑制 P-gp 的功能而逆转 MDR,但多数逆转剂的毒副作用限制了它们的临床应用。中药的资源丰富,至今已达一万余种,药理作用广泛,而且许多中药本身即有抗癌作用,提示在中药中筛选 MDR 逆转剂具有很大的优势。近年许多学者就此已作了一些工作,现综述如下。

中药单体

钙通道阻滞剂维拉帕米(verapamil, VER)是经典的 MDR 逆转剂,尽管其耐药逆转作用与其干扰膜功能而不是钙通道拮抗作用有关,但从中药中选择钙拮抗作用弱,且心血管毒副作用小的 MDR 逆转剂仍不失为一重要途径。潘启超等⁽⁸⁾研究了 11 种具有钙通道拮抗作用的中药单体,发现对长春新碱(VCR)天然耐药的 BEL-7402 细胞株,大多数中药钙通道拮抗剂都有类似 VER 的体外细胞毒增效作用。尤以粉防己碱(tetrandrine, Tet)、蝙蝠葛碱、莲心碱、左旋四氢巴马汀和人参皂甙 Rb₁ 作用明显,其逆转倍数为 8.6~13 倍,而对耐阿霉素(adriamycin, ADR)人乳腺癌细胞 MCF-7/Adr 则只有 Tet 和蝙蝠葛碱的逆转作用明显优于 VER,其它中药钙通道拮抗剂的作用不明显。Tet 和蝙蝠葛碱均为双苄基异喹啉生物碱,结果提示

从双苄基异喹啉生物碱中寻找逆转作用强,特异性高而毒副作用小的药物是很有希望的。何琪扬等对 Tet 的研究也表明 1 μ g/ml 和 2.5 μ g/ml 的 Tet 分别使 ADR 对 CHO/DOX 细胞系的抑制作用增强 7.3 倍和 8.4 倍, Tet 和 ADR 合用,明显降低 CHO/DOX 的克隆形成率。无细胞毒性的 Tet 还能明显增强 ADR 对 HL60 耐药细胞的生长抑制,但不增强 ADR 对 HL60 敏感细胞的毒性,荧光法测定结果表明 Tet 增加 ADR 在 CHO/DOX 和 HL60 耐药细胞内的积累,说明 Tet 本身无细胞毒性,但能通过耐药逆转而明显增加 ADR 对耐药细胞的生长抑制作用^(9,10)。

蝙蝠葛碱是另一种双苄基异喹啉生物碱,它不增加 ADR 对敏感的 HL60 细胞的毒性,但可在无细胞毒性的浓度下增强 ADR 对 HL60/Har 的生长抑制作用,明显降低其克隆形成率,使阻断在 G₂、M 期的耐药细胞增多。但蝙蝠葛碱并不增加 ADR 在 HL60/Har 细胞内的积累,且 HL60/Har 并无 P-gp 的过度表达;蝙蝠葛碱的耐药逆转机制尚需进一步研究⁽¹⁰⁾。田晖等也研究了多种双苄基异喹啉生物碱的耐药逆转作用,并与 VER 比较,结果表明蝙蝠葛碱、轮环藤碱、海岛轮环藤碱的耐药逆转作用明显优于 VER,蝙蝠葛苏林碱和海岛轮环藤酚碱的作用与 VER 相当,但它们的钙通道拮抗作用较 VER 弱,心血管毒性小,因而临床应用前景较大^(11,12)。

大黄素是中药大黄的主要成分,它对小鼠黑色素瘤、艾氏腹水癌和 P388 白血病等肿瘤有一定的抑制作用,最近发现大黄素在低毒剂量下能增强抗肿瘤药物的细胞毒作用,并能部分逆转细胞的 MDR。在低毒剂量(15 μ mol/L)下, MCF-7/Adr 细胞对 ADR 的 IC₅₀ 由 24.6 μ mol/L 降至 9.5 μ mol/L,但对 MCF-7 细胞的 IC₅₀ 影响不大。进一步的研究表明大黄素增加罗丹明 123 在 MCF-7/Adr 细胞中的蓄积并减少其外排,减少 P-gp 的表达,说明抑制 P-gp 的表达和功能从而提高细胞内药物浓度是大黄素逆转 MDR 的机理之一⁽¹³⁾。

另外,一些研究发现千金藤碱、厚果唐松草碱也有耐药逆转作用^(14,15),从中药有效成分靛玉红的分子结构进行结构改造的新药 PIH-27,在 4 $\times 10^{-8}$ mol/L 下逆转 K562/A02 耐药性,其逆转效果相当于

1. 山东省泰安市中心医院(山东 271000); 2. 山东医科大学附属医院