

◆文献研究论著◆

β - 榄香烯转逆肿瘤细胞多药耐药的研究现状

张永军, 包文龙, 史华

浙江省肿瘤医院中西医结合科, 浙江 杭州 310022

[关键词] β-榄香烯; 多药耐药; 逆转; 现状

[中图分类号] R284 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 12-0212-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.098

在中国, 恶性肿瘤的发病率及死亡率已达 299/10 万及 184/10 万^[1]。因其发病隐匿, 约有 80% 的患者就诊时已是肿瘤晚期, 化疗成为其重要治疗手段之一。但由于肿瘤细胞对多种化疗药物产生交叉耐药性(Multidrug resistance, MDR), 导致化疗的失败^[2]。目前, 国内外学者已经开发了较多的西药逆转化疗耐药的发生, 但这些逆转剂往往只有单一的机制, 而且多数逆转剂由于毒副作用限制了它们的临床应用^[3]。中医药具有多靶点、多阶段性作用等特点, 可能通过多种机制逆转 MDR^[4]。β - 榄香烯(β - elemene)是从中药温莪术中提取的二类非细胞毒性的广谱抗肿瘤新药, 由我国自行开发研制, 其化学名称为 1 - 甲基 - 1 - 乙炔基 - 2, 4 - 二异丙基环己烷。基础和临床研究已证实 β - 榄香烯具有广谱抗肿瘤作用, 广泛应用于肺癌、胃癌、大肠癌等恶性肿瘤^[5]。近年来, 医学工作者又对其逆转肿瘤多药耐药进行了大量的研究, 并取得了一定的成绩, 现对此进行一些回顾及展望。

1 逆转肺癌细胞多药耐药

肺癌是全球癌症相关死亡的第一位, 在中国每年有 700 000 例新发病例及 600 000 死亡病例^[1]。因肺癌患者早期症状不明显, 80% 以上的患者就诊时已是肺癌晚期, 5 年生存率为 15% 左右。化疗仍是中晚期肺癌患者主要的治疗方法之一, 但肺癌细胞对化疗药物的耐药致使疗效已无法进一步突破。B 淋巴细胞瘤 - 2 基因(Bcl - 2)是一种抗凋亡蛋白, 降低它的表达能减弱细胞的增殖能力。同时 Bcl - 2 也是一种耐药蛋白, 高表达能导致多药耐药的产生^[6]。而且 Bcl - 2 高表达的细胞株对顺铂和卡莫司汀等的耐药性选择性增加^[7]。姜志明等^[8]研究发现, 榄香烯在联合 42℃ 热疗和顺铂时, 可通过抑制 Bcl - 2 基因的生物学活性, 降低 A549 肺癌细胞对顺铂的耐药

性。P - 糖蛋白(P - glycoprotein, P - gp)能够嵌插于细胞的浆膜上, 跨膜区作为膜通道有利于物质转运, 具有能量依赖的跨膜药物外输泵功能, 可以将细胞内底物包括多种抗肿瘤药物泵出胞外, 使细胞内药物积聚浓度下降, 产生耐药^[9]。姚成才等^[10]发现, 榄香烯乳通过抑制 P - gp 的功能和表达, 逆转人肺腺癌 A549/DDP 细胞株耐药性。

2 逆转乳腺癌多药耐药

在我国, 女性乳腺癌的发病率为 47.64/10 万, 同期死亡率为 10.41/10 万^[1]。目前乳腺癌化疗同样面临着肿瘤细胞耐药的瓶颈。胡军等^[11]研究发现, β - 榄香烯乳剂能显著降低化疗药物阿霉素(ADM)对乳腺癌耐药细胞株 MCF - 7/ADM 细胞的 IC₅₀, 明显增加耐药细胞内药物浓度。这提示榄香烯乳剂具有逆转 MCF - 7/ADM 细胞多药耐药的作用。进一步研究发现, 榄香烯可降低 MCF - 7/ADM 细胞中 P - gp 及 Bcl - 2 的表达, 从而推断榄香烯的逆转机制可能与此相关^[12]。李雯等^[13]应用无血清细胞培养法培养 MCF - 7/ADM 细胞株, 并采用 β - 榄香烯作用于细胞株 48h, 分别检测处理前后细胞中乳腺癌耐药蛋白(BCRP)及 P - gp 的 mRNA 水平, 结果显示: MCF - 7/ADM 细胞中 P - gp 和 BCRP 的阳性表达率分别为(77.78 ± 9.55)%和(32.33 ± 5.12)%, 均高于 β - 榄香烯作用后的表达率为(58.13 ± 5.69)%和(8.60 ± 3.34)%(P < 0.01)。这提示榄香烯可能通过降低 P - gp 和 BCRP 耐药蛋白的表达逆转乳腺癌细胞的耐药。

3 逆转胃癌多药耐药

近年来, 虽然早期胃癌发现率有所提高, 积极改进和规范手术方法以及应用综合治疗, 但胃癌的 5 年生存率仍徘徊于 20%~30%, 晚期胃癌小于 10%^[14]。化疗仍是胃癌综合治疗中

[收稿日期] 2014-07-22

[基金项目] 浙江省自然科学基金项目(编号: LY13H29006)

[作者简介] 张永军(1977-) 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。

不可缺少的重要组成部分,肿瘤细胞的多药耐药同样影响着药物的疗效。目前体外研究发现,β-榄香烯可较好的逆转肿瘤的耐药。张晔等^[15]研究发现,对多药耐药胃癌细胞 SGC7901/ADR,阿霉素联合 β-榄香烯组的 IC₅₀ 明显低于单药阿霉素组,耐药逆转倍数为 1.41。而且联合用药组中聚腺苷二磷酸聚合酶(PARP)的裂解增加,P-gp 表达降低,这提示 β-榄香烯部分逆转 SGC7901/ADR 细胞对阿霉素的耐药性,其机制与诱导 PARP 裂解及降低 P-gp 的表达有关。王利等^[16]发现,经榄香烯诱导 SGC7901/VCR 后,细胞内药物浓度明显增加,S 期和 G₂+M 期增加,G₁ 期减少,MRP 和 P-gp 的表达明显减弱,榄香烯逆转 SGC7901/VCR 耐药,与促使 MRP 和 P-gp 蛋白表达减少有关。陈杰^[17]发现,10%及 20% 浓度的高、中剂量莪术油含药血清具有逆转胃癌 SGC7901C/DDP 对 CDDP 耐药性的作用,逆转倍数分别为 6.06、4.27、1.45、1.3。诸琦^[18]同样发现,榄香烯可逆转胃癌耐药细胞株 SGC-7901/5-FU,且进一步研究发现其机制与下调 MDR1、MRP1,上调 Topo α 相关。

4 逆转白血病多药耐药

我国白血病的发病率为 5.76/10 万,同期白血病的死亡率 3.99/10 万,且近年来有快速增加的趋势^[1]。白血病的治疗以化疗为主。化疗药物的耐药影响着患者的生存。目前,医学工作者也开展了 β-榄香烯逆转白血病细胞耐药的基础研究。结果发现,β-榄香烯部分逆转血病耐药细胞系 K562/DNR 细胞对柔红霉素的耐药性,其逆转机制与增加细胞内药物的蓄积、诱导其对聚腺苷二磷酸聚合酶(PARP)和 P-gp 的表达有关^[19];榄香烯对多药耐药性人红白血病细胞株 K562/ADM 细胞的生长具有明显的抑制作用,提示榄香烯可逆转化疗药物耐药^[20]。并可逆转 K562/ADM 细胞对 ADM 的耐药性,其逆转机制具有异质性,主要以抑制 Bcl-2 的表达从而诱导细胞凋亡来逆转 MDR^[21],同时兼具有降低该细胞 P-gp 的表达^[22]。

5 逆转骨肉瘤多药耐药

目前榄香烯逆转骨肉瘤多药耐药的研究主要以胡懿郃为团队,其研究生王贤及黄生祥均对此进行了深入的研究:发现榄香烯乳能有效抑制阿霉素所诱导的人骨肉瘤细胞 MG-63 的多药耐药性(MDR);其机制可能是通过抑制 GST- 的过度表达^[23]及抑制 GST- 兀的过度表达,提高细胞内抗癌药的药物浓度而实现的^[24]。谢杰^[25]进一步研究发现,榄香烯乳能有效抑制阿霉素所诱导的 MG-63 人成骨肉瘤细胞产生 MDR,并且其效能等同于经典的体外多药耐药逆转剂维拉帕米,其抑制 P-gp 表达的能力甚至高于维拉帕米;其机制可能是通过抑制 MG-63 人成骨肉瘤细胞的 MDR1/P170 蛋白的过度表达而实现的。朱夏等^[26]应用阿霉素(ADM)诱导培养获得耐药骨肉瘤细胞(UMR106-ADM),榄香烯配合 ADM 在体外可明显抑制 UMR106-ADM 细胞的增殖活性,提示其具有逆转耐药的作用。

6 逆转其它肿瘤的多药耐药

陈春美等^[27]发现,榄香烯具有逆转人脑胶质瘤 U251/ADM 细胞耐药性的作用,推测可能与其抑制耐药基因 MDR-1、MRP 和 GST- π 的表达有关。高海德^[28]及邹大伟等^[29]通过体内实验证实,榄香烯可降低小鼠瘤株 Hca-A2/P 中 MDR-1 的表达,从而逆转肿瘤细胞 MDR。

7 展望

综上所述,榄香注射液是我国拥有自主知识产权的植化新药,是我国原研、专利药及国家二类抗肿瘤新药。许多基础和临床研究证实 β-榄香烯具有广谱抗肿瘤作用,并且毒性反应轻微,正被广泛应用于临床实体瘤的治疗中。近年来,医学科研者又发现 β-榄香烯具有逆转肿瘤多药耐药的作用,并进行了大量的研究,并取得了较好的逆转效果。但是目前有关此方面的研究主要集中于体外实验,在体内能否达到类似的逆转效果还有待进一步的大样本、多中心的研究,为其临床应用提供可靠的循证医学证据,并以点带面,带动中医药的现代化研究。

[参考文献]

- [1] 赫捷,赵平,陈万青.中国肿瘤登记年报(2012)[M].北京:军事医学科学出版社,2013:19-25.
- [2] Li XQ, Li J, Shi SB, et al. Expression of MRPI, BCRP, LRP and ERCC1 as prognostic factors in non-small cell lung cancer paden tsreeiving postop emfive cisplat in basedchemotherapy [J]. Int J Biol Markers, 2009, 24(4): 230-237.
- [3] 肖海娟,范忠泽,许建华,等.中医药逆转肿瘤多药耐药的机制研究进展[C]//全国中医药博士生创新发展学术论坛.2011.
- [4] Shengli Yang, Yunxia Wang, Xiaoli Pan, et al. The status of Chinese medicine in reversing multi-drug resistance of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2011, 10(9): 541-546.
- [5] 吴稚冰,马胜林.β-榄香烯抗肿瘤作用的研究进展[J].中华中医药学刊,2011,29(10):2255-2257.
- [6] Tanaka T, Toujima S, Umesaki N. Growth-inhibitory signals by activin A do not affect anticaneer drugsensitivity and acquired multi-drug-resistance in human ovarian endometrioid OVK-1 8 cell [J]. Oncol Rep, 2004, 11(3): 667-671.
- [7] 张玲,李理,张秀英. Bcl-2 在乳腺癌中的表达及其与肿瘤多药耐药关系的研究[J].实用肿瘤杂志,2009,24(3):251-254.
- [8] 姜志明,吴稚冰,凌志强,等. B-榄香烯联合热疗和顺

- 铂对人非小细胞肺癌 A549 细胞 HSP70 及耐药基因的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(1): 38-41.
- [9] 李学涛, 谭静净, 喻荣平, 等. 中药逆转抗肿瘤药物多药耐药性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(1): 155-159.
- [10] 姚成才, 涂远荣, 杜好信, 等. 榄香烯乳剂对肺癌 A549/DDP 细胞株耐药逆转作用及其机制[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2670-2673.
- [11] 胡军, 赵瑾瑶, 杨佩满. β -榄香烯乳剂逆转多药耐药细胞株 MCF-7/ADM 对阿霉素耐药性研究[J]. 中国微生物学杂志, 2002, 14(4): 214-215.
- [12] 胡军, 赵瑾瑶, 金伟, 等. 雄黄与 β -榄香烯联合用药逆转 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素耐药性的研究[J]. 解剖学报, 2007, 38(6): 704-707.
- [13] 李雯, 董岩, 王玲, 等. β -榄香烯对 MCF-7/ADM 细胞株中乳腺癌干细胞作用的初步研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 683-687.
- [14] 秦叔逵, 龚新雷. 晚期胃癌化疗的现状和新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9): 641-652.
- [15] 张晔, 宋娜, 刘云鹏, 等. β -榄香烯逆转胃癌细胞株阿霉素耐药性的作用及机制研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(11): 968-971.
- [16] 王利, 魏品康, 秦志丰, 等. 榄香烯对耐药胃癌细胞的逆转实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2005, 28(2): 51-53.
- [17] 陈杰. 莪术油含药血清逆转胃癌 SGC7901/CDDP 多药耐药的研究[C]// 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会会议论文集汇编. 2012.
- [18] 诸琦. β -榄香烯对胃癌多药耐药的影响机制研究[C]// 2010 中国医师协会中西医结合医师大会摘要集. 2010.
- [19] 张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 等. β -榄香烯增强柔红霉素杀伤人类白血病细胞的作用及机制[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 32(6): 664-667.
- [20] 赵瑾瑶, 杨佩满, 邵淑娟. 榄香烯对多药耐药人红白血病细胞株的影响[J]. 大连医科大学学报, 2006, 28(3): 184-186.
- [21] 郝立宏, 赵瑾瑶, 丁艳芳, 等. β -榄香烯逆转 K562/ADM 细胞 MDR 机制的探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(10): 548-550.
- [22] 郝立宏, 赵瑾瑶, 高船舟, 等. β -榄香烯对 K562/阿霉素细胞多药耐药性的逆转及其对 P-gp 糖蛋白表达的影响[J]. 解剖学报, 2006, 37(1): 48-51.
- [23] 王贤. 榄香烯乳对人骨肉瘤细胞系(MG-63)多药耐药的逆转及其相关机制的体外实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [24] 黄生祥. 榄香烯乳对人骨肉瘤细胞系(MG-63)多药耐药的逆转及与谷胱甘肽 S-转移酶- π (GST- π)表达关系的体外研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [25] 谢杰. 榄香烯抑制 MG-63 人成骨肉瘤细胞产生多药耐药性体外实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2006.
- [26] 朱夏, 吴朝阳, 林建华. 活血中药配合化疗治疗耐药骨肉瘤的体外实验研究[J]. 光明中医, 2011, 26(11): 2220-2221.
- [27] 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 等. 榄香烯对人脑胶质瘤 U251/ADM 耐药细胞株多药耐药性的逆转作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(4): 601-603.
- [28] 高海德, 张佩禹, 赵荣宇, 等. 榄香烯对小鼠瘤株 Hca-A2/p 化疗的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(7): 492-494.
- [29] 邹大伟, 巴静, 吉阳涛, 等. 榄香烯联合化疗治疗荷瘤小鼠[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(27): 2931-2933.

(责任编辑: 马力)

· 书讯 · 中西医结合系列教材已出版, 《新中医》编辑部代售的有: 中西医结合诊断学(59 元), 中西医结合外科学(58 元), 中西医结合儿科学(46 元), 中西医结合骨伤科学(52 元), 中西医结合眼科学(46 元), 中西医结合耳鼻喉口齿科学(46 元), 中西医结合护理学(44 元), 中西医结合临床科研方法学(29 元)。需购买者请汇款(含邮资)至广州市机场路 12 号广州中医药大学《新中医》编辑部发行科, 并在汇款单附言栏注明书名、册数。邮政编码: 510405, 电话: (020)36585482。