ISSN 1007-7626 CN 11-3870/Q
中国生物化学与分子生物学报 http://cjbmb.bjmu.edu.cn
Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology
2014 年 3 月 30(3):248~254

·综述·

P-糖蛋白在乳腺癌多药耐药中的作用及其调控机制

陈 磊, 唐圣松*
(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

摘要 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是 ABC 转运蛋白超家族的一员,能将其药物底物单向转运出细胞. P-gp 的过表达被认为是乳腺癌多药耐药(multi-drug resistance, MDR)的主要原因之一. 在乳腺癌 MDR 的发生和发展中,P-gp 受到多种信号通路和转录因子的调控,调控网路非常复杂. 揭示 P-gp 在乳腺癌中的调控机制,对于克服乳腺癌 MDR 极其重要. 本文综述了其在乳腺癌 MDR 中的作用及其调控机制的最新研究进展.

关键词 P-糖蛋白;乳腺癌;调控机制;多药耐药;β-连环蛋白
中图分类号 R966;Q291

The Role and Regulatory Mechanisms of P-glycoprotein in Breast Cancer Multi-drug Resistance

CHEN Lei, TANG Sheng-Song*
(*Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang* 421001, *Hunan, China*)

Abstract As a member of ATP-binding cassette transporter super-family, P-glycoprotein (P-gp) is able to expel intracellular drugs out of cells. P-gp is often overexpressed in breast cancer and limits cell internalization of chemotherapeutic agents, and contributes to transporter-mediated resistance. The regulation of P-gp involves in a variety of signaling pathways and transcription factors, forming a rather sophisticated network. This review briefly discusses the role and regulatory mechanisms of P-glycoprotein with the emphasis of its importance in breast cancer.

Key words P-glycoprotein (P-gp); breast cancer; regulatory mechanisms; multi-drug resistance; β-catenin

乳腺癌是常见的女性恶性肿瘤之一. 最新统计数据[1]表明,美国乳腺癌新增病例排名第一,占女性肿瘤新增病例的 29%. 在我国,女性发病率第一的恶性肿瘤也是乳腺癌[2],其发病率为 42.55/10^5,并呈现逐年上升的趋势. 化疗是治疗乳腺癌的有效手段,而多药耐药(multi-drug resistance, MDR)是导致乳腺癌化疗失败的主要原因之一. 在诸多 MDR 的机制中,P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的过度表达是最主要的. 因此,对于 P-gp 调控机制的研究,将为逆转乳腺癌 MDR 提供潜在的新靶点.

1 P-gp 在乳腺癌多药耐药中的作用

1976 年, Juliano 和 Ling[3]在突变的中国仓鼠卵巢癌细胞中发现一种高分子量的膜蛋白,其可以改变化疗药物的膜通透性,因此被命名为 P-gp(又称 P-糖蛋白或渗透性蛋白). P-gp 具有多种功能,可能量依赖性地(逆浓度梯度)将药物泵出细胞[4],并减少药物转运进入细胞,使细胞内药物的蓄积减少;也可促进药物在细胞内的再分布,积聚在与药物作用无关的细胞器,进一步降低作用于靶点部位的药物浓度,导致乳腺癌 MDR. 研究发现,P-gp 能从阿霉素耐药的 MCF-7 细胞(MCF-7/ADM)的线粒体中外排抗肿瘤药物,从而保护线粒体的功能[5]. 而十八酰胺(stearylamine, SA-TSN)能选择性蓄积于线

收稿日期: 2013-10-28; 接受日期: 2013-12-04
湖南省高校科技创新平台开放基金(No. 09K072, No. 12K120)
* 联系人 Tel: 0736-7186418; E-mail: tangss111@163.com
Received: October 28, 2013; Accepted: December 4, 2013
Supported by Open Fund of Science and Technology Innovation Platform in Hunan (No. 09K072, No. 12K120)
* Corresponding author Tel: 0736-7186418;
E-mail: tangss111@163.com

粒体,使线粒体膜电位降低,显著降低 P-gp 的表达,延长细胞 G_2 期,促进细胞凋亡[6]. 此外,在 p53 存在的情况下,P-gp 与 p53 结合并聚集至 *Pokemon* 基因的启动子区域,从而上调 *Pokemon* 的转录活性,促进乳腺癌细胞增殖[7]. P-gp 与 Survivin 在 MCF-7/ADM 的细胞中高表达,维拉帕米(P-gp 特异性抑制剂)处理的 MCF-7/ADM 细胞 *Survivin* 基因启动子(1 054 bp 启动子)活性明显减弱,在转录水平下调 *Survivin* 基因表达,从而下调 Survivin 蛋白表达,从而诱导细胞凋亡[8].

2　P-gp 在乳腺癌多药耐药中的调控机制

伴随着乳腺癌 MDR 的发生和发展,P-gp 呈现异常表达. P-gp 的异常表达受到许多因素的调节,其中包括信号通路(Wnt/β-catenin 通路、APMK/CREB 通路、p53/NF-κB 通路和 Shh 信号通路、TRPC5、PKCα)、转录因子(HIF-1α、YB-1、FoxO1)、DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等.

2.1　调控 P-gp 表达和功能的信号通路

2.1.1　Wnt/β-catenin 信号通路上调 P-gp 的表达　经典 Wnt/β-catenin 通路[9]认为,当 Wnt 配体与跨膜 Frizzled 受体(FZ)和低密度脂蛋白受体相关蛋白 6/5(low density lipoprotein receptor-related protein6/5, LRP6/LRP5)结合时,Wnt/β-catenin 信号通路就被激活. Wnt-Fz- LRP6 复合物的形成加之支架蛋白 Dishevelled(Dvl)的聚集导致 LRP6 的磷酸化和活化,以及 Axin 复合物向受体聚集. 这些就导致 Axin 介导的 β-catenin 磷酸化被抑制,从而使 β-catenin 稳定,稳定后的 β-catenin 能积聚并转位入核,与 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(TCF/LEF)形成转录复合物,激活靶基因的表达. 荧光素酶报告基因显示,TCF4/β-catenin 的效应元件在多药耐药基因 1(mutli-drug resistance, *MDR*1)的启动子区域,这就表明,*MDR*1 是 Wnt/catenin 信号通路的直接靶基因,其表达产物是 P-gp. 在 MCF-7/ADM 细胞中,Frizzled 1 (FZD1)与 P-gp 表达同时上调,而沉默 FZD1 导致 P-gp 的表达下调,恢复细胞对抗肿瘤药物的敏感性,并且胞核 β-catenin 水平显著降低[10]. 此外,透明质酸(hyaluronic acid, HA) 与 CD44 结合可上调 p300 的表达及其乙酰转移酶活性,从而促进 β-catenin 和 TCF/LEF 转录复合物的活性增强和激活 *NF-κB* 的特异性转录. 这些变化引起 *MDR*1 基因表达上调,P-gp 的表达升高,导致 MCF-7 细胞耐药. 白藜芦醇活化 SIRT1(去乙酰化酶)诱导 SIRT1-P300 的结合和乙酰基转移酶的失活,导致 HA/CD44 诱导的 β-catenin 和 NF-κB-p65 去乙酰化,抑制 β-catenin- TCF/LEF 的活性和 NF-κB 的特异性转录激活,而下调 *MDR*1 基因表达,降低 P-gp 蛋白的表达从而逆转 MDR[11]. 以上研究证实,Wnt/β-catenin 信号通路在 P-gp 的调控中起重要作用,抑制此通路可能逆转乳腺癌 MDR.

2.1.2　APMK/CREB 通路下调 P-gp 的表达　cAMP 应答元件(CREB)是依赖于 AMP 激活性蛋白激酶(AMPK)信号通路的转录因子,CREB 磷酸化可激活靶基因,产生生物学效应. 在 MCF-7/ADM 细胞中,二甲双胍[12]、葛根素[13]和大叶茜草素[14]处理后,AMPK 的磷酸化水平上升,但 CREB 的磷酸化水平下降. 抑制 AMPK 可阻断二甲双胍、葛根素和大叶茜草素诱导的 AMPK 磷酸化,增加 CREB 磷酸化,上调 P-gp 的表达. 因此,二甲双胍、葛根素和大叶茜草素可能通过上调 AMPK 的表达,从而抑制 *CREB* 的转录活性,进而抑制 P-gp 的表达,逆转乳腺癌 MDR.

2.1.3　p53/NF-κB 通路上调 P-gp 的表达　核转录因子 NF-κB 普遍存在于真核细胞中,在细胞质内无活性,能与 IκBs(NF-κB 抑制蛋白)相结合. 在胞外信号刺激下,IκBs 磷酸化而发生降解,结果导致 NF-κB 入核和激活靶基因的转录,在细胞的增殖、分化、凋亡和自噬中扮演重要角色. 而肿瘤抑制因子 p53 在调节细胞凋亡中起关键作用. 最新的研究发现,p53/NF-κB 通路在乳腺癌的 MDR 中发挥重要作用. 木蝴蝶素抑制 MCF-7/ADM 细胞的增殖,在浓度为 90 μmol/L 时显著逆转细胞对阿霉素的抵抗[15]. 研究发现,木蝴蝶素能增加 p-Chk2 和 p-53 的表达,Chk2 对于 DNA 损伤导致的 G_2 期阻滞是必需的,其能磷酸化 p53,导致 p-53 的稳定,*p*53 是 NF-κB 的上游抑制基因,随着 p53 水平的提高,*NF-κB* 转录活性受到抑制. NF-κB 复合物能够与 *MDR*1 基因第一内含子结合,从而上调 *MDR*1 的表达及 P-gp 的表达. 因此,木蝴蝶素可以抑制 NF-κB 的转录活性,导致 *MDR*1 活性的下调,P-gp 表达的减少,从而逆转 MDR. 体外研究证实,p53 基因的突变可以激活 *MDR*1 基因的表达,而野生型 p53 则发挥特异性抑制作用. 因此使用腺病毒介导的 p-53(Ad-53)可以增加 MDR 的 MCF-7 细胞对阿霉素的敏感性,其显著抑制 P-gp 的表达,逆转乳腺癌耐药[16]. 另外,细胞因子诱导的凋亡抑制因子 1(cytokine induced apoptosis inhibitor 1, CIAPIN1)也可以通过调节 p53

和 P-gp 的表达参与乳腺癌的 MDR,其增强细胞的抗凋亡能力[17]. CIAPIN1 是受体络氨酸激酶 Ras 信号通路的下游效应分子. 通过 RNA 干扰,CIAPIN1 靶基因的表达被显著抑制后,p53 蛋白的表达显著升高,就导致 *MDR*1 mRNA 和 P-gp 的表达显著降低,药物敏感性增强. 还有学者发现,热休克因子(heat shock factor 1, HSF-1)的缺乏增强 NF-κB 与突变型 p53 的 DNA 结合活性,诱导 *MDR*1 和 P-gp 的正向调节,导致乳腺癌 MDR[18]. 热休克蛋白 27(heat shock protein 27,Hsp27)表达能显著降低突变型 p53 和 NF-κB -p65 的活性,抑制 P-gp 的表达,逆转乳腺癌 MDR. Shi 等[19]使用 shRNA 下调 c-fos 表达,使 p53 的表达下调,导致 P-gp 的表达和活性的降低,逆转乳腺癌 MDR,这可能作为潜在的分子靶点用于耐药乳腺癌的治疗. 最新的研究发现,20(S)-人参皂甙 Rh2[20],哌立福辛[21](Akt 抑制剂)均能抑制阿霉素诱导的 P-gp 的表达. 它们通过抑制 MAPK/NF-κB 通路,NF-κB 的核转位和 NF-κB 的结合活性,进而抑制 NF-κB 与 *MDR*1 启动子的结合活性,从而抑制 P-gp 的表达,逆转乳腺癌 MDR. 由此,我们认为,p53/NF-κB 通路对于 P-gp 的调控可能是乳腺癌 MDR 发生和发展的关键因素.

2.1.4 Shh 信号通路上调 P-gp 的表达 Sonic hedgehog(Shh)信号通路是动物胚胎发育过程中调节细胞相互作用的重要信号通路之一,其可能促使干细胞向肿瘤干细胞的转化. 小分子化合物去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)增加 MCF-7/ADM 细胞中阿霉素的胞内蓄积,抑制 *MDR*-1 mRNA、P-gp 蛋白的正向调节[22]. NCTD 处理后 Shh 蛋白表达和 Gli-1 核转运被抑制,Gli-1 是 Shh 信号通路活化的标志. 此外,Shh 配体可上调 P-gp 的表达,减弱 NCTD 抑制增殖的作用. 敲除 mdr-1 mRNA 未见 Shh 表达的改变,这就说明 Shh 信号通路可能处于 *MDR*1/P-gp 的上游. 因此我们认为,NCTD 可能通过抑制 Shh 信号通路及其下游 P-gp 的表达克服 MDR.

2.1.5 PKCα 上调 P-gp 的表达 蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)广泛参与细胞的增殖、分化、癌变、凋亡及耐药等. PKCα 是 PKC 的同工酶,其对肿瘤细胞表型的产生或维持可能起着重要作用. PKCα 可能通过上调 *MDR*1 的转录水平,上调 P-gp 的表达. 使用 PKCα 激动剂佛波醇酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)后,紫杉醇耐药的 MCF-7 细胞对紫杉醇和阿霉素的耐药性增加,*MDR*1 和 P-gp 的表达均上调. 而使用 PKCα 抑制剂白屈菜红碱(chelerythrine, CH)后,则出现相反的结果:细胞的耐药性被逆转[23]. PH II-7 可抑制 P-gp 的外排功能和降低 P-gp 的表达. PH II-7 是靛玉红(中成药当归龙荟丸的有效成分)的 2-羟基吲哚衍生物,表现出广谱抗肿瘤活性,尤其对 MDR 的肿瘤细胞. RT-PCR 和 Western blotting 结果表明,PH II-7 通过抑制 PKCα 的表达下调 MDR1 基因转录. 转录因子 c-Fos/c-JUN 位于 PKCα 的下游,其能结合/活化 AP-1 元件,而 AP-1 元件在 *MDR*1 启动子区域. 敲除 PKCα 可同时抑制 c-Fos/c-JUN 和 P-gp 的表达. PH II-7 通过抑制 PKCα 的表达,导致 c-Fos/c-JUN 表达降低,其结合/活化 AP-1 元件能力也降低,进而抑制 MDR1 的转录,下调 P-gp 的表达,逆转乳腺癌多药耐药[24].

2.1.6 TRPC5/NFATc3 通路上调 P-gp 的表达 瞬时受体电位(transient receptor potential,TRP)通道是细胞膜上的一类重要的阳离子通道,最新的研究发现其在肿瘤的增殖、耐药中发挥重要作用. 在 MCF-7/ADM 细胞系中,Ca^{2+} 通透型瞬时受体电位通道(TRPC5)与 P-gp 的同时过表达. 当抑制 TRPC5 的活性或表达导致 P-gp 蛋白表达减少,这种作用可改变阿霉素的亚细胞分布,导致其在胞核重新蓄积,显著逆转 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素的耐药性[25]. T 细胞活化核因子 C3 亚型(NFATc3)是连接 TPRC5 活性与 P 糖蛋白生成的转录因子. NFATc3 的抑制减少 P-gp 蛋白的表达,诱导阿霉素重新在胞核蓄积,逆转阿霉素耐受. NFATc3 激活 *MDR*1 启动子的转录活性,使 P-gp 的表达增加,进而导致细胞耐药. 因此 TRPC5/NFATc3/P-gp 信号通路在乳腺癌 MDR 中起关键作用.

2.1.7 其它 腺病毒介导-REIC/Dkk-3 可活化 JNK 通路,而下调 P-gp 的表达,提高细胞对阿霉素的敏感性[26]. 高糖也可降低 P-gp 表达,增加药物蓄积促进细胞杀伤[27]. 这种作用与抑制 Akt 活化和 NF-κB 的转录活性有关. 敲除骨形态生成蛋白 6(BMP6)可上调 P-gp 的表达和活化 ERK 信号通路,增强 MCF-7 细胞对阿霉素耐受[28].

2.2 调节 P-gp 表达和功能的转录因子

2.2.1 HIF-1α 上调 P-gp 的表达 低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1)是异源二聚体转录因子,由 2 种亚基 α 和 β 聚合而成. 其中,HIF-1α 的稳定性决定了 HIF-1 的活性. HIF-1α 分子的 N 端存在 2 个相对独立的反式激活结构域,它们在肿

瘤缺氧的情况下,反式激活特定基因而发挥作用. 浸润性微乳头状癌(invasive micro-papillary carcinoma,IMPC)是一种特殊类型的乳腺浸润性癌. 3-D 球状体 MCF-7 细胞(使用含 1% FBS 和 20μg/mL 的人嗜中性细胞弹性蛋白酶的 DMEM/HAM'S F12 培养基培养 24 ~ 48 h)在形态学上与 IMPC 相似. 相对于单层 MCF-7 细胞,3-D 球状体 MCF-7 细胞中 HIF-1α 被活化,其参与 *MDR*1 基因转录活性的调节,使 P-gp 蛋白的表达升高,从而导致细胞中阿霉素的浓度降低,导致细胞对阿霉素耐受. 而抑制 HIF-1α 的表达,3-D 球状体 MCF-7 细胞中 P-gp 的表达显著降低,增加细胞内阿霉素的蓄积,增强细胞对阿霉素的敏感性[29]. 因此,HIF-1 活化诱导 P-gp 的表达可能是 IMPC 产生 MDR 的分子机制.

2.2.2　YB-1 可上调 P-gp 的表达　YB-1(Y-box binding protein1)是 DNA 结合蛋白家族之一,是能够特异性结合目的基因 Y-box 序列(含 5′-CCAAT-3′ 序列)的一类转录因子,可与 *MDR*1 基因启动子上的 Y-box 特异性结合[30]. 在乳腺癌细胞中阿霉素可以通过诱导 YB-1 的核易位,增强 YB-1 的 DNA 结合活性来上调 *MDR*1 基因的表达,进而 P-gp 的表达升高,诱导乳腺癌 MDR[31].

2.2.3　FoxO1 促进 MDR1 基因的转录　叉头框家族转录因子(forkhead box-containing protein, O subfamily, FoxO)包含 3 个亚型:FoxO1、FoxO3a 和 FoxO4. 磷酸化、乙酰化和泛素化可调节 FoxO 的功能,从而影响核易位、DNA 的结合和蛋白与蛋白之间的相互作用,最终诱导靶基因的表达. Han 等[3232]证实,在 MCF-7/ADM 细胞中,FoxO1 高表达. 而公认的 FoxO 结合位点位于 *MDR*1 基因近端启动区域(5′-TGTTTCG-3′, -150 to -144), FoxO1 与之相结合促进 *MDR*1 基因的转录. FoxO1 siRNA 能够有效的抑制 *MDR*1 的转录. 因此,FoxO1 能促进 *MDR*1 基因的转录,上调 P-gp 的表达,导致乳腺癌 MDR.

2.3　DNA 甲基化和组蛋白乙酰化可调节 *MDR*1 的基因表达

*MDR*1 的基因表达受 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化调节. 随着乳腺癌 MDR 的发展,耐药细胞中可能出现 *MDR*1 基因启动子的低甲基化、H3 和 H4 组蛋白乙酰化水平升高、DNA 甲基转移酶(DNA methyltrasferases, DNMTs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases,HDACs) mRNA 水平也呈现低表达水平[33]. HDAC1 和 HDAC2 能通过降低 P-gp 的表达水平增强抗肿瘤药物的敏感性[34]. 选择性抑制 HDAC1 和 HDAC2 的表达可诱导 p300、PCAF 和 NF-Y 聚集至 *MDR*1 启动子区域,进而上调 *MDR*1 的转录,使 P-gp 的表达上调. 研究还发现,耐药细胞 *MDR*1 基因启动子和外显子区域的 9 位酪氨酸组蛋白 H3(H3K9)乙酰化水平显著升高[35]. 而在浸润性乳腺导管癌中,*MDR*1 启动子呈现低甲基化水平,这可能是 P-gp 表达水平上调的原因[36]. 研究表明,UHRF1 可直接与 *MDR*1 启动子结合抑制 *MDR*1 启动子活性[37]. UHRF1 是一种核蛋白,其具有对 DNA 和组蛋白甲基化的双重识别功能. 敲除 UHRF1 可减弱 UHRF1 和 HDAC1 与 *MDR*1 启动子的结合,从而激活 *MDR*1 启动子活性和上调 P-gp 的表达. UHRF1 的过表达可以诱导组蛋白 H3 和 H4 的去乙酰化作用,其能促进 HDAC1 聚集在 *MDR*1 启动子区域,显著抑制 *MDR*1 转录活性,增加多药耐药肿瘤细胞对 P-gp 转运药物的敏感性,从而逆转 MDR.

2.4　GCS 和 P-gp 互相调节促进乳腺癌多药耐药的发生

糖基神经酰胺合酶(glucosylceramide synthase, GCS)是脂质代谢的糖基转移酶. 这种酶将葡萄糖残基从 UDP -葡萄糖端运输到神经酰胺端,从而合成葡萄糖基神经酰胺. GCS 除了影响细胞生长和凋亡,还在肿瘤 MDR 中起重要的作用. 乳腺癌细胞通过稳定转染 GCS shRNA 导致体内外 GCS 和 *MDR*1 的表达均受到抑制,P-gp 表达水平显著降低,这就导致药物的外排能力降低,显著逆转 MDR[38]. 此外,抑制 GCS 表达可活化 caspase-3,促进肿瘤药物的细胞毒性,最终逆转乳腺癌 MDR. 反过来,RNA 干扰 MCF-7 细胞 *MDR*1 表达,也可以下调 GCS 表达,使细胞凋亡增强[39]. 进一步的研究发现,在耐药的乳腺癌细胞中,通过 RNA 干扰同时抑制 *MDR*1 和 GCS 相对于单独抑制可以更有效逆转乳腺癌 MDR[40]. 因此,我们推断, GCS 和 P-gp 相互协同,抑制了细胞凋亡,从而促进了乳腺癌 MDR 的发生和发展.

2.5　其它

除了以上研究较多的调控机制外,机体还通过其它的机制调节 P-gp 的表达. 一些因素可上调 P-gp 的表达,比如人孕烷 X 受体(human pregnane X receptor, hPXR)的活化使 CYP3A4 和 P-gp 的表达上调,敲除 hPXR 后增加 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞对抗肿瘤药物的敏感性[41]. PKD2 对紫杉醇诱导

的 P-gp 表达是必须的. 紫杉醇处理的 MDA-MB-231 细胞表现出 PKD2 磷酸化和 P-gp 蛋白呈时间依赖性增加. 敲除 PKD2 后显著降低细胞对紫杉醇的耐受,P-gp 的表达也显著减少[42]. 一些因素可以抑制 P-gp 的表达,比如:地西他滨处理 MCF-7/ADM 细胞后,细胞鞘磷脂酶活性增强,导致鞘磷脂水平下调,这就影响脂质的区域结构,增加膜的流动性,抑制 P-gp 的表达[43]. 当塞卡替尼与其它抗肿瘤药物联合应用时可以削弱 MDR 的影响. 这种作用是通过直接抑制 P-gp 的转录活性,而不改变 P-gp 的表达或者 Akt 的磷酸化[44].

3 展望

随着对乳腺癌中 P-gp 功能和调控机制的深入研究,我们发现,P-gp 的调节网络(Fig. 1)和确切作用尚未完全清楚,它的实际作用要比目前研究所了解的复杂得多. 本实验室的研究发现,过表达巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)可显著上调 P-gp 的表达,导致 MCF-7 细胞 MDR,但 M-CSF 上调 P-gp 的具体机制不清. 血清中的循环 M-CSF 已成为许多恶性肿瘤的分子标记物[45]. 研究发现,在破骨细胞中,M-CSF 处理后 β-catenin 的表达显著上调[46]. 这就提示, M-CSF 是否可以通过上调 β-catenin 的表达,激活 Wnt/β-catenin 通路,从而导致 P-gp 的表达上调,导致细胞耐药? 以上研究工作的深入开展将为我们提供许多潜在的调节靶点. 利用这些靶点我们可以阐述许多 MDR 现象,并筛选和研制出更安全、有效、低毒的 P-gp 抑制剂,以便在临床应用中有效地逆转 MDR.

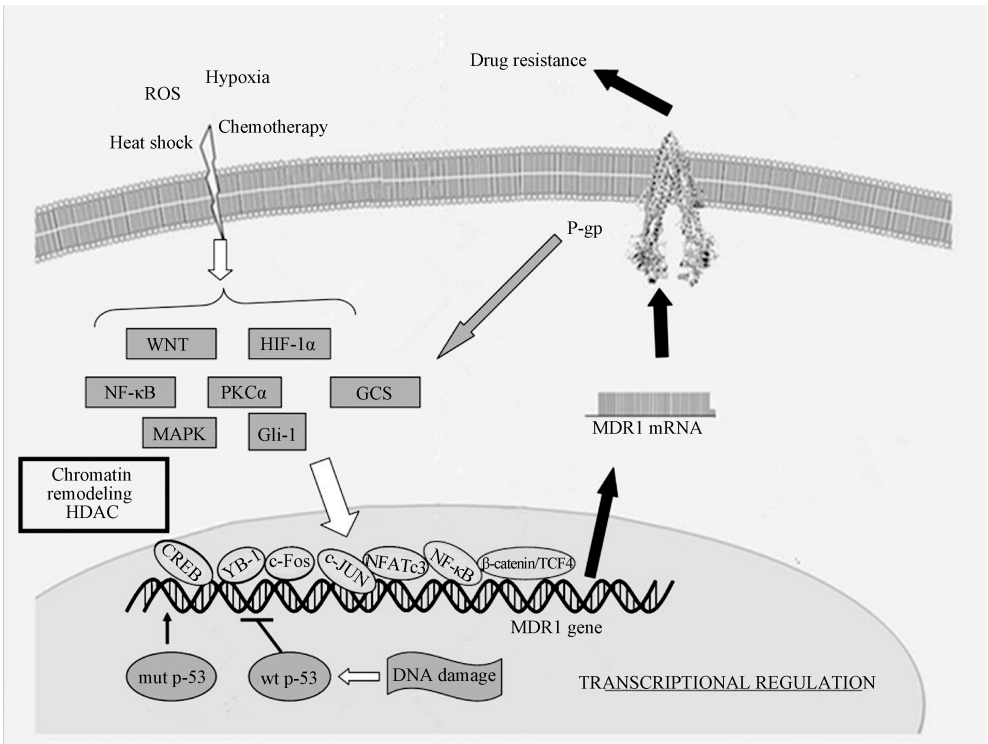

Fig. 1 The regulation network of P-glycoprotein in breast cancer Different stimuli (such as chemotherapy) may induce different signaling pathways which regulate the expression of proteins involved in *MDR*-1 gene transcription. The changes of transcriptional activity of *MDR*1 gene induced or inhibited breast cancer multidrug resistance by affecting the expression of P-gp

参考文献(References)

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, **63**(1): 11-30

[2] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al*. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009[J]. Chin J Cancer Res, 2013, **25**(1):10-21

[3] Juliano R L, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants[J]. Biochim Biophys Acta, 1976, **455**(1):152-162

[4] 涂春华,杨冬梓. P-糖蛋白结构及作用机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报(Tu C H, Yang D Z. Molecular structure and functions of P-glycoprotein[J]. Chin J Biochem Mol Biol), 2009, **25**(1): 7-11

[5] Shen Y, Chu Y, Yang Y, *et al*. Mitochondrial localization of P-glycoprotein in the human breast cancer cell line MCF-7/ADM and its functional characterization[J]. Oncol Rep, 2012, **27**(5):1535-1540

[6] Zhang Z, Liu Z, Ma L, *et al*. Reversal of multidrug resistance by mitochondrial targeted self-assembled nanocarrier based on stearylamine[J]. Mol Pharm, 2013, **10**(6):2426-2434

[7] He S, Liu F, Xie Z, *et al*. P-Glycoprotein/MDR1 regulates pokemon gene transcription through p53 expression in human breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2010, **11**(9):3309-3051

[8] Liu F, Liu S, He S, *et al*. Survivin transcription is associated with P-glycoprotein/MDR1 overexpression in the multidrug resistance of MCF-7 breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2010, **23**(5):1469-1475

[9] MacDonald B T, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases[J]. Dev Cell, 2009, **17**(1):9-26

[10] Zhang H, Zhang X, Wu X, *et al*. Interference of Frizzled 1 (FZD1) reverses multidrug resistance in breast cancer cells through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Cancer Lett, 2012, **323**(1):106-113

[11] Bourguignon L Y, Peyrollier K, Xia W, *et al*. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells[J]. J Biol Chem, 2008, **283**(25):17635-17651

[12] Kim H G, Hien T T, Han E H, *et al*. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF- kappaB pathway and CRE transcriptional activity through AMPK activation[J]. Br J Pharmacol, 2011, **162**(5):1096-1108

[13] Hien T T, Kim H G, Han E H, *et al*. Molecular mechanism of suppression of MDR1 by puerarin from Pueraria lobata *via* NF-kappaB pathway and cAMP-responsive element transcriptional activity-dependent up-regulation of AMP-activated protein kinase in breast cancer MCF-7/adr cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2010, **54**(7):918-928

[14] Tran T P, Kim H G, Choi J H, *et al*. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance is induced by mollugin in MCF-7/adriamycin cells[J]. Phytomedicine, 2013, **20**(7):622-631

[15] Zhu L, Zhao L, Wang H, *et al*. Oroxylin A reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of MCF7/ADR cells by G2/M arrest[J]. Toxicol Lett, 2013, **219**(2):107-115

[16] Qi X, Chang Z, Song J, *et al*. Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast cancer cells to adriamycin[J]. Anticancer Drugs, 2011, **22**(6):556-562

[17] Lu D, Xiao Z, Wang W, *et al*. Down regulation of CIAPIN1 reverses multidrug resistance in human breast cancer cells by inhibiting MDR1[J]. Molecules, 2012, **17**(6):7595-7611

[18] Kanagasabai R, Krishnamurthy K, Druhan L J, *et al*. Forced expression of heat shock protein 27 (Hsp27) reverses P-glycoprotein (ABCB1)-mediated drug efflux and MDR1 gene expression in Adriamycin-resistant human breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2011, **286**(38):33289-33300

[19] Shi R, Peng H, Yuan X, *et al*. Down-regulation of c-fos by shRNA sensitizes adriamycin- resistant MCF-7/ADR cells to chemotherapeutic agents via P-glycoprotein inhibition and apoptosis augmentation[J]. J Cell Biochem, 2013, **114**(8):1890-1900

[20] Zhang J, Lu M, Zhou F, *et al*. Key role of nuclear factor-kappaB in the cellular pharmacokinetics of adriamycin in MCF-7/Adr cells: the potential mechanism for synergy with 20(S)-ginsenoside Rh2[J]. Drug Metab Dispos, 2012, **40**(10):1900-1908

[21] Lin X, Zhang X, Wang Q *et al*. Perifosine downregulates MDR1 gene expression and reverses multidrug-resistant phenotype by inhibiting PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway in a human breast cancer cell line[J]. Neoplasma, 2012, **59**(3):248-256

[22] Chen Y J, Kuo C D, Chen S H, *et al*. Small-molecule synthetic compound norcantharidin reverses multi-drug resistance by regulating Sonic hedgehog signaling in human breast cancer cells[J]. PLoS One, 2012, **7**(5):e37006

[23] 曹喆,王丽娟,吴明辉,等. 白屈菜碱逆转人乳腺癌多药耐药的机制[J]. 中国医学科学院学报(Chao Z, Wang L J, Wu M H, *et al*. Mechanism governing reversal of multidrug resistance in human breast carcinoma cells by chelerythrine[J]. Acta Acad Med Sin),2011, **33**(1):45-50

[24] Su Y, Cheng X, Tan Y, *et al*. Synthesis of a dual functional anti-MDR tumor agent PH II-7 with elucidations of anti-tumor effects and mechanisms[J]. PLoS One, 2012, **7**(3):e32782

[25] Ma X, Cai Y, He D, *et al*. Transient receptor potential channel TRPC5 is essential for P- glycoprotein induction in drug-resistant cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, **109**(40):16282-16287

[26] Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, *et al*. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2009, **16**(1):65-72

[27] Pandey V, Chaube B, Bhat M K. Hyperglycemia regulates MDR-1, drug accumulation and ROS levels causing increased toxicity of carboplatin and 5-fluorouracil in MCF-7 cells[J]. J Cell Biochem, 2011, **112**(10):2942-2952

[28] Lian W J, Liu G, Liu Y J, *et al*. Downregulation of BMP6 enhances cell proliferation and chemoresistance via activation of the ERK signaling pathway in breast cancer[J]. Oncol Rep, 2013, **30**(1):193-200

[29] Doublier S, Belisario D C, Polimeni M, *et al*. HIF-1 activation induces doxorubicin resistance in MCF7 3-D spheroids via P-glycoprotein expression: a potential model of the chemo-resistance of invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. BMC Cancer, 2012, **12**:4

[30] Lage H, Surowiak P, Holm P S. YB-1 as a potential target in cancer therapy[J]. Pathologe, 2008, **29**(Suppl 2):187-190

[31] Zhu X, Li Y, Shen H, *et al*. miR-137 restoration sensitizes multidrug-resistant MCF-7/ADM cells to anticancer agents by

targeting YB-1 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, **45**(2):80-86

[32] Han C Y, Cho K B, Choi H S, *et al*. Role of FoxO1 activation in MDR1 expression in adriamycin-resistant breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(9):1837-1844

[33] Huang C, Cao P, Xie Z. Relation of promoter methylation of mdr-1 gene and histone acetylation status with multidrug resistance in MCF-7/Adr cells[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009, **34**(5):369-374

[34] Xu Y, Jiang Z, Yin P, *et al*. Role for Class I histone deacetylases in multidrug resistance[J]. Exp Cell Res, 2012, **318**(3):177-186

[35] Toth M, Boros I M, Balint E. Elevated level of lysine 9-acetylated histone H3 at the MDR1 promoter in multidrug-resistant cells[J]. Cancer Sci, 2012, **103**(4):659-669

[36] Sharma G, Mirza S, Parshad R, *et al*. CpG hypomethylation of MDR1 gene in tumor and serum of invasive ductal breast carcinoma patients[J]. Clin Biochem, 2010, **43**(4-5):373-379

[37] Jin W, Liu Y, Xu S G, *et al*. UHRF1 inhibits MDR1 gene transcription and sensitizes breast cancer cells to anticancer drugs [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, **124**(1):39-48

[38] Sun Y, Zhang T, Gao P, *et al*. Targeting glucosylceramide synthase downregulates expression of the multidrug resistance gene MDR1 and sensitizes breast carcinoma cells to anticancer drugs[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, **121**(3):591-599

[39] Zhang X, Wu X, Li J, *et al*. MDR1 (multidrug resistence 1) can regulate GCS (glucosyl ceramide synthase) in breast cancer cells[J]. J Surg Oncol, 2011, **104**(5):466-471

[40] Zhang X, Li J, Qiu Z, *et al*. Co-suppression of MDR1 (multidrug resistance 1) and GCS (glucosylceramide synthase) restores sensitivity to multidrug resistance breast cancer cells by RNA interference (RNAi) [J]. Cancer Biol Ther, 2009, **8**(12):1117-1121

[41] Chen Y, Tang Y, Chen S, *et al*. Regulation of drug resistance by human pregnane X receptor in breast cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2009, **8**(13):1265-1272

[42] Chen J, Lu L, Feng Y, *et al*. PKD2 mediates multi-drug resistance in breast cancer cells through modulation of P-glycoprotein expression[J]. Cancer Lett, 2011, **300**(1):48-56

[43] Vijayaraghavalu S, Peetla C, Lu S, *et al*. Epigenetic modulation of the biophysical properties of drug-resistant cell lipids to restore drug transport and endocytic functions[J]. Mol Pharm, 2012, **9**(9):2730-2742

[44] Liu K J, He J H, Su X D, *et al*. Saracatinib (AZD0530) is a potent modulator of ABCB1- mediated multidrug resistance in vitro and in vivo[J]. Int J Cancer, 2013, **132**(1):224-235

[45] McDermott R S, Deneux L, Mosseri V, *et al*. Circulating macrophage colony stimulating factor as a marker of tumour progression[J]. Eur Cytokine Netw, 2002, **13**(1):121-127

[46] Wei W, Zeve D, Suh J M, *et al*. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by beta-catenin [J]. Mol Cell Biol, 2011, **31**(23):4706-4719