抗肿瘤药物的耐药性及临床治疗对策

吕明月[1]，宁微微[2]，陈雅慧[1]，吕慧[1]，傅春升[1,3](1.山东中医药大学药学院，济南 250355；2.济南医院，济南 250001；3.山东中医药大学附属医院药学部，济南 250014)

摘要：目的 总结抗肿瘤药物产生耐药性的相关机制，探讨临床治疗对策。**方法** 检索 PubMed、Medline、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(清华同方 CJFD)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库发表与抗肿瘤药物的耐药性及临床治疗对策相关的文献，并结合当前抗肿瘤药物使用情况对其进行综述。**结果** 抗肿瘤药耐药性的产生受多种因素的影响，如药物外排增加使肿瘤细胞中的药物浓度降低、解毒作用加强、DNA 修复损伤功能增加、肿瘤细胞通道信号异常、靶点改变等。**结论** 临床可根据产生耐药性的不同机制予以针对性治疗，中药具有多靶点作用，其逆转耐药优势突出。

关键词：抗肿瘤药物；耐药性；机制；中药逆转剂；临床治疗对策

中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2019)13-1721-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.025

引用本文：吕明月，宁微微，陈雅慧，等. 抗肿瘤药物的耐药性及临床治疗对策[J]. 中国现代应用药学，2019，36(13): 1721-1727.

Drug Resistance of Antineoplastic Drugs and Clinical Therapeutic Strategies

LYU Mingyue[1], NING Weiwei[2], CHEN Yahui[1], LYU Hui[1], FU Chunsheng[1,3](*1.School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Jinan Hospital, Jinan 250001, China; 3.Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the mechanism of antineoplastic drug resistance and explore the clinical treatment strategies. **METHODS** Retrieval of relevant literatures published in PubMed, Medline, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang databases on drug resistance and clinical treatment strategies of antineoplastic drugs was conducted, and the current use of antineoplastic drugs was reviewed. **RESULTS** The generation of antineoplastic drug resistance was influenced by many factors, such as the increase of drug efflux, the decrease of drug concentration in tumor cells, the enhancement of detoxification, the increase of DNA repair and damage function, the abnormal signal of tumor cell channels, and the change of target, et al. **CONCLUSION** Clinical treatment can be targeted according to the different mechanisms of drug resistance. Traditional Chinese medicine has multi-target effect, and its reversal of drug resistance has prominent advantages.

KEYWORDS: antineoplastic drugs; drug resistance; mechanisms; traditional Chinese medicine reversal agents; clinical treatment strategies

肿瘤是严重危害人类健康的疾病，近年来其发病率和病死率日益增长。抗肿瘤药物是治疗肿瘤的三大手段之一，在抗肿瘤方面有着举足轻重的作用，而耐药性(尤其是多药耐药)的出现严重影响了抗肿瘤药物的治疗效果，据报道，目前全球每年约 70 万人死于耐药菌感染[1]。世界卫生组织调查显示，全球结核菌感染人数占总人口的 1/3，结核病总耐药率为 20.0%，每年因结核病死亡约 150 万例[2]。寻找拮抗药物耐药性的临床治疗对策迫在眉睫，研读近几年文献、资料并结合当前抗肿瘤药物使用情况分析可知，抗肿瘤药产生耐药与多方面原因相关，如药物外排增加使肿瘤细胞中的药物浓度降低、解毒作用加强、DNA 修复损伤功能增加、肿瘤细胞通道信号异常、靶点改变等。本文就抗肿瘤药产生耐药的机理和靶点、逆转剂等热点方向的有关临床治疗对策进行了简要综述，尤其是中药具有多靶点作用，其逆转耐药优势突出。

1 抗肿瘤药物分类

目前，临床上抗肿瘤的药物有很多，根据其作用机制主要可以分为以下几类：细胞毒类、生物反应调节剂、激素类、单抗类、辅助类、其他类药物[3-5](见表 1)。

基金项目：山东省中医药科技发展计划项目(2017-086)

作者简介：吕明月，女，硕士生　Tel: 15662697085　E-mail: 1360721248@qq.com

表 1 抗肿瘤药的分类和机制

Tab. 1 Classification and mechanism of antineoplastic drugs

类别	作用机制	药物
细胞毒类	主要作用于 DNA 的化学结构、分裂、复制、转录、合成等阶段从而发挥抗肿瘤的作用	生物碱类(紫杉醇、羟基喜树碱、长春花碱、高三尖杉酯碱、多西他赛等)；生物烷化剂类(环磷酰胺、异环磷酰胺等)；抗代谢类(甲氨喋呤、吉西他宾、替加氟等)；抗菌药物类(多柔比星、丝裂霉素、放线菌素、阿霉素、放线菌 D、柔红霉素、阿克拉霉素等)；铂类化合物(顺铂、卡铂等)
生物反应调节剂	主要是直接或间接通过增加人体的免疫功能加强了机体抗肿瘤的物质	细胞介素-2、干扰素、胸腺肽类
激素类	改变机体激素平衡而直接或间接地抑制激素依赖性肿瘤的生长	抗雌激素(莫西芬、三苯氧胺、依西美坦)；抗雄性激素(氟它米)；芳香化酶抑制剂(福美司坦、阿那曲唑、来曲唑、奥美定)；RH-LH 激动剂/拮抗剂(醋酸亮丙瑞林、诺雷得、戈舍瑞林)；孕激素(甲孕酮、去氢甲孕酮)；性激素(甲基、丙酸睾丸酮)
单抗类	单抗类抗肿瘤主要通过其靶向性能有选择性地破坏肿瘤细胞	曲妥珠单抗、利妥昔单抗、阿伦珠单抗西妥昔单抗、avelumab 、inotuzumab ozogamicin 、durvalumab
辅助类	辅助治疗肿瘤	镇痛药(吗啡、可待因)；升血药(白细胞介素-11)；止呕吐药(恩丹西酮)
其他类	主要作用于血管内皮生长因子和血管内皮细胞等靶点上	抗肿瘤疫苗、基因治疗、抗肿瘤血管生成的药物

2 耐药性

耐药性是指肿瘤细胞对抗肿瘤药物产生的耐受性，一旦产生耐受性，抗肿瘤药物的治疗效果就会明显下降，其主要分为原发性耐药、继发性耐药、多药耐药。原发性耐药是指某些癌细胞本身对药物存在固有的抗药性[6]。继发性耐药又称获得性耐药，是指某些药物在使用初期效果明显，随着用药时间的增加效果大不如从前的现象。目前，临床上发生继发性耐药的抗肿瘤药物有治疗肺癌的抗肿瘤药吉非替尼、培美曲塞；治疗胃肠道间质瘤的伊马替尼；治疗乳腺癌的抗肿瘤药氟维司群；治疗胶质瘤的抗肿瘤药替尼泊苷等。多药耐药是指肿瘤细胞对不同结构功能的多种抗肿瘤药产生交叉耐药性的现象[7]。目前，在临床上常用的多药耐药抗肿瘤药物为丝裂霉素、柔红霉素、阿霉素等抗菌药物；长春花碱、鬼臼碱、紫杉醇等生物碱[8]；顺铂等铂类化合物；美法仑等烷化剂。

2.1 产生耐药性的机制

癌细胞对药物产生耐药性之前，药物会在敏感细胞中累积并使药物发挥最大作用，倘若癌细胞对其产生了耐药性就不会像在敏感细胞中一样累积过多药物了。经过研究发现，当把耐药性的细胞放在游离的溶液中时，药物在耐药性的细胞中比在敏感的细胞中释放出来的速度要快的多，利用这一原理可以让耐药的这些癌细胞中毒，阻止药物在细胞膜的化学泵泵出，使药物继续发挥作用。在现代对于抗肿瘤药物产生耐药性机制的研究还在不断地进行着，可能还存在许多尚未发现的机制，就目前而言可大体总结为以下几种，具体抗肿瘤耐药性机制见图 1。

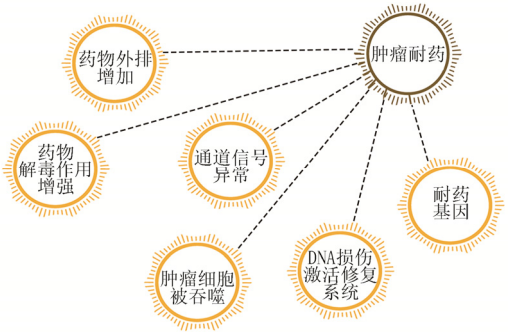

图 1 抗肿瘤耐药性机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mechanism of antitumor drug resistance

2.1.1 药物的外排作用　抗肿瘤药物进入细胞被内化转运后，会随着水解释放的能量一起排出细胞内，使抗肿瘤药物在癌细胞内的实际用量减少，浓度降低，如铂类化合物产生耐药性最主要的原因是铂类药物在癌细胞中的浓度降低。而浓度降低的原因可能与铜离子转运蛋白表达下调有关[9]，表达下调会抑制顺铂的摄取，也可能与铜伴侣蛋白 Atox1 有关[10]，因为其能够调控铜离子转运蛋白 1 对顺铂的摄取。

2.1.2 抗肿瘤药物的解毒作用加强　某些抗肿瘤药物能够激活某些代谢酶使其浓度升高，从而增加了其解毒的能力产生耐药性，谷胱甘肽硫转移酶就是其中一种能够使其产生耐药性的关键酶，它会直接参与解毒作用。如铂类化合物进入人体细胞后变成阳离子然后少部分与肿瘤细胞的 DNA

结合，大部分与谷胱甘肽和金属硫蛋白结合，而只有与 DNA 结合的才会产生抗肿瘤作用，与谷胱甘肽和金属硫蛋白结合形成的共轭化合物在谷胱甘肽硫转移酶的催化下则会加强细胞的解毒作用即产生耐药性。

2.1.3 DNA 修复损伤功能增加　铂类化合物、烷化剂、蒽环霉素等传统的抗肿瘤药物对癌细胞的 DNA 会产生破坏作用[11]。某些癌细胞会自身启动损伤修复功能，即原本已经减少了的癌细胞又增多了，从而产生耐药性，如直接修复、错配修复、同源重组等为其修复机制。

2.1.4 肿瘤细胞通道信号异常　抗肿瘤药物如铂类、紫杉醇、长春花碱、5-氟尿嘧啶等具有抗肿瘤作用，是因为其能够通过激活凋亡通道从而杀死癌细胞。所以一旦在激活凋亡通道的过程中信号被阻断或延缓都可能会使癌细胞对铂类抗肿瘤药产生耐药性，如信号通路蛋白受抑制、抗凋亡蛋白异常表达、肿瘤抑制蛋白基因缺失或突变。

2.1.5 肿瘤细胞被溶酶体吞噬　肿瘤细胞在缺少营养成分或者氧气时会处在一种应激的状态，为了使内环境始终处于一种稳定平衡的状态，肿瘤细胞会被溶酶体吞噬掉从而产生耐药性。

2.1.6 拓扑异构酶抑制剂改变　拓扑异构酶抑制剂在酶解反应的过程中会影响癌细胞 DNA 的复制、转录等过程，若拓扑异构酶抑制剂的表达下调或者其化学结构发生突变都会产生耐药性。

2.2 多药耐药(multidrugresistance，MDR)

在研读国内外有关抗肿瘤药耐药性的文章中发现，肿瘤 MDR 的产生是使药物治疗失败的重要原因，可分为原发性耐药和获得性耐药[12-13]。抗肿瘤药物产生 MDR 的原因有很多，主要与 P-糖蛋白(P-glycoprotein，P-gp)、耐药基因、MDR 相关蛋白的过量表达；微管蛋白、拓扑异构酶等靶蛋白的改变有关。

2.2.1 P-gp　P-gp 是一种 ATP 依赖性跨膜转运蛋白[14]，Ling 集中研究了 P-gp，人体中 P-gp 越多，癌细胞产生耐药性的能力越强。P-gp 的主要作用是将抗肿瘤药物主动排出癌细胞，即一种药物外排泵的作用，这种外排泵的作用能让癌细胞产生耐药性的原因是：①加快了药物从癌细胞中外排的速度，使药物还没发挥最大作用就被排出；②长时间使用环磷酰胺、顺铂、美法仑等抗肿瘤的药物，癌细胞内谷胱甘肽-S-转移酶水平提高，加强了药物解毒能力，从而使其产生耐药性[15]；③外排作用使药物的活性减弱。

2.2.2 耐药基因　编码 P-gp 的基因称为 MDR，在人类细胞中 MDR 基因主要有 2 种亚型，分别是 MDR_1 和 MDR_2[16]，其中 MDR_1 与肿瘤的 MDR 有关，MDR_2 的功能目前还尚未研究清楚。在肿瘤细胞中 MDR_1 和其编码的 P-gp，呈现高表达。

2.2.3 关键靶点功能和表达发生改变　拓扑异构酶(topoisomerase，TOPO)：TOPOⅠ和 TOPOⅡ是拓扑结构的 2 种关键核酶，其作用是催化 DNA 拓扑结构，影响癌细胞的 DNA 断裂、复制、转录、重组、整合等过程[17]，使抗肿瘤药物产生抗肿瘤效果。如果这 2 种关键酶高度表达或者是酶靶点发生改变则会影响抗肿瘤的效果，使癌细胞产生耐药性。TOPOⅠ是单体蛋白质，TOPOⅡ是多亚基蛋白质，它们共同结合于 DNA 使其断裂改变拓扑结构发挥作用。肿瘤细胞中拓扑酶要比正常细胞中的多[18]，所以抑制拓扑酶成为抗肿瘤的方法之一。以喜树碱为代表的 TOPOⅠ抑制剂比以阿霉素、鬼臼毒素为代表的 TOPOⅡ抑制剂[19]在临床治疗上更具有优势，这是因为 TOPOⅠ不依赖 ATP 而 TOPOⅡ易依赖 ATP 并通过外排作用使药物在癌细胞中浓度降低导致多药耐药性。

3 临床治疗对策

传统的抗肿瘤药存在不良反应大、特异性差等弊端，所以科研人员一直在寻找特异性和杀伤力强的抗肿瘤药。随着分子生物学的快速发展，分子靶点治疗肿瘤已成为热点。

3.1 临床使用的分子靶点抗肿瘤药

3.1.1 以 DNA 合成为靶点的抗肿瘤药　TOPO 抑制剂：近年来在治疗肿瘤的众多靶点中发现 TOPO 与肿瘤的生长、繁殖和发展关系密切，陈列松等[20]采用 MTT 法检测 2 种受试物对人肿瘤细胞增殖的影响，通过抑制 TOPOⅠ的催化活性并下调细胞中 TOPOⅠ和 TOPOⅡ的表达来逆转耐药。其中 TOPOⅠ抑制剂最具代表性的是喜树碱，常用于白血病、肺癌、卵巢癌等的治疗。TOPOⅡ抑制剂较常用的有阿霉素、阿柔比星、吖啶类，阿霉素通过不良反应使拓扑酶活性降低，阿柔比星催化阻滞拓扑酶某些功能发挥抗肿瘤作用，吖啶类通过抑制 TOPOⅡ产生抗肿瘤效应的。TOPOⅠ、Ⅱ抑制剂是以 TOPOⅠ、Ⅱ为单一靶点的抗肿瘤药物，故存在较多弊端，如会产生二次恶性肿瘤、多药

耐药性等，而双重抑制剂较好地解决了这一问题如吩嗪类衍生物、茚托利、合成产物姜黄素，灵菌红素，吲哚基喹啉衍生物等，并已经进入临床试验阶段[21]。

DNA 引物酶抑制剂：DNA 引物酶是一种能够催化 RNA 引物合成的酶，肿瘤细胞中引物酶的活性比正常细胞中的高很多，DNA 引物酶只影响增殖细胞复制过程，所以抑制引物酶合成可以抑制肿瘤细胞的增殖从而实现抗肿瘤作用[22]。对于 DNA 引物酶与肿瘤细胞之间的关系已有较多科研人员进行了相关研究，如 Yotovt 等[23]采用差异显示、Northern 杂交等方法观察骨肉瘤中引发酶肽 1 的变化情况，发现其比在正常组织细胞中表达过度，所以抑制其过度表达可抑制肿瘤的增殖。DNA 引物酶是较理想治疗肿瘤的分子靶点因其抑制剂具有特异性、不良反应小的独特优势。目前临床上常用的有放线菌素、三磷酸核苷酸、神经鞘氨醇、苏拉明等，因引物酶结构、机制目前还尚未完全清楚，且具有抑制作用的引物酶并不多，故用于临床的抑制剂很少。

3.1.2 化学药物逆转法 gp 拮抗剂：化学药物逆转剂中大多与 P-gp 有关，根据特点不同其可以分为三代，第三代同前两代相比专一性更强、效果更好、不良反应更小。三代逆转剂的共同之处是都可以与抗肿瘤药物竞争 P-gp，使药物外排减少，从而增加细胞内抗癌药物的积聚，逆转 MDR[24]。由于目前还没有临床试验证明第三代 P-gp 抑制剂能显著增加肿瘤患者的存活率[25]，所以第四代逆转剂研究依然很有必要。如黄酮类、香豆素类等天然产物的抗肿瘤活性成分因其耐药性好、不良反应小、种类结构繁多被科研人员所亲睐，已纳入第四代逆转剂的研究中。

蛋白激酶拮抗剂：在某些产生多药耐药性的肿瘤细胞中发现蛋白激酶的活性有所提高，通过抑制其活性能逆转 MDR，如和细胞周期有关的蛋白激酶拮抗剂 P15、P16、P21、P27 等通过影响细胞周期抑制肿瘤分裂增殖生长；有特异性的酪氨酸蛋白激酶拮抗剂通过信号转导影响肿瘤细胞的增殖。

3.1.3 以细胞信号转导分子为靶点的抗肿瘤药 细胞中信号转导通路非常多，若其出现异常就会导致肿瘤细胞快速分裂、生长、增殖。在信号转导异常过程中有一些关键靶点分子，如酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、法尼基转移酶等的活性比正常细胞中高很多，关键靶点的抑制剂成为治疗肿瘤的有效药物。伊马替尼通过竞争 ATP 在核内酪氨酸激酶上的结合位点发挥抗肿瘤作用，是第一例获得 FDA 批准的针对酪氨酸激酶靶点的抑制剂[26]。厄洛替尼通过抑制酪氨酸激酶的催化活性发挥抗肿瘤作用，是一种亲和力很高的针对该靶点的抑制剂，是目前国内治疗晚期非小细胞肺癌患者的二、三线常用药[27]。很多肿瘤中都存在大鼠内瘤(rat sarcoma，Ras)蛋白，法尼基转移酶是一种与 Ras 蛋白有密切关系的必需酶，故抑制法尼基转移酶活性可以有效地抑制肿瘤细胞[28]。法尼基转移酶抑制剂主要有 Sch-66336、L-704272、Manumycin A、J-104871、BMS-186511。其中已经进入Ⅰ期临床研究的有 Sch-66336[29-30]。

3.1.4 免疫逆转法 机体的免疫主要和抗体、细胞、因子有关，通过免疫逆转 MDR 可以从这 3 个因素入手。如 2004 年美国 FDA 批准的贝伐单抗作为晚期大肠癌的增效药就是利用以肿瘤新生血管作为靶点来抑制肿瘤转移和生长的抗体，从而实现 MDR 逆转[31]；自然杀伤细胞是机体较为重要的免疫细胞，在其介导下使 P-gp 具有促进杀伤肿瘤细胞的作用；白细胞介素-2 和肿瘤坏死因子等细胞免疫因子可下调 P-gp 的表达水平，增加肿瘤细胞对长春新碱和多柔比星的敏感性[32]。

3.2 正在研究中的分子靶点抗肿瘤药

3.2.1 以肿瘤新生血管为靶点的抗肿瘤药 肿瘤血管中有充足的氧气和营养为肿瘤的生长、增殖和转移提供了必要条件，抑制或破坏新生肿瘤血管生成可抑制肿瘤的生长，从而起到抗肿瘤作用[33]。血管内皮生长因子及其受体与新生血管的生成有关[34]，吉非替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，其抗肿瘤机制与抑制肿瘤血管生成有关[35]，血管内皮生长因子受体抑制剂大多是单抗类，如在Ⅲ期临床试验中证实并被 FDA 和 EMA 批准为胃癌晚期一线治疗药的曲妥珠单抗，二线治疗药雷莫芦单抗等，其抗肿瘤机制是选择性地与血管内皮生长因子结合或阻断生成血管的下游信号通路实现抗肿瘤作用[36-37]。

3.2.2 端粒酶抑制剂 端粒随 DNA 复制缩短，最终使细胞衰老、凋亡[38]，端粒酶则会逆转端粒的

活性使细胞无限增殖。在多种肿瘤细胞中发现端粒酶的活性都要比正常细胞高，且端粒酶是一种天然抗肿瘤靶点，其抑制剂在临床研究中发现具有选择性好、效率高、毒性低的优势，故端粒酶抑制剂成为新型抗肿瘤药物的重点研究方向[39]。目前常用的抑制剂有伊美司他、BIBR1532 等。

3.2.3 基因逆转法 基因工程在靶向性、针对性、准确性上有着独特优势，近年来对其研究也越来越多，主要集中在反义寡聚脱氧核糖核酸、核酶、RNA 干扰、反义寡核苷酸等技术上来逆转 MDR。

3.2.4 中药逆转法 中药和化学药物逆转相比其优越性主要体现在：第一，中药中有很多成分(如活性多糖)可通过提高免疫力抑制肿瘤活性，即高效性；第二，中药成分复杂逆转机制繁多即使单体结构也如此，即多靶点性；第三，中药对人体伤害少，不良反应小，即低毒性。

在对中药逆转剂的研究中中药单体居多，中药复方较少。单体逆转剂主要包括：槲皮素、人参皂苷、苦参碱等。孟勇等[40]运用酶谱分析法检测得到槲皮素可以抑制人结肠癌 SW480 细胞分泌基质金属蛋白酶 2 及基质金属蛋白酶 9，从而抑制肿瘤细胞侵袭能力[41]。Rb1、Rh2、Rg3 等是从人参皂苷中分离出来的单体，同抗肿瘤药竞争与 P-gp 的结合，抑制其跨膜泵作用，使药物外排减少，实现逆转 MDR 的作用[42]。闫明等[43]采用 MTT 法、流式细胞术分析环孢霉素 A 和苦参碱联合对 T24/ADM 细胞的逆转作用，两者有协同作用，通过降低 T24/ADM 细胞膜 P-gp 的表达水平而逆转 MDR。

MDR 耐药途径多、靶点多，若只用中药单体治疗会过于单一；而中药复方因其成分复杂的特点，能充分展现多途径、多靶点及临床辨证论治的优势，逐渐成为主要研究方向。目前中药复方逆转剂主要包括复方注射液(参麦注射液、参芪扶正注射液、生脉注射液)和复方口服液(复方天佛参口服液)，主要通过降低细胞膜 P-gp 逆转耐药[44-45]；复方血清(拮新康药物血清、三物白散加味方制成血清、补肾化瘀解毒方制成血清)，主要通过降低基因或者 P-gp 表达率逆转耐药[46-49]；扶正祛瘤中药复方(益气养阴方、扶正固本方、参芪健胃汤健脾解毒方、中药复方肝癌-1 号)，主要通过协同增效逆转耐药[50-53]；复方粉剂(圣和散、复方三根制剂)主要通过降低药物外排，增加细胞内药物浓度或下调 P-gp 表达起到化疗增敏效果[54-55]；复方丸剂(六神丸、左金丸)主要通过下调 P-gp 表达增加 TopoⅡ逆转耐药[56-57]。

4 小结

耐药是药物治疗肿瘤失败的主要原因，传统的抗肿瘤药物因选择性差、不良反应大等问题已随着对耐药机制的深入研究逐渐被新型抗肿瘤药所替代。

新型抗肿瘤药，如以 DNA 合成为靶点的抗肿瘤药、以细胞信号转导分子为靶点的抗肿瘤药、以肿瘤新生血管为靶点的抗肿瘤药、端粒酶抑制剂、逆转剂等，具有高效、低毒、多靶点、多途径、高选择等优势，已成为未来发展的趋势和热点方向。

尤其是中药逆转剂在拮抗耐药性方面有着更为广阔的发展前景，主要原因如下：第一，中药是我国具有民族特色的瑰宝，且种类多数量大，可供未来研究、治疗的肿瘤种类和使用人数多，经研究证明对于很多西药、手术等方式无法治疗的肿瘤，中药却可以治疗；第二，随着中医药的现代化，将辨病理、辨病位、辨证施治三者相结合更加准确地使用中药，不同部位的肿瘤细胞采用不同的引经药，使其能够准确到达以提高疗效；第三，在新技术，如超临界萃取、低温冷冻、指纹图谱、靶向给药等应用下中药成分研究的越来越深入，发现了很多以前未发现的成分并投入到临床使用中，治疗效果显著。最大程度地做到中药在多靶点、多方位、多角度、多层次，少不良反应上发挥抗肿瘤作用。目前，在中药逆转耐药研究方面存在的困难主要是由于中药成分复杂引起的，因此，对中药单体研究较多，对中药复方的研究较少，而中药复方对于多途径、多靶点的 MDR 有着很好的逆转作用，故今后应该着重在中药复方方面进行研究。抗肿瘤药物耐药性出现的原因较为复杂的，其机制并未明确，所以在根治肿瘤的道路上还应不断探索研发新型抗肿瘤药。

REFERENCES

[1] WANG L, CAO W. Current global antimicrobial resistance and countermeasures [J]. Mil Med Sci(军事医学), 2017, 41(5): 329-333.

[2] SHEN X, SONG S C, LEI S G. Epidemic situation and control strategy of drug-resistant tuberculosis [J]. Occup Health(职业与健康), 2017, 33(4): 566-568, 572.

[3] SUN Y. Specialists' common suggestion of antineoplastic agents classification [J]. J Evid Based Med(循证医学), 2004, 4(3): 190-191.
[4] 尹茜, 占美, 张莹, 等. 激素类抗肿瘤药物的超说明书用药进展[J]. 华西医学, 2017, 32(11): 1818-1820.
[5] WANG L, YOU L N, PI T, et al. Analysis on monoclonal antibody anti-tumor drugs approved listing by FDA from 2011 to 2017 [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2018, 33(10): 2758-2762.
[6] 洪专, 郑秀立. 恶性肿瘤对抗癌药物的耐药问题[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(11): 2-7.
[7] BIEDLER J L, RIEHM H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic Studies [J]. Cancer Res, 1970, 30(4): 1174-1184.
[8] SUN Y. Medical treatment of tumors: development, status quo and prospects [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2007, 7(1): 6-11.
[9] HU Q Q, WANG Z H, NIU C, et al. Research progress in the resistance mechanism of platinum antitumor drugs [J]. Progr Pharm Sci(药学进展), 2017, 41(10): 769-774.
[10] XI Z Y, GUO W, TIAN C L, et al. Copper binding promotes the interaction of cisplatin with human copper chaperone Atox1 [J]. Chem Commun, 2013, 49(95): 11197.
[11] PU C Y, LI S, ZHANG Y Y. Advances in research on the molecular mechanisms of tumor resistance [J]. Sichuan J Physiol Sci(四川生理科学杂志), 2015, 37(2): 89-93.
[12] LAGE H. An overview of cancer multidrug resistance: a still unsolved problem [J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(20): 3145-3167.
[13] PAUWELS E K J, ERBA P, MARIANI G, et al. Multidrug resistance in cancer: Its mechanism and its modulation [J]. Drug News Perspect, 2007, 20(6): 371.
[14] WANG Q, LIU Q, ZHANG X M. P-glycoprotein and the research progress on reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of tumor cells [J]. China Licensed Pharmacist(中国执业药师), 2013, 10(3): 33-36, 56.
[15] 周剑涛. 肿瘤细胞抗药性的分子机理[J]. 生命的化学, 1996, 16(2): 39-41.
[16] NG W F, SARANGI F, ZASTAWNY R L, et al. Identification of members of the P-glycoprotein multigene family [J]. Mol Cell Biol, 1989, 9(3): 1224-1232.
[17] ZHANG Y H, GU R Z, NIU T L, et al. Research progress on DNA Topoisomerase inhibitors in reversing multidrug resistance of tumor [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2016, 24(24): 4030-4033.
[18] MAO X Q, CHEN J H. Topoisomerase inhibitors-A new type of anti-tumor drug [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2000, 21(1): 46-48.
[19] 丁健. 抗肿瘤药物的研究进展与发展策略[J]. 江西医学院学报, 2001, 41(2): 33-40.
[20] CHEN L S, YU Y, WANG P, et al. Antitumor effect of two novel topoisome rase inhibitors and the molecular mechanisms [J]. Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志), 2016, 23(9): 553-562.
[21] QIAN C, PENG Z L, CHAO H. Targeting inhibition of DNA topoisomerases by antitumor drugs [J]. Univ Chem(大学化学), 2014, 29(1): 1-10.
[22] 李志铭, 管忠震, 刘宗潮. DNA 引物酶的结构与功能及其抑制剂的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(5): 553-555, 559.
[23] ISHIGAMI S I, ARII S, FURUTANI M, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor(VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 1998, 78(10): 1379-1384.
[24] LIAO S L, WANG P. Research progress on multidrug resistance mechanism of cancer cells and its reversal agents [J]. World Notes Antibiotics[国外医药(抗生素分册)], 2008, 29(1): 7-11.
[25] VELINGKAR V S, DANDEKAR V D. Modulation of P-glyco-protein mediated multidrug resistance(MDR) in cancer using chemosensitizers [J]. IJPSR, 2010, 1(2): 104-111.
[26] PANJARIAN S, IACOB R E, CHEN S G, et al. Structure and dynamic regulation of Abl kinases [J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 5443-5450.
[27] FU T T, SONG K. Research progress of molecular targeted antitumor drugs [J]. J Pharm Res(药学研究), 2016, 35(7): 412-415, 424.
[28] SEBTI S M, HAMILTON A D. New approaches to anticancer drug design based on the inhibition of farnesyltransferase [J]. Drug Discov Today, 1998, 3(1): 26-33.
[29] YONEMOTO M, SATOH T, ARAKAWA H, et al. J-104, 871, a novel farnesyltransferase inhibitor, blocks Ras farnesylation *in vivo* in a farnesyl pyrophosphate-competitive manner [J]. Mol Pharmacol, 1998, 54(1): 1-7.
[30] LIU M, BRYANT M S, CHEN J, et al. Antitumor activity of SCH 66336, an orally bioavailable tricyclic inhibitor of farnesyl protein transferase, in human tumor xenograft models and wap-ras transgenic mice [J]. Cancer Res, 1998, 58(21): 4947-4956.
[31] 厉颖, 周永春. 抗肿瘤新药贝伐单抗的研究进展[J]. 上海医药, 2006, 27(9): 410-412.
[32] 潘光栋, 严律南. MDR1 基因所致肿瘤多药耐药逆转的基因治疗进展[J]. 华西医学, 2007, 22(1): 205-207.
[33] XUAN Z X, YUAN S J, LI X W. Research progresses in antianti-tumor effects of drugs inhibiting tumor angiogenesis [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(3): 282-288.
[34] ZHANG B H, YUE H Y. A new classification for targeted anticancer agents [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2017, 25(2): 299-303.
[35] ZHAO J, CHEN J Y, TANG J C. Research progress on the mechanism of gefitinib resistance and treatment in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(6): 923-927.
[36] GRENADER T, SHAVIT L. Influence of vascular endothelial growth factor inhibition on simple renal cysts in patients receiving bevacizumab-based chemotherapy [J]. Korean J Urol, 2015, 56(12): 791-795.
[37] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer(ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
[38] MIKHEL'SON V M, GAMALEÎ I A. Telomere shortening is the main mechanism of natural and radiation aging [J]. Radiats Biol Radioecol, 2010, 50(3): 269-275.
[39] QIAN D, DING X F, CHENG Q Q, et al. Research progress on anticancer therapeutics targeting telomere/telomerase [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2016, 43(15): 679-682.
[40] MENG Y, LI H, LIN Z H, et al. Effect of quercetin on matrix metalloproteinases and Cathepsin-D of the SW480 human colon cancer cell *in vitro* [J]. Chin J Clin Electron Ed[中华临

床医师杂志(电子版)], 2011, 5(12): 3427-3431.
[41] QIU X M, MA C Y. Research progress on quercetin against colon cancer [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2015, 33(10): 2333-2335.
[42] 徐叶峰, 刘云霞, 沈敏鹤, 等. 中医药逆转肿瘤多药耐药的策略及研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 891-896.
[43] 闫明, 刘红耀, 刘兆辉, 等. 环孢霉素 A 和苦参碱联合逆转 T24/ADM 细胞的耐药性[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(22): 69-70.
[44] XIE Y, WANG J B. Reversal of multidrug resistance by Shenmai injectionin leukemia multdrug resistance cell line [J]. J Datong Madical Coll(大同医学专科学校学报), 2005(2): 3-5.
[45] YANG G W, DANG Q, LI X M. Reversal effects and mechanism study of Tianfoshen on drugresistance of human erythrocyte leukaemic cell strain K562/ADM [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2002, 11(19): 1865-1867.
[46] QIN Q, XIE Z X, HUANG C H, et al. Effect of jie Xin kang on intracellular adriamycin accumulation in K562/A02 cell line [J]. J Hunan Tradit Chin Med Univ Hunan(湖南中医学院学报), 2005, 25(5): 18-20.
[47] XU L, WANG M Y, XU D Q, et al. Experimental study on modified “sanwubai powder” in affecting multi-drug resistance gene expression of tumor [J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2005, 39(8): 59-60.
[48] CAO Y, ZHANG D, ZHENG G J, et al. Effects of drug-serum of Bushen Huayu Jiedu formula on DDP concentration in lung cancer drug-resistance A549/DDP cells [J]. J Shandong Univ TCM(山东中医药大学学报), 2003, 27(5): 389-391.
[49] 曹勇, 熬杰男, 马民, 等. 补肾化瘀解毒方荷瘤药物血清对 A549/DDP 耐药逆转作用的研究[J]. 陕西中医, 2004, 25(7): 663-665.
[50] YAN L X, SHI Z X, JINAG J, et al. Clinical observation of replenishing qi and nourishing yin formula reversing multidrug resistance of patients with refractory acute leukemia [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2015, 38(1): 68-72.
[51] 陈育忠, 方咏, 贾海升, 等. 扶正固本方对大肠癌耐药基因 MDR-1mRNA 表达影响的实验研究[J]. 新中医, 2005, 37(9): 92-93.
[52] SHU P, LIU S L. Clinical observation on reversal effects of multi-drug resistance gene and lung resistance protein in gastric cancer treated by shenqi jiangwei decoction [J]. Hunan J Tradit Chin Med(湖南中医杂志), 2008, 24(5): 1-3.
[53] LI Q, LIU Z J, ZHANG J, et al. The effects of GanAi-1 on the reversal of multidrug resistance in hepcatocellular carcinoma [J]. J Dig Surg(消化外科), 2006(1): 70-73.
[54] XIA Y S, WANG J H, WU Y Z, et al. Study on Shenghe powder for reversion of multidrug resistance of SGC7901 /VCR cells of gastric cancer [J]. JTCM(中医杂志), 2006, 47(6): 459-460.
[55] XIE C S, ZHOU W S, FENG Z Q, et al. The Study on the reversal effects of fufang sangen mixture in multidrug resistant cell lines K562/ADR and K562/VCR [J]. 中国实验方剂学杂志(Chin J Exper Tradit Med Form), 2003, 9(4): 26-30.
[56] SHI Z X, YANG W H, TANG Y, et al. Research of Liu shen pill reversing the multidrug resistance effect and correlation mechanism of leukemia cell [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med(天津中医药大学学报), 2007, 26(1): 11-13.
[57] FU X L, SUI H, PAN S F, et al. Inhibitory effect of “zuojin pill” on xenografts multidrug resistance in nude mice with human colorectal tumor through ABCB1/P-gp pathway [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学学报), 2014, 28(2): 47-51.

收稿日期：2018-12-11
(本文责编：沈倩)

http://www.chinjmap.com