

Research Progress of Multidrug Resistance Mechanism and Reversal Agents in Breast Cancer

Jiaqi Yuan*, Xiang Zhu, Yang'Antai Xu, Yiping Zhou#

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: yuanjq5940@foxmail.com, #zhouypym@foxmail.com

Received: Dec. 2nd, 2019; accepted: Dec. 16th, 2019; published: Dec. 23rd, 2019

Abstract

The treatment of breast cancer is mainly based on drug therapy, including chemotherapy and endocrine therapy. The emergence of multidrug resistance is the main reason for drug treatment failure. Multidrug resistance of breast cancer results from multiple mechanisms, including high expression of P-gp, abnormal regulation of PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways, and absence of ER expression. Searching new reversal agents is one of the research hotspots in order to improve the effect of therapeutic drugs. In this paper, we summarized the mechanisms of drug resistance in breast cancer and its reversal agents.

Keywords

Breast Cancer, Multidrug Resistance, Chemotherapy, Endocrine Therapy, Reversal Agents

乳腺癌多药耐药机制及其逆转剂的研究进展

袁佳琪*, 朱翔, 徐杨安泰, 周轶平#

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明
Email: yuanjq5940@foxmail.com, #zhouypym@foxmail.com

收稿日期: 2019年12月2日; 录用日期: 2019年12月16日; 发布日期: 2019年12月23日

*第一作者。
#通讯作者。

摘要

乳腺癌的治疗以药物治疗为主,包括化疗和内分泌治疗,而多药耐药性的产生是药物治疗失败的主要原因。乳腺癌多药耐药性的产生,可能是P-gp高表达,PI3K/AKT/mTOR和MAPK信号通路调控异常、ER缺失等多种机制共同作用的结果。为改善乳腺癌药物治疗效果,针对其多药耐药相关机制,开发相关逆转剂成为研究热点之一。本文将综合介绍乳腺癌耐药相关机制及其逆转剂的研究进展。

关键词

乳腺癌,多药耐药,化疗,内分泌治疗,逆转剂

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、原癌基因人类表皮生长因子受体2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)和增殖相关核抗原 Ki67 的免疫组化的表达不同,将乳腺癌划分为四种类型——Luminal A型、Luminal B型、HER2阳性型和Basal-like型(三阴性乳腺癌) [1]。Luminal A型(ER和PR阳性,HER-2阴性,Ki67指标 < 14%)乳腺癌患者早期采用内分泌治疗效果最佳,中晚期则采用内分泌联合化学治疗。Luminal B型(ER和PR阳性,HER-2阴性,Ki67指标 ≥ 14%)用内分泌联合化学及靶向治疗的方法。HER-2阳性和Basal-like型患者采用化疗治疗效果较好(不进行内分泌治疗) [2]。专家预计,到2021年,中国乳腺癌患者将高达250万,其中90%的乳腺癌患者的死亡受不同程度耐药的影响[3]。药物治疗是治疗乳腺癌的一种主要手段,而多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是导致药物治疗失败的主要原因之一,严重影响了预后,增加了患者死亡率。本文对乳腺癌化疗耐药和内分泌耐药相关机制及逆转剂的研究进展综述如下。

2. 化疗耐药机制

2.1. ABC膜转运蛋白高表达

临床上广泛采用多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、卡培他滨等化疗药治疗乳腺癌[4]。尽管多种化疗药物对乳腺癌有效,但在很短的时间内就会出现耐药。乳腺癌耐药特征主要表现为ABC膜转运蛋白表达上调。ABCB1 (MDR1/P-gp/PGY1)基因及其编码的P-糖蛋白(P-gp),是研究最广泛的ABC膜转运蛋白。生理状态下,P-gp能够将机体的毒素和外源性物质转运出细胞,起保护作用。但在肿瘤治疗中,P-gp利用ATP水解产生的能量将化疗药物泵出细胞外,从而降低胞内有效药物浓度,介导化疗耐药[5]。常见的P-gp底物药物包括紫杉醇、阿霉素、柔红霉素、长春碱类等,其表达与功能主要由PI3K/AKT/mTOR、MAPK、NF-κB等信号通路调控。另外,ABC家族研究较多的转运蛋白——乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, ABCG2, BCRP)和MDR相关蛋白(MDR-associated protein, ABCC1, MRP)表达上调也是造成MDR的重要原因。BCRP高表达的肿瘤对米托蒽醌、拓扑替康和多柔比星等产生交叉耐药性,影响乳腺癌、非小细胞肺癌和白血病等疾病的化疗效果。MRP介导的MDR机制可能为抗癌药物与谷胱甘肽结合后,

从细胞核移至细胞质囊泡中, 由 MRP 排出细胞[6]。

2.2. PI3K/AKT/mTOR、MAPK 信号通路转导异常

乳腺癌耐药与细胞内信号通路的调控有关, 相关信号通路的激活或抑制, 会通过凋亡途径抑制乳腺癌细胞凋亡, 也可通过上调 P-gp 间接导致乳腺癌细胞凋亡抵抗。已证明 PI3K/AKT/mTOR、MAPK 信号通路转导异常, 与乳腺癌耐药有密切关系[7] [8]。

PI3K/AKT/mTOR 通路参与调节细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能。PI3K/AKT/mTOR 通道的激活, 是肿瘤细胞对顺铂、紫杉醇、吡柔比星等化疗药物产生耐药的重要因素, 多种生长因子通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路发挥促进细胞增殖的作用。肿瘤细胞经化疗药物作用后 AKT 磷酸化水平增加, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 活化的 AKT 进一步激活其下游因子——雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)。mTOR 在细胞生长增殖过程中起重要作用, 可通过下游效应因子 SK61、4E-BP1 等, 诱导 P-gp 的表达, 或启动翻译并编码细胞周期调节蛋白 CyclinD、CyclinE 等, 激活周期蛋白依赖性激酶, 导致细胞异常增殖, 使癌细胞对化疗药物产生耐药性[9] [10]。

此外, 介导乳腺癌耐药的还有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路。MAPK 家族的信号通路主要包括细胞外信号调控的蛋白激酶(ERK)、c-Jun N 端激酶(JNK)/应激激活的蛋白激酶(SAPK)、P38MAPK 以及 ERK5/BMK1 四条途径[11]。RAS-RAF-ERK1/2 通路是 MAPK 中的经典通路, 在被上游信号 HER-2/EGFR 等生长因子激活后, 主要活化下游组分激活子蛋白-1 (activator protein 1, AP-1), NF- κ B 等, 磷酸化和调节各种转录因子, 最终影响 P-gp 的表达, 调控细胞的增殖、侵袭与凋亡等[12]。另外, p38 与 JNK 信号通路, 也可能是引起肿瘤耐药的原因之一。激活 JNK 信号通路后, c-Jun 和 c-Fos 蛋白表达增加, 由二者组成的异二聚体 AP-1 含量增加, 启动 MDR1 转录[13]; 活化的 p38 信号通路可调控多种基因转录活性, 如 NF- κ B、热休克转录因子等[14], MDR1 同样位于其下游, 受其调控。PI3K/AKT/mTOR、MAPK 信号通路转导异常, 不仅介导乳腺癌化疗耐药, 对内分泌治疗耐药也有一定的相关性。

3. 内分泌治疗及其耐药机制

3.1. 内分泌治疗

据文献报道, 在确诊为乳腺癌的病人中, 大约 75% 为 ER 受体阳性[15]。肿瘤细胞恶变时, 可以部分或全部保留正常的受体系统, 其生长仍然依赖原来的激素环境调节。雌激素与核内 ER 结合, 激活形成 ER 同源或异源二聚体, 激活的 ER 与 DNA 增强子雌激素应答元件(estrogen response element, ERE)结合, ER-ERE 复合物促使形成转录起始复合物并诱导转录, 促进乳腺细胞的转化、增殖与侵袭[16]。除 ERE 机制外, ER 还能结合到其他转录因子, 然后结合到靶基因启动区的活化蛋白 1 (activating protein 1, AP-1) 位点, 调节基因转录活性。因此抑制雌激素的合成与分泌是内分泌治疗的一个重要靶点。内分泌治疗(endocrine therapy, ET)通过靶向 ER, 应用受体拮抗剂阻断雌激素与受体结合, 剥夺肿瘤的雌激素来源或抑制 ER 基因调控的转录[17]。目前主要用于内分泌治疗的药物包括: 选择性雌激素受体调节剂——他莫昔芬、芳香酶抑制剂——来曲唑、选择性雌激素受体降解剂——氟维司群等。尽管内分泌治疗 ER 阳性乳腺癌患者的效果较好, 但内分泌治疗仍然容易产生耐药, 是内分泌治疗急需解决的难题。

3.2. 内分泌耐药机制

ER 缺失可能是导致内分泌治疗耐药的主要原因之一。他莫昔芬等雌激素受体拮抗药物针对的是雌激素依赖性乳腺癌。其通过与雌激素竞争 ER 结合位点, 抑制 ER 的功能, 而当 ER 基因表达缺失时, ER

阳性乳腺癌则可能发展为 ER 阴性表达, 导致他莫昔芬结合位点减少。ER 位于细胞膜、细胞质或细胞核, 其表达水平与生长因子信号通路有密切关系。研究发现, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK 信号通路, 可使 ER 表达增加, 可增加 ER 阳性乳腺癌对他莫昔芬治疗的敏感性[18] [19]。

有研究发现, 雌激素的存在与 ER α 的活性均会影响 P-gp 的表达。Shi J F [20]等通过实验证明, MCF-7/PTX (ER 阳性)细胞中, ER α 通过与 ERE1/2 结合, 与 MDR1 启动子下游的转录因子 Sp1 相互作用, 激活 MDR1 转录, 上调 P-gp 的表达, 且该作用可被氟维司群逆转。与此相反, Kazuyoshi M [21]等发现雌二醇(10~100 pM) 和己烯雌酚在 MCF-7/MDR (ER 阳性)细胞中可抑制 P-gp 的表达, 且他莫昔芬会拮抗雌二醇的作用, 上调 P-gp 的表达。雌激素和 ER 对 P-gp 的影响尚无定论, 但可以看出, ER 可能是改善内分泌治疗和化疗耐药的一个新的突破靶点。

4. 乳腺癌耐药逆转剂

4.1. P-gp 抑制剂

P-gp 抑制剂是乳腺癌耐药的逆转剂, 通过抑制 P-gp 的表达, 或作为 P-gp 的竞争性底物抑制其功能, 增加药物蓄积以及诱导细胞凋亡。第一代 P-gp 抑制剂主要有钙离子通道阻滞剂, 如维拉帕米; 免疫抑制剂, 如环孢素 A, 其缺陷是特异性较低, 毒性较大。第二代 P-gp 抑制剂在第一代 P-gp 抑制剂结构上进行了改造, 包括伐司朴达、比立考达(VX-710)等, 但部分会影响与之联用的化疗药物的半衰期, 使其清除率下降, 增加化疗药的毒性。第三代 P-gp 抑制剂主要有 tariquidar (XR9576)、S9788、elacridar (GF120918) 等, 多具有高效、高选择性和高亲和力[22]。P-gp 抑制剂的毒副作用限制了它们的临床治疗, 故进一步开发低毒高效的逆转剂是研究的热点。

4.2. 激酶抑制剂

部分激酶抑制剂作为靶向治疗药物已被批准用于临床治疗肿瘤, 如 EGFR (epidermal growth factor receptor, EGFR/HER-1)酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼(erlotinib)和吉非替尼(gefitinib)等分子靶向治疗, 被批准治疗晚期非小细胞肺癌[23]。mTOR 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶, 该激酶的抑制剂依维莫司被 FDA 批准用于晚期乳腺癌、肾细胞癌以及胰腺神经内分泌肿瘤的治疗[24]。有些激酶抑制剂不仅本身具有抗肿瘤疗效, 同时也是潜在的耐药逆转剂。阿帕替尼是一种口服的、小分子靶向的酪氨酸激酶抑制剂, 可增加 P-gp 底物药物在 MCF-7/ADR 细胞内的蓄积, 其机制可能是通过与紫杉醇、阿霉素等 P-gp 特异性底物药物, 竞争性地结合 P-gp 底物结合位点, 减少 P-gp 介导的紫杉醇、阿霉素的外排, 增强化疗疗效[25]。吉非替尼可通过下调 MAPK 信号通路, 实现 ER α 受体再表达, 逆转他莫昔芬耐药[26]。EGFR 与 ER 结合进行双向调控, 促进细胞增殖与存活。Ge 等[27]用吉非替尼特异性阻断 EGFR 与 ER 之间的相互作用, 对 ER 阳性、他莫昔芬耐药细胞的抑制效果明显增加, 进一步证实了 EGFR 在他莫昔芬耐药的发生过程中发挥了重要作用。

4.3. 天然产物逆转剂

现有的 MDR 逆转剂多属化学类药物, 副作用较大, 限制了临床使用。因此, 从天然产物中寻找高效低毒的逆转剂, 是发现新型肿瘤耐药逆转剂的一个有效方法。

赖艳等[28]实验结果表明, 在无毒性范围内的胡椒碱, 通过下调 P-gp 在肿瘤细胞膜表面的表达水平, 增加药物在细胞内的蓄积。新藤黄酸和胡椒碱均可能是 P-gp 的功能抑制剂。Yuan W Q 等[29]发现, 马利筋皂苷通过抑制 ERK 信号通路, 降低 MCF-7/ADR 细胞中 P-gp 的表达, 实现逆转耐药。天然产物逆转乳腺癌耐药, 除了干预 P-gp 的表达, 还可以通过细胞周期阻滞、介导凋亡途径等来实现。例如, 雷

公藤红素不仅具有较好的抗肿瘤活性,还能通过 Bim-Bak/Bax 途径,诱导乳腺癌耐药细胞在多柔比星的作用下,发生线粒体途径的凋亡[30]。具有类雌激素结构,或具有类似雌激素生理生化作用的植物雌激素,可能通过与 ER 结合,抑制 ER 阳性乳腺癌细胞增殖。现发现的植物雌激素,包括异黄酮类,木脂素类和香豆素类[31]。且研究发现,能恢复 ER 表达的天然产物,可以逆转 ER 缺失引起的 ER 阳性乳腺癌内分泌治疗耐药。从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分—— β -榄香烯,可通过下调 MAPK 信号通路蛋白,实现 ER α 再表达,逆转 ER 阳性乳腺癌 MCF-7 细胞对他莫西芬的耐药性[32]。

4.4. 其他

金属离子螯合剂也具有逆转肿瘤耐药的潜力。ABC 转运体 P-gp 的表达受细胞内铁水平的调控。铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)引起细胞内铁耗竭,下调 P-gp 表达以及阻断 P-gp 介导的药物泵出功能,促进化疗增敏[33]。铁螯合剂与标准化疗药物联合应用,可以起到更强的杀伤肿瘤细胞的作用,进而逆转肿瘤耐药。

5. 结语

肿瘤耐药是肿瘤对抗癌药物的适应性改变,全面认识和克服肿瘤耐药是一项艰巨的任务。目前开发的耐药逆转剂,虽然在一定程度上改善了耐药现象,但毒副作用大依然是限制临床应用的主要原因之一。新型逆转剂研发对于改善乳腺癌化疗和内分泌治疗耐药具有重要意义,但不可忽视的是,药物组合产生的协同作用,在治疗新策略中仍占主导地位。系统性辅助治疗的中医药,在乳腺癌治疗及逆转耐药方面,具有较高的研究价值和开发潜力。从乳腺癌耐药机制着手,不断加深对 MDR 机制的认识,寻找合适的耐药靶点进行研究,有望从天然产物中筛选出可用于临床的高效低毒的逆转剂。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(81960739);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 2019FE001(-193)。

参考文献

- [1] 赵毅, 邓鑫. 乳腺癌分子分型与治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 704-708.
- [2] 李惠平. 不同分子类型乳腺癌的治疗策略和治疗后管理[J]. 癌症进展, 2016, 14(12): 1166-1166.
- [3] Fan, L., Strasser-Weippl, K., Li, J.J., et al. (2014) Breast Cancer in China. *The Lancet Oncology*, **15**, e279-e289. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70567-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70567-9)
- [4] 李明卉, 夏添松, 王水. 乳腺癌常用化疗药物的作用机制及血液学不良反应的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(3): 186-190.
- [5] Van, H.S., Sparidans, R.W., Wagenaar, E., et al. (2017) Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) and P-Glycoprotein (P-gp/ABCB1) Transport Afatinib and Restrict Its Oral Availability and Brain Accumulation. *Pharmacological Research*, **120**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.035>
- [6] 沈晓玲, 杨志宏. 多药耐药相关 ABC 转运蛋白信号转导通路研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(10): 72-82.
- [7] Liu, T., Guo, J.C. and Zhang, X.X. (2019) MiR-202-5p/PTEN Mediates Doxorubicin-Resistance of Breast Cancer Cells via PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 1-10. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1591674>
- [8] Liu, S.W., Chen, S., Yuan, W.G., et al. (2017) PD-1/PD-L1 Interaction Up-Regulates MDR1/P-gp Expression in Breast Cancer Cells via PI3K/AKT and MAPK/ERK Pathways. *Oncotarget*, **8**, 99901-99912. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21914>
- [9] Ong, C., Daemen, A., Oeh, J., et al. (2016) Breast Cancer Cell Lines with Acquired Resistance to Selective ER α Degraders (SERDs) Are Dependent on PI3K Signaling. *Cancer Research*, **76**, 1803-1803.

- [10] Huemer, F., Bartsch, R. and Gnant, M. (2014) The PI3K/AKT/MTOR Signaling Pathway: The Role of PI3K and AKT Inhibitors in Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports*, **6**, 59-70. <https://doi.org/10.1007/s12609-014-0139-y>
- [11] Arthur, J.S. and Ley, S.C. (2013) Mitogen-Activated Protein Kinases in Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 679-692. <https://doi.org/10.1038/nri3495>
- [12] Kim, E.J. and Juhn, Y.S. (2015) Cyclic AMP Signaling Reduces Sirtuin 6 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Promoting Ubiquitin-Proteasomal Degradation via Inhibition of the Raf-MEK-ERK (Raf/Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase) Pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, **290**, 9604-9613. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.633198>
- [13] Wang, P.P., Luan, J.J., Xu, W.K., et al. (2017) Astragaloside IV Downregulates the Expression of MDR1 in Bel 7402/FU Human Hepatic Cancer Cells by Inhibiting the JNK/c-Jun/AP-1 Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 2761-2766. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6924>
- [14] 龙玲, 周琦, 张笠. p38MAPK 信号传导通路及卵巢癌关系研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 494-498.
- [15] Zhou, Z., Qiao, J.X., Shetty, A., et al. (2014) Regulation of Estrogen Receptor Signaling in Breast Carcinogenesis and Breast Cancer Therapy. *Cellular & Molecular Life Sciences*, **71**, 1549-1549. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1376-3>
- [16] 杜璟, 张晓丽, 蒋丽娜. 雌、孕激素受体和表皮生长因子受体在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5405-5407.
- [17] 逢晓玲, 王一丁, 朱杰, 等. 乳腺癌 ER 相关内分泌耐药机制的研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(9): 62-65.
- [18] 余沈桐, 韦伊芳, 马勇政, 等. 乳腺癌内分泌治疗耐药相关机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2240-2244.
- [19] Heckler, M.M., Thakor, H., Schafer, C.C., et al. (2014) ERK/MAPK Regulates ER γ Expression, Transcriptional Activity and Receptor-Mediated Tamoxifen Resistance in ER+ Breast Cancer. *FEBS Journal*, **281**, 2431-2442. <https://doi.org/10.1111/febs.12797>
- [20] Shi, J.F., Yang, N., Ding, H.J., et al. (2014) ER α Directly Activated the MDR1 Transcription to Increase Paclitaxel-Resistance of ER α -Positive Breast Cancer Cells *In Vitro* and *In Vivo*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **53**, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.04.016>
- [21] Kazuyoshi, M., Satomi, T., Junko, M., et al. (2010) Estrogen-Mediated Post Transcriptional Down-Regulation of P-Glycoprotein in MDR1-Transduced Human Breast Cancer Cells. *Cancer Science*, **97**, 1198-1204. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00300.x>
- [22] 郑小维, 陈思颖, 张蔚鹏, 等. 乳腺癌多药耐药机制及其逆转策略研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(20): 135-138.
- [23] 谢亚琳, 梁继珍, 苏宁. 吉非替尼与厄洛替尼在 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者一线治疗中的疗效比较[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(3): 446-449.
- [24] 夏雯, 王树森. 激素受体阳性乳腺癌靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(13): 635-639.
- [25] 张圣村, 马敏, 徐丽丽. 阿帕替尼逆转 P-gp 转运体介导的乳腺癌化疗多药耐药性的作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(4): 210-214.
- [26] Zhang, X., Zhang, B., Liu, J., et al. (2015) Mechanisms of Gefitinib-Mediated Reversal of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Breast Cancer Cells by Inducing ER α Re-Expression. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 7835. <https://doi.org/10.1038/srep07835>
- [27] Gee, J.M.W., Harper, M., Hurcheson, I., et al. (2003) The Antiepidermal Growth Factor Receptor Agent Gefitinib (ZD1839/Iressa) Improves Antihormone Response and Prevents Development of Resistance in Breast Cancer *In Vitro*. *Endocrinology*, **144**, 5105-5017. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0705>
- [28] 赖艳, 温悦, 卢来春. 胡椒碱对乳腺癌阿霉素耐药细胞株 MCF-7/ADM 细胞的逆转作用[J]. 中国药业, 2014, 23(15): 23-24.
- [29] Yuan, W.Q., Zhang, R.R., Wang, J., et al. (2016) Asclepiasterol, a Novel C₂₁ Steroidal Glycoside Derived from *Asclepias curassavica*, Reverses Tumor Multidrug Resistance by Down-Regulating P-Glycoprotein Expression. *Oncotarget*, **7**, 31466-31483. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8965>
- [30] 孙凯, 孙菊萍. 雷公藤红素逆转乳腺癌细胞对多柔比星的耐药性及机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(3): 184-188.
- [31] 袁婷婷, 张乃丹, 何勇静, 等. 天然药物中植物雌激素样化学成分的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4526-4531.

-
- [32] Zhang, B., Zhang, X., Tang, B., *et al.* (2012) Investigation of Elemenine-Induced Reversal of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Cells through Oestrogen Receptor α (ER α) Re-Expression. *Breast Cancer Research & Treatment*, **136**, 399-406. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2263-6>
- [33] 程曼, 何坤, 李晶, 等. 铁螯合剂通过抑制 P-gp 的表达促进乳腺癌化疗增敏[J]. 生物医学工程学进展, 2017, 38(3): 135-139.