

Progresses of Cell Membrane Fluidity and Permeability Affecting Drug Resistance in Tumor

Xiang Zhu*, Yangantai Xu, Jiaqi Yuan, Yiping Zhou#

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: zt0426@foxmail.com, #zhouypym@foxmail.com

Received: Aug. 1st, 2020; accepted: Aug. 17th, 2020; published: Aug. 24th, 2020

Abstract

The emergence of drug resistance in tumor results in clinical treatment failure. The components of lipids in tumor cell membrane are changed with the development of drug resistance, which modulates fluidity and permeability of the cell membrane. Affecting fluidity and permeability of the cell membrane can be one of the methods to reverse drug resistance in tumor. This article will review recent progress of cell membrane fluidity and permeability affecting drug resistance, and useful techniques for their measurement.

Keywords

Tumor, Multidrug Resistance, Cell Membrane, Fluidity, Permeability

细胞膜流动性与通透性影响肿瘤耐药的研究进展

朱翔*, 徐杨安泰, 袁佳琪, 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: zt0426@foxmail.com, #zhouypym@foxmail.com

收稿日期: 2020年8月1日; 录用日期: 2020年8月17日; 发布日期: 2020年8月24日

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱翔, 徐杨安泰, 袁佳琪, 周轶平. 细胞膜流动性与通透性影响肿瘤耐药的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(8): 1703-1710. DOI: [10.12677/acm.2020.108256](https://doi.org/10.12677/acm.2020.108256)

摘要

肿瘤耐药的产生是临床治疗失败的主要原因。肿瘤细胞膜中的脂质成分伴随耐药产生而改变,可影响细胞膜的流动性和通透性。改变细胞膜流动性和通透性可以实现逆转耐药。本文将对细胞膜流动性与通透性影响肿瘤耐药的研究现状及其检测方法进行综述。

关键词

肿瘤, 耐药, 细胞膜, 流动性, 通透性

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

癌症是当今世界面临的一个难题,严重威胁着人类的健康和生活。癌症发病人数以年均 3%~5% 的速度递增,预计到 2020 年全球将有 2000 万例癌症新发病例,死亡病例将达 1200 万例[1]。在癌症的治疗中,放疗和化疗是临床治疗的重要途径。但在长时间的药物作用下,肿瘤细胞对多种化疗药物敏感性逐步下降,从而产生多药耐药性。多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞长期接触某一化疗药物,产生的不仅对此种化疗药物耐药性,而且可对其他结构和功能不同的多种化疗药物产生交叉耐药性,分为天然耐药(在化疗开始时就存在的耐药性)和获得性耐药(在化疗过程中由一种化疗药物诱导产生) [2]。多药耐药的产生是导致化疗失败的主要原因。肿瘤耐药产生的主要机制涉及: 1) ABC 转运蛋白超家族的异常表达,例如 P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRPs)、肺耐药蛋白(LRPs)和乳腺癌耐药蛋白(BCRPs)介导的药物外排机制; 2) 拓扑异构酶 II 活性异常,表达降低,化疗药物作用的靶点减少或丧失,从而产生耐药[3] [4]; 3) 谷胱甘肽-转移酶表达升高,催化谷胱甘肽与化疗药物相结合形成复合体,灭活药物活性产生耐药; 4) DNA 损伤修复增强介导的耐药性; 5) 死亡受体表达异常导致细胞凋亡途径异常介导的耐药[5] [6]。尽管已提出上述肿瘤耐药机制,但由于耐药产生的复杂性和多样性,仍存在许多未知的领域。现研究最为广泛的为 MDR1 基因编码的 P-gp 过表达所介导的耐药,其机制为通过与药物结合,由 ATP 水解提供能量,从而将细胞内药物泵出细胞外,使细胞内药物蓄积减少产生耐药。过表达 P-gp 的肿瘤耐药细胞中膜脂组成会发生显著改变,从而影响膜的生物特性,如磷脂排列顺序,膜流动性和整体通透性等[7]。近年来,许多研究发现通过影响肿瘤耐药细胞膜的流动性及通透性,可以增强化疗药物对肿瘤耐药细胞的敏感性,其机制可能是改变了肿瘤耐药细胞膜脂质的组成成分或比例。

2. 肿瘤耐药形成过程中细胞膜的变化

2.1. 细胞膜的结构和成分

细胞最外层有一层膜状结构,即细胞膜(cell membrane),也称为质膜(plasma membrane)。细胞膜是细胞进行生命活动的重要结构基础,不仅可以维持细胞内环境的稳定,而且还负责细胞与外界环境进行信息传递和物质交换,主要由脂质和蛋白质组成,脂质分子又可分为磷脂、胆固醇和糖脂。磷脂双分子层构成细胞膜的基本骨架。自从 Gorter 和 Grendel [8]第一次提出脂质双分子层模型以来,认为细胞膜是静

态的, 对称的, 随着研究的进一步深入, 对细胞膜的认知也逐步演变为高度动态的, 不对称的。膜磷脂根据与甘油三酯结合的碱基类型不同, 可将其分为磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE) [9], 其中 PS 是大脑细胞膜重要组成成分之一, 通过影响膜的流动性和通透性对大脑各种功能具有重要调节作用; PI 对于代谢调控, 信号传导及细胞的各种生理功能具有重要作用。在不同的细胞膜或膜上不同区域及双层脂质的内外两层磷脂单层中, 磷脂分子的种类及含量可能表现出差异, 如外层的磷脂单层中富含 PC, 而内层的磷脂单层中主要含有 PE 及 PS [10]。胆固醇由于熔点高, 在正常体温下结构刚化, 能够提高膜的稳定性, 降低水溶性物质的通透性, 对细胞膜的流动性具有决定作用[7]。细胞膜的功能绝大多数是通过膜上脂质和蛋白质共同协作所完成[11], 并且细胞膜中的成分差异也会对细胞能否正常增殖分化产生影响。

2.2. 癌细胞与正常细胞膜的差异

在肿瘤的形成过程中, 细胞膜中磷脂含量可能会发生改变。Merchant [12]等人通过 ^{31}P 核磁共振波谱法提取并分析了人正常、良性、恶性乳腺组织中的磷脂, 结果表明, 与正常细胞膜磷脂含量相比较, 恶性乳腺癌细胞膜中 PC、PE、PI 含量升高。相比于正常细胞, 结肠癌细胞膜中鞘磷脂(sphingomyelin, SM)、 β -甘油磷酸、甘油 3-磷酸丝氨酸含量上升。Merchant [13]等通过 ^{31}P (P 为 121.5 MHz)核磁共振波谱法, 检测了不同分化阶段的恶性结肠癌细胞膜中的磷脂酰胆碱的含量, 结果发现, 中度分化的结肠癌细胞膜中的磷脂酰胆碱含量显著高于低度分化的细胞。

正常细胞膜与肿瘤细胞膜的差异也并不完全体现在磷脂上。Barker [14]实验表明, 与正常的大鼠肝细胞比较, 肝癌细胞 D23 与肝肉瘤细胞 MC7 的膜磷脂组成含量并无显著差异, 但细胞膜中胆固醇的含量显著降低, 且通过荧光偏振法证明了上述两种肿瘤细胞膜的有序性低于正常肝细胞。Blitterswijk [15]等通过荧光偏振法发现小鼠胸腺性白血病细胞膜流动性显著高于正常的胸腺细胞; 与正常的胸腺细胞膜相比较, 肿瘤细胞膜中不仅磷脂乙醇胺含量升高, 还有大量的不饱和脂肪酸酰基链的增多, 而胆固醇和鞘磷脂含量较低。作者把肿瘤细胞膜流动性的增加归因于胆固醇/磷脂的比例降低, 细胞膜无序性增加。

以上研究表明, 肿瘤细胞膜的成分在不同类型的肿瘤细胞中有差异, 且肿瘤的分化程度不同, 膜成分的比例也会产生差异。

2.3. 肿瘤耐药细胞中膜成分的变化

化疗药物通过细胞膜进入细胞内部, 到达相应靶点发挥作用。肿瘤耐药细胞膜上 P-gp 过表达所介导的耐药, 造成细胞内药物蓄积减少。在磷脂脂质体中模拟 P-gp 插入脂质双分子层的过程中, 发现膜的流动性增强; 而在磷脂脂质体中加入胆固醇后可降低膜的流动性, 同时能增加 ATP 酶的活性[16]。这说明 P-gp 的过表达可能通过改变脂质成分间接影响了细胞膜的生物特性。因此, 肿瘤耐药性的产生可能与细胞膜成分变化相关联。小鼠白血病耐阿霉素细胞(P388/ADR)相比于小鼠白血病细胞(P388)的 PC 含量减少, SM 的含量升高, 并且通过电子自旋共振光谱发现耐药细胞的脂质结构更有序[17] [18]。Kok [19]等发现在过表达 MRP1 的 HT29 细胞中, 鞘脂的成分比例发生改变, 即葡萄糖基神经酰胺与半乳糖基神经酰胺的含量增多。May [20]等检测了人白血病淋巴细胞与人白血病耐长春碱细胞膜脂质成分, 发现耐药细胞的膜脂成分中, 胆固醇和磷脂含量分别上升了 50%和 30%, 脂蛋白比例上升了 60%。以上研究表明, 在肿瘤耐药细胞中, 磷脂及胆固醇含量升高会使胆固醇嵌入到磷脂分子之间, 其极性头部紧靠磷脂分子的极性头部, 强硬的板面甾环结构紧靠与之相邻的磷脂烃链[21], 显著提升细胞膜的有序性及膜刚性[11] [22], 从而导致细胞膜的流动性及通透性发生显著改变, 使化疗药物难以进入细胞, 导致肿瘤耐药。

3. 细胞膜流动性与肿瘤耐药

3.1. 细胞膜流动性改变对肿瘤耐药的影响

细胞膜流动性指脂质双层内的分子运动及细胞膜分子的有序性[7], 是细胞膜的结构特性, 主要受到细胞膜成分及外界物理因素的影响。对于细胞膜成分, 膜流动性主要由胆固醇的含量, 脂肪酸链的饱和程度和链长, 卵磷脂/鞘磷脂的比例及脂质和蛋白质的相互作用所影响[23] [24]。另外还会受到外界物理因素, 如温度等的影响[9]。正常细胞膜流动性是细胞内外进行物质交换的基础, 肿瘤细胞的质膜性质发生改变时, 细胞膜流动性的调节也会受到影响。研究表明, 肿瘤耐药细胞耐药性的降低与 P-gp 的功能、膜流动性的改变有关[25]。

细胞膜流动性的调节对于改善肿瘤耐药具有重要意义[7]。膜流动性的升高或降低, 可以增加肿瘤耐药细胞对药物的摄取[11]。人参皂苷 Rg3 能特异性的降低多重耐药的人成纤维癌细胞膜的流动性, 并且抑制了 P-gp 的功能, 从而减少药物的外排, 起到逆转耐药的作用[26]。粉防己碱以浓度依赖性的方式降低人乳腺癌耐阿霉素细胞(MCF-7/ADR)膜流动性, 从而逆转了对阿霉素的耐药性[27]。与此相反, 微波处理后的人白血病耐药细胞(K563/MDR)细胞膜流动性增加, 但也能有效逆转 K562/MDR 细胞的耐药性[28]。细胞膜流动性的改变如何逆转肿瘤耐药尚无定论, 但可以看出, 影响细胞膜流动性可能成为改善肿瘤耐药的新策略。

此外, 磷脂双分子层的结构被破坏及细胞膜流动性的改变可能有利于细胞进入凋亡途径[7]。研究表明, 脂质化合物或药物能增强细胞膜早期的流动性而促进细胞凋亡[29], 再次说明了细胞膜流动性对肿瘤细胞生长增殖以及耐药性的影响。

3.2. 细胞膜流动性的检测方法

3.2.1. 荧光偏振法

荧光探针技术指有些物质本身荧光很弱或不发光, 但可以与某些试剂结合后发出荧光进行检测, 用于测定膜流动性的荧光探针属于非极性有机探针, 常用的探针有 1,6 二苯基-1,3,5-乙三烯(DPH), 它可以嵌入到细胞膜脂肪酸的烃链区而发出荧光。

荧光偏振法指将荧光探针与细胞膜共同作用后, 通过荧光分光光度计测定其荧光强度, 反映膜脂流动性的方法。结果用荧光偏振度(P)表示, P 值越大, 流动性越弱, 反之越强[30]。而有文献报道[31], 细胞膜流动性也可以用微粘度(η)表示, 微粘度越大, 细胞膜流动性越弱, P 与 η 的关系为: $\eta = 2P/(0.46 - P)$ 。林克椿[32]等通过荧光偏振法, 检测了腹水癌细胞膜脂的流动性。Yuan [33]等通过 DPH 荧光分光光度法, 检测了红细胞膜流动性。该方法具有检测迅速, 灵敏, 重复性好的特点, 因此受到广泛应用。

3.2.2. 荧光漂白恢复技术

荧光漂白恢复技术(Fluorescence recovery after photobleaching, FRAP)指通过荧光物质标记细胞膜蛋白或膜脂质, 以一束激光照射细胞膜, 使某一部分的荧光漂白。如果膜蛋白或细胞膜具有流动性的现象, 当停止激光照射后, 漂白部位的荧光又可恢复, 根据其恢复速度计算出膜蛋白或膜脂质的扩散速率, 以此速率表示膜流动性的强弱, 检测仪器为激光共聚焦显微镜。陈哲[34]等采用特异性探针标记心肌细胞膜脂质, 借助激光共聚焦显微镜, 利用荧光漂白恢复技术检测了布比卡因及长链脂肪乳剂对心肌细胞膜流动性的影响。该方法检测灵敏, 但依赖于大型仪器设备, 成本较高。

4. 细胞膜通透性与肿瘤耐药

4.1. 细胞膜通透性改变对肿瘤耐药的影响

细胞膜通透性指物质进出细胞的难易程度, 是细胞膜的功能特性。肿瘤耐药的产生不仅是由于细胞

内的药物被 P-gp 蛋白“泵”出细胞外,而且,药物在进入细胞时,可能受到细胞膜的物理特性的影响,使药物的扩散速率降低,进入细胞内的药物分子减少[11]。所以,改变细胞膜的通透性,增大药物进入细胞内的程度和速度,对于克服肿瘤耐药具有重要意义。Jia [35]等通过一定强度的超声增强细胞膜的通透性,增加 MCF-7/ADR 细胞内的药物蓄积逆转耐药。在细胞膜外层小叶中,SM 和糖脂均在降低膜透性方面起作用,但发挥决定作用的是胆固醇,降低胆固醇的含量,增加肿瘤耐药细胞的膜通透性,使得膜刚性下降,膜内磷脂不饱和程度增大,膜流动性上升,使药物在细胞内蓄积,增加实现逆转耐药的作用[9][36]。

芹菜素以剂量依赖性的方式增强细胞膜的通透性,成为诱导细胞凋亡的重要因素[37]。在这一过程中,PS 不仅作为磷脂的重要组成部分,且在细胞膜受到损伤,膜通透性增大的同时,在翻转酶的作用下将 PS 从细胞膜内小叶翻转暴露于外小叶,作为细胞凋亡早期发出的信号[38]。富含赖氨酸或精氨酸的促凋亡阳离子宿主防御肽,通过静电相互作用的方式,选择性的与肿瘤细胞结合,破坏人乳腺癌耐紫杉醇细胞(MCF-7/Taxol)的细胞膜,诱导细胞凋亡而逆转肿瘤耐药[39]。

4.2. 细胞膜通透性的检测方法

4.2.1. 荧光标记法

荧光素标记法是目前检测细胞膜通透性变化的常用方法。荧光素与细胞共同作用后,荧光素本身能自由透过细胞膜进入到细胞内部,与细胞内的核酸或相关的特异性酯酶结合反应后而发出强烈的荧光,通过流式细胞仪或者荧光显微镜检出。郭玲[40]等使用二乙酸荧光素/碘化丙啶(FDA/PI)双染法,通过流式细胞仪检测大金发藓乙酸乙酯提取物对 K562 细胞膜通透性的影响。韩光耀[41]等通过吖啶橙/溴化乙锭(AO/EB)双染法,发现溶藻活性物质能够破坏藻细胞膜完整性。荧光素标记法操作简单,灵敏度高,但在成像过程中会受到一些因素的干扰,例如,荧光的淬灭速度较快,成像参数的设定等。

4.2.2. 扫描电镜

扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)是一种微观形貌的观察设备,可利用样品表面的物质性能进行微观成像,它具有较高的放大倍数,成像具有立体感,可直接观察各种试样凹凸不平表面的细微结构特点。原理是利用原子射线轰击样品表面,引起二次电子等信号的发射,经检测装置接收后成像。通过 SEM 观察神经节苷脂抗体作用于小鼠白血病细胞后,细胞膜表面的变化(见图 1),发现细胞膜表面有穿孔的现象[42]。通过 SEM 能明显观察到细胞的表面形态的改变,包括在不同作用条件下微绒毛,伪足,细胞膜表面是否出现穿孔的变化情况。

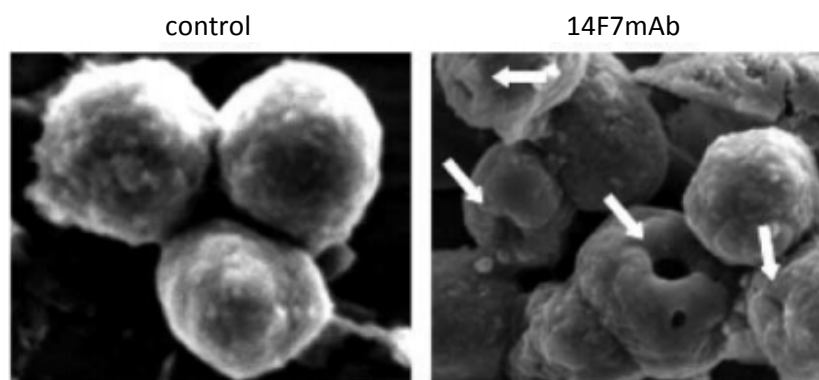


Figure 1. Effect of 14F7 mAb on L1210 cell membrane [42]

图 1. 14F7 mAb 对 L1210 细胞膜的影响[42]

4.2.3. 乳酸脱氢酶释放检测法

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放被认为是细胞膜受损的一个重要指标,也是检测细胞膜受损导致膜通透性增强的一种常用方法。LDH 是一种极为稳定的细胞质酶,正常不能透过细胞膜,一旦细胞膜受到损伤而导致细胞膜通透性增强,即可释放到细胞外,可催化乳酸形成丙酮酸盐,与四氮唑反应生成红色甲臢化合物,溶解后可通过酶标仪进行检测,计算 LDH 活性所占细胞中总 LDH 的百分比,从而以该百分比来反应细胞膜受损的严重程度。胰腺癌细胞经过多肽 BF-30 在不同浓度和时间的作用下,LDH 的释放经检测呈时间-浓度依赖性,说明多肽 BF-30 以时间-浓度依赖性方式损伤胰腺癌细胞膜[43]。Chang [44]等也通过 LDH 释放检测法,测试了铁调素 1-5 对人纤维肉瘤细胞及人宫颈癌细胞的膜损伤作用。该方法操作简便,灵敏度高,成本低,检测速度快。

5. 结语

综上所述,对细胞膜流动性和通透性的影响,有望成为克服肿瘤耐药的新策略。细胞膜中的脂质对于细胞膜的结构和功能具有重要作用。肿瘤耐药的产生与细胞膜中脂质的变化息息相关,其中磷脂、胆固醇的改变会导致细胞膜表现得更“坚硬”,使药物很难进入细胞。改变细胞膜的流动性和通透性本质上是改变细胞膜磷脂双分子层的排列顺序,胆固醇/磷脂的比例等,进而影响药物进入细胞的量,以及细胞的生长或凋亡。但影响细胞膜的流动性和通透性的具体机制,及其影响肿瘤耐药性的内在机制还有待进行更深入的研究。

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] 游伟程. 癌症发病趋势和面临的挑战[J]. 中华预防医学杂志, 2008, 42(z1): 62-64.
- [2] Wu, Y., Zhang, Y., Zhang, W., *et al.* (2016) Reversing of Multidrug Resistance Breast Cancer by Co-Delivery of P-gp siRNA and Doxorubicin via Folic Acid-Modified Core-Shell Nanomicelles. *Colloids & Surfaces B: Biointerfaces*, **138**, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.041>
- [3] Sauna, Z.E. and Ambudkar, S.V. (2007) About a Switch: How P-Glycoprotein (ABCB1) Harnesses the Energy of ATP Binding and Hydrolysis to Do Mechanical Work. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**, 13-23. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0155>
- [4] 刘会敏. 肿瘤多药耐药发生机制的研究进展[J]. 上海医学, 2005, 28(2): 161-164.
- [5] Zhou, S.F. (2016) Molecular Mechanisms for Tumor Resistance to Chemotherapy. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*, **43**, 723-737. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12581>
- [6] Yang, T., Shi, R., Chang, L., *et al.* (2015) Huachansu Suppresses Human Bladder Cancer Cell Growth through the Fas/FasL and TNF-Alpha/TNFR1 Pathway *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **34**, 21-31. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0134-9>
- [7] Baritaki, S., Apostolakis, S., Kanellou, P., *et al.* (2007) Reversal of Tumor Resistance to Apoptotic Stimuli by Alteration of Membrane Fluidity: Therapeutic Implications. *Advances in Cancer Research*, **98**, 149-190. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(06\)98005-1](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(06)98005-1)
- [8] Gorter, E. and Grendel, F. (1925) On Bimolecular Layers of Lipoids on the Chromocytes of the Blood. *Journal of Experimental Medicine*, **41**, 439-443. <https://doi.org/10.1084/jem.41.4.439>
- [9] Zalba, S. and Hagen, T.L. (2017) Cell Membrane Modulation as Adjuvant in Cancer Therapy. *Cancer Treatment Reviews*, **52**, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.008>
- [10] 徐国恒. 细胞膜的双层磷脂结构与功能[J]. 生物学通报, 2006, 41(9): 11-14.
- [11] Hendrich, A.B. and Michalak, K. (2003) Lipids as a Target for Drugs Modulating Multidrug Resistance of Cancer Cells. *Current Drug Targets*, **4**, 23-30. <https://doi.org/10.2174/1389450033347172>

- [12] Merchant, T.E., Meneses, P., Gierke, L.W., *et al.* (1991) ³¹P Magnetic Resonance Phospholipid Profiles of Neoplastic Human Breast Tissues. *British Journal of Cancer*, **63**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.157>
- [13] Merchant, T.E., Diamantis, P.M., Lauwers, G., *et al.* (1995) Characterization of Malignant Colon Tumors with ³¹p Nuclear Magnetic Resonance Phospholipid and Phosphatic Metabolite Profiles. *Cancer*, **76**, 1715-1723. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951115\)76:10<1715::AID-CNCR2820761007>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951115)76:10<1715::AID-CNCR2820761007>3.0.CO;2-D)
- [14] Barker, C.J. and Bowler, K. (1991) Lipid Composition of the Membranes from Cells of Two Rat Tumors and Its Relationship to Tumor Thermosensitivity. *Radiation Research*, **125**, 48-55. <https://doi.org/10.2307/3577981>
- [15] Van Blitterswijk, W.J., De Veer, G., Krol, J.H., *et al.* (1982) Comparative Lipid Analysis of Purified Plasma Membranes and Shed Extracellular Membrane Vesicles from Normal Murine Thymocytes and Leukemic GRSL Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **688**, 495-504. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(82\)90361-3](https://doi.org/10.1016/0005-2736(82)90361-3)
- [16] Rothnie, A., Theron, D., Soceneantu, L., *et al.* (2001) The Importance of Cholesterol in Maintenance of P-Glycoprotein Activity and Its Membrane Perturbing Influence. *European Biophysics Journal*, **30**, 430-442. <https://doi.org/10.1007/s002490100156>
- [17] Ramu, A., Glaubiger, D. and Weintraub, H. (1984) Differences in Lipid Composition of Doxorubicin-Sensitive and -Resistant P388 Cells. *Cancer Treatment Reports*, **68**, 637-641.
- [18] Joshi, A. (1983) Plasma Membrane Lipid Structural Order in Doxorubicin-Sensitive and -Resistant P388 Cells. *Cancer Research*, **43**, 5533-5537.
- [19] Kok, J.W., Veldman, R.J., Klappe, K., *et al.* (2000) Differential Expression of Sphingolipids in MRP1 Overexpressing HT29 Cells. *International Journal of Cancer*, **87**, 172-178. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000715\)87:2<172::AID-IJC3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000715)87:2<172::AID-IJC3>3.0.CO;2-K)
- [20] May, G.L., Wright, L.C., Dyne, M., *et al.* (1988) Plasma Membrane Lipid Composition of Vinblastine Sensitive and Resistant Human Leukaemic Lymphoblasts. *International Journal of Cancer*, **42**, 728-733. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910420517>
- [21] 尉青. 胆固醇在细胞膜中的作用[J]. 生物学通报, 2015, 50(3): 29-31.
- [22] Eytan, G.D., Regev, R., Oren, G., *et al.* (1996) The Role of Passive Transbilayer Drug Movement in Multidrug Resistance and Its Modulation. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 12897-12902. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.12897>
- [23] 陆世伦, 朱世能. 肿瘤细胞膜的流动性[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 1987(1): 20-23.
- [24] Pallarestrujillo, J., Lopezsoriano, F.J., Argiles, J.M., *et al.* (2000) Lipids: A Key Role in Multidrug Resistance? (Review). *International Journal of Oncology*, **16**, 783-798. <https://doi.org/10.3892/ijo.16.4.783>
- [25] Callaghan, R., Stafford, A.R. and Epand, R.M. (1993) Increased Accumulation of Drugs in a Multidrug Resistant Cell Line by Alteration of Membrane Biophysical Properties. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1175**, 277-282. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(93\)90217-D](https://doi.org/10.1016/0167-4889(93)90217-D)
- [26] Kwon, H., Kim, E., Kim, S., *et al.* (2008) Selective Toxicity of Ginsenoside Rg3 on Multidrug Resistant Cells by Membrane Fluidity Modulation. *Archives of Pharmacal Research*, **31**, 171-177. <https://doi.org/10.1007/s12272-001-1137-y>
- [27] Fu, L., Zhang, Y.M., Liang, Y.J., *et al.* (2002) The Multidrug Resistance of Tumour Cells Was Reversed by Tetrandrine *in Vitro* and in Xenografts Derived from Human Breast Adenocarcinoma MCF-7/adr Cells. *European Journal of Cancer*, **38**, 418-426. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00356-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00356-2)
- [28] 李子孺, 赖声礼, 罗绍凯, 等. 微波对白血病耐药细胞株 K562/MDR 的影响[J]. 广东医学, 2002, 23(3): 233-235.
- [29] Fujimoto, K., Iwasaki, C., Kawaguchi, H., *et al.* (1999) Cell Membrane Dynamics and the Induction of Apoptosis by Lipid Compounds. *FEBS Letters*, **446**, 113-116. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00204-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00204-5)
- [30] 高永贵, 姚善涇, 杨贤强. DPH 标记法研究自由基对活细胞膜流动性的影响[J]. 化工学报, 2000, 51(S1): 182-185.
- [31] 刘桂琴, 岳慧琴, 张勇. 荧光偏振法测定生物膜的流动性[J]. 现代仪器与医疗, 2004, 1(6): 35-36.
- [32] 林克椿, 聂松青, 薄惠卿, 等. 用荧光探针 DPH 研究腹水癌细胞膜脂流动性[J]. 生物化学与生物物理进展, 1981(6): 34-37.
- [33] Yuan, H., Liu, X. and Liu, Y. (2015) Solanum Nigrum Polysaccharide (SNL) Extract Effects in Transplanted Tumor-Bearing Mice-Erythrocyte Membrane Fluidity and Blocking of Functions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 10469-10473. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.23.10469>
- [34] 陈哲, 赵施施, 林婷婷, 等. 长链脂肪乳剂逆转布比卡因导致的心肌细胞膜流动性降低[J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(3): 178-181.
- [35] Jia, Y., Yuan, W., Zhang, K., *et al.* (2015) Comparison of Cell Membrane Damage Induced by the Therapeutic Ultra-

- sound on Human Breast Cancer MCF-7 and MCF-7/ADR Cells. *Ultrasonics Sonochemistry*, **26**, 128-135. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.03.001>
- [36] Hill, W.G. and Zeidel, M.L. (2000) Reconstituting the Barrier Properties of a Water-Tight Epithelial Membrane by Design of Leaflet-Specific Liposomes. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 30176-30185. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003494200>
- [37] Zhu, H., Jin, H., Pi, J., *et al.* (2016) Apigenin Induced Apoptosis in Esophageal Carcinoma Cells by Destruction Membrane Structures. *Scanning*, **38**, 322-328. <https://doi.org/10.1002/sca.21273>
- [38] Demchenko, A.P. (2012) The Change of Cellular Membranes on Apoptosis: Fluorescence Detection. *Experimental Oncology*, **34**, 263-268.
- [39] Dai, Y., Cai, X., Shi, W., *et al.* (2017) Pro-Apoptotic Cationic Host Defense Peptides Rich in Lysine or Arginine to Reverse Drug Resistance by Disrupting Tumor Cell Membrane. *Amino Acids*, **49**, 1601-1610. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2453-y>
- [40] 郭玲, 雷成康, 袁文娟, 等. 大金发藓乙酸乙酯提取物对 K562 细胞膜的损伤效应[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2016, 44(5): 89-93.
- [41] 韩光耀, 谢丽玲, 毕潇, 等. 溶藻细菌 DH-e 代谢产物对东海原甲藻的抑制作用[J]. 应用海洋学学报, 2017, 36(2): 151-157.
- [42] Roquenavarró, L., Chakrabandhu, K., De Leon, J., *et al.* (2008) Anti-Ganglioside Antibody-Induced Tumor Cell Death by Loss of Membrane Integrity. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 2033-2041. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0222>
- [43] 王雪, 谢鑫, 郭建, 等. 多肽 BF-30 对胰腺癌细胞 Panc02 的体外抗肿瘤活性研究[J]. 药物生物技术, 2017, 24(2): 115-119.
- [44] Chang, W., Pan, C., Rajanbabu, V., *et al.* (2011) Tilapia (*Oreochromis mossambicus*) Antimicrobial Peptide, Hepcidin 1-5, Shows Antitumor Activity in Cancer Cells. *Peptides*, **32**, 342-352. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.11.003>