

肿瘤耐药机制的研究进展

王爱敏¹, 王烈宏²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海红十字医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

摘要

癌症的发病率每年呈上升趋势, 随着手术、放疗、化疗水平的提高, 恶性肿瘤患者生存率有了较大提高, 然而, 在化疗过程中部分患者通过内源性或获得性机制对化疗药物产生耐受, 严重制约了化疗效果, 影响预后。因此, 通过对肿瘤耐药机制的研究, 对于制定合理的化疗方案, 采取有针对性的干预措施, 提高生存率至关重要。本文就导致肿瘤耐药的机制相关研究进展作一回顾性总结。

关键词

肿瘤耐药, 耐药机制

Research Progress on the Mechanism of Tumor Drug Resistance

Aimin Wang¹, Liehong Wang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 30th, 2021

Abstract

The incidence rate of cancer is increasing every year. With the improvement of operation, radiotherapy and chemotherapy, the survival rate of malignant tumor patients has been greatly improved. However, in some chemotherapy patients, the tolerance of chemotherapeutic drugs through endogenous or acquired mechanisms has seriously restricted the effect of chemotherapy and the prognosis. Therefore, through the study of the mechanism of tumor drug resistance, it is very important to formulate a reasonable chemotherapy scheme, take targeted intervention measures and improve the survival rate. This paper reviews the research progress on the me-

chanism of tumor drug resistance.

Keywords

Tumor Drug Resistance, Drug Resistance Mechanism

Copyright © 2021 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

化疗药物长期使用造成的肿瘤耐药是恶性肿瘤患者治疗失败的一大重要因素, 如卵巢癌[1]、宫颈癌[2], 而肿瘤耐药是一个涉及多基因、多个信号通路的复杂过程, 与药物摄入减少, 排出增加, 干扰药物与 DNA 结合, DNA 修复能力增强, DNA 甲基化、凋亡抑制等密切相关[3]。这些机制多而复杂, 本文就肿瘤耐药机制作一介绍总结。

2. 肿瘤微环境介导的肿瘤耐药

肿瘤的发生发展与肿瘤内环境密切相关, 肿瘤微环境是复杂的细胞组织网络, 外泌体是其中的一员。它是一种纳米大小的囊泡, 具有将蛋白质、脂质和核酸等多种生物分子运送到受体细胞的内在潜力[4]。然而, 在肿瘤细胞中[5], 外泌体可以通过转移增加 DNA 修复的蛋白质、增加肿瘤细胞内药物的外排、降低细胞内化疗药物浓度促进细胞存活, 从而引起肿瘤耐药。巨噬细胞是肿瘤微环境中的炎症细胞群, 浸润的巨噬细胞是 IL-10 在肿瘤内的主要来源, 阻断 IL-10 受体(IL-10R)增加了肿瘤内的树突状细胞 IL-12 的表达, 可以增强原发肿瘤对紫杉醇和卡铂的反应, 改善化疗效果[6]。Qiao Y [7]等通过检测 ESCC 患者血清中 IL6 的水平发现化疗抵抗患者血清中 IL6 水平明显高于化疗敏感患者, 通过 ESCC 的免疫荧光定位分析, 发现癌症相关成纤维细胞(CAFs)是肿瘤微环境中 IL6 的主要来源, 进一步实验分析结果表明肿瘤内环境中 CAF 分泌的 IL6 可提高 ESCC 细胞的存活率, 并促进其耐药。

3. 细胞死亡介导的肿瘤耐药

目前已发现细胞程序性死亡途径主要有: 自噬、凋亡、焦亡、坏死和铁死亡等, 有研究[8]证实, 激活自噬过程是导致肿瘤耐药的机制之一, Lin [9]等用自噬抑制剂处理对顺铂耐药的膀胱癌细胞后, 发现顺铂对膀胱癌的敏感性增强, 进一步实验发现这一过程可能涉及 Baf A1 和 CQ 阻断 LC3-II 的降解, 进而导致细胞凋亡增强。铁死亡是 2012 年 Dixon 等发现的一种新的细胞程序性死亡形式[10]。越来越多的研究提示肿瘤耐药的发生可能涉及铁死亡过程。Guo 等发现, 顺铂处理多种肿瘤细胞后可以同时发生凋亡和铁死亡[11]。铁死亡特异性诱导剂 erastin 显著增强 HL60 细胞中一线化疗药物阿糖胞苷和多柔比星的抗癌活性[12]。有研究表明 Nrf2、HO-1 的异常表达可能参与了铁死亡抑制导致肿瘤耐药的过程[13] [14] [15]。

4. 相关蛋白介导的肿瘤耐药

EPr29 是一种特殊的内质网蛋白, 有研究[16]发现, EPr29 在卵巢癌顺铂耐药细胞与卵巢癌细胞中表达存在差异, 下调 EPr 表达后则引起 A2780 细胞对顺铂化疗敏感性的降低, 通过流式细胞分析推测 ERp29 可能通过内质网应激等相关途径导致细胞周期的改变, 进而影响肿瘤耐药性。p-糖蛋白[17]也被称为(P-gp,

MDR-1, ABCB-1), 是一种被深入研究的药物外排转运蛋白, p-糖蛋白(P-gATP)利用水解产生的能量, 负责各种内源性配体的外排, 如细胞毒素和抗生素, 在肿瘤细胞内更快地清除化疗药物, 降低细胞内药物浓度而导致肿瘤耐药。YB-1 是冷休克蛋白家族的一员, 可作为转录因子与 MDR1 的启动子区域的 50-CTGATTGG-30 结合, 激活 MDR1 的转录, 上调 MDR1 的表达从而产生耐药性[18]。

5. 癌基因介导的肿瘤耐药

大量研究表明, 基因参与肿瘤的发生、发展过程, 研究[19]表明, 结肠腺癌耐药细胞中 PITX2 表达增强, hOCT3/SLC22A3 mRNA 在 PITX2 ABC 敲低后增加, 进一步实验表明 PITX2 可以通过反向调节 hOCT3/SLC22A3 和 ABC 药物转运体促进肿瘤细胞耐药。Wang [20]等通过实验显示, STAT5 过表达的 SKBR3-STAT5 和 MCF-7-STAT5 细胞周期调控蛋白 cyclin B1、CDK2 和 c-myc 蛋白及 mRNA 水平均上调; 而沉默后则结果相反, G2 期周期蛋白 cyclin B1 活化后与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 CDK2 结合形成复合物, 使细胞进入 G2/M 期, 细胞周期调控系统的失衡诱发肿瘤细胞失控性生长。由此可见, STAT5 基因可通过调控细胞周期调控系统介导乳腺癌细胞耐药。目前, RNA 在肿瘤中的作用也逐渐被发现, 包括转移、增殖、耐药等。circPVT1 是一种环状 RNA, Zuo [21]等实验发现 circPVT1 在 5-FU 耐药患者胃癌组织中的表达水平明显高于 5-FU 敏感患者胃癌组织中的表达水平。与此相一致的是, 在胃癌 5-FU 耐药细胞株 BGC823/5-FU 中 circPVT1 的表达明显增加。而沉默 circPVT1 后可增加耐五氟尿嘧啶的胃癌细胞对化疗药物的敏感性, 这些结果提示 circPVT1 表达的上调可能与胃癌患者对 5-FU 的耐药性有关。

6. 信号通路介导的肿瘤耐药

上皮间质转化(EMT)指的是具有极性的上皮细胞转变成具有迁移能力的间质细胞的过程[22], 有研究[23]结果证明, 基底型的膀胱癌更多的表现为明显的间质细胞的特点, 且耐药性更高, 表明 EMT 可能参与了肿瘤耐药的过程。 β -catenin 也是参与肿瘤耐药的一个重要因素, 有研究[24]通过抑制 β -catenin 的表达从而抑制 DNA 的损伤修复, 进而逆转了结直肠癌细胞对顺铂的耐药性, 而 β -catenin 的过表达可引起口腔鳞状细胞癌对顺铂耐药[25], 表明 β -catenin 通路可能参与了肿瘤耐药的过程。

综上所述, 肿瘤耐药过程受多种因素影响, 肿瘤微环境的改变、细胞死亡的形式、耐药相关蛋白的异常表达、基因的调控及不同信号通路的介导等, 肿瘤耐药的相关调控机制目前研究仍未完全清楚, 需要进一步深入探索, 采取更有效的措施逆转肿瘤耐药现象, 提高患者生存率是今后的研究方向。

基金项目

青海省科技计划项目(编号: 2021-zj-764)。

参考文献

- [1] 牛星燕, 张冬萍, 彭芸花. 卵巢癌铂耐药机制及相关靶向治疗研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 661-663. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2020.06.038>
- [2] 刘红, 张国楠. 宫颈癌化疗耐药相关问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(3): 198-201.
- [3] Zhu, H.Y., Luo, H., Zhang, W.W., et al. (2016) Molecular Mechanisms of Cisplatin Resistance in Cervical Cancer. *Drug Design Development and Therapy*, **10**, 1885-1895. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S106412>
- [4] Chandra, J.B. and Mahitosh, M. (2021) The Emerging Roles of Exosomes in Anti-Cancer Drug Resistance and Tumor Progression: An Insight towards Tumor-Microenvironment Interaction. *BBA Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188488. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188488>
- [5] Guan, J. and Chen, J. (2013) Mesenchymal Stem Cells in the Tumor Microenvironment. *Biomedical Reports*, **1**, 517-521. <https://doi.org/10.3892/br.2013.103>
- [6] Ruffell, B., et al. (2014) Macrophage IL-10 Blocks CD8⁺ T Cell-Dependent Responses to Chemotherapy by Suppress-

- ing IL-12 Expression in Intratumoral Dendritic Cells. *Cancer Cell*, **26**, 623-637. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.006>
- [7] Qiao, Y., *et al.* (2018) IL6 Derived from Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Chemoresistance via CXCR7 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncogene*, **37**, 873-883. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.387>
- [8] Chen, C., *et al.* (2018) Autophagy and Doxorubicin Resistance in Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, **29**, 1-9. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000572>
- [9] Lin, J.F., *et al.* (2017) Cisplatin Induces Protective Autophagy through Activation of BECN1 in Human Bladder Cancer Cells. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 1517-1533. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S126464>
- [10] Dixon, S., Lemberg, K., Lamprecht, M., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [11] Guo, J., Xu, B., Han, Q., *et al.* (2018) Ferroptosis: A Novel Anti-Tumor Action for Cisplatin. *Cancer Research and Treatment*, **50**, 445-460. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.572>
- [12] Yu, Y., Xie, Y., Cao, L., *et al.* (2015) The Ferroptosis Inducer Erastin Enhances Sensitivity of Acute Myeloid Leukemia Cells to Chemotherapeutic Agents. *Molecular & Cellular Oncology*, **2**, e1054549. <https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1054549>
- [13] Roh, J.L., Kim, E.H., Jang, H., *et al.* (2016) Induction of Ferroptotic Cell Death for Overcoming Cisplatin Resistance of Head and Neck Cancer. *Cancer Letters*, **381**, 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.035>
- [14] Xie, Y., Hou, W., Song, X., *et al.* (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [15] Sun, X., Niu, X., Chen, R., *et al.* (2016) Metallothionein-1G Facilitates Sorafenib Resistance through Inhibition of Ferroptosis. *Hepatology*, **64**, 488-500. <https://doi.org/10.1002/hep.28574>
- [16] 周婷, 刘荣华, 袁明. 内质网蛋白 29 在人上皮性卵巢癌顺铂化疗耐药中的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4): 466-470.
- [17] Mohammad, I.S., He, W. and Yin, L.F. (2018) Understanding of Human ATP Binding Cassette Superfamily and Novel Multidrug Resistance Modulators to Overcome MDR. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **100**, 335-348. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.038>
- [18] 李奕欣, 蔡云丽, 刘洋, 谷春明, 朱可心, 饶宇勋, 张昭阳. YB-1 在肿瘤耐药过程中发挥的作用[J]. 湖北医药学院学报, 2020, 39(6): 629-634.
- [19] Lee, W.-K. and Thévenod, F. (2019) Oncogenic PITX2 Facilitates Tumor Cell Drug Resistance by Inverse Regulation of hOCT3/SLC22A3 and ABC Drug Transporters in Colon and Kidney Cancers. *Cancer Letters*, **449**, 237-251. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.044>
- [20] 汪洋, 柳明杰. STAT5 基因沉默及过表达对人乳腺癌细胞株紫杉醇耐药性的影响及其机制[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(7): 754-761.
- [21] 左兴盛, 宋志玉, 贾海盼, 付中华, 王振基, 马培志. 沉默 circPVT1 对 5-氟尿嘧啶耐药胃癌细胞化疗增敏作用及机制研究[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(6): 574-579+585.
- [22] Bierie, B., *et al.* (2017) Integrin- $\beta 4$ Identifies Cancer Stem Cell-Enriched Populations of Partially Mesenchymal Carcinoma Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E2337-E2346. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618298114>
- [23] McConkey, D.J., *et al.* (2009) Role of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in Drug Sensitivity and Metastasis in Bladder Cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, **28**, 335-344. <https://doi.org/10.1007/s10555-009-9194-7>
- [24] Anuja, K., *et al.* (2019) Radiation-Induced DNA Damage Response and Resistance in Colorectal Cancer Stem-Like Cells. *International Journal of Radiation Biology*, **95**, 667-679. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1580401>
- [25] Li, L., *et al.* (2016) Overexpression of β -Catenin Induces Cisplatin Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 5378567. <https://doi.org/10.1155/2016/5378567>