

# 糖皮质激素增敏药物的研究进展

张子诺<sup>1,2</sup>, 黄则雷<sup>1</sup>, 屈永涛<sup>1</sup>, 郭明丽<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>河北省人民医院耳鼻咽喉科, 河北 石家庄

<sup>2</sup>华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年4月15日; 录用日期: 2026年5月9日; 发布日期: 2026年5月20日

## 摘要

糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)主要通过抗炎作用和免疫抑制功能发挥临床效能, 临床应用中还发现激素抵抗现象, 这极大地限制了GC在临床上的应用。因此, 近年来研究重点不仅聚焦于开发更强效的GC, 也在关注寻找能够“增敏”机体对GC反应性的药物, 以实现低剂量、高效率、高安全性的治疗目标, 即增强GC在靶组织疗效的同时减少其不良反应。

## 关键词

糖皮质激素, 糖皮质激素抵抗, 药物增敏

# Research Progress on Glucocorticoid-Sensitizing Drugs

Zinuo Zhang<sup>1,2</sup>, Zelei Huang<sup>1</sup>, Yongtao Qu<sup>1</sup>, Mingli Guo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

<sup>2</sup>Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: April 15, 2026; accepted: May 9, 2026; published: May 20, 2026

## Abstract

Glucocorticoids (GC) exert their clinical efficacy primarily through anti-inflammatory and immunosuppressive effects. However, clinical practice has also revealed the phenomenon of glucocorticoid resistance, which significantly limits the application of GC in clinical settings. Consequently, recent research has focused not only on developing more potent GC but also on identifying drugs that can “sensitize” the body’s responsiveness to GC, aiming to achieve therapeutic goals of low dosage, high efficiency, and high safety—that is, enhancing the efficacy of GC in target tissues while reducing their

\*通讯作者。

adverse effects.

## Keywords

Glucocorticoids, Glucocorticoid Resistance, Drug Sensitization

Copyright © 2026 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

GC 是肾上腺皮质激素的一种,广泛地影响全身生理功能,包括参与糖、脂肪、蛋白质的合成和代谢,抗炎以及维持免疫-炎症平衡等[1]。GC 广泛应用于过敏性疾病和自身免疫性疾病等,二十世纪六十年代, Schwartz 等人首次提出了糖皮质激素抵抗(Glucocorticoid Resistance, GCR)的概念[2],是指一些患者在接受 GC 治疗过程中表现不同程度的不敏感现象,即使增加 GC 剂量,也不能产生预期效果。无论内源性和外源性 GC 都不能正常发挥作用,这是某些疾病发展和恶化的原因之一。近年来越来越多的学者关注 GCR 现象,本文对近年国内外关于 GC 增敏剂的进展做一综述。

## 2. 外排泵拮抗剂

1976 年 Juliano 等人在耐药的中国豚鼠卵巢中首次发现 P 糖蛋白(P-Glycoprotein, P-gp) [3], P-gp 由 MDR1 或 ABCD1 基因编码,分子量为 170 KD。属于 ATP 结合盒转运体蛋白家族。ATP 结合盒转运体一般由跨膜区和核苷酸结合区组成,其中跨膜区由多个跨膜螺旋组成,形成跨膜通道,可以识别结合底物;核苷酸结合区可以水解 ATP 提供能量,从而引起构象改变,将药物分子排出细胞。P-gp 是由两个结合底物的同源跨膜结构域和两个结合 ATP 的胞质内核苷酸结合结构域构成,两个结合底物的同源跨膜结构域的倾斜转换使得 P-gp 具有两种构型,即内向型和外向型。内向型负责结合胞内的药物,外向型负责结合药物外排。当 ATP 结合 P-gp 两种结构域时,可提供静电排斥力,维持内向型的稳定;P-gp 同时结合底物和 ATP 后,ATP 水解成 ADP 所产生的能量介导 P-gp 结构发生扭曲,内向型转化为外向型,促进胞内药物的排出,之后无机磷酸盐和 ADP 解离重新合成 ATP,ATP 再与 P-gp 结合,维持内向型的稳定[4]。在多种疾病状态下,P-gp 过度表达是多重耐药形成的关键因素,其机制涉及多方面,包括多种信号通路的激活,如:MAPK 通路、PI3K/Akt/mTOR 通路、JNK2/p-JNK/p-c-Jun/ABCB1 等通路;炎症因子;细胞因子等都可以上调 P-gp 的表达[5]。P-gp 过表达不仅介导肿瘤细胞对化疗药物的外排,也直接参与一些非肿瘤性疾病中的药物抵抗。例如,P-gp 能主动外排 GC,导致细胞内 GC 浓度不足,从而引起 GCR,这在炎症性肠病、哮喘、自身免疫性疾病治疗中尤为突出。目前国内外针对 P-gp 的拮抗剂主要分为小分子 P-gp 抑制剂、天然 P-gp 抑制剂以及靶向 P-gp 的递送系统[6]。

### 2.1. 小分子 P-gp 抑制剂

小分子药物中第一代和第二代 P-gp 抑制剂因抑制 CYP450 酶系活性、药物本身毒性以及与其他药物的相互作用,在临床上应用受到很大的限制[7]。尽管存在局限性,第一代抑制剂维拉帕米在临床转化中仍具有重要参考价值。临床研究证实[8],在慢性鼻窦炎伴息肉患者的病变组织中,维拉帕米可通过阻断 p-gp 外排功能,使局部 GC 浓度提升近 6 倍,显著抑制 IL-5 等促炎因子释放,有效逆转 GCR 状态,为耳鼻咽喉科炎症性疾病的激素增敏治疗提供了早期临床依据。近年来,第三代抑制剂的研发取得了显著

进展,其高度特异性靶向 P-gp,降低毒性,减少药物相互作用,尤其是避免了对 CYP450 酶系统的影响。如 Tariquidar (XR9576)、zosuquidar (LY335979)、Elacridar 等,其中,第三代高选择性抑制剂 zosuquidar 在人鼻息肉外植体模型中同样表现优异[9],可显著促进泼尼松龙在病变组织内的滞留,进一步验证了 p-gp 抑制剂在耳鼻咽喉领域逆转 GCR 的可行性。Encequidar (HM30181A)是由 Tariquidar 结构改造而来的肠道特异性 P-gp 抑制剂,几乎不吸收入血,可显著改善口服药物的生物利用度,联合紫杉醇治疗乳腺癌的三期临床试验证实了其安全性和有效性[10]。另一种新型衍生物二苯并氮草类-四氢异喹啉类抑制剂 8a 具有 P-gp 高亲和力、低细胞毒性及弱 CYP450 3A4 抑制特性,竞争性结合 P-gp 的同时破坏其功能,并防止因抑制 CYP450 3A4 导致药物在体内过量蓄积[11],这在体内外模型中表现出良好安全性,具有重要开发价值。Shirin 等人通过结构修饰得到含噻吩基喹的 1,4-二氢吡啶衍生物,其可通过抑制 P-gp 外排,恢复胃癌细胞因 P-gp 过表达导致的药物不敏感性,较二代小分子药物对正常细胞毒性更低[12]。Ranjbar 等人通过人耐药人子宫肉瘤细胞证实 5-O-六氢喹啉类衍生物可通过抑制逆转耐药细胞的 MDR [13]。这些研究不仅为肿瘤耐药治疗提供了新方案,也为探索内耳及鼻黏膜炎症中 P-gp 介导的 GCR 逆转策略提供了化学结构多样性与机制借鉴。

## 2.2. 天然 P-gp 抑制剂

对 P-gp 有抑制作用的天然产物包括姜黄素、绿茶多酚、环酮类、香豆素类、皂苷类雷公藤次碱、生物碱类等,也可以通过直接或间接的方式抑制 P-gp 的功能和表达,防己中分离得到的双苄基异喹啉生物碱粉防己碱,已被证实可通过调控多药耐药相关机制增强 GC 疗效。P-gp 过度表达,是导致部分患者出现 GCR 的关键因素之一。研究者利用 P-gp 低表达的人 T 淋巴细胞白血病 MOLT-4 细胞系,及 P-gp 过表达的 MOLT-4/DNR 的研究结果显示:P-gp 过表达会削弱 GR 的核易位,而粉防己碱可通过抑制 P-gp 外排功能,增强耐药细胞中糖皮质激素受体(Glucocorticoid Receptor, GR)的核转位能力,最终显著增加了 GC 对 MOLT-4/DNR 细胞的细胞毒性。这一研究表明,粉防己碱这类天然产物能靶向逆转 P-gp 介导的 GC 耐药,为开发针对多药耐药型 GCR 疾病的增敏剂提供了新方向[14]。

## 2.3. 靶向 P-gp 的递送系统

药物递送系统与特殊的药物辅料可以发挥抑制 P-gp 的功能。药物辅料中 TPGS1000、普朗尼克、吐温 80、聚氧乙烯蓖麻油等,这些属于非离子表面活性剂,可通过改变细胞膜完整性或改变 P-gp 的构象导致其功能被抑制[15]。纳米药物递送系统中,如脂质体(如 Doxil)、介孔二氧化硅纳米粒子(MSN)、金纳米笼等,通过靶向递送下调 P-gp 表达和抑制 ATP 酶,从而提高耐药性疾病的疗效[16][17]。有学者还将药物辅料和纳米递送系统相结合,增强细胞的摄取的同时减少药物外排[18]。

## 3. GR 功能调节剂

GC 的抗炎作用主要依赖 GR 单体介导的反式抑制(Transrepression, TR)来抑制炎症因子。GR 二聚体介导反式激活(Transactivation, TA)可导致糖代谢和脂代谢异常、骨质疏松、感染风险增加等[19][20],也可间接抑制炎症反应。GC 需要与 GR 结合才能发挥作用,GR 由三个核心结构域组成,包括 N 端转录激活域(NTD)、中央 DNA 结合域(DBD)和 C 端配体结合域(LBD)。GR 无活性状态下,与热休克蛋白 90 (HSP90)、热休克蛋白 70 (HSP70)以及免疫亲和素等分子伴侣形成复合物,存在于细胞质中。当 GC 与 GR 结合后,受体构象发生变化,导致分子伴侣解离,暴露出核定位信号(NLS),使 GR 易位至细胞核[21]。在核内,GR 以二聚体形式直接结合到 GC 反应元件(GRE)上,启动特定基因转录,即 TA 作用,被反式激活的基因产物是导致 GC 产生副作用的关键。另外,GR 二聚化激活的 GRE 也诱导双特异性磷酸酶 1 (Dual Specificity Phosphatase 1, DUSP1)、糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链蛋白(Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper, GILZ)和

IL-10 等抗炎蛋白的基因转录, 抑制 NF- $\kappa$ B 的活性及其引起的后续炎症效应[22]。未发生二聚化的 GC-GR 复合物单体通过蛋白质 - 蛋白质相互作用抑制 AP-1、NF- $\kappa$ B 的转录活性, 实现 TR 效应[23]。

GCR 的核心成因与 GR 直接相关, 自身免疫性疾病、炎症患者中, GR 的 mRNA 表达减少, 导致细胞 GC 敏感性下降, 引发 GCR; 外源性 GC 会进一步下调 GR 的 mRNA 和蛋白水平, 加剧 GCR [24]-[27]。GR 功能调节剂理想目标是避免传统 GC 对 GR 表达的过度抑制, 减少 GCR 风险。2004 年, Schäcke 等人首次提出了选择性 GR 激动剂(Selective Glucocorticoid Receptor Modulator, SEGRM)的概念[28], 拟实现 TR 和 TA 的分离, 为疾病治疗带来更多益处[29]。SEGRM 通过选择性地结合 GR 特定构象, 提前激活 GR 介导的 TR, 而 TA 作用和 GCR 方面影响较小。目前 SEGRM 包括非甾体类 SEGRM 和解离型甾体类 SEGRM, 另外, 选择性 GR 二聚化调节剂和天然 GR 调节剂也可调节 GR 功能。

### 3.1. 非甾体类 SEGRM

非甾体类 SEGRM 是通过高通量筛选等技术发现的全新化合物。吡唑醚类的 AZD 化合物是非甾体类 SEGRM 的研发代表, 其中 AZD9567 具有强效的 TR 作用和部分 TA 活性, 可以诱导 GR 完全入核, 在大鼠关节炎模型中, 其疗效与泼尼松相当[30], 二期临床试验用于类风湿性关节炎治疗, 与泼尼松相比, 降低了二型糖尿病患者治疗引起的高血糖[31]。ZK 系列化合物属于苯并咪唑的喹啉衍生系列, 在酪氨酸转移酶诱导实验中, ZK 245186 的 TA 效能显著低于传统 GC, 在小鼠的刺激性接触性皮炎和大鼠的过敏性接触性皮炎模型中, 局部应用 ZK 245186 可显著抑制炎症反应, 目前正处于临床试验阶段[32]。口服药物 fosdagrocorat 的 2 期临床数据显示对于类风湿关节炎(RA)患者, 10 mg 和 15 mg 的疗效与泼尼松 10 mg 相似, 安全性与泼尼松 5 mg 相似[33]。

还有一些处于临床前研究阶段的药物, 表现出较好的治疗潜力, 并显著减轻 GC 使用带来的副作用。Kurimoto 等证实, JTP-117968 具有较弱的 TA 作用。在小鼠 LPS 激发模型和胶原诱导关节炎模型中, JTP-117968 显著降低血浆 TNF- $\alpha$  水平, 相比泼尼松龙和 fosdagrocorat 活性形式 PF-802, 能更有效抑制关节炎发展, 且对股骨骨密度的副作用更小[34]。Jakob F 等研究发现 GRM-01 具有强 TR 和较弱的 TA 作用。在炎症大鼠模型中, GRM-01 剂量依赖性减轻关节肿胀, 且不升高血糖, 展现出良好临床前药理学特征[35]。研究发现 HP210 无 TA 作用, 但具有很强的 TR 作用。HP210 可抑制小鼠巨噬细胞 IL-1 $\beta$ 、COX-2 及 IL-6 转录, 与地塞米松(Dex)相比, 对骨保护素无显著影响[34]。HP19 通过与 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 结合实现 TR 作用, 并可抑制巨噬细胞 COX-2 表达, 进一步抑制炎症反应[37]。

### 3.2. 解离型甾体类 SEGRM

解离型甾体类 SEGRM 是对传统 GC 结构进行修饰改造而来。其中伐莫洛酮结构特点是在传统 GC 分子中, 将 11- $\beta$  位的羟基或 11 位的酮基替换为 9~11 位碳 - 碳双键。这种结构修饰改进了经典 GC 的抗炎作用机制[38], 不需要激活 GRE 调控的基因表达途径, 而是通过阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路来实现其抗炎功效。在临床上用于治疗杜氏肌营养不良(DMD)。儿童 DMD 患者研究显示, 伐莫洛酮不导致生长迟缓, 抗炎和肌肉功能改善效果与泼尼松相当。在 DMD 小鼠模型中, 其骨骼代谢副作用和心脏毒性显著低于传统 GC, 证实 TR 作用是抗炎关键[39]。5 $\alpha$ -四氢皮质酮(5 $\alpha$ -THB)是内源性 GC 代谢产物, 具有 TR 活性而无 TA 活性, 在小鼠皮炎模型中不引起皮肤萎缩[40]。5 $\alpha$ -THB 在体外和体内均有抗炎作用, 与同等抗炎疗效的 GC 相比, 不诱导代谢毒性[41]。

### 3.3. 选择性 GR 二聚化调节剂

#### (Selective Dimerizing Glucocorticoid Receptor Agonists and Modulators, SEDIGRAM)

传统的 SEGRM 的特征是实现 TA 与 TR 的分离, 使得 SEGRM 更倾向于激活 GR 单体的活性。但研

究发现,完整的 GR 二聚体对不同生理病理功能具有重要影响[42]。与传统 SEGRM 不同,SEDIGRAM 的作用机制是主动选择性促进 GR 二聚化,强化 TA 通路。从而反式激活一些具有抗炎作用的基因,增强这些关键性抗炎蛋白的表达,在急性炎症中迅速建立强大的保护屏障。例如,双特异性磷酸酶 1 (DUSP1/MKP-1)可使促炎信号通路的 MAPK 去磷酸化失活,从而间接抑制炎症反应;另外,GC 诱导的亮氨酸拉链蛋白(GILZ/TSC22D3)能直接抑制 NF- $\kappa$ B 等转录因子的活性[43]。研究发现,GR 二聚化在对抗急性炎症中至关重要[44],而 GR 二聚化缺陷小鼠对急性炎症极为敏感且无法被 Dex 保护。吡啶酮类的 AZD 化合物 AZD2906 在急性重症炎症中具有治疗潜力,如脓毒症、致死性全身炎症反应综合征(SIRS)。在细胞实验中,AZD2906 能有效抑制 TNF 诱导的 IL-6 产生。在高剂量 TNF 诱导的小鼠 SIRS 模型中,AZD2906 组小鼠经 TNF 处理后,72 小时的生存率显著高于 Dex 组,AZD2906 的 TR 能力与 Dex 相当,无显著增强,说明其抗炎优势主要来自二聚化依赖的 TA 机制,而非单体依赖的 TR [43]。

### 3.4. 天然 GR 调节剂

人参皂苷与 GR 结合,一是提升 GR mRNA 表达和细胞敏感性,强化 GR 与 GRE 结合,提高转录活性,从而逆转 GC 导致的 GCR;二是抑制 MAPK 通路磷酸化,减少炎症因子产生和 NF- $\kappa$ B 入核,促进 GR 入核激活下游基因,发挥抗炎、免疫调节作用。人参皂苷与 GC 联用时增强抗炎疗效,减轻 GR 下调、GCR 及 GC 不良反应,表现出“增效减毒”的效果[26] [45]。茯苓科真菌富含三萜类化合物,其中脱氢土莫酸(DA)是兼具抗病毒与抗炎双重功效的潜在 GR 激动剂。细胞热迁移实验(CETSA)证实,DA 可直接与 GR 结合,增强其热稳定性,促进 GR 磷酸化激活,激活的 GR 抑制 MAPK 通路中 c-Raf、MEK1/2、ERK1/2 的磷酸化,从而抑制促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的产生和释放。另外,DA 还可通过 GR 在细胞核内直接抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的基因表达,双重阻断炎症。与 Dex 相比,DA 的抗炎作用更稳定持久,Dex 在 16 小时后效果显著衰减,而 DA 对炎症因子的抑制作用在 24 小时仍维持高效,且无明显细胞毒性[46]。化合物 A (CpdA)是一种植物来源的 GR 调节剂,CpdA 有 8 种衍生物,其中 CpdA-03 具有高 GR 亲和力和稳定性,不激活 TA,但有效激活 TR,抑制 NF- $\kappa$ B 活性,下调炎症因子,发挥抑炎功能。作为新型 SEGRA,具有抗淋巴瘤活性且无 TA 相关副作用[29]。

## 4. 表观遗传调节剂

表观遗传修饰是指在不改变 DNA 序列的情况下,通过调控基因和表达水平来影响细胞功能。组蛋白乙酰化/去乙酰化、DNA 甲基化/去甲基化、及非编码 RNA 调控等均参与炎症的表观调控。尽管表观遗传调控靶点广泛,但除组蛋白乙酰化/去乙酰化外,DNA 甲基化/去甲基化等其他表观遗传靶点在 GCR 中的研究尚显不足,相关调控机制仍有待进一步阐明。其中,组蛋白乙酰化/去乙酰化动态平衡对 GC 的转录调控活性发挥重要作用。当炎症通路激活时,可诱导组蛋白乙酰转移酶(HATs)的活性,HATs 在组蛋白上添加乙酰基,中和正电荷,使染色质松散,促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子的表达。相反,组蛋白去乙酰化酶(HDACs)通过去除组蛋白上的乙酰基,使染色质浓缩,抑制促炎基因表达。HDAC 家族中,HDAC1、2、3 是调控 GC 敏感性与炎症反应的核心亚型,尤其 HDAC2 作为 GR 信号通路的关键辅因子,在 GCR 进程中发挥关键作用[47]。

### HDAC2 调节剂

HDAC2 是 GR 信号通路的关键辅激活因子,HDAC2 可去除 GR 的乙酰基,进而抑制 NF- $\kappa$ B 炎症基因的转录。在氧化应激的环境下,HDAC2 活性和表达降低会导致 GCR [48]。通过研究二甲双胍(MET)对大鼠 COPD 模型和香烟烟雾提取物(CSE)刺激的人支气管上皮细胞 GC 抵抗模型的疗效,发现 MET 显著改善了 COPD 大鼠的肺功能,减轻了肺部病理损伤和炎症,降低了 IL-8、TNF- $\alpha$  水平。Western blot 证实

MET 上调了 Nrf2、血红素氧合酶 1 (HO-1)、MRP1 和 HDAC2 的蛋白表达。细胞实验中, MET 降低了 CSE 诱导的 GC 抵抗细胞的 IL-8 分泌, 恢复了 GC 敏感性。使用 HO-1 抑制剂 SnPP 和 MRP1 抑制剂 MK571, 进一步验证了 MET 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 上调 MRP1 表达, 保护 HDAC2 免受氧化损伤, 改善 GCR [49]。LPS 诱导的 HEI-OC1 细胞突发性聋(SSHL)体外模型, 使用丹参酮 IIA 和 Dex 干预, 联合处理组显著提高了 HEI-OC1 细胞的增殖能力并抑制凋亡。Western blot 分析显示, 丹参酮 IIA 上调了 BCL-2 蛋白水平, 降低了 BAX 蛋白水平, 并增加了 GR 蛋白表达。RT-qPCR 等证实了 FOXP3 直接结合 Nrf2 启动子, Nrf2 直接结合 HDAC2 启动子, 且 HDAC2 敲低可减弱 FOXP3 过表达产生的保护作用。以上结果表明丹参酮 IIA 可能成为改善 SSHL 患者 GC 耐药性的治疗药物[50]。大环内酯类抗生素分为 14、15 和 16 元环, 其中 14 和 15 元环大环内酯类药物与 GC 联合使用可增加 COPD、哮喘[51][52]患者对 GC 的敏感性。临床研究证实, 小剂量阿奇霉素联合吸入性 GC 治疗 COPD, 可有效改善患者肺功能与气道炎症状态, 逆转 GCR [52]; 而 14 元环红霉素(EM)与吸入类固醇联用治疗哮喘, 亦能增强 GC 临床疗效, 降低气道高反应性[51]。细胞分子层面机制研究显示, COPD 患者外周血单核细胞(PBMCs)和 CSE 刺激的 U937 细胞, 发现 PBMCs 的 Dex 半数抑制浓度(IC50-Dex)比健康对照组高 270 倍以及 CSE 处理的 U937 细胞也表现出类似的皮质类固醇敏感性降低。而 Dex 联合用 EM 后, PBMCs 和 U937 细胞的 IC50-Dex 显著降低。EM 预处理能够剂量依赖性地逆转 CSE 诱导的 HDAC2 蛋白减少, 100  $\mu\text{g/ml}$  EM 可使 HDAC2 水平增加 100%。此外, 联合治疗还能显著提高 GR $\alpha$  蛋白表达水平, 即 GC 能否发挥生理作用很大程度上取决于 GR $\alpha$  的表达水平。推测 EM 和 Dex 联合应用可能抑制 PI3K- $\delta$ /Akt 通路和增强 GR $\alpha$  表达, 有效改善 CSE 导致的 GCR [53]。有学者联合应用氨茶碱和 Dex 干预采用 LPS 诱导的突发性感音神经性听力损失模型, 发现 LPS 诱导的炎症反应会使豚鼠耳蜗中 HDAC2 的表达下降。单独使用 Dex 或氨茶碱, 听力在 16 kHz 分别改善 16.25 dB 和 27 dB, 在 32 kHz 分别改善 14.75 dB 和 26.75 dB。而联合用药显著提高耳蜗中 HDAC2 的表达, 听力在 16 kHz 和 32 kHz 分别改善约 40.5 dB 和 29.75 dB, 较单用 Dex 或氨茶碱有显著差异。HDAC2 的减少可能导致了 GC 不敏感[54]。

## 5. 小结

综上所述, GC 在疾病治疗中发挥重要作用, 如果个体对 GC 的敏感性下降, 势必会影响疾病治疗效果。本文系统阐述了 GC 增敏剂的研究进展。未来需对 GC 敏感性下降机制进一步深入研究, 探究新型高选择性、低毒性多靶点增敏剂, 规避传统抑制剂的毒副作用与药物相互作用, 开发可能的 GC 增敏剂, 并根据结果个体化用药, 从而改善 GCR 患者的预后。

## 利益冲突

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 基金项目

河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2024002)。

## 参考文献

- [1] Nicolaides, N.C., Charmandari, E., Kino, T. and Chrousos, G.P. (2017) Stress-Related and Circadian Secretion and Target Tissue Actions of Glucocorticoids: Impact on Health. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article ID: 70. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00070>
- [2] Schwartz, H.J., Lowell, F.C. and Melby, J.C. (1968) Steroid Resistance in Bronchial Asthma. *Annals of Internal Medicine*, **69**, 493-499. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-3-493>
- [3] Juliano, R.L. and Ling, V. (1976) A Surface Glycoprotein Modulating Drug Permeability in Chinese Hamster Ovary

- Cell Mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, **455**, 152-162. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90160-7](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90160-7)
- [4] Kodan, A., Futamata, R., Kimura, Y., Kioka, N., Nakatsu, T., Kato, H., *et al.* (2021) ABCB1/MDR1/P-gp Employs an ATP-Dependent Twist-and-Squeeze Mechanism to Export Hydrophobic Drugs. *FEBS Letters*, **595**, 707-716. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14018>
- [5] Ahmed Juvala, I.I., Abdul Hamid, A.A., Abd Halim, K.B. and Che Has, A.T. (2022) P-Glycoprotein: New Insights into Structure, Physiological Function, Regulation and Alterations in Disease. *Heliyon*, **8**, e09777. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777>
- [6] 曾怡馨, 蒋建东, 孔维佳. P-糖蛋白抑制剂研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(12): 2201-2206.
- [7] 雷燕, 张建华, 张明, 等. P-糖蛋白抑制剂研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(6): 27-30.
- [8] Taha, M.S., Nocera, A., Workman, A., Amiji, M.M. and Bleier, B.S. (2021) P-Glycoprotein Inhibition with Verapamil Overcomes Mometasone Resistance in Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology journal*, **59**, 205-211. <https://doi.org/10.4193/rhin20.551>
- [9] Kocharyan, A., Feldman, R., Singleton, A., Han, X. and Bleier, B.S. (2014) P-Glycoprotein Inhibition Promotes Prednisone Retention in Human Sinonasal Polyp Explants. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **4**, 734-738. <https://doi.org/10.1002/alr.21361>
- [10] Rugo, H.S., Umanzor, G.A., Barrios, F.J., Vasallo, R.H., Chivalan, M.A., Bejarano, S., *et al.* (2023) Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase III Study Comparing Oral Paclitaxel Plus Encequidar versus Intravenous Paclitaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 65-74. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02953>
- [11] Jiang, C., Pan, T., Jiang, Y., Zhang, Z., Zeng, M., Sun, S., *et al.* (2023) Design and Evaluation of Dibenzoazepine-Tetrahydroisoquinoline Hybrids as Potential P-Glycoprotein Inhibitors against Multidrug Resistant K562/A02 Cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **249**, Article 115150. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115150>
- [12] Mollazadeh, S., Sahebkar, A., Kalalinia, F., Behravan, J. and Hadizadeh, F. (2019) Synthesis, *in Silico* and *in Vitro* Studies of New 1,4-Dihydropyridine Derivatives for Antitumor and P-Glycoprotein Inhibitory Activity. *Bioorganic Chemistry*, **91**, Article 103156. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103156>
- [13] Ranjbar, S., Khonkarn, R., Moreno, A., Baubichon-Cortay, H., Miri, R., Khoshneviszadeh, M., *et al.* (2019) 5-Oxo-hexahydroquinoline Derivatives as Modulators of P-gp, MRP1 and BCRP Transporters to Overcome Multidrug Resistance in Cancer Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **362**, 136-149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.10.025>
- [14] Xu, W., Wang, X., Chen, S., Wu, H., Tanaka, S., Onda, K., *et al.* (2020) Tetrandrine Enhances Glucocorticoid Receptor Translocation Possibly via Inhibition of P-Glycoprotein in Daunorubicin-Resistant Human T Lymphoblastoid Leukemia Cells. *European Journal of Pharmacology*, **881**, Article 173232. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173232>
- [15] Zhao, P., Li, L., Zhou, S., Qiu, L., Qian, Z., Liu, X., *et al.* (2018) TPGS Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery to Overcome Multidrug Resistance. *Materials Science and Engineering: C*, **84**, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.040>
- [16] Mello, F.V.C., de Moraes, G.N., Maia, R.C., Kyeremateng, J., Iram, S.H. and Santos-Oliveira, R. (2020) The Effect of Nanosystems on ATP-Binding Cassette Transporters: Understanding the Influence of Nanosystems on Multidrug Resistance Protein-1 and P-Glycoprotein. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2630. <https://doi.org/10.3390/ijms21072630>
- [17] Su, Z., Dong, S., Zhao, S., Liu, K., Tan, Y., Jiang, X., *et al.* (2021) Novel Nanomedicines to Overcome Cancer Multidrug Resistance. *Drug Resistance Updates*, **58**, Article 100777. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100777>
- [18] Salata, G.C. and Lopes, L.B. (2022) Phosphatidylcholine-Based Nanoemulsions for Paclitaxel and a P-Glycoprotein Inhibitor Delivery and Breast Cancer Intraductal Treatment. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1110. <https://doi.org/10.3390/ph15091110>
- [19] Cain, D.W. and Cidlowski, J.A. (2017) Immune Regulation by Glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 233-247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- [20] Tavares, L.C.P., Caetano, L.d.V.N. and Ianhez, M. (2024) Side Effects of Chronic Systemic Glucocorticoid Therapy: What Dermatologists Should Know. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **99**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.05.005>
- [21] Riggs, D.L., Roberts, P.J., Chirillo, S.C., Cheung-Flynn, J., Prapapanich, V., Ratajczak, T., *et al.* (2003) The Hsp90-Binding Peptidylprolyl Isomerase FKBP52 Potentiates Glucocorticoid Signaling *in Vivo*. *The EMBO Journal*, **22**, 1158-1167. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg108>
- [22] Ratman, D., Vanden Berghe, W., Dejager, L., Libert, C., Tavernier, J., Beck, I.M., *et al.* (2013) How Glucocorticoid Receptors Modulate the Activity of Other Transcription Factors: A Scope Beyond Tethering. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **380**, 41-54. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.12.014>

- [23] Vandewalle, J., Luypaert, A., De Bosscher, K. and Libert, C. (2018) Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **29**, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>
- [24] Chen, H., Fan, J., Shou, Q., Zhang, L., Ma, H. and Fan, Y. (2015) Hypermethylation of Glucocorticoid Receptor Gene Promoter Results in Glucocorticoid Receptor Gene Low Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology International*, **35**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3266-5>
- [25] Sousa, A.R., Lane, S.J., Cidlowski, J.A., Staynov, D.Z. and Lee, T.H. (2000) Glucocorticoid Resistance in Asthma Is Associated with Elevated *in Vivo* Expression of the Glucocorticoid Receptor  $\beta$ -Isoform. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **105**, 943-950. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106486>
- [26] Ling, C., Li, Y., Zhu, X., Zhang, C. and Li, M. (2005) Ginsenosides May Reverse the Dexamethasone-Induced Down-Regulation of Glucocorticoid Receptor. *General and Comparative Endocrinology*, **140**, 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2004.11.003>
- [27] Wilkinson, L., Verhoog, N. and Louw, A. (2018) Novel Role for Receptor Dimerization in Post-Translational Processing and Turnover of the Gra. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14266. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32440-z>
- [28] Schäcke, H., Schottelius, A., Döcke, W., Strehlke, P., Jaroch, S., Schmees, N., *et al.* (2003) Dissociation of Transactivation from Transrepression by a Selective Glucocorticoid Receptor Agonist Leads to Separation of Therapeutic Effects from Side Effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 227-232. <https://doi.org/10.1073/pnas.0300372101>
- [29] Zhidkova, E.M., Tilova, L.R., Fetisov, T.I., Kirsanov, K.I., Kulikov, E.P., Enikeev, A.D., *et al.* (2024) Synthesis and Anti-Cancer Activity of the Novel Selective Glucocorticoid Receptor Agonists of the Phenylethanolamine Series. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 8904. <https://doi.org/10.3390/ijms25168904>
- [30] Ripa, L., Edman, K., Dearman, M., Edenro, G., Hendrickx, R., Ullah, V., *et al.* (2018) Discovery of a Novel Oral Glucocorticoid Receptor Modulator (AZD9567) with Improved Side Effect Profile. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 1785-1799. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01690>
- [31] Ambery, P., Zajac, G., Almquist, J., Prothon, S., Astbury, C., Brown, M.N., *et al.* (2024) The Effect of AZD9567 vs. Prednisolone on Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from a Phase 2a Clinical Trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **90**, 1921-1931. <https://doi.org/10.1111/bcp.16082>
- [32] Schäcke, H., Zollner, T., Döcke, W., Rehwinkel, H., Jaroch, S., Skuballa, W., *et al.* (2009) Characterization of ZK 245186, a Novel, Selective Glucocorticoid Receptor Agonist for the Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *British Journal of Pharmacology*, **158**, 1088-1103. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00238.x>
- [33] Buttgerit, F., Strand, V., Lee, E.B., Simon-Campos, A., McCabe, D., Genet, A., *et al.* (2019) Fostagrocorat (PF-04171327) versus Prednisone or Placebo in Rheumatoid Arthritis: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase IIB Study. *RMD Open*, **5**, e000889. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000889>
- [34] Kurimoto, T., Tamai, I., Nakagawa, T., Miyai, A., Yamamoto, Y., Kosugi, Y., *et al.* (2021) JTP-117968, a Novel Selective Glucocorticoid Receptor Modulator, Exhibits Significant Anti-Inflammatory Effect While Maintaining Bone Mineral Density in Mice. *European Journal of Pharmacology*, **895**, Article 173880. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173880>
- [35] Jakob, F., Hennen, S., Gautrois, M., Khalil, F. and Lockhart, A. (2025) Novel Selective Glucocorticoid Receptor Modulator GRM-01 Demonstrates Dissociation of Anti-Inflammatory Effects from Adverse Effects on Glucose and Bone Metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1542351. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1542351>
- [36] Hu, X., Pang, J., Chen, C., Jiang, D., Shen, C., Chai, X., *et al.* (2022) Discovery of Novel Non-Steroidal Selective Glucocorticoid Receptor Modulators by Structure- And IGN-Based Virtual Screening, Structural Optimization, and Biological Evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **237**, Article 114382. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114382>
- [37] Hu, X., Pang, J., Zhang, J., Shen, C., Chai, X., Wang, E., *et al.* (2022) Discovery of Novel GR Ligands toward Druggable GR Antagonist Conformations Identified by MD Simulations and Markov State Model Analysis. *Advanced Science*, **9**, e2102435. <https://doi.org/10.1002/advs.202102435>
- [38] Smith, E.C., Conklin, L.S., Hoffman, E.P., Clemens, P.R., Mah, J.K., Finkel, R.S., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: An 18-Month Interim Analysis of a Non-Randomized Open-Label Extension Study. *PLOS Medicine*, **17**, e1003222. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003222>
- [39] Keam, S.J. (2023) Vamorolone: First Approval. *Drugs*, **84**, 111-117. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01986-2>
- [40] Livingstone, D.E.W., Sooy, K., Sykes, C., Webster, S.P., Walker, B.R. and Andrew, R. (2023)  $5\alpha$ -Tetrahydrocorticosterone: A Topical Anti-Inflammatory Glucocorticoid with an Improved Therapeutic Index in a Murine Model of Dermatitis. *British Journal of Pharmacology*, **181**, 1256-1267. <https://doi.org/10.1111/bph.16285>
- [41] Yang, C., Nixon, M., Kenyon, C., Livingstone, D., Duffin, R., Rossi, A., *et al.* (2011)  $5\alpha$ -Reduced Glucocorticoids

- Exhibit Dissociated Anti-Inflammatory and Metabolic Effects. *British Journal of Pharmacology*, **164**, 1661-1671. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01465.x>
- [42] Louw, A. (2019) GR Dimerization and the Impact of GR Dimerization on GR Protein Stability and Half-Life. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 1693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01693>
- [43] Souffriau, J., Eggermont, M., Van Ryckeghem, S., Van Looveren, K., Van Wyngene, L., Van Hamme, E., *et al.* (2018) A Screening Assay for Selective Dimerizing Glucocorticoid Receptor Agonists and Modulators (SEDIGRAM) That Are Effective against Acute Inflammation. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12894. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31150-w>
- [44] Timmermans, S., Vandewalle, J. and Libert, C. (2022) Dimerization of the Glucocorticoid Receptor and Its Importance in (Patho)physiology: A Primer. *Cells*, **11**, Article 683. <https://doi.org/10.3390/cells11040683>
- [45] 师哲, 李勇. 人参皂苷对糖皮质激素受体途径调节作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 162-165.
- [46] Li, J., Huang, Y., Luo, Q., Luo, X., Xu, J., Ye, W., *et al.* (2025) Dehydrotumulosic Acid: A Potential Glucocorticoid Receptor Agonist with Anti-Coxsackievirus Activity. *Phytomedicine*, **146**, Article 157107. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157107>
- [47] Weaver, I.C.G. (2009) Epigenetic Effects of Glucocorticoids. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **14**, 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.12.002>
- [48] Ito, K., Yamamura, S., Essilfie-Quaye, S., Cosio, B., Ito, M., Barnes, P.J., *et al.* (2005) Histone Deacetylase 2-Mediated Deacetylation of the Glucocorticoid Receptor Enables NF- $\kappa$ B Suppression. *The Journal of Experimental Medicine*, **203**, 7-13. <https://doi.org/10.1084/jem.20050466>
- [49] Tao, F., Zhou, Y., Wang, M., Wang, C., Zhu, W., Han, Z., *et al.* (2022) Metformin Alleviates Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cigarette Smoke Extract-Induced Glucocorticoid Resistance by Activating the Nuclear Factor E2-Related Factor 2/Heme Oxygenase-1 Signaling Pathway. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **26**, 95-111. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.2.95>
- [50] Li, J., Zhu, X., Ye, S., Dong, Q., Hou, J., Liu, J., *et al.* (2024) Tanshinone IIA Potentiates the Therapeutic Efficacy of Glucocorticoids in Lipopolysaccharide-Treated HEI-OC1 Cells through Modulation of the FOXP3/NRF2 Signaling Pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **57**, 727-737. <https://doi.org/10.3724/abbs.2024194>
- [51] 梁静, 颜丽. 大环内酯类抗生素联用吸入类固醇治疗哮喘的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(29): 130-131.
- [52] 张杰民. 小剂量阿奇霉素联合吸入性糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病 60 例分析[J]. 广州医药, 2009, 40(3): 26-28.
- [53] Sun, X., Li, Z., Zhang, Y., Zhou, G., Zhang, J., Deng, J., *et al.* (2015) Combination of Erythromycin and Dexamethasone Improves Corticosteroid Sensitivity Induced by CSE through Inhibiting PI3K- $\delta$ /Akt Pathway and Increasing GR Expression. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **309**, L139-L146. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00292.2014>
- [54] Zhou, Q., Dai, Y., Du, X., Hou, J., Qi, H. and She, W. (2017) Aminophylline Restores Glucocorticoid Sensitivity in a Guinea Pig Model of Sudden Sensorineural Hearing Loss Induced by Lipopolysaccharide. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2736. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02956-x>