

- [13] Chemler JA, Fowler ZL, McHugh KP, et al. Improving NADPH availability for natural product biosynthesis in *Escherichia coli* by metabolic engineering[J]. *Metab Eng*, 2010, 12(2): 96–104.
- [14] Bro C, Regenberg B, Forster J, et al. In silico aided metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for improved bioethanol production[J]. *Metab Eng*, 2006, 8(2): 102–111.
- [15] Roberts SB, Gowen CM, Brooks JP, et al. Genome-scale metabolic analysis of *Clostridium thermocellum* for bioethanol production[J]. *BMC Syst Biol*, 2010, 4: 31.
- [16] 陈琦, 王卓, 魏冬青. 代谢网络流分析进展及应用[J]. *科学通报*, 2010, 55(14): 1302–1309.
- [17] 曾瑞峰, 李俊. 代谢组学方法及其在中医药研究的现状与展望[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(18): 205–206.
- [18] 解君, 蒋海强, 李运伦. 网络生物学是中医证候和中药复方作用机制的有效表征模式[J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(6): 464–466.
- [19] 蒋海强, 李运伦. 高血压病肝阳上亢证代谢网络构建及特征分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2013, 15(5): 942–946.
- [20] 郑景辉, 莫云秋, 简维雄, 等. 心血瘀阻证大鼠血浆代谢网络模型分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2014, 16(7): 1614–1618.
- [21] 袁肇凯, 简维雄, 黄献平, 等. 基于冠心病血瘀证心肌细胞能量代谢网络模型的流平□分析[C]. 中国湖南衡阳: 中国中西医结合学会.
- [22] 罗国安, 梁琼麟, 王义明, 等. 中医药系统生物学发展及展望[J]. *中国天然药物*, 2009, 7(4): 242–248.
- [23] 向铮, 王贤亲, 刘婷, 等. 基于网络生物学方法的中药药理作用机制研究思考与探索[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(2): 146–151.
- [24] 严诗楷, 赵静, 窦圣姗, 等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系[J]. *中国天然药物*, 2009, 7(4): 249–259.
- [25] Gu S, Yin N, Pei J, et al. Understanding traditional Chinese medicine anti-inflammatory herbal formulae by simulating their regulatory functions in the human arachidonic acid metabolic network[J]. *Mol Biosyst*, 2013, 9(7): 1931–1938.
- [26] 林小桦, 贺红. 广藿香种质资源的研究现状及存在问题[J]. *现代中药研究与实践*, 2005, 19(4): 60–62.
- [27] 闫婕, 卫莹芳, 胡慧玲, 等. 穿心莲药用植物资源调查[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(8): 1997–1999.
- [28] McDonagh AF, Palma LA. Preparation and properties of crystalline biliverdin IX alpha. Simple methods for preparing isomerically homogeneous biliverdin and [14C]biliverdin by using 2, 3-dichloro-5, 6-dicyanobenzoquinone[J]. *Biochem J*, 1980, 189(2): 193–208.
- [29] McDonagh AF. Biliverdin, immune-mediated liver injury, and the Gigo effect[J]. *Hepatology*, 2005, 41(3): 680–681.
- [30] Ishikawa K, Sato M, Yoshida T. Expression of rat heme oxygenase in *Escherichia coli* as a catalytically active, full-length form that binds to bacterial membranes[J]. *Eur J Biochem*, 1991, 202(1): 161–165.
- [31] Cornejo J, Willows RD, Beale SI. Phytobilin biosynthesis: cloning and expression of a gene encoding soluble ferredoxin-dependent heme oxygenase from *Synechocystis* sp. PCC 6803[J]. *Plant J*, 1998, 15(1): 99–107.
- [32] Wilks A, Ortiz de Montellano PR. Rat liver heme oxygenase. High level expression of a truncated soluble form and nature of the meso-hydroxylating species[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(30): 22357–22362.
- [33] Chen D, Brown JD, Kawasaki Y, et al. Scalable production of biliverdin IXalpha by *Escherichia coli*[J]. *BMC Biotechnol*, 2012, 12: 89.

(编辑: 梁进权)

中药逆转 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 耐药的研究进展

叶青¹, 王瑞平²(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 分子靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是具有 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的有效治疗手段。然而, 大部分患者在接受治疗一段时间后出现获得性耐药, 严重阻碍了治疗的顺利进行。中药在逆转 EGFR-TKIs 耐药已进行了大量的研究, 并显示其可行性和可应用性。本文在阐述 EGFR-TKIs 耐药机制的基础上, 综述近年来中药单体和复方逆转 EGFR-TKIs 耐药的研究进展。

关键词: 中药; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 耐药

收稿日期: 2016-03-16

作者简介: 叶青, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合抗肿瘤的基础及临床研究。Email: 15358500006@163.com。通信作者: 王瑞平, 博士、教授、博士生导师、主任医师, 研究方向: 肿瘤的中西医结合治疗。Email: wrp61@163.com。

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012087); 江苏省中医药领军人才项目(LJ200908); 江苏省卫生计生委课题(BJ14013)。

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2016)04-

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2016. 04

Research Progression on Traditional Chinese Medicine in Altering? EGFR-TKIs Resistance

YE Qing¹, WANG Rui-ping^{2*} (1.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029; 2.Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029)

ABSTRACT: Lung cancer is one of the main causes of human deaths due to malignant tumor. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) is an effective treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. However, the majority of patients can produce the resistance to EGFR-TKIs after months treatment, which seriously hindering the treatment continues. Traditional Chinese medicine (TCM) in altering? EGFR-TKIs resistance has its feasibility and applicability. Here, we show the developments on TCM in altering? EGFR-TKIs resistance.

Keywords: Traditional Chinese medicine, non-small cell lung cancer, EGFR-TKIs, Drug resistance

世界卫生组织国际癌症研究署(IARC)发布的GLOBOCAN2012 癌症报告显示, 2012 年全球肺癌以新发病例约 180 万例, 占恶性肿瘤新发病例 13%, 死亡约 160 万例, 占恶性肿瘤死亡病例的 18%, 位列首位^[1]。根据病理类型肺癌主要分为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)及小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC), 其中 NSCLC 约占 85%-90%, 大部分在临床确诊时属于中晚期, 失去了手术治疗的机会, 而以铂类为基础联合化疗的方案疗效亦不尽如人意^[2]。近年来, 分子靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs 或 TKIs, 以吉非替尼、厄洛替尼为主要代表)的出现为晚期 NSCLC 提供了新的治疗手段, TKIs 通过作用于表皮生长因子受体(EGFR), 进而抑制下游细胞外调节蛋白激酶通路(ERK 通路)、磷脂酰肌醇 3- 激酶通路(PI3K 通路)等信号转导通路而达到抑制肿瘤细胞增殖、迁移以及促进凋亡的作用。然而, 大部分患者在接受治疗一段时间后出现获得性耐药, 一般为 10~12 个月^[3], 进而使得治疗无法进行下去, 这是一个迫切需要解决的问题。

肺癌属中医“肺积”、“肺岩”、“息贲”、“胸痛”、“咳嗽”、“咯血”、“肺胀”、“肺萎”等范畴。清代学者沈金鳌在《杂病源流犀烛》里提到“息贲也……皆由肺气虚, 痰热壅结……”, 可见其主要病机乃因虚致实, 是一种全身属虚, 局部属实为正虚邪实的疾病。大量的基础和临床研究已证实运用中药复方和中药单体在防治肺癌发生发展、方面具有举足轻

重的作用, 中医药对 TKIs 敏感患者出现耐药的逆转作用也得到了验证。本文就中药单体在逆转 TKIs 耐药方面的研究进行综述。

1 EGFR-TKIs 耐药机制

EGFR-TKIs 的耐药机制主要分为原发性耐药及获得性耐药两种。

1.1 EGFR-TKIs 原发性耐药的机制 原发性耐药的机制如下: (1)EGFR 基因外显子 20 突变, 导致对 TKIs 治疗不敏感^[4]。(2)K-RAS 基因突变, 是 EGFR 基因突变患者对 TKI 原发性耐药的主要机制^[5]。(3) PTEN 缺失, TKIs 抑制肿瘤的主要机制是抑制 AKT 通路, 而 PTEN 缺失会导致蛋白激酶通路(AKT 通路)过度活化, 使 TKIs 的疗效明显下降^[6]。(4)胰岛素样生长因子受体 1 (Insulin-like growth factor receptor 1, IGF1R)上调^[7]。

1.2 EGFR-TKIs 获得性耐药的机制 (1)EGFR 二次突变, 即 T790M 突变, EGFR 基因 20 号外显子的第 790 号位点的苏氨酸残基被甲硫氨酸所取代, 阻碍了 EGFR 与 TKIs 的结合或者增加 ATP 与 EGFR 的结合力, 从而重新启动了原本已被抑制的磷酸化信号传导过程。这是第一个被国际认可的引起 EGFR-TKIs 获得性耐药的机制, 也是最主要的机制^[8-9]。(2)MET 扩增或活化, 在 EGFR 被阻断的情况下, MET 原癌基因扩增使酪氨酸激酶 3(erbB3)磷酸化导致磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶(PI3K/AKT)通路得以持续活化, 从而引发肺癌细胞对 EGFR-TKIs 的耐药^[10]。(3)肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)过表达^[11],

HGF 是 MET 的受体, HGF 的过表达能够激活 MET 的自身磷酸化过程, 导致 TKIs 耐药。以上为 EGFR-TKIs 获得性耐药的主要机制, 此外, 还可以通过表型转化或间质转化(Epithelial to mesenchymal transition, EMT)^[12]、EGFR 下游通路信号转导子的改变^[13]、其他遗传学改变^[14]而导致患者对 EGFR-TKIs 的获得性耐药。

2 中药单体对 EGFR-TKIs 耐药的逆转作用研究

2.1 大黄素与 MET 活化 大黄素是从大黄属、蓼属、鼠李属和番泻叶中分离出来的主要有效单体, 已被证实具有抗肿瘤, 逆转多药耐药等作用^[15-17]。欧阳学农^[18]等通过持续诱导的方法构建非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药细胞株 HCC827/GR 后, 吉非替尼(1 $\mu\text{mol/L}$)、大黄素(30 $\mu\text{mol/L}$) 分别、联合处理 HCC827 和 HCC827 /GR 细胞 48 小时后, 检测后细胞增殖能力的变化、细胞中磷酸化(激活)的表皮生长因子受体(p-EGFR)、磷酸化蛋白激酶(p-AKT)、磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(p-ERK1 /2)及磷酸化的间质表皮转化因子(p-MET)等蛋白表达水平的变化, 结果显示, 两药联合组细胞增殖能力明显下降, HCC827 及其耐药细胞 HCC827 /GR 细胞中 p-EGFR、p-ERK1/2 明显表达, 而 p-AKT 表达微弱; HCC827/GR 中 p-MET 表达水平较 HCC827 明显上调。由此可推测, 大黄素或许可以通过抑制 MET 的活化而逆转 EGFR-TKIs 的耐药。

2.2 姜黄素与 K-RAS 突变、PI3K 表达 姜黄素是一种酚类色素, 来源于姜黄属植物的块根或块茎, 是中药姜黄的主要活性成分^[19], 已被证实对多种肿瘤的化疗药具有增效减毒、逆转耐药的作用^[20-25]。A549 细胞属于 EGFR 野生型, K-RAS 基因突变, 对吉非替尼不敏感, 属于原发性耐药。张楠^[26]研究了姜黄素和吉非替尼单药、联合给药对人肺腺癌 A549 细胞株的影响, 结果显示, 姜黄素联合吉非替尼可以明显抑制 A549 细胞的增殖, 并表示可能是通过线粒体凋亡途径诱导 A549 细胞凋亡。此为临床上野生型 EGFR 肺腺癌患者的治疗提供了另一条可选择的手段。

EGFR 下游通路信号转导子的改变也会造成 EGFR-TKIs 耐药, PI3K 是细胞信号通路中的重要转导子, 可以在细胞膜内侧将磷脂酰 4, 5- 二磷酸肌醇磷酸化成磷脂酰肌醇三磷酸, 后者进一步与 Akt 结合后, 活化下游相关凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶 -3 (Caspase-3), 引起细胞凋亡。盛琦等^[27]用 MTT 比色法测定姜黄素对吉非替尼耐药细胞株 PC9/G2 的耐药

逆转效应, 逆转录 PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR) 法测定 EGFR 下游通路中 PI3K 基因表达水平的影响, 分光光度法测定凋亡蛋白 Caspase-3 活性的影响, 结果显示, PI3K 基因表达水平明显下降, Caspase-3 的活性显著提高, 促进了 PC9/G2 细胞株的凋亡。

2.3 蟾毒灵与 MET 信号通路 蟾毒灵是为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 或黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* Schneider 的耳后腺或皮肤腺分泌的白色浆液经加工干燥而成的蟾酥中提取的抗肿瘤有效成分之一, 具有诱导胰腺癌^[28-29]、肠癌^[30-31]、宫颈癌^[32]和肝癌^[33]等多种肿瘤细胞凋亡的作用。康小红等^[34-35]通过体内和体外实验研究了蟾毒灵联合吉非替尼耐药的逆转效果。他们首先建立具有 T790 突变的 H1975^[36]吉非替尼耐药细胞裸鼠皮下移植瘤模型后, 随机分为模型组(不进行药物干预)、吉非替尼组、蟾毒灵组及吉非替尼和蟾毒灵联合用药组, 分别用相应药物干预 3 周, 计算肿瘤抑制率; 应用末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法(TUNEL 法)检测移植瘤细胞凋亡, 蛋白质印迹法检测移植瘤组织 PI3K/Akt 信号通路相关磷酸化蛋白 p-EGFR、p-PI3K 和 p-Akt 的表达。结果显示, 联合用药组的肿瘤抑制率(60.39 %)明显高于模型组(0 %)、吉非替尼组(16.14 %)、蟾毒灵组(33.48 %), 且联合用药组 p-EGFR、p-PI3K 和 p-Akt 蛋白的表达明显下调。同时进行的体外实验结果亦表明, 蟾毒灵联合吉非替尼能明显下调 H1975 细胞 p-EGFR、p-MET、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)蛋白表达。由此推测, 蟾毒灵可能通过抑制 MET 原癌基因的活性, 从而阻断 PI3K/Akt 信号通路, 起到逆转 EGFR-TKIs 耐药的作用。

2.4 β -榄香烯、小白菊内酯与 MDR 对于中药单体逆转 TKIs 耐药的研究多以其原发性耐药或者继发性耐药的机制作为“切入点”, 而从多药耐药(MDR)方面着手的研究亦取得一定的成果。孙燕等^[37-38]用 β -榄香烯和吉非替尼处理人肺腺癌细胞 PC9 (对吉非替尼敏感)及、PC9/ZD(对吉非替尼耐药)后, 用蛋白质印迹(Western Blot)法检测耐药相关蛋白 P- 糖蛋白(P-gp)、Survivin 蛋白的表达情况。结果显示, β -榄香烯联合吉非替尼能显著下调 PC9/ZD 细胞内的 P-gp、Survivin 蛋白的表达情况。刘英等^[39]以吉非替尼为诱导剂, A549 细胞为诱导对象, 采用大剂量冲击和逐步增加剂量相结合的方法, 诱导建立人肺腺癌

吉非替尼耐药细胞系 A549/GR 后, 小白菊内酯和吉非替尼为干预药物, 研究小白菊内酯逆转吉非替尼耐药的机制, 采用 Western Blot 检测到小白菊内酯和吉非替尼联合用药组 A549/GR 细胞耐药相关蛋白 Survivin、Bcl-2 的表达明显下调。

3 中药复方 EGFR-TKIs 耐药的逆转作用研究

目前, 除了在中药单体逆转 EGFR-TKIs 耐药的研究上取得了一定成果外, 中药复方在这方面的研究也取得了可观的成绩。YANG Xiao-bing^[40]等采用回顾性病例匹配队列研究的方法, 将 IIIb-IV 期非小细胞肺癌患者分成治疗组及对照组。治疗组接受吉非替尼联合吴万垠教授经验方扶正抗癌方(扶正抗癌方, 250 毫升, 每天两次, 口服 + 吉非替尼, 250 mL, 每天 1 次, 口服), 连续服至病情进展或不能耐受毒副反应。对照组接受吉非替尼单药治疗(吉非替尼, 250 mL, 每天 1 次, 口服), 服药至疾病进展。治疗前及之后每 6 周复查胸部评价疗效。首要终点为疾病无进展生存时间(PFS); 次要终点为中位生存期(MST)、客观反应率(ORR)及毒性反应。结果显示, 与吉非替尼单药比较, 扶正抗癌方联合吉非替尼能显著延长晚期非小细胞肺癌患者疾病无进展生存期及总生存时间。同时, 在基础研究方面^[41], 扶正抗癌方联合吉非替尼对 A549、H1650、PC-9 干预后, 用 Western Blot 检测相关通路蛋白的表达, 结果表明, 对比扶正抗癌方、吉非替尼单独干预组, 联合用药对 p-EGFR、果蝇 zeste 基因增强子同源物 2(EZH2)蛋白表达下调, 过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)、P53 基因表达上调, 均呈正向调节作用, 能抑制三种非小细胞肺癌细胞(A549、H1650、PC-9)增殖, 对吉非替尼治疗非小细胞肺癌(无突变耐药, 继发获得性耐药及敏感细胞)有增敏和增效的作用。孙玺媛^[42]等用金复康口服液制备含药血清后, 用金复康口服液含药血清和吉非替尼分别、联合处理 PC-9 细胞及 PC-9R 细胞后, MTT 法检测细胞增殖率, 计算 IC₅₀、逆耐药倍数、协同效应; Western Blot 法、Real-time PCR 检测 p-EGFR 的表达。结果显示, 金复康口服液含药血清、金复康口服液含药血清联合吉非替尼对 PC-9、PC-9R 细胞的增殖抑制作用呈时效及量效关系; 两药有协同作用: 金复康口服液含药血清逆转吉非替尼的耐药倍数为 11.3 倍, Q 值为 2.32, 大于 1.15; 金复康口服液含药血清联合吉非替尼组 p-EGFR 及 p-EGFR mRNA 的表达显著低于吉非替尼组。

4 小结及展望

EGFR-TKIs 是治疗晚期非小细胞肺癌有效手段之一, 但其耐药的出现治疗顺利进行下去的重大障碍, 严重影响患者的生存率, 其最常见的耐药机制是 T790M 突变和 MET 基因扩增。在西医治疗策略上, 主要克服这两个问题, 目前已有对应靶点的药物, 如针对 T790M 突变的 AZD9291^[43]及针对 MET 基因扩增的 Onartuzumab^[44], 然高昂的价格确实大多数国人无法承担得起的。中医药是祖先留给我们的巨大财富, 大量的经验和实验已证实, 中药单药和复方在防治肿瘤发生发展和逆转肿瘤耐药起着重要作用。但是, 由以上综述可见, 在中药单体和复方逆转肺癌对 EGFR-TKIs 耐药的研究上, 多从 T790M 突变和 MET 基因扩增两个方面进行, 主要集中在抑制 MET 活化、诱导线粒体凋亡、下调 PI3K 表达、逆转 MDR 等方面的研究, 并取得了相当大的成果, 但这些研究针对的是肿瘤细胞本身的变化, 从逆转其自身的改变入手。近年来, 由于基因组计划的开展, 尤其是核酸分离技术的提高和人类基因组计划的完成, 有研究表明^[45-46], 新兴的表观遗传学(主要包括非编码 RNA microRNA 和 lncRNA)在肺癌对 EGFR-TKIs 的耐药扮演着重要的角色, 目前, 在这一领域上研究中药单体或复方逆转非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 机制的文献少之又少, 故而, 此后的研究可以此为切入点进行。

然, 以上研究均重点针对的是肺癌细胞的本身, 近年来, 随着对肿瘤微环境的逐渐重视, 研究发现^[47-48]微环境中的肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞等同样能够导致肺癌化疗产生耐药, 而中药单体或复方逆转非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药机制在这一方面的研究较少。而中医药逆转肺癌耐药注重的是整体调节、辨证施治, 主张“天人合一”, 因此, 可寻找预防肺癌对 EGFR-TKIs 耐药的肿瘤微环境治疗靶点为研究探索的方向。

参考文献:

- [1] Linsey A, Freddie B, Rebecca L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming(seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 706-14.
- [3] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12: 3908-3914.

- [4] Hidetaka U, Takeshi U, Hiroto I, et al. A new mechanism for primary resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma: the role of a novel G796A mutation in exon 20 of EGFR [J]. *Anticancer Research*, 2007, 274(B): 2297–303.
- [5] de Mello RA, Marques DS, Medeiros R, et al. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer—molecular pathways involved and targeted therapies [J]. *World Journal of Clinical Oncology*, 2011, 2(11): 367–76.
- [6] Han RL, Wang XL, Zhong DS, et al. Molecular mechanism of erlotinib resistance in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer cell line H1650 [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2012, 15(12): 689–693.
- [7] Cortot AB, Repellin CE, Shimamura T, et al. Resistance to irreversible egf receptor tyrosine kinase inhibitors through a multistep mechanism involving the IGF1R pathway [J]. *Cancer Research*, 2013, 73(2): 834–843.
- [8] Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status [J]. *Lung Cancer*, 2009, 68(2): 198–203.
- [9] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786–792.
- [10] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. *Science*, 2007, 316: 1039–1043.
- [11] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2240–2247.
- [12] Yang J, Qin G, Luo M, et al. Reciprocal positive regulation between Cx26 and PI3K/Akt pathway confers acquired gefitinib resistance in NSCLC cells via GJIC-independent induction of EMT [J]. *Cell Death & Disease*, 2015, 6: e1829.
- [13] 金龙玉. EGCG 调节 p53 和 EGFR 信号通路抑制人类肺癌细胞的分子机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013: 78–82.
- [14] 栾加强, 杜振宗. 肺癌表观遗传学治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 24(13): 1570–1573.
- [15] 吴翠芳, 曾嵘, 周于禄, 等. 芦荟大黄素对人肺腺癌细胞顺铂多药耐药性的逆转作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 13(28): 1061–1063.
- [16] 陈英玉, 郑合勇, 胡建达, 等. 大黄素抑制耐药 HL-60/ADR 细胞增殖和诱导凋亡的作用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(S1): 23.
- [17] 郑合勇, 郑志宏, 陈英玉, 等. 大黄素诱导耐药白血病细胞株 K562/Adr 凋亡及下调 P210 表达的影响 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(S1): 23.
- [18] 欧阳学农, 房文铮, 吴淡森, 等. 大黄素逆转非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的机制研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(11): 967–971.
- [19] 江阿沛. 姜黄素对肺癌相关因子 EGFR、UBE1L 和 RAR β 调节作用机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014: 20. 2014:47-49.
- [20] 许金红. 姜黄素-3 对高转移非小细胞肺癌细胞 EMT 的作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015: 38-40. 2015:38-40.
- [21] 王志君. 姜黄素对紫杉醇耐药卵巢癌细胞 SKOV3/Taxol-25 的逆转增效作用及其机理的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015: 27-31. 2015:27-31.
- [22] 陈萍. 姜黄素逆转肺癌细胞对顺铂耐药性的 FA/BCCA 逆转作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015: 80–119.
- [23] 杨春梅, 崔晓博, 罗强, 等. 姜黄素逆转耐药作用与 Caspase-3 关系研究 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(3): 355–357.
- [24] 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 等. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株 Bel7402/5-FU 多药耐药性的逆转作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(2): 135–139.
- [25] 张怡敏, 董邦权, 海文利, 等. 姜黄素对耐药细胞株 K562/ADM 的耐药逆转作用研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 15(10): 958–959.
- [26] 张楠. 姜黄素与吉非替尼联合应用对人肺癌 A549 细胞增殖及其凋亡通路影响的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2013: 70–84.
- [27] 盛琦, 陈建, 李茵, 等. 姜黄素逆转非小细胞肺癌吉非替尼耐药的研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2013, 28(4): 360–364.
- [28] 李梅影. 蟾毒灵通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞在胰腺癌细胞中发挥抗肿瘤作用 [D]. 济南: 山东大学, 2014: 70–75.
- [29] 胡强, 殷佩浩, 陆品相, 等. 蟾毒灵介导 JNK 信号通路诱导人胰腺癌细胞的凋亡 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(1): 100–105.
- [30] 王杰, 奉典旭, 陈超, 等. 蟾毒灵对裸鼠结肠瘤原位移植瘤凋亡基因 Caspase-3 表达的影响 [J]. *外科理论与实践*, 2013, 18(1): 58–63.
- [31] 王杰, 奉典旭, 陈超, 等. 蟾毒灵对裸鼠大肠癌原位移植瘤的抗肿瘤作用及其对凋亡相关基因 Bcl-x_L、Bax 表达的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 28(10): 1121–1125.
- [32] 潘素娜, 王育红, 冯利兴, 等. 蟾毒灵诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的蛋白组学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 23(13): 1998–2004.
- [33] 陈永安. 蟾毒灵抑制人肝癌细胞 MHCC97H 转移的实验研究 [D]. 第二军医大学, 2012: 80–92.
- [34] 康小红, 龚亚斌, 王立芳, 等. 蟾毒灵联合吉非替尼对肺癌细胞 H1975 的影响及机制研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 20(8): 1081–1085.
- [35] 康小红, 龚亚斌, 王立芳, 等. 蟾毒灵逆转肺腺癌 H1975 细胞对吉非替尼耐药的体内实验研究 [J]. *肿瘤*, 2013, 33(4): 304–308.
- [36] Kim Y, Ko J, Cui Z, et al. The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3): 784–791.
- [37] 孙燕. β -榄香烯逆转吉非替尼耐药的作用及机制研究 [D]. 浙江中医药大学, 2014: 70–78.
- [38] 张爱琴, 孙燕, 邵飞宇. β -榄香烯体外逆转人肺腺癌细胞 PC9 耐吉非替尼的研究 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 20(2): 126–129.
- [39] 刘英, 姚开泰, 肖广惠. 人肺腺癌吉非替尼耐药细胞系 A549/GR 的建立及小白菊内酯逆转耐药机制研究 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(35): 3689–3691.
- [40] Yang XB, Wu WY, Long SQ, et al. Effect of gefitinib plus Chinese herbal medicine (CHM) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A retrospective case control study [J]. *Complement Ther*

- Med, 2014, 22(6): 1010-1018.
- [41] 陈晓. 扶正抗癌方联合吉非替尼对非小细胞肺癌细胞的作用与机制[D]. 广州中医药大学, 2013: 86-92.
- [42] 孙玺媛, 姜梅, 张伟, 等. 金复康口服液对非小细胞人肺腺癌吉非替尼获得性耐药的影响[J]. 中药材, 2014, 37(7): 1254-1258.
- [43] Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 3, CD-14-0337.
- [44] Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (32): 4105-4114.
- [45] Takamizawa J, Konishi IH, Yanngisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. Cancer Res, 2004, 64(11): 3753-3756.
- [46] Garofalo M, Romano G, Di Leva G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase altered micro-RNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers[J]. Nat Med. 2011, 11, 18 (1): 74-82.
- [47] 赵艳华, 张新丽, 张文玲. 长链非编码 RNA 在肺癌中的功能及机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(23): 1473-1476.
- [48] 余南彬, 蒲江涛, 蒲强, 等. 肿瘤相关巨噬细胞分布及其对肺癌患者预后的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(1): 43-47.
- [49] 安健. 肺癌 RNA Microarray 基因表达谱检测肿瘤相关成纤维细胞对肺癌细胞的作用及对肿瘤转移和耐药的影响[D]. 北京协和医学院, 2012: 22-25.

(编辑: 梁进权)

大蒜中含硫化合物开发为硫化氢供体药物展望

李峰杰, 张金艳, 何 萍, 李贻奎(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

摘要: 大蒜是我国传统中药, 含硫有机化合物是大蒜的主要活性成分。胱硫醚 γ 裂解酶 / 硫化氢(CSE/H₂S)体系失调与心脑血管发病机制密切相关。大蒜含硫化合物作为外源性 H₂S 供体或参与内源性 H₂S 生成而发挥心血管效应。本文通过查阅国内外文献, 对大蒜含硫化合物心血管效应及其与 CSE/H₂S 体系的关系进行综述, 为大蒜含硫化合物开发为具备心血管效应的 H₂S 供体药物提供一定的参考。

关键词: 大蒜; 含硫化合物; 蒜氨酸; 蒜酶; 大蒜辣素; CSE; H₂S; 硫化氢供体药物

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2016)03-

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2016. 04.0

The outlook of Garlic sulfur compounds develop as Hydrogen sulfide donor drugs

LI Fengjie, ZHANG Jinyan, HE Ping, LI Yikui (Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

Abstract: Garlic is a traditional Chinese medicine, Garlic sulfur compounds is the main active ingredient of garlic. The disorder of CSE/H₂S system closely associated with cardiovascular pathogenesis. Garlic sulfur compounds acting as the donor of exogenous H₂S generation or participating in generation of endogenous H₂S to play cardiovascular effect. Through consulting domestic and foreign references, the cardiovascular effect of garlic sulfur compounds and the relationship of garlic sulfur compounds and CSE/H₂S system are reviewed, to provide a certain reference for the development of garlic sulfur compounds as hydrogen sulfide donor drugs.

Keywords: garlic; sulfur compounds; alliin; allinase; allicin; CSE; H₂S; hydrogen sulfide donor drugs

收稿日期: 2016-01-14

作者简介: 李峰杰, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药药理。Email: lfj1210@126.com。通讯作者: 李贻奎, 研究员, 主任医师, 研究方向: 中药药理。Email: lyk611@163.com。

基金项目: 北京自然科学基金(7162167)。