

·综述·

本文引用: 黄钧伟, 邓晗薇, 杨美丽, 宾 骥, 朱镇华. 鼻咽癌顺铂耐药机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 163-168.

鼻咽癌顺铂耐药机制的研究进展

黄钧伟, 邓晗薇, 杨美丽, 宾 骥, 朱镇华*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

[摘要] 鼻咽癌是临床上常见的恶性肿瘤之一。以顺铂为代表药物的化学药物治疗和放射治疗是目前治疗鼻咽癌的主要手段。多发的肿瘤化疗药物耐药现象为鼻咽癌的治疗带来极大困扰。鼻咽癌顺铂耐药机制可以概括为6个方面: 增加细胞内药物浓度、减少顺铂的失活物质、增加DNA损伤和抑制损伤修复、促进细胞凋亡、调节肿瘤微环境、抑制胞内自噬。对鼻咽癌细胞在顺铂的耐药性中的研究进展作简要综述, 为逆转鼻咽癌顺铂耐药以及寻找天然、安全、有效的化学药物治疗增敏剂的研究提供方向。

[关键词] 鼻咽癌; 顺铂; 耐药机制; 凋亡; 逆转耐药; 抗氧化应激; 研究进展

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.01.026

Research progress on cisplatin resistance mechanisms in nasopharyngeal carcinoma

HUANG Junwei, DENG Hanwei, YANG Meili, BIN Ji, ZHU Zhenhua*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the common malignant tumors in clinic. Currently, chemotherapy with cisplatin as the representative drug and radiotherapy are the main treatment options for NPC, but the high chemoresistance could pose significant challenges. The mechanisms of cisplatin resistance in NPC can be summarized into six aspects, namely increasing intracellular drug concentration, reducing cisplatin inactivation, enhancing DNA damage and inhibiting damage repair, promoting apoptosis, regulating tumor microenvironment, and inhibiting intracellular autophagy. Hence, this paper briefly reviews the research progress on cisplatin resistance in NPC cells, aiming to offer research directions for reversing cisplatin resistance in NPC and finding natural, safe, and effective chemotherapeutic sensitizers.

[Keywords] nasopharyngeal carcinoma; cisplatin; resistance mechanism; apoptosis; reversing drug resistance; anti-oxidative stress; research progress

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是耳鼻咽喉科临床上最常见的恶性肿瘤之一, 由于鼻咽部解剖位置隐蔽, NPC早期症状不明显且缺乏早期筛查手段, 超过70%的患者在确诊时已处于癌症晚期^[1]。目前, NPC的主要治疗手段较多, 包括放射治疗、化学药物治疗、手术治疗、靶向药物治疗以及中

药治疗等方法^[2]。放射治疗是局部早期NPC最主要的治疗方式, 但对于局部晚期患者而言, 其治疗效果并不满意, 所以常辅以诱导化学药物治疗、同步化学药物治疗、辅助化学药物治疗等多种方式^[3]。顺铂是化学药物治疗的首选药物^[4]。然而, 部分NPC患者对铂类化疗药物产生耐药性, 甚至逐渐发展成为肿瘤

[收稿日期] 2023-09-12

[基金项目] 湖南省中医耳鼻咽喉临床医学研究中心(2020SK4024); 2023年湖南省研究生科研创新项目(CX20230798)。

[通信作者] * 朱镇华, 男, 硕士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: zhenhua@163.com。

的多药耐药(multidrug resistant, MDR),这是 NPC 治疗过程中一个严峻的问题^[5]。MDR 是指当长期使用一种化疗药物时候,肿瘤细胞不仅对该药物产生耐受,甚至对结构、作用机制和靶点不同的多种药物产生交叉耐药性^[6]。MDR 不仅限制了铂类抗肿瘤药物的临床应用和疗效,也是阻碍患者生存预期改善的重要因素之一。因此,阐明顺铂的作用机制和 NPC 细胞的 MDR 机制,寻找有效逆转顺铂耐药性的方法,对于提高临床疗效和改善 NPC 患者的生存率至关重要。

1 顺铂治疗的机制

目前普遍认为,铂类药物主要通过直接作用于 DNA 发挥其抗肿瘤疗效。顺铂作用于 DNA 形成交联加合物,交联加合物损伤 DNA,从而抑制细胞的转录和复制过程^[7]。当 DNA 损伤无法修复时,便会触发 DNA 损伤应答(DNA damage response, DDR),最终通过凋亡途径诱导肿瘤细胞的死亡^[8]。

2 NPC 顺铂耐药途径

2.1 细胞内药物积累量的减少

NPC 细胞在对顺铂产生获得性耐药性时,最显著的特征是细胞内顺铂的含量显著减少^[9]。ATP 结合盒式蛋白(ATP-binding cassette, ABC)能够通过利用 ATP 水解的能量,以逆浓度梯度的方式,主动将细胞内的药物跨膜转运和外排,从而降低细胞内药物的浓度^[10]。目前,研究者已经证实,ABC 是一类跨膜转运蛋白家族,其家族成员包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated proteins, MRPs)、乳腺癌耐药蛋白^[11]。此外,肺耐药蛋白(lung resistance related protein, LRP)、铜转运蛋白(copper transporter, CTR)在 MDR 产生过程中发挥了重要作用,具有较强的临床指导意义^[12]。

P-gp 是由 MDR-1 基因编码的跨膜糖蛋白。P-gp 的反应底物范围广泛,能针对多种抗肿瘤药物(如紫杉醇、环磷酰胺、多柔比星及某些分子靶向药物)进行作用。它利用 ATP 水解释放的能量将药物逆浓度梯度外泵出细胞,降低细胞内药物浓度,导致 MDR 的产生^[13-14]。P-gp 也可将药物从主要靶点细胞核外排到溶酶体等亚细胞结构内,从而降低靶点部位的药物浓度,促进 MDR 的发展^[15]。ZHANG 等^[16]构建的智能药物输送系统,旨在有效提高 NPC 治疗效果并逆转顺铂耐药性,其机制可能是通过抑制 P-gp 药

物的外泵功能实现。MRPs 的结构和功能与 P-gp 相似。研究显示,二甲双胍可以下调 MRPs 逆转 CNE-1/R 细胞顺铂耐药^[17]。研究发现,MRP2 不但在细胞膜表达,同时也在核膜上表达,通过 MRP2 的 RNA 干扰技术干预治疗,铂类耐药癌细胞核膜中的 MRP2 蛋白表达降低,通过 RNA 干扰技术沉默 MRP2 基因表达,提高了 NPC 的治疗效果,这表明 MRPs 可能在 NPC 细胞系 CNE2 的顺铂耐药性中发挥重要作用^[18]。LRP 分布在胞质与核膜,可以通过泵出细胞核中的抗肿瘤药物,降低细胞核中的药物浓度。研究发现,中晚期 NPC 患者的病理标本中 P-gp、MRP 和 LRP 蛋白阳性表达率在均在 50%以上^[19]。此外有研究报道,LRP 还可以诱导药物进入囊泡,然后通过胞吐作用降低细胞质中药物浓度,导致肿瘤细胞 MDR^[20]。LIU 等^[21]发现,通过抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路可以使 CNE/DDP 细胞中 P-gp、LRP 和 mRNA 表达下调,从而逆转部分 NPC 细胞的 MDR。CTR1 是细胞膜上的一种透性酶,对于顺铂的内摄取起到促进作用。CTR2 与之相反,对顺铂流入细胞起到限制作用。现有研究证明,顺铂敏感细胞的 CTR1 表达相较于耐药细胞明显增高,而 CTR2 表达增加可以增强肿瘤细胞顺铂耐受性^[22]。此外,ATP7A 和 ATP7B 作为 CTR 能够清除 CTR1,也参与细胞顺铂的外泵并且促进顺铂耐药性的产生^[23-24]。

2.2 顺铂失活物质的增多

顺铂与 NPC 肿瘤细胞质中 DNA 以外的生物分子结合后,可以保护细胞免受顺铂诱导的氧化应激反应,从而促进顺铂耐药性的发展。由于细胞质中的水解顺铂易与含硫分子结合,如谷胱甘肽(glutathione, GSH)、金属硫蛋白(metallothionein, MT)及其他含半胱氨酸的蛋白质,妨碍顺铂进入细胞核与靶点 DNA 结合,减弱顺铂毒副作用从而介导耐药性的产生^[25]。目前,研究发现,GSH 和谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)表达水平的增高在多种顺铂耐药性肿瘤模型中发挥一定作用^[26-27]。谷胱甘肽 S-转移酶- π (glutathione S-transferase- π , GST- π)是一种 II 相代谢酶,是重要的促进细胞解毒因子,能够催化 GSH 和底物结合,从而避免细胞在氧化应激反应中受到损伤。但是,目前关于 NPC 患者 GST 的表达水平的研究存在一定争议。CHEN 等^[28]检测原发性、复发性以及转移性 NPC 患者的病理切片,发现 GST- π 表达率分别为 58%、69.8%、65%,由此判断,GST- π 在 NPC 细胞中的获得性耐药扮演着重要角色。然而在 HSU 等^[29]报道中,GST 在 NPC 组织中

的表达率仅为 30%, 与之前的结论相矛盾。

2.3 DNA 损伤修复机制

顺铂通过和 DNA 链内交合形成顺铂加合物, 加合物可以识别细胞的多种修复途径, 当 DNA 损伤无法修复时, 便会激活细胞的凋亡通路引起细胞死亡, 这种扭曲可以被多种修复途径识别^[30]。目前, 主要耐药相关的 DNA 损伤修复途径包括: 核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER)、链间交联物的修复、错配修复 (mismatch repair, MMR)、跨损伤复制 (translesion synthesis, TLS)、DNA 的同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 等。NER 是去除顺铂加合物最重要的途径。NER 通过识别 DNA 损伤、切割、缝合并修复受损的 DNA^[31]。整个 NER 途径有数种相关蛋白质与铂类耐药紧密相关, 并且对于铂类药物具有广泛的特异性。其中, 核苷酸切除修复交叉互补组 1 (excision repair cross-complementation group 1, ERCC1) 在 NER 修复途径中作用最为关键。ERCC1 能够从 5' 端切除顺铂造成的 DNA 损伤, 其过度表达可使停滞在 G2/M 期的损伤 DNA 迅速修复, 进而导致其对顺铂耐药^[32]。现有研究表明, ERCC1 在 NPC 患者对铂类药物的敏感性预测中具有潜在价值, 作为一个独立的预后和预测因子, 它与化学药物治疗的疗效呈负相关性^[33]。此外, MMR 途径中的 MutL 同源蛋白和 MutS 同源蛋白 6 的缺陷可能会导致 TLS 功能增强, 而 TLS 不依赖 MMR 相关蛋白^[34]。HRR 途径可以在细胞周期的 S 期修复顺铂加合物引起的 DNA 双链断裂^[35]。研究发现, 通过下调 HRR 相关蛋白的表达水平, 可以显著增强 NPC 细胞对放射治疗和化学药物治疗的敏感性^[36-37]。

2.4 细胞凋亡的抑制

铂类药物的主要作用机制是诱导肿瘤细胞凋亡。因此, 当肿瘤细胞凋亡相关信号通路受到抑制或失常时, 顺铂对细胞毒性作用会减弱, 从而肿瘤细胞产生耐药性。参与铂类药物的相关细胞凋亡通路和蛋白数量繁多, 主要包括 p53 基因 (p53 gene, p53)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、caspase 和 B 细胞淋巴瘤-2 家族蛋白 (B-cell lymphoma 2 family, Bcl-2)。p53 在 DNA 损伤修复的信号通路中扮演着非常重要的角色, 涉及 DNA 修复、细胞周期停滞和细胞凋亡, 当 p53 蛋白表达抑制或者缺失时可能诱导肿瘤细胞的铂类药物耐药性^[38]。YEE-LIN 等^[39]发现, Nutlin-3 通过激活 P53 通路能有效增强辐射和抗癌药物疗

效的同时, 还能保护正常细胞, 尤其是与低剂量顺铂联用时, 在 NPC 治疗中表现出协同效应。WANG 等^[40]证明, 雷公藤甲素可以降低 NPC 细胞内凋亡蛋白 Bcl-2 和骨髓细胞白血病 1 蛋白表达, 并激活线粒体凋亡通路中的半胱天冬酶, 增加顺铂耐药的 HNE1 鼻咽癌细胞对顺铂敏感性。CAO 等^[41]发现, 低剂量吗啡 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 能够降低 caspase-3 活性并且增加 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 比率, 从而降低 NPC 细胞对顺铂的敏感性, 而高剂量吗啡 (1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 作用截然相反。此外, 激活 MAPK 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸或苏氨酸激酶 (phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt) 通路能显著增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性。雷公藤红素能通过激活 p38 MAPK 信号通路, 提高细胞外信号调节激酶 1/2 表达水平诱导顺铂耐药 NPC 细胞凋亡^[42]。

2.5 顺铂耐药和肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是指肿瘤局部生长的环境特征, 包括信号分子、血管、免疫细胞、成纤维细胞等。外泌体 miRNA 和 lncRNA 不仅可以调节肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭, 还能促进肿瘤细胞耐药性的发展^[43]。范一博等^[44]发现在局部晚期鼻咽癌患者中, 化疗敏感组的血清外泌体 miR-205 表达量低于化疗耐药组, 暗示 miR-205 与化疗药物敏感性相关, 并可能成为预测诱导化疗近期疗效的一个指标。另外, EB 病毒感染的 NPC 细胞产生的外泌体中含有的潜伏膜蛋白 1 和 miRNA 可触发 PI3K/Akt 通路, 促进 NPC 的获得性耐药^[45]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与肿瘤细胞耐药密切相关, 肿瘤细胞可以通过 EMT 获得对细胞凋亡的抗性, 进而导致放化疗耐药。抑制 Hippo 通路上的转录共激活因子带锌指蛋白的表达不仅能够抑制 NPC 细胞的 EMT, 还能提高 NPC 细胞的顺铂敏感性^[46]。SHAO 等^[47]发现, miR-139-5p 可以通过逆转 EMT 来抑制 NPC 细胞的迁移、侵袭和顺铂耐药性, 是种功能异常的活化成纤维细胞群, 也是肿瘤基质构成的主要成分。另外, 癌症相关成纤维细胞生长导致纤维增生影响抗癌药物的有效递送, 可能也是导致顺铂耐药的原因之一^[48]。

2.6 顺铂耐药和细胞自噬

自噬是一种由溶酶体介导的高度保守的过程, 在这个过程中, 细胞质成分整合和降解, 自噬对于细胞的生存、分化、发育和稳态至关重要。一般情况下

细胞自噬在正常组织中的功能水平较低,并通过调节细胞器和蛋白质周转来促进细胞稳态。然而,在营养缺乏或使用凋亡激活剂等细胞应激环境中自噬会上调。越来越多研究表明,细胞自噬的增强能帮助肿瘤细胞抵抗化疗药物引起的凋亡,使其获得耐药性。如:YIN等^[49]报道,自噬的抑制氯喹可以降低 P-gp 和 MRP1 的表达水平,有效增强了 NPC 细胞的铂类药物敏感性,增强铂类药物的抗肿瘤作用。ZHANG 等^[50]研究发现,NPC 耐药细胞中的三部分结构域蛋白 11(tripartite motif-containing 11, TRIM11)能促进 Daple 蛋白的自噬降解,激活了 β -catenin/MRP9 信号通路,从而增强其顺铂耐药性。此外,TRIM11 还通过 p62 的选择性自噬机制,进一步强化了对 Daple 的降解,进而提升 NPC 细胞的顺铂耐药性。

3 中药对 NPC 细胞耐药性的逆转作用

近年来,由于高昂的实验成本和药物副作用较大等原因,大多数药物还停留在实验阶段,只有部分药物开展临床实践。因此,缺乏针对 NPC 顺铂耐药机制靶向药物。近年来的临床实践和实验中发现,中药不仅可以提高患者的化疗效果,同时可以有效改善患者化学药物治疗的耐药性,减轻化学药物治疗中的毒副作用^[51]。此外,中药来源广泛,且具有作用机制和靶点丰富、结构多样和毒性相对较低等特点,使得中药逆转肿瘤细胞的顺铂耐药性成为一个热点研究方向^[51]。然而,目前关于 NPC 细胞顺铂耐药性的研究多是集中在单一中药成分上,缺乏开展围绕中药单味药和复方的系统性研究。

3.1 中药化合物单体的逆转作用

中药单体在抗肿瘤和逆转肿瘤耐药方面具有多靶点协同作用的优势。研究显示,小檗碱联合芒柄花黄素能够通过干预转化生长因子 β 1,从而调节 EMT 相关蛋白达到抑制 NPC 细胞的增殖和迁移的效果^[52]。雷公藤甲素可以通过抑制 P-gp 的蛋白表达水平,提高 NPC 细胞对顺铂敏感性^[53]。异长春花碱可显著增强顺铂的 NPC 细胞(CNE2/DDP)对顺铂的敏感性,同时减少 MRP1 和 MDR1 的表达^[54]。槲皮素不仅可以有效抑制 NPC 细胞增殖和 EMT,还能增加 NPC/DDP 细胞对顺铂的敏感性^[55]。川芎嗪能够显著下调 Bcl-2 mRNA 表达,提高 DDP 对 CNE2/DDP 细胞的促凋亡效果,降低 DPP 的耐药性^[56]。此外,在癌症治疗中采用的组合疗法优势在于它能以不同的方式靶向

多条途径,这与中医药治疗的君臣佐使的指导理论不谋而合。研究发现,中药单体联合抗癌治疗模型中使用较低剂量的顺铂增敏效果远高于高剂量单药^[57]。厚朴酚和姜黄素二者协同可以通过调节 P-gp 蛋白从而有效提高 DDP 对 A549/DDP 细胞的敏感性,诱导肿瘤细胞凋亡^[58]。

3.2 单味与复方中药对 NPC 的影响

文献报道,中药砒霜可以通过增加 topoI 的表达和减少 P-gp 的高表达,促进耐药细胞凋亡,从而逆转 MDR^[59]。通窍止咳液通过激活 CNE2 细胞内的 p38 信号通路,显著提高了 CNE2 细胞对顺铂的细胞毒性效应^[60]。有研究发现,益气解毒方联合顺铂可以通过调节免疫耐受,从而有效改善 NPC 中晚期患者的临床疗效^[61]。复方苦参注射液联合 NPC 同步放化疗具有抗肿瘤、减毒增效、增强免疫、降低复发率的作用^[62-63]。

4 讨论

NPC 中 MDR 的产生是一个多环节、多基因、多靶点共同参与的过程,囊括了膜转运体、细胞药物靶点改变、细胞凋亡通路、细胞自噬调节、DNA 损伤和修复、EMT、氧化应激因素等多种因素。目前,关于逆转肿瘤抗药物耐药性方面的实验研究依然存在许多不足。其一,实验类型集中在体外细胞实验,动物及临床试验较少;其二,大多数实验研究只围绕单个蛋白及相关通路,对于蛋白分子上下流串关系、蛋白分子之间的交叉联系尚不明确。此外,逆转药物的潜在毒副作用也限制其发展。虽然,中药在治疗 NPC 等多种肿瘤以及逆转肿瘤细胞 DDP 耐药方面具有多靶点、低毒副作用的优势。但是,中药单体也存在许多亟待解决的问题,例如确定中药单体与铂类药物联用时的有效剂量、评估潜在的不良反应,以及不同单体化合物之间的相互作用,这些都需要通过实验进一步精准评估。目前,围绕中药逆转顺铂耐药性的研究,大多是关于中药单体,对于单味中药和中药复方的研究较少,这可能是中药成分复杂性和多靶点特征导致的。未来随着对逆转顺铂耐药相关研究的深入,会使顺铂在 NPC 的临床治疗中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] ZHANG J, XIE T, ZHONG X, et al. Melatonin reverses nasopharyngeal carcinoma cisplatin chemoresistance by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Aging, 2020, 12(6): 5423-

- 5438.
- [2] 吴俚蓉, 顾佳佳, 宗丹, 等. 鼻咽癌诊疗总览分析[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(11): 889-899.
- [3] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(9): 611-622.
- [4] 薛飞, 张婷, 王锐, 等. 鼻咽癌的临床特征及诊断治疗进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(11): 1213-1218.
- [5] 郑钰, 尹焕才, 殷建. 肿瘤多药耐药机制及其应对策略的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(9): 824-829.
- [6] CAO Y, LI Z Y, MAO L Z, et al. The use of proteomic technologies to study molecular mechanisms of multidrug resistance in cancer[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 162: 423-434.
- [7] 黄超, 梁祖君, 赵耀, 等. 铂基抗癌药物与蛋白质配位键相互作用质谱研究新进展[J]. 质谱学报, 2021, 42(5): 819-844.
- [8] 刘雨欣, 张兴莉, 房冬冬. Rac1在肿瘤耐药中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(10): 1575-1584.
- [9] LIU H Y, DUAN G L, XU R Y, et al. DJ-1 overexpression confers the multidrug resistance phenotype to SGC7901 cells by upregulating P-gp and Bcl-2[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 519(1): 73-80.
- [10] DRÉAN A, ROSENBERG S, LEJEUNE F X, et al. ATP binding cassette (ABC) transporters: Expression and clinical value in glioblastoma[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 138(3): 479-486.
- [11] 俞依琳, 葛盛芳, 范佳燕. 视网膜母细胞瘤化疗耐药的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(10): 1653-1657.
- [12] 申芳, 徐佳越, 刘芳媛, 等. 中药单体逆转卵巢癌顺铂耐药机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 226-233.
- [13] 孙亚棋, 聂旭阳, 高敬林, 等. P-糖蛋白介导的川芎嗪逆转肿瘤细胞多药耐药机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1580-1583.
- [14] 郝雨, 朱宝琛, 薛春苗, 等. 基于P糖蛋白研究仙茅对顺铂耐药非小细胞肺癌细胞的增敏机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(24): 3462-3466, 3471.
- [15] 林慧, 吉丽银, 符策岚. 乳腺癌化疗耐药的分子机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(2): 194-201.
- [16] ZHANG Y W, ZENG X L, WANG H R, et al. Dasatinib self-assembled nanoparticles decorated with hyaluronic acid for targeted treatment of tumors to overcome multidrug resistance[J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 670-679.
- [17] SUN Y M, CHEN X C, ZHOU Y J, et al. Metformin reverses the drug resistance of cisplatin in irradiated CNE-1 human nasopharyngeal carcinoma cells through PE CAM-1 mediated MRPs down-regulation[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(16): 2416-2426.
- [18] SUROWIAK P, MATERNA V, KAPLENKO I, et al. ABC2 (MRP2, cMOAT) can be localized in the nuclear membrane of ovarian carcinomas and correlates with resistance to cisplatin and clinical outcome[J]. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(23): 7149-7158.
- [19] 张政, 翁敬锦, 兰桂萍, 等. 重组人p53腺病毒注射液逆转鼻咽癌化疗耐药的研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(3): 385-388.
- [20] GAO Y Y, LI W, LIU X B, et al. Reversing effect and mechanism of soluble resistance-related calcium-binding protein on multidrug resistance in human lung cancer A549/DDP cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(3): 2118-2124.
- [21] LIU J, ZHU M Y, FENG Y, et al. The multidrug resistance can be reversed for the decrease of P-gp and LRP by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway in nasopharynx carcinoma[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(5): BSR20190239.
- [22] ARNESANO F, NATILE G. Interference between copper transport systems and platinum drugs[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 76: 173-188.
- [23] SELIM M S, KASSEM A B, EL-BASSIOUNY N A, et al. Polymorphic renal transporters and cisplatin's toxicity in urinary bladder cancer patients: Current perspectives and future directions[J]. *Medical Oncology*, 2023, 40(2): 80.
- [24] LI Y Q, YIN J Y, LIU Z Q, et al. Copper efflux transporters ATP7A and ATP7B: Novel biomarkers for platinum drug resistance and targets for therapy[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(3): 183-191.
- [25] 吴小雪, 姚群峰. 顺铂耐药机制研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(5): 116-122.
- [26] 任方芳, 赵太强. 蛋白酶体抑制剂Oprozomib对顺铂耐药卵巢癌细胞的作用及机制研究[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(4): 405-410.
- [27] 钱瑜华, 高燕, 张艳. 卵巢癌化疗耐药机制及治疗药物的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(5): 929-933.
- [28] CHEN C L, SHEEN T S, LOU I U, et al. Expression of multidrug resistance 1 and glutathione-S-transferase-Pi protein in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Human Pathology*, 2001, 32(11): 1240-1244.
- [29] HSU C H, CHEN C L, HONG R L, et al. Prognostic value of multidrug resistance 1, glutathione-S-transferase-pi and p53 in advanced nasopharyngeal carcinoma treated with systemic chemotherapy[J]. *Oncology*, 2002, 62(4): 305-312.
- [30] 林世鑫, 高军. 黄酮类化合物抗卵巢癌化疗耐药的作用进展[J]. 天津医药, 2020, 48(10): 1010-1014.
- [31] 陈慧雁, 沈宗姬. ERCC1基因在卵巢癌中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 453-456.
- [32] 何腾俊, 李江, 赵悦预, 等. ERCC1基因表达对胰腺癌铂类药物化疗效果影响的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3): 363-368.
- [33] 曹铁林, 邱小芬, 邓恋, 等. ERCC1在局部区域晚期鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(4): 221-224.
- [34] 王菲尔, 杨绎焯, 莫日根. RNA聚合酶监视的DNA修复机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(11): 1260-1272.
- [35] DALEY J M, KWON Y, NIU H Y, et al. Investigations of homologous recombination pathways and their regulation[J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2013, 86(4): 453-461.

- [36] XIE Z Z, LI W, AI J G, et al. C2orf40 inhibits metastasis and regulates chemo-resistance and radio-resistance of nasopharyngeal carcinoma cells by influencing cell cycle and activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 264.
- [37] WANG Z H, ZUO W Q, ZENG Q, et al. Loss of NFB1/MDC1 disrupts homologous recombination repair and sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to PARP inhibitors[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2019, 26(1): 14.
- [38] 姬佳琦, 王子璇, 胡校庆, 等. 中药活性成分诱导细胞衰老抗肿瘤机制研究[J]. *中医学报*, 2023, 38(12): 2598-2605.
- [39] YEE-LIN V, POOL-FONG W, SOO-BENG A K. Nutlin-3, A p53-Mdm2 antagonist for nasopharyngeal carcinoma treatment[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018, 18(2): 173-183.
- [40] WANG X, ZHANG J J, SUN Y M, et al. Triptolide induces apoptosis and synergizes with cisplatin in cisplatin-resistant HNE1/DDP nasopharyngeal cancer cells[J]. *Folia Biologica*, 2015, 61(5): 195-202.
- [41] CAO L H, LI H T, LIN W Q, et al. Morphine, a potential antagonist of cisplatin cytotoxicity, inhibits cisplatin-induced apoptosis and suppression of tumor growth in nasopharyngeal carcinoma xenografts[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 18706.
- [42] HSIEH M J, WANG C W, LIN J T, et al. Celastrol, a plant-derived triterpene, induces cisplatin-resistance nasopharyngeal carcinoma cancer cell apoptosis through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2019, 58: 152805.
- [43] 王嘉琪, 岳红梅, 谢莹莹, 等. 外泌体 lncRNA 在肺癌中的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(1): 128-131.
- [44] 范一博, 张玉婷, 刘晓博. 局部晚期鼻咽癌患者血清外泌体 miR-205 表达与诱导化疗敏感性的临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(2): 122-127.
- [45] YANG C F, YANG G D, HUANG T J, et al. EB-virus latent membrane protein 1 potentiates the stemness of nasopharyngeal carcinoma via preferential activation of PI3K/AKT pathway by a positive feedback loop[J]. *Oncogene*, 2016, 35(26): 3419-3431.
- [46] LI S, ZHANG X M, ZHANG R K, et al. Hippo pathway contributes to cisplatin resistant-induced EMT in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(17): 1601-1610.
- [47] SHAO Q Q, ZHANG P, MA Y Y, et al. microRNA-139-5p affects cisplatin sensitivity in human nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Gene*, 2018, 652: 48-58.
- [48] 杨雨嘉, 姚茜, 霍慧敏, 等. 鼻咽癌细胞体外诱导肿瘤相关成纤维细胞形成并上调 NNMT 表达[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(4): 520-525.
- [49] YIN W, XU J F, MAO Y J. Synergistic effects of autophagy inhibitors combined with cisplatin against cisplatin-resistant nasopharyngeal cancer cells[J]. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie et Biologie Cellulaire*, 2021, 99(3): 322-329.
- [50] ZHANG R N, LI S W, LIU L J, et al. TRIM11 facilitates chemoresistance in nasopharyngeal carcinoma by activating the β -catenin/ABCC9 axis via p62-selective autophagic degradation of Daple[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9: 45.
- [51] 胥瑞婷, 马音, 朱炜炜. 中药提取物榄香烯抗肿瘤临床应用现状[J]. *陕西中医*, 2021, 42(9): 1317-1320.
- [52] 刘洁, 史红健, 范婧莹, 等. 基于 TGF- β 1 信号通路研究小檗碱联合芒柄花黄素抑制鼻咽癌细胞迁移的作用机制[J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3053-3060.
- [53] 王秀, 朱娜, 李见春, 等. 雷公藤甲素对鼻咽癌细胞 P-gp 表达与功能的影响[J]. *药学报*, 2018, 53(7): 1107-1112.
- [54] 韩建庚. 异长春花碱对耐顺铂鼻咽癌细胞多药耐药的逆转作用及其机制[J]. *中国药房*, 2014, 25(1): 19-21.
- [55] LI T, LI Y J. Quercetin acts as a novel anti-cancer drug to suppress cancer aggressiveness and cisplatin-resistance in nasopharyngeal carcinoma (NPC) through regulating the yes-associated protein/Hippo signaling pathway[J]. *Immunobiology*, 2023, 228(2): 152324.
- [56] 崔德威, 张祥宝, 邓玉丽, 等. 川芎嗪逆转人鼻咽癌顺铂耐药细胞系多药耐药性的实验研究[J]. *广东医学院学报*, 2010, 28(6): 611-614.
- [57] UZOIGWE J, SAUTER E R. Cancer prevention and treatment using combination therapy with plant- and animal-derived compounds[J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2012, 5(6): 701-709.
- [58] QI M M, CHEN X J, BIAN L Q, et al. Honokiol combined with curcumin sensitizes multidrug-resistant human lung adenocarcinoma A549/DDP cells to cisplatin[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(5): 1301.
- [59] 陈扬超, 张月飞, 周克元. 三氧化二砷诱导鼻咽癌 CNE-2Z 细胞凋亡及其作用机制的初步研究[J]. *癌症*, 2001, 20(10): 1061-1064.
- [60] 何玉文, 林岚, 肖翔林. 通窍止咳液增强顺铂对肿瘤细胞内 p38 活性的研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(39): 3653-3655.
- [61] 黄水仙, 江志超, 田道法, 等. 益气解毒方对中晚期鼻咽癌患者 Th17 细胞活性的干预效应[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2021, 29(1): 30-34.
- [62] 宋海平, 张宗春. 复方苦参注射液联合化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(5): 279-281.
- [63] 徐秋平, 傅绍艳, 袁松松. 复方苦参注射液辅助同期化疗对局部晚期鼻咽癌患者外周血中基质金属蛋白酶 2、骨性碱性磷酸酶及血管内皮生长因子水平的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(1): 39-41.

(本文编辑 田梦妍)