

鬼臼毒素及其衍生物耐药机制的研究进展

陈欣¹, 陆小梅¹, 刘钰瑜^{2*} (1. 广东医科大学附属东莞市儿童医院重点实验室, 广东东莞 523325; 2. 广东医科大学海洋与热带医学学院, 广东湛江 524023)

摘要: 鬼臼毒素是一类药用历史悠久的天然产物来源药物, 随着用药迭代多种鬼臼毒素衍生物被发掘, 鬼臼毒素及其衍生物已是临床上广泛使用的药物, 尤其是在抗肿瘤治疗上占有重要地位。但随着肿瘤细胞在临床化疗过程中逐渐对鬼臼毒素及其衍生物产生耐药性。该文就鬼臼毒素及其衍生物的耐药机制进行综述, 为预测和规避耐药性、提高鬼臼毒素及其衍生物的临床效果提供参考。

关键词: 鬼臼毒素; 依托泊苷; 鬼臼毒素衍生物; 耐药机制

中图分类号: R 730

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 06-0628-08

Research progress on the resistance mechanism of Podophyllotoxin and its derivatives

CHEN Xin¹, LU Xiaomei¹, LIU Yuyu^{2*} (1. Key Laboratory Dongguan Children's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan 523325, China; 2. School of Marine and Tropical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Podophyllotoxin is a natural product-derived drug with a long history of medicinal use, has led to the discovery of various derivatives in drug development. Despite their widespread clinical application, particularly in anti-tumor therapy, as tumor cells gradually develop resistance to podophyllotoxin and its derivatives during chemotherapy. Therefore, as tumor cells gradually develop resistance to podophyllotoxin and its derivatives during clinical chemotherapy, this review discuss the mechanisms of resistance to podophyllotoxin and its derivatives, providing references for predicting and avoiding resistance, and improving the clinical efficacy of podophyllotoxin and its derivatives.

Key words: podophyllotoxin; etoposide; podophyllotoxin derivatives; drug resistance mechanism

鬼臼毒素 (Podophyllotoxin, PTOX) 是从小檗科 (Berberidaceae) 鬼臼亚科 (Podophylloideae) 植物根茎中提取出来的芳基四氢萜型木脂素类化合物^[1]。鬼臼毒素具有抗肿瘤、抗病毒等多种药理作用, 但由于毒副作用大、生物利用度低等局限性^[2], 其在临床上的应用受到极大限制。为获得更为高效低毒的药物, 国内外众多研究团队先后研究出多种鬼臼毒素衍生物。全球恶性肿瘤发病率逐年攀升, 化疗耐药成为了世界性难题, 鬼臼毒素及其衍生物作为一线抗肿瘤药物, 在临床上的广泛使用也极易引发肿瘤耐药, 虽然相比传统给药, 采用联合用药、靶向治疗等方法能够延缓耐药性的发生, 但效果十分有限。因而, 系统探索鬼臼毒素及其衍生物的耐药机制可能为对后期临床减弱甚至逆转耐

药性具有重要参考意义。

1 鬼臼毒素及其衍生物

1880 年首先由 Podwyssotzki 分离出了鬼臼毒素, 但早在 1861 年 Bentley 就发现了鬼臼毒素的抗肿瘤活性^[3], 随后鬼臼毒素被发现具有选择性低、水溶性小等局限性, 因而开发毒性更小的鬼臼毒素衍生物成为了研究热点。

1.1 鬼臼毒素的植物来源和结构式

鬼臼毒素是天然木脂素, 由 5 个环构成, 结构见图 1, 其中 4 个 A、B、C 及 D 环构成刚性骨架, 是与受体蛋白结合的重要区域^[4]。鬼臼毒素还具有 4 个手性中心, 能够进行母核的结构修饰和引进官能团来开发

收稿日期: 2024-07-02

基金项目: 国家自然科学基金 (82274614), 广东省基础与应用基础研究基金-省企联合基金 (2022A1515220166), 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金 (2022A1515012375)

作者简介: 陈欣, 女, 在读硕士研究生, E-mail: chenx0408@163.com

通信作者: 刘钰瑜, 女, 硕士, 硕士生导师/教授, E-mail: liuyuyu@gdmu.edu.cn

新型鬼臼毒素衍生物。

过去,鬼臼毒素主要依赖从天然生药资源中,即小檗科鬼臼亚种植物根茎中提取、分离。该亚科共有4属12种,包括分布于我国喜马拉雅地区的桃儿七属桃儿七种;分布于北美东部的足叶草属足叶草种;山荷叶属则根据分布地分为北美山荷叶种、日本山荷叶种和南方山荷叶种这3个种;八角莲属分布于我国南部地区,根据叶序、叶裂及花序着生位置等性状将其细分为小八角莲、贵州八角莲等7个种^[5]。

现在,随着鬼臼毒素及其衍生物在临床上的价值不断显露,其需求量也随之日益增加,过度采挖已使部分鬼臼类植物的野生个体濒临灭绝^[6],在野生环境破坏严重的同时对生态环境多样性也造成了严重破坏。为了濒危药用植物资源的可持续发展,缓解野外生药资源紧张的问题,研究人员采取愈伤组织培养^[7]、植物内生真菌发酵培养^[8]等手段来获取更高产量的鬼臼毒素,使其资源获取向着大规模的工业化生产方向发展。

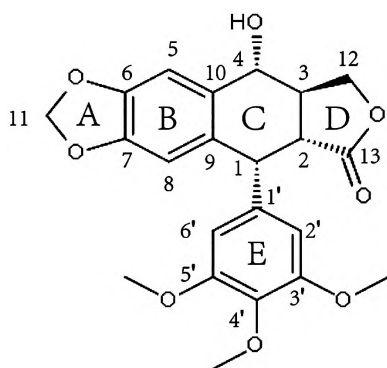


图1 鬼臼毒素结构式

1.2 鬼臼毒素衍生物的开发和结构式

为提高鬼臼毒素的临床使用价值,Sandoz公司在强心苷化合物洋地黄与糖苷配基化合物毒毛旋花子的研究基础上^[9],确立了以鬼臼毒素的基本多环结构为母体连接到糖结构形成吡喃葡萄糖苷^[10],创造出一系列鬼臼毒素糖苷衍生物的思路。以鬼臼毒素为原料半合成的依托泊苷(图2A)和替尼泊苷(图2B)是4'-去甲基表鬼臼毒素-β-D-葡萄糖苷衍生物,而两者的不同之处仅在于糖苷部分的甲基(依托泊苷)被噻吩亚基(替尼泊苷)取代。

这两种衍生物与鬼臼毒素相比存在C-4位表异构化、C-4位的葡萄糖苷基与C-4'位甲氧基被羟基取代这3处不同^[3, 11-12],其抗肿瘤特性被改变成为与母体化合物相较而高效低毒的抗肿瘤新药。

为弥补依托泊苷水溶性差的缺陷,改善其药理学

性,美国Bristol-Myers-Squibb公司研究合成了依托泊苷的水溶性前药——依托泊苷磷酸酯(图2C)^[13],它在体内可被内源性磷酸酶迅速转化为依托泊苷发挥作用^[14],提高依托泊苷的生物利用度,并在一定程度上减轻依托泊苷的不良反应。

目前新一代鬼臼类抗肿瘤药物正在研发中,特别是针对人类高发癌症的、活性高以及靶向性强的鬼臼类抗肿瘤药物如去氧鬼臼毒素DPT(图2D)、表鬼臼毒素DMEP(图2E)、4-(4'-硝基苯胺基)-4'-去甲基表鬼臼毒素GL331(图2F)、4β-氨基烷基-4'-O-去甲基-4-脱氧鬼臼毒素TOP-53(图2G)以及4'-脱甲基-4-表鬼臼毒素NK-611(图2H)等^[15]已经进入临床I-III期研究,在可见的未来将有更多的鬼臼类抗肿瘤药物出现在临床上为人类疾病的治疗做出贡献。

2 药理作用及机制

鬼臼毒素及其衍生物已被证实具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎等多种生物活性,其中最为突出的药理作用为抗肿瘤作用,国内外相关方面的研究也多有报道,具体如下,详见表1。

2.1 抗肿瘤作用

2.1.1 抑制细胞有丝分裂 鬼臼毒素可以通过结合微管蛋白中的秋水仙素位点来阻止细胞有丝分裂中期微管束的形成^[16]或直接抑制纺锤体的形成来阻止细胞分裂^[17],表现出强烈的细胞毒性,能够促使细胞凋亡^[18]和抑制被病毒感染的细胞的增殖^[19]。有研究表明,如苯并噻唑-鬼臼毒素杂环化合物、嘧啶-鬼臼毒素杂环化合物等4-氮杂鬼臼毒素衍生物也可以抑制微管聚集抑制细胞有丝分裂来诱导细胞凋亡^[20-21]。

2.1.2 抑制拓扑异构酶II活性 依托泊苷属于DNA非嵌入型的拓扑异构酶II(Topo II)抑制剂^[22],通过共价键在体内形成稳定的“药物-DNA-Topo II”三元复合物^[16],使DNA异常重组,最后细胞周期终止于DNA合成前期。替尼泊苷的作用机制与依托泊苷类似,也属于细胞周期特异性药物。不过替尼泊苷更倾向于在与核基质相连的DNA位点上形成稳定复合物,不直接损伤DNA,而是阻断DNA的转录^[23]。新型鬼臼毒素衍生物GL-331、TOP-53等显示出比依托泊苷更为强效抑制Topo II活性的作用,可切割DNA链的联结,损伤DNA致细胞凋亡^[24-25]。

2.1.3 抑制多种核苷摄取 研究发现较高浓度的鬼臼毒素可以抑制核苷转运,是有效的核苷转运抑制剂,同时鬼臼毒素及其衍生物也能够剂量依赖性地抑制细胞

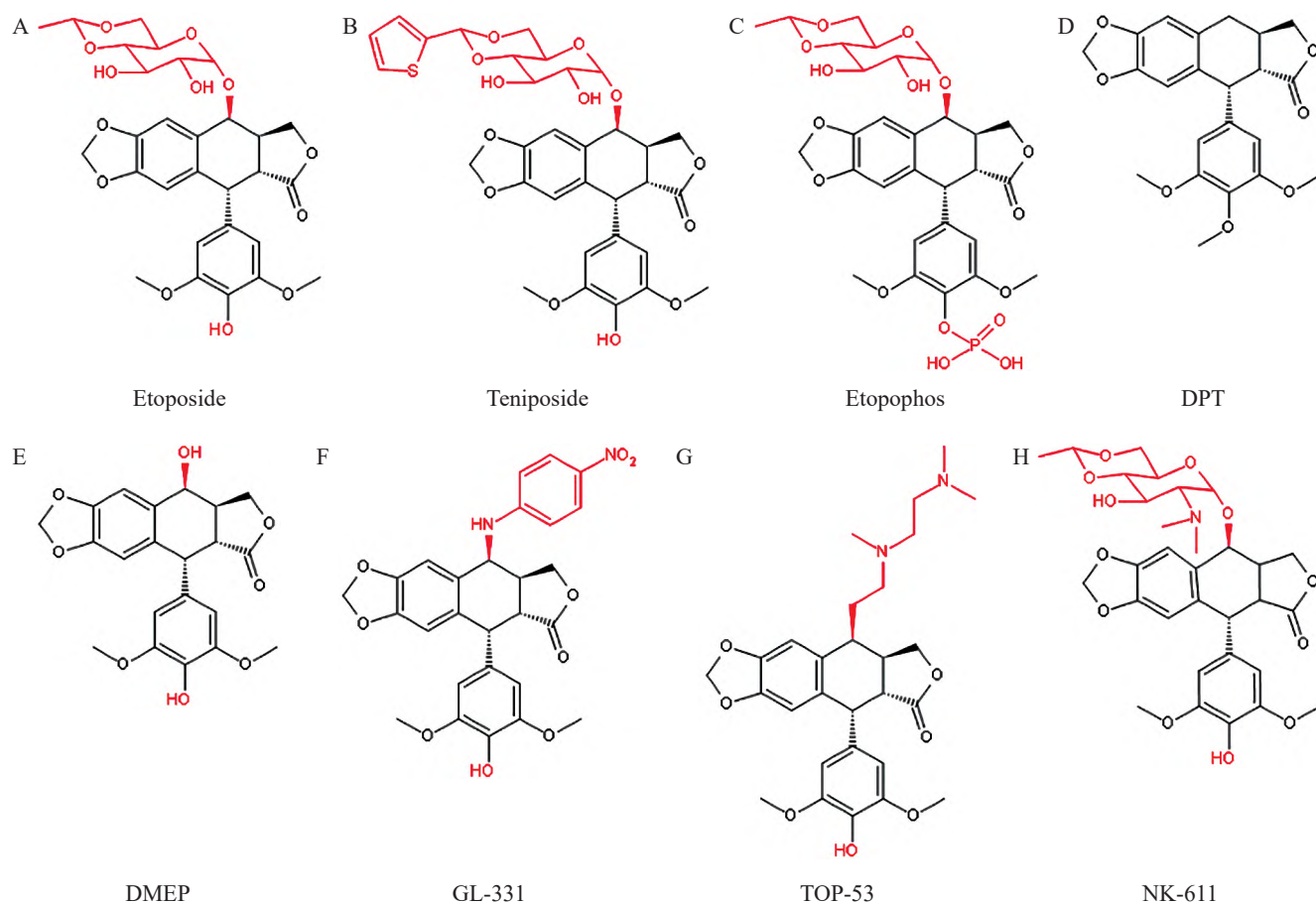


图2 鬼臼毒素衍生物的结构式

表1 鬼臼毒素及其衍生物的药理作用及机制

活性	化合物	机制
抗肿瘤作用	鬼臼毒素、4-氮杂鬼臼毒素衍生物	抑制微管聚集使细胞凋亡
	依托泊苷、替尼泊苷、GL-331、TOP-53	抑制 Topo II 活性
	鬼臼毒素及其衍生物	抑制核苷摄取与转运
抗病毒作用	鬼臼毒素、依托泊苷、表鬼臼毒素	自由基干扰细胞氧化还原系统致细胞凋亡
	鬼臼毒素	抑制微管聚集阻止细胞增殖
	苦鬼臼毒素	抑制病毒 DNA 合成
抗炎作用	去氧鬼臼毒素	抑制 I κ B 的降解, 调控 NF- κ B 通路
	Thuriferic acid	抑制环氧合酶

对腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶等核苷的摄取, 还可以抑制胸腺嘧啶和尿嘧啶向核苷三磷酸的转化, 阻断细胞中 DNA、RNA 以及蛋白质的合成^[26-27]。

2.1.4 氧化作用 鬼臼毒素及其衍生物的基本结构中有相连的两个芳香环, 环中含有相毗连的氧原子, 具备了邻醌化合物的特征, 在生物体内能被活化成苯氧自由基, 干扰细胞的氧化还原系统^[28], 表现出强烈的细胞毒性。

依托泊苷、表鬼臼毒素等可以在生物体内发生氧化反应将其母核中的 E 环氧化为半醌酮式的自由基中间体与 DNA 形成化学加合物^[29], 而脱氧鬼臼毒素等

衍生物能够把细胞内的 ROS 水平升高, 使超氧化物过度积累致细胞凋亡^[30]。

2.2 抗病毒作用

鬼臼毒素能够有效破坏尖锐湿疣中人乳头瘤病毒的 DNA^[31], 作为鬼臼毒素衍生物的苦鬼臼毒素对柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒 1 型病毒均有抑制作用, 也是很有效的抗 DNA 病毒单体^[32]。

2.3 抗炎作用

去氧鬼臼毒素能够降低 iNOS 蛋白水平, 抑制 I κ B 的降解, 调控 NF- κ B 通路, 调节免疫应答^[33]。Thuriferic acid 作为去氧鬼臼毒素衍生物, 通过抑制环氧合酶来

产生出对角叉菜胶诱导的炎症水肿的抑制作用,表现出明显的抗炎作用^[34]。

3 耐药机制

化疗是临床上用于癌症治疗的主要方式,但在治疗过程中,肿瘤细胞能够通过破坏抗肿瘤药物向肿瘤细胞传递的获得性机制或由药物敏感性的遗传以及表观遗传改变的内在机制对抗癌药物产生耐药性^[35-36]。

细胞耐药既是细胞维持自身稳定的保护手段,也是引起肿瘤化疗失败及肿瘤复发的主要原因。肿瘤产生耐药的原因复杂,目前研究表明涉及的因素包括耐药相关蛋白过表达、药物作用的信号通路变化、Topo II的变化以及谷胱甘肽等解毒酶的系统作用等^[36-38]。鬼臼毒素及其衍生物的耐药机制详见表2。

3.1 膜转运蛋白介导的药物外排泵机制

转运蛋白的过表达是肿瘤细胞发生耐药的重要原因,转运蛋白包括P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp/ABCB1)、多发耐药相关蛋白(multidrug resistance associated protein, MRP/ABCC1)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer protein, BCRP/ABCG2)、肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein, LRP)等。

P-gp为细胞膜上的药物外排泵,药物可通过P-gp介导的主动转运,从胞内被转运到细胞外,降低药物在细胞内的浓度、降低药效并产生药物抵抗,最终使细胞产生耐药性^[39-40]。依托泊苷是P-gp的底物,Phatak等^[41]使用P-gp的抑制剂Tariquidar处理人表皮癌细胞系A431后,发现A431对依托泊苷的敏感性显著降低,这可能是抑制了P-gp的外排功能导致的。

MRP也具有药物泵功能,可逆浓度梯度排出抗肿瘤药物^[42]。依托泊苷是多种MRP的底物,因此过表达MRP的细胞可能对依托泊苷等抗肿瘤药物耐药。Al-

Abdulla等^[43]发现人胃腺癌细胞的质膜上MRP1和MRP4表达较高,在MRP抑制剂双氯芬酸和丙磺舒的存在下人胃腺癌细胞对依托泊苷的敏感性提高。

Thirusangu等^[44]研究发现BCRP可在具有广泛耐药性的癌症干细胞亚群中高表达,且对依托泊苷具有耐药性。关俊明等^[45]发现耐药人小细胞肺癌细胞系H69AR中BCRP的mRNA水平与蛋白水平显著高于普通人小细胞肺癌细胞系H69中的表达量,且相同浓度下H69AR对依托泊苷表现出耐药现象,认为BCRP的高表达在细胞耐药体系的建立起到了重要的作用。

有研究指出LRP可通过核靶点屏蔽作用,以细胞核为靶点的化疗药物进入胞核发挥作用前将其转运到细胞外,降低细胞核内的药物浓度,最终使肿瘤细胞对化疗药物耐药^[46]。Lin等^[47]指出与人白血病细胞系HL-60细胞相比,其耐药细胞系HL-60/ADR中LRP蛋白表达显著升高,下调HL-60/ADR中LRP的表达可以逆转对依托泊苷的耐药性。

3.2 酶介导的耐药机制

在机体受到化学物质的损害时,使用解毒酶是一种涉及抵抗伤害的常见机制,其中药物代谢酶介导的耐药机制在肿瘤耐药的发生发展中也起到重要作用。

谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)是一种多功能药物代谢酶,有研究指出在多种肿瘤耐药细胞系中出现GST水平升高,提示GST的过表达可能与耐药性的产生有关^[48-49],GST能催化还原型谷胱甘肽(GSH)与依托泊苷这类亲电性药物缀合形成复合物,使其水溶性增加,易于被排出细胞而降低药物在细胞内的有效蓄积^[50-51]。另外依托泊苷作为芳族化合物,其代谢可产生酚类和活性羰基使自由基增多,自由基过度产生导致DNA氧化损伤和细胞凋亡^[52]。而GST具有过氧化物酶活性能清除自由基,将依托泊苷

表2 鬼臼毒素及其衍生物的耐药机制

项目	耐药媒介	作用机制
膜转运蛋白	P-gp/ABCB1 MRP/ABCC1 BCRP/ABCG2 LRP	将药物转运到细胞外,降低药物在细胞内的浓度,减弱药效并产生药物抵抗,最终使细胞产生耐药性。
生物酶	GST Topo II PKC	A: 增强药物水溶性便于外排; B: 清除自由基,减弱细胞毒作用。酶数量减少或活性降低将药物疗效减弱。 PKC-ε: 提高细胞的凋亡阈值; PKC-δ: 抑制PKC-δ可抑制药物导致的细胞凋亡。
信号通路	ECM/ITG/PI3K/Akt信号通路 激活ATM后能介导Topo II β磷酸化并促进其降解 P38/SBK1/NEDD4L信号通路	ITGB3表达上调,其下游ECM/ITG/PI3K/Akt信号通路活性被增强,介导S100A9表达上调,使肿瘤耐药。 Topo II β的降解能促进DNA修复来减少肿瘤细胞凋亡。 乳酸通过p38-SBK1-NEDD4L通路调控GPX4的表达使细胞耐药。

产生的过氧化物还原为无毒物质,减弱细胞毒作用,最终对化疗药物耐药^[53]。

依托泊苷、替尼泊苷等鬼臼毒素衍生物通过与Topo II结合发挥抗肿瘤治疗作用,因此Topo II在肿瘤细胞内含量或活性降低可能导致肿瘤耐药,这种降低包括药物诱导的DNA-Topo II复合物减少、致使Topo II失活的磷酸化增加和Topo II基因突变等^[54-55]。Kanagasabai等^[56]发现依托泊苷耐药的人慢性髓系白血病细胞系K562对依托泊苷的耐药性与Topo II α (170kDa)、Topo II β (180kDa)的mRNA和蛋白水平减弱有关。

蛋白激酶C (Protein kinase C, PKC) 与化疗耐药性有着密切关系^[57-58]。有研究发现,人小细胞肺癌系NCI-H82中PKC- ϵ 可通过抑制线粒体依赖性caspase通路激活来提高细胞的凋亡阈值,抑制依托泊苷诱导的细胞凋亡^[59];而抑制子宫内膜腺癌细胞中的PKC- δ 可显著减弱依托泊苷的毒性作用^[60]。

3.3 参与耐药性的相关通路

细胞信号通路转导也会参与肿瘤耐药的过程,肿瘤细胞通常涉及到多基因和多通路的激活,从而获得对化疗和放疗诱导的细胞死亡的抵抗能力。

特定的分子信号通路对于肿瘤细胞维持化疗耐药性至关重要。具晟^[61]认为肺神经内分泌肿瘤对依托泊苷耐药的关键基因是S100钙结合蛋白A9(S100A9),在依托泊苷的作用下,肺神经内分泌肿瘤细胞中整合素 $\beta 3$ (ITGB3)的表达上调,其下游ECM/ITG/PI3K/Akt信号通路活性被增强,继而介导S100A9表达上调,使肺神经内分泌肿瘤对依托泊苷耐药。

Shu等^[62]发现肿瘤细胞接触替尼泊苷时,替尼泊苷诱导DNA损伤后激活ATM (Ataxia-telangiectasia mutated proteins), ATM可以结合并介导TopoII β 的Ser1134位点的磷酸化,最终促进TopoII β 降解,这种降解能增强损伤信号、促进DNA修复来减少肿瘤细胞凋亡,使肿瘤表现出对替尼泊苷的耐药性。

铁死亡是一种新发现的程序性死亡方式,其特征是脂质过氧化。依托泊苷能增强非小细胞肺癌NSCLC的糖酵解水平促进乳酸的生成,乳酸再剂量依赖性的上调谷胱甘肽过氧化物酶GPX4的表达,催化GSH清除细胞内的脂质过氧化物使NSCLC产生铁死亡抗性而对依托泊苷耐药^[63]。

4 应对方法

鬼臼毒素类药物耐药是当今临床抗肿瘤药产生

耐药性现象的一个缩影,为了逆转和(或)克服鬼臼毒素类药物的耐药性,相关研究人员也在积极尝试包括改良药物载体、药物联用等多种方法。

改良药物运载体、采用新剂型能够增强药物靶向性治疗作用、减轻化疗药物耐药性。由聚乙二醇修饰的鬼臼毒素与T7-肽修饰的鬼臼毒素两种鬼臼毒素前药缀合物组装而成的胶束,在体内经转铁蛋白受体途径内化后可靶向性的快速释放,显著增加细胞摄取,有效增强抗肿瘤效果^[39]。Wu等^[64]通过制备生物相容性酸反应性聚碳酸酯作为依托泊苷的载体,消耗体内的GSH,克服GSH的解毒酶作用,增强依托泊苷在小鼠乳腺癌细胞系中的毒性作用来应对GSH介导的耐药性。

在临床上药物联用能起到协同作用,达到提高疗效以及降低或延长耐药性发生的目的。依托泊苷在临床上对于小细胞肺癌的疗效显著,但大部分患者会随着治疗的进行,其体内的肿瘤细胞内Topo II α 表达水平下降,使肿瘤细胞对依托泊苷的敏感性下降、进而产生耐药。与铂类或免疫检查点抑制剂等药物联用来治疗小细胞肺癌是临床上延缓患者耐药的重要手段之一^[65], Creemers等^[66]发现对肾上腺皮质癌细胞株H295R、HAC-15联用依托泊苷和P-gp蛋白抑制剂维拉帕米或Tariquidar,能够抑制P-gp的表达并增加H295R、HAC-15对依托泊苷的敏感性。

外泌体是由细胞分泌的内含多种活性物质的细胞外囊泡,能发挥多种生物学功能,已经有研究指出它对于肿瘤耐药的发展影响颇深^[67]。Wang等^[68]发现骨髓间充质干细胞来源的外泌体可以下调BCL-2、caspase-3与PARP等凋亡蛋白的表达量来保护人B淋巴白血病细胞系nalm-6免受依托泊苷诱导的细胞凋亡,以维持其存活并诱导对依托泊苷的耐药性。

5 结语

药用植物已被证明是抗癌药物及其先导化合物的主要来源之一。鬼臼毒素作为一种典型的天然产物来源新药创制的代表,其生药来源植物如八角莲还是我国特有的药用植物,药用历史最早可追溯到《神农本草经》《本草纲目》等书^[69]。化疗药物杀伤肿瘤具有速度快、效果显著等特点,然而化疗耐药是医学界的一大难题,临床上常用的抗肿瘤药物耐药性的方法往往单一且效果有限,许多科研团队将目光放在新型材料与新型活性物质,试图利用新角度新机制发掘来攻克现有鬼臼毒素及其衍生物的易耐药性,故本文阐述

了鬼臼毒素及其衍生物的耐药机制,为探究逆转鬼臼毒素及其衍生物耐药性的方法,从而提高临床肿瘤患者的存活率。

参考文献:

- [1] SHAH Z, GOHAR U F, JAMSHED I, et al. Podophyllotoxin: history, recent advances and future prospects [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):603.
- [2] FAN H Y, ZHU Z L, XIAN H C, et al. Insight into the molecular mechanism of podophyllotoxin derivatives as anticancer drugs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 709075.
- [3] 李丹尧. 鬼臼毒素衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2022.
- [4] 丛莹. 靶向肿瘤细胞核酸适配体筛选及其偶联呋喃鬼臼毒素治疗肝癌的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [5] 叶文清. 抗癌药用植物鬼臼亚科的系统发育基因组学和生物地理学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [6] 完代草, 格桑顿珠, 尼珍, 等. 藏药“奥毛塞”的研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(1): 73-79.
- [7] KARUPPAIYA P, TSAY H S. Enhanced production of podophyllotoxin, kaempferol, and quercetin from callus culture of *Diosma pleiantha* (Hance) Woodson: an endangered medicinal plant [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2020, 67(1): 95-104.
- [8] NGUYEN G T, NGUYEN H T H, TRAN H T, et al. Enhanced podophyllotoxin production of endophyte *Fusarium proliferatum* TQN5T by host extract and phenylalanine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2023, 107(17): 5367-5378.
- [9] 张仕金, 朱雄, 徐云根. 鬼臼毒素衍生物的构效关系分析及相关新药的思路 [J]. *药学进展*, 2012, 36(11): 494-500.
- [10] 王宇贤. 桃儿七鬼臼毒素及其前体松柏醇生物合成通路的基因克隆和原核表达分析 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2023.
- [11] LIU Y Q, TIAN J, QIAN K, et al. Recent progress on C-4-modified podophyllotoxin analogs as potent antitumor agents [J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(1): 1-62.
- [12] SAKURAI H, MIKI T, IMAKURA Y, et al. Metal- and photo-induced cleavage of DNA by podophyllotoxin, etoposide, and their related compounds [J]. *Mol Pharmacol*, 1991, 40(6): 965-973.
- [13] BOYÉ P, SERRES F, MARESCAUX L, et al. Dose escalation study to evaluate safety, tolerability and efficacy of intravenous etoposide phosphate administration in 27 dogs with multicentric lymphoma [J]. *PloS one*, 2017, 12(5): e0177486.
- [14] REYHANOGULU G, TADI P. Etoposide [M]. *Treasure island* (FL): StatPearls Publishing LLC, 2024.
- [15] 孟振, 姚婷婷, 赵巍, 等. 鬼臼毒素及其衍生物生物合成研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2026-2038.
- [16] LICHOTA A, GWOZDZINSKI K. Anticancer activity of natural compounds from plant and marine environment [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3533.
- [17] JIANG W J, HU L L, REN Y P, et al. Podophyllotoxin affects porcine oocyte maturation by inducing oxidative stress-mediated early apoptosis [J]. *Toxicon*, 2020, 176: 15-20.
- [18] ARDALANI H, AVAN A, GHAYOUR-MOBARHAN M. Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2017, 7(4): 285-294.
- [19] O' MAHONY C, GOMBERG M, SKERLEV M, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(6): 1006-1019.
- [20] NGUYEN H T, VAN K T, PHAM-THE H, et al. Synthesis, molecular docking analysis and in vitro evaluation of new heterocyclic hybrids of 4-aza-podophyllotoxin as potent cytotoxic agents [J]. *RSC Adv*, 2024, 14(3): 1838-1853.
- [21] YIN M, FANG Y, SUN X, et al. Synthesis and anticancer activity of podophyllotoxin derivatives with nitrogen-containing heterocycles [J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1191498.
- [22] 谈太聪. 拓扑异构酶II调节减数分裂交叉干涉的分子机制 [D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [23] MA Y, NORTH B J, SHU J. Regulation of topoisomerase II stability and activity by ubiquitination and SUMOylation: clinical implications for cancer chemotherapy [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6589-6601.
- [24] 肖潇. 4-邻氨基酚-4' 去甲表鬼臼醚抑制人舌鳞癌细胞增殖、黏附、迁移和侵袭 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [25] NEKRAKALAYA B, RAMAIAH C K. Antiviral, anticancer and hypotensive potential of diphyllin glycosides and their mechanisms of action [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(13): 1752-1771.
- [26] IMBERT T F. Discovery of podophyllotoxins [J]. *Biochimie*, 1998, 80(3): 207-222.
- [27] LOIKE J D, HORWITZ S B. Effects of podophyllotoxin and VP-16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells [J]. *Biochemistry*, 1976, 15(25): 5435-5443.
- [28] 成伟华, 陈虹, 邹忠梅. 鬼臼毒素的结构修饰及抗肿瘤活性研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(5): 644-650.
- [29] BOTTA B, DELLE MONACHE G, MISITI D, et al. Aryltetralin lignans: chemistry, pharmacology and biotransformations [J]. *Curr Med Chem*, 2001, 8(11): 1363-1381.
- [30] 王选重. TAX1BP1 介导的 AIF 核转位在脱氧鬼臼毒素诱导胶质瘤细胞 Parthanatos 死亡中的作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [31] 杨智明, 曹婕, 杜宇鹏, 等. 桃儿七化学成分与药用价值研究 [J]. *当代畜牧*, 2022 (12): 44-46.
- [32] 郭源辉, 申佰轩, 韩霜, 等. 鬼臼毒素类药物的生物合成及药理作用的研究现状 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(12): 3785-3796.

- [33]司盈盈, 柴站, 孙彦君, 等. 去氧鬼臼毒素生物活性研究进展 [J]. 中药材, 2022, 45(1): 255-259.
- [34]GUERRERO E, ABAD A, MONTENEGRO G, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of podophyllotoxin derivatives [J]. Pharm Biol, 2013, 51(5): 566-572.
- [35]HANKER A B, SUDHAN D R, ARTEAGA C L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer [J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 496-513.
- [36]BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. Inter J Mol Sci, 2020, 21(9):3233.
- [37]VASAN N, BASELGA J, HYMAN D M. A view on drug resistance in cancer [J]. Nature, 2019, 575(7782): 299-309.
- [38]LOU J S, YAO P, TSIM K W K. Cancer treatment by using traditional chinese medicine: probing active compounds in anti-multidrug resistance during drug therapy [J]. Current Med Chem, 2018, 25(38): 5128-5141.
- [39]LI Y, CHEN M, YAO B, et al. Transferrin receptor-targeted redox/pH-sensitive podophyllotoxin prodrug micelles for multidrug-resistant breast cancer therapy [J]. J Mater Chem B, 2019, 7(38): 5814-5824.
- [40]刘彦娟, 曹雨虹, 匡荣. 肿瘤多药耐药发生机制及中药逆转研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(7): 561-570.
- [41]PHATAK V, VON GRABOWIECKI Y, JANUS J, et al. Mutant p53 promotes RCP-dependent chemoresistance coinciding with increased delivery of P-glycoprotein to the plasma membrane [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 207.
- [42]EBNER J, SCHMOELLERL J, PIONTEK M, et al. ABCC1 and glutathione metabolism limit the efficacy of BCL-2 inhibitors in acute myeloid leukemia [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5709.
- [43]AL-ABDULLA R, PEREZ-SILVA L, LOZANO E, et al. Sensitizing gastric adenocarcinoma to chemotherapy by pharmacological manipulation of drug transporters [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 171: 113682.
- [44]THIRUSANGU P, RAY U, SARKAR BHATTACHARYA S, et al. PFKFB3 regulates cancer stemness through the hippo pathway in small cell lung carcinoma [J]. Oncogene, 2022, 41(33): 4003-4017.
- [45]关俊明, 袁义, 聂广杰. ABCG2 介导的多耐药在小细胞肺癌中的作用 [J]. 现代临床医学, 2019, 45(2): 118-120,123.
- [46]郭亚楠, 蒋兵, 郭红云, 等. 非小细胞肺癌耐药机制及其逆转耐药的研究进展 [J]. 甘肃医药, 2020, 39(10): 871-875.
- [47]LIN K N, JIANG Y L, ZHANG S G, et al. Grape seed proanthocyanidin extract reverses multidrug resistance in HL-60/ADR cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109885.
- [48]ALQARNI M H, FOUDAH A I, MUHARRAM M M, et al. Myricetin as a potential adjuvant in chemotherapy: studies on the inhibition of human glutathione transferase A1-1 [J]. Biomolecules, 2022, 12(10):1364.
- [49]DOGANLAR O, DOGANLAR Z B, ERDOGAN S, et al. Antineoplastic multi-drug chemotherapy to sensitize tumors triggers multi-drug resistance and inhibits efficiency of maintenance treatment in glioblastoma cells [J]. EXCLI J, 2023, 22: 35-52.
- [50]TONG X, ZHAO J, ZHANG Y, et al. Expression levels of MRP1, GST- π , and GSK3 β in ovarian cancer and the relationship with drug resistance and prognosis of patients [J]. Oncology letters, 2019, 18(1): 22-28.
- [51]VERMA H, SINGH BAHIA M, CHOUDHARY S, et al. Drug metabolizing enzymes-associated chemo resistance and strategies to overcome it [J]. Drug Metab Rev, 2019, 51(2): 196-223.
- [52]MONTELEONE L, SPECIALE A, VALENTI G E, et al. PKC α inhibition as a strategy to sensitize neuroblastoma stem cells to etoposide by stimulating ferroptosis [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(5):691.
- [53]韩旭, 谭志军, 姜伟. 胃癌多药耐药相关基因表达与胶滴肿瘤药物敏感的关系 [J]. 新医学, 2011, 42(9): 568-570, 583, 631.
- [54]CARVAJAL-MORENO J, HERNANDEZ V A, WANG X, et al. Effects of hsa-miR-9-3p and hsa-miR-9-5p on topoisomerase α expression in human leukemia k562 cells with acquired resistance to etoposide [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2023, 384(2): 265-276.
- [55]CAPELÔA T, BENYAHIA Z, ZAMPIERI L X, et al. Metabolic and non-metabolic pathways that control cancer resistance to anthracyclines [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 181-191.
- [56]KANAGASABAI R, KARMAHAPATRA S, KIENTZ C A, et al. The novel c-terminal truncated 90-kda isoform of topoisomerase α (top2 α /90) is a determinant of etoposide resistance in k562 leukemia cells via heterodimerization with the top2 α /170 isoform [J]. Mol Pharmacol, 2018, 93(5): 515-525.
- [57]NICHOLSON R, MENEZES A C, AZEVEDO A, et al. Protein kinase c epsilon overexpression is associated with poor patient outcomes in aml and promotes daunorubicin resistance through p-glycoprotein-mediated drug efflux [J]. Front Oncol, 2022, 12: 840046.
- [58]SADEGHI M M, SALAMA M F, HANNUN Y A. Protein kinase c as a therapeutic target in non-small cell lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5527.
- [59]DING L, WANG H, LANG W, et al. Protein kinase C-epsilon promotes survival of lung cancer cells by suppressing apoptosis through dysregulation of the mitochondrial caspase pathway [J]. J Biol Chem, 2002, 277(38): 35305-35313.

- [60] HAUGHIAN J M, JACKSON T A, KOTERWAS D M, et al. Endometrial cancer cell survival and apoptosis is regulated by protein kinase C alpha and delta [J]. *Endoc Relat Cancer*, 2006, 13(4): 1251-1267.
- [61] 具晟. 肺神经内分泌肿瘤耐依托泊苷化疗细胞株的建立及其耐药机制的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [62] SHU J, CUI D, MA Y, et al. SCF(β -TrCP)-mediated degradation of TOP2 β promotes cancer cell survival in response to chemotherapeutic drugs targeting topoisomerase II [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(2): 8.
- [63] 程峰. 乳酸通过 GPX4 调控铁死亡促进 NSCLC 细胞依托泊苷耐药的分子机制研究 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2022.
- [64] WU S, LIAO K, CHEN J, et al. Facile synthesis of an acid-responsive cinnamaldehyde-pendant polycarbonate for enhancing the anticancer efficacy of etoposide via glutathione depletion [J]. *RSC Adv*, 2024, 14(22): 15365-1573.
- [65] 王霞, 王琳. 依托泊苷治疗小细胞肺癌的研究进展 [J]. *广东化工*, 2023, 50(17): 97-98, 156.
- [66] CREEMERS S G, VAN KOETSVELD P M, DE HERDER W W, et al. MDR1 inhibition increases sensitivity to doxorubicin and etoposide in adrenocortical cancer [J]. *Endoc Relat Cancer*, 2019, 26(3): 367-378.
- [67] 付岩松, 董博南, 耿淑慧, 等. 外泌体非编码 RNA 在肿瘤化疗耐药中作用的研究进展 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2023, 35(1): 71-77.
- [68] WANG J, LI D, ZHUANG Y, et al. Exosomes derived from bone marrow stromal cells decrease the sensitivity of leukemic cells to etoposide [J]. *Oncology letters*, 2017, 14(3): 3082-3088.
- [69] 夏提古丽·阿不利孜, 贾晓光, 熊元君, 等. 八角莲的研究进展 [J]. *新疆中医药*, 2010, 28(3): 69-72.

(责任编辑: 林加西)

《广东医科大学学报》征稿启事

《广东医科大学学报》(CN 44-1731/R, ISSN 2096-3610)创刊于 1983 年,双月刊,为广东省教育厅主管、广东医科大学主办的综合性医学学术刊物,国内外公开发行,是中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊和中国期刊全文数据库全文收录期刊。

《广东医科大学学报》现设特邀综述、学术专题、基础研究、临床研究等栏目。为提升我刊的学术影响力,充分发挥学术期刊的导向功能,本刊还将推出衰老与老年医学、过敏性疾病的机制与干预、医学人文、医工融合、海洋医药、结核病的防治、呼吸性疾病防治、中医药等学术专题。现特向医学相关专业领域的研究人员征集稿件,除上述专题外,医学各学科领域的论文均欢迎投稿。来稿要求注重创新性、科学性、先进性及实用性,论点明确,文字精练,数据可靠,结构严密,文理通顺。请通过《广东医科大学学报》网站投稿(<https://gdykdx.xb.iournals.cn/ch/index.aspx>)。

本刊编辑部