

乳浆大戟增加多药耐药胃癌细胞 对化疗药敏感性的研究

王文博¹, 韩肖肖¹, 符兆英^{1,2*}, 李奇¹, 王代华³, 贺小龙³, 赵菊梅⁴

(1. 延安大学医学院; 2. 延安大学分子生物学与免疫学研究所;
3. 延安大学附属医院; 4. 延安市肿瘤防治研究重点实验室, 陕西 延安 716000)

摘要:目的 研究乳浆大戟增加人胃癌多药耐药细胞对化疗药物敏感性的作用。方法 用 MTT 实验研究乳浆大戟对阿霉素和紫杉醇对 SGC7901/ADR 细胞生长抑制作用的影响, 并与 SGC7901 细胞作比较; 测定乳浆大戟作用下阿霉素和紫杉醇对 SGC7901 细胞和 SGC7901/ADR 细胞的 IC₅₀, 并作比较。结果 乳浆大戟能增加阿霉素和紫杉醇对 SGC7901/ADR 细胞的生长抑制作用 ($P < 0.01$), 作用具有浓度依赖性 ($P < 0.05$)。乳浆大戟对阿霉素和紫杉醇抑制 SGC7901 细胞的 IC₅₀ 没有显著性的影响 ($P > 0.05$), 但能够显著性地降低阿霉素和紫杉醇对 SGC7901/ADR 细胞的 IC₅₀ ($P < 0.01$), 该作用亦具有浓度依赖性 ($P < 0.05$)。结论 乳浆大戟提取物能够增加人胃癌多药耐药细胞 SGC7901/ADR 对化疗药物阿霉素和紫杉醇的敏感性。

关键词: 乳浆大戟; 多药耐药; MTT; IC₅₀; 胃癌; 化疗药

中图分类号: R73, R28 文献标识码: A 文章编号: 1672-2639(2017)04-0001-06

Euphorbia esula increased the sensitivity of multidrug resistant gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs

WANG Wen-bo¹, HAN Xiao-xiao¹, FU Zhao-ying^{1,2*}
LI Qi¹, WANG Dai-hua³, HE Xiao-long³, ZHAO Ju-mei⁴

(1. Medical College of Yan'an University; 2. Institute of Molecular Biology and Immunology at Yan'an University;
3. Affiliated Hospital of Yan'an University; 4. Yan'an Laboratory of Cancer Prevention
and Control Research, Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To research the effects of *Euphorbia esula* in increasing the sensitivity of multidrug resistance human gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs. **Methods** MTT experiment was used to study the effects of *Euphorbia esula* on Adriamycin and Paclitaxel in inhibiting growth of SGC7901/ADR cells, which were compared with SGC7901 cells. The IC₅₀s of Adriamycin and Paclitaxel to SGC7901 cells and SGC7901/ADR cells under the action of *Euphorbia esula* were determined and compared. **Results** *Euphorbia esula* increased the growth inhibition effects of Adriamycin and Paclitaxel on SGC7901/ADR cell ($P < 0.01$), which was concentration dependent ($P < 0.05$). *Euphorbia esula* had no significant effect in IC₅₀s of Adriamycin and Paclitaxel to SGC7901 cells ($P > 0.05$), but significantly reduced the IC₅₀s of Adriamycin and Paclitaxel to SGC7901/ADR cells ($P < 0.01$); the latter was also concentration dependent ($P < 0.05$). **Conclusion** *Euphorbia esula* extract could increase the sensitivity of the multidrug resistant human gastric cancer cell SGC7901/ADR to chemotherapy drugs Adriamycin and Paclitaxel.

Key words: *Euphorbia esula*; Multidrug resistance; MTT; IC₅₀; Gastric cancer; Chemotherapy

基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81760732), 陕西省科学技术研究发展计划项目 (2016SF-280)

作者简介: 王文博 (1997—), 男, 河南项城人, 研究方向: 肿瘤多药耐药。

* 通讯作者: 符兆英 (1968—), 男, 陕西佳县人, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤分子生物学与肿瘤免疫学。

胃癌(Gastric cancer)是我国最常见的肿瘤之一,分别居乡村和城市恶性肿瘤发病率及死因之第一位和第二位^[1-3]。早期胃癌先行手术治疗,术后进行化学治疗,而中晚期胃癌则以化疗为主要治疗手段。但由于癌细胞对化疗药物产生多药耐药(multidrug resistance),而使疗效不佳^[4-6]。癌症多药耐药指癌细胞一旦对某一种化疗药物产生耐药,就可以对多种化学性质不同和作用机制不同的化疗药物产生交叉性耐药,是肿瘤化疗失败的一个重要原因^[7-10]。肿瘤多药耐药的发现和受到重视已有多年历史,但这一问题迄今仍未解决,拮抗或逆转肿瘤多药耐药近年来一直是国内外抗肿瘤研究的一个重要课题。用化学药物拮抗或逆转肿瘤多药耐药存在的问题是作用靶点单一和毒副作用大,而中药或天然药物因没有这两个缺点而受到重视^[11]。本文对中药材乳浆大戟(*Euphorbia esula* Linn)提取物增加多药耐药胃癌细胞 SGC7901/ADR 对化疗药物阿霉素和紫杉醇的敏感性的作用进行了研究,旨在获得一种能够用于对抗或逆转人胃癌多药耐药的天然药物。

1 材料与方法

1.1 主要材料

人胃癌细胞株 SGC7901 来自西安交通大学医学院细胞中心实验室,人胃癌多药耐药细胞株 SGC7901/ADR 来自西京消化病医院,胎牛血清(FBS)购自浙江天杭生物科技股份有限公司,RPMI-1640 细胞培养基和胰酶购自西安沃尔森公司,MTT 试剂和二甲基亚砷(DMSO)购自 Sigma 公司,紫杉醇(PTX)购自大连美企生物技术有限公司,阿霉素(ADR)购自浙江海正化工股份有限公司,维拉帕米(Verapamil)购自天津市中央药业有限公司,Nunc lon delta 培养板为丹麦 Cyclone 公司产品,倒置显微镜为日本 OLYMPUS 公司产品,多功能微孔板检测仪为美国 Bio-Rad 公司产品。乳浆大戟提取液由本实验室制备,-20℃保存。

1.2 细胞培养

人胃癌细胞 SGC7901 和人胃癌多药耐药细胞 SGC7901/ADR 用含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养液,加 100 U/mL 青霉素、100 mg/L 链霉素,在细胞培养箱中以 37℃、5% CO₂、饱和湿度条件培养;每 2~3 d 更换一次培养液;细胞单层长满瓶底 80%~90% 时进行传代培养,传代时用 0.25% 的胰蛋白酶进行消化。人胃癌多药耐药 SGC7901/ADR 细胞在培养液中加入 0.1 mg/L 的阿霉素以维持耐药性。

开始实验前的一个星期,停止使用阿霉素。

1.3 药品配制

将乳浆大戟提取液以含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养液稀释为低、中、高三个浓度:5 mg/L,10 mg/L,15 mg/L。对 SGC7901/ADR 细胞,用 RPMI 1640 培养液将阿霉素配制为 160 μmol/L、80 μmol/L、40 μmol/L、20 μmol/L、10 μmol/L 五个浓度,用 RPMI 1640 培养液将紫杉醇配制为 200 μmol/L、100 μmol/L、50 μmol/L、25 μmol/L、12.5 μmol/L 五个浓度。对 SGC7901 细胞,用 RPMI 1640 培养液将阿霉素配制为 16 μmol/L、8 μmol/L、4 μmol/L、2 μmol/L、1 μmol/L 五个浓度,用 RPMI 1640 培养液将紫杉醇配制为 40 μmol/L、8 μmol/L、1.6 μmol/L、0.32 μmol/L、0.064 μmol/L 五个浓度。用 RPMI 1640 培养液将维拉帕米配制为 40 μmol/L 的浓度,作阳性对照用。

1.4 细胞生长抑制测定

将对数生长期的 SGC7901 细胞和 SGC7901/ADR 细胞配置成 4×10^4 个细胞/mL 的悬液,分别接种于 96 孔细胞培养板,每孔 100 μL,按常规培养。每种细胞均分为阴性对照、乳浆大戟低、中、高三个浓度和阴性对照 5 个组。培养 24 h 后,弃去原培养液,各组分别加入 RPMI 1640 培养液、低、中、高浓度的乳浆大戟稀释液和 40 μmol/L 的维拉帕米,每孔 100 μL。将不同浓度的阿霉素和紫杉醇配制液加入不同细胞的各个组,每孔 100 μL。每组每种药物都是 6 个复孔。将 96 孔板置培养箱中 37℃、5% CO₂、饱和湿度培养 48 h 后,每孔加 20 μL MTT 溶液(5 mg/mL),继续培养 4 h。弃去旧培养液。每孔加入 150 μL DMSO,室温下轻微振荡 10 min 使结晶充分溶解,用多功能微孔板检测仪选择波长 490 nm 测定 OD 值。细胞生存指数 = 试验组 OD 值均数/对照组 OD 值均数。依据 Bliss 方法计算半数抑制浓度(IC₅₀)。

1.5 统计分析

实验结果采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。细胞生存指数的比较和半数抑制浓度(IC₅₀)的比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳浆大戟对阿霉素抑制 SGC7901/ADR 细胞生长的影响

乳浆大戟对阿霉素抑制 SGC7901/ADR 细胞生长的影响的实验结果显示,各实验组(阴性对照、乳

浆大戟不同浓度、阳性对照)比较差异有统计学意义($P < 0.01$),乳浆大戟低、中、高三个浓度与阴性对照比较均 $P < 0.01$,差异有统计学意义,乳浆大戟高浓度与阳性对照比较差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明乳浆大戟对阿霉素抑制 SGC7901/ADR

细胞生长的作用有增强作用(乳浆大戟对阿霉素对 SGC7901/ADR 细胞的细胞毒性有增敏作用);乳浆大戟不同浓度之间比较差异有显著性($P < 0.01$),表明乳浆大戟增加 SGC7901/ADR 细胞对化疗药阿霉素的敏感性作用具有浓度依赖性。见表 1。

表 1 乳浆大戟存在下阿霉素作用 SGC7901/ADR 细胞的生存指数($\bar{x} \pm s$)

阿霉素 ($\mu\text{mol/L}$)	阴性对照	乳浆大戟 (mg/L)			维拉帕米 ($40\mu\text{mol/L}$)
		5	10	15	
5	0.763 \pm 0.037	0.627 \pm 0.032	0.583 \pm 0.029	0.519 \pm 0.023	0.510 \pm 0.032
10	0.607 \pm 0.035	0.512 \pm 0.021	0.469 \pm 0.025	0.403 \pm 0.019	0.412 \pm 0.025
20	0.498 \pm 0.029	0.411 \pm 0.020	0.372 \pm 0.017	0.317 \pm 0.016	0.325 \pm 0.016
40	0.324 \pm 0.023	0.309 \pm 0.014	0.253 \pm 0.015	0.211 \pm 0.013	0.223 \pm 0.015
80	0.218 \pm 0.014	0.199 \pm 0.011	0.156 \pm 0.012	0.118 \pm 0.009	0.121 \pm 0.011

注:在阿霉素各浓度下乳浆大戟三个浓度以及维拉帕米与阴性对照比较 $P < 0.01$,不同浓度阿霉素比较 $P < 0.01$;乳浆大戟不同浓度比较 $P < 0.05$;乳浆大戟高浓度与阳性对照维拉帕米比较 $P > 0.05$; $n = 6$ 。

乳浆大戟对阿霉素抑制 SGC7901 细胞生长的影响的实验结果显示,各实验组(阴性对照、乳浆大戟不同浓度、阳性对照)总体比较差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明该浓度范围内的乳浆大戟提取液对阿霉素抑制不耐药的 SGC7901 细胞的生长的作用没有显著影响;也说明乳浆大戟提取液在浓

度为 5 ~ 15 mg/L 这个范围内时,本身对 SGC7901 细胞的生长没有显著的抑制作用或没有显著的细胞毒性。阿霉素不同浓度之间比较,对 SGC7901 细胞的生长抑制或细胞毒性有显著性差异($P < 0.01$),表明阿霉素对不耐药的 SGC7901 细胞具有生长抑制作用或细胞毒性并有浓度依赖性。见表 2。

表 2 乳浆大戟存在下阿霉素作用 SGC7901 细胞的生存指数($\bar{x} \pm s$)

阿霉素 ($\mu\text{mol/L}$)	阴性对照	乳浆大戟 (mg/L)			维拉帕米 ($40\mu\text{mol/L}$)
		5	10	15	
0.5	0.565 \pm 0.030	0.559 \pm 0.031	0.542 \pm 0.027	0.537 \pm 0.025	0.546 \pm 0.033
1.0	0.416 \pm 0.025	0.431 \pm 0.022	0.435 \pm 0.023	0.416 \pm 0.017	0.432 \pm 0.026
2.0	0.328 \pm 0.019	0.342 \pm 0.018	0.336 \pm 0.015	0.321 \pm 0.014	0.341 \pm 0.023
4.0	0.241 \pm 0.012	0.237 \pm 0.017	0.233 \pm 0.017	0.219 \pm 0.012	0.250 \pm 0.017
8.0	0.153 \pm 0.011	0.149 \pm 0.012	0.148 \pm 0.013	0.145 \pm 0.011	0.152 \pm 0.013

注:各组(阴性对照、乳浆大戟不同浓度、阳性对照)总体比较 $P > 0.05$,阿霉素不同浓度比较 $P < 0.01$; $n = 6$ 。

乳浆大戟对不耐药的 SGC7901 细胞和耐药的 SGC7901/ADR 细胞对阿霉素的敏感性的影响的比较如图 1 所示。对 SGC7901 细胞,乳浆大戟不同浓度以及维拉帕米(阳性对照)对阿霉素的 IC50 的影响与阴性对照(乳浆大戟 0 mg/L)比较均没有显著性差异($P > 0.05$)、乳浆大戟不同浓度和维拉帕米阳性对照比较也没有显著性差异($P > 0.05$)。对 SGC7901/ADR 细胞,乳浆大戟不同浓度以及维拉帕

米对阿霉素的 IC50 的影响与阴性对照比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);乳浆大戟不同浓度之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而乳浆大戟高浓度和阳性对照维拉帕米比较没有显著性差异($P > 0.05$)。以上结果说明,乳浆大戟能够增加 SGC7901/ADR 细胞对阿霉素的敏感性,其作用有浓度依赖性。

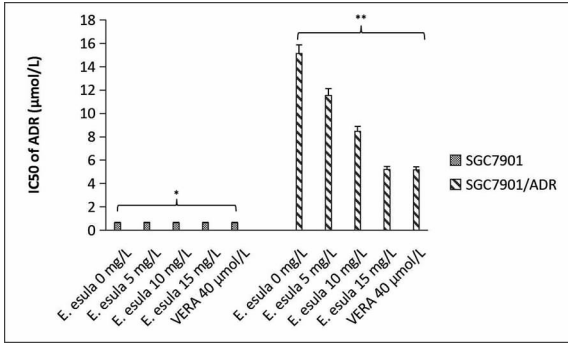


图 1 乳浆大戟对耐药和不耐药人胃癌细胞对阿霉素(ADR)的敏感性的影响

* 各组比较 $P > 0.05$, ** 乳浆大戟(*E. esula*)三个浓度以及维拉帕米(VERA)与阴性对照(*E. esula* 0 mg/L)比较 $P < 0.01$ 。

2.2 乳浆大戟对紫杉醇抑制 SGC7901/ADR 细胞生长的影响

乳浆大戟对紫杉醇抑制 SGC7901/ADR 细胞生长的实验结果显示,不同浓度的乳浆大戟与不加乳浆大戟的阴性对照比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),乳浆大戟高浓度与阳性对照维拉帕米比较,

差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明乳浆大戟对紫杉醇抑制 SGC7901/ADR 细胞的生长的作用有增强效果(乳浆大戟对紫杉醇对 SGC7901/ADR 细胞的细胞毒性有增敏作用);乳浆大戟不同浓度之间比较差异也有显著性($P < 0.01$),表明乳浆大戟增加 SGC7901/ADR 细胞对化疗药紫杉醇的敏感作用具有浓度依赖性。见表 3。

乳浆大戟对紫杉醇抑制 SGC7901 细胞生长的实验结果显示,各实验组(阴性对照、乳浆大戟不同浓度、阳性对照)总体比较差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明该浓度范围内的乳浆大戟提取液对紫杉醇抑制不耐药的 SGC7901 细胞的生长没有显著影响;也说明乳浆大戟提取液在浓度为 5 ~ 15 mg/L 这个范围内时,本身对 SGC7901 细胞的生长没有显著的抑制作用或没有显著的细胞毒性。紫杉醇不同浓度之间比较,对 SGC7901 细胞的生长抑制或细胞毒性有显著性差异($P < 0.01$),表明紫杉醇对不耐药的 SGC7901 细胞具有生长抑制作用或细胞毒性并有浓度依赖性。见表 4。

表 3 乳浆大戟存在下紫杉醇作用 SGC7901/ADR 细胞的生存指数($\bar{x} \pm s$)

紫杉醇 (µmol/L)	阴性对照	乳浆大戟 (mg/L)			维拉帕米 (40µmol/L)
		5	10	15	
6.25	0.675 ± 0.032	0.616 ± 0.035	0.563 ± 0.034	0.517 ± 0.039	0.522 ± 0.030
12.5	0.629 ± 0.031	0.571 ± 0.029	0.524 ± 0.032	0.481 ± 0.028	0.478 ± 0.027
25	0.582 ± 0.029	0.520 ± 0.025	0.479 ± 0.033	0.424 ± 0.027	0.420 ± 0.025
50	0.538 ± 0.026	0.472 ± 0.024	0.421 ± 0.023	0.379 ± 0.021	0.371 ± 0.019
100	0.481 ± 0.029	0.428 ± 0.023	0.370 ± 0.020	0.325 ± 0.025	0.319 ± 0.022

注:在紫杉醇各浓度下乳浆大戟三个浓度以及阳性对照与阴性对照比较 $P < 0.01$,紫杉醇不同浓度比较 $P < 0.05$;乳浆大戟不同浓度比较 $P < 0.01$;乳浆大戟高浓度与阳性对照比较 $P > 0.05$; $n = 6$ 。

表 4 乳浆大戟存在下紫杉醇作用 SGC7901 细胞的生存指数($\bar{x} \pm s$)

紫杉醇 (µmol/L)	阴性对照	乳浆大戟 (mg/L)			维拉帕米 (40µmol/L)
		5	10	15	
0.032	0.559 ± 0.027	0.561 ± 0.039	0.554 ± 0.033	0.549 ± 0.036	0.552 ± 0.034
0.16	0.510 ± 0.045	0.514 ± 0.031	0.510 ± 0.035	0.502 ± 0.032	0.511 ± 0.032
0.8	0.467 ± 0.039	0.478 ± 0.030	0.465 ± 0.029	0.457 ± 0.026	0.460 ± 0.033
4	0.421 ± 0.033	0.429 ± 0.029	0.419 ± 0.028	0.416 ± 0.034	0.413 ± 0.031
20	0.375 ± 0.041	0.382 ± 0.034	0.371 ± 0.029	0.368 ± 0.028	0.371 ± 0.037

注:各组(阴性对照、乳浆大戟不同浓度、阳性对照)总体比较 $P > 0.05$,紫杉醇不同浓度比较 $P < 0.01$; $n = 6$ 。

乳浆大戟对不耐药的 SGC7901 细胞和耐药的 SGC7901/ADR 细胞对紫杉醇的敏感性的影响的比较如图 2 所示。对 SGC7901 细胞,乳浆大戟不同浓度以及阳性对照维拉帕米对紫杉醇的 IC50 的影响

与阴性对照(乳浆大戟 0 mg/L)比较均没有显著性差异($P > 0.05$)、乳浆大戟不同浓度和维拉帕米比较也没有显著性差异($P > 0.05$)。对 SGC7901/ADR 细胞,乳浆大戟不同浓度以及维拉帕米对紫杉

醇的 IC₅₀ 的影响与阴性对照比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);乳浆大戟不同浓度之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而乳浆大戟高浓度与阳性对照比较没有显著性差异($P > 0.05$)。以上结果说明,乳浆大戟能够增加 SGC7901/ADR 细胞对紫杉醇的敏感性,而且其作用有浓度依赖性。

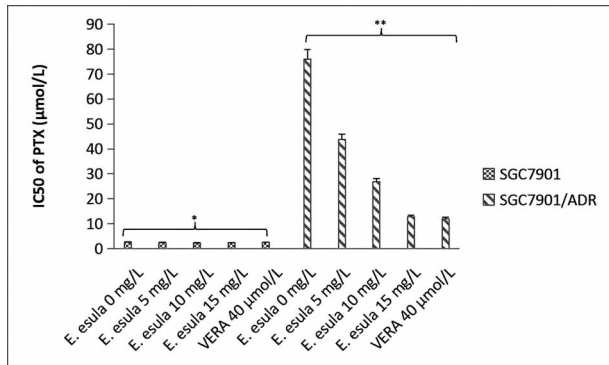


图2 乳浆大戟对耐药和不耐药人胃癌细胞对紫杉醇(PTX)的敏感性的影响

* 各组比较 $P > 0.05$, ** 乳浆大戟(*E. esula*)三个浓度以及维拉帕米(VERA)与阴性对照(*E. esula* 0 mg/L)比较 $P < 0.01$ 。(PTX对SGC7901细胞的IC₅₀值在图中经10倍放大后显示)

3 讨论

3.1 药物浓度的选择

生物医学研究常常借助体外细胞培养来进行实验研究,体外细胞培养评价药物对细胞的作用时,药物浓度选择的适当性在很大程度上决定着实验结果的科学性与可靠性。我们在本实验前测定了乳浆大戟提取液对SGC7901细胞和SGC7901/ADR细胞的生长抑制率,发现乳浆大戟提取液浓度在80~640 mg/L范围时,浓度的倍增引起SGC7901细胞和SGC7901/ADR细胞的生长抑制率基本呈指数上升;而当乳浆大戟提取液浓度低于40 mg/L时,对SGC7901细胞的生长抑制率在25%以下、对SGC7901/ADR细胞的生长抑制率在20%以下。本实验采用了5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L为低、中、高三个浓度。在该浓度范围内,乳浆大戟提取液本身不会对实验细胞造成显著的生长抑制。

3.2 乳浆大戟增加多药耐药胃癌细胞对化疗药敏感性的可能机制

肿瘤多药耐药有多种机制^[6-9]。主要的机制包括细胞膜转运蛋白如P-糖蛋白过度表达使化疗药

物外排增加、促进药物在细胞内的灭活或降解,这两种机制的结果都是使药物在细胞内的浓度降低^[12-15]。另两种非常重要的机制是上调与下调凋亡调节因子和凋亡相关蛋白的表达而抑制细胞凋亡、上调与下调某些酶的表达而减弱化疗药物的毒性,这两种机制的结果是使肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低^[16-20]。

我们以往的研究发现,乳浆大戟提取液能够上调Bax表达和下调Bcl-2表达并诱导人胃癌传代细胞系SGC-7901细胞凋亡^[17-21]。由于肿瘤多药耐药的形成与Bax基因低表达和Bcl-2基因高表达相关,所以,我们推测,乳浆大戟提取物可以通过诱导细胞凋亡而增加人胃癌多药耐药细胞对化疗药敏感性。此外,多项研究表明,P-糖蛋白过度表达和/或过度活动是肿瘤细胞多药耐药形成的一种常见和主要机制^[12-15],所以,我们推测,乳浆大戟提取物还可以通过抑制P-糖蛋白而增加人胃癌多药耐药细胞对化疗药敏感性。

3.3 P-糖蛋白结构与功能

P-糖蛋白(Permeability glycoprotein, P-gp),亦称多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1)或ATP结合盒亚家族B成员1(ATP-binding cassette sub-family B member 1, ABCB1)是细胞膜上的一种糖蛋白,属ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC transporter);这种膜转运蛋白为依赖ATP的一种外排泵,其底物广泛,可以将多种外源性蛋白泵出细胞外。正常的消化道上皮细胞、胆小管细胞和肾小管细胞等表达P-糖蛋白,发挥生理功能;但某些癌细胞大量地表达P-糖蛋白,大幅度地增加癌细胞对抗肿瘤药物的外排,从而导致肿瘤多药耐药^[22]。

P-糖蛋白由ABCB1基因编码,蛋白质分子量170 kDa(包括一个10~15 kDa的N-端糖基化部分),该跨膜蛋白总共有12个跨膜结构域,N-端和C-端各6个,在N-端和C-端之间是一个大的主要位于胞内的细胞质结构域,该结构域有一个ATP结合位点。

进入细胞内的底物从P-糖蛋白细胞质结构域的开口处进入,随着ATP与ATP结合位点的结合和ATP的水解,底物被排出胞外。ATP水解产生的磷酸和底物一起被排出,同时,ATP结合位点的ADP被新的ATP分子置换,从而可以开始下一个循环的底物泵出^[22]。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87 – 108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115 – 132.
- [3] 马霄, 傅春明, 惠起源, 等. 陕北胃癌病因流行病学研究 20 年回顾 [J]. *陕西肿瘤医学*, 1999, 7(2): 102 – 104.
- [4] Zhang D, Fan D. New insights into the mechanisms of gastric cancer multidrug resistance and future perspectives [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(4): 527 – 537.
- [5] Wang YJ, Patel BA, Anreddy N, et al. Thiazole – valine peptidomimetic (TTT – 28) antagonizes multidrug resistance in vitro and in vivo by selectively inhibiting the efflux activity of ABCB1 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42106.
- [6] Wang Y, Wu K, Yang Z, et al. Multidrug – Resistance Related Long Non – Coding RNA Expression Profile Analysis of Gastric Cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135461.
- [7] An X, Sarmiento C, Tan T, et al. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti – cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7: 38 – 51.
- [8] Huang H, Yang XJ, Gao R. Research Advances in the Mechanisms of Gastric Cancer Multidrug Resistance [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2016, 38(6): 739 – 745.
- [9] Ye XL, Zhao YR, Weng GB, et al. IL – 33 – induced JNK pathway activation confers gastric cancer chemotherapy resistance [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2746 – 2752.
- [10] Shang Y, Feng B, Zhou L, et al. The miR27b – CCNG1 – P53 – miR – 508 – 5p axis regulates multidrug resistance of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 538 – 549.
- [11] Long S, Sousa E, Kijjoa A, et al. Marine Natural Products as Models to Circumvent Multidrug Resistance [J]. *Molecules*, 2016, 21 pii: E892.
- [12] Yuan Z, Shi X, Qiu Y, et al. Reversal of P – gp – mediated multidrug resistance in colon cancer by cinobufagin [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1815 – 1825.
- [13] Wang Y, Cui J, Dai Y, et al. Reversal of P – glycoprotein – mediated multidrug resistance and pharmacokinetics study in rats by WYX – 5 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(5): 580 – 585.
- [14] Syed SB, Coumar MS. P – glycoprotein mediated multidrug resistance reversal by phytochemicals; a review of SAR & future perspective for drug design [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(22): 2484 – 508.
- [15] Souza PS, Madigan JP, Gillet JP, et al. Expression of the multidrug transporter P – glycoprotein is inversely related to that of apoptosis – associated endogenous TRAIL [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 336(2): 318 – 328.
- [16] Wang L, Yin F, Du Y, et al. Depression of MAD2 inhibits apoptosis and increases proliferation and multidrug resistance in gastric cancer cells by regulating the activation of phosphorylated survivin [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(3): 225 – 232.
- [17] 田红英, 王爱红, 符兆英. 新月大戟提取液诱导人胃癌细胞 SGC – 7901 凋亡的研究 [J]. *华西药学期刊*, 2014, 29(5): 527 – 530.
- [18] Fu ZY, Han XD, Wang AH, et al. Apoptosis of human gastric carcinoma cells induced by *Euphorbia esula* latex [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(13): 3564 – 3572.
- [19] Gao F, Fu Z, Tian H, et al. *Euphorbia lunulata* Bge extract inhibits proliferation of human hepatoma HepG2 cells and induces apoptosis [J]. *Journal of Balkan Union of Oncology*, 2013, 18(2): 491 – 495.
- [20] 王爱红, 庞秋霞, 陈美霓, 等. 乳浆大戟提取物对人肺癌细胞生长的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6): 460 – 464, 548.
- [21] 涂金晶, 王磊, 任清泉, 等. 乳浆大戟抑制人宫颈癌细胞增殖迁移和诱导细胞凋亡的研究 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2016, 14(4): 1 – 5.
- [22] Chung FS, Santiago JS, Jesus MF, et al. Disrupting P – glycoprotein function in clinical settings: what can we learn from the fundamental aspects of this transporter [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(8): 1583 – 1598.

[收稿日期 2017 – 03 – 10; 责任编辑 梁毅]