

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.005

· 基础研究 ·

## FANCF在三阴性乳腺癌细胞紫杉醇耐药中的作用及其机制

马芸<sup>1,2</sup>, 柴文英<sup>2</sup>, 李姝墨<sup>2</sup>, 董坚<sup>3</sup> (1. 昆明医科大学, 云南昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院 乳腺外科, 云南昆明 650032; 3. 昆明医科大学第三附属医院, 云南昆明, 650106)

**[摘要]** **目的:** 建立三阴性乳腺癌紫杉醇耐药细胞株并考察FA/BRCA通路相关基因 *FANCF* 在该细胞株紫杉醇耐药中的作用。**方法:** 以药物浓度递增法诱导三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 成为紫杉醇耐药细胞株, 采用 CCK8 法检测细胞的耐药指数, 流式细胞术检测细胞的生长周期, qRT-PCR 检测 FA/BRCA 通路相关基因 *FANCF* 的表达; Western blotting 法验证相关蛋白的表达。对 MDA-MB-231 敏感细胞和紫杉醇耐药细胞中 *FANCF* 的表达进行敲减, 并在 mRNA 和蛋白水平进行敲减效果验证, 以 CCK8 法检测紫杉醇对该两种细胞的 IC<sub>50</sub>。**结果:** MDA-MB-231 细胞紫杉醇诱导 3 个月后的耐药指数为 9.9, 该细胞的 G0/G1 期细胞增多且 S 期细胞减少, 细胞中 *FANCF* mRNA 和蛋白表达水平显著升高。*FANCF* 敲低后无论 MDA-MB-231 还是 MDA-MB-231/PTX 细胞的凋亡增加, 对紫杉醇敏感性显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:** *FANCF* 基因在乳腺癌紫杉醇耐药中具有重要作用, 可能是乳腺癌治疗的一个潜在靶点。

**[关键词]** 乳腺癌; MDA-MB-231 细胞; 紫杉醇; 耐药; FA/BRCA 相关基因; *FANCF* 基因

**[中图分类号]** R737.9; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0240-06

## The effects of *FANCF* on paclitaxel-resistant triple negative breast cancer cell

MA Yun<sup>1,2</sup>, CHAI Wenyong<sup>2</sup>, LI Shumo<sup>2</sup>, DONG Jian<sup>3</sup> (1. Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China; 2. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, Yunnan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish paclitaxel (PTX)-resistant human triple negative breast cancer cell line and to examine the expression profile of FA-related genes and *FANCF*, the correlation between the expression of FA-related genes, *FANCF* and PTX-resistance in breast cancer were further analyzed. **Methods:** PTX-resistant MDA-MB-231 cell line was established by means of long-term PTX-exposed culture. The sensitivity of the cells to paclitaxel was determined by the CCK8 assay. The cell cycle distribution was examined by flow cytometry after exposure to the paclitaxel. The expression of FA-related gene mRNA and *FANCF* protein were examined by using real time quantitative PCR and Western blotting. The expression of *FANCF* in the cells was reduced by RNAi interference technology and the effect of the RNAi was verified. **Results:** MDA-MB-231/PTX cell showed a 9.9-fold resistance to paclitaxel, indicating that the cell had acquired resistance to PTX. PTX treatment significantly induced G0/G1 arrest and the number of cells in phase S markedly decreased after exposure to PTX. The mRNA and protein expression of *FANCF* was significantly higher in PTX-resistant cell than that in PTX-sensitive parental cell, Knockdown of *FANCF* induced apoptosis in MDA-MB-231/PTX cell as well as in parental cell. *FANCF* knockdown increased the sensitivity of paclitaxel to both MDA-MB-231 and MDA-MB-231/PTX cells ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** *FANCF* played an important role in PTX resistance of the breast cancer cells and *FANCF* might be a target for therapy aimed at reversing chemoresistance.

**[Key words]** breast cancer; MDA-MB-231 cell; paclitaxel; chemoresistance; FA/BRCA related genes; *FANCF* gene

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(3): 240-245. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.005]

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (No.81660472); 云南省卫生系统领军人才培养计划 (No.L-201212); 云南省细胞治疗技术转化医学重点实验室基金 (No.2015DG034)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81660472), the Yunnan Health System Leader Training Program (No. L-201212), and the Key Medical Laboratory Fund of Cell Therapy Technology Transfer of Yunnan Province (No. 2015DG034)

**[作者简介]** 马芸 (1979-), 女, 博士生, 主治医师, 主要从事乳腺肿瘤诊治方面的研究, E-mail: magppv@sina.com

**[通信作者]** 董坚 (DONG Jian, corresponding author), 教授, 博士生导师, 主要从事恶性肿瘤诊治方面的研究, E-mail: dongjian18@yahoo.com

乳腺癌是病死率位居第二的常见女性恶性肿瘤。自20世纪70年代以来,乳腺癌的发病率一直位居女性肿瘤的首位,并且以每年2%的速度递增<sup>[1]</sup>。原发性乳腺癌的治疗通常包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗和分子靶向治疗等。对于大部分乳腺癌患者,尤其三阴性乳腺癌和晚期乳腺癌的患者,化疗是最常用的治疗方法,而耐药性的快速产生极大地制约了化疗的疗效。化疗药物耐药性的产生是降低乳腺癌患者治愈率的主要原因。紫杉醇(paclitaxel, PTX)常用于乳腺癌等多种癌症的治疗。尽管对于乳腺癌细胞耐药性的研究已经较为深入,但耐药性产生的机制以及如何克服耐药性产生等诸多问题仍有待深入研究。目前关于乳腺癌耐药研究主要通过体外药物诱导建立肿瘤耐药细胞株<sup>[1-2]</sup>,对比耐药细胞与敏感细胞中基因的差异表达<sup>[3]</sup>,从而探讨耐药相关的基因及其可能的机制<sup>[4-6]</sup>。FA/BRCA通路蛋白目前发现有16个,能特异性地作用于DNA损伤修复<sup>[7]</sup>,其在乳腺癌PTX耐药中的作用目前尚未见报道。本研究旨在通过PTX诱导建立乳腺癌耐药细胞株,观察FA/BRCA通路中几个关键基因在PTX耐药过程中的表达变化,从而探讨FA/BRCA通路相关基因,尤其是*FANCF*基因在PTX耐药发生中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞系及主要试剂

乳腺癌细胞系MDA-MB-231购自中国科学院昆明动物研究所,采用含10%胎牛血清的DMEM培养基按常规方法复苏传代培养。胎牛血清(10099-141)和DMEM(Hyclon)为Gibco公司产品,EDTA-胰酶、DMSO、MTT、PBS均购自Sigma公司,TRIzol(TR118)购自MRC公司,cDNA合成试剂盒All-in-One™ First-Strand cDNA Synthesis Kit和实时荧光定量PCR(qRT-PCR)试剂盒SYBR Green Master with Rox购自GeneCopia公司。*FANCF*抗体(35736)为SAB公司产品, $\beta$ -Actin(AB6276)为Abcam公司产品,凋亡检测试剂盒(559763)为美国BD公司产品。PTX购自索莱宝公司。

### 1.2 PTX耐药乳腺癌细胞株的建立

MDA-MB-231细胞增殖到对数生长期,  $1 \times 10^5$ 个/ml接种于6孔板中,待细胞汇合至80%时,以低剂量PTX 0.5  $\mu\text{g/ml}$ 加入细胞中开始诱导耐药,加入药物2~3 d后细胞状态良好,则增加药物质量浓度的50%,连续诱导3个月,获得PTX耐药细胞株MDA-MB-231/PTX。

### 1.3 CCK8法检测药物活性和细胞增殖活力

将  $1 \times 10^4$ 个/ml细胞悬液接种到含有10倍稀释

药物的96孔细胞培养板上,每个稀释度设3个重复孔,同时设置不含药物的对照孔。培养48 h后用CCK8法测 $D_{450}$ ,计算 $IC_{50}$ 值,即对50%的细胞产生抑制时的药物浓度。耐药指数RI(resistant drug index, RI) =  $IC_{50}(\text{耐药细胞})/IC_{50}(\text{敏感细胞})$

### 1.4 siRNAs的序列合成与转染

*FANCF*-siRNAs由广州锐博生物科技有限公司合成设计合成。Si-h*FANCF*\_101序列:5'-GGT-CAACGTTTGCACATATG-3';非特异性序列NControl\_05815(SiN05815122147)为阴性对照。

转染前1 d,将  $1.0 \times 10^5$ 个细胞接种于24孔板上,细胞汇合达70%左右时通过Lipofectamine 2000(Invitrogen)试剂进行瞬时转染。转染siRNA的终浓度为20 nmol/L。设转染实验组、阴性对照组和空白对照组。转染6 h后更换培养基继续培养,48~72 h后进行转染后的其他实验检测。

### 1.5 qRT-PCR法检测FA/BRCA通路相关基因表达

细胞RNA提取参照MRC公司TRIzol试剂说明书方法进行,提取的RNA使用紫外分光光度计测定浓度和纯度后,采用Genecopia公司的All-in-One™ First-Strand cDNA Synthesis Kit试剂盒进行逆转录反应,条件如下:42  $^{\circ}\text{C}$ , 60 min、70  $^{\circ}\text{C}$ , 5 min。随后采用SYBR Green Master with Rox试剂盒在ABI 7900HT仪器上进行定量PCR反应,条件如下:95  $^{\circ}\text{C}$ 、10 min, 95  $^{\circ}\text{C}$ 、15 s、60  $^{\circ}\text{C}$ 、30 s、40个循环。qRT-PCR引物由昆明硕擎公司合成,序列见表1。以*GAPDH*为内参,以公式 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算相关基因表达量。

### 1.6 Western blotting检测FA/BRCA通路相关蛋白表达

离心收集细胞,用预冷PBS洗1次,加入RIPA裂解液,煮沸5 min,BCA法定量蛋白后,行10% SDS-PAGE, PVDF膜转印,5%脱脂奶粉室温封闭1 h,一抗4  $^{\circ}\text{C}$ 过夜,二抗室温孵育1 h。采用ECL化学发光底物进行显色反应,用Image J软件进行灰度分析。

### 1.7 流式细胞术检测PTX处理后细胞的周期

将对数生长期的细胞消化处理,铺在6孔培养板上( $1 \times 10^6$ 个/孔)。过夜贴壁后,用PTX(2  $\mu\text{g/ml}$ )处理2 h,更换新鲜培养基,36 h后离心收集细胞,弃上清,用预冷PBS洗细胞2次,加入预冷70%乙醇,于4  $^{\circ}\text{C}$ 固定过夜后细胞进行染色。1 ml的PBS洗细胞1次,加入500  $\mu\text{l}$ 含50  $\mu\text{g/ml}$  PI的PBS、100  $\mu\text{g/ml}$  RNase A, 0.2% Triton X-100, 4  $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min。上流式细胞仪检测。

### 1.8 流式细胞术检测PTX处理后细胞的凋亡

对数生长期细胞加入6孔板中培养24 h,汇合度达到70%左右后进行siRNA转染,分为敲低实验组、阴性对照组和未处理组。加入500  $\mu\text{l}$ 的结合缓冲液

液悬浮细胞,加入 5  $\mu$ l Annexin V-FITC 和 10  $\mu$ l PI 混匀,室温避光孵育 15 min 后采用流式细胞仪检测。

表 1 qRT-PCR 引物序列  
Tab. 1 qRT-PCR primer sequences

Gene	Primer Sequence	Size (bp)	Gene ID
FANCA	F CACACGCTTGGCAGTGTAAT	135	XM_017023046.1
	R CGCAAAGCTCCACTCTCTCT		
FANCD2	F TCCGACTTGACCCAAACTTC	189	NM_033084.4
	R GTGATGGCAAAACACAATGC		
FANCF	F CTAAGTCCCTGGAGACCTG	130	NM_022725.3
	R CGCTGAGACCCAAAACCTTGT		
FANCI	F AAGCGGGTAAAGCCAAAAC	157	XM_011521767.2
	R CGCATAAACTCATTGCTGGA		
BRCA1	F GAGTGAACCCGAAAATCCTTC	235	NM_007294.3
	R ACTGATTTTCATCCCTGGTTCC		
ABCBI	F AGGAAGACATGACCAGGTATGC	184	NM_001348946.1
	R CCAACATCGTGCACATCAAAC		
GAPDH	F CGCTGAGTACGTCGTGGAGTC	172	NM_001289746.1
	R GCTGATGATCTTGAGGCTGTTGTC		

1.9 统计学处理

采用 Gaphpad Prism 6.0 软件,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,以 *t* 检验进行差异性分析,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTX 耐药细胞株的成功建立

CCK8 法测定了 PTX 对 MDA-MB-231 细胞的体

外抑制活性,结果(图 1A)发现细胞对 PTX 的敏感性较高,  $IC_{50}$  为  $(2.32 \pm 2.10) \mu\text{g/ml}$ , PTX 对 MDA-MB-231 细胞表现出较强的抑制作用,且有较好的剂量反应关系。耐药诱导 3 个月后,细胞对 PTX 的敏感性显著下降,  $IC_{50}$  上升为  $(22.87 \pm 2.10) \mu\text{g/ml}$ , 耐药指数为 9.9。诱导过程中,检测了多药耐药基因 *ABCBI* 的表达(图 1B), *ABCBI* 在 PTX 诱导后表达显著上调,以上结果表明 MDA-MB-231 PTX 耐药细胞株诱导成功。

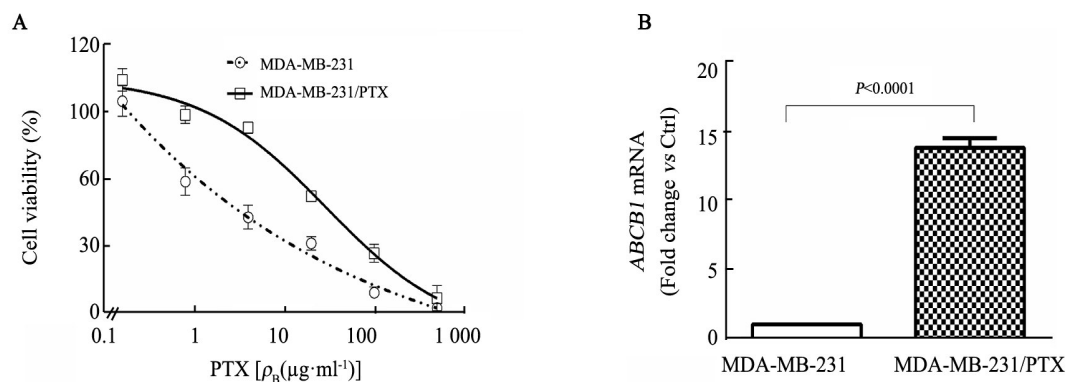


图 1 PTX 耐药细胞株的建立(A)及其多药耐药基因 *ABCBI* mRNA(B)的表达

Fig.1 PTX sensitivity (A) and multi-drug resistance gene *ABCBI* mRNA expression (B) alteration of MDA-MB-231/PTX cell and its parent cell

2.2 PTX 对耐药细胞株细胞周期无影响

流式细胞检测结果(图 2)显示,PTX 短时处理阻滞细胞由 G0/G1 期向 S 期进展,形成 G0/G1 期停滞。PTX 耐药细胞 MDA-MB-231/PTX 与敏感细胞相比,

G1/G0 期细胞增多,G2/M 期减少。细胞周期停滞现象与耐药细胞相比不明显,说明细胞对药物已经有较好的适应性。



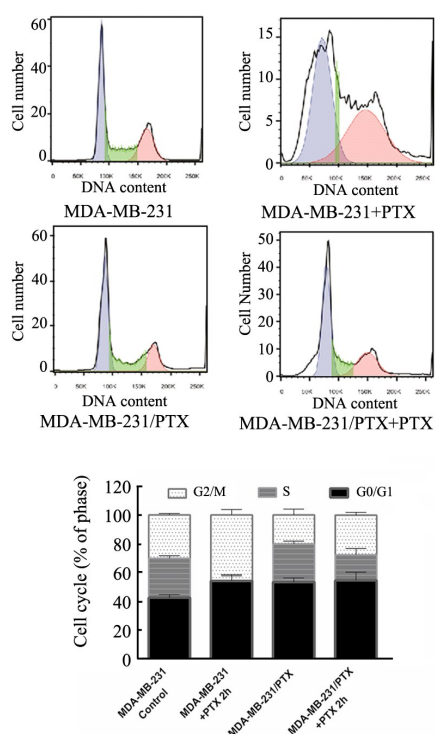


图2 PTX对耐药和非耐药细胞株细胞周期的影响  
Fig. 2 Cell cycle distribution in PTX-resistant MDA-MB-231 and its parental cells

2.3 耐药细胞中 *FANCF* mRNA 和蛋白的表达均明显增加

检测 MDA-MB-231 细胞 FA/BRCA 通路中相关基因的表达, 结果(图3)显示, PTX 耐药后, MDA-MB-231/PTX 细胞中 *FANCF* mRNA 和蛋白的表达均显著增加 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

2.4 siRNA 转染后 MDA-MB-231 细胞中 *FANCF* mRNA 和蛋白表达均下调

siRNA 瞬时转染后 qRT-PCR 和 Western blotting 检测结果(图4)显示, siRNA 干扰组 *FANCF* mRNA 表达量 ( $0.41 \pm 0.05$ ) 较空白对照组 (1.00) 及阴性对照组 ( $0.94 \pm 0.03$ ) 显著降低 ( $P < 0.05$ ); siRNA 干扰组 *FANCF* 蛋白表达量 ( $0.47 \pm 0.13$ ) 较空白对照组 (1.00) 及阴性对照组 ( $1.16 \pm 0.23$ ) 亦显著降低 ( $P < 0.05$ ); 阴性对照组与细胞对照组差异无统计学意义。

2.5 siRNA 转染后 MDA-MB-231 细胞对 PTX 的敏感性明显提高

*FANCF* 敲低后, PTX 对 MDA-MB-231 细胞的生长抑制  $IC_{50}$  下降更显著 [ $(0.74 \pm 1.80)$  vs  $(2.71 \pm 2.60)$   $\mu\text{g/ml}$ ]; PTX 对 MDA-MB-231/PTX 耐药细胞的生长抑制  $IC_{50}$  也明显下降 [ $(11.90 \pm 2.90)$  vs  $(43.60 \pm 3.10)\%$ ,  $P < 0.01$ ; 图5]。

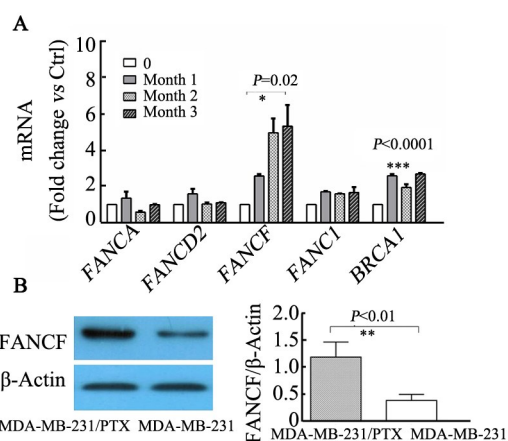


图3 MDA-MB-231/PTX 细胞中 FA/BRCA 通路相关基因(A) 和 *FANCF* 蛋白(B) 的表达  
Fig. 3 The expression of FA/BRCA relative genes (A) and *FANCF* protein (B) in MDA-MB-231/PTX cells and its parental cells

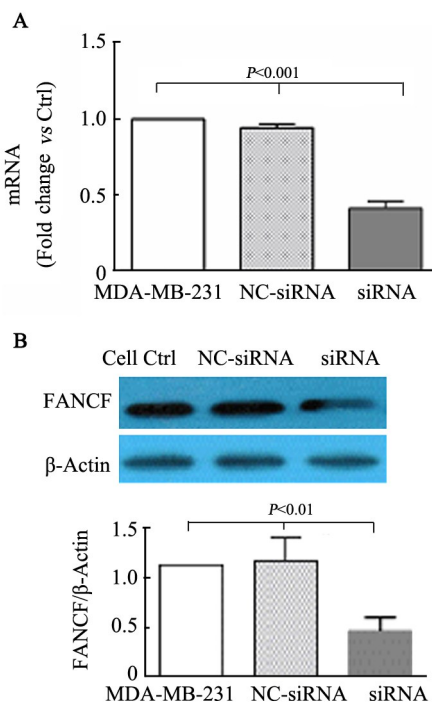


图4 siRNA 干扰后 MDA-MB-231 细胞中 *FANCF* mRNA(A) 和蛋白(B) 表达下降  
Fig. 4 The expression of *FANCF* mRNA(A) and protein(B) reduced after siRNA interference in MDA-MB-231 cells

2.6 转染 siRNA 明显促进乳腺癌细胞凋亡

流式细胞仪对 4 组细胞进行凋亡检测结果(图6)显示, 在 MDA-MB-231 细胞中, 转染组较阴性对照组细胞早期凋亡率明显上升 [ $(3.2 \pm 2.13)\%$  vs  $(2.4 \pm 1.29)\%$ ,  $P < 0.05$ ]; 在 MDA-MB-231/PTX 耐药细胞中, 转染组细胞早期凋亡率显著高于阴性对照组 ( $P < 0.05$ ), 说明敲低 *FANCF* 能够促进乳腺癌细胞 MDA-MB-231 及其 PTX 耐药细胞株发生早期凋亡。

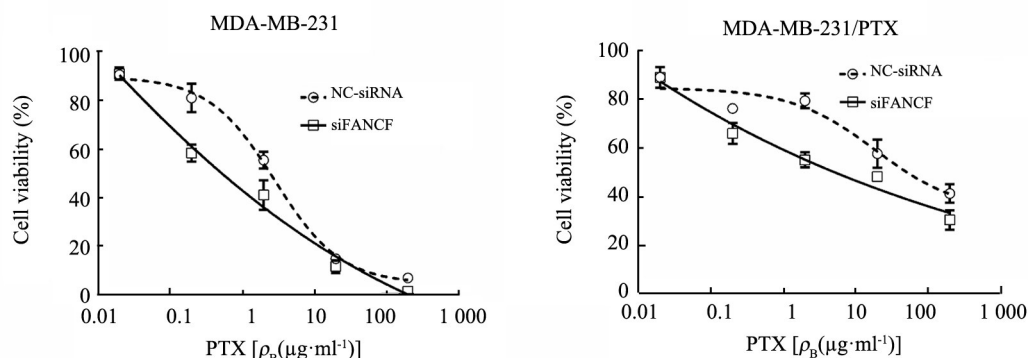


图5 *FANCF*敲低能增强MDA-MB-231和MDA-MB-231/PTX细胞对PTX的敏感性

Fig.5 *FANCF* knockdown enhanced sensitivity to PTX in MDA-MB-231/PTX cell and its parental cell

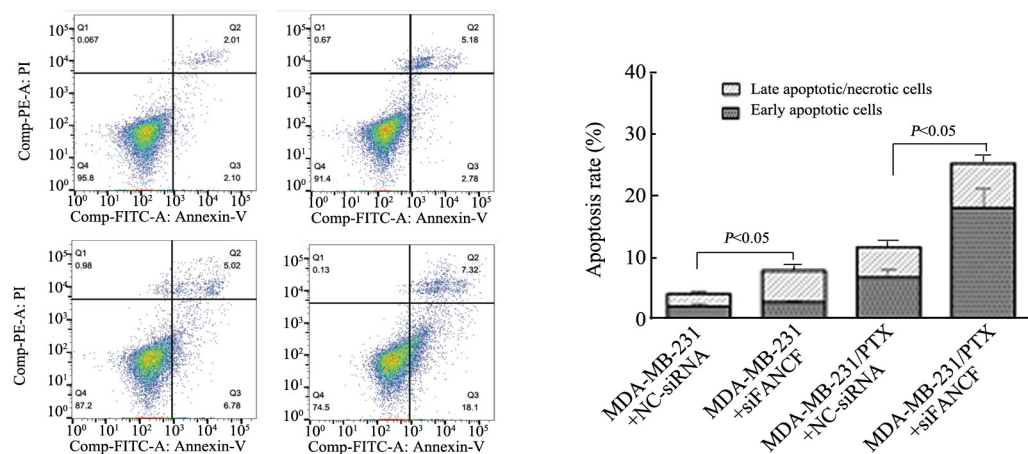


图6 敲减 *FANCF*能促进MDA-MB-231和MDA-MB-231/PTX细胞的凋亡

Fig. 6 The impact of *FANCF* knockdown on apoptosis rate of PTX-resistant MDA-MB-231 cell and its parental cell

### 3 讨论

PTX是乳腺癌化疗药物中的主要药物之一,目前PTX化疗常常受到耐药性的限制。在过去几十年中,研究者对PTX的耐药机制进行了大量的研究,发现了多种导致PTX耐药性产生的可能分子机制<sup>[8]</sup>,且提出了与相对应的解决方案<sup>[9-10]</sup>。同时也提出了可利用现代制药手段来改进PTX的药物提呈<sup>[11-12]</sup>,或利用纳米技术<sup>[13]</sup>等方法来提高PTX的疗效。

FA/BRCA信号通路在细胞的DNA修复、细胞周期、凋亡、信号转导等方面都发挥着重要的功能,该通路包含的8个FA蛋白:FANCA、FANCB、FANCC、FANCE、FANCF、FANCG、FANCL和FANCM,它们共同组装成为FA核心复合体。单泛素化核内的FANCD2和FANCI,并与下游的FA蛋白共同作用参与DNA损伤修复。其中FANCD2、FANCI、FANCF等是该通路的关键基因,发挥着重要作用。Chen等<sup>[14]</sup>发现,在药物敏感细胞中过表达FANCF基因会诱导

细胞出现耐药表型。FANCD2的泛素化在多发性骨髓瘤耐药中扮演了一个重要角色<sup>[15]</sup>。FANCD2泛素化和FANCF脱甲基化与卵巢细胞癌细胞的顺铂耐药性相关<sup>[16]</sup>。通过基因启动子的甲基化和RNA干扰抑制FANCF能够增加肿瘤细胞对药物的敏感性<sup>[17]</sup>。

本实验采用PTX药物浓度递增法建成了乳腺癌细胞MDA-MB-231的PTX耐药细胞株,其G0/G1期细胞比例增加,S期和G2/M期细胞比例减少,表明PTX能够阻滞乳腺癌细胞增殖,这与细胞培养过程中发现耐药细胞的增殖速度减慢相一致,该结果也与PTX具有放射增敏作用报道<sup>[18]</sup>相吻合。在此基础上检测了耐药细胞中FA/BRCA通路中几个关键基因mRNA的表达水平,结果发现耐药细胞中FANCF mRNA和蛋白表达水平显著上调。Dai等<sup>[19]</sup>在顺铂耐药的肺癌细胞A549/DDP和SK-MES-1中通过RNAi技术敲低FANCF、FANCL和FANCD2的表达,提高了细胞对顺铂的敏感性,并有效抑制了细胞的增殖。Yao等<sup>[20]</sup>报道在多柔比星耐药的白血病细胞

中FA蛋白表达上调,通过siRNA下调其基因表达后,药物敏感性上升,说明FA/BRCA信号通路在白血病细胞的多柔比星耐药发生过程中扮演重要角色。

本研究发现,PTX诱导耐药后三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231中*FANCF* mRNA和蛋白表达水平明显升高,提示该基因可能在乳腺癌PTX醇耐药发生中具有一定作用。*FANCF*敲低后MDA-MB-231细胞凋亡增加,并且对PTX的药物敏感性升高。据此推测,*FANCF*在PTX耐药发生过程中具有重要作用,具体机制尚需进一步研究。

本研究检测FA/BRCA通路中关键基因*FANCF*在乳腺癌PTX耐药细胞中的表达变化,并对耐药中差异表达的*FANCF*基因进行了耐药机制的初步探讨,为克服乳腺癌PTX治疗的耐药性提供了新思路。

### [参 考 文 献]

- [1] CHEN S Y, HU S S, DONG Q, et al. Establishment of paclitaxel-resistant breast cancer cell line and nude mice models, and underlying multidrug resistance mechanisms in vitro and in vivo[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10): 6135-6140. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.10.6135.
- [2] ZUO K Q, ZHANG X P, ZOU J, et al. Establishment of a paclitaxel resistant human breast cancer cell strain (MCF-7/Taxol) and intracellular paclitaxel binding protein analysis[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(4): 1428-1435. DOI:10.1177/147323001003800424.
- [3] PAVLIKOVA N, BARTONOVA I, DINCAKOVA L, et al. Differentially expressed proteins in human breast cancer cells sensitive and resistant to paclitaxel[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2): 822-830. DOI: 10.3892/ijo.2014.2484.
- [4] TENG P N, BATEMAN N W, WANG G, et al. Establishment and characterization of a platinum- and paclitaxel-resistant high grade serous ovarian carcinoma cell line[J]. *Hum Cell*, 2017, 30(3): 226-236. DOI: 10.1007/s13577-017-0162-1.
- [5] PANAYOTOPOULOU E G, MÜLLER A K, BÖRRIES M, et al. Targeting of apoptotic pathways by SMAC or BH3 mimetics distinctly sensitizes paclitaxel-resistant triple negative breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45088-45104. DOI: 10.18632/oncotarget.15125.
- [6] LI Q Q, CAO X X, XU J D, et al. The role of P-glycoprotein/cellular prion protein interaction in multidrug-resistant breast cancer cells treated with paclitaxel[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(3): 504-515. DOI: 10.1007/s00018-008-8548-6.
- [7] KOTTEMANN M C, SMOGORZEWSK A, SMOGORZEWSK A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA cross-links[J]. *Nature*, 2013, 493(7432): 356-363. DOI: 10.1038/nature11863.
- [8] WEN J, YEO S, WANG C, et al. Autophagy inhibition re-sensitizes pulse stimulation-selected paclitaxel-resistant triple negative breast cancer cells to chemotherapy-induced apoptosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(3): 619-629. DOI: 10.1007/s10549-015-3283-9.
- [9] MUTHUSAMY G, BALUPILLAI A, RAMASAMY K, et al. Ferulic acid reverses ABCB1-mediated paclitaxel resistance in MDR cell lines[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786: 194-203. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.05.023.
- [10] YANG J, WU Y, WANG X, et al. Chemoresistance is associated with overexpression of HAX-1, inhibition of which resensitizes drug-resistant breast cancer cells to chemotherapy[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317692228. DOI: 10.1177/1010428317692228.
- [11] ZONG Y, WU J, SHEN K. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17360-17372. DOI: 10.18632/oncotarget.14477.
- [12] ZHANG T, LUO J, FU Y, et al. Novel oral administrated paclitaxel micelles with enhanced bioavailability and antitumor efficacy for resistant breast cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 150: 89-97. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.11.024.
- [13] BRUFESKY A. nab-Paclitaxel for the treatment of breast cancer: an update across treatment settings[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2017, 6: 7[2017-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5361712/>. DOI: 10.1186/s40164-017-0066-5.
- [14] CHEN Q, VAN DER SLUIS P C, BOULWARE D, et al. The FA/BRCA pathway is involved in melphalan-induced DNA interstrand cross-link repair and accounts for melphalan resistance in multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2005, 106(2): 698-705.
- [15] XIAO H, XIAO Q, ZHANG K, et al. Reversal of multidrug resistance by curcumin through FA/BRCA pathway in multiple myeloma cell line MOLP-2/R[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(4): 399-404. DOI: 10.1007/s00277-009-0831-6.
- [16] TANIGUCHI T, TISCHKOWITZ M, AMEZIANE N, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 568-574.
- [17] ZHAO L, LI N, YU J K, et al. RNAi-mediated knockdown of FANCF suppresses cell proliferation, migration, invasion, and drug resistance potential of breast cancer cells[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(1): 24-34. DOI: 10.1590/1414-431X20132938.
- [18] YAO C, DU W, CHEN H, et al. Involvement of fanconi anemia genes FANCD2 and FANCF in the molecular basis of drug resistance in leukemia[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4605-4610. DOI: 10.3892/mmr.2015.3288.
- [19] DAI C H, LI J, CHEN P, et al. RNA interferences targeting the fanconi anemia/BRCA pathway upstream genes reverse cisplatin resistance in drug-resistant lung cancer cells[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22: 77. DOI: 10.1186/s12929-015-0185-4.
- [20] YAO C, DU W, CHEN H, et al. The fanconi anemia/BRCA pathway is involved in DNA interstrand cross-link repair of adriamycin-resistant leukemia cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(3): 755-762. DOI: 10.3109/10428194.2014.935363.

[收稿日期] 2017-12-16

[修回日期] 2018-02-23

[本文编辑] 韩丹