

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.014

· 综述 ·

卵巢癌多药耐药分子机制的研究进展

Research progress on molecular mechanisms of multidrug resistance in ovarian cancer

丁秋花 综述; 史道华 审阅(福建省妇幼保健院 药剂科; 福建医科大学附属第一医院, 福建 福州 350001)

[摘要] 卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 其中以上皮性卵巢癌最多见, 发病率及病死率均居高不下, 对女性生命造成严重威胁。化疗是重要的治疗手段之一, 但多药耐药(multidrug resistance, MDR)是卵巢癌复发和难治的主要原因。卵巢癌MDR的发生和发展是多因素参与的极其复杂的过程, 其机制尚不十分明确, 探明卵巢癌MDR发生的分子机制, 有利于寻找敏感的治疗分子靶标, 从而提高卵巢癌的治疗效果。本文就影响卵巢癌细胞内药物外排、细胞凋亡及自噬、细胞信号转导通路以及卵巢癌干细胞、卵巢癌的肿瘤异质性和非编码RNA等耐药因素的分子机制作一综述。

[关键词] 卵巢癌; 多药耐药; 分子机制

[中图分类号] R737.31; R966 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0807-06

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 其中以上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)最多见, 其病死率占妇科肿瘤的首位^[1]。由于卵巢深居盆腔, 其肿瘤发生时缺乏典型症状, 且尚无有效的筛查方法早期发现, 确诊时常常处于晚期合并转移, 治疗上须以化疗为主, 生物治疗为辅。铂类和紫杉醇(paclitaxel, PTX)作为卵巢癌的一线治疗药物, 提高了患者总体生存率。然而, 内源性或获得性多药耐药(multidrug resistance, MDR)仍然是卵巢癌治疗获益的主要挑战^[2]。因此探明卵巢癌MDR发生的分子机制, 寻找敏感分子靶标并解决耐药, 进而提高患者的临床疗效和预后, 是卵巢癌治疗亟待解决的重大课题。卵巢癌MDR机制包括细胞内药物外排、凋亡异常、自噬增强、信号转导通路异常, 以及卵巢癌干细胞、卵巢癌的肿瘤异质性和非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)介导的卵巢癌MDR新机制, 本文就这几方面的分子机制作一综述。

1 细胞内药物外排

药物外排增加是肿瘤细胞内有效药物浓度降低的主要原因之一, 而三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运体超家族是介导这一机制发生的主要外排泵。ABC转运蛋白是一类特殊的膜转运蛋白, 包含A~G 7个亚家族。ABC转运蛋白在结构上由2个核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD)和2个穿膜结合结构域(transmembrane binding domain, TMD)组成^[3]; 在功能上其可介导多种结构和不同机制的细胞毒化合物主动穿膜流出。研究^[4]证实, ABC转运蛋白表达水平增加或功能增强是介导肿瘤MDR的主要机制之一。ABC转运蛋白家族的3个主要成员分别是ABCB1编码的多药耐药蛋白1

(MDR1, 也称为P-糖蛋白或P-gp)和多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance associated protein 1, MRP1), 以及ABCG2编码的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP), 这3个成员与卵巢癌的MDR密切相关^[5]。

1.1 P-gp表达增加

P-gp为170 000的穿膜糖蛋白, 首次在耐药的中国仓鼠卵巢癌细胞中发现, 由第7号染色体上的ABCB1基因编码, 是一种ABC转运蛋白家族的药物外排泵^[6]。最近研究^[8]显示, ABCB1过表达机制是染色体7q11.2-21位点扩增, 导致P-gp和MDR表达增加^[7]; ABCB1基因与上游基因SLC25A40的转录融合, 上调其表达。当肿瘤细胞长期接触抗肿瘤药物时, ABCB1基因被诱导, 并大量翻译表达P-gp; 当耐药细胞接触抗肿瘤药物时, P-gp结合药物分子, ATP水解释放能量将药物从细胞内转运到细胞外, 使细胞内药物浓度下降^[9]。研究^[10]发现, 耐药患者的卵巢癌组织中P-gp的表达水平明显高于癌旁组织。PTX具有疏水性, 与P-gp亲和力强, P-gp过表达是卵巢癌产生PTX获得性耐药的重要机制之一; P-gp在卵巢癌PTX耐药细胞A2780T的线粒体中高表达和功能活性增强, 罗丹明123(rhodamine123, Rho123)流出率显著增加43.2%, P-gp抑制剂环孢素A(ciclosporin A, CsA)可

[基金项目] 福建省自然科学基金资助项目(No. 2019J01508)。Project supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2019J01508)

[作者简介] 丁秋花(1983-), 女, 硕士生, 主要从事妇科肿瘤药物治疗的研究, E-mail: 32176562@qq.com

[通信作者] 史道华(SHI Daohua, corresponding author), 博士, 教授、主任药师, 硕士生导师, 主要从事临床药理学与药理学研究, E-mail: shidh@fjmu.edu.cn

部分逆转 PTX 的耐药^[11]。

1.2 MRP1 表达增加

MRP1 是由 ABCC1 基因编码的耐药蛋白。ABCC1 最初在抗蒽环类抗生素的细胞系 H69AR 和 HL60/Adr 中发现, 目前有 9 个成员。MRP1 的拓扑模型包含 2 个穿膜结构域 (TMD1 和 TMD2), 每个结构域后面是一个 NBD 以及第 3 个 NH₂ 末端 TMD^[12]。研究^[13]证实, 高表达 MRP1 的细胞对多种抗肿瘤药物如长春新碱 (vincristine, VCR)、依托泊苷 (etoposide, VP-16) 和多柔比星 (doxorubicin, DOX) 均有抗性。内源性 MRP1/ABCC1 过表达可增加抗肿瘤药物外排, 引起卵巢癌细胞内药物蓄积减少而产生 MDR 现象, MRP1 调节剂可选择性杀死高表达 MRP1 的癌细胞^[14-15]。另有研究^[16]发现, 与药物敏感的人卵巢癌细胞 A2780 相比, 降低耐顺铂 (cisplatin, DDP) 衍生物 A2780/RCIS 细胞的 MRP1 mRNA 表达水平, 可增加对 DOX 的细胞敏感性, 下调 MRP1 转运蛋白的表达可改善卵巢癌细胞的 MDR。

1.3 BCRP 表达增加

人乳腺癌抗性蛋白 (BCRP1/ABCG2) 是 ABC 转运蛋白超家族 G 亚家族的第 2 个成员。BCRP 外排米托蒽醌 (mitoxantrone, MITX)、托泊替康 (topotecan, TPT) 和甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 等治疗药物, 产生耐药^[17]。研究^[18]发现, 卵巢癌可检测到 BCRP mRNA 和蛋白质过表达, 将源自 BCRP mRNA 的反义硫代磷酸酯寡核苷酸引入 TPT 抗性细胞, 可导致细胞内 Rho123 浓度显著增加, 提示细胞内药物浓度降低由 BCRP 基因产物介导。卵巢癌干细胞是肿瘤化学耐药性和复发的来源之一, 低氧微环境有助于产生肿瘤干细胞的化学耐药性, 其机制是缺氧或 DOX 治疗诱导缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2, HIF-2 α) 过表达, 从而直接促进 BCRP 的转录和表达, 增加药物外排产生对 DOX 耐药。因此, 靶向 HIF-2 α /BCRP 轴可逆转卵巢癌对 DOX 的耐药性^[19]。

2 细胞凋亡异常

化疗药物的毒性主要是触发了肿瘤细胞程序化死亡通路。肿瘤细胞凋亡是大多数化疗药物作用的共同途径, 通过凋亡发挥抗肿瘤效应的有 DDP、PTX、VP-16、氟尿嘧啶 (fluorouracil, FU)、VCR 等。最近的研究^[20]表明, 促凋亡和抗凋亡途径的失控是治疗药物产生和维持耐药的关键因素, 也是参与卵巢癌 MDR 的重要机制之一。

2.1 Bcl-2 表达增加

Bcl-2 具有抑制凋亡的作用, 可作为细胞凋亡的屏障, 过表达能延迟或阻止多种刺激诱导的细胞凋亡, 从而促进肿瘤的发展和对抗肿瘤治疗的抵抗^[21]。高

度浆液性卵巢癌 (highly serous ovarian cancer, HGSOC) 通常对铂类和紫杉烷类的初始治疗敏感, 但大多数患者因化疗耐药而肿瘤复发。利用功能基因组筛选发现, HGSOC 细胞抗凋亡基因 Bcl-2 与化疗耐药相关^[22]。抗凋亡蛋白 Bcl-2 可调控卵巢癌细胞的耐药性, Bcl-2 抑制剂与化疗药物联合应用可诱导卵巢癌细胞凋亡。另有研究^[23]发现, Bcl-2 过表达可介导卵巢癌细胞对 DDP 的耐药, siRNA 敲低 Bcl-2 或 Bcl-2 抑制剂 ABT-737 均可增强 DDP 诱导的细胞凋亡, DDP 的 IC₅₀ 分别降低 58.5% 和 88.2%, 靶向 Bcl-2 可增强卵巢癌细胞对 DDP 的敏感性, 联合应用 Bcl-2 家族蛋白抑制剂可能是治疗 DDP 耐药卵巢癌的一种有效策略。

相反, 有研究^[24]认为低表达 Bcl-2 可产生卵巢癌细胞对 DDP 或 PTX 的耐药。用 Bcl-2 构建稳定转染的 PTX/CsA 耐药 A2780 细胞系 (A2780TC), 可部分恢复 PTX 敏感性, 表明 Bcl-2 表达的下调与卵巢癌对 PTX 耐药有关。高表达的 Bcl-2 (天然存在或通过基因转染) 赋予人卵巢癌细胞对铂类药物的敏感而非耐药^[25]。因此, Bcl-2 在介导卵巢癌 MDR 中的作用与机制还值得深入研究。

2.2 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 表达增加

XIAP 是凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族中新发现的一个主要成员, 凋亡抑制作用最强, 可选择性结合并抑制 caspases-3、caspases-7 和 caspases-9 而阻断大部分的凋亡途径。XIAP 基因在大多数的肿瘤细胞中过表达, 与肿瘤的进展、复发、预后以及肿瘤治疗的耐药密切相关, 已成为治疗恶性肿瘤最有吸引力的靶标^[26]。研究^[27]发现, XIAP 可介导卵巢癌对卡铂 (carboplatin, CBP) 的敏感性, 可作为 CBP 耐药的卵巢癌治疗新靶标。XIAP mRNA 和蛋白的高表达与卵巢癌 PTX 的耐药性也有关, 通过 siRNA 特异性降低 XIAP 的表达可诱导卵巢癌细胞凋亡, 增加耐药细胞对 PTX 的敏感性^[28]。同样, 在 EOC 组织和细胞系中 XIAP 表达显著增加。下调 XIAP 的表达可抑制卵巢癌细胞增殖、诱导凋亡并增加 EOC 细胞对治疗药物的敏感性^[29]。因此, 增加肿瘤对凋亡的易感性是克服卵巢癌耐药的潜在策略。

3 细胞自噬增强

自噬是生物体用来克服各种应激状态的一种生存机制, 是肿瘤产生耐药的一种新机制^[30]。自噬作为细胞生存的途径, 可被各种因素 (如缺氧、生长因子缺乏和接触治疗药物) 激活, 从而满足细胞自身代谢和某些细胞器更新的能量需求。细胞自噬是一把双刃剑, 它参与 MDR 的发展同时保护癌细胞免受化疗

药物的毒性,但也可杀死凋亡途径中无活性的MDR癌细胞。抑制自噬可使耐药的癌细胞对治疗药物重获敏感并诱导肿瘤细胞凋亡,实现MDR的逆转^[31]。

聚ADP核糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPI)靶向PARP,为BRCA突变型晚期卵巢癌的一线维持治疗药物,疗效受限于获得性耐药。研究^[32]发现,奥拉帕尼(olaparib, AZD2281)治疗可增加毛细血管扩张性共济失调突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的磷酸化,同时降低蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的磷酸化并诱导自噬,用氯喹抑制自噬可增强卵巢癌细胞对PARPI的敏感性。PARPI诱导的自噬为卵巢癌细胞对PARPI耐药的一种适应性机制。

DDP是治疗卵巢癌的一线治疗药物,耐DDP的人卵巢癌细胞系SKOV3/DDP和A2780/DDP的自噬水平高于敏感的卵巢癌细胞系SKOV3和A2780。硫氧还蛋白相关蛋白14(thioredoxin related protein 14, TRP14)诱导细胞自噬介导卵巢癌细胞对DDP的耐药;3-甲基腺嘌呤或shRNA抑制自噬相关基因5(autophagy-related gene 5, ATG5)表达,可增强DDP诱导的细胞凋亡^[33]。DDP耐药的卵巢癌细胞出现ATG14高表达和自噬相关蛋白失调,miR-29c-3p调控FOXP1/ATG14途径抑制卵巢癌细胞自噬从而改善DDP的敏感性^[34]。

4 细胞信号通路异常

细胞信号转导系统具有调控细胞增殖、分化、代谢、防御及凋亡等作用。研究^[35]已证实,卵巢癌MDR产生的机制还包括细胞信号转导通路的异常,如核因子- κ B(NF- κ B)信号通路过度活化和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号通路的异常。

4.1 NF- κ B信号通路过度活化

NF- κ B是细胞内重要的核转录因子,参与机体的炎症反应、免疫应答,能调控细胞凋亡、应激反应,NF- κ B的过度激活与人类许多疾病如肿瘤、类风湿关节炎等相关,因此药物抑制NF- κ B信号转导通路已成为治疗相关疾病的重要手段。NF- κ B是卵巢癌发生的关键启动子^[36],其与肿瘤的MDR也有密切关联,在MDR1基因的第二个内含子中鉴定出一个共有的NF- κ B结合位点,并证明NF- κ B复合物可以与该内含子位点结合,启动MDR1的转录,由此产生MDR^[37]。

研究^[38]证实,卵巢癌细胞NF- κ B活性高,PTX等药物可诱导和提高这种活性,进而诱导ABCB1基因

的表达,导致卵巢癌PTX耐药;抑制NF- κ B的活性可降低PTX诱导的ABCB1的积累,增加卵巢癌对PTX敏感性。NF- κ B是已知促进肿瘤发生的转录因子,但也具有促凋亡作用,并且可能具有抑癌作用。有研究^[39]发现,NF- κ B可激活或抑制有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化发挥其促凋亡或抗凋亡作用,在卵巢癌进展和化疗耐药中发挥双相作用。因此,NF- κ B在介导卵巢癌MDR中的作用与机制还需进一步研究。

4.2 IGF信号通路异常

IGF系统包括IGF-1受体(IGF-1R)、胰岛素受体(insulin receptor, IR)-A和-B。这些受体与相应的配体IGF-I、IGF-II和胰岛素结合后被激活,在卵巢癌的发生、发展和治疗中起重要作用^[40]。研究^[41]发现,IGF信号的过度活化与肿瘤的MDR也有关系,过度活化的IGF-1调控MDR-1 mRNA表达,介导肿瘤的MDR。卵巢癌细胞IGF-1、IGF-1R和AKT蛋白水平升高,使用IGF途径抑制剂LY29400可抑制IGF-1R信号通路,浓度依赖性提高卵巢癌细胞对DDP的敏感性^[42]。耐药细胞IGF-2高表达且抑制IGF信号通路可恢复卵巢癌细胞对PTX的敏感性,可见IGF-2尤其对PTX耐药的卵巢癌是潜在的治疗靶标^[43]。

5 卵巢癌干细胞与耐药

卵巢癌干细胞特异性表面标志物有CD133、CD44和CD177等,对卵巢癌的治疗具有指导意义^[44]。将PTX和黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)siRNA封装为选择性药物递送系统,可改善CD44阳性卵巢癌细胞对PTX的耐药^[45]。研究^[46-47]发现,醛脱氢酶基因(aldehyde dehydrogenase gene, ALDH)高表达介导卵巢癌干细胞对DDP耐药。PARPI可诱导CD133和CD117卵巢癌干细胞的富集,用于复发性卵巢癌治疗,而卵巢癌干细胞固有存在DNA损伤修复能力可介导对PARPI的耐药^[48]。卵巢癌干细胞ABCB1高表达,参与卵巢癌的MDR^[49-50],AS602801可下调MDR1使卵巢癌干细胞对PTX敏感^[51]。

6 ncRNA异常表达

ncRNA可分微小RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),是MDR不可或缺的^[52-53]。研究^[54-55]表明,卵巢癌中有多个miRNA表达异常,且与MDR相关。外泌体miRNA通过靶向卵巢癌中的Cav1/P-gp/M2型巨噬细胞轴介导对PTX的化学抗性^[56]。miR-495可通过抑制MDR1表达,使MDR卵巢癌细胞对DOX和PTX敏感^[57]。HGSOc中LINC00515表达下调与铂类耐药密切相关,可作为预测铂耐药性的潜在生物标志

物^[58]。lncRNA GAS5 在耐 DDP 的 EOC 细胞中低表达,而过表达则可诱导卵巢癌细胞 G0/G1 停滞和细胞凋亡,可抑制 EOC 对 DDP 的抗性和肿瘤进展^[59]; lncRNA CASC11 过表达可介导卵巢鳞状细胞癌对奥沙利铂等铂类化学药物抗性的发展^[60]。

7 肿瘤异质性与耐药

肿瘤的异质性是恶性肿瘤的特征之一,表现在肿瘤的生长速度、侵袭能力、药物敏感性、预后等存在差异^[61]。研究^[62]发现,肿瘤异质性参与卵巢癌的 MDR。RB1、CDK4 和 P53 基因的突变是异质性重要的改变,可促进卵巢癌细胞对细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI)帕博西尼(palbociclib, PD-0332991)的化学耐药性^[63]。逆转录转座子 LINE-1 插入诱变是卵巢癌发生和癌症基因组异质性的常见组成部分,可诱导化学抗性基因 STC1 表达从而介导卵巢癌细胞对铂类药物耐药^[64]。

8 结 语

综上所述,卵巢癌 MDR 的分子机制十分复杂,涉及多种关联分子和途径,一种治疗药物的耐药可能有多种耐药机制参与其中,一种耐药机制可介导不同治疗药物的耐药,耐药的产生与卵巢癌细胞亚型、治疗药物种类以及患者个体差异等诸多因素有关。随着研究的深入,发现除 P-gp 介导 MDR 等经典机制外,还有多种新机制如卵巢癌干细胞、卵巢癌的肿瘤异质性及 ncRNA 亦可促进 MDR 在卵巢癌中的发展。卵巢癌 MDR 分子机制的揭示,根据这些耐药机制去指导研发新的靶向治疗策略,联合传统的治疗方案,将为卵巢癌的治疗提供新的思路和研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J/OL]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621554/>. DOI:10.3322/caac.21456.
- [2] ZAMARIN D. Novel therapeutics: response and resistance in ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(Suppl 2): s16-s21. DOI:10.1136/ijgc-2019-000456.
- [3] TIWARI A K, SODANI K, DAI C L, et al. Revisiting the ABCs of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(4): 570-594. DOI:10.2174/138920111795164048.
- [4] BUGDE P, BISWAS R, MERIEN F, et al. The therapeutic potential of targeting ABC transporters to combat multi-drug resistance[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(5): 511-530. DOI: 10.1080/14728222.2017.1310841.
- [5] SEBOROVA K, VACLAVIKOVA R, SOUCEK P, et al. Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses[J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 606-616[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382717/>. DOI:10.1002/cam4.1964.
- [6] JULIANO R L, LING V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1976, 455(1): 152-162. DOI:10.1016/0005-2736(76)90160-7.
- [7] IBRAHIM S M, KARIM S, ABUSAMRA H, et al. Genomic amplification of chromosome 7 in the Doxorubicin resistant K562 cell line [J/OL]. *Bioinformatics*, 2018, 14(9): 587-593[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563671/>. DOI: 10.6026/97320630014587.
- [8] CHRISTIE E L, PATNAIK S, BEACH J, et al. Multiple ABCB1 transcriptional fusions in drug resistant high-grade serous ovarian and breast cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1295-1305[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6426934/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09312-9.
- [9] GOTTESMAN M M, FOJO T, BATES S E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 48-58. DOI:10.1038/nrc706.
- [10] JIA Y J, SUN S L, GAO X, et al. Expression levels of TUBB3, ERCC1 and P-gp in ovarian cancer tissues and adjacent normal tissues and their clinical significance[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1390-1395.
- [11] GUO W N, DONG W H, LI M, et al. Mitochondria P-glycoprotein confers paclitaxel resistance on ovarian cancer cells[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 3881-3891[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529025/>. DOI:10.2147/OTT.S193433.
- [12] HE S M, LI R, KANWAR J R, et al. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1)[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(3): 439-481. DOI:10.2174/092986711794839197.
- [13] BOUMENDJEL A, BAUBICHON-CORTAY H, TROMPIER D, et al. Anticancer multidrug resistance mediated by MRP1: recent advances in the discovery of reversal agents[J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(4): 453-472. DOI:10.1002/med.20032.
- [14] GANA C C, HANSEN K M, YU D M T, et al. MRP1 modulators synergize with buthionine sulfoximine to exploit collateral sensitivity and selectively kill MRP1-expressing cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 237-248. DOI:10.1016/j.bcp.2019.07.009.
- [15] TONG X J, ZHAO J, ZHANG Y H, 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/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 22-28[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540457/>. DOI:10.3892/ol.2019.10315.
- [16] MAHDIZADEH S, KARIMI G, BEHRAVAN J, et al. Crocin suppresses multidrug resistance in MRP overexpressing ovarian cancer cell line[J/OL]. *Daru*, 2016, 24(1): 17-25[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920992/>. DOI:10.1186/s40199-016-0155-8.
- [17] NI Z L, BIKADI Z, ROSENBERG M F, et al. Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J/OL]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(7): 603-617[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950214/>. DOI:10.2174/138920010792927325.
- [18] JIA P, WU S, LI F, et al. Breast cancer resistance protein-mediated topotecan resistance in ovarian cancer cells[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(6): 1042-1048. DOI:10.1111/j.1525-1438.2005.00260.x.
- [19] HE M, WU H Z, JIANG Q, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α

- directly promotes BCRP expression and mediates the resistance of ovarian cancer stem cells to adriamycin[J/OL]. *Mol Oncol*, 2019, 13(2): 403-421[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360369/>. DOI:10.1002/1878-0261.12419.
- [20] BINJU M, AMAYA-PADILLA M A, WAN G, et al. Therapeutic inducers of apoptosis in ovarian cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): E1786[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896143/>. DOI:10.3390/cancers11111786.
- [21] CAMPBELL K J, TAIT S W G. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer[J/OL]. *Open Biol*, 2018, 8(5): 1-11[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990650/>. DOI:10.1098/rsob.180002.
- [22] STOVER E H, BACO M B, COHEN O, et al. Pooled genomic screens identify anti-apoptotic genes as targetable mediators of chemotherapy resistance in ovarian cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11): 2281-2293[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825578/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-1243.
- [23] DAI Y, JIN S G, LI X P, et al. The involvement of Bcl-2 family proteins in AKT-regulated cell survival in cisplatin resistant epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1354-1368[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352061/>. DOI:10.18632/oncotarget.13817.
- [24] FERLINI C, RASPAGLIO G, MOZZETTI S, et al. Bcl-2 down-regulation is a novel mechanism of paclitaxel resistance[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(1): 51-58. DOI:10.1124/mol.64.1.51.
- [25] BEALE P J, ROGERS P, BOXALL F, et al. BCL-2 family protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 2000, 82(2): 436-440[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363292/>. DOI:10.1054/bjoc.1999.0939.
- [26] LEUNG D T H, NGUYEN T, OLIVER E M, et al. Combined PPAR γ activation and XIAP inhibition as a potential therapeutic strategy for ovarian granulosa cell tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 364-375. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0078.
- [27] ZHANG Y P, HUANG F R, LUO Q Y, et al. Inhibition of XIAP increases carboplatin sensitivity in ovarian cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8751-8759[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287417/>. DOI:10.2147/OTT.S171053.
- [28] 岳驰, 李冉红, 陈晨, 等. XIAP 基因与耐紫杉醇卵巢癌细胞 A2780/Taxol 耐药关系的研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(3): 337-341.
- [29] GE G Q, ZHANG W, NIU L G, et al. MiR-215 functions as a tumor suppressor in epithelial ovarian cancer through regulation of the X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1816-1822. DOI:10.3892/or.2015.4482.
- [30] REN F, SHEN J, SHI H R, et al. Novel mechanisms and approaches to overcome multidrug resistance in the treatment of ovarian cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 266-275. DOI:10.1016/j.bbcan.2016.10.001.
- [31] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J/OL]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 52-62[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482965/>. DOI:10.1186/s40880-017-0219-2.
- [32] SANTIAGO-O'FARRILL J M, WEROHA S J, HOU X N, et al. Poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitors induce autophagy-mediated drug resistance in ovarian cancer cells, xenografts, and patient-derived xenograft models[J/OL]. *Cancer*, 2020, 126(4): 894-907[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992526/>. DOI:10.1002/encr.32600.
- [33] TAN W X, XU T M, ZHOU Z L, et al. TRP14 promotes resistance to cisplatin by inducing autophagy in ovarian cancer[J/OL]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1343-1354[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718101/>. DOI:10.3892/or.2019.7258.
- [34] HU Z H, CAI M B, ZHANG Y, et al. MiR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOX P1/ATG14 pathway[J/OL]. *Cell Cycle*, 2020, 19(2): 193-206[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6961660/>. DOI:10.1080/15384101.2019.1704537.
- [35] ALJADA A, SALEH AM, AI SUWAIDAN S, et al. Modulation of insulin/IGFs pathways by sirtuin-7 inhibition in drug-induced chemoresistance[J/OL]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 94-105[2020-02-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229859/>. DOI: 10.1186/1746-1596-9-94.
- [36] LI S, LV M, QIU S, et al. NF- κ B p65 promotes ovarian cancer cell proliferation and migration via regulating mortalin[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4338-4348[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533498/>. DOI:10.1111/jcmm.14325.
- [37] BENTIREZ-ALJ M, BARBU V, FILLET M, et al. NF-kappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1): 90-97. DOI:10.1038/sj.onc.1206056.
- [38] SUN N K, HUANG S L, CHANG T C, et al. TLR4 and NF κ B signaling is critical for taxol resistance in ovarian carcinoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2489-2501. DOI:10.1002/jcp.26125.
- [39] YANG G, XIAO X, ROSEN D G, et al. The biphasic role of NF-kappaB in progression and chemoresistance of ovarian cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2181-2194[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152795/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3265.
- [40] LIEFERS-VISSER J A L, MEIJERING R A M, REYNERS A K L, et al. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 90-99. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.08.012.
- [41] GUO Y S, JIN G F, HOUSTON C W, et al. Insulin-like growth factor-I promotes multidrug resistance in MCLM colon cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 1998, 175(2): 141-148. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199805)175:2<141::AID-JCP3>3.0.CO;2-O.
- [42] DU J, SHI H R, REN F, et al. Inhibition of the IGF signaling pathway reverses cisplatin resistance in ovarian cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 851-862[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731066/>. DOI:10.1186/s12885-017-3840-1.
- [43] HUANG G S, BROUWER-VISSER J, RAMIREZ M J, et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(11): 2999-3010[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887721/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-3233.
- [44] PARTE S C, BATRA S K, KAKAR S S. Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors[J/

- OL]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 69-85[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098829/>. DOI:10.1186/s13048-018-0439-3.
- [45] BYEON Y, LEE J W, CHOI W S, et al. CD44-targeting PLGA nanoparticles incorporating paclitaxel and FAK siRNA overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(21): 6247-6256. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-3871.
- [46] KURODA T, HIROHASHI Y, TORIGOE T, et al. ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65158[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675199/>. DOI:10.1371/journal.pone.0065158.
- [47] FFRENCH B, GASCH C, HOKAMP K, et al. CD10/ALDH⁺ cells are the sole cisplatin-resistant component of a novel ovarian cancer stem cell hierarchy[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3128[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5680566/>. DOI:10.1038/cddis.2017.379.
- [48] BELLIO C, DIGLORIA C, FOSTER R, et al. PARP inhibition induces enrichment of DNA repair-proficient CD133 and CD117 positive ovarian cancer stem cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2): 431-445. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0594.
- [49] MIHANFAR A, AGHAZADEH ATTARI J, MOHEBBI I, et al. Ovarian cancer stem cell: a potential therapeutic target for overcoming multidrug resistance[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3238-3253. DOI:10.1002/jcp.26768.
- [50] ABDULLAH L N, CHOW E K. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2013, 2(1): 3-12[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565873/>. DOI:10.1186/2001-1326-2-3.
- [51] YAMAMOTO M, SUZUKI S, TOGASHI K, et al. AS602801 sensitizes ovarian cancer stem cells to paclitaxel by down-regulating MDR1[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 609-617. DOI:10.21873/anticancer.13154.
- [52] GUTSCHNER T, DIEDERICH S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view[J/OL]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 703-719[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495743/>. DOI:10.4161/rna.20481.
- [53] SANA, FALTEJSKOVA P, SVOBODA M, et al. Novel classes of non-coding RNAs and cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2012, 10: 103-124[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434024/>. DOI:10.1186/1479-5876-10-103.
- [54] LI L, XU Q H, DONG Y H, et al. MiR-181a upregulation is associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and multidrug resistance (MDR) of ovarian cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (10): 2004-2010.
- [55] CHEN C X, HU Y L, LI L. NRP1 is targeted by miR-130a and miR-130b, and is associated with multidrug resistance in epithelial ovarian cancer based on integrated gene network analysis[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 188-196[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686085/>. DOI:10.3892/mmr.2015.4556.
- [56] KANLIKILICER P, BAYRAKTAR R, DENIZLI M, et al. Corrigendum to 'Exosomal miRNA confers chemo resistance via targeting Cav1/p-gp/M2-type macrophage axis in ovarian cancer' [EBioMedicine 38 (2018) 100-112][J/OL]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102630 [2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974767/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102630.
- [57] ZOU Z Y, ZOU R Y, ZONG D, et al. MiR-495 sensitizes MDR cancer cells to the combination of doxorubicin and taxol by inhibiting MDR1 expression[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1929-1943[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571520/>. DOI:10.1111/jcmm.13114.
- [58] NI M W, ZHOU J, ZHANG Y L, et al. Downregulation of LINC00515 in high-grade serous ovarian cancer and its relationship with platinum resistance[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(7): 535-543. DOI:10.2217/bmm-2018-0382.
- [59] LONG X R, SONG K Q, HU H, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibits DDP-resistance and tumor progression of epithelial ovarian cancer via GAS5-E2F4-PARP1-MAPK Axis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 345-361[2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686414/>. DOI:10.1186/s13046-019-1329-2.
- [60] SHEN F R, FENG L L, ZHOU J H, et al. Overexpression of CASC11 in ovarian squamous cell carcinoma mediates the development of cancer cell resistance to chemotherapy[J]. *Gene*, 2019, 710: 363-366. DOI:10.1016/j.gene.2019.06.011.
- [61] TURNQUIST C, WATSON R A, PROTHEROE A, et al. Tumor heterogeneity: does it matter?[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19 (10): 857-867. DOI:10.1080/14737140.2019.1667236.
- [62] KYROCHRISTOS I D, ZIOGAS D E, ROUKOS D H. Drug resistance: origins, evolution and characterization of genomic clones and the tumor ecosystem to optimize precise individualized therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(6): 1281-1294. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.04.008.
- [63] EL SHAMIEH S, SALEH F, ASSAAD S, et al. Next-generation sequencing reveals mutations in RB1, CDK4 and TP53 that may promote chemo-resistance to palbociclib in ovarian cancer[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2019, 34(2): 367-372. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0027.
- [64] NGUYEN T H M, CARREIRA P E, SANCHEZ-LUQUE F J, et al. L1 retrotransposon heterogeneity in ovarian tumor cell evolution[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3730-3740. DOI:10.1016/j.celrep.2018.05.090.

[收稿日期] 2020-02-04

[修回日期] 2020-06-27

[本文编辑] 党瑞山