

# 酪氨酸激酶抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展

黄鹤飞<sup>1,2\*</sup>, 王燕燕<sup>1,2#</sup>, 周志勇<sup>3</sup>(1.三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443003; 2.宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443003; 3.上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0167-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.27

**摘要** 目的:为临床合理制订化疗方案、提高化疗效果提供科学依据。方法:综述近年来小分子靶向酪氨酸激酶抑制剂在逆转肿瘤多药耐药(MDR)中的研究进展。结果与结论:MDR的出现是临床化疗失败和肿瘤复发的主要原因。在MDR的诸多机制中,跨膜转运蛋白ABC家族的过表达是其中最重要的原因之一。进一步深入研究逆转MDR的分子机制,寻找高效低毒的逆转剂,有助于合理制订化疗方案,以取得最好的治疗效果,并最大限度地改善患者生存质量。

**关键词** 肿瘤多药耐药;酪氨酸激酶抑制剂;逆转剂

药物化疗在肿瘤的综合治疗中是重要方法之一,而肿瘤多药耐药(Multidrug resistance, MDR)在临床肿瘤治疗中普遍存在,是严重影响化疗效果及患者生存的主要原因。MDR是

指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药的同时,对其他结构及作用机制不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的现象。根据耐药出现的时间不同分为原发性耐药和获得性耐药2种:肿瘤

- [26] 段晓颖.美洛昔康滴丸成型工艺研究[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(1):50.
- [27] Yuan Y, Li SM, Mo FK, *et al.* Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam[J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2):117.
- [28] Dong X, Ke X, Liao Z. The microstructure characterization of meloxicam microemulsion and its influence on the solubilization capacity[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(8):894.
- [29] 贾东明,朱校勇.美洛昔康干乳的制备及其稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2008,28(20):1793.
- [30] 可方远,郑婷,张月红,等.美洛昔康PLA缓释微球的制备及性能研究[J].现代化工,2011,31(1):232.
- [31] 李可意,冯淑华,程艳玲,等.美洛昔康缓释微囊的工艺研究与质量评价[J].北京联合大学学报:自然科学版,2007,21(3):68.
- [32] Euller-Ziegler L, Vélicitat P, Bluhmki E, *et al.* Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration[J]. *Inflamm Res*, 2001, 50(Suppl 1):S5.
- [33] 王碧波,张伟滨.美洛昔康针剂用于骨科术后镇痛效果及安全性研究[J].国际骨科学杂志,2011,32(1):57.
- [34] 高茜,薛伟明,齐智涛.美洛昔康壳聚糖载药控释膜的力学性能[J].膜科学与技术,2010,30(3):55.
- [35] 郭平平,薛伟明,李涛,等.载美洛昔康壳聚糖膜的制备及预防硬膜外粘连的研究[J].膜科学与技术,2009,29(3):33.
- [36] Cetin EO, Buduneli N, Atlihan E, *et al.* In vitro studies of a degradable device for controlled-release of meloxicam[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(7):773.
- [37] 申献玲,胡燕,戴助.美洛昔康聚乙炔吡咯烷酮固体分散体的制备及体外溶出[J].中国医院药学杂志,2010,30(15):1295.
- [38] Awasthi SS, Kumar TG, Manisha P, *et al.* Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2011, 24(4):533.
- [39] Bandarkar FS, Vavia PR. An optimized commercially feasible milling technique for molecular encapsulation of meloxicam in  $\beta$ -cyclodextrin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(11):1318.
- [40] 王茹林,孙体健,裴晓丽,等. $\beta$ -环糊精衍生物对美洛昔康的包合作用[J].应用化学,2008,25(10):1221.
- [41] Janovsky M, Dolzeal T, Ppochaizkova M, *et al.* Influence on analgesic activity and serum levels after meloxicam complexation with beta-cyclodextrin in mice and rats[J]. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(6):320.
- [42] Ambrus R, Kocbek P, Kristl J, *et al.* Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam[J]. *Int J Pharm*, 2009, 381(2):153.
- [43] Khachane P, Date AA, Nagarsenker MS. Eudragit EPO nanoparticles: application in improving therapeutic efficacy and reducing ulcerogenicity of meloxicam on oral administration[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(4):590.
- [44] Cheney ML, Weyna DR, Shan N, *et al.* Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: a case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(6):2172.
- [45] Pomazi A, Ambrus R, Sipos P, *et al.* Analysis of co-spray-dried meloxicam-mannitol systems containing crystalline microcomposites[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2):183.
- (收稿日期:2012-04-10 修回日期:2012-05-30)
- \*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0717-6486827。E-mail:huanghefeilai@126.com
- #通信作者:主任药师,博士。研究方向:药理学。电话:0717-6487741。E-mail:wangyy1001@163.com

在形成过程中由于某些基因的表达调控异常使其对化疗药物耐受,称为原发性耐药;而有的肿瘤在治疗过程中获得对化疗药物耐受,称为获得性耐药。

MDR的产生机制尚未完全阐明,目前认为肿瘤化疗MDR细胞内产生的主要分子生物学机制有:(1)跨膜转运蛋白ABC家族(ATP-binding cassette subfamily)将化疗药物从肿瘤细胞中泵出,从而减少抗肿瘤药物在细胞中聚积。该家族至少有50种蛋白质,部分ABC转运蛋白能将抗肿瘤药物排出细胞外,主要包括ABCB1(P糖蛋白,P-gP)、ABCC1(多药耐药相关蛋白MRP1)以及ABCG2(乳腺癌相关蛋白BCRP1)等。(2)细胞内与氧化还原和解毒有关的酶系统发生改变,如解毒活性增强,还原型谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽巯基转移酶(GST)的升高;(3)药物靶分子的改变,如蛋白激酶C(PKC)和DNA拓扑异构酶11(TOPO11)活力降低;(4)控制凋亡的基因和蛋白的改变,如Ras、Bcl-2、P53、c-fos和c-jun等<sup>[1-4]</sup>。

其中ABC跨膜转运蛋白过表达是MDR产生的最主要原因之一。至今已有48个ABC家族蛋白在人基因组中被鉴定,根据序列相似性分为A~G7个亚科,ABCB1/MDR1、ABCC1/MRP1和ABCG2/BCRP在肿瘤多药耐药中起到尤为重要的作用<sup>[5-6]</sup>。

分子靶向酪氨酸激酶抑制剂是肿瘤治疗研究的一个新领域,由于这类药物作用的高选择性以及较小的副作用,成为近年来抗癌药物研究的热点和发展趋势。有研究表明多靶向药物对MDR有显著的逆转作用,特别是对ABC家族转运蛋白的抑制作用。本文回顾了近几年来分子靶向酪氨酸激酶抑制剂逆转MDR的研究,为肿瘤化疗的临床联合用药、提高个体化临床化疗效果提供理论基础。

1 常用酪氨酸激酶抑制剂及其转运蛋白与作用靶点

常用酪氨酸激酶抑制剂及其转运蛋白与作用靶点见表1<sup>[7]</sup>。

表1 常用酪氨酸激酶抑制剂及其转运蛋白与作用靶点

| 通用名  | 商品名(FDA) | 商标注册日(FDA) | 转运蛋白                                                 | 作用靶点                                                                    |
|------|----------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 伊马替尼 | 格列维克     | 2001-05-10 | ABCB1、ABCG2、ABCC4<br>Suggested; OCT1, OATP183, OCTN2 | Bcr-Abl, PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ , c-KIT                            |
| 吉非替尼 | 易瑞沙      | 2003-05-05 | ABCG2<br>Suggested; ABCB1                            | EGFR                                                                    |
| 厄洛替尼 | 特罗凯      | 2004-11-18 | ABCB1、ABCG2                                          | EGFR                                                                    |
| 索拉非尼 | 蕾莎瓦      | 2005-12-20 |                                                      | C-RAF, B-RAF, c-KIT, VEGFR2, -3, PDGFR- $\beta$                         |
| 舒尼替尼 | 索坦       | 2006-01-26 | ABCB1、ABCG2                                          | PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ , VEGFR-1, -2, -3, c-KIT, RET, CSF-1R, FLT3 |
| 拉帕替尼 | 泰嘉锐      | 2007-03-13 | ABCB1、ABCG2                                          | EGFR(HER-1), HER-2                                                      |
| 尼罗替尼 | 达希纳      | 2007-10-29 | ABCB1、ABCG2                                          | Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$                             |

2 酪氨酸激酶抑制剂在肿瘤多药耐药中的作用

2.1 伊马替尼(Imatinib)

甲磺酸伊马替尼是选择性酪氨酸激酶抑制剂,靶向抑制费城染色体阳性慢性粒细胞白血病病产生的具有酪氨酸激酶活性的异常蛋白Bcr-Abl,通过抑制Bcr-Abl自身磷酸化和底物磷酸化,从而抑制细胞增殖和诱导凋亡。目前临床用于治疗费城染色体阳性的慢性髓细胞性白血病和胃肠道间质瘤<sup>[8]</sup>。

Houghton PJ等<sup>[9]</sup>研究发现甲磺酸伊马替尼能有效逆转ABCG2介导的托泊替康和SN-38耐药,显著增加托泊替康在

过表达ABCG2细胞中的聚积,减少ABCG2的外排作用。但是过表达ABCG2并不能形成对伊马替尼的耐药,在过表达ABCG2的细胞中,不影响伊马替尼聚积和外排。这些研究结果表明甲磺酸伊马替尼能抑制ABCG2的功能,但本身并不是ABCG2转运蛋白的底物。

但Burger H等<sup>[10]</sup>用Caco2细胞作为体外模型,发现连续暴露(持续100 d)于伊马替尼(10  $\mu$ mol/L)能特异性上调ABCG2(17倍)和ABCB1(5倍)表达,且导致伊马替尼在Caco2细胞中的聚积减少大约50%,原因可能是增强了ABCG2和ABCB1介导的外排。用腺苷三磷酸(ATP)绑定和钒酸盐干扰测定发现,伊马替尼与ABCB1或ABCG2转运蛋白的ATP结合区域没有相互作用,用Iodoarylazidoprazosin(IAAP)方法,发现伊马替尼直接作用于ABCB1和ABCG2的转运底物结合位置,证明了甲磺酸伊马替尼是ABC转运蛋白的底物。

2.2 吉非替尼(Gefitinib)

吉非替尼是相对低分子质量的合成苯胺唑啉类化合物,作为选择性表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,主要在体内与ATP竞争、与表皮生长因子受体结合来发挥其抗肿瘤活性,临床主要用于肺癌化疗<sup>[11]</sup>。

Kitazaki T等<sup>[12]</sup>用过表达ABCB1多药耐药PC-6/PTX肺癌细胞和MCF-7/Adr乳腺癌细胞,采用MTT法和细胞荧光测定法测定它们的药物敏感性和药物外排功能,制备了表达人ABCB1转运蛋白的昆虫膜测定药物对ATP酶活性的影响。表皮生长因子受体在MCF-7/Adr细胞中表达,但在PC-6/PTX细胞中不表达,且过表达ABCB1在2种细胞中都不导致吉非替尼的耐药。

但是吉非替尼能适当逆转ABCB1介导的紫杉醇和多西紫杉醇在ABCB1过表达细胞中的耐药现象。而且,吉非替尼可增加ABCB1底物若丹明123在耐药细胞株内的积聚,并在制备的单表达ABCB1细胞膜中能活化ATP酶。结果表明,吉非替尼直接与ABCB1相互作用且能抑制其功能。

2.3 厄洛替尼(Erlotinib)

小分子表皮生长因子酪氨酸激酶可逆抑制剂盐酸厄洛替尼通过抑制ATP与细胞内酪氨酸激酶的结合,抑制磷酸化,从而阻断信号传导,干预细胞的增殖、分化等过程,抑制肿瘤的生长。其用于胰腺癌的治疗并作为二线或三线药物用于治疗晚期或其他治疗方案无效的非小细胞肺癌患者<sup>[13]</sup>。

Shi Z等<sup>[14]</sup>研究发现,厄洛替尼能明显增强ABCB1或ABCG2底物的敏感性,并能增加紫杉醇或米托蒽醌在ABCB1或ABCG2过表达细胞中的积聚。厄洛替尼对非ABCB1或ABCG2的底物没有增敏作用,且对ABCC1介导的MDR没有逆转作用。但是,厄洛替尼显著抑制ABCG2对E217BG和甲氨蝶呤的转运作用。此外,ATP酶测定结果显示厄洛替尼增强ABCB1和ABCG2的ATP酶活性。实验结果表明厄洛替尼逆转ABCB1和ABCG2介导的MDR,是通过直接抑制它们的药物外排功能实现的。有趣的是高浓度厄洛替尼可轻微抑制IAAP标记的ABCB1,但对IAAP标记的ABCG2没有抑制作用。

有研究发现厄洛替尼在过表达野生型或突变型ABCG2转运蛋白的耐药性细胞中,能有效增强ABCG2底物抗肿瘤药flavopiridol和米托蒽醌敏感性,但对非ABCG2底物的抗肿瘤



药在 ABCG2 过表达耐药细胞株跟亲本株中均没有影响。此外,厄洛替尼在表达野生型或变异型 ABCG2 的细胞中,能显著增强米托蒽醌在细胞内的积聚,但没有改变 ABCG2 的蛋白表达。因此,厄洛替尼在过表达 ABCG2 的细胞株中有效逆转 MDR,是通过直接抑制 ABCG2 药物外排功能实现的<sup>[15]</sup>。

## 2.4 舒尼替尼(Sunitinib)

舒尼替尼为小分子的吡唑酮化合物,对多个受体的酪氨酸激酶活性有抑制作用,包括像血小板源生长因子受体和血管上皮生长因子受体等多种细胞信号,舒尼替尼有抑制肿瘤细胞生长、退化、转移的作用。对于酪氨酸激酶调控失灵的肿瘤细胞,舒尼替尼能够抑制其生长。临床用于治疗肾细胞癌和伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤<sup>[16]</sup>。

Dai CL 等<sup>[17]</sup>研究显示低于细胞毒性浓度(2.5  $\mu\text{mol/L}$ )的舒尼替尼能有效逆转 ABCG2 介导的 MDR,但对 ABCB1 和 ABCC1 介导的 MDR 没有逆转作用。但舒尼替尼跟传统化疗药联合用药,在过表达 ABCB1 转运蛋白的 MCF-7/Adr 细胞株、MCF-7 亲本株、过表达 ABCC1 转运蛋白的 C-A120 和 KB-3-1 亲本株中有一定的协同作用。舒尼替尼能显著增强若丹明 123 和多柔比星在细胞内的聚积,并且在过表达 ABCG2 的细胞中,能明显抑制 ABCG2 对若丹明 123 和甲氨蝶呤的外排作用,但对 ABCG2 的 mRNA 跟蛋白表达水平没有影响。舒尼替尼在 ABCG2 过表达或亲本细胞株中,不会阻碍对 Akt 和 Erk1/2 的磷酸化作用。研究表明舒尼替尼通过抑制药物外排功能逆转 ABCG2 的介导的 MDR。

Shukla S 等<sup>[18]</sup>发现舒尼替尼在过表达 ABCB1 或 ABCG2 转运蛋白的细胞中,显著抑制 ABCB1 和 ABCG2 介导的荧光底物外排。在 4 天的细胞毒性测定中发现,非毒性浓度的舒尼替尼(2  $\mu\text{mol/L}$ )能一定程度逆转 ABCB1,完全逆转 ABCG2 介导的 MDR。用 IAAP 方法测定发现舒尼替尼直接作用于这 2 种转运蛋白的底物结合区域。舒尼替尼在 2 种转运蛋白中的刺激 ATP 水解作用呈浓度依赖关系。通过 ABCB1 和 ABCG2 特异抗体 UIC2 和 5D3 进行构象敏感的抗体结合分析,进一步确认了舒尼替尼与 2 种转运蛋白的相互作用。

## 2.5 拉帕替尼(Lapatinib)

拉帕替尼属于喹唑啉胺类化合物,是一种人源 2 型表皮生长因子受体(HER2)和表皮生长因子受体(EGFR)双重酪氨酸激酶抑制剂,可逆地结合于 EGFR/HER2 酪氨酸激酶区的 ATP 结合位点,抑制了受体激酶区的自身磷酸化,从而阻断了下游的 MAPK 和 PI-3K/AKT 通路。临床适应证是已接受过蒽环类、紫杉类和赫赛汀治疗转移或侵袭性的 HER2 过表达的乳癌患者<sup>[19]</sup>。

拉帕替尼在过度表达 ABCB1 或 ABCG2 转运蛋白的细胞中能显著增强其底物化疗药物的敏感性;同时,在 MCF7 或 S1 亲本株中,与传统化疗药呈现一定协同作用;但与非 ABCB1 或 ABCG2 的底物化疗药无相互作用。实验结果表明,拉帕替尼能显著增加多柔比星和米托蒽醌在 ABCB1 或 ABCG2 过度表达细胞中的蓄积,并能抑制 ABCG2 对甲氨蝶呤和 E217BG 的转运作用。此外,拉帕替尼能活化 ABCB1 和 ABCG2 的 ATP 活性,并呈剂量依赖关系。但是拉帕替尼不能影响这些转运蛋白 mRNA 和蛋白表达水平,最重要的是拉帕替尼能显著增

强紫杉醇在 ABCB1 过表达 KBV200 细胞的裸鼠移植模型中对肿瘤生长的抑制率<sup>[20]</sup>。

## 2.6 尼罗替尼(Nilotinib)

尼罗替尼是新型的 BCR-Abl 酪氨酸激酶抑制剂,临床用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药或不耐药的费城染色体阳性慢性髓细胞性白血病,为 ABCG2 高亲和性底物<sup>[21]</sup>。

Tiwari AK 等<sup>[22]</sup>研究发现尼罗替尼能增强临床广泛应用的 ABCG2 底物化疗药(米托蒽醌、多柔比星)和 ABCB1 底物化疗药(秋水仙碱、长春新碱、紫杉醇)的细胞毒性,并且能分别显著增强紫杉醇、米托蒽醌在过表达 ABCB1、ABCG2 转运蛋白细胞中的积聚。此外,尼罗替尼对 ABCG2 介导的甲氨蝶呤的转运作用呈浓度依赖型抑制,对 ABCG2 生理学底物 E217bG 有同样的抑制性。药动学分析显示尼罗替尼是 ABCG2 转运甲氨蝶呤的竞争性抑制物,抑制常数为  $(0.69 \pm 0.083) \mu\text{mol/L}$ 。实验结果表明,尼罗替尼通过封闭它们的外排功能逆转 ABCB1 和 ABCG2 介导的 MDR。

## 2.7 阿帕替尼(Apatinib)

甲磺酸阿帕替尼片是由国内公司研发的一种口服、多靶点酪氨酸激酶抑制剂的小分子靶向药物。阿帕替尼可抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性,阻断 VEGF 结合后的信号传导,导致肿瘤血管生成抑制。目前正对甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期肺癌进行多中心 III 期临床试验。

Mi YJ 等<sup>[23]</sup>研究表明阿帕替尼能显著增强 ABCB1 和 ABCG2 底物化疗药物在过表达 ABCB1 细胞(KBV200, MCF-7/Adr 和 HEK293/ABCB1)和(S1-M1-80, MCF-7/FLV1000)过表达 ABCG2(野生型)细胞中的细胞毒性,不同的是阿帕替尼在亲本和过度表达 ABCC1 的细胞中对其特异底物化疗药的细胞毒性没有影响。体内实验结果显示,阿帕替尼显著增强紫杉醇在 ABCB1 介导的耐药细胞株 KBV200 裸鼠移植肿瘤模型中的效果。机理研究表明,阿帕替尼逆转 ABCB1 和 ABCG2 介导的 MDR,是通过抑制它们的转运功能实现的,而不是通过屏蔽 AKT 或 ERK1/2 信号通路或者下调 ABCB1 或 ABCG2 蛋白表达。

## 3 结语

近年来,MDR 已成为肿瘤治疗的难点,对 MDR 及其逆转剂的研究已成为目前肿瘤治疗学及药物学研究的一大热点。MDR 的产生是多种原因共同作用的结果,虽然目前已经或正在研究出各种逆转方式,但不同的逆转方式只特异性针对某种或某几种机制的 MDR<sup>[24]</sup>。因此,进一步深入研究逆转 MDR 的分子机制,寻找高效低毒的逆转剂,有助于合理制订化疗方案,以取得最好的治疗效果,并最大限度地改善患者生存质量。

## 参考文献

- [1] Fojo T. Multiple paths to a drug resistance phenotype: Mutations, translocations, deletions and amplification of coding genes or promoter regions, epigenetic changes and microRNAs[J]. *Drug Resistance Updates*, 2007, 10(1/2): 59.
- [2] Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance[J]. *Annu Rev Med*, 2002(53): 615.
- [3] Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Combined action

- and regulation of phase II enzymes and multidrug resistance proteins in multidrug resistance in cancer[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34(6):505.
- [4] Cools J, Maertens C, Marynen P. Resistance to tyrosine kinase inhibitors: Calling on extra forces[J]. *Drug Resistance Updates*, 2005, 8(3):119.
- [5] Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, *et al.* Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999 (39): 361.
- [6] Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA, *et al.* Targeting multidrug resistance in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006 (5):219.
- [7] van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2009, 8(35):692.
- [8] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells[J]. *Nat Med*, 1996, 2(5):561.
- [9] Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC, *et al.* Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro[J]. *Cancer Research*, 2004, 64(7):2 333.
- [10] Burger H, van Tol H, Brok M, *et al.* Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2005, 4(7):747.
- [11] Perrais M, Pigny P, Copin MC, *et al.* Induction of MUC2 and MUC5AC mucins by factors of the epidermal growth factor(EGF) family is mediated by EGF recap-tor/ Ras/Raf/extra cellular signal regulated kinase cascade and Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35):32 258.
- [12] Kitazaki T, Oka M, Nakamura Y, *et al.* Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, directly inhibits the function of P-glycoprotein in multidrug resistant cancer cells [J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(3):337.
- [13] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2):1 231.
- [14] Shi Z, Peng XX, Kim IW, *et al.* Erlotinib (Tarceva, OSI-774) antagonizes ATP-binding cassette subfamily B member 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2-mediated drug resistance[J]. *Cancer Research*, 2007, 67 (22):11 012.
- [15] Shi Z, Parmar S, Peng XX, *et al.* The epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor AG1478 and erlotinib reverse ABCG2-mediated drug resistance[J]. *Oncology Reports*, 2009, 21(2):483.
- [16] 戴媛媛, 汤致强. 新型多靶点蛋白激酶抑制剂: 舒尼替尼 [J]. *中国药房*, 2008, 19(19):1 504.
- [17] Dai CL, Liang YJ, Wang YS, *et al.* Sensitization of ABCG2-overexpressing cells to conventional chemotherapeutic agent by sunitinib was associated with inhibiting the function of ABCG2[J]. *Cancer Letters*, 2009, 279(1): 74.
- [18] Shukla S, Robey RW, Bates SE, *et al.* Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein(ABCB1) and ABCG2 [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, 37(2):359.
- [19] Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2):261.
- [20] Dai CL, Tiwari AK, Wu CP, *et al.* Lapatinib (Tykerb, GW572016) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the activity of ATP-binding cassette subfamily B member 1 and G member 2[J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (19):7 905.
- [21] Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apáti A, *et al.* Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 158(4):1 153.
- [22] Tiwari AK, Sodani K, Wang SR, *et al.* Nilotinib (AMN107, Tasignal) reverses multidrug resistance by inhibiting the activity of the ABCB1/Pgp and ABCG2/BCRP/MXR transporters[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78(2): 153.
- [23] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, *et al.* Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(20):7 981.
- [24] 李国青, 茆俊卿, 张育. 中药逆转肿瘤多药耐药非经典机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2007, 18(6):465.

(收稿日期:2012-01-07 修回日期:2012-03-05)