

# 以CD13为靶点的肝癌细胞耐药性相关机制的研究进展

郭切\*, 徐文, 李晓, 孙加琳, 隋忠国<sup>a</sup>, 荆凡波<sup>b</sup> (青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266003)

中图分类号 R735.7;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4592-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.34

**摘要** 目的:了解以CD13为靶点的肝癌细胞耐药性相关机制的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就CD13参与形成肝癌细胞耐药性的相关机制的研究进行归纳和总结。结果:CD13通过激活肝癌干细胞的自我更新能力、活化Hedgehog信号通路并促进耐药相关蛋白ABCG2的表达、诱导肝癌干细胞对化疗药物产生耐药性;CD13通过上调肝癌细胞中耐药相关蛋白的表达,触发药物外排,促进肝癌细胞耐药性的发生;CD13还通过削弱肿瘤细胞的氧化应激反应,抑制肝癌细胞凋亡,引发肝癌细胞对化疗药物的耐药性。结论:CD13是参与肝癌细胞耐药性形成的驱动因子,有望成为逆转肝癌细胞耐药性和肝癌临床治疗的关键靶标。

**关键词** 氨基肽酶N;肝癌细胞;化疗药物;耐药性

肝癌是我国居民病死率仅次于胃癌、食道癌的第三大恶性肿瘤,其起病隐匿,进展迅速,治疗效果和预后较差<sup>[1]</sup>。手术切除是治疗原发性肝癌最有效的方法,也是临床应用最广泛的根治性措施,但早期肝癌手术切除预后较好,而中晚期肝癌,特别是巨大肝癌或多发癌灶的根治性切除率较低,预后较差<sup>[2]</sup>。对于进展期肝癌患者而言,化疗是必要的治疗方法。然而,随着肝癌患者对化疗药物敏感性的逐渐降低,耐药性逐渐增强,使肝癌细胞对多种化疗药物产生明显的耐药性。目前,参与肝癌细胞耐药发生的机制尚未完全阐明,研究肝癌细胞耐

药性产生的原因并以此为基础寻找逆转肝癌细胞多药耐药性的关键分子,已成为近年来该领域研究的热门课题。当前研究表明,肿瘤相关抗原分化丛CD13显示为氨基肽酶N(Aminopeptidase),其通过多种机制参与形成肝癌细胞耐药性。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就CD13参与形成肝癌细胞耐药性的相关机制的研究进行归纳和总结,以期阐明肝癌细胞耐药性的相关机制,并发现逆转肝癌细胞耐药性的重要靶标提供研究思路。

## 1 以CD13为靶点的抗肿瘤研究

- [13] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 319-329.
- [14] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, *et al.* Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 874-880.
- [15] Actelion. Selexipag (ACT-293987) in Pulmonary Arterial Hypertension, GRIPHON Trial. NLM Identifier: NCT01106014[EB/OL]. (2015-06-08) [2017-03-03].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01106014>.
- [16] Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, *et al.* Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47662.
- [17] Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, *et al.* Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(9): 1171-1177.
- [18] Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, *et al.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study[J]. *Circulation*, 2013, 127(10): 1128-1138.
- [19] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, *et al.* Inhibition of Rho Kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2251-2257.
- [20] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, *et al.* Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 144-149.
- [21] Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, *et al.* Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats[J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 923-929.
- [22] Mouchaers KT, Schalij I, de Boer MA, *et al.* Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 800-807.

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理。电话: 0532-82912263。E-mail: guoqie822@163.com

<sup>a</sup> 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 药物合理应用。电话: 0532-82911277。E-mail: 470367762@qq.com

<sup>b</sup> 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 疼痛药物与抗肿瘤药物的合理应用。电话: 0532-82911033。E-mail: Jingbf178@sina.com

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-07-18)

(编辑: 陶婷婷)

CD13是一种广泛表达的具有催化活性并依赖于 $Zn^{2+}$ 的II型膜结合金属蛋白酶,属于金属外肽酶M1家族的一员。CD13具有多种生物学功能:(1)CD13表达于内皮细胞、单核细胞等多种细胞表面,参与多肽链的酶催化裂解,并作为信号分子调节多种细胞内信号转导过程,包括细胞迁移、病毒摄取和成血管化等<sup>[3]</sup>;(2)CD13存在于多种肿瘤细胞(如乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌细胞)的表面,均呈高水平表达,并通过水解蛋白酶降解细胞外基质,促进肿瘤的浸润和转移<sup>[4-5]</sup>;(3)CD13通过在血管内皮细胞和亚内皮细胞中的特异性高表达,促进肿瘤组织新生血管的形成,还可通过降解胸腺肽和白细胞介素,促进肿瘤细胞的恶化和转移,并通过加速肝癌细胞周期促进肝癌细胞增殖<sup>[6-7]</sup>。

由此,学者们认为CD13作为重要的肿瘤相关抗原,可成为肿瘤治疗的重要靶点。Cui SX等<sup>[8]</sup>的研究显示,CD13抑制剂环酰亚胺类肽化合物CIP-13F可诱导Es-2细胞凋亡。Taurin S等<sup>[9]</sup>的研究显示,具有CD13抑制作用的姜黄素可通过阻碍肿瘤新生血管形成,抑制乳腺癌移植瘤的生长。Dondossola E等<sup>[10]</sup>的研究发现,小鼠的黑色瘤细胞系B16F10高表达CD13分子,如果采用短发卡RNA(shRNA)特异性沉默CD13的表达,能显著抑制B16F10细胞的生长和转移。作为目前唯一应用于临床的CD13抑制剂乌苯美司,其能抑制肿瘤细胞表面亮氨酸氨基肽酶和氨肽酶N的作用,诱导肿瘤细胞凋亡并促进宿主的免疫功能,因而被广泛应用于髓性白血病的辅助治疗,学者们还提出通过将乌苯美司及其他CD13抑制剂进行剂型改造、结构修饰或与化疗药物形成复方制剂用于肝癌的治疗<sup>[11]</sup>。不仅如此,近年来的研究还发现,CD13通过多种机制参与诱导肝癌细胞对化疗药物产生耐药性。

## 2 以CD13为靶点的肝癌细胞耐药性研究

### 2.1 以肝癌干细胞为基础的耐药性研究

传统方法不能治愈恶性肿瘤是因为无法阻止肿瘤的复发和转移,其重要原因是肿瘤干细胞(CSCs)的存在。根据CSCs理论,CSCs由普通干细胞或祖细胞的基因突变或表型突变分化而成,通过自我更新构成肿瘤的不同恶性程度,具有自我更新、多分化和高增殖的潜能<sup>[12]</sup>。近年来,越来越多的研究结果证明肝癌干细胞(LCSCs)的存在,其来源于肝干细胞、卵圆细胞的分化和普通肝细胞的逆分化<sup>[13]</sup>。乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染使肝干细胞和卵圆细胞发生突变,后者因为对自我更新的调节能力变弱而成为LCSCs,LCSCs自我更新并与其分化形成的肝癌细胞共同形成肝癌<sup>[14]</sup>。

多种细胞表面标记物已经被用于分离和鉴定LCSCs,包括CD13、CD24、CD44、CD90、CD133和上皮细胞黏附分子(EpCAM)<sup>[15]</sup>。有课题组采用明胶海绵微粒经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)与CD13抑制剂联合治疗原发性中晚期肝癌,结果发现联合治疗组与TACE单独治疗组相比,具有更加明显的治疗有效率和稳定率,

但通过分析TACE治疗后的复发性肝癌病例发现,CD13+LCSCs在肝组织纤维囊形成的低氧微环境中仍保持半休眠的G0/G1期状态,能够对抗化疗引起的细胞内氧自由基增加<sup>[16]</sup>。Nagano H等<sup>[17]</sup>的研究联合5-氟尿嘧啶(5-FU)和CD13抑制剂作用于肝癌移植瘤模型小鼠,结果显示联合用药组的肿瘤体积比单独使用5-FU或CD13抑制剂的治疗组小;进一步的实验发现,单用5-FU后,移植瘤中CD13+LCSCs的比例明显增加,且该群细胞对5-FU和顺铂均表现出较高的耐药指数,将该群细胞移植至免疫缺陷小鼠皮下,3周后会生长出新的肿瘤,说明该群细胞能够自我更新;若同时给予CD13阻断抗体,则未见新生肿瘤长出,且CD13+LCSCs对5-FU的敏感性明显增强,可见阻断CD13的功能可以逆转CD13+LCSCs对化疗药物的耐药性,从而抑制肿瘤的生长和复发。由此可见,CD13可以作为半休眠期LCSCs的功能性生物标记物,参与维持LCSCs自我更新和肿瘤起始能力,并诱导LCSCs对化疗药物的作用产生抵抗。

进一步研究表明,CD13诱导LCSCs对化疗药物产生耐药性,其机制还与Hedgehog(Hh)信号通路的异常激活有关<sup>[18]</sup>。Hh信号通路对促进哺乳动物发育和维持干细胞功能有重要作用,其在正常组织细胞中多处于关闭状态。Hh信号通路受靶细胞膜上Patched(Ptc)和Smoothed(Smo)2种受体控制,信号传导始于Ptc,相继通过G蛋白耦联受体和Smo,引起下游Gli家族锌指蛋白和其他靶基因的活化,而人三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运超家族成员ABCG2被证实是Hh-Gli通路的直接靶分子,其通过ATP依赖的方式促进药物外排,与多种肿瘤细胞耐药性的产生有直接关系。最近有报道指出,Gli-1基因在肝癌细胞和组织中存在明显的高表达<sup>[19]</sup>。通过绿色荧光蛋白定位实验发现,CD13和Ptc以蛋白融合物的形式定位于肝癌细胞表面,由此说明CD13在LCSCs中作为一种伪配体与Ptc结合,从而打开Hh信号通路,引起Gli家族活化,促进耐药相关分子ABCG2的表达<sup>[19-20]</sup>。

### 2.2 以耐药相关蛋白为基础的耐药性研究

近年来研究表明,CD13对肝癌耐药细胞表达高水平的耐药相关基因和大量的跨膜转运蛋白具有重要的调节作用<sup>[21]</sup>。功能性多药耐药基因1(MDR1)具有原癌基因特征并广泛存在于人类细胞组织中,由其编码的P糖蛋白(P-gp)能够与化疗药物结合,利用ATP解能将药物泵出细胞外,使其不能达到有效治疗浓度,从而诱导肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。而CD13能够明显上调MDR1的基因表达,并提高P-gp的蛋白水平,这也被证实是肝癌细胞耐药性产生的主要原因<sup>[21]</sup>。此外,学者们发现,在肝癌细胞的MDR1基因上游存在原癌基因P53和基因系尾型同源盒基因2(CDX-2)对其转录和翻译进行调控<sup>[22]</sup>。MDR1编码的P-gp是一种磷酸化蛋白,需要自身磷酸化才能发挥活性,蛋白激酶C(PKC)是一种以多种酶为底物的 $Ca^{2+}$ 依赖型同工酶,研究发现在肝

癌细胞系 HepaG2 中, CD13 能诱导 PKC 的表达, 被认为可引起 P-gp 的高度磷酸化<sup>[23]</sup>。此外, 在结肠癌和肝癌等多种肿瘤细胞中, CD13 表达可以诱导环氧合酶 2 (COX-2) 的明显表达, 而后的异常高表达与磷酸化 P-gp 的表达呈正相关<sup>[23]</sup>。

多药耐药相关蛋白(MRPs)的表达是肿瘤细胞对化疗药物产生耐药的另一个重要因素。MRPs 与 P-gp 同属于 ABC 转运蛋白超家族, 但不同的是 MRPs 介导的药物转运与依赖 ATP 的谷胱甘肽-S 结合载体有关, 并借助于谷胱甘肽-S-转移酶(GSTs)的活性将药物泵出细胞外, 使化疗药物发挥不了杀伤肿瘤细胞的作用, 或作用明显减弱<sup>[24]</sup>。目前, 已经克隆的 MRPs 包括 MRP1、MRP2 等 9 个成员, MRP2 早先被认为主要在人肝细胞基底膜上表达, 其功能是抑制炎症因子的释放从而保护肝细胞, 此外还参与胆红素的排泄。通过比较 MRP2、MRP3、MRP5 在正常肝细胞系 L-02、肝癌细胞系 BEL 及肝癌耐药细胞系 BEL/ADM 中的表达发现, MRP2 基因在 BEL/ADM 细胞中的表达明显高于 L-02、BEL 细胞, 而在 L-02、BEL 细胞中的表达差异并无统计学意义; MRP3、MRP5 的基因表达在 3 种细胞中均存在显著的差异<sup>[25]</sup>。上述结果提示, MRP2 可能参与了肝癌细胞内在性耐药的形成, 而 MRP3、MRP5 可能与肝癌细胞的获得性耐药有关; 在原发性肝癌组织和癌旁组织中, 存在 MRP2 表达的差异, 该差异与 CD13 的表达呈正相关<sup>[26]</sup>。

### 2.3 以活性氧为基础的耐药性研究

化疗药物多依靠诱导肿瘤细胞凋亡来发挥治疗效果, 而细胞凋亡的死亡受体途径和线粒体途径在很大程度上都依赖于活性氧(ROS), ROS 可引发 Ca<sup>2+</sup>内流而促进细胞色素 C(CytC)的释放, CytC 与凋亡酶激活因子(APAF-1)结合形成凋亡体, 后者通过进一步活化 caspase-9 (cysteinyI aspartate specific proteinase 9)等凋亡级联分子, 引起细胞凋亡<sup>[27]</sup>。研究表明, 在肝癌细胞中, CD13 的表达持续增高, 同时伴随着 ROS 水平的降低; 而在长期应用 5-FU 的肝癌患者组织中, APAF-1 的表达明显低于初期化疗患者, 这种差异与 CD13 的表达存在负相关<sup>[28]</sup>。本课题组也发现, 在肝癌组织与正常组织中, BCL-2 家族中的凋亡抑制蛋白 Bad、BCL-XL 的表达存在差异, 这种差异与 CD13 的表达呈正相关<sup>[29]</sup>。

促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)链是生物信号传递网络中的重要途径。MAPK 可以通过其 3 个亚分子 MAPK、MAPK 激酶和有丝分裂原活化蛋白(MEK)激酶将信号传递给下游的级联分子 ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinase1/2)、JNK (c-Jun N-terminal kinase)和 p38 MAPK, 其中 ERK1/2 信号转导通路调控细胞增殖和分化, JNK 和 p38 MAPK 信号通路在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。近年来研究发现, ROS 除了能直接诱导细胞凋亡, 还与其下游信号分子 MAPK 一同对肿瘤细胞的耐药性承担着调节作用。Kim KK 等<sup>[31]</sup>的研究用钼酸盐联合 5-FU、丝裂霉素 C 作

用于肝癌耐药细胞株 BEL/ADM 时发现, 细胞内 ROS 的水平升高, 同时 JNK 和 P38 MAPK 被激活, 细胞发生凋亡; 进一步的研究发现 COX-2 的表达降低。Bekhte MM 等<sup>[32]</sup>的研究用丁硫氨酸-亚砷亚胺处理耐药肝癌细胞株 HCC-LM3 细胞, 发现前者诱导释放的 ROS 能抑制关键酶 GSTs 的活性, 从而降低细胞内谷胱甘肽的合成; 此外, 在 HCC-LM3 细胞中, P-gp 的表达下调, 同时伴随着 ERK1/2 和 JNK 的活化。由此可见, ROS 可作为第二信使参与 MAPK 的信号途径, 通过下调 MRPs 的表达进而抑制肝癌细胞对化疗药物的耐药性。上述结果表明, CD13 的大量表达犹如一个阀门, 它的开启使 ROS 诱导的氧化应激受阻, 肝癌细胞的凋亡被抑制, MAPK 信号通路的活化受阻, P-gp 的表达上调, 从而导致了肝癌细胞耐药性的产生。

### 3 结语

肝癌作为严重威胁人类健康的恶性疾病, 近年来的发病率、复发率和病死率均呈逐年增高的趋势, 传统化疗药物虽然仍应用于肝癌的治疗, 但如何改善肝癌细胞对其产生的耐药性已经成为棘手的问题。CD13 作为肿瘤相关抗原已被证明与肿瘤血管生成、迁移和侵袭有关, 还可通过诱导肝癌干细胞对化疗药物产生抵抗、上调耐药相关蛋白表达、降低 ROS 诱导的氧化应激反应并抑制肝癌细胞凋亡, 诱导肝癌细胞耐药性的产生。据此, CD13 是参与肝癌细胞耐药性形成的驱动因子, 有望成为逆转肝癌细胞耐药性和肝癌临床治疗的关键靶标。在此基础上通过将乌苯美司及其他 CD13 抑制剂进行剂型改造、结构修饰或与化疗药物形成复方制剂, 有望产生逆转肝癌细胞耐药性并提高肝癌化疗敏感性的新药, 为肝癌的临床药物治疗提供更广阔的研究前景。

### 参考文献

- [1] Altekruze SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1485-1491.
- [2] 祝普利, 尹超, 冯建龙. 原发性肝癌综合治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(6): 965-968.
- [3] Morgan R, Endres J, Behbahani-Nejad N, et al. Expression and function of aminopeptidase N/CD13 produced by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: role of CD13 in chemotaxis of cytokine-activated T cells independent of enzymatic activity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 74-85.
- [4] Licona-Limón I, Garay-Canales CA, Muñoz-Paletta O, et al. CD13 mediates phagocytosis in human monocytic cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(1): 85-98.
- [5] Liang W, Gao B, Xu G, et al. Possible contribution of aminopeptidase N (CD13) to migration and invasion of human osteosarcoma cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(6): 2475-2485.
- [6] Zhang Q, Wang J, Zhang H, et al. Expression and clinical

- cal significance of aminopeptidase N/CD13 in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 (1) : 223-228.
- [ 7 ] Haraguchi N, Ishii H, Tanaka F, *et al*. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9):3326-3339.
- [ 8 ] Cui SX, Qu XJ, Gao ZH, *et al*. Targeting aminopeptidase N (CD13) with cyclic-imide peptidomimetics derivative CIP-13F inhibits the growth of human ovarian carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(2):153-162.
- [ 9 ] Taurin S, Nimick M, Larsen L, *et al*. A novel curcumin derivative increases the cytotoxicity of raloxifene in estrogen receptor-negative breast cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1):385-398.
- [10] Dondossola E, Rangel R, Guzman-Rojas L, *et al*. CD13-positive bone marrow-derived myeloid cells promote angiogenesis, tumor growth, and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(51):20717-20722.
- [11] 胡承波,傅亚,孙向卫.乌苯美司抗癌作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(32):3061-3063.
- [12] Guo N, Shi M, Sun LM, *et al*. Cancer stem cells and their therapy resistance[J]. *CJPT*, 2013, 27(6):913-920.
- [13] Pang RW, Poon RT. Cancer stem cell as a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(9):1081-1094.
- [14] Anfuso B, Tiribelli C, Sukowati CH. Recent insights into hepatic cancer stem cells[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(S2):458-463.
- [15] Christ B, Brückner S, Winkler S. The therapeutic promise of mesenchymal stem cells for liver restoration[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(11):673-686.
- [16] Guzman-Rojas L, Rangel R, Salameh A, *et al*. Cooperative effects of aminopeptidase N (CD13) expressed by nonmalignant and cancer cells within the tumor microenvironment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (5) : 1637-1642.
- [17] Nagano H, Ishii H, Marubashi S, *et al*. Novel therapeutic target for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(6):600-605.
- [18] Lei J, Fan L, Wei G, *et al*. Gli-1 is crucial for hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion of HCC[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4):3119-3126.
- [19] Chun HW, Hong R. Significance of the hedgehog pathway-associated proteins Gli-1 and Gli-2 and the epithelial-mesenchymal transition-associated proteins Twist and E-cadherin in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3):1753-1762.
- [20] Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, *et al*. Activation of the sonic hedgehog signaling pathway occurs in the CD133 positive cells of mouse liver cancer Hepa1-6 cells[J]. *Oncol Targets Ther*, 2013, doi:10.2147/OTT.S44828.
- [21] Li Y, Bi H. Effect of phorbol 12-myristate 13-acetate on function and gene expression of P-glycoprotein in adriamycin-resistant HepaG2/ADM cells[J]. *Pharmacology*, 2013, 92(3/4):121-130.
- [22] Sun Q, Li Y. The inhibitory effect of pseudolaric acid B on liver cancer and multidrug resistance via Cox-2/PKC- $\alpha$ /P-gp pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107830.
- [23] Bridges CC, Joshee L, van den Heuvel JJ, *et al*. Glutathione status and the renal elimination of inorganic mercury in the Mrp2 (-/-) mouse[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73559.
- [24] Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, *et al*. Multidrug resistance proteins (MRPs) and cancer therapy[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4):802-812.
- [25] Qian JQ, Sun P, Pan ZY, *et al*. Annonaceous acetogenins reverses drug resistance of human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU and HepG2/ADM cell lines[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11934-11944.
- [26] Liu AQ, Ge LY, Lu XL, *et al*. Silencing of the hTERT gene by shRNA inhibits hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo[J]. *Plos One*, 2014, 9(9):e107019.
- [27] Babbitt SE, Sutherland MC, Francisco BS, *et al*. Mitochondrial cytochrome C biogenesis: no longer an enigma [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(8):446-455.
- [28] Wu D, Zhang J, Wang J, *et al*. Hesperetin induces apoptosis of esophageal cancer cells via mitochondrial pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):3451-3459.
- [29] Lo SJ, Fan LC, Tsai YF, *et al*. A novel interaction of nucleophosmin with BCL2-associated X protein regulating death evasion and drug sensitivity in human hepatoma cells[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5):1893-1905.
- [30] Park GB, Choi Y, Kim YS, *et al*. ROS-mediated JNK/p38-MAPK activation regulates Bax translocation in Sorafenib-induced apoptosis of EBV-transformed B cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3):977-985.
- [31] Kim KK, Lange TS, Singh RK, *et al*. Tetrathiomolybdate sensitizes BEL/ADM cells to anticancer drugs doxorubicin, fenretinide, 5-fluorouracil and mitomycin C[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1):1-10.
- [32] Bekhite MM, Figulla HR, Sauer H, *et al*. Static magnetic fields increase cardiomyocyte differentiation of Flk-1+ cells derived from mouse embryonic stem cells via Ca<sup>2+</sup> influx and ROS production[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):798-808.

(收稿日期:2017-01-01 修回日期:2017-07-04)

(编辑:陶婷婷)