

槲皮素逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展

党树伟,李国东,刘明

(哈尔滨医科大学附属第四医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:恶性肿瘤已成为当今威胁人类健康的重大疾病。目前,肿瘤的治疗主要是以手术为主的综合治疗,其中化疗药物的应用可明显抑制肿瘤生长、改善患者预后,但肿瘤的多药耐药严重阻碍了其治疗效果。槲皮素是广泛存在于植物中、具有生物活性的黄酮类化合物,具有抗肿瘤等多种药理学作用。目前,槲皮素逆转肿瘤多药耐药作用已引起广泛关注。研究发现,其可通过抑制多种耐药相关蛋白、诱导细胞凋亡、抑制热休克蛋白功能、逆转上皮间质转化等作用,从而逆转肿瘤多药耐药。本文主要综述槲皮素逆转肿瘤多药耐药的分子机制及其临床应用前景,以期为逆转肿瘤多药耐药的基础及临床研究提供新思路。

关键词:槲皮素;肿瘤;多药耐药

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)10-0802-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.10.A011

Research Progress on Quercetin in Reversing Tumor Multidrug Resistance

DANG Shu-wei, LI Guo-dong, LIU Ming

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Chemotherapy can significantly inhibit tumor growth and improve the prognosis of patients, but the multidrug resistance may seriously hamper its therapeutic effect. Quercetin is a kind of flavonoid compounds which are widely distributed in plants. Quercetin has a significant anti-tumor effect. At present, the reversing effect of tumor multidrug resistance (MDR) by quercetin has attracted wide attention. It has been found that quercetin can reverse multidrug resistance by inhibiting the expression of MDR-associated proteins, inducing apoptosis, inhibiting the function of heat shock proteins, reversing epithelial mesenchymal transition and so on. In this article, we review the molecular mechanisms of quercetin in reversing multidrug resistance and the prospect of clinical application.

Key words: quercetin; tumor; multidrug resistance

目前,恶性肿瘤已成为全球较大的公共卫生问题之一,极大地危害人类健康。据 Chen 等^[1]报道,2015 年我国恶性肿瘤新发病例 429 万例、死亡病例 281 万例,严重威胁我国人民的健康和生命。目前,恶性肿瘤的主要治疗方式包括手术治疗、化学治疗、放射治疗和分子靶向药物治疗等。化疗药物的应用可明显抑制肿瘤的生长、转移及复发,但肿瘤细胞对

药物的强大耐药性,在很大程度上阻碍了其治疗效果。肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对某种抗肿瘤药物产生耐药的同时,对其他作用机理不同、结构差异的多种抗肿瘤药物也产生交叉耐药^[2]。肿瘤 MDR 现已成为制约肿瘤治疗效果的瓶颈,探讨 MDR 的发生机制并寻求新型 MDR 逆转剂将是攻克恶性肿瘤的关键点。

近年,逆转肿瘤 MDR 制剂的研究已成为肿瘤治疗及基础研究的热点。最新研究显示,天然、无毒的植物化学物质(phytochemicals)具有明显的抗肿瘤

收稿日期:2016-11-17;修回日期:2017-05-05

基金项目:国家自然科学基金(81372612);国家自然科学基金青年基金(81302059);黑龙江省留学归国科学基金(LC2013C35)

通讯作者:刘明, E-mail: mliu35@aliyun.com

活性,主要通过靶向多种细胞信号通路促进细胞周期停滞、诱导细胞凋亡发挥肿瘤化学预防作用^[3]。植物化学物质可作为化疗增敏剂促进多种化疗药物的抗肿瘤效应,也可作为肿瘤耐药逆转剂而逆转肿瘤 MDR 现象。姜黄素、染料木素、槲皮素、儿茶素、大黄素和白藜芦醇等是目前研究较多的逆转肿瘤耐药的酚类植物化学物质,其可通过下调肿瘤耐药相关分子 P-gp、BCRP、MRP1 等的表达,抑制化疗药物的外排而逆转肿瘤 MDR^[4,5]。其中,槲皮素(querctetin)是一类具有生物活性的黄酮类化合物,广泛存在于洋葱、苹果、浆果及茶等多种植物中,其具有明显的抗肿瘤作用^[6]。新近的研究表明,槲皮素可通过影响多种肿瘤耐药相关蛋白的表达,逆转肿瘤细胞 MDR^[6]。本文主要总结槲皮素逆转肿瘤 MDR 分子机制的最新研究进展。

1 槲皮素的药理学作用

槲皮素是一类天然的小分子黄酮类化合物,化学名称为 3,3',4',5,7-五羟基黄酮(3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone)(Figure 1)^[6]。研究显示,槲皮素及其衍生物具有多种药理功用,如抗氧化、清除氧自由基、抗肿瘤、免疫抑制、抗心血管疾病、抗衰老、抗炎等作用^[7]。其中,槲皮素的抗肿瘤作用已成为学术界广泛研究的热点。大量研究发现,槲皮素对白血病、胃癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤均具有抑制作用^[8-10],但槲皮素抗肿瘤作用的具体分子机制至今尚未系统阐明。现有研究结果表明,槲皮素主要通过调控 PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin 等细胞信号通路抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、诱

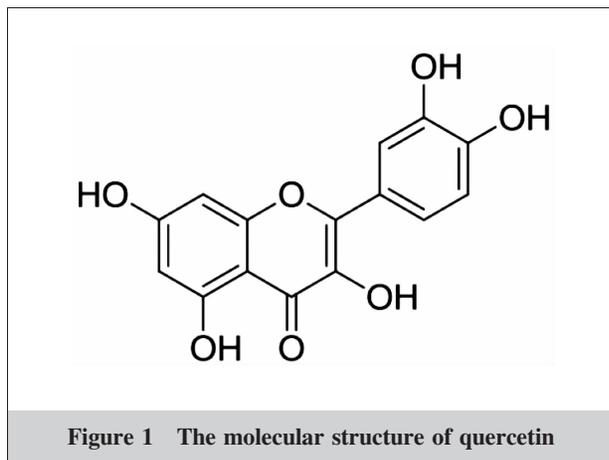


Figure 1 The molecular structure of quercetin

导肿瘤细胞周期停滞、抑制肿瘤细胞侵袭及转移等直接发挥抗肿瘤作用^[8]。同时,槲皮素尚可通过增强多种化疗药物的敏感性而抑制恶性肿瘤的发生、发展。有研究证实,槲皮素可增强阿霉素诱导的结肠癌细胞 HT-29 细胞周期停滞,抑制 HT-29 细胞生长^[11];此外,槲皮素联合铂类药物(顺铂和奥沙利铂)能够明显减轻肿瘤细胞耐药^[12]。目前,槲皮素逆转肿瘤 MDR 的作用也得到了越来越多的研究证实。研究发现,槲皮素可通过调控多种分子通路逆转肿瘤 MDR,这使其有望成为新型肿瘤 MDR 逆转剂^[6]。

2 槲皮素逆转肿瘤多药耐药的分子机制

恶性肿瘤 MDR 的潜在机制较为复杂,研究发现主要涉及有:ATP 结合盒转运蛋白超家族(ATP-binding cassette transporters super family,ABC 转运蛋白)活性的改变、药物靶点改变、药物代谢增强、细胞凋亡耐受、激活 DNA 损伤修复、细胞周期停滞调节异常、谷胱甘肽及其相关酶类对药物解毒作用增强等^[2,13],上述这些机制共同作用诱导肿瘤细胞产生耐药。其中,槲皮素主要通过抑制 ABC 转运蛋白、诱导细胞凋亡、抑制热休克蛋白功能、逆转上皮间质转化过程等作用,从而逆转肿瘤 MDR。

2.1 抑制 ATP 结合盒跨膜转运蛋白的表达

肿瘤细胞中 ABC 转运蛋白的过表达及功能激活是 MDR 产生的最常见机制。ABC 转运蛋白是一类跨膜转运蛋白超家族,主要包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BCRP)、多药耐药相关蛋白 1(multidrug resistance-associated protein 1,MRP1)等^[6]。ABC 转运蛋白发挥着 ATP 依赖的药物外排泵的功能,可将靶细胞内的抗肿瘤药物泵至胞外,降低胞内药物浓度,从而限制药物的抗肿瘤效应,导致肿瘤 MDR^[6]。

2.1.1 抑制 P-糖蛋白

P-gp 是由多药耐药基因 1(multidrug resistance gene,MDR1) 编码的糖蛋白,是槲皮素逆转肿瘤 MDR 机制中研究最为深入的 ABC 转运蛋白^[6]。早期多项研究显示^[15,16],槲皮素及其衍生物可明显抑制 P-gp 的表达及其活性,从而逆转多种肿瘤的 MDR 过程。Chen 等^[17]最新报道示,槲皮素联合阿霉素(adriamycin)可明显下调 P-gp 的表达,逆转阿霉素耐

药的人白血病 K562/ADR 细胞 MDR 现象。另一项研究表明,槲皮素联合阿霉素可通过降低乳腺癌耐药细胞 MCF-7/dox 中 P-gp 和 HIF-1 α 的表达水平,促进胞内阿霉素的蓄积,增强阿霉素对 MCF-7/dox 细胞的毒性作用,进而逆转 MCF-7/dox 细胞对阿霉素耐药^[18]。P-gp 由 2 个跨膜结构域(trans-membrane domain,TMD)及 2 个核苷酸结构域(nucleotide binding domain,NBD)所构成,化合物可与 NBD 相结合而抑制 P-gp 的 ATP 酶活性,影响其介导的药物外排作用^[6]。Borska 等^[19]研究发现,槲皮素可明显下调 P-gp 基因的表达,并通过与 P-gp 的 NBD 相结合,抑制其 ATP 酶活性而逆转胃癌 MDR。Borska 等^[20]的另一研究阐述,槲皮素逆转 EPP85-181RDB 胰腺癌细胞 MDR 的机制主要是通过抑制耐药细胞内 P-gp 的表达水平,并将 P-gp 的 ATP 酶活性降低 90%以明显抑制其转运功能。Kim 等^[21]利用聚甲醛(pivalo-xymethyl,POM)与槲皮素 7-O 部位相作用,合成了槲皮素-POM 共轭化合物(7-O-POM-Q),并证实 7-O-POM-Q 可通过抑制 P-gp 的转运活性,明显增强多种抗肿瘤药物(阿霉素、放线菌素 D、长春花碱、紫杉醇)对耐药子宫肉瘤细胞 MES-SA/Dx5 的细胞毒性作用,逆转肿瘤 MDR^[21]。2016 年的一项最新研究^[22]利用分子对接及定量构效关系(quantitative structure-activity relationship,QSAR),筛选并验证了与 P-gp 的 TMD 药物结合位点相作用的 40 种植物化学物质,发现槲皮素是其中最强烈且无毒的 P-gp 抑制剂。以上研究得出一致结论:槲皮素可通过下调 P-gp 的表达、抑制其转运功能,逆转 P-gp 介导的肿瘤 MDR。

2.1.2 抑制乳腺癌耐药蛋白

同属 ABC 转运蛋白的 BCRP 在肿瘤 MDR 形成过程中也发挥着关键作用。一项关于肝癌 MDR 的研究显示^[23],槲皮素的衍生物——鼠李黄素(rhamnetin)可通过减少 P-gp 及 BCRP 的内源性表达,逆转肝癌 MDR 细胞 HepG2/ADR 的耐药性。早期研究发现,抑制 PI3K/Akt 通路可通过促进侧群干细胞(side-population,SP)质膜内 BCRP 易位至胞内而调节 BCRP 介导的药物转运^[24]。但日本学者研究证实,应用槲皮素衍生物 LY294002 抑制 PI3K/Akt 通路后,逆转 BCRP 介导的 MDR 机制并非改变 BCRP 在细胞内的分布,而是通过竞争性与 BCRP 的药物结合部位结合,增强乳腺癌 MDR 细胞 MCF/BCRP 对

拓扑替康(topotecan)摄取,抑制 BCRP 介导的药物外排^[25]。进一步分析,此项差异性结果可能由于抑制 PI3K/Akt 通路后引起的 BCRP 易位仅对干细胞或干细胞样细胞具有特异性。

2.2 调控细胞凋亡相关蛋白的表达

研究发现,肿瘤细胞对化疗药物诱导的凋亡耐受也是产生肿瘤 MDR 的主要原因之一。细胞凋亡相关蛋白的异常表达,可通过降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,抑制肿瘤细胞的凋亡、诱导细胞凋亡耐受,导致肿瘤 MDR^[2]。有研究表明,槲皮素联合阿霉素可通过调节 MAPK/ERK/JNK 信号通路,促进白血病 MDR 细胞 K562/ADR 中 Bim、Bad 及 Bax 的表达,并下调 Bcl-2 及 Bcl-xl 的表达,抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,从而逆转白血病细胞 MDR^[17]。Yuan 等^[26]研究发现,槲皮素可下调 Bcl-2 及 caspase-3、上调 Bax 等凋亡蛋白的表达,诱导口腔癌细胞 KB/VCR 凋亡,逆转肿瘤耐药。Jia 等^[23]经体内外研究后报道,鼠李黄素可促进 miR-34a 介导的 Notch-1 通路活性抑制,下调其下游的凋亡抑制因子 survivin 和 cIAPs(cellular inhibitor of apoptosis)的表达,增强化疗药物对肝癌细胞 HepG2 的作用。此项研究虽未应用耐药细胞系,但其为后续验证槲皮素是否可通过上述机制逆转肿瘤 MDR 提供了研究基础和方向。目前,有关槲皮素逆转 MDR 机制中所涉及的凋亡相关蛋白的研究较少,其是否涉及其他凋亡相关通路及蛋白,仍需进一步研究证实。

2.3 抑制热休克蛋白的活性

目前研究结果已证实,热休克蛋白(heat shock protein,HSP)在肿瘤中异常表达,并与肿瘤的发生、发展及化疗耐药性关系密切。Chen 等^[27]通过不同浓度顺铂多步作用于口腔鳞癌细胞 SCC25,建立了较 SCC25 耐药细胞具有更强顺铂耐药性的耐药球模型(drug-resistant sphere,DRSP)。进一步研究表明,在 DRSP 中 p38 MAPK 激活可引起下游 p-Hsp27 的过表达,槲皮素与顺铂联合作用可下调 p-Hsp27 的表达,促进细胞凋亡效应,逆转肿瘤 MDR。Shen 等^[28]报道,热疗(hyperthermia)联合槲皮素预处理可于转录水平抑制 K562/ADR 细胞的 P-gp 及 Hsp70 表达,并增加胞内阿霉素的浓度,诱导细胞凋亡及细胞周期停滞,进而明显增强槲皮素的 MDR 逆转活性。因此,热疗联合槲皮素有望成为逆转肿瘤 MDR 的新策略。

2.4 逆转上皮—间质转化过程

研究显示,槲皮素可通过逆转上皮—间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程而抑制肿瘤的侵袭、转移及进展,发挥化学预防或抗肿瘤功能。近来,有团队报道槲皮素逆转肿瘤 MDR 的机制可能与 EMT 相关。Chen 等^[27]发现在诱导亲代 OSCC 细胞形成 DRSP 的过程中,细胞形态学特征及 EMT 相关标志蛋白表达均发生改变(纤连蛋白、Twist-1、MMP-2 及 MMP-9 表达上调,E-cadherin 表达下调),表明 DRSP 可通过 EMT 过程发生获得性 MDR。后续的体内实验将 DRSP 注射入裸鼠建立动物模型,槲皮素联合顺铂处理肿瘤组织后的免疫组化分析结果表明,间质标志蛋白 Vimentin、EMT 相关转录因子 Twist-1 表达下调,上皮标志蛋白 E-cadherin 表达增高。因此,研究者提出槲皮素联合顺铂通过下调 p-Hsp27 及改变 EMT 表型,逆转口腔癌细胞 MDR^[27]。目前,关于槲皮素通过 EMT 抑制肿瘤进展的研究较为广泛,而针对其逆转肿瘤 MDR 的研究较少。槲皮素调控参与 MDR 的 EMT 过程的具体机制尚不明确,但有报道表明 MDR 与 EMT 的发生过程有相同的信号通路参与,以此为方向将有可能进一步完善槲皮素逆转肿瘤 MDR 的具体分子机制。

上述研究均表明,槲皮素在逆转肿瘤 MDR 过程中发挥重要作用,主要通过抑制 P-gp 及 BCRP 等 ABC 转运蛋白的表达及转运功能、调控细胞凋亡蛋白而诱导凋亡耐受细胞凋亡、抑制相关热休克蛋白功能、逆转 EMT 过程等分子机制,从而发挥肿瘤 MDR 逆转剂功能。

3 槲皮素逆转肿瘤 MDR 的临床应用前景

槲皮素具有广泛的生物学作用,但由于槲皮素水溶性极差(水中溶解度约为 1 μ g/ml)^[7],临床上以其为主要成分的药物制剂应用极少。因此,增强其水溶性将有利于机体对槲皮素的体内吸收和利用,能够有望明显提高槲皮素的药效及其临床应用范围。现阶段的研究主要通过以下方式提高槲皮素的水溶性及生物活性。

3.1 包载槲皮素的纳米制剂

已有研究表明,高分子纳米粒子可明显增加其

包覆的水溶性差药物的吸收及生物利用度^[29]。基于此,Lv 等^[30]构建了生物素标记的包覆阿霉素及槲皮素的纳米粒子[biotin-decorated poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles encapsulating DOX and Quercetin, BNDQ],BNDQ 可将槲皮素和抗肿瘤药物同时递送至靶细胞内,发挥逆转 MDR 作用。体外研究发现 BNDQ 可同时通过抑制 P-gp 的活性及表达和生物素介导的内吞作用,增加 MCF-7/ADR 对阿霉素的摄取、降低阿霉素由细胞内外排,进而发挥较槲皮素单用更强大的逆转肿瘤 MDR 活性的作用^[30]。体内结果显示,BNDQ 内的纳米粒子可明显增加 MCF-7/ADR 荷瘤裸鼠肿瘤组织内阿霉素浓度,并明显抑制肿瘤生长、促进肿瘤组织坏死,发挥强大的抗肿瘤活性,而该作用是游离槲皮素在体内无法发挥的^[30]。此项研究建立的 BNDQ 于体内外均可显著提高槲皮素逆转肿瘤 MDR 的疗效,有望成为逆转人类乳腺癌 MDR 的特异、有效的药物剂型。

3.2 槲皮素新型衍生物

以槲皮素结构为基础,利用相应基团对其结构进行改造修饰可明显改善其生物活性。Kim 等^[21]合成的 7-O-POM-Q 因具有稳定性及渗透性强且易被细胞摄取、持续保持水解作用等优点,可表现较槲皮素更强的 MDR 逆转能力。该团队的另一研究将丙氨酸或谷氨酸附着在槲皮素 7-O 和(或)3-O 的位置,制备成槲皮素—谷氨酸共轭化合物(7-O-GLU-Q, 3a),3a 逆转子宫肉瘤 MES-SA/Dx5 细胞 MDR 活性的能力较槲皮素单用提高 30.5 倍^[31]。物理化学分析显示,3a 的谷氨酸前体显著改善槲皮素的溶解性、稳定性及其细胞摄取,并可在细胞内持续、缓慢的解离 3a,释放槲皮素及其相关代谢产物^[31]。KIM 团队研发的系列槲皮素共轭物,可于细胞内持续释放槲皮素,明显改善槲皮素的理化性质及生物学活性,为新型槲皮素制剂作为有效的 MDR 逆转剂应用于临床提供了理论基础。此外,其他学者应用甲基化基团对槲皮素进行修饰,也取得了良好效果。Yuan 等^[32]合成并鉴定了一系列甲基化的槲皮素衍生物的 MDR 调节活性,发现衍生物可发挥较槲皮素明显增强的 MDR 逆转效能。并证实,在槲皮素终末苯环的甲氧基取代基和 3-O 侧链的基团类型是决定槲皮素衍生物 P-gp 调节活性的重要因素^[32]。其中,槲皮素 3-O 部位加有甲氧苯甲酰氧乙基(3-methoxybenzoy-

loxyethyl) 的化合物表现出最强的 P-gp 及 BCRP 调节能力。合成的甲基化槲皮素衍生物可安全、有效的增强槲皮素的 MDR 调节活性, 为槲皮素的临床应用指明了又一新方向。

综上,通过纳米制剂、合成新型衍生物等方式可明显增强槲皮素的水溶性、稳定性并改善其生物活性,但目前逆转肿瘤 MDR 的槲皮素药物制剂研究尚处于起步阶段。上述研究不仅为槲皮素药剂的研发提供了方向,也为槲皮素逆转肿瘤 MDR 的临床应用提供了坚实的理论基础。

4 展 望

槲皮素在逆转肿瘤 MDR 过程中发挥重要作用,其分子机制虽已得到较多研究证实,但仍未系统阐明,以此为切入点进行深入研究对恶性肿瘤 MDR 患者的个体化精准医疗具有重要意义。槲皮素逆转肿瘤 MDR 的作用具有极好的临床应用前景,但现阶段的研究主要集中在体外实验,其在体内试验及临床患者中是否具有相同的良好效果、其安全有效的给药方式及给药剂量等问题,有待于进一步的动物实验及多中心临床研究验证。我们相信,随着基础研究的深入及药物研发技术的不断创新,槲皮素及其衍生物逆转肿瘤 MDR 的具体分子机制及其作用靶点将获得全面揭示。这将为槲皮素克服恶性肿瘤 MDR 的临床应用做出极大贡献。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Kachalaki S,Ebrahimi M,Mohamed Khosroshahi L,et al. Cancer chemoresistance;biochemical and molecular aspects;a brief overview[J]. Eur J Pharm Sci,2016,89:20-30.
- [3] Kotecha R,Takami A. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention;a review of the clinical evidence[J]. Oncotarget,2016,7(32):52517-52529.
- [4] 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):2484-2508.
- [5] Vinod BS,Maliekal TT,Anto RJ. Phytochemicals as chemosensitizers:from molecular mechanism to clinical significance[J]. Antioxid Redox Signal,2013,18(11):1307-1348.
- [6] Chen C,Zhou J, Ji C. Quercetin:a potential drug to reverse multidrug resistance[J]. Life Sci,2010,87(11-12):333-338.
- [7] Cai X,Fang Z,Dou J,et al. Bioavailability of quercetin: problems and promises[J]. Curr Med Chem,2013,20(20):2572-2582.
- [8] Khan F,Niaz K,Maqbool F,et al. molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin;an update[J]. Nutrients,2016,8(9):E529.
- [9] Sak K. Site-specific anticancer effects of dietary flavonoid quercetin[J]. Nutr Cancer,2014,66(2):177-193.
- [10] Dajas F. Life or death;neuroprotective and anticancer effects of quercetin[J]. J Ethnopharmacol,2012,143(2):383-396.
- [11] Atashpour S,Fouladdel S,Movahhed TK,et al. Quercetin induces cell cycle arrest and apoptosis in CD133 (+) cancer stem cells of human colorectal HT29 cancer cell line and enhances anticancer effects of doxorubicin [J]. Iran J Basic Med Sci,2015,18(7):635-643.
- [12] Nessa MU,Beale P,Chan C,et al. Synergism from combinations of cisplatin and oxaliplatin with quercetin and thymoquinone in human ovarian tumour models[J]. Anticancer Res,2011,31(11):3789-3797.
- [13] Patel NR,Pattni BS,Abouzeid AH,et al. Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev,2013,65(13-14):1748-1762.
- [14] Limtrakul P,Khantamat O,Pintha K. Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin[J]. J Chemother,2005,17(1):86-95.
- [15] Ikegawa T,Ohtani H,Koyabu N,et al. Inhibition of P-glycoprotein by flavonoid derivatives in adriamycin-resistant human myelogenous leukemia (K562/ADM) cells[J]. Cancer Lett,2002,177(1):89-93.
- [16] Chung SY,Sung MK,Kim NH,et al. Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells [J]. Arch Pharm Res,2005,28(7):823-828.
- [17] Chen FY,Cao LF,Wan HX,et al. Quercetin enhances adriamycin cytotoxicity through induction of apoptosis and regulation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/c-Jun N-terminal kinase signaling in multidrug-resistant leukemia K562 cells[J]. Mol Med Rep,2015,11(1):341-348.
- [18] Li SZ,Li K,Zhang JH,et al. The effect of quercetin on doxorubicin cytotoxicity in human breast cancer cells[J].

- Anticancer Agents Med Chem, 2013, 3(2):352-355.
- [19] Borska S, Chmielewska M, Wysocka T, et al. In vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(9): 3375-3383.
- [20] Borska S, Sopol M, Chmielewska M, et al. Quercetin as a potential modulator of P-glycoprotein expression and function in cells of human pancreatic carcinoma line resistant to daunorubicin[J]. Molecules, 2010, 15(2):857-870.
- [21] Kim MK, Park KS, Choo H, et al. Quercetin-POM (pivaloxymethyl) conjugates: modulatory activity for P-glycoprotein-based multidrug resistance[J]. Phytomedicine, 2015, 22(7-8):778-785.
- [22] Mohana S, Ganesan M, Agilan B, et al. Screening dietary flavonoids for the reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in cancer[J]. Mol Biosyst, 2016, 12(8): 2458-2470.
- [23] Jia H, Yang Q, Wang T, et al. Rhamnetin induces sensitization of hepatocellular carcinoma cells to a small molecular kinase inhibitor or chemotherapeutic agents [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(7):1417-1430.
- [24] Mogi M, Yang J, Lambert JF, et al. Akt signaling regulates side population cell phenotype via Bcrp translocation[J]. J Biol Chem, 2003, 278:39068-39075.
- [25] Imai Y, Yoshimori M, Fukuda K, et al. The PI3K/Akt inhibitor LY294002 reverses BCRP-mediated drug resistance without affecting BCRP translocation[J]. Oncol Rep, 2012, 27(6):1703-1709.
- [26] Yuan Z, Wang H, Hu Z, et al. Quercetin inhibits proliferation and drug resistance in KB/VCR oral cancer cells and enhances its sensitivity to vincristine[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(1):126-136.
- [27] Chen SF, Nieh S, Jao SW, et al. Quercetin suppresses drug-resistant spheres via the p38 MAPK-Hsp27 apoptotic pathway in oral cancer cells[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49275.
- [28] Shen J, Zhang W, Wu J, et al. The synergistic reversal effect of multidrug resistance by quercetin and hyperthermia in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells[J]. Int J Hyperthermia, 2008, 24(2): 151-159.
- [29] Bala I, Bhardwaj V, Hariharan S, et al. Sustained release nanoparticulate formulation containing antioxidant-ellagic acid as potential prophylaxis system for oral administration [J]. J Drug Target, 2006, 14(1):27-34.
- [30] Lv L, Liu C, Chen C, et al. Quercetin and doxorubicin co-encapsulated biotin receptor-targeting nanoparticles for minimizing drug resistance in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(22):32184-32199.
- [31] Kim MK, Choo H, Chong Y. Water-soluble and cleavable quercetin-amino acid conjugates as safe modulators for P-glycoprotein-based multidrug resistance[J]. J Med Chem, 2014, 57(17):7216-7233.
- [32] Yuan J, Wong IL, Jiang T, et al. Synthesis of methylated quercetin derivatives and their reversal activities on P-gp- and BCRP-mediated multidrug resistance tumour cells[J]. Eur J Med Chem, 2012, 54:413-422.

《中国肿瘤》编辑部郑重声明

近段时间,不少作者收到以某编辑名义发来如“《中国肿瘤》征收优秀稿件,可代发代写加急安排,录用后正常查稿”等类似邮件,故向本刊求证。

《中国肿瘤》编辑部郑重声明,编辑部从未以某编辑名义发过征收优秀稿件之类的函,请作者和读者不要受骗上当!以防经济损失,也避免因此耽误您的稿件正常发表。本刊坚决贯彻《发表学术论文“五不准”》规定,坚决抵制“第三方”代写、代投、代修改论文!!!

如您发现有这样的邮件,请速联系《中国肿瘤》编辑部!编辑部将通过法律途径来解决此类问题,以维护广大读者和作者的权益。

《中国肿瘤》编辑部电话:0571-88122280;E-mail:zgzl_09@126.com

《中国肿瘤》编辑部