

冰片逆转小细胞肺癌顺铂耐药的研究

姜志明, 王 增, 覃 晶, 李成辉, 卢红阳

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺/食管)诊疗技术重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 评价冰片对小细胞肺癌(SCLC)顺铂(DDP)耐药的逆转作用及其对 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和小凹蛋白-1(Caveolin-1)表达的影响。[方法] 利用前期建立的 SCLC DDP 耐药细胞株 LTEP-P/DDP, 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT)检测冰片和/或 DDP 的抗肿瘤活性, 流式细胞仪检测细胞周期和凋亡率, Western blotting 检测 P-gp 和 Caveolin-1 的表达。[结果] 冰片联合 DDP 对 LTEP-P/DDP-0.75 细胞的增殖抑制作用较单用 DDP 显著性增加($P<0.05$), 耐药逆转指数为 2.246。LTEP-P/DDP-0.75 细胞经冰片联合 DDP 处理细胞后, 较单用 DDP 处理组的 G0/G1 期和 S 期降低, G2/M 期升高, 差异有显著性($P<0.05$)。冰片和 DDP 联合处理后, LTEP-P/DDP-0.75 细胞凋亡显著性上升 ($P<0.05$), LTEP-P/DDP-0.75 细胞 Caveolin-1 相比 LTEP-P 细胞显著性上升 ($P<0.05$), 冰片或 DDP 单独用药组 Caveolin-1 显著性变化, 冰片联合 DDP 组相比对照组能显著性降低 LTEP-P/DDP-0.75 细胞 Caveolin-1 表达 ($P<0.05$), 而对 P-gp 无显著性抑制作用。[结论] 冰片能在一定程度上逆转 LTEP-P/DDP-0.75 对 DDP 的耐药, 其作用可能与抑制 Caveolin-1 表达有关。

关键词: 小细胞肺癌; 冰片; 顺铂; 耐药

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0204-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B008

Borneol Reverses Resistance to Cisplatin in Small Cell Lung Cancer Cells

JIANG Zhi-ming, WANG Zeng, QIN Jing, LI Cheng-hui, LU Hong-yang

(Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Science, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Science, Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of borneol on resistance to cisplatin(DDP) in small cell lung cancer(SCLC) cells. [Methods] DDP-resistant LTEP-P/DDP-0.75 cells were treated with borneol and/or DDP. The cell proliferation was examined by MTT assay, cell cycle and apoptotic rate were detected by flow cytometric analysis, the expressions of P-gp and Caveolin-1 were evaluated by Western blot method. [Results] The inhibitory effect of borneol combined with DDP on the proliferation of LTEP-P/DDP-0.75 cells was significantly higher than that of DDP alone($P<0.05$), and the reverse index of drug resistance was 2.246. Compared with LTEP-P/DDP-0.75 cells treated with DDP alone, LTEP-P/DDP-0.75 cells treated with borneol combined with DDP significantly decreased in G0/G1 and S phases while increased in G2/M phase ($P<0.05$). Apoptosis of LTEP-P/DDP-0.75 cells was promoted remarkably after treated with borneol plus DDP. Expression of caveolin-1 in LTEP-P/DDP-0.75 cells was significantly higher than that in LTEP-P cells($P<0.05$), but there were no significant changes in LTEP-P/DDP-0.75 cells treated with borneol or DDP alone. The expression of caveolin-1 in LTEP-P/DDP-0.75 cells treated by borneol combined with DDP was significantly lower than that of the control group($P<0.05$). However, addition of borneol did not alter the expression of P-gp in LTEP-P/DDP-0.75 cells. [Conclusion] Borneol can partly reverse the resistance of LTEP-P/DDP-0.75 cells to DDP, and it may be related to the inhibition of caveolin-1.

Subject words: small cell lung cancer; borneol; cisplatin; resistance

肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)

和非小细胞肺癌。SCLC 恶性程度高、生长快、预后差, 约占肺癌的 14%, 局限期患者的中位生存期为 16~24 个月, 广泛期患者为 9~12 个月^[1]。目前化疗仍是 SCLC 的主要治疗策略, 顺铂(cisplatin, DDP)被认为是最常用的一线化疗药物^[2-4]。SCLC 对一线化疗敏感, 有效率约 80%, 但易复发, 对 DDP 耐药。二

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY20H290003; LQ18H290002); 浙江省中医药科技计划(2015ZA037)

通信作者: 卢红阳, 主任医师, 博士; 中国科学院肿瘤与基础医学研究所; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)胸部肿瘤内科, 浙江省胸部肿瘤(肺/食管)诊疗技术重点实验室, 浙江省杭州市半山山东路 1 号(310022); E-mail: luhuy@zjcc.org.cn

王增为共同第一作者

收稿日期: 2019-11-30; 修回日期: 2020-01-30

线化疗缺乏标准方案,有效率低^[5]。因此,逆转小细胞肺癌顺铂耐药有望改善预后或提高临床疗效。

冰片是一种常用的中药单体,分子式为C₁₀H₁₈O,主要作用于心、脾、肺等经络,具有开窍、醒脑等功能。相关研究表明冰片能促进血脑屏障开放,并与抑制脑微血管内皮细胞P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp/ABCB1/MDR1)表达有关^[6-7]。詹红伟等^[8]报道了冰片对耐药恶性肿瘤细胞P-gp功能的抑制作用。戴翠萍等^[9]在研究中发现,冰片对食管癌耐药细胞EDP109/DDP的增殖无明显影响,但能逆转Eca109/CDDP细胞对DDP的耐药,下调Eca109/DDP细胞的P-gp,但冰片对SCLC耐药细胞的作用及其确切机制尚不清楚。本研究旨在评价冰片对SCLC DDP耐药细胞的逆转作用及其对P-gp和小凹蛋白-1(Caveolin-1)表达的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器和材料

SCLC细胞株LTEP-P购自中国医学科学院肿瘤医院生物检测中心,耐药LTEP-P/DDP-0.75细胞由本研究项目组建立并保存。冰片由上海源叶生物科技。

兔抗人 β -actin单克隆抗体、兔抗人MDR1抗体、兔抗人Caveolin-1抗体、辣根过氧化物酶HRP标记羊抗兔二抗等均购自联科生物;ECL发光显色试剂盒(美国Thermo公司),Cycletest™ Plus DNA周期检测试剂盒与FITC-AnnexinV凋亡检测试剂盒购自美国BD Pharmingen公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞复苏与培养

将存有细胞的冻存管从液氮内取出后迅速放入37℃的恒温浴锅中解冻,至完全融化后,于生物安全柜中将液体转移至离心管中,1000rpm离心5min,弃上清液,向离心管中加入3ml培养液并重悬,将细胞移至培养瓶中,37℃ 5%CO₂饱和湿度培养。

LTEP-P细胞使用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液,耐药LTEP-P/DDP-0.75在含10%胎牛血清以及0.75 μ g/ml DDP的RPMI 1640培养液中培养。

细胞每3天传代1次。吸弃上清液,用PBS液清洗1次,加入0.5ml 0.25%胰蛋白酶,37℃下消化3min。吸弃胰酶,加入培养液,用吸管轻轻吹打培养

瓶,使细胞形成单细胞悬液,分瓶传代。

1.2.2 MTT法检测细胞活力

取对数生长期LTEP-P细胞以及LTEP-P/DDP-0.75耐药细胞用0.25%胰酶进行消化,1万/孔接种于96孔板中,培养过夜后,弃去上层培养液,分别加入100 μ l含药物的1640培养基,每个药物浓度6个复孔。

对照组为药物浓度为0的1640培养液。DDP浓度梯度分为0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64、128 μ g/ml;冰片浓度梯度分别为0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64、128 μ g/ml;冰片联合DDP作用时,冰片浓度为1.0 μ g/ml,DDP浓度梯度同前;继续培养24h后,更换含MTT的新培养液(100 μ l培养液+20 μ l 5mg/ml MTT),再培养4h后弃上清,加入DMSO 100ml并振荡溶解,在酶标仪上以570/650nm为检测波长,测定各孔的吸光度值,计算各浓度的抑制率。

抑制率=1-(实验组570nm吸光度-实验组650nm吸光度)/(对照组570nm吸光度-对照组650nm吸光度);

耐药逆转指数=DDP处理组的IC₅₀/DDP和冰片联合组IC₅₀。

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期和细胞凋亡率

细胞消化计数后,按每孔8万接种在24孔板中,培养24h后,每种细胞分4组:对照组,加新鲜培养液;冰片组,加1 μ g/ml冰片;DDP组,加4 μ g/ml的DDP;联合组,加1 μ g/ml冰片和4 μ g/ml DDP。处理24h后,消化收集细胞,1500rpm离心5min,漂洗。细胞分成2份,一份按照FITC AnnexinV试剂盒说明书操作,另一份按照DNA周期试剂盒操作,DxFlex流式细胞仪上机检测,CytoExpert软件采集数据并分析。实验重复3次。

1.2.4 Western Blot检测蛋白表达

细胞总蛋白的提取:取对数生长期细胞,或者药物处理24h后的细胞,去除上清液,用预冷PBS液轻轻漂洗,然后弃去洗液,重复漂洗2次。每个培养皿加100 μ l体积的RIPA裂解液(含1%PMSF),用细胞刮刀轻轻刮下细胞,移入1.5ml EP管内,冰上静置20min,超声裂解细胞,4℃,13 000rpm离心20min,取上清液移至新EP管中,即为总蛋白。

提取的蛋白立即用BCA方法进行蛋白浓度定量测定。已测定浓度的蛋白样品,加入1/5样本体积的上样缓冲液,在沸水中煮沸蛋白5min,-30℃冰箱

保存。

聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE 电泳):配制浓缩胶与 8%分离胶,蛋白上样量为 30ng,100V 电泳约 2h,当 Marker 到达胶底部时结束电泳。冰浴下 100V 恒压转膜 2h,将分离胶中的蛋白用湿法转膜至 PDVF 膜(硝酸纤维素膜)。转膜完成后,将 PVDF 膜,置于水平摇床上,TBST 洗 3 次每次 5min,更换 5%脱脂牛奶封闭 1h。

将一抗用一抗稀释液 1:1000 稀释,4℃摇床孵育过夜。吸去一抗,TBST 洗 10min×3 次,二抗稀释液以 1:1000 比例稀释 HRP 标记的羊抗兔二抗,室温下置于孵育 1.5h 后,吸去二抗,水平摇床下 TBST 洗 10min 3 次。

ECL 显色液按说明滴加 PVDF 膜上,BioRad 凝胶成像仪拍照。以 β -actin 内参蛋白作为内参照。用 Quantitative A 2.1 软件测定 Western blot 目的条带净灰度值,并与内参照的测定结果比较,计算其比值。

相对表达量=目的蛋白灰度值/ β -actin 蛋白灰度值。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件分析,各项指标用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 t 检验进行统计学检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冰片和 DDP 对细胞活性的影响

冰片对 LTEP-P 与 LTEP-P/DDP-0.75 细胞均无明显的增殖抑制作用,即使在冰片浓度达到 128 μ g/ml 时,对两株细胞也只显示微弱的抑制能力(20.7%和 13.0%);冰片联合 DDP 对 LTEP-P 的增殖抑制作用较单用 DDP 无显著性增加($P>0.05$),耐药逆转指数为 0.95;冰片联合 DDP 对 LTEP-P/DDP-0.75 细胞的增殖抑制作用较单用 DDP 显著性增加($P<0.05$),耐药逆转指数为 2.246(Table 1, 2)。

2.2 冰片和 DDP 对细胞周期的影响

冰片处理两种细胞后,细胞各周期分布并没有发生明显变化。LTEP-P 细胞 DDP 处理后,S 期数量明显减少,与 LTEP-P 对照组相比差异有显著性。DDP 处理后,LTEP-P/DDP-0.75 细胞各组的周期分布与 LTEP-P 对照组相比差异无显著性;与 LTEP-P

细胞 DDP 处理组相比差异有显著性,LTEP-P 细胞 DDP 处理后的 S 期比 LTEP-P/DDP-0.75 细胞 DDP 处理组的 S 期显著性更低。

与冰片联合 DDP 处理相比,单用 DDP 处理 LTEP-P 细胞 S 期无显著性变化,G0/G1 期降低,G2/M 期升高,差异有显著性;LTEP-P/DDP-0.75 细胞经冰片联合 DDP 处理细胞后,较单用 DDP 处理组的 G0/G1 期和 S 期降低,G2/M 期升高,差异有显著性(Table 3, Figure 1)。

2.3 药物对细胞促凋亡的作用

LTEP-P 细胞和 LTEP-P/DDP-0.75 经冰片处理后,与各自对照组相比,凋亡率变化均无统计学差异。经 4 μ g/ml DDP 处理后,与对照组相比,细胞凋亡率显著性上升,而 LTEP-P 细胞凋亡上升更明显。冰片和 DDP 联合处理后,LTEP-P 组的凋亡率相比 DDP 组无显著性变化,LTEP-P/DDP-0.75 细胞凋亡有显著性上升,接近 LTEP-P 的凋亡率(Table 4, Figure 2)。

2.4 冰片和 DDP 作用对蛋白的影响

LTEP-P 细胞的 P-gp(MDR1)蛋白相对表达量较

Table 1 Inhibitory effects of borneol on LTEP-P and LTEP-P/DDP-0.75 cells

Borneol (μ g/ml)	Inhibitory rate	
	LTEP-P	LTEP-P/DDP-0.75
0.25	0.034 $\pm$ 0.011	0.033 $\pm$ 0.006
0.5	0.026 $\pm$ 0.016	0.033 $\pm$ 0.004
1	0.033 $\pm$ 0.015	0.038 $\pm$ 0.004
2	0.021 $\pm$ 0.012	0.035 $\pm$ 0.009
4	0.054 $\pm$ 0.022	0.069 $\pm$ 0.002
8	0.056 $\pm$ 0.018	0.046 $\pm$ 0.001
16	0.081 $\pm$ 0.023	0.056 $\pm$ 0.006
32	0.113 $\pm$ 0.009	0.044 $\pm$ 0.016
64	0.158 $\pm$ 0.019	0.083 $\pm$ 0.010
128	0.207 $\pm$ 0.017	0.130 $\pm$ 0.009

Table 2 IC₅₀ of cisplatin or cisplatin combined with borneol against LTEP-P and LTEP-P/DDP-0.75 cells(μ g/ml)

Group	DDP	Borneol+DDP	Resistance index
LTEP-P	3.93 $\pm$ 0.49	4.128 $\pm$ 0.176 ^①	0.95
LTEP-P/DDP-0.75	14.83 $\pm$ 0.61 ^③	6.605 $\pm$ 1.608 ^{②④}	2.25

① In LTEP-P cells, there was no significant difference in the IC₅₀ values between DDP treatment and borneol combined with DDP treatment ($t=0.79$, $P=0.46$). ② In LTEP-P/DDP-0.75 cells, there was significant difference in the IC₅₀ values between DDP treatment and borneol combined with DDP treatment ($t=6.66$, $P=0.001$). ③ Both LTEP-P cells and LTEP-P/DDP-0.75 cells were treated with DDP, and the difference in IC₅₀ values were statistically significant ($t=15.32$, $P=0.000$). ④ LTEP-P cells and LTEP-P/DDP-0.75 cells were treated with borneol combined with DDP. The difference in the IC₅₀ values were statistically significant ($t=2.67$, $P=0.04$).

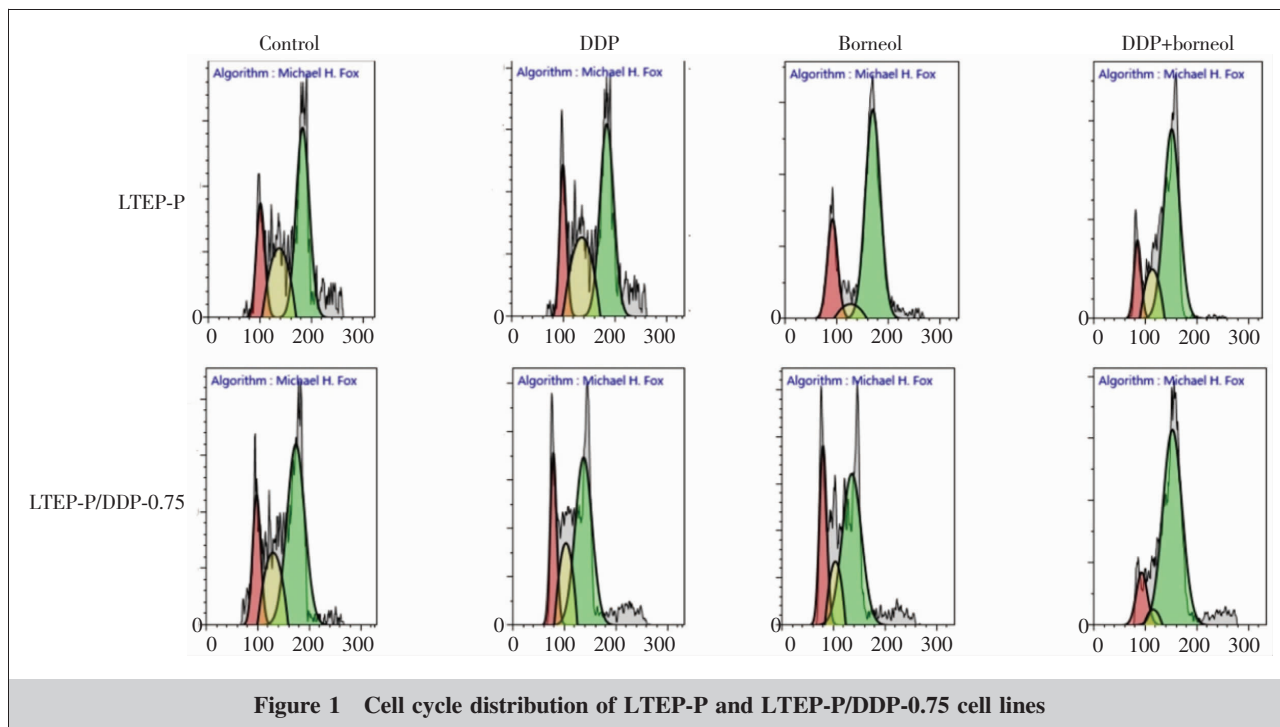


Figure 1 Cell cycle distribution of LTEP-P and LTEP-P/DDP-0.75 cell lines

低,各种处理后的表达未显示出和 LTEP-P 对照组有显著性差异。而耐药的 LTEP-P/DDP-0.75 细胞中 P-gp 表达与 LTEP 细胞相比升高,但未有显著性差异,各组处理后也未显示出 LTEP-P/DDP-0.75 细胞和对照组有显著性差异。

LTEP-P 细胞各组 Caveolin-1 蛋白相对表达量相互间未有显著性差异。LTEP-P/DDP-0.75 细胞 Caveolin-1 的蛋白相对表达量相比 LTEP-P 细胞有显著性上升,经过处理后,单独用药组 Caveolin-1 的蛋白相对表达量差异无统计学差异($t=2.26, P=0.07$),联合组的相对蛋白表达量相比对照 LTEP-P/DDP-0.75 细胞有显著性降低(Table 5, Figure 3)。

3 讨 论

冰片具有广泛的药理作用,但有关冰片对肿瘤细胞的作用,特别是对其逆转耐药的研究较少。本研究旨在探讨冰片对小细胞肺癌顺铂耐药的逆转作用。获得性耐药机制复杂,但也是导致耐药失败的主要原因。目前研究表明,肿瘤细胞抗凋亡能力的增强是肿瘤细胞对化疗药物耐药的重要原因^[10-11]。在本研究中,我们利用前期建立的 DDP 耐药 SCLC 细胞株(LTEP-P/DDP-0.75),研究了冰片对 DDP 耐药细胞

Table 3 Effects of cisplatin or cisplatin combined with borneol on cell cycle (distribution of G0/G1, S, G2/M) to LTEP-P and LTEP-P/DDP-0.75(%)

Group	Distribution	LTEP-P	LTEP-P/DDP-0.75
Control	G0/G1	18.42±2.12	19.74±2.31
	S	18.18±5.85	24.35±6.93
	G2/M	63.18±7.61	55.92±5.26
Borneol	G0/G1	20.22±6.38	21.92±7.05
	S	26.95±1.47	20.19±13.96
	G2/M	52.83±5.59	57.89±20.67
DDP	G0/G1	18.97±6.48	33.03±4.93
	S	5.32±3.12 ^①	15.74±4.45 ^②
	G2/M	77.16±2.48	51.23±8.89
Borneol+DDP	G0/G1	6.45±2.45 ^{③①}	13.03±1.26 ^{④①}
	S	6.78±3.31	4.21±6.29 ^{④②}
	G2/M	86.77±11.04 ^{③②}	78.75±6.66 ^{④③}

① Compared with LTEP-P control group, the difference was significant ($t=3.05, P=0.028$). ② Compared with LTEP-P DDP group, the difference was significant ($t=3.02, P=0.029$). ③ Compared with LTEP-P DDP group, the difference was significant (1: $t=2.62, P=0.047$; 2: $t=2.60, P=0.048$). ④ Compared with LTEP-P/DDP-0.75 DDP group, the difference was significant (1: $t=5.63, P=0.002$; 2: $t=2.82, P=0.036$; 3: $t=3.79, P=0.013$).

Table 4 Changes in the apoptotic rate of each cell line by cisplatin or cisplatin combined with borneol(%)

Group	LTEP-P	LTEP-P/DDP-0.75
Control	3.25±1.55	1.93±2.14
Borneol	2.88±2.26	3.65±1.46
DDP	12.35±1.66	7.02±1.59
Borneol+DDP	13.44±2.34	12.00±2.58

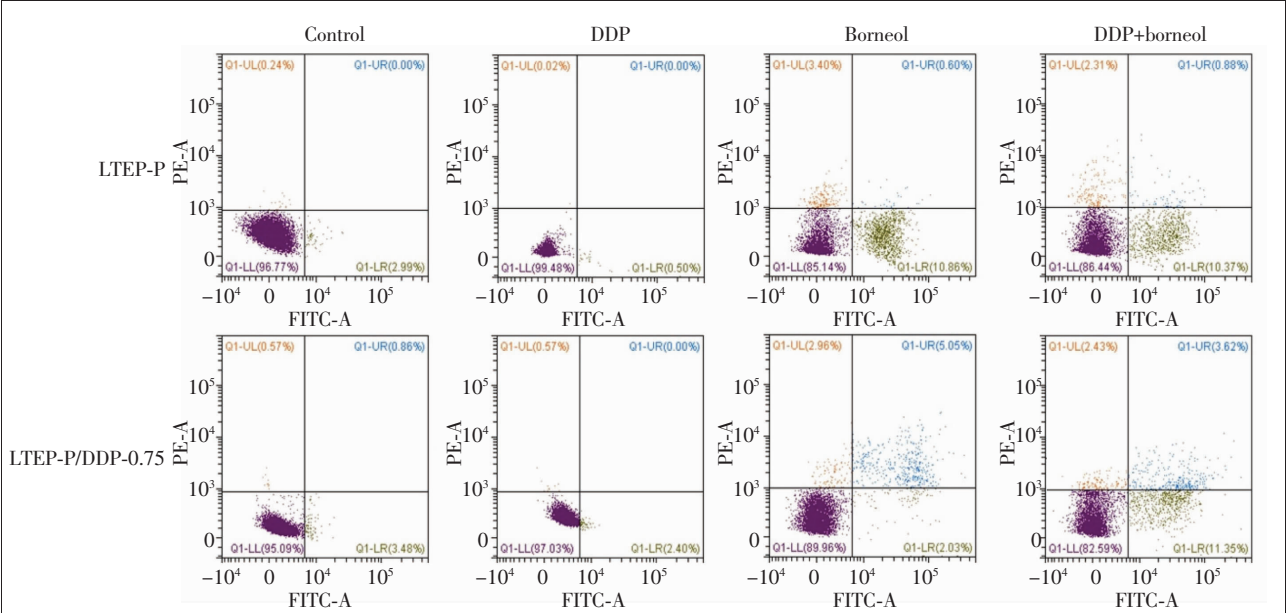


Figure 2 Apoptotic cells in LTEP-P cells and LTEP-P/DDP-0.75 cells by flow cytometry

凋亡的影响，结果表明冰片联合 DDP 较单用 DDP 能促进耐药细胞凋亡。此外,本研究还研究了冰片对耐药细胞细胞周期的影响。细胞增殖通常是通过细胞周期来实现的。细胞周期中有两个重要的控制点:G1/S 和 G2/M,其中 G2/M 控制点保证了染色体分离和细胞分裂的准确性。本研究结果表明,经冰片联合 DDP 处理后, LTEP-P/CDDP-0.75 细胞在 G2/M 期的比例明显增加。

P-gp 是由多药耐药 1 (MDR1)基因编码的第一个 ATP 结合盒式蛋白 (ATP-binding cassette transporter,ABC)家族蛋白,它可将进入人体细胞的化疗药物泵出,从而降低细胞内药物浓度。MDR1 基因表达引起的多药耐药是恶性肿瘤化疗失败的主要原因。研究表明 P-gp 在 SCLC 中常高表达^[12]。小凹陷是由细胞膜样内陷引起的,参与细胞信号转导、蛋白质分选、细胞内吞和胞饮、大分子跨膜转运等过程。Caveolin 是一种结构蛋白,主要由 Caveolin-1、Caveolin-2 和 Caveolin-3 三部分组成。Caveolin-1 是小凹

Table 5 Changes in relative protein expression of different cell lines after cisplatin or borneol combined with cisplatin

Cell lines		P-gp	Caveolin-1
LTEP-P	Control	0.045±0.005	0.17±0.01
	Borneol	0.041±0.008	0.26±0.17
	DDP	0.036±0.006	0.22±0.14
	Borneol+DDP	0.044±0.009	0.34±0.12
LTEP-P/DDP-0.75	Control	0.11±0.04	0.55±0.03
	Borneol	0.10±0.04	0.45±0.14
	DDP	0.11±0.04	0.34±0.15
	Borneol+DDP	0.10±0.05	0.12±0.09*

*,Compare to LTEP-P/DDP-0.75 control,the difference is significant($t=6.02, P=0.002$).

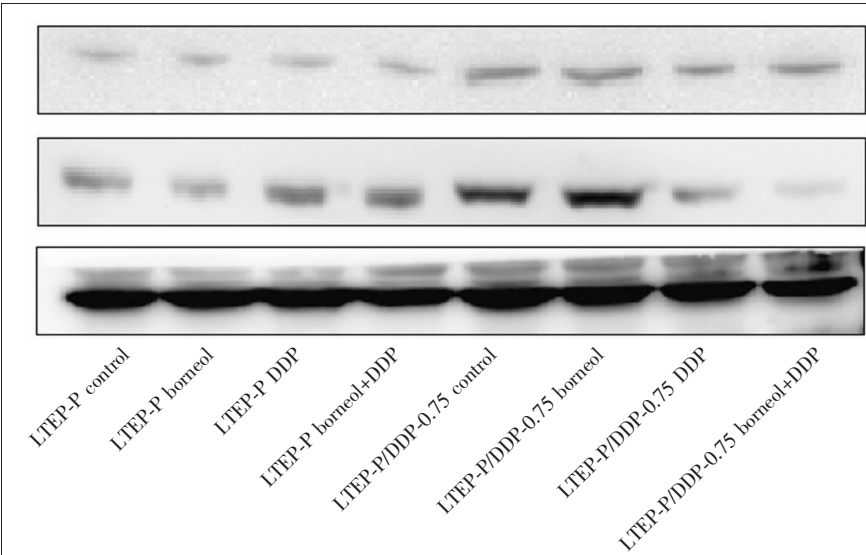


Figure 3 Relative protein expression of LTEP-P cells and LTEP-P/DDP-0.75 cells

域的主要结构和功能蛋白,在诱导多药耐药中起重要作用。研究表明 P-gp 和 Caveolin-1 在细胞膜上共表达^[13]。Yang X 等^[14]研究表明 Caveolin-1 高表达抑制了 SCLC 的细胞凋亡。岳雯等^[15]的研究也提示 Caveolin-1 抑制巨噬细胞内质网应激凋亡途径。此外,有研究发现,Caveolin-1 可通过调节 P-gp 和 MRP1 的表达影响食管鳞癌的耐药^[16]。活化 C 激酶 1 受体(receptor for activated C kinase 1,Rack1)和 Src 通过调节 Caveolin-1 磷酸化调节 P-gp 活性^[17]。

肿瘤细胞耐药性可能涉及多种耐药机制。我们进一步观察了冰片治疗后 P-gp 和 Caveolin-1 表达,冰片的加入并没有改变 LTP-P/CDDP-0.75 细胞中 P-gp 表达,而 Caveolin-1 表达被显著性抑制,提示冰片逆转 SCLC DDP 耐药可能不是通过调节 P-gp,而是通过影响 Caveolin-1 的表达实现的。这可能与冰片的药理特性有关,冰片在血肿瘤屏障中能影响 Caveolin-1 的表达。Caveolin-1 不仅与肿瘤的多药耐药有关,而且能抑制失巢的发生,促进 p53 蛋白活性,使细胞更有利于生存和生长^[18]。

综上所述,冰片能逆转 LTP-P/DDP-0.75 对 DDP 的耐药,这主要与细胞周期的影响、细胞凋亡率的增加和 Caveolin-1 表达的降低有关,为今后提高 SCLC 的疗效及克服化疗药物耐药的临床研究提供了方向。

参考文献:

- [1] Govindan R,Page N,Morgensztern D,et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years:analysis of the surveillance,epidemiologic,and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006,24(28):4539-4544.
- [2] Shiao TH,Chang YL,Yu CJ,et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer;a brief report[J]. J Thorac Oncol,2011,5(1):195-198.
- [3] Lu HY,Sun WY,Chen B,et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer patients who received surgical resection in China[J]. Neoplasma,2012, 59(1):100-104.
- [4] Lu HY,Wang XJ,Mao WM. Targeted therapies in small cell lung cancer[J]. Oncol Lett,2013,5(1):3-11.
- [5] Ramalingam SS,Foster J,Gooding W,et al. Phase II study of irinotecan and paclitaxel in patients with recurrent or refractory small cell lung cancer[J]. Cancer,2010, 116(5):1344-1349.
- [6] Arshad F,Wang L,Sy C,et al. Blood-brain barrier integrity and breast cancer metastasis to the brain [J]. Patholog Res Int,2010,2011:920509.
- [7] Wang G,Zeng N,Wang J,et al. Study on the effect of synthetic borneol on brain absorption of quercetin in blood-brain barrier opening[J]. Pharmacology and Clinical Application of Traditional Chinese Medicine,2012,28(1): 65-68. [王刚,曾南,王建,等. 合成冰片影响血脑屏障开放促槲皮素脑吸收的研究[J]. 中药药理与临床,2012,28 (1):65-68.]
- [8] Zhan HW,Liu HB,Ye XJ,et al. 99m Tc-MIBI imaging study of the effect of Borneol on P-glycoprotein[J]. Modern Drug Use in China,2012,6(22):1-3. [詹宏伟,刘洪彪,叶小娟,等. 冰片对 P-糖蛋白影响的 99mTc-MIBI 显像研究[J]. 中国现代药物应用,2012,6(22):1-3.]
- [9] Dai CP,Zhang XN,Xue CP,et al. Reversal effect of borneol on cisplatin resistance of Eca109/CDDP cells [J]. Guangdong Medicine,2014,35(9):1317-1319. [戴翠萍,张徐宁,薛彩萍,等. 冰片对 Eca109/DDP 细胞耐顺铂的逆转作用[J]. 广东医学,2014,35(9):1317-1319.]
- [10] Sosa Iglesias V,Giuranno L,Dubois LJ,et al. Drug resistance in non-small cell lung cancer;a potential for NOTCH targeting?[J]. Front Oncol,2018,8:267.
- [11] Campbell KJ,Tait SWG. Targeting Bcl-2 regulated apoptosis in cancer[J].Open Biol,2018,8(5):Pii180002.
- [12] Wang YL,Yan YL,Zhou NJ,et al. Mechanism of multidrug resistance of human small cell lung cancer cell line H446/VP[J]. Chin Med J (Engl),2010,123(22):3299-3303.
- [13] Guo ZH,Jin XQ,Zhao LH,et al. Localization and expression characteristics of P glycoprotein/Caveolin-1 in blood-brain barrier [J]. Journal of Fourth Military Medical University,2009,30(19):1857-1860. [郭振华,金先庆,赵利华,等. P 糖蛋白/Caveolin-1 在血脑屏障定位及表达特点[J]. 第四军医大学学报,2009,30(19):1857-1860.]
- [14] Yang X,Xiong H,Guan ZZ,et al. Higher expression of Cav-1 inhibits human small cell lung cancer(SCLC) apoptosis in vitro[J]. Cancer Invest,2012,30(6):453-462.
- [15] Yue W,Yao ST,Zhou X,et al. Inhibitory effect of Cav-1 on endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in macrophages via p38 MAPK pathway[J]. Sheng Li Xue-Bao,2012,64(2):149-154.[岳雯,姚树桐,周晓,等. 小凹蛋白-1 通过激活 p38 MAPK 抑制巨噬细胞内质网应激凋亡[J]. 生理学报,2012,64(2):149-154.]
- [16] Fan Y,Si W,ji W,et al. Rack1 mediates Src binding to drug transporter P-glycoprotein and modulates its activity through regulating Caveolin-1 phosphorylation in breast cancer cells[J]. Cell Death Dis,2019,10(6):394.
- [17] Zhang S,Cao W,Yue M,et al.Caveolin-1 affects tumor drug resistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating expressions of P-gp and MRP1[J].Tumour Biol, 2016,37(7):9189-9196.
- [18] Dana Ravidá,Sharon Maorb,Haim Wemerb,et al. Caveolin-1inhibitsanoikis and promotes survival signaling in cancer cells[J]. Enzyme Regul,2006,7:1-13.