

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.007

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0038-05

综述

多药耐药基因 *MDR1* 和细胞自噬在 肿瘤多重耐药机制中的研究进展*

柳丹, 李珊, 赵红艳, 柯镜, 汤志明, 白磊, 牛成群, 牟雪瑶, 朱明明, 武福云
(湖北医药学院 基础医学研究所, 湖北 十堰 442000)

摘要: 肿瘤是威胁人类健康的恶性疾病。化疗是目前临床抗肿瘤最常用的治疗方法, 化疗药物具有较广的抗瘤谱。但肿瘤多重耐药的发生是导致化疗疗效不佳的主要原因。肿瘤多重耐药机制非常复杂, 与药物代谢、药物靶点改变、DNA 修复增强、细胞周期改变及肿瘤微环境等均有密切联系。其中多药耐药基因 *MDR1* 表达的膜转运蛋白 P-糖蛋白参与的化疗药物逆向转运是多药耐药发生的重要机制之一, 但是针对 *MDR1* 的一些抑制剂并不能很好地解决肿瘤的耐药问题。近年来研究发现, 细胞自噬直接参与肿瘤多药耐药, 联合调控 *MDR1* 的表达及肿瘤细胞自噬水平将可能改善肿瘤细胞的多重耐药。该文主要从多药耐药基因 *MDR1* 的表达调控及细胞自噬水平改变两方面综述肿瘤细胞多重耐药机制的研究进展。

关键词: 肿瘤多药耐药; 机制; 耐药蛋白; 自噬

中图分类号: R730

文献标识码: A

Role of *MDR1* in multiple drug resistance in cancer*

Dan Liu, Shan Li, Hong-yan Zhao, Jing Ke, Zhi-ming Tang, Lei Bai,
Cheng-qun Niu, Xue-yao Mou, Ming-ming Zhu, Fu-yun Wu
(College of basic medicine, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Cancer is the most common malignant disease, and chemotherapy still plays a critical role in treatment of cancer. Multidrug resistance, however, significantly compromises therapeutic efficacy of chemotherapy. Mechanisms involved in multiple resistance is related to drug metabolism, target switch of drugs, enhanced capability of DNA repair and tumor microenvironment. P-Glycoprotein/*MDR1* facilitates the efflux of various anticancer drugs, and is one of the most important mechanism in multidrug resistance, though *MDR1* inhibitors is incapable of diminishing the multidrug resistance. Recent studies have reported that cell autophagy is directly involved in multidrug resistance. Combined regulation of *MDR1* expression and autophagy activity may potentially overcome the issue. Therefore, this article reviews the progress in the study of mechanisms in multidrug resistance. This reviews targets two aspects: regulation of *MDR1* expression, and autophagy activity in tumor cells.

Keyword: multidrug resistance 1; autophagy; chemotherapy resistance

我国恶性肿瘤的死亡率居高不下, 肿瘤耐药现象最早在上世纪 40 年代被发现。肿瘤细胞接触一种化

疗药物后很快会产生耐药, 且同时对多种结构和作用机制不同的抗肿瘤药物产生耐药, 其称为肿瘤的多药

收稿日期: 2017-12-26

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81502637、81702639); 湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目 (No: D20142106); 湖北医药学院 2017 年大学生创新创业训练计划项目 (No: 20170929020、201713249013)

[通信作者] 武福云, E-mail: wufuyun100@126.com

耐药性^[1]。肿瘤细胞多药耐药是临床化疗药物效果欠佳的主要原因, 其导致肿瘤的恶化和转移。大量研究发现, 肿瘤细胞的多药耐药分子机制涉及多个进程(如药物摄取减少、外排增加、改变药物代谢、增强 DNA 损伤修复及抗凋亡的产生等), 但其具体机制到目前为止还不清楚。P-糖蛋白是由多药耐药基因(multidrug resistance 1 gene, *MDR1*)编码, 在多种肿瘤细胞中高表达(如肾癌、结肠癌和肾上腺肿瘤等^[2])。多种化疗药物可通过结合 P-糖蛋白的不同位点而被排出细胞外, 从而产生耐药^[3]。除 P-糖蛋白外还有 2 个主要的耐药蛋白: 肿瘤多药耐药相关蛋白 1(multidrug resistance-associated protein 1, *MRP1*)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, *BCRP/ABCG2*)^[4]。因此阐明多药耐药基因的表达调控机制, 控制多药耐药基因的表达将有助于逆转肿瘤细胞的多药耐药。

1 多药耐药基因 *MDR1* 的表达调控

MDR1 是最早鉴定的多药耐药基因, 其编码的蛋白 P-糖蛋白包含 1 280 个氨基酸, 分子量 170 ~ 180 kD。其在多种正常组织中表达, 发挥转运及分泌的功能, 从而保护正常组织细胞免受细胞毒素及外源性有毒物质的影响^[5]。同时 P-糖蛋白作为化疗药物的排出泵直接参与肿瘤细胞的多药耐药, 其表达水平的高低直接与肿瘤耐药相关。但 *MDR1* 的调控机制非常复杂, 其在转录水平及翻译水平都受到多方面的调控。

1.1 *MDR1* 基因转录水平的调控

MDR1 基因的启动子区域含有多个转录调控元件, 能与多个转录因子及阻遏蛋白结合, 从而发挥正调控及负调控的作用^[6]。转录因子(nuclear factor- γ , *NF- γ*)能与 *MDR1* 启动子区域的 γ 盒元件(反向 CCAAT 序列)结合, 促进 *MDR1* 基因的转录。*MDR1* 启动子富含 GC 的区域 GC 盒能够与转录因子 SP1(specificity protein 1, *SP1*)结合, 激活转录。而且这 2 个区域相邻, *NF- γ* 与 *SP1* 也存在直接的相互作用, 两者共同来调节 *MDR1* 的转录^[7]。*MDR1* 的启动子区域含有 2 个转录因子 AP1(activator protein 1, *AP1*)的结合位点, AP1 可能通过与其他蛋白(如 C-JUN、C-FOS 等调节因子相互作用), 在不同的肿瘤耐药细胞发挥促进或抑制转录的功能(例如在长春新碱耐药的 SGC7901 胃癌细胞, 转录因子 AP1 促进 *MDR1* 的转录增强耐药, 而在肺癌细胞 H460 及卵巢癌细胞 SKOV3,

过表达 AP1 则会抑制 *MDR1* 的转录^[8])。另外 1 个重要的 *MDR1* 转录因子是 P53, 野生型 P53 蛋白能负调控 *MDR1* 的表达, 而突变型 P53 由于失去功能, 表现出的则是激活作用^[9]。*NF- κ B/P65* 和 c-Fos 形成复合体与启动子区域的 CAAT 元件结合负调控基因转录^[10]。除此之外, 其他的一些调控 *MDR1* 的转录因子也被鉴定[如叉头转录因子(fork head transcription factors, *FOXO1*)、增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer binding proteins, *C/EBP*)和核因子 *NF-R1* 等], 他们分别可以结合启动子区域的不同位点, 发挥转录调控作用。除转录因子的调控, *MDR1* 的转录水平还被可以被一些诱导因素调节(如热休克、X 射线和一些化疗药物等^[11])。

MDR1 基因的转录调节非常复杂, 因为启动子区域有多个发挥调控作用的元件, 而且很多元件相互重叠, 因此不同的转录因子可能需要竞争性地发挥功能。同时一些转录因子又需要与其他蛋白相互作用, 协同性地发挥调控作用。有研究表明, E2F1 通过调控 ATP 结构域运转蛋白促进 *MDR1* 的启动子活性, 使 P-糖蛋白的表达量增加, 导致肿瘤多药耐药的发生^[12]。透明质酸(hyaluronan, *HA*)是大多数哺乳动物组织细胞外基质的主要组成部分^[13]。CD44 是一种在多种正常细胞及肿瘤细胞和癌组织中表达的跨膜糖蛋白, 有研究结果显示在乳腺癌细胞中 *HA* 和 CD44 结合将刺激 *MDR1* 转录激活, 进而导致肿瘤细胞耐药发生^[14]。

1.2 *MDR1* 翻译水平(P-糖蛋白)的调节

P-糖蛋白在翻译及翻译后水平也受到多种机制的调控, 多条信号通路与 P-糖蛋白的表达水平有关。而且 P-糖蛋白功能的发挥还受到磷酸化、糖基化及泛素化等的调节。

研究表明, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, *MAPK*)信号通路能够正调节或者负调节 P-糖蛋白的表达(包括 *ERK* 通路、*p38 MAPK* 通路和 *JNK* 通路); *ERK* 信号通路参与多种细胞的生理功能(包括细胞增殖、分化和凋亡等); 抑制 *ERK* 信号通路能下调 P-糖蛋白的表达; *p38 MAPK* 信号通路在不同的肿瘤耐药细胞发挥不同的作用, 正调控或负调控 P-糖蛋白的表达水平。5-氟尿嘧啶耐药的肝癌细胞 BEL-7402/5-FU, 活化 *p38MAPK* 信号通路能减少 *MDR1* 的表达。而在长春新碱耐药的胃癌细胞 SGC7901/VCR, 抑制 *p38MAPK* 能减少 *MDR1* 的表达^[15]。

P-糖蛋白还是蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 磷酸化的底物, 磷酸化对于 P-糖蛋白自身的转运和功能非常重要。P-糖蛋白多个丝氨酸位点可以被 PKA 和 PKC 磷酸化 (如丝氨酸第 661, 667 和 671 位点等)。PKA 磷酸化 *MDR1* 促进其向细胞膜转运, PKC 活化能够增加肿瘤耐药细胞内 *MDR1* 的磷酸化水平, 从而减少药物在细胞内的积累^[16-17]。

1.3 微小 RNA 调控 *MDR1* 的表达水平

微小 RNA (micro RNAs, miRNA) 是一种单链非编码 RNA, 可以通过杂交互补的信使 RNA 调节基因的表达。很多研究表明, 多种 miRNA 均能够通过 *MDR1* 参与肿瘤耐药 (如 miRNA-451、miRNA-27a、miRNA-145 和 miRNA-298 等), 能够直接结合 *MDR1* mRNA 的 3'-UTR 区域, 抑制 P-糖蛋白的表达, 从而增加化疗药物的敏感性。而另外一些 miRNA (如 miRNA-137、miRNA-122 和 miRNA-138) 能够通过作用于其他蛋白, 间接地减少 *MDR1* 的 mRNA 水平。相反有些 miRNAs 能促进 *MDR1* 的转录 (如 miRNA-19a/b 的表达能够增加 *MDR1* mRNA 及蛋白水平), 促进胃癌细胞阿霉素耐药^[18]。miRNA-503-5p 的表达量增加后可使肿瘤细胞凋亡减少, *MDR1* 的表达量增加, 低表达 miRNA-503-5p 后肿瘤细胞对奥沙利铂的敏感性增加, *MDR1* 的表达量也随之减少。还有研究表明, miRNA-21 过表达将导致 *MDR1*/P-糖蛋白的表达量增加, 肿瘤细胞增殖增加。相反, 降低 miRNA-21 将导致增殖相关的基因及 *MDR1*/P-糖蛋白的表达量都会减少^[19]。

总之, *MDR1* 的表达水平直接与肿瘤细胞多药耐药相关, 利用 *MDR1* 的抑制剂抑制其外排化疗药物的功能或者通过抑制相关信号通路从而调控 *MDR1* 的转录和翻译水平, 对逆转肿瘤多药耐药有一定的效果。

2 细胞自噬与肿瘤细胞耐药

细胞自噬是细胞发生的一种自我消化, 是细胞在缺乏能量, 饥饿, 低氧, 生长因子缺乏等各种压力刺激下发生的一种促进细胞内代谢废物发生降解的一种反应, 是真核细胞通过自我消化吞噬后维持生存的一种生物学行为。自噬的发生主要通过自噬相关基因、自噬相关蛋白、自噬相关细胞膜分子、自噬相关转录因子介导。自噬的发生和发展与多种疾病都有联系, 包括炎症, 肿瘤和耐药^[20]。

2.1 保护性自噬促进肿瘤细胞耐药

自噬和肿瘤的关系极为密切, 自噬可以通过不同的作用机制发挥不同的功能: 一方面在正常细胞中自噬可以抑制正常细胞转化为肿瘤细胞; 另一方面在肿瘤细胞中自噬可以保护肿瘤细胞, 当肿瘤细胞在饥饿缺氧等不利于存活的环境下就可以激活自噬获得营养物质和能力, 促使肿瘤细胞抵抗化疗药物引起的凋亡等而长期存活。近年来越来越多的证据都表明自噬和耐药基因的表达密切相关^[21]。自噬可能是引起肿瘤细胞耐药的一种新的重要机制^[22], 研究证明自噬诱导肿瘤细胞耐药的机制可能有两种: 肿瘤细胞可以利用溶酶体消化降解细胞内的有功能障碍的细胞器及各种生物大分子, 回收利用各种原料, 使细胞免于凋亡和死亡, 为细胞的生存提供重要保障; 自噬是通过某种方式缓解细胞内部压力, 降解有害物质, 使细胞能迅速适应新环境, 保证细胞内环境稳定及生存。

研究发现, 自噬导致肿瘤细胞耐药主要依赖自噬信号通路及自噬相关基因的调节, 目前其信号通路研究最多的是依赖 mTOR 的信号通路和非依赖 mTOR 的信号通路。mTOR 信号通路是调节自噬的主要途径, 通常 mTOR 能抑制自噬的发生, mTOR 主要是由 mTORC1 和 mOTRC2 两种蛋白复合体形成, mTORC1 是调节自噬的关键调节因子。主要通过 PI3K/AKT/mTOR 途径发挥调控作用。进一步的研究表明, 使用 mTOR 抑制剂 Rapamycin 可以阻断 mTOR 信号通路来诱导自噬保护, 导致肿瘤细胞发生耐药^[23]。自噬激活使细胞内 *MDR1* 的表达量发生改变, 在肿瘤细胞中 Beclin1, LC3 和 *MDR1* 的表达量成正比, 在预后差的患者体内也检测到自噬水平的升高。YANG 等^[24]证明化疗药物-阿霉素和长春新碱可以通过 Beclin1-Ⅲ类磷脂酰肌醇激酶 3 复合体 (PI3K-Ⅲ/class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3) 的形成提高 S100 钙结合蛋白 A8 的表达量。而 S100A8 通过调节自噬引起 *MDR1* 的表达量改变^[25]。高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group protein 1, HMGB1) 也能通过从细胞核转移到细胞质促进 Beclin1-PI3 KC3 复合体形成来诱导自噬, 进而介导 *MDR1* 的表达使肿瘤细胞耐药^[26]。

miRNAs 也能够通过自噬调节 *MDR1* 的表达, XUE 等证明在以顺铂为基础的治疗中, miRNA-199a-5p 的表达量下调能够激活自噬并使 *MDR1* 的表达量增加^[27]; 而在胃癌耐药细胞 SCG7901/DDP 中,

miRNA-181a 能够抑制自噬, 提高肿瘤细胞对顺铂的毒性反应, 使细胞凋亡增加^[28]。因此自噬抑制剂的使用有助于增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。同样, 通过沉默自噬相关基因 Beclin1、Atg5、Atg7 及 Atg12 的表达降低自噬的发生可以有效控制肿瘤细胞耐药。例如在 7901/DDP 细胞中通过过表达的 miRNA-23b-3p 可以调控 Atg12 和 HMG2 的表达增强耐药肿瘤细胞对顺铂等化疗药的敏感性。而在 7901 细胞中通过转染小干扰 RNA (siRNAs) 靶定 Atg12 和 HMGB2 使肿瘤细胞自噬增强, 发现肿瘤细胞对化疗药产生耐药性。在各种耐药的肿瘤细胞中都可以检测到 MDR 的表达增强, 细胞可能通过发生保护性自噬并对化疗药物产生抵抗^[29]; 一方面, 增强自噬能保护耐药细胞减少凋亡的发生, 增强肿瘤细胞的耐药性; 另一方面, 抑制自噬可增强耐药细胞对抗癌药的敏感性。

2.2 过度自噬抑制肿瘤细胞耐药

一些研究证实, 自噬和肿瘤细胞化疗耐药密切相关, 是肿瘤耐药细胞的一部分。过度自噬在肿瘤耐药中起着抑制的作用。该学说认为, 细胞如果过度自噬会引起自噬性死亡, 通过过度诱导自噬能有效杀死肿瘤耐药细胞。通过自噬逆转耐药已经成为研究癌细胞耐药的另一个方面。异羟肟酸 (SANA) 是一种新开发的组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 在乳腺癌耐药细胞株中能诱导细胞发生自噬性死亡并能有效抑制肿瘤细胞生长^[30]。隐丹参酮和二氢丹参酮是两种脂溶性丹参酮, 也能通过诱导自噬性死亡抑制结肠癌细胞增殖^[31]。非衍生富勒烯 C60 团簇 (nano-C60) 在多种肿瘤细胞中都具有抗癌作用, nano-C60 活化后能引起氧化应激诱导自噬发生, 通过 nano-C60 诱导的自噬在乳腺癌细胞 MCF-7 中能提高化疗药物的敏感性^[32]。本结果表明, 自噬性死亡可以诱导耐药细胞发生死亡, 改善肿瘤细胞耐药。尽管该分子机制到目前为止还不能确定, 但该结果都表明自噬和耐药的相关性。

综上所述, 自噬在肿瘤耐药中能产生持久的作用, 自噬促进细胞生存还是死亡依赖于肿瘤细胞的类型和不同的耐药性。在一些耐药的肿瘤细胞中可以检测到凋亡基因表达量减少, 而在该情况下适应性自噬可以增加耐药细胞的耐药性; 但在某些特定情况下, 过度的自噬可以清除一些抗凋亡信号通路, 反而增加耐药细胞对药物化疗的敏感性。通过调控 *MDR1* 的表达水平减少化疗药物的外排, 以及利用肿瘤细胞自噬增加化疗药物的敏感性, 将有可能为治疗肿瘤耐药带

来新的希望。

参 考 文 献:

- [1] CHEN M, HUANG S L, ZHANG X Q, et al. Reversal effects of pantoprazole on multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma cells by down-regulating the V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp and MRP1 signaling pathway in vitro and in vivo[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(7): 2474-2487.
- [2] GIACOMINI K M, HUANG S M, TWEEDIE D J, et al. Membrane transporters in drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(3): 215-236.
- [3] ALLER S G, YU J, WARD A, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding[J]. Science, 2009, 323(5922): 1718-1722.
- [4] MIYAKE K, MICKLEY L, LITMAN T, et al. Molecular cloning of cDNAs, which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes[J]. Cancer Res, 1999, 59(1): 8-13.
- [5] LESLIE M, DEELEYR G, COLES P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 204(3): 216-237.
- [6] LABIALLE S, GAYET L, MARTINET E, et al. Transcriptional regulators of the human multidrug resistance 1 gene: recent views[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64(5-6): 943-948.
- [7] HU Z, JIN S, SCOTTO K W. Transcriptional activation of the MDR1 gene by UV irradiation: role of NF- κ B and Sp1[J]. J Biol Chem, 2000, 275(4): 2979-2985.
- [8] BARK H, CHOI C H. PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF- κ B[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2010, 65(6): 1131-1136.
- [9] TSOU S H, HOU M H, HSU L C, et al. Gain-of-function p53 mutant with 21-bp deletion confers susceptibility to multidrug resistance in MCF-7 cells[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(1): 233-242.
- [10] OGRETEN B, SAFA A R. Negative regulation of MDR1 promoter activity in MCF-7 but not in multidrug resistant MCF-7/Adr cells by cross-coupled NF- κ B/p65 and c-Fos transcription factors and their interaction with the CAAT region[J]. Biochemistry, 1999, 38(7): 2189-2199.
- [11] VILABO N E, GALAN A, TROYANO A, et al. Regulation of multidrug resistance 1 (MDR1)/P-glycoprotein gene expression and activity by heat-shock transcription factor 1 (HSF1)[J]. J Biol Chem, 2000, 275(32): 24970-24976.
- [12] LU D, XIAO Z, WANG W, et al. Down regulation of CIAPIN1 reverses multidrug resistance in human breast cancer cells by inhibiting MDR1[J]. Molecules, 2012, 17(6): 7595-7611.
- [13] CHUTHAPISITH S, EREMIN J, EL-SHEEMEY M. Breast cancer chemoresistance: emerging importance of cancer stem cells[J]. Surg Oncol, 2010, 19(1): 27-32.
- [14] BOURGUIGNON L Y, SINGLETON P A, DIEDRICH F, et al.

- CD44 interaction with Na⁺-H⁺ exchanger (NHE1) creates acidic microenvironments leading to hyaluronidase-2 and cathepsin B activation and breast tumor cell invasion[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 26991-27007.
- [15] SEBOLT-LEOPOLD J S, HERRERA R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4(12): 937-947.
- [16] BRENNAN J P, BARDSWELL S C, BURGOYNE J R, et al. Oxidant-induced activation of type I protein kinase A is mediated by RI subunit interprotein disulfide bond formation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(31): 21827-21836.
- [17] GIORGI C, AGNOLETTI C, BALDINI C, et al. Redox control of protein kinase C: cell-and disease-specific aspects[J]. *Antioxidants & redox signaling*, 2010, 13(7): 1051-1085.
- [18] ALLEN K E, WEISS G J. Resistance may not be futile: microRNA biomarkers for chemoresistance and potential therapeutics[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12):3126-3136.
- [19] BOURGUIGNON L Y, SPEVAK C C, WONG G, et al. Hyaluronan-CD44 interaction with protein kinase C (epsilon) promotes oncogenic signaling by the stem cell marker Nanog and the production of microRNA-21, leading to down-regulation of the tumor suppressor protein PDCD4, anti-apoptosis, and chemotherapy resistance in breast tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(39): 26533-26546.
- [20] SRIDHAR S, BOTBOL Y, MACIAN F. Autophagy and disease: always two sides to a problem[J]. *J Pathol*, 2012, 226(2): 255-273.
- [21] KUMAR P, ZHANG D M, DEGENHARDT K, et al. Autophagy and transporter-based multi-drug resistance[J]. *Cells*, 2012, 1(3): 558-575.
- [22] BUCHSER W J, LASKOW T C, PAVLIK P J, et al. Cell-mediated autophagy promotes cancer cell survival[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(12): 2970-2979.
- [23] PASQUIER B. SAR405, a PIK3C3Vps34 inhibitor that prevents autophagy and synergizes with MTOR inhibition in tumor cells[J]. *Autophagy*, 2015, 11(4): 725-725.
- [24] YANG M, ZENG P, KANG R, et al. S100A8 contributes to drug resistance by promoting autophagy in leukemia cells[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e97242-e97242.
- [25] YANG L C, YANG M H, ZHANG H, et al. S100A8-targeting siRNA enhances arsenic trioxide-induced myeloid leukemia cell death by down-regulating autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(1): 65-72.
- [26] PAN B Z, CHEN D Q, HUANG J Y, et al. HMGB1 mediated autophagy promotes docetaxel resistance in human lung adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 1(13): 165-165.
- [27] XU N, ZHANG J J, SHEN C H, et al. Cisplatin-induced downregulation of miR-199a-5p increases drug resistance by activating autophagy in HCC cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(4): 826-826.
- [28] JIAO X Y, ZHAO L, MA M T, et al. MiR-181a enhances drug sensitivity in mitoxantone-resistant breast cancer cells by targeting breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3): 717-730.
- [29] O' DONOVAN T R, O' SULLIVAN G C, MCKENNA S L. Induction of autophagy by drug-resistant esophageal cancer cells promotes their survival and recovery following treatment with chemotherapeutics[J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 509-524.
- [30] LEE Y J, WON A J, LEE J, et al. Molecular mechanism of SAHA on regulation of autophagic cell death in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(10): 881-893.
- [31] HU T, WANG L, ZHANG L, et al. Sensitivity of apoptosis-resistant colon cancer cells to tanshinones is mediated by autophagic cell death and p53-independent cytotoxicity[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(5): 536-544.
- [32] WEI P, ZHANG L, LU Y, et al. C60 (Nd) nanoparticles enhance chemotherapeutic susceptibility of cancer cells by modulation of autophagy[J]. *Nanotechnology*, 2010, 21(49): 495101.

(唐勇 编辑)