

bon receptor expression in patients with allergic rhinitis [J]. QJM, 2014, 107(2): 107-113.

[17] Noack M, Miossec P. Miossec, Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(6): 668-677.

[18] Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al. Control of T (reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor [J]. Nature, 2008, 453(7191): 65-71.

[19] Singh NP, Singh UP, Singh B, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) leads to reciprocal epigenetic regulation of FoxP3 and IL-17 expression and amelioration of experimental colitis [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23522.

[20] Yuan X, Tong B, Dou Y, et al. Tetrandrine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by restoring the balance between Th17 and Treg cells via the aryl hydrocarbon receptor [J]. Biochem Pharmacol, 2016, 101: 87-99.

[21] Yu TY, Kondo T, Matsumoto T, et al. Aryl hydrocarbon receptor catabolic activity in bone metabolism is osteoclast dependent in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(1): 416-422.

[22] Ryan EP, Holz JD, Mulcahey M, et al. Environmental toxicants may modulate osteoblast differentiation by a mechanism involving the aryl hydrocarbon receptor [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(10): 1571-1580.

[23] Burns FR, Peterson RE, Heideman W. Dioxin disrupts cranial cartilage and dermal bone development in zebrafish larvae [J]. Aquat Toxicol, 2015, 164: 52-60.

[24] Iqbal J, Sun L, Cao J, et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(27): 11115-11120.

(收稿日期: 2017-01-11 修回日期: 2017-02-25)

• 综 述 •

三阴性乳腺癌耐药机制的研究探索*

郑清平¹, 李 静²综述, 冯 景^{1△}审校

(南方医科大学附属奉贤区中心医院: 1. 检验科; 2. 中心实验室, 上海 201499)

关键词: 三阴性乳腺癌; 化疗; 耐药机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 10. 032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)10-1375-04

乳腺癌是女性最常见的侵袭性恶性肿瘤, 在全世界范围内每年的死亡人数已达到 450 000 人, 是仅次于肺癌的死亡人数的第二大肿瘤。乳腺癌临床分类依据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和 her2/erbB2 这几个基因的表达来分类, 分别为 ER+、her2/erbB2+ 和 ER-PR- Her2/erbB2- (即三阴性乳腺癌 TNBC)。三阴性乳腺癌是一个异质性的肿瘤群体, 与其他乳腺癌亚型相比有明显的侵袭性, 较高的复发率以及较短的生存期。对于 ER+ 的乳腺癌患者, 可以运用内分泌治疗如他莫昔芬和芳香化酶抑制剂, 而 her2/erbB2+ 的乳腺癌患者可以运用特定靶向 her2 的治疗如曲妥珠单抗和拉帕替尼; 三阴性乳腺癌因缺乏特定表达的受体, 化疗仍是其主要治疗方法。本文将从三阴性乳腺癌化疗及化疗产生的耐药机制、多重耐药、耐药细胞磷酸化改变及一些潜在的耐药机制方面予以综述。

1 三阴性乳腺癌的治疗现状

对于三阴性乳腺癌女性患者, 由于她们缺乏 ER、PR 和 HER2 受体, 化疗是目前主要的治疗方法。三阴性乳腺癌患者尤其对标准化疗的药物蒽环类药物和紫杉类药物敏感, 紫杉类药物和蒽环类药物是目前治疗三阴性乳腺癌有效的化疗药物组合。有研究显示, 两药联合治疗的病理学完全缓解(pCR)率为 25. 9%^[1]; 目前, 运用于术后的辅助化疗药物包括^[2]: (1)阿霉素或表阿霉素(蒽环类药物); (2)阿霉素和环磷酰胺; (3)紫杉醇和多烯紫杉醇, 它们常常联合环磷酰胺和 5-氟尿嘧啶使用; (4)环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶(CMF); (5)抗代谢物如吉西他滨(Gemcitabine)或卡培他滨(Capecitabine)和其他的微管抑制剂或稳定剂如长春瑞滨(Vinorelbine); (6)非紫杉类

的抗微管蛋白制剂如艾日布林(Eribulin)和伊沙匹隆(Ixabepilone); 将蒽环类和紫杉类药物纳入术后辅助化疗方案已经基本达成共识。

新辅助化疗是指在实施局部治疗方法(如手术或放疗)前所做的全身化疗, 目的是使肿块缩小、及早杀灭看不见的转移细胞, 以利于后续的手术、放疗等治疗。而运用于术前的新辅助化疗使肿瘤远处微转移灶得到更早更有效治疗, 在临床上增强了患者化疗敏感性; 特别是以蒽环类药物为基础的新辅助化疗提高了三阴性乳腺癌患者的病理完全缓解率^[3]。此外, 与其他类型的乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌大部分携带有乳腺癌易感基因 1(BRCA1)突变, BRCA1 的作用主要是通过同源重组参与基因修复来维持基因组的稳定、调节细胞周期等, 因此 BRCA1 失活也将增加那些破坏 DNA 的化疗药物的敏感性^[4]。铂类药物可以与双链 DNA 交联, 阻滞 DNA 复制、转录并最终导致细胞死亡。因此铂类药物方案对 BRCA1 突变的患者来说是一个新的选择^[5]。

尽管三阴性乳腺癌在早期诊断和化疗方面取得了很大的进展, 患者在大量使用化疗药物的过程中也逐渐产生了对药物的抵抗, 化疗的敏感性降低了, 极大地限制了三阴性乳腺癌治疗的效果。

2 TNBC 中已确立的 6 种耐药机制

目前, 在三阴性乳腺癌中已确立了 6 种耐药机制^[6], 包括: (1)ABC 转运蛋白促使化疗药物流出肿瘤细胞; (2)过表达的 β-微管蛋白 III 亚群诱导紫杉醇耐药; (3)DNA 修复酶的突变及这些酶改变细胞对化疗药物的敏感性; (4)参与细胞凋亡基因

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81672624); 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540090)。

△ 通信作者, E-mail: fengjing8801530@163. com。

的改变保护了化疗所诱导的细胞凋亡; (5) ALDH1 和谷胱甘肽/谷胱甘肽-s-转移酶调节着化疗药物的失活和降解; (6) NF- κ B 信号通路在细胞耐药中发挥的作用。

2.1 ABC 转运蛋白 在肿瘤干细胞的一个亚群即侧群 (SP) 细胞中发现的一种耐药方式为 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白^[7], 在 TNBC 中对 3 种 ABC 转运体做了广泛而深入的研究, 包括: (1) 多重耐药蛋白-1 (MRP1), 这种蛋白引起了长春花生物碱 (vinca alkaloids)、蒽环类药物和大剂量的甲氨蝶呤耐药, 但并不引起紫杉醇类药物和米托蒽醌 (mitoxantrone) 耐药; (2) 乳腺癌耐药蛋白 (ABCG2), 该蛋白促使了阿霉素等药物的流出; (3) P-糖蛋白 (MDR1) 泵, 它将许多的化疗药物泵出肿瘤细胞, 也包括了紫杉醇类药物^[8]。为了克服耐药性, 许多 ABC 转运体的特定抑制剂目前正在研发中。

2.2 β -微管蛋白 III 紫杉醇的抗肿瘤效果主要与它和微管蛋白的 β 亚基的结合能力有关, 它可以防止微管蛋白链去极化和诱导细胞凋亡。过表达的 β -微管蛋白 III 诱导了紫杉醇的耐药, Tomassi 等^[9]发现, 进展期三阴性乳腺癌患者用紫杉醇作为一线化疗药物, β -微管蛋白 III 和紫杉醇耐药及疾病的进展是紧密相连的, 并且证实了 III 型 β -微管蛋白抑制剂可以增加患者对紫杉醇化疗药物的敏感性, 高表达 β -微管蛋白 III 的患者发生疾病进展的概率更高。因此, β -微管蛋白 III 可以作为预测三阴性乳腺癌患者临床对紫杉醇耐药的一种生物标志物。

2.3 DNA 修复酶和 DNA 错配修复酶的突变 拓扑异构酶 II 是 DNA 复制和修复的一个关键酶, 它的表达水平及功能的降低将导致蒽环类药物和表鬼白毒素 (epipodophyllotoxins) 的耐药^[10]。耐药性也可能来源于异常的 DNA 错配修复酶, 这种酶的功能是修复不同化疗药物导致的 DNA 损伤, 例如烷化药物、铂类化合物和蒽环类药物。Fedier 等^[11]发现 DNA 错配修复蛋白 MSH2 和 MLH1 的缺失引起了细胞对拓扑异构酶 II 抑制剂 (表阿霉素)、阿霉素和米托蒽醌 (mitoxantrone) 的耐药。

2.4 调节细胞凋亡基因的改变 凋亡通路的功能障碍会导致肿瘤的发生及耐药的形成, 调节细胞凋亡的基因包括: p53、caspase-3 s、bcl-2、bcl-x; 这些基因的改变和许多化疗药物的耐药是相联系的, 包括环磷酰胺、阿霉素、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和微管蛋白抑制剂^[12]。

2.5 ALDH1 和谷胱甘肽/谷胱甘肽-s-转移酶 ALDH1A1 和 ALDH3A1 的过表达引起环磷酰胺的失活, 从而导致耐药。增加的谷胱甘肽及活化的谷胱甘肽-s-转移酶引起烷化剂和铂化合物的分解增加, 因此增强了患者对这些药物的抵抗^[13]。细胞色素 P450 系统 (CYP3A4 和 CYP2C8) 有着很高的基酶活性, 也可能导致耐药^[14]。

2.6 NF- κ B 信号通路 药物诱导的 DNA 损伤会引起抗凋亡蛋白的表达, 也因此促成了肿瘤细胞的耐药; NF- κ B 信号通路是由药物引起的抗凋亡系统中最主要的因素之一, 活化的 NF- κ B 会引起一系列的分子反应, 其中就包括上调编码诱发肿瘤耐药的抗凋亡蛋白的基因, 而且高表达的 NF- κ B 会阻碍抗肿瘤药物诱导的细胞凋亡^[15]。在 TNBC 患者中, 用双硫仑 (disulfiram) 和铜持续抑制活化的 NF- κ B 信号通路使得乳腺癌干细胞对紫杉醇类化疗药物更敏感了^[16], 因此, 活化的 NF κ B 信号调节通路和三阴性乳腺癌的耐药性是相关联的。

此外, 一些分子标志物也可以预测出三阴性乳腺癌的耐药性, 例如微管结合蛋白 2 (MAP2)、白细胞介素 6 (IL-6)、基质金属蛋白酶 (MMP9) 的过表达, 以及组织型纤溶酶原激活物的抑制剂 (t-PAI) 的低表达, 可以预测出 TNBC 对紫杉烷类化疗药

物敏感^[17]; 而 GRB-7 蛋白、 α B-晶状体蛋白、P-糖蛋白的过表达则预示着 TNBC 对紫杉烷类化疗药物耐药^[18]; 锌指增强子结合蛋白 ZEB-1 的低表达预示着 TNBC 细胞对比卡鲁胺 (biclutamide) 治疗较敏感^[19]。

3 多重耐药

TNBC 细胞对化疗药物的耐药既包括对单一药物的抵抗, 也包括同时对多种药物的抵抗, 即多重耐药 (MDR), 大多数三阴性乳腺癌复发的患者都是多重耐药的。多重耐药已经是乳腺癌治疗所面临的主要问题, 它有可能导致肿瘤复发和化疗的失败^[20]。多重耐药形式包括: 膜的改变、耐药外排泵、药物的代谢转变、损伤 DNA 的修复、细胞凋亡的抑制、药物作用靶点增加或被修饰、细胞周期关键期的改变、癌症进程中微管结合蛋白的改变和 β 微管蛋白的突变^[21]。其中过表达的 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白和受阻的细胞凋亡通路是造成多重耐药的主要因素。

P-糖蛋白由 MDR-1 基因或生存素所编码, 是 ABC 转运蛋白中研究的最多的一种, 它通过运输结构和功能上不同的化学药物, 降低耐药癌细胞中治疗药物浓度的积累, 从而降低化疗的效果^[22]。该蛋白在 40%~50% 的乳腺癌恶性组织中都过表达, 因此成为克服 MDR 的具有吸引力的靶点。其他的 MDR 蛋白如 MRP1、MRP2、BCRP 的过表达都会引起耐药。

有时候, 肿瘤细胞凋亡系统缺陷会极大地降低化疗药物的效用。将一些可以修复凋亡机制的方法联合起来使用时, 化疗药物的敏感性也将增强。这些治疗方法包括^[23]: 表达抑癌基因如 P53、成视网膜细胞瘤蛋白或 MDA-7; 引入凋亡诱导蛋白如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 或肿瘤坏死因子 α (TNF- α); 还可以沉默抗凋亡基因如靶向生存素基因、Bcl-2 和 BAX。

4 用磷酸化蛋白质组学解释 TNBC 的耐药性

磷酸化蛋白质组学的发展使得在肿瘤发展过程中的许多重要作用机制被发现, 其中也包括了耐药机制。蛋白质磷酸化是翻译后最普遍的一种修饰, 它在调节细胞许多重要功能方面非常关键, 在细胞信号转导途径中更是发挥着重要作用。当蛋白激酶被激活, 它的作用是结合并磷酸化一个特殊的底物来调节预编程蛋白的功能。

激活子蛋白-1 (AP-1) 是一个复合蛋白转录因子, 大多数细胞中的 AP-1 由 c-jun 蛋白家族成员 c-jun 和 c-fos 蛋白家族成员 c-fos 组成的 c-jun/c-fos 异源二聚体; 活化的 AP-1 及其家族成员与肿瘤的发生, 转移, 入侵及耐药性有关^[24]。研究发现 c-jun 的 Ser73 磷酸化仅存在于 TNBC 耐药细胞系中, 提示 AP-1 在 TNBC 耐药性中很重要^[25]。早幼粒细胞白血病蛋白 (PML) 是由人类基因 PML 编码的抑癌蛋白, 在许多肿瘤的形成中起重要作用, PML 蛋白的过表达可以诱导 AP-1 转录活化^[26]; 在 TNBC 耐药细胞系中, PML 蛋白上的 ser583 磷酸化水平增加, 这个磷酸化位点激发了 PML 的活化, 并可能由此激活 AP-1 而导致 TNBC 耐药^[25]。

热休克因子 1 (HSF-1) 是一个转录的调节因子, 它是热休克蛋白 (HSPs) 表达的主要调控因子, 热休克蛋白 (HSPs) 通过构成多重耐药基因 1 (MDR-1) 的活化部分而诱发了多重耐药表型^[27]。此外, HSF-1 上的 ser303 的磷酸化位点的磷酸化水平在耐药细胞系中上调了; Dai 等^[28]提出, ser303 位点的磷酸化促使对细胞生长和复苏起关键作用的热休克蛋白的不断积累, 从而抑制了 HSF-1, 表明 HSF-1 上的 ser303 磷酸化可能在 TNBC 耐药性方面发挥重要作用。

此外, HSF-1 和 AP-1 能够激活 vimentin 基因并使其高表

达。vimentin 是一个公认的从上皮组织向间叶组织转变 (EMT) 的生物标志, 并且和各种类型肿瘤细胞的转移及不良预后相关^[29]。研究发现 vimentin 蛋白的 ser73 位点和 ser56 位点在耐药性 TNBC 细胞系中发生了磷酸化, 而在药物敏感的细胞系中并无磷酸化; 而细胞周期依赖性激酶 5 (Cdk5) 可以调节 vimentin 蛋白的 ser56 位点的磷酸化水平^[30]。

表皮生长因子受体 (EGFR) 在肝细胞生长因子 (HGF) 介导的生物活性中发挥重要作用, HGF 的活化是侵袭性肿瘤病理学的标志, 包括增强细胞增殖能力和侵袭力^[31]。EGFR 可能通过加速 G1/S 的转变促进乳腺癌细胞的多重耐药表型, 也可能通过下调 Thr654 和 Thr669 位点的磷酸化水平导致乳腺癌产生耐药^[32]。研究发现 EGFR 上的 Thr-693、Tyr-1197、Tyr-1110 位点和 HGF 上的 Thr977 位点的磷酸化水平只在 TNBC 耐药细胞系中被下调了, 表明这些耐药细胞释放了对 EGFR 和 HGF 有负调控作用的物质^[25]。这些磷酸化位点的磷酸化水平的下调可能会增加 EGFR 和 HGF 的活性并且导致三阴性乳腺癌的耐药。

在耐药性三阴性乳腺癌细胞中, PML、AP-1 和 HSF-1 是活化的, 它们可以促进下游的信号包括 vimentin 的活化; 活化的 Cdk5 也可以促进 vimentin 活化而促使耐药性三阴性乳腺癌的 EMT; 在三阴性乳腺癌中, EGFR 和 HGF 可以促进耐药细胞的多重耐药表型, 这些信号共同作用调节了三阴性乳腺癌的耐药性^[25]。

5 细胞衰老和具有细胞保护性的自体吞噬是 TNBC 的潜在耐药机制

化疗后, 理想的状态是凋亡肿瘤细胞死亡; 实际中, 肿瘤细胞化疗后可以通过一些细胞反应如细胞衰老, 形成保护性的自体吞噬而依然维持着生存能力。尽管衰老细胞起初会失去增殖能力, 这些细胞会产生一种衰老的分泌蛋白质组 SPSA 表型或者叫做衰老相关的分泌表型, 使得它们依然维持着生存能力和代谢活力^[33]。

乳腺癌细胞无论是胞内还是胞外都有着高水平的氧化压力; 而三阴性乳腺癌有许多低氧表型, 这些表型很可能是活化了 mTOR 通路和 HIF-1 α ^[34]。此外, 由于不同程度的氧环境会直接影响肿瘤细胞生长的酸性环境, 而酸性环境会影响化疗的效果, 因此, 低氧是影响 TNBC 化疗的一个关键性的微环境因素; 低氧的微环境加速肿瘤细胞的衰老, 进而潜在的促使耐药表型的形成^[35]。

自体吞噬是一种 II 型程序性的细胞死亡和自我退化过程, 该过程参与到了蛋白质和细胞器的回收, 以及细胞稳态的调节。其中, 它最主要的作用是作为细胞在各种压力环境下的一种生存调节机制, 环境压力包括低氧, 营养缺乏, DNA 损伤以及对化疗的反应^[36]。存在于死亡细胞中的自噬小体可以用两种方式解释: 细胞为了存活而激活自噬, 或者是自噬是细胞死亡过程的一部分^[37]。

细胞衰老和自体吞噬是三阴性乳腺癌的潜在耐药机制, 这两种非凋亡的反应在化疗的过程中紧密联系着, 潜在的促成了三阴性乳腺癌细胞的耐药。

6 小 结

由于 TNBC 恶性程度高、预后差, 目前尚无标准的治疗方案, 而大部分的三阴性乳腺癌患者依赖标准化疗的方法, 而耐药的产生, 大大降低了化疗的效果; 通过对耐药机制的研究探索, 我们可以特定的靶向产生耐药的各分子及通路, 改变细胞生长的微环境, 阻碍耐药的产生, 增强化疗的效果, 这对依赖化疗的三阴性乳腺癌患者而言是非常重要的。

参考文献

- [1] Von Minckwitz G, Untch M, Nueesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes; pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(1): 145-156.
- [2] Andre F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents[J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 46-51.
- [3] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [4] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275-1281.
- [5] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1145-1153.
- [6] O'reilly EA, Gubbins L, Sharma S, et al. The fate of chemoresistance in triple negative breast cancer (TNBC) [J]. BBA Clin, 2015, 3: 257-275.
- [7] Abdullah LN, Chow EH. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells[J]. Clin Transl Med, 2013, 2(1): 3.
- [8] Chow EK, Fan LL, Chen X, et al. Oncogene-specific formation of chemoresistant murine hepatic cancer stem cells [J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1331-1341.
- [9] Tommasi S, Mangia A, Lacalamita RA, et al. Cytoskeleton and paclitaxel sensitivity in breast cancer; The role of beta-tubulins[J]. Int J Cancer, 2007, 120(10): 2078-2085.
- [10] Nobili S, Landini I, Giglioni B, et al. Pharmacological strategies for overcoming multidrug resistance[J]. Curr Drug Targets, 2006, 7(7): 861-879.
- [11] Crown J, O'shaughnessy J, Gullo G. Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(suppl 6): 56-65.
- [12] Végran F, Boidot R, Oudin C, et al. Overexpression of caspase-3s splice variant in locally advanced breast carcinoma is associated with poor response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19): 5794-5800.
- [13] Sladek NE, Kollander R, Sreerama L, et al. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer; a retrospective study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2002, 49(4): 309-321.
- [14] Bedard PL, Di Leo A, Piccart-Gebhart MJ. Taxanes; optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(1): 22-36.
- [15] Guo XX, Xu B, Pandey S, et al. Disulfiram/Copper complex inhibiting NF kappa B activity and potentiating cytotoxic effect of gemcitabine on colon and breast cancer cell

- lines[J]. *Cancer Lett*, 2010, 290(1):104-113.
- [16] Yip NC, Fombon IS, Liu P, et al. Disulfiram modulated ROS-MAPK and NF kappa B pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(10):1564-1574.
- [17] Bauer JA, Chakravarthy AB, Rosenbluth JM, et al. Identification of markers of taxane sensitivity using proteomic and genomic analyses of breast tumors from patients receiving neoadjuvant paclitaxel and radiation [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2):681-690.
- [18] Giricz O, Calvo V, Pero SC, et al. GRB7 is required for triple-negative breast cancer cell invasion and survival [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2):607-615.
- [19] Chekhun VF, Zhylchuk VE, Lukyanova NY, et al. Expression of drug resistance proteins in triple-receptor-negative tumors as the basis of individualized therapy of the breast cancer patients [J]. *Exp Oncol*, 2009, 31(2):123-124.
- [20] Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(4):378-390.
- [21] Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3):194-204.
- [22] Šereš M, Cholužová D, Bubenčíková T, et al. Tunicamycin depresses p-glycoprotein glycosylation without an effect on its membrane localization and drug efflux activity in 11 210 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11):7772-7784.
- [23] Khan M, Ong ZY, Wiradharma N, et al. Advanced materials for Co-Delivery of drugs and genes in cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2012, 1(4):373-392.
- [24] Jiao XM, Katiyar S, Willmarth NE, et al. c-Jun induces mammary epithelial cellular invasion and breast cancer stem cell expansion [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(11):8218-8226.
- [25] Salomoni P, Bernardi R, Bergmann S, et al. The promyelocytic leukemia protein PML regulates c-Jun function in response to DNA damage [J]. *Blood*, 2005, 105(9):3686-3690.
- [26] Deng X, Kohanfars M, Hsu HM, et al. Combined phosphoproteomics and bioinformatics strategy in deciphering drug resistant related pathways in triple negative breast cancer [J]. *Int J Proteomics*, 2014, 2014:390781.
- [27] Tchenio T, Havard M, Martinez LA, et al. Heat shock-independent induction of multidrug resistance by heat shock factor 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(2):580-591.
- [28] Dai R, Freitag W, He B, et al. c-Jun NH2-terminal kinase targeting and phosphorylation of heat shock factor-1 suppress its transcriptional activity [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(24):18210-18218.
- [29] Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(18):3033-3046.
- [30] Lee KY, Liu LJ, Jin Y, et al. Cdk5 mediates vimentin ser56 phosphorylation during GTP-induced secretion by neutrophils [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2):739-750.
- [31] Mehta R, Katta H, Alimirah FA, et al. Deguelin action involves c-Met and EGFR signaling pathways in triple negative breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65113.
- [32] Chen SJ, Luan J, Zhang HS, et al. EGFR-mediated G1/S transition contributes to the multidrug resistance in breast cancer cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5):5465-5471.
- [33] Saab R. Cellular senescence: many roads, one final destination [J]. *Sci World J*, 2010, 10:727-741.
- [34] Koo JS, Jung W. Alteration of REDD1-Mediated mammalian target of rapamycin pathway and Hypoxia-Inducible factor-1 alpha regulation in human breast cancer [J]. *Pathobiology*, 2010, 77(6):289-300.
- [35] Milane L, Duan ZF, Amiji M. Role of hypoxia and glycolysis in the development of multi-drug resistance in human tumor cells and the establishment of an orthotopic multi-drug resistant tumor model in nude mice using hypoxic pre-conditioning [J]. *Cancer Cell Int*, 2011, 11(1):1.
- [36] Swampillai AL, Salomoni P, Short SC. The role of autophagy in clinical practice [J]. *Clin Oncol*, 2012, 24(6):387-395.
- [37] Notte A, Leclere L, Michiels C. Autophagy as a mediator of chemotherapy-induced cell death in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5):427-434.

(收稿日期:2017-01-02 修回日期:2017-03-03)

血小板保存的应用性研究进展

庞 栋¹综述, 黄晓群^{2△}审校

(1. 南宁中心血站质量管理科 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院检验科, 南宁 530000)

关键词: 血小板; 血小板添加液; 保存

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 10. 033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)10-1378-04

血小板在临床常用于治疗血小板减少症患者的活动性出

血、血小板功能障碍或预防恶性肿瘤相关的血小板减少症的出