

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190102.1358.002.html>(2019-01-04)

奥沙利铂在消化系统肿瘤中的耐药机制研究*

牟雪瑶^{1,2}, 汤志明¹, 柳丹¹, 白磊^{1,2}, 牛成群^{1,2}综述, 李珊^{1△}审校
(湖北医药学院:1. 基础医学研究所;2. 生物工程学院, 湖北十堰 442000)

[摘要] 奥沙利铂(OXA)属于新一代的铂类抗肿瘤药物, OXA 进入细胞核后可以结合于 DNA 上, 形成多种交链结构, 导致复制和转录受损。目前在临床上广泛用于联合化疗, 主要用于胃癌、肝癌、结直肠癌等多种消化系统恶性肿瘤的治疗。随着药物的广泛应用, 越来越多的消化道肿瘤都表现出 OXA 的耐药, 肿瘤细胞产生耐药是 OXA 治疗失败的主要原因。多项研究表明, 在药物的损伤下, 肿瘤细胞必将启动一系列修复措施来保持细胞的生存, 其中一些存活下来的细胞就逐渐发展为优势耐药细胞。这些生存措施主要包括一些耐药相关基因或蛋白的表达出现异常, 细胞增殖与凋亡的平衡受到破坏、细胞表现出干细胞特性、自噬水平增强、DNA 修复能力增加、膜转运蛋白水平升高、代谢紊乱等。研究 OXA 耐药的分子机制对避免、改善这种现象及优化治疗方案非常必要。因此, 本文综述 OXA 在消化系统肿瘤中的耐药机制, 进一步揭示肿瘤细胞对 OXA 耐药的分子过程, 寻找针对性的逆转耐药策略。

[关键词] 奥沙利铂; 耐药; 分子机制; 消化系统肿瘤

[中图法分类号] R730.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)05-0833-05

奥沙利铂(左旋反式二氨环己烷草酸铂, oxaplatin, OXA)是铂类化疗药物成员之一。OXA 的相对分子质量大, 在相对分子质量相同的情况下, 所含的分子数目少于顺铂, 但是 OXA 却具有更强的细胞毒效应, 推测产生这种效应的原因是由于其特殊的分子构象。OXA 的结构与其他铂类药物相比略有差异, 铂原子与一个草酸基和 1,2-二氨环己烷紧密结合, 使 OXA 能够通过多种损伤机制启动细胞凋亡^[1]。OXA 结构存在着 3 种同分异构体, 但是它们与 DNA 的作用方式并不完全一致。OXA 进入细胞核后可以结合于 DNA 上, 以 DNA 链上鸟嘌呤(G)作为其作用靶点, 形成多种交链结构(链内、链间交链), 导致 DNA 复制和 RNA 转录受损^[1]。当 OXA 引起 DNA 损伤发生以后, 细胞主要采取细胞内核苷酸切除修复来进行修复, 而不能修复的损伤将引起细胞凋亡和增殖的平衡遭到破坏。多项研究发现, 许多基因的表达水平改变都与 OXA 在消化道肿瘤中的耐药密切相关, 包括多种耐药相关基因: 紫杉醇耐药基因 1(taxol-resistant gene 1, TXR1)、ABCC1、MRP5、MDR1、LRP1、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α); 多种非编码 RNA KCNQ10T1、HULC、MALAT1、ENST00000502804、ENST00000518376 和小 RNA: miR-7-5p、miR-134、miR-200b/c、miR-

19b-3p、miR-21、miR-145、miR-503-5p、miR-34a、miR-506、miR-137、miR-137、miR-409-3p 等。而且随着药物的广泛应用, 越来越多的消化道肿瘤都表现出 OXA 的耐药, 其机制复杂多样, 本文主要将消化系统肿瘤(肝癌、结直肠癌、食管癌和胃癌)中 OXA 耐药发生的机制进行综述。

1 OXA 在肝癌细胞中的耐药机制

1.1 肝癌细胞干细胞特性增强导致耐药 在肿瘤组织中存在着多种肿瘤细胞, 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)是在肿瘤组织中出现的极少数既有肿瘤细胞特性又有干细胞特性的细胞, 对多种抗肿瘤药物表现出先天性的抵抗能力, 与肿瘤细胞的化疗耐受性密切相关。CSC 可以通过内在和外在的多种机制导致化疗药物耐受, 主要包括: (1)增强 DNA 损伤修复机制; (2)改变细胞周期; (3)促进药物外排; (4)改变肿瘤的微环境。OXA 作为抗肿瘤药物, 在治疗诱导肝癌细胞(hepato cellular carcinoma, HCC)的过程中产生的细胞耐药与干细胞的特性密切相关^[2], 将 OXA 处理后产生的 CSC 细胞注入其他小鼠的肝脏中将导致肝细胞对 OXA 的敏感性降低, 并且这一作用可能与分泌的胰岛素样生长因子 1 有关。

1.2 HCC 自噬增加 自噬是真核细胞普遍特有的生命现象, 是细胞在多种代谢压力(包括能量缺乏、饥

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81502637); 湖北省自然科学基金(2018CFB467); 湖北医药学院(药护学院)大学生创新创业训练计划项目(20170929020)。 作者简介: 牟雪瑶(1995-), 在读硕士, 主要研究方向为肿瘤的耐药机制研究。 △ 通信作者, E-mail: lishanbmu@126.com。

饿等)下,真核细胞发生自我消化并获得存活机会的一种高度保守生物学过程。自噬体能够与溶酶体融合形成自噬溶酶体,利用溶酶体中的酸性环境和多种代谢酶降解胞内受损蛋白质和细胞器,并回收利用。细胞通过自噬,可以及时清除破损细胞器、损坏的蛋白质等有害成分,获得维持细胞生存与生长所必需的能量、核酸、氨基酸和脂肪酸等,并提供应急的底物和能量为修复受损 DNA 赢得时间和条件^[3]。近期的研究显示,自噬是肿瘤细胞在化疗药物作用情况下的一种重要存活机制,通过自噬可以抑制化疗药物引起的凋亡,从而促进肿瘤细胞的存活^[4]。DU 等^[5]研究表明在 HCC 中加入 OXA,可以通过激活细胞自噬,产生明显的自噬小体,进而促进细胞发生耐药。2018 年,REN 等^[6]研究表明 miR-125b 通过跨膜蛋白 166 参与细胞自噬从而参与了 HCC 的 OXA 耐药。因此得出结论,自噬的发生有可能帮助 HCC 细胞在 OXA 的作用下存活下来。在一定程度上抑制自噬的发生,运用特异性的自噬抑制剂可能将提高 OXA 的疗效并抑制 OXA 的耐药发生。

1.3 参与细胞凋亡或增殖的蛋白表达异常

1.3.1 激酶活性异常 双特异性酪氨酸磷酸化激酶 [dual specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinases, DYRKs] 具有激酶活性,通过调控细胞周期和细胞凋亡参与肿瘤的发生、发展。研究发现, DYRK2 可通过多种抑癌基因的作用从而抑制肿瘤细胞增殖,而 DYRK2 的表达水平降低与肿瘤的化疗效果不佳、预后不良密切相关^[7]。2016 年, ZHANG 等^[8]通过分析 86 例患者的肝癌细胞组织和癌旁组织中 DYRK2 的表达,发现在恶性程度更高及生存率更低的患者中, DYRK2 的表达下调更加明显。近期研究表明,鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) 的过表达也能够 Akt/GSK3 β 信号途径引起肝癌细胞过度增殖从而诱发 OXA 耐药的发生^[9]。

1.3.2 长链非编码 RNA 通过基因组计划解析发现,人体中存在着大量的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。转录产物大于 200 bp 的则被称为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。研究发现, lncRNA 能够通过转录及转录后水平以及影响基因的甲基化程度调控编码基因的表达,从而参与包括肿瘤在内的多种重大疾病^[10-12]。多项研究表明,在多种恶性肿瘤中均发现有 lncRNA 的异常表达,并且其表达程度与肿瘤的发生和发展密切相关,具有一定的诊断肿瘤发生和判断预后的价值^[13-14]。2017 年, YIN 等^[15]通过测序比较 OXA 耐药 HCC 细胞系中 lncRNA 的表达情况,发现 NR_073453、lncRNA ENST00000502804 和 ENST00000518376 的

RNA 水平明显升高。这一结果提示, lncRNA 表达在 HCC 耐药方面可能也起着重要作用。

1.3.3 其他与肿瘤生长相关蛋白 哺乳动物同源盒基因 (homeotic gene, HOX) 最早由于在神经系统内的广泛表达而引起人们关注的。但是后来的研究发现, HOX8 在人类多种肿瘤中均有过表达,并且与肿瘤的发生、发展紧密相关。2015 年, XU 等^[16]研究证实 HOXC8 在肝癌组织中过量表达,并且与肝癌患者的组织分级和预后不良密切相关。干扰 HOX8 的表达将抑制细胞周期,细胞增殖和逆转 HCC 的 OXA 耐药的发生;而过表达 HOX8 的表达将促进 HCC 的 OXA 耐药发生。

分泌簇连蛋白 (secretory clusterin, sCLU) 表达于晚期肝癌组织中,与组织分级和患者生存率降低密切相关。sCLU 在耐药的 HCC 细胞系中表达升高,抑制 sCLU 的活性可以增强肝癌细胞对化疗药物的敏感性。sCLU 对 OXA 的药物敏感性与 Gadd45a 和 PI3K/Akt 信号通路密切相关^[17]。

因此,改变多种与肿瘤生长相关蛋白的表达和功能也可以作为逆转肝癌 OXA 耐药的重要靶点。

2 OXA 在结直肠癌细胞中的耐药机制

结直肠癌细胞耐药发生的机制主要包括以下几个方面:(1)通过细胞膜的运转作用使药物从细胞膜内流出到细胞膜外;(2)阻碍药物流入细胞膜;(3)影响 DNA 切除修复相关通路及细胞凋亡;(4)调控代谢相关蛋白。

2.1 膜转运蛋白过表达 研究发现,在肿瘤细胞膜上有许多转运体蛋白,有一些转运蛋白能够使药物从肿瘤细胞内流出,降低药物在细胞内的蓄积,降低化疗药物的细胞毒效应,进而促进细胞耐药的发生^[18]。这些蛋白主要包括:多药耐药基因 (multidrug resistance 1, MDR1) 编码生成的 P-糖蛋白、乳腺癌耐药相关蛋白、多药耐药相关蛋白等。多项研究发现,多种细胞膜转运蛋白在结直肠癌患者 OXA 耐受的患者中呈现高表达趋势,提示膜转运蛋白可能通过促进药物外排,进而促进 OXA 的耐药发生^[19]。

人铜转运蛋白 1 (human copper transporter 1, hCTR1) 通过细胞膜内形成三聚体结构进而构成一个锥形的孔道结构来发挥效应。研究表明, hCTR1 可以通过结构内的蛋氨酸片段转运多种金属离子,铂类药物也能够通过 hCTR1 进入到多种肿瘤细胞内^[20]。WANG 等^[21]研究发现, hCTR1 在细胞内的表达水平与细胞对 OXA 的敏感性密切相关, hCTR1 表达升高可以促进 OXA 引起的细胞凋亡发生;相反的, hCTR1 表达下降则可以导致 OXA 引起的细胞凋亡减少,耐药发生。2016 年, LI 等^[22]在 HCC 细胞中

加入 OXA, 发现其能够显著抑制 hCTR1 的表达水平, 并且具有浓度依赖效应。当干扰 hCTR1 的表达后, OXA 引起的细胞毒效应明显减低, 细胞对 OXA 的耐药性增加; 另一方面, 使用药物抑制 hCTR1 的降解可以增强 HCC 细胞对 OXA 的敏感性。这些结果均表明 OXA 通过促进 hCTR1 的降解, 降低 hCTR1 的表达水平, 导致其治疗效果受限; 通过抑制 hCTR1 的降解, 能够增强 OXA 的抗肿瘤效应, 抑制 OXA 的耐药发生。通过比较 OXA 耐药细胞系与其亲本细胞系中基因表达差异, 发现 hCTR1、ATP7A、ATP7B、hOCT1 和 hOCT2 等多种膜转运蛋白均可能是 OXA 导致结直肠癌耐药的主要靶位点。

2.2 DNA 切除修复相关通路及细胞凋亡机制 研究表明, DNA 切除修复系统中存在着错配修复或核苷酸剪切修复, 而细胞凋亡是一种细胞受到损伤后启动的自我保护的机制, 存在于多种肿瘤细胞中。在结直肠肿瘤细胞, OXA 进入细胞核后可以结合与 DNA 上, 形成多种交链结构(链内、链间交链), 导致 DNA 复制和 RNA 转录受损。当 OXA 引起 DNA 损伤发生以后, 细胞主要采取细胞内核苷酸切除修复来进行修复^[23], 而不能修复的损伤将引起细胞凋亡的产生。因此, DNA 切除修复系统的过表达可以清除受损的 DNA 和过量的药物, 帮助肿瘤细胞对 OXA 产生耐药, 而一旦出现凋亡抵抗, 也容易诱发结肠癌细胞对 OXA 的耐药发生^[24]。

2.3 代谢相关蛋白 葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 是一个内质网压力信号通路调节蛋白并且具有一定的抗凋亡效应。XI 等^[25]研究发现, 在结肠癌细胞 HT29 中, OXA 能够抑制 CD24 的表达, 外源性干扰 CD24 能够导致结肠癌细胞对 OXA 的敏感性增加, 而外源性过表达 CD24 能够促进结肠癌细胞 OXA 的耐药发生。通过免疫共沉淀发现, CD24 通过结合 GRP78 从而发挥调控 OXA 耐药效应。

当正常细胞损伤出现时, 谷胱甘肽-s 转移酶 (glutathione S-transferases, GST) 可以起到抗损伤、抗癌变的作用。但近期研究发现, 在肿瘤细胞中, GST 的表达量也可能与化疗药物的敏感性密切相关^[26]。研究发现, 在结直肠癌患者中, GST 表达水平高的患者较其他患者, 对 OXA 更不敏感, 而且预后不良, 但其具体作用机制还不明确。

2.4 MicroRNA MicroRNAs 作为各种癌症治疗药物获得性化疗耐药的主要调节剂, 其表达水平变化与化疗耐药有关。miR-145 可通过影响 MDR1、PTEN 的基因和蛋白表达水平调控人结肠癌耐 OXA 细胞株的药物敏感性^[27]。除此之外, miR-492、miR-203 也被

发现能够通过调控细胞因子和 ATM 激酶参与结肠癌细胞的 OXA 耐药。因此, 改变 microRNAs 的表达可影响与 OXA 耐药相关的重要蛋白的功能, 从而能够为结直肠癌的 OXA 耐药提供新的分子靶标。

3 OXA 在食管癌细胞中的耐药机制

3.1 miR-141-3P miR-141-3p 在食管癌细胞中的表达显著增加, 其表达水平与食管癌细胞分化程度和 TNM 分期有关^[28]。磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homology, PTEN) 是 miR-141-3p 的直接靶标。JIN 等^[28]研究发现 PTEN 表达和 miR-141-3p 表达之间的逆相关性, miR-141-3p 通过抑制 PTEN 的表达水平, 在体外和体内研究中均显示有助于食管癌细胞获得化学耐药性。因而推测, 抑制 miR-141-3p 将有利于逆转食管癌的 OXA 耐药的发生^[29]。

3.2 肿瘤瘦素 (leptin) leptin 表达具有作为细胞毒性化疗耐药性的预测标记的潜在效用。在胃食管腺癌中, leptin 表达与化疗耐药有关^[30]。leptin 拮抗剂已经开发用于临床, leptin 及其相关途径的关键位点也可能为胃食管腺癌治疗提供急需的新型靶点。

4 OXA 在胃癌细胞中的耐药机制

胃癌细胞耐药机制主要与 ABC 转运蛋白家族包括 P-gp、MRP 相关。WU 等^[30]研究表明 LnRNA BLACAT1 通过结合于 miR-361 调控 P-gp 的表达进而参与胃癌细胞的 OXA 耐药。HU 等^[31]研究发现转录因子复制叉盒 M1 蛋白可以结合在髓样白血病 1 蛋白的启动子上从而引起胃癌细胞的 OXA 耐药发生。

5 OXA 在临床上的应用

由于单药用药后, 肿瘤细胞更易出现耐药性存活, 目前临床上多推荐使用多药联用的方式提高疗效以降低患者的耐药性, 提高患者生存率。2017 年美国国立综合癌症网络指南将含有 OXA 的 FOLFOX、CapeOX 方案确立为治疗消化道肿瘤的一线化疗方案。临床首选双药方案主要为氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) 加上 OXA。但是多项近期研究显示, 在消化系统肿瘤的治疗中, 除了氟嘧啶, OXA 还可与替吉奥、卡培他滨、多西他赛、紫杉醇脂质体等多种药物联合使用, 能够提高化疗药物的效果, 减轻不良反应, 治疗效果显著^[32-33]。2018 年, 姜洪胜等^[34]研究发现, 用 OXA 联合卡培他滨治疗胃癌, 能有效的针对 RET、C-MET、AXL、VEGFR2 基因靶点进行靶向治疗, 具有良好的治疗效果。还有一些研究将 OXA 与多种肿瘤细胞表面受体结合, 作为分子靶向药物应用。如利用 OXA 结合人类表皮生长因子 2 受体制备成金属纳米化合物, 特异性地分子靶向 HER2 阳性的胃癌细胞^[35], 或结合 VEGFR2 形成免疫脂质体靶向诱导结

直肠癌细胞的凋亡^[36]。但是对于 OXA 应用于个体化异质化治疗,目前尚无相关报道。

6 结语与展望

目前已发现的 OXA 在不同消化系统肿瘤中的耐药机制不同,但是有些机制却普遍存在于多种肿瘤细胞中。由于细胞一旦产生耐药性后,经常表现出对多种化疗药物的耐受,一些多药耐药基因的表达异常及其相关调控机制(MDR1、P-gp、MRP、hCTR、TXR1、ABCC1、LRP1、HIF-1 等)仍是研究 OXA 耐药的主要靶点^[37]。近年来,随着研究的不断深入,肿瘤干细胞的发现和肿瘤自噬耐药也逐渐成为 OXA 耐药研究领域的热点。OXA 在肝癌中的耐药机制主要与肿瘤干细胞性增强、自噬增加及与细胞增殖和凋亡相关蛋白的表达异常相关。OXA 在结直肠癌中的耐药机制主要集中于膜转运蛋白过表达、切除修复相关通路及细胞凋亡机制改变、代谢相关蛋白表达异常。而 OXA 在食管癌和胃癌耐药中的机制研究较少,主要涉及一些重要的 microRNA 的转录调控作用。

综上所述,OXA 的耐药机制十分复杂,涉及细胞多个信号通路,很多信号通路之间还有多个交叉点。因此,目前的研究不够全面,只能反映 OXA 在消化系统肿瘤耐药过程中的部分机制,尤其在胃癌和食管癌的研究中,研究工作不多,能参考借鉴的结果更少。如果能够更全面地揭示 OXA 在消化系统中的耐药机制,能够大大地提高其在临床上的应用,提高治疗效果,让更多的患者受益。

参考文献

- [1] AHMAD S. Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer Platinum complexes[J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7(3): 543-566.
- [2] YOU Y, ZHENG Q D, DONG Y Y, et al. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32221-32231.
- [3] YUAN X X, WANG B Y, YANG L, et al. The role of ROS-induced autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 16(11): 26629-26643.
- [4] XIONG L, LIU Z P, OUYANG G Q, et al. Autophagy inhibition enhances photocytotoxicity of Photosan-II in human colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6419-6432.
- [5] DU H L, YANG W P, CHEN L, et al. Role of autophagy in resistance to oxaliplatin in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(1): 143-150.
- [6] REN W W, LI D D, LI X L, et al. MicroRNA-125b reverses oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma by negatively regulating EVA1A mediated autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 547-562.
- [7] YAMAGUCHI N, MIMOTO R, YANAIHARA N, et al. DYRK2 regulates epithelial-mesenchymal-transition and chemosensitivity through snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 5913-5923.
- [8] ZHANG X B, XU P, NI W K, et al. Downregulated DYRK2 expression is associated with poor prognosis and Oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(3): 162-170.
- [9] WANG F P, WU Z M. Sphingosine kinase 1 overexpression is associated with poor prognosis and oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5371-5376.
- [10] GUO F J, GUO L L, LI Y W, et al. MALAT1 is an oncogenic long non-coding RNA associated with tumor invasion in non-small cell lung cancer regulated by DNA methylation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 15903-15910.
- [11] GUO W X, LIU S P, CHENG Y Q, et al. ICAM-1-Related noncoding RNA in cancer stem cells maintains ICAM-1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 2041-2050.
- [12] SUN J, SONG Y, CHEN X, et al. Long noncoding RNA FEZF1-AS1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumorigenesis via activation of Wnt signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96(11): 1103-1108.
- [13] JIN W D, CHEN L, CAI X, et al. Long non-coding RNA TUC338 is functionally involved in sorafenib-sensitized hepatocarcinoma cells by targeting RASAL1[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 273-280.
- [14] DENG H, ZHANG J, SHI J J, et al. Role of long non-coding RNA in tumor drug resistance[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11623-11631.
- [15] YIN X, ZHENG S S, ZHANG L, et al. Identification of long noncoding RNA expression profile in oxaliplatin-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Gene*, 2017, 596(1): 53-88.
- [16] XU P, ZHANG X B, NI W K, et al. Upregulated HOXC8 expression is associated with poor prognosis and oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3351-3363.
- [17] WANG X, ZOU F, ZHONG J T, et al. Secretory clusterin mediates oxaliplatin resistance via the Gadd45a/PI3K/Akt signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8): 1403-1413.

- [18] LU J F, POKHAREL D, BEBAWY M. A novel mechanism governing the transcriptional regulation of ABC transporters in MDR cancer cells[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(2): 276-285.
- [19] WANG Z Y, ZHANG L, NI Z H, et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF- κ B signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9499-9510.
- [20] MA G L, WU Q, WU X L, et al. The reaction of a platinated methionine motif of CTR1 with cysteine and histidine is dependent upon the type of precursor Platinum complex[J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 153(153): 239-246.
- [21] WANG X M, JIANG P, WANG P Q, et al. EGCG enhances cisplatin sensitivity by regulating expression of the copper and cisplatin influx transporter CTR1 in ovary cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125402.
- [22] LI X Q, LIN Z H, ZHANG B, et al. β -elemene sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin by preventing oxaliplatin-induced degradation of Copper transporter 1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 21010.
- [23] COHEN R, CERVERA P, SVRCEK M, et al. DNA mismatch repair and BRAF status in colorectal cancer: Interest for the therapeutic management? [J]. *Bull Cancer*, 2015, 102(6 Suppl 1): S72-S81.
- [24] PEREGO P, ROBERT J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(1): 5-18.
- [25] XI J L, CHEN Y F, HUANG S B, et al. Suppression of GRP78 sensitizes human colorectal cancer cells to oxaliplatin by downregulation of CD24[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9861-9867.
- [26] NODA E, MAEDA K, INOUE T, et al. Predictive value of expression of ERCC 1 and GST-p for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(113): 130-133.
- [27] 付强, 张永磊, 成静, 等. MiR-145 对人结肠癌细胞株 HCT-116 奥沙利铂耐药机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(19): 1523-1527.
- [28] JIN Y Y, CHEN Q J, XU K, et al. Involvement of mi-croRNA-141-3p in 5-fluorouracil and oxaliplatin chemoresistance in esophageal cancer cells via regulation of PTEN[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1/2): 161-170.
- [29] BAIN G H, COLLIE-DUGUID E, MURRAY G I, et al. Tumour expression of leptin is associated with chemotherapy resistance and therapy-independent prognosis in gastro-oesophageal adenocarcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6): 1525-1534.
- [30] WU X, ZHENG Y Z, HAN B, et al. Long noncoding RNA BLACAT1 modulates ABCB1 to promote oxaliplatin resistance of gastric cancer via sponging miR-361[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2018, 99(99): 832-838.
- [31] HU C J, WANG B, TANG B, et al. The FOXM1-induced resistance to oxaliplatin is partially mediated by its novel target gene Mcl-1 in gastric cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(3): 290-299.
- [32] SCHMOLL H J, TWELVE C, SUN W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1481-1492.
- [33] XU X, WANG L, XU H Q, et al. Clinical comparison between paclitaxel liposome (Lipusu?) and paclitaxel for treatment of patients with metastatic gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2591-2594.
- [34] 姜洪胜, 孙建华, 吴泉峰, 等. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗胃癌疗效及对相关基因靶点的作用研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(10): 83-85.
- [35] 李晓文. 携带奥沙利铂、赫赛汀的复合金属纳米粒子对 HER2 阳性胃癌的分子靶向作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [36] 杨闯. 抗 VEGFR2-奥沙利铂免疫脂质体对结肠癌靶向治疗的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [37] BI J, BAI Z, MA X, et al. Txr1: an important factor in oxaliplatin resistance in gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(2): 807-809.

(收稿日期: 2018-08-24 修回日期: 2018-12-06)