

· 综述 ·

增强紫杉醇对结直肠癌化疗疗效的研究进展

陈炳辰, 于恩达 (海军军医大学附属长海医院肛肠外科, 上海 200433)

[摘要] 结直肠癌作为我国发病率逐年增高的一种恶性肿瘤, 由于其隐匿的临床表现及有限的筛查手段, 许多患者确诊时已发生较深的肿瘤浸润或出现了远处转移, 此时则需要做术后化疗或新辅助化疗。而现有的结直肠癌化疗方案由于其不良反应多且易产生耐药性, 故许多学者均在积极探索新的其他可用于结直肠癌的化疗药物。紫杉醇是治疗乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等恶性肿瘤的一线化疗药物, 但结直肠癌细胞却易对其产生耐药性, 治疗效果不理想, 但可以通过开发新的给药系统、与其他药物联合用药等方式增强对结直肠癌的疗效。针对紫杉醇治疗结直肠癌的有效治疗策略进行综述, 以期对结直肠癌更有效的化疗方案提供新的思路。

[关键词] 紫杉醇; 结直肠癌; 化疗

[中图分类号] R735.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)06-0501-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202007031

The research progress on the efficacy enhancement of paclitaxel in chemotherapy for colorectal cancer

CHEN Bingchen, YU Enda (Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Colorectal cancer is a malignant tumor with increasing incidence in China. Chemotherapy or neoadjuvant therapy are needed when the patients have deep tumor invasion of distant metastasis due to the hidden clinical manifestations and limited screening methods for the colorectal cancer. With many side effects of the current chemo-medications and the drug resistance, researchers are actively exploring new chemotherapy drugs for colorectal cancer. Paclitaxel is a first-line chemotherapy drug for the treatment of breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer and other malignant tumors. Colorectal cancer cells are prone to become resistant to paclitaxel and the treatment efficiency was limited. However, new drug delivery systems and the combination drug therapy can enhance the treatment efficiency. This article reviews the effective treatment strategies of paclitaxel for colorectal cancer with the hope for new ideas and more effective chemotherapy.

[Key words] paclitaxel; colorectal cancer; chemotherapy

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在中国, 其发病率和病死率均逐年增加^[1]。对具有高危因素、病理分期 II 期及分期更严重的患者, 推荐使用术后化疗药物, 对于已转移的和无法 I 期切除的结直肠癌患者则推荐行新辅助化疗^[2]。所以, 化疗是治疗结直肠癌的主要方法之一, 但无论是以氟尿嘧啶、奥沙利铂或伊立替康为基础的术后化疗方案, 还是增加贝伐单抗或抗表皮生长因子的对转移性结直肠癌的新辅助化疗方案^[3], 它们均有明显的药

物不良反应及易出现耐药性的缺点^[4]。通过拓展结直肠癌化疗药物的种类, 可以为患者提供更多的化疗方案以优化治疗效果, 降低肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。

紫杉醇 (PTX) 是一种常见的天然抗肿瘤药物, 是紫杉烷类药物中的一员。已有研究证明促使细胞有丝分裂停滞是 PTX 诱导细胞凋亡的主要作用机制, 可与 β -微管蛋白结合并稳定微管丝^[5], 干扰细胞分裂中的微管分解过程, 使细胞周期停留至 G₂/M 期, 从而导致所作用的细胞凋亡、有丝分裂功能障碍, 因此具有较强的抗肿瘤活性^[6]。但由于 PTX 水溶性较低, 导致其成药性差, 限制了其在临床中的应用。此外, PTX 还会引起超敏反应、骨髓抑制、外周神经病变等毒副作用^[7]。2008 年我国批准上市由美国生物科学公司研制的紫杉醇白蛋白

[基金项目] 国家自然科学基金(81802434, 1870455); 长海医院 234 学科攀峰计划(2019YXK036)

[作者简介] 陈炳辰, 硕士研究生, 研究方向: 紫杉醇增强结直肠癌化疗疗效研究, Email: cbc_kjsmmu@163.com

[通信作者] 于恩达, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 结直肠癌化疗机制研究, Tel: (021)31161612, Email: yuenda@163.com

纳米粒,部分解决了 PTX 成药性差、具有多种毒副作用的问题,使 PTX 成为治疗卵巢癌、乳腺癌、小细胞肺癌和胰腺癌等恶性肿瘤的一线化疗药物。但对于结直肠癌,部分患者仍然存在的过敏反应以及结直肠癌细胞对 PTX 的耐药性,令其无法广泛应用于结直肠癌的治疗中。据报道,有几种可能的机制解释了这种耐药性,例如,P-糖蛋白的过表达、微管蛋白的突变、异常信号通路的激活^[8]和细胞总抗氧化能力的增加^[9]等。近年来,许多研究尝试研制 PTX 新型药物递送系统或针对其耐药机制与其他药物联用等,给 PTX 治疗结直肠癌提供了依据和可行性方案。笔者对如何增强紫杉醇对结直肠癌化疗疗效的研究进行综述,以期为后续实验研究奠定基础。

1 紫杉醇纳米药物递送方案

由于 PTX 水溶性较低,成药性差,易产生过敏反应、骨髓抑制等不良反应,限制了其在临床上的应用^[7]。纳米药物递送系统不仅能增加难溶性药物的成药性,还能增加药物的效能以及降低其不良反应,作为纳米载体已广泛用于药物的制备过程。

1.1 脂质纳米囊泡

脂质纳米囊泡在药物递送中应用广泛,是一种可作为 PTX 载体的脂质颗粒。有研究表明,以磷脂酰丝氨酸(PS)为基质的脂质纳米囊泡对紫杉醇的包封率达 82%,通过 Chou-Talalay 联合指数法测得载有 PTX 的脂质纳米囊泡的联合指数(CI)为 0.08,说明脂质纳米囊泡不仅增加了 PTX 的抗肿瘤效应,自身还与 PTX 有抗肿瘤的协同作用^[10]。脂质纳米囊泡是通过静脉途径完成药物靶向递送的,由于它具有增强渗透和滞留药物(EPR)效应,使抗肿瘤药物在局部肿瘤区域累积时间延长^[11],提高了治疗效果。印度几位科学家经实验^[12]证明了以 PS 为基础的脂质纳米囊泡携带 PTX 能够对结直肠癌细胞产生有效的促凋亡作用。当以空载脂质纳米囊泡(PCS-B)、载有紫杉醇的脂质纳米囊泡(PCS-PTX)、游离紫杉醇与空白对照组分组进行细胞周期分析实验时,发现前三者均有促细胞周期凋亡的作用。PCS-B 可使得 HCT-15 细胞停留在 G₂/M 期的母细胞数量较对照组显著增高($P < 0.05$);且 PCS-PTX 组中停留在 G₂/M 期的母细胞数量较 PCS-B 组与游离 PTX 组均更多($P < 0.05$)。实验证明 PCS 不仅是 PTX 的载体,两者还可以协同促进结直肠癌细胞的凋亡作用。进一步的研究表明,PCS-PTX 的 IC₅₀ 较游离 PTX 约降低 99%,

PCS-PTX 对于耐药性人结直肠癌细胞 HCT-15 的 IC₅₀ 仅为(9.4±2.0)nmol/L,与游离 PTX 相比具有统计学意义。该研究同时做了体外溶血实验等,证明了 PCS-PTX 对于红细胞的安全性,使用 Rh-123 外排测定验证了脂质纳米囊泡帮助 PTX 躲避 p-gp 泵的外排,减少结直肠癌细胞对于 PTX 的耐药性。在增加疗效、降低副作用的同时,减少了耐药性的发生,具有良好的应用前景。

1.2 基于天然聚合物的纳米颗粒

基于聚合物的纳米颗粒是一种具有生物可降解性、长循环性等优势的纳米载药颗粒,常被用作化疗药物的载体^[13],天然高分子聚合物(如丝素蛋白)更是具有对人体毒副作用小、易降解、对环境影响小等特点,所以引起越来越多学者的关注^[14]。丝素蛋白因结构中的重复疏水域和次要亲水域,而具有良好的韧性、弹性和生物相容性。实验表明^[15],使用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl carbodiimide), EDC) 交联的纤维蛋白纳米颗粒(EDC-FNP)的理化性质可以很好地被控制,包括颗粒大小、zeta 电位、药物包封率、结晶率以及药物溶解度等。由于纳米颗粒表面积与体积比的增高,经 EDC-FNP 运载的 PTX 溶解度较游离状态提高了 10 倍以上;并且 EDC-FNP 较 FNP 具有更高的药物包封率。EDC-FNP 运载的 PTX 可直接经细胞的吞作用被摄取,解决了 PTX 水溶性低的难题,还避免了结直肠癌细胞膜上 p-gp 泵外排功能,降低了结直肠癌细胞对 PTX 的耐药性。在体外细胞毒性试验中^[16],若将游离 PTX 与 PTX-EDC-FNP 分别作用于结直肠癌细胞系 CaCo-2,则两者的 IC₅₀ 分别为 105、10 μg/ml,可见,经 EDC-FNP 携带的 PTX 较游离 PTX 的 IC₅₀ 降低了 90%,证明经 EDC-FNP 负载后的 PTX 比游离 PTX 具有更高的细胞毒性。同时,该试验也测试了 EDC-FNP-PTX 的理化性质的稳定性与其对红细胞的安全性:在 4 °C 的条件下,EDC-FNP-PTX 至少在 6 个月内可以维持其理化性质的稳定;经 EDC-FNP-PTX 作用的红细胞,其溶血百分率不足 4%,保证其对人体红细胞的安全性。

1.3 纳米乳剂

纳米乳剂(NE)也是一种有效的药物传送方式。有研究表明,载有 PTX 的纳米乳剂(NE-PTX)能够通过抑制 P-糖蛋白活性、增加肿瘤细胞中的药物浓度等方式降低不同类型肿瘤细胞的耐药性^[17]、提高药物热力学稳定性和增加肿瘤细胞膜对 PTX 的通透性来增加细胞药物的摄取^[18],以及

增加 PTX 对肿瘤细胞的细胞毒性和凋亡作用^[19]。由于纳米乳剂的包裹使 PTX 增加了溶解性,通过内吞作用,NE-PTX 很容易被结直肠癌细胞吞噬,从而增加 PTX 的效能,减少了用药剂量,间接降低了 PTX 对人体可能产生的毒副作用。经实验统计,NE-PTX 能够显著增加 PTX 对结直肠癌细胞 HCT-116 和 HT-29 的细胞毒作用,使 IC₅₀ 值降低 75%~80%^[20];而且,在 200 μg/ml 的浓度下,NE-PTX 对正常细胞没有毒性,也证实了纳米乳液作为 PTX 载体的安全性。

2 与其他抗肿瘤药物的协同作用

由于紫杉醇可与许多抗肿瘤药物有协同作用,预示着可使用小剂量紫杉醇来获得比既往更大的抗肿瘤效果,既提高了 PTX 对于结直肠癌的抗肿瘤作用,又降低了 PTX 的用量,减轻其对患者的不良反应。

2.1 γ-分泌酶抑制剂

γ-分泌酶是一种多亚基天冬氨酰蛋白酶复合物,与各种 I 型跨膜蛋白的膜内蛋白水解有关,至少由 4 种蛋白质组成,即早老蛋白(presenilin)、呆蛋白(nicastrin)、前咽缺陷蛋白-1(anterior pharynx defective-1, aph-1)和早老素增强子-2(presenilin enhancer-2, pen-2)等,其中,早老蛋白是 γ-分泌酶混合物中主要的催化剂^[21]。γ-分泌酶是包括 Notch, E-cadherin, N-cadherin 和 CD44^[22] 在内的多种蛋白在膜内切割所必需的酶。

有研究表明,在有 APC 抑癌基因突变的小鼠体内,γ-分泌酶抑制剂对 Notch 蛋白信号的抑制可将小鼠的腺瘤转化为杯状细胞,提示 γ-分泌酶抑制剂可能具有抗肠道肿瘤的作用^[23]。

日本学者研究发现 γ-分泌酶抑制剂增强了结直肠癌 SW480 和 DLD-1 细胞系中 PTX 诱导的有丝分裂阻滞^[24]。有实验指出,当单独使用 γ-分泌酶抑制剂 DAPT 时,不能诱导结直肠癌细胞的凋亡;而当 DAPT 与 PTX 联合用于结直肠癌细胞时,则开始表现出 DAPT 剂量依赖性地增加 PTX 诱导这两种细胞系凋亡的能力。后期使用除 DAPT 外的其他 γ-分泌酶抑制剂与 PTX 联合作用于结直肠癌细胞,也观察到了上述结果。虽然 γ-分泌酶抑制剂具体的作用机制仍未明确,但是仍提示我们:γ-分泌酶抑制剂与 PTX 的联合应用可能是克服结直肠癌对 PTX 耐药的一种新的治疗方法。

2.2 康莱特注射液

近年来,越来越多的中成药也逐渐被用于肿瘤的化疗。康莱特(KLT)注射液是从中药薏苡仁中

提取的有效成分,为双相广谱抗癌药^[25]。我国学者研究发现^[26],在 PTX 之前使用 KLT 注射液可以增强 PTX 对结直肠癌的细胞毒性及 PTX 诱导微管蛋白聚合的能力。该研究在 4 种不同结直肠癌细胞系中分别进行了 MTT 比色法,测得经 KLT 注射液预处理后再使用 PTX 比单独使用 PTX 抑制的 4 种肿瘤细胞活性比例均显著增加,且经混合药物分析软件得到在不同 KLT 注射液与 PTX 浓度下的 CI 值均小于 1,表明两种药物具有协同效应。在之后的免疫印迹实验及免疫化学分析实验中,也证明了 4 种结直肠癌细胞系经 KLT 注射液预处理后再使用 PTX 能够增强 PTX 促微管蛋白聚合的能力,如在 HCT-106 结直肠癌细胞系中,经 KLT 注射液预处理后再使用 PTX 的细胞系中的微管蛋白合成率较单独使用 PTX 的组别明显增加了约 20%,其余 3 个细胞系也均显著提高了 PTX 促微管蛋白聚合的能力。可见,KLT 注射液与 PTX 联合应用具有较好的临床应用前景。

3 阻滞细胞信号转导通路以增强 PTX 诱导结直肠癌细胞的凋亡

在 PTX 耐药性的相关机制研究中,改变细胞信号通路这一研究方向越来越引起人们的兴趣,这些对于转导通路的调节可能是一种新颖的抗肿瘤策略。

3.1 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK 信号通路是信号从细胞表面转导至细胞核内部的重要传递者,它与细胞生长和存活调节息息相关。MAPK 信号通路往往在人类恶性肿瘤中,尤其是结直肠癌中被异常激活^[27]。MAPK 信号通路可以通过激活 RAS 基因突变、过表达或激活表皮生长因子受体(EGFR)和激活 RAF 基因突变等机制在人肿瘤细胞的发生中产生作用^[28]。

PD98059 是 MAPK 下游调节蛋白细胞外调节蛋白激酶(ERK)的抑制剂,它可以抑制 MAPK 信号通路的转导。实验表明^[29],与 PD98059 协同治疗可显著增强 PTX 对结直肠癌 SW480 与 DLD-1 细胞系的凋亡作用,使用 Hoechst 33342 进行核染色可证明增加的凋亡细胞与 PD98059 有关。通过 siRNA 转染来敲除 SW480 与 DLD-1 细胞系的 ERK 表达,以直接阻断 MAPK 信号通路的转导,更加证实了 MAPK 信号通路的阻断可以增强 PTX 对于结直肠癌细胞的促凋亡作用,而非 PD98059 自身其他未知的作用。研究同时指出,MAPK 信号通路的阻断会引起 P-蛋白下调,以此来降低肿瘤细

胞的耐药性,这也从另一方面说明了阻断 MAPK 信号通路可以增加 PTX 对结直肠癌细胞的疗效。

3.2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通路

PI3K 信号通路在调节细胞存活、增殖和分化的过程中均起到重要作用,并且也参与了肿瘤细胞对化疗药物的耐药机制^[30]。PI3K 是由 p110a-p85, p110b-p85, p110d-p85 和衍生物异二聚体组成,可将磷脂酰肌醇转化为磷酸化的形式。胰岛素、细胞因子、生长因子的各种刺激^[31]可使 p110 亚基产生阳离子,进而将信号转导至下游效应子,例如丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(S6K)。有研究指出^[31],低剂量的 PTX 可上调 PI3K 信号,尤其增加了结直肠癌细胞中的 S6K 水平,从而造成了肿瘤细胞对 PTX 的耐药性。单独使用 PTX 可诱导 10%~20% 的结直肠癌 SW480 和 DLD-1 细胞系停留在 sub-G₁ 阶段,在使用 PI3K 信号通路抑制剂 LY294002 后,该比例增加至 32%~33%。且随着 LY294002 的浓度增高,凋亡细胞的比例增加。通过 siRNA 来敲除 AKT 和使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素来抑制 PI3K 的下游信号以确认 PI3K 阻滞可以增加 PTX 对于结直肠癌细胞的促凋亡作用,而不是 LY294002 的其他未知作用。

BEZ235 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的新颖抑制剂,可抑制 PI3K 和 mTOR 的活性,并同时抑制 mTOR 阻止 PI3K 活性的反馈激活^[32-33]。先前的研究^[34]表明, BEZ235 可有效抑制 PIK3CA 突变和非突变的结直肠癌细胞系的生长。有文献^[20]指出, BEZ235 可以增加结直肠癌细胞 HCT-116 和 HT-29 对 PTX 的敏感性,并且两者的联合治疗可以通过细胞周期变化和凋亡途径协同作用,增加结直肠癌细胞 HCT-116 和 HT-29 的死亡。通过细胞活性测定,单独使用 PTX 对于 HCT-116 与 HT-29 细胞系的 IC₅₀ 分别为 9.72、9.51 nmol/L,当与浓度为 25 nmol/L 的 BEZ235 联合使用时, PTX 对于这两个结直肠癌细胞系的 IC₅₀ 均下降 66%。并且,两者联合使用可使结直肠癌细胞于 sub-G₁ 期的细胞量增加了 40.5%,即有效促进了细胞系的凋亡。通过阻滞 PI3K 信号通路,为 PTX 用于结直肠癌的治疗提供了新思路。

4 总结

现有治疗结直肠癌的化疗药物毒副作用多、易产生耐药性,许多研究力图寻求新的化疗方案来改

变这一现状。经查阅文献,发现 PTX 这一天然的抗肿瘤药物因其独特的作用机制及可修饰性已成为乳腺癌、小细胞肺癌和胰腺癌等恶性肿瘤的一线化疗药物。近年来,许多学者研究发现, PTX 可通过纳米载药系统的装载、与其他药物的结合、阻断相关信号通路等途径,有效、安全地应用到结直肠癌的化疗中,为开发结直肠癌的有效治疗提供新的理论依据和治疗策略。

【参考文献】

- [1] 蔡建,王磊. 回眸2018: 聚焦结直肠癌研究领域[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(1): 9-16.
- [2] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Rectal cancer, version 2.2018, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 874-901.
- [3] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, ADAM R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [4] TEMRAZ S, MUKHERJI D, ALAMEDDINE R, et al. Methods of overcoming treatment resistance in colorectal cancer[J]. *Crit Rev Oncol*, 2014, 89(2): 217-230.
- [5] BHALLA K N. Microtubule-targeted anticancer agents and apoptosis[J]. *Oncogene*, 2003, 22(56): 9075-9086.
- [6] AHMED A A, WANG X, LU Z, et al. Modulating microtubule stability enhances the cytotoxic response of cancer cells to paclitaxel[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5806-5817.
- [7] GUPTA N, HATOUM H, DY G K. First line treatment of advanced non-small-cell lung cancer-specific focus on albumin bound paclitaxel[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 209-221.
- [8] ORR G A, VERDIER-PINARD P, MCDAID H, et al. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7280-7295.
- [9] RAMANATHAN B, JAN K Y, CHEN C H, et al. Resistance to paclitaxel is proportional to cellular total antioxidant capacity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8455-8460.
- [10] JOSHI N, SHANMUGAM T, KAVIRATNA A, et al. Proapoptotic lipid nanovesicles: synergism with paclitaxel in human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *J Control Release*, 2011, 156(3): 413-420.
- [11] SLEDGE G W, NEUBERG D, BERNARDO P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193)[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 588-592.
- [12] JOSHI N, SHANMUGAM T, DESHMUKH A, et al. Apoptotic cascade inspired lipid nanovesicles show synergism with encapsulated paclitaxel in chemoresistant colon carcinoma[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(12): 1789-1805.
- [13] SUN H L, KLOK H A, ZHONG Z Y. Polymers from nature and

- for nature[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(6): 1697-1700.
- [14] PHAM D T, SAELIM N, TIYABOONCHAI W. Alpha mangostin loaded crosslinked silk fibroin-based nanoparticles for cancer chemotherapy[J]. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 181: 705-713.
- [15] PHAM D T, SAELIM N, TIYABOONCHAI W. Crosslinked fibroin nanoparticles using EDC or PEI for drug delivery: physicochemical properties, crystallinity and structure[J]. *J Mater Sci*, 2018, 53(20): 14087-14103.
- [16] PHAM D T, SAELIM N, TIYABOONCHAI W. Paclitaxel loaded EDC-crosslinked fibroin nanoparticles: a potential approach for colon cancer treatment[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(2): 413-424.
- [17] BU H, HE X, ZHANG Z, et al. A TPGS-incorporating nanoemulsion of paclitaxel circumvents drug resistance in breast cancer[J]. *Int J Pharm*, 2014, 471(1-2): 206-213.
- [18] CHOUDHURY H, GORAIN B, KARMAKAR S, et al. Improvement of cellular uptake, in vitro antitumor activity and sustained release profile with increased bioavailability from a nanoemulsion platform[J]. *Int J Pharm*, 2014, 460(1-2): 131-143.
- [19] DESAI A, VYAS T, AMJI M. Cytotoxicity and apoptosis enhancement in brain tumor cells upon coadministration of paclitaxel and ceramide in nanoemulsion formulations[J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(7): 2745-2756.
- [20] ZOU H, LI L, GARCIA CARCEDO I, et al. Synergistic inhibition of colon cancer cell growth with nanoemulsion-loaded paclitaxel and PI₃K/mTOR dual inhibitor BEZ235 through apoptosis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 1947-1958.
- [21] KELLEHER R J III, SHEN J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease[J]. *PNAS*, 2017, 114(4): 629-631.
- [22] YONG Y L, ZHANG R Y, LIU Z K, et al. Gamma-secretase complex-dependent intramembrane proteolysis of CD147 regulates the Notch1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pathol*, 2019, 249(2): 255-267.
- [23] VAN ES J H, VAN GIJN M E, RICCIO O, et al. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells[J]. *Nature*, 2005, 435(7044): 959-963.
- [24] AKIYOSHI T, NAKAMURA M, YANAI K, et al. Gamma-secretase inhibitors enhance taxane-induced mitotic arrest and apoptosis in colon cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1): 131-144.
- [25] LU Y, LI C S, DONG Q. Chinese herb related molecules of cancer-cell-apoptosis: a minireview of progress between Kanglaite injection and related genes[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27(1): 1-5.
- [26] WANG Y J, ZHANG C Z, ZHANG S W, et al. Kanglaite sensitizes colorectal cancer cells to Taxol via NF- κ B inhibition and connexin 43 upregulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 1280.
- [27] BLAJ C, SCHMIDT E M, LAMPRECHT S, et al. Oncogenic effects of high MAPK activity in colorectal cancer mark progenitor cells and persist irrespective of RAS mutations[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(7): 1763-1774.
- [28] FRIDAY B B, ADJEI A A. Advances in targeting the Ras/Raf/MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 342-346.
- [29] KATAYAMA K, YOSHIOKA S, TSUKAHARA S, et al. Inhibition of the mitogen-activated protein kinase pathway results in the down-regulation of P-glycoprotein[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(7): 2092-2102.
- [30] ENGELMAN J A. Targeting PI₃K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 550-562.
- [31] XU R, NAKANO K, IWASAKI H, et al. Dual blockade of phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways overcomes paclitaxel-resistance in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2011, 306(2): 151-160.
- [32] CHAPUIS N, TAMBURINI J, GREEN A S, et al. Dual inhibition of PI₃K and mTORC1/2 signaling by NVP-BEZ235 as a new therapeutic strategy for acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5424-5435.
- [33] MANARA M C, NICOLETTI G, ZAMBELLI D, et al. NVP-BEZ235 as a new therapeutic option for sarcomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 530-540.
- [34] ROPER J, RICHARDSON M P, WANG W V, et al. The dual PI₃K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 induces tumor regression in a genetically engineered mouse model of PIK3CA wild-type colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25132.

[收稿日期] 2020-07-08 [修回日期] 2020-09-10
[本文编辑] 李睿旻