

• 综 述 •

结肠癌治疗中 5-氟尿嘧啶耐药机制和新治疗策略的研究进展

李婷婷¹综述,赵自云^{2△}审校

1. 山东第二医科大学医学检验学院, 山东潍坊 261053; 2. 康复大学青岛中心医院检验科, 山东青岛 266042

摘 要:结肠癌是人类消化系统常见的恶性肿瘤。5-氟尿嘧啶(5-FU)是结肠癌的一线治疗药物,可以单独或与其他化疗药物联用。但随着 5-FU 使用时长的增加,结肠癌细胞对其容易形成原发性及继发性耐药。近年来,针对 5-FU 耐药相关基因,在分子机制、动物模型、临床试验等不同层面取得了一定进展。该文从 DNA 损伤修复机制、三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体表达增加、信号通路异常、核苷代谢酶异常、叉头框蛋白 M1 (FOXM1)等方面对 5-FU 耐药研究进展和治疗新策略进行综述,以为治疗结肠癌提供参考和依据。

关键词:结肠癌; 5-氟尿嘧啶; 耐药; 机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.016

文章编号:1673-4130(2025)11-1364-06

中图法分类号:R735.3+5

文献标志码:A

Advances of 5-fluorouracil resistance mechanism and new therapeutic strategies in the treatment of colon cancer

LI Tingting¹, ZHAO Ziyun^{2△}

1. School of Laboratory Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; 2. Department of Medical Laboratory, the Affiliated Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong 266042, China

Abstract: Colon cancer is a common malignant tumor in the human digestive system. 5-fluorouracil (5-FU) is a first-line treatment for colon cancer, which can be used alone or in combination with other chemotherapy drugs. However, with the increase of 5-FU use time, colon cancer cells are prone to develop primary and secondary resistance to 5-FU. In recent years, a lot of significant research progress has been made on 5-FU resistance related genes at different levels, such as molecular mechanisms, animal models, and clinical trials. This article reviews the latest research progress on 5-FU resistance in terms of DNA damage repair mechanisms, increased expression of adenosine triphosphate (ATP) binding box transporter, abnormal signaling pathways, abnormal nucleoside metabolizing enzymes, forkhead box protein M1 (FOXM1), etc., in order to provide reference and basis for the treatment of colon cancer.

Key words: colon cancer; 5-fluorouracil; drug resistance; mechanism

癌症是世界上仍未攻克的难题,人类对癌症的了解仍不完全清楚,全球范围内人类死亡原因中约有 16.8% 死于癌症^[1]。常见的癌症类型有肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和胃癌,其中结肠癌(CRC)的发病率位居第三,是癌症死亡的第二大原因。CRC 是人类消化系统中常见的恶性肿瘤,来源于结肠皮肤黏膜上皮,其典型机制为经腺瘤性息肉逐步发展为恶性肿瘤,好发于中老年人,其发病率和病死率呈逐年增长趋势。根据国际癌症研究机构统计数据,2022 年新增 190 多万 CRC 病例和 90.4 万死亡病例,占癌症病例和死亡病例的近十分之一^[2]。中国的 CRC 年新发病例约 55 万,并且约有 29 万例死亡与 CRC 相关^[3], CRC 发病率和死亡率在男性和女性中均位居第三,其发病率增高的原因主要是行为和饮食习惯的变化等。

另外,吸烟、饮酒等也是发病率增高的原因。

手术是早期 CRC 患者主要的治疗方式,当出现转移时,化疗就是治疗的首选方法,大部分患者在手术前后需要接受辅助化疗以及晚期姑息性治疗。CRC 治疗的主要药物有为 5-氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康和奥沙利铂等,其中 5-FU 已经广泛用于胃肠、胸部、卵巢等多个部位的恶性肿瘤治疗,是治疗 CRC 中最常见的化疗药。5-FU 是一种传统的肿瘤化疗药物,它是由尿嘧啶分子结构 5 位上的氢被氟替代从而得到的化合物。5-FU 发挥药理作用的主要机制是抑制胸苷酸合成酶(TS)的活性。5-FU 被注射到体内后,会在二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的催化下被酶解,并形成活性形式 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸。后者一方面可以直接下调 TS 的表达水平;另一方面在亚甲基四

△ 通信作者, E-mail: zhaoziyun98@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250225.1357.002.html\(2025-02-25\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250225.1357.002.html(2025-02-25))

氢叶酸还原酶(MTHFR)的催化下与 TS 形成共价配位化合物,这种配位化合物的形成也会导致 TS 的活体形式减少。TS 的活性减弱会阻断脱氧尿苷酸被催化为脱氧胸苷酸的合成反应,而这一甲基化反应对 DNA 的合成和修复途径至关重要。因此,5-FU 主要通过下调 TS,干扰 DNA 的合成和修复,发挥对肿瘤细胞的毒性作用。另外,该药物进入人体后,也有少部分会被代谢为 5-氟尿嘧啶核苷,后者可干扰 RNA 的合成过程,最终抑制蛋白质的合成^[4]。

5-FU 的单独或联合使用为目前 CRC 治疗的一线方案,但由于其耐药性,治疗的总体有效率有所下降,约有 50% 的 CRC 化疗患者对 5-FU 耐药、抵抗性,导致 CRC 患者治疗失败、术后复发或转移,以及预后较差^[5]。近年来,针对 5-FU 耐药机制的研究发现 5-FU 耐药可归因于对药物转运的变化、细胞周期性、DNA 损伤修复机理的改变、信号通路的异常,以及 5-FU 特异性酶如胸苷酸合酶、DPD、亚甲基四氢果酸还原酶的水平上调和胸苷磷酸化酶(TP)水平下调^[6]等。目前,克服药物抗性仍是 CRC 治疗领域的主要挑战,也是化疗失败的主要原因。因此,如何优化 5-FU 的治疗方案,提高疗效并减少不良反应,是当前研究的重点和难点。本文旨在总结 5-FU 在 CRC 治疗中的耐药机制研究进展,为 5-FU 的临床应用和开发新的 CRC 治疗策略提供科学依据。

1 CRC 对 5-FU 耐药机制

1.1 DNA 损伤修复机制与 5-FU 化疗耐药 5-FU 诱发 DNA 或 RNA 损伤,不仅促使恶性肿瘤细胞凋亡,还激活了 DNA 修复程序,干扰了细胞周期调控基因的正常表达,从而引发恶性肿瘤细胞对药物产生抗药性。p53 基因因编码一种相对分子质量 53 000 的蛋白而得名,通过调节代谢、抑制扩散和增殖、诱导细胞凋亡来抑制肿瘤生长^[7]。p53 单个等位基因突变导致抑癌功能下降,致癌功能提高。在 CRC 细胞中,p53 的缺失或突变是导致对 5-FU 耐药的主要因素之一,也影响了肿瘤细胞对 5-FU 的敏感性。DNA 错配修复(MMR)是一种重要的细胞 DNA 复制后的修复机制,有助于确保 DNA 复制的准确性,控制遗传信息的传递^[8]。DNA 错配修复缺陷的 CRC 患者对 5-FU 治疗的敏感性远低于正常者。以上结论表明 p53 和 DNA 的错配修复对 CRC 耐药的治疗有重要意义。

1.2 三磷酸腺苷(ATP)结合盒(ABC)转运体表达的增加与 5-FU 化疗耐药 ABC 转运体超家族包括很多膜转运体,它们利用 ATP 水解产生的能量介导细胞内外的物质转运,可分为 A—G 7 个亚家族,其中的 P-gp、MRP1 和 BCRP 在 CRC 耐药方面起到了关键作用。ABC 转运体可将对机体有害的物质转运出细胞,当其过表达时增加了 5-FU 的外排量,降低了药物

作用的浓度,这成为化疗药物在肿瘤治疗中取得疗效的主要阻碍。首先,赵秦英等^[9]通过对 172 例 CRC 患者的 ABCB5 基因进行前瞻性临床研究,得出结果 ABCB5 基因参与了 5-FU 的耐药性发展过程。其次,有学者发现亚家族中 P-gp 和 MRP1 在 CRC 中表达增加,在使用化疗药物后,这些转运体在 CRC 中的表达也会增加,从而使化疗药物的有效浓度降低,耐药性增加^[10]。

1.3 信号通路与 5-FU 化疗耐药 转化生长因子- β (TGF- β)、Wnt/ β -catenin、Hedgehog、核因子 κ B(NF- κ B)、PI3K/AKT 等信息传导途径可能与 CRC 5-FU 耐药性相关。

1.3.1 TGF- β 信号通路 TGF- β 信号通路与 CRC 的转移、上皮间充质转化及血管生成方面具有一定关联,同时在 CRC 对化疗药物的耐药性方面发挥着多种机制^[11]。有研究在 CRC 中观察到 TGF- β 信号通路的异常激活过程,缺失 SMAD4 的 CRC 细胞对 5-FU 产生抗药性^[12];ROMANO 等^[13]通过转移瘤小鼠模型,分析 TGF- β 通路的作用如何反向转化效应,结果表明,氧化锂与 5-FU 联合使用对 CRC 细胞 5-FU 耐药的抑制效果比单独使用氧化锂或化疗药物,并且可以降低 SMAD 蛋白家族 SM 的表达水平,抑制 TGF- β 1 受体的表达。AD3 核易位可以防止癌细胞血管化的基础水平,这表明 TGF- β 信号通路的抑制剂显示出抑制肿瘤生长的效应,能够降低对化疗药物的耐药性。这一现象表明 TGF- β 信号通路的异常激活,参与了 CRC 细胞耐药过程。TGF- β 信号通路下游靶基因被破坏会抑制 TGF- β 引起的对 CRC 细胞 5-FU 的耐药性,进而提高 5-FU 的敏感性。

1.3.2 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路参与脊椎动物胚胎发育的全过程,影响组织分化和器官形成,介导肿瘤的恶性化进程,是一条关键性的调控通路。该信号通路已被报道与多种癌症特别是胃肠道癌症的发生和发展有关^[14]。当细胞受到外界环境刺激时,细胞外的 Wnt 大分子与细胞膜上的 Frizzled 大分子结合,从而导致 β -catenin 无法被降解,从而使细胞质中该蛋白质水平升高并转移进入细胞核。进入细胞核后, β -catenin 能与转录因子组成蛋白复合物,使原癌基因活性增加,这一过程最终导致肿瘤细胞的增殖、分化能力增强^[15]。在 5-FU 耐药的 CRC 细胞株中,发现耐药细胞中 Wnt 和 β -catenin 的表达和活性上调,提示 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 CRC 的 5-FU 药物抵抗机制^[16]。近期的研究还发现,SNORD1C 和 MASTL 通过刺激 Wnt/ β -catenin 信号通路导致 5-FU 耐药^[17]。

1.3.3 Hedgehog 信号通路 与 Wnt 和 Notch 信号一样,Hedgehog 信号是胚胎发育、组织和细胞分化以

及癌症发展的重要调控因子,抑制 Hedgehog 信号通路的信号强度可使 CRC 细胞对 5-FU 治疗更加敏感^[18]。然而,这条信号通路在 CRC 对 5-FU 耐药机制中的意义尚未完全阐明。有研究通过建立获得性耐药细胞系 LoVo-R,测序比较了耐药细胞和正常肿瘤细胞的基因表达谱,结果发现 Hedgehog 信号关键调控因子 Gli1 的表达升高是 LoVo-R 细胞相对于正常细胞的主要变化^[19]。

1.4 核苷代谢酶与 5-FU 化疗耐药

1.4.1 TS 胸苷酸合成酶是催化尿嘧啶脱氧核苷酸甲基化而合成 5'-胸苷酸的反应,与 DNA 合成所需要的胸苷酸生成有关^[20],其相关基因位于第 18 号染色体上,作为一种聚体蛋白质,由 2 个相对分子质量为 36 000 的、大小相同的亚单位所组成的。胸苷酸合成酶也是 5-FU 发挥作用的关键靶酶,5-FU 活性代谢物氟尿嘧啶脱氧核苷酸可与胸苷酸合成酶及其他物质组成复合物,抑制胸苷酸合成酶活性,进而抑制 DNA 的合成^[21]。在 CRC 中,TS 的过表达与患者的生存期较差呈现相关性,在多种癌症中,也包括 CRC,有研究已经证实癌组织样本中的 TS 活性高于癌旁正常组织样本,并且 TS 活性水平与肿瘤的阶段进展相关^[22]。研究人员测定了 CRC 细胞内 TS 的活力,并发现了 TS 水平的高低和患者的整体生存率有关:TS 高表达患者的无病生存率和总生存率均很低,相反 TS 表达阴性者的 5 年生存率要明显超过 TS 表达阳性者,另外,TS 表达水平的高低与癌症分化程度、浸润深度、淋巴转移和分期也有一定的关系^[23]。有研究表明,DPD 和 TS 水平的降低可以增加 CRC 对 5-FU 的敏感性^[24]。所以,胸苷酸合成酶成为治疗靶点,对于提高患者预后和药物耐药有一定的帮助。

1.4.2 DPD DPD 作为一种代谢途径的初始酶和限速酶,在其参与下,5-FU 的分解过程得以进行。根据研究,DPD 水平决定了 5-FU 在合成代谢中实现化疗效应的程度^[25]。DPD 和 P53 在 CRC 细胞中表达高于正常结肠组织,DPD 和 P53 蛋白在 CRC 中表达与肿瘤分期、浸润等环节相关^[26]。相关研究表明,DPYD mRNA 的过表达和耐药性有关,低 DPYD 表达可以使癌组织对 5-FU 治疗产生良好的反应性^[27]。

1.4.3 TP TP 又称为血小板衍生内皮细胞生长因子,其主要功能之一是防止胸苷在较高水平下对细胞产生毒性作用并引发 DNA 复制错误^[28]。在研究 5-FU 共表达作用时发现,与该蛋白质高表达的患者相比,TP 蛋白质的低共表达与较差的整体存活率相关^[29]。而高水平的 TP 表达可以提高细胞对 5-FU 化疗的敏感度。所以 TP 表达的高低与患者预后有关,但更准确的关系还需继续探索。

1.5 叉头框蛋白 M1(FOXM1)与 5-FU 化疗耐药

FOXM1 属于叉头框转录因子家族,它在肿瘤的发生、发展和转移中有重要作用,这与其在恶性肿瘤组织中高异常表达和参与多种癌基因的转导途径有关。FOXM1 可以通过调控 ABCC10 转运蛋白和 TS 的表达水平,产生对 5-FU 的耐药性。研究结果显示,FOXM1 通过转录调控 ABCC10 的表达参与结肠细胞对 5-FU 的耐药性,将 ABCC10 抑制剂协同 5-FU 腹腔注射,可恢复耐药肿瘤对 5-FU 的敏感性^[30]。FOXM1 和 TYMS 的基础表达在获得性 5-FU 抗性细胞中都被发现是高的,而且和野生型比较,在 5-FU 处理后也观测到了持续上调^[31],所以 FOXM1 的过表达提高了 5-FU 抗性。FOXM1 是 5-FU 治疗中研究较热的预测生物标志物。

1.6 补体应答基因 32(RGC-32)与 5-FU 化疗耐药 有研究证实,RGC-32 在 CRC 中高表达,并影响了 CRC 的产生、进展^[32]。RGC-32 通常在 CRC 和胰腺癌中扮演正向调节角色,在神经胶质瘤中则呈现反向调节效应。而对非小细胞肺癌,RGC-32 可能同时具有促进和抑制作用。据推测,RGC-32 可能是调节 TGF- β 双重作用的重要分子之一。RGC-32 具有调控细胞周期的作用,通过结合 CDK1 增强其活性,促使细胞由 G₁ 期进入 S 期,促进细胞的增殖。RGC-32 也可结合 AKT 促进其磷酸化,通过调控 PI3K 信号通路,促进细胞增殖。CDK1 在 S/G₂ 期使 FOXM1 的 C 末端被磷酸化,进而被 Polo 样激酶 1(Plk1)的 C 末端 Polo-box 结构域所识别并形成 Plk1/FOXM1 复合物,然后进一步促进 FOXM1 磷酸化及提高转录活性,从而增强或抑制 Cyclin B1、cyclin D1、Aurora B 激酶、Skp2、CENPB、c-myc、Cdc25、Plk1、p21^{kip1} 和 p27^{kip1} 等细胞周期相关基因的表达,推动细胞周期进程。因此推测 RGC-32 可通过调控 FOXM1 的磷酸化导致 CRC 耐药,这可能会成为逆转 CRC 耐药的一个新的策略。

2 CRC 治疗新策略

2.1 植物化学物质(PCs)的作用 PCs 是源自天然来源的化合物,通常具有较低的毒性,并且能够作用于癌症进展或药物耐药性涉及的多个途径。姜黄素^[33]、胡椒碱^[34]、白藜芦醇^[35]、表没食子儿茶素没食子酸酯^[36]、染料木黄酮^[37]、香叶醇^[38] 和百里香酮^[39] 等 PCs,可以通过诱导凋亡、抑制 COX-2、抑制肿瘤干细胞和上皮-间质转化等机制来增强 5-FU 的疗效。PCs 与 5-FU 结合使用的协同效应,可以提高治疗效果并最小化不良反应。

2.2 药物再利用 越来越多的经典药物被发现具有逆转 CRC 化疗耐药的能力,如一些非甾体抗炎药(阿司匹林、布洛芬和 NS-398)^[40]、二甲双胍^[41]、二氯乙酸^[42]、依那普利^[43]、伊维菌素^[44]、巴泽多西芬^[45]、褪

黑素^[46]和 S-腺苷蛋氨酸^[47],通过多种机制,包括抑制 NF- κ B 激活、调节代谢途径、靶向特定信号通路等,可以有效地增强 CRC 对 5-FU、奥沙利铂等化疗药物的敏感性。由于费用低、毒性低、安全性高,药物再利用是对抗 CRC 化疗耐药的一种很有前景的策略。

2.3 基因治疗 通过基因校正、免疫基因治疗、原药激活、肿瘤溶解病毒和其他操纵基因的技术,基因治疗已成为战胜 CRC 化疗耐药性的新策略。最近,多项研究证实了核酶^[48]、反义寡核苷酸^[49]、RNA 干扰(RNAi)^[50]、聚类规则间隔短回文重复(CRISPR)/Cas9 及表观遗传疗法^[51]在 CRC 中的逆转效应。研究涉及的机制和靶点众多,但对每个靶点的深入研究和验证还不够充分。应对潜在的分子靶点进行更深入的研究,以发现新的治疗靶点,实现临床应用转化。

2.4 蛋白抑制剂 在 CRC 化疗耐药的治疗中,除了基因水平的治疗外,直接蛋白抑制剂也起着重要作用。各种抑制剂,包括经典耐药相关蛋白抑制剂^[52]、EGFR 抑制剂^[53]和鞘氨醇 1-磷酸受体(S1PR)调节剂^[54],已被发现可以逆转 CRC 的化疗耐药。不足之处在于研究主要基于体外实验和动物模型,其在临床上的适用性和有效性尚未得到充分验证。未来可以在临床样本中验证研究中提出的逆转耐药策略的有效性。

2.5 新的药物递送系统 化疗药物溶解度低、生物利用度低、脱靶、对正常组织有细胞毒性,降低了 CRC 的治疗效果,促进了 CRC 患者的耐药,导致 CRC 患者复发,预后差。为了解决这一问题,一种新的药物递送系统,包括纳米载体^[55]、脂质体^[56]、外泌体^[57]和水凝胶^[58],用来克服 CRC 的化学耐药。细胞外囊泡(EVs)在细胞间通信中起着重要作用,包括外泌体、微囊泡和凋亡小体等不同类型。在 CRC 治疗中,工程化的 EVs 可以作为药物传递载体、调节免疫反应以及 TME 相互作用,来克服 5-FU 耐药性,使癌细胞对治疗更敏感。进一步的研究和临床验证仍是必要的,相关研究尚未详细讨论新型药物递送系统的安全性和长期效果,这是未来研究需要关注的问题,不断优化新型药物递送系统,提高其在体内的稳定性和靶向性。

3 小结与展望

作为一种高发的恶性肿瘤,CRC 已经对人类的生命和健康构成严重威胁。尽管 5-FU 已被广泛应用作为一线化疗药物,但其耐药性常导致化疗进展缓慢,甚至失败。因此,如何增强药物治疗效果、逆转患者的药物抵抗作用是当前临床上治疗 CRC 面临的重要挑战,研制出新的靶向药物及扭转耐药,成为改善 CRC 预后的新方向、新目标。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [3] 薛思麒, 何晶, 唐勇. 结肠癌治疗研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(9): 58-61.
- [4] VODENKOVA S, BUCHLER T, CERVENA K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: past, present and future[J]. Pharmacol Ther, 2020, 206: 107447.
- [5] LIANG L, WU J, LUO J, et al. Oxymatrine reverses 5-fluorouracil resistance by inhibition of colon cancer cell epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B signaling in vitro[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 519-526.
- [6] KUMAR A, SINGH A K, SINGH H, et al. Regulation of thymidylate synthase: an approach to overcome 5-FU resistance in colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2022, 40(1): 3.
- [7] VOSKARIDES K, GIANNOPOULOU N. The role of TP53 in adaptation and evolution[J]. Cells, 2023, 12(3): 512.
- [8] HE Y, ZHANG L, ZHOU R, et al. The role of DNA mismatch repair in immunotherapy of human cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(7): 2821-2832.
- [9] 赵秦英, 张梅. TGF- β 信号通路与结肠癌 5-FU 耐药性的发生机制[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(6): 466-470.
- [10] VAGHARI-TABARI M, MAJIDINIA M, MOEIN S, et al. MicroRNAs and colorectal cancer chemoresistance: new solution for old problem[J]. Life Sci, 2020, 259: 118255.
- [11] KOBAYASHI H, GIENIEC K A, LANNAGAN T R M, et al. The origin and contribution of cancer-associated fibroblasts in colorectal carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 890-906.
- [12] XU W, LEE S H, QIU F, et al. Association of SMAD4 loss with drug resistance in clinical cancer patients: a systematic meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0250634.
- [13] ROMANO G, SANTI L, BIANCO MR, et al. The TGF- β pathway is activated by 5-fluorouracil treatment in drug resistant colorectal carcinoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 22077-22091.
- [14] ZHAO H, MING T, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 144.
- [15] ZHU Y, LI X. Advances of Wnt signalling pathway in colorectal cancer[J]. Cells, 2023, 12(3): 447.

- [16] HE L, ZHU H, ZHOU S, et al. Wnt pathway is involved in 5-FU drug resistance of colorectal cancer cells[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8):1-12.
- [17] LIU Y, ZHAO C, WANG G, et al. SNORD1C maintains stemness and 5-FU resistance by activation of Wnt signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):200.
- [18] WANG W, SHIRAISHI R, KAWAUCHI D. Sonic hedgehog signaling in cerebellar development and cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:864035.
- [19] USUI T, SAKURAI M, UMATA K, et al. Hedgehog signals mediate anti-cancer drug resistance in three-dimensional primary colorectal cancer organoid culture[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1098.
- [20] MATUSZYK J. MALAT1-miRNAs network regulate thymidylate synthase and affect 5FU-based chemotherapy[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):89.
- [21] AZWAR S, SEOW H F, ABDULLAH M, et al. Recent updates on mechanisms of resistance to 5-fluorouracil and reversal strategies in colon cancer treatment[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(9):854.
- [22] 黄志国. TS 表达对胃癌预后的影响及相关机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [23] 黄丽芳, 栗连秀, 吕自力. TYMS 蛋白在原发性肝癌中的表达及预后评估价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(1):14-17.
- [24] CHEN Y, WU J, CHENG K, et al. S-1 plus raltitrexed for refractory metastatic colorectal cancer: a phase ii trial [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5):591-e165.
- [25] ETIENNE-GRIMALDI M C, PALLET N, BOIGE V, et al. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 181:3-17.
- [26] MAREI H E, ALTHANI A, AFIFI N, et al. p53 signaling in cancer progression and therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):703.
- [27] 李亚玲, 汪建, 谭万里, 等. DPYD 基因表达与胃癌患者 5-氟尿嘧啶敏感性 & 毒副反应的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16):78-83.
- [28] WARFIELD B M, REIGAN P. Multifunctional role of thymidine phosphorylase in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(6):482-493.
- [29] 张思楠, 张丽娜. 5-氟尿嘧啶耐药在结直肠癌治疗中的研究进展[J]. *广东化工*, 2023, 50(2):90-91.
- [30] 谢涛. FOXM1 通过调控 ABCG2 促进结直肠癌 5-氟尿嘧啶耐药的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- [31] VARGHESE V, MAGNANI L, HARADA-SHOJI N, et al. FOXM1 modulates 5-FU resistance in colorectal cancer through regulating TYMS expression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1505.
- [32] 汪再炎, 丁百静. RGC-32 在结肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(11):1958-1961.
- [33] KEYVANI-GHAMSARI S, KHORSANDI K, GUL A. Curcumin effect on cancer cells' multidrug resistance: an update[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(10):2534-2556.
- [34] KHAN H, ALAM W, ALSHARIF K F, et al. Alkaloids and colon cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications for cell cycle arrest[J]. *Molecules*, 2022, 27(3):920.
- [35] CHANG G R, KUO C Y, TSAI M Y, et al. Anti-cancer effects of Zotarolimus combined with 5-fluorouracil treatment in HCT-116 colorectal cancer-bearing BALB/c nude mice[J]. *Molecules*, 2021, 26(15):4683.
- [36] WU W, GOU H, XIANG B, et al. EGCG enhances the chemosensitivity of colorectal cancer to irinotecan through GRP78-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *J Oncol*, 2022, 2022:7099589.
- [37] GOH Y X, JALIL J, LAM K W, et al. Genistein: a review on its anti-inflammatory properties[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:820969.
- [38] PETROCELLI G, FARABEGOLI F, VALERII M C, et al. Molecules present in plant essential oils for prevention and treatment of colorectal cancer (CRC)[J]. *Molecules*, 2021, 26(4):885.
- [39] FATFAT Z, FATFAT M, GALI-MUHTASIB H. Therapeutic potential of thymoquinone in combination therapy against cancer and cancer stem cells[J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(7):522-543.
- [40] FU J, XU Y, YANG Y, et al. Aspirin suppresses chemoresistance and enhances antitumor activity of 5-FU in 5-FU-resistant colorectal cancer by abolishing 5-FU-induced NF- κ B activation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16937.
- [41] ANSELMINO L E, BAGLIONI M V, MALIZIA F, et al. Repositioning metformin and propranolol for colorectal and triple negative breast cancers treatment[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):8091.
- [42] LIANG Y, ZHU D, HOU L, et al. MiR-107 confers chemoresistance to colorectal cancer by targeting calcium-binding protein 39 [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(5):705-714.
- [43] YANG Y, MA L, XU Y, et al. Enalapril overcomes chemoresistance and potentiates antitumor efficacy of 5-FU in colorectal cancer by suppressing proliferation, angiogenesis, and NF- κ B/STAT3-regulated proteins [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):477.
- [44] JIANG L, WANG P, SUN Y J, et al. Ivermectin reverses the drug resistance in cancer cells through EGFR/ERK/Akt/NF- κ B pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):265.
- [45] LI S, TIAN J, ZHANG H, et al. Down-regulating IL-6/GP130 targets improved the anti-tumor effects of 5-fluorouracil in colon cancer[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(5/6):356-374.
- [46] SAKATANI A, SONOHARA F, GOEL A. Melatonin-

- mediated downregulation of thymidylate synthase as a novel mechanism for overcoming 5-fluorouracil associated chemoresistance in colorectal cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(3): 422-431.
- [47] MOSCA L, PAGANO M, BORZACCHIELLO L, et al. S-adenosylmethionine increases the sensitivity of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inhibiting P-glycoprotein expression and NF- κ B activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9286.
- [48] NAGATA J, KIJIMA H, HATANAKA H, et al. Reversal of drug resistance using hammerhead ribozymes against multidrug resistance-associated protein and multidrug resistance 1 gene[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(5): 1021-1026.
- [49] LIANG G, ZHU Y, ALI D J, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 10.
- [50] YUAN Z, LIANG X, ZHAN Y, et al. Targeting CD133 reverses drug-resistance via the AKT/NF- κ B/MDR1 pathway in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(9): 1342-1353.
- [51] ZHANG K, ZHANG T, YANG Y, et al. N(6)-methyladenosine-mediated LDHA induction potentiates chemoresistance of colorectal cancer cells through metabolic reprogramming[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4802-4817.
- [52] CHANG L, XIAO M, YANG L, et al. Discovery of a non-toxic [1, 2, 4] triazolo[1, 5-a]pyrimidin-7-one (WS-10) that modulates ABCB1-mediated multidrug resistance (MDR)[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(22): 5974-5985.
- [53] GAO S J, REN S N, LIU Y T, et al. Targeting EGFR sensitizes 5-FU-resistant colon cancer cells through modification of the lncRNA-FGD5-AS1-miR-330-3p-Hexokinase 2 axis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 23: 14-25.
- [54] LUO D, ZHANG Y, YANG S, et al. Design, synthesis and biological evaluation of sphingosine-1-phosphate receptor 2 antagonists as potent 5-FU-resistance reversal agents for the treatment of colorectal cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 225: 113775.
- [55] CAMBRIA M T, VILLAGGIO G, LAUDANI S, et al. The interplay between Fe(3)O(4) superparamagnetic nanoparticles, sodium butyrate, and folic acid for intracellular Transport[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8473.
- [56] XU L, ZHANG Z, DING Y, et al. Bifunctional liposomes reduce the chemotherapy resistance of doxorubicin induced by reactive oxygen species[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(11): 4782-4789.
- [57] HUI B, LU C, WANG J, et al. Engineered exosomes for co-delivery of PGM5-AS1 and oxaliplatin to reverse drug resistance in colon cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 911-933.
- [58] YU S, WEI S, LIU L, et al. Enhanced local cancer therapy using a CA4P and CDDP co-loaded polypeptide gel depot [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 860-866.
- (收稿日期: 2024-10-06 修回日期: 2025-02-14)
- (上接第 1363 页)
- [60] FREIRE M D C, DIAS P R T P, SOUZA T S P, et al. Insulin reference intervals in Brazilian adolescents by direct and indirect approaches; validation of a data mining method from laboratory data[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2024, 100(5): 512-518.
- [61] LI B, ROLLO C, KING R, et al. Adult reference intervals for ceruloplasmin by Siemens BN II nephelometer by Bhattacharya analysis[J]. *Pathology*, 2023, 55(7): 1044-1046.
- [62] AHMED S, AGRAVATT A K, SIDDIQUI A, et al. Indirect reference intervals of serum calcium in pakistani children using KOSMIC, Bhattacharya, and Hoffman approach[J]. *Clin Lab*, 2023, 69(9): 230305.
- [63] 马超超, 尹逸丛, 刘荔, 等. 影响两类间接法建立 34 项生物化学分析物参考区间一致性的原因探讨[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(10): 1083-1093.
- [64] SHAIKH M S, AHMED S. Data mining for prothrombin time and international normalized ratio reference intervals in children[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276884.
- [65] AGARAVATT A, KANSARA G, KHUBCHANDANI A, et al. Verification of reference interval of thyroid hormones with manual and automated indirect approaches; comparison of Hoffman, KOSMIC and refineR methods [J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39066.
- [66] MA C, ZOU Y, HOU L, et al. Validation and comparison of five data mining algorithms using big data from clinical laboratories to establish reference intervals of thyroid hormones for older adults[J]. *Clin Biochem*, 2022, 107: 40-49.
- [67] MA C, LI L, WANG X, et al. Establishment of reference interval and aging model of Homocysteine using real-world data[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 846685.
- [68] YANG D, SU Z, MU R, et al. Effects of using different indirect techniques on the calculation of reference intervals: observational study[J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25: e45651.
- (收稿日期: 2024-10-06 修回日期: 2025-02-16)