

肿瘤多药耐药性及其逆转策略

王天晓¹, 李明²

关键词: 肿瘤; 多药耐药性; 逆转

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)10-0804-04

0 引言

肿瘤细胞多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 的产生是导致肿瘤化疗失败的主要原因之一。MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时, 对结构和作用机制完全不同的其他抗肿瘤药物产生交叉耐药性的现象^[1]。

1 肿瘤 MDR 产生的机制

MDR 的发生是肿瘤细胞从细胞膜、细胞质和细胞核内产生的多种途径综合作用的结果, 其形成机制非常复杂, 其产生机制如下。

1.1 膜糖蛋白介导的 MDR

1.1.1 P-糖蛋白介导的经典 MDR P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是由多药耐药基因 MDR1 编码的一种分子量为 170kD 的跨膜糖蛋白, 它属于典型的 ABC (ATP-binding cassette) 转运蛋白超家族成员^[2]。P-gp 是一个 ATP 依赖性的药物外排泵, 能利用 ATP 水解释放的能量主动将疏水亲脂性化疗药物转运至细胞外, 导致细胞内药物浓度低于杀伤浓度, 从而使肿瘤细胞产生 MDR^[3]。

1.1.2 多药耐药相关蛋白介导的 MDR 多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance associated protein, MRP) 是由 1531 个氨基酸组成的分子量为 190kD 的跨膜糖蛋白^[4]。它与 P-gp 有某种程度上的序列同源性, 同属 ABC 转运蛋白超家族。MRP 可通过促进谷胱甘肽结合药物从细胞内的排出而产生 MDR^[5]。

1.1.3 乳腺癌耐药蛋白介导的 MDR 乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 是由 655 个氨基酸组成的分子量为 72.6kD 的跨膜蛋白, 属于 ABC 转运蛋白家族中的半转运蛋白, 由一个疏水跨膜区和一个核苷酸结合区构成。两个 BCRP 分子通过二硫键形成同源或异源二聚体后才

具有转运活性^[6]。BCRP 可以降低阿霉素、柔红霉素等在肿瘤细胞内的积累从而产生耐药性^[7]。

1.1.4 肺耐药相关蛋白介导的 MDR 肺耐药相关蛋白 (lung resistance-related protein, LRP) 是一种分子量为 110kD 的蛋白质。LRP 与 P-gp、MRP、BCRP 的作用机制不同, 它主要通过核靶点屏蔽机制引起 MDR, LRP 可以使以细胞核为靶点的药物不能通过核孔进入细胞核, 有些药物即使进入核内也会很快被转运到胞质中^[8]。

1.2 酶介导的 MDR

1.2.1 谷胱甘肽-S-转移酶介导的 MDR 谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferase, GST) 是一组与细胞解毒功能有关的酶, 分为 α 、 μ 和 π 等多种同工酶, 各由 GST 超基因家族的相应基因编码。GST 通过催化谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 与药物结合, 使两者形成复合物而解毒, 导致肿瘤细胞产生耐药性。GST 本身也可与亲脂性药物结合增加其水溶性, 促进外排而降低化疗药物的细胞毒作用, 同样也引起肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。烷化剂和铂类药物均可通过这一途径解毒。

1.2.2 拓扑异构酶介导的 MDR 拓扑异构酶 (topoisomerase, Topo) 是存在于细胞核内催化 DNA 双链拓扑异构体相互转换的基本核酶^[9], 可改变 DNA 的拓扑形式, 参与 DNA 复制、转录、重组和修复等许多重要活动。研究表明, Topo 介导的 MDR 表纤维耐药细胞酶转录水平和活性降低, 同时, Topo 还可以参与特殊耐药基因的调控, 合成出具有特殊排泵功能的膜蛋白, 将药物泵出胞外, 从而产生耐药。一般说来, Topo 异常所致的 MDR 有以下特点: 对许多天然药物呈现抗药性; 膜活性药物不能提高抗肿瘤药物的细胞毒作用; 药物在细胞内聚积与外排无变化; MDR1 与 P-gp 表达未增加; Topo 含量及活性均有所下降。

1.2.3 蛋白激酶 C 介导的 MDR 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是由一个超基因家族编码同源性很高的相关分子组成的一组酶, 在 MDR 的发生、发展中起重要作用。研究发现, PKC 几乎参与所有 MDR 机制的调节^[10,11]。P-gp 是 PKC 催化

收稿日期: 2007-02-13; 修回日期: 2007-05-14

作者单位: 1. 475004 开封, 河南大学药学院生物制药教研室; 2. 药理教研室

作者简介: 王天晓 (1975-), 女, 博士, 副教授, 主要从事生化药学及肿瘤多药耐药性的逆转研究

磷酸化的底物, P-gp 磷酸化后可被激活, 使其药物外排功能增强。另外, PKC 也可使 MRP、LRP、GST 和 Topo II 磷酸化, 分别增强它们的活性。

1.3 凋亡调控基因介导的 MDR

多数化疗药物是通过诱导肿瘤细胞发生程序性死亡 (PCD) 即凋亡来达到治疗目的, 反之, 肿瘤细胞也可通过逃逸凋亡或拮抗凋亡获得生存, 即产生多药耐药。目前研究比较多的是 bcl-2 基因和 p53 基因。

1.3.1 bcl-2 基因 bcl-2 是最重要的细胞凋亡抑制基因, 它位于 18 号染色体上 (18q21)。bcl-2 基因过表达可以促进细胞的生存, 同时也抑制放射线、化疗药物等诱导的细胞凋亡。bcl-2 基因转染 bcl-2 低表达的肿瘤细胞, 被转染细胞 bcl-2 表达增强, 对大多数细胞毒药物产生耐受^[12,13]。用针对 bcl-2 mRNA 的反义寡核苷酸处理多发性骨髓瘤患者的恶性浆细胞, bcl-2 蛋白表达量减少, 并伴有凋亡增加和对化疗药物的敏感性增加^[14]。临床上许多白血病和实体瘤细胞中 bcl-2 基因的表达较高者, 往往同时伴有放、化疗耐受。

1.3.2 p53 基因 p53 基因有野生型和突变型两种存在形式。野生型 p53 被视为细胞生长的“监控器”, 能诱导 DNA 损伤的细胞进入 G₁/S 期, 抑制细胞增殖直至损伤 DNA 得到修复, 若修复失败则诱导损伤细胞凋亡。当 p53 基因发生突变、缺失导致表达异常时 (突变型 p53), 其对凋亡的控制也会发生异常, 这时化疗药物所诱发的细胞凋亡受到抑制, 导致肿瘤细胞对化疗药物的耐受显著增强。同时基因的突变也可能特异性激活 MDR1/P-gp 启动子使肿瘤细胞产生 MDR。

其他参与凋亡调控的基因如 c-myc、ras、fas/apo-1、bcr/abl、c-erbB-2/neu 等也与肿瘤细胞耐药的发生相关联。

1.4 DNA 异常修复引起的 MDR

DNA 是传统的化疗药物烷化剂和铂类化合物的作用靶点, 它们通过直接破坏 DNA 结构的完整性引起 DNA 损伤而杀伤肿瘤细胞。这种 DNA 损伤的异常修复会使肿瘤细胞产生耐药性。涉及以下机制: (1) 肿瘤细胞 DNA 鸟嘌呤碱基第 6 位氧原子烷基化导致细胞突变死亡是烷化剂的重要杀伤机制。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O⁶-methylguanine DNA ethyltransferase, MGMT) 可将 DNA 中 O⁶-甲基鸟嘌呤甲基转移至酶自身的半胱氨酸残基上, 通过修复烷化剂对细胞 DNA 的损伤使细胞产生耐药性。 (2) 核苷酸切割修复 (nucleotide excision repair, NER) 是一种复杂的修复机制, 能切除

27-29 个碱基长度的 DNA 损害, 理论上 NER 能切除任何使 DNA 双螺旋产生较大变化的 DNA 损伤。

(3) 错配修复 (mismatch repair, MMR) 能识别结构正常的非配对碱基间错配的微小改变。MMR 系统缺陷使细胞识别 DNA 损伤的能力减弱, 而不产生引起细胞凋亡的信号。MMR 功能丧失导致基因组不稳定性增加, 产生对抗癌药耐受的突变体。

2 肿瘤 MDR 的逆转策略

随着肿瘤细胞 MDR 分子基础和发生机制研究的不断深入, 用不同手段和方法来克服肿瘤细胞的 MDR 已在实验和临床应用方面有了很大进展。目前常采用以下几种逆转策略。

2.1 化学药物治疗

针对肿瘤 MDR 的产生过程, 应用多药耐药逆转剂是解决肿瘤 MDR 的主要手段。经过二十多年的开发研究, 已发现大量具有 MDR 逆转活性的化合物, 主要包括: 钙通道阻滞剂 (维拉帕米及其衍生物)、钙调蛋白抑制剂 (噻吩嗪类化合物)、免疫抑制剂 (环孢菌素 A 及其衍生物)、类固醇和激素类似物 (黄体酮、甲地孕酮) 等。但这类逆转剂的毒副作用也使其临床应用受到限制。

2.2 天然药物 (中药) 治疗

天然药物具有低毒、资源丰富、作用靶点多等特点。近年来许多学者把目光转向天然药物或中药, 探索天然的肿瘤 MDR 逆转剂。研究证实有多种植物中药具有逆转 MDR 的作用, 且逆转方式各有特点。

中药川芎嗪可下调 MRP 阳性表达率, 使细胞内化疗药物浓度升高而逆转 MDR^[15]。人参皂甙可下调 mdrl-mRNA 的表达, 导致其产物 P-gp 减少, 从而使抗癌药物在细胞内蓄积增加^[16]。汉防己甲素 (TTD) 不仅能明显提高细胞内化疗药物浓度, 且能明显增强化疗药物致细胞凋亡的作用^[17]。千金藤素 (CEP) 通过降低 NF- κ B 活性, 促进耐药细胞凋亡逆转 MDR^[18]。漏芦抽提剂 RHU 通过促进耐药细胞株凋亡, 抑制肿瘤耐药基因 MDR/P-gp 的表达从而显著逆转多药耐药^[19]。冬凌草甲素可明显诱导耐药细胞凋亡, 显著地逆转 K256/A02 细胞对柔红霉素、高三尖杉酯碱的耐药性^[20]。蝙蝠葛碱和蝙蝠葛苏林碱可竞争性地与 P-gp 结合, 阻断化疗药物外排而增强 VCR 对 BEL-7402 细胞的细胞毒作用^[21]。浙贝母碱能直接抑制糖蛋白的表达, 明显提高由 P-gp 或 MRP 介导的耐药肿瘤细胞内抗癌药物浓度^[22]。茶多酚能明显增加 MCF-7/ADR 细胞对阿霉素的敏感性, 且其耐药逆转机制可能是 P-

gp^[23]。槲皮素能够下调 MCF-7/ADM 细胞 P-gp 的表达从而逆转 MCF-7/ADM 细胞的 MDR^[24]。鸦胆子油乳通过竞争 P-gp 对其他化疗药物的结合位点,从而抑制药物泵出,在一定程度上逆转 K562/A02, MCF27/ADM, KB/VCR 等细胞的耐药性^[25]。甲基莲心碱可抑制 P-gp 的功能和表达,减少药物的外排从而克服 MDR 细胞的凋亡抗性^[26-27]。葡萄籽多酚可能通过抑制 P-gp 的表达、促进细胞凋亡而在体内、体外逆转 MCF-7/ADM 细胞的耐药性^[28-29]。榄香烯可下调抗凋亡基因 bcl-2 的表达,促使耐药细胞凋亡^[30]。

目前中药逆转剂的研究主要集中在体外实验,而对于其在体内的作用效果及安全性仍有待进一步的在体研究来验证。这在一定程度上也阻碍了中药在逆转 MDR 方面前进的步伐及其在临床的应用。

2.3 基因治疗

基因治疗是肿瘤治疗的新方法,MDR 的基因治疗研究主要集中在 MDR1 基因及某些癌相关基因。反义核酸技术、核酶技术及 RNA 干扰技术给耐药逆转提供了新的高效特异性的方法,较传统的 MDR 逆转方法有较多优势。

2.3.1 反义寡核苷酸技术 反义寡核苷酸技术(antisense oligodeoxynucleotides, ASODN)是指用一段人工合成的能与 RNA 或 DNA 互补结合的寡核苷酸链来抑制基因的表达。应用反义寡核苷酸技术治疗 MDR 就是用一段人工合成的能与耐药相关基因在转录水平上相结合的核苷酸来封闭多药耐药基因转录,从而改变其 MDR 特性。

将 MDR1 基因的 ASODN 导入表达 MDR1 基因的耐药细胞后都可明显下调 P-gp 的表达,提高细胞内化疗药物浓度^[31]。将 ASODN 的 3' 端与阿霉素共价连接后作用于 KB-A-1 细胞,可使 KB-A-1 细胞内阿霉素浓度比单用阿霉素组高 6.4 倍,比单用 ASODN 组高 1.8 倍^[32]。应用 MRP ASODN 可下调乳腺癌耐药细胞 MCF-7/VP 中 MRP mRNA 表达^[33]。多细胞卵巢癌球状体有高水平 P27 和 P-gp 表达,而且其对紫杉醇的耐药性较单层卵巢癌细胞更强。应用 ASODN 技术可以下调多细胞卵巢癌球状体中 P27 和 P-gp 表达,从而增强其对紫杉醇的敏感性^[34]。当然,反义寡核苷酸较短的半衰期及较高的制备成本也使其广泛应用受到一定限制。

2.3.2 反义 RNA 技术 反义 RNA 技术指利用基因重组技术,构建人工表达载体,使其体外或体内表达反义 RNA,从而抑制靶基因的表达。反义 RNA 是与多药耐药相关基因的 mRNA 形成二聚体而抑制 mRNA 翻译,从而逆转 MDR。陈琳等^[35]应用自

行构建的携带反义 MRP 的重组腺病毒体外转染人肝癌耐药细胞 SMMC-7721/ADM,使 ADM、DNR 对 SMMC-7721/ADM 细胞的 IC₅₀ 分别为 0.487 μg/ml、0.328 μg/ml, RF 值分别为 97.4、109.3,转染后 24 h,MRP mRNA 水平开始下降并呈持续下降趋势,48 h 后伴有 MRP 蛋白表达的持续下降。表明 MRP 反义 RNA 可有效封闭 MRP 基因表达,有效逆转肝癌耐药细胞的 MDR。陈纲等^[36]研究发现草酸铂、5-Fu 联合 MDR1 反义 RNA 对直肠癌耐药细胞有协同杀伤作用,可望成为治疗对 5-Fu 耐药的直肠癌的有效方法。还有研究显示,MDR1 反义 RNA 能下调人肝癌耐药细胞 SMMC-7721/ADM 中 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达,使阿霉素和柔红霉素对 SMMC-7721/ADM 细胞的 IC₅₀ 分别下降了 31.25% 和 62.96%^[37]。反义 RNA 技术能够提高化疗药物的敏感性,有效逆转肿瘤 MDR。

2.3.3 核酶技术 核酶是一类具有催化活性的 RNA 分子,它能特异性地识别 mRNA 中的 GUC 序列,并催化 RNA 的剪切反应,而其自身不被消耗可重复使用,具有高效率、高特异性、少副作用等特点。

特异性切割 bcl-2 mRNA 的核酶可有效地阻断 bcl-2 蛋白合成,明显促进紫杉醇诱导的细胞凋亡,提高紫杉醇化疗效果,克服耐药^[38]。Kowalski 等^[39]用具有催化活性的抗 BCRP 的核酶处理 257RNOV,结果发现 257RNOV-RzB1 中 BCRP mRNA 水平显著降低,米托蒽醌 IC₅₀ (the 50% inhibitory concentration) 值也明显降低。王海等^[40]利用核酶技术切割肿瘤多药耐药基因(MDR1),结果发现,经抗 MDR1 核酶处理的人肝癌耐药细胞株 Hep G2 MDR1 mRNA、P-gp 明显降低,细胞内罗丹明聚集,对阿霉素的敏感性提高 200 倍。针对 MDR1 mRNA 的二级结构设计的核酶(RZ135 和 RZ106)能够下调乳腺癌耐药细胞中 MDR1 mRNA 和 P-gp 的表达,抑制 P-gp 的外排功能^[41]。

2.3.4 RNA 干扰技术 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是含 21~23 个核苷酸的小分子干扰 RNA 片段(small interference RNAs, siRNA)特异性地识别并降解其同源基因 mRNA,诱导序列特异性基因沉默的过程。现已广泛应用到基因功能、基因表达调控等热门领域,为基因治疗开辟了新的途径。

张晓菁等^[42]用脂质体介导将 MDR1 特异性 siRNA 的表达载体(pSN/ mdrla 和 pSN/ mdrlb)转染阿霉素耐药细胞株 OVCAR/AR 和多药耐药亚株 OVCAR/MDR 细胞,可显著抑制两株耐药细胞

MDR1 mRNA 和 P-gp 的表达, OVCAR/MDR 和 OVCAR/AR 细胞对阿霉素抗药性的逆转率分别为 79.5% 和 93.9%。表明载体表达的 MDR1 特异性 siRNA 可抑制卵巢癌耐药细胞 MDR1 基因的表达, 增加耐药细胞对化疗药物的敏感性。转录相关锌带蛋白基因 (zinc ribbon domain-containing 1 protein, ZNRD1) 可能通过类似转录因子的转录调节作用参与肿瘤多药耐药^[43], 朴瑛等^[44] 构建了 ZNRD1 基因的 siRNA 载体并将其转导入 HL-60/VCR 细胞, 转染后的细胞对长春新碱和阿霉素的敏感性增强, 且低表达 P-gp 和 bcl-2, 该 siRNA 真核表达载体在一定程度上逆转了白血病细胞的耐药性。抗 ABCG2 的 siRNA 和短发夹 RNA 可完全抑制 ABCG2 mRNA 及其转运蛋白的表达, 而且抗 ABCG2 的短发夹 RNA 使耐药细胞中化疗药物浓度累积到亲代敏感细胞水平^[45]。与传统反义 RNA 技术相比, RNAi 设计更简便、作用更迅速、效果更明显。

3 展望

肿瘤多药耐药的问题仍然是目前临床治疗所面临的主要困难之一, 对其进行全面深入的研究将有助于恶性肿瘤的治疗。临床逆转试验的根本性突破, 还有待于 MDR 机制的进一步明确。随着高效低毒逆转剂的不断发现以及基因治疗技术的不断发展并逐渐应用于临床, 肿瘤对化疗药物的耐药性将会被克服。

参考文献:

- [1] Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the Pharmacokinetics of anti-cancer drug[J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 11(4): 265-283.
- [2] Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. Annu Rev Cell Biol, 1992, 8: 67-113.
- [3] 何一. 多药耐药蛋白 P-gp 的研究进展[J]. 四川肿瘤防治, 2004, 17(4): 257-260.
- [4] Krishnamachary N, Center MS. The MRP gene associated with a non-P-glycoprotein multidrug resistance encodes a 190-kDa membrane bound glycoprotein[J]. Cancer Res, 1993, 53(16): 3658-3661.
- [5] Zaman GJ, Lankelma J, Van Tellingen O, et al. Role of glutathione in the export of Compounds from cells by the multidrug-resistance-associated protein [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(17): 7690-7694.
- [6] Kage K, Tsukahara S, Sugiyama T, et al. Dominant-negative inhibition of breast cancer Resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization[J]. Int J Cancer, 2002, 97(5): 626-630.
- [7] Litman T, Brangi M, Hudson E, et al. The multidrug-resistant phenotype associated with overexpression of the new ABC half-transporter, MXR (ABCG2) [J]. J Cell Sci, 2000, 113(Pt 11): 2011-2021.
- [8] Scheffer GL, Schroeijers AB, Izquierdo MA, et al. Lung resistance-related protein/ major vault protein and vaults in multidrug resistant cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2000, 12(6): 550-556.
- [9] Zimi N, Martelli AM, Subatelli P, et al. The 180kD isoform of topoisomerase is localized in the nucleolus and belongs to the structural elements of the nucleolar remnant[J]. Exp Cell Res, 1992, 200(2): 460-466.
- [10] Beck J F, Brugger D, Brischwein K, et al. Anticancer drug-mediated induction of multidrug resistance-associated genes and protein kinase C isozymes in the T-lymphoblastoid cell line C-CRF-CEM and in blasts from patients with acute lymphoblastic leukemias[J]. Jpn J Cancer Res, 2001, 92(8): 896-903.
- [11] Brugger D, Brischwein K, Liu C, et al. Induction of drug resistance and protein kinase C genes in A2780 ovarian cancer cells after incubation with antineoplastic agents at sublethal concentrations[J]. Anticancer Res, 2002, 22(6C): 4229-4232.
- [12] Kuhl JS, Krajewski S, Duran GE, et al. Spontaneous overexpression of the long form of the bcl-x protein in highly resistant P388 leukemia [J]. Br J Cancer, 1997, 75(2): 268-274.
- [13] Blockbourn RV, Galoforo SS, Berns CM, et al. Differential induction of cell death in human glioma cell lines by sodium nitroprusside [J]. Cancer, 1998, 82(6): 1137-1145.
- [14] Bleom A, Lockhorst H. Bcl-2 antisense therapy in multiple myeloma[J]. Pathol Biol, 1999, 47(2): 216-220.
- [15] 杨燕霞, 蔡宇, 徐炎, 等. 中药逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 1862-1863.
- [16] 王利. 人参皂甙逆转 K562/A02 细胞耐药性的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学(学位论文), 2001, 5.
- [17] 许文林, 江云伟, 王法春, 等. 汉防己甲素逆转白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性机制研究[J]. 实用癌症杂志, 2003, 18(4): 347-349.
- [18] 宋玉成. 千多藤逆转耐药细胞 EAC/ADR 的作用与核因子 KB 的关系[D]. 郑州大学(学位论文), 2002, 4.
- [19] 刘培民. 中药 RHU 抽提剂逆转肿瘤多药耐药及诱导凋亡的实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学(学位论文), 2003.
- [20] 郭娟娟, 潘祥林, 冯长伟, 等. 冬凌草甲素诱导多药耐药细胞系 K562/A02 凋亡、逆转耐药性的研究[J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(3): 34-36.
- [21] 刘雪强, 陈信义, 刘昌海, 等. 中药肿瘤多药耐药逆转剂的研究进展[J]. 中医药学刊, 2006, 24(10): 1826-1829.
- [22] 胡凯文, 左明焕. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药研究述评[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(3): 33-36.
- [23] 朱爱芝, 王祥云. 茶多酚对肿瘤细胞多药耐药性逆转作用的研究[J]. 北京大学学报, 2001, 37(4): 496-501.
- [24] 白雪梅, 靳英. 槲皮素对人乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞 P-gp 表达的影响[J]. 实用医技杂志, 2003, 10(12): 1348-1349.
- [25] 周瑞芳, 刘鹏熙. 中药逆转乳腺癌多药耐药研究进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1797-1800.
- [26] 唐小卿, 曹建国, 冯鉴强. 甲基莲心碱对耐阿霉素人乳腺癌细胞凋亡抗性的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(4): 462-466.
- [27] Cao J G, Tang X Q, Zhou H, et al. Reversal of Multidrug Resistance by neferine in adriamycin resistant human breast cancer cell line MCF-7/ADM[J]. The Chinese-German J Clin Oncol, 2004, 3(2): 93-96.
- [28] 张翠娟, 周庚寅, 李丽, 等. 葡萄籽多酚对人乳腺癌细胞 MCF-7/ADR 在裸鼠体内的多药耐药逆转作用[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(13): 795-798.

(下转第 814 页)

较高^[2];本组有 4 例呈典型的脊索瘤图像,1 例细胞成份较多。

诊断方法有 X 线、CT、MRI 等影像学诊断,具有较高的软组织分辨率及多方位成像的能力,但最终诊断取决于形态学诊断。针吸细胞检查作为一种重要的辅助检查方法,对具有独特细胞学图像的脊索瘤诊断有较高的准确性,且有组织损伤小、诊断快速、准确性高等优点,能为患者的早期诊断、早期治疗、为临床医师制定诊疗方案提供重要依据,本组 5 例均为针吸细胞学诊断后再行 CT、MRI 及肿物切除组织学检查的,与组织学完全一致;我们认为只要掌握了特殊的镜下特点、肿物生长部位、结合其它检查方法,诊断是不困难的,文献^[6]评价了针吸细胞学在诊断脊索瘤中有重要价值。

鉴别诊断,骶尾部脊索瘤应与软骨肉瘤相鉴别,泡沫细胞少或没有,可行免疫组化如上皮膜抗原标记为阴性,胶原

纤维酸性蛋白为阳性进行鉴别;骶尾部转移癌,应有明显癌巢,易于鉴别,骨巨细胞瘤,较多多核巨细胞,猩红色粘液少;脑脊髓脊膜膨出,抽吸为无色和淡黄色液体镜下细胞成份少也容易鉴别,骶尾部畸胎瘤细胞成份较多,猩红色粘液物少。

脊索瘤是一种起源隐匿,发展缓慢,有较强的局部侵袭力和较少远处转移^[6]的恶性肿瘤。术后往往容易复发,肿瘤对化疗不敏感,故手术治疗显得十分重要,根治性切除可使大多数患者获得治愈,应积极争取早期治疗,以提高患者生存率。故早期诊断成为治疗的关键,针吸细胞学检查对发生体表脊索瘤的早期诊断、了解有无复发和定期随访有重要价值,可作为该肿瘤的形态学诊断首选检查方法之一,还可选择免疫组化可更进一步证实,对于脊索瘤的针吸细胞学诊断有待于更多病例临床资料归纳总结

积累经验作进一步探讨。

参考文献:

- [1] 黎辉,詹娜,王则胜. 颅底脊索瘤临床与病理分析[J]. 卒中与神经疾病, 2005,12(4): 242-244.
- [2] 孙异临,王忠诚. 颅内脊索瘤临床与病理研究现状[J]. 中华神经外科杂志, 2004,20(1): 74-75.
- [3] 张小玲,刘起旺,梁力,等. 脊索瘤 MRI 表现与鉴别[J]. 中国临床医学影像杂志, 2004,15(7): 381-383.
- [4] JUAN ROSAI. 回允中主译. 阿克曼外科病理学[M]. 辽宁: 教育出版社, 1998,1917-1918.
- [5] 黄文清. 神经肿瘤病理学[M]. 第 2 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2000, 737-742.
- [6] 王国英,周业红. 骶尾部脊索瘤 10 例诊治体会[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(19): 87-89.

[编辑:贺文;校对:马福元]

(上接第 807 页)

- [29] 李丽,周庚寅,张翠娟,等. 葡萄籽多酚逆转人乳腺癌多药耐药性及其机制的研究[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(8): 488-490.
- [30] 常晓慧,向阳,黄世林. 中药逆转白血病多药耐药的研究[J]. 第一军医大学分校学报, 2004, 27(2): 200-203.
- [31] Motomura S, Motoji T, Takanashi M, et al. Inhibition of P-glycoprotein and recovery of drug sensitivity of human acute leukemia blast cells by multidrug resistance gene (mdr1) antisense oligonucleotides[J]. Blood, 1998, 91(9): 3163-3171.
- [32] Ren Y, Wei D, Zhan X. Inhibition of P-glycoprotein and increasing of drug-sensitivity of a human carcinoma cell line (KB-A-1) by an antisense oligodeoxynucleotide-doxorubicin conjugate in vitro[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2005, 41(Pt 2): 137-143.
- [33] Kinuya S, Bai J, Shiba K, et al. 99mTc-sestamibi to monitor treatment with antisense oligodeoxynucleotide complementary to MRP mRNA in human breast cancer cells[J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(1): 29-34.
- [34] Xing H, Wang S, Weng D, et al. Knock-down of P-glycoprotein reverses taxol resistance in ovarian cancer multicellular spheroids[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1): 117-122.
- [35] 陈琳,严律南,苟兴华,等. 重组腺病毒介导 MRP 反义 RNA 逆转人肝癌细胞多药耐药表型的体外实验研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(38): 2719-2723.
- [36] 陈纲,李世拥,于波,等. 草酸铂、5-氟尿嘧啶联合多药耐药基因反义 RNA 对耐药直肠癌细胞杀伤作用的研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(11): 770-773.
- [37] Li B, Ye T, Zhao L, et al. Effects of multidrug resistance, antisense RNA on the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(4): 552-559.
- [38] 彭玮丹,张杰,赵永同,等. bcl-2 核酶(Ribozyme)促进紫杉醇诱导的细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2000, 16(2): 258-263.
- [39] Kowalski P, Stein U, Scheffer GL, et al. Modulation of the typical multidrug-resistant phenotype by a hammerhead ribozyme directed against the ABC transporter BCRP/ MXR/ ABCG2[J]. Cancer Gene Ther, 2002, 9(7): 579-586.
- [40] 王海,陈孝平,裴法祖. 核酶对人肝癌细胞多药耐药性的逆转[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(7): 424-427.
- [41] Gao P, Zhou GY, Zhang QH, et al. Reversal MDR in breast carcinoma cells by transfection of ribozyme designed according to the secondary structure of mdr1 mRNA[J]. Chin J Physiol, 2006, 49(2): 96-103.
- [42] 张晓菁,温泽清,张华玲,等. RNA 干扰技术抑制耐药细胞 MDR1 基因表达的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(5): 833-836.
- [43] HONG L, ZHANG Y, LIU N, et al. Suppression of the cell proliferation in stomach cancer cells by the ZNRD1 gene[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 321(3): 611-616.
- [44] 朴瑛,刘丽梅,洪流,等. ZNRD1 小干扰 RNA 对 HL-60/ VCR 细胞耐药性逆转的研究[J]. 肿瘤, 2006, 26(4): 339-342.
- [45] Prietsch A, Rompe F, Tonnie H, et al. Complete reversal of ABCG2-dependent atypical multidrug resistance by RNA interference in human carcinoma cells[J]. Oligonucleotides, 2006, 16(3): 263-274.

[编辑:贺文;校对:马福元]