

ulation, 1990, 82(6): 2235-2242.

[4] Josephson IR, Sanchez-Chapula J, Brown AM. Early outward current in rat single ventricular cells [J]. Circ Res, 1984, 54(2): 157-162.

[5] 士晓良. 离子通道药理学与抗心律失常药 [A]. 陈维洲, 陈修, 韩启德, 等主编. 心血管药理学进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 77-90.

版社, 1995: 77-90.

[6] Kobayashi S, Reien Y, Ogura T, et al. Inhibitory effect of bepridil on hKv1.5 channel current: Comparison with amiodarone and E-4031 [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 430(2-3): 149-157.

编辑 袁天峰

· 研究简报 · 文章编号 1000-2790(2006)03-0251-01

## 壶腹癌多药耐药基因 MDR1 表达与临床病理特征的关系

金浩生, 周杰, 阚和平, 廖彩仙, 谭远飞  
(南方医科大学南方医院肝胆外科, 广东广州 510515)

【关键词】MDR1; 壶腹癌; 免疫组化  
【中图分类号】R730.2; R730.53 【文献标识码】A

**0 引言** 在肿瘤细胞多药耐药的机制中, MDR1 基因产物 P-gp (P-glycoprotein, P-糖蛋白) 的过度表达占有重要地位。我们应用免疫组织化学染色方法检测壶腹癌及正常壶腹中 MDR1 的表达, 并结合病理指标进行统计分析, 探讨壶腹癌中 MDR1 基因表达与临床病理特征的关系。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选自 1998/2005 年在南方医科大学南方医院行胰十二指肠手术切除标本的病例 39 (男 22, 女 17) 例, 术后病理证实为壶腹腺癌。年龄 33~73 岁, 平均 (57±9) 岁, 术前均未化疗。肿瘤分化程度: 高分化腺癌 18 例、中低分化腺癌 21 例。肿瘤直径小于或等于 2 cm 8 例、大于 2 cm 31 例。淋巴结转移: 阳性 25 例、阴性 14 例。按 2002 年国际抗癌联盟 (UICC) TNM 临床分期: I、II 期共 28 例, III、IV 期共 11 例。另取正常壶腹组织 15 例作对照。

**1.2 方法** 标本经 40 g/L 甲醛固定、石蜡包埋, 制备成 4 μm 厚切片, 而后用免疫组化 (S-P 法) 染色检测壶腹癌组织和正常壶腹组织中 MDR1 基因的表达。抗 P-gp 鼠抗人 mAb 及免疫组织化学染色试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。染色程序按试剂盒说明书进行。以已知胰腺癌阳性片为阳性对照, 以 PBS 代替一抗为阴性对照。

**免疫组化结果判断标准:** 细胞出现棕黄色染色为阳性细胞, 高倍物镜下每张切片随机选取 5 个视野, 每个视野内观察 100 个细胞, 阳性细胞 ≥ 10% 为阳性, 否则为阴性。

**统计学处理** 采用 SPSS 10.0 统计软件行  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

**2.1 MDR1 基因在正常壶腹和壶腹癌中的表达** P-gp 阳性染色为棕黄色颗粒, 主要定位在胞膜, 部分位于胞质 (图 1)。39 例壶腹癌组织中 MDR1 的阳性表达率为 67% (26/39), 高于 15 例正常壶腹组织中 MDR1 的阳性表达率 20% (3/15) ( $P < 0.05$ )。

**2.2 MDR1 基因表达与壶腹癌临床病理特征的关系** 壶腹癌 MDR1 表达与患者性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤直径、临床分期无相关性 ( $P > 0.05$ ); 但是 MDR1 基因在有淋巴结转

移的壶腹癌中的表达率为 80% (20/25), 明显高于无淋巴结转移的壶腹癌中的表达率 43% (6/14), 两者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

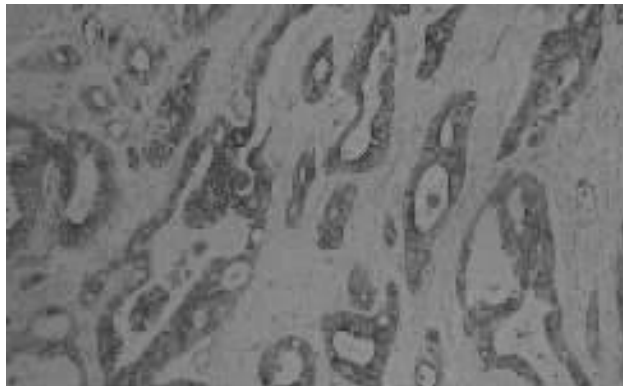


图 1 多药耐药基因 MDR1 在壶腹癌中的表达 ×100

**3 讨论** MDR1 基因产物 P-gp 是 ABC (ATP binding cassette family) 超家族跨膜转运蛋白的一员。P-gp 具有“能量依赖性”泵的功能, 能将抗肿瘤药物逆浓度从细胞内主动转运出细胞外, 导致肿瘤耐药。在其他多种肿瘤之中, MDR1 高表达多与肿瘤转移潜能、低缓解率、高复发率、化疗疗效差、生存期短等有关, 可作为肿瘤患者预后的评价指标<sup>[1,2]</sup>。

本组病例观察结果显示壶腹癌 MDR1 表达与患者性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤直径、临床分期无相关性, 而在有淋巴结转移的患者中 MDR1 基因表达阳性率明显高于无转移的患者, 提示 MDR1 高表达与肿瘤的侵袭性存在一定的关系。根据本组患者随访结果发现, MDR1 表达阳性者在 1 a 内肿瘤复发转移率高于 MDR1 表达阴性者。目前研究表明肿瘤 MDR1 高表达不仅仅因为与耐药有关从而导致预后不佳, 提示它是肿瘤生物学恶性表型的标志之一<sup>[3]</sup>。现已发现 P-gp 拮抗剂维拉帕米可逆转肿瘤细胞多药耐药<sup>[4]</sup>。我们认为检测壶腹癌 MDR1 表达的情况为有针对性使用 MDR1 逆转剂、指导临床合理运用化疗药物、预测化疗疗效和为患者提供个体化治疗提供依据。

### 【参考文献】

- [1] 韩军良, 周绍娟, 毕峰, 等. P-糖蛋白及多药耐药相关蛋白在胃癌中的表达与意义 [J]. 第四军医大学学报, 1998, 19(3): 318-321.
- [2] 常新志, 丁伟, 丁印鲁, 等. 多药耐药基因产物在胰腺癌中的表达及其临床意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2003, 6(3): 168-173.
- [3] 惠延平, 黄高升, 郭国祯, 等. 膀胱移行细胞癌 P-gp170 表达与细胞凋亡的关系 [J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(10): 947-949.
- [4] 张立阳, 赵玉沛, 廖泉维, 等. 维拉帕米逆转胰腺癌化疗耐药的研 究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(4): 263-266.

编辑 井晓梅

收稿日期 2005-08-26; 接受日期 2005-09-19

作者简介 金浩生, 硕士, 主治医师. Tel: (020) 61687518 Email: king-haos@yahoo.com.cn