

以逆转 MDR1 基因过度表达,同样设计的两段序列在细胞内产生对 MDR1 基因的抑制效果具有显著性差异,可以证明 shRNA 在肝癌耐药细胞内能诱导 RNAi 抑制效果与所选目的基因的靶位点高度相关,其机制还有待进一步探讨。

Rh123 在 P-gp 的功能检测中有重要的价值^[9]。Rh123 是 P-gp 较特异的作用底物,可被 P-gp 泵出细胞外使细胞内 Rh123 浓度降低,表达 MDR1 的细胞内 Rh123 滞留相对较少,通过检测细胞内 Rh123 浓度能直观地反映其功能。研究表明,psh-MDR1 质粒转染细胞后,细胞内 Rh123 的荧光表达明显升高,分别与未转染组细胞(SMMC-7721/R)比较,具有显著性差异($P < 0.05$),说明转染 psh-MDR1 后 P-gp 外排 Rh123 功能减弱。进一步表明所构建的 psh-MDR1 真核表达质粒可以抑制 MDR1 基因过度表达 P-gp,使得 P-gp 表达减少。

实验证明,siRNA 干扰能够特异地抑制 MDR1 基因的表达,降低耐药细胞表面膜蛋白 P-gp 的表达,从而达到逆转肝癌耐药细胞 MDR1,恢复细胞对化疗药物的敏感性,以达到提高肿瘤化疗效果的目的。研究以特异性 shRNA 介导的 RNAi 系统,为逆转 MDR1

介导肝癌耐药细胞 MDR 的临床应用提供了实验基础,也为增强肝癌的化疗效果、改善预后带来了希望。

【参考文献】

- [1] Ford JM, Brufferman EP. Cellular and biochemical characterization of thioxanthines for reversal of Multi-drug resistance in human and murine cell lines[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(1):1748-1756.
- [2] 王玮,岑建龙,李建勇,等. 急性白血病中 MDR1 MRP 和 bcl-2 基因表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤临床* 2003, 30(7):470-473.
- [3] Hannon GL. RNA interference[J]. *Nature*, 2002, 418(6894):244-251.
- [4] 亓同钢,汪运山. RNA 干涉在肿瘤研究中的应用进展[J]. *肿瘤防治杂志* 2003, 10(12):1333-1335.
- [5] Tuschl T. Expanding small RNA interference[J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(5):446-448.
- [6] Hilgendorf C, Spahn-Langguth H, Rhedin M, et al. Selective down-regulation of the MDR1 gene product in caco-2 cells by stable transfection to prove its relevance in secretory drug transport[J]. *Mol Pharm* 2005, 2(1):64-73.
- [7] Sui G, Soohoo C, Affarelli B, et al. A DNA vector-based RNAi technology to suppress gene expression in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(8):5515-5520.
- [8] 刘家云,李庆霞,黄红艳,等. 瞬时转染和稳定转染对 RNAi 抑制乙型肝炎病毒 S 基因表达的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2005, 26(11):961-964.
- [9] Oselin K, Gerloff T, Mrozikiewicz PM, et al. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(4):463-469.

编辑 井晓梅

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2007)18-1642-01

家族性高胆固醇血症黄色瘤病致缺血性心肌病 1 例

吴轲,张俊松,邓节喜

(解放军第 175 医院心血管老年病科,福建 漳州 363000)

【关键词】家族性高胆固醇血症,黄色瘤病,缺血性心肌病
【中图分类号】R542.2 【文献标识码】B

1 临床资料 男,43 岁。因劳力性胸闷、胸痛 2 a,全身多发性结节 20 余年于 2006-12-20 入我院心血管内科治疗。患者 15 岁时出现双侧肘膝及踝关节突起约黄豆大小深黄色皮疹,无触痛,轻度瘙痒,3 mo 后皮疹波及肩背、臀、双侧眼睑及肘膝关节附近。随年龄增大,皮疹增多,结节增大。近 2 a 来出现劳力性胸闷、气短、心悸、乏力渐重。多次于发作时行心电图检查提示下壁、广泛前壁 ST-T 压低、T 波倒置,呈缺血性改变。患者发育及智力正常。母亲及同胞妹妹患有同样疾病。父亲及另一位同胞姐姐无皮疹,血脂正常。父母非近亲结婚。体检:一般情况好,双手、肩背、臀、双侧眼睑及肘膝关节附近可见大小不等圆形结节,最大如鸡蛋大小,蜡黄色,色泽光亮,质韧,无触痛。实验室检查:空腹血糖 5.65 mmol/L,甘油三酯 2.24 mmol/L,总胆固醇 15.80 mmol/L,低密度脂蛋白:11.32 mmol/L,肌酐 143.1 mmol/L,载脂蛋白 A1:0.94 g/L,载脂蛋白 B 1.84 g/L。心电图检查提示:窦性心律,II,III,avF,VI-V6 导联 ST-T 下斜性压低,T 波呈对称性倒置。心脏彩超示:主动脉瓣退行性变,左房、左室增大,节段性室壁运动异常,左室舒张期顺应性假性正常,收缩功能正常,彩色血流示二尖瓣中量返流,三尖瓣少量返流。左室射血分数(LVEF):52%。冠状动脉造影:左前降支中段局部狭窄,狭窄段超过

70%,回旋支近段呈树枝样改变,全段血管闭塞无法显影,右冠状动脉中段狭窄约 50%。余冠脉各段大致正常。组织病理:表皮轻度肥厚,真皮内可见大片组织细胞浸润,局部较多泡沫细胞。未见明显 Touton 巨细胞,结合临床表现,诊断:家族性高胆固醇血症黄色瘤病(纯合子型)缺血性心肌病。入院后给予口服他汀类、低分子肝素钙、鲁南欣康、雅施达等药物治疗。目前,患者一般情况较好,劳力性心绞痛症状较前改善,2 mo 后复查总胆固醇 10.20 mmol/L。

2 讨论 家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是常染色体显性遗传疾病,具不完全外显率^[1]。FH 临床诊断有它的标准。FH 的主要特征为皮肤上出现橘黄色结节或斑块等改变,在这些组织中含有脂质的细胞(黄色瘤细胞)浸润,也可侵犯内脏器官,常伴有心血管损害,多伴有高脂蛋白血症,本病主要发生在青、中年人,女性多见,病因主要是该类患者细胞膜上的低密度脂蛋白受体较正常明显减少。LDL-C 对患者细胞内的 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的合成不起反馈抑制作用,TC 合成增加,导致 β 脂蛋白清除受影响,LDL-C 增加引起发病,病理分析主要考虑由于真皮内弥漫分布泡沫状组织细胞,至皮肤、黏膜及浆膜下,使心脏损伤,同时长期高脂血症导致胆固醇沉着在肌腱、血管壁和其他组织内,血清中胆固醇积聚常发生于冠状血管,逐渐造成冠状动脉粥样斑块形成引起心绞痛和冠状血管闭塞。心电图表现为心肌缺血性 T 波改变,窦性心律不齐,各种类型的传导阻滞,皮肤黄色瘤、血管并发症和内脏脂质沉积为其基本临床表现。根据患者已出现高脂蛋白血症,结合临床表现和家族史,可明确诊断为 FH 伴发黄色瘤(纯合子型)伴缺血性心肌病,心功能不全。FH 的确诊有赖于 LDL 受体功能分析和 LDL 受体基因的检测。由于 FH 是冠心病的一个重要危险因素,故须提高对 FH 患者检出和诊断率,在致命性动脉硬化发生之前进行治疗。

【参考文献】

- [1] 陆宗良. 脂代谢异常与冠心病[A]. 见:陈在嘉,主编. 临床冠心病学[M]. 北京:人民军医出版社,1998:77.

编辑 井晓梅

收稿日期 2007-04-24; 接受日期 2007-05-12

作者简介:吴轲,学士,医师。Tel: (0596)2975537 Email: wuke611@sina.com