

特定患者的肝功能异常从而降低阿法骨化醇的疗效。但鉴于本次研究所选样本量较少,还缺少大样本的国内临床用药研究,其确切的临床用量与给药特异性症状等问题尚不十分明确,需要广大临床工作者进一步研究和探索。

参考文献

- 1 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008.13-16.
- 2 王俊霞,肖雄木,李国辉.阿法骨化醇冲击治疗对继发性甲状旁腺功能亢进症患者生活质量的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):259-263.
- 3 李铎,宋韩明,李文歌,等.难治性继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(2):115-119.
- 4 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学(第14版)[M].北京:人民卫生出版社,2013.22-23.
- 5 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性

- 乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[S].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- 6 韩年华,包民慧,谈晓峰.骨化三醇冲击治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(18):2665-2666.
- 7 Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, et al. Translation and cultural adaptation of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)[J]. Rev Assoc Med Bras, 2003, 49(7):375-381.
- 8 张园,郭乃凤.尿毒症伴有慢性乙型病毒性肝炎患者两种透析方式疗效比较[J].南通大学学报(医学版),2016,36(6):633-635.
- 9 刁宗礼,郭维康,刘莎,等.继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J].中国全科医学,2015,18(26):3245-3247.
- 10 孔亚玲.阿法骨化醇冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进的观察[J].黑龙江医药,2010,23(11):37-39.

(收稿日期 2017-06-19)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

多药耐药相关蛋白在结肠癌患者中的表达及临床意义

李波

多药耐药相关蛋白(multidrug resistance protein, MRP)被认为是多种恶性肿瘤产生化疗耐药性的物质基础,近年来在其作用机制、转运调控等方面进行了大量研究,但目前仍未能在具体临床实践中得到广泛应用。本次研究采用免疫组化技术检测结肠癌组织中MRP的表达情况,并结合临床资料探讨其与病理特征及患者预后之间的关系,探讨结肠癌患者中MRP的表达状态及其临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2002年1月至2010年1月期间浙江省肿瘤医院收治的644例结肠癌患者的术后组织标本,病例均病理证实为腺癌,患者之前未被诊断其他恶性肿瘤,未行放疗等其它抗肿瘤治疗。其中男性356例、女性288例;年龄22~88岁,平均(57.90±12.43)岁;浸润深度:T1 3例、T2 51例、T3 400例、T4 190例;淋巴结转移:N0 328例、N1 195例、N2 121例;所有病例首诊时均未见明显远处转移证据;病理分期:I期42例、II期286例、III期316例。

1.2 方法 所有标本经10%甲醛固定,石蜡包埋,制成4μm连续切片,MRP一抗试剂盒由福州迈新

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.024

作者单位:310022 浙江杭州,浙江省肿瘤医院结直肠外科

生物工程技术公司生产。用磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知表达阳性的肿瘤组织作为阳性对照。结果判断在光学显微镜下进行观察,以细胞结构中存在粗细一致的棕黄色颗粒为阳性,无着色或阳性细胞比例<10%为(-),阳性细胞在10%~25%为(+),25%~75%为(++),>75%为(+++)。然后再将其分为两组:(-)为阴性表达组;(+~+++)为阳性表达组。

1.3 随访 患者随访方式为门诊+电话随访。定义终点事件为死亡,自确诊日期开始计算总生存期,末次随访时间为2015年12月10日,失访者以最近一次有效随访日期作为截尾值处理。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件对结果进行分析。MRP表达与各项临床病理资料之间的分析采用Pearson卡方检验;单因素生存分析采用乘积极限法(Kaplan-Meier);绘制生存曲线,生存曲线比较采用对数秩检验(Log-Rank Test)。多因素生存分析采用COX回归进行。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织MRP表达状态 在644例直肠癌术后标本中,表达(-)者185例,表达(+)者256例,表达(++)者111例,表达(+++)者92例。MRP阳性表达组占71.27%。

2.2 MRP表达与结肠癌患者临床病理特征见表1

表1 MRP表达与患者特征的相关性

临床病理特征	MRP 表达情况	
	阴性	阳性
性别		
男性	104	252
女性	81	207
年龄	58.30 ± 12.94	57.74 ± 12.23
肿瘤大小		
<5 cm	56	143
≥5 cm	94	215
生长方式		
外生型	85	236
浸润型	98	215
分化程度		
高/中分化(G1/2)	121	338
低分化(G3)	58	109
T分期		
T1/2	11	43
T3/4	174	416
N分期		
N0	82	246
N1/2	103	213
TNM分期		
I期	8	34
II期	74	212
III期	103	213
生存状态		
存活	140	354
死亡	45	105

由表1可见,MRP表达与淋巴结转移和肿瘤组织分化程度相关(χ^2 分别=4.39、4.53, $P<0.05$),与患者性别、年龄、肿瘤生长方式、局部浸润程度、病理分期、患者生存状态等情况不存在统计学上的相关性(χ^2 分别=0.09、1.48、1.80、2.01、5.37、0.16, P 均>0.05)。

2.3 MRP表达与直肠癌患者预后 185例MRP阴性表达的患者中有45例在随访期间内死亡,五年生存率65.36%,459例阳性表达的患者有105例死亡,五年生存率66.75%,两者之间未见明显差异($\chi^2=0.16$, $P>0.05$)。Kaplan-Meier单因素生存分析结果见表2。

表2 患者生存与临床特征的关系

临床特征	事件数	5年生存率/%	
性别			
男性	356	83	67.74
女性	288	67	64.44
肿瘤大小			
<5 cm	199	52	64.19
≥5 cm	309	77	66.70
生长方式			
外生型	321	52	72.61
浸润型	313	93	58.98
分化程度			
高/中分化(G1/2)	459	90	68.93
低分化(G3)	166	53	48.14
T分期			
T1/2	54	3	94.29
T3/4	590	147	63.61
N分期			
N0	328	41	81.72
N1/2	316	109	50.71
TNM分期			
I期	42	3	92.59
II期	286	38	80.25
III期	316	109	50.71
MRP表达情况			
阴性	185	45	65.36
阳性	459	105	66.75

由表2可见,患者的总生存期与肿瘤生长方式、分化程度、T分期、N分期、病理分期等存在明显相关(χ^2 分别 =13.36、17.31、10.22、45.51、46.19, P 均 < 0.05),与性别、肿瘤大小、MRP表达情况不存在相关(χ^2 分别=0.08、0.11、0.05, P 均>0.05)

2.5 不同临床病理特征的生存曲线图见封二图1

封二图1可见,生存曲线同样提示患者的总生存期与肿瘤生长方式、分化程度、T分期、N分期、TNM分期等存在明显相关。患者总生存期的COX多因素

回归分析结果仅病理分期进入方程,相对危险度为2.85(95% CI:1.92~4.24),但MRP表达状态被剔除在外,未进入方程。

3 讨论

自1992年在小细胞肺癌细胞株上被发现并报道后^[1],大部分基础研究都是基于其产生肿瘤的耐药机制方面进行。近年来的一些临床研究中,结论基本上也是认为MRP高表达会降低化疗疗效^[2-3],但在患者的生存是否获益的问题上,则根据肿瘤类型及研究方法的不同,存在意见不一的情况^[4-5]。

本次研究采用免疫组化方法对644例结肠癌术后组织中MRP的表达情况进行检测,发现结肠癌组织中MRP的阳性表达率为71.27%,与其他研究的阳性率大致相仿^[6]。结合患者临床资料进行分析,发现MRP表达和肿瘤组织分化程度存在相关($P < 0.05$),提示MRP在结肠癌的组织分化过程中可能发挥一定作用,其阳性表达可保持组织的高分化水平,该情况在其它肿瘤中亦有类似报道,Koshiyama等^[7]发现93%的G1卵巢癌存在MRP阳性表达,明显高于G2/G3的44%($P < 0.05$),但这种表现也有可能是组织在低分化趋势中丢失MRP阳性表达的组织类型所致,其因果关系及机制有待进一步研究。另外还发现MRP表达与淋巴结转移存在关联($P < 0.05$),结果显示存在MRP阳性表达的患者较少出现淋巴结转移,而既往研究中均未发现两者的相关性,这可能与本次研究样本量较大有关,也提示可以就此关系进行进一步的实验设计,在转移阳性和阴性淋巴结中进行免疫组化检测以获得可能存在的差异及机制研究。

在预后方面,患者的总生存期与肿瘤生长方式、分化程度、病理分期等存在显著相关(P 均 < 0.05),提示浸润性生长、分化程度低、病理分期晚等因素致使患者的总生存期缩短,这与目前肿瘤诊治的基本认识是一致的。而未发现本次研究中患者预后与MRP的表达情况相关($P > 0.05$),这与很多研究认为MRP高表达会降低患者生存率的结论不同,分析其原因,可能是因为MRP主要是通过耐药导致存在肿瘤负荷的患者化疗疗效差^[7-9],肿瘤不能得到有效控制,生存时间相应变短,但本次研究中的入选病例均为术后患者,肿瘤负荷已基本清除,不存在原发肿瘤对化

疗耐药的情况,因而本次研究中MRP的表达情况对患者生存影响不大,也未能证实其与预后的相关性。

参考文献

- 1 Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line[J]. *Science*, 1992, 258(5088): 1650-1654.
- 2 Morrow CS, Pecklak-Scott C, Bishwokarma B, et al. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCB1) mediates resistance to mitoxantrone via glutathione-dependent drug efflux[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(4): 1499-1505.
- 3 魏学明, 顾国利, 任力, 等. 多药耐药基因产物在大肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(24): 463-468.
- 4 Xu Y, Wang L, Zheng X, et al. Positive expression of p53, c-erbB2 and MRP proteins is correlated with survival rates of NSCLC patients[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(3): 487-492.
- 5 Yu Z, Peng S, Hong-Ming P, et al. Expression of multi-drug resistance-related genes MDR3 and MRP as prognostic factors in clinical liver cancer patients[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2012, 59(117): 1556-1559.
- 6 张燕, 金先庆, 赵珍珍, 等. 5种耐药基因在成人常见恶性肿瘤中的表达特点[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(10): 1023-1026.
- 7 Koshiyama M, Fujii H, Kinezaki M, et al. Immunohistochemical expression of topoisomerase IIalpha (Topo IIalpha) and multidrug resistance-associated protein (MRP), plus chemosensitivity testing, as chemotherapeutic indices of ovarian and endometrial carcinomas[J]. *Anti-cancer Res*, 2001, 21(4B): 2925-2932.
- 8 Zaman GJR, Flens MJ, van Leusden MR, et al. The human multidrug resistance-associated protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pump[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(19): 8822-8826.
- 9 Breuninger LM, Paul S, Gaughan K, et al. Expression of multidrug resistance-associated protein in NIH/3T3 cells confers multidrug resistance associated with increased drug efflux and altered intracellular drug distribution[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(11): 5342-5347.

(收稿日期 2016-08-31)

(本文编辑 蔡华波)