

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评

- 1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中
1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强

胃 癌

- 1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝
1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔
1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田
1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇
1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋
1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉
1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识
1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌
1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆
1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌
1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生
1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平

肝 癌

- 1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起
1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟
1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强
1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧
1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健
1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平
1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光
1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁
1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生
1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超
1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明
1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德
1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平

大 肠 癌

- 1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪
1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历
1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰
1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍
1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青
1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤

基础 研究

- 1392 牛磺酸对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明
1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黄志强

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展

姚学清, 林 锋

姚学清, 中国人民解放军第一军医大学南方医院普外科
广东省广州市 510515
林锋, 广东省人民医院胃肠外科 广东省广州市 510082
项目负责人: 姚学清, 510515, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学南方医院普外科.
电话: 020-61364623
收稿日期: 2001-10-21 接受日期: 2001-11-27

摘要

目的: 综述进展期大肠癌多药耐药细胞株建立的进展.

方法: 回顾复习近年的文献, 了解多药耐药与大肠癌细胞株建立的情况, 并对大肠癌多药耐药细胞株建立的情况进行概括.

结果: 多药耐药(MDR)是大肠癌化疗失败的主要原因之一, 建立多药耐药细胞株, 为临床治疗大肠癌奠定的基础.

结论: 建立大肠癌耐药细胞株, 为临床克服化疗障碍, 提高大肠癌对化疗药物的敏感性, 对大肠癌治疗起到重要作用.

姚学清, 林锋. 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1433-1435

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1433.asp>

0 引言

大肠癌是消化道常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在消化道较高. 进展期大肠癌根治性效果差, 手术切除率只有 50 % 左右, 大部分进展期大肠癌术后发生腹腔内复发转移, 5 a 生存率只有 23-30 %. 近年腹腔热灌注化疗^[1-3]引起国内外学者广泛的关注, 对术后腹腔内复发转移的防治具有一定的作用, 但多药耐药(multidrug resistance, MDR)是大肠癌化疗失败的主要原因之一, 关于 MDR 机制的研究及如何克服 MDR 的问题, 受到国内外广大学者的高度重视, 体外耐药细胞株的建立是研究肿瘤细胞耐药不可缺少的模型, 国内外就耐药机制的研究已建立许多种耐药细胞株, 并以耐药细胞株的建立而筛选 MDR 逆转剂, 为临床克服化疗障碍, 提高大肠癌对化疗药物的敏感性, 对大肠癌治疗起到重要作用. 本文就 MDR 发生机制及建立大肠癌耐药细胞株和建株注意问题进行综述.

1 MDR 发生机制和 MDR 逆转

MDR 是肿瘤细胞在接触了一种抗癌药物后产生的对其他多种结构与功能迥异的天然药物的耐药^[4,7], MDR 是肿瘤化疗主要障碍之一, 与之相关的是 Pgp, 在 Pgp

方面的研究逐渐增多, Pgp 来自肿瘤细胞, 作为一种独立的能量流出泵(也称ATP流出药泵)导致化疗药物药性降低, MDR₁ (multidrug resistance gene)及其产物 Pgp 能够将化疗药物从肿瘤细胞中泵出, 减少抗肿瘤药物在细胞中聚集.产生MDR机制很多, 其中主要有以下几方面: (1) MDR₁ (multidrug resistance gene)基因产物Pgp过度表达; (2)MDR相关蛋白(multidrug resistance-associated protein)过度表达^[5]; (3)LRP (lung resistance protein)介导MDR, 使化疗药物在肿瘤细胞聚集降低; (4)拓扑异构酶 II (ToPo II)活性降低; (5)谷胱甘肽-S- 转移酶(glutathione S transferase, GST)活性增强; (6)蛋白激酶C(PKC)与MDR表型相关; (7)癌基因 c-myc、C-myc 表达减少和 C-fos、C-jun 表达增加^[6]. 从以上 MDR 机制可以看出, MDR 包含非常复杂机制, 目前有些机制尚未明了. 在 MDR 方面 MDR₁mRNA 和 Pgp 可能是重要目标. Musto et al^[8]研究发现, 人 TNF 和 IL-2 在 MCT15 和 MCT116 人结肠癌细胞系转导和表达, 可以逆转 MDR, TNF 和 IL-2 部分减少 mRNA 和 Pgp 水平上 MDR₁ 表达(P < 0.243). 几种类似方法可以影响 Pgp 活性, 应用钙通道阻断剂、钙调蛋白等, 或应用各种细胞分裂调节 MDR₁ 基因表达, 并且 MDR 基因表达应视作先天性表达, 说明 MDR₁ 基因表达大部贯穿于肿瘤中, 这对肿瘤化疗起着关键作用. 有关 MDR₁ 基因及其表型的研究基本清楚, MDR₁ 基因克隆及其基因表达已用于临床. 根据 MDR 发生机制, 可以采取以下几种方法来逆转MDR: (1)应用钙通道抑制剂, 使肿瘤细胞内化疗药物聚集增加, 从而增加抗癌药效性; (2)利用单克隆抗体选择性抑制 MDR 细胞生长, 减少肿瘤细胞 MDR; (3)应用 MDR 细胞对某些药物和环境改变的高度敏感性使MDR逆转. 逆转剂的出现为逆转药物的研究提供了一定理论基础, 同时解决了一些实际问题. Weinstein et al^[9] 认为 65-68 % 大肠癌最初是由 MDR₁ mRNA 和 Pgp 表达的. 最近有关报道, MRP 过度表达机制可能是非 Pgp 介导产生的, 这种 M_r 190 000 的膜蛋白由 MRP 编码完成. Filipits et al^[10] 认为首先是解决 MRP 在大肠的表达, 从而解决 MRP 耐药机制, 克服大肠癌化疗中, MRP 具有重要参考价值. 其次评估 MRP 作为其他临床参数, 包括患者的存活率. Versantvoort et al^[11] 认为 MRP 引起 MDR 有两种模式. (1)MRP 具有运转谷胱甘肽-S- 偶合物和细胞毒性药物的双重作用, 药物运转的调节与谷胱甘肽-S- 偶合物运转的调节是密切相关的. (2)MRP 是一种谷胱甘肽-S- 偶合物运载体, 能够活化内源性潜在药物的运转蛋白, 细胞毒性药物由细胞内

的潜在药物转运蛋白转运,而MRP能与之形成膜相关复合物,MRP对谷胱甘肽-S-偶合物的运转将同样引起药物的一系列变化.总之MRP在某些实体瘤中已被证实作为另一种MRP基因可能参与替代MDR机制^[12].

2 耐药细胞株的现状

自1988年Broggini et al^[13]建立结肠癌耐药细胞株以来,国内外一系列耐药细胞株相继建立.1989年Sommers et al^[14]乳腺癌耐药细胞株建立,K562/A02^[15]、SGC7901/VCR、SGC7901/ADM、SGC7901/5-FU、SGC7901/MTX^[16]等耐药细胞株相继建立,为研究MDR机制和MDR逆转,提高肿瘤细胞对化疗药物敏感性,从而为临床肿瘤的治疗提供了逆转耐药模型,以指导临床医生选择合理的化疗方案.耐药细胞株的建立是选用接种8 h后处于对数生长期的亲代细胞,用一定的化疗药物浓度反复处理,待亲代细胞生长稳定后逐步增加药物浓度.开始2-3 wk增加一倍的剂量药物浓度,用有限稀释法克隆,长出克隆后再取出培养,6-10 mo后^[17,18]建立耐药细胞株.但不同的药物浓度作用于不同的细胞系,以及不同药物作用方式下所产生的耐药性特征具有明显的差异.Yang et al^[17]应用2种方法诱导人结肠癌多药耐药细胞株Adr1.2和SRA1.2,是由人结肠癌细胞系Lovo培养建株,Adr1.2是由不同浓度的阿霉素长期连续处理诱导建株,SRA1.2是由阿霉素间断处理而诱导建株,这两个耐药细胞株具有交叉耐药和相似光谱细胞性因素,但Adr1.2在9种化疗药物实验中,阿霉素耐药性最强,SRA1.2对长春新碱耐药性最强,尽管SRA1.2具有Lovo细胞相似的生物学特性,而Adr1.2可以显著改变其生物学特性.另外,SRA1.2在无药条件下可以维持10 mo耐药性,进一步研究表明,Adr1.2和SRA1.2作为2种不同的耐药模型,为研究人结肠癌MDR提供了一种理想模型.Cohen et al^[19]所建立HT-29/ADM耐药细胞株,在这个体系中,治疗前亚毒性剂量ADM作用于人结肠癌HT-29细胞,并在无药培养基中培养24 h,然后用ADM 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 作用于HT-29细胞1 h,在这段时间细胞的存活能力和没有治疗的肿瘤细胞相比,治疗前细胞存活能力增加100倍,增加ADM剂量(2-8 $\mu\text{g/mL}$)后,增加细胞的存活率,这种结果表明,具有一小部分抗ADM细胞产生抗ADM表型.类似的诱导耐药性观察到75%亚克隆细胞是从有限稀释HT-29细胞中分离出来,提示亲代细胞HT-29可以产生ADM表型,说明耐药机制的复杂性.总之,耐药细胞株的建立为寻求逆转人类肿瘤耐药新型化疗的增敏剂或综合化疗提供了实验模型.

3 MDR的临床意义

MDR产生的主要原因是过度表达的Pgp使大肠癌细胞内药物外流增加,故任何降低其外流的物质可使细胞内药物聚集增加,从而有效杀伤大肠癌细胞^[20].应用灵

敏的试验方法,Vitols发现大肠癌RNA表达水平低于正常组织,其他显示肾脏附近组织和肾脏具有较高的MDR₁mRNA表达水平,而在肺脏、肝脏、空肠和结肠是中间表达水平,其他组织是低表达水平^[21-25].在肾脏附近、肾脏、肝脏和结肠肿瘤中有较高标准的MDR₁mRNA^[26],MDR₁基因过度表达是产生MDR的主要原因.Walther et al^[27]研究发现TNF和IL-2可以调节MDR₁表达和增加某一MDR₁药物在肿瘤细胞系毒性.

MDR临床价值,决定大肠癌的患者MRP的临床价值,Filipits et al^[10]应用RT/PCR及免疫组化的方法研究了MRP表达、MRP表现型,观察了88%大肠癌标本,单克隆抗体QCRL-1和QCRL-3在所有标本中占23%强阳性,77%弱阳性,对于年龄及性别无明显差别.早期结肠癌中瘤体大小、级别及远处淋巴结转移,强阳性的MRP表达与MDR₁RNA或Pgp蛋白无关,与临床大肠癌存活率有明显的差异.辩认MDR生物学机制可以改善临床大肠癌治疗^[28],美国癌症防治研究所应用60株细胞株作为新的因子,以PCR技术设计MDR₁/Pgp的表达,在39株细胞中检出MDR表达基准,尤其在肾癌和结肠癌有很高表达水平.一般来说,由Pgp含量较高的组织发生肿瘤,其MDR₁/Pgp表达水平也较高,而未经治疗的肺癌、乳癌、食管癌等Pgp表达阴性,说明由MDR₁过度表达组织癌变时,其MDR₁基因也表达^[29-32].在大肠癌的治疗过程中,MDR给临床化疗带来许多困难,国内外学者对MDR作了大量的研究工作,近年来,由于使用了更有效的化疗药物,同时制订了更完备的联合化疗方案,使大肠癌患者化疗的疗效得到了稳定的提高,在临床很多患者经过最初的化疗后,最终产生MDR,从而使临床化疗失败,但如何解决MDR方面的诸多问题,还处于探索阶段.

MDR是耐药的重要形式,大肠癌的MDR是一种复杂现象,可能包括MRP基因和MDR1基因,MDR是大肠癌化疗失败的主要原因,MDR的表达水平与大肠癌细胞对化疗药物的耐受性相关,所以,通过对MDR的发生机制的研究,以反映大肠癌患者对药物敏感程度,以指导临床医生选择合理的化疗方案.MDR作为一种Pgp过度表达,是临床医生在大肠癌的化疗遇到的技术难关.

4 建立耐药细胞株注意事项

4.1 材料准备 目前,临床建立许多种耐药细胞株,选择亲代细胞和药物应与临床应用具有相关性,试剂和溶液配制严格科学性和严密性.

4.2 建株方法选择 耐药细胞株建立一般分2种方法^[17],一是逐步增加药物浓度的方法作用于亲代细胞,培养建株;二是间断大剂量浓度药物作用于亲代细胞建株.无论是持续或间断诱导都应以与临床周期性化疗相配套,所建立的耐药细胞株更好模拟化疗后患者出现耐药情况,更适合研究MDR模型.

4.3 结果判定 临床建立耐药细胞株^[13-19],采用细胞形

态学、超微结构观察、细胞生长曲线测定、 IC_{50} (the 50 % inhibition concentration)测定、染色体核型分析法等, Yang et al^[17]应用基因扩增仪测定所建立的耐药细胞系 MDR₁, 从分子水平上探讨 MDR 机制, 从而为临床MDR逆转及化疗增敏剂应用提供更加理想的实验基础。

总之, 耐药细胞株的建立, 为临床研究MDR机制提供良好模型, 为耐药逆转剂研究提供了一定的途径, 但如何把耐药细胞株建立更好与临床肿瘤化疗产生的MDR有机结合起来, 探讨其MDR机制还有待于进一步完善。对耐药细胞株的各项检测方法有待于进一步研究。大量的体外耐药细胞株建立, 为进行有效的临床化疗耐药机制试验作了准备。各种耐药逆转剂发现, 可以提高肿瘤细胞内药物浓度, 但无论是何种耐药逆转剂, 对肿瘤细胞内药物浓度只是部分逆转, 提示我们有必要筛选更有效的逆转药物。随着高效逆转剂的不断发现, 并逐步应用于临床, 各种耐药细胞株的建立, 肿瘤化疗的耐药性将被克服。

5 参考文献

- Furukawa T, Cuelife JS, Sparrtt WJ. A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hypsthermochemotherapy to prevent the colon recurrence of rectal cancer. *Anticancer Res* 1993;13:287-291
- Mori M, Mimori K, Ueo H, Karimine N, Barnard GF, Sugimachi K, Akigoshi T. Molecular detection of circulating solid carcinoma cell in the peripheral blood: the concept of early systemilc disease. *Int J Cancer* 1996;68:739-743
- 卿三华, 周锡庚, 周正端, 齐德林, 姚明, 梁立德. 大剂量大容积 5 - 氟尿嘧啶腹腔化疗治疗结直肠癌的实验和临床研究. *中华肿瘤杂志* 1996;18:92-95
- Almquist KC, Loe DW, Hipfner DR, Mackie JE, Cole SP, Deeley RG. Characterization of the M_r190 000 multidrug resistance protein (MRP) in drug- selected and transfected human tumor cell. *Cancer Res* 1995;55:102-110
- Peters PJ, Geuze HJ, van der Donk HA, Borst J. A new model for lethal hit delivery by cytotoxic T lymphocytes. *Immunol Today* 1990;11:28-32
- Gewirtz DA. Does bulk damage to DNA explain the cytostatic and cytotoxic effects of Topoisomerase II inhibition? *Biochem Pharmacol* 1991;42:2253-2258
- Sela S, Husain SR, Pearson JW, Longo DL, Rahman A. Reversal of multidrug resistance in human colon cancer cells expressing the human MDR1 gene by liposomes in combination with monoclonal antibody or verapamil. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:123-128
- Musto P, Melillo L, Lombardi G, Matera R, di Giorgio G, Carotenuto M. High risk of early resistente relapse for leukaemic patients with presence of multidrug resistance associated P-glycoprotein positive cells in complete remission. *Br J Haemtol* 1991;22:50-53
- Weinstein RS, Jakate SM, Dominguez JM, Lebovitz MD, Koucis SK, Koukoulis GK, Kuszak JR, Klusensl F, Grogan TM, Saclarides TJ, Roninson IB, Coon JS, Dominguez JM. Relationship of the expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human colon carcinoma to local tumor aggreeiveness and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51:2720-2726
- Filipits M, Suchomel RW, Dekan G, Stiglbauar W, Haider W, Depisch D, Pirker R. Expression of the multidrug resistance-associated protein gene incolorectal carcinomas. *Brit J Cancer* 1997;75:208-213
- Versantvoort CH, Broxtermun HJ, Bagri T, Scheper RJ, Twentyman PR. Regulation by glutathion of drug transport in multidrug-resistant human lung tumous cell lines overexpressing multidrug resistance-associated protein. *Br J Cancer* 1995;72:82-89
- Chuman Y, Sumizawa T, Takebayashi Y, Niwa K, Yamada K, Haraguchi M, Furukawa T, Akiyama S, Aikou T. Expression of the multidrug-resistance-associated protein (MRP) gene in human colorectal, gastric and non-small-cell lung carcinomas. *Int J Cancer* 1996;66:274-279
- Broggini M, Grand M, Ubezio P, Geroni C, Giuliani FC, D'Incalci M. Intracellulae doxorubicn concentrations and drug-induced DAN damage in a human colon adenocarcinoma cell line and in a drug-resistant subline. *Biochem Pharmacol* 1988;37:4423-4431
- Sommers CL, Walker-Jones D, Heckford SE, Worland P, Valverius E, Clark R, McCormick F, Stampfer M, Abularach S, Gelmann EP. Vimentin rather than keratin expression in some hormone-independent breast cancer cell lines and in oncogene-transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1989;49: 4258-4263
- 栾凤君, 杨纯正, 马建国, 刘瑞林, 齐静. 一株人红细胞多药耐药细胞系(K₅₆₂/A₀₂)的建立及其耐药特性的研究. *中华肿瘤杂志* 1993;15:101-103
- 蔡学君, 张学庸, 樊代明. 胃癌耐药细胞株耐药谱的体外实验. *第四军医大学学报* 1994;15:86-88
- Yang LY, Trujillo JM. Biological chracterization of multidrug-resistant human colon carcinoma sublines induced/selected by two methods. *Cancer Res* 1990;50:3218-3225
- Iwahashi T, Okochi E, Ariyoshi K, Watabe H, Amann E, Mori S, Tsuruo T, Ono K. Specific targeting and killing activities of anti-glycoprotein monoclonal antibody MRK16 directed against intrinsically multidrug-resistant human colorectal carcinoma cell lines in the nude mouse model. *Cancer Res* 1993;53:5475-5482
- Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognsis of node positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-1861
- 敖朝晖, 卢圣栋. 现代分子生物学技术. 北京: 高等教育出版社, 1993:408
- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplaek DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acacl Sci USA* 1987;84:265-269
- Almquist KC, Loe DW, Hipfer DR, Mackie JE, Cole SP, Deeley RG. Characterization of the M_r190 000 multidrug resistance protein (MRP) in drug-selected and transfected human tumor cell. *Cancer Res* 1995;55:102-110
- Broxterman HJ, Feller N, Kuiper CM, Bover E, Versantvoort CH, Teerlink T, Pinedo HM, Lankelma J. Correlation between functional and molecular analysis of mdr1 P-glycoprotein in human solid-tumor xenografts. *Int J Cancer* 1995;61:880-886
- Chan HS, Grogan TM, DeBoer G, Haddad G, Gallie BL, Ling V. Diagnosis and reversal of multidrug resistance in paediatric cancers. *Eur J Cancer* 1996;32A:1051-1056
- Xie XY, Robb D, Chow S, Hedley DW. Discordant P-glycoprotein antigen expression and transport function in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995;9:1882-1887
- Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Laisl-Gazdar A, Pirker R, Green A, Crist W, Brodeur GM. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-124
- Walther W, Stein U, Pfell D. Gene transfer of human TNF alpha into glyobla stoma cells peimits modulation of mdr₁ expression and potentiation of chemosensitivity. *Int J Cancer* 1995;61:832-839
- Alvarez M, Paul K, Monks A, Hose C, Lee JS, Weinstein J, Graver M, Bates S, Fojo T. Generation of a drug resistance profile byquantitation of mdr¹ /p-Glycoprotein in the cell lines of the national cancer institute anticancer drug screen. *J Clin Invest* 1995;95:2205-2214
- Cordon C, Cordon C, O' boccia J. Expression of the multidrug gene product P-Gycoprotein in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cyto* 1990;38:1277-1281
- Germann UA. P-glycoprotein :a mediator of multidrug resistance in tumour cells. *Eur J Cancer* 1996;32A:927-944
- Ford JM. Experimental reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by pharmacological chemosensitisers. *Eur J Cancer* 1996;32A:1001
- Charpin C, Vielh P, Duffaud F, Devictor B, Andrac L, Lavaut MN, Allasia C, Horschowski N, Piana L. Quantitative immunocytochemical assays of P-glycoprotein in breast carcinomas :correlation to messenger RAN expression and to immunohistochemical prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1539-1545



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

