

# 胃癌耐药机制研究进展

王俊普, 李景和, 王宽松

## ■背景资料

胃癌发病率及死亡率居恶性肿瘤第2位, 且发病率在国内有逐年上升趋势。目前手术和化疗对胃癌的治疗具有很重要的作用, 然而一直以来包括胃癌在内的肿瘤化学治疗遇到一个很大瓶颈-耐药, 特别是多药耐药(MDR), 且MDR是影响化疗疗效的关键问题之一。如能攻克将给广大胃癌患者带来福音。

王俊普, 李景和, 王宽松, 中南大学湘雅医学院病理学系 湖南省长沙市 410078

教育部博士点新教师基金资助项目, No. 20070533099

湖南省自然科学基金资助项目, No. 09JJ3040

湖南省科技计划项目资助项目, No. 2008FJ3135

中南大学研究生创新基金

作者贡献分布: 本文由王俊普综述; 李景和与王宽松审校。

通讯作者: 李景和, 副教授, 410078, 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医学院病理学系, wjp6662008@163.com

电话: 0731-84327291

收稿日期: 2009-07-19 修回日期: 2009-08-27

接受日期: 2009-08-31 在线出版日期: 2009-09-18

## Advances in mechanisms of drug resistance in gastric cancer

Jun-Pu Wang, Jing-He Li, Kuan-Song Wang

Jun-Pu Wang, Jing-He Li, Kuan-Song Wang, Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, Hunan Province, China

Supported by: the Doctoral Fund of Ministry of Education of China, No. 20070533099; the Natural Science Foundation of Hunan Province of China, No. 09JJ3040; the Plan Program of Science and Technology of Hunan Province, No. 2008FJ3135; and the Innovation Foundation of Central South University

Correspondence to: Professor Jing-He Li, Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, Hunan Province, China. wjp6662008@163.com

Received: 2009-07-19 Revised: 2009-08-27

Accepted: 2009-08-31 Published online: 2009-09-18

## Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world and has high mortality and morbidity. Although some progress has been made in the treatment of gastric cancer, it is still the main cause of death in cancer patients. Drug resistance is a major obstacle to successful chemotherapy for gastric cancer. In this article, we will review the mechanisms of drug resistance in gastric cancer.

Key Words: Tumor; Gastric cancer; Drug resistance

Wang JP, Li JH, Wang KS. Advances in mechanisms of drug resistance in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(26): 2692-2699

## 摘要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率与发病率都很高。虽然胃癌的治疗取得了一定的进展, 但仍然是导致癌症患者死亡的主要原因之一, 影响化疗疗效的关键问题之一是胃癌的耐药。本文较为全面地综述了胃癌耐药的机制。

关键词: 肿瘤; 胃癌; 耐药

王俊普, 李景和, 王宽松. 胃癌耐药机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2692-2699

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2692.asp>

## 0 引言

胃癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率居恶性肿瘤第2位<sup>[1-4]</sup>, 且发病率在国内有逐年上升趋势。目前手术对大部分胃癌患者有效, 而化学治疗在胃癌尤其是晚期胃癌患者的综合性治疗中具有重要作用<sup>[5-6]</sup>, 然而一直以来包括胃癌在内的肿瘤化学治疗遇到一个很大瓶颈-耐药, 特别是多药耐药(multi-drug resistance, MDR)<sup>[7-9]</sup>。胃癌耐药机制的研究一直是国内外的热点, 现就胃癌耐药的相关机制研究现状综述如下。

## 1 胃癌耐药的分类

胃癌细胞对药物的耐受性可分为2大类<sup>[10]</sup>: 原药耐药和MDR, 原药耐药是指肿瘤细胞只对某种特定结构和功能的药物产生耐药, 而对其他药物不产生交叉耐药, 如5-氟尿嘧啶(5-FU)和抗代谢药等; MDR是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药后, 对其他多种结构不同、作用靶位不同的抗肿瘤药物也有耐药性。如生物碱类抗癌药物(紫杉醇等), 蒽环类抗癌抗生素(阿霉素和柔红霉素), 鬼臼毒素类(VP-16和VM-26)等都极易发生MDR。MDR比原药耐药有“四更”: 更常见、形成机制更复杂和后果更严重, 同时更引起重视。MDR又可分为原发性耐药(primary resistance)和获得性耐药(acquired resistance), 前者是指第1次化疗时既存在的肿瘤细胞耐药; 后

## ■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

者是指在多次化疗中由于药物反复诱导使肿瘤细胞产生耐药。

## 2 胃癌耐药的主要机制

**2.1 MDR** MDR产生机制极其复杂, 总的来说肿瘤的MDR机制大致有<sup>[11-14]</sup>: (1)药理耐药(pharmacological resistance): 指由于机体对药物的影响导致肿瘤细胞外药物有效浓度降低而形成的耐药。(2)生化耐药: 指肿瘤细胞的遗传性和生化特性发生复杂的变化, 致使肿瘤细胞通过不同的机制对药物产生耐药, 主要包括: (1)细胞内药物外排及胞内药物重分布: 涉及多药耐药基因(multi-drug resistance 1, MDR1)、多药耐药相关蛋白(multi-drug resistance related protein, MRP)、肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)等。(2)启动细胞内解毒系统: 主要有P450家族、GSH/GST(glutathione/glutathione S transferase)等。(3)通过细胞内药物靶酶的水平改变或细胞内酶与药物的亲和力改变而导致的靶耐药, 主要有微管蛋白、Topo II、二氢叶酸还原酶等。(4)细胞修复DNA损伤能力增强: 主要有P53基因与关卡滞留(checkpoint arrest)、错配修复(mismatch repair, MMR)、O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤DNA转移酶、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、碱基切除修复(base excision repair, BRE)等的参与。(3)细胞凋亡耐药: 是指促凋亡基因的缺失或抗凋亡基因的过度表达导致肿瘤细胞耐受凋亡而对化疗耐药。(4)其他机制: 机体内器官微环境、微量元素等因素导致的肿瘤细胞耐药。

### 2.2 肿瘤耐药的具体机制

**2.2.1 细胞膜的“药泵”效应:** 细胞膜上存在着—类膜转运蛋白, 他们承担着细胞膜内外物质交换、物质代谢、保护细胞的正常生理功能。在肿瘤细胞细胞膜上起到泵功能的这类蛋白的高表达会把抗肿瘤药物“泵”出细胞外或囊泡隔离, 导致细胞内药物浓度降低或药物分布改变从而导致肿瘤细胞的耐药。这类转运蛋白属于ABC超家族蛋白, 是一类跨膜蛋白, 在体内分布广泛, 可转运肽类、内源性脂质、核苷酸、代谢性药物、霉素等。ABC膜转运蛋白有2种形式<sup>[15]</sup>: 一种为全转运蛋白, 以P-gp及MRP为代表, 由2个同源部分组成, 每个部分含有一个三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合域和一个跨膜的疏水区域, 二个同源部分由一次接触反应所必需的灵活连接区域所连接; 另一种形式

为半转运蛋白, 以乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)为代表, 由一个ATP结合域及一个疏水性的跨膜结构疏水区域, 他需与其他转运分子形成二聚体或多聚体活性蛋白而发挥作用。在肿瘤耐药上发挥重要作用的主要有膜转运蛋白P-gp、MRP、肺癌耐药蛋白LRP和BCRP等几类, 除LRP外, 均属于转运蛋白超家族成员。但是研究已经证实并非所有的胃癌细胞或组织都表达这些转运蛋白<sup>[16-19]</sup>。

**2.2.2 细胞内的解毒效应:** 细胞内的解毒系统主要是指细胞内的某些酶能够对外来毒素及中间代谢产物进行转化而解毒。在肿瘤细胞内诱导药物的失活以产生耐药, 比如二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase, GST)和P450家族等均可引起代谢耐药; 细胞内的解毒系统研究较多的主要包括GSH及相关酶, 如GST和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione, GSH-Px)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)。谷胱甘肽转移酶(GSTS)中, GST-II起主要耐药作用, 能促进谷胱甘肽与底物结合成水溶性更强、更易排出的复合物, 当其表达增加时药物外排作用增强, 从而产生耐药性。

**2.2.3 药物靶点的改变:** 药物靶诱导的耐药是指通过改变肿瘤细胞内药物作用靶点的水平或者改变细胞内酶与药物的亲和力而诱导的耐药, 比如Topo II和微管蛋白等。最常见的Topo II是一种DNA拓扑异构酶; 通过Topo II介导的非经典多药耐药(atypical multi-drug resistance)的机制有: Topo II活性降低, 可导致药物通过Topo II介导的抗肿瘤作用降低; Topo II抑制剂本身就可以引起Topo II突变而影响自身的功能, 导致耐药的产生; 另外一条途径是DNA Topo II羟基磷酸化使药物、酶和DNA间的作用关系受到干扰继而产生耐药。微管蛋白功能和结构发生改变导致肿瘤细胞对紫杉类药物敏感性降低, 如点突变、微管动力学改变、微管不能正常聚合等。

**2.2.4 DNA修复功能增强:** 许多化疗药物通过靶向性破坏肿瘤细胞的DNA而遏制肿瘤的生长, 但肿瘤细胞可通过增强DNA修复的过程来诱导耐药。其主要途径有: O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶能够一步完成DNA修复过程, 其主要修复有烷化剂导致的DNA损伤; O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶在正常组织中有表达, 但表达率较

### ■ 研发前沿

胃癌的耐药现象一直是困扰临床治疗的一个棘手的问题。胃癌耐药机制的研究对于基础和临床都是重要的课题。虽然目前对耐药基因的结构、功能、活化机制等方面进行了广泛的研究, 已认识到肿瘤耐药性可能是多因素、多机制共同作用的结果, 但至今仍未完全探明胃癌耐药的详尽机制。

## ■相关报道

杨磊 *et al* 认为胃癌患者P-gp表达率与性别、年龄、组织学类型、分化程度、临床分期无相关性,与化疗疗效呈负相关;于冬青 *et al* 发现MRP作为一种防御机制在正常胃黏膜上高度表达(90.0%),而在胃癌组织的表达(92.2%)高于正常胃黏膜,并且MRP在胃癌中的表达率明显高于胃炎组织与癌旁组织;目前,许多研究认为在胃癌的MDR中,MRP的表达率在MRP、LRP和P-Gp三者中是最高的,MRP较P-gp具有更为重要的作用,因此检测MRP对于化疗方案的选择有重要意义。

低,在消化系肿瘤中表达较高<sup>[20]</sup>。NER是细胞内DNA在受到化疗药物、紫外线照射时的一种基本DNA修复手段,主要在修复DNA片段大片损伤时发挥作用,过程主要有损伤DNA的识别、切除、修复和连接,涉及共30多种蛋白<sup>[10,21]</sup>,由于其只对烷化剂和铂类等攻击DNA分子的化疗药物耐药,而烷化剂和铂类是治疗胃癌的重要药物,故NER在胃癌耐药中占有重要地位。

DNA错配修复(mismatch repair, MMR)也是一种常见的DNA修复机制,能修复各种因素所致的碱基错配、小片段插入或缺失、小环形成等形式的DNA损伤和基因结构异常。作为看家基因MMR家族目前发现的有hMSH1、hMSH2、hMSH3和hMSH6等基因,其中hMSH1和hMSH2与消化系肿瘤的发生关系密切<sup>[22]</sup>,因此DNA错配修复基因的缺乏,尤其是hMLH1和hMSH2,导致对氟嘧啶、6-硫鸟嘌呤以及铂类化合物的耐受<sup>[23-24]</sup>;另外,过多运动失调性毛细血管扩张症基因突变体(ataxia telangiectasia mutated, ATM)/运动失调性毛细血管扩张症基因突变体和Rad3相关基因(ATM- and Rad3-related gene, ATR)、DNA修复蛋白(O<sup>6</sup>-二烷基鸟嘌呤DNA烷基转移酶)以及DNA依赖蛋白激酶催化亚单位(DNA dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-Pkcs)表达的细胞对DNA损害物质(如烷化剂、顺铂)的敏感性降低<sup>[25]</sup>。

2.2.5 细胞凋亡途径异常: 凋亡诱导的耐药是指通过改变肿瘤细胞执行程序性细胞死亡的能力或改变细胞凋亡通路诱导的耐药,其主要机制有: 促凋亡基因的缺失或抗凋亡基因的过度表达。某些是能促进凋亡的蛋白,如果这些蛋白表达减少,则细胞耐药性会增强,如P53、Fas/Apo1、Bax及DR5等;某些蛋白是抑制凋亡蛋白,使细胞停滞在某一周期,如果这些蛋白过度表达,则细胞耐药性也会增强,如P21、Gadd45等<sup>[27]</sup>。

P53是凋亡调节系统里最重要的关键性因子,在这个系统中起到了枢纽作用。P53基因是一个转录因子,具有调控细胞周期G<sub>1</sub>/S关键点,抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用,对于维护细胞DNA复制的准确性至关重要。P53能够激活P21、Gadd45等细胞周期阻滞因子,也能够激活Fas、Bax这些凋亡诱导因子。P53基因是肿瘤中最易发生突变的抑癌基因,野生型P53基因突变后丧失了细胞周期阻滞和诱导凋亡的功能;Bcl-2具有抗凋亡功能,过度表达导致对多种化

疗药物耐药; Fas是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员之一, Fas与FasL的结合可引起细胞凋亡途径的激活,杀死肿瘤细胞, Fas表达低下或Fas受体缺乏的肿瘤细胞则阻断Fas/FasL系统的传导,导致对凋亡的耐受。P53、Bcl-2和Fas的异常表达可见于各种消化系肿瘤,凋亡异常是消化系肿瘤耐药的另一重要机制<sup>[10]</sup>。

2.2.6 细胞微环境的改变: 宿主微环境对肿瘤细胞的多药耐药有重要影响<sup>[28]</sup>。一些微量元素,如硒、铁、锌、钙、镁等元素在肿瘤中可通过GST、MDR等调节肿瘤耐药,改善微量元素水平可降低或提高肿瘤细胞的耐药性,影响肿瘤的治疗效果。在体外研究中发现pH值、温度、氧分压和基质营养条件、肿瘤的大小等也均能影响肿瘤对化疗的敏感性; 如Yang *et al*<sup>[29]</sup>的研究表明,细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(EMM PR NI)的抗体能有效抑制耐药肿瘤细胞在体外增殖。

2.2.7 其他: 胃癌像其他肿瘤一样耐药的发生机制非常复杂,还有很多在体内外研究中已经证实和尚处在研究中的许多耐药的相关机制。如可溶性耐药相关钙结合蛋白基因(Sorcin)的过表达,研究表明其是重要的MDR相关基因<sup>[30]</sup>; 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活性增高加速P-gp磷酸化,进而P-gp泵功能增强; 另外研究发现耐阿霉素胃癌细胞株SGC790/ADR的Prion蛋白(prion protein, PrPc)基因高表达,表现为细胞对阿霉素的累积增加和外排减少。PrPc也可以抑制阿霉素诱导的细胞凋亡和Bcl-2、Bax基因的表达,提示可能是其相关耐药形成的另一途径<sup>[31]</sup>,证实了细胞因子诱导凋亡抑制剂1(cytokine-induced apoptosis inhibitor 1, CIAIPIN-1)与MDR的关系<sup>[32]</sup>; Ras原癌基因、P53突变和热休克因子等可通过诱导或增强MDR1的表达而致耐药; 肝豆状核变性基因铜转运P型三磷酸腺苷酶胃癌细胞中通过其铜转运泵转运顺铂而介导铂类耐药; 胃癌中的P38分裂原激活蛋白激酶调节MDR1介导的耐药; 转录相关锌带蛋白基因也可参与胃癌细胞株的MDR等。总之,如前所述许多机制参与胃癌耐药,但是所有这些中P-gp的过表达是MDR的最主要机制<sup>[33-34]</sup>。

## 3 胃癌耐药的主要相关基因及蛋白

3.1 MDR基因与P-gp P-gp是Juliano与Ling *et al* 于1976年在中国仓鼠卵巢细胞膜上发现一种高表达磷酸化跨膜糖蛋白,由MDR1编码<sup>[35]</sup>,相对分子质量为170 kDa,称之为P-gp。MDR1定位于

染色体7q21.1, 全长330 kb<sup>[34]</sup>, 他由28个外显子组成, 含有一个开读码框架, 起始密码为ATG, MDR1的转录产物为4.5 kb的mRNA. P-gp含1280个氨基酸, 由2个同源片段组成, 每一片段又各含有6个跨膜的极度疏水区(transmembrane domain, TMD)和1个包含高度保守的ATP结合域的亲水区(nucleotide binding domain, NBD), 中间由一个弹性连接多肽相连. NBD是P-gp外排功能所必需的, 其有2个ATP结合位点, 每个ATP位点都可以水解ATP. P-gp在ATP的参与下识别并结合药物后, 1个ATP结合位点活化, 水解ATP, 蛋白构象改变, 释放底物到细胞外. 随后, 第2个ATP水解, 其又恢复到原状态, 循环利用, P-gp构象发生变化, 在其中部形成通道, 可使中性或阳离子疏水性药物直接通过并排出细胞外<sup>[36-37]</sup>.

P-gp在许多正常组织中有表达, 其在正常胃黏膜中表达与否尚未有统一意见, 但其在胃癌细胞中的表达率很高<sup>[40]</sup>. 研究显示P-gp在胃癌中均有不同程度的表达, 且与肿瘤生物学行为有一定关系<sup>[67-69]</sup>及与胃癌的分期有密切的关系<sup>[41]</sup>, 分化好的胃癌比分化差的表达水平高<sup>[70]</sup>. 许多研究还显示P-gp的表达水平与化疗的敏感性呈明显的负相关<sup>[42]</sup>; 但杨磊 *et al*认为胃癌患者P-gp表达率与性别、年龄、组织学类型、分化程度、临床分期无相关性, 与化疗疗效呈负相关<sup>[43]</sup>. 已有的证据说明胃癌中的MDR与P-gp的过度表达有密切的关系<sup>[38-39]</sup>. P-gp表达阳性的肿瘤细胞对亲脂性抗癌药物耐药, 如抗生素类、植物类、生物碱类, 对烷化剂、抗代谢类化疗药则敏感<sup>[44]</sup>.

**3.2 MDR相关蛋白基因及MRP** MRP是1992年Cole *et al*<sup>[45]</sup>在研究小细胞肺癌耐药株H69/ADR过程中发现的一种与MDR相关的跨膜转运蛋白, MRP是一种相对分子质量为190 kDa的膜蛋白, 由1531个氨基酸组成. MRP由3个疏水的跨膜区及2个核苷酸结合功能区, 疏水区有NH<sub>2</sub>-近端疏水区, 包括5个附加膜螺旋线, NH<sub>2</sub>-终点位于细胞质外, 是MRP介导转运的基础, 2个结合区结构有很大的差异. 编码MRP的基因定位于染色体16p13.1. MRP其可能通过4种方式降低胞内药物浓度: (1)识别转运谷胱甘肽和细胞毒药物耦合的底物, 经ATP参与, 直接将药物通过囊泡转运和胞吐方式排出, 步骤可能为: GSH合成→GSH与药物耦合形成转运复合物→MRP将药物泵出细胞外<sup>[46]</sup>, 此机制被称为“GS-X泵”<sup>[47]</sup>; (2)将药物转入亚细胞器, 间接影响药物分布, 降低核内浓

度; (3)通过改变离子通道活性, 从而改变细胞内环境pH值, 导致药物外排; (4)可使药物活性成分脱离其作用部位, 产生耐药<sup>[48-49]</sup>.

MRP广泛分布于人体的正常组织, 呈低水平表达, 主要定位于细胞膜, 也可分布于胞质中. 于冬青 *et al*<sup>[50]</sup>发现MRP作为一种防御机制在正常胃黏膜上高度表达(90.0%), 而在胃癌组织的表达(92.2%)高于正常胃黏膜, 并且MRP在胃癌中的表达率明显高于胃炎组织与癌旁组织<sup>[51-52]</sup>. 已有的研究证实<sup>[38-39]</sup>胃癌的MDR与MRP的过度表达有密切的关系. 目前, 许多研究认为在胃癌的MDR中, MRP的表达率在MRP、LRP和P-Gp三者中是最高的, MRP较P-gp具有更为重要的作用<sup>[53]</sup>, 因此检测MRP对于化疗方案的选择有重要意义<sup>[18]</sup>.

MRP特异性的转运底物是胞内与GSH共轭结合的化疗药物, 这也导致了其特有的耐药谱: 依托泊苷、柔红霉素、顺铂、米托蒽醌等<sup>[54]</sup>.

**3.3 肺耐药相关蛋白基因及LRP** 1993年Scheper *et al*<sup>[55]</sup>首先发现阿霉素(Adriamycin, ADM)诱导耐药的肺癌细胞株SW1573/2R120细胞高表达一种相对分子质量为120 kDa的蛋白, 命名为LRP. LRP基因已由Scheper *et al*克隆成功<sup>[56-57]</sup>. 1995年Scheper *et al*从纤维肉瘤HT1080/KR4耐药细胞的cDNA文库中分离出LRP基因cDNA, 其是全长为2688 bp的LRPcDNA, 包含一个开放阅读框, 编码896个氨基酸, 相对分子质量为100 kDa左右, 其基因定位于16号染色体短臂上(16p11.2), 距离MRP基因位点(16p13.1)约27 nm. Scheper *et al*还发现LRP基因与黏菌和褐鼠中编码穹隆体主蛋白(majorvault protein, MVP)的基因高度同源, 与黏菌MVP(843个氨基酸)57%的序列相同, 与褐鼠MVP(895个氨基酸)87%的序列相同, 由此推断LRP为人的MVP<sup>[58-59]</sup>. 大多数学者赞同Scheper的观点<sup>[59]</sup>, 认为LRP可能通过3种机制引起MDR: (1)他可以阻止以细胞核为靶点的药物通过核孔进入细胞核; (2)可使进入细胞核的药物在发生药效前被泵出细胞核; (3)也可使细胞质中的药物进入囊泡, 并通过胞吐作用排出细胞外.

LRP在人正常组织和肿瘤细胞中广泛分布且具有组织特异性. 用免疫组织化学方法研究发现LRP在正常组织和肿瘤细胞中广泛分布, 在胃癌时LRP仅在胃癌细胞质中表达. 许多研究显示LRP在胃癌组织中的高表达与肿瘤耐药密切相关. Yu *et al*<sup>[60]</sup>报道在胃肠道肿瘤中, LRP

#### ■名词解释

**多药耐药(MDR):**是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药后, 对其他多种结构不同、作用靶位不同的抗肿瘤药物也有耐药性. MDR可分为原发性耐药(primary resistance)和获得性耐药(acquired resistance), 前者是指第1次化疗时既存在的肿瘤细胞耐药; 后者是指在多次化疗中由于药物反复诱导使肿瘤细胞产生耐药.

## ■同行评价

本文从胃癌耐药分类、机制、主要相关基因和蛋白层次详细阐述,有一定的借鉴价值。

的阳性表达率明显高于正常胃肠道组织。LRP在胃癌中表达的一个特点是在高分化腺癌中表达高于低分化腺癌和黏液癌,提示胃高、中分化腺癌比胃低分化癌更易产生耐药性<sup>[10]</sup>。另外, Schuurhuis *et al*<sup>[61]</sup>研究61种癌细胞中发现LRP在78%的细胞系为阳性,且除对传统抗肿瘤药物(如阿霉素、长春新碱、丝裂霉素等)产生耐药外,甚至对铂类、烷化剂等也产生耐药。

**3.4 BCRP及其基因** 1998年Doyle *et al*<sup>[62]</sup> RNA指纹分析研究比较人乳腺癌耐药细胞株MCF-7/AdrVp细胞系与其父系细胞MCF-7细胞系的全部mRNA序列,发现MCF-7/AdrVp细胞中有一种2.4 kb大小的mRNA过度表达,该基因位于人类4q22上,编码一种含633个氨基酸残基、相对分子质量为72.6 kDa的跨膜转运蛋白,称之为BCRP。BCRP是一种磷酸化蛋白,属于半转运蛋白,仅有6个 $\alpha$ 螺旋和1个ATP结合位点,多在细胞膜上以同源二聚体的形式发挥作用。其耐药的主要机制可能是参与膜内外药物转运,而不是改变药物在胞内细胞器中的分布,但其确切机制有待于进一步研究。

目前认为BCRP定位于细胞膜,在正常组织中的分布较广泛,主要分布于具有分泌、排泄功能的组织。对于BCRP在胃癌细胞中的表达情况,国内外学者有分歧:朱文兴 *et al*<sup>[63]</sup>在术前未化疗的20例胃癌组织中均未检测到BCRP的表达,而国外的一些研究显示BCRP在胃癌组织中有较低的表达<sup>[64-65]</sup>。目前,有关BCRP在胃癌中的研究才刚起步,一些问题有待深入研究。BCRP导致的耐药谱包括:(1)多柔比星、蒽环类抗生素;(2)拓扑替康、9-氨基喜树碱、SN238LRP;(3)烷化剂、铂类、多柔比星、长春新碱、丝裂霉素;(4)依托泊苷、紫杉醇、放线菌素D<sup>[65]</sup>。

**3.5 Topo II** 是一种能将DNA由一种拓扑异构体变为另一种拓扑异构体的酶,是存在于真核细胞中的一种重要核酶。具有切割、旋转和重接DNA的功能,还参与基因重组、转录、姐妹染色单体分离和DNA修复<sup>[66]</sup>。Topo II介导的非经典MDR主要机制为:Topo II基因突变;Topo II含量和活性异常;Topo II的磷酸化修饰。

研究显示Topo-II在胃癌中均有不同程度的表达,且与肿瘤生物学行为有一定关系<sup>[67-69]</sup>。贾长河 *et al*<sup>[70]</sup>报道在胃癌中Topo-II表达率为46.3%,并且Topo II的表达与肿瘤分化程度有关,Topo II在高中分化者中表达率低于其他非高中分化者。Topo-II介导的耐药谱包括天然或半天

然抗癌药如阿霉素、长春新碱、VP-16、羟基喜树碱等耐药<sup>[71]</sup>。

**3.6 GSH及其相关酶** GSH及其相关酶包括GST和GSH-Px及SOD,是胞内最重要的非蛋白巯基化合物。GST的增加可导致肿瘤的耐药,GST根据等电点的不同可分为碱性、中性、酸性3种。其中酸性GST(GST- $\pi$ )是肿瘤细胞和组织中最常见的同工酶,在许多耐药细胞特别是MDR表型的细胞中高表达。GST主要通过将GSH偶联到化疗药物上,增加毒性药物的外流而减少细胞毒性<sup>[72]</sup>。其作用机制是:(1)GST可催化GSH与亲电物质结合,防止药物代谢生成的活性氧类对膜脂质损伤;(2)GSH含量增多、GST活性增强增加药物的极性,使其毒性丧失;(3)GST还可通过清除细胞毒性代谢产物,阻止药物与靶细胞DNA结合等机制参与肿瘤细胞MDR的形成<sup>[73]</sup>。编码GST的基因由于其多态性可分为8种GSTs( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\kappa$ ,  $\Psi$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ),研究较多的是前4种,分别编码GSTA、GSTM、GSTP和GSTT 4个亚家族蛋白。每个亚家族蛋白中,根据编码的基因片断不同,又可分为几个亚类,如GSTA有GSTA1-A5<sup>[74]</sup>;其中等位基因的GSTA1的细胞比杂合的GSTA1细胞具有更强的化疗药物清除能力,显示更强的肿瘤耐药性<sup>[26]</sup>。

研究显示GST- $\pi$ 在胃癌中均有不同程度的表达,且与肿瘤生物学行为有一定关系<sup>[67-69]</sup>。贾长河 *et al*<sup>[70]</sup>研究发现GST- $\pi$ 在胃癌中的表达率为57.5%,GST- $\pi$ 的表达与分化程度无关,高中分化者与非高中分化者无显著差异。GST- $\pi$ 阳性者对烷化剂、蒽环类、铂类化合物等耐药<sup>[75]</sup>。

## 4 结论

胃癌的耐药现象一直是困扰临床治疗的一个棘手的问题,如果胃癌耐药机制得到彻底地阐明,无疑会对促进新药的发展和提高胃癌生存率及改善患者生活质量有极大地帮助,因此胃癌耐药机制的研究对于基础和临床都是重要的课题。虽然目前对耐药基因的结构、功能、活化机制等方面进行了广泛的研究,已认识到肿瘤耐药性可能是多因素、多机制共同作用的结果,但至今仍未完全探明胃癌耐药的详尽机制,所以需要基础和临床工作者不懈地进行系统科学地研究,我们深信终将能有效改善胃癌的化学治疗效果,给广大的胃癌患者带来福音。

## 5 参考文献

- 1 Albert C. Clinical aspects of gastric cancer. In:

- Rustgi AK, eds. *Gastrointestinal cancer: Biology, diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1995: 197-216
- 2 Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii31-ii36
- 3 Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20
- 4 Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SZ, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2400-2403
- 5 Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 274s-275s
- 6 Roth AD. Chemotherapy in gastric cancer: a never ending saga. *Ann Oncol* 2003; 14: 175-177
- 7 Choi JH, Lim HY, Joo HJ, Kim HS, Yi JW, Kim HC, Cho YK, Kim MW, Lee KB. Expression of multidrug resistance-associated protein1, P-glycoprotein, and thymidylate synthase in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and doxorubicin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Br J Cancer* 2002; 86: 1578-1585
- 8 Ludwig A, Dietel M, Lage H. Identification of differentially expressed genes in classical and atypical multidrug-resistant gastric carcinoma cells. *Anticancer Res* 2002; 22: 3213-3221
- 9 Kowalski P, Stein U, Scheffer GL, Lage H. Modulation of the atypical multidrug-resistant phenotype by a hammerhead ribozyme directed against the ABC transporter BCRP/MXR/ABCG2. *Cancer Gene Ther* 2002; 9: 579-586
- 10 金懋林. 消化系统恶性肿瘤化学治疗. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 67-75
- 11 El-Osta A, Kantharidis P, Zalcberg JR, Wolffe AP. Precipitous release of methyl-CpG binding protein 2 and histone deacetylase 1 from the methylated human multidrug resistance gene (MDR1) on activation. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 1844-1857
- 12 Shiraki N, Okamura K, Tokunaga J, Ohmura T, Yasuda K, Kawaguchi T, Hamada A, Nakano M. Bromocriptine reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in tumor cells. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 209-215
- 13 Walther W, Stein U, Schlag PM. Use of the human MDR1 promoter for heat-inducible expression of therapeutic genes. *Int J Cancer* 2002; 98: 291-296
- 14 Grant DF, Bessho T, Reardon JT. Nucleotide excision repair of melphalan monoadducts. *Cancer Res* 1998; 58: 5196-5200
- 15 Bunting KD. ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells. *Stem Cells* 2002; 20: 11-20
- 16 Gürel S, Yerci O, Filiz G, Dolar E, Yilmazlar T, Nak SG, Gülten M, Zorluoğlu A, Memik F. High expression of multidrug resistance-1 (MDR-1) and its relationship with multiple prognostic factors in gastric carcinomas in patients in Turkey. *J Int Med Res* 1999; 27: 79-84
- 17 Yeh KH, Chen CL, Shun CT, Lin JT, Lee WJ, Lee PH, Chen YC, Cheng AL. Relatively low expression of multidrug resistance-1 (MDR-1) and its possible clinical implication in gastric cancers. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 274-278
- 18 Alexander D, Yamamoto T, Kato S, Kasai S. Histopathological assessment of multidrug resistance in gastric cancer: expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein, and lung-resistance protein. *Surg Today* 1999; 29: 401-406
- 19 Takebayashi Y, Akiyama S, Natsugoe S, Hokita S, Niwa K, Kitazono M, Sumizawa T, Tani A, Furukawa T, Aikou T. The expression of multidrug resistance protein in human gastrointestinal tract carcinomas. *Cancer* 1998; 82: 661-666
- 20 Yin D, Xie D, Hofmann WK, Zhang W, Asotra K, Wong R, Black KL, Koeffler HP. DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase: promoter hypermethylation associated with decreased expression and G:C to A:T mutations of p53 in brain tumors. *Mol Carcinog* 2003; 36: 23-31
- 21 Andressoo JO, Hoeijmakers JH, Mitchell JR. Nucleotide excision repair disorders and the balance between cancer and aging. *Cell Cycle* 2006; 5: 2886-2888
- 22 Valentini AM, Armentano R, Pirrelli M, Caruso ML. Chemotherapeutic agents for colorectal cancer with a defective mismatch repair system: the state of the art. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 607-618
- 23 Torchilin VP. Drug targeting. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11 Suppl 2: S81-S91
- 24 Willis M, Forssen E. Ligand-targeted liposomes. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 29: 249-271
- 25 Gregoriadis G, Senoir J, Poste G. Targeting of Drugs with Synthetic Systems. London: Plenum Press, 1996: 209-219
- 26 Kusama M, Kubota T, Matsukura Y, Matsuno K, Ogawa S, Kanda Y, Iga T. Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. *Clin Chim Acta* 2006; 368: 93-98
- 27 Tolomeo M, Simoni D. Drug resistance and apoptosis in cancer treatment: development of new apoptosis-inducing agents active in drug resistant malignancies. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002; 2: 387-401
- 28 Elliott T, Sethi T. Integrins and extracellular matrix: a novel mechanism of multidrug resistance. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 449-459
- 29 Yang JM, Xu Z, Wu H, Zhu H, Wu X, Hait WN. Overexpression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in multidrug resistant cancer cells. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 420-427
- 30 Zhou Y, Xu Y, Tan Y, Qi J, Xiao Y, Yang C, Zhu Z, Xiong D. Sorcin, an important gene associated with multidrug-resistance in human leukemia cells. *Leuk Res* 2006; 30: 469-476
- 31 Du J, Pan Y, Shi Y, Guo C, Jin X, Sun L, Liu N, Qiao T, Fan D. Overexpression and significance of prion protein in gastric cancer and multidrug-resistant gastric carcinoma cell line SGC7901/ADR. *Int J Cancer* 2005; 113: 213-220
- 32 Hao Z, Li X, Qiao T, Du R, Hong L, Fan D. CIAPIN1 confers multidrug resistance by upregulating the expression of MDR-1 and MRP-1 in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 261-266
- 33 Nobili S, Landini I, Giglioni B, Mini E. Pharmacological strategies for overcoming multidrug resistance. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 861-879
- 34 Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 273-286
- 35 Meschini S, Calcabrini A, Monti E, Del Bufalo D, Stringaro A, Dolfini E, Arancia G. Intracellular



- P-glycoprotein expression is associated with the intrinsic multidrug resistance phenotype in human colon adenocarcinoma cells. *Int J Cancer* 2000; 87: 615-628
- 36 Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33
  - 37 Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 48-58
  - 38 Stein U, Lage H, Jordan A, Walther W, Bates SE, Litman T, Hohenberger P, Dietel M. Impact of BCRP/MXR, MRP1 and MDR1/P-Glycoprotein on thermoresistant variants of atypical and classical multidrug resistant cancer cells. *Int J Cancer* 2002; 97: 751-760
  - 39 Lin HL, Liu TY, Wu CW, Chi CW. Berberine modulates expression of *mdr1* gene product and the responses of digestive track cancer cells to Paclitaxel. *Br J Cancer* 1999; 81: 416-422
  - 40 Wallner J, Depisch D, Gsur A, Götzl M, Haider K, Pirker R. MDR1 gene expression and its clinical relevance in primary gastric carcinomas. *Cancer* 1993; 71: 667-671
  - 41 杨兆瑞, 吴晴, 陈嘉薇, 李大卫, 李淑霞. HIF-1 $\alpha$ 、JNK1、P-gp、MRP1和LRP蛋白在胃癌中的表达与临床病理及预后的关系. 第三军医大学学报 2007; 29: 1755
  - 42 Triller N, Korosec P, Kern I, Kosnik M, Debeljak A. Multidrug resistance in small cell lung cancer: expression of P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1 and lung resistance protein in chemonaive patients and in relapsed disease. *Lung Cancer* 2006; 54: 235-240
  - 43 杨磊, 王建红, 何松, 谭清和, 魏金芝, 陈冬梅. TS、P-gp在胃癌组织的表达及临床意义. 现代肿瘤医学 2008; 16: 1737-1739
  - 44 Sauna ZE, Kim IW, Ambudkar SV. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *J Bioenerg Biomembr* 2007; 39: 481-487
  - 45 Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, Stewart AJ, Kurz EU, Duncan AM, Deeley RG. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992; 258: 1650-1654
  - 46 Eid H, Mingfang L, Institoris E, Bodrogi I, Bak M. MRP expression of testicular cancers and its clinical relevance. *Anticancer Res* 2000; 20: 4019-4022
  - 47 van Zanden JJ, Geraets L, Wortelboer HM, van Bladeren PJ, Rietjens IM, Cnubben NH. Structural requirements for the flavonoid-mediated modulation of glutathione S-transferase P1-1 and GS-X pump activity in MCF7 breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1607-1617
  - 48 Marquardt D, Center MS. Involvement of vacuolar H(+)-adenosine triphosphatase activity in multidrug resistance in HL60 cells. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1098-1102
  - 49 李续建, 王椿, 乔振华, 尹蕾, 乔中东. 急性髓性白血病细胞MRP基因表达. 中华肿瘤杂志 1998; 20: 11
  - 50 于冬青, 易永芬. 多药耐药相关蛋白和肺耐药蛋白在胃癌组织中的表达. 实用癌症杂志 2003; 18: 47-49
  - 51 韩军良, 周绍娟, 毕峰. P-糖蛋白及多药耐药相关蛋白在胃癌中的表达与意义. 第四军医大学学报 1998; 19: 318-321
  - 52 尹清云, 王燕, 罗湘江. 多药耐药相关蛋白在胃癌组织中的表达及意义. 宁夏医学杂志 2004; 26: 750-751
  - 53 Endo K, Maehara Y, Ichiyoshi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Ohno S, Sugimachi K. Multidrug resistance-associated protein expression in clinical gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1681-1687
  - 54 Morrow CS, Peklak-Scott C, Bishwokarma B, Kute TE, Smitherman PK, Townsend AJ. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1) mediates resistance to mitoxantrone via glutathione-dependent drug efflux. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1499-1505
  - 55 Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, van Kalken CK, Slovak ML, de Vries EG, van der Valk P. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res* 1993; 53: 1475-1479
  - 56 Plaat BE, Molenaar WM, Sagrudny J, Bohle RM, Mastik MF, Hoekstra HJ, Van der Graaf WT, Hollema H, van den Berg E. The 16p11 breakpoint in myxoid liposarcomas might affect the expression of the LRP gene on 16p11.2 encoding the multidrug resistance associated major vault protein. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 447-453
  - 57 Scheffer GL, Wijngaard PL, Flens MJ, Izquierdo MA, Slovak ML, Pinedo HM, Meijer CJ, Clevers HC, Scheper RJ. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nat Med* 1995; 1: 578-582
  - 58 Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, van der Groep P, de Haas M, Meijer CJ, Scheper RJ. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am J Pathol* 1996; 148: 1237-1247
  - 59 Scheffer GL, Schroeijers AB, Izquierdo MA, Wiemer EA, Scheper RJ. Lung resistance-related protein/major vault protein and vaults in multidrug-resistant cancer. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 550-556
  - 60 Yu DQ, Yi YF. [Expression and significance of MRP, GST-pi, Topo IIalpha, and LRP in gastric carcinoma] *Ai Zheng* 2003; 22: 496-499
  - 61 Schuurhuis GJ, Broxterman HJ, de Lange JH, Pinedo HM, van Heijningen TH, Kuiper CM, Scheffer GL, Scheper RJ, van Kalken CK, Baak JP. Early multidrug resistance, defined by changes in intracellular doxorubicin distribution, independent of P-glycoprotein. *Br J Cancer* 1991; 64: 857-861
  - 62 Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15665-15670
  - 63 朱文兴, 裴再军, 孙晓东. 乳腺癌耐药蛋白在人体正常和肿瘤组织中的表达. 安徽医药 2005; 9: 74-76
  - 64 Ross DD, Karp JE, Chen TT, Doyle LA. Expression of breast cancer resistance protein in blast cells from patients with acute leukemia. *Blood* 2000; 96: 365-368
  - 65 Shiozawa K, Oka M, Soda H, Yoshikawa M, Ikegami Y, Tsurutani J, Nakatomi K, Nakamura Y, Doi S, Kitazaki T, Mizuta Y, Murase K, Yoshida H, Ross DD, Kohno S. Reversal of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2)-mediated drug resistance by novobiocin, a coumermycin antibiotic. *Int J Cancer* 2004; 108: 146-151
  - 66 Leontiou C, Watters GP, Gilroy KL, Heslop P, Cowell IG, Craig K, Lightowlers RN, Lakey JH, Austin CA. Differential selection of acridine resistance mutations in human DNA topoisomerase

- Iibeta is dependent on the acridine structure. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 1006-1014
- 67 陈万源, 毛伟敏, 赵力, 陈国平, 舒跃, 沈宇飞, 祝鑫海, 夏瑜. P-糖蛋白谷胱甘肽S-转移酶- $\pi$ 和拓扑异构酶 II  $\alpha$ 在胃肠肿瘤组织中的表达及意义. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 738-740
- 68 Shi H, Lu D, Shu Y, Shi W, Lu S, Wang K. Expression of multidrug-resistance-related proteins P-glycoprotein, glutathione-S-transferases, topoisomerase-II and lung resistance protein in primary gastric cardiac adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2008; 26: 344-351
- 69 徐守余, 杨道华, 邱承敏, 张鸣, 何佩峰. p-糖蛋白、谷胱甘肽-s-转移酶和DNA拓扑异构酶 II 在胃癌中的表达及意义. *实用肿瘤学杂志* 2004; 18: 213-215
- 70 贾长河, 康谊, 王文玉, 任颖. 胃癌耐药基因检测对临床化疗的指导意义. *肿瘤防治研究* 2008; 35: 711-714
- 71 Naniwa J, Kigawa J, Kanamori Y, Itamochi H, Oishi T, Shimada M, Shimogai R, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Genetic diagnosis for chemosensitivity with drug-resistance genes in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 76-82
- 72 Wang W, Liu G, Zheng J. Human renal UOK130 tumor cells: a drug resistant cell line with highly selective over-expression of glutathione S-transferase-pi isozyme. *Eur J Pharmacol* 2007; 568: 61-67
- 73 Lo HW, Ali-Osman F. Genetic polymorphism and function of glutathione S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 367-374
- 74 Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 51-88
- 75 Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1369-1378

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》计量单位标准

**本刊讯** 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 $u$ (小写正体). 计量单位在+、-、 $\pm$ 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$ ,  $45.6 \pm 24$ 岁,  $56.4 \pm 0.5$  d.  $3.56 \pm 0.27$  pg/ml应为 $3.56 \pm 0.27$  ng/L,  $131.6 \pm 0.4$  mmol/L,  $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm $\times$ 6 cm $\times$ 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>6</sub>、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B<sub>12</sub>用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性 $\varnothing$ , 雄性 $\delta$ , 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5  $\mu\text{g}$ , hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg $\cdot$ d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (科学编辑: 李军亮 2009-09-18)