

·述评·

## 儿童肿瘤耐药检测的临床意义

金先庆



金先庆 教授

由于经济发展、社会进步及医学科学的成就,儿童传染性感染性疾病及先天性畸形的病死率显著下降,近十多年来,儿童恶性肿瘤已逐渐成为小儿疾病的第一死亡原因。恶性肿瘤的两个难题即全身性和异质性已成为业界专家的共识:恶性肿瘤的全身性是指恶性肿瘤一旦确诊,其肿瘤细胞已不局限于某一局部;恶性肿瘤的异质性即同一肿瘤在不同患者或同一患者在不同疾病阶段临床表现不完全相同,甚至完全不相同。

肿瘤的综合治疗包括外科手术、化疗、放疗、生物治疗及免疫治疗等。由于化疗对患者全身微小病灶的治疗有独特作用,目前越来越受到重视。近十多年化疗药物耐药发生机制的研究证明,肿瘤细胞耐药基因高表达是引起化疗失败的最主要原因。

耐药基因是一个大家族,包括数十种耐药基因的系列,最常见且对临床化疗特别重要的耐药基因及相关蛋白有 MDR1、MRP、LRP、GST- $\pi$  及 Topo- $\text{II}$ 。研究表明 MDR1 基因的相关蛋白 P-gp 是影响化疗药物耐药最重要的蛋白。5 种耐药基因的主要作用机制及作用化疗药物:①P-gp 是由 MDR1 基因编码的一种能量依赖性药物排出泵,当药物进入细胞后, P-gp 结合药物分子,同时结合 ATP 后释放能量,使药物转运到肿瘤细胞外,也可直接从胞膜排除药物,使胞内药物浓度始终维持于低水平形成耐药,由此可介导植物碱类、阿霉素、紫杉醇、泰素帝等抗癌药物的耐药。②MRP 与 P-gp 同属 ABC 超家族膜转运蛋白,可转运多种有机阴离子物质,它也是一种 ATP 依赖泵,能将带负电荷的药物分子逆浓度泵出到细胞外,还可通过改变细胞浆及细胞器的 pH 值,使药物到达作用部位的靶位点时浓度减少,从而产生肿瘤耐药。MRP 与 P-gp 之间存在交叉耐药种类,包括长春碱类、阿霉素、足叶乙甙等。③LRP 是穹隆蛋白的主要成份,阻止以细胞核为靶点的药物通过核孔进入胞核,并将进入胞浆的药物转运到运输囊泡中,以胞吐的方式排出细胞外,从而影响药物的胞内转运与分布,致靶点药物有效浓度下降而产生耐药。LRP 主要介导阿霉素、铂类、柔红霉素、米托蒽醌、烷化剂等耐药。④GST 是机体中催化 GSH 与亲电物质发生结合的一类酶系,具有多种生物学功能,结构多样,其中 GST- $\pi$  与恶性肿瘤耐药关系最为密切。GST- $\pi$  不仅可催化亲电物质与 GSH 结合,而且本身可和亲脂性细胞毒药物结合,增加其水溶性,促进药物代谢,最终将毒性物质从尿液中排出或降解为无毒性的醇类物质,从而降低抗肿瘤药物的细胞毒作用, GST- $\pi$  主要介导对顺铂、氮芥类、烷化剂、蒽环类等的耐药。⑤Topo 是一种能催化 DNA 超螺旋结构局部构型改变的基本核酶,其中 Topo- $\text{II}$  与细胞耐药关系密切。化疗药物通过该酶与 DNA 交联形成共价复合物,导致肿瘤细胞死亡。DNA 拓扑异构酶同时又是许多化疗药物重要的攻击靶点,导致该酶减少或活性下降,使可分割的复合物减少,肿瘤细胞 DNA 损害减少,并具有修复力,使肿瘤细胞不因 DNA 断裂而死亡,从而产生耐药。Topo- $\text{II}$  主要介导蒽环类、鬼臼霉素、阿霉素等的耐药。

近十年来,我院临床检测 15 种 332 例儿童肿瘤及 7 种 197 例成人肿瘤 P-gp、MRP、LRP、GST- $\pi$  及 Topo- $\text{II}$ ,其主要特点及临床意义:①成人肿瘤耐药普遍高于儿童肿瘤;②儿童实体瘤耐药高于血液肿瘤;③成人及儿童肝脏耐药高于其他肿瘤;④检测肿瘤患者病理切片耐药基因,可为临床选用敏感化疗药物提供依据。儿童肿瘤组织切片 5 种耐药基因检测结果显示:7 种颅内肿瘤耐药基因表达值总体较低,而颅外肿瘤相对较高。进一步研究表明,尽管颅内肿瘤细胞体外培养耐药检测明显低于其它部位肿瘤,但颅内肿瘤毛细血管

内皮细胞 P-gp 表达远远高于肿瘤本身,形成明显的血脑屏障作用,临床化疗效果不佳。

在儿童实体肿瘤中,5 种耐药基因的表达具有以下特点:①P-gp 高表达肿瘤依次为肝母细胞瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、肾母细胞瘤、卵黄囊瘤、颅内乳头状瘤、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤;P-gp 表达较低的肿瘤包括胶质母细胞瘤、睾丸肿瘤、淋巴瘤、脑膜瘤等。②MRP 高表达肿瘤主要有肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、颅内乳头状瘤、肾母细胞瘤、卵黄囊瘤、室管膜瘤等;MRP 低表达肿瘤包括胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、颅咽管瘤等。③LRP 高表达肿瘤室管膜瘤、肝母细胞瘤、髓母细胞瘤、颅内乳头状瘤、卵黄囊瘤等;LRP 低表达肿瘤包括胶质母细胞瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、颅咽管瘤、横纹肌肉瘤等。④GST- $\pi$  高表达肿瘤髓母细胞瘤、肝母细胞瘤、肾母细胞瘤、星形细胞瘤、横纹肌肉瘤、卵黄囊瘤、室管膜瘤及颅内乳头状瘤;GST- $\pi$  低表达肿瘤包括淋巴瘤等。⑤Topo-Ⅱ 高表达肿瘤神经母细胞瘤、室管膜瘤、卵黄囊瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤等;Topo-Ⅱ 低表达肿瘤有横纹肌肉瘤、脑膜瘤、肾母细胞瘤、颅咽管瘤等。

在儿童肿瘤临床诊治过程中,肿瘤切除标本或病理检查组织标本均可采用组织化学方法,分别测定 5 种耐药基因的表达,根据检测结果选用敏感化疗药物。儿童肿瘤临床化疗的基本原则之一是使用敏感化疗药物,但目前化疗药物的选用多根据教科书方案及医师个人经验,缺乏循证医学的根据。通过采用免疫组织化学方法检测肿瘤病人病理标本 5 种耐药基因及其相关蛋白的表达,进而明确该肿瘤患者化疗药物耐药谱,为临床选用敏感药物提供实验室依据,能更好的达到个体化治疗的目的。

由于化疗药物的选择从一开始就可能不敏感,致使临床治疗效果不佳。临床经验与实验室研究结果提示,儿童肿瘤的耐药基因检测结果与临床实际符合,对提高化疗疗效有重要参考意义。5 种耐药基因检测从技术层面上讲并不难,在大型综合医院和儿童专科医院都能开展。此项检测在临床的广泛应用必然会提高恶性肿瘤的化疗效果。

## ·消息·

### 全国首届小儿外科中青年医学论坛征文通知

随着小儿外科的迅速发展,一大批中青年小儿外科医师作为专业骨干活跃在小儿外科的各专业领域,引进了大量新技术新项目,进行了深入的理论探索,广泛开展了临床实践研究,为推动我国小儿外科的发展和学术交流发挥了重要的作用。《临床小儿外科杂志》是广大小儿外科医师、专家和学者共同探讨和学术交流的大舞台,积极推崇百花齐放的学术宗旨,将新知识、新理论、新技术和临床焦点、难点、热点问题进行交流探讨,充分展示全国小儿外科学界的良好学术氛围,特别是中青年医师和学者的风采和精神。为此,拟于 2008 年下半年举办全国首届小儿外科中青年医学论坛。

一、征文内容:小儿外科领域的相关基础研究与理论探索、临床应用技术及实验研究;小儿外科疾病的流行病学调查、多中心研究、循证医学的应用及前瞻性研究;小儿外科各专业开展的新手术、新技术、新方法;小儿外科各专业相关疾病的诊断、治疗、手术方式、效果评价、远期随访及康复经验;小儿外科相关专业如麻醉、五官、影像、临床病理、小儿外科护理等方面的经验和研究。

二、征文要求:1)凡未在医学杂志正式发表的学术论文均可投寄;2)文稿应具有科学性、实用性,重点突出,文字简练;3)每篇字数 3 000 字以内,并附 200~500 字的中文摘要,摘要应有目的、方法、结果、结论。


三、投稿邮箱:论文和摘要均用 Word 文档经电子邮件发送。联系地址:410007,长沙市梓园路 86 号,临床小儿外科杂志编辑部(湖南省儿童医院内);联系人:周小渔,王爱莲;联系电话:0731-5356896;传真:0731-5383982;E-mail:china\_jcps@sina.com。

四、截稿日期:2008 年 8 月 31 日

临床小儿外科杂志编辑委员会

2008 年 1 月

# 儿童肿瘤耐药检测的临床意义

作者：[金先庆](#)  
作者单位：[重庆医科大学附属儿童医院, 400014](#)  
刊名：[临床小儿外科杂志](#)   
英文刊名：[JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY](#)  
年，卷(期)：2008，7(1)  
被引用次数：1次

## 引证文献(1条)

1. [王爱莲, 贾佩君, 祝益民, 周小渔](#) [坚持办刊宗旨服务学科发展——《临床小儿外科杂志》创刊七年的实践与体会](#)  
[期刊论文]-[中国科技期刊研究](#) 2010(3)

本文链接：[http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxewkzz200801001.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200801001.aspx)

授权使用：黔南民族师范学院(gnnzsfxy)，授权号：f462b1b4-f1ff-459b-8ccc-9ed301268952

下载时间：2011年4月28日