

P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 在非小细胞肺癌中的表达

孙志勇, 余宏宇*, 刘会敏, 李玉莉, 何 金, 孙 静

(第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**探讨 P 糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、肺耐药蛋白(LRP)、P53 蛋白及 c-erbB-2 蛋白在术前未经治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及相互间的关系。**方法:**采用免疫组化法检测 78 例 NSCLC 癌组织及 15 例癌旁肺组织(距癌灶 5 cm)中 P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 的蛋白表达情况。**结果:**免疫组化显示 P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 在肺癌组织中的阳性表达率分别是 65.4%(51/78)、39.7%(31/78)、56.4%(44/78)、53.8%(42/78)及 43.6%(34/78),均显著高于癌旁肺组织中的表达水平($P < 0.05$);MRP 和 LRP 蛋白表达在不同病理类型(腺癌、鳞癌及大细胞癌)之间比较均具有显著性差异(P 分别为 0.008 和 < 0.001),LRP 及 P53 蛋白表达在不同病理分化程度之间具有显著性差异(P 分别为 0.025 和 0.026);c-erbB-2 表达与 P-gp、MRP、LRP、P53 均有相关性(Spearman 相关系数分别为 0.317、0.401、0.519 和 0.341, P 值分别为 0.005、 < 0.001 、 < 0.001 和 0.002),P53 与 MRP 之间(Spearman 相关系数为 $= 0.260$, $P = 0.022$)以及 LRP 与 MRP 之间(Spearman 相关系数为 0.371, $P = 0.001$)有相关性。**结论:**P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 这些蛋白的表达在 NSCLC 的多药耐药形成及肿瘤的发生发展中可能具有一定的协同作用。

[关键词] 癌,非小细胞肺;P 糖蛋白;多药耐药相关蛋白;肺耐药蛋白;P53 蛋白;c-erbB-2 蛋白

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0474-05

Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance associated protein, lung resistance-related protein, P53 and c-erbB-2 in non-small cell lung cancer

SUN Zhi-yong, YU Hong-yu*, LIU Hui-min, LI Yu-li, HE Jin, SUN Jing (Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the expression of P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-related protein (MRP), lung resistance-related protein (LRP), P53 and c-erbB-2 in untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) and their relationship with each other. **Methods:** The expression of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 was detected in the carcinoma tissues of 78 NSCLC patients and 15 adjacent normal lung tissues (5 cm apart from tumors) by means of immunohistochemistry. **Results:** The positive rates of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 in tumor tissues were 65.4%, 39.7%, 56.4%, 53.8% and 43.6%, respectively, all significantly higher than those in normal tissues ($P < 0.05$). There was also significant difference in MRP and LRP expression between different pathologic types of NSCLC (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma) ($P = 0.008$ and < 0.001 , respectively). Expression of LRP and P53 was also significantly different between different degrees of pathological differentiation (well, moderate, poor) ($P = 0.025$ and 0.026, respectively). The expression of c-erbB-2 was correlated with those of P-gp, MRP, LRP and P53 (Spearman $R = 0.317, 0.401, 0.519$ and 0.341, respectively; $P = 0.005, < 0.001, < 0.001$ and $= 0.002$, respectively); the expression of P53 was correlated with that of MRP (Spearman $R = 0.260, P = 0.022$); and the expression of LRP was correlated with that of MRP (Spearman $R = 0.371, P = 0.001$). **Conclusion:** Overexpression of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 may play a cooperative role in the drug resistance and development of NSCLC.

[KEY WORDS] carcinoma, non-small-cell lung; P-glycoprotein; multidrug resistance-associated protein; lung resistance-related protein; P53; c-erbB-2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(5): 474-478]

化疗是肺癌综合性治疗的重要手段之一,但是肺癌特别是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的化疗疗效多不佳。造成这种现象的主要原因是多药耐药(multidrug resistance-related, MDR)的产生,其形成是多因素的,不同类型肺癌的耐药表型亦有所不同。目前关于 MDR 产生机制的研究报道很多,主要包括以下几个方面:(1)已公认

的与耐药相关的膜蛋白,如:多药耐药基因 1(multidrug resistance gene 1, MDR1)及其编码的蛋白 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白

[基金项目] 国家自然科学基金(30570836). Supported by National Natural Science Foundation of China(30570836).

[作者简介] 孙志勇, 硕士生. Email: sun.555555@263.net

* Corresponding author. E-mail: yuhongyu795@hotmail.com

(multidrug resistance-associated protein, MRP) 和肺耐药蛋白(lung resistance-related protein, LRP) 基因及其编码的蛋白的过度表达;(2)谷胱甘肽-S-转移酶- π 解毒系统活性的增高;(3)DNA损伤修复功能的改变;(4)以及细胞凋亡抑制(例如:突变型P53和癌基因 Her-2/neu/c-erbB-2 表达增加)等。这些因素之间还可以相互影响,共同作用,造成肺癌对多种抗肿瘤药物的耐药^[1]。本研究应用免疫组化方法检测了78例NSCLC的P-gp、MRP、LRP、P53以及c-erbB-2的蛋白表达,分析了这几种蛋白表达之间及其与临床病理因素间的相互关系。

1 材料和方法

1.1 标本采集与处理 收集本院胸外科2004年7月至2005年8月间术前未经化疗的、术后经病理确诊的NSCLC切除标本78例。其中男58例,女20例,年龄35~77岁,平均(60.23±9.48)岁。肿瘤直径≤3 cm者27例,>3 cm者51例;按WHO肺和胸膜肿瘤的组织学分类(WHO,2004)制定的标准进行组织分型,并根据肿瘤细胞分化程度分为高、中和低~未分化组;淋巴结转移情况分为-;无淋巴结转移,+;有淋巴结转移;并进行术后病理TNM分期。另外收集NSCLC术后标本癌旁肺组织(距肿瘤边缘5 cm)15例。

1.2 免疫组化染色方法 所有标本均经甲醛固定,石蜡包埋,4 μ m常规切片,采用免疫组化S-P法染色,DAB显色,苏木精复染。MDR1/P-gp、MRP、LRP/MVP、P53及Her-2/neu/c-erbB-2单克隆抗体均为鼠抗人单抗即用型(克隆号分别为JSB-1、33A6、1032、DO-7、e2-4001+3B5);即用型免疫组织化学超敏S-P试剂盒及底物显色剂均购于福州迈新生物技术开发公司。用PBS代替一抗作空白对照,用正常鼠血清代替一抗作阴性对照,用已知阳性的肺癌切片作阳性对照。

1.3 结果判定 当将NSCLC癌组织中各蛋白表达情况进行比较时,用数量和程度两相加权法:以定位明确的阳性表达细胞<25%为1分,25%~50%(包括25%)为2分,50%~75%(包括50%)为3分,≥75%为4分;以阳性细胞染色深度出现淡黄色为1分,黄色为2分,棕黄色为3分;将每一标本两项得分相乘得出总分0~4分记为-,4~8分记为+,8~12分记为++。其中P-gp表达于细胞膜,MRP、c-erbB-2表达于胞质或胞膜,LRP表达于胞质,P53表达于胞核。

1.4 统计学处理 应用SPSS 10.0统计软件进行

数据处理,采用 χ^2 检验(Fisher确切概率法)和Spearman相关检验。

2 结果

2.1 5种蛋白在NSCLC癌组织及癌旁组织中的表达 P-gp、MRP、LRP、P53及c-erbB-2在NSCLC癌组织中的表达形态特点见图1,表达阳性率分别为65.4%(51/78)、39.7%(31/78)、56.4%(44/78)、53.8%(42/78)及43.6%(34/78);而在癌旁组织中,多数为普遍低水平表达。表达情况的详细数据见表1。

2.2 5种蛋白的表达与NSCLC患者临床病理相关因素的关系 详细数据见表2。从其中可见:P-gp、c-erbB-2与患者临床病理相关因素无明显关系。LRP表达在不同的病理类型间:腺癌35/45(77.8%)>鳞癌8/28(28.6%) \approx 大细胞癌1/5(20.0%),差异显著($P<0.001$);且LRP在不同的分化程度之间也存在显著性差异($P=0.008$),随着分化由高向低,LRP的表达逐渐减少(Spearman相关系数为-0.229, $P=0.044$)。MRP在不同病理分型之间:腺癌24/45(53.3%)>鳞癌7/28(25.0%)>大细胞癌0/5(0%),有显著性差异($P=0.08$)。P53在NSCLC不同分化程度之间,有显著性差异($P=0.026$);高~中分化组表达率45.1%(23/51)低于低~未分化组表达率70.4%(19/27)。

2.3 NSCLC中5种蛋白表达的相互关系 见表3。P53与MRP之间(Spearman相关系数为0.260, $P=0.022$),MRP与LRP之间(Spearman相关系数为0.371, $P=0.001$),c-erbB-2分别与P-gp、MRP、LRP及P53之间(Spearman相关系数分别为0.317、0.401、0.519、0.341, P 值分别为0.005、<0.001、<0.001、0.002)有相关性。在NSCLC中,至少有P-gp、MRP与LRP三种耐药相关蛋白之一表达者达88.5%(69/78),两种及两种以上耐药蛋白共表达者为47/87(54.0%),但仍有11.5%(10/87)这3种耐药蛋白均不表达。

3 讨论

肿瘤的发生发展是一个复杂的多阶段过程,与多种基因的表达和多种蛋白分子存在水平的变化有关。那么,是否肿瘤的多药耐药的特性也是一个多种基因、多种机制参与的复杂现象呢?下面就耐药相关的膜蛋白、突变型P53及c-erbB-2蛋白在NSCLC中的表达以及它们之间的相互关系进行讨论。

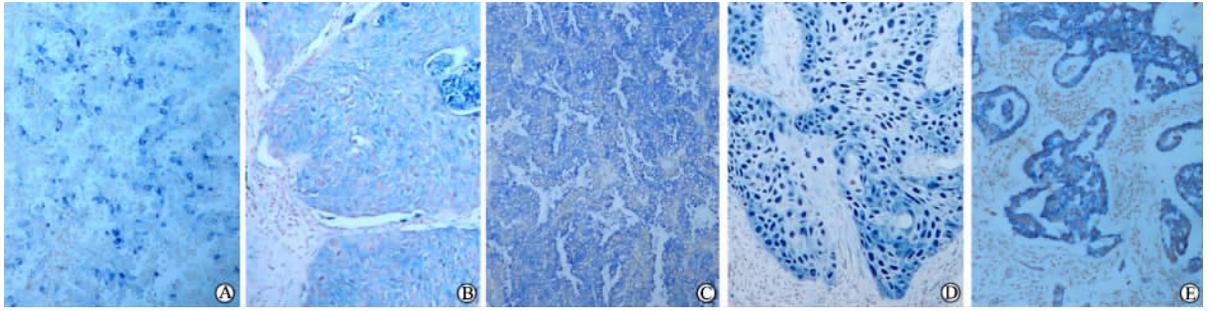


图 1 几种与耐药相关的蛋白在 NSCLC 中的免疫组化检测

Fig 1 Several kinds of drug-resistance-associated proteins detected in NSCLC by means of immunohistochemistry(S-P, ×200)

A: The positive expression of P-gp; B: The positive expression of MRP; C: The positive expression of LRP; D: The positive expression of P53; E: The positive expression of c-erbB-2

表 1 P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 在肺癌组织(T)和癌旁对照组织(N)中的表达情况

Tab 1 Expression of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 in carcinoma tissues(T) and normal tissues(N) adjacent to carcinoma of NSCLC(χ^2 test)

Group	n	P-gp		MRP		LRP		P53		c-erbB-2	
		Positive [n(%)]	χ^2	Positive [n(%)]	χ^2						
N	15	5(33.3)	5.395*	0(0)	8.942**	3(20.0)	6.672*	0(0)	14.729***	0(0)	10.306**
T	78	51(65.4)		31(39.7)		44(56.4)		42(53.8)		34(43.6)	

* $P < 0.05$ (2-tailed), ** $P < 0.01$ (2-tailed), *** $P < 0.001$ (2-tailed)

表 2 肺癌组织 P-gp、MRP、LRP、P53 及 c-erbB-2 表达与临床病理关系

Tab 2 Expression of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 in NSCLC and their relationship with clinicopathological parameters(χ^2 test)

Index	n	P-gp		MRP		LRP		P53		c-erbB-2	
		Positive [n(%)]	χ^2	Positive [n(%)]	χ^2	Positive [n(%)]	χ^2	Positive [n(%)]	χ^2	Positive [n(%)]	χ^2
Tumor size											
≤3 cm	27	14(51.9)	3.341	9(33.3)	0.709	18(66.7)	1.767	15(55.6)	0.049	14(51.9)	1.146
>3 cm	51	43(72.5)		22(43.1)		26(51.0)		27(52.9)		20(39.2)	
Histology											
SCC	28	21(75.0)	2.781	7(25.0)	8.958**	8(28.6)	19.901***	16(57.1)	5.198	10(35.7)	2.695
AC	45	28(62.2)		24(53.3)		35(77.8)		21(46.7)		23(51.1)	
LCC	5	2(40.0)		0(0)		1(20.0)		5(100)		1(20.0)	
Differentiation											
Well	12	7(58.3)	2.885	5(41.7)	0.584	11(91.7)	7.579*	8(66.7)	7.351*	7(58.3)	3.602
Moderate	39	29(74.4)		14(35.9)		20(51.3)		15(38.5)		19(48.7)	
Poor	27	15(55.6)		12(44.4)		13(48.1)		19(70.4)		8(29.6)	
TNM stage											
I	39	26(66.7)	0.417	13(33.3)	1.634	23(59.0)	0.869	20(51.3)	0.280	14(35.9)	1.935
II	20	12(60.0)		10(50.0)		12(60.0)		11(55.0)		10(50.0)	
III-IV	19	13(68.4)		8(42.1)		9(47.4)		11(57.9)		10(52.6)	
LN metastasis											
-	43	29(67.4)	0.179	16(37.2)	0.257	27(62.8)	1.587	21(48.8)	0.967	18(41.9)	0.117
+	35	22(62.9)		15(42.9)		17(48.6)		21(60.0)		16(45.7)	

* $P < 0.05$ (2-tailed), ** $P < 0.01$ (2-tailed), *** $P < 0.001$ (2-tailed); SCC: Squamous cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma; LCC: Large cell carcinoma

3.1 NSCLC 在未经治疗前即具有一定的原发性耐药,其涉及多种机制 MDR-1/P-gp 和 MRP 同属

于 ATP 结合盒式转运蛋白(ATP-binding cassette transporter)超家族成员,均可以能量依赖性地将药

表 3 NSCLC 中 P-gp, MRP, LRP, P53 及 c-erbB-2 表达的相互关系

Tab 3 Correlation between expression of P-gp, MRP, LRP, P53 and c-erbB-2 in NSCLC (Spearman R test)

	P-gp		MRP		LRP		P53		c-erbB-2	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
P-gp	-	-	0.114	0.320	0.158	0.168	0.045	0.697	0.317	0.005
MRP	0.114	0.320	-	-	0.371	0.001	0.260	0.022	0.401	0.000
LRP	0.158	0.168	0.371	0.001	-	-	0.006	0.961	0.519	0.000
P53	0.045	0.697	0.260	0.022	0.006	0.961	-	-	0.341	0.002
c-erbB-2	0.317	0.005	0.401	0.000	0.519	0.000	0.341	0.002	-	-

物泵出细胞外,减少药物转运入细胞内从而使细胞内蓄积药物减少;此外,还可使细胞内药物再分布而进一步减少作用靶点部位的药物浓度。LRP 基因现认为其是人类的主要穹窿蛋白,阻止药物通过核孔,并可将核内的药物转运出核外;参与药物的囊泡运输,将进入胞质中的药物转入细胞的隔室,包裹在隔离微囊内而不能发挥作用,并经胞吐方式排出胞外。它们均与肿瘤的多药耐药相关,不少研究认为它们不同程度地参与了 NSCLC 的 MDR^[2]。

这 3 种与耐药相关的蛋白在正常肺组织有一定程度的基础表达,主要是清除外源性生物毒性物质,为机体的自我保护机制^[1,3]。本研究也观察到正常肺组织中这些蛋白为普遍低表达。而在这组 78 例 NSCLC 癌组织当中的表达强度差异明显增加(①每例中异质性;②各例间差异大),且至少有上述三种耐药相关蛋白之一表达者达 88.5%(69/78),表明部分肺癌细胞普遍存在着原发性耐药。这些耐药蛋白在不同的组织类型中的表达有差异,不仅体现了肺癌的 MDR 现象还与病理类型有一定的相关性,也提示在不同类型的肺癌中其产生 MDR 的机制有所差异,耐药谱和耐药程度也有差别。另外发现 NSCLC 中仍有 11.5%(9/78)这三种耐药蛋白均不表达,但其中仍有化疗后效果不佳者,提示 NSCLC 的耐药还涉及其他耐药机制。有文献报道了其他耐药形成机制,如:TOPO II 异构酶、GST- π 以及与凋亡相关的耐药机制等;而部分病例化疗一时性疗效佳,但最后仍复发,提示可有继发性多药耐药产生^[3]。

在本实验中,MRP 在各型 NSCLC 中的表达为腺癌 53.3%(24/45) > 鳞癌 25.0%(7/28) > 大细胞癌 0%(0/5),LRP 为腺癌 77.8%(35/45) > 鳞癌 28.6%(8/28) \approx 大细胞癌 20.0%(1/5),差异均有显著性,均为腺癌表达的阳性率高于鳞癌;此外,参与形成 MDR 的因素之间并非各自独立,而是相互关联的,这两种及两种以上耐药蛋白共表达率为 42/78 (53.8%);且发现 MRP 与 LRP 的表达之间存在相关性。这与国内外的一些研究结果相一

致^[4,5]。另外,LRP 表达还在不同的分化程度之间有显著性差异($P=0.025$),随分化程度降低其表达也减少,这一现象尚未见相关报道。

Schneider 等^[6]认为 MDR1 及 LRP 与乳腺癌腋窝淋巴结转移呈正相关,还有研究发现在肿瘤边缘区及靠近血管的部位 MRP 呈高表达,提示 MRP 的表达可能与肿瘤浸润及远处转移有关^[7]。而在本实验中,未发现这三种耐药蛋白的表达与 TNM 分期以及淋巴结转移相关。

3.2 突变型 P53 也参与了 NSCLC 的 MDR 的形成 野生型 P53 为抑癌基因,对细胞的生长起负性调节作用,突变型 P53 不仅丧失了抑癌基因的功能,且某些突变型 P53 蛋白可以结合细胞中尚存的正常的野生型 P53 蛋白,并具备了一定的转化功能,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。野生型 P53 蛋白半衰期短,在细胞中含量低,用免疫组化方法不能检测出来,而突变型 P53 蛋白半衰期延长约 20 倍,稳定性强,并聚集于细胞核内,可以用免疫组化方法检测^[8]。突变的 P53 通过抑制化疗药物所诱发的细胞凋亡,致肿瘤细胞对化疗药的耐受显著增强,例如:P53 基因突变或缺失介导肺肿瘤对长春新碱、阿霉素及铂剂的耐受;将逆转录病毒介导的野生型 P53 基因导入阿霉素诱导的人肺癌耐药细胞,在体内和体外都可增加药物敏感性^[9]。

近年的研究发现:野生型 P53 基因抑制 MDR1^[10]和 MRP^[11]的表达;Sullivan 等^[12]应用温度敏感致突变 P53 基因在前列腺癌细胞系中证实突变 P53 基因促进 MRP 的表达和发挥活性作用;但也有不同的观点,在 Bähr 等^[13]的实验中也把 P53 基因转染入肿瘤细胞系(恶性胶质瘤细胞系),发现突变型 P53 可介导不依赖于 MDR1 和 MRP 上调或下调的多药耐药,提示 P53 还可通过其他途径影响到多药耐药。本实验中,发现突变型 P53 与 MRP 之间存在相关性(Spearman 相关系数为 0.306, $P=0.007$),而与 P-gp 无相关性,也反映了突变型 P53 可能在某种程度上参与了多药耐药。

3.3 癌基因 HER-2/neu/c-erbB-2 也可能参与

NSCLC 的 MDR HER-2/neu/c-erbB-2 是已确定的原癌基因,编码的跨膜受体蛋白为上皮生长因子的受体,与配体结合后能激活第二信使转导通路,将胞外的生长因子信号传递入核,激发细胞内信号级联反应,导致下游信号分子的激活,刺激细胞增殖,从而参与肿瘤的血管形成、侵袭及转移^[14]。

有体外实验研究^[15]显示: NSCLC 中 c-erbB-2 过度表达与肿瘤对常规剂量的化疗不敏感相关。c-erbB-2 表达水平高的 NSCLC 细胞株比低水平表达的细胞株对阿霉素、鬼臼乙叉苷、顺铂更易耐药,而对单克隆抗体 AG825(选择性酪氨酸激酶抑制剂)更敏感。其产生耐药的机制还不确定,可能其与上述耐药相关基因之间的相互作用引起。在乳腺癌、卵巢癌及骨肉瘤的研究中也有发现其表达与 MDR1/P-gp 蛋白表达有相关性^[16~18]。Misra 等^[16]在 MCF-7/Adr 细胞系的研究中发现,c-erbB-2 与透明质酸 (hyaluronan) 及磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase) 形成一个正反馈回路,强烈地扩增 MDR1 的表达,调节这些细胞系的药物耐受。本实验组结果发现 c-erbB-2 的表达分别与 P-gp、MRP 和 LRP 的表达之间具有相关性 (Pearman 相关系数分别为 0.341、0.564 和 0.588, P 值均 ≤ 0.001), 其中 c-erbB-2 与 MRP 和 LRP 的相关性尚未见报道,有待于深入研究。

如此广泛的相关性进一步提示:一方面,多药耐药的发生可能涉及肿瘤的抑癌基因和癌基因异常,它们之间可能对多药耐药的形成起协同作用;另一方面,当然也不能完全排除耐药相关基因可能与抑癌基因和癌基因一起在肿瘤的形成与进展中起协同作用。

对上述与耐药或肿瘤形成相关的因子逐一分析,可以看出临床上肺癌患者中耐药机制复杂,故临床上多种耐药基因的综合检测意义更大:一方面,可提示肿瘤耐药和复发的原因,估计化疗效果和判断预后;另一方面,可依据其固有耐药机制来指导化疗,制定有效的个体化疗方案,并可依据耐药机制的不同,应用逆转剂增强化疗疗效,延长非小细胞肺癌患者的有效生存期。

[参考文献]

[1] Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactor problem[J]. Eur J Cancer,1996,32A:912-920.
 [2] Volm M, Koomagi R, Mattern J, et al. Protein expression profiles indicative for drug resistance of non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2002,87:251-257.
 [3] Volm M, Mattern J, Efferth T, et al. Expression of several

resistance mechanisms in untreated human kidney and lung carcinomas[J]. Anticancer Res,1992,12:1063-1067.
 [4] 彭忠民, 罗静, 王淄博, 等. 耐药相关基因表达对Ⅲ期非小细胞肺癌新辅助化疗的临床预测价值探讨[J]. 癌症, 2004, 23:963-967.
 [5] Rybarova S, Hajdukova M, Hodorova I, et al. Expression of the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) and the lung resistance-related protein (LRP) in human lung cancer [J]. Neoplasma,2004,51:169-174.
 [6] Schneider J, Gonzalez-Roces S, Pollan M, et al. Expression of LRP and MDR1 in locally advanced breast cancer predicts axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy[J]. Breast Cancer Res, 2001,3:183-191.
 [7] Thomas GA, Barrand MA, Stewart S, et al. Expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) gene in human lung tumors and normal tissue as determined by *in situ* hybridisation[J]. Eur J Cancer, 1994,30A:1705-1709.
 [8] Soussi T, Legros Y, Lubin R, et al. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review[J]. Int J Cancer, 1994,57:1-9.
 [9] Seth P, Katayose D, Li Z, et al. A recombinant adenovirus expression wild type p53 induces apoptosis in drug-resistant human breast cancer cells: a gene therapy approach for drug-resistant cancers[J]. Cancer Gene Ther, 1997,4:383-390.
 [10] Chin KV, Ueda K, Pastan I, et al. Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by Ras and p53[J]. Science, 1992,255:459-462.
 [11] Wang Q, Beck WT. Transcriptional suppression of multidrug resistance-associated protein (MRP) gene expression by wild-type p53[J]. Cancer Res, 1998,58:5762-5769.
 [12] Sullivan GF, Yang JM, Vasisil A, et al. Regulation of expression of the multidrug resistance protein MRP1 by p53 in human prostate cancer cells[J]. J Clin Invest, 2000,105:1261-1267.
 [13] Bähr O, Wick W, Weller M. Modulation of MDR/MRP by wild-type and mutant p53[J]. J Clin Invest, 2001,107: 643-646.
 [14] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, et al. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification [J]. Endocr Relat Cancer, 2001,8:11-31.
 [15] Torre EA, Salimbeni V, Fulco RA. The erbB-2 oncogene and chemotherapy: a mini-review[J]. J Chemother, 1997, 9:51-55.
 [16] Misra S, Ghatak S, Toole BP. Regulation of MDR1 expression and drug resistance by a positive feedback loop involving hyaluronan, phosphoinositide 3-kinase, and ErbB2 [J]. J Biol Chem, 2005,280:20310-20315.
 [17] Schneider J, Centeno M, Jimenez E, et al. Correlation of MDR1 expression and oncogenic activation in human epithelial ovarian carcinoma[J]. Anticancer Res, 1997,17:2147-2151.
 [18] Scotlandi K, Manara MC, Hattinger CM, et al. Prognostic and therapeutic relevance of HER2 expression in osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. Eur J Cancer, 2005,41:1349-1361.

[收稿日期] 2006-01-04 [修回日期] 2006-03-01
 [本文编辑] 贾泽军