

- tion and macrophage subversion by mycobacterium tuberculosis require a specialized secretion system [J]. Proc Natl Acad Sci, 2003, 100(22): 13001-13006.
- [5] Ganguly N, Siddiqui I, Sharma P. Role of M. tuberculosis RD-1 region encoded secretory proteins in protective response and virulence [J]. Tuberculosis, 2008, 88(6): 510-517.
- [6] Abdallah A, Geyvan PN, Champion P, et al. Type VII secretion-mycobacteria show the way [J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(11): 883-891.
- [7] Brodin P, Majlessi L, Marsollier L, et al. Dissection of ESAT-6 system 1 of mycobacterium tuberculosis and impact on immunogenicity and virulence [J]. Infect Immun, 2006, 74: 88-98.
- [8] Raghavan S, Manzanillo P, Chan K, et al. Secreted transcription factor controls mycobacterium tuberculosis virulence [J]. Nature, 2008, 454(7205): 717-721.
- [9] Wang S, Engohang-Ndong J, Smith I. Structure of the DNA-binding domain of the response regulator PhoP from mycobacterium tuberculosis [J]. Biochemistry, 2007, 46: 14751-14761.
- [10] Liu J, Tran V, Leung AS, et al. BCG vaccines; their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy [J]. Hum Vaccin, 2009, 5(2): 70-78.
- [11] Kaku T, Kawamura I, Uchiyama R, et al. RD1 region in mycobacterial genome is involved in the induction of necrosis in infected RAW264 cells via mitochondrial membrane damage and ATP depletion [J]. Fems Microbiol Lett, 2007, 274(2): 189-195.
- [12] Renshaw PS, Lightbody KL, Veverka V, et al. Structure and function of the complex formed by the tuberculosis virulence factors CFP-10 and ESAT-6 [J]. EMBO J, 2005, 24(14): 2491-2498.
- [13] Davis JM, Ramakrishnan L. The Role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection [J]. Cell, 2009, 136: 37-49.
- [14] De Jonge MI, Pehau-Arnaudet G, Fretz MM, et al. ESAT-6 from mycobacterium tuberculosis dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity [J]. J Bacteriol, 2007, 189(16): 6028-6034.
- [15] Brusasca PN, Colangeli R, Lyashchenko KP, et al. Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the mycobacterium tuberculosis genome [J]. Scand J Immunol, 2001, 54(5): 448-452.
- [16] Caroline D, Priscille B, Paul JC, et al. Cell envelope protein PPE68 contributes to mycobacterium tuberculosis RD1 immunogenicity independently of a 10-kilodalton culture filtrate protein and ESAT-6 [J]. Infection and immunity, 2004, 72(4): 2170-2176.
- [17] Kalra M, Grover A, Mehta N, et al. Supplementation with RD antigens enhances the protective efficacy of BCG in tuberculous mice [J]. Clin Immunol, 2007, 125(2): 173-183.
- [18] Aagaard CS, Hoang TT, Vingsbo-Lundberg C, et al. Quality and vaccine efficacy of CD4+ T cell responses directed to dominant and subdominant epitopes in ESAT-6 from mycobacterium tuberculosis [J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2659-2668.
- [19] Codecasa L, Mantegani P, Galli L, et al. An in-house RD1-based enzyme-linked immunospot-gamma interferon assay instead of the tuberculin skin test for diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(6): 1944-1950.
- [20] Jiang W, Shao L, Zhang Y, et al. High-sensitive and rapid detection of mycobacterium tuberculosis infection by IFN-gamma release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area [J]. BMC Immunol, 2009, 10(1): 31.

(收稿日期: 2010-02-06 修回日期: 2010-05-19)

• 综 述 •

ERCC1、RRM1、 β -tubulin III 在非小细胞肺癌化疗中作用的研究进展

盖 领 综述, 茅国新 审校
(南通大学, 江苏南通 226001)

关键词: 核苷酸还原酶类; 微管蛋白质类; 癌, 非小细胞肺; 切除修复交叉互补基因 1

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 01. 043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)01-0091-03

肺癌是肿瘤导致死亡的最常见原因, 其中约 80% 为非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC), 在新诊断的患者中, 有 65% 已不能行手术治疗, 因此化疗是肺癌的主要治疗手段之一, 但治疗的有效率仅为 20%~40%, 中位生存期不足 10 个月。随着第 3 代化疗药物的出现和应用, 肺癌的治疗效果有了进一步的提高, 但并未取得突破性进展, 而这些第 3 代化疗药物与铂类联合的化疗疗效似乎已经达到一个平台。随着对功能性基因组研究的深入, 近年来提出了肿瘤个体化治疗的新理念, 在 2009 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会中提出 NSCLC 治疗更应遵循这一原则。个体化治疗是根据肿瘤生物

学和药物基因组学的改变进行针对性治疗。这是建立在循证医学基础上, 从而在分子、蛋白、基因水平上指导肺癌治疗, 是目前肺癌治疗的理想之路。本文将近年来切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1)、核糖核苷酸还原酶 M1 (ribonucleotide reductase, RRM1)、 β 微管蛋白 (β -tubulin) 这 3 个标志物与 NSCLC 的化疗进展作一综述。

1 ERCC1

1.1 ERCC1 结构和基本功能 ERCC1 基因位于染色体 19q13.2-13.3 编码一种含有 297 个氨基酸的蛋白质, 参与 DNA 链的切割和损伤修复^[1], 其表达产物与 DNA 修复酶缺

乏互补基因 F(XPF)形成紧密的异二聚体(ERCC1-XPF),具有损伤识别和切除 5'端的双重作用,在核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)中起到限速或调节的重要作用。

1.2 ERCC1 的表达与铂类耐药 铂类抗癌药物的细胞毒性作用主要是通过形成铂-DNA 加合物。DNA 基因修复主要是由 NER 和链间交联完成的,而 ERCC1 是他们中一个关键因素^[2-3],是参与 NER 过程并与顺铂耐药紧密相关的关键因子^[4]。研究表明 ERCC1 表达与化疗疗效呈负相关,这与 ERCC1 在 DNA 修复中的作用相关,尤其是 ERCC1 能使顺铂诱导的 DNA 络合物的清除增加^[5],从而降低疗效。ERCC1 过表达可使停滞在 G₂/M 期损伤的 DNA 迅速修复,导致其对顺铂耐药。

有研究证实,ERCC1 基因突变将导致单核苷酸多态性(SNP),ERCC1 的 SNP 与铂类药物抵抗存在明显关系。Chiun 等^[6]表明 ERCC1 mRNA 高水平表达与顺铂诱导的 DNA 加合物清除增加、与顺铂耐药相关,而低水平表达与化疗疗效增加、生存时间延长相关。

Wang 等^[7]采用 ATP-TCA 体外药敏技术与 QRT-PCR 技术相结合,研究了 ERCC1 基因表达与顺铂耐药的相关性,结果显示,在 19 例 NSCLC 患者中低 ERCC1 mRNA 表达的患者对顺铂的敏感性明显高于 ERCC1 高表达患者。Cobo 等^[8]对实验组根据 ERCC1 mRNA 的表达给予多西他赛加顺铂(低表达组)或多西他赛加吉西他滨(高表达组)化疗、对照组均给予多西他赛加顺铂化疗。结果显示,实验组客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)均高于对照组,表明 ERCC1 的表达可以预测化疗疗效。

Fujii 等^[1]研究发现含铂方案新辅助化疗患者,其转移淋巴结中 ERCC1 表达低者化疗有效率高,表达高者化疗有效率低,但未涉及 ERCC1 表达是否影响患者的预后。

2 RRM1

2.1 RRM 的结构和功能 核苷酸还原酶(RR)是 RNA 合成的前体,它能使核糖核苷酸还原成为脱氧核糖核苷酸,后者是 DNA 合成和修复所必需的,是 DNA 合成通路中的限速酶,其包括 2 个亚单位:RRM1 和 RRM2。RRM1 基因定位于染色体 11q15.5 区域^[9],这是一个多种恶性肿瘤常含有的容易失去杂合性(loss of heterozygosity,LOH)的区域,称为 LOH11A。该区域与恶性肿瘤的转移有关系,约 75% NSCLC 患者有这样的杂合性缺失。

2.2 RRM1 表达与吉西他滨(GEM)耐药 GEM 是嘧啶类抗代谢药,属细胞周期特异性药物,作用于 DNA 合成期即 S 期,使 DNA 合成发生障碍。RRM1 是盐酸 GEM 耐药的一个重要预测指标,也是 DNA 合成与修复的限速酶^[10]。Rosell 等^[11]检测了 100 例 GEM 方案治疗的晚期 NSCLC 患者标本的 RRM1 mRNA 发现 RRM1 mRNA 低表达者明显受益于 GEM 方案化疗。Zheng 等^[12]在 I 组仅接受手术治疗的 I 期 NSCLC 患者研究中,发现 RRM1 mRNA 高表达组中位生存期及无疾病生存期延长。回顾性分析中发现 RRM1 mRNA 过表达对 GEM 耐药,因此 RRM1 mRNA 水平低的 NSCLC 患者接受 GEM/DDP,而 RRM1 mRNA 水平高的患者接受抗微管药物/DDP 化疗对患者生存有益。

Simon 等^[13]在 II 期临床研究中采用 RT-PCR 的方法检测标本 RRM1 和 ERCC1 mRNA 的表达,选择不同的治疗方案:RRM1 低/ERCC1 低的患者接受 GEM/卡铂治疗;RRM1 低/ERCC1 高的患者接受 GEM/多西紫杉醇治疗;RRM1 高/ERCC1 低的患者接受多西紫杉醇/卡铂治疗;RRM1 高/ERCC1 高的患者接受多西紫杉

醇/长春瑞滨治疗。化疗 1 年生存率和无疾病进展生存率、中位生存期和中位无疾病进展生存期均高于以往的研究结果,表明以 RRM1 和 ERCC1 的表达情况为患者选择个体化治疗是可行的,并且会给患者带来生存益处。

3 β -tubulin III

3.1 微管蛋白 微管蛋白不仅是细胞骨架和纺锤体的主要成分,而且是紫杉醇作用的位点,与紫杉醇的获得性耐药也密切相关^[14]。目前在真核生物中已经确定的微管蛋白有 7 种,其中 α -tubulin 和 β -tubulin 是微管结构的主要组成,在真核生物细胞中普遍存在,并且高度保守性^[15]。

3.2 β -tubulin 同型与紫杉醇耐药 一些基础和临床研究证实, β -tubulin III 的表达与紫杉醇化疗敏感性相关,可作为一些实体肿瘤(肺癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、不明原发部位的肿瘤)预后的评价指标^[16]。Dumontet 等^[17]在 19 例 NSCLC 患者 β -tubulin III 表达与预后关系的研究中发现, β -tubulin III 高水平表达患者的无疾病生存期为 41 d,明显低于 β -tubulin III 低表达者的 288 d。在 9 例高表达 β -tubulin III 患者中仅有 2 例对化疗敏感(22%),而在低水平表达的患者中化疗敏感率为 60%(6/10),提示接受以紫杉醇为基础化疗方案的 NSCLC 患者, β -tubulin III 表达增高可能表示预后不良,而 β -tubulin III 表达降低则对紫杉醇敏感性增加。Seve 等^[18]研究也得到类似结果, β -tubulin 高表达与紫杉醇耐药有关。Azuma 等^[19]用免疫组化的方法检测了 45 例接受紫杉醇联合卡铂化疗的复发 NSCLC 的 ERCC1 和 β -tubulin III 表达情况,发现二者各自的低表达均与高效率和延长无疾病生存期有关,而且两者均阴性者从化疗中的获益更明显。 β -tubulin 表达水平不与任何临床和病理特点相关。

4 小 结

随着功能性基因组学的发展,人们对癌变机制和肿瘤治疗机制有了更深层次的理解,选择安全有效的治疗方法,实现肺癌个体化治疗,让患者生存时间更长,生活质量更好,是肺癌治疗的一种必然趋势。

个体化化疗在 NSCLC 治疗中已经显示良好的效果和应用前景,代表了肿瘤化疗的发展方向,已在肿瘤界获得广泛肯定,给肿瘤治疗带来曙光,但仍没有充足证据以常规使用分子标记物来选择化疗方案,故目前不能在临床常规使用,需进一步确立肺癌耐药基因与疗效的关系标准化检测方法以及规范检测结果的评价,同时需了解基因检测技术的复杂性、肿瘤自身的复杂性等。

目前的研究结果大部分是回顾性分析,缺乏大型前瞻性随机对照临床试验的结果支持。故还需不断地探索以获得更多的循证医学证据,指导治疗,实现个体化治疗的飞跃。

参考文献:

- [1] Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, et al. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 59(3): 377-384.
- [2] Fisher LA, Bessho M, Bessho T. Processing of a psoralen DNA interstrand crosslink by XPF-ERCC1 complex in vitro[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 1275-1281.
- [3] Bergstralh DT, Sekelsky J. Interstrand crosslink repair: can XPF-ERCC1 be let off the hook? [J]. Trends Genet, 2008, 24: 70-76.
- [4] Gazdar AF. DNA repair and survival in lung cancer the

- two faces of Janus[J]. *N Engl J Med*,2007,356(8):771.
- [5] Ota S, Ishii G, Goto K, et al. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2009,64(1):98-104.
- [6] Hsu C, Kuo SH, Hud FC, et al. Gemcitabine plus conventional-dose epirubicin versus gemcitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for stage III B/IV non-small cell lung carcinoma-A randomized phase II trial [J]. *Lung Cancer*,2008,62:334-343.
- [7] Wang L, Wei J, Qian X, et al. ERCC1 and BRCA1 mRNA expression levels in metastatic malignant effusions is associated with chemosensitivity to cisplatin and/or docetaxel[J]. *BMC Cancer*,2008,8(1):97.
- [8] Cobo M, Isla D, Massuti, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression;a phase III trial in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(19):2747-2754.
- [9] Bepler G. Using translational research to tailor the use of chemotherapy in the treatment of NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2005,50 Suppl 1:S13-14.
- [10] Herrick J, Sclavi B. Ribonucleotide reductase and the regulation of DNA replication; an old story and an ancient heritage[J]. *Mol Microbiol*,2007,63(1):22-34.
- [11] Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*,2004,10(4):1318-1325.
- [12] Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2007,356(8):800-808.
- [13] Simon G, Sharma A, Li X, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(19):2741-2746.
- [14] Xiao H, Verdier P, Fernandez N, et al. Insights into the mechanism of microtubule stabilization by taxol[J]. *Proc Natl Acad Sci*,2006,103(27):10166-10173.
- [15] Hammond JW, Cai D, Verhey KJ. Tubulin modifications and their cellular functions[J]. *Curr Op in Cell Biol*, 2008,20(1):71-76.
- [16] Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? [J]. *Lancet Oncol*,2008,9(2):168-175.
- [17] Dumontet C, Isaac S, Souquel PJ, et al. Expression of class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer is correlated with resistance to taxane chemotherapy[J]. *Bull Cancer*, 2005,92(2):25-30.
- [18] Seve P, Reiman T, Lai R, et al. Class III beta-tubulin is a marker of paclitaxel resistance in carcinomas of unknown primary site[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2007,60:27-34.
- [19] Azuma K, Sasada T, Kawahara A, et al. Expression of ERCC1 and Class III beta-tubulin non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel [J]. *Lung Cancer*,2009,64(3):326-333.

(收稿日期:2010-02-12 修回日期:2010-05-16)

· 综 述 ·

手足口病研究进展

黎念¹综述,雷伟²审校

(1. 广西壮族自治区梧州市妇幼保健院儿科 543002; 2. 广西壮族自治区梧州市红十字会医院儿科 543002)

关键词:手足口病;流行病学;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0093-03

手足口病是由多种人肠道病毒引起的一种儿童常见传染病,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要症状。少数患者出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等,个别重症患儿病情进展快,可导致死亡。成人感染后多不发病,但能传播病毒。手足口病已在世界多个地区暴发和流行。近年来在中国的发病率显著升高,并呈现季节性流行和全年散发趋势。中国于2008年5月将其规定为法定报告管理的丙类传染病,现就其研究进展综述如下。

1 病原学

肠道病毒血清学分为柯萨奇病毒(coxsackie virus, CV) A组、CV B组、埃可病毒(enteric cytopathogenic human orphan virus, ECHO)等。1970年起,实行新的命名方法,新确定的病毒统一命名为肠道病毒(EV),由EV68开始编号(EV68)。按核酸序列的同源性, EV被划分为A~D组和脊髓灰质炎病毒(poliovirus)。引起手足口病的病毒属于小RNA病毒科EV

属,包括CVA的2、4、5、7、9、10、16型等, CVB的1、2、3、4、5型等, EV71型(human enterovirus 71, EV71), ECHO等。其中以EV71及CVA16较为常见。EV71与CVA16在基因序列上最为接近,均属于A组^[1]。EV71根据基因序列的不同又进一步划分为A、B、C等3个基因型^[2],其中B型和C型又进一步分为B1、B2、B3、B4和C1、C2、C3、C4亚型^[3]。

EV71属单股正链RNA病毒,为编码2194个氨基酸的多聚蛋白,可进一步水解为P1、P2、P3等3个前体蛋白, P1前体蛋白编码VP1、VP2、VP3、VP4 4个病毒外壳蛋白,4种衣壳蛋白形成五聚体结构,60个该五聚体的亚单位组成病毒颗粒衣壳, VP4包埋在病毒颗粒外壳的内部,其他3种结构蛋白(VP1、VP2和VP3)暴露在病毒颗粒表面,因而抗原决定簇基本上位于VP1、VP2、VP3。基因组两侧为5'和3'-非编码区(UTRs),病毒的单链RNA具有感染性,如果去除3'末端的多聚腺苷酸尾或基因组出现断裂,感染性就会消失。关于病毒毒