

乳腺癌多药耐药机制及其逆转策略研究进展^Δ

郑小维*,陈思颖,张蔚鹏,董亚琳[#](西安交通大学医学院第一附属医院药学部临床药理学室,西安 710061)

中图分类号 R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2864-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.44

摘要 目的:为乳腺癌的化疗提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对乳腺癌多药耐药机制及其逆转策略的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:乳腺癌多药耐药产生的机制复杂,化学药物、细胞因子、免疫治疗、基因技术、中药、药物载体等逆转策略能有效逆转乳腺癌耐药。针对不同的乳腺癌耐药分子机制,开发新的逆转剂和逆转策略,有助于解决乳腺癌多药耐药这一难题。

关键词 乳腺癌;多药耐药;耐药机制;逆转策略

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,是一种严重影响妇女身心健康甚至危及生命的最常见的肿瘤。随着人们对乳腺癌生物学行为认识的不断深入,以及治疗理念的转变,乳腺癌的治疗形成了局部治疗与全身治疗并重的模式。其中,化学治疗(简称化疗)是利用化学药物破坏肿瘤细胞的一种全身治疗方式,对术前缩小或消灭病灶,术后预防复发和转移起着不可替代的作用。然而,临床治疗中常因乳腺癌细胞对化疗药物产生多药耐药(Multidrug resistance, MDR)而导致化疗失败^[1]。

肿瘤MDR是指肿瘤细胞不仅对同类型的抗肿瘤药产生耐药,而且对其他未接触过的、结构与作用靶点不同的抗肿瘤药也能产生交叉耐药现象^[2]。肿瘤MDR产生的机制、寻找安全有效的耐药逆转剂及逆转策略、避免MDR现象是当前国内外抗肿瘤耐药研究的热点。笔者现拟就乳腺癌MDR产生的主要机制及其逆转策略的研究进展作一综述。

1 乳腺癌MDR的主要机制

乳腺癌MDR产生的机制相当复杂,常被认为是多种机制联合作用的结果,这些机制包括:(1)膜转运蛋白高表达;(2)药物转运和活化障碍;(3)药物靶点质和量的改变;(4)酶系统改变;(5)DNA修复功能增强;(6)细胞凋亡受到抑制;(7)激素受体减少。但是,具体机制尚未完全明确,目前研究最多的是以下几方面。

1.1 膜转运蛋白高表达

膜转运蛋白主要包括P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、MDR相关蛋白(Multidrug resistance-associated protein, MRP)、乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein, BCRP)、肺耐药蛋白(Lung resistance protein, LRP),其通过阻止化疗药物进入细胞或将化疗药物从胞内泵至胞外,使得胞内药物浓度降低而无法杀死肿瘤细胞,从而介导乳腺癌MDR的发生^[3-5]。

1.2 酶系统改变

谷胱甘肽(Glutathione, GSH)、谷胱甘肽S-转移酶(Glutathione S-transferase, GST)和细胞色素P₁₅₀酶家族等均诱导化疗

药物发生代谢而引起乳腺癌MDR。DNA拓扑异构酶(Topoisomerase, Topo) II广泛分布于细胞核内,在染色体分离和DNA复制、转录等过程中发挥着重要的作用^[6]。细胞内Topo II含量和活性下降都会直接影响DNA酶解复合物,使得乳腺癌细胞产生MDR。

1.3 细胞凋亡受到抑制

细胞凋亡是帮助机体消除有害细胞、防止其过度生长的程序化细胞死亡的方式,凋亡途径受到抑制会引起肿瘤MDR的发生。Wang QP等^[7]和Wang Y等^[8]的研究表明,细胞凋亡相关因子及基因,如核转录因子(Nuclear transcription factor, NF)-κB、B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-2基因、活素(Livin)基因、生存素(Survivin)基因、P53抑癌基因等都能调节乳腺癌细胞的凋亡抑制过程,降低对化疗药物的敏感性,引起乳腺癌MDR。

1.4 其他

近年来,许多文献相继报道,肿瘤干细胞和新的耐药分子标志物也是导致乳腺癌化疗耐药的关键因素。其中,细胞膜角蛋白(Cytokeratin, CK)8、胶转蛋白(Transgelin)2、核仁磷酸蛋白(Nucleophosmin, NPM)不仅在乳腺癌组织中存在高表达,而且与乳腺癌MDR密切相关。Liu F等^[9]研究发现,CK8在人乳腺癌米托蒽醌耐药细胞(MCF-7/MX)中高表达。Chen S等^[10]研究表明,人乳腺癌紫杉醇耐药细胞MCF-7/PTX中Transgelin 2的表达比人乳腺癌敏感细胞(MCF-7)高15.48倍。Chen S等^[11]研究证实,NPM在人乳腺癌甲氨蝶呤耐药细胞(MCF-7/MTX)中的表达比MCF-7细胞高4.05倍。

2 乳腺癌MDR的逆转策略

目前,MDR是阻碍肿瘤化疗成功的一大难点,对MDR及其逆转策略的研究已成为国内外抗肿瘤耐药研究的热点。迄今报道的逆转乳腺癌细胞MDR的策略主要有以下几种。

2.1 化学药物逆转

目前,开发的抑制肿瘤细胞MDR的化学药物大部分是P-gp抑制剂,通过抑制P-gp的转运活性或者与化疗药物竞争结合P-gp的底物结合位点而抑制其功能,从而增加化疗药物在肿瘤细胞内的积蓄,逆转肿瘤MDR。根据特点可将其分为三代。

第一代MDR逆转剂主要包括:钙离子通道阻滞药、钙调蛋白抑制剂、蛋白激酶C抑制剂、喹啉类化合物、抗生物素类化

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81473177)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:029-85323241。

E-mail: zhengxiaowei_1990@163.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:临床药理学。电话:029-85323241。E-mail: dongyalin@mail.xjtu.edu.cn

合物等。Yang L等^[12]运用罗丹明123外排方法和流式细胞术证明维拉帕米能提高阿霉素在人乳腺癌阿霉素耐药细胞(MCF-7/ADR)内含量,诱导该细胞发生凋亡,有效地逆转该细胞对阿霉素的耐药。由于这类抑制剂对P-gp的特异性较低,有效逆转浓度高于临床应用的安全范围,副作用大,因此不适合临床用于逆转肿瘤MDR。

第二代MDR逆转剂主要包括:右旋维拉帕米、右尼古地平、伐司朴达(Psc833)和比立考达(Vx710)等。第二代MDR逆转剂与第一代的结构相似,但具有更好的药理活性。Bajelan E等^[13]研究表明,Psc833是有效的MDR调节剂,和阿霉素联用能很好地逆转人乳腺癌阿霉素耐药细胞T47D/TAMR-6的耐药性,提高该细胞对阿霉素的敏感性。但是,第二代MDR逆转剂会竞争性地抑制细胞色素P₄₅₀酶的活性,改变其他化疗药物的药动学特征,增加化疗药物的毒性反应,也限制了第二代MDR逆转剂的使用。

第三代MDR逆转剂主要包括:苯甲酰亚胺衍生物(XR9576)、环丙基二苯并环庚烷类物质(LY335979)、取代二芳基咪唑衍生物(ONT-093)等,是能直接与P-gp结合而逆转MDR的化合物。Abu Ajaj K等^[14]运用罗丹明123外排方法和流式细胞术检测发现,LY335979能降低MCF-7/ADR细胞中P-gp的含量,逆转其耐药性。与前两代逆转剂相比,第三代MDR逆转剂显示出很强的特异性和选择性,不会影响临床联用的其他化疗药物的药动学参数,有较弱的耐药逆转效果,有较广阔的临床应用前景。

2.2 细胞因子逆转

细胞因子(Cytokine)是由多种细胞合成分泌,具有调节细胞生长和增殖分化、调节免疫应答、参与肿瘤消长等作用的多肽类活性分子。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)- α 等对肿瘤细胞MDR的逆转作用受到了众多学者的青睐,通过抑制P-gp的功能或合成,改善细胞膜通透性并提高细胞对药物的蓄积能力,影响GST或Topo II的活性等机制逆转耐药。Shi Z等^[15]研究表明,IL-6、IL-8与乳腺癌耐药密切联系,运用小干扰RNA(RNA interference, RNAi)技术下调IL-6、IL-8的表达后,逆转了该耐药细胞对阿霉素的耐药性。Zhang L等^[16]运用MTT法和流式细胞术检测发现,MCF-7/ADR细胞经过IFN- α 处理后阿霉素的半数抑制浓度(IC₅₀)值比处理前下降830倍,胞内的阿霉素积累增多,增强阿霉素的细胞毒性作用,明显逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药。

2.3 免疫治疗逆转

随着免疫学的飞速发展,对乳腺癌发生、发展过程中分子机制及基因改变愈发深入,免疫治疗以其特异性高、对正常组织损伤小等优点在乳腺癌的治疗中占据特殊地位。免疫治疗能够激发人体自身的抗肿瘤免疫反应,进而抑制肿瘤细胞的生长。单克隆抗体药物在乳腺癌耐药领域发挥着极其重要的作用。Ishizuna K等^[17]发现,患者使用贝伐单抗后提高了对紫杉醇的敏感性,延长了无进展生存期,获得了良好的治疗效果。陈文慧等^[18]研究表明,碱性成纤维细胞生长因子单克隆抗体(bFGF mAb)可下调MCF-7/ADR细胞中P-gp的表达率,有效逆转对阿霉素、吉西他滨、奥沙利铂的耐药性,逆转倍数分别为4.46、4.25、2.18倍。

2.4 基因技术逆转

基因治疗技术是指将外源特定基因导入靶细胞,纠正因

基因缺陷和异常引起的疾病,达到治疗目的,包括反义寡核苷酸技术、RNAi技术、核酶技术。通过抑制靶基因或信使RNA(Messenger RNA, mRNA)的表达,提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,从而逆转肿瘤MDR。Xing AY等^[19]研究发现,MCF-7/ADR细胞转染相应的反义寡核苷酸后,MDR1基因的mRNA水平下降,阿霉素和长春花碱对该耐药细胞的IC₅₀值都降低,逆转倍数分别为8.0、9.4倍。Zhang H等^[20]将化学合成的卷曲同源物(Frizzled, FZD)1基因干扰RNA转染到MCF-7/ADR细胞中,降低了FZD1蛋白表达水平,同时也下调了MDR1基因的mRNA水平,抑制细胞活性,逆转其耐药。Gao P等^[21]研究表明,MCF-7/ADR细胞转染抗MDR1核酶质粒后能有效地抑制P-gp表达,逆转耐药。

2.5 中药逆转

中药有效成分能够逆转肿瘤MDR,具有作用靶点多、安全有效、成本低等特点,使得中药在抗肿瘤方面有非常广阔的应用前景。目前,许多中药被证实具有逆转乳腺癌MDR活性,如川芎嗪、丹皮酚、槲皮素、五味子甲素等。Zhang Y等^[22]运用MTT和Western Blot方法检测发现,川芎嗪能下调MCF-7/ADR细胞膜P-gp的表达,增加胞内阿霉素的聚集,逆转该细胞的耐药。Cai J等^[23]研究表明,非细胞毒性剂量丹皮酚(15、30、60 μ mol/L)能显著下调MCF-7/PTX细胞的耐药分子靶标Tran-sgelin 2表达水平,降低紫杉醇对该细胞的IC₅₀值,逆转倍数分别为3.32、5.88、8.18倍,有效逆转其耐药。

2.6 药物载体逆转

近年来,将药物载体作为肿瘤MDR逆转策略已引起国内外学者的关注,其中对胶束、脂质体、纳米粒逆转MDR的报道较多。与普通制剂相比,这些药物载体具有安全可靠、药物作用时间延长、疗效增加、靶向性提高等优点。胶束、脂质体和纳米粒将化疗药物包裹后送进肿瘤细胞,有效避免P-gp对化疗药物的外排,逆转肿瘤MDR^[24-25]。Wang X等^[26]体内外研究表明,用二氧化硅纳米颗粒负载阿霉素进入人乳腺癌耐药细胞后,可减少阿霉素的外排,克服该细胞的耐药性。Li X等^[27]用单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸嵌段聚合物(mPEG-PLA)和普朗尼克L61制成的混合胶束携带紫杉醇进入MCF-7/ADR细胞,MTT和罗丹明123外排方法证明,该混合胶束(含3.85%普朗尼克L61)能逆转改耐药细胞的耐药性,增加胞内紫杉醇的富集,逆转倍数达11.29倍。

2.7 其他逆转方式

张霖等^[28]用MTT法检测热疗前后MCF-7/ADR细胞对阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺的耐药性的变化。结果表明,其IC₅₀值分别下降21.2%、14.9%、16.6%,差异有统计学意义($P < 0.01$),逆转机制与抑制P-gp的表达有关。张翠宁等^[29]的体外研究表明,脉冲磁场(PMF)能有效逆转MCF-7/ADR细胞对阿霉素的耐药,其中110 Hz、40 mT照射条件逆转效果最好,逆转倍数达5倍,逆转机制可能是热疗后P-gp的表达水平下调。

3 结语

乳腺癌MDR是导致乳腺癌化疗失败的主要原因,产生乳腺癌MDR的机制十分复杂,目前尚未完全解释清楚,还需对乳腺癌MDR机制进行更深入地探究。目前,化学药物、细胞因子、免疫治疗、基因技术、中药、药物载体都在乳腺癌耐药的治疗中取得了可喜的成果,但依然存在一些不足。这些耐药逆转策略的研究多数停留在体外研究阶段,缺少相应的临床

数据。肿瘤干细胞是导致肿瘤MDR的关键因素,对其耐药机制的研究有助于开展针对肿瘤干细胞的靶向治疗,克服乳腺癌MDR。据报道,采用双向凝胶电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE)、基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱技术(Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)、液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法等蛋白质组学分析技术筛选出的乳腺癌MDR新的分子标志物与乳腺癌MDR紧密相关,因此,针对这些耐药分子标志物设计合成安全、高效的靶向逆转剂,能为逆转乳腺癌MDR提供新的途径,有助于解决临床乳腺癌化疗难题。

参考文献

- [1] 蔡江霞,陈思颖,张蔚鹏,等. 中药单体逆转肿瘤多药耐药研究进展[J]. 中国药房,2013,24(35):3342.
- [2] Xu HB, Li L, Fu J, et al. Reversion of multidrug resistance in a chemoresistant human breast cancer cell line by β -elemene [J]. *Pharmacology*, 2012, 89(5):303.
- [3] Zelnak A. Overcoming taxane and anthracycline resistance [J]. *Breast J*, 2010, 16(3):309.
- [4] Qu C, Zhang W, Zheng G, et al. Metformin reverses multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition (EMT) via activating AMP-activated protein kinase (AMPK) in human breast cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 386(1):63.
- [5] Li YT, Chua MJ, Kunnath AP, et al. Reversing multidrug resistance in breast cancer cells by silencing ABC transporter genes with nanoparticle-facilitated delivery of target siRNAs [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7:2473.
- [6] Iyikesici MS, Basaran G, Dane F, et al. Associations between clinicopathological prognostic factors and pAkt, pMAPK and topoisomerase II expression in breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(5):1459.
- [7] Wang QP, Wang Y, Wang XD, et al. Survivin up-regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP) through attenuating the suppression of P53 on NF- κ B expression in MCF-7/5-FU cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(9):2036.
- [8] Wang Y, Wang X, Zhao H, et al. Clusterin confers resistance to TNF- α -induced apoptosis in breast cancer cells through NF- κ B activation and Bcl-2 overexpression [J]. *J Chemother*, 2012, 24(6):348.
- [9] Liu F, Fan D, Qi J, et al. Co-expression of cytokeratin 8 and breast cancer resistant protein indicates a multifactorial drug-resistant phenotype in human breast cancer cell line [J]. *Life Sci*, 2008, 83(13):496.
- [10] Chen S, Dong Q, Hu S, et al. Proteomic analysis of the proteins that are associated with the resistance to paclitaxel in human breast cancer cells [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(2):294.
- [11] Chen S, Cai J, Zhang W, et al. Proteomic identification of differentially expressed proteins associated with the multiple drug resistance in methotrexate-resistant human breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1):448.
- [12] Yang L, Wei DD, Chen Z, et al. Reversal of multidrug resistance in human breast cancer cells by Curcuma wenyujin and Chrysanthemum indicum [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9):710.
- [13] Bajelan E, Haeri A, Vali AM, et al. Co-delivery of doxorubicin and PSC 833 (Valspodar) by stealth nanoliposomes for efficient overcoming of multidrug resistance [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(4):568.
- [14] Abu Ajaj K, Graeser R, Kratz F. Zosuquidar and an albumin-binding prodrug of zosuquidar reverse multidrug resistance in breast cancer cells of doxorubicin and an albumin-binding prodrug of doxorubicin [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1):117.
- [15] Shi Z, Yang WM, Chen LP, et al. Enhanced chemosensitization in multidrug-resistant human breast cancer cells by inhibition of IL-6 and IL-8 production [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3):737.
- [16] Zhang L, Yang Y, Wei XY, et al. Reversing adriamycin resistance of human breast cancer cells by hyperthermia combined with interferon alpha and verapamil [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(2):201.
- [17] Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, et al. Paclitaxel-resistant advanced recurrent breast cancer: a case of partial response due to addition of bevacizumab to paclitaxel therapy: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1):254.
- [18] 陈文慧,徐萌,杜超超,等. 碱性成纤维细胞生长因子单克隆抗体通过P-糖蛋白逆转乳腺癌MCF-7/ADM细胞多药耐药性的分子机制[J]. 肿瘤,2013,33(1):8.
- [19] Xing AY, Shi DB, Liu W, et al. Restoration of chemosensitivity in cancer cells with MDR phenotype by deoxyribozyme, compared with ribozyme [J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 94(3):481.
- [20] Zhang H, Zhang X, Wu X, et al. Interference of Frizzled 1 (FZD1) reverses multidrug resistance in breast cancer cells through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Cancer Lett*, 2012, 323(1):106.
- [21] Gao P, Zhou GY, Zhang QH, et al. Reversal MDR in breast carcinoma cells by transfection of ribozyme designed according to the secondary structure of mdr1 mRNA [J]. *Chin J Physiol*, 2006, 49(2):96.
- [22] Zhang Y, Liu X, Zuo T, et al. Tetramethylpyrazine reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression and function of P-glycoprotein [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):534.
- [23] Cai J, Chen S, Zhang W, et al. Paeonol reverses paclitaxel resistance in human breast cancer cells by regulating the expression of transgelin 2 [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7):984.
- [24] Qiu L, Chen Y, Gao M, et al. Phagocytic uptake and ROS-mediated cytotoxicity in human hepatic cell line of amphiphilic polyphosphazene nanoparticles [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(1):285.

慢性骨髓炎的病原学特点及抗菌药物治疗进展

王燕萍^{1,2*}, 陈 娅¹, 武新安¹, 赵 龙^{2,3#} (1. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院东岗院区, 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院骨科, 兰州 730000)

中图分类号 R979.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2867-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.45

摘要 目的: 了解慢性骨髓炎的病原学特点及抗菌药物应用的现状。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对慢性骨髓炎的病原学特点及抗菌药物治疗进展进行归纳和总结。结果与结论: 慢性骨髓炎感染致病菌具有复杂的特点, 即混合性、多重性、交叉性, 需氧菌、厌氧菌同时存在, 甚至有真菌感染的存在。近年来阳性球菌感染率下降, 阴性菌感染率上升。其抗感染治疗主要有全身治疗和局部治疗, 其中抗菌药物的局部使用是目前研究的重点, 抗感染骨材料在临床应用中逐渐广泛。但与此同时, 抗菌药物的全身应用与局部应用是否容易诱导耐药等问题则是需要关注和研究解决的重点。

关键词 慢性骨髓炎; 细菌学研究; 抗菌药物; 抗感染骨材料

慢性骨髓炎(Chronic osteomyelitis)是由化脓性细菌引起的骨膜、骨质和骨髓的慢性炎症, 根据发病原因主要分为创伤性和血源性两种, 以前者多见。慢性骨髓炎主要以骨组织的坏死、硬化、瘘管和窦道的形成以及长期流脓为特征, 常反复发作, 其基本治疗原则包括: 彻底清除病灶、消灭残存细菌、积极适时骨组织重建修复骨缺损、皮肤组织缺损修复、局部及全身应用抗菌药物。慢性骨髓炎伴有血运的坏死组织及对抗菌药物渗透有阻碍作用的细菌生物被膜, 一般单独采用抗菌药物治疗很难达到痊愈, 手术清创是治愈慢性骨髓炎必需的手段, 而合理地联合全身或局部抗菌药物的应用大大提高了慢性骨髓炎的治愈率。本文拟就慢性骨髓炎的病原学特点和抗菌药物应用作一综述。

1 慢性骨髓炎的病原学特点

慢性骨髓炎的抗感染治疗中, 抗感染药的选择应参考病原学检查和药敏试验结果, 临床标本的正确采集是得到准确检验结果的关键。其中, 窦道分泌物培养是了解慢性骨髓炎病原菌的常用方法, 也是应用抗菌药物的主要依据。窦道是慢性骨髓炎病灶向外环境排出坏死组织及脓液的通道, 病灶中的病原菌将随着分泌物流出体外^[1]。

慢性骨髓炎感染致病菌具有复杂的特点, 即混合性、多重性、交叉性, 需氧菌、厌氧菌同时存在, 甚至有真菌感染的存

在。如, 尹秀云等^[2]报道了1例黄曲霉菌引起的骨髓炎, 叶嘉等^[3]报道了1例新型隐球菌引起的肋骨骨髓炎。葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属是引起慢性骨髓炎的主要致病菌, 其中金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌为最常见的两种病原菌。迟涛胜等^[4]对化脓性骨髓炎主要致病菌感染率进行了排序, 由高到低依次为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、溶血性链球菌、大肠埃希菌、普通变形杆菌、表皮葡萄球菌、枸橼酸杆菌、草绿色链球菌。近年来的研究显示, 慢性骨髓炎中阳性球菌感染率下降, 阴性菌感染率上升, 其中, 铜绿假单胞菌感染已经上升到第2位, 说明骨髓炎的感染类型已发生较大变化。内源性的正常菌群或来自周围环境中的条件致病菌, 已成为化脓性骨髓炎的主要致病菌, 在近几年中细菌耐药发生了较大变化, 菌种耐药率增加, 给临床治疗骨髓炎带来新的难度。

苏建荣等^[5]的研究特别指出厌氧菌在慢性骨髓炎中的重要性。慢性骨髓炎的感染常常是需氧菌、厌氧菌同时存在, 经久不愈的慢性骨髓炎患者或有厌氧菌感染。厌氧菌感染常为多菌性, 有细菌协同现象, 厌氧菌中最常见的脆弱类杆菌能产生 β -内酰胺酶, 能显著降低病灶中青霉素的浓度并将其灭活, 采用抗菌药物治疗时必须加以考虑。

近年来, 肠球菌感染发生率逐渐升高, 广谱抗菌药物应用日益广泛, 肠球菌已发展成医院感染中重要的致病菌之一, 关

- [25] Diao YY, Li HY, Fu YH, *et al.* Doxorubicin-loaded PEG-PCL copolymer micelles enhance cytotoxicity and intracellular accumulation of doxorubicin in adriamycin-resistant tumor cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011 (6):1 955.
- [26] Wang X, Teng Z, Wang H, *et al.* Increasing the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer MCF-7 cells with multidrug resistance using a mesoporous silica nanoparticle

drug delivery system [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (4):1 337.

- [27] Li X, Li P, Zhang Y, *et al.* Novel mixed polymeric micelles for enhancing delivery of anticancer drug and overcoming multidrug resistance in tumor cell lines simultaneously [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(8):1 498.

[28] 张霖, 杨毅, 魏熙胤, 等. 热疗逆转乳腺癌细胞系耐药的实验研究[J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007(4):67.

[29] 张翠宁, 刘晓秋, 韩英, 等. 脉冲磁场逆转乳腺癌细胞多药耐药性的作用研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(21):1 241.

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0931-8357126。E-mail: wangyp317@sina.com

通信作者: 副主任医师, 博士。研究方向: 关节及创伤骨科。电话: 0931-8357127。E-mail: zhao712@hotmail.com

(收稿日期: 2014-09-05 修回日期: 2014-12-18)

(编辑: 陶婷婷)