·诊治分析·

鼻咽癌初治患者与放疗后复发患者 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π表达及其临床意义

俞文彬，李圆，倪嘉俞，施超旗，殷子力，周雪华，刘娟，李明，王高峰，周向华

【摘要】目的　探讨鼻咽癌初治患者与放疗后复发患者 P-糖蛋白（P-gp）、多药耐药相关蛋白 1（MRP1）、肺耐药相关蛋白（LRP）及胱甘肽转移酶（GST-π）表达及其临床意义。**方法**　本研究为回顾性临床病理研究。收集 2019 年 3 月至 2024 年 12 月杭州师范大学附属医院、海宁市人民医院、杭州市肿瘤医院及德清县第三人民医院收治的鼻咽癌初治患者（初治组，n=30）与放疗后复发患者（复发组，n=25），初治患者标本取自患者首次确诊时的活检组织，放疗后复发患者标本取自放疗后复发活检或放疗后手术所取标本。分析两组耐药蛋白的表达特征，并评估其与患者临床病理特征的关系。**结果**　复发组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于初治组；两组内 4 种蛋白表达与性别、年龄、淋巴结转移、临床分期差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。初治组，非角化型未分化型癌（NK-UD）的 GST-π蛋白表达阳性率低于非角化型分化型细胞癌（NK-DIFF）（$P<0.05$）；复发组，NK-UD 的 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于 NK-DIFF（均 $P<0.05$）。**结论**　放疗后复发鼻咽癌组织中 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π表达水平高于初治组织，且 NK-UD 中耐药蛋白表达更为显著。

【关键词】 鼻咽肿瘤；癌；耐药基因

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.05.014

【中图分类号】 R766.3　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2026)05-0518-03

鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma，NPC）是头颈部较为常见的恶性肿瘤，主要集中在东南亚、北非和我国南方地区[1-2]。早期 NPC 通常采取放疗治疗，但超过 70%患者在确诊时已进入中晚期[3]。目前对 NPC 治疗的主要挑战是肿瘤多药耐药现象（multidrug resistance，MDR）。本研究采用免疫组化法检测 NPC 初治患者与放疗后复发患者肿瘤组织中 P-糖蛋白（p-glycoprotein，P-gp）、多药耐药相关蛋白（multidrug resistance protein 1，MRP1）、肺耐药相关蛋白（lung resistance protein，LRP）和谷胱甘肽-S 转移酶（glutathione-s-transferase-pi，GST-π）的表达水平及其临床意义，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性临床病理研究。收集 2019 年 3 月至 2024 年 12 月杭州师范大学附属医院、海宁市人民医院、杭州市肿瘤医院及德清县第三人民医院收治的 NPC 初治患者（初治组，n=30）与放疗后复发患者（复发组，n=25），初治患者标本取自患者首次确诊时的活检组织，放疗后复发患者标本取自放疗后复发活检或放疗后手术所取标本。本研究获得海宁市人民医院临床研究伦理委员会（批件号：2024 伦审 097 号）和杭州师范大学附属医院科研伦理委员会[批件号：2025（E2）-KS-211]批准，豁免/免除知情同意。

初治组男 27 例，女 3 例；年龄（53.5±11.4）岁；分型为角化型细胞癌（keratinized cell carcinoma，KSCC）1 例，非角化型分化型细胞癌（non keratinized differentiated cell carcinoma，NK-DIFF）9 例，非角化型未分化型癌（non keratinized undifferentiated carcinoma，NK-UD）20 例；T 分期为 T_1 期 19 例，T_2 期 6 例，T_3 期 3 例，T_4 期 2 例；TNM 分期为Ⅰ期 11 例，Ⅱ期 10 例，Ⅲ期 6 例，Ⅳ期 3 例。复发组男 17 例，女 8 例，年龄（54.0±13.2）岁；分型为 KSCC 1 例，NK-DIFF 6 例，NK-UD 18 例；T 分期为 T_1 期 10 例，T_2 期 7 例，T_3 期 6 例，T_4 期 2 例；TNM 分期为Ⅰ期 8 例，Ⅱ期 7 例，Ⅲ期 8 例，Ⅳ期 2 例。

1.2　方法　应用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋

基金项目： 杭州市医药卫生科技项目（B20220098）；海宁市科技计划项目（2024030）

作者单位： 314400 海宁，海宁市人民医院（俞文彬，周向华）；杭州师范大学附属医院（李圆，倪嘉俞，施超旗，殷子力，周雪华，刘娟）；德清县第三人民医院（李明）；杭州市临安区第四人民医院（王高峰）

通信作者： 李圆，Email：liyuan81629@163.com

白-过氧化物酶连结法（streptavidin perosidase，SP）检测，所有标本均经 10%甲醛固定，常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋，连续 5 μm 切片。烤片后脱蜡水化，抗原完全浸入乙二胺四乙酸（EDTA）抗原修复液高压、高温修复，阻断内源性过氧化酶活性后，加入一抗室温下孵育 60 min，二抗标记后 DAB 显色，苏木素复染后封片。用已知阳性反应切片作阳性对照（P-gp 以乳腺癌作阳性对照，LRP、MRP1、GST-π以肺癌作阳性对照），以磷酸盐缓冲液（PBS）代替第一抗体作为阴性对照。

1.3　判断方法　由两位病理科医生采用双盲法阅片，光学显微镜高倍视野下（×400）随机计数 5 个视野。判断标准：阳性细胞数＜ 10%为阴性（－），10%～ 25%为（+），＞ 25%～ 75%为（2+），＞ 75%为（3+），（2+）及以上为阳性，计算阳性率（观察视野中阳性细胞百分比占比计算阳性细胞表达率）。其中 P-gp、MRP1 和 LRP 的阳性染色表现为细胞膜或细胞质内出现黄色或棕黄色着色，细胞核无染色且无背景染色；GST-π的阳性染色则表现为细胞质或细胞核内出现棕黄色着色，且无背景染色。

1.4　统计方法　数据采用 SPSS 27.0 软件分析，率的比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 精确检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达情况　复发组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于初治组，见表 1、图 1 ～ 2。

2.2　P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达与临床特征的关系　两组内 4 种蛋白表达与性别、年龄、淋巴结转移、临床分期差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 2。

2.3　P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达与临床分型的关系　初治组，NK-UD 及 NK-DIFF 分型 P-gp、MRP1、LRP 蛋白阳性表达率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），NK-UD 的 GST-π蛋白表达阳性率低于 NK-DIFF（$P < 0.05$）；复发组，NK-UD 的 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于 NK-DIFF（均 $P < 0.05$），见表 3。

3　讨论

目前，NPC 的治疗趋向于以放疗、化疗、手术及生物治疗等有机结合的综合治疗，而局部中晚期 NPC，放化疗联合仍是主要治疗手段[4]，但 5 年生存率仅 50%～ 70%[5]，主要原因是肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性，以及放疗诱导的放射抵抗，即肿瘤细胞 MDR[6-7]。

目前研究较多的耐药相关蛋白包括 P-gp、MRP1、LRP 以及 GST-π等。P-gp 是由 MDR-1 基因

表 1　两组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达情况

表达蛋白	初治组（*n*=30）		复发组（*n*=25）	
	阳性（例）	阳性率（%）	阳性（例）	阳性率（%）
P-gp 蛋白	11	36.7±8.9	16	64.0±9.8
MRP1 蛋白	6	20.0±7.4	12	48.0±10.2
LRP 蛋白	10	33.3±8.8	12	48.0±10.2
GST-π蛋白	15	50.0±9.3	19	76.0±8.7

注：P-gp 为 P-糖蛋白，MRP1 为多药耐药相关蛋白 1，LRP 为肺耐药相关蛋白，GST-π为胱甘肽转移酶

表 2　两组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达与临床特征的关系

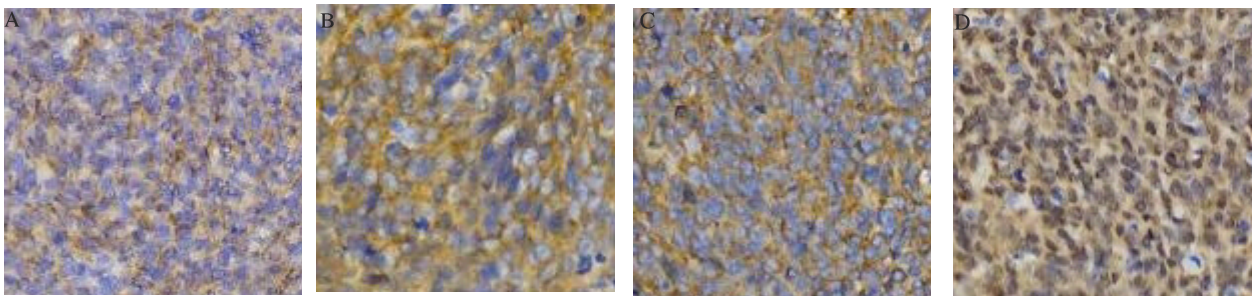
指标	初治组组内比较 *P* 值（*n*=30）				复发组组内比较 *P* 值（*n*=25）			
	P-gp 蛋白	MRP1 蛋白	LRP 蛋白	GST-π蛋白	P-gp 蛋白	MRP1 蛋白	LRP 蛋白	GST-π蛋白
性别（男/女）	0.265	0.502	0.449	0.214	0.159	0.286	0.416	0.258
年龄（≥54 岁/＜ 54 岁）	0.429	0.349	0.452	0.263	0.086	0.146	0.276	0.192
UICC/JCC 分期（Ⅰ～Ⅱ期/Ⅲ～Ⅳ期）	0.254	0.427	0.362	0.231	0.128	0.296	0.413	0.128
淋巴结转移（是/无）	0.100	0.297	0.215	0.278	0.162	0.467	0.063	0.071

注：P-gp 为 P-糖蛋白，MRP1 为多药耐药相关蛋白 1，LRP 为肺耐药相关蛋白，GST-π为胱甘肽转移酶

表 3　两组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达与临床分型的关系

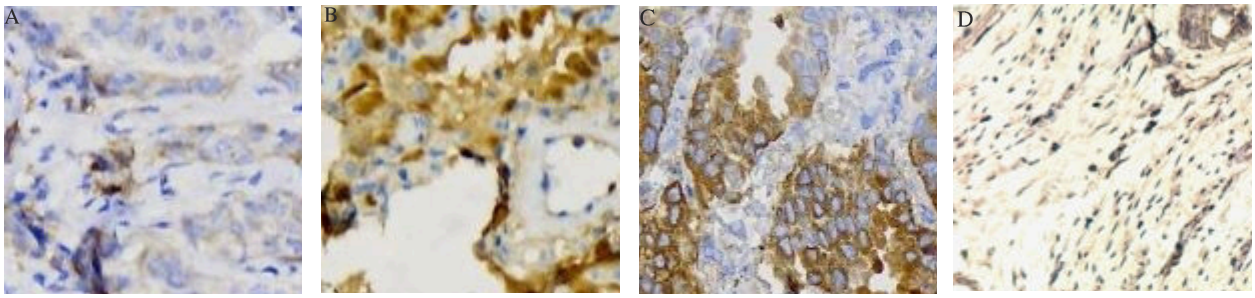
分型	初治组（*n*=30）				复发组（*n*=25）			
	P-gp 蛋白	MRP1 蛋白	LRP 蛋白	GST-π蛋白	P-gp 蛋白	MRP1 蛋白	LRP 蛋白	GST-π蛋白
NK-UD	26.50±6.50	16.50±5.49	30.00±7.64	35.50±7.96	55.88±6.42	41.18±6.58	44.12±6.36	66.47±6.41
NK-DIFF	26.67±6.66	8.89±6.11	24.44±11.07	63.33±10.27	18.57±11.00	15.71±8.12	14.29±6.85	41.43±11.63
P 值	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

注：P-gp 为 P-糖蛋白，MRP1 为多药耐药相关蛋白 1，LRP 为肺耐药相关蛋白，GST-π为胱甘肽转移酶



注：A 为 P-糖蛋白阳性表达，B 为多药耐药相关蛋白阳性表达，C 为肺耐药相关蛋白阳性表达，D 为谷胱甘肽-S 转移酶蛋白阳性表达

图 1　鼻咽癌初治组蛋白阳性表达图（SP 染色，×400）



注：A 为 P-糖蛋白阳性表达，B 为多药耐药相关蛋白阳性表达，C 为肺耐药相关蛋白阳性表达，D 为谷胱甘肽-S 转移酶蛋白阳性表达

图 2　鼻咽癌复发组蛋白阳性表达图（SP 染色，×400）

编码的 ABC 跨膜转运蛋白，可通过外排药物降低细胞内浓度；MRP1 同属 ABC 跨膜蛋白家族，可特异性转运与谷胱甘肽结合的细胞毒性药物；LRP 则通过阻止药物通过核孔进入细胞核，或通过胞吐作用影响药物的胞内蓄积；此外，GST-π通过催化药物与谷胱甘肽结合实现解毒，并清除自由基以减弱药物毒性。

本研究中发现，复发组 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于初治组；两组内 4 种蛋白表达与性别、年龄、淋巴结转移、临床分期差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。初治组，NK-UD 的 GST-π蛋白表达阳性率低于 NK-DIFF（$P < 0.05$）；复发组，NK-UD 的 P-gp、MRP1、LRP 及 GST-π蛋白表达阳性率均高于 NK-DIFF（均 $P < 0.05$），这提示放疗后耐药蛋白表达与病理分型可能存在相关性。由于本研究为回顾性、非配对设计，尚不能判定复发组耐药蛋白高表达是由放疗诱导所致，抑或复发人群的固有特征。上述发现提示耐药蛋白可能参与 NPC 复发过程，但因果关系需通过前瞻性配对研究或动物实验进一步验证。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　俞文彬：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，文章撰写，统计分析；李圆：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，文章撰写，获取研究经费，行政、技术或材料支持，指导，支持性贡献；倪嘉俞：分析/解释数据，起草文章，统计分析，支持性贡献；施超旗：采集数据，统计分析；殷子力：采集数据，分析/解释数据，支持性贡献；周雪华：实施研究，文章撰写，指导，支持性贡献；李娟：采集数据，行政、技术或材料支持；李明：采集数据，行政、技术或材料支持，指导；王高峰：酝酿和设计实验，采集数据，文章撰写，支持性贡献；周向华：采集数据，行政、技术或材料支持

参　考　文　献

[1] Chang E T, Ye W M, Zeng Y X, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2021, 30(6): 1035-1047.

[2] Zhu Y, Song X M, Li R C, et al. Assessment of nasopharyngeal cancer in young patients aged≤30 years[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1179.

[3] Yang Q, Cao S M, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 119: 87-96.

[4] 伍艳玲，陈雨沛，马骏.局部晚期鼻咽癌放疗与化疗联合治疗进展[J].中华放射肿瘤学杂志，2021，30(10)：1084-1088.

[5] Lee V, Lam K O, Kwong D, et al. Radiation recall after capecitabine in a patient with recurrent nasopharyngeal carcinoma: A case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 247.

[6] Chan O S H, Sze H C K, Lee M C H, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2017, 39(3): 533-540.

[7] Guan S Z, Wei J R, Huang L K, et al. Chemotherapy and chemo--resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Med Chem, 2020, 207: 112758.

收稿日期：2026-03-03

（本文编辑：钟美春）