

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.042

转运体 ABCC4 和 ABCC5 介导的肿瘤多药耐药研究进展*

陈霁晖 张 健 林志燕 陈 婷 张金莲 刘 艳[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科 上海 200092)

摘要: ABCC4、ABCC5 是 ABCC(ATP-binding cassette transporter family class C, ABCC)蛋白转运体家族的成员,介导众多内源性代谢产物和外源性药物从细胞内向外出转运。ABCC4 和 ABCC5 在体内分布广泛,参与机体对药物和内、外源物质的吸收、分布和排泄等。ABCC4、ABCC5 的一些突变会引起转运体表达、功能的改变和机体对药物反应的改变。近年研究发现 ABCC4、ABCC5 与某些肿瘤的多药耐药相关,转运体的过表达可以引起肿瘤细胞对多种肿瘤化疗药物的耐药性,导致临床化疗效果不佳。本文就转运体 ABCC4 和 ABCC5 介导的肿瘤多药耐药研究进展进行综述。

关键词: ABC 转运蛋白家族;肿瘤耐药性;药物转运

中图分类号: Q591, R730.53, R969.3 **文章编号:** 1673-6273(2014)19-3761-05

Role of ATP Binding Cassette Transporter C4 and 5 in Chemotherapeutic Drug Resistance*

CHEN Ji-hui, ZHANG Jian, LIN Zhi-yan, CHEN Ting, ZHANG Jin-lian, LIU Yan[△]

(Department of Pharmacy, Xin-hua Hospital Affiliated to Medical School, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200092, China)

ABSTRACT: ABCC4 and ABCC5 are members of the ABCC subfamily of ATP-binding cassette transporters, which are capable of pumping a wide variety of endogenous and xenobiotic organic anionic compounds out of the cell. ABCC4 and ABCC5 are expressed in many normal tissues, and are known to either influence disposition in normal tissues or modulate the elimination of drugs, endogenous and xenobiotic compounds. Mutations in ABCC4 and ABCC5 are associated with changes in mRNA and protein expression, function of transporters, bioavailability of drugs as well as the therapeutic outcome. ABCC4 and ABCC5 have been implicated in mediating multidrug resistance in tumor cells to varying degrees as the efflux extrude chemotherapeutic compounds from malignant cells. This review focuses on recent insights into the transport function of ABCC4 and ABCC5, and discusses how they interact with other processes in affecting the efficacy of chemotherapeutic drugs.

Key words: ATP-binding cassette C family; Chemotherapeutic resistance; Drug transport

Chinese Library Classification(CLC): Q591, R730.53, R969.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3761-05

ABC(ATP-binding cassette)转运蛋白家族为一类跨膜蛋白,其主要功能是利用 ATP 水解产生的能量将与其结合的底物转出膜。人类基因组包含 48 个具有转录活性的 ABC 转运体基因,根据 ABC 转运蛋白保守区序列的同源性可以分为 7 个亚家族,分别命名为 ABC-A 到 ABC-G。ABCC(ATP-binding cassette C family)亚家族已发现 13 个成员,其中有些转运蛋白可以影响细胞中药物的外运,使细胞对药物产生耐药性,因此其中 9 个也被称为多药耐药蛋白(Multidrug Resistance Proteins, MRP)。ABCC 亚家族基因具有高度保守性,在哺乳动物中可以向细胞外转运多种结构不同的内源性或外源性物质,对机体有重要的保护作用。这些外排蛋白表达在许多器官例如肠道、肝、肾和脑组织中,限制机体对药物的吸收,阻止药物进入靶组织例如脑组织中,增强药物在肝肾组织中的消除速度。ABCC 亚家族中的 ABCC4 和 ABCC5 的结构类似,功能也有

相同之处,本文将就多药耐药相关蛋白 ABCC4 和 ABCC5 研究的新进展进行综述。

1 ABCC4 和 ABCC5 的结构与表达

ABC 家族的转运蛋白在结构上都有一个高保守的 ATP 结合位点,利用 ATP 作为能量来源。在 9 种多药耐药蛋白中,ABCC4、5、11、12(MRP4、5、8、9)都有一个典型的 ABC 结构。其中含有 4 个结构域:两个跨膜结构域(membrane spanning domain, MSD)MSD1、MSD2 和两个位于胞浆的核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD),NBD1、NBD2,蛋白的 N 末端均位于胞浆内,因为较其他 MRP 蛋白少一个跨膜区,也被称为“短”的 MRP。

ABCC4 和 5 均属于“短”MRP 家族,有 12 个跨膜的 α -螺旋结构,在其 N 末端缺乏额外的跨膜区域。与人们熟知的

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81202598);上海市科委基金项目(11DZ1972500;12DZ1930404)

作者简介:陈霁晖(1987-),男,博士,药师,主要研究方向:医院药学个体化药物治疗,电话:021-25077156, E-mail: thorcjh@gmail.com

[△] 通讯作者:刘艳, E-mail: liuyan160@163.com

(收稿日期:2014-02-17 接受日期:2014-03-10)

ABCC1 相比,ABCC4 有 41%的氨基酸序列与之相同,由 1325 个氨基酸组成。ABCC4 除了在前列腺组织外,其他正常组织中的表达都较低^[1]。极性细胞中,ABCC4 在顶膜和基底膜都可表达,取决于该细胞所在组织及具体位置。例如,在前列腺上皮细胞和肝细胞中,ABCC4 表达在细胞的基底膜;而在肾小管上皮细胞和脑毛细血管内皮细胞中,其表达在细胞的顶膜^[1,2]。ABCC4 在不同的组织和不同细胞的表达位置不同有助于其更好地行使其转运功能,这种差别可能与细胞内不同的衔接蛋白和支架蛋白有关^[3],但 ABCC4 表达调控的机制还需要进一步的研究。

ABCC5 有 38%的氨基酸序列与 ABCC1 相同,由 1437 个氨基酸组成。ABCC5 的 mRNA 在大多数的组织中都有低水平表达,其中在骨骼肌、心脏、脑和眼角膜的表达水平最高^[4,5]。与 ABCC1 类似,ABCC5 表达于脑毛细血管内皮细胞的管腔侧,锥体神经元以及皮层下白质星形胶质细胞^[6]。在极性细胞中,ABCC5 主要表达在细胞基底膜侧。有意思的是随着胎龄的增加,胎盘中 ABCC5 的 mRNA 水平显著降低,这可能与 ABCC5 转运 cGMP 的能力有关,cGMP 在胎儿发育中起重要作用^[7]。

2 ABCC4、ABCC5 的功能

ABCC4 最初被发现时是作为 PMEA 的转运体,PMEA 是一种抗病毒药物,具有核苷一磷酸盐结构。ABCC4 基因敲除的小鼠模型在药物的分布和消除研究中有着非常重要的作用。通过大量体外实验,以及对 ABCC4 基因敲除小鼠的体内实验发现,ABCC4 转运体具有众多底物,与许多药物的转运相关。例如拓扑替康(topotecan)在敲除小鼠脑细胞和脑脊液中都出现积聚^[8],说明 ABCC4 既表达在脉络丛上皮细胞的基底膜侧,同时也表达在脑毛细血管内皮细胞的顶膜。在 ABCC4 基因敲除小鼠中,许多药物的肾脏排泄减弱,如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、速尿(furosemide)、头孢唑肟(ceftriaxime)和头孢唑啉(Cefazolin),说明近曲小管上皮细胞的 ABCC4 在药物的肾脏排泄中起重要作用^[1,9,10]。而且,ABCC4 的抑制剂如 NSAIDs、celecoxib 等,在临床上与其他细胞毒性药物同时使用时可以引起细胞内药物浓度升高,导致肾脏毒性损伤^[1,11,12]。ABCC4 基因敲除小鼠对别嘌呤醇(thiopurines)引起的造血毒性也更加敏感^[13]。

除了和药物转运相关,ABCC4 还介导许多内源性代谢产物的转运。ABCC4 在多条信号通路中发挥作用,影响细胞分化、机体对疼痛的感知、炎症等。例如,ABCC4 可以介导细胞内 cAMP 和 cGMP 的外运,但 ABCC4 对 cAMP 的亲合力较低,因此 ABCC4 对于细胞内环核苷酸水平调节的具体作用仍不太明确^[2]。不过现有的证据指出,ABCC4 可能与细胞内微结构域的环境信号有关,而不影响整个细胞的 cAMP 浓度^[14]。许多类花生酸类物质是 ABCC4 的底物,如 PGE₂,被认为是疼痛和炎症反应中重要的调节因子,和肿瘤的化疗法相关^[12,15]。在小鼠、大鼠和人类胆汁郁积发生时,肝脏的 ABCC3、ABCC4 表达上调,进一步的研究发现胆汁酸郁积时 ABCC4 在维持肝细胞的正常功能中起作用^[16]。最新的研究发现高尿酸可能影响 ABCC4 的功能,引起其他代谢产物如犬尿酸(kynurenine acid)的转运障碍,导致慢性肾病的发展^[17]。其他 ABCC4 的已知内源

性底物还包括谷胱甘肽(glutathione,GSH),磺酸化胆汁酸(sulfated bile acids),白三烯 B₄(leukotriene B₄,LTB₄)和白三烯 C₄(LTC₄)等^[18,19]。

Wijnholds 最早发现了 ABCC5 转运体的一类底物为核苷酸类似物^[20]。有关 ABCC5 敲除小鼠的研究还不是很多,ABCC5 敲除小鼠从出生到 1 岁内表现正常,并没有发现已知的生理学异常^[20]。有研究认为,与 ABCC4 类似,ABCC5 也与细胞内第二信使 cGMP、cAMP 的细胞外运有关^[11,21]。实验发现,红细胞膜上的 ABCC5 对 cGMP 有很高的亲合力,对 cAMP 的亲合力较低;在垂体细胞和软脑膜小动脉平滑肌中,利用 ABCC5 抗体孵育或者直接抑制 ABCC5 的表达,可以抑制细胞内 cGMP 的外运,但不影响 cAMP 的外运^[22]。此外,最近的研究发现 ABCC5 在乳腺癌细胞中的表达上调,可以促进癌细胞的骨转移^[23]。

与 ABCC4 类似,ABCC5 也是一种环核苷酸有机阴离子转运体,介导多种有机阴离子的转运,如核苷酸一磷酸盐(cGMP 和 cAMP)以及嘌呤类似物等,因此 ABCC5 也被称为“环核苷酸外排泵”^[24]。与 ABCC4 不同的是,ABCC5 主要转运未甲基化的核苷酸,而 ABCC4 主要转运甲基化核苷酸^[11]。ABCC5 的底物还包括谷胱甘肽和 DNP-SG 等^[11,12]。研究发现在兔角膜,ABCC5 可以主动转运抗病毒药物阿昔洛韦(acyclovir)和阿德福韦(adeфовir)^[25]。

3 ABCC4、ABCC5 常见的基因多态和对其功能的影响

基因多样性通过多种机制影响 ABCC4、ABCC5 的蛋白表达,细胞定位以及功能。例如在启动子区域的 SNPs(single nucleotide polymorphisms)或者突变影响转录因子和启动子的结合,进而影响蛋白的转录及表达;非编码区的突变同样影响转运体的表达;这些突变可能影响剪切位点,导致合成的蛋白无功能,转运活性改变或者正常活性蛋白的表达位置改变。虽然在非编码区或者编码区的突变都会对蛋白产生影响,不过一般认为编码氨基酸的 SNPs 更有可能引起蛋白功能上的改变。对于 ABC 家族的转运体来说,在高保守 ATP 结合区域的 SNPs 或者突变可能引起 ATP 水解功能障碍,造成转运体的功能丧失。

有关 ABCC4 基因多样性的研究资料较少。Saito 等^[26]在日本人群中的研究发现 ABCC4 的 257 个突变。绝大多数突变位于内含子序列,不过在 ABCC4 基因中发现了 3 个可以引起氨基酸序列改变的非同义 SNPs,位于第 4、8、18 外显子,分别为 Cys171Gly、Lys302Asn 和 Glu757Lys。后两个 SNPs 同样在 Gradhand 等^[27]的研究中被发现,在这个以高加索人群为对象的研究中,一共发现了 74 个突变,位于外显子区域、外显子-内含子边界、启动子或者 3'端非转录区。位于第 1、5、12、13、19、21、28 外显子的突变可以引起氨基酸序列的改变:Val776Ile、Val854Phe 和 Ile866Val 位于高保守的跨膜区域;Tyr556Cys 和 Thr1142Met 位于 ATP 结合区域;Gly187Trp 定位于胞内区域可能影响转运体对底物的识别。对这些已知 ABCC4 的非同义 SNPs 对转运体功能影响的研究较少。川崎病的发生与 ABCC4 的 3 个 SNPs 相关^[28]。HIV 阳性患者的外周单核细胞内高浓度的拉米夫定代谢物与 ABCC4 的一个 SNPs(rs3742106)相关,

可能引起患者单核细胞 ABCC4 的表达下降^[27]。同时 Gradhand 等的研究也发现同一位置的 GT 或 TT 突变人群肝脏的 ABCC4 的表达较低^[25]。在接受甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和 6- 巯基嘌呤(6-Mercaptopurine, 6-MP)治疗的急性淋巴细胞白血病患者中, ABCC4-1393(TC 突变)与野生型(TT 型)相比血浆中 MTX 浓度较低, 无事件生存率更长^[28, 29]。另一项关于 MTX 血药浓度与转运体 SNPs 相关性的研究中发现 ABCC4 的另一个 SNPs(rs9516519)与 MTX 的血药浓度相关^[30]。此外, SNP(rs3765534)会引起 ABCC4 蛋白的活性丧失, 导致红细胞内 6- 巯基嘌呤核苷酸(6-thioguanine nucleotide, 6-TGN)的积聚。这种突变(SNP 2269G>A, Glu757Lys)在日本人群中的出现的频率较高(15%-18%), 被认为和日本患者对别嘌呤醇的治疗较敏感相关^[13, 31]。

有关 ABCC5 的基因多样性研究资料目前尚不多见。Saito 等^[20]以日本人群为对象的研究中发现了 ABCC5 的 85 个突变, 不过都不会引起氨基酸序列的改变。另一个关于 ABCC5 基因多样性的研究中发现的 20 个突变, 也都不影响氨基酸序列, 而且这些突变对心脏 ABCC5 的 mRNA 水平无影响^[32]。在 590 名中国汉族癫痫患者中所做的研究中发现 ABCC5 的 SNPs 与药物耐药无明显相关性^[33]。不过, ABCC5 的一个纯合子突变 C/C(rs562), 会引起转运体功能障碍, 与依立替康引起的胃肠道副作用相关^[34]。

总的来说, 有关 ABCC4 和 ABCC5 的基因多样性的研究不多, 其临床意义仍有待进一步阐明。

4 ABCC4、ABCC5 介导的肿瘤耐药

大量的体外细胞实验证明, 转染 ABCC4 或者 ABCC5 可以增强肿瘤药物从细胞内向胞外转运从而减少肿瘤细胞内的药物浓度, 增强肿瘤细胞对药物的耐受性。不过仍需要更多的临床研究来证实 ABCC4 或 ABCC5 与肿瘤细胞对肿瘤药物耐药的确切关系。

有研究发现在 ABCC 家族中 ABCC1、ABCC2、ABCC3 的表达水平与急性淋巴细胞白血病患者或急性髓系白血病患者预后相关, 但 ABCC4 的表达水平与患者的预后无明显关系^[35]。在前列腺肿瘤细胞中, ABCC4 表达上调, 并且用抗雄性激素药物治疗后 ABCC4 的表达也受到抑制^[6, 36]。在神经母细胞瘤中, ABCC4 的 mRNA 水平与临床预后相关, 其 mRNA 水平较高的患者预后较差, 体外实验发现 ABCC4 过表达的细胞对伊立替康及其活性代谢产物 SN-38 的耐受增强^[37, 38]。此外 ABCC4 还转运许多肿瘤药物, 如巯基嘌呤类似物, 甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和托泊替康, 并使肿瘤细胞产生对这些肿瘤药物的耐药性^[1, 8, 18]。大部分的核苷类化疗药物如巯基嘌呤类似物都需要在细胞内磷酸化后才能发挥其药理活性, 而 ABCC4 同样可以转运这些药物的磷酸化代谢产物, 使细胞获得对这些药物的耐药能力。

Mcaleer 最早报道 ABCC5 在 HEK293 细胞系的过表达并不会使细胞获得对肿瘤药物如柔红霉素(daunorubicin)和顺铂(Cisplatin)的耐药性, 但会引起细胞对金属盐类如酒石酸锑钾(potassium antimonyl tartrate)和氯化镉的耐药性^[39]。然而, 在临床研究发现, 长期使用顺铂治疗的患者肺癌组织中 ABCC5

的 mRNA 水平明显升高^[40]。在经过化疗治疗的多形性胶质母细胞瘤患者中, ABCC5 表达水平较高的患者预后较差^[41]。在肺癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、以及心脏缺血组织中都可以发现 ABCC5 的 mRNA 水平升高^[4, 32, 42]。对 5-Fu 耐药的胰腺癌细胞中, ABCC3、ABCC4 和 ABCC5 的表达都出现上调, 不过只有针对 ABCC5 的 RNAi 可以逆转胰腺癌细胞对 5-Fu 耐药^[42]。非小细胞肺癌细胞长期用顺铂刺激后可以检测到 ABCC5 的 mRNA 和蛋白表达水平的升高; 在 SBC-3/ADM、MCF7/ADR、K562/ADM 等阿霉素耐药肿瘤细胞株中也发现 ABCC5 的 mRNA 和蛋白表达水平的升高^[40, 43]。研究还发现 miR-128 在体外可以通过抑制 ABCC5 的表达从而减少乳腺癌细胞对阿霉素的耐药程度; 在临床上, miR-128、ABCC5 的表达水平和乳腺癌患者的化学疗法敏感性相关^[44]。根据文献报道 ABCC5 表达增加可以引起肿瘤细胞对以下药物的耐药性: 顺铂、嘌呤类似物(6- 巯基嘌呤和 6- 硫鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG))、嘧啶类似物(吉西他滨(gemcitabine)、氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU))、阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)、阿霉素和抗叶酸药物如甲氨蝶呤等; 但 ABCC5 过表达不会引起细胞对长春碱类(Vinca alkaloids)药物的耐药^[2, 45]。

5 小结与展望

多药耐药已成为当前影响肿瘤化学治疗疗效的严重障碍, 而 ABC 介导的多药耐药是其中一个重要机制。随着研究的深入, ABC 转运体与药物耐药的相关研究取得了一定进展, 但对其亚家族 ABCC4、ABCC5 的研究仍然匮乏。且随着肿瘤药物的更新换代, 急需探讨这些转运体对目前临床新型肿瘤细胞毒药物和靶向药物的影响, 为阐明临床肿瘤化学治疗药物多药耐药提供理论基础。

参考文献(References)

- [1] Russel, F.G., J.B. Koenderink, R. Masereeuw, Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules[J]. Trends Pharmacol Sci, 2008, 29(4): 200-207
- [2] Borst, P., C. de Wolf, K. van de Wetering. Multidrug resistance-associated proteins 3, 4, and 5[J]. Pflugers Arch, 2007, 453(5): 661-673
- [3] Hoque, M.T., G. Conseil, and S.P. Cole, Involvement of NHERF1 in apical membrane localization of MRP4 in polarized kidney cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(1): 60-64
- [4] Calatozzolo C., M. Gelati, E. Ciusani, et al. Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-pi in human glioma[J]. J Neurooncol, 2005, 74(2): 113-121
- [5] Karla P.K., T.L. Quinn, B.L. Herndon, et al. Expression of multidrug resistance associated protein 5 (MRP5) on cornea and its role in drug efflux[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2009, 25(2): 121-132
- [6] Nies A.T., G. Jedlitschky, J. Konig, et al. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain [J]. Neuroscience, 2004, 129(2): 349-360
- [7] Meyer Zu Schwabedissen H.E., M. Grube, B. Heydrich, et al. Expression, localization, and function of MRP5 (ABCC5), a transporter for cyclic nucleotides, in human placenta and cultured

- human trophoblasts: effects of gestational age and cellular differentiation[J]. *Am J Pathol*, 2005,166(1): 39-48
- [8] Leggas M., M. Adachi, G.L. Scheffer, et al. Mrp4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy [J]. *Mol Cell Biol*, 2004,24(17): 7612-21
- [9] Hasegawa M., H. Kusuhara, M. Adachi, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(1): 37-45
- [10] Ci, L., H. Kusuhara, M. Adachi, et al. Involvement of MRP4 (ABCC4) in the luminal efflux of ceftizoxime and cefazolin in the kidney[J]. *Mol Pharmacol*, 2007,71(6): 1591-1597
- [11] Reid G., P. Wielinga, N. Zelcer, et al. Characterization of the transport of nucleoside analog drugs by the human multidrug resistance proteins MRP4 and MRP5[J]. *Mol Pharmacol*, 2003,63(5): 1094-1103
- [12] Reid G., P. Wielinga, N. Zelcer, et al. The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(16): 9244-9249
- [13] Krishnamurthy P., M. Schwab, K. Takenaka, et al. Transporter-mediated protection against thiopurine-induced hematopoietic toxicity[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 4983-4989
- [14] Li C., P.C. Krishnamurthy, H. Penmatsa, et al. Spatiotemporal coupling of cAMP transporter to CFTR chloride channel function in the gut epithelia[J]. *Cell*, 2007, 131(5): 940-951
- [15] Hanaka H., S.C. Pawelzik, J.I. Johnsen, et al. Microsomal prostaglandin E synthase 1 determines tumor growth in vivo of prostate and lung cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(44): 18757-18762
- [16] Keitel V., M. Burdelski, U. Warskulat, et al. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *Hepatology*, 2005, 41(5): 1160-1172
- [17] Dankers A.C., H.A. Mutsaers, H.B. Dijkman, et al. Hyperuricemia influences tryptophan metabolism via inhibition of multidrug resistance protein 4 (MRP4) and breast cancer resistance protein (BCRP)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10): 1715-1722
- [18] Kruh G.D., M.G. Belinsky, J.M. Gallo, et al. Physiological and pharmacological functions of Mrp2, Mrp3 and Mrp4 as determined from recent studies on gene-disrupted mice [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007,26(1): 5-14
- [19] Rius M., J. Hummel-Eisenbeiss, and D. Keppler, ATP-dependent transport of leukotrienes B4 and C4 by the multidrug resistance protein ABCC4 (MRP4) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008,324(1): 86-94
- [20] Wijnholds J., C.A. Mol, L. van Deemter, et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000,97(13): 7476-7481
- [21] Jedlitschky G., B. Burchell, and D. Keppler, The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(39): 30069-30074
- [22] Andric S.A., T.S. Kostic, and S.S. Stojilkovic, Contribution of multidrug resistance protein MRP5 in control of cyclic guanosine 5'-monophosphate intracellular signaling in anterior pituitary cells[J]. *Endocrinology*, 2006,147(7): 3435-3445
- [23] Mourskaia A.A., E. Amir, Z. Dong, et al. ABCC5 supports osteoclast formation and promotes breast cancer metastasis to bone [J]. *Breast Cancer Res*, 2012,14(6): R149
- [24] Saito S., A. Iida, A. Sekine, et al. Identification of 779 genetic variations in eight genes encoding members of the ATP-binding cassette, subfamily C (ABCC/MRP/CFTR)[J]. *J Hum Genet*, 2002,47(4): 147-171
- [25] Gradhand U., T. Lang, E. Schaeffeler, et al. Variability in human hepatic MRP4 expression: influence of cholestasis and genotype[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(1): 42-52
- [26] Khor C.C., S. Davila, C. Shimizu, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(7): 467-472
- [27] Anderson P.L., J. Lamba, C.L. Aquilante, et al. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006,42(4): 441-449
- [28] Ansari M., G. Sauty, M. Labuda, et al. Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 4 is associated with outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2009. 114 (7): 1383-1386
- [29] Bruggemann M., H. Trautmann, D. Hoelzer, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) gene polymorphisms and treatment response in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2009, 114(26): 5400-5401
- [30] Lopez-Lopez E., J. Ballesteros, M.A. Pinan, et al. Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(2): 53-61
- [31] Ban H., A. Andoh, H. Imaeda, et al. The multidrug-resistance protein 4 polymorphism is a new factor accounting for thiopurine sensitivity in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(10): 1014-1021
- [32] Dazert P., K. Meissner, S. Vogelgesang, et al. Expression and localization of the multidrug resistance protein 5 (MRP5/ABCC5), a cellular export pump for cyclic nucleotides, in human heart [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4): 1567-1577
- [33] Kwan P. V. Wong, P.W. Ng, et al. Gene-wide tagging study of the association between ABCC2, ABCC5 and ABCG2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(3): 319-325
- [34] Di Martino M.T., M. Arbitrio, E. Leone, et al. Single nucleotide polymorphisms of ABCC5 and ABCG1 transporter genes correlate to irinotecan-associated gastrointestinal toxicity in colorectal cancer patients: a DMET microarray profiling study [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011,12(9): 780-387
- [35] Plasschaert S.L., E.S. de Bont, M. Boezen, et al. Expression of multidrug resistance-associated proteins predicts prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8661-8668

- [36] Ho L.L., J.G. Kench, D.J. Handelsman, et al. Androgen regulation of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in prostate cancer[J]. Prostate, 2008, 68(13): 1421-1429
- [37] Norris M.D., J. Smith, K. Tanabe, et al. Expression of multidrug transporter MRP4/ABCC4 is a marker of poor prognosis in neuroblastoma and confers resistance to irinotecan in vitro [J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(4): 547-553
- [38] Fletcher J.I., M. Haber, M.J. Henderson, et al. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 147-156
- [39] McAleer M.A., M.A. Breen, N.L. White, et al. pABC11 (also known as MOAT-C and MRP5), a member of the ABC family of proteins, has anion transporter activity but does not confer multidrug resistance when overexpressed in human embryonic kidney 293 cells [J]. J Biol Chem, 1999, 274(33): 23541-23548
- [40] Oguri T., T. Isobe, T. Suzuki, et al. Increased expression of the MRP5 gene is associated with exposure to platinum drugs in lung cancer[J]. Int J Cancer, 2000, 86(1): 95-100
- [41] Alexiou G.A., A. Goussia, S. Voulgaris, et al. Prognostic significance of MRP5 immunohistochemical expression in glioblastoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(5): 1387-1391
- [42] Hagmann W., R. Jesnowski, R. Faissner, et al. ATP-binding cassette C transporters in human pancreatic carcinoma cell lines. Upregulation in 5-fluorouracil-resistant cells[J]. Pancreatol, 2009, 9(1-2): 136-144
- [43] Yoshida M., T. Suzuki, T. Komiya, et al. Induction of MRP5 and SMRP mRNA by adriamycin exposure and its overexpression in human lung cancer cells resistant to adriamycin[J]. Int J Cancer, 2001, 94(3): 432-437
- [44] Zhu Y., F. Yu, Y. Jiao, et al. Reduced miR-128 in breast tumor-initiating cells induces chemotherapeutic resistance via Bmi-1 and ABCC5[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(22): 7105-7115
- [45] Nambaru P.K., T. Hubner, K. Kock, et al. Drug efflux transporter multidrug resistance-associated protein 5 affects sensitivity of pancreatic cancer cell lines to the nucleoside anticancer drug 5-fluorouracil[J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(1): 132-139

(上接第 3756 页)

- Lei De-liang, Chen Fu-zhou, Gu Wei-qiong, et al. An exploration on the new cultivation model of 7-year medical students' capability of scientific research[J]. Medicine and Philosophy, 2005, 26(5): 74-75
- [18] 欧云生,杨洪宇,蒋电明,等. 七年制医学生科研能力培养经验[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(10): 1081-1083
- Ou Yun-sheng, Yang Hong-yu, Jiang Dian-ming, et al. A summary: Training experiences of 7-year medical students' capability of scientific research[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2012, 25(10), 1081-1083
- [19] 李媛,梁华正. 普通高校学生科研能力培养的几点思考[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1109-1110
- Li Yuan, Liang Hua-zheng. The Cultivation of College students's Scientific Research Ability [J]. Li Shi Zhen Medicine and Material Medical Research, 2007, 18(5): 1109-1110
- [20] 张蔚,张秀军,孙业桓,等. 某医学院校医学本科生早期接触科研现状的调查分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(6): 531-534
- Zhang Wei, Zhang Xiu-jun, Sun Ye-huan, et al. Investigation on participation in scientific research in early phase among undergraduates in a medical university[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2011, 15(6): 531-534
- [21] 于建川,关佳佳,李娇月. 国外本科实践教学经验与启示[J]. 黑龙江教育(高教研究与评估), 2011, 55(4): 71-73
- Yu Jian-chuan, Guan Jia-jia, Li Jiao-yue. Experiences of practical teaching in undergraduate education at home and abroad [J]. Hei Long-jiang Education (Higher Education Research & Appraisal), 2011, 55(4): 71-73