分析,通过塑造不同病例组肛提肌变化的 3D 模型,在自然生理负荷情况下开展动态研究。

8 有限元模型分析研究前景

有限元分析目前是在矫形外科学被广泛应用的生物力学方法,包括生物工程师和临床医师的跨学科综合领域协作研究。对于评价骨盆特殊状态,研发新的盆底重建手术或者设计非手术器械治疗尿失禁和 PFD,模拟盆底行为的有限元模型是一个重要工具。骨盆筋膜如耻骨尿道韧带和耻骨膀胱韧带在动态数字分析中是主要的支持结构。其模型动态仿真确定了在基础手术中依据其位置进行外科重建的角色,对于改善医疗器械的设计和优化外科手术方案,提高 PFD 患者结局是重要的,这项研究对于 PFD 手术中补片合成材料的发展也很重要。

[参考文献]

[1] Ashton Miller JA, Delancey JO. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2009, 11: 163 – 176.

[2] Li X, Kruger JA, Chung JH, et al. Modelling childbirth: comparing athlete and non-athlete pelvic floor mechanics[J]. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2008, 11(Pt 2): 750 – 757.

[3] Li X, Kruger JA, Nash MP, et al. Anisotropic effects of the levator ani muscle during childbirth[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2011, 10(4): 485 – 494.

[4] Li X, Kruger JA, Nash MP, et al. Effects of nonlinear muscle elasticity on pelvic floor mechanics during vaginal childbirth[J]. J biomech Eng, 2010, 132(11): 111010.

[5] Li X, Kruger JA, Nash MP, et al. Modeling childbirth: elucidating the mechanisms of labor[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Bio Med, 2010, 2(4): 460 – 470.

[6] Parente MP, Natal Jorge RM, Mascarenhas T, et al. The influence of pelvic muscle activation during vaginal delivery[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(4): 804 – 808.

[7] Chen L, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A 3D finite element model of anterior vaginal wall support to evaluate mechanisms underlying cystocele formation[J]. J Biomech, 2009, 42(10): 1371 – 1377.

[8] Lee SL, Tan E, Khullar V, et al. Physical-based statistical shape modeling of the levator ani[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2009, 28(6): 926 – 936.

[9] Marino G, Bignard C. Reconstruction, application and evaluation of a finite element method to study the pelvic floor. Preliminary results[J]. Minerva Urol Nefrol, 2002, 54(3): 183 – 187.

[10] Marino G, Bignardi C, Pacca M, et al. Mechanical characteristics of the human bladder wall and application of the results in a finite elements model to study the pelvic floor[J]. Minerva Urol Nefrol, 2006, 58(2): 213 – 219.

[11] Martins PA, Jorge RM, Ferreia AJ, et al. Vaginal tissue properties versus increased intra-abdominal pressure: a preliminary biomechanical study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2011, 71(3): 145 – 150.

[12] Zhang Y, Kim S, Erdman AG, et al. Feasibility of using a computer modeling approach to study SUI Induced by landing a jump[J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(7): 1425 – 1433.

[13] Janda S, van der Helm FC, de Blok SB. Measuring morphological parameters of the pelvic floor for finite element modelling purposes[J]. J Biomech, 2003, 36(6): 749 – 757.

[14] Haridas B, Hong H, Minoguchi R, et al. Pelvic Sim -- a computational-experimental system for biomechanical evaluation of female pelvic floor organ disorders and associated minimally invasive interventions[J]. Stud Health Technol Inform, 2006, 119: 182 – 187.

[15] Lee SL, Darzi A, Yang GZ. Subject specific finite element modelling of the levator ani[J]. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2005, 8(Pt 1): 360 – 367.

(编辑:左艳芳)

Bmi-1 基因与大肠癌术后相关性研究进展

Advances in the correlation of Bmi-1 gene and post-operative colorectal cancer

赵森林[1],孟 镔[2],严东旺[1],崔菲菲[1],陈 健[1],薛英明[1],彭志海[1] (1. 上海交通大学附属第一人民医院普通外科,上海 200080;2. 安徽理工大学医学院临床外科应用解剖教研室,安徽 淮南 232001)

[关键词] B 细胞特异的莫洛尼白血病毒插入位点 1 基因;大肠癌;预后
[中图分类号] R735.34 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)03-0306-03

大肠癌是临床常见的恶性肿瘤,包括盲肠、结肠和直肠的癌症。近年来在世界范围内大肠癌的发病率呈上升趋势,其中在西欧、北美等经济发达国家和地区,其发病率处于全部恶性肿瘤第2位;大肠癌在我国发病率处于全部恶性肿瘤第3位,死亡率已居全部恶性肿瘤第 4 位[1]。尤其在上海地区结肠癌发病率已高居全部恶性肿瘤第 2 位,仅次于肺癌,死亡率位于全部恶性肿瘤第 3 位,严重损害了人们的健康,甚至丧失生命[2]。如何判断大肠癌术后的预后,寻找其判断预后的标志物就成了迫在眉睫的问题。目前,有人提出 Bmi-1 基因(B 细胞特异的莫洛尼白血病毒插入位点 1 基因,B-cell specific moloney murine leukemiavirus insertion site 1)蛋白水平可以作为大肠癌

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.201303030
[收稿日期] 2013-02-23 [修回日期] 2013-03-05

判断手术后预后好坏的标志物。本文就 Bmi-1 基因与大肠癌关系的研究进展综述如下。

1 Bmi-1 基因蛋白的分子生物学特征与功能

人类 Bmi-1 基因含外显子和内含子各 10 个,外显子编码的蛋白质分子质量约为 36.9 kD,含氨基酸 326 个。Alkema 等发现,人类 Bmi-1 基因序列与小白鼠 Bmi-1 基因序列的同源性高达 86%,而它们翻译的蛋白质氨基酸序列的一致性则高达 98%[3]。Bmi-1 蛋白含有以下几个重要模序 :①环指模序, 位于氨基末端, 它使 Bmi-1 蛋白靠近细胞核边缘能更好地结合其他蛋白,从而形成多聚复合物;可与 c-myc 基因共同作用,促使细胞恶性化和恶性肿瘤形成[4]。②PEST 序列,位于羧基末端,此区含较多的苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、脯氨酸,能快速降解细胞内的 Bmi-1 蛋白。③重复的螺旋/转角模序,位于中央区域,能介导 Bmi-1 蛋白与下游靶基因结合,抑制下游靶基因的转录,并激活端粒酶导致细胞无限生长。④核定位信号序列,分为核定位信号序列 1 和核定位信号序列 2,尤其是核定位信号序列 2 能与环指模序一起使 Bmi-1 蛋白定位于细胞核边缘,共同参与对下游靶基因的抑制。

2 Bmi-1 基因与肿瘤发生发展的关系

1991 年荷兰癌症中心的 Van Lohuizen 等在研究转基因小白鼠恶性淋巴瘤细胞时发现 Bmi-1 基因,此基因是多梳基因家族中重要的调节基因,Van Lohuizen 等认为它是一种原癌基因,Bmi-1 基因可以调节细胞生长、增殖,促进干细胞的自我更新,从而在肿瘤的发生发展中起重要作用[5-6]。国外文献报道,Bmi-1 基因能抑制 P16INK4a 和 P19ARF 这 2 种抑癌基因,同时与 c-myc 基因协同作用促进细胞增殖和抑制细胞衰老的过程,并且它还可以调控 hox 基因家族、激活端粒酶活性影响多种肿瘤的发生和发展[5]。从 Bmi-1 基因被发现以来,相继有文献报道它与多种肿瘤的形成和发展高度相关。Kim 等[7]在研究人类乳腺导管癌时,通过癌患者的实验组与健康者的对照组相比,发现实验组 Bmi-1 蛋白显著增高,并且此类患者的 TNM 分期和远处转移也与 Bmi-1 基因的高表达呈正相关。2006 年 Tateishi 等[8]研究发现, Bmi-1 基因高表达与人类胃癌、胰头癌等消化道系瘤发生高度有关,他们提出胃癌的临床病理特征与 Bmi-1 基因高表达有高度相关性。2007 年黄开红等[9]用 RT-PCR 方法检测 20 例胃癌患者的癌旁正常对照组织、癌组织的 Bmi-1 mRNA;同时他们用免疫组织化学法对 146 例胃癌术后患者的手术标本进行石蜡切片染色,检测 Bmi-1 蛋白,发现胃癌患者 Bmi-1 基因高表达与癌细胞远处转移高度相关,而 Bmi-1基因功能增强与侵袭性强、恶性程度高、浸润程度重的胃癌也高度相关。黄开红等认为 Bmi-1 基因的高表达水平是反映胃癌严重程度的有效指标。Zhao 等[10]研究也指出,Bmi-1 基因高表达与胃癌的分化程度、浸润深度和淋巴结转移也高度相关。Tong 等[11]在研究宫颈癌时发现,患者血清中 Bmi-1 自身抗体较正常对照组明显增高,并提出将血清中 Bmi-1 自身抗体水平作为一种筛选宫颈癌的标志物。目前,Bmi-1 基因在大肠癌的转移和扩散过程中密切相关,因此 Bmi-1 基因可能成为检测大肠癌预后的灵敏标志物[8,12-14]。

3 人类 Bmi-1 基因与大肠癌

3.1 Bmi-1 基因与大肠癌发生发展的关系

Bmi-1 基因通过以下几个途径影响大肠癌的发生发展:①INK4a-ARF 基因途径。此基因在人 9p21 染色体上,人类多种恶性肿瘤由此基因失活所致,Bmi-1 基因通过它可向下游传递信息。Bmi-1 基因在小白鼠体内通过 INK4a-ARF 基因能下调 2 种抑癌基 P16INK4a 和 P19ARF(在人类为 P14ARF)的作用,分别经 P16INK4a/细胞周期素 D/Rb 和 P19ARF/Mdm2/P53 通路抑制下游靶基因,从而抑制细胞的衰老和凋亡,促使癌细胞无限生长;此外 c-myc 基因与 Bmi-1 基因协同作用就可引起恶性肿瘤发生[5,15]。②hTERT(端粒酶逆转录酶)途径。Song 等[16]发现,Bmi-1 基因高表达后可增强 hTERT 的转录,使上皮细胞端粒酶活性增高,阻止细胞衰老,促进细胞的永生化,并使癌细胞浸润转移。③ hox 基因途径。hox 基因含有能与高表达的 Bmi-1 基因结合的 HOXC13 启动子区 ,两者作用后可以显著下调 HOXC13 mRNA 功能,以致 hox 基因的功能异常,甚至使 hox 基因功能完全丧失。在 Bmi-1 蛋白中,环指结构可以使 Bmi-1 蛋白定位于细胞核的边缘并与其他蛋白结合形成多聚复合物,此复合物还有调节 hox 基因表达、促进干细胞的自我更新、促使细胞恶性化增殖以及 X 染色体失活等重要作用[17]。当然也有人指出,Bmi-1 基因在某些肿瘤中通过 AKT 基因起作用,而不是通过经典的 INK4a-ARF 基因、hTERT(端粒酶逆转录酶)和 hox 基因家族起作用[18]。

3.2 Bmi-1 基因与大肠癌的诊断和手术后预后的关系

Li 等[13]用 RT-PCR 和免疫组织化学方法研究发现,在正常结肠组织、无淋巴结转移的结肠癌组织及伴有淋巴结转移的结肠癌组织中 Bmi-1 蛋白表现出逐渐增高趋势;在伴有淋巴结转移的结肠癌组织和无淋巴结转移的结肠癌组织中 Bmi-1 蛋白阳性表达率分别是 86.4% 和 66.5%,而正常结肠黏膜中 Bmi-1 蛋白的阳性表达率仅为 7.9%。这一研究结果表明,Bmi-1 基因的高度表达与结肠癌的发生和淋巴结转移密切相关,说明 Bmi-1 基因是一种判断结肠癌手术预后的标志物。林妙霞等[19]用免疫组织化学方法检测 20 例正常大肠黏膜组织、30 例大肠腺瘤及 60 例大肠癌中 Bmi-1 蛋白的表达情况,并研究 Bmi-1 蛋白与大肠癌病理特征及术后患者生存率的关系,得出高表达的 Bmi-1 蛋白与大肠癌的 TNM 分期紧密相关的结论,但与患者的年龄、性别、肿瘤部位、大小、分化程度及病理类型却无关。林妙霞等人用 Logistic 回归分析,得出只有癌细胞发生远处转移才与 Bmi-1 蛋白高表达有关的结论。有作者[12-13]对大肠癌研究后指出,Bmi-1 基因高度表达患者的生存率比低表达患者的生存率明显低,并且 Bmi-1 基因表达水平越高,术后生存率越低,这说明 Bmi-1 基因高表达是判断大肠癌患者术后预后不良的重要参考指标,Bmi-1 基因的表达水平可以指导大肠癌的诊断和判断手术后预后的好坏。

4 问题与展望

目前,大肠癌手术治疗技术比较成熟,术后综合治疗措施亦很规范,但患者的总体 5 年生存率却低至 50% ~ 55%,难以判断其术后预后。这主要是对术后预后缺乏敏感的判断标志物,而且传统检测大肠癌的一般标志物的灵敏度和自动化程度低、通量小[20]。因此,寻找大肠癌术后预后判断的敏感的特异标志物,构建配套的灵敏检测体系是临床亟待解决的最根本问题。通过上述各学者的研究,充分证明 Bmi-1 蛋白的浓度与大肠癌的术后转移及预后明显有关, Bmi-1 蛋白浓度越高,患者预后越差,死亡率越高;Bmi-1 蛋白浓度越低,患者预后越好,生存率越高。因此,Bmi-1 基因可以作为一种判断大肠癌术后预后的极其重要的分子标志物。但是,Bmi-1 基因与大肠癌术后转移和癌细胞浸润的复杂机制仍不清楚,探讨这些机制并为临床预测大肠癌患者术后转移、预后还需不懈地努力。同时,目前仍没有有效检测 Bmi-1 基因相关表达产物的血清水平及早期诊断和判断预后的器件。随着分子生物学技术的发展和基因芯片技术的应用,有望研发出微流控多指标联检芯片、循环癌细胞捕获芯片及自动化检测 Bmi-1 基因表达的器件,应该对 Bmi-1 基因的大肠癌术后预后判断分子标志物组合和检测新技术进一步地进行应用性研究,为大肠癌患者的术后预后判断提供定性及定量指标;还必须通过大样本临床验证,继续研究和发现大肠癌术后预后判断的特异性分子标记物监测指标,并进一步研发更先进的自动化检测器件,同时实现新兴检测技术的临床转化应用到临床外科,达到该肿瘤标志物预警和监测肿瘤复发的目的,全面提高大肠癌预后监测水平,指导临床医生及早确定术后化疗或放疗方案,提高大肠癌患者的生存率。

[参考文献]

[1] Tsukuma H, Ajiki VV. Descriptive epidemiology of colorectal cancer--international comparison[J]. Nippon Rinsho, 2003, 61(7): 25 - 30.

[2] 李德錄,吴春晓,郑 莹,等. 上海市 2003 ~ 2007 年大肠癌发病率和死亡率分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(6): 413 - 418.

[3] Alkema MJ, Wiegant J, Raap AK, et al. Characterization and chromosomal localization of the human proto-oncogene BMI-1[J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(10): 1597 - 1603.

[4] Haupt Y, Alexander WS, Barri G, et al. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu-myc transgenic mice[J]. Cell, 1991, 64(5): 753 - 763.

[5] Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, et al. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus[J]. Nature, 1999, 397(6715): 164 - 168.

[6] Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2003, 423(6937): 302 - 305.

[7] Kim JH, Yoon SY, Jeong SH, et al. Overexpression of Bmi-1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer[J]. Breast, 2004, 13(5): 383 - 388.

[8] Tateishi K, Ohta M, Kanai F, et al. Dysregulated expression of stem cell factor Bmi1 in precancerous lesions of the gastrointestinal tract[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(23): 6960 - 6966.

[9] 黄开红,刘建化,李学先,等. Bmi-1 在胃癌组织中的表达及相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(17): 961 - 965.

[10] Zhao J, Luo XD, Da CL. Clinicopathological significance of B-cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1 expression in gastric carcinoma and its precancerous lesion[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17): 2145 - 2150.

[11] Tong YQ, Liu B, Zheng HY, et al. BMI-1 autoantibody as a new potential biomarker for cervical carcinoma[J]. PloS One, 2011, 6(11): e27804.

[12] Du J, Li Y, Li J, et al. Polycomb group protein Bmi1 expression in colon cancers predicts the surviva[J]. Med Oncol, 2010, 27(4): 1273 - 1276.

[13] Li DW, Tang HM, Fan JW, et al. Expression level of Bmi-1 oncoprotein is associated with progression and prognosis in colon cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(7): 997 - 1006.

[14] He X, Dong Y, Wu CW, et al. MicroRNA-218 inhibits cell cycle progression and promotes apoptosis in colon cancer by downregulating BMI1 polycomb ring finger oncogene[J]. Mol Med, 2013, 18(1): 1491 - 1498.

[15] Kim JH, Yoon SY, Kim CN, et al. The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins[J]. Cancer Lett, 2004, 203(2): 217 - 224.

[16] Song LB, Zeng MS, Liao WT, et al. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(12): 6225 - 6232.

[17] Cao R, Tsukada Y, Zhang Y. Role of Bmi-1 and Ring1A in H2A ubiquitylation and Hox gene silencing[J]. Mol Cell, 2005, 20(6): 845 - 854.

[18] Liu YL, Jiang SX, Yang YM, et al. USP22 acts as an oncogene by the activation of BMI-1-mediated INK4a/ARF pathway and Akt pathway[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1): 229 - 235.

[19] 林妙霞,文卓夫,马智英,等. 大肠癌患者病理因素及预后与 Bmi-1 表达的相关性研究[J]. 南方医科大学报, 2009, 29(9): 1816 - 1819.

[20] Bacolod MD, Barany F. Molecular profiling of colon tumors: the search for clinically relevant biomarkers of progression, prognosis, therapeutics, and predisposition[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(13): 3694 - 3700.

(编辑:杨 颖)