维普资讯 http://www.cqvip.com

c-myc 和 p53 蛋白在宫颈癌组织中的表达及临床意义

郭 昕 （佳木斯大学附属第一医院妇产科，黑龙江 佳木斯 154002）

[摘 要] **目的** 探讨 c-myc 和 p53 蛋白在宫颈癌中表达的临床意义。**方法** 采用免疫组化法检测 51 例正常宫颈、宫颈上皮内瘤样病变(CIN)和宫颈鳞癌中的 c-myc 和 p53 蛋白的表达，并用 TUNEL 法检测细胞凋亡数。**结果** 正常宫颈 c-myc 和 p53 未见表达，宫颈鳞癌 c-myc 和 p53 表达高于 CIN($P<0.05$)。宫颈鳞癌和 CIN 的 TUNEL 标记率均低于正常宫颈，宫颈鳞癌与 CIN 及正常组比较相差非常显著($P<0.01$)。**结论** 细胞凋亡可能与宫颈癌的形成过程有关，c-myc 和 p53 蛋白过度表达在宫颈癌的发生发展中起很重要的作用。

[关键词] 宫颈癌；c-myc；p53；基因表达
[中图分类号] R737.33；R34 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2005)03-0147-02

Expression and clinical significance of c-myc and p53 protein in cervical carcinoma tissues

GUO Xin (Department of Obstetries and Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of c-myc and p53 protein in cervical carcinoma tissues and their clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used to examine the expression of c-myc and p53 protein in 6 normal cervical tissues and 19 cervical squamous carcinoma tissues and 26 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) tissues. The apoptosis amount was detected by TUNEL. **Results** The expression of c-myc and p53 protein showed an increasing tendency from 6 normal cervical tissues to 26 CIN tissues, then to 19 cervical squamous carcinoma tissues. The TUNEL-positive cells in those carcinoma tissues were significantly lower than that of the normal tissues ($P<0.01$). **Conclusion** Apoptosis takes part in genesis of cervical carcinoma and the overexpression of c-myc and p53 protein plays an important role in the development and malignant changes of cervical carcinoma.

Keywords: cervical carcinoma; c-myc; p53; gene expression

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，其发生机制尚未明确，可能与细胞凋亡(apoptosis)有关。细胞凋亡受多种癌基因与抑癌基因的调控，c-myc 和 p53 基因成为研究热点[1]。有关 c-myc 和 p53 基因及产物与宫颈癌关系的研究国外报道甚多，国内尚未见报道。本文采用免疫组化方法检测宫颈癌组织中此二种基因蛋白表达情况，以探讨它们的表达与宫颈癌生物学行为的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组病例 51 例，CIN 26 例，宫颈鳞癌 19 例，正常宫颈组织 6 例，年龄 28～72 岁，平均 50 岁。选自我院 1998 年 1 月至 2002 年 12 月妇科手术石蜡标本，病理组织学诊断确认相应病变的存在。

1.2 方法

每例患者均选择 3 块不同部位取材的石蜡包埋蜡块，每块蜡块行 4 μ 连续切片 12 张备用。检测 c-myc 和 p53 表达采用 ABC 免疫组化染色，鼠抗人 c-myc 和 p53 单克隆抗体(北京中山生物技术公司产品)。工作浓度分别为：1/20、1/30。省略一抗孵育作为阴性对照。经免疫组化染色细胞核内出现深棕褐色颗粒的细胞为阳性细胞，阳性细胞数少于 20% 的为阴性，阳性细胞数多于 20% 的为阳性。

组织内凋亡细胞的检测使用 TUNEL 方法，TUNEL 标记率：随机计数每张切片中 1 000 个细胞中阳性细胞所占的比例，每个病例的标记率由 3 张不同部位的切片中求得的阳性细胞平均百分率来表示。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，实验结果采用 SPSS 10.0 软件行 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 正常宫颈、CIN 和宫颈鳞癌中 c-myc 和 p53 表达

正常宫颈 c-myc 和 p53 未见表达，宫颈鳞癌 c-myc 和 p53 表达高于 CIN，宫颈鳞癌的 c-myc 和 p53 表达与 CIN 比较相差显著($P<0.05$)。其结果见表 1。

表 1 宫颈上皮中 c-myc 和 p53 表达检测结果($\bar{x}\pm s$)

分 类	例数	c-myc 表达	p53 表达
正常宫颈	6	0	0
CIN	26	9(34.6)	6(23.1)
宫颈鳞癌	19	13(68.4)*	10(52.6)*

*：与 CIN 组比较，$P<0.05$

2.2 正常宫颈、CIN 和宫颈鳞癌的 TUNEL 标记率

与正常宫颈相比较肿瘤性病变组 TUNEL 标记率呈现低值，宫颈鳞癌和 CIN 的 TUNEL 标记率均低于正常宫颈，宫颈鳞癌与

[作者简介] 郭 昕(1972-)，女，黑龙江省佳木斯市人，学士，从事宫颈癌的基因表达意义方面的研究。电话：(0454)8623506
[收稿日期] 2005-01-25 [修回日期] 2005-03-19

维普资讯 http://www.cqvip.com

CIN及正常组比较相差显著($P<0.01$)。结果见表2。

表2 TUNEL标记率(%, $\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	TUNEL标记率
正常组	6	6.18±1.01
CIN组	26	2.05±1.25*
鳞癌组	19	1.10±0.35*#

*：与正常组比较，$P<0.01$；#：与CIN组比较，$P<0.01$

3 讨论

宫颈癌(uterine cervix cancer, UCC)是妇女常见恶性肿瘤，是妇科三大恶性肿瘤之一，仅次于乳腺癌，近年来，通过对宫颈癌癌变过程的大量相关性研究结果表明：宫颈癌的发生可能是经过多个阶段，与多种癌基因参与有关，但其机制仍不十分清楚。有作者提出"细胞凋亡"不仅对维持有机体的内环境稳定十分重要，而且积极地参与清除有DNA损伤的异常组织细胞。研究结果表明：细胞凋亡调节的失控与癌变早期过程的细胞不死化密切相关[2-3]。

因此，细胞凋亡作为与癌变机制密切相关的细胞基本功能倍受肿瘤学者们的关注。p53基因位于17p13.1，全长16~20 KB，由11个外显子和10个内含子组成，编码393个氨基酸的核磷酸蛋白，分子量为53 KD。p53有5个高度保守区，即13~19，117~142，172~192，230~258和270~286编码区，位于5~9外显子区；肿瘤细胞的p53基因突变点，98%集中此区域。正常情况下，p53蛋白位于细胞核内，当细胞DNA损伤后，p53蛋白累积，细胞停止于G1期，以便有足够时间对损伤DNA进行修复，若修复失败，p53则通过程序引发细胞凋亡，阻止具有癌变倾向的细胞产生。用免疫组化检测p53蛋白在正常宫颈组织、息肉、非典型增生、原位癌和浸润性鳞(腺)癌中的表达，发现浸润性鳞癌表达率最高(23/105)，腺癌次之(21/36)，原位癌表达极少，息肉、非典型增生和正常宫颈无p53蛋白表达，提示p53过度表达与宫颈癌病变进程有关[5]。慢性宫颈炎及鳞状上皮细胞非典型增生的细胞均有p53蛋白表达，但p53阳性细胞仅限于基底层细胞；而中、重度非典型增生和SCC细胞的p53阳性细胞则累及基底层以上的细胞，且其p53阳性率与重度非典型增生程度呈正比，也提示p53过度表达与病变恶性程度的相关性。一般认为，p53过度表达的宫颈癌病人的淋巴结转移率高、存活率低、预后差；p53强阳性表达的肿瘤处于临床较晚期，恶性程度大；但与病理组织分级和分型以及癌组织生长方式意见尚不统一。c-myc基因与鸟类逆转录病毒MC-29的v-myc基因同源，所以被认为是癌基因(v-myc能诱发多种肿瘤)，并在造血系统及其他系统肿瘤中得到证实。c-myc蛋白还具有调节细胞增殖分化和促进细胞凋亡的作用，这些作用的发挥均是通过它调解细胞由G1进入S期的作用完成的。在宫颈癌中有关于c-myc的报道资料很多，这些资料针对于c-myc基因及产物的不同水平(DNA、RNA和蛋白质)。宫颈癌的分子机制中HPV(humanpapillomavirus)占极重要的地位，现已证明c-myc基因及产物在宫颈癌的发生过程中与HPV关系密切。细胞在正常生理条件下，PRb(retinoblastomaprotein)与E2F细胞因子结合，减少了游离E2F的数量，游离E2F能激活c-myc蛋白，激活的c-myc蛋白具有使细胞由G0期向S期转化的功能。HPV的病毒蛋白E7在细胞内结合PRb，游离E2F数量增加，c-myc蛋白的活性增加，结果导致大量G0期细胞提前进入细胞周期，组织学表现为细胞过度增生，不典型增生甚至癌变[6]。

本文从CIN到宫颈鳞癌，c-myc和p53表达呈递增趋势，在恶性肿瘤中癌基因呈高表达且细胞增殖活跃，推测c-myc和p53过度表达在CIN及宫颈鳞癌的发生发展中起很重要的作用，可能为影响细胞凋亡过程的重要因素。初步探讨了c-myc和p53蛋白表达与宫颈癌临床指标的关系，而肿瘤的发生及发展是一个复杂的过程，c-myc和p53基因及产物在宫颈癌以及其他恶性肿瘤中的作用还有待更深入的研究。

[参考文献]

[1] 王 慧，糜若然.宫颈癌中c-erb2，c-myc和p53基因变化及临床意义[J].国外医学妇科学分册，1996，23(5)：277-278.

[2] Lee JE, Lee SJ, Namkoong, SE, et al. Gene-gene and gene-environmental interactions of p53, p21, and IRF-1 polymorphisms in Korean women with cervix cancer[J]. Int J Gynecol cancer, 2004, 14(1): 118-125.

[3] Park TW, Fujiwara H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors[J]. Cancer, 1995, 76(10 Suppl): 1902-1913.

[4] Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1992, 47(3): 298-305.

[5] 王晓凌，潘晓琳，高志斌，等.p53基因第72位密码子多态性与宫颈癌相关性[J].临床与实验病理学杂志，2004，20(5)：525-528.

[6] Iwasaka T, Yokoyama M, Oh-uchida M, et al. Detection of human papillomavirus genome and analysis of expression of c-myc and Ha-ras oncogene in invasive cervical carcinomas[J]. Gynecol Oncol, 1992, 46(3): 298-303.

(编辑：黄春霞)