维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)03－0352－03

子宫平滑肌肿瘤的癌基因表达

宁 燕 综述,米 杰 审校

(重庆医科大学基础医学院病理教研室 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R737.3 【文献标识码】B 【收稿日期】1999－04－09

目前对肿瘤发生机制的研究,在癌基因与抗癌基因方面取得了突飞猛进的进展。但在子宫平滑肌肿瘤中,有关其癌基因表达的文献介绍较少,现综述如下:

1 抗癌基因 P53

对 P53 的认识经历了肿瘤抗原—癌基因—抗癌基因的发展过程。人 P53 基因定位于 17 号染色体短臂上(17P13.1)。野生型 P53 基因抑制肿瘤的发生,突变型 P53 则起癌基因作用[1]。人类多数肿瘤存在 P53 基因突变,P53 基因突变有以下特点[2]:1、大多数突变为错义突变;2、突变的选择非随机性,常发生在 P53 的中央核心区(102－292 氨基酸残基),使其丧失 DNA 结合能力;3、突变位点分布较广,但 175,213,245,248,249,273 和 282 位密码子是突变热点;此外,P53 基因重排、等位丢失、碱基插入或丢失而引起移码突变在某些肿留中也可发生。Petterson 等[3]通过 SSCP、Southern 印迹法和免疫组化技术发现平滑肌肉瘤 P53 基因突变率约为 28%(8/29)。DeVos 等[4]首次报道子宫平滑肌肿瘤 P53 基因的突变情况,8 例子宫平滑肌瘤无 1 例有 P53 基因突变,而 8 例子宫平滑肌肉瘤却有 3 例发生了 P53 突变,其中 2 例突变在外显子 8 区,使 GC→AT,导致错义突变;另一例突变在外显子 5 区,使 CG→AT,导致无义突变,作者认为 P53 基因突变在子宫平滑肌肉瘤较常见,可能促进恶性肿瘤的发生、发展。Hall 等[5]用 PCR－SSCP 及核苷酸序列分析研究发生,19 例子宫平滑肌瘤无一例发生 P53 基因突变,而 21 例子宫平滑肌肉瘤中,有 3 例突变(14%),其中 2 例为错义突变,均未位于 P53 基因保守区内,另一例因碱基丢失而引起移码突变,继而产生终止密码子;上述 P53 基因点突变均未发生于突变热点;同时作者还发现有 P53 基因突变的子宫平滑肌肉瘤患者均有较高的临床分期或低分化的病理形态学表现,便由于样本量少,无法进行统计学分析。

P53 基因编码 393 个氨基酸的蛋白产物,分子量 53.00dalton,称 P53 蛋白。它是一种核磷蛋白,能引起细胞周期阻滞,诱导凋亡和促进分化。野生型 P53 蛋白不稳定,半衰期 6～20min;突变型 P53 蛋白稳定性增加,半衰期延至 4～8h,在核内积累导致相对过度表达[1,2,4,6～8]。Niemann 等[9]应用免疫组化技术对子宫平滑肌肿瘤研究表明,约 47%(16/34)的子宫平滑肌肉瘤存在 P53 蛋白过度表达,而无一例子宫平滑肌瘤存在 P53 蛋白过度表达,临床随访发现 P53 蛋白过度表达的强度与肿瘤恶性度和临床分期较高密切相关;25 例有随访的平滑肌肉瘤患者,其 P53 蛋白过度表达者生存期也较短。Liu[7]和 Hall[5]亦有上述类似研究结果。许多学者认为:P53 蛋白过度表达对子宫平滑肌肉瘤相对具有特异性,可作为诊断恶性肿瘤的指标之一[5,9]。

P53 基因突变与 P53 蛋白的表达有较高的相关性,但少数有 P53 基因突变的细胞可不表达 P53 蛋白(假阴性),还有少量 P53 蛋白阳性表达,却无 P53 基因突变(假阴性)。出现上述情况可因 P53 突变不是错义突变而是缺失,导致无蛋白产生;或是有些点突变不能稳定蛋白,其蛋白水平不能由免疫组化方法测出,导致假阴性;出现假阳性的原因可能与测序不敏感或 P53 蛋白的正常降解途径受阻所致[10]。Hall[5]等研究表明,只有 1/4 平滑肌肉瘤同时有 P53 蛋白表达和 P53 基因突变,两者有较弱的相关性。Jeffers 等[6]亦得出上述类似结果。

2 Ras 基因

ras 基因是最早被确定的由点突变方式被激活而致细胞癌变的癌基因。最早认为是小鼠肉瘤病毒 Harver 和 Kirsten 种系的转化成分。Ras 基因家族包括三个成员,即 H－ras,K－ras 和 N－ras,其中 N－ras 位于第Ⅰ号染色体,H－ras 位于第 11 号染色体,K－ras 位于第 12 号染色体,它们编码高度相似的分子量为 21kd 的蛋白质,简称 P21[11]。免疫组化技术显示 P21 主要在细胞膜和胞浆内表达,ras 基因家族的表达有相对的组织特异性,K－ras 主要在

作者介绍:宁 燕(1972－),女,博士生。主要研究方向:肿瘤病理。

维普资讯 http://www.cqvip.com

肺癌和结肠癌中表达,H－ras 以泌尿道肿瘤中表达为主,N－ras 则在造血系统肿瘤中表达[12]。近年来研究发现人类部分肿瘤 ras 基因发生 12、13 和 61 位密码子点突变,该位点蛋白质有一个氨基酸发生变化,当发生突变的 ras 蛋白经激活后,就失去了失活能力,可自发地刺激细胞生长和分化[11]。1997 年,Hall 等[5]采用限制性片段长度多态性分析(RFLP)或 DNA 序列法首次报道子宫平滑肌肿瘤存在 K－ras 基因突变,20 例子宫平滑肌瘤中,3 例(15%)在第 61 位密码子发生点突变,突变均为 A→T 转换,从而翻译的氨基酸发生 Gln→His;而 23 例子宫平滑肌肉瘤无 1 例发生 K－ras 基因突变。由于在子宫平滑肌肉瘤中未发现在子宫平滑肌瘤中存在的活化 ras 基因,他认为子宫平滑肌瘤不可能是平滑肌肉瘤的前期病变,两者是独立的病变实体。

3 C－myc

myc 基因家族包括 C－myc,L－myc 和 N－myc。C－myc 癌基因是第一个在 MC29 鸟类逆转录病毒中被证实的具有转化作用的癌基因 V－myc 的细胞基因同源物。当机体发生肿瘤时,C－myc 原癌基因通过重排、染色体易位、低甲基化及基因扩增形式被激活。C－myc 基因位于 8 号染色体长臂(8q24),编码产物为 439 个氨基酸列基的蛋白质,此蛋白产物位于核内,为核转录调节因子,能与特殊的 DNA 顺序结合,控制与细胞生长和分化有关基因的表达,是细胞生长信号传导系统中的一种调节成分[12,13]。

有报道在许多妇科肿瘤中 C－myc 蛋白有过度表达,但有关其在子宫平滑肌肿瘤中报道极少。Fotiou 等[14]报道了 28 例子宫平滑肌瘤和 1 例平滑肌肉瘤的细胞遗传学分析和 myc 基因蛋白表达状况,结果发现:C－myc 在细胞遗传表型正常的子宫平滑肌瘤中弱表达或阴性,而在细胞遗传表型异常的 7 例平滑肌瘤中,3 例过度表达,另外 1 例子宫平滑肌肉瘤亦有 C－myc 蛋白过度表达。Jeffers 等[13]采用免疫组化法对子宫良、恶性平滑肌瘤行 C－myc 检测后发现:在子宫平滑肌肿瘤中 C－myc 蛋白过度表达常见,无论良恶性子宫平滑肌肿瘤瘤细胞中均见到 C－myc 蛋白胞浆着色,只是良性肿瘤 C－myc 着色在核周区,而绝大多数平滑肌肉瘤胞浆呈弥漫着色。尽管 C－myc 蛋白过度表达与女性生殖道(如:卵巢、宫颈)肿瘤预后有关,但对子宫平滑肌肿瘤却缺乏相关性,这可能与 C－myc 对上皮来源和间叶来源肿瘤的作用不同有关。

4 MDM2

是一种进化保守基因,它作为一种高度扩增基因,最初在转基因鼠成纤维细胞株的双微体中分离出(双微体为基因扩增的遗传学标记),能自发地导致肿瘤发生[3]。1992 年,Oliner 等[15]克隆出人类 MDM2 基因位于染色体 12q13－14 上,其转录产物为 5.5kb 的 mRNA,在人类许多肿瘤,如软组织肉瘤,骨肉瘤和间变性胶质细胞瘤中都有 MDM2 基因的扩增和 MDM2 蛋白产物的过量表达。MDM2 基因编码产物为长度 91 个氨基酸的蛋白质,定位于细胞核中,半衰期短。研究发现[16]:P53 和 MDM2 在肿瘤细胞中存在一相互调控作用,MDM2 基因产物不仅可以与野生型 P53 结合,也可以和突变型 P53 结合,起到一种对 P53 的负调节作用,MDM2 蛋白与 P53 蛋白结合,抑制 P53 介导的反式活化及阻止 P53 抑制细胞增殖和诱导凋亡的功能。1994 年,Petterson 等[3]首次通过 Southern 印迹法证实人类许多器官平滑肌肉瘤中有 MDM2 基因扩增,认为肿瘤细胞中 MDM2 基因可能是野生型 P53 蛋白功能失活的原因之一,并发现,肿瘤分期与 P53 突变或 MDM2 扩增呈正相关,提示 P53 突变可能是肉瘤发展晚期事件。DeVos 等[14]采用 Southern 印迹测定发现 MDM2 基因扩增,作者认为子宫平滑肌肉瘤中 P53 失去抑制癌细胞增殖的功能不是因为 MDM2 基因扩增。Hall 等[5]采用免疫组化法检测 43 例子宫良、恶性平滑肌肿瘤的 MDM2 蛋白,结果 20 例子宫平滑肌瘤无一例表达,23 例子宫平滑肌肉瘤中 3 例存在 MDM2 蛋白过度表达,其中一例同时伴 P53 基因过度表达,但 SSCP 未发现相应的 P53 基因突变,作者认为 MDM2 过度表达及 P53 基因突变与平滑肌肉瘤的分期、分级密切相关;MDM2 和 P53 蛋白过度表达促进了子宫平滑肌肉瘤的生长。

虽然流式细胞术、分子生物学技术和免疫组织化学等已广泛应用于诊断病理学,但至今尚未找到能鉴别良、恶性子宫平滑肌肿瘤的绝对指标,尤其是介于肌瘤和肉瘤之间的一组临床和形态学不典型的肿瘤,鉴别更为困难。我们必须综合临床表现、大体、光镜并辅以免疫组化、电镜及分子生物学方法,

维普资讯 http://www.cqvip.com

才能对良、恶性子宫平滑肌肿瘤做出正确的病理诊断。

参 考 文 献

[1] Culotta E, Koshland DE. P53 sweeps through cancer research[J]. Science, 1993;262:1958－1961.

[2] 郑 杰,吴秉铨. P53 研究的新进展[J]. 中华病理学杂志,1997;26(4):252－254.

[3] Patterson H, Gill S, Fisher C. Abnormalities of the P53 MDM2 and DCC genes in human leiomyosarcomas[J]. Br J Cancer, 1994;69:1052－1058.

[4] Vos SD, Wilczynski SP, Heischhacker M. P53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas[J]. Gynecol Oncol, 1994;54:205.

[5] Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR. Analysis of ki－ras, P53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas[J]. Gynecol Oncol, 1997;65:330－335.

[6] Bur ME, Perlman C, Edelmann LP53 expression in neoplasms of the uterine corpus[J]. Am J Clin Pathol, 1992;98:81－87.

[7] Liu FS, Kohler MF, Marks JR. Mutation and overexpression of the P53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcomas[J]. Obstet Gynecol, 1994;83:118－124.

[8] Lane DP. A death in the life of P53[J]. Nature, 1993;362:786－787.

[9] Niemann TH, Rabb SS, Lenel JC. P53 Protein overexpresssion in smooth muscle tumors of the uterus[J]. Hum Pathol, 1995;26:375－379.

[10] Jeffers MD, Farquharson MA, Richmond JA. P53 immunoreactivity and mutation of the P53 gene in smooth muscle tumors of the uterine corpus[J]. J pathol, 1995;177:65－70.

[11] 杨秀疆,陈士葆. Ras 基因和细胞凋亡[J]. 华人消化杂志,1998;6(1):82－83.

[12] 倪灿荣. 免疫组织化学实验新技术及应用[M]. 北京科学技术出版社,第一版,北京:1993;298－325.

[13] Jeffers MD, Richmond JA, Macaulay EM. Overexprssion of the c－myc proto－oncogene occurs frequently in uterine sarcomas [J]. Mod Pathol, 1995;8(7):707－714.

[14] Fotiou SK, Tserkezoglou AJ, Mahera H. Chromosome aberrations and expression of ras and myc oncogenes in leiomyomas and a leiomyosarcoma of the uterus[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 1992;13:340.

[15] Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS. Amplification of a gene encoding a P53associated protein in human sarcomas[J]. Nature, 1992;358:80－83.

[16] Momand J, Zambetti GP, Olson DC. The mdm－2 oncogene product forms a complex with the P53 protein and inhibits P53－mediated transacitivation[J]. Cell, 1992;69:1237－1245.

(上接第 344 页)术中易发生低氧血症,全麻后术中更易发生。本组早期死亡 1 例,估计为术中缺氧呼吸循环衰竭所致。预防除尽量缩短镜检时间外,术中还应采用高频喷射通气供氧方法,确保术中的氧气供给。有人[5]对小儿气管异物取除术中脉搏血氧饱和度的连续监测结果也说明只有高频喷射通气供氧才能保证术中氧气供给。

2.4 气管切开取异物的时机掌握不当也是本病死亡的一个重要原因 本组有 2 例与气管切开取异物的时机掌握不当密切相关。气管切开的指征:①异物较大,估计钳取困难者;②边缘锐利的异物经声门钳取时可能引起喉头严重损伤者;③严重呼吸困难,缺氧时间长,濒于窒息者。

2.5 术后呼吸道管理不当可直接引起病儿死亡

本组有 3 例均与气管切开后的处理不当有关。异物阻塞气道后,大多合并有呼吸道的感染,时间长者感染越重。行异物取出术后,呼吸道分泌物仍可能较多。因此,气管切开后应保持呼吸道通畅,预防感染。痰液粘稠者可反复灌洗吸痰,气管导管偏小者应及时更换,拔气管导管前必须先试行堵管 1～2 天,避免产生严重并发症而危及生命。

参 考 文 献

[1] Black. RE, Johnson. DG, Matlak. ME. Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children[J]. Pediatr sury, 1994;29(5):682－684.

[2] Lima JA. Largagal Foreign Bodies in Children: A Persistent, Life－Threntening Problem[J]. Laryngoscope, 1989;99:415～420.

[3] 聂国祥,卢永德. 小儿气管、支气管异物死亡 10 例[J]. 中国急救医学,1993;13(3):20～23.

[4] 邹祖圣,张树谋,金洪岭. 208 例小儿气管支气管异物的诊治[J]. 中国危重病急救医学,1995;7(5):260.

[5] 刘金柱. 小儿气管异物取除术中脉搏血氧饱和度的连续监测[J]. 天津医学,1994;22(2):110～111.