维普资讯 http://www.cqvip.com

26.Glancy JM,et al.Lancet 1995;345:945
27.Lee HS,et al.Circulation 1992;86:I－392
28.Hii JT,et al.Circulation 1992;86:1376
29.Gillis AM,et al.Circulation 1993;88:I－395
30.Priori SG,et al.Circulation 1994;89:1681
31.Cui G,et al.Am J Cardial 1994;74:896
32.Hohnloser SH,et al.Circulation 1993;88(suppl I):I－397
33.Davey PP,et al.Br Heart J 1994;71:268
34.Dritsas A, et al.Eur Heart J 1993;14:212
35.Dritsas A,et al.Clin Cardiol 1992:15:735
36.Barr CS,et al.Lancet 1994;343:327
37.Higham PD,et al.Eur Heart J 1993;14:86

(收稿日期 1996－04－16)

80-81

原癌基因bcl－2在肿瘤中表达的研究进展

基础医学院病理学教研室 刘 斌 综述 彭真年 审校

中图分类号 R730.23

原癌基因bcl－2(B－Cell Leukaemia/Lymphoma－2)位于人类第18号染色体(18q21)，其基因至少含有两个外显子，转录出8.5kb，5.5kb和3.5kb三条有部分一致的mRNA，转译的bcl－2蛋白是一种由两个结构相似的亚基bcl－2α(26KDa)和bcl－2β(22KDa)构成的线粒体内膜蛋白[1]。bcl－2基因最初发现于具有t(14;18)染色体易位的B细胞滤泡性淋巴瘤[2－5]。十年来，对bcl－2的研究多局限在造血系统及其来源肿瘤。最近在非造血组织来源的肿瘤中亦检测出bcl－2蛋白，发现其对肿瘤的发生具有重要作用。本文就有关bcl－2在肿瘤中表达的研究进展作一简要综述。

1 bcl－2蛋白在肿瘤中的表达

具有t(14;18)染色体易位的B细胞滤泡性淋巴瘤，这一易位使18号染色体上的bcl－2基因与14号染色体上的IgH基因融合，导致bcl－2蛋白的过度表达。研究表明，不仅2/3的B细胞滤泡性淋巴瘤存在t(14;18)染色体易位，而且在慢性淋巴细胞白血病，急性淋巴母细胞白血病；小无核裂细胞淋巴瘤和弥漫性大细胞淋巴瘤以及部分何杰金氏病也存在t(14;18)染色体易位。bcl－2蛋白的过度表达，除滤泡性淋巴瘤外，在B或T细胞性弥漫性淋巴瘤以及小细胞性和大细胞性淋巴瘤，慢性淋巴细胞白血病，急性淋巴母细胞白血病，浆细胞瘤和何杰金氏病等病变中也存在[6]。

近年来发现非造血系统恶性肿瘤，如前列腺癌[7]，结肠腺癌[8]，小细胞和非小细胞肺癌[9,10]，鼻咽癌[11]，乳腺癌[12]，甲状腺癌[13]，神经母细胞瘤[14,15]1，等都存在bcl－2蛋白的表达，且不同类型的肿瘤或同一肿瘤的不同组织学类型，其bcl－2蛋白的表达有差异。如前列腺癌，乳腺癌bcl－2蛋白表达率高，肝癌bcl－2蛋白表达的结果不一。Zhao[16]报道37例肝细胞癌，5例有bcl－2蛋白表达。Cbarlotte[17]报道15例肝细胞癌均无bcl－2蛋白表达，而11例胆管细胞癌8例见bcl－2蛋白。Pilotti[18]研究甲状腺癌，未分化癌bcl－2蛋白表达率明显低于低分化癌。

2 bcl－2与肿瘤的发生

bcl－2蛋白具有抑制细胞凋落功能。实验发现，bcl－2转基因脾细胞寿命可达非转基因脾细胞寿命的500倍[19]。此外，受EB病毒感染的B淋巴细胞凋落被阻止，寿命明显延长。EB病毒的基因产物中有一种LMP蛋白(潜在膜蛋白)，可诱导bcl－2在B淋巴细胞中表达[19]。在白血病细胞中，bcl－2能够抑制皮质激素类[20]和抗癌药物[21]导致的凋落。在原始神经细胞，bcl－2能阻止撤除神经生长因子导

维普资讯 http://www.cqvip.com

致的凋落[22]。最近还观察到bcl－2能抑制野生型p53引起的凋落[23]。

约2/3的滤泡性淋巴瘤存在t(14;18)染色体易位，导致bcl－2蛋白过度表达，说明bcl－2异常表达对肿瘤的发生具有重要作用。但有资料提示bcl－2基因重排其自身并不能导致恶性变:PCR证明33%～54%增殖的淋巴组织和10%反应性淋巴结存在bcl－2基因重排;把异常的bcl－2基因导入EB病毒感染的淋巴细胞或转基因鼠中，能促进克隆基因的形成，却不足以形成肿瘤基因或产生完全转化了的细胞[8]。提示细胞恶性转化还需要其它因素。实验发现IL－3依赖性淋巴样或骨髓样细胞系在缺乏淋巴因子时，很快出现核质浓缩，阶梯样DNA图谱等特征性凋落死亡。但经逆转录病毒将bcl－2转入淋巴细胞后，缺乏IL－3培养基中的细胞仍存活而不发生凋落且处于细胞周期G_0期，直到其它致癌性遗传损伤如C－myc被激活时，才可导致肿瘤的产生[16]。说明bcl－2仅对这些细胞提供生存信号，延长其寿命，从而增加了肿瘤发生的机率。

3 bcl－2表达与其它癌基因和抑癌基因的关系

3.1 bcl－2与抑癌基因p53

野生型p53能导致凋落，bcl－2和突变型p53能抑制凋落，bcl－2和突变型p53的功能呈现出至少有部分一致。目前发现大多数肿瘤中突变型p53在缺乏野生型同源染色体时不能发挥作用，但对bcl－2的功能与野生型或突变型p53表达之间的关系了解甚少。近年来，有学者观察到bcl－2能够抑制野生型p53所触发的凋落[23]。这两种基因都与人类肿瘤有联系，但它们的致肿瘤途径仅有很少部分一致[24]。对非何杰金氏淋巴瘤[25]，前列腺癌[26]，乳腺癌[12,26]，甲状腺癌[18]，结肠腺癌[27]等的检测发现p53和bcl－2蛋白的表达呈相反关系。Haldar[28]实验发现MCF－7细胞过度表达一种突变型p53(mut175)，使bcl－2蛋白质和mRNA水平下降调节(down－regulation)，并经RNA分析证实，内源性bcl－2αmRNA减少是突变型p53过度表达的结果，显示突变型p53可通过抑制起始转录或改变mRNA的稳定性或加工过程而使bcl－2的表达下降调节。Miyashita等[29]通过转基因实验研究证实，bcl－2基因具有负应答(negative response)成分，通过它，p53可以直接或间接下降调节bcl－2基因的表达。Haldar等[26]研究未发现bcl－2基因的启动区有负应答成分，他提出这种负应答成分可能位于不同的区域，多见于bcl－2基因的5′端，或位于bcl－2基因的大内含子中，或位于RNA非翻译区，或p53介导的下降调节涉及到不同的机制。

bcl－2和p53具有相反的功能。正常的p53能导致细胞死亡，bcl－2抑制细胞凋亡。肿瘤组织中bcl－2和p53蛋白的表达呈相反关系，提示可能bcl－2和p53任何一者的表达异常就能导致肿瘤细胞生存的延长，并增加了其它癌基因如影响生长和增生的癌基因或肿瘤抑制基因突变异常的机会[19]。

3.2 bcl－2与C－myc基因

C－myc基因正常时位于染色体8q24。C－myc表达异常，广泛存在于人类肿瘤中，对肿瘤的发生具有重要作用。许多B细胞淋巴瘤发现bcl－2基因较活跃，和C－myc癌基因具协同作用。C－myc蛋白除能促进细胞增殖外，还能导致细胞凋亡[29－31]。Fanidi[31]通过鼠转基因实验发现，bcl－2蛋白的表达可以阻止C－myc诱发的细胞凋亡而不影响C－myc促进细胞增殖的功能，从而使细胞得以继续增殖，突变和致癌因子活化。

4 bcl－2表达与受体的关系

4.1 bcl－2与雌激素受体(ER)

Yoshinori[32]研究发现正常子宫内膜中bcl－2蛋白表达的变化与月经周期中子宫内膜雌孕激素受体的周期性变化相似。Doglioni[33]在乳腺癌发现bcl－2和雌激素受体在正常细胞和肿瘤细胞中都呈较强的正相关关系。Leek[12]发现80%bcl－2阳性的乳腺癌雌激素受体同时呈阳性，仅30%bcl－2阴性肿瘤雌激素受体呈阳性。以上均提示bcl－2蛋白表达可能受雌激素调节。然而，对雌激素调节bcl－2表达的机制尚未阐明。Gompel[34]认为bcl－2有转录后调节。bcl－2mRNA在3′末端有一个大的非编码区，他指出这种结构提示可能有通过稳定mRNA，特别是通过激素在此末端的潜在调节作用。另外，Adachi[35]提出在bcl－2启动基因中