维普资讯 http://www.cqvip.com

第19卷 第2期 重庆医科大学学报 Vol.19 No.2
1994 ACTA UNIVERSITATS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1994

癌基因，肿瘤标志物

161~164,168

癌基因及其表达产物——新一代肿瘤标志物

检验系 张 平* 鲍依稀** 康格非

R730.43

中图分类号 R730·43

癌症是现代社会中最常见的致死疾病之一，据统计在人群中每年新发病率约0.5%，在我国发病每年达500万人以上，在发达国家更为严重，占死亡率的20%以上，如美国，每年就有超过一百万个新癌症病例出现。由于多数患者是在出现临床症状后才就医，故其治疗效果很差，这也是癌症死亡率很高的原因之一。因此，癌症的早期诊断是癌症防治的关键所在。目前在临床实验室中较常见的癌症诊断方法是肿瘤标志物(Tumor Marker)的检测，当肿瘤发生后，一些肿瘤标志物会呈不同程度地升高，因而给癌症诊断提供一定的实验室依据。但是，由于这类肿瘤标志物与癌症并没有直接的因果关系，仅为癌症发生后所伴随出现的，一些肿瘤标志物不但出现时间晚，而且有时也出现在良性肿瘤，甚至在部分炎症病变中。因此，人们在继续使用这类肿瘤标志物的同时，正在寻找特异性和敏感性更高的新一代肿瘤标志物。癌基因及它们的表达产物正是在这样的背景下开始受到人们的重视，由于癌基因及其表达产物本身直接参与了癌症的发生和发展，有些甚至是细胞癌变的直接因素，因此，通过对这一类基因及产物的检测，将可能找到一种癌症早期诊断的方法。自80年代至90年代，有关癌基因的知识增长迅速，截至最近已知癌基因有60多种，本文则是基于所掌握的材料综述而成。

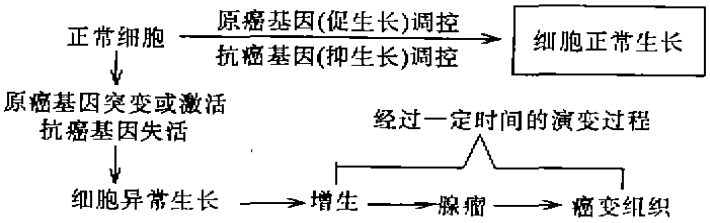
* 现在ARUP临床检验中心研究室(Salt Lake city, Utah, 84108,U. S. A)
** 85级本科毕业生 87届临床生化硕士研究生

癌变的机理

目前认为，正常细胞生长是严格地受到许多基因的调控，癌症实际上就是一些参与细胞生长调控的基因发生改变后所导致一系列病理变化的最终结局。与癌症发生、发展有关的调控基因主要有两类，一类是原癌基因，一类是抗癌基因。癌基因是一类其表达与正常细胞发生癌变休戚相关的DNA序列，是大基因群中的一个亚组，人们将存在于正常细胞基因组的癌基因称为原癌基因。具有抑制肿瘤形成的这类基因称为抑癌基因，当一些致癌因素作用细胞后，或者一些原癌基因突变为癌基因，或者一些抗癌基因功能丧失，其结果将是正常细胞失去控制，并逐渐演变成癌细胞。图1，简略地示意这些变化过程。

目前，有关原癌基因与抗癌基因参与癌变过程的机制，虽还不完全清楚，但已经有了一定的认识。下面就癌基因的分类，癌基因的激活机制，癌基因表达产物的功能及其"致癌作用"三个方面阐述癌变机理。

维普资讯 http://www.cqvip.com



癌基因的分类

根据癌基因的核苷酸序列编码，并参照其表达产物及其功能，目前可试将癌基因分为五大类。

1. 生长因子类(sis基因家族)，可分为病毒癌基因和脊椎动物细胞内分离得到的细胞癌基因。来源于类人猿肉瘤病毒称为V-sis，来源于人类细胞的第22号染色体基因称为C-sis.V-sis的基因表达产物P_{28}具有血小板生长因子(PDGF)功能[1]，可通过PDGF受体作用，刺激细胞的增殖。在肉瘤、胶质母细胞瘤中sis基因有较高表达。

2. 受体蛋白类(erb基因家族)包括erb-A、erb-B、fms、mas等。C-erb-A表达产物具有甲状腺素受体功能[2]，erb-B表达产物具有表皮生长因子受体功能(EGFR)，fms表达产物具有巨噬细胞集落刺激因子(csF-1)受体功能，mas表达产物有与乙酰胆碱受体和视紫红质类似的功能。

3. GTP结合蛋白类(ras基因家族)有来源于Havevy氏肉瘤病毒(H-ras)，Kirsten氏肉瘤病毒(K-ras)及人成神经母细胞瘤细胞株(N-ras)等多种，它们的基因表达产物P_{21}具有GTP酶活性，能调节CAMP水平。在结肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌及造血细胞恶性肿瘤中可见到ras基因的高度表达。

4. 酪氨酸蛋白激酶类(src基因家族)有src,yes, fes fps, fgr, ros, abl, fms mos, trk, neu等。它们具有类似的核苷酸序列编码以及具有氨基酸序列高度相似的基因表达产物酪氨酸磷酸化蛋白激酶。在各种白血病中出现src、fes, abl, mos过度表达，在绒癌、纤维肉瘤和畸胎瘤中有fms过度表达，neu在人乳腺癌中过度表达。

5. 核蛋白类(myc基因家族)有myc、myb、fos, B-lym, ski和P_{53}等。其基因表达产物是与转录调节有关的蛋白质，可影响、调控细胞分化生长的基因表达，在肺癌、结肠癌、Burkitt′淋巴瘤中有扩增的myc。

癌基因的激活机制

原癌基因和抑癌基因是所有细胞都存在的基因组份，并非肿瘤细胞所特有。正常情况下，它们的表达产物多是与细胞分化与增殖相关的活性蛋白或酶类，细胞癌变在基因水平上，一方面是癌基因的激活，另一方面是抑癌基因的失活。癌基因的激活途径有以下几种方式[3][4]：

1. 外来DNA，如病毒感染，插入所致原癌基因突变。如一些肿瘤病毒所致的淋巴瘤。

2. 某些因素所致的染色体重组即基因片断的易位与丢失。如白血病中发现异常染色体即第9号染色体的abl癌基因与第22号染色体上的bcr基因相互易位所致[5]。基因易位和丢失造成的染色体异常在实体瘤中相当普遍。

3. 基因异常扩增。如在神经母细胞瘤中的N-myc癌基因的变化。

4. 正常基因的点突变所致。点突变是指发生在基因某一密码子内的单碱基取代或顺序颠换。如在结肠癌中的ras癌基因的12，13，61位三个碱基发生变换，故61位产物既可是亮氨酸，也可是赖氨酸或精氨酸[6]。

有关抗癌基因失活的机制，主要有两种：

1. 基因缺失所致

维普资讯 http://www.cqvip.com

如在结肠癌中DCC抗癌基因的失活

2. 基因突变所致

如在乳腺癌中P^{53}的失活

近年来，越来越多的资料表明，一种癌基因或抗癌基因可能和多肿瘤的发生有关，而在同一种肿瘤中可以涉及多个癌基因或抑癌基因。如Dias等报导小儿横纹肌肉瘤(RMS)中发现N-ras,K-ras,N-myc等癌基因[7]。

癌基因表达产物的功能及其致癌作用

就肿瘤标志物而言，目前人们多集中在癌基因及其表达产物上，一般认为，癌基因被激活后，主要是通过其产物的表达进行"致癌"作用，按其功能来分，癌基因表达产物可分为四大类:(一)生长因子类(Growth Factors)(二)生长因子受体类(Growth Factor Receptors)(三)细胞内转导因子类(Intracellular Transducers)(四)核内转录因子类(Nuclear Transcription Factor)(详见表1)[8]。

为了便于理解癌基因表达产物的"致癌作用"。现以表达合成生长因子受体的erbB-2/neu癌基因为例[9]，正常neu原癌基因表达一个具有酪蛋白激酶活性的质膜受体，当其生长因子与受体结合后，其酪蛋白激酶被激活，从而启动第二信使(cAMP)系统，最后导致细胞生长分裂。但当其原癌基因突变成癌基因后，其癌基因erB-2所合成的膜受体中的缬氨酸变成谷氨酸，这种一个氨基酸的改变最后导致与生长因子相结合的受体结合位点缺失。这样，由erB-2癌基因表达的异常膜受体，即使没有生长因子相作用，其受体也处于"激活"状态，通过酪蛋白激酶作用和第二信使系统，其结果将使细胞生长分裂，但是由于这种细胞生长分裂作用是因异常膜受体本身"激活"所致，而不受生长因子调节，故细胞呈"失控"状态生长，逐渐演变成癌细胞。从上述可以看出，癌基因及其表达产物直接参与了癌症的发生、发展，故癌基因及其产物具有理想的肿瘤标志物性质。

表1 常见癌基因产物的功能及细胞定位

癌基因名列	表达产物的功能	细胞定位
Ⅰ生长因子类:		
sis	具有血小板源性生长因子功能(PDGF)胞质	胞 质
Ⅱ生长因子受体类:		
1)膜受体		
fms	具有巨噬细胞集落刺激因子(CSF-1)	细胞质膜
erbB	具有表皮生长因子受体功能(EGFR)	细胞质膜
erbB-2	类似表皮生长因子受体功能	细胞质膜
ros	类似胰岛素受体功能	细胞质膜
2)胞浆受体		
erbA	具有甲状腺素受体功能	细胞核内
Ⅲ细胞内转导因子类:		
src	具有蛋白激酶功能	细胞胞浆
yes	具有蛋白激酶功能	细胞胞浆
fps	具有蛋白激酶功能	细胞胞浆
Ⅳ核内转录因子类:		
jun	具有转录因子Ap,功能	细胞核
fos	具有转录因子Ap,功能	细胞核
myc	与转录调节有关的蛋白质	细胞核
P_{53}	与转录调节有关的蛋白质	细胞核

维普资讯 http://www.cqvip.com

癌基因及其表达产物的检测与应用前景

目前检测癌基因及其表达产物的方法有免疫组织化学法[10]、放射免疫法[11]、免疫印迹技术[12]、酶联免疫测定法(EIA)[13][14]、PCR探针技术[15]及HPLC[16]等方法。随着测定方法的日益改进，我们就能在早期发现癌基因及其表达产物，从而对癌症做出早期诊断，甚至可能在人群中筛选出携带癌基因的个体，制备癌基因及表达产物的单抗用于诊断和治疗肿瘤。目前在临床上应用较多的癌基因及表达产物有(一)表皮细胞生长因子受体(EGFR)(二)C-erbB-2癌基因(三)C-erbB-2癌蛋白(四)ras基因的表达产物P_{21}。其他的癌基因及表达产物的临床应用概况参见表2。

表2 部分癌基因及表达产物的临床应用

癌基因及表达产物名称	肿瘤诊断类型	临床应用价值
bcr/abl	慢性骨髓性白血病 急性淋巴性白血病	诊断、治疗鉴测
ras	胰腺癌、结肠癌、肺癌、白血病	诊断、预后判断
myc	Burkitt's淋巴瘤、结肠癌、肺癌	诊断、预后判断
C-erbB-2	乳腺癌、卵巢癌	预后判断、肿瘤亚型分类
rb	视网膜神经胶质瘤、骨瘤	诊断
P21ras	宫颈癌、结肠癌、肝癌、胃癌	诊断、预后判断
C-erbB-2癌蛋白	乳腺癌	
EGFR(表皮生长因子受体)	乳腺癌、神经胶质瘤、肺癌	诊断、预后判断
	膀胱癌、鳞癌、女性生殖系统肿瘤	诊断、预后判断
csF-1受体	肝癌	诊断

1．EGFR是一种转移膜受体的糖蛋白，分子量为17000，此糖蛋白的外部是生长因子的糖基，内部是酪氨酸特异蛋白激酶，通过一个23氨基酸肽链联接。在许多正常组织和肿瘤组织细胞上都能观察到EGFR的存在。在乳腺癌、神经母细胞瘤、肺癌、膀胱癌、鳞状细胞癌和女性生殖系统肿瘤中EGFR升高。另外，还发现浸润性膀胱癌比表浅性膀胱癌EGFR阳性率高，转移性乳癌EGFR也高。提示EGFR可作为诊断恶性肿瘤的良好指标，还可用于判别部份肿瘤的恶化程度。

2．C-erbB-2癌基因最初是在由乙基亚硝基脲引起的大鼠神经母细胞瘤细胞株中发现，又称neu或HER-2。此癌基因位于17号染色体q_{21}区带上，其表达产物具有类似EGFR的功能。在原发性乳腺癌和卵巢癌中有C-erbB-α的扩增，C-erbB-α基因的扩增常常提示预后差，如短期内的复发和低的存活率。

3．C-erbB-α癌蛋白是C-erbB-α基因的表达产物，它分为胞内、胞膜和胞外三个片段，它和EGFR非常相似。血清中C-erbB-α癌蛋白是C-erbB-α膜受体(P_{185})经水解后释放到血浆和血清中的胞外片段。从乳腺细胞中释放出的P_{185}胞外片段同乳癌的恶性程度有关，随着病人肿瘤组织erbB癌蛋白的升高，血清中可溶性的erbB癌蛋白也升高。因此，血清中可溶性C-erbB-α癌蛋白水平是癌症转移的指标，对癌症的预后具有重要的判断价值。

4．P_{21}是-ras基因的表达产物，分子量为21KD，表达的主要部位在恶性细胞胞浆。目前认为P_{21}可能同GTP结合蛋白一样，在细胞生长分化中起着至关重要的作用，若在质或量上发生改变可导致细胞的生长发育异常而恶变。已发现P_{21}在结肠癌、肝癌、胃癌、宫颈癌中明显升高，因此P_{21}可作为这些癌的标志物和判断预后的有效因子。

有人预计，在未来的几年里，癌基因及其表达产物将可能作为新一代肿瘤标志物进入临床检验实验室里，届时，一些癌症的早期诊断将会成为现实。

参 考 文 献

(下转168页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

系统对pH值要求严格，这就限制了部份药物的研究。目前，国内外利用上述体内、体外模型进行传统抗病毒药物[27]及中药的研究陆续有报道，而正因为体内外模型的差异，往往体外实验有效的抗病毒药物，作用于体内并不一定有效。如:Suramin在体外可抑制DNBV的DNA多聚酶，在鸭乙肝动物模型中仅有短暂性抑制DNA多聚酶的作用，而用于临床治疗未见类似作用，且可使凝血酶原时间延长和血清胆红素上升，似无临床使用价值[10]。

最后，细胞模型之间有差异。原代鸭肝细胞与转染细胞系统除了因种属来源不同造成的培养条件、细胞受体等的差异，更主要的是它们病毒复制方式及维持病毒复制的时间长短不同，2.2.15细胞可维持病毒复制达9个月以上，从这个意义讲，转染细胞更适于抗病毒药物筛选的研究。

结　语

目前，无论是动物模型还是细胞系统，尚无一种单独的模型可以准确复制出HBV感染的全部特征，但各模型之间的差异也是可以彼此弥补的。随着病毒分子生物学及分子免疫学的进展，人们正在从多个领域寻找抗病毒治疗的方法，将不断为寻找有效的抗病毒药物开拓新途径。

参考文献

1 朱万孚，等.北京医科大学学报.1987;19(4):223
2 童普庆，等.上海第二医科大学学报.1990;10(3):194
3 Mason W.S,et al.Virol.1983;131:375
4 Mason W.S,et al.In viral hepatitis and liver disease.1984;P443
5 Omata M,et al.Hepatology.1984;4:603
6 Fukuda R,et al.J.Med.Virol.1987;21:311
7 Mar ion P.L,et al.Hepatology.1987;7(4):724
8 Uchiad T,et al.Hepatology.1987;7(1):29
9 Freiman J. S, et al. Vira; Hepatitis and Live Disease.1988;P501
10 张定凤.乙型肝炎发病机理及临床 1992年(第一版)
11 Turkaspa,et al.J.Hepatology.3(suppl), S25(1986)
12 Tuttleman J,et al.J.Virol.1986;58(1):17
13 Uchiad T,et al.Hepatology.1988;8(3):760
14 Bishop N,et al.J.Med.Virol.1990;31:82
15 Fourel I,et al.Viral Hepatitis and Liver Disease.1988;P506
16 Sureal C,et al.Cell.1986;47:37
17 Tsurimoto T,et al.Proc.Natl.Acad.Sci. USA.1987;84:444
18 Sells M.A,et al.Proc.Natl.Acad.Sci. USA.1987;84:1005
19 Sells M.A,et al.J.Virol.1988;P2836
20 Gerber M.A,et al.Lab.Inv.1988;59(2):173
21 Acs G,et al.Proc.Natl.Acad.Sci. USA.1987;84:4641
22 Qu DI,et al.Viral Hepatitis and Liver Disease.1988;P503
23 Purk R.D,et al.J Virol.1988;62:649
24 Chisari F.V,et al.Proc.Natl.Acad.Sci. USA.1987;83:6909
25 Pugh J.et al.J.Virol.1987;61:1384
26 Pontisso P.et al.J.Virol.1989;63:1981
27 Civitico G,et al.J.Med.Virol.1990;31:90

(收稿日期　1993-09-28)

(上接164页)

1 Doolittle RT, et al. Science, 1983;221：275
2 Sap J, et al. Nature, 1986;324：635
3 Bishop JM, et al. cell, 1991;64：235
4 Knudon AG. Mutat Res, 1991;247(2)：185
5 Morgam GJ. Rec Prog Med. 1989;80：505
6 Seebung PN, et al. Nature,1984;312：71
7 Dias P. et al. J Ciln Pathol, 1990;43：888
8 Hunter J. Cell, 1991;64：249
9 Siamon DJ. et al. Science, 1989;244：707
10 Dykins R, et al. J Pathhol, 1991;163：105
11 Yasui W, et al. Cancer. Res, 1988; 48(1)：137
12 杨冬华，等.第三军医大学学报，1991;(6)：517
13 Jame T Wu, et al. Journal of Cilnical Laboratoty Analysis. 1993;7：31
14 Avril Nugent et al. Clin Chemistry. 1992;38：1421
15 蔡志明，等.中华小儿外科，1992;(5)：296

(收稿日期　1994-01-20)