DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.18.038

8(2), 109-111.
[4] Pisarska M D, Carson S A, Buster J E. Ectopic pregancy[J], Lancet, 1998, 351(9109): 1115-1120.
[5] 刘珠凤, 郎景和, 黄荣丽, 等. 氨甲喋呤单次肌内注射治疗异位妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(8): 490-492.
[6] 康 佳, 高 颖, 吴继玲, 等. 氨甲喋呤单次肌内注射治疗输卵管妊娠疗效分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 16(4): 218-220.
[7] 邱仙华, 辜荣飞, 方爱华, 等. 异位妊娠药物治疗的四种方法比较[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(5): 293-294.
[8] 张慧芳. 阴道B超引导下双腔取卵针穿刺注射小剂量MTX治疗异位妊娠61例[J]. 四川医学, 2002, 23(1): 92-93.
[9] 洪 卫, 郑飞云, 许云萍, 等. 宫腔镜下插管单次注射甲氨喋呤治疗异位妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(10): 634.
[10] 李小毛, 侯红瑛, 范建辉, 等. 输卵管妊娠放射介入治疗的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 16(12): 735-736.
[11] 李 强, 输卵管妊娠介入治疗的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17(9): 547-548.
[12] Korell M, Albrich W, Hepp H. Fertility after organ-preserving: surgery of ectopic pregnancy: results of a multicenter study[J]. Fertil Steril, 1997, 68(2): 220-223.
[13] Bouyer J, Job-spifa N, Pouly J L, *et al*. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study[J]. Bjog, 2000, 107(6): 714-721.
[14] 陈 华, 余宁珠. 电视腹腔镜治疗输卵管妊娠121例分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(7): 433-434.
[15] Graczykowski J W, Mishell D R Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy[J]. Obstet Gynecol, 1997, 89(1): 118-122.
[16] Graczykowski J W, Seifer D B. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 1999, 42(1): 9-22.

（编辑 陈聪连）

综述

文章编号: 1000-5404(2003)18-1676-02

Cyclin B_1 与肿瘤发生发展

Effects of cyclin B_1 on the genesis and development of neoplasm

张 雷 综述, 张才全 审校 （重庆医科大学附属第一医院普通外科, 重庆 400016）

近年研究表明细胞周期与细胞癌变已不再是人们所认为的两个分割的细胞事件。在细胞发生恶性转化过程中, 除了癌基因/抑癌基因的正负调节失控外, 细胞周期调控因子也是参与癌变过程的调节位点。肿瘤的发生、发展和恶变与细胞周期的调控失调密切相关。参与细胞周期调控的因子主要有: 细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinase, CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(Cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI)。根据分子结构, 生物学特性的不同, 已知的细胞周期蛋白(Cyclin)有10类: CyclinA、B、C、D、E、F、G、H、I及J, 各个亚型共15种。在这些周期蛋白内部都有100~150个氨基酸的保守区, 称为细胞周期蛋白盒, 能与CDK结合来调节细胞周期的进程。研究表明: Cyclin B_1 在多种肿瘤中表达异常, 且与其生物学行为相关。作者结合相关研究就Cyclin B_1 在肿瘤发生、发展中作用作一综述。

1 B型细胞周期蛋白与细胞周期

Cyclin B分为6个亚型, 称为Cyclin B_{1-6}, 在S期开始表达, 在G_2/M时达到峰值, 到有丝分裂中期向后期转换时消失。

真核细胞周期是由激活的各种蛋白复合物启动的一系列细胞活动, 如DNA复制、核膜分解、纺锤体形成和染色体分离, 成为M期→G_1期→S期→G_2期→M期循环(另外还有G_0期), 并通过复杂的信号传递反馈调控保证各个步骤准确有序的完成。细胞分裂就是DNA复制和有丝分裂的结果, 这两个事件的起始是由一类CDK[1]所调控, CDK是由一个Cyclin调节亚基和Cdc2家族的催化亚基组成, 在这些不同的Cyclin/cdk复合物中, D_1/CDK_4 和 B_1/Cdc2特别重要, 因为前者调控G_1/S, 对DNA的合成起作用; 后者是G_2/M检查点的监督机制, 对于有丝分裂相当关键。胞外的信号, 促有丝分裂生长因子与特异受体结合后经过整合处理最终作用于CDKS。正常细胞周期有监控系统可以发现周期中的"错误", 通过负反馈机制终止进程, 确保在恢复细胞周期之前将"错误"纠正, 这些调控被认为发生在细胞周期的"检查点"。有学者以聚合酶联反应和原位杂交技术研究酵母菌的行为, 发现Cyclin B_1 在诱导其有丝分裂中起关键作用, 而不是Cyclin B_{2-6}。Pines等用细胞培养等方法证明, Cyclin B_1 在与Cdc2结合形成的复合物激活后, 可以使细胞从G_1/S期进入G_2/M期。Cyclin B_1/Cdc2的复合物使染色体浓缩、核膜破裂, 并形成纺锤体, 开始有丝分裂。据报道[2,3], 在结直肠癌中, 芹黄素、灰黄霉素等药物能诱导细胞凋亡均是作用于Cyclin B_1/Cdc2, 使G_2/M期延迟, 细胞生长抑制。而在肝细胞肝癌中, Cyclin B_1/Cdc2的过表达则预示着肿瘤的复发[4]。

2 Cyclin B_1 与肿瘤的发生发展

细胞在组织中有3种选择: 生长分裂, 维持休眠状态, 或因细胞凋亡而死去。肿瘤的出现, 既是不适当的生长和分裂, 也是当该凋亡时未死去的结果。

G_2/M阶段, Cyclin B_1 和Cdc2形成MPF(Mitosis promoting fac-

作者简介: 张 雷(1974-), 男, 重庆市人, 硕士研究生, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。电话: (023)67734900
收稿日期: 2003-03-08; 修回日期: 2003-06-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

tor，促有丝分裂因子）。在 Cyclin B_1 的诱导下，Cdc2 的激活酶-CAK（主要由 CDK7 和 Cyclin H 组成）将其磷酸化，进而 Cdc2 又经历了有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的 Wee1/Mik 1 的失活的磷酸化。在 G_2/M 期过渡时，磷酸化酶 CDC25c 去除使 Cdc2 失活的磷酸化，形成有蛋白激酶活性的 Cdc2。激活的 Cyclin B_1/Cdc2 能磷酸化 CDC25c 来促进 Cyclin B_1/Cdc2 的磷酸化，进而一个 Cyclin B_1/Cdc2/CDC25c 自动连锁式反馈环形成了，导致了 MPF 在激酶活性上的突然的爆发式的增加。Cyclin B_1 引导 Cdc2 在 M 期启动时到达相应的底物发挥激酶的作用，从而驱动细胞进入并通过 M 期。

一些学者在乳腺癌、胃癌、肠癌的研究中发现普遍存在 G_2/M 期调控因子 Cyclin B_1 和 Cdc2 表达的异常，但其机制还不清楚。Willim 和 Khandan 报道在 G_2 期时恶性细胞的 Cyclin B_1 和 Cdc2 的 mRNA 的表达水平比在正常细胞的表达水平高 10 倍以上且稳定性增强[5]。在恶性细胞进入 S 期和 G_2 期时，Cyclin B_1 和 Cdc2 过表达并积累，形成过多的 MPF，在活性和功能异常的 Wee1/Mik 1、CAK 和 CDC25c 自动连锁式反馈环[6] 而激活肿瘤细胞中的过表达的 MPF 复合物，其高水平表达能触发并通过恶性细胞有缺陷的 G_2/M 期“检查点”而引发核内重要蛋白结构的改变，进入 M 期，使遗传不稳定性因素固定在增殖的细胞中，同时 Cdc2 激酶触发的泛素依赖性的 Cyclin B_1 降解和 Cdc2 自身失活的异常亦促进恶性细胞的发生发展。

已有文献报道，在脑星形细胞瘤、宫颈癌、肺癌、胃淋巴瘤、食道鳞癌、喉鳞癌、舌鳞癌[7~13] 等肿瘤中，Cyclin B_1 都出现高表达，促进生长控制的缺失，肿瘤的进展，且不同程度的与其恶性生物学行为有关系。

另据 Huang 等[14] 用细胞培养的方法证明，紫杉醇诱导鼻咽癌细胞的凋亡中，MAD2 和 Cyclin B_1/Cdc2 的激活是关键的事件，异常的 Cyclin B_1/Cdc2 的激活可以加速有丝分裂前中期的进程，但是 MAD2 的激活却使细胞一直处于中期，这种情况下，细胞进入了一个“有丝分裂的灾难”，最终导致细胞的凋亡。

Cyclin B_1 可能还通过其他的机制作用于肿瘤，Sarafan-Vasseur[15] 等用细胞培养、基因组分析的方法，表明 Cyclin B_1 的过度表达通过不同的机制，改变了染色体纺锤体检查点，造成了染色体的不稳定，导致其异常分裂，促进肿瘤的发生发展。其机制尚待进一步研究。

3　B_1 型周期蛋白与抑癌基因

P53 是一个公认经典的抑癌基因，它的功能主要是参与细胞周期调控、DNA 损伤的修复及细胞凋亡过程。Yu 等[16] 用细胞培养方法研究发现，野生型 P53 阳性表达的细胞株 Cyclin B_1 表达正常，而阴性表达的细胞株，Cyclin B_1 过度表达，而且此种阴性表达的细胞株当重组了野生型 P53 后，Cyclin B_1 的表达也恢复正常。这说明野生型 P53 在一定程度上抑制肿瘤的作用是通过纠正 Cyclin B_1 的异常表达而实现的。另外，Manni 等[17] 的研究也发现，Mxi1（mad 家族成员）在人脑胶质瘤中作为一种抑制基因是通过下调 Cyclin B_1 的表达来起作用。在一种新的抗癌因子 XK469 的机制的研究中，Lin 等[18] 证明，和其它的抗癌因子不同，XK469 不能激活某些酶的活性，也不能诱导细胞的凋亡。它独特的作用机制是可以作为一种特异的细胞周期阶段性的抑制因子，抑制 Cyclin B_1 的普遍蛋白化和其在 M 早期时的积聚。

4　结束语

综上所述，Cyclin B_1 是作用于 G_2/M 期的重要周期蛋白，可以促进 G_2/M 期转换而加速细胞周期进程。随着正常细胞周期和肿瘤细胞周期的深入研究，可以认为 Cyclin B_1 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展相关，是一个极好的肿瘤标志物，对肿瘤的恶性生物学行为，及肿瘤的预后有意义。深入研究 Cyclin B_1 不仅有助于揭示肿瘤的发生机制，并可为肿瘤的防治提供一个新的视点。

关键词：Cyclin B_1；肿瘤；细胞周期
中图法分类号：R730.231　　文献标识码：A

参考文献：

[1] Kawamoto H, Koizumi H, Uchikoshi T. Expression of the G_2-M checkpoint regulators cyclinB$_1$ and cdc2 in nonmalignant and malignant human breast lesions: immunocytochemical and quantitative image analyses[J]. Am J Pathol, 1997, 150(1): 15－23.

[2] Wang W, Heideman L, Chung C S, *et al*. Cell-cycle arrest at G_2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines[J]. Mol Carcinog, 2000, 28(2): 102－110.

[3] Ho Y S, Duh J S, Jeng J H, *et al*. Griseofulvin potentiates antitumorigenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G_2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells[J]. Int J Cancer, 2001, 91(3): 393－401.

[4] Ito Y, Takeda T, Sakon M, *et al*. Expression and prognostic role of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2000, 59(1): 68－74.

[5] Kaufmann W K, Paules R S. DNA damage and cell cycle checkpoints[J]. FASEB J, 1996, 10(2): 238－247.

[6] Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer. Ⅱ: cyclinD and CDK inhibitors come of age[J]. Cell, 1994, 79(4): 573－582.

[7] Badie C, Bourhis J, Sobczak-Thepot J, *et al*. p53-dependent G_2 arrest associated with a decrease in cyclins A2 and B1 levels in a human carcinoma cell line[J]. Br J Cancer, 2000, 82(3): 642－650.

[8] Southern S A, McDicken I W, Herrington C S. Evidence for keratinocyte immortalization in high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix infected with high-risk human papillomaviruses[J]. Lab Invest, 2000, 80(4): 539－544.

[9] Soria J C, Jang S J, Khuri F R, *et al*. Overexpression of cyclin B1 in early-stage non-small cell lung cancer and its clinical implication[J]. Cancer Res, 2000, 60(15): 4000－4004.

[10] Banerjee S K, Weston A P, Zoubine M N, *et al*. Expression of cdc2 and cyclin B_1 in Helicobacter pylori-associated gastric MALT and MALT lymphoma: relationship to cell death, proliferation, and transformation[J]. Am J Pathol, 2000, 156(1): 217－225.

[11] Nozoe T, Korenaga D, Kabashima A, *et al*. Significance of cyclin B1 expression as an independent prognostic indicator of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3): 817－822.

[12] Dong Y, Sui L, Watanabe Y, *et al*. Clinical relevance of cyclin B1 over-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2002, 177(1): 13—19.

[13] Hassan K A, El-Naggar A K, Soria J C, *et al*. Clinical significance of cyclin B1 protein expression in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(8): 2458—2462.

[14] Huang T S, Shu C H, Chao Y, *et al*. Activation of MAD2 checkprotein and persistence of cyclin B1/CDC2 activity associate with paclitaxel-induced apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Apoptosis, 2000, 5(3): 235—241.

[15] Sarafan-Vasseur N, Lamy A, Bourguignon J, *et al*. Overexpression of B-type cyclins alters chromosomal segregation[J]. Oncogene, 2002, 21(13): 2051—2057.

[16] Yu M, Zhan Q, Finn O J. Immune recognition of cyclin B1 as a tumor antigen is a result of its overexpression in human tumors that is caused by non-functional p53[J]. Mol Immunol, 2002, 38(12—13): 981-987.

[17] Manni I, Tunici P, Cirenei N, *et al*. Mxi1 inhibits the proliferation of U87 glioma cells through down-regulation of cyclin B1 gene expression[J]. Br J Cancer, 2002, 86(3): 477—484.

[18] Lin H, Liu X Y, Subramanian B, *et al*. Mitotic arrest induced by XK469, a novel antitumor agent, is correlated with the inhibition of cyclin B1 ubiquitination[J]. Int J Cancer, 2002, 97(1): 121—128.

（编辑 薛国文）

综述

文章编号：1000-5404(2003)18-1678-03

低氧与应激蛋白研究进展

Advances in the researches of hypoxia and stress reaction protein

胡宗海 综述，胡 娟 审校 （第三军医大学成都军医学院军事医学教研室，成都 610083）

无论单细胞生物还是多细胞生物，应激都是一种重要的对外界环境的一种适应性反应。应激反应使机体产生一些非特异性的产物，即应激蛋白（Stress response proteins, SRP），对于机体适应外界环境起到重要的保护作用，其结构具高度的保守性。应激蛋白的分类也未统一，有学者把它分为热休克蛋白（Heat shock proteins, HSP）、糖调蛋白（Glucose-regulated proteins, GRP）及泛素（Ubiquitin）。其分子量为（8～110）×10^3[1]。但有的学者把糖调蛋白和泛素都归为热休克蛋白家族，因而应激蛋白与热休克蛋白这两个词在一些文章中经常互换[2]。

1 热休克蛋白

HSP是应激蛋白中研究得较为深入的一大类应激蛋白，因最先发现于热应激反应，故而命名热休克蛋白，此后发现缺血、缺氧也可诱导HSP的合成。热休克蛋白又叫HSPs超家族，包括在各种生物体内大量不同分子量的HSP：HSP110、HSP90、HSP70、HSP60，以及分子量在16×10^3～40×10^3的一组小HSP。HSP不仅作为机体的自我保护机制参与应激反应，还有极为重要的生理意义。大致包括如下功能：①HSP作为分子伴侣与新生未折叠、错折叠或聚集的蛋白质相结合，使某些蛋白质聚集物解离，加速正确的肽链折叠和重折叠，维持某些蛋白质的伸展状态以利其跨膜转运，在线粒体、内质网等不同区域内发挥作用。同时还促进某些变性蛋白质的降解和清除，重新激活某些酶的活性，以维持细胞的功能和生存。②HSP参与细胞的周期调控、胞内信号转导和凋亡等重要过程[3]。③HSP可以成为肿瘤或感染性疾病中的免疫优势抗原激发宿主的免疫反应，肿瘤组织中提取的HSP90-peptide复合物可激活携带该肿瘤的个体的$CD8^+$细胞毒性T细胞而产生抗瘤作用[4]。④组成细胞核及胞浆内的骨架结构，具有支持作用。⑤增加细胞内糖原储存能力。HSP所具有的以上这些功能会增加机体对于低氧所造成的不利环境而产生适应性。

HSP70家族是研究得较为深入的一组热休克蛋白家族，这一家族中有众多成员，其分子量约为70×10^3的高度保守的且具有微弱ATP酶活性的分子，主要有两个结构域：N端的ATP结构域和C端的多肽结合结构域。HSP70是HSP家族中最丰富的一种，其与细胞的抗损伤至关重要，在细胞生命活动中蛋白质的跨膜运输、折叠、解离、降解和立体构象的维持、改建及修复过程中均起着重要作用，属于分子伴侣蛋白，另外在蛋白质的分解代谢中也起着重要的作用[5]。Yu等[6]人发现用2-去氧葡糖饲养的老鼠会提高HSP70由缺血而引起缺氧时的表达量，从而增强机体对低氧的保护作用。

血红素加氧酶-1（Heme oxygenase-1, HO-1）是HO的一种同工酶，由于它与HSP70和应激蛋白P32结构类似，所以有人将HO-1归入HSP家族，称为HSP32。HO-1为诱导型，主要分布于脾、肝脏、骨髓等单核巨噬细胞系统，组织含量依次为肺＞肝＞脑＞心，其中脾脏内HO-1活性最高。人HO-1基因大约14 kb，含4个内含子和5个外显子，288个氨基酸残基、分子量为32 kD的蛋白，而大鼠HO-1则含289个氨基酸残基，二者同源性高达80%，表明HO-1基因高度保守。在其5′-UTR含有抗氧化反应元件、金属反应元件和c-myc/max异二聚体、活化蛋白、热休克因子、NF-κB等结合位点[7]，因此，多种刺激都可诱导其产生。Ryter等[8]发现在低氧8 h后及在丝裂原活化的蛋白激酶（Mitogen activated protein kinase, MAPK）信号作用下，鼠肺动脉内皮细胞HO-1mRNA即有表达。Grabellus等[9]发现心衰病人心肌细胞内有大量的HO-1表达，另外内皮细胞及成纤维细胞内也有表达，与正常人心脏组织内的含量有明显升高。体外实验中用新

作者简介：胡宗海（1971—），男，四川省仁寿县人，硕士研究生，主要从事低氧免疫方面的研究，发表论文5篇。电话：(028)86579134

收稿日期：2002-11-05；修回日期：2002-12-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net