路如蛋白激酶C依赖性通路,将有待进一步研究。

参考文献:

[1] Nawa H, Hirose T, Tahashini H, *et al*. Neucleotide sequence of cloned cDNAs for two types of borine brain substance P precursor[J]. Nature, 1983, 306(5938):32-36.
[2] Hoover D B, Yingzi Chang, Hancock J C. Characterization of responses to neurokinin A in the isolated perfused guinea pig heart[J]. Am J Physiol, 1998, 275 (6 Pt 2): R1803-R1811.
[3] 成 敏,杨俐萍,魏振宇,等. K物质对离体大鼠心脏功能的影响[J]. 遵义医学院学报, 2001, 24(6):485-487.
[4] Brodde O E, Michel M C, Zerkowski H R. Signal transduction mechanisms controlling cardiac contractility and their alterations in chronic heart failure [J]. Cardiovasc Res, 1995, 30(4):570-584.
[5] Kao J P, Harootunian A T, Tsien R Y. Photochemically generated cytosolic calcium pulses and their detection by fluo-3[J]. J Biol Chem, 1989, 264 (14):817-819.
[6] Gromdordy B M, Frossard N, Rhoden K J, *et al*. Tachykinin-induced phosphoinositide breakdown in airway smooth muscle and epthelium: relationship to contraction[J]. Mol Pharmacol, 1988, 33(5):515-519.
[7] Watson S, Arikinstall S. The G-proetin linked receptor factsbook: Tachykinins[M]. London: Academic Press, 1994. 266-267.
[8] 方 芳,张 放,刘景生. 胞浆内信息传递及第二信使[A]. 见:刘景生主编. 细胞信息与调控[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998. 183-190.

(编辑 冷怀明)

文章编号:1000-5404(2003)09-0769-01

个案与短篇

c-myc、bcl-2在原发性肝癌中表达的观察与分析

Expressions of c-myc and bcl-2 in primary hepatocellular carcinoma and their clinical values

余昌中[1],应大君[1],林 晨[2],郑树国[3],马宽生[3] ([1]第三军医大学基础医学部解剖学教研室,国家教育部生物力学与组织工程学重点实验室力学研究室,重庆 400038;[2]中国医学科学院肿瘤研究所,北京 100021;[3]第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展与原癌基因的异常激活密切相关。原癌基因*c-myc*、*bcl-2*在肝癌发生中起重要作用[1,2]。本研究采用免疫组化法检测两种癌基因在肝癌组织中表达,探讨二者在肝癌发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 组织来源

1997年12月至1998年11月间行肝癌根治性切除临床资料完整的肝癌石蜡标本38例(我校附属西南医院病理学研究所提供)。癌周组织为距癌边缘2.0 cm以上部位的肝组织,5例正常肝组织取自粉碎性肝外伤者。

1.2 临床资料

38例病人中男32例,女6例,年龄26~65岁,平均46.6岁,HBsAg阳性者占84.27%,伴有肝硬化者占73.9%,AFP≥31 μg/L者占71%,肿瘤直径≥5 cm者占68.9%,包膜完整者占42.1%,包膜不完整者占47.4%,无包膜者占10.5%,门脉有癌栓者占31.6%,肝内有转移者占22.2%。临床TNM分期按国际抗癌联盟标准(1987),其中Ⅰ期2例,Ⅱ期12例,Ⅲ期21例,Ⅳ期3例。病理分级按Edmondson-steiner肝细胞癌分级标准(1956),其中Ⅰ级2例,Ⅱ级11例,Ⅲ级19例,Ⅳ级6例。

1.3 免疫组化染色

兔抗人c-myc单克隆抗体(9E/11)及bcl-2单克隆抗体(100/D5),美国Maxim Biotech, Inc.产品,链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶免疫组化染色超敏试剂盒(UltraSensitiveTMS-P kit)购自福州迈新公司。具体操作按说明书进行。每批标本染色均设阴性片作对照。

1.4 结果判断与统计学处理

高倍镜下阳性染色细胞大于10%判断为阳性。采用配对资料t检验。

2 结果

2.1 c-myc、bcl-2在不同肝组织中的表达

肝癌组织、癌周组织中c-myc蛋白阳性表达率较高(分别为63.1%、57.9%),癌组织中c-myc、bcl-2蛋白均表达者占13.1%。正常肝组织中c-myc、bcl-2蛋白表达均为阴性。

2.2 c-myc、bcl-2在肝癌中的表达与临床多因素之间的关系

c-myc、bcl-2在肝癌中均表达者发生在高病理分级的病人中。c-myc蛋白阳性表达与高病理分级、肿瘤无纤维包膜、血清HBsAg阳性、合并肝硬化及临床TNM分期密切相关($P<0.05$),c-myc、bcl-2的表达与病人性别、年龄、血清AFP、肿瘤大小及有无门静脉癌栓无关($P>0.05$)。

作者简介:余昌中(1965-),男,河南省潢川县人,博士,主治医师,主要从事胆结石形成原因及肝癌治疗方面的研究,发表论文10余篇,现在北京军区总医院肝胆外科。电话:(023)68752225

收稿日期:2001-11-06;修回日期:2002-06-29

(下转773页)

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

胞凋亡率、$SERCA_{2a}$活性无明显影响, 卡维地洛可以剂量依赖地降低心肌细胞凋亡率, 使 $SERCA_{2a}$活性增加。相关分析结果显示 $SERCA_{2a}$ 活性与 $+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$ 显著正相关; $SERCA_{2a}$活性与心肌细胞凋亡率显著负相关。表明 $SERCA_{2a}$活性降低可能是心功能不全心肌收缩和舒张功能障碍的重要原因。$SERCA_{2a}$ 活性降低, 一方面引起肌浆网 Ca^{2+} 摄取速度减慢和摄取量减少, 导致心肌舒张缓慢和舒张不完全; 另一方面导致肌浆网囊内贮存 Ca^{2+} 水平下降, 影响肌浆网钙释放通道的活性, 导致心肌兴奋-收缩偶联障碍, 心肌收缩功能降低[9,10]。细胞凋亡引起心肌细胞数量减少是心力衰竭的重要病理机制之一。压力和容量负荷过重、缺血缺氧、神经内分泌过度激活使儿茶酚胺和血管紧张素-Ⅱ 等增高、某些细胞因子如 TNF-α 产生增多、氧化损伤、线粒体损伤等心力衰竭的病理因素均参与心肌细胞凋亡机制[5,6]。本实验结果表明 $SERCA_{2a}$活性降低可能参与慢性心功能不全心肌细胞凋亡调节机制。舒张期 Ca^{2+} 浓度长期维持较高水平, 导致心肌细胞内钙稳态失衡, 线粒体和细胞核摄取胞浆内 Ca^{2+} 代偿性增加, 一方面可能直接激活内源性核酸酶, 降解 DNA; 另一方面可能导致线粒体呼吸链功能下降, 影响心肌能量代谢[5,6]; 肌浆网钙摄取功能障碍导致细胞内钙稳态失衡还可能通过影响凋亡调控基因表达等机制诱导心肌细胞凋亡[7-11]。本实验结果表明, 增加 $SERCA_{2a}$活性, 可能是卡维地洛改善心肌舒缩功能的重要机制; $SERCA_{2a}$活性异常, 参与心功能不全心肌细胞凋亡的调节; 增加 $SERCA_{2a}$活性, 从而抑制心肌细胞凋亡, 可能是卡维地洛治疗心力衰竭的重要机制之一。卡维地洛增加 $SERCA_{2a}$活性和抑制心肌细胞凋亡的效应与 α_1-受体阻滞作用无关, 可能与其有效抑制神经内分泌激活及强力抗氧化等作用有关。

参考文献:

[1] Packer M, Bristow M R, Cohn J N, *et al*. For the US carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 1996, 334(21): 1349-1355.

[2] MERIT-HF study group. Effect of metroprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF)[J]. Lancet, 1999, 353(9196): 2001-2007.

[3] Kim Y K, Kim S J, Kramer C M, *et al*. Altered excitation-contraction coupling in myocytes from remodeled myocardium after chronic myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardial, 2002, 34(1): 63-73.

[4] 耿召华, 李隆贵, 黄　坚, 等. 培哚普利对慢性心功能不全大鼠心肌肌心网 Ca^{2+}泵功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(9): 875-878.

[5] Hasegawa K, Iwai-Kanai E, Sasayama S. Neurohormonal regulation of myocardial cell apoptosis during the development of heart failure[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(1): 11-18.

[6] Singh K, Communal C, Sawyer D B, *et al*. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis[J]. Cardiovasc Res, 2000, 45(3): 713-719.

[7] Drexler H, Depenbusch J W, Truog A G, *et al*. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction)[J]. Circulation, 1985, 71(6): 1260-1270.

[8] Afzal N, Dhalla N S. Different changes in left and right ventricular SR calcium transport in congestive heart failure[J]. Am J Physiol, 1992, 262(4): H868-H874.

[9] Houser S R, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2000, 32(9): 1595-1607.

[10] 耿召华, 李隆贵, 黄　坚, 等. 培哚普利对心衰大鼠心肌肌浆网 Ca^{2+}泵活性和 Ca^{2+}释放通道密度的影响[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(12): 1145-1147.

[11] De Windt L J, Lim H W, Taigen T, *et al*. Calcineurin-mediated hypertrophy protects cardiomyocytes from apoptosis *in vitro* and *vivo*: an apoptosis-independent model of dilated heart failure[J]. Circ Res, 2000, 86(3): 255-263.

(编辑　刘洪娥)

(上接 769 页)

3　讨论

有报道显示, 外周血 HBsAg 阳性的检出率同 PCR 检测肝组织中 HBV DNA 的阳性率相一致, 能够作为判断肝硬化病人肝细胞感染 HBV 的指标。本研究结果显示, 血清 HBsAg 阳性、合并肝硬化病人肝癌组织中 c-myc 蛋白阳性表达增加($P<0.05$)支持这种论断[3]。同文献[3]报道的多数研究结果一致, 在肿瘤无纤维包膜、肝癌细胞分化低及临床 TNM 分期高的 HCC 中 c-myc 蛋白表达增加。有作者研究证实 *c-myc* 癌基因被激活, c-myc 蛋白增加, 对抗 Mad 蛋白的细胞周期正调控作用而引起细胞周期改变[4]; 与 Max 蛋白结合, 激活相应靶基因的转录, 细胞向非功能, 原始方向发展, 细胞分化异常, 分化低, 恶性程度高, 肿瘤生长发展快, 多数肿瘤无纤维包膜或纤维包膜不完整。同时也说明, HCC 中 c-myc 蛋白的高表达, 预示着肿瘤恶性程度高。本组实验结果显示 bcl-2 蛋白的表达均发生在高病理分级的癌组织中, 与 c-myc 蛋白的高表达同步, 提示二者可能具有一定的协同致癌性, 导致肝细胞向永生化方向发展, 细胞分化更低, 肿瘤恶性程度更高。

关键词: 肝细胞癌; 原癌基因; 免疫组织化学
中图法分类号: R730.23; R735.7　文献标识码: B

参考文献:

[1] Kawate S, Fukusato T, Ohwada S, *et al*. Amplification of c-myc in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathologic features, proliferative activity and p53 overexpression[J]. Oncology, 1999, 57(2): 157-163.

[2] Zhao M, Zhang N X, Economou M, *et al*. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in liver lesions: bcl-2 protein is expressed in hepatocellular carcinomas but not in liver cell dysplasia[J]. Histopathology, 1994, 25(3): 237-245.

[3] 蔡德巍, 高长泽, 王能进, 等. *c-myc* 基因和 P53 蛋白在肝细胞癌中的表达[J]. 中华病理学杂志, 1994, 23(2): 100-103.

[4] Zhao H, Xu Y H. Mad-overexpression down regulates the malignant growth and p53 mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma BEL-7404 cells[J]. Cell Res, 1999, 9(1): 51-59.

(编辑　陈聪连)

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