

*bcl-2*基因在消化道肿瘤研究中的应用

牟兆新, 侯振江

牟兆新, 侯振江, 沧州高等医学专科学校 河北省沧州市 061001
通讯作者: 牟兆新, 061001, 河北省沧州市, 沧州高等医学专科学校.
收稿日期: 2004-11-12 接受日期: 2005-04-08

摘要

bcl-2 基因是被发现的第一个抑制细胞凋亡的基因, 对各种原因引起的细胞凋亡具有抑制作用, 可导致 DNA 受损的细胞持续生存, 突变产物聚集. 其表达可增加细胞对多种促凋亡因素的抵抗性, 在细胞的程序化死亡中起着非常重要的作用. *bcl-2* 基因编码的蛋白质主要分布于线粒体、核膜及内质网上, 不影响细胞的增殖, 可通过抵抗细胞凋亡, 延长细胞的寿命, 促进细胞生存, 从而使肿瘤发生发展. 近年来研究发现, *bcl-2* 基因在食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌的发生发展中起重要作用.

牟兆新, 侯振江. *bcl-2* 基因在消化道肿瘤研究中的应用. 世界华人消化杂志 2005;13(10):1216-1218
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1216.asp>

0 引言

bcl-2 基因是 Tsujimoto *et al* 从 B 细胞滤泡性淋巴瘤细胞中分离出来的一种原癌基因, 为编码 26 kd 的蛋白质, 是 *bcl-2* 家族中最重要和具有代表性的基因, 其家族的主要成员包括两大类: 抑制细胞凋亡的有 *bcl-2*、*bcl-x1*、*mcl-1*; 促进细胞凋亡的有 *bax*、*bad*、*bcl-xs*^[1]. *Bax* 是一种与 *Bcl-2* 的相关蛋白, 与 *Bcl-2* 有 21% 的同源性, 其作用与 *Bcl-2* 相反, 能加速细胞凋亡. *bcl-2* 家族调节细胞凋亡涉及多种因素的参与, 其家族蛋白间通过独立和相互作用, 激活或抑制细胞凋亡的信号传导途径而调节细胞凋亡. 当 *bcl-2* 基因表达增高时, 细胞存活期延长, 不断增殖促进肿瘤形成. 本文就 *bcl-2* 在消化道肿瘤研究中的应用概述如下.

1 食管鳞癌

bcl-2 是调控细胞程序性死亡的基因, 控制着细胞的生长、分化、增殖和死亡. 有资料表明, *bcl-2* 表达与食管鳞癌的 pT 分类 ($P = 0.043$) 和组织学分级 ($P = 0.001$) 有关, 与食管鳞癌的生存呈负相关 ($P = 0.03$). *bcl-2* 表达与食管腺癌的的分级也明显相关 ($P = 0.03$), *bcl-2* 阳性者预后明显好于阴性者, *bcl-2* 表达降低可以促使 Barrett 食管黏膜转化为腺癌^[2]. 因此, *bcl-2* 是食管癌的预后因素.

2 胃癌

正常胃黏膜中 *bcl-2* 表达极少, 在肠化生和非典型增生组织中表达增强, 而胃癌的 *bcl-2* 表达紊乱. 国外研究显示, 重度不典型增生及合并肠化生的萎缩性胃炎 *bcl-2* 基因表达增高, 胃癌组织 *bcl-2* 表达阳性率为 72%, 且肠型胃癌显著高于胃型胃癌, 说明 *bcl-2* 在胃癌的早期和表型分化方面起着重要作用. 由于两型胃癌的发生机制有所不同, 故可为胃癌的病理分型提供依据. Muller *et al*^[3] 对 413 例胃癌标本进行免疫组化分析, 结果有 47 例 *bcl-2* 表达阳性, 95% 的 *bcl-2* 阳性胃癌为肠型胃癌, 所有弥散型胃癌和印戒细胞癌 *bcl-2* 表达均阴性. 周晓东 *et al*^[4] 报道, 胃癌 *bcl-2* 的阳性率为 60.0%, 且肠型与胃型胃癌之间无显著性差异, 提示 *bcl-2* 高表达在两型胃癌的发生中均起重要作用. 李雪莉 *et al*^[5] 发现 *bcl-2* 高表达多见于高分化腺癌, 其表达变化与分化程度显著相关, 而胃癌其他生物学行为无明显影响. 另有研究发现, 高、中度分化的肿瘤与低分化相比, 淋巴结未受侵犯者与有淋巴结转移者相比, *bcl-2* 常呈阳性表达 ($P < 0.001$, $P < 0.005$), 且 *bcl-2* 阳性患者常有较好的存活趋势, 尤其在有 2 组以上淋巴结转移的患者, *bcl-2* 阳性者的存活期明显长于 *bcl-2* 阴性者^[6]. 提示 *bcl-2* 阳性表达与肿瘤较好的分化程度和低度恶性行为有关.

3 肝癌

关于肝癌患者 *bcl-2* 和 *bax* 基因表达的认识尚未统一^[7]. Charlotte *et al* 报告 15 例肝细胞癌 (HCC) 中 *bcl-2* 均阴性, 而肝胆管癌出现 *bcl-2* 高表达, 阳性率为 72.7%. 王万忠 *et al*^[8] 报道, HCC 组织中 *bcl-2* 的表达率为 16.2% (6/37), 癌旁组织为 35.1%, 肝胆管癌的阳性率为 69.2%, *bcl-2* 表达与肝癌组织学分级间无明显关系. 郭琳琅 *et al*^[9] 采用免疫组化 SP 法观察 15 例肝硬化和 40 例 HCC 组织中 *bcl-2* 和 *bax* 的表达, 结果发现肝硬化和正常肝组织中 *bcl-2* 表达较低, 明显低于 *bax* 的表达 ($P < 0.05$); HCC 组织中 *bax* 表达较正常肝组织、肝硬化和癌旁组织明显降低 ($P < 0.05$), 而 *bcl-2* 无明显变化, *bcl-2* 和 *bax* 阳性率无明显差异 ($P > 0.05$). 研究发现, *bcl-2* 异常表达与肝胆管癌有关, 在 HCC 发生过程中的作用尚未肯定. 对 *Bcl-2* 蛋白异常表达的分子基础研究表明, *bcl-2* 基因断裂可能与 HCC 的发病有关, 而与肝胆管癌的发生无明显关系^[10]. HCC 和肝胆管癌中 *bcl-2* 基因断裂重排与 *Bcl-2* 蛋白表达之间的关系有待于进一步研究.

4 胰腺癌

李胜 *et al*^[11] 用免疫组化法 (SP) 和原位分子杂交技术检测 50 例胰腺癌组织、15 例胰腺癌转移灶组织和 10 例慢性胰腺炎患者进行研究, 发现 Bcl-2 蛋白表达与患者年龄、性别、TNM 分期无关, 而与肿瘤分化程度、有无转移病灶有关。在胰腺癌组织中的表达低于胰腺炎组织, 但明显高于转移灶。高分化腺癌 Bcl-2 蛋白阳性表达率明显高于低分化腺癌 ($P < 0.05$), 无转移灶的胰腺癌 Bcl-2 蛋白表达率明显高于有转移者 ($P < 0.05$), 表明在肿瘤形成过程中 *bcl-2* 基因过度表达使细胞凋亡受抑制, 突变细胞得以生存。而癌肿一旦形成, *bcl-2* 表达降低, 细胞凋亡受抑制减少, 癌肿得以异常增殖, 这与 Du 的观点^[12] 相符。研究还发现 *bcl-2* 基因在 mRNA 和蛋白水平分布一致, 阳性物质主要分布于肿瘤细胞的胞质, 间质细胞也有反应。阳性反应细胞多位于癌巢边缘或管道近旁。免疫组化法和原位分子杂交技术检测胰腺癌组织中的 *bcl-2* 基因表达结果一致。表明 *bcl-2* 基因在 mRNA 和蛋白水平是相对稳定的, 其表达率的差异可能由两个表达水平上的调控机制不平衡, 使某些细胞没有对 mRNA 进行有效翻译所致。

5 大肠癌

正常人类结肠黏膜 Bcl-2 蛋白的表达局限于陷窝的底部, 而黏膜表面细胞无表达, 表明 *bcl-2* 具有阻止增殖干细胞凋亡的作用。Sinicrope *et al*^[13] 发现在结肠的基底上皮细胞中可见 *bcl-2* 染色阳性, 而黏膜的表浅部分则缺失。大肠癌和大肠腺瘤 *bcl-2* 染色的阳性率分别为 67% (14/21) 和 71% (17/24), *p53* 的阳性率分别为 48% (10/21) 和 37% (9/24), 在大肠腺瘤中可见 *bcl-2* 和 *p53* 呈负相关, 而在大肠癌中则无此现象。这意味着在癌前病变的息肉中 *bcl-2* 通过突变型 *p53* 而潜在下调。另外有 29% (7/24) 的腺瘤和 38% (8/21) 的大肠癌同时表达 *bcl-2* 和 *p53*, 说明 *bcl-2* 和突变型 *p53* 可通过抑制凋亡增加基因的不稳定性, 干扰 DNA 的修复过程, 使含有基因改变的肿瘤细胞进一步分裂, 促进肿瘤的发展。Watson *et al*^[14] 对 47 例正常组织、19 例腺瘤和 53 例腺癌进行检测, 发现 100% 的正常黏膜基部有 *bcl-2* 表达, 在腺瘤和腺癌的表达率分别为 63.2% (12/19) 和 36.5% (19/52); 正常黏膜上皮同样无 *p53* 染色, 而在腺瘤和腺癌的表达率分别为 31.6% (6/19) 和 62.3% (33/53)。研究结果表明, *bcl-2* 表达在腺瘤向癌的转变中丢失, 而 *p53* 表达则增加, *bcl-2* 基因的异常激活为肿瘤的发展和演变中的早发事件, 而 *p53* 的表达较迟。Bemey *et al*^[15] 用免疫组化和原位杂交技术测定 53 例原发性结直肠癌和 60 例大肠腺瘤 *bcl-2* 和 *bcl-2* mRNA 的表达, 发现从中、重度分化不良性大肠腺瘤到原发性大肠癌这一过程中, *bcl-2* 的表达逐渐减少并丢失, 而 *bcl-2* mRNA 表达逐渐增加, 推测 *bcl-2* 的表达下调是在转录后水平。故认为 *bcl-2* 在结直肠

癌发生的早期起作用, 而在结直肠癌进展期, *bcl-2* 表达丢失后将选择其他的途径抑制细胞凋亡, 如丢失的 *p53*。Ofner *et al*^[16] 对 104 例大肠癌进行预后分析, 单变量分析表明, 与生存有关的因素是 Duke's 分期、病理分期、淋巴结转移、*bcl-2* 表达和肿瘤的组织分化程度, 而与患者的性别、年龄、肿瘤部位和肿瘤的组织分类无关。用 Kaplan-Meier 生存曲线表明 *bcl-2* 阳性患者 ($n = 47$) 的预后明显优于 *bcl-2* 阴性患者 ($n = 57$) ($P = 0.004$), *bcl-2* 表达和肿瘤大小呈明显负相关 ($P = 0.02$)。近年来国内外大量资料表明, 5-Fu 可诱导大肠癌细胞凋亡与 *bcl-2* 基因蛋白家族表达, 并通过引起大肠癌细胞凋亡来抑制和杀伤肿瘤细胞, 其作用机制有待阐明。

总之, *bcl-2* 的表达在消化道肿瘤的发生发展中起一定作用, 但其作用机制尚不十分清楚。*bcl-2* 基因的测定已由免疫组化技术观察细胞的形态, 发展到原位杂交、PCR、流式细胞仪等分子生物学方法。随着对 *bcl-2* 基因检测方法的不断改进和完善, 对 *bcl-2* 基因的研究越来越受到人们的关注。从基因转录水平对 *bcl-2* 基因的作用进行深入研究, 通过负调控 *bcl-2* 基因表达或阻断 *bcl-2* 基因产物的作用, 用于治疗胃癌和结肠癌, 用反义 RNA 抑制 *bcl-2* 的表达, 增加肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 增加化疗的疗效。目前人们对 *bcl-2* 基因与凋亡、细胞增生、肿瘤形成及多药耐药调控有了更深刻的认识, 运用基因工程的方法, 设计出调节 *bcl-2* 基因的抗癌新药, 加强其诱导凋亡及调控增生的作用, 为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和启示。

6 参考文献

- 1 Yang E, Zha J, Jockel J, Boise LH, Thompson CB, Korsmeyer SJ. Bad, a heterodimeric partner for bcl-XL and bcl-2 displaces bax and promotes cell death. *Cell* 1995;80:285-291
- 2 Raouf AA, Evoy DA, Carton E. Loss of bcl-2 expression in Barrett's dysplasia and adenocarcinoma is associated with tumor progression and worse survival but with response to neoadjuvant chemoradiation. *Dis Esophagus* 2003;16:17-23
- 3 Muller W, Schneiders A, Hommel G. Prognostic value of bcl-2 expression in gastric cancer. *Anticancer Res* 1998;18:4669-4704
- 4 周晓东, 姜阳, 刘蕴衡. 胃癌组织 Bcl-2 蛋白表达和 DCC 基因的杂合性缺失. *实用癌症杂志* 1998;13:196-198
- 5 李雪莉, 郝远瑞, 邹建湘, 杨金花, 耿建华. C-myc, Bcl-2 与胃癌生物学行为和细胞凋亡. *新消化病学杂志* 1997;5:773-774
- 6 Inada T, Kikuyama S, Ichikawa A. bcl-2 expression as a prognostic factor of survival of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:2003-2010
- 7 Takahashi M, Saito H, Okuyama T. Overexpression of bcl-2 protects human hepatoma cell from Fas-antibody-mediated apoptosis. *J Hepatol* 1999;31:315-322
- 8 王万忠, 王家耀, 杜德利. *bcl-2* 癌基因在肝肿瘤的表达. *中华医学杂志* 1996;76:470-471
- 9 郭琳琅, 曹长安, 郭颖. 肝硬化和肝癌组织 Bcl-2 及相关蛋白 Bax 的表达及意义. *实用癌症杂志* 1998;13:204-205
- 10 郭琳琅, 肖莎. 应用原位杂交技术检测原发性肝癌组织中 *bcl-2* 基因断裂点. *实用癌症杂志* 1998;13:255-256
- 11 李胜, 李占元, 张卫东. 人胰腺癌中 *bcl-2* 基因和蛋白的过度表达. *胰腺病学* 2002;2:166-168
- 12 Du M, Singh N, Husseini A. Positive correlation between apoptotic and proliferative indices in gastrointestinal lym-

- phomas of mucosa-associated lymphoid tissue(MACT). *J Pathol* 1996;178:377-384
- 13 Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR. *bcl-2* and *p53* oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995; 55:237-241
- 14 Watson AJ, Merritt AJ, Jones LS. Evidence for reciprocity of *bcl-2* and *p53* expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Br J Cancer* 1996;73:889-895
- 15 Bemey CR, Downing SR, Yang JL, Russell PJ, Crowe PJ. Evidence for post-transcriptional down-regulation of the apoptosis-related gene *bcl-2* in human colorectal cancer. *J Pathol* 2000;191:15-20
- 16 Ofner D, Riehemann K, Maier H. Immunohistochemically detected *bcl-2* expression in colorectal carcinoma: correlation with tumour stage and patient survival. *Br J Cancer* 1995; 72:981-985

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005北京协和国际消化疾病论坛征文通知

本刊讯 “北京协和国际消化疾病论坛”由北京协和医院主办,中华医学会北京分会、中华医学会继续教育部、中国医学论坛报、《中国卫生人才》、中国全科医学杂志社协办,现定于2005-10-20/2005-10-23在北京召开.会议将邀请国内外众多此领域具有较深造诣的知名专家参会作专题报告吉内镜操作表演.国家继续教育委员会将授予与会人员 I 类继续教育学分8分.论坛期间还将举办药品及器械展览活动.

1 会议具体安排

地点:中国·北京京都信苑饭店(五星级)(暂定).会务费:2005-08-15 前付费¥800 元;2005-08-15 后(含)付费¥900 元.付款方式:Bank Remittance(汇款),开户行:中国建设银行北京广安门直航,户名:北京世纪安德广告有限公司,账号:11001042200053000033.地址:北京市丰台区方城园一区17号楼A座1603室(组委会),邮编:100078.电话:010-58075131、58075132、58075088、58075099,传真:010-58075138,电子信箱:puiddf@163.com.请在汇款时务必表明款项的用途为:2005北京协和国际消化疾病论坛会务费,2005北京协和国际消化疾病论坛秘书处 2005-1.

2 会议议题

会议的议题包括:(1)消化系统疾病的发病机制、诊断和治疗的研究进展;(2)消化系统肿瘤的发病机制、治疗及预防的进展;(3)消化系统内镜的应用现状及操作表演;(4)肝病及肝癌的研究进展;(5)消化系统疾病的外科治疗及研究现状.

3 其他事项

截稿日期:2005-07-15.大会秘书处联系人:李景南,北京协和医院消化内科 100730.电话:010-65295017,电子信箱:l.jndr@yahoo.com.大会组委会联系人:王双、白雪.

《世界华人消化杂志》、《世界胃肠病学杂志(英文版)》 变更刊期获得批复

本刊讯 山西省新闻出版局于2005-02-18及2005-02-25发布文件,分别批准《世界胃肠病学杂志(英文版)》、《世界华人消化杂志》变更刊期.

根据晋新出报刊发[2005]5号文件,《世界胃肠病学杂志(英文版)》自2005-01-01起改为周刊发行,每月7、14、21、28日出版.

根据晋新出报刊发[2005]15号文件,《世界华人消化杂志》自2005-01-01起改为半月刊发行,每月1、15日出版.