

- [3] Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis[J]. *JAMA*, 2010, 304(8): 890-896.
- [4] Paisley RD, Blaylock J, Hartzell JD. Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection[J]. *Am J Med*, 2012, 125(2): 141-143.
- [5] Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence[J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(8): 1206-1213.
- [6] van Gent M, Bart MJ, van der Heide HG, et al. Small Mutations in Bordetella pertussis Are Associated with Selective Sweeps[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46407.
- [7] He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence[J]. *Future Microbiol*, 2008, 3(3): 329-339.
- [8] van Loo IH, van der Heide HG, Nagelkerke NJ, et al. Temporal trends in the population structure of Bordetella pertussis during 1949-1996 in a highly vaccinated population[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(4): 915-923.
- [9] Elomaa A, Advani A, Donnelly D, et al. Population dynamics of Bordetella pertussis in Finland and Sweden, neighbouring countries with different vaccination histories[J]. *Vaccine*, 2007, 25(5): 918-926.
- [10] Kallonen T, He Q. Bordetella pertussis strain variation and evolution postvaccination[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2009, 8(7): 863-875.
- [11] Van Loo IH, Heuvelman KJ, King AJ, et al. Multilocus sequence typing of Bordetella pertussis based on surface protein genes[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(6): 1994-2001.
- [12] Advani A, Van der Heide HG, Hallander HO, et al. Analysis of Swedish Bordetella pertussis isolates with three typing methods: characterization of an epidemic lineage[J]. *J Microbiol Methods*, 2009, 78(3): 297-301.
- [13] Packard ER, Parton R, Coote JG, et al. Sequence variation and conservation in virulence-related genes of Bordetella pertussis isolates from the UK[J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53(5): 355-365.
- [14] Van Gent M, de Greeff SC, van der Heide HG, et al. An investigation into the cause of the 1983 whooping cough epidemic in the Netherlands[J]. *Vaccine*, 2009, 27(13): 1898-1903.
- [15] Njamkepo E, Cantinelli T, Guigon G, et al. Genomic analysis and comparison of Bordetella pertussis isolates circulating in low and high vaccine coverage areas [J]. *Microbes Infect*, 2008, 10(14-15): 1582-1586.
- [16] Bouchez V, Brun D, Cantinelli T, et al. First report and detailed characterization of B. pertussis isolates not expressing pertussis toxin or pertactin[J]. *Vaccine*, 2009, 27(43): 6034-6041.
- [17] Frothingham R, Meeker-O'Connell WA. Genetic diversity in the Mycobacterium tuberculosis complex based on variable numbers of tandem DNA repeats[J]. *Microbiology*, 1998, 144(Pt 5): 1189-1196.
- [18] Le Flèche P, Hauck Y, Onteniente L, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: application to the genotyping of Yersinia pestis and Bacillus anthracis [J]. *BMC Microbiol*, 2001, 1:2.
- [19] Schouls LM, van der Heide HG, Vauterin L, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of Dutch Bordetella pertussis strains reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s[J]. *J Bacteriol*, 2004, 186(16): 5496-5505.
- [20] Kurniawan J, Maharjan RP, Chan WF, et al. Bordetella pertussis clones identified by multilocus variable-number tandem-repeat analysis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(2): 297-300.
- [21] Litt DJ, Neal SE, Fry NK. Changes in genetic diversity of the Bordetella pertussis population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(3): 680-688.
- [22] Heikkinen E, Kallonen T, Saarinen L, et al. Comparative genomics of Bordetella pertussis reveals progressive gene loss in Finnish strains[J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e904.
- [23] Bouchez V, Caro V, Levillain E, et al. Genomic content of Bordetella pertussis clinical isolates circulating in areas of intensive children vaccination[J]. *PLoS One*, 2008, 3(6): e2437.
- [24] Octavia S, Maharjan RP, Sintchenko V, et al. Insight into evolution of Bordetella pertussis from comparative genomic analysis: evidence of vaccine-driven selection[J]. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(1): 707-715.
- [25] Bart MJ, van Gent M, van der Heide HG, et al. Comparative genomics of prevaccination and modern Bordetella pertussis strains [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 627.

(收稿日期: 2012-09-30)

• 综 述 •

抑癌基因在卵巢癌中的研究进展

侯振江¹, 侯建章 综述, 刘汝海² 审校

(1. 沧州医学高等专科学校, 河北沧州 061001; 2. 沧州市中心医院, 河北沧州 061001)

关键词: 卵巢肿瘤; 抑癌基因; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.029**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2012)21-2623-04

卵巢癌(OC)是女性生殖器3大恶性肿瘤之一,其中,卵巢上皮性癌(以下称卵巢癌)的恶性类型占卵巢恶性肿瘤的85%~90%,病死率已超过其他恶性肿瘤,高居榜首^[1]。由于早期缺乏明显的症状、体征和一些可以信赖的筛查方法,使得大多数妇女(60%~65%)诊断卵巢癌时已属晚期,而这时癌症多已发生了腹腔种植和远处转移。病死率极高,其远期生存率仅30%~40%,早、晚期肿瘤的预后差异显著。I、II期5年

存活率分别为90%和70%,晚期5年存活率仅维持在15%~20%,严重危害妇女的生命健康。随着分子生物学技术的迅速发展,肿瘤标志物在OC中的应用日趋广泛,本文就抑癌基因在OC研究中的进展概述如下。

1 nm23 基因

nm23 基因是目前比较公认的1种肿瘤转移抑制基因。其编码的nm23蛋白与核苷二磷酸激酶(NDPK)的A、B亚基的

同源性分别为 89% 和 97%，二者之间的同源性为 88%。人类 nm23 基因家族有 8 个，即 nm23-H1、nm23-H2、DR-nm23、nm23-H4、nm23-H5、nm23-H6、nm23-H7、nm23-H8，其中与肿瘤转移相关的主要是 nm23-H1 和调控 c-myc、血小板源生长因子基因转录的 nm23-H2。研究表明，nm23 基因与细胞的生长、分裂、转录、翻译调控、分化抑制及肿瘤的发生发展等有关，在某些肿瘤基因组中表现为丢失、扩增和突变，并与转移有关，起转移抑制基因的作用，但在转移能力不同的肿瘤中其表达并非一致。nm23 蛋白很可能通过与 NDPK 一致或相似的途径参与细胞的信息传递、分化等生理过程。转移是影响肿瘤治疗及预后的主要原因，转移的过程涉及多种癌基因。nm23 是抑制肿瘤转移的基因，高表达预后好，而低表达预后差^[2]。有报道，33 例卵巢上皮性癌组织中 nm23 蛋白阳性表达率 (69.7%) 明显高于卵巢上皮良性肿瘤 (35.7%) 和正常卵巢组织 (28.6%)， $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ；原发癌灶 nm23 蛋白的阳性表达率明显高于转移灶 ($P < 0.01$)，I、II 期上皮性癌组织中 nm23 蛋白的阳性表达率显著高于 III、IV 期患者 ($P < 0.01$)；其表达与病理分级和分类无关 ($P > 0.05$)；nm23 蛋白阳性表达的患者近期疗效比阴性表达者好 ($P < 0.05$)，这与 Viel 等报道的 IV 期卵巢癌组织 nm23 蛋白的阳性表达水平低于其他期别的癌，且在 III 期癌中有淋巴结或远处转移的癌组织中表达水平低于非转移癌结论一致^[3]。因此，nm23 蛋白阳性表达是卵巢上皮性癌的早发事件，其阳性表达率的降低预示疗效差，动态监测有助于判断预后。白云等^[4]发现正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤、恶性卵巢癌组，nm23 蛋白的阳性表达率分别为 26.7%、43.30% 和 70.0%；与正常卵巢组织和良性卵巢肿瘤组比较，恶性卵巢癌组 nm23 表达率呈上升趋势，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与其他课题组 nm23 在正常卵巢、卵巢良性肿瘤中均为阴性，交界性肿瘤表达率为 12.5%，卵巢上皮性癌的表达率为 49.3%，3 者之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$) 的研究结果一致，提示 nm23 蛋白的表达与卵巢癌的发生有关。并且 nm23 的表达与患者年龄、肿瘤分化程度等临床参数无相关性，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而与肿瘤淋巴结转移和临床病理分期密切相关，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，nm23 蛋白在有淋巴结转移肿瘤的阳性表达率 (52.60%) 明显低于无淋巴结转移肿瘤的阳性表达率 (100.0%)，提示 nm23 蛋白低表达的卵巢癌发生转移的危险性高，可见 nm23 能显著抑制肿瘤转移。这与 nm23 蛋白的过低表达有利于肿瘤转移的报道结果一致。白符等^[5]进一步研究发现，nm23-H2 基因与卵巢癌细胞的侵袭转移能力有关，其基因的转染可以明显降低卵巢癌细胞在体外的侵袭转移能力；nm23-H2 基因抑制侵袭转移作用的发挥是通过对其下游如 TSP1、Nidogen-2、NDRG1、TGF- β 等重要基因的相应调控来实现的。大部分国内外资料显示^[6]，nm23H1 基因 LOH 在卵巢癌的发生率较高，检出率为 76%，并且在卵巢低分化肿瘤中的 LOH 检出率最高 (89%)。LOH 与上皮性卵巢癌的临床分期、组织学类型以及患者生存率均无相关性，也未发现与肿瘤的临床分期、转移之间的相关性。而运用 PCR-SSCP 技术检测 25 例卵巢上皮性癌组织，发现 LOH 与卵巢上皮性肿瘤的恶性进展有关。因此，nm23H1 基因 LOH 与卵巢上皮性肿瘤的预后关系有待于进一步研究。

2 p27 基因

p27 基因是近年来发现的一种抑癌基因，其编码的 p27 蛋白为周期素依赖性蛋白激酶抑制因子 (CDKI)，在调节细胞周

期进展中具有十分重要的作用。p27 的功能由其表达水平及细胞内定位决定，细胞核内的 p27 与 cyclinE/Cdk2 复合体结合后抑制细胞周期通过 G₁~S 限制点而停滞于 G₁ 期。因此，p27 基因在抑制肿瘤发生发展、调节细胞的有丝分裂及迁移等方面有重要作用^[7]。采用免疫组化检测 117 个卵巢上皮肿瘤和 8 个正常卵巢上皮细胞组织中 p27 表达水平，结果在正常上皮和囊胚上皮组织核染色均为阳性，在浆液性囊腺瘤 p27 染色阳性率明显高于浆液性卵巢癌，而在浆液性卵巢癌中，p27 染色阳性率在早期明显高于晚期，经 Log-rank 检验后发现，p27 表达阴性与较低的存活率明显相关。因此，p27 表达水平可作为卵巢癌预后的指标之一。唐云炳等^[8]研究发现，随着卵巢癌的病理分级、肿瘤分期的增加，p27 蛋白表达显著降低，淋巴转移组也显著低于淋巴阴性组，说明 p27 与卵巢癌发展密切相关，可作为评价肿瘤恶性程度的一个指标。金顺安等^[9]用免疫组化法检测 18 例卵巢正常组织、20 例卵巢良性肿瘤及 38 例卵巢癌组织中 p27 基因表达，结果卵巢上皮性恶、良性肿瘤和正常组织中阳性表达率分别为 32%、65% 和 78%，表明 p27 蛋白在卵巢上皮性恶性肿瘤中的表达明显低于卵巢正常组织和卵巢良性肿瘤，提示 p27 蛋白表达下降与肿瘤的发生有关，且随肿瘤细胞分化程度的降低，p27 蛋白表达也降低；晚期肿瘤患者 p27 蛋白表达率低于早期患者，不伴淋巴结转移的 p27 蛋白的表达率明显高于有淋巴结转移的表达率。说明 p27 基因的表达与卵巢上皮性恶性肿瘤的细胞分化程度、临床分期及有无淋巴转移密切相关。p27 蛋白表达下降可能在卵巢恶性肿瘤的进展中起一定作用，与预后密切相关。检测卵巢上皮性肿瘤 p27 蛋白的表达，可以作为判断卵巢上皮性恶性肿瘤生物学行为及患者预后的参考指标。

3 p53 基因

p53 基因是目前公认的一种抑癌基因，其编码产物有 393 个氨基酸的核磷蛋白，是迄今发现的人类肿瘤相关性最高的一种肿瘤抑制基因。p53 基因的突变、缺失、失活广泛存在于各种肿瘤中。野生型 p53 (wt-p53) 基因为一种抑癌基因，通过调控细胞生长和凋亡而起抑癌作用。当它发生突变后，即转变为突变型 p53 (mtp53) 基因则抑制凋亡，刺激和促进肿瘤细胞的生长而失去正常的抑癌作用。突变型 p53 蛋白的表达已在多种人类肿瘤中进行了研究，多认为其与肿瘤的发生发展有密切关系，并且是预后不良的标志。对 5 195 例上皮性 OC 研究显示，mtp53 基因表达率为 46%，且浆液性乳头状癌 mtp53 表达高于交界性肿瘤 (60% 与 17%)^[10]。有研究显示，p53 在 OC 组织中表达的阳性率明显高于癌旁正常组织。班慧敏^[11]发现，突变型 p53 基因在正常卵巢、良性无表达，而在交界性和恶性肿瘤中存在表达，且差异有统计学意义。提示 p53 异常在肿瘤细胞的增值和发展中其重要作用。Havrilesky 等^[12]发现，p53 过表达与肿瘤分级有关，而与预后无关。对已接受以顺铂为基础化疗的 OC 分析发现，带瘤并过表达 p53 者预后不良及耐药，耐药可能与 p53 突变有关。为逆转 p53 突变，改变化疗耐药，用非腺病毒载体-阳离子脂质体，转染 OCOVCA-3 株后，p53 mRNA、蛋白高水平表达，细胞抑制率明显升高，接种鼠肿瘤明显缩小，有广泛的临床应用价值。王咏莲和卫建平^[13]报道，p53 在正常卵巢组织及卵巢良性肿瘤病变中表达较弱，在卵巢上皮癌中表达率较高 (86%)，差异有统计学意义，表明 p53 蛋白的表达可作为卵巢上皮癌鉴别诊断及预后判定的重要指标。丹麦一项大规模临床调查发现，p53 基因表达与 OC 的国际妇产科联盟 (FIGO) 分期有明显相关性，可作为 OC 复

发的预后指标^[14]。马志松等^[15]发现 p53 在卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达率显著高于在其他类型卵巢癌中的表达率,并且表达强度与临床分期以及是否有淋巴结转移呈正相关;此外,p53 阳性多见于低分化浆液性囊腺癌,因此,p53 阳性与卵巢癌恶性程度高有关,是卵巢上皮性癌进展的重要标志。

4 Bcl-2 基因

Bcl-2 基因是从 B 细胞滤泡性淋巴瘤细胞中分离出来的一种原癌基因参与抑制细胞的程序性死亡。Bcl-2 家族的主要成员包括两大类:抑制细胞凋亡的有 Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1;促进细胞凋亡的有 Bax、Bad、Bcl-xS。Bax 是一种与 Bcl-2 相关的蛋白,与 Bcl-2 有 21% 的同源性,其作用与 Bcl-2 相反,能加速细胞凋亡。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。OC 组织 Bcl-2 mRNA 的表达显著低于腺瘤和正常卵巢组织,肿瘤分级越高,Bcl-2 表达越高,但不能作为判断预后的独立指标。Kupryjanczyk 等^[16]对 229 例国际妇产科联盟分期 II-IV,且已接受铂类为基础的化疗后 OC 患者进行评估,发现 Bcl-2 表达在 p53 阳性组中是唯一无瘤生存的预后指标。综合国外资料表明,bcl-2mRNA 在卵巢癌中的表达明显低于正常组织($P < 0.05$);Bcl-2 染色阳性与卵巢浆液性肿瘤类型有联系,与生存率无关,且 bax 阳性与年龄有关及与更长生存率有关;同时表达 bax 和 bcl-2 的患者比不表达 bcl-2 的肿瘤的患者有更长的自然进程和总生存率;bcl-2 和 bax 表达与卵巢癌患者对化疗敏感性及预后密切相,Bcl-2/bax 比率决定肿瘤对治疗的反应及预后,在 bcl-2 表达阳性与 bax 表达阴性的肿瘤患者总生存率长于两者为阴性的肿瘤患者,不伴有 bcl-2 表达只有 bax 表达与不良临床后果有关,bcl-2 表达阳性与 bax 表达阴性的肿瘤患者总生存率明显不同,认为 bax 表达的强弱是监测卵巢癌预后的一项有用指标。刘红等^[17]研究发现 Bcl-2 基因在卵巢癌组织中的表达升高,Bax 基因在卵巢癌组织中的表达降低。LPA2、LPA3 基因表达与 Bcl-2、Bax 基因表达的相关性分析发现,LPA2、LPA3 与 Bcl-2 呈正相关,与 Bax 基因表达呈负相关,提示 LPA 可能通过改变卵巢癌细胞中 Bcl-2/Bax 的比例来抑制肿瘤细胞凋亡,促进卵巢癌的进展。

5 Survivin 基因

Survivin 是新近发现的一种凋亡抑制基因,其编码的蛋白是凋亡蛋白抑制因子家族的新成员,主要分布于胚胎、分化未成熟的组织和大多数常见的恶性肿瘤中。有资料表明,73.5% 的 OC 组织表达 survivin,且核表达与肿瘤分级、组织学类型及 p53 突变显著相关,而与 Bcl-2、Bcl-x、Bax 表达、肿瘤分期和生存率无关^[18]。Survivin 蛋白表达率随肿瘤恶性程度的增加而增加,并且卵巢上皮性肿瘤中 Survivin 表达与 PCNA 指数呈正相关,表明 Survivin 表达与肿瘤细胞的增殖活性密切相关。Liguang 等^[19]应用 RT-PCR 对 114 例卵巢组织中 Survivin mRNA 进行定量,发现 Survivin mRNA 的表达水平由高至低依次为卵巢恶性肿瘤、卵巢交界性肿瘤和良性肿瘤($P < 0.001$),提示 Survivin 与卵巢肿瘤的进展有关。Takai 等^[20]报道,卵巢癌临床分期越晚,Survivin 表达越高,组织学分级越高,Survivin 表达越高,提示 Survivin 的表达与卵巢癌分期、组织学分级呈正相关,而与组织学类型无显著性差异。Survivin 与卵巢癌的预后相关性研究发现,无瘤生存者、带瘤生存者和死亡患者 Survivin 着色阳性细胞百分数依次增加,提示 Survivin 表达率越高,预后越差。李妍和张淑兰^[21]报道,survivin 基因在卵巢癌的表达率(87.5%)明显高于良性肿瘤及非赘生

性囊肿的表达率(15.4%, $P < 0.01$),其阳性表达与患者年龄、肿瘤组织来源及卵巢癌临床分期无相关性;p53 在卵巢癌中表达率(64.6%)高于良性卵巢瘤及非赘生性囊肿表达率(23.1%),两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),p53 蛋白表达阳性者中 96.8% survivin 基因表达阳性,而 p53 蛋白阴性表达中 70.6% survivin 基因表达阳性,两者间具有明显的正相关关系($P < 0.05$)。结果提示 survivin 和 p53 共同参与可能卵巢癌的发生发展,二者可能具有协同作用。黄晓春和代维栋^[22]研究结果显示,卵巢上皮癌组织中 Survivin 基因表达水平(70%)明显高于良性卵巢上皮性肿瘤组织(5%),Survivin 蛋白的阳性率(61.7%)也显著高于良性组(6.7%),其阳性表达率与肿瘤的浸润深度、分化程度、及淋巴结转移均相关,且有淋巴结转移者的阳性率(86.4%)也显著高于无淋巴结转移者(44.7%),随着癌组织临床分期的增高、组织学分化程度的降低,Survivin 的阳性率逐渐升高。因此,Survivin 基因表达程度与肿瘤的发生发展和恶性程度相关,可作为卵巢癌诊断及判断预后的指标之一。李俊霞^[23]研究发现,Survivin 在卵巢浆液性囊腺瘤和囊腺癌组织的阳性表达率分别 26.7% 和 84.8%,显示从卵巢良性肿瘤到恶性肿瘤,其表达明显增高,且在 III~IV 期卵巢浆液性囊腺瘤中阳性表达率明显高于 I~II 期,在中低分化囊腺瘤中阳性率明显高于高分化,即肿瘤分化越差,分期越晚,其阳性表达率越高。检测其表达水平对于判断卵巢癌的恶性程度有一定价值。朱晓会^[24]报道,卵巢上皮性肿瘤中 Survivin 表达率(65.1%)明显高于良性上皮性卵巢肿瘤(21.1%)和正常卵巢组织(0%),且与卵巢上皮性肿瘤的病理分级和病理类型密切相关。因此检测其基因表达水平有助于判断 OC 的分期和类型。Liguang 等^[25]用反转录 PCR 技术检测卵巢组织中 Survivin mRNA 表达,结果显示 Survivin mRNA 在卵巢交界性肿瘤和恶性肿瘤的表达增加,且与 OC 的临床分期、组织分化及淋巴结转移相关。马志松等^[15]发现 survivin 表达强度与上皮性卵巢癌细胞分化程度以及是否有淋巴结转移存在相关性,细胞分化程度越低,survivin 表达强度越强。因此,survivin 高表达是肿瘤恶性程度高的指标,提示预后不良。杜东梅和纪晓花^[26]发现囊腺癌组蛋白表达量明显高于囊腺瘤组及正常组,提示 Survivin 在 OC 的发生中起一定作用;蛋白表达量与临床分期相关,因此,可作为评价卵巢浆液性囊腺癌的恶性程度及预后的一个重要指标。

综上所述,卵巢癌的发生发展受多基因的相互作用,共同调节,这对卵巢癌的诊断、治疗和预防提供一定的参考价值。随着对更多卵巢癌相关基因的深入研究,卵巢癌的发生发展机制将会进一步被阐明,为人类最终攻克卵巢癌发挥巨大的作用。

参考文献

- [1] 宫艳秋,韩凤娟,吴效科,等. 卵巢上皮性癌病因学研究进展[J]. 医学研究杂志,2010,39(5):18-20.
- [2] 于亚威,徐广涛,吕仕才,等. nm23、BRCA-1 和 ki-67 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志,2011,26(1):30-32.
- [3] 张丽华,侯振江. nm23 基因在肿瘤预后监测中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复,2006,13(1):86-88.
- [4] 白云,姜广建,李卫红. HSG/MFN2 和 nm23 在卵巢癌中的表达及其意义[J]. 中国妇幼保健,2009,24(15):2132-2134.
- [5] 白符,冯捷,昌晓红,等. nm23-H2 基因抑制卵巢癌细胞侵袭转移及调节网络初探[J]. 中国妇产科临床杂志,2009,10(6):445-448.
- [6] 谢永红. nm23H1 基因遗传不稳定性与肿瘤的研究进展[J]. 嘉兴

学院学报, 2009, 21(3): 57-61

[7] 张欣, 张志刚. p27 基因和蛋白表达的调控及其在肿瘤发生机制中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(2): 170-174.

[8] 唐云炳, 颜林志, 刘奕, 等. 上皮性卵巢癌中 Cyclin D1 和 p27 的表达及其临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(4): 35-37.

[9] 金顺安, 李云巍, 刘宁. 卵巢上皮癌中 p27 基因的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(30): 4310-4311.

[10] 侯振江. 基因标志物在肺癌预后监测中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(6): 668-669.

[11] 班慧敏. 卵巢上皮性肿瘤中 p73 与 p53 的表达及其临床意义[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(14): 94-95.

[12] Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer; a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(20): 3814-3825.

[13] 王咏莲, 卫建平. X 染色体相关凋亡抑制蛋白及 P53 在卵巢上皮性肿瘤的表达及意义[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 160-161.

[14] Hogdall EV, Christensen L, Hogdall CK, et al. Distribution of p53 expression in tissue from 774 Danish ovarian tumour patients and its prognostic significance in ovarian carcinomas [J]. APMIS, 2008, 116(5): 400-409.

[15] 马志松, 黄永生, 苏悦. 卵巢上皮性癌组织中 survivin 与 p53 表达的研究[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(4): 301-303.

[16] Kupryjanczyk J, Szymanska T, Madry R, et al. Evaluation of clinical significance of TP53, BCL-2, BAX and MEK1 expression in 229 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimen [J].

Br J Cancer, 2003, 88(6): 848-854.

[17] 刘红, 房朝晖, 李魁秀, 等. 卵巢癌中 LPA 受体、Bcl-2 和 Bax 基因的表达和意义[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(5): 677-680.

[18] Yasui K, Mihara S, Zhao C, et al. Alteration in copy numbers genes as a mechanism for acquired drug resistance [J]. Cancer Res, 2004, 64(4): 1403-1410.

[19] Liguang Z, Peishu L, Honglun M, et al. Survivin expression in ovarian carcinoma [J]. Eep Oncol, 2007, 29(2): 121-125.

[20] Takai N, Miyazaki T, Nishida M, et al. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma [J]. Int J Mol Med, 2002, 10(2): 211-216.

[21] 李妍, 张淑兰. Survivin 在卵巢癌组织中的表达及其与 P53 表达相关性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(5): 684-686.

[22] 黄晓春, 代维栋. survivin 与 Smac 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其相关性研究[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2011, 9(1): 3-6.

[23] 李俊霞. Survivin 和 Ki-67 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及意义 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(12): 21-23.

[24] 朱晓会. 卵巢上皮性肿瘤中 PTEN 和 Survivin 的表达的意义 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 94-95.

[25] Liguang Z, Peishu L, Honglun M, et al. Survivin expression in ovarian cancer [J]. Experimental Oncology, 2007, 29(2): 121-125.

[26] 杜东梅, 纪晓花. 卵巢浆液性囊腺癌组织中 Survivin 和 ki67 蛋白表达的及意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(47): 56-57.

(收稿日期: 2012-06-02)

• 综 述 •

孕妇血清中胎盘生长激素水平与唐氏综合症关系的研究进展

马 竞 综述, 熊礼宽[△] 审校

(深圳市宝安区妇幼保健院中心实验室, 广东深圳 518133)

关键词: 胎盘生长激素; 孕妇; 血清; 唐氏综合征

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 21. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)21-2626-03

唐氏综合症(DS)又称 21 三体综合症,是最早被发现的染色体病,也是最常见的由单个病因引起的智力障碍,其发病率在活婴中为 1/800~1/600。患者临床表现多种多样,但其主要特征包括特殊面容、智能低下、肌张力降低和体格发育迟缓等。现采用母体血清进行 DS 产前筛查,主要依据孕妇年龄、超声检查及血清生化标记物检测。常用的生化标记物包括母体血清妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)、游离 β 绒毛膜促性腺激素(β-hCG)、甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(μE3)和抑制素 A(inhibin A)等。由于 DS 患儿出生时伴随出现的一系列症状与低出生体重相关^[1],而由胎盘合体滋养层分泌入母体血液循环的胎盘生长激素(PGH)水平与新生儿体重又有一定的关系^[2],已有研究证实母体血清中 PGH 也可以做为 DS 筛查的标记物^[3],故本文将 PGH 生物学特性、PGH 与病理妊娠的关系及其在 DS 筛查中的应用研究进展综述如下。

1 PGH 的生物学特性

1985 年,一种“新”的胎盘激素被发现,该激素与部分脑垂体生长激素(GH)单克隆抗体可以相互作用,但只出现在妊娠后半期,且在胎盘提取物中的浓度高于血清^[1]。1990 年这种

特异的激素被发现是胎盘生长激素变异体基因(GH-V)的产物^[1]。该基因属于 GH 家族,又不同于其他 GH,故将此激素命名为胎盘生长激素 PGH。PGH 发现虽有 20 多年,但迄今对该激素生理作用尚不十分清楚。PGH 主要存在于母体血液循环中,孕 6 周时就可以在血清中检测到^[4],且浓度逐渐上升,24~25 周时母血中 PGH 已明显增多,34~37 周左右达到峰值,之后至胎儿出生浓度又逐渐下降^[5],在分娩后的 1 h 内随着脑垂体 GH 的重新出现而消失^[6]。

PGH 是由 191 个氨基酸残基组成的蛋白质,与脑垂体 GH 结构相似,仅有 13 个氨基酸残基不同,功能也相似,与生长激素结合蛋白亲和力相同,在妊娠中晚期,PGH 逐渐替代脑垂体 GH 发挥促生长、催乳及脂肪分解的作用。但其分泌方式与脑垂体 GH 不同,释放入血是一个连续的过程而非脉冲式。Newbern 等^[7]和 Fuglsang 等^[8]研究结果表明,胰岛素样生长因子(IGF-I)是一个很强大的丝裂原,促进细胞增殖和分化,对胎盘和胎儿的生长发育至关重要,PGH 是妊娠期调节和控制 IGF-I 的主要因素,故 PGH 对胎儿生长的影响可能是通过自分泌和旁分泌机制或对 IGF-I 的作用而实现的。

[△] 通讯作者, E-mail: xionglk@yahoo. com. cn.