

- Res, 2007, 67: 792 - 801
- 15 Metz, R, *et al.* Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3 - dioxygenase inhibitory compound d - 1 - methyl - tryptophan. *Cancer Res*, 2007, 67: 7082 - 7087
- 16 Muller AJ, Duhadaway JB, Donover PS, *et al.* Inhibition of indoleamine 2,3 - dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med*, 2005, 11: 312 - 319
- 17 Ting S, Li ZL, Tian H, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1 - Alkyl - tryptophan Analogs as Potential Antitumor Agents. *Molecules*, 2009, 14: 5339 - 5348
- 18 Ou X, Cai S, Liu P, *et al.* Enhancement of dendritic cell - tumor fusion vaccine potency by indoleamine - pyrrole 2,3 - dioxygenase inhibitor, 1 - MT. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(5): 525 - 533
- 19 Yen MC, Lin CC, Chen YL, *et al.* A novel cancer therapy by skin delivery of indoleamine 2,3 - dioxygenase siRNA. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 641 - 649
- 20 Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3 - dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, 7(1): 31 - 40
- 21 Kumar S, Malachowski WP, DuHadaway JB, *et al.* Indoleamine 2,3 - dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone - based inhibitors. *J Med Chem*, 2008, 51(6): 1706 - 1718

(收稿: 2009 - 12 - 24)

卵巢上皮性癌病因学研究进展

宫艳秋 韩凤娟 吴效科 侯丽辉

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器三大恶性肿瘤之一。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。其病因及发病机制不明,以往的研究多集中在环境、行为、生殖等方面。近年来,卵巢癌的病因学成了许多学者的研究热点。现将近 10 年来本病与性激素、癌基因和抑癌基因、细胞凋亡、血管生成及遗传等方面的相关病因学研究概况综述如下。

一、性激素与卵巢癌的关系

1. 雌激素(estrogen, E): 卵巢既是雌激素的合成器官,同时又是雌激素作用的靶器官。卵巢癌通常被认为是激素依赖性疾病,其发生与雌激素关系密切。雌激素主要通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)的两种亚型 ER α 和 ER β 的结合而发挥生物学作用。在这两种亚型中,ER α 是卵巢癌的主要表达形式。Pujol^[1]等利用 RT - PCR 技术发现 ER β 在卵巢囊肿和正常卵巢的表达率为 78%,而 ER α 仅为 29%;在卵巢癌中,ER α 和 ER β 共同表达率为 80%,且 ER α /ER β 的比率明显高于卵巢囊肿和正常卵巢,约占 60%,提示 ER α /ER β 比率升高在卵巢癌发生过程中可能起重要作用,并认为 ER α 过表达是卵巢癌的标志之一。

究其原因,ER α 阳性卵巢癌中雌激素通过旁分泌作用于 ER α 阳性细胞,直接刺激细胞内和间质中一种促有丝分裂的细胞素 - 间质细胞衍化因子的产生,从而促进卵巢癌的发生。

2. 孕激素(P): 孕激素的生理作用主要是通过孕激素受体(progesterone receptor, PR)结合表达的。PR 亚型及其变异型在正常和恶变组织中均有表达,在正常组织中表现为上皮细胞的内分泌功能;在恶变组织中,这种内分泌功能明显减退而表现为致癌作用。目前有报道:PR 在卵巢癌中阳性率为 31% ~ 50%,PR 含量较高的情况下,卵巢癌的发病也相应增高。王建六^[2]等研究 PR 亚型发现:卵巢肿瘤侧卵巢静脉血中孕激素浓度高于对侧正常卵巢,血中孕激素浓度与卵巢肿瘤体积明显相关。由此可见,孕激素及其受体与卵巢癌的发病具有相关性。

3. 雄激素(androgen, A): 卵巢表面上皮细胞是雄激素的敏感组织,雄激素可通过促进卵巢表面上皮细胞增生、抑制细胞死亡,高雄激素水平可诱发卵巢癌,从而增加卵巢癌发病的危险性。Kathy 对 31 例卵巢癌患者和 62 例正常人进行病例对照研究发现,相对于正常对照组,卵巢癌患者血清中雄激素浓度明显升高,有显著差异性 $P = 0.03$ 。因此认为高雄激素水平可诱发卵巢癌。

4. 促性腺激素:(卵泡刺激素 follicle - stimulating hormone, FSH; 黄体生成素 luteinizing hormone, LH) 卵巢的功能受促性腺激素的直接刺激和制约,促性腺激

基金项目:黑龙江省教育厅青年学术骨干支持计划资助项目(1152G037)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科

通讯作者:韩凤娟,电子邮箱:hanfengjuan2004@163.com

素的效应又要通过其特异性受体(FSHR)的介导。FSHR在绝大多数的卵巢表面上皮和卵巢上皮肿瘤中均有表达,这为FSH刺激卵巢癌的发生提供了依据。此外,卵巢癌高发于妇女绝经后的10~20年内,绝经后的妇女由于卵巢的负反馈作用下降,FSH和LH的水平升高,高促性腺激素直接刺激卵巢上皮细胞的增生,提示卵巢癌的发生可能与暴露于高FSH的环境有关。

二、癌基因和抑癌基因与卵巢癌的关系

肿瘤的发生是多因素、多步骤的过程,包括癌基因的激活和(或)抑癌基因的失活。卵巢癌的发生亦是癌基因、抑癌基因多阶段相互作用的结果。

1. 癌基因激活:(1)K-ras:ras基因家族成员(K-ras, N-ras, H-ras)的改变是肿瘤中最常见的基因异常。与卵巢癌密切相关的基因是K-ras。K-ras基因主要通过激活点突变的第12、13或61密码子,形成激活的ras:GTP(葡萄糖基转移酶),导致内源性GTP酶丧失,加强细胞分化增生而导致卵巢癌的发生。姚德生^[3]等用Moloney反转录病毒载体将突变的K-ras基因转入小鼠正常卵巢上皮细胞(MOSE),结果证明K-ras癌基因使MOSE细胞增生加快,细胞生长调节失控。从而将K-ras的突变列为导致卵巢癌发生因素之一。(2)c-myc:是定位于人第8号染色体q24的多功能原癌基因,也是myc基因家族的成员之一。这种癌基因主要通过DNA扩导致功能失常,使转录调节在有丝分裂原作用下迅速表达,最终细胞增生异常而诱发本病。于敏^[4]研究发现:c-myc基因在卵巢癌中高度表达,癌旁组织中的表达明显下降,而在正常卵巢组织中则无表达,且c-myc基因表达随组织学分级和临床分期的增加而增高,说明c-myc基因的高表达与卵巢癌的发生发展密切相关。(3)HER-2/neu:是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,它通过基因的扩增被激活,变为活化的癌基因并能参与细胞的生长调控,达到加速细胞癌变和癌细胞分裂增生的目的。普遍认为,在正常卵巢及交界性卵巢肿瘤中检测不到HER-2/neu基因扩增和蛋白质的过度表达。而在卵巢癌中,这种基因扩增及蛋白质的过度表达则很常见。由此可以表明HER-2/neu蛋白在卵巢癌的发生、发展中起着重要作用。

2. 抑癌基因失活:(1)p53:p53基因是定位于人染色体17P¹³的核结合蛋白。分为野生型(wide-type p53)和突变型(mutant p53)两类。突变的p53基因为

致癌基因,不但阻止了野生型P53蛋白抑制肿瘤发生的作用,还丧失了正常野生型P53蛋白的抑癌功能。参与细胞的直接转化,最终诱发卵巢癌。施红旗^[5]等通过免疫组化SP法检测到:卵巢上皮性癌p53的表达率为48.1%,其他组织均为阴性反应,说明p53表达不是卵巢良性和交界性肿瘤的特征,而是卵巢上皮癌中较为普遍存在的现象。(2)p16:p16可以直接参与细胞周期的调节,抑制细胞周期素依赖性蛋白激酶CDK4/CDK6的活性,阻止细胞从G₁期进入S期,从而抑制细胞增生和恶性转化。若p16基因异常致蛋白失活,细胞周期就会随之失控,细胞异常增生而导致卵巢癌。李艳红^[6]等研究发现:P16蛋白在正常卵巢和良性上皮性肿瘤的阳性表达率明显高于恶性上皮性肿瘤中的阳性率。由此推测,p16抑癌基因的低表达可能是卵巢癌发生的一个因素。(3)PTEN:是迄今发现的第1个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN基因通过等位基因缺失、基因突变或蛋白表达降低等方式失活,失活的PTEN因表达下调而发生卵巢癌。Qiao等^[7]研究发现:在卵巢上皮癌中的PTEN表达的缺失明显高于正常和良性肿瘤组织(P<0.01),说明PTEN的缺失与卵巢癌的形成和发展有关。

三、细胞凋亡受阻与卵巢癌的关系

细胞凋亡(apoptosis)是细胞在细胞外或细胞内信号诱导下发生的主动自杀死亡过程。细胞的增生、分化和凋亡维持着内环境的稳定,若这种平衡被打破,凋亡受抑制,机体不能重新恢复调节而最终形成肿瘤。

1. survivin(生存素):是凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins,IAP)的新成员,具有抑制细胞凋亡和促进细胞增生的活性。它能直接抑制关键效应分子Caspase的活性,促进细胞的增生,从而阻断细胞凋亡。此外,也可通过促进细胞分裂而抑制细胞凋亡。舒文^[8]等研究表明:正常卵巢癌组织中survivin基因蛋白表达阳性率为5%,而恶性卵巢上皮性肿瘤中survivin基因蛋白表达阳性率为72%,提示survivin基因在卵巢癌的发生发展中起了重要作用。

2. Fas/FasL系统:Fas系统主要由Fas抗原(APO-1/CD95)与Fas配体(FasL)组成,是将凋亡信号转入细胞内的主要系统之一。Fas/FasL结合后发生级联反应,诱导Fas所在的细胞凋亡。若Fas表达异常则可导致本病的发生。丁西来等^[9]报道:Fas在正常卵巢组织为高表达,在卵巢上皮癌组织为低表达。Fas表达下降或消失,致使肿瘤细胞逃避体内Fas/FasL的监控,细胞凋亡受阻,最终参与卵巢癌的发病。

3. Caspase: Caspase 家族的半胱氨酸蛋白酶的激活是细胞凋亡的核心机制。其中该家族的 Caspase3 是哺乳动物凋亡中关键性酶正凋亡的必经之路。正常情况下 Caspase3 凋亡蛋白酶无活性,以酶原形式存在。当凋亡信号启动 Caspase3 时,被激活的凋亡蛋白酶经系列级联反应而形成细胞凋亡。若 Caspase 蛋白酶因甲基化或缺失而失活,则导致免疫逃逸,最终引发卵巢癌。

四、血管生成与卵巢癌的关系

肿瘤血管生成是指新生血管在肿瘤内或向瘤内生长的过程。新生血管提供了足够的营养和氧,运走了代谢产物,为肿瘤的生长创造了有利条件。

1. 整合素:是表达于血管内皮细胞管腔和腔面的黏附因子,能介导内皮细胞的迁移和毛细血管的形成。整合素 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 均影响血管生成,其中 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 的表达在血管形成中特异性较高。 $\alpha_v\beta_3$ 与上皮性卵巢癌(EOC)的血管生成显著相关,是 EOC 相关的一种癌蛋白,在 EOC 的发生、发展中发挥重要作用^[10]。由此推测,肿瘤的生长与新生血管的形成密不可分。

2. 血管内皮生长因子(VEGF):是一种强烈的内皮细胞有丝分裂原和血管生长的刺激因子,也是化学趋化因子。能够高效特异性地作用于血管内皮细胞,促进内皮细胞的分裂与增生,进而形成新生血管;VEGF 通过加速新生血管趋化,从而支持卵巢癌生长。相关研究表明:恶性卵巢肿瘤患者血清中 VEGF 的水平明显高于非恶性卵巢肿瘤患者,良性卵巢肿瘤病人与健康对照组血清 VEGF 浓度无显著性差异。据此分析,VEGF 在卵巢癌的发生发展中起到了不可或缺的作用。

3. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1):为一段促有丝分裂及抗凋亡的肽链,它与胰岛素的结构和功能相似,故称为 IGF-1。IGF-1 不仅受生长激素的调节,同时可以提高肿瘤细胞中 VEGF 的浓度,从而促进肿瘤血管的形成。为探讨 IGF-1 与卵巢癌之间有无关系,相关研究表明^[11]:IGF 系统的成分存在于正常卵巢组织,上皮性卵巢癌中存在 IGF-1 的过度表达。因此提示在卵巢癌的发生发展中 IGF-1 可能有一定作用。

五、遗传及其他因素与卵巢癌的关系

肿瘤是一种体细胞遗传病。大多数恶性肿瘤患者都具有染色体数目或结构的异常。20%~25%的卵巢癌患者具有家族史。其中 90% 以上有 1 位一级亲属发病。研究表明:带有 BRCA 突变基因的人群成

为卵巢癌的遗传倾向人群,尤其以 BRCA1 基因突变携带者卵巢癌的发病率为高。

同时,IgG 在卵巢上皮性癌组织中的异常表达提示与肿瘤的发生、发展密切相关^[12]。可见,免疫因素在卵巢癌中发挥的作用。并有最新研究表明:微 RNA(microRNA, miRNA)通常能调控多个基因,多基因协同表达已影响卵巢癌的发生发展,随着对 miRNA 作用机制的深入研究,miRNA 的表达谱可能发展成新的生物学标志^[13]。

综上所述,卵巢癌的病因是多方面的,与性激素、癌基因或抑癌基因、细胞凋亡、血管生成、遗传等因素均有相关性。但其中最多的研究体现在癌基因和抑癌基因方面。相信随着分子生物学技术的发展,对卵巢癌发病机制的认识会越来越清晰,从而为药物治疗本病提供新的靶标。

参考文献

- 1 Yang JH, Shi YF, Chen XD, *et al.* The influence of aquaporin-1 and microvessel density on ovarian carcinogenesis and ascites formation. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16(suppl 1):400-405
- 2 王建六,张岫屏,魏丽惠. 卵巢上皮性肿瘤雌、孕激素受体亚型的初步研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(7):457-460
- 3 姚德生,李力, Kenneth Garson, 等. 癌基因 c-myc 和 K-ras 在卵巢癌发生发展中的作用[J]. *广西医科大学学报*, 2006, 23(3):371-374
- 4 于敏,鲍永娜,孙丽,等. C-myc 基因和 p73 基因在卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(36):5199-5200
- 5 施红旗,胡旻,刘庆伟,等. p53 和 nm23 在卵巢癌中的表达及意义[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2005, 19(4):269-271
- 6 李艳红,张伟,朱少君,等. 抑癌基因 p16 和转移抑制基因 nm23 在卵巢上皮性肿瘤中的表达[J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(6):735-737
- 7 Qiao YH, Cheng J, Guo RX. Expression of phosphorylated protein kinase B and PTEN protein in ovarian epithelial cancer[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 42(5):325-329
- 8 舒文,胡丽娜. Survivin 的表达与卵巢癌细胞凋亡的关系[J]. *重庆医科大学学报* 2006, 31(3):388-390
- 9 丁西来,沈铿,李颖,等. Fas 及其配体在卵巢上皮癌和正常卵巢上皮细胞表达的研究[J]. *山西医药杂志*, 2009, 38(6):500-501
- 10 杨丽华,李玛琳,王凯峰,等. bFGF、 $\alpha_v\beta_3$ 和 NFkB 在 hOEC 中的表达及其与血管生成关系的研究[J]. *昆明医学院学报*, 2005, 26(2):19
- 11 高华,施君,葛盛芳,等. 胰岛素样生长因子 1 及其受体在卵巢癌细胞增殖中的作用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2008, 28(3):270-272
- 12 张多加,黄晶. 免疫球蛋白在卵巢上皮性癌中的表达[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(4):549-552
- 13 韩玉萍,秦玉花,杨红亚,等. miRNA 与肿瘤[J]. *生命的化学*, 2009, 29(2):253-256 (收稿:2009-12-21) (修回:2010-03-16)