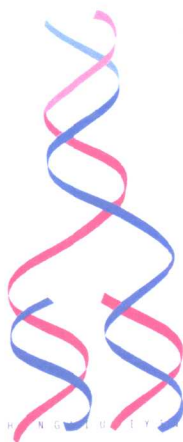


糜若然 瞿全新 编著

妇科肿瘤 基因诊断 与治疗



人民卫生出版社

妇 科 肿 瘤 基因诊断与治疗

糜若然 瞿全新 编著

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

妇科肿瘤基因诊断与治疗/糜若然瞿全新编著. —北京:
人民卫生出版社, 2001

ISBN 7-117-04299-0

I. 妇... II. 糜... III. 妇科病: 肿瘤-诊疗
IV. R737.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 18124 号

妇科肿瘤基因诊断与治疗

编 著: 糜若然 瞿全新

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 12

字 数: 297 千字

版 次: 2001年 6 月第 1 版 2001年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—4 000

标准书号: ISBN 7-117-04299-0/R · 4300

定 价: 22.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

恶性肿瘤基因治疗的临床试验至今已经过了 10 余年历程，尽管基因治疗仍有许多障碍有待克服，但总的趋势已显示出巨大的发展及应用前景。21 世纪将是生命科学的时代，了解并掌握肿瘤有关的分子生物学、肿瘤遗传学、肿瘤免疫学、基因工程技术及其在医学领域中的应用等是迫在眉睫。《妇科肿瘤基因诊断与治疗》一书在推动科研工作者及广大妇科肿瘤临床医师认识当代飞速发展的关于妇科肿瘤研究现状及未来展望起到了抛砖引玉的作用。

基因治疗是指将外源基因或核酸导入人体防治疾病的技术。人类首例基因治疗临床试验方案是 1989 年在美国被批准实施的，接受试验的是一位恶性黑色素瘤患者。据统计，截至 1998 年底，世界范围内已有 373 个临床方案被实施，3 134 人接受了基因转移试验。其中肿瘤方案 234 个，受试者 2 134 人，其余为单基因遗传病、感染性疾病、心血管疾病、风湿病等。已有 93 个方案 864 人进入或即将进入Ⅱ期临床试验，两个方案 251 人进入Ⅲ期临床试验。在全部临床试验方案中，所应用基因多达 10 余个不同类别 97 种基因。而且，正越来越多地采用肌肉、皮下、皮内或静脉注射、滴鼻等体内途径，至目前为止，多数试验表明基因治疗是安全的、有效的和易于操作的。

与其他学科相比，妇科肿瘤的研究仍处在滞后的状态。而随着日新月异的肿瘤分子生物学、肿瘤遗传学、肿瘤免疫学及肿瘤基因治疗等方面的进步，妇科肿瘤的研究已是硕果累累。作者通过阅读并总结近年来国内外发表的大量相关资料，着重

论述卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌及外阴癌等妇科常见恶性肿瘤的病因学与流行病学、发病机制与生物学行为特征等方面的最新观点与进展。对卵巢癌多药耐药机制、常用化疗药物耐药机理进行了详细论述，并对其逆转方法作出了评价。对基因治疗、免疫治疗等生物学治疗在卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等常见肿瘤中的研究进展、临床前及部分临床应用疗效进行了评价。此外，对妇科肿瘤研究中的常用方法也进行了较系统的介绍，其中包括新近出现的基因芯片、差异显示技术及荧光定量PCR等，为广大妇科肿瘤临床及科研工作者，特别是医学院校的研究生提供了实用工具。

天津医科大学总医院

糜若然

2001年2月

目 录

第一章 妇科肿瘤遗传学与流行病学	1
第一节 妇科肿瘤发生的癌基因理论	1
第二节 肿瘤相关基因分类	9
第三节 细胞癌基因激活	12
第四节 细胞抑癌基因失活	14
第五节 癌基因与抑癌基因产物在妇科肿瘤中的意义 ..	16
第六节 妇科肿瘤病因学与流行病学	28
第二章 妇科肿瘤分子生物学	50
第一节 卵巢肿瘤的分子生物学特征	51
第二节 子宫内膜癌的分子生物学研究	58
第三节 宫颈癌的分子生物学研究	62
第四节 外阴癌的分子生物学研究	64
第五节 端粒、端粒酶与妇科肿瘤	67
第六节 mdm2 - p53 自调节环异常与细胞周期调节	76
第七节 妇科肿瘤与细胞凋亡	79
第八节 妇科肿瘤标志物的研究进展及其临床应用	83
第三章 激素与妇科肿瘤	104
第一节 雌激素受体及孕激素受体在妇科肿瘤中的检测 及其意义	105
第二节 激素治疗妇科肿瘤的现状与展望	119
第四章 妇科肿瘤研究中的动物模型	132

第一节	肿瘤实验动物模型	132
第二节	妇科肿瘤动物模型的建立	136
第五章 癌基因与抑癌基因表达在妇科肿瘤诊断中的		
	应用	142
第一节	免疫组织化学的基本理论与技术发展	142
第二节	妇科肿瘤诊断中常用的免疫组织化学	
	检测指标	146
第三节	免疫组织化学诊断中应注意的问题	150
第四节	癌基因蛋白与抑癌基因蛋白的免疫组织化学	
	检测及其临床意义	153
第五节	应用免疫组织化学技术对肿瘤增殖活性的	
	评价	161
第六节	妇科肿瘤微小转移灶的基因诊断及其临床	
	意义	164
第六章 妇科肿瘤的基因诊断方法		
		171
第一节	常用癌基因与抑癌基因检测方法	171
第二节	妇科肿瘤标志物的临床研究进展	184
第三节	基因芯片技术在妇科肿瘤基因诊断中的	
	应用	193
第四节	差异显示技术与妇科肿瘤基因研究	198
第七章 妇科肿瘤转移机制的研究进展		
		205
第一节	肿瘤转移的分子生物学机制	205
第二节	卵巢癌转移机制的研究进展	210
第三节	子宫内膜癌与宫颈癌转移机制研究进展	225
第四节	外阴癌转移机制研究现状	229
第五节	阻断妇科肿瘤转移的策略	230

第八章 血管生成在妇科肿瘤中的研究进展	242
第一节 肿瘤血管生成的有关基础研究	242
第二节 肿瘤血管生成及其调节因子在妇科肿瘤中的 临床意义	250
第三节 抑制血管生长与妇科恶性肿瘤治疗	254
第九章 卵巢癌耐药机制及其逆转剂的研究进展	260
第一节 卵巢癌耐药的分子生物学机制	261
第二节 恶性卵巢肿瘤常用化疗药物耐药机制	275
第三节 卵巢癌耐药的常用临床检测方法	283
第四节 卵巢癌耐药逆转剂的研究进展与临床应用	289
第十章 妇科肿瘤的生物学治疗	300
第一节 妇科肿瘤的基因治疗	301
第二节 妇科肿瘤反义基因治疗的研究进展	314
第三节 肿瘤基因治疗中的靶向性问题及其应用前景	317
第四节 CEA 与肿瘤治疗	323
第五节 生物反应调节剂在妇科肿瘤中的治疗进展	327
第十一章 妇科肿瘤与免疫治疗	337
第一节 妇科肿瘤的免疫治疗概况	337
第二节 卵巢恶性肿瘤的免疫治疗	359
第三节 子宫恶性肿瘤的免疫治疗	364
附录 中英文对照及缩写	371

第一章

妇科肿瘤遗传学与流行病学

第一节

妇科肿瘤发生的癌基因理论

随着遗传学、分子生物学理论与技术的进步，人们深刻地认识到肿瘤发生与多种相关癌基因激活和（或）抑癌基因失活有关，肿瘤应属于一种基因性疾病，但是与遗传性疾病相比又有所不同，如与肿瘤发生有关的基因异常多数是获得性的，而且常涉及多个癌基因和（或）抑癌基因异常。在肿瘤发生的不同阶段，多种因素分别在不同水平相互协同，共同促进肿瘤的发生及发展。与大多数实体肿瘤在遗传学基础上有一定相似之处，妇科肿瘤相关基因也包括癌基因与抑癌基因，这是肿瘤发生的共性。但妇科肿瘤在肿瘤细胞增殖与分化、浸润与转移、细胞周期调控、细胞凋亡等生物学特性方面有其特殊性，而且部分妇科肿瘤是性激素依赖性的。因此，深入研究妇科肿瘤分子生物学特性，对认识妇科肿瘤的发生机理，并有的放矢地施行生物学治疗有重要意义。

近年来，妇科肿瘤遗传学理论有了很大进展，特别是在卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、外阴癌等方面，有关染色体异常（结构与数量异常）、相关癌基因激活和（或）抑癌基因失活等与肿瘤发生的关系都有了较深刻的认识。

一、妇科肿瘤中染色体异常

在生理状态下，导致卵巢上皮细胞增生的主要原因是排

卵。卵巢上皮细胞通过增殖方式修复破口，但在增殖过程中，难免因随机错误而出现基因自发性突变或丢失，如果细胞修复系统未能及时发现并加以纠正，那么带有基因突变的细胞将出现异常增生，最终形成肿瘤。现已证实有 5%~10% 卵巢癌患者是由于遗传性染色体缺陷引起的。

基因是位于染色体上的特异性 DNA 片段，每个基因均含有两个等位基因，其 DNA 序列可能存在较细微的差异，因此构成了 DNA 的多态性。当这种多态性 DNA 序列中含有某个特异性限制酶切位点时，可将等位基因分开，在凝胶电泳上形成两个特异性片段。当上述两个等位基因片段之一出现缺失时即称为杂合性丢失 (loss of heterozygosity, LOH)。近年来的基础研究发现，卵巢癌常见的基因突变位于 9p24。在上皮性卵巢癌组织中，常可发现染色体 1p、3p、5q、6q、7p、8p、9p、11p、13q、14q、17p、17q、18q、21q、22q 及 Xp 等存在等位基因突变或 LOH。在卵巢癌早期患者中，LOH 明显低于晚期患者。早期卵巢癌 LOH 多发生在 3p、6p、17p、17q、22q 等，而在晚期卵巢癌多位于 6p、9p、13q、15q、17p、17q、22q 等，提示肿瘤细胞染色体不稳定性提高是促进卵巢癌进展的主要推动力。

有研究者应用比较基因杂交 (comparative genomic hybridization, CGH) 方法发现卵巢癌中 DNA 扩增发生率为 48%，其中最为常见的扩增位点为 8q24.1-24.2、3q26.3、20q13.2，其次为 7q36、17q25、19q13.1-13.2，而最常见的染色体拷贝数减少位点为 5q21、9q、17p、17q12-21、4q26-31、16q、22q。在晚期卵巢癌患者中，3q26.3、5p14、8q24.1、9p21、20p、20q13.2 等位点扩增及 4q26-31、17q12-21 等位点减低较为常见。在组织学分级为 3 级的卵巢癌患者中，常在 8q24.1 位点出现扩增，提示以上各染色体位点异常可能恰是癌基因或抑癌基因的位置所在，而这些染色体位点异

常在卵巢癌组织学分级及进展中发挥不同作用。

1997年, Lu等以Southern法进行LOH分析, 发现卵巢癌中有30%~50%有11p15.5区域的HRAS等位基因缺失, 但进一步研究未发现该基因的特异性突变, 提示肿瘤抑制基因可能位于HRAS附近, 但目前尚未克隆出候选抑癌基因。微卫星重复序列标记技术可使染色体缺失区域的定位更加精确, 应用该技术结果显示在卵巢癌中, 48%出现至少一个位点LOH, 其中11p15.5~15.3区域的D11S2071缺失率为31%, D11S1363为38%, D11S922为32%, D11S1318为31%, D11S1323为35%, D11S988为34%, 11p15.1区域的D11S1310缺失率为32%, HRAS为35%。11p15.5~15.3缺失多发生在卵巢低分化癌, 卵巢粘液性癌中未发现11p上任一位点LOH。提示染色体11p上11-cM区域及一个新的4-cM微小区域缺失可能与低分化非粘液性卵巢癌的发生有关。

子宫内膜癌常见的染色体异常主要位于1、7、10号染色体上, 尤其是I期患者1号染色体异常更加突出。子宫内膜癌中染色体异常既有单一核型畸变, 也有复杂核型畸变。遗传学研究发现许多染色体断裂点, 特别是染色体1p、3p、8p、9p、10q、14q、16q、17p、18q等LOH发生频率较高。Pelffer等曾检测37例子宫内膜癌染色体的39个位点, 结果在1p、2p、2q、3p、5p、5q、6p、6q、7p、7q、8p、8q、9p、9q、10p、10q、11p、11q、12p、12q、13q、14q、15q、16q、17p、17q、18q、19p、19q、21q、22q等31个位点上证实有LOH, 其中10q、17p LOH发生率分别为40%、29%。在染色体10q23-26、13q12-14、17p、18q21等区域的频繁缺失, 提示该位置可能存在与子宫内膜癌发生密切相关的抑癌基因。有报道证实在10q24-25范围内有Mx11转录因子(MXII), 而Mx11蛋白对c-myc癌基因表达有下调作用; 13q12-14区域缺失与抑癌基因RB失活有关; 17p缺失与抑癌基因p53等位基因缺

失有关；18q21 附近缺失可能与抑癌基因 DCC 缺失有关。因此染色体异常可能是导致癌基因激活、抑癌基因失活的重要原因，同时也可能是子宫内膜癌发生的关键所在。

宫颈癌中染色体高频率畸变与致癌倾向增高有关，Dhillon 等应用 G 显带和姐妹染色单体交换（SCE）技术对宫颈癌患者外周血淋巴细胞进行细胞遗传学分析，结果发现在宫颈癌细胞分裂中期染色体畸变率为 7.85%，而对照组为 3.35%。宫颈癌中染色体畸变类型主要有染色体结构异常（包括易位、倒位、缺失、断裂、标记染色体、环形染色体）和染色体数目异常（包括三倍体、多倍体、单倍体），而且这些畸变多出现在第 1、11、12 号染色体上，并多为自发性畸变。宫颈癌患者每一细胞分裂中期 SCE 值平均为 9.44 ± 0.34 ，每一染色体均值为 0.205，而对照组分别为 6.09 ± 0.24 、0.132。可见宫颈癌中 SCE 频率显著高于对照组，提示宫颈癌患者具有一定程度的染色体不稳定性。由于染色体不稳定性能导致体细胞中小亚群出现染色体异常，在细胞恶性转化过程中多伴有这种异常，因此认为伴有不稳定基因组的患者可能具有更大的癌变倾向。所以对具有自发性染色体不稳定性与 SCE 频率增加者应加以重视，同时染色体不稳定性检测也为宫颈癌的临床诊断提供了依据。

二、妇科肿瘤中癌基因与抑癌基因异常

1. HER-2/neu 基因家族 HER-2/neu 基因位于染色体 7p14-p12，编码分子量为 185kDa 的蛋白质（P185），该蛋白过度表达是肿瘤无限制生长的一个重要原因。据文献报道，卵巢癌中 HER-2/neu 过度表达率为 30%，该基因异常表达者预后较差。在非整倍体子宫内膜癌中，HER-2/neu 癌基因产物较整倍体肿瘤增高，提示染色体异常与该基因表达及子宫内膜癌发生有关。子宫内膜癌组织中 HER-2/neu 基因蛋白表达与

子宫内膜癌患者的预后密切相关，HER-2/neu 基因高表达者预后差。促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）对激素依赖性肿瘤，如子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌及前列腺癌有一定疗效。张玉泉等以免疫组织化学法检测 HER-2/neu 基因蛋白表达情况，并观察 GnRH-a 使用前后 HER-2/neu 癌基因蛋白表达水平的改变。结果发现子宫内膜癌中，HER-2/neu 基因阳性率为 84.21%，用药后与用药前相比，HER-2/neu 基因蛋白阳性率及阳性级别均下降，提示 GnRH-a 对 HER-2/neu 基因蛋白的降调节作用可能是其抑制子宫内膜癌生长的重要环节之一。此外，通过对 HER-2/neu 基因蛋白的降调节作用，有助于改善子宫内膜癌患者的预后。

2. ras 基因家族 卵巢癌中常可检测到 H-ras 基因突变与其蛋白过度表达，在卵巢粘液性囊腺瘤中，H-ras 点突变发生率为 13%，卵巢交界性肿瘤为 33%，卵巢癌为 46%，而且 ras 基因突变多发生在第 12、13 或 61 密码子。据报道，ras 最常见的突变是 GGT→GAT（甘氨酸→天门冬氨酸）、GGT→GTT（甘氨酸→缬氨酸）、GGT→GCT（甘氨酸→丙氨酸）、GGT→TGT（甘氨酸→半胱氨酸）等，突变结果使氨基酸发生改变，导致内源性鸟苷三磷酸酶（guanosine triphosphatase, GTPase）活性丧失，最终形成细胞恶性增殖。

在卵巢粘液性肿瘤中，K-ras 基因突变率为 26%，而浆液性肿瘤仅为 2%。在粘液性囊腺瘤中，K-ras 突变率高达 75%，浆液性囊腺瘤中为 20%。提示 K-ras 基因突变与卵巢粘液性肿瘤的发生密切相关。

3. myc 基因家族 大约 30% 卵巢癌患者中存在 c-myc 基因扩增，特别是在浆液性癌患者中更为常见。c-myc 癌基因蛋白也可能在子宫内膜癌的发生发展中起作用，并可能提示患者预后不良。赖东梅等采用免疫组织化学 ABC 法检测 49 例子宫内膜癌中 c-myc 癌基因蛋白的表达，结果表明 25 例正常和增

生过长的子宫内膜 c-myc 表达呈阴性, 49 例子官内膜癌中 10 例 (20%) c-myc 表达呈阳性。c-myc 的表达与肿瘤组织学分级、手术分期及生存率显著相关, 但与肌层浸润深度无关。

4. p53 基因家族 人类 p53 基因产物由 393 个氨基酸残基组成, 包括三个主要功能结构区: N 末端酸性转录活化区、中央核心 DNA 连接区、C 末端寡聚化区, 这三个结构区在 p53 识别其靶基因并转录活化靶基因过程中发挥重要作用。

p53 基因位于 17p13.1, p53 基因突变及过度表达与染色体 17p13.1 位点上的 LOH 有关。在 27 例卵巢上皮性囊腺癌中, 12 例发现 p53 过度表达, 其中 11 例存在 17p13.1LOH。p53 基因突变及其蛋白过度表达与卵巢癌进展有关, 有研究证实 I / II 期卵巢癌中, p53 异常发生率为 15%, 在 III / IV 期中高达 50%, 而且大多数 p53 突变为碱基转换, 提示 p53 突变是自发的而不是外源性致癌物诱导的。

p73 基因是 1997 年由 Kaghad 等发现的第一个 p53 家族新成员, 由于其与 p53 在结构、功能上的相似性以及其特殊的染色体定位, 人们将其列为一种新的候选抑癌基因。该基因定位于染色体 1p36.33 上, 编码两个不同的多肽 p73 α 和 p73 β 。p73 α 由 636 个氨基酸残基组成, 而 p73 β 则含有 499 个氨基酸残基。近来又发现了 γ 、 δ 两个新亚型。

与 p53 相同, p73 在结构上也含有转录活化区、核心 DNA 连接区、寡聚化区等。在转录活化区, p73 蛋白与 p53 蛋白有 29% 氨基酸完全一致, 而且也有 mdm2 结合序列。在核心 DNA 连接区二者有 63% 同源性。值得注意的是, 该区包含有 6 个“突变热点”, 是肿瘤细胞中最易发生突变的功能结构区。在寡聚化区, 二者有 38% 相同。p73 与 p53 蛋白结构上的相似性, 特别是核心 DNA 连接区的高度同源性, 提示二者在细胞功能调节上可能有相似的作用。近来许多研究结果证实, p73 具有转录活化某些 p53 靶基因的特性, 能通过与 p53

相同的途径发挥其细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡及抑制细胞生长的作用。

Prabhu 等发现在 HPV-E6 蛋白感染的宫颈癌细胞中, wt-p53 与 mt-p53 蛋白均被水解, 而只有野生型 p73 β (wt-p73 β) 蛋白不仅未被水解, 而且还能抑制宫颈癌细胞集落生长并诱导细胞凋亡, 提示 p73 基因在细胞内可模拟 p53 功能。但迄今为止, 在许多肿瘤组织中均未证实存在 p73 基因突变, 这不免使人们对 p73 是抑癌基因的观点产生疑问。首先, p73 基因在正常组织中为单等位基因表达, 而在肿瘤组织中为双等位基因表达, 这不符合经典“抑癌基因”概念; 其次, 在 p73 过度表达的神经母细胞瘤细胞中并无 p73 基因突变, p73 缺陷小鼠能存活且不发生肿瘤。于是有人认为 p73 不是抑癌基因, 可能是通过沉默等位基因的激活或 wt-p73 的过度表达而发挥 p53 显性负性蛋白功能, 从而在肿瘤发生中发挥重要作用。

在 p73 基因发现的同时, Osada 等又证实了另一个 p53 家族成员的存在, 并将其命名为 p51 基因。p51 基因定位于 3q28 上, 经 mRNA 变位剪接而形成 p51A、p51B 两种亚型, 其编码蛋白的分子量分别为 50.9kDa、71.9kDa。与 p53 相比, p51 与 p73 之间同源性最高。因此, p51 也能上调 p21 蛋白表达, 通过 p53 靶基因转录激活途径抑制细胞增生、诱导细胞凋亡。在生理状态下, p51 与 p73 均呈较低水平表达, 而且均表现出显著的组织特异性, 如 p51 主要表达于骨骼肌, 其次为胎盘组织, 而 p73 在神经组织中表达较高。

Osada 等曾在多种原发性肿瘤组织及 35 株细胞系中检测 p51 突变, 结果仅在 1 例未分化鳞状细胞癌及 2 株细胞 (其中一株细胞来源于头颈部肿瘤, 另一株为宫颈癌细胞) 中证实有 p51 点突变, 而且突变位点均位于 DNA 结合区的 N 端。

目前, 关于 p73、p51 是否是抑癌基因、二者间是否存在共同调节途径、其靶基因有哪些等问题尚无肯定的答案, 需

要积累更多的遗传学证据来证实其在正常及肿瘤组织中的作用，特别是在妇科肿瘤方面，研究报道较少，有待进一步探索。

三、妇科肿瘤中的细胞增生与细胞凋亡

传统观点认为，肿瘤的发生主要是由于肿瘤细胞失控性增生所造成的。随着研究的不断深入，特别是细胞凋亡现象的发现及凋亡概念的确立，人们开始意识到肿瘤的发生是由于肿瘤细胞增生与死亡间的动态平衡状态遭到破坏所致，对肿瘤的认识更加全面。

与细胞凋亡有关的癌基因、抑癌基因在妇科肿瘤中的作用已被证实，如 bcl-2、c-erbB-2、p53 等异常均可通过不同途径而影响细胞凋亡，导致肿瘤发生。目前临床应用的多数化疗药物都是通过诱导肿瘤细胞凋亡而发挥作用的，而且这种作用的程度已成为判断一种新药疗效的重要指标。

四、妇科肿瘤与细胞周期调控

细胞周期的网络调节系统在妇科肿瘤发生中有重要作用，这一点在近期发表的大量相关文献中已经得到证实。特别是 cyclins-CDKs-CKIs 与卵巢肿瘤、子宫内膜癌及宫颈癌等常见妇科肿瘤的关系，为阐明肿瘤发生机制提出了新观点。

细胞周期失控是细胞增殖过度及癌变的重要原因。真核细胞分裂须经两个关键点，即 G1-S 期转换（DNA 合成开始）与 G2-M 期转换（有丝分裂启动）。细胞周期素依赖性激酶（CDKs）是细胞周期调控的核心装置，调节多种关键底物磷酸化，激发 G1-S 期、G2-M 期转换。众所周知，p53 可参与 DNA 损伤后的细胞周期阻滞。当 DNA 双链断裂或单链损伤时，p53 检查系统能发现这些异常，并通过细胞 G1 期阻滞而将异常修复，如果无法修复则启动细胞凋亡系统，引导细胞死

亡。p16 通过与 Cyclin D 竞争结合 CDK4，抑制 CDK4 活性，使细胞停滞于 G1 期，从而发挥细胞周期的负性调节作用。因此，有学者将 p53、p16 称为细胞周期“闸门”。

韦淑琴等曾对 p16 和 Cyclin D1 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义进行研究，结果发现在 42 例子宫内膜癌中，20 例（47.6%）p16 表达阳性，而且 p16 表达与子宫内膜癌组织学分级、临床分期、肌层浸润深度有关；17 例（40.5%）Cyclin D1 表达阳性，与子宫内膜癌组织学分级、临床分期、淋巴结转移有关；p16、Cyclin D1 共同表达者 15 例，均为晚期或低分化癌患者。因此认为 p16、Cyclin D1 作为细胞周期调节因子，不仅在子宫内膜癌发生、发展过程中具有协同作用，而且二者共同表达常预示患者预后不良。

第 二 节

肿瘤相关基因分类

妇科肿瘤相关基因包括癌基因（oncogenes）与抑癌基因（tumor suppressor genes），人们对癌基因的发现远早于对抑癌基因的认识。20 世纪初期，Rous 肉瘤病毒的发现开始了人们对癌基因的探索。在进化过程中，癌基因保持着高度保守性，是正常细胞生长、发育及分化过程所必需的。因此，在生理状态下，癌基因被称为原癌基因（protooncogenes）。如果在某些外界或自身环境下，原癌基因出现突变、扩增、过度表达等异常改变，其将被激活，并使正常细胞出现恶性转化。

到目前为止，已经证实的原癌基因多达 100 多种，但其中仅有少数与人体肿瘤发生有关。根据原癌基因的结构、生物学活性及其表达蛋白的功能与定位等，将其分成酪氨酸蛋白激酶类（src）、GTP 结合蛋白类（ras）、核内蛋白类（myc）、生