

高级卫生专业技术资格考试指导用书

肿瘤内科学

高级医师进阶

张春霞◎主编

系统梳理学科理论

条分缕析知识要点

活化临床思维模式

全面提升专业技能



中国协和医科大学出版社

高级卫生专业技术资格考试指导用书

肿瘤内科学

高级医师进阶

主 编 张春霞

副主编 张 洁 高 平

编 者

杨 静	杨 柳	于 洋	张金玉	张耀元
季冰凤	赵荣颖	赵子仪	周 默	王红微
张润楠	石 琳	程 惠	马艳敏	曲彦泽
李晓玲	张 超	张 彤	王 楠	邓 敏
邓 岫	程 磊	杨 伟	李 蕙	李震雨
马小满	王 开	王 安	白 莹	杜 蕊
张蓉蓉	杨 光	于 潇	张晓丹	潘家栋
肖梦雅	王月莹	张 璐	杨卓伊	马春雷



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤内科学·高级医师进阶 / 张春霞主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2016. 1
(高级卫生专业技术资格考试指导用书)

ISBN 978-7-5679-0264-0

I. ①肿… II. ①张… III. ①肿瘤-内科-诊疗-医药卫生人员-资格考核-自学参考资料 IV. ①R730

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 035066 号

高级卫生专业技术资格考试指导用书 肿瘤内科学·高级医师进阶

主 编: 张春霞
责任编辑: 吴桂梅

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 32.25
字 数: 650 千字
版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷
定 价: 115.00 元

ISBN 978-7-5679-0264-0

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

恶性肿瘤是当今世界最难攻克的顽症之一。近年来,我国恶性肿瘤发病率逐年上升,并有发病年龄提前的趋势。恶性肿瘤在我国已成为常见病、多发病,严重威胁着人类的生命和健康,死亡率位居致死疾病之首。随着肿瘤专家的不断探索和广泛研究,近年来在诸多领域取得了较大的进展,特别是在肿瘤内科治疗方面进展较快。目前,肿瘤内科治疗已成为恶性肿瘤综合治疗中不可缺少的重要手段,也成为某些肿瘤根治的主要方法。

随着医学科学的飞速发展,临床上新理论、新技术和新方法不断出现。同时,高级技术资格考试制度逐渐完善,但考试用书却极其匮乏。为了加强临床医务人员对学科知识的系统了解和掌握,提高医疗质量,同时也为了满足考生需要,我们组织了从事临床工作多年,在本学科领域内具有较高知名度的副主任医师职称以上的专家,共同编写了此书。

本书内容紧扣高级卫生专业技术资格考试要求,根据大纲对专业知识“熟悉”“掌握”“熟练掌握”的不同层次要求,详略得当,重点突出。全书共分4篇47章,具体内容包括肿瘤内科基础知识、肿瘤内科药物、肿瘤诊治技术以及肿瘤内科疾病。

全书内容具有实用性、权威性和先进性,是拟晋升副高级和正高级职称考试人员的复习指导用书,同时也可供高年资医务人员参考,以提高主治医师以上职称医务人员临床诊治、临床会诊、综合分析疑难病例以及开展医疗先进技术的能力。

由于编写时间仓促及编者经验和学识有限,尽管编者尽心尽力,书中难免出现不足之处,恳请广大读者与专家更正和完善。

编 者

2015年9月

目 录

第一篇 肿瘤内科基础知识	1
第一章 肿瘤发生的分子机制	1
第一节 肿瘤发生的多病因、多基因、多阶段性	1
第二节 肿瘤相关基因	2
第三节 细胞信号转导通路肿瘤	6
第二章 肿瘤生物学	11
第一节 肿瘤细胞生物学基础	11
第二节 肿瘤分子生物学基础	13
第三章 肿瘤免疫学	33
第一节 肿瘤抗原	33
第二节 抗原的加工、提呈和识别	34
第三节 抗肿瘤免疫效应机制	36
第四节 肿瘤的免疫逃逸机制	39
第四章 肿瘤病理学	41
第一节 基本概念和一般组织学形态	41
第二节 肿瘤的生物学特性	42
第三节 肿瘤病理学检查方法	43
第四节 肿瘤分子病理学检测	43
第五节 各系统常见肿瘤病理分类及细胞遗传学改变	45
第二篇 肿瘤内科药物	71
第一章 常用抗肿瘤药物	71
第一节 烷化剂	71
第二节 抗代谢药	84
第三节 抗肿瘤抗生素	100
第四节 抗肿瘤植物药	118
第五节 肿瘤新生血管抑制剂	135
第六节 雌激素类抗肿瘤药物	138
第七节 抗雌激素类抗肿瘤药物	139
第八节 孕激素类抗肿瘤药物	147
第九节 雄激素及抗雄激素抗肿瘤药物	148

第十节 促黄体生成素释放激素类抗肿瘤药物	151
第十一节 靶向治疗药物	153
第十二节 其他抗肿瘤药物	165
第二章 抗肿瘤药物的不良反应及其防治	180
第一节 消化系统不良反应及防治	180
第二节 循环系统不良反应及防治	182
第三节 呼吸系统不良反应及防治	184
第四节 神经系统不良反应及防治	184
第五节 泌尿系统不良反应及防治	185
第六节 血液系统不良反应及防治	186
第七节 皮肤及附属物不良反应及防治	187
第八节 其他不良反应及防治	188
第三章 抗肿瘤药物临床研究	191
第一节 常用的抗肿瘤疗效观察指标	191
第二节 肿瘤药物Ⅰ期临床试验	193
第三节 细胞毒药物Ⅱ期临床试验	198
第四节 细胞毒药物Ⅲ期临床试验	200
第五节 肿瘤分子靶向药物临床试验	201
第四章 临床试验规范 (GCP)	206
第一节 GCP 的定义	206
第二节 《药物临床试验质量管理规范》的名词	206
第三节 伦理原则	209
第四节 人用药物注册技术国家协调会 (ICH)	209
第五节 进入临床试验的新药应具备的条件	211
第六节 临床试验的分期和要点	213
第五章 抗肿瘤药物疗效评价标准	224
第三篇 肿瘤诊治技术	226
第一章 肿瘤影像学诊断	226
第一节 常用影像诊断技术原理及检查方法	226
第二节 常见肿瘤的影像学诊断	232
第二章 肿瘤病理学诊断	284
第一节 肿瘤病理学诊断概述	284
第二节 肿瘤病理学诊断的分类	286
第三节 肿瘤病理学诊断技术及其应用	292
第三章 肿瘤免疫治疗	301
第一节 肿瘤免疫治疗原理	301

第二节 肿瘤免疫治疗的分类	301
第三节 免疫治疗在肿瘤综合治疗中的作用	308
第四章 肿瘤基因治疗	311
第一节 肿瘤基因治疗要素组成	311
第二节 肿瘤基因治疗策略	317
第三节 基因治疗在肿瘤治疗中的应用	321
第五章 肿瘤分子靶向治疗	322
第一节 肿瘤分子靶向治疗的分类	322
第二节 肿瘤分子靶向治疗药物的临床应用	328
第六章 肿瘤外科治疗	333
第一节 肿瘤外科治疗原则	333
第二节 肿瘤外科的手术分类及应用	336
第七章 肿瘤放射治疗	339
第一节 放射物理学	339
第二节 放射生物学	342
第三节 临床放射治疗学	346
第八章 肿瘤综合治疗	352
第四篇 肿瘤内科疾病	356
第一章 鼻咽癌	356
第一节 鼻咽癌的病因及发病机制	356
第二节 鼻咽癌的临床表现	357
第三节 鼻咽癌的诊断及鉴别诊断	358
第四节 鼻咽癌的治疗	360
第二章 食管癌	363
第一节 食管癌的病因及发病机制	363
第二节 食管癌的临床表现	363
第三节 食管癌的诊断及鉴别诊断	364
第四节 食管癌的治疗	364
第三章 胃癌	366
第一节 胃癌的病因及发病机制	366
第二节 胃癌的临床表现	366
第三节 胃癌的诊断及鉴别诊断	367
第四节 胃癌的治疗	368
第四章 大肠癌	371
第一节 大肠癌的病因及发病机制	371
第二节 大肠癌的临床表现	371

第三节	大肠癌的诊断及鉴别诊断	373
第四节	大肠癌的治疗	375
第五章	肝癌	378
第一节	原发性肝癌的病因及发病机制	378
第二节	原发性肝癌的临床表现	378
第三节	原发性肝癌的诊断及鉴别诊断	379
第四节	原发性肝癌的治疗	382
第六章	胰腺癌	383
第一节	胰腺癌的病因及发病机制	383
第二节	胰腺癌的临床表现	383
第三节	胰腺癌的诊断及鉴别诊断	384
第四节	胰腺癌的治疗	386
第七章	支气管肺癌	387
第一节	支气管肺癌的病因及发病机制	387
第二节	支气管肺癌的临床表现	387
第三节	支气管肺癌的诊断及鉴别诊断	388
第四节	支气管肺癌的治疗	390
第八章	乳腺癌	394
第一节	乳腺癌的病因及发病机制	394
第二节	乳腺癌的临床表现	394
第三节	乳腺癌的诊断及鉴别诊断	395
第四节	乳腺癌的治疗	396
第九章	甲状腺癌	402
第一节	甲状腺癌的病因及发病机制	402
第二节	甲状腺癌的临床表现	402
第三节	甲状腺癌的诊断及鉴别诊断	402
第四节	甲状腺癌的治疗	403
第十章	膀胱癌	404
第一节	膀胱癌的病因及发病机制	404
第二节	膀胱癌的临床表现	404
第三节	膀胱癌的诊断及鉴别诊断	405
第四节	膀胱癌的治疗	408
第十一章	肾癌	411
第一节	肾癌的病因及发病机制	411
第二节	肾癌的临床表现	411
第三节	肾癌的诊断及鉴别诊断	412
第四节	肾癌的治疗	414

第十二章	前列腺癌	416
第一节	前列腺癌的病因及发病机制	416
第二节	前列腺癌的临床表现	416
第三节	前列腺癌的诊断及鉴别诊断	417
第四节	前列腺癌的治疗	419
第十三章	睾丸肿瘤	420
第十四章	阴茎癌	422
第一节	阴茎癌的病因及发病机制	422
第二节	阴茎癌的临床表现	422
第三节	阴茎癌的诊断及鉴别诊断	423
第四节	阴茎癌的治疗	424
第十五章	卵巢癌	425
第十六章	宫颈癌	428
第一节	宫颈癌的病因及发病机制	428
第二节	宫颈癌的临床表现	428
第三节	宫颈癌的诊断及鉴别诊断	429
第四节	宫颈癌的治疗	430
第十七章	子宫肉瘤	432
第一节	子宫肉瘤的病因及发病机制	432
第二节	子宫肉瘤的临床表现	432
第三节	子宫肉瘤的诊断及鉴别诊断	433
第四节	子宫肉瘤的治疗	433
第十八章	子宫内膜癌	435
第一节	子宫内膜癌的病因及发病机制	435
第二节	子宫内膜癌的临床表现	435
第三节	子宫内膜癌的诊断及鉴别诊断	436
第四节	子宫内膜癌的治疗	436
第十九章	绒癌	438
第一节	绒癌的病因及发病机制	438
第二节	绒癌的临床表现	438
第三节	绒癌的诊断	439
第四节	绒癌的治疗	439
第二十章	骨肿瘤	441
第一节	骨肉瘤	441
第二节	尤因肉瘤	442
第二十一章	软组织肉瘤	444
第二十二章	恶性黑色素瘤	446

第一节	恶性黑色素瘤的病因及发病机制	446
第二节	恶性黑色素瘤的临床表现	446
第三节	恶性黑色素瘤的诊断及鉴别诊断	446
第四节	恶性黑色素瘤的治疗	447
第二十三章	霍奇金淋巴瘤	448
第一节	霍奇金淋巴瘤的病因及发病机制	448
第二节	霍奇金淋巴瘤的临床表现	448
第三节	霍奇金淋巴瘤的诊断及鉴别诊断	449
第四节	霍奇金淋巴瘤的治疗	449
第二十四章	非霍奇金淋巴瘤	451
第一节	慢性淋巴细胞白血病 (CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)	451
第二节	滤泡 (1/2 级) 淋巴瘤	452
第三节	结外黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤	453
第四节	套细胞淋巴瘤	454
第五节	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	455
第六节	Burkitt 淋巴瘤	457
第二十五章	中枢神经系统肿瘤	459
第一节	脑胶质瘤	459
第二节	松果体区肿瘤	460
第三节	颅内转移瘤	460
第二十六章	浆细胞肿瘤	463
第二十七章	儿童肿瘤	465
第一节	儿童白血病	465
第二节	儿童淋巴瘤	468
第三节	神经母细胞瘤	473
第四节	肾母细胞瘤	475
第五节	软组织肉瘤	478
第六节	中枢神经系统肿瘤	480
第二十八章	成人白血病	484
第一节	成人白血病的病因及发病机制	484
第二节	急性白血病	484
第三节	慢性粒细胞白血病	487
第四节	慢性淋巴细胞白血病	488
第二十九章	皮肤癌	489
第一节	皮肤癌的病因及发病机制	489
第二节	皮肤癌的临床表现	489
第三节	皮肤癌的诊断及鉴别诊断	490

第四节	皮肤癌的治疗	491
第三十章	其他	492
第一节	原发灶不明转移癌	492
第二节	上腔静脉压迫综合征	493
第三节	脊髓压迫综合征	494
第四节	颅内压增高	495
第五节	癌性胸腔积液	496
第六节	癌性心包积液	497
第七节	癌性腹腔积液	498
第八节	合并感染	499
附录一	高级卫生专业技术资格考试大纲（肿瘤内科学专业——正、副高级）	502
附录二	全国高级卫生专业技术资格考试介绍	504

第一篇

肿瘤内科基础知识

第一章 肿瘤发生的分子机制

第一节 肿瘤发生的多病因、多基因、多阶段性

知识点 1：肿瘤发生的启动阶段

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

肿瘤发生的启动阶段是指正常细胞经致癌因素作用后发生基因改变的过程，发生肿瘤启动的细胞具备向恶性细胞转变的风险。习惯上称为“第一次打击”。此过程比较短且不可逆。进入机体的致癌物经过活化代谢后和细胞膜、DNA 或蛋白质相互作用，造成基因结构及功能的改变，从而引起细胞增殖与分化异常。基因的改变包括传统的遗传学改变以及基因以外的表观遗传变化。前者指基因的碱基顺序发生改变，是外来致癌因素造成细胞基因改变或外来基因（如病毒癌基因）整合到细胞基因组中导致染色体畸变或基因突变等。后者则是指基因的碱基顺序并没有发生改变，而是某个或某些基团结构异常，如 DNA 甲基化及组蛋白乙酰化等，使基因调控和表达发生变化，引起细胞连续增殖和分化异常。

知识点 2：肿瘤发生的促进阶段

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

肿瘤发生的促进阶段是指发生了基因改变的启动细胞在特定的条件下（如促癌因子的作用）发生选择性克隆扩增，获得肿瘤细胞的某些表型，形成了在病理形态学上可以鉴别的病灶。在促进阶段，孕育着第二次、第三次甚至更多次的遗传改变。肿瘤的促进阶段与启动阶段相比历时较长。在促进阶段初期，这些遗传异常能够被人体自身修复机制纠正，具有可逆性；但是后期，细胞内“受损基因”不断累积，造成细胞不可逆转的形态及功能失常，并能逃脱人体防御肿瘤的免疫监视，进入增殖失控阶段，逐渐呈现恶性表型。

知识点 3：肿瘤发生的演进阶段

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

演进阶段是肿瘤发生的最终阶段。在演进因子或完全的致癌因子的作用下，癌前状态的细胞再次产生遗传物质的不可逆性改变，并获得一些新的生物学特性，例如异质性增加、增殖和侵袭能力增强、出现浸润及转移等，最终导致恶性肿瘤的发生。

演进阶段是一个动态的过程，当细胞开始出现核型不稳定性与染色体异常时即表示肿瘤发生进入演进期。核型不稳定性的机制有：DNA 损伤及其修复机制的缺陷，原癌基因（如 *mos*、*myc*）和抑癌基因（如 *p53*、*Rb1*）以及细胞周期调节基因（如周期素、周期素依赖性激酶、蛋白激酶和磷酸化酶的基因）的结构及其表达水平改变和微卫星不稳定性等。

第二节 肿瘤相关基因

一、癌基因

知识点 1：癌基因定义及其分类

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

癌基因是一类存在于病毒或细胞基因组中，其表达产物在一定条件下能使正常细胞转变为恶性细胞的核苷酸序列，又称为转化基因。存在于病毒内的癌基因称为病毒癌基因，存在于细胞内的癌基因称为细胞癌基因。病毒癌基因根据其来源于 RNA 病毒或 DNA 病毒，又分为 RNA 病毒癌基因与 DNA 病毒癌基因。细胞癌基因在正常情况下是以非激活状态存在，所以被称为原癌基因。其表达产物涉及细胞增殖、分化等重要生理调节过程。原癌基因一旦被激活，就成为具有转化活性的细胞癌基因。

知识点 2：原癌基因的分类

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

- (1) 生长因子：*sis*、*mos* 和 *hst* 等原癌基因能够产生相应的血小板衍生生长因子、前表皮生长因子以及成纤维细胞生长因子。其产物分布于细胞外，可作用于自身及其他细胞，促进细胞生长。
- (2) 生长因子受体：包括 *erbB*、*erbA* 和 *fms* 等，其产物都在细胞膜上，可以和外来配体结合，传入生长信号。正常的受体基因可因结构改变而被激活，从而导致细胞连续分裂增殖。
- (3) 非受体蛋白激酶：*src*、*yes*、*fgr*、*abl* 及 *ros* 等原癌基因编码产物具有酶活性，能够使蛋白质上的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基发生磷酸化。
- (4) *ras* 基因产物：包括 *H-ras*、*K-ras* 和 *N-ras*。*ras* 基因定位在染色体 1p22 或 1p23，其编码产物是鸟苷酸结合蛋白，具有鸟苷三磷酸（GTP）酶活性，定位在细胞膜的内侧面，参与生物信息的跨膜传递，进行细胞分裂。
- (5) 核蛋白：包括 *Myc*、*Myb*、*Fos* 及 *Jun* 等，编码产物位于细胞核内，控制基因的表达与转录，对生长因子传导的信息以及细胞生长与增殖进行调控。

知识点3：原癌基因的激活机制——基因突变

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

基因突变即基因在编码序列的特定位置上有一个或几个核苷酸发生改变，是原癌基因激活的一种主要方式。基因突变包括点突变、移码突变以及其他复杂的核苷酸序列变化。点突变是指 DNA 分子中一个碱基被另一个碱基所取代，如同义突变、无义突变和错义突变等。移码突变中多见的是碱基缺失或插入。其他复杂的核苷酸序列改变则包括整码突变、重组突变（即染色体错误配对不等交换）等。如 *ras* 基因家族常常出现点突变，即原癌基因编码的第 12 位甘氨酸残基被替换成缬氨酸残基。该突变使 *ras* 基因编码的 *ras* 蛋白丧失 GTP 酶活性，不能将 GTP 水解为鸟苷二磷酸（GDP），从而使得下游信号通路连续激活，引起细胞失控性生长，导致肿瘤发生。大约有 30% 的肿瘤组织存在 *ras* 基因突变，所以，检测 *ras* 基因突变有利于诊断某些肿瘤。

知识点4：原癌基因的激活机制——基因扩增

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

正常情况下，细胞每经历一个周期，DNA 即复制一次，但在某些情况下，DNA 能够复制数十次甚至上百次。基因扩增是 DNA 过度复制引起。原癌基因扩增是指基因拷贝数增加，编码的蛋白量也经常增加。如 20%~30% 的乳腺癌患者中会出现 *HER-2* 基因扩增。*HER-2* 是表皮生长因子受体家族成员之一，此种基因扩增提示患者预后不理想，容易发生复发转移，同时也是临床采用抗 *HER-2* 的靶向治疗药物曲妥珠单抗的重要依据。

知识点5：原癌基因的激活机制——染色体易位

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

当基因从一个染色体上的正常位置移到另一染色体的某个位置，叫做染色体易位，是原癌基因激活的另一种多见形式。多种肿瘤中有染色体易位，如 Burkitt 淋巴瘤中位于 8 号染色体上的 *C-myc* 基因易位到 14 号染色体上，与 14 号染色体上的免疫球蛋白重链基因的调节区相连接，在此调节区序列控制下被转录激活，从而生产出大量 MYC 蛋白，驱动淋巴细胞大量恶性增殖，产生肿瘤。染色体易位现象在白血病与淋巴瘤中比较普遍，是其特异性细胞遗传学和分子生物学标志，对疾病诊断和分型具有重要意义。

知识点6：原癌基因的激活机制——插入诱变

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

RNA 病毒本身没有病毒癌基因，但这类病毒的基因组两端含长末端重复序列，在感染细胞后，长末端重复序列能够插入到原癌基因附近或内部，通过长末端序列中启动子与增强子的调控使癌基因表达增强，称插入诱变，造成肿瘤发生。

二、抑癌基因

知识点7：抑癌基因的确切条件

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

抑癌基因编码的蛋白质对于肿瘤发生有抑制作用，这类基因的缺失或失活能够导致细胞增殖失控，甚至促进肿瘤形成。确定一种抑癌基因在理论上需满足三个基本条件：①此基因在该恶性肿瘤对应的正常组织中应正常表达；②此基因在该恶性肿瘤中需有结构改变或表达缺陷或功能失活；③将此基因的野生型导入基因异常的肿瘤细胞内，可以部分或全部改变其恶性表型。临床上多见的抑癌基因包括 p53、Rb1、APC、p16、PTEN 及 FHIT 等。

知识点 8：抑癌基因——p53

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

p53 定位在人类染色体 17p13 上，由 11 个外显子与 10 个内含子组成，编码产物是相对分子质量 53000 的 P53 蛋白。P53 蛋白的生物学功能是 G₁ 期 DNA 损伤的检查点，当 DNA 受损伤时，p53 基因被激活，P53 蛋白累积，DNA 复制停止，使 DNA 损伤得到修复。但如果细胞遭遇大量不可修复的 DNA 损伤时，p53 则开启细胞凋亡程序，阻止细胞向恶性转化。

p53 基因可通过突变或与癌蛋白结合等形式失活，丧失抑癌活性。许多肿瘤 p53 缺失，或表达突变型 p53，丢失其对细胞周期的控制作用。如 Li-Fraumeni 综合征是一种主要因为 p53 功能异常引起的家族性肿瘤综合征，该综合征可导致家族成员对恶性胶质瘤、白血病、乳腺癌、肺癌以及软组织肉瘤等多种肿瘤具有高度易感性。

知识点 9：抑癌基因——视网膜母细胞瘤基因

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

视网膜母细胞瘤基因定位在人染色体 13q14，有 27 个外显子，其主要产物是相对分子质量 105000 的核磷蛋白，称 P105-Rb。P105-Rb 有磷酸化与非磷酸化两种形式，非磷酸化形式为其活化形式。

P105-Rb 能够控制细胞由 G₁ 期进入 S 期，对细胞生长起负调节作用。当细胞受到刺激进行分裂时，P105-Rb 因磷酸化而失活，使细胞进入 S 期。当细胞分裂成为两个子细胞时，失活的 P105-Rb 通过脱磷酸化使子细胞处在 G₁ 期。Rb1 基因异常主要表现为等位基因缺失及基因突变，与视网膜母细胞瘤、乳腺癌及膀胱癌等肿瘤有关。

知识点 10：抑癌基因——结肠腺瘤样息肉病基因

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

结肠腺瘤样息肉病基因（APC）是家族性腺瘤性息肉病（FAP）的易感基因，定位在 5 号染色体，编码产物为相对分子质量 300 000 的蛋白质。APC 蛋白能够和 β-连环蛋白（β-catenin）连接，促进 β-catenin 降解，从而降低细胞内 β-catenin 水平而控制细胞增殖。在 FAP 患者中，因为 APC 基因失活引起 β-catenin 在细胞内累积，进而造成细胞增殖加快，形成肿瘤。APC 基因不仅和 FAP 相关，而且和散发性结肠癌、肺癌等疾病也有关。

知识点 11：抑癌基因——p16 基因

副高：熟练掌握 正高：熟练掌握

p16 基因也称多肿瘤抑制 (MTS) 基因。该基因定位在染色体 9p21, 由 2 个内含子与 3 个外显子组成, 其编码产物为 CDK 的抑制因子, 通过抑制 CDK4 对细胞周期发挥负调控作用, 阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期, 因而抑制细胞增殖。p16 基因异常与恶性黑色素瘤等多种人类肿瘤的出现有关。p16 基因失活的主要方式是启动子区甲基化、基因缺失以及基因突变。

知识点 12: 抑癌基因——PTEN 基因

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

PTEN 基因定位在染色体 10q23, 由 9 个外显子组成, 编码由 403 个氨基酸组成的 PTEN 蛋白, 具备磷酸酯酶的活性。PTEN 蛋白可以通过拮抗酪氨酸激酶等磷酸化酶活性从而抑制肿瘤的发生、发展。PTEN 基因失活的主要方式为等位基因缺失、基因突变以及甲基化。PTEN 基因异常可存在于 Cowden 综合征、胶质瘤和前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胰腺癌、乳腺癌、甲状腺癌以及肺癌等多种肿瘤中, 被认为是继 p53 之后肿瘤中第二个易突变的基因。

知识点 13: 抑癌基因——脆性组氨酸三联体基因

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

脆性组氨酸三联体基因 (FHIT) 定位在人类染色体 3p14.2, 编码含 147 个氨基酸且相对分子质量为 16800 的蛋白质, 是一种非常典型的二腺苷三磷酸 (Ap3A) 水解酶。FHIT 基因能够调控细胞周期、诱导细胞凋亡。肿瘤中 FHIT 基因的失活机制主要有基因缺失、异常转录和异常甲基化等, 点突变比较罕见。FHIT 基因失活可引起 Ap3A 水解酶活性丧失, 从而造成 Ap3A 水平升高。Ap3A 具有抑制蛋白激酶的活性, 其水平升高能够阻断抑制途径或凋亡通路, 增强生长信号传导途径, 导致肿瘤出现。FHIT 基因缺失与许多肿瘤的发生密切相关, 80% 的小细胞肺癌与 40% 的非小细胞肺癌中有 FHIT 基因缺失, 42% 的浸润性乳腺癌中有 FHIT 蛋白的表达下调或缺失。

三、其他肿瘤相关基因

知识点 14: 其他肿瘤相关基因——错配修复基因

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

DNA 经常受到各种因素的影响而产生核苷酸序列变化, 需要通过 DNA 修复系统进行修复。这一功能主要是由错配修复 (MMR) 基因所表达的蛋白来完成。目前为止已发现的和人类 MMR 相关的基因包括: hMSH2、hMLH1、hMLH3、hMSH3、hMSH5、hMSH6 及 hPMSH1 等。

知识点 15: 错配修复反应过程

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

(1) 识别: hMSH2 蛋白分别和 hMSH3 及 hMSH6 蛋白形成异源二聚体 hMutS α 与 hMutS β , 这两个异源二聚体能够识别 DNA 链上的错配碱基位点并与之结合。hMLH1 分别与 hPMS2、hPMS1 及 hMLH3 结合形成 hMutL α 、hMutL β 及 hMutL γ 异源二聚体, 这些异源二聚体与 hMutS α 及 hMutS β 结合为复合物, 从而开启错配修复。

(2) 切断: 上述识别过程中产生的复合物在核酸外切酶、解旋酶、增殖细胞核抗原、DNA 聚合酶、单链结合蛋白以及复制因子等与 MMR 相关酶的共同作用下, 切除含有错配碱基的一段 DNA 链。

(3) 修复: DNA 聚合酶 III 和 DNA 连接酶根据模板链序列合成正确的 DNA 链, 填充被切除的部分, 从而完成整个 MMR 过程。

知识点 16: DNA 的错配修复

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

DNA 的错配修复确保了 DNA 复制的精确性和遗传物质的完整性与稳定性。MMR 基因突变能够引起修复功能缺陷, 从而使某些原癌基因与抑癌基因的突变迅速累积在细胞内, 最终引起肿瘤发生。

知识点 17: 其他肿瘤相关基因——代谢酶基因多态

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

环境中的化学致癌物大多为前致癌物, 进入机体后需经过不同代谢酶的生物转化作用。其中代谢酶有: ①参与致癌物活化过程的 I 相酶, 例如细胞色素 P450 (CYP) 酶系统; ②参与致癌物解毒代谢 (造成致癌物降解失去其致癌活性) 过程的 II 相酶, 例如谷胱甘肽巯基转移酶。

前致癌物最终能否成为终致癌物并启动对靶器官的致癌效应, 则是由两类代谢酶“解毒”与“致毒”之间的平衡作用而共同决定的。代谢酶基因多态能够影响酶的活性, 而酶活性的个体差异则有可能是影响个体肿瘤易感性的因素之一。但是, 外源性化学致癌物的体内代谢过程非常复杂, 所以在探讨代谢酶基因多态性与肿瘤易感性之间的关系时, 不但要考虑代谢酶基因的单独作用, 而且需考虑其联合或交互作用。

第三节 细胞信号转导通路 with 肿瘤

一、主要的细胞信号转导通路

知识点 1: 细胞信号转导的过程

副高: 熟练掌握 正高: 熟练掌握

细胞信号转导是经由细胞膜或胞内受体感受细胞外各类信号刺激, 经复杂的细胞内信号转导系统的转换引发细胞基因表达改变, 从而影响细胞生物学功能的过程。