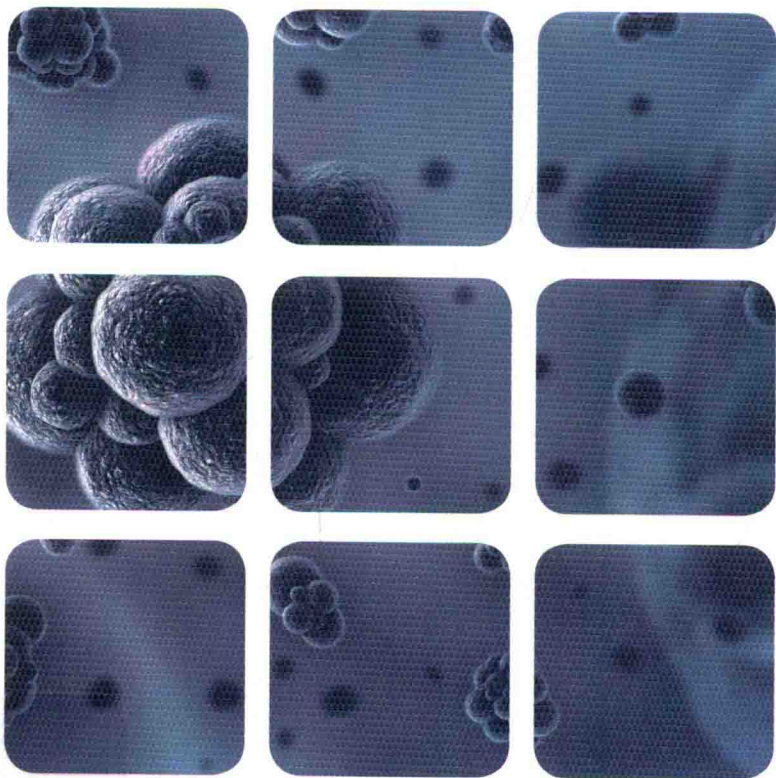


*Biological Property & Treatment
Strategy of Human Cancers*

肿瘤生物特性 与治疗策略

主编 张百红 岳红云



肿瘤生物特性 与治疗策略

*Biological Property & Treatment
Strategy of Human Cancers*

主编 张百红 岳红云

编委 (以姓氏笔画为序)

马澜婧	王 凯	王剑锋	王海忠
孙延荣	杨文元	张百红	陈 龙
岳红云	周 莉	桂曼曼	翁 莉
郭 满			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤生物特性与治疗策略/张百红, 岳红云主编.

—北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20937-3

I. ①肿… II. ①张… ②岳… III. ①肿瘤学—生物学—研究②肿瘤—防治—研究 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 131351 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肿瘤生物特性与治疗策略

主 编: 张百红 岳红云

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 12 插页: 4

字 数: 228 千字

版 次: 2015 年 7 月第 1 版 2015 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20937-3/R · 20938

定 价: 30.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



张百红，肿瘤学博士，兰州军区总医院副主任医师，兰州大学副教授，主要从事肿瘤内科临床和肿瘤起源的理论研究。甘肃省预防医学会肿瘤专业委员会副主任委员。与岳红云合著《揭开肿瘤发生与发展之谜》。



岳红云，眼科学博士，兰州军区总医院副主任医师，主要从事青光眼临床和免疫学研究。甘肃省医学会眼科专业委员会委员。主编《揭开肿瘤发生与发展之谜》。

前言

经过十余年艰苦的临床工作之后，重新回顾最初的医师生涯，可以清晰地看到最初的惶惑、犹疑和反反复复自我追问：肿瘤是什么样子？肿瘤从哪里来？最终到哪里去？

因为职业生涯中贯穿始终的热情高，期待值更高，所以兢兢业业，恪尽职守。但是作为别人以性命相托的执业医师，不仅仅是有热情就能达到期许目的。冷静、思辨、规范的职业思路与纯良的赤子之心同样重要。

肿瘤，尤其是恶性肿瘤的诊断，往往能够激发人性中最悲悯的心怀和最凄凉的心境，肿瘤科的执业者反反复复面对生与死、积极与消极、绝望与希望，在绝不放弃这一大前提下，尤其需要条缕清晰的大脑，沉静活跃的思路。

幸运的是，临床医师不断探索伴随着医学不断发展，许多困惑慢慢消融和清澈。多年的思考和梳理形成的涓涓细流逐渐融合，终成明晰的思路，临床工作之余，细细嚼来，别有洞天。

肿瘤是什么样子？面对浩如烟海的肿瘤文献，我就像一个在海边嬉戏玩耍的小孩，捡起自己喜欢的贝壳或石头，做成一串串好看的项链。当我把这些项链放在一起，或许能看到肿瘤的样子。像孩子般童真提出肿瘤的一些问题，通过新的理念和研究尝试回答。这本书就是多年来我们收集宝藏的呈现，愿意和读者共享。也希望读者了解肿瘤的世界，截断一屈一劫的绝望，这样，“何处惹尘埃”。

张百红 岳红云

2014年1月23日

肿瘤基础篇

第1章 肿瘤简史	3
第1节 中医对肿瘤的认识	3
第2节 西方医学对肿瘤的认识	6
第2章 肿瘤起源	11
第1节 肿瘤起源的几个问题	11
第2节 局部或全身?	14
第3节 单细胞或多细胞?	16
第4节 缺氧与肿瘤发生	19
第5节 炎症与肿瘤发生	22
第6节 免疫微环境促进肿瘤发生	25
第7节 线粒体与肿瘤发生	28
第8节 端粒、细胞周期和细胞复制	31
第9节 肿瘤干细胞的来源和调控	34
第10节 肿瘤干细胞真的存在吗?	36
第11节 上皮间质转化与肿瘤干细胞	39
第12节 aSMase 对肿瘤生长的影响及其应用价值	42
第13节 NF- κ B 和胃癌	45
第14节 肿瘤起源的新理论	47
第3章 肿瘤生长的动力	50
第4章 肿瘤的结局	54
第5章 肿瘤的图像	57
第6章 肿瘤的未来	61

肿瘤生物篇

第 7 章 肿瘤细胞群	69
第 1 节 肿瘤的细胞构成	69
第 2 节 肿瘤生长信号	72
第 3 节 肿瘤细胞之间的对话	75
第 4 节 肿瘤细胞的集体行为	78
第 8 章 肿瘤的抵抗	85
第 1 节 肿瘤抵抗的方式	85
第 2 节 肿瘤的能量代谢重组	88
第 3 节 肿瘤的转化	93
第 4 节 肿瘤的印记	96
第 9 章 肿瘤的转移	98
第 1 节 肿瘤转移的理论	98
第 2 节 循环肿瘤细胞的临床意义	101
第 3 节 肿瘤细胞迁移的动力	104
第 10 章 肿瘤系统生物学	107
第 1 节 系统生物学理解肿瘤	107
第 2 节 系统生物学指导下的抗肿瘤药物临床试验	110
第 3 节 系统生物学指导下的肿瘤分子分型	112
第 11 章 肿瘤研究的新方法学	116

肿瘤社会篇

第 12 章 肿瘤的社会	123
第 13 章 肿瘤的发生	127
第 1 节 选择论	127
第 2 节 从有序到无序	130
第 3 节 肿瘤微环境：因或果？	134
第 4 节 肿瘤退化论	136
第 5 节 必然或偶然？	139
第 14 章 肿瘤拥有自由意志吗？	143
第 15 章 肿瘤为什么存在？	146
第 16 章 如何告诉肿瘤患者真相？	149

第 17 章 肿瘤的营养	152
第 18 章 肿瘤的治疗	155
第 1 节 肿瘤分子靶向治疗疗效预测因子的研究进展	155
第 2 节 胃癌预测因子的研究进展	158
第 3 节 肿瘤免疫细胞靶向治疗的研究进展	161
第 4 节 抗凝剂的抗肿瘤作用机制	164
第 5 节 肿瘤的转化化疗	166
第 6 节 肿瘤的维持治疗	169
第 7 节 肿瘤的解救治疗	172
第 8 节 肿瘤的消退	177
第 9 节 多学科综合治疗模式	178
第 10 节 肿瘤内科的发展理念	180
参考文献	184
致谢	186
附：细胞纠缠：肿瘤起源的新假说	187

肿瘤基础篇

肿瘤作为一个独立的疾病，东西方医学对其认识有 2000 年的历史。本篇讨论肿瘤的起源、动力、结局、图像和未来，从肿瘤疾病本身描绘肿瘤的世界。认识肿瘤的发生和发展可能改变治疗肿瘤的策略。

第1章 肿瘤简史

第1节 中医对肿瘤的认识

中医对肿瘤起因的认识有 2000 年的历史。营卫不通、脏腑蓄毒、气血失常、气血亏损和血瘀等是肿瘤的重要起因。正气虚为肿瘤发病之源，病邪则乘正气虚而侵入，最终导致肿瘤的形成。

历史告诉我们，一个疾病的治愈首先要知道它的起因。我国中医治癌经过 2000 年的实践，形成了自己的理论，包括对病因、病机的理解，以及一系列内外治法。回顾中医对肿瘤起因认识的发展历史是非常重要的。

自有文字记载以来，即有肿瘤的叙述。殷墟出土的甲骨文中已有“瘤”字，然而是否就是现代意义的“肿瘤”或“癌”尚未得知。《周礼》一书中也有类似肿瘤的记载，如“肿疡”。

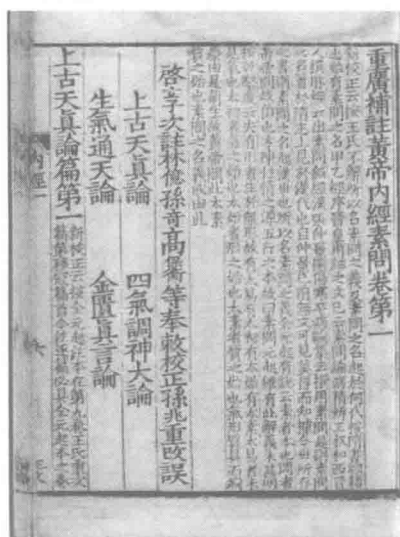


图 1 《黄帝内经》书影

我国现存最早的医籍《黄帝内经》约成书于战国时期，记载了不少肿瘤类疾病（图1）。《灵枢》认为肿瘤起因于“营卫不通”、“寒气客于肠外与卫气相搏”、“邪气居其间”。书中“喜怒不适……寒温不时……邪气胜之，积聚以留”和“四时八风之客于经络之中，为瘤病者也”的论述最早阐明了外因对肿瘤发生的影响。

《难经》旧题秦越人撰，成书于东汉以前。《难经·五十五难》归纳了肿瘤的形成：“积者，阴气也；聚者，阳气也。故阴沉而伏，阳浮而动。气之所积，名曰积；气之所聚，名曰聚。故积者，五脏所生；聚者，六腑所成也。积者，阴气也，其始发有常处，其痛不离其部，上下有所终始，左右有所穷处；聚者，阳气也，其始发无根本，上下无所留止，其痛无常处，谓之聚。故以是别知积聚也。”

汉代医学家华佗（约145—208）对肿瘤的起因有独到的认识（图2）。华佗曾用“麻沸散”使患者麻醉后施行剖腹手术，是世界医学史上应用全身麻醉进行手术治疗的最早记载。又仿虎、鹿、熊、猿、鸟等禽兽的动态创作名为“五禽之戏”的体操，教导人们强身健体。所著医书《青囊书》已佚。《中藏经》（托名华佗）中指出“夫痈疽疮肿之所作也，皆五脏六腑蓄毒不流则生矣，非独因荣卫壅塞而发者也”。认为肿瘤的发病是由脏腑“蓄毒”所生，不单是营卫之气的壅塞所致。唐代《备急千金要方》中记载了诸多治疗肿瘤的方药，并且有许多虫类药物，如蜈蚣、僵蚕、全蝎等。这些破毒消癥药物的应用可能是肿瘤产生的“蓄毒”理论的应用。



图2 汉代医学家华佗（约145—208）

《圣济总录》系官修中医方剂著作，是宋徽宗仿宋太宗诏编《太平圣惠方》之意的产物，较全面地反映了北宋时期医学发展的成就（图3）。书中记载“气血流行不失其常，则形体和平，无或余赘，及郁结壅塞，则乘虚投隙，瘤所以生”，即是指肿瘤的发生在于气血失常，郁结壅塞所致。



图3 上海文瑞楼印行版本的《圣济总录》封页

明代李中梓（1588—1655）深通《内经》，临床经验又极丰富，故于1637年撰《医宗必读》以益后学（图4）。书中载自制新方七首，如阴阳攻积丸等。对积聚证，首倡初、中、末三期分治的原则。《医宗必读·反胃噎膈》记载“反胃噎膈总是血液衰耗，胃脘干槁……大抵气血亏损，更因悲思忧恚”。噎膈多属于食管癌，反胃则多属于胃癌。



图4 《医宗必读》书影

清代著名医家王清任在其所著《医林改错》中提出腹腔内肿瘤与血瘀有关。血瘀病因对肿瘤的治疗有重要的指导意义。

概括中医对肿瘤起因的认识，无非是正、邪两方面关系的变化。肿瘤之所以生成，是因为正气不足，邪气踞之，“积之成也”。正气虚为肿瘤发病之源。《医学真传》指出“人自身无病也，凡有所病，皆自取之。或耗其精，或劳其神，或夺其气，种种皆致病之由”。病邪则乘正气虚而侵入。《医论三十篇》云：“总由正气适逢亏欠，邪气方能干犯。”

中医对肿瘤起因的认识有 2000 年的历史。营卫不通、脏腑蓄毒、气血失常、气血亏损和血瘀等是肿瘤的重要起因（表 1）。但其科学研究则始于 20 世纪 50 年代。

表 1 中医对肿瘤起因的认识

年代	书 籍	作 者	肿 瘤 起 因
春秋	《黄帝内经》	—	营卫不通
汉	《中藏经》	华佗（托名）	脏腑蓄毒
宋	《圣济总录》	赵佶，等	气血失常
明	《医宗必读》	李中梓	气血亏损
清	《医林改错》	王清任	血瘀

第 2 节 西方医学对肿瘤的认识

基因突变论、细胞周期理论、肿瘤干细胞假说、免疫逃避和肿瘤微环境涉及肿瘤发生发展的整个过程。

古希腊的 Hippocrates 提出血液、黏液和胆汁的分泌失调引起肿瘤，特别是在老年人。古罗马时代的 Galen 相信黑胆汁的聚集导致肿瘤发生。后来血液中有毒物质的积累也作为肿瘤的起因加入到 Galen 的体液理论（humoral theory）中，这个理论统治了整个中世纪。Paracelsus 第一个反对 Galen 的体液理论。认为血液中的硫盐和砷剂的沉积引起肿瘤，并首次论述了职业病与肿瘤的关系。

随着 1628 年 Harvey H 发现血液循环和 Bartholin T 1656 年有关淋巴的描述，又提出了血液和淋巴凝固和发酵作为肿瘤起因的概念。1775 年英国的 Pott P 发现长期清扫烟囱的男孩易患阴囊癌，而提出肿瘤的发生与环境因素有关。

第一部肿瘤学专著的作者是 Peyrilhe B，发表于 1776 年，他认为肿瘤的

发生,类似于鸡蛋在合适的孵化条件下孵出小鸡的过程,一旦血液,淋巴或胆汁运行阻滞、发酵,肿瘤的形成就此发生(图5)。

18世纪末,人们考虑不同器官的肿瘤是否具有相同的病因?研究者提出肿瘤是一种自发疾病并有了肿瘤易感性的新观念。这个理论被广泛接受,因为它解释了许多肿瘤的发生并无明确的起因。不久,先天性和获得性两类易感性又补充入这个理论中。

Récamier 在他的研究中提出人体内播散的胚巢是肿瘤产生的根源。改变的气候、习惯、生活方式或获得性疾病可能激活胚巢,进一步发展为肿瘤。胚巢的概念是否就是现在所谓的肿瘤的起源细胞及其微环境,尚未得知(图6)。局部刺激理论(local irritation theory)甚至被修道院中的宗教团体所接受。基于 Récamier 的观点,在近100年的法国学校中,人们仍坚信没有慢性刺激和炎症就没有肿瘤。

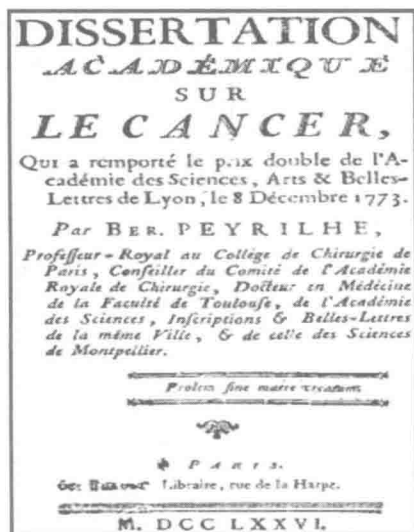


图5 Peyrilhe B发表于1776年的肿瘤播散理论首页

(来源于 Hajdu SI. Thoughts about the cause of cancer. Cancer, 2006; 106 (8): 1645.)

1838年是值得纪念的一年,这年 Schwann 在柏林建立了细胞学说,即人和动物组织都是由细胞组成。他的导师 Muller J 提出了肿瘤产生于胚基。根据 Muller 的观念,肿瘤胚基是一种无定形的颗粒状物质。它从血液中释放后通过“内部绽放”而形成。然后,细胞从胚芽中出现并聚集形成肿瘤。胚基理论(blastema theory)在其后的十余年被广泛接受。Cohnheim 对 Récamier 胚巢理论修改后于1877年重新提出。他认为血管丰富的部位常为胚细胞巢侵袭部位。尽管很难说服一部分人,胚巢理论(embryonic rest theory)仍然逐

渐取代了胚基理论。

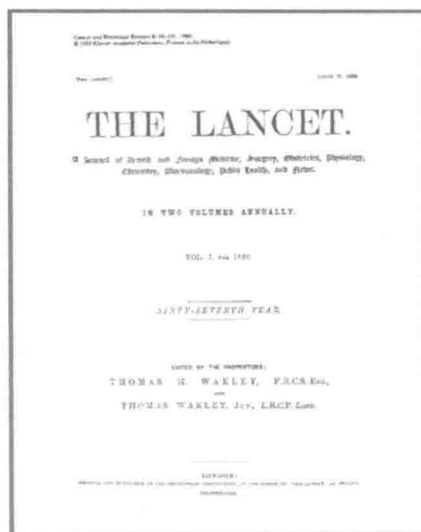


图 6 Stephen Paget “种子与土壤”学说于 1889 年发表于《柳叶刀》

随着细菌学的发展，特别是一些引起感染的细菌和寄生虫等微生物的出现，研究者寻找引起肿瘤的微生物。19 世纪初，有关微生物引起肿瘤的文章不胜枚举。感染理论（infection theory）也扩展到病毒。虽然有几个病毒能够引起实验动物肿瘤，但直至 1964 年才发现第一个病毒 Epstein-Barr 与人类肿瘤的发生有关。

当显微镜成为肿瘤细胞的常规实验室检查方法之后，染色体异常不可避免地引起了人们的注意。1914 年 Boveri 提出了肿瘤起源于存在于染色体异常的单个细胞。他认为肿瘤细胞总有染色体异常，这种异常是细胞核分裂异常的结果。在显微镜下表现为染色体不对称、多极和异常分裂。这就是我们所说的癌症体细胞突变理论和肿瘤单细胞克隆起源学说。

1911 年，德国人 Ribbert M 提出接触抑制理论。在内外刺激因素的作用下，细胞间黏附性下降引起细胞脱离和生长失控。Ewing J 补充了这个概念，认为细胞生长的失控产生了无限增殖的最初的胚细胞。

至 20 世纪 20 年代，细胞和细胞学改变在肿瘤起因中的重要性日渐明确。肿瘤问题主要归结于肿瘤细胞核中染色体的变化及细胞核与细胞质之间正常联系的紊乱。这种现象在显微镜下表现为核-质比的紊乱。肿瘤周围淋巴细胞的出现或为机体的免疫保护或为淋巴细胞携带致癌物。

1931 年，Ewing J 发表了《癌的起因、诊断和治疗》的肿瘤学专著。在这部 87 页的论著中，有 30 页讨论肿瘤起因。他认为，如果肿瘤有多种类型，

必定有多个病因。Ewing J 列举了几个已知的肿瘤起因，并添加了一些新因素，如染色体的异常、病毒、性激素过度分泌等。

白血病这个名称自从 1845 年出现以来一直被认为是肿瘤。这个观念在 1938 年发生了变化。Forkner CE 在《白血病和同类疾病》一书中描述：“白血病广泛分布于世界，没有哪个种族或者人群能够免疫它，其生物学行为与肿瘤相似”，对于其潜在的病因，作者列举了未确定的感染因素、血液中某些重要物质的分泌异常及相关基因改变的遗传因素。

二战后，放射线致癌重新引起了人们的关注。放射线引起局部和全身损伤的报道包括：注射放射性核素诱导肝血管肉瘤；放射医师接触放射线诱发的白血病；放射线照射的骨易患骨肉瘤；胸腺放疗后患甲状腺癌。

1950 年的两篇文章明确了吸烟与肿瘤的关系，作者提出虽然他们发现吸烟与肺癌密切相关，但是在肺腺癌和 32% 的非吸烟女性患者中并不存在这种相关性。

20 世纪 50 年代后，人们对化学物质致癌的关注放在肿瘤细胞的细胞间和酶谱改变。随着化学和生物化学的发展，科学家们可以鉴定已知化学致癌物的化学组分。

表 2 肿瘤起源的重要理论

年 代	理 论
129—200	盖伦的黑胆汁理论
1667	Peyrilhe 的孵化理论
1829	胚巢学说
1838	Muller 提出肿瘤产生于胚基
1889	Paget's 的“种子与土壤”学说
1900	基因突变理论
1959	肿瘤干细胞假说
1960	发现费城染色体
1961	细胞衰老概念
1970	免疫监视和细胞周期理论
1971	Knudson 的“二次打击”学说
1978	肿瘤微环境概念

在 1950 年前的几十年中，人们虽然注意到了肿瘤细胞中细胞核改变及染色体变化，但是对于染色体的细微变化观察仍缺乏有效技术。直至 1960 年，情况才开始出现契机。Nowell 及 Hungerford 首次在一例慢性粒细胞性白血病患者骨髓细胞中的核型中发现费城染色体（Ph）。13 年后明确了 Ph 染色体是