

肿瘤研究

前沿

第15卷

樊代明 主编



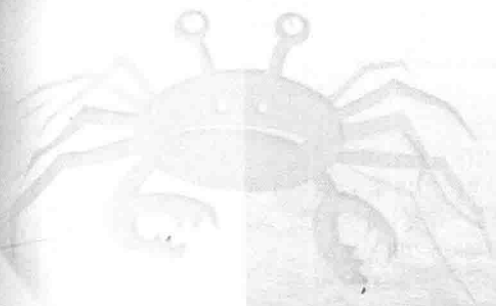
第四军医大学出版社

肿瘤研究

前沿

第15卷

樊代明 主编



第四军医大学出版社·西安

内容简介

本书是全面介绍肿瘤研究进展的系列著作——《肿瘤研究前沿》的第15卷。全书分为10章,介绍肿瘤耐药、增殖、转移等研究领域的最新进展,反映的内容都是当前肿瘤研究的热点和前沿。本书可作为相关专业研究人员的参考用书,也可供高校、医院的相关人员阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤研究前沿. 第15卷 / 樊代明主编. —西安: 第四军医大学出版社, 2015.12

ISBN 978-7-5662-0876-7

I. ①肿… II. ①樊… III. ①肿瘤—研究 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第314567号

zhongliu yanjiu qianyan

肿瘤研究前沿(第15卷)

出版人: 富明 责任编辑: 富明 黄璐

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路17号 邮编: 710032

电话: 029-84776765 传真: 029-84776764

网址: <http://press.fmmu.edu.cn>

制版: 新纪元文化传播

印刷: 西安市建明工贸有限责任公司

版次: 2015年12月第1版 2015年12月第1次印刷

开本: 850×1168 1/32 印张: 8 字数: 240千字

书号: ISBN 978-7-5662-0876-7/R·1676

定价: 49.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

编委会

主 编：樊代明

编 者：（按姓氏笔画排序）

马娇娇 王 睿 吕丽芬 刘向强

李晓华 时永全 张 哲 张洪伟

陈 迪 赵晓迪 胡 皓 洪 流

聂勇战 徐 立 殷继鹏 萧 笑

梁树辉 韩 宇 蔡习强 樊代明

学术秘书：杨志平

主 编 简 介



樊代明，消化病学专家，重庆人。现任中国工程院副院长（党组成员）、第四军医大学西京消化病医院院长、肿瘤生物学国家重点实验室主任、国家药物临床试验机构主任、中国抗癌协会副理事长、亚太消化学会副主席，曾任第四军医大学校长、中华消化学会主任委员、2013 年世界消化病大会主席。

长期从事消化系疾病的临床与基础研究工作，并致力于医学发展的宏观战略研究。先后承担国家“973”首席科学家项目、“863”项目、攻关项目、重大新药创制、自然科学基金、工程院重大咨询项目等课题。获国家科技进步一、二、三等奖各 1 项，国家技术发明三等奖 1 项，军队科技进步一等奖 2 项，陕西省科学技术一等奖 2 项，国家发明专利 37 项、实用新型专利 15 项，国家新药证书 1 项。获美国国家医学院外籍院士、法国国家医学院塞维亚奖、何梁何利科技进步奖、陕西省科技最高成就奖、求是实用工程奖等多项荣誉奖励。主编专著 21 本，其中《精——樊代明院士治学之道》和《医学发展考》两本均为长达 210 余万字、厚近 1500 页的大型著作。担任《基础医学精读》系列丛书（10 册）和《肿瘤研究前沿》（15 册）的总主编，还是全国高等医学教育数字化教材（53 册）的总主编。担任 *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Gut* 等 10 本国际杂

志的编委、副主编或主编。在 *Lancet*、*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Nature Clinical Practice Oncology*、*Gut* 等国外杂志发表 SCI 论文 546 篇，论文被引用逾 1 万次。培养研究生共 168 名，其中获全国优秀博士论文 5 名，获全军优秀博士论文 9 名。

2001 年当选中国工程院院士。

序

肿瘤是严重危害人类健康及生命的疾病。尽管国内外已投入大量的人力和财力进行研究，发表的论著也有成千上万，但至今对其病因和发病机制尚不清楚，多数肿瘤在临床诊断、治疗及预防方面也无重大突破。造成这种现状的根本原因除了肿瘤本身的复杂性外，还与各专业的研究者之间沟通较少、“各行其是”，对肿瘤研究的全貌及进展了解不够、顾此失彼，以及各专业在理论及技术上的协作欠佳有关。要解决这个问题，需要有人把各专业对肿瘤研究的重大进展及时整理总结并加以评述，从中找出相互间研究的生长点及解决办法，然后适时地介绍给正在或将要从事肿瘤研究的同事。《肿瘤研究前沿》将会适应这种需求，结合著者自己的科研成果，将目前世界上肿瘤研究的最新进展尽力以最通俗的语言介绍给同行及相关研究人员，每年一卷，各卷介绍的内容有所侧重，连续下去，坚持数年，必有好处。如无特殊情况，直至肿瘤被攻克之日。

本书像专著，因为它含有著者的研究成果；它像综述，因为它介绍世界文献的最新进展；它像述评，因为它给出著者的观点及见解；它也像科普读物，因为它力求以最普通的文字面对读者。它以包容性、先进性、焦点争论为特色。这就是它既像什么又不完全是什么的缘故，这就是肿瘤研究的现状，也就是本书追逐的肿瘤研究的前沿。

樊代明

2001.8

目 录

第一章 分子影像与肿瘤	(1)
一、分子影像在肿瘤诊治中的应用	(2)
二、分子影像探针的设计	(11)
三、肿瘤血管靶向性多肽的研究进展	(16)
参考文献	(23)
第二章 金纳米簇在肿瘤分子影像中的应用	(28)
一、分子影像学在肿瘤相关研究中的作用	(29)
二、分子影像研究朝向多模态方向发展	(31)
三、核素光学双模态分子成像具有明显的成像优势 ...	(33)
四、纳米材料与多模态分子成像	(39)
五、金纳米簇与肿瘤研究	(41)
参考文献	(47)
第三章 lncRNA 的作用机制及 ceRNA 理论	(56)
一、lncRNA 及其基因表达调控机制	(56)
二、lncRNA 可通过多种机制调控肿瘤恶性表型	(59)
三、一种新的 lncRNA 作用机制——ceRNA 理论	(65)
参考文献	(70)
第四章 microRNA-7 调控胃癌恶性生物学行为 的功能与分子机制	(76)

一、miRNA 概述：从基因组学到机制研究	(76)
二、肿瘤相关的 miRNA：极具临床价值的分子靶标 ...	(85)
三、miR-7 调控胃癌恶性生物学行为的功能与机制 ...	(91)
参考文献	(94)

第五章 microRNA 在食管癌发生中的作用

一、食管癌的研究现状	(98)
二、miRNA 的研究现状	(100)
三、miR-483 在肿瘤中的研究进展	(111)
参考文献	(113)

第六章 自噬与胃癌耐药

一、化疗是胃癌的重要治疗手段	(122)
二、耐药是胃癌治疗失败的重要原因	(123)
三、自噬是肿瘤耐药的重要机制	(125)
四、mTOR 信号通路是负性调控细胞自噬的关键机制	(132)
五、TFEB 是在转录水平调控自噬的关键分子	(133)
六、TFEB 是在转录水平调控化疗诱导自噬的新关键 转录因子	(135)
参考文献	(136)

第七章 STIM1 在肿瘤多药耐药中的作用及机制

.....	(142)
一、肿瘤多药耐药研究现状	(142)
二、钙离子信号与肿瘤	(146)
三、STIM1 与 SOCE 研究概况	(159)
参考文献	(169)

第八章 CIAPIN1 抑制胃癌转移及血管生成的

作用及机制	(175)
一、肿瘤血管生成	(176)
二、CIAPIN1 基因	(181)
三、CIAPIN1 在胃癌转移及血管生成中的作用与机制	(186)
参考文献	(187)

第九章 MALAT-1 促进胃癌侵袭转移的作用

及机制	(192)
一、lncRNA 与肿瘤的研究现状	(193)
二、MALAT-1 的发现和起源	(201)
三、MALAT-1 的调控和相互作用分子	(202)
四、MALAT-1 的分子功能	(202)
五、MALAT-1 与肿瘤	(206)
参考文献	(208)

第十章 Genistein 及其改构体 KBU2046 抑制

结肠癌转移的作用机制	(217)
一、转移性结肠癌的药物治​​疗	(217)
二、Genistein 的生物学功能及抗肿瘤作用	(220)
三、Genistein 衍生物的合成及在抗肿瘤治疗中的研究	(228)
四、Genistein 和 KBU2046 通过抑制 MMP2 和 FLT4 表达抑制结肠癌转移	(230)
参考文献	(233)

综述	Prognostic markers in esophageal cancer: from basic research to clinical use	(236)
缩略词表		(243)

第一章

分子影像与肿瘤

分子影像学是指在活体状态下,应用影像学方法对人或动物体内的细胞和分子水平生物学过程进行成像、定性和定量研究的一门学科。它以应用探针为显著特点,采用多种成像手段,对体内靶点进行成像。与传统的医学影像学相比,分子影像学提供的是分子水平的信息,而不是仅仅显示解剖学的形态,因而能够显示疾病的早期变化。随着探针制备技术的进步和成像设备研制的成果,分子影像学取得了突飞猛进的发展,全世界有关分子影像的论文数量在2000年时有1000余篇,到2010年时超过了10 000篇。与此同时,国内分子影像学取得了日新月异的进步,厦门大学等研究机构也都成立了分子影像中心,在胃肠道肿瘤的分分子影像研究方面,第四军医大学西京消化病医院的研究比较系统、深入,走在世界前列。

分子影像学常用的成像方式有磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层扫描成像(positron emission computed tomography, PET)、单光子发射计算机断层扫描成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)、超声成像(ultrasound imaging, US)、光学成像(optical imaging, OI)及联合多种模式的多模态成像(multimodality imaging)。另外,近年来又有新的成像手段逐渐兴起,如光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT)和光声成像(photoacoustic imaging, PAI)等。

一、分子影像在肿瘤诊治中的应用

分子影像技术的新发展大大提高了肿瘤诊治的能力,尤其是对实体瘤来说,新的分子对比剂(包括US、CT、MRI、PET等模态的对比剂)可以更早、更精确地对肿瘤进行诊断和分期分级,这对肿瘤的外科手术治疗至关重要。

酶激活的智能MRI分子探针目前研究较多,它可以在肿瘤切除前后成像来判断手术切除的完整性,且这种探针也可用于可疑患者的全身扫描。如果在MRI分子探针上标记荧光染料则可以在手术过程中实时引导医生完整地切除肿瘤,而正常组织则可以得到最大的保留。此外,在分子探针上还可以引入治疗作用的药物,这样可达到诊治一体,这是目前分子影像在肿瘤诊治中的大趋势。

(一) 概述

在目前的癌症研究中,怎样提高治疗效率是人们最关注的。但是对于实体瘤而言,早期筛查应该是更重要的方面,因为这决定了手术和治疗的策略。手术治疗通常仅限于早期患者,例如,根据2010年美国国家肿瘤数据库的数据显示,60%的Ⅰ期非小细胞肺癌患者选择了手术治疗,而处在Ⅲ期的患者只有6%适合手术治疗。在术后5年生存率方面,Ⅰ期患者达到60%~80%,而Ⅱ期患者只有40%~50%。相比之下,不能手术治疗的非小细胞肺癌患者采用内科化疗,其2年生存率不足20%。这些都表明肿瘤的早期诊断及手术切除是至关重要的。

过去几十年,在恶性肿瘤早期诊断方面的成功大多归功于技术的进步,如US、CT和MRI等都能较好地显示实体瘤的结构信息。分子影像技术可以提高肿瘤的早期诊断率及高效治疗的可能性,这两方面是抗癌斗争中最重要的部分。分子影像是非侵袭性的细胞或

亚细胞水平的显像, 肿瘤的分子影像更加强调癌细胞的分子特征。从基因角度出发, 癌细胞产生的生物分子已被广泛地研究和鉴定, 某些类型肿瘤的表达谱也已经被鉴定出来。分子影像探针可以靶向这些特征分子, 直接或间接显示出癌细胞或者周围基质和相邻细胞等, 如 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、纤维母细胞或内皮细胞。

近年来, 分子影像的成像策略及分子探针等都有长足的进步, 在以往 US、CT、MRI 等形态学成像的基础上加入了功能成像的维度。对细胞特征或微环境特征进行成像, 能够使诊断更早, 并可评估侵袭性或者让治疗更加个体化。目前, 一提到分子影像, 大多数临床医生首先联想到 PET。实际上, PET 成像所用的 ^{18}F -FDG (氟代脱氧葡萄糖) 反映的是癌细胞与正常细胞之间的代谢差异。但是, PET 检测花费高、对环境有电离辐射、分辨率相对较低, 这些缺点影响了它的应用。因此, 分辨率较高的成像模态获得了极大关注, 尤其是 MRI。除了整体成像以外, 光学分子影像也被用于手术导航。理想的情况下, 分子影像可以达到实体瘤的早期诊断并能使外科手术更加容易。

(二) 分子影像在肿瘤诊断中的应用

1. 分子影像对于肿瘤诊断的意义

分子影像可以让肿瘤细胞的功能属性可视化, 进而在多个水平提高肿瘤的早期诊断率及分期分级, 在肿瘤探查和特征化方面尤其显著。虽然 US、CT、MRI 等成像技术不断发展, 目前的肿瘤诊断主要还是依靠解剖学特征。而分子影像技术能够清晰地反映肿瘤的发生, 因为它聚焦在细胞水平, 能够在第一时间反映细胞的变化。例如, 在肿瘤发生的早期葡萄糖代谢即发生了改变, 尽管特异性和分辨率有限, 用 ^{18}F -FDG 进行 PET 成像仍然可以发现这些改变。要挖掘分子影像的潜能, 例如对高危人群肿瘤发生早期即进行整体扫描, 这依赖于靶向病理改变的更加特异性的分子探针的发展。理

想的显像模态还要尽量减少探针对患者的毒副作用和放射暴露。

与以往的活检甚至手术探查等有创的方法不同,非侵袭性地显示肿瘤的特征是分子影像用于肿瘤诊断的另一个特点。CT、MRI等传统的基于形态学的检查很难区分良恶性肿瘤的分化程度,而分子影像可以更好地对肿瘤的侵袭能力做出评估,因为其反映的是肿瘤细胞的功能属性。肿瘤经治疗后,PET成像显示的 ^{18}F -FDG的吸收改变多少与患者的预后密切相关,可以借此对其进行分期和再分期,并可监测对药物的反应。

最后,分子影像有助于个体化治疗方案的制订。某种分子标志物的高度特异性表达或者某些和患者预后相关的分子表型可以提供个体化治疗的必要信息。

2. 分子靶向的策略

分子影像探针通常由可用于示踪的信号组分以及靶向组分构成,靶向组分一般与某类肿瘤细胞高度特异性地结合或者靶向肿瘤细胞的某些恶性表型。基于 ^{18}F -FDG的PET成像就是利用了肿瘤细胞代谢旺盛、吸收葡萄糖明显增多这一原理。另外,靶向肿瘤血管也不仅限于某一类型的肿瘤,某些与整合素结合的探针可以靶向肿瘤血管内皮细胞,但与正常血管内皮细胞不结合,这种特性也有利于肿瘤的早期诊断。同样,靶向细胞外基质酶的探针最近也研究较多,尤其是针对MMP-2和MMP-9,许多类型的肿瘤细胞都高表达这两个酶。

酶激活的分子探针是探针研究领域新的突破,这种探针的信号强度与肿瘤细胞发生、发展及产生的分子的量密切相关。大多数酶靶向的探针都会被所靶向的分子裂解从而得到激活,也有个别探针被催化形成新的结构。这种只在特殊条件下激活的探针也叫智能探针。除了酶以外,微环境的差异也可以充当激活物,如pH值的改变。肿瘤的糖代谢旺盛导致pH值降低,早前就有学者利用pH值的变化来显示肿瘤。过去30年,大量利用pH值差异的成像方法见诸报道,包括荧光pH指示剂和MR光谱等。也有人利用GFP突变体的

荧光依赖于 pH 值这一特性来检测细胞 pH 值的变化, 这种技术仅限于在动物模型中使用, 因其需将 GFP 基因转进细胞, 故难以在临床应用。另有大量文献报道了 pH 值敏感的 Gd 显示剂用于 MRI。

特异性的分子探针可以特异性地用于某类肿瘤显像, 例如前列腺癌细胞表达的前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 和胰腺癌细胞表达的癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)。抗原-抗体反应是最具代表性的特异性结合, 也是在分子影像研究领域应用最广的。但是, 由于抗体分子较大, 可能在与抗原结合时产生空间位阻, 且有潜在的免疫原性, 这都影响了抗体的应用, 近来也有人将抗体小型化, 取得了不错的进展。

分子探针通常用于全身给药, 以便整体观察肿瘤的位置及转移灶。

3. CT 在分子影像中的应用

CT 是根据 X 线衰减的差异将患者的解剖结构进行三维重建。由于 CT 检查速度快、分辨率高、花费相对较低, 已成为目前针对肿瘤形态学诊断中最常用的检查方法。但 CT 仍有一些不足, 一是能用于实体瘤的 CT 成像的探针很少; 二是软组织分辨率较低。目前常用的 CT 增强剂是碘化物, 这类分子可以有效吸收 X 线, 使病变组织与周围组织密度差增大, 从而更容易分辨。但其敏感性仍然不够, 需要毫摩尔级别的浓度, 而 Gd 螯合剂用于 MRI 只需要微摩尔级的。由于对比剂问题, CT 在分子影像领域的发展受到极大限制。

纳米材料的出现给 CT 在肿瘤分子影像中的应用带来了希望, 硫化铋纳米颗粒就可以增强 CT 的敏感性, 效率远高于碘剂, 而又不像碘剂清除得那么快。因斑块中含有大量巨噬细胞, 这种纳米颗粒在动脉粥样硬化斑块成像中极具前途, 在肝、脾等富含巨噬细胞的器官显像中也有应用前景。

4. PET 在分子影像中的应用

CT 尽管在分子影像中单独应用很少, 但与 PET 组合的双模态成像获得了极大的成功。因为 PET 分辨率低, CT 正好可以弥补这

一缺点。放射性核素产生的正电子当与电子碰撞发生湮灭后发射一对方向相反的光子, PET 则是检测这种光子的成像。PET 最常用的探针是 ^{18}F -FDG。多数实体瘤都表现为 ^{18}F -FDG 的高吸收, 包括肺癌、胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤、宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌。这些肿瘤细胞过表达葡萄糖转运体, 因此对 ^{18}F -FDG 吸收明显增强。但有些肿瘤并不摄取 ^{18}F -FDG, 因此需要发展新型的示踪剂, 其中包括神经内分泌肿瘤、前列腺癌骨转移等。虽然 PET、PET/CT, 甚至是新出现的 PET/MRI 在肿瘤诊断中应用越来越多, 但仍存在着许多不足, 除了患者的放射性暴露以外, 探针的特异性是最大的制约因素。不但肿瘤细胞摄取 ^{18}F -FDG, 炎症和增生性骨病也表现为 ^{18}F -FDG 的高吸收, 这是诊断中假阳性的主要来源。尽管如此, PET 成像仍然是目前临床肿瘤诊断中最重要的, 且是唯一成功应用于临床的分子影像模式。

5. US 成像在分子影像中的应用

US 成像是检测反射的脉冲声波的一种成像。声波进入体内后, 由于不同组织的密度和压缩率不同, 使声波反射回来的比率也不同。US 成像的优点包括具有较高的时空分辨率、可以实时成像、无放射性、操作简便、花费低廉等, 因此研制用于 US 成像的分子探针具有现实意义。US 成像探针大致分为两类——微泡类和非微泡类。微泡是一种具有气体核心的气液混悬胶体, 大小 $1\sim 4\ \mu\text{m}$ 。微泡可以产生高回声, 在成像时具有较高的组织与背景的对比度。微泡表面可以根据需要进行修饰, 制备成具有靶向能力的探针。微泡通常停留在血管内, 因此有利于进行血管成像。US 诊断用于不同肿瘤

的分子成像在动物体内研究较多, 获得了不错的结果, 例如靶向 VEGFR2 的微泡可以用于前列腺癌的成像。使用双重靶向的微泡可以使对比更明显、亲和力更强, 例如 Willmann 等将微泡制成靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 VEGFR 2 的双功能微泡。近年来对靶向肿瘤血管的抗癌药物研究越来越多, 因此用靶向微泡来进行 US 成像不但适合于肿瘤的诊断, 同时也可以用于监测抗癌治疗效果。