

EXING ZHONGLIU  
XIANDAI FEI SHOUSHU ZHILIAO

MINIAO JI NANXING SHENGZHI XITON

# 泌尿及男性生殖系统

## 恶性肿瘤

## 现代非手术治疗

● 宋建国 魏丽军 主编

 科学技术文献出版社

# 泌尿及男性生殖系统恶性 肿瘤现代非手术治疗

主 编 宋建国 魏丽军

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

**图书在版编目(CIP)数据**

泌尿及男性生殖系统恶性肿瘤现代非手术治疗/宋建国等主编. -北京:科学技术文献出版社,2008.9

ISBN 978-7-5023-6011-5

I. 泌… II. 宋… III. ①男性-泌尿系统疾病:癌-诊疗 ②男性生殖器疾病:癌-诊疗 IV. R737

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 056673 号

出 版 者 科学技术文献出版社  
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038  
图书编务部电话 (010)51501739  
图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(传真)  
邮 购 部 电 话 (010)51501729  
网 址 <http://www.stdph.com>  
E-mail:stdph@istic.ac.cn  
策 划 编 辑 丁坤善  
责 任 编 辑 丁坤善  
责 任 校 对 唐 炜  
责 任 出 版 王杰馨  
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销  
印 刷 者 北京国马印刷厂  
版 ( 印 ) 次 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷  
开 本 787×1092 16 开  
字 数 401 千  
印 张 18  
印 数 1~5000 册  
定 价 35.00 元

© 版权所有 违法必究

购正本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

## 内 容 简 介

本书对泌尿及男性生殖系统肿瘤的发生、发展、分子生物学、免疫学、临床表现、诊断、辅助检查、手术治疗作了简要介绍。对肿瘤的非手术疗法包括放射治疗、化学治疗、介入治疗、基因治疗、免疫治疗等新技术、新理论进行了重点阐述。本书紧紧把握本专业国内外的最新前沿，重点突出，内容新颖，对泌尿科医师的临床工作具有指导作用，也可供医学院校学生参阅。

---

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构，我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

向您推荐我社部分  
优秀畅销书

临床用药技巧

肿瘤内科临床治疗与合理用药	62.00
神经内科疾病临床治疗与合理用药	38.00
精神科疾病临床治疗与合理用药	32.00
内分泌科疾病临床治疗与合理用药	22.00
血液科疾病临床治疗与合理用药	32.00
小儿内科疾病临床治疗与合理用药	59.00
耳鼻咽喉科疾病临床治疗与合理用药	65.00

注：邮费按书款总价另加 20%

## 编委会

主 审 米振国 王国平  
主 编 宋建国 魏丽军  
副主编 陈惠庆 解 英 张素君 范亚峰 任基伟  
肖 颖  
编 委 (按姓氏笔画排序)  
王 炯 王 斌 王瑞芹 任夏芒 何传泰  
吴 乾 张开明 张 勇 李改香 李志斌  
庞东梓 官 熠 郝海龙 贺文广 高梅燕  
韩雪冰 温树伟 靳宏星 虞中平

# 前 言

癌症的研究与防治一直是医学界重视的一件大事情。从目前状况看,癌症的发病率、病死率仍有上升的趋势,据 WHO 统计,全球有 3710 多万人患有恶性肿瘤,每年有 700 万患者死亡,同时每年又要新增加 870 万名患者。而我国每年有 150 万~180 万人患肿瘤,120 万人死于癌症。肿瘤防治已成为我国最为严重的卫生问题之一。

1999 年,Fubiana 报道 45%的肿瘤可以治愈,其中手术占 22%,放射治疗占 18%,化学治疗占 5%(非手术治疗占到 23%),因此肿瘤内科治疗已成为一个热门。按照循证医学的原则,诊疗规范化和个体化治疗已成为学术界公认的准则。由于肿瘤是一种特别形式的多基因病,它的发生发展过程是多种生物大分子变化的结果,现在的科学技术已能在分子水平上对生物大分子的结构进行复制,对其与生命活动间的关系也有了明确的认识。因此新兴的生物治疗学是一个新颖又发展迅速的前缘学科。靶向治疗的发展有可能是我们前进中一个新的里程碑。中医中药治疗尤其对于晚期癌症的姑息治疗则另有一片广阔的前景。

为促进我国肿瘤非手术综合治疗的发展及规范化应用,我们组织了一批经验丰富的中青年专家编写了本书。编写过程中,广泛收集了国内外近期的资料,从泌尿及男性生殖系统疾病的基础、诊断、治疗、护理等方面进行了全面阐述,期望对同道有所帮助。

本书从内科角度对治疗方法作了原则性的介绍,并对每一种男性疾病的治疗手段在原理、应用原则、具体实施方案方面作了详细的介绍。力图使每种具体疗法在患者治疗过程中的作用得以充分发挥。在编写过程中,由于作者的水平和经验有限,虽经过多次修改,但仍仍有不足之处和难以避免的错误,敬请读者谅解并不吝指正。

宋建国

2008. 3

# 目 录

第一章 泌尿及男性生殖系统应用解剖	(1)
第二章 泌尿及男性生殖系统肿瘤分子生物学	(5)
第三章 泌尿及男性生殖系统肿瘤免疫学	(13)
第一节 肿瘤免疫基础	(13)
第二节 肿瘤的免疫治疗	(21)
第四章 泌尿及男性生殖系统肿瘤影像学诊断	(31)
第一节 X线诊断	(31)
第二节 CT诊断	(32)
第三节 MRI诊断	(36)
第五章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的放射治疗	(46)
第一节 放射肿瘤学基础	(46)
第二节 放射治疗的物理基础	(49)
第三节 放射治疗的生物学基础	(61)
第四节 照射技术和射野设计原理	(67)
第五节 放射治疗的一般原则	(70)
第六节 常见肿瘤的放射治疗	(72)
第七节 放射治疗的并发症及处理	(78)
第六章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的化疗	(86)
第一节 抗肿瘤药物分类及作用机制	(86)
第二节 细胞增殖动力学与合理用药	(89)
第三节 癌细胞对化疗药耐药性及对策	(92)
第四节 肿瘤化疗的适应证与注意事项	(94)
第五节 抗肿瘤药物的给药方法	(96)
第六节 当前肿瘤化疗可能取得的疗效及影响因素	(98)
第七节 化疗的毒副反应与剂量调整	(99)
第七章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的中医治疗	(108)



第八章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的介入治疗	(116)
第一节 介入性技术方法	(116)
第二节 介入治疗联合其他治疗方法	(119)
第三节 介入放射治疗的不良反应和并发症	(120)
第九章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的其他治疗	(123)
第一节 冷冻治疗	(123)
第二节 激光治疗	(124)
第三节 光动力学治疗	(125)
第四节 导向治疗	(126)
第五节 基因治疗	(128)
第六节 生物免疫治疗	(132)
第十章 肾恶性肿瘤	(143)
第十一章 膀胱癌	(165)
第十二章 前列腺肿瘤	(198)
第十三章 睾丸肿瘤	(212)
第十四章 阴茎癌	(224)
第十五章 肾盂及输尿管癌	(234)
第十六章 肾上腺皮质癌	(241)
第十七章 恶性嗜铬细胞瘤	(249)
第十八章 神经母细胞瘤	(256)
第十九章 前列腺肉瘤	(263)
第二十章 癌痛的治疗	(266)
第二十一章 泌尿及男性生殖系统肿瘤的护理	(274)

# 第一章

## 泌尿及男性生殖系统应用解剖

泌尿系统(urinary system)由肾、输尿管、膀胱和尿道组成。其主要功能是排出机体新陈代谢中产生的废物和多余的水,保持机体内环境的平衡和稳定。此外,肾还有内分泌功能,产生促红细胞生成素(erythropoietin)、对血压有重要影响的肾素(renin)以及能调控钙和维生素D衍生物代谢的羟胆钙化醇(1,22-hydroxycholecalciferol)等物质。输尿管将尿液输送至膀胱,膀胱为储存尿液的器官,尿道将尿液排出体外。

### 一、肾

**1. 肾的构造** 肾(kidney)是实质性器官,左、右各一,形似蚕豆,位于腹后壁。因受肝的影响,右肾较左肾低1~2cm。肾为内、外两缘,前、后两面及上、下两端。内侧缘(medial border)中部的凹陷称肾门(renal hilum),为肾的血管、神经、淋巴管及肾盂(renal pelvis)出入之处。肾门诸结构为结缔组织包裹称肾蒂(renal pedicle),右肾蒂较左肾蒂短,是因为下腔静脉靠近右肾的缘故。肾蒂内各结构的排列关系,自前向后顺序为:肾静脉、肾动脉和肾盂末端;自上而下顺序是:肾动脉、肾静脉和肾盂。由肾门伸入肾实质的凹陷称肾窦(renal sinus),肾门是肾窦的开口。肾的前面凸向腹外侧,后面紧贴后腹壁,上端宽而薄,下端厚而窄,重量134~148g。

**2. 肾的位置和毗邻** 位于脊柱两侧,腹膜后间隙内,属腹膜外位器官。左肾在第11胸椎体下缘至第2~3腰椎间盘之间;右肾则在第12胸椎体上缘至第3腰椎体上缘之间。两肾上端相距较近,距正中线平均3.8cm;下端相距较远,距正中线平均7.2cm。左右两侧的第12肋分别斜过左肾后面中部和右肾后面上部。肾门约在第1腰椎体平面,相当于第9肋骨前端附近,在正中线外侧约5cm。在腰背部,肾门的体表投影点在竖脊肌外缘与第12肋的夹角处,称肾区(renal region)。肾病患者触压和叩击该处可引起疼痛。

### 二、输尿管

输尿管(ureter)是成对的、位于腹膜外位的肌性管道。约平第2腰椎上缘起自肾盂末

端,终于膀胱。长 20~30cm,管径平均 0.5~1.0cm,最窄处口径只有 0.2~0.3cm。全长分 3 部分。

### 三、膀胱

膀胱(urinary bladder)是储存尿液的肌性囊状器官,其形状、大小、位置和壁的厚度随尿液充盈程度而异。一般正常成年人的膀胱容量为 350~500ml,超过 500ml 时,因膀胱壁张力过大而产生疼痛。膀胱的最大容量为 800ml,新生儿膀胱容量约为成人的 1/10,女性的容量小于男性,老年人因膀胱肌张力低而容量增大。

### 四、男性生殖系统

生殖系统(reproductive system)的功能是繁殖后代和形成并保持第二性征。男性生殖系统包括内生殖器和外生殖器两部分。内生殖器由生殖腺、生殖管道和附属腺组成,外生殖器则以两性交接的器官为主,见表 1-1。

表 1-1 男性生殖系统

分部	男性生殖器	
内生殖器	生殖腺	睾丸
	生殖管道	附睾、输精管、射精管、男性尿道
	附属腺	精囊、前列腺、尿道球腺
外生殖器	阴囊、阴茎	

男性内生殖器由生殖腺(睾丸)、输精管道(附睾、输精管、射精管、男性尿道)和附属腺(精囊、前列腺、尿道球腺)组成。睾丸产生精子和分泌男性激素,精子先贮存于附睾内,当射精时经输精管、射精管和尿道排出体外。精囊、前列腺和尿道球腺的分泌液参与精液的组成,并供给精子营养及有利于精子的活动。男性外生殖器为阴茎和阴囊,前者是男性交接的器官,后者容纳睾丸和附睾。

#### (一)男性内生殖器

1. 睾丸(testis) 为男性生殖腺,是产生男性生殖细胞——精子和分泌男性激素的器官。睾丸位于阴囊内,左、右各一,一般左侧略低于右侧。

2. 附睾(epididymis) 呈新月形,紧贴睾丸的上端和后缘而略偏外侧。上端膨大为附睾头,中部为附睾体,下端为附睾尾。睾丸输出小管进入附睾后,弯曲盘绕形成膨大的附睾头,末端汇合成一条附睾管。附睾管迂曲盘回而成附睾体和尾,附睾尾向上弯曲移行为输精管。

#### 3. 输精管和射精管

(1)输精管(ductus deferens):是附睾管的直接延伸,长度约 50cm,管径约 3mm,管壁较厚,肌层较发达而管腔细小。活体触摸时,呈坚实的圆索状。

(2)射精管(ejaculatory duct):由输精管的末端与精囊的排泄管汇合而成,长约2cm,向前下穿前列腺实质,开口于尿道的前列腺部。

4. 精囊(seminal vesicle) 又称精囊腺,为长椭圆形的囊状器官,表面凹凸不平,位于膀胱底的后方,输精管壶腹的下外侧,左右各一,由迂曲的管道组成,其排泄管与输精管壶腹的末端汇合成射精管。精囊分泌的液体参与精液的组成。

5. 前列腺(prostate) 是不成对的实质性器官,由腺组织和平滑肌组织构成,其表面包有筋膜鞘,称前列腺囊,囊与前列腺之间有前列腺静脉丛。前列腺的大小和形状如栗子,重8~20g,上端横径约4cm,垂直径约3cm,前后径约2cm。前列腺的分泌物是精液的主要组成部分。

(1)前列腺的形态:一般分为5叶:前叶、中叶、后叶和两侧叶。中叶呈楔形,位于尿道前列腺与射精管之间。左、右侧叶分别位于尿道前列腺部和中叶的两侧。老年人因激素平衡失调,前列腺结缔组织增生而引起的前列腺肥大,常发生在中叶和侧叶,从而压迫尿道,造成排尿困难甚至尿潴留。后叶位于中叶和侧叶的后方,是前列腺肿瘤的易发部位。

(2)前列腺位置和毗邻:位于膀胱与尿生殖膈之间,前列腺底与膀胱颈、精囊腺和输精管壶腹相邻。前列腺的前方为耻骨联合,后方为直肠壶腹。直肠指诊时可触及前列腺的后面,向上可触及输精管壶腹和精囊。

患儿前列腺较小,腺部不甚明显,性成熟期腺部迅速生长。中年以后腺部逐渐退化,结缔组织增生,常形成老年性前列腺肥大。

## (二)男性外生殖器

1. 阴囊(scrotum) 是位于阴茎后下方的囊袋状结构。阴囊壁由皮肤和肉膜组成。阴囊的皮肤薄而柔软,有少量阴毛,色素沉着明显。肉膜(dartos coat)为浅筋膜,与腹前外侧壁的Scarpa筋膜和会阴部的Colles筋膜相延续。肉膜内含有平滑肌纤维,可随外界温度的变化而舒缩,以调节阴囊内的温度,有利于精子的发育与生存。阴囊皮肤表面沿中线有纵行的阴囊缝,其对应的肉膜向深部发出阴囊中隔(septum of scrotum)将阴囊分为左、右两腔,分别容纳左、右睾丸、附睾及精索等。

2. 阴茎(penis) 为男性的性交器官,可分为头、体和脚3部分。后端为阴茎脚,藏于阴囊和会阴部皮肤的深面,固定于耻骨下支和坐骨支,为固定部。中部为阴茎体,呈圆柱形,以韧带悬于耻骨联合的前下方,为可动部。阴茎前端膨大,称阴茎头(glans penis),头的尖端有较狭窄的尿道外口(external orifice of urethra),呈矢状。头后较细的部分称阴茎颈。

## 五、男性尿道

男性尿道(male urethra)兼有排尿和排精的功能。起自膀胱的尿道内口,止于阴茎头的尿道外口,成人尿道长16~22cm,管径平均5~7mm。

1. 男性尿道的结构 可分为3部分:前列腺部、膜部和海绵体部。

(1)前列腺部(prostatic part):为尿道穿过前列腺的部分,长约3cm,是尿道中最宽和最易扩张的部分。此部后壁上有一纵行隆起,移为尿道嵴(urethral crest),嵴中部隆起的部分

称为精阜(seminal colliculus)。精阜中央有小凹陷,称前列腺小囊(prostatic utricle),其两侧各有一个细小的射精管口。尿道嵴两侧的尿道黏膜上有许多细小的前列腺排泄管的开口。

(2)膜部(membranous part):为尿道穿过尿生殖膈的部分,长约1.5cm,是三部分中最短的部分,其周围有尿道膜部括约肌环绕,为横纹肌,有控制排尿的作用,又称尿道外括约肌。膜部位置比较固定,当骨盆骨折时,易损伤此部。临床上将尿道的前列腺部和膜部合称后尿道。

(3)海绵体部(cavernous part):为尿道穿过尿道海绵体的部分,是尿道最长的一段,长12~17cm,临床上称为前尿道。尿道球内的尿道最宽,称尿道球部,尿道球腺开口于此。阴茎头内的尿道扩大成尿道舟状窝(navicular fossa of urethra)。尿道的黏膜下层有许多黏液腺,称尿道腺,其排泄管开口于尿道黏膜。

**2. 男性尿道的解剖特点** 在行径中粗细不一,有3个狭窄、3个膨大和2个弯曲。3个狭窄分别位于尿道内口、尿道膜部和尿道外口,以外口最窄。尿道结石常易嵌顿在这些狭窄部位。3个膨大分别位于尿道前列腺部、尿道球部和舟状窝。2个弯曲是凸向下后方的耻骨下弯和凸向上前方的耻骨前弯。耻骨下弯是恒定的,位于耻骨联合下方2cm处,包括尿道的前列腺部、膜部和海绵体部的起始段。耻骨前弯位于耻骨联合前下方,阴茎根与阴茎体之间,阴茎勃起或将阴茎向上提起时,此弯曲即可变直而消失。临床上行膀胱镜检查或导尿时应注意这些解剖特点。

(王 炯)

## 参 考 文 献

- 1 基思·L·莫尔,阿瑟·F·达利著,李云庆译. 临床应用解剖学. 第4版. 郑州:河南科学技术出版社,2006
- 2 曾志成. 局部解剖学. 西安:世界图书出版公司西安公司,2004

## 第二章

# 泌尿及男性生殖系统肿瘤 分子生物学

泌尿及男性生殖系统肿瘤的发生是一个复杂的过程,是多种因素相互作用引起。对肿瘤生物学特性的了解将有助于普通人群更好的认识泌尿及男性生殖系统肿瘤。随着分子生物学的发展,人类能在基因水平对肿瘤的发生有更加深入的了解。而对癌基因和抑癌基因的发现,使人们对癌变机制的认识提高到了新的层面。对癌基因的深入研究,有助于揭示人体正常细胞增殖和分化的调节以及肿瘤发生发展的机制,并为肿瘤的早期诊断和治疗开辟新的途径。

### 一、癌基因

癌基因是在病毒学、遗传学以及分子生物学研究的基础上发现的一类新基因。癌基因不仅存在于肿瘤细胞中,也存在于人体正常细胞中,在正常细胞生长、分化、凋亡过程中具有调节功能。当癌基因其结构或表达水平或表达位置发生变化时,将会导致细胞恶性转变。

#### (一)癌基因的分类

根据原癌基因表达产物的功能结合基因的结构,可将原癌基因分类如下:

1. **酪氨酸激酶类** 包括 src、neu、fes、fms 和 mos 等,产物有使酪氨酸磷酸化的蛋白激酶活性,位于细胞膜内侧或跨膜存在,可以激活信使系统将外界信号传导到细胞内部。

2. **GTP 结合蛋白类** 主要包括 ras 基因家族的几个成员 Ha-ras、Ki-ras 和 N-ras,它们编码结构相似的 P21 蛋白,位于细胞膜内面,是典型的 GTP 结合蛋白,有 GTP 酶活性,负责细胞内的信息传递。

3. **核内蛋白类** 包括 myc、mub、fos 和 jun 等。它们之间结构差异很大,但表达的蛋白质都在细胞核内,可调控细胞进入分裂周期。

4. **生长因子类** sis 基因是代表,表达的蛋白质在细胞外,有生长因子类作用。

5. **其他** 一些功能作用尚不明确的基因。

这几类癌基因组成了癌基因家族,它们有机配合相互作用,维持细胞正常的功能状态,而一旦结构功能及调控发生变化则细胞会发生转化。

## (二)原癌基因

在病毒基因组中存在诱发肿瘤的核酸片段,称为病毒癌基因。在人和动物的细胞内也存在着一类与病毒癌基因同源的基因,它们在正常的细胞中起调控生长和分化作用,被称为原癌基因或细胞癌基因或细胞原癌基因。

**1. 原癌基因的作用** 即细胞癌基因或细胞原癌基因:①此基因在细胞内,在未被活化时并无致癌作用;②原癌基因在进化上具有高度保守性,说明其在机体生长和分化中有着重要作用;③在正常的情况下,原癌基因处于相对静止状态,表达受到严格的控制。

**2. 原癌基因的主要生理功能** 原癌基因的各种致癌基因产物间形成一个有序的细胞调节网络,在胚胎发育、出生后细胞的生长、增殖和发育、分化过程中起着重要调节作用,维持着体内生长、分化动态平衡。但在各种致癌因素作用下,使原癌基因异常表达,使动态平衡被打破,细胞发生转化,从而导致癌变。

(1)调节细胞的发育和分化:①在卵母细胞的成熟和早期胚胎的形成期作为母体转录的模板;②影响卵母细胞减数分裂和胚胎终末分化形成器官;③调控器官生成和细胞分化过程;④原癌基因对胚胎发育中的基因转录表达有着调控作用。

(2)调节细胞的生长和增殖:有很多原癌基因产物为生长因子和生长因子受体,对细胞的生长及增殖有着调控作用。

## (三)癌基因活化方式

原癌基因存在于细胞基因组中,平时不表达或低表达,因此不具有致癌性,当各种因素作用于原癌基因后,使其结构或表达水平或表达位置发生变化,从而会导致细胞的恶性转化,这个过程称为原癌基因的活化,而成为致癌基因。而原癌基因的活化方式有以下几种:

**1. 基因点突变** 单个碱基的异常改变,称为点突变,它是原癌基因活化最常见方式之一。常见形式有碱基替换、插入和缺失。由于碱基的改变,可以造成密码子改变,从而导致其编码的蛋白质改变,成为导致癌变的癌蛋白,原癌基因点突变形式具有多样性,同一点点可以出现不同的突变,同一密码子内的不同位点或不同密码子内均有可能出现类似的突变。通过研究,对正常膀胱上皮细胞的 H-ras 基因与人类膀胱癌细胞的 H-ras 基因序列进行了比较,所不同的是前者的第 12 位密码子为 GGC,而后者密码子为 GTC。除了膀胱癌外,在肾脏恶性肿瘤中也发现有 ras 基因的点突变。当基因突变发生在编码区,会造成该基因所编码的一级结构发生改变,从而使该蛋白质生物学作用发生改变;当突变发生在 5'-末端非编码区,会导致其表达失去调控。这两种类型的基因突变都是使原癌基因活化的重要方式。

**2. 插入诱变** 由不携带病毒癌基因的慢性转化型病毒通过其前病毒插入到细胞基因中而引起靶基因转录增强。在研究慢性转化型逆转录病毒转化机制中,这种病毒本身不含病毒癌基因,却可以致癌,当其插入原癌基因,会使原癌基因表达增强。

**3. 基因易位** 在真核细胞中,位于同一 DNA 链上的两个基因之间的距离小于一定长

度时,其中一个基因转录会受到抑制,这被称为基因领域效应。由于基因领域效应的存在,会使部分原癌基因表达受到旁侧基因序列的抑制。在某些肿瘤中见到异常染色体,通过研究发现现有基因易位,是原癌基因活化的另一主要机制,现已确定在各种肿瘤均有染色体结构异常。

**4. 基因扩增** 细胞内一些基因复制成多拷贝,这些多拷贝的 DNA 以游离形式存在,也可以整合入染色体中,这表示高度的染色体结构被破坏与不稳定性。基因拷贝数增加常使表达水平升高,从而影响细胞的正常功能。原癌基因在细胞基因组内拷贝次数的增加及表达水平的提高,由于基因剂量效应,可使细胞无法控制地生长,并向异常方向分化,也是原癌基因活化的主要方式之一。

**5. 基因表达过量** 此为原癌基因另一种重要活化形式,人类大约 10 万个基因中有 15%左右的基因可以表达,这些基因有一定组织和细胞特异性。基因表达水平的改变被认为是细胞癌变的早期表现。

**6. 癌基因缺失** 肿瘤细胞中常发现癌基因中 DNA 片断存在缺失,这种缺失是单个碱基对、一个片段、甚至是整个基因的丢失。

**7. 基因甲基化** DNA 甲基化状态的改变可导致基因结构及其功能的异常改变,是细胞癌变过程中重要一步,甲基化状态改变与基因点突变,基因缺失、基因异常表达发生均有密切关系。甲基化水平与肿瘤生物学特征关系密切,甲基化水平越低,其肿瘤浸润力越强,临床分期越晚。

#### (四) 致癌基因

**1. 原癌基因的活化** 当原癌基因在内外致癌因素作用下,通过基因突变、易位、过量表达、甲基化等,使原癌基因活化而转化为致癌基因,被活化的癌基因通过其编码的蛋白量和质的改变而使细胞的生长失控、分化不良,最终发生癌变。癌变是一个多阶段演进过程,在癌不同的阶段同时或相继有不不同的原癌基因激活,一种肿瘤经常有几种癌基因激活,反之一种癌基因会参与不同肿瘤的发生。

**2. 致癌基因的作用** 在细胞癌变中,有时仅单个原癌基因的活化是不足以使细胞癌变的,而是几个致癌基因的协同作用下才能使细胞癌变,也就是说在肿瘤发生的启动阶段,有单个的致癌基因变化,但此时不能诱发肿瘤发生,而只有当致癌物继续作用下并使其他原癌基因活化成为致癌基因时,才会使细胞发生癌变,从而形成肿瘤。

**3. 癌基因的分类** 原癌基因一旦被激活成为致癌基因,其编码的蛋白质发生了量变和质变,称为癌蛋白。癌蛋白作用于细胞,使细胞分化失常而引起细胞癌变。根据致癌基因所编码的蛋白功能不同,可将癌基因分为 6 种:

(1)与生长因子有关的癌蛋白:与肿瘤发生有关的生长因子可以分为两大类。一类是正常情况下细胞基因编码的促生长物质;另一类见于转化细胞和肿瘤细胞。这两类生长因子间有着密切的联系,其过量表达可刺激细胞过量增殖使细胞转化。

(2)与酪氨酸蛋白激酶有关的癌蛋白:编码酪氨酸激酶(TPK)的致癌基因有两种。

1)受体酪氨酸蛋白激酶致癌基因:其编码具有 TPK 活性的受体蛋白,此受体癌蛋白改变后会增强 TPK 活性,使细胞恶性转化。



2)非受体酪氨酸蛋白激酶致癌基因:其编码的蛋白不是受体,而具有TPK活性,编码此癌蛋白的原癌基因被激活,从而使TPK活性增强。

(3)与鸟苷酸结合蛋白(G蛋白)相关的癌蛋白:ras基因家族编码产物为 $P^{21ras}$ , $P^{21ras}$ 与GDP或GTP结合,传入促生长信号。当ras基因发生突变,使其编码的 $P^{21ras}$ 构象改变,使GTP酶活性下降,则 $P^{21ras}$ 和GTP一直处于结合,使促生长信号会持续传入,使细胞大量增殖和恶性转化。

(4)胞质丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶:丝/苏氨酸蛋白激酶参与cAMP和磷酸肌醇信号传导系统,调节着细胞的生长及增殖。有些致癌基因编码的产物有丝/苏氨酸蛋白激酶活性,可以调节癌细胞的生长和增殖。

(5)转录因子:核癌基因通过其编码的转录因子参与细胞癌变,核癌基因编码的蛋白质可以与细胞DNA结合,具有转录调节蛋白功能,参与DNA复制以及基因表达的控制。

(6)调节细胞凋亡蛋白:致癌基因bcl-2其编码的Bcl-2蛋白位于线粒体内膜、内质网和核膜,可以抗脂质过氧化以及抗氧化物,能抑制细胞凋亡,从而使肿瘤细胞具有不易凋亡而相对永生的生物特性。

### (五)抑癌基因

**1. 抑癌基因的生理功能** 肿瘤的发生,除了需要原癌基因活化形成致癌基因以外,还需要抑癌基因的失活或缺失,抑癌基因的产物可以抑制细胞增殖和促进细胞分化,当抑癌基因发生变化,会失去上述作用而使细胞癌变,在研究中通过观察发现,正常细胞与恶性肿瘤细胞融合形成的杂交细胞往往不具有恶性肿瘤细胞的表型,但当杂交细胞失去某些从正常细胞来的染色体后,才会出现恶性肿瘤细胞的表型。从而说明正常细胞内存在某种抑制肿瘤发生的基因存在,可在杂交后阻止杂交细胞产生肿瘤,含有这种基因的染色体发生失活或者缺失后,此基因的抑癌功能随之也会丧失,从而出现肿瘤,在此后的不断研究中,证明在正常细胞确实存在一些能够抑制肿瘤的基因,此基因称为抑癌基因,这类基因在控制细胞生长、增殖及分化过程中起着十分重要调节作用,且可以潜在抑制肿瘤生长,当其功能失活出现基因缺失、突变等异常时,就可导致细胞恶性转化而发生肿瘤。

**2. 抑癌基因生物学功能** 与致癌基因相反,是机体细胞的增殖、分化、凋亡等过程中正和负两类调控信号,癌基因的调控为正信号,抑癌基因的调控为负信号。要确定一种抑癌基因必须符合以下3个基本条件:①在恶性肿瘤相对应的正常组织中,该基因必须正常表达;②恶性肿瘤中这种基因需有功能失活或者结构改变或者表达缺陷;③这种基因的野生型在导入基因异常的肿瘤细胞内,可部分或全部改变其恶性表型。

**3. 基因在肿瘤发生过程中的作用** 在肿瘤发生过程中,致癌基因与抑癌基因起协同作用,目前认为,肿瘤的发生、发展可分为多个阶段过程,在这个过程中会有多种基因发生改变,所以,癌的发生是多种基因改变的结果,肿瘤细胞中经常会有致癌基因的激活,一般认为最少需2个或2个以上不同功能的致癌基因激活才会引起细胞的癌变,一个致癌基因激活后可使细胞永生,细胞永生是引起细胞癌变重要事件,但此时不一定就会形成肿瘤,要形成肿瘤还需要使细胞的分化受阻,这需要另外一个致癌基因被激活或抑癌基因失活,只有