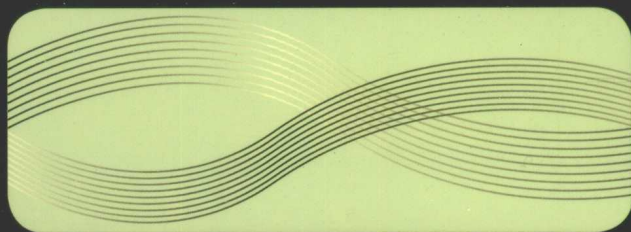




卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材
供8年制及7年制临床医学等专业用



肿瘤学

Oncology

主 编 郝希山 魏于全
副主编 赫 捷 周云峰



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

- 卫生部“十一五”规划教材
- 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- 全国高等学校教材
- 供8年制及7年制临床医学等专业用

肿 瘤 学

Oncology

主 编 郝希山 魏于全

副主编 赫 捷 周云峰

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁彦青 (南方医科大学)
于世英 (华中科技大学同济医学院附属同
济医院)
万德森 (中山大学肿瘤防治中心)
石远凯 (中国医学科学院肿瘤医院)
卢 铀 (四川大学华西医院)
申宝忠 (哈尔滨医科大学附属第四医院)
田志刚 (中国科技大学生命学院)
朴炳奎 (中国中医研究院广安门医院)
朱雄增 (复旦大学附属肿瘤医院)
任秀宝 (天津医科大学附属肿瘤医院)
许 青 (同济大学附属第十人民医院)
许建华 (福建医科大学药学院)
寿成超 (北京大学临床肿瘤学院)

张国君 (汕头大学附属肿瘤医院)
陈志南 (第四军医大学细胞工程研究中心)
周云峰 (武汉大学中南医院)
郝希山 (天津医科大学附属肿瘤医院)
郝继辉 (天津医科大学附属肿瘤医院)
姜洪池 (哈尔滨医科大学)
徐 克 (中国医科大学附属第一医院)
黄文林 (中山大学肿瘤防治中心)
曹雪涛 (第二军医大学)
蒋国梁 (复旦大学附属肿瘤医院)
游伟程 (北京大学临床肿瘤学院)
赫 捷 (中国医学科学院肿瘤医院)
魏于全 (四川大学华西医院)

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤学/郝希山等主编. —北京: 人民卫生出版社,
2010. 8

ISBN 978-7-117-13120-9

I. ①肿… II. ①郝… III. ①肿瘤学-医学院校-
教材 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 109026 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

肿 瘤 学

主 编: 郝希山 魏于全

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: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京智力达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 26

字 数: 765 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13120-9/R · 13121

定 价: 43.00 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销售中心联系退换)

第二版出版说明

全国高等学校八年制临床医学专业规划教材自2005年出版以来,得到了教育部、卫生部等主管部门的认可,以及医学院校广大师生的好评。为了进一步满足教学改革与实践不断推进,以及医学科学不断发展的需要,全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠和刘德培院士等的亲切关怀和支持下于2009年启动了该套教材第二轮的修订工作。

第二轮修订过程中仍坚持“精品战略,质量第一的原则,从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发,在注重‘三基’、‘五性’的基础上,从内容到形式都‘更新’、‘更深’、‘更精’,为培养高素质、高水平、富有临床实践和科学创新能力的医学博士服务”的编写宗旨,并根据使用过程中的反馈意见与建议,在第一轮的基础上力求做到:学科体系更加完善,增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》;相关学科的交叉与协调更为完善,比如《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》;内容的选材与框架体系的设计更加注重启发性,强调学生创新能力的培养,并适当给学生留下了思维分析、判断、探索的空间;教材的配套更加健全;装帧设计更为精美。

该套书在修订过程中,得到了广大医学院校的大力支持,作者均来自各学科临床、科研、教学第一线,具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家,作者队伍覆盖了目前国内所有开办临床医学专业八年制及七年制的院校。

修订后的第二版仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制师生为主要目标读者,并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共37种,其中36种于2010年8月出版,1种将于2010年年底出版。

全国高等学校八年制临床医学专业卫生部规划教材 编写委员会

顾问 吴阶平 裘法祖 吴孟超 陈灏珠

主任委员 刘德培

委员 (按姓氏笔画排序)

丰有吉	孔维佳	王卫平	王吉耀	王宇明	王怀经
王明旭	王家良	王鸿利	冯作化	田勇泉	孙贵范
江开达	何 维	吴 江	张永学	张绍祥	李玉林
李甘地	李立明	李 和	李桂源	李 霞	杨世杰
杨宝峰	杨 恬	步 宏	沈 铿	陈孝平	陈 杰
陈 竺	欧阳钦	罗爱静	金征宇	姚 泰	姜乾金
柏树令	赵仲堂	郝希山	秦 川	贾文祥	贾弘禔
高英茂	黄 钢	葛 坚	詹启敏	詹希美	颜 虹
薛辛东	魏于全				

八年制教材目录

*1.《细胞生物学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	杨 恬 左 伋 刘艳平
*2.《系统解剖学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	柏树令 应大君 丁文龙 崔益群
*3.《局部解剖学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	王怀经 张绍祥 张雅芳 胡海涛
*4.《组织学与胚胎学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	高英茂 李 和 李继承 陈晓蓉
*5.《生物化学与分子生物学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	贾弘褪 冯作化 屈 伸 药立波 方定志 冯 涛
*6.《生理学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	姚 泰 曹济民 樊小力 王庭槐
*7.《医学微生物学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	贾文祥 陈锦英 江丽芳 黄 敏
*8.《人体寄生虫学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	詹希美 诸欣平 刘佩梅
*9.《医学遗传学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	陈 竺 陆振虞 傅松滨
*10.《医学免疫学》 第2版	主 编 副主编	何 维 曹雪涛 熊思东
*11.《病理学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	陈 杰 李甘地 文继舫 来茂德 孙保存
*12.《病理生理学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	李桂源 吴伟康 欧阳静萍
*13.《药理学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	杨世杰 杨宝峰 颜光美 臧伟进
*14.《临床诊断学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	欧阳钦 吴汉妮 刘成玉
*15.《实验诊断学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	王鸿利 尚 红 王兰兰
*16.《医学影像学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	金征宇 冯敢生 冯晓源
*17.《内科学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	王吉耀 廖二元 黄从新 华 琦
*18.《外科学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	陈孝平 石应康 邱贵兴 杨连粤

*19.《妇产科学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	丰有吉 沈 铿 马 丁 孔北华 李 力
*20.《儿科学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	薛辛东 杜立中 毛 萌
*21.《感染病学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	王宇明 施光峰 宁 琴 李 刚
*22.《神经病学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	吴 江 贾建平 崔丽英
*23.《精神病学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	江开达 于 欣 李凌江 王高华
*24.《眼科学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	葛 坚 赵家良 黎晓新
*25.《耳鼻咽喉头颈外科学》 第2版	主 编 副主编	孔维佳 周 梁 许 庚 王斌全 唐安洲
*26.《核医学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	张永学 黄 钢 匡安仁 李亚明
*27.《预防医学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	孙贵范 凌文华 孙志伟 姚 华
*28.《医学心理学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	姜乾金 马 辛 林大熙 张 宁
29.《医学统计学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	颜 虹 徐勇勇 赵耐青
*30.《循证医学》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	王家良 詹思延 许能锋 康德英
*31.《医学文献信息检索》 第2版（含光盘）	主 编 副主编	罗爱静 马 路 于双成
32.《临床流行病学》 （含光盘）	主 编 副主编	李立明 詹思延 谭红专
33.《肿瘤学》	主 编 副主编	郝希山 魏于全 赫 捷 周云峰
34.《生物信息学》 （含光盘）	主 编 副主编	李 霞 李亦学 廖 飞
35.《实验动物学》 （含光盘）	主 编 副主编	秦 川 张连峰 魏 泓 顾为望 王 钊
36.《医学科学研究导论》	主 编 副主编	詹启敏 赵仲堂 刘 佳 刘 强
37.《医学伦理学》 （含光盘）	主 编 副主编	王明旭 尹 梅 严金海

注：全套书均为卫生部“十一五”规划教材，画*者为普通高等教育“十一五”国家级规划教材

八年制教材再版序言

五年来，在大家的热情呵护下，我们共同见证了八年制临床医学教材——这个新生命的诞生与茁壮成长。如今，第二版教材与大家见面，怀纳第一版之精华而不张扬，吞吐众学者之智慧而不狂放，正如医学精英人才所应具备的气质与神韵。在继承中发展，新生才能越发耀眼；切时代之脉搏，思维才能永领潮头。第二版教材已然跨入新的成长阶段，心中唯觉欣喜和慰藉。

回想第一版教材面世之后，得到了各方众多好评，这充分说明了：这套教材将生命科学信息化、网络化以及学科高度交叉、渗透的特点融于一身，同时切合了环境-社会-心理-工程-生物医学模式的转变，诠释了以人为本、协调发展的战略思想。另外，编委构成的权威性和代表性、内容选择、编排体系、印刷装帧质量等，令广大师生耳目一新，爱不释手。诚然，第一版教材也并非十全十美，比如有的学科仍以介绍知识为主，启发性不强，对学生难以起到点石成金、抛砖引玉的作用，不利于学生创新思维能力的培养；有的学科、章节之间有重复现象，略显冗余，不够干练。另外，随着学科的进展，部分疾病的临床分类、治疗等内容已略显滞后，亟待最新的研究成果加入其中，充实完善。

鉴此，第一版教材的修订工作便提上日程。此次修订，比当初第一版的编纂过程更为艰辛和严谨，从编者的谨慎遴选到教材内容的反复推敲、字斟句酌，可谓精益求精、力臻完美，经过数轮探讨、分析、总结、归纳、整理，第二版教材终于更富于内涵、更具有生命力地与广大师生们见面了。

“精英出精品，精品育精英”是第二版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各领域内的医学知名专家学者，不仅著作立身，更是德高为范。在教材的编写过程中，他们将从医执教中积累的宝贵经验、体会以及医学精英的特质潜移默化地融入到教材当中。同时，在主编负责制的前提下，主编、副主编负责全书的系统规划，编委会构成团结战斗的团队，各位专家群策群力、扬长补短、集思广益、查漏补缺，为教材的高标准、高质量的修订出版打下了坚实的基础。

注重医学学科内涵的延伸与发展，同时兼顾学科的交叉与融合是第二版教材的一大亮点。此次修订不仅在第一版的基础上增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》，同时还合并了《生物化学》与《医学分子生物学》。通过主编顶层设计，相邻学科主编、副主编协调与磋商，互审编写提纲，以及交叉互审稿件等措施，相当程度上实现了突出中心、合理交叉、避免简单重复的要求。

强调启发性以及创新意识、创新思维和创新能力的培养是第二版教材的另一大特色。除了坚持“三基（基础理论、基本知识和基本技能）和五性（思想性、科学性、先进性、启发性和适用性）”，更注重激发学生的思维，让他们成为自己头脑的主人，批判地看待事物，辩证地对待知识，创造性地预见未来。同时，这版教材也特别注重与五年制教材、研究生教材、专科医师培训教材以及参考书的区别与联系。

以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠为代表的德高望重的老前辈对第二版教材寄予了殷切期望和悉心指导，教育部、卫生部、国家中医药管理局、国家食品药品监督管理局的各位领导的支持是这版教材不断完善动力之源。在这里，衷心感谢所有关心这套教材的人们！正是你们的关注，广大师生手中才会捧上这样一本融贯中西、汇纳百家的精品。

八年制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举，相信修订后的第二版将不负我国医学教育改革的使命和重任，为培养高层次的具有综合素质和发展潜能的医药卫生人才做出更大的贡献。诚然，修订过程虽然力求完美，但纰漏与瑕疵在所难免，冀望各位领导、同道及师生不吝赐教，以便于这套教材能够与时俱进，不断完善。

是为序。

中国工程院院士
中国医学科学院院长
北京协和医学院院长

刘德培

于庚寅端午佳节

二〇一〇年六月十六日

前言

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,贯彻教育部和国务院学位委员会关于增加八年制医学教育(教高函【2004】9号)的精神,全国高等医药教材建设研究会讨论与卫生部教材办公室组织编写出版了国内第一套八年制临床医学专业规划教材。为了进一步满足学科建设发展、知识领域不断扩大的需求,全国高等医药教材建设研究会与卫生部教材办公室又于2009年再次讨论决定,在原有32门课程的基础上,增设相应的课程以满足广大医学生的需求,《肿瘤学》就是其中的一本。

肿瘤学是当今时代迅猛发展的学科,内容日新月异,并与其他学科密切关联。在本书编写过程中,始终贯彻着“精品战略,质量第一”的编写宗旨,充分体现三基(基本理论、基本知识、基本技能)和五性(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的原则,从内容到形式都力求“更新、更深、更精”。在具体撰写中,编者结合医学临床实践,力求概念表达清晰、定义准确、结构完整、层次分明、重点突出,并重视内容的广度和深度。

全书共分为四篇,二十六章。第一篇介绍肿瘤流行病学,第二篇介绍肿瘤病因及发病机制,第三篇介绍肿瘤诊断,第四篇介绍肿瘤治疗;从不同角度、不同侧面详细介绍了肿瘤发生、发展、诊断和治疗等诸多内容,将使读者对肿瘤学具有系统的认识。同时,为了增强该书的实用性,书末附有中英文对照索引;为了便于读者自学和进一步追索文献,书中每章末附有推荐的参考文献、经典书籍和电子网站。

在整个编写过程中,主编对编写进程及内容进行周密设计、系统把握、全程调控。先由各编写人员按照编写会讨论确定的编写大纲完成初稿,然后进行分组互审,再经集体讨论解决编写过程中发现的问题,最后由主编审核后定稿。

本书的编委来自全国18所院校。他们均长期工作在医、教、研第一线,有着丰富的临床及教学经验,其中中青年专家占80%,绝大多数为博士生导师,保证了本教材的权威性和代表性。

在整个编写过程,天津医科大学郝继辉教授做了大量协调、组织工作,在此一并表示感谢!

虽然全体编写人员为本书付出了辛勤的工作,但同时由于编写时间仓促,加之编者水平有限,书中一定存在不尽完善之处,恳请广大读者不吝赐教。

郝希山 魏于全

2010年4月

目 录

绪论	1
第一节 肿瘤学简史	1
第二节 肿瘤学范畴	4
第三节 我国肿瘤学的研究现状和展望	6

第一篇 肿瘤流行病学

第一章 概述	9
---------------	----------

第一节 肿瘤流行病学定义	9
第二节 肿瘤流行病学发展简史	9
第三节 肿瘤流行病学原理及应用	11
第四节 肿瘤流行特征及趋势	12
第五节 展望	13

第二章 肿瘤发病的危险因素	14
----------------------	-----------

第一节 环境因素	14
第二节 遗传因素	15

第三章 肿瘤流行病学研究方法	17
-----------------------	-----------

第一节 描述流行病学	17
第二节 分析流行病学	18
第三节 实验流行病学	20

第四章 肿瘤分子流行病学	22
---------------------	-----------

第一节 概述	22
第二节 致癌物暴露的检测	22
第三节 分子标志物的筛选	23
第四节 肿瘤遗传易感性研究	24

第五章 肿瘤预防	25
-----------------	-----------

第一节 肿瘤的三级预防	25
-------------------	----

第二节	肿瘤的化学干预	26
第三节	肿瘤预防与控制策略	27

第二篇 肿瘤病因与发病机制

第一章 化学、放射致癌 29

第一节	化学致癌	29
第二节	放射致癌	32

第二章 DNA 的损伤修复与肿瘤 36

第一节	DNA 损伤的诱发因素及其机制	36
第二节	DNA 损伤修复 (DNA damage repair)	38
第三节	DNA 损伤修复与肿瘤	39

第三章 病毒与肿瘤 43

第一节	人类致癌病毒	43
第二节	致癌病毒的类型	46
第三节	致癌病毒的致病机制	52

第四章 癌基因与抑癌基因 56

第一节	癌基因	56
第二节	抑癌基因	62

第五章 细胞信号通路与肿瘤 70

第一节	绪论	70
第二节	信号转导通路的基本组成	70
第三节	细胞信号转导的主要通路	74
第四节	信号转导异常与肿瘤	80
第五节	存在的问题与发展方向	81

第六章 细胞增殖和肿瘤生长 84

第一节	肿瘤的生长方式	84
第二节	肿瘤生长的动力学	85
第三节	肿瘤细胞生长调控机制及影响因素	86
第四节	肿瘤干细胞与肿瘤生长	90

第七章 细胞死亡 95

第一节	细胞死亡的定义和分类	95
第二节	凋亡	96

第三节	坏死性细胞死亡	99
第四节	自噬性细胞死亡	102
第五节	其他细胞死亡方式	105
第八章	血管生成	108
第一节	肿瘤血管生成的细胞分子机制	108
第二节	肿瘤的抗血管生成治疗	113
第三节	问题和展望	117
第九章	肿瘤的侵袭与转移	119
第一节	肿瘤侵袭与转移的主要过程及微环境	119
第二节	肿瘤侵袭与转移的分子生物学基础	122
第三节	针对肿瘤侵袭与转移的治疗策略	125
第四节	结语与展望	130
第十章	肿瘤与免疫	131
第一节	肿瘤抗原	131
第二节	机体抗肿瘤的免疫效应机制	134
第三节	肿瘤的免疫逃逸机制	138
第三篇 肿瘤诊断		
第一章	肿瘤病理学诊断	143
第一节	概述	143
第二节	肿瘤的组织病理学诊断	148
第三节	肿瘤的细胞病理学诊断	152
第四节	肿瘤病理学诊断的特殊技术	154
第二章	肿瘤标志物分子诊断	166
第一节	肿瘤标志物概论	166
第二节	肿瘤标志物的基本特性	171
第三节	肿瘤标志物的临床应用	178
第三章	影像诊断	192
第一节	影像学概论	192
第二节	各论	197

第四篇 肿瘤治疗

第一章 多学科综合治疗	225
第一节 多学科综合治疗的概念	225
第二节 多学科综合治疗的生物学基础	226
第三节 各种治疗方法的发展与评价	229
第四节 多学科综合治疗的基本原则与模式	232
第五节 多学科综合治疗存在问题与发展方向	234
第二章 肿瘤治疗的药理学基础与原则	237
第一节 肿瘤化学治疗的历史与现状	237
第二节 抗肿瘤药物的药理学基础	238
第三节 抗肿瘤药物应用的基本原则	247
第三章 内科治疗	250
第一节 前言	250
第二节 肿瘤内科治疗的历史回顾	250
第三节 肿瘤内科治疗的原则和地位	251
第四节 肿瘤化疗的基础理论	253
第五节 肿瘤的耐药	259
第六节 常见的抗肿瘤药物相关毒性	262
第七节 造血干细胞移植	266
第八节 肿瘤的分子靶向治疗	267
第九节 肿瘤内科治疗的局限性与发展	270
第四章 肿瘤的外科治疗	273
第一节 肿瘤外科的历史	273
第二节 肿瘤外科的概念	275
第三节 肿瘤外科的治疗原则	277
第四节 肿瘤外科的手术分类及应用	280
第五节 肿瘤外科的展望	284
第五章 放射治疗	286
第一节 放射物理学	286
第二节 放射生物学	294
第三节 临床放射治疗学	304
第六章 肿瘤的介入治疗	314
第一节 概述	314

第二节 肿瘤的血管性介入治疗技术	315
第三节 肿瘤的非血管性介入治疗技术	318
第四节 常见肿瘤的介入治疗	322
第七章 生物治疗	334
第一节 肿瘤生物治疗的概述	334
第二节 肿瘤生物治疗的基础	334
第三节 肿瘤免疫治疗的分类	337
第四节 肿瘤生物治疗与传统治疗间的关系	342
第八章 基因治疗	346
第一节 肿瘤基因治疗基础	346
第二节 肿瘤基因治疗常用载体系统	349
第三节 常用的肿瘤基因治疗方案	352
第四节 肿瘤基因治疗现状和存在的问题	353
第九章 肿瘤姑息治疗	355
第一节 肿瘤姑息治疗原则与方法	355
第二节 症状与生活质量评估	357
第三节 肿瘤相关症状处理与支持治疗	358
第十章 中医药治疗	373
第一节 概述	373
第二节 中医对肿瘤的认识	374
第三节 肿瘤常用中医治法与治则	376
第四节 中医药在肿瘤治疗中的临床应用	378
第十一章 肿瘤急症治疗	385
第一节 结构破坏或阻塞压迫性急症	385
第二节 代谢性急症	392
第三节 肿瘤治疗相关急症	395
中英文索引	397

绪论

近年来,人们越来越清楚地认识到,恶性肿瘤是危害健康的重要疾病。恶性肿瘤的发现可以追溯到 3000 年前,但是现代肿瘤学的建立则主要是在显微镜应用后才逐渐形成其目前的框架。随着现代医学理论与技术的进步,已经有 30% 以上的恶性肿瘤有可能得到根治,但是癌症依然与病毒性疾病以及老年性疾病并列为人类健康的三大杀手。以我国为例,自 20 世纪 70 年代以来,癌症死亡人数在中国一直呈持续增长趋势。20 世纪 70 年代每年死于癌症的人数为 70 万,到 90 年代达到 117 万,而到 21 世纪初已达到 150 万。目前癌症死亡已位居各类死因的第一位,尤以西部和农村地区增长明显。

所谓肿瘤,是一种细胞的异常增生。这种异常的增生除了表现为肿瘤本身的持续生长外,在恶性肿瘤还表现为对邻近正常组织的侵犯和经血管,淋巴管和体腔转移到身体其他部位,而这种转移往往是肿瘤致死的原因。上皮组织来源的恶性肿瘤——“癌”(carcinoma),以血运转移多见;而来源于间叶组织的恶性肿瘤——“肉瘤”(sarcoma)则以淋巴道转移为主。由于肿瘤细胞的“前身”是正常细胞,故两者的形态和功能有类似之处,即为肿瘤细胞的分化程度;但肿瘤细胞又不同于正常细胞,表现在一些低分化的肿瘤细胞表达特异性的抗原并具有内分泌功能,临床上利用肿瘤的这些特点对其进行诊断和治疗。

第一节 肿瘤学简史

一、肿瘤学在祖国医学中的历史

在我国古代,自有文字记载以来,即有对肿瘤的叙述。殷墟出土的甲骨文中已有“瘤”字。在《周礼》一书中把周代专治肿瘤的医生称为疡医。我国最早的医书《黄帝内经》中即有不少类似肿瘤的记载,如“肠覃”(可能为现代肠癌)、“石瘕”(可能为现代甲状腺癌)、“乳岩”(可能为现代乳腺癌)等。西汉刘熙诸学者之释疾病等篇录记:岳(音 yan)肿也,凸凹起伏如山岩不平者,谓之岳。岳与岩通用,在元代窦汉卿的《疮疡经验全书》中描述“捻之内如山岩,故名之,早治得生,迟则内溃肉烂见五脏而死”。宋朝东轩居士所著《卫济宝书》痈疽五发篇中说:“一曰癌……”,首次使用了“癌”来描述肿瘤类的疾病。

祖国医学对肿瘤的病因认识在历代医书中记载颇多,认为肿瘤是由于阴阳失调、七情郁结、脏腑受损等原因,导致气滞血瘀,久之成为“积聚”。在《黄帝内经》中认为肿瘤的病因是“营卫不通”,“寒气客于肠外,与卫气相搏”,“喜怒不适……温寒不时,邪气胜之,积聚乃留。”隋代巢元方认为肿瘤的发病还与脏器的毒物累积有关,在他的《诸病源候论》中写道:“诸脏受邪,初未能成为积聚,留滞下去,乃成积聚。”此外,认为肿瘤形成与体质盛衰有关的观点逐步提出,在《景岳全书》中记载“凡脾不足及虚弱失调之人多有积聚之病”,《医宗必读》:“积之成也,正气不足,而后邪气踞也”。

关于肿瘤的治疗,祖国医学书籍中论述更多,有单方与复方、药物与手术、内治与外治等丰富多彩的治疗方法。如《晋书》中记载“初帝目有瘤疾,使医割之”。这是我国手术治疗肿瘤的最早记载。

中医药在现代肿瘤学中具有其独特的地位与作用。近年来出现的羟喜树碱的抗癌新药,就是从

植物喜树中提取的一种生物碱。它的作用位点是 DNA 拓扑异构酶 I, 可导致癌细胞停止分裂进而死亡。喜树碱类药物属细胞周期非特异性药物, 抗癌谱广, 对大肠癌、卵巢癌、肺癌等都有较好的疗效。紫杉醇是 20 世纪 90 年代出现的抗癌新药之一, 是从短叶紫杉或我国的红豆杉的树皮中提取的有效成分。它能够促进微管聚合, 同时抑制微管解聚, 从而使纺锤体失去正常功能, 细胞有丝分裂停止, 临床上对卵巢癌和乳腺癌有独特的疗效。

二、肿瘤学在西方医学中的历史

在西方, “cancer”(癌)一词出现较“medicine(医学)”还要早。Cancer 一词来源于 crab(蟹), 形象的描述了癌症的浸润转移, 由古希腊的 Hippocrates 最先提出并用于描述发生于胃和子宫的恶性肿瘤。古罗马医生 Galen 进一步扩展了有关癌症的理论和概念, 他认为: “没有沸腾的黑色胆汁可引起癌症, 如果是有腐蚀性的黑色胆汁, 则会形成带有溃疡的癌症。”在治疗方面, 虽然 Galen 也用外科手段去除某些肿瘤, 但他相信最好的方式可能是不予处置。

西方医学对肿瘤的认识在 Galen 之后的相当长时间里都没有实质性的突破。1836 年, 通过应用改进的显微镜观察, 德国的 Johannes Muller 发现并发表了“癌症是由紊乱的异常细胞所组成”, 这使癌症研究进入了细胞水平, 为肿瘤病理解剖学的蓬勃发展奠定了坚实的基础, 也为临床诊断提供了可靠的依据。从此, 人们才知道癌症是由一群癌细胞(异常细胞)异常增生所引起的难以治愈并置人于死地的恶疾。1858 年 Virchow 的《细胞病理学》一书对肿瘤进行了基本论述: “癌是细胞的疾病”、“机体是一个有序的细胞社会, 在发育过程中细胞要服从自然的规律, 如有些扰乱, 就可以产生疾病。”这些观点为临床肿瘤学的发展奠定了基础。

癌症的研究进入细胞水平后, 学者们不禁对癌细胞的来源感到好奇: 是什么因素导致了癌细胞的产生? 1861 年 Jone Hill 发表论文记述 6 种鼻部肿瘤的患者, 都是重度使用鼻烟者。1875 年, 英国医生 Percivall Pott 发现并报道了伦敦扫烟囱工人易患阴囊癌, 解开了人类探索肿瘤病因的序幕, 第一次把职业同癌症发生联系了起来。1915 年日本的 Katsusaburo Yamagiwa 总结了前人经验并结合自己对肿瘤的理解, 从焦油中提炼出某些物质, 每隔 2~3 天便涂抹在 137 只兔子的皮肤上, 持续 1 年后, 其中有 7 只兔子涂过焦油的部位出现了浸润性肿瘤, 这是人类有史以来第一次制造出癌症, 而不是等待癌症自然出现。全世界数以千计的科学家受到 Yamagiwa 实验成功的鼓舞, 利用各式各样的物质进行类似的实验, 从而积累了丰富的数据。1941 年, 美国国立癌症研究所总结发表了对 696 种化学物质的调查结果, 其中 169 种可能在动物体内导致肿瘤。从此, 化学致癌理论建立起来。1969 年, 国际癌症研究总局认为对人类确有致癌性的或者有可能致癌的物质达 1000 种以上。

“感染致癌学说”在 19 世纪曾得到人们的关注, 但直到 20 世纪, 生物致癌理论才得到了突破。事情源自 1908 年, 两名丹麦科学家 Ellerman 和 Bang 发现一种非细胞因子可使白血病从一只鸡传染到另外一只鸡。1909 年, 美国科学家 Peyton Rous 把一只鸡的肉瘤标本碾碎, 再用可去除细菌的滤器过滤以排除细胞或细菌种植的可能, 结果被注射过滤液的鸡在数周后长出了类似的肿瘤, Rous 本人也在 1966 年因此获得了诺贝尔奖。1930 年, 利特尔实验室发现一种病毒因子能使乳癌从一只小鼠传到另一只, 也能由母乳传至后代。随后又确认出兔子的乳头状瘤病毒、鼠类白血病病毒。这一连串的发现使病毒致癌理论成立: 癌症病毒入侵体内正常细胞, 使它们转化成为癌细胞, 癌细胞的大量繁殖形成肿瘤; 并认为化学物质只是一种能够激活肿瘤病毒的因子, 肿瘤病毒一旦活化, 就会在不同组织引发肿瘤。然而, 病毒致癌学说的专家们尝试着为人类常见的癌症寻找相关病毒的努力并未得到相应的回报, 因为绝大部分的人类肿瘤中找不到相关的病毒踪迹。到目前为止, 较为明确的也只有几种病毒被认为与人类癌症有关: 如 Epstein-Barr 病毒与非洲儿童恶性淋巴瘤、白血病、传染性单核细胞增生症、鼻咽癌有关; 人乳头状瘤病毒与 II 型疱疹病毒和人的子宫颈癌有密切关系; 肝炎病毒与肝癌; 人类免疫缺陷病毒与卡波西肉瘤、淋巴瘤、白血病有关。

此外, 物理致癌的确切实验依据也在 20 世纪逐步取得。1910 年 Marie 和 Clunet 等报告应用大

剂量 X 线长期照射可引发大鼠肿瘤。1928 年 Findlay 等报告用紫外线照射小鼠,成功诱发皮肤乳头状瘤和皮肤癌。20 世纪 40 年代日本的长崎和广岛市原子弹爆炸后幸存者及其后代中白血病发病率明显增高。

1953 年,James Watson 和 Francis Crick 解开了 DNA 分子结构之谜,该中心理论强势地引导着生物学与医学研究的走向。20 世纪末的 40 年中,生物学前进的速度呈几十倍甚至百倍千倍的增长。癌症研究也搭上了时代的列车,进入分子水平。G.S.Martin 鉴定出来 Rous 病毒(RSV)对转化具有温度敏感性,这说明 RSV 包含癌基因。Peter Duesberg 和 Peter Vogt 不久就证实 RSV 基因组包含 RNA 序列。Michael Bishop 等用 cDNA 探针杂交证实 RSV 通过与鸡细胞 c-src 癌基因重组或转导获得了转化能力。接着,他们继续研究了 c-src 的基因产物,在鸡、鹌鹑、大鼠和人类的成纤维细胞中分离了一个 60kD 的磷酸化蛋白。该蛋白在化学性质和结构上与病毒都很相似,在功能上也类似于病毒蛋白的蛋白激酶途径。这些研究首次为健康脊椎动物基因组中存在与病毒癌基因相似的基因提供了证据,同时也证明了 Bishop 的著名假说——我们的体内有癌症种子。这些发现使癌基因研究空前火热,鉴定出了 40 多种癌基因,还为控制正常细胞生长的信号转导途径提供了一个框架。Bishop 等还为此获得了诺贝尔奖。“癌症是基因改变性疾病”这个观点在 20 世纪 70 年代被从事基础研究的科学家们广泛讨论,肿瘤基因组中基因突变的发现引起了科学家们的更加关注。到 20 世纪 70 年代末,众所周知反转录癌基因可以迅速使细胞发生转化,病毒可以从它们感染的哺乳动物和鸟类细胞基因组中获得这些基因。因此,这些基因的细胞同系物中的突变可以使细胞发生转化。Robert Weinberg 和 Geoffrey Cooper 分别在 1981 年的转基因实验中发现了 ras 癌基因,他们用从人肿瘤中提取的 DNA,转染培养小鼠 NIH/3T3 成纤维细胞,成功地诱发其转化,证明人肿瘤细胞中含有细胞癌基因,这是第一次在人癌中发现有生物学活性的细胞癌基因。

正当癌基因学说处在热潮时,另一条相反的路线也在形成当中。英国牛津大学教授 Henry Harris 认为在细胞癌化的过程中还会有另一种基因举足轻重,这种基因的作用是压抑肿瘤的恶性生长,他给其命名为“肿瘤抑制基因”(tumor suppressor gene)(即后来的抑癌基因)。1971 年,美国的小儿科肿瘤学家兼遗传学家 Alfred Knudson 发现视网膜母细胞瘤有两种形式:一种是家族性的,可以从亲代传给子代;另一种是偶发的,患者不会将疾病遗传给后代,其家族中也找不到类似的疾病。基于以上事实,Knudson 提出了“二次打击”学说。他认为视网膜母细胞瘤的发生,归结于两个受损基因(一个来自父亲,一个来自母亲)。在家族性案例中,孩童从亲代遗传了一个受损基因,如果另一个正常的相应基因遭受到随机损失而突变,细胞就会癌变。偶发性肿瘤的孩童,其出生时带有一对完好的基因,但这两个基因都在肿瘤发生前受到打击而突变。1974 年 Orye E 观察视网膜母细胞瘤的细胞中第 13 号染色体丢失了中间的一段。1986 年 Weinberg 实验室的 Friend S 寻找和克隆了视网膜母细胞瘤的基因——Rb 基因。不久,其他研究人员也证实了 Rb 基因的功能。随后的研究又发现在膀胱癌、青少年骨瘤、小细胞肺癌中都有 Rb 基因的丢失。从克隆 Rb 基因到现在,人们又发现了 BRCA1、BRCA2、APC、P53 等肿瘤抑制基因,为全面认识癌症又迈出了坚实的一步。

1972 年 John Kerr、Andrew Wyllie 等发现了细胞凋亡(apoptosis)现象,并认为凋亡不同于坏死,是一种正常的自杀的程序性死亡。重要的是 1988 年 David Waux 等发现 BCL2 基因(在滤泡性淋巴瘤中发现)可以促进去除生长因子的造血细胞存活。随后的研究认为 BCL2 不是促进细胞增殖,而是通过延长细胞的生命期限来促进细胞的存活。不久又发现了其他癌基因,如 ABL,可以抑制细胞凋亡。相反,一些研究者报道 MYC 过表达可以诱导凋亡,并提出 MYC 诱导凋亡是肿瘤抑制的一种机制。肿瘤抑制基因 p53 可以诱导凋亡,这更进一步支持了凋亡是限制肿瘤发生的一种机制。这些发现均表明诱导凋亡失败会产生超常增生,然而进一步的突变就会有明显的肿瘤形成。综上所述,细胞丧失功能到死亡会潜在地导致肿瘤发生,这个观念对肿瘤发生具有革命性意义,并且对肿瘤治疗产生了深深的影响。

20 世纪 80 年代初,肿瘤的表现遗传学创立并得到很大发展。所谓表现遗传学是指在细胞信息