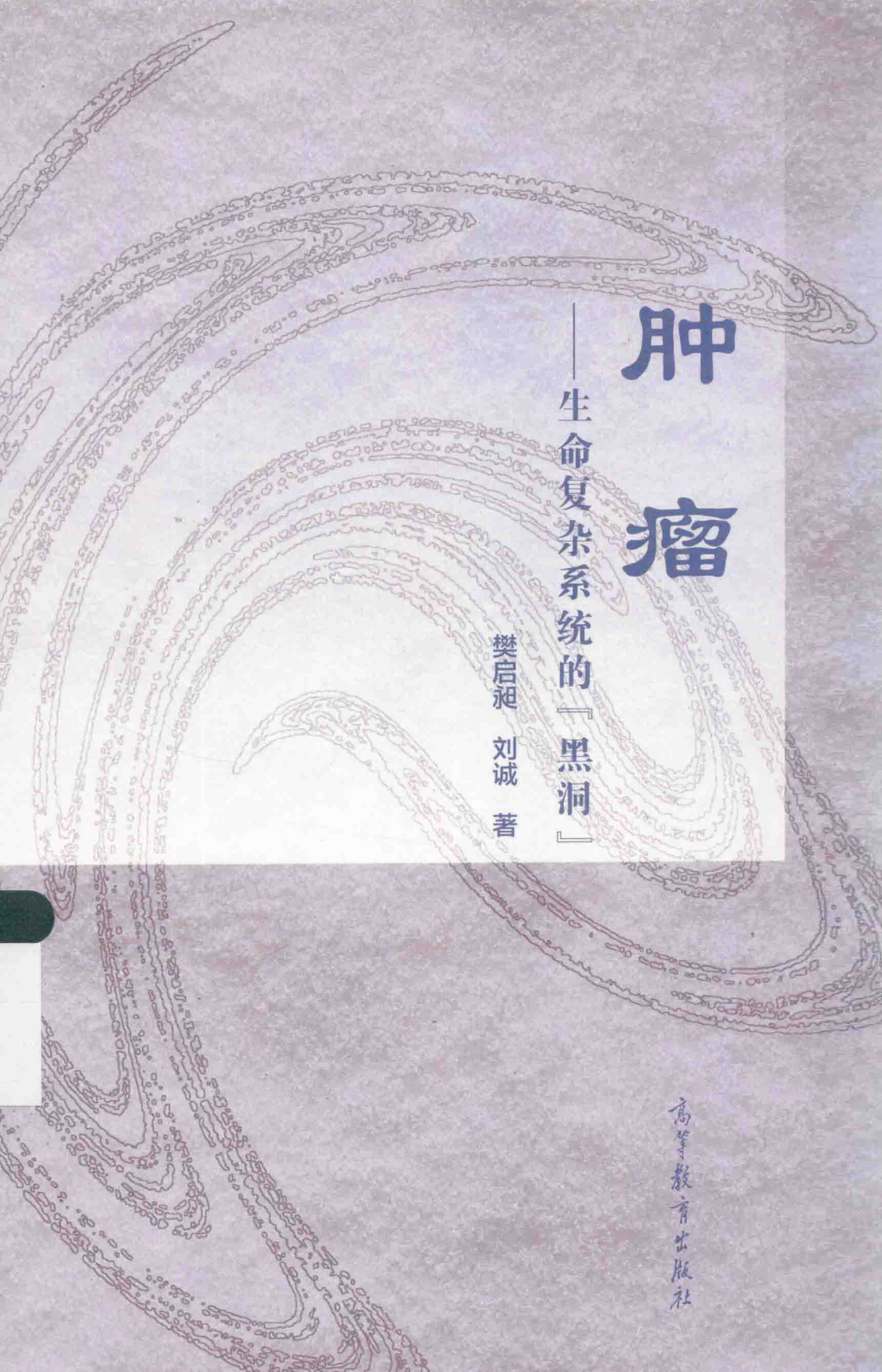




肿瘤

——生命复杂系统的「黑洞」——

樊启昶
刘诚 著

高等教育出版社

肿瘤

——生命复杂系统的『黑洞』

樊启昶 刘诚 著

高等教育出版社·北京

内容提要

《肿瘤——生命复杂系统的“黑洞”》一书是对肿瘤现象的一种系统分析和思考。这项工作不属于医学探索,也有别于传统的生物学研究,而是尝试从系统论的角度,探究肿瘤现象存在的根源和发生规律,开拓对肿瘤现象一种新的认知路线,获得对肿瘤防治策略的深层思考,以及挖掘由肿瘤带来的对生命现象认识的新启示。

本书探讨了肿瘤发生植根于多细胞生物的细胞自主性与自私性,以及秩序与紊乱博弈常态性的系统根源,指出肿瘤微进化发端于生物体基因重编程机制的激活和偏离,显示了肿瘤发生过程对多种生命固有机制的充分利用和发生路径的不可预测性,提出了癌变现象是肿瘤对发育图式化机制利用的假说。从肿瘤是一种系统病的视角,本书强调了中医理念对肿瘤防治的科学性和中西医结合治疗肿瘤的合理性。由于肿瘤的发生有其深刻的系统根源,对肿瘤现象的揭示不仅推动了生命科学诸多领域的发展,也深化了人们对生命复杂系统结构与属性的认识。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤:生命复杂系统的“黑洞”/樊启昶,刘诚著.
—北京:高等教育出版社,2014.5
ISBN 978-7-04-039131-2

I. ①肿… II. ①樊… ②刘… III. ①肿瘤-研究
IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第014071号

Zhongliu——Shengming Fuza Xitong de “Heidong”

策划编辑 王莉

责任编辑 王莉

封面设计 张志

责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京信彩瑞禾印刷厂
开本 787 mm×1092 mm 1/16
印张 9.25
字数 110千字
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版次 2014年5月第1版
印次 2014年5月第1次印刷
定价 38.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换

版权所有 侵权必究

物料号 39131-00

前言

本书定名为《肿瘤——生命复杂系统的“黑洞”》，它不是关于肿瘤现象的医学综述，也不同于对肿瘤的传统生物学研究，而是针对肿瘤这一独特的生命现象，从一种新的科学视角，即应用系统理论的观点，对肿瘤现象进行思考和探索。为什么我们会产生这样一种认识，认为肿瘤是一种独特的生命现象？又为什么会产生这样一种念头，尝试用系统理论的观点对肿瘤现象进行解读和分析呢？

在人类数以万计的各种疾病中，肿瘤占有极其特殊的地位。肿瘤可能发生于机体的许多部位，肿瘤可以发生在个体生命过程的各个阶段，肿瘤出现的预测性很低，肿瘤的医治很艰难，肿瘤对生命潜在的危险性很大。正是肿瘤的这些特点，引起了医学、生物学以及社会各界对它的高度关注，并且每年投入大量的资金、物力、人力，开展这方面认识和预防及治疗的研究，有关肿瘤的论文和著作已是浩如烟海。但是直到今天，从整体的角度审度这些研究成果，肿瘤仍像一团迷雾一样呈现在人们面前，它的诱因之广泛，介入基因之多样，不同肿瘤之高度异质性、发病历程之琢磨不定，给人们带来的仍然是百般的困惑。

固然，生命中仍然有许多未解之谜，包括演化以及智能现象等。与这些重大的生命难题比较，肿瘤表现得十分特殊，它不像

演化问题那样,因为是对远逝生命过程的揭示而带来了许多研究方法的艰难;也不像思维和智能现象那样,因为当今生命科学研究水平和手段的限制,还难于给出一条较好的科学探索路线。肿瘤现象不同,无论是对其发生的细胞与形态学追踪,还是对其中涉及的分子路径和机制的揭示,都是一个可以实实在在探查和研究的生命过程,对此,不仅已有雄厚的生物学和医学知识为支撑,也有大量可行的研究手段可以利用,并且人们也已经对不少类型的肿瘤有了相当的了解。其实,肿瘤只是机体中发展出的一种特殊的组织结构,它的形成离不开对生命固有信息的利用,离不开对多种生物信号通路的采纳,离不开对一系列生命过程的设定,离不开细胞与组织间的应答和互动,离不开机体多种机制的调动和制衡。但是与其他任何正常组织结构的形成不同,肿瘤的发生呈现出的却是一种捉摸不定的姿态,并且还具有明显的对正常生命秩序离经叛道的能力。显然,肿瘤的这些表现不仅引发了人们的种种困惑,也提出了对生命现象一种认知的挑战。应该如何解开这些谜团呢?面对这样一种局面,我们推想,今天人们对肿瘤的探索是否存在有某种认知路线的缺陷呢?是否可以尝试从另一个角度来认识肿瘤现象呢?

近几十年来,复杂系统的概念经历创立和发展,现在已经深入到自然科学和社会科学的各个领域,其崭新、独到的分析方法已经越来越显示出它在理论和实践中的强大生命力。生命体无疑是一个高度复杂的动力学系统。越来越多的观察和证据显示,肿瘤的形成、发展,以及对它的预防和治疗,与生命复杂系统的结构和属性有着密切的关系。作为一种生命现象,肿瘤的发生必然会遵循复杂系统的基本法则,必然植根于生命复杂系统属性和动力学规律的基础之上。因此,从复杂系统的角度对肿瘤现象展开全面和整体性的分析,不仅会引导人们从一种新的视角对这一危害人类的重要疾病获得更深入的认识,并由此推动对它的防预和治疗事业的发展,也会对生命现象的认知以新的启发。正是从这一理念出发,我们一步步展开了对肿瘤现象的系统解析和探讨,

并将我们的分析和心得撰写成这本小册子,希望由此对肿瘤的认识提供一种新的思路。

全书共分5章,依次是肿瘤发生的系统根源、肿瘤的形成、癌变与癌转移、肿瘤的防治、肿瘤研究对生命科学发展的推动和启示。面对肿瘤浩如烟海的研究信息,我们试图用系统理论的认识路线和研究方法,对肿瘤现象存在的系统根源、肿瘤及癌变发生的动力学特征和系统属性,以及由此引发的对肿瘤防治的深层考虑等问题,做一种全局性的剖析和探讨。本书的核心内容包括:肿瘤发生植根于多细胞生物细胞的自主性与自私性和秩序与紊乱博弈常态性;肿瘤微进化发端于生物体基因重编程机制的激活和偏离;肿瘤发生过程表现出对多种生命固有机制的充分利用和发生路径的不可预测性;癌变发生于对发育图式化机制的利用;中医学蕴含的对肿瘤认知理念的科学性和中西医结合防治肿瘤的合理性;肿瘤研究推动了生命科学的发展,深化了对生命现象的认识,揭示了生命复杂系统中蕴含着巨大演化潜力。

站在系统理论的角度,作为一种异端的组织结构,肿瘤可以比喻为生命复杂系统中的“黑洞”。一旦它的核心结构在特定条件下形成后,便竭尽全力地吸纳生命系统可能提供的一切资源,千方百计地利用一切可能利用的机制,贪得无厌地蚕食和并吞周围一切可能占据的物质和空间,将复杂的生命系统改造成一种缺乏生物学功能意义的、相当简单的生命结构,最终导致宿主生命的灭亡。我们希望通过生命系统中的这一“黑洞”现象的探究,不仅推动对肿瘤各种谜团的揭示,也由此为肿瘤的防治带来裨益和新的启示。

作者

2013年8月1日

目 录

前言	I
1 肿瘤发生的系统根源	1
多细胞生物中的细胞自主性与自私性	2
生命系统秩序与紊乱的二重性及其博弈	13
2 肿瘤的形成	27
肿瘤发生研究的概述	28
对肿瘤发生认知的一些疑问和困惑	61
从系统的观点解析肿瘤的发生	69
肿瘤发生的重要系统特征	81
对肿瘤发生基本程序的归纳	87
3 癌变与癌转移	92
对肿瘤发生与癌变现象的辨析	92
癌变与癌转移的研究进展	96
对癌变和癌细胞转移发生机制的推测	99
癌变基本程序的概括	109
4 肿瘤的防治	111
对肿瘤预防和治疗思考	111
对中医肿瘤施治科学性的认识	113
中西医联合治疗肿瘤的合理性	117

5 肿瘤研究对生命科学发展的推动和启示	121
肿瘤研究对生命科学发展的推动	121
对生命复杂系统的再认识	123
肿瘤对生物演化潜力和途径的启示	126
结语	133
主要参考文献和书目	135

1 肿瘤发生的系统根源

谈及肿瘤,有一个基本的问题,这就是肿瘤的发生纯属一种不可预测的偶然现象,还是具有它的必然性?从临床观察看,对这个问题的回答体现在两个方面。对于每一个个体而言,肿瘤并非必然发生,它的出现明显地属于意外和偶然事件。但是,对于人群而言,肿瘤的发生又有它的必然性。其实,肿瘤也并不是人类所独有的,而是一种在多细胞生物中普遍存在和发生的现象。多种动物中都有肿瘤发生,例如,猫、狗、猪、牛、马、羊、兔中都发现有与人类极为类似的多种肿瘤,包括淋巴瘤、乳头状瘤、肾母细胞瘤、鳞状细胞癌、卵巢腺癌,以及袋獾面部的肿瘤(图 1-1A),等等。一些金鱼品种头部的冠状结构也是起源于一种良性肿瘤。在实验动物中,例如小鼠、大鼠、果蝇中已经建立了多种肿瘤模型。在植物中有两类肿瘤,一类起因于病菌感染,如根癌农杆菌可以造成多种被子植物和裸子植物在茎部和根部形成失去生长控制的瘤状结构;另一类则是因外力创伤引起细胞无序增殖而形成树瘤,称作瘿木,成为珍贵的工艺加工材料(图 1-1B)。肿瘤在多细胞生物中普遍存在的现象强烈地暗示,肿瘤的发生必有它深刻的系统根源,并与多细胞生物的某些系统属性联系在一起。

那么,为什么在一个正常的多细胞生物机体中会发生肿瘤呢?追究这个问题,我们认为必须要从多细胞生物复杂系统的两



图 1-1 肿瘤广泛发生在多细胞生物中

A. 袋獾施万细胞(Schwann cell)的某种基因变异导致癌变,袋獾面部肿瘤能通过互相撕咬或其他身体接触而转移到对方体内,并在后者体内形成同样的肿瘤,它与另外一种在犬类中传播的恶性肿瘤是已发现的世界上仅有的两种可通过上述方式传播的癌症。B. 瘿木泛指树木长的结巴,生在树干或树根处,是树木病态增生的结果。

个重要属性谈起,即多细胞生物中的细胞自主性与自私性,以及生命系统秩序与紊乱的二重性。

多细胞生物中的细胞自主性与自私性

细胞是生命的基本存在形式,也是多细胞生物的构成单元。多细胞生物个体由巨大细胞数量组成,形成了从细胞到组织再到器官,多级、严密的组织和秩序结构。在多细胞生物中,每一个细胞的行为都受到整体的严格控制。但是,作为组成多细胞生物机体的构成单元,每个细胞又保持了它的自主性,并且在一定条件下,它们可能脱离整体的控制,演绎出有悖于正常秩序的生命结构,由细胞的“自主性”转换成“自私性”。对于多细胞生物体中的这一现象,可以称之为多细胞生物的细胞自私性。

多细胞生物细胞自主性的历史渊源 多细胞生物细胞自主性的存在有其深刻的历史渊源。按照生命演化的基本观点,地球上生命的诞生和确立起始于单细胞生物的出现,在一个细胞中,不仅具有通过新陈代谢实现与环境进行物质和能量交换的基本结构,也建立了以“DNA-RNA-蛋白质”中心法则为信息主干的

对细胞代谢、分化、分裂的遗传控制机制。因此,从生命诞生开始,细胞就获得了它生命活动的独立性和自主性,具备了调控各项生命活动的信息中心。每个细胞不仅表现出对自身生命过程的掌控能力,也具备了通过信息结构变异改变其生命过程的属性。

伴随生命的演化,在单细胞生物的基础上,多细胞生物体系逐渐出现和建立,并获得了辉煌的发展,成为当今地球上生命的最重要的存在形式。那么,在多细胞生物体中,上述单细胞生物表现出的生命过程的自主性如何了呢?

根据当今发育生物学的研究,作者认为,从单细胞生物跨入多细胞生物,必须要完成三项重要的秩序构建:第一,对细胞分裂和细胞数量控制机制的建立。单细胞生物在营养和环境许可的情况下,细胞增殖可以看作是一个无限进行的过程,因此单细胞生物表现出了一种“永生”的品格。但是,多细胞生物不可能再延续这一模式,必须建立对细胞分裂和细胞数量控制的机制,多细胞生物才可能实现它整体的精确、有序建设。第二,复杂的细胞间相互作用信号系统的建立。单细胞生物作为一个独立的生命个体,虽然在一些生命过程中也存在有细胞间的信息交流和互作(如有性结合),但是总体而言,单细胞生物对细胞间信号系统的需求是很低的。但是,多细胞生物为了完成细胞定向分化和整体有序的构建任务,必须建立完善的细胞间相互作用的复杂信号系统。复杂的细胞间相互作用信号系统的建立是实现多细胞生物秩序建设的又一个重要的有序构建的跨越,也自然带来了对细胞自主性的制约。第三,种质细胞发生系统的建立,是多细胞生物形成必须完成的又一个重要秩序跨越。有别于单细胞生物,多细胞生物个体形态构建起始于单细胞的受精卵或者孢子,然后按照遗传规定的发育程序开始个体形态和功能建设。但是与此同时,发育的个体还必须再次产生出具有同样发育程序设定的种质细胞,使多细胞生物可以通过再次的发育展现,确保物种的延续。从单细胞生物进入多细胞生物,必须要完成上述三项基本的秩序建设,这是生命演化中一项艰巨和伟大的系统工程。显然,多细

胞生物这些秩序的建立对每一个细胞的自主性施加了很大的制约(图 1-2)。

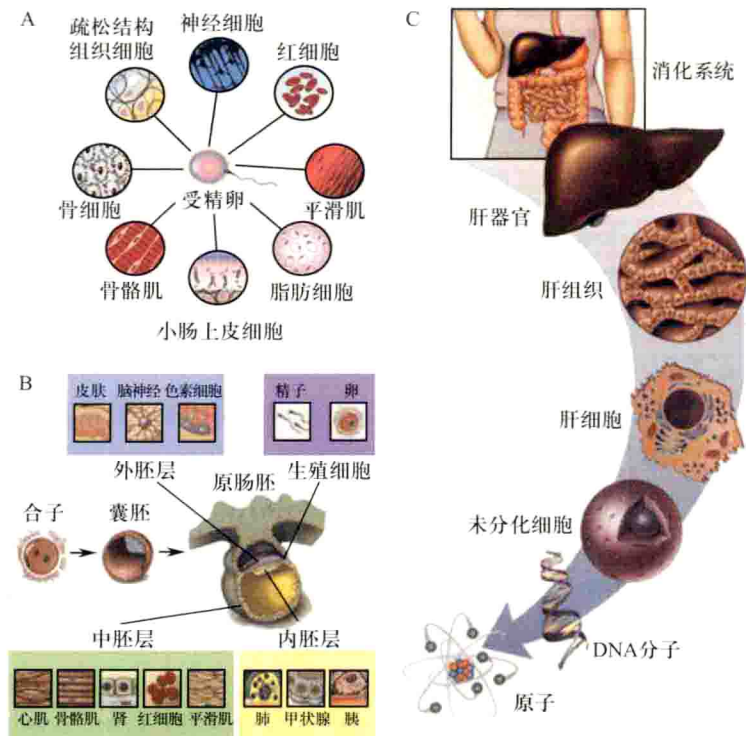


图 1-2 多细胞生物秩序

A. 受精卵在发育中分化为不同结构和功能的细胞是多细胞生物复杂秩序建立的基础。B. 多细胞生物体复杂结构的建立遵循早期发育的严格程序设定,三胚层预设了未来不同的发育方向和任务。C. 多细胞生物成体结构是多层次逐级组建起来的。

但是另一方面,在多细胞生物体中,细胞的自主性的基础并没有被动摇,它主要体现在以下三个方面:第一,尽管多细胞生物由数量众多的细胞组成,细胞间在形态和功能上出现了巨大的分化,但是因为每一个细胞仍都保持着自身独立的信息控制系统,从而使它们在细胞分裂、基因表达、生命活动调控等方面,仍具有多向歧化的可能性;第二,因为多细胞生物中的绝大多数细胞保持了功能性的细胞核结构(个别高度特化的细胞类型除外,如红

细胞),始终保留着生物体的整体信息储备,即赋予它们具有发展出多种结构的潜在性;第三,多细胞生物的一切生命活动,包括代谢、生长、应答等,都是以细胞为基础的,每个细胞都体现出一定的自我生存和适应能力,并可以视周围细胞为自己的环境而加以利用,以维持自己的生存,获取自己的发展权利,也从而创造了对细胞间自主性表达的相互推动。由此看来,生命的诞生和演化,从单细胞到多细胞的进化过程,带来的不是对细胞自主性的否定,而是其更高的表现形式。多细胞生物的顺序构建,一方面要对细胞的自主性给予管束,另一方面又要利用这一自主性实现复杂的生命结构和功能建设。

对整体生命而言,细胞自主性在多细胞生物中的延续和提升,带来的一个重要影响是,一旦细胞在生物信息、细胞分化、组织构建等方面发生变异和歧化,将可能带来对整体秩序的破坏,多细胞生物中的细胞自主性也就变成了自私性。

多细胞生物体中细胞自私性的基本表现形式 为了更好地认识细胞自私性对生物体的影响,需要对多细胞生物细胞自私性的表现形式给予进一步的分析,这对于我们更好地认识肿瘤现象是重要的。

整体而言,站在对生命秩序破坏的角度看,多细胞生物细胞自私性可以概括为两个大的方面:一是表现为与生物体细胞数量密切相关的,对细胞增殖、细胞凋亡、细胞寿命过程的扰动;二是表现为与生物体结构和功能密切相关的,对细胞分化方向和区域形态和功能构建路线的偏离。在生物体细胞数量控制的方面,细胞的自私性表现为细胞脱离生物的整体程序设计,在不正确的时间和地点出现不正常的细胞分裂和增殖,构成了多细胞生物细胞数量的异常发生。细胞增殖代数限制的细胞寿命,以及细胞凋亡、异常细胞清除方面的异常也都是影响整体细胞数量的重要方面,其后果都将带来生命秩序的紊乱。在细胞分化控制方面,细胞的自私性表现为细胞分化在时间、地点、方向、级联结构、功能状态方面出现错误,其后果将是带来生命体结构和功能的偏离。生

物信息的变异和环境的干扰是造成这些细胞自私性表现的重要原因,包括有遗传结构的改变,表观遗传调控路径的偏离,多选择通道造成的方向迷失,以及环境各种理化和生物因素的影响,等等。

多细胞生物对细胞自私性的控制 如上面所谈,多细胞生物体中细胞自主性的存在造成了细胞的自私性呈现是一种难以避免的现象,它的任何表现都可能给生命整体带来秩序的紊乱甚至生存的威胁。对此,在生物漫长的演化中,发展出来一系列针对这种自私性的管控机制,这是多细胞生物赖以生存和发展的基础。下面我们简单介绍多细胞生物主要的对可能发生的细胞自私性的控制机制。

(1) 细胞分裂周期的遗传控制 在单细胞生物阶段就建立起来的细胞周期动力学结构,细胞学研究将其划分为 S 期和 M 期的周期循环,以及分别插入这两个阶段中的 G_1 、 G_2 期,并且适应于环境对细胞持续分裂的限制,细胞又可能在完成 M 期后可逆性地进入可长期休眠的 G_0 期。为了确保细胞周期精确地进行,在这个周期结构中還包含若干检验点 (check point),由此形成了一个有众多调控基因介入的极其复杂的细胞周期调控网络结构 (图 1-3)。

在进入多细胞生物阶段后,对细胞的增殖控制在此基础上又有了进一步的发展,以抑制和消除细胞自主性可能带来的不良影响,适应多细胞生物有序构建的需要。在个体发育过程中,伴随细胞分化的深入进行,细胞分裂被程序性地抑制或撤销。研究发现,机体中对细胞分裂增殖能力的控制机制在发育的不同阶段、在身体的不同部位、在不同的细胞类型中是有区别的 (图 1-4)。在发育起始阶段,适应细胞快速增殖的需要,出现了细胞周期程序结构的重要调整,例如果蝇发育研究发现,细胞分裂利用母源因子快速在 S 期和 M 期间更迭,以至于脱离细胞的整体分裂,出现有巨大数量细胞核的合胞现象。在发育过程中,程序性地出现

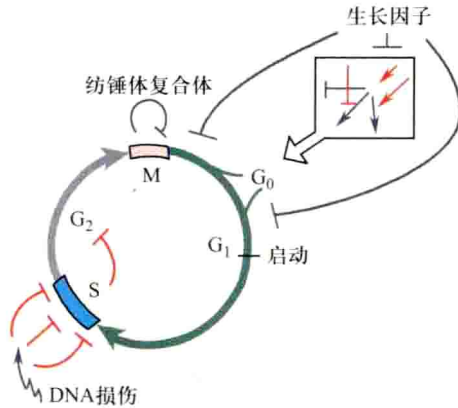


图 1-3 细胞周期及其检验点

检验点是为了确保细胞周期运行过程准确进行,在周期过程的几个阶段中起作用的调控通路。在 G_1 期,检验点控制细胞只有当它即将分裂时才进行 DNA 复制。该检验点的成分整合了许多生长因子及发育信号。S 期中另有一个检验点,确保只有未损伤 DNA 的细胞才能复制其染色体,进入向 G_2 -M 期的转换。在分裂期,纺锤体装配的点上又有一个检验点,以确保只有当纺锤体完全装配后,分裂才能继续下去。(引自阿里亚斯等,2009)

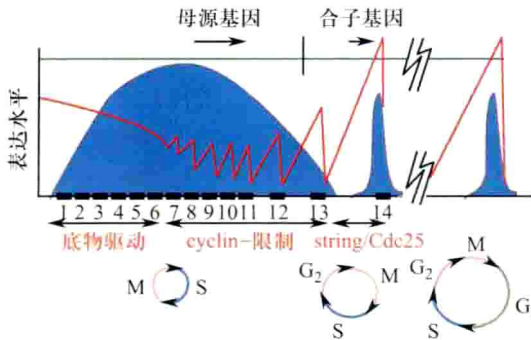


图 1-4 发育过程中细胞周期调控的调整

图示早期果蝇胚胎发生过程中细胞周期蛋白 B(cyclin B, 红色线)、string/Cdc25(蓝色线)和 Cdc2(绿色线)的浓度变化。水平轴表示 14 个连续细胞周期。前 13 个周期依赖于将逐渐耗尽的母源性堆积贮备的蛋白质和 RNA, 发生 M 期与 S 期轮流交替进行的方式。早期的细胞周期非常快, 只是当细胞周期蛋白变成有限量时, 它们开始慢下来(第 11、12 和 13 个周期)。第 14 个及其之后的周期由细胞周期蛋白 B-Cdc2 复合物的激活驱使, 而该复合物的激活通过合子转录 string/Cdc25 磷酸酶介导其去磷酸化而获得; 这个调控输入使得确定 string/Cdc25 活性作用时间的 G_2 期开始出现。在胚胎发生后期开始出现 G_1 期。(引自阿里亚斯等, 2009)

不同层级的干细胞,它们的活跃分裂带来了相关细胞家族的建立,例如神经嵴细胞。某些分化定向细胞在它的分化进程中还表现出阶段性的增殖和休止状态的更替,例如乳腺组织等。

在个体发育进入成体阶段以后,多数细胞的分裂能力被抑制或者丧失,例如红细胞终生失去了分裂的可能性,但是机体中仍有相当数量的细胞保持或者潜在具有分裂增殖的能力。例如,机体中仍然保持某些种类和一定数量的具有活跃分裂能力的干细胞。近年研究发现,这种细胞的类型和分布远远多于原来的认识,例如神经干细胞的发现。此外还有,由于生理功能的需求,某些细胞表现出功能性的增殖和休止状态的更替,例如免疫系统 B 淋巴细胞的记忆细胞。某些分化细胞在组织再生和病理状态下可以出现细胞分裂能力的恢复,并可能引发反分化现象的出现,以至于进入干性细胞的阶段,产生多种细胞类型。这一切过程都与细胞分裂的控制密切相关。

(2) 细胞凋亡的遗传控制 细胞程序性死亡是细胞数量控制的另一个重要手段,包括凋亡和自噬两种基本形式,又以细胞凋亡更为重要。凋亡过程受极为复杂的信号系统调控,而根据调控信号路径的不同,又可区分为膜死亡受体介导凋亡、线粒体介导凋亡、内质网介导凋亡、溶酶体介导凋亡等不同的途径(图 1-5)。研究表明,凋亡启动于普遍存在于机体各个细胞中的一种固有机理,即多细胞生物体的绝大多数细胞实际上都是处在随时可接受指令、实施凋亡的状态之中。

凋亡可以区分为病理性和生理性两种类型,引导机体中不正常的或者发育多余的细胞走上死亡淘汰的道路(图 1-6)。显然,这不仅给多细胞生物因细胞自私性造成非正常细胞产生一种有效的清除手段,而且这种手段还被应用于正常的发育编程。典型的例子是脊椎动物神经系统通过对多余神经细胞的凋亡实现复杂神经网络结构的建立,以及免疫系统通过凋亡及克隆选择,实现自身免疫豁免的个体特异性免疫系统的建设。

(3) 细胞寿命的遗传控制 与绝大多数单细胞生物的每次细

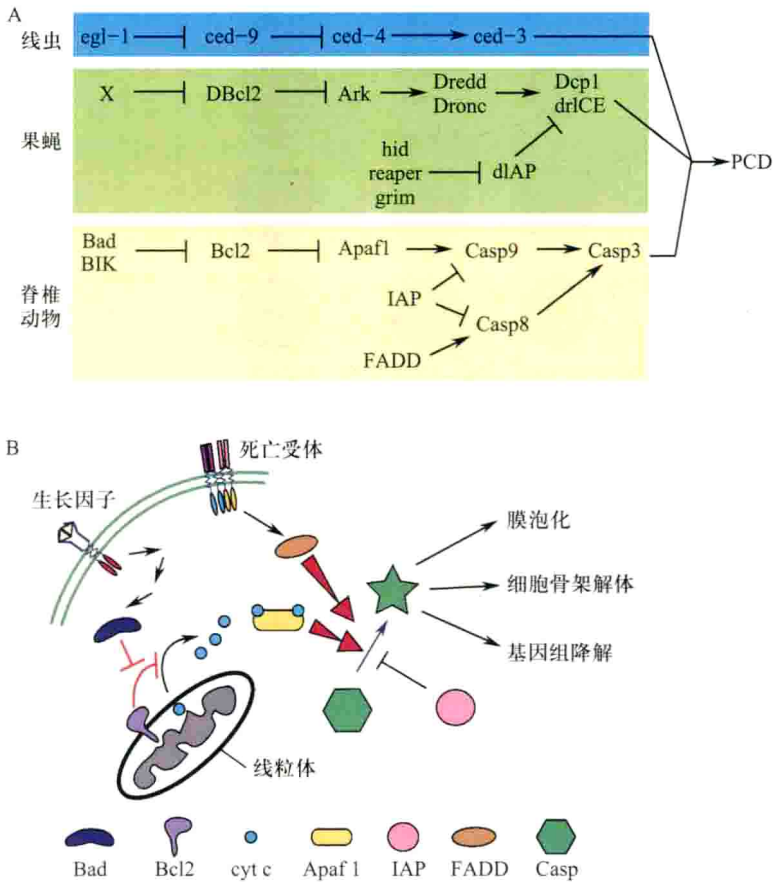


图 1-5 控制程序性细胞死亡的通路

A. 秀丽隐杆线虫(蓝色)、果蝇(绿色)和脊椎动物(黄色)中参与程序性细胞死亡(PCD)的相应基因和调控路径。B. 示细胞死亡通路各成分的亚细胞定位、它们的相互作用和激活模式。(引自阿里亚斯等,2009)

胞分裂过程中都伴随有端粒酶的激活和染色体端粒序列恢复不同,多细胞生物在其个体发育的细胞增殖过程中,绝大多数细胞失去了端粒酶的激活,因此出现了这些细胞因端粒序列在细胞分裂过程中持续性缩短,使细胞系寿命受到限定的现象,因此端粒酶的抑制或者激活也就成为一种控制细胞持续增殖的手段。

(4) 免疫系统对异常细胞的清除作用 除了凋亡方式以外,