



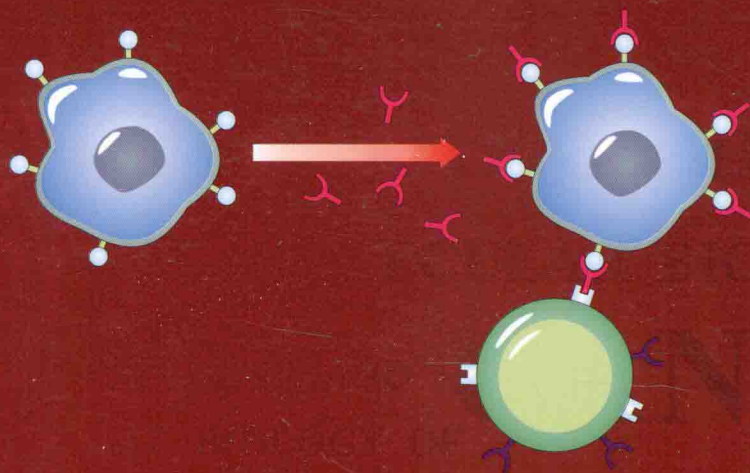
中国教师发展基金会教师出版专项基金资助

THE CELLULAR AND
MOLECULAR BIOLOGY OF CANCER

肿瘤的 细胞和分子生物学

系统地介绍人类肿瘤的一般生物学特点，同时兼顾介绍近年出现的一些新的概念和研究方向。
主要内容包括肿瘤的病因学、发病学、肿瘤防治及相关知识等方面。

郑杰 著



 军事医学科学出版社

中国教师发展基金会教师出版专项基金资助

肿瘤的细胞和分子生物学

郑杰 著

军事医学科学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤的细胞和分子生物学 / 郑杰著. — 北京 :

军事医学科学出版社, 2013. 9

ISBN 978-7-5163-0329-0

I . ① 肿… II . ① 郑… III . ① 肿瘤学—细胞生物学

② 肿瘤学—分子生物学 IV . ① R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 222163 号

出 版：军事医学科学出版社

地 址：北京市海淀区太平路 27 号

邮 编：100850

联系电话：发行部：(010) 66931049

编辑部：(010) 66931039, 66931104, 66931053

传 真：(010) 63801284

网 址：<http://www.mmsp.cn>

印 装：北京长阳汇文印刷厂

发 行：新华书店

开 本：787mm × 1092mm 1/16

印 张：28

字 数：697 千字

版 次：2014 年 4 月第 1 版

印 次：2014 年 4 月第 1 次

定 价：120.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者，本社发行部负责调换

二版前言

很高兴见到本书能出第二版。自第一版面世后，受到读者广泛好评。新版使我们有机会对第一版的错误进行修订。这次修改体现在对部分内容进行了调整和更新，增加了肿瘤代谢一章。肿瘤代谢是近年来受到广泛关注的研究领域，对它的研究成果相当丰富，此版及时反映了这方面的研究成果。这些变化使得本书变得更加完整和合理。另外的变化是在每章后面增加了一些选择题，供读者复习一下本章的内容。

本书比较系统地介绍了人类肿瘤的一般生物学特点，同时兼顾介绍近年出现的一些新的概念和研究方向。主要内容包括肿瘤的病因学、发病学、肿瘤防治及相关知识等方面。编写思路是先介绍正常细胞活动的机制，然后介绍肿瘤细胞的结构性改变以及由此产生的功能改变。

全书内容较新，语言简练，采用了大量图表使内容显得比较活泼，让一些难懂的内容变得通俗易懂，读者通过本书的阅读能对肿瘤生物学的基本概念和研究现状有一大致了解。全书共二十章，按逻辑顺序编排。除了第七章（沈传陆，郑杰）和第十三章（郑杰，洪泽辉）外，其他章节由郑杰撰写。本书适于作为综合性大学生命科学专业、医学院校本科生和研究生的教材或参考书。由于该书内容涉及生命科学的不同领域，较好地反映了当今国际上该领域的前沿水平。因此，对从事生物学、医学研究的人员和临床医务工作者来讲，它也是一本有用的参考书。

由于全书内容广泛，错误在所难免，敬请读者予以指正。

本书的出版过程中得到了中国教师出版专项基金的资助，在此谨表感谢。最后要感谢高鹏博士出色的绘图工作及其多方面的协助，郑苏婷博士在技术上的支持，博士研究生王洪涛在绘图及其他方面的协助。

郑杰 医学科学博士
东南大学医学院 教授
2014年2月

缩略词

- 0~9
2-HG (2-hydroxyglutarate)
4EBP1 (4E binding protein 1)
4-HPR (N-4-hydroxyphenyl retinoid)
5-AZAC (5-aza-2'-deoxycytidine)
5-BrdU (5-bromodeoxyuridine)
5-FU (5-fluorouracil)
5-LOX (5-lipoxygenase)
7TM receptor (7- α helices transmembrane segment receptor)
8-oxoG (8-oxoguanine)
15-PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)
27-HC (27-hydroxycholesterol)
- aa (amino acid)
ABC (ATP-binding cassette)
Ab1 (Abelson leukemia virus oncprotein)
ACC (acetyl-CoA carboxylase)
ACLY (ATP citrate lyase)
ADAM (a disintegrin and metalloproteinase)
ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADI (arginine deiminase)
AFB1 (aflatoxin B1)
AFP (alpha-fetoprotein)
AHR (aryl hydrocarbon receptor)
AIs (aromatase inhibitors)
AID (activation-induced cytidine deaminase)
AIF (apoptosis inducing factor)
AIG (anchorage-independent growth)
AIPC (androgen independent prostate cancer)
ALDH (aldehyde dehydrogenase)
ALL (acute lymphocytic/lymphoblastic leukaemia)
ALT (alternative lengthening of telomeres)
AML (acute myeloid leukaemia)
AMPK (5'AMP-activated protein kinase)
Ang (angiopoietin)
AOM (azoxymethane)
AP (apurinic/aprimidinic)
AP-1 (activator protein 1)
Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1)
APBs (ALT-associated PML bodies)
APC (adenomatous polyposis coli, antigen presenting cell)
APC (anaphase promoting complex)/cyclosome
APL (acute promyelocytic leukaemia)
AR (androgen receptor)
ARE (androgen response element)
ARF (alternative reading frame)
ASI (allele-specific inhibition)
ASO (antisense oligonucleotide)
ASS (argininosuccinate synthetase)
AT (ataxia telangiectasia) syndrome
Atg (autophagy-related genes)
ATL (adult T-cell leukemia)
ATM (ataxia-telangiectasia mutated) gene
ATR (ATM-related) kinase
ATRA (all-trans-retinoic acid)
- BAFF (B cell-activating factor)
BAX (Bcl2-associated X)
BCC (basal cell carcinoma)
Bcl-2 (B cell lymphoma-2)
BCR (breakpoint cluster region)
BER (base excision repair)
BFB (breakage-fusion-bridge)
BH (Bcl-2 homologous domain)
bHLH (basic helix-loop-helix)transcription factors
BIR (baculovirus IAP repeats)
BITC (benzyl isothiocyanate)
BLM (Bloom's helicase)
BMP (bone morphogenetic protein)
bp (base pair)
BrdU (bromodeoxyuridine)
BS (Bloom syndrome)
- CAFs (carcinoma-associated fibroblasts)
CAK (CDK-activating kinase)
CAMs (cell adhesion molecules)
CARD (caspase activation and recruitment domain)
CASP8 (caspase 8)
CCK (cholecystokinin)
CD (cluster of differentiation)
Cdc gene (cell-division-cycle gene)

- CDK (cyclin dependent kinase)
 CDKI (CDK inhibitor)
 CE-3, 4-Q (catechol estrogen-3,4-quinones)
 CEA (carcinoembryonic antigen)
 CGH (comparative genomic hybridization)
 ChIP (chromatin immunoprecipitation)
 Chk (checkpoint kinase)
 CIP/KIP (cell cycle inhibitory protein/kinase inhibitory protein)
 CIS (chromosome instability syndrome, cytokine inducible SH2-containing protein)
 CLL (chronic lymphocytic leukemia)
 CMA (chaperone-mediated autophagy)
 CML (chronic myeloid leukemia)
 CNL (chronic neutrophilic leukemia)
 CoA (co-activators)
 CoR (co-repressors)
 COX-2 (cyclooxygenase 2)
 CR (complete response; conserved region; calorie restriction)
 CRC (colorectal cancer)
 CRE (cAMP response element)
 CREB (CRE binding protein)
 CRPC (castration resistant prostate cancer)
 CSC (cancer stem cells)
 CSF1 (colony stimulating factor 1)
 CTAR (C terminal activation region)
 CTLs (cytotoxic T lymphocytes)
 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)
 CUP (metastatic cancer of unknown primary)
 CXCL (ligand of chemokine receptor)
 CXCR (chemokine receptor)
 CYP (cytochrome P450-dependent enzymes)
- DAG (diacylglycerol)
 DAPK1 (death-associated protein kinase 1)
 DBD (DNA binding domain)
 DC (dendritic cell)
 DCC (deleted in colorectal carcinoma gene)
 DeR (decoy receptor)
 DD (death domain)
 DD-PCR (differential display PCR)
 DED (death effector domain)
 DES (diethylstilbestrol)
 DFMO (difluoromethylornithine)
 DFSP (dermatofibrosarcoma protuberans)
 DHFR (dihydrofolate reductase)
 DHT (5 α -dihydrosterone)
 DISC (death-inducing signal complex)
 Dll4 (Delta-like ligand 4)
 DM (double minute chromosome)
 DN (dominant negative)
 DNA-PK (DNA-dependent protein kinase)
- DNA-PKcs (the catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase)
 DNMT (DNA methylases)
 DNMTi (DNA methylase inhibitor)
 DP (dimerization protein), transcription factors
 DPC4 (deleted in pancreatic cancer 4)/Smad4
 DR (death receptor)
 DSBs (DNA double-strand breaks)
 DSBR (DNA double-strand breaks repair)
 dsRNA (double-stranded RNA)
- EBV (Epstein-Barr virus)
 EBNA (EB nuclear antigen)
 ECM (extracellular matrix)
 EGCG (epigallocatechin-3-gallate)
 EGF (epidermal growth factor)
 EGFR (EGF receptor)
 eIF4F (eukaryotic initiation factor 4F)
 ELR (glutamic acid-leucine-arginine) motif
 EMT (epithelial-mesenchymal transition)
 eNOS (endothelial nitric oxide synthase)
 EPC (endothelial progenitor cells)
 EPO (erythropoietin)
 EPOR (erythropoietin receptor)
 EphA2 (epithelial cell kinase)
 ER (estrogen receptor, endoplasmic reticulum)
 ERE (estrogen response element)
 ERK (extracellular signal-regulated kinase)
 ES (embryonic stem cells)
 ESA (epithelial specific antigen)
 ET (endocrine therapy)
 ETS (environmental tobacco smoke)
 Ezh2 (enhancer of zeste homolog 2)
- FA (Fanconi anemia)
 FADD (fas-associated death domain)
 FACs (focal adhesion complexes)
 FAK (focal adhesion kinase)
 FAP (familial adenomatous polyposis)
 FasL (Fas-ligand)
 FASN (fatty acid synthase)
 FDA (U.S. Food and Drug Administration)
 FGF (fibroblast growth factor)
 FGFR (FGF receptor)
 FHIT (fragile histidine triad)
 FLT (fms-like tyrosine kinase)
 FISH (fluorescence in situ hybridization)
 FPR (formylpeptide receptor)
 FSH (follicle-stimulating hormone)
 FTI (farnesyltransferase inhibitor)
- G-6-PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)

- GADD45 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 45)
 GAP (GTPase activating protein)
 G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)
 GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)
 GCV (Ganciclovir)
 GDIs (guanine nucleotide dissociation inhibitors)
 GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor)
 GEF (guanine nucleotide exchange factor)
 GERD (gastroesophageal reflux disease)
 GF (growth factor)
 GFR (growth factor receptor)
 GIST (gastrointestinal stromal tumor)
 GLUT (glucose transporter)
 GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)
 GOF (gain of function)
 GPCR (G protein coupled receptor)
 GPR30/GPER (G protein-coupled receptor 30/G protein-coupled estrogen receptor)
 GPx (glutathione peroxidases)
 Grb2 (growth factor receptor-binding protein 2)
 GR (gastrin receptor)
 GRK (GPCR kinase)
 GRP (gastrin-releasing peptide)
 GRPR (gastrin releasing peptide receptor)
 GSH (glutathione)
 GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β)
 GSTs (glutathione-S-transferases)
- HAT (histone acetyl transferase)
 HBV (hepatitis B virus)
 HBZ (HTLV-1 basic leucine zipper factor)
 HCC (hepatocellular carcinoma)
 hCG (human chorionic gonadotropin)
 HCV (hepatitis C virus)
 HDAC (histone deacetylase)
 HDACIs (histone deacetylase inhibitors)
 HDM2 (human homolog of MDM2)
 HECT (homologous to E6-AP C terminus)
 Hes (hairy/enhancer of split)
 HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor)
 Hh (Hedgehog)
 HHV-8 (human herpesviruses-8) /KSHV (Kaposi sarcoma herpesvirus)
 HIF-1 (hypoxia inducible factor-1)
 HIV (human immunodeficiency virus)
 HK (hexokinase)
 HKMTs (histone lysine methyltransferases)
 HL (Hodgkin lymphoma)
 HLA (human leukocyte antigen)
 HLH (helix-loop-helix)
 HMGA2 (high mobility group A2)
 HMGCR (hydroxymethylglutaryl CoA reductase)
- HMTs (histone methyltransferases)
 HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma)
 HNSCC (head and neck squamous cell carcinoma)
 HP (*Helicobacter pylori*)
 HP1 (heterochromatin protein 1)
 HPV (human papilloma virus)
 HR (homologous recombination)
 HSCs (hematopoietic stem cells)
 HSP (heat shock protein)
 HSR (homogeneously staining region)
 HSV-TK (herpes simplex virus-thymidine kinase)
 hTERT (human telomerase reverse transcriptase)
 hTERT (human telomerase reverse transcriptase)
 HTLV-1 (human T-cell leukemia virus -1)
 hTR (human telomere RNA)
- IAP (inhibitor of apoptosis protein)
 ICAM (intercellular adhesion molecule)
 ICR (imprinting control region)
 Id (inhibitor of differentiation)
 IDH (isocitrate dehydrogenase)
 IFN (interferon)
 IGF-1 (insulin-like growth factor-1)
 IGF-2 (insulin-like growth factor-2)
 IGF-2/M6PR (IGF-2/Mannose-6-phosphate receptor)
 IGFBPs (IGF-binding proteins)
 IGFR (IGF receptor)
 I κ B (inhibitor of NF- κ B)
 IKK (I κ B kinase)
 IL (interleukin)
 ILK (integrin linked kinase)
 ING (inhibitor of growth)
 INI1 (integrase interactor 1)
 INK4 (inhibitor of kinase 4)
 INK4a/ARF (inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a/alternative reading frame)
 IP3 [inositol (1, 4, 5) triphosphate]
 ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)
 ITCs (isothiocyanates)
- JAK (Janus kinase)
 JH (Jak homology)
 JHDM (jumonji C [(JmjC)-domain-containing histone demethylase])
 JM (juxtamembrane)
- K (lysine)
 Kb (kilobase pair)
 kD (kilodalton)
 KGF (keratinocyte growth factor)
 KIR (killer inhibitory receptor)
 KS (Kaposi sarcoma)

- KSHV (Kaposi sarcoma herpesvirus) /HHV-8
- LAK (lymphokine-activated killer cell)
- LANA (latency-associated nuclear antigen)
- LAP (latency-associated peptide)
- LATS (large tumor suppressor homolog)
- LDH (lactate dehydrogenase)
- LEF (lymphoid enhancing factor)
- LMP (latent membrane protein)
- LMVD (lymphatic microvessel density)
- LNA (locked nucleic acid)
- LOH (loss of heterozygosity)
- LOI (loss of imprinting)
- LPS (lipopolysaccharide)
- LSD1 (lysine-specific demethylase 1)
- LSCs (leukemia stem cells)
- LTA (lipoteichoic acid)
- LTB4 (leukotriene B4)
- LTR (long terminal repeat)
- Mab (monoclonal antibody)
- MAGE (melanoma antigen-encoding gene)
- MAP (mitogen-activated protein)
- MAPK (MAP kinase)
- MAGE (melanoma antigen-encoding gene)
- MBDs (methyl CpG binding domain proteins)
- MCA (3'-methylcholanthrene)
- MCM (mini chromosome maintenance)
- MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)
- M-CSF (macrophage-colony stimulating factor)
- MDM2 (mouse double minute chromosome 2)
- MDR (multidrug resistance)
- MDS (myelodysplastic syndromes)
- MDSCs (myeloid-derived suppressor cells)
- MeCP (methyl CpG binding protein)
- MEK (MAPK/Erk kinase)
- MEN (multiple endocrine neoplasia)
- mER (membrane estrogen receptor)
- MET (mesenchymal-epithelial transition)
- MGMT (O6-methylguanine DNA methyltransferase)
- MH (mad homology region)
- MHC (major histocompatibility complex)
- miRNA (microRNAs)
- MIN (microsatellite instability)
- MLL1 (mixed lineage leukemia 1)
- MM (multiple myeloma)
- MMP (matrix metalloproteinase)
- MMR (mismatch repair)
- MMTV (mouse mammary tumor virus)
- MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization)
- MPTP (mitochondrial permeability transition pore)
- MRN (Mre11、Rad50、Nbs1)
- MTA (metastasis associated gene)
- mTOR (mammalian target of rapamycin)
- MVD (microvessel density)
- MyD88 (myeloid differentiation factor 88)
- NAC (N-acetyl-L-cysteine)
- NAT (N-acetyltransferase)
- N-CoA (nuclear receptor coactivator)
- N-CoR (nuclear receptor corepressor)
- NEC (Notch extracellular domain)
- NEMO (NF- κ B essential modifier)/IKK γ
- NER (nucleotide-excision repair)
- NES (nuclear export signal)
- NF- κ B (nuclear factor κ B)
- NGF (nerve growth factor)
- NGFR (NGF receptor)
- NHEJ (non-homologous end joining)
- NHL (non-Hodgkin lymphoma)
- NICD (Notch intracellular domain)
- NIK (NF- κ B-inducing kinase)
- NK (natural killer cell)
- NKG2D (natural killer group 2 member D)
- NKT (natural killer T cells)
- NLS (nuclear localization sequence (signal))
- nm23 (non-metastatic 23)
- NO (nitric oxide)
- NPC (nasopharyngeal carcinoma)
- NQO1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1]
- NRP1/NRP2 (neuropilin1/neuropilin2)
- NRPTK (non-receptor protein tyrosine kinase)
- NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
- NSCLC (non small cell lung carcinoma)
- NTM (Notch transmembrane fragment)
- NuRD (nucleosome remodelling and histone deacetylase)
- NURF (nucleosome-remodeling factor)
- ODC (ornithine decarboxylase)
- OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1)
- OIS (oncogene induced senescence)
- OPN (osteopontin)
- OR (odds ratio)
- ORC (origin recognition complex)
- ORF (open reading frame)
- OTC (ornithine transcarbamoylase)
- OXPPOS (oxidative phosphorylation)
- PA (plasminogen activator)
- PAF (platelet activating factor)
- PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons)
- PAI (plasminogen activator inhibitor)
- Paks (p21-activated protein kinases)
- PAMPs (pathogen-associated molecular patterns)

- PARs (protease-activated receptors)
 PARP1 [poly (ADP ribose)polymerase 1]
 Pax2 (paired box 2)
 PCD (programmed cell death)
 PcG (polycomb group)
 PCNA (proliferating cell nuclear antigen)
 PCR (polymerase chain reaction)
 PDCD4 (programmed cell death 4)
 PDGF (platelet-derived growth factor)
 PDGFR (PDGF receptor)
 PDK (phosphoinositide-dependent kinase)
 PEDF (pigment epithelium derived factor)
 PEST (praline glutamate serine threonine rich sequence)
 PET (positron emission tomography)
 PF4 (platelet factor 4)
 PFK1 (phosphofructokinase 1)
 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator -1 α)
 PGE2 (prostaglandin E2)
 PGF (placental growth factor)
 PGN (peptidoglycans)
 Ph (Philadelphia chromosome)
 PH (pleckstrin homology) domains
 PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)
 PIP2 [phosphatidylinositol (4, 5) diphosphate]
 PIP3 [phosphatidylinositol (3, 4, 5) triphosphate]
 PK (pyruvate kinase)
 PKA (protein kinase A)
 PKB (protein kinase B/AKT)
 PKC (protein kinase C)
 PLC (phospholipase C)
 PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate)=TPA
 PML (promyelocytic leukaemia)
 POT 1 (protection of telomeres 1)
 PPP (pentose phosphate pathway)
 PR (partial response, progesterone receptor)
 PRAK (p38-regulated/activated protein kinase)
 pRb (retinoblastoma protein)
 PRC (polycomb repressor complexes)
 PS (phosphatidylserine)
 PSA (prostate-specific antigen)
 PTB (phosphotyrosine binding)
 Ptc (patched)
 PTEN (gene for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)
 PTGS (post-transcription gene silence)
 PTK (protein tyrosine kinase)
 PTP (phosphotyrosine phosphatase, permeability transition pore)
 PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis)
 R5P (ribose-5-phosphate)
 RA (retinoic acid)
 RAM (RBP J κ associated molecule sequence)
 RANK (receptor activator of NF- κ B)
 Rap1 (repressor activator protein 1)
 RAR (retinoic acid receptor)
 RAR β 2 (retinoic acid receptor β 2)
 RASSF1A (Ras association domain family member 1)
 Rb (retinoblastoma protein)
 RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)
 RER (replication error)
 RFLP (restriction fragment length polymorphism)
 RGD (Arg-Gly-Asp)
 Rheb (Ras homolog enriched in brain)
 RhoGDI2 (Rho GDP dissociation inhibitor 2)
 RING (really interesting new gene)
 RIP (receptor interacting protein)
 RISC (RNA-induced silencing complex)
 RLF (replication licensing factors)
 RNAi (RNA interference)
 RNS (reactive nitrogen species)
 ROCK (Rho associated coiled coil forming protein kinase)
 ROS (reactive oxygen species)
 R point (restriction point)
 RR (relative risk)
 RTK (receptor tyrosine kinase)
 RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 S6K (S6 kinase)
 SA- β -Gal (senescence-associated β -Galactosidase)
 SAC (spindle assembly checkpoint)
 SAHF's (senescence associated heterochromatin foci)
 SARMS (selective androgen receptor modulators)
 SASP (senescence-associated secretory phenotype)
 SCE (sister chromatid exchange)
 SCF (stem cell factor, Skp1-Cullin-F-box ligases)
 SCLC (small cell lung carcinoma)
 SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase 2)
 SDF-1 (stromal cell-derived factor 1)/CXCL12
 SERDs (selective estrogen receptor down regulators)
 SERMs (selective estrogen receptor modulators)
 SF (scatter factor)
 SFRP (secreted frizzled-related proteins)
 SH1 (Src homology domain 1, tyrosine kinase)
 SH2 (Src homology domain 2, phosphotyrosine binding)
 SH3 (Src homology domain 3, proline rich binding)
 SH-PTPs (the SH2-containing phosphotyrosine phosphatases)
 SHIP1 (Sh2 domain containing inositol phosphatase-1)
 SHMT (serine hydroxymethyl transferase)
 sir (silent information regulator)
 siRNAs (short interfering RNAs)
 siRNP (small interfering ribonucleoprotein complex)
 Skp2 (S-phase kinase-associated protein 2)

- Smad (mothers against decapentaplegic)
- Smo (Smoothened)
- SMRT (silencing mediator for retinoid thyroid-hormone receptor)
- SNCG/BSCG1 (human γ -synuclein/breast cancer specific gene 1)
- SNP (single nucleotide polymorphism)
- SOCS (suppressors of cytokine signaling)
- SOD (superoxide dismutase)
- Sos (son of sevenless)
- SRC1 (steroid receptor coactivator 1)
- SREBP (sterol regulatory element binding protein)
- SSBs repair (DNA single-strand breaks repair)
- STK11 (serine-threonine kinase 11)/LKB1
- STAT (signal transducer and activator of transcription)
- SULT (sulfotransferases)
- SUMO (small ubiquitin-like modifier)
- SV40 (Simian virus 40)
- Tc (cytotoxic T cell)
- Th (helper T cell)
- Tregs (regulatory T cells)
- TAA (tumor associated antigen)
- TAFs (tumor-associated fibroblasts)
- TAK1 (TGF- β activated kinase 1)
- TAM (tamoxifen)
- TAMs (tumor-associated macrophages,)
- tBid (truncated Bid)
- TBPs (telomere binding proteins)
- TCA cycle (tricarboxylic acid cycle)
- TCF (T cell factor)
- TCR (T-cell receptor)
- TDG (thymine-DNA glycosylase)
- TDO (tryptophan dioxygenase)
- TERT (telomerase reverse transcriptase)
- TGF- α (transforming growth factor- α)
- TGF- β (transforming growth factor- β)
- TGF- β R (TGF- β receptor)
- TF (transcription factor)
- THBS1 (thrombospondin 1)
- Tiam-1 gene (T-lymphoma invasion and metastasis gene)
- TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator)
- TIN2 (TRF1-interacting nuclear protein 2)
- TIL (tumor infiltrating lymphocyte)
- TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)
- TK (tyrosine kinase)
- TKIs (tyrosine kinase inhibitors)
- TLRs (Toll like receptors)
- TLS (translesion DNA synthesis)
- TM (transmembrane)
- TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2)
- TNF (tumor necrosis factor)
- TNFR (TNF receptor)
- Tollip (Toll interacting protein)
- tPA (tissue-type plasminogen activator)
- TPA (12-O-tetradecanorl phorbol-13 acetate)=PMA
- TR (thioredoxin reductase)
- TRADD (TNFR-associated death domain)
- TRAF (TNF receptor associated factor)
- TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)
- TRF (telomerase regulatory factor; telomeric-repeat binding factor; telomeric restriction fragment)
- TS (thymidylate synthase)
- TSA (tumor specific antigen, trichostatin A)
- TSC1 (tuberous sclerosis complex 1)
- TSC2 (tuberous sclerosis complex 2)
- TSG (tumor suppressor gene)
- TSP-1 (thrombospondin-1)
- TUNEL (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling)
- UGTs (UDP-glucuronosyltransferases)
- uPA (urokinase-type plasminogen activator)
- UPD (uniparental disomy)
- UPP (ubiquitin-proteasome pathway)
- UV (ultraviolet)
- VCAM (vascular cell adhesion molecule)
- VEGF (vascular endothelial growth factor)=VPE
- VEGFR (VEGF receptor)
- VHL (von Hippel-Landau)
- VM (vasculogenic mimicry)
- VPE (vascular permeability factor)=VEGF
- VE-cadherin (vascular endothelial cadherin)
- WAF1/CIP (wild-type p53-activated fragment 1/ CDK-interacting protein)
- XP (xeroderma pigmentosum)

目 录

第一章 环境致癌因素.....	1
第一节 化学致癌物是人类肿瘤的主要致癌因素	1
第二节 病毒是人类肿瘤的次要致癌因素	5
第三节 辐射与人类某些肿瘤的发生有关	14
第二章 细胞癌基因对肿瘤发生的影响.....	18
第一节 癌基因的基本概念	18
第二节 细胞原癌基因的激活方式	20
第三节 癌基因的产物和功能	27
第三章 生长因子及受体与肿瘤.....	36
第一节 生长因子与肿瘤	36
第二节 生长因子受体与肿瘤	42
第四章 细胞信号及肿瘤细胞信号特点.....	54
第一节 生长因子信号传导的主要途径	54
第二节 细胞因子受体信号途径	63
第三节 发育信号途径与肿瘤	67
第四节 整合素信号途径与肿瘤	78
第五章 细胞周期调控与肿瘤.....	82
第一节 细胞周期概述	82
第二节 细胞周期的自身调节	83
第三节 细胞周期运行的调控	90
第四节 细胞周期紊乱与肿瘤	94
第五节 CDK 作为肿瘤治疗的靶点	99
第六章 肿瘤抑制基因对肿瘤的影响.....	101
第一节 肿瘤抑制基因的概念	101
第二节 肿瘤抑制基因失活的方式	103
第三节 肿瘤抑制基因的种类和功能	104

第四节 看门基因和看护基因	117
第七章 细胞程序性死亡与肿瘤	121
第一节 凋亡的概念	121
第二节 凋亡的基本特征	122
第三节 触发凋亡的信号途径	123
第四节 凋亡的基因调控	126
第五节 肿瘤细胞的凋亡过程受到不同程度的阻断	130
第六节 自噬	132
第七节 坏死在某些情况下也是受调控的	136
第八章 端粒长度调节与肿瘤	139
第一节 端粒与端粒相关蛋白	139
第二节 端粒酶	143
第三节 端粒长度控制异常与肿瘤	150
第四节 端粒酶作为肿瘤治疗靶点	153
第九章 肿瘤细胞的起源和进化	157
第一节 肿瘤细胞可能起源于体内干细胞突变	157
第二节 肿瘤是单克隆性生长，但过程是多克隆的	167
第三节 肿瘤自然史及进化	168
第十章 肿瘤的代谢特点及其临床应用	175
第一节 肿瘤细胞能量代谢重编程及其临床含义	175
第二节 肿瘤细胞生物合成的异常及其临床含义	186
第三节 肿瘤组织微环境的酸化	192
第十一章 慢性炎症促进肿瘤生长	196
第一节 人类许多肿瘤的发生与慢性炎症有关	196
第二节 趋化因子对肿瘤生长的影响	198
第三节 慢性炎症致癌机制	204
第四节 肿瘤的抗炎治疗	215
第十二章 性激素与肿瘤	220
第一节 雌激素对肿瘤生长的影响及其作用机制	220
第二节 雄激素对前列腺癌生长的影响	233
第十三章 DNA 损伤及修复与肿瘤	240
第一节 DNA 损伤和突变	240

第二节	机体对DNA损伤有多种防御机制	244
第三节	DNA损伤修复	245
第四节	由于DNA修复缺陷的肿瘤易感综合征	253
第五节	DNA损伤修复蛋白作为肿瘤治疗的靶点	257
第十四章	表观遗传与肿瘤	262
第一节	DNA甲基化与肿瘤	263
第二节	染色质重塑与肿瘤	274
第十五章	调节性小分子RNA与肿瘤	293
第一节	miRNA与肿瘤	293
第二节	RNA干扰	305
第三节	反义核酸	308
第十六章	血管生成与肿瘤	311
第一节	血管新生的两种不同但又有联系的方式	311
第二节	血管形成的调节因子	312
第三节	肿瘤生长的血管依赖性	321
第四节	肿瘤脉管的特点	325
第五节	肿瘤的抗血管生成治疗	328
第十七章	肿瘤的浸润与转移	334
第一节	细胞外基质有广泛的生物学功能	334
第二节	细胞黏附分子与肿瘤	335
第三节	上皮-间充质细胞转化(EMT)与肿瘤	340
第四节	肿瘤的转移	347
第五节	肿瘤浸润和转移的分子机制	350
第十八章	肿瘤免疫和免疫治疗	362
第一节	肿瘤抗原	362
第二节	肿瘤免疫监视和免疫编辑	364
第三节	肿瘤免疫逃逸	365
第四节	Toll样受体与肿瘤	370
第五节	抗肿瘤免疫反应	374
第六节	肿瘤的被动免疫治疗	378
第七节	肿瘤的主动免疫治疗	381
第十九章	肿瘤分子靶向治疗	386
第一节	针对HER的分子靶向治疗	387

第二节	酪氨酸激酶的抑制剂	396
第三节	小分子 Bcl-2 抑制剂	398
第四节	以细胞膜分化相关抗原为靶点的单克隆抗体	399
第五节	Ras-Raf-MEK-MAPK 信号通路抑制剂	400
第六节	蛋白酶体抑制剂	402
第二十章	肿瘤的预防是控癌的重要手段	405
第一节	肿瘤的行为预防	405
第二节	营养与防癌	408
第三节	肿瘤的化学预防	411
第四节	肿瘤的疫苗预防	419
第五节	肿瘤的心理预防	419
主要参考书	421
选择题答案	422
英文索引	423

机制)。这种致癌作用与芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 有关, 因为 AHR 基因敲除的小鼠使用 PAHs 致癌剂处理是不会得癌的。AHR 是一种配体激活性转录因子, 当与多环芳烃等配体结合后, 可调控一系列基因的表达, 包括致癌物的活化或解毒 (Feng et al. 2013)。

(2) 芳香胺类 (aromatic amines): 如乙萘胺、联苯胺 (benzidine) 等, 与膀胱癌和白血病等肿瘤有关。芳香胺的活化是在肝脏, 通过 CYP1A2 使其 N 端氧化和乙酰化形成 *N*-乙酰氧基衍生物 (*N*-acetoxy derivatives) (表 1-1), 它能攻击 DNA, 与膀胱癌的发生有关。

表 1-1 人 CYP 基因家族成员

CYP 基因 (染色体定位)	功能基因的数目	底物或酶
<i>CYP1A1</i> (15q22-q24)	2	多环芳烃、固醇类激素
<i>CYP1A2</i> (15q22-qter)		芳香胺类、杂环胺类
<i>CYP1B1</i> (2p21-22)	>2	多环芳烃、固醇类激素
<i>CYP2A</i> (19q13.1-13.3)	>3	AFB1
<i>CYP2B</i> (19q13.1-13.3)	2~3	尼古丁
<i>CYP2C</i> (10q24.1-24.3)	4	苯并芘
<i>CYP2D</i> (22q11.2-qter)	1	异喹啉、他莫昔芬 (见第十二章第一节)
<i>CYP2E1</i> (10q24.3)	1	乙醛、苯、氯乙烯
<i>CYP2F</i> (19)	1~2	3-甲基吡啶、萘、苯乙烯
<i>CYP3A</i> (7q21.3-q22)	3~5	多环芳烃、多柔比星、糖皮质激素、AFB1
<i>CYP4A</i> (1)	2~4	苯巴比妥、前列腺素、脂肪酸
<i>CYP4B</i> (1p12-q34)	1	苯巴比妥
<i>CYP5A</i> (7q34-35)	1	血栓素 A ₂ 合成酶
<i>CYP8A</i> (20q13.11-q13.13)	2	前列腺环素合成酶、胆酸合成
<i>CYP17A1</i> (10q24.3)		类固醇 17 α -羟化酶 (见第十二章第二节)
<i>CYP19A</i> (15q21.2)	1	芳香化酶 (见第十二章第一节, 图 12-9)
<i>CYP21A</i> (6p21.3)	1	类固醇 21-羟化酶

(3) 亚硝胺类 (nitrosamines): 在变质的蔬菜及食品中含量较高, 也存在于燃烧的烟草中, 能引起消化系统的恶性肿瘤。亚硝胺在体内需经代谢活化才形成最终致癌剂。与氮相连的 α -碳原子上的氢受到肝细胞色素 P450 酶的作用, 被氧化形成羟基, 此化合物不稳定, 进一步分解和异构化, 生成烷基偶氮羟基化合物, 具有致癌活性。

(4) 黄曲霉毒素 B1 (aflatoxin B1, AFB1): 由黄曲霉菌产生, 存在于霉变的花生、玉米及谷类中。AFB1 的化学结构为异环芳烃, 在肝脏通过细胞色素 P450 酶氧化成 AFB1 氧化物 (AFB1-8, 9-oxide) 而致突变 (表 1-1), 例如引起 p53 第 249 密码子突变 (AGG \rightarrow AGT) 颠换 (transversion)。乙型肝炎病毒 (HBV) 感染与 AFB1 的协同作用可能是我国肝细胞性肝癌高发地区的主要致癌因素。

(5) 苯 (benzene): 是一种略带芳香味的有机溶剂, 在工业中有着广泛的用途, 例如油漆、各种装饰涂料、汽油、煤油等都含有苯。苯通过呼吸道、胃肠及皮肤吸收的方式进入人体, 在肝脏 CYP2E1 代谢后转化成酚、对苯二酚和邻苯二酚 (表 1-1)。这些分子被输

送到骨髓后才被转化成真正的致癌因子对苯二醌，对苯二醌导致染色体断裂、缺失及各种DNA突变，与白血病的发生有关。

(6) 氯乙烯 (vinyl chloride)：为目前广泛应用的一种塑料聚氯乙烯，由氯乙烯单体聚合而成。流行病学调查已证实氯乙烯与肝血管肉瘤有关。氯乙烯在细胞色素P450酶的作用下代谢活化(表1-1)，形成高度不稳定的氯乙烯氧化物(chloroethylene oxide)，它能与DNA共价结合，具有强致突变作用。

(7) 无机致癌物：镍(nickel)与鼻咽癌和肺癌相关；镉(cadmium)与肺癌、前列腺癌和肾癌相关；铍(beryllium)和铬(chromium)与肺癌有关；砷(arsenic)与皮肤癌和肺癌有关；石棉(asbestos)纤维与肺癌和间皮瘤有关。

即使化学致癌物在肿瘤的发生过程中起了主导作用，它也必须遵循量变到质变的原则。在一定条件下，化学致癌物质长期反复作用之后，达到了一定的量，才能够发生质的变化而诱发肿瘤。

二、化学致癌的机制

化学致癌物引起人体肿瘤的作用机制很复杂。少数致癌物质进入人体后可以直接诱发肿瘤，这种物质称为直接致癌物。大多数化学致癌物进入人体后，需要经过体内代谢活化或生物转化，成为具有致癌活性的最终致癌物才能引起肿瘤发生，这种物质称为间接致癌物。每种化学致癌剂都有自己的代谢途径，这其中涉及不同的代谢酶，例如黄素单氧化酶(flavin mono-oxygenase)、转移酶、前列腺素合成酶，但最重要的代谢酶是位于滑面内质网的细胞色素P450依赖性酶(cytochrome P450-dependent enzymes, CYP)，它可使许多物质从无活性状态转变成不稳定的活性物质(图1-1)，例如环氧化合物或羟基化合物，它们能与DNA上的碱基形成共价加合物(covalent adduct)，引起DNA突变，进而触发肿瘤形成。

化学致癌物还可抑制甲基化酶，引起细胞中胞嘧啶的甲基化水平降低。还有可能激活某些癌基因，使细胞癌变。

细胞色素P450酶是一超基因家族。在哺乳动物中这个超家族酶系含18个家族，主要存在于肝脏中，这类酶在许多内源性化合物(如甾体类激素、胆汁酸、脂肪酸、前列腺素等)以及许多外来化学物质(如药物、毒物、前致癌物/致突变物等)的氧化、还原及过氧化代谢中扮演重要角色。其中外来化学物质的代谢主要由CYP1、CYP2和CYP3家族蛋白来承担，而内源性分子的代谢由CYP4、CYP5、CYP8、CYP19和CYP21家族蛋白来承担(表1-1)。这种代谢能力是遗传决定的，有多态性，故表现种属和个体的差异。

研究显示CYP参与前致癌物的代谢活化，其中CYP1A1在苯并芘[benzo(a)pyrene, BAP]等多环芳烃(PAHs)化合物由前致癌物代谢活化为终致癌物7, 8-二羟基-9, 10-环氧化苯并芘[benzo(a)pyrenedirolepoxide, BPDE]的过程中起着关键作用(图1-2)。这类致癌物主要诱发肺鳞状细胞癌的发生；而CYP2A13等则主要激活亚硝胺类致癌物，如香烟中特有的亚硝胺甲基-亚硝基-吡啶基-丁酮(*N*-methyl-*N*-nitrosamine-pyridyl-butanone, 简称NNK)，这种致癌物主要诱发肺腺癌。



图1-1 CYP涉及体内许多物质代谢，其中也包括前致癌剂转变成活性致癌剂的过程

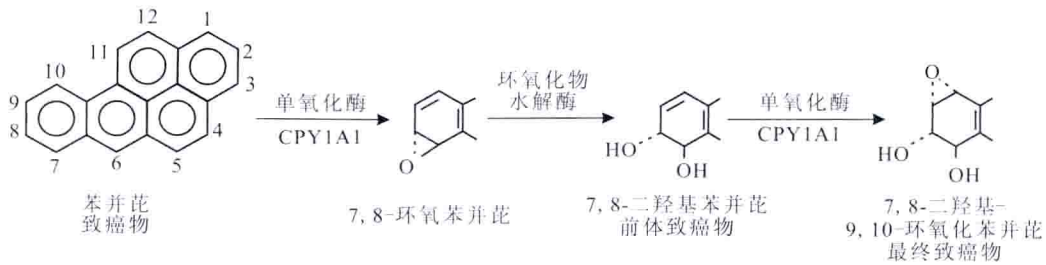


图 1-2 CYP1A1 涉及将前致癌苯并芘剂转变成最终致癌 BPDE 剂的过程 苯并芘首先被 CYP1A1 氧化成 7, 8-环氧苯并芘, 再经水解酶水解后形成前致癌物 7, 8-二羟基苯并芘, 经 CYP1A1 再次环氧化形成最终致癌物 7, 8-二羟基-9, 10-环氧苯并芘 (BPDE)

吸烟是已经被确认的肺癌 (lung cancer) 的主要病因, 我国 50% 的肺癌是因为吸烟引起的, 与不吸烟者相比, 吸烟发生肺癌的风险要高 3~10 倍。但在吸烟者中发生肺癌的概率并不完全相同, 提示个体的遗传因素在肺癌的发生和发展中起着重要的作用。研究多态性人员研究了若干重要的致癌物代谢酶基因多态 (polymorphism) 与吸烟相关性肺癌的关系, 发现 CYP1A1 的多态性是肺癌重要的遗传易感性因素 (Yang et al. 2004)。CYP1A1 定位于 15q22-qter, 基因全长 43 064 bp, 包括 7 个外显子和 6 个内含子。CYP1A1 主要有 4 种基因多态性, 常见的突变等位基因为 m1 (CYP1A1*2A)、m2 (CYP1A1*2C)、m3 (CYP1A1*3) 和 m4 (CYP1A1*4), 其中 m1、m2 型突变在华人中常见。CYP1A1 m1 突变型是在 DNA 非编码区 3' 端增加一个 *Msp* I 限制性内切酶位点, m2 突变型是在第 7 外显子 462 位点发生 A → G 碱基置换, 这两种突变型表达的酶活性均高于野生型。由于苯并芘 (BAP) 需经 CYP1A1 活化后方能致癌, 突变型 CYP1A1 将苯并芘转化成最终致癌物 BPDE 的能力增强, 因此带突变型 CYP1A1 基因的个体患肺癌的危险性比其他基因型的 7.3 倍, 且吸烟量增加患肺癌的危险性也增加。在食管癌患者中携带突变基因 CYP1A1 的人数明显高于对照组, CYP1A1 的突变可能是食管癌发生的重要易感性之一。CYP1A1 的多态性也可能增加乳腺癌的患病风险。

三、致癌物的检测方法

1. Ames 试验 是一种检测诱变剂的常用方法, 也叫鼠伤寒沙门菌/微粒体试验。其原理是一系列组氨酸营养缺陷型的沙门菌株加入大鼠肝微粒体酶活化系统和受试化学物质后, 若该化学物质为诱变剂, 则可产生回复突变, 使组氨酸营养缺陷型的沙门菌回复突变为野生型, 细菌能合成组氨酸, 从而与野生型一样能不加组氨酸的培养基上生长。根据生长的细菌集落数目及大小, 可测定受试化学物质的诱变能力 (图 1-3), 因为基因突变能力与致癌能力有关。

Ames 试验是一种间接检测法, 不同于动物实验的直接检测法。但它检测速度快, 一般需 1 周左右, 故又称快速检测法。不过 Ames 试验的价值像活体动物细胞上进行的检测一样, 也是颇有争议的, 因为它毕竟是在原核细胞系进行的, 与人体的情况还有很大差距。

2. 姐妹染色体交换 (sister chromatid exchange, SCE) 该法的原理是根据 BrdU 掺入 DNA 中胸腺嘧啶核苷酸的位置上, 经两次细胞分裂, 两条染色单体不对称地标上 BrdU, 结果被 Hoechst 染成不同颜色, 显微照片可见染色单体间有明暗互换现象。着色性干皮病