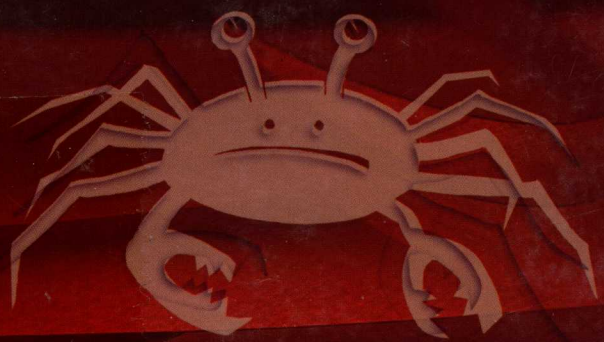
肿瘤研究前沿

第13卷

樊代明 主编



第四军医大学出版社

R73
L09-13

肿瘤研究前沿

第13卷

樊代明 主编

中医学院 0667319

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13卷。全书分为12章，介绍了食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌等肿瘤与相关分子的关系，以及胃癌的分子影像研究，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13卷 / 樊代明主编. —西安：第四军医大学出版社，2013.12

ISBN 978-7-5662-0488-2

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（2014）第058950号

zhongliu yanjiu qianyan

肿瘤研究前沿（第13卷）

出版人：富　明　　责任编辑：富　明

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：西安永惠印务有限公司

版次：2013年12月第1版　2013年12月第1次印刷

开本：850×1168　1/32　　印张：14

字数：360千字

书号：ISBN 978-7-5662-0488-2/R·1326

定价：79.00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　钧　邓　林　卢瑗瑗
师　瑞　刘常浩　汤善宏　孙　艺
李　明　李　铤　杨志平　吴　琼
时永全　张　骏　张　慧　尚玉龙
周　林　赵晓迪　洪　流　聂勇战
高柳村　郭汉青　韩亚楠　谢　艳
蔡习强　樊代明
学术秘书：杨志平

主编简介

樊代明，中国工程院院士、副院长，美国医学科学院院士，第四军医大学原校长，中华消化学会原主任委员，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，国家教育部首批长江学者奖励计划特聘教授，国家杰出青年基金获得者，国家“973”项目首席科学家，中国共产党十四大代表，十一届全国人大代表，全国优秀共产党员，全国优秀科技工作者。目前担任中国抗癌协会副理事长、亚太胃肠病学会常务理事兼秘书长、世界胃肠病学会常务理事兼科学计划委员会主席等学术职务，2013 年世界消化病大会主席。先后受聘为 *Engineering Science* 的主编，*BMC Cancer* 和 *Journal of Digestive Diseases* 的副主编，*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 等 5 本国际杂志的编委，是 *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 在中国大陆的唯一编委。

长期从事消化系疾病的临床与基础研究工作，特别是在胃癌的研究中做出突出成绩，先后承担国家“863”“973”、国家攻关项目、国家重大新药创制、国家自然科学基金等课题。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

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

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26项，实用新型专利10项，国家新药证书1项，法国医学科学院塞维雅奖，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，中国青年科学家奖，中国人民解放军专业技术重大贡献奖，全军科技创新群体奖。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）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。在*Lancet*、*Nature Clinical Practice Oncology*、*Hepatology*、*Gut*、*Journal of Hepatology*、*Plos Genetics*等国外杂志发表SCI论文446篇，总影响因子2037.58分，最高达38分，论文被引用逾10 000次。培养博士、硕士研究生共149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。2010年，被中央军委荣记一等功。

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进行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　食管癌转移的分子机制 …… (1)

一、食管癌发病现状 …… (1)

二、食管癌发病机制 …… (2)

三、食管癌转移研究现状 …… (5)

四、基于表达谱芯片技术的食管癌转移相关基因筛选及功能鉴定 …… (9)

参考文献 …… (12)

第二章　胃癌干样细胞与肿瘤血管生成 …… (17)

一、肿瘤血管靶向治疗现状 …… (18)

二、肿瘤血管形成的研究 …… (19)

三、肿瘤血管靶向药物的作用机制 …… (20)

四、肿瘤血管发生方式 …… (22)

五、肿瘤干细胞概况 …… (24)

参考文献 …… (35)

第三章　肿瘤血管靶向肽受体的筛选与鉴定 …… (43)

一、肿瘤血管生成及其调控 …… (43)

二、肿瘤抗血管治疗 …… (45)

三、肿瘤血管靶向多肽的研究 …… (50)
参考文献 …… (51)

第四章 肿瘤血管特异性分子的成像与靶向治疗 …… (58)
一、肿瘤血管特异性分子研究 …… (58)
二、靶向蛋白短肽类的修饰 …… (63)
三、放射性标记短肽的分子成像研究 …… (65)
四、肿瘤血管靶向治疗研究 …… (68)
参考文献 …… (75)

第五章 胃癌特异性核磁/光学双模态探针的制备与成像 …… (82)
一、胃癌的早期诊断 …… (82)
二、胃癌特异性单克隆抗体 MGb2 的研究进展 …… (86)
三、分子影像学研究进展 …… (90)
参考文献 …… (97)

第六章 microRNA 与胃癌的多药耐药 …… (101)
一、胃癌及其治疗现状 …… (101)
二、胃癌多药耐药的研究现状 …… (103)
三、micorRNA 的研究现状 …… (110)
四、micorRNA 与肿瘤的多药耐药 …… (117)
参考文献 …… (123)

第七章 CDX1 与胃癌癌前病变恶性转化 …… (138)
一、CDX1 基因和蛋白结构 …… (140)
二、CDX1 的表达 …… (141)
三、CDX1 的功能 …… (143)
四、CDX1 与肿瘤 …… (147)
五、CDX1 的受调控机制 …… (151)
六、microRNA - 296 - 5p 可能是调控 CDX1 的因素之一 …… (153)
参考文献 …… (165)

第八章 Coronin3 及其相互作用分子 Arp2 在胃癌侵袭转移中的作用 …… (174)
一、Coronin3 参与肿瘤的转移 …… (174)
二、F - actin 核化相关分子是肿瘤转移的重要调节因子 …… (179)
参考文献 …… (185)

第九章 KLF8 在缺氧诱导胃癌细胞多药耐药中的作用 …… (190)
一、HIF - 1 的发现 …… (191)
二、HIF - 1 的功能 …… (192)
三、KLF8 的结构 …… (197)
四、KLF 的表达与修饰 …… (199)
五、KLF8 与疾病 …… (200)
参考文献 …… (206)

第十章 原发性肝癌的肝素酶B细胞表位多抗原肽疫苗 …… (213)
一、原发性肝癌的免疫治疗 …… (213)
二、肝素酶及肝素酶疫苗研究现状 …… (219)
参考文献 …… (225)

第十一章 小蛋白Ran在胰腺癌中的表达及作用 ……
…… (232)
一、胰腺癌现状 …… (232)
二、胰腺癌分子标志物 …… (234)
三、Ran GTPase简介 …… (237)
四、Ran在肿瘤细胞增殖凋亡中的意义 …… (241)
五、Ran与肿瘤侵袭和转移的关系 …… (245)
参考文献 …… (246)

第十二章 甲基化调节因子UHRF1在肿瘤发生、发展中的作用 …… (251)
一、DNA甲基化与肿瘤 …… (251)
二、甲基化调节因子UHRF1 …… (253)
参考文献 …… (265)

综述一 Function of miRNA in controlling drug resistance of human cancers …… (272)

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

综述二 microRNAs as critical regulators involved in regulating epithelial – mesenchymal transition …… (309)

综述三 Roles of epithelial – mesenchymal transition in cancer drug resistance …… (342)

综述四 miRNAs in human cancers: The diagnostic and therapeutic implications …… (391)

缩略词表 …… (432)

第一章

食管癌转移的分子机制

过去几十年来，随着对潜在致癌物的发现与预防、监督计划和早期诊断意识的增长，以及外科技术和多模式治疗的进步，对食管癌的全面诊断及治疗水平均逐渐提高。尽管如此，由于食管癌是消化道最为常见的恶性肿瘤之一，具有高侵袭和高转移特性，很多患者在诊断时已发生局部浸润、淋巴结转移及远处转移，影响了患者的治疗效果，甚至导致死亡。除环境、饮食等外在影响，遗传背景和基因调控对于食管癌转移同样起了重要的作用。寻找食管癌标记物对于早期诊断和治疗具有重要意义。然而由于肿瘤的异质性，目前尚缺乏对于食管癌转移诊断和治疗的理想分子标记物，因此，全面系统的食管癌转移相关基因的筛选对于发现更多食管癌转移相关分子尤为重要，基因表达谱芯片技术为此提供了很好的平台。

一、食管癌发病现状

食管癌为消化道较为常见的恶性肿瘤之一。据统计，在2008年全球约有482 300例食管癌新发病例，406 800例食管癌相关死亡病例（图1-1）。南非、东非及东亚为食管癌高发地区，而西非、中非及美国为低发病区，高发地区食管癌发病率为低发病区的16倍之多，男性患者为女性患者的3~4倍。在食管上段及中段以鳞状细胞癌居多，

而在食管下端接近胃连接处则以腺癌为主，鳞状细胞癌占食管癌总数的90%以上。据估计，全世界超过一半的食管癌新发病例在我国，在土耳其、伊拉克、印度、日本、南非、法国及南美的巴西和百慕大群岛也有较高的发病率，严重威胁人类的身体健康。

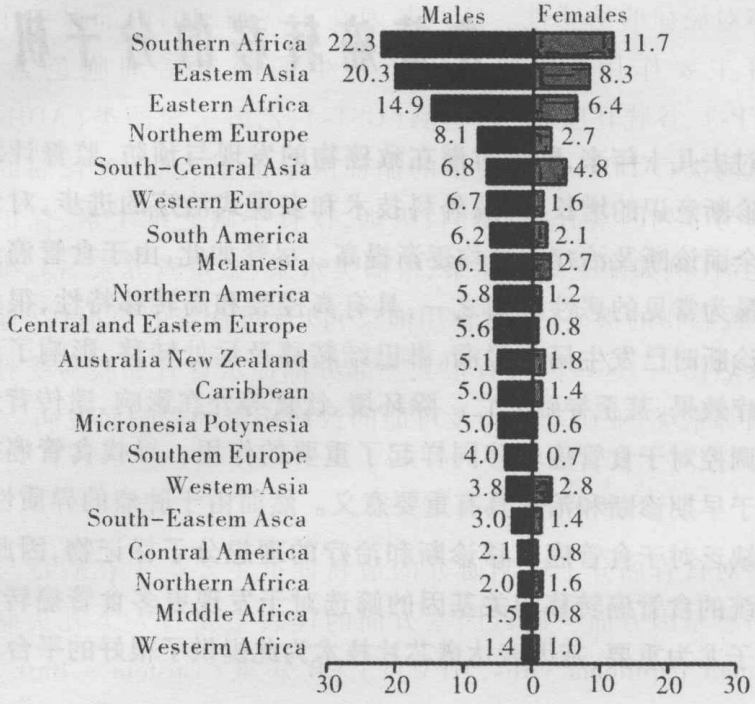


图1-1 全球范围内食管癌发病现状

（引自 CA Cancer J Clin，2011，61：69-90）

二、食管癌发病机制

（一）环境饮食的因素

食管癌发病区域性差别原因尚不清楚，但据分析可能与这些地区营养状况、新鲜蔬菜水果摄入不足，以及喜食温度较高食物

密切相关;而在美国及一些西方国家食管癌的发病地区,食管癌患者中的90%与吸烟及过度饮酒相关。食管鳞状细胞癌地理分布上的特点提示饮食因素和环境因素对食管癌的发病有一定影响。酶中基因多态性,主要包括对致癌物代谢方面的作用影响着个体对癌症的易感性。这些基因在正常细胞的内部保护作用中起着主要作用。这些基因所产生的酶包括细胞色素P450(CYPs)、谷胱甘肽S-转移酶(GSTs)、乙醇去氢酶类(ADHs)、醛脱氢酶类(ALDs)等。大量的循证医学证据表明,食管癌的发病机制与下列因素有关:酗酒,吸烟,饮食中缺乏维生素、保护性抗氧化剂(例如缺乏绿叶蔬菜、柑橘类水果、微量营养素、锌、维生素A),致癌物的摄入(经常食用泡菜)以及对食管的热损伤(偏爱热饮及热汤)。这些因素有很大一部分都提示食管黏膜易受到包括真菌霉素类、亚硝基盐类及可能的致病病毒的影响而发病。

(二)病毒感染

对食管癌分子机制研究的最新证据主要集中在病毒与食管癌易感基因方面。病毒因素方面的代表主要有人类乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)与EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV),其中HPV归属于乳多泡病毒家族中,是一种闭环双链DNA结构的病毒,全长7.9kb,目前已经发现有73个亚型,与食管癌相关的主要亚型是HPV-16与HPV-18;其他的亚型有时也可在食管癌中发现,包括HPV-6与HPV-11。最近,一些存在争议的新HPV亚型也在食管癌中被发现,包括DL 231、347、369、428及436。而一些与食管癌恶性相关的HPV新亚型尚未知晓。因此,未来的研究需集中在除了HPV-16与HPV-18以外的HPV亚型在食管癌发生发展方面的探讨上。另一个与食管鳞状细胞癌发生有关的病毒是EBV。然而,有研究表明74例来自中

国的食管鳞状细胞癌患者通过原位杂交后并未发现 EBV。与此同时,41 例日本食管鳞状细胞癌患者组织中也未发现 EBV。与之相矛盾的,美国的 Jenkins 等人采用 PCR 技术在 60 例患者中发现 5 例表达 EBV,Khurshid 等人在 27 例中发现2 例表达 EBV。Lam 等人经过反复的研究证实阳性的 EBV 信号主要存在于一些食管鳞状细胞癌病理组织的实质部分的淋巴细胞中,可能是由于地区、种族等差异使得人群生活饮食等习惯差异,导致病毒易感性差异很大。事实上,可发现 EBV 阳性的食管癌组织通过原位杂交证实是未分化食管癌,而非食管鳞状细胞癌。导致这些证据并不支持 EBV 在食管癌发病机制中的重要性。

(三)基因因素

在食管癌的发病中涉及了大量的基因,包括癌基因、抑癌基因、转移及凋亡相关的基因。生长因子驱使细胞从静止期进入细胞周期,据报道,表皮生长因子、转化生长因子 α、c-sis 在食管癌细胞系中作为自分泌细胞发挥功能。Hst-1 与 int-2 基因分别位于染色体 11 号及 35 号碱基对上,这两种基因的表达水平在食管癌组织与细胞中显著增强。以往的文献曾指出:食管癌中可出现高频率 Hst-1 与 int-2共同表达增强。这种情况还可见于 30% ~50% 存在转移的食管癌病例中。然而,这种基因表达增强并不等同于基因的过表达。真正导致这样结果的原因是 cyclin D1 基因的过表达。表皮生长因子受体家族可在细胞膜上翻译蛋白,发挥着受体的功能,该蛋白在细胞内有酪氨酸激酶活性,在细胞外有结合区域。另外,与食管癌有关的基因有 ErbB-1 及 ErbB-2。大量的证据指出 ErbB-1 基因过表达与食管癌恶性进展有关,并且 ErbB-1 基因过表达的食管癌患者对化疗的敏感性也较差,导致患者多药耐药的发生。现已明确指出 ErbB-1 基因的表达是食管癌预后不良的一个有利指标。ErbB-2 的过表达

并不像 ErbB－1 基因那样对食管癌的预后有较高的说服力，但其在食管癌的早期阶段具有一定的价值。

Cyclin D1 基因编码的产物可形成 cyclin 独立的蛋白激酶，在食管癌细胞周期进展中发挥重要作用。该基因的过表达有利于细胞的生长，促进肿瘤的形成。随后的研究发现，它与食管癌淋巴结转移、远处转移、高增殖能力、低分化、对化疗药物敏感性较差及不佳的预后有关。因此，食管癌患者中 cyclin D1 基因表达水平对于肿瘤恶性程度的评估是非常重要的指标之一。p53 基因过表达出现在食管癌早期阶段。另一个与食管癌有关的基因是 p21 基因，对该基因在食管癌中意义的研究尚存在争议。Hirai 等人通过对 20 例食管癌患者 5 年生存率的随访发现，存在 p21 基因的患者预后比不表达 p21 基因的患者好。然而与此相反，另一篇文献将癌症相关指标标准化后（如肿瘤分期、大小）发现，p21 基因缺失的食管癌患者的预后较好。此外，如果存在 p53 与 p21 基因共表达，患者的预后较差。p27 基因可以通过连接 cyclin D1－CD4 或 cyclin E－CDK2 后阻止 G_1 到 S 期的进程，从而阻止它们的活动。大量的证据表明 p27 也与食管癌的侵袭有关。

三、食管癌转移研究现状

（一）淋巴管生成及淋巴结转移

肿瘤细胞通过淋巴管道转移至淋巴结，是其转移的重要方式，也是影响患者治疗效果及预后的重要因素，因此，如何防治肿瘤细胞淋巴结转移一直是临床医生面临的重大挑战，也是肿瘤研究领域的重点与热点。食管黏膜下层淋巴结可以通过两种方式回流：第一种方式是横向穿透食管壁引流至附近淋巴结，第二种方式是丰富的垂直纵向交

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com