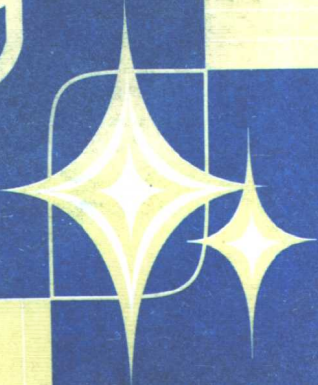




全国高等农业院校教材

全国高等农业院校教材指导委员会审定



家畜肿瘤学

● 朱坤熹 主编

● 兽医专业用

中国农业出版社

53-53
544

全国高等农业院校教材

家畜肿瘤学

朱坤熹 主编

兽医专业用

中国农业出版社

全国高等农业院校教材

家畜肿瘤学

朱坤熹 主编

责任编辑 颜景辰

出版 中国农业出版社

(北京市朝阳区农展馆北路2号)

发行 新华书店北京发行所

印刷 通县曙光印刷厂

* * *

开本 787mm×1092mm16 开本

印张 9.5 字数 213 千字

版、印次 1997 年 5 月第 1 版

1997 年 5 月北京第 1 次印刷

印数 1—2,000 册 定价 9.60 元

书号 ISBN 7-109-04447-5/S·2763

ISBN 7-109-04447-5



9 787109 044470 >

前 言

家畜肿瘤学是兽医科学的一门分支学科。在兽医专业教学计划中,有关畜禽肿瘤的内容主要是在家畜病理学或兽医病理解剖学课程中作为基本病理过程之一讲授的,由于教学时数的限制,只能对畜禽肿瘤作极其简要的介绍。

肿瘤学是生命科学的一个十分活跃的研究领域,新的发现和新的理论层出不穷。随着肿瘤流行病学和实验肿瘤学等的进展,畜禽肿瘤和比较医学也日益受到人们的重视,这对兽医专业的学生来讲,为了适应动物医学科学的发展趋势,对于畜禽肿瘤这一类特殊的疾病过程,需要具有比较全面、系统的知识。

我国畜禽肿瘤有组织的调查研究工作,开始于本世纪70年代,时间虽不很长,由于全国各地兽医病理工作者的努力,在畜禽肿瘤普查、病理学鉴定、动物实验等各个方面,都取得了可喜的成果,特别是对我国各地畜禽的一些常发和高发肿瘤,基本摸清了其发生情况,有的已经初步明确了其发生原因,为防治措施提出了科学依据;同时还发现了一些兽医文献中报道很少或尚未见到报道的畜禽肿瘤,丰富了家畜肿瘤学的内容,具有较高的学术价值。这些调查研究的成果,为本书的编写提供了极其宝贵的资料。

本书的编写目的是贯彻兽医专业教学改革的基本精神,扩大学生知识面和增开选修课程的要求,为兽医专业学生和研究生进一步学习畜禽肿瘤提供一本内容比较全面、深入的教学参考书,同时也可以作为开设家畜肿瘤学课程或专题讲座的基本教材。

本书按照少而精的原则和教材编写体例,全书分为总论和各论两篇。总论部分共8章,较系统地阐述有关畜禽肿瘤的概念、生物学特性、发生原因、流行病学、免疫、发生机理以及诊断和防治的基本理论和基本知识,使学生对肿瘤这一类特殊的疾病过程有一个比较全面的认识和对肿瘤研究的发展现状有所了解。各论部分是从我国畜禽肿瘤发生情况的实际出发,重点介绍畜禽各器官系统的各种常发和高发肿瘤的形态学和病理诊断特点,其中也包括少数虽非常发肿瘤,但为我国学者发现或为首次报道的畜禽肿瘤。各论部分的内容和病理标本图片均取材于国内资料,基本反映了我国畜禽肿瘤的概貌。

本书编写过程中得到国内许多同行专家的支持,并热心提供资料和图片;李普霖教授审阅了书稿,提出了许多宝贵的修改意见,对此衷心表示感谢,并希读者指正。

朱坤熹

1996年2月

目 录

第一篇 家畜肿瘤学总论

第一章 肿瘤概论.....	1
第一节 家畜肿瘤的发生概况及其意义	1
第二节 肿瘤的概念	2
第二章 肿瘤的生物学特征	4
第一节 肿瘤与正常生长控制	4
一、有丝分裂的接触抑制	5
二、肿瘤的细胞膜改变	8
三、生长抑素.....	9
第二节 肿瘤的形态与结构	10
一、肿瘤的外观形态	10
二、肿瘤的组织结构	11
第三节 肿瘤的分化与异型性	12
一、肿瘤细胞的异型性	13
二、肿瘤组织结构的异型性	15
第四节 肿瘤细胞的代谢特点	15
第五节 肿瘤的生长与扩散	18
一、肿瘤的生长方式	18
二、肿瘤的侵蚀与扩散	19
三、肿瘤的转移	19
第六节 良性肿瘤与恶性肿瘤	21
一、良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	21
二、恶性肿瘤的分级与分期	22
三、肿瘤对机体的影响	23
第三章 肿瘤的病因学	25
第一节 外界的致癌因素	25
一、化学性因素	25
二、物理性因素	30
三、生物性因素	31
四、营养性因素	35
第二节 肿瘤与遗传	36
一、肿瘤的易感性与遗传倾向性	36
二、肿瘤易感性的遗传学基础	37
第四章 肿瘤的流行病学.....	38

第一节 发生频率	38
第二节 可变因子	44
一、种类与品种	45
二、性别	45
三、年龄	45
四、环境因素	46
五、地理分布	46
第五章 肿瘤免疫	48
第一节 肿瘤的抗原性	48
第二节 肿瘤抗原的类型	49
第三节 机体对肿瘤的免疫反应	50
一、抗肿瘤的细胞免疫反应	51
二、抗肿瘤的体液免疫反应	53
第四节 肿瘤逃脱机体免疫监视的机理	54
第六章 肿瘤的发生机理	57
第一节 正常细胞转变为癌细胞的机理	57
一、化学性因素的致癌作用	57
二、物理性因素的致癌作用	61
三、病毒的致癌机理	61
第二节 癌变学说	63
一、体细胞突变学说	63
二、分化异常学说	64
第三节 肿瘤的发生与发展过程	65
一、肿瘤的“激发”与“促发”	65
二、肿瘤的生长与发展	66
第七章 肿瘤的诊断与防治	67
第一节 癌前病变与原位癌	67
一、癌前病变	67
二、原位癌	67
第二节 肿瘤的病理学诊断方法	68
第三节 肿瘤的免疫学诊断	68
第四节 肿瘤的防治	69
第八章 肿瘤的命名与分类	72
第一节 肿瘤的命名	72
第二节 肿瘤的分类	73

第二篇 家畜肿瘤学各论

第九章 各器官系统的常见肿瘤	75
第一节 皮肤及皮下组织的肿瘤	75
一、纤维瘤和纤维肉瘤	75
二、马类肉瘤	76

三、脂肪瘤和脂肪肉瘤	77
四、皮肤乳头状瘤病	78
五、鳞状细胞癌	80
六、牛眼鳞状细胞癌	81
七、山羊会阴癌	83
八、狗肛周腺肿瘤	84
九、血管瘤	85
十、黑色素肿瘤	87
第二节 呼吸系统的肿瘤	90
一、猪鼻咽癌	90
二、猪副鼻窦癌	91
三、绵羊肺腺瘤病	93
四、牛肺腺瘤病	94
第三节 消化系统的肿瘤	96
一、鸡咽-食管癌	96
二、狗的食管肉瘤	97
三、小肠腺癌	98
四、原发性肝癌	99
五、猪胆囊腺瘤和胆囊腺癌	102
六、羊胆管乳头状腺瘤	105
七、黄牛胰腺癌	106
第四节 泌尿生殖系统的肿瘤	109
一、肾母细胞瘤	109
二、肾腺癌	112
三、牛膀胱癌	113
四、牛膀胱肉瘤	115
五、猪卵巢腺癌	117
六、鸡卵巢腺癌	117
七、卵巢粒层细胞瘤	119
八、卵巢支持-间质细胞瘤	119
九、子宫内膜腺癌	121
第五节 淋巴造血组织的肿瘤	122
一、淋巴肉瘤	122
二、黄牛胸腺瘤	125
三、牛何杰金氏病	127
四、浆细胞肉瘤	129
五、鸡马立克氏病	130
六、鸡淋巴性白血病	133
第六节 内分泌系统的肿瘤	135
一、甲状腺腺瘤和甲状腺腺癌	135
二、肾上腺皮质肿瘤	136
三、牛肾上腺嗜铬细胞瘤	136

第七节 其他器官、组织的肿瘤 137

一、神经鞘瘤..... 137

二、交感神经母细胞瘤 138

三、滑膜瘤和滑膜肉瘤 139

四、恶性间皮细胞瘤 140

五、猪软骨肉瘤..... 144

第一篇 家畜肿瘤学总论

第一章 肿瘤概论

第一节 家畜肿瘤的发生概况及其意义

家畜肿瘤学 (Domestic Animal Oncology) 或兽医肿瘤学 (Veterinary Oncology) 是研究家畜、家禽肿瘤病的流行病学、病因、病理、免疫、诊断以及防治的科学,它是兽医学科的一个分支,涉及的范围很广,与病理学、生物化学、免疫学、分子生物学、遗传学等学科的关系尤为密切。从本世纪 50 年代以来,随着生物科学的飞速发展,畜禽肿瘤研究已经有了很大进展,在有关畜禽肿瘤的流行病学、病因学及免疫学等方面积累了大量调查研究资料,有些畜禽肿瘤的发生原因已经明确,特别是在一些病毒性肿瘤的免疫学诊断和特异性预防方法取得了突破性的进展,同时也为人类肿瘤研究提供了许多有价值的动物实验依据。

畜禽肿瘤的研究是与畜禽病理解剖学的研究同时开始的,在兽医专业教学体系中,畜禽肿瘤一直是兽医病理解剖学的重要内容之一。国外最早出版的兽医肿瘤学专著是 1932 年 W. H. Feldman 所著的《家畜的肿瘤》(Neoplasms of Domesticated Animal)。其后,1961 年 J. E. Moulton 编著的《家畜肿瘤》(Tumours in Domestic Animal) 出版,比较系统地叙述了各种家畜的各个器官系统肿瘤的形态学,1978 年与 1991 年该书先后增订的第二版和第三版问世,内容更为充实,是当前一本比较全面和详细的家畜肿瘤各论的专著。家禽肿瘤方面的专门著作很少,主要是 1969 年英国 J. G. Campbell 编写的《鸡的肿瘤》(Tumours in Fowl) 一书。1966 年世界卫生组织 (WHO) 在召开的比较肿瘤学研究工作者会议的基础上,组织了一批国际知名的兽医肿瘤学专家仿照《人体肿瘤国际组织学分类》的体例,根据世界各著名实验室收集的家畜肿瘤标本的登记资料,编撰出版了《家畜肿瘤国际组织学分类》(International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals) 一书,为家畜肿瘤的分类制订了比较科学和合理的统一标准。

有组织的畜禽肿瘤研究工作,在我国开始于本世纪 70 年代之初,在中国畜牧兽医学会的倡导下,各地农业院校、兽医研究单位和兽医食品卫生部门的病理工作者相继开展了所在地区畜禽肿瘤的调查登记工作,发现了一批畜禽的常发和高发肿瘤,从而对我国畜禽肿瘤的种类、分布及发生情况有了初步了解。70 年代后期,在当时商业部食品局的领导下,组织了上海、北京、南京、广州以及南宁五大城市的兽医食品卫生部门的病理工作者成立畜禽肿瘤调查研究课题组,联合开展了各大肉联厂屠宰畜禽肿瘤的调查登记和病理诊断工作,在有关医学和兽医病理学专家的通力协作下,经过 5 年努力,收集到了大量畜禽肿瘤标本,经过病理学鉴定,基本摸清了各大城市肉联厂屠宰畜禽的肿瘤检出情况,明确了各种畜禽

的常发肿瘤，并发现了一批过去兽医病理学中鲜有报道的罕见肿瘤，取得的成果很大。

中国畜牧兽医学学会兽医病理学分会从1979年开始，每隔两年举行一次的学术讨论会，均以畜禽肿瘤病理作为一个主要专题进行学术交流，并于1985年9月在河南省洛阳市召开了畜禽肿瘤病理的专题学术讨论会，交流了全国各地畜禽肿瘤调查研究的成果，更进一步推动了我国畜禽肿瘤的研究工作。20多年来，我国兽医病理工作者在畜禽肿瘤研究方面取得了很多成果，特别是对乳牛淋巴肉瘤（白血病）、牛和猪及鸭的原发性肝癌、牛胰腺癌、猪鼻咽癌、山羊会阴癌、兔肾母细胞瘤、鸡马立克氏病以及鸡咽-食管癌等，都作了比较深入的研究，有些地区还开展了实验肿瘤学的研究，如对牛的膀胱肿瘤和鸭的肝癌及恶性间皮细胞瘤，经过长时间的动物实验，基本明确了其高发的主要原因，取得了重要成果。1985年，陈玉汉等编著了《家畜家禽肿瘤学》一书，是国内第一本兽医肿瘤学著作。

研究畜禽肿瘤，无论对畜牧生产和比较医学，都有着重要的实践和理论意义。

首先，畜禽的肿瘤，特别是牛、猪、兔、鸡的一些肿瘤是一种常见病和多发病，对畜牧业生产和肉品加工业造成的损失很大，而且大部分病毒性肿瘤本身又是一种传染性疾病，例如牛白血病和鸡马立克氏病，发病率和检出率很高，危害性更大。据上海市食品卫生部门调查报告，肉鸡的病毒性肿瘤（主要是马立克氏病）占宰后检验废弃鸡总数的四分之一以上，乳牛白血病的宰后检出率高达1.7%以上，母鸡卵巢癌的宰后检出率也很高，有些地区2年以上麻鸭肝癌的检出率超过10%，已经成为肉品卫生检验上的一大问题。

其次，有些畜禽肿瘤在流行病学和地理分布上与人的同类肿瘤有相似性，例如，某些人群原发性肝癌的高发地区，当地种猪和鸭的肝癌检出率也很高；在人食管癌的高发地区，发现该地区鸡咽-食管癌的发病率比人更高；在人鼻咽癌高发地区，发现猪也存在相同的高发肿瘤。凡此种种，都说明在这些地区似乎人和畜禽存在着共同的致癌因素。因此，通过对畜禽肿瘤的流行病学调查和实验研究，一方面可以探索高发肿瘤的发生、发展的环境因素；另一方面，由于畜禽肿瘤的发病时间较短，可以为研究人类肿瘤的病因学和发病学提供动物模型，并可为肿瘤的防治提供实验资料。

第三，研究畜禽肿瘤在比较医学上有着广泛的生物学意义。纵观现代生物学的发展过程，可以发现有几个里程碑是与畜禽肿瘤研究密切相关的。从1908年鸡白血病病毒的发现和1910年鸡Rous肉瘤的无细胞滤过物人工接种雏鸡诱发肉瘤获得成功，首次证明了单纯病毒即可引发肿瘤，从而开始了肿瘤病毒病因的研究；60年代初实验证明了鸡马立克氏病病毒是具有致瘤性的第一个疱疹病毒，于是疱疹病毒的致瘤作用成为医学研究中的重要对象，因此鸡马立克氏病受到医学界的广泛重视，是研究人疱疹病毒致瘤的理想动物模型；同时，鸡马立克氏病也是第一个广泛使用疫苗特异性预防的病毒性肿瘤病，这对肿瘤免疫研究无疑是一个重大的突破。70年代从鸡和火鸡肉瘤的细胞基因组首先发现了src-原癌基因，这也是研究肿瘤分子生物学的重大突破；至今已经发现各种细胞肿瘤基因几十个，这对阐明细胞恶变和肿瘤形成的发生机理均具有重要意义。

第二节 肿瘤的概念

肿瘤(Tumour)是一大类种类很多和原因极为复杂、以细胞的异常生长为特征的病变。

由于目前我们对肿瘤的发生原因和发病机理还没有完全认识清楚，因此还不能对它下一个十分确切的定义。

根据现在的认识水平，一般认为，肿瘤是在各种致癌因素的作用下，身体局部组织细胞发生基因结构改变或基因表达机理失常，并逃脱机体的免疫排斥而失去正常控制，导致异常增生所形成的新生物（newgrowth, neoplasm），这种新生物外观上常表现为肿块，所以叫做肿瘤。因此肿瘤和新生物是一个同义词。

肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两类。良性肿瘤与其起源的正常组织基本相同，是局部组织的过度增生，一般对身体影响不大。我们通常所讲的肿瘤病，主要是指恶性肿瘤，即统称的癌瘤或癌症（cancer）。

肿瘤细胞是从正常细胞转变来的，但当它变成肿瘤细胞之后，它的形态结构、物质代谢及功能与正常细胞、组织完全不同，而且与一般病理性的增生细胞也有本质的区别。

在一般病理情况下，当身体组织由于创伤、坏死、炎症等病变造成组织缺损时，都是由组织细胞的再生（regeneration）和增生（hyperplasia）来进行修补的，这种组织细胞增生过程是受正常生长控制，无论在量和质上都在生理范围之内，增生细胞的形态结构、物质代谢和生理功能，都与其来源的正常细胞组织相同，当组织的缺损修复之后，细胞的增生过程也就自行停止。所以一般的组织增生是适应身体的需要有目的地进行的。而肿瘤组织的增生则不同，它的生长不受机体的正常生长控制，也不是适应身体的需要，完全是一种无目的的自主性生长。而且当正常细胞一旦转变成肿瘤细胞之后，就按照肿瘤细胞的生长繁殖方式继续生长，一般不会自行终止。即使致癌因素已经不复存在，但肿瘤细胞的恶性行为仍能通过其改变了的遗传物质传递给子代细胞，代代相传，绵延不绝。

当然，我们这里说的肿瘤“自主性”生长，主要是指肿瘤细胞的分裂增生失去了正常的调节控制，并不是说肿瘤生长可以完全不受机体影响。事实上，机体的一些内在因素对于肿瘤的生长是有一定影响的，例如已经确证，机体对肿瘤产生的免疫反应，对肿瘤细胞的生长具有一定的抑制作用；再如体内激素的分泌，可以刺激或抑制某些肿瘤的生长。

概括起来，恶性肿瘤细胞具有以下一些特点：

- （一）生长的相对无限制性，并且能够扩散和转移。
- （二）在不同程度上缺乏分化成熟能力。分化程度越低，与来源的正常细胞、组织越不相似，有的甚至回复到幼稚的胚胎细胞状态。
- （三）缺乏正常的形态结构和物质代谢。
- （四）正常细胞一旦转变成肿瘤细胞之后，即使致癌因素已不复存在，其恶性行为仍能传给子代细胞，连绵不绝。
- （五）没有正常生理功能，对机体有害无利。

（朱坤熹）

第二章 肿瘤的生物学特征

第一节 肿瘤与正常生长控制

正常细胞、组织的生长增殖是在一种合理的控制之下进行的,这种控制不仅调控着细胞的分裂,而且只有当需要时才分裂产生新的细胞。这种控制除了与全身性循环激素(如生长激素、促性腺激素和雌激素)的影响有关之外,还有两种局部性因素与调节正常细胞分裂有关:一种是细胞之间的胞膜接触时产生的分裂抑制,称为有丝分裂的接触抑制(contact inhibition of mitosis);第二种是细胞产生一种生长调节物质,能够抑制细胞分裂,称为生长抑素(Chalones)。肿瘤细胞的生长是失去正常控制的异常生长,能够逃脱上述膜性接触抑制和生长抑素的控制,所以能够无限制地生长。为了说明肿瘤细胞如何逃脱这些生长控制的机理,必须先了解有关正常细胞复制周期的情况。

细胞周期(cell cycle)是指从一次细胞分裂结束至下一次细胞分裂结束之间相隔的时间。细胞周期时间是每次细胞分裂之间间隔时间的平均值。由于细胞动力学和分子生物学的发展,对细胞周期各期的理论研究日趋深入,这对进一步了解细胞生长和繁殖过程、控制细胞增殖的机理、选择有效的抗癌措施等都有实际意义。

细胞周期分成以下4期:

1. 第一间隙期(G_1 期) 即DNA合成前期,是指细胞分裂后至DNA合成前的一段时期。此时细胞似乎处于休止状态,实际上进行着一系列极为复杂的DNA合成所必需的生化变化,为DNA的复制作准备。此期的长短差异很大,可从数小时以至数天。

2. 合成期(S期) 是指细胞DNA在分裂前进行合成和复制的阶段,细胞内DNA含量增加一倍。DNA的复制是细胞进入分裂期的前提,DNA复制受阻,必然影响细胞分裂。S期内DNA的复制是极为准确的,这就保证了分裂后子细胞的遗传性。如其复制发生错误,就会引起变异,导致异常细胞或畸形细胞的产生。辐射、细胞毒性药物及某些抗代谢药物均能抑制DNA的合成。S期的持续时间在人约10—20h,啮齿类动物约6—8h。

3. 第二间隙期(G_2 期) 即DNA合成后期,是指S期至细胞分裂前的一段时期。细胞分裂所需要的一系列生化学变化均发生在此期,包括合成RNA、蛋白质及其他物质。 G_2 期历时较短,约1—4h。免疫抑制剂能诱发处于 G_2 期休止中的细胞进行有丝分裂, G_2 期可能是促癌物质起作用的一个重要时期。

4. 有丝分裂期(M期) 这是有丝分裂的一个形态学变化过程,又可分为前、中、后、末四个时期,M期较短,约1/2—2h。肿瘤细胞的M期历时不一,并常因染色体不等分离而出现异常有丝分裂相。如果分裂后的细胞浆不能分开,便形成多核的瘤巨细胞。奇异的和大小异常的有丝分裂相可以导致细胞死亡,这是细胞损失的重要途径之一。

当细胞停止分裂和暂时脱离细胞周期时,称为休止期或 G_0 期。休止细胞当受到适当的

刺激或由于组织抑制机制释放时，能够重新进入复制周期。有些细胞在充分分化之后便永久失去分裂能力，例如分化成熟的神经细胞、红细胞及中性粒细胞等。由于生长抑素或膜接触抑制造成的分裂抑制，可使细胞休止于 G_1 期，或造成细胞脱离细胞周期而变成休止 (G_0 期) 细胞，休止于 G_2 期的细胞是很少见的 (图 2-1)。

如上所述，细胞周期时间是细胞生产量的决定因素之一，但实验证明，肿瘤的细胞周期不仅不比正常细胞的短，反而要更长些。那么，为什么肿瘤细胞的生产量超过正常细胞，并且能够迅速生长呢？其主要原因是因为分裂的子细胞进入以后的细胞周期失去控制。在这些肿瘤子细胞中，绝大多数不停顿地又进入下一个细胞周期，只有极少数细胞停留在休止期，而且这些暂时处于休止期的细胞，在一定条件下又能重新进入细胞周期，进行分裂。所以肿瘤组织是一种混合细胞群，是由继续分裂和休止中的细胞共同构成的。

机体内细胞生长和增殖的控制机理很是复杂，正常组织内细胞的生长和增殖是否保持相对平衡，而不会过度增生，一般认为可能与下列 3 个因素有关。

一、有丝分裂的接触抑制

简称接触抑制，体外细胞培养证明，正常细胞一旦生长繁殖到和邻近的细胞相互接触时，其分裂就自行停止，此即为接触抑制。例如，正常成纤维细胞在培养皿中生长时，细胞增殖和移行，沿着玻皿表面生长，直到形成一连续的单层细胞贴在玻皿表面，此时细胞的增殖和移行即变停止。但肿瘤细胞则不然，当生长形成单层细胞后，并不停止生长，细胞仍继续分裂和移行，相互堆积，形成若干层排列不规则的细胞层 (图 2-2)，这说明肿瘤细胞丧失了接触抑制和运动抑制，这是恶性肿瘤细胞能够无限制生长和在活体内侵蚀性生长的一个原因。

正常细胞生长的控制依赖于细胞的相互作用 (cellular interaction)，继而影响到相互作用细胞的表面膜。有大量的证明提示，肿瘤细胞的生长行为的改变是和胞膜发生的变化相关的。

细胞之间的相互作用控制生长的过程，可以分成以下 3 期：

(一) 识别 (recognition) 即一种细胞对另一种细胞的认识和鉴别。

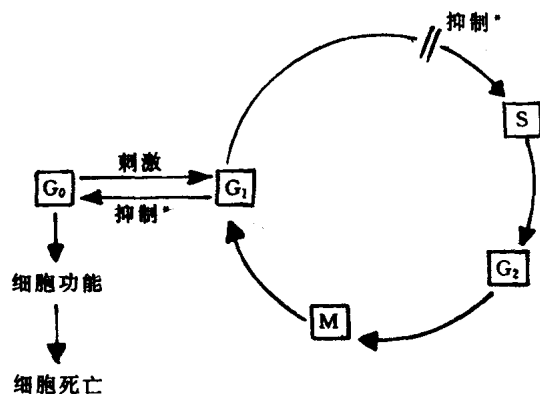


图 2-1 细胞周期

* 表示可溶性物质或接触抑制的作用点

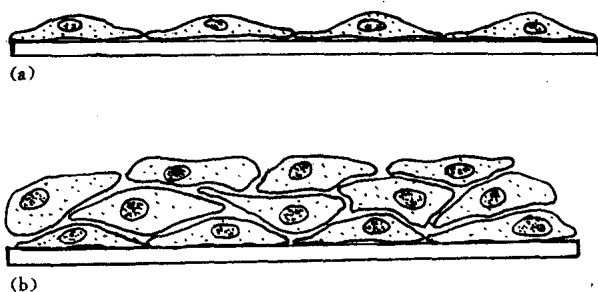


图 2-2 正常细胞(a)和肿瘤细胞(b)的生长模式
(a)正常细胞生长形成单层细胞 (b)形成多层的肿瘤细胞

相邻的细胞首先通过“识别”，以决定应不应该相互接触联系。细胞之间的“识别”，在用不同来源的细胞进行培养中确实是存在的，例如，将胚胎的肝细胞和肾细胞充分混合进行培养，这两种细胞最后能相互分开，肝细胞只和肝细胞结合在一起，而不会和肾细胞结合，肾细胞也只和肾细胞结合，有时甚至会形成特征性的结构，如肾小管。关于细胞之间相互识别的机理，现在认为细胞识别的部位是在细胞膜上的受体蛋白。细胞膜上有许多与外界某些物质相对应的受体，这种受体对该物质有特异的亲和力，因而可以通过认识、鉴别而与之结合。一种假说认为细胞膜上存在一种糖结合酶，称做糖基转移酶 (glycosyl-transferases)，能够识别相邻细胞的胞膜中糖蛋白上的糖基 (sugar residues)。细胞之间相互识别的特异性，即在于胞膜酶和表面糖基的一种特殊结合 (图 2—3)。对于肿瘤细胞来说，其表面的相互制约作用的降低，可能是由于胞膜上的特殊分子结构 (酶和糖基) 或是胞膜的一般改变的结果。

(二) 粘着 (cohesiveness) 是细胞之间的机械性和渗透性的联系，已知存在 3 种方式：

1. 机械性连接 (mechanical junction) 即在细胞之间的接触面上，一部分质膜形成特化的结构，将两个细胞连结在一起。如见于上皮细胞之间的桥粒 (desmosome)，又称粘着斑 (图 2—4a)，是一种纯粹的机械性连接结构，在电镜下是一种密电子物质架于细胞间的裂隙 (约 2000 Å) 上面。桥粒由一种纤维性蛋白质构成，能用胰蛋白酶消化而使细胞分离。

2. 紧密连接 (tight junction) 又称闭锁小带，是细胞之间密切连接的区域 (图 2—4b)，实际上是两个细胞的胞膜愈合在一起，因此细胞之间不存在空隙，其生理意义是形成完全不渗透的屏障，在一些需要有严格的物理性分隔的区域最明显，例如在脑血管的内皮细胞壁，有助于创造血脑屏障。

3. 缝隙连接 (gap junction) 又称缝管连接 (图 2—4c)，对细胞间的运输具有重要意义，其特点是能容许相邻细胞之间的胞质有一种物理性连接。这个结构是由一排小管或小孔组成，

跨过细胞间裂隙 (宽约 20 Å)，并穿过相邻细胞的胞膜。小管的直径约 15 Å，可以容许细胞间的低分子量的物质通过，包括固醇类激素、维生素、环核苷酸及代谢物等，但蛋白质和核酸不能通过。细胞间的通透小管已为细胞间荧光染料或放射性示踪标记物的物理性转移所证实，即将荧光染料注入单个细胞后，可见相邻细胞很快出现荧光 (图 2—5)。这种通透小管广泛存在于各种组织中，包括肝、肾、皮肤、膀胱、甲状腺等的上皮组织，唯一不存在的是骨骼、肌肉和神经系统。缝隙连接有一个特点，即在胞膜中并不永久存在，当细胞相互接触时即形成，细胞分离时就消失，胞膜又回复到不透状态。很明显，通透小管对于细胞生长和分化的调控具有重要意义。其作用是为大群细胞以至整个器官提供一个共同的内环境，调控子或信号分子能够通过这些小管迅速弥散。

在各种细胞间连接的形式中，缝隙连接对细胞的生长接触抑制具有直接关系。已经发现，肿瘤细胞缺乏胞膜间的通透小管，丧失了形成缝隙连接的能力，因为接触抑制需要有

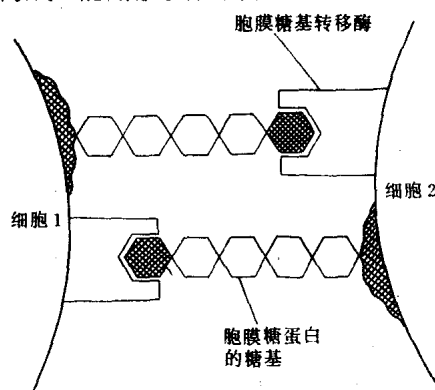


图 2—3 通过糖基转移酶的细胞相互作用假说

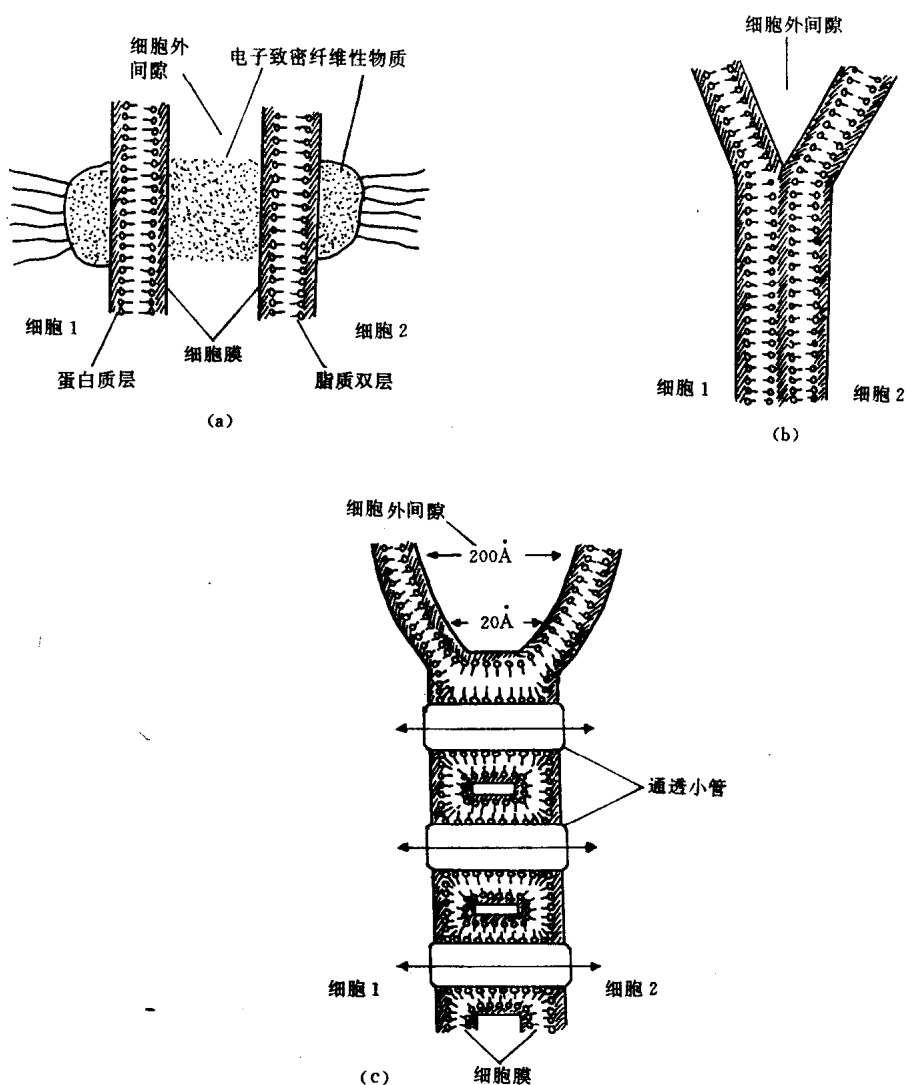


图 2—4 细胞间连接

(a) 桥粒 (b) 紧密连接 (c) 缝隙连接

通透小管的形成，肿瘤细胞丧失了这种运输能力，是造成肿瘤细胞丧失接触抑制而导致异常性生长的一个重要环节。

(三) 信号 (signals) 是指细胞之间“传递调控信号”，包括细胞的分裂、运动及代谢等信号。现在认为，环核苷酸是调控细胞分裂的一种细胞内的信使。因此，有丝分裂是和细胞内的环磷酸腺苷 (cAMP) 水平下降及环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平升高有联系的，cAMP 增高能够抑制细胞分裂。人们早已注意到肿瘤细胞的 cAMP 水平明显低于正常细胞，这是造成接触抑制丧失和无限分裂的一个重要原因。实验证明，在肿瘤细胞的培养基中添加 cAMP，可以促使肿瘤细胞回复到正常细胞的形态和生长方式。

综上所述，可以得出结论，肿瘤细胞丧失正常生长控制，就是细胞间相互作用的识别、粘着和信号三个环节中任何一个环节破坏的结果。

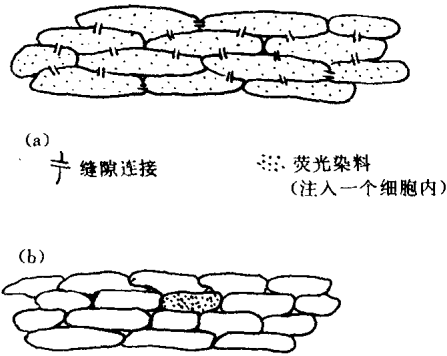


图 2-5 示正常细胞间的通透小管，
肿瘤细胞则缺乏

- (a) 正常细胞具有缝隙连接，能容许
荧光标记物在细胞之间通过
- (b) 肿瘤细胞缺乏通透小管，荧光染
料局限在注入的细胞里面

肿瘤细胞胞膜的另一个改变是糖蛋白对外源凝集素 (lectins) 的凝集性增强。每一种外源凝集素对一种特殊的糖都有一个高度特异的结合部位，细胞发生凝集作用是因为外源凝集素是二价分子，在结合了胞膜上的糖之后能够交叉连结细胞之故，其作用类似抗体的凝集作用。瘤细胞对外源凝集素凝集性增强，其机理可能是由于胞膜表面蛋白质的改变。已有实验证明，将正常细胞用微量胰蛋白酶处理以除去细胞表面的外蛋白质层（并不损伤细胞）之后，正常细胞即可被一种外源凝集素——麦胚凝集素 (WGA) 所凝集，而且暂时地丧失接触抑制和瘤细胞一样分裂。这种现象的产生，认为是由于胰蛋白酶破坏了细胞表面能够阻止与 WGA 结合的组分之故。从而提示，瘤细胞对外源凝集素的凝集性增强，可能是由于一些内源性的蛋白分解酶破坏了细胞表面蛋白质，造成瘤细胞的胞膜发生改变，因而导致凝集性增强和接触抑制的丧失。事实也已证明，在瘤细胞的体外培养中应用低剂量的蛋白酶抑制剂，能使生长中的瘤细胞恢复其接触抑制作用。前面已经讲过，很多种瘤细胞所含的溶酶体酶比正常细胞高，并释放蛋白分解酶到周围环境中。因此，可以认为瘤细胞胞膜的改变可能是内源性蛋白酶的作用所造成，引起接触抑制丧失和无限生长。

至于胞膜改变与细胞分裂之间的联系，可能是由细胞内环核苷酸水平的改变来完成的。前已提及，瘤细胞的 cAMP 水平明显低于正常细胞，而且添加 cAMP 可以使培养中的瘤细胞恢复其正常生长行为。此外，接触抑制的细胞经胰酶处理也会引起 cAMP 的下降以及细胞

二、肿瘤细胞膜改变

细胞膜在调控细胞分裂中起着一种核心作用，大量证据说明，胞膜的改变与肿瘤生长及丧失接触抑制有关，主要有两个方面。

一是瘤细胞的净负电荷增多。实验表明，瘤细胞的恶性程度和侵蚀性愈高，其电荷增量也愈大。在正常细胞表面均带负电荷，瘤细胞的负电荷增多是和胞膜糖蛋白中的 N-乙酸神经氨酸 (N-acetyl-neuraminic acid) 即唾液酸基的增加有关的。有实验证明，将恶性细胞先用神经氨酸酶 (neuraminidase) 处理后注入动物体内，诱发肿瘤的可能性比注入未经处理的恶性细胞小。高电荷细胞之间的静电排斥力比较高，因而促使细胞相互分离，造成粘着力和接触抑制的降低。

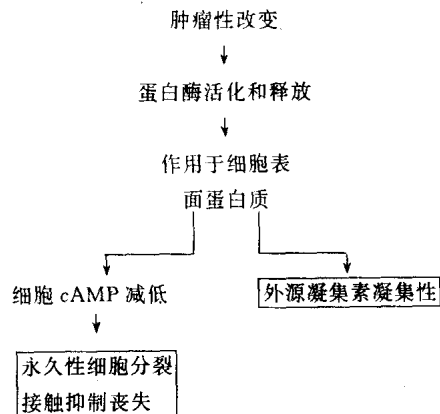


图 2-6 蛋白分解酶在肿瘤细胞膜
改变中可能起的作用

分裂和对外源凝集素的凝集性增强,但如在经胰酶处理的细胞培养中加入cAMP,就能够防止其分裂。因此,有理由可以把一种细胞内蛋白酶的活性作用与细胞膜的改变以及cAMP水平减少联系起来,以说明怎样造成对外源凝集素的凝集性增强和接触抑制丧失(图2—6)。

三、生长抑素

从瘤细胞在体外培养中观察到的接触抑制丧失,提示一种组织的生长是受到发生在胞膜上的相互作用所调控的,当其达到一个临界水平时,细胞就接受到一个信号,指令其停止细胞周期和不再进行分裂,这就是细胞生长的自稳机制,这种机制在瘤细胞则已经被破坏。不过,调控的形式不仅仅是由于细胞接触一种,已有证据表明,还存在一些可溶性物质,能够局部地和具有组织特异性地抑制细胞的分裂,生长抑素就是指这一类可溶性物质。生长抑素的作用方式和原理很简单:是由各种组织的细胞所产生,能够对组织或器官的增殖细胞产生负反馈抑制作用(图2—7)。因此,组织中的细胞数量愈多,产生的生长抑素也愈多,对分裂的抑制作用也愈大。组织的大小,就是由生长抑素产生的水平和分裂细胞对其抑制作用的敏感性而得到调控。

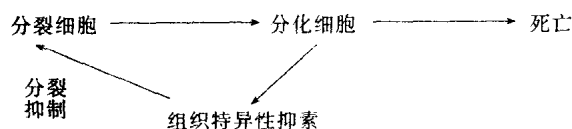


图 2—7 组织调控的负反馈作用

生长抑素是一种可溶性分裂抑制物,可以从组织中提取,例如“表皮抑素”就是从皮肤抽提物中获得的,在体外培养中可发现其对表皮细胞具有特异性(图2—8)。生长抑素有组织特异性,如表皮抑素只能对皮肤表皮组织起抑制作用,对肝细胞却不产生作用;但没有种的特异性,例如从猪皮肤提取的表皮抑素能够抑制小鼠表皮细胞的分裂。生长抑素的主要作用是使细胞周期停止在 G_1 期(即DNA合成之前),或 G_2 期(即DNA合成后期)。如以表皮为例:

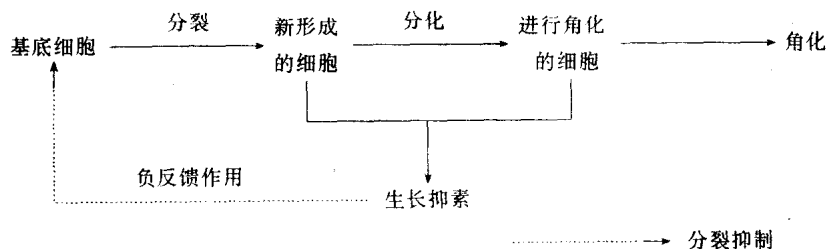


图 2—8 表皮抑素的负反馈作用

如上所述,生长抑素在细胞生长的反馈调控中起着重要作用,现已发现,瘤细胞虽能够产生其来源组织的生长抑素,并对这些抑素产生应答,但不如正常细胞对生长抑素抑制