

肝癌临床时间生物学

吴阶平题

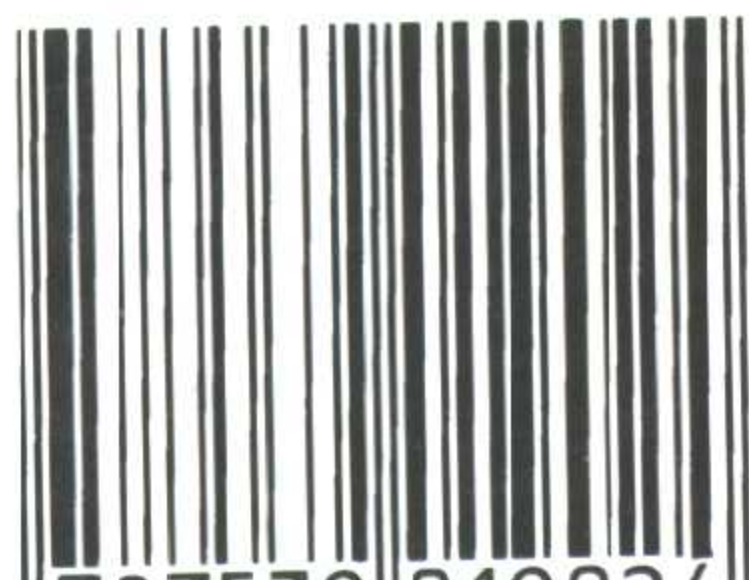


余万霖 编著

江西科学技术出版社

**CLINICAL
CHRONOBIOLOGY OF HEPATOCELLULAR
CARCINOMA**

ISBN 7-5390-1902-6



9 787539 019024 >

肝癌临床时间生物学

Clinical Chronobiology Of Hepatocellular Carcinoma

余万霰 编著

By Yu Wanxian

图书在版编目(CIP)数据

肝癌临床时间生物学/余万霁

—江西南昌:江西科学技术出版社

ISBN 7-5390-1902-6

I. 肝... II. 余万霁

III. 消化系肿瘤 IV. R735

国际互联网(Internet)地址:

[HTTP://WWW.NCU.EDU.CN:800/](http://WWW.NCU.EDU.CN:800/)

肝癌临床时间生物学

余万霁编著

出版发行 江西科学技术出版社

社址 南昌市新魏路 17 号

邮编:330002 电话:(0791)8513294 8513098

印刷 江西医学院印刷厂

经销 各地新华书店

开本 850mm×1168mm 1/32

字数 130 千字

印张 5.75

印数 2000 册

版次 2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 次印刷

书号 ISBN 7-5390-1902-6/R.457

定价 15.00 元

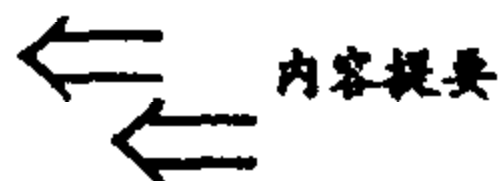
(赣科版图书凡属印装错误,可向出版社发行部或承印厂调换)

珍惜国家科学荣誉

立足原始创新研究

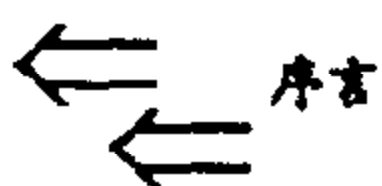
抓紧分秒时间工作

——作者自勉



内容提要

本书为国家及江西省自然科学基金资助研究项目——《肝癌临床时间生物学研究》成果专著,其系统地论述了肝癌临床时间生物学研究的理论依据,研究思路、目标、意义及系列研究成果,特别是论述了本项成果临床应用要点提示。可帮助临床医师掌握肝癌时间生物学知识,对肝癌临床表现产生警惕性时间概念,以抓住“时机”发现早期肝癌,也可为乙肝病毒感染者提供定期检查的科学时间。这项被专家鉴定认为是不需另外投资,即可提高早期肝癌发现率的成果,应通过成果专著发行的方式来进行临床推广工作。本书适于临床医师、科研人员乃至乙肝病毒感染者阅读。



序 言

肝癌威胁人类健康日益严重,如何从根本上解决肝癌早期诊断的技术问题及探明肝细胞癌基因发生异常表达的机理问题是人类最终战胜肝癌的二个主攻方向。人们普遍认为肝癌的发生过程是由于存在于感染肝细胞内的 HBV 诱发宿主细胞原癌基因活化或抑癌基因失活造成。按时间生物学等理论推测;这个“年复一年”过程的活动具有近年生物周期特征。余万霰课题组依据这一理论推测进行的肝癌时间生物学研究分二步走,第一步进行肝癌临床时间生物学研究,揭示肝癌临床时间生物学特征并初步证实它是否由机体内源遗传性节律机制调控,找到肝癌临床易表现期及临床检测敏感期,为临床医师提供一个警惕肝癌的时间概念。从而抓住“有利时机”,提高肝癌早期发现率。第二步,在掌握第一步研究结果及相关参数的基础上,进行相关肝细胞癌基因表达的时间程序与 HBV-DNA 活性节律特征之间关系的研究,从而寻找 HBV 感染者进行周期性监控及对肝癌早期预言性检测技术。如果这项技术可以在临床上应用,无疑对于提高肝癌早期发现水平具有重大意义。

根据国家权威科技情报部门提供的科学查新检索报告,目前国内尚无学者报告了这一研究方向的工作,而余万霰课题组则于 1994 年在国家自然科学基金资助下开始了这一研究方向的第一步工作,如今已取得重要成果,在他们国内外首先掌握了肝癌临床近年生物周期的系列节律参数,并通过对不同经纬度地区数据对照,初步认定其受到机体内源遗传性节律机制的调控,其重要的科学意义是,为进一步揭示肝细胞癌相关基因表达的时间程序(肝细胞基因发生异常表达的关键性机理之一),开拓了重要的研究思路,为探索肝癌早期预言性检测技术的可行性完成了重要的前瞻性研究工作。此外,还揭示了肝癌临床易表现期、临床检测敏感期

及早期肝癌普查或筛检最佳期,对提高肝癌早期发现率具有重要的临床实用意义,是一项不需另外投资则可提高肝癌早期诊断率的好成果,应在临床上广泛推广应用,本书的完成也是推广应用这项成果的主要工作之一。

目前,时间生物学(Chronobiology)的前沿研究,正在为新世纪人类对疾病的控制引导出令人振奋的研究方向,美国等西方国家科学家正在对一些危害人类健康极大的疾病,在掌握临床节律相关参数的基础上;进一步探明控制这些疾病的基因编码时间程序,旨在应用分子生物学技术对这些疾病的潜伏期可进行周期性监控及病变早期进行预言性(Predictive)检测。这个研究方向被西方科学家认为是针对《人类基因组计划》的超前性工作,据文献检索,目前尚未涉及到乙肝病毒感染并肝癌的问题。令人欣慰的是,1999年国家自然科学基金委员会已批准了余万霖课题组的第二步研究计划——探索肝癌相关基因表达的“时间程序”,从而可对乙肝病毒感染者进行周期性监控及早期肝癌可进行预言性检测可行性研究课题。显然,在这个研究方向上他们的工作已先于美国等西方科学家。我们希望该课题组全体同志百倍珍惜国家的科学荣誉,瞄准当今世界生命科学的最前沿进行创新性研究,抓紧分秒时间发奋地工作,尽快保质保量完成国家自然科学基金委员会下达的第二步研究计划,力争使我国在这个研究领域处于绝对国际领先水平。

《肝癌临床时间生物学》一书克服了“长篇大论”的缺点,以简短的篇幅、简洁扼要的内容。从理论上系统的论述了肝癌时间生物学的理论依据,研究结果以及帮助临床医师提高肝癌早期发现率的意义。读者只需要化去较短的时间则可较为透彻了解其内容,并深层次的掌握肝癌临床时间生物学特征,对肝癌的警惕产生一个时间概念,“抓住时机”发现早期肝癌。

中国时间生物学会(筹)理事长 薛振南教授

2000年5月30日于华西医科大学

前 言

目前,国家施实的科学创新策略正在推动我国科学水平大步赶超世界领先的西方国家,尤其鼓励科学家选题研究在基础研究阶段就实施创新,即所谓原始创新。肝癌是医学研究领域里重大课题之一,对人类健康构成的威胁日益严重。相关领域的科学家们为之付出巨大努力后终于获得共识,从根本上解决肝癌早期发现的技术问题和探明 HBV 导致肝细胞癌基因异常表达的机理是人类最终征服肝癌的二个主攻方向,要找到突破点,必须借鉴已取得成果的基础上,从边缘学科、交叉学科去寻找原始创新的研究思路。

本项目研究思路是根据现代生命科学领域里新兴的边缘学科——时间生物学(Chronobiology)理论。探索肝细胞癌变及演进生长过程的近年生物节律(Circannual biological rhythm)特征及其机理。设法寻找到其临床检测的敏感期来探索肝癌早期发现的新方法或新技术,进而探索对肝癌高危人群进行周期性监控及早期肝癌预言性(Predictive)检测技术,这项技术一旦在临床上应用则有望在根本上解决肝癌早期发现的技术问题,而早期肝癌的治疗效果已日趋见好。此外,还根据肝癌生长临床生物周期模式相关参数对 HBV 导致肝细胞相关癌基因发生异常表达的“时间程序”问题进行实验研究。从理论上讲,抑癌基因(抑制细胞分裂功能)和原癌基因(促使细胞分裂功能)的动态平衡的关键制约机制是各自表达具有严格的时间程序,现已基本证实这种严格的时间程序是由细胞生物钟(自主振荡子功能)所调控。按照这个研究方向,本课题组计划分二步走:第一步探明肝癌临床时间生物学特征,特别是

设法计算肝癌恶性生长年生物周期模式,获取相关参数后再进行第二步工作,探索 HBV 感染周期性监控及肝癌早期预言性检测技术的可行性及肝细胞癌变若干基因表达的“时间程序”问题。

第一步工作于 1994 年获国家自然科学基金资助(课题名:“肝癌症状易感,生长特征的时间生物学研究”批准号 39360030),1993 年获江西省自然科学基金资助(课题名:“肝癌 CT 征象时间生物学研究”批准号 9278),二个项目并题为:“肝癌临床时间生物学研究”,经过数年工作已取得以下成果:

1. 在国家肿瘤防治办公室绘制的中国肝癌标化死亡率地理分布图引导下,在国内选择三个不同经纬度地区采样,用余弦法(国际上普遍采用的时间生物学数据处理方法)对近 5 万个肝癌症状的初发时间(月份)、生化与放免、影像等数据进行了多角度、多步骤的时序计算,详实的计算出肝癌临床时间生物学特征的系列参数,并通过三个不同经纬度地区资料对照分析,可除外气候因素导致的肝癌临床表现的季节性差异,而可初步认定是由机体内源遗传性节律机制所调控。

对肝癌 CT 扫描征象进行量化并结合其他 CT 参数计算出肝癌恶性生长生物周期模式。

计算出肝癌并 HBV 感染的近年周期节律参数。

上述数据与结论为进一步研究肝癌早期预言性检测技术及肝癌细胞若干基因表达“时间程序”问题提供了可行性依据,并以开拓性的思想设计了第二步工作的实验研究技术路线。

2. 通过大量数据计算,确定肝癌临床易表现期,早期肝癌影像易显示期和血清生化及放免检测敏感期在 4~7 月份,早期在 4~5 月中旬,经数家医院验证,在这个期间,对肝癌高危患者加强检测,有助于提高肝癌早期发现率。此外还计算出肝癌早期普查或筛查的最佳期在 4 月上旬。

本研究系列成果先后收到国际 21 届(加拿大开)、22 届(意大

利开)时间生物学学术年会、国际 18 届时间药理和时间治疗学术会议(美国开)、国际 17 届癌症大会(巴西开)及中华医学会系列学术会议上报告与交流的邀请,在《中华肿瘤杂志》等国家核心刊物及其他刊物上发表论文 15 篇。

根据上海科学技术情报研究所(国家一级科技咨询、查新单位)提供的成果查新检索证明:“本研究所取得的一系列成果,所提出的观点,国内外均无报道,据分析,达到国际先进水平”。提示本书所提出的一系列理论观点在国内外应属鲜知,可谓原始创新工作。

1999 年 12 月,江西省科学技术委员会组织全国相关领域专家(邀请了数位院士参加)对本成果进行鉴定,鉴定意见:“该项目属于当代国际生命科学前沿研究,整体思路具有创新性、计算方法先进、采样点区域跨度大、数据量和工作量大,研究结论可信,该研究系列成果国内外未见报道,填补了国内外相应领域研究空白,达到国际先进水平。该项成果不需另外投资即可提高肝癌早期发现率或减少肝癌误诊时间,建议在全国范围内推广应用”。

根据成果鉴定专家建议:本项成果推广应用的最好方式是完成一本成果专著,在理论上对肝癌临床时间生物学特征进行系统总结,面向广大临床医师发行,以帮助广大临床医师对肝癌产生一个警惕性时间概念,从而“抓住时机”提高早期肝癌的发现率。在江西省科学技术出版社的大力帮助下,《肝癌临床时间生物学》一书终于与广大临床医师见面,我们相信,科研成果以专著形式公开发行,是科技成果推广工作的一新思路,可望在短期内产生较好社会效益。

我国德高望重的老一辈医学科学家,全国人大常委会副委员长吴阶平院士亲自为本书题写书名,极大的鼓舞了我们课题组全体同志。我们决心在今后的工作中加倍珍惜国家的科学荣誉,抓紧分秒时间发奋工作,以更大的成绩来回报祖国、回报人民。

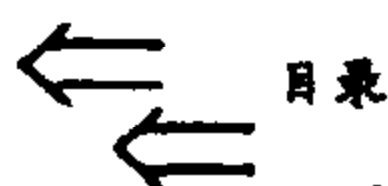
本项研究数据处理的余弦法软件,由美国明尼苏达大学时间生物学区研究室 Franz Halberg 教授和在该室的中国访问学者—华西医科大学王正荣教授共同建立,王正荣教授始终协助本研究的数据处理工作,谨致深切谢意!

中国时间生物学会(筹)理事长、我国时间生物学领域的学术带头人,华西医科大学薛振南教授一直在指导本项目研究工作,为本书审核并作序,谨致深切谢意!

本项研究工作得到国家肝癌高发现场重要研究基地——江苏省启东市肝癌研究所的大力支持,还得到了吉林省通化市人民医院、通化市中心医院、解放军 206 医院的大力支持,谨致深切谢意!

江西科学技术出版社辜翔编辑以严谨的科学工作作风对本书进行编辑工作,付出了大量心血,在此特表深切谢意!

余万骥



目 录

序言	(1)
前言	(1)
第一章 有关时间生物学	(1)
第一节 生物节律形成与种类	(1)
第二节 生物节律的遗传性	(4)
第三节 视交叉上核形态学与生理学	(5)
第四节 细胞生物钟	(6)
第五节 时间流行病学研究原理	(8)
第六节 机体稳态概念再认识	(10)
第七节 时间医学分支介绍	(13)
第八节 时间生物学的临床应用简介	(15)
第九节 时间生物学研究数据处理主要方法介绍	(17)
第十节 时间生物学研究的采样技术要求	(21)
第十一节 时间生物学常见术语简解	(22)
第二章 有关肝癌流行病学特征及中国肝癌死亡率地理分布	(26)
第一节 中国 <u>HBV</u> 流行概况及规律	(26)
第二节 肝癌流行病学特征	(29)
第三节 中国肝癌死亡率地理分布	(30)
第三章 肝癌时间生物学研究相关理论依据及假设 ...	(36)

第一节	机体机能活动的近年节律	(36)
第二节	机体机能活动的近年节律机制	(39)
一、	机体机能活动近年节律的自律性	(39)
二、	机体与环境近年节律的同步机制形成	(40)
第三节	有关临床免疫时间生物学研究	(40)
一、	细胞免疫的生物节律研究	(40)
二、	体液免疫因子的生物节律研究	(41)
三、	免疫应答的生物节律研究	(41)
四、	<u>HBV 免疫复合物的节律机制</u>	(42)
第四节	肝脏酶活性的生物节律	(43)
第五节	癌基因表达的时间程序与细胞生物钟	(45)
第六节	肝细胞癌变及演进近年生物周期模式的分子 病理机制假设	(47)
第七节	肝癌临床时间生物学特征形成机制假设	(48)
一、	肝癌症状易感形成近年周期差异	(49)
二、	肝癌相关的临床血清生化、放免检测项目可能具 有近年周期特征的敏感期	(49)
三、	肝癌早期影像可能存在易显示期	(50)
第四章	肝癌时间生物学研究目标及意义	(51)
第一节	探索肝癌临床时间生物学特征	(51)
第二节	根据不同经纬度数据来认识肝癌临床周期特征 是否受到遗传性节律机制调控	(52)
第三节	从临床检测生物节律参数入手来探索肝癌若干 基因表达的时间特征	(53)
第四节	在理论上认识早期肝癌预言性检测技术的 可行性	(54)
第五节	寻找 HBV 感染周期性监控技术	(56)
第六节	寻找 HBV 疫苗接种的最佳期	(56)

第七节 寻找肝癌高危人群最佳筛检期或最佳普查期	(57)
第五章 三个不同经纬度数据证实肝癌存在临床近年周期特征,并初步认识到其由机体内源遗传性节律机制调控	(58)
第一节 研究意义	(58)
第二节 采样地点选择	(60)
第三节 采样概况	(61)
第四节 研究列项	(62)
第五节 数据处理方法	(63)
一、采样时刻的确定	(63)
二、确定年为周期	(63)
三、确定月份为年周期观察点	(63)
四、数据输入方法	(63)
五、数据处理	(64)
六、数据补充处理	(64)
第六节 数据处理结果	(64)
第七节 数据分析及研究结论	(66)
第六章 三个不同经纬度地区肝癌初发症状近年节律特征对照	(68)
第一节 有关肝癌临床症状问题	(68)
第二节 三个不同经纬度地区肝癌初发症状近年节律对照	(69)
第三节 三个不同经纬度地区慢性活动性乙型肝炎、肝硬化并肝癌初发症状近年周期特征对照	(71)
第四节 二组病例肝癌症状表现的对照分析	(72)
第五节 肝癌症状易感年周期特征与癌块生长部位之间的关系	(73)

第六节 小结	(74)
第七章 肝癌血清生化、放免检测的敏感期	(76)
第一节 肿瘤细胞的生物化学性质	(76)
一、肿瘤恶性增殖的生物化学基础	(76)
二、肿瘤细胞分化失常的生物化学	(78)
三、肿瘤细胞膜的变化与肿瘤增长和转移的生化特征	(79)
第二节 肝癌血清标志物检测一年中可能存在敏感期的机制假设	(80)
第三节 本项目有关三个不同经纬度地区肝癌血清标志物检测近年节律特征的对照研究	(81)
一、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)	(83)
二、 γ -谷胺酰转肽酶(γ -Glutamyl transpeptidase γ -GT)	(84)
三、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen CEA)	(85)
四、血清铁蛋白(Serum ferritin, SF)	(85)
五、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase AKP)	(86)
六、谷丙转氨酶(Glutamic-pyruvic transaminase GPT)	(87)
第四节 小结	(87)
第八章 肝癌早期影像易显示期	(89)
第一节 肝癌早期生长时段“相对长”是肝癌早期影像存在易显示期的主要理论依据	(89)
第二节 肝癌早期影像易显示期的研究	(90)
一、资料来源	(91)
二、数据处理方法	(91)
三、结果	(92)
四、结论	(92)

第三节	开拓肝癌早期影像研究的新思路	(93)
一、应用时间生物学理论与方法开拓肝癌早期影像研究的思路.....		(93)
二、肝癌早期影像研究最终将与分子生物学技术相结合		(94)
第九章	肝癌高危人群中寻找肝癌早期普查或筛查的最佳日期	(96)
第一节	肝癌高危人群中寻找肝癌早期普查或筛查最佳日期的意义	(96)
第二节	肝癌早期普查或筛查存在最佳日期的时间生物学理论依据	(97)
第三节	本项目研究有关肝癌早期普查或筛查最佳日期的依据	(99)
第四节	本项目研究数据计算:4月上旬应是肝癌早期普查或筛查的最佳日期	(100)
第十章	肝癌与乙肝病毒感染的时间生物学特征	(102)
第一节	研究意义	(102)
第二节	有关HBV慢性感染机制	(104)
一、HBV分子病毒学简述		(104)
二、HBV感染慢性化及肝细胞损害机制		(105)
第三节	HBV感染的致癌机理	(107)
一、存在于肝细胞中的HBV基因		(107)
二、X蛋白的转录调节机制		(108)
三、P53基因对X基因功能拮抗		(109)
第四节	肝细胞癌变与细胞周期蛋白	(109)
第五节	有关HBV感染与肝细胞癌变可能具有近年生物周期特征的理论依据	(110)
一、机体的“预言性稳态”机制		(110)