

肿瘤研究

前沿

第12卷

樊代明 主编



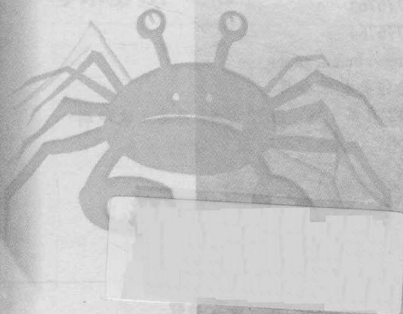
第四军医大学出版社

肿瘤研究

前沿

第12卷

樊代明 主编



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12卷。全书分为10章,介绍了胃癌的研究进展, MicroRNA、SIRT1 等与肿瘤的关系,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12卷 / 樊代明主编. —西安:
第四军医大学出版社, 2013.1

ISBN 978 - 7 - 5662 - 0303 - 8

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(2013)第 011149 号

肿瘤研究前沿(第12卷)

主 编	樊代明
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.sn.cn
印 刷	西安永惠印务有限公司
版 次	2012年12月第1版 2012年12月第1次印刷
开 本	850×1168 1/32
印 张	8
字 数	170千字
书 号	ISBN 978-7-5662-0303-8/R·1164
定 价	50.00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)

王 颖 王红红 王思萌 田启飞

朱财林 任 贵 汤善宏 李 凯

时永全 张永国 张志勇 范红伟

聂勇战 顾 勇 柴 娜 徐光辉

高柳村 龚太乾 樊代明

学术秘书：杨志平

主 编 简 介



樊代明，消化病学专家。中国工程院院士、副院长，第四军医大学校长，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，国家教育部长江学者奖励计划特聘教授，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。目前担任中华消化学会主任委员、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等学术职务，2013年亚太消化大会暨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 Disease* 的副主编，*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 等5本国际杂志的编委。

长期从事消化系疾病的临床和基础研究工作，特别是在胃癌的研究中做出突出成绩，先后承担国家“863”“973”、攻关项目、重大新药创制、自然科学基金等课题，是首批国家优秀中青年人才专项基金及国家杰出青年基金的获得者，首批创新研究群体学术带头人。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7项，国家新药证书1项，

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。主编专著15本，包括教育部面向21世纪教材《内科学》、12卷《肿瘤研究前沿》等。在国外杂志发表论文372篇，包括 *Nat Clin Pract Oncol*、*Lancet*、*JAMA*、*Ann Intern Med*、*Hepatology*、*Gut*、*Plos Genet*、*Ann Surg*、*J Hepatol*、*Faseb J*、*Clin Cancer Res*、*J Biol Chem* 等，最高影响因子达38分。应邀在 *J Gastroenterol Hepatol* 等国际专业杂志作特邀综述14篇。培养博士、硕士研究生共138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

浅议肿瘤本质	(1)
--------------	-------

第一章 胃癌多药耐药相关蛋白的糖基化与磷酸化	(7)
------------------------------	-------

一、蛋白异常糖基化与肿瘤	(7)
二、蛋白糖基化改变与肿瘤耐药	(14)
三、蛋白磷酸化与肿瘤	(16)
四、糖蛋白组和磷酸蛋白组研究技术现状	(18)
五、胃癌多药耐药相关蛋白糖基化及磷酸化研究	(21)
参考文献	(24)

第二章 胃癌分子标志物研究进展	(30)
-----------------------	--------

一、肿瘤分子标志物的现状	(30)
二、胃癌相关抗原 MGd1 - Ag 的发现与研究进展	(40)
参考文献	(45)

第三章 胃腺癌血清代谢组学研究进展	(52)
-------------------------	--------

一、代谢组学概况	(52)
二、代谢组学在恶性肿瘤中的应用	(66)

参考文献	(78)
------------	--------

第四章 SIRT1 在胃癌恶性生物学表型中的作用和

机制	(87)
----------	--------

一、去乙酰化和去乙酰化酶	(88)
--------------------	--------

二、SIRT1	(90)
---------------	--------

三、SIRT1 与肿瘤	(99)
-------------------	--------

参考文献	(106)
------------	---------

第五章 LncRNA 与肿瘤的恶性生物学行为

一、LncRNAs 的发现及定义	(116)
------------------------	---------

二、LncRNAs 的基因起源	(117)
-----------------------	---------

三、LncRNAs 的分类	(118)
---------------------	---------

四、LncRNAs 的表达特征	(119)
-----------------------	---------

五、LncRNAs 的功能	(119)
---------------------	---------

六、LncRNAs 的作用机制	(128)
-----------------------	---------

七、LncRNAs 与人类疾病	(130)
-----------------------	---------

八、LncRNAs 与恶性肿瘤	(130)
-----------------------	---------

九、展望	(133)
------------	---------

参考文献	(134)
------------	---------

第六章 MicroRNA 在 EMT 相关肿瘤转移中的作用

和机制	(143)
-----------	---------

一、肿瘤转移过程	(144)
----------------	---------

二、上皮间质转化(EMT)	(146)
---------------------	---------

三、EMT 与肿瘤转移的关系	(147)
四、MicroRNAs	(149)
五、MiRNA 与肿瘤	(149)
六、MiRNA 与肿瘤转移	(151)
七、MiRNA 与肿瘤 EMT	(153)
八、前景与展望	(155)
参考文献	(156)

第七章 MicroRNA 在肝癌中的作用机制及应用

.....	(163)
一、肝癌流行病学现状	(163)
二、MicroRNA 分子	(164)
三、MiRNAs 在肿瘤中的功能研究	(164)
四、MiRNAs 用于肿瘤靶向治疗的理论依据	(166)
五、MiRNAs 治疗面临的挑战	(167)
六、肝癌中 MiRNAs 的表达	(169)
七、肝细胞癌中 MiRNAs 改变的机制	(170)
八、MiRNAs 作为肝细胞癌诊断、预后及治疗的新靶点	(174)
参考文献	(176)

第八章 转录因子 CUTL1 研究进展

一、CUTL1 的结构、基因表达和调节	(182)
二、CUTL1 在发育中的作用	(187)
三、CUTL1 与肿瘤	(191)

四、展望	(194)
参考文献	(195)

第九章 Twist 核定位促进食管鳞癌淋巴转移的

作用和机制	(200)
一、肿瘤微环境与肿瘤血管淋巴管的生成	(201)
二、VEGF 与肿瘤的发生、发展	(202)
三、Twist 与肿瘤的发生、发展	(204)
四、Twist 在食管癌转移中作用与机制初步研究	(206)
参考文献	(208)

第十章 补体系统在肿瘤免疫治疗中的作用

一、补体系统的组成	(214)
二、补体系统的生物学功能	(215)
三、补体激活的调节机制	(217)
四、补体系统与肿瘤	(224)
参考文献	(232)

再议肿瘤本质

缩略词表

浅议肿瘤本质

人类恶性肿瘤,由于其泛发性,各年龄组全覆盖,耗资巨大,难治性甚至不治性,已成为百年来攻而不克的世界难题。近一百年来,人类一直没有停止过对肿瘤的研究。其中最突出的有四部分人做了三部分工作。一部分人刨根究底探寻肿瘤的真正病因或发生机制;一部分人想方设法寻求肿瘤的预警或早诊技术;一部分人不遗余力找寻肿瘤的根治方法;还有一部分人甚至样样都干,挖空心思、穷其所资、穷其所力、穷其所有,欲置肿瘤于死地而后快。这场百年不停且越发起劲,可歌可泣的抗癌大战,可以说是自人类发展以来最为长久、最为投入、最为广泛、最为壮烈的一场全民战争。然而,结果如何呢?据统计,世界恶性肿瘤的发病率和死亡率不但没有明显下降,有好几个肿瘤反而出现明显上升。

回顾一百年肿瘤研究的主要目的,其实大家异曲同工,都是集中在寻找患癌的 evidence 或称肿瘤标志物上。由于工作目的不同,追求的层次也不一样。比如,临床医生在病人体内找肿块,病理医生在组织中找癌细胞,检验医生在体液中找肿瘤分子,分子生物学工作者在肿瘤细胞中找癌基因。虽然所从的角度不同,所从的层次不同,但各自的根本目的都一样,都想找到肿瘤的 evidence 或称标志物,以阐明或证明肿瘤的真谛或本质。

肿瘤是否存在分子水平的标志物,这个问题一直悬而未决。看来必须有两种回答。第一种回答是,肿瘤具有这种标志物,但我们至今还没有找到,或者由于技术缺陷,或者由于策略不对。第二种回答是,肿瘤根本就没有我们想寻找的那种理想的标志

物,它是全身在衰老过程中生理调节异常的一种必然表现。

关于第一种回答,即肿瘤有理想标志物,这是多数人或者一代又一代的研究者深信不疑且为此奉献或奋斗了一生的课题。从哲学层面讲,任何事物如果独立存在,必然有自己的本质特征,或是物理的,或是化学的。肿瘤从一个层面上讲,它有别于正常组织细胞的形态及功能,细究很可能有其分子水平上的特征。与正常细胞相比,严格地说,与正常增生的细胞相比,肿瘤细胞具有无限增殖、凋亡剧减、分化不全、主动转移、抵御杀伤等特点。但是,这些特点又不是肿瘤细胞特有的,与正常增生的细胞具有交叉,只是程度不同而已。这些特征,或者说构成这些特征的不同分子就难以成为肿瘤准确诊断和根本治疗的理想靶标。近一百年来,人类几乎对人体所有肿瘤进行过全面找寻,确也找到 CEA、AFP、CA19-9、CA12-5、PSA 等几个肿瘤标志物,但此后再也未在其他肿瘤找到相应的标志物。事实上,即便是上述标志物,用到临床诊断并不十分理想,甚至是很不理想,要不阳性率低,要不特异性不强,要不二者兼之。肿瘤标志物的表达随肿瘤的组织类型及生长时段而变化。在同一病例的癌组织上,或同一组织的不同视野上,肿瘤抗原的表达与否及其含量都有相当大的差别。甚至于来源于同一克隆的癌细胞系在不同培养时段,肿瘤抗原的表达与否和含量都有显著差别。有的肿瘤原发阶段有抗原表达,但经化疗或其他治疗后则抗原消失,反之亦然。这些现象说明,肿瘤标志物的表达不是恒定而一成不变的,它只是一个阶段或一个细胞种群的瞬时表现,因此,不一定是肿瘤的根本实质。

既然不同的研究组用不同方法在同一种肿瘤,或同一个研究组用同一种方法在不同的肿瘤上的研究最终得到的标志物千差万别,那么,不同研究组用不同的方法研究不同的肿瘤,得出的就是海量数据和结果,根本无法集中分析得出结论。这就是为什么现在文献上报导了成千上万个肿瘤标志物,实际没有几个可用的

根本原因。公说公有理,婆说婆有理,关键要看儿子媳妇能否生出孩子来。事实上,这些浩如烟海的肿瘤标志物,既不能代表人体整个肿瘤的根本特征,也不能代表某个系统肿瘤的根本特征,甚至连一个肿瘤的根本特征都代表不了。它或许只能代表某个人的癌组织中某个细胞群体中处于某个生长增殖时段的某些特征。细胞癌变是由分子决定的,但不是由某个单一分子决定的。我们在癌细胞上已经发现的那么多分子,绝大部分是属于生理状况下管控增殖、凋亡、分化或运动等正常功能的分子。我们要把与癌变相关的分子(carcinogenesis associated molecules)找出来。但这类分子太多太多,有的与癌直接相关,多数却为间接相关,有的处于上游调控,有的处于下游应答。就调控作用来讲,最好选上游的起起始或决定作用的;就效应作用来讲,最好选下游的起效应或直接作用的。如将二者结合起来就是起关键作用的分子,即癌变相关的关键分子(carcinogenesis associated key molecules)。正如前述,细胞癌变是一个复杂的过程,不是由一个单一分子操纵完成的。它可涉及多个分子甚至是大量分子,大哥不在二哥在,大姐不行二姐行;它可涉及多个信号途径,东方不亮西方亮,这条不通那条通。每一途径又涉及多个分子。在这些分子中,其作用是动态发展的,有的是起始作用,有的是主要作用,有的开始起始后成伴随,有的作用开始是主要后成次要。同样的癌细胞有的可以从某一条信号途径全面启动增殖,有的可以从另一条途径启动增殖。这样多个分子多条途径共同构成了一个网络,由网络促成一个事件(event)。多个事件(events)共同促成了癌细胞无限增殖、凋亡减少、分化失调、主动转移和抗击杀伤的特征,这个事件我们可以称为癌变相关关键分子事件(carcinogenesis associated key molecules events,CAKMEs)。在这个事件中,任何分子即使是关键分子都是单一的、孤独的,都具有局限性。它代表的只能是某个个体某些细胞某个时段的变化。只有抓住了整个事件,

才能真正阐明癌变机制,才能真正设计有效的治疗方法,才能将其中关键的几个分子(而不是单一分子)组成一个鸡尾酒式标志物群,研制成功理想的覆盖面广、阳性率高且特异性强的预警或临床的诊断方法。

关于第二种回答,即肿瘤根本就没有理想的标志物,它是人体生命过程的必然阶段,是人体局部“返老还童”的一种全身性疾病,或者说是一种整体调控失常的局部表现。局部肿瘤的表现千差万别是由全身调控失常的种类决定的,局部肿瘤的表现速度是由全身调控失常的程度决定的。

1. 肿瘤是人体生命过程的必然阶段

世界万物,有生必然有死。生命的终结形式就是死亡,就像一艘远行航母的核反应堆,核子反应结束,生命就停止。人的生命,说到底是在增生与凋亡之间的平衡来保证的。胚胎时期是增生 $>$ 凋亡,于是形成胎儿;成长时增生 $>$ 凋亡,形成个体;二者平衡保持个体,比如成人;若增生 $<$ 凋亡就衰老,更加失衡时就死亡。针对衰老,人体总是在搏击,最重要的形式就是细胞的增生功能加强,不是全身的就是局部的。全身不行就局部,局部的增生就是肿瘤,从这个意义上讲,一个人如果能活到120~150岁且不因其他病症或外伤死亡,那他一定会有肿瘤发生,不在这里就在那里。就一个局部来说,增生与凋亡平衡,局部就保持平整光滑;假如增生 $<$ 凋亡,就出现局部萎缩,甚至溃疡;增生 $>$ 凋亡就形成息肉,更有甚者就长成肿瘤。为何老年人的肿瘤越来越多?这是因为老年个体全身衰老,机体启动新生机制,促发局部增生的结果;为何老年人各种肿瘤都有发生,这是因为老年人启动各个器官的增生机制,共同抗击衰老的结果。这种新生机制很像胚胎时期的表现,就跟母体在子宫长了一个个体一样,肿瘤病人在不同器官也可以长出一个个体,所不同的是母体长的个体在子宫我们称之为胎儿,肿瘤病人在不同器官长的个体我们称之为肿

瘤。癌细胞与胚胎细胞都能不断增生,所不同的是十个月后,胚胎细胞可控,产生了一个新生命,离开了母体;而癌细胞的生长不可控,留在体内破坏或夺去了母体的生命。因此,肿瘤组织的很多生物学特性都与胚胎细胞相似,多数肿瘤标志物在癌与胚胎都是同时阳性。有人说癌块是成体细胞突变形成的胎儿。从这个意义上讲,癌症病人的局部增生是否是人体通过在局部抗击衰老,争取“返老还童”的全身过程呢?因此,了解胚胎发生学的知识及奥妙,无疑对认识肿瘤有极大帮助。

2. 肿瘤是整体调控失常的全身性疾病

对一个具体的癌症病人,不同的人对其本质特性看法是不一样的。有的医务工作者认为,“癌症病人”是“人长了癌症”,外科医生认为是人长了癌块;病理医生认为是人长了癌细胞;分子生物学工作者认为是人“长了”癌基因,这种思维方式把落脚点放到了癌这个局部。而另一部分医务人员(如中医)认为,“癌症病人”是“长了癌块的人”,这种思维把落脚点放到了病人的全身,因为即便是长同一样癌的人,其结局也是大相径庭的。注重局部的人认为癌是根本,是局部影响了全身,而注重全身的人认为整体是根本,是整体影响了局部。当人体个体形成以后,成人的多数组织细胞不再增生,仅维持正常的形态及功能。但人体也有某些部分,如皮肤、胃肠道、血液、骨髓、精液等组织或细胞依然在增生,每天形成大约 30 亿个新生细胞,以补充这些器官细胞的凋亡。这个过程无疑是受到全身调控的。此外,无论是炎症、伤口、切口都是由这种正常调控来完成局部修复的,但这种生理性的再生修复过程是有限的,到了一定程度就自动结束、自行控制、自然停止。但是,如果一种增生的过程启动后不能自限而停止,就会在局部形成肿瘤。临床上经常看到有的病人肿瘤已完全切除干净,但因全身促增生机制依然存在,还可在原位促发再长出一个肿瘤,这就是我们误认为的“复发”;如果原位器官我们完全切掉,

局部已无处可长肿瘤,那全身调控机制还可促发别的部位长出相应肿瘤,这就是我们误认为的“转移”。我们误认为的这种“复发”和“转移”,尽管不是全部病例都是如此,至少是有一部分病例是这样。野火烧不尽,春风吹又生。过去我们太强调“野火”的作用,今天我们可能应该更重视“春风”了。个体的这种全身调节机制目前尚不清楚,可能涉及神经、内分泌、免疫等。这就可以解释好多人身心平衡失调时如精神打击、晋升受阻、高考失利、营养不良、免疫受抑、用药不当时,特别易患癌症,就是这个道理。

如果我们把第一种回答和第二种回答结合进来成为第三种回答,可能就会成为肿瘤研究的答案,即癌症是一种全身性疾病,是整体调节失常促发局部某种癌变关键分子事件(CAKMEs)的恶果。这种恶果又反作用于整体,形成恶性循环,最后置人于死地。因此研究肿瘤既要探索器官局部的CAKMEs,又要探索癌症患者整体调控的改变,并将二者密切联系,才能得出满意的结果。

(樊代明)