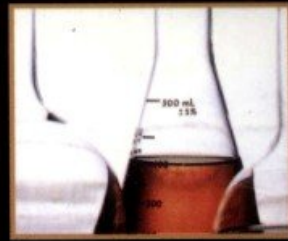


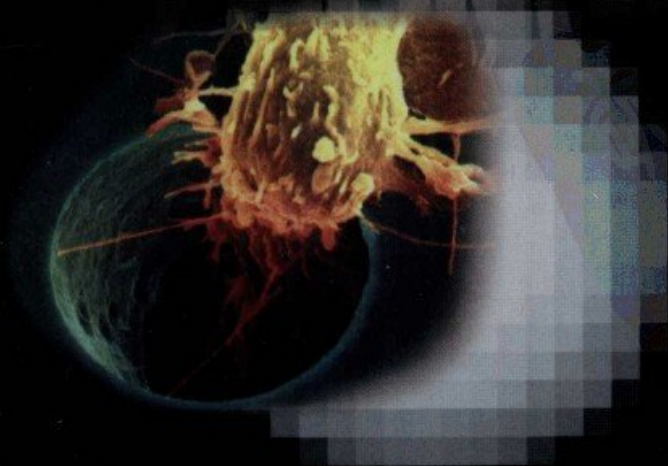
ZHONGLIU DUOXUEKE ZONGHEZHILIAO



赵新汉 张晓智 主编

肿瘤

多学科综合治疗



第四军医大学出版社

肿瘤多学科综合治疗

主 编 赵新汉 张晓智

副主编 常柏玲 周小娟 肖菊香 孙 红

编 者 (按姓氏笔画排序)

马 欣	王志宇	王梦昌	王健生	车少敏
田 方	田洪刚	全 平	孙 红	刘永惠
刘亚民	巩会杰	张冠军	张晓智	张莹冰
李 旭	李 丽	李晓花	李 晶	李琳琳
李 毅	汪 涛	肖菊香	陈 玲	杨 谨
周小娟	孟 敏	侯 磊	姚 斌	段鑫磊
赵东利	赵晓艾	赵新汉	秦天洁	秦 皓
常柏玲	锁爱莉	蒙 渡	廉娟雯	

学术秘书 王志宇 孟 敏

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤多学科综合治疗/赵新汉, 张晓智主编. —西安: 第四军医大学出版社, 2008. 10
ISBN 978-7-81086-429-9

I. 肿… II. ①赵… ②张… III. 肿瘤—治疗 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 156563 号

肿瘤多学科综合治疗

主 编 赵新汉 张晓智
责任编辑 土丽艳
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 西安新华印刷厂
版 次 2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 40.5, 彩插 2 页
字 数 1150 千字
书 号 ISBN 978-7-81086-429-9/R·432
定 价 120.00 元

(版权所有 盗版必究)

作者和出版社尽可能地将新的和准确的资料收入本书, 但由于各种原因难以做到完全无误。因此, 我们郑重建议读者在应用书中所提供的资料时, 再以其他来源的资料进行确认和参考, 特别是对于药品的适应证、禁忌证、用法和用量, 必须遵循有关法规、标准, 以及药品包装中的说明书。作者和出版社拒绝对因不切实际地照搬本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

序

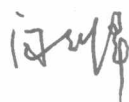
近半个世纪以来,随着医学科学的进步,对人类生命构成重大威胁的传染性疾病、心血管疾病已得到了初步控制,恶性肿瘤成为危害人类健康、致人死亡的首要疾病。疾病谱的变化促使全球医学模式的转变和卫生重点的转移,世界各国都在加强肿瘤的防治研究,使得肿瘤学发展日新月异,目前已成为一个新兴的独立学科并逐步发展和完善。随着研究的深入,人们对肿瘤的认识在不断改变,相应的新理论、新技术、新方法、新药物层出不穷。综合化、规范化、标准化、个体化的治疗原则使肿瘤临床缓解率不断提高,肿瘤患者的生存期不断延长,生活质量不断改善。目前已有 30% 以上的恶性肿瘤可以临床治愈,早期诊断的恶性肿瘤疗效更佳。这一系列成就使我们看到了人类在本世纪内征服恶性肿瘤的曙光。

在我国,肿瘤学研究也取得了重要的进展,某些领域甚至达到了国际先进水平,从事肿瘤防治事业的队伍日益壮大。然而,与国际肿瘤学研究相比,我们尚存在较大差距。首先,我国现代肿瘤学发展时日尚短,大多数医学院校尚未设置肿瘤学专业课程,卫生部门也没有专门针对肿瘤学医师的职业化测试和培训,导致现有肿瘤学医师水平参差不齐,一定程度上影响了患者的治疗效果;其次,我国肿瘤学虽在某些疾病的治疗和新药研发方面取得了重大突破,但大多数研究仍属于验证性工作,临床研究规模不大,基础研究缺乏创新,这就使我国肿瘤学研究总体水平落后于西方国家,缺乏适应于我国人群的研究数据和产品;第三,医学生肿瘤学知识的获取大多来自于影像学、病理学、内科学、外科学、妇科学、儿科学、耳鼻咽喉科学、皮肤病学及神经病学等专业课程教育,每一门课程只讲授与之相应的内容,由此所获得的肿瘤学知识零散,需要医学生自己归纳使之系统化,临床思维受到一定的局限。青年一代是祖国的未来,很大程度上决定着我国肿瘤学未来的研究水平,因此,编写一本适合中青年肿瘤工作者和医学生的肿瘤学参考书很有必要。

通读《肿瘤多学科综合治疗》一书后,我认为该书至少有以下几点值得推崇:其一,内容新颖、丰富、全面。书中所引用的参考数据、文献大多是 2004 年以后的,内容涉及肿瘤学临床和基础研究最活跃、最前沿和最集中的领域,如肿瘤干细胞理论、肿瘤纳米技术、肿瘤靶向治疗等。其二,层次清晰,逻辑性强。全书共分为四篇,分别为肿瘤生物学基础、肿瘤诊断学原理、肿瘤多学科治疗原理、常见肿瘤多学科治疗临床实践,由基础到临床,由浅入深、循序渐进,非常适合医学院校教学和中青年肿瘤工作者自学。其三,全书贯穿肿瘤多学科治疗的概念,将手术、放疗、化疗、生物治疗及其他一些先进的治疗手段有机结合,尊重循证医学证据,以延长患者生存期和改善生活质量为目的,全面体现了综合化、规范化、标准化和个体化的原则,可谓匠心独具、用心良苦。

总之,希望本书的出版能够促进我国肿瘤学事业的发展,为我国肿瘤学进一步走向专业化、国际化抛砖引玉。我乐以为序。

西安交通大学副校长
医学中心主任



前 言

众所周知,恶性肿瘤已经成为威胁人类生命健康的重大疾病,其发病率和死亡率预计在本世纪前 15 年还将持续上升,其与心脑血管疾病、传染性疾病并列成为当今人类的三大“杀手”。传统的手术、放射治疗、化学治疗仍是治疗恶性肿瘤的三大基本手段,被认为癌症治疗第四代模式的生物治疗仍处于探索阶段,传统的中医药治疗在我国具有广阔的前景,如何将现有癌症治疗的各种手段巧妙、有机地结合,以期较大幅度地提高癌症治愈率、延长患者生命、改善及提高癌症患者的生活质量,一直是从事肿瘤研究及治疗的广大医务工作者追求和奋斗的目标。近十年来,循证医学证明肿瘤多学科综合治疗是实现这一目标的良好手段。

目前我国的肿瘤研究院、肿瘤专科医院、综合医院的肿瘤科已达 100 多家,它们在肿瘤的基础与临床研究、肿瘤治疗方面取得了一系列重大的突破,为我国肿瘤防治事业作出了辉煌的成绩。追溯历史,重温过去,我们为学科发展之迅速而欣慰。但我们必须清楚地看到,与国际肿瘤学研究和治疗相比,我们的工作尚存在较大差距,学科之间各自为政、缺乏协作,互不尊重、互相排挤的现象屡见不鲜,严重阻碍了我国肿瘤治疗水平的提高。在竞争越来越激烈的新世纪,为了征服癌症,迎接未来科学技术的挑战,规范肿瘤治疗模式,使多学科综合治疗的概念深入人心,使广大医务人员更加深入地掌握肿瘤相关理论和知识,使患者受益于当今飞速发展的科学技术进步,编写关于肿瘤多学科综合治疗的参考书实属必要。

本书提供了肿瘤基础研究与临床诊断、治疗的最新信息,对外科、放疗、化疗以及其他学科在肿瘤治疗中的地位、作用进行了详细介绍,特别强调了多学科综合治疗在肿瘤治疗中的重要性,并对各种肿瘤多学科综合治疗的模式进行了探讨。希望本书的出版能为广大从事肿瘤临床工作的人员提供一个肿瘤综合治疗的指南。

由于编者都是从事肿瘤临床工作的中青年学者,学识与经验定有不足,加之时间仓促,不如愿之处必定不少,恳切希望广大同道在使用过程中抱着谦让、包容的态度给予批评指正,以便将来修订再版时更加完善。

赵新汉 张晓智

目 录

第一篇 肿瘤生物学基础

第一章 肿瘤的发生	(2)
第一节 肿瘤的定义、命名与分类	(2)
第二节 肿瘤的起源	(3)
第三节 致癌因素	(9)
第二章 肿瘤的侵袭、浸润与转移	(20)
第一节 肿瘤细胞侵袭的发生和机制	(20)
第二节 肿瘤的局部浸润	(22)
第三节 肿瘤转移	(23)
第三章 肿瘤病理学	(28)
第一节 肿瘤病理学基本概念	(28)
第二节 肿瘤的基本形态特征	(31)
第三节 肿瘤的良、恶性区别	(32)
第四节 癌与肉瘤的比较	(33)
第五节 肿瘤的良、恶性及对机体的影响	(33)
第四章 肿瘤标志物	(36)
第一节 肿瘤胚胎性抗原标志物	(36)
第二节 糖类抗原标志物	(37)
第三节 酶类标志物	(39)
第四节 激素类标志物	(40)
第五节 其他蛋白质类标志物	(42)
第五章 细胞分化、凋亡与肿瘤的关系	(44)
第一节 细胞分化与肿瘤	(44)
第二节 细胞凋亡与肿瘤	(50)
第六章 细胞周期与肿瘤	(58)
第一节 细胞周期	(58)
第二节 细胞周期的调控	(59)
第三节 细胞周期和肿瘤	(63)
第七章 细胞信号转导与肿瘤	(67)
第一节 细胞信号转导的类型	(67)
第二节 跨膜信号转导	(68)
第三节 细胞信号转导障碍与肿瘤的发生	(74)

第四节 核受体超家族	(76)
第八章 肿瘤基因及其调控机制	(79)
第一节 癌基因	(79)
第二节 抑癌基因	(85)
第三节 癌基因和抑癌基因的协同作用	(91)
第九章 肿瘤与免疫	(94)
第一节 肿瘤抗原	(94)
第二节 宿主对肿瘤的免疫反应机制	(97)
第三节 肿瘤的免疫诊断	(100)
第四节 肿瘤的免疫治疗	(101)
第十章 肿瘤与遗传	(105)
第一节 肿瘤遗传学发展简史	(105)
第二节 肿瘤发生、发展的遗传学因素	(105)
第三节 分子遗传学研究方法	(107)
第十一章 肿瘤与激素	(111)
第一节 激素致癌作用的机制	(111)
第二节 激素-受体作用原理	(112)
第三节 激素及其受体与肿瘤的关系	(114)
第十二章 肿瘤与微卫星 DNA	(118)
第一节 微卫星 DNA 的结构	(118)
第二节 微卫星 DNA 的功能	(119)
第十三章 肿瘤分子生物学技术	(127)
第一节 核酸分子杂交技术	(127)
第二节 基因重组技术	(130)
第三节 聚合酶链反应技术	(133)
第四节 基因转染技术	(139)
第五节 核酸序列测定	(141)
第六节 基因芯片技术	(141)

第二篇 肿瘤诊断学原理

第十四章 肿瘤影像学诊断	(148)
第一节 肿瘤的 X 线诊断	(148)

第二节	肿瘤的 CT 诊断	(150)	第二节	恶性肿瘤的化学治疗	(222)
第三节	肿瘤的 MRI 诊断	(153)	第三节	肿瘤化疗方案的设计	(225)
第四节	肿瘤的超声诊断	(154)	第四节	肿瘤化疗实施中应考虑的问题	(228)
第五节	肿瘤的核医学诊断	(155)	第二十一章	介入治疗	(231)
第六节	肿瘤介入学	(156)	第一节	肿瘤介入治疗学发展史	(231)
第七节	分子影像与分子诊断的结合 ——肿瘤影像学发展的方向	(157)	第二节	肿瘤介入治疗学设备和器械	(232)
第十五章	肿瘤内镜诊断	(160)	第三节	肿瘤介入治疗常用的药物	(233)
第一节	内镜的历史及概述	(160)	第四节	肿瘤介入治疗技术	(236)
第二节	内镜基本结构和工作原理	(161)	第二十二章	肿瘤热疗	(242)
第三节	内镜功能分类及应用	(163)	第一节	概述	(242)
第四节	内镜的肿瘤诊断价值	(167)	第二节	肿瘤热疗的分子和细胞生物学机制	(242)
第十六章	肿瘤病理学诊断	(169)	第三节	临床加温技术的选择	(243)
第一节	肿瘤病理学诊断规范及注意事项	(169)	第四节	临床应用	(244)
第二节	肿瘤的一般形态和结构	(171)	第五节	目前热疗存在的问题	(247)
第三节	免疫组织化学技术在肿瘤病理诊断 中的应用	(172)	第六节	展望	(247)
第四节	肿瘤免疫病理基础	(173)	第二十三章	生物治疗	(250)
第五节	电镜在肿瘤病理诊断中的应用	(175)	第一节	生物反应调节剂概述	(250)
第六节	现代技术在肿瘤病理诊断中的应用	(179)	第二节	主要生物反应调节剂及其临床 应用简介	(251)
第十七章	肿瘤生物学诊断	(181)	第三节	生物治疗的新领域	(258)
第一节	肿瘤的免疫诊断	(181)	第二十四章	基因治疗	(260)
第二节	肿瘤的基因诊断	(183)	第一节	概述	(260)
			第二节	基因治疗的方法	(261)
			第二十五章	靶向治疗	(269)
			第一节	靶向治疗的方法	(269)
			第二节	靶向治疗进展	(274)
			第二十六章	中医中药治疗	(280)
			第一节	中医对肿瘤病因病机的研究	(280)
			第二节	中医对肿瘤的辨证分型	(281)
			第三节	中医治疗肿瘤的治则研究	(282)
			第四节	中医药在肿瘤治疗中的作用	(283)
			第二十七章	营养及支持治疗	(286)
			第一节	肿瘤患者的营养支持	(286)
			第二节	成分输血	(292)
			第三节	造血干细胞移植	(297)
			第四节	造血生长因子的应用	(302)
			第二十八章	心理学治疗	(307)
			第一节	心理因素在肿瘤发生发展中的作用	(307)
			第二节	肿瘤病人常见心理问题	(309)
			第三节	肿瘤病人的心理干预方法	(310)

第三篇 肿瘤多学科治疗原理

第十八章	肿瘤外科学原理	(192)
第一节	概述	(192)
第二节	肿瘤手术治疗的发展历史	(192)
第三节	肿瘤外科的治疗原则	(192)
第四节	外科手术在肿瘤诊治中的作用	(195)
第十九章	放射治疗学原理	(201)
第一节	放射治疗的发展史及其在肿瘤治疗 中的地位	(201)
第二节	放射治疗的基础	(201)
第三节	放射治疗的临床应用	(209)
第四节	如何提高放射治疗疗效	(212)
第二十章	化学治疗原理	(217)
第一节	肿瘤内科治疗的历史与现状	(217)

第二十九章 循证医学与肿瘤综合治疗的临床决策 (314)

- 第一节 循证医学的概念 (314)
- 第二节 循证医学的临床决策 (315)
- 第三节 肿瘤临床的循证医学决策 (316)

第四篇 常见肿瘤多学科治疗的临床实践

- 第三十章 鼻咽癌 (324)
- 第三十一章 肺癌 (338)
- 第三十二章 乳腺癌 (357)
- 第三十三章 食管癌 (394)
- 第三十四章 胃癌 (402)
- 第三十五章 肝癌 (422)
- 第三十六章 大肠癌 (431)
- 第三十七章 宫颈癌 (449)
- 第三十八章 白血病 (461)
 - 第一节 白血病概述 (461)
 - 第二节 急性白血病 (462)
 - 第三节 慢性粒细胞白血病 (466)
- 第三十九章 恶性淋巴瘤 (469)
 - 第一节 霍奇金淋巴瘤 (469)
 - 第二节 非霍奇金淋巴瘤 (476)
- 第四十章 原发部位不明的转移癌 (491)
- 第四十一章 肿瘤急症和并发症 (497)
 - 第一节 癌症疼痛控制 (497)
 - 第二节 上腔静脉综合征 (501)
 - 第三节 脊髓压迫综合征 (502)
 - 第四节 器官受压或腔道阻塞 (505)
 - 第五节 颅内高压 (505)
 - 第六节 高钙血症 (506)
 - 第七节 高尿酸血症 (508)
 - 第八节 肿瘤溶解综合征 (509)

- 第九节 低血糖症 (512)
- 第十节 抗利尿激素分泌不当综合征 (513)
- 第十一节 非细菌性血栓性心内膜炎 (513)
- 第十二节 兰-伊综合征 (513)
- 第十三节 多发性肌炎/皮肌炎 (514)
- 第十四节 癌症的静脉血栓栓塞并发症 (514)

- 第十五节 感染并发症 (515)
- 第十六节 体液并发症 (523)
- 第十七节 抑郁、焦虑和谵妄 (530)
- 第十八节 疲劳和呼吸困难 (537)

第四十二章 临床常用的化疗药物 (541)

- 第一节 烷化剂类药物 (541)
- 第二节 抗代谢类药物 (548)
- 第三节 抗生素类药物 (555)
- 第四节 植物来源类药物 (561)
- 第五节 激素类药物 (568)
- 第六节 核酸类似物 (575)
- 第七节 化疗保护剂 (576)
- 第八节 靶向治疗药 (577)
- 第九节 其他类药物 (592)

第四十三章 肿瘤治疗副反应处理 (599)

- 第一节 化疗不良反应 (599)
- 第二节 放射毒性预防和处理 (602)

第四十四章 长期静脉通路 (618)

附录

- 附录 1 肿瘤疗效评定标准 (623)
- 附录 2 RECIST 疗效标准 (623)
- 附录 3 生活质量(QOL)评分标准 (625)
- 附录 4 体力状况评分标准 (626)
- 附录 5 化学治疗不良反应分级 (626)
- 附录 6 体表面积计算法 (628)
- 附录 7 化疗药物及其辅助用药药名对照表 (629)
- 附录 8 汉英对照 (632)

第一篇

肿瘤生物学基础

第一章 肿瘤的发生

第一节 肿瘤的定义、命名与分类

一、肿瘤的定义

Willis 曾将肿瘤定义为：肿瘤是一个不正常的组织块，呈过度而不协调的生长，其诱发的刺激因素停止后，仍然继续其过度的生长。但给肿瘤一个简单的定义是比较困难的，现在趋向认为肿瘤是机体局部组织的细胞在各种内在和外界的致癌因素长期作用下，逐渐发生的过度而不协调生长所形成的异常新生物(neoplasm)；它是由正常细胞获得了新的生物学遗传特性转化而来，并伴有分化和调控的异常；当诱发的刺激因素消除后，仍继续与机体不相协调地过度生长。

二、肿瘤的命名

肿瘤的命名可分为普通命名法和特殊命名法两种。普通命名法是根据肿瘤的发生部位、组织来源及良恶性征象而命名。良性肿瘤的命名方式，一般由组织来源加瘤命名，如纤维瘤、脂肪瘤等。恶性肿瘤的命名方式，如果来自上皮组织称为癌，即此组织来源加癌，如鳞状细胞癌、腺癌等；如果来自间叶组织，即组织来源加肉瘤，如纤维肉瘤、平滑肌肉瘤等。特殊命名法无一定规律，有来自传统习惯或特殊情况的约定俗成。以人名命名，如 Ewing 瘤、Kaposi 肉瘤；以细胞形态命名，如燕麦细胞癌、印戒细胞癌等；以分泌激素或功能命名，如胰岛素瘤、胃泌素瘤、APUD 瘤等；含多种组织成分的肿瘤用复合性命名，如血管脂肪瘤、纤维腺瘤、骨软骨瘤等；以细胞嗜色特性命名，如嗜银细胞瘤、嗜铬细胞瘤等。

三、肿瘤的分类

目前仍以形态学为基础，综合肿瘤的组织来源

和性质两方面来分类。

1. 上皮组织来源的肿瘤(epithelial neoplasms) 上皮组织可来自外胚层(如皮肤)、中胚层(如泌尿、生殖系)及内胚层(如胃肠)。良性肿瘤有乳头状瘤、腺瘤等。恶性肿瘤有鳞状细胞癌、腺癌等。

2. 间叶组织来源的肿瘤(mesenchymal neoplasms) 间叶组织包括纤维组织、脂肪组织、脉管组织、肌细胞、骨及软组织等。良性肿瘤有纤维瘤、脂肪瘤、软骨瘤、骨瘤等。恶性肿瘤称为肉瘤，如纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤等。

3. 淋巴造血组织来源的肿瘤(lymphohematopoietic neoplasms) 淋巴造血组织来源于中胚层，由它发生的肿瘤包括淋巴组织肿瘤、骨髓原始造血组织肿瘤等，多为恶性肿瘤，如非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。

4. 神经组织来源的肿瘤(neurogenic nervous system neoplasms) 神经组织来源于神经外胚叶，包括神经纤维、神经鞘膜、神经节、神经母细胞及神经胶质细胞等，常见的肿瘤有神经胶质瘤、神经纤维瘤等。

5. 胚胎残余组织来源的肿瘤(embryonic neoplasms) 胚胎残余组织可见于很多脏器及组织，如肺母细胞瘤、肝母细胞瘤、肾母细胞瘤、脊索瘤等。

6. 组织来源尚未完全肯定的肿瘤 如腺泡状软组织肉瘤、颗粒细胞肌母细胞瘤、上皮样肉瘤、透明细胞肉瘤等。

肿瘤是机体与环境致癌因素以协同或序贯的方式，使一些组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，呈现过度而不协调的克隆性增殖所形成的新生物。肿瘤的发生是一个长期的、多阶段的、多基因改变累积的过程，具有多基因控制和多因素调节的复杂性。因此，加强肿瘤生物学基础的研究，对进一步认识肿瘤的本质、发展以及推动肿瘤的防治均有重要的理论意义和实践价值。

第二节 肿瘤的起源

一、肿瘤的组织起源

恶性肿瘤的进展性生长、转移扩散及治疗后的局部复发只能通过具有无限增殖能力的细胞的存在来解释。而后者源于何种细胞,长期以来存在两种学说:一种学说认为是组织内的细胞去分化变为幼稚细胞并具有分裂能力;另一种学说则认为来自组织内已存在的干细胞。这两种学说都有各自的实验证据。

(一)去分化学说

Gournay 和 Bralet 都证实了在癌变过程中发生了成熟肝细胞的去分化。Gournay 等把成年大鼠肝脏切除 2/3 后,通过静脉注射含有 β -半乳糖苷酶的逆转录病毒载体,特异性标记成熟肝细胞。一周后给大鼠饲喂致癌剂 2-乙酰氨基荧光素(2-acetylaminofluorene, 2-AAF),数周后,处死大鼠,观察到成簇状的表达 β -半乳糖苷酶的肝细胞,其中一些细胞还表达癌前期表面标记 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)和胎盘谷胱甘肽 S-转移酶(placental glutathione-S-transferase, GST)。而在正常的大鼠肝脏中,GGT 的表达仅限于胆管细胞,GST 则不表达,说明癌前灶是由成熟肝细胞的去分化产生的。Bralet 等把大鼠肝脏切除 2/3 后,通过静脉注射含有 E. coli β -半乳糖苷酶和核定位信号(nls-LacZ)的逆转录病毒载体,活体解剖发现,18.3%的肝细胞表达 nls-LacZ 转基因。给大鼠饲喂致癌剂二乙基亚硝基胺(diethylnitrosamine, DEN)12 周后,处死大鼠,观察到 β -半乳糖苷酶阳性克隆,其中,53%的细胞克隆表达 GSTp,说明肝细胞和肝细胞癌之间存在着直接联系。

Minagawa 等对甲状腺黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)的研究同样说明了去分化学说。他们用 RT-PCR 法检测到患者肿瘤组织中 TTF-1 和 Pax-8 的共表达,因为只有在甲状腺滤泡上皮细胞中两者共表达,从而在分子水平上证实 MEC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞的去分化。Kirchner 等通过研究胎儿胃、成人正常的胃和胃癌(包括组织转化、上皮细胞癌和早期胃癌)细胞角蛋白-7(cytokeratin-7, CK7)的表达,CK7 阳性细胞的增殖和 β -连环蛋白(β -catenin)的表达,以及通过在实

验性胃炎发展成胃癌的蒙古沙鼠模型中研究 CK7 的表达,发现在胃炎发展成为胃癌的过程中,组织分化、上皮细胞癌和早期胃癌与上皮细胞的去分化相关。通常 CK7 在胎儿中高表达,在成年组织中几乎不表达,而 CK7 在胃癌上皮细胞的重新表达说明上皮细胞发生了去分化,去分化的上皮细胞具有与干细胞相似的增殖缓慢的特点并且表达高水平的 β -连环蛋白。

尽管对肝细胞癌、MEC 和胃癌的研究都证实了肿瘤的去分化起源,然而随着现代分子生物学、分子遗传学以及分子免疫学等新兴学科及其分支的飞速发展,越来越多的证据却提示在肿瘤中存在着一小部分细胞具有类似干细胞的特性,即具有自我更新和多向分化能力,这部分细胞即“肿瘤干细胞”。

(二)肿瘤干细胞学说

1. 理论依据 许多肿瘤移植动物实验表明,只有当注射(皮下或股部)肿瘤细胞数大于 10^6 时才能在局部形成肿瘤,由此产生了两种肿瘤形成学说,即 Stochastic 与 Hierarchy 假说,分别解释了为何不是每个肿瘤细胞都能再接种形成移植瘤。Stochastic 假说认为所有肿瘤细胞是功能同质的,每个肿瘤细胞都有再形成肿瘤的能力,但其进入细胞周期增生分裂是由一些低概率的随机事件控制。因此,要阐明肿瘤的生物特性必须研究全部肿瘤细胞。而 Hierarchy 假说认为,肿瘤细胞在功能上存在很大的异质性,只有极小部分肿瘤起源细胞(tumor-initiating cell, T-IC)才有成瘤能力,且成瘤率较高,这种 T-IC 即为肿瘤干细胞。与其他肿瘤细胞不同,它具有自我更新和分化能力,因此应该成为肿瘤研究的重点。而近年来的发现逐渐揭开了问题的答案。

2. 肿瘤干细胞存在的证据

(1)造血系统肿瘤干细胞:造血系统是研究干细胞较好的模式,目前研究较为深入。早在 20 世纪 60 年代就曾发现一些来自小鼠腹水的骨髓瘤细胞只有很少一部分($1/10\,000 \sim 1/100$)能在体外试验形成克隆,只有 1%~4%的移植白血病细胞能在脾脏形成克隆。肿瘤细胞克隆形成能力的差异提示造血系统肿瘤是异质的,可能存在为数极少的肿瘤干细胞,只有后者才有成瘤能力。而近年来一种以 $CD34^+CD38^-$ 为特异表面标志的细胞在急性粒细胞白血病(AML)中得到分离纯化,能转移入 AML 至 NOD/SCID 小鼠,在其体内形成 AML,被命名为 SCID 白血病起源细胞(SCID leukemia-initiating

cells, SL-IC), 这种细胞即人 LSC。目前白血病是由造血干细胞引起的肿瘤的观点已得到公认, 因为白血病特定的染色体的易位、缺失、扩增或倒位都发生在造血干细胞阶段, 白血病中能够形成白血病的细胞具有和造血干细胞相似的表型, 都表达 $CD34^{+}CD38^{-}$ 。

(2) 实体肿瘤干细胞: 早在 20 世纪六七十年代, 许多学者业已找到实体肿瘤干细胞存在的实验依据, 即实体肿瘤细胞存在异质性, 只有小部分细胞有克隆形成能力。Hamburger 等发现只有 1/1000 ~ 1/5000 的肺癌、卵巢癌与神经母细胞瘤细胞有能力在体外软琼脂培养基上形成克隆(细胞克隆培养), 这与 LSC 有很大的相似性, 是一种“癌干细胞(cancer stem cells)”。但是由于当时实验技术等限制尚未对其进行分离纯化。最近, Al-Hajj 等通过特异性的细胞表面标志率先在人乳腺癌中分离纯化出“乳腺癌干细胞(breast cancer initiating cells, BR-Ca-IC)”, 这种细胞以 $Lin-ESA^{+}CD44^{+}CD24^{-}/low$ 为特异细胞表面标志, 只占肿瘤细胞的 2%。通过有限稀释分析发现其在 NOD/SCID 小鼠的成瘤能力至少是其他肿瘤细胞的 50 倍, 即使少于 100 个细胞也能在小鼠体内成瘤, 而且能体内连续传代。研究还发现由这种 BR-Ca-IC 形成的小鼠移植瘤与原先 BR-Ca-IC 来源的人乳腺癌组织具有相同的细胞类型, 即移植瘤既含有这种 BR-Ca-IC 又具有普通肿瘤细胞, 提示极强的自我复制更新能力与不断分化能力是 BR-Ca-IC 的两个主要特性。BR-Ca-IC 的发现证实了实体肿瘤干细胞的存在, 为其他实体肿瘤干细胞的发现提供了理论支持。Singh 等在包括成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤及神经节神经胶质瘤在内的一系列脑部肿瘤中分离出 $CD133^{+}$ 的“脑肿瘤干细胞(brain tumor stem cells, BTSC)”。研究发现各种病理类型脑肿瘤的 BTSC 体外培养均能形成神经球样克隆(neurosphere-like colonies), 称为肿瘤球(tumor spheres)。BTSC 与 BR-Ca-IC 相似, 具有很强的自我更新和分化能力, 其形成肿瘤球的细胞显型与原位肿瘤是一样的。此外, BTSC 还存在染色体的异常, 即 10 号、16 号染色体缺失, 18 号染色体增加, 核型为 45 XY, 提示 BTSC 已经从其正常来源的细胞发生遗传转变, 可以解释其恶性增生和分化。

3. 肿瘤干细胞的来源 正常组织干细胞与肿瘤细胞存在很多共同点。迄今, 肿瘤干细胞起源于何种细胞尚未定论, 目前有两种假说: ①由于正常

干细胞, 包括 HSC 已经存在被激活的自我更新机制, 获得较少突变即有可能恶性转化, 而且干细胞存活时间较长, 有更多的突变机会形成肿瘤干细胞; ②一些已经开始分化的原始细胞或成熟细胞也有可能在癌变以前重新获得自我更新能力, 经历突变形成肿瘤干细胞。正常 HSC 表面标志为 $Lin-CD34^{+}CD38^{-}Thy-1^{+}$, 而 LSCs 为 $Lin-CD34^{+}CD38^{-}Thy-1^{-}$, 二者的差别只在于 $Thy-1$ 的表达与否, 因此 $Thy-1^{-}$ 的原始细胞或者丢失 $Thy-1$ 表达的 HSC 都有可能经历突变而恶性转化为肿瘤干细胞。初步的研究表明, Notch 细胞信号转导途径的激活、Wnt 信号途径的失调、Shh-Gli 途径的下调等诸多信号转导途径与造血系统、表皮组织、乳腺组织以及肠上皮组织的干细胞自我更新、增生、分化失调而致恶性转化有关。

肿瘤干细胞的发现、分离及鉴定证实了 Hierarchy 学说的正确性, 即只有小部分肿瘤干细胞才有成瘤能力并维持肿瘤显型。干细胞表达 MDR1 与 ABC 转运蛋白等耐药分子, 对化疗与凋亡不敏感, 这对传统的肿瘤治疗提出了极大的挑战, 因为肿瘤干细胞的生物学行为与其他肿瘤细胞可能存在质的差别, 先前诸多关于肿瘤发生发展机制、细胞信号途径等的研究成果需要重新评价。然而对肿瘤干细胞的研究尚处于初始阶段, 其遗传属性、生物学行为、信号转导途径需要我们进行进一步深入系统的研究, 这对我们从根本上阐明肿瘤的发生发展机制, 为临床根治肿瘤提供了新希望。

二、肿瘤组织发源学说

对肿瘤的发源方式, 长期以来存在两种争论, 即单克隆学说(monoclonal theory)和多克隆学说(polyclonal theory)之争, 单中心发源(unicentric origin)和多中心发源(multicentric origin)之争。随着现代分子生物学的发展, 人们对这些问题的认识也愈加深入。

(一) 单克隆起源学说

该学说认为, 一个肿瘤的细胞群体是由单个转化细胞不断增生而成, 存在着共同的理化性质和遗传特性。这个单个细胞经过一次或多次突变, 最终产生优势克隆, 肿瘤就是这些优势克隆细胞扩展的结果。肿瘤干细胞的发现更为其提供了有力支持。此外, 对人类的多种肿瘤克隆性起源研究也证实了肿瘤的单克隆起源。采用特定解剖部位的基因型分

析检测多灶性细支气管肺泡癌 (multifocal bronchioalveolar lung carcinoma, BAC) 的 K-ras 第一外显子突变与 p53 的 LOH, 结果显示 12.5% 的实体性 BAC、40% 的 BAC 卫星灶以及 60% 的伴有喉转移的 BAC 都有 K-ras 突变, 且在原发灶、卫星灶和转移灶中突变形式是完全相同的, p53 的 LOH 也同样在 BAC 的三种病灶中保持了高度的一致。这一结果在分子水平上提示了 BAC 的单克隆起源, 并将 BAC 的多灶性解释为肿瘤细胞经淋巴结、支气管扩散导致多处种植的结果。用基于人类雄激素受体基因的三核苷酸串联重复长度多态性对表浅平坦型胃癌进行多区域的分析, 结果显示大部分胃癌的不同区域都有相同的等位基因失活, 支持单克隆起源。此外, 采用 X 连锁的限制性片段长度多态性显示 50 例大肠腺瘤、腺癌, 包括家族性和散发性的大肠癌都是单克隆起源; 用 HUMARA 或 PGK 基因的多态性标记对多种肿瘤及瘤样病变区 (tumor-like lesions) 分析以及宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、基底细胞癌、垂体腺瘤等肿瘤的克隆性分析均显示为单克隆来源。

(二) 多克隆起源学说

该学说认为, 不同肿瘤克隆之间的相互作用是肿瘤发生、发展的先决条件。多个肿瘤性克隆在逐渐发展中最终产生一个优势克隆, 这也是肿瘤细胞群体在形态和转移上存在异质性的原因。从 MMR 缺失鼠的肠肿瘤模型的基因分析发现, 在肿瘤的不同区域有 APC 和 Mshz 基因的不同缺失, 提示该肿瘤起源的祖先细胞中分别有 APC 和 Mshz 改变, 并提示肿瘤不同表型区域是独立发展并有不同的克隆性起源, 据此, Palacios 认为双克隆相互作用可能是最早恶性表型的起源。Novelli 等报道, 一例患者大肠上出现许多息肉, 最小的仅有单个肠腺隐窝大, 大者直径不过 2.5mm。如果每个腺瘤都是单克隆起源, 则所有腺瘤内不典型增生的肠腺隐窝上皮细胞应全是 XO 型或全是 XY 型, 但是, 76% 却为多克隆起源。因此 Novelli 认为这些现象中可能存在一个多克隆发生机制, 并将之阐述为: 致癌因子的区域性效应能引起大肠腺瘤的非随机的“碰撞”。它们在发展早期会有两个或更多 APC(-) 克隆的被动融合。根据混合性腺瘤与 APC(-) 克隆的出现频率的不一致, 提示发生癌变的肠道有不同的激发癌产生的潜力。多个腺瘤性克隆是腺瘤早期生长所必需的, 或早期腺瘤能在周围肠腺窝内诱导其他的腺瘤

样生长。这一观点提出了肿瘤克隆间的活跃的协同作用机制。

区域性癌变假说 (field cancerization hypothesis), 即癌野学说 (field theory) 是支持多克隆起源的经典学说。其核心是认为暴露于某种致癌因素作用下一定范围内的细胞可同时或略趋先后发生癌变, 且可伴有相互独立的基因水平的变化。近年来, 对来自上呼吸道及消化道黏膜发生的肿瘤的研究引出了对区域性癌变假说本质的争论。在咽喉部肿瘤的近、远处取材, 通过 PCR-SSCP 和直接测序, 显示了不同的 p53 基因的突变方式, 支持一个不连续、多中心和多克隆区域性癌变过程; 但对两侧同步发生而解剖部位不同的口腔癌及复发灶采用广泛的染色体组型及荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 分析显示, 都包含了同样的 Y 染色体重排和非整倍体形式, 提示同步发生的原位和复发肿瘤是单克隆起源, 这一结论与区域性癌变假说明显不相符。

(三) 单克隆学说与多克隆学说的联系

事实上, 单克隆学说与多克隆学说之间并非是相互对立、水火不容的。从某种角度来看, 两者在肿瘤的发展、演进中是协调共存并相互转化的。在对大量肿瘤的动态发展的克隆性分析中, 我们观察到同一肿瘤中有单克隆与多克隆共存的现象。如在多结节性甲状腺肿, 研究提示单克隆与多克隆结节共存于同一甲状腺内。而肿瘤从不典型增生→腺瘤→癌的发展过程中的多克隆向单克隆的转化现象则更为引人注目: ACTH 依赖的肾上腺皮质增生显示为多克隆来源, 而发展为腺瘤和癌则显示为单克隆性; 在尿毒症中甲状旁腺的弥漫性增生提示为多克隆性, 而结节性增生时则为单克隆性; 在胰腺内分泌肿瘤中, 50% 的病变是多克隆的, 而 60% 的恶性肿瘤显示为单克隆起源, 故有人提出内分泌腺的增生癌变是一个从多克隆到单克隆发展的过程。以上研究支持多种肿瘤的发生是从肿瘤性多克隆开始, 最后通过一个更有侵袭力的单克隆成长起来。

(四) 单中心发源和多中心发源学说

单中心发源说也称为单灶性 (unifocal) 发源说。假定肿瘤发源于某处单独一小簇正常细胞, 在某个时刻突然发生不可逆的肿瘤变。此后生长发展均由这簇已发生突变的细胞滋生繁殖而来。从原发肿瘤到邻近组织中的浸润灶以及转移灶、复发灶, 无一不是第一代肿瘤变的细胞衍生而来。多中心发

源说也称为多灶性 (multifocal) 发源说,其提出肿瘤是从范围大小不一、数目不等的多灶性或区域性发源,其范围广袤,程度不一,时间上或空间上可紧接或远隔,肿瘤灶的数目不等,组织学类型可相同或完全不同,表现非常多样化。该观点提出的某些事实确实用单灶性起源难以解释。如有报道一例罕见的黏液型脂肪肉瘤,在右膝后、左臂软组织和腹膜后腔同时发生,但肺、肝、骨均无相应病灶,这是难以用种植和转移来解释的;女性生殖系统肿瘤如外阴癌切除术后发生的宫颈癌常为异时相性,且间隔年代可达 20~30 年或更久,这仅用复发及转移来解释似乎也较为勉强。

从本质上讲,肿瘤的单中心发源与多中心发源学说与肿瘤的单克隆起源和多克隆起源实质上是一个问题。然而正如开篇所说,肿瘤的发生是一个长期的、多阶段的、多基因改变累积的过程,具有多基因和多因素调节的复杂性,许多现象不能简单地用一种学说解释。随着现代分子生物学的发展,我们相信肿瘤的起源问题最终会得到解决。

三、肿瘤发生的分子机制—— 癌基因与抑癌基因

癌的发生涉及多种基因和基因以外的变化,单独一种基因的突变不足以致癌,多种基因变化的积累才能引起细胞生长和分化的机制紊乱,使细胞的增生失控而癌变。在这些基因的变化中最常发生的两类基因的异常变化是:癌基因 (oncogenes) 及抑癌基因 (cancer suppressor genes) 的变化。

癌基因一般可定义为某种基因,它的异常表达或表达产物的异常直接决定细胞恶性表型的产生。

抑癌基因,又称抗癌基因 (anti-oncogene) 或肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene),是指某种基因当其受阻抑、失活、丢失或其表达产物丧失功能可导致细胞恶性转化;反之,在实验条件下,若导入或激活它则可抑制细胞的恶性表型。

(一) 癌基因的发现

现已知道在肿瘤发生中,作为环境因素的病毒、化学致癌物和射线,它们经过一定的信号传递均可引起体内 DNA 的变化。在研究肿瘤病毒如何使宿主细胞转化和研究肿瘤 DNA 能否使培养的细胞发生转化两条实验途径中,殊途同归,均发现了癌基因。早在 20 世纪初,Rockefeller 研究所的 Rous 医生将鸡肉瘤组织匀浆后的无细胞滤液皮下注射

于正常鸡,结果引起了肿瘤,可惜当时对病毒还缺乏认识,直到 20 世纪 50 年代才发现原来致瘤的因素是病毒,并以 Rous 医生的名字命名为罗氏肉瘤病毒 (Rous Sarcoma Virus, RSV)。1975 年,Bishop 从 RSV 中分离到第一个病毒癌基因 src,该基因编码相对分子质量为 60 000 的磷蛋白质,以 pp60src 表示。

1976 年,Stehelin 证明正常鸡成纤维细胞基因组中存在有病毒癌基因 src 的同源序列。此后陆续发现许多禽类和鼠类病毒癌基因也有类似情况,即宿主细胞基因组中含有病毒癌基因的同源序列,称之为细胞癌基因 (c-oncogene, c-onc)。c-onc 是 v-onc 原型,又称为原癌基因 (proto-oncogene)。

病毒癌基因对病毒本身无关紧要,却可使宿主细胞转化,引起肿瘤,而细胞癌基因对细胞的生长、分化和功能活动则是至关重要的。正常的细胞癌基因并不致癌,只是当它们异常表达或其表达产物异常时才会导致细胞的恶性转化,迄今发现的细胞癌基因都是一些有十分重要功能的“看家基因”,而且是高度保守的,例如人与小鼠的 K-ras 基因产物 K-Ras 的氨基酸序列相差仅为 1%,人与大鼠的 H-ras 基因产物 H-Ras 的氨基酸序列完全相同。

逆转录病毒属于 RNA 肿瘤病毒,在 DNA 肿瘤病毒的基因组也存在着能使宿主细胞转化的基因,例如腺病毒的 E1A、E1B 基因,多瘤病毒的大 T、中 T 基因,人乳头瘤病毒的 E6、E7 基因,以及 DV40 中的大 T 基因。它们为病毒复制所必需,同时又有使宿主细胞转化的作用,故沿用原名,不另以癌基因命名。细胞癌基因可按其表达产物的功能和定位分类如表 1-1 和图 1-1。

表 1-1 细胞癌基因按其产物定位和功能分类

定 位	功 能	癌基因,产物
分泌蛋白	生长因子	Sis, PDGFβ 链
跨膜蛋白	受体型酪氨酸激酶	erb B, EGF 受体 erb B2, EGF 样受体 (neu) fms, CSF-1 受体
膜结合蛋白	G-蛋白 非受体型酪氨酸激酶	Ras, p21ras src pp60src
胞浆可溶性蛋白	非受体型酪氨酸激酶 丝氨酸/苏氨酸激酶 信号转导连接蛋白	abl raf crk, SH2/SH3 调节蛋白 vav, SH2 调节蛋白
胞核蛋白	转录因子	myc myb fos jun erb A, T3 受体

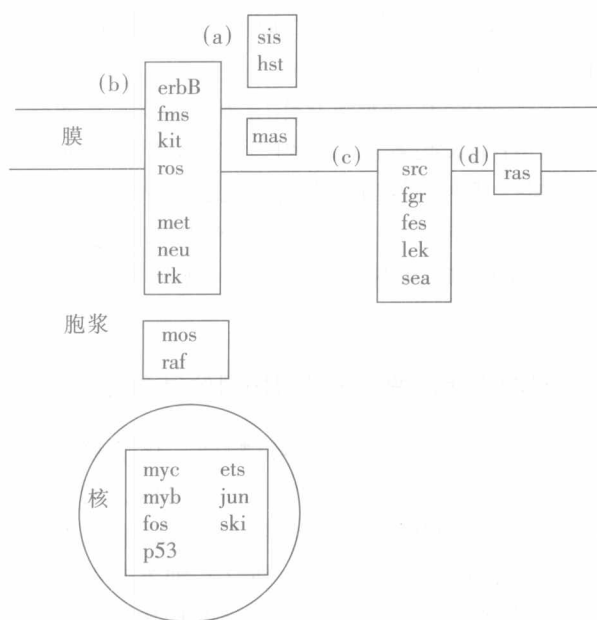


图 1-1 癌基因产物的细胞定位及细胞的分子生态条件示意图

(a)分泌蛋白;(b)跨膜蛋白;(c)非受体型酪氨酸激酶;
(d)G-蛋白

从上表可以看出,所有细胞癌基因均在信号传导中扮演着重要角色。正因为如此,它们的异常或“变质”——表达失控或表达产物异常——对细胞的危害就很大,既然 $v\text{-onc}$ 只是 $c\text{-onc}$ 的一个复本,为什么 $c\text{-onc}$ 不致癌而 $v\text{-onc}$ 又会致癌呢?实验证明, $v\text{-onc}$ 的致癌或由于表达的失控,或由于基因的突变,导致产物的量的增多或质的改变。

已知从自然发生的人肿瘤组织提取的 DNA 可以转化 HIH/3T3 细胞,尽管只有 10% 的人的肿瘤 DNA 具有转化此种细胞的能力,但癌基因已在所有主要类型人肿瘤中检出。最早的癌基因是从 T24/EJ 膀胱癌细胞系检测到的,属于 ras 家族成员,以后又检测出正常人的细胞基因组中有 ras 同源序列存在,与 T24 细胞中的 ras 不同,无转化能力,两者差别仅仅在于一个点突变(第 12 位氨基酸密码子的 G 突变为 T)。

(二)细胞癌基因的激活

细胞癌基因的激活是指原本不致癌的 $c\text{-onc}$ 在特定的情况下转变成致癌性的。大体上有以下几种激活方式:①插入激活;②突变激活;③基因扩增;④基因重排/染色体易位。

不同的癌基因有不同的激活方式,一种癌基因也可有几种激活方式。例如 $c\text{-myc}$ 的激活就有基

因扩增和基因重排两种方式,很少见 $c\text{-myc}$ 的突变;而 ras 的激活方式则主要是突变。1985 年 Slamon 检测了 20 种 54 例人类肿瘤中的 15 种癌基因,发现所有肿瘤都不止一种癌基因发生改变。细胞转化实验证明,各种癌基因之间存在协同作用。例如,单独 $v\text{-myc}$ 或 $EJ\text{-ras}$ 都不能使大鼠胚胎成纤维细胞 (PEF) 转化,但是若将二者共转染 PEF,8d 后 80% 的细胞发生变化。那么为什么单独 $EJ\text{-ras}$ 又可使 Rat-1 细胞转化呢?原因是该细胞并非正常,而是已经永生化的细胞。如果先用化学诱癌物或射线使正常大鼠原代成纤维细胞永生化的,然后再用 $EJ\text{-ras}$ 转染,则可使之转化。因此 Weingerg 按转染细胞表型的变化将癌基因分为两类,一类是核内作用的能使细胞永生化的癌基因,例如 myc 、 fos 等;另一类是引起细胞恶性表型变化的定位于质膜和胞浆的癌基因,例如 ras 、 $erbB$ 、 src 等。事实表明,肿瘤的发生是多步骤、多因素的,不同的癌基因作用于肿瘤发生的不同阶段。

不仅癌基因之间有协同作用,癌基因与抑癌基因之间也存在协同作用。

(三)抑癌基因

抑癌基因的发现较癌基因晚,迄今克隆到的抑癌基因的数目亦较少。但这并不意味着客观存在的抑癌基因就一定比癌基因少,只是由于技术上的原因,要想分离、鉴定、确认一个抑癌基因比较困难。

早在 20 世纪 60 年代,有人将癌细胞与同种正常双倍体成纤维细胞融合,所获杂种细胞的后代只要保留某些正常亲本染色体时就可表现为正常表型。然而,随着染色体的丢失又可重新出现恶变细胞。这一现象表明,正常染色体内可能存在某些抑制肿瘤发生的基因,它们的丢失、突变或失去功能,可使潜在的致癌因素激活癌基因发挥作用而致癌。

遗传学分析表明,人类的许多肿瘤细胞都有隐性遗传损害,已在染色体上定位的损害见表 1-2。

抑癌基因概念是在研究视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 的遗传损害时提出来的。RB 有家族性和散发性两种类型,其发生机制不同。前者有先天的隐性遗传损害,其种系基因是有缺陷的,患 RB 的频率可高达 80%~90%,且往往是双侧;散发性 RB,两次体细胞突变发生在同一个细胞,几率很小,患病也是单侧。Kundson 在 1971 年提出 RB 发病的“两次击中学说”。现代分子遗传学分析手段的发展充分支持这一学说(图 1-2)。1986 年 Draper

表 1-2 人类肿瘤的隐性遗传损害

肿 瘤	受损害的染色体
神经母细胞瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、MEN2	1p
乳癌	1p
小细胞肺癌、宫颈癌、肾细胞癌、肺腺癌	3p
结肠癌、直肠癌、家族性息肉	5p
膀胱癌	9p
星状细胞瘤、MEN2	10p
膀胱癌、乳癌、横纹肌肉瘤、肝母细胞瘤、胚胎瘤、肾母细胞瘤 (Wilm's Tumor)、肺癌	11p
MEN1	11p
视网膜母细胞瘤、成骨肉瘤、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、乳癌	13p
小细胞肺癌、结肠癌、乳癌、成骨肉瘤、星状细胞瘤、肺鳞癌	17p
NF1	17p
结肠癌	18p
听神经瘤、脑膜瘤、NF2、嗜铬细胞瘤	22p

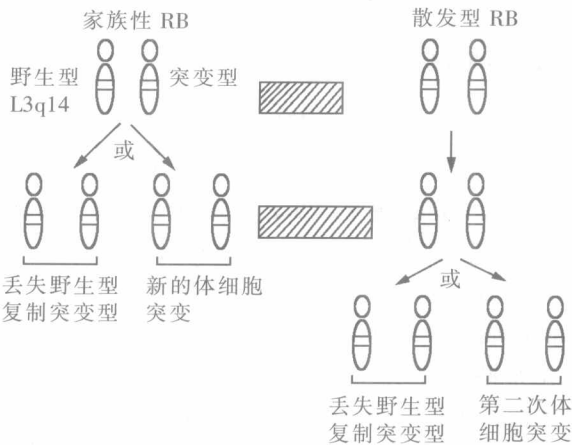


图 1-2 家族性 RB 基因突变图谱

统计, RB 携带者发生第二原发癌的几率比一般人群要高数百倍。

关于抑癌基因如何起作用所知甚少。一般认为总体上对生长起着控制作用,是一类生长控制基因或负调控基因,若功能丧失则失去负调控,细胞只能接受正调控信号。抑癌基因产物的功能多种多样,已确定的几种抑癌基因产物及其功能如表 1-3。

(四)细胞癌变的多基因协同致癌学说

癌变首先由于致癌因素(物理、化学和病毒等致癌因子)以某种方式激活了原癌基因,然后通过其表达产物的作用,改变或扰乱了细胞的正常代谢、生长、分化等重要过程,使这些细胞具备了恶性转化的基础,并在某些促进因素的作用下,加深了转化的过程,逐步演变为肿瘤。一般认为,在癌基因和抑癌基因中的任何一种或同时发生了变化时,即有可能导致肿瘤的发生。

目前,多主张细胞癌变的多基因协同、多步骤学说,即至少有两个或两个以上的功能不同的癌基因被异常激活,才有可能引起细胞癌变。换言之,在一个肿瘤细胞中常有数种原癌基因发生变化,甚至还有抑癌基因的失活或丧失等。许多研究表明,细胞的癌变需要多基因协同作用,即至少有两个或两个以上功能不同的癌基因被异常激活,协同发挥作用,才能引起细胞癌变。如美国 Weinberg 实验室的研究表明,ras 族基因的激活能使细胞在形态上发生某种改变,若同时激活 myc 基因,可增强上述改变并导致转化细胞进入持续的增殖周期。如果将这两组基因分别单独转染正常细胞,两者没有转化能力。这一现象与细胞癌变的多阶段假说也相一致。在肿瘤的发生和发展各阶段,有多个癌基因同

表 1-3 已确定的几种抑癌基因

基 因	染色体定位	相关肿瘤	基因产物及功能
RB	13q14	RB、成骨肉瘤、胃癌、SCLC、乳癌、结肠癌	p105,控制生长
WT	11p13	WT、横纹肌肉瘤、肺癌、膀胱癌、乳癌、肝母细胞瘤	WT-ZFP,负调控转录因子
NF-1	17p12	神经纤维瘤、嗜铬细胞瘤、雪旺氏细胞瘤、神经纤维肉瘤	GAP,拮抗 p21rasB
DCC	18q21.3	结肠癌	p192,细胞黏附分子
p53*	17p13	星状细胞瘤、胶质母细胞瘤、结肠癌、乳癌、成骨肉瘤、SCLC、胃癌、鳞状细胞肺癌	p53,控制生长
erb A	17q21	ANLL	T3 受体,含锌指结构的转录因子

* p53 的野生型是抑癌基因,而其突变型属癌基因。

时或先后被激活,编码产生不同功能的蛋白产物,协同促进肿瘤的发生。

第三节 致癌因素

大量流行病学研究和实验研究均证实或提示环境因素在许多恶性肿瘤的发生或发展过程中起着重要作用。事实上,仅有小部分肿瘤的发生可以归因于肿瘤相关基因的种系突变,并且种系突变的外显率又可以受到环境及其他遗传学因素修饰作用的影响,这进一步显示出环境因素在肿瘤形成过程中的重要性。随着工业的发展和生态的恶化,环境中致癌因素也日益增多和复杂。根据国际癌症研究中心(IARC)和美国环保署(EPA)评定致癌物的标准,可将环境致癌因素分为化学、物理、生物三大类。

一、化学致癌因素

对化学物质与肿瘤关系的认识由来已久。早在1775年英国外科医生Pott就观察到扫烟囱工人易患阴囊癌,1895年德国Rehn报道了燃料工人接触芳香胺类化合物与膀胱癌的关系,1915年日本学者山极胜三郎和石川厚一用煤焦油涂搽兔耳诱发皮肤鳞状细胞癌成功之后,化学物质与肿瘤之间的关联愈加受到关注,并引起了对化学致癌物进行实验研究的重视。1933年J·W·库克等人从煤焦油中分离出致癌的多环芳烃化合物并证实其为引起实验动物肿瘤的化学物质。时至今日,人们已经从分子水平上证实化学致癌物诱发肿瘤的机制,本节将介绍主要化学致癌物及致癌机制。

(一)化学致癌物种类

化学致癌物种类繁多,因此分类方法也各异。根据致癌物在体内发挥作用的方式可分为直接致癌物和间接致癌物。有些致癌物可以不经代谢活化即具有活性,称为直接致癌物(direct acting carcinogen);而大多数致癌物必须经代谢活化才具有致癌活性,称为间接致癌物(indirect acting carcinogen),在其活化前称为前致癌物(procarcinogen),经过代谢活化后的产物称为终致癌物(ultimate carcinogen),在活化过程中接近终致癌物的中间产物称为近似致癌物(proximate carcinogen)。IARC将已进行致癌研究的化学物分为四类:1类,对人致癌性证据充分;2类,A组对人致癌性证据有限,但对

动物致癌性证据充分,B组对人致癌性证据有限,对动物致癌性证据也不充分;3类,现有证据未能对人类致癌性进行分级评价;4类,对人可能是非致癌物。自1981年起,Weisburger和Williams等主要按照致癌物的作用特点提出致癌物的分类表,以后又多次修改该表。现在认为致癌物可分为三大类。

1. 遗传毒性致癌物 大部分“经典”的有机致癌物基本上属于这一大类。

(1)直接致癌物:其化学结构的固有特性是不需要代谢活化即具有亲电子活性,能与亲核分子(包括DNA)共价结合形成加合物(adduct)。这类物质绝大多数是合成的有机物,包括有:内酯类(如 β -丙烯内酯、丙烷磺内酯和 α , β -不饱和六环丙酯类);烯化环氧化物(如1,2,3,4-丁二烯环氧化物);亚胺类;硫酸类酯;芥子气和氮芥等;活性卤代烃类(如双氯甲醚、苄基氯、甲基碘和二甲基甲酰氯),其中双氯甲醇的高级卤代烃同系物随着烷基的碳原子增多,致癌活性下降。

(2)间接致癌物:这类致癌物往往不能在接触的局部致癌,而在其发生代谢活化的组织中致癌。前致癌物可分为天然和人工合成两大类。人工合成的包括有:多环或杂环芳烃(如苯并芘、苯并蒽、3-甲基胆蒽、7,12-H甲苯并蒽、二苯并蒽等);单环芳香胺(如邻甲苯胺、邻茴香胺);双环或多环芳香胺(如2-萘胺、联苯胺等);喹啉(如苯并喹啉等);硝基呋喃;偶氮化合物(如二甲氨基偶氮苯等);链状或环状亚硝胺类几乎都致癌,但随着烷基的不同,作用的靶器官也不同;烷基胍中二甲胍可致癌,胍本身有弱致癌力;甲醛和乙醛,氨基甲酸酯类中的乙酯、丙酯和丁酯均致癌,其中,以氨基甲酸乙酯(乌拉坦,亦称豚烷)致癌能力最强;卤代烃中的氯乙烯的致肝癌作用在近年受到广泛注意,其特点是诱发肝血管肉瘤。

天然物质及其加工产物在IARC 1978年公布的34种人类致癌物中占5种:黄曲霉毒素、环孢素A、烟草和烟气、槟榔及酒精性饮料。

黄曲霉毒素 B_1 是最强烈的致癌物之一,黄曲霉毒素 G_1 的致癌能力则低得多。黄曲霉毒素 B_2 和 G_2 本身不致癌,但认为 B_2 可在体内经生物转化小部分成为 B_1 ,故也有一定致癌能力。黄曲霉毒素 B_1 对人和各种实验动物除小鼠外都能诱发肝癌,在特殊条件下还可诱发肾癌和结肠癌。小鼠不易感可能是GSH转移酶的活力水平较高,能有效地解毒。

一些毒菌的产物,如环孢素A、阿霉素、道诺霉