

生命科学名著

[美] R.A.Weinberg 著
詹启敏 刘芝华 主译



癌生物学

..... The Biology of Cancer



科学出版社
www.sciencep.com



生命科学名著

THE BIOLOGY OF
CANCER

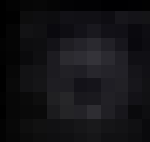


癌生物学

The Biology of Cancer



人民卫生出版社
People's Health Press



生命科学名著

The Biology of Cancer

癌生物学

〔美〕R. A. Weinberg 著

詹启敏 刘芝华 主译

科学出版社

北京

图字：01-2008-1322 号

内 容 简 介

本书是一本适合生物学、医学专业本科生、研究生，以及相关领域研究人员参考的有关癌生物学研究的经典图书。

本书将近 30 年来癌生物学的最新研究成果系统而全面地进行了论述，采用通过介绍经典实验的方式使读者更深入了解和体会现代癌症生物学涉及的基本概念，不仅在结构和内容上更易使本科生或研究生接受，而且还提供了多种教学功能，对协助教师教学与学习也大有裨益。本书还包括许多对现代生物医学的研究探索，帮助读者来提高他们的分析能力，理解复杂的生物过程。灵活的版式设计及丰富的图片使本书更具吸引力。

Robert A. Weinberg The Biology of Cancer ©2007 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
All Rights Reserved. Authorized translation from English language edition published by Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC.

本书贴有 Taylor&Francis 集团防伪标签，未贴防伪标签属未获授权的非法行为。
本书彩图均附光盘。

图书在版编目(CIP)数据

癌生物学/ (美) Weinberg, R. A. 著; 詹启敏, 刘芝华主译. —北京: 科学出版社, 2009

(生命科学名著)

书名原文: The Biology of Cancer

ISBN 978-7-03-023351-6

I. 癌… II. ①W…②詹…③刘… III. 癌-生物学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 172804 号

责任编辑: 王 静 李 悦 席 慧/责任校对: 钟 洋
责任印制: 钱玉芬/封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2009 年 4 月第一次印刷 印张: 51 1/4

印数: 1—3 000 字数: 1 203 000

定价: 145.00 元(含光盘)

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

《癌生物学》中译版编委会名单

(按章节排序)

黄常志 刘芝华 徐宁志 詹启敏 吕有勇 王明荣 赵晓航
张叔人 林 晨

翻 译 人 员

(按汉语拼音排序)

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 董乔梅 | 杜小莉 | 郭瑞芳 | 郭素娟 | 郝佳洁 | 何 平 | 何 顺 |
| 贺 欢 | 黄常志 | 黄唯燕 | 贾立立 | 李 丹 | 林 晨 | 林德晨 |
| 刘 梅 | 刘曙光 | 刘芝华 | 吕有勇 | 罗 清 | 马 飞 | 马怡茗 |
| 潘元明 | 钱海利 | 任传利 | 施桂兰 | 史志周 | 宋咏梅 | 孙玉琳 |
| 唐翌姝 | 田妍妍 | 王根宇 | 王明荣 | 王小春 | 王跃锜 | 王早早 |
| 徐宁志 | 闫 霜 | 严 志 | 晏 杰 | 于 静 | 苑 怡 | 詹启敏 |
| 张叔人 | 张 薇 | 张 钰 | 赵晓航 | 钟佳伶 | 钟 永 | 邹丽辉 |
| 朱红霞 | | | | | | |

整 理

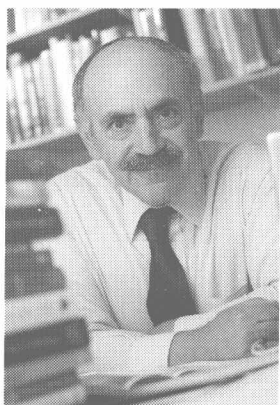
齐 文

参加翻译单位

中国医学科学院肿瘤研究所

北京大学临床肿瘤学院北京市肿瘤防治研究所

Weinberg 博士简介：



Robert A. Weinberg 博士是美国麻省理工学院的生物学教授，美国科学院院士，世界著名的 Whitehead 研究所创始人之一。他的研究方向为人类肿瘤的遗传学基础，其中最广为人知的是他的实验室发现了第一个人类癌基因 *Ras* 和第一个人类抑癌基因 *Rb*。他的一系列杰出研究工作已经成为肿瘤研究领域乃至整个医学生物学领域的重要里程碑。

Weinberg 于 1969 年获得麻省理工学院的博士学位，之后在 Weizmann 和 Salk 研究所工作。他作为最主要的领导者之一，于 1982 年创建了 Whitehead 研究所。几十年来，Weinberg 教授在 *Nature*、*Science*、*Cell* 等国际顶尖科学杂志上发表了一系列高水平的科研论文，他的研究工作和科学理论为肿瘤生物学领域开辟了新的研究方向。

Weinberg 教授由于在肿瘤学研究方面的造诣，获得过很多重大科技奖项，包括：1997 年的美国国家科学奖章（National Medal of Science），也称为总统科学奖章（Presidential Medal of Science）；1982 年被 *Discover* 杂志评选为年度科学家（Scientist of the Year）；1984 年由于肿瘤学研究方面的杰出成就获得 Bristol-Myers Award；1988 年获 General Motors Medal for Cancer Research；2004 年获得 Wolf 医学奖；2006 年获得 Landon-AACR 奖；2007 年获得 Otto Warburg 奖章。

他在肿瘤学研究方面的博学和成就为大家广为称道和享有盛名，同时大家还乐于称道的是他培养了一大批优秀的科学家。

序

本书的中文版翻译由詹启敏教授及其同事共同完成。

我们现在迎来了肿瘤学研究有史以来最好的时期。30年前，我们对人类肿瘤发病的遗传及分子机理几乎一无所知，但在此之后，我们对这方面的认识增加了很多。实际上，我们现在已经或多或少地了解了一些人类肿瘤发生的共同之处。

事实上，肿瘤学研究不仅仅由好奇心驱使，那些对肿瘤学研究埋单的人（在很多国家是纳税人）期望着哪一天我们能够搞清楚肿瘤发生的根本原因，开发一些新的非常有效的治疗方法。然而到目前为止，这种潜力只被发掘了一小部分。相对于我们掌握的大量的关于发病机理的信息，由研究产生的新的有效的治疗方法还相对较少，由此也证明了肿瘤发病的复杂性，我们尚需做大量工作。

中国在未来肿瘤学研究的发展中将起到重要作用。当30年前对肿瘤的基础研究刚起步时，中国的生物医学研究还很匮乏，而现在，中国在经济发展和科学研究上正成为世界的领袖。来自中国的研究论文与日俱增，不断发表在世界顶级的学术期刊上，而这仅是一个小小的开端，在接下来的几十年中，中国的实验室将会涌现出大量的前沿科学研究成果。

未来的研究必将被中国经济的发展所推动，但最终，科学发展的决定性因素还是年轻的科研工作者的想象力和活力，这将决定科学的发展，没有他们，全世界所有的金钱也不可能推动科学的发展。

这种观念是我最初写这本书的主要动机。希望本书能够吸引大量年轻的科研工作者投身到肿瘤学研究的队伍中来，探索肿瘤发生发展的机理，开发新的诊断和治疗手段。这本书罗列了过去30年间肿瘤学研究领域的概况，年轻的科研工作者可以以此为基础，开展那些激动人心且极具挑战性的肿瘤学研究。如果确实能够做到这一点，那这本书无疑将是成功的。

也许有人会认为中国年轻的肿瘤学研究者应该集中精力研究那些在中国人群而不是西方人群中更具有危害性的疾病，如肝癌和胃癌。但是，作为一个日益凸显的世界性领袖，这样狭隘的研究领域不能真正体现中国新一代研究者的潜能，他们也应该变成肿瘤学研究的世界领袖，他们的视野应该扩展到全人类，而不仅仅局限于自己的同胞。

本书的章节是按照特定的次序排列的，以肿瘤学研究的开始作为开篇，随后的章节则按照历史的进程以及逻辑顺序进行安排。通读全书之后，你会真正了解现代肿瘤学研究的原理，而且整装待发，准备进入肿瘤学的很多亚专科领域。

尽情享受这个旅程吧！

R. A. Weinberg
2008年6月19日
于马萨诸塞州剑桥城

Foreword by the Author

This translation was organized by Dr. Qimin Zhan and carried out by a number of his colleagues.

It comes at a highly auspicious time in the history of cancer research. Three decades ago, we knew almost nothing about the genetic and molecular mechanisms underlying human tumor pathogenesis; in the intervening time we have learned much. Indeed, we now understand in outline and, in many cases in great detail, how many common human cancers arise.

In truth, this research was not undertaken solely out of intellectual curiosity. Instead, those who paid for much of this research—the taxpayers in many countries—did so with the anticipation that if we would one day understand the causal forces mechanisms of tumor development, we would be well positioned to develop novel, highly effective treatments. This potential has, until now, only been realized in small part. Relative to the wealth of information known about the pathogenesis, the effective novel treatments that have been informed by this research are relatively few, a testimonial to the complexity of cancer pathogenesis and the fact that we still need to learn much more.

China will increasingly play a major role in these future developments. When this basic cancer research began three decades ago, its biomedical research was backward and rudimentary. Now, China is poised to become a world leader, both economically and scientifically. Increasingly, research papers from China are appearing in the leading scientific journals worldwide, and this represents only the small beginnings to a flood of cutting-edge research that will emanate from Chinese labs over the next decades.

This future research will surely be enabled by the burgeoning Chinese economy. But in the end, the rate-limiting determinants of scientific progress will be the young researchers whose imaginations and energies are required to drive research forward. Without them, all the money in the world cannot push progress forward.

This notion leads, in turn, to the main motive for writing this textbook, its use as a recruiting pamphlet to attract large numbers of young researchers into the field of cancer research, including discovering its underlying mechanisms and developing new diagnostic and therapeutic modalities. This book lays out the logical outlines of this field of science as they have been assembled over the past three decades. It represents a foundation from which young researchers can advance into the exciting and often challenging field of contemporary cancer research. This book will be judged a success if it does indeed succeed in such recruitment.

Some might argue that these young Chinese cancer researchers should focus on studying the diseases that afflict the Chinese population more than those living in the West, such as liver and stomach cancer. Given its emergence as a world power, however, such a narrow focus would not realize the true potential of the new generation of Chinese research; they too should become world leaders of cancer research whose vision extends to all aspects of the disease, not just those aspects that afflict their countrymen.

The chapters in this book are laid out in a particular order, with the beginnings of this research in the early chapters and the historical progression of this field presented in logical order in the chapters that follow. Those who finish reading this book will indeed be well grounded in the principles of modern cancer research and well equipped to enter into its multiple sub-specialties. Enjoy the ride!

R. A. Weinberg
Cambridge Massachusetts
June 19, 2008

译者的话

由美国麻省理工大学 Whitehead 研究所 Robert A. Weinberg 教授所著的《癌生物学》一书是当今肿瘤生物学领域最具权威性的一本专著。该书的章节深入浅出，从癌症的本质、癌症的病因起源、癌症发生发展的分子机理、癌症的侵袭转移到癌症的免疫治疗及个体化治疗等各个方面，从历史发展的角度，对肿瘤进行了全方位的描述，并对未来肿瘤研究的发展及挑战进行了探讨。

肿瘤作为严重危害人类生命健康的重大疾病已引起人们的广泛关注，世界各国都投入了巨大的人力物力对此进行研究，并取得了突飞猛进的进展，研究成果日新月异，其发展速度之快，信息量之大，令人目不暇接。但肿瘤是一个非常复杂的疾病，迄今为止人们对此尚缺乏全面而透彻的认识，因此肿瘤学研究目前仍处于一个探索阶段，很多领域需要我们去开拓，不断完善和发展。近几年来，我们欣喜地看到越来越多的青年科研人员加入到肿瘤学研究的队伍中来，他们迫切需要一本能够系统地反映肿瘤学研究进展的优秀参考读物。为满足广大科研人员尤其是年轻学生对肿瘤学研究领域前沿知识的渴求，我们翻译了这本目前享誉全球的肿瘤生物学著作。

《癌生物学》这本书内容博大精深，从科学前沿的视野对肿瘤学的历史、现状及未来进行了详细的描述，是针对从事肿瘤学研究的科研人员、教师和学生的一本优秀教材，是一本难得的富有启迪性的好书。本书的翻译工作由中国医学科学院肿瘤医院和北京市肿瘤防治研究所的一批工作在肿瘤学研究领域一线的科研人员共同承担完成，每章的译者都是从事和熟悉该方面内容的专家，同时又是活跃在肿瘤学教学领域的主力军，他们对本书内容的背景材料和最新进展都有比较深入的了解。全书翻译力求忠实于原著，准确无误、通俗易懂。

我们希望本书的出版将有助于我国肿瘤学研究领域教学和科研水平的提高，吸引更多的年轻学子加入到肿瘤学研究的队伍中来，培养我们的肿瘤学研究专业人才，为我国的肿瘤学发展做出贡献。谨以此书的译稿奉献给我国医学界、教育界和科技界的广大读者。

詹启敏 刘芝华

中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

2008年10月于北京

目 录

序

Foreword by the Author

译者的话

| | |
|---------------------------------|----|
| 第 1 章 细胞和有机体的生物学与遗传学特性 | 1 |
| 1.1 孟德尔建立了遗传学基本定律 | 2 |
| 1.2 孟德尔遗传定律有助于解释达尔文进化论 | 4 |
| 1.3 孟德尔遗传定律决定基因和染色体如何运转 | 8 |
| 1.4 绝大多数癌症细胞的染色体都发生了改变 | 11 |
| 1.5 引发肿瘤的突变影响生殖细胞和体细胞 | 14 |
| 1.6 在 DNA 序列信息中体现的基因型通过蛋白质决定表型 | 15 |
| 1.7 基因表达方式也决定表型 | 19 |
| 1.8 调控基因表达的转录因子 | 20 |
| 1.9 组成多细胞动物的生物大分子在长期进化过程中是高度保守的 | 21 |
| 1.10 基因克隆技术为针对正常和肿瘤细胞的研究带来革命性变化 | 23 |
| 第 2 章 癌症的本质 | 25 |
| 2.1 肿瘤起源于正常组织 | 25 |
| 2.2 肿瘤源于机体内许多特定种类的细胞 | 27 |
| 2.3 一些不属于以上分类的肿瘤 | 35 |
| 2.4 肿瘤是多阶段逐步发展形成的 | 36 |
| 2.5 肿瘤是由单克隆发育而来 | 39 |
| 2.6 癌症在不同人群中的发生频率存在很大的差异性 | 42 |
| 2.7 某些特定的因素包括生活方式能提高患癌风险 | 45 |
| 2.8 某些化学试剂能够诱发癌症 | 46 |
| 2.9 物理或化学致癌物都是通过诱导突变起作用 | 47 |
| 2.10 某些肿瘤与基因突变相关 | 51 |
| 2.11 总结与展望 | 53 |
| 重要概念 | 54 |
| 思考问题 | 55 |
| 参考读物 | 55 |
| 第 3 章 肿瘤病毒 | 56 |
| 3.1 Peyton Rous 发现了鸡肉瘤病毒 | 56 |
| 3.2 Rous 肉瘤病毒能够在培养液中转化宿主细胞 | 59 |
| 3.3 保持转化需要 RSV 的持续存在 | 62 |
| 3.4 包含 DNA 分子的病毒也能够引发肿瘤 | 63 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 3.5 | 肿瘤病毒诱发细胞表型的多种变化, 包括获得致瘤性 | 67 |
| 3.6 | 肿瘤病毒的基因组通过成为宿主细胞 DNA 的一部分而留在病毒转化细胞内 | 69 |
| 3.7 | 反转录病毒基因组与被感染细胞的染色体发生整合 | 71 |
| 3.8 | RSV 病毒所携带的 <i>src</i> 基因也同样存在于未被感染的细胞中 | 73 |
| 3.9 | RSV 利用细胞内的基因来诱导转化细胞 | 76 |
| 3.10 | 脊椎动物基因组中携带有大量原癌基因 | 78 |
| 3.11 | 慢性转化反转录病毒通过将其基因组插入细胞原癌基因旁来激活原癌基因 | 80 |
| 3.12 | 一些反转录病毒携带癌基因 | 83 |
| 3.13 | 总结与展望 | 84 |
| | 重要概念 | 86 |
| | 思考问题 | 88 |
| | 参考读物 | 88 |
| 第 4 章 | 细胞癌基因 | 89 |
| 4.1 | 激活体内的反转录病毒是否可以导致癌症? | 89 |
| 4.2 | 检测非病毒癌基因的策略——转染 | 92 |
| 4.3 | 人类肿瘤中发现的癌基因和反转录病毒有关 | 94 |
| 4.4 | 引起蛋白表达或结构变化的遗传改变都可能激活原癌基因 | 99 |
| 4.5 | <i>myc</i> 癌基因可以通过至少三种不同的机制而起作用 | 102 |
| 4.6 | 蛋白结构的变化也会引起癌基因的激活 | 107 |
| 4.7 | 总结与展望 | 109 |
| | 重要概念 | 110 |
| | 思考问题 | 111 |
| | 参考读物 | 112 |
| 第 5 章 | 生长因子、受体与癌症 | 113 |
| 5.1 | 正常后生动物细胞间生命活动相互依存 | 113 |
| 5.2 | <i>Src</i> 的酪氨酸激酶功能 | 117 |
| 5.3 | EGF 受体的酪氨酸激酶功能 | 121 |
| 5.4 | 转变的生长因子受体可发挥癌蛋白样作用 | 124 |
| 5.5 | 生长因子基因可转变为癌基因: 以 <i>sis</i> 为例 | 127 |
| 5.6 | 受体酪氨酸激酶作用依赖转磷酸化作用 | 129 |
| 5.7 | 其他类型的受体使哺乳细胞与环境进行沟通 | 136 |
| 5.8 | 整联蛋白受体连接细胞和细胞外基质 | 140 |
| 5.9 | <i>Ras</i> 蛋白作为信号级联反应的下游因子, 发挥 G 蛋白类似的功能 | 144 |
| 5.10 | 总结与展望 | 147 |
| | 重要概念 | 150 |
| | 思考问题 | 151 |
| | 参考读物 | 152 |

| | |
|---|-----|
| 第 6 章 胞内信号网络确定癌症的诸多特性 | 153 |
| 6.1 一条从细胞表面至核内的信号通路 | 154 |
| 6.2 Ras 蛋白处于复杂信号级联的中心位置 | 157 |
| 6.3 酪氨酸的磷酸化控制着许多胞内信号蛋白的定位和活动 | 159 |
| 6.4 SH2 基团可解释生长因子受体如何激活 Ras 并获得信号传递特异性 | 166 |
| 6.5 Ras 下游三条重要的信号通路之一由激酶级联组成 | 167 |
| 6.6 Ras 下游的第二条通路: 调控肌醇脂类和 Akt/PKB 激酶..... | 170 |
| 6.7 Ras 调控的第三条通路: 通过 Ras 同源物 Ral 进行的调控 | 176 |
| 6.8 介导信号从胞膜直接传到胞核的 Jak-STAT 通路 | 178 |
| 6.9 与生长因子受体信号趋同的细胞黏着受体信号 | 180 |
| 6.10 促细胞增殖的 Wnt- β -catenin 通路 | 182 |
| 6.11 G 蛋白偶联受体具有促进正常增殖和恶性增殖的双重作用..... | 184 |
| 6.12 其他四个信号通路通过不同的方式在正常和恶性增殖中发挥作用..... | 187 |
| 6.13 总结与展望..... | 191 |
| 重要概念..... | 199 |
| 思考问题..... | 200 |
| 参考读物..... | 201 |
| 第 7 章 抑癌基因 | 203 |
| 7.1 细胞融合实验显示肿瘤表型是隐性的 | 203 |
| 7.2 肿瘤细胞隐性表型特性的遗传学解释 | 206 |
| 7.3 视网膜母细胞瘤解决了抑癌基因的遗传学困惑 | 206 |
| 7.4 最初的肿瘤细胞设法消除抑癌基因的野生型拷贝 | 210 |
| 7.5 肿瘤中 <i>Rb</i> 基因常发生杂合性缺失 | 212 |
| 7.6 通过杂合性缺失事件寻找抑癌基因 | 215 |
| 7.7 可遗传的突变的抑癌基因可以解释许多家族性癌症的发生 | 219 |
| 7.8 启动子甲基化是一种抑癌基因失活的重要机制 | 220 |
| 7.9 抑癌基因和蛋白通过多种方式起作用 | 225 |
| 7.10 NF1 蛋白作为一个 Ras 信号的负调控因子 | 225 |
| 7.11 Apc 促进细胞从结直肠隐窝处外移..... | 229 |
| 7.12 脑视网膜血管瘤病: pVHL 调节缺氧反应 | 235 |
| 7.13 总结与展望..... | 238 |
| 重要概念..... | 243 |
| 思考问题..... | 244 |
| 参考读物..... | 244 |
| 第 8 章 成视网膜母细胞蛋白 (retinoblastoma protein, pRb) 与控制细胞周期的定 时钟 | 246 |
| 8.1 外部信号影响细胞进入活化的细胞周期 | 247 |
| 8.2 G ₁ 期的特定时相决定细胞生长或者维持静止状态 | 251 |
| 8.3 细胞周期素和周期素依赖性蛋白激酶构成细胞周期时钟的核心组件 | 253 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| 8.4 | 周期素-CDK 复合体也能被 CDK 抑制剂调控 (CDK 抑制剂调控周期素-CDK 复合体) | 258 |
| 8.5 | 病毒癌蛋白揭示 pRb 阻断细胞周期进程的机理 | 264 |
| 8.6 | pRb 在细胞周期中监控限制点 | 267 |
| 8.7 | E2F 转录因子保证 pRb 完成生长/休眠的调控 | 269 |
| 8.8 | 多种丝裂信号途径控制 pRb 的磷酸化状态 | 273 |
| 8.9 | 癌蛋白 Myc 干扰 pRb 的磷酸化使之失去对细胞周期进展的调控 | 274 |
| 8.10 | TGF- β 抑制 pRb 的磷酸化而引起细胞周期阻滞 | 279 |
| 8.11 | pRb 的功能与其控制分化是紧密联系的 | 281 |
| 8.12 | pRb 功能在很多人类癌症中失控 | 285 |
| 8.13 | 总结与展望 | 289 |
| | 重要概念 | 292 |
| | 思考问题 | 293 |
| | 参考读物 | 293 |
| 第 9 章 | p53 与凋亡: 守护神兼刽子手 | 295 |
| 9.1 | 多乳头瘤病毒导致 p53 的发现 | 295 |
| 9.2 | p53 被发现为肿瘤抑制基因 | 297 |
| 9.3 | 突变的 p53 影响正常 p53 的功能 | 299 |
| 9.4 | p53 蛋白分子半衰期通常较短 | 302 |
| 9.5 | 许多信号都能诱导表达 p53 | 303 |
| 9.6 | DNA 损伤以及失调的生长信号导致 p53 稳定 | 305 |
| 9.7 | Mdm2 和 ARF 为 p53 的命运而战 | 306 |
| 9.8 | ARF 和 p53 介导的凋亡通过监控胞内信号来预防肿瘤 | 311 |
| 9.9 | p53 作为一个转录因子来阻挡 DNA 损伤后细胞周期进程以及参与修复过程 | 313 |
| 9.10 | p53 常引起凋亡程序 | 316 |
| 9.11 | p53 失活对初始癌细胞在肿瘤进行发展的多个阶段都起着重要的作用 | 319 |
| 9.12 | 影响 p53 信号通路的遗传突变体等位基因也是肿瘤形成的原因之一 | 320 |
| 9.13 | 凋亡是一个依赖线粒体的复杂过程 | 321 |
| 9.14 | 细胞凋亡的两条不同的信号通路 | 330 |
| 9.15 | 癌细胞运用多种方法失活部分甚至全部凋亡机制 | 334 |
| 9.16 | 总结与展望 | 337 |
| | 重要概念 | 341 |
| | 思考问题 | 342 |
| | 参考读物 | 342 |
| 第 10 章 | 永恒的生命: 细胞永生与肿瘤形成 | 344 |
| 10.1 | 正常细胞发育取决于早期胚胎原始细胞的遗传信息 | 344 |
| 10.2 | 永生是肿瘤细胞形成的先决条件 | 348 |

| | | |
|---------------|---------------------------------------|------------|
| 10.3 | 细胞的生理应激可加速细胞有限增殖? | 350 |
| 10.4 | 染色体端粒长度与体外培养细胞的增殖能力 | 353 |
| 10.5 | 端粒分子结构的复杂性及特点 | 358 |
| 10.6 | 端粒酶表达与早期肿瘤细胞应激反应 | 361 |
| 10.7 | 端粒酶在肿瘤细胞增殖中起重要作用 | 367 |
| 10.8 | 某些永生化细胞在缺乏端粒酶的情况下能维持端粒的长度 | 369 |
| 10.9 | 端粒在实验小鼠和人类细胞中的不同作用 | 371 |
| 10.10 | 端粒酶阴性小鼠同时能增加和降低肿瘤的易感性 | 374 |
| 10.11 | 端粒酶阴性小鼠的肿瘤发病机制可能同样适用于人类肿瘤 | 378 |
| 10.12 | 总结与展望 | 380 |
| | 重要概念 | 383 |
| | 思考问题 | 384 |
| | 参考读物 | 384 |
| 第 11 章 | 肿瘤发生发展的多阶段模型 | 385 |
| 11.1 | 大多数人类癌症的发生发展需要数十年时间 | 385 |
| 11.2 | 多阶段致癌学说的组织病理学依据 | 389 |
| 11.3 | 基因变异累积与肿瘤的进展 | 393 |
| 11.4 | 家族性结肠息肉癌变的多阶段模型 | 396 |
| 11.5 | 肿瘤进展符合达尔文进化论的规律 | 397 |
| 11.6 | 肿瘤干细胞有助于进一步理解达尔文进化模式中的克隆演化和肿瘤进展 | 399 |
| 11.7 | 单一的克隆演变并不能反映肿瘤进展的真实性 | 404 |
| 11.8 | 肿瘤进展模式与达尔文学说的关系 | 406 |
| 11.9 | 正常细胞具有抵御单基因突变造成细胞转化的能力 | 407 |
| 11.10 | 细胞转化需要变异基因的协同作用 | 410 |
| 11.11 | 转基因鼠模型在研究癌基因相互作用和多阶段细胞转化中的作用 | 413 |
| 11.12 | 人类细胞具有抵抗永生化和转化的能力 | 414 |
| 11.13 | 非诱变剂在肿瘤进展中的重要作用 | 417 |
| 11.14 | 毒素和有丝分裂剂在促进人类肿瘤进展过程中的作用 | 421 |
| 11.15 | 慢性炎症促进肿瘤进展 | 423 |
| 11.16 | 炎症信号转导通路对肿瘤的促进作用 | 426 |
| 11.17 | 肿瘤启动决定了肿瘤进展的速度 | 433 |
| 11.18 | 总结与展望 | 434 |
| | 重要概念 | 440 |
| | 思考问题 | 440 |
| | 参考读物 | 441 |
| 第 12 章 | 基因组完整性的维持及肿瘤的发生与发展 | 442 |
| 12.1 | 各种人体组织的严密结构使突变积累最小化 | 442 |
| 12.2 | 干细胞是导致肿瘤诱变过程的潜在靶点 | 446 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| 12.3 | 凋亡、药物泵出和 DNA 复制机制为组织提供了一条将突变干细胞的积累减至最低的途径 | 448 |
| 12.4 | DNA 复制过程中产生的错误危及细胞基因组 | 452 |
| 12.5 | 细胞基因组一直受到内源性生物化学过程的攻击 | 456 |
| 12.6 | 细胞基因组偶尔遭受外源诱变剂及其代谢物的攻击 | 460 |
| 12.7 | 细胞通过多种防御措施保护 DNA 分子免遭诱变剂的攻击 | 467 |
| 12.8 | 修复酶修复被突变剂改变的 DNA | 470 |
| 12.9 | 核苷酸切除修复、碱基切除修复和错配修复的遗传缺陷导致特定的癌症易感综合征 | 475 |
| 12.10 | 各种其他 DNA 修复缺陷通过未知机制增加了肿瘤易感性 | 481 |
| 12.11 | 癌细胞核型的变化通常由染色体结构的改变引起 | 485 |
| 12.12 | 癌细胞染色体核型的改变通常由染色体数量改变引起 | 486 |
| 12.13 | 总结与展望 | 491 |
| | 重要概念 | 497 |
| | 思考问题 | 498 |
| | 参考读物 | 498 |
| 第 13 章 | 对话代替独白：异质性相互作用和血管生成的生物学 | 500 |
| 13.1 | 正常和恶性上皮组织均由相互依存的不同细胞类型所组成 | 502 |
| 13.2 | 癌细胞在形成细胞株的过程中无需异质性相互作用且其行为有异于体内肿瘤 | 508 |
| 13.3 | 肿瘤组织与不愈合的损伤组织类似 | 510 |
| 13.4 | 间质细胞的活化促进肿瘤发生 | 519 |
| 13.5 | 巨噬细胞是活化的肿瘤相关间质中的重要成分 | 523 |
| 13.6 | 内皮细胞及其形成的血管确保肿瘤得以接近循环系统 | 526 |
| 13.7 | 血管生成开关的开放对肿瘤扩张是必需的 | 532 |
| 13.8 | 血管生成开关启动一个高度复杂的过程 | 536 |
| 13.9 | 血管生成通常被生理抑制剂所抑制 | 540 |
| 13.10 | 特定的抗血管生成治疗肿瘤策略前景广阔 | 544 |
| 13.11 | 总结与展望 | 550 |
| | 重要概念 | 554 |
| | 思考问题 | 554 |
| | 参考读物 | 555 |
| 第 14 章 | 迁出——侵袭和转移 | 556 |
| 14.1 | 肿瘤细胞由原发瘤向潜在的转移灶迁移依赖于一系列复杂的生物学步骤 | 559 |
| 14.2 | 克隆形成是侵袭转移级联反应中最复杂和具有挑战性的步骤 | 564 |
| 14.3 | 上皮间叶转变及其伴随的 E-钙黏素表达缺失使肿瘤细胞发生侵袭 | 567 |
| 14.4 | 通常由基质信号诱导上皮-间叶转变 | 572 |
| 14.5 | 胚胎发育过程中关键转录因子引发 EMT | 582 |

| | | |
|---------------|---------------------------------|------------|
| 14.6 | 细胞外蛋白酶在侵袭中的关键作用 | 587 |
| 14.7 | 小 Ras 样 GTP 酶对细胞黏附、形态和运动的调控 | 591 |
| 14.8 | 转移的细胞可通过淋巴道从原发瘤播散 | 597 |
| 14.9 | 播散的癌细胞在特定器官形成转移灶取决于多种因素 | 599 |
| 14.10 | 骨转移破坏了成骨细胞和破骨细胞的功能平衡 | 603 |
| 14.11 | 转移抑制基因参与转移表型的调节 | 608 |
| 14.12 | 隐性微转移缩短癌症患者的长期生存时间 | 610 |
| 14.13 | 总结与展望 | 611 |
| | 重要概念 | 617 |
| | 思考问题 | 618 |
| | 参考读物 | 618 |
| 第 15 章 | 集群调控：肿瘤免疫和免疫治疗 | 620 |
| 15.1 | 免疫系统功能以复杂的方式破坏外来的入侵者和体内组织中异常细胞 | 621 |
| 15.2 | 适应性免疫反应诱导抗体产生 | 623 |
| 15.3 | 引起细胞毒细胞形成的另一种适应性免疫反应 | 627 |
| 15.4 | 固有免疫反应不需要预先致敏 | 631 |
| 15.5 | 产生免疫耐受需要区分自己和非己 | 631 |
| 15.6 | 调节性 T 细胞能抑制适应性免疫反应的主要成分 | 632 |
| 15.7 | 免疫监视学说的产生和质疑 | 634 |
| 15.8 | 遗传改造小鼠的应用使免疫监视理论复苏 | 637 |
| 15.9 | 人类免疫系统在防御各种各样的人类肿瘤方面发挥关键作用 | 640 |
| 15.10 | 机体免疫系统可以根据正常组织和癌变组织之间的微小差别将两者区分 | 644 |
| 15.11 | 肿瘤细胞的免疫识别可能迟于肿瘤的进展 | 646 |
| 15.12 | 肿瘤特异性移植抗原可以诱导有效的免疫应答 | 648 |
| 15.13 | 肿瘤相关移植抗原也能诱导抗肿瘤免疫 | 651 |
| 15.14 | 肿瘤细胞通过抑制肿瘤抗原在细胞表面的表达可以逃避免疫监视 | 653 |
| 15.15 | 肿瘤细胞逃避 NK 细胞介导的杀伤 | 658 |
| 15.16 | 肿瘤细胞对免疫细胞的反击 | 660 |
| 15.17 | 肿瘤细胞对免疫系统的各种杀伤形成固有的抵抗 | 664 |
| 15.18 | 肿瘤细胞吸引调节性 T 细胞以阻挡其他淋巴细胞的攻击 | 665 |
| 15.19 | 用赫赛汀的被动免疫杀灭乳腺癌细胞 | 667 |
| 15.20 | 用抗体进行被动免疫可以治疗 B 细胞肿瘤 | 672 |
| 15.21 | 将免疫细胞从一个宿主转到另一个宿主获得被动免疫 | 676 |
| 15.22 | 动员患者的免疫系统攻击他们的肿瘤 | 677 |
| 15.23 | 总结与展望 | 682 |
| | 重要概念 | 684 |
| | 思考问题 | 685 |

| | |
|---|-----|
| 参考读物..... | 685 |
| 第 16 章 肿瘤的合理治疗 | 687 |
| 16.1 有效治疗方法的发展和临床应用依赖于疾病的准确诊断..... | 689 |
| 16.2 成功的抗癌治疗药物能诱发肿瘤细胞的多种反应..... | 693 |
| 16.3 从生物功能的角度来考虑, 肿瘤细胞内的缺陷蛋白只有一部分具有作为 药物开发靶点的前景..... | 695 |
| 16.4 蛋白分子的生物化学特征也决定了它们是否具有作为治疗靶点的前景 | 698 |
| 16.5 药物化学家能设计和开发一系列潜在药物分子的生物化学特性..... | 704 |
| 16.6 进行候选药物的有机体整体试验以前要在细胞模型上进行检验..... | 707 |
| 16.7 实验动物的药物作用研究是临床前试验的重要部分..... | 708 |
| 16.8 任何新药都必须经过人体内严格的 I 期临床试验后才可能成为具有应用 前景的候选药物..... | 711 |
| 16.9 II 期和 III 期临床试验探寻临床治疗的确切适应证 | 712 |
| 16.10 肿瘤通常会对初始有效的治疗产生耐药性 | 714 |
| 16.11 格列卫的开发为多种高度靶向治疗药物的发展奠定了基础 | 716 |
| 16.12 EGF 受体拮抗剂可能用来治疗多种类型的肿瘤 | 724 |
| 16.13 蛋白酶体抑制剂产生的意想不到的治疗作用 | 728 |
| 16.14 一个也许能成为有效抗肿瘤药物的羊致畸因子 | 733 |
| 16.15 mTOR 这一细胞生理功能的主要调控者是一类很有吸引力的肿瘤治疗 靶点 | 739 |
| 16.16 总结与展望: 挑战与机遇..... | 742 |
| 重要概念 | 749 |
| 思考问题 | 750 |
| 参考读物 | 750 |
| 缩略语表 | 752 |
| 词汇表 | 768 |
| 索引 | 797 |