

疾病与生命科学前沿研究丛书

吴克复 主编

肿瘤微环境与细胞生态学导论

 科学出版社
www.sciencepress.com

疾病与生命科学前沿研究丛书

肿瘤微环境与细胞生态学导论

吴克复 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

近十多年来针对肿瘤微环境的治疗策略取得很大进展,肿瘤微环境的作用机制成为研究热点。编者结合自己的工作将近年来肿瘤微环境和干细胞的研究和应用从不同角度进行了深入、系统的介绍,并从生态学观点予以评述和思考。不仅介绍了基本资料和最新进展,还介绍了编者近年来相关的研究结果。

本书适用于从事肿瘤和血液学临床、科研、教学的中、高级工作者;由于本书探讨正在形成中的细胞生态学,也适用于从事其他相关生命科学领域的科研和教学人员参考;对于研究生和高年级本科生则介绍了一个似陌生又熟悉的领域,对于拓宽思路、综合运用学到的知识有独到之处。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤微环境与细胞生态学导论/吴克复主编. —北京:科学出版社, 2009
(疾病与生命科学前沿研究丛书)

ISBN 978-7-03-022916-8

I. 肿… II. 吴… III. 肿瘤学:生物学-研究 IV. R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 136741 号

责任编辑:莫结胜 席 慧 李晓琪/责任校对:张小霞

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

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>

骏杰印刷厂印刷

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:27 3/4

印数:1—2 000 字数:630 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《肿瘤微环境与细胞生态学导论》

编者名单

(以姓氏汉语拼音为序)

冯四洲 高瀛岱 马小彤 秘营昌 饶青

茹永新 宋玉华 王建祥 王敏 吴克复

熊冬生 许元富 杨纯正 仇红刚 郑国光

本书得到如下项目的资助：

国家重点基础研究发展计划（973）项目（2006CB910406）

国家高技术研究发展计划（863）项目（2006AA02A405）

国家自然科学基金项目（30470897，30570770，30400405，
30671096，30672364，30570772，30572203）

天津市应用基础重点项目（07JCZDJC07600）

天津市应用基础研究面上项目（05YFJZJC01200，
06YFJMJC15700，07JCYBJC10800）

前 言

20 世纪下半叶开始的科技大爆炸以信息科技和生物科技为核心，两个核心的结合产生了系统生物学。科技大爆炸的边缘，传统生物学的发展通过生态学向社会科学逼近，一个新而古老的领域——细胞社会学与细胞生态学正在形成，从另一个侧面阐明生命活动复杂体系的本质和应用前景。21 世纪对生物科学的综合研究将对医学的理论研究和临床实践产生重大的影响，可能在选择医学的一些神奇疗法中有所突破（如针灸和经络）。

生命是一定条件下物质存在的一种形式。恩格斯概括了 19 世纪生物学和化学的研究成果，提出生命是蛋白体存在的形式，新陈代谢是生命的特征的论断，与现代生命科学的观点一致。原始的蛋白体（核酸与蛋白质）在海洋中产生，经历了漫长的地质年代进化形成了当今的生物大千世界。随着环境的变化，旧的物种消失，新的物种形成。从生命起源开始，生物体与其环境密切相关，与生物体直接接触的环境-微环境起了决定性作用。水中的蛋白体容易受外界因素冲击破坏，包绕一层外膜的蛋白体就安全、稳定多了，膜内就是蛋白体的微环境，与无膜的蛋白体相比有明显的生存优势，经过自然选择进化成原核细胞。DNA 是遗传基因的载体，如果再有一层膜保护就更有利于种族的生存、繁衍，更具生存优势，于是经自然选择形成了真核细胞，核膜内部成了遗传物质的微环境。微环境与生物个体是密不可分的，不仅微生物如此，人类也一样，人类只有在宇航服、太空舱、空间站这类微环境中才能脱离地球表面生存。

生态学是研究生物体与其环境相互作用的学科，即将生物与其环境视为一个系统（生态系统），加上生物种系的进化历程，成为时间和空间上宏大的研究领域，涵盖了从远古的生命起源到当今所有生物及其环境。达尔文历经数十年的观察、综合和分析得出了生物进化的基本规律。近半个多世纪以来经济高速增长，工农业废弃物和生活垃圾污染了环境，严重破坏了地球的生态平衡，影响人类子孙后代的生存和健康，生态学受到发达国家有识之士的高度重视。生态学观点和研究方法渗透到生命科学的其他学科中。多细胞生物是以细胞社会作为整体生存的，随着生物进化，环境与机体的关系也复杂化：呼吸道和消化道的形成产生了机体内的外环境；血液循环和体液成为细胞生存的内环境。与普通生态学中的大环境、小环境概念不同，这里所指的环境是微观的，即现代医学生物学文献所述的微环境。

从生态学观点研究体内多种复杂关系的工作已经起步，正在逐步深入。早在 1978 年，Schofield 就将造血干细胞在骨髓中需要的微环境称为“niche”。“niche”是生态学的重要概念，即物种对环境要求的总和。我国生态学教科书将“niche”译为“生态位”。1917 年 Grinnell 就开始使用空间生态位的概念，后来不断发展，1957 年 Hutchinson 提出 n 维生态位的概念，近年来造血干细胞“niche”的研究进展证明了 n 维生态位概念的正确性（详见第一篇第一章第三节）。造血微环境的概念已被普遍接受，近年来肿瘤微环境成为生物医学的研究热点，研究肿瘤细胞与其微环境的关系和相互作用

用，着重研究肿瘤的微环境。1988年法国著名的血液学和免疫学家 Jean Bernard (1907~2006) 召集不同学科的资深专家在巴黎举行研讨会，尝试用生态学观点研究造血机制和白血病，探讨如何用细胞生态学解释干细胞归巢 (homing) 等临床相关的细胞生物学和免疫学疑难问题。虽然没有得出结论，但与会专家一致认为细胞生态学有普遍意义。近20年来微环境的概念已经深入到医学生物学的相关领域。例如，将肿瘤及其微环境视为生态系统，与正常的相应组织比较，研究肿瘤的浸润与转移，从新的视角审视研究多年的疑难课题给人们许多新的启示。

诺贝尔奖往往授予对学科的发展有导向作用的新发现。2005年诺贝尔医学或生理学奖授予证明消化性溃疡是由幽门螺杆菌引起的 Barry Marshall 和 Robin Warren，因为这个发现提示了众多慢性炎症性疾病的病因与微环境中共生或寄生微生物的关系。幽门螺杆菌引起的消化性溃疡在某种条件下可以导致肿瘤，进一步提示了微环境在肿瘤发生发展中的重要作用。

人类基因组计划完成后，用生物信息学分析技术发现许多患者基因组没有发生突变，疾病是由于基因组调控序列修饰及选择性表达所致。因此，表观遗传学研究受到重视，成为近年来的研究热点。研究表明，环境因素如饮食、应激和母亲营养状况等都可改变基因功能，但DNA序列不变。妊娠期饮食状况可改变后代对疾病的易感性。DNA甲基化是最常见的表观遗传修饰，甲基基团来自食物，作用可好可坏。妊娠期营养不足或过剩都可影响后代健康。表观遗传学是联系环境-微环境-基因转录-细胞性质和行为的关键环节。

过去认为肿瘤基质只是肿瘤细胞的支持物，现在认识到它们在肿瘤发展中起着不可缺少的作用。例如，在瘤细胞产生的信号作用下基质成纤维细胞释放活性分子，以分泌方式影响肿瘤生长，即肿瘤细胞与基质细胞间的对话 (cross talking)。这些活性分子包括生长因子、影响血管新生的多种因子和分解细胞外基质的蛋白水解酶。成纤维细胞的反应还包括增加胶原生成和向肌成纤维细胞发展。有些肿瘤的成纤维细胞成为肿瘤细胞生长不可缺少的一部分，称为肿瘤相关成纤维细胞；与此类似的还有能促进肿瘤生长的肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 等。深入研究表明，基质细胞的功能是十分复杂的，是肿瘤的一部分。

近年来以肿瘤微环境的某一环节作为治疗靶点的药物犹如雨后春笋般层出不穷，有的已进入临床试验，有的已在临床上应用。相比之下，对肿瘤微环境的理论研究相对滞后，只是研究热点，尚未形成公认的学科。实际上肿瘤微环境的研究就是将肿瘤视为新的生物种——机体产生的新的寄生物或新的组织、器官，机体组织作为它的环境，研究肿瘤与其环境的相互作用，就是用生态学观点研究肿瘤。与经典生态学不同，这是一个新的生态学领域，不仅是微观的，而且是以细胞社会为环境的生态学研究，必须认真对待，探索其自身的规律和内涵。

有人将病原生物与免疫系统间的相互作用视为一个体内的生态系统，给出了用生态学原理研究免疫系统与病毒斗争的历程，Wodarz 用数学模型研究了 HIV、流感病毒的感染和治疗，其应用原理基于免疫系统中两个重要的生态关系：捕食者-猎物 and 竞争。免疫细胞特异性识别并杀死病原微生物，犹如动物间的捕食者捕获并杀死猎物。而竞争则是各种生物间都存在的争夺食物 (养料) 和空间的生存竞争。由于免疫系统的高度复

杂性，处理结果有些偏差，提示免疫系统-微生物间的关系与动物、植物与环境的宏观生态学关系虽有共性，更有其特殊性，应该深入研究阐明微观生态学的固有规律。

生命现象是高度复杂的，难以定量研究。半个世纪前从气象研究开始，进而在生态学中发展形成的“混沌理论”开辟了新的途径，已经在医学和生物学的诸多领域证明了“混沌现象”的广泛存在。过去的“混沌”概念是指完全随机或无序，现代的“混沌理论”则是“确定性混沌”（deterministic chaos），其特征是对初始条件的高度敏感性，即“失之毫厘，差之千里”。例如，基因突变导致肿瘤，仅仅一个核苷酸之差，就可能引起癌变，形成肿瘤。控制“混沌现象”的常用原则是“得之毫厘，正之千里”。

细胞分裂能引起变异从而产生肿瘤。有再生能力组织的有机体不得不产生防止肿瘤形成的策略机制，即抑制肿瘤的机制。大体上分为两大类：防止变异的 DNA 修复机制——管理者肿瘤抑制基因（caretaker tumor suppressor）；凋亡或“衰退”（cell senescence）机制——守门人肿瘤抑制基因（gatekeeper tumor suppressor）。由于变异不仅可以引起肿瘤，也间接促进衰老，所以管理者肿瘤抑制基因也是与长寿相关的基因；而守门人肿瘤抑制基因有抗肿瘤和促进衰老的双重效应。

获得性免疫系统已经进化到能产生任何可能形成的致病性结构蛋白的抗体。但是，其中有些蛋白质有自身反应性，能引起自身免疫病。健康个体有半数以上的新生 B 细胞是多向反应的，能结合自身抗体。仅有小部分进入成熟 B 细胞池，表现出自身免疫病。这种自身耐受机制是由细胞发育分化过程中的各个检测点控制的。有些检测点调控细胞的生长和死亡，有许多是抗原特异性的。每个检测点进化到发生自身免疫的临界状态与抗病原感染的平衡点。现在临床上将这些知识应用于移植治疗中。

本书是现代生物技术前沿丛书之一《细胞通讯与疾病》的后续与拓展。细胞通讯是细胞社会运行的基础；细胞社会的生态状况则是细胞社会生存和发展的基础。《细胞通讯与疾病》的主要内容是编者实验室近 20 多年工作的总结和探讨，编写者主要是实验室的成员；本书则是近期正在从事相关研究的专家对相关课题研究现况的综合，加上编者的工作经验、体会和看法，收集了至 2008 年初的微环境和干细胞研究的相关资料，包括微小 RNA、细胞膜纳米管道和诱导性胚胎干细胞等最近期的研究进展。

多层次的生态学由宏观生态学关系到生物种族的繁衍和绝灭，环境保护和维护生物多样性已经成为家喻户晓的常识；细胞微环境和细胞生态学维系个体的健康和生存，是保健及与疾病斗争的基础，方兴未艾。我们在工作中领会到细胞生态学的一些独特规律，参阅国内外文献，编写此书，旨在引起国内同道的注意和兴趣，共同为细胞生态学的形成添砖加瓦。希望此书有助于医学和生命科学的研究和教学工作者、研究生、高年级本科生从不同角度思考先前似乎熟悉而又陌生的一些问题，在读者阅读近期文献时能起到导读作用。绿色食品和生态环保已成为现代社会的日常用语，现代生活花费了大量人力、物力于环境保护。个人清洁卫生是个人外环境的环保，如何做好体内环境的保护，防止肿瘤和肥胖、2 型糖尿病、动脉粥样硬化等“富贵病”也是本书探讨的相关内容，希望对非专业读者也能有所帮助。21 世纪的生命科学将从分析研究为主转向整合、综合研究为主，期望本书在这种转化中对读者观念的转变有所裨益。

本书的编者均为中国医学科学院血液学研究所、血液病医院、实验血液学国家重点实验室相关专业的专家（仇红刚教授现已调至中国医学科学院微循环研究所）。在此感

谢所有支持和帮助本书出版的朋友们，尤其是王大刚同学的电脑技术协助，使编写工作能够顺利进行；丛秀丽博士协助检索文献，使我们能够阅读到许多早期的或少见杂志的宝贵资料。最后，感谢北京协和医学院细胞生物学重点学科的支持，使本书得以顺利出版。

本书探索一个正在形成中的学科，旨在抛砖引玉，促进新学科的形成。不妥之处敬请指正！

吴克复

2009年2月于天津海光寺

主要参考文献

- 孙儒泳, 李庆芬, 牛翠娟等. 2004. 基础生态学. 北京: 高等教育出版社
- 吴克复. 2006. 细胞通讯与疾病. 北京: 科学出版社
- 张建树, 管忠, 于学文. 2006. 混沌生物学 (第二版). 北京: 科学出版社
- Bernard J. 1988. An introduction to the ecology of leukemic cells. *Blood Cells*, 13 (3): 515~536
- Flynn C M, Kaufman D S. 2007. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and stem cell niche. *Blood*, 109: 2688~2692
- Karin M, Lawrence T, Nizet V. 2006. Innate immunity gone away: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*, 124: 823~835
- Kuchinskaya E, Heyman M, Grandt D et al. 2005. Children and adults with acute lymphoblastic leukemia have similar gene expression profiles. *Eur J Haematol*, 74: 466~480
- Molles M C. 2000. Ecology: Concepts and applications. McGraw-Hill, Inc.
- Schofield R. 1978. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haematopoietic stem cell. *Blood Cells*, 4: 7~25
- Wever O D, Mareel M. 2003. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol*, 200: 429~447
- Wodarz D. 2006. Ecological and evolutionary principles in immunology. *Ecol Lett*, 9: 694~705

目 录

前言

绪论 对细胞生态学若干问题的思索	1
第一节 细胞培养的生态学原理	1
一、体外培养细胞的生态学	1
二、体外培养细胞遵循生态学的普遍规律	3
第二节 机体作为生态系统的思考	5
一、体内微环境对细胞的影响	5
二、程序性细胞死亡和细胞衰退的细胞生态学意义	9
三、从肥胖症看人类的进化	16
四、微环境的“气候”——分子生态学状态	20
五、饮食与免疫的生态学观	26
六、上皮细胞内淋巴细胞及其意义	28
第三节 细胞生态学的细胞社会学原则	29
一、微环境与干细胞，不仅是“土壤和种子”，而且是细胞社会的生态学	29
二、细胞是生命的基本单位，社会是生命生存斗争的高级机制	29
三、社会的生态学原理	30
四、细胞社会的结构和分类	33
第四节 微环境的变化——衰老、炎症和肿瘤	33
一、免疫衰退	34
二、作为炎症的老年相关病——动脉粥样硬化	36
第五节 细胞社会的经济问题	37
一、代谢供求的细胞经济学调节	38
二、细胞社会的进化与细胞经济体系	38
三、细胞自噬和凋亡的细胞经济学意义	38
四、剂量补偿与性别决定	39
第六节 温度的细胞生态学意义	41
一、细胞生物学中的自组织概念	42
二、细胞极性和组织的组织性与细胞癌变	43
三、温度是干细胞 n 维生态位中的重要一维	44
第七节 干细胞的细胞社会作用	44
一、干细胞维护细胞社会的平衡和稳定	45
二、干细胞的细胞社会应变作用——创伤修复可塑性与细胞功能丰余性	46
三、干细胞是细胞社会的“骨干”，决定组织、器官的性状	47
第八节 细胞微环境与健康	47

一、线粒体能量转换效率与可塑性	48
二、温度适应的机制	50
主要参考文献	52

第一篇 干细胞与微环境

第一章 干细胞生物学与微环境的组成	57
第一节 干细胞及其生物学意义	57
一、胚胎干细胞和成体干细胞	57
二、微环境细胞成分的干细胞——间充质干细胞	59
三、器官、组织的成体干细胞	60
四、诱导的多能干细胞及细胞间转换	60
第二节 微环境的含义和组成	65
一、微环境的含义及细胞微环境的调节	65
二、微环境的细胞成分	66
三、微环境的非细胞成分	75
四、微环境与机体内环境的全身一体化	76
五、细胞膜隧道纳米管及其作用和意义	79
第三节 微环境对干细胞的影响	82
一、干细胞巢和干细胞生态位	83
二、供体细胞白血病的启示	85
主要参考文献	86
第二章 黏附分子在肿瘤微环境中的作用	89
第一节 细胞-微环境的连接与黏附分子	89
一、微环境中基质大分子与细胞的连接	90
二、黏附分子的概念、种类及结构	91
三、黏附分子介导的微环境参与的细胞内信号转导通路	93
第二节 黏附分子介导的微环境对细胞的调节	94
一、黏附分子介导的微环境对细胞极化、细胞不对称分裂及细胞运动的调节	94
二、黏附分子介导的微环境对细胞生长、增殖及分化的调节	96
三、黏附分子介导的微环境对细胞凋亡及衰老的作用	98
第三节 黏附分子介导的微环境改变在肿瘤中的作用	99
一、黏附分子在肿瘤中的异常表达及其机制	99
二、黏附分子介导的微环境改变对肿瘤发生的作用	103
三、肿瘤发生引起的微环境改变及黏附分子在微环境改变中的作用	107
第四节 黏附分子介导的造血微环境改变在血液肿瘤中的作用	108
一、黏附分子介导的造血微环境对正常造血的调节	108
二、造血微环境中的黏附分子异常在血液肿瘤中的作用	110
主要参考文献	112
第三章 双向细胞间通讯	114

第一节	Eph 和 ephrin 介导的双向细胞间通讯	116
一、	Eph 和 ephrin 的分子结构特点	116
二、	Eph 受体介导的正向信号传递机制	118
三、	ephrin 介导的反向信号传递机制	120
四、	小结	123
第二节	TNF 超家族及其受体介导的双向细胞间通讯	123
一、	TNF 配体超家族成员及其受体的分子结构	125
二、	TNF 受体介导的正向信号传递	127
三、	膜结合 TNF 配体超家族成员介导的反向信号传递	127
第三节	IL-15 及其受体介导的双向细胞间通讯	131
一、	IL-15 及其受体的分子结构	131
二、	IL-15 受体介导的正向信号传递	134
三、	膜结合 IL-15 介导的反向信号传递	135
	展望	136
	主要参考文献	137
第四章	成纤维细胞在微环境中的作用	140
第一节	成纤维细胞的分类和异质性	140
一、	成纤维细胞的分类、形态和功能特点	140
二、	成纤维细胞的发育分化与位置特点	142
第二节	成纤维细胞与实质细胞的关系	143
一、	促进功能细胞的分化和组织发育	143
二、	组合实质细胞, 构建功能组织	145
三、	维护实质细胞, 保持组织稳定	146
第三节	成纤维细胞与组织损伤修复	147
一、	成纤维细胞的增殖迁移和表型转化	147
二、	成纤维细胞与实质细胞相互作用	148
第四节	成纤维细胞与结缔组织疾病	149
一、	成纤维细胞与关节损伤	150
二、	成纤维细胞与皮肤损伤	151
三、	成纤维细胞与心肌损伤	152
四、	成纤维细胞与血管损伤	152
五、	结缔组织疾病的临床特点	153
第五节	成纤维细胞与脏器纤维化	155
一、	成纤维细胞与肺纤维化	155
二、	成纤维细胞与肝纤维化	160
三、	成纤维细胞与肾间质纤维化	162
四、	成纤维细胞与骨髓纤维化	165
第六节	成纤维细胞与肿瘤	168
一、	肿瘤性间质增生	168

二、肌成纤维细胞对肿瘤的影响	169
第七节 成纤维细胞与遗传性结缔组织疾病	171
一、爱-唐氏综合征	171
二、马凡氏综合征	173
三、迪皮特朗病	174
主要参考文献	174
第五章 微循环和肿瘤的血管新生	178
第一节 现代微循环的概念	178
一、微循环的来源及其传统概念	178
二、现代微循环的概念	179
第二节 血管新生的机制及其病理生理学意义	180
一、血管新生的概念	180
二、肿瘤血管新生的条件和诱因	182
三、血管新生的病理生理学意义	183
第三节 肿瘤的血管新生	183
一、内皮细胞生物学	183
二、肿瘤血管新生的内皮细胞变化	191
三、肿瘤血管新生调控因子	192
四、肿瘤血管新生的实验及临床研究方法	195
主要参考文献	199

第二篇 肿瘤、炎症与微环境

第六章 肿瘤的起源和演化	204
第一节 肿瘤的起源	204
一、癌基因与肿瘤——细胞癌变的多步学说	205
二、肿瘤起源的潜在机制	207
三、生物进化的辩证法——基因功能的多向性拮抗	209
第二节 肿瘤的演化	212
一、中性突变与遗传漂变	213
二、肿瘤发展中的无性演化	213
三、肿瘤细胞多克隆共存的机制	214
第三节 肿瘤微环境的形成	215
一、恶性基质化	215
二、遗传不稳定性和微环境选择压	216
三、肿瘤微环境中的生物因素	217
四、血液肿瘤和前列腺癌的肿瘤微环境	219
第四节 微环境对肿瘤表型的影响	227
一、乳腺癌微环境对癌细胞的影响和作用	227
二、胚胎微环境与转移肿瘤细胞的基因重新编程	228

三、酸度在肿瘤生长和浸润中的作用	228
四、成纤维细胞与肿瘤细胞的相互作用	230
第五节 “肿瘤干细胞”及其生态位	231
一、干细胞的分子机制	231
二、肿瘤干细胞	232
三、两类白血病和两类白血病干细胞	233
四、白血病干细胞微环境——白血病干细胞生态位	234
小结 肿瘤作为异质性群体在宿主体内演化	235
主要参考文献	235
第七章 肿瘤和炎症微环境的免疫状态	238
第一节 炎症、肿瘤微环境与肿瘤发生	238
第二节 与慢性炎症有关的肿瘤	239
第三节 肿瘤和炎症微环境中的免疫细胞、细胞因子	240
一、肿瘤微环境中的免疫细胞	241
二、前炎症细胞因子	243
第四节 免疫细胞因子促进肿瘤发展的主要作用机制	245
第五节 利用炎症反应的肿瘤免疫治疗	246
一、摧毁肿瘤的炎症反应	247
二、能激发抗肿瘤反应的免疫佐剂	247
三、几种治疗性肿瘤疫苗策略	250
四、抗肿瘤免疫策略的发展方向	251
主要参考文献	251
第八章 肿瘤微环境中的树突状细胞	255
第一节 树突状细胞概述	255
一、树突状细胞的发现及命名	255
二、树突状细胞的起源、分类和组织分布	255
三、树突状细胞的表面标志	257
四、来源于造血干细胞的树突状细胞的迁移和发育	258
五、树突状细胞迁移和发育调控机制	260
第二节 树突状细胞在细胞免疫中的作用	263
一、树突状细胞提呈抗原的机制	263
二、树突状细胞与机体免疫	265
三、树突状细胞与机体免疫耐受	266
四、树突状细胞与自身免疫性疾病	269
小结	269
主要参考文献	270
第九章 溶血磷脂在肿瘤中的作用	273
第一节 溶血磷脂及其受体概述	273
一、溶血磷脂的生物合成及作用	273

二、溶血磷脂受体	277
第二节 溶血磷脂信号转导通路及其在肿瘤中的作用	280
一、溶血磷脂信号转导通路	281
二、溶血磷脂在肿瘤中的作用	283
主要参考文献	285
第十章 表观遗传学改变与肿瘤发生	288
第一节 表观遗传学概述	288
一、DNA 甲基化	289
二、组蛋白修饰	289
三、参与表观遗传学调控的酶家族	291
四、表观遗传学研究技术进展	292
第二节 肿瘤表观遗传学	293
一、肿瘤表观遗传学的发现	293
二、DNA 甲基化和肿瘤	294
三、组蛋白修饰与肿瘤	299
四、表观遗传修饰机制与肿瘤	300
第三节 表观遗传学标记用于肿瘤靶向治疗	302
一、DNA 甲基化抑制剂及其在肿瘤治疗中的应用	302
二、组蛋白去乙酰基酶抑制剂及其在肿瘤治疗中的应用	304
主要参考文献	307
第十一章 炎症与肿瘤	310
第一节 人类疱疹病毒潜伏感染的细胞生态学观	310
一、潜伏于神经组织的 α 人类疱疹病毒	310
二、潜伏于淋巴组织的人类疱疹病毒	312
三、不同人类疱疹病毒间的关系	318
第二节 白血病的前炎症状态	318
第三节 肿瘤作为新生物在机体内的迁移和繁衍——肿瘤对微环境的适应和影响	320
一、肿瘤作为新的生态系统	320
二、低氧与肿瘤的遗传不稳定性和浸润、转移	321
第四节 肿瘤浸润和转移的分子机制	324
一、转移前生态位	324
二、细胞因子的双刃剑作用	326
三、信号转导和转录激活因子在肿瘤细胞与免疫细胞对话中的作用	327
四、 β 转化生长因子与肿瘤转移	330
五、组织因子	331
六、趋化因子在肿瘤生长、浸润、转移中的作用	335
第五节 肿瘤细胞生长的位置效应	339
小结 坏死和凋亡——治疗肿瘤期望哪种细胞死亡?	340
主要参考文献	341

第三篇 肿瘤微环境与干细胞学说的应用

第十二章 以肿瘤干细胞及其微环境为靶标的抗肿瘤治疗	344
第一节 肿瘤干细胞的表面标记及信号转导通路	344
一、肿瘤干细胞的表面标记	344
二、肿瘤干细胞的信号通路	348
第二节 肿瘤干细胞及肿瘤微环境与耐药的关系	355
一、肿瘤干细胞与耐药	355
二、肿瘤微环境与耐药	358
三、诊断及治疗意义	361
第三节 肿瘤干细胞的靶向治疗	362
一、肿瘤化疗评价标准与生存期	362
二、白血病干细胞靶向治疗	365
展望	370
主要参考文献	370
第十三章 白血病的微环境	374
第一节 白血病造血微环境的特点	374
一、白血病患者的骨髓基质细胞	374
二、白血病骨髓微环境的细胞因子表达	376
三、白血病的血管新生	378
第二节 造血微环境与白血病细胞的发生和生存	385
一、急性淋巴细胞白血病	385
二、慢性淋巴细胞白血病	386
三、骨髓增生异常综合征	387
四、慢性粒细胞白血病	387
五、急性髓系白血病	388
第三节 微环境与白血病细胞迁移	389
一、趋化因子和具有趋化作用的细胞因子	389
二、整合素与整合素连接激酶	390
三、钙黏素	390
四、VEGF 及其受体	391
五、其他影响白血病细胞迁移的因素	391
第四节 微环境和白血病治疗	391
一、造血微环境与 T 细胞激活、增殖	391
二、造血微环境与白血病细胞凋亡	392
三、造血微环境与白血病耐药	392
四、造血微环境与靶向治疗	394
五、微环境与微量残留白血病	396
主要参考文献	396

第十四章 造血干细胞移植中的若干细胞生态学问题.....	399
第一节 骨髓、外周血和脐血造血干细胞的生物学特性与移植特点.....	399
一、外周血干细胞与骨髓干细胞的比较	399
二、脐血干细胞移植的特点	401
第二节 骨髓造血微环境在造血干细胞移植中的作用.....	403
一、骨髓基质细胞与造血干细胞移植	403
二、黏附分子、趋化因子与 HSC 归巢	406
第三节 间充质干细胞对造血干细胞移植后造血和免疫功能重建的影响.....	408
一、骨髓间充质干细胞的性质和对造血干细胞移植的意义	408
二、间充质干细胞的免疫抑制作用——MSC 对淋巴细胞增殖的影响	411
第四节 细胞因子与移植物抗宿主病.....	414
一、急性移植物抗宿主病与细胞因子风暴	414
二、细胞因子对 T 细胞分化的影响	416
三、细胞因子基因多态性与移植物抗宿主病的关系.....	416
第五节 外周血造血干细胞动员中的细胞生态学变化.....	419
一、造血干细胞动员的细胞生态学变化	420
二、G-CSF 动员造血干细胞的机制.....	421
主要参考文献.....	423