

肿瘤学概论

冯笑山 王立东 主编



科学出版社

www.sciencep.com

肿瘤学概论

第二版



人民卫生出版社

本书由河南科技大学学术著作出版基金资助出版

肿瘤学概论

主 编	冯笑山	王立东		
副主编	高社干	米建强	孙江涛	张广平
	原 翎	张 梅	邢国兰	何 欣
编 委	(按姓氏笔画排序)			
	王立东	冯笑山	邢国兰	米建强
	孙江涛	何 欣	张广平	张 梅
	原 翎	高社干		

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书编写的目的是为从事肿瘤治疗以及研究的工作者探索一条基础与临床相结合的新思路,希望作为肿瘤学研究的一种方向给人们一定的启示。本书作者均活跃在国内外肿瘤学基础和临床研究的第一线,不仅了解各自领域的最新研究动态和存在的问题,而且对肿瘤工作者的知识需求也有着切身体会。

本书内容新颖,时效性强。大部分篇幅涉及肿瘤学最活跃、最前沿,也是研究课题最集中的领域。本书共分十四章,第一章主要介绍了肿瘤研究百年重大进展和研究展望。第二至九章主要为肿瘤学基础,包括肿瘤流行病学、肿瘤病因及发病机制、肿瘤遗传学、肿瘤免疫学、肿瘤细胞生物学、肿瘤分子生物学、实验肿瘤模型的建立和应用、肿瘤的分子诊断等,每章都阐述了相关的研究方向和科研思路。第十至十四章主要介绍肿瘤的临床治疗,包括肿瘤的外科治疗、肿瘤的内科治疗、肿瘤的放射治疗、肿瘤的生物治疗、肿瘤的多学科综合治疗等,每章都遵循“历史回顾—现状与进展—存在问题与发展方向(课题思路)”这样一个顺序,层次分明,内容丰富。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学概论 / 冯笑山,王立东主编. —北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-022093-6

I. 肿… II. ①冯…②王… III. 肿瘤学—概论 IV. R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第073849号

策划编辑:李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:张 琪

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

北京市文林印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008年6月第一次印刷 印张:21

印数:1—3 000 字数:480 000

定价:39.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈文林〉)

前 言

多年来,在从事肿瘤科研和临床工作的过程中,我们有一个强烈的愿望:编写一本基础与临床相结合的肿瘤学著作。这就要求我们着眼于肿瘤治疗的临床应用,又要重视肿瘤基础的科学研究。因此,在“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的基础上,要体现“更高”、“更新”、“更深”的特点,突出一些热点及有争议的问题,提出研究的方向,着重引导肿瘤工作者把握当前国际上肿瘤学发展的趋势,为寻找创新性研究课题激发灵感,也为以后的科学研究打下良好的基础。

虽然我们尽了最大的努力,但效果与愿望之间往往会有一定的距离,我们的编书经验也不足,不如愿之处必定不少,恳切希望各位从事肿瘤科研与临床工作的同仁在使用过程中给予批评指正,以期在将来修订再版时能使愿望与效果间的距离缩小。

在本书编写过程中,我们参阅了大量的肿瘤学专著和文献,得到了河南科技大学的大力支持,并接受了许多科研和临床一线同行的建议,在此一并感谢。

冯笑山 王立东

2008年3月于洛阳

目 录

前言

第一章 肿瘤百年研究重大进展和展望	(1)
第一节 美国癌症研究协会	(1)
第二节 肿瘤研究百年(1907~2007)重大进展	(1)
第三节 肿瘤研究展望	(12)
第二章 肿瘤流行病学	(14)
第一节 概述	(14)
第二节 肿瘤流行病学研究方法	(15)
第三节 肿瘤在国内外流行情况和趋势	(21)
第四节 肿瘤流行的原因	(23)
第五节 癌症的预防	(24)
第三章 肿瘤病因及发病机制	(25)
第一节 化学致癌	(25)
第二节 物理致癌	(30)
第三节 致癌病毒	(31)
第四节 遗传因素	(37)
第五节 肿瘤发病的多阶段	(39)
第六节 食管癌变的分子机制	(43)
第四章 肿瘤遗传学	(77)
第一节 概述	(77)
第二节 肿瘤中的染色体异常及意义	(79)
第三节 肿瘤中的端粒、端粒酶异常及意义	(84)
第四节 肿瘤的遗传易感性	(88)
第五章 肿瘤免疫	(97)
第一节 肿瘤抗原与肿瘤抗体	(97)
第二节 抗原呈递	(100)
第三节 肿瘤效应淋巴细胞	(101)
第四节 细胞因子	(102)
第五节 肿瘤免疫逃避机制	(104)
第六节 肿瘤免疫治疗与生物治疗	(105)

第六章 肿瘤细胞生物学	(110)
第一节 概述	(110)
第二节 体外培养及发展简史	(110)
第三节 肿瘤细胞生物学特征及观察方法	(114)
第四节 肿瘤细胞生物学的研究应用	(120)
第七章 肿瘤分子生物学	(137)
第一节 癌基因与人类肿瘤	(137)
第二节 抑癌基因与人类肿瘤	(146)
第八章 实验肿瘤模型的建立和应用	(165)
第一节 概述	(165)
第二节 常用实验肿瘤模型及特点	(167)
第三节 肿瘤实验研究的常用实验动物	(168)
第四节 诱发肿瘤模型的建立	(171)
第五节 可移植性肿瘤模型的建立	(176)
第六节 抗肿瘤药物的体内筛选和评价	(177)
第七节 致癌物的生物学鉴定及体内致癌实验	(182)
第八节 免疫缺陷动物在肿瘤研究中的应用	(185)
第九节 转基因小鼠在致癌实验研究中的应用	(186)
第九章 肿瘤的细胞与分子诊断	(187)
第一节 细胞与分子诊断在肿瘤研究中的意义和应用	(187)
第二节 肿瘤基因过表达及其检测	(189)
第三节 基因突变及其检测	(192)
第四节 生物芯片技术	(199)
第五节 限制性酶切片长度多态性分析	(201)
第六节 微卫星不稳定性分析	(202)
第七节 单核苷酸多态性分析	(203)
第八节 端粒酶与肿瘤的关系及检测	(204)
第十章 肿瘤的外科治疗	(206)
第一节 肿瘤外科的发展	(206)
第二节 肿瘤外科的作用	(208)
第三节 肿瘤外科的治疗原则	(216)
第四节 肿瘤外科的注意事项	(218)
第十一章 肿瘤的内科治疗	(221)
第一节 肿瘤内科治疗的发展	(221)
第二节 肿瘤化疗的药理学基础	(223)
第三节 肿瘤化学治疗的临床应用	(232)
第四节 肿瘤靶向药物治疗	(247)

第十二章	肿瘤的放射治疗	(254)
第一节	肿瘤放射治疗基础	(255)
第二节	放疗计划的制定与实施	(263)
第三节	电离辐射的生物效应	(267)
第四节	放射损伤与修复	(271)
第五节	分次照射后组织的反应及放射对正常组织的影响	(274)
第六节	肿瘤组织的放射反应	(277)
第七节	肿瘤临床放射的增敏措施与敏感性	(280)
第八节	放射治疗原则和不良反应及放射治疗的质量保证	(284)
第九节	放射治疗的新进展	(287)
第十三章	肿瘤的生物治疗	(289)
第一节	肿瘤免疫治疗	(289)
第二节	肿瘤的基因治疗	(300)
第三节	肿瘤的抗血管生成治疗	(304)
第四节	酶抑制剂	(309)
第十四章	肿瘤的多学科综合治疗	(311)
第一节	肿瘤多学科综合治疗的发展史	(311)
第二节	肿瘤多学科综合治疗的概念	(315)
第三节	恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则	(316)
第四节	恶性肿瘤多学科综合治疗的模式	(321)

第一章 肿瘤百年研究重大进展和展望

第一节 美国癌症研究协会

美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)创建于1907年,经过100年的发展,已由最开始的11个会员发展成今天遍布世界各地60个国家的2.4万名会员,其中美国以外的会员占30%,约7200名。目前,已成为世界上最大的肿瘤研究专业组织。

AACR年会截止到2007年,已举办98届,由最初的9名与会人员,发展到今天1万余人参会,论文也由最初的9篇参会论文发展到今天的5400多篇论文。AACR年会已经成为代表肿瘤研究的世界级水平大会,涉及肿瘤研究的各个专业领域。

2007年4月14~18日, AACR第98届年会在美国洛杉矶召开,恰逢AACR建立100周年。在此会议上, AACR组织机构邀请世界各地的著名肿瘤研究学者,回顾肿瘤研究的历史,编辑出版了“肿瘤研究百年重大进展”一书。作者根据这一总结编辑此章,以飨读者。

(冯笑山 王立东)

第二节 肿瘤研究百年(1907~2007)重大进展

- 1907 发现日光暴露与皮肤癌有关。首次报道了日光与皮肤癌的流行病学研究,研究人员早期观察到船员们暴露于日光辐射下导致慢性皮肤病,是很常见的现象,后来用动物模型证实了日光和紫外线可导致皮肤癌。
- 1907 美国癌症研究协会于1907年5月7日在华盛顿特区成立。
- 1907 第一届AACR年会在纽约召开,共9篇研究论文参会。
- 1908 用不含细胞浓缩物,成功将肿瘤从一个动物转移到另一个动物。建立了鸡白血病、淋巴瘤、肉瘤模型,这项发现后来被认为是滤过毒菌可引起肿瘤的证据。
- 1910 发展了体外组织培养操作步骤,这是组织培养的基础,也是现在实验室常用的技术,它使得学者们研究肿瘤组织在已知条件下的发展成为可能,同时能够观察到癌细胞的不同生长阶段。
- 1911 法国 *Bulletin de l'Association Francaise pour l'É du Cancer* 杂志出版,意大利 *Tumori* 杂志出版。
- 1913 商业性妇女家庭杂志《面对癌症,我们能做些什么》首次出版。
- 1914 早期研究海胆卵发现,异常染色体分割、联合可导致细胞生长特性的改变,以此为依据创立了染色体异常导致肿瘤的假说。
- 1915 建立第一个化学剂诱导肿瘤的动物模型。反复涂以焦油可导致兔子皮肤癌,这项研

究为 1775 年建立在烟囱清洁工易患阴囊癌基础上的化学致癌学说增加了实验依据,后来人们确认并分离得到了其中的有效成分,即是煤焦油。

- 1916 发现卵巢切除后可降低鼠患乳腺癌的发生率。摘除乳癌高发系小鼠的卵巢,结果减少了小鼠肿瘤的发生,后来对雄鼠进行卵巢移植可诱发乳癌,提示卵巢激素可促使乳腺癌的发生。
- 1916 AACR 出版了 *The Journal of Cancer Research* 杂志。
- 1924 新陈代谢研究发现肿瘤表现为乏氧代谢。正常组织主要通过有氧代谢来分解营养成分,而肿瘤细胞在无氧条件下可发生糖酵解,几十年后人们开始重新重视这一观点,并把乏氧代谢定义为肿瘤的一个标志。
- 1928 认为“基因突变是导致癌症的根本原因”成为感染学说后的第二个学说,因为微生物学的发展,这个观点在当时非常流行,细胞发生基因突变是癌症的病因,随着孟德尔 1928 年的新发现,基因研究得到了发展,而细胞突变的理论可追溯到 1916 年。
- 1928 通过阴道上皮脱落涂片观察到了宫颈癌细胞。通过涂片法检查疑似宫颈癌患者的方法直到 1960 年巴氏涂片法的应用后,才逐渐被人们广泛接受,并作为癌症的有效检查和预防方法。
- 1928 发现 X 射线可引起突变。X 射线可引起普通果蝇基因突变,这个发现是致癌剂参与肿瘤生成的理论基础。
- 1930 第一个化学致癌剂苯并(a)芘从煤焦油分离出来。已知的致癌环境物质煤焦油被分离成不同成分,并通过动物模型实验分析明确了这些化学成分的致癌作用。
- 1930 *The American Journal of Cancer* 杂志代替了 *The Journal of Cancer Research*,并成为 AACR 主办的主要杂志。
- 1932 注射人工激素诱发鼠乳腺癌。在内源性激素的基础上附加以外源性激素可导致癌症的发生,如 1952 年发现卵泡激素的有效成分为己烯雌酚。
- 1932 电子显微镜的问世。电子显微镜使观察亚细胞结构成为可能,可以观察到恶性肿瘤细胞与正常细胞的细微区别。
- 1937 通过移植单个白血病细胞转染鼠白血病。研究发现,不是所有的肿瘤细胞都具有相同的特性,有些具有能生长为肿瘤的能力,这成为了后来寻找肿瘤干细胞的理论基础。
- 1937 作为独立的癌症研究机构,建立了美国国立癌症研究所(NCI)。
- 1938 发现端粒。在染色体的末端有一个避免染色体交联的结构即端粒,后来发现端粒是由端粒酶和一些简单的结构叠加在一起形成的,在体细胞内通常不表达,随着细胞的分裂端粒逐渐变短,当端粒缩短到一定程度细胞就会衰老死亡。因此,限制细胞的分裂次数可抑制肿瘤的发生。
- 1938 抗原的发现阐释了为什么肿瘤能在同血统个体之间移植。过去研究发现肿瘤在有些情况下移植成功,有些情况下失败。后来,主要组织相容性抗原的发现,阐释了正常组织移植和恶性组织移植过程中发生的这些现象。
- 1938 化学致癌的过程分为不同的两个阶段,激发阶段和促进阶段。肿瘤的生成多阶段的过程,研究发现化学致癌过程分为不同的两个阶段,激发阶段和促发阶段。非特异性刺激物在低剂量的致癌物激发后促进肿瘤的生成,如在兔子耳朵上涂以焦油或乳头状瘤病毒。

- 1939 被移植的动物肿瘤可以生成血管。移植在兔子耳朵上的肿瘤可以生成血管网,这就是血管生成现象的早期证据,后来抗血管生成成为肿瘤治疗的一个靶点。
- 1940 限制热量可以减少鼠肿瘤的发生,证明热量的摄入可促使几种肿瘤的发生,如乳腺癌、肝癌和由苯并(a)芘诱发的皮肤癌,直到今天肥胖在全球盛行时,这项工作才重新受到人们的重视。
- 1941 前列腺癌的激素依赖性被证实。物理去势疗法和雌激素化学去势疗法可减轻转移性前列腺癌的瘤负荷,而注射雄激素可促使转移。
- 1941 *Cancer Research* 杂志代替了 *The American Journal of Cancer* 杂志并成为 AACR 主办的重要杂志。
- 1944 证实 DNA 是细菌基因中的活性物质。以前不知道是蛋白质还是 DNA 是染色体中的主要遗传信息物质,这项发现认为 DNA 包含了遗传信息,从此奠定了其他工作和实验技术的基础。
- 1945 建立核爆炸事故委员会,检测射线暴露的危害。
- 1946 氮芥首次用于肿瘤化疗。观察到战时士兵接触氮芥后引起白细胞减少,从而启发人们把氮芥用于肿瘤化疗,静脉注射氮芥用于治疗放射难以控制的淋巴瘤和白血病,并且取得了几个月的疾病缓解,1949 年氮芥开始用于肿瘤治疗。
- 1947 纽伦堡章程建立,人体实验必须遵从自愿原则的法律条款。
- 1948 儿童白血病首次化疗成功。在 16 名白血病患者中应用人工叶酸拮抗剂,其中 10 名患儿获得了 3 个月的缓解期,尽管用现代的标准来衡量这并不算成功,但此对加速第一代抗代谢化疗药物的研发起了非常重要的作用。
- 1948 美国联邦政府成立了世界卫生组织。
- 1950 构想的核苷酸类似化疗药物得到发展。药物的设计实验最初失败,设计的药物分子与 DNA 碱基相同,但它的不同点是抑制 DNA 的复制,证实为有效的抗肿瘤靶点,后来发展成为几种抗肿瘤药物,如 6-巯基嘌呤,氟尿嘧啶,至今仍然是主要的抗肿瘤药物。
- 1950 流行病学研究发现吸烟与肺癌有关。回顾性分析有吸烟习惯的肺癌患者证明吸烟与肺癌有关,后来在男性医生中研究证明吸烟与肺癌死亡率有明显关系,现在已经证明吸烟为许多癌症的危险因素,大约可增加癌症 30% 的死亡率。
- 1951 病毒传播鼠白血病。研究发现通过病毒可以把白血病从一个种系小鼠传播到另一个种系小鼠,还可以垂直地从一代传播至下一代,在此以前人们认为肿瘤为遗传性疾病,这个发现为后来其他鼠肿瘤病毒以及其他物种的这方面研究奠定了基础。
- 1951 钴 60 放射设备问世。以前应用镭来进行肿瘤放射治疗,只能进行肿瘤近距离放射,具有局限性,钴放射提供了强大的放射活性来治疗体内肿瘤,减少了对肿瘤以外正常组织的破坏,钴 60 至今在有些发展中国家仍然用于临床。
- 1951 超声检查首次用于肿瘤诊断。尽管早期研究发现超声可以作为一种治疗方法,研究发现超声能辨别出恶性组织与正常组织的密度不同。
- 1953 DNA 结构被阐明。不仅描述了 DNA 的整体结构,还有碱基对甚至 DNA 复制的可能方法也得到了阐述。
- 1953 建立人类 HeLa 癌细胞系。HeLa 细胞系在实验室易于生长,其成为许多分子生物学研

究的基本工具,Hela 癌细胞系作为一种稳定的细胞系可以给研究者提供遗传特性相同的细胞,用于长期实验研究,这些是原代细胞不具有的特点。

- 1953 医用直线加速器使放射治疗技术得到发展。不像早期放射设备一样应用的放射源产生 X 射线,直线加速器产生电子束,它淘汰了天然放射源,它可以通过控制电子管的长度来控制能量。
- 1953 首次出版 AACR 年会会刊,共收录 154 篇摘要。
- 1955 无性繁殖技术问世。虽然人体组织已经成功培养,但这个新方法可以用单个人体细胞进行组织培养,从而能够进行详细的遗传学研究,而在此之前,这只能在菌体中才可能实现。
- 1956 实体瘤首次化疗成功。最早人们把叶酸、aminopterin、叶酸拮抗剂,还有甲氨蝶呤应用于 3 名小细胞绒毛膜腺癌转移患者取得了明显疗效。
- 1958 证明食品添加剂改良机构禁用的食品添加剂可诱导人类或动物癌症的发生。
- 1959 滤过性病原体与癌症有关。最初的研究证实滤过性病原体可以把癌症从一个生物体转移到另一个生物体,新的研究证明鸡胚感染 Rous 肉瘤病毒后,病毒可在组织中生长并大量繁殖,感染的细胞形态发生改变,并且生长迅速,具有肿瘤细胞无序生长的特性。
- 1959 证明 DNA 在放射损伤后可以修复。中国仓鼠卵巢细胞受 X 线照射后,受损的细胞可以继续分裂生长而不表现遗传损伤变化,DNA 损伤的细胞在细胞分裂之前这种损伤即得到修复,这个发现确定了 DNA 修复的机制,后来认为修复不完全与肿瘤发生有关。
- 1959 放射引起白血病与放射剂量有关。放射可引起人类癌症被证实,放射剂量与效应关系的自然特性也得到阐明。
- 1959 放射免疫测定技术问世。放射免疫测定技术用于检测溶液中特定的蛋白,最初应用于检测糖尿病患者血中的胰岛素水平,现在这项技术主要用于检测血浆蛋白和生物标志物,例如前列腺特异性抗原。
- 1959 AACR 会员超过 1000 人。
- 1960 证明生长因子存在并被纯化。很早人们就知道生长因子是细胞生长和繁殖必须的,但血清中独立的有效成分并不确定,神经生长因子的纯化是确定其他生长因子的开端,它们具有同源的受体和复杂的信号传导通路,这些通路被作为肿瘤治疗的靶点,如表皮生长因子受体。
- 1960 影像技术用于预防结肠癌。乙状结肠镜使早期诊断结肠癌及癌前息肉病变成为可能,从而提高了生存率,通过现代影像技术包括乙状结肠镜、结肠镜、钡灌肠以及大便潜血试验,估计可降低 20% 的结肠癌死亡率。
- 1960 AACR 推荐广泛应用巴氏涂片法检查宫颈癌和子宫内膜癌。
- 1960 AACR 设立首项奖励,G. H. A. Clowes 纪念奖。
- 1961 氨基酸三联翻译密码被解密。研究者构想的 RNA 结构中包含全部的尿嘧啶,并能生成有重复苯丙氨酸序列的多聚氨基酸,并继续阐明 DNA 三联碱基翻译出 RNA 并译出不同氨基酸的过程,不同的三联体代表不同的氨基酸,阐明了 DNA 译成蛋白质密码的机制。

- 1963 化学法治疗霍奇金淋巴瘤。1960 年,非洲撒哈拉地区报道了霍奇金淋巴瘤,它具有地域分布特点,当时认为是由病毒引起,病毒导致的肿瘤首次治疗成功,后来证实为爱波斯坦病毒。
- 1964 美国外科医师 Luther L. Terry 提出吸烟与肺癌有关。
- 1964 世界卫生组织采用赫尔辛基宣言管理人体研究。
- 1965 化学预防在动物化学致癌模型中发挥作用。很多化合物对化学致癌剂起拮抗作用,可以竞争性抑制诱癌因素,阻止致癌的始动环节或通过其他不明机制发挥作用,从而减少肿瘤的发生。后来肿瘤化学预防成为肿瘤研究的又一热点领域。
- 1965 烟草广告和包装需明确标有吸烟有害健康的标志。
- 1966 联合化疗和维持治疗延长缓解时间。初步研究结果显示多种药物联合化疗在儿童白血病治疗中发挥协同作用,通过选择不同副作用的多种化疗的药物联合应用,从而提高药效,减小严重的毒性,最早、最成功的一个例子就是 MOPP 方案治疗霍奇金淋巴瘤,后来其他的联合用药方案相继出现。
- 1966 专门用于胸部肿瘤 X 线检查设备开发成功。在此设备发明的几十年前,乳房 X 线成像技术已经开始应用,后来它的发展减少了射线暴露,最后终于发展成为数字乳房 X 线照片。
- 1967 发现雌激素受体。雌激素与子宫内膜靶组织发生特定的相互作用,这个发现为检测乳腺癌雌激素受体和设计特异、有效的方案,治疗雌激素依赖性乳腺癌奠定了基础。
- 1969 横纹肌肉瘤是一个家族遗传肿瘤综合征。对儿童横纹肌肉瘤的研究发现这些儿童在早年同时患其他器官肿瘤,因此认为这是一种家族遗传性肿瘤综合征,后来证实这是由于 p53 遗传基因突变引起的。
- 1969 肿瘤成功的移植于不同种系的裸鼠。在过去肿瘤只能移植于异种鼠具有特定免疫状态的部位,如眼房,但最终这种异物也会被排斥。去除胸腺失去 T 细胞免疫后,可将人的肿瘤移植到鼠体内并能与其成为一个有机整体。
- 1969 原位杂交技术问世。这种方法能检测位于染色体上的特定基因,今天很多种类的探针,从整个染色体荧光标记到特定基因探针或基因片段探针,用来检测基因拷贝数的变化以及基因构成和核型,探针技术与图像分析及多通路标记法联合应用,从而出现了五彩缤纷的细胞遗传学试验如 SKY 或者 M-FISH,经过研究,人类所有的染色体密码都将被破解。
- 1970 提出细胞系多药耐药性。细胞毒性药物多药耐药性是化疗失败的主要原因,研究明确了药物在细胞膜的转运机制,因为它决定了药物进入或排出细胞膜对药物活性有重要的影响。
- 1970 发现逆转录酶。这项发现揭示了病毒怎样导致肿瘤,同时也挑战了细胞信息从 DNA 转移到 RNA 到蛋白质不会反向进行的中心法则。
- 1970 细胞周期是一个有序的过程。结合哺乳动物不同的细胞分裂期培养和突变酵母细胞分裂象显微镜观察,人们认为细胞分裂周期是有规律的并受到基因控制,这项工作为检测调控蛋白质的发现和肿瘤细胞“出轨”的调控检测研究奠定了基础。
- 1970 染色体条带技术问世。用烷化氟铬化合物可精确检测个别染色体的 Q 带异常。这项技术应用之后,发现了大量的染色体不同条带结构。

- 1970 发现 DNA 限制性内切酶。DNA 限制性内切酶可在特定的可复制的位点切割 DNA, 成为分子生物学的重要工具, 使通过基因图谱描述基因组的全部特性成为可能, 一旦确定, 可以认识分割点两端的序列, 它可以应用到很多方面, 如克隆、移植、基因监测和遗传型分析。
- 1971 “二次打击学说”的提出。利用视网膜母细胞瘤模型观察患有单侧或双侧视网膜母细胞瘤的患者, 他们中有些有家族遗传史, 有些没有家族遗传史, 认为他们有两次突变事件的发生, 在遗传模型中, 第一次突变发生在胚胎细胞, 第二次突变发生在体细胞; 在非遗传模型中, 随着时间的迁延, 两次突变均发生在体细胞。
- 1971 孕期母亲服用己烯雌酚 (DES) 可导致女儿阴道癌。阴道癌是很少见的, 特别是在年轻妇女中。在少数 14 ~ 25 岁患阴道癌的女性群体中显示了其母亲在孕期中前的 3 个月服用 DES 与其阴道癌的发生有显著的关系。1971 年, 美国食品及药物管理局发布一项警告来反对给孕妇开 DES 处方。从 1938 年 DES 问世到 1971 年健康问题被发现这 33 年间, 估计约 500 万 ~ 1000 万的孕妇和孩子暴露在这种药物中。
- 1971 肿瘤生长依赖于新生血管。从开始发现肿瘤转移起, 就已经知道肿瘤在没有血管的组织中不能生长。连续实验表明促肿瘤生长因子可以促进新血管的产生及肿瘤的生长。最终这些基因因素可以为肿瘤的分子靶向治疗提供依据。
- 1971 肿瘤中的细胞可以特殊分化为良性细胞。先前在鳞状细胞癌中 (肿瘤包括特殊分化组织) 一些肿瘤中的细胞可以分化为良性细胞, 当转移时不会产生肿瘤。这个发现支持癌起源于细胞的观点。
- 1971 理查·尼克松总统在联合国致词中提出抗癌口号。
- 1972 骨髓移植治疗癌症。骨髓移植被用来置换放疗的非白血性白血病患者血中生长的造血作用细胞。首先是在双胞胎中进行移植, 后来, 提供者可以是具有相同细胞表面抗原的人, 最近用治疗前的自体体外细胞培养成为一种新方法。
- 1972 癌症治疗过程中可引起细胞程序性死亡。凋亡是不需要的细胞进行的可控制性程序性死亡, 是细胞复制的反过程。这些细胞表现了 DNA 的各期特征及核固缩伴随的细胞破裂转变成凋亡小体及细胞的降解。凋亡可由药物引起, 后来有研究表明某些凋亡组织变异而抵制死亡信号产生肿瘤。
- 1972 紫杉醇——自然植物中的提取物, 可以用于化疗。太平洋紫杉属树木的成分, 紫杉醇显示了有效的抑制体外非白血病细胞的作用。这些单独的分子被化合加工成可以当作药物起治疗作用的大量产品。1992 年, 紫杉醇被食品与药物管理局 (FDA) 指定为治疗卵巢癌及乳腺癌的药物。
- 1972 计算机辅助 X 线断层 (CAT) 扫描仪问世。以前的影像传送技术能区别相同密度的组织。CAT 系统比较发达, 它是应用一系列区域 X 线并由一很灵敏的影像技术传送的, 特别是对软组织中的异常组织检测。
- 1972 回归模型及生存曲线。COX 回归模型及它的普及使生物统计学在癌症研究方面的发展及应用比其他领域有更明显的优势。
- 1974 DNA 的错误复制引起肿瘤的发生。有人认为在 DNA 复制及修复中, 合成 DNA 的碱基在合成中可能发生错配, 这些新生物也许就是具有错配倾向的多聚体化合物, 可能正是肿瘤产生的原因。

- 1974 特定染色质的重组是非白血性白血病的特征。非白血性白血病和淋巴瘤的细胞基因学与分子诊断学的发展为将来的靶向治疗奠定基础。费拉德尔菲亚慢性染色体骨髓性粒细胞性白血病及非白血性白血病的特点是:22 号染色体与 9 号染色体易位,易位产物即为联合蛋白 Bcr-Abl 对抗分子靶向治疗。
- 1974 DNA 克隆方法问世。从任何组织中分离 DNA 片段,并把它导入含自动复制细菌的血浆中,用这种方法能够获得大量的 DNA 纯化片段,可以检测所包含的碱基序列及检测可能产生癌和遗传性疾病的基因片段。
- 1974 利用哺乳动物的基因重组鉴定某一特定 DNA 片段。Southern blotting 是一种在复杂基因重组中可以较精确地测出某遗传疾病及癌中单一基因的方法,这种方法实际上是 1979 年原始技术的改进,它缩短了核酸杂交的时间。提高单一基因复制点的灵敏度。重组基因不久被认可。
- 1975 溴脱氧尿嘧啶核苷标记(BrdUrd labeling)技术问世。免疫组化可以用来检测溴脱氧尿嘧啶核苷标志的核苷酸,这种方法因抗溴脱氧尿苷标志的 DNA 抗体的发展而成为可能,溴脱氧尿苷标志的 DNA 随着细胞纳米技术的发展而发展。同时细胞纳米技术可以检测 DNA 的组成及合成溴脱氧尿苷。
- 1975 单克隆抗体产生。用 B 淋巴细胞结合一个骨髓瘤细胞可产生一个细胞系或混杂细胞。这些混杂细胞能产生出大量相同的抗体或单克隆抗体,使用范围很广,例如一些诊断及治疗药物,如抗人 Her2 单克隆抗体。
- 1976 病毒致癌基因存在于正常细胞中相关的原致癌基因中。通过杂交技术(这个过程发生在 DNA 排序前),研究者发现:在鸡细胞中,存在病毒-致癌因素,后来研究显示在其他种类如老鼠、人类中也存在这种现象。
- 1976 联合化疗治疗小儿非白血性白血病。这些方法可缓解 80% 的严重淋巴细胞瘤患者。
- 1977 他莫昔芬被批准用于乳腺癌的临床治疗。乳腺癌早期的一些治疗方法中包括如卵巢切除和雌激素去势等手段。他莫昔芬在动物实验中显示其可以抑制小鼠乳腺肿瘤的生长,这一结论使他莫昔芬得以被批准用于乳腺癌的临床治疗。研究结果还显示,作为一种选择性雌激素受体拮抗剂,他莫昔芬在某些组织中起到拮抗雌激素的作用,而在另外一些组织中则起到了雌激素样作用。
- 1977 肿瘤中不同细胞的转移潜能不同。通过从肿瘤中取出不同细胞并将它们移植于小鼠体内发现,并不是所有的肿瘤细胞都具有形成新生瘤的能力,而只是其中的部分细胞具有此项潜能。
- 1977 RNA 的拼接过程被阐明。mRNA 由相应的 DNA 转录而来这一理论已被广泛接受。而今,一些新的研究(最初在病毒中而后又在细胞基因组中进行的实验)结果显示,mRNA 刚转录完的前体较大,前体的部分片段通过一个被称为“RNA 拼接”的过程而被剪切和修饰。很多基因通过这一选择性剪切模式最终表达不同的蛋白,例如 p16-ARF 基因就可以通过上述模式编码生成两种重要的抑癌因子。
- 1977 磁共振技术应用于医学。磁共振仪(MRI)可以在不使用 X 线的情况下对机体内部结构清晰成像。与其他成像技术相比,MRI 得出的机体软组织影像更为清晰,使其成为肿瘤早期诊断和病情评估的有力工具。
- 1977 DNA 测序技术得到发展。DNA 测序技术对我们的研究工作帮助很大。在过去的一

段时间里,在测序中通过应用荧光标记替代放射自显影,从而减少了所需的样本含量,增加了可读序列的长度;与此同时,我们还引入了机器人辅助系统,这一切都使测序技术得到进一步的提高和完善。

- 1977 美国癌症协会发起了第一次“全美禁烟运动”来控制吸烟。
- 1978 烟叶中亚硝胺成分被证实为香烟中的致癌物质。由香烟中尼古丁衍生而来的亚硝胺在动物模型中被发现可致癌,而且很快它就被证实与人类肺癌和口腔癌也有关。
- 1979 p53 基因被发现。通过研究细胞内与猴类致癌病毒 SV40 结合的一种肿瘤转化蛋白, p53 最初被认为是一种癌基因,但随后的研究显示它事实上是一种抑癌基因,在有肿瘤遗传倾向的 Li-Fraumeni 综合征家系和 50% 的其他类型肿瘤中它被证实发生了突变。
- 1979 人类 DNA 损伤产物被发现。在致癌物苯并(a)芘作用下,细胞内的部分 DNA 片段发生了损伤乃至缺失。DNA 损伤缺失现象在老年人中更为常见。检测 DNA 损伤产物对确定致癌基因及肿瘤的流行病学研究都有很大帮助。
- 1979 酪氨酸蛋白激酶(PTK)的发现和酪氨酸磷酸化过程的阐明。一种新型的与多瘤病毒中 T 抗原转化蛋白及劳氏肉瘤病毒 V-Src 基因产物相关的酪氨酸蛋白激酶被发现。这一发现使人们得知由活化的酪氨酸激酶催化的酪氨酸磷酸化过程的失调可导致细胞发生恶性转化。在随后几年中致病性酪氨酸激酶抑制剂被批准用于临床治疗。
- 1979 Northern 印迹杂交技术问世。RNA 序列的确定是解决许多生物问题的关键。应用 Northern blotting 技术可将不同片段 RNA 在凝胶上分离并转移至固相膜上然后用核酸杂交来测定特定分子。这一技术的出现为人们提供了一种检测任一基因转录产物的有力工具。
- 1979 Western 印迹杂交技术出现。要得知特定基因怎样表现出特定表型,需要检测相应的转录蛋白。通过凝胶电泳将蛋白分离后转移至固相膜上,进而用特定抗体进行后续鉴定是 Western blotting 技术的基本步骤。它是一种快速和敏感的检测方法。而今,也可应用质谱分析法来检测蛋白。
- 1980 肿瘤周围胶原蛋白的降解促进肿瘤转移。在肿瘤转移过程中,瘤细胞必须突破上皮和真皮层才能侵入循环系统。研究证实肿瘤细胞能分泌胶原蛋白酶以降解周围的胶原蛋白,而那些胶原蛋白酶分泌水平较高的细胞株则更易发生转移。
- 1980 发现前列腺癌特异标志物(PSA)。通过测定体内 PSA 水平来评估罹患前列腺癌的风险是第一种使用肿瘤标志物进行前列腺癌筛查和预防的常规检测方法。
- 1980 揭示 DNA 甲基化在癌症发生发展中的重要作用。DNA 甲基化可阻止基因的转录表达,化疗药物可以影响基因甲基化及基因激活过程,这提示我们可以使特定基因甲基化进而控制其转录表达,这可能是将来的肿瘤治疗方法之一。后续研究也证实来源于同一组织的肿瘤细胞及正常细胞的基因甲基化模式也有所不同。
- 1981 确定不同亚型淋巴细胞表面的抗原物质有助于对非淋巴细胞性白血病和淋巴瘤进行分类。应用单克隆抗体识别分化不同及分化阶段不同的白细胞表面的特异受体可以对血液疾病进一步分类,并指导临床对疾病进行更为准确的预后评估。
- 1981 泛素在蛋白质降解中的作用被阐明。起标记作用的泛素系统如何去标记那些需要被蛋白酶所破坏的蛋白这一过程已经被阐明。蛋白的泛素化在许多基本的细胞变化过

程如细胞周期、损伤 DNA 的修复及细胞凋亡中的作用,这些过程对癌症发生发展来说非常重要。后期的研究工作包括研发靶向药物作用于此过程以促使相应细胞凋亡等。

- 1981 世界上第一个小鼠 ES 细胞系建立。应用此项技术可以使传代小鼠胚胎的基因带有经转基因或基因敲除处理过的直接变异。
- 1982 原癌基因概念的提出。结合早期研究工作的成果我们得出了正常细胞基因组中自身的原癌基因可能发生变异并诱发癌症这一结论。
- 1982 从人胃溃疡中分离出幽门螺杆菌(Hp)。过去数十年的研究工作表明病毒可致癌,但又过了若干年大家才接受感染 Hp 可引起胃溃疡,而持续的 Hp 感染和炎症又可导致癌变这一概念。
- 1983 人乳头瘤病毒感染是宫颈癌的发病因素之一。早期的研究记录显示修女的宫颈癌发病率较低,这提示宫颈癌发病可能与异性接触导致的感染有关。从活检标本中分离出的 16 和 18 型人乳头瘤病毒被证实与宫颈癌高度相关。这一发现将促使人们研发并使用相应疫苗来预防宫颈癌的发生。
- 1983 癌基因综合致癌理论问世。通过观察得知正常细胞的基因在发生癌性转化前需要经历一系列的基因事件,这为研究癌变过程中多阶段多步骤性的分子基础提供了一个模型。
- 1983 聚合酶链式反应技术(PCR)的出现。PCR 是应用从耐热细菌体内提取出的耐热 DNA 聚合酶在体外对某一 DNA 片段进行多重拷贝的一项技术。PCR 的应用引发了克隆、DNA 测序、诊断等方面一系列新技术的出现,事实上这一技术已被全世界各个基因及分子生物学实验室广泛应用。
- 1983 美国科学院发表名为“饮食、营养与癌症”的报告,建议美国癌症学会指导公众健康饮食以降低癌症发病率。
- 1984 Bcl2 与细胞凋亡和癌症的关系。阐明 Bcl2 与细胞凋亡的关系为研究程序性细胞死亡在癌变过程中所起的作用奠定了基础。
- 1984 中国抗癌协会正式成立。中国抗癌协会是在金显宅、吴恒兴、金家瑞、张天泽、徐光炜、张明和、李光恒、张家庆等教授倡导下,得到当时国家体改委的同意,于 1983 年 6 月开始筹备,1984 年 4 月 28 日正式成立,1985 年 5 月加入中国科协,现在是由中国科协主管,中华人民共和国民政部登记注册的国家一级学会。宗旨是:主持肿瘤领域中的学术合作和科学会议;加强国际民间学术交流;全国范围内举办各种学习班、讲习会;培养肿瘤学科技、医务人才;举办学术期刊;动员社会各界力量参与普及和传播肿瘤预防知识。目前共有 30 个分委员会,除西藏、新疆等少数省份外,全国各省都有抗癌协会,到 2000 年底加入中国抗癌协会的会员总数达 3 万余人,是亚太地区抗癌组织联盟(APFOCC)理事单位,现任七个常务理事之一,国际抗癌联盟(UICC)正式成员。首届理事长是金显宅,吴恒兴任主席;1988~1996 年,由张天泽任理事长;现任理事长为徐光炜。
- 1984 中国肿瘤学术大会每两年举办一届,代表了我国肿瘤学最新发展前沿和最新进展,是我国肿瘤学界最高水平的学术论坛。2000 年首次在北京召开。中国抗癌协会和中华医学会肿瘤分会联合主办的 2002 中国肿瘤学术大会(第 2 届华夏肿瘤大会)在浙