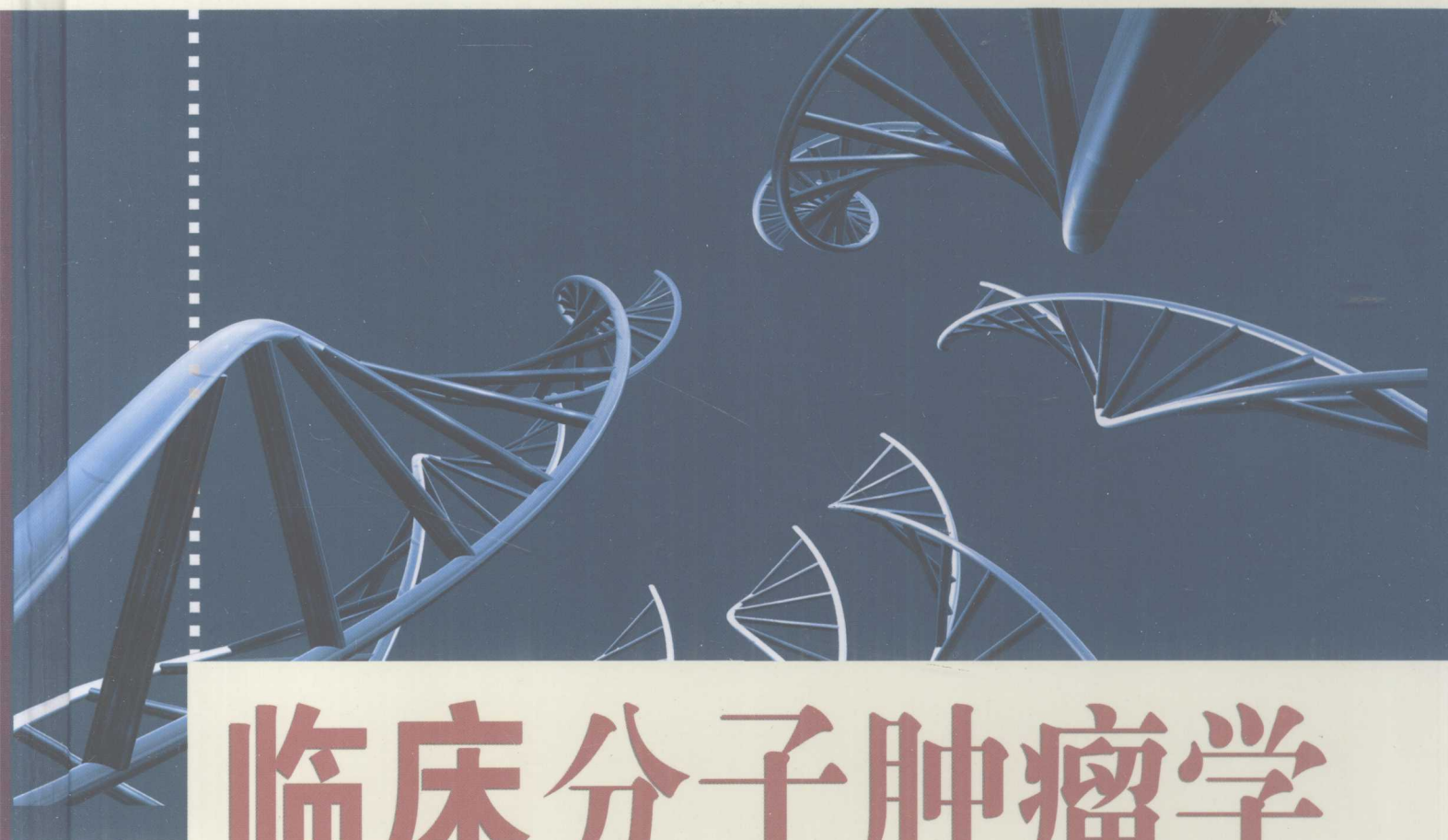
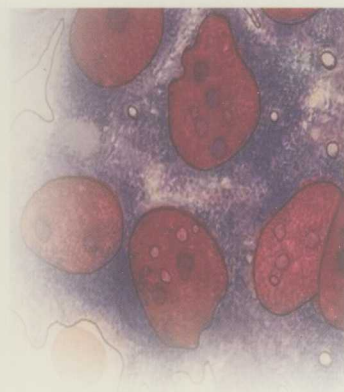


● 孙新臣 主编



临床分子肿瘤学

*Clinical Molecular
Oncology*



东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

临床分子肿瘤学

孙新臣 主编

东南大学出版社

• 南京 •

内 容 提 要

本书主要涉及临床上肿瘤诊断及治疗两方面的内容,共分为二十五章,介绍了临床诊断、治疗手段涉及的分子生物学的发展现状和趋势,阐明肿瘤的研究及治疗进入分子领域是临床医学新观念、新思路、提高疗效和患者生存质量的前提与基础。力求触及临床分子肿瘤学的前沿,系统介绍临床分子肿瘤学的最新研究成果。为满足研究生科研的需要,各章节后附大量的最新参考文献,以便于学生查阅。

图书在版编目(CIP)数据

临床分子肿瘤学/孙新臣主编. —南京:东南大学出版社, 2008. 12

ISBN 978-7-5641-1533-3

I. 临… II. 孙… III. 肿瘤学:分子生物学—研究 IV. R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 209082 号

临床分子肿瘤学

出版发行	东南大学出版社
出 版 人	江 汉
网 址	http://press.seu.edu.cn
电子邮箱	press@seu.edu.cn
社 址	南京市四牌楼 2 号
邮 编	210096
电 话	025-83793191(发行) 025-57711295(传真)
经 销	全国新华书店
排 版	南京理工大学印刷厂
印 刷	江苏徐州新华印刷厂
开 本	889mm×1194mm 1/16
印 张	37.75
字 数	1219 千
版 次	2008 年 12 月第 1 版
印 次	2008 年 12 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5641-1533-3
定 价	110.00 元

本社图书若有印装质量问题,请直接与读者服务部联系。电话(传真):025-83792328

编写委员会

主 编：孙新臣

副 主 编：钱 军 成红艳 曹远东

编委会成员：（按姓氏笔画排序）

石 欣	孙新臣	成红艳	朱雅群	任开环	刘秀峰
刘 琳	严 伟	苏翔宇	杜明华	李 龙	李苏宜
李保卫	李志新	邱晓彦	何 杰	宋 丹	陆雪官
陈玉超	陈佳艳	陈宝安	侍方方	周晓东	赵 刚
钟 英	姜 藻	洪 梅	骆益宙	贾振宇	顾晓怡
钱 军	曹远东	葛小林	滕皋军		

前 言

恶性肿瘤是一种临床上常见、高发、难早期诊断、难治愈的慢性疾病,已成为全球重大的公共卫生问题。据国际癌症研究中心(IARC)报告,2002年全球癌症新发病例为1 090万,死亡病例为670万,现患病例为2 460万。癌症发病人数以年均3%~5%的速度递增,发病及死亡人数与10年前相比分别增长了24.7%和19.2%。预计到2020年全球将有2 000万癌症新发病例,死亡病例将达1 200万。我国卫生部2007年公布的数据表明,恶性肿瘤的发病率和死亡率均已跃居首位。

近二十年来,肿瘤分子生物学飞速发展,在肿瘤的发生、发展过程中所经历的上皮内瘤变、原位癌、浸润性癌、局部复发和远处转移等,都证实与复杂的分子生物学变化密切相关。目前已经明确,肿瘤是一种后天获得性的分子遗传病,如果能从肿瘤发生的分子水平来修复和调节细胞的生长,则有可能彻底治愈肿瘤。由于肿瘤分子生物学的迅猛发展,临床上越来越推崇循证医学,临床肿瘤诊断、治疗方法的改进已越来越依据基础研究成果。在肿瘤的临床诊断方面,分子影像学的发展、特异性和敏感性高的肿瘤标志物的发现和基因诊断等,对肿瘤的诊断提供了新的方法,对肿瘤的预防、治疗和预后判断等具有重要的意义。临床实践中,肿瘤的主要治疗手段的改进如术式的改变、新药的研制与应用、新治疗方案的制定与实施,均建立在肿瘤分子生物学研究成果的基础上。

肿瘤是多因素、多阶段演变的结果,在现有研究成果无法提供肿瘤治愈方法的前提下,政府引导、企业协助,促使肿瘤的基础研究向临床应用研究转型。临床也需要依据临床肿瘤学在分子层面发生的事件,由此推动临床诊断和治疗的发展。我们于2006年在东南大学医学院创设了《临床分子肿瘤学》这门课程,将基础研究与临床诊治有机地结合起来,在国内医药院校属首次开课。由于教学的需要,我们编撰了本书作为教材,从临床肿瘤学角度剖析临床肿瘤诊断及治疗的分子基础、演变的分子依据和具有临床应用前景的进展方向。本书共分为二十五章。第一章介绍了临床肿瘤诊断、治疗涉及的分子生物学的发展现状和趋势,阐明分子肿瘤学的发展是临床肿瘤学新观念、新思路、提高疗效和患者生存质量的前提和基础。第二章至第六章介绍了临床肿瘤诊断研究领域的基础内容,包括分子影像学、病理诊断、核医学诊断的现状和研究进展。第七章至第二十四章着重介绍了临床上常见各种肿瘤治疗手段,包括肿瘤的外科治疗、内科治疗的分子基础、肿瘤药物治疗的靶点选择和治疗疗效、内分泌治疗、抗血管治疗、逆转多药耐药治疗、造血干细胞移植、基因治疗、中医药治疗、生物治疗、核医学治疗、热物理治疗、放射治疗、放疗技术、辐射修复剂的研究和多学科综合治疗等。第二十五章介绍了目前具有较好临床应用前景的新进展研究,包括实体肿瘤干细

胞治疗、生物芯片的应用、蛋白质组学、基因组学、RNA 干扰、生物调强放射治疗。本书力求触及临床分子肿瘤学的前沿,系统介绍临床分子肿瘤学的最新研究成果。为满足研究生科研的需要,各章节后附大量的最新参考文献,以便于学生查阅。

临床分子肿瘤学发展之快,令我们每一位编写者在编辑时查阅了大量的研究文献,参考了最新的相类似书籍。我们力图为在校的硕、博士生和刚走向肿瘤临床岗位的工作者提供一本内容、形式新颖的教材,也可为临床医师开展科研提供参考。由于临床分子肿瘤学的结构还在不断拓展,内容也在不断更新,新的术语不断涌现,本书难免挂一漏万,疏漏与不足之处敬请各位专家和读者指正。

孙新臣

2008 年 10 月 6 日

目 录

第一章 临床分子肿瘤学总论	1
第一节 临床分子肿瘤学的发展史.....	1
第二节 临床分子肿瘤学的研究内容和任务.....	1
第三节 临床分子肿瘤学发展前景.....	9
第二章 肿瘤标志物	11
第一节 概述	11
第二节 蛋白质类肿瘤标志物	12
第三节 糖脂类肿瘤标志物	19
第四节 酶及同工酶类肿瘤标志物	21
第五节 激素类肿瘤标志物	22
第三章 肿瘤细胞表型与诊断	24
第一节 肿瘤干细胞表型	24
第二节 恶性肿瘤分子表型	27
第三节 表观遗传学表型	34
第四节 RNA 干扰.....	36
第五节 微小 RNA	38
第四章 肿瘤分子诊断技术	47
第一节 肿瘤干细胞鉴定方法	47
第二节 分子诊断技术	48
第五章 肿瘤的分子影像学	74
第一节 分子影像学概述	74
第二节 分子影像中的相关技术	76
第三节 肿瘤分子影像学的研究领域	84
第六章 肿瘤核医学检查的分子基础	96
第一节 肿瘤非特异性显像	96
第二节 肿瘤代谢显像	98
第三节 肿瘤放射免疫显像.....	103
第四节 肿瘤受体显像.....	105
第五节 肿瘤基因显像.....	107
第六节 肿瘤多耐药显像.....	108
第七节 肿瘤前哨淋巴结显像.....	109

第七章 肿瘤外科治疗的分子基础	112
第一节 肿瘤外科的历史回顾.....	112
第二节 外科在肿瘤预防和诊断中的作用.....	117
第三节 外科在肿瘤治疗和分期中的作用.....	121
第四节 肿瘤外科的基本原则.....	125
第五节 分子生物学在肿瘤外科学中的应用.....	130
第六节 肿瘤外科医生面临的挑战.....	136
第七节 几种常见肿瘤外科治疗策略的转变.....	140
第八章 肿瘤化疗的分子基础	147
第一节 抗肿瘤化疗药物及其作用机制.....	147
第二节 干扰细胞微管的化疗药物及机制.....	150
第三节 抗代谢化疗药物及机制.....	156
第四节 DNA 拓扑异构酶抑制剂及分子机制	161
第五节 作用于核酸大分子的化疗药物及分子机制.....	167
第六节 抗肿瘤药物研究方向.....	173
第九章 恶性肿瘤的分子靶向治疗	184
第一节 分子靶向治疗的概念和分类.....	184
第二节 常用分子靶向药物简介.....	185
第三节 挑战与展望.....	195
第十章 恶性肿瘤的内分泌治疗	198
第一节 恶性肿瘤内分泌治疗的理论基础.....	198
第二节 恶性肿瘤内分泌治疗的临床实践.....	199
第十一章 肿瘤耐药机制和逆转	207
第一节 肿瘤耐药的理论基础.....	207
第二节 肿瘤耐药的基本机制.....	208
第三节 肿瘤耐药的常用检测方法.....	215
第四节 肿瘤耐药逆转及展望.....	217
第十二章 抗血管形成治疗与肿瘤	220
第一节 肿瘤血管的生成和抑制.....	220
第二节 通过阻断血管生成控制肿瘤生长的策略.....	223
第三节 抗血管生成单一治疗的局限性.....	226
第四节 含抗血管生成药物的综合治疗.....	228
第五节 抗血管生成治疗的监测.....	229
第十三章 造血干细胞移植的分子基础与临床应用	235
第一节 移植前的准备和处理.....	236
第二节 移植并发症的处理.....	237
第三节 造血干细胞移植在实体瘤中的应用.....	240
第四节 造血干细胞移植在恶性血液病的应用.....	243

第五节 造血干细胞移植在其他疾病中的应用	246
第十四章 恶性肿瘤的分化诱导	249
第一节 恶性肿瘤诱导分化的基本概念	249
第二节 肿瘤细胞分化的特征及其调控	249
第三节 肿瘤的诱导分化治疗	252
第四节 展望	268
第十五章 肿瘤侵袭和转移的分子生物学基础	271
第一节 与肿瘤侵袭有关的因素	271
第二节 肿瘤转移的基本过程	272
第三节 肿瘤侵袭转移相关的基因调控	273
第四节 肿瘤侵袭转移的蛋白质水平调控	276
第五节 血管生成与肿瘤转移	283
第六节 信号转导通路 with 肿瘤转移	285
第十六章 肿瘤的基因治疗	293
第一节 肿瘤基因治疗概述	293
第二节 肿瘤基因治疗载体	293
第三节 肿瘤治疗基因	297
第四节 肿瘤基因治疗的靶向性问题	303
第十七章 肿瘤的生物治疗	307
第一节 生物治疗的基本概念和原理	307
第二节 肿瘤生物治疗技术	311
第十八章 肿瘤中医学的分子生物学基础	331
第一节 中医古籍对肿瘤的认知	331
第二节 中医对肿瘤病因病机的认识	331
第三节 中医药治疗肿瘤的理论基础	337
第四节 中医治疗肿瘤的特点和治则	338
第五节 常用治法	342
第六节 常用中药的现代研究	345
第七节 现代分子生物学对中医治疗肿瘤理论的解读	351
第十九章 肿瘤核素治疗的分子基础	361
第一节 放射性核素肿瘤治疗概述	361
第二节 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌	364
第三节 ^{131}I -MIBG 治疗肾上腺素能肿瘤	367
第四节 转移性骨肿瘤的核素治疗	368
第五节 放射性核素介入治疗	370
第六节 放射性核素肿瘤治疗的新进展	374
第二十章 肿瘤热物理治疗的分子基础	380
第一节 肿瘤热疗的历史及现状	380
第二节 肿瘤热疗的种类及各自的特点	382

第三节	热疗抗肿瘤的生物学基础·····	386
第四节	加热技术、测温技术及热剂量学·····	390
第五节	热疗与放疗的协同作用·····	393
第六节	热疗与化疗的协同作用·····	394
第七节	腹腔热灌注化疗·····	396
第二十一章	肿瘤放射治疗的分子基础·····	401
第一节	射线作用于生物体的物理及化学效应·····	401
第二节	放疗的分子生物学基础·····	405
第三节	靶学说、DNA 双链断裂模型和细胞存活曲线·····	416
第四节	辐射对细胞周期影响的分子生物学机制·····	419
第五节	辐射所致的细胞死亡的分子机制·····	425
第六节	辐射的信号转导与早反应基因调控及其相关细胞因子·····	429
第七节	肿瘤血管生成的分子机制·····	431
第八节	乏氧细胞及其对放射治疗的影响·····	434
第九节	辐射效应与实验肿瘤模型·····	435
第二十二章	肿瘤放疗技术的生物学基础·····	440
第一节	放疗中的时间、剂量、分次·····	440
第二节	分次放疗的生物学基础·····	448
第三节	剂量率对肿瘤的影响·····	451
第四节	精确放疗的生物学基础·····	454
第五节	低剂量照射的生物效应·····	459
第六节	化疗药物的修饰·····	462
第七节	放射生物中的分子技术·····	465
第二十三章	辐射修复剂·····	477
第一节	影响组织放射敏感性的因素·····	477
第二节	放射增敏剂的定义、分类和作用机制·····	482
第三节	放射增敏剂体外研究技术·····	485
第四节	放射增敏剂整体研究技术·····	488
第五节	放射增敏剂研究进展·····	490
第六节	临床使用放射增敏剂的基本要求和步骤·····	499
第七节	放射防护剂的定义、分类及研究特点·····	501
第八节	放射防护剂的研究进展·····	503
第九节	辐射修复剂的研究趋势·····	508
第二十四章	肿瘤多学科综合治疗·····	515
第一节	肿瘤多学科综合治疗的概念·····	515
第二节	肿瘤治疗方法的历史发展·····	516
第三节	各种治疗方法在肿瘤学中的地位及不足·····	519
第四节	恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则·····	522
第五节	恶性肿瘤多学科综合治疗的分子基础·····	528
第六节	恶性肿瘤多学科综合治疗的模式·····	536

第七节	生物治疗在多学科综合治疗中的地位·····	538
第八节	肿瘤微创治疗在多学科综合治疗中的现状·····	544
第九节	热疗在肿瘤多学科综合治疗中的作用·····	545
第十节	营养支持在肿瘤综合治疗中的作用·····	548
第十一节	肿瘤综合治疗存在的问题和发展方向·····	551
第二十五章	临床分子肿瘤学的进展和前景·····	559
第一节	肿瘤干细胞·····	559
第二节	生物芯片·····	565
第三节	基因组学·····	572
第四节	蛋白组学·····	574
第五节	RNA 干扰 ·····	576
第六节	生物信息学·····	579
第七节	生物调强放射治疗·····	582

第一章 临床分子肿瘤学总论

第一节 临床分子肿瘤学的发展史

医学发展史上,早在公元前 2500 年,古埃及草纸文中已有肿瘤的记载。2500 年前古希腊学者 Hippocrates 就用 cancer 一词对一些肿瘤进行了描述和分类。我国古代也有肿瘤的记载,《内经》中有“积聚”、“乳岩”、“噎膈”等肿瘤的记载。直到显微镜使用以后,才建立肿瘤学研究领域。1858 年,Virchow 在《细胞病理学》中指出“癌是细胞的疾病”,使医学进入细胞水平,为肿瘤学的建立和发展奠定了基础。1931 年,Knoll 和 Ruska 研制出一台原型传导电镜,又使医学提高到亚细胞水平。显微镜的发明,奠定了肿瘤学的病理基础。1953 年,Watson 和 Crick 在 *Nature* 杂志上发表了 DNA 的双螺旋结构,使得医学研究进入分子生物学时代。随着分子生物学、生物化学、分子病理学、免疫学等学科的发展,肿瘤学不仅成为一门独立的学科,而且逐渐形成若干分支。其中,基础研究的迅猛发展,人类对肿瘤的发生、发展认识由细胞水平发展到分子水平,目前人类已能够从分子和基因水平来解释肿瘤的发生、发展、预后,形成了分子肿瘤学。近年来,分子肿瘤学取得了很大发展,人类对肿瘤的认识也越来越深入,同时迫切需要将这些基础研究应用到临床实践中来。然而,目前肿瘤学临床实践还局限在传统的医疗模式下,通过疾病的症状、体征及辅助检查来诊治疾病,约 70% 的肿瘤病人在确诊时已处于晚期,丧失了最佳的治疗机会。人类研究疾病的最终目的是预防和治愈疾病,更好地为临床服务,把最先进、最好的治疗手段应用于病人,如何通过对恶性肿瘤的认识,从分子水平对疾病作出预防、早期诊断,并根据其分子机制,从分子水平来筛选药物,指导临床,真正实现规范化和个体化治疗,并对肿瘤预后进行预测,是本世纪研究的发展方向,在此条件下,临床分子肿瘤学应运而生。在一切科学研究如何更好地为人类服务的迫切要求下,基础医学和临床医学越来越密切地联系在一起,使得肿瘤研究率先进入了基础与临床交叉的临床分子肿瘤学时代。

第二节 临床分子肿瘤学的研究内容和任务

临床分子肿瘤学是从分子水平研究肿瘤发生、发展、诊断、治疗和预后等一系列与临床密切相关的、介于基础与临床之间的交叉学科,是分子生物学、病理学、影像学、生物化学、免疫学、肿瘤学等相结合而形成的一门学科。其研究的最终目的是明确肿瘤发生、发展的分子基础,为临床提供有理有据的合理的个体化治疗方案。临床分子肿瘤学研究范围广泛,涉及肿瘤预防、发生、发展、诊断、治疗、预后及转归等各方面内容。

一、肿瘤致病因素及发生的分子策略

肿瘤发生是一个很漫长的过程,其发生的基础是在内外环境各种致癌因素的作用下,引起多个癌基因和抑癌基因的异常,经过激发、促进与演变三阶段,导致机体正常细胞的异常分化和增殖,历经化生、原位癌、浸润癌,最终发展为转移癌。大量的实验数据证实肿瘤由细胞 DNA 损伤引起,DNA 损伤导致特定基因的结构和功能异常,而这些基因的正常功能是调控正常细胞的增殖、分化及凋亡。随着染色体显带技术、DNA 重组技术、DNA 转染技术、分子克隆技术等研究手段的应用,人类发现了许多癌基因及抑癌基因,并提出了原癌基因激活与抑癌基因失活的各种机制。如二战后期,日本的广岛和长崎原子弹爆炸后,产生电离辐射,当地居民恶性肿瘤发病率明显增高,直到 20 世纪 70 年代仍有影响。经放射生物学研究发

现,电离辐射作用于 DNA,引起 DNA 双螺旋结构改变,诱发了基因突变,导致 *Ras* 基因、*Myc* 基因等原癌基因激活,*Rb* 基因、*p53* 基因等抑癌基因失活,破坏了细胞的正常增殖调控,这个过程涉及大量基因改变,经过长期的基因突变的积累,最终导致肿瘤发生,可见,癌基因和抑癌基因在辐射致癌的过程中起着关键作用。

1. 异常基因是癌症发生的基础

人体是由无数个细胞构成的,构成细胞的遗传密码 DNA 中的基因具有自我复制的功能。这对人体维持正常功能具有至关重要的作用。基因是人的遗传信息的最小单位,每一条 DNA 链上含有数百至数千个不同的基因,每一个基因又由千万个核苷酸排列、连接、组合而成。正常基因核苷酸的不同组合、排列决定着一定的功能表现,如表现出细胞的分泌功能、分化的控制功能,等等。如果一旦在排列顺序上或数目上出现倒装、错排或增加、缺失,就会影响到细胞的生物学特性,如基因决定的蛋白质合成及对别的基因起的调控或操纵作用。基因的遗传是相对恒定的,在分子水平上观察,每一次的细胞分裂、碱基配对都是一定的。但是在正常情况下,碱基配对过程中难免会因细胞内外环境的影响而发生装配错误,而这种错误也是生物进化过程中逐渐形成的自然规律。实验证明细胞每经过一定次数的分裂之后会出现一次异常基因,这个基因突变率为 10^{-4} ,这个生物学现象就是进一步发生癌基因的基础。异常基因的产生是自我复制错误的结果,它受遗传因素与环境因素两方面的影响:①遗传基因按“正中心法则”配对复制;②在复制过程中要受到变化的环境因素的影响而发生变异,导致配对不准确,发生倒装、缺失、叠加等错误,形成异常基因。另外,异常基因很不稳定:①在修复系统控制下向正常基因恢复,环境改变有利于生存时基因可能恢复正常;②如果在某种环境中不适合基因修复,且有致突变因子侵入的情况下(如形形色色的致癌因子的影响),基因则无法恢复正常进而形成癌基因,并继续以异常基因为模板,复制种种的异常基因,使得一代又一代错误地复制,当异常基因积累到一定数目,整个 DNA 就会出现表型的变异,携带异常基因的细胞就会出现相应的病理学改变,最终导致癌的形成。

2. 致癌因子是癌症发生的诱因

异常基因或原癌基因仅仅是基因异常而已,它不是癌基因,异常基因或原癌基因变成癌基因需要致癌因子的“掺入”。人在生命活动中,正常体细胞每隔一定时间就分化分裂 1 次,而每经过一定次数的分裂之后会出现一次异常基因,它可以经过正常的修复程序得以恢复正常,一些不能修复老化变质的细胞逐渐死亡随之被清除。但人体时时刻刻都受到自然界中致癌因子(如理化因素、人的情绪、社会压力、病毒侵袭和免疫状况等)的影响,特别是遗传带来的先天基因缺陷或基因异常与致癌因子的双重影响。致癌因子之所以能致癌,就是因为它能作用于细胞 DNA,干扰 DNA 的复制。它可以“掺入”细胞 DNA 中或切断正常 DNA 排列顺序,打乱正常基因的复制规律,形成异常基因,再进一步影响基因恢复系统,使基因无法恢复正常,继续朝异常复制的途径配对。一旦影响到基因接触抑制系统,或异常基因数量上的增加由量变引起质变,则异常基因就变成了癌基因。以肝炎病毒引起肝癌的过程为例,我国肝癌发病率高,经研究发现病毒性肝炎,尤其是乙型肝炎,是我国原发性肝癌发病的主要原因。HBV 致癌的分子机制目前仍不十分清楚,但大多数学者认为:首先是病毒对要侵袭的细胞有亲嗜性,肝细胞对肝炎病毒有特异性受体,所以肝炎病毒容易吸附在肝细胞上。一旦侵入肝细胞核内,则病毒 DNA 会竞争性“嵌入”细胞 DNA 中,一方面复制本身的 DNA,另一方面使细胞 DNA 发生异常。异常的肝细胞发生肿大、变性,甚至坏死。有的肝细胞并没有坏死,而是继续代偿性增生,异常基因继续复制。通常异常基因自我复制的速度是正常基因复制的 8~10 倍。当异常基因复制到一定程度,病毒 DNA 与细胞接触抑制基因相结合,则细胞分化分裂失去控制而变成癌细胞。癌细胞通常形成之后就在局部增殖形成一个“病灶”,“病灶”逐渐变大。同时,癌细胞极易脱落,可随淋巴循环与血液循环转移,遇到淋巴结处即被阻挡,导致淋巴结肿大。随血液循环可转移到肺、脑等。此时所有的癌细胞中的 DNA 基因都已经不是正常基因,而都变成了癌基因。目前发现与 HBV-DNA 中各种顺式调控因子对细胞基因的调控、HBV 蛋白对细胞基因表达和细胞蛋白功能的反式激活作用有关。

其他如物理、化学等形形色色的致癌因子也都具有类似的机理,即各种致癌因子都是在异常基因形成异常复制的基础上产生“刺激”作用,促使异常基因失去控制地自我复制。而原癌基因人人都有,只是平时

处于非活性状态,癌基因活性未表达。致癌因子可与癌基因抑制基因结合,使原癌基因解除抑制呈活性状态,癌基因得以表达,形成癌细胞。对大多数基因正常的人来说,致癌因子在短期内不会诱导出癌基因,需要长时期的慢性刺激,而对于一部分先天基因异常的人来说,诱导则较易发生。

3. 免疫逃逸是癌症发生的促发因素

正常情况下,人体的免疫监视系统经常处于“监视”状态,一旦发现携带有异常基因的异常细胞出现,就会调动免疫系统,或是加以修复,或是进行清除,抑制癌基因的产生与活化,保证机体细胞的正常功能。但是,细胞癌变后会分泌一些细胞因子,对免疫系统进行抑制和“欺骗”;另外,人的免疫系统也是在内外因素的影响下,如过度疲劳、营养不良、神经系统功能紊乱和各种生物因子感染的情况下而削弱,一部分先天基因异常的人也往往发生先天免疫缺陷,造成免疫逃逸。最有说服力的证据是,艾滋病病毒的学名叫获得性免疫缺陷病毒,专门袭击人类免疫淋巴细胞的生物因子。在人的免疫功能一步步被破坏以后,艾滋病病人很容易发生“卡波氏肉瘤”。

4. 肿瘤早期发现及其预防对策

当今世界各国包括发达国家,都对晚期癌症一筹莫展;因此,对癌症形成的基因异常阶段的早期发现显得尤其重要。近 20 余年来,流行病学和分子流行病学研究成果对肿瘤病因和发病机理研究以及肿瘤的预防起了极大的推动作用。目前,环境致癌因素与肿瘤易感基因的交互作用的研究已成为分子流行病学最为活跃的前沿研究领域。某些环境因素肯定与特定的肿瘤发生有关,但暴露于同一环境的不同个体其反应水平不一,这就是个体的易感性问题。肿瘤易感人群的标记如多种代谢酶的基因多态性、特异的单核苷酸多态性,寻找易患的表观遗传标记等意义重大。通过易感指标的检测确定易感人群,并采取积极的预防措施可降低癌症的发生率和死亡率。癌症是可以预防的。实践证明,癌症的防治期别愈早,所需的资源愈少,效果愈好。大量用于晚期治疗的经费调整到早期预防上来,会从根本上解决医疗费用负担过重的问题。

人体内存在着的基因异常自我修复系统,只有在基因异常的早期阶段,才可以促使转化的细胞向基因正常的方向逆转从而避免肿瘤的发生。因为异常基因一旦形成之后,如果机体免疫功能得到加强,异常基因尚可被“识别”进而重新组合、排列,恢复正常;如果机体受遗传、精神创伤或致癌因子的影响,无法识别并修复异常基因,则异常基因就会逐渐积累,正常基因越来越丧失,当积累到一定程度,整段 DNA 序列全部紊乱,则操纵基因失控,异常基因便获得无限增殖的能力,形成癌基因。研究认为,生物致癌因子中的逆转录病毒是强大的致癌因子。异常基因有明显的家族倾向,在父母都因癌症而去世的子女中,子女携带异常基因的概率是正常人的 50~100 倍。近亲结婚也有较高的携带率,血友病、获得性免疫缺陷综合征病人往往有异常基因。异常基因携带者是可以早期发现的,从细胞病理学角度来看,如皮肤出现白斑、组织细胞异常增生、细胞色素沉着、细胞内褐色素增加、细胞正常功能退化等,都是“征候”。从流行病学角度来看,年龄、性别、地区不同,其发生率也会不同。年龄越大,其细胞分化越迟钝、细胞容易退化,越容易产生异常基因,老年人是防癌的重点对象。青少年(13~20 岁)阶段,由于细胞分化突然加快,尤其要防止白血病,特别是月经周期不正常的女青年,任何大剂量 X 线照射、乙肝病毒感染、抑制骨髓的化学药物和剧毒农药都要尽量避免接触。从临床角度来看,基因异常会影响到细胞生理功能,成年人过度消瘦、不明原因的乏力、食欲不振、经常低热和粒细胞减少者,都要警惕癌症发生的可能。由于人类基因组测序工作基本完成,使得基因检查已从实验室进入临床。预防基因异常是预防癌症的重要一环,这比检查癌细胞作癌症的早期诊断,在预防保健方面向前迈进了一大步。恶性肿瘤普查中应增加基因普查一项。基因普查有望成为预防医学的重要手段,为人类健康提供有力的保障。

据估计,多数人体肿瘤的临床前期为 8~20 年,有的可能长达 30~40 年,这个发展过程对于肿瘤发现非常重要,正是在这种认识的基础上,如今开展各种常见肿瘤的普查和预防工作,并已取得显著成效。实践证明通过预防措施,许多肿瘤的发病率和死亡率已经下降。如:河南林县食管癌化学预防的结果,在全球是唯一阳性的大规模前瞻性研究;江苏启东肝癌的研究带动了我国对原发性肝癌的全面工作,应用 HBV 疫苗预防小肝癌的研究;WHO 在全球开展了应用人乳头瘤病毒(HPV)疫苗预防子宫颈癌的研究;北美通过戒烟和改善环境,从 20 世纪 90 年代以后肺癌发病率已经开始下降等。肿瘤干细胞的研究在最

近 10 年来进展很快,目前发现几乎所有恶性肿瘤中都存在肿瘤干细胞,且越来越多的研究结果证实肿瘤起源于干细胞,并合理解释了肿瘤发生、发展、转移和复发的机制,为肿瘤的治疗提供了新的研究方向。肿瘤干细胞理论与原癌基因、抑癌基因的理论并不矛盾,因为不管肿瘤干细胞来源如何,但都是在极其复杂的条件下,经过长期基因突变的积累,包括原癌基因和抑癌基因的突变,引起来源细胞去分化,重新获得干细胞特性,再经过复杂的信号传导通路调控异常,最终导致细胞增殖失控,形成肿瘤。

二、肿瘤诊断的分子策略

早期诊断可以显著改善肿瘤预后,目前肿瘤治疗效果不理想,主要原因是由于肿瘤的诊断仍然主要依据病史、症状、体征和各种辅助检查,如血液学、影像学、病理学等手段,而这些方法都需要在肿瘤生长到一定程度时才会被发现,有代表性的例子如 CT 检查,尽管 CT 发展到今天可以进行超薄扫描,但仍需要肿瘤长到一定大小(目前至少 0.5~1.0 cm 以上)时才能从影像学上发现病灶,且对最终诊断仅能起到辅助作用,最终的确诊依赖于细胞学检查。上述检查方法都具有其各自的局限性,使许多疾病不能及时准确地诊断,特别对于癌症病人,确诊时几乎 70% 以上都为晚期,从而延误了最佳治疗时机。从肿瘤的发生学来看,癌症病人在出现症状、体征及生化改变前就已存在相当一段时间,因此如果能在疾病发生,甚至尚未出现症状、体征及生化改变之前,就能作出诊断,对恶性肿瘤病人的预后具有重大意义。现代分子生物学技术的发展使人们渴望已久的上述愿望得以实现,这种在分子生物学理论和技术发展基础上建立起来的一门全新的诊断技术就是分子诊断。分子诊断是应用分子诊断技术,对肿瘤发生发展的病理学机制及生物学行为从分子水平上加以认识,从而对疾病作出诊断。广义上来讲,分子诊断目前常用的方法有肿瘤标志物检测和基因诊断两种。

肿瘤标志物(tumor markers)是肿瘤细胞本身存在、分泌或脱落到体液或组织中的特异性物质,或正常组织对肿瘤的反应而产生并进入体液或组织中的物质,这些物质不存在于正常人体内,或只存在于胚胎中,在正常人体内含量很低,在肿瘤患者体内异常增高。肿瘤标志物的检测使得一些肿瘤的早期诊断成为可能,随着肿瘤分子生物学、组织化学、免疫学、基因组学等研究的进展,这个领域已成为肿瘤基础和临床研究的热点。

肿瘤标志物种类繁多,除少数标志物具有较高的特异性外,大部分标志物特异性较差,在临床诊断中作为参考,具有指导意义,对确诊的病人,动态的监测相关肿瘤标志物对掌握病情、指导治疗、判断预后有帮助。理想的肿瘤标志物应具备以下一些特征:①由恶性肿瘤细胞产生,正常组织和良性病变不产生,易在血液、组织液、分泌液或肿瘤组织中检测出;②肿瘤特异性及敏感性高,能够在出现临床症状前作出早期诊断;③能够评价病情、指导治疗、判断预后。

自 1978 年 Herberman 提出肿瘤标志物的概念后,目前已发现 100 多种肿瘤标志物,诊断意义较大的有 20 余种,但其敏感性和特异性仍不满意,最终确诊仍需依靠细胞学或病理学证实,因此理想的肿瘤标志物仍需进一步去寻找、探索。

当前分子诊断中最具有发展前景的为基因诊断。目前基因诊断的研究较为深入,癌基因、抑癌基因及其他相关基因在肿瘤临床诊断中的作用越来越突出。基因诊断是用分子生物学的理论和技术,通过直接探查基因的存在状态或缺陷,从基因结构、定位、复制、转录或翻译水平分析基因的功能,从而对人体状态与疾病作出诊断的方法。其内容包括肿瘤基因过表达及其检测、基因突变及其检测、限制性酶切片段长度多态性分析、微卫星不稳定性分析、端粒酶与肿瘤的关系及检测等。如家族性结肠多发性腺瘤病与 APC 基因,乳腺癌与 BRCA-1,视网膜母细胞瘤与 Rb1 基因,肾母细胞瘤与 WT1 基因,神经纤维瘤病与 NF1 基因等具有明显的特异性,这些易感基因的检测对于肿瘤高危人群的筛检具有重要意义,另外,也可对正常人群的肿瘤易感性进行分析。基因诊断已经应用到临床的各个领域。临床分子肿瘤学中,基因诊断的意义在于不仅能对某些疾病作出确切诊断,如确定某些遗传病,也能确定基因与疾病有关联的状态,如对疾病的易感性、发病类型和阶段的确定等。基因诊断的主要技术有核酸分子杂交、聚合酶链反应和生物芯片技术。

肿瘤的发生是一个漫长的过程,是多基因累积、多步骤、多阶段的过程,在不同的时期,可能涉及不同

的基因和不同的变化形式。如能在分子水平对肿瘤基因变化提供指标,则对肿瘤的个体化和预见性治疗具有指导意义,可以提高肿瘤的临床治疗效果。例如:90%的胰腺癌、50%的结肠癌、30%的非小细胞肺癌存在 *Ras* 基因的激活,对一些药物治疗抗拒,对放疗具有抵抗性,若能从基因水平改变异常基因状态,则提高放疗敏感性。肿瘤的预后判断,肿瘤相关基因的突变、扩增及过表达等改变常常与肿瘤的预后密切相关,如 *p53* 基因突变与乳腺癌、肝癌、结肠癌等多种肿瘤预后相关。

分子诊断是具有划时代意义的检测手段,在生物医学领域中正发挥着巨大的作用,在肿瘤基础和临床研究中也显示了极大的优越性和应用前景。分子诊断的任务不完全在于去寻找和发现新的理论、机制,更应致力于如何将实验研究成果转化到临床应用阶段,因此,目前要解决的问题是建立标准化的实验操作程序和标准化的分子诊断实验室,实现分子诊断标准化,进而对肿瘤诊断指标也要进行标准化。

分子生物学渗透到各个医学领域,对临床具有重要诊断价值的影像学领域也不例外,使传统影像学在肿瘤诊断中的意义产生了质的飞跃。分子生物学向影像学渗透,形成肿瘤分子影像学(molecular imaging),又称肿瘤分子功能影像学,是临床分子肿瘤学的重要内容。1999年,美国哈佛大学 Weissleder 等最早提出分子影像学的概念。分子影像学是现代分子生物学和影像医学的有机结合,将制备好的分子影像探针引入活体进行显像,在分子及细胞水平研究疾病的发生、发展与转归,并可对活体状态下的生物过程进行定性和定量研究。肿瘤分子显像不仅能了解肿瘤体积大小和解剖定位,而且可获得许多新的检测参数,如肿瘤生长动力学评估、恶变前的分子异常检测、血管发生生长因子、肿瘤细胞标记物、基因改变等。随着分子影像学研究的深入,通过活体分子成像可在无创的情况下,在细胞和分子水平对发病机制、疗效分析等进行研究,并可了解体内特异性基因或蛋白质表达部位、水平、分布及持续时间。最新研究发现分子影像学技术能直接或间接监控和记录靶分子或细胞事件的空间和时间分布,可应用于临床医学研究的各个领域,如疾病诊断及治疗等,它可在疾病临床症状出现之前进行早期诊断,对疾病的诊断更具合理性。对于治疗,它通过分子特殊显像,评估治疗效果。如肿瘤进行全程正规化疗或放疗后,经常规影像学检查发现仍有占位性病灶存在,此时可通过分子影像学检测手段判断是残留还是纤维化或肿瘤坏死组织,从而可以指导临床下一步治疗方案的实施。

肿瘤分子显像中最重要的是分子探针的确定。目前根据所用影像学检查手段的不同,可将之分为核医学探针、光学探针、MRI 探针、超声探针等。根据所用对比剂种类还可将之分为靶向性探针和可激活探针。肿瘤分子影像学对临床诊治的重要意义,迫切要求新探针的探索 and 发现,它的研制和开发吸引着众多分子影像学家和临床医生的注意。如随着分子生物学研究成果不断向临床实践的渗入,设计定位于信使 RNA 的蛋白探针来直接评估内源基因的表达是目前一个重要的研究目标。新探针的开发必然有利于推动新的影像技术的发展,而目前各个影像技术的难题是对整个医学领域产生影响的内源性基因表达的显像。真正的内源性基因表达显像具有极为重要的意义,如果能够极为方便地对内源性基因显像,就有可能发现靶基因在何时、何处和何种水平上发生了突变或重组等,从而在疾病的早期阶段就能够发现并进行基因治疗,从而得以根治疾病。影像技术的继续改进,新的影像技术的开发也将是分子影像学的一个方面。空间分辨率的改进允许对荷载人体疾病的小鼠显像,而这些显像的结果有望用于临床实践中不同影像设备的图像融合,应用于基因表达显像有望改进其能力。

根据成像技术的不同,又可分为核医学显像、MRI、超声、CT 等成像,其中,核医学显像的灵敏度最高,是目前最成熟的分子显像技术,主要有:单光子发射计算机断层摄影(single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射计算机断层扫描(position emission tomography, PET)等。PET 技术是应用组成人体代谢的主要元素的同位素,如¹¹C、¹⁸F 等正电子核素为示踪剂,利用细胞生理功能进行代谢显像的技术,具有无创伤性的特点。核医学肿瘤分子显像是目前应用较成熟的技术,在临床实践中已经发挥重要的作用,其成功应用,很重要的是依赖于放射性核素标记物的发展。核医学肿瘤分子显像的理论基础是放射性标记化合物被肿瘤细胞摄取、代谢、结合。葡萄糖、氨基酸、多肽、核苷酸等各种组成人体的化合物都可成为放射性示踪标记物。近年来随着正电子核素的发展,肿瘤的分子代谢显像已进入临床,如氟-18-脱氧葡萄糖代谢显像、氟-18-核苷酸代谢显像、碳-11-氨基酸以及生长抑素受体显像等。肿瘤核素分子成像技术在肿瘤的早期诊断、分期、转移癌原发灶的寻找、肿大淋巴结良恶性及残余病灶的

判断等方面具有重要的临床意义。它能诊断出器官组织的早期和细微病变,但对病变区的生理解剖位置和病变区的形状诊断得不够精确。CT 能诊断出病变区的精确解剖位置和形状,但不能诊断出组织的早期病变和细微病变。如 CT 和 MRI 常将大于 1 cm 的淋巴结视为转移,其中可能有良性的淋巴结肿大或虽然淋巴结仍小于 1 cm 但已有肿瘤浸润。将 PET 和 CT 有机结合在一起,使 PET 图像和 CT 图像融合,可以同时显示病灶的病理生理变化和形态结构,明显提高诊断的准确性,成为目前临床上用以诊断和指导治疗肿瘤最佳手段之一。如利用¹⁸F-FDG PET 全身显像,根据淋巴结的代谢活性能够判断是否存在癌转移,比单纯根据淋巴结大小判断良恶性更可靠,将 PET/CT 两者结合对转移灶的发现将更灵敏。PET-CT 不仅可快速获得全身三维断面影像,而且还可以从分子水平动态地、定量地观察到代谢物或药物在人体内的生理、生化变化,因此,可以在活体状态下研究人体生理、生化乃至信号转导、基因改变等。随着相关基础学科的快速发展,人类对各种疾病的产生、发展和转归,将从根本上得到认识,也可望从根本找到有效的治疗方案。PET-CT 显像是连接临床与基础研究的“桥梁”。

磁共振分子成像技术具有无创伤、无射线辐射危害和空间分辨力高等特点,可获得三维解剖结构、生理、病理、代谢、血流灌注、器官运动、组织活性和心理学等多种信息,被称之为“一站式”检查技术,但是 MR 检测靶向对比剂的敏感性尚较低,需要强大的信号扩增系统来提高其敏感性。MRI 示踪剂的半衰期较长,适用于观察细胞的动态迁徙过程,而且其空间、时间分辨力均较高,故在活体细胞示踪方面应用前景良好。MRI 分子成像的潜力巨大,但是开发新型高敏感分子探针为其关键。

光学分子成像具有无创伤、无射线辐射危害、价格低、敏感性高、可实时成像等优点,主要包括光子、近红外线、荧光和表面共聚焦成像等。智能探针是目前研究的热点。该探针在自然状态下无荧光效能,但是可以被一些特异性酶所激活,并产生很强的荧光效应而成像效果良好,已经用于肿瘤的早期检测。活体动物体内光学成像主要采用生物发光和荧光两种技术。生物发光首先应用荧光素酶基因标记细胞或 DNA,引入体内后,在存在 ATP 和氧气的条件下,与外源性特异性底物反应出现发光现象,可用于活体观察动物体内肿瘤生长及转移、感染性疾病的发展过程、特定基因表达等。荧光发光首先采用荧光报告基因(GFP/RFP)进行标记,然后经激光激发荧光基团使之处于高能量状态,从而发光。绿色荧光蛋白(GFP)是目前最常用的荧光蛋白,可以用于追踪肿瘤生长和分布状况,进而评价不同治疗方法的疗效。光学成像的敏感性较高,但是其分辨力不高,穿透力较差,有自发荧光效应,还有待于进一步改进和完善。

超声分子成像借助微泡对比剂显影,以发现疾病早期在细胞和分子水平的异常改变。微泡超声显像方法包括:①利用微泡外壳的固有化学成分与靶细胞结合而发挥作用,例如:具有脂质和白蛋白外壳的微泡对比剂能黏附于白细胞壁而显影,因此用于显示炎症反应的部位和程度。②利用微泡表面配体与激活白细胞的结合作用而显像,例如:应用细胞黏附分子的单克隆抗体识别内皮细胞,并与微泡表面的脂质体结合,用于缺血后再灌注损伤的显像,该方法已经用于炎症反应性疾病、肝脏移植和动脉粥样硬化性疾病的诊断。③应用在肿瘤血管表达、能被 α -干扰素识别的抗体或肽聚糖与微泡外壳结合来显示新生血管,有助于肿瘤的早期诊断、评价抗血管生成药物的治疗效果。超声分子显像具有无创伤、无射线辐射危害、价格低廉、检查方便等优点,伴随着技术的进步,其靶向对比剂的定位精确度将不断提高,超声分子显像能在疾病的早期诊断和治疗中发挥更大的作用。

总之,与传统医学影像技术相比,肿瘤分子影像有显著的优越性,其在肿瘤诊断方面的迅速发展,给肿瘤的预防和早期诊断提出了机遇和挑战。在临床诊断中,前者只能反映疾病后期的状况,如病灶的物理性状,而后者则可在无任何临床症状时检测早期肿瘤的生物特性。分子影像技术使研究活体内整体微环境的肿瘤发生、发展过程成为可能。分子影像学技术可显示体内特异性基因或蛋白质表达的部位、水平、分布及持续时间,有助于在分子水平上理解疾病的发生机制,其主要应用于疾病的早期诊断、早期治疗和监测治疗效果。首先,分子影像可以提高临床诊治疾病的水平。许多疾病始于基因和基因表达异常,继而代谢失常,功能障碍,最后才表现出组织形态变化和症状体征,只有在分子水平发现疾病,才能真正达到早期诊断并针对性治疗,如基因治疗。另外,分子影像可提示肿瘤的恶性程度和预后。分子影像还可提供独特的诊断能力,通过观察代谢改变,可以在肿瘤化疗开始数天内,明确化疗是否有效,以便及时调整用药。肿瘤分子影像学技术发展迅速,应用前景广阔,但是如何有效地发挥其临床积极作用,迫切要求寻找每种