

GAO JI ZHONG LIU XUE

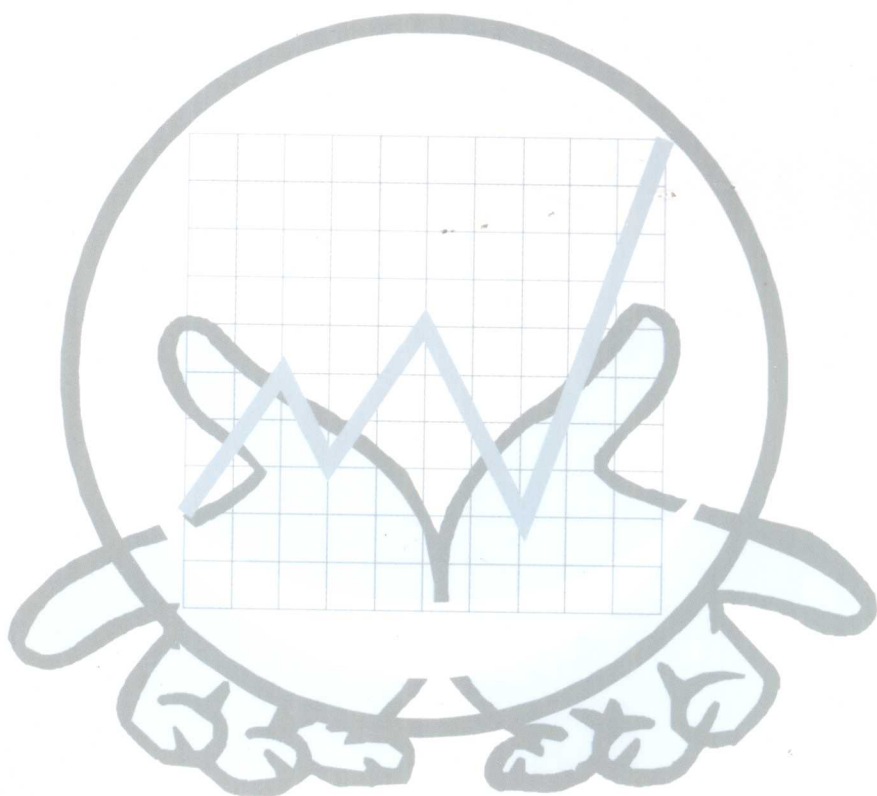
高级肿瘤学

主编

赵炳芬 李 倩

冯陆冰 黄相丽

王爱萍 季选秀



内蒙古科学技术出版社

高级肿瘤学

主 编 赵炳芬 李 倩 冯陆冰
黄相丽 王爱萍 季选秀

内蒙古科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

高级肿瘤学 / 赵炳芬等主编. — 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2009. 4

ISBN 978 - 7 - 5380 - 1520 - 1

I. 高… II. 赵… III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 041417 号

出版发行: 内蒙古科学技术出版社

地 址: 赤峰市红山区哈达街南一段 4 号

邮 编: 024000

出 版 人: 额敦桑布

责任编辑: 阿如罕

封面设计: 魏 巍

印 刷: 赤峰富德印刷有限责任公司

字 数: 620 千

开 本: 787 × 1092 1/16

印 张: 21.375

版 次: 2009 年 4 月第 1 版

印 次: 2009 年 4 月第 1 次印刷

定 价: 49.80 元

编委会

主 编:赵炳芬 李 倩 冯陆冰 黄相丽
王爱萍 季选秀
副主编:徐衍芳 毛新彦 吴佩娥 马 慧
张 卫 程雅莉

编者及所在单位:

赵炳芬 胜利油田中心医院
李 倩 山东中医药大学第二附属医院
冯陆冰 山东省聊城市第二人民医院
黄相丽 中国人民解放军济南军区总医院
王爱萍 山东省五莲县人民医院
季选秀 中国人民解放军济南军区总医院
徐衍芳 山东省五莲县洪凝医院
毛新彦 山东中医药大学第二附属医院
吴佩娥 山东省高密市市立医院
马 慧 山东大学附属省立医院 山东省立医院西院
张 卫 山东大学附属省立医院 山东省立医院西院
程雅莉 山东省济宁市第一人民医院
曹晓芝 济南大学医院

前 言

恶性肿瘤是威胁人类健康的重要疾病。预计 2020 年全球癌症生存者将达 3000 万,全球每年新发病例将有 1530 万人,发展中国家占 930 万人。每年全球有 980 万人死于癌症,发展中国家将达 670 万。发展中国家的年癌症发病率及死亡率的增长更为明显。因此,癌症的防治研究在本世纪仍旧有十分重要的意义。

恶性肿瘤需要综合诊断和治疗,这是国内外肿瘤专家的共识。我国近年来对恶性肿瘤的诊疗研究也取得了令人瞩目的成绩,我们觉得有责任和义务将目前这些宝贵的肿瘤研究资料加以整理萃取,编写成书,将现代恶性肿瘤诊疗的相关内容系统地介绍给大家。

全书分三篇,共二十九章,六十余万字。本书主要参考国际国内近年的医学科学前沿文献,不拘泥于教科书的格局,力求贯彻理论联系实际的原则,重点突出新知识、新技术和新进展。本书篇章的长短不强求一致,均由内容所决定,坚持“有话则长,无话则短,实事求是,不拘一格”的原则。本书内容新颖、翔实、言简意赅,可作为各级医务人员,医学院校教师、学生、研究生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

本书参编人员来自于不同的医院和专业,但作者所写内容均是其从事或熟悉的专业,对于不熟悉的专业内容宁缺毋滥,故而未能全面阐述肿瘤各方面的前沿动态,加上编写时间紧、任务重、作者水平有限,不当之处在所难免,敬望读者海涵并指正,以便本书有机会再版时更加臻美和完善。各位作者在百忙之中不辞辛苦按时完成各自承担的写作任务,才使得本书按时出版,在此表示衷心的感谢!

编委会

2009 年岁初

目 录

第一篇 肿瘤总论

第一章 肿瘤的生物学特性	1
第二章 肿瘤发病机制的研究进展	5
第一节 癌基因与抑癌基因	5
第二节 端粒酶与肿瘤	7
第三节 血管内皮生长因子与实体瘤	14
第四节 Survivin 与肿瘤	19
第五节 环氧化酶-2 与肿瘤	23
第三章 肿瘤标志物研究进展	28
第四章 肿瘤治疗的研究进展	34
第一节 肿瘤分子靶向治疗进展	34
第二节 树突状细胞瘤苗的应用	36
第三节 超声联合微泡剂在肿瘤中的应用	40
第四节 超声无创监测技术在肿瘤热疗中的应用	44
第五节 恶性肿瘤患者的营养治疗	46
第六节 中药对肿瘤的免疫调节作用	48
第七节 中药治疗放化疗后白细胞减少症	51
第八节 灵芝多糖抗肿瘤靶向作用机制	54
第九节 人参皂苷抗肿瘤作用机制	57
第十节 仙人掌抗肿瘤作用机制	60
第十一节 抗肿瘤中药制剂研究	61
第十二节 中药复方抗肿瘤进展	63
第五章 恶性肿瘤的预防	67

第二篇 肿瘤各论

第一章 神经系统肿瘤	70
第一节 脑瘤	70
第二节 垂体瘤经鼻蝶入路手术治疗	74
第二章 鼻咽肿瘤	77
第一节 鼻咽癌	77
第二节 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤	82

第三章 喉癌	89
第一节 喉癌喉部分切除术	89
第二节 喉癌手术并发症及防治	91
第三节 抗肿瘤药物诱导喉癌细胞凋亡	96
第四章 岛状皮瓣修复颌面、鼻部缺损	99
第五章 甲状腺癌	101
第六章 食管癌	106
第七章 肺癌	110
第一节 肺癌概论	110
第二节 肺癌超声征象与微血管密度	121
第三节 厄洛替尼靶向治疗非小细胞肺癌	125
第四节 肺癌的中医药治疗	127
第五节 恶性胸腔积液的中医药治疗	130
第八章 乳腺癌	132
第一节 乳腺癌概论	132
第二节 乳腺小肿瘤超声引导下活检	155
第三节 超声诊断乳腺肿瘤	158
第四节 乳腺癌的心理护理	160
第五节 乳腺癌放疗护理	164
第九章 心脏肿瘤	167
第一节 心脏肿瘤概论	167
第二节 心脏横纹肌瘤的诊治	170
第十章 胃癌	173
第一节 早期胃癌的限制性手术	173
第二节 胃癌根治术基本原则	176
第三节 胃癌根治术	177
第四节 联合脏器切除术治疗进展期胃癌	182
第五节 胃癌的腹腔内温热灌注化疗	184
第六节 胃癌术后的辅助化疗	190
第七节 胃癌根治术后复发的处理	192
第八节 全胃切除术后的营养代谢	194
第九节 胃癌的新辅助化疗	196
第十节 胃癌常用化学药物	198
第十一节 胃癌常用化疗方案	199
第十二节 胃癌病人的健康指导	200
第十三节 胃癌病人的饮食护理	201
第十一章 大肠癌	204
第一节 大肠癌概论	204
第二节 大肠癌手术的基本原则	215

第十二章 肝癌	218
第一节 肝癌概论	218
第二节 超声造影及成像诊断小肝癌	229
第三节 多普勒超声及三维成像在肝占位疾病中的应用	233
第四节 肝细胞癌治疗的现代理念	236
第五节 肝细胞癌术后复发的治疗	238
第六节 高强度聚焦超声治疗肝癌	245
第七节 超声引导注射无水酒精治疗肝癌	246
第八节 超声引导注射乙酸治疗肝癌	248
第十三章 胰腺癌	252
第十四章 妇科肿瘤	256
第一节 宫颈癌	256
第二节 卵巢癌	262
第三节 卵巢肿瘤的超声鉴别诊断	267
第四节 妇科肿瘤超声诊断概况	269
第五节 经阴道超声诊断绝经后子宫内膜癌	272
第十五章 泌尿系统肿瘤	275
第一节 肾癌	275
第二节 膀胱癌	279
第十六章 血液肿瘤	282
第一节 恶性淋巴瘤	282
第二节 多发性骨髓瘤	285

第三篇 肿瘤护理

第一章 恶性肿瘤的诊断护理	288
第二章 整体护理	293
第一节 整体护理的概念	293
第二节 护理程序	294
第三节 整体护理实施与护理病历	295
第三章 放化疗护理	297
第一节 化疗患者的护理	297
第二节 放疗患者的护理	303
第三节 肿瘤患者的给药护理	305
第四节 生物化疗的护理	307
第五节 血管的护理	310
第六节 介入化疗治疗的护理	312
第四章 肿瘤患者心理护理	315
第一节 心理护理对肿瘤病人的作用	315

第二节	恶性肿瘤患者的心理护理对策	315
第三节	压疮病人不良心理效应的护理	317
第五章	肿瘤压疮的护理	319
第一节	压疮的预防及护理	319
第二节	晚期肿瘤患者压疮的干预	321
第六章	恶性肿瘤病人的住院及家庭护理	324
第一节	住院患者的护理	324
第二节	家庭护理	326
第三节	肿瘤患者医院感染的护理	327
第七章	肿瘤护理的应急预案	329
第八章	恶性肿瘤临终抢救阶段的心理护理	331

第一篇 肿瘤总论

第一章 肿瘤的生物学特性

一、肿瘤的概念

肿瘤(tumor)是机体在各种致瘤因素的作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致克隆性异常增生和凋亡不足而形成的新生物。这种新生物往往形成局部肿块。

在体内外致瘤因素作用下,使细胞的基因发生突变,导致正常细胞转变为肿瘤细胞。正常细胞转变为肿瘤细胞后,便表现为形态、功能和代谢的异常,因而获得了新的生物学特征:①不同程度地失去了分化成熟的能力,不能分化为正常的成熟细胞。②生长旺盛,并具有相对的自主性,即使致瘤因素不存在的情况下,瘤细胞仍能继续分裂增生,持续性生长。③具有侵袭性和转移的特性。

一般来说肿瘤性增生与机体在生理状态下和炎症、损伤修复时组织、细胞的增生有着本质上的区别。

二、肿瘤的特性

(一)肿瘤的肉眼观形态和组织结构

1. 肉眼观形态

(1)肿瘤的外形 肿瘤的外形多种多样,有结节状、囊状、息肉状、分叶状、菜花状、乳头状、蕈状、溃疡状、蟹足状、浸润性肥厚状。

肿瘤的外形与其发生部位、组织来源、生长方式和肿瘤的良、恶性有关。

(2)肿瘤的大小 肿瘤的大小悬殊。小者肉眼不易发现,只有在显微镜下才能发现,如原位癌。大者可达数千克乃至数十千克。肿瘤的大小与肿瘤的性质、发生的部位和生长的时间有一定的关系。一般来说,生长在体表和大的体腔内的良性肿瘤体积较大。生长在小腔道内的肿瘤一般较小。恶性肿瘤或颅腔内肿瘤,在体积不很大时,就已危及患者生命,故体积较小。因此,不能以肿瘤的大小来判断肿瘤的良恶性。

(3)肿瘤的颜色 肿瘤的颜色与其起源组织、血液供应状况等因素有关。一般肿瘤的切面呈灰白色或灰红色,也可根据其色泽大致推测为何种肿瘤,如脂肪瘤呈黄色,黑色素瘤呈黑色。血管瘤多呈红色或暗红色。

(4)肿瘤的硬度 肿瘤的硬度与肿瘤的种类、肿瘤的实质和间质的多少有关。如脂肪瘤质软,骨肉瘤较硬;同一组织的肿瘤,实质多于间质的较软,反之则较硬。

(5)肿瘤的数目 肿瘤多为单发,偶为多个。如神经纤维瘤、家族性多发性腺瘤病多达数

个、数十个或更多。

2. 肿瘤的组织结构

肿瘤一般由实质和间质两部分构成。

(1) 实质 肿瘤的实质就是肿瘤细胞,是构成肿瘤的主要成分。不同组织来源的肿瘤,实质是不相同的。根据肿瘤实质的形态来识别肿瘤的组织来源;根据肿瘤实质的分化成熟程度和异型性来判断肿瘤的良、恶性。大多数肿瘤只有一种实质成分,如腺瘤的实质是分化较好的腺上皮。少数肿瘤可由两种或两种以上实质成分构成,如乳腺纤维腺瘤含有纤维组织和腺体两种实质。畸胎瘤含有多种实质。

(2) 间质 肿瘤的间质是指实质之间的纤维组织、血管和淋巴管。大多数肿瘤的间质基本相同,故无特异性,起着支持和营养肿瘤实质的作用。

间质中往往可见淋巴细胞和巨噬细胞浸润,是机体对肿瘤组织的免疫应答。一般认为肿瘤间质内有大量淋巴细胞浸润,其预后都比少或无淋巴细胞浸润者为好。间质中还可出现肌成纤维细胞,此种细胞能限制瘤细胞活动和遏止瘤细胞侵入淋巴管和血管内,可能对延缓瘤细胞浸润和减少扩散起一定的作用。

(二) 肿瘤的异型性

肿瘤组织在细胞形态和组织结构上,都与其起源的正常组织存在着不同程度的差异,这种差异称为肿瘤的异型性(atypia)。肿瘤异型性的大小取决于肿瘤组织成熟程度(分化程度)。异型性小者,说明肿瘤组织分化程度高,比较成熟,细胞形态和组织结构与起源的正常组织、细胞的形态相似,反之,异型性大者,肿瘤组织分化程度低,不成熟,其形态与正常组织、细胞有明显的差异。分化程度愈低,异型性愈大。异型性的大小是诊断良恶性肿瘤的主要形态学依据。

良性肿瘤异型性小,瘤细胞与其起源的正常细胞很相似,但实质和间质在排列、组合上存在一定的差异。如来源于大肠黏膜的良性肿瘤,瘤细胞的形态与正常大肠黏膜上皮很相似,但形成的腺体大小不等、形态不一,排列欠规则,实质、间质比例失调等。

恶性肿瘤异型性大,除肿瘤实质和间质在排列组合具有明显差异外,更为突出的是瘤细胞的异型性,表面为以下特点:①瘤细胞的多形性,瘤细胞比正常细胞大,且大小不一,形态不一致,有时出现瘤巨细胞。②核的多形性,瘤细胞核肥大,核质比例失调(正常为1:4~1:6),核染色深,可出现巨核、双核、多核或奇异核。核分裂像多见,并可找到病理性核分裂像,如不对称性、多极性核分裂。病理性核分裂对诊断恶性肿瘤具有重要意义。③胞质的改变,瘤细胞胞质多呈嗜碱性,是由于胞质内核蛋白体增多的缘故。

(三) 肿瘤的生长与扩散

1. 肿瘤的生长

(1) 肿瘤的生长速度 肿瘤的生长速度有极大的差别。一般而言,良性肿瘤由于分化程度高、成熟程度高,生长速度较缓慢,病史可为数年甚或长达数十年。如果生长缓慢的良性肿瘤,在短期内生长速度突然加快,要高度警惕发生恶变的可能。恶性肿瘤分化程度低,成熟程度低,生长速度较快,短时间内可形成较大肿块,并且常因血液、营养供应不足,易发生坏死。

(2) 肿瘤的生长方式

①膨胀性生长 大多数良性肿瘤为此生长方式。这种生长方式如吹气球样逐渐增大,不侵袭周围组织,而将周围组织推开或挤压,因而形成完整的包膜,与周围组织分界清楚。临床检查时可以推动,容易手术切除,切除后也不易复发。

②浸润性生长 大多数恶性肿瘤为此生长方式。瘤细胞沿周围组织间隙、血管或淋巴管内侵入,宛如树根长入泥土一样,侵袭并破坏周围组织,因而没有完整包膜,与邻近组织分界欠清。临床检查时肿瘤移动性差或固定,手术切除范围广,且不易切除干净,术后常易复发。浸润性生长是恶性肿瘤的生物学特性,也是转移和复发的基础。

③外生性生长 发生在体表、体腔表面和有腔器官表面的肿瘤,常向表面生长,形成乳头状、息肉状、菜花状和蕈状的外形。良性肿瘤多为单纯的外生性生长,恶性肿瘤在外生性生长的同时向深部或周围组织浸润性生长。

2. 肿瘤的扩散。

恶性肿瘤重要的生物学特征之一就是扩散,扩散的方式有直接蔓延和转移。

(1)直接蔓延 恶性肿瘤细胞由原发部位像藤蔓一样连续不断向周围组织伸延即广泛浸润性生长。沿着组织间隙、血管、淋巴管或神经束衣侵入并破坏邻近组织或器官,并继续生长,称直接蔓延。如乳腺癌可蔓延到乳房脂肪组织、胸肌和胸壁深筋膜。

(2)转移 瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔,到达他处并继续生长,形成与原发瘤性质相同的新肿瘤的过程,称为转移。所形成的新肿瘤称为转移瘤。常见的转移途径有:

①淋巴道转移 癌多经淋巴道转移。癌细胞侵入淋巴管内后,随淋巴液引流到达局部淋巴结,瘤细胞达到局部淋巴结后,先聚集于边缘窦,继续生长繁殖,然后累及整个淋巴结,使受累的淋巴结肿大、变硬、粘连。局部淋巴结转移瘤形成后,瘤细胞可再经输出淋巴管到达另一组淋巴结形成转移瘤。如胃癌常先转移至附近的胃小弯淋巴结,进一步转移到较远处的主动脉旁及肝门淋巴结,晚期经胸导管转移到更远的锁骨上淋巴结。

②血道转移 瘤细胞侵入毛细血管或小静脉后,形成瘤栓,可随血流运行到达其他器官或组织,穿过血管壁,继续生长繁殖,形成转移瘤。肉瘤、肝癌、肺癌和绒毛膜上皮癌易经血道转移。血道转移到何器官与血流方向有关。侵入到体循环静脉的瘤细胞,多在肺内形成转移瘤;侵入门静脉系统的瘤细胞,首先转移至肝内。血道转移虽然可见于很多器官,但最常见的是肺,其次是肝。

③种植性转移 体腔内器官的恶性肿瘤蔓延至器官表面时,瘤细胞脱落并像播种一样,散落在其他器官表面继续生长,形成数个、数十个乃至数百个转移瘤。如卵巢癌,可种植到肠、肠系膜、膀胱、子宫等处。

(四)肿瘤对机体的影响

1. 良性肿瘤对机体的影响 良性肿瘤因生长缓慢,不浸润,不转移,故对机体影响较小,主要是局部压迫和阻塞。如体表良性肿瘤一般对机体无重要影响。但肠道良性肿瘤引起肠腔狭窄或梗阻、颅内的良性肿瘤,可压迫脑组织、阻塞脑脊液循环引起颅内高压,后果是严重的。内分泌腺的良性肿瘤往往引起某一激素分泌过多而出现相应的表现,如脑垂体嗜酸性细胞瘤可引起巨人症。

2. 恶性肿瘤对机体的影响 恶性肿瘤除引起局部组织压迫和阻塞外,还可因浸润性生长破坏器官的结构和影响其功能。浸润和压迫神经引起顽固性疼痛。有的肿瘤常发生坏死,造成溃疡、出血。肿瘤产物或合并肿瘤感染可引起发热。晚期恶性肿瘤往往发生恶病质。恶病质是指机体严重消瘦、贫血及衰竭状态。

(五)良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

区别肿瘤的良好恶性具有很重要的临床意义。它是选择肿瘤治疗方案的重要依据,对患者的

治疗效果和预后判断具有重要实际意义。如果把良性肿瘤误诊为恶性肿瘤,必然要进行一些不恰当的治疗,将给病人带来不应有的精神、经济负担和身体的伤害。反之,将恶性肿瘤误诊为良性肿瘤,就会贻误治疗时机,或者治疗不彻底导致复发、转移。良恶性肿瘤的区别如表 1 - 1 - 1 所示。

表 1 - 1 - 1 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
分化程度	分化成熟,异型性小,与起源组织相似,核分裂像少或无	分化不成熟,异型性大,与起源组织不相似,核分裂像多见,可常见病理
生长速度	缓慢	较快
生成方式	膨胀性生长或外生性生长,前者常有包膜,分界清楚,可推动	浸润性生长或外生性生长,无包膜,境界不清楚,多数不能推动
继发性改变	较少发生坏死,出血	常发生坏死,出血,溃疡
转移	不转移	常有转移
复发	很少复发	易复发
对机体影响	较小,主要为局部压迫或阻塞	较大,除压迫或阻塞外,还破坏组织器官,并发出血,感染,晚期出现恶

值得指出的是,良性肿瘤与恶性肿瘤间有时并没有绝对界限,病理学上将组织形态介于二者之间的肿瘤,称为交界性肿瘤(borderline tumor),如膀胱乳头状瘤,卵巢黏液性囊腺瘤。它们可有上皮增生,并有一定的异型性,但无间质浸润。这类肿瘤有恶变倾向。有的良性肿瘤如治疗不及时,可转变为恶性。生长在颅内的良性肿瘤对机体危害较大。而有些恶性肿瘤很少发生转移,如基底细胞癌。个别恶性肿瘤在一定条件下可停止生长甚至完全消退。

(赵炳芬)

第二章 肿瘤发病机制的研究进展

第一节 癌基因与抑癌基因

癌基因是指能导致细胞恶性转化的核酸片段。主要包括病毒癌基因(细胞癌基因)以及与细胞生长因子及其受体、蛋白激酶、转录因子及其信息加工、传递等有关的基因。抑癌基因是一大类可抑制细胞生长并能潜在抑制癌变作用的基因。

一、癌基因学说的提出

自 1940 年至 1960 年的 20 年是肿瘤研究发展的重要时期,在这个时期科学家们主要研究环境中致癌因素与肿瘤的关系。1941 年 Rous 和 Kidd 证实多种不同的环境因素与肿瘤有关并将致癌物分成致癌和促癌两大类。根据苯并芘可导致乳头状瘤的实验结果,Charlest 和 Clausen 假设肿瘤的发生可能与细胞中抑癌基因的失活有关。1952 年 Boyland 第一次证明了致癌物主要作用于 DNA 而非酶和蛋白质,1953 年 DNA 双螺旋的发现为研究基因缺失与肿瘤的关系开创了一个新时代。组织培养技术的广泛应用为研究病毒与肿瘤的关系开辟了一条新途径。1951 年 Gross 证明小鼠白血病的无细胞提取物可导致白血症的发生。1953 年 Grosst 和 Stewar 分别从鼠白血病细胞中分离到多瘤病毒。同年,Rowe、Ward 等在肿瘤细胞中分离到腺病毒,这些研究进展使病毒与肿瘤关系得到进一步的证实。但是就是在这时 Nowell 和 Hungerford(1960 年)发现费城染色体(Philadelphia, Ph)与慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)密切相关。1964 年 Brooks 和 Lawly 用实验证明致癌物可使 DNA 发生突变,同时也明确了某些致癌物的致癌性与 DNA 亲和性之间有直接关系。从而为明确环境因素与遗传因素相互作用在肿瘤中的作用奠定了理论和实验的基础。从此,人们开始探索病毒如何使正常细胞发生恶性转化。1965 年 Fried 分离到一个温度敏感的多瘤病毒,虽然在非理想的温度下不能转化正常细胞,但是它能在细胞内复制。这一研究结果表明病毒具有转染和复制的能力。1969 年 Vogt 和 Toyoshima 以及 1970 年 Martin 分离到温度敏感的突变型 Rous 肉瘤病毒。Dulbecco 等在 1968 年证明 SV40 病毒不仅能够转染细胞并能将病毒 DNA 序列整合到细胞的基因中。最重要的肿瘤病毒的研究进展源于逆转录酶的发现。1970 年由 Baltimore 和 Temin 发现逆转录酶,它是一种由 DNA 模板合成 DNA 的一种酶,打破了只由 DNA - RNA - 蛋白质的法则,导致了病毒学领域的一场革命。这个发现提示了病毒 RNA 序列可以感染细胞,病毒也可以从宿主细胞借用 DNA 序列。1969 年 Harris 及其同事提出在恶性肿瘤中可能有一种抑制肿瘤恶性生长的基因,但获得这种基因十分困难。1971 年 Knudson 通过对视网膜母细胞瘤的研究,假设视网膜母细胞瘤的发生至少存在两步突变,提出了抑癌基因的假说。到了 1973 年 Rowley 证明费城染色体是由 9 号和 22 号染色体异位而形成的,从发现染色体异常到明确发生异常的原因用了 13 年的时间,主要是因为染色体分带技术的发展。由此可见,新的实验技术的创立在重大科学发展的重要作用。

二、癌基因及抑癌基因的研究

人类通过对肿瘤遗传家系的分析、流行病学以及大量的动物试验研究证明了肿瘤的发生受遗传因素的影响,特别是近 20 年来,已进一步明确肿瘤是一种环境因素与遗传因素互相作用的一类疾病。大多数环境致病因素如饮食、病毒、化学物质、射线的致癌作用都是通过影响遗传基因起作用的。癌基因是指细胞中发生变异的一类基因,这些基因在细胞中行使正常的生物学功能。当初人们将这些病毒基因的类似物称为原癌基因。事实上这些原癌基因就是细胞内的在细胞增殖和分化过程中起重要作用的基因。这些基因所编码的蛋白质都存在与细胞的各个组成部分中,包括细胞核、细胞质及细胞表面。目前研究的结果已表明肿瘤是细胞中多种基因突变累积的结果,这些基因突变主要发生在 3 类细胞基因,即癌基因(oncogene)、抑癌基因(tumor-suppressor gene)和 DNA 修复基因(DNA repair gene)。其中绝大多数肿瘤的基因都是体细胞变异,包括点突变、扩增、重排、缺失或甲基化状态的改变。癌基因并不意味着其在细胞中的作用仅仅是促进肿瘤的发生,实际上只有当原癌基因发生突变导致其正常的结构和功能发生变化,也可以称原癌基因的活化,进而导致这种活化基因的表达和生物学功能发生时间核间的错位,从而在肿瘤的发生、发展过程中起促进作用。20 世纪 90 年代初期,1990—1995 年,针对癌基因和抑癌基因研究中出现的问题,特别是单个基因分析的局限性,提出了人类基因组研究并全面启动。在 DNA 测序和基因制图的同时人们开始更注重基因功能的研究。疾病基因的识别已成为肿瘤学界和全社会关注的焦点,发现了许多与疾病相关的基因:细胞周期调控因子、凋亡相关基因、血管生长因子和受体、端粒酶,都是具有重要生物学功能的基因,并证明这些基因都参与细胞的增殖与分化的调控和正常生命活动的维持,并进一步明确这些基因的异常与肿瘤的发生发展密切相关,从而使疾病基因识别的研究成为生物医学界的主要任务。最近美国科学家发现了第二个与前列腺癌有关的基因,这一发现将来也许有助于医生诊断和治疗部分病人。论文作者之一的 Robert Silverman 说:以前已知道正常型的 RNASEL 基因能让细胞在某些情况下产生自杀行为,这也许可以解释它与癌症之间的关系。细胞自杀的一个原因是它正开始变得有致癌性。有缺陷的 RNASEL 基因可能让前列腺癌更富侵袭性。我国科学家近日成功发现了肝炎病毒导致肝癌的基因。在对大量的肝炎病毒导致肝癌的患者进行多角度研究之后,设在上海的国家人类基因组南方研究中心的科学家找到了肝癌发病的两条主要基因传导途径:一条是较为活跃、能够引起肿瘤的高表达基因,另一条是正常情况下能够抑制肿瘤的低表达基因。当抑制肿瘤的基因急剧减少,而引起肿瘤的基因迅速增加时,人体细胞调控就会出现紊乱,最终引发肝癌。近年来,特别是 1995—1999 年,人们对基因与肿瘤的研究从盲目乐观和悲观的困惑中进入健康发展时期,多基因变异累积与肿瘤的发生、发展已成为学术界的共识。随着功能基因组、环境基因组、药物基因组研究的深入发展,疾病基因的研究也加速了肿瘤基因研究的步伐,癌基因与肿瘤关系的研究已从回顾性的实验室研究进入大规模的临床前瞻性研究。随着大规模测序、疾病基因识别、细胞信号传递和生物芯片技术的发展,将进一步明确癌基因在肿瘤发病中的作用,并将这些成果逐步用于肿瘤的预防、诊断和治疗。癌基因 c - erbB - 2 可引起细胞恶性转化,在维持肿瘤细胞恶性表型上也起重要作用,其表达可被 EGF 等肽类调节因子诱导。有人发现 c - erbB - 2/neu 能够阻止细胞的程序性死亡。原癌基因 c - jun 对人卵巢癌细胞生长有促进作用,是一个有意义的治疗靶基因。原癌基因 MDM2 编码 p90(MDM2),能够与 P53 结合阻断其转录活化区进而来活并降解 P53 蛋白。野生型 MDM2 基因还有另一产物 p76(MDM2),它不能与 P53 结合,p90 与 p76 共存的比率能够调节组织对 DNA 损伤的应激作用。抑癌基因 P53

能对多种肿瘤产生抑制,一旦突变反而促进癌变,而且 P53 突变随地理环境的不同而有各种不同地域类型,P53 的变异常见于癌及癌前期损伤,可能是散发及原位癌发生的重要原因。APC、DCC 和 MCC 都是抑癌基因,APC/MCC 缺失对胃癌早期发生及发展起重要作用,且 MCC 缺失对胃癌早期发生及发展起重要作用,且 MCC 缺失率更高。MMAC/PTEN 是定位于 10q23.3 的抑癌基因,该基因的变异及表达水平变化对成胶质细胞瘤的生长有重要影响,与病人的康复密切相关,有人报道 PTEN 在许多肿瘤中是因为体细胞突变而失活。位于 11q13 的抑癌基因 MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1) 的杂合性缺失及其体突变导致的失活促使了 MEN1 型弥散性内分泌的失调。EHIT (fragile histidine triad) 是定位于 3p14.2 的候选肿瘤抑制基因,它的缺失在弥散性小叶乳腺癌发生中起重要作用。候选肿瘤抑制基因 SMAD4 定位于 18q21,在大肠癌上常有缺失,SMAD4 是候选的胰腺癌抑制基因,一些大肠癌中也检出了 SMAD4 的突变,但发生率很低,SMAD4 启动区超甲基化在大肠癌的肿瘤生成中不常见。AS3 也是一个候选肿瘤抑制基因,能调节前列腺癌细胞中雄激素诱导的终止增值作用。pp32 能抑制原癌基因介导的转化,在良性前列腺组织中表达,而 pp32r1 和 pp32r2 在前列腺癌中有表达,它们三者的选择性表达可以调节致癌力。有人根据大多数卵巢癌在 22q 存在缺失推测该处有一个肿瘤抑制基因。还有人认为 11q23 处有一个与大肠癌的形成相关的假定肿瘤抑制基因。1q 上也有一与甲状旁腺肿瘤相关的假定抑制癌基因。这些发现都对癌症的研究有着重要意义。

(赵炳芬 程雅莉)

第二节 端粒酶与肿瘤

自 1994 年 Kim 建立了高敏感度的、以 PCR 为基础的检测端粒酶的方法以来,端粒酶引起了人们的广泛关注。美国已将端粒酶抑制列为癌症治疗的新目标。端粒酶是目前已知的最为广谱的肿瘤分子标记物,并且有可能成为肿瘤治疗新的靶点。端粒、端粒酶的生物学研究取得了一定的进展,特别是在证实端粒酶与肿瘤的发生发展上具有重要的作用。

一、端粒与端粒酶

端粒是真核细胞染色体末端的特殊 DNA - 蛋白质结构,端粒 DNA 的特点是含有大量串联重复并富含 G 的重复序列 e 这些序列在进化中是高度保守的。端粒对于维持染色体及其基因组的完整性起着重要作用,其为染色体末端提供了一个保护性的“帽”,有防止染色体融合、重组的作用。由于 DNA 酶不能复制线性 DNA 的最末端,所以在普通的体细胞中,端粒的末端会随周期性的复制而逐渐缩短,它的缩短限制了细胞的增殖能力,所以端粒的长度被认为是人体细胞寿命的生物标记。端粒酶是由 RNA 和蛋白组成的复合体,属一种专一的依赖 RNA 的逆转录酶,能以自身的 RNA 为模板,从头合成染色体末端的端粒 DNA,弥补细胞分裂时端粒 DNA 的丢失,维持端粒的长度,保持染色体的动态平衡。目前已克隆了人类端粒酶亚单位基因,分别为人类端粒酶 RNA (human telomerase RNA, hTR)、端粒酶结合蛋白 TP1 (telomerase - associated protein1, TP1)、人类端粒酶活性催化亚单位 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT)。hTR 为端粒酶的主体结构,含有编码端粒的模板区、端粒酶蛋白结合区等。hTR 长约 450 个碱基,模板区序列为 5' - CUAACCCUAAC - 3',逆转录合成端粒 TTAGGG 重复结构。TP1 与端粒酶活性的关系,目前还不很清楚。hTERT 的功能是催化激活端粒酶。生殖细胞、造血干细胞和肿瘤细胞含有较高的端粒酶活性。其活性可用聚合酶链反应 (PCR) 技术扩增其酶促反应产

物(即 TRAP 法),然后辅以银染法测定之。

二、端粒 - 端粒酶假说与肿瘤

人们研究发现,在正常的分化成熟的人体细胞中,细胞每分裂一次,必定有一段端粒重复序列丢失。这样,端粒平均长度会变短,当缩短到一定长度时,细胞便进入第一致死期 M1,此时细胞不再分裂,退出细胞周期而死亡;但有少数细胞由于某些因素作用而可以越过 M1 期且继续分裂,端粒继续缩短,最终达到一个关键阈值,细胞进入第二致死期 M2,这时染色体可能出现形态异常,某些细胞由于端粒太短而失去功能,导致细胞死亡。但有极少数细胞在此阶段可因端粒的严重丢失而导致某种重要基因丢失或显露,从而激活端粒酶,维持了染色体的稳定,从而避免死亡。端粒长度的调整受端粒延长和端粒缩短两个过程间的动态平衡而得以维持。在这个平衡体系中,端粒酶是个关键因素,它关系到染色体末端复制以及肿瘤形成中端粒长度的维持与细胞增生间的模糊不清的关系。尽管导致癌发生的所有步骤还不知道,但向癌状态发展的过程中需要一系列基因改变的积累过程。有人认为端粒酶的升高或再表达是肿瘤细胞持续生长的关键因素;与正常细胞相反,肿瘤细胞随细胞分裂并未显不出其端粒平均长度会明显降低,这提示细胞要摆脱复制性衰老和具有无限增殖的能力,需要端粒稳定。癌的发生也需要在端粒酶表达过程中有一个基因突变的过程,以确保在癌细胞中有端粒酶表达。细胞增殖与端粒酶活化作用间的相互作用还不十分清楚,但 Bednarek 等人在动物模型上证明端粒酶活性渐进性上升与基因组不稳定性渐渐增强有关。

三、端粒酶与食管癌的关系

(一)端粒酶活性在食管黏膜和食管癌组织的检测

自从测定端粒酶活性的端粒重复扩增法(TRAP 法)建立以来,已经分析了多种人组织的端粒酶活性,结果显示 85% 以上的癌组织表达了端粒酶活性,说明端粒酶活性与癌细胞有良好的相关性。虽然食管癌的发生发展已被发现在不同时期有不同癌基因的激活和(或)抑癌基因的失活,但最终的结果都表现为肿瘤细胞的无限增殖,而端粒酶的激活可能是食管癌细胞得以无限增殖的必不可少的步骤,是许多不同组织学类型细胞通向癌变的共同通路。张登学等用 PCR 法对端粒重复序列扩增,对 36 例食管癌及癌旁组织进行检测,发现其中 29 例癌组织端粒酶活性阳性(检出率 80.50%),癌旁组织中 2 例阳性(检出率 6.00%),二者比较有非常显著性差异($\chi^2 = 41.30, P < 0.001$),说明食管癌病人有较高的端粒酶活性,端粒酶活性测定可作为食管癌诊断的指标。郑晓飞等采用端粒重复扩增法检测食管、食管癌组织的端粒酶活性,结果显示食管癌组织呈阳性反应,而且可以检测到端粒酶 RNA 组分,但正常食管组织端粒酶呈阴性,端粒酶 RNA 组分均呈阴性。这一结果进一步证明了端粒酶的激活与癌细胞间存在着密切的关系,同时也说明端粒酶在人食管癌的形成和发展中起着重要作用。

(二)食管癌组织端粒酶活性与临床病理改变和预后的关系

一些学者认为端粒酶活性与食管癌临床病理改变无关。但另外一些学者发现,食管癌组织中端粒酶活性与食管癌的恶性程度及淋巴结转移密切相关。Ikeguchi 等检测了 52 例食管癌及其癌旁组织,其端粒酶活性分别为 79% (42/52), 89% (46/52), 临床分期中,各期端粒酶活性分别为 0 期 8/9, 1 期 3/3, 2 期 4/4, 3 期 8/12, 4 期 16/21, 随着分期的进展端粒酶活性并没相应按比例递增。结果说明端粒酶与食管癌相关而与癌的演进无关。Koyanagi 等在 42 例食管癌患者外周血的多形核细胞中的检测到有端粒酶活性的患者 78% (7/9) 有器官转移,而无端粒酶活性的患者仅 15% (5/33) 有器官转移,端粒酶活性与器官转移有明显相关性($P < 0.0008$)。有研究