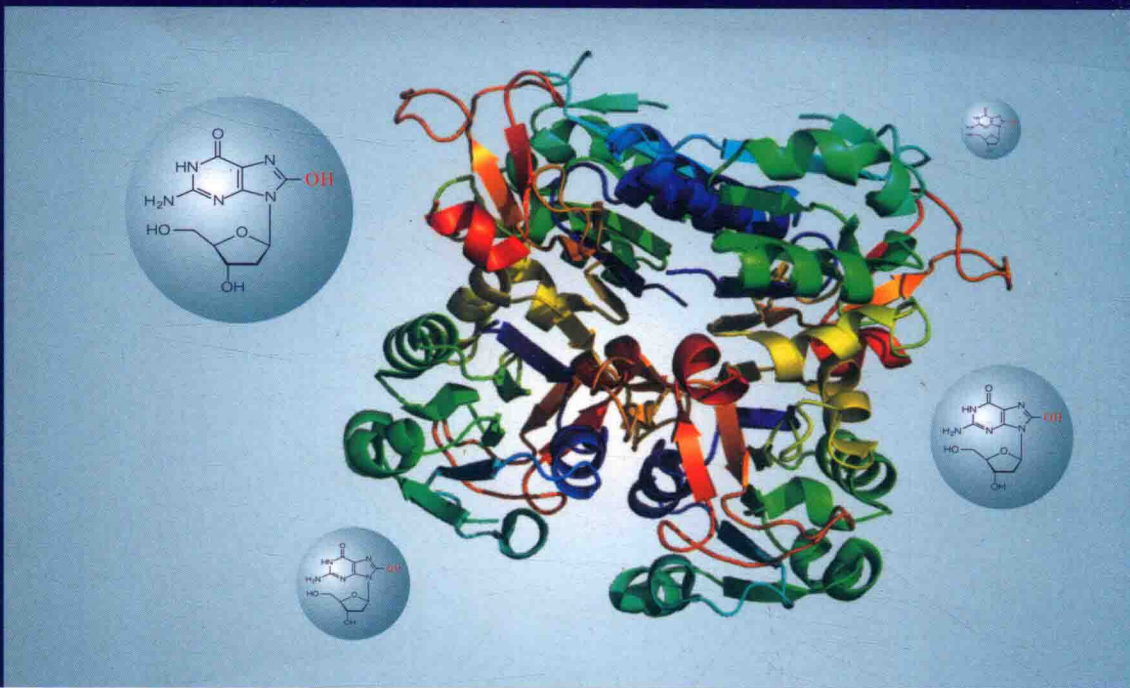


中文翻译版



肿瘤预防与早期发现

Prevention and Early Detection of Human Tumor

Sven Skog Ellen He Siamak Haghdooost 主编
张青云 李 劲 主译



科学出版社

中文翻译版

肿瘤预防与早期发现

Prevention and Early Detection of Human Tumor

Sven Skog Ellen He Siamak Haghdoost 主编

张青云 李 劲 主译



科学出版社
北京

图字：01-2018-4868 号

内 容 简 介

本书共五篇：第一篇介绍了肿瘤预防的生物标志物；第二篇概述了TK1 的细胞生物学和生物化学特性；第三篇介绍了TK1 免疫组织化学及临床应用；第四篇展示了大量的血清学临床研究，进一步验证了血清TK1 在肿瘤早期风险筛查和肿瘤临床应用的重要价值；第五篇讨论了今后的研究和应用方向。

本书适合肿瘤相关的基础研究人员和临床医生阅读，可供肿瘤分子生物学、免疫学领域的科研和技术人员参考。

图书在版编目（CIP）数据

肿瘤预防与早期发现 / (瑞典) 斯科格 (Sven Skog) 等主编；张青云，李劲主译. —北京：科学出版社，2018. 7

书名原文：Prevention and Early Detection of Human Tumor

ISBN 978-7-03-058250-8

I. ①肿… II. ①斯… ②张… ③李… III. ①肿瘤—预防 IV. ①R730.1

中国版本图书馆CIP数据核字（2018）第155498号

责任编辑：丁慧颖 / 责任校对：张小霞

责任印制：赵 博 / 封面设计：陈 敬

Copyright © 2017 by “Ellen He, Siamak Haghdoost” .

All rights reserved.

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>

保定市中画美凯印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年7月第 一 版 开本：720×1000 1/16

2018年7月第一次印刷 印张：16 3/4

字数：295 000

定价：78.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换）

《肿瘤预防与早期发现》

翻译人员

主 译 张青云 李 劲

副主译 陈 刚 陈志恒 石群立 王 瑜

译 者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈 刚 陈志恒 党 利 李 劲

马洪波 石群立 王 瑜 张青云

作者简介

Sven Skog (医学博士, 教授, 博士生导师) 1975年毕业于斯德哥尔摩大学分子细胞生物专业, 之后跟随卡罗琳斯卡医学院医学放射生物学 Bernhard Tribukait 教授攻读肿瘤治疗中细胞周期调控方向的医学博士学位, 并于1985年在卡罗琳斯卡医学院获得博士学位。他于1995年被授予副教授职位, 并于2005年从卡罗琳斯卡医学院获得了教授职位。Skog博士从1978年开始担任全职研究员, 教授本科生和博士生, 其中18人已经毕业。他在同行评议的科学期刊上发表了180多篇论文和会议文摘。作为优秀的分子细胞生物学家, Skog博士在瑞典卡罗琳斯卡医学院从事肿瘤治疗(放疗、化疗、热疗、内分泌治疗)有关的肿瘤细胞周期调控研究30多年。2000~2005年期间, Skog博士担任瑞典Huddinge大学医院肿瘤研究实验室主任, 现担任华瑞分子生物医学研究院院长, 华瑞同康生物技术(深圳)有限公司(www.sstkbiotech.com)技术顾问。Skog博士是中华人民共和国国家外国专家局(外专局)受聘专家。他与何教授(Ellen He)一起, 在中国进行了大规模的有关胸苷激酶1(TK1)的肿瘤临床研究合作项目。与中国研究者/肿瘤医生一起, 共发表研究论文180余篇。他们指导华瑞同康生物技术(深圳)有限公司, 在国际科学期刊上发表了超过115 000例体检人群测试和相关数据分析, 验证了血清TK1是可信的生物标志物, 适用于人群体检筛查, 评估早期肿瘤风险进程。

Ellen He (医学博士, 博士生导师, 副教授) 1963年毕业于武汉大学生物/生物化学专业。1986年在瑞典斯德哥尔摩卡罗琳斯卡医学院医学放射生物学系做博士后。1990年, 毕业于瑞典卡罗琳斯卡医学院, 在Bernhard Tribukait教授的指导下获得医学科学博士, 研究TK1的临床应用。2004年, 何博士被聘为卡罗琳斯卡医学院副教授。何博士从1990年至今一直在卡罗琳斯卡医学院和瑞典农业大学担任全职研究员和博士生导师。自2002年以来, 何博士指导了华瑞同康生物技术(深圳)有限公司开发TK1在临床中的应用, 开发抗TK1抗体和用于人血清的灵敏分析方法。该分析方法现已开发成为商业化的TK1试剂盒。何博士现任华瑞分子生物医学研究院首席科学家, 并在中国外专局获得外国专家

资格。何博士与瑞典、英国、中国的研究机构在 TK1 方面进行了长达 30 多年的研究合作。她也是多本中英文教科书的编写者，并参与了多个关于细胞周期调控基础知识和 TK1 临床应用的学会。何博士在同行评议的科学期刊发表超过 25 篇会议摘要及 90 余篇论文。基于何博士在肿瘤学和人类肿瘤健康筛查中使用 TK1 的先驱工作，已大约有 180 篇关于 TK1 临床文章发表。

Siamak Haghdooost (博士, 副教授, 博士生导师) 瑞典卡罗琳斯卡医学院放射肿瘤科放射治疗技术专家。在瑞典斯德哥尔摩大学进行细胞生物学和放射生物学研究工作。他于 2006 年在 Mats Harms-Ringdahl 教授的指导下, 获得遗传毒理学博士, 就氧化应激和个体放射敏感性进行了研究。Haghdooost 博士自 2007 年以来一直在斯德哥尔摩大学温纳 - 格林研究所分子生物科学系担任全职研究员。他于 2013 年在斯德哥尔摩大学获得副教授职位, 并从 2015 年起担任学术带头人。Haghdooost 博士是一位热忱的博士生导师。自 2011 年以来, Haghdooost 博士与卡罗琳斯卡医学院、日本弘前大学、巴西圣保罗大学, 及中国、法国和伊朗的研究人员建立了广泛的科学合作关系。自从他担任华瑞同康生物技术(深圳)有限公司技术顾问以来, 被中国外专局聘为外国专家。Haghdooost 博士因其科学工作而被波兰辐射研究学会嘉奖。他是瑞典辐射学会主席, 欧洲辐射研究学会理事会成员, 也是过去 10 年来与辐射和应激相关的科学会议和研讨会的成员。Haghdooost 博士在同行评审的科学期刊上发表过 50 余篇论文。

马洪波 (医生) 1994 年毕业于中国中医药大学黑龙江医科大学。经过中西医结合医学十年的医学实践, 马医生开始在一家制药公司负责中医药营销部工作。2008 年, 她被招募到华瑞同康生物技术(深圳)有限公司学术部负责对 TK1 知识的教育、培训、新出版物的后续和总结工作。2013 年, 在华瑞分子生物医学研究所担任研究员。主要职责是 TK1 临床项目研究, 收集和分析数据, 并参与撰写和发表国际科学期刊文章。

党利 (硕士) 2008 年毕业于深圳大学, 获得细胞分子生物学专业理学学士学位。2011 年她在斯德哥尔摩温纳 - 格林研究所分子生物学系获得硕士学位, 主要研究辐射 / 高温对 DNA / 染色质结构的影响。毕业后, 她就职于一家专门从事干细胞和免疫细胞治疗的公司。她负责跟进世界各地的干细胞项目, 开发新业务项目。2015 年, 加入华瑞分子生物医学研究院担任院长助理, 负责开发肿瘤风险项目研究。她参与了与生物标志物 TK1 有关的临床项目, 分析数据并撰写文稿。她还负责华瑞分子生物医学研究院的科研管理工作, 协调研究项目。

致 谢

感谢中国的研究人员和肿瘤医生的贡献。没有你们就没有今天的 TK1 研究项目的成果。感谢瑞典 TK1 研究团队，特别感谢 1985 年启动这个项目的名誉教授 Bernhard Tribukait。他一直在支持着 TK1 项目开发。Staffan Eriksson 是一位知识渊博的生物化学教授，他对 TK1 三维结构的研究，成功地预测了 TK1 抗体特异性表位作用的位点，指导我们更深入地理解 TK1 在正常和肿瘤细胞中的作用。我们研究团队的病理学家王乃宁博士花了很多时间帮助鉴定 TK1 抗体，并指导 TK1 抗体在肿瘤病理学应用和抗体选择方面的工作。

感谢帮助我们进行 TK1 抗体首次血清检测的瑞典 TK1 研究团队的 Tommy Fornander 教授。感谢中国湖北省肿瘤医院的主任容荣教授，他组织了首次乳腺癌、结肠癌和肺癌的免疫组化研究，证明我们的 TK1 抗体在临床肿瘤中的有效性和可行性。

感谢江西中德研究所杨荣鉴教授。他采用鸡免疫制备了可信性 TK1 抗体 (IgY)，这让我们后续有了将该抗体用于人群体检筛查的可能性。

感谢中国健康促进基金会健康管理研究所的陈刚教授。他在胸苷激酶 1 (TK1) 肿瘤早期风险评估多中心应用课题研究中给予的组织管理、学术推广、数据收集和学科建设方面的直接指导和支持，以及在本书出版策划和部分章节翻译校对工作做出的贡献。

感谢中南大学湘雅三医院健康管理中心的陈志恒教授。他在大规模的临床研究中对血清 TK1 进行了测试，并首次证明了血清 TK1 在人群体检筛查中的应用价值。现在陈教授已经是中国领先的血清 TK1 应用于体检人群筛查的研究者。感谢福建泉州海峡医院健康管理中心王瑜主任在大型人群体检筛查研究中证实了陈志恒教授对 TK1 的研究成果。

感谢苏州大学附属常州肿瘤医院肿瘤临床实验室主任刘永平教授。她深入地研究了 TK1 在肿瘤临床应用中的意义，并首次在中国肿瘤患者使用 8-氧代-脱氧鸟苷测试临床应用研究中的价值。

感谢中国深圳第二医院病理科主任关宏教授、南京大学医学院南京军区总医院病理科副主任石群力教授和福建肿瘤医院病理科主任陈刚教授，以及其他合作研究者。这些合作研究者与我们合作研究不同肿瘤患者的 TK1 免疫组化，

验证了 TK1 免疫组化对患者预后评估的重要价值。

感谢华瑞同康生物技术（深圳）有限公司创始人周际先生。周先生为了实现我们的“TK1 梦想”，与我们携手共进，奋力拼搏。如果没有他的无私奉献和公司员工的协作，这个项目将永远不会实现。

感谢我们一路走来拥有坚定信念的 Ellen He 教授。她在早期提出预想，预测 TK1 可能成为肿瘤学领域的一个有前景的工具，并且从未放弃过这个愿景，是她激励我们披荆斩棘、战胜困难、笑面未来。

感谢所有对这个项目付出辛勤工作并默默付出的中国及瑞典研究者。感谢他们在基础、临床上的研究工作。TK1 的未来在他们手中。

与 TK1 项目类似，25 年前斯德哥尔摩大学的 Mats Harms-Ringdahl 教授启动了一个人类疾病预防项目，与 Siamak Haghdoost 副教授协同完成。Mats Harms-Ringdahl 教授拥有渊博的氧化应激专业的知识，他因在疾病预防项目的研究成果贡献而获奖。这个项目的研究人员，包括其研究生和博士生，为这个疾病预防项目的进展做出了贡献。Dag Jensen 教授是这个项目的优秀顾问和支持者，他在生活方式与健康研究领域有丰富的经验，成果丰硕。

最后，感谢研究员马洪波，研究员党利（MS），技术专员徐帅（BS）在文稿编写、文献收集、汇编和绘制图表方面的精心工作，让本书能按时完成。Eric Tzing 教授和 Derek Tzing 博士认真地核查了英语语法。封面设计由罗剑先生（中国深圳 AOWO 广告有限公司）完成。封面示意图的大分子是“早期肿瘤检测分子——TK1”的三维结构，小分子是 8-氧代-脱氧鸟苷。

Sven Skog
(李 劲 译)

中译本序

当前,癌症发病率高,死亡率高,对国民健康构成很大危害,是重大民生痛点。据世界卫生组织(WHO)于2014年发布的报告预测,在今后的25年中,全球癌症病例数将增加约70%。面临如此严峻的局面,应该认真落实预防为主方针,广泛深入开展高危人群的癌症筛查,实现早诊、早治、早康复。同时在全社会推行健康生活方式,减少慢性病的发生。

癌症是由于多种基因突变导致细胞异常增殖的一种慢性疾病,几十年来研究人员一直在寻找与肿瘤增殖相关的分子靶标和技术,以实现癌症有效筛查和早诊、早治。大约30年前,在瑞典卡罗琳斯卡医学院Bernhard Tribukait教授的倡议下,Sven Skog团队启动研发了一种价格低廉、操作简便的方法来预测肿瘤患者的肿瘤生长速率,即增殖细胞的特异性标志物——胸苷激酶1(TK1)。TK1是一个很关键的异常细胞增殖指标:TK1高,预示患者的肿瘤增殖速度快,预后差;相反,TK1低,预示患者的肿瘤增殖速度慢,预后较好。他们使用了这个公认的精淮分子——胸苷激酶1(TK1),进一步研究了血清TK1在肿瘤临床应用的价值。

在过去的十几年中大部分的标志物和常规筛查方法,都被验证不能准确地预测肿瘤增殖速度的进程,所以他们认为TK1可能是这些标志物中的一种最佳的评估异常细胞增殖的标志物。通过探索研发与实践化学发光免疫点印迹法试剂盒来检测血清TK1,提升了血清TK1的灵敏度和特异性,并成功地用于人群体检筛查。至今,已有超过1 000 000人在体检中使用,其中117 000例案例分析已经收录于临床研究中,进行了荟萃分析,结果显示高值血清TK1与低值血清TK1人群比较,肿瘤发生风险高出3~5倍。同样发现,高含量的血清TK1个体,患癌前疾病的风险进程也会增高。Sven Skog团队的临床研究,现已有180多篇论文发表,显示血清TK1和组织TK1能够准确地预测复发率及预后。相信通过大数据的验证,血清TK1将能够被认定作为少数的预测癌前疾病及进展为肿瘤风险的有价值生物标志物之一。如果能够采用“1+X”协同筛查方案,将血清TK1检测和肿瘤早期筛查的其他技术和方法及适宜的影像学检测技术相结合,联合应用于健康体检筛查或临床诊疗中,血清TK1检测将会是一个有效

的精准检测方式。

主编 Sven Skog (教授、医学博士) 自 1978 年来一直从事医学研究, 主要研究医学领域中的细胞和分子生物学、基础和临床肿瘤学。《肿瘤预防与早期发现》为 *Prevention and Early Detection of Human Tumor* 的中文译本, 希望该中文翻译版传播肿瘤早期预警与筛查的技术方法, 能为中国肿瘤防治发挥积极作用。

白书忠

2018 年 3 月

译者的话

癌症已经是世界范围内影响人类健康，威胁人类生命最重要的疾病之一。我国人群癌症发病率和死亡率居高不下尤为严重。如何预防癌症，提前发现，实现癌症早期诊断和治疗是人们最为关切的健康问题之一。要想实现癌症的早预防、早发现、早诊断、早治疗就要首先了解和掌握肿瘤细胞的生长特性及找到合适的靶分子，才有可能实现这个目标。肿瘤细胞有很多特性，如细胞增殖速度快、生长不受控制、浸润、转移等。细胞增殖速度快是伴随肿瘤生长过程最基本最重要特性之一，而胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 是反映细胞生长速度和增殖快慢的重要分子。由瑞典 Sven Skog 博士、Ellen He 博士和 Siamak Haghdooost 博士共同编著的 *Prevention and Early Detection of Human Tumor* 一书系统地描述了 TK1 的细胞生物学特性及其在肿瘤发生、发展过程中的作用，以及其水平变化在肿瘤早期风险筛查和肿瘤临床应用中的重要价值，是一部有充分研究基础和临床应用实例的专著。因而，将其翻译成中文，希望该书能够为我国临床肿瘤专家和同道提供一个新的有用的靶分子和检测工具，而有益于人们的健康，为肿瘤患者带来福音。

尽管我们的翻译团队的每位成员都为此付出了很多时间和精力，尽可能翻译得专业化，但由于时间且英文水平有限，翻译过程可能存在词不达意或不妥之处，敬请指教，不胜感谢！

张青云

前言

2014年，世界卫生组织（WHO）预计在未来的25年，全球新增肿瘤患者将接近七成。这是一个严峻且急需处理的全球性问题。在中国的一线城市中，尽管很大一部分地区的肿瘤发生率低于西方（可能由于西方生活习惯的影响），但在过去5年中，肿瘤发生率增长了4~5倍。人们如何才能赢得这场与肿瘤的战斗？WHO的策略是预防、早期发现及早期治疗。

在很长的一段时间，肿瘤都被认为是由于单个基因导致的疾病。这个基因被称为“肿瘤基因”。在1984年发现了第一个肿瘤基因之后，很快就发现了第二个肿瘤基因。这个事实告诉人们，肿瘤是由于多种基因突变导致的。现在已发现了多于10种的肿瘤基因，以及大约250种肿瘤协同基因。同时可以确认的是，肿瘤不是一种疾病，而是一类综合征，所以每一种肿瘤患者的治疗都应该是个体化医疗，同时人们也需要不同的精准的方法来识别每一类肿瘤，如特殊的肿瘤相关标志物结合影像学的方式。最后人们需要精准的工具来判断治疗方法的有效性，患者个体是否能在治疗后受益。

精准医疗是一个大概念。精准医疗不仅仅是在实验室中发现基因及基因序列，同时也需要临床验证的认可。未来，随着新检测方法的发展和新的治疗标准，人们将通过新的检测方式，精准实施个体化医疗。当然，基因测序推动了新药的发展，但这还不能达到精准医疗的要求。现在全世界范围的卫生部门都清楚地知道，必须发展精准医疗来打赢这场与肿瘤的“对抗赛”。

精准医疗与精准方法在研究领域并不是一个新的项目。大约在40年前，当医生意识到肿瘤并不是单一的一种疾病时，其就开始萌芽。在20世纪60年代，研究者们开始研究肿瘤标志物。Herberman教授在第七届肿瘤生物学与医学学会即人类肿瘤免疫诊断大会上提出了肿瘤标志物的概念。精准的肿瘤标志物应该具有以下特点：①对所有患者在进行早期筛查时都有高敏感性；②具有高特异性，能够100%区分正常人、良恶性肿瘤的患者；③能精确到肿瘤部位。有了这样的肿瘤标志物，那么在影像学都还没发现的早期肿瘤症状就可以通过这些肿瘤标志物进行确认，将给予患者一个早期治疗甚至治愈的机会。在20世纪60年代，人们曾经相信已经发现了精准的血清学肿瘤标志物，如CEA针对大肠癌，CA19-9针对胰腺癌，CA125针对卵巢癌，CA153针对乳腺癌。愿景总

是美好的，但是大量的临床试验证实，这些标志物的特异性不够，并且不只存在于肿瘤患者中，在正常人血清中也有升高。此外，这些肿瘤标志物并不能够直接反映肿瘤的增长速率。由于肿瘤增长速率是一个判断肿瘤恶性程度的关键指征，所以这类标志物不能应用于肿瘤的早期筛查，更不能应用于体检筛查。所以，现在建议将“肿瘤标志物”更名为“肿瘤相关标志物”更为确切。

抛开这些不尽人意的结果，今天，上述肿瘤相关标志物和一系列技术的联合，虽然展示了它们的应用价值，改进了肿瘤治疗（一些肿瘤相关标志物能够用于疗效评估；更先进的仪器使得微小病灶也能被发现；一些分子干扰类药物能够抑制肿瘤细胞的生长甚至导致肿瘤的死亡），但是目前人们尚处在肿瘤精准医疗及精准方法的初期阶段，在这条长路上还有很多科研工作需要继续。

如今人们面对着这场与肿瘤的抗争，应该怎么做？肿瘤是由于多种基因突变导致细胞异常增殖的一种慢性疾病，最关键的是要找到与肿瘤增殖相关的分子靶。大约 30 年前，在瑞典卡罗琳斯卡医学院 Bernhard Tribukait 教授的倡议下，我们决定开始研发一种价格低廉、操作简便的方法来预测肿瘤患者的肿瘤生长速率。基于 1950 年大量试验室临床前研究论证，胸苷激酶 1（TK1）是增殖细胞的特异性标志物，肿瘤的生长率与 TK1 密切相关。TK1 是一个很关键的异常细胞增殖指标：TK1 高，预示患者的肿瘤增殖速度快，预后差；相反，TK1 低，预示患者的肿瘤增殖速度慢，预后较好。我们使用了这个公认的精准分子——TK1，进一步研究了血清 TK1 在肿瘤临床应用的价值，尽管 TK1 在肿瘤患者的细胞及血清中可被检测到，但健康个体中血清 TK1 含量非常低甚至不能被检测到，以此区分健康人和恶性肿瘤患者。因此，采用血清 TK1 评估健康人群和恶性肿瘤患者人群的增殖速度的这一特性，可作为检筛查肿瘤的非常重要的指标。自 1950 年以来，已有千余篇关于 TK1 的科学著作。我们进行的临床研究，现已有 180 多篇论文发表，显示血清 TK1 和组织 TK1 能够准确地预测复发率及预后。预测复发率的这一信息对于患者预后是非常重要的，这将为个体患者制订更为合理的治疗方案提供重要的依据，增加患者的治愈率。现今市场上也存在类似的检测 TK1 的试剂盒，但是其灵敏度和特异性不理想，没有足够的临床研究证实其有效性，这类试剂盒也不能应用于检筛查。

肿瘤临床应用验证了血清 TK1 的价值以后，我们也试问自己，是否血清 TK1 检测也能应用于体检来筛查癌前疾病及仪器还未能发现的微小肿瘤。现已有能够用于人群体检筛查出有肿瘤风险或已经患有早期肿瘤的标志物及常规筛查方法。例如，乳房 X 线检查筛查乳腺癌、HPV 筛查宫颈癌、便潜血检测

筛查结直肠癌及 PSA 筛查前列腺癌。由于在过去的十几年中大部分的标志物和常规筛查方法，都被验证不能准确地预测肿瘤增殖速度的进程，所以 TK1 可能是这些标志物中一种最佳的评估异常细胞增殖的标志物。我们发现，当使用化学发光免疫点印迹法来检测血清 TK1 时，大大提升了血清 TK1 的灵敏度和特异性，从而使血清 TK1 能够真实地反映体内细胞异常增殖水平。我们开发了血清 TK1 商用试剂盒，并成功地用于人群体检筛查。至今，已有超过 1 000 000 人在体检中使用，其中 117 000 例案例分析已经收录于临床研究文章中，进行了荟萃分析，结果显示高值血清 TK1 与低值血清 TK1 人群比较，肿瘤发生风险高出 3 ~ 5 倍。同样发现，高含量的血清 TK1 个体，患癌前疾病的风险进程也会增高。我们的目标是在 2020 年前，继续进行例数超 30 万大数据分析，并以发表形式公布成果。将来，当人们因远离肿瘤危害而获益时，血清 TK1 将能够被认定为少数能够预测癌前疾病及进展为肿瘤风险的有价值生物标志物之一。

以我 30 多年从事 TK1 临床和体检研究工作的经验来说，我认为，将血清 TK1 检测和适宜的影像学检测技术结合起来，应用于临床及体检筛查时，血清 TK1 将会是一个非常有效且非常重要的精准检测方式，特别是体检筛查，用于预测癌前及患癌风险的个体，这是一种很好的肿瘤早期检测方案。但还有一个问题是，是否有可能预防肿瘤的发生呢？

科学研究已经表明，30% ~ 40% 甚至 70% 的肿瘤是由于不良生活习惯引起的。WHO 推荐，积极改变不良的生活习惯，能够预防肿瘤的发生。瑞典斯德哥尔摩大学，以 Mats Harms-Ringdahl 教授、Siamak Haghdoust 副教授为首的研究团队，致力于生活习惯因素和基因突变相关的研究，研发了一种新的检测方法，可以发现与癌疾病相关的高风险人群，并研发了降低风险的功能饮料。这些检测方法是基于被自由基（氧化应激）损伤的 DNA，若这些 DNA 损伤没有被准确修复，则有可能导致基因突变而进一步发展为各类疾病甚至肿瘤。我们的策略是将预防肿瘤检测及早期肿瘤检测血清 TK1 联合应用，即 WHO 推荐的“预防、早期发现及早期治疗”的策略，来打赢这场与肿瘤的战斗。

现在，我们已从过去仅集中于研究恶性肿瘤的可信诊治手段时期转移到了聚焦于肿瘤预防、早期检测和早期治疗的时期。现有新型适宜的技术组合推动了精准医疗，已经取得了显著的进展，提供了前所未有的理解恶性肿瘤生物学的可能性。

为了增加癌症患者治愈的概率，同时也降低患者的治疗成本，在本书中，我们描述了一种实现 WHO 预防人类肿瘤发展、早期检测癌前疾病和早期肿瘤的建议方案，这是今后肿瘤早期治愈的一个重要方案（图 0-1）。

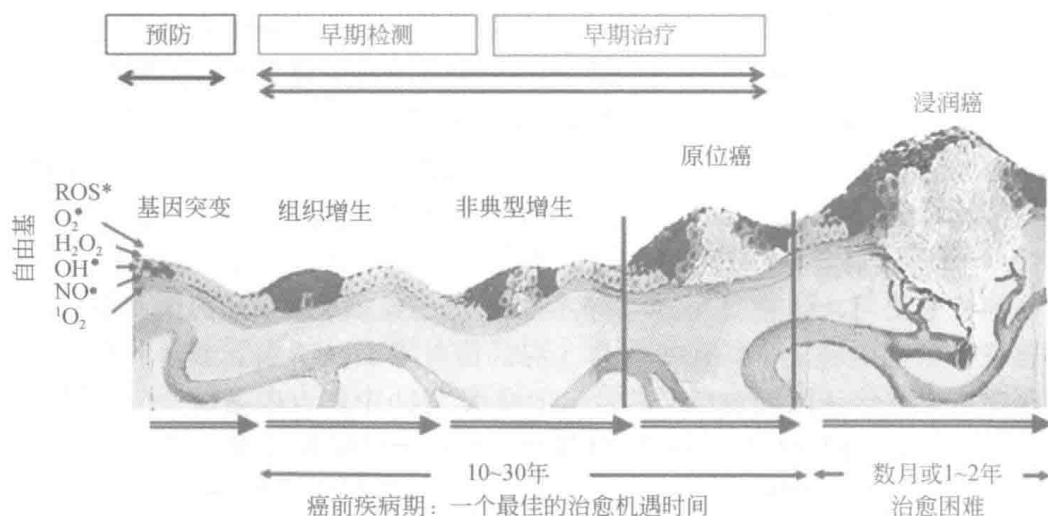


图 0-1 新策略——肿瘤预防、早期检测及早期治疗

预防：8-氧代-脱氧鸟苷和微核检测，“健康功能饮料”，健康生活方式；

早期检测：血清 TK1 检测（异常增殖速度指标）+ 适宜的影像检测技术；合理的早期治疗；

ROS*：活性氧（reactive oxygen species）来源：不良的生活方式，代谢失调，炎症，辐射，环境污染等；
●基因突变

Sven Skog
(张青云 译)



扫一扫见彩图 0-1

目 录

第一篇 肿瘤预防的生物标志物

第一节	氧化应激的生物标志物——预防疾病的工具	3
第二节	氧化应激和细胞损伤	3
第三节	氧化应激和诱导致癌	5
第四节	案例分析	9
第五节	更新 ELISA 试剂盒的应用	11
参考文献		12

第二篇 TK1 的细胞生物学和生物化学

第一章	胸苷激酶 (TK) 的发现	17
第一节	胸苷激酶的命名	19
第二节	胸苷激酶 1 (TK1) 和胸苷激酶 2 (TK2)	19
第三节	“补救合成”和“从头合成”途径的作用	23
第二章	TK1 的分子动力学和结构	28
第一节	TK1 分子量和酶动力学	28
第二节	人 TK1 四聚体结构	30
第三节	人 TK1 二聚体 / 四聚体形式和酶促动力学的讨论	33
第四节	人 TK1 在临床恶性肿瘤中的应用前景	35
第三章	TK1 是细胞增殖生物标志物	37
第一节	TK1 酶在正常和肿瘤细胞的细胞周期中的关系	37
第二节	细胞周期中 TK1 蛋白和信使 RNA (TK1 mRNA) 的表达	40
第三节	正常和肿瘤增殖细胞特征在肿瘤临床应用中的价值	44
第四节	TK1 的 C 端序列在细胞周期调控的意义	45
第五节	人 TK1 的半衰期	48
第六节	免疫抗原的 TK1 的关键序列选择	48

第七节 探讨 TK1 在 DNA 修复和损伤中的作用	50
第八节 TK1 是有潜力的细胞增殖标志物	51
第四章 哺乳动物、鸟类、植物、病毒和细菌的 TK 序列	54
第一节 哺乳动物、鸟类、植物、病毒和细菌的 TK 序列的差异	54
第二节 哺乳动物、鸟类、植物、病毒和细菌的 TK C 端区的功能	54
第三节 病毒感染后人血清 TK 活性的表达	57
参考文献	60

第三篇 免疫组织化学

第一章 免疫组织化学技术	75
第一节 VECTASTAIN [®] ABC (生物素 - 亲和素系统) 检测系统	76
第二节 石蜡切片 ABC (ABCKits) 方法	77
第三节 细胞免疫荧光染色	77
第四节 DAKO EnVision [™] 石蜡包埋切片	78
第五节 流式细胞术检测免疫荧光反应	79
第二章 如何评价 TK1 免疫组织化学染色的结果	80
第一节 TK1 标记指数评估 (TK1-LI)	80
第二节 强度染色	81
第三节 TK1 与细胞增殖关系	81
第三章 tTK1 染色的特征	84
第一节 tTK1 和 Ki-67 染色的特点	84
第二节 TK1 在细胞株和组织中细胞的表达特征	86
第四章 TK1 免疫组织化学对临床肿瘤学的诊断和预后的意义	89
第一节 概述	89
第二节 乳腺癌	92
第三节 消化系统肿瘤	100
第四节 呼吸系统肿瘤	102
第五节 妇科肿瘤	110
第六节 浆液性卵巢癌	116
第七节 泌尿系统肿瘤	119
第八节 脑胶质瘤	124
第九节 恶性周围神经鞘瘤	126
第十节 tTK1 和 ARPC 蛋白在包膜组织中的表达	129