

肿瘤核医学

蒋宁一 主编



人民卫生出版社

肿 瘤 核 医 学

蒋宁一 主编

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤核医学/蒋宁一主编. —北京:

人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-04999-5

I. 肿… II. 蒋… III. 肿瘤-原子医学
IV. R730

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 037205 号

肿 瘤 核 医 学

主 编: 蒋 宁 一

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 35.75

字 数: 807 千字

版 次: 2002 年 9 月第 1 版 2002 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04999-5/R·5000

定 价: 64.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者名单

(按章节先后次序排序)

刘 生	中山大学附属第二医院	徐 浩	暨南大学华侨医院
黄宗琪	苏州大学放射医学院	黄 钢	上海第二医科大学仁济医院
李小华	广州军区总医院	张永学	华中科技大学同济医学院协和医 院
欧阳习	广州军区总医院	陈绍亮	复旦大学附属中山医院
范 我	苏州大学放射医学院	梁九根	中山大学附属第二医院
卢汉平	中山大学基础医学院	李贵平	第一军医大学南方医院
章英剑	复旦大学附属肿瘤医院	王 茜	北京大学附属人民医院
蒋宁一	中山大学附属第二医院	高伯山	北京大学附属人民医院
卢献平	中山大学附属第二医院	万卫星	苏州大学附属第四医院
王荣福	北京大学附属第一医院	裴著果	中国医科大学第二临床学院
樊 卫	中山大学附属肿瘤医院	李剑明	中国医科大学第二临床学院
田嘉禾	中国人民解放军总医院	苏成海	苏州大学附属第一医院
丁 勇	中国人民解放军总医院	王力平	厦门市中山医院
孙 达	杭州大学附属第二医院	林 伟	广州医学院附属第二医院
吴翼伟	苏州大学附属第一医院	武兆忠	广州医学院附属第二医院
匡安仁	四川大学附属第一医院		

审 阅 者

(按姓氏笔画为序)

丁 虹	中华核医学杂志编辑部	朱伟卿	中华核医学杂志编辑部
马寄晓	上海市第六人民医院	曾世荃	中山大学附属第一医院

序

肿瘤是威胁人类健康的主要疾病之一。20 世纪，人类为征服肿瘤，做了不懈的努力，可谓百年求索，取得了一系列令人瞩目的成就。其中，由应用核技术诊断、治疗和研究肿瘤而形成的肿瘤核医学也自然诞生。一些专家预言，21 世纪的前 10 年，将是肿瘤核医学迅速发展的 10 年。

肿瘤核医学作为核医学的一个重要分支，是随着核医学显像设备和放射性药物的进展，逐步发展起来的，现已取得可观的成果。特别值得一提的是 PET 经过漫长的研究阶段，在新世纪已在临床推广应用，由于 PET 可以无创伤地从分子水平观察到人体的生理、生化变化，为肿瘤的早期诊断和治疗决策开创了新局面。90 年代末，在我国由于 PET 和兼有 PET 功能的双探头符合线路 SPECT，以较快的速度引进，肿瘤核医学迅速发展，使我国的核医学有了长足的进步，临床核医学迈上新台阶。

近年来，国内有不少核医学专著出版，但“肿瘤”多作为一个章节或部分论述，应当说已不能满足当前的需要。现由蒋宁一教授主编，人民卫生出版社出版的《肿瘤核医学》专著问世，填补了我国在该领域的空白。该书较完整、系统地介绍了肿瘤核医学的内容，由浅入深，自基础到临床，理论和实践结合，现状与发展共述，既总结了国内比较成熟的经验，又介绍了国外的研究成果。可以认为，该书不仅对广大的核医学工作者大有裨益，同时对内科、外科、肿瘤科、放疗科等临床医师和相关领域的研究人员都有重要的参考价值。

本书的编者绝大多数是目前在第一线工作的中青年核医学工作者，其中有不少是各单位的学科带头人，他们肯学习，勤思考，善于总结实践经验，勇于探索新鲜事物，从一个侧面反映出我国核医学事业的勃勃生机，后继人才辈出。但鉴于肿瘤核医学是一门年轻且迅速发展的学科，书中难免有局限和不足之处，还望同道们予以指正，以便再版时进一步充实和完善。

屈婉莹

2001 年 11 月 12 日

前言

随着医学科学的发展,核医学与肿瘤学的交叉与互补已逐步形成一门相对独立的学科,这就是肿瘤核医学,它是核医学和肿瘤学的组合,又是各自的一个重要分支。与核心脏病学一样,肿瘤核医学独成系统,具有自己的特色和范畴。肿瘤核医学主要内容是利用核医学的方法研究、诊断和治疗肿瘤。目前,核医学在肿瘤基础研究及肿瘤临床诊断与治疗方面越来越受到医学科研工作者和临床医生的高度重视和青睐,放射性核素的示踪原理揭开了肿瘤生物学及肿瘤细胞中新陈代谢变化的内幕,能洞悉肿瘤分子生物学的改变,对探索肿瘤的发病原因和药物作用机制具有独特价值。核医学也是将实验医学的最新发现极其迅速地引入临床实践的最优桥梁,由于核医学具有灵敏、特异、简便、安全、用途广泛,临床上对肿瘤的早期诊断、鉴别诊断、疗效评价、预后估测及某些疑难重病的治疗均有重要价值。近年来,核素在肿瘤特异性阳性显像、介入治疗、导向治疗及骨转移疼痛治疗等方面的基础研究和临床应用有了很大的进展并取得了很好的临床诊断和治疗效果,解决了许多临床常规不能解决或难以解决的疑难问题,如 PET 显像技术能从分子生物学水平阐述肿瘤的存在、发展与转归,是区别肿瘤良恶性病变和分期最敏感的方法,特别是对肿瘤术后残留复发与疤痕组织的鉴别诊断是其他影像学难以做到的。

近年来,我国肿瘤核医学发展很快,其方法学及临床应用已渗入肿瘤科及各个临床专科的肿瘤诊治中,但目前我国尚无肿瘤核医学的专著出版,仅见于核医学或肿瘤学书本中有一些章节或简要描述,远不能满足从事相关专业医技人员的需求。为了系统地介绍肿瘤核医学的有关基础理论和技术,特别是把当前国内外肿瘤核医学方面的有关研究进展、新观点、新技术及新方法介绍给读者,我们特意编写了这本《肿瘤核医学》专著,可望能对肿瘤核医学的进一步发展与提高做出一点贡献。

全书共 26 章,约 60 万字,100 余幅图表,主要包括有肿瘤核医学的相关基础理论、基本方法、核素显像诊断与治疗方法学及常见肿瘤的临床应用。全面系统地阐述了肿瘤学基础、核医学仪器、肿瘤核药学、肿瘤非特异性阳性显像、放射免疫显像、受体显像、PET 肿瘤显像等技术与方法,对脑肿瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、消化道肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤、儿童肿瘤、骨肿瘤等核素诊断与治疗有较详细的论述。参加本书编写的作者主要是我国中青年学者,他们以自己的工作为基础,结合国内外进展,撰写各章节,内容新颖,文笔流畅,叙述全面,重点突出,虽然某些章节之间有些交叉、但不乏拥有各自的风格与特色。该书适用于肿瘤科医师、核医学医师、内科、外科及其

他各有关专科医师阅读，也适用于研究生、本科生及医学科研人员参考。

本书在编写过程中得到许多老前辈、老教授的关注、鼓励、支持和指导。美籍华人国际知名核医学专家叶大铸教授、国内著名肿瘤核医学专家唐谨教授等对本书的构思与写作提出过宝贵的指导意见。我的许多老师、同学和学生及本单位领导和同事在编写过程中均给予极大的支持和帮助，人民卫生出版社的领导和编辑对本书十分重视和关心。在此一并表示衷心感谢和崇高的敬意。另外，本书参考了许多有关专著、文献、图、表，在此对原作者致以深切的谢意。

限于作者的学术水平和文学水平，加之时间仓促，经验不足，书中错误和不当之处在所难免，衷心希望阅读本书的同道们，能坦诚给予批评指导。

蒋宁一

2001/11/22

目 录

第 1 章 肿瘤生物学特征及细胞癌变机制	1
第一节 肿瘤的细胞生物学	1
第二节 肿瘤的病因	3
第三节 癌变机制	5
第四节 初发肿瘤的病理生物学	10
第五节 早期癌检测的分子遗传学基础和癌易感性	14
第六节 肿瘤基因标志与肿瘤基因诊断	18
第 2 章 核医学仪器	24
第一节 核医学仪器基本原理和结构	24
第二节 核医学实验室检测仪器	29
第三节 功能测定仪、骨密度仪和手术导向探测仪	32
第四节 发射型计算机断层显像系统(ECT)	36
第五节 辐射防护仪器	42
第 3 章 放射性药物	46
第一节 基本概念	46
第二节 医用放射性核素的来源	48
第三节 医用放射性标记化合物	54
第四节 常用肿瘤放射性诊断药物	64
第五节 用于治疗肿瘤的放射性药物	74
第 4 章 实验肿瘤核医学	83
第一节 放射性核素示踪技术	83
第二节 放射自显影技术	87
第三节 受体的放射配基结合分析法	90

第四节 体外竞争放射分析	92
第 5 章 肿瘤标志物	98
第一节 肿瘤标志物测量简介	98
第二节 常见肿瘤标志物的临床意义	101
第 6 章 非特异性亲肿瘤显像	118
第一节 放射性核素肿瘤显像基础	118
第二节 ^{67}Ga 亲肿瘤显像	119
第三节 ^{201}Tl 肿瘤显像	122
第四节 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 肿瘤阳性显像	125
第五节 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 肿瘤显像	128
第六节 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin	130
第七节 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PPM 肿瘤显像	131
第八节 乏氧显像	132
第 7 章 放射免疫显像	136
第一节 肿瘤特异性抗体	136
第二节 放射性核素标记抗体的制备	140
第三节 标记抗体的检测	142
第四节 放射免疫显像技术	143
第五节 放射免疫显像的临床应用及评价	146
第 8 章 肿瘤受体显像	153
第一节 基本概念与原理	153
第二节 ^{123}I 标记的血管活性肠肽受体显像	154
第三节 肿瘤生长抑素受体显像	158
第四节 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -新半乳糖白蛋白肝受体显像	171
第五节 ^{123}I -Tyr-(A14)-胰岛素受体显像	175
第六节 乳癌的雌激素受体显像	177
第七节 前列腺癌雄激素受体显像	179
第八节 嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤肾上腺素能受体显像	180
第九节 肿瘤受体显像的发展趋势	182
第 9 章 反义显像与淋巴显像技术	186
第一节 反义机制	186
第二节 反义显像研究	187
第三节 淋巴显像方法	192

第四节	淋巴显像临床应用	194
第 10 章	PET 在肿瘤学中的应用	198
第一节	正电子发射断层显像仪及历史回顾	198
第二节	PET 的组成及工作原理	199
第三节	PET 的性能和质控	206
第四节	回旋加速器的组成和原理	209
第五节	PET 在肿瘤学中的应用	211
第 11 章	颅内肿瘤	229
第一节	概述	229
第二节	脑肿瘤灌注和代谢显像	229
第三节	其他放射性核素脑肿瘤显像方法	237
第四节	临床应用	243
第五节	脑肿瘤的放射性核素治疗	250
第 12 章	神经内分泌肿瘤	260
第一节	病理生理学简述	260
第二节	放射性碘标记 MIBG 显像	261
第三节	神经多肽受体显像	272
第四节	神经内分泌肿瘤的治疗	278
第 13 章	分化型甲状腺癌	284
第一节	病因、病理及临床表现	284
第二节	DTC 的诊断与鉴别诊断	286
第三节	治疗	288
第四节	增强 DTC 转移灶摄取 ¹³¹ I 能力的措施	293
第五节	维甲酸诱导分化在分化型甲癌治疗中的应用	294
第六节	放射性核素显像的应用价值	297
第 14 章	甲状旁腺肿瘤	303
第一节	病理生理学基础	303
第二节	核素显像诊断	305
第三节	临床应用	312
第 15 章	肺部肿瘤	320
第一节	病理学基础	320
第二节	核医学对肺癌的诊断价值	322

第三节	放射性核素显像诊断	325
第四节	体外放射性核素试验	334
第五节	肺癌的核医学治疗	336
第 16 章	乳腺癌	340
第一节	乳腺肿瘤的形态学检查	340
第二节	^{99m}Tc -MIBI/ ^{201}Tl 显像诊断	341
第三节	乳腺癌正电子代谢显像诊断	347
第四节	^{99m}Tc -MDP 显像在乳腺癌的应用	348
第五节	乳腺癌放射免疫显像	349
第六节	淋巴显像与前哨淋巴结的探测	354
第七节	放射性标记多肽药物乳腺显像	357
第八节	其他受体显像	360
第九节	反义寡核苷酸显像	361
第十节	放射性核素微粒肿瘤组织间定向植入治疗	361
第 17 章	消化道肿瘤	363
第一节	消化道肿瘤病理生理学特性	363
第二节	肝肿瘤的核医学诊断	364
第三节	消化道肿瘤的核医学诊断	386
第四节	肝肿瘤核素治疗	390
第 18 章	淋巴瘤	399
第一节	淋巴瘤的分类	399
第二节	淋巴瘤 ^{67}Ga 显像	401
第三节	淋巴瘤 ^{99m}Tc -MIBI 显像	410
第四节	^{18}F -FDG 显像评估淋巴瘤	411
第 19 章	骨肿瘤	414
第一节	骨肿瘤的病理生理与常用检测方法	414
第二节	放射性核素骨显像的基本原理和方法	417
第三节	放射性核素骨显像图像分析	420
第四节	骨显像的适应证及其特点	424
第五节	原发性骨肿瘤	426
第六节	转移性骨肿瘤	430
第七节	亲骨肿瘤阳性显像	432
第 20 章	放射性核素治疗骨转移癌疼痛	437

第一节	骨转移癌疼痛常见临床表现与治疗方法	437
第二节	放射性核素治疗骨转移疼痛的基础	439
第三节	氯化锶-89 ($^{89}\text{Sr-SrCl}_2$)	442
第四节	铈-186 (^{186}Re)和铈-188 (^{188}Re)	444
第五节	钐-153-乙二胺四甲撑膦酸($^{153}\text{Sm-EDTMP}$)	445
第六节	其他放射性药物	450
第七节	进一步研究	452
第 21 章	卵巢肿瘤	455
第一节	卵巢肿瘤的病理分类、诊断与治疗简介	455
第二节	卵巢肿瘤的放射免疫显像	457
第三节	放射免疫导向手术	461
第四节	放射免疫治疗	463
第五节	免疫导向技术在核医学应用中所面临的问题	466
第 22 章	前列腺癌	469
第一节	前列腺癌骨转移核素显像	469
第二节	代谢、受体显像	471
第三节	放射免疫显像(RII)	472
第四节	前列腺癌骨转移疼痛的放射性核素治疗	478
第五节	前列腺癌的内放射治疗	478
第 23 章	儿童肿瘤核医学	481
第一节	儿童肿瘤核医学特点	481
第二节	儿童肿瘤显像技术	483
第三节	儿童肿瘤显像常用的放射性药物	484
第四节	儿童肿瘤放射性核素诊断、治疗的临床应用与评价	490
第 24 章	放射性粒子植入治疗	513
第一节	放射性粒子植入法简介	513
第二节	^{125}I 籽源近距离治疗	514
第三节	^{198}Au 籽源近距离治疗	519
第四节	^{103}Pd 籽源近距离治疗	520
第 25 章	^{131}I 治疗晚期食管癌狭窄	523
第一节	治疗食管癌常用方法	523
第二节	食管癌腔内放射治疗概况	524
第三节	囊装液态 ^{131}I 治疗食管癌狭窄的基础	527

第四节	囊装液态 ¹³¹ I 治疗食管癌狭窄的方法	529
第五节	囊装液态 ¹³¹ I 治疗食管癌狭窄的疗效评价	534
第 26 章	其他肿瘤核素治疗	541
第一节	¹³¹ I-MIBG 治疗肾上腺素能肿瘤	541
第二节	皮肤肿瘤的核素治疗	545
第三节	³² 磷 (³² P) 治疗血液性疾病	548
索引		554

肿瘤生物学特征及细胞癌变机制

第一节 肿瘤的细胞生物学

肿瘤细胞是肿瘤的基本单位。肿瘤细胞虽来源于正常细胞，但在癌变过程中，无论是细胞的形态、生物学和生化学特性，抑或是作为遗传物质基础的染色体，均已发生了深刻的变化。它失去了机体的正常控制和调节而进行自主性增殖。它们与正常细胞相比，有着许多显著的特征。

一、形态学特征

肿瘤细胞虽然由于其来源不同，在形态上也各不相同，但亦有其共同的特征。在光学显微镜下，巴氏染色见核质比例加大，细胞核呈多形性，染色深，核仁增多、增大，且不规则，核分裂较多。在光镜下可见肿瘤细胞的表面微绒毛较多较长，胞质内线粒体较多较大，可见到明显增大的肿胀线粒体；内质网较正常细胞增多，核糖体和聚核糖体丰富；张力原纤维较正常细胞少而疏松。核明显增大，多呈畸形、不规则和扭曲；核仁增多且增大，见到大而明显的核仁丝，还可见到由于核膜内陷而形成的假包涵体。

二、生物学特征

（一）自主性(autonomy)

自主性是肿瘤细胞(良性或恶性肿瘤)区别于正常细胞的最显著特征。在正常情况下，机体通过神经、体液等机制，对体内一切细胞的增殖和分化起着精确的调节作用，而肿瘤细胞则摆脱了机体的控制，持续不断地增殖出与自己同样的肿瘤细胞。一般认为，恶性肿瘤细胞的增殖速度大于良性肿瘤和正常细胞。实际上肿瘤细胞的增殖速度随其组织来源及分化程度而异，而且某些生长迅速的恶性肿瘤细胞也并不比某些正常细胞生长快。例如，以外科手术将正常肝切去 3/4 以后，剩余的肝脏细胞会迅速再生，而在二周左右恢复至原有肝脏大小，而肝脏肿瘤即使恶性程度较高，也达不到类似的生长速

度。因此对肿瘤而言，增殖速度并不重要，真正重要的是其自主性。

（二）可移植性(transplantability)

可移植性是区别良性和恶性肿瘤的重要标志。可移植性在临床上表现为侵袭力(invasiveness)和转移(metastasis)，良性肿瘤虽然自主性增殖，但仍局限于其宿主体内的原发部位，恶性肿瘤则能侵犯基底组织，并从瘤块脱落小团细胞，然后通过淋巴循环与血循环移至远处，在那里滋生出新的瘤块。不同肿瘤的侵袭和转移能力也各不相同。某些肿瘤可深入地侵犯基底正常组织，但罕见转移，而另一些肿瘤尽管局部侵犯极微，却在其宿主体内有广泛转移。

（三）去分化(dedifferentiation)

去分化是肿瘤细胞的另一个显著特征，它缺乏成熟的形态与完整的功能，向着不成熟的方向退行性发育，肿瘤细胞在不少方面变得与胚胎细胞相似。例如，肿瘤的转移与胚胎细胞的迁移颇为相似；肿瘤细胞有胚胎性基因的表达。现已证明，许多恶性肿瘤可以分泌与胚胎发育有关的异位激素，如促性腺激素、垂体促肾上腺皮质激素等。肿瘤细胞具有胚胎性抗原，如癌胚抗原、 α -甲胎蛋白等。但是，肿瘤细胞毕竟不同于胚胎细胞。最显著的区别是，正常的胚胎细胞甚至在其最未分化的状态时，也对机体所提供的以及胚胎细胞彼此间所提供的控制机制作出很好的反应，而肿瘤细胞则对这类机制缺少反应，或只有极有限的反应。

三、生化学特征

（一）肿瘤细胞膜的改变

细胞膜的结构为“液态镶嵌模式”的结构，它由双层磷脂组成膜的基架。磷脂的极性头部基团分别朝向膜的内外侧表面，而非极性的脂肪酸尾部构成膜的中间层。膜蛋白分布于膜的内、外表面，有些蛋白质分子可嵌入甚至贯穿双层脂质膜。在细胞的表面包裹着一层绒毛状糖衣，称为糖萼(glycalyx)，主要由糖蛋白及糖脂的糖链构成。

肿瘤细胞膜上组分的改变，较重要的是糖蛋白及糖脂结构的改变，较常见的是大分子量精蛋白消失及糖链发生变化。糖链上唾液酸的含量明显增多。这些改变与肿瘤的增殖、转移及免疫有密切关系。

随着细胞膜分子结构的改变，其功能也发生了许多变化，如对糖类及氨基酸的通透性增加、接触抑制的降低或消失、膜的流动性增加等。这些改变与肿瘤的增殖及恶性行为有关。

（二）肿瘤细胞代谢的改变

肿瘤细胞糖代谢的改变主要表现为有氧糖酵解明显增强。在有氧条件下，正常肝组织由氧化供能约占 99%，而糖酵解供能仅占 1%，但肝癌组织中由糖酵解供能可高达 50%。蛋白质和核酸的代谢表现为合成代谢明显增加，分解代谢则减低。

（三）肿瘤细胞信息系统的改变

1. 环核苷酸系统在动物细胞增殖的调控中，作为第二信使的 cAMP 和 cGMP 起着重要的作用。cAMP 是由位于细胞膜上的腺苷酸环化酶催化 ATP 分解而形成的。细胞外的

激素或生长因子等首先与质膜表面的腺苷酸环化酶受体相结合，再与质膜上的 GTP 结合蛋白相偶联。GTP 结合蛋白又称 G 蛋白，在与受体蛋白偶联后，其分子构象发生变化，从而能活化腺苷酸环化酶，使 cAMP 合成增加。cGMP 的生理作用主要是使依赖于 cAMP 的蛋白激酶 A (PKA) 活化。cGMP 的调节机制与 cAMP 类似，但在细胞中的浓度比 cAMP 低数倍至数十倍。cAMP 有抑制增殖、诱导分化的作用，而 cGMP 的作用则恰好相反。在细胞增殖的不同周期中，细胞内 cAMP 和 cGMP 的浓度保持着动态平衡。在肿瘤细胞中则常见到 cAMP 与 cGMP 的摩尔比下降。

2. 钙与钙调蛋白(CaM)。钙是体液和细胞内重要成分，具有多种生理功能。CaM 可调节细胞内钙的水平。肿瘤细胞中 Ca^{2+} 及 CaM 含量均高于正常细胞。

3. 蛋白激酶 C (PKC)。PKC 是一种依赖 Ca^{2+} 和磷脂的蛋白激酶。它在癌变过程中起重要作用。促癌剂十四酰佛波酯(TPA)能迅速通过细胞膜与 PKC 结合并使其活化。活化的 PKC 可催化多种底物蛋白的磷酸化，增强膜的通透性，使细胞内 Ca^{2+} 、 K^{+} 及 pH 增加，从而促进细胞增殖。

四、细胞遗传学特征

染色体是细胞遗传的物质基础。肿瘤细胞在癌变过程中发生了深刻的遗传学改变，并在染色体上以数量和结构改变的形式反映出来。恶性细胞中染色体数经常呈非整倍体，多数情况下染色体数增加至三倍、四倍，甚至更多；染色体的结构也经常发生明显的改变，通过显带和核型分析，可发现许多染色体结构改变。其中一些改变发生于细胞分裂相，出现频率很高，往往可达到 80% 或更高，而且在肿瘤细胞的传代过程中一直稳定地保持很高的频率，这种改变可能与肿瘤的发生有一定的联系。肿瘤细胞中出现的染色体结构性畸变有断裂(breakage)、缺失(deletion)、易位(translocation)、倒位(inversion)、环状染色体(ring chromosome)、双微体(double minutes, DMs)和均染区(homogeneous staining region, HSR)。这些改变与肿瘤的发生有密切的关系。

第二节 肿瘤的病因

肿瘤的病因可分为外因和内因两大类。外因是指周围环境中的致癌因素，包括化学、物理和生物等因素。内因主要指遗传因素。人们在一生中接触外界致癌因素的机会很多，但患肿瘤的人终究是少数，表明内因在肿瘤发生了起着重要的作用。

一、化学因素

目前认为在诱发肿瘤的环境因素中，化学因素起着主导的作用。化学致癌剂的种类繁多，分布很广，主要有烷化剂、多环芳烃、芳香胺、偶氮染料、亚硝胺及亚硝酸胺、重金属元素、植物毒素、霉菌毒素等。人类日常接触的物质，如空气、饮水；食物、吸

烟、药品及化妆品等都有可能含有致癌剂。

二、物理因素

物理因素致癌主要是指辐射致癌。辐射分两大类，即电磁辐射和微粒辐射，其中以电磁辐射与人类关系较密切。电磁辐射包括 X 线、 γ 线、紫外线、可见光、红外线、电磁波等。电离辐射可使靶分子 DNA 链断裂。紫外线作用于 DNA，可使嘧啶碱成为激发态，形成嘧啶二聚体，使 DNA 复制发生错误，导致 DNA 突变，导致细胞恶变。

三、生物因素

生物因素主要是指能诱发肿瘤的肿瘤病毒。肿瘤病毒分为两大类：

（一）RNA 肿瘤病毒

属于逆转录病毒科，具有三个基本基因，即 gag、pol 和 env 基因。gag 基因编码病毒的核心蛋白，pol 编码逆转录酶，env 编码外膜蛋白。业已证明 abl 和 ras 癌基因与人的白血病和一些实体瘤有密切关系。

（二）DNA 肿瘤病毒

能引起动物和人类肿瘤的 DNA 病毒主要为多瘤病毒、腺病毒、乳头瘤病毒、疱疹病毒和嗜肝病毒。其中乳头瘤病毒、疱疹病毒与嗜肝病毒与人肿瘤发生有密切关系。而多瘤病毒与腺病毒尚未发现与人肿瘤有直接关系。

四、遗传因素

已有大量的流行病学、临床和基础研究资料证明癌症与遗传之间有密切的联系。近年来随着分子生物学技术的迅速发展，肿瘤遗传学也取得了很大进展。特别是癌基因和抑癌基因的研究，推动了肿瘤遗传学的研究。目前对肿瘤的发生提出如下三种假说。

1. 体细胞突变假说。它认为肿瘤发生是由于遗传物质 DNA 的一级结构发生了改变，使其编码的蛋白质发生异常，最终导致正常细胞发生恶性变。此假说是在大量实验的基础上建立和发展起来的。随着分子生物学和基因工程技术的发展，这一假说得到了越来越多的实验支持，主要根据如下：

（1）电离辐射和大多数致癌剂对微生物和动物细胞是有效的诱变剂，可直接造成 DNA 损伤和突变。说明 DNA 突变与癌变之间有着密切的联系。

（2）细胞遗传学研究表明，肿瘤细胞的核型与正常细胞相比，已发生了明显的变化。染色体在数量和结构上均出现明显的改变。数量上由正常的二倍体变成非整倍体；结构上产生各种染色体畸变及标记染色体等。

（3）分子遗传学研究为癌变的体细胞突变假说提供了直接的证据。随着体细胞突变假说的发展又产生了一些新的假说，对其作了发展和补充。其中较为重要的有肿瘤发生的单克隆假说、二次突变假说和肿瘤发生的多阶段假说。单克隆假说认为，瘤是由一个