

肿瘤

分子靶向治疗学

Molecular Targeted Cancer Therapy

主编 李岩 马洁



人民卫生出版社

肿瘤分子靶向治疗学

主 编 李 岩 马 洁

副主编 黄常志 梁 军 黎 莉 毛海婷 徐冰河

编 委 蔡建强 崔 晶 侯 明 李长岭 李 荔
梁 婧 刘元水 吕红英 马建辉 宁 康
孙 青 孙淑娟 杨春艳 张 林 周志强

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤分子靶向治疗学/李岩等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 11

ISBN 978 - 7 - 117 - 09336 - 1

I. 肿… II. 李… III. 肿瘤 - 治疗学 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 157310 号

肿瘤分子靶向治疗学

主 编: 李 岩 马 洁

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 23

字 数: 531 千字

版 次: 2007 年 11 月第 1 版 2007 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 09336 - 1/R · 9337

定 价: 42.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前言

恶性肿瘤是威胁人类健康的常见病,2006 年 WHO 已正式将其列入慢性病,其治疗疗效及手段是全人类关注的问题。恶性肿瘤的传统治疗包括手术、化疗和放疗。化疗的作用机制是使用细胞毒药物破坏 DNA 或药物阻断细胞代谢过程,导致肿瘤细胞的凋亡。经过几十年的发展,化疗已进入一个瓶颈阶段。而分子肿瘤学的发展,目前到了一个腾飞的时期,是肿瘤治疗的一个崭新里程碑。近年来,从基础到临床的肿瘤靶向治疗研究获得了许多令人振奋的成果。靶向治疗是针对肿瘤细胞特有的受体、激酶、分子结构等特异靶点,通过直接或间接阻断信号通路来抑制细胞生长或促进凋亡,所以副作用相对较小。

为了继续深入研究这一治疗手段,总结国内外的最新研究成果就显得非常有必要。于是,我们组织了国内外肿瘤基础及临床研究的学术骨干编写了本书。本书共分 4 篇,22 章。概论中从肿瘤分子靶向治疗的发展史、分子生物学基础及靶向治疗研究进展,做了简要概述。第二篇则阐述了肿瘤基因治疗的靶向性。即目的基因表达和转移的靶向性以及临床应用的肿瘤靶向治疗。第三篇描述了癌基因学说、信号传导、肿瘤抗原及抗血管生成的靶向治疗,并且对免疫调节、细胞因子及内分泌靶向治疗有比较详细地介绍。第四篇则针对目前临床应用的靶向药物,从各个疾病的分子生物学基础,描述了靶向药物的临床应用。

本书力求描述分子肿瘤学发展的前沿,系统阐述分子肿瘤学的最新研究进展。由于分子肿瘤学发展迅速,内容不断更新,新术语不断涌现,我们的编写工作难免具有不足之处,请各位专家指正。

本书编写过程中得到美国 St. Vincent Comprehensive Cancer Center 的李祖军博士的大力支持,在此表示衷心的感谢。

李 岩 马 洁

2007 年 9 月

目 录

第一篇 概论	1
第一章 肿瘤分子靶向治疗的发展简史	1
第二章 肿瘤分子靶向治疗的分子生物学基础	5
第一节 生长因子与肿瘤	7
第二节 细胞信号转导障碍与肿瘤	9
第三节 细胞凋亡与肿瘤	11
第三章 抗肿瘤靶向药物的研究进展	14
第一节 抗肿瘤药物发展策略	14
第二节 抗肿瘤药物研究新靶点	16
第三节 肿瘤分子靶向药物的研究现状	23
第四节 抗肿瘤药物发展的新方向	30
第四章 肿瘤的靶向治疗研究进展	36
第一节 肿瘤靶向治疗的分子诊断与患者选择	36
第二节 肿瘤靶向制剂临床前研究的肿瘤模型	37
第三节 肿瘤靶向治疗临床前研究的障碍与机会	39
第四节 单克隆抗体在肿瘤研究中的应用	41
第二篇 肿瘤基因治疗中靶向性治疗策略的应用	45
第一章 目的基因转移的靶向性	45
第一节 病毒介导的靶向基因转移	45
第二节 受体/配体或抗原/抗体介导的靶向基因转移	55
第三节 纳米材料介导的靶向基因转移	60
第二章 目的基因表达的靶向性	67
第一节 肿瘤特异性调控元件调控基因表达	67
第二节 组织特异性调控元件调控基因转录	72
第三篇 临床应用的肿瘤靶向治疗	81
第一章 针对异常基因的靶向治疗	81
第一节 癌基因学说的提出	82
第二节 癌基因的分类	82
第三节 癌基因的激活机制	83

第四节 抑癌基因	85
第五节 异常基因与肿瘤靶向治疗	86
第二章 针对信号传导的靶向治疗	98
第一节 概述	98
第二节 G 蛋白与肿瘤靶向治疗	101
第三节 酶耦联受体介导的信号转导系统	105
第四节 信号转导抑制剂	107
第三章 针对酪氨酸激酶信号转导途径的靶向治疗	111
第一节 蛋白酪氨酸激酶与受体酪氨酸激酶信号转导途径	111
第二节 针对 EGFR 酪氨酸激酶信号转导途径的靶向治疗	112
第三节 针对 VEGF 酪氨酸激酶信号转导途径的靶向治疗	120
第四章 针对肿瘤抗原的靶向治疗	125
第一节 肿瘤及肿瘤抗原	125
第二节 针对肿瘤抗原的单抗药物靶向治疗肿瘤	128
第三节 针对肿瘤抗原的肿瘤疫苗靶向治疗肿瘤	130
第五章 抗血管生成的靶向治疗	137
第一节 肿瘤组织血管生成的机制	137
第二节 抗血管生成靶向抑制剂	141
第三节 抗血管生成靶向治疗的优势	144
第四节 抗血管生成靶向治疗的局限性及发展趋向	144
第六章 肿瘤免疫调节治疗	148
第一节 机体免疫功能与肿瘤之间的关系	148
第二节 调节免疫系统功能治疗肿瘤	154
第七章 细胞因子治疗	162
第一节 细胞因子简介	162
第二节 肿瘤免疫中重要的细胞因子及其作用机制	163
第三节 细胞因子的靶向治疗策略	168
第八章 内分泌治疗	183
第一节 乳腺癌的内分泌治疗	183
第二节 前列腺癌的内分泌治疗	187
第三节 其他肿瘤的内分泌治疗	189
第四篇 常见肿瘤的靶向治疗	197
第一章 乳腺癌	197
第一节 乳腺癌的分子生物学	197
第二节 乳腺癌分子靶点的研究现状	211
第三节 乳腺癌的分子靶向治疗	221
第二章 肺癌	235

第一节 肺癌的分子生物学·····	235
第二节 肺癌分子靶点的研究现状·····	242
第三节 肺癌的靶向治疗·····	244
第三章 恶性淋巴瘤·····	252
第一节 恶性淋巴瘤的分子生物学·····	252
第二节 恶性淋巴瘤的分子靶点研究现状·····	254
第三节 淋巴瘤的靶向治疗·····	259
第四章 胃癌·····	275
第一节 胃癌的分子生物学·····	275
第二节 胃癌的靶向治疗·····	278
第三节 胃肠道间质瘤(GIST)的靶向治疗·····	283
第四节 结语·····	286
第五章 大肠癌·····	289
第一节 大肠癌的发病机制·····	289
第二节 大肠癌的分子靶向治疗进展·····	291
第六章 原发性肝癌·····	299
第一节 原发性肝癌的分子生物学·····	299
第二节 肝癌靶点的研究和靶向治疗现状·····	314
第七章 肾细胞癌·····	319
第一节 肾细胞癌的分子生物学和遗传学特征·····	319
第二节 肾细胞癌的分子靶点的研究现状·····	325
第三节 肾细胞癌分子靶向治疗·····	329
第八章 前列腺癌·····	343
第一节 前列腺癌的分子生物学·····	343
第二节 前列腺癌分子靶向治疗及临床研究·····	347

第一篇 概 论

第一章 肿瘤分子靶向治疗的发展简史

20 世纪 40 年代,随着抗叶酸剂和氮芥类药物的应用,开始了肿瘤化疗的新时代。60 多年来肿瘤化疗经历了联合化疗和综合治疗的发展阶段,从姑息治疗发展为根治性治疗,与外科治疗、放射治疗一起成为现代肿瘤治疗的三大主要治疗手段。在临床上,很多恶性肿瘤使用细胞毒类化疗药物治疗有效,但患者同时却要遭受很多痛苦。由于化疗对肿瘤细胞的杀伤缺乏特异性,同时对正常细胞产生毒性损伤,导致严重的药物副作用的发生和有限的疗效;另一方面化疗的有效率较低且多疗程使用导致耐药性的出现。另外,细胞毒性化疗药物对生存期较长的肿瘤患者还可引起一系列长期毒性反应,如脱发、心脏毒性、关节毒性及记忆损坏等。多年来,科研人员和肿瘤专业医师一直致力于寻求对肿瘤具有特异性治疗作用的药物和方法。

随着生物技术在医学领域的快速发展和从细胞分子水平对肿瘤发病机制认识的不断深入,肿瘤生物治疗已进入了一个全新的时代。肿瘤的治疗正在从前基因组的细胞毒药物治疗时代过渡到后基因组的靶向治疗新时代。所谓“靶向治疗”,就是药物有针对性地瞄准预期的靶位,而不伤及其他正常细胞、组织或器官。肿瘤靶向治疗分为三种,第一种是针对某个器官,例如某种药物只对某个器官的肿瘤有效,这个叫器官靶向;第二种叫细胞靶向,指的是只针对某种类别的肿瘤细胞,药物进入体内后可选择性地与这类细胞特异性地结合,从而引起细胞凋亡;第三种是分子靶向,指的是针对肿瘤细胞里面的某一个蛋白家族的某部分分子,或者是一个核苷酸的片段,或者一个基因产物进行治疗。

传统化疗主要是针对生长快速的肿瘤组织细胞。可是除了肿瘤细胞外,正常人体内的某些正常细胞生长繁殖也较快,比如①造血细胞,由于自我更新活跃,也成为化疗药物攻击的对象,所以化疗后会出现白细胞降低、血小板下降、贫血等。②毛囊细胞、黏膜的细胞更新也很快,所以化疗后出现的脱发、恶心、呕吐等反应就是毛囊细胞、黏膜细胞受化疗药物的攻击引起的。③肝脏细胞,被称为体液化工厂,要代谢很多药物,因此化疗后也会造成严重的肝功能损害。④生殖细胞,像精子、卵子这些细胞也会受到化疗药物的攻击。因此,化疗药物在针对体内肿瘤细胞的同时,不可避免的会对体内生长

旺盛的正常细胞造成不同程度的损害。随着机体免疫力的受损,肿瘤细胞势必“活跃”,所以,化疗的盲目性不利于肿瘤的长期治疗,不是真正意义上的靶向治疗。同样,如所谓的靶向化疗、靶向放疗、靶向手术、氩氦靶向及射频靶向等治疗一样,不可避免也存在对正常组织有较大损伤或治疗不彻底性等问题。

细胞靶向治疗又称为“导弹治疗”,它主要利用肿瘤细胞与正常细胞在生物学特性上的不同,具有高选择性,能稳、准、狠地攻击肿瘤细胞。rAAV-BA46/HER-2-DC/CTL 治疗乳腺癌就是一个很好的细胞靶向治疗的例子。BA46 几乎在所有的乳腺癌体细胞上表达,而且表达在细胞膜上,而在乳腺以外的正常组织内不表达或少量表达,以 BA46 抗原肽免疫转基因鼠,可在转基因鼠身上诱导出特异的细胞免疫,它是乳腺癌 DC 治疗非常理想的肿瘤抗原。腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 以其无致病性及能与特异位点整合等优点而成为目前人类基因治疗研究中最理想的病毒载体之一。构建重组的 rAAV-BA46 表达载体,制备高滴度的 rAAV-BA46 病毒,成为以 BA46 为靶抗原,基因转导 DC 治疗乳腺癌的有效的方法。其他类似的治疗还有:治疗前列腺癌的 rAAV-PSMA-DC/CTL,治疗多种肿瘤的 TIL、A-LAK 等。这些细胞靶向治疗均能非常准确、高效地杀灭肿瘤细胞。

21 世纪,提出了一种新的概念,即肿瘤分子靶向治疗 (Molecular targeted therapy),引发了抗癌治疗理念的变革。肿瘤分子靶向治疗是利用具有一定特异性的载体,将药物或其他杀伤肿瘤细胞的活性物质选择性地运送到肿瘤部位,把治疗作用或药物效应尽量限定在特定的肿瘤靶细胞、组织或器官内,而不影响正常细胞、组织或器官的功能,从而提高疗效、减少毒副作用的一种方法。这种针对癌症的特异性分子变化给予的有力打击,将会大大改善治疗效果。

分子靶向是靶向治疗中特异性的最高层次,它是针对可能导致细胞癌变的环节,如细胞信号传导通路、原癌基因和抑癌基因、细胞因子及受体、抗肿瘤血管形成、自杀基因等,从分子水平来逆转这种恶性生物学行为,从而抑制肿瘤细胞生长,甚至使其完全消退的一种全新的生物治疗模式。它是针对肿瘤细胞里面的某一个蛋白质的分子,或一个核苷酸的片段,或一个基因产物进行治疗。针对肿瘤细胞与正常细胞之间的差异,只攻击肿瘤细胞,对正常细胞影响非常小。与传统细胞毒化疗不同的是,肿瘤分子靶向治疗具有突出的特异性抗癌作用,而药物毒性明显减少。

随着基因组时代的到来,在控制肿瘤细胞生长、分化的分子途径和机制方面科研人员已取得了众多的激动人心的新发现。从而为肿瘤诊断和治疗提供了有价值的新方法,并使我们对肿瘤细胞分子生物学特征的认识实现了一次飞跃。分子靶向治疗在临床治疗中地位的确立,源于 20 世纪 80 年代,得益于对肿瘤认识的加深与技术的重大进展,主要是:①对机体免疫系统和肿瘤细胞生物学与分子生物学了解的深入;②DNA 重组技术的进展;③杂交瘤技术的广泛应用;④体外大容量细胞培养技术;⑤计算机控制的生产工艺和纯化等。特别是 2000 年人类基因组计划的突破,成为分子水平上理解机体器官以及分析与操纵分子 DNA 的又一个新里程碑,与之相发展并衍生一系列现代生物技术前沿:基因组学技术、蛋白质组学技术、生物信息学技术和生物芯片技术。除此之外,计算机虚拟筛选、组合化学、高通量筛选都加速了分子靶向治疗的新药研究进程。

1997 年 11 月美国 FDA 批准利妥昔单抗用于治疗某些非霍奇金淋巴瘤 (non-hodgkin's lymphoma, NHL), 真正揭开了肿瘤分子靶向治疗的新篇章。自 1997 年来, 美国 FDA 批准用于临床的肿瘤分子靶向制剂已有十数种, 并取得了极好的社会与经济效益 (表 1-1-1)。

表 1-1-1 已获准用于临床治疗肿瘤的部分靶向药物

药品名称	作用机制	适应证	毒 性
曲妥珠单抗 (赫赛汀)	重组 DNA 的人源性单克隆抗体	HER-2 表达阳性的转移性乳腺癌	心脏毒性
伊马替尼 (格列卫)	Bcr-Abl 和 c-kit 小分子酪氨酸激酶抑制剂	慢性粒细胞白血病和胃肠道间质肿瘤	恶心、呕吐、肌痛和水肿
吉非替尼 (易瑞沙)	EGFR 小分子酪氨酸抑制剂	非小细胞肺癌三线治疗	恶心、呕吐、皮疹和肺损害
Cetuximab (Rebitux)	EGFR 嵌合型单克隆抗体	EGFR 阳性、伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌	痤疮样皮疹、毛囊炎和过敏反应
贝伐单抗 (阿瓦斯汀)	VEGF 人源性单克隆抗体	转移性结肠癌的三线治疗	高血压、肠道出血 (很少)
硼替佐米 (万珂)	小分子蛋白酶体抑制剂	两个以上方案治疗后复发的多发性骨髓瘤	胃肠综合征、疲劳、血小板减少和感觉神经病变
Rituximan (美罗华)	CD20 (表达于成熟 B 细胞) 嵌合型单克隆抗体	难治性、低分化的滤泡性 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤	注射相关综合征: 发热、寒战、恶心和荨麻疹

EGFR: 表皮生长因子受体

关于细胞生长调节和生物化学的改变导致恶变的新理念, 为探寻新的肿瘤靶向治疗药物提供了许多机会。即使肿瘤学专家无法治愈某些肿瘤, 他们仍希望通过新的靶向治疗将恶性肿瘤转变为可控制的、慢性疾病。传统化疗最使人不解的是为什么一种治疗对有些患者有效, 而对另一些患者则无效, 甚至有害。肿瘤研究专家们在致力于以基因标志物和分子图谱 (molecular profiling) 来预期某例患者是否将会对某一治疗产生反应。这将最终实现根据患者的特有的基因实行个体化治疗方案。例如美国已有专家发现对有某种基因突变的肺癌患者, 应用 Irressa 治疗会有效, 而没有此基因相应突变的患者则无效。这一发现解释了为什么作用于内皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的药物, 只对 10% 的具有异常 EGFR 的患者有效。这一发现将帮助医生决定哪些患者可以使用 Irressa 进行治疗。进而严格病例选择, 优化患者的治疗结果。

研究证实, 恶性肿瘤拥有 100 多个类型和亚型, 肿瘤的发生本身又是一个多步骤的过程, 包括了一系列的癌前病变。肿瘤进展过程中复杂的信号途径、肿瘤生长的多阶段、肿瘤的微环境、肿瘤细胞的侵袭和转移的形成等, 为肿瘤的治疗提供了为

数众多的靶点。事实上，肿瘤分子治疗领域已有了很大的发展，但肿瘤患者和临床医师仍期盼其有进一步的发展。近几年中，曲妥珠单抗（赫赛汀）、伊马替尼（格列卫）和吉非替尼（易瑞沙）等相继投入临床，展示了创造性的分子治疗在恶性肿瘤治疗中的巨大潜力。Seynaeve 和 Verweij 在其新近的文献综述中提出了这样的论题：靶向治疗进入黄金时代了吗？我们的回答是“是”，同时我们也热切期盼着肿瘤分子靶向治疗的光辉未来。

（孙淑娟 李 岩）

第二章

肿瘤分子靶向治疗的分子生物学基础

随着分子生物学理论与方法的研究进展, 生物医学进入了分子时代, 也将病理学带入了分子病理学时代, 对疾病的病因、发生、发展、发病机制及形态变化的研究与认识, 从传统形态学概念深入至分子或基因水平, 其中以癌基因、抑癌基因及其他相关基因研究为代表的肿瘤分子病理研究是最为热点的领域, 分子诊断成为肿瘤病理研究的最主要的内容和手段, 近十多年来, 分子诊断已由实验室逐步进入应用阶段, 分子诊断的特点是灵敏度高、特异性强、适用范围广, 取材一般不受组织或时相限制, 具有广泛的应用前景, 在肿瘤分子病理研究中有重要价值。

新技术的发展, 如电子显微镜、免疫学及分子生物学技术, 使肿瘤研究从细胞水平, 进入到亚细胞水平、分子水平。一方面病因学研究不断深入, 另一方面它使肿瘤学研究逐步进入分子肿瘤学 (molecular oncology) 的时代。1969 年美国科学家 Robert Huebner 与 George Todaro 在美国科学院院刊上发表了癌基因 (oncogen) 假说, 认为人体基因上带有内在性病毒基因, 当其活化时具有转化细胞的能力。但在当时无法证明这一假说。1973 年基因重组技术成功。1975 年加州大学的 Michael Bishop 与 Harold Varmus 从 RSV 中分离了第一个病毒癌基因 Src, 并在人和动物的正常细胞中也鉴定了 Src 基因的存在, 且称之为原癌基因 (Proto-oncogene)。这一发现引发了一场搜索癌基因的运动, 主要采用细胞转染技术与反转录酶。1981 年哥伦比亚大学的 Michael Wigler、哈佛大学的 Rober Weinberg 和美国国立癌症研究所的 Mariano Barbacid 同时从人膀胱癌培养细胞株 T24 中分离到了 Ras 癌基因。至今已陆续分离到了百余种癌基因, 且研究了它们的编码蛋白的功能, 大多数是参与细胞内信号转导途径, 或本身就是具有激酶或转录因子活性, 它们在基因水平上的突变导致其功能的异常活化, 从而促使细胞的持续生长和增殖, 最终使细胞发生转化。

癌基因的发现及其功能的逐步阐明, 是肿瘤研究史上的又一个重要里程碑, 但尚难解释某些肿瘤的遗传倾向、肿瘤细胞与正常细胞融合后表现为正常表型、肿瘤细胞中常出现某些特定染色体片段的缺失等。美国费城 Fox chase 癌症研究所的 Alfred Knudson 在对有或无遗传性的视网膜母细胞瘤患者进行研究后, 提出了“二次打击”假说 (two hit hypothesis)。研究发现有遗传性的患者在出生时, 就从其父母获得了一个变异的致病基因。在后天成长过程中另一个等位基因再发生突变, 这样二次“打击”导致了肿瘤的发生。而非遗传性病例二次变异都在出生后逐渐发生, 因而发病较晚。他认为还存在着“抑癌基因 (anti-oncogene)”。终于在 1986 年由美国麻省总医院的 Thaddeus Dryia 与哈佛大学的 Robert Weinberg 克隆了第一个抑癌基因 Rb 基因 (retinoblastoma gene), 并由

WH Lee 完成了全序列测定。1983 年 Arnold Levine 克隆了 p53 基因，1989 年霍普金斯大学的 Bert Vogelstein 正式确定它为抑癌基因。它是目前迄今为止与人类恶性肿瘤相关性最高的抑癌基因，而且在 DNA 修复、细胞分化、细胞周期、细胞凋亡的调控中起着十分重要的作用，并被美国国立癌症研究所的 Frederick Li 与 Joseph Fraumeni 等证实为一种遗传性多发性肿瘤 Li-Fraumeni 综合征的致病基因。1991 年 Vogelstein 的实验室又成功地克隆了家族性大肠多发息肉的致病基因——APC。乳腺癌的第一个易感基因 BRCA1 也在 1990 年被美国加州大学的 King 等通过对 25 个乳腺癌高发家系进行连锁分析，完成了在人类染色体上的定位，并于 1994 年被克隆。至今已有 20 余种抑癌基因被鉴定或克隆。它们的功能亦体现在参与细胞的信号转导，在正常情况下，抑癌基因对 DNA 的复制、细胞的生长或增殖起着监控作用，其突变是引起细胞生长失控的重要原因。在这些分子水平变化的基础上，提出了癌变的多步骤、多因素综合作用的概念。Vogelstein 实验室对大量结肠癌标本癌基因与抑癌基因的研究发现，从正常结肠上皮发展到结肠癌经历了上皮增生、腺瘤、原位癌、浸润癌的多阶段过程是以 APC、Ras、DCC、p53 等基因的突变为基础的（图 1-2-1）。这一概念可能具有普遍意义，说明恶性肿瘤是一类多基因疾病。

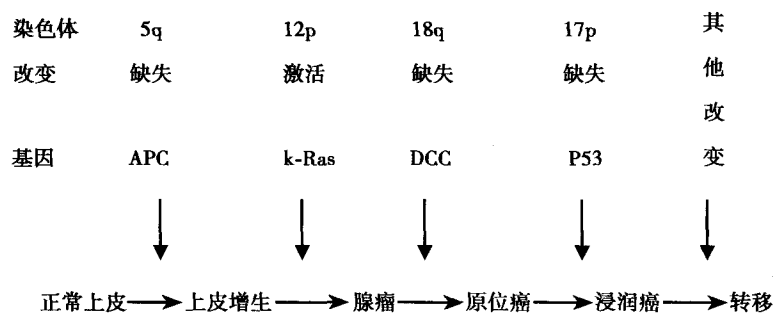


图 1-2-1 结肠上皮癌变与其基因的改变

随着人类基因组计划迅速而顺利地进行，人们在了解人类基因组全序列的基础上，对肿瘤基因的突变将得出明确的结果，从 1997 年开始，美国一直在国立癌症研究所执行“肿瘤基因索引计划”(tumor gene index program, TGIP)，企图对肿瘤发生发展中有关的基因编成全集。届时人类距离彻底阐明肿瘤发生发展的机制将为时不远了。

在对肿瘤的病因和发病机制研究不断深入的同时，肿瘤的诊断与治疗亦在相邻学科不断发展的基础上发生着相应的变化。肿瘤的诊断目前主要依赖于临床诊断、仪器诊断、实验室诊断及病理学诊断。近几十年来仪器诊断技术（如 CT、MRI、PET）和实验室检测指标与方法（如免疫组化、ELISA、PCR）亦不断发展，为早期发现肿瘤提供了重要的手段。细胞病理学的诊断，目前在肿瘤的临床诊断与处理上仍起着指导的作用。分子病理学的发展将带来肿瘤的分子诊断，无疑将给肿瘤带来新的指导。在治疗方面，目前仍以手术、放疗与化疗为主，但免疫治疗、中医治疗、基因治疗仍有深入研究的价值。特别是随着分子肿瘤学的发展，人们对非细胞毒性靶向药物的治疗寄予很大的希望。

第一节 生长因子与肿瘤

生长因子是一类对细胞生长（包括细胞长大和增殖）有高效调节作用的多肽物质，是导致细胞生长的信息分子，一般通过与细胞膜上特异受体结合而产生生物效应。生长因子主要存在于血小板、血浆或其他组织液中，常通过旁分泌或自分泌方式起作用，仅少数如血小板源生长因子（platelet derived growth factor, PDGF）以内分泌方式起作用，许多生长因子除了有调节细胞生长的作用外，还具有调节细胞分化及一些与细胞生长无关的其他功能。一种生长因子可作用于多个靶细胞，具有多种功能。一种生长因子受体可以与不同生长因子结合，如 FGF 受体可结合 FGF、PDGF、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）。一个细胞上亦有多种生长因子受体存在。生长因子与机体生长发育、分化、免疫、肿瘤等均有密切关系，因此，生长因子具有重要的生理与病理意义。Cohen S 和 Levi-Montalcini 因在生长因子研究中的贡献，1986 年获诺贝尔医学生理学奖。

一、生长因子的种类

近年来采用编码生长因子的 DNA 探针，检测到相关家族的生长因子有 50 多种，常见生长因子有以下几种：

1. 表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）由颌下腺合成，也见于唾液腺、十二指肠腺及胰腺分泌。它能促进多种上皮细胞、间质细胞的生长及增强肌醇磷脂代谢，促进垂体分泌生长激素及促黄体生成素，同时诱导胶原合成及纤维连接素合成。某些肿瘤细胞也能分泌 EGF。

2. 转化生长因子- α （transforming growth factor- α , TGF- α ）由各种转化细胞及胚胎细胞分泌，结构功能与 EGF 高度相似，可与 EGF 受体结合。肿瘤组织中高度表达 TGF- α ，可促进肿瘤细胞自身生长及肿瘤组织中血管形成。

3. 转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）几乎体内所有细胞均能产生 TGF- β 及具有 TGF- β 受体，是正常细胞的一类生理介质，它具有促进细胞生长及抑制细胞生长的双重性，刺激成纤维细胞、成骨细胞和软骨细胞生长，从而增进骨骼与结缔组织的生长发育；抑制大多数上皮细胞的生长分化作用。

4. 血小板源生长因子（plate derived growth factor, PDGF）在体内由巨核细胞合成，贮存在血小板 α 颗粒中，当血管内皮细胞损伤时，激活血小板释放 PDGF。主要作用于平滑肌细胞、成纤维细胞、神经胶质细胞和上皮细胞等，对个体发育、细胞分化有调节作用。在创伤愈合中作用更为突出。

5. 成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）脑、视网膜、垂体、肾和胎盘等组织的细胞均能合成并分泌 FGF，它有二种形式：酸性成纤维细胞生长因子（acidity FGF）和碱性成纤维细胞生长因子（basic FGF），促进成纤维细胞增殖及体内促进血管形成，诱导胚胎发育，促进垂体释放催乳素、促甲状腺素。

6. 胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor, IGF）主要由肝脏合成，肾和肌

肉也能合成,与胰岛素的结构功能相似,能增加脂肪合成、葡萄糖氧化及肌肉对糖与氨基酸的摄取,同时也能提高肝细胞清除氧自由基的能力,促进细胞生长,参与细胞分化的调节。

7. 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 由神经元支配的靶细胞合成并分泌,作用于神经元,诱导突起的生长,亦可作用于成纤维细胞,还可能与精子成熟、存活和活动有关。

8. 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 由血小板、白细胞、脑、胎盘、肾、胰、胸腺、十二指肠,唾液腺及肝非实质细胞等分泌,肝脏可源源不断地通过门脉循环获得 HGF,促进肝细胞生长。

9. 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 由肾脏合成,能启动前红细胞增殖、分化及生存。

10. 白介素 (interleukin, IL) 白介素有多种,由不同免疫细胞产生,可作用于其他白细胞,如 IL-3 可参与造血。

11. 集落刺激因子 (colony stimulation factor, CSF) 由粒细胞、巨噬细胞分泌,介导白细胞生长和分化作用。

12. 抑素 (chalone) 负性生长因子,可抑制细胞生长。

二、生长因子引起细胞生长增殖的机制

生长因子引发细胞生长增殖的作用机制十分复杂,涉及到细胞内信号转导的多个途径:

1. 通过生长因子与细胞膜受体特异性结合传递生长信息 生长因子与细胞膜受体特异结合,形成生长因子-受体复合物,它可通过内化 (internalization) 作用进入细胞内成为受体小体 (receptorsome),而后转运到细胞核,直接参与核内反应及基因转录。

2. 通过 PTK 传递生长信息 某些生长因子受体 (EGF、FGF、PDGF、IGF-I、CSF-I 等) 均有 PTK 活性。当生长因子与膜受体结合后,细胞膜受体 PTK 活性激活,既可使受体自身磷酸化,也可使细胞内其他蛋白质磷酸化 (如含 SH2 或 SH3 结构域的 PLC γ 、GAP、MAPK、PI3K、GRB2、SOS、Raf 蛋白、STAT、S6 激酶等),这对细胞内生长信号转导起重要作用,其中重要信号转导途径是 Ras-MAPK 途径及 JAK-STAT 途径。

3. 通过 G 蛋白传递生长信息 某些生长因子与受体结合后,可以活化细胞膜内 Gs 蛋白,激活腺苷酸环化酶 (AC) 提高细胞内 cAMP 水平,从而活化 PKA,使蛋白质丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化,参与细胞内信号转导,常见于 cAMP-PKA 途径。

4. 通过肌醇磷脂代谢传递生长信息 某些生长因子与膜受体结合后可活化细胞膜内侧 Gq 蛋白,激活 PLC;也可通过活化受体酪氨酸蛋白激酶,使受体自身磷酸化,可使含 SH2 的 PLC γ 磷酸化而被激活,PLC 可分解 PIP₂ 产生 IP₃ 和 DAG,分别启动 IP₃/Ca²⁺ 和 DAG/PKC 通路,两者协同作用产生细胞生长效应。

5. 通过 NF- κ B 传递生长信息 当生长因子与受体结合,受体构象发生改变,通过依赖 I κ B 丝氨酸磷酸化泛素化及 Ras-MAPK、PTK/PLC-PKC、PKA 等,使 NF- κ B 与 I κ B

分离, NF- κ B 发生核易位, 进入核内启动有关生长的基因转录。

6. 通过细胞内受体传递生长信息 生长因子与胞内相应受体结合形成生长因子受体复合物, 进入核内, 作用于细胞生长有关基因 (包括癌基因、抑癌基因、细胞周期基因等), 基团转录表达增加, 而产生细胞生长效应。现已发现核内有 EGF、FGF 的受体及生长因子在核内聚集。

生长因子通过以上多个途径把细胞生长增殖信息传到核内, 使相关基因转录加强, 从而产生细胞生长增殖效应。因此生长因子直接或间接参与了细胞生长的生理、病理过程, 在组织再生、创伤愈合、炎症反应、肿瘤、心血管疾病及肾小球肾炎等过程中起着重要作用。最近发现许多生长因子和细胞因子在细胞生长和生存方面, 有双重效应。如 EGF 在许多细胞中激活 MAPK 通路, 因而这些细胞在 EGF 作用下生长存活; 而对 A431 或 MDA-MB-468 细胞能够通过活化 STAT 通路和 CDK 与 caspase 的表达, 条件性激活负性信号通路, 抑制细胞生长和加速凋亡。TNF- α 通过激活蛋白酶级联反应诱导细胞凋亡, 但通过活化 NF- κ R 可抑制细胞凋亡。IL-6 刺激肝细胞分化和防止凋亡, 但可抑制分化的 B 细胞生长并诱发其发生凋亡。

许多生长因子、生长因子受体、信号转导蛋白、细胞周期蛋白及转录因子等, 它们都是原癌基因编码的产物, 它们促进机体不同发育阶段的细胞生长增殖, 但当原癌基因发生突变或激活, 生成或过量表达癌基因产物, 将导致细胞生长增殖失控, 引起肿瘤。

第二节 细胞信号转导障碍与肿瘤

细胞信号转导障碍是 20 世纪 90 年代在细胞生物学和分子生物学领域探讨肿瘤发生机制的重要内容之一。细胞正常生长分化是由两类基因来调控, 一类是促进细胞生长并阻止其发生终末分化, 已知多数原癌基因起这一作用; 另一类是抑制细胞生长, 促进分化、成熟、衰老, 最后凋亡, 抑癌基因则在这一方面发挥作用。这两类基因在细胞内产生的效应是相互拮抗, 维持平衡, 对正常细胞生长和衰老进行精确调控。肿瘤属于体细胞突变所致的基因病, 细胞癌变过程中往往有多种癌基因的突变, 而这些突变癌基因编码产物大都属细胞信号转导系统的组成成分。它们能从多个途径介入或者干扰细胞内与生长分化有关的信号转导过程, 使细胞增殖失控, 而细胞增殖失控正是肿瘤细胞最明显的特征之一。

癌基因可以通过以下多条信号转导途径引起细胞生长增殖而发生肿瘤。

1. 某些癌基因能编码生长因子样活性物质 如 sis 癌基因编码的产物 p28^{sis} 与 PDGF-B 链同源, int-2 癌基因编码的产物 p27^{int} 与 FGF 同源等。当以上癌基因激活或过度表达时, 编码的产物增加使相关生长因子增加, 它们可与细胞膜生长因子受体结合, 不断刺激细胞生长增殖。

2. 某些癌基因能编码生长因子受体 如 erb-B 癌基因编码产物 p185^{erb}-B 与表皮生长因子 (EGF) 受体同源, fms 癌基因编码的产物与 M-CSF 或 CSF-1 受体同源, Kit 癌基因可编码 PDGF 受体, neu 癌基因可编码 EGF 样受体, ros 癌基因可编码胰岛素受体, trk 癌基因可编码 NGF 受体, met 癌基因可编码 HGF 受体等。当这些癌基因激活或过度

3. 某些癌基因能编码具有酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的蛋白如, *src*, *abl*, *fes/fps*, *fgr* 等癌基因可编码酪氨酸蛋白激酶, *raf*, *pim*, *mil*, *mos* 等癌基因可编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 当这些癌基因激活或过度表达时, 它们能催化底物蛋白磷酸化反应, 以此传递促增殖信号, 多见于 Ras-MAPK 途径及 JAK-STAT 途径。此外如 *crk* 癌基因编码含 SH2、SH3 结构的接头蛋白, 能在增殖信号转导中起接合器作用。

5. 某些癌基因能编码核转录因子或转录调节蛋白 如 *myc* 癌基因编码产物 *Myc* 蛋白高表达时, 进入核内能与 DNA 上相应位点结合, 激活与生长增殖有关基因的转录, 抑制与分化有关基因的表达, 引起细胞癌变。*fos*、*jun* 癌基因编码产物 *Fos*、*Jun* 蛋白高表达可通过亮氨酸拉链, 形成大量异二聚体和同二聚体与 DNA 上相关位点 (AP-1) 结合, 促进 DNA 的转录, 产生增殖效应。*Fos*、*Jun* 蛋白具有信息分子的特征, 它们跨越核膜, 将信号传入核内, 又称核内第三信使。*rel* 癌基因可编码 *Rel A*、*Rel B*、*c-Rel* 蛋白, 它们属于 NF- κ B 家族, 此外, *myb*、*ski* 等癌基因也能编码核内转录因子或转录调节蛋白, 促进有关增殖基因表达, 细胞增殖加速。

总之,癌基因产物导致细胞增殖与多途径、多方式细胞信号转导障碍有关,同时还包括抑癌基因产物作用减弱及细胞凋亡减弱等,才会使正常细胞发生癌变,从而为肿瘤防治指出新方向。