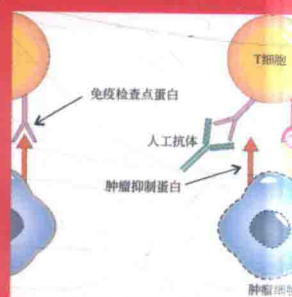
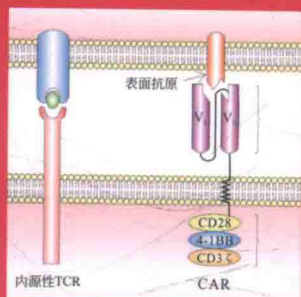
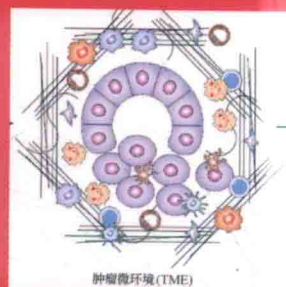
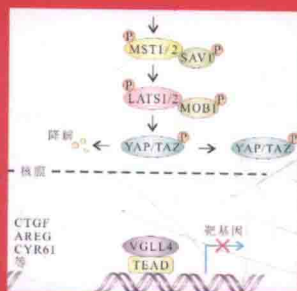
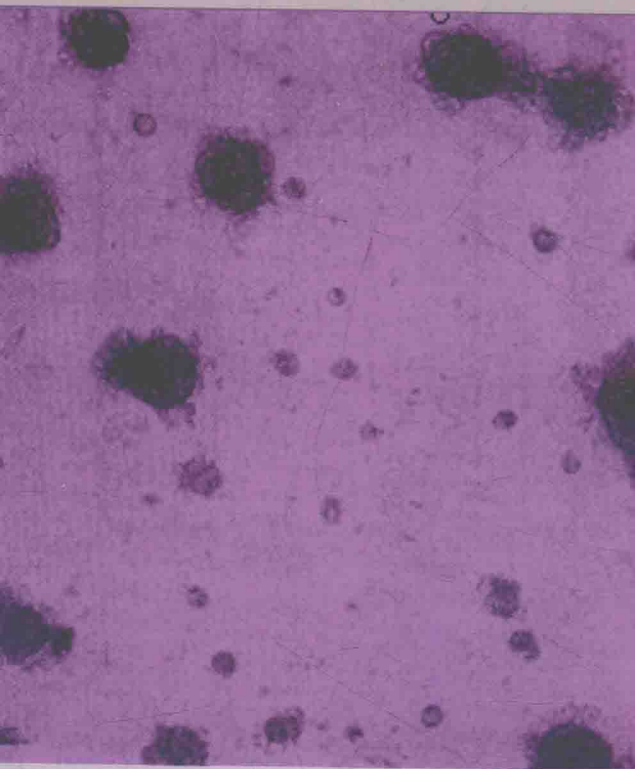


肿瘤的细胞和分子生物学

G α γ β 郑杰 / 著



肿瘤的细胞和分子生物学

The Cellular and Molecular Biology of Cancer

郑杰著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书系统地介绍了肿瘤的一般生物学特点,同时介绍近年出现的一些新的概念和研究方向。主要内容包括肿瘤的病因学、发病学、肿瘤防治及相关知识等。编写思路是先介绍正常细胞活动的机制,然后介绍肿瘤细胞的结构性改变,以及由此产生的功能改变。

本书可作为医学院校研究生和本科生的教材或参考书。全书内容涉及生命科学的不同领域,较好地反映了当今国际上该领域的前沿水平,因此,对从事生物学、医学研究的人员和临床医务工作者来讲,也是一本有用的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤的细胞和分子生物学/郑杰著.——北京:科学出版社,2017.3

ISBN 978-7-03-052384-6

I. 肿… II. 郑… III. ①肿瘤学-细胞生物学 ②肿瘤学-分子生物学 IV. R730.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第054702号

责任编辑:戚东桂 殷梦雯/责任校对:张凤琴

责任印制:赵博/封面设计:陈敬

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>

北京利丰雅高长城印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2017年3月第一次印刷 印张:30 3/4

字数:724 000

定价:188.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

生物学是研究生命现象的一门科学。细胞和分子生物学是当今自然科学非常活跃的研究领域，知识更新速度很快，新概念、新方法和新内容层出不穷。例如 Hippo-YAP 信号途径和长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是新出现的研究领域。Hippo-YAP 信号途径是机体重要的生长抑制信号通路，具有肿瘤抑制基因功能，近年来对它的研究不少。lncRNA 是人体最大的一类非编码 RNA，具有广泛的生物学功能，近年来的研究显示 lncRNA 广泛介入肿瘤的发生、发展及预后，对其研究有助于肿瘤诊疗和预后判断。另外还有许多近年来受到广泛关注的研究领域，如肿瘤微环境 (tumor micro-environment)、以免疫检查点 (immune checkpoint) 抑制剂为基础的治疗及嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法等，这些内容也都在本书中作了介绍。

全书比较系统地介绍了人类肿瘤的一般生物学特点，同时介绍近年出现的一些新的概念和研究方向。主要内容包括肿瘤的病因学、发病学、肿瘤防治及相关知识等。编写思路是先介绍正常细胞活动的机制，然后介绍肿瘤细胞的结构改变，以及由此产生的功能改变。

本书内容新颖，语言简练，采用了大量图表展示，让一些难懂的内容变得通俗易懂，读者通过本书的阅读能对肿瘤生物学的基本概念和研究现状有一大致了解。全书共二十章，编排合理，除了第七章 (沈传陆，郑杰) 和第十三章 (郑杰，洪泽辉) 外，其他章节均由郑杰撰写。本书适于作为综合性大学生命科学专业、医学院校各专业本科生和研究生的教材或参考书。本书内容涉及生命科学的不同领域，较好地反映了当今国际上该领域的前沿水平，因此，对从事生物学、医学研究的人员和临床医务工作者来讲，也是一本有用的参考书。

由于本书涉及面较广，书中不足之处在所难免，敬请读者予以指正。

最后，我要感谢高鹏博士出色的绘图工作及其他多方面给予的协助，郑苏婷博士技术上的支持，汪洪涛博士在绘图及其他方面的协助。

郑 杰 医学科学博士

东南大学医学院 教授

2017年2月

缩 略 词

- 0 ~ 9
2-HG (2-hydroxyglutarate)
4EBP1 (4E binding protein 1)
4-HPR (N-4-hydroxyphenyl retinoid)
5-AZAC (5-aza-2'-deoxycytidine)
5-BrdU (5-bromodeoxyuridine)
5-FU (5-fluorouracil)
5-LOX (5-lipoxygenase)
7TM receptor (7- α helices transmembrane segment receptor)
8-oxoG (8-oxoguanine)
15-PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)
27-HC (27-hydroxycholesterol)
- aa (amino acid)
ABC (ATP-binding cassette)
ABL (Abelson leukemia virus oncoprotein)
ACC (acetyl-CoA carboxylase)
ACLY (ATP citrate lyase)
ADAM (a disintegrin and metalloproteinase)
ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADI (arginine deiminase)
AFB1 (aflatoxin B1)
AFP (alpha-fetoprotein)
AHR (aryl hydrocarbon receptor)
AIs (aromatase inhibitors)
AID (activation-induced cytidine deaminase)
AIF (apoptosis inducing factor)
AIG (anchorage-independent growth)
AIPC (androgen independent prostate cancer)
ALDH (aldehyde dehydrogenase)
ALL (acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia)
ALT (alternative lengthening of telomere)
AML (acute myeloid leukemia)
AMPK (AMP-activated protein kinase)
ANG (angiopoietin)
AOM (azoxymethane)
AP (apurinic/aprimidinic)
AP-1 (activator protein 1)
Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1)
APBs (ALT-associated PML bodies)
APC (adenomatous polyposis coli, antigen presenting cell)
APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome)
APL (acute promyelocytic leukemia)
AR (androgen receptor)
ARE (androgen response element)
ARF (alternative reading frame)
ASO (antisense oligonucleotide)
ASS (argininosuccinate synthetase)
AT (ataxia telangiectasia) syndrome
Atg (autophagy-related gene)
ATL (adult T-cell leukemia)
ATM (ataxia-telangiectasia mutated) gene
ATR (ATM-related) kinase
ATRA (all-trans-retinoic acid)
- BAFF (B cell-activating factor)
BAX (Bcl-2 associated X)
BCL-2 (B cell lymphoma-2)
BCR (breakpoint cluster region)
BER (base excision repair)
BFB (breakage-fusion-bridge)
BH (Bcl-2 homologous domain)
bHLH (basic helix-loop-helix) transcription factor
BIR (baculovirus IAP repeat)
BITC (benzyl isothiocyanate)
BLM (Bloom's helicase)

- BMP (bone morphogenetic protein)
bp (base pair)
BrdU (bromodeoxyuridine)
BS (Bloom syndrome)
CAFs (carcinoma-associated fibroblasts)
CAK (CDK-activating kinase)
CAMs (cell adhesion molecules)
CAR (chimeric antigen receptor)
CARD (caspase activation and recruitment domain)
CASP8 (caspase 8)
CCK (cholecystokinin)
CD (cluster of differentiation)
Cdc gene (cell-division-cycle gene)
CDK (cyclin dependent kinase)
CDKI (CDK inhibitor)
CE-3, 4-Q (catechol estrogen-3, 4-quinone)
CEA (carcinoembryonic antigen)
CGIs (CpG islands)
CHK (checkpoint kinase)
CIP/KIP (cell cycle inhibitory protein/kinase inhibitory protein)
CIS (chromosome instability syndrome, cytokine inducible SH2-containing protein)
CLL (chronic lymphocytic leukemia)
CMA (chaperone-mediated autophagy)
CML (chronic myeloid leukemia)
CNL (chronic neutrophilic leukemia)
CoA (co-activator)
CoR (co-repressor)
COX-2 (cyclooxygenase 2)
CR (complete response; conserved region; calorie restriction)
CRC (colorectal cancer)
CRE (cAMP response element)
CREB (CRE binding protein)
CRPC (castration resistant prostate cancer)
CSC (cancer stem cell)
CSF1 (colony stimulating factor 1)
CTAR (C terminal activation region)
CTLs (cytotoxic T lymphocytes)
CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)
CUP (metastatic cancer of unknown primary)
CXCL (ligand of chemokine receptor)
CXCR (chemokine receptor)
CYP (cytochrome P450-dependent enzyme)
DAG (diacylglycerol)
DAPK1 (death-associated protein kinase 1)
DBD (DNA binding domain)
DC (dendritic cell)
DCC (deleted in colorectal carcinoma gene)
DeR (decoy receptor)
DD (death domain)
DED (death effector domain)
DFMO (difluoromethylornithine)
DHFR (dihydrofolate reductase)
DHT (5 α -dihydrosterone)
DISC (death-inducing signal complex)
Dll4 (Delta-like ligand 4)
DNA-PK (DNA-dependent protein kinase)
DNA-PKcs (the catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase)
DNMT (DNA methylases)
DNMTi (DNA methylase inhibitor)
DP (dimerization protein), transcription factors
DPC4 (deleted in pancreatic cancer 4) /Smad4
DR (death receptor)
DSBs (DNA double-strand breaks)
DSBR (DNA double-strand breaks repair)
dsRNA (double-stranded RNA)
EBV (Epstein-Barr virus)
EBNA (EB nuclear antigen)
ECM (extracellular matrix)
EGCG (epigallocatechin-3-gallate)
EGF (epidermal growth factor) /EGFR (EGF receptor)
eIF4F (eukaryotic initiation factor 4F)
ELR (glutamic acid-leucine-arginine) motif
EMT (epithelial-mesenchymal transition)
EPC (endothelial progenitor cell)

- EPO (erythropoietin) /EPOR (EPO receptor)
ER (estrogen receptor, endoplasmic reticulum)
ERE (estrogen response element)
ERK (extracellular signal-regulated kinase)
ESC (embryonic stem cell)
ESA (epithelial specific antigen)
EZH2 (enhancer of zeste homolog 2)
- FA (Fanconi anemia)
FADD (fas-associated death domain)
FACs (focal adhesion complex)
FAK (focal adhesion kinase)
FAP (familial adenomatous polyposis)
FASN (fatty acid synthase)
FDA (U. S. Food and Drug Administration)
FGF (fibroblast growth factor) /FGFR (FGF receptor)
FHIT (fragile histidine triad)
FLT (fms-like tyrosine kinase)
FPR (formylpeptide receptor)
FSH (follicle-stimulating hormone)
FTI (farnesyltransferase inhibitor)
- G-6-PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)
GADD45 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 45)
GAP (GTPase activating protein)
G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)
GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)
GCV (Ganciclovir)
GDIs (guanine nucleotide dissociation inhibitors)
GEF (guanine nucleotide exchange factor)
GF (growth factor) /GFR (GF receptor)
GIST (gastrointestinal stromal tumor)
GLUT (glucose transporter)
GOF (gain of function)
GPCR (G protein coupled receptor)
GPR30/GPER (G protein-coupled receptor 30/G protein-coupled estrogen receptor)
GPx (glutathione peroxidase)
- Grb2 (growth factor receptor-binding protein 2)
GRK (GPCR kinase)
GSH (glutathione)
GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β)
GSTs (glutathione-S-transferases)
- HAT (histone acetyl transferase)
HBV (hepatitis B virus)
HCC (hepatocellular carcinoma)
HCV (hepatitis C virus)
HDAC (histone deacetylase) /HDACIs (HDAC inhibitors)
HECT (homologous to E6-AP C terminus)
Hes (hairly/enhancer of split)
HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor)
Hh (Hedgehog)
HHV-8 (human herpesviruses-8) /KSHV (Kaposi sarcoma herpesvirus)
HIF-1 (hypoxia inducible factor-1)
HK (hexokinase)
HKMTs (histone lysine methyltransferases)
HL (Hodgkin lymphoma)
HLA (human leukocyte antigen)
HLH (helix-loop-helix)
HMGA2 (high mobility group A2)
HMGR (hydroxymethylglutaryl CoA reductase)
HMTs (histone methyltransferases)
HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma)
HNSCC (head and neck squamous cell carcinoma)
HP (Helicobacter pylori)
HP1 (heterochromatin protein 1)
HPV (human papilloma virus)
HR (homologous recombination)
HSCs (hematopoietic stem cells)
HSP (heat shock protein)
hTEPI (human telomerase protein 1)
hTERT (human telomerase reverse transcriptase)
HTLV-1 (human T-cell leukemia virus-1)
hTR (human telomere RNA)

- IAP (inhibitor of apoptosis protein)
ICAM (intercellular adhesion molecule)
ICR (imprinting control region)
Id (inhibitor of differentiation)
IDH (isocitrate dehydrogenase)
IFN (interferon)
IGF-1/2 (insulin-like growth factor-1/2)
IGF-2/M6PR (IGF-2/Mannose-6-phosphate receptor)
IGFBPs (IGF-binding proteins)
IGFR (IGF receptor)
I κ B (inhibitor of NF- κ B)
IKK (I κ B kinase)
IL (interleukin)
ILK (integrin linked kinase)
ING (inhibitor of growth)
INK4 (inhibitor of kinase 4)
INK4a/ARF (inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a/alternative reading frame)
IP3 [inositol (1, 4, 5) triphosphate]
ITCs (isothiocyanates)
- JAK (Janus kinase)
JH (Jak homology)
JHDM [jumonji C (JmjC) -domain-containing histone demethylase]
JM (juxtamembrane)
- K (lysine)
Kb (kilobase pair)
kD (kilodalton)
KGF (keratinocyte growth factor)
KIR (killer inhibitory receptor)
KSHV (Kaposi sarcoma herpesvirus) /HHV-8
- LAK (lymphokine-activated killer cell)
LANA (latency-associated nuclear antigen)
LAP (latency-associated peptide)
LATS (large tumor suppressor homolog)
LDH (lactate dehydrogenase)
LEF (lymphoid enhancing factor)
- LINE-1 (long interspersed nucleotide elements-1)
LMP (latent membrane protein)
LMVD (lymphatic microvessel density)
LNA (locked nucleic acid)
lncRNA (long noncoding RNA)
LOH (loss of heterozygosity)
LOI (loss of imprinting)
LPS (lipopolysaccharide)
LSD1 (lysine-specific demethylase 1)
LSCs (leukemia stem cells)
LTA (lipoteichoic acid)
LTB4 (leukotriene B4)
- Mab (monoclonal antibody)
MAGE (melanoma antigen-encoding gene)
MAP (mitogen-activated protein) /MAPK (MAP kinase)
MBDs (methyl CpG binding domain proteins)
MCM (mini chromosome maintenance)
MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)
M-CSF (macrophage-colony stimulating factor)
MDM2 (mouse double minute chromosome 2)
MDR (multidrug resistance)
MDS (myelodysplastic syndrome)
MDSCs (myeloid-derived suppressor cells)
MeCP (methyl CpG binding protein)
MEK (MAPK/Erk kinase)
mER (membrane estrogen receptor)
MET (mesenchymal-epithelial transition)
MGMT (O6-methylguanine DNA methyltransferase)
MH (mad homology region)
MHC (major histocompatibility complex)
miRNA (microRNA)
MIN (microsatellite instability)
MLKL (mixed lineage kinase domain-like)
MLL1 (mixed lineage leukemia 1)
MMP (matrix metalloproteinase)
MMR (mismatch repair)
MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization)
MPTP (mitochondrial permeability transition pore)

- MRN (Mre11/Rad50/Nbs1)
- MTA (metastasis associated gene)
- mTOR (mammalian target of rapamycin)
- MVD (microvessel density)
- MyD88 (myeloid differentiation factor 88)
- NAC (N-acetyl-L-cysteine)
- NAT (N-acetyltransferase)
- N-CoA (nuclear receptor coactivator)
- N-CoR (nuclear receptor corepressor)
- NEC (Notch extracellular domain)
- NEMO (NF- κ B essential modifier) /IKK γ
- NER (nucleotide-excision repair)
- NES (nuclear export signal)
- NF- κ B (nuclear factor κ B)
- NHEJ (non-homologous end joining)
- NHL (non-Hodgkin lymphoma)
- NICD (Notch intracellular domain)
- NIK (NF- κ B-inducing kinase)
- NK (natural killer cell)
- NKG2D (natural killer group 2 member D)
- NKT (natural killer T cell)
- NLS [nuclear localization sequence (signal)]
- NO (nitric oxide)
- NPC (nasopharyngeal carcinoma)
- NQO1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1]
- NRP1/NRP2 (neuropilin1/neuropilin2)
- NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
- NSCLC (non small cell lung carcinoma)
- nt (nucleotide)
- NTM (Notch transmembrane fragment)
- NuRD (nucleosome remodelling and histone deacetylase)
- NURF (nucleosome-remodeling factor)
- ODC (ornithine decarboxylase)
- OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1)
- OIS (oncogene induced senescence)
- OPN (osteopontin)
- ORC (origin recognition complex)
- ORF (open reading frame)
- OTC (ornithine transcarbamoylase)
- OXPHOS (oxidative phosphorylation)
- PA (plasminogen activator)
- PAF (platelet activating factor)
- PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons)
- PAI (plasminogen activator inhibitor)
- PAMPs (pathogen-associated molecular patterns)
- PARs (protease-activated receptors)
- PARP1 [poly (ADP ribose) polymerase 1]
- PCD (programmed cell death)
- PcG (polycomb group)
- PCNA (proliferating cell nuclear antigen)
- PDCD4 (programmed cell death 4)
- PDGF (platelet-derived growth factor) /PDGFR (PDGF receptor)
- PDK (phosphoinositide-dependent kinase)
- PEDF (pigment epithelium derived factor)
- PEST (proline glutamate serine threonine rich sequence)
- PET (positron emission tomography)
- PFK1 (phosphofructokinase 1)
- PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator -1 α)
- PGE2 (prostaglandin E2)
- PGF (placental growth factor)
- PGN (peptidoglycan)
- PH (pleckstrin homology) domain
- PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)
- PIP2 [phosphatidylinositol (4, 5) diphosphate]
- PIP3 [phosphatidylinositol (3, 4, 5) triphosphate]
- PK (pyruvate kinase)
- PKA (protein kinase A)
- PKB (protein kinase B/AKT)
- PKC (protein kinase C)
- PLC (phospholipase C)
- PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate) = TPA
- PML (promyelocytic leukemia)
- POT 1 (protection of telomeres 1)
- PPP (pentose phosphate pathway)
- PR (partial response, progesterone receptor)

- PRAK (p38-regulated/activated protein kinase)
PRC (polycomb repressor complexes)
PSA (prostate-specific antigen)
PTB (phosphotyrosine binding)
PTEN (gene for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)
PTGS (post-transcription gene silence)
PTP (phosphotyrosine phosphatase, permeability transition pore)
PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis)
- R5P (ribose-5-phosphate)
RA (retinoic acid)
RANK (receptor activator of NF- κ B)
RAP1 (repressor activator protein1)
RAR β 2 (retinoic acid receptor β 2)
RASSF1A (Ras association domain family member 1A)
RB (retinoblastoma protein)
RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)
RGD (Arg-Gly-Asp)
Rheb (Ras homolog enriched in brain)
RhoGDI2 (Rho GDP dissociation inhibitor 2)
RING (really interesting new gene)
RIPK (receptor interacting protein kinase)
RISC (RNA-induced silencing complex)
RLF (replication licensing factor)
RNAi (RNA interference)
ROCK (Rho associated coiled coil forming protein kinase)
ROS (reactive oxygen species)
R point (restriction point)
RTK (receptor tyrosine kinase)
- S6K (S6 kinase)
SA- β -Gal (senescence-associated β -Galactosidase)
SAC (spindle assembly checkpoint)
SAHFs (senescence associated heterochromatin foci)
SARMs (selective androgen receptor modulators)
SASP (senescence-associated secretory phenotype)
SCF (stem cell factor, Skp1-Cullin-F-box ligase)
- SCLC (small cell lung carcinoma)
SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase 2)
SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) /CXCL12
SERDs (selective estrogen receptor down regulators)
SERMs (selective estrogen receptor modulators)
SFRP (secreted frizzled-related protein)
SH1 (Src homology domain 1, tyrosine kinase)
SH2 (Src homology domain 2, phosphotyrosine binding)
SH3 (Src homology domain 3, proline rich binding)
SH-PTPs (the SH2-containing phosphotyrosine phosphatases)
SHIP1 (Sh2 domain containing inositol phosphatase-1)
SHMT (serine hydroxymethyl transferase)
siRNAs (short interfering RNAs)
siRNP (small interfering ribonucleoprotein complex)
Skp2 (S-phase kinase-associated protein 2)
Smad (mothers against decapentaplegic)
Smo (Smoothened)
SMRT (silencing mediator for retinoid or thyroid-hormone receptor)
SNP (single nucleotide polymorphism)
SOCS (suppressors of cytokine signaling)
SOD (superoxide dismutase)
Sos (son of sevenless)
SRC1 (steroid receptor coactivator 1)
SREBP (sterol regulatory element binding protein)
SSBs repair (DNA single-strand breaks repair)
STK11 (serine-threonine kinase 11) /LKB1
STAT (signal transducer and activator of transcription)
SULT (sulfotransferase)
SUMO (small ubiquitin-like modifier)
SV40 (Simian virus 40)
- Tc (cytotoxic T cell)
Th (helper T cell)
Tregs (regulatory T cells)
TAA (tumor associated antigen)
TAK1 (TGF- β activated kinase 1)

- TAMs (tumor-associated macrophages)
- tBid (truncated Bid)
- TBPs (telomere binding proteins)
- TCA cycle (tricarboxylic acid cycle)
- TCF (T cell factor)
- TCR (T cell receptor)
- TDG (thymine-DNA glycosylase)
- TDO (tryptophan dioxygenase)
- TERT (telomerase reverse transcriptase)
- TGF- α (transforming growth factor- α)
- TGF- β (transforming growth factor- β) /TGF- β R
(TGF- β receptor)
- TF (transcription factor)
- THBS1 (thrombospondin 1)
- Tiam-1 gene (T-lymphoma invasion and metastasis gene)
- TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator)
- TIN2 (TRF1-interacting nuclear protein 2)
- TIL (tumor infiltrating lymphocyte)
- TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)
- TK (tyrosine kinase) /TKIs (TK inhibitors)
- TLRs (Toll like receptors)
- TLS (translesion DNA synthesis)
- TM (transmembrane)
- TME (tumor microenvironment)
- TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2)
- TNF (tumor necrosis factor) /TNFR (TNF receptor)
- Tollip (Toll interacting protein)
- tPA (tissue-type plasminogen activator)
- TPA (12- O- tetradecanorl phorbol- 13 acetate)
= PMA
- TR (thioredoxin reductase)
- TRADD (TNFR-associated death domain)
- TRAF (TNF receptor associated factor)
- TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)
- TRF (telomerase regulatory factor; telomeric-repeat binding factor; telomeric restriction fragment)
- TS (thymidylate synthase)
- TSA (tumor specific antigen, trichostatin A)
- TSC1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2)
- TSG (tumor suppressor gene)
- TSP-1 (thrombospondin-1)
- TUNEL (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling)
- UGTs (UDP-glucuronosyltransferases)
- uPA (urokinase-type plasminogen activator)
- UPD (uniparental disomy)
- UPP (ubiquitin-proteasome pathway)
- UV (ultraviolet)
- VCAM (vascular cell adhesion molecule)
- VEGF (vascular endothelial growth factor) = VPF
- VEGFR (VEGF receptor)
- VHL (von Hippel-Landau)
- VM (vasculogenic mimicry)
- VE-cadherin (vascular endothelial cadherin)
- WAF1/CIP (wild-type p53- activated fragment 1/
CDK-interacting protein)
- XP (xeroderma pigmentosum)

目 录

第一章 环境致癌因素	1
第一节 化学致癌物是人类肿瘤的主要致癌因素	1
第二节 病毒致癌是人类肿瘤的次要致癌因素	6
第三节 辐射致癌与人类某些肿瘤的发生有关	15
第二章 细胞癌基因对肿瘤发生的影响	19
第一节 癌基因的基本概念	19
第二节 细胞原癌基因的激活方式	22
第三节 癌基因的产物和功能	29
第三章 生长因子及受体与肿瘤	39
第一节 生长因子与肿瘤	39
第二节 生长因子受体与肿瘤	45
第四章 细胞信号及肿瘤细胞信号特点	58
第一节 生长因子信号传导的主要途径	58
第二节 细胞因子受体信号途径	69
第三节 发育信号途径与肿瘤	73
第四节 整合素信号途径与肿瘤	86
第五章 细胞周期调控与肿瘤	90
第一节 细胞周期概述	90
第二节 细胞周期的自身调节	91
第三节 细胞周期运行的调控	99
第四节 细胞周期紊乱与肿瘤	104
第五节 CDK 作为肿瘤治疗的靶点	110
第六章 肿瘤抑制基因对肿瘤的影响	112
第一节 肿瘤抑制基因的概念	112
第二节 抑癌基因失活的方式	114
第三节 抑癌基因的种类和功能	115
第四节 看门基因和看护基因	131
第七章 细胞程序性死亡与肿瘤	134
第一节 凋亡与肿瘤	134
第二节 自噬与肿瘤	146
第三节 坏死在某些情况下也受调控	150
第八章 端粒长度调节与肿瘤	154

第一节 端粒与端粒相关蛋白	154
第二节 端粒酶	158
第三节 端粒长度控制异常与肿瘤	167
第四节 端粒酶作为肿瘤治疗靶点	170
第九章 肿瘤细胞的起源和进化	174
第一节 肿瘤细胞可能起源于体内干细胞突变	174
第二节 肿瘤单克隆性（过程多克隆）生长	184
第三节 肿瘤自然史及进化	185
第十章 肿瘤的代谢特点及其临床应用	193
第一节 肿瘤细胞能量代谢重编程及其临床含义	193
第二节 肿瘤细胞生物合成的异常及其临床含义	205
第三节 肿瘤组织微环境的酸化	212
第十一章 慢性炎症促进肿瘤生长	215
第一节 人类许多肿瘤的发生与慢性炎症有关	215
第二节 趋化因子对肿瘤生长的影响	217
第三节 慢性炎症致瘤机制	224
第四节 肿瘤的抗炎治疗	237
第十二章 性激素与肿瘤	243
第一节 雌激素对肿瘤生长的影响及其作用机制	243
第二节 雄激素对前列腺癌生长的影响	256
第十三章 DNA 损伤及修复与肿瘤	264
第一节 DNA 损伤和突变	264
第二节 机体对 DNA 损伤有多种防御机制	268
第三节 DNA 损伤修复	270
第四节 由于 DNA 修复缺陷的肿瘤易感综合征	278
第五节 DNA 损伤修复蛋白作为肿瘤治疗的靶点	283
第十四章 表观遗传与肿瘤	288
第一节 DNA 甲基化与肿瘤	289
第二节 染色质重塑与肿瘤	301
第十五章 调节性非编码 RNA 与肿瘤	320
第一节 miRNA 与肿瘤	320
第二节 RNA 干扰	332
第三节 lncRNA 在肿瘤的角色	335
第十六章 血管生成与肿瘤	342
第一节 血管新生的两种不同但又有联系的方式	342
第二节 血管形成的调节因子	343
第三节 肿瘤生长的血管依赖性	352
第四节 肿瘤脉管的特点	357

第五节 肿瘤的抗血管生成治疗·····	360
第十七章 肿瘤的浸润和转移 ·····	366
第一节 细胞外基质有广泛的生物学功能·····	367
第二节 细胞黏附分子与肿瘤·····	368
第三节 上皮-间充质细胞转化 (EMT) 与肿瘤·····	373
第四节 肿瘤的转移·····	383
第五节 肿瘤浸润和转移的分子机制·····	385
第十八章 肿瘤免疫和免疫治疗 ·····	399
第一节 肿瘤抗原·····	399
第二节 肿瘤免疫监视和免疫编辑·····	402
第三节 肿瘤免疫逃逸·····	403
第四节 Toll 样受体与肿瘤·····	409
第五节 抗肿瘤免疫反应·····	413
第六节 肿瘤的被动免疫治疗·····	417
第七节 肿瘤的主动免疫治疗·····	422
第十九章 肿瘤分子靶向治疗 ·····	426
第一节 针对 HER 的分子靶向治疗·····	427
第二节 酪氨酸激酶的抑制剂·····	437
第三节 以细胞膜分化相关抗原为靶点的单克隆抗体·····	440
第四节 RAS-RAF-MEK-MAPK 信号通路抑制剂·····	441
第五节 蛋白酶体抑制剂·····	444
第二十章 肿瘤的预防是控癌的最有效手段 ·····	446
第一节 肿瘤的行为预防·····	446
第二节 营养与防癌·····	449
第三节 肿瘤的化学预防·····	452
第四节 肿瘤的疫苗预防·····	461
第五节 肿瘤的心理预防·····	461
主要参考书目 ·····	463
英文索引 ·····	464

第一章 环境致癌因素

第一节 化学致癌物是人类肿瘤的主要 致癌因素	1	一、病毒致癌概况	6
一、化学致癌物的种类	1	二、人类肿瘤病毒	7
二、化学致癌的机制	2	第三节 辐射致癌与人类某些肿瘤的发生 有关	15
三、致癌物的检测方法	5	一、辐射致癌概况	15
第二节 病毒致癌是人类肿瘤的次要致癌 因素	6	二、辐射致癌物的种类及致癌 机制	16

肿瘤流行病学资料显示 80% ~ 90% 的人类肿瘤是外界环境因素引起的。这里的环境泛指直接接触某些特定的致癌物质（化学性、物理性、生物性）和不良的生活方式（饮食、吸烟、生育）。因此，避免接触致癌物质和改变不良生活方式，就可能有效地预防癌症的发生。环境致癌因素大致可分为化学致癌物、辐射致癌物和肿瘤病毒三大块，它们分别占环境致癌因素的 75% ~ 80%、5% 和 15% ~ 20%。

第一节 化学致癌物是人类肿瘤的主要致癌因素

化学致癌剂是人类肿瘤最主要的致癌因素。现在已知能诱发肿瘤的化学物质就有 1000 多种，其中包括天然的和人工合成的。有些化学致癌物有直接致癌作用，在机体内不经过生物转化即可致癌，称为直接致癌物（direct acting carcinogen）。有些化学致癌物本身并不直接致癌，在体内经过生物转化，所形成的衍生物具有致癌作用，称为间接致癌物（indirect acting carcinogen），其转化过程称为致癌物的代谢活化。已知的化学致癌物大多是间接致癌物。

一、化学致癌物的种类

化学致癌物可分为直接化学致癌物和间接化学致癌物，环境中的化学致癌物大多为间接化学致癌物。

1. 直接化学致癌物少而弱

这类物质绝大多数是合成的有机物，包括内酯类、烷化剂和酰化剂类、芥子气和氮芥类、活性卤代烃类等。直接化学致癌物一般致癌性较弱，致癌时间长。

2. 间接化学致癌物多而强

间接化学致癌物种类较多，常见的有以下几种。

(1) 多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 类: 广泛存在于沥青、汽车废气、煤烟、香烟及熏制食品中, 与肺癌、皮肤癌等有关。这类致癌物以苯并芘 [benzo (a) pyrene, BAP] 为代表, 它需经 CYP1A1 激活才具有致癌性 (见表 1-1) (机制见下文化学致癌机制)。这种致癌作用与芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 有关, 因为 AHR 基因敲除的小鼠使用 PAHs 致癌剂处理是不会得癌的。AHR 是一种配体激活性转录因子, 当与多环芳烃等配体结合后, 可调控一系列基因的表达, 包括致癌物的活化或解毒 (Feng et al., 2013)。

(2) 芳香胺类 (aromatic amines): 如乙萘胺、联苯胺 (benzidine) 等, 与膀胱癌和白血病等肿瘤有关。芳香胺的活化在肝脏, 通过 CYP1A2 使其 N 端氧化和乙酰化形成 N-乙酰氧基衍生物 (N-acetoxy derivatives) (见表 1-1), 它能攻击 DNA, 与膀胱癌的发生有关。

(3) 亚硝胺类 (nitrosamines): 在变质的蔬菜及食品中含量较高, 也存在于燃烧的烟草中, 能引起消化系统的恶性肿瘤。亚硝胺在体内需经代谢活化才能形成最终致癌剂。与氮相连的 α -碳原子上的氢受到肝细胞色素 P450 酶的作用, 被氧化形成羟基, 此化合物不稳定, 可进一步分解和异构化生成烷基偶氮羟基化合物, 具有致癌活性。

(4) 黄曲霉毒素 B1 (aflatoxin B1, AFB1): 由黄曲霉菌产生, 存在于霉变的花生、玉米及谷类中。AFB1 的化学结构为异环芳烃, 在肝脏通过细胞色素 P450 酶氧化成 AFB1 氧化物 (AFB1-8, 9-oxide) 而致突变 (见表 1-1), 如引起 p53 第 249 密码子突变 (AGG \rightarrow AGT) 颠换 (transversion)。乙型肝炎病毒 (HBV) 感染与 AFB1 的协同作用可能是我国肝细胞性肝癌高发地区的主要致癌因素。

(5) 苯 (benzene) 是一种略带芳香味的有机溶剂, 在工业中有着广泛的用途, 如油漆、各种装饰涂料、汽油、煤油等都含有苯。苯通过呼吸道、胃肠及皮肤吸收的方式进入人体, 在肝脏 CYP2E1 代谢后转化成酚、对苯二酚和邻苯二酚 (见表 1-1)。这些分子被输送到骨髓后才被转化成真正的致癌因子——对苯二醌, 对苯二醌导致染色体断裂、缺失及各种 DNA 突变, 与白血病的发生有关。

(6) 氯乙烯 (vinyl chloride): 是目前广泛应用的一种塑料聚氯乙烯, 由氯乙烯单体聚合而成。流行病学调查已证实, 氯乙烯与肝血管肉瘤有关。氯乙烯在细胞色素 P450 酶作用下代谢活化 (见表 1-1), 形成高度不稳定的氯乙烯氧化物 (chloroethylene oxide), 它能与 DNA 共价结合, 具有强致突变作用。

(7) 无机致癌物: 镍 (nickel) 与鼻咽癌和肺癌相关; 镉 (cadmium) 与肺癌、前列腺癌和肾癌相关; 铍 (beryllium) 和铬 (chromium) 与肺癌有关; 砷 (arsenic) 与皮肤癌和肺癌有关; 石棉 (asbestos) 纤维与肺癌和间皮瘤有关。

即使化学致癌物在肿瘤的发生过程中起了主导作用, 它也必须遵循量变到质变的原则。在一定条件下, 化学致癌物质长期反复作用之后, 达到了一定的量, 才能够发生质的变化而诱发肿瘤。

二、化学致癌的机制

化学致癌物引起人体肿瘤的作用机制很复杂。少数致癌物质进入人体后可以直接诱发

肿瘤，这种物质称为直接致癌物。大多数化学致癌物进入人体后，需要经过体内代谢活化或生物转化，成为具有致癌活性的最终致癌物才能引起肿瘤，这种物质称为间接致癌物。每种化学致癌剂都有自己的代谢途径，这其中涉及不同的代谢酶，如黄素单氧化酶 (flavin mono-oxygenase)、转移酶、前列腺素合成酶，但最重要的代谢酶是位于滑面内质网的细胞色素 P450 依赖性酶 (cytochrome P450-dependent enzymes, CYP)，它可使许多物质从无活性状态转变成不稳定的活性状态 (图 1-1)，如环氧化合物或羟基化合物，它们能与 DNA 上的碱基形成共价加合物 (covalent adduct)，引起 DNA 突变，进而触发肿瘤形成。

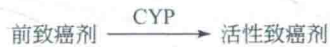


图 1-1 CYP 涉及体内许多物质代谢，其中也包括前致癌剂转变成活性致癌剂的过程

细胞色素 P450 酶是膜结合蛋白，是一大家族酶，在有 57 个成员，其中 50 个位于内质网，其余位于线粒体膜 (Guengerich et al., 2016)。P450 酶主要表达在肝脏和肾脏，在许多内源性化合物 (如甾体类激素、胆汁酸、脂肪酸、前列腺素等) 及许多外来化学物质 (如药物、毒物、前致癌物/致突变物等) 的氧化、还原及过氧化代谢中扮演重要角色。其中，外来化学物质的代谢主要由 CYP1、CYP2 和 CYP3 家族蛋白来承担，而内源性分子的代谢由 CYP4、CYP5、CYP8、CYP19 和 CYP21 家族蛋白来承担 (表 1-1)。这种代谢能力是遗传决定的，有多态性，故表现出种属和个体的差异。CYP 表达受 AHR 调节，它在肿瘤组织中活性增高。

表 1-1 人 CYP 基因家族部分成员

CYP 基因 (染色体定位)	功能基因的数目	底物或酶
CYP1A1 (15q22—q24)	2	多环芳烃
CYP1A2 (15q22—qter)		杂环胺类
CYP1B1 (2p21—p22)	>2	固醇类激素
CYP2A (19q13.1—q13.3)	>3	AFB1
CYP2B (19q13.1—q13.3)	2~3	尼古丁
CYP2C (10q24.1—q24.3)	4	苯并芘
CYP2D (22q11.2—qter)	1	异喹啉、他莫昔芬 (见 253 页)
CYP2E1 (10q24.3—qter)	1	乙醛、苯、氯乙烯
CYP2F1 (19q13.2)	1~2	3-甲基吡啶、萘、苯乙烯
CYP3A (7q21.3—q22)	3~5	多环芳烃、阿霉素、AFB1
CYP4A11 (1p33)	2~4	脂肪酸、苯巴比妥
CYP4B (1p12—q34)	1	脂肪酸、苯巴比妥
CYP5A1 (7q34—q35)	1	血栓素 A2 合成酶
CYP8A1 (20q13.11—q13.13)	2	前列腺环素合成酶、胆酸合成