

# 肿瘤学基础

主 编 李 桂 源  
主 审 姚 开 泰

湖 南 医 科 大 学



# 肿 瘤 学 基 础

主 编 李桂源

副 主 编 曹 亚 贺智敏

主 审 姚开泰

责任编辑 邓锡云

参加编写人员(以章节先后为序)

姚开泰	李桂源	彭白露	张 珣
曹 亚	邓锡云	马先勇	黎众魁
贺智敏	陈主初	关勇军	邵细芸
肖志强	邓龙文	孙去病	李小玲
王 飒	廖 伟	蒋晓群	

一 九 九 六 年 四 月

# 前 言

肿瘤,特别是恶性肿瘤,是严重威胁人类健康和危害人类生命的常见病、多发病。全世界每年约有700万人死于恶性肿瘤,我国每年死于恶性肿瘤的患者多达100万以上,在城市恶性肿瘤的死亡率已跃居第一、二位。为此,恶性肿瘤的防治研究已成为世界各国科学工作者严重关注的课题。

为了宣传肿瘤防治知识,我们早在1986年组织编写了《预防肿瘤学基础》教材,1990年又进行了修订,并在七年制和五年制本科生中开展了《预防肿瘤学基础》教学,受到同学们的热烈欢迎,激发了同学们对于肿瘤学这门学科的浓厚兴趣。

近年来,由于新兴学科的出现和交叉学科的相互渗透,在恶性肿瘤发病的分子机理以及诊断治疗研究方面均取得了很大进展。为了及时反映这些最新进展,我所以李桂源教授为首的中青年科研人员在承担繁重的科研任务的同时,编写了这本《肿瘤学基础》教材,为本校本科生肿瘤教学之用。本教材在原有的《预防肿瘤学基础》教材的基础上进行了较大的更动,新增加了诸如肿瘤分子流行病学、细胞周期的基因调控、细胞凋亡与肿瘤、肿瘤细胞的间隙连结、肿瘤基因表达与调控、肿瘤转移与微生态系统、基因工程抗体、抗肿瘤疫苗以及肿瘤分子诊断和基因治疗等内容,力求做到反映新成果、体现新动态。但是,由于篇幅所限,本书提供给大家的仍然只是肿瘤基础理论方面的一些重要概念和基本知识。由于时间仓促,在内容选择方面不免挂一漏万;由于多著者参编,在内容和叙述方式等方面难免深浅不一,而错误之处也在所难免,希望在教学过程中不断改进和修正。同时,我们热切希望热衷于肿瘤防治事业的同学们投身到肿瘤研究的行列中来并随时欢迎同学们给我们提出宝贵意见。

湖南医科大学肿瘤研究所

**姚开泰**

一九九六年四月

# 目 录

<b>第一章 绪 论</b> .....	1
<b>第一节 肿瘤学基础的研究内容与任务</b> .....	1
<b>第二节 肿瘤学基础研究的发展概要</b> .....	2
一 我国古代对肿瘤及其病因的认识.....	2
二 近代肿瘤学基础理论研究的发展史.....	3
三 我国肿瘤学基础研究的贡献.....	6
<b>第二章 肿瘤的流行病学</b> .....	7
<b>第一节 肿瘤的群体流行病学</b> .....	7
一 肿瘤的地理分布特征.....	7
二 肿瘤发病的时代变迁.....	10
三 肿瘤的人群分布.....	11
四 肿瘤的移民流行病学研究.....	12
<b>第二节 肿瘤分子流行病学</b> .....	13
<b>第三章 瘤基因与抑瘤基因</b> .....	15
<b>第一节 瘤基因</b> .....	15
一 概述.....	15
二 瘤基因的命名与分类.....	16
三 瘤基因的生理功能.....	16
四 瘤基因的活化机理.....	19
<b>第二节 抑瘤基因</b> .....	20
一 概述.....	20
二 抑瘤基因的生理功能.....	20
三 抑瘤基因功能丧失的机制.....	21
<b>第三节 恶性肿瘤的基因表达与调控</b> .....	22
一 真核细胞基因表达调控的基本特征.....	22
二 基因表达调控异常与细胞癌变.....	25
<b>第四节 癌变的多阶段性及其分子基础</b> .....	28
一 癌变的二阶段学说.....	29
二 癌变多阶段性的分子基础.....	29
<b>第四章 恶性肿瘤的生物学特性</b> .....	31
<b>第一节 肿瘤细胞的克隆起源</b> .....	31
一 肿瘤起源于正常干细胞.....	31
二 肿瘤的克隆起源.....	32

三	肿瘤异质性 .....	33
第二节	肿瘤生长动力学 .....	34
一	肿瘤细胞群体的组成 .....	34
二	肿瘤的增殖特性 .....	35
三	肿瘤的生长规律 .....	38
第三节	肿瘤细胞周期的基因调控 .....	41
一	细胞周期调控因子 .....	42
二	细胞周期的基因调控 .....	42
三	细胞周期与细胞癌变 .....	43
第四节	细胞凋亡与肿瘤 .....	45
一	细胞凋亡的基本特征 .....	45
二	细胞凋亡的调控机制 .....	48
三	细胞凋亡与肿瘤的发生发展 .....	49
四	细胞凋亡与肿瘤治疗战略 .....	49
第五节	肿瘤细胞的间隙连结 .....	50
一	间隙连结的基本特征 .....	50
二	间隙连结通讯的异常与肿瘤 .....	52
三	间隙连结通讯与瘤基因的表达调控 .....	53
第六节	体外转化细胞的特性 .....	53
一	无限增殖力 .....	54
二	停泊非依赖性生长 .....	54
三	致瘤性 .....	54
四	瘤基因的活化 .....	54
<b>第五章</b>	<b>肿瘤的侵袭与转移 .....</b>	<b>55</b>
第一节	肿瘤细胞的促转移因子 .....	55
一	细胞粘附分子 .....	55
二	细胞外基质降解酶类 .....	57
三	细胞运动因子 .....	59
四	肿瘤血管生成因子 .....	60
第二节	肿瘤侵袭转移的基因调控 .....	61
一	转移基因 .....	61
二	转移抑制基因 .....	62
第三节	宿主影响肿瘤侵袭与转移的因素 .....	63
一	宿主局部组织的特性 .....	64
二	间质 .....	64
三	组织损伤 .....	65
四	激素 .....	65
五	宿主的凝血机制 .....	65

六	免疫反应 .....	66
第四章	肿瘤转移与微生态系统 .....	67
一	肿瘤微生态系统的组成 .....	68
二	肿瘤微生态系统存在的证据 .....	69
第六章	恶性肿瘤的病因学 .....	70
第一节	化学致癌物 .....	70
一	化学致癌物的分类 .....	70
二	常见的化学致癌物 .....	72
第二节	物理致癌因素 .....	78
一	电离辐射 .....	78
二	紫外线及日光的致癌作用 .....	78
三	其它物理致癌因素 .....	78
第三节	致癌病毒 .....	79
一	致瘤性 DNA 病毒 .....	79
二	致瘤性 RNA 病毒 .....	81
第四节	遗传因素 .....	81
一	按常染色体显性遗传规律传递的肿瘤 .....	81
二	具有发生肿瘤倾向的隐性遗传综合征 .....	82
三	肿瘤的多基因遗传 .....	82
第七章	恶性肿瘤的发病学 .....	86
第一节	化学致癌物的作用机理 .....	86
一	间接致癌物的代谢活化 .....	86
二	致癌物-DNA 加合物的形成 .....	90
三	不同化学致癌物作用间的相互关系 .....	93
四	化学致癌物作用的生物学特征 .....	94
第二节	物理因素致癌机理(辐射致癌) .....	95
一	电离辐射对生物靶损伤的途径 .....	95
二	电离辐射对 DNA 的损伤 .....	97
三	电离辐射引起的染色体畸变 .....	97
四	紫外线照射非电离辐射的致癌机理 .....	98
第三节	DNA 损伤与修复在癌变中的作用 .....	98
一	DNA 损伤 .....	98
二	DNA 损伤的修复 .....	99
三	DNA 修复基因 .....	101
四	损伤修复与癌变 .....	101
第四节	肿瘤发生的遗传机制 .....	102
一	肿瘤发生的遗传机制概况 .....	102
二	肿瘤遗传易感性 .....	103

三	两次突变假说·····	104
四	肿瘤易感基因·····	105
<b>第八章</b>	<b>肿瘤免疫学</b> ·····	107
<b>第一节</b>	<b>肿瘤抗原</b> ·····	107
一	细胞膜·····	108
二	肿瘤抗原的实验研究·····	109
三	人类的肿瘤抗原·····	111
<b>第二节</b>	<b>抗恶性肿瘤的单克隆抗体</b> ·····	115
一	单抗的产生·····	115
二	单抗的检测方法·····	116
三	杂交瘤单抗的局限性·····	117
四	基因工程抗体·····	118
<b>第三节</b>	<b>宿主对肿瘤的免疫反应</b> ·····	119
一	细胞介导的肿瘤排斥反应·····	119
二	体液免疫的抗肿瘤机制·····	122
<b>第四节</b>	<b>肿瘤细胞逃脱免疫监视的机理</b> ·····	122
一	CTL 吞噬系统的缺陷·····	122
二	肿瘤细胞的免疫原性不足·····	123
三	抗原调变·····	123
四	封闭因子·····	123
五	其它免疫抑制因素·····	123
<b>第五节</b>	<b>肿瘤的免疫治疗</b> ·····	124
一	生物反应调节物·····	125
二	被动免疫治疗·····	129
<b>第六节</b>	<b>肿瘤的免疫预防</b> ·····	130
<b>第九章</b>	<b>恶性肿瘤的预防、诊断与治疗</b> ·····	132
<b>第一节</b>	<b>恶性肿瘤的预防</b> ·····	132
一	肿瘤预防的一般理论·····	132
二	恶性肿瘤的化学预防·····	138
<b>第二节</b>	<b>恶性肿瘤的实验室诊断</b> ·····	139
一	肿瘤标志物·····	139
二	肿瘤的免疫学诊断·····	139
三	肿瘤的生化诊断·····	142
四	肿瘤的基因诊断·····	142
<b>第三节</b>	<b>恶性肿瘤的基因治疗</b> ·····	144
一	以瘤基因及抑瘤基因为目的基因的肿瘤基因治疗·····	144
二	以药敏基因或多药耐药性基因为目的基因的肿瘤基因治疗·····	145
三	以细胞因子基因为目的基因的肿瘤基因治疗·····	146

# 第一章 绪论

恶性肿瘤是一类严重危害人类生命健康的疾病。在传染病得到基本控制的国家和地区,恶性肿瘤的死亡率占各种疾病因病死亡率的第二位,仅次于心血管系统疾病。据统计,目前全世界每年约有700万人死于恶性肿瘤,我国死于恶性肿瘤的患者每年高达100万,占全世界恶性肿瘤死亡率的七分之一。恶性肿瘤如此肆虐地威胁着人类,掌握恶性肿瘤的病因,阐明恶性肿瘤的发病机理,制定有效的恶性肿瘤防治措施就成为了生命科学领域中的重大任务。

## 第一节 肿瘤学基础的研究内容与任务

肿瘤学基础是肿瘤学的一个重要组成部分,具有很强的理论性。它所描述的内容集中了人类关于恶性肿瘤的基础理论研究成果,是一门研究恶性肿瘤发生、发展的规律与机理,阐明肿瘤诊断与防治措施的基本原理的科学。通过研究恶性肿瘤的原因、正常组织细胞在致癌因子作用下发生恶性转化的机理以及机体内环境的改变在恶性肿瘤形成中的作用,肿瘤学基础可以揭示癌变发生的本质,深入了解癌变原理的一般规律与关键环节,并为恶性肿瘤的诊断、预防与治疗提供必要的理论基础与实验依据。

肿瘤是细胞无限制自主性的异常增生。在正常细胞转化成恶性肿瘤细胞直至演进成、为肉眼可见的恶性肿瘤的过程中,涉及到两个至关重要的理论问题。是什么因素引起或启动了正常细胞的恶性转化?在恶性转化的过程中,致癌因素是通过什么机制与细胞或细胞内分子发生相互作用的以及这些相互作用的途径、结局是什么?前一个问题是肿瘤的病因学的研究范畴,而后一个问题则是肿瘤发病学的研究内容。长期以来,人们在肿瘤学基础研究领域内为阐明恶性肿瘤病因和探讨恶性肿瘤的发病机理做出了持续不懈的努力。由此,恶性肿瘤的病因学与发病学的研究以及根据恶性肿瘤病因发病学研究结果制定有效的恶性肿瘤诊断与防治战略则成为了肿瘤学基础的重要研究内容与任务。

人类在与恶性肿瘤作斗争的历史过程中,已逐步认识到正常细胞的癌变过程,不仅存在极其复杂的病因,而且在癌变过程中存在错综复杂的许多与发病机理密切相关的中间环节。随着对这些肿瘤病因与发病环节的深入了解,多学科间的协作与相互渗透已成为肿瘤病因学与发病学研究的重要手段与方法。特别是在现代肿瘤学基础理论研究领域,更是发挥了各学科的优势,加速了揭示恶性肿瘤发病机理研究的步伐。

肿瘤流行病学旨在研究恶性肿瘤的群体分布与地理分布特征,以此寻找可能的致病性病因,验证致癌性病因阻断措施的有效性。肿瘤分子流行病学则是根据恶性肿瘤的群体分布特征,研究恶性肿瘤的基因变化,以此寻找恶性肿瘤在基因改变方面的共同规律与特殊规律。

肿瘤细胞生物学的主要研究任务是研究肿瘤细胞的各种生物学特性,包括细胞的物理、化学、酶学以及生物学行为的特性,以此阐明肿瘤细胞恶性表型建立的细胞生物学机制。

肿瘤遗传学研究恶性肿瘤的发生与遗传和环境间的关系,了解恶性肿瘤易患性的遗传背景,揭示遗传物质的变化或遗传信息的表达异常与恶性肿瘤发生的相关性。



肿瘤分子生物学自八十年代以来,一直是肿瘤学研究领域最活跃的研究学科。运用重组 DNA 技术和新近发展起来的分子生物学技术,肿瘤分子生物学重点研究了恶性肿瘤基因组中基因及基因产物的结构与功能的变化、在肿瘤状态下基因的表达与调控规律。目前不仅克隆出了近 200 多个与恶性肿瘤有关的瘤基因、抑瘤基因、转移基因、抗转移基因、多药耐药性基因和 DNA 损伤修复基因等六大类基因,并对每一基因在癌变原理中的作用及其机制有了深入了解,同时转基因技术与基因治疗在人类肿瘤治疗方面的应用有了突破性的进展,极大地丰富了肿瘤学基础研究的领域,为肿瘤学基础研究展示了良好前景。

肿瘤免疫学亦属于肿瘤学基础研究的重要范畴。它不仅阐述恶性肿瘤的免疫学机制,更重要的是根据恶性肿瘤异常的免疫学特征,研究针对恶性肿瘤的有效的免疫措施,如抗肿瘤单克隆抗体的制备,杀瘤性淋巴因子、细胞因子的纯化及临床应用等。

此外,尚有肿瘤病理学、肿瘤病毒学及肿瘤病理生理学等都是围绕肿瘤的病因发病学作为命题而展开深入研究的。

根据肿瘤学基础是集多学科在肿瘤研究领域里的研究成果为一体的学科特点,在我们目前组织编写的这本《肿瘤学基础》的本科生教材中,我们重点反映了恶性肿瘤病因学与发病学的研究历史与研究现状,特别是对近年的最新研究成果进行了较充分的展示与阐述。教科书的第二章和第六章重点描述了恶性肿瘤的流行病学特点和与肿瘤形成密切相关的理化、生物性和遗传病因;第三、四、五、七、八章以较大的篇幅从细胞生物学、分子生物学、分子遗传学、免疫生物学的角度分别介绍了近年恶性肿瘤发病学的研究成果;第九章则是根据恶性肿瘤的病因学特点与癌变原理研究的成果描述了恶性肿瘤早期预防、早期诊断、早期治疗的策略,并对恶性肿瘤的基因治疗进行了瞻望。我们希望热衷于肿瘤学研究的同学们通过《肿瘤学基础》这门课程的学习,可以初步掌握恶性肿瘤的病因发病学的基本理论,了解肿瘤学基础研究的研究历史与研究现状,认识肿瘤研究在生命科学中的重要地位,树立起立志于肿瘤研究、为防治恶性肿瘤而努力奋斗的献身精神。

## 第二节 肿瘤学基础研究的发展概要

人类对恶性肿瘤的认识经历了一个漫长的历史时期。古代早有对癌的描述,只是处在一个对恶性肿瘤的朦胧朴素的描述阶段。近两百年来,人们经过反复的探索,不断从流行病学的群体水平,至细胞水平、染色体水平、DNA 分子水平深化对恶性肿瘤病因发病学的认识,使肿瘤学基础研究领域在不同的历史阶段都呈现一派欣欣向荣的景象。

### 一、我国古代对肿瘤及其病因的认识

我国古代医籍中很早就有关于肿瘤及瘤样病变的描述和记载。殷墟甲骨文中即记有“瘤”的病名。癌字的使用始于宋代,但当时的描述与恶性肿瘤并不完全符合,直到明代才天始用癌字来称乳癌及其它恶性肿瘤。各器官的癌症可能以乳癌、噎膈反胃、崩漏带下、瘰疬、石疽、失荣等病名描述。

对肿瘤病因,也分为外因、内因等,例如认为外邪是肿瘤的致病因素。象“好热饮人,多患膈症”,“茧唇因饮食煎炒,过食炙热,痰随火行,留注于唇……”等。从现代医学观点来看,与物理、化学致癌因素有相符之处。此外,祖国医学认为“邪之所凑,其气必虚”,说明由

于身体气血亏虚,运行失常,以及五脏六腑的蓄毒等体内失调,导致癌症。

## 二、近代肿瘤学基础理论研究的发展史

### (一) 对恶性肿瘤初步认识的萌芽阶段(18世纪末至20世纪20年代)

1775年英国的外科医生Pott发现清扫烟囱的男孩在成年后常患阴囊癌,提出煤焦油可能是该种癌症的致病因子的概念。

1843年Klenke、1889年Morau等在马、狗、大鼠、小鼠分别移植同种肿瘤获得成功。

1858年Virchow创立细胞病理学,指出“癌是细胞的疾病”,对以后的恶性肿瘤研究有着巨大的影响。

1895年Warthin发现高癌家族,认识到癌有遗传的可能性,并将此家族命名为G家族,历经八十年追踪,对七代人进行了五次调查。

1902年Freiben报导从事放射工作的医生的手因辐射而致皮肤癌,成为肿瘤病因研究的最早记载。

1908年Ellerman和Bang证明鸡的白血病由滤过性因子引起。1911年Rous用鸡肉瘤细胞滤液获得在鸡体内肉瘤传代的成功。这一工作是最早发现病毒可以致癌的成功实验,并在肿瘤研究领域开始引用肿瘤病毒的概念。55年后Rous因此而获诺贝尔奖。

1914年Boveri提出肿瘤发生的“染色体不平衡”假说,认为肿瘤与染色体异常有关。

1915年日本学者山极和市川成功地用煤焦油在兔耳诱发皮肤癌和皮肤的乳头状瘤,开创了现代化学致癌的研究。

1916年Lanthrop和Loeb首先提出激素致癌的研究。数年后Cori和Lacassagne分别在大鼠和小鼠体内的实验研究中获得证实,首次提出了内源性致癌剂的概念。

1927年Müller证明X射线对果蝇的诱变作用而于1946年获得诺贝尔奖。

1930年Mayneord和Hieger发现多环芳烃荧光谱的共同特点,提出物理方法可分离致癌芳烃的预见,同年Kennaway和他的同事从煤焦油中分离出致癌芳烃1、2、5、6-双苯并蒽,1932年分离并合成了3、4-苯并芘。Kennaway的同事Cook等在分离3、4-苯并芘和研究多环芳烃的化学中起了重要作用。

### (二) 恶性肿瘤病因发病学研究的探索阶段(20世纪30年代至60年代)

1931年Martland报道了发光涂料与骨肉瘤、白血病有关,是肿瘤流行病学研究较早的例子。

1933年吉田报道用氨基偶氮染料饲喂大鼠可诱发肝癌。

1936年Bittner发现小鼠乳腺癌病毒。

1939年Jwort等证明持续用油酸处理(每周5次持续35周)可使预先经苯并芘(每周5次共6周)处理的小鼠皮肤发生肿瘤。四十年代早期Rous等证明:一些引起增生的因素可诱发免皮肤肿瘤。如果这些免预先用甲基胆蒽或煤焦油处理则可形成“潜伏性瘤细胞”。Rous首先用“激发(Initiation)”这一名称描述足量致癌物处理后产生“潜伏性瘤细胞”的过程。以后接着用非特异性增强因子处理同一部位即可显示潜伏性瘤细胞。后面这一过程被Rous称为促进过程(tumor promotion)。40年代Berenblum等系统地研究了肿瘤形成的激发和促进阶段,发现巴豆油是一种作用很强的促进因子,并提出了反向实验设计(reversed experiment),为肿瘤发生的二阶段学说奠定了牢固的科学基础。

1944年Avery通过对第Ⅲ型肺炎双球菌荚膜转化的研究,证明导致细菌转化的转化

因子是 DNA, 并首次纯化和证明 DNA 是遗传物质。为以后的一系列分子生物学研究奠定了基础。1950 年 McClintock 发现玉米 Ac 系和 Ds 系转位因子, 并于 1983 年获诺贝尔奖。这一研究为以后阐明肿瘤发生的许多分子机制做出了极突出的贡献。

1951 年 Gey 建立著名的人宫颈癌上皮细胞 HeLa 细胞株。

1952 年 Boyland 发现致癌作用的主要靶分子是 DNA。

1953 年 Watson 和 Crick 提出 DNA 的双螺旋结构模型, 确定了 DNA 分子的四种基本碱基, 不仅开创了生命科学的新纪元, 也为肿瘤的发病机制研究开创了新领域。因此于 1962 年获诺贝尔奖。

1954 年发现著名的“接触抑制”现象, 成为正常细胞与恶性细胞的重要生物学行为的区别。

1956 年 Crick 首次提出遗传信息流的中心法则。

1960 年 Nowell 发现 CML 中存在恒定的 Ph 染色体, 是人类发现的第一个肿瘤标记染色体。

1961 年 Crick 提出三联体密码的概念, Jacob 和 Monod 将基因分为调节、操纵、结构基因三大类, 提出著名的乳糖操纵子模型, 为基因的编码功能和调控机制研究开创了新概念、新思维。

同年, Lancaster 首先证明黄曲霉的毒性成分可诱发大鼠肝癌, 随后其他学者证明其致癌的有效成分为黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>, 激起了霉菌致癌机理研究的热潮。

1962 年 Burkitt 发现病毒可以引起 Burkitt 淋巴瘤。1964 年 Epstein 和 Barr 在 Burkitt 淋巴瘤细胞培养液中发现该病毒为 EB 病毒, 后证实 EB 病毒与鼻咽癌密切相关。这是最早发现的与人肿瘤存在明显病因学关系的病毒。

1969 年 Huebner 和 Todaro 发现 RNA 肿瘤病毒的瘤基因是产生肿瘤的重要因素, 而致癌物、辐射和衰老过程均可激活这些基因, 提出了著名的瘤基因学说, 为始自 70 年代开始的瘤基因研究提供了重要的理论基础。

### (三) 恶性肿瘤病因发病学的深入研究阶段(20 世纪 70 年代)

70 年代是肿瘤基础研究最重要的时代, 由于重组 DNA 技术与单克隆抗体技术的出现, 大大地促进了肿瘤基础研究的迅猛发展。在这个时期, 出现了一系列值得记叙的与肿瘤基础研究有关的重大事件。

1970 年 Khorana 完成了人类第一个经人工合成的酵母丙氨酸 tRNA 基因的合成。

同年 Baltimore 和 Temin 在两种致癌的 RNA 病毒中发现了逆转录酶(Reverse Transcriptase), 并于 1975 年获诺贝尔奖。

同年 Arber 和 Smith 等分离纯化出第一个限制性核酸内切酶而于 1978 年获诺贝尔奖。

1971 年乃至以后的几年间, Miller 夫妇参考 DNA 双螺旋结构模型理论, 用自己的实验结果, 提出了间接致癌物经代谢成终致癌物, 为亲电子化合物, 从而对致癌物的作用机理有了较一致的看法。在致癌物代谢的研究方面作出了突出贡献。

1972 年 Jackson, Symons 和 Berg 将 SV40 病毒的 DNA 拼接到大肠杆菌的 λ 病毒(噬菌体)DNA 上, 首次将两种不同生物的 DNA 进行体外拼接, 产生了人类的第一个重组分子。

1973 年 Cohen 等人将不同质粒的 DNA 片段体外连接成功, 构建了人类的第一个基

因载体,并以自己的名字命名为 pSC101。

1975 年 Kohler 和 Milstein 创立单克隆抗体技术,并于 1984 年获诺贝尔奖。

同年,Ames 创立鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型回复突变试验技术,用来检测化学物质的诱变性,已被人们用来检测环境致癌物和诱变剂的常用方法。

同年,Southern 发明 DNA 与 DNA 杂交的 Southern 印迹杂交技术。此时 Sanger 报道了 DNA 序列测定的方法,并与 1977 年 Maxam 和 Gilbert 报道的另一种 DNA 测序方法一道,于 1980 年获得诺贝尔奖。

1976 年 Bishop 和 Varmus 在鸡肉瘤细胞中分离纯化出瘤基因 src,证实了细胞瘤基因的存在,而于 1989 年获得诺贝尔奖。

1977 年 Alwine 等人建立 RNA-RNA 杂交技术,并命名为 Northern 印迹杂交而与 Southern 印迹杂交技术相匹配。

1978 年不仅在英国诞生了试管婴儿,同时,由 Maniatis 等八位学者构建了人类第一个真核 DNA 基因库。

70 年代的这些辉煌成就,极大地激发了人类向恶性肿瘤挑战的勇气,促进了肿瘤研究向分子水平发展的速度。

(四) 恶性肿瘤病因发病学研究的迅速发展阶段(20 世纪 80 年代至今)

80 年代肿瘤基础研究进展更为迅速。在这十年中恶性肿瘤的病因发病学研究以分子生物学作为领头学科,使恶性肿瘤的发生机制获得了丰硕的成果。主要的进展表现在:

① 从恶性肿瘤基因组中克隆出了数十个瘤基因,并依据瘤基因编码产物的作用方式将其分类,进而明确了瘤基因的生物特性与功能。

② 广泛开展了瘤基因在恶性肿瘤细胞中的表达和致癌机理的研究。

③ 对恶性肿瘤的转移基因、抑瘤基因进行基因克隆、基因表达与致癌机理的研究。

④ 抗肿瘤的单克隆抗体已大量涌现,并初步应用于临床恶性肿瘤的诊断与治疗。

⑤ 初步开始了恶性肿瘤的临床基因诊断以及基因治疗的实验研究。

⑥ 更有效和更先进的重组 DNA 技术不断发现,如由美国 Cetus 公司的 Mullis 等人在 1985 年建立的聚合酶链反应(PCR)技术,可谓是重组 DNA 技术的又一次飞跃,极大地促进了在分子水平进行的肿瘤基础研究,该技术于 1990 年获得诺贝尔奖。此外,在八十年代初(1981 年)Cech、Altman 发现了 Ribozyme,它不仅变革了经典的酶是蛋白质的概念,同时,明确地阐明了 RNA 分子的剪接机制,并为肿瘤的治疗开辟一条理想的途径。该成果获 1993 年诺贝尔奖。

九十年代的肿瘤学基础研究在分子生物学的前沿不断向纵深发展,取得了一系列突破性的成果,主要表现在:

① 恶性肿瘤基因组中基因表达调控的机理不断得到阐明。

② 新的重组 DNA 技术不断涌现,如基因抗体技术、染色体显微切割介导的基因克隆技术等等,这些技术在肿瘤基础研究中得到了充分的应用。

③ 转基因动物技术、基因治疗技术和基因工程产品已由 80 年代的实验研究逐步应用于人类肿瘤的治疗。

据 1991 年至 94 年的初步统计,人类已在染色体上定位 2 325 个基因(HGM·11, 1991),克隆的瘤基因、抑瘤基因、转移基因、抗转移基因、多药物抗性基因及 DNA 修复基因已达 200 多个;确定的基因表达调控的顺式作用成分 3 400 多种,反式作用的蛋白因子

2 900 多个,并已有成熟的 20 多种重组 DNA 技术可用于基因诊断,可用于恶性肿瘤和其它疾病治疗的基因工程产品 136 种。美国 NIH 1994 年报告已在全球进行了 90 例人类疾病的基因治疗,其中肿瘤占 69%。由此可见,预计在 21 世纪,恶性肿瘤的病因发病学将获得突破性的研究成果。

### 三、我国肿瘤学基础研究的贡献

#### (一) 流行病学、病因学

近 20 年来我国对恶性肿瘤的流行病学和病因学探索方面进行了空前规模的工作。

1976 年全国进行了以肿瘤为主的死因回顾调查,摸清了全国范围内肿瘤分布的地理特点。对一些重点肿瘤如食管癌、肝癌、鼻咽癌、胃癌等组织了高发区现场防治研究。

食管癌在现场研究中发现高发区河南林县、山西阳城等地居民嗜食酸菜,酸菜中含有多种亚硝胺类化合物,并有霉菌污染。研究发现肝癌在江苏启东县与水的污染有密切关系,在广西扶绥县与食物的黄曲霉毒素污染关系密切。乙型肝炎在肝癌发病中的作用也受到很大的关注。鼻咽癌的病因调查中以 EB 病毒、微量元素镍和多环芳烃等较受重视。

动物流行病学研究中发现一种较有意义的现象,即高发区的某些动物患有同类肿瘤,如在林县发现鸡也有咽、食管癌,启东县家鸭患肝癌,并为类似乙型肝炎病毒的病毒所感染。广东鼻咽癌高发区曾发现几例猪的自发性鼻咽癌。这些动物的肿瘤为探索同样的人类肿瘤提供一定线索。

#### (二) 实验研究

早期的工作如潘世成曾用甲基胆蒽诱发小鼠宫颈癌。李铭新研究了卵巢脾内移植发生颗粒细胞瘤。解放以后,我国肿瘤工作者对宫颈癌、鼻咽癌、胃癌和白血病的实验研究均作了不少工作。近期的工作较突出的有用霉食诱发大鼠食管、前胃乳头瘤和早期鳞癌,发现了白地霉、串珠镰刀菌、互隔交链孢子霉和冬青葡萄霉均有致瘤作用。用甲基苄基亚硝胺或亚硝基肌氨酸乙酯诱发大鼠的食管癌。用二乙基亚硝胺、亚硝基福林和二亚硝基哌嗪可诱发大鼠的鼻咽癌,尤以二亚硝基哌嗪的器官特异性较强。

#### (三) 分子肿瘤学

我国在分子肿瘤学方面的工作起步较晚,近年来在开放政策的鼓舞下,迅速引进了分子生物学技术,已先后报道了肝癌中克隆出 N-ras,胃癌中存在活化的 H-ras,鼻咽癌和食管癌中的转化基因以及鼻咽癌中促癌基因的同源序列等。

#### (四) 早期诊断

我国在肝癌、鼻咽癌和食管癌的早期诊断方面取得较突出的成就。肝癌的早诊和普查中改进了甲胎蛋白的检测方法。鼻咽癌用 VCA-IgA 和 EA-IgA 的酶标检测,可发现早期病例,并用于现场普查。食管癌的拉网法,使脱落细胞学诊断达到了很高的水平。

近年来单克隆抗体技术在我国普遍开展,肝癌、胃癌、结肠癌等的单克隆抗体已先后制备成功,均在临床考核中。在所谓导弹疗法中,将争光霉素与单克隆抗体连接也已成功,正在进一步研究其实用价值。

可以预期,我国科学工作者在中国共产党的正确路线指引下,必将在肿瘤病因发病学研究领域中作出更大的贡献,发挥我国古代人民对科学作出过伟大贡献的传统,前赴后继,在不远的将来攀上防治肿瘤的高峰。

(李桂源 姚开泰 编写)

## 第二章 肿瘤的流行病学

肿瘤的流行病学是研究肿瘤在人群中的分布特征,从分布特征中得到病因的启示,从而探索肿瘤病因。

### 第一节 肿瘤的群体流行病学

肿瘤的群体流行病学是从肿瘤的地理分布、时代变迁和人群分布等多个方面来探索肿瘤病因的流行病学。

#### 一、肿瘤的地理分布特征

世界各地肿瘤普遍存在,但是在不同国家不同地区,各类恶性肿瘤的发病率或死亡率差异很大。

##### (一)世界范围内的恶性肿瘤分布特点

根据世界卫生组织 1988 年公布的死亡统计资料,世界上一些国家和地区居民恶性肿瘤死亡统计结果如图 2-1。恶性肿瘤死亡率最高的国家有匈牙利、比利时、卢森堡(男性)、丹麦、原联邦德国、英国(女性)等。

各种肿瘤的分布有明显的地理学差异。以几种常见的恶性肿瘤来看,胃癌以日本最高,其次为前苏联、匈牙利、葡萄牙、保加利亚等;我国 1976 年的恶性肿瘤死亡率资料显示,也属胃癌高发国之一。肺癌常是发达国家男性最常见的恶性肿瘤。比利时、荷兰、英国、匈牙利均为男性肺癌的高发国家,而女性肺癌则以英国、美国和香港最高。结肠癌以卢森堡、丹麦、原联邦德国等地为高。乳腺癌是北美和绝大部分欧洲国家女性中最常见的恶性肿瘤,尤其是英国、丹麦、瑞士和比利时等国。

世界上大部分地区男性食管癌的发病率在十万分之 3 左右(3/10 万人),女性在 2/10 万人左右,但在伊朗北部贡巴特女性的发病率可高达 170.0,而在美国摩门教占优势的犹他州女性中发病率仅为 0.4。在前苏联,高发病率见于乌兹别克、哈萨克和土库曼共和国。这些地区的位置都是沿着所谓的亚洲食管癌带上。世界上大部分地区鼻咽癌的发病率常低于 1。我国南方的发病率高,此外邻近我国南方的东南亚国家此病发病率也较高,在东北非和地中海一些国家也较常见,在欧洲、美洲、大洋洲和拉美国家则很少见。原发性肝癌在非洲和远东地区的发病率很高,在欧洲以保加利亚、西班牙和匈牙利较高。

##### (二)我国的恶性肿瘤分布特点

恶性肿瘤在我国各个地区的分布很不一致,一些常见的恶性肿瘤有自己独特的地理分布特点,有些遍及全国,分布非常广泛;有些则在某些地区特别集中,而在别的地区却很低。现将各种主要恶性肿瘤的地理分布特点概述如下:

#### 1、胃癌

高死亡率水平地区主要集中在西北和沿海各省,其中尤以甘肃、青海、宁夏、上海、江苏、浙江、福建以及辽东半岛、山东半岛等地区更为突出。

#### 2、食管癌

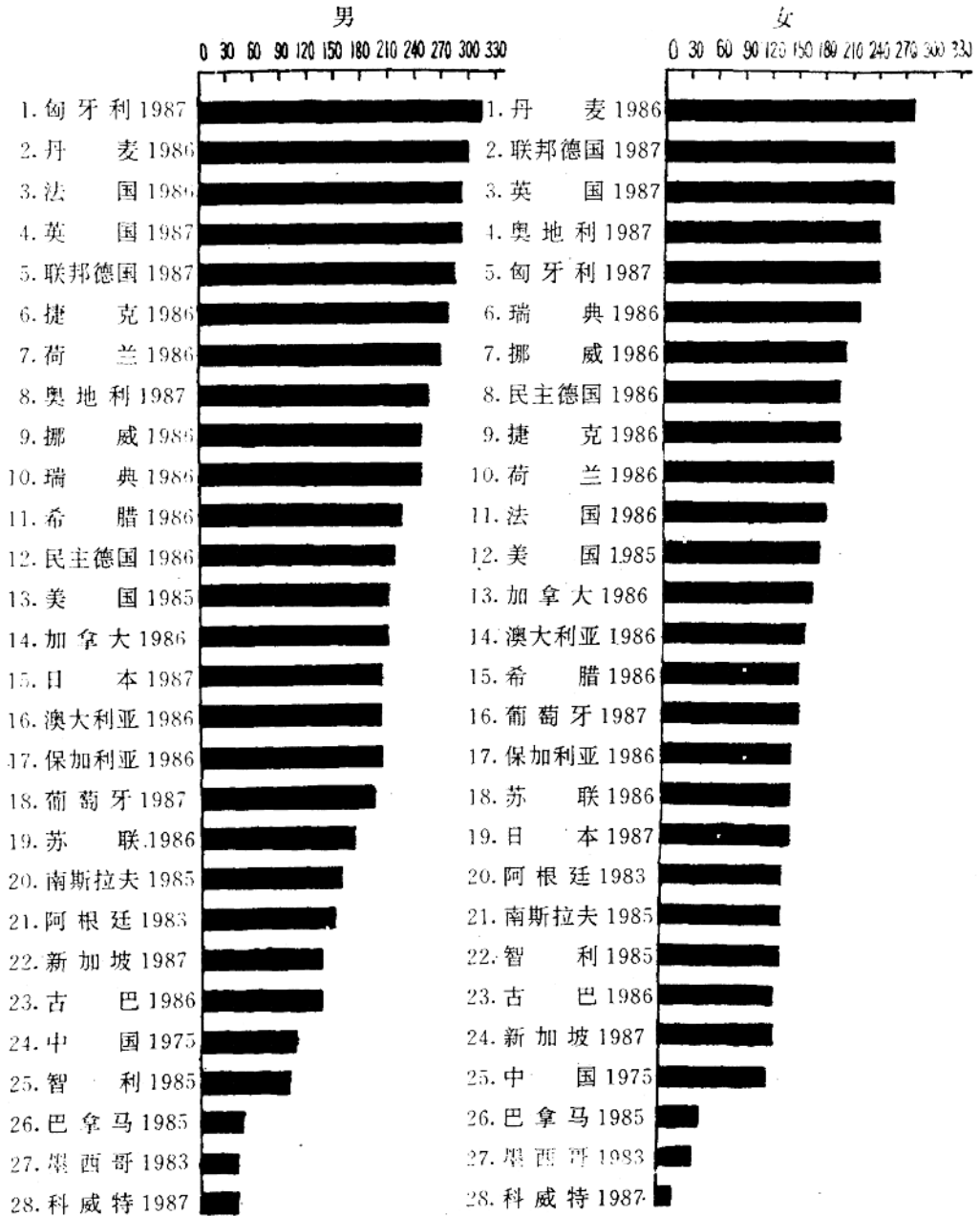


图 2-1 世界部分国家恶性肿瘤世界调整死亡率直方图  
(每十万人死亡率)

高死亡率水平地区极为集中。高死亡率水平地区与低死亡率水平地区往往相距不远,而死亡率水平的差别却很大。由高死亡率水平到低死亡率水平常形成明显的梯度,大多数高死亡率水平地区均呈现不规则的同心圆分布。主要的高死亡率水平地区有:①河南、河北、山西三省交界地区;②四川北部地区;③鄂豫皖交界的大别山区;④闽南和广东东北部地区;⑤苏北地区;⑥新疆哈萨克族聚居地区。

### 3、肝癌

高死亡率水平地区主要集中在东南沿海各省和东北的吉林,尤以广西、广东、福建、浙江、上海、江苏等沿海地区和吉林最为突出,形成一个围绕我国东南部海疆、由沿海向内地逐渐降低的镶边带状分布,其中广西以扶绥为中心,江苏以启东为中心显示两个极高死亡率的肝癌分布区。

### 4、宫颈癌

一般农村高于城市,高死亡率地区连接成片,由内蒙古、山西、陕西经湖北、湖南到江西,其中尤以鄂西、陕南、晋东南和湘赣交界地区死亡率水平最高,和维吾尔族、蒙古族等民族的分布也有关系。

### 5、肺癌

一般城市死亡率水平比农村地区高,在地理分布上,以京、津、沪三市及东北三省、浙江沿海地区死亡率较高。这些地区工业较发达,肺癌死亡率高是否与工业分布有关,很值得注意。我国东北三省不但男性肺癌死亡率普遍高,而且女性肺癌死亡率也相当突出。初步认为,除与东北工业比较集中有关外,与东北冬季室内取暖时间较长、妇女吸烟比较普遍也可能有关系。此癌在我国西南地区一般少见,唯有云南个旧市的男性肺癌死亡率极高,居我国首位,宣威女性肺癌死亡率相当高,亦居我国首位,这为探讨我国肺癌的病因提供了很有价值的线索。

### 6、肠癌

主要集中在浙江、福建、江苏、上海等长江下游地区,和血吸虫病的分布呈正相关。此外东北和华北局部也有高死亡率水平的地区,但地理分布没有明显规律。

### 7、白血病

高死亡率地区集中在华东、华北和东北各省,以江苏、福建和上海比较多见,地区差异较少,呈散在分布,城市高于农村。

### 8、鼻咽癌

高死亡率水平地区主要集中在华南各省,包括广东、广西、湖南、福建和江西等省,由南向北死亡率逐步降低,广东省内又以肇庆、佛山和广州三个地区最为突出,呈现非常明显的地区分布特征,各个民族中又以苗族比较多见。

### 9、乳腺癌

女性乳腺癌与肺癌分布相似,以京、津、沪三市、东北辽宁、吉林和华东各省及湖北等地区较为多见,城市死亡率高于农村,城市人口愈多死亡率愈高,但未发现有明显高发区。

### 10、膀胱癌

其地区分布与肺癌相似,城市高于农村,是我国常见恶性肿瘤中性别比例最高的一种恶性肿瘤,高死亡率水平地区集中在京、津、沪三市及华东、华北、东北地区。

#### (三)湖南省内某些恶性肿瘤的地理分布

从全国整体来看,我省恶性肿瘤的发病率和死亡率属于低水平行列,但某些恶性肿瘤



的发病率或死亡率在我省的局部地区属于高水平行列,因而成为突出的问题。按中国年龄调整死亡率计,高于全国水平者有分布于洞庭湖区的肝癌和肠癌,与江西、湖北接壤地区的宫颈癌,长沙的肺癌和乳腺癌也属于高水平,湖南省的鼻咽癌属全国的高发区,位于广东、广西、福建之后,特别是湘西和湘南地区。通过趋势面分析,可以显示在湘西地区有一鼻咽癌的相对高发中心,以吉首、保靖、泸溪为中心。湘南地区与广东、广西交界,越向南京咽癌的死亡率越高,高发中心在广东、广西境内。

#### (四)恶性肿瘤地理分布特点与病因的关系

肿瘤地理分布特点提示环境因素在肿瘤发病学中的作用。Higginson 认为人类肿瘤病因 80—90% 是环境因素。广义的环境因素指人体以外的一切因素,包括由大气、水、土壤、生活和矿物资源等各地理要素组成的地理环境,也包括人类社会及其生活习惯在内。从地理分布特点探索恶性肿瘤的病因,道理似乎简单,事实上很复杂。肿瘤的高发区,有的可能和地理要素有关,有的则同居住人群的特征、或者生活习惯等的关系更为密切。

我国肝癌高发区江苏启东县及其近邻海门县的调查结果表明,饮用水与肝癌的发病关系密切。调查中发现两县多数居民饮用宅沟水(死水)、泔沟水(半流动水),水源污染十分严重。饮用宅沟水、泔沟水人群肝癌发病率明显高于饮用河水、井水者(表 2-1)。当然,实际上脏水并非肝癌病因,极可能是水中的某种致癌因素。

表 2-1 启东、海门饮用水与肝癌发病的关系(抽样调查)

饮水类型	启东县(1971—1973年)			海门县(1968—1972年)		
	饮用人数	肝癌例数	发病率(1/10万)	饮用人数	肝癌例数	发病率(1/10万)
宅沟水	28 614	58	101.35	8 946	28	62.60
泔沟水	37 941	49	64.57	15 216	30	39.35
河水	11 727	10	42.64	7 148	13	34.22
井水	5 789	0		1 681	1	11.90

肺癌的城乡差别很明显,一般认为与大气污染有关,尤其是城市空气中煤烟的浓度。1959年 Stockes 就报道了英国各城市煤烟浓度与肺癌死亡率呈现一定的相关。但是一些追踪很细致的研究指出,85% 英国男性肺癌归因于吸烟。上海肺癌的发病率及死亡率在全国位于前列。近年的研究表明吸烟是一个主要原因。

我国河南省林县是一个著名的食管癌高发区。林县及其邻近地区居民家中的鸡,咽部和食管癌的现患率也很高。我国医学工作者的长期研究指出,该地区食管癌高发与居民嗜食大量酸菜有关。酸菜大多为霉菌所污染,也含有多种亚硝胺类致癌物。在加勒比海的 Curacao 岛,该岛的饮水为石油严重污染,石油中的致癌化合物——多环芳烃可以发挥激发剂的作用。该岛居民嗜好咀嚼一种植物(Croton flavens)的根,并用其叶泡水作饮料。研究证明 Croton flavens 根和叶的提取液中含有与 TPA 类化合物相当的促癌物。

## 二、肿瘤发病的时代变迁

人们生活的环境以其生活方式随着时代变迁而发生显著变化,其间某些肿瘤的发病