

Oncological Pharmacology 肿瘤药理学

郭青龙 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

Oncological Pharmacology 肿瘤药理学

郭青龙 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社
·北京·

Pharmacology 肿瘤药理学

主编 郭青龙

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤药理学/郭青龙主编. —北京: 化学工业出版社, 2007.12
ISBN 978-7-122-01479-5

I. 肿… II. 郭… III. 抗癌药-药理学 IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 182119 号

责任编辑: 余晓捷 韩文阳
责任校对: 洪雅姝

装帧设计: 张 辉

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 18½ 字数 452 千字 2008 年 2 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 56.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编：郭青龙（中国药科大学）

副 主 编：杨 勇（中国药科大学）

赵万洲（南京市凯基生物科技发展有限公司）

主 审：陈晓光（中国协和医科大学）

编写人员（按姓氏笔画排序）：

赵 丽（中国药科大学）

赵万洲（南京市凯基生物科技发展有限公司）

杨 勇（中国药科大学）

顾红燕（中国药科大学）

卢 娜（中国药科大学）

常智杰（清华大学）

奚 涛（中国药科大学）

郭青龙（中国药科大学）

刘 妮（中国药科大学）

齐 琦（中国药科大学）

张海伟（中国药科大学）

翟永功（北京师范大学）

前言

肿瘤药理学是研究抗肿瘤药物与机体相互作用规律及其机制的一门科学。随着抗肿瘤新药不断被发现,抗肿瘤药物作用机制研究日益深入,其用药方法亦逐步改进,肿瘤化疗逐步从姑息性治疗向根治性治疗水平发展。尤其近年来分子生物学、系统生物学和化学生物学的飞速发展以及各学科的相互融合,使得一些抗肿瘤药物不仅在肿瘤化疗中发挥重要作用,还成为研究肿瘤发生发展的重要工具,尤其作为小分子探针用于阐明肿瘤信号传导调控网络,为研发新型抗肿瘤分子靶向药物奠定重要基础。最新的研究表明,肿瘤干细胞理论的产生亦为肿瘤的彻底治愈带来了新的希望。

近年来,我国越来越多的科技工作者从事肿瘤药理研究及抗肿瘤新药研发,各科研院所攻读肿瘤药理学硕士、博士学位的研究生人数日益增多。因此,我们编写了本书,供广大科技人员、研究生及本科生参考学习。

本书分四个部分,第1部分为肿瘤药理学的理论基础,将抗肿瘤药物的理论基础作一系列深入的介绍,使读者对肿瘤的发生发展及抗肿瘤治疗的药理学基础及常用的实验方法有一全面、深入的了解;第2部分为抗肿瘤药物的药理作用,介绍抗肿瘤药物的分类与主要药理作用、剂量及用法、不良反应、临床作用并对各类抗肿瘤药物的代表药做了深入、细致的描述;第3部分为抗肿瘤药物靶点研究,对当前抗肿瘤药物作用的新靶点做了详细的介绍,为开阔抗肿瘤药物研究提供新的思路,当然新靶点可能不仅仅限于这些,而且更新的靶点还会不断涌现,希望我们共同密切关注其发展动向,以这些新靶点为目标,研究出高效低毒的新型抗肿瘤药;第4部分为抗肿瘤新药临床前药理学研究方法,介绍了新药的筛选以及临床前药效学评价。

由于本书内容繁多,时间紧促,尽管我们做了很大努力,力求把这本书编好,但由于学术水平有限,书中会有不少不妥之处,望读者多多提出宝贵意见。

编者

2007年8月

目 录

第 1 部分 肿瘤药理学基础理论

第 1 章 恶性肿瘤的病因学及发病机制	3
1.1 恶性肿瘤的致病因素	3
1.2 恶性肿瘤的发病机制	7
1.3 肿瘤干细胞理论	7
参考文献	23
第 2 章 癌基因与抑癌基因	26
2.1 癌基因与抑癌基因的基础知识	26
2.2 癌基因、抑癌基因与肿瘤	31
2.3 常用癌基因和抑癌基因及其产物的检测方法	33
2.4 主要治疗肿瘤的基因药物	35
参考文献	36
第 3 章 信号传导与肿瘤	38
3.1 信号传导的基础知识	38
3.2 信号传导与肿瘤	43
3.3 常用信号传导研究的实验方法	44
3.4 主要的信号传导抑制剂简介	46
参考文献	47
第 4 章 细胞周期与肿瘤	49
4.1 细胞周期基础知识	49
4.2 细胞周期与肿瘤	52
4.3 常用细胞周期研究的实验方法	56
4.4 主要细胞周期抑制剂简介	57
参考文献	58
第 5 章 细胞分化与肿瘤	59
5.1 细胞分化的基础知识	59
5.2 细胞分化与肿瘤	60
5.3 常用肿瘤诱导分化研究的实验方法	61
5.4 主要细胞分化诱导剂简介	64
参考文献	65
第 6 章 细胞凋亡与肿瘤	67
6.1 细胞凋亡的基础知识	67
6.2 细胞凋亡与肿瘤	70
6.3 常用细胞凋亡研究的实验方法	72

6.4 主要细胞凋亡诱导剂简介	77
参考文献	77
第7章 端粒酶与肿瘤	79
7.1 端粒酶的基础知识	79
7.2 端粒酶与肿瘤	80
7.3 常用端粒酶研究的实验方法	81
7.4 主要端粒酶抑制剂简介	84
参考文献	85
第8章 肿瘤侵袭和转移	87
8.1 肿瘤侵袭和转移的基础知识	87
8.2 抗肿瘤侵袭和转移的策略	91
8.3 常用肿瘤侵袭与转移的实验方法	93
8.4 主要的抗肿瘤侵袭和转移药物简介	96
参考文献	97
第9章 血管生成与肿瘤	99
9.1 血管生成的基础知识	99
9.2 血管生成与肿瘤	100
9.3 常用血管生成研究的实验方法	102
9.4 主要的血管生成抑制剂简介	105
参考文献	106
第10章 免疫与肿瘤	107
10.1 免疫的基础知识	107
10.2 免疫与肿瘤	109
10.3 常用肿瘤免疫研究的实验方法	113
10.4 主要的生物反应调节剂简介	116
参考文献	117
第11章 多药耐药与肿瘤	118
11.1 多药耐药的基础知识	118
11.2 多药耐药与肿瘤	118
11.3 常用多药耐药研究的实验方法	121
11.4 主要的多药耐药逆转剂简介	123
参考文献	124

第2部分 抗肿瘤药物的药理作用

第12章 抗肿瘤药物的研究进展	127
12.1 抗肿瘤药物的发展史	127
12.2 抗肿瘤药物的研究现状	129
12.3 抗肿瘤药物发展的新趋势	133

参考文献	135
第 13 章 抗肿瘤药物的分类及药理作用	136
13.1 烷化剂	136
13.2 抗代谢药	137
13.3 激素类抗肿瘤药物	139
13.4 铂类配合物及其他作用于 DNA 的药物	140
13.5 抗肿瘤抗生素	141
13.6 生物反应调节剂及细胞因子	142
13.7 植物来源的抗肿瘤药	143
参考文献	145
第 14 章 抗肿瘤药物的代谢	146
14.1 抗肿瘤药物的代谢特点	146
14.2 抗肿瘤药物代谢的研究方法	148
参考文献	150
第 15 章 抗肿瘤药物的不良反应	151
15.1 抗肿瘤药物常见的不良反应	151
15.2 抗肿瘤药物治疗后期出现的不良反应	155
15.3 抗肿瘤药物不良反应的预防和处理	155
参考文献	158
第 16 章 影响抗肿瘤药物疗效的因素	159
16.1 肿瘤的性质对药物疗效的影响	159
16.2 宿主的情况对药物疗效的影响	161
16.3 药物的应用情况对药物疗效的影响	165
参考文献	167
第 17 章 联合化疗及实验设计	168
17.1 联合化疗的理论基础	168
17.2 联合化疗的实验设计	169
参考文献	170

第 3 部分 抗肿瘤药物靶点研究

第 18 章 细胞基质金属蛋白酶	175
18.1 MMP 与肿瘤	175
18.2 MMP 抑制剂与肿瘤治疗	176
参考文献	177
第 19 章 线粒体	179
19.1 线粒体与肿瘤	179
19.2 线粒体靶向药物与肿瘤治疗	180
参考文献	181
第 20 章 泛素-蛋白酶体途径	182
20.1 蛋白酶体与肿瘤	182

20.2	蛋白酶体抑制剂与肿瘤治疗	183
	参考文献	184
第21章	P53与MDM2	185
21.1	P53-MDM2复合体与肿瘤	185
21.2	P53-MDM2复合体抑制剂与肿瘤治疗	186
	参考文献	187
第22章	EGF受体酪氨酸激酶	188
22.1	EGF受体与肿瘤	188
22.2	EGF受体酪氨酸激酶抑制剂与肿瘤治疗	189
	参考文献	189
第23章	热休克蛋白90	191
23.1	Hsp90与肿瘤	191
23.2	Hsp90抑制剂与肿瘤治疗	192
	参考文献	192
第24章	钾离子通道	194
24.1	钾离子通道与肿瘤	194
24.2	钾离子通道与肿瘤治疗	196
	参考文献	196
第25章	维甲酸受体	198
25.1	维甲类化合物与肿瘤	198
25.2	受体选择性维甲类化合物与肿瘤治疗	198
	参考文献	199
第26章	组蛋白乙酰化酶	201
26.1	HAT/coA复合体、HDAC/coR复合体和肿瘤	201
26.2	DAIS与肿瘤治疗	202
	参考文献	202
第27章	整合素连接激酶	204
27.1	整合素连接激酶与肿瘤	204
27.2	整合素连接激酶与肿瘤治疗	205
	参考文献	206
第28章	缺氧诱导因子(HIF-1)	208
28.1	HIF-1与肿瘤	208
28.2	HIF-1 α 靶向药物与肿瘤治疗	209
	参考文献	209
第29章	环氧化酶	211
29.1	COX-2与肿瘤	211
29.2	COX-2抑制剂与肿瘤治疗	212
	参考文献	212
第30章	聚糖	214
30.1	聚糖与肿瘤	214

30.2 聚糖与肿瘤治疗	214
参考文献	215
第31章 微管与微丝	217
31.1 微管、微丝与肿瘤	217
31.2 微丝、微管靶向药物与肿瘤治疗	218
参考文献	219
第32章 端粒酶	221
32.1 端粒酶与肿瘤	221
32.2 端粒酶抑制剂与肿瘤治疗	222
参考文献	224
第33章 DNA 拓扑异构酶	226
33.1 拓扑异构酶Ⅱ与肿瘤	227
33.2 拓扑异构酶Ⅱ抑制剂与肿瘤治疗	227
参考文献	228
第34章 法尼基转移酶抑制剂	230
34.1 法尼基转移酶抑制剂与肿瘤	230
34.2 法尼基转移酶抑制剂与肿瘤治疗	230
参考文献	231
第35章 其他及新型肿瘤治疗靶点	233
参考文献	234

第4部分 抗肿瘤新药临床前药理学研究方法

第36章 抗肿瘤药物细胞及分子水平的实验研究	237
36.1 细胞水平研究	237
36.2 基因水平研究	242
36.3 蛋白质水平研究	251
36.4 翻译后修饰	256
参考文献	260
第37章 抗肿瘤药物体内活性研究	261
37.1 动物肿瘤移植模型水平的研究	261
37.2 人瘤异体移植模型水平的研究	264
37.3 转基因动物水平的研究	269
参考文献	273

附录 抗肿瘤药物的临床前研究技术原则

附1 细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究指导原则	274
附2 美国国立肿瘤研究所(NCI) 60株肿瘤细胞体外筛选体系应用及进展	279
参考文献	283

第 1 部分

肿瘤药理学基础理论

- ／ 第1章 恶性肿瘤的病因学及发病机制
- ／ 第2章 癌基因与抑癌基因
- ／ 第3章 信号传导与肿瘤
- ／ 第4章 细胞周期与肿瘤
- ／ 第5章 细胞分化与肿瘤
- ／ 第6章 细胞凋亡与肿瘤
- ／ 第7章 端粒酶与肿瘤
- ／ 第8章 肿瘤侵袭和转移
- ／ 第9章 血管生成与肿瘤
- ／ 第10章 免疫与肿瘤
- ／ 第11章 多药耐药与肿瘤

第 1 章

恶性肿瘤的病因学及发病机制

肿瘤病因学研究引起肿瘤的始动因素，肿瘤发病学则研究肿瘤的发病机制与肿瘤发生的条件。要治愈肿瘤和预防肿瘤的发生，关键问题是查明肿瘤的病因及其发病机制。肿瘤从分子遗传学角度可视为一类克隆性基因疾病，是因某些染色体上的 DNA 损伤而使基因突变的结果，这些损伤有的是在胚系细胞（germ-line cell）中由遗传得来的，而有的则是在体细胞（somatic cell）中由环境因素引起而后天获得的。肿瘤生成是一个由多基因参与的过程。其在克隆性演化过程中，涉及不同染色体上多种基因的变化，包括：原癌基因（proto-oncogene）、肿瘤抑制基因（tumor suppressor gene）、控制细胞周期的周期素（cyclin）基因、调节细胞凋亡（apoptosis）的基因及维持基因稳定性的基因（如 DNA 修复、错配修复、DNA 复制及染色体隔离基因）等。

恶性肿瘤细胞可以从正常细胞突变演化而来，致癌的化学物质、放射线、特殊的病毒以及由内源性代谢反应产生的自由基等作用于正常细胞，可以造成 DNA、细胞膜或蛋白质的损伤，引起基因突变、基因表达的改变以及基因表型的变化（epigenetic change），导致细胞过度增殖和去分化，并产生浸润及转移的特性。最新的研究表明，肿瘤的发生和演进很可能与肿瘤干细胞有关。

1.1 恶性肿瘤的致病因素

凡能引起癌症的因素叫做致癌因素（carcinogenic agent），如常见的致癌物质亚硝胺类化合物、多环芳香烃类化合物、电离辐射、某些病毒等。凡能促进或加速致癌作用的因素称为促癌因素（carcinogenic factor）。如白地霉毒素能加速亚硝胺等诱发食管癌的作用；热食、粗糙食物也是食管癌的促癌因素。

致癌因素可以单独作用致癌，也可以多种致癌因素、内外致癌因素综合作用致癌。实际上癌症的病因是致癌因素错综复杂的作用结果。

1.1.1 外界致癌因素

肿瘤的发生和发展，与外界致癌因素的刺激有着密切的联系。现有的研究表明，这些外界致癌因素包括：化学致癌因素、物理致癌因素以及生物致癌因素等。

1.1.1.1 化学致癌因素

化学致癌物大多数是致突变剂。现已确知的对动物有致癌作用的化学致癌物约有 1000 多种，其中有些可能和人类肿瘤有关。各种化学致癌物在结构上多种多样，其中少数不需在体内进行代谢转化即可致癌，称为直接化学致癌物（direct chemical carcinogen），如烷化

剂。绝大多数致癌物只有在体内（主要是在肝）进行代谢、活化后才能致癌，称为间接化学致癌物（indirect chemical carcinogen）或前致癌物（precarcinogen），其代谢活化产物称为终末致癌物（post-carcinogen）。如 3,4-苯并芘是间接致癌物，其终末致癌物是环氧化物。所有已知的化学致癌物在化学上都具有亲电子结构的基团，如环氧化物、硫酸酯基团等。它们都与细胞大分子的亲核基团（如 DNA 分子中鸟嘌呤的 N-7、C-8，腺嘌呤的 N-1、N-3，胞嘧啶的 N-3 等）共价结合，形成加合物，导致 DNA 的突变。

某些化学致癌物的致癌作用可由其他无致癌作用的物质协同作用而增大。这种增加致癌效应的物质称为促癌物（promoter），如巴豆油、激素、酚和某些药物。致癌物引发初始变化称为激发作用（trigger action），而促癌物的协同作用称为促进作用（promotion）。据此，Berenblum 在 1942 年提出致癌过程的第二阶段学说，即激发和促进两个过程，激发过程很短暂，大多不可逆转，而促进过程则很长，一般需 10~20 年。现在认为激发过程是由致癌物引起的不可逆的过程，使得一种原癌基因（如 *ras* 基因）突变性活化，这种突变可遗传给子代细胞。促进作用能促使突变的细胞克隆性生长、抑制其正常分化，最后在附加突变的影响下形成恶性肿瘤。因此，如能减少环境中的促癌因子，亦可有效地预防恶性肿瘤的发生。

化学致癌大多与环境污染和职业因素有关（表 1-1），因此彻底治理环境污染，防治职业病，对于减少恶性肿瘤的发病极其重要。

表 1-1 主要的化学致癌物及易感人群和诱发的肿瘤

化学致癌物	易感人群	诱发的主要肿瘤
烷化剂	接受化学治疗的恶性肿瘤病人	白血病
多环芳烃	吸烟者、食用熏制鱼肉者	肺癌、胃癌
芳香胺	染料工人、橡胶工人	膀胱癌
亚硝酸胺	亚硝酸盐污染食物的食用者	食管癌、胃癌
黄曲霉素 B ₁	污染食物的食用者	肝癌
石棉纤维	矿工、接触者	肺癌、胸膜间皮瘤
氯乙烯	塑料厂工人	肝血管瘤
苯	染料工人、橡胶工人	白血病
砷	矿工、农药工人和喷洒者	皮肤癌、肺癌、肝癌
镍	炼镍工人	鼻咽癌、肺癌
铬	接触含铬气体者	鼻咽癌、肺癌、喉癌
镉	接触者	前列腺癌、肾癌

1.1.1.2 物理致癌因素

已证实的物理性致癌因素主要是电离辐射。此外热辐射、异物、慢性炎症刺激和创伤亦可能与促癌有关。

(1) 电离辐射 电离辐射包括 X 射线、γ 射线、亚原子微粒（β 粒子、质子、中子或 α 粒子）的辐射以及紫外线照射。大量事实证明，长期接触 X 射线及镭、铀、氡、钴、铯等放射性同位素，可以引起各种不同的恶性肿瘤。辐射能使染色体断裂、易位和发生点突变，因而激活癌基因或者灭活肿瘤抑制基因。由于与辐射有关的肿瘤的潜伏期较长，因此当辐射所损伤的细胞的后代又受到其他环境因素（如化学致癌剂、病毒等）所致的附加突变之后，肿瘤可能才会出现。

(2) 热辐射 克什米尔人冬季习惯用炉取暖，有时在腹部引起“炉癌”；我国西北

地区居民冬季烧火取暖,有时臀部皮肤发生癌变形成所谓“炕癌”。这些说明长期的热辐射可能有一定的促癌作用。

(3) 异物 动物实验证明,植入动物体内的异物,如塑料、金属片、玻璃纤维等,可以诱发各种肉瘤。肿瘤的发生与植入物体的化学性关系不大,而与物体表面的形状、光滑程度和耐久性有关。

(4) 慢性炎性刺激 肿瘤必须在细胞增生的基础上发生。慢性炎症时产生的细胞生长因子能使细胞持续增生,在此基础上 DNA 易发生突变而发生肿瘤。因而慢性刺激有促癌作用。慢性皮肤溃疡、结石引起的慢性胆囊炎、慢性宫颈炎和子宫内膜增生等病变有时发生癌变,可能与此有关。

(5) 创伤 临床上有些肿瘤(如骨肉瘤、睾丸肿瘤、脑瘤等)患者常述有外伤史,但这属于偶然还是有一定因果联系尚需具体分析。小鼠子宫颈的人工创伤有促进化学致癌物质诱发子宫颈癌的作用,而单独局部创伤不能诱发子宫颈癌。因此创伤至多只是一种促癌因素。

1.1.1.3 生物致癌因素

(1) 病毒 现已知有上百种病毒可引起从两栖类到灵长目动物的肿瘤,其中 1/3 为 DNA 病毒,2/3 为 RNA 病毒。通过研究致癌病毒,特别是 RNA 病毒(逆转录病毒),从而发现了癌基因,并由此开创了肿瘤的分子遗传学。

a. RNA 致癌病毒 人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒 I (human T-cell leukemia/lymphoma virus I, HTLV-I) 是与人类肿瘤发生密切相关的一种 RNA 病毒。与 AIDS 病毒一样,HTLV-1 病毒转化的靶细胞是 CD4⁺ 的 T 细胞亚群(辅助 T 细胞)。HTLV-1 在人类通过性交、血液制品和哺乳传播。受染人群发生白血病的概率为 1%,潜伏期为 20~30 年。

b. DNA 致癌病毒 DNA 病毒中有 50 多种可引起动物肿瘤。DNA 病毒感染细胞后出现两种后果:①如果病毒 DNA 未能被整合到宿主的基因组中,病毒的复制不会受到干扰,大量的病毒复制最终使细胞死亡;②病毒基因整合到宿主的 DNA 中并且作为细胞的基因加以表达,从而引起细胞的转化。多瘤病毒的 T 基因编码的蛋白质 T 抗原具有酪氨酸激酶活性,能像生长因子受体那样刺激细胞 DNA 合成,并使细胞持续增生,而后形成肿瘤。

与人类肿瘤发生密切相关的 DNA 病毒有以下三种:①人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV): HPV 与人类上皮性肿瘤(主要是子宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌)的关系近年来已有大量资料予以证实。②Epstein-Barr 病毒(EBV): 与之有关的人类肿瘤是伯基特淋巴瘤和鼻咽癌。EBV 的基因组也在几乎所有肿瘤细胞中发现,其在鼻咽癌发生中的作用需要其他因素的配合。③乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV): 流行病学调查发现,慢性 HBV 感染与肝细胞性肝癌的发生有密切的关系。

(2) 霉菌(真菌) 某些霉菌与癌症的发生有十分明确的关系,如黄曲霉菌、杂色曲霉菌能产生黄曲霉毒素可引起肝癌,镰刀菌产生的 T-2 毒素在实验动物体内可诱发胃癌、胰腺癌和脑部肿瘤。产生灰黄霉素的青霉菌可诱发小鼠甲状腺癌或肝癌。实验还证实了某些地区的食物中几种常见的霉菌,如串珠镰刀菌、杂色曲菌、圆弧青霉、娄地青霉、念珠菌、白地霉等均可促进食物内亚硝胺的形成,镰刀菌的代谢产物和亚硝胺有协同致癌作用。近年来的研究发现互隔交链孢霉与镰刀菌与人食管癌的发生有密切关系。

(3) 细菌——幽门螺杆菌(HP) 世界卫生组织和美国国立卫生研究院经过多年的分析研究,日前正式将幽门螺杆菌(HP)列为胃癌的首要致癌因子。研究人员通过大量的流行病学调查证明,幽门螺杆菌与胃癌有着密切的相关性,同时近年来也有大量的实验室研究证

实,幽门螺杆菌感染时,可以激活原癌基因,使抑癌基因失活,出现癌基因的表达异常。

研究人员发现,幽门螺杆菌能产生多种致病因子,其中幽门螺杆菌产生的尿素酶能水解尿素,释放出氨,这种“毒素”能直接对胃黏膜造成损伤。幽门螺杆菌的毒素与幽门螺杆菌的其他致病因子,如脂多糖、蛋白酶、磷脂等,它们共同作用,对胃黏膜产生局部的炎症反应和免疫反应,受到损害的胃黏膜则更容易受到胃酸、胃蛋白酶的侵袭,最终使胃黏膜屏障遭到破坏。

虽然对幽门螺杆菌的研究许多问题还有待深入,但是已经有越来越多的人从分子水平和基因水平,研究幽门螺杆菌与胃癌间的因果关系。关于幽门螺杆菌的致癌机理目前有三种假说:一是幽门螺杆菌引起炎症反应,这是长期慢性炎症刺激的结果;二是炎症过程中的中介产物,如氧自由基的基因毒直接使胃黏膜细胞发生转化;三是类似病毒的致癌原理,即幽门螺杆菌的 DNA 片段整合入宿主的胃黏膜细胞表面而引起细胞癌变。更多的研究人员表示支持第一种假说,即长期慢性炎症可以刺激细胞增殖,而细胞增殖不仅增加了 DNA 自发复制错误的机会,同时也增加了 DNA 受外来突变因子损伤的可能性。研究人员认为,幽门螺杆菌在胃癌发生过程中作为一个始动因素,与其他因素共同作用而促使正常胃黏膜细胞向胃癌方向转化。

(4) 其他 体内某些寄生虫与某种癌症有关,例如我国“日本血吸虫病”患者中有的发生结肠癌和直肠癌,中东地区的“埃及血吸虫病”可引起膀胱癌。中华分支睾肝吸虫的感染可能引起肝脏的胆管细胞癌。

1.1.2 机体致癌因素

肿瘤发生和发展是一个十分复杂的问题,除了外界环境致癌因素的作用外,机体的内在因素也起着重要作用。这些内在因素是复杂的,许多问题至今尚未明了,有待进一步研究。机体的内在致癌因素主要包括:遗传因素、性别和年龄因素以及生活因素等。

1.1.2.1 遗传因素

人类一些肿瘤具有遗传性,不同的肿瘤可能有不同遗传传递方式,真正直接遗传的只是少数不常见的肿瘤。遗传因素在大多数肿瘤发生中的作用是对致癌因子的易感性或倾向性。

(1) 呈常染色体显性遗传的肿瘤 属于常染色体显性遗传的肿瘤有:视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、肾上腺或神经节的神经母细胞瘤等。一些癌前疾病,如结肠多发性腺瘤性息肉症、神经纤维瘤病等本身不是恶性肿瘤,但恶变率极高,这些肿瘤和癌前疾病都属单基因遗传,以常染色体显性遗传的规律出现。

(2) 呈常染色体隐性遗传的遗传综合征 属于常染色体隐性遗传的遗传综合征有:患 Bloom 综合征(先天性毛细血管扩张性红斑及生长发育障碍)时,易发生白血病及其他恶性肿瘤;毛细血管扩张性共济失调症患者多发生急性白血病和淋巴瘤;着色性干皮病患者经紫外光照射后易患皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌或黑色素瘤。这些肿瘤易感性高的人常伴有某种遗传缺陷,如免疫缺陷、染色体缺陷和内切酶缺陷等。

(3) 遗传因素与环境因素在肿瘤发生中起协同作用 在肿瘤发生中,某种程度上环境因素比遗传因素更为重要,决定这类肿瘤的遗传因素属于多基因致癌。目前发现不少常见肿瘤患者有家族史,如乳腺癌、胃肠癌、食管癌、肝癌、鼻咽癌、白血病、子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤等。某些肿瘤在不同种族或地区中的发生率有相当大的差别,说明肿瘤与种族有一定关系。

1.1.2.2 性别和年龄因素

肿瘤的发生在性别上有很大的差异,除生殖器官肿瘤及乳腺癌在女性明显较多见外,胆囊、甲状腺及膀胱等器官的肿瘤也是女性多于男性。肺癌、食管癌、肝癌、胃癌、鼻咽癌和结肠癌等则以男性为多见。性别上的这种差异,其原因除与女性激素有关外,主要可能与男女的性染色体不同和某一性别较多地接受某种致癌因素的作用有关。

年龄在肿瘤的发病上也有一定的意义。一般来说,肿瘤的发生随年龄的增大而增加,这可用体细胞突变累积来解释。而多见于幼儿和儿童的肿瘤,常与遗传性的基因损害有关,如视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤等。

1.1.2.3 生活因素

生活方式、营养和膳食结构也与一些肿瘤的发生有关。例如吸烟与30%的癌症发病有关,吸烟不仅是肺癌的主要危险因素,而且与口腔癌、咽喉癌、食管癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌发病有关。

膳食中高脂肪、高蛋白、高热量和低纤维素,可能是乳腺癌、大肠癌及胰腺癌的发病危险因素。一些研究结果显示,膳食中富含纤维素、维生素A、维生素C,多吃水果、蔬菜可降低乳腺及大肠癌的发病率。

综上所述,随着分子生物学的发展,近年来关于肿瘤的病因与发病机制的研究进展很大。但是肿瘤的发生发展是异常复杂的,目前了解的只是冰山一角,还有许多未知领域尚待探索。尽管如此以下几点是迄今比较肯定的:①肿瘤从遗传学上的角度上来说是一种基因病。②肿瘤的形成是瘤细胞单克隆性扩增的结果。③环境的和遗传的致癌因素引起的细胞遗传物质(DNA)改变的主要靶基因是原癌基因和肿瘤抑制基因。原癌基因的激活和(或)肿瘤抑制基因的失活可导致细胞的恶性转化。④肿瘤的发生不只是单个基因突变的结果,而是一个长期的、分阶段的、多种基因突变积累的过程。⑤机体的免疫监视体系在防止肿瘤发生上起重要作用,肿瘤的发生也是免疫监视功能丧失的结果。

1.2 恶性肿瘤的发病机制

癌症是以细胞异常增殖及转移为特点的一大类疾病,其发病机制蕴藏着人类生命活动中最深刻的科学奥秘及难题。癌症的发生及发展,因其涉及的诱因复杂、环境和遗传因素交互作用方式多样、病程具有多阶段性等原因,给科学研究带来很大困难。多年来,科研工作者对此进行了广泛研究,虽然至今尚未完全阐明,但随着分子生物学的迅速发展,通过对癌基因和肿瘤抑制基因的研究,已经初步揭示了某些肿瘤的发病机制。目前的研究表明,肿瘤从本质上说是基因病。引起遗传物质DNA损害(突变)的各种环境的与遗传的致癌因子可能以协同的或者序贯的方式,激活癌基因和(或)灭活肿瘤的抑制基因,使细胞发生转化。被转化的细胞可先呈多克隆性增生,经过一个漫长的多阶段的演进过程,其中一个克隆可相对无限制地扩增,通过附加突变,选择性地形成具有不同特点的亚克隆(异质性),从而获得浸润和转移的能力(恶性转化),形成恶性肿瘤。最新的研究表明,肿瘤的发生与肿瘤干细胞密切相关。

1.3 肿瘤干细胞理论

人类同癌症作斗争的历史可追溯到两千多年以前。20世纪后半叶,分子生物学的飞速