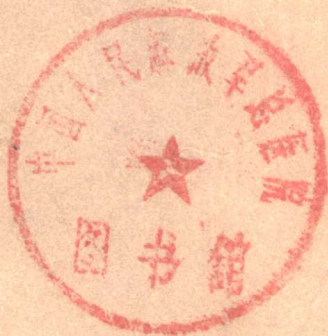


癌

—— 一个发育生物学问题

G. B. 皮尔斯
R. 希克思 著
L. M. 芬 克



科学出版社

癌

——一个发育生物学问题

G. B. 皮尔斯 R 希克思 L. M. 芬克 著

章静波 译

薛社普 校

科 学 出 版 社

1 9 8 1

内 容 简 介

这是一部主要为医学院及大学动物系研究生写的基础论著，书中深入浅出地介绍了有关肿瘤的基本知识和研究的新近进展，但重点在于阐述恶性肿瘤是细胞分化和胚胎发育过程的一种异常表现的观点。

可供从事肿瘤病理学、病因学、遗传学、免疫学、胚胎学工作的科研人员以及肿瘤临床医生、医学院校及大学生物系师生，尤其是研究生参考。

G. B. Pierce R. Shikes L. M. Fink

CANCER

A Problem of Developmental Biology

Prentice-Hall, 1978

癌

——一个发育生物学问题

G. B. 皮尔斯 R. 希克斯 L. M. 芬克 著

章静波 译

薛社普 校

责任编辑 吴浩源

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981年10月第一版 开本：787×1092 1/32

1981年10月第一次印刷 印张：9 1/4

印数：0001—7,000 字数：205,000

统一书号：13031·1726

本社书号：2330·13—10

定价：1.45 元

译 者 序

我以为一本好书不仅给读者以丰富的知识，更重要的是启发读者的思路，开阔他们的眼界，引导他们对未知的世界进行无穷的探索。对一般的读者是如此，对于一本主要为研究生写的书更应如此，从这个意义上说，这是一本“开卷有益”的好书。

恶性肿瘤是当前危害人类生命健康的一大威胁。虽然人们对癌瘤的研究已经历了百余年，但对多数肿瘤的病因和发病机制仍然不十分清楚，以至迄今未能给癌瘤细胞下一个确切的、可为大家普遍接受的定义。生物学的许多分支学科都从本学科观点出发，各抒己见，固然最终将“异途同归”地得出统一的认识。然而，在此之前不免有使人眼花缭乱，莫衷一是之感。本书作者则从病理学、发生学、分子生物学等学科的角度来综述这个问题，希图把它们融汇起来说明肿瘤是细胞异常分化的问题。就本书罗列的资料、引证的例子而提出的观点看是具有说服力的。因此，或许可以说是向这个统一的目标迈出了成功的一大步。此外，至少也为那些有志于肿瘤研究的人们，特别是研究生们指明了肿瘤研究方向的一个方面。

本书涉及的范围颇广，除病理学、发生学外，还包括致癌作用、肿瘤与遗传、控制、免疫以及肿瘤的治疗等各个方面，同时还尽可能扼要地介绍各研究领域中的最新发展。因此，就系统性、全面性说也是应予推荐给读者的。

译稿承中国医学科学院基础医学研究所薛社普教授于百

忙中认真校订,深表感谢。

最后,由于译者的学识与翻译水平有限,译文中不妥之处,恳希读者予以指正。

中国医学科学院 章静波
肿瘤防治研究所

1979年12月于北京

肿瘤的发展生物学的基础

癌瘤是对人类的一大威胁。因而，多年来一直是生物学若干分支学科的研究主题。虽然我们现已累积了大量有关癌瘤的资料，却仍然未能给癌瘤细胞下一个可被普遍接受的有用定义。生物学的许多分支学科，遗传学、生物化学、病毒学以及免疫学，凡此等等，都从它们各自学科的观点出发认为癌瘤是一种生物学现象的异常表现。这些主张都是有价值的。但是，近年来，癌瘤，或更普遍地叫做赘生物 (neoplasms)，从发育生物学观点看正受到愈来愈多的重视与正确的评价。

发育生物学家称赘生物为细胞分化的疾病，是由于正常基因功能错误的编码程序所引起的。在这本专著里，G. B. Pierce 博士和他的同事提出恶性肿瘤是细胞分化和胚胎发育过程的一种异常表现。他们的见解对于恶性细胞的定义和对肿瘤患者体内恶性细胞的起源与生长的理解都是有意义的。作者以深刻的分析与清楚的描述，明确地提出了为不同程度学生在学习赘生物或癌瘤发生时所可能问到的一些问题。作者还将他们多年来在肿瘤病理学的工作经验和包括他们认为肿瘤是细胞异常分化的发育生物学原则的生动理解融汇到这个问题上来。

C. L. 马克特

前 言

有几个原因促使我写这本书。在我用发育学的方法的研究中所获得的有关肿瘤细胞组成和细胞相互作用的资料是与某些有关癌瘤的传统概念不相协调的。几乎没有肿瘤学家意识到肿瘤细胞的异质性，因而甚至无人会想到肿瘤内细胞的相互作用。我们大家一向沉溺在肿瘤的细胞概念中，并且理所当然地认为肿瘤仅仅由恶性细胞所组成。这是错误的。我希望这本书可以纠正这种看法。但是从细胞的相互作用观点来看，这些资料却是那样地不完整，以致只能表明这个主题是如此地重要，以及摒弃那种认为肿瘤细胞不受控制的旧概念。肿瘤细胞是受控制的，了解这一点也很重要。

促使我写此书的最后一个因素，来自我在密执安和科罗拉多大学对学习动物学的学生以及在科罗拉多大学医学中心病理系的研究生的病理学教学。一天，一位研究生告诉我，他是怀着对疾病的兴趣而进入病理系的，病理系培养他成为一位好的科学工作者，但却没有为他提供所期望的对疾病的透彻了解。我们乐于纠正这个问题吗？从这里我认识到，如果一个学生说他对某种事情感兴趣，可能他是这样的。此外，学生们显然对生物学的异常性怀有好奇心与求知欲。这本为研究生写的书就是谈有关主要异常中的一种异常。衷心希望学生在研究肿瘤时，能把肿瘤作为正常组织的易于操纵的模型来利用，甚至还要充分认识到癌瘤是能控制的。过去那种非常不科学的想法，对于大多数纯粹的科学家说来是如此陌生，上述后一种想法对任何一个照顾过临终期肿瘤病人的人说来

则是最重要的。

草拟此书提纲的时候，我决定采用一种新的方式。举个比拟可能是有用的。有人对鱼鳞很感兴趣。他们想知道鱼鳞的发育、功能和化学组成。你能想象如果一个从未想到过鱼或可能从未见过鱼的人会去研究鱼鳞吗？大多数有关肿瘤书籍的著者就是把非研究医学的人们置于这样的地位。作者们完全不顾肿瘤的临床现象学来讨论它的高度专业课题。这里是鳞很多而无鱼。本书第一章简要地描述肿瘤的临床表现。我原意并不想使研究生们成为一个诊断家，而是扩大他们的视野，使他们更具才华地进行科学探索。接着要讨论的是涉及致癌作用、控制过程、转移和免疫学的肿瘤发育问题，所有这些都是从发育概念来进行描述的。

在确定了写作提纲之后，我开始努力地阅读和写作。毫不奇怪，很快地因有如此大量与复杂的资料可供评价与借鉴而使我茫然不知所措。幸而 L. Fink，一位化学致癌作用与肿瘤分子生物学专家和 B. Shikes，一位发育病理学专家，同意参与本书的写作。我们在一起顶住了“赶潮流”的压力，有利地为制定一个主题而决定取舍。依据这一主题来评价资料。在是否公平和能否达到合理的平衡问题上有过许多争论。我们决定在书中包括一个参考文献目录，这样，那些想要获得较专门资料的学生就能从其中获得线索。这儿又产生另一个关于引用什么实验的使人困惑和从未充分解决的问题。显然在一本篇幅有限的书本里不可能引证所有有价值的资料，因此，最后我们并不想使它能包罗万象，而仅仅参考了直接与发育和肿瘤形成有关的那些文章。

将会有人认为过多地贯注于发育学的方法，强调肿瘤是正常组织更新过程的异常模拟；和致癌作用是分化的一种模式的概念是囿于偏见。但由于这些概念的涵义已为大量资料

所支持,而且已为新的有意义的实验开辟了前景,本书是站得住的。发育学的方法将允许我们以明显不同的事实求得统一性和强调各种肿瘤所特有的基本共同性。最后,本书还包括治疗方面的一短小章节,以供了解治疗的状况。此外,还简要描述了通常研究的肿瘤,以期使那些认为学生们知道什么是真正的“肝癌”的一些报告能更易于理解。

我们感激我们的三个学生: S. Clarke, L. McManus 和 C. Robinson, 他们阅读了原稿,作了有益的评论。我们的同事 J. Lehman, P. Nakane, H. Firminger 和 H. Fennell 都对本书作出较大价值的贡献,我们感谢他们。A. Williams, L. King 和 V. Starbuck 对手稿打字和作了无数次的校订,没有他们的配合,完成此书将只是一枕黄粱。

我们经过反复的校和改,最后结论是我们可在这一小册上无休止地工作下去,因而,有一天我们终于将它送交了出版社,现在它是属于读者们的了。

G. B. 皮尔斯于科罗拉多州,丹佛

目 录

前言	vii
第一章 绪论	1
肿瘤病理学	3
分类和命名	8
良性与恶性肿瘤	10
临床实例	14
第二章 肿瘤的早期发育	15
引言	15
动物肿瘤的发育	16
第三章 肿瘤是组织更新的异常模拟	30
引言	30
肿瘤的分化	31
肿瘤分化的超微结构表现	49
肿瘤的概念	53
第四章 肿瘤的结构和生物化学	55
引言	55
肿瘤的组织学	55
肿瘤的电子显微镜学	58
肿瘤的生物化学	65
第五章 肿瘤干细胞的起源	78
引言	78
组织更新及其调整	79
正常干细胞是肿瘤的起源细胞	90

027509-89274-1.45元

良性和恶性肿瘤的起源及其相互关系	93
第六章 致癌作用	100
引言	100
化学致癌作用	101
病毒致癌作用	106
转化	111
环境与癌	125
第七章 遗传学与肿瘤	132
遗传性	132
肿瘤患者的染色体异常	137
第八章 控制	141
恶性表达的控制	141
基因表达的控制	151
生长控制-抑制因子	165
生长控制-刺激因子	167
发育系统中的肿瘤	172
第九章 免疫与肿瘤	176
引言	176
免疫监管	177
免疫促进	181
肿瘤特异抗原及移植抗原	181
第十章 转移	184
引言	184
临床特点	184
浸润-迁移	186
血源性转移	192
淋巴道转移	195
腹水	196

• v •

间质	197
第十一章 肿瘤的治疗	199
引言	199
放射治疗	201
化学治疗	202
自发性消退	209
附录	212
肝癌	212
白血病	215
神经母细胞瘤	216
乳腺腺癌	219
肾母细胞瘤 (Wilms' tumor)	221
鳞状细胞癌	223
骨髓瘤	225
黑色素瘤	227
参考文献	230
索引	273

第一章 绪 论

在美国，每年因肿瘤而死亡的人超过 30 万，在我们一生的期间内，有五千万人因肿瘤而需要治疗。由于本病常常是慢性和致死性的，又可发生于任何年龄，在经济上损失及对人们生命上的危害都是巨大的。因此，毫不奇怪，巨大的研究力量都已应用到癌瘤上：鉴别和消除致癌因素，阐明发病机制，寻找正常和肿瘤组织间可资利用的差别。这种努力已逐渐地在此范围内获得了大量的资料。肿瘤已作为代谢问题(特别是从核酸，蛋白，糖类和酶的角度)作为病毒学、遗传学、内分泌学和实际上每个其他的生物学分支学科上的问题来进行研究。结果是资料按此比例如此繁杂累赘而很难综合，甚至是单个学科中的进展，而在肿瘤学整个领域中的资料则相对地少得多。

这个问题又因各种其它因素而愈加复杂。肿瘤的种类很多，不同品种、亚种、种株间的发病率显著不同。在人种内由于性别、年龄、种族和地理上的不同而有明显差别(表 1-1 和 1-2)。肿瘤几乎可发生于身体的任何部位，在这些不同的部位可产生复杂的临床表现。有多种多样的肿瘤，原因是多种多样，由肿瘤引起的疾病也多种多样。这些差别是那么大，以至某些学者认为肿瘤只是具有少数共同性的不同实体。凡此种种使得肿瘤具有神秘的色彩。由于通过疾病定向归类的方法所累积的资料越来越多，要形成一个统一的肿瘤概念就愈来愈困难。

这里所用的肿瘤概念是以长期为人们所熟知的事实为基

表 1-1 每十万人中肿瘤死亡率的年龄调整

	所有肿瘤的部位		乳腺癌	结肠癌	胃癌	前列腺癌
	男	女				
美国	150	100	20	20	10	15
澳大利亚	190	120	20	25	35	15
日本	140	90	5	10	60	2
委内瑞拉	110	100	10	5	35	10

材料来源：根据 H. Seidman, E. Silverberg, 及 A. I. Holleb 的资料, 肿瘤统计, *C-A Cancer Journal for clinicians*, 26(1976), P. 2. 数字调整至 5 的最近倍数。

表 1-2 美国肿瘤发病的解剖部位

常见的	非常见的	罕见的
肺(支气管)	脑	心脏
结肠	骨	小肠
乳腺	肾	肾上腺
子宫	睾丸	甲状旁腺

础,即肿瘤是从宿主组织衍生而来的细胞所组成的异常组织。既然所有其它组织均来源于先前存在细胞的细胞分裂和分化过程,那么似乎可以合乎逻辑地假定,肿瘤也是通过与正常组织发生相似的过程发展起来的。当从发生上的明显关系来看待零星的和肿瘤疾病定向分类知识时,就可以从那些明显无关的事实中发现规律。换句话说,从发育学的观点看,肿瘤就会开始为人们所认识。

本章将以传统的术语描述肿瘤的临床表现、生物学行为和对宿主的影响。以此作为后面讨论肿瘤是一个发育生物学问题的基础。

肿瘤病理学

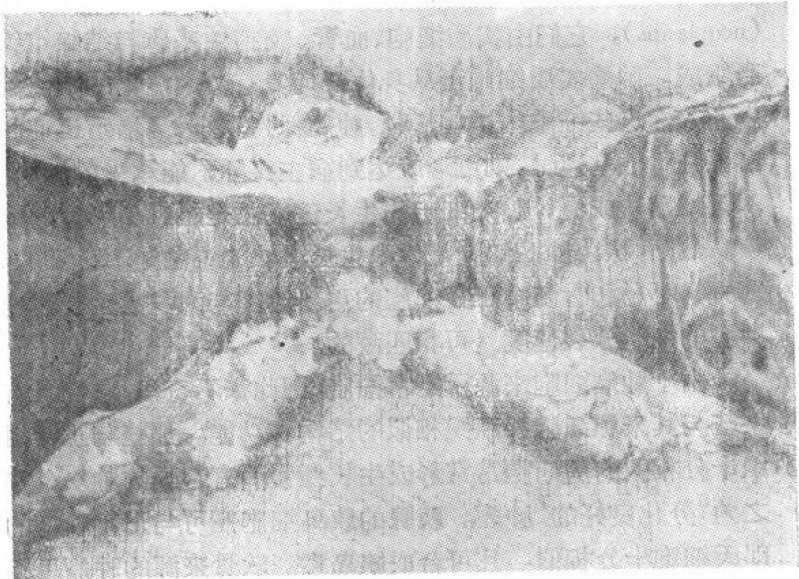
古典医籍中对肿瘤 (tumor) 这一名词就有记载, 意指肿胀和肿块。从这个意义上说一个普通的痃肿便是肿瘤, 但是我们现在所说的肿瘤是指新的生长物 (neogrowths) 或新生物 (neoplasms), 它们由实质细胞、血管、支持性基质与结缔组织所组成。肿瘤实质细胞可从身体任何具有分裂能力的细胞演发而来。这些细胞增殖缓慢时, 肿瘤保持较小, 当增殖迅速和出现进行性增殖时, 则可形成达到宿主实际不能承受的肿块。不管增殖快或慢, 肿瘤细胞的生长速度总是超过了邻近的组织。然而, 认为肿瘤细胞是体内生长最快的说法是不确切的。睾丸、小肠和骨髓中正常细胞的更新速度与大多数生长迅速肿瘤的细胞分裂速度是可相匹敌的。

由于肿瘤细胞来源于正常细胞, 因此毫不奇怪, 它们具有某些与其来源细胞和组织相似的结构和功能。那些与正常组织十分相似的瘤细胞常常形成长缓慢而有包膜的肿块, 称之为“分化良好的”肿瘤。胰腺的胰岛细胞瘤可与正常胰岛的郎氏细胞十分相似, 且可合成胰岛素。软骨来源的肿瘤可相似于软骨并合成软骨粘蛋白。结肠的肿瘤可以相似于结肠粘膜并合成粘蛋白。然而, 正常组织是在控制下适应于机体的生理需要进行这些高度特异功能的, 而肿瘤细胞则不接受一般的生理调节。例如胰岛细胞可能合成过量的胰岛素引起昏迷和死亡, 肠道的肿瘤则可产生为机体不需要的过多粘液。

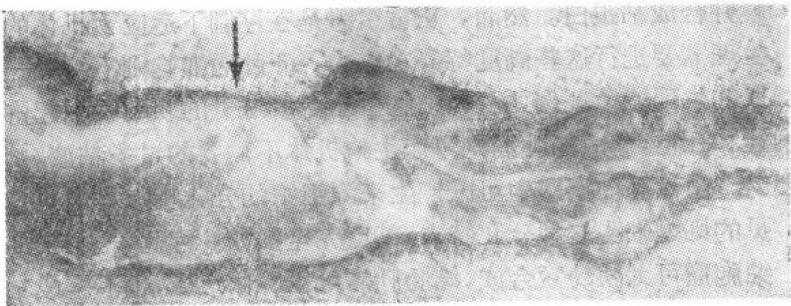
虽然肿瘤实质中可以产生来源组织的分化特点, 但更多见的则是缺少这种分化特点, 甚至完全缺如。因此, 一个胰岛细胞瘤可无胰岛素合成, 结肠肿瘤可无腺体形成, 也不合成粘蛋白。肌肉肿瘤可欠缺与正常肌肉的相似性, 其细胞只能合

成极少量的肌球蛋白。这些肿瘤常常生长迅速，而称之为未分化的肿瘤，它们缺乏正常的形态特征和特殊的细胞功能。

肿瘤具有侵犯邻近正常组织的能力。一个生长缓慢，分化良好的肿瘤呈扩展性生长，借压迫或物理性的移位破坏邻近的组织，引起血管或管道的梗阻，或浸蚀血管引起出血。依

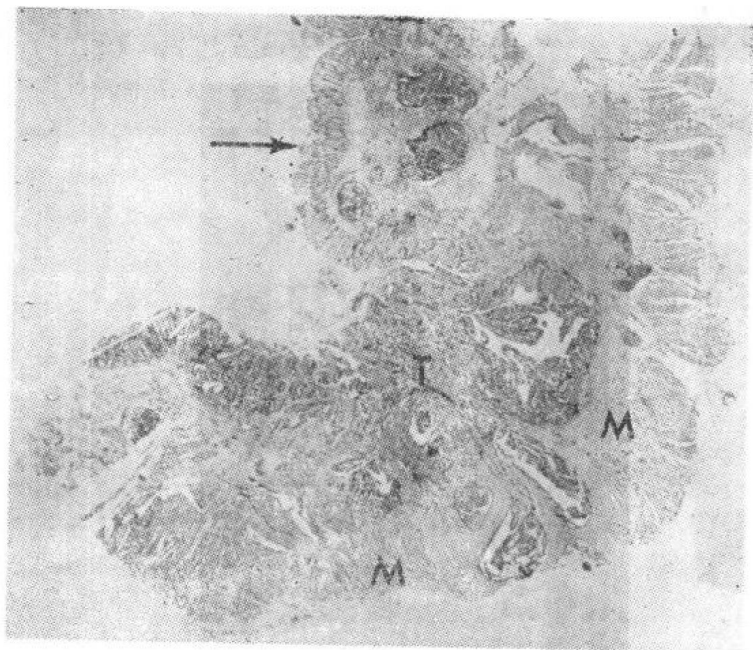


(a)



(b)

据肿块所在的解剖部位，上述每种情况都会产生相应的体征与症状。某些未分化肿瘤的细胞还附加有浸润和破坏邻近正常组织的能力。例如，脑的未分化瘤细胞可以压迫、浸润与破坏生命中枢，导致死亡。肠粘膜上一个小小的未分化的瘤细胞灶具有浸润肌层的能力，最终沿整圈肠壁生长，勒缩肠腔引起肠梗阻(图 1-1)。浸润性肿瘤都可以用同样的方式阻塞支气管，胆管或任何其它的管道系统。肿瘤细胞还可以浸润血管、淋巴管和体腔而播散到身体的远离部位，在该处定位植入并长成继发性肿瘤(图 1-2)。这些继发性肿瘤又可生长浸润



(c)

图 1-1 结肠腺癌。(a)纵切肠管，显示一个肿瘤组织缩窄环，明显致肠腔变窄。(b)切经肠壁的切面，显示来源于粘膜的肿瘤灰白色条索(箭头)，浸润肠壁达浆膜面。(c)显微切片显示正常粘膜(箭头)及肿瘤(T)，肿瘤已从粘膜一个病灶穿透肌层浸润至浆膜面。