

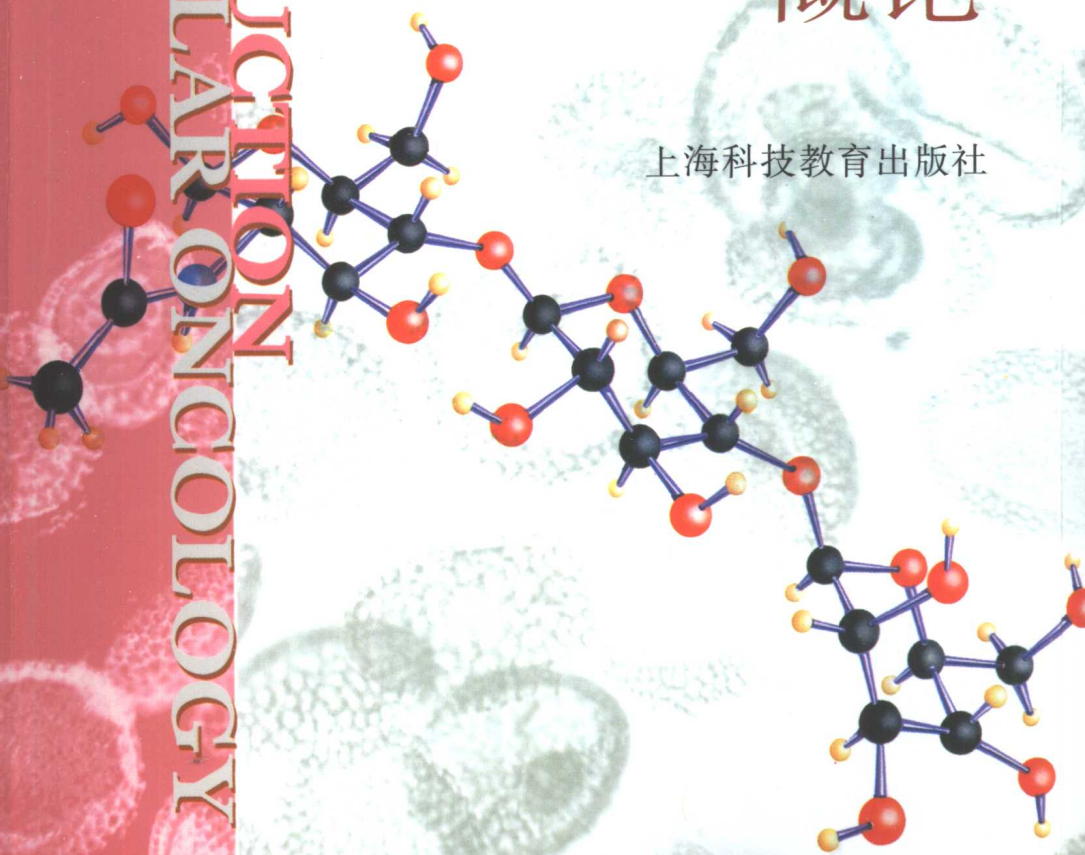
AN INTRODUCTION
TO MOLECULAR ONCOLOGY

AN
INTRODUCTION
TO MOLECULAR
ONCOLOGY

王瑞年 主编

分子肿瘤学
概论

上海科技教育出版社



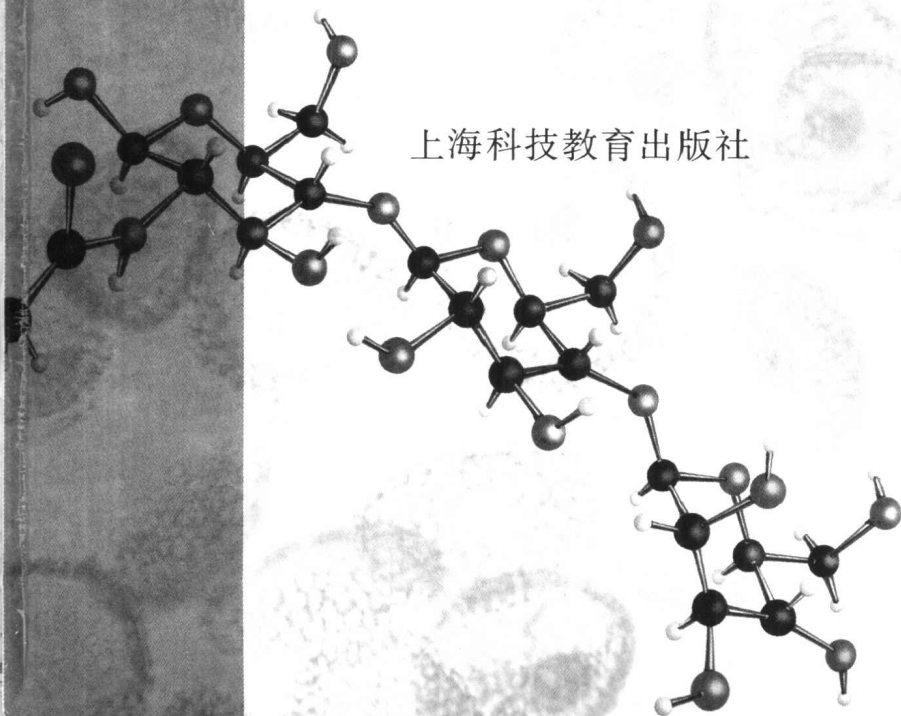
TO MOLECULAR ONCOLOGY
AN INTRODUCTION

王瑞年 主编

分子肿瘤学 概论



上海科技教育出版社



分子肿瘤学概论

王瑞年 主编

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路393号 邮政编码200235)

各地新华书店经销 昆山亭林印刷厂印刷

开本 850·1168 1/32 印张 10.375 插页 1 字数 265 000

2001年3月第1版 2001年3月第1次印刷

印数 1-3 000

ISBN 7-5428-2410-4/R·160

定价:30.00 元

图书在版编目(CIP)数据

分子肿瘤学概论/王瑞年主编.—上海:上海科技教育出版社,2001.3

ISBN 7-5428-2410-4

I.分... II.王... III.肿瘤学:分子生物学
IV.R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 49998 号

编写者(姓氏笔画为序)

王瑞年	韦庭炫	冯久贤
朱明华	李正生	李彪如
范维珂	郑唯强	钟 云
姜叙诚	陶厚权	蒋曹扬

序

癌症是以细胞分裂、细胞死亡和细胞与细胞及细胞与基质相互作用严重失调为特征的一类疾病。半个多世纪以来,分子和细胞生物学的巨大进展,提供了对基因中核酸所编码的信息如何被传递和被用于细胞分裂及代谢过程的全新水平的生物学理解。自这个伟大的革命中获得的知识现正以前所未有的速度和分量应用于癌症的预防、诊断和治疗。



近年来加拿大全国,特别是多伦多市拥有大量从中国大陆、台湾省和香港特别行政区以及新加坡等地来的移民。受此移民潮的促进,由多伦多大学西奈山医院发起的太平洋越洋计划是以帮助了解中国人的常见病及支持中国发展病理学和实验室医学为宗旨的学术和服务项目。越洋计划与香港特区及中国的大学研究机构合作选择了癌症分子遗传学诱因作为发展的主要研究课题。为了进一步鼓励和资助中国大陆和香港特别行政区的研究计划,已建立了一个太平洋越洋慈善基金会。

迄今,太平洋越洋计划已资助了 20 余位教授和学者的交流访问以探索创建癌症遗传学诱因课题的研究。已取得的成果包括鉴定了一种诱发中国人乳腺癌的特异基因突变。该项研究对居住在中国、加拿大和世界各地的华人妇女有重要意义。

王瑞年教授曾作为学术交流主持人、访问学者和几位研究生的指导者出色地参与太平洋越洋计划。

王教授是一位很能干、有远见及有成就的病理学家。这本《分子肿瘤学概论》就是他热衷于研究及其远见卓识面对未来的智慧和才能的见证。太平洋越洋计划和基金会乐意资助这

本重要专著的出版，并希望这本著作将被广泛阅读，并对全中国的病理学和科学工作者有所裨益。我们还希望通过本书的知识和激励，并通过读者的研究努力，将能减轻中国人民的癌症重担。

白诗嘉医学博士

加拿大皇家病理科医学院院士、太平洋
越洋计划主席、太平洋越洋基金会会长

2000 年 12 月

Preface

Cancer is a class of diverse diseases characterized by profound dysregulation of cell division, cell death as well as cell-cell and cell-matrix interactions. The great advances in molecular and cell biology over the past fifty years, have provided entire new levels of biologic understanding about how biologic information encoded in the nucleic acids of genes is transmitted and used in the processes of cell division and cell metabolism. The knowledge gained from this grand revolution is now being applied with ever increasing speed and volume to diagnosis, therapy and prevention of cancer.

Canada, in general, and the city of Toronto in particular, has enjoyed recent immigration of large numbers of Chinese people from the People's Republic of China, the Special Administrative Region of Hong Kong, Taiwan, Singapore and elsewhere. Stimulated by this immigration, the Pacific Bridge Project was initiated by Mount Sinai Hospital, University of Toronto, with the objectives of assisting the understanding of diseases common to Chinese people and supporting the development of Pathology and Laboratory Medicine as an academic and service discipline in China. With university-based institutional partners in the Special Administrative Region of Hong Kong and China, the Pacific Bridge Project chose as a major research theme for development, Molecular Genetic Predisposition to Cancer. Further, to encourage support of the project within Hong Kong and China, a charitable foundation, the Pacific Bridge Foundation was established.

To date, the Pacific Bridge Project has sponsored over twenty exchanges of professors and students seeking to build research on the theme of Genetic

Predisposition to Cancer. Tangible results include the identification of a gene mutation, which predisposes to breast cancer that is specific to Chinese people. This observation alone has important implications for women of Chinese origin in China, Canada or wherever in the world they may live.

Professor Wang Rui-nian has been a prominent Pacific Bridge Project participant as an academic host, as an exchange research scholar and as a supervisor of several research students who also have been exchange research scholars.

Professor Wang is a pathologist with great energy, vision and accomplishments. This《An Introduction to Molecular Oncology》is a testimony to his skills, wisdom and willingness to confront the future with enthusiasm and insight. The Pacific Bridge Project and the Pacific Bridge Foundation are delighted to sponsor this important monograph. We hope that this book will be read widely and be useful to pathologists and scientists throughout China. Further, we hope that through the knowledge and inspiration contained in this book, and through the research efforts of its readers, the burden of cancer amongst the Chinese people will be reduced.

Kenneth P. H. Pritzker, M. D., FRCPC

Chair, Pacific Bridge Project

President, Pacific Bridge Foundation

December, 2000

KPHP/tp

前言

肿瘤如何发生已不再完全是个谜,过去 20 余年来分子生物学对肿瘤发生和发病机制的研究已革新了肿瘤学的认识,并正在努力使这些基础研究转化成临床实践,以挽救更多癌症患者的生命。知识的积累已达到能系统地整理出书的地步。最近相继出版的两部巨著,《癌症的分子基础》(The Molecular Basis of Cancer)和《癌症全书》(Encyclopedia of Cancer),足以反映分子肿瘤学进展的现状。作者以这两本专著为主要参考,并结合最新发表的资料将分子肿瘤学的内容分成 20 章介绍:前 8 章为总论,概述细胞转化与肿瘤生成和发展的分子基础;后 8 章为各论,分别介绍造血、淋巴、胃肠、乳腺、卵巢、肾脏、前列腺、肺、皮肤及小儿常见实体肿瘤等的分子基础及其临床诊断与防治的应用,最后 4 章介绍癌症化学预防和治疗分子基础与瞻望。有关分子生物学技术和细胞凋亡检测方法在肿瘤研究中的应用,以及分子肿瘤学名词选编,则作为附录列于书后。希望本书能对国内从事肿瘤防治工作的基层工作者了解分子肿瘤学的新知识作一些贡献。但分子肿瘤学的发展迅猛异常,作者的能力有限,遗漏与不足之处在所难免,尚期读者不吝批评与指正。本书的出版得到加拿大多伦多市西奈山医院太平洋越洋计划主席和基金会会长 Dr. K. P. H. Pritzker 的大力支持及《中国肿瘤》杂志社雷通海等编辑的热诚帮助,上海科技教育出版社蔡平主任付出了辛勤劳动,谨致以衷心的感谢。



王瑞年

2001 年 1 月于美国科泉市

目 次

总 论

第一章 恶性肿瘤生成的分子机制概述——多阶段基因突变学说	(3)
一、启动.....	(4)
二、促进.....	(6)
三、进展.....	(7)
第二章 癌基因与抑癌基因	(11)
一、癌基因.....	(11)
二、抑癌基因.....	(16)
三、癌基因与抑癌基因的特性比较和相互作用.....	(19)
第三章 生长因子、信号转导与恶性肿瘤	(23)
一、生长因子及其受体和最基本的信号转导途径.....	(23)
二、其他细胞表面受体及其功能和信号转导途径.....	(29)
三、生长因子及其受体与信号转导途径在恶性肿瘤中的作用.....	(34)
第四章 细胞凋亡与癌症	(41)
一、凋亡的细胞生物学.....	(41)
二、凋亡的基因调节和分子机制.....	(45)
三、凋亡在生理和病理情况及癌症治疗中的作用.....	(49)
第五章 细胞周期的调节与癌症	(54)
一、细胞周期及其调节的正负因素.....	(54)
二、细胞周期调节因素在肿瘤中的突变.....	(59)
第六章 癌症侵入及转移的分子机制	(62)
一、粘附.....	(62)
二、降解.....	(67)

三、移动·····	(69)
第七章 血管生成与癌症·····	(74)
一、血管生成的分期及特征·····	(74)
二、肿瘤生长与血管形成·····	(75)
三、肿瘤转移的血管依赖性·····	(76)
四、肿瘤血管生成的启动与调控·····	(77)
五、研究肿瘤血管生成的临床意义·····	(80)
第八章 端粒、端粒酶与癌症·····	(83)
一、端粒的发现及克隆·····	(83)
二、端粒酶的发现及鉴定·····	(85)
三、端粒、端粒酶的功能及其与癌症、衰老的关系·····	(87)
四、端粒酶结构蛋白质及端粒结合蛋白质·····	(89)

各 论

第九章 造血及淋巴系统恶性肿瘤的分子基础与临床·····	(95)
一、白血病的细胞和分子遗传学变化及其与临床表型的 联系·····	(96)
二、恶性淋巴瘤的细胞和分子遗传学变化和临床 表型·····	(97)
三、与诊断和预后及治疗的联系·····	(98)
第十章 胃肠道癌的分子基础与临床·····	(102)
一、家族性腺瘤性息肉病(FAP)与 APC 基因·····	(102)
二、结直肠癌致癌过程的多步骤分子模式·····	(104)
三、遗传性非息肉病性结肠癌与微卫星体不稳定性及 DNA 错配修复基因·····	(106)
四、胃癌的分子发病模式·····	(108)
第十一章 乳腺癌和卵巢癌的分子基础与临床·····	(113)
一、家族性癌及易患乳腺癌和卵巢癌的遗传性 综合征·····	(113)
二、散发性乳腺癌·····	(115)

三、卵巢癌发生的分子模式	(117)
第十二章 肾癌和前列腺癌的分子基础与临床	(120)
一、肾癌的细胞与分子遗传学	(120)
二、前列腺癌的细胞与分子遗传学	(125)
第十三章 肺癌的分子基础与临床	(129)
一、对呼吸损伤的反应	(129)
二、肺癌的分子生物学变化	(130)
第十四章 黑素瘤及其他皮肤癌的分子基础与临床	(137)
一、黑素瘤的生长特点和细胞与分子遗传学异常	(137)
二、非黑素瘤皮肤癌(NMSC)的分子基础与临床	(140)
第十五章 儿童实体瘤的分子基础与临床	(143)
一、小圆细胞肿瘤	(144)
二、脑肿瘤	(151)
三、骨肉瘤	(157)
四、性细胞瘤	(158)
第十六章 遗传性癌综合征的分子基础和临床	(162)
一、遗传性癌综合征	(162)
二、Li-Fraumeni 综合征	(167)
三、毛细血管扩张—共济失调综合征(AT)	(168)
四、多发性内分泌肿瘤(MEN)	(169)
第十七章 环境、食物、营养与化学防癌	(173)
一、食物、营养与防癌	(175)
二、化学药物与防癌	(178)
第十八章 癌症治疗的分子基础	(189)
一、化疗的分子基础	(189)
二、放疗的分子基础	(192)
三、免疫抗癌疗法的分子基础	(196)
四、癌症治疗的新的分子目标	(202)
第十九章 癌症的基因治疗	(205)
一、基因治疗的原理和方法	(205)

二、基因治疗的基本策略	(206)
三、基因治疗存在的关键问题	(211)
四、展望	(213)
第二十章 21 世纪分子肿瘤学展望	(215)
一、癌症的发生和防癌措施	(216)
二、癌症的分子标志和早期诊断	(218)
三、癌症的发病机制与治疗的分子策略	(221)
 附 录 	
附录一 分子生物学基本技术在肿瘤研究中的应用	(229)
一、常用的分子生物学基本技术	(229)
二、分子生物学技术在肿瘤研究中的应用	(240)
附录二 细胞凋亡检测方法在肿瘤研究中的应用	(260)
一、细胞凋亡的形态学观察	(260)
二、细胞凋亡的细胞化学测定	(262)
三、展望	(266)
附录三 分子肿瘤学名词选编(及其解释)	(268)

总 论

第一章

恶性肿瘤生成的分子机制概述

——多阶段基因突变学说

从分子生物学的角度,恶性肿瘤可视为基因的疾病,是因某些染色体上的 DNA 损伤致使基因突变的结果,导致细胞的生长失控、缺乏分化而异常增生,并可侵犯正常组织和器官,最终可散布全身。肿瘤是由基因突变而导致异常增生的单个细胞,这种异常增生细胞克隆出来的后裔所形成。然而,肿瘤的克隆性起源并不意味着产生肿瘤的原始细胞从一开始就已获得了恶性细胞的所有特征。相反,恶性肿瘤的发生是一个多阶段逐步演变的过程,肿瘤细胞是通过一系列进行性的改变而逐渐变成恶性的。在这种克隆性演化过程中,常积累一系列的基因突变,可涉及不同染色体上多种基因的变化,包括:癌基因(oncogenes)、肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)、细胞周期调节基因(cell cycle regulator genes)、细胞凋亡基因(cell apoptosis genes)及维持细胞基因组稳定性的基因(包括:DNA 修复、DNA 复制及染色体分离基因)等。这些基因的变化,有的是从种系细胞(germ-line cells)由遗传得来,有的则是从体细胞(somatic cells)由环境因素引起而后天获得的,故癌症有遗传性(hereditary)和散发性(sporadic)之别。在肿瘤进展过程中,肿瘤细胞群中常有另外的基因突变发生,授予细胞选择性优势,例如更快速的生长,或具有侵犯和转移的特性,使它们在肿瘤细胞群中占据优势(成为显性),该过程称为克隆性选择。通过克隆性选择,肿瘤变得更快速生长和增加恶性表型。

从接触致癌剂到癌症的临床症状出现,常有一个相当长的潜伏期,对人的致癌过程中,可长达 4~30 年之久,平均 15~20 年,故大多癌症发生在生命的晚期。这也正说明癌症的发生是由多种基因异常在多年的阶段中积累的结果。在实验动物中,潜伏期可