

培养中的肿瘤与正常细胞

[苏]J.M.瓦希利耶夫 I.M.捷尔范德 著
· 人 民 卫 生 出 版 社 ·



培养中的肿瘤与正常细胞

〔苏〕 J. M. 瓦希利耶夫 著
I. M. 捷尔范德

何 申 刘 裕 苏树芸
杨育州 梁雪清 章静波 译
徐 炎 王瑞瑜 李 梅

章静波 何 申 校

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书通过培养的肿瘤与正常细胞的对比、转化和相互作用，以及环境和外来因素对细胞的作用等研究，提供较丰富的有关培养细胞的知识；介绍了有关肿瘤细胞生物学的知识，弥补了目前体外培养细胞知识的不足。本书可供细胞生物学、肿瘤学、基础医学和以细胞培养作为研究工具的科研工作者以及医学院校有关科系的师生参阅。

NEOPLASTIC AND NORMAL CELLS IN CULTURE

J. M. VASILIEV

Cancer Research Centre of the USSR, Moscow

I. M. GELFAND

Laboratory Korpus A, Moscow State University, USSR

First published 1981

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

CAMBRIDGE

LONDON NEW YORK NEW ROCHELLE

MELBOURNE SYDNEY

培养中的肿瘤与正常细胞

J. M. 瓦希利耶夫
〔苏〕 I. M. 捷尔范德 著
何 申 等译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里 10 号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 10 $\frac{1}{2}$ 印张 20插页 294千字

1985年4月第1版 1985年4月第1版第1次印刷

印数：00,001—5,400

统一书号：14048·4874 定价：4.40元

〔科技新书目 87—67〕

E203/15

译者的话

本书是苏联医学科学院 J. M. Vasilliev 等撰写的。他们多年研究体外培养正常细胞及肿瘤细胞的各种性质及行为。结合自己的工作并大量引证国际上的有关资料写成此书。

作者强调“细胞培养是可以用来在或多或少可控制的环境里，研究个别的细胞行为的唯一方法”。如果说“近 20 年来肿瘤细胞生物学的主要成就，是与使用细胞培养有联系的，‘是毫不夸大的’”。他们认为“在培养中或在机体内，细胞行为的基本规律是一样的”。通过对他们以及许多其它科学家的有关资料的分析，我们将看到“在体外得到的结果对于了解体内的肿瘤形成是至关重要的”。在组织及细胞培养的发展史上，肿瘤细胞较早地成为培养的对象，而且通过这方面的研究，确实提供了仅靠体内研究不能取得的资料。

作为肿瘤细胞起源的正常细胞（主要是成纤维细胞，其次是上皮细胞）的培养，构成本书另一主要部分内容。本书提供了与细胞形态发生及生长调节有关的各方面情况，以及它们在培养内转化成肿瘤细胞的可能性等。这些知识对于使用细胞培养方法但并非从事肿瘤细胞学研究的人也是有用的。目前国内有关组织与细胞培养的书籍主要是介绍培养的基本技术方面，而对于研究培养细胞的形态、行为以及对环境与外来因素的反应等方面的著作尚感贫乏，我们翻译本书的另一目的是通过对培养肿瘤细胞的研究而丰富有关培养细胞的知识。作者在本书许多章节的末尾，指出一些尚待研究的问题，以给读者提供一些思考及工作的课题。

由于译者水平有限，文中难免存在缺点和错误，恳请读者批评指正。

(何 申)

目 录

前言	1
第一部分 绪论	3
第一章 肿瘤细胞的通性	3
一、绪论	3
二、一个或几个细胞系增殖生长成为肿瘤	3
三、肿瘤细胞的优势生长	6
四、肿瘤细胞形成的多细胞结构的缺陷	7
五、强的及弱的肿瘤性克隆：克隆病理学？	9
六、肿瘤的亲源细胞	11
七、肿瘤的进展	14
八、正常细胞与肿瘤细胞遗传差异的本质	16
第二章 培养中的肿瘤性转化	20
一、培养中的成纤维细胞及上皮细胞	20
二、培养中细胞转化的表现及阶段	22
三、细胞衰老	25
四、自发的转化	28
五、化学致癌物对培养细胞的作用	32
六、SV-40 病毒及多瘤病毒的转化作用	40
七、含 RNA 病毒的转化作用	45
八、反转体细胞系	47
九、肿瘤细胞培养	49
十、遗传缺陷病人细胞的培养	50
十一、培养细胞的生瘤性	51
十二、结论	57
第二部分 正常及转化培养内的形态发生	59
第三章 与形态发生有关的细胞结构及反应	59
一、绪论	59

二、细胞表面及细胞骨架·····	59
三、伪足的附着反应·····	70
四、表面活动的稳定作用：胞质微管的作用·····	84
五、细胞-细胞接触的形成·····	88
六、结论·····	93
第四章 培养中的正常成纤维细胞与上皮细胞的形态和运动 ·····	95
一、成纤维细胞·····	95
二、上皮·····	109
三、上皮与成纤维细胞的混合培养·····	113
四、结论·····	114
第五章 培养中转化细胞的形态与运动 ·····	116
一、绪论·····	116
二、成纤维细胞·····	116
三、上皮·····	132
四、转化细胞与正常细胞的混合培养·····	134
五、结论：形态学转化的判断·····	137
第六章 形态发生反应的改变引起形态学转化 ·····	139
一、转化细胞伪足附着反应的改变·····	139
二、纤粘素和其它基质成分的改变·····	140
三、各种表面蛋白的改变·····	144
四、脂质的改变·····	145
五、蛋白酶的分泌·····	146
六、环核苷酸和离子·····	147
七、皮层成分·····	148
八、形态转化的表型逆转·····	149
九、表型的转化·····	152
十、结论·····	153
第三部分 正常及转化培养内的生长调节 ·····	155
第七章 概述 环境的生长调节因素 ·····	155
第八章 停泊依赖性及其丧失 ·····	158

一、悬浮细胞增殖的评定·····	158
二、停泊依赖性 & 停泊自主性细胞·····	159
三、在各种基质上的细胞增殖·····	160
四、停泊依赖性的可能机制·····	162
五、聚集体中细胞的存活与增殖·····	162
第九章 生长的密度依赖性抑制及其在转化培养中的改变 ·····	164
一、密度依赖性抑制的评定·····	164
二、正常与弱转化培养的密度依赖性抑制·····	166
三、强转化培养中密度依赖性抑制的改变·····	168
四、密度依赖性抑制的可能机制·····	170
第十章 体液培养基成分的生长控制作用及其在转化培养中的改变 ·····	173
一、绪论·····	173
二、控制正常细胞及弱转化细胞增殖的生长因子及其它培养基成分·····	174
三、转化细胞对生长因子、离子、营养物以及生长-影响性药物反应的改变·····	186
四、结论·····	194
第十一章 不同生长-控制因子作用之间的相互关系 ·····	195
一、血清及停泊依赖性·····	195
二、密度依赖性 & 体液生长因子·····	195
三、生长-控制因子的协同反应标准·····	196
四、转化细胞培养中反应标准的改变·····	197
第十二章 增殖-控制因子的作用机制 ·····	199
一、生长刺激的动力学·····	199
二、伴随生长激活的早期细胞改变·····	204
三、生长激活的机制·····	212
四、与培养细胞生长激活有关的其它过程·····	217
五、转化细胞中生长控制改变的可能机制·····	221
第四部分 一般讨论 ·····	223

第十三章 体外转化细胞和体内肿瘤细胞特性的比较	223
一、绪论	223
二、多细胞结构形成中的变化	223
三、对体液培养基成分的生长依赖性的变化	227
四、细胞与其区野的相互作用	230
五、无致癌物的致癌作用：体外自发转化和体内的异物致癌作用	237
六、结论	241
第十四章 不同的转化特征是相互联系的吗？	242
一、绪论	242
二、肿瘤细胞对于从一个整体状态转变成另一个状态的能力有了改变	242
三、一种或多种细胞功能发生了转化？	245
四、转化表型与遗传上的肿瘤性转化	248
五、肿瘤细胞起源的多样性	249
参考文献	252
主题索引	324

前 言

经过几十年的研究，我们仍不能可靠地将单个正常细胞和瘤细胞，在它们的结构或分子标志的基础上区别开来。在细胞水平上缺乏确立的诊断方法，其主要原因是正常细胞与瘤细胞的表型差异，是很复杂的细胞行为的差异，即细胞与其环境相互作用的差异。就是这些相互作用导致组织化的多细胞系统的形成与保持。确切地说，细胞与环境的相互作用包括调节细胞增殖、分化及形态发生的种种过程。目前，细胞生物学家只是刚刚开始对正常细胞的这些过程及在瘤细胞中它们的改变的一般特征有一些了解。我们现在也只是刚刚开始为描述这些过程制定一套合适的“语言”。由于这个领域的主要问题都还未能在分子水平上予以解决，所以，事实上我们只不过是学着如何系统地提出这些问题而已。

本书的目的是描述和讨论在细胞培养内的正常细胞和瘤细胞与其环境相互作用的不同特征。细胞培养是可以用来在多少可以控制的环境条件下研究个别的细胞行为的唯一方法。可以毫不夸大地说，近 20 年来肿瘤细胞生物学的主要成就，都与使用细胞培养有联系。

因为成纤维细胞容易培养，所以在这个领域内的大部分研究，是用各种类型的成纤维细胞来完成的。我们研究组也大多以这种细胞作实验。所以，在本书中，培养的成纤维细胞成为主角，并选择了上皮细胞作为讨论的第二种类型。希望这两种组织类型的细胞在并行描述后将有助于区别其行为中的一般的及组织特有的特征。在本书中间两部分内，详细讨论了细胞与环境相互关系的两个方面：细胞形状及运动的调节（形态发生过程）及细胞增殖的调节。不幸的是在成纤维细胞及上皮细胞培养中，调节分化方面没有足够的材料以供讨论。因此，我们又选用其它细胞型如造血细胞及畸胎母细胞瘤细胞培养的参考资料。至于生化、病毒及遗传的资料，我们只提供了那些与本书主题有关的资料，也就是

对在正常的和肿瘤的培养内，细胞对环境的复杂反应的分析。培养细胞的人造环境和细胞在机体内的自然环境，这二者之间的区别是明显的。然而，在培养内或在机体内，细胞行为的基本规律是一样的。所以，在体外得到的结果对于了解体内的肿瘤形成过程也是至关重要的。为了证实这个重要的观点，在第一和第十三章内叙述了体内瘤细胞的通性，并与培养中转化细胞的性质进行比较。

将培养中的细胞与环境相互作用的复杂形式进行分析之后，我们认为可将它们完全看作是不多的几种细胞反应类型的组合。这些类型可称为“基本的形态发生反应”及“生长激活反应”。环境中存在各种因素可诱导出这些反应。由环境及反应的标准所决定，同一个细胞可以具有正常表型或转化表型。遗传上稳定的肿瘤转化包含着一些机制的改变。这些机制控制着细胞对外来因素的反应标准。不消说，书中提出的这些及其它有关的考虑，不应看作是最后的结论，而是使尚未解决的主要问题趋于明确的一种尝试。

(何 申 译 章静波 校)

第一部分 绪 论

第一章 肿瘤细胞的通性

一、绪论

“肿瘤 (neoplasm) 一词，既包括所有的真正肿瘤及白血病，也包括在多细胞生物中与异常细胞系的优势生长有关的病损。肿瘤在许多甚至所有的生物体均可发生。肿瘤没有标准的定义，但典型的肿瘤至少有以下三个通性：(a) 每个病损的生长由一个或数个细胞系（瘤细胞系）增殖而成；(b) 与周围的非瘤细胞相比，细胞系有能力在某些环境内进行优势生长；(c) 瘤细胞形成有缺陷的多细胞结构。本章的第一部分将详尽讨论这些性质，其次将讨论瘤细胞的亲源可能是哪些正常细胞；在瘤细胞的生长过程中，它们的性质是如何改变的；以及导致它们形成的遗传变化的性质是怎样的。

二、一个或几个细胞系增殖生长成为肿瘤

肿瘤的这种性质可归纳为：各肿瘤病损均含有一或几个具有相对稳定性质的自我保持的 (Selfmaintaining) 细胞系。每个肿瘤的生长伴有这些细胞系的增殖；因而每个肿瘤性病损在任何时候都含有它初次生长时病损内存在的那些细胞的后代。除了自我保持的瘤细胞之外，肿瘤还可能具有失去自我保持能力的细胞的后代。这些是已不可逆地分化了的瘤细胞及/或将死亡的瘤细胞，可称为“肿瘤的非干系细胞”。肿瘤病损内也可以含有非瘤细胞，即间质细胞和被肿瘤侵入的正常组织的残存细胞。从定义上看，间质细胞从不来自瘤细胞系。

多方面资料可确定在各种肿瘤内有自我保持细胞系。首先，根据人体病理学，所有恶性肿瘤的转移瘤结节的细胞都具有与亲

代原发病损类似的形态学及生物学性质。例如，肝癌转移细胞可继续形成胆汁及肝特有的蛋白质；骨髓瘤细胞产生特异的免疫球蛋白；内分泌器官的肿瘤可继续分泌激素等等。长期以来病理学家根据大量资料，得出真正的肿瘤是由原有的细胞增殖而成的结论 (Ribbert 1914)。动物肿瘤移植实验，也肯定了肿瘤结节在新宿主身上多次传代之后仍具有原来肿瘤的主要特征，包括形态、生化、抗原及细胞遗传的标志。近来的研究显示许多肿瘤的克隆（体细胞无性增殖的后代，译者注）特性，即它们说明各个原发肿瘤病损的所有瘤细胞都是一个细胞的后代。可用许多方法加以证明，其一是显示一个肿瘤的各个细胞都具有相同的标记染色体；另一类方法是将生长在遗传上镶嵌的生物体的肿瘤内的遗传标志进行分析。在人类X染色体上的葡萄糖-6-磷酸 (GIC-6-P) 脱氢酶被证明是在这方面很有用的标志。由于每个女性体细胞的X染色体之一在胚胎发生过程中是不活跃的，一个具有杂合的GIC-6-P 脱氢酶位点的人的正常组织含有混合的细胞，可形成受两个等位基因控制的两个同工酶中的任何一个。如肿瘤病损中所有的细胞只含有此酶的一种型式，可以说明这肿瘤是来自一个克隆。

被证明具有单克隆性质的人类肿瘤，包括慢性髓性白血病、Burkitt 氏淋巴瘤、脂肪瘤、黑色素瘤、子宫平滑肌瘤、大多数侵袭性皮肤乳头瘤、甲状腺癌以及嗜铬细胞瘤。多克隆性肿瘤是例外，包括多发性遗传性神经纤维瘤及遗传性毛发上皮瘤 (Fialkow, 1972, 1974, 1976, 1977; Gartler, 1974; Baylin, Gann 及 Hsu, 1976)。

嵌合体小鼠的化学诱导肿瘤大部分是单克隆的 (Iannaccone, Gardner 及 Harris, 1978)，但有些小鼠肝细胞癌是多克隆的 (Mintz, 1978)。

在具有肿瘤转化高度或然性的组织内，可能形成含有数个细胞克隆后代的瘤结；邻近的转化细胞形成的几个克隆可能合并成一个病损。甚至在已知是单克隆来源的肿瘤里，还不能说在生长的开始就只有一个细胞被转化。在肿瘤生长的过程中，分别形成

的几个克隆可能互相竞争以致最后只有一个克隆生存下来。

虽然如此，各种肿瘤的克隆特性是很重要的资料。因为它们肯定了这些病损的生长是自我保持的细胞系继续增殖的结果；这种生长不伴有由周围的非肿瘤组织成分对肿瘤细胞进行补充。已知的唯一例外是某些含 RNA 病毒诱发的肿瘤，这些肿瘤的细胞继续形成感染性的病毒颗粒；它们可能将周围的正常细胞转化。在 Rous 肉瘤病毒诱发的家禽肉瘤 (Ponten, 1964; Morgan, 1964) 的病灶中和在小鼠脾内由 Friend 病毒感染的细胞产生的集落里 (Steeves 等, 1978) 看到这种类型的生长。

这里需要将自我保持细胞系的概念再做一些解释。自我保持细胞系的定义应该是，一种细胞系，其相继各代的细胞与前面各代完全一样。从定义上看，这种细胞系能够永远不死；它可以繁殖无限的代数。我们不知道多细胞生物的正常体细胞是否也有自我保持的细胞系。某些正常细胞系（如造血干细胞）可以在体内生长许多代，但这些细胞系的寿命可能也是有限的。尤其是造血干细胞的自我保持能力，可能在从一个动物传到下一个动物的一系列传代过程中逐步下降（见 Lord, 1976 的评论）。下一章将讨论培养内正常成纤维细胞的有限寿命。严格地说，根据上面定义，所有寿命有限的细胞系是没有自我保持能力的，这些细胞系中的各代是以某种方式被“计数”了的，也就是说，后继各代多少有些不同。如果这些差异比较小，可以不去管它，而把这种系看作是“具备有限的自我保持能力”的。当使用这个词时，必须记住还有些自相矛盾。因而任何体内的正常细胞系是否有一个潜在的无限寿命仍不清楚。相反，许多肿瘤细胞系不会死亡，表现在可以成功地将这些系连续地传代。如果一个肿瘤细胞未曾连续地移植或培养过，就难以证明它是不会死的。虽然如此，许多人和动物的肿瘤可能具有永远不死的趋势；就是说含有自我保持的肿瘤干细胞。这些肿瘤逐渐生长而没有任何明显的终点：大部分肿瘤几乎从来不自发地衰退。然而，某些实验性诱发的良性肿瘤，例如在化学致癌过程中产生的皮肤乳头状瘤，可能会自发地衰退（见 Foulds, 1975 的评论）。曾多次看到人的神经母细胞

瘤自发停止生长，并常常伴有肿瘤细胞的成熟，成为分化良好的神经原型（见 Foulds, 1969 的评论）。当然不能排除这些肿瘤（可能还有一些其它良性肿瘤）的干细胞的自我保持能力是有限的，虽然衰退也可能由丧失这个特性以外的许多其它原因所引起。

三、肿瘤细胞的优势生长

肿瘤的这种性质可阐述如下：各种肿瘤都生长在一组或几组条件下；在此条件下，肿瘤细胞群体比围绕肿瘤病损的全部非肿瘤细胞群体生长快。

靠近肿瘤病损的某些类型的非肿瘤细胞（如内皮），由于肿瘤细胞的刺激作用，可以非常活跃地增殖（见第十三章）。因此，为了反映肿瘤群体的优势生长，需要将它的增长速度与非肿瘤群体的总增长速度相比，而不是与正常群体的一些特殊的小部分相比。为此，围绕肿瘤病损的非肿瘤细胞的面积应该有足够的宽度，例如，其直径不小于病损的直径。原发肿瘤细胞与同源组织的细胞相比，生长是占优势的。侵袭性生长的与转移性生长的肿瘤细胞与其它组织的非肿瘤细胞的生长相比也是占优势的。

多细胞生物的每种组织都处于一定的区野(territory)内，对其它组织，如血管和淋巴管及细胞间的结构如基底膜或胶原网来说，它的位置是固定的。瘤细胞的优势生长可以导致细胞扩展，也就是说，这些细胞占据的范围增大了。扩展的方式有二：(a) 肿瘤细胞可以占据正常细胞原来所在的区野。例如，原位癌的肿瘤上皮细胞逐渐占据基底膜上的区野，取代正常的同型上皮细胞。浸润性癌的细胞占据基底膜下面组织的区野。(b) 肿瘤细胞可能刺激间质成分，如血管，及形成胶原的成纤维细胞等的生长，而导致新区野的形成。

在第十三章将更为详细地讨论肿瘤扩展的许多类别。

如上所述，肿瘤的群体可包括干细胞和非干细胞。由于我们不能在任何肿瘤内可靠地区别非干细胞和干细胞，目前只能观察全群体的生长。在理论上，肿瘤群体的扩展应伴有干细胞数目的增加，有些肿瘤的生长则可能暂时局限于非干细胞部分。例如，

乳头瘤上皮可能形成大量的角化细胞，而基底细胞数目不见增加。但是在这些情况下，全部肿瘤群体的增加，由于细胞死亡的加剧迟早会停顿下来，除非干细胞重获生长。当然，每一种类型的瘤细胞只有在一定的条件下才能选择性生长。这些条件一旦变化，这些细胞便可能丧失其选择性的优点，致使肿瘤群体停止生长，甚至缩小范围。很久以前，Rous 和 Kidd (1939, 1941) 描述所谓的条件性肿瘤，即肿瘤只在某些条件下（例如使用刺激生长剂）生长。在条件性肿瘤中，依赖激素的肿瘤只在动物血液内的某些激素浓度增加时才能生长。

在兔耳表皮上涂煤焦油而诱发的某种乳头状瘤，只有在继续涂抹或在接近肿瘤处损伤皮肤时才能生长，可能损伤对瘤细胞有某种刺激 (Rous 及 Kidd, 1941)。特殊的刺激停止后，条件性肿瘤停止生长，并可能部分萎缩。例如，当患激素依赖性肿瘤的动物体内特殊激素的水平降低时，或靠近乳头状瘤的伤口愈合时，如果重复给予刺激，又可开始生长。有的肿瘤不需要任何特殊刺激就能在动物体上生长，有时可称为“自主性”肿瘤。当然，在条件性肿瘤和自主性肿瘤之间没有清楚的界限。

四、肿瘤细胞形成的多细胞结构的缺陷

肿瘤的这些性质可归纳如下：肿瘤细胞群体可以形成许多细胞结构，但是如与同型正常组织及器官结构相比较，则缺乏组织化。缺乏组织化的肿瘤组织有各种表现。

不正常的成熟

与正常组织相比，肿瘤组织的各种细胞类型比例可能改变了。在含有一种或多种系统的成熟细胞的组织内，这种改变最为明显。例如，患慢性白血病病人的肿瘤组织，有与正常造血组织一样的造血细胞成熟系统。但是，每种类型白血病（骨髓性的、红细胞性的等）的特性是，某一种成熟系统的细胞，在数量上占压倒优势。

肿瘤的其它特点是，代表最后成熟阶段的各种细胞完全消失。例如，缺乏成熟阶段是急性白血病病人造血组织的特点。在发生

子宫颈原位癌的病灶内，表皮基底细胞的成熟被阻断，因而不能成熟为上层的扁平细胞。

不正常的形态发生

由细胞建成的器官及/或组织结构的形式，趋向更简单化。形态发生缺陷程度最严重的，细胞可丧失建立组织特异结构，即使是最简单的结构的能力。形态发生改变不大的肿瘤，形成简单的组织特有的结构（肿瘤腺组织的蜂窝状物，骨癌的成骨组织区等），而不形成较复杂的器官特有的结构。形态发生缺陷程度最小的，肿瘤可有类似器官的结构，但有或多或少的异常。例如，小鼠器官状的乳腺癌的肿瘤上皮建立了分枝的导管，并有芽状囊泡，但是，这种结构大多彼此不相通连，并不形成正常腺体特有的正规导管系统（Foulds, 1956）。在同一肿瘤内可有多种不同类型的形态发生缺陷。例如，在类器官的乳癌中，部分囊泡结构可以是不规则的。

因此，形态发生的缺陷程度，可以因肿瘤不同而不同。无论如何，每种肿瘤都有一定程度的这些缺陷的特点。

病理性分化

肿瘤组织能否完成“病理性分化”，就是说，它们能否形成其亲源正常组织所不能形成的特殊的细胞类型，或特殊的细胞产物？有两个现象常被联想为“病理性分化”的表现。它们是：在许多肿瘤里，胚胎特有蛋白质的合成被激活；某些人类肿瘤产生外分泌激素。

许多肿瘤合成胚胎组织特有的蛋白质，但是与肿瘤同型的成年组织显然不产生这种蛋白质（见 Uriel, 1976b 评论；Fishman, 1976）。Abelev 等人发现肝脏肿瘤合成胎甲球蛋白，是对这种现象进行研究的第一个推动力。目前，胎甲球蛋白的产生，仍是研究瘤细胞合成胚胎特有蛋白质的例子（见 Abelev, 1971, 1976, 1978 评论；Sell 等, 1976；Sell 及 Becker, 1978）。胎甲球蛋白是所有观察过的哺乳类，包括大鼠、小鼠、猴及人的胚胎肝细胞合成及分泌的。在成年肝脏里，这种合成几乎完全被抑制，但在许多肝细胞癌里又被激活。在被损伤后而正

在再生的成年肝组织里，胎甲球蛋白的合成又能暂时被激活。经分析认为这种激活作用可能与两个过程有联系：(a) 在被损伤的肝脏里，不成熟细胞增殖，可能合成胎甲球蛋白（这种不成熟细胞可能是成熟肝细胞的前身）；(b) 合成也可能在成熟的肝细胞内进行（Abelev, 1976 认为这种激活可能是细胞-细胞接触改变的结果）。因此有理由认为在肝细胞癌里，胎甲球蛋白合成的激活也是由于组织结构的缺陷及/或不成熟的肝细胞增加的缘故。其它胚胎特有的合成的细胞基础尚未仔细检查。

某些人类肿瘤所合成的激素并不是正常亲体的非内分泌组织所特有的（见 Rees, 1975 评论；Vaitukaitis, 1976；Odell 及 Wolfsen, 1976；Skrabanek 及 Powell, 1978）。例如，肺部肿瘤的某些形态类型（燕麦细胞癌）可能合成正常情况下由脑垂体前叶细胞产生的肾上腺皮质激素（ACTH）。对这些“异位”合成的细胞学基础，尚未进行分析，尤其是对形成激素的肿瘤的亲源细胞，知道得很少。可能那些产生 ACTH 的肺肿瘤细胞不是来自“去抑制的”分化的肺细胞，而是来自存在于肺脏内的少数细胞型。例如，它们可以来自产生各分化系列的多能干细胞，或来自多种特殊“内分泌细胞”中的一种，这种细胞在许多正常组织内都可能少量存在。

总之，肿瘤组织的特点是各种类型的不正常形态的发生及分化。现在，没有直接证据可以证明任何类型的肿瘤细胞能形成“病理性分化”的变种，也就是说，形成不属于由亲源正常细胞形成的那些分化的变种。

五、强的及弱的肿瘤性克隆：克隆病理学？

前面描述过肿瘤特有的三个主要特点：具有自我保持的细胞系；这些细胞系能优先生长；这些系的细胞形成的结构有缺陷。三个特点结合在一起，只是肿瘤所特有的，但各个特点都分别能在非肿瘤的过程中看到。例如，在各种器官内细胞的反应性增生（激素诱发的增生，再生性增生等）可引起组织结构的显著改变（例如参见 Stewart, 1975），然而这些不典型增生，只要不伴