

●主编:孙即昆

恶性肿瘤基础 与临床进展

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

写在前面

随着社会和经济的发展，恶性肿瘤对人类健康和生命的危害日趋严重，吸引着越来越多的医学和科学工作者投身于人类征服癌症的伟大事业之中，进行调查研究，摸索探讨，革新发明，添砖加瓦。

在出版《〈国外医学肿瘤学分册〉创刊二十周年纪念专刊》，举办“全国肿瘤新进展学术交流会”期间，收到全国各地部分肿瘤学专家撰写的恶性肿瘤新进展综述，肿瘤基础和临床工作者撰写的科研论文和临床报导，合计近五百篇。为了便于交流和保存，现根据读者和作者的愿望和要求，选择其中部分进展综述（全文）和论文报告（摘要），编辑成册，正式出版。

由于时间苍促，来不及由作者亲校样稿；也由于编辑者水平和经验所限，差错及疏漏在所难免，敬请作者和读者海涵。

编者 1993年9月

目 录

进展述评

原癌基因 Ras 信号系统研究的一些新进展	1
癌基因与抗癌基因的肿瘤病理学上的应用	6
肿瘤细胞诱导分化及诱导分化治疗	11
红豆杉及紫杉醇研究的进展	18
重组 bIL-6 对癌症生物治疗的应用前景	23
肿瘤标记物及其研究进展	31
大肠癌分子遗传学研究进展	35
鼻咽癌研究进展	41
肺癌治疗近况和发展	46
乳腺癌防治研究现状	53
关于卵巢恶性肿瘤几个问题的探讨	63
造血系统恶性肿瘤临床治疗进展	74

基础部分

大同市北村乡恶性肿瘤死亡与环境污染关系的调查研究	84
肝吸虫感染与肝癌的关系	85
一家族性大肠息肉病的家谱分析	86
肿瘤转移的分子生物学研究	87
EB 病毒特异性 DNA 酶血清学研究及 52 个月追踪结果	88
抗人结肠癌单克隆抗体 CL-3 全抗体和其 F(ab) ₂ 片段在荷瘤裸鼠体内 动态分布比较	91
放射自显影分析瘤内注射 ¹²⁵ I-CL ₃ 单克隆抗体在裸鼠 LSI74T 移植瘤 内的分布	92
精氨酸酶对 U937 和 K562 细胞生长的影响	94
精氨酸酶对 K562 细胞表型的影响	95

增殖细胞核抗原在星形细胞中的表达	96
腹水纤维连接蛋白含量测定对鉴别恶性疾病的临床意义	98
低密度脂蛋白对恶性肿瘤的诊疗价值	99
恶性肿瘤患者血清可溶性白细胞介素 2 受体水平的初步研究	101
肿瘤铁代谢状况研究	102
MTT 法在体外抗癌药敏试验中的应用及其影响参数	104
单克隆抗体实验室规模批次生产的探索	106
石蜡包埋组织分子病理学研究	107
拮抗毒性激素刺激脂肪分解的实验研究	108
鼻咽癌银染核仁组成区研究	109
甲状腺肿瘤 AgNOR 形态计量及刀豆凝集素组织化学研究	111
AgNOR 染色在乳腺良恶性病变诊断中的应用	112
扫描电镜能谱测定云锡矿工肺癌痰细胞的含砷粉尘	113
超氧化物歧化酶活性与肺癌诱癌、诱导分化、转移及治疗关系的 研究	114
酶免疫-醋酸纤维薄膜电泳改良法在肺癌血清学检测上的应用	116
NSE-McAb 时间分辨荧光免疫分析法的建立及在小细胞肺癌中的 应用	117
肺癌患者血清酶学检测的临床意义	119
亚硝酸胺对人食管上皮癌基因的作用	120
食管贲门癌组织 CEA 表达的免疫组化研究	121
MAb SC3A 和 SC13 识别抗原在食管癌组织的表达	123
食管癌组织表皮生长因子受体的表达及临床意义	124
胃肠道恶性肿瘤免疫表型的检测与分析	126
正常胃粘膜、癌周粘膜和癌组织中 CuZnSOD 免疫组化研究	128
胃肿瘤免疫组化和粘液组化染色研究	129
胃癌前病变 DNA 含量与 AgNOR 图象分析	129
体液中胃癌相关抗原测定及临床应用	131
血清微量元素对胃癌诊断及预后的价值	132
微量元素含量在原发性肝癌患者中变化规律的研究	134
原发性肝癌免疫学检测新技术——EIA 检测甲胎蛋白	136

肝癌病人的血清抗-HCV 检测	138
原发性肝癌患者 IL-2、IFN- γ 活性与 IL-2R 表达及其相关性研究	139
GGT/ALT 比值对原发性肝癌的诊断价值	139
血清透明质酸评价肝硬化肝癌预后的价值	141
大肠癌患者粪便癌相关抗原的免疫印迹分析	142
增生细胞核抗原与大肠癌分化、临床分期及预后	143
SC3A 单克隆抗体在大肠癌及大肠腺癌研究中的应用	144
结直肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞观察	145
三层指套法取直肠癌脱落细胞及其花生凝集素受体的研究	146
宫颈癌患者头发和血清中微量元素的测定及其临床意义	148
滋养细胞疾病患者细胞遗传学研究	151
恶性滋养细胞瘤 P185 ^{erbB} 、ER 和 PgR 的表达及意义	152
小儿白血病免疫球蛋白及 T 细胞受体基因重排的研究	154
检测血小板结合抗体在急性白血病的临床应用	155
临床部分	
T ₀ 期鼻咽癌临床诊断	156
EB 病毒抗体检测在鼻咽癌诊断及疗效观察中的作用	157
鼻咽癌放疗期间唾液变化的临床研究	158
诱导化疗加外照射治疗鼻咽癌	160
35 岁以下女性乳腺癌临床分析	161
原发性双侧乳腺癌 11 例临床分析	163
乳腺原发性恶性淋巴瘤	164
基层医院开展乳腺癌透照检查	165
近红外线扫描对乳房肿瘤诊断价值	166
乳腺癌手术治疗体会	168
晚期乳腺癌应用卡铂为主的联合化疗	169
乳腺癌术后辅助化疗中糖皮质激素的应用	171
B 超引导经皮肺穿刺活检诊断肺内肿块性病变	172
肺癌病人全身骨显像的临床分析	174
细支气管肺泡癌误诊的临床分析	175
原发性支气管肺癌腔内高剂量率后装放射治疗	176

招募方法治疗非小细胞肺癌	177
转移性非小细胞肺癌的化疗	178
多次选择性动脉灌注治疗中晚期肺癌	179
中晚期肺癌的 DSA 检查和 BAI 治疗	181
卡铂联合用药治疗晚期肺癌	182
CAP-CE 交替联合化疗治疗非小细胞肺癌	183
CD ₄ K 细胞治疗中晚期肺癌	185
早期食管贲门癌诊治体会	186
包套式食管胃粘膜吻合术用于贲门癌手术	188
改良隧道式食管胃吻合术	189
胸段食管癌穿孔 I 期手术处理	191
贲门癌手术进路及消化道重建法的改进	192
浆肌套套入式吻合术用于消化道重建	193
食管胃吻合口瘘的原因及预防	194
食管贲门癌手术吻合口瘘的预防	195
老年性食管癌围手术处理	196
食管癌术后预防性放射治疗	197
高龄食管癌放射治疗观察	199
放射治疗中晚期食管癌近期疗效	200
晚期食管癌的腔内放疗	201
光敏动力药物与 5-FU 治疗晚期食管癌	202
多药联合治疗晚期贲门癌	203
食管小细胞癌的综合治疗	205
中晚期食管癌的综合治疗	206
胃原发性恶性淋巴瘤误诊原因分析	207
残胃癌 7 例	208
AFP 阳性胃癌的临床特点与治疗	210
胃癌贫血致因探讨及血象指标对照分析	211
胃溃疡与胃癌的术中误诊	212
胃癌的再次手术	213
胃癌术后淋巴结转移: CT 表现与手术方法的相关性研究	215

胃癌术后早期腹腔内化疗	217
FAM 方案并中药扶正治疗中晚期胃癌	219
中西医结合治疗晚期胃癌	220
晚期肝癌放射治疗的效果	221
高压氧下化学治疗肝癌	223
电化学配合阿霉素治疗肝癌	224
转移性肝癌治疗体会	225
异位胰腺癌 2 例	227
CT 扫描对胰腺癌的临床价值	228
胰十二指肠切除术中胰瘘的预防	229
原发性十二指肠肿瘤	231
十二指肠肿瘤临床分析	232
十二指肠癌股动脉插管化疗	233
胆囊息肉恶变因素探讨	235
结肠、直肠、肛门癌的研究	236
大肠癌临床误诊浅析	237
妊娠合并大肠癌的诊治	238
用耻骨直肠肌重建肛管括约肌在 Miles 手术中的应用	239
大口径带水囊导管用于治疗直肠吻合口瘘	240
大剂量噻氢叶酸合并氟脲嘧啶治疗结直肠癌	241
急腹症术中发现肿瘤时的处理	242
血清 α_1 -抗胰蛋白酶检测对妇科肿瘤的临床意义	243
卵巢颗粒细胞瘤的治疗及预后	244
术后大剂量顺铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌	246
顺铂腹腔灌注加全身化疗治疗晚期卵巢癌	248
测定急性白血病患者血清 β_2 -微球蛋白	249
骨髓内压测定对急性白血病化疗的临床意义	251
白血病患者心电图改变的临床意义	252
白血病的消化道浸润	253
外周血干细胞移植治疗血液恶性病	255
新药米托蒽醌在难治性白血病治疗中的应用	257

何杰金氏病的误诊与教训	258
恶性网状细胞增生症	260
恶性淋巴瘤患者血清铁蛋白测定的临床意义	261
脑恶性胶质细胞瘤放射治疗进展	262
脑恶性肿瘤术中微波热疗和 ¹⁹² Ir近距离放疗	264
微波加热治疗脑肿瘤的临床病理观察	265
B-榄香烯治疗颅内转移癌	267
颈部肿块的诊断	268
上颌窦癌的 CT 诊断	269
应用针吸细胞学诊断颈部肿块	270
头颈部恶性肿瘤近距离放疗近期疗效	271
微波刀治疗舌癌	273
胸骨恶性肿瘤误诊为胸骨结核	274
前上纵隔肿块的介入性超声诊断	276
气管肿瘤的诊治	277
支气管结石误诊为肺癌	278
肾上腺皮质肿瘤临床分析	279
膀胱化学感受器瘤手术切除观察 20 年一例	280
阔韧带囊肿畸胎瘤恶变一例	282
四肢横纹肌肉瘤的综合治疗	283
经动脉导管灌注化疗药物治疗四肢恶性肿瘤	285
老年人多原发恶性肿瘤	286
癌症患者以内科急症首诊的分析	288
临床诊断中的层次鉴别诊断法	289
两种计量学法诊断腮腺区肿块的对比	290
持续负压吸引治疗颈淋巴结清扫术后乳糜瘘	292
微机在放疗中的应用	292
以水为对比剂的胃 CT 扫描	294
印片细胞学诊断探讨	295
细胞沉降法在浆膜腔积液诊断中的应用	296
手术中快速细胞学诊断在开胸手术中的应用	298

胃癌活检粘膜组织单抗检测结果分析	300
生长抑素及其类似物在肿瘤诊断和治疗方面的应用	301
尿铁蛋白浓度对恶性肿瘤的诊断价值	302
几种肿瘤患者外周血 T 细胞亚群的变化	304
IL-2 配合放疗对恶性肿瘤患者免疫功能的影响	305
大剂量抗癌药经动脉插管灌注化疗对胃粘膜的影响	307
动脉插管化疗中动脉栓塞的临床分析	309
淋巴介入治癌研究初探	310
5-氟尿嘧啶合用增敏剂的增强疗效作用	311
吗特灵治疗中晚期恶性肿瘤	313
米托蒽醌联合化疗方案的临床疗效与毒副作用	314
阿霉素胸腔灌注治疗癌性胸水	315
国产阿霉素治疗恶性胸腔积液	316
胸腔内注射顺铂治疗恶性胸腔积液	317
简易胸腔闭式引流治疗癌性胸水	318
胚胎器官细胞悬液在治疗恶性肿瘤中的应用	319
复方蛇毒直肠滴注剂治疗晚期癌肿	320
枢复宁预防顺铂诱发恶心呕吐	322
胃复安、普鲁卡因、异丙嗪、维生素 B ₆ 对化疗患者止吐作用 的疗效	323
金针电化学疗法治疗恶性肿瘤	325
体外高温配合化疗治疗晚期恶性肿瘤	327
癌痛治疗进展	328
癌性疼痛的合理用药	329
中晚期肿瘤病人癌性疼痛的治疗	331
其他	
依托泊甙中两个同分异构体杂质的分离与鉴定	332
用认识宏观世界的方法认识恶性肿瘤的微观世界	334
多次选择性动脉灌注药物治疗肺癌的护理	335

进展述评

原癌基因 Ras 信号系统研究的一些新进展

中国科学院上海药物研究所 常美平 胥 彬

细胞对内外环境刺激发生反应的信号系统包括生长因子(如 PDGF, EGF)引起的酪氨酸激酶介导的信号传递 P、cAMP、三磷酸肌醇(IP_3)及二酯酰甘油(DAG)介导的信号传递通路。GTP 结合蛋白(G 蛋白)在其中起着举足轻重的作用。原癌基因 Ras 的产物蛋白 $p21^{Ras}$ 是一种 G 蛋白,它介导了许多信号传导途径,其过度表达或突变成癌基因 Ras,则会使信号传导发生障碍,引起肿瘤的发生。故对 Ras 信号传导系统的研究将有助于阐明正常及肿瘤细胞信号传导的问题。近两年在这方面做了大量的研究工作,进展较大,本文即对 Ras 信号传导系统中 $p21^{Ras}$ 及其相关蛋白的相互作用作一综述。

一、 $p21^{Ras}$ 是 GTP 结合蛋白

Ras 原癌基因广泛存在于动物及酵母细胞中,对细胞的增殖和分化具有重要作用。Ras 癌基因可以导致细胞不死性(immortality)、转化(transformation)、锚着性(anchorage)以及转移(transference)等。

Ras 家族有 K-Ras, H-Ras, H-Ras, R-mel, ral 等。它们具有相似的内含子-外显子结构,每一基因都编码一个 21kd 的蛋白质 $p21^{Ras}$ 。 $p21^{Ras}$ 是增殖和分化受体介导的信号传导途径中的重要组

成部分。变异的 Ras 产物同 p21^{Ras} 只相差一个氨基酸, 往往是位于 12, 13 或 16 位的氨基酸突变。从哺乳动物细胞中分离的 p21^{Ras} 以共价键连于软脂酸, p21^{Ras} 可能靠它锚着于细胞膜的内侧面, p21^{Ras} 只有位于细胞膜上才能起作用。对 GDP 和 GTP, p21^{Ras} 都有较高的亲和力, 属于 G 蛋白。在外界信号的作用下, p21^{Ras} 结合 GTP, 信号系统便处于开放状态, 这是信号传导中的关键一步。同时 p21^{Ras} 又具有 GTP 水解酶 (GTPase) 活力, 可以分解 GTP, 使 p21^{Ras}GTP 的活性形式向 p21^{Ras}GDP 的非活性形式转变, 关闭信号系统。p21^{Ras} 的 GTPase 活力较低, 受鸟苷酸酶激活蛋白 (GTPase activating protein, GAP) 的激活而活性增加。突变的 Ras 产物影响 GAP 刺激的 GTPase 活性, 使 p21^{Ras} 一直处于 GTP 结合状态, 不断传导生长信号, 造成细胞生长紊乱和肿瘤的发生。

二、酪氨酸激酶是 p21^{Ras} 的上游信号分子

微量注射 p21^{Ras} 抗体, 能抑制 EGF 和血小板生长因子 (PDGF) 诱导的成纤维细胞的增殖、胰岛素诱导的爪蟾卵母细胞的成熟以及 NGF 诱导的 PC-12 细胞的分化, 而这些细胞分化与增殖都是靠酪氨酸激酶介导的, 这便证明 p21^{Ras} 在酪氨酸激酶信号传导途径中起作用, p21^{Ras} 是酪氨酸激酶的下游分子。

目前研究较多的是 p21^{Ras} 在 PDGF 诱导的信号传递系统中的作用, p21^{Ras} 可能要通过 GAP 的介导而对 PDGF 刺激起反应。PDGF 与处于胞膜上的受体结合以后, 受体的酪氨酸激酶部分在多个酪氨酸位点磷酸化而被激活, 然后, 受体与细胞内信号传导分子相结合。不同酶及调节蛋白的 SH₂ 区与生长因子受体酪氨酸磷酸化区特异地结合, 从而偶联生长因子并影响细胞内的多种信号传递途径。GAP 便是 PDGF 受体结合的分子之一, 活化的受体促 GAP 磷酸化, GAP 与活化受体的作用是 PDGF 诱导细胞分裂所必需的, GAP 通过与活化受体结合而位于膜上, 这可能有利于 GAP 与 p21^{Ras} 的相互作用。Polakis 和 McCormick 研究并总结前

人的工作提出了以下 4 种 PDGF 受体、GAP 及 $p21^{Ras}$ 相互作用以进行信号传导的模式:① PDGF 受体(PDGFR)促进了 GAP 对 $p21^{Ras}$ 的下调作用;②信号分子通过与 PDGFR 与 $p21^{Ras}$ 的作用将信号传导出;③ PDGFR 完成功能必须与 GAP 结合,但是正确高效的结合依赖于 $p21^{Ras}$;④ GAP- $p21^{Ras}$ 复合物通过影响与 PDGFR 相结合的其他分子而进行信号传递。

三、GAP 是 $p21^{Ras}$ 的下游信号分子

$p21^{Ras}$ 的 GAP 是 120kd 的细胞浆蛋白,存在于所有哺乳动物细胞中,羧基端可以结合 $p21^{Ras}$,具有 GAP 活性,氨基端与 src 的 SH₂,SH₃ 区同源。 $p21^{Ras}$ 的 GAP 除具有 GTPase 活性外,是否还是 $p21^{Ras}$ 的效应因子仍是尚未解决的问题。但是,目前大量的实验证据表明 $p21^{Ras}$ 的 GAP 也是 $p21^{Ras}$ 的效应因子。

首先,GAP 可能结合于 $p21^{Ras}$ 上原被认为是效应子结合的部位。其次,GAP 羧基端能阻断 V-src、野生型 Ras 及癌基因 Ras 等产物加速的转录,野生型的 GAP 不影响癌基因 Ras 诱导的转录,却可以逆转羧基端的作用。可见,GAP 是信号传递系统中 $p21^{Ras}$ 的下游信号分子。较为直接的证据是 Yatani 等在无细胞系统中的实验,表明 K⁺通道的开放需 $p21^{Ras}$ GAP 复合体的作用,提示 GAP 是 $p21^{Ras}$ 的效应因子。Martin 以同样的无细胞系统进行实验表明,GAP 可以阻断 K⁺通道与毒蕈碱类胆碱能受体之间的偶联,该作用又可以被中和 $p21^{Ras}$ 抗体所阻抑。因此, $p21^{Ras}$ 和 GAP 是一同起作用的。若以 GAP 的氨基端区代替 GAP,那么无 $p21^{Ras}$ 仍可以产生类似的结果,于是他们提出一个 $p21^{Ras}$ 与 GAP 相互作用的模型。 $p21^{Ras}$ GTP 与 GAP 催化区(羧端)结合,可以调节 GAP 的 SH₂ 区与靶蛋白“X”的磷酸化酪氨酸之间的相互作用,可见 GAP 是 $p21^{Ras}$ 的效应因子。

四、NF₁ 产物可以下调 $p21^{Ras}$ 的作用

同 GAP 一样,NF₁ 基因产物(neurofibromin)也具有 GAP 样

活性。它与 GAP 有 30% 氨基酸同源性。一些 I 型神经纤维瘤细胞内有正常的 $p21^{Ras}$ 和 GAP, 却极少有功能正常的 NE_1 产物蛋白, 细胞总 GAP 样活性低, 提示 NE_1 是抑癌基因, 其产物起下调 $p21^{Ras}$ 的作用, 关闭 Ras 生长信号传导, 调节细胞生长和繁殖。I 型神经纤维瘤细胞中没有功能正常的 NE_1 , $p21^{Ras}$ 一直处于 GTP 结合状态, 细胞得以不断增殖。GAP 和 NE_1 产物都可促进 $p21^{Ras}$ 的 GTPase 活性, 后者与 $p21^{Ras}$ 结合较为紧密。当 $p21^{Ras}$ GAP 浓度很高时, 细胞主要由 GAP 促进 $p21^{Ras}$ 由活性形式向非活性形式的转变, 并产生一系列信号传递; 当 NE_1 产物的活性较高时, 主要由 NE_1 产物下调 $p21^{Ras}$ 的作用, 可能引起另外一系列信号的传递。

五、p190 和 p62 可能将信号导向细胞核

p190 和 p62 都是磷酸酪氨酸蛋白。p190 是在 src 等转化的成纤维细胞中发现的, 与 GAP 结合在一起, 可能抑制 GAP 促进 $p21^{Ras}$ 的 GTPase 活性的作用。p190 的 mRNA 普遍存在于许多鼠组织中, 其序列极具特点, 羧基端区同源于 BCR 和 n-chimaerin, 后两者具 GAP 活性。中部与糖皮质激素受体抑制因子有很大同源性, 后者是特异序列 DNA 的结合蛋白, 氨基端区同源于 GTPase 超家族。p190 在鼠成纤维细胞的核及胞浆中均存在, 可能在两者之间起信号传导作用。p190 可能还具有 GAP 样活性和 GTPase 活性, 与 GAP 相互作用就可以把 $p21^{Ras}$ 与另一个由 GTPase 释放的信号偶联, 两个不同的信号传导途径就可能由同一个效应子连接起来。同样, 它自身的 GAP 样活性也可能作用于自身 GTPase, 起到自我调控的作用。与糖皮质激素受体抑制因子的相似性提示 p190 是核内转录调控因子, 调控与生长有关基因的表达。

p62 亦是一个 GAP 相关蛋白, 位于细胞膜上, 与 GAP 紧密结合而可能使 GAP 位于胞膜区域, 并调节 GAP 对 $p21^{Ras}$ 的下调作用。p62 与核内不均一核蛋白(hnRNP)GRP₃₃ 有很大同源性。p62 也存在于核内, 提示 p62 在 mRNA 的加工中可能起作用。

六、GNRP 可使信号系统重新开放

为维持 Ras 信号系统对外界刺激不断产生反应, GAP 使 $p21^{Ras}$ 由“开”转为“关”, 鸟苷酸释放蛋白(guanine nuclear acid releasing protein, GNRP)则促进 $p21^{Ras}$ 由 GDP 结合形式向非 GDP 结合形式的转变, 使 $p21^{Ras}$ 由“关”又转向“开”的状态。

在哺乳动物组织及酵母中已发现一些 GNRP 的存在。从牛脑中提取出一个 35kd 的蛋白质, 能以类似的方式促进 GDP 同 $p21^{Ras}$ 或类 $p21^{Ras}$ 的 G 蛋白的解离, 该蛋白可能影响 G 蛋白的功能。从鼠脑细胞浆中分离到一个 100~160kd 的蛋白, 它可以促进 GDP 与 H-Ras 蛋白产物的解离以及 GDP/GTP 的交换。此蛋白可能由于脱磷酸作用而迅速失活。蛋白质合成起始因子 eIF-2 的鸟苷酸交换因子与该蛋白一样也是胞浆蛋白, 与 eIF-2 的相互作用也受磷酸化控制。这似乎说明 $p21^{Ras}$ 与 eIF-2 有类似的调控机制。从啤酒酵母中分离的 SDC25 羧基端也是 GNRP, 它的活性与 SDC25 构象变化有关。从鼠脑基因文库中克隆了一 cDNA, 编码 140kd 的蛋白 p140, 它不存在于其他组织抽提液中, p140 可能是 $p21^{Ras}$ 的 GNRP 家族中的一员, 细胞 $p21^{Ras}$ 的激活可能与 GNRP 在胞浆和 胞膜之间分布的改变有关, 特异的 $p21^{Ras}$ 作用可能由不同的 GNRP 介导, 例如, p140 可能使 $p21^{Ras}$ 在脑中对特定上游信号分子起反应。多功能的 GNRP 有助于形成一个组织特异性复合体, 该复合体可以协同多种信号分子产生的下游信号。广泛表达的生长因子受体结合蛋白(GRB₂)是 GNRP 的相关蛋白, 与 H-Ras 产物合并微量注射, 使鼠成纤维细胞 DNA 合成加速, 分别注射则不引起细胞的分裂增殖。Lowenstein 等认为 GRB₂ 和一些未知的与其相互作用的蛋白一起通过刺激 GDP/GTP 交换因子或/和抑制 $p21^{Ras}$ 的 GTPase 活性而控制生长因子诱导的 Ras 信号传导。

七、Ras 信号传导与人肿瘤研究的关系

人类实体瘤中最常被识别的癌基因是 Ras 基因族, Ras 癌基

因可能存在于至少 30% 人类癌症之中。结肠癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等多种人类癌症的 Ras 基因的异常改变与肿瘤生物行为有关,肿瘤类型与 Ras 基因突变之间也具有一定相关性,血液系统恶性肿瘤与 N-Ras 基因突变关系较大,腺癌与 K-Ras 有关,C-Ha-Ras-1 基因活化和宫颈癌的发生有关。

Ras 信号的传导在临床和药理研究中已取得一些进展,研究 Ras 基因突变及 p21^{Ras} 表达是判断预后的重要指标。分析 Ras 癌基因对肿瘤治疗有重要意义,细胞的抗药性可能与 Ras 基因突变呈正相关,这对晚期肿瘤病人选择化疗尤为重要。Ras 信号系统的研究无疑会为阐明抗癌药物的作用机制以及设计新的高效专一的抗癌药物提供新的思路。可见,Ras 癌基因与人类癌症有密切关系,对 Ras 信号系统的研究有助于阐明癌症发生机制,而且也会为肿瘤的预防、诊断及治疗提供新的理论依据。

结 语

近年来 Ras 基因与其信号系统的研究进展十分迅速,为其产物蛋白、上游与下游信号分子以及信号传导的过程均增添了不少新的内容,从研究的结果看,与癌症的理论和实用研究的关系十分密切,值得有关方面引起高度重视。

癌基因与抗癌基因在肿瘤病理学上的应用

上海医科大学肿瘤医院病理研究室 许良中

1981 年 Weinberg 等首先报道人癌基因分离成功,肿瘤研究开始进入了癌基因的时代。癌基因又称致癌基因,普遍存在于各种生物细胞中,对于细胞的生长和分化起着重要作用。在正常情况

下,它的表达受到严格的程序控制,当细胞受到外界致癌因素作用后,原来处于静止状态的癌基因即被激活而发生某种基因突变或其它改变,使基因表达失去控制,使细胞原有的正常生物学性状发生改变,从而导致细胞癌变。

抗癌基因又称抑癌基因,在调控细胞增殖和分化方面的作用同癌基因同等重要,只是抗癌基因给予的信号同癌基因恰恰相反,它是一种正常细胞中存在的对原癌基因表达功能进行调节的基因。现在已发现的抗癌基因有 Rb, p53, DCC, WT₁ 和 NF₁ 等。对人类肿瘤癌基因和抗癌基因的检测,已在肿瘤的分类、发病机理、恶性度、转移和预后等方面与肿瘤临床密切结合起来,并正在逐渐地应用于肿瘤的诊断、鉴别诊断和治疗。

一、癌细胞的恶性程度

某些癌基因与癌细胞的分化和恶性程度有关,目前研究最多的是 c-erbB-2 与乳腺癌的关系。c-erbB-2 癌基因最初是在由乙基亚硝脲引起的大鼠神经母细胞瘤细胞株中发现的,又称 Neu 或 HER2。c-erbB-2 癌基因位于 17 号染色体 q21 区带上,与上皮生长因子受体(EGFR)基因具有同源性,编码具有酪氨酸激酶活性的细胞膜糖蛋白(分子量 185kd)。c-erbB-2 的改变如扩增导致过度表达,产生大量的生长因子或生长因子受体,从而增强有丝分裂。在癌瘤启动阶段的后期,这种机制使某些不正常的细胞获得不受机体控制而独立生长的能力。

表 1 乳腺浸润性导管癌显微图象测量与 AgNOR 分析结果($\bar{x} \pm S$)

c-erbB-2	例数	分析细胞数	细胞核面积 (μm^2)	核周长 (μm)	核不显指数	AgNOR
		(个)				
阳性	10	1000	40.894 $\pm$ 14.015	24.562 $\pm$ 4.418	0.822 $\pm$ 0.040	
阴性	10	1000	33.064 $\pm$ 8.974	22.002 $\pm$ 3.319	0.836 $\pm$ 0.029	
阳性	5	500				5.36 $\pm$ 0.73
阴性	5	500				3.39 $\pm$ 0.92

近年来有很多报告说明 c-erbB-2 在乳腺癌中的过度表达与

癌的分化、组织学类型、对内分泌治疗的反应和预后等因素有关。本文作者应用 c-erbB-2 的单克隆抗体 NCL-CB11 检测了 200 例乳腺良恶性病变,其中乳腺癌 109 例,乳腺良性病变 66 例,正常乳腺组织 25 例。109 例乳腺癌中 64 例(58.7%)显示 c-erbB-2 癌基因的过度表达,而全部良性乳腺病变和正常乳腺组织皆阴性。乳腺癌中浸润性导管癌的阳性率最高(43/64,67.1%),单纯癌阳性率为 26.5%($P < 0.01$)。同时应用形态学指标(核面积、核周长和核不规则指数)和 AgNOR 的检测标准来进行比较,检测结果说明同样是浸润性导管癌,c-erbB-2 阳性者恶性度高于 c-erbB-2 阴性者(表 1)。因此,c-erbB-2 的检测对协助乳腺癌的临床处理是有意义的。临床对 c-erbB-2 阳性的乳腺癌病人应提供特别的治疗方案和抓紧随访工作。

Fromowitz 等报告在浸润性乳腺癌中,分化程度与 ras-p21 表达有关。胡筱娟等应用癌基因 N-ras 产物 P21 的单克隆抗体,对 205 例乳腺癌和 50 例良性乳腺疾病进行了研究。乳腺癌中 ras-p21 阳性者 101 例(49.3%),良性乳腺疾病中仅 1 例(小叶增生)为阳性。101 例 ras-p21 阳性的乳腺癌中,有 81 例雌激素受体(ER)也阳性,阳性符合率 80.2%,有显著的统计学意义(表 2)。上述结果说明 ER 阳性、分化好的乳腺癌,ras-p21 表达高于 ER 阴性、分化差的。

二、鉴别诊断

淋巴结反应性滤泡增生与滤泡性淋巴瘤的鉴别诊断存在着相当的困难。根据国内外的资料统计,两者的误诊率可达 10.4%~34.2%。目前最可靠的鉴别诊断方法是检测 bcl-2 癌基因蛋白在淋巴结反应性滤泡增生和滤泡性淋巴瘤中的表达,前者 bcl-2 阴性而后者的阳性率可达 86%。

bcl-2 的命名是因为它与 B 细胞性淋巴瘤(B cell lymphoma)有关。bcl-2 是一种新的癌基因,它在淋巴瘤的发生中起重要的作