



# 肿瘤生物学研究进展

CURRENT ADVANCE IN TUMOR BIOLOGY

主编:李春海 陆士新

军事医学科学出版社

# 肿瘤生物学研究进展

Current Advance in Tumor Biology

第二届全国肿瘤病因学和预防学术会议  
第四届全国肿瘤标志学术会议

## 论文汇编

1997年9月21~24日 江西南昌

**主办单位：**中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会  
中国抗癌学会肿瘤病因学和预防专业委员会  
中华医学会微生物与免疫学学会

**承办单位：**解放军南京军区九四医院  
军事医学科学院附属医院

## 内容提要

本书为“第二届全国肿瘤病因学和预防学术会议和第四届全国肿瘤标志学术会议”论文汇编,由国内从事肿瘤病因学和肿瘤标志学的著名学者及在基础研究和临床应用第一线的中青年专家结合他们自己的研究工作,介绍近年来国内外肿瘤生物学的最新研究进展。主要内容包括肿瘤病因学、肿瘤分子流行病学、癌基因与抗癌基因、肿瘤转移、肿瘤耐药、肿瘤免疫、肿瘤酶学、肿瘤标志等基础理论方面和临床应用研究成果。本书可供从事肿瘤防治的研究人员,临床医务人员、检验人员及医学院校师生学习参考。

\* \* \*

### 图书在版编目(CIP)数据

肿瘤生物学研究进展/李春海,陆士新主编.

北京:军事医学科学出版社,1997.9

ISBN 7-80121-070-0

I. 肿… II. ①李… ②陆… III. 肿瘤学:生物学-研究 IV. R73-05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 18294 号

\* \*

### 肿瘤生物学研究进展

主编:李春海 陆士新

责任编辑:苗 芳

军事医学科学出版社

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店北京科技发行所发行

北京四环科技印刷厂印刷

\*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:16 字数:398 千

1997 年 9 月第 1 版 1997 年 9 月第 1 次印刷

印数:1-1 500 册 定价:29.80 元

ISBN 7-80121-070-0/R·055

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、脱页和破损者,本社发行部负责调换)

## 前 言

正常细胞转化为恶性的肿瘤是一个非常复杂的生物学过程,它涉及生命科学中许多学科。在长期的研究实践中,虽然人们认识到肿瘤的发生是多因素作用、多阶段演变过程和多基因变化的结果,但人们对肿瘤发生的生物学基本现象,如:细胞分裂周期的控制,细胞信息的传递,基因表达调控,基因和细胞免疫应答等还未能完全了解与控制。因此,肿瘤病因与癌变机理的研究是控制与预防肿瘤的根本途径。近几年来,细胞生物学技术的广泛应用,肿瘤病因与机理的研究水平均有明显提高,有些研究工作具有国际先进水平。编辑本论文集的目的在于交流全国肿瘤基础研究的新进展、新成果,促进全国肿瘤研究事业的发展。

分子生物学、细胞生物学和免疫学等学科的飞速发展,促进了肿瘤标志的研究,并对肿瘤的发生发展,肿瘤诊断,药物治疗,肿瘤转移,预后的判断以及肿瘤预防等研究提供了新的、重要的检测方法和途径,使肿瘤基础研究的成果和临床实际应用结合起来,受到临床医生的欢迎,并直接为患者造福。本论文集中包括了一些有关肿瘤标志的研究及进展报告,供同行们参考与应用。今后应加强研究,找出更多新的肿瘤标志物,用于基础研究与临床。

这次学术会议交流的论文多出於中青年科学工作者之手,论文以鼻咽癌,食管癌,胃癌,肝癌与肺癌的研究报告为多。在这些肿瘤研究中,他们广泛应用了分子生物学技术,如癌基因,抑癌基因,细胞凋亡,肿瘤标志,肿瘤转移,肿瘤酶学以及实验性基因治疗等。我们很高兴有机会把这些新成果和高水平的学术报告汇编成册,并把它推荐给广大科技人员与临床医生,希望它能为大家提供有益的知识与应用的方法,使肿瘤基础研究的成果和临床实际应用结合起来,为控制与预防肿瘤做出贡献。

这本论文集是由各有关领域内的人员撰写的,涉及领域较广泛,内容丰富,专业性强,为这样一本专辑撰写前言是很难的,谨以此文列于卷首,请广大读者慧眼自识。

陆士新

1997年8月5日

## 编者的话

由中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会及肿瘤标志专业委员会与中华医学会微生物和免疫学分会主办,解放军九四医院和军事医学科学院附属医院承办的第二届全国肿瘤病因学术会议和第四届全国肿瘤标志学术会议联合定于1997年9月21~24日在江西南昌召开。

经过半年多的筹备,共收到稿件200余篇,肿瘤病因学专业委员会和肿瘤标志专业委员会分别聘请专家对论文进行评审,根据论文学术水平及出版的要求,将论文分为论文和摘要刊登。经多方商讨努力,决定将此次会议选定的论文和摘要“汇编成册”,定名为《肿瘤生物学研究进展》,由军事医学科学出版社正式出版,汇编分三大部分:一、文献综述;二、学术论文;三、部分论文摘要。其中论文摘要又分为病因学、分子生物学、细胞生物学、肿瘤标志学及方法学。论文编排是随机顺序,少数文章内容虽好,但由于不符合出版要求,未能刊登全文,仅刊登摘要,另因少数征文因超过截稿日期或不符合征文要求,未予刊登。鉴于时间紧迫、人力、经费等方面的原因,现出版的汇编虽经大家努力,但错误和不当之处,在所难免,敬请大家批评指正。

在本书的编辑过程中,由于稿件来源和水平不同,除经专家审定外,我们还请军事医学科学院肿瘤分子生物学实验室冯东晓、张立新、王宏、陈高明、孙丽亚等同志及中国医学科学院肿瘤医院陈瑞红同志参加稿件整理、文字加工及编写。在此深表感谢。

在本次会议筹备和举办过程中,解放军九四医院做了大量的具体工作,该院院长徐伊亭和副院长董军,中国抗癌协会理事长徐光炜、秘书长徐志刚和颜楠生,癌症研究奖励基金会给予大力支持,也在此表示感谢。

李春海

1997年8月1日 北京

# 目 录

前 言 .....	陆士新
编者的话 .....	李春海

## 一、文献综述

鼻咽癌病因的研究 .....	曾 毅 (1)
鼻咽癌病因机理研究的新进展 .....	姚开泰 (4)
胃癌病因十年研究进展 .....	邓大君 (9)
食管癌病因预防研究进展 .....	罗贤懋 (14)
人乳头状瘤病毒与食管癌 .....	沈忠英 (16)
肿瘤微血管与肿瘤相关性研究 .....	李福山 (22)
肿瘤转移标志研究 .....	李春海 颜春洪 (26)
消化系统肿瘤细胞增殖调控研究现状 .....	刘 勇 (33)
抑癌基因 p16 及其研究 .....	侯建毅等 (38)
DNA 错配修复基因和人类肿瘤 .....	任舒月 任常山 (41)
金属蛋白酶抑制剂与肿瘤转移 .....	丁秀云 李春海 (43)
研究活细胞生命现象的新途径——绿色荧光蛋白基因的重组与表达 .....	田竞生 (47)
端粒酶活性检测及其在恶性肿瘤诊断中的应用 .....	郑晓飞 孙志贤 (49)
丝状噬菌体表面呈现文库 .....	刘慧刚等 (56)
计算机辅助基因设计及其在肿瘤分子生物学中的应用 .....	雷红星等 (59)

## 二、学术论文

### 论文 I

rb 基因对人视网膜母细胞瘤株 SO-Rb50 的影响 .....	王新娟等 (63)
地高辛标记化学发光法检测鼻咽癌中 nm23-H1 基因等位缺失 .....	曾木圣等 (66)
食管鳞状细胞癌组织中 p53 基因突变与 P53 蛋白表达的研究 .....	李 淳等 (68)
雌激素受体在人乳腺癌中变异的研究 .....	张 蕾等 (72)
P16 蛋白和 mRNA 在乳腺癌中的表达及相关性 .....	郭山春等 (75)
胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶基因在乳腺癌中表达及其临床意义 .....	孙丽亚等 (78)
乳腺癌中 GST- $\pi$ 和 MDR1 基因共表达及其临床价值 .....	陈高明等 (81)
GSTs 同工酶基因在卵巢癌组织中的表达 .....	王 宏等 (84)
胃癌和癌前期组织细胞凋亡发生情况及与相关基因表达的关系 .....	李月娟等 (87)
hMSH2 基因在大肠癌中突变研究 .....	任舒月等 (91)
MNNG 诱发大鼠腺胃癌发生发展过程中 p53、H-ras 基因突变的 PCR-SSCP 和 DNA 序列测定 .....	孟振行等 (93)
链亲和素-胶体金原位杂交检测急性白血病和白血病细胞系的	

- Bcl-2 原癌基因表达 ..... 威尼热·阿不力兹等 (96)
- 用银染 mRNA 差异显示筛选与肿瘤辐射相关的基因 ..... 夏贞彪等 (99)
- 人 CD28 分子突变体的构建和表达 ..... 舒翠玲等 (103)
- 野生型 p53 基因的转染对食管癌细胞生长的抑制 ..... 彭 琼等 (106)

## 论文 2

- 人正常、良性和恶性乳腺组织端粒酶 RNA 和端粒酶活性的研究 ..... 郑晓飞等 (109)
- 乳腺癌患者血浆 GST- $\pi$  RIA 及其临床意义 ..... 张立新等 (111)
- GSTs 同工酶在卵巢癌组织中表达和分布的研究 ..... 卞丽红等 (115)
- MUC1 粘蛋白在检测肿瘤隐性淋巴结转移中的意义 ..... 张立新等 (119)
- 血浆及胃液胃动素含量检测对胃癌诊断的临床价值探讨 ..... 时宏珍等 (121)
- 裸鼠肝癌转移模型组织中细胞间粘附分子-1 表达的研究 ..... 孙婧景等 (124)
- 一种肿瘤相关因子——类胰岛素生长因子 II 型在酵母系统中的表达 ..... 朱运峰等 (127)
- 一种定量检测端粒酶活性方法的建立 ..... 林汝仙等 (130)
- 噬菌体-酶联检测方法的建立和初步应用 ..... 李 敏等 (134)
- 草苈蓉甲醇提取物在大鼠肝脏化学致癌初期对 GST-P, P53 及 P21<sup>ras</sup> 蛋白表达的影响 ..... 尹宗柱等 (136)

## 论文 3

- 室内空气污染与非吸烟女性肺癌的关系 ..... 孙喜文等 (140)
- 磁县食管癌高发区粮食霉菌及其毒素污染现状和预防对策研究 ..... 王凤荣等 (146)
- 气管灌注云锡矿尘加吸烟致大鼠肺癌实验 ..... 孙来华等 (148)
- 叶酸阻断胃癌机理的初步研究 ..... 房静远等 (152)
- 维甲酸对胃粘膜异型增生的治疗观察 ..... 阎熙丰等 (155)
- 胃泌素在胃癌患者血清和肿瘤组织中的含量及临床意义 ..... 王 宁等 (157)
- 富硒大蒜含硒粗组分体外抑制人体癌细胞株作用初探 ..... 杨文婕 夏弈明 (159)
- 人原发性肝内胆管细胞癌病因及发病机理的研究 ..... 王文亮等 (162)
- 食管癌高发区河北磁县农民膳食营养状况调查 ..... 魏慧娟等 (167)

## 三、论文摘要

### (一) 病因学

- Chinese diet in the causation and prevention of cancer ..... Yang CS (171)
- Tea and cancer prevention ..... Yang CS *et al* (172)
- 细胞癌变的自由基机理 ..... 郑荣梁 (173)
- 食管癌贲门癌临床流行病学调查 ..... 张永贞等 (173)
- 河北省食管癌高、中、低发区饮用水三氮含量动态监测的研究结果 ..... 张秀兰等 (173)
- 食管癌高中低发区人发微量元素谱的多元统计分析 ..... 沈文英等 (174)
- 陕北胃癌研究 20 年回顾 ..... 马 霄等 (174)

赞皇县胃癌病因综合研究 .....	张祥宏等 (175)
亚硝化鱼露中一种亚硝酰胺的分离鉴定 .....	邓大君等 (175)
尿液中硝酸盐类化合物的暴露水平与胃癌关系的研究 .....	吴一迁等 (176)
胃粘膜肠化与 PHA 的结合力 .....	谢广田 陈东凡 (176)
胃癌多因素随机化化学干预实验的研究进展 .....	张 联等 (177)
芪龙方(胃平 II 号)防治实验性大鼠胃癌前疾病及 抗始发突变的作用研究 .....	陈飞松等 (177)
鼻咽癌上皮细胞株 SUNE-1 亚株生物学活性的鉴定 .....	宋立兵等 (178)
HBV、HCV 感染与人原发性肝细胞肝癌关系的分子病理学研究 .....	王春杰等 (178)
肝细胞代偿性增生对多次二甲基亚硝胺致癌作用的影响 .....	陈旦洋等 (178)
60 例鼻咽癌病因及临床病理探讨 .....	朱秀华 (179)
微量元素与直肠癌关系的 Logistic 回归分析及临床意义 .....	韩存芝等 (179)
乌鲁木齐石油化工总厂 3 919 名已婚妇女宫颈细胞学 及组织学检查结果分析 .....	杜 敏等 (180)
EBV-LMP 对人高分化鼻咽癌细胞株 CNE-1 体外增殖能力的影响 .....	张钦明等 (180)
肺癌患者血清 Ig/Ig 双特异性免疫复合物的研究 .....	周裕琳等 (180)
涎腺良性淋巴上皮病变的临床和病理研究 .....	林焕新等 (181)
HIV-1 感染者的 IgA 类免疫反应的评价 .....	彭宣宪等 (181)
恶性肿瘤患者的免疫球蛋白反应类型 .....	黄雪芳等 (182)
腺苷和脱氧腺苷对 Raji 细胞生长影响的实验研究 .....	熊向阳等 (182)
热休克对不同细胞 RNA 和 HSP 70 mRNA 合成功能的影响 .....	安玉会等 (182)
二甲基苯蒽诱导 p450 基因表达的规律和 p450 cyp16-1 mRNA 的 定量分析 .....	安玉会等 (182)
某焦化厂炉顶工血浆 ras 癌基因产物 P21 蛋白与淋巴细胞微核 .....	朱莉芳等 (183)
用 <sup>125</sup> I 标记对非吸烟女性肺癌血浆中 ras 癌基因产物 P21 蛋白测定 .....	朱莉芳等 (184)
微量营养素阻断亚硝胺诱发食管癌的作用 .....	张宏图等 (184)
人胚食管裸鼠移植和诱癌研究 .....	沈忠英等 (184)
脑部肿瘤患者的病毒学检查 .....	赵锦铭 (185)
<b>(二) 分子生物学</b>	
食管癌相关新基因的初步研究 .....	苏 涛等 (186)
食管癌组织中 MTS1/p16 基因的缺失及突变 .....	彭 琼等 (186)
重组反义 p53 基因致癌作用的研究 .....	彭 琼等 (187)
人食管癌细胞系 CaEs-17 放射敏感性与 H-ras 的扩增 .....	王顺宝等 (187)
乙型肝炎病毒基因组中 p53 应答成分结合序列的确定及意义 .....	朱明华等 (187)
鼻咽癌、癌前病变及“高风险人群”鼻咽组织中 Epstein-Barr 病毒	



DNA 酶基因扩增研究 .....	黄 迪等 (188)
鼻咽癌上皮细胞株 SUNE-1 各亚株 RNA 指纹图谱的比较 .....	李满枝等 (188)
抑癌基因 RB 对小鼠乳腺上皮恶性转化细胞系 11A1 的表型逆转作用 .....	王冬梅等 (189)
应用非同位素 PCR-SSCP 检测膀胱癌组织中 p53 基因变异的初步研究 .....	赵温利等 (189)
大肠癌中转移相关基因 CD44、nm23-H <sub>1</sub> 的研究 .....	郭文忠等 (190)
鼻咽癌中 nm23-H <sub>1</sub> mRNA 及蛋白表达的研究 .....	汪慧民等 (190)
鼻咽癌染色体端粒联合的研究 .....	肖 林等 (191)
突变 MTX 耐药基因的转导及在肿瘤细胞中的表达 .....	许佐良等 (191)
转化生长因子 $\beta$ 受体 II 型基因在大肠癌中突变研究 .....	任舒月等 (192)
nm23 基因表达预测乳腺癌转移及预后的评价 .....	毛慧生等 (192)
nm23 基因产物/NDPK 在食管癌中的表达及其与淋巴结转移的关系 .....	赵 茜等 (193)
谷胱甘肽 S-转移酶基因在转移性肺癌的表达 .....	冯久贤等 (193)
bcl-2 基因在胰腺癌中的表达及与 ER、PR 表达的相互关系 .....	李 胜等 (193)
AFB1 高危区 HCC 的 p53 突变标志 .....	邓卓霖等 (194)
人胃癌组织及细胞中多种癌基因的协同作用研究 .....	吴惠联 魏海明 (194)
大肠癌和卵巢癌患者微卫星不稳定研究 .....	任舒月等 (195)
宫颈癌人乳头瘤病毒感染及 p53 基因突变的研究 .....	赵温利等 (195)
I 期非小细胞肺癌 p16 基因及产物的表达 .....	包国良等 (196)
肝细胞癌抑癌基因失活及其机制的研究 .....	肖文华等 (196)
抑癌基因的应用价值及研究进展 .....	顾明亮等 (196)
人鼻咽癌中几种抑癌基因变化的研究 .....	黄光琦等 (197)
癌基因与白血病 .....	赵忠信等 (197)
<b>(三) 细胞生物学</b>	
白血病细胞的分化与端粒酶活性 .....	张莉萍等 (199)
维甲类化合物 Ro 13-7410 对人白血病细胞 HL-60 诱导凋亡 和分化的实验研究 .....	刘小珊等 (199)
c-kit 受体和 CD34 在急性髓细胞白血病的表达及其与 化疗疗效关系的研究 .....	刘希民等 (200)
低剂量、短期 rhG-CSF 治疗化疗引起的粒细胞减少的临床研究 .....	蒋 芹 张为民 (200)
慢性髓性白血病的现代治疗策略 .....	余长林 艾辉胜 (200)
白细胞介素 8 及受体的表达与急性早幼粒细胞白血病并发症的关系 .....	曾慧兰等 (201)
白细胞介素 2 对 <sup>131</sup> I-CL-3 在荷瘤裸鼠体内分布的影响和增强疗效 的实验研究 .....	袁香庆等 (201)
白细胞介素 5 表达诱导条件的初步研究 .....	朱 莉 李 勇 (202)
大鼠肝癌细胞中白细胞介素-8 样免疫反应阳性物质的分布 .....	黄晓峰等 (202)

放疗对癌症患者肿瘤坏死因子影响的探讨 .....	江明生等 (203)
肝癌 IFN- $\gamma$ 基因修饰瘤苗的实验研究 .....	王征旭等 (203)
CD3AK 细胞的诱导及其体外抗肿瘤作用机制的初步探讨 .....	蔡仙德等 (204)
不同病理类型肺癌的免疫生物学反应的分析研究 .....	张道奎等 (204)
N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 III 在大鼠实验性肝癌发病中的表达 .....	张迺哲等 (205)
黄曲霉毒素加合物水平与肝癌的分子流行病学研究 .....	董传辉等 (205)
诱导人肝癌细胞凋亡及其机制的探讨 .....	葛曰萍等 (206)
PSP 与放疗联合治疗食管癌的免疫功能观察 .....	何霞云 (206)
不同剂量抗白血病药物体外对原代白血病细胞的杀伤作用 .....	刘广贤等 (207)
两株新建人乳癌细胞系的生物学特性 .....	于杰等 (207)
P53 融合蛋白的原核表达及单克隆抗体的制备 .....	刘彩云等 (208)
珠香散致肿瘤组织脱落机制的探讨 .....	李哲 刘庆范 (208)
香菇多糖对 LAK 细胞增殖及活性诱导的影响 .....	杨明燕等 (209)
天然植物诱导 EVB 转化细胞表型逆转和 LMP 基因表达下调的研究 .....	陈剑经等 (209)
中药复方“龙虎雷公丹”抗肿瘤实验研究 .....	陶海南等 (209)
中草药治疗食管癌前病变的荟萃分析 .....	陈志峰 侯浚 (210)
CSF 支持下化疗治疗小细胞肺癌近期疗效观察 .....	廖旺军等 (210)
4HPR 诱导肿瘤细胞凋亡 .....	邵世和等 (210)
育龄妇女恶性滋养细胞肿瘤患者保留生育机能分析 .....	霍娟 (211)

#### (四) 肿瘤标志学

原发性肝癌病人血清 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶同工酶的特征 .....	陆正华等 (212)
端粒酶活性检测的临床应用 .....	张行等 (212)
细胞端粒酶活性的定性及定量分析 .....	欧阳雪松等 (213)
新的卵巢癌标志物 COX-1 的临床评价 .....	程鸾等 (214)
糖类抗原 CA242 的酶免疫分析及临床意义 .....	狄华等 (214)
新非小细胞肺癌标志物 CYFRA 21-1 测定与临床评价 .....	陈崎等 (215)
胃癌患者血清中肿瘤标志物 CA72-4 检测的临床意义 .....	张行等 (215)
血清 CA15-3 检测在乳腺癌术后应用的初步探讨 .....	冯疏影等 (216)
卵巢癌患者血浆 GST- $\pi$ 放射免疫测定 .....	卞丽红等 (216)
血清 $\gamma$ -GT 检测在恶性肿瘤肝转移中的早期诊断价值探讨 .....	袁水斌等 (217)
CA242、CA199、CEA 及 CA50 联合检测消化系统肿瘤 的诊断意义 .....	徐笑红 肖必义 (217)
联合检测 CA199、CEA、SF 三种肿瘤标志物对消化道肿瘤 的临床意义 .....	王允惠 霍同树 (218)
血清 NSE、CEA、 $\beta_2$ -mG 对小细胞癌的诊断价值 .....	陈名声等 (218)

大肠癌 DNA 倍体分析与 CEA 测定对于复发的临床意义 .....	薛平等 (218)
血清 GPDA、SA、CCA、LA 联合检测及临床应用 .....	夏廷玉 温玲 (219)
八项生化指标检测对恶性肿瘤诊断的意义 .....	俞淑萱等 (219)
上皮钙粘蛋白在高侵袭性肝细胞癌中的表达 .....	姚旻等 (219)
透明质酸对胃癌诊断价值的初步研究 .....	张建武 (220)
肿瘤患者血清中 MG-Ag 与 CEA 的含量变化 .....	甄廷年 (220)
癌胚抗原定量 RIA 与 IRMA 的对比与评价 .....	龙宪和 (221)
血清层粘连蛋白与恶性肿瘤的转移 .....	蔡桦等 (221)
肿瘤患者血中次黄嘌呤, 黄嘌呤和尿酸含量测定的临床意义 .....	李亢宗 王金惠 (221)
女性宫颈上皮增生病变和宫颈癌患者细胞因子变化的临床免疫学研究 .....	钟述猷等 (222)
T 淋巴细胞亚群变化标志的检测与癌症患者等的治疗和预后 .....	谭建霞 代勇 (223)
原发性肝癌患者血清 AFP 水平与乙肝表面抗原含量的相关性研究 .....	刘如星等 (223)
肝癌、肝硬化患者血小板四项参数检测的临床意义 .....	李发爵 蒙松年 (224)
血小板因子 4 的测定对癌症患者的临床意义 .....	侯正瑞 王冀南 (224)
支气管肺泡灌洗液肿瘤标记物在肺癌诊断中的价值 .....	郑河明 (224)
胃肠道肿瘤相关抗原 GP87 检测胃癌及癌前病变的研究 .....	乔士兴等 (225)
尿激酶(UPA)在胃癌及癌前病变的表达及其诊断意义 .....	乔士兴等 (225)
nm23 和 c-erbB-2 在大肠腺癌中的表达及意义 .....	周东等 (225)
转化生长因子, 碱性纤维细胞生长因子在胃肠道癌组织的表达 .....	袁玫等 (226)
血管内皮细胞生长因子, 血小板衍生生长因子和血管内皮细胞生长因子受体 在胃肠道癌组织中的表达 .....	袁玫等 (226)
促血管内皮细胞生长的因子在平滑肌肉瘤(LMS)组织中的表达 .....	李沛雨 袁玫 (227)
胃癌细胞中 P53、c-myc 和 P-gp 蛋白的表达 .....	刘勇等 (227)
CerbB-2、p53 基因在乳腺癌前变(非典型增生)中表达的临床病理 .....	李健 (228)
MUC1 粘蛋白在乳腺良、恶性病变中的表达研究 .....	张立新等 (228)
甲状腺癌 P53 蛋白表达及其意义 .....	倪桂宝 (228)
黑色素细胞不同病变中 P53、C-erbB-2 蛋白和 PCNA 的表达 及其生物学意义 .....	卢晓梅等 (229)
喉部良恶性病变 P53 蛋白、PCNA 的表达与机体免疫功能状态的 免疫组化比较研究 .....	李同英等 (229)
人体组织良、恶性病变癌基因相关分子表达的免疫组化比较研究 .....	陈朝伦等 (230)
癌基因蛋白 P21、P185 EGFR 及 LN、IV 型胶原在骨肉瘤中的表达 .....	周霖等 (230)
胃肠道肿瘤标志物 GP2 的免疫组化标记及其临床意义 .....	冯玉梅等 (231)
骨肉瘤组织中 P53 蛋白、CD3 <sup>+</sup> 和 CD4 <sup>+</sup> 细胞的表达及其相互关系 .....	徐扬等 (231)
口腔鳞癌组织 HPV 感染和 p53 表达的 PCR 和免疫组化研究 .....	程继东等 (232)

P53 在食管癌旁上皮及原位癌中的表达 .....	梁苑苑等 (232)
食管鳞癌基因表达和间质反应与其转移的关系 .....	李小飞 刘 锐 (232)
转染野生型 p53 引起肝癌细胞凋亡和 P21(WAF1/CIP1)蛋白 表达增加 .....	杨 帆等 (233)
42 例肝癌患者癌旁组织 DNA 倍体、SPF、AFP 和病理分级同步检测 的临床意义 .....	周振英等 (233)
P21 <sup>ras</sup> 和 P53 蛋白在鼻咽癌发生过程的表达及意义 .....	李锦添等 (234)
P16 蛋白、NM23 蛋白在肺癌组织中表达的实验研究 .....	周玉龙 王每先 (234)
肿瘤相关胚胎中性鞘糖脂的表达 .....	张 健 张积仁 (235)
癌症患者尿中肿瘤标志物——HB 的动态变化 .....	席连武 (235)
多指标联合检测对肺癌诊断价值的探讨 .....	张树才等 (235)
肿瘤患者血 CEA、SF 及 AFP 结果分析 .....	陈声波 高远红 (236)
消化道恶性肿瘤病人血清 CA242 表达及临床意义初探 .....	李 军等 (236)
sIL-2R 在恶性肿瘤患者血清中的表达及临床意义 .....	李 军等 (237)

## (五) 方法学

mRNA 差异显示技术的应用与改进 .....	王 宏等 (238)
银染单链构象多态性技术检测原发性肝癌 p53 基因的突变 .....	王自正等 (238)
$\beta$ -G 底物的化学合成及其在肿瘤诊断中的应用 .....	袁振铎等 (239)
流式细胞术对不同肿瘤细胞表面所表达血小板免疫相关抗原的检测 .....	张培彤等 (239)
SHC-ELISA 检测消化道癌患者血清中胃癌 MG-3c7 抗原 .....	陈惠英等 (240)
VIDAS 测定前列腺特异性抗原与其它方法的比较 .....	程彦国 肖 征 (240)
HPD 荧光光谱作为恶性肿瘤分子标志物的研究与应用 .....	马焕璞等 (241)
肿瘤标志物——HB 检测试剂盒临床应用研究 .....	丁邦裕等 (242)
肿瘤细胞体外原代培养技术及其应用 .....	张 婧等 (242)
肿瘤放射免疫显像 .....	莫启忠等 (243)
<sup>99m</sup> Tc 标记卵巢癌单抗片段 F(ab') <sub>2</sub> 放射免疫显像的实验研究 .....	李小平等 (244)

## 鼻咽癌病因的研究

曾毅

中国预防医学科学院病毒所

我们从1973年开始研究EB病毒与鼻咽癌关系,现将有关情况归纳如下。

### 一、EB病毒与鼻咽癌

#### (一) 鼻咽癌的血清学普查和前瞻性研究

从1978年起应用血清学普查,使鼻咽癌的早期诊断率从20%~30%提高到80%~90%以上,挽救了大量病人的生命。

首次开展血清学的前瞻性现场研究在梧州和苍梧县各普查了30~40岁以上2万人,对EBV、IGA/VCA抗体阳性和阴性人群进行了10年的追踪观察。93%的鼻咽癌来自抗体阳性组(表1),抗体消失或下降3/4后不出现鼻咽癌,鼻咽癌主要来自抗体上升或不变人群。了解了IGA/VCA抗体消长情况后,根据抗体的种类(IGA/VCA或/和EA)和抗体滴度可以在10~15年内预测鼻咽癌发生的可能性。鼻咽癌病人经放射治疗后,普查和追踪的10年生存率达60%,而对照组仅30%<sup>[1-3]</sup>。

表1 鼻咽癌前瞻性研究(10年追踪)

	总人数	IGA/VCA 抗体阳性	IGA/VCA 抗体阴性
人数	20 726	1 136	19 590
鼻咽癌病人	57	53	4
鼻咽癌检出率(1/100 000)	276	4 665.5	20.4

#### (二) 建立鼻咽癌细胞株

我们在1976年建立了国际上第一个鼻咽癌细胞株(CNE-1)。这是高分化癌细胞株,当时未发现有EB病毒的核酸。1980年又建立了国际上第一个低分化癌细胞株(CNE-2),在早代发现有EB病毒,传代后未能测到。1987年又从裸鼠的鼻咽癌移植并建立了CNE-3鼻咽癌细胞株,其来源为肝脏转移的鼻咽癌,属低分化鼻咽癌。

#### (三) 癌细胞株中有EBV基因

在八五攻关课题研究期间,我们应用更敏感的方法——原位杂交,移植癌细胞于裸鼠及更多拷贝的EBERs等研究CNE1,2,3及HVI-1细胞株中EB病毒核酸及蛋白表达的情况。香港Dolly黄于1980年建立了高分化鼻咽癌细胞株(HVI-1),但未发现有EB病毒存在。我们发现上述细胞株中都有EB病毒DNA存在,甚至所有克隆细胞株(不同转移能力的克隆株)中都

有 EB 病毒 LMP1 基因存在,各细胞株还有 EBNA1 和 LMP1 抗原的表达,进一步通过染色体原位杂交技术,发现 LMP1 基因随机整合于多条染色体上,通过 LMP1 基因片段的克隆和核酸序列分析,CNE-1 的 LMP1 基因与 B95-8 株的 LMP1 的同源性高达 96%,而 CNE-3 的 LMP1 基因片段与 B95-8 的同源性为 93%。在各个细胞株中,特别是在高分化癌细胞株中都有 EBV LMP1 等基因的存在,并有 EBV LMP1 蛋白的表达。这不仅对阐明 EB 病毒在鼻咽癌发生中起重要作用,而且癌细胞中有 EBV 的 LMP1 抗原存在,可能作为特异性免疫治疗和预防的靶细胞上的特异性抗原<sup>[4]</sup>。

## 二、EB 病毒诱导物和促癌物

由于促癌物 TPA (phorbol ester)这一类物质及丁酸能起协同作用,显著地促进 EB 病毒抗原的表达。我们 1975 年的血清流行病学调查,发现广东高发区(广州市和中山市)人群的 EBV 抗体几何平均滴度显著高于低发区(广东五华县和北京市),由此提出可能存在内外环境的某些物质,不断地激活 EB 病毒,刺激机体产生更多的抗体,这也表明 EB 病毒在高发区人群中更加活跃。此外,在鼻咽部有大量厌氧杆菌,它的代谢产物含有丁酸。我们从鼻咽癌病人及鼻咽部疾病患者中分离到厌氧杆菌,其代谢产物丁酸能与 TPA 协同,大大促进 EB 病毒抗原的表达,我们对 1 600 多种中草药和某些植物进行 EB 病毒诱导物和促癌物 TPA 的筛选,发现 52 种具有 TPA 类物质,在这些植物的土壤中也发现有大量的 TPA 存在,在此土壤生长的蔬菜等物也含有 TPA,此外一些食物如咸鱼、蜂蜜、木耳等也有 TPA。上述含有 TPA 的中草药和植物的地理分布与鼻咽癌高发区分布很相符,这些资料表明 TPA 和丁酸的存在可能不断地激活 EB 病毒并与鼻咽癌的发生有关<sup>[5~7]</sup>。

## 三、遗传因素与鼻咽癌

我们对有两例以上鼻咽癌患者的家庭成员(父母兄弟姐妹)进行 HLA 抗原分析,23 例家庭中,70% 家庭鼻咽癌患者的 HLA 抗原完全相同,提示 HLA 与鼻咽癌发生有关,我们称之为 HLA 连锁鼻咽癌易感基因。有此基因者,其患鼻咽癌的易感性高 21 倍<sup>[8]</sup>。

## 四、鼻咽癌病因的假说

根据上述资料,我们提出如下假说:遗传因素和机体的免疫力是鼻咽癌发生的基础,EB 病毒在鼻咽癌发生中起病因作用,但不是唯一的因素,促癌物和/或致癌物起协同作用。

## 五、鼻咽癌病因假说的实验室论证

### (一) 完整的 EB 病毒在促癌物的协同作用下能诱发永生上皮细胞癌变

体外传代的上皮细胞不能被 EB 病毒感染,因此我们将 EB 病毒受体 CR2 转染至人胎肾永生上皮细胞(293),细胞能表达 CR2 抗原,然后用 100 倍浓缩的完整 EB 病毒感染 CR2-293 细胞,EB 病毒抗原在 2 周时表达达高峰,1 个月时抗原已很少,但经 PCR 扩增,证明 EB 病毒的基因仍存在。将感染了 EB 病毒的 CR2-293 细胞( $2 \times 10^6$ )移植至裸鼠,每周注入 TPA,观察 3 个月,其结果如表 2 所示。

表 2 EB 病毒诱发的 CR2-293 细胞癌变

	293 细胞癌变	CR2-293 细胞癌变
EB 病毒	0/5	0/4
EB 病毒 + TPA	0/6	3/6

EB 病毒感染 293 细胞或 CR2-293 细胞, 不能诱发永生细胞癌变, 只有在 TPA 协同作用下才能诱发癌变, 这是首次应用完整 EB 病毒在促癌物的协同作用下诱发上皮细胞癌变<sup>[9]</sup>。

(二) EB 病毒感染人胎鼻咽粘膜组织, 在促癌物的协同作用下诱发淋巴瘤和鼻咽癌

EB 病毒不能感染体外培养的人鼻咽部上皮细胞, 是不是该上皮细胞没有 EB 病毒受体 CR2 呢? 我们 70 年代末的工作显示正常人鼻咽部脱落正常上皮细胞中有 EB 病毒抗原 EBNA, 粘膜组织中有 EBV DNA, 这表明 EB 病毒存在于正常鼻咽粘膜上皮细胞, 邵细芸等人 (1995, 1997) 的工作证明胎儿鼻咽粘膜中有 EBV 的受体 CR2 基因的核酸序列存在。我们认为人鼻咽粘膜上皮细胞有 EB 病毒受体 CR2 基因, 在体内能表达, 但在体外表达极少或不表达。许多研究结果包括我们血清学普查和前瞻性现场研究表明, EB 病毒与鼻咽癌关系密切, 但尚无直接的证据。为此, 我们试图应用 EB 病毒和促癌物协同作用在裸鼠诱发出人淋巴瘤和鼻咽癌。将 EB 病毒感染胎儿鼻咽粘膜, 然后移植至裸鼠。每周单独给 TPA 或 TPA 和丁酸联合应用, 观察 3 个月。实验结果表明(表 3): 单独 EB 病毒感染人胎鼻咽上皮细胞不足以诱发上皮细胞癌变, 但在 TPA 协同作用下, 可以诱发 T、B 淋巴瘤, 而 T 淋巴瘤高于 B 淋巴瘤, 但仍不能诱发鼻咽癌, 只有 TPA 和丁酸协同作用, 才诱发出未分化癌, 经人上皮细胞特异性单抗检测, 证明未分化癌来源于人上皮细胞, 用 CD3 和 CD20 人特异性 T 和 B 淋巴细胞单抗检测, 证明 T 和 B 淋巴瘤来源于人。在鼻咽粘膜组织中存在着大量淋巴细胞。因此, 这些淋巴瘤是来源于鼻咽粘膜组织。应用 PCR 原位核酸杂交等技术证明淋巴瘤和未分化癌中都存在 EB 病毒 EBERs 和 LMP1 基因, 未分化癌细胞中还有 LMP1 蛋白表达。TPA 和丁酸对照组不诱发肿瘤<sup>[10]</sup>。

表 3 EB 病毒诱发人胎鼻咽粘膜恶性变

组别	动物数	组织移植后周数	淋巴瘤 T(B)	未分化癌
NP	4	15	0	0
NP + TPA + BA	4	13~15	0	0
NP + EBV	6	15	0	0
NP + EBV + TPA	6	8~15	2(1)	0
NP + EBV + TPA + BA	6	7~15	1	3

NP = 鼻咽粘膜; BA = 丁酸

本研究首次证明 EB 病毒感染了人鼻咽粘膜组织, 移植于裸鼠, 在 TPA 和丁酸的协同作用下诱发出未分化癌。这是 EB 病毒能诱发人鼻咽部上皮细胞癌变的直接证据, 表明 EB 病毒

在鼻咽癌发生中起病因作用,同时亦可作为研究鼻咽癌多因素病因及发病机理的模型。证明鼻咽癌的 EB 病毒病因是十分重要的,此为鼻咽癌的特异性免疫治疗和预防提供了依据。

### 参 考 文 献

1. 邓 洪,曾 毅,黄乃岑等. 广东现场 10 年前瞻性研究. 病毒学报,1992;8:32
2. 钟建明,曾 毅,廖 建等. EB 病毒 IGA/VEA 抗体变动规律和鼻咽癌发病的关系. 中华实验和临床病毒学杂志,1996;10:225
3. Zeng Y, Deng H, Zhong JM *et al*. A 10 year prospective study on nasopharyngeal carcinoma in Wuzhou city and Zangwu county, Guangxi, China. In: Tursg T, Pagane JS *et al* (eds). EBV and associated Diseases. Collogne INSERM/John L: bbey Enrotex Ltd. 1993; 225: 735
4. Teng ZP, Ooka T, Huang DP *et al*. Detection of EBV DNA in well and poorly differentiated nasopharyngeal carcinoma cell lines virus. Genes, 1996; 13: 53
5. 曾 毅,钟建明,莫永坤等. 中草药对 Raji 细胞 EB 病毒早期抗原的激活作用. 中国预防医学科学院学报. 1984;6:84
6. 曾 毅,苗学谦,焦 佛等. 病毒学报,1985;1:122
7. 纪志武,曾 毅,王培中等. 从鼻咽癌病人及其他病人鼻咽腔中分离的厌氧杆菌代谢产物丁酸对 PJHR-1 和 Raji 细胞中 EB 病毒抗原的激活. 癌症,1990;1:1
8. Ln SL, Day NE, Detos L *et al*. The genetic basis for nasopharyngeal carcinoma lineage to HLA region. Nature, 1990; 346: 479
9. 李宝民,刘振声,纪志武等. EB 病毒诱导人上皮细胞发生恶性转化. 病毒学报,1995;11:371
10. 刘振声,李宝民,刘彦仿等. EB 病毒与促癌物协同作用诱发人鼻咽恶性淋巴瘤和未分化癌的研究. 病毒学报,1996;12:1

## 鼻咽癌病因和发病机理研究的新进展

姚开泰

湖南医科大学肿瘤研究所

### 一、鼻咽癌的病因发病学考虑

#### (一) 病毒病因

Henle 等曾提出要确认 EBV 为 NPC 的病因,必须满足以下四个条件:

- (1) 瘤组织中有病毒核酸和/或病毒抗原。
- (2) 母组织的正常细胞可在体外被病毒转化成恶性细胞。
- (3) 在人以外的灵长类或其它动物体内引起肿瘤。
- (4) 各种血清抗体滴度及其改变与病期和预后有关。

长时间来,只有第 1 和第 4 个条件得到满足,近年来在第 2/第 3 两个条件方面有所进展,同时,在其它方面也积累了一些证据,支持 EBV 为 NPC 的病因。用非同位素法原位分子杂交技术,已确切地证明,EBV 不只存在于 NPC 细胞,在异型增生和原位癌中也有,同时在多数活



检标本中也查出具有转化活性的潜伏膜蛋白(LMP1)的表达<sup>[1]</sup>。检查 EBV 游离体末端,提示 NPC 为单克隆起源,用定位在 X 染色体上 PGK 基因探针研究也得同样结论。这些证据强烈提示 EBV 是启动鼻咽癌变多阶段发生过程的主要因素<sup>[2,3]</sup>。

有些研究观察 EBV 对人细胞的转化能力,以停泊不依赖生长为转化指标,单纯 EBV 并不能引起人细胞的转化,EBV 合并佛波醇酯(TPA)时则可引起细胞转化。EBV 还可阻止鳞状上皮细胞的终末分化,对于人胚鼻咽上皮细胞,只有 EBV 合并 TPA 才可引起细胞转化。最近报道,人胚鼻咽组织移植于裸鼠皮下,单纯 EBV 处理不引起肿瘤,EBV 结合 TPA 可引起淋巴瘤,再结合正丁酸盐可引起低分化癌。

用 EBV 在人以外的灵长类或其它动物引起鼻咽癌一直是个难题。由于分子遗传学技术的发展,用转基因动物复制人类疾病的模型,已经获得了很大的成功。1991 年 Wilson 报道<sup>[4]</sup>,用 EBV 的瘤基因,即编码 LMP 的 BNLF1 和多瘤病毒或免疫球蛋白重链基因( $E_{\mu}$ )的启动区构建转基因,产生的转基因小鼠,主要是皮肤和粘膜(包括鼻咽粘膜)的过度角化,未发生肿瘤。在第七届国际 EBV 会议上,Wilson 又报道了它的后续作用, $E_{\mu}$  EBNA-1 转基因小鼠发生单克隆 B 细胞淋巴瘤;Raab-Traub 报道了在免疫球蛋白启动子/增强子控制下的 LMP1 转基因小鼠,老年时 50% 发生淋巴瘤。我们用小鼠白血病病毒的启动子和 LMP 构建转基因,在 F1 代小鼠中发现前胃的鳞癌和小肠的腺癌<sup>[5,6]</sup>。因此,迄今尚无 NPC 的转基因动物模型。

## (二) 化学病因

芳香烃类、亚硝胺类等化学致癌物与鼻咽癌的关系历来受到重视。分子生物学的研究开辟了认识化学致癌的另一途径。化学致癌的一个重要机制就是引起点突变。p53 基因的突变见于大约 50% 以上的人类肿瘤,因此被认为是人类肿瘤中最常见的遗传改变。p53 基因的突变类型还可能具有病因学意义,例如 G→A 转换多由烷化剂引起,G→T 颠换则多由多环芳烃引起。南方是鼻咽癌的高发区,但 p53 基因的突变率很低,小于 10%。北方的鼻咽癌和南方的有所不同,最近报道,有 65.2% (15/23) 的标本存在 p53 基因突变,突变点为第 273 密码子的第 2 个碱基,G→A 转移。南方的鼻咽癌中 Rb、WAF-1、MTS1、VHL 等抑瘤基因均无突变,同样也未证实 NPC 中有瘤基因 ras、myc、Tx 等的突变,这一情况决非偶然,是否可以推理为化学致癌物在南方的鼻咽癌发病中不起重要作用;另一可能是尚未检查出 NPC 特异的瘤基因/抑瘤基因的变化,这一事件的概率应该是相当小的。

如果说化学致癌物(指完全致癌物)在南方鼻咽癌中的意义不大,并不等于说化学物质没有作用,如前述的 TPA 等,可能对于 EBV 发挥其致癌作用是十分重要的。EBV 对上皮细胞的转化作用是不完全的,尚需其它因子协助。一个重要的因素就是 TPA 类化学物质,TPA 在癌变过程的理论研究中担当过重要角色。以小鼠皮肤癌变为基础的二阶段学说中,第一阶段由微量化学致癌物引起,第二阶段由促癌物引起,TPA 为典型的促癌物。TPA 有多种生物效应,包括引起细胞分裂繁殖。现代研究指出,PKC 是 TPA 在细胞内的高亲和力受体,PKC 介导促使细胞生长繁殖的信息传递。在人低分化鼻咽癌细胞系 CNE-2Z 中 PKC $\alpha$  与  $\gamma$  型含量较多,PKC 的量与细胞生长呈正相关,PKC 抑制剂也能抑制 CNE-2Z 细胞的生长。在某些人体肿瘤,如垂体瘤、甲状腺癌中 PKC 含量增多,同时有 PKC 基因的突变。

## (三) 鼻咽癌的易感性

鼻咽癌有明显的民族聚集现象,10% 的鼻咽癌患者有家族史,鼻咽癌的遗传易感性可能是发病的一个重要因素。近年来在癌的遗传易感性的研究方面有很大进展。对遗传性视网膜母