

ZHONGLIU FANGZHI
YANJIU JINZHAN

肿瘤防治研究进展

上海市肿瘤防治研究办公室

上海科学技术出版社

R73
S3F

59404

肿瘤防治研究进展

上海市肿瘤防治研究办公室



上海科学技术出版社

肿瘤防治研究进展

上海市肿瘤防治研究办公室

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 13 字数 281,000

1979年7月第1版 1979年7月第1次印刷

印数1—20,000

书号: 14119·1373 定价: 1.20元

目 录

肿瘤研究的概况	张玉砚(1)
肿瘤流行病学	(1)
肿瘤病因学	(3)
肿瘤诊断研究	(6)
肿瘤治疗研究	(9)
肿瘤细胞癌变机理	(12)
肿瘤细胞生物学特性	(17)
肿瘤与宿主的关系	(20)
小结	(23)
肿瘤化学病因理论研究现状	王蓓文(27)
致癌物在体内的合成、活化和代谢	(28)
致癌物在体内的活化和代谢	(28)
致癌物在体内的合成	(32)
不同种类间接致癌物的特异活化和代谢	(33)
致癌物代谢的差异来源	(49)
改变致癌物的代谢	(50)
化学致癌物和致突变物	(52)
化学致癌物同核酸的相互作用	(53)
各类致癌物同 DNA 的相互作用	(53)
各类致癌物同 RNA 的结合	(57)
致癌物作用后核酸的改变	(59)
致癌物-核酸相互作用同细胞癌变	(61)

化学致癌物的生物学鉴定问题	(63)
整体动物实验方法	(64)
管内实验方法	(67)
低等动物突变试验	(69)
各种快速筛检方法的评价	(70)
小结和展望	(73)
癌变与癌细胞的逆转和基因表现的调控	顾健人(82)
癌变的基本概念	(82)
癌细胞的基本特征	(82)
癌变的两种观点或学派	(83)
高等生物细胞的基因表现的调控	(89)
高等生物细胞的基因组	(89)
染色质及核内的调控因素	(91)
细胞质对基因表现的调节控制	(97)
细胞表面膜对基因活动的调节	(100)
癌变过程中基因表现的调控失常	(101)
癌细胞的逆转	(106)
癌细胞逆转和癌变阻断的概念	(106)
癌细胞逆转的证据	(107)
引入外源性信息大分子促使癌细胞的逆转——正常肝	
RNA 对肝癌细胞的生物学作用	(108)
改变癌细胞表面促使癌细胞的逆转	(115)
癌变过程中细胞表面的变化和免疫学性质	邵国英(125)
转化细胞表面的改变	(125)
转化细胞表面受体和表面抗原的动态	(130)
肿瘤抗原的动态与肿瘤免疫的关系	(135)
抗癌药物的进展——兼论寻找抗癌药物的途径	
与方法	任云峰(142)

新结构、新类型的来源	(143)
现有抗癌药结构的改造	(145)
降低主要毒性	(146)
增加选择性	(153)
克服耐药性	(162)
非经典的抗癌药物	(171)
免疫型药物	(171)
防转移复发	(175)
调节控制细胞增殖的物质——(环腺一磷)	(179)
酶治疗	(182)
结束语	(183)
胸腺激素的免疫作用及临床应用陈诗书	(189)
胸腺的结构	(189)
胸腺激素的生物学功能	(190)
促进免疫功能的发生	(191)
维持免疫功能的稳定性	(192)
胸腺激素与免疫衰老的关系	(194)
几种胸腺激素的生物化学性质	(197)
胸腺素	(197)
胸腺增生素	(199)
胸腺体液因子	(199)
血清胸腺因子	(200)
胸腺激素活性的生物分析	(200)
人体E-花环形成生物分析方法	(202)
促分裂原生物分析方法	(203)
体外诱导T细胞的分化	(204)
胸腺激素的作用原理	(204)
临床研究及应用	(206)

体外研究	(206)
临床应用	(208)
甲种胎儿蛋白与肝癌关系的研究进展 ··张先扬 曾庆猛	(216)
人及动物 AFP 的物理化学和免疫学性质	(216)
AFP 的精制	(216)
人和动物 AFP 的理化性质	(217)
AFP 分子的不均一性	(221)
不同种系动物 AFP 之间的免疫相关性	(223)
AFP 的合成	(225)
胚胎发育过程中 AFP 的合成	(225)
肝脏再生时 AFP 的合成	(226)
肝癌 AFP 的合成	(228)
细胞周期与 AFP 合成的关系	(231)
无细胞系统 AFP 合成的研究	(233)
AFP 生理功能探讨	(235)
AFP 与雌激素的结合	(235)
AFP 对维持正常妊娠的作用	(236)
人和动物 AFP 对于细胞免疫功能的影响	(237)
异源抗 AFP 抗血清对肿瘤细胞的杀伤作用	(239)
同源 AFP 抗血清的产生及其可能的治疗意义	(240)
结束语	(241)
原发性肝癌治疗进展	汤钊猷(246)
肝癌不同发展阶段防治可能性	(248)
临床肝癌的治疗	(249)
手术切除	(250)
不能切除肝癌的外科治疗	(251)
肝移植	(254)
中医中药	(254)

化学治疗	(256)
放射治疗	(257)
免疫治疗	(257)
综合治疗	(259)
临床前期(早期)肝癌的诊断与治疗	(260)
癌前期治疗的可能性	(261)
原发性肝癌预防的可能性	(263)
肿瘤的免疫治疗	廖美琳(270)
特异性免疫治疗	(271)
主动免疫	(272)
被动免疫	(274)
过继免疫	(274)
非特异性免疫治疗	(277)
主动免疫	(278)
过继免疫	(285)
结语	(286)
食管癌手术治疗的进展	沈镇宙(292)
手术治疗	(292)
人造食管	(300)
综合治疗	(302)
白血病的治疗进展	潘瑞彭(310)
白血病的化疗新药	(310)
三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱	(310)
正定脲(红比脲 Rubidazon)	(311)
VP 16-213	(313)
白血病的免疫治疗	(314)
白血病的中医中药治疗	(318)
白血病治疗过程中的支持性措施	(319)

创造无菌条件,避免交叉感染	(320)
白细胞浓缩液	(321)
血小板浓缩液	(321)
抗菌素的应用	(321)
肝素的应用	(322)
预防脑内出血	(322)
尿酸性肾病的预防	(322)
与白血病治疗进展有关的一些因素	(322)
白血病类型的鉴别	(322)
白血病细胞的药物敏感性测定	(324)
细胞动力学的应用	(324)
从单一药物化疗发展至多药物联合化疗	(325)
延长缓解期的一些措施	(327)
对于缓解期出现中枢神经系统白血病的认识	(327)
急粒的治疗	(328)
完全缓解率的提高	(328)
延长缓解期的维持治疗	(331)
急淋的治疗	(334)
St. Jude 儿科研究医院 1967~1968 年的 V 号研究方案	(334)
纽约 Memorial Sloan-Kettering 肿瘤中心的 L ₂ 方案	(335)
急单的治疗	(338)
慢粒的治疗	(338)
慢淋的治疗	(339)
放射治疗进展——快中子治癌	方懋忠 (346)
放射治疗设备的进展和各类设备的优缺点	(347)
普通的 250 千伏 X 线治疗机	(348)
镭锭治疗源	(348)
钴 ⁶⁰ 远距离治疗机	(349)
铯 ¹³⁷ 远距离治疗机	(350)

加速器.....	(350)
高 LET 射线治疗机.....	(354)
快中子治癌的历史及进展	(362)
快中子治癌的临床实验报告	(369)
英国哈默史密斯医院	(369)
美国 Anderson 医院	(371)
西德 Eichhorn, H.J. 等的对照性临床试验	(373)
日本国立放射科学研究所	(373)
美国华盛顿大学	(374)
快中子治疗设备、防护、剂量测量	(375)
从临床角度出发,快中子治疗设备必须具备的条件	(375)
中子源类型简述	(376)
快中子束的物理学和生物学特性.....	(380)
物理学特性	(380)
快中子放疗的剂量测量	(383)
快中子的生物学特性	(385)
结束语.....	(396)

肿瘤研究的概况

中国科学院上海细胞生物学研究所 张 玉 琨

肿瘤是一种严重威胁人类生命和健康的多发病、常见病。1976年,据世界卫生组织估计,在全世界近40亿人口中,每年有500万左右人口死于恶性肿瘤,相当每六秒钟就有一人死于癌症。在我国,据卫生部在部分城市和农村组织的人口死因登记报告资料和全国已完成死亡调查的16个省、市、自治区约六亿人口死因统计结果推算,我国每年最少有80万人死于恶性肿瘤,相当每2分钟就有三人死于癌症。从肿瘤发病率看,且有逐年上升的趋势。目前,肿瘤已成为医学、分子生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学、药理学等多种学科的研究对象。

当今世界正汇集各方面的科学专业人员,在分子、细胞、机体以及群体水平,从流行病学、病因学、临床诊断和治疗,以及包括癌变机理、生物学特性和肿瘤与宿主的关系等肿瘤基础理论方面开展广泛深入的研究,正朝着攻克癌症的方向前进。

肿瘤流行病学^[1]

50年代初,肿瘤流行病学才引起人们的重视。它是研究肿瘤发病在人群中的分布规律、流行原因,从而为预防和控制肿瘤的危害提出预防措施。

据世界卫生组织1975年公布的死亡统计资料,恶性肿瘤死亡率最高的地区是西柏林(353.6/10万),最低的地区是泰

国(13.3/10万),其他大多数国家和地区一般在(100~200/10万)。各国根据肿瘤登记报告资料,对各种肿瘤发病率中的男女比例、年龄和地区分布,以及在不同脏器和组织的分布,均积累了丰富的资料。正由于肿瘤具有地理分布特点,因此必然有高发区和低发区之别。如日本、智利、芬兰、奥地利、冰岛等胃癌发病率高,其中以日本为最高。又如鼻咽癌在大多数国家均少见,而在东南亚国家以及我国华南是高发区。地区分布的不同反映了肿瘤可能与各地区的环境、文化、生活习惯、民族分布有一定的联系,这为肿瘤病因研究提供了极好的条件。例如,早在1944年就有人根据非洲班图人和美国黑人间原发性肝癌发病率有明显差别这一事实,提出肝癌与种族遗传无关,而与环境条件有关。如非洲儿童淋巴瘤在平原某种蚊虫孳生地区多见,而在高山此种蚊虫少见地区则发病率很低,通过病毒学和血清流行病学研究,发现EB病毒与之有关。因此,肿瘤地理病理分布研究是肿瘤防治研究工作的重要组成部分。

恶性肿瘤在人群中发病率的历史演变,对病因研究也有很大的帮助,特别在环境与癌的关系上。如自30年代起世界许多国家的肺癌死亡率都有明显的增加,其中以大城市的男性最显著,而且有逐年上升的趋势。美国1914年肺癌总死亡人数为317人,1969年即高达69,000人,预计1980年左右美国肺癌每年死亡人数将超过80,000人。工业发达的国家肺癌死亡人数在20年间增加到500%,而同期其它肿瘤仅增加85%。这启示人们肺癌的逐年增加和环境污染有着密切的关系。

移民的肿瘤发病情况的流行病学调查,对鉴别肿瘤发病的环境病因和遗传因素有一定的参考价值。近些年来有不少的进展,如移居于美国西部及夏威夷的日本侨民其胃癌发病

率远较当地其他人种为高。随移居时间的延长,这些移民及其后裔的胃癌发病率下降。相反,日本人移居到美国加利福尼亚州,第一代肠癌患病率很快上升,第二代接近美国白人男性;移民到夏威夷,肠癌上升到32.3/10万。移民的结、直肠癌的发病率迅速接近移居国居民水平,有人认为约需30年。这种发病率的改变,可能归于生活饮食习惯的改变所致。另外侨居在新加坡、日本、美国、泰国等地的华侨和华裔,鼻咽癌的发病率远较当地人为高。在日本,中国人与日本人发病率相比为14.04:0.23,15岁以上的美国加利福尼亚华侨,男性鼻咽癌死亡率15.4,而美国白人仅为0.57。又据报道,讲广州方言的华侨的鼻咽癌发病率又较讲客家、潮州或福建等方言的为高。历史资料表明,广州方言与种族有一定的关系。这些事实似乎说明鼻咽癌的发生有一定的种族倾向性,但是否就是与遗传因素有关尚待研究证实。

通过流行病学的调查,掌握癌前疾病的发病情况及其与癌发生的关系,对肿瘤防治具有很大意义。如肝炎与肝癌的关系,目前国际上有人试图利用肝炎疫苗预防肝炎,观察对肝癌发生率的影响。了解分析动物肿瘤的分布流行特点,可为人类肿瘤病因提供有用的线索。如我国华北食管癌高发区,鸡的食管癌发病也高;启东肝癌高发区,鸭的肝癌也多见;广州鼻咽癌高发区,猪也发生鼻咽癌。这是否是普遍现象,尚待流行病学的大量调查加以证实。但国外近年来也很重视这方面的工作,这是环境致癌研究的一个方面。

肿 瘤 病 因 学

在大量流行病学的调查基础上,必然要进一步开展病因

学研究,探索发生癌症的原因和条件,以便为预防提供依据。

病因研究主要从外因和内因两方面开展的,由于研究技术上的限制,外因研究多于内因研究。外因主要探索化学致癌因素、物理致癌因素和生物致癌因素。内因方面主要从神经体液因素、免疫状态以及遗传因素等与癌症的关系方面探讨。

化学致癌因素中一般可分为三类^[2],一类是能直接引起人和动物发生癌症的化学物质称之为直接致癌物质;一类需要通过体内代谢转化过程或酶触激活后才能起致癌作用,这些物质一般称之为前致癌物质;另一类本身单独不能引发癌症,但是能促进其他物质诱发癌症,称之为促癌因子。促癌因子在癌症发生过程中,具有不可忽视的重要作用。目前已证实对动物可致癌的物质有 1000 余种,但通过人类流行病学证实的,对人类有致癌作用的约有 20 种^[8]。近年来,由于工业的发展,三废造成的环境污染和癌症增长的关系已引起人们高度的重视,特别是肺癌的发病。另外,流行病与病因研究证实,由于人胎盘有活化致癌物质的活化酶存在,使某些化学致癌物质能通过人胎盘而传到下一代,使幼儿死于癌症。

在化学致癌病因研究中,建立快速测定方法,以发现和确定新的化学致癌物质和促癌因子,是深受人们重视的问题。如 Ames 用大鼠或人的肝匀浆先活化致癌物质,然后以四株鼠伤寒沙门氏菌株来测定其突变反应,现此法已广泛应用于初筛化学致癌物质。Sarma 等以体内 DNA 损伤与修复作为快速测定致癌物质的方法。一些研究发现,从经致癌物质处理的细胞中抽提的 DNA,在碱性蔗糖梯度中显示其分子量减低^[4]。所以有人用致癌物质处理哺乳类或细菌 DNA,观察其沉降常数的下降。从分子水平来测定致癌物质,大大有助于

新致癌物质的发现和确定。

物理致癌因素中有放射致癌，如对日本广岛和长崎原子弹爆炸受害生存者所发生的白血病进行了统计分析，发现广岛所遭受的照射是中子和 γ 射线，长崎仅为 γ 射线照射。中子能使DNA的双链断裂，而 γ 射线照射通常只能产生单链断裂。因而认为中子射线对发生白血病的作用较 γ 射线为大，DNA双链断裂是出现放射性白血病的原故。此外，紫外线过度照射也可能使皮肤癌的发生增加，等等。

生物致癌因素主要有病毒病因^[5]。关于不少动物肿瘤的病毒病因已经证实，但是人类肿瘤是否由肿瘤病毒诱发的问题，尚未能得到因果关系。因此人类的肿瘤病毒病因研究成为生物致癌研究的中心课题是必然的。现一般认为白血病、乳腺癌、肉瘤、Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌、何杰金氏病、宫颈癌等恶性肿瘤的发生可能与病毒是有关的，又认为原发性肝癌可能与肝炎病毒感染有关。人的腺病毒在动物可引发肿瘤，但在人体内未见其能引起肿瘤。

免疫在肿瘤病因学中的作用渐引起人们的注意^[6]。Burnet提出免疫监管概念。在动物实验中可以观察到，用专一的抗淋巴细胞抗血清或照射抑制了T细胞的免疫力，结果能增加病毒诱发肿瘤的发生。现在确定遗传因素也能影响动物发生肿瘤的敏感性。有些种类的小鼠是易生肿瘤的，而另一些种类是抗肿瘤的。免疫抑制对敏感宿主能起增强肿瘤形成的作用，但对抗性品系则无影响。在化学致癌物质引起肿瘤发生中的免疫反应作用同样是复杂的，在一些纯种小鼠中，细胞免疫的抑制能增强肿瘤的形成，而对另一些则无影响。但在有些动物中，免疫抑制可以减少致癌物质诱发恶性的发生。大多数自发肿瘤是弱的免疫原或非免疫原。但这不是说肿瘤细

胞缺少专一抗原。总之，免疫在肿瘤病因中的作用是个复杂的问题，有待进一步阐明。较明确的是，免疫抑制或免疫缺损能显著增加淋巴网状恶性增生，特别是淋巴瘤的发生。

除此以外，神经体液因素与肿瘤发生的关系，以及营养条件诸如维生素等因素与肿瘤发生的关系，均在进行程度不同的探索。

为便于说明问题起见，现今大多数研究进行的是单因子的致癌作用。但从流行病学与病因等方面的研究结果看，肿瘤的发生可能是多因子的。所以多种因素的协同作用问题是不容忽视的。近些年来，不少实验证实化学致癌和病毒致癌间有着内在的联系。化学致癌物质能促使细胞内潜在的C型肿瘤病毒基因组活化，从而发生异常的转录作用，甚至在化学致癌物质的作用下，可从细胞中释放出病毒颗粒；多种致癌物质间也可能存在协同的致癌作用，如先以一种低剂量的致癌物质处理培养细胞，不能使细胞发生转化，再以另一致癌物质，仍以不能诱使细胞转化的低剂量来处理此培养细胞，结果细胞发生转化率大大提高^[7]。促癌因子能使致癌物质的诱发癌症的作用增强，提示人们发现和证实新的促癌因子，消除它们和致癌物质间的协同作用的可能性，同样也是预防的重要方面之一。所以，在环境与癌的关系的研究中，多因素的协同致癌作用更应引起人们的重视。

肿瘤诊断研究

对肿瘤患者是否能及时给予治疗，首先要取决于正确的诊断。要提高治疗效果就必须做到早期发现和早期诊断。据临床资料统计，早期恶性肿瘤五年生存率可达80%以上，而

晚期恶性肿瘤的五年生存率一般不超过20%。目前肿瘤诊断主要以生物、物理、生化、免疫、病理等手段为主。在一般定性诊断的基础上,发展定量、定位诊断。近年来,随着科学技术的发展和肿瘤生物学特性等基础理论研究的不断深入,特别是肿瘤免疫的进展,肿瘤早期诊断也在迅速发展。

X线诊断处于很重要的地位,绝大多数器官和内脏的肿瘤都可依靠X线来检查。钼靶乳腺X线机已广泛应用于临床,使乳腺癌诊断的正确率提高到90%以上,并可用于普查。近年还发展了X线断层扫描装置(简称C.T.),英国1972年开始报道这种带电子计算机的X线脑扫描装置,并提供产品。1974年后英美又发展为全身扫描装置,此扫描装置的出现被认为是X线诊断的技术革命。它主要用于颅脑、腹腔软组织脏器肿瘤的诊断。从初步临床资料看,诊断正确率可达90%^[8,9]。

超声诊断仍是有前途的检查方法,现广泛发展超声断层扫描仪(超声切面显象仪)。近年来采用了高速扫描技术,彩色显示技术,电子计算机图象处理技术等改进措施,提高了图象分辨率。另外超声全息摄影装置,可摄取内脏器官的立体图象,现正在研制^[10]。

内窥镜诊断在不断改进,自纤维光束应用于内窥镜后,内窥镜发展是迅速的。到目前对消化、呼吸、泌尿、循环、生殖系统以及腹腔内脏器均有相应的内窥镜。内窥镜可直视脏器,可照象,拍电影,还可取组织进行细胞学检查,提高诊断的正确性^[11]。

同位素标记化合物阳性扫描早期诊断法,随着医用核子仪器的不断改进也有很大的发展,如镓⁶⁷是目前常用的一种阳性扫描剂。