

癌生物学

[美] A. C. 布朗 著
杨松榆 编译

科学出版社

53926

癌 生 物 学

〔美〕A. C. 布朗 著

杨松榆 编译

C0108855



科 学 出 版 社

1 9 7 8



2208/19

内 容 简 介

本书简明地介绍了癌生物学的基本知识和新近进展，扼要地评述了实验肿瘤学中现代流行的各种理论。重点在于探讨生物长癌的原因，细胞癌变的机理与防治癌症的可能途径。

全书由原著和“译者增补”两部分组成。原著分为六章。内容包括：癌瘤细胞的特征和环境因素及遗传因素在产生癌瘤中的作用；自主性、侵犯性和转移性的发生；癌瘤形成的各种机理(包括：体细胞突变，病毒致癌，发育畸变与肿瘤逆转等问题)；控制肿瘤的生物方法。“译者增补”共有六部分。内容包括：人类生癌的原因和预防；细胞恶变的细胞学和分子生物学机理(包括：某些与恶性行为有关的生化异常，细胞生长失去控制，转化作用与成瘤性的关系，基因调节失常与癌瘤表现型等问题)；对肿瘤的免疫监视假说的评述。书后附有参考文献。

本书可供从事肿瘤学、细胞学、病毒学、免疫学和遗传学工作的科研人员，大专院校医学系、药理学系和生物系师生以及临床医务工作者参考。

Armin C. Braun

THE BIOLOGY OF CANCER

1974

Addison-Wesley Publishing Company

癌 生 物 学

[美] A. C. 布朗 著

杨松榆 编译

*

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1978年7月第一版 开本：787×1092 1/32

1978年7月第一次印刷 印张：5 3/4

印数：0001—40,150 字数：127,000

统一书号：13031·775

本社书号：1109·13—10

定价：0.60元

译 者 的 话

癌症是当前危害人类生命健康最严重的问题之一。通过癌生物学的研究来洞察癌瘤发生、发展规律，积极寻求更加有效的防治办法，已经成为我们面前十分紧迫的任务。本书比较全面地提供了癌生物学的基本知识，同时又广泛地评述了实验肿瘤学中现代流行的各种理论。本书篇幅短小，简明扼要，是研究癌瘤问题所需要的良好的入门书籍。遵照毛主席关于“洋为中用”的教导，译成此书，以供参考。

美国科学院院士 A. C. 布朗教授在植物肿瘤逆转问题方面深有造诣，原书中反映了著者所持的外遗传的学术观点。目前，这种学说正在获得日益增多的实验证据；人们希望由肿瘤逆转方面开创出一条治疗癌症的新颖道路。然而，关于癌瘤形成的机理迄今尚无定论，只有通过百家争鸣，才能实现人类征服癌症的理想。

为了反映最新的进展，译者参阅了这二年来发表的实验资料编写成“译者增补”，作为原书的补充。译者在“增补”部分着重介绍关于动物和人类的癌症研究，探讨癌瘤的生化学、免疫学、细胞学和分子生物学方面的问题，以期使这本书的内容更臻完备。此外，中译本在原书第五章添加了有关小鼠恶性畸胎瘤细胞的研究报道，在其他章节增加了一些图表和注释；并在书后附有原始文献二百余篇，以备读者追索查考。

癌生物学包罗的研究领域极其广泛，新鲜的概念和术语层出不穷，目前缺乏统一审订的肿瘤学汉语名词以为行文之准绳。译者抱着抛砖引玉的心情编译此书付梓，聊敷急需。

但是,限于译者的学识水平,译文中不妥之处在所难免,敬希广大读者批评指正。

杨 松 榆

一九七七年三月

目 录

译者的话	v
第一章 绪论	1
引言	1
肿瘤细胞的显著特征	1
癌症的原因	6
遗传因素	12
第二章 自主性的发生	15
植物和动物细胞的自主性	15
正常细胞周期的调节	16
植物细胞自主性的发生	18
动物细胞自主性的发生	23
癌瘤细胞的侵犯和转移能力	26
第三章 关于癌细胞的起源: 体细胞突变	33
构成肿瘤状态基础的可遗传的细胞变化	33
体细胞突变	34
细胞组分的缺失	38
染色体畸形	39
第四章 添加新的遗传信息	44
致癌病毒	44
致癌 DNA 病毒	44
致癌 RNA 病毒	50
第五章 外遗传变化	57
癌瘤作为发育过程中的问题	57

植物肿瘤状态的逆转	59
1. 冠瘿病	59
2. 柯斯托夫遗传肿瘤	60
3. 习惯化	63
动物肿瘤状态的逆转	64
1. 蛙卢开氏腺癌	64
2. 小鼠畸胎癌	66
3. 动物和人的表皮样癌(鳞状细胞癌)	69
人恶性状态的逆转	70
成神经细胞瘤	70
调节癌瘤表现型的物质	71
第六章 控制肿瘤的生物学方法	76
治疗上可加以利用的存在于正常细胞和肿瘤细胞之 间的差别	76
生物化学方法	76
防止化学致癌剂作用的方法	77
免疫学方法	78
干扰素	82
抑素	83
正在试用的其他战略	84

译者增补

I. 癌症问题概述	89
生癌原因和预防	89
发病率和死亡率	90
癌瘤形成的突变模型	90
环境因素	92
遗传因素的影响	95

因果关系分析	96
病毒与癌症	98
癌瘤形成的机理	101
免疫与癌症	105
早期诊断和预防	107
II. 癌瘤细胞的某些生化异常	111
与恶性行为的关系	111
有氧酵解	112
营养物摄入量增高	114
酶“漏出”	118
III. 转化细胞生长失去控制	123
在体外培养条件下的研究	123
生长的依赖密度调节和“接触抑制”	124
各种控制生长因子	124
多肽因子很可能在体内控制生长	126
关于其他因子的作用	126
多肽因子在“依赖密度调节”中的作用	127
依赖密度调节的机理	129
控制生长因子的作用机理	129
生长控制手段在转化细胞中失效	131
IV. 转化作用和成瘤性	133
转化细胞株作为癌瘤模型的局限性	133
病毒转化细胞在体外的特性	133
转化作用和成瘤性的关系	135
病毒转化细胞株的局限性	136
V. 基因调节失常与癌瘤表现型	138
DNA 螺旋松开的选择性控制	138
选择性转录	139

DNA 螺旋松开	139
组蛋白移位	140
酸性染色质大分子	141
去阻抑子 RNA	142
外源性 DNA 的去阻抑作用	144
超级螺旋中螺旋松开	145
基因去阻抑与癌瘤表现型	146
VI. 关于肿瘤的免疫监视假说的争论	148
宿主和肿瘤的相互关系	148
免疫监视的概念	148
围绕免疫监视假说进行的实验研究	149
1. 宿主对于肿瘤的免疫反应	149
2. 免疫监视假说的推论	151
3. 免疫系统完整的动物往往未能防止肿瘤生长的原因	153
肿瘤免疫学的展望	156
参考文献	158
译者增补参考文献	170

第一章 绪 论

引 言

如果不能找到比现有对付癌症的方法更为有效的各种措施,据近年的估计,在美国略超过二亿的人口中共有五千万人将会发生癌症,而其中三千四百万人将会死于此种疾病^{[143]①}。癌症除系一最重大而紧急的医学问题之外,其本身也是基础生物科学研究方面最基本和最引起争论的领域之一,要想对癌症问题有所了解,就必须应用得自许多不同学科的知识与技能。

癌症是细胞性疾病,所以各种高等生物皆能罹患癌症。因此,癌症问题牵涉的范围异常广阔,从而使研究工作有品种繁多的实验生物可供选择,包括:植物的某些较高等的种属、蛙、鸡、小鼠、仓鼠以及其他许多哺乳类动物。每一种实验生物均因自己独具的特点,而以其所特有的方式为我们今天对各种构成肿瘤状态基础的基本细胞机理的认识作出过重要贡献。

肿瘤细胞的显著特征

在动手分析象肿瘤这样复杂的问题时,看来首先需要清楚地确定肿瘤状态的显著特征,然后严格地评价各种流行观念所根据的前提。那么,一般说来肿瘤细胞特别是恶性细胞的显著特征是什么呢?

肿瘤细胞——不管良性还是恶性——均系持久地改变了的细胞,它不断繁殖出与自己同样的肿瘤细胞,而宿主则缺少

阻止它生长的有效控制机理。这种提法的言外之意是正常细胞转变为肿瘤细胞时发生了深刻的可遗传的变化，因而容许肿瘤细胞大体上不顾各种相当精确地调节机体内一切正常细胞生长的规律而自行决定其活动。这种新获得的性质称为自主性 (autonomy)，是肿瘤细胞最重要的特征；若无此种特性，也就不会存在肿瘤。良性和恶性肿瘤共同具有的第二个特征是可移植性 (transplantability)。把由宿主或者细胞培养中取得的真正的肿瘤细胞移植至适宜的同种宿主体内时，能再次发展成和原来完全同样的肿瘤组织。肿瘤细胞能否移植，至少部分地取决于该细胞所已达到的自主性程度。恶性肿瘤和良性肿瘤的区别在于前者有两个重要的临床特征，恶性肿瘤能侵犯基底组织和从瘤块脱落小团细胞，然后通过血管与淋巴管迁移至远处并可以在那里滋生出新的瘤块。恶性细胞依靠这种侵犯性 (invasiveness) 和转移性 (metastasis) 而能在宿主体内广泛地播散¹⁾，使癌症成为如此危险和往往不能治愈的疾病 (参见图 1-1)。然而，可以特别提及某些内分泌腺肿瘤 (例如，胰岛细胞瘤、肾上腺与肾上腺外的嗜铬细胞瘤)，它们在体积很微小时就由于分泌过多的特异激素而可能有高度的毒性或者甚至可以致死。这类肿瘤有时候虽然使宿主死亡但它可能仅呈现有限的细胞分裂，而在发生肿瘤的早期可以并无侵犯或转移。这类肿瘤在能杀死宿主的意义上说是恶性的，然而，在它们分泌出致死产物时肿瘤本身仍旧是局限性的。良性肿瘤就定义而言是那些仍然局限于其宿主体内原发部位的肿瘤。但是，自主生长、侵犯和转移的能力是一些可分离存在的特征^[59]。例如，有某些肿瘤深入地侵犯基底正常组织但罕见转移；而另一些肿瘤尽管局部侵犯极微，却在其宿主体内有广

1) “侵犯性和转移性”这两个术语系译者所添加。

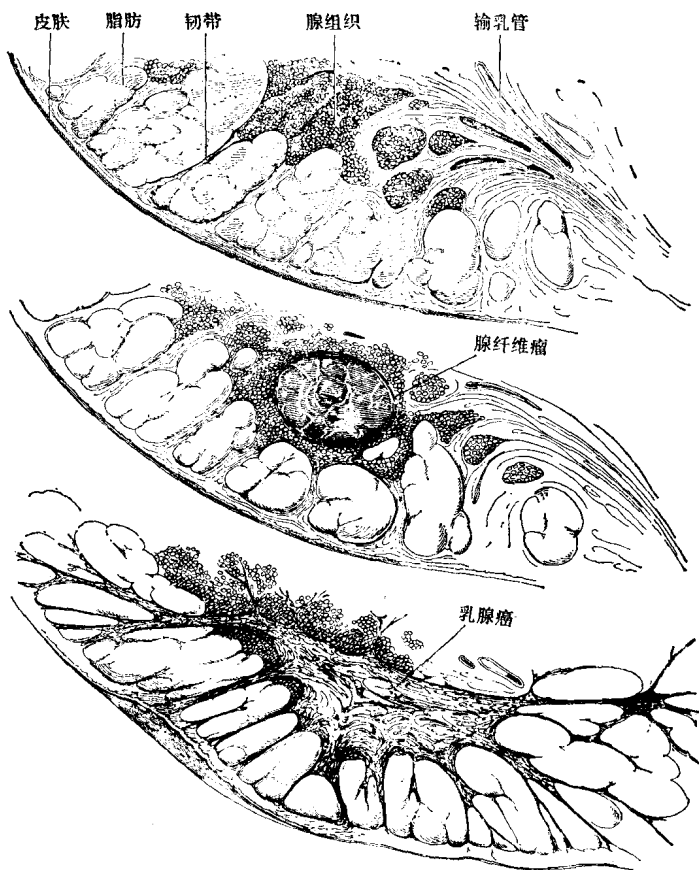


图 1-1 乳房的良性肿瘤和恶性肿瘤。肿瘤几乎全都发生于腺组织内，由那些已经失去各种正常管制生长和繁殖的机理的细胞组成。上部：正常乳房，系由腺组织、脂肪以及其他结构所组成。中部：良性肿瘤(腺纤维瘤)，能迅速生长而变为相当大的肿块，但它不会逃离原来发生肿瘤的组织。下部：恶性肿瘤(乳腺癌)，会播散至整个腺组织，经常会累及韧带和皮肤，有时甚至会穿透乳房底下的肌肉。此外，在某些病例中癌细胞能通过血液或淋巴系统迁移至远处，而在别的器官里产生新的乳腺癌病灶。正是这种转移性播散使癌症具有致死性。(本图引自 *Sci. Amer.* 233; 65. 1975. ——译者)

泛转移^②；还有一些肿瘤虽能移植，通常却不侵犯周围正常组织或转移至他处，反之，它们继续自主地生长达到十分巨大的体积，最后只是由于喧宾夺主地压倒了其宿主而引起死亡（参见图 1-2）。这后一类肿瘤（例如，角质瘤）偶尔产生有侵犯和转移能力的细胞从而在临床意义上变为恶性。有时较晚期才会获得此种侵犯和转移的本领，所以，在探索应对正常细胞转变为肿瘤细胞负责的最早期事件时就可能不予考虑；正如前面已指出过的，最早期的事件是肿瘤细胞获得了自主生长的能力。然而，自主性不是一种一成不变的特征，它分成许多等级，涉及从很缓慢直至颇快速地生长的各种肿瘤细胞类型。

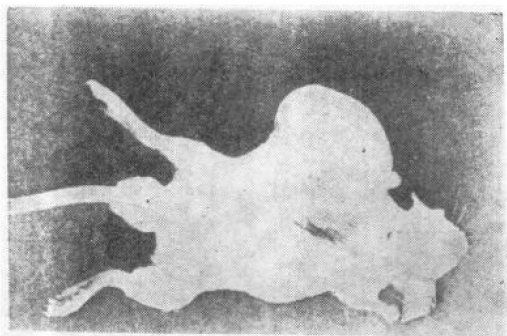


图 1-2 不侵犯邻近组织和不转移的一种可移植的肿瘤(角质瘤)，由于不断的增长而压倒了并最终杀害了其宿主。这种肿瘤偶尔产生有侵犯性和转移性的细胞，从而在临床意义上成为恶性的。侵犯和转移的能力可能是如此获得的；有时在较晚期才获得这类能力，所以在探索应对正常细胞转变成肿瘤细胞负责的最早期事件时可不予考虑。

但应特别注意，甚至连某些生长最迅速的肿瘤细胞也并不比某些正常细胞类型的生长速度更快些。例如，以外科手术将正常肝脏切去四分之三以后，剩余的肝脏细胞会再生而在两周左右的时间内恢复至原有肝脏的大小；肝脏肿瘤却罕见能

达到类似的生长速度。因此,对肿瘤问题而言生长速度决不是重要的,反之,真正重要的是产生不受限制的也就是自主的生长能力。

肿瘤形成 (tumorigenesis) 在某些情况下可以呈现为一种多阶段的升级过程,因一系列连续的(渐进的)或者不连续的(突然的)变化而自良性进展至恶性状态。现在已经完全确立了这种意义深远的概念,而且 Foulds^[47] 曾提出构成这种称为肿瘤进展 (tumor progression) 现象基础的六条一般原则。在肿瘤发展的多阶段过程中,化学致癌剂可以先把正常细胞转变为到当时为止仍不增殖为瘤性肿块的肿瘤细胞。这样的早期肿瘤细胞有时需要另一类化学物质(例如,巴豆油)¹⁾来刺激它发展成赘生的肿瘤,这类化学物质被称为促进剂或者辅致癌剂 (cocarcinogen)^④ ⑤。多阶段过程的各个阶段可以受特定的化学物质促进,专门促进某一阶段的化学物质对于其他阶段或许就不起促进剂作用。在另外一些情况下,正常细胞转化为完全自主和迅速生长的肿瘤细胞似乎是以一蹴而就的飞跃形式出现的。

肿瘤细胞的另一个显著特征是,缺乏成熟的形态与完整的功能。丧失某些细胞性状,这通称为退行发育,也表示肿瘤细胞的去分化 (dedifferentiation)。有时把去分化错误地看作是体现肿瘤状态至胚胎状态的逆转。肿瘤细胞由于其转化的结果确实可以获得产生某些蛋白质(胚胎抗原)的能力^⑥,通常在肿瘤细胞由之发源的体细胞中找不到这些蛋白质,它们是胚胎细胞所特有的;但是,肿瘤细胞就其生长的特征而论却根本不象胚胎细胞。正常胚胎细胞甚至在其最未分化的状态时,也对机体所提供的以及胚胎细胞彼此所提供的控制机理

1) 巴豆油中起促进剂作用的主要有效成份是 tetradecanoylphorbol acetate.
——译者注

作出漂亮的反应，而去分化的癌瘤细胞却对这类机理缺少反应¹⁾。但是，肿瘤细胞中的大多数不是完全无政府的，它们所构成的赘瘤也并不是完全混乱的；这就表明这样的肿瘤细胞对机体内调节正常细胞生长的各种影响至少是部分地有所反应的。最后应该指出，肿瘤如何在宿主体内发展可能取决于肿瘤在其中生长的环境。特别是在动物与植物的所谓条件性，也就是说激素依赖性肿瘤的例子中充分证明了这一点。哺乳类动物的条件性前列腺肿瘤或乳腺肿瘤可以是高度恶性的；只有在受到适宜的激素刺激时它们才生长。当撤除特异的刺激时，肿瘤就停止生长而消退，但在恢复刺激后肿瘤就会在同一部位复发并具有原先所显示的相同特征。许多条件性肿瘤经过进展而发展至不依赖激素的状态，于是成为真正的肿瘤。

癌症的原因

肿瘤问题的最令人困惑之处，其中一个方面便是与能使正常细胞转化为肿瘤细胞的种种物理学、化学和生物学作用因子的多样性有关。可以把已经证明为引癌有效的作用因子排列成一张几乎是无穷尽的目录，其中包括诸如紫外线、X线、镭(Ra)、钚(Pu)、锶(⁸⁹Sr)和碘(¹³¹I)等物理致癌因子^[99]。也有人发现，各种类型的塑料以薄膜形式植入组织后在大鼠身上引起肉瘤(结缔组织肿瘤)生成^[107]。而植入不锈钢薄片同样也能诱发肉瘤的事实提示了，某些物理条件而非化学反应是在这类情况下导致肉瘤生成的原因。

证实为有效致癌因子的无机物包括：砷、石棉、含铬的化合物、含钴的化合物以及含镍的化合物。无数的有机物——从结构较简单的化合物诸如乌拉坦(氨基甲酸乙酯)、交联剂

1) 近年发现小鼠恶性畸胎瘤细胞在注射入胚胎内时能受胚胎环境的诱导，分化成为成熟的正常组织细胞。——译者注

(例如,乙撑胺)、烷化致癌物[例如, N, N-二(2-氯乙基)甲胺]直至结构复杂的杂环烃(例如,甲基胆蒎)——皆已发现是有效的致癌因子,致癌杂环烃大多在分子中含有五个稠合环。存在于烟卤烟灰、煤气厂焦油和烟草中的物质,以及煤焦油染料的某些中间体如 β -萘胺、二苯胺与联苯胺已查明是有效致癌剂;一种真菌[黄曲霉(*Aspergillus flavus*)]的代谢产物黄曲霉素也是如此。而且,象雌激素之类天然存在于体内的物质在被给予实验动物时,业已证明能有效地引起种种实验性肿瘤。

在现已证实为致癌剂的约一千种不同的化学物质中,有相当多的种类存在于生物圈(biosphere)里。据估计人类肿瘤中的百分之七十以上是由这类环境致癌因子引起的。所以,在现代工业社会中绝对有必要尽可能从环境中鉴定和排除这类环境致癌因子。预防无疑是现今对付癌症的最有效的方法¹⁾。

有许多情况是某些社会成员所实行的特殊风俗直接导致高的癌症发病率;一经验明与病原学有关时,只要抛弃那种习俗就能容易地根绝这类癌症^[63]。例如,在印度西南海岸的特拉凡哥尔(Travancore)过去有现在可能还有嚼槟榔子烟的人,即,把槟榔子与廉价烟草以及由碾碎海贝壳得来的石灰质混合起来作成嚼烟咀嚼。据估计在特拉凡哥尔所诊断出的口腔癌中有75%是归咎于持久地咀嚼这种嚼烟。由于发现当地生癌的那些人的膳食中严重缺乏维生素A,而维生素A看来似乎在树立对某些癌症的抵抗力上有着重要的关系,这就进一步加剧了嚼烟致癌的情况^④。另一方面,在克什米尔本地居民中有一种通行的习惯,为了取暖而在寒冷季节把烧木炭的小

1) 请参阅译者增补的第一部份。

泥炉子绑在腰部。腹壁上受热的泥炉子刺激的部位常产生所谓 Kanghri 灼伤癌。某些南亚人所奉行的另一种奇特风俗在当地称为“乞脱”，就是把雪茄烟点燃着的一端放在嘴里来吸烟。这种习惯造成非常高的口腔癌发病率。还已发现在爱尔兰使用陶质烟斗的吸烟者与唇癌之间存在着强烈的正相关。此外，惯常使用鼻烟的人口腔癌发病率较一般人群显著增多。在纸烟抽得厉害的人与肺癌之间所存在的关系^②，现在看来是完全确定无疑的¹⁾。然而，人们发现从事石棉工业工作的吸烟者其肺癌发病率是远比一般人群中的吸烟者要高得多。生活于城市工业环境的吸烟者似乎也比生活于农村环境的吸烟者的肺癌发病率要更高些，这再次提示了各种因素的结合可能是与发生肺癌的病原学有关的。此外，城市的不吸烟者与农村的不吸烟者之间在癌症发病率上也有显著的巨大差别；这表明由燃料燃烧而生成的存在于大气中的各种致癌剂在肺癌的发生上起着意义重大的作用，而且对于其他癌症的发生或许也是如此。

人们久已知道长期照射强烈的日光，尤其是紫外区域的谱线，会导致产生某些类型的皮肤癌。这种关系最早是在上一世纪注意到长期遭受强烈日光照射的海员中有高的皮肤癌发病率之后得到明确认识的。

但是，在几乎二百年以前就认识了第一种职业性癌症，Percival Pott 首先在英国报道那时惯用的把很小的男孩从烟囱中放下去的清扫烟囱方法造成了高的阴囊癌发病率，这大概是由于长期受到烟灰刺激作用的结果^[111]。随着上一世纪后期煤焦油工业的发展，逐渐得到丰富的临床证据暗示了煤

1) 用狗做的动物试验证明了，养成吸烟习惯的狗其肺癌发病率远远高于不吸烟的狗。另外许多实验也已经确凿证实烟尘浓缩物的致癌性。因此，完全有必要向广大群众宣传抽纸烟的危害以保障身体健康。——译者注