

主 编 罗荣城 韩焕兴

肿瘤生物 治疗学



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R730.5

LRC

C-1

肿瘤生物 治疗学

名誉主编 孙 燕 姚开泰 李金瀚
主 编 罗荣城 韩焕兴
副主编 张军一 郑大勇 李 荣



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤生物治疗学/罗荣城, 韩焕兴主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 7

ISBN 7-117-07581-3

I. 肿… II. ①罗…②韩… III. 肿瘤-生物疗法
IV. R730. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 040868 号

肿瘤生物治疗学

主 编: 罗荣城 韩焕兴

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 59.5 插页: 5

字 数: 1425 千字

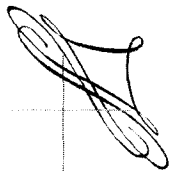
版 次: 2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07581-3/R·7582

定 价: 107.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



编 著 者

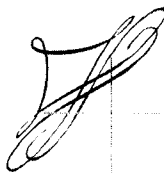
名誉主编: 孙 燕 中国医学科学院肿瘤医院
姚开泰 南方医科大学肿瘤研究所
李金瀚 南方医科大学南方医院

主 编: 罗荣城 南方医科大学南方医院
韩焕兴 第二军医大学长征医院

副 主 编: 张军一 南方医科大学南方医院
郑大勇 南方医科大学南方医院
李 荣 南方医科大学南方医院

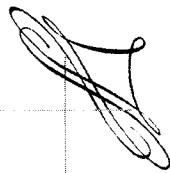
编 者: (按姓氏笔画排序)

Paul L. Hermonat 美国阿肯色大学
丁彦青 南方医科大学肿瘤研究所
丁雪梅 南方医科大学南方医院
马 军 哈尔滨市肿瘤血液病研究院
马树东 南方医科大学南方医院
万德森 中山大学肿瘤医院
方永鑫 南方医科大学南方医院
王远东 广州市肿瘤医院
王健民 第二军医大学长海医院
王 燕 第二军医大学长征医院
王晓光 南方医科大学南方医院
尤长宣 南方医科大学南方医院
艾辉胜 军事医学科学院 307 医院
江泽飞 军事医学科学院 307 医院
石 敏 南方医科大学南方医院
左 强 南方医科大学南方医院
刘国龙 广州市第一人民医院
刘 勇 美国阿肯色大学



编 著 者

刘锦新	南方医科大学南方医院
吕成伟	南方医科大学南方医院
李金瀚	南方医科大学南方医院
李爱民	南方医科大学南方医院
李黎波	南方医科大学南方医院
李鸣芳	武汉 161 医院
李 荣	南方医科大学南方医院
李爱荣	南方医科大学南方医院
陈锦章	南方医科大学南方医院
陈运贤	中山大学第一附属医院
吴一龙	广东省人民医院
汪森明	南方医科大学珠江医院
何本夫	广州 421 医院
何新斌	江苏江阴远望医院
宋海珠	南京军区南京总医院
麦国丰	广东江门红十字会医院
陆慧琦	第二军医大学长征医院
苏逢锡	中山大学孙逸仙纪念医院
张鸣江	南方医科大学南方医院
张军一	南方医科大学南方医院
张罗生	广州 458 医院
张伟京	军事医学科学院 307 医院
张晓娜	南方医科大学南方医院
季晨阳	南方医科大学南方医院
罗荣城	南方医科大学南方医院
罗鹏飞	广东省人民医院
郑大勇	南方医科大学南方医院
郑 航	南方医科大学南方医院
杨 洋	南方医科大学南方医院
范义湘	南方医科大学南方医院
姚开泰	南方医科大学肿瘤研究所
费丽华	南方医科大学南方医院
席菁乐	南方医科大学南方医院



秦叔逵	南京 81 医院
郭坤元	南方医科大学珠江医院
徐兵河	中国医学科学院肿瘤医院
钱新宇	南方医科大学南方医院
曹雪涛	第二军医大学
龚新雷	南京 81 医院
黄霄丽	南方医科大学南方医院
黄宇贤	南方医科大学南方医院
黄 浩	南方医科大学南方医院
康世均	南方医科大学南方医院
盛信秀	南方医科大学南方医院
崔 斐	南方医科大学南方医院
韩焕兴	第二军医大学长征医院
谢剑明	南方医科大学南方医院
蔡红兵	南方医科大学中医药学院
廖旺军	南方医科大学南方医院
廖荣鑫	南方医科大学中医药学院
裴雪涛	军事医学科学院输血研究所
谭 科	南方医科大学南方医院
缪景霞	南方医科大学南方医院
樊卫文	南方医科大学南方医院
潘春华	广东中山市人民医院
魏 涛	广州市花都中医院
魏 莉	南方医科大学南方医院

罗荣城（主编）简介



罗荣城，1958年10月出生，广东省普宁市人。1983年毕业于第二军医大学医疗系（军医本科），1989年在第一军医大学（现南方医科大学）获医学硕士学位。现任南方医科大学南方医院副院长兼肿瘤中心主任、教授、主任医师、博士生导师。还担任国家自然科学基金评审专家，广东省自然科学基金评审专家，中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会副主任委员，中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心（CSCO）

副秘书长，广东省中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员，广东省肿瘤学会副主任委员，广州抗癌协会理事长兼生物治疗专业委员会主任委员，广州市肿瘤学会副主任委员，国家中西医结合学会肿瘤学会常委，全军肿瘤学会常委等学术兼职。主要从事临床肿瘤学医、教、研工作，在肿瘤生物治疗、化疗、放疗、中西医结合治疗和微创治疗等方面有较深造诣，是我国肿瘤生物治疗、多学科综合治疗和循证医学模式的积极倡导者，在肿瘤生物治疗的临床应用和基础研究等方面作了大量的工作，具有较大的学术影响力，是国内肿瘤综合诊疗领域颇有建树的中青年专家。目前承担国家“973”基金课题、国家“863”基金课题、国家“十五”攻关课题、国家自然科学基金课题、广东省自然科学基金课题和中美国际合作课题等多种科研课题10余项，总金额在800万元以上，先后获得国家级和军队级教学成果二等奖各1项，军队科技进步二等奖2项，广东省科学成果二等奖1项，军队级和广东省三等奖5项，医疗成果奖2项，在国内外刊物上发表学术论文120余篇，出版专著5部。培养博士后1名，博士16人，硕士36人。

韩焕兴（主编）简介



韩焕兴，研究员，博士生导师。1983年毕业于第二军医大学医疗系（军医本科），1985～1988年就读第二军医大学消化免疫专业硕士研究生，1992～1995年赴意大利罗马天主教大学进修。自1985年开展临床免疫学与分子生物学研究。有扎实的医学基础知识和一定的临床工作积累，主持承担8项国家级、省部级研究课题，均按计划进展顺利或圆满完成。

韩焕兴研究员一直在第一线从事医疗、科研和教学，具体指导博士研究生8名，硕士研究生18名，在协助院内外其他科室的科研方面也做了大量工作，具较强的科研和教学能力。迄今共获国家自然科学基金1项，军队重大科研课题2项，上海科委重点基金2项，上海科委重大科技攻关项目2项，合作申请广东省科委基金1项，获得国家发明和实用专利3项。在国内外刊物发表科技论文60多篇，主编、参编专业书籍8部。近年来课题研究成效显著，国家自然科学基金课题“人源生物工程抗体（Anti-HbsFab）的制备与导向实验研究”获2002年军队科技成果二等奖。

2004年获3项上海科委的重大课题，分别为：“新型抗核抗体用于肿瘤治疗的开发研究”（上海市2004年重大科技攻关项目）；“自身免疫性疾病新型诊断试剂的研发”（上海市2004年重大科技攻关项目）；“新型疟疾疫苗抗疟疾感染的免疫机制研究”（上海市2004年重点基金项目）。

序

恶性肿瘤是严重危害人类健康的常见病、多发病。根据我国最新的统计资料，在城市里其死亡率已经超过了心脑血管疾病而位居第一。因此，对恶性肿瘤的预防和诊治工作是我国目前每位临床肿瘤学工作者刻不容缓的首要任务。

以手术、放疗、化疗、生物治疗和中医中药治疗为基本元素的综合治疗模式，目前已经是公认的肿瘤治疗的最佳策略。其中，生物治疗的地位与作用，随着分子生物学及免疫学等基础研究的进展而日益重要。从最初的单纯免疫效应细胞/细胞因子的过继性免疫治疗，到今天的树突状细胞（DC）疗法、单克隆抗体治疗、分子靶向治疗以及基因治疗等等，生物治疗已经在临床领域中取得了长足的进步，并且是当前最活跃的研究领域之一。其适应证早已不局限在恶性黑色素瘤、白血病、肾癌和癌性胸（腹）水等少数病种上，已经扩展到临床常见、高发的一些恶性肿瘤，如乳腺癌、肺癌、肝癌、淋巴瘤、脑胶质瘤和胃肠恶性间质细胞瘤等，尤其是与其他治疗方法结合时，更显示出其喜人的疗效。

面对肿瘤生物治疗领域内如此众多的成就，迫切的任务是及时全面地介绍这方面的新进展，并指出发展方向。本书的出版正好填补了这一领域的空白。

广州南方医院肿瘤中心是国内设备先进、开展诊疗项目齐全的肿瘤诊疗单位之一。学科带头人罗荣城教授是国内肿瘤生物治疗领域内颇有建树的中青年专家。这次他们总结了国内外肿瘤生物治疗的最新成果及在积累了他们开展肿瘤生物治疗 10 余年的基础上，编著了《肿瘤生物治疗学》一书。该书可称之为关于肿瘤生物治疗领域的百科全书式专著，内容丰富、新颖，具有很强的临床实用性。希望我国各级肿瘤学临床与研究人员，能从本书中获取有益的知识，对肿瘤的生物治疗领域有更全面深入的认识，从而在肿瘤诊治工作中做出更大的成绩。

中国工程院院士



2006 年 2 月 18 日于北京

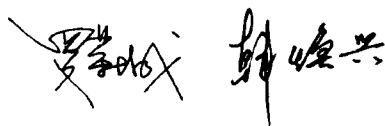
前 言

在过去的二十几年间，人们见证了生命科学的革命性进展。目前已经可以从分子水平上对生物大分子的结构、复制、产生及其与生命活动间的关系作相当清晰的阐述，并且在此基础上，带动了肿瘤发生学、肿瘤生物学、肿瘤免疫学、肿瘤诊疗学诸学科快速发展。

肿瘤是一种特别形式的多基因病，其发生、发展过程是多种生物大分子（含基因及其表达产物等）变化的结果，所以我们很自然地认为，真正意义上的治疗也应该、同时也必须是以修复、改变、消除这些变异的生物分子、细胞为基点的治疗手段。肿瘤的生物治疗也应是最具意义的对因治疗，这几年该领域的飞速发展已证明了其强大的生命力。

该书主要有三部分内容：一是基础生物治疗学，对肿瘤生物治疗的概况作了简述，对治疗的技术方法作了原则性的介绍，对肿瘤生物学和肿瘤免疫学的新近内容作了补充，旨在对非生物与免疫专业的学者理解书中的相关内容有所帮助。二是将现行的常用生物治疗技术及手段进行归纳，分13章，对每一种技术手段的原理、应用原则到具体的方案作了详细的阐述，同时对该技术、手段在国内外的发展、应用状况作了提示。三是以临床肿瘤学为着眼点，以具体相应病种为主线索对各种生物治疗的应用进行了汇总，力图使每种具体疗法在肿瘤患者中的使用方案化、具体化和个体化，旨在使该书具有最直接的实用性，可以对肿瘤临床一线的医、护、技科技工作者提供比较具体可行的指导。

肿瘤生物治疗学是一个非常新颖又发展迅速的前缘学科，其基础理念涉及面广，临床应用选择面宽。为方便读者熟悉这一领域，我们在日常工作的基础上，参考相关文献和专业书籍完成此书。由于在该领域的工作积累尚属不丰，学术水平有限，错、漏与不妥之处在所难免，敬请读者谅解并恳请指正。



2006年3月6日于广州

目 录

第一篇 肿瘤生物治疗基础

第一章 肿瘤生物治疗学概论.....	3
第一节 肿瘤生物治疗发展简史.....	3
第二节 生物治疗在肿瘤综合治疗中的地位.....	4
第三节 生物治疗的理论和发展前景.....	5
第二章 肿瘤分子生物学与细胞生物学	13
第一节 癌基因与细胞转化	13
第二节 细胞遗传学与肿瘤形成	22
第三节 细胞分化与肿瘤	33
第四节 肿瘤的侵袭与转移	40
第三章 肿瘤免疫学基础	49
第一节 肿瘤抗原与肿瘤的免疫原性	49
第二节 肿瘤的免疫应答	57
第三节 肿瘤细胞免疫逃逸机制	60
第四节 抗体的抗肿瘤免疫	66

第二篇 肿瘤生物治疗的方法和技术

第四章 生物反应调节剂的种类及在肿瘤临床的应用	81
第一节 生物反应调节剂的定义和分类	81
第二节 特殊类型的 BRMs	102
第三节 点评与展望.....	104
第五章 肿瘤细胞因子疗法.....	107
第一节 细胞因子的概念和作用特点.....	107
第二节 细胞因子的生物学特征和应用	112
第六章 肿瘤的过继性细胞免疫治疗.....	157
第七章 单克隆抗体与肿瘤分子靶向治疗.....	191

第一节	单克隆抗体在肿瘤分子靶向治疗中的地位	192
第二节	抗人白细胞分化抗原的抗体治疗	195
第三节	阻断信号传导通路的单抗靶向治疗	203
第四节	酪氨酸激酶抑制剂	217
第五节	抑制肿瘤血管生成的靶向治疗	224
第六节	肿瘤分子靶向治疗的展望	226
第八章	肿瘤疫苗与肿瘤主动免疫疗法	230
第一节	肿瘤疫苗与主动免疫治疗的理论基础	231
第二节	构建肿瘤基因疫苗的载体	234
第三节	肿瘤疫苗与肿瘤特异性主动免疫治疗	236
第四节	树突状细胞疫苗	248
第五节	点评与展望	254
第九章	肿瘤抗血管生成疗法	260
第一节	血管生成与肿瘤的关系	260
第二节	肿瘤血管生成的评估	265
第三节	血管生成抑制剂研究及临床应用现状	269
第四节	抗肿瘤血管生成的基因治疗	292
第五节	抗血管生成治疗与提高放射治疗敏感性	293
第六节	抗血管生成药物临床试验存在的一些问题	296
第七节	抗血管生成治疗在理论上存在的问题	296
第十章	肿瘤的生物化疗	304
第十一章	肿瘤生物治疗与手术、放疗和最佳支持治疗等的联合应用	324
第一节	肿瘤生物治疗与手术的联合应用	324
第二节	肿瘤生物治疗与放疗的联合应用	336
第三节	肿瘤生物治疗与最佳支持治疗的联合应用	340
第十二章	肿瘤的基因治疗	346
第一节	肿瘤基因治疗的载体	347
第二节	肿瘤基因治疗的方法	355
第三节	肿瘤的免疫基因治疗	359
第四节	癌基因靶向治疗	365
第五节	肿瘤多药耐药基因治疗	374
第六节	抗血管形成基因治疗	376
第七节	端粒酶为靶点的治疗	378
第八节	基因治疗的现状及展望	380
第十三章	造血干细胞定向分化扩增与移植	384
第一节	造血干/祖细胞的生物学特性	384
第二节	造血干细胞的动员、采集、处理	387
第三节	CD34 ⁺ 细胞的分选	392
第四节	造血干细胞的定向分化扩增与其在肿瘤临床中的应用	403

第五节 造血干细胞移植及移植后免疫功能重建	413
第六节 造血细胞因子在造血干细胞移植中的应用	421
第十四章 肿瘤放射免疫靶向治疗	426
第十五章 组织细胞工程与肿瘤生物治疗	439
第一节 生物材料	439
第二节 细胞外基质	440
第三节 干细胞	441
第四节 人类干细胞的安全性评估	446
第五节 基因修饰干细胞在基因治疗中的作用	449
第六节 现存问题与展望	454
第十六章 肿瘤的诱导分化和凋亡疗法	456
第一节 诱导分化与肿瘤治疗	456
第二节 维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病	460
第三节 诱导凋亡与肿瘤治疗	462
第四节 砷剂诱导凋亡治疗白血病	468

第三篇 常见肿瘤的生物治疗

第十七章 肝癌、胆道肿瘤和胰腺癌的生物治疗	477
第一节 原发性肝癌的生物治疗	477
第二节 胆道肿瘤的生物治疗	491
第三节 胰腺癌的生物治疗	497
第十八章 食管癌、胃癌和 GIST 的生物治疗	510
第一节 食管癌和胃癌的生物治疗	510
第二节 胃肠恶性间质细胞瘤的生物治疗	529
第十九章 结直肠癌的生物治疗	548
第一节 病因及生物学特性	548
第二节 临床特征、诊断及治疗原则	551
第三节 结直肠癌的生物治疗	566
第二十章 肺癌的生物治疗	589
第二十一章 恶性胸（腹）腔积液的生物治疗	622
第二十二章 白血病的生物治疗	629
第二十三章 恶性淋巴瘤的生物治疗	661
第二十四章 多发性骨髓瘤的生物治疗	693
第二十五章 乳腺癌的生物治疗	707
第二十六章 妇科常见恶性肿瘤的生物治疗	730
第一节 宫颈癌的生物治疗	730
第二节 卵巢癌的生物治疗	742
第二十七章 前列腺癌的生物治疗	761

第二十八章	肾细胞癌的生物治疗	775
第二十九章	恶性黑色素瘤的生物治疗	795
第三十章	膀胱癌的生物治疗	820
第三十一章	脑胶质瘤的生物治疗	832
第三十二章	鼻咽癌及头颈部肿瘤的生物治疗	845
第一节	鼻咽癌的生物治疗	845
第二节	头颈部肿瘤的生物治疗	856
第三十三章	软组织肉瘤与骨肉瘤的生物治疗	865
第三十四章	艾滋病相关性肿瘤的生物治疗	878
第三十五章	肿瘤生物治疗的护理学问题	885
第一节	肿瘤体细胞治疗与细胞因子疗法的护理	885
第二节	肿瘤放射免疫靶向治疗的护理	891
第三节	肿瘤分子靶向治疗的护理	894
第四节	生物反应调节剂疗法的护理	900
第五节	造血干细胞定向分化扩增及其“鸡尾酒”疗法的护理	906
第三十六章	生物制品的质量控制	914
第一节	我国生物制品标准化的制定	914
第二节	国家对生物制品实行监管的基本内容	916
第三节	生物制品生产的原材料质量控制	919
第四节	实现生物制品质量控制的根本途径——GMP 管理	922
第五节	生物制品的质量标准	925
第六节	生物制品的分析检验	927
第七节	几种常用制剂的检定	933
英文缩写词的中文对照		938

1

肿瘤生物治疗 基础

第一篇

第一章

肿瘤生物治疗学概论

人们对肿瘤的认识已经历了一个多世纪，对肿瘤治疗的探索也从未中断过，但直至近几年才对肿瘤的本质有了较深入的了解，从而极大地推动了肿瘤临床治疗学的进展。对某一疾病的病因、发病机制的认识是所有诊断和治疗的基石，生物治疗成为肿瘤治疗不可缺少的手段是肿瘤基础与临床研究进展的具体体现。

肿瘤的生物治疗是指应用现代生物技术及其产品（小分子化合物、多肽、多糖、蛋白质、细胞、组织、基因等等）直接或间接的介导抑瘤和杀瘤效应的全新治疗方法。生物治疗的概念是在免疫治疗的基础上延伸来的，最初这两个概念几乎是等同的，因为免疫治疗本身是生物治疗的一部分。随着治疗手段、方法、治疗用制剂的不断扩展，免疫治疗已不能涵盖全部生物治疗的内容，因而人们开始更普遍的接受生物治疗的概念。1983年，美国国家肿瘤研究所（National Cancer Institute, NCI）规范了生物反应调节剂（BRM）的概念，意指所有能够改变机体的生物反应，从而达到抑制或治疗肿瘤效应的制剂及疗法，尽管此概念仍在用，但生物治疗和免疫治疗的概念受到更普遍的认同。

从最初有记载的生物治疗迄今已有 100 多年的历史，但人们把它用作一种有效的治疗手段还是经历了漫长的发展过程。近二十多年来，由于细胞生物学、分子生物学、肿瘤免疫学、生物工程学等诸多理论研究的深入和生物工程技术的进展，生物治疗已成为继手术、化疗、放疗三大传统疗法之后的又一种支柱性治疗手段。生物治疗的涵盖面甚广，大致包括以下领域：①非特异免疫刺激剂及 BRMs 的应用；②细胞因子的应用：IFN, TNF, IL-2..., CSF 等；③免疫效应细胞的应用：TIL, LAK, CIK, DC, CTL 等；④单克隆抗体治疗与抗体介导治疗；⑤肿瘤疫苗；⑥内分泌疗法；⑦抗肿瘤血管生成的治疗；⑧信号传导与抗肿瘤治疗：包括细胞表面 CD 分子，黏附分子，受体等；⑨细胞凋亡的干预治疗；⑩基因生物疗法：基因治疗，基因疫苗等；⑪生物支持治疗；⑫组织与细胞移植治疗等。

第一节 肿瘤生物治疗发展简史

肿瘤生物治疗的历史可追溯到 19 世纪末，肿瘤生物治疗大体经历了三个阶段，其