

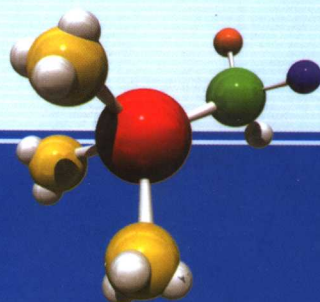
研究生教学用书

教育部研究生工作办公室推荐

肿瘤分子细胞生物学

*Zhongliu Fenzi
Xibao Shengwuxue*

主 编 陈意生 史景泉



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

研究生教学用书

教育部研究生工作办公室推荐

肿瘤分子细胞生物学

ZHONGLIU FENZI XIBAO SHENGWUXUE

(第二版)

主 编 陈意生 史景泉
副主编 刘友生 卞修武
郭乔楠 阎晓初



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤分子细胞生物学/陈意生,史景泉主编.—2版.—北京:人民军医出版社,2004.8
ISBN 7-80194-261-2

I. 肿… II. ①陈…②史… III. 肿瘤学-分子生物学-细胞生物学 IV. R730.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 060015 号

策划编辑:杨德胜 加工编辑:杨德胜 责任审读:李 晨
版式设计:周小娟 封面设计:龙 岩 责任监印:陈琪福
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927258(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:24 彩页 4 面 字数:524 千字

版次:2004 年 8 月第 2 版 印次:2004 年 8 月第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:55.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书、凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

本书是在第一版的基础上由编者精心修订而成。全书共分二十章,分别介绍了肿瘤的起源与演进、细胞分化与肿瘤、肿瘤细胞的特性和肿瘤的生长、肿瘤的侵袭与转移、血管生成与肿瘤、肿瘤的超微结构、肿瘤标记物、端粒和端粒酶与肿瘤、细胞凋亡与肿瘤、化学致癌因素及其致癌机制、物理性致癌因素及其致癌机制、病毒致癌因素及其致癌机制、免疫与肿瘤、激素与肿瘤、遗传与肿瘤、微卫星 DNA 与肿瘤、肿瘤基因及其调控机制、细胞周期与肿瘤、细胞信号转导与肿瘤和转基因动物技术及其在肿瘤研究中的应用等。内容丰富,取材新颖,反映了当前肿瘤基础理论研究的新成就、新进展。本书由教育部评选推荐作为研究生肿瘤基础理论教材,也可供病理学工作者、临床医师和医学生阅读参考。

责任编辑 杨德胜

编 著 者

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|-----------------|
| 于冬梅 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 卞修武 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 仇玉福 | 第三军医大学教授 |
| 史景泉 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 朱焕章 | 第三军医大学讲师 |
| 刘友生 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 孙慧勤 | 第三军医大学副教授、副主任医师 |
| 李淑蓉 | 第三军医大学副教授 |
| 杨 景 | 第三军医大学讲师、主治医师 |
| 张新立 | 第三军医大学副教授 |
| 陈意生 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 柳凤轩 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 郭乔楠 | 第三军医大学教授、主任医师 |
| 郭德玉 | 第三军医大学副教授、副主任医师 |
| 阎晓初 | 第三军医大学副教授、副主任医师 |
| 梁智勇 | 第三军医大学讲师、主治医师 |

第 1 版序

肿瘤因其严重危害性而备受关注,人们从不同领域、不同层次研究肿瘤,因而肿瘤学发展极其迅速,肿瘤相关书刊也“层出不穷”。肿瘤病理学是肿瘤研究进展突出的领域之一,并成为病理学的重要组成部分,它包括各系统各部位肿瘤和肿瘤发生、发展的基础理论,后者又是前者的基础。本书主要从细胞生物学和分子生物学层次,集中编写了肿瘤的基础理论,包括:肿瘤的起源与发生、细胞分化与肿瘤、肿瘤的侵袭与转移、血管生成与肿瘤、细胞凋亡与肿瘤、细胞周期与肿瘤、细胞信号转导与肿瘤、肿瘤基因及其调控机制以及有关的研究新技术等。由此可见,本书基本上涵盖了肿瘤发生发展的各个方面。这些内容系统完整,新颖深入,反映了肿瘤基础理论的新近进展与发展趋势。

本书是第三军医大学在历年对医学研究生进行“肿瘤病理”课程教学的基础上由病理学研究所编写的,编写者多为有教学实践经验和研究工作基础的专家、教授。也正因为经过多年教学实践,并在实践中不断改进,使本书更能适应教学的需要和读者的阅读,成为一本具科学性、实用性和可读性的肿瘤基础理论参考书。我相信这本参考书定会受到病理学与相关学科的教学、研究、医务人员和广大研究生的普遍欢迎,并希望在今后的实践中继续充实,日臻完善。

中国工程院院士
病理学与防原医学教授

程天民

2001年7月1日于第三军医大学

一 版 前 言

肿瘤(tumor, neoplasm)是一种常见病、多发病,其中恶性肿瘤是当前严重威胁人类健康和生命的一类疾病,它是由有分裂潜能的细胞受致癌因素作用后发生恶性转化和克隆性增生所形成的新生物。人类对肿瘤的研究经历了一个漫长的过程,自 1858 年德国病理学家 Virchow 发表《细胞病理学》以后,以“一切组织都来源于细胞”为理论基础,观察各种肿瘤的组织形态,开始对肿瘤进行组织学分类。进入 20 世纪后,肿瘤的分类、组织发生学和病因学与发病学的研究不断深入,特别是 20 世纪 80 年代以来,从过去单一的化学、物理或生物因素致癌学说上升到多步骤、多因素致癌理论以及癌基因和抑癌基因的不断发现,把肿瘤病理学推进到分子水平,从而对肿瘤的诊断与治疗展示了良好的前景。目前研究表明,细胞癌变是由于致癌物质的作用、多基因协同作用的结果,表现为基因突变、缺失、扩增、重排或表达失调。前者引起细胞内遗传物质 DNA 发生结构变化,从而使正常细胞获得新的遗传特征,转变为癌细胞,表现为细胞分裂增殖能力增强和成熟分化能力减弱或分化异常。基因表达失调(控)即 DNA 的转录和翻译成蛋白质的过程发生差错,从而使细胞分裂和分化失去调控导致癌变。但致癌因素怎样引起基因活动的调控失常,导致细胞癌变?癌细胞又怎样将去分化等遗传特征传递给子代细胞?这些内容均涉及肿瘤的基础理论,是当前肿瘤细胞生物学和分子生物学研究的热点课题之一,有待进一步研究阐明。为了征服癌症,迎接未来科学技术的挑战,我们组织部分从事肿瘤科研和临床病理工作的同道编写了本书,旨在为从事病理学专业、临床各科,特别是肿瘤科及肿瘤防治的广大医务工作者充实肿瘤基础理论知识,从而为癌症的研究及其防治提供新的策略与思路。

本书是在我校历年来对医学专业研究生“肿瘤病理”教学的基础上进行编写的,主要从细胞生物学和分子生物学层次来介绍肿瘤发生发展的机制。全书共分 20 章,分别介绍了肿瘤的起源与演进、细胞分化与肿瘤、肿瘤生长的细胞生物学、肿瘤的侵袭与转移、血管生成与肿瘤、肿瘤的超微结构、肿瘤标记物、端粒和端粒酶与肿瘤、细胞凋亡与肿瘤、化学致癌因素及其致癌机制、物理性致癌因素及其致癌机制、病毒致癌因素及其致癌机制、免疫与肿瘤、激素与肿瘤、遗传与肿瘤、微卫星 DNA 与肿瘤、肿瘤基因及其调控机制、细胞周期与肿瘤、细胞信号转导与肿瘤和转基因动物技术及其在肿瘤研究中的应用等。

本书的主要特点是内容系统、丰富,阐述较详尽,取材新颖,反映了当前肿瘤基础理论研究的新成就、新进展,具有内容的广、深、新特点。

本书可供病理学工作者、临床医师和医学生参考,也可作为研究生肿瘤基础理论教材。

由于肿瘤基础理论研究进展迅速,文献日新月异,并限于编者水平和经验,书中可能有欠妥甚至错误之处,竭诚欢迎读者赐正。

本书的出版得到第三军医大学及第一附属医院、人民军医出版社和有关部门的大力支持。中国工程院院士程天民教授给予了热情的鼓励与支持,且为本书作序。人民军医出版社靳纯桥责任编辑做了许多编审和加工工作,值此付梓之际,一并谨致衷心的感谢。

陈意生 史景泉

2001 年 7 月于第三军医大学

再 版 序

《肿瘤分子细胞生物学》一书于2002年1月出版后,受到了多方面的欢迎,发行4500册,得到了广泛的应用。现该书经国务院学位委员会和教育部研究生教育发展中心专家评审,已被批准列为“教育部学位办推荐研究生教学用书”。为适应作为“推荐用书”的要求,作者对第一版又作了一些修改和补充,内容和编排更趋完善。此书第一版本来就是在第三军医大学历年对医学研究生进行“肿瘤病理”课程教学的基础上编写的,现作为推荐用书的第二版,定将进一步在全国研究生培养教学中发挥更大的作用。

中国工程院院士
病理学与防原医学教授

程天民

2004年1月6日于第三军医大学

再版前言

《肿瘤分子细胞生物学》第一版于2002年1月出版后,受到多方面的好评。为适应我国研究生教育改革和发展的需要,本书于2002年申报教育部推荐研究生教学用书,经国务院学位委员会学科评议组召集人会议审定,2003年该书入选教育部研究生工作办公室2002~2003年度推荐的研究生教学用书。研究生教育是高等教育的最高层次,研究生教材建设是保证研究生培养质量的重要环节。为此,我们在总结本书编写质量、使用情况的基础上,面向21世纪,遵循研究生培养目标,适应研究生教学需要,对《肿瘤分子细胞生物学》进行认真审修后再版,注重了教材的整体优化及编写的标准化和规范化。

本书共分二十章,内容包含了肿瘤的分子生物学和细胞生物学两大部分,反映了当前肿瘤基础理论研究的新成就、新进展。我们将此书定位于医学门类的研究生教材,也可供病理学、临床医师和医学生参考;在使用中根据授课学时及研究生所学专业可节选某些章节作为必修内容。

21世纪是生命科学的新世纪,分子生物学是当前生命科学发展的主流,为医学提供了新的研究思路、策略和技术方法。肿瘤分子生物学和细胞生物学也因而得到迅速发展,新知识、新概念和新技术不断涌现,编写出适合医学研究生使用的这方面的教材也是新的课题。因此在编写中难免有不妥之处,恳请广大读者和同道批评、指正,以待今后继续充实、日臻完善。

本书的再版得到教育部研究生工作办公室、第三军医大学及第一附属医院、人民军医出版社和有关部门的大力支持,中国工程院院士程天民教授再次为本书作序,在此一并表示深切敬意与谢忱。

陈意生 史景泉

2004年1月于第三军医大学

目 录

第一章 肿瘤的起源和演进	(1)		
第一节 肿瘤的起源	(1)		
第二节 关于肿瘤组织发生的学说	(5)		
第三节 肿瘤的演进	(12)		
第二章 细胞分化与肿瘤	(18)		
第一节 细胞分化的概念与特点	(18)		
第二节 细胞分化的调控机制	(22)		
第三节 肿瘤细胞的分化和诱导分化治疗	(28)		
第三章 肿瘤细胞的特性和肿瘤的生长	(35)		
第一节 肿瘤细胞的形态学特征	(35)		
第二节 肿瘤细胞的生物化学特性	(36)		
第三节 肿瘤细胞的生长特点	(39)		
第四节 生长因子及其与肿瘤的关系	(42)		
第四章 肿瘤的侵袭与转移	(48)		
第一节 肿瘤侵袭和转移的概念及基本过程	(48)		
第二节 肿瘤微转移	(51)		
第三节 肿瘤侵袭和转移的机制	(58)		
第四节 肿瘤侵袭转移的基因调控	(71)		
第五章 血管生成与肿瘤	(78)		
第一节 肿瘤血管生成的基本过程	(78)		
第二节 肿瘤微血管形态和生物学特性	(80)		
第三节 肿瘤血管生成的调控机制	(82)		
第四节 抗血管生成与肿瘤治疗	(89)		
第六章 肿瘤的超微结构	(95)		
第一节 肿瘤的超微结构基础	(95)		
第二节 肿瘤超微结构的应用范围、诊断价值和注意事项	(103)		
第三节 肿瘤超微结构在肿瘤诊断、鉴别诊断上的应用举例	(104)		
第七章 肿瘤标记物	(107)		
第一节 免疫组化技术在肿瘤病理诊断中的应用范围	(107)		
第二节 肿瘤免疫组化标记的形态学特征	(108)		
第三节 免疫组化结果的分析及判断原则	(110)		
第四节 常用的几类肿瘤免疫组化标记物	(111)		
第八章 端粒、端粒酶与肿瘤	(126)		
第一节 端粒	(126)		
第二节 端粒酶	(131)		
第三节 端粒、端粒酶与细胞永生化和肿瘤	(136)		
第四节 端粒酶在肿瘤中的应用	(137)		
第九章 细胞凋亡与肿瘤	(144)		
第一节 细胞凋亡的概念和生物学意义	(144)		
第二节 细胞凋亡的形态变化	(145)		
第三节 细胞凋亡的酶学基础	(146)		
第四节 吞噬细胞识别凋亡细胞的机制	(149)		

第五节 细胞凋亡发生的范围及 诱导与抑制因素 (150)	反应 (206)
第六节 细胞凋亡的信号转导 ... (151)	第四节 肿瘤免疫逃逸的机制 ... (208)
第七节 细胞凋亡发生过程中活 性氧、钙超载及线粒体 损伤的作用 (152)	第五节 肿瘤的免疫治疗 (211)
第八节 细胞凋亡的基因调控 ... (153)	第十四章 激素与肿瘤 (214)
第九节 细胞凋亡与肿瘤 (156)	第一节 与肿瘤相关的激素及 受体 (214)
第十节 细胞凋亡的检测方法 ... (158)	第二节 激素致癌的作用机制 ... (216)
第十章 化学致癌因素及其致癌 机制 (163)	第三节 激素依赖性肿瘤的多 基因模型及生物标记 ... (218)
第一节 化学致癌物的检出和 鉴定 (163)	第四节 激素受体测定的意义 ... (220)
第二节 化学致癌物的种类和 主要特性 (166)	第十五章 遗传与肿瘤 (222)
第三节 化学致癌物的代谢与 活化 (169)	第一节 肿瘤遗传的物质基础 ... (223)
第四节 化学致癌过程——肿瘤 发生的多阶段模式 (170)	第二节 肿瘤遗传的流行病学 ... (229)
第五节 化学致癌物致癌的分子 机制 (176)	第三节 肿瘤的遗传易感性 (234)
第十一章 物理性致癌因素及其 致癌机制 (179)	第四节 人类肿瘤的细胞遗传学 改变 (238)
第一节 物理性致癌物的种类及 其特征 (179)	第十六章 微卫星 DNA 与肿瘤 ... (249)
第二节 辐射致癌的机制 (182)	第一节 微卫星 DNA 及微卫星 不稳定性的概念与特征..... (249)
第十二章 病毒致癌因素及其致癌 机制 (185)	第二节 微卫星稳定性的遗传 调控 (253)
第一节 致瘤性 DNA 病毒..... (186)	第三节 不同肿瘤组织中的微 卫星不稳定性 (256)
第二节 致瘤性 RNA 病毒..... (189)	第四节 微卫星 DNA 的研究 方法 (269)
第三节 肿瘤病毒致癌作用与 致癌机制 (191)	第十七章 肿瘤基因及其调控 机制 (274)
第四节 与人类肿瘤有关的几种 肿瘤病毒 (194)	第一节 癌基因 (274)
第十三章 免疫与肿瘤 (198)	第二节 抑癌基因 (281)
第一节 肿瘤的发生、发展与机体 免疫状态 (198)	第三节 多药耐药基因 (284)
第二节 肿瘤抗原 (201)	第四节 肿瘤转移相关基因 (285)
第三节 宿主对肿瘤的免疫	第五节 肿瘤基因的表达调控 ... (288)
	第六节 基因诊断 (295)
	第七节 基因治疗在肿瘤治疗 中的作用 (298)
	第十八章 细胞周期与肿瘤 (302)
	第一节 细胞周期的基本概念 ... (302)
	第二节 细胞周期进程的调控 ... (304)

第三节	细胞周期调控因子及其相互关系	(305)	第四节	细胞信号转导分子与肿瘤	(338)
第四节	细胞周期调控因子与细胞癌变	(312)	第二十章	转基因动物技术和转基因动物与肿瘤	(344)
第五节	细胞周期与肿瘤的治疗	(317)	第一节	基因工程小鼠制备的途径和方法	(345)
第十九章	细胞信号转导与肿瘤 ...	(321)	第二节	基因工程小鼠的遗传修饰策略	(348)
第一节	细胞信号转导的基本成分	(321)	第三节	基因工程小鼠模型在肿瘤研究中的应用	(354)
第二节	细胞信号转导的机制和类型	(333)	附录	部分肿瘤的基本抗体组合	(362)
第三节	几条主要的细胞内信号转导通路	(336)			

第一章 肿瘤的起源和演进

肿瘤是机体遗传和环境致癌因素以协同或序贯的方式,引起遗传物质 DNA 损伤、突变,同时伴随有多个癌基因激活和肿瘤抑制基因失活,使正常细胞不断增生、转化而形成的新生物。肿瘤的发生发展是一

个长期的、多阶段的、多基因改变累积的过程,具有多基因控制和多因素调节的复杂性。因此,对肿瘤的组织起源与演进的研究和进一步认识肿瘤的发生、发展以及推动肿瘤防治均有重要的理论意义和实践价值。

第一节 肿瘤的起源

多年来,关于肿瘤的本质和部分肿瘤的组织来源都存在争议。随着现代分子生物学、分子遗传学以及分子免疫学等新兴学科及其分支的迅速发展,人们对这些长期存在的问题也有了新的认识。

一、肿瘤的组织起源

(一)肿瘤组织起源的两种见解

肿瘤起源于转化细胞的增生。后者起源于何种细胞曾有两种见解:一种见解为组织内的细胞重新失去分化变为幼稚细胞并具有分裂能力;另一种见解则认为来自组织内已存在的干细胞(stem cell)。目前研究公认肿瘤起源于干细胞。为什么干细胞可转化成肿瘤细胞,据 Moolgavkar 和 Knudson(1981)提出的二次突变假说认为,分化成熟的细胞已不再具备自我更新能力,即使发生突变也不转化。干细胞则不然。受致癌因素诱发第一次突变以后,启动了的干细胞和正常干细胞一样,仍可分化成正常的成熟细胞,也可自我更新。但如果该启动的自我更新的干细胞又一次突变,则发生转化。该细胞株乃大大加强自我更新潜力而增生,却不

分化。

(二)肿瘤组织起源举例

1. 胃癌 根据组织化学黏液染色反应可将胃癌分为肠型胃癌和胃型胃癌。另外,尚有混合型胃癌。目前认为,胃癌最初都是起源于胃腺颈部或胃小凹部的干细胞。后者是胃的一种未分化细胞,具有多向分化的潜能。在癌变过程中,它具有肠上皮特性的基因被激活,形成了肠型胃癌。至于胃型胃癌的发生,则认为是由未分化细胞癌变后向黏液细胞分化的结果。

在胃癌的形成过程中,肠上皮化生和上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)是其组织发生的基础。对早期胃癌标本的观察显示部分癌灶多被胃黏膜表面上皮或胃腺管的肠化生上皮所包围,并与肠型胃癌相移行,而且在肠上皮化生癌变区中发现存在单个细胞癌变、节段性上皮癌变、单个腺管癌变、一组腺管癌变等多种癌变形式,从组织学上证实肠化生上皮具有癌变能力。对其进行黏液组化染色发现结肠型肠化生上皮在一定程度上显示分化不成熟,多种肿瘤相关抗原生物学标志物检出率增高,细胞遗传特征上表现为

DNA 合成加速;新近研究也显示致癌因子幽门螺旋杆菌感染的胃黏膜上皮所释放的活性氧(reactive oxygen species, ROMs)和活性氮(reactive nitrogen species, NO)可能是在肠上皮化生中触发干细胞发生过度增生的有力因素,因为继之引发的改变如:端粒酶活性增强、端粒反转录酶(telomerase reverse transcriptase, hTERT)过表达等可能是先于肠型胃癌发病的早期事件。因此有人提出胃癌组织学发生的新观点,那就是化生性不典型增生(metaplastic dysplasia)。

在胃癌的癌旁黏膜病变中可见慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、息肉、非典型增生等,其中以后者最突出,而且癌前病变所伴有的非典型增生的程度越高,其癌变率也随之提高。慢性胃溃疡的癌变始于溃疡边缘的上皮细胞,因反复增生,由低度上皮内瘤变发展为高度上皮内瘤变而最终演变为癌。目前认为,尤其是高度上皮内瘤变是具有癌变潜能的一种癌前病变。

2. 脂肪肉瘤 脂肪肉瘤常发生于深部软组织,如肌间及腹膜后,极少从皮下脂肪发生,这与脂肪瘤恰恰相反。从发生部位的不同,说明脂肪肉瘤极少从脂肪瘤恶变而来,而是一开始即为恶性。关于脂肪肉瘤的组织起源,一般认为它起源于原始间叶细胞,多从肌间疏松结缔组织发生,由血管周围幼稚的间叶细胞呈肿瘤性增生,向脂肪组织分化而形成的。

3. 癌肉瘤 根据 WHO 定义,同一肿瘤组织内的上皮和间叶性肿瘤成分均具有恶性细胞学的表现者称之为癌肉瘤(carcinosarcoma),可在肺、乳腺、子宫、食管、膀胱等多部位发生。多年来,对癌肉瘤中的肉瘤样成分的组织起源看法不一,主要有两种完全不同的观点:一种观点认为,癌肉瘤是“碰撞瘤”,起源于两种或多种干细胞,同时向癌和肉瘤分化;另一种观点即转化学说,认为

癌肉瘤起源于一个具有多向分化潜能的干细胞,可分别向上皮、间叶分化。对子宫恶性混合性 Müllerian 瘤中腺癌成分和肉瘤成分分别进行克隆研究表明,癌细胞能转化为横纹肌肉瘤细胞,且具有上皮性和肌源性间叶细胞双向形态学和免疫学特征;免疫组织化学标记发现两种成分 Vimentin 均为阳性,X-染色体失活分析显示有相同的 K-ras 和 p53 突变,提示肿瘤为单克隆来源;从大宗女性癌肉瘤病例组织块中筛选出人次黄磷酸核糖转移酶(HPRT)基因 5116p 片段长度多态性进行基因克隆分析证明,来自不同器官癌肉瘤中癌和肉瘤细胞的 HPRT 基因片段均为单一同源双链(single homoduplexes);对乳腺癌肉瘤的电镜观察也发现,肿瘤内不仅在骨样区与成纤维细胞、极度未分化间叶细胞之间出现互相连续的现象,而且紧靠破骨及成骨细胞区尚出现癌性分化;在食管癌肉瘤的梭形细胞中也见到胞内有角质丝聚集,细胞间有桥粒,免疫组化显示角蛋白(keratin)阳性;采用微切割技术分离膀胱癌肉瘤的癌和肉瘤两种成分,通过比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)、杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)分析发现,虽然癌和肉瘤成分中都有彼此相异的染色体改变,但在所有肿瘤细胞的 9 号染色体短臂和 11 号染色体长臂却有相同的畸变与缺失,提示两种成分有共同的起源,此外,对卵巢、肺、上颌窦、涎腺等多器官癌肉瘤的研究也发现肿瘤内两种看似相异的成分在分子细胞遗传学上却有着明确共同点。上述研究均支持单个全能干细胞转化学说,认为癌肉瘤的肿瘤成分有相同的组织来源,即单个干细胞,从而改变了传统的癌肉瘤是异源性组织起源的认识。当然,两种肿瘤成分也存在细胞遗传学的差异,提示在癌肉瘤的组织发生中癌和肉瘤成分也有其独立、分离的发展过程。

二、关于肿瘤本质的认识

人们对肿瘤本质的认识经历了一个由表及里、由浅入深的过程。其中主要有两种基本理论：

(一)体细胞突变学说

1868年,病理学先驱 Virchow 根据细胞学说和显微镜技术并结合对肿瘤患者尸检结果,首先提出肿瘤发生的细胞学说,指出“癌(肿瘤)是细胞的疾病”,并据此建立了肿瘤分类、瘤与非瘤的鉴别标准。这些观点和方法是沿用至今的经典。20世纪初,随着孟德尔、摩根遗传规律相继被证实,人们认识肿瘤的视野转向遗传学领域。1914年,Boveri 根据遗传学知识和观察到的事实,提出了体细胞突变(somatic mutation)假说,认为人和哺乳动物的体细胞恶变是由某些染色体异常所致。随后,科学证明X线可引起体细胞突变而导致肿瘤发生,发现了许多化合物的致癌与致突变有关,并在肿瘤内陆续发现各种染色体畸变、数目异常和标记染色体。1953年,DNA双螺旋结构的发现成为生命科学进入分子水平的标志。1971年,Knudson 根据慢性粒细胞白血病患者 Ph^1 染色体的发现以及视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤均为细胞基因突变所致的事实,提出了肿瘤的基因突变假说,发展了Boveri的体细胞突变假说。该学说认为DNA、RNA肿瘤病毒和化学、物理等致病因子都可通过整合、插入、直接结合等方式,改变宿主细胞的大分子结构,使宿主DNA发生突变。

突变学说深入到分子水平以探讨癌变问题,的确非常诱人,但有些事实却无法用突变来解释:实验证明,癌基因具有可逆特性,如蛙的腺癌细胞移至受精卵中可发育为正常的蛙;临床实践也证明某些肿瘤,如神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤等可自然消退或分化成熟转为良性肿瘤。

(二)基因外癌变学说

1973年,Comings 根据基因表达与蛋白合成的认识,结合突变学说所不能解释的一些现象,提出了基因外癌变学说,指出肿瘤发生可能源于基因表达、蛋白合成等多个环节的调控失常。该学说认为每个细胞都具备原受精卵整套基因,并保持着基因表现的全能性。在整个生命过程中,这些基因的表现受着开动和关闭的复杂而精确的调节以完成正常的发育、分化。因此,基因外癌变就是指癌细胞基因的完整性、全能性并未受到破坏,而是基因表达过程中出现了障碍,即癌变的原因不是基因结构的改变,而是由于致癌物质的作用引起基因的表达失控(如DNA的转录和RNA的转译过程发生差错),从而使细胞的分裂和分化失去调控,导致细胞的癌变。由于调节基因开关的部位在细胞质和细胞核,所以叫基因外癌变(epigenetic carcinogenesis),即基因表达失常学说。

现代肿瘤发生理论认为基因本身的改变及基因表达调控失常均可在肿瘤发生中存在,二者相互联系,不可截然分割。突变可导致基因表达的调控异常,而后者也可因基因外改变所致,从而使两种假设在解释肿瘤转化上都成立。例如大肠癌的发生模式即可说明基因改变与调控失常的过程:①大肠癌是癌基因突变激活伴随肿瘤抑制基因突变失活的结果,而后者是决定性的。即在大肠癌发生的过程中出现有ras基因的突变、c-myc基因的扩增,这些基因改变能导致腺瘤发生不典型增生和转化,而抑癌基因APC、DCC、p53的突变、缺失在肿瘤恶性表型的获得中起主导作用。②恶性表型的形成至少需要4~5个基因的突变,良性肿瘤只需要更少的改变,是变化的量赋予了突变表型。癌基因、抑癌基因结构上的改变导致其基因产物的质和量的变化。此外,其他

基因和基因产物在表达和活性上也存在一定的改变。这些导致肿瘤的、或为肿瘤发生所致的改变同时也体现了基因调控的异常,在肿瘤的发生上有着不同程度的重要性。③虽然基因的改变是依照某个普遍的顺序出现,但是,基因改变的积累并非顺序决定了肿瘤的生物特性。恶性表型的获得由重要的基因突变累积决定,其出现并不局限于肿瘤发生的特定时期。

三、肿瘤组织起源的变

要研究方法

肿瘤细胞的转化通常是正常的体细胞在致癌因素作用下损伤后进行生理性再生、病理性修复,再经过逐步的不典型增生,最后发展为原位癌、浸润性癌。因此,恶性转化的细胞在漫长的演变过程中不断地削弱、丧失其原有的特征,获得新的基因组改变,但其本质的、固有的遗传学特性仍然部分得以保留下来。现代分子病理学、遗传学的高速发展为人类自身进一步探索肿瘤细胞及其发源的祖代细胞之间的千丝万缕的联系以阐明肿瘤的组织起源创造了条件。下面就目前几种常用的研究肿瘤组织起源的方法简要介绍如下:

(一)光镜观察

把肿瘤组织行连续切片在光学显微镜下进行细致的形态学观察和分析是病理学沿用至今的最普遍、简易而可靠的方法。尤其在肿瘤组织与相应的正常组织共存时,可通过清晰观察肿瘤细胞与正常体细胞之间有逐步的移行过程而初步判定其组织来源。例如,胃原发早期黏液腺癌采用组织学观察研究发现,发生于黏膜内的分化好的黏液腺癌与绒毛状腺瘤有移行,因而推断与肠型腺癌发生相似;分化差的瘤体位于黏膜腺体的中部,与肠上皮化生及不典型增生并无联系,提示分化差的黏液腺癌是由非化生的胃腺颈部细胞(增生带)发展而来,因此与弥漫

性胃癌的发生方式一致;而在大部分早期胃癌的癌周黏膜中异型增生频频出现,并与胃癌黏膜相移行,提示是癌变发生最直接的组织学基础。

(二)组织化学、细胞化学、免疫组织化学检测

通过化学或物理反应原理显示组织和细胞内某些化学成分如糖、脂类、酶、核酸等以及相关抗原以判断其组织起源,是病理学常用方法之一。如采用组织化学、组织细胞化学检测牙源性黏液瘤的黏液基质内氨基葡萄糖多聚糖和蛋白多糖成分,发现与牙乳头的多糖成分相同,且强度一致,支持该肿瘤是由牙乳头起源的;有学者根据弹力纤维染色,证实乳腺导管原位癌的形似导管的癌巢实际源于末梢导管和腺泡,并结合乳腺组织学及光镜观察,提出导管癌和小叶癌可能并非组织起源不同,而是发展阶段不同;运用35 β H11、34 β E12、NSE等抗体标记证明了前列腺黏液腺癌、黄色瘤样癌、导管癌、髓样癌、宫内膜样癌及乳头状腺癌、印戒细胞癌来源于分泌上皮,类癌为内分泌细胞来源。目前发现,虽然免疫组化用于鉴别肿瘤组织起源具有重要的意义,但一些过去认为特异性的抗体已不再特异。故在应用免疫组化时应结合其他方法以综合分析,提高结果的特异性和准确性。

(三)超微结构观察

常用的超微结构检查方法有透射电镜(transmission electron microscope, TEM)、电镜细胞化学术(electron microscope cytochemistry)、免疫电镜术(immunoelectron microscopy)等。在电镜下各种肿瘤的组织来源的特点在电镜下能直观地显示出来,而且可以弥补免疫组化等技术的缺陷。如在根据血管母细胞瘤的间质细胞组织来源以划分血管母细胞瘤亚型的研究中,免疫组化技术显示间质细胞抗原标记为Vimentin、S-100、CK、NSE阳性,Actin、FX

Ⅲa 因子阴性,偶尔 FVⅢ 因子、VEA 阳性,其他血管内皮、平滑肌标记为阳性;而透射电镜下则显示间质细胞多有胞质内腔,即微血管形成,免疫电镜下胞内偶见有 FVⅢ 因子染色阳性的 Weibel-Palade 小体,并伴有血管内皮细胞、血管周细胞、平滑肌细胞的形态学特征。故间质细胞显示为血管源性的间充质细胞群体,在肿瘤中可能具有形成血管和发展血管网络的能力。

(四)分子生物学技术

近年来,分子生物学的发展给肿瘤研究领域带来了诸多日新月异的变化。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、重组 DNA、核酸分子杂交、DNA 测序等技术已广泛应用,采用显微切割(microdissection)技术分离不同肿瘤成分,运用杂合性缺失(LOH)、基因突变、X 染色体失活(X-chromosome inactivation)、染色体组型检测以分析有两种或两种成分以上的肿瘤组织的来源,为传统的肿瘤组织起源研究注入了新的活力。如对去分化软骨肉瘤进行 LOH 分析、比较基因组杂交(CGH)、DNA

流式细胞仪以及 p53 基因突变分析,肿瘤中肉瘤成分与高分化软骨成分都显示了一致的 p53 过表达及其第 6 外显子的 6bp 的缺失,在 13 号染色体上丧失了相同的遗传信息。这些结果高度提示去分化软骨肉瘤的两种成分是同一起源;同时,两种成分在 LOH、染色组型以及染色体片段的扩增和丢失上又具有不同之处。这提示来自同一干细胞的两个克隆的分离是去分化软骨肉瘤组织起源的早期事件。乳腺癌肉瘤中用 PCR 扩增人雄激素受体基因(the human androgen receptor gene, HUMARA)、短串联重复(short tandem repeat, STR)序列,提示癌和肉瘤成分中有一致的 X 染色体失活,而且在 p53 基因的第 275 个密码子处有相同的 TGT→TTT 的异位,支持癌肉瘤中两种成分都来源于一个全能干细胞(a single totipotent stem cell);又如,根据长骨造釉细胞瘤中有与骨纤维结构不良相同的一定比例的 7、8、12 号染色体三体型的存在,从而推断二者有共同的组织起源。

第二节 关于肿瘤组织发生的学说

对肿瘤的发源方式,长期存在两种争论,即单克隆学说(monoclonal theory)和多克隆学说(polyclonal theory)之争,单中心发源(unicentric origin)与多中心发源(multicentric origin)之争。随着现代分子病理学以及分子生物学的发展,人们对这些问题的认识也愈加深入,正逐步地达到共识。

一、单克隆起源学说

该学说认为,一个肿瘤的细胞群体是由单个转化细胞不断增生而成,有着共同的理化性质和遗传特征。早期的实验性化学诱导鼠致癌模型显示,良恶性肿瘤是来自于一个转化细胞的克隆性扩展。时至今日,现代

肿瘤生物学认为,根据体内恶性转化实验证明,肿瘤应起源于一个突变细胞,并由其后代增殖而来。这个单个的细胞经过一次或多次突变,最终发展为优势克隆。肿瘤就是这些优势细胞克隆性扩展的结果。目前,大量证据支持人类肿瘤发源的单个干细胞模式(a stem-cell model for human tumors):①多种肿瘤细胞经克隆性分析来源于一个干细胞,而单克隆的细胞群也同样可以诱发肿瘤,而且肿瘤的癌前病变也经证明是克隆性起源;②大部分肿瘤有其特征性的标记,如慢粒的 Ph¹ 染色体;③肿瘤中可出现组织特异性分化,且细胞的增殖活性与分化程度成反比。有证据表明,分化的细胞是来源于