

· 高岱清 编著

FANSI 反思

ZHONGLIU 肿瘤

上海科学技术出版社

· 第三卷 理论

FANSI 反思

ZHONGLIU 肿瘤

王康 著 王德胜 校

反思肿瘤

高岱清 编著

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

反思肿瘤 / 高岱清编著. —上海: 上海科学技术出版社,
2009.10

ISBN 978 - 7 - 5323 - 9906 - 2

I. 反... II. 高... III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 151305 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

常熟市兴达印刷有限公司印刷

开本 889 × 1194 1/32 印张 6.5

字数: 173 千字

2009 年 10 月第 1 版 2009 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5323 - 9906 - 2/R·2714

定价: 15.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严
重质量问题请向工厂联系调换

前言

当人们发现自己或身边的亲人患有恶性肿瘤的时候,首先面临的问题是如何治疗、选择哪种方法治疗。然而由于大多数基层医生对肿瘤的病因认识不足和对肿瘤治疗的新技术了解不深,往往向患者推荐肿瘤常规治疗方法,并且存在着严重的不规范治疗现象。据辽宁省抽样调查点6个市18所医院1534份有效病历,总体规范诊治率为32.46%,不规范诊治率为67.54%,其他报道肿瘤治疗七成以上不规范,并且不同级别的医院存在很大差异,西南等省份的状况比这些地区更加严重。

所有的肿瘤科医生都承认肿瘤必须综合治疗,然而由于部分医生的知识贫乏往往将综合治疗变成各种治疗方式的简单叠加,即不能手术者化疗,化疗无效者放疗,放疗无效者再化疗,形成一个生命不息化疗不止的怪圈。即便是在肿瘤专科医院,患者先到哪个专业科室,就进行这个专业的治疗,疗效不好后再转至其他专业科室。

由于放化疗对肿瘤的治疗效果不理想,并且存在着严重的毒副作用,使大家对化疗的质疑也越来越多。因此,某些以高科技为名进行虚假宣传的也越来越多,夸大治疗效果的广告也屡见不鲜。这一切均要求我们的患者和基层医院的医师掌握一定的肿瘤基础知识和各种治疗方法的机制、适应证和不良反应,选择适合患者的治疗方案。

美国放射治疗专家Fletcher教授指出,肿瘤医师应该在概念上重视并懂得外科、放疗、化疗的应用。这就从根本概念上强调了临床肿瘤学不等于单一外科学、单纯放射治疗学或单独的肿瘤内科学,必须掌握多种肿瘤治疗的知识。

本书从实用出发,力求用简单通俗的语言介绍肿瘤专业知识。本书通过作者20多年的思索和经验

积累,通过对肿瘤发病机制的探讨,试图将肿瘤从整体上展示给大家,使大家对肿瘤有一个总体的认识。并通过对各种肿瘤治疗方法利弊的分析,让广大肿瘤患者可以根据自己病情的特点和身体状况选择适合自己的治疗方法,也可以减少一些受骗、上当的可能。

本书共分为三个部分:第一部分着重介绍肿瘤的发病机制和不同的学说,通过对肿瘤发生的原因分析,告诉读者肿瘤是如何产生的,并展示了各种学说的不足之处;第二部分主要介绍各种肿瘤治疗方法的机制和特点,并对这些治疗方法的利弊进行了客观的分析,供读者在选择肿瘤治疗方法时参考;第三部分介绍作者对肿瘤的发生原因的推测,试图使用新的思维方式和途径解释肿瘤的发生、发展以及伴随行为的原因,希望能引起大家对肿瘤的反思。

编 者

2009年6月18日于青岛

目 录

第一篇 肿瘤的病因

第一章 肿瘤发生的外在因素	3
第一节 理化致癌因子	3
第二节 生物致癌因子	8
第二章 肿瘤发生的自身因素	19
第一节 染色体和基因	19
第二节 免疫与肿瘤的关系	36
第三章 肿瘤细胞与干细胞的关系	52
第一节 干细胞	52
第二节 肿瘤干细胞	58
第三节 干细胞与癌细胞的区别	64

第二篇 肿瘤的治疗

第四章 肿瘤治疗的传统三大措施 与利弊分析	71
第一节 手术治疗	71
第二节 化学治疗	75
第三节 放射治疗	86
第五章 对新兴的生物抗癌治疗措施 的思考	98
第一节 小分子靶向治疗	98
第二节 单克隆抗体抗肿瘤治疗	105
第三节 细胞因子治疗	111
第四节 细胞免疫治疗	118
第五节 基因治疗	126
第六节 干细胞治疗	127
第六章 对其他抗癌治疗措施的思考	131
第一节 热疗	131
第二节 冷冻治疗	141

第三节	中医中药治疗	149
第七章	癌症的综合治疗	160
第一节	肿瘤综合治疗的概念与 现状	160
第二节	肿瘤切除后患者的治疗	164
第三节	肿瘤无法手术切除的晚 期患者的治疗	168

第三篇 肿瘤的病因新观点

第八章	对肿瘤病因的解释	179
第一节	摆脱机体的调控是肿瘤 产生的主要病因	179
第二节	细胞封闭引起肿瘤的依据	182
第九章	用新的观点解释部分肿瘤现象	195
第一节	对肿瘤的自然现象的解释	195
第二节	对部分肿瘤假说的解释	199

肿瘤是一种特殊的疾病,它并非外敌入侵,而是由正常的组织细胞逐渐地演变而形成的。虽然肿瘤细胞在很多方面,诸如外形、生长特性、新陈代谢,都和它们在正常情况下的表现大相径庭,但它们却是来自同一父辈的兄弟。虽然经过全世界的科学家通力合作,但至今没有找到肿瘤发生的真正原因。

笔者在大学读书期间就对肿瘤的发生和发展产生了浓厚的兴趣。尤其是病理老师告诉我们有患者发生肿瘤自然消退,还有许多实验证实肿瘤细胞可以转化成正常细胞表型,这使我感到非常兴奋,肿瘤逆转使我们看到了一种解决肿瘤的新途径。20世纪80年代我看到了一本对我启发很大的书,美国人 Armin C. Braun 著的《癌生物学》(The Biology of Cancer),从此我开始注意各种肿瘤发生的可能性和令肿瘤消退的可行性以及如何治疗肿瘤。由于条件有限,只能在他人试验的基础上进行思考,做一些简单的试验和从临床治疗中的现象来证实我的观点,希望能有所收获。

第一篇

肿瘤的病因

所谓的疾病病因就是指疾病发生的原因,有些疾病的病因是明确的,如细菌引起了大叶性肺炎,细菌就是这种肺炎的病因,当然主要是肺炎双球菌和葡萄球菌。一般来讲,一种疾病只有一个病因,这种观点也被普遍认可,只有肿瘤的病因是多种多样的,这在医学上是一个特殊现象,原因是一种病因解释不了肿瘤的所有起因。正是因为有多种病因,那么就出现了肿瘤形成的众多假说。归纳起来主要有两种因素,就是环境因素和机体自身的因素。

肿瘤的发生原因有外部因素和内在原因两个方面组成。内在的因素是指生命体自身的原因,包括遗传因素、免疫和染色体等生来就存在的体质状况。外部因素是指生命体所处的环境、接触的各种理化因素和生物因素。本章主要探讨外界原因对肿瘤形成的影响。

第一节 理化致癌因子

为了探讨疾病的原因,人们通常采用一种专门研究人类及人类所患疾病的科学,即流行病学调查。通过大范围人群中的发病情况调查和研究,分析出疾病的发病原因,从而寻找治疗这种疾病的方法。癌症流行病学家也是做着同样的工作,研究不同人群中的癌症发病率,并分析不同的生活方式和环境究竟对某种癌症的发病率的影响。

最早从事肿瘤流行病学调查的人,可能是英国医生珀西瓦尔·波特。早在18世纪,他就发现早年曾于过扫烟囱工作的男人患上阴囊癌比例非常高,因此提出了阴囊癌的发病与患者从事的工作有密切关系。不久以后伦敦的一个外科医生报道,吸鼻烟有可能导致癌症。

19世纪环境因素引起癌症的观点得到进一步证实。在铀矿上工作的矿工们患肺癌比例非常高,而该病在当时的社会人口中极为少见。到了20世纪初,那些与新发现的X线打交道的人被发现易患皮肤癌和白血病。那些在手表指针上涂抹发冷光的镭的妇女,因为常常舔刷毛,经诊断患有舌癌的比例非常之高,远远超过正常情况。自20世纪50年代早期始,吸烟人群的肺癌发病率日渐上升,通常要比不抽

烟的人群高上 20 ~ 30 倍。二战期间,美国在日本广岛和长崎投放了原子弹,在此之后的几十年中,这两个地区的白血病发病率升高了数十倍。

不同国家之间癌症的发病率也有巨大差异。非洲某些地方肝癌的发病率 18 倍于英国。日本人患胃癌的概率 11 倍于美国人。美国人结肠癌的发病率是非洲某些地方的 10 ~ 20 倍。这些显著差异并非遗传易感性所致,因为当人们从世界某地迁居至另一地,他们的孩子很快呈现出新居所在地的典型癌种的高发率。

以上情况清楚说明人体的外部环境因素在癌症的发病中扮演着重要角色。为了研究外部环境引起癌症的机制,人们通常采用将复杂现象浓缩成单一的根本机制这一被普遍认可的方法,于是致癌物质诱变理论就产生了。

这一理论的主要观点是,癌症不是人体组织随机、自发的恶化,而是被外来致癌物质激活的。这一观点从根本上改变了许多癌症研究人员的思路。然而直到 19 世纪末,全世界的科学家都没有在实验动物身上得到证实。

直到 20 世纪初,从实验动物身上诱发癌症的实验才获得成功。日本人山际克三郎从欧洲扫烟囱工人的早期研究中发现伦敦扫烟囱工人阴囊癌的发病率很高,但是其他人随后的研究表明,欧洲大陆的扫烟囱工人阴囊癌的发病率要低得多。比较两者的差异发现,英国的扫烟囱工人极少洗澡,而欧洲大陆上的扫烟囱工人则经常洗澡。据此推测伦敦烟道里粘在英国扫烟囱工人皮肤上的杂酚焦油,如果不很快洗掉,会导致癌症。于是,山际在兔子的耳朵上反复涂抹煤焦油,几个月后,兔耳上生了皮肤癌。而其他研究者之所以未能诱发癌症,因为他们要么过早放弃,要么没有反复应用这种物质。

山际的试验直接表明煤焦油是引起癌症的病因。后来发现煤焦油实际上是由几百种乃至几千种不同化学物质组成的混合物,其中只有很少的成分有很强的致癌作用,现在知道主要引起癌症的物质是 3-甲基胆蒎和二甲苯丙蒎。吸烟引起肺癌的主要罪魁祸首则是烟雾中的一种化学成分——3.4 苯并芘。当时只知道这些化学物质可以引起癌

症,并不了解其致癌的机制。那么,这些化学物质究竟如何引起癌症的呢?科学家们从X线致癌的研究中得到启示。

自从威廉·伦琴1895年发现伦琴射线即X线之后,这种特殊的射线广泛应用于骨骼造影和多种疾病的治疗。由于当时没有意识到这种射线的巨大危害,所以对操作者的防护很少,操作X线机器的技师和有关人员受到严重的辐射。经X线照射后,他们的眼睛失去色素,几乎变成纯白色,而且这个白眼性状能够遗传给下一代,提示X线能够引起遗传持续性的改变。同时发现经X线照射的人群中各种恶性肿瘤的发病率明显升高,显示出X线也是引起肿瘤的原因之一。但是X线引起的遗传改变与肿瘤的发病率升高是否有潜在的关系,则没有明确的结论,这种状态一直持续到二次世界大战。

在20世纪30年代,赫尔曼·穆勒发现,用经X线照射的果蝇交配,它们产出的后代有时会拥有与正常果蝇大不相同的特点。这些全新的特点常常会传递给下一代果蝇,然后代代相传。

对于这种现象,穆勒的分析结论是,一度被认为是能够翔实准确地由上代传递给下一代的遗传物质,实际上是非常易变的,遗传学家称之为突变。于是得出相同的结论:X线能够使基因突变,并可以遗传至下一代。

在第二次世界大战中大量毒气的使用,使人们发现某些有毒的化学物质能使果蝇发生突变,其中一些是那种神经毒性作用很强的氮芥,这种化学物质也是很强的化学致癌物。一些曾暴露于这种化学物质的果蝇眼睛的颜色、肢体或毛发的发育等发生了改变,并且也将这种变化遗传至它的第二代以及后代。提示这些化学物质引起了果蝇的基因突变,并且以遗传的形式固定下来。

于是大家终于找到了X线和化学致癌物引起肿瘤的共同点——都能引起基因的突变。根据上面的信息科学家们提出了一个总结性理论:X线和某些化学物质可以致癌是因为它们都能导致基因突变。换言之,致癌物质或其他致癌因素可以导致细胞基因突变,继而引起癌症。

20世纪50年代沃森和克里克发现DNA双螺旋结构之后,使这种

理论得到进一步的证实。人们发现了几乎所有的生物的遗传物质都是双链 DNA 分子,通过 DNA 分子准确地复制遗传至下一代。而且,包括果蝇和人类在内的所有复杂的生物体,其 DNA 的结构和细胞构成都是极为相似的。基因内所含的遗传信息都是通过 DNA 碱基对排列方式的编码而实现的,基因突变就是 DNA 结构的改变或 DNA 碱基序列发生了变化。如果致癌物质导致基因突变诱发癌症的理论成立,那么癌细胞中必定含有被篡改了碱基对序列的 DNA 分子,引起癌细胞失控生长。同时由于 DNA 结构相同,科学家们可以通过研究其他动物的致癌原因来探讨人类癌症的病因和发病机制。

从 20 世纪 30 年代起人们使用很多被怀疑有致癌作用的化学物质进行动物实验,证实了很多化学物质有致癌作用,他们成功地从动物体内诱发出肿瘤。同时人们发现不同的化学物质对实验动物产生的致癌作用有很大差异。一些化学成分需要几百毫克连续应用好几个月,才能诱发癌症。而另外的一些化学物质只需几微克的剂量,注射一两次,就会成功地诱发小鼠或大鼠的癌细胞。这种致癌作用的差别可以高达 100 万倍以上。其中黄曲霉毒素致癌作用最强。

20 世纪 70 年代中期,美国的遗传学家布鲁斯·埃姆斯(Bruce Ames)开始采用细菌替代实验动物来研究化学物质诱发基因突变的能力。由于细菌功能基因与实验动物的基因非常相似,而且繁殖很快,并能产生 X 线和致癌化学物质导致人类基因突变非常相似的结果,因此被认为是研究基因突变很好的材料。

埃姆斯用这种方法检测了一大批已知的致癌物,结果表明这些化学物质的致癌能力与它们引起基因突变的能力密切相关。大多数能导致细菌 DNA 突变的化学物质,也能诱发实验动物产生肿瘤。同样大多数不能引起基因突变的化学物质,其诱发肿瘤的能力也弱。

与此相呼应的是,流行病学的调查证据显示:肺癌的发病率与该地区的汽车数量密切相关,提示汽车尾气是引起肺癌的原因之一。而汽车尾气中含有大量的可以导致基因突变的物质,这也为基因突变理论提供了一个强有力的证据。

以上的证据证明了化学致癌物质和包括 X 线、紫外线在内的各种

射线通过诱发细胞的基因突变,导致正常细胞逐渐转变成肿瘤细胞。但是上述证据只能证明基因突变可以引起肿瘤,但不能证明所有的肿瘤都是由基因突变引起的,如果能够证明后者,那么基因突变就是癌症的唯一病因。

但是要证明后者似乎是不可能的,因为已经有许多证据证明没有基因突变也可以诱发肿瘤,石棉和酒精就是著名的例子。流行病学调查显示,这两种物质与某些肿瘤的发病率密切相关,但它们诱发基因突变的作用非常弱。当然,也有一些化学物虽然对于细菌基因突变非常有效,但对哺乳动物只有很小的致癌作用。

单纯的物理刺激也能诱发肿瘤,将不同类型的塑料薄膜植入大鼠体内可以诱发纤维肉瘤,金属片也能产生类似的效果,这些物体被证实不具备引起细胞基因突变的能力和化学致癌能力,它们对机体的局部仅产生刺激作用。这种刺激作用导致局部的细胞反应性的增生,长期的局部刺激和细胞持续性增生,导致细胞的癌变。已经有大量的证据表明:凡是能引起细胞增生的各种因素均可以导致肿瘤的发病率相应的提高,就是说细胞增生得越旺盛发生肿瘤的概率也就越高。从肿瘤发病的部位来看,越是细胞繁殖旺盛的器官越容易发生肿瘤;反之细胞增生不活跃的器官,发生肿瘤的概率也越小。也就是说,基因突变仅仅是导致肿瘤的一个致病因素,并非肿瘤产生的唯一原因。

还有更重要的一点,根据基因平衡的原则,基因突变往往导致细胞死亡,这是绝大多数细胞的选择,各种放疗和化疗也都是根据这种原理设计和实施的。

因此,这种理论虽然非常流行,也得到大家的普遍认可,但它只不过是癌症起源的众多假说之一。如果说致癌物一定是通过改变基因来引发癌症,那么,癌细胞必定携有突变基因。但是经过科学家几十年的努力都没有找到这种基因,基因突变诱发细胞癌变之后,在其后代的癌细胞中不一定存在这种突变基因。

为了解释基因突变理论无法解释的现象,于是又产生了其他假说。然而其他假说也与基因突变理论一样解释不了肿瘤的全部问题。

第二节 生物致癌因子

生物致癌因子则是引起细胞恶变的另一个主要因素,引起肿瘤的微生物主要有病毒、霉菌和细菌,下面将分别叙述。

一、病毒的致癌作用

20 世纪 60 年代初,很多著名科学家都认为,病毒是引发绝大多数肿瘤的罪魁祸首。因为他们发现,一些病毒感染细胞后,就会将自身的遗传物质插入细胞的基因组内,引起细胞的恶性转化和异常增殖,最终导致白血病、鼻咽癌和肝癌等癌症。当时,人们乐观地认为,只要弄清楚了病毒诱发癌症的分子机制,就能研制出相应疫苗,彻底消灭癌症。20 世纪 70 年代,彼得·迪斯伯格(Peter Duesberg)、赖明诏(Michael Lai)和彼得·沃格特(Peter Vogt)合作,从鸟类劳氏肉瘤病毒(avian Rous sarcoma virus)中分离出了一个特殊的基因——*src* 基因,大家认为它很可能就是引发肿瘤的真凶。然而后来的进一步研究证明,*src* 基因是一种 Rous 病毒的突变体,该突变病毒能够感染细胞并进行复制,但是不能致癌。只是由于该突变体缺失使正常细胞丧失了转化为癌细胞的能力,因此推测突变的基因是诱导癌变的基因。后来的分析鉴定发现,该突变体只是缺失了一个基因。由于该基因的缺失,不能诱导肉瘤的形成,故将此基因命名为 *src* 基因,这是后话。

病毒是如何致癌的? 这要从几个方面探讨。如果从肿瘤病毒的致癌性的角度而言,肿瘤病毒与非致癌病毒不同,它侵入宿主细胞后有两种表现,即繁殖产生更多的病毒,或者以基因和其他形式存在,并且影响细胞基因组的活化,引起细胞某些失活的基因异常活化,最终导致正常细胞的转化和癌变。就是说侵入机体细胞内的病毒既有大量增殖产生更多的病毒的特性又有引发癌症的特性。一般来说,肿瘤病毒在细胞内繁殖就不致癌,致癌就不增殖。病毒基因插入到细胞基因内时,就可以引起细胞转化并导致细胞的癌变,并且丧失了病毒继续复制的能力。

关于病毒致癌机制的研究,近年来有了较大进展。近百年来,RNA

肿瘤病毒的致癌作用,一直受到重视并不时出现跨越式的进展。最近 DNA 肿瘤病毒致癌机制的研究,在分子水平也显示出突破。现在可以提出这样的论断,即不管作为外因的肿瘤病毒是属于 RNA 型或 DNA 型,都主要是通过宿主细胞本身的癌基因或抗癌基因或其产物的作用,才导致肿瘤的发生。也就是说,一种正常的、处于自稳平衡状态的细胞基因,因受到病毒基因或其产物的干扰而致生理功能的消失,成为细胞转化基因或癌基因,这是分子生态失调的典型例证。

肿瘤病毒有两类,即 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒,两者都含有致癌基因,可以引起细胞癌变。但 DNA 肿瘤病毒的致癌基因,也是病毒的繁殖基因,是完成病毒的生活周期所必需的。这些病毒基因的致癌机制,是通过与细胞的抗癌基因相结合而显示其致癌性的。RNA 肿瘤病毒的致癌基因,是研究较多的领域,被一致认为是了解肿瘤发生的关键因素和逆转录病毒致癌的重要机制所在。这类致癌基因,有两个不同于 DNA 肿瘤病毒致癌基因的特点,一是这种致癌基因对 RNA 肿瘤病毒来说,是一种寄生性分子,它的存在与否,同病毒的复制和繁殖无关;二是到目前为止,所有的 RNA 病毒致癌基因都在细胞基因组中,有其对应的同源序列。

所有逆转录病毒(包括 RNA 肿瘤病毒)生活周期有一个共同特点,即它们的基因组感染细胞后,通过自身的逆转录酶以 RNA 基因组为模板,合成与之互补的 DNA(cDNA)中间体(即前病毒),然后整合于细胞基因组,以“前病毒”的形式寄生于细胞基因组中。这种前病毒利用细胞的 RNA 合成酶,以“前病毒”的 DNA 为模板,转录合成病毒 RNA。这些病毒 RNA 中的一部分作为病毒基因组继续存在,一部分作为 mRNA 翻译成为病毒蛋白(包括结构蛋白和功能蛋白逆转录酶),最后病毒基因组和病毒蛋白进行装配,成为含有逆转录酶的病毒颗粒,通过芽生释放到细胞之外,这才完成病毒的生活周期,达到病毒的复制和繁殖的目的。

逆转录病毒感染细胞后,以其是否含有 *v-onc*(病毒癌基因)和对细胞的转化影响而分为两类:一为急性转化病毒,一为慢性转化病毒。前者带有 *v-onc*(病毒癌基因),能很快引起细胞的转化;后者不含 *v-onc*,