

CLINICAL MEDICINE SERIES

# 临床医学丛书

Clinical Medicine Series

## 肿瘤学分册

主编 莫靓 马志乾

中医古籍出版社

# 临床医学丛书

## 肿瘤学分册

《临床医学丛书》编委会 编

本册主编:莫 靓 马志乾

中医古籍出版社

### 图书在版编目(CIP)数据

临床医学丛书.肿瘤学分册/莫靓,马志乾主编.-北京:中医古籍出版社,2009.9  
ISBN 978-7-80174-750-1

I.临… II.①莫…②马… III.①临床医学②肿瘤学  
IV.R4 R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第099297号

## 临床医学丛书

——肿瘤学分册

《临床医学丛书》编委会 编

---

责任编辑 刘晓巍 志波  
出版发行 中医古籍出版社  
社 址 北京市东直门内南小街16号(100700)  
印 刷 北京北方印刷厂印刷  
开 本 850mm×1168mm 1/32  
印 张 8.5  
字 数 272千字  
版 次 2009年6月第1版 2009年6月第1次印刷  
标准书号 ISBN 978-7-80174-750-1  
总 定 价 600.00元(全12册)

# 临床医学丛书编委会

主 编 莫 靛 湖南衡阳南华大学附属一医院  
马志乾 石家庄市第一医院

副主编 隋安奎 山东省即墨市中医院  
朱琳燕 湖北省黄石市一医院

# 目 录

<b>第一章 肿瘤的发病机理</b> .....	(1)
第一节 与肿瘤发生有关的几个生物学问题 .....	(1)
第二节 肿瘤的组织发生 .....	(5)
第三节 基因调控与肿瘤的发生 .....	(8)
<b>第二章 放射治疗</b> .....	(18)
第一节 放射治疗在肿瘤治疗中的地位 .....	(18)
第二节 精确放疗 .....	(23)
第三节 提高治疗增益比的生物—物理方法 .....	(37)
第四节 放射生物学在提高放疗增益中的研究进展 .....	(38)
<b>第三章 肿瘤的化疗</b> .....	(47)
第一节 肿瘤细胞动力学 .....	(47)
第二节 肿瘤的抗药性 .....	(49)
第三节 抗癌药的作用机制及与细胞周期的关系 .....	(49)
第四节 抗癌药的不良反应 .....	(51)
第五节 抗癌药的代谢动力学 .....	(55)
第六节 化学治疗的临床应用 .....	(58)
<b>第四章 肿瘤介入治疗</b> .....	(61)
<b>第五章 肿瘤核素治疗</b> .....	(66)
<b>第六章 肿瘤热疗</b> .....	(73)
<b>第七章 肺癌</b> .....	(82)
<b>第八章 食管癌</b> .....	(93)
第一节 病理形态 .....	(93)
第二节 临床表现 .....	(100)
第三节 诊断 .....	(102)
第四节 鉴别诊断 .....	(107)
第五节 临床分期 .....	(110)
第六节 外科治疗 .....	(111)

第七节	放射治疗 .....	(119)
第八节	化疗 .....	(126)
<b>第九章</b>	<b>胃癌</b> .....	(134)
<b>第十章</b>	<b>原发性肝癌</b> .....	(154)
第一节	病理形态 .....	(154)
第二节	临床表现 .....	(156)
第三节	诊断 .....	(158)
第四节	小肝癌 .....	(164)
第五节	自然病程与转归 .....	(165)
第六节	治疗 .....	(166)
<b>第十一章</b>	<b>骨的恶性肿瘤</b> .....	(188)
第一节	骨肉瘤 .....	(188)
第二节	软骨肉瘤 .....	(191)
第三节	Ewing 肉瘤 .....	(193)
第四节	脊索瘤 .....	(196)
第五节	造釉细胞瘤 .....	(197)
第六节	恶性血管肿瘤 .....	(197)
第七节	恶性纤维组织细胞瘤和纤维肉瘤 .....	(198)
第八节	多发性骨髓瘤和浆细胞瘤 .....	(199)
第九节	淋巴瘤 .....	(200)
第十节	骨转移癌 .....	(201)
<b>第十二章</b>	<b>骨肿瘤的内科治疗</b> .....	(205)
第一节	骨肿瘤的流行病学 .....	(205)
第二节	骨肿瘤的生物行为预测及诊断 .....	(210)
第三节	骨肿瘤的化学治疗 .....	(214)
第四节	骨肿瘤的放疗、生物治疗和支持疗法 .....	(224)
<b>第十三章</b>	<b>泌尿及男性生殖系统肿瘤</b> .....	(228)
第一节	肾癌 .....	(228)
第二节	肾盂及输尿管肿瘤 .....	(236)
第三节	膀胱癌 .....	(243)
第四节	前列腺癌 .....	(250)
第五节	阴茎癌 .....	(261)

# 第一章 肿瘤的发病机制

肿瘤的发生是一个十分复杂的问题,近年来在分子水平上不断探究,已初有眉目。细胞从正常转变为恶性有一个过程,其关键是基因的变化。迄今为止对此机制的了解不外基因突变说和基因调控失常说两种理论。关于前者,比较容易理解,在本书不少章节中也有涉及;至于后者,其作用愈显重要,故列本章第3节专门介绍。鉴于细胞的恶变与增生、分化、不典型增生、转化、间变等有密切关系,有关这方面的概念迄今仍有不少混淆,故也在本章中予以一定解释。至于肿瘤细胞的来源,其单中心性抑多中心性发生,以及发生方式等又专列一节。这样介绍肿瘤的发病机理并非系统全面,但祈能解决一些实际的问题,以利进一步研究。

## 第一节 与肿瘤发生有关的几个生物学问题

### 一、增生

增生指细胞数量的增多,通过细胞的无丝分裂或有丝分裂来完成。细胞增生可发生于生理情况下,也可以是病理过程的一个组成部分。生理性增生见于正常的细胞生长和不断地补充,使新生细胞与死亡细胞的数量基本达到平衡,如各种血细胞、淋巴细胞、上皮细胞的增生;也包括为适应生理需要发生的组织细胞增生,如妊娠期的乳腺增生等。

细胞再生也属于生理性增生,见于部分细胞由于种种原因发生缺失,由同类细胞或不同类细胞,如成纤维细胞替代的情况,前者称为完全性再生,后者称为不完全性再生。根据组织细胞在进化过程中表现的再生能力的不同,可将细胞分为:①不稳定细胞;指再生能力强的表皮细胞、血细胞、肝细胞、肾小管上皮细胞等;②中度稳定细胞;如肌细胞、软骨细胞等再生能力弱的细胞;③稳定细胞;指神经细胞等基本不能再生的细胞。

生理性增生多与不同刺激引起功能增高或与激素分泌有关。如失血可刺激骨髓导致血细胞增生,妊娠时雌激素分泌过多可引起子宫内膜和乳腺的增生。

由各种致病因素引起的组织细胞增生多有过量的表现,称为病理性增生。病理性增生包括一般性增生和肿瘤性增生。一般性增生可称为“良性增生”,指细胞增生受到一定机制控制,有一定限度,增生细胞的形态、功能、代谢与原有的细胞一致,即“分化”良好,在消除刺激因素后,增生即行停止。其又可分为:①炎性增生;这是慢性刺激造成慢性炎症的一个病理组成部分,表现为慢性炎症细胞,如淋巴细胞、

巨噬细胞等的增生和浸润;有时还伴有上皮细胞、成纤维细胞和小血管的增生。见于消化道炎性息肉、下肢皮肤慢性溃疡等。引起炎症的刺激物一旦消除,或经治疗,炎症会逐渐消退。经久不愈的慢性炎症可导致上皮明显增生,甚至发生间变和恶变。②激素平衡紊乱性增生:见于激素分泌过多或平衡紊乱导致靶器官组织细胞的增生,如垂体前叶促生长激素分泌过多引起多器官组织增生,导致巨人症或肢端肥大症,肾上腺皮质激素过多引起 Cushing 综合征或醛固酮增多症,肝脏灭活功能降低时雌激素过多导致男性乳腺增生和性功能障碍,雄激素平衡紊乱导致前列腺增生(前列腺肥大)等。一旦激素分泌或调节恢复正常,靶器官的增生会发生消退。③其他类型的病理性增生:指不属于炎性增生或激素平衡紊乱性增生的另一类病理性增生,其原因各各不一,常见的如淋巴结反应性增生、肝结节性增生、疤痕疙瘩(keloid)、胼胝(callus)等。

肿瘤性增生又可分为恶性增生,尽管其中包括良性肿瘤的增生,是一组在特殊病因作用下细胞不断增生质变形成的失控制性、相对无限制性、不协调性的特殊类型的病理性增生,增生的肿瘤细胞与相应正常细胞存在形态、功能、代谢等多方面的质的区别,形成恶性肿瘤,最终发生浸润、转移,甚至危及生命。

细胞增生的发生与多种因素有关,在不同类型的增生中其机制也不全相同。1950 年以来,调节细胞增生的一类活性多肽,即生长因子的研究发展迅速。一般说来,生长因子可包括至少 6 大类,即表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、类胰岛素生长因子(ILGF)、类血小板生长因子(PDGF)和与造血有关的生长因子—红细胞生成素(Epo)、粒细胞与巨噬细胞等集落刺激因子(G-CSF, M-CSF)、白介素(IL)等。此外,肿瘤细胞分泌的生长因子还包括转化生长因子  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )、黑素瘤生长促进剂(MGA)等。生长因子的生物学作用都通过靶细胞膜上相应的受体来完成。许多生长因子在多种组织细胞中都有基因表达。

## 二、分化

分化指原始干细胞在发育中渐趋成熟的过程。通过分化,细胞在形态、功能、代谢、行为等方面各具特色,各显其能,从而形成不同的组织和器官。如上皮细胞、肌细胞、脂肪细胞、纤维细胞、肝细胞、神经细胞等都由原始干细胞分化而来。因而可以认为,分化是细胞特性的获得或存在。

肿瘤的基本特征之一是细胞的异常分化。分化在肿瘤病理学中常指肿瘤细胞与其起源的成熟细胞(相应的正常细胞)的相似程度。在形态、功能、代谢、行为等方面,肿瘤细胞越类似于相应正常细胞,是为分化高,否则就是分化低。肿瘤细胞的分化程度是肿瘤良恶性鉴别中的主要依据。一般来说,分化高的肿瘤具有良性行为,分化低的肿瘤多有恶性表现。当然也有例外。分化程度也是恶性肿瘤分级的重要依据,分化高者恶性肿瘤级别低、恶性程度低,分化低者则反之。有的肿瘤细胞从形态



上已不易辨认其细胞起源,恶性程度甚高,称之为“未分化癌”。1922年 Broder's 对鳞形细胞癌按细胞分化进行分级,即 I 级(分化细胞 75%以上)、II 级(50%~75%)、III 级(25%~50%)、IV 级(25%以下),迄今仍被沿用,并有所补充发展。必须指出,将分化作为肿瘤良恶性或恶性肿瘤恶性程度的唯一指标有时显得不够确切。在动物的一些恶性肿瘤(包括自发的或实验诱发的)中,有的分化甚好,但转移早而明显。人的皮肤基底细胞癌,常见分化甚差,但恶性程度不高,甚少转移。熟悉这些规律对确定肿瘤的治疗方案和判断预后是很重要的。

在形态学上,细胞的分化不良常表现为:①异形性:细胞大小不等,形状各异,染色加深,细胞核多增大,核浆比例增大,核内染色质成多倍体或非整倍体,显现浓集,并在核膜下分布,核仁多增大;电镜下显示细胞器趋向于简单化。②失极性:细胞排列紊乱,细胞核长轴方向与细胞长轴方向不一致。③失接触抑制性:肿瘤细胞多成堆成巢生长。④幼稚性:细胞形态较单一,有时表现为起源的胚胎细胞的特点,如横纹肌肉瘤中肿瘤细胞可呈蝌蚪状、球拍状,一改成熟肌细胞的形态。⑤生长活跃性:肿瘤细胞生长很快,细胞密集,甚至因血供不足而发生坏死;细胞分裂象增多,并出现异常分裂象(多极、不对称、顿挫等)和瘤巨细胞。此时如用 3H—TdR 掺入会发现肿瘤细胞代谢增速。

正常幼稚细胞有多向分化的特性。在肿瘤形成过程中,肿瘤细胞也可具有多向分化的能力,因而产生一些形态复杂、命名特异的肿瘤,如黏液表皮样癌、多形性腺瘤、纤维脂肪瘤、血管淋巴管瘤、骨软骨瘤、(肾)血管平滑肌脂肪瘤、红白血病、混合型肝癌、腺鳞癌、癌肉瘤等。此外,已形成的肿瘤细胞还可能发生分化方面的变化,如肺小细胞神经内分泌癌患者,当肿瘤发生转移时,常出现鳞形上皮或/和腺体的分化,丢失神经内分泌的标记。相反,也有显示分化类似的肿瘤细胞群可能不仅来自同类的干细胞,甚至来自不同胚层的干细胞,从而可以解释肿瘤发生学的复杂性以及形态学诊断的局限性。如中间丝蛋白的表达既见于中胚层来源的肿瘤,也见于神经来源的肿瘤;黑色素瘤系上皮来源,但可显示间叶组织来源肿瘤所表现的波形蛋白(Vim);部分肾癌和甲状腺癌既显示角蛋白,也显示波形蛋白。

有时细胞会发生过度分化,以致最终纤维化、钙化或骨化。在肿瘤组织中这类情况也屡见不鲜,如鳞形细胞癌中出现大量角化珠,骨肉瘤中有明显成骨现象等。

已经了解,肿瘤分化是决定某些肿瘤抗原,如结肠和直肠癌中的 CEA 表达的因素之一。在不同的肿瘤中有不同的与分化有关的标志物,如中枢神经系统肿瘤囊液中的胰岛素类生长因子(ILGF)。造轴细胞瘤中的角蛋白等。此外,肿瘤分化关系到肿瘤病人的预后。Clode 等报道唾腺黏液表皮样癌中以 Healey 等标准为分化定级与病

人预后密切相关。

由上述可见,有关分化的生物学本质及其调节的了解对肿瘤发生机制的阐明有十分重要的意义。影响细胞分化的因素很多,其机制也十分复杂。已知细胞分化由细胞内能够转录的基因群所决定,基因的转录又受到多种调节因素的影响。人LAK细胞、cAMP、TF、IL-2、抑素(chalone)等都促进细胞分化。与分化有关的诱导因子还包括 $\beta$ -顺式-视黄酸、 $\beta$ -全反式-视黄酸、丁酸钠、霉酚酸、环己亚甲乙酰二胺、二甲基甲酰胺和佛波酯等。晚近对于细胞间信息传递的研究可望为解释细胞分化的机制开辟一条新的途径。

### 三、间变

间变原意为“退行发育”,指细胞在分化成熟过程中受到不同因素的作用,离经叛道,误入歧途,发生质的变化,以致在形态、结构、代谢、行为等方面显示出分化差或甚至未分化的情况。因而有将间变与未分化等同对待的说法。实际上,间变与分化是两个不同的概念,间变是一种异常的分化;但从表现来说,间变与分化总呈负相关。可以说,肿瘤分化差就是因为间变。

间变是恶性肿瘤的特征之一。以前曾一度认为间变是指正常细胞与恶性肿瘤细胞的过渡状态,故称“间”变。那样的说法是不正确的。间变的表现即细胞恶性的表现,也可以说是分化差的表现,包括:形态学的异形性、失极性、幼稚性、生长活跃性等;细胞学的特殊结构(如中间丝、桥粒等)的变化;生物化学的DNA、RNA,糖链、酶[如谷胱甘肽S-转移酶(GST)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转换酶(UDP-GT)]、激素、特殊成分[如角蛋白(CK)、波形蛋白(Vim)、结蛋白(Des)]等改变,以及不论在有氧或无氧环境下糖酵解总占优势的倾向等;免疫学的抗原(增多、缺失、异常)、相关抗原和受体(如各种生长因子受体)的变化;遗传学的核型变化(非整倍体、多倍体)和染色体变化(缺失、断裂、移位、畸变);细胞生物学的各期细胞比例不同(如流式细胞仪FCM测定,发现 $G_0/G_1$ 增高, $G_2/M$ 降低);分子生物学的癌基因变化(过度表达、重排、扩增、点突变)和抑癌基因以及某些增殖标记(如Ki-67)增高;肿瘤生物学的细胞在软琼脂中集落形成和接种裸鼠成功等。间变基本上是一个不可逆的变化,间变的程度往往决定肿瘤的恶性程度。

### 四、不典型增生和转化

与间变有关的一个概念是“不典型增生”,这是由慢性炎症或其他刺激引起的一种病理性增生,表现出细胞的异形性、失极性,并有较多的核分裂象,可出现特殊的酶反应(如不典型增生的肝细胞显示 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶,即 $\gamma$ -GT阳性),与一般增生明显不同,但又非真正的间变。因为一旦刺激消除,病变组织可以恢复正常。也有少数不典型增生的细胞发生恶变,成为恶性肿瘤,而具有间变特征。由此可见,不典

型增生可视为一种癌前变化。

不典型增生多发生于上皮组织,根据病变范围可分为轻、中、重3级,凡不典型增生的细胞仅限于上皮层的下1/3者为轻度(I级),占下2/3者为中度(II级),III级不典型增生累及上皮全层,是为重度。

既然不典型增生为肿瘤形成中的一个可具有也可不一定具有的过程,因此在一定程度上有似于实验诱癌过程中的细胞转化。后者具有一定特征,可进一步恶变,也可能回复正常。对于细胞转化曾有不少研究,对其认识也不断深化,已知包括癌基因激活或抑癌基因阻抑在细胞转化中的作用。转化细胞有许多特征,包括:形态特征——异形、嗜碱性,出现瘤巨细胞、非整倍体或多倍体核型,胞浆内微管微丝排列紊乱;生化特征——细胞粘附性差、表面糖蛋白糖基化不完全、纤维连结蛋白减少或消失、植物凝集素凝集性增强、细胞浆中cAMP浓度降低;细胞生物学特征——接触抑制丧失、细胞可以在软琼脂中生长并形成团块、接种裸鼠可获成功等。

## 五、恶变

恶变也称癌变,是指正常细胞或良性肿瘤细胞转变为恶性肿瘤细胞的过程。恶变的真正机制尚未阐明,一般认为是外界的或内在的因素影响细胞内基因,或激活癌基因,或抑制抑癌基因所致;也可能是多种因素、多种机制综合作用,影响调控细胞生长、分化的基因表达与变化的结果。细胞发生恶变多数经过3个阶段,即启动阶段、促进阶段和演进阶段。启动阶段多发生DNA突变,但表型仍正常,有如癌前变化。促进阶段显示表型变化,具恶性性状表达,即成癌细胞。演进阶段实质上是恶变的巩固。当然不同的肿瘤上述各阶段的过程、时间和机制可能有所不同。

由上可见,恶变与转化不同。从基因水平分析,恶变细胞中癌基因产物多有较明显的表达,如Ras基因产物P21在肝癌细胞中有强烈表达;而转化细胞仅表现为基因水平的不稳定,癌基因产物仅有微弱的表达甚或不表达。

## 第二节 肿瘤的组织发生

### 一、肿瘤细胞的来源

机体内各种组织和细胞原则上都有增生的可能性,但只有那些发生异常病理性增生的细胞才会最终变为肿瘤。肿瘤细胞的来源可包括:

1.来自其原位的细胞和组织 如纤维肉瘤来自纤维组织,腺癌来自腺上皮细胞。一般认为其组织发生是原有细胞恶变的结果,亦有人认为是组织中的未分化细胞,即贮备细胞增生的结果。

2.来自“胚胎残留”细胞 指少量胚胎性细胞在胚胎发育过程中不能很好分化,

相反转变为恶性肿瘤细胞的情况。一般认为“胚胎残留”细胞比正常体细胞更易恶变。神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤和视网膜母细胞瘤等的发生都属于这种类型。

3.来自先天性发育异常 如少数交界痣可恶变为黑素瘤。

4.来自修复性增生 如骨的 Paget 病(畸形性骨炎)中由骨的形成细胞持续性增生可发展而为肿瘤。还有一种肿瘤来自陈旧瘢痕,如肺的瘢痕癌往往在陈旧结核性瘢痕中发展形成。

5.来自某些病理性的增生 如子宫内膜癌常发生在子宫内膜增生的基础上,肝癌的发生常与肝炎后肝细胞增生密切相关。

6.来自化生的组织 如支气管鳞形细胞癌可来自鳞形化生的支气管上皮细胞,子宫颈鳞形细胞癌来自子宫颈内口鳞形化生的上皮。但必须指出,多数情况下化生并不发生癌变。

7.来自癌前期病变 不少癌前期病变,如口腔或女阴白斑、慢性日光性皮炎及着色性干皮病等都可能导致癌症。但所谓癌前期病变本身并不是癌,也不一定都发展为癌。

8.由良性肿瘤转变为恶性肿瘤 乳房的纤维腺瘤少数可进一步转变为纤维肉瘤,神经纤维瘤可变为神经纤维肉瘤。

由上述可见,恶性肿瘤的发生可以有多种形式,对具体情况需作具体分析。一般情况下,正常组织中的细胞转变为恶性细胞需要经过一个较长的阶段。因此研究癌前阶段的病理变化对了解肿瘤的组织发生是很有意义的。

## 二、肿瘤的单中心性和多中心性发生

关于肿瘤的单中心性和多中心性发生尚存在不同的看法,归纳起来有下列4种观点:

1.肿瘤的起源是单中心的 即起源于组织的某一个单独的细胞,这个细胞繁殖而形成的细胞群是整个肿瘤生长的基础,这就是所谓的肿瘤发生的单中心或单克隆学说。早期 Cohnheim 认为肿瘤起源于胚胎时期残留的细胞,以后由于某种刺激导致此种细胞生长而发生肿瘤,因此在主张肿瘤单中心起源论的同时又认为其发生只与胚基细胞有关。目前认为这种观点比较局限,肿瘤的发生不仅来自胚基细胞,也可通过外来致癌因素的作用而引起。这种致癌因素可能不仅作用于一个单独的细胞,但其中一个细胞因具备有利的增生条件,从而转变成成为单一的肿瘤。肿瘤单中心性发生学说目前由于 X 基因控制的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的分析得到证实。

2.肿瘤的起源是多中心的 即机体可同时或相继发生多个肿瘤,至于其单个的肿瘤仍来自单独的细胞。多发性神经纤维瘤病是一个例子。此外,如视网膜母细胞

瘤常呈双侧性,对食管癌、支气管癌、乳腺癌和宫颈癌作多处活组织取材检查可以在不连续的区域发现多个原位癌。这些都是肿瘤多中心起源学说的证据。

3.肿瘤起源于单中心或多中心 如口腔癌。

4.肿瘤的起源不但可以呈单中心或多中心,其周围组织的细胞也可相继转化恶变为新的肿瘤细胞 有人观察到恶性肿瘤和周围正常组织之间常无明确的界限,且可以见到正常组织向肿瘤细胞过渡的区域。

由上可见对于肿瘤的起源迄今尚无统一的观点,但多数学者倾向于单中心性发生学说。由于肿瘤起源十分复杂,各种发生方式和多种发病因素都与此有关,因此不同的病例就有不同的情况,不能一概而论。以肝细胞癌为例,统计资料表明在无肝硬化的肝癌病变中肝癌单中心起源甚为多见,伴肝硬化的肝癌病例中则以多中心性起源的可能为多。对于后一点的可能解释是:肝癌的发生与反复的肝细胞损伤、增生和恶变有关,这些病变在肝硬化中甚为突出,肝硬化可能成为肝癌多中心性起源的病理基础。在各种癌前期病变中,肝细胞不典型增生最受重视,而这种细胞的分布则是弥漫性的。在动物肝癌诱癌过程中,于癌前期阶段即可见到较多具有酶变化的增生结节,部分增生结节可以进一步癌变而形成肝癌。早期肿瘤的发现是近代肿瘤研究工作中一项较为突出的成果,这对肿瘤起源问题的研究也是一种启发。早期肝癌或小肝癌被认为是研究肝癌起源较为理想的材料,因为晚期肝癌的病变复杂不易分析,小肝癌肿块小,周围肝组织的病变单纯。有学者对20例小肝癌的统计中有18例为单个结节,只有2例为2个结节,其中1例含2个结节者,术后血清甲胎蛋白转阴达2年后又复上升,第2次手术又发现1个癌肿。这例子似比较明确地提示肿瘤多中心性起源的可能,但尚需排除早期转移所致。

必须指出,多灶性癌与癌的多中心起源两者不是完全相同的概念。多灶性癌可能为多中心起源,但多中心起源的癌不一定都表现为多灶性癌。多灶性癌的组织类型可相同也可不相同,而单癌灶也可有不同的组织类型,后者被视为多中心起源的结果。又如多中心起源的小癌灶较早融合成一个癌灶,表现为单发癌,多中心起源现象即为之掩盖。几个多中心起源的癌灶相距较远,继续发展则可形成互不相连的多灶性癌。

肿瘤的起源不仅是理论问题,也是一个实际问题,涉及治疗方案的设计和临床预后的估计。考虑到肿瘤有潜在性的多中心起源,则可解释和进一步防止其较高的复发率。如在乳腺癌的手术中就不应单切除肿块,而应作单纯乳房切除或乳腺癌根治术。

上面所讨论的有关肿瘤的单中心和多中心发生与生长是指同一组织的肿瘤而言,绝不应与不同组织同时发生两种或更多不同类型肿瘤的情况相混淆。不同组织同时发生两种或两种以上的肿瘤可能都是良性的或者都是恶性的,也可以是良性

和恶性并存。

### 三、肿瘤的发生方式

关于肿瘤如何发生发展，即肿瘤的形成过程是癌变机制研究的非常重要的课题。人体肿瘤的发生方式至今尚不清楚，但几十年来实验肿瘤即动物诱癌的研究已积累了大量的资料 and 已取得了很多的认识。现今多数学者认为肿瘤是多因素、多阶段导致的病变。根据早期动物实验研究得出下列经典式的见解：①正常组织在致癌因素的一次作用下经过一个癌前期阶段最后发生癌变；②正常组织在致癌因素的多次作用下经过一个癌前期阶段最后发生癌变；③正常组织由一种致癌因素于诱癌的整个过程中，并分成几个阶段分别作用，以致细胞发生多次突变而最后发展为癌；④正常组织由多种致癌因素于诱癌的整个过程中，分成几个阶段且分别多次作用，使细胞发生多次突变而最后发展为癌。

以上4种诱发肿瘤的形式，经许多实验归纳得出，至今仍然有非常实用的价值。许多实验肿瘤学家现已设计出更为复杂的致癌方式，不同的方式或模式往往以人名来表示，以此研究癌变发生的机理和检测致癌物质。

## 第三节 基因调控与肿瘤的发生

近年对核酸和蛋白质大分子的结构与功能的认识有较大提高，使研究者能在分子生物学的基础上对肿瘤发生的机制进行探讨。许多事实表明肿瘤发生的共同特点是基因表达失常。由于恶性肿瘤细胞通常具有与宿主细胞的某一生长发育周期相似的特性，因此不少人认为细胞的恶变与在某些因素影响下基因表达失去正常控制有关。探讨真核细胞的基因表达及其调控，将有利于阐明肿瘤的发生。

### 一、真核细胞染色质的组成与结构

人和高等动物的细胞均属真核细胞，其细胞核中的染色体是决定细胞分化及生长发育的物质基础。细胞处于有丝分裂间期时，染色体分散成为染色质。因此染色体和染色质实际上是形态不同的相同物质。在一般情况下从细胞核中提出来的物质是染色质。

染色质的化学本质是核蛋白的复合物。主要由脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)、组蛋白(HP)和非组蛋白(NHP)组成。DNA和组蛋白为染色质的主要成分，占总量的绝大部分，其含量和比值在不同种类的细胞核中相当恒定，组蛋白与DNA之比为1~1.3:1。含量较少而种类较多的非组蛋白在各种细胞，甚至同一种细胞处于不同周期时变动很大，其与DNA之比可由0.2~0.8:1，甚至超过1。核内RNA的含量极小，变化却很大。NHP和RNA的质和量的变化与细胞的代谢活跃程度紧密相关。

在电镜下观察到展开的染色质是直径约 10 nm 的纤维结构,后者由许多核小体(nucleosome)连接而成。核小体是由组蛋白 H<sub>2</sub>A、H<sub>2</sub>B、H<sub>3</sub> 和 H<sub>4</sub> 各两分子组成的蛋白核心,外面盘绕着 DNA 的双螺旋构成。两个核小体之间的联结 DNA 上附有组蛋白 H<sub>1</sub>,后者促使每 6 个核小体围成一圈,进一步卷曲呈螺线筒状。这种螺线筒还可进一步卷曲成超螺线筒,再卷曲、折迭成染色质单体。经过多次卷曲,携带有遗传信息的 DNA 可缩短 8 000 多倍,能够在细胞核的有限空间内储存较多的遗传信息。由于 80%~90% 基因被包裹在超螺线筒的内部,所以必须在螺旋松弛、基因暴露出来时,信息才能表达。

由此看来,由 DNA 和组蛋白组成的核小体是染色质的基本结构,附着于核小体周围的非组蛋白和少量的 RNA 起着维持染色质稳定和调节作用。

真核细胞的基因表达,不但取决于其核内 DNA 所处的状态,即“开放”抑或“关闭”。还需经过转录、转运、翻译、加工等一系列过程,故而肿瘤的发生可能始源于多个环节的调控失常。

染色质中 DNA 的信息可作为模板,由 RNA 聚合酶催化,通过转录作用,生成具有与 DNA 同样信息的 mRNA。mRNA 将染色质上储存的信息传至核外,指导合成各种特征性的蛋白质,表现特异的生理功能。因此,基因的转录作用是基因表达的第 1 个环节。基因转录水平的调节是基因表达的重要调节环节。

## 二、基因的结构

真核细胞染色体中 DNA 的量很大,如在人的精子细胞核中含有 3.2pg 的 DNA,即相当于 1.9m 长的 DNA 分子。倘若这些 DNA 全部可编码蛋白质,则足有 6×10<sup>6</sup> 个编码的平均由 300 个氨基酸组成的蛋白质的基因。从遗传学的理论推算,人只需要 55 000 个基因。这样,只有 10% 以下数量的 DNA 是用于编码蛋白质的基因。在真核细胞的一个基因转录单位中,与原核细胞的基因组相似,只有少数 DNA 是供 RNA 编码的,其他只起到维持结构稳定性以及调节作用。有许多种基因的 DNA 序列及功能已清楚,它们有一些共同的规律。

DNA 中起编码作用的碱基序列称为外显子(exons),其中常插入内含子(introns)序列。内含子的信息仅出现在 hnRNA 中,当 hnRNA 剪接成 mRNA 时被切去。例如卵白蛋白基因有 6 个内含子插入,使外显子分隔成 7 段。又如细胞色素 b 基因中有 4 个内含子,将外显子分隔成 5 段。各种基因的内含子数目、分布位置、长度都不同,有时内含子长度超过外显子。如在细胞色素 b 基因中,内含子可达全长的 85% 以上。在外显子与内含子交界处,常有 AG/TC 序列,这是提示 hnRNA 剪接的信号。

在 5'-端-25 至-30 处有 TATAAA 区(称为 TATA Box 或 Hogness Box),在-70 至-80 处有 CCAAT 区。这些区是启动子(promotor),起促进转录作用,并具启动的调节功能。

在编码序列起始处有 ATG 序列,这是合成 RNA 起始的信号。在最后一个外显子后有 -AATAA 序列,这是转录终止,加尾部多聚腺苷酸(AAAA……)的信号。紧接着这个序列是一串 TTTTT 序列,可转录出 RNA 中的 AAAA……终止转录作用。

在 5'-端上游区还存在有远距离的调节子区。如在海胆卵 H<sub>2</sub>A 基因上游,从上游-184 起有一个 400 碱基对的序列,缺损时转录作用下降。在小鼠  $\beta$ -Hb 珠蛋白基因帽部前-300 至-700 区也有一个调节剪接的 400 碱基对的序列。现认为在这种远距离的调节子区中,有被 RNA 聚合酶 III 识别的位点,可转录出一些小分子 RNA,通过后者调节编码基因的转录作用。

在某些病毒基因中有加强转录作用的序列,这种序列叫做增强子。例如在 SV40 上游区-133 至-257 处的重复序列。在多瘤病毒中有一个 244 碱基对的序列,缺此片段,即使有启动子区存在,基因仍不能表达。增强子虽为病毒基因所有,但若将 SV40 的增强子接到  $\beta$ -珠蛋白基因中,能使  $\beta$ -珠蛋白的基因表达增强 200 多倍。现已知在真核细胞中也存在增强子的序列,增强子有增强启动子的作用。已经证明在增强子区域内,某些调节蛋白结合上去使核小体不能很好地装配,染色质的结构疏松,便于基因与聚合酶接触,因而加速了转录作用。

在基因中的重复序列一般不起编码作用,但有些分散在单一序列间的重复序列能为 RNA 聚合酶 III 识别,转录出一些小分子 RNA。这种小分子 RNA 的序列常与外显子/内含子交界处的序列互补,可能共同参与形成 mRNA 的剪接和加工过程。

### 三、细胞癌变时 DNA 的变化

许多致癌因素,如电离辐射、病毒等常会引起染色体畸变。有些有先天性染色体异常的非肿瘤性疾病患者,肿瘤发病率特别高。例如着色性干皮病是一种罕见的常染色体异常的隐性遗传病,患者皮肤癌的发病率特别高。已证实这种遗传病患者缺乏修补 DNA 的能力,由此推测染色质 DNA 的变异与肿瘤的发生有密切关系。

某些诱发肿瘤物质可与染色质的 DNA 相互作用,使染色质的结构改变,进而扰乱基因的正常活动。例如用苯并芘处理小牛胸腺的染色质,会使染色质的 DNA 部分结构改变,DNA 链上 RNA 聚合酶的起始位点增加,RNA 聚合酶沿 DNA 模板活动受到干扰,以致 RNA 转录作用不能进行到正常的终止部位,产生了数量多而链短的特异的 mRNA,进而由后者翻译出异常的蛋白质,细胞出现恶变现象。

病毒肿瘤学家认为具有遗传信息的病毒 DNA 进入宿主细胞核是病毒致癌的发生机理。DNA 病毒接触细胞,在通过细胞核膜时脱去外壳蛋白,游离的 DNA 分子进入细胞核,其一部分或全部整合到宿主细胞核的 DNA 分子中,宿主细胞获得了新的遗传信息编码,会产生新的基因表达。作为传染性单核细胞增生症病因的 EB 病毒与人类鼻咽癌、Burkitt 淋巴瘤的发生关系密切,已在上述肿瘤患者细胞核中找



到 EB 病毒的 DNA, 并发现该种 DNA 整合到宿主的 DNA 分子中诱发癌变的事实。

上述事例在癌基因发现以后得到有力的证明。病毒癌基因的侵入及原癌基因的活化成为细胞恶变时 DNA 变化的中心。事实上在一个转化细胞中常会发现数种原癌基因发生各种变化, 如基因移位、扩增和点突变等, 甚至会有抑癌基因的突变或丢失等, 许多基因共同协作导致癌变的发生。

#### 四、组蛋白的调控作用

早期的许多工作证明组蛋白是基因活动的阻抑者。但组蛋白的种类很少, 在各种族间、各种组织细胞间、各细胞周期间的特异性很小, 因此它们仅是基因表达的非特异性的调节剂, 其作用可能在于保持染色体呈紧密的超螺旋结构, 阻抑基因的活动。淋巴细胞白血病患者白血细胞中组蛋白与 DNA 的比值与正常人淋巴细胞中该比值差别不大, 可是在三甲基亚硝胺和二乙基亚硝胺诱发的鼠肝癌细胞中, 组蛋白的含量、比活性和合成速度都与正常对照不一样。

#### 五、非组蛋白的调控作用

非组蛋白是一大类蛋白质, 即指核内组蛋白以外的蛋白质。这类蛋白质与 DNA 或组蛋白不同, 既有种族特异性, 也有组织特异性, 甚至在同一种细胞不同的周期时也显示不同。因此被认为对细胞恶变的基因表达有重要调节作用。笔者用 3'-甲基-4,4,-二甲基偶氮苯(3'-Me-DAB)诱发大鼠肝癌, 比较不同癌变期肝细胞染色质的各组分, 发现非组蛋白的含量随着癌变程度的演进而逐渐增加, 至肿瘤形成末期, 可达到正常肝细胞含量的 3 倍(表 1-1)。同时还观察到肝癌染色质的磷酸化非组蛋白的总量及含磷量都高于正常, 且核内非组蛋白激酶活性增加, 磷蛋白磷酸酶活性降低。这种酶活性的改变可能是肝癌细胞磷酸化加强的原因。

表 1-1 各期癌变鼠肝组织染色质各组分含量(以 1mgDNA 为基数)

组别	DNA(mg)	RNA(mg)	总蛋白(mg)	组蛋白(mg)	非组蛋白(mg)
正常鼠	1	0.03	1.91	1.07	0.79
癌变鼠					
癌前早期(6周)	1	0.03	2.79	1.11	1.45*
后期(15周)	1	0.03	2.73	0.92	1.66**
癌期癌区	1	0.04	4.12	1.23	2.75**
癌周组织	1	0.03	2.46	1.33	1.27

与正常鼠比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

上述实验结果说明肝细胞癌变时, 染色质非组蛋白的质与量及其磷酸化修饰作用都发生了变化。

在乳腺癌的研究中也得到类似结果。无论是原发性乳腺癌或移植性乳腺癌, 其