

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiyuan Jixu Yixue Jiaoyu Congshu

恶性血液病 现代治疗

EXING XUEYEBING
XIANDAI ZHILIAO

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书

■ 主 编 沈志祥

■ 副主编 陈 钰



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 沈志祥

副主编 陈 钰

恶性血液病现代治疗

EXING XUEYEBING XIANDAI ZHILIAO

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

恶性血液病现代治疗/沈志祥主编. —北京:人民军医出版社,2002.4
ISBN 7-80157-427-3

I. 恶… II. 沈… III. 白血病—治疗 IV. R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 092138 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:16.125·彩页 1 面·字数:349 千字

2002 年 4 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4500 定价:33.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书是以介绍恶性血液病临床新技术为主的临床参考书,是国家级继续教育系列参考书之一。

全书共分 10 章,内容包括恶性血液病发病机制研究现状,白血病诱导分化及促凋亡治疗,白血病 MICM 分型,白血病的现代化疗和免疫治疗,恶性淋巴瘤浆细胞病及骨髓增生异常综合征的研究进展,恶性血液病与 DIC 的治疗。

本书是在现代临床医学迅速发展,医生需要不断学习新理论、掌握新技术、接受高层次继续教育的形势下,由著名的上海瑞金医院长期从事医教研工作、有学术特长的多位专家、教授编写而成。本书注重基础理论知识的介绍,紧密结合临床工作实际,反映了本学科的发展前沿。内容新颖、实用性强,可供从事本专科以及相关学科工作的临床医生、研究生参考。

责任编辑 姚 磊 王 峰

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来的发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床;并及时更新和拓广知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并著作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1600张,工作人员3240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部内分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院医学院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医学检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见习、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科委863项目、S863项目、973项目、攀登计划、国家八五攻关项目、九五攻关项

目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人员在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

主编、副主编简介

沈志祥 1968年毕业于上海第二军医大学医疗系,1983年在上海第二医科大学获硕士学位。于1987年和1991年分别赴美国纽约市立大学西奈山医疗中心和法国巴黎血栓和血管研究所进修。现任上海血液学研究所副所长,上海第二医科大学附属瑞金医院血液科主任、内科学教授、主任医师,博士生导师,中华医学会血液学学会第五届委员会委员,上海市血液学学会副主任委员,《中华血液学杂志》编辑委员会编辑委员、《中国新药与临床》和《肿瘤杂志》编辑委员。

沈志祥在30多年医疗实践中,长期从事内科学血液专业的临床医学和科学研究,对血液系统恶性肿瘤和止凝血疾病有较深入的研究,并积累了丰富的临床实践经验。参与瑞金医院上海血液学研究所主持的全反式维A酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究,率先在临床上成功地应用小剂量维A酸和亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病,并以瑞金医院血液科为主体,在南方地区成立南方肿瘤协作组,成功组织多中心临床研究,尤其对白血病、多发性骨髓瘤和恶性淋巴瘤的治疗、随访进行卓有成效的研究。

在止凝血疾病研究与治疗方面,沈志祥领导的瑞金医院血液科在血友病诊断、治疗,尤其在血友病患者手术治疗方面有丰富临床经验,解决了众多患者的临床实际问题。在血小板减少性紫癜的基础与临床方面,不仅对其发病机制有更深入了解,还提出了一些新的治疗方法。

近10年来,沈志祥在国内外杂志上发表150多篇论文和综述,主编了《血液肿瘤学》、《淋巴瘤》、《血液病手册》,参加10余本

专业书籍的编写。多次获国家自然科学基金和卫生部等科研基金,1997年和1998年分别获上海市卫生局“临床医学成果二等奖”和“上海科技进步三等奖”。

** ** ** ** ** ** ** **

陈 钰 副教授。1984年毕业于上海第二医科大学。长期从事白血病临床治疗和研究,参与了上海市全反式维A酸治疗早幼粒细胞白血病的最初临床研究。近期参与小剂量As₂O₃治疗复发性APL的研究工作,取得显著成效。近年来主持AML—M2b诱导分化治疗研究工作。多年来参与多个国家自然科学基金项目、卫生部科学研究基金项目的研究工作。在国内外杂志上发表论著15篇。主编《出血》一书,副主编《血液科新进展》,参编《血液肿瘤学》等数部专业书籍。2001年获上海市卫生局“临床医学成果三等奖”。

编著者名单

(以姓氏笔画为序)

王振义	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授	中国工程院院士
王鸿利	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授	
王璐	上海第二医科大学附属瑞金医院	硕士	
王爱华	上海第二医科大学附属瑞金医院	医师	
王颖慧	上海第二医科大学附属瑞金医院	硕士	
孙关林	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授	
刘元昉	上海第二医科大学附属瑞金医院	硕士	
李秀松	上海第二医科大学附属瑞金医院	主任医师	教授
李军民	上海第二医科大学附属瑞金医院	副主任医师	副教授
吴文	上海第二医科大学附属瑞金医院	主治医师	
沈杨	上海第二医科大学附属瑞金医院	硕士	
沈志祥	上海第二医科大学附属瑞金医院	主任医师	教授
陈钰	上海第二医科大学附属瑞金医院	副主任医师	副教授
胡翊群	上海第二医科大学附属瑞金医院	副教授	
钱樱	上海第二医科大学附属瑞金医院	医师	
曾晓颖	上海第二医科大学附属瑞金医院	副主任医师	副教授
熊树民	上海第二医科大学附属瑞金医院	主任医师	教授

前 言

近年来,重组 DNA 技术、细胞遗传学、分子生物学和分子免疫学等理论和技术的飞速发展,血液病的发病机制等基础研究有了长足的进步,血液病的治疗也从既往的化学治疗、放射治疗、造血干/祖细胞移植治疗和诱导分化治疗进展到促凋亡治疗、生物治疗、免疫治疗、靶基因治疗。

参与本书的作者为上海第二医科大学附属瑞金医院从事血液病临床和基础研究的中青年医师、专家、教授。他们具有较丰富的实践经验,熟悉国内外的学术动态,并以自身的专长经验,结合国内外最新进展,撰写成本书。

本书着重介绍恶性血液病的治疗和研究现状,尤其对急性早幼粒细胞白血病的诱导分化、促凋亡治疗及作用机制、白血病现代化疗和恶性淋巴瘤单克隆抗体治疗进行了重点介绍;在出血性疾病方面,介绍了弥散性血管内凝血发病机制及治疗进展。为从事血液病、肿瘤研究及治疗的临床研究人员提供了重要的参考资料。

本书适合从事血液专业、肿瘤专业及相关专业的各级临床医师、研究人员和医科大学师生阅读参考。

血液病领域研究发展迅速,由于我们掌握的知识有限,本书的内容可能会遗漏某些最新的研究成果,不足之处,祈望广大读者和专家予以批评和指正。

编 者

目 录

第 1 章 概述	(1)
第一节 恶性肿瘤发病机制的研究	王振义(1)
第二节 肿瘤治疗策略	王振义(4)
第 2 章 恶性血液病发病机制研究进展	(8)
第一节 恶性血液病肿瘤细胞增殖动力学	王爱华(8)
第二节 细胞凋亡和血液肿瘤	吴 文(16)
第 3 章 白血病诱导分化及促凋亡治疗	(27)
第一节 急性早幼粒细胞白血病维 A 酸诱导分化作用 机制	沈 杨(27)
第二节 新维 A 类及其他诱导分化药物	孙关林(36)
第三节 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病作用 机制	沈 杨(42)
第四节 其他含砷药物治疗急性早幼粒细胞白血病	沈 杨(49)
第 4 章 白血病 MICM 分型	(53)
第一节 白血病细胞形态学分型	熊树民(53)
第二节 白血病细胞化学染色	熊树民(57)
第三节 白血病细胞免疫标记技术与临床应用	胡翊群(61)
第四节 白血病的细胞遗传学与临床	王 璐(68)
第五节 白血病的分子生物学与临床	王 璐(73)
第 5 章 急性早幼粒细胞白血病诱导分化及促凋亡 治疗	(81)

第一节	急性早幼粒细胞白血病维 A 酸诱导分化治疗及其他亚型白血病的分化治疗	孙关林(81)
第二节	砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病	沈 杨(95)
第三节	砷剂在复发急性早幼粒细胞白血病中的应用	李秀松(101)
第 6 章	白血病现代化疗	(106)
第一节	急性淋巴细胞白血病研究进展	沈 杨(106)
第二节	急性髓系白血病的化疗原则	李军民(118)
第 7 章	肿瘤免疫治疗	(129)
第一节	单克隆抗体在急性髓系白血病治疗中的应用	李军民(129)
第二节	非霍奇金淋巴瘤单克隆抗体作用机制及临床应用	刘元昉(133)
第三节	惰性 NHL 患者的治疗策略	钱 樱(142)
第 8 章	恶性淋巴瘤研究进展	(155)
第一节	霍奇金淋巴瘤治疗进展	王颖慧(155)
第二节	非霍奇金淋巴瘤的研究现状及治疗	李军民(165)
第三节	黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤	沈 杨(174)
第 9 章	浆细胞病及骨髓增生异常综合征研究进展	(187)
第一节	Waldenstrom'S 巨球蛋白血症发病机制和治疗进展	陈 钰(187)
第二节	多发性骨髓瘤发病机制及治疗进展	陈 钰(191)
第三节	骨髓增生异常综合征	曾晓颖(213)
第 10 章	恶性血液病与弥散性血管内凝血	(223)
第一节	恶性血液病并发弥散性血管内凝血的发病机制	王鸿利(223)
第二节	恶性血液病并发弥散性血管内凝血的临床特征	王鸿利(227)
第三节	弥散性血管内凝血治疗进展	王鸿利(237)

第 1 章

概 述

第一节 恶性肿瘤发病机制的研究

一、恶性肿瘤的发病原因

从理论上来说,所有恶性肿瘤都有其发病原因,但到目前为止,除 5%左右的肿瘤与遗传因素有关外,大多数恶性肿瘤的发病原因尚未完全阐明。为了便于理解恶性肿瘤的发病机制,现将已知与肿瘤发病的有关原因,扼要归纳如下。

1. 病毒 人类 T 细胞白血病病毒(HTLV)I 及 II 型引起成人 T 细胞白血病/淋巴瘤,人类免疫缺陷病毒(HIV)I 及 II 型相关的 Kaposi 肉瘤及淋巴瘤,EB 病毒相关的鼻咽癌和淋巴瘤,肝炎病毒相关的肝癌等。这些恶性肿瘤的发病均与病毒有关。

2. 细菌 如幽门螺旋菌可成为胃癌的发病原因之一,血吸虫病可致结肠癌、膀胱癌。

3. 射线 X 线照射、紫外光照射所致皮肤癌、黑色素瘤及其他癌肿。

4. 化学物质 很多,如联苯胺、亚硝胺、煤焦油、煤、烟草(肺癌)、苯、未经处理的矿物油、砷化合物,多数抗癌细胞毒药物(直接作用于 DNA 或作用于拓扑异构酶),免疫抑制药(如皮质激素、环孢菌素等)。

二、恶性肿瘤的发病机制

恶性肿瘤的发病机制随肿瘤的性质而异,是一个十分复杂的过程,但可归纳为以下环节:

1. 增殖失控

肿瘤细胞是从相应正常细胞演变而来,但正常细胞的生长需要一定的条件,并有自限

性,其生物行为不损伤周围或远处的细胞和组织。肿瘤细胞则能通过自分泌合成和分泌自身生长所需要的因子,高表达一些受体,通过信号传导途径的失常,不断增生。与此同时,肿瘤的生物行为发生改变,有利于肿瘤细胞迁移或损害正常组织,如高表达 u-PA、u-PA 受体,黏附蛋白分子。急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞还产生蛋白酶和释放组织因子及促凝活性。此外,APL 细胞还产生一些抑制性物质抑制粒细胞、红细胞、血小板生成。

2. 分化障碍

分化障碍是肿瘤细胞的一个重要生物学特征。一般的规律是肿瘤细胞分化程度越差,恶性程度越高。反之,则恶性程度越低,甚至产生良性肿瘤。在一定的条件下,肿瘤细胞能分化成正常或接近正常的细胞。1960 年 Pierce 等即发现小鼠睾丸畸胎瘤细胞可自发地转为良性或正常细胞。这就是研究肿瘤分化疗法的最早启示。

3. 凋亡受阻

凋亡是细胞生理性死亡的一种主要形式,在多细胞生物体内对保持正常活动起到极为重要的作用。有的肿瘤细胞由于凋亡受阻,因此它的数量以及肿瘤的体积不断扩大,成为其发病机制中的重要环节。例如人类滤泡型淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病,前列腺癌、结肠癌、神经母细胞瘤,由于抑制凋亡的 BCL-2 基因高度表达(见下文)故肿瘤细胞不断增多,肿瘤的体积也随之扩大。抑癌基因 P53 发生突变与乳腺癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤发生发展有关联。因此,细胞凋亡与肿瘤的发病机制之间的关系,日益受到重视,氧化砷通过促凋亡作用治疗急性早幼粒细胞白血病及其他肿瘤初步获得成功,就是具体例子。

肿瘤细胞与正常细胞一样,它的增殖、分化和凋亡是受到基因及其编码的产物调控的。与肿瘤发生有关的基因可分为原癌基因(或癌基因)、抑癌基因和凋亡调节基因三种。

(1)癌基因:如 SIS、ROS、FMS、RAS 家族、SRC、ABL、MOS、MYC、MYB、JUN、FOS、RAR α 等的产物都与生长因子(如 SIS 是血小板源生长因子 β 链)、生长因子受体(如 ROS 是胰岛素受体,FMS 是 M-CSF 受体)、信号传递过程中的膜 G 蛋白(如 RAS 家族)、可与膜结合的酪氨酸激酶(如 SRC, ABL)、胞浆丝氨酸/苏氨酸激酶(如 MOS)、与 DNA 有亲和力的核内蛋白(如 MYC、MYB 作为转录因子促进细胞增殖,JUN、FOS 编码转录活化因子 AP-1, RAR α 维 A 酸受体)等有关。这些基因事实上是一些编码正常细胞关键性调控蛋白的基因,所以并非所有癌基因都有致癌作用。目前已知人癌基因已不下 100 多个。它们参与正常和肿瘤细胞的生长和代谢,促进和调节细胞增殖和分化。它们的结构异常或调控失常,可具致癌活性,引起癌肿。

(2)抑癌基因:在正常情况下,这些基因能限制细胞增殖,使染色体稳定或调控细胞分化。它们的缺失或失活有利于肿瘤的发生和发展。已发现的抑癌基因现已不下十余种,如 RB 基因(可能是一种具有与 DNA 结合的生长负调控因子,首先发现在视网膜母细胞瘤);P53 基因(编码一种分子质量为 53000 的核蛋白,在结肠癌、肺癌和乳腺癌中突变率达 40%~70%);WT1 基因(肾母细胞瘤相关基因);NF1 基因(I 型神经纤维瘤相关基因,下调 P21 基因);P16 基因(多肿瘤抑制基因),又称 MTS,抑制细胞周期蛋白依赖激酶 4,即 CDK4;FAP(家族性腺瘤性息肉相关基因);DCC 抗癌基因(编码 190 000 跨膜磷蛋白,

可能是细胞信息传导的受体)。

(3) 凋亡调节基因: 其中比较重要的是 BCL-2 家族中的成员。BCL-2 基因首先是在 B 细胞滤泡性淋巴瘤中发现, 故名 BCL, 其成员有 BCL-2、BCL-X_L_S、BAD、BAK、BAX。BCL-2 抑制细胞凋亡。BAX(BCL 相关 X 蛋白)以同二聚体(BAX/BAX)或与 BCL-2 形成异二聚体的形式存在, 抑制 BCL-2 的抑制凋亡活性。BCL-X 又分为 BCL-X_L 及 BCL-X_S (即长型与短型)二种。BCL-X_L 有抗凋亡作用, 而 BCL-X_S 则有拮抗 BCL-2 抑制细胞凋亡作用, 可能是 BCL-2 的显性抑制物。BAD 有明显的抗 BCL-X_L 的凋亡抑制活性。BAK 有拮抗 BCL-2 或 BCL-X_L 的抗凋亡效应。

其他癌基因或抑癌基因兼有调节细胞凋亡的基因, 如 P53 有诱导细胞凋亡的作用, P53 蛋白能调控 BCL-2 和 BAX 基因的表达。C-MYC 的生物功能十分复杂, 有诱导细胞凋亡的作用。FAS 及其配体(FASL)是动物凋亡的重要信号传导途径之一。

还须指出, 在细胞凋亡过程中, 许多蛋白酶起着重要作用, 其中研究较多并已初步阐明的是白细胞介素 1 β 转化酶(ICE)家族蛋白酶, 该家族蛋白酶属于天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶, 又称 Caspase(半胱氨酸、天冬氨酸特异蛋白酶)。现知 Caspase 有 11 种, 各自有识别位点和切割底物。Caspase-3 在凋亡过程中起核心作用。Caspase 的活性调节等尚待进一步阐明。

综上所述, 肿瘤的发病机制是由于增殖失控、分化障碍或凋亡受阻的有关基因发生病理变化所致, 换言之, 肿瘤是一种基因病, 它的发生发展涉及一种或多种基因的异常。这些基因为何异常, 如前已述, 除了有的肿瘤是病毒、细菌、物理因素和化学因素所致之外, 免疫因素也是肿瘤发病中的机制之一。这些因素引起基因异常的可能机制, 将在第三节介绍。

4. 免疫功能低下或失调

大量临床资料表明, 免疫缺陷病与淋巴瘤和白血病的发病有关。长期和大量使用免疫抑制剂(肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、环孢菌素 A)、同种异体骨髓移植者, 发生类淋巴组织增生性疾病或其他肿瘤的发病率增加近 100 倍。放射治疗患者较正常人群易发生慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤。正常免疫系统是通过 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞以及近年来研究得较多的树突状细胞(DC)杀伤肿瘤细胞的。这种免疫监督功能可因病毒感染、细胞毒药物、自身免疫而削弱, 或肿瘤细胞的相关抗原(如 MHC-I 类抗原)表达减少, 致使免疫细胞不能识别而逃逸免疫监督。

三、致癌因素引起基因异常及其在肿瘤发病机制中的作用

(1) 通过插入、整合、基因被激活或其所产生的蛋白引起一系列有利于癌细胞增殖的变化: 在动物业已证明, 禽类白细胞增多症(ALV)病毒插入细胞原癌基因邻近部位, 导致 C-MYC 活化, 引起细胞增殖。成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(HTLV)病毒整合入细胞后, 其 TAX 基因编码的 P40^{tax} 蛋白反式激活 IL-2 及其受体; 通过 AP-1/JUN 激活转化生长因子; 反式激活 c-FOS、c-JUN, 继而表达参与 T 细胞增殖的细胞基因; 抑制人类 β DNA 多聚酶的转录, 从而影响 DNA 损伤的修复。EB 病毒含有 BHRF1 和 LMP 基因。细胞被

EB病毒感染后,BHRF1取代BCL-2基因而发挥抑制凋亡的作用,LMP基因编码的LM-PI蛋白又可上调BCL-2的表达,抑制细胞凋亡。

(2)染色体缺失、倒位和易位等:这常是射线、化学因素等致癌因素所引起基因水平的变化。例如实体瘤中,视网膜母细胞瘤常有13q14缺失,结肠癌17p、18q缺失,膀胱癌1q21-23、乳腺癌1p11-13;3p11-13、神经母细胞瘤1p32-36、卵巢癌3p13-21、子宫癌1q21-23缺失等。缺失使染色质物质即基因丢失,这是一种不平衡易位,使有些基因激活,导致肿瘤的发生。许多癌基因的染色体定位已经明确,由于染色体异常,这些基因可被激活引起癌肿。例如在Burkitt淋巴瘤中可观察到t(8;14)(q24;q11)。C-MYC基因位于8q24,这一染色易位使第8号染色体q24易位到第14号染色体免疫球蛋白重链基因旁,使C-MYC基因与 λ 链和 κ 链基因重组,使C-MYC激活。许多实体瘤都发现有染色体异常,如肺癌的del(3)(p14;p23),前列腺癌的del(10)(q24),直肠癌的del(11)(q22-23)等。它们是通过哪些基因而激活癌基因,尚待阐明。慢性粒细胞白血病中的t(9;22)(q34;q11),形成融合基因BCR/ABL,其编码的蛋白P210有较强的酪氨酸蛋白激酶活性。

(3)点突变所致基因活化:例如N-RAS基因在第12、13、59、61位氨基酸发生点突变,可见于急性髓细胞白血病、骨髓增生异常综合征。H-RAS在第12号密码子上(G→T)(甘→缬),见于膀胱癌,涉及的癌基因名为T24/EJ,K-RAS基因第12号密码子G→T(甘→半胱氨酸)见于肺癌,涉及的癌基因是Calu-1,N-RAS基因第61位密码子上C→A(谷氨酰胺→赖氨酸)可见于神经母细胞瘤,涉及的癌基因名为SK-N-SH。

(4)癌基因扩增和过度表达:机制尚不清楚。有些基因在致病因素作用下,复制成多个拷贝。新形成的拷贝数会脱离染色体,形成微粒染色体,或再整合至人染色体内,形成均染区。一般染色体检查不能分辨,用分子杂交的方法可显示其存在。结肠癌、肺癌、胃癌和乳腺癌的细胞株检查,可见C-MYC基因分别扩增16~32、8~47、5~30及5~90倍。乳腺癌细胞株(MCF-7)的C-N-RAS基因可扩增10~20倍。黑色素瘤的C-K-RAS可扩增10~20倍。小细胞肺癌中C-MYC及L-MYC基因扩增可能与转移有关。神经母细胞瘤进展与N-MYC扩增相关,预后差。可见基因的扩增是癌肿早期恶性改变及其进展机制中的一种变化。

第二节 肿瘤治疗策略

肿瘤治疗的策略应根据其发病机制,从以下几方面着手。

一、抑制和杀伤肿瘤细胞的增殖

这就是肿瘤传统治疗中所采用的放疗和化疗。化疗药品已从50年前的氮芥、20世纪50年代初的6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、白消安,70年代后期的卡氮芥、天冬酰胺酶、顺铂、抗肿瘤抗生素,至今发现的抗肿瘤化疗药物已不下数十种。由于这些化疗药物的应用,肿瘤的5年存活率已大有改观,有的已能治愈。如乳腺癌的5年存活率已从以前只用手术治疗的22%上升至手术后用化疗的59%;肾母细胞瘤从以前的30%上升至90%。儿童