

主编 张世良 王立东

肿瘤分子细胞遗传学

ZHONGLIU FENZI XIBAO YICHUANXUE

郑/州/大/学/出/版/社

主编 张世良 王立东

肿瘤分子细胞遗传学

ZHONGLIU FENZI XIBAO YICHUANXUE

郑/州/大/学/出/版/社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤分子细胞遗传学/张世良,王立东主编. —郑州:郑州大学出版社,2002.9

ISBN 7-81048-504-0

I. 肿… II. ①张…②王… III. 肿瘤—分子遗传学:细胞遗传学 IV. R730.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 015303 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:谷振清

全国新华书店经销

河南第二新华印刷厂印制

开本:850 mm × 1 168 mm

印张:30.625

字数:906 千字

版次:2002 年 9 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-6966070

1/16

插页:9

印次:2002 年 9 月第 1 次印刷

书号:ISBN 7-81048-504-0/R·465

定价:96.00 元

本书如有印装质量问题,由承印厂负责调换

内容简介

肿瘤分子细胞遗传学是肿瘤学与遗传学在彼此深入发展的基础上,通过相互渗透、交融而形成的一门新的交叉学科。本书主要从细胞、分子水平上阐述肿瘤发生、演变的遗传机制,还介绍了常用的肿瘤分子细胞遗传学研究方法、基本技术及基本原理,对肿瘤分子细胞遗传学的研究成果与研究进展也有所反映。全书分为导论与 13 章,主要内容包括了:遗传学与染色体基础,肿瘤的基本研究方法、分子细胞生物学特征、组织细胞病理、分子细胞遗传、毒理遗传,染色体畸变与肿瘤,基因与肿瘤,基因诊断与基因治疗,人类基因组计划,肿瘤分子细胞遗传学研究进展与发展前景等。本书适用于从事医学、生命科学以及相近学科的科研人员、技术人员、医务工作者参阅,也可作为高等医学院校与某些高校的本科生、研究生、继续教育学员的教材。

序言一

《肿瘤分子细胞遗传学》出版了,这是一件非常值得庆贺的事。本书的作者们一直工作在科研、教学的第一线上,他们在各自实践的基础上,查阅了大量中、外文献资料,并结合自己专业的特长,辛勤笔耕,历时五载完成书稿,又经过数月的努力,新增补了人类基因组计划(HGP)一章,并附有2001年发表的人类基因组彩图。我阅读了这部巨著并为之写序时,倍感惊喜。

其一,本书把肿瘤学与遗传学两门不同领域的学科,在细胞、分子水平上精巧地结合在一起,同时还融进了医学、分子生物学等内容,从而形成了一门新学科、新领域、新体系,这种大胆的创新尝试,如果没有雄厚的功底、坚实的研究基础,是难以完成的。

其二,本书把肿瘤的研究从整体水平、局部水平引向细胞、分子水平,无疑对肿瘤的深入研究将起积极的推动作用。由于本书着重阐述肿瘤发生、演变的遗传机制,主要是在细胞、分子水平上从内因探讨肿瘤发生发展的病理缘由,无疑对肿瘤的防、诊、治研究,提供重要的科学依据。

其三,本书介绍了肿瘤研究的细胞、分子新技术,既有原理的介绍,又有具体的操作程序,具有可操作性,无疑对临床、实验室等均具有指导意义。

其四,本书反映了20世纪80~90年代肿瘤分子、细胞研究成果,同时也反映了2001年人类基因组研究的最新进展,可为科学工作者、肿瘤研究者所借鉴。

其五,本书深入浅出,文笔流畅,便于阅读,又由于附有大量的图表,更有助于理解,因而显示出图文并茂的特色。

我很乐意为本书写序言。我相信本书的出版将对肿瘤防、诊、治的临床应用与遗传联系肿瘤实际的研究,均会产生深刻的影响,为人类最终征服癌症添砖加瓦。

中国工程院院士
北京大学医学部教授

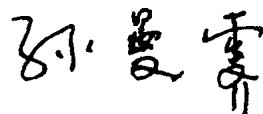


2002年3月于北京

序言二

张世良、王立东二位教授主编的《肿瘤分子细胞遗传学》是一部内容丰富的专著,该书将肿瘤学与遗传学在细胞和分子水平上进行有机融合,反映了该研究领域的新进展。该书不但对肿瘤学和遗传学的基本理论以及二者在肿瘤研究中的作用及其相互关系进行了较系统的阐述,而且对该领域的一些新技术也进行了讨论,体现了理论与应用并重而又以理论为主的特色。该书的出版,将对肿瘤的发病机制和临床应用研究有很大的帮助,是一部很好的参考书。

中国科学院院士
军事医学科学院教授



2002 年 3 月于北京

前言

肿瘤是影响人类健康的主要疾病之一,尤以恶性肿瘤危害更大。目前全球癌症病人已超过1 000万,死亡率极高。我国癌症患者在20世纪70年代仅有数十万,80年代已达100万,90年代就超过200万了,死亡率已居于中年人死亡原因的首位,可见其危害的严重性。现在癌症患者仍在增加,呈继续上升趋势。因此,加快肿瘤研究进程,遏制癌症泛滥势头,已是迫在眉睫,刻不容缓了。

恶性肿瘤每年要从地球上夺走大批人的生命,对人类的健康、生存构成了严重威胁,已成为“第二杀手”。为了制服它,人类经历了漫长的探索岁月,只是到了19世纪中期才了解它是细胞病变的结果。20世纪人们对它进行了一系列的研究,从环境因子诱发肿瘤的调查分析到人工利用物理、化学、生物因素诱发肿瘤的动物实验模型建立,从宏观分析肿瘤的成因到微观查找癌变机制,从细胞癌变的基础理论研究到基因诊治的实验与应用,从人类基因组计划(HGP)的实施到基因应用于造福人类健康的尝试等,均是进展迅猛,硕果累累。这一切向人类展示出征服癌瘤的曙光,癌症不是不治之症,而是根治有望。

当今,肿瘤研究的趋势是,由整体、局部水平深入到细胞、分子水平,由一个学科发展到多个学科,由某一领域扩延到交叉领域,尤其是肿瘤学与遗传学的交联,加上现代高新技术的运用,就愈加促进从内因上探查肿瘤发生、演变机制的研究进程,就愈加推进从战略上实施肿瘤诊断、治疗高效的水平转移。为了追踪学科发展,反映研究进展,在肿瘤研究中添砖加瓦,尽一份微薄之力,我们特编写了本书,以供科研人员、技术人员、医务工作者参考。另外,本书也可作为高等医学院校及某些高校的教材。参加本书的编写者主要是从事科研、教学工作,并在第一线上的中青年科技工作者和教师,他们分别来自河南师范大学生命科学学院、郑州大学医学院、暨南大学生命科学技术学院、北京海军总医院、河南省肿瘤研究所等单位。他们结合各自专业领域中的实际,以多年实践为基础,查阅了大量的中外文献资料,在繁忙的工作中挤出时间进行编写。

本书在编写过程中,张世良教授草拟编写纲要与通审全书文稿,王立东教授作了增补。编委的分工是,导论由张世良撰写,第一章由李红明、汤祥忠撰写,第二章由马全祥撰写,第三章由李彦章、吉爱玲撰写,第四章由吉爱玲、李彦章撰写,第五章由王莹、杨平撰写,第六章由常重杰、马智勇

撰写,第七章由王立东、王莹(第四节)撰写,第八章由常重杰撰写,第九章由李彦章、吉爱玲撰写,第十章由吉爱玲、李彦章撰写,第十一章由王立东撰写,第十二章由王立东撰写,第十三章由张世良、杨平撰写。

另外,郑州大学医学院癌症研究室王启鸣、安继业等硕士和博士研究生参加了本书的审校和部分编写工作。

为抛砖引玉,我们愿将本书奉献给读者。在编写中,尽管我们注意到强化基础理论,反映研究进展,技术方法实用,文字简明通顺,但由于编写者的水平有限,在体系、内容的编排、取舍方面,难免有失偏颇,甚或贻误,恳请专家、读者斧正。

作者

2001年8月

编委会名单

主 编

张世良 教授
王立东 教授 博士生导师

副主编

李红明 教授
常重杰 副教授 博士 硕士生导师
王 莹 教授 博士 硕士生导师
马智勇 副主任医师

编 委

吉爱玲 副教授 硕士
杨 平 副主任医师 博士
李彦章 讲师 硕士
马全祥 讲师
汤祥忠 实验师

参与编校人员名单

丁忠华	王宁博(硕士)	王启鸣(硕士)	王道存(博士)
白永敏(硕士)	刘刚(硕士)	孙超(硕士)	安继业(博士)
庄则豪(博士)	齐义军(硕士)	宋子博(硕士)	张新新
李吉学(博士)	李健(博士)	李燕杰(博士)	杜芳(硕士)
杨万才(硕士)	邹建湘(博士)	陈虹(硕士)	岳文斌(硕士)
易会兴(硕士)	范宗民	郑作昱(博士)	贺新伟(硕士)
赵新(博士)	益新娜(硕士)	秦艳茹(博士)	郭花芹
郭敏(博士)	郭瑞峰(硕士)	高珊珊	常志伟(硕士)
谢冬玲(硕士)			

目 录

导 论	(1)
一、概述	(1)
二、主要研究内容	(2)
三、发展简史	(2)
第一章 遗传学基础	(7)
第一节 遗传的基本规律及其发展	(7)
一、Mendel 定律	(7)
二、连锁与交换规律	(9)
三、显性的相对性	(10)
四、复等位基因	(10)
五、多基因遗传	(11)
第二节 遗传的细胞学基础	(13)
一、细胞的结构与功能	(13)
二、细胞分裂	(15)
三、遗传的染色体学说	(19)
第三节 遗传的分子基础	(19)
一、遗传物质的实验证明	(19)
二、基因的结构与功能	(20)
三、基因调控	(25)
四、遗传重组	(27)
五、基因突变	(28)
六、基因与性状	(35)
七、人类对基因认识的发展	(36)
八、DNA 重组技术	(37)
第四节 基因遗传病与肿瘤遗传	(38)
一、基因遗传病	(38)
二、肿瘤遗传	(42)
第二章 人类染色体	(47)
第一节 染色体的研究方法	(47)
一、染色体的制备技术	(47)
二、核型分析	(52)
三、染色体的显微切割技术	(63)
第二节 染色体的形态、结构与功能	(63)
一、形态	(63)
二、结构	(64)
三、功能	(67)
第三节 染色体畸变与染色体病	(69)

一、染色体畸变	(69)
二、染色体病	(74)
第四节 染色体多态	(76)
一、概述	(76)
二、染色体多态的记述	(76)
三、各染色体的多态性	(77)
四、RFLP	(79)
第五节 基因定位	(86)
一、系谱分析法	(86)
二、Lods 法	(86)
三、体细胞杂交法	(87)
第三章 肿瘤的研究方法	(90)
第一节 实验肿瘤学基础	(90)
一、动物肿瘤模型的建立	(90)
二、免疫缺陷动物在肿瘤研究中的应用	(93)
三、无菌动物在肿瘤研究中的应用	(94)
第二节 组织培养在肿瘤研究中的应用	(94)
一、成纤维细胞、上皮细胞和非贴壁细胞易于进行细胞培养	(95)
二、一些细胞培养能建立永久的细胞系	(96)
三、血清中的某些因子对于培养细胞的长期生长是必需的	(97)
四、肿瘤细胞培养	(97)
五、细胞转化及恶性程度检查	(98)
第三节 细胞及分子生物学技术	(100)
一、DNA 的 Southern 杂交分析	(100)
二、RNA 的 Northern 杂交分析	(106)
三、原位杂交	(108)
四、PCR 技术	(110)
五、放射自显影技术	(113)
六、流式细胞术	(113)
七、显微分光光度测定法	(113)
八、Western 印迹法	(114)
九、免疫组织化学技术	(116)
十、DNA 纤维荧光原位杂交技术	(119)
第四章 肿瘤的分子细胞生物学特征	(121)
第一节 体内肿瘤细胞的生物学特征	(121)
一、恶性肿瘤细胞的侵袭性和扩散性	(121)
二、恶性肿瘤细胞与细胞之间的相互作用发生变化	(122)
三、肿瘤细胞缺乏细胞生长的正常控制	(122)
第二节 培养细胞的恶性转化特征	(123)
一、生长参数和细胞行为的变化	(123)
二、细胞表面的变化	(124)
三、肌动蛋白微丝的丢失	(124)

四、转化生长因子的释放	(124)
五、蛋白酶的分泌	(124)
六、基因转录的改变	(125)
七、细胞株的永久存活	(125)
第三节 癌基因产物作用	(125)
一、癌基因产物参与细胞生长控制	(125)
二、癌基因蛋白以不同的方式影响细胞生长控制系统	(127)
三、程序化细胞死亡与肿瘤	(130)
四、各种癌基因蛋白在转化和肿瘤诱导过程中的协同作用	(131)
五、连续的与肿瘤相关的染色体畸变	(132)
六、肿瘤抑制基因与肿瘤	(132)
第四节 肿瘤细胞的代谢	(133)
一、DNA 甲基化异常与肿瘤发生	(133)
二、端粒酶与肿瘤发生	(134)
三、糖基转移酶与肿瘤标志	(136)
四、血清肿瘤标志与肿瘤发生	(136)
五、肿瘤细胞表面大分子与转移潜能	(139)
六、肿瘤细胞表面成分的脱落	(141)
七、肿瘤细胞的代谢	(141)
第五章 肿瘤的组织病理与细胞病理	(146)
第一节 头颈部肿瘤	(146)
一、视网膜母细胞瘤	(146)
二、泪腺肿瘤	(147)
三、口腔肿瘤	(147)
四、涎腺肿瘤	(148)
五、甲状腺肿瘤	(149)
六、头颈部肿瘤生化变化	(150)
第二节 呼吸系统肿瘤	(151)
一、鼻咽癌	(151)
二、喉部肿瘤	(152)
三、肺部肿瘤	(153)
第三节 消化系统肿瘤	(155)
一、食管癌	(155)
二、胃部肿瘤	(157)
三、大肠癌	(159)
四、肝脏肿瘤	(160)
五、胆系肿瘤	(162)
六、胰腺癌	(163)
第四节 泌尿系统肿瘤	(163)
一、肾癌	(164)
二、肾盂癌	(165)
三、膀胱癌	(165)

第五节 生殖系统肿瘤	(167)
一、阴茎癌	(167)
二、前列腺癌	(167)
三、子宫颈癌	(169)
四、子宫内膜癌	(170)
五、卵巢肿瘤	(171)
第六节 乳腺肿瘤	(172)
一、组织病理	(172)
二、细胞病理特征	(172)
三、亚细胞结构	(173)
四、生化变化与免疫分析	(173)
第七节 血液淋巴系统肿瘤	(174)
一、白血病	(174)
二、恶性淋巴瘤	(175)
第八节 皮肤肿瘤	(177)
一、皮肤癌	(177)
二、恶性黑色素瘤	(177)
第九节 骨肿瘤	(178)
一、组织病理	(178)
二、细胞病理特征	(179)
三、亚细胞结构	(180)
四、生化变化	(180)
第十节 神经系统肿瘤	(180)
一、神经胶质瘤	(180)
二、神经纤维瘤	(181)
第六章 染色体畸变与肿瘤	(182)
第一节 肿瘤细胞染色体畸变	(182)
一、数目异常	(182)
二、结构异常	(187)
第二节 肿瘤细胞染色体畸变的非随机性	(195)
一、染色体畸变的集中倾向	(196)
二、畸变分布的非随机性	(197)
三、重排断裂点分布的非随机性	(198)
四、地理分布的非随机性	(200)
五、标记染色体分布的非随机性	(200)
第三节 脆性位点、断裂点、癌基因与肿瘤	(201)
一、癌基因的染色体定位	(201)
二、脆性位点	(204)
三、断裂点	(207)
四、fra、断裂点、癌基因之间的关系	(210)
第四节 肿瘤发生的染色体学说	(215)
一、重排致癌机制	(215)

二、致癌的染色体畸变学说	(218)
第七章 基因与肿瘤	(222)
第一节 致癌基因	(222)
一、癌基因的发现	(223)
二、癌基因假说及其证实	(223)
三、癌基因和原癌基因及其蛋白质	(225)
四、癌基因及其作用和自然肿瘤发生	(227)
五、细胞转化与细胞周期失控	(230)
六、多阶段癌变发生	(231)
七、癌基因与人类肿瘤	(232)
八、问题与展望	(233)
第二节 抑癌基因	(233)
一、抑癌基因的概念	(233)
二、癌基因和抑癌基因的区别	(235)
三、癌基因和抑癌基因突变累积作用与肿瘤发生	(236)
四、DNA 肿瘤病毒和癌基因/抑癌基因蛋白相互作用	(237)
五、抑癌基因及其蛋白质	(237)
六、其他候补抑癌基因	(243)
七、某些抑癌基因在细胞周期调控中的作用	(243)
第三节 肿瘤转移基因与转移抑制基因	(245)
一、肿瘤转移基因	(245)
二、转移抑制基因	(245)
第四节 几种肿瘤的相关基因	(246)
一、视网膜母细胞瘤	(246)
二、呼吸系统肿瘤	(249)
三、消化系统肿瘤	(250)
四、泌尿系统肿瘤	(257)
五、生殖系统肿瘤	(259)
六、乳腺癌	(261)
七、循环系统肿瘤	(262)
八、神经系统肿瘤	(263)
第八章 肿瘤的分子细胞遗传	(270)
第一节 部分肿瘤的分子细胞遗传	(270)
一、食管癌	(270)
二、胃癌	(271)
三、大肠癌	(273)
四、胰腺癌	(277)
五、肝癌	(278)
六、肺癌	(279)
七、鼻咽癌	(280)
八、喉鳞状细胞癌	(282)
九、脑垂体瘤	(283)

十、脑膜瘤	(284)
十一、胶质瘤	(285)
十二、视网膜母细胞瘤	(286)
十三、白血病与淋巴瘤	(287)
十四、肾细胞癌	(292)
十五、膀胱癌	(292)
十六、前列腺癌	(293)
十七、宫颈癌	(293)
十八、卵巢癌	(294)
十九、乳腺癌	(295)
二十、骨与软组织肿瘤	(298)
第二节 部分染色体区段的分子细胞遗传学研究	(303)
一、11q13	(303)
二、13q14 - q22	(304)
三、17q11 - q12	(306)
第九章 肿瘤的毒理遗传	(313)
第一节 病毒致癌因子	(313)
一、DNA 肿瘤病毒	(314)
二、RNA 肿瘤病毒	(319)
三、人类肿瘤病毒	(325)
第二节 化学致癌因素	(326)
一、化学致癌物的种类	(326)
二、化学致癌作用的生物学特征	(327)
三、化学致癌物的作用机制	(327)
第三节 物理致癌因素	(329)
一、哺乳动物细胞的 DNA 损伤与修复	(329)
二、对损伤 DNA 无效的或错误的修复能引起永久的突变	(330)
三、DNA 修复系统的某些缺陷与高感频率相联系	(330)
四、电离辐射对人的致癌作用	(331)
第四节 致癌作用的多原因、多步骤特性	(331)
一、畸胎瘤的形成是一个渐进的变化	(331)
二、某些癌症的诱导是由多种化学物质协同作用的结果	(332)
第五节 肿瘤病因的检测系统和技术方式	(333)
一、长期动物实验	(333)
二、短期检测系统	(333)
三、肿瘤病毒的检测方法	(336)
第十章 肿瘤的分子细胞遗传学诊断原理与方法	(340)
第一节 染色体畸变在肿瘤诊断中的作用	(340)
一、人类血液系统肿瘤的非随机性染色体异常	(340)
二、人类实体瘤的非随机性染色体异常	(341)
三、实体瘤细胞染色体异常的检测	(343)
第二节 癌基因、抑癌基因在肿瘤发生中的变化	(346)

一、癌基因在肿瘤发生中的变化	(346)
二、抑癌基因在肿瘤发生中的变化	(348)
三、转移相关基因与转移抑制基因在肿瘤发生中的变化	(355)
第三节 分子细胞生物学方法及其在肿瘤诊断中的应用	(357)
一、Southern 印迹法和应用	(357)
二、Northern 印迹法和应用	(364)
三、原位杂交和应用	(368)
四、PCR 技术及其在肿瘤研究中的应用	(381)
五、RT-PCR 及其在肿瘤研究中的应用	(384)
六、原位 PCR 及其在肿瘤研究中的应用	(385)
七、放射自显影技术和应用	(386)
八、流式细胞术和应用	(386)
九、显微分光光度术和应用	(387)
十、Western 印迹法和应用	(387)
十一、免疫组织化学技术和应用	(391)
第十一章 肿瘤的实验基因治疗	(396)
第一节 基因疗法技术	(396)
一、基因转染的化学和物理方法	(397)
二、逆转录病毒载体	(398)
三、其他载体系统	(399)
四、基因疗法临床应用的基本概念	(400)
第二节 基因疗法的安全性	(400)
一、逆转录病毒载体	(400)
二、其他载体系统	(401)
第三节 基因标记工作方案	(402)
第四节 肿瘤基因疗法工作方案	(403)
一、肿瘤抑制基因/癌基因表达修饰工作方案	(403)
二、细胞表面标记基因与肿瘤治疗	(403)
三、肿瘤坏死因子和肿瘤浸润淋巴细胞	(404)
四、多种药物耐药基因	(405)
第十二章 人类基因组计划	(409)
第一节 人类基因组计划的研究背景和历史	(409)
一、人类基因组计划产生的背景	(409)
二、人类基因组计划产生的历史	(410)
第二节 人类基因组计划对医学研究的影响	(411)
一、检测基因组的变异体	(411)
二、大规模筛选基因转录图谱的变异体	(411)
三、发现疾病代谢新通路	(412)
四、单基因疾病的表型变异体	(412)
五、综合征的遗传背景	(413)
六、分析基因和环境的相互作用	(413)
七、在卫生保健方面的应用	(414)