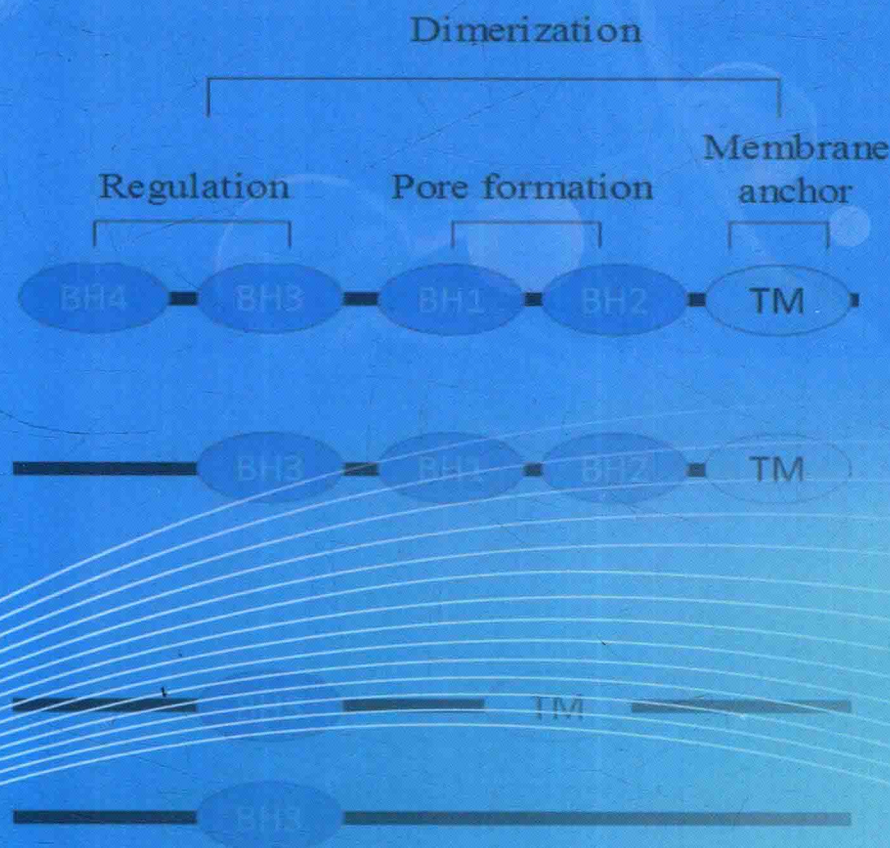


肿瘤生物化学与 分子生物学

主编 张春晶 李淑艳 孙晓杰



科学出版社

肿瘤生物化学与分子生物学

主 编 张春晶 李淑艳 孙晓杰

主 审 丛明宇 张晓杰

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

高 涵 齐齐哈尔医学院

郭红艳 齐齐哈尔医学院

李 林 齐齐哈尔医学院

李淑艳 齐齐哈尔医学院

李文娟 河北大学

刘 颖 齐齐哈尔医学院

齐晓丹 齐齐哈尔医学院

师 岩 齐齐哈尔医学院

孙晓杰 齐齐哈尔医学院

王小龙 齐齐哈尔医学院

王晓霞 北京大学分子医学研究所

吴 琦 齐齐哈尔医学院

徐 晶 齐齐哈尔医学院

衣同辉 齐齐哈尔医学院

于海涛 齐齐哈尔医学院

张春晶 齐齐哈尔医学院

赵正林 齐齐哈尔医学院

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书系统阐述了肿瘤学研究领域的相关内容,包括与肿瘤的发生、发展、诊断、治疗密切相关的微环境、遗传学改变、信号转导、细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、免疫炎症机制等,重点阐述了肿瘤的癌变和恶性演变机制。同时兼顾近年来出现的一些新的概念和研究方向,介绍了细胞自噬、物质代谢、氧化还原稳态、昼夜节律、非编码 RNA 等肿瘤分子生物学前沿领域的相关知识。

本书力求较全面系统地反映国内外现代肿瘤生物化学与分子生物学的基本原理和最新发展,最大程度地帮助科研工作者更好地将领先技术应用于实践中。适用于医学院校高年级本科生、研究生、与肿瘤学研究相关的教师、临床医师和病理学工作者等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤生物化学与分子生物学 / 张春晶, 李淑艳, 孙晓杰主编. —北京: 科学出版社, 2017.11

ISBN 978-7-03-053665-5

I. ①肿… II. ①张… ②李… ③孙… III. ①肿瘤学-生物化学 ②肿瘤学-分子生物学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 138075 号

责任编辑: 朱 华 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

保定市中国画美凯印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 11 月第一次印刷 印张: 24

字数: 694 000

定价: 188.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

肿瘤学研究是世界范围内的研究热点和临床重点,但是很多肿瘤的病因学、发病机制等环节尚未阐明,人类还缺乏更有效的肿瘤诊断和治疗技术。分子生物学理论和技术的不断发展,导致了分子肿瘤学学科的诞生。我们编撰《肿瘤生物化学与分子生物学》的主导思想是对国内外在肿瘤基础研究方面的内容进行更新,并融进近年来的最新进展。

本书共 20 章,分别介绍了肿瘤的病因学及发病机制,癌基因,抑癌基因,细胞信号转导与肿瘤,细胞周期与肿瘤,细胞生长、分化与肿瘤,细胞凋亡与肿瘤,细胞自噬与肿瘤,肿瘤侵袭和转移,肿瘤基因治疗,免疫与肿瘤,炎症反应与肿瘤,多药耐药与肿瘤,微环境与肿瘤,离子通道与肿瘤,细胞氧化还原稳态与肿瘤,物质代谢与肿瘤,生物节律与肿瘤时辰治疗,非编码 RNA 与肿瘤及肿瘤生物治疗。

本书以生物化学与分子生物学、细胞生物学和遗传学的基本理论、基本知识和基本技术为重点,结合临床常见肿瘤疾病,介绍了肿瘤的一般生物学特点、影响肿瘤发生发展的因素、肿瘤诊断治疗的新方法新技术等,反映了当前肿瘤生物化学与分子生物学基础理论研究的新成就、新进展。

本书内容丰富、取材新颖、通俗易懂,读者通过阅读能对肿瘤生物学的基本概念、代谢特点、研究现状及常用检测方法有一个基本了解。为了满足科研工作者和学生的需要,书后附有最新参考文献,便于查阅。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学习的参考书。

在专著编写过程中,我们得到了科学出版社和齐齐哈尔医学院的大力支持,在此表示感谢。

由于我们水平有限,书中难免有不足之处,敬请各位专家、老师、专业人士给予批评指正,我们将不胜感激。

张春晶 李淑艳

2017 年 7 月

目 录

第一章 肿瘤的病因学及发病机制..... 1	第七章 细胞凋亡与肿瘤..... 114
第一节 环境致癌因素..... 1	第一节 基础知识..... 114
第二节 遗传致癌因素..... 8	第二节 细胞凋亡的信号传导..... 115
第三节 肿瘤发生的多阶段理论与 模型..... 11	第三节 细胞凋亡与肿瘤的发生、 发展和治疗..... 127
第二章 癌基因..... 13	第四节 细胞凋亡研究的实验 方法..... 131
第一节 基础知识..... 13	第八章 细胞自噬与肿瘤..... 134
第二节 癌基因与肿瘤..... 20	第一节 基础知识..... 134
第三节 癌基因与肿瘤的检测及 治疗..... 31	第二节 细胞自噬与肿瘤的发生、 发展和治疗..... 142
第三章 抑癌基因..... 37	第三节 细胞自噬的研究技术和 策略..... 146
第一节 基础知识..... 37	第九章 肿瘤侵袭和转移..... 148
第二节 抑癌基因与肿瘤..... 38	第一节 基础知识..... 148
第三节 抑癌基因与肿瘤的检测及 治疗..... 55	第二节 抗肿瘤侵袭和转移的 策略..... 155
第四章 细胞信号转导与肿瘤..... 58	第三节 肿瘤侵袭与转移的实验 方法..... 157
第一节 基础知识..... 58	第十章 肿瘤基因治疗..... 161
第二节 常见细胞信号转导通路与 肿瘤..... 62	第一节 基础知识..... 161
第三节 细胞信号转导研究常用 实验方法..... 70	第二节 肿瘤基因治疗的研究现状 及进展..... 163
第五章 细胞周期与肿瘤..... 75	第三节 肿瘤基因治疗研究的实验 方法..... 167
第一节 基础知识..... 75	第四节 肿瘤基因治疗存在的问题 与展望..... 171
第二节 细胞周期调控因子..... 77	第十一章 免疫与肿瘤..... 172
第三节 细胞周期监测点..... 85	第一节 基础知识..... 172
第四节 细胞周期调控与肿瘤..... 91	第二节 免疫与肿瘤的发生、发展 和治疗..... 177
第五节 细胞周期研究的实验方法..... 96	第三节 常用肿瘤免疫研究实验
第六章 细胞生长、分化与肿瘤..... 98	
第一节 基础知识..... 98	
第二节 细胞生长、分化与肿瘤 发生..... 107	
第三节 诱导分化与肿瘤治疗..... 109	

方法	185	第三节 离子通道对肿瘤细胞 影响机制	276
第十二章 炎症反应与肿瘤	191	第十六章 细胞氧化还原稳态与肿瘤	281
第一节 基础知识	191	第一节 基础知识	281
第二节 炎症与肿瘤的发生、发展 和治疗	198	第二节 氧化应激与肿瘤	285
第三节 常用炎症因子研究的 实验方法	204	第三节 氧化应激检测方法	295
第十三章 多药耐药与肿瘤	206	第十七章 物质代谢与肿瘤	297
第一节 基础知识	206	第一节 基础知识	297
第二节 经典多药耐药机制	208	第二节 物质代谢异常与肿瘤	301
第三节 非经典多药耐药机制	218	第十八章 生物节律与肿瘤	310
第四节 常用肿瘤 MDR 研究的 实验方法	222	第一节 基础知识	310
第五节 问题与展望	223	第二节 生物节律与肿瘤时辰 治疗	315
第十四章 微环境与肿瘤	224	第三节 生物节律研究的实验 方法	320
第一节 基础知识	224	第十九章 非编码 RNA 与肿瘤	323
第二节 肿瘤微环境的形成	226	第一节 基础知识	323
第三节 肿瘤微环境的特点	229	第二节 非编码 RNA 与肿瘤的 发生、发展	327
第四节 肿瘤微环境与肿瘤恶变	230	第三节 非编码 RNA 的研究方法	336
第五节 常见肿瘤的肿瘤微环 境概述	249	第二十章 肿瘤生物治疗	341
第六节 肿瘤微环境研究的常用 实验方法	252	第一节 基础知识	341
第十五章 离子通道与肿瘤	253	第二节 肿瘤生物治疗策略	344
第一节 基础知识	253	第三节 生物治疗研究的实验 方法	348
第二节 肿瘤与离子通道的关系	254	参考文献	351

第一章 肿瘤的病因学及发病机制

第一节 环境致癌因素

环境致癌因素是指诸如香烟、膳食成分、环境污染物、药物、辐射和感染原等。一般把环境致癌因素分为化学因素、物理因素和生物因素三大类。人类主要是通过各种生活方式或职业接触暴露于这些致癌因素，多数情况下是暴露于复杂的致癌混合物中。

一、化学因素

大约 80% 的人类肿瘤是由化学致癌物所引起，目前已确定有致癌作用的化学物质大约一千多种。对人类的癌症风险而言，香烟中的致癌物是最重要的化学致癌物，其次是燃料、有机合成物、某些食物成分、微生物污染产物或食品制备过程中产生的物质。

(一) 化学致癌物的种类

1. 烷化剂 属于直接致癌物，其致癌作用弱，致癌时间长。具有亲电子的特性，易与生物体中大分子的亲核位点反应，导致 DNA 损伤，如甲基甲烷碘酸、化学武器氮芥、抗癌药物环磷酰胺等，常被用为化疗、杀菌剂和灭菌剂等。

2. 多环芳烃化合物 亦称稠环芳烃，是致人类肺癌的一种主要化学因素，其所诱发的几乎都是鳞状细胞癌。稠环芳烃类化合物的代表有苯并芘、苯蒽、二苯蒽、3-甲基胆蒽等，广泛存在于汽车废气、香烟、煤烟及熏制食品中，这些物质在体外相当惰性，但经体内生物转化后，能与 DNA 结合，引起基因突变而致癌。

3. 芳香胺类化合物 包括芳香胺和芳香酰胺两大类。芳香胺类中联苯胺和乙萘胺为膀胱癌强致癌剂，多见于职业性暴露的人群（如印染工人）和吸烟者；而芳香酰胺类化合物 *N*-2-乙酰氨基可致肝癌、肺癌、大肠癌和乳腺癌等多种肿瘤。致癌物在肝脏经与葡萄糖醛酸结合后进行代谢。

4. 亚硝基化合物 是不需要活化的直接致癌物，几乎能引发各种脏器与组织的肿瘤。此类化合物主要存在于卷烟的烟雾中，亦存在于加入亚硝酸盐作防腐剂的肉类、鱼类及含水分较高而盐分较低的咸菜、酸菜中。宿主对 *N*-亚硝胺的吸收与患胃癌、食管癌和肝癌的危险度有关，香烟中的亚硝胺可能是致肺癌的主要因素。

5. 氨基偶氮化合物 多见于纺织品、食品和饮料的染料与添加剂等，主要导致肝癌。但其致癌特点是：需长期大剂量才能致癌，且癌发生于远离给药部位的器官如肝和膀胱等。

6. 植物致癌物 黄樟素和千里光是天然植物中的致癌物，前者能诱发肝癌和食管癌，后者能引起肝癌和膀胱癌。蕨类植物和槟榔与食用地区胃癌的高发密切相关。中草药马兜铃、米砂莲、关木通、淮木通中含有的马兜铃酸属于亚硝基化合物，具有强致癌性。近年来越来越多的植物致癌物被发现，大多数植物致癌物有弱到中度的致癌性，包括吡啶、杂环生物碱、呋喃香豆素、多酚化合物、烯链烃基苯等多种化学结构形式。

7. 金属致癌物 砷、铍、铬、镉、镍等金属是人和动物的致癌剂。例如，无机的三价砷化合物导致肺癌和皮肤癌，铍和铍化合物与肺癌发生有关，镉与前列腺癌发生相关，而电池、颜料和制陶工业中使用的镍化合物与肺癌和鼻咽癌发生有关。此外，铅、铁、钴和钨是可能的致癌物或协同致癌物，而微量元素硒、锌、铜、镁、钼起着双向作用，即小剂量抗癌而大剂量致癌。

8. 黄曲霉毒素 某些微生物的代谢产物也具有致癌性，如由谷类、花生、高粱和大米污染的黄曲霉菌，寄生曲菌所产生的黄曲霉毒素具有强致癌性，是人类肝癌的重要病因之一。黄曲霉毒素

具有很强的毒性、致突变性和致畸性，其致癌机制主要是代谢活化的黄曲霉毒素能与 DNA 共价结合引起基因突变所致。

(二) 化学致癌物的代谢

大多数化学致癌物可形成亲电子的衍生物,在细胞内极易与亲核的细胞大分子如核酸和蛋白质发生相互作用，称为基因毒性致癌物 (genotoxic carcinogen)。有一些基因毒性致癌物原本就是亲电子化合物，但大多数需要在细胞内经代谢才能转变成亲电子的衍生物，这个过程称代谢活化 (metabolic activation)。需要代谢活化的母体致癌物称前致癌物 (procarcinogen)，可与细胞大分子结合的亲电子代谢产物为终致癌物 (ultimate carcinogen)。

1. 致癌物代谢的酶系统及代谢过程 肝脏中存在大量的使致癌物代谢的酶类，因此致癌物主要是在肝脏进行氧化、还原、水解和结合等反应进行生物转化，化学致癌物在体内的代谢途径见表 1-1。

表 1-1 化学致癌物的主要代谢途径

酶系统	底物	催化的反应	主要作用	同工酶数	可诱导性	多态性
细胞色素 P450	多环芳烃、亚硝胺类、芳香胺类、杂环胺类、黄曲霉毒素、苯并芘	N-或 C-氧化反应 (还原)	激活、解毒	>40 种	+	+
微粒体黄素单氧化酶	2-萘胺	N-或 S-氧化反应	解毒	5 种	+	+
过氧化物酶类	芳香胺类	氧化反应	激活	多种	+	+
NADPH/P450 还原酶，其他还原酶	芳香胺类	还原反应	激活、解毒	1 种	+	+
N-乙酰基转移酶	4-氨基联苯、2-氨基苄、杂环胺类	N-或 O-乙酰化反应	激活、解毒	>2 种	+	+
硫酸基转移酶	4-氨基联苯、2-氨基苄、杂环胺类	O-硫酸酯化反应	激活、解毒	>2 种	+	+
谷胱甘肽-S-转移酶	氧化致癌物质	谷胱甘肽结合反应	激活、解毒	>10 种	+	+
UDP-葡萄糖醛酸转移酶	4-氨基联苯、2-萘胺、杂环胺类	N-或 O-葡萄糖醛酸结合反应	解毒	>10 种	+	+
环氧化物水解酶	多环芳烃类	还原反应	解毒	3 种	+	+

亲电子致癌物可与谷胱甘肽结合转化为易于排泄的产物而解毒，如黄曲霉毒素 B1 由微粒体环氧化物水解酶和由谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 结合至谷胱甘肽而解毒。许多致癌物的中间代谢物常具有激活和解毒两种作用，由于不同种属、不同个体乃至同一个体不同组织的致癌物活化和解毒水平差异很大，所以一种致癌物对于不同的动物和人可能有不同的致癌性。

大多数致癌物代谢酶具有遗传多态性，这是导致个体间酶活性水平有极大差异的主要原因，也是肿瘤易感性的重要决定因素，如环境致癌物苯并芘 [B (a) P] 活化的关键酶 P450 1B1 (CYP1B1) 就具有 6 种稀有突变和 4 种通用多态性。GST 可结合包括苯并芘在内的最终致癌代谢物，是多环芳烃的解毒途径。GST 有多种同工酶，其底物特异性、组织分布和个体活性均有差异，GSTML/SL 能增加杀虫剂职业暴露所导致的 RCC；GSTMI 基因缺失导致 GST-μ 低活性与肺癌的危险度相关；此外，GST 多态性也与人肺组织中多环芳烃-DNA 加合物的增多、姐妹染色体互换的形成及肺微粒体的诱变性等有关。

2. 致癌物的剂量与时间效应 化学致癌物的致癌作用依赖于致癌物的剂量，大剂量致癌物可增加肿瘤发生、缩短潜伏期，肿瘤的产生取决于致癌物的总剂量。无论致癌物的剂量与性质如何，在肿瘤形成前，总有一个最低限度的潜伏期，在细胞恶变以前，细胞存在着多阶段的癌前期变化，

因此致癌作用的充分表达需要相当长的时间。例如,在烟草暴露与癌症风险的研究中发现,每天吸烟的数量、年吸烟量及烟的类型等都影响烟草的致癌作用。

此外,致癌物具有组织特异性。例如,NPIP是大鼠食管癌致癌剂,而与其结构相似的NPYR却诱导肝癌而不是食管癌,NPIP也是可能的人类食管癌致癌物。其原因是大鼠食管微粒体激活NPIP而不是NPYR,而鼠肝脏微粒体能激活NPIP和NPYR。

3. 致癌物的协同和拮抗作用 单独作用时很弱的两个致癌物,在同时或先后给予的情况下会使肿瘤的发生作用明显增强,称为协同致癌作用。化学致癌物不但有协同增强的一面,还有拮抗削减的一面。目前已发现多种化学物质具有抑制化学致癌的作用,而一些弱致癌物和非致癌性稠环芳烃可能通过竞争性抑制起抑癌作用。许多微量营养素和生物活性化合物可通过各种作用机制阻止化学致癌物引起的DNA损伤、基因突变和癌形成,目前已知的促癌作用抑制物包括抗炎类固醇、视黄素类、蛋白酶抑制剂、抗氧化剂和花生四烯酸代谢抑制剂等。DNA加合物是基因致癌物剂量暴露的指示剂,研究发现,其受体内摄入的新鲜蔬菜、水果及抗氧化剂所调节。

(三) 化学致癌物的作用机制

1. 致癌物与DNA作用 化学致癌物可以是基因毒性的,也可以是非基因毒性的。通常非基因毒性化合物只有大剂量长时间暴露才在实验动物中表现出致癌性,而基因毒性致癌物有较高的化学活性或能被宿主代谢成为活性中间产物,它们可与细胞核或线粒体中的大分子物质及DNA结合形成共价化合物而造成DNA损伤。基因毒性致癌物造成的DNA损伤主要有两种类型:链断裂和致癌物-碱基加合物的形成。动物实验显示,形成DNA加合物的能力和诱导产生肿瘤的能力之间存在正相关。

(1) 致癌物-DNA加合物:基因毒性致癌物与DNA的反应是特定的,如烷化剂类易与杂环氮原子结合,尤其是鸟嘌呤N-7;多环芳烃类主要攻击鸟嘌呤环外N-2;芳香胺类则对鸟嘌呤的C-8有很高的亲和性;而亚硝胺主要与鸟嘌呤的O-6结合等。许多致癌物-碱基加合物在DNA复制过程中可引起碱基错配,尤其能引起碱基修复错误或小的缺失导致错义或无义突变。此外,致癌物与DNA反应还可引起染色体断裂和缺失。这些DNA结构改变一旦发生在肿瘤相关基因,即可能引起细胞癌变。DNA加合物是人体暴露致癌物的标志,人体接触环境致癌物后,能在细胞和体液中检出致癌物或其代谢物与DNA或血红蛋白共价结合的加合物。靶组织中致癌物-DNA加合物的含量反映了特定致癌物的暴露水平及DNA损伤的程度,是连接致癌物与基因相互作用的重要生物标志物。

(2) DNA损伤的修复:DNA修复是对抗基因毒性致癌物的保护性机制,哺乳动物细胞中存在一系列的DNA修复机制,可有效修复DNA损伤。其中,核苷酸切除修复系统主要对致癌物-碱基加合物或紫外线引起的嘧啶二聚体进行修复,该系统任一基因突变均可造成DNA修复缺陷综合征,从而增加人类癌症的发生。而核苷酸错配修复系统可对DNA复制后错配的碱基进行修复,此错配修复系统基因突变与人类结肠癌等风险增加密切相关。不同个体、不同组织甚至不同细胞中DNA修复酶的活性也不同。DNA修复系统的遗传性差异决定了个体癌症的易感性,也是化学致癌物具有组织和器官特异性的生物学基础。在非靶组织中形成的致癌物-DNA加合物通常很快被修复,但在致癌物的靶组织中,特异的致癌物-碱基加合物却常持续存在。

2. 致癌物与癌基因或抑癌基因作用 肿瘤的发生与原癌基因的活化和抑癌基因的失活密切相关。原癌基因活化的机制包括点突变、基因扩增、染色体易位等。化学致癌物可诱发原癌基因突变导致其活化,如二甲基苯并蒽(DMBA)诱发的动物皮肤癌和乳腺癌有*c-H-Ras*基因的突变;偶氮甲烷诱发的大鼠结肠肿瘤有*c-Myc*和*c-H-Ras*的高表达。抑癌基因对细胞增殖起负调控作用,一些物理和化学致癌因素常引起染色体异常,并通过与DNA相互作用使抑癌基因失活而致癌,如*Rb*、*P53*、*Wt1*、*Wt2*或*APC*基因的遗传缺陷者,其特定肿瘤的发生率高且发病年龄早。非家族性结肠

癌,大部分癌细胞都有抑癌基因 *APC* 两个等位基因的丢失,而在许多人类癌前病变区常见 *P53* 抑癌基因的突变。

(四) 化学因素致癌的评价

目前只有一些由职业、药物、吸烟引起的肿瘤具有令人信服的流行病学资料,而大多数环境致癌物与人类肿瘤的关系尚不确定。DNA 加合物形成是致癌的重要事件,但不是唯一事件,所以它与癌症风险之间的定量关系尚未完全确定,只能用它来推断癌症风险。化学致癌物与多种人类肿瘤的发生相关,但其致癌作用受多种因素的影响,各种遗传和非遗传因素造成了不同个体对环境致癌易感性的不同,掌握化学致癌作用和肿瘤易感性知识对鉴定环境危险因素、高风险个体、指导临床实践、制订肿瘤防治策略具有重要意义。

二、物理因素

物理致癌因素主要有电磁辐射和一些矿物纤维。辐射是已知的环境致突变、致癌因素之一,人和动物受射线作用远期最严重的后果就是肿瘤。虽然地球上的生物普遍暴露并适应于宇宙射线和地球本身放射性的辐射,但核工业和核医学等人为的使用核素却明显增加了电离辐射的强度,而石棉等矿物纤维成为致癌物则是与它们的开采和商业化有关。本节主要讨论电磁辐射与人类癌症的危险度及其可能的作用机制。

(一) 电磁辐射致癌的种类

1. 紫外线辐射 根据波长紫外线分为三种类型:UVC(波长 240~290nm)、UVB(波长 290~320nm)和 UVA(波长 320~400nm),其中 UVC 因被大气层吸收不存在于日光中。现代文明生活导致的日光性灼伤与黑色素瘤有关,长期规律地暴露于紫外线与基底或鳞状细胞癌等非黑色素类皮肤癌的发生有关。地球大气层中的臭氧可有效吸收日光中的紫外线,防止紫外线特别是 UVB 辐射到地球。臭氧层每减少 1%,致癌性紫外线辐射就要增加 1.56%;非黑色素瘤皮肤癌发病率相应上升 2.7%。

紫外线辐射导致的 DNA 损伤主要是产生嘧啶二聚体。人体内有一系列的 DNA 损伤修复系统,以修复各种因素引起的 DNA 损伤,紫外线引起的 DNA 损伤主要由核苷酸切除修复系统修复。着色性干皮病患者因 DNA 修复缺陷,导致暴露于阳光的皮肤部位发生肿瘤的风险比正常人高数百倍。用 DNA 修复能力为标志物的皮肤癌和肺癌病例对照分子流行病学研究表明,DNA 修复能力随年龄的增加而降低;DNA 修复能力低下是一般人群和具有家族性皮肤癌病史者(非着色性干皮病)发生皮肤癌的重要危险因素。

2. 电离辐射 是指能量大到足以驱逐原子或分子中的一个或多个轨道电子的辐射,其特征是在局部释放出大量能量,导致化学键断裂。电离辐射可来源于自然,也可来源于人类本身,人类在进化过程中已适应了宇宙射线和地球放射性的本底电离辐射(如土壤、岩石、建筑材料等),但现代人类除了接受本底电离辐射外,还暴露于人为制造或增强的辐射源(如核医学与核工业等)。与电离辐射有关的人类肿瘤包括皮肤癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病等。与其他因素诱发的肿瘤一样,辐射诱发的恶性肿瘤一般在辐射后经过一段潜伏期才能发现,提示电离辐射诱发的肿瘤可能也要经历起始、促进和发展多阶段的漫长过程。

3. 其他辐射 最近发现电力传输中的低频电磁场,可能引发和促进肿瘤生长。但临床诊断中广泛应用的磁共振成像(MRI)却不会导致染色体缺失、突变或肿瘤性转化,动物实验证实,长期暴露于 MRI 检查环境中不会致癌,因而没有证据显示与 MRI 有关的磁场具有致癌危险。

(二) 电磁辐射致癌的机制

1. 各组织器官对辐射的敏感性不同 暴露于足够剂量的电离辐射可诱发癌症,所有组织都有辐射致癌的危险,但不同组织的敏感性差异很大,且自然易感性与辐射诱发癌症的敏感性之间无明

确关系。例如,甲状腺癌的自然发病率很低,而辐射诱发发病率明显增高;乳腺癌的自然发病率和辐射诱发发病率都很高;大肠癌的自然发病率高而辐射诱发发病率低。

2. 电磁辐射导致基因改变 电离辐射能诱导基因组的不稳定性(包括染色体重排、基因突变、基因扩增、染色体易位或缺失等),导致抑癌基因失活或原癌基因激活,从而影响细胞正常增殖过程的启动程序而导致细胞发生恶性转化。抑癌基因失活需要两个等位基因杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH),电离辐射可不同程度地诱发碱基突变,通过 LOH 而促发癌症,如在淋巴瘤等多种辐射所致肿瘤中发现抑癌基因 *P53* 的突变。日本广岛和长崎遭受核打击幸存者的肝癌组织标本中,*P53* 突变频率明显高于普通日本人群肝癌的本底水平,而且与辐射强度呈剂量-效应关系。根据致癌的多阶段发展学说,即细胞经过启动、促进和发展三阶段,研究认为,辐射是可以作用于该三阶段的全致癌因子。

(三) 影响电磁辐射致癌的因素

辐射致癌可受宿主的年龄、性别和遗传易感性的影响。一般来说,暴露于辐射时的年龄越小,发生肿瘤的风险越大,如儿童期暴露于辐射者,其患甲状腺癌的风险显著增加,而在成年以后暴露于辐射者,这种风险就很小;10 岁前暴露于辐射的女性患乳腺癌的风险显著增加,随着暴露时的年龄增加其风险稳定下降;如果暴露发生在生命的早期,则发生急性白血病、大肠癌、中枢神经系统癌症和皮肤癌的风险都很大;就性别而言,通常女性的敏感性略高于男性。DNA 损伤是辐射远期效应的重要事件,因此 DNA 损伤修复的个体差异可能是影响辐射致癌的遗传易感性因素之一。

由于电磁辐射主要与某些职业性癌症关系密切,因此对于人类肿瘤的总负荷而言,其重要性远小于与生活方式有关的化学致癌因素。然而,作为一类已经被肯定的致癌因素,对其致癌机制及有效防护必须加以了解,而对诸如电磁场和医源性辐射是否致癌等问题尚需大量的实验研究。

三、生物因素

肿瘤发生的生物因素主要指肿瘤病毒,根据所含核酸不同,肿瘤病毒分为 DNA 病毒和 RNA 病毒。病毒所致的癌症大约占人类癌症的 1/7,其中 80%是由两种 DNA 病毒(乙型肝炎病毒和人类乳头瘤病毒)所引起。目前所知,DNA 病毒的 6 个大家族中有 5 个具有细胞转化的潜能,而在 RNA 病毒家族中被证明有致癌性的仅有反转录病毒一类。

(一) 病毒致癌概述

人类 Burkitt 淋巴瘤、肝癌、鼻咽癌、宫颈癌及成人 T 细胞白血病等多种肿瘤的发生均与病毒有关。肿瘤病毒能将其遗传信息 DNA 或 RNA 整合到宿主细胞 DNA 上,通过不同的作用机制使细胞发生恶变。目前已经确认的 RNA 致癌病毒均属于反转录病毒,其致癌性常伴随着病毒复制和感染性颗粒的产生。各种肿瘤病毒致癌能力差别很大,有些病毒在感染动物数天内即可在所有受染个体中产生肿瘤;而另一些则表现出较长的潜伏期,且致癌频率很低,致人类肿瘤病毒属于后者。基因组学、蛋白质组学及生物信息学的发展,为确定肿瘤病毒病因及其致癌机制的研究提供了有力手段。

(二) RNA 肿瘤病毒

1. 病毒结构与复制特点 致癌 RNA 病毒均属于反转录病毒,病毒颗粒中央是 RNA 基因组,由两条相同的正 RNA 链构成,每条 RNA 链的两端各有一段长末端重复序列(long terminal repeat sequence, LTR),其中含有病毒基因组转录所需的启动子和增强子。两个 LTR 之间为病毒蛋白编码序列,包括 *Gag*、*Pol* 和 *Env* 基因,分别编码构成病毒颗粒的结构蛋白和病毒复制所需的部分功能性非结构蛋白如蛋白裂解酶、反转录酶和整合酶。

反转录病毒感染细胞时,首先以其包膜蛋白与宿主细胞膜上的受体结合,经内吞或融合作用进入细胞,之后在反转录酶的作用下,以病毒正链 RNA 为模板合成负链的互补 cDNA。正链 RNA

经 RNase H 水解切除后, 该 cDNA 即成为复制模板合成双链 cDNA, 此为原病毒 (provirus)。随后在整合酶作用下, 病毒 RNA 两侧的 LTR 与宿主细胞染色体 DNA 连接, 整合至宿主细胞基因组。一旦整合完成即成为宿主的一部分, 随宿主基因组的复制而复制。反转录病毒复制特点是: ①RNA 基因组在其自身产生的反转录酶作用下, 反转录生成 DNA; ②病毒基因组以原病毒 cDNA 的形式整合到宿主细胞染色体中, 并与宿主细胞基因组一同复制, 共同经历突变、修复及重组等过程; ③整合后的反转录病毒基因组随细胞分裂而永久性地留在宿主细胞内并持续表达, 其表达产物可参与细胞生长和凋亡调控; ④反转录病毒基因组插入宿主基因组后, 可通过改变细胞周期调控区的结构或其本身的调控序列 LTR 影响宿主细胞基因表达。

2. 反转录病毒致癌的分子机制

(1) 具有转导作用的反转录病毒: 此类病毒的特征是病毒基因组本身带有癌基因, 而宿主细胞基因组中存在着与病毒癌基因结构相似的原癌基因或称细胞癌基因。原癌基因的表达产物包括生长因子、细胞膜受体、转录因子及小 GTP 酶信号转导分子等, 与细胞正常增殖、分化、细胞表达调控等过程相关。但在特定条件下, 当这些基因的表达和功能状态发生异常时可导致细胞癌变。原癌基因在正常细胞中可能表达极低或不表达, 但成为病毒癌基因后则处于病毒 LTR 启动子和增强子的控制之下, 表达水平明显上调。由于基因产物在感染细胞内的高剂量存在, 使相应的分子通路发生改变, 最终导致细胞表型的恶性转化。转导性反转录病毒致癌的特点是不仅在感染动物致癌, 而且可使体外培养的细胞发生转化; 其感染细胞后导致转化频率高, 在同一感染体系内常有多细胞被转化, 因此产生的肿瘤是多克隆的, 这与物理化学因素致癌时观察到的单克隆肿瘤不同。此外, 在致癌过程中病毒本身仅作为载体, 其作用是将有转化能力的癌基因导入细胞并使其表达, 因此如果将具有活性结构的病毒癌基因分离出来, 借助其他载体导入细胞同样可使细胞发生恶性转化。

(2) 具有顺式激活作用的反转录病毒: 此类病毒不携带癌基因, 而是通过整合插入到宿主细胞基因组中, 激活邻近的细胞原癌基因而导致肿瘤。该类病毒激活癌基因的机制是通过“顺式”作用, 即通过 DNA-DNA 相互作用完成对癌基因的激活。反转录病毒顺式激活细胞原癌基因的机制包括病毒启动子和增强子的插入激活、癌基因产物的激活及反转录病毒插入导致的抑癌基因失活等。反转录病毒在抑癌基因中的整合可导致后者失活而引发肿瘤, 但这种通过灭活抑癌基因致癌的情况远少于对癌基因的激活, 这是因为抑癌基因的抑癌效应是显性的, 即病毒的插入需要同时灭活两个等位基因, 而病毒在同一细胞内插入灭活两个等位基因的概率却极低。

(3) 人类 T 细胞白血病病毒 (HTLV): 是迄今为止确认的唯一一致人类肿瘤的反转录病毒。所有的成人 T 细胞白血病 (ATL) 中均可找到 HTLV-I 的原病毒。与前述两种致癌病毒相比较, HTLV-I 的致癌机制具有其独特性。首先, HTLV-I 基因组不带有细胞源性的癌基因, 同时 ATL 细胞具有单克隆性, 即同一患者所有的 ATL 细胞中 HTLV-I 的插入位点是相同的, 表明 HTLV-I 致癌是低频率的, 其成瘤的过程可能涉及多步骤和多种靶分子的参与。HTLV-I 病毒转化的靶细胞是 CD4⁺T 细胞亚群, 受染人群发生白血病的概率为 1%, 潜伏期为 20~30 年。HTLV-I 不含任何已知的癌基因, 其导致 ATL 的机制是通过病毒本身的非结构必需蛋白 Tax 所介导。

(三) DNA 肿瘤病毒

DNA 肿瘤病毒数量较多, 除细小病毒科外, 几乎所有与人类感染有关的 DNA 病毒科均有致癌病毒成员。DNA 肿瘤病毒的癌基因一般都是病毒复制的必需基因, 在宿主细胞中一般没有同源物, 这些病毒大都具有建立产毒性感染的潜力, 能够造成宿主细胞的裂解死亡。DNA 肿瘤病毒致癌的本质在于使宿主细胞脱离静止状态而进入活跃的细胞周期循环。

1. DNA 肿瘤病毒的分类

(1) 人乳头瘤病毒 (HPV): 是一种无包膜的小型 DNA 病毒, 其基因组是单分子环状双链 DNA。最早发现的与 HPV 感染相关的人类肿瘤是疣 (扁平疣、尖锐湿疣等) 为代表的良性肿瘤。HPV 与

人类上皮性肿瘤,主要是与宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌密切相关,HPV 感染是宫颈癌(CC)发生的首要启动因素,超过 90%的宫颈癌组织可检出高危型 HPV DNA (HPV16、HPV18、HPV31)。

(2) Epstein-Barr 病毒 (EBV): 是第一个被发现的人类肿瘤相关病毒。1964 年,Epstein 和 Barr 从来源于 Burkitt 淋巴瘤 (BL) 的细胞株中发现 EBV,从而提出 EBV 是一种人类肿瘤病毒。EBV 属于 γ 疱疹病毒亚科的淋巴潜隐病毒属,其基因组长达 184kb,为线性双链 DNA,其基因组编码的多肽种类繁多。EBV 与人类传染性单核细胞增多症 (IM)、Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌 (NPC) 及弥漫性多克隆 B 细胞淋巴瘤的发生有病因学关系。近年来研究证明,其与 T 细胞淋巴瘤 (TL)、胃癌、霍奇金病 (HD)、移植后淋巴组织增生样淋巴瘤 (PTLD) 和平滑肌肉瘤的发病均相关。

EBV 自然感染相当普遍,据调查 EBV 感染世界人群中超过 90%的个体,并使感染者终生带毒。发展中国家的 EBV 感染大多发生在幼年时期,一般不表现临床感染症状;而在发达国家,EBV 则主要表现为青春期和成年期感染,经常引起传染性单核细胞增多症。EBV 的自然感染主要是由口咽分泌物直接传播,其靶细胞主要是 B 淋巴细胞。通常 EBV 感染 B 淋巴细胞后并不复制,而是通过建立潜伏性感染长期留在胞内,这种感染形式是 EBV 与多种肿瘤相关性的基础。尽管有许多证据表明,EBV 与人类肿瘤存在相关性,但 EBV 的分子致病意义及其在肿瘤发生过程中起作用的时相多不明确,仍有待进一步的研究。

(3) 乙型肝炎病毒 (HBV): 是最早发现与人类肿瘤有病因相关性的病毒之一,是嗜肝病毒科中唯一感染人类的成员。流行病学研究显示,HBV 与肝细胞癌 (hepatocyte carcinoma, HCC) 的发生密切相关。成熟的 HBV 由核心颗粒和外层包膜构成,核心颗粒的壳的主要成分是 HBV 核心蛋白 (C),壳内是病毒基因组及 HBV 聚合酶。HBV 基因组的所有核苷酸均参与编码,其中半数以上通过不同的读码框架编码不同蛋白。HBV 复制区别于其他 DNA 病毒的一个突出特点是含有一个反转录中间步骤。虽然 HBV 慢性感染与 HCC 的相关性已经确立,但 HBV 如何引起 HCC 的机制仍未完全阐明。

2. DNA 肿瘤病毒致癌的分子机制

(1) HPV 致癌的分子机制: HPV 编码 6~8 个早期蛋白 (E1~E8) 和 2 个晚期蛋白 (L1~L2),其中 E6 蛋白和 E7 蛋白是其致癌的关键。体内外实验证实,E6 转化的动物细胞中 P53 半衰期明显缩短,其介导的 DNA 损伤修复作用消失。E7 蛋白能与低磷酸化的 Rb 蛋白结合,减弱 Rb 与 E2F-1 转录因子的结合,导致 E2F-1 从 pRb-E2F-1 复合物中释放,激活有关细胞周期蛋白的表达。此外,E7 还能与细胞周期蛋白 E 直接结合,这些由 E6、E7 作用导致的 P53 和 Rb 功能的丧失,加上 HPV E5 基因产物提高了 MAPK 信号通路的活性,最终导致细胞持续增殖和分化延缓。此外,E6 上调端粒酶的表达,E7 诱导中心体异常复制导致基因组的不稳定性,结合细胞周期抑制因子 P21 和 P27,最终导致细胞周期调控失常。

HPV16 与宫颈癌的病因学关系是人类肿瘤相关病毒研究的典型范例,由于 HPV 的早期癌基因 E6 和 E7 分别通过干扰 P53 和 Rb 影响细胞周期进程和细胞凋亡,以此为依据,目前已经发展出宫颈癌诊断、治疗和预防的多种措施如采用 Pap 涂片诊断和预测宫颈癌的发生,以及采用 HPV 疫苗防治宫颈癌等。然而并非所有的 HPV16 感染均可导致肿瘤,而且 HPV 感染至宫颈癌发生的潜伏期可长达 20 年。体外实验证实,HPV 在致癌时不是单独作用的,尚需病毒的感染量、宿主状态及环境等其他因素的协同。

(2) EBV 致癌的分子机制: ① EBV 基因表达抗原作用于宿主细胞,诱发细胞恶性转化; ② EBV 基因组整合入宿主细胞基因组或通过染色体易位、畸变引发肿瘤; ③ EBV 抗原作用于信号传导系统,干扰了宿主细胞的正常信号传导; ④ EBV 某些抗原成分具有癌基因活性或具有拮抗抑癌基因的作用,其中 EBV 编码的潜伏性膜蛋白 1 (LMP1) 导致的 DNA 损伤修复和细胞凋亡的抑制是 EBV

致癌的关键因素。LMP1 可结合肿瘤坏死因子受体相关因子 (TNF-receptor associated factor, TRAF) 及肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域 (TNF-receptor associated death domain, TRADD), 激活 NF- κ B、PI3K 及 Jun 激酶, 抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖、转化。LMP1 通过非 P53 依赖途径阻断上皮细胞损伤 DNA 的修复, 导致细胞基因组不稳定, 促进肿瘤发生。

鼻咽癌与 EBV 感染相关, 在东南亚地区和我国华南地区发生率较高。由于 EBV 感染的人群很广, 而鼻咽癌只发生在某些地区, 提示 EBV 不是唯一的致癌因素, 环境因素和个体遗传易感性可能非常重要。例如, Burkitt 淋巴瘤是一种 B 细胞性的肿瘤, 在流行地区所有患者的瘤细胞都携带 EBV 的基因组成分并且出现特异的染色体易位 t(8; 14)。EBV 对 B 细胞有很强的亲和性, 能使受染的 B 细胞发生多克隆性的增生。在正常的个体这种增生是可以控制的, 受染者没有症状或者临床表现为自限性的传染性单核细胞增多症。而在非洲流行区, 由于疟疾或其他感染损害了患者的免疫功能, 受染 B 细胞仍持续增生。在此基础上如再发生附加的突变, 如 t(8; 14), 则后者使 *c-Myc* 激活, 导致进一步的生长控制丧失, 并在其他附加基因损伤的影响下, 最终导致单克隆性的肿瘤出现。

(3) HBV 致癌的分子机制: 包括直接作用和间接作用两种模式。HBV 致癌的直接作用模式包括两方面: ①HBV DNA 中各种顺式调控因子对有关细胞基因的调控; ②HBV 蛋白对细胞基因表达和细胞蛋白功能的反式激活作用。HBV 编码的正常或变异蛋白可导致细胞基因不稳定并与 HCC 发生、发展密切相关。其中 X 蛋白 (HBx) 是 HBV 最重要的致病因子之一, AP1、C/EBP、Jun 激酶、CRER 等多种细胞因子可能参与 X 蛋白反式调节, 这些细胞因子可与靶基因的 X 反应区 (XRE) 结合, 并进而影响靶基因的功能。X 蛋白可能与细胞因子结合, 通过蛋白-蛋白桥作用于 XRE, 从而发挥其基因调节功能; 也可能通过修饰细胞因子, 继而促进其与特异性 DNA 序列的结合, 调节靶基因的转录。整合的 HBV DNA 序列能产生 HBxAg, 而 HBxAg 又可反式激活多种癌基因如 *c-Myc*、*c-Fos*、*N-Ras* 等, 也可激活蛋白激酶 C (PKC), 而 PKC 活化又是致癌因子导致细胞恶性转化的主要途径之一。X 基因与肝细胞 DNA 的整合及表达异常和表达后的反式激活作用可能是肝细胞转化致癌的关键, 但仍缺乏直接致癌的分子生物学证据。

由于直接作用模式的证据通常不具有普遍性, 因而不能充分解释 HBV 相关性 HCC 的发病机制, 因此提出了 HBV 间接致癌学说, 即 HBV 感染通过一系列宿主因素的参与间接造成 HCC 的发生和发展。当前研究较多的 HBV 间接致癌因素是机体免疫反应, 有研究显示, 将 HBV 免疫鼠的骨髓和脾细胞移植到表达 HBsAg 的自身骨髓灭活的实验鼠中, 受体鼠全部发生 HCC, 表明机体针对 HBV 的免疫和炎症反应可能参与甚至主导 HCC 的发病过程。

第二节 遗传致癌因素

绝大多数恶性肿瘤的发生与环境致癌物有关, 而与遗传因素关系是很低的, 但是遗传因子的改变会影响环境致癌物对人类引发致癌的结果。与肿瘤遗传易感性有关的许多基因本质上都参与了细胞生长、分化的调控, 以及 DNA 修复和维持基因的完整稳定, 这些是肿瘤遗传的分子基础。大量证据显示肿瘤的发生与遗传有关: ①在人群中常可观察到癌家族或某种癌有家族聚集的特征, 提示某种癌的显性遗传; ②许多遗传性免疫缺陷的个体肿瘤发生率明显升高; ③有些罕见的隐性癌基因在纯合状态下导致染色体不稳定。

一、肿瘤的家族聚集性

(一) 肿瘤家族聚集现象

1866 年 Borca 发现, 在一个家族人群中连续四代发生乳腺癌和胃肠道癌, 提出这些肿瘤与遗传有关。除个别单基因遗传的肿瘤外, 肿瘤的遗传性并非像一般遗传病那样在家系中代代相传, 其子代只是继承了一种肿瘤易感性的遗传。在人群中某些家系具有这种肿瘤易感性的遗传特征, 可代

代相传,构成了肿瘤家族聚集现象。这种家族性肿瘤具有以下一些特点。①在这些家系中患某种肿瘤的危险性很高,甚至 10 倍于正常人群。这些家族成员的肿瘤发病年龄显著低于正常人群,而且发病年龄都接近于某一固定值。②对于双侧器官的肿瘤(如乳腺癌、视网膜母细胞瘤等),这些家系成员中发生的肿瘤常为双侧独立的原发性癌。③这些家系中的成员可以患一些很少可能发生的肿瘤,如乳腺癌家系中的男性也可患乳腺癌。④在这类家系中肿瘤易感性的遗传常以常染色体显性遗传方式传递至下代,并具有外显程度同年龄有关的不完全外显的特点。⑤有些家族性癌有其独特的癌前病变,这些病变在一般人群中很少见,如家族性腺瘤性息肉病等。遗传因素在肿瘤的发生中确实起了作用,即使有明确的环境因素,遗传因素在肿瘤发生中也是不能忽视的,这反映出个体之间的遗传差异。

(二) 肿瘤家族聚集性的分子基础

正常细胞生长分化的调节是由两类重要的基因即促进生长的基因和抑制生长的基因在动态平衡中实施的,当促进生长的基因通过突变或扩增被激活而过度表达时,它促进了细胞不断生长,这些基因就称为癌基因;另一个抑制细胞生长的基因就称为抑癌基因。抑癌基因在正常染色体上呈纯合状态,而在某些罕见的癌家族成员的染色体上则以杂合形式存在,其中一个抑癌基因缺失或失活。一旦某种外因如乙型肝炎病毒感染,致使杂合状态的另一抑癌基因缺失或失活,成为抑癌基因缺失的纯合子,即失去了调控癌基因的作用。这种具有杂合状态抑癌基因缺失的个体就具有肿瘤遗传易感性,且能将这种遗传易感性遗传给下一代。每种肿瘤都可能有遗传性与非遗传性,两者在肿瘤细胞水平上的遗传学变化可能是相同的,不同的是遗传性肿瘤患者先天具有一种肿瘤易感性,他们于出生时体内每个细胞都已具有了与该肿瘤发生过程相关的某些遗传变化,如上述的抑癌基因杂合状态,而其他非遗传性肿瘤患者的所有异常都在出生后,在体细胞经过多次突变事件后发生的。基因的突变或其他异常改变与细胞生长分化的调节、细胞间相互作用的调节密切相关。这些突变和异常是在 DNA 合成和细胞复制中随机发生的,或是细胞受环境致癌物如化学诱变剂、紫外线、电离辐射、致癌病毒等作用的结果。另一方面,这些基因突变或异常也可能由遗传而来。不管这种遗传是以哪些方式来的,都会产生遗传易感性。正常细胞在恶性变化前必须有两次或更多的突变或异常,由正常细胞发展到肿瘤细胞的过程往往需要数年到数十年的时间。

(三) 常见的家族遗传性肿瘤

1. 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb) 是婴幼儿时期发病的眼内恶性肿瘤,新生儿的发病率为 1/20 000。其中约有 40%为遗传性,按常染色体显性遗传,外显率为 68%~98%,遗传给子女的概率是 50%。有遗传性 Rb 缺陷的患者,一个突变的 Rb 基因通常是从亲代的生殖细胞遗传而来,该个体为杂合性,以后通过体细胞突变方式;另一个 Rb 等位基因发生突变,该突变只发生在视细胞,结果 Rb 位点就成为纯合性从而发生了肿瘤。研究证明,Rb 基因杂合性丢失是该肿瘤发生的关键因素。因此在家系中 Rb 呈显性遗传,但在基因水平则是隐性纯合的。

2. 神经母细胞瘤(neuroblastoma) 是一种儿童常见的肿瘤。其起源于神经嵴,主要发生在肾上腺髓质,也有位于其他部位者。其发病率约为新生儿的 1/10 000,按常染色体显性遗传。80%的患儿于 5 岁以前发病,35%的患儿于两岁以前发病,15 岁以后发病者少见。

3. Wilm 瘤 是一种常见的儿童肾脏肿瘤,占儿童肿瘤的 15%。1/3 的 Wilm 瘤患者会合并一些遗传性的先天畸形。Wilm 瘤的发生与一些遗传因素有关,染色体研究表明,Wilm 瘤的 11 号染色体 p13 和 p15 区域有杂合性丢失,肿瘤易感性基因发生异常,直接影响肾脏的发育和肿瘤易感性。说明 11p13 和 11p15 这两个区域的遗传性缺失与 Wilm 瘤的发生密切相关。

4. 家族性结肠息肉病(familial polyposis coli, FPC) 该病有明显的遗传不稳定性,染色体畸变率明显高于正常人群。按常染色体显性遗传,外显率接近 100%。发病率是新生儿的 1/8000。主要临床特征是结肠上有多发性息肉,可多达 1000 以上,80%以上的 FPC 患者会发生结肠癌。遗传

学研究证明,结肠癌发生的早期 *K-ras* 被异常激活,结肠癌中 17 和 18 号染色体的特殊区段有不同程度的丢失,5 号染色体上的 *FAP* 基因也有异常。

二、肿瘤的遗传易感性

遗传易感性是指个体遗传变异对环境致癌因素的敏感程度,这种易感性能够代代遗传。由于各种易感基因的功能不同构成了不同的遗传因素,带有不同遗传因素的个体对环境因子的易感性就有所不同。有遗传易感性的个体比不具有遗传易感性的个体其肿瘤发病率高 10~100 倍。决定肿瘤遗传易感性的因素包括细胞代谢酶系统、DNA-染色体不稳定性、免疫缺陷、DNA 修复基因、癌基因和抑癌基因的结构改变及遗传多态性等。

1. 细胞代谢酶系统 体内致癌物代谢酶遗传多态性 (genetic polymorphism) 与肿瘤易感性密切相关,如细胞色素 *P450* 基因的多态性与肿瘤的易感性有关,*P450 II DT* 酶的基因 (*CYPB2D6*) 位于 22 号染色体 q11.2→qter 处,*CYPB2D6* 基因不能产生功能正常的 *P450 II DT* 酶蛋白是吸烟人群中具有患肺癌高风险的因素之一。另一种 *P450* 酶称 *P450 I A1*,其基因 (*CYP1A1*) 定位于 15 号染色体 q22→qter,它与苯并芘的羟化活性有关。研究证实,*CYPB2D6* 和 *CYP1A1* 基因的异常是通过遗传而来,使吸烟人群对肺癌产生易感性。

2. 染色体不稳定与癌基因激活 染色体的不稳定性使染色体易发生断裂与裂隙。有一种异常的脆性染色体,染色体断裂频率很高,携带这类遗传因素的人群对多种肿瘤有易感性,易发生白血病及其他恶性肿瘤。染色体的脆性部位 (fragile site, fra) 是一种随机的发生断裂的特殊点,它预示着染色体的不稳定性,可能与肿瘤遗传易感性有关。在已定位的 75 个脆性位点中只有 16 个是可遗传的,35 个已定位的癌基因中有 24 个与脆性位点有关。脆性部位是致癌因子敏感的位置,化学致癌原及辐射都在脆性位点处使染色体发生断裂,染色体缺失和重排也常发生在这些脆性部位上。更重要的是脆性部位可能与癌基因同位或相邻,一旦染色体缺失和重排发生而导致癌基因激活,就可能发生肿瘤。

3. 遗传性免疫缺陷 许多免疫缺陷病都有免疫抑制现象,严重的免疫抑制反应,可能阻碍机体免疫系统去识别和破坏由各种致癌因子诱发的或自发的癌细胞。有遗传性免疫缺陷的反馈功能,不能有效地控制免疫反应的程度,机体失去这种免疫系统的调节功能,就会导致无限制的淋巴样增生和淋巴瘤。免疫系统的监控和防御能力也会降低,对其他非淋巴样肿瘤失去了免疫打击能力,也会增加肿瘤的发生率。在遗传因素导致的免疫缺陷疾病中,遗传因素通过影响致癌因子的代谢,免疫反应的调节,干扰素的分泌或对病毒感染的反应等多方面影响机体对肿瘤的易感性。

4. 单核苷酸多态性 人类基因组计划研究结果证明,不同个体的基因 99.9% 都是一样的,但在序列上有极小 (0.1%) 的遗传差异,其中主要是单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP)。SNP 是指特定的核苷酸突变在人群中出现的频率 $\geq 1\%$,而 $< 1\%$ 的称为胚系突变 (germline mutation)。SNP 存在于整个基因组中,约每 1kb 就有 1 个 SNP,而胚系突变发生在编码区,正是由于这 0.1% 的遗传差异赋予人类不同个体特有的遗传表型,一旦胚系突变发生在与肿瘤相关的基因编码区,就有可能使这些肿瘤相关基因产生变异,这种微小的遗传差异就造成一些个体对肿瘤的易感性和对治疗反应的不同敏感性,如 *CYP1A1* 基因单核苷酸多态性增加了肺鳞癌的发病风险。

5. DNA 修复酶缺陷 化学致癌物可使细胞基因突变,但正常的细胞具有 DNA 监控修复系统,保证细胞内基因的正确修复和稳定。一旦这些修复系统有遗传缺陷,则无法修复而导致突变的永久存在,最终导致基因组不稳定,为肿瘤的发生提供了分子基础,所以 DNA 修复能力缺陷或低下是化学致癌的重要机制之一,这些修复基因的多态性与肿瘤易感性是密切相关的。

6. 癌基因和抑癌基因的胚系突变 细胞癌变过程需要经历两次以上的突变,如第一次突变所产生的带有某些遗传缺陷的细胞被保留下来,又接触致癌物质而再次发生突变后,就可能转化成恶

性细胞。癌基因、抑癌基因及 DNA 修复基因胚系突变是强烈的肿瘤遗传易感性因素,如染色体 13q14 上两个 *Rb* 等位基因的缺失或失活导致形成遗传性视网膜母细胞瘤。如果某种癌患者的癌旁组织及其健康家系成员外周血的染色体上都出现抑癌基因杂合体,则可以认为该肿瘤在家系水平上为抑癌基因胚系突变遗传。这些基因胚系突变通过孟德尔方式遗传,形成外显度极高的“遗传性癌综合征”,易感基因携带者发生特定肿瘤和其他部位肿瘤的风险比正常人数数十倍至数百倍。现已明确的胚系突变有:*Rb* (视网膜母细胞瘤)、*P53* (Li-Fraumeni)、*APC* (家族性结肠息肉病)、*NF1* (神经纤维瘤病)、*XP* (着色性干皮病)、*ATM* (运动失调性毛细血管扩张症)、*BRCA1* (乳腺-卵巢癌)、*HMLH1* (遗传性非息肉病结肠癌)等。这些源于胚细胞的遗传学改变发生率很低,只在 5%~10% 的肿瘤患者中出现。

三、环境因素与遗传因素相互作用

环境因素和遗传因素均能导致肿瘤的发生,环境致癌因素与 70%~80% 的人类肿瘤直接或间接相关,因此环境因素是人类肿瘤的主要危险因素,易感性是决定个体是否发病的主要因素,肿瘤的发生实际上是环境因素作用于具有遗传易感性的个体所致。在相同的环境暴露下,有些人发生肿瘤,有些人则不发生肿瘤,就是因为人群对致癌因子的反应存在个体差异,只有少数人对其易感即具有肿瘤的易感性。目前,一些常见肿瘤如皮肤癌、肺癌、膀胱癌和结直肠癌等通过基因-环境相互作用而发生的机制已经比较明确。

由于环境因素可能通过基因突变的机制来影响肿瘤的发生,因此当发现某些个体携带某种肿瘤的易感基因,而目前尚不能通过改变其肿瘤易感基因的基因型来预防或治疗肿瘤时,就可以根据该肿瘤的发生是遗传与环境因素相互作用的特点,采取相应的环境暴露控制措施,如改变个体的不良嗜好或行为习惯等,同样能达到有效预防肿瘤的目的。基因多态性有着明显的种族与地区差异,我国人口众多,含有大量罕见或常见疾病个体,还有不少特殊暴露场所,对于在疾病中探索遗传-环境的相互作用有着独特的优势。因此,正确地认识遗传与环境的相互作用,在肿瘤易感性基础上评价环境危险因素在肿瘤发生中的地位,对于相关肿瘤的一级预防,阐明环境相关疾病的遗传易感性,通过控制环境、职业和生活方式等暴露因素达到有效预防肿瘤发生等方面具有重要的意义。

第三节 肿瘤发生的多阶段理论与模型

肿瘤的发生和发展都受多种因素作用,表现为多个肿瘤相关基因的变异,由启动、促进和进展等多个阶段所组成的复杂过程。从正常细胞到形成临床上可检测到的肿瘤往往需要经过一个漫长的变异时期,即从个别由遗传因素或致癌因素作用引发的肿瘤相关基因的突变,到多个基因变异,最后转化为恶性表型,必须经历漫长的变异累积过程。

一、多阶段理论

肿瘤的发生与发展过程大致可分启动、促进、进展和转移等几个阶段。化学致癌物诱发细胞癌变就是一个多阶段过程。在这个过程中,细胞逐渐获得如下生物学特征:①失去终末分化;②接触抑制消失、生长不受控制;③对细胞毒物产生抗性;④不进行细胞凋亡;⑤具有侵袭转移性。实验动物化学致癌过程及人类肿瘤(如结肠癌)发生过程中所经历的增生、癌前病变、良性肿瘤、恶性肿瘤、肿瘤转移等一系列序贯性的变化都证实了细胞癌变的多因素多阶段性。

(一) 启动阶段

启动阶段是由致癌物造成的一系列基因突变引起的激发阶段,这种基因突变是永久性不可逆的和可遗传的,基因的结构和功能已发生改变,它赋予转化细胞具有恶性生长的潜力。该阶段基因突变主要表现在下述两方面。