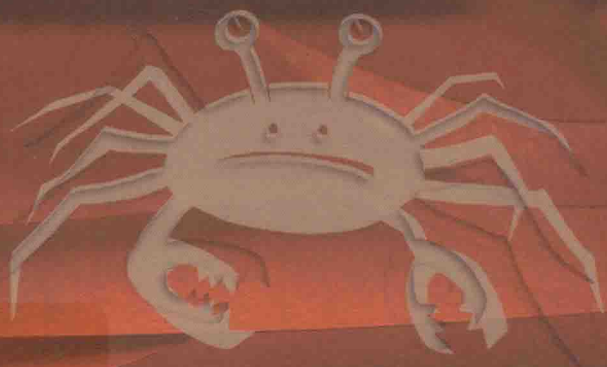


肿瘤研究

前沿

第17卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

肿瘤研究

前沿

第17卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

内容简介

本书是全面介绍肿瘤研究进展的系列著作——《肿瘤研究前沿》的第17卷。全书共分为十章,介绍肿瘤研究领域的最新进展,反映的内容都是当前肿瘤研究的热点和前沿。本书可作为相关专业研究人员的参考用书,也可供高校、医院的相关人员阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤研究前沿. 第17卷/樊代明主编. —西安:西安交通大学出版社,2017.11
ISBN 978-7-5693-0234-9

I. ①肿… II. ①樊… III. ①肿瘤—研究 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 259950 号

书 名	肿瘤研究前沿(第17卷)
主 编	樊代明
责任编辑	黄 璐

出版发行	西安交通大学出版社 (西安市兴庆南路10号 邮政编码 710049)
网 址	http://www.xjtupress.com
电 话	(029)82668357 82667874(发行中心) (029)82668315(总编办)
传 真	(029)82668280
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

开 本	850mm × 1168mm 1/32	印张	9.5	字数	226千字
版次	2017年11月第1版	2017年11月第1次印刷			
书 号	ISBN 978-7-5693-0234-9				
定 价	69.00元				

读者购书、书店添货,如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。
订购热线:(029)82665248 (029)82665249
投稿热线:(029)82668803 (029)82668804
读者信箱:med_xjup@163.com

版权所有 侵权必究

编委会

主 编：樊代明

编 者：（按姓氏笔画排序）

王 睿 卢 新 刘常浩 汤善宏

祁兴顺 李红涛 杨万里 吴 静

吴开春 汪 鑫 张玲玲 尚玉龙

金治安 周晓蕾 茹 懿 洪 流

聂勇战 董加强 韩 冰 温伟红

樊代明

学术秘书：杨志平

主 编 简 介



樊代明,中国工程院院士、美国国家医学院外籍院士。现任中国工程院副院长(党组成员)、中国抗癌协会理事长、亚太消化学会副主席、第四军医大学西京消化病医院院长、肿瘤生物学国家重点实验室主任、国家消化疾病临床医学研究中心主任、国家药物临床试验机构主任,中国共产党十四大代表、十一届全国人大代表、全国优秀共产党员、全国优秀科技工作者,曾任第四军医大学校长、中华消化学会主任委员、2013年世界消化病大会主席,首批国家杰出青年基金和首批长江学者特聘教授获得者。

长期从事消化系统疾病的临床与基础研究工作,并致力于医学发展的宏观战略研究,在国际上率先提出整合医学理论并付诸实践。先后承担国家“973”首席科学家项目、“863”项目、攻关项目、重大新药创制、自然科学基金、工程院重大咨询项目等课题。获国家科技进步创新团队奖,国家科技进步一、二、三等奖各1项,国家技术发明奖1项,军队科技进步一等奖2项,陕西省科学技术一等奖2项,国家发明专利38项、实用新型专利16项,国家新药证书1项。获法国国家医学院塞维亚奖、何梁何利科技进步奖、求是实用工程奖、中国杰出大学校长奖等多项荣誉奖励。主

编专著 23 部,其中《精——樊代明院士治学之道》和《医学发展考》两部均为长达 210 余万字、厚近 1500 页的大型著作。担任国家教材委员会委员、“全国高等医学教育数字化教材”(53 册)的总主编、“临床基础医学精读系列”丛书(10 册)和《肿瘤研究前沿》(17 册)的总主编。先后担任 *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Gut*、*Hepatology* 等 13 本国际杂志的编委、副主编或主编。在 *Lancet*、*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Nature Clinical Practice Oncology*、*Gut* 等国外杂志发表 SCI 收录论文 618 篇,单篇最高影响因子 45 分,论文被引用逾 2 万次。培养研究生共 181 名,其中获全国优秀博士论文 5 名,获全军优秀博士论文 11 名,获陕西省优秀博士论文 6 名。

序

肿瘤是严重危害人类健康及生命的疾病。尽管国内外已投入大量的人力和财力进行研究,发表的论著也有成千上万,但至今对其病因和发病机制尚不清楚,多数肿瘤在临床诊断、治疗及预防方面也无重大突破。造成这种现状的根本原因除了肿瘤本身的复杂性外,还与各专业的研究者之间沟通较少、“各行其是”,对肿瘤研究的全貌及进展了解不够、顾此失彼,以及各专业在理论及技术上的协作欠佳有关。要解决这个问题,需要有人把各专业对肿瘤研究的重大进展及时整理总结并加以评述,从中找出相互间研究的生长点及解决办法,然后适时地介绍给正在或将要从事肿瘤研究的同事。《肿瘤研究前沿》将会适应这种需求,结合著者自己的科研成果,将目前世界上肿瘤研究的最新进展尽力以最通俗的语言介绍给同行及相关研究人员,每年一卷,各卷介绍的内容有所侧重,连续下去,坚持数年,必有好处。如无特殊情况,直至肿瘤被攻克之日。

本书像专著,因为它含有著者的研究成果;它像综述,因为它介绍世界文献的最新进展;它像述评,因为它给出著者的观点及见解;它也像科普读物,因为它力求以最普通的文字面对读者。它以包容性、先进性、焦点争论为特色。这就是它既像什么又不完全是什么的缘故,这就是肿瘤研究的现状,也就是本书追逐的肿瘤研究的前沿。

樊代明

2001.8

目 录

第一章 消化系统肿瘤标志物的临床研究进展	(1)
一、肝癌	(1)
二、胃癌	(6)
三、结直肠癌	(9)
四、胆道肿瘤	(14)
五、胰腺癌	(19)
参考文献	(21)
第二章 化疗悖论——化疗药物对肿瘤侵袭转移的影响	(31)
一、化疗悖论提示肿瘤化疗耐药与转移并非孤立事件	(31)
二、化疗药物促进肿瘤细胞侵袭转移的潜在机制	(33)
参考文献	(40)

第三章 二甲双胍拮抗肿瘤的作用	(48)
一、二甲双胍的应用历史	(49)
二、二甲双胍拮抗肿瘤的流行病学研究	(50)
三、二甲双胍拮抗肿瘤的直接机制	(51)
四、二甲双胍抗肿瘤生成的间接机制	(56)
参考文献	(59)
第四章 胃癌诊断系列分子影像探针的研发	(62)
一、胃癌的流行病学特征与诊断现状	(62)
二、胃癌特异性单克隆抗体 MG7 的研究进展	(75)
三、分子影像学研究进展	(81)
参考文献	(96)
第五章 针对 TEM1 的抗体偶联药物研究	(104)
一、抗体偶联药物的研究概况	(105)
二、靶向肿瘤血管的抗体偶联药物的研究进展	(115)
三、以 TEM1 为靶点的抗肿瘤血管治疗研究进展	(117)
参考文献	(122)
第六章 Sirtuins 家族与肿瘤	(132)
一、组蛋白的乙酰化	(132)

二、SIRT 家族	(133)
三、细胞核中 SIRT 蛋白与肿瘤	(136)
四、细胞质中 SIRT 蛋白与肿瘤	(139)
五、线粒体中 SIRTs 蛋白与肿瘤代谢调控	(139)
参考文献	(143)
第七章 泛素 - 蛋白酶体系统与肿瘤	(147)
一、泛素 - 蛋白酶体系统的功能和意义	(147)
二、泛素 - 蛋白酶体系统的组成	(148)
三、泛素 - 蛋白酶体系统参与恶性肿瘤的发生、发展	(159)
四、利用泛素 - 蛋白酶体系统作为肿瘤靶向治疗的新策略	(161)
五、研究展望	(163)
参考文献	(164)
第八章 胃癌转移和多药耐药相关的上皮间质转 分化	(174)
一、EMT 与肿瘤转移和耐药	(174)
二、HMG A2 - FOXL2 通路调控多药耐药胃癌细胞上皮 间质转分化及侵袭转移的研究	(179)

三、FOX 家族转录因子在肿瘤中的作用	(182)
四、HMGA 家族蛋白在肿瘤中的作用	(186)
参考文献	(190)

第九章 Ras 相关核蛋白 Ran 在结直肠癌发生、

发展中的作用	(198)
--------------	---------

一、结直肠癌的流行病学及诊治现状	(198)
二、结直肠癌的标志物	(199)
三、RasGTP 酶超家族成员 Ran	(200)
四、Ran 的生理功能	(202)
五、Ran 在肿瘤中的表达和功能	(204)
六、Ran 在结直肠癌发生、发展中的作用机制	(204)
参考文献	(205)

第十章 肝细胞癌放疗的临床研究现状

一、小肝癌的放疗	(210)
二、大肝癌的放疗	(212)
三、巩固 HCC 介入治疗的放疗	(213)
四、伴门静脉或下腔静脉瘤栓接受外放疗	(214)
五、肝移植前的放疗	(216)
六、肝癌术后辅助外放疗	(217)

七、肝外转移灶应用外放疗	(218)
参考文献	(219)
综述一 A global burden of gastric cancer; the major impact of China	(223)
综述二 Biological implication and Clinical value of miR - 210 in Gastrointestinal Cancer 	(257)
缩略词表	(288)

第一章

消化系统肿瘤标志物的临床研究进展

消化系统恶性肿瘤，在我国发病率及死亡率均为第一，如原发性肝癌、胃癌、结直肠癌及胰腺癌等。早期诊断和早期治疗是提高消化道肿瘤患者预后的关键，但在我国，胃肠镜及其他检查的普及率远远低于包括日本等发达国家，当出现症状发现肿瘤时多已处于晚期，失去了手术机会，导致患者预后普遍较差。因此，寻求廉价、无创及方便的早癌筛查方法迫在眉睫。近年来血清标记物在消化道肿瘤的诊断中作用已被证实，但由于肿瘤异质性，单一标记物很难达到理想的诊断价值，因此，寻找新的肿瘤标志物或者新的有效的标志物联合检测方案至关重要。本文将简述近年来消化系统恶性肿瘤的肿瘤标志物研究进展。

一、肝癌

肝细胞癌（HCC）是最常见的消化系统恶性肿瘤之一，其特点是恶性程度高、早期诊断率低以及预后较差。全球发病率居恶性肿瘤第五位，病死率第三位。目前用于诊断 HCC 的肿瘤标志物主要有以下几类：①癌胚抗原及其糖蛋白抗原，包括甲胎蛋白（AFP）及其异质体 3，另外还有磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 等；②酶类及其同工酶，包括维生素 K 缺乏诱导的异常凝血酶原 II、岩藻糖苷酶等；③生长因子及其受体，包括肿瘤特异性生长因子（tumor specific growth factor, TSGF）、肿瘤生长因子 β

(TGF β)等;④分子标志物,如 mRNA(信使核糖核酸)和病理学标志物等。下面简要介绍近年来主要的研究进展。

(一) 甲胎蛋白

甲胎蛋白(AFP)主要用于原发性肝癌的监测、筛查和血清学辅助诊断,2011年版原发性肝癌诊疗规范:AFP>400 μ g/L超过1个月,或AFP>200 μ g/L持续2个月,排除妊娠、生殖腺胚胎瘤和活动性肝病,应该高度怀疑肝癌。AFP敏感性、特异性分别为69.9%、87.8%,然而仍有约15%的肝癌患者AFP可无明显改变。近来研究发现,原发性肝癌中肿瘤大小、TNM分期、肿瘤数目、肝脏炎症程度等因素可显著影响患者血清AFP水平。伴有肝内、外转移的原发性肝癌患者外周AFP mRNA阳性率远高于无转移灶的原发性肝癌患者,但是外周AFP mRNA阳性率与外周血AFP水平、肿瘤大小无关。

(二) 甲胎蛋白异质体(AFP-L3)

根据甲胎蛋白异质体(AFP)与扁豆凝集素结合的能力,把AFP分为AFP-L1、L2和L3。AFP-L1不与扁豆凝集素发生反应,是良性肝脏疾病AFP的主要组成部分。AFP-L2与扁豆凝集素的结合能力稍强,主要高表达于卵黄囊肿瘤及妊娠者。AFP-L3与扁豆凝集素结合能力最强,且仅由肿瘤细胞分泌产生,故AFP-L3诊断HCC的特异性高于AFP。其诊断HCC的特异性高达92.9%,敏感性为48.3%,其诊断敏感性随着肿瘤增大而增加。此外,AFP-L3诊断直径>5cm的肝癌敏感性高达80%~90%。AFP-L3升高者提示HCC生存率低,肿瘤易复发,因此AFP-L3升高的肝癌患者需积极治疗,密切随访。

(三) 脱 γ 羧基凝血酶原

脱 γ 羧基凝血酶原 (des-gamm-carboxyprothrombin, DCP), 又名维生素 K 缺乏或拮抗剂 - II 诱导蛋白 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)。机体缺乏维生素 K 及 γ -谷氨酰羧化酶时, 肝细胞不能合成依赖维生素 K 的凝血因子 (II、VII、IX、X), 只能合成无凝血功能的 DCP。肝癌细胞不能正常合成凝血酶原前体, 从而合成较多的 DCP。研究表明 DCP 诊断 HCC 的敏感性及特异性分别为 71% 和 84%。一项前瞻性研究表明, DCP 诊断早期 HCC 的敏感性和特异性分别为 74% 和 86%。但是对小肝癌, 其敏感性只有 31%, 故仍需结合其他指标, 此外 DCP 与肿瘤大小、有无血管侵犯及门静脉转移有关。临床上 DCP 是诊断 HCC 的一个重要指标, 能与 AFP 互为补充。

(四) 高尔基体蛋白

高尔基体蛋白 (Golgi protein, GP73) 是一种上皮细胞特异性跨膜蛋白, 病毒感染时表达升高。正常肝脏胆管上皮细胞表达低, 大部分的正常肝细胞中不表达, 在肝癌细胞中表达升高。研究表明, GP73 用于诊断 HCC 的敏感性及特异性分别为 69% ~ 82.1% 和 75% ~ 97.4%。部分研究表明 GP73 诊断 HCC 的敏感度及特异度优于 AFP, 但也有研究表明其敏感度及特异度低于 AFP, 故其诊断效能需要进一步大样本临床研究。然而现阶段公认的是 GP73 可用于监测 HCC 复发, 手术后 HCC 患者 GP73 水平逐渐降低, 复发后 GP73 再次升高; 同时肝脏良性病变及其他转移性肿瘤切除术后 GP73 水平变化不明显。综上, GP73 仍有

巨大的潜在的研究价值,需要临床大样本分析,目前多用于辅助 HCC 诊断及 HCC 术后复发的监测。

(五) 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3) 是一类细胞膜表面蛋白聚糖,可通过结合生长因子、胞外基质和蛋白酶等分子调控信号传导,进一步调控细胞生长、分化以及迁徙等。GPC3 在正常人群和肝炎患者肝细胞不表达或低表达,但高表达于肝癌细胞。LIU H. 等研究发现,在慢性病毒性肝炎导致的 HCC 患者中,以 $\text{GPC3} > 300\text{ng/L}$ 为临界值诊断 HCC 的敏感性 & 特异性分别为 47%、93.5%。GPC3 敏感性较低,故不适合用于 HCC 临床筛查,然而其特异性较高,临床上可用于辅助 HCC 的鉴别诊断。此外 GPC3 与肝癌大小、分期、预后等相关性需进一步的临床大样本研究。

(六) 多项肿瘤标志物指标联合诊断 HCC

由于现有的单一的肝癌肿瘤标志物不能同时满足敏感性 & 特异性的要求,多种标志物联合检测可提高对 HCC 的诊断效能,目前研究较多的是 AFP 联合其他标志物。研究发现 AFP、AFP-L3、DCP 三者联合诊断效能高于单一指标 [AUC (浓度-时间曲线下面积) 值 0.939 vs 0.879、0.887、0.801]。另一项研究分析发现 AFP、GP73 和 GGT- II (γ -谷氨酰转肽酶 II) 之间无相关性,三者联合诊断 HCC 的敏感性可高达 96.3%,显著高于单一指标检测。其他的联合检测研究还有 AFP+GP73、AFP+miR-21 等等。多种肿瘤标志物在临床中也运用较多,例如肿瘤的诊断、鉴别诊断及筛查等,最常见的就

是常规体检都将肿瘤标志物套餐列入其中。多项标志物联合是一种趋势,需要更加严谨的临床实验设计及大样本研究。

(七) 微小 RNA

微小 RNA (miRNA) 是一类存在于内源性染色体上的非编码小分子 RNA, 长 19~25 个核苷酸, 它可与 mRNA 的结合, 调控靶蛋白的表达, 参与肿瘤的发生、发展。研究发现: miR-21 通过调控靶基因 PTEN 的表达从而抑制 HCC 的侵袭和转移; let-7 家族通过抑制癌基因调控细胞周期中的关键调节因子, 发挥抑癌基因及抗肿瘤增殖的作用, 其靶分子为高迁移率族蛋白 (high mobility A2, HMGA2) 和 Ras 基因。当前研究发现, HCC 中表达上调的 miRNA 有 let-7a、miR-21、miR-221、miR-222 等; 表达下调的 miRNA 有 miR-122a、miR-125a、miR-139、miR-145、miR-150、miR-199a、miR-200b 等。Yin 等对已发表的有关 miRNA 诊断 HCC 的研究进行 Meta 分析研究, 结果提示 miRNA 用于区分 HCC 与正常人群的 AUC 值为 0.93 (敏感性 86%, 特异性 86%), 区分 HCC 与肝炎的 AUC 值为 0.88 (敏感性 79%, 特异性 83%)。另一项 Meta 分析显示 miR-21、miR-122 和 miR-223 区分 HCC 与正常人群的 AUC 值别为 0.9293、0.8128 和 0.8597。由于每种 miRNA 可参与多种恶性肿瘤的发生、发展, 故其对 HCC 的特异性有待进一步研究。然而联合多种 miRNA 诊断 HCC 的研究仍是重要的研究方向, 但其检测费用较为昂贵, 且临床价值仍在研究阶段, 距离临床运用仍有很长的路要走。

综上, 目前只有 AFP、DCP 及 CA19-9 (癌抗原 19-9) 等应用于临床, 其他肿瘤标志物对 HCC 的诊断效能、与 HCC 生物学特性的关系、临床效价比等仍需多中心、大规模的临床试验