

MOLECULAR ONCOLOGY

分子 肿瘤学

主编 / 詹启敏

人民卫生出版社
People's Medical Publishing House

MOLECULAR ONCOLOGY

分子 肿瘤学

主编 / 詹启敏

人民卫生出版社

People's Medical Publishing House

图书在版编目 (CIP) 数据

分子肿瘤学/詹启敏主编. —北京: 人民卫生出版社,
2005. 10

ISBN 7-117-07086-2

I. 分… II. 詹… III. 肿瘤学: 分子生物学
IV. R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 112015 号

分子肿瘤学

主 编: 詹 启 敏

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 中国农业出版社印刷厂 (富华)

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 43.75

字 数: 1347 千字

版 次: 2005 年 12 月第 1 版 2005 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07086-2/R·7087

定 价: 146.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编 委

(按拼音排序)

曹 亚	湖南长沙中南大学湘雅医学院肿瘤研究所
陈 佺	中国科学院动物研究所
陈 英	军事医学科学院放射医学研究所
程 涛	美国匹兹堡大学医学院肿瘤研究所
范文红	军事医学科学院基础研究所
黄常志	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所化学病因实验室
金顺钱	美国匹兹堡大学医学院肿瘤研究所
孔建平	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
黎孟锋	美国匹兹堡大学医学院肿瘤研究所
林 晨	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
刘湘军	清华大学医学院
刘芝华	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
娄晋宁	中日友好医院临床医学研究所
陆 阳	America Intradigm Corporation 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
马 丁	武汉同济医学院附属同济医院
邵容光	中国医学科学院医药生物研究所
邵淑娟	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
王明荣	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
杨晓明	军事医学科学院放射医学研究所
詹启敏	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
赵晓航	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
支会英	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室
周剑峰	武汉同济医学院附属同济医院
周平坤	军事医学科学院放射医学研究所

参加编写的人员

(按拼音排序)

曹 亚	陈 佺	陈 英	程 涛	范文红	冯 冲	郭光明	何 平
黄常志	金顺钱	孔建平	黎孟锋	林 晨	刘湘军	刘芝华	雷晓波
娄晋宁	卢灿荣	陆 阳	罗曼莉	马 丁	钱海利	秦似龙	邵容光
邵淑娟	沈晓鸣	宋海峰	宋献民	孙文欣	孙小杰	孙玉琳	田长海
童 彤	王明荣	吴练秋	吴世凯	谢岳峰	杨坤禹	杨晓明	要 洁
叶财盛	袁有忠	岳培彬	曾 亮	詹启敏	张文健	赵春霞	赵晓航
支会英	周剑峰	周平坤					

主 编 简 介



詹启敏，1959年生。现任分子肿瘤学国家重点实验室主任，中国医学科学院肿瘤研究所研究员，中国协和医科大学教授，教育部长江学者，国家杰出青年科学基金获得者，国家973“恶性肿瘤侵袭转移的分子机理和分子阻遏”项目首席科学家，新世纪百千万人才工程国家级人选，国家自然科学基金二审专家（生命科学部）。担任《Cancer Biology and Therapy》、《科学通报》、《中华肿瘤杂志》、《国外医学遗传学分册》、《癌症》、《中国肿瘤生物治疗》、《癌症进展》等杂志的编委。

1982年毕业于苏州大学医学院，1987年毕业于中国协和医科大学研究生院肿瘤专业。1989年赴美国留学深造，先后在美国加州大学旧金山医学院，德克萨斯州立大学西南医学中心，美国国立卫生研究院（NIH）国立癌症研究所（NCI）做博士后研究。1996年在美国国立癌症研究所担任高级研究助理（Senior Staff Fellow），1998年应聘到美国匹兹堡大学医学院肿瘤研究所工作，先后担任助理教授（Tenure-track Assistant Professor）和终身教职的副教授（Tenured Associate Professor）、博士和博士后导师。2002年1月回国工作，被国家卫生部聘任为分子肿瘤学国家重点实验室主任兼学术委员会主任。

多年来在肿瘤分子生物学，尤其在细胞周期监控机制、细胞损伤后的基因表达调控、基因组稳定性和信号传导机制等前沿领域做出了较多的工作。在国际医学生物学杂志发表科技论文60多篇，包括 *Cell*, *Mol Cell Biol*, *J Biol Chem*, *Cancer Res*, *Science*, *PNAS*, *Oncogene*, *Nat Genet*。论文被引用的总次数超过7000多次（根据SCI数据库），其中第一作者和责任作者的文章引用超过1800次。2002年回国工作后，承担了国家973重大基础研究项目、国家杰出青年科学基金和十五科技攻关研究课题，多次在国内和国际的大型学术会议做大会学术报告。在美国工作期间，作为独立研究员（Principal Investigator）获得了美国政府和民间的多种重大科学基金资助，其中包括NIH R01研究基金，美国癌症研究协会科学研究基金和美国国会医学研究新思维研究基金。

分子肿瘤学的发展正在腾飞时期，在人类认识肿瘤和攻克肿瘤的漫长征途中，人类又将面临一个崭新的里程碑。分子肿瘤学作为医学的一门前沿学科，涉及到肿瘤发生、发展、分化、浸润、转移的机制和肿瘤的预防、早期发现、诊断、治疗以及肿瘤生物学治疗等诸多方面，其内容博大精深。近年来，该领域内不断涌现出大量惊人的新研究成果，引起了国内外科学家的极大关注。然而，目前国内真正能系统地反映分子肿瘤学进展的教材为数不多，值得欣慰的是人民卫生出版社和一批年轻的分子肿瘤学科研工作者联合，做了这样一件有益的工作。我深信这本书的出版将使从事肿瘤研究的广大科技人员和学生受到很大的裨益。

《分子肿瘤学》的编者们是一批活跃在分子肿瘤学研究一线的年轻的长江学者、杰出青年科学基金获得者、博士后和博士们，他（她）们了解本领域的现状和动态，相信他们的见解和视角对广大读者会有所启发。本书有较强的时效性，参考文献的引用截止到 2005 年，反映了本学科最新的研究进展，描述了分子肿瘤学研究的热点和趋势。《分子肿瘤学》还是一本难得的带有启迪性的科研教材，有助于启发读者的思维。

总之，此书内容丰富、新颖，是从事肿瘤研究的科研人员的良好教材。此外，分子肿瘤学目前发展迅猛，新的研究成果日新月异，要不断地把新的内容添加进来，以反映现代医学科学的发展。

吴 旻

2005. 9. 30.

分子肿瘤学作为医学基础研究的前沿学科，其发展日新月异，新的研究思路和研究成果不断涌现，极大的促进了人们对肿瘤生物学本质的认识和了解。然而，肿瘤作为严重威胁人类健康的重大疾病，在预测、预防、诊断、治疗以及预后判断等方面仍然存在许多问题需要人们不断的探索：如何评价肿瘤发生的风险、如何进行肿瘤的分子分型和分子分期、如何逆转肿瘤的耐药特性以及如何建立有效和特异的遏制肿瘤侵袭转移的措施等等。面对众多的困惑和挑战，我们需要不断的学习和不懈的探索，需要对肿瘤的发生发展机制、肿瘤的易感性、肿瘤的分子药靶和肿瘤的基因和生物治疗等领域有深入透彻的理解。目前，已有众多的研究人员在从事与分子肿瘤学相关的医学研究，许多医学院校开设了分子肿瘤学的研究生课程，越来越多的研究生选择了分子肿瘤学的课题作为毕业课题，更多的肿瘤临床医生在关注着分子肿瘤学的进展。为了满足分子肿瘤学研究人员特别是研究生对本领域内前沿知识的渴求，我们应人民卫生出版社的建议编写了这本分子肿瘤学。

分子肿瘤学是生命科学的前沿学科，内容博大精深。该书的编写工作主要由分子肿瘤学国家重点实验室和国家 973 重大基础研究项目（肿瘤转移领域）的学术骨干以及部分国内外在分子肿瘤学一线的优秀科研工作者共同参加完成。本书共分为二十二章，第一章介绍了分子肿瘤学的发展现状和趋势，阐明分子肿瘤学是基础医学发展的前沿学科。第二章至第二十二章是介绍了分子肿瘤学研究领域的主要内容，从正常细胞的结构和功能入手，重点阐述肿瘤的癌变机制和肿瘤恶性演进机制，包括与肿瘤的发生发展密切相关的细胞生长因子、信号转导、细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、肿瘤血管形成以及肿瘤相关病毒的生物学特性等内容。此外，本书对由肿瘤发生发展分子机制而衍生的基因治疗、分子药靶等相关领域，以及蛋白质组学、RNA 干扰和生物信息学等前沿领域，均做了比较系统详细的阐述。本书力求触及分子肿瘤学发展的前沿，系统介绍分子肿瘤学的最新研究进展。为了满足研究生科研的需要，各章后附有大量的最新参考文献，以便于学生查阅。

在本书的编写过程中得到了吴旻院士、陆士新院士和程书钧院士的指导，并得到国家 973 重大基础研究项目的支持，在此表示衷心感谢。

我们也同时得到了美国匹兹堡大学程涛博士、陆阳博士、谢岳峰博士、袁友忠博士、黎孟峰博士和金顺钱博士的支持，他们在国外繁忙的科研工作中抽出时间参加了有关章节的编写工作，在此表示谢意。

分子肿瘤学发展之快，令我们每一位编写者在交稿之时也丝毫不敢懈怠。目前，分子肿瘤学的知识结构还在不断拓展，内容也在不断更新，新的术语不断涌现，编者深感自己的能力有限，本书不足之处敬请各位专家和读者指正。

分子肿瘤学国家重点实验室 詹启敏

2005 年 9 月于北京

第一章 分子肿瘤学是医学基础研究的前沿 1

- 一、分子肿瘤学发展的历史背景 1
- 二、分子肿瘤学的任务和研究内容 2
- 三、分子肿瘤学研究的现状、进展和需求 4
- 四、分子肿瘤学发展的方向和前景 5

第二章 正常细胞结构和生物学功能 9

- 第一节 概述 9
 - 一、细胞是一切生命活动的基本单位 9
 - 二、真核细胞的基本结构与功能 10
- 第二节 细胞结构 10
 - 一、细胞膜与细胞外被 10
 - 二、细胞质基质与细胞器 13
 - 三、细胞核与核内遗传物质 20
 - 四、细胞骨架 23
- 第三节 细胞正常的生命活动：细胞增殖、分化和死亡 25
 - 一、细胞增殖及其调控 25
 - 二、细胞分化及其调控 30
 - 三、细胞衰老和死亡 32

第三章 细胞转化和癌变的相关机制 40

- 第一节 肿瘤发病中的多因素、多步骤和多阶段的特点 40
 - 一、肿瘤发生的二阶段学说 40
 - 二、肿瘤发生的多因素多阶段理论 41
 - 三、肿瘤发生的多因素多阶段模型 42
- 第二节 肿瘤发生中的遗传因素 42
 - 一、肿瘤的遗传因素 43
 - 二、肿瘤的家庭聚集性 44
 - 三、肿瘤的遗传易感性及机制 45
- 第三节 肿瘤发生中的环境因素 48
 - 一、细胞癌变的化学因素 48
 - 二、细胞癌变的物理因素 59

第四章 癌基因和人类肿瘤 66

- 第一节 概述 66
 - 一、癌基因的历史 66
 - 二、癌基因的分类 67

三、癌基因的激活机制	67
第二节 <i>Ras</i> 基因	71
一、 <i>Ras</i> 基因的染色体定位	71
二、 <i>Ras</i> 基因的结构和功能	71
三、 <i>Ras</i> 基因与肿瘤	72
第三节 <i>Myc</i> 基因	74
一、 <i>Myc</i> 基因定位	74
二、 <i>Myc</i> 基因的结构和功能	74
三、 <i>Myc</i> 基因与肿瘤	76
第四节 <i>Her2/Neu</i> 基因	78
一、 <i>Her2/Neu</i> 基因的结构	79
二、 <i>Her2/Neu</i> 基因的功能	79
三、 <i>Her2/Neu</i> 基因与肿瘤	80
第五节 <i>c-Jun</i> 和 <i>c-Fos</i>	82
一、 <i>c-Jun</i> 和 <i>c-Fos</i> 的基因结构及其生化特性	82
二、 <i>c-Jun</i> 和 <i>c-Fos</i> 基因家族	83
三、 <i>c-Jun</i> 和 <i>c-Fos</i> 与细胞增殖、分化及凋亡	83
四、 <i>c-Jun</i> 和 <i>c-Fos</i> 与肿瘤	85
第六节 <i>Wnt/β-Catenin</i>	86
一、 <i>Wnt</i> 通路的细胞外成分	87
二、 <i>Wnt</i> 信号在细胞浆内的传导	87
三、 <i>Wnt</i> 信号通路与肿瘤	89
第七节 <i>Mdm2</i>	90
一、 <i>Mdm2</i> 基因的结构和生化性质	90
二、 <i>Mdm2</i> 基因的功能	90
三、 <i>Mdm2</i> 与肿瘤	92
第八节 细胞周期蛋白	93
一、Cyclin A	94
二、Cyclin B	94
三、Cyclin C	95
四、Cyclin D	95
五、Cyclin E	98
六、其他细胞周期素	98
第九节 <i>Survivin</i>	99
一、 <i>Survivin</i> 的结构特点	99
二、 <i>Survivin</i> 与细胞凋亡	100
三、 <i>Survivin</i> 与细胞周期调控	101
四、 <i>Survivin</i> 与肿瘤	101
第十节 <i>Bcl-2</i> 家族与肿瘤	103
一、 <i>Bcl-2</i> 家族的结构	103
二、 <i>Bcl-2</i> 家族成员的生物学功能	103
三、 <i>Bcl-2</i> 家族与肿瘤	104

第五章 抑癌基因与人类肿瘤..... 109

第一节 抑癌基因的生物学特性	109
一、抑癌基因概念的提出	109
二、抑癌基因的特性	109
三、目前已知的抑癌基因	110
第二节 抑癌基因的结构、生物学功能及其与肿瘤的关系	111
一、 <i>p53</i>	111
二、 <i>Rb</i> 基因	118
三、 <i>BRCA1/BRCA2</i>	123
四、 <i>INK4</i> 家族	135
五、 <i>PTEN</i>	139
六、 <i>APC</i>	145
七、 <i>FHIT</i>	148
八、 <i>VHL</i> 基因	150
九、其他抑癌基因	152

第六章 肿瘤相关病毒的分子生物学..... 156

第一节 引论	156
一、病毒致癌的病毒学特征	156
二、病毒致癌的细胞学特征	157
三、病毒致癌机制——现代分子细胞生物学研究	158
第二节 RNA 肿瘤病毒	159
一、RNA 肿瘤病毒的结构	159
二、逆转录病毒复制周期及其特点	160
三、逆转录病毒导致细胞转化的机制	160
第三节 DNA 肿瘤病毒	168
一、人乳头瘤病毒	169
二、乙型肝炎病毒与肝细胞癌	172
三、Epstein-Barr 病毒与人类肿瘤	175
四、卡波西肉瘤相关病毒	179
五、多瘤病毒	180
六、腺病毒	181
第四节 小结	183
一、肿瘤病毒学研究对分子肿瘤学发展的贡献	183
二、肿瘤病毒病因的确定	184
三、发展方向与展望	184

第七章 细胞生长因子和人类肿瘤..... 188

第一节 细胞生长因子概述	188
一、细胞生长因子的共同特点	188
二、细胞生长因子受体	189
第二节 表皮生长因子受体与肿瘤	189
一、表皮生长因子受体及其配体	189
二、表皮生长因子受体信号转导网络	190
三、表皮生长因子受体与细胞恶性转化和肿瘤进展	191
四、表皮生长因子受体作为抗肿瘤治疗的靶点	192

第三节 转化生长因子 β 与肿瘤	194
一、转化生长因子 β 及其受体	194
二、转化生长因子 β 介导的信号转导途径	195
三、转化生长因子 β 与细胞周期调控	196
四、转化生长因子 β 与细胞恶性转化及肿瘤侵袭和转移	197
五、各系统肿瘤中转化生长因子 β 功能的改变	198
六、研究前景	199
第四节 成纤维细胞生长因子与肿瘤	200
一、成纤维细胞生长因子	200
二、成纤维细胞生长因子受体	200
三、成纤维细胞生长因子的作用方式	201
四、成纤维细胞生长因子与肿瘤侵袭和转移	202
五、成纤维细胞生长因子的表达与肿瘤转移和预后	202
六、成纤维细胞生长因子作为肿瘤治疗的靶点	203
第五节 肝细胞生长因子与肿瘤侵袭和转移	203
一、肝细胞生长因子的结构特点	203
二、肝细胞生长因子受体和胞内信号转导通路	203
三、肝细胞生长因子及其受体的表达调控	205
四、肝细胞生长因子与肿瘤发生	207
五、肝细胞生长因子与肿瘤侵袭和转移	207
六、人类肿瘤中肝细胞生长因子及其受体的表达与预后	209
七、肝细胞生长因子作为肿瘤治疗的靶点	210
第六节 血管内皮细胞生长因子与肿瘤	210
一、血管内皮细胞生长因子	210
二、血管内皮细胞生长因子受体	211
三、血管内皮细胞生长因子的生物学活性	212
四、血管内皮细胞生长因子及其受体的表达调控	213
五、血管内皮细胞生长因子诱导血管形成	214
六、血管内皮细胞生长因子与肿瘤的诊断、分期和预后	215
七、血管内皮细胞生长因子作为抗肿瘤血管形成治疗的靶点	215
第七节 神经生长因子与肿瘤	215
一、神经生长因子	216
二、神经生长因子受体	216
三、神经生长因子介导的生物学效应	216
四、神经生长因子及其受体的表达	217
五、神经生长因子在肿瘤发生发展中的作用	217
第八节 血小板衍生生长因子与肿瘤	219
一、血小板衍生生长因子	219
二、血小板衍生生长因子受体与信号转导	219
三、血小板衍生生长因子的生物学功能	220
四、血小板衍生生长因子及其受体的表达	221
五、血小板衍生生长因子与肿瘤发生和进展	221

**第八章 细胞信号传导和人类
肿瘤..... 225**

第一节 概述	225
第二节 G 蛋白与肿瘤	226
一、G 蛋白的种类	227
二、G 蛋白在信号传递中的作用	227
三、G 蛋白基因突变与肿瘤	229
第三节 MAPK 通路 with 肿瘤	236
一、MAPKs 的定义及生物学特性	236
二、MAPKs 的分类及其作用	237
三、MAPK 信号通路 with 细胞癌变和转移的关系及其分子机制	238
第四节 c-ABL 与白血病	241
一、c-ABL 的基本特征	241
二、BCR-ABL 融合蛋白与白血病	241
三、BCR-ABL 的分子基础及其下游通路	242
四、临床应用	243
第五节 ATM 与肿瘤	244
一、ATM 的发现、结构和功能	244
二、ATM 在 DNA 损伤中的激活机制	245
三、ATM 与肿瘤的关系	250
第六节 胰岛素样生长因子家族 with 肿瘤	253
一、胰岛素样生长因子家族成员简介	253
二、IGF 家族 with 肿瘤的关系	255
三、IGF 家族成员在肿瘤中的作用机制	256
四、循环中的 IGF 在人类肿瘤中的作用	259
五、阻断 IGF 信号传导在肿瘤治疗中的应用	260

**第九章 转录因子调控与肿
瘤..... 264**

第一节 转录因子 NF- κ B 家族 with 肿瘤	265
一、转录因子 NF- κ B 的分子结构特征和相关信号通路	266
二、转录因子 NF- κ B 信号转导通路 with 肿瘤的发生与发展	268
第二节 转录因子 AP-1 家族 with 肿瘤	271
一、转录因子 AP-1 家族的分子结构特征及相关信号通路	271
二、转录因子 AP-1 家族 with 肿瘤的发生和发展	272
第三节 转录因子 Ets 家族 with 肿瘤	275
一、转录因子 Ets 家族的分子结构特征和相关信号通路	275
二、转录因子 Ets 家族 with 肿瘤的发生和发展	276
第四节 转录因子 Stat 家族 with 肿瘤	277
一、转录因子 Stat 家族的分子结构特征及其相关信号通路	277
二、转录因子 Stat 家族 with 肿瘤的发生与发展	278
三、展望	281

**第十章 蛋白生物学功能异常
和肿瘤..... 285**

第一节 蛋白质代谢异常	285
一、功能蛋白质的重要性	285
二、蛋白质表达异常 with 肿瘤	286
三、蛋白质降解异常 with 肿瘤	286

第二节 蛋白质翻译后修饰改变	289
一、蛋白质的翻译后修饰	289
二、蛋白质的糖基化修饰异常	289
三、蛋白质磷酸化修饰异常	293
四、其他蛋白质修饰异常与肿瘤	294
第三节 蛋白质异常剪切与肿瘤	295
一、RNA 选择性剪切的过程	295
二、肿瘤相关蛋白质选择性剪切	296
第四节 蛋白质细胞定位改变与肿瘤	299
一、免疫细胞/组织化学和免疫电镜技术	300
二、绿色荧光蛋白及其衍生物	300
三、激光扫描共聚焦显微镜	300
四、高通量的蛋白质亚细胞定位方法	301
五、生物信息学工具	303
六、其他方法	304
第五节 蛋白质复合体和蛋白质相互作用网络改变与肿瘤	304
一、蛋白质相互作用网络与系统生物学	304
二、蛋白质相互作用网络改变与肿瘤	305
第六节 多种蛋白质结构、功能异常与肿瘤	306
一、黏附分子功能异常与肿瘤	306
二、细胞运动、细胞骨架蛋白异常与肿瘤转移	313
三、细胞外基质蛋白改变与肿瘤转移	314
第一节 DNA 损伤监测点	325
一、DNA 损伤应答通路的一般组织机构	326
二、DNA 损伤的感应蛋白	327
三、蛋白激酶 ATM 和 ATR	328
四、下游激酶 Chk1 和 Chk2	330
五、Chk1 和 Chk2 是怎样阻止细胞进入有丝分裂期的?	331
六、DNA 损伤应答和 DNA 修复	331
第二节 G_1/S 细胞周期监测点	332
一、控制 G_1/S 时相转换的分子通路	332
二、 G_1/S 的细胞周期监测点调控	340
三、 G_1 细胞监测点和肿瘤	343
第三节 S 期监测点	345
一、DNA 复制起始机制	345
二、S 期监测点机制	351
第四节 G_2/M 监测点	356
一、Cyclin B/Cdc2 活性的调节	357
二、 G_2/M 监测点的调控	360
第五节 有丝分裂时相的 DNA 损伤监测点	364
第六节 有丝分裂监测点	366

第十一章 细胞周期监测点和肿瘤 322

第十二章 细胞 DNA 损伤 与修复调控机制..... 380

一、染色体的分离	366
二、APC/C 活性的调节	368
三、纺锤体装配监测点机制	369
四、纺锤体监测点和肿瘤	375
第一节 环境因子所致 DNA 损伤与肿瘤风险性	380
一、物理因子	380
二、化学因子	383
三、生物因子	385
第二节 DNA 损伤的信号转导与细胞学反应	386
一、DNA 损伤感应器和信号转导子	387
二、DNA 损伤后的细胞周期监测点反应	389
三、DNA 损伤后的细胞凋亡反应	390
第三节 DNA 损伤的修复	390
一、直接修复	390
二、碱基切除修复	391
三、核苷酸切除修复与转录偶联修复	391
四、跨越损伤复制机制	393
五、错配修复	393
六、DNA 链断裂修复	395
第四节 DNA 修复异常与癌症易感性	398
一、DNA 损伤的细胞学后果	398
二、遗传综合征的 DNA 修复缺陷与癌症易感性	399

第十三章 细胞凋亡与癌症生 物学..... 403

第一节 细胞凋亡概述	403
第二节 细胞凋亡的检测方法	404
第三节 细胞凋亡的信号转导	407
一、细胞凋亡的两条主要信号途径	407
二、细胞凋亡调节分子	409
三、细胞内氧化还原与细胞凋亡的调节	420
第四节 细胞凋亡的抑制与癌症发生和肿瘤细胞的抗药性	422
一、TNF 受体家族的突变与癌症的发生	422
二、Bcl-2 家族蛋白与癌症的发生	423
三、Caspase 及其抑制因子 IAP 与癌症的发生	424
四、细胞凋亡与肿瘤细胞的抗药性	425
第五节 原癌基因与细胞凋亡的调节	425
第六节 细胞衰老与癌症的发生	426
第七节 细胞凋亡与癌症治疗	427
一、化疗与细胞凋亡	427
二、放射治疗和细胞凋亡	429
三、TRAIL 与肿瘤的治疗	429
四、干扰素在肿瘤治疗中的应用	430
五、细胞凋亡与癌症的基因治疗	430
第八节 细胞凋亡与特异抗癌药物的筛选	431

第十四章 细胞分化与肿瘤..... 435

第一节 概述.....	435
一、细胞分化的概念.....	435
二、细胞分化的特点.....	435
三、细胞分化潜能的决定.....	437
四、细胞分化的影响因素.....	438
五、细胞的分化、增殖和凋亡.....	442
第二节 细胞分化的调控机制.....	443
一、染色质转录调控.....	444
二、转录水平的调控.....	447
三、转录后水平的调控.....	449
四、翻译水平的调控.....	450
五、发育和分化中的信号传导/细胞分化的基因 调控网络.....	451
第三节 细胞分化和肿瘤发生.....	454
一、肿瘤细胞的分化特征.....	454
二、肿瘤的分化程度与恶性程度关系.....	455
三、细胞分化与肿瘤的发生.....	456
第四节 细胞分化和肿瘤治疗.....	462
一、分化诱导的可能性.....	462
二、分化诱导的特点.....	463
三、分化诱导的判定标准.....	463
四、主要的细胞分化诱导剂.....	464
五、分化诱导机制.....	470
六、展望.....	471

第十五章 肿瘤血管生成的细胞及分子机制..... 474

第一节 概述.....	474
第二节 肿瘤血管生成的特性.....	474
一、正常组织的血管生成.....	474
二、肿瘤组织血管生成的特点.....	475
第三节 肿瘤血管生成的过程.....	475
一、肿瘤血管生成的启动.....	475
二、血管内皮细胞的增殖和迁移.....	476
三、肿瘤新生血管的成熟.....	477
第四节 肿瘤血管生成的细胞机制.....	478
一、肿瘤细胞.....	478
二、血管内皮细胞.....	478
三、巨噬细胞.....	480
四、血小板.....	481
五、间质细胞.....	481
第五节 肿瘤血管生成的分子机制.....	482
一、促血管生成因子和抑制血管生成的因子.....	482
二、细胞外基质.....	485
三、蛋白酶和基质金属蛋白酶.....	485

四、趋化因子	486
五、细胞因子	487
六、细胞黏附分子	488
七、一氧化氮	488
八、血管紧张素	488
九、蛋白激酶 C	489
第六节 肿瘤的血管生成与肿瘤的生长	489
第七节 肿瘤的血管生成与肿瘤转移	489
第八节 肿瘤血管内皮细胞的基因、表型及功能特性	492
一、肿瘤血管内皮细胞的形态	492
二、肿瘤血管内皮细胞的表型	492
三、肿瘤血管内皮细胞的功能	493
四、肿瘤血管内皮细胞的基因	495
第九节 抗肿瘤血管生成在肿瘤治疗中的应用	495
第十节 未来与展望	497
一、有待解决的问题	497
二、未来的发展方向	497

第十六章 肿瘤转移的分子生物学..... 500

第一节 概述	500
一、转移瀑布的形成	500
二、肿瘤转移的器官选择性	502
三、肿瘤转移器官特异性的影响因素	502
第二节 侵袭性生长和转移的遗传学基础	504
一、转移克隆的起源	504
二、肿瘤转移相关基因	505
第三节 转移过程的渐成学影响因素	507
一、肿瘤转移的微环境	507
二、肿瘤血管生成	507
三、胞外基质的重塑	509
四、黏附分子	510
五、机体免疫	512
六、代谢压力	513

第十七章 肿瘤治疗分子药靶..... 517

第一节 概述	517
第二节 细胞周期相关的分子药靶	518
一、细胞周期调控	518
二、细胞周期监测点	519
三、肿瘤的细胞周期调控失常	519
四、细胞周期调控与肿瘤治疗	520
五、细胞周期调控剂	522
第三节 细胞凋亡相关的分子药靶	525
一、细胞凋亡的信号转导途径	525
二、Bcl-2 及其相关蛋白对药物诱导细胞凋亡的调节	527

三、Caspase 在药物诱导凋亡中的作用	529
四、死亡受体与细胞毒药物的协同作用	531
五、其他信号分子对药物诱导凋亡的调节	532
六、以细胞凋亡分子为靶点的肿瘤治疗	533
第四节 信号转导相关的分子药靶	534
一、蛋白酪氨酸激酶	534
二、Ras-Raf-MARK 信号转导途径	537
三、c-Src 激酶	540
四、AKT 激酶	541
五、核转录因子 NF- κ B	542
第五节 基因转录相关的分子药靶	543
一、RNA 的转录调控	543
二、反义基因治疗技术	544
三、RNA 干扰技术	545
四、以 RNA 为靶标的肿瘤治疗	547
五、反义药物与 RNA 干扰剂	548
六、研究现状与前景	549

第十八章 肿瘤的基因治疗..... 552

第一节 概述	552
第二节 肿瘤基因治疗载体	553
一、病毒载体系统	553
二、非病毒载体的基因转导技术	555
第三节 癌基因与抑癌基因治疗	557
一、针对癌基因的基因治疗	557
二、抑癌基因治疗	559
第四节 肿瘤基因治疗中的前药活化策略	562
一、自杀基因治疗系统必备条件	562
二、自杀基因抗肿瘤机制	563
三、自杀基因治疗系统	563
四、其他自杀基因系统	564
五、临床研究现状	564
六、展望	564
第五节 耐药基因在肿瘤基因治疗中的应用	565
一、载体选择	565
二、目的基因的选择	565
第六节 肿瘤的抗血管基因治疗	566
一、抗血管基因治疗的实施线路-肿瘤局部/定向性基因治疗和全身性基因治疗	567
二、治疗基因的选择	567
三、围绕 VEGF 的基因治疗	568
四、展望	570
第七节 肿瘤的免疫基因治疗	570
一、细胞因子基因治疗	571