

肿瘤学基础 与研究方法

主 编 高 进
副主编 章静波

人民卫生出版社

肿瘤学基础 与研究方法

主 编 高 进

副主编 章静波

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学基础与研究方法/高进主编. —北京: 人民卫生出版社, 1998

ISBN 7-117-03140-9

I. 肿… II. 高… III. ①肿瘤学—基础理论 ②肿瘤学—研究方法 IV. R730

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 30736 号

肿瘤学基础与研究方法

高 进 主编

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

北京人卫印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 32开本 15.75印张 347千字

1999年2月第1版 1999年2月第1版第1次印刷

印数: 00 001—3 000

ISBN 7-117-03140-9/R·3141 定价: 20.50 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编写人员

主 编 高 进

副主编 章静波

编 委(按姓氏笔画排序)

丁 濂 中国医学科学院基础医学研究所

王艾琳 吉林医学院微生物研究室

司静懿 中国医学科学院基础医学研究所

田志刚 山东省医学科学院基础医学研究所

刘玉琴 中国医学科学院基础医学研究所

陈光明 中国人民解放军第四五八医院肝病研究所

李敏民 中国中医研究院中医药信息研究所

汪 歌 中国医学科学院实验动物研究所

徐建青 中国医学科学院基础医学研究所

高 进 中国医学科学院基础医学研究所

章秋珩 香港大学医学院生理系

章静波 中国医学科学院基础医学研究所

程治增 中国人民解放军第四五八医院肝病研究所

魏海明 山东省医学科学院基础医学研究所

恶性肿瘤已成为目前致死疾病中占第二位的多发
病,研究和防治肿瘤被公认为是刻不容缓的重要
医学课题。《基础肿瘤学》一书在介绍肿瘤发生、生长、
浸润、转移的病理规律和分子生物学研究进展的现
代知识基础上,结合作者在我国实验肿瘤学与实践
简院士实验室多年从事研究的经验,使用的技术
方法,科研思维,亟以在协和医科大学研究生院由佳
肿瘤学专家参与讲课的教材编辑而成。内容丰富,
理论结合实践,具有工具书性质,是医学生和从事
肿瘤学研究人员不可多得之参考指南。

《基础肿瘤学》再版

人民卫生出版社



北京

前 言

肿瘤是常见病，全世界每年大约有 600 万新诊断的病例，每年死亡人数达 450 万之众，其死亡率仅位于心脑血管疾病之下，占各种疾病死亡率排名的第二位。这些事实无疑说明人们对于肿瘤，尤其是恶性肿瘤的认识还很不够，为此培养一支战胜癌症的“攻坚部队”，或者说肿瘤研究的 21 世纪人材应当成为各医学院校，科研院所的头等任务。

或许由于课程繁多，或许出于年制有限，在我国还没有一所医学院校为大学本科开设有“肿瘤学”课程。有关肿瘤学的知识皆散见于细胞生物学、病理学、病理生理学等以及各临床学科中。因此医学生们很难获取肿瘤学的基本而又全面的知识，这无疑是医学本科教育的一个小小缺憾。另一方面，随着近年来肿瘤学的迅速发展，尤其是分子生物学、细胞生物学、免疫学、病毒学等学科对肿瘤学的渗透，冠以“现代”、“当代”、“最新”、“分子”的肿瘤学专著如雨后春笋般地涌现出来，不论国内或是国外皆有多种版本。这无疑是好事，但不幸的是，不少专家却因此淡化了对大学生以及研究生的基本肿瘤学知识的讲授。有鉴于此，我们在为研究

生(主要是硕士研究生)开设“肿瘤学基础与实验”多年教学基础上,体会到必须要有一本主要为硕士研究生教学用,也不失为大学生选修用的基本而又实用的肿瘤学教程。于是我们在中国协和医科大学硕士生试用教材“肿瘤学基础与实验”的基础上加以整理、修订、补充而完成本“肿瘤学基础与研究方法”的编写,相信该书对全国研究生肿瘤学的教学以及大学生知识延伸都将有参考价值。因为本书不重复大学课程中的内容,同时更多地介绍肿瘤学中的现代知识及专门技能,也就是说这是一本既有理论又重实践的基本学术指南,是培养研究生与大学生成为跨世纪的肿瘤研究人材的阶梯。

参加本书编写者多为肿瘤学有关方面的专家,他们不但学有专长,撰写时厚积薄发,易于理解,而且有从事肿瘤研究的丰富经验,其内容对莘莘学子的今后实践有指导作用。他们的倾囊相授是该书开卷有益的保障。据我们所知国内目前尚无一本这样的肿瘤学书籍。我们的大胆尝试。目的在于抛砖引玉,希望同行们为培养肿瘤研究的跨世纪人材都出一把力。

最后我们感谢人民卫生出版社的支持,他们同样以培养跨世纪人材为己任,鼓励我们将该书付梓,其功德也是无量的。

编 者

一九九八年八月

目 录

第一章 肿瘤实验研究简史.....	(1)
第二章 常用实验动物自发瘤.....	(6)
一、概论.....	(6)
二、各类动物自发瘤.....	(7)
第三章 实验动物肿瘤模型的建立及其应用	(39)
一、诱发肿瘤模型的建立及应用	(39)
二、可移植性肿瘤的建立及应用	(67)
第四章 免疫缺陷动物及其在肿瘤研究中的应用	(104)
一、免疫缺陷动物简介	(104)
二、裸小鼠的发现和简史	(111)
三、裸小鼠胸腺残遗器官及其它有关器官 与组织学的研究	(112)
四、免疫缺陷动物在肿瘤研究中的应用	(117)
第五章 无菌动物的培育及其在肿瘤研究中的	

应用	(129)
一、无菌动物的基本概念	(129)
二、无菌动物发展简史	(130)
三、无菌动物的产生和培育	(131)
四、无菌动物的主要特征	(131)
五、国内无菌动物研究概况	(133)
六、无菌动物在肿瘤研究中的作用	(135)
第六章 化学致癌和肿瘤发生过程	(138)
一、化学致癌物	(139)
二、化学致癌的生物学特性	(155)
三、肿瘤的发生发展过程	(157)
第七章 人肿瘤病毒病因的实验研究	(168)
一、导言	(168)
二、人乳头瘤病毒(HPV)	(171)
三、HPV 致宫颈癌的实验研究进展	(179)
第八章 组织培养及其在肿瘤研究中的应用	(212)
一、概论	(212)
二、肿瘤细胞的常见生物学通性	(220)
三、肿瘤组织的体外培养	(223)
四、建立人类肿瘤细胞系	(231)
第九章 器官培养在肿瘤研究中的应用	(238)
一、器官培养的简史	(238)
二、器官培养技术的分类	(241)

三、器官培养基本原理和在肿瘤研究中的应用	(243)
第十章 细胞杂交及其在肿瘤研究中的应用	(250)
一、细胞工程学——细胞杂交的基本概念	(250)
二、杂交细胞的基本特性	(251)
三、细胞片段的融合	(252)
四、杂种(融合)细胞的选择	(254)
五、杂种细胞的特性	(259)
六、细胞杂交技术在肿瘤研究中的应用	(261)
附录	(271)
第十一章 癌基因、抑癌基因与肿瘤形成	(277)
一、癌基因的基本概念	(277)
二、癌基因的激活机制	(278)
三、癌基因产物及其在致癌中的作用	(280)
四、癌基因与肿瘤的转移	(283)
五、细胞杂交与抗癌基因	(289)
六、RB 与 P ⁵³ 基因的基本性质	(290)
七、抑癌基因与细胞周期的调控	(292)
第十二章 癌细胞侵袭和转移的研究	(301)
一、癌细胞侵袭的研究	(301)
二、癌细胞转移的研究	(321)
三、癌细胞侵袭和转移的发生机制和相关问题的探讨	(344)
四、小结	(358)

第十三章 肿瘤休眠的研究	(365)
一、肿瘤休眠的现象及概念	(365)
二、肿瘤休眠的临床表现	(366)
三、肿瘤休眠动物模型的研究	(368)
四、肿瘤休眠过程中宿主的反应	(370)
第十四章 肿瘤的诊断	(373)
一、概述	(373)
二、肿瘤的临床综合诊断	(376)
三、肿瘤标志物检测诊断	(378)
四、肿瘤的 X 线诊断	(392)
五、肿瘤的 CT 诊断	(395)
六、肿瘤的磁共振成像技术诊断	(397)
七、肿瘤的超声诊断	(400)
八、肿瘤的病理学诊断	(404)
第十五章 肿瘤的治疗	(420)
一、概述	(420)
二、肿瘤的综合治疗	(421)
三、肿瘤的化学治疗	(427)
四、肿瘤的放射治疗	(436)
五、肿瘤的中医治疗	(446)
第十六章 肿瘤生物治疗概论	(450)
一、肿瘤生物治疗的基本原理	(450)
二、细胞因子治疗	(458)
三、过继细胞免疫治疗	(466)
四、单克隆抗体与肿瘤导向治疗	(473)
五、肿瘤疫苗	(480)
六、基因治疗	(485)

第一章

肿瘤实验研究简史

人类为了认识和诊治肿瘤，曾采取各种不同方法和途径进行探索和研究，目的是为了能在人为控制的条件下对人类肿瘤错综复杂的现象和机制进行各种实验研究。按有关记载的资料估计，已经历了约 160 多年漫长的时间，迄今，终于建立了较为系统和完整的肿瘤实验研究体系和方法学(包括整体、细胞和分子水平)。肿瘤实验研究的发展大致可分为四个主要阶段：即第一阶段(1834 年-1915 年)为萌芽阶段，人们着手考虑如何使用实验研究手段去探索肿瘤的奥秘，进行了初步的肿瘤移植研究；第二阶段(1915 年-1966 年)为发展阶段，动物诱发肿瘤模型开始建立到大量可移植性动物肿瘤模型建立及应用；第三阶段(1966 年-1980 年)为迅速发展阶段，裸小鼠发现和培育成功，开始直接利用人类肿瘤进行各种实验并广泛开展了体外培养研究；第四阶段(1980 年至今)进入分子生物学研究阶段。在第一阶段中，首先从人类肿瘤异种移植研究开始。如早在 1834 年 Leidy 第一个把人类肿瘤组织移植于蛙的皮下，并见人类肿瘤移植片有血管形成，但肿瘤本身未见进行性生长。这个实验虽并未得到肿瘤生长，但作者第一次做了如此大胆的尝试，在肿瘤实验性研究方面迈出了第一步。相继于 1843 年 Klenck 进行了肿瘤的

同种移植，获得成功；1875年－1877年 НОВИНСКИЙ 用几十只马和狗进行了肿瘤移植研究；1889年 Wehr 在狗身上，Hanau 在大鼠身上以及 Morau (1891年－1894年) 在小鼠身上等先后进行同种移植并得到成功，为肿瘤实验研究奠定了基础。第二阶段，是指用化学致癌物诱发出肿瘤，首次建立诱发性肿瘤模型，为发展阶段。1915年－1918年 Yamagiwa, Ichikawa (山极和市川) 首次用煤焦油长时间涂抹兔耳部皮肤，诱发出皮肤乳头状瘤和癌；相继 1924 年和 1925 年 Kennaway 用热解法 (pyrolysis) 成功地获得了致癌性煤焦油。这为肿瘤病因学和化学致癌作用的研究开辟了新的途径。此后人们从沥青中分离出不少多环芳香烃类致癌物。同时有偶氮染料、芳香胺类、病毒因素、放射线及其它物理因素致癌实验研究相继获得成功。特别是 1956 年发现了亚硝胺类致癌物，找出多种不同结构的亚硝胺有特异的器官亲和性，并经该化学致癌物诱发出了过去未能得到特异部位的诱发肿瘤模型。1961 年黄曲霉菌毒素致癌作用的确立，使肿瘤病因学等实验研究更向前推进了一步。此外在这 50 余年中肿瘤 (包括诱发瘤和可移植性瘤) 实验模型的建立也推动了肿瘤病因学的实验研究。因此，1956 年后发展甚为迅速。第三阶段为迅速发展阶段。在长期以动物肿瘤为主要对象进行肿瘤实验研究的基础上，开始转向直接利用人类肿瘤在不同免疫缺陷动物 (以 T-细胞免疫缺陷的裸鼠为主) 身上进行人类肿瘤各种不同的实验，同时也提出了许多新的观点，建立了许多新的技术。1966 年 Flanagan 首次描述和报道了裸小鼠后，于 1969 年 Rygaard 等第一次将人类肿瘤成功地移植到裸小鼠并使其存活，相继 1975 年后裸大鼠被重新发现和不同联合免疫缺陷动物相继被培育成功。此后科学工作者开始直接利

用人类肿瘤进行实验研究，使肿瘤实验研究有了长足的进展。在这个阶段提出了不少新观点，如恶性细胞失去接触抑制(contact inhibition)的观点，Fidler 等首次证明恶性原发性瘤内有不同转移能力细胞亚群存在等。第四阶段为进入分子生物学研究阶段。如 80 年代初发现人类 T 细胞白血病病毒(HTLV)等对人类肿瘤病毒病因学实验研究的巨大突破。自 80 年代初至今对肿瘤基因研究使人们对恶性癌变机制的认识提到了一个新高度；人们提出细胞癌变的癌基因学说，该时期对基因治疗、肿瘤生物治疗及癌细胞侵袭和转移机制等实验研究均有突飞猛进的进展。1982 年发现第一个血管形成因子是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)后，对血管形成与肿瘤发生、发展关系的研究，也有飞速进展。近年来，随着细胞生物学和分子生物学的迅速发展，对肿瘤本质的认识日新月异，肿瘤实验研究也获得了快速发展。我国于 1997 年出版了肿瘤学新理论与新技术一书，代表近代肿瘤实验研究的新进展。

与肿瘤实验研究有关的实验动物的发展，对肿瘤研究也起着举足轻重的作用。早期肿瘤实验研究中只使用狗、马、羊和鼠类等一般常规动物。1912 年至 1922 年 Slye 等培育出近交系小鼠，即过去称之为“纯系动物”这对减少肿瘤实验中的个体差异和进行肿瘤移植创立了重要条件。40 年代后无菌环境的设备隔离器(isolate)研制成功。1946 年 Reynier 等培育成可供实验用的无菌动物(详见第五章)，这为肿瘤实验研究又开辟了一个新的途径。英国医学研究院实验动物中心(laboratory animals center)相继提出实验动物标准化的问题，并于 1958 年订出了实验动物标准。

我国实验性肿瘤研究始于 40 年代末和 50 年代初。40 年

代末李铭新教授等用去性腺雄性或雌性小鼠，在脾内移植卵巢 200 天或更长时间后，诱发出卵巢肿瘤。解放后 1953 年开始创立了我国自己的可移植性瘤株。50 年代末中国医学科学院实验医学研究所病理室杨简教授所领导的小组建立了我国第一个“肿瘤保种传代室”。1955 年中国医学科学院实验医学研究所病理室李铭新教授培育成中国 1 号(C₁), 1956 年后天津医学院肿瘤研究室李漪教授培育成津白 1 (TA₁)和津白 2 (TA₂)等近交系小鼠。相继于 60 年代后肿瘤病因学实验研究，特别是结合我国高发的食管癌、肝癌、宫颈癌等病因学及癌变机制的实验研究，已在许多实验室内开展。50 年代到 90 年代建立了大量可移植瘤株，已达 60 株以上(详见第三章)，并有近百余系人类癌细胞系被建立。80 年代初引进了不同免疫缺陷动物，多数省、市大的科研单位已建立了裸鼠培育室，并已制定出医学实验动物管理暂行条例。除动物实验的迅速发展外，器官培养、组织培养、单克隆抗体、酶标技术、细胞杂交、分子杂交等各种新技术的引进、建立和应用，是肿瘤实验研究中不可缺少的重要先决条件。目前我国实验性肿瘤的研究正在蓬勃发展，大量国外新技术被引进并应用，众多的科技人才的成长，已构成一支很强的实验肿瘤专业队伍，而且建立了不少现代化实验室。现有肿瘤专业刊物 20 种以上，已出版不少肿瘤实验性研究专著，如《食管癌的实验研究》、《615 近交系小鼠及其在实验肿瘤研究中的应用》、《实验肿瘤学基础》、《现代肿瘤学》及《癌的侵袭与转移》及《肿瘤学新理论与新技术》等。这标志着我国肿瘤实验研究已步入国际先进行列。

(高 进)

参 考 文 献

1. 高进. 肿瘤模型复制. 见: 郭鹞编. 人类疾病的动物模型. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 27 ~ 43
2. Homburger F 主编(杨简、王衡文主译). 癌的病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1965. 109 ~ 112, 459 ~ 566
3. 高进. 裸鼠建立的过程及其在肿瘤异种移植中的作用. 国外医学肿瘤分册, 1981, (2): 52 ~ 55
4. Abercrombie M. Contact inhibition and malignant (review). Nature, 1979, 281: 259 ~ 262
5. Fidler I J and Kripke M L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. Science, 1977, 197: 892 ~ 895
6. 白希清主编. 病理学. 第2版. 北京: 科学出版社, 1987. 12 ~ 18, 785 ~ 834
7. 钟品仁主编. 哺乳类实验动物. 北京: 人民卫生出版社, 1983. 2 ~ 3
8. 褚建新, 李肇玖主编. 615 近交系小鼠及其在实验肿瘤研究中的应用. 北京: 人民卫生出版社, 1989. 1 ~ 4
9. 曹世龙主编. 肿瘤学新理论与新技术. 上海: 上海科技教育出版社出版, 1997

第二章

常用实验动物自发瘤

一、概 论

动物自发瘤自然分布规律的研究属于比较肿瘤学的范畴。比较肿瘤学(comparative oncology)是肿瘤学中的一个分支,分自发瘤和实验性肿瘤两大部分。自发瘤包括植物肿瘤、多细胞动物自发瘤,并涉及生物进化论等问题。实验性致癌作用、实验性肿瘤治疗及动物肿瘤的流行病学等研究是比较肿瘤学干线中分出的一些分支;实验性肿瘤免疫学、病毒致癌研究、化学致癌研究、放射线致癌研究,其它物理因素致癌研究、肿瘤体外实验研究等也属于比较肿瘤学的分支。上述分支除自发瘤外,统称实验肿瘤学。本章主要论述与实验性肿瘤有关的一些动物中的自发瘤及其病理学。

既往习惯将实验用动物误认作实验动物,这是不确切的,实际上实验动物仅是实验用动物中的一类。现已将实验用动物分为三大类。

(一) **实验动物** 为检查、鉴定、诊断、教学、制造原料等研究需要而进行驯养、繁殖、育成的动物,如小鼠和大鼠,还有仓鼠类、豚鼠、其它啮齿类与鹌鹑等,均已实验动物化了。

(二) **家畜** 因人类社会生活需要而驯养、培育、繁殖、生