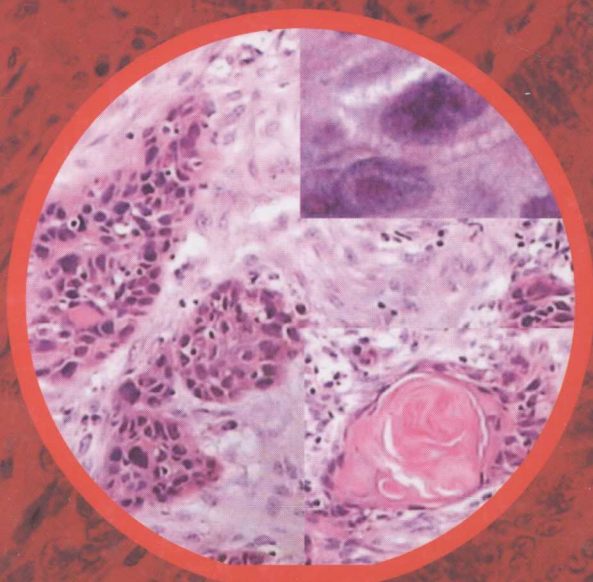


实用临床肿瘤学

Practical Clinical Oncology

主编 李少林 周琦



科学出版社

实用临床肿瘤学

Practical Clinical Oncology

主 编 李少林 周 琦

副主编 吴永忠 王 颖 张 涛 季 平 李 兵

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

肿瘤已成为常见病、多发病,已由不治之症变为可治之症,有不少肿瘤患者经治疗可达到几年乃至数十年的健康生存。早诊断、及时正确的治疗,多数肿瘤是可以治愈的。但肿瘤仍是难治之症。

本书编入了医学生和肿瘤医师应当掌握的肿瘤的发生、发展、流行病学、诊断、筛查、综合治疗原则、预后判断和肿瘤急诊处理;熟悉肿瘤分子生物学、肿瘤侵袭和转移、病理与免疫;掌握肿瘤的实验室检查、影像学诊断、内镜、超声检查、PET/CT 诊断、放射性核素骨显像等。

本书内容简明扼要,易学易懂,与临床结合紧密,突出以疾病为中心,实用性很强。

本书不仅可作为医学生学习之用,还可作为肿瘤学专业工作人员参考或患者了解病情必读。本书的出版将解决我国高等医药教育对肿瘤学相关教材的急需,也不失为一本全面的临床参考书。

图书在版编目(CIP)数据

实用临床肿瘤学 / 李少林,周琦主编. —北京:科学出版社,2014. 1

ISBN 978-7-03-039095-0

I. 实… II. ①李… ②周… III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 265104 号

责任编辑:邹梦娜 / 责任校对:宋玲玲 刘小梅

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2014 年 1 月第一次印刷 印张:47 1/2 插页:1

字数:1 140 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《实用临床肿瘤学》编委会

主 编 李少林 周 琦

副主编 吴永忠 王 颖 张 涛 季 平 李 兵

编 委 (按姓氏笔画排序)

卜友泉(重庆医科大学)

马丽芳(重庆市肿瘤医院)

王 军(河北医科大学第四医院)

王 珊(重庆医科大学儿童医院)

王 颖(重庆市肿瘤医院)

王江红(重庆市肿瘤医院)

王济东(中国人民解放军空军总医院)

王颖杰(中国人民解放军空军总医院)

孔令泉(重庆医科大学第一医院)

甘 霖(重庆市肿瘤医院)

任庆兰(重庆医科大学第一医院)

许建华(江苏省肿瘤医院)

孙秀娣(中国医学科学院肿瘤医院)

李 宁(中国医学科学院肿瘤医院)

李 兵(重庆医科大学第一医院)

李 蓉(重庆市肿瘤医院)

李代蓉(重庆市肿瘤医院)

李淑杰(重庆市肿瘤医院)

吴令英(中国医学科学院肿瘤医院)

邱玉鹏(解放军空军总医院)

张开泰(中国医学科学院肿瘤医院)

陈万青(中国医学科学院肿瘤医院)

邵江河(重庆市肿瘤医院)

罗 茜(重庆市肿瘤医院)

万 跃(重庆市肿瘤医院)

王 冬(重庆市肿瘤医院)

王 轩(解放军空军总医院)

王 晶(重庆市肿瘤医院)

王东林(重庆市肿瘤医院)

王建炳(中国医学科学院肿瘤医院)

王恩文(重庆市肿瘤医院)

毛明伟(重庆市肿瘤医院)

邓和军(重庆市肿瘤医院)

乔友林(中国医学科学院肿瘤医院)

刘 预(重庆市肿瘤医院)

孙 浩(重庆市肿瘤医院)

李 平(四川大学华西医院)

李 光(中国医科大学第一医院)

李 昱(重庆医科大学)

李少林(重庆医科大学)

李建军(第三军医大学西南医院)

李宏奇(中国人民解放军空军总医院)

吴永忠(重庆市肿瘤医院)

张 涛(重庆医科大学第一医院)

张宜勤(江苏省肿瘤医院)

陈晓品(重庆医科大学第一医院)

罗 宏(重庆市肿瘤医院)

季 平(重庆医科大学口腔医院)

金成兵(重庆医科大学第二医院)

周琦(重庆市肿瘤医院)

郑荣寿(医科院肿瘤医院)

项颖(重庆市肿瘤医院)

赵和照(重庆市肿瘤医院)

夏廷毅(中国人民解放军空军总医院)

徐晓薇(重庆市肿瘤医院)

黄铎(重庆市肿瘤医院)

梁好(中国医学科学院肿瘤医院)

韩春(河北医科大学第四医院)

靳富(重庆市肿瘤医院)

綦俊(重庆市肿瘤医院)

戴勤弼(重庆市肿瘤医院)

周宏(重庆市肿瘤医院)

周晓红(重庆市肿瘤医院)

郑晓东(重庆市肿瘤医院)

赵启成(重庆市肿瘤医院)

胡国华(重庆医科大学第一医院)

俸家富(绵阳市中心医院)

唐郢(重庆市肿瘤医院)

常冬姝(中国人民解放军空军总医院)

梁后杰(第三军医大学西南医院)

蒲莹晖(重庆工商大学)

裘敬萍(中国医科大学第一医院)

樊春波(重庆市肿瘤医院)

全书英文摘要 蒲莹晖 孔令泉

主 编 秘 书 程风敏 史燕龙

序

近几十年来,肿瘤发病率逐渐升高。近年来肿瘤基础研究、诊断、治疗得到飞速发展,治疗效果也在不断提高。

肿瘤已成为常见病、多发病,已由不治之症变为可治之症,有不少肿瘤患者可达到几年乃至数十年的健康生存。但肿瘤仍是难治之症。

该书内容全面,涉及肿瘤防治的各个领域,方方面面。详细介绍了各种肿瘤的流行病学、发病原因、诊断方法、筛查标准、治疗原则、肿瘤急诊处理、肿瘤患者的营养和康复。同时还介绍了肿瘤基础和临床新理论、新进展,肿瘤分子生物学、肿瘤侵袭和转移、病理与免疫、肿瘤综合治疗、肿瘤预防、肿瘤的实验室检查、影像学诊断、内镜、超声检查、PET/CT 诊断、放射性核素骨显像等。

该书注重临床诊断和处理,也注重实用性,注入新概念、新技术。保证实用性、先进性的原则,以综合治疗为主线。内容既全面,又简明扼要,易学易懂,与临床结合紧密,突出以疾病为中心,学以致用。

该书可供肿瘤学医生参考,也可作为医学生学习,教学参考。

参加该书编写的作者均是长期工作在肿瘤学教学、临床和肿瘤科研第一线的专家,编写过程中,参考了国内外肿瘤学相关书籍,结合临床应用,该书既能有效地解决肿瘤学临床工作中的实际问题,也适合广大医学生学习参考。



院士

目 录

序

第一章 肿瘤的分子生物学	(1)
第一节 肿瘤细胞的增殖动力学	(1)
第二节 肿瘤的基因组学与蛋白质组学	(3)
第三节 细胞凋亡与肿瘤	(10)
第四节 细胞生长因子、信号转导与肿瘤	(15)
第五节 肿瘤的浸润与转移	(21)
第二章 肿瘤病因学	(28)
第一节 化学致癌因素	(28)
第二节 物理致癌因素	(32)
第三节 病毒与肿瘤	(36)
第四节 激素与肿瘤	(43)
第五节 肿瘤的遗传因素	(46)
第三章 肿瘤免疫学	(57)
第一节 肿瘤抗原	(57)
第二节 肿瘤的免疫诊断	(62)
第三节 免疫治疗的理论基础	(68)
第四章 肿瘤流行病学与预防	(73)
第一节 中国癌症的流行现状	(73)
第二节 吸烟与肿瘤	(88)
第三节 饮食、营养与肿瘤	(93)
第四节 肿瘤的化学预防	(99)
第五节 肿瘤预防与控制新进展	(104)
第五章 肿瘤诊断技术	(105)
第一节 肿瘤的病理诊断	(105)
第二节 内镜检查	(113)
第三节 肿瘤影像学诊断	(126)
第四节 肿瘤标志物	(134)
第六章 肿瘤的基本特征与治疗基本原则	(145)
第一节 肿瘤的基本特征	(145)
第二节 肿瘤治疗的基本原则	(150)
第三节 制订肿瘤治疗方案的基本思路	(153)
第四节 肿瘤治疗疗效评价	(159)
第五节 恶性肿瘤现代治疗观念的发展趋势	(164)
第七章 肿瘤治疗的主要方法	(167)
第一节 外科治疗	(167)
第二节 放射治疗	(168)
第三节 化学药物治疗	(170)

第四节	生物免疫治疗	(172)
第五节	加热治疗	(173)
第六节	介入治疗	(174)
第七节	中医中药治疗	(175)
第八章	肿瘤治疗技术进展	(177)
第一节	分子靶向治疗	(177)
第二节	造血干细胞移植	(185)
第三节	适形与调强放疗技术	(189)
第四节	质子治疗	(192)
第五节	放射性粒子靶向植入	(195)
第六节	放射性核素治疗	(198)
第七节	电化学治疗	(204)
第八节	光动力学治疗	(209)
第九节	高强度聚焦超声治疗肿瘤	(213)
第九章	肿瘤的综合治疗	(219)
第一节	概述	(219)
第二节	肿瘤综合治疗的概念	(219)
第三节	主要综合治疗模式	(221)
第四节	综合治疗的基本原则	(225)
第五节	实施条件和存在的问题	(226)
第十章	头颈部肿瘤	(231)
第一节	鼻咽癌	(231)
第二节	鼻腔及副鼻窦肿瘤	(248)
第三节	喉癌	(254)
第四节	甲状腺癌	(265)
第五节	口腔癌	(271)
第六节	口咽癌	(278)
第七节	下咽癌	(282)
第八节	原发灶不明的颈淋巴结转移癌	(288)
第十一章	胸部肿瘤	(293)
第一节	肺癌	(293)
第二节	乳腺癌	(306)
第三节	食管癌	(318)
第四节	纵隔肿瘤	(336)
第十二章	腹部肿瘤	(346)
第一节	胃癌	(346)
第二节	肝胆系肿瘤	(357)
第三节	胰腺癌	(370)
第四节	结肠癌	(378)
第五节	直肠癌	(385)
第十三章	泌尿及男性生殖系统肿瘤	(390)
第一节	肾肿瘤	(390)

第二节	肾盂、输尿管及膀胱癌	(399)
第三节	前列腺癌	(406)
第四节	睾丸肿瘤	(416)
第十四章	女性生殖系统肿瘤	(424)
第一节	卵巢肿瘤	(424)
第二节	子宫内膜癌	(437)
第三节	子宫颈癌	(446)
第四节	外阴癌	(460)
第五节	阴道癌	(466)
第六节	妊娠滋养细胞肿瘤	(470)
第十五章	淋巴系统恶性肿瘤	(476)
第一节	霍奇金淋巴瘤	(476)
第二节	非霍奇金淋巴瘤	(483)
第十六章	造血系统肿瘤	(496)
第一节	概述	(496)
第二节	髓系白血病	(498)
第三节	淋巴系白血病	(507)
第四节	浆细胞肿瘤	(515)
第十七章	软组织肿瘤	(522)
第一节	概述	(522)
第二节	发生于躯干及四肢的软组织肿瘤	(530)
第三节	腹膜后区软组织肿瘤	(535)
第十八章	骨肿瘤	(538)
第一节	概述	(538)
第二节	尤文肉瘤	(547)
第三节	骨肉瘤	(552)
第四节	软骨肉瘤	(557)
第五节	骨巨细胞瘤	(561)
第六节	骨原发性恶性淋巴瘤	(563)
第七节	脊索瘤	(566)
第十九章	中枢神经系统肿瘤	(571)
第一节	星形胶质细胞瘤	(571)
第二节	垂体瘤	(579)
第三节	生殖细胞瘤	(583)
第四节	髓母细胞瘤	(587)
第五节	其他中枢神经系统肿瘤	(593)
第二十章	皮肤癌及恶性黑色素瘤	(602)
第一节	皮肤癌	(602)
第二节	恶性黑色素瘤	(612)
第二十一章	儿童肿瘤	(619)
第一节	概述	(619)
第二节	肾母细胞瘤	(620)

第三节	视网膜母细胞瘤	(627)
第四节	儿童尤文肉瘤和外周原始神经外胚层肿瘤	(633)
第五节	神经母细胞瘤	(638)
第二十二章	转移癌的治疗	(647)
第一节	脑转移瘤	(647)
第二节	肺转移瘤	(650)
第三节	肝转移瘤	(652)
第四节	骨转移瘤	(657)
第五节	恶性胸腔积液	(661)
第六节	恶性腹腔积液	(665)
第二十三章	肿瘤急症	(668)
第一节	上腔静脉压迫综合征	(668)
第二节	脊髓压迫症	(671)
第三节	代谢急症	(674)
第四节	外科急症	(680)
第二十四章	肿瘤副综合征	(689)
第一节	肿瘤副综合征的发病机制	(689)
第二节	内分泌系统的肿瘤副综合征	(689)
第三节	神经肌肉系统副综合征	(694)
第四节	皮肤副综合征	(699)
第五节	骨骼系统副综合征	(703)
第六节	血液系统的副综合征	(704)
第二十五章	癌症患者的支持治疗与康复	(708)
第一节	癌痛的治疗	(708)
第二节	肿瘤患者的营养支持	(712)
第三节	放化疗的副作用及治疗方法	(716)
第四节	癌症患者的输血	(722)
第五节	肿瘤护理	(725)
第二十六章	肿瘤心理治疗	(730)
第一节	心理社会肿瘤学概述	(730)
第二节	心理社会因素在肿瘤发生和发展中的作用	(730)
第三节	心理社会因素与癌症的治疗和转归	(732)
第四节	心理神经免疫学与癌症	(732)
第五节	癌症对患者生理的影响	(733)
第六节	癌症对患者心理的影响	(733)
第七节	心理治疗的临床应用	(735)
第八节	几种常用的心理治疗方法	(736)
第九节	心理药物治疗	(739)
第十节	展望	(739)
索引		(741)

二、肿瘤细胞的生长动力学

不同类型肿瘤细胞的生长速度差别很大。一般来讲,成熟程度高、分化好的良性肿瘤生长较为缓慢;而恶性肿瘤,特别是成熟程度低、分化差的恶性肿瘤,生长较快。影响肿瘤生长速度的因素很多,如肿瘤细胞的倍增时间(doubling time)、肿瘤细胞的生长分数(growth fraction)、肿瘤细胞的生成和丢失的比例等。

表 1-1-1 肿瘤组织和正常组织细胞的
倍增时间对比

细胞类型	倍增时间(天)
正常骨髓成髓细胞	0.7~1.1
急性髓细胞样白血病	0.5~8.0
正常B淋巴细胞	14~21
高分级淋巴瘤	2~3
正常肠隐窝细胞	1~2
结肠腺癌细胞	1.6~5.0
正常上皮/支气管上皮	9~10
肺表皮样瘤	8~10

(一) 肿瘤细胞的倍增时间

肿瘤细胞的倍增时间是指从一个细胞分裂增殖为两个子代细胞所需的时间。研究数据表明,多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比正常细胞更短,而是与正常细胞的倍增时间接近或更长。因此,肿瘤细胞的倍增时间缩短可能不是引起恶性肿瘤生长迅速的主要原因(表 1-1-1)。

(二) 肿瘤细胞的生长分数

肿瘤细胞的生长分数是指肿瘤细胞群体中处于增殖状态(S期和 G_2 期)细胞的比例。一个完整的细胞分裂过程(即细胞周期)包括 G_1 期、S期、 G_2 期和M期四个阶段。其中, G_1 期又称合成前期,该期的特点是物质代谢活跃,主要合成RNA和蛋白质等,细胞体积显著增大,为S期做准备;S期又称DNA合成期,主要合成DNA、组蛋白以及DNA复制所需要的酶; G_2 期大量合成RNA及蛋白质,为有丝分裂期做准备;M期又称有丝分裂期。恶性肿瘤形成初期,细胞分裂增殖活跃,生长分数高;随着肿瘤的持续生长,不断有肿瘤细胞发生分化,大多数肿瘤细胞进入静止期即 G_0 期,停止分裂增殖。

肿瘤细胞的倍增时间与其生长分数相关性见表 1-1-2。

表 1-1-2 肿瘤细胞的倍增时间与其生长
分数的相关性

肿瘤类型	生长分数(%)	倍增时间(天)
胚胎瘤	90	27
淋巴瘤(高分级)	90	29
鳞状细胞癌	25	58
腺癌	6	83

(三) 肿瘤细胞的生成与丢失

肿瘤细胞的生成与丢失是影响肿瘤生长速度的一个重要因素。肿瘤细胞的生成与丢失的程度共同影响着肿瘤的生长。在肿瘤生长过程中,由于营养供应和机体抗肿瘤反应等因素,有一些肿瘤细胞会死亡,并且常常以凋亡的形式发生。肿瘤细胞生成与丢失的比例,可能在很大程度上决定肿瘤是否能持续生长、以多快的速度生长。生长分数相对高的肿瘤(如急性白血病和小细胞肺癌),瘤细胞的生成远大于丢失,其生长速度要比那些细胞生成稍超过丢失的肿瘤(如结肠癌)生长快。因此,促进肿瘤细胞死亡和抑制肿瘤细胞增殖,是肿瘤治疗的两个重要方面。

掌握肿瘤细胞的增殖动力学具有重要的临床意义。几乎所有的抗肿瘤化疗药物都是通过干扰细胞增殖而起作用的。一般来讲,生长分数高的肿瘤(如高度恶性的淋巴瘤)对于

化学治疗比较敏感;而对于生长分数低的肿瘤(常见于大多数实体瘤,如结肠癌),因肿瘤中非增殖期细胞数量较多,则它对化疗药物的敏感性就相对较低。因此,对于后一类肿瘤,临床上一般先进行放射治疗或手术治疗,缩小或去除大部分瘤体,这样可以使残余的肿瘤细胞从 G_0 期进入增殖期,从而增加其对化疗的敏感性。

第二节 肿瘤的基因组学与蛋白质组学

在肿瘤发生过程中,与正常细胞相比,肿瘤细胞的基因及基因组会出现各种遗传学改变,最终导致细胞的失控生长和恶性表型。因此,从遗传学的角度来讲,肿瘤也可以视为一种遗传性疾病。其中,尤其以癌基因和抑癌基因的发现在肿瘤研究史上具有划时代的意义,近年来的基因组学的研究也不断地印证了这些发现。目前已知,癌基因的激活和抑癌基因的失活在肿瘤发生过程中起着非常重要的作用,目前已经有大量的癌基因与抑癌基因得到鉴定,已经发现这些基因在细胞的生长、分化和凋亡等过程中起着非常重要的作用,部分基因还作为有效的靶点用于肿瘤的诊断与治疗。

基因表达的产物为蛋白质,因此肿瘤细胞在基因组学水平上的变化会导致肿瘤细胞蛋白质组的异常。近年来,蛋白质组学的快速发展对肿瘤的发病机制和治疗也产生了重要的影响。

一、癌 基 因

癌基因是指可以在体外引起细胞发生恶性转化、在体内引起肿瘤的一类基因。癌基因最早发现于以 Rous 肉瘤病毒为代表的反转录病毒中,随后在正常细胞的基因组中也发现有与病毒癌基因类似的同源基因即原癌基因。

(一) 癌基因的来源及其鉴定

按照其来源不同,癌基因主要分为两类,一类主要来源于病毒,称病毒癌基因(viral oncogene);另一类主要存在于细胞中,称细胞癌基因(cellular oncogene)或原癌基因(proto-oncogene)。

1. 病毒癌基因 病毒癌基因是一类存在于病毒(主要是反转录病毒)基因组中的,可以使靶细胞发生恶性转化的基因。目前已经鉴定的常见的病毒癌基因有:*v-src*(禽肉瘤病毒癌基因)、*v-myc*(禽粒细胞增生病毒癌基因)、*v-myb*(禽红母细胞增生癌基因)、*v-Ras*(大鼠 Ras-head 肉瘤病毒癌基因)、*v-sis*(猿猴肉瘤病毒癌基因)和 *v-abl*(Abelson 鼠白血病毒癌基因)等。

最早鉴定的病毒癌基因是禽肉瘤病毒基因组中的 *src* 基因。1911 年,Rous 用鸡肉瘤组织匀浆的无细胞滤液注射健康鸡,在健康鸡中诱发出肉瘤,并在无细胞滤液中分离出导致鸡肉瘤发生的病毒,命名为罗氏肉瘤病毒(Rous sarcoma virus, RSV)。后来的研究发现,RSV 属于反转录病毒,其基因组中除了常见的结构基因 *gag*、*pol* 和 *env* 外,还有一个特殊的结构基因 *src*(sarcoma-causing gene,致肉瘤基因);含有 *src* 基因的 RSV 能使禽类患肉瘤,在体外培养中能使宿主细胞转化,相应的无 *src* 基因的肉瘤病毒并不能在短时期内使宿主细胞恶变。

病毒癌基因对于病毒自身来讲并非是必须或固有的。事实上,病毒癌基因与细胞中的有些原癌基因是同源的,即它们的基因序列是相似的,如病毒癌基因 *src* 与正常细胞中存在的原癌基因 *src* 基因片段同源。这就提示病毒癌基因实际上来源于细胞中的原癌基因。关于其起源机制,现在认为:反转录病毒感染宿主细胞后,以自身的 RNA 为模板,在病毒反转录酶催化下合成互补的 DNA 链,形成 RNA-DNA 杂合链,然后继续在反转录酶作用下以新合成的 DNA 为模板合成双链 DNA 前病毒;然后,前病毒 DNA 随机整合于宿主细胞基因组,进而通过重排或重组,将细胞的原癌基因转导至病毒基因组内,使原来的野生型病毒转变成携带有癌基因的病毒,从而获得致癌性。

2. 细胞癌基因 与病毒癌基因不同,细胞癌基因存在于正常细胞的基因组中,在正常情况下这些基因处于静止或低水平(限制性)表达状态,其表达产物对于细胞不仅无害且对维持细胞正常功能具有重要作用,但当受到致癌因素作用被活化(基因结构异常或表达水平异常)即可导致细胞发生恶性转化而发生肿瘤。由于细胞癌基因在正常细胞中以非激活形式存在,故又称为原癌基因。

细胞癌基因具有如下特点:

- (1) 广泛存在于生物界中,从酵母细胞到人的细胞普遍存在。
- (2) 在进化进程中,基因序列呈高度保守性。
- (3) 它的作用是通过其表达产物(多为蛋白质)来实现的,它们的存在对正常细胞不仅无害,而且对维持正常生理功能、调控细胞生长和分化起重要作用,为细胞发育、组织再生、创伤愈合等所必需。
- (4) 在某些因素(如放射线、某些化学物质等)作用下,一旦被激活,发生数量上或结构上的变化时,就会形成癌性的细胞转化基因。

表 1-2-1 常见癌基因与肿瘤

基因名称	常见肿瘤	基因激活形式
<i>k-Ras</i>	胰腺癌、肺癌、大肠癌、卵巢癌	点突变、扩增
<i>h-Ras</i>	甲状腺癌、肾癌	点突变
<i>c-myc</i>	多种白血病和实体瘤	扩增、染色体易位、病毒基因插入
<i>n-myc</i>	神经母细胞瘤、肺癌	扩增
<i>erbB2</i>	乳腺癌、胃癌、卵巢癌	扩增
<i>bcr/abl</i>	慢性髓细胞白血病	染色体易位
<i>bcl-2</i>	滤泡状 B 细胞淋巴瘤、白血病	染色体易位

(二) 常见的癌基因及其功能

按照基因表达产物的功能及其定位,癌基因又可以分为多种(表 1-2-1)。下面仅介绍几种常见的癌基因:

1. *src* 家族 *src* 家族成员中包括 *src*、*fgr*、*yes*、*lck*、*nck*、*fym*、*fes*、*fps*、*lym*、*tkl*、*abl*。该类癌基因的编码蛋白都具有酪氨酸蛋白激酶活性,定位于胞膜内面或跨膜分布。其中以 *src* 发现最早和最为典型。*v-src* 编码 P60^{src} 蛋白,该蛋白质中 416 位的酪氨酸残基是磷酸化的,具有很强的转化活性;*c-src* 产物也是分子量为 60kD 的胞质酪氨酸蛋白激酶,是胞质内信号转导途径的成员,它的下游有磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、磷脂酰肌醇特异的磷脂酶 C γ (PI-PLC γ)及 Ras 蛋白等。

2. *Ras* 家族 *Ras* 家族包括 *h-Ras*、*k-Ras* 和 *n-Ras*。*c-Ras* 产物 Ras 蛋白是位于细胞膜胞质面的一种鸟苷酸结合蛋白,能与 GDP 及 GTP 结合。与 GTP 结合的 Ras 蛋白有活性,具有转导细胞生长及增殖等信号的功能,在转导信号的同时 Ras 蛋白的 GTPase 活性也被激活, GTP 分解为 GDP,与 GDP 结合的 Ras 蛋白无活性。*v-Ras* 产物 P21^{Ras} 与 Ras 蛋白有相同的功能,但不具有 GTPase 活性,因此结合 GTP 后持续活化。

3. myc 家族 *myc* 家族包括 *c-myc*、*n-myc* 和 *l-myc*。*c-myc* 发现于禽类髓细胞增生病毒中。*c-myc* 基因编码 49kD 蛋白质,位于细胞核内,是一种转录因子。它的羧基端有亮氨酸拉链、螺旋-环-螺旋和碱性区三种基序(motif)是 DNA 结合区,氨基端有转录激活区。*c-myc* 蛋白与 Max 蛋白形成异源二聚体后,再与特异的 DNA 序列(CACGTG)结合,从而活化细胞增殖相关靶基因的转录。

4. sis 家族 该家族只有 *sis* 基因一个成员。*v-sis* 发现于猴肉瘤病毒中,产物为 P28^{sis} 蛋白,与 *c-sis* 编码的血小板源生长因子(PDGF)的 B 链(PDGF-2)十分相似。PDGF 由血小板分泌,有 A 和 B 两条肽链,能与靶细胞膜上的 PDGF 受体特异结合,通过信号转导促进靶细胞,尤其是涉及损伤愈合的间质细胞的生长与增殖,B 链的二聚体也有与此相同的生物活性。P28^{sis} 蛋白也是以二聚体的形式发挥作用,它能使具有 PDGF 受体的细胞转化成癌细胞。

5. Jun 和 fos *v-jun* 发现于禽类肉瘤病毒 17(ASV17),可使禽类患纤维肉瘤及转化体外培养的禽类胚胎成纤维细胞,*v-fos* 存在于 FBJ 小鼠骨肉瘤病毒中,可致小鼠骨肉瘤。*c-jun* 和 *c-fos* 的产物均为转录因子,两者形成的异二聚体称 AP-1。AP-1 受到生长因子转导的信号而活化,如 PDGF 与靶细胞膜上的特异受体结合后,启动一连串的生化反应,其中包括激活蛋白激酶 C(PKC)。活化的 PKC 能磷酸化它的底物蛋白质,其中包括 AP-1。活化的 AP-1 与靶基因中特异的顺式作用元件结合,促进它们的转录,表达出的产物有利于细胞增殖。

(三) 癌基因活化的机制

从正常的原癌基因转变为具有使细胞恶性转化功能的癌基因的过程称为癌基因活化,是功能获得的过程。癌基因活化机制具有下列几种形式:

1. 点突变 基因在放射线或化学致癌物等因素的作用下可发生单个碱基的改变,称为基因的点突变。点突变是癌基因激活的一种主要方式。原癌基因发生点突变后,可能造成基因编码蛋白中氨基酸残基的改变,进而引起编码蛋白结构和功能的异常,最终导致癌变,这就是原癌基因点突变导致的活化。例如,*h-Ras* 原癌基因的活化,就是该基因中编码 Ras 蛋白 12 位氨基酸残基的密码子 GGC,在肿瘤细胞中突变为 GTC,造成 Ras 蛋白的第 12 位氨基酸由正常细胞的甘氨酸变为肿瘤细胞的缬氨酸。该位点恰好位于 Ras 蛋白的 GTP 酶活性区域,甘氨酸突变为缬氨酸后导致 Ras 蛋白的 GTP 酶活性降低或丧失,不能把 Ras 蛋白结合的 GTP 水解为 GDP,使 Ras 一直处于结合 GTP 的活化状态,使下游信号通路持续激活,引起细胞的无限制生长。大量临床样本检测表明,30% 左右的肿瘤组织都带有 *Ras* 基因的点突变。

2. 基因扩增 基因扩增指的是基因拷贝数的增加。原癌基因可以通过基因扩增,即基因拷贝数增加,从而使原癌基因表达的蛋白质的量也随之升高,使细胞发生癌变。例如,常见的癌基因 *myc* 主要就是通过基因扩增而被激活的,该基因在神经母细胞瘤、膀胱癌、前列腺癌等多种肿瘤中都存在扩增现象。另外,*Her2/neu* 原癌基因的激活方式也是基因扩增,在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤中都检测到该基因的扩增。

3. 染色体易位与基因重排 染色体易位指染色体的一部分易位到另一染色体上,染色体易位往往又导致基因的重排,这就可能会导致原来无活性的原癌基因移至强启动子或增强子附近而被活化。例如,Burkitt 淋巴瘤细胞中,位于 8 号染色体上的 *c-myc* 基因易

位到 14 号染色体免疫球蛋白重链基因的调节区附近,使 *c-myc* 基因与具有强转录活性的免疫球蛋白启动子排列在一起并受其调控,导致 *c-myc* 基因转录水平升高,驱动淋巴细胞大量增殖,引发肿瘤。另外,在慢性髓细胞白血血病中,9 号染色体上的原癌基因 *c-abl* 易位后,与 22 号染色体上的断点集簇区(breakpoint cluster region, BCR)连接,形成融合基因 *bcr-abl*,该融合基因表达产生的融合蛋白具有酪氨酸激酶活性,可促进细胞的持续增殖而导致癌变。

4. 病毒基因插入使原癌基因获得强启动子和(或)增强子 当反转录病毒感染细胞后,病毒基因组所携带的长末端重复序列(LTR,内含较强的启动子和增强子)插入到细胞原癌基因附近或内部,从而使相应的原癌基因过度表达或由不表达变为表达,导致细胞发生癌变。如鸡白细胞增生病毒引起的淋巴瘤,就因为该病毒 DNA 序列整合到宿主正常细胞的 *c-myc* 基因附近,其 LTR 亦同时被整合,成为 *c-myc* 的启动子,可使 *c-myc* 的表达比正常高 30 ~ 100 倍。

二、抑癌基因

从 20 世纪 80 年代开始,科学家陆续发现了一些与癌基因作用相反的基因,这些基因编码的蛋白能抑制细胞过度生长、增殖从而遏制肿瘤形成,因此被称作肿瘤抑制基因,又称为抑癌基因(tumor suppressor gene)。这类基因的丢失或失活可导致肿瘤发生。经过近 30 年的不断研究,人们发现抑癌基因的失活与癌基因的激活一样,在肿瘤形成中起着非常重要的作用。但与癌基因明显不同的是,抑癌基因的作用往往是隐性的,而癌基因的作用则是显性的。

(一) 抑癌基因的发现

抑癌基因的发现最早源于 20 世纪 60 年代 Harris 的杂合细胞致癌性研究。他将癌细胞株与正常细胞融合得到的杂合细胞接种动物,发现并不产生肿瘤,提示正常细胞中的基因能抑制癌细胞致肿瘤作用。用化学物质、致癌病毒等诱发肿瘤及自发发生肿瘤细胞与正常细胞制备杂合细胞也可重复出上述结果,并且与肿瘤的组织起源无关,表明上述结果具有普遍意义。将不具致癌性的杂合细胞体外培养传代,可从中分离出具有致癌性的子代细胞。比较两种杂合细胞,发现致癌性的子代杂合细胞丢失了来自正常细胞的一条或几条染色体。将正常的人类细胞的单条染色体逐一融合在肿瘤细胞中,也可分离到无致癌性的杂合细胞。这些结果说明细胞中含有各种不同的抑癌基因,它们是隐性基因,分布在不同的染色体上,可以在不同组织起源的癌症发生过程中起抑制作用。根据这些结果,将不同的癌细胞株融合也可获得不具有致癌作用的杂合细胞,从而提示癌细胞中存在着由于突变而失去功能的抑癌基因,不同的癌细胞中失活的抑癌基因可能不同,因而不同的癌细胞可有基因互补,产生无致癌性的杂合细胞。

随着分子生物学技术的不断进步,*Rb*、*p53* 等一系列抑癌基因得以克隆和鉴定。

(二) 抑癌基因失活的机制

抑癌基因失活的方式多种多样,对多数抑癌基因来讲,可通过多种方式而失活,其中以基因突变、杂合性缺失和启动子区甲基化异常三种方式最为常见。

1. 杂合性缺失 杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 是指某一基因的两个等位基因出现不同的基因组变化, 丧失该基因的一个等位基因的部分或全部基因组序列。杂合性缺失一般都与肿瘤的抑制基因有关, 当两个等位基因都存在时, 会发挥抑制肿瘤发生的作用, 而当抑癌基因发生杂合性缺失时, 细胞就容易转化为癌细胞。杂合性缺失与基因突变相比, 具有更高的发生概率, 也就是说与基因突变相比, 第二个拷贝更可能通过杂合性缺失。因此, 杂合性缺失被认为是抑癌基因失活的主要机制。杂合性缺失导致抑癌基因失活的经典实例就是抑癌基因 *Rb* 的研究。1986 年, 将视网膜母细胞瘤的 *Rb* 基因成功克隆后就发现, 一条染色体上的 *Rb* 等位基因失活后, 另一条染色体相关区域缺失, 导致 *Rb* 基因的杂合性缺失, 失去其抑癌作用, 从而造成癌变。

2. 基因突变 如前所述, 癌基因的突变会使其编码蛋白的功能或活性增强, 进而导致癌变。与此相反, 抑癌基因发生突变后, 会造成其编码蛋白的功能或活性的丧失或降低, 进而导致癌变。最典型的例子就是抑癌基因 *p53* 的突变, 目前已经发现 *p53* 基因在超过一半以上的肿瘤中发生了突变。当 *p53* 发生突变后, *P53* 蛋白的空间构象发生改变, 进而影响到转录活化功能及 *P53* 蛋白的磷酸化过程, 这不但失去野生型 *P53* 抑制肿瘤增殖的作用, 而且突变本身又使该基因具备癌基因功能。突变的 *P53* 蛋白与野生型 *P53* 蛋白相结合, 形成的这种寡聚蛋白不能结合 DNA, 使得一些癌变基因转录失控导致肿瘤发生。

3. 启动子区甲基化异常 近年来表观遗传学的研究表明, DNA 的甲基化修饰在真核基因的转录调控方面起着非常重要的作用, 该修饰方式主要有 DNA 甲基化酶和去甲基化酶调节。真核生物基因启动子区域 CpG 岛的甲基化修饰对于调节基因转录活性至关重要, 甲基化与否, 转录活性的差别可达上百万倍。甲基化程度与基因表达呈负相关性。DNA 甲基化抑制基因表达的机制目前还不明确, 可能是由于 DNA 甲基化直接抑制了转录因子的结合, 不能形成转录复合体, 从而抑制了基因转录活性。

很多经典的抑癌基因如 *VHL* 等可通过启动子区甲基化异常而失活。例如, 约 70% 的散发肾癌患者中, 因启动子区的甲基化而存在 *VHL* 基因的失活; 抑癌基因 *p16* 基因的失活也常常是由于启动子区甲基化引起, 启动子区的甲基化可使 *p16* 不表达或表达水平降低, 使 *p16* 功能丧失, 导致细胞周期异常, 从而促进细胞增殖; 在家族性腺瘤息肉所致的结肠癌中, *APC* 基因启动子区因超甲基化使转录受到抑制, 导致 *APC* 基因失活, 进而引起 β -连环蛋白 (β -catenin) 在细胞内的积累, 从而促进癌变发生。

(三) 常见的抑癌基因及其功能

与癌基因相比, 目前已经鉴定的抑癌基因的数量相对较少, 据不完全统计有 30 多个。下面对一些常见的重要抑癌基因进行简要介绍:

1. 视网膜母细胞瘤基因 (*Rb* 基因) *Rb* 基因是最早发现的肿瘤抑制基因, 最初发现于儿童的视网膜母细胞瘤 (*Rb*), 因此称为 *Rb* 基因。在正常情况下, 视网膜细胞含活性 *Rb* 基因, 控制着视网膜细胞的生长发育以及视觉细胞的分化, 当 *Rb* 基因一旦丧失功能或先天性缺失, 视网膜细胞则出现异常增殖, 形成视网膜母细胞瘤。*Rb* 基因失活还见于骨肉瘤、小细胞肺癌、乳腺癌等许多肿瘤, 说明 *Rb* 基因的抑癌作用具有一定的广泛性。

Rb 基因较大, 位于人 13 号染色体 q14, 含有 27 个外显子, 转录 4.7kb 的 mRNA, 编码蛋

白质为 P105, 定位于核内。将 *Rb* 基因导入成视网膜细胞瘤或成骨肉瘤细胞后, 可使这些恶性细胞的生长受到抑制, 说明 *Rb* 具有抑制肿瘤生长的作用。*Rb* 主要是通过与其转录因子 E2F 的结合来调控细胞周期进程和细胞生长增殖。*Rb* 蛋白有磷酸化和非磷酸化两种形式。在 G_0 、 G_1 期, *Rb* 处于非磷酸化或低磷酸化状态, 此时与 E2F 结合形成复合物, 从而使 E2F 处于失活状态而无法发挥其促进细胞增殖类基因转录表达的功能; 在 S 期, *Rb* 蛋白被高度磷酸化, 与 E2F 解离, E2F 变成游离状态, 进入细胞核, 刺激增殖类基因的转录表达, 细胞立即进入增殖阶段。因此, 当 *Rb* 基因发生缺失或突变, 丧失了结合、抑制 E2F 的能力, 于是细胞增殖活跃, 导致肿瘤发生。

2. *p53* 基因 *p53* 基因是迄今为止发现的与人类肿瘤相关性最高的基因。过去一直把它当成一种癌基因, 直至 1989 年才知道起致癌作用的基因是突变型 *p53*, 后来证实野生型 *p53* 是一种抑癌基因。50%~60% 自发的人类肿瘤, 如肺、膀胱、乳腺、结肠、肝、胃、食管、骨、脑、卵巢、前列腺及淋巴系统等肿瘤中发现 *p53* 基因突变。家族遗传性癌综合征如 Li Fraumeni 综合征中发现有胚系 *p53* 突变。*p53* 胚系突变和在癌细胞中的 *p53* 体细胞突变 (somatic mutation) 常常是一对等位基因中只有一个有错义突变 (missense mutation), 造成 P53 蛋白中单个氨基酸残基替换, 突变的 P53 蛋白不仅自身失去功能, 它还能与野生型等位基因表达的 P53 蛋白聚合成无功能的四聚体。这种突变基因作用的方式属于显性负突变 (dominant-negative mutation)。在肉瘤及一些淋巴瘤中 *p53* 基因的突变常常是等位基因双缺失、基因重排或剪接错误, 导致 P53 蛋白缺失。

人类 *p53* 基因位于 17p13.1, 全长 20kb, 含有 11 个外显子, 转录 2.8kb 的 mRNA, 编码蛋白质为 P53。P53 蛋白由 393 个氨基酸残基构成, 在体内以四聚体形式存在, 半衰期为 20~30 分钟。P53 蛋白是位于细胞核内的一种转录因子, 包含有转录激活结构域、富含脯氨酸区、DNA 结合结构域、寡聚结构域和核定位序列等多个重要的结构域或序列, 这也是 *p53* 发挥其生物学功能的分子结构基础。绝大多数 *p53* 基因突变都发生在编码其 DNA 结合结构域的序列中。

p53 基因在各种组织中普遍表达, 野生型 P53 蛋白的半衰期很短, 在细胞内含量低。当细胞受射线辐射或化学试剂等作用导致 DNA 损伤时, *p53* 表达水平迅速升高, 同时 P53 蛋白中包含的一些丝氨酸残基被磷酸化修饰而被活化。活化的 P53 一方面可以通过其富含脯氨酸区与多种蛋白质发生相互作用, 另一方面从胞质定位至细胞核内, 通过其 DNA 结合结构域与多种受其调控的靶基因启动子区域中的特异序列结合, 从而调控这些靶基因的转录。*p53* 的功能主要就是通过调节相关靶基因的转录而发挥其生物学功能。例如, *p53* 的靶基因之一 *p21* 可阻止细胞通过 G_1 -S 检查点, 使其停留于 G_1 期; 另一靶基因 *GADD45* 的产物是 DNA 修复蛋白。P21 蛋白与 *GADD45* 蛋白的共同作用能使 DNA 受损的细胞不再分裂, 并且修复损伤而能维持基因组的稳定性。如果修复失败, P53 蛋白就会通过激活另外一些靶基因如 *bax* 的转录而启动程序性死亡, 即细胞凋亡过程诱导细胞自杀, 阻止有癌变倾向突变细胞的生成, 从而防止细胞恶变。

3. *APC* 基因 家族性腺瘤样息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP) 是一种遗传性疾病, 患者在 20~30 岁时开始, 结肠及直肠内生长多发性良性腺瘤样息肉, 随着疾病的进展, 息肉可转变为腺瘤, 最终转变为癌。该病与 *APC* (adenomatous polyposis coli, 结肠多发性腺瘤样息肉病) 基因失活有关。

APC 基因位于 5q21, 编码含有 2843 个氨基酸残基, 分子量为 300kD 的蛋白质。FAP 患