

癌变机理研究

鄂 征 主编

北 京 出 版 社

《北京医学文库》编审委员会

(第三届)

王 任	朱宗涵		
副主任	史炳忠	周凯发	陶信成
	高寿征		
委 员	王宝恩	王澍寰	刘福源
	吉良晨	李利军	汪俊韬
	赵荣莱	赵雅度	段成林
	徐国桓	高益民	徐惠国
	黄 颖	常致德	樊寻梅
秘书长	徐国桓	黄 颖	

《癌变机理研究》编委会名单

主 编	鄂 征	
副主编	邓大君 刘 华 柯 杨	
编 员	鄂 征	北京肿瘤防治研究所教授
	邓大君	北京肿瘤防治研究所研究员
	游伟程	北京肿瘤防治研究所教授
	王启俊	北京肿瘤防治研究所研究员
	张宗卫	北京肿瘤防治研究所主任医师
	林仲翔	北京肿瘤防治研究所教授
	吕有勇	北京肿瘤防治研究所研究员
	蔡 红	北京肿瘤防治研究所教授
	寿成超	北京肿瘤防治研究所研究员
	郑德先	中国医学科学院基础医学研究所教授
	刘 华	北京肿瘤防治研究所教授
	万文徽	北京肿瘤防治研究所教授
	杨虎川	上海铁道医学院教授
	张珊文	北京肿瘤防治研究所主任医师
	方家椿	北京肿瘤防治研究所研究员
	王耐勤	北京肿瘤防治研究所教授
	孙素莲	北京肿瘤防治研究所教授

序

“北京医学文库”是一套大型医学科学专著丛书，她是在中共北京市委、北京市政府领导同志的关心支持下，由北京市委宣传部组织北京市卫生局和北京出版社实施的一项重点出版工程。这套大型文库，已作为重点图书列入国家“八五”规划。

随着改革、开放的不断深入发展，北京地区医药卫生事业，与首都的经济建设和其他各个方面的建设事业一样，不断取得突飞猛进的发展，其中围绕临床医学开展的医疗、科研和教学工作取得的部分成果，已经达到国际先进水平或国内一流水平，在救死扶伤、保障人民身体健康方面做出了重大贡献。北京地区又是科技人才云集之所，许多医学专家的理论造诣和实践经验在国内外均属于第一水平，他们的许多发明创造在国内外有着很大的影响。因此，以“医学文库”的形式，总结推广北京地区医学特有的医疗和科研成果，反映北京地区医药卫生领域的成功经验，使科研成果尽快转化为生产力，无疑是一项十分重要而又有深远影响的工作，它对于促进北京地区的乃至全国的医疗水平的提高，进而造福人类，都会起到应有的作用。

“北京医学文库”编审委员会为这套丛书制定的编写方针是：所有入选的专著，都必须具有先进性、实用性、科学性与相对系统性；并且在各自的领域居于全国领先地位。这套丛书中的每一部专著，都是经过编审委员会组织有关专家、学者反复论证才得以入选的。经过编审委员会反复筛选，已经确定的专著选题包括外科方面的科研成果，影像诊断技术的科研成果，儿科诊疗技术的科研成果，中医理论应用于现代临床的科研成果等近二十个，基本上可以反映北京医学的当代水平和成就。

参加“北京医学文库”编撰工作的同志近二百人，都是北京地区学

有专长、术有所擅的医学专家；他们之中有不少同志是学科带头人，在国内外享有盛誉。正是由于这一批医学专家无私奉献、通力合作、辛勤劳动，才使得这套高水平的“北京医学文库”能在较短的时间内陆续完稿和出版。“北京医学文库”虽然是写给专业医务人员读的，但最终的受益者是广大的各科病人和人民群众。在此，我以一名读者的身份，并代表广大受益者，向辛勤写作“北京医学文库”的专家们表示崇高的谢意，祝愿他们再接再厉在医学科学领域不断攻占更高的山峰。

“北京医学文库”丛书的出版，不仅使当代的广大人民群众受益，而且也是留给后人的一笔宝贵的医学财富。因此，这是为人民办的一件好事，实事，可喜可贺！我相信，“北京医学文库”将在北京的乃至全国的医学发展史上占有一席之地；她将为北京地区的医学发展做出贡献，并将为全国人民和全世界人民造福。

何鲁

一九九二年八月

致 读 者

亲爱的读者：

大概所有肿瘤医生或肿瘤研究者，都曾遇到过人们渴望的问询：“何时能攻克癌症？”问者心中“攻克”的标准，不难理解，就是想知道对肿瘤，何时能达到像对蛔虫病那样能易于查知和用抗生素治疗炎症或阿斯匹林退烧那样药到病除。对此，我们的肿瘤专家、学者们常常语塞。实因这是一个三言两语难以说清的问题。在本书第一章概述中，对这一人们关心的问题做了通俗、深刻、简洁的论述；当您看完了该章或通读全书之后，就能得出结论：为什么“攻克肿瘤”是难以说清和难于肯定的问题。

癌症是一个全人类都关注和希望克服的疾病，在发达国家更是如此。我国政府从“六五”规划以来，已连续近 20 年拨款对肿瘤进行研究。当前国内已有近上百个肿瘤医院和研究所。有关肿瘤的期刊也有 20 多个。可以说，研究肿瘤的进展和成就是巨大的。近年上海汤钊猷主编的《现代肿瘤学》、张天泽和徐光炜主编的《肿瘤学》、张友会主编的《现代肿瘤学（基础部分）》等专著，都充分反映了国内外研究肿瘤方面的进展。

本书是阐述癌症发生原理的参考书，属肿瘤基础理论范畴，而非用于临床治疗肿瘤的专著，但却为临床治疗肿瘤，提供了丰富的理论基础。临床医生了解本书内容后，思路无疑会更加开阔，可以设计出更好的治疗方案。本书对医科大学学生、研究生、肿瘤研究者和广大医生都有参考价值。人类一切文明，都是继承和发扬的产物。医学科学更是如此。我们应该虚心继承前人的、学习他人的、借鉴国外的，也该有信心和勇气表达自己的东西。在本书中不仅有我们自己的实验结果，在理论问题上也陈述了自己的观点和见解（如概论）。这符合北京医学文库编委会的编写方针，即在内容上对北京市肿瘤防治工作有所侧重（如环境因素、死亡率等），对国内兄弟单位工作也有所反映。但从整体和客观上，本书中更多的内容，仍是以世界性研究进展和成果为主。

编写中深感肿瘤研究文献浩瀚，不仅历史资料，即使是近期内的文章亦难通览。因此若对命题做系统全面阐述，实非本书规模所能胜任。然而，对叙述像癌症这样巨大的题目，内容上又不能没有系统性，从而只有采取重点突出的原则，才能兼顾到内容既充实、叙述又系统的特点。全书分上下两篇，有承上启下的关系。上篇介绍的是有关癌症研究系统性的、较新的结果，下篇为治疗肿瘤各种手段的理论基础，与临床关系更加

密切，体现着本书的实用性。书中有很多内容存在着相关性。如在各章节中都会涉及到癌基因，故很难避免重复。对这类问题我们做了统筹编排，使之衔接而不重复，虽有交叉，但各有侧重。对癌症发生的分析，一是持发展观点，二是将正常和异常（癌）相对比，这是本书的特色之一。另外，编者深感“可读性”是不可忽视的，一本书的内容再好，却难读懂，又有什么意义？本书专业性很强，因此对文字叙述的可读性赋予了特别的注意。为了准确将基因本身（DNA 或 mRNA）与基因的蛋白表达产物用词相区分，文中基因本身的外文缩写尽量使用英文小写斜体字母或全大写斜体字母（如 *ras*、*p53*、*RB*），基因表达产物则用首位字母大写表述（如 *Ras*、*P53*、*Rb*）

共 23 位人员参加了本书编写工作，其中多为中青年专家，并承担着重大的研究任务，有的仍在海外工作。他们都是一边工作一边写作，尽很大努力完成的。本书也是老、中青协作的产物；其中尤以副主编邓大君研究员在电脑作业中与我密切配合，使本书得以按时脱稿，起了关键作用；我所高飞工程师对电脑工作中遇到的问题，曾给以咨询和帮助；有的同仁协助文字输入和整理材料等，在此一并表示感谢。

本书出版问世得到了北京医学文库编委会的大力支持；能按时与读者见面，与北京出版社和编者的密切合作以及他们出版迅速有密切关系。

本书是本着精益求精的精神进行编写的，但却没有把握说在内容或文字上尽善尽美。如您读后发现有不妥之处，希望能不吝指正。

鄂征谨识于北京

1998.10.05

目 录

上 篇 肿瘤的发生和发展研究	1
第一章 肿瘤的本质	3
一 肿瘤发生的特殊性	3
二、肿瘤的发生	4
第一节 癌 变	5
一 癌变的发生	5
二、肿瘤性状(细胞)	6
三、肿瘤和机体的关系	7
第二节 肿瘤的起源和本质	8
一 细胞生命形式和肿瘤的起源	8
二、癌的分子调控	12
三、展望	14
第二章 肿瘤与生存环境的关系	16
第一节 研究概况	16
一 肿瘤发生与生存环境	16
二、肿瘤病因的种类	17
三、癌变的基本原理	19
四、肿瘤病因研究史上的重要发现	20
五、已确证的人类致癌因素	22
第二节 环境因素与癌的流行病学	23
一 肿瘤发生的现状	23
二、癌与环境因素的相关性	31
三、环境、生活与癌症	32
四、肿瘤分子流行病学研究	44
第三节 社会心理因素与肿瘤发生的关系	47
一 影响肿瘤发生的社会心理因素	47
二、社会心理因素诱发肿瘤的机制	53
第三章 癌变机理	58
第一节 化学因素致癌	58
一、化学致癌物的主要种类	58
二、化学因素致癌的特点	64
三、化学致癌物的体内代谢	66

四、DNA 的损伤与修复	67
五、DNA 的损伤与突变	72
六、基因突变与癌变	75
七、细胞癌变与肿瘤形成	76
第二节 物理因素致癌	78
一 物理因素的主要种类	78
二、物理因素致癌的机制	80
第三节 生物因素致癌	83
一 寄生虫、真菌和细菌感染致癌	84
二、病毒感染致癌	84
第四节 非遗传毒物致癌和辅助致癌因素	97
一 有丝分裂剂致癌	97
二、细胞毒性剂致癌	98
三、辅助致癌因素	99
第四章 肿瘤细胞与正常细胞形态结构的差异	100
第一节 细胞形态结构、功能和癌变	100
第二节 细胞质膜和细胞粘附	101
一 细胞质膜	101
二、细胞粘附	104
三、微丝骨架终止于膜内面的粘着斑	115
四、微绒毛	116
第三节 细胞核	116
一 核膜	117
二、染色质	118
三、核仁	121
第四节 细胞的骨架	122
一 微丝	122
二、微管	122
三、中间丝纤维	123
四、细胞形状与生长调控	124
五、转化细胞的微丝骨架	127
六、细胞骨架和癌基因产物	131
七、转化细胞的微管	132
八、转化细胞的中间丝纤维	133
第五节 细胞间隙连接通讯抑制与癌变	134
一、癌细胞的间隙连接的表达或功能发生改变	135
二、间隙连接细胞间通讯的异常是癌变重要环节	136
三、间隙连接细胞间通讯与癌基因	138

四、间隙连接细胞间通讯与肿瘤抑制.....	139
五、展望	139
第五章 肿瘤细胞生理活动	141
第一节 细胞增殖和分化调控的普遍规律	141
一 因果关系连锁调控	142
二、正负调控方式	142
三、能量转换	142
四、甲基化	142
五、调控元件	143
六、细胞增殖和分化的相关性.....	143
第二节 肿瘤细胞的生长和增殖.....	144
一 细胞周期概念的回顾.....	144
二、细胞周期时相	145
三、细胞周期类型	149
四、肿瘤细胞生长、增殖和周期特点.....	150
五、细胞周期和治疗关系.....	153
第三节 肿瘤细胞的分化	154
一 分化的概念和内涵	154
二、细胞异常分化和肿瘤.....	155
三、细胞分化的分子调控和细胞分裂关系.....	158
第四节 信号传递、细胞周期和肿瘤	158
一 细胞间信号传递基本成分.....	159
二、细胞间信号传递机制.....	170
三、细胞内信号传导通路.....	174
四、信号传递与细胞周期.....	180
五、细胞信号调控和肿瘤.....	183
六、细胞周期调控和肿瘤.....	186
第五节 细胞凋亡与肿瘤.....	189
一 细胞凋亡的概念	190
二、肿瘤的发生、发展与细胞凋亡.....	192
第六节 肿瘤的侵袭生长和转移	206
一、肿瘤细胞侵袭生长和转移的概念.....	206
二、研究和分析侵袭性、转移性状的方法.....	206
三、肿瘤侵袭生长和转移过程形态和生化变化.....	207
四、肿瘤发生转移的条件.....	212
五、肿瘤细胞转移能力的获得和起源.....	215
六、侵袭生长和转移的规律性.....	215
七、癌侵袭生长和转移的分子调控.....	217

第七节 肿瘤和血管生长	219
一 血管促肿瘤生长作用和肿瘤促生长因子	220
二、促血管生长因子	220
三、血管生长调控机制	222
四、抑制血管生长因素和抗肿瘤	224
第六章 肿瘤遗传	227
第一节 肿瘤和遗传	227
一、遗传物质和发生肿瘤的关系	227
二、遗传物质	228
第二节 染色体和肿瘤	230
一、肿瘤染色体异常	230
二、具有规律性染色体异常的肿瘤	239
三、染色体与癌基因	240
四、肿瘤染色体异常的临床意义	243
第三节 群体肿瘤发生率与遗传性易感性	244
一、遗传性肿瘤综合征和遗传性肿瘤	244
二、肿瘤遗传易感性	249
三、肿瘤遗传标记	250
第四节 癌基因与抑癌基因	251
一、癌基因的概念及其发现	251
二、细胞原癌基因	254
三、抑癌基因	268
第五节 人类 DNA 修复基因与肿瘤	276
一、DNA 修复基因的克隆和分离	276
二、DNA 修复基因的结构和功能	280
三、DNA 修复能力低下与肿瘤易感性	284
四、人类 DNA 错配修复基因和肿瘤发生关系	286
第七章 机体对癌细胞的反应性 (肿瘤免疫)	287
第一节 肿瘤抗原研究方法	288
一 细胞免疫学方法	288
二、体液免疫学方法	288
第二节 肿瘤抗原	289
一 肿瘤特异性移植抗原 (TSTA)	289
二、T 细胞识别的肿瘤排斥抗原	290
三、人肿瘤抗原的研究	293
四、肿瘤抗原的识别与递呈	296
五、肿瘤相关抗原	301
第三节 抗肿瘤免疫反应	303

一 杀伤性 T 淋巴细胞 (CTL) 的细胞毒作用.....	303
二、天然杀伤细胞的细胞毒作用.....	304
三、巨噬细胞在抗肿瘤免疫反应中的作用.....	305
四、B 细胞分泌抗体间接杀伤肿瘤细胞.....	306
五、嗜中性粒细胞介导的细胞毒作用.....	308
第四节 细胞因子与肿瘤免疫.....	309
一、研究细胞因子的方法.....	309
二、细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用.....	309
第五节 肿瘤逃逸免疫监视的机制.....	315
一 因肿瘤抗原变化而导致免疫逃逸.....	315
二、宿主免疫功能变化导致免疫逃逸.....	316
三、肿瘤细胞对宿主免疫反应的影响.....	316
第六节 肿瘤标志物.....	317
一 血清肿瘤标志.....	318
二、组织肿瘤标志.....	320
下 篇 肿瘤生物学行为调控与治疗基础研究.....	323
第八章 物理因素对肿瘤细胞的生物效应.....	325
第一节 温热对肿瘤细胞的生物学效应.....	325
一 热对肿瘤细胞作用的生物学基础.....	326
二、肿瘤细胞的温热耐受性.....	329
三、温热与放射或药物协同治疗肿瘤的机理.....	334
第二节 射线对肿瘤细胞的生物效应.....	338
一 辐射致癌效应和证据.....	338
二、射线对肿瘤细胞的生物效应.....	342
第三节 光对肿瘤细胞的生物效应.....	343
一 光敏效应和用于治疗肿瘤的进展历程.....	343
二、光敏效应和光化学疗法作用机理.....	344
三、光化学疗法基础研究进展.....	347
四、光化学治疗的临床应用.....	350
第九章 化学因素对肿瘤细胞的生物效应.....	352
第一节 抗恶性肿瘤化学药物发展回顾.....	352
第二节 抗恶性肿瘤药的分类.....	353
一 按药物作用机制分类.....	353
二、按药物的化学结构和来源分类.....	354
三、按药物对癌细胞增殖周期的影响分类.....	355
第三节 化学因素效应的作用部位.....	355
一 影响肿瘤细胞的核酸合成.....	355

二、主要影响 DNA 大分子的药物	359
三、主要影响蛋白质合成的药物	364
四、主要干扰微管组装的药物	365
五、调节机体激素平衡的药物	368
第四节 肿瘤细胞的耐药性和耐药细胞的逆转剂	370
一 肿瘤细胞耐药性产生的机制	370
二、耐药细胞的逆转剂	373
第五节 抗肿瘤中草药对癌细胞的影响	375
一 青黛	376
二、三尖杉和粗榧	376
三、喜树	376
四、冬凌草	377
五、鸦胆子	377
六、莪术	377
七、农吉利	378
八、动物性抗癌中草药	378
九、真菌类抗癌中草药	379
第十章 生物因素对肿瘤细胞的生物效应	380
第一节 肿瘤细胞与生物因素	380
一 肿瘤生物治疗概念和内涵	380
二、肿瘤生物治疗的条件	381
第二节 促癌细胞分化	381
一 分化诱导剂与治疗肿瘤	382
二、分化治疗手段	383
第三节 激素和肿瘤	385
一 激素及其受体	385
二、激素及其受体在肿瘤中的作用	387
三、性激素受体的变异与内分泌治疗的抵抗	390
第四节 免疫系统的构成及免疫生物治疗理论基础 ..	395
一 免疫研究重大进展	396
二、抗体在治疗肿瘤中的应用	399
三、细胞因子及其应用	404
四、肿瘤的过继性细胞免疫治疗	406
五、肿瘤特异性主动免疫治疗及肿瘤疫苗	411
六、造血干细胞在治疗肿瘤中的应用	415
第五节 基因治疗原理	420
一 关于基因治疗	420
二、肿瘤基因诊断和治疗的理论基础	421

三、基因治疗的基本手段.....	422
四、基因治疗的各种策略.....	428
五、肿瘤基因治疗	434
六、人基因治疗的伦理问题.....	438
第六节 促肿瘤细胞凋亡的基因治疗	438
一 促肿瘤细胞凋亡基因治疗理论基础.....	438
二、肿瘤基因治疗的几个关键问题.....	444
三、促肿瘤凋亡治疗展望.....	446
第七节 胃癌基因诊断和治疗实验性研究	446
一 胃癌发生中的相关基因.....	446
二、胃癌多基因变异诊断和治疗实验研究.....	448
参考文献	451
索引词	461
一 按笔画排序	461
二、按数字、英文字母和拼音排序	468
名词释义	477

上 篇

肿瘤的发生和发展研究

第一章

肿瘤的本质

有个传说，美国历任总统皆望任内有所作为：二战时期罗斯福和杜鲁门渴望核弹，咨询专家，回答说筹款即可，数年果然制出；尼克松上台热衷登月，也咨询，答复相同，拨款，数年果然实现登月；里根欲克癌症，仍询问，意见仍为投款，问及何时攻克，回答说：只能继续研究……。

确实如此，从“六五”规划以来，我国也同样投入了众多人力和物力，参与了国际性抗癌行列，并取得了很多突出成就。从 20 世纪 80 年代起，国内外对癌症的研究和认识上，也已深入到分子水平；癌基因和抗癌基因的发现、信号传导调控癌变规律渐被揭示，基因诊断和治疗也在开展之中。在抗癌研究进展的基础上，对某些癌症，已可有效的预防；临床诊断率和疗效都有所提高；并已能治愈个别癌症（如绒毛癌），患者因癌症死亡率已在逐渐降低，这一切说明，对癌症研究的进展是惊人的。

但从广义上说，肿瘤发病率仍有增无减，并已跃居其他疾病的发生率和死亡率之前，仅次于心血管病。我国肿瘤年发病例数约为 160 万，死亡例数 130 万，现症患者 200 多万。平均每死 5 个人中，就有一个死于癌症。每 200 个家庭中，就有一个家庭因有人患癌症或因患癌症死亡受到打击。肿瘤的发生，尚未从根本上得到控制。肿瘤，仍是一种令人最为困惑和危害全人类的疾病。若问及何时攻克癌症，与美国专家的回答也是相同。这是因为：肿瘤，是一种与人类所有疾病本质上不相同的疾病。

一、肿瘤发生的特殊性

肿瘤的特殊性表现在发生上，有以下几点：

1. 无物种之分：不仅人类，动物以及植物都可发生肿瘤。
2. 无人种之别：所有人种，不论是白色人种还是黑色人种都可得肿瘤。
3. 无年龄的不同：老人患肿瘤虽然较多，是因从幼年开始，与受致癌因素作用

和在岁月中积累有关，到老年时才显现；然而肿瘤并非老人所特有，白血病和视网膜母细胞瘤等则易发生于儿童。

4. 无男女之差：男女发生肿瘤几率，除生殖器官发生的肿瘤不同以外，在其他器官和组织中肿瘤的发生并无显著区别。

5. 无组织器官之异：人体内除心肌和神经元等极个别的组织以外，所有器官组织都可发生肿瘤。

6. 诱发肿瘤病因各异，病理结果相同：一般致人体疾病各种病的因素，随种类的不同诱发的疾病各异。如烧伤使组织坏死，一氧化碳中毒使人窒息，结核菌致结核病。肿瘤的发生则不然，物理因素如射线、化学物质如芳烃化物、微生物如 EBV 病毒等因素，虽然千差万别，属性各不相同，但作用后果却相似，都能导致产生同一性状的疾病——肿瘤。

7. 癌症发生是遗传因素和环境因素互为因果的产物：致癌因素是外因，生物体内遗传物质是受外因作用的靶物质。遗传物质（DNA）稳定性和致癌因素的强弱，与肿瘤发生密切相关；致癌物剂量过大，或个体有遗传易感性（包括遗传缺欠），可于短时间发生癌变，长崎和广岛受原子弹爆炸后，在超量射线作用下白血病患者迅速上升。而微量致癌物的效应具有累积性，诱发癌变的过程是渐进性的，如吸烟致癌一般约经过 20 年或更长时间。

二、肿瘤的发生

（一）病因和发生过程

通过世界性的多年研究，现在人们已取得一种共识，即癌变是一种以外因为一方和以机体遗传（物质）为一方的多因素、多阶段和多基因的演变过程。所谓外因，是指细胞遗传因素本身以外的，既包括人体以外的生存环境中的物理因素、化学因素、生物（细菌和病毒等）因素以及人的生活方式和饮食等习惯，也包括身体内的内环境，如激素状态、疾病感染以及精神因素等；而遗传则指的是遗传物质 DNA 或基因。

人生存环境中有很多物质是致癌或促癌的，但其中也有很多是人体所需要的，如紫外线、体内物质如激素等便是。紫外线能促皮肤合成维生素 D₃，助于钙的吸收，但也可诱发皮肤癌。人体内激素也有类似情况，它虽是体内有重要生理作用的成分，但在一定条件下也可促正常组织癌变。所有致癌因素都存在量的问题，即在一定量的作用下，才有致癌作用。强致癌物在有效剂量下，很少几次即可诱发癌症；低剂量的弱致癌物虽不能很快诱发癌症，但却有积累效应，通过长时间作用最终也能引起癌症。人体发生肿瘤大多数属后一种过程，故老年人发生肿瘤者居多。

（二）细胞转化、肿瘤、肉瘤和癌

从广义上说肿瘤属赘生性（Neoplasia）疾病，即为局部组织或细胞的扩张性增生，但一般赘生物如疣等在发生机制和对人体的危害性上，与肿瘤却不相同。

正常细胞因基因突变，导致表型发生变化时，称为转化（Transformation）；其中也包括正常细胞变成肿瘤的变化。但细胞发生转化后，不一定都成为肿瘤。肿瘤又有良性、恶性之分。因此一般所说细胞发生转化时具有泛指性，若所指为恶性肿瘤转化时，