



主编：戴旭东

责任编辑： 李俊卿 魏玫玫
姜晓舜 谭颖波

中国癌症研究进展

军事医学科学出版社

中国癌症研究进展⑤

主 编 戴旭东

副主编 郝德治 王文亮 李保荣

编 委 中国癌症研究基金会学术委员会委员
(按姓氏笔画排列)

王文亮	闵华庆	汤钊猷	陆士新
李 昆	吴秉铨	徐永华	陈 汉
郑 树	张友会	张荫昌	张燮良
董志伟	郝德治	赵体平	胥 彬
姚开泰	高玉堂	顾美皎	韩 锐
童坦君	廖美琳	鲍云华	戴旭东

学术委员会秘书 谭颖波 毕 贺

军事医学科学出版社

·北 京·

内 容 简 介

本卷为中国癌症研究基金会第五届学术大会报告论文,由中国癌症研究基金会学术委员会精选其中优秀论文编辑而成。这些论文是我国主要肿瘤防治研究机构和各地区肿瘤中心近两年的肿瘤临床和基础研究的成就总结。除著名专家学者的论文之外,还包括不少中青年临床和科研骨干的论文。内容丰富、全面、充实,体现和代表了我国肿瘤基础研究和临床防治的水平和发展趋势。对肿瘤临床与研究工作者有重要参考价值。

本卷主编为哈尔滨医科大学流行病学专家戴旭东教授。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

中国癌症研究进展⑤/戴旭东主编.

—北京:军事医学科学出版社,2000

ISBN 7-80121-221-5

I. 中… II. 戴… III. 癌—科学研究—进展—中国—文集 IV. R73-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 03747 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:38.5 字数:952 千字

2000 年 3 月第 1 版 2000 年 3 月第 1 次印刷

印数:1-3000 册 定价:90.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

前 言

中国癌症研究基金会双年度学术大会肇始于 1992 年。是年,在贵阳召开了中国癌症研究基金会第一次学术大会,取得了令人瞩目的成就。其后,于 1994 年在西安、1996 年在杭州、1998 年在广州,成功地举行了第二、三、四次学术大会。学术大会的宗旨在于全面检阅我国肿瘤基础研究与临床研究的现状与进展、当前的“热点”与今后的趋势。纵观历次大会学术交流的内容,基本上能全面反映和体现我国肿瘤防治研究工作的主要成就和国家水平。

为了妥善、系统地整理和记载历次大会的学术交流内容,每次大会均选择一批较优秀的论文,编纂成学术大会专著《中国癌症研究进展》,连续公开出版发行。这一专著具有很高的学术价值、参考价值和文献价值。

中国癌症研究基金会学术大会经历了五次大会,水平不断提高,在肿瘤学术界的影响日益扩大,受到了广泛的重视。为此,经卫生部批准,自 2000 年起,我们的学术大会被列为国家(A)级继续教育系列。这对于促进学术交流、科研信息传递以及普及肿瘤防治研究的新理论、新技术与新知识,具有重要的促进作用。

第五次学术大会于 2000 年 4 月 21 日在福建省厦门市召开。本次大会旨在总结交流自 1998 年第四次大会以来我国肿瘤研究的新成就和新进展,以期有助于进一步推动和促进我国肿瘤研究的发展和提高。本次大会共收到了全国各地学术论文 474 篇,水平普遍较高。我们从中选出了具有代表性的论文 139 篇,编纂成《中国癌症研究进展》第五卷。本卷内容基本上可以反映我国肿瘤研究近两年的水平和进展,有不少新的研究成果,弥足学术界同仁参与借鉴。80 年代初以来,肿瘤研究的一个重要的里程碑性的标志是:肿瘤分子生物学和分子免疫学的崛起与迅速发展。它们对肿瘤研究工作领域的拓展和深化,具有划时代的意义。在分子生物学和分子免疫学水平上的研究,使人们对肿瘤本质的探索不断有新的发现,并且影响到临床学科,使后者从单纯经验累积的回顾性分析研究,转向靶向明晰的前瞻性探索,成为真正意义上的“临床研究”。这不能不说是肿瘤防治研究的新境界!这种基础与临床相互渗透、密切结合的研究,形成了近年来肿瘤研究的一个鲜明的特征,这一特征在本次大会论文中得到了体现。

本次大会中不少论文反映了当前研究的新视角。如肺癌,有我国肺癌分子流行病学研究;肺癌的介入治疗;紫杉醇对 Lewis 肺癌细胞形态、DNA 含量及 AgNORs 计数的影响,对 Lewis 肺癌抑制作用的研究。关于端粒酶,有端粒酶与肿瘤及延缓衰老的研究;端粒酶在 salvicine 诱导的 HL-60 凋亡过程中的调控;端粒酶在白血病中的检测及其临床价值。抗肿瘤药物研究开发与临床应用问题,人参提取物对人群胃癌及肠癌的预防效应;土槿皮甲酸抑制新生血管生成;拓朴异构酶 II 抑制剂 salvicine 对 HL-60 白血病细胞造成 DNA 损伤及对 c-myc 表达的影响;双环铂抗肿瘤的作用;三七对大鼠胃癌前病变模型作用研究;香菇多糖、金荞麦、紫杉醇的临床应用研究等,都从基础到临床,较全面地进行了机理和作用的探索。

由于《中国癌症研究进展》的篇幅所限,除已收录的优秀论文外,尚有许多很有价值和水平的研究论文未能收入,敬希作者见谅。本书编纂疏误之处,亦望读者指正。

本次大会的召开正值世纪之交,科学发展的历史车轮已跨进 21 世纪。我相信,在本世纪

最初不太长的时间内,我们将会看到我国肿瘤研究的飞跃发展和累累硕果。

本次大会的召开,得到了福建省和厦门市各级政府领导、有关单位以及学术界同仁的有力支持,我在此谨代表第五次学术大会表示由衷的感谢。

中国癌症研究基金会第五次学术大会主席

戴旭东

2000年4月

目 录

癌症研究进展

关于胃癌癌前病变的研究	张荫昌(3)
治疗肿瘤的新策略——抗血管生成	董志伟(7)
概述我国肺癌分子流行病学研究进展	汪 蕊(12)
肺癌外科治疗理治和外科治疗技术进展	周清华(19)
鼻咽癌临床研究进展	闵华庆等(26)
我国大肠癌筛检推荐方案的建立与实践	郑 树等(31)
乳腺癌辅助化疗的 10 项治疗策略改变	赵体平(38)
端聚酶在肿瘤及延缓衰老研究中的应用与局限性	童坦君等(41)
肺癌介入治疗	郝德治等(47)
子宫内膜癌与内分泌	顾美皎等(50)
抗肿瘤药物的研究开发与临床评价	韩 锐(54)
胃癌高发地区高危人群综合干预研究方案实施	袁 媛等(58)
人参提取物对人群胃癌及肠癌预防效应的研究	郑 树等(62)
肺癌外科治疗的现状与展望	支修益等(65)

基础研究

丙肝病毒(HCV)基因及其抗原在人肝内胆管细胞癌中的表达及意义	王文亮等(73)
应用 mRNA 差异显示技术克隆新的肝癌相关基因	王征旭等(77)
鼠假野生型 p53-172 ^{亮氨酸} 突变的强抑癌作用	吴秉铨等(81)
无血清培养条件下肿瘤细胞生长的研究	章雄文等(84)
错配修复基因 mRNA 在肺癌组织中的表达	陈国安等(89)
胃癌生物功能分型与浸润转移及预后关系的研究	辛 彦等(93)
表达 B ₇ 分子的肺癌融合细胞刺激的主动免疫应答	林 苹等(100)
羟基喜树碱诱导人肝癌 Hep G2 细胞分化	章雄文等(104)
人肝癌凋亡细胞 cDNA 文库构建及其细胞凋亡相关基因的筛选	王文亮等(107)
土槿皮甲酸明显抑制新生血管生成	萧 东等(110)
EB 病毒 LMP1 在鼻咽癌细胞中通过 NF κ B 促进 Ig κ 表达	廖 伟等(115)
姜黄素对 HL-60 细胞周期的影响及对比研究	吴裕丹等(120)
端粒酶在 salvicine 诱导的 HL-60 凋亡过程中的调控	蒋建飞等(123)
67kDa 层粘连蛋白受体在胃癌组织中的表达及其意义	李晓玲等(130)
原发性良性卵巢肿瘤与 MTS2/p15 基因变异的研究及其临床价值	赵 明等(135)
饮用塘水的基因毒性、致癌性及阻断措施研究	张丽生等(140)
拓扑异构酶 II 抑制剂 salvicine 导致 HL-60 白血病细胞 DNA 损伤及 对 c-myc 表达的影响	蒙凌华等(147)
一个 HBxAg 相关肝癌差异表达基因的克隆及功能研究	刘 杰等(153)

去氢表雄酮的抗氧化保护作用及其机理·····	杨 笋等(160)
人前列腺癌 PC-3M 细胞 P _{2y} 受体激活 MAPK 的研究 ·····	何春生等(164)
神经外单胺递质载体和 DNA 修复基因表达与 SarCNU 在荷人肿瘤 裸鼠的抗肿瘤作用·····	陈忠平等(170)
蓖麻毒素 A 链(ricin A)蛋白的表达、活性及其对人肺腺癌细胞 SPC 的 毒性作用·····	乔生军等(176)
乙型肝炎病毒 X 蛋白对 p53 介导的肝癌细胞凋亡的影响 ·····	郭双平等(180)
HL-60 细胞早期凋亡中端粒酶 hTERT 基因表达的变化 ·····	阎庆国等(185)
抗肝癌单链双功能抗体基因重组逆转录病毒产生细胞系的建立·····	程 虹等(189)
嵌入式病例对照研究设计及有关统计问题·····	项永兵等(193)
TRID 在大肠癌组织中表达的研究及其反义表达载体的构建 ·····	刘君伟等(198)
紫杉醇诱导的凋亡细胞微量元素含量改变的同步辐射研究·····	陈丽荣等(202)
霍奇金淋巴瘤细胞中人类巨细胞病毒感染的显微切割检测·····	阎庆国等(206)
还原型辅酶 I(NADH)调控鱼藤酮引起的 PC12 细胞损伤中 c-myc、 c-erbB-2、bcl-2、p53 和 PCNA 表达 ·····	张积仁等(211)
抗肝癌人源性噬菌体 Fab 抗体库的构建和筛选 ·····	于继云等(216)
脉冲强磁场对小鼠 H22 肝癌杀伤作用的形态学研究 ·····	胡大为等(221)
抗 HPV16E6-Ribozyme 对宫颈癌细胞表型影响的研究 ·····	郑燕芳等(224)
bcl-2 和 p53 蛋白在食管癌中的表达 ·····	刘 节等(228)
切割 bcl-2 mRNA 核酶对人胆管癌细胞致瘤性的影响 ·····	范毓东等(232)
抗-IgM 诱导人 B 淋巴瘤 Daudi 细胞凋亡的研究 ·····	张 帆等(237)
不同型 Gs α 缺失体在大肠杆菌中的克隆与表达 ·····	楼金星等(242)
p53 基因与细胞增殖状态的关系 ·····	林金容等(247)
几种天然产物对 H-ras 癌基因及 p21 ^{ras} 蛋白表达的影响 ·····	陈晓光等(251)
新型的孕激素受体拮抗剂 ZXH951 的体外抗肿瘤作用及其对端粒酶 活性的影响·····	周龙恩等(256)
金荞麦抗肿瘤活性研究·····	付招娣等(260)
宫颈癌端粒酶活性的检测·····	孙树芬等(268)
门静脉血基因突变预测大肠癌隐匿性肝转移·····	陈光陆等(271)
人乳头状瘤病毒 HPV-CIP5 及癌基因 C-erbB-2 与宫颈癌的关系 ·····	刘素香等(274)
单抗 MC3 免疫鼠重组噬菌体抗体 ScFv 文库的构建及初筛 ·····	何凤田等(277)
中国北方地区肺癌病因因素的研究·····	戴旭东等(280)
TSP-1 和 p53 在晚期卵巢上皮性癌组织的表达及对判断疾病 预后的意义·····	陈 华等(288)
IL-4、紫杉醇对 Lewis 肺癌细胞核形态、DNA 含量及 AgNORs 计数的影响·····	胡雪峰等(293)
紫杉醇对小鼠 Lewis 肺癌抑制作用的实验研究·····	江 曼等(299)
大鼠肝癌细胞系 CBRH-9301 的建立及其特性 ·····	强家模等(307)
端粒酶活性在人类鼻咽癌组织中表达的研究·····	陈蔚蔚等(309)

结直肠癌向肝微转移的观察·····	刘永昌等(313)
人造血干细胞因子的克隆、表达及活性测定·····	陆爱丽等(316)
肝母细胞瘤组织类型与预后关系探讨·····	钟 麟等(321)
GM-CSF-tk 融合基因转导人神经母细胞瘤株 SH-SY5Y 的抗癌作用·····	王新娟等(325)
全反式维甲酸对胃癌细胞生长和端粒酶等活性的影响·····	陈玉强等(331)
用人癌细胞株筛选 23 种光敏剂·····	何立明等(336)
热休克蛋白 70 在星形细胞瘤中的表达与意义·····	陈广生等(339)
运用 RNA 原位核酸杂交检测乳腺癌组织中 ER mRNA、PR mRNA 中的应用·····	陆良勇等(342)
外源性 TNF- α 基因克服多药耐药性的实验研究·····	郭伟剑等(348)
用高密度微阵列比较鼻咽癌、肺癌与正常鼻咽组织基因表达谱·····	何志巍等(353)
二倍体恶性肿瘤预后影响因素的探讨·····	周振英等(356)
黄曲霉毒素的暴露与 EPHX、GST 代谢酶以及 hMSH2 DNA 修复酶 基因型的关系·····	吴一迁等(360)
胆囊腺瘤中不典型增生及癌变的组织形态和免疫组化研究·····	陆良勇等(364)
IFN- α 对顺铂诱导卵巢癌细胞株凋亡的影响·····	周 决等(367)
人乳腺癌组织中 ER mRNA 和 PR mRNA 阳性表达的意义及与 预后的关系·····	陆良勇等(371)
亚硝酸二环己胺和二环己胺致癌的实验研究·····	刘铭球等(376)
肝癌组织中热休克蛋白表达的多样性及其研究意义·····	杨守京等(379)
从高低转移癌系差异显示克隆出差异基因 G3BP·····	刘宇欣等(383)
转移相关基因 CD44V6 表达与乳腺癌转移和预后关系的研究·····	邓甬川等(388)
三七对大鼠胃癌前病变模型的作用及机理初探·····	石雪迎等(394)

临床研究

提高累及第二三肝门区巨大肝癌的手术切除率·····	陈 汉等(403)
双环铂抗肿瘤作用研究·····	方家椿等(406)
改进鼻咽癌外照射技术的前瞻性临床研究·····	罗 伟等(409)
高剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗复发和高危乳腺癌·····	石远凯等(413)
肝癌外科 40 年回顾·····	周信达等(418)
金龙胶囊和蛇毒对小鼠子宫颈癌(U14)抗复发和转移的观察·····	刘玉琴等(423)
治疗鼻咽癌的新策略:抗独特型疫苗主动免疫治疗·····	李官成等(428)
高剂量表阿霉素在肿瘤患者中的药物动力学和药效学研究·····	董 梅等(433)
放射治疗提高胶质母细胞瘤化疗疗效 99 例分析·····	秦德兴等(437)
大剂量甲地孕酮治疗晚期乳腺癌的内分泌激素改变·····	王晓稼等(440)
增殖细胞核抗原在非霍奇金淋巴瘤中的表达·····	马兰花等(444)
低剂量重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子对肺癌化疗患者吞噬 细胞活性的作用·····	姜丽岩等(448)
血卟啉衍生物配合放疗对鼻咽癌患者免疫功能的影响及 3 年 疗效观察·····	胡永红等(453)

环状软骨上喉部分切除术的应用与研究进展·····	沈伟等(457)
国产氨羟丙基双磷酸盐治疗骨转移癌引起疼痛疗效观察·····	张永强等(460)
血清 CA ₁₉₋₉ 、CA ₂₄₂ 和 CA ₅₀ 水平检测对胰腺癌诊断的临床价值·····	陈名声等(463)
原发性肝癌合并胆道癌栓 42 例报告·····	孙靖璟等(466)
顺铂的应用及铂族金属抗癌药物的研究进展·····	杨一昆等(471)
紫杉醇脂质体对卵巢癌细胞的抑制作用·····	成文彩等(476)
哈尔滨市居民肝癌危险因素病例对照研究·····	孙喜文等(480)
外周血造血干细胞移植结合强烈化疗治疗肺小细胞癌·····	鲍云华等(487)
晚期与复发性上皮性卵巢癌 98 例治疗结果分析·····	王常玉等(490)
肺切除合并部分左心房切除术治疗中心型肺癌的长期生存结果·····	周清华等(496)
非小细胞未分化肺癌 ras-p21 荧光测定及其与术后预防性放射 治疗的关系·····	张红星等(499)
颅内脑膜瘤术后复发因素的探讨·····	赵理乐(502)
白血病端粒酶检测及其临床价值·····	李昕权等(504)
中国人肺癌生命质量表可行性的初步探讨(附 355 例肺癌患者 测定结果)·····	陆舜等(507)
米托蒽醌治疗恶性血液病的临床研究·····	胡均培等(512)
早期乳腺癌保乳手术后放射治疗 15 例分析·····	吴国华等(515)
C-erbB-2(p185)与乳腺癌预后的关系·····	彭佳萍等(517)
幽门螺杆菌根除治疗对增殖细胞核抗原 p16 及 p53 蛋白表达的影响·····	高华等(522)
林州市 1988~1998 年食管贲门癌及主要恶性肿瘤死亡统计分析·····	杨忠民等(525)
肾上腺肿瘤鉴别诊断的免疫组织化学研究·····	李青等(535)
血管内皮生长因子对非小细胞肺癌术后生存率的影响·····	王慧敏等(541)
动脉灌注化疗联合血液透析治疗晚期癌症·····	何永刚等(545)
香菇多糖与化疗联合应用治疗恶性胸水的疗效观察·····	秦红等(548)
C-erbB-2、Ki-67 增殖指数与乳腺癌预后的关系·····	陈益定等(550)
围冷冻手术期联合免疫疗法的抗肿瘤研究·····	张保宁等(555)
男性腹膜癌·····	包乐纹等(558)
早期乳腺癌保留乳房的综合治疗(附 110 例报告)·····	李瑞英等(560)
癌症患者施行不同治疗后所致营养障碍分析及处理·····	臧桂兰(563)
大肠癌 TGFβ ₁ 和 TGFβ ₂ 基因表达及其临床意义·····	熊斌等(566)
儿童及青少年鼻咽癌的临床特点及预后·····	李平等(569)
多发性骨髓瘤的基因诊断与临床·····	张秀梅等(573)
彩色多普勒超声诊断恶性心包间皮细胞瘤·····	田家玮等(576)
无处理阑尾经脐造口的可控性回结肠膀胱术 32 例经验总结·····	秦万长(578)
64 例晚期恶性肿瘤患者胃肠外营养支持的临床观察·····	王晓红等(581)
肿瘤电化学治疗的临床应用(附 668 例报告)·····	权宽宏等(583)
高聚金葡素局部治疗浅表转移性肿瘤近期疗效及其机理的初步研究·····	罗锋等(587)
紫杉醇联合顺铂治疗晚期肿瘤 12 例近期疗效观察·····	鲍力等(591)

消癌扶正口服液对荷瘤小鼠抗癌作用的研究·····	李英辉等(594)
米托蒽醌治疗复发和耐药非霍奇金淋巴瘤 10 例 ·····	冯家麒等(597)
顺铂肾毒性的早期诊断·····	任 莉等(599)
顺铂化疗中止吐方案的探讨·····	任 莉等(603)

癌症研究进展

关于胃癌癌前病变的研究

张荫昌

概 述

胃癌的一级预防及二级预防在胃癌的控制策略中占有非常重要的位置。有些国家和地区由于对胃癌的流行病-病因学研究的结果以及减少致癌因素和增加保护性因素,从而降低了胃癌的发病率。在美国和芬兰,胃癌的发病率在近几十年有了明显的下降,甚至像在胃癌高发的日本,近些年胃癌的发病率也呈下降的趋势。在我国,上海市居民的胃癌发病率近些年也几乎下降了 20%。据报道,我国东北地区的胃癌发病率也有下降的倾向。

尽管在世界上的许多地区,胃癌已经明显下降或呈下降趋势,胃癌发生的背景,特别是胃癌高发地区居民的胃粘膜状态还不能说已经非常清楚了,所以研究胃粘膜的癌前病变不仅有学术上和理论上的意义,而在胃癌的一级及二级预防上也有重要的实际意义。

在临床实践中,胃癌的二级预防,即早期发现及早期治疗,特别是前者,目前仍是非常重要的课题。众所周知,当前胃癌手术切除的 5 年生存率随早期胃癌的检出率的增加而上升。当然,这与胃癌的检查技术进步有关,也与胃癌癌前病变的认识和正确处理是分不开的。所以说,对胃癌前兆(precursors of gastric cancer)的研究和临床实用,病理学者及胃肠病医师做出了很多贡献。但是直到今日,已见于有关书刊的关于胃癌前期的概念,包括癌前病变,并不十分明确,甚至仍有混淆之处。

对于胃癌癌前疾病和癌前病变的保守治疗(药物治疗)及外科治疗,有些病例取得了可喜的效果。这就意味着也是对胃癌的一种一级预防。对胃癌的有些癌前病变,具体地说对胃粘膜异型增生的追踪观察,当前视为是提高胃癌的早期发现甚至对阐明胃癌癌前病变的自然史(natural history)都是重要的途径。我们的经验是对胃癌癌前病变的内窥镜及病理活检的追踪检查,特别是一些较小的病变尚不是很成功的,仅仅在一些隆起的腺瘤型异型增生,这种追踪观察有时尚起到作用。因此,就有必要进一步开展和研究诊断胃粘膜的这类病变的新技术以及对它的了解。期望能找到这些病变的标志,形态学的、生物化学的、分子生物学的,当然也包括内窥镜检查时的特征性的标志。

另一点需要提到的是,在不同的胃癌高发区可能具有不同的致病因素。因而,不同地区居民在胃粘膜癌前兆可能有自己的特点。例如,同是胃癌的高发区,日本北部的北海道和中国东北地区的辽东半岛,前者的居民中,慢性胃炎伴重度肠化生较突出,而后者居民中胃粘膜的糜烂及再生则较为明显。这一现象提示我们研究胃粘膜的癌前病变时,地理学及流行病学病理学的研究对阐明胃粘膜癌前病变的自然史时应当加以注意。

我国对胃癌癌前病变研究的趋势

70年代初,我国开始提出“胃癌三早”,即早期发现、早期诊断、早期治疗的胃癌研究方向。中国医科大学胃癌研究组在国内第一次报道了有目的地发现的早期胃癌病例,同时,也开始了胃癌癌前病变的研究,这些研究引起了国内胃癌学界的重视。因而,在“六五”及“七五”国家攻关课题中均将胃癌癌前病变或胃癌前驱病变的确立及诊断列为重点项目。中国医科大学张荫昌教授负责了这项研究,北京市肿瘤防治研究所、北京医科大学病理教研室、上海第二医科大学病理教研室和上海市消化病研究所等参加了这项课题的工作。

在“六五”期间,我国病理医生及内窥镜医生对胃癌癌前病变的了解,主要是根据日本病理学及内窥镜检查所提出的“异型上皮”(atypical epithelium),他们认为这是胃癌的癌前病变,甚至认为是胃癌“唯一”的一种癌前病变。我们研究室当时根据大量胃粘膜活检材料及手术切除的胃标本的观察,认为除了上述隆起型的“异型上皮灶”之外,还有过度增殖的肠化生腺的部分,即其基底部分也有时可见异型增生并发生癌变,称之为“隐窝型异型增生”(cryptal dysplasia);另外,也看到在严重破坏的或反复糜烂后而再生的胃腺(包括胃腺上皮或肠化生上皮)出现轻重不等的异型增生,而且也看到由这类与再生有关的异型上皮发生癌变的组织学图像,称其为“再生型”或“与再生相关的异型增生”(regeneration relative dysplasia)。同时,将早先提出来的隆起性“异型上皮”称之为“腺瘤型异型增生”(adenomatous dysplasia)。在此之前,欧美的文献中多将这种病变称之为“扁平腺瘤”(flat adenoma)。这种异型增生是一种真性肿瘤(良性肿瘤)。上述研究结果,1983年在第六届亚太地区癌会议(日本仙台)上首次报道。张荫昌教授受全国胃癌病理协作组的委托,编写了《胃粘膜活检病理》小册子,其中包括癌前病变。

胃癌癌前病变的确立

当前,许多书刊上往往将胃粘膜中发生胃癌之前的一些病变(疾病)统称之为“癌前病变”,但是,早在1972年世界卫生组织就委任一个专题小组,经过探讨将胃癌的前兆分为胃癌前疾病及癌前病变,前者是指患某种胃病的患者的胃较正常胃容易患胃癌,这是一个临床概念,例如慢性萎缩性胃炎、胃息肉、慢性胃溃疡等;后者是一种病理学概念,是指胃粘膜上皮组织的病变,而这种病变可能发展成胃癌,例如胃粘膜上皮异型增生。对于胃腺的肠化生与胃癌的关系,也正在深入研究之中。

国家“七五”攻关课题研究组在“六五”课题的基础上,经过5年的研究,对胃癌癌前病变——胃粘膜上皮异型增生提出了腺瘤型、隐窝型、再生型、球样型及异型囊等类型。球样型异型增生(globoid dysplasia)可发生于胃腺,也可发生于肠化生腺,主要是印戒细胞的癌前病变,并在犬的诱发胃癌实验标本上得到了证实。异型囊(也称囊性异型增生,csfic dysplasia, dysplastic cysts)的癌变,在随诊中得到了证实。

这个时期的研究,还对异型增生的分级进行了探讨,根据腺结构的异型性,上皮细胞的异型性以及上皮细胞分泌功能的去分化程度将异型增生分为轻度、中度及重度三级,并认为中度及重度异型增生为癌前病变,对这类病例应进行定期随诊。

对肠化生的研究结果,多认为不完全性结肠型肠化生与胃癌的关系较为密切,也可视为胃

癌的癌前病变。

关于各种类型异型增生的癌变率问题,虽然也提出了一些数字(根据在异型增生切片中发现的癌变及对异型增生的随诊),但对于随诊异型增生的癌变率有随诊期长短的问题,对这类病例随诊时间长者自然其癌变率要高些。目前取得的数据表明,一般在5%左右,但最多见的要数再生型异型增生。

对胃粘膜异型上皮的特殊检查

由于胃粘膜异型上皮的异型性病变有不同的程度,特别是重度的异型增生与癌变的鉴别问题一直是病理医生的鉴别诊断难点。因此,首先是采用组织化学技术(细胞分泌粘液的性质)、免疫组织化学技术检出与胃癌有关的标志物,d2GP CEA 以及 ABH 血型抗原等单克隆抗体的研究也试用于判断胃异型上皮的异型程度,例如 83YH2 单抗的研制和试用。但这些细胞标志物(ABH 血型抗原被视为阴性标志物)对胃癌均具相对特异性,因此采用这些标志物鉴别异型上皮的良性或恶性只能作为参考。

由于计量形态学技术的进展,研究组也曾试验提出一些鉴别良恶性的数值,包括异型上皮的核浆比例等,也均为参考性数值。

胃癌癌前病变的地区特点

胃癌的地理病理学研究提出胃癌有肠型胃癌和弥漫型胃癌,而且在胃癌的高发区与非高发区,这两型胃癌所占百分比不同。由于这项研究的启发,我们也开始注意胃癌癌前病变在不同地区是否相同。

1984 年,中国医科大学肿瘤研究所在张荫昌教授的主持下,于胃癌高发区辽宁省庄河县建立了胃癌防治研究中心(基地),贯穿于“七五”、“八五”国家攻关课题的工作,包括流行病学研究、胃镜及胃粘膜病理以及生物化学等多方面的综合性研究。

经过近 10 年的观察,看到这一地区居民的胃病患病率非常高,而且活动期胃炎较为多见,胃粘膜的糜烂性病变亦较突出。特别是与胃癌高发的日本居民(京都及北海道)比较,后者所患慢性胃炎多伴有较重度的肠化生,而庄河地区居民的胃炎多伴活动期病变。常年的反复发作的胃粘膜糜烂,无疑会引起上皮的再生和异型性再生。

胃粘膜的再生型异型增生(确切些,应称之为“与再生相关联的异型增生”)多年来一直被病理医生所忽略,因为胃粘膜的再生曾被视为一种修复性过程,或生理性过程,因此,被认为不属于癌前病变。但组织病理学材料证实了有些再生的胃粘膜,特别是那些损害较重而且再生的上皮呈现明显的异型性,并看到明显癌变的图像。

胃粘膜糜烂损害引起的异型增生已引起国内外一些病理研究人员的注意,这在胃癌的早期发现和早期治疗方面都是非常重要的一点。

对于胃粘膜癌前病变的研究尚不能认为已经到头,新技术的应用,例如分子生物学技术的应用可能为胃癌癌前病变的阐明提供新的领域和线索。

对胃癌癌前病变的临床处理

对于临床检查出来的胃癌癌前病变(主要是异型增生),按不同程度进行相应的医疗处理,而对于中度及重度异型增生,必须定期随诊。对于病灶局限而明显的腺瘤型异型增生可以局部切除,特别是体积较大者,伴有恶性度的危险性较大。

对于胃癌高发现场的胃病患者则应进行一级预防措施。“八五”国家课题开始做了一些探索,除了对当地居民进行防胃病及胃癌的饮食卫生的宣传教育外,针对已初步了解到的致病因素,例如高盐猪肉及高幽门螺杆菌感染等,采取药物干预措施,这种预防措施在“九五”期间正在进行中。

胃癌癌前病变的研究,我们已经做了 10 余年的工作,也取得了一定的成果,这些成果除了已编入《胃病理及胃粘膜活检》及《胃癌》专著外,1993 年由张荫昌教授主编了《Precancerous Conditions and Lesions of the Stomach》在 Springer-Verlag 出版。但是,胃粘膜上皮异型增生的自然史(natural history)还未彻底清楚,这需要今后进行更深入的研究。

其次,对胃癌癌前病变的追踪观察研究,是一项非常实际的问题,也是很难做的工作,但却是一项非常有临床实际意义的研究,它需病理医生与内窥镜医生的长期密切配合才能做好。

治疗肿瘤的新策略——抗血管生成

董志伟

近 20 余年来,人们对肿瘤的认识有了长足进展。这一认识可简要地归结为“三多”,即在多种因素作用下,正常细胞调控生长的多组基因发生了变异,经多阶段逐渐演化为肿瘤细胞。这一过程可人为地划分为三个阶段,由于癌基因、抑癌基因以及调控细胞周期的一系列基因的变异,使得细胞处于连续的增殖状态,而 DNA 修复基因及凋亡相关基因的变异更使这种增殖无序和失控。肿瘤细胞的异质性、弱抗原性以及其所诱导的免疫抑制状态使其易于“逃逸”免疫系统的监视。而肿瘤细胞通过某些机制获得血供,则使其继续生长并转移,终致宿主于非命。根据这一理解,可有如下的肿瘤治疗策略:①直接攻“敌”,以肿瘤细胞为靶部位,直接杀灭或抑制肿瘤细胞,如手术、放疗、化疗、诱导分化及诱导凋亡等治疗方法。②借“刀”杀“敌”,动员或活化免疫系统,杀灭或抑制肿瘤细胞,如各种生物治疗手段。③“围点打援,切断粮草”,以血管生成为靶部位,如各种抑制血管生成的药物和方法。

血管形成的基本原理及其调节机制

根据目前的研究进展,血管形成大体可分为两个阶段^[1],即血管发生(vasculogenesis)与血管生成(angiogenesis)。前者指由中胚层来源的干细胞,发育为血管母细胞(angioblast),并渐次形成初始血管系统,这一过程主要发生在胚胎时期。后者则指在已形成的血管系统的基础上,通过“萌芽”或“分叉”等方式形成新的血管,主要发生在成年期。属于生理情况的如卵巢周期所致的月经,属于病理情况的则如伤口愈合、视网膜血管增生及肿瘤血管生成等。

血管生成包括内皮细胞增殖、内皮细胞迁移、基质降解及血管重构(remodelling)等。其中最重要的是内皮细胞的增殖,实际上内皮细胞是否增殖以及血管是否生成取决于两大类因子的调控,刺激因子的作用大于抑制因子,内皮细胞处于增殖状态,新血管生成,反之则处于静止状态,无新血管生成。表 1 列出最主要的血管生成调节因子^[2]。

VEGF 是最直接、最重要的血管内皮细胞生长因子,通过与相应受体结合而发挥作用^[3]。VEGF 受体(VEGFR)主要有 VEGFR-1(flt-1)、VEGFR-2(flk-1/KDR)和 VEGFR-3(flt-4)。flt-1 与 VEGF 的结合能引起血管内皮细胞的迁移和管状样结构的维持,而 KDR 与 VEGF 的结合主要刺激内皮细胞的增殖,VEGFR-3 则主要与淋巴内皮细胞增殖有关。Ang-1 与 Ang-2 均与血管形成相关,但作用相反,Tie2 为其共有的受体,Tie2 与 Ang-1 的结合不能直接刺激血管内皮的增殖,但对血管管腔的形成有重要作用^[4]。与 Tie2 相对的 Tie1 亦为血管内皮细胞的受体,与血管形成过程中的“萌芽”有关,但其相应配体尚不清楚。