

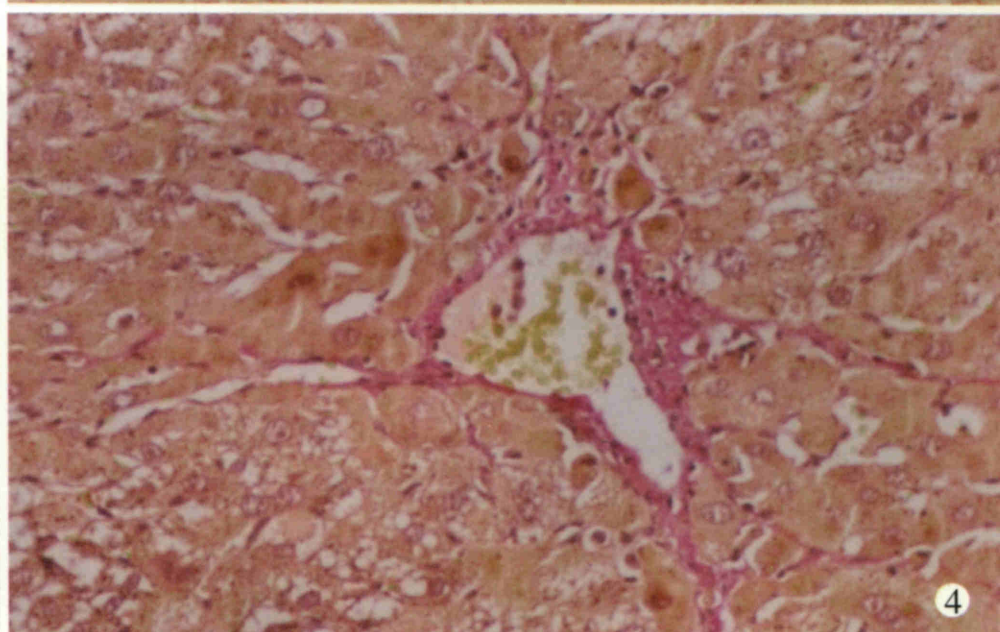
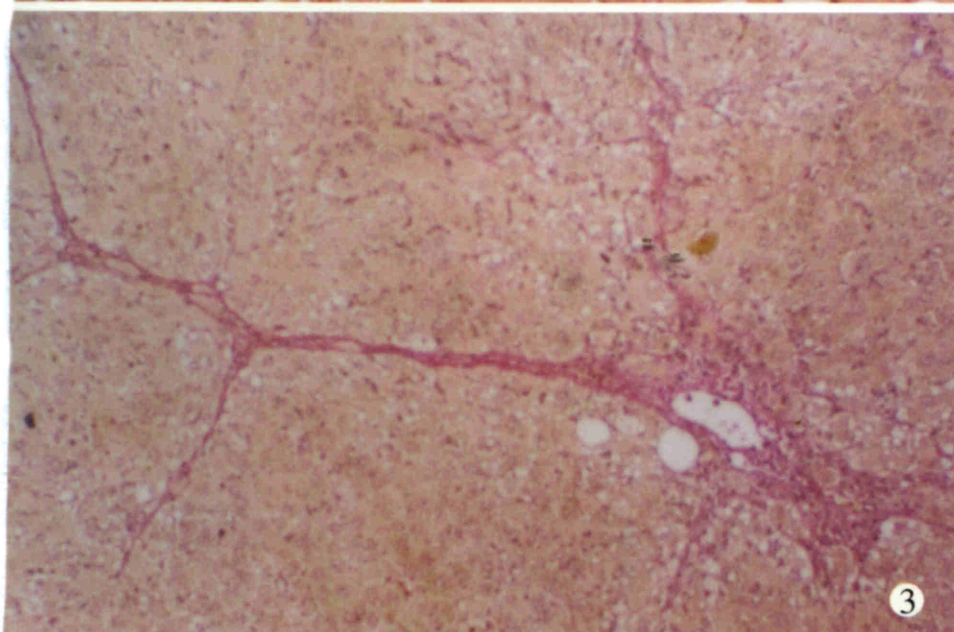
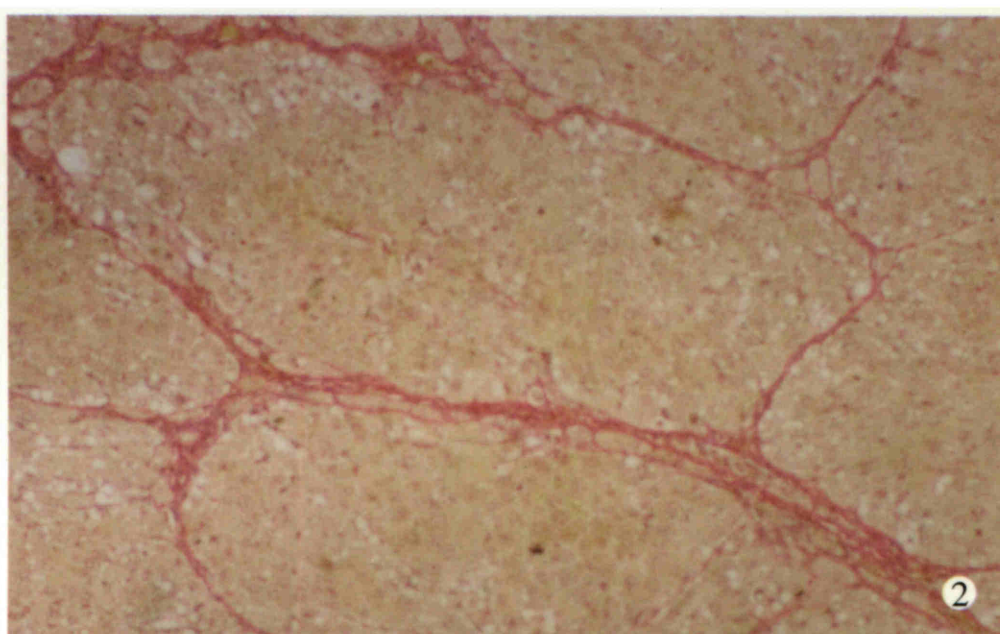
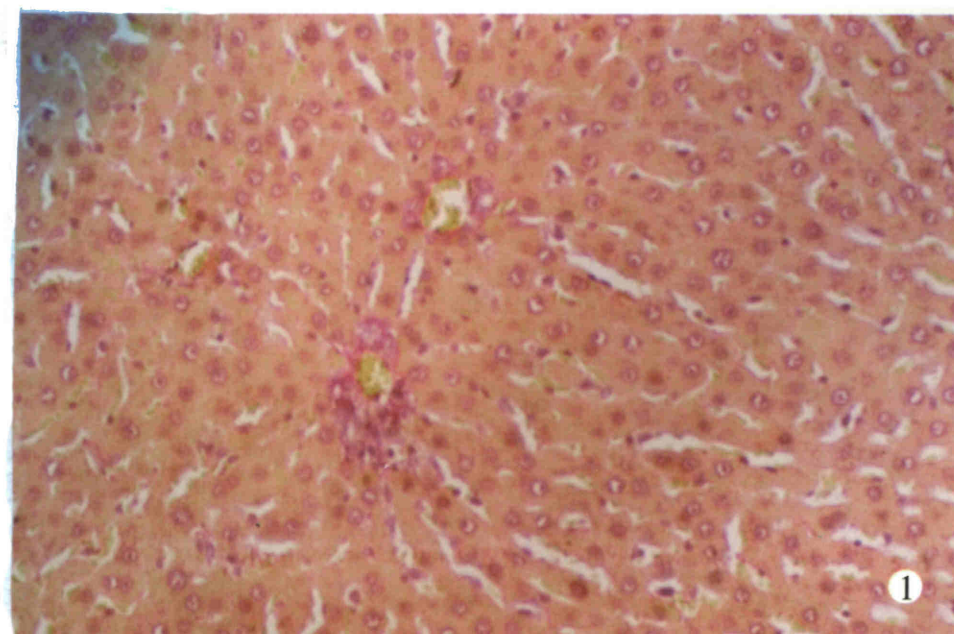
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排 版 李少华
吴孟超	校 对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要

吕有勇, 许小青

吕有勇, 许小青, 北京大学临床肿瘤学院, 北京市肿瘤研究所, 肿瘤分子生物学实验室 北京市 100034
项目负责人: 吕有勇, 100034, 北京市西城区大红罗厂街1号, 北京大学临床肿瘤学院, 北京市肿瘤研究所, 肿瘤分子生物学实验室. yongyu@public.bta.net.cn
电话: 010-66171122-2021 传真: 010-66175832
收稿日期: 2003-03-07 接受日期: 2003-04-26

吕有勇, 许小青. 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1031-1034

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1031.asp>

编者按 本年度研究生分子肿瘤学课程结束了, 如何进行考试, 通过征求参加上课学生的意见, 改变了考试的方式, 组织了一次课堂学术讨论, 具体方式采用学生自由组合成7组, 并根据论坛的主题选择自己最感兴趣的科学问题, 每组人员自由组合. 针对提出的一个科学问题进行学术讨论后, 制成多媒体幻灯, 选出一名代表进行演讲, 时间10 min, 讨论5 min. 同时每人可选一个自己感兴趣的题目进行论述, 限500字, 并要附最新的参考文献.

由北京大学临床肿瘤学院开设的分子肿瘤学课程, 承担授课的教授都是工作在科研一线的中青年科学工作者; 他们结合自己的科研工作实际, 对每一个专题都从历史回顾、实验研究的重要发现和展望几个方面进行重点论述. 并强调课堂讨论, 通过课程的学习使教师和学生对人类征服肿瘤的历程和肿瘤生物学有了新的认识.

当今的社会生活中, 健康已成为人类的第一需求. 由于疫苗和抗生素的发现, 人类的寿命不断延长, 由此带来了肿瘤的高发病率. 人类为征服癌症的努力, 可以追溯至公元前. 近一个100 a以来, 通过对癌症的研究, 人类在生命科学上有了显著的进步, 尤其是对机体的生长发育、遗传与进化、免疫防御、衰老死亡等生命现象的认识有了突破性的进展. 而且, 人类在病毒与肿瘤、细胞分化与肿瘤、细胞周期与肿瘤、癌基因、抑癌基因、信号传导与肿瘤和新生血管形成与肿瘤转移等方面也取得进展. 但是, 人们对肿瘤的认识仍然非常有限. 虽然我们有足够的理由相信人类征服肿瘤的前途是光明的, 同时也要清醒地认识到, 新陈代谢和生长发育、衰老死亡是生命的基本特征. 所以, 人类征服癌症应该遵循自然规律的法则.

随着社会的发展和科技的进步, 人类对肿瘤的认识逐步深入. 特别是边缘学科和新技术的出现与整合给生命科学注入了无限的活力. 基因组学、蛋白组学和生物信息学, 与之伴行发展起来的生物芯片技术等为人

类认识细胞癌变和肿瘤发生发展的规律提供了新的途径. 疾病基因识别、功能基因组学、蛋白组学、生物信息学的统一之日, 可能是机体内外环境平衡调节的细胞、分子机制阐明之时.

对于研究生的考试形式, 过去多沿用传统的笔试, 以回答老师出的题目为主. 作为知识创新主力军的研究群体如何学习? 如何思考? 如何适应新时代科学发展的要求? 是我们共同探讨的问题. 对于这次分子肿瘤学课程考试方式的尝试, 学生们表示赞同, 认为这是对于研究生课程的一次革新, 在准备资料的过程中主动的学习了感兴趣的知识, 克服了用读教科书的方式读文献的方法学问题, 培养了合作精神, 在上台发言的过程中得到了锻炼.

同学们针对目前肿瘤研究的前沿和重要科学问题, 结合课程学习和工作实践发表了他们的学术观点. 现将部分学术观点和讨论的内容展现给大家, 欢迎有兴趣的师生参与讨论

1 从肿瘤基因标志物的研究看人类征服癌症的历程^[1,2]
肿瘤标志物是肿瘤细胞本身存在或分泌的特异性物质, 早在1846年, Bence Jones就在多发性肿瘤患者的尿液中发现了一种特殊的蛋白质, 这就是临床医生所熟知的本-周氏蛋白, 由此, 肿瘤早期诊断的意识开始产生. 在随后100 a来, 随着技术和人们认识的不断提高, 肿瘤标志物也越来越引起重视, 在征服肿瘤的道路上又前进了一步. 肿瘤标志物一般按产生的方式分为两大类, 即肿瘤组织产生及肿瘤与宿主相互作用而产生. 前者包括胚胎抗原、酶及同工酶、组织特异性抗原、糖蛋白、唾液酸等. 另一类是肿瘤与宿主之间产生的, 他包括血清铁蛋白、免疫复合物、急性期蛋白、多种细胞因子等. 由于各种免疫标记技术的快速发展, 所检肿瘤指标越来越多, 对肿瘤的早期诊断、观察评价治疗的效果及判断愈后有极大的意义. 近年来国内外学者一致认为动态观察和多种标志物联合检测, 并结合临床表现, 特别是影像特点综合判断, 是提高肿瘤诊断阳性率最富有成效的方法与措施. 在人类征服癌症的历程中, 标志物发挥着越来越令人瞩目的作用. (姚丽华)

2 扑朔迷离的肿瘤发生机制^[3]

以往的研究提示, 恶性肿瘤的重要特征是两个水平的改变即基因水平和表型水平. 最近有人提出发育异常也会导致肿瘤细胞独特性的改变即去分化, 肿瘤表型异

常是由于肿瘤细胞反演正常的分化过程引起的,还是由于肿瘤正常分化受到抑制而引起的,仍然是争论的焦点.肿瘤的侵袭和转移过程非常类似胚胎的发育过程,有一些儿童和青春期中肿瘤被认为是“胚胎源性”的.通常认为发育过程只是在胚胎期,实际严格意义的发育过程在胚胎发育成熟、离开母体后仍在继续.肿瘤的发生可以看作是一微观进化过程,这种进化最终导致肿瘤的发生,基因的改变仅仅是整个进化过程的一部分.体细胞的基础突变率很高,体细胞良性克隆性基因改变,使细胞系存活,而体细胞恶性克隆性改变,可独立于正常细胞的发育过程,并且与其竞争发育,产生新的(寄生性)器官即肿瘤.微观进化正如宏观进化过程,肿瘤的基因水平的改变可能会影响发育过程的进行,这种发育过程可以产生新的器官,并获得与起源器官不同的新的特性即发生表型的改变,正是在这一点上肿瘤发生的基因水平、表型水平、发育水平达到了统一.随着科学研究的进行,对于肿瘤的发生机制可能还会有新的观点,新的理论产生,这最终有利于人类揭示肿瘤发生的奥秘,攻克肿瘤.(姚金燕)

3 细胞周期调控异常与肿瘤基本生物学特性的关系^[4]

细胞周期受体内多种因子,多种层次调控,其中最重要的为 Cyclin, CDK, CKI. 现在以发现的细胞增生调控三大途径分别是: (1) Ras 信号网络; (2) 抑癌基因 P53 及其靶基因产物之一 P21 以及 CDK(S)-CyclinE 复合物等; (3) CyclinD1, CDK4, P16 及 PRB 构成的反馈调节环路. 细胞周期有两个重要的转换点: G1/S 和 G2/M, 在他们的转换中设有“关卡”. 控制这些关卡即可以实现对细胞周期的调控, 有一些学者认为, 肿瘤发生的最根本的原因是这两个关卡的失控, 使得原本应该停止增生的细胞或生理凋亡的细胞不停的进入细胞周期, 因而导致细胞的恶性增生. 肿瘤的发生是正常染色体多重损失的复杂过程, 其最终表现为细胞周期调控机制的紊乱, 分化受阻, 细胞表现为无限制、自主的增生和分裂. 不可控制的细胞增生是恶性肿瘤的特征. 肿瘤的恶性增生从生物学角度看主要表现在两个方面: 一方面是肿瘤细胞的“不灭性”, 即凋亡障碍; 另一方面是细胞分裂的失控, 即细胞周期网络调控系统的障碍. 这两点都是目前肿瘤研究的热点.(康辉)

4 p53 基因 - 一把双刃的剑^[5]

在肿瘤的研究中发现一类基因, 称之为抑癌基因, 如果其功能失活或出现基因缺失, 突变异常, 可导致细胞恶性化而发生肿瘤. p53 基因作为抑癌基因, 他能有效的抑制肿瘤的发生, 他的突变和缺失已被证实是许多肿瘤发生的原因之一. 但是, 在细胞水平, 端粒的丢失、放射性照射等刺激因子能激活 p53 基因的活性导致细胞分化的终止和细胞凋亡, 而在整个组织的水平, 激活 p53 的活性, 能抑制肿瘤的发生和导致早衰.

Tyner et al 通过分子生物学技术使 p53 基因的 5' - 末端缺失, 只留 3' - 端编码短肽的基因, 称为 m 基因. 带有 p53 基因和 m 基因的 P^{+/m} 基因小鼠与野生的小鼠相比具有较高的 p53 活性, 较强的抑制肿瘤的能力, 患癌的机会较低, 但是平均寿命只有 98 wk, 较正常的小鼠 118 wk 的寿命短 20 %, 且 P53^{+/m} 基因小鼠表现早衰的现象. 对温度敏感 p53 等位基因突变的 p53 转基因小鼠, 也表现较高的 p53 基因, 但是也出现早衰现象, 这两种 p53 突变基因都表明 p53 具有调节组织生命的作用. 这是因为体内有过多的 p53 基因时, 会阻碍干细胞的分裂, 使身体组织不能得到正常的补充, 减弱新陈代谢的能力, 加速衰老的过程. 综上所述表明增加 p53 活性降低癌发生率, 但是促进早衰. 反之降低 p53 活性增加癌发生率, 防止早衰. 因此, 在通过药物激活体内 p53 治疗肿瘤时, 要考虑高活性的 p53 导致早衰这一副作用.(宋云扬)

5 干细胞、肿瘤、肿瘤干细胞^[6]

所谓干细胞是指通过自我再生而具有永生能力, 以及具有通过分化产生特定组织的成熟细胞的能力的一类细胞, 最近发现骨髓及被纯化的骨髓干细胞能够产生非造血组织, 这一发现表明这些干细胞具有比预想的更强的分化潜能.

干细胞最重要的功能是具有再生能力, 这是动物维持生命所必须的. 因为正常干细胞和癌细胞均具有再生能力, 那么最早产生的癌细胞被认为具有与正常干细胞自我再生的细胞分裂机制是合理的. 许多经典的与肿瘤有关的通路也可能调控正常干细胞的过程, 其中发现的最有趣的是 Wnt 信号传导通路.

对于大多数肿瘤, 其突变的靶细胞是未知的, 而有许多证据表明某些类型的白血病是源于造血干细胞的突变的积累, 这些细胞可以启动小鼠的急性粒细胞白血病. 肿瘤可以被视为一个异常器官, 是由于积累突变而产生的具有无限增生潜能的致肿瘤细胞(肿瘤干细胞) 引发形成的. 依据对于干细胞和肿瘤细胞的研究, 做出如下几点假想: (1) 自我再生是肿瘤干细胞共有的特性. (2) 干细胞在经过很长一段时间继续分裂, 更可能积累突变而导致肿瘤. (3) 在包含具有增生能力的干细胞的正常组织, 其基因的改变很可能是发生于干细胞或者具有那些获得自我再生潜能的子代细胞. (4) 在一些不同组织的正常干细胞和肿瘤干细胞可能具有相同的信号传导途径调控二者的增生. (5) 理解了存在于干细胞和肿瘤干细胞可能相同的信号传导途径, 将有助于利用正常干细胞生产药物, 以及确定肿瘤干细胞的治疗靶点. (6) 大多数肿瘤可能存在肿瘤干细胞, 其与具有有限再生的正常干细胞比较, 具有无限增生能力.(许小青)

6 肿瘤 - 睾丸抗原与肿瘤中配子发生程序的诱导假说^[7,8]

肿瘤 - 睾丸抗原(CAT)是一类组织分布局限于睾丸、胚

胎卵巢和胎盘的抗原, 目前已发现 14 个 CAT 的基因或基因家族. 其特异的组织分布和作为肿瘤疫苗的广阔前景, 使得 CAT 成为当今肿瘤免疫学研究的热点和前沿. 越来越多的证据显示 CAT 的表达与肿瘤的进展和恶性程度有关. Lloyd J. Old 最近提出“肿瘤中配子发生程序的诱导”假说, 为 CAT 研究领域打开了一个新的视角. 参与配子发生的 CAT 基因在肿瘤发生和进展过程中重新激活的可能机制包括: (1) 广泛去甲基化; (2) CAT 基因调控区改变; (3) 肿瘤中配子发生的启动. 配子发生和肿瘤进展相互关系下一步的研究重点主要有: 继续寻找新的 CAT; 建立肿瘤中 CAT 的表达模式与配子发生阶段的对应关系; 进一步确定 CAT 与肿瘤恶性程度的关系; CAT 的异质性表达; 确定 CAT 在配子发生、肿瘤进展及其相互关系中的作用等. (李国栋)

7 肿瘤标志物 - 甲胎球蛋白的临床新认识^[9]

甲胎球蛋白(AFP)是人类发现的第一个真正有价值的肿瘤标志物, 是诊断原发性肝癌(HCC)的重要手段. 但是随着认识水平的不断提高, AFP 在临床上的作用受到挑战.

AFP 的敏感性和特异性相互制约, 即使在最佳的敏感性和特异性的条件下, 仍有 30 % 的 HCC 患者被漏诊. 且研究发现检测的真阳性率较低, 使部分受检者经受不必要的精神负担. 病毒感染是否也影响 AFP 的敏感性和特异性病毒, 阳性时有较高的敏感性. 所以 AFP 作为 HCC 筛选、监视指标并不完全可靠, 因为结合其他临床资料, 发现更多的 AFP 阴性的 HCC 患者. (沈芳)

8 ka11 基因与肿瘤转移^[10]

1995 年 Dong et al 从前列腺癌杂交细胞首次克隆出 ka11 基因, 该基因定位于人染色体 11p12, 全长 80 kb, 广泛分布于各组织, 且不同种属间 KAI1 的编码序列高度保守, 说明其有重要的生物学功能. ka11 蛋白是跨膜糖蛋白, 其细胞外端有 3 个潜在的糖基化位点, 可介导细胞与细胞外基质的相互作用, 影响细胞的侵袭转移能力. ka11 基因作为一个肿瘤抑制基因最早在前列腺癌中得到证实. 此外, 他在多种组织类型肿瘤也有转移抑制作用. 研究发现, ka11 基因的表达对瘤细胞体外生长无影响, 但可抑制细胞的运动和体外浸润能力、增强细胞钙离子的自主聚集能力以及通过调节整合素的功能影响细胞的黏附, 从而抑制肿瘤转移能力. ka11 基因表达上调可能受控于 p53 与 c-Jun 基因, 表达下调可能发生在转录后水平, 也可能与基因的杂和性丢失、等位基因丢失或复制错位有关. 但是其表达机制、表达产物的作用机制等仍需阐明. (沈华杰)

9 细胞周期与肿瘤治疗^[11]

目前, 肿瘤细胞周期机制的破坏, 主要集中在监控机制、驱动机制、界面机制三个层次上. 如监控机制的

破坏, 则细胞复制的忠实性下降, 导致遗传物质的改变, 破坏了细胞周期的驱动机制, 最终导致细胞的失控性生长, 在肿瘤细胞中, 依赖 Cyclin 的 CDK 驱动机制被激活的太容易、太强烈、太持久、表现出易激惹现象, 另一类更为常见的驱动机制的破坏是一系列 CKI、RB、P53 等终止部件, 即“刹车”失灵. 细胞周期与信号转导, 基因转录, DNA 修复, 细胞凋亡, 细胞分化等多种细胞生命活动的界面之间存在着密切联系. 从细胞生命活动过程来看, 细胞分裂, 细胞分化, 细胞死亡三种不同的细胞归宿会聚到细胞周期调控机制上来, 通过细胞周期核心机制的精确解剖、对细胞周期界面联系的深入分析以及对肿瘤破坏机制的详细解析, 使人们对肿瘤的发生、发展、有了全新的认识, 正在根本上揭示肿瘤乃至生命之谜. 基础医学的进步, 必将更好的指导临床对肿瘤的诊断、治疗. 新药物的开发, 如诱导细胞分化、凋亡的药物阻断信号传导的药物, 抑制 CDK 活性, 终止细胞周期的药物等, 随着后基因组时代的到来及蛋白质工程的开展, 人们会更有创造力, 对根治肿瘤将更有信心. (朱永强)

10 肿瘤基因诊断有无临床意义^[12]

肿瘤是一种多步骤、多基因突变所致的细胞克隆性、进化性疾病, 是一种基因病. 肿瘤分子诊断主要集中于对癌基因、抑癌基因及相关基因的检测, 分别在蛋白质、RNA、DNA 水平上进行判断. 肿瘤遗传相关的易感基因对于肿瘤高危人群的筛查具有实用价值, 如 Rb1, WTI, p53, Apc 等. k-Ras 基因突变是一种在胰腺癌、结肠癌和肺癌中发生率较高的分子病, 应用 PCR-RFLP 方法检测结肠癌患者的粪便中的 Ras 基因突变, 其检出率与肿瘤组织检出率相似, 33.3 % 基因过表达. 表达产物的检测, 用其抗体或免疫组化方法检测肿瘤组织中蛋白产物, 用 ELISA 法和 Western Blot 法检测肿瘤细胞或血液中的蛋白产物. 基因扩增的检测, 经典的方法为核酸分子杂交; 基因突变的检测, 方法有 SSCP, HA, DGGE 等, 总之有很多检测方法, 并且在不断的发展. 分子诊断是一种新型的诊断技术, 目前主要集中于研究领域, 真正应用临床使患者受益, 开展的还比较局限, 最大的问题是假阳性和假阴性, 因此建立费用低廉、结果可靠的、操作方便的分子诊断技术是迫切需要解决的问题, 随着人类基因组计划和后基因组计划的实施, 分子诊断技术也将得到进一步的成熟和完善. (赵国华)

11 抗体治疗的新靶点 - 受体酪氨酸激酶^[13,14]

随着对肿瘤研究的深入, 人们已经注意到: 信号传导中的一些组分均由一些已被鉴定的癌基因编码, 且在一些肿瘤中, 某一或一些相关组分的突变可以导致该通路的组成性活化, 而这一活化则与该肿瘤的增生性相关, 尤其是受体酪氨酸激酶的异常信号传导参与人类多种肿瘤的发生和发展. 基于此, 开发了受体酪氨酸激

酶的抑制剂,其可以作用于受体的胞外区、胞内区或传导通路下游的其他组分.过去5a中在开发具有足够的效率、生物利用度、选择性的针对受体酪氨酸激酶的酪氨酸激酶抑制剂的进程已经取得巨大的进展,其中抗-HER2单克隆抗体-trastuzumab(用于转移性乳腺癌的治疗)已经通过FDA的批准,给人类征服肿瘤带来了希望.(马建波)

12 关于一种新的肿瘤基因治疗方法的设想^[15]

Fire et al 于1998年发现双链RNA(dsRNA)被导入细胞后,当与其中的某一mRNA的有意义链或反义链相对应时,该mRNA会被降解而引起特异基因的沉默,这种现象被称为转录后基因沉默(PTGS)也称RNA干扰.由此想到针对肿瘤发生过程中基因的高表达特点,在体外合成与癌基因某一区域如启动序列同源的小型干扰RNA(siRNA)分子导入肿瘤细胞引起相应的癌基因的沉默.一个dsRNA分子能引导许多RNA酶分子,较少量的dsRNA分子就能发挥作用,相对于反义核酸、核酶等,其用量低几个数量级,在nmol/l水平.由于dsRNA转染细胞后会随着细胞的裂解而被稀释,所以需要进一步研究dsRNA的半衰期,探索合适的给药量和给药时间以巩固效果.(陈颢)

13 肿瘤基因表达研究的新方法 - 荧光转移鼠模型^[16,17]

细胞培养是研究肿瘤生物学特征的重要方法,但有其固有缺陷,所以,目前国际上倾向于在实体、三维结构上进行肿瘤研究.利用动物模型模拟临床肿瘤的过程是研究肿瘤的有力的手段,最初研究者把肿瘤细胞悬液接种于免疫缺陷动物的肩皮下区,观察成瘤及浸润、转移等过程进行研究.但是癌的微生态系统学说认为癌细胞-细胞外基质-宿主细胞三者是一个动态变化的相互作用、相互影响的整体,癌细胞如果脱离其适合的微环境,将导致其生物学特征的改变.因此,完整的组织块的外科手术原位移植模型应运而生,其优点在于近乎100%的成瘤率和广泛多器官的浸润、转移,真实地模拟临床上恶性肿瘤的发展过程,甚至优于转基因动物,GFP是一种源于水母的标记物,具有无细胞毒性、化学性质稳定,不影响目的基因的表达,无需底物和共辅助因子,只需在紫外线或蓝光激发下既可发射荧光等优点.体外操作把GFP稳定整合入癌细胞的基因组内,再将癌组织块接种到裸鼠相应的器官,借助荧光显微镜能实时、定量观察癌细胞的动态变化过程,甚至在活体内观察到一个癌细胞,目前已经建立起多种恶性肿瘤的荧光转移模型.(邓华)

14 腺病毒转染mda-7选择性诱导多种肿瘤细胞凋亡^[1,2]

Mda-7是一种通过差减杂交法将人类黑色素瘤细胞株(Ho-1)由IFN- β 和Mezerin诱导而产生的细胞终分化基因,故称“黑色素瘤分化相关基因”,其编码206个氨基酸,分子量为23 800的保守蛋白,具有明显的肿瘤抑制作用,已有多个研究小组以腺病毒介导mda-7进行基因治疗实验,他可以在多种肿瘤细胞诱导细胞的凋

亡.以往研究证实,p53基因具有抑制肿瘤生长和促进凋亡的作用,但一部分肿瘤患者对p53基因治疗不敏感,而mda-7具有明显的不依赖p53的抗肿瘤活性他可以有效的抑制野生型p53、突变p53、缺失p53的肿瘤细胞株的生长,促进肿瘤细胞凋亡此外,利用腺病毒转染的mda-7对肿瘤细胞具有很高的选择性,对肿瘤周围的正常组织有无损伤作用.mda-7治疗的特异性与某些与之相互作用的蛋白的选择性有关,但是mda-7的作用通路及机制还不明确,已有的结果表明,mda-7可以非依赖p53激活dsRNA的丝氨酸/苏氨酸激酶(PKR)通过PKA磷酸化一系列目标底物,阻滞Eif-2 α ,导致蛋白合成受阻引发生长阻滞和肿瘤细胞凋亡.此外,凋亡作用还与mda-7非依赖p53的上调BAX有关.(沈涛)

15 参考文献

- 1 吕有勇. 21世纪的肿瘤基因和生物学展望. 世界华人消化杂志 2002;10:677
- 2 赵晓航. 肿瘤基因识别与肿瘤蛋白标志物的统一. 世界华人消化杂志 2002;10:677-678
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70
- 4 Bruno S, Tenca C, Saverino D, Ciccone E, Grossi CE. Apoptosis of squamous cells at different stages of carcinogenesis following 4-HPR treatment. *Carcinogenesis* 2002;23:447-456
- 5 Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, Lu X, Soron G, Cooper B, Brayton C, Hee Park S, Thompson T, Karsenty G, Bradley A, Donehower LA. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002;415:26-27
- 6 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-111
- 7 Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res* 1999;5:2674-2681
- 8 Bruno S, Tenca C, Saverino D, Ciccone E, Grossi CE. Apoptosis of squamous cells at different stages of carcinogenesis following 4-HPR treatment. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):114-122
- 9 Eleanor B, Carson W, Watkins D. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Research* 2001;61:6649-6655
- 10 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. Down-regulation of KA? messenger RNA expression is not associated with loss of heterozygosity of the KA? gene region in lung adenocarcinoma. *Jpn Cancer Res* 1999;90:970-976
- 11 金顺钱,詹启敏. 肿瘤分子生物学是基础医学研究的前沿. 世界华人消化杂志 2002;10:678-680
- 12 Storlazzi CT, Anelli L, Specchia G. Molecular cytogenetic characterization of a novel additional chromosomal aberration in blast crisis of a Ph-positive chronic myeloid leukemia. *Cancer Gene Cytogenet* 2002;134:109-13
- 13 吕有勇. 从生物多样性和基因多态性认识肿瘤生物学行为及基因改变的异质性. 世界华人消化杂志 2002;10:690-693
- 14 Camerini T, Mariani L, De Palo G, Marubini E, Di Mauro MG, Decensi A, Costa A, Veronesi U. Safety of the synthetic retinoid fenretinide: long-term results from a controlled clinical trial for the prevention of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1664-1670
- 15 Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001;411:428-429
- 16 Croix ST, Rago B, Velculescu C. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000;289:1197-1202
- 17 Pataer A, Vorbuerger SA, Barber GN, Chada S, Mhashilkar AM, Zou-Yang H, Stewart AL, Balachandran S, Roth JA, Hunt KK, Swisher SG. Adenoviral transfer of the melanoma differentiation-associated gene 7 (mda7) induces apoptosis of lung cancer cells via up-regulation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR). *Cancer Research* 2002;62:2239-2243



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

