

前 言

在人类与疾病的漫长斗争中,癌症始终是一个令人畏惧的对手。对癌症的认知几乎伴随着人类文明发展的历史,古埃及、古希腊及我国的殷商时期均有关于癌症的记载。自 18 世纪中晚期英国医生首次报道烟囱清扫工人阴囊癌异常高发以来,人们开始逐渐认识到环境、职业因素对癌症发生的影响。19 世纪下半叶,自研究者发现接触煤焦油的从业工人癌症发病率异常增高以来,人们开始关注化学物质与癌症之间的关系。20 世纪初,科学家们通过动物实验证实化学物质可以诱发实验动物特定类型癌症,此后,关于化学致癌的理论和相关研究开始蓬勃发展,主要的研究热点集中在化学致癌物的识别和鉴定、化学致癌的机制和理论、影响化学致癌过程的因素等方面。对于化学致癌物及化学致癌过程的认识和理解,可以为癌症的治疗和预防提供多方位的理论和实践指导。宏观方面,有助于评估环境中的化学致癌风险,为政府和监管机构制定相关政策和法规提供科学依据;微观方面,可以为减少个体患癌风险因子暴露、选择健康生活方式提供指导。

化学致癌是毒理学研究领域的重要方向之一,是现代毒理学的开端,化学致癌理论和相关实验研究的进展极大丰富了毒

理学的学科内容。国际癌症研究机构自 1972 年开始陆续出版一套丛书——“化学物质的致癌风险”(Carcinogenic Risk of Chemicals),介绍了十类可能致癌的化学物质,我国著名学者申葆诚先生组织翻译了该丛书,该丛书于 1984 年由科学出版社出版;经典的毒理学著作中化学致癌相关内容也是浓墨重彩的一笔,如美国毒理学经典教材《卡萨瑞特·道尔毒理学》(Casarett & Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons),在我国广泛使用的毒理学教材《毒理学基础》《基础毒理学》《化学物质毒性全书》等均对化学致癌物及相关致癌机制有较为详细的描述。本书作为“毒理学前沿:基础理论与新技术丛书”的分册,旨在介绍化学致癌相关的理论和研究进展,希望能对我国毒理学的学科发展和促进学术交流起到积极的作用,期待本书能够成为化学致癌研究领域的一本有价值的参考书,为读者提供知识和启发。

本书共分为十章,第 1 章对化学致癌的理论和研究的发展历史进行了概述性回顾和总结;第 2~4 章从化学致癌物角度,分别以真菌毒素、烷化剂、多环芳烃等典型的化学致癌物为例,较为详细地介绍了相关致癌理论和研究的进展;第 5 章总结了促癌阶段的细胞和分子机制;第 6~9 章分别从细胞增殖、表观遗传、氧化应激、炎症等四种与化学致癌过程密切相关的分子细胞生物学特征角度,总结了相关理论和研究进展;第 10 章介绍了影响肿瘤易感性的遗传因素。本书可作为从事毒理学教学、科研和安全性评价人员,高等院校研究生和本科生的参考书及培训教材,也可供医药产业、环境保护、食品安全、化学化工等领域人员参考使用。

本书编者在编写过程中,尽力确保内容的科学性、准确性和前沿性,但由于编委编写时间有限,且学术水平和写作风格各异,书中如存在不足之处,欢迎广大读者对书中的内容提出批评和建议。

编 者

2025 年 3 月

目 录

前言

第 1 章 化学致癌概述

- 1.1 引言 / 001
- 1.2 癌症起源的主要理论 / 004
- 1.3 癌症标志性特征 / 006
- 1.4 多阶段致癌 / 014
- 1.5 癌基因和抑癌基因 / 018
- 1.6 非遗传毒性致癌 / 030
- 1.7 化学致癌试验和评估 / 039
- 1.8 化学致癌物的分类 / 048

第 2 章 真菌毒素与致癌

- 2.1 引言 / 057
- 2.2 真菌毒素的形成及化学特征 / 057
- 2.3 真菌毒素的毒性及致癌机制 / 059
- 2.4 真菌毒素致癌的流行病学证据 / 066
- 2.5 真菌毒素的公共卫生管理 / 069
- 2.6 小结 / 071

第 3 章 烷化剂类致癌物

- 3.1 引言 / 078

- 3.2 烷化剂活性的影响因素 / 078
- 3.3 烷基化损伤后的 DNA 修复 / 080
- 3.4 烷化剂损伤的影响因素 / 082
- 3.5 代表性烷化剂致癌物 / 084
- 3.6 内源性加合物 / 098
- 3.7 小结 / 101

第 4 章 多环芳烃类致癌物

- 4.1 引言 / 105
- 4.2 PAH 分类 / 105
- 4.3 PAH 暴露途径 / 107
- 4.4 PAH 结构与活性的关系 / 111
- 4.5 PAH 代谢活化 / 112
- 4.6 PAH 致 DNA 损伤修复 / 124
- 4.7 PAH 致癌机制 / 129
- 4.8 PAH 生物监测 / 134
- 4.9 PAH 致癌风险评估 / 137
- 4.10 小结 / 142

第 5 章 促癌阶段的细胞和分子机制

- 5.1 引言 / 159
- 5.2 肿瘤促进剂受体 / 160
- 5.3 生长因子和受体 / 162
- 5.4 促炎细胞因子和类花生酸 / 168
- 5.5 其他分子机制 / 176
- 5.6 小结 / 180

第 6 章 细胞增殖在化学致癌中的作用

- 6.1 引言 / 187
- 6.2 癌症的多阶段理论模型 / 187
- 6.3 多阶段致癌试验模型 / 189
- 6.4 细胞增殖与癌变 / 191
- 6.5 细胞增殖和遗传毒性致癌物 / 193

- 6.6 细胞增殖和非 DNA 反应性致癌物 / 196
- 6.7 细胞增殖与实验动物肿瘤 / 202
- 6.8 化学致癌物与感染原相互作用对细胞增殖的影响 / 205
- 6.9 细胞增殖与癌症预防 / 208
- 6.10 细胞增殖与化学致癌物筛选 / 209
- 6.11 小结 / 210

第 7 章 表观遗传学与化学致癌

- 7.1 引言 / 217
- 7.2 表观遗传学概念 / 218
- 7.3 表观遗传学机制 / 218
- 7.4 哺乳动物表观遗传学调控事件 / 222
- 7.5 表观遗传学与肿瘤易感性 / 225
- 7.6 表观遗传在化学致癌过程中的作用 / 227
- 7.7 人类表观基因组学图谱 / 232
- 7.8 小结 / 232

第 8 章 氧化应激在化学致癌中的作用

- 8.1 引言 / 238
- 8.2 活性氧与氧化应激 / 239
- 8.3 活性氧的来源与清除 / 242
- 8.4 细胞对氧自由基的防御体系 / 249
- 8.5 氧化应激在化学致癌中的作用 / 253
- 8.6 氧化应激相关基因多态性与化学致癌 / 262

第 9 章 炎症和化学致癌

- 9.1 引言 / 267
- 9.2 肿瘤相关炎症 / 268
- 9.3 致癌过程中的炎症 / 272
- 9.4 多阶段化学致癌过程中的炎症 / 273
- 9.5 肿瘤微环境中的炎症 / 278
- 9.6 小结 / 279

第 10 章 影响肿瘤易感性的遗传因素

- 10.1 引言 / 281
- 10.2 DNA 修复与肿瘤易感性 / 282
- 10.3 化学致癌物代谢与肿瘤易感性 / 288
- 10.4 炎症与肿瘤易感性 / 292
- 10.5 基因多态性与肿瘤易感性 / 292
- 10.6 肿瘤易感性的动物模型 / 293
- 10.7 小结 / 312

第 1 章

化学致癌概述

1.1 引言

癌症是严重危害人类生命健康的疾病,影响着各个年龄段的人,是全球仅次于心血管疾病的第二大死亡原因。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC),全球癌症统计数据库(GLOBOCAN)发布的全球最新癌症数据,2022 年全球新发癌症病例近 2 000 万,死亡约 974 万,占全球死亡人数的 1/6。这些死亡中有 2/3 发生在低收入和中等收入国家,在这些国家,癌症的诊断往往较晚,获得治疗的机会有限。即使在相对发达的国家,超过 1/3 被诊断为癌症的患者是处于相对晚期的急诊病例。预计到 2050 年,新发癌症将激增至 3 500 万例,增幅达 75%。2022 年我国新发癌症病例 482.5 万、死亡 257 万,分别占全球的 24%和 26%。

大量流行病学和职业病学研究表明,化学致癌物和其他环境因素可以引起人类癌症。不同国家之间,特定类型癌症的发病率相差很大,如乳腺癌、胃癌、结肠癌、肝癌等癌症的死亡率常常相差 5~10 倍,而造成这种差异的主要原因并非遗传因素。移民流行病学研究发现,第一代移民的患癌风险模式符合迁出地的特征,而其后代的患癌风险模式则趋于迁入地的特征。这些结果提示,大部分人类癌症可能与生活方式、环境因素关系更加密切。事实上,在工业化国家中大部分癌症死亡与烟草消费、饮食结构、环境因素等密切相关。IARC 已经出版了 134 卷评估化学品致癌性的专著。自 1971 年以来,已经评估了超过 1 000 种化学物质的致癌风险,超过 400 种化学物质已被确认为致癌物。

英国医生希尔(Hill)和波特(Pott)最早将化学物质接触与人类癌症发病率增加联系起来。1761 年 Hill 观察到鼻烟使用者鼻癌的发病率增加,Pott 于 1775 年观察到烟囱清洁工阴囊癌的发病率增加,并将这种增加归因于局部接

触烟灰和煤焦油。直到大约一个半世纪后的 1915 年,两名日本科学家山极(Yamagiwa)和市川(Ichikawa)证明,在兔皮肤上多次局部使用煤焦油会引发皮肤癌,从而证实了 Pott 的观察。因此,Yamagiwa 和 Ichikawa 被认为是实验化学致癌的奠基人。他们的实验结果非常有意义:① 首次证明了化学物质可以致癌;② 证实了 Pott 的初步观察,确立了人类观察/流行病学研究和实验动物致癌性之间的关系。20 世纪 30 年代,英国科学家从煤焦油中分离出几种致癌化学物质,其中一种被确认为苯并[a]芘。这些研究意义重大,因为它们首次证明了一种单一的化学物质有能力在啮齿动物系统中诱发癌症。苯并[a]芘是有机分子不完全燃烧的结果,为一种多环芳烃,它也是香烟烟雾的组成部分。

在人类流行病学观察的基础上,研究者从 20 世纪上半叶开始进行了实验研究,以了解这些化学混合物的成分及其生物学机制。研究者先后在煤焦油提取物中纯化得到了二苯并[a,h]蒽和苯并[a]芘等多环芳烃,并证实它们在啮齿动物皮肤致癌模型中的致癌作用。另有研究者在偶氮染料中先后鉴定出 2-苯胺、氨基偶氮甲苯、氨基偶氮苯等物质,并证明了其对膀胱及肝脏等器官的致癌作用。

20 世纪 70 年代早期,埃姆斯(Ames)及其同事开发了一种基于短期细菌诱变的生物测定法,这是致癌检测发展中的一个重要历史事件。这种以沙门菌为基础的检测方法已经成为早期检测具有潜在致癌性的致突变化合物的最常用方法。Ames 试验的成功促进了细菌和哺乳动物细胞在体外致突变试验中的使用,其作为潜在的啮齿动物和人类致癌物的预测因子,最终形成了目前的遗传毒性试验组合。由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和美国环境保护局(Environmental Protection Agency, EPA)的 Toxcast 项目合作开展的 21 世纪的毒理学测试(Tox21)将体外筛选方法与计算机支持相结合,以对优先考虑可能的有毒化学物质进行额外的调查。Tox21 和 Toxcast 项目提出了毒性风险评估(包括致癌风险)的新方法,建立在目前对癌症的分子和细胞机制理解的基础上。

癌症涉及体细胞遗传物质的改变,这一概念是 1914 年由博韦里(Boveri)首次提出的,现在被称为体细胞突变理论。Boveri 认为,癌症与体细胞的染色体异常有关。关于化学致癌性,米勒(Miller)夫妇在 20 世纪 50 年代和 60 年代观察到,在实验室动物中,多种结构各异的化学物质具有致癌性。他们认为,这些不同的化学物质需要细胞内的代谢激活来产生一种常见的亲电反应中间体,该中间体与蛋白质、RNA 或 DNA 上的亲核区域共价结合,从而破坏

其功能,Miller 夫妇称之为化学致癌的亲电理论。当前,许多致癌物,包括苯并[a]芘,均可经细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)酶代谢产生反应性亲电中间体,导致 DNA 损伤,进而导致体细胞突变。由此可见,化学致癌的亲电理论与体细胞突变理论是一致的。

已经有研究证实,许多化学致癌物通过致突变(遗传毒性)途径诱发肿瘤,但另有一部分化学物质并不直接损伤 DNA,而是通过表观遗传机制推动癌症进展。它们不具有遗传毒性,不改变 DNA 序列,却可稳定地调控关键基因的转录活性,从而干扰细胞增殖、分化、炎症及凋亡等核心过程。肿瘤促进剂(tumor promoter,即促癌剂)和某些激素即属此类:它们选择性地刺激已携带癌基因或抑癌基因突变的“启动细胞”克隆扩增,为其提供生长优势,最终促成肿瘤形成。

正常细胞中的原癌基因和抑癌基因可以成为化学致癌物的突变靶点。原癌基因参与细胞增殖的正向调控,其功能突变后,通常可以驱动异常的细胞增殖;抑癌基因通常是细胞增殖的负调控因子,其功能突变可导致其抑制细胞增殖的功能丧失,最终也导致细胞的异常增殖。此外,维持基因组稳定的关键基因也可作为化学致癌物的有效靶点。癌症通常起始于机体某一器官或组织中单克隆起源的成体干细胞,其关键基因积累的驱动突变能带来增殖/生存优势,在突破生长调控并经克隆选择后,最终形成癌细胞群体。

近年来,在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)、表观遗传调控[包括 DNA 修饰、组蛋白修饰、非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)、RNA 修饰等]和蛋白质修饰、肿瘤干细胞与肿瘤表型可塑性(去分化、阻分化、转分化)、机体微生物组/肿瘤微生物组等领域有大量新发现,从而催生了许多新的研究热点。特别值得关注的是,这些生物学事件并非孤立的,而是彼此交织,形成多层次、动态演化的致癌机制网络,共同构成肿瘤发生、发展的分子基础。

关于癌症的起因、机制,以及科学家如何开发新的有效的治疗与预防手段以延长患者寿命,还有许多问题有待解决。为何有些患者对免疫疗法有响应,有些则没有响应?哪些药物组合可针对不同癌症实现有效预防/治疗目的?环境化学暴露与细胞内源性信号通路的交互作用,在癌症发生中扮演何种角色?非人类物种癌症的实验证据,对于人类癌症研究有何意义?基于过去半个世纪奠定的坚实基础,以及近年来突飞猛进的技术进展,相信这些难题在不久的将来会获得突破性答案。

1.2 癌症起源的主要理论

随着肿瘤生物学研究的不断深入,人们对肿瘤起源的认识也在不断演变,逐渐形成基于关键生物学改变的几个核心理论框架,包括体细胞突变理论(somatic mutation theory, SMT)、肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论、组织结构场理论(tissue organizational field theory, TOFT)、厄运理论(the bad luck theory)和基态理论(the ground state theory)。

1.2.1 体细胞突变理论

体细胞突变理论在过去 60 年的癌症研究中占据主导地位,其基本前提是,癌症起源于正常体细胞,控制细胞增殖和细胞周期的基因积累多个突变并传递给后代,产生恶性克隆。在一个体细胞群体中,持续时间越长或特定组织中的细胞更新速度越快,该群体中发生突变的可能性就越大。随着突变细胞的增殖,它们中有一定概率会再次发生突变。随着连续的突变和增殖过程的继续,细胞最终会积累足够的遗传改变,从而发生癌变。随着年龄的增长和细胞增殖程度的增加,累积的突变数量预计也会增加,最终克隆将获得额外的突变,直到一个子克隆出现,使癌细胞具有侵袭和转移的能力。体细胞突变理论经过多年的发展,涵盖了癌基因、肿瘤抑制基因、DNA 修复基因、凋亡基因及表观遗传修饰等多种机制,成为解释肿瘤转化和进展过程的主流理论。

1.2.2 肿瘤干细胞理论

早在 19 世纪 70 年代,有学者提出癌症的胚胎起源理论,随着干细胞理论的提出以及癌症相关研究进展,2001 年雷亚(Reya)在《自然》(*Nature*)杂志发表文章,提出肿瘤干细胞假说。该假说认为,肿瘤组织中存在一小部分具有干细胞性质的细胞,这些细胞具有无限的自我更新、多向分化潜能与高度增殖能力。肿瘤干细胞通过对称和不对称分裂来维持其数量。在对称细胞分裂中,子代与初始干细胞完全相同;在不对称分裂中,两个子代细胞中的一个与最初的干细胞完全相同,而另一个细胞则定向分化为祖细胞。通过严格调控的自我更新过程,正常干细胞能够在宿主的整个生命周期内发挥作用,因此它们的长寿和持续的有丝分裂活动使其成为转化过程所需的大量基因突变积累的重

要目标和潜在储存库。通过自我更新,肿瘤中的一小部分致癌干细胞具有维持恶性克隆的能力。

1.2.3 组织结构场理论

组织结构场理论与传统的体细胞突变理论有很大的不同,其核心观点是癌症的起源与细胞生存环境的变化(即场的变化)有关,而不仅仅是细胞自身的变化。组织结构场理论认为,整个组织都是致癌物的目标,致癌物会破坏维持正常组织稳态、修复以及细胞间相互作用模式的微环境。正常状态下,基质微环境的生物物理学和生物力学的相互作用使细胞处于静息状态,这种相互作用一旦丧失,就会导致细胞不受控制的生长(肿瘤发生)和迁移(转移)。

1.2.4 厄运理论

美国约翰斯·霍普金斯大学的研究者提出的厄运理论,扩展了体细胞突变理论,该理论认为,大多数癌症源自正常健康细胞在 DNA 复制过程中发生的随机错误,即干细胞 DNA 复制过程中的随机突变(R - mutations)。这类突变与遗传性突变(H - mutations)或环境因素突变(E - mutations)是不同的。通过比较 69 个国家 423 个癌症登记处报告的 17 种人类癌症类型的发病率与相应宿主组织中预估的干细胞分裂率,多达 2/3 的致癌突变是随机突变。尽管与体细胞突变理论相似,厄运理论创新性地提供了一个概念性框架来理解 H - mutations、E - mutations 和 R - mutations 对个体患癌风险的相对贡献。但该理论的若干要素仍需要进一步完善。例如,该理论没有充分考虑到其他细胞的内在因素(如表观遗传状态)或外部因素(如免疫微环境);该理论以突变为中心的本质假设外部因素仅通过 E - mutations 影响个体患癌风险,忽视其他途径(如组织损伤后细胞状态的变化)对个体患癌风险的作用。此外,支持厄运理论的原始数据在技术上也存在争议,其所用干细胞分裂指标是通过比较每个组织中的细胞总数和估算驻留干细胞数量得出的,并非直接测定得出的;也未考虑年龄和非恶性疾病相关的干细胞状态变化。

1.2.5 基态理论

癌症的基态理论是一种新兴的理论,它提供了一个从细胞功能状态(即“基态”)来理解细胞状态转变的新视角。该理论侧重于细胞的功能状态,而不是将细胞分为干细胞、祖细胞或其他细胞类型。强调细胞在发育、衰老和损伤等情况下具有较强的可塑性,使细胞获得不依赖分裂次数的转化易感性。

因此,该理论可以解释许多致癌物不具有致突变性的现象,与细胞分裂无关的突变过程在很大程度上促成了体细胞诱变。综上,基态理论建立在支持厄运理论和组织结构场理论的基础上,同时强调产生驱动癌症的细胞状态的外在因素和内在因素融合,对未来开发癌症治疗和预防的策略具有重要意义。

随着研究深入,人们逐渐意识到,任何单一理论都难以完整诠释癌症的起源。上述诸理论并非彼此排斥,而是相互补充、交织共存。例如,肿瘤干细胞理论承认遗传不稳定、突变与表观遗传事件驱动肿瘤异质性,但这些事件主要发生在干细胞而非已分化体细胞;组织结构场理论则强调,微环境与基质架构的异常同样可诱发恶性转化——基质重塑产生的活性氧或金属蛋白酶既能直接造成 DNA 损伤,又可加剧基因组不稳定性,从而把“体细胞突变”与“组织场”两大框架有机地联系在一起。

1.3 癌症标志性特征

癌症标志性特征(hallmarks of cancer)是人类细胞在从正常到肿瘤生长状态的过程中获得的一系列功能性表型,这些表型是细胞最终形成恶性肿瘤并持续进展的关键特征。随着科学技术的飞速发展以及对癌症研究的深入,有研究者利用强大的实验和计算工具持续产生癌症海量“大数据”,将癌症表型和复杂的基因型凝练成一系列通用原则,形成癌症标志性特征的概念。2000年,瑞士洛桑联邦理工大学的哈纳汉(Hanahan)教授和麻省理工学院的温伯格(Weinberg)教授共同在《细胞》(*Cell*)上发表第一版“Hallmarks of Cancer”(《癌症的特征》),提出癌症可获取六大标志性特征;2011年,两位教授对内容进行了更新,同时对原有的六大标志性特征的概念进行了一些调整,并新添了四大特征;2022年 Hanahan 在《癌症发现》(*Cancer Discovery*)上发表了癌症研究领域的年度重磅综述论文:“Hallmarks of Cancer: New Dimensions”(《癌症标志:新维度》),将癌症标志性特征进一步拓展到了14种。癌症标志性特征的提出和拓展,不仅帮助科学家们更好地理解癌症的复杂性,也为癌症的诊断、治疗和预防提供了重要的理论基础。

1.3.1 增殖信号异常激活

正常组织通过精准地控制生长促进信号的产生和释放,调节细胞有序进入生长和分裂周期,从而确保细胞数量的稳态,维持正常的组织结构和功能。

癌细胞通过自主解除对这些信号的调控,实现增殖信号的异常激活。癌细胞可以通过多种替代方式获得维持增殖信号的能力。

(1) 自身产生生长因子配体,通过表达同源受体产生自分泌增殖刺激。

(2) 发送信号刺激肿瘤相关基质中的正常细胞,诱导正常细胞向癌细胞提供各种生长因子。

(3) 癌细胞还可通过提高细胞表面受体蛋白的水平,增强对有限生长因子配体的响应,或者通过受体分子结构的改变,实现非配体依赖性激活。

1.3.2 规避生长抑制信号

除了诱导并维持生长刺激信号外,癌细胞还会规避那些对细胞增殖不利的信号,其中大多依赖于抑癌基因的作用。在癌细胞中,抑癌基因常因突变呈失活状态而失去了对癌细胞增殖的抑制作用。迄今,人们已经发现了数十种以各种方式限制细胞生长和增殖的因子,它们在某些动物或人类癌症中呈现特征性的失活状态,其中一些已经通过功能实验验证,确证为真正的肿瘤抑制因子。视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)和P53蛋白是两种典型的肿瘤抑制因子,它们在两个关键的细胞调节回路中发挥着中央控制节点的作用,这些回路负责调控细胞增殖,或者激活细胞衰老和凋亡程序。

1.3.3 抵抗细胞死亡

肿瘤细胞通过多种方式来限制或规避凋亡,最常见的是P53肿瘤抑制功能的缺失,导致细胞不能因识别损伤而启动细胞凋亡进程。另外,肿瘤可能通过增加抗凋亡调节因子(Bcl-2、Bcl-xL)或生存信号(Igf1/2)的表达,下调促凋亡因子(Bax、Bim、Puma),或阻碍外部配体诱导的凋亡通路来达到类似的效果。避免凋亡机制的多样性可能反映了癌细胞群向恶性状态进化过程中所遇到的诱导凋亡信号的多样性。

自噬是一种重要的细胞生理反应,与细胞凋亡类似,正常情况下以较低水平存在于细胞中,但在某些细胞应激状态下自噬可被强烈诱导,其中最明显的状态是营养缺乏。有研究表明,自噬功能缺失的小鼠更容易发生肿瘤,表明自噬是肿瘤生长的一个屏障。但是当肿瘤细胞面临营养缺乏、放射治疗和某些细胞毒性药物时自噬水平升高,这表明自噬对肿瘤细胞起到了保护作用。因此自噬对肿瘤细胞和肿瘤进展有相互冲突的作用,可能在肿瘤发生的早期发挥抑制作用,而在肿瘤后期发挥促进作用。因此,阐明自噬何时以及如何调控

肿瘤细胞存活或死亡,及其相关的遗传和细胞生理条件,是今后研究的重要方向之一。

经坏死程序死亡的细胞会向周围的组织微环境释放前炎症信号,而经凋亡和自噬程序死亡的细胞则不会。因此,坏死细胞可以招募免疫系统的炎症细胞,用于评估组织损伤的程度并清除相关的坏死碎片。但在肿瘤增生的情况下,多种证据表明免疫炎症细胞可以通过促进血管生成、促进肿瘤细胞增殖和增加侵袭性等作用促进肿瘤生长。此外,坏死细胞还能释放生物活性调节因子,如 $IL-1\alpha$, 直接刺激邻近的活细胞增殖,有可能再次促进肿瘤进展。因此,早期肿瘤中存在具备潜在侵袭性和转移性等特征的细胞,在一定程度的坏死程序的选择压力下获得生长优势,进而招募生长因子进一步促进肿瘤生长。

1.3.4 细胞永生化的

衰老和凋亡作为细胞增殖的两大障碍,已经是公认的重要抗癌机制,其存在于正常细胞中,可以抑制肿瘤前期和肿瘤细胞的克隆生长。极少数变异细胞因端粒 DNA 足够长,而避免了触发衰老或凋亡程序,获得永生性。因此,通常认为端粒长度是一种时钟装置,它决定了正常细胞有限的复制潜能。其长度可以通过上调端粒酶的表达,或通过一种基于重组的端粒延长替代 (alternative lengthening of telomeres, ALT) 机制来维持。

有证据表明,由于早期肿瘤细胞克隆端粒酶缺失,往往在肿瘤进展过程中相对较早地经历端粒丢失诱发的“危机”。研究者通过荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 检测,发现早期肿瘤组织中存在广泛侵蚀的端粒,表明端到端染色体融合是端粒失效和危象的信号,肿瘤细胞经历了大量连续的端粒缩短细胞分裂。因此,一些人类肿瘤可能在其发展为肉眼可见的肿瘤之前就被端粒诱发的危机终止了;但在少数情况下,肿瘤细胞可能通过激活端粒酶或采用 ALT 机制来维持端粒长度,从而继续增殖。

1.3.5 诱导血管发生

所有实体瘤的发展都需要血管来提供营养物质和氧气,同时排出代谢废物和二氧化碳,由血管发生过程产生的肿瘤相关的新血管就满足了这些需求。在胚胎发生期间,血管的发育包括新的内皮细胞产生及组装成管状结构,统称为血管发生。在成人中,作为伤口愈合和女性生殖周期等生理过程的一部分,血管发生过程也会短暂激活。但在肿瘤进展过程中,血管发生呈持续激活状态,导致正常血管系统不断地长出新的血管,帮助维持肿瘤的生长。大量证据

表明,血管发生过程激活由诱导或抑制血管发生的调节因子控制,其中一些是信号蛋白,它们可与血管内皮细胞表面的刺激或抑制受体结合。已知的血管发生诱导因子和抑制因子的原型分别是血管内皮生长因子-a (vascular endothelial growth factor-a, VEGF-a)和血小板应答蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)。

虽然普遍认为,诱导血管发生是肿瘤细胞恶性转化的必要条件,但迄今,抗血管发生疗法在癌症患者中仅显示出部分疗效。有研究表明,肿瘤还可以通过“劫持”周围非恶性组织中已有的血管而生长,这个过程被称为血管共用(vessel co-option, VCO),是一个经常被忽视的肿瘤血管化机制,其可以影响疾病的进展、转移和对治疗的反应。

1.3.6 激活侵袭和转移

侵袭和转移是一系列互相独立的多步骤过程,通常称为侵袭-转移级联过程。这一过程涵盖了一系列的细胞生物学变化,肿瘤细胞从局部侵袭开始,然后进入附近的血液和淋巴管,并通过淋巴和造血系统转移,接着从管腔逃逸到远端组织的实质(渗出),形成小的肿瘤细胞结节(微转移),最后形成肉眼可见的肿瘤(定植)。

上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是转化上皮细胞获得扩散、抵抗凋亡和传播能力的重要手段,经此程序转化的上皮细胞可以获得入侵、抵抗凋亡和传播的能力。在肿瘤细胞扩散和转移的过程中,上皮-间充质转化在不同程度上被短暂或稳定地激活。此外,肿瘤细胞和肿瘤基质细胞之间的相互作用也对肿瘤的侵袭性生长和转移至关重要。已发现肿瘤基质中存在的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)能分泌C-C趋化因子配体5[chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5]/T细胞激活性低分泌因子(reduced upon activation; normal T cell expressed and secreted factor, RANTES),其与肿瘤细胞表面的受体相互作用,促进肿瘤细胞侵袭和转移。肿瘤组织周围的巨噬细胞可通过提供基质降解酶如金属蛋白酶和半胱氨酸组织蛋白酶等促进局部侵袭。

1.3.7 基因组不稳定和突变

肿瘤的许多标志性特征很大程度上取决于肿瘤细胞基因组的一系列改变。某些突变基因型赋予细胞亚克隆选择性优势,使其能够在局部组织环境中生长并最终占据主导地位。因此,多阶段肿瘤进展可以描述为一系列克隆

扩增,每个克隆扩增都是由偶然获得的突变基因型触发,触发途径可以是肿瘤抑制基因的失活等遗传事件,也可以是 DNA 甲基化和组蛋白修饰等表观遗传机制对基因表达的调控。

基因组能核查和处理 DNA 缺陷,确保每一代细胞自发突变的发生率非常低。肿瘤细胞为集齐肿瘤发生所需的突变基因,常通过增加细胞对诱变剂的敏感性或破坏维持基因组稳定性组件来提高突变率。此外,其还可以通过破坏维持基因组完整性的监视系统,阻止受损的细胞衰老或凋亡,加速突变的积累。*p53* 基因在其中起核心作用,因此它被称为“基因组卫士”。

维持 DNA 稳定性的基因通常被称为基因组的“守护者”,已有大量文献报道了这些“守护者”基因的作用机制,主要包括:① 参与检测 DNA 损伤并激活修复机制;② 直接修复受损 DNA;③ 在致突变分子破坏 DNA 之前灭活或拦截它们。从遗传学的角度来看,这些“守护者”基因的行为与肿瘤抑制基因非常相似,其可以在肿瘤进展过程中经突变或表观遗传调控失活。这些基因的突变型转染实验动物可以使肿瘤发病率增加。许多肿瘤中端粒 DNA 的丢失会产生核型不稳定以及相关的染色体片段扩增和缺失。从这个角度来看,端粒酶不仅仅是无限复制潜力的标志,也是维持基因组稳定的关键“守护者”。

1.3.8 促发肿瘤的炎症

早期有病理学家发现,一些肿瘤组织周围有免疫细胞密集浸润,与非肿瘤性组织中的炎症特征十分相似。随着精准识别免疫系统不同细胞类型技术的出现,目前已经明确,几乎每种肿瘤病变都含有免疫细胞,但浸润程度有很大差异,有些只能通过特异性抗体才能检测到免疫细胞的微小浸润,有些使用标准组织化学染色技术也能检测到大面积炎症。这种免疫反应很大程度上反映了免疫系统试图根除肿瘤,但事实上,越来越多的证据表明,对许多肿瘤类型的免疫反应常伴随着肿瘤逃避免疫破坏的压力。

炎症和癌症发病机制之间的交叉研究蓬勃发展,大量确凿证据证明免疫细胞对肿瘤进展具有重要的促进作用。其可以向肿瘤微环境提供生物活性分子,包括维持增殖信号的生长因子、限制细胞死亡的生存因子、促血管生成因子、促进血管生成的细胞外基质修饰酶等,此外还可提供促进肿瘤侵袭、转移、上皮-间充质转化程序激活的活性因子。

1.3.9 能量代谢重编程

肿瘤本质上是慢性且不受控制的细胞增殖,这不仅涉及细胞增殖失控,还