

癌 的 生 物 学 基 础 (二)

吴 旻

(中国医学科学院肿瘤研究所)

二、癌的生长和演化

有经验的肿瘤科医生对于肿瘤的发生和进展,大体上都有一个共同的印象:即大多数肿瘤的生长速度不是呈直线型的,而是迅速生长和相对稳定互相交错,有些“原位癌”可以多年保持原有的大小,有的发展到相当大的瘤块亦可在一段时期内保持相对稳定,然后再继续迅速生长。也有极个别的肿块可以长期维持原有大小甚至自发消退。但在大多数情况下肿瘤的恶性程度总是愈演愈烈。无论在生长速度或是细胞的脱分化程度方面都是如此。举例来说,在肺、结肠或乳腺发现一个生长缓慢的小肿块,切除后几个月或一年内出现了一个复发瘤,它的分化程度比前者低一些,生长也快一些,再次切除或放射治疗缓解后,常常过不了多久就出现了高度未分化的远处转移癌,最后骨髓和胸腹水中也出现大量癌细胞。

这种“恶性趋向”无论在肿瘤临床或实验肿瘤中都是常见现象。恶性肿瘤在生长速度上的不均衡性和恶性程度上的变异性原因何在?如何探索其规律性?都是本篇要介绍的内容。

第一节 细胞群体动力学

一个细胞群体在其存在期间无论在数量、形态或功能上都是处于不断的运动变化之中。增殖、分化、游走、死亡和丢失都属于此种运动变化的范畴。细胞群体动力学就是研究细胞群体中上述运动变化规律的。因此,“动力学”这个从物理学中借用来的名词在此处被赋予了新

的含义。一个细胞群体既可指组成空间上的某个实体(如肝、肾或实体性肿瘤)的一群细胞,也可指形态或功能上类似的一群细胞,如造血组织、白血病细胞等。

近二十年中对于正常和恶性细胞群体动力学进行了大量研究。这方面的知识对临床医生合理地选用和综合各种治疗手段、设计治疗方案,以便更有效地杀灭癌细胞,减少机体正常细胞的损伤,从而提高疗效起到了一定的作用。

在五十年代以前人们基本上只能从光学显微镜下观察到有丝分裂过程中细胞核的各期形态变化,对于两次分裂之间的细胞则称之为处于静止期。虽然,从理论上分析这是完全不可想像的,因为“……生命首先正是在于:生物在每一瞬间是它自身,同时又是别的东西。”近年来,随着巧妙的实验设计和新技术的采用,人们逐步认识到:促使细胞进行有丝分裂的信号、细胞分裂所需的物质和能量大都来源于和作用于此“静止期”。“静止期”丝毫不静止。

下面首先介绍若干有关细胞动力学的基本概念和常用符号。

细胞周期:从第一次分裂结束起到第二次分裂终末称为一个细胞周期。

细胞周期时间(T_c):一个细胞周期所需时间。这个时间因不同细胞而有很大的差别;从以小时计到数十年不等。

每个细胞周期又可分为以下几个时相:

DNA 合成前期,以 G_1 表示(取自间隙 1),

进入这一阶段的细胞的主要活动是核糖核酸和蛋白质的生物合成,是下一个阶段(S)的准备时期。一般把这一阶段又细分为早、晚二期[G₁(E)和G₁(L)]。细胞进入G₁(L)后就发出合成DNA的信号,在正常情况下细胞通过G₁(L)后即进入下一个阶段。这一阶段持续的时间可以从几小时至几天不等。

DNA合成期,以S表示(取自合成),此期最主要的特征是合成DNA,使细胞原有的遗传信息DNA量增加一倍(从2n变为4n),在合成DNA的同时也合成RNA和蛋白质。目前比较一致的看法是:处于S期的细胞对致癌物作用比较敏感;抗代谢类药物如阿糖胞苷,羟基脲等亦选择地作用于该期细胞。哺乳类动物细胞通过这一个阶段约需5—30小时,个别的可达60小时,然后进入G₂期。

DNA合成后期,以G₂表示(取自间隙2),此期细胞仅合成RNA和蛋白质。DNA合成至本期下降至零,故可认为G₂是从遗传信息复制结束到平均分配至两个子细胞(表现为染色体的拆分)之间的中间阶段。此期约经1—2.5小时,在不受干扰的情况下,细胞进入M期。

有丝分裂期,以M表示,这就是大家早已熟知的分裂期,细胞核通过可在光学显微镜下观察到的一系列内部运动而分裂为两个子细胞核。此期可细分为早、中、晚、末四期。晚近的资料证明在整个M期中不合成新的DNA,RNA在早期有少量合成,中、晚二期暂停,到末期又开始恢复。凡作用于微管,从而破坏有丝分裂纺锤体的药物,如长春花碱、秋水仙碱等皆能使细胞中止于M期。本期的持续时间比较恒定,约占0.5—1.5小时。

胞质分裂期以D表示,指核分裂为二后,胞质随之亦一分为二的时期,历时较短,往往不予注意。当D期受到抑制时,胞质中止分裂,就产生双核或多核细胞。

在细胞周期中存在着若干个抑制点,接受细胞增殖的调节控制。只有当所有抑制物全部被除去,或正常细胞发生了某种变化,不再接受抑制物的作用,并存在着允许细胞增殖的其它

条件时,细胞才能持续分裂。细胞周期中最常受到抑制的是G₁期的中点,所谓生长限制地点(site of growth restriction),简称R点。此外,G₂期、M期的终点处都可能存在类似的抑制点。抑素(chalones)是近年来研究得较多的、由细胞本身产生的细胞分裂抑制物,这是一类具有组织特异性而无种特异性的蛋白质类物质,已从粒细胞、肝、肾、鼠耳上皮等各种不同细胞中分离出来,彼此的分子量和结构上差别很大,如上皮抑素为分子量达35000左右的碱性糖蛋白,而肝抑素则是一种低分子量的多肽。很可能当细胞内抑素浓度降低到一定限度时胞质内即合成促使核内DNA复制、核分裂和胞质分裂的各种特异性刺激物。有人还分离出了粒细胞抑素的抗抑素,认为后者能刺激粒细胞分裂,抑素和抗抑素的拮抗作用在粒细胞生成中起着重要的调节作用。抑素在癌变过程中也可能起着某种关键性作用。癌变时细胞内抑素含量降低,癌细胞对抑素的敏感程度亦低于正常。利用抑素治疗癌症的工作亦在试探中。

细胞周期的调节控制原理当然不仅涉及抑素和抗抑素两类物质,还与细胞内cAMP浓度,细胞表面性状、血清因子、蛋白酶、激素(如前列腺素、胰岛素、甾体类激素等)等许多因素有关。

细胞周期及其调节控制原理以图2和图3的方式列出。

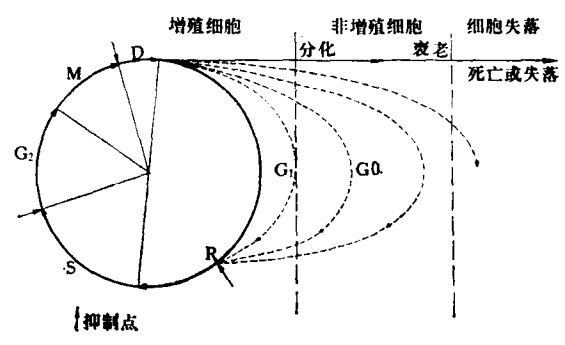


图2 细胞群体动力学示意图

以上叙述的是单个细胞的周期,当我们考察一个细胞群体(如食管上皮、肠粘膜、造血组织或一个实体瘤)的动力学时,情况要复杂得多。

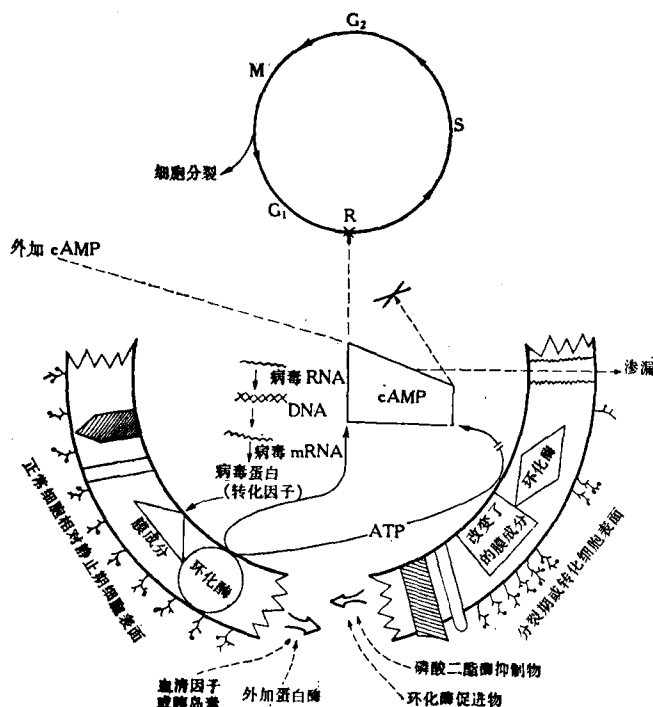


图 3 细胞转化示意图

首先假定：一个癌细胞通过细胞周期一分为二后，接着立刻进入第二个周期，2个变为4个，……不断地倍增下去。也就是说，肿瘤一直处于指数生长状态，那末，由一个癌细胞发展成为一个临床上可以察知的肿块，直到致命的大小，需要经过多少次增殖周期？估算的数据见下表：

倍增次数	瘤细胞数	瘤细胞重量	直径设肿块为球状	临床所见
0	2^0 —一个细胞	0.001微克	—	不能触知
10	$2^{10} \approx 10^3$ —千个细胞	1微克	—	不能触知
20	$2^{20} \approx 10^6$ —百万个细胞	1毫克	1毫米	不能触知
30	$2^{30} \approx 10^9$ —十亿个细胞	1克	10毫米	人癌可触知，可早期诊断，小鼠癌可致死
	$10^{10} \sim 10^{11}$ —百亿~千亿个细胞	10—100克	22~47毫米	大部分人癌作出临床诊断时之大小
40	$2^{40} \approx 10^{12}$ —万亿个细胞	1公斤	100毫米	人癌可致死
50	$2^{50} \approx 10^{15}$	1000公斤	1000毫米	在体内是不可能的

附注：正常成人人体上有 5×10^{13} 个细胞

从上表的计算可以获得一些肿瘤生长的数量概念，如细胞数，肿块大小和重量之间的关系，但在实际上除胚胎的最早发育阶段，再生的初期和肿瘤生长的某个极短暂时期以外，没有一种组织（包括肿瘤）能不间断地、以同等的速度在体内增殖下去。

从细胞群体动力学的角度考察，人体癌瘤都不是由均一的癌细胞群体组成的，绝大多数都或多或少保有其发源组织的分化特性，如鳞癌、腺癌的部分增殖细胞经常趋于分化成熟、死亡或脱落。另一些肿瘤虽在形态上没有表现出明显的分化特征，但部分癌细胞仍随时间的推移而由增殖转向死亡。即使在分化最差的癌瘤里癌细胞的分裂能力也是极不均一的：有增殖能力极强的干细胞，肿瘤的生长和复

发主要由这部分细胞所决定；有不繁殖的细胞，其中有的是由于本身的缺陷而只能走向死亡的终末细胞，有的则是由于缺乏营养或受到机体的免疫抑制而暂时处于所谓的静止状态，这类细胞大概就是所谓 G_0 期细胞，它们既可能由于各种原因而死去，也可能由于营养得到改善，机体免疫受到抑制或部分癌细胞被药物或射线杀伤后，癌细胞密度降低而重新恢复其增殖能力，进入细胞周期。

为了研究这种不均一的细胞群体的动态，人们进行了各种各样的动物实验，设计了种种模型，公式和定律。下面将几种较常用的符号和公式加以介绍。

在一个细胞增殖周期完成之后，一般只有一部分细胞随即进入 G_1 期，开始第二个细胞周期，其它细胞则不进入细胞周期，这些暂时不进入下一个周期的细胞被认为处于 G_0 期，它们的DNA含量大部分保持在 $2n$ ，即与处于 G_1 期的细胞相同。但亦有少数细胞（如某些上皮细胞、淋巴细胞等）可停留于S期（ $2n-4n$ 之间）或 G_2 期（ $4n$ ），说明这些细胞很可能是在进入周期后被阻滞于S或 G_2 期的。因此，一个增殖中的细

细胞群体大体上都是由进行分裂的(周期中的)和不分裂的(周期外的, 即 G_0 细胞)细胞所组成, 两者的关系可用该细胞群体的“生长指数”(以 I_p 或 GF 表示)来表示: 以 P 代表增殖细胞, NP 代表 G_0 细胞, 则

$$I_p = \frac{P}{P + NP}$$

若全体细胞均进入周期, 则 $I_p = 1$ 。亦可用细胞分布比 d 来表示:

$$d = \frac{\overleftarrow{(\eta)}}{\overrightarrow{(\eta)}}$$

$\overleftarrow{(\eta)}$ 表示进入周期的细胞数, $\overrightarrow{(\eta)}$ 表示离开周期的细胞数。故 d 值越大说明参加增殖的部分越多, $d > 1$ 说明 50% 以上的细胞进入了周期。周期内和周期外的细胞数可用同位素标记的核苷(如 3H 胸腺嘧啶脱氧核苷可选择性地掺入 DNA, 3H 尿嘧啶核苷可选择性地掺入 RNA)或氨基酸(掺入蛋白质)掺入法加以识别(放射自显影或液体闪烁计数), 以标记指数(以 I_L 表示)表示之。

一种正常组织或一个癌细胞群的消长, 不仅取决于细胞周期时间的长短和生长指数的大小, 还取决于细胞的死亡和失落, 这部分细胞可用“细胞丢失因数” ϕ 表示:

$$\phi = \frac{K_L}{K_B}$$

此处 K_B 为“出生率”, 指群体中新细胞的产生率, K_L 为“丢失率”。根据临床观察, 大多数人体癌瘤的细胞丢失可占新增殖细胞的 54—99%。细胞丢失因数亦可用下式表示:

$$\phi = 1 - \frac{\text{理论 } T_D}{\text{实际 } T_D}$$

此处 T_D 为体积增倍时间, 即细胞数或组织(瘤块)体积增加一倍所需时间。实际 T_D 愈大则细胞丢失因数(ϕ)愈接近于 1, 细胞群体(或瘤块体积)的增长部分就接近于丢失部分。正常组织的增殖部分与丢失部分经常处于动态平衡的状态, 因此即使增殖活跃亦不见体积有何增长。恶性肿瘤的增殖部分一般大于丢失部分, 故体积不断增长。

各种移植性动物肿瘤内干细胞所占比例可通过单细胞接种、稀释法、脾集落试验或体外集落试验等方法进行粗略的估算。如生长迅速的小鼠白血病 L_{615} , L_{1210} , 大鼠实体性 Jensen 氏肉瘤中干细胞数可能高达 50% 左右, 只要接种 1—2 个细胞亦往往能成功。至于一些生长较缓慢的肿瘤则一般需要接种数以万计的细胞才有成功的希望, 说明其中的干细胞所占比例极微。人体肿瘤中的干细胞一般较少。在治疗肿瘤患者时无论在杀灭癌细胞或是保护正常细胞(如骨髓、肠粘膜)方面都应首先着眼于干细胞。

测定肿瘤和正常组织增殖的上述各种参数的具体方法和各种定律在此不作详尽介绍, 可以参见有关专著。由于技术上的困难, 绝大多数工作都是在实验动物上进行的, 近年来也出现了少数直接测定人体恶性肿瘤生长参数的工作, 兹将其归纳于下页表, 以供参考。

在过去的病理教科书中往往把恶性肿瘤当作一种自主的新生物, 似乎完全不受机体的制约。这种看法是片面的, 对于恶性肿瘤的治疗原则也产生了有害的影响。上述的种种细胞群体动力学的计算方法和数据也都只着眼于癌细胞。其实, 恶性肿瘤是一种处于不断变化中的新生组织, 其中既有癌细胞, 也有机体的正常组织, 如血管、结缔组织和各种游走细胞等。瘤体内的血管生成既能携来营养物质以满足肿瘤生长的需要, 又能带来机体影响肿瘤生长的各种生物活性物质(如激素、抗体等)和杀灭癌细胞的药物, 血管生成情况与肿瘤的转移也有一定的关系; 瘤体内及周围的结缔组织增生既能起支持作用, 也能限制癌细胞的扩散; 瘤体内及其周围的各种游走细胞往往反映机体对于肿瘤的细胞免疫状态, 在一定程度上影响着肿瘤的预后。如有的实验室给 CBA 小鼠皮下接种艾氏腹水癌细胞, 当皮下瘤块自发消退后, 有一部分癌细胞在该处进入潜伏状态, 因为后来有大约 12% 的小鼠有局部复发; 如果给自发消退的小鼠注入抗淋巴细胞血清则局部复发率可增加到 33%。这个实验清楚地说明了机体的细胞免疫

人体若干实体瘤的细胞群体动力学参数表

肿 瘤 类 型	病 例 数	T_D	T_C (小时)	T_S (小时)	$I_P(\%)$	细胞丢失 (%)
		(天数)	(平均数、中数或众数)		(生长指数)	
皮肤癌	2	30	25—48	11—12	40	92
皮肤癌	1	13	40—62	16—18	62	78
唇癌	2	25—34	43—72	17—19	39—45	82—87
复发的唇癌	2	12—68	38—88	20—34	41—84	83—91
牙龈癌	1	107	60—72	14—28	31	93
复发的牙龈癌	1	18	48—52	17—21	45	81
复发的上颌窦癌	1	45	23—27	11	67—88	38
继发性的皮肤癌	1	—	14	5	80	11—19
宫颈癌	2	—	14—16	9—12	41—53	—
基底细胞癌	2	—	36—97	19	29—39	95
	9	—	—	20	11	—
乳腺癌	3	—	35—50	19—24	43	—
	1	—	27—31	10—14	24—25	—
转移性黑色素瘤						
皮肤	2	—	35—50	22—24	56—58	—
皮肤	2	42	72	21—26	20—30	70*
皮肤	1	77	42	21	39—44	86
骨髓	1	—	40*	16	58	—
结肠—直肠癌	1	—	—	12—13	—	—
	1	—	26	14	42—49	36—49*
	7	620	—	—	13—25	—
神经母细胞瘤(继发)	1	—	35—40*	27—28	—	—
雪旺氏细胞瘤	1	—	27—31	13	25	—
网织细胞肉瘤	1	—	53—59	14—17	50	—

注: T_S = DNA 合成期时间

* 间接测定

反应对于癌细胞增殖的影响。

关于机体血管生成在癌细胞群体动力学中的作用值得更详细地介绍一下。

实体性肿瘤基本上都是在血管外生存繁殖的,其生长也取决于血管生成的情况。当一个癌变细胞繁殖到直径为1—2毫米的球形或椭圆形小瘤块时,这些贴在一起的癌细胞在摄取氧和营养物以及排除废物方面就会越来越困难。此时,如果没有血管长入,这个小瘤块就进入“潜伏”状态,不再繁殖增大。根据近年来的实验证明,肿瘤细胞能释放一种弥散性物质,刺激邻近的毛细血管内皮细胞,使之进行活跃的有丝分裂,并向肿瘤伸出新的毛细血管芽。这种毛细血管芽一旦长入瘤块,后者的生长速度立即加快。动物实验的结果表明,从血管长入瘤块之时起的二周之内,瘤块体积的增长速度

比无血管阶段加快一万到二万倍!有些瘤体内血管所占体积往往可以达到50%。虽然血管来源于宿主,但其生长却受癌细胞类型所左右。当瘤块直径达到1厘米以上时,肿瘤的生长速度便再次下降,这是因为血管内皮细胞的生长赶不上瘤细胞的增长速度,随着瘤块体积的增大,中央部分的血管由于受到压迫而坏死,从而又中断了该部位的血液供应,造成瘤块的中央坏死区。因此对于直径达到1—3厘米的瘤块来说,只有表面的细胞层能得到充分的血液供养,并经常处于活跃的细胞周期。离毛细血管稍远的细胞则不是坏死溶解,就是转入 G_0 期。

最近,已经有人从人体和动物肿瘤细胞中提取出这种肿瘤血管生成因子(TAF),经提纯分析证明是一种分子量为100,000左右的核糖核蛋白。将这种物质注入动物体内,可在24小

时内使注入处附近3~5毫米范围内的毛细血管内皮合成DNA,并随之长出毛细血管芽。但是,这种血管生成必须不断地有TAF加以维持,如果中断注入,则新生的血管在数日内迅速退化,说明TAF只是毛细血管内皮细胞的一种特异性的有丝分裂刺激物,并不在后者引起永久的遗传性改变。

根据TAF的化学成分和作用方式,目前已有实验室在考虑通过阻断TAF的合成或抑制其作用(如应用TAF的抗体抵消其作用,或利用其类似物或分解产物首先占领内皮细胞的TAF受体等)的方法使血管不能长入瘤体,从而使实体肿瘤长期保持在直径1毫米以下的静止状态。

总之,细胞群体动力学的研究更深入地揭示了细胞内部和细胞群体内部的矛盾运动规律,否定了关于“静止期”的形而上学观点;对于细胞周期的具体划分及各期代谢特征的了解导致了肿瘤化疗药物的新分类法(如周期特异性和非周期特异性药物)和新的使用方法(如序贯治疗,合并用药、脉冲疗法等),明显地提高了某些恶性肿瘤的药物治疗效果(尤其是儿童白血病)。但同时还应指出,癌细胞群体的矛盾运动是比物理学中的矛盾运动更高级的、复杂得多的生物学运动,目前还很难用简单的数学公式表达。事实表明,对于实体癌的群体动力学计算结果往往距实际情况偏离甚远。这是因为:机体和外界环境对癌细胞群体的各种影响固然很难定量和计算,癌细胞本身又是同其他生物一样,也许比其它生物更加易于在量变的同时不断地发生质变,这些质变对细胞群体数量变化的影响更是目前无法计算的。

第二节 癌的演化

上一节的内容主要涉及癌瘤消长的数量方面。癌的演化所要讨论的是癌在发生和发展过程中质的变化。为了叙述方便,可以人为地把癌的演化分为两个时间上互相衔接的过程,第一是从正常细胞变为癌细胞的过程,亦称癌变过程;第二是癌的进一步演化,亦可称为演进。

1. 癌变过程: 目前关于癌变过程比较一致的看法是:癌变必须经过一个以上的阶段。这方面流传已久的看法是五十年代提出的所谓癌变的两阶段假说。根据这一假说,在癌变的第一阶段一个正常细胞在致癌刺激的作用下变成了癌细胞,这个癌细胞已经具有长成癌的大部分甚至全部特性。癌变的这一阶段称为起始阶段。第一个癌细胞在相当时间内保持潜伏状态,以后在某种非致癌的所谓促癌因子作用下经过数量增长而成为癌,癌变的这一阶段称为促进阶段。这一假说显然具有内在的矛盾:起始阶段导致的第一个癌细胞是谁也没有见到过的,一次完成从正常到癌细胞的质变,然后通过简单的量变而成为可见的癌的设想既不符合临床上的大量观察,也直接违背了唯物辩证法的基本法则。

大量临床观察和动物实验,尤其是大跃进和文化大革命以来,国内进行的大范围人群中食管癌、宫颈癌、肝癌等常见癌的普查和普治工作,使我们能够同时见到一个人群中从癌前病变、原位癌、早期癌直到晚期癌的各种发展阶段在时间上(年龄)的先后关系,这些资料都以十分令人信服的证据一再表明,癌变是一个由渐变到骤变,由量变到质变的持续过程。除个别例外情况(如某些RNA病毒有可能一次就把癌变的全部遗传信息引入靶细胞),放射、化学致癌物和大部分肿瘤病毒都是使靶细胞经历多阶段的变化而完成癌变过程的。如把人体癌瘤发生和动物诱癌过程中见到的病变同近年来对癌变的细胞生物学和分子生物学研究成果对照起来,可以描绘出癌变进程的大体轮廓如下:致癌性刺激都是首先引起细胞的损伤、坏死和再生性修复,这种可逆性变化往往反复多次,然后个别细胞发生进一步的改变,开始失去增殖的接触抑制,细胞表面的改变使环化酶对接触不起反应,细胞内cAMP保持在低水平;细胞持续繁殖,成为局部病灶性甚至小结节状增生灶,相当于细胞学或病理学检查时见到的各种癌前病变,如鳞状上皮的炎性增生灶、白斑、腺上皮的息肉,受损肝脏的局灶性增生等都属这类变

化。这类变化可能持续多年,而且多半是可逆的;如继续发展下去,则再经过一系列的变化可成为癌细胞。这些变化大体上是,在进一步失去增殖的接触抑制的同时,失去运动的接触抑制,由于细胞表面含黑藻糖的糖蛋白、唾液酸含量增加,增强了细胞表面的电荷,松弛了细胞间的连接,细胞运动加强,开始浸润周围组织。此时细胞表面新的组成成分(如属糖蛋白的新抗原)进行合成,分泌到细胞间隙,并到达血液,有可能通过检出血清内特异性抗原而诊断癌的存在。下一步的变化包括细胞表面渗出溶酶体蛋白酶和毒性物质,于是正常组织被破坏,转移形成。至此,癌的全部生物学特征便都表现出来了。由于上述癌变过程始终是涉及一群细胞由量变到质变交替进行的生长过程,因此,往往可以在一个局部区域同时见到典型的癌和处于不同演化阶段中的癌前病变,在一个器官(如肝)或一个局部(如食管的“生癌野”)同时出现若干个互相分离的癌也是并不少见的。在各个具体的癌变过程中上述各阶段的长短可以有较大的变异,某些病变的先后次序也可能因癌的类型和致癌刺激的不同而表现出差别。

2. 癌的演进: 癌的形成意味着癌变过程的结束,但演化过程并未结束,而是达到了一个新的起点。大量的临床观察和动物实验表明,在癌的进一步演化过程中大体上仍旧是量变与质变的交替进行:在癌细胞群体增大的同时不断地产生具有某些新的生物学特性的干细胞,在产生新干细胞群的同时,某些旧的干细胞群可能受到环境的选择而趋于死灭。总的趋势是:随着时间的推移,新的、分化更差、繁殖更快、更能适应环境的(如表现出明显的瓦博氏效应)干细胞群不断地补充或取代旧的、适应性较差的干细胞群,使恶性程度逐渐提高。此时,不适当的或不彻底的治疗措施,如放射或化疗药物,可能影响演化的进程,使敏感的细胞受到杀伤,从而促使抗放射的,或耐药的细胞群大量繁殖,迅速改变细胞群体的组成。1960年我们曾从大鼠的移植性肿瘤 Jensen 氏肉瘤分离出单个细胞,分别接种于初生大鼠的背部皮下,后来在三

头幼鼠的接种部位长出了肿瘤。这三个细胞群都表现出 Jensen 氏肉瘤的固有形态学特征:多形细胞肉瘤,说明形态上仍然是不均一的。药物试验进一步表明,它们对药物的耐受性也是互不相同的。人体肿瘤,动物肿瘤和瓶中转化学细胞株及其细胞群的染色体研究也都证明,恶性细胞的遗传物质很不稳定,变异甚大。本来,从生物进化的漫长过程来看,生物的遗传稳定性是相对的、暂时的,生物的变异则是绝对的、永久的。但是,人和动物的正常体细胞一般都能在复杂的内外环境下保持其相对稳定性(二倍体细胞),恶性细胞遗传物质的自稳调节系统显然受到了某种损害,因此,往往在比较短的时间内即显示出大的变异,表现为细胞形态上的多型性,核型上的非整倍体性和各种不同的生物学特征,如在增殖速度、转移能力、耐药性、抗放射性上的变异和产生新的抗原性等等,其变异的速度是正常二倍体细胞不能比拟的。

癌细胞的这一生物学特性往往成为晚期肿瘤治疗上的难题。此时,机体已受到相当的消耗,而大的不均质的癌细胞群体亦已很难用现有的某种单一治疗手段进行控制。

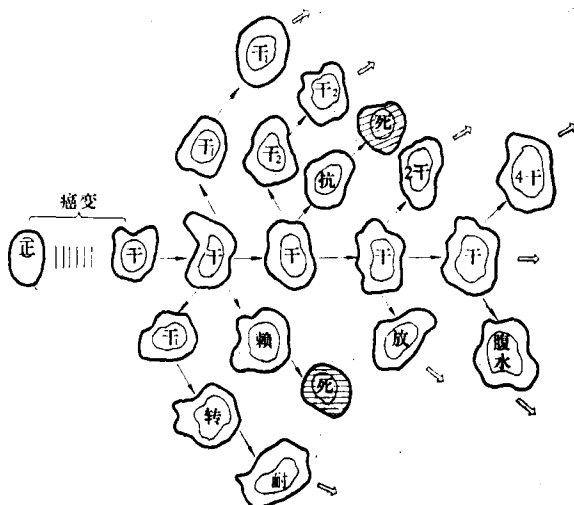


图4 癌的演化示意图

正: 正常细胞	放: 抗放射突变细胞
干: 干细胞	赖: 药物依赖突变细胞
干 ₁ , 干 ₂ , ……: 新的干细胞	抗: 抗原突变细胞
2干, 4干, ……: 多倍体干细胞	腹: 胸、腹水型突变细胞
转: 转移癌细胞	死: 致死突变细胞
耐: 耐药突变细胞	

(下转第19页)

我们观察到纯度较低的琼脂糖或琼脂粉,吸附细胞色素C后,用pH4.1, 0.15M 醋酸铵缓冲液不能将其所吸附的细胞色素C全部洗脱,相反纯度较高的琼脂糖则能全部洗脱,这表明可能有两类或两类以上的酸性物质可吸附细胞色素C,可能是琼脂中不同的酸性多糖。

2. 60%丙酮(包括乙醇在内)在无氯化钠存在条件下,能有效地将琼脂糖脱水沉淀出,表明琼脂糖可能属中性多糖。相反吸附细胞色素C较强的琼脂糖,其溶液需有氯化钠存在才能有效脱水沉淀。可能盐改变了带电胶体的性质,因此使其沉淀。

3. 用红旗牌和海燕牌两种不同海藻来源的琼脂制备的琼脂糖,虽制备过程相同,产物吸附细胞色素C亦相同,但以60%丙酮脱水沉淀时,前者以白色粉末沉淀析出,后者常为大块状(有时几乎为一整块)产物析出,很可能由于不同海藻中琼脂糖结构上存在某些差异。本文所用的两种脱水方法,丙酮沉淀法能除去某些小分子物质(包括制备过程中产生某种程度的降

解产物)有利于提高产品的凝胶强度。

4. 离子交换剂处理过程中,加入离子交换剂的数量取决于所用琼脂对细胞色素C的吸附量。可控制加入离子交换剂的数量制备不同电渗大小的琼脂糖以用于不同目的。

5. 由于HBSAg分子量及其电荷特点,以低电渗琼脂糖为对流免疫电泳支持物,增进抗原移动速度。又因纯度高的琼脂糖透明度高,形成的沉淀线清晰,所以提高了检测的阳性率。反之,对流免疫电泳检测AFP时,由于支持物电渗小影响到抗体向与抗原相反的方向移动,因而对检测不利。“火箭”电泳测定AFP,由于不依靠支持物电渗,因此用低电渗琼脂糖就提高了测定灵敏度。

参 考 资 料

- [1] 张先杨等: 本刊, 1974年, 第2期, 第36页。
- [2] Porath. J: J. Chromatography, 60, 167, 1971.
- [3] Laurell. C. B.: Analyt. Biochem., 15, 45, 1966.
- [4] 浙江医科大学附属第一医院等: 肿瘤工作简报, 1972年, 第17期, 第34页。

[本文于1975年11月14日收到]

(上接第37页)

一般认为,癌变的早期阶段是可逆的,晚期阶段则是不可逆的。的确,很难设想,具有明显染色体畸变、异常的形态和代谢方式的晚期癌细胞,能够遵循原来的演化途径一步步地变回到正常;但是,不可逆转并不意味着不能通过内部矛盾的转化改变其演化的方向,使恶性细胞转到分化成熟乃至死亡的轨道(见前)。对于晚期癌症患者开辟这一对机体无害的治疗途径可能是十分有益的。

小 结

细胞生物学和分子生物学的最新进展已经使我们对癌细胞的生物学特性、癌的生长和变异规律的认识更深入了。临床上观察到的某些难以理解的现象现在已经可以在细胞和分子的水平上得到初步的解释。虽然有待阐明的问题还很多,但是肿瘤生物学的发展历史表明,人类认识和改造世界的能力是无穷无尽的,最复杂、

最奥秘的生命现象,如遗传信息的组成,遗传密码的转录和翻译,基因活动的调节控制(包括癌变时的变化)等都是可以通过人类的生产实践和科学实验(包括对肿瘤的防治实践)而逐步认识清楚的。这方面的进展可以为预防肿瘤的发生和治疗临床上各期肿瘤病人开辟新途径提供理论依据。

肿瘤生物学研究的进展也大致体现了人类由粗到细、由浅入深、由此及彼和由个别到一般的认识过程。但应指出,本篇中的资料大部分来自体外培养的细胞和动物实验。而人体肿瘤的防治是涉及整个人体乃至社会的问题,因此,在利用肿瘤生物学知识服务于防治我国的多发肿瘤时,还需要经过一番去粗取精,去伪存真的加工过程,并与群众性的抗癌实践、中医理论和经验相结合,才能做到有所发现、有所发明、有所创造和有所前进,在抗癌斗争中为人类作出较大的贡献。