癌症的发展

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/node/3992 on 11/18/2026

介绍

简单地说，癌症是不受调节的细胞分裂的结果。癌细胞在他们不应该分裂时分裂，不应该停止分裂时不停止，应该凋亡时不凋亡。在最坏的情况下，癌细胞离开它们出现的区域并且转移到身体的其他部分。

癌细胞看起来或行动起来不像它们起源的正常细胞那样。那么问题就来了：为什么癌细胞的行为如此严重？结果就在于受影响的细胞的基因。在癌细胞中，关键基因的变化导致细胞异常地发生作用。这些变化通常是细胞中DNA（突变）变化的结果。因为有许多不同的因素能够导致突变，同理就有同样大量的因素可以导致癌症的发生。

癌症的发展在多步骤过程中发生。随着细胞变得更加异常，它们获得新的能力，例如释放生长因子和消化酶的能力。细胞继续分裂，影响附近的正常细胞也通常降低受影响器官的功能。即使是异常的癌细胞有些时候也会凋亡，因此一个足够大的肿瘤可能需要几年才能达到。虽然不是所有的癌症共享完全相同的步骤，但是许多类型的癌症的发展中共享一些一般特征。更多关于这个话题的信息可以在大部分基础生物学的书籍中找到，我们推荐第十一版的Campbell Biology。1

这一章节的内容:

- 癌症的开始、促进和发展
  - 肿瘤的发展阶段
- 癌症干细胞
  - 寻找癌症干细胞
  - 癌症干细胞和治疗
- 章节总结

癌症的开始、促进和发展

十八世纪，伦敦医生Percival Pott是第一个发现癌症和环境因素的关系的人。他注意到阴囊癌的发病率在扫烟囱的人中很高。 他推测这是由暴露于煤和焦油而引起的。 他在观察中发现了癌症发展的二阶段模型：1）引发剂 和 2）启动子。Pott在多年的观察中发现，很多化学物质，辐射源，病毒和细菌都与癌症的发展有关2。

初始实验是在动物身上进行的。研究人员测试了，能与DNA和非反应性化合物反应的化学品引起癌症的能力。使用的模型是小鼠皮肤癌。在这个系统中，研究人员在皮肤上涂抹测试化学品，并观察肿瘤的生长。研究人员发现，只有当实验动物与另一种非反应性物质接触时，DNA反应性物质才导致肿瘤形成。与DNA反应并以某种方式改变细胞的遗传组成的化合物称为诱变剂 (mutagen)。使细胞产生肿瘤的诱变剂称为引发剂 (initiators)。刺激肿瘤发展的非反应性化合物称为促进剂 (promoters)。大约70%的已知诱变剂同时也是致癌物——能导致癌症的化合物。“完全致癌物质” (complete carcinogen) 既是引发剂，又是促进剂，因为肿瘤发展可以在不使用另一种化合物的情况下发生。3

起始 (Initiation)

“起始” 是癌症发展的两阶段模型的第一步。 还未与DNA反应的引发剂，被体内的药物代谢酶所改变 （通常变成亲电性），然后引起DNA的变化（突变）。 由于许多引发剂需要通过代谢而变得有活性，引发剂通常对特定组织类型或物种具有特异性。 引发剂的作用是不可逆的；一旦特定的细胞受到引发剂的影响，其更容易于促进直到其死亡。 “起始” 是永久基因改变的结果。任何从突变细胞分裂产生的子细胞也将携带突变。在小鼠皮肤癌发生的研究中，已经观察到引发剂的剂量和肿瘤的量之间的线性关系。因此，暴露于引发剂会增加风险，并且该风险随着更高水平的暴露无限地增加。

促进 (Promotion)

一旦细胞被引发剂突变，会容易受到促进剂 (promoters)影响。 这些化合物促进细胞的增殖，产生由大量引发剂导致的突变子细胞。 如果所述生物体先前没有经过引发剂处理，促进剂没有效果。

与引发剂不同，促进剂不与细胞内的DNA或大分子共价结合。许多绑定到细胞表面上的受体，去影响导致细胞增殖的细胞内途径。 主要有两种类型的启动子：与确定组织的靶细胞或靶细胞中的受体相互作用的特异性启动子；和改变基因表达而不存在已知受体的非特异性启动子。启动子通常对特定组织或物种是有特异性的。因为它们与在不同组织类型中不同量存在的受体相互作用。 虽然促进剂的使用与肿瘤生长的风险是剂量依赖的，但是促进剂是有计量界值和最大效应的。 极低剂量的启动子不会导致肿瘤发展，极高剂量不会产生比中度暴露更多的风险。

发展 (Progression)

在小鼠中，在暴露在引发剂中的皮肤上，重复的启动子可引发良性乳头状瘤。大部分的乳头状瘤在治疗停止后会退化，但是有一些进一步发展成为癌症。进展的频率表明那些发展成为癌症的乳头状瘤获得了额外的，自发性的突变。4 进展(progression)这个术语是由Leslie Foulds创造的，是指良性肿瘤逐步转化为新生肿瘤和恶性肿瘤的过程。 进展与核型变化有关，因为几乎所有"进展"的肿瘤都是非整倍体（具有错误的染色体数目）。这种核型变化与增加的生长速率，侵袭性，和转移性有关，并且与生化性质和形态改变相关。5

癌症发展的阶段

从单个基因突变的细胞发展为肿瘤是一个逐步发展的过程。以下描述的过程适用于实体瘤，例如上皮肿癌或肉瘤。 血细胞肿瘤的发展也经历类似的过程，但由于血细胞可以自由漂浮，它们不被限制于体内的固定位置上。

增生 - 变异的细胞以不受控制的方式分裂，导致该组织区域中的细胞数过量。 细胞仍有正常的外观，但是数量太多！

结构异常 - 增生细胞中更多的基因变化导致越来越异常的生长。 细胞和组织看起来不再正常。 细胞和组织可能变得无序。

原位瘤 - 更多的变化使细胞和组织变得更加异常。 细胞现在更大的区域内扩散，并且涉及的组织区域内主要包含变异的细胞。这些细胞往往“退化”或获得更原始的能力。 例如一个肝脏细胞不再产生具有肝脏特异性的蛋白质。这种类型的细胞是去分化的或“退行的”。 原位生长的关键是细胞停留在初始位置内，并且尚未穿过基底层以侵入其他组织。 这种类型的癌症通常可以通过手术完全治愈，因为异常细胞都在同一位置。

这种类型的肿瘤还没有侵入邻近组织。 基于相似病例和显微镜检查，这类生长通常被认为具有获得侵袭性的潜力并且被视为恶性生长来治疗。

癌症 (恶性肿瘤)- 这些肿瘤具有侵入周围组织和/或扩散（转移）到组织外部区域的能力。这些转移性肿瘤是最危险的，占很癌症死亡病例的。 接下来的几节将详细介绍一些变化和能力，它们使得癌细胞形成大的肿瘤组织和转移到身体其他部位。

一些肿瘤不会发展到侵入远处组织的程度。这种肿瘤被认为是良性的。 因为它们不扩散到其初始位置之外，所以它们不被认为是癌性的。 良性肿瘤不如恶性肿瘤致死率高，但它们仍然可能导致严重的健康问题。 大的良性肿瘤可能对器官施加压力并引起其他问题。 在脑肿瘤的情况下，颅骨内空间是有限的，这意味着脑腔中大型肿瘤生长可能是致命的。

更多关于这个话题的信息可以在Robert A. Weinberg所著的《癌症生物学（The Biology of Cancer）》第13，14章中找到。

癌症干细胞

什么是干细胞?

干细胞是一种既能精确拷贝自身（也称为自我更新），又能够改变（分化）成身体中许多特化细胞类型的特殊细胞类型。 由干细胞产生的特化细胞包括神经，肌肉和消化系统内壁的细胞。

在身体的大部分区域，干细胞不是很活跃。 在一些位置，包括胃肠道，干细胞不断分裂和分化以替代脱落或死亡的细胞。 干细胞也在治愈受损组织中起作用。

下面是干细胞可以完成自我更新和分化过程的视频。 该过程被称为“不对称细胞分裂”，它确保干细胞在需要时总是可用的。6

Your browser does not support HTML5 embedded video.

什么是癌症干细胞?

癌症干细胞（CSC）被认为是由正常干细胞产生的。 有时，遗传变化或突变损害正常干细胞，阻止它们正常运作。 如果这种不正常的功能包括不受控制的复制，则正常干细胞具有形成肿瘤的能力; 它现在成为了癌症干细胞。

在几十年前就预测出了癌症干细胞（CSCs）的存在，但最近的研究在多种癌症类型中找出了癌症干细胞，促进了这一领域的广泛研究。6, 7

癌症干细胞是从哪里来的?

理论上，癌症干细胞CSCs可以以多种方式形成。 突变可以发生在已分化的细胞中（即皮肤细胞），导致细胞逆向或“退化”成具有一些干细胞能力的细胞。 癌干细胞也可以通过正常干细胞癌变形成。 研究人员已经在实验室中用皮肤细胞创造出癌症干细胞8。研究人员使用病毒激活特定旁道，并给予目标细胞干细胞的特征。 研究证明，正常细胞在特定的一系列突变后可成为干细胞。

任何特定细胞发展出导致癌症的一系列突变的概率相对较低。 受大多数癌症影响的细胞种类，例如上皮细胞，具有很短的寿命，甚至不太可能积累所需的所有突变。 正常的干细胞是长寿的，它们更容易积累到必需的突变，并且可能成为癌症干细胞的来源。6

关于癌症起源的癌症干细胞假说和传统观点有什么区别?

癌症干细胞假说表明只有一小部分细胞能够转变为癌性细胞。 换句话说，肿瘤中仅有极少数的细胞群体导致在癌症中观察到的连续的，不受控制的生长。

关于癌症起源的传统观点预测任何细胞都能够获得导致不受控制的复制的突变。 同样，肿瘤中的所有细胞被预测为能够无限分裂。7

搜索癌症干细胞

什么导致了癌症干细胞的研究?

有几点理由使得研究人员认定癌症干细胞假说很有说服力。癌症干细胞为癌症治疗的频繁失败，在模型生物体中引起癌症生长所需的大量细胞，以及癌症发展的其他理论中的差异提供了一种合理解释。癌症干细胞的鉴定和分离是一个很大的挑战。 研究人员已经在具有重要干细胞功能的癌症细胞上发现了一些细胞表面蛋白（也称为标记）。 这些标记包括CD44，CD133和ALDH1。7

支持癌症干细胞存在的证据之一是，当研究人员观察肿瘤时发现它们似乎包含几种分化的细胞类型。 关于癌症发展的传统理论能够解释这一点，但是创造这样的混合物所需的大量突变是不太可能发生的。 例如，如果肿瘤是由单个突变细胞形成，这个肿瘤将仅含有该类型的细胞，而不是许多类型的细胞：

Your browser does not support HTML5 embedded video.

如果相同区域中不同类型的多个细胞突变，则这将导致混合细胞类型的肿瘤：

Your browser does not support HTML5 embedded video.

癌症干细胞具有产生许多不同类型的细胞的能力，从而产生在肿瘤中发现的细胞的混合物：

Your browser does not support HTML5 embedded video.

从统计学上来说，一个干细胞转变为癌症干细胞的几率大大高于同一区域内多个细胞发生多次基因突变从而导致含有多种细胞种类的癌症的几率。9, 7

癌症干细胞和治疗

癌症干细胞对治疗的影响是什么?

目前的治疗方法通过作用于积极分裂的细胞来“瞄准”癌症。大多数药物通过诱导癌细胞的死亡（通过细胞凋亡）起作用。 癌症干细胞携带导致癌症的突变，但它们不一定快速分裂。 这种相对不活跃的状态将使得他们能够躲避癌症治疗的效果，这就解释了癌症频繁的复发性。 癌症干细胞（CSCs）还能有效修复DNA损伤和避免凋亡，这使它们目前药物很难针对它们治疗。 我们可以把这种对治疗的逃避比作在花园里的杂草。 癌干细胞像杂草的根，大部分肿瘤块是杂草的叶和茎。 去除杂草的可见部分似乎可以杀死它，但地下的根很快长出新的茎叶，然后杂草继续生长。10

为什么很难对癌症干细胞进行靶向治疗?
临床医生在治疗癌症时遇到的问题与在用抗癌药物治疗纯化的癌症干细胞时遇到的相同。因为正常的干细胞和癌症干细胞非常相似，所以很难在杀死癌症干细胞的同时不使正常的干细胞受到伤害。 耐药性是治疗癌症和癌症干细胞的另一个主要障碍。 干细胞往往具有高水平的特定细胞泵（即多重耐药性蛋白，MDR），它们能够将癌症药物从细胞中排出，使得药物起不到应有效果。 干细胞也比正常细胞更难以杀死，因为它们具有阻断药物，例如化疗导致细胞死亡（凋亡）的信号的能力。 过量的抗细胞凋亡蛋白有助于干细胞躲避癌症治疗的效果。10

了解更多关于多重耐药性蛋白（MDR）和耐药性的信息。
了解更多关于癌症细胞死亡（凋亡）的信息。

癌症的发展总结

简介

- 我们所有的细胞都有着相似的结构和大部分功能
- 癌症可以根据细胞种类被分为五种基本类型：
  - 上皮细胞瘤 - 上皮细胞
  - 肉瘤 - 肌肉，骨骼，软骨，脂肪或者结缔组织
  - 白血病 -血细胞或其前驱细胞
  - 淋巴瘤 - 来自骨髓的细胞；癌症影响淋巴系统
  - 骨髓瘤 - 特定的血液细胞；B淋巴细胞（B细胞）

肿瘤进展的阶段

- 肿瘤的进展通常是逐步进行的：
  - 增生 - 细胞分裂过多，但外表正常
  - 结构异常 - 肿瘤细胞和组织出现异常
  - 原位瘤 - 肿瘤主要包含变异的细胞并且正在长大；它没有离开产生地
  - 恶性肿瘤 - 肿瘤已经开始侵入附近或远处组织
- 良性肿瘤停留在初始位置，并且不会侵入其他组织。

引发剂和促进剂

- “起始” 是癌症发展的两阶段模型的第一步。
- 引发剂导致DNA不可逆的变化（突变），这种变化增加癌症风险。
- 促进剂是癌症发展两阶段模型的第二步。
- 一旦一个细胞被引发剂引起突变，它就很容易受到促进剂的影响。
- 促进剂通过两种主要形式增加细胞分裂：
  - 特定 — 通过与作用于目标细胞上或内的受体
  - 非特定 — 在无已知受体的情况下改变基因表达

致癌剂

- 导致癌症的物质被称为致癌剂。
- 癌症发展的过程被称为癌变。
- 在特定致癌的化学物质中的长期暴露与特定癌症的风险增加有关。
- 对人类最有效的致癌物之一是苯并芘，这种化合物是香烟烟雾的成分。

病毒和细菌

- 某些病毒和细菌也与肿瘤生长的起始和促进相关。
- 一些病毒通过影响细胞分裂直接引起癌症，而其他病毒通过引起慢性炎症或降低免疫系统功能引起癌症。

慢性炎症

- 慢性炎症是肿瘤发展的一个重要因素。
- 炎症可能带来改变的细胞行为，促进血管生长（血管生成）和组织重组。
- 炎症的标记与癌症病人更差的治疗预期有关。

---

1 Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
2 Weinberg, RA. "Finding the Anti-Oncogene." Scientific American (1988). 259(3): 44-51. [PUBMED]
3 Troll W, Wiesner R. The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1985;25:509-28. [PUBMED]
4 Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. 23. Cancer. Garland Science; NY. 2002.
5 Pitot, H.C., Goldsworthy, T., Moran, S. The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry; Volume 17, Issue 2 , Pages 133 146. Published Online: 19 Feb 2004.
6 [abc] Mackenzie IC. "Cancer Stem Cells" Annals of Oncology. 2008 Jul;19 Suppl 5:v40-3. [PUBMED]
7 [abcd] Boman BM, Wicha MS. "Cancer Stem Cells: A Step Toward the Cure" Journal of Clinical Oncology. 2008 Jun 10;26(17):2795-9. [PUBMED]
8 Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. "Induced Pluripotent Stem Cells Generated Without Viral Integration." Science. 2008 Sep 25. [PUBMED]
9 Lee CJ, Dosch J, Simeone DM. "Pancreatic Cancer Stem Cells." Journal of Clinical Oncology (2008); 26(17):2806-12 [PUBMED]
10 [ab] Pan CX, Zhu W, Cheng L. "Implications of cancer stem cells in the treatment of cancer." Future Oncology. 2006 Dec;2(6):723-31. [PUBMED]