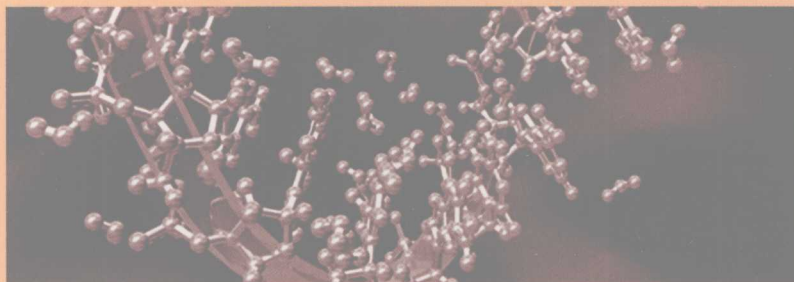




临床肿瘤手册

韩俊庆 刘 奇 主编

LINCHUANG ZHONGLIU SHOUCHE



本书力求反映近期国内外肿瘤防治的最新水平，对常见肿瘤的一般概念、生物学特性、发病原因以及预防和控制措施等作了简要的描述，对常见肿瘤的病理、临床表现、TNM 分期以及常规诊断和治疗方法等作了重点介绍，并将临床常用数据列表附于书后以便查阅。



山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn



临床肿瘤手册

LINCHUANG ZHONGLIU SHOUCHE

韩俊庆 刘 奇 主编

● 山东科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床肿瘤手册 / 韩俊庆, 刘奇主编. — 济南: 山东科学技术出版社, 2008
ISBN 978-7-5331-4962-8

I. 临... II. ①韩... ②刘... III. 肿瘤学—手册
IV. R73-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 069097 号

临床肿瘤手册

韩俊庆 刘 奇 主编

出版者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098088

网址: www.lkj.com.cn

电子邮件: sdkj@sdpress.com.cn

发行者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098071

印刷者: 山东新华印刷厂

地址: 济南市胜利大街 56 号

邮编: 250001 电话: (0531) 82079112

开本: 787mm×1092mm 1/16

印张: 24

版次: 2008 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-5331-4962-8

定价: 45.00 元

临床肿瘤手册

Linchuang Zhongliu Shouce

主 编	韩俊庆	刘 奇			
副主编	孙洪军	李冠桢	杨 哲	董宝华	姚 健
编 委	(排名不分先后)				
	胡平平	沙 丹	李冠桢	杨 哲	王兴文
	王 瑜	李兆沛	盛 巍	赵红莉	杨 霞
	孙迎红	刘 奇	李学芹	曲风声	颜廷秀
	洪士强	杨 菁	刘春雨	王 鹏	葛春兰
	张 振	曹铭峰	宋 伟	韩明勇	任 勇
	郑爱民	李 森	董宝华	刘日辉	梁荣祥
	魏 华	吴志兴	张 磊	孙晨旭	乔记兵
	韩俊庆	朱文瑛	王巍巍	王媛媛	陈 正
	韩春燕	丁 晓	郝宗山	张 昊	赵红艳
	贾 涛	穆学茹	姜振宇	毕迎惠	俞新爽
	马瑞兰	杨 帆	孙洪军	姚 健	葛树建

目前,恶性肿瘤已经成为严重威胁人类生命健康的常见病、多发病和慢性病,据世界卫生组织的新近估计,全世界每年新发癌症患者约有1 200万人,而每年死于癌症的患者数量接近800万人,因此,恶性肿瘤已经成为导致人类死亡的主要原因。在我国每年新增癌症患者已达170万人,而每年死于癌症的患者约140万人,现有癌症患者约有210万人,癌症已经成为我国城市居民死亡原因的第1位,农村居民死亡原因的第2位。世界卫生组织在20世纪80年代初即已提出,如果能够对恶性肿瘤做到早发现、早诊断和早治疗,则有1/3的恶性肿瘤完全可以进行预防,有1/3的恶性肿瘤可以做到早期诊断、并且可以进行根治性治疗,另外有1/3的肿瘤患者可以减轻痛苦并能延长寿命。

当前,我国癌症的早期发现率和早期诊断率都仍然很低,这给恶性肿瘤患者的早期治疗带来了一定的困难。恶性肿瘤不仅给患者造成生理上的巨大损害,同时在精神上也给患者带来严重创伤。随着社会经济的持续发展和人民生活水平的不断提高,广大人民群众不仅对生命和疾病的重视程度在逐步提高,而且对肿瘤医学知识的需求也在日益增长,特别是随着现代社会人均寿命的延长、人口的老龄化以及人类疾病谱的变化,客观上对从事肿瘤临床工作的医务人员也提出了更高的要求,因此,这就迫使我们医务人员不仅要成为治病救人的实施者,而且还要成为广大人民群众健康行为的指导者。

然而,对于刚踏上临床工作岗位不久的青年医务工作者来说,在其临床诊疗工作环节中,常常会遇到一些疑难问题而茫然不知所措,从而影响了其临床诊断的准确性和治疗方法的有效性。这些问题在一般的教科书中往往涉及不到,或即使涉及到了也由于“轻描淡写”的叙述方式而使其难求甚解,以致在临床工作中得不到应有的重视,而这恰恰是青年医务工作者最容易出问题、最迫切需要掌握和解决问题的地方。针对此种状况,我们组织了本院部分医务工作者和山东大学的部分研究生,在参考有关书籍的基础上编写了这本手册,以期对提高青年医务工作者的肿瘤临床诊疗水平能有一定帮助。

在本手册的编写过程中,要求内容尽量反映近期国内外肿瘤防治的最新水平,对常见肿瘤的一般概念和生物学特性、发生原因、人群分布以及预防和控制措施、肿瘤治疗方法等作了简要地描述,并对临床上常见肿瘤的病因、病理、临床表现、临床分期、常规诊断和治疗方法等也作了简明扼要的介绍。在语言方面力争做到言简意明、深入浅出、通俗易懂、

雅俗共赏,使其条理清楚,层次分明,集知识性、科学性、新颖性和实用性为一体,其目的在于既能够对广大肿瘤医务工作者在临床工作中起到一定的指导作用,又能够对非肿瘤专业的医务工作者在其临床工作中起到一定的参考作用。

本手册的肿瘤总论部分主要参考了笔者先前出版的《肿瘤科诊疗思路点拨》一书总论的主要内容;其矩阵式的肿瘤临床 TNM 分期和常用化疗方案主要采用了美国得克萨斯大学 M. D. Anderson 肿瘤中心 Lin. E 和 Karp. D 所编纂的《肿瘤临床分期和常用化疗方案手册》的内容资料,这本手册得到了美国许多资深肿瘤专家的认可并在国际上非常流行,不仅内容新颖,并且疗效确切;放射治疗方案的资料主要参考了北京医师协会由申文江教授等人草拟的放射治疗常规的大部分内容并作了相应的修改;其余资料的来源主要参考了目前新近出版的相关书籍。为了方便应用,我们特地精选了一部分临床常用数据,并以表格的形式附于书后,以备读者在使用时查阅和参考。

由于国内各医疗单位对肿瘤临床放化疗反应的对症支持治疗方案均有显著差异,故本手册对于肿瘤放化疗的毒副作用及相应的对症治疗措施如止吐药物、类固醇激素以及水化治疗等放化疗前的预处理治疗方案等均未涉及,因此,希望读者能够熟悉各种放化疗方案的应用及其相应毒性的处理原则。需要指出的是,任何一种放化疗方案的应用,绝非是照本宣科,而是应当根据患者自身的具体情况来确定其合理的放化疗方案,如放化疗的应用方式和顺序、照射的剂量、化疗用药的种类和剂量、用药顺序和时间以及治疗周期需要间隔的时间等,即所谓制定个体化的放化疗方案,因此,本手册尚不能代替放化疗专业医生自己的临床判断,所以,青年医务工作者的临床经验积累就显得非常重要。

在本手册编写的过程中,我们有幸得到了山东省立医院、山东大学等有关单位领导和专家的大力支持和帮助,在此一并表示谢意。由于我们编写经验不足,加之时间仓促,编撰者写作水平也风格迥异,所以本书难免存有许多不足之处,在此深表歉意,并敬请广大读者给予批评和指正,同时也请各位同仁不吝赐教,提出各自的高见,以便修残补缺,争取再版时能够使其更加完善。

韩俊庆 刘 奇

2008 年 1 月于济南

目 录 mulu

临床肿瘤手册

●第一章 肿瘤病因学	1
第一节 化学致癌因素	1
第二节 物理致癌因素	8
第三节 生物致癌因素	12
第四节 肿瘤遗传因素	17
●第二章 肿瘤诊断学	26
第一节 肿瘤临床诊断	26
第二节 肿瘤影像学诊断	29
第三节 肿瘤内镜诊断	37
第四节 肿瘤病理学诊断	42
第五节 肿瘤生化诊断	51
第六节 肿瘤 PET 诊断	62
●第三章 肿瘤治疗学	66
第一节 肿瘤外科治疗	66
第二节 肿瘤放射治疗	72
第三节 肿瘤化学治疗	81
第四节 肿瘤生物治疗	91
第五节 肿瘤中医治疗	95
第六节 肿瘤综合治疗	101
●第四章 肿瘤 TNM 分期	108
第一节 TNM 分类原则	108
第二节 TNM 分类标准	110
第三节 头颈部肿瘤 TNM 分期	112
第四节 胸部肿瘤 TNM 分期	116
第五节 腹部肿瘤 TNM 分期	118
第六节 盆腔肿瘤 TNM 分期	121
第七节 其他肿瘤 TNM 分期	126
●第五章 放射治疗概述	130
第一节 放射治疗的目的	130
第二节 时间—剂量效应	132
第三节 放射治疗的注意事项	134
●第六章 头颈部肿瘤放射治疗	136
第一节 眼部肿瘤	136
第二节 外耳道及中耳癌	137

第三节	鼻咽癌	138
第四节	鼻腔鼻窦癌	140
第五节	额窦癌、蝶窦癌	141
第六节	上颌窦癌	142
第七节	口腔癌	143
第八节	口咽癌	144
第九节	下咽癌	145
第十节	喉癌	146
第十一节	唾液腺癌	147
第十二节	甲状腺癌	148
●第七章	胸部肿瘤放射治疗	150
第一节	原发性肺癌	150
第二节	食管癌	152
第三节	纵隔肿瘤	154
第四节	乳腺癌	155
●第八章	消化系统肿瘤放射治疗	158
第一节	胃癌	158
第二节	胰腺癌	159
第三节	肝癌	161
第四节	胆道系统癌	162
第五节	直肠癌	163
●第九章	泌尿、男性生殖系统肿瘤放射治疗	165
第一节	肾癌	165
第二节	膀胱癌	166
第三节	前列腺癌	167
第四节	阴茎癌	168
第五节	睾丸恶性肿瘤	169
●第十章	女性生殖系统肿瘤放射治疗	170
第一节	外阴癌	170
第二节	阴道癌	171
第三节	子宫颈癌	172
第四节	复发宫颈癌	173
第五节	子宫内膜癌	174
第六节	绒毛膜癌	176
第七节	输卵管癌	176
第八节	卵巢癌	177
●第十一章	神经系统肿瘤放射治疗	179
第一节	概述	179

第二节	胶质细胞瘤	180
第三节	脑干肿瘤	181
第四节	髓母细胞瘤	182
第五节	松果体肿瘤	182
第六节	垂体腺瘤	183
第七节	颅咽管瘤	183
第八节	听神经瘤	184
第九节	室管膜瘤	184
第十节	脑膜瘤	185
第十一节	脑转移瘤	185
第十二节	颅内恶性淋巴瘤	186
第十三节	椎管内肿瘤	187
第十四节	脊索瘤	187
●第十二章	恶性淋巴瘤放射治疗	189
第一节	霍奇金病	189
第二节	非霍奇金淋巴瘤	190
●第十三章	骨与软组织肉瘤放射治疗	193
第一节	骨肉瘤	193
第二节	软组织肉瘤	195
●第十四章	儿童肿瘤放射治疗	197
第一节	儿童肿瘤概论	197
第二节	神经母细胞瘤	197
第三节	视网膜母细胞瘤	198
第四节	肾母细胞瘤	198
第五节	横纹肌肉瘤	199
第六节	组织细胞增生症	200
第七节	中枢神经系统白血病	200
●第十五章	其他肿瘤放射治疗	202
第一节	皮肤癌	202
第二节	恶性肉芽肿	203
第三节	淋巴细胞增生性嗜酸细胞瘤	204
●第十六章	良性肿瘤放射治疗	205
第一节	良性肿瘤放射治疗概论	205
第二节	瘢痕瘤	206
第三节	血管瘤	207
第四节	抑制组织增生	207
第五节	骨良性疾病	208
第六节	其他良性肿瘤	209

●第十七章	术中放射治疗	210
第一节	适用症与禁忌症	210
第二节	方法和技术	211
●第十八章	近距离放射治疗	212
第一节	近距离治疗的特点	212
第二节	放射性粒子种植治疗	213
第三节	粒子种植的临床应用	214
第四节	血管介入放射治疗	215
●第十九章	X(γ)线立体定向放射治疗	218
第一节	放疗设备和技术条件	218
第二节	适用症与禁忌症	219
●第二十章	快中子放射治疗	220
第一节	物理与生物学特性	220
第二节	快中子的临床应用	221
●第二十一章	放疗反应与并发症的治疗	223
第一节	放射性全身反应	223
第二节	皮肤与软组织的放疗并发症	224
第三节	中枢神经系统的放疗并发症	225
第四节	消化系统的放疗并发症	226
第五节	放射性肺炎和肺纤维化	230
第六节	心脏的放疗并发症	231
第七节	泌尿系统的放疗并发症	232
第八节	骨与关节的放疗并发症	233
第九节	内分泌腺的放疗并发症	234
第十节	放射治疗的其他并发症	236
●第二十二章	肿瘤化疗概论	237
第一节	循证医学与肿瘤用药	237
第二节	肿瘤用药的原则与策略	238
第三节	肿瘤综合治疗的原则与策略	245
第四节	药物治疗在肿瘤综合治疗中的地位	247
第五节	抗肿瘤药物的分类	248
第六节	影响化疗药物疗效的因素	250
第七节	抗肿瘤药物联合应用的原则	253
第八节	老年肿瘤患者的化疗	255
●第二十三章	临床常用化疗方案	258
第一节	头颈部肿瘤化疗方案	258
第二节	胸部肿瘤化疗方案	258
第三节	腹部肿瘤化疗方案	261

第四节	盆腔肿瘤化疗方案	264
第五节	神经系统肿瘤化疗方案	266
第六节	淋巴瘤化疗方案	267
第七节	骨与软组织肿瘤化疗方案	270
第八节	白血病化疗方案	272
第九节	原发灶不明的肿瘤化疗方案	273
●第二十四章	化疗不良反应的防治	274
第一节	化疗药物的局部反应	274
第二节	化疗药物的全身反应	275
第三节	各系统的化疗反应	275
第四节	化疗常见不良反应的处理	279
●第二十五章	常见转移癌的治疗	283
第一节	晚期肿瘤的治疗	283
第二节	脑转移癌的治疗	285
第三节	肺转移癌的治疗	286
第四节	肝转移癌的治疗	288
第五节	骨转移癌的治疗	289
●第二十六章	原发灶不明癌的治疗	291
第一节	原发灶不明的转移癌的治疗	291
第二节	特殊类型原发灶不明癌的治疗	294
●第二十七章	肿瘤患者感染的治疗	296
第一节	概述	296
第二节	感染的诊断	297
第三节	感染的治疗	298
第四节	造血细胞刺激因子的临床应用	299
●第二十八章	肿瘤患者疼痛的治疗	301
第一节	疼痛的评估	301
第二节	疼痛的治疗	303
第三节	治疗的相关问题	305
●第二十九章	肿瘤急症	307
第一节	上腔静脉综合征	307
第二节	上呼吸道或上消化道受压或堵塞	308
第三节	颅内压增高征	308
第四节	脊髓压迫征	309
第五节	肿瘤溃疡出血	310
第六节	恶性胸腔积液	311
第七节	恶性心包积液	312
第八节	恶性腹腔积液	313

第九节 高血钙症	314
第十节 高尿酸血症	315
第十一节 肿瘤溶解综合征	316
●第三十章 肿瘤特殊诊疗操作	317
第一节 胸腔穿刺术	317
第二节 心包穿刺术	318
第三节 腹腔穿刺术	319
第四节 骨髓穿刺术	319
第五节 腰椎穿刺术	320
第六节 深静脉穿刺置管术	321
第七节 肿块穿刺活检术	323
第八节 肝脏活体组织穿刺术	323
第九节 腹腔内灌注化疗术	324
●第三十一章 疗效评价与药物贮存	326
第一节 实体肿瘤疗效的评价标准	326
第二节 抗肿瘤药物的溶解与稀释	328
第三节 卡铂剂量的换算公式	331
第四节 抗肿瘤药物的冷藏与贮存	332
●附录 肿瘤诊疗常用附表	333
附表 1: 患者一般状况评分标准	333
附表 2: 常见恶性肿瘤的标志物	333
附表 3: 良性、恶性肿瘤鉴别诊断的肿瘤标志物	334
附表 4: 常用肿瘤标志物的正常参考值	334
附表 5: 肿瘤标志物对胰腺癌诊断的敏感性和特异性	335
附表 6: 良性疾病放疗总剂量、单次剂量和时间剂量分割参考值	336
附表 7: 良性疾病放疗总剂量、单次剂量和时间剂量分割参考值	336
附表 8: 部分良性疾病放射治疗的效果	339
附表 9: 肿瘤与正常组织的放射敏感性分类	339
附表 10: 常见肿瘤的根治剂量	339
附表 11: 正常组织对根治性照射的耐受剂量	340
附表 12: 不同体积正常组织的照射耐受剂量	341
附表 13: 正常组织的早、中、晚期放射性反应	342
附表 14: 一类器官产生严重放射性损伤的 $TD_{5/5}$ 、 $TD_{50/5}$ 剂量(Gy)	342
附表 15: 二类器官产生中度放射性损伤的 $TD_{5/5}$ 、 $TD_{50/5}$ 剂量(Gy)	343
附表 16: 三类器官产生轻度放射性损伤的 $TD_{5/5}$ 、 $TD_{50/5}$ 剂量(Gy)	343
附表 17: 三型急性放射病的受照剂量与临床表现	344
附表 18: 人体正常组织的 α/β 比值	344
附表 19: 常见肿瘤组织的 α/β 比值	345

附表 20:常见肿瘤的潜在倍增时间(T_{pot}) 346

附表 21:产生相同生物效应不同分割剂量与 SRS 剂量的转换(不考虑细胞倍增)
..... 346

附表 22:各种单次剂量与等效常规分割剂量换算 346

附表 23:常规分割放疗时分次剂量与照射总剂量的关系 347

附表 24:FSRT 的 L-Q 模式参数值 347

附表 25:对快速增长肿瘤按 L-Q 模型由治疗延停所应增加的每次剂量或次数 348

附表 26:BEDnormal(n), 分次数目 n 与并发症的函数关系(1) 348

附表 27:BEDnormal(n), 分次数目 n 与并发症的函数关系(2) 349

附表 28:BEDnormal(n), 分次数目 n 与并发症的函数关系(3) 349

附表 29:X 刀、 γ 刀、显微手术对 AVM 疗效和结果的比较 349

附表 30:X 刀、 γ 刀、显微手术对脑膜瘤疗效和结果的比较 350

附表 31:X 刀、 γ 刀、显微手术对听神经瘤疗效和结果的比较 351

附表 32:X 刀、 γ 刀、显微手术对垂体瘤疗效和结果的比较 351

附表 33:X 刀、 γ 刀、显微手术对脑转移瘤疗效和结果的比较 352

附表 34:X(γ)刀颅内重要部位一次性受照剂量的最大极限值 353

附表 35:成人体表面积查阅表(m^2) 353

附表 36:儿童体表面积查阅表(m^2) 355

附表 37:常见抗肿瘤药物的远期毒性 355

附表 38:常用细胞毒类药物的最大累积剂量 355

附表 39:抗癌药物急性和亚急性毒性不良反应的分度标准 356

附表 40:化疗药物的配伍禁忌 357

附表 41:国际肿瘤研究机构对可能引起肿瘤药物的分级 362

附表 42:常用抗肿瘤药物简表 362

第一章 肿瘤病因学

第一节 化学致癌因素

一、概述

自 1775 年英国医生 Port 观察到煤燃烧后产生的焦油和烟炱,能引起扫烟囱童工在成年期发生阴囊皮肤癌;到 1918 年日本学者山极和市川用焦油涂抹兔耳朵的实验证实焦油致癌。此后,德国 Rehn 报道了染料生产工人由于接触芳香胺类化学物而致膀胱癌。1953 年英国 Case 通过大规模的流行病学调查,肯定了联苯胺、乙萘胺、甲萘胺是人的致癌物。现已证明 1 000 多种化学物质能诱发动动物肿瘤。根据化学致癌的作用模式,可分为三类:①直接致癌物;②间接致癌物;③非共价作用的致癌物。根据化学致癌物作用的阶段或机制又可分为启动剂、促进剂或演变剂,兼具三种作用的化学致癌物则称为完全致癌物,否则称之为不完全致癌物。

二、化学致癌物的分类

(一)烷化剂

烷化剂的共同特点是具有烷化性能及活泼的化学反应性。它常被用为化疗、杀菌剂和灭菌剂。有致癌作用的烷化剂包括氮芥和硫芥类、乙撑亚胺类、磺酸酯类、环氧化物、内酯类、卤醚类中的一些化合物,

以及某些硫酸酯和亚硫酸酯。

(二)多环芳烃化合物

多环芳烃类是指由多个苯环缩合而成的化合物及其衍生物,或称稠环芳烃。近来发现,燃烧纸烟,不完全地燃烧脂肪、煤炭、石油,以及用烟直接熏制鱼、肉时,均能生成多环芳烃。3,4-苯并芘是这类化合物的代表,其特点是小剂量就能引起局部组织的恶变。

(三)芳香胺类化合物

这类化合物的芳香胺染料如联苯胺与 α -萘胺均为强的致膀胱癌的物质,其他的致癌性芳香胺类染料有 4-氨基联苯、4-硝基联苯、联甲苯胺、金胺(碱性槐黄)、邻联茴香胺等化合物。而芳香酰胺类化合物,如 N-2-乙酰氨基(2-AAF)为杀虫剂,可引起多种动物不同器官和部位如肝、肠、乳腺、外耳道、膀胱等处的肿瘤。

(四)氨基偶氮染料

这类化合物含有偶氮基团-N=N-,作为纺织品、食品与饮料的染料、添加剂,家兔皮下注射氨基偶氮染料猩红,能引起表皮增生。将猩红的重要组成部分——邻位氨基偶氮甲苯(OAAT)饲喂大鼠或皮下注

射,能引起肝癌。使用人造奶油变黄的奶油黄(4-二甲基氨基偶氮苯,DAB)长期饲喂大鼠,也引起了肝癌。氨基偶氮染料致癌物的特点是,需长期给大剂量才能引发癌症,癌发生于远离给药途径的器官如肝和膀胱等。

(五)亚硝基化合物

它分为 N-亚硝胺, N-亚硝酰胺与亚硝胍。这些化合物是工业的危害物,近年来,更多的资料证明亚硝基化合物不但和工人健康有关,而且和广大人群的健康有关。这些化合物很容易由广泛存在于环境中的前体物形成。亚硝基化合物是重要的环境化学致癌物,实验证明,亚硝基化合物可以引起 40 多种动物的肿瘤,它可以作为化学致癌作用研究的有用工具。

1. 亚硝基化合物的分类 亚硝基化合物主要有两大类:即亚硝胺与亚硝酰胺。亚硝胺是二级胺的胺基中的氢被亚硝基所取代,亚硝胺分为对称的、不对称的和环状的。一些复杂结构的亚硝胺可能在烷基上的氢被其他功能基团所取代。亚硝酰胺已知为烷基丙酰基亚硝酰胺或烷基丙酰基亚硝胺,亚硝酰胺有 5 个主要类型,即: N-烷基-N-亚硝基羧基酰胺, N-烷基-亚硝基脒, N-烷基-N-亚硝基脒烷, N-烷基-N-亚硝基-重尿酸盐衍生物和 N-烷基-N'-硝基-N-亚硝基脒。根据亚硝胺的侧链结构分为以下几类:

(1) 对称亚硝胺 如二乙基亚硝脒,这类亚硝胺在大鼠主要引起肝癌,少数能引起食管癌。

(2) 不对称亚硝胺 如甲基苄基亚硝胺主要诱发大鼠食管癌和咽部鳞状细胞癌,在小鼠主要引起前胃癌。其致癌作用,主要是吸收后,经过体内代谢可引起靶器官的癌变。凡侧链是甲基、烷基者,均有很强的致癌作用;若侧链是乙基化合物,随烷

链的增长,其致癌作用减弱。

(3) 环状亚硝胺 如亚硝基吡啶,这类亚硝胺,口服或静脉给药,一部分引起动物肝癌,一部分引起食管癌。但若皮下给药,只诱发后鼻腔的肿瘤。

(4) 具有功能基团的亚硝胺 如肌氨酸乙酯亚硝胺,这类亚硝胺,对称的主要引起肝癌,不对称的大多数引起食管癌。

(5) 亚硝酰胺 如甲基亚硝基脒烷,这类亚硝胺具有直接致癌作用。局部注射,引起局部肉瘤。喂饲大鼠,主要诱发前胃癌,少数引起食管癌。

2. 环境中的亚硝胺及其前体物的分布

亚硝胺类化合物及其前体物广泛地分布在人类的食物和体内外环境中,亚硝酸盐可由硝酸盐还原而成,人们可能接触这些化学物质而致癌。

(1) 食物中存在亚硝胺 陆士新等对食管癌高、低发区的食物样品用薄层色谱法(TLC)进行了分析,发现食管癌高发区和低发区食物样品中的亚硝胺检出率有显著差异,高发区林县 124 个样品中有 29 个为阳性,占 23.3%,低发区范县 86 个样品仅 1 个阳性,占 1.2%。用亚硝胺分析的特异仪器——热能分析仪,分析了食管癌高发区林县与辉县 231 份食物样品和低发区北京顺义县的 30 份样品,发现高发区的玉米面、小米、馒头、酸菜等食品中含有二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、亚硝基吡咯烷、甲基苄基亚硝胺等。

顺义县的样品中亚硝胺的含量较高发区低。食物中的亚硝胺类化合物经烹调后可能因热或与食物中其他物质作用而遭破坏,或在烹调过程中由食物中的二、三、四级胺与亚硝酸盐作用而合成亚硝胺类化合物,因此,直接分析检测膳食中亚硝胺类化合物的含量,对评估居民暴露于亚硝胺类化合物的水平是非常有意义的,陆士新等在食管癌高、低发区收集当地居民的一日

三餐膳食,分析其中亚硝胺类化合物的含量,发现食管癌高发区居民的膳食中含有多种亚硝胺,如:NDMA、NDEA、Npip、Npyr、NMBzA(能引起动物和人食管上皮癌),当地居民每日从膳食中摄入亚硝胺的量高达 600 μg ,高发区居民从膳食中摄入亚硝胺的量高于低发区居民的摄入量,并比英国、德国等国家居民摄入的亚硝胺量高 30~100 倍。

(2)食物中存在硝酸盐和亚硝酸盐 人每日总要摄入粮食、蔬菜和水,粮食、蔬菜和水中含有硝酸盐与亚硝酸盐,对肿瘤高发区粮食的调查与分析,发现共 87 份样品的玉米、谷子、小米、麦子、红薯干中,硝酸盐平均含量为 2.75 mg/kg,比肿瘤低发区的高。许多蔬菜中含有硝酸盐和亚硝酸盐,菠菜、萝卜、茄子、莴苣、大头菜、马齿苋等含有很高的硝酸盐。而蔬菜中亚硝酸盐含量比硝酸盐低,肿瘤高发区蔬菜中亚硝酸盐与亚硝酸盐的含量高于低发区。饮水中含有硝酸盐与亚硝酸盐,我国的调查结果表明:食管癌高发区饮水中的硝酸盐与亚硝酸盐含量高于低发区。太行山地区食管癌发病率与饮水中的硝酸盐与亚硝酸盐的含量的变化大致呈平行关系。陆士新等对食管癌高发区林县 49 个大队的 495 口井的饮用水进行硝酸盐与亚硝酸盐的分析,发现井中硝酸盐与亚硝酸盐的含量均明显高于低发区,而且,与当地的食管上皮的病变(如食管上皮的正常、增生、癌变)成正相关。井水中硝酸盐与亚硝酸盐含量还随季节变化而变化,一般夏秋季高于冬春季。井水中的亚硝酸盐含量也随贮藏与温度的变化发生变动,如井水、缸水、温罐水与稀粥中的亚硝酸盐的含量依次递增。

(3)二级胺类的存在 二级胺是植物和动物蛋白质的中间代谢产物,在自然界广泛存在于谷类、鱼类、肉类、茶、烟中,在食物加工过程中,由于蛋白质分解,也可能

产生二级胺。

3. 亚硝胺的致癌机制 Magee 和 Hultin 首先提出亚硝胺结合到蛋白质的证据。此后,很多报告提示:在体内、外条件下,化学致癌物代谢反应的中间产物亚硝酰胺和二烷基亚硝胺共价结合到细胞大分子是致癌作用的可能机制。DNA 不忠实的复制是化学致癌物修饰 DNA 的结果,它是致癌作用突变理论的基础,一些人提出了其他致癌机制,如化学致癌物与蛋白质和 RNA 作用可导致:①DNA 聚合酶的失活或变化,结果引起 DNA 复制的不忠实;②改变转录与翻译;③完整的肿瘤病毒基因组或癌基因或前肿瘤细胞的部分或全部去压束。

4. 抑制亚硝胺形成的研究 近年来,为了抑制亚硝胺的致癌作用,国内外进行了大量的研究工作。实验证明,维生素 C 能阻断亚硝胺在体内的合成。维生素 C 在体内或体外,均能阻断胺类的亚硝基化,防止亚硝胺形成,并能抑制已形成的亚硝胺的致癌作用。

(1)维生素 C 阻断亚硝胺致癌作用的实验研究 亚硝酸盐与不同的二级胺温育,在温育液中加入维生素 C,就不同程度地阻断胺类的亚硝化。陆士新等给食管癌高、低发区人服维生素 C 与脯胺酸,观察到维生素 C 在人体内阻断脯胺酸亚硝化形成亚硝基脯胺酸。维生素 C 还可以阻止氨基比林在体内的亚硝基化。用哌嗪、吗啉或甲基脲分别与亚硝酸钠同时喂大鼠,能诱发动物肺腺瘤,如饲料中加维生素 C,肿瘤的发生率可降低 8%~98%。用甲基苄胺与亚硝酸钠同时喂大鼠,在其胃内可迅速合成甲基苄基亚硝胺,其后可发生食管肿瘤;若于饲料中同时给予维生素 C,则可阻断亚硝胺的体内合成,防止动物食管肿瘤的发生。

(2)维生素 C 抑制亚硝胺致癌的机制

维生素 C 不仅能阻止胺类的亚硝基化和亚硝胺的体内合成,而且对已合成的亚硝胺的致癌作用,亦有一定的抑制作用。其机制尚不清楚。有人假设,维生素 C 主要生理功能,在于血清生理性透明质酸酶抑制解除,细胞间质解聚,导致组织破坏、降解,引起广泛的病理性改变(坏血病),甚或发生上皮增生和癌变。维生素 C 可能是增加对透明质酸酶的抑制作用,从而降低了癌的发生机会。这一推测,尚待今后验证。

(3)维生素 E 和微量元素锌 二者在人体也能抑制亚硝胺的合成。

(六)植物毒素

自 1950 年 Cook 等报道了植物生物碱的致癌性以来,约 100 种自然产生的植物来源的化合物和 40 多种植物的粗提物被进行了致癌活性的试验,约多半的化合物和提取物是致癌的。大多数植物致癌物有弱到中度的致癌活性。植物致癌物包含很广的化学结构形式,如吡啶、杂环生物碱、烯链烃基苯化合物、呋喃香豆素、巯基羟基化合物、多酚化合物等。

(七)金属致癌物

某些金属和类金属构成无机致癌物的主要类型,金属和类金属的致癌性在 1820 年即有人注意,Paris 报道了皮肤癌发生和人暴露于砷化合物有相关性,目前,砷、镉、铬、铍、镍被认为是人和动物的致癌物,但同时指出,并不是这 6 种元素的所有化学形式都是致癌的,除这 6 种元素外,铅、钴、铁、钨被认为是可能的致癌物或协同致癌物,5 种微量元素(硒、锌、镁、铜、钼)起着双向作用,在大剂量时是致癌的,在小剂量与其他致癌物一起给药时是抗癌的。金属和类金属引起的致癌作用是由于:①放射高能粒子或电磁辐射;②异体作用(“固态”或物理致癌作用或表面癌基因);③化

学和生物系统相互作用。

(八)真菌毒素

20 世纪 60 年代初发现了黄曲霉毒素,是由黄色曲霉菌及寄生曲霉菌所产生的杂环化合物,广泛存在于许多作物上,是自然产生的致癌物。经检测,有致癌活性的微生物毒素 10 余种,大多数是环境中的真菌产生的霉菌毒素。

1. 黄曲霉菌毒素 黄曲霉毒素中毒性与致癌性最强的代表化合物即为黄曲霉毒素 B₁,此外还有黄曲霉毒素 B₂、G₁ 和 G₂,黄曲霉毒素进入体内后,需经活化,在 8,9 碳原子间形成环氧化合物,然后再水解与 DNA 等大分子共价结合,是它们致突变与致癌作用的主要证据。黄曲霉毒素的致癌性主要是由 AFB₁ 引起的,AFB₁ 是最强的肝脏致癌物,黄曲霉毒素对动物的致癌性有较大的种属差异,雏鸭、鳙鱼、大鼠最敏感,小鼠、仓鼠次之,山羊则不感,猴及树鼯等灵长类动物经小剂量给予都会发生肝癌及一些其他肿瘤。大量流行病学研究表明,黄曲霉毒素是人类肝癌的重要病因之一。

肝癌高发区的地理分布与该地区食物黄曲霉毒素污染的程度呈正相关,从肯尼亚、莫桑比克、斯威士兰和泰国四个高发区的研究发现,黄曲霉毒素的消耗量与肝脏发病率之间显示剂量反应关系。肝癌患者的体液和组织中,黄曲霉毒素检出率较高,虽然黄曲霉毒素在人类肝癌中的主要病因尚未有肯定的科学证明,但是,目前的证据也是很多的,在印度黄曲霉毒素引起的爆发性急性病毒性肝炎的生存者的随访或其他暴露于黄曲霉毒素的人群研究显示出黄曲霉毒素作为一个人类肝脏致癌物的重要性。

一些因素可影响或混乱黄曲霉毒素的消耗量和肝癌发病率之间的关系,从肯尼亚和斯威士兰的资料来看,男性对黄曲霉