

老年病中西医诊疗丛书

◎总主编 殷惠军 史大卓

老年

LAONIAN
EXING ZHONGLIU

恶性肿瘤

◎主 编 张培彤



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

恶性肿瘤的早期发现与早期诊断

——早期发现与早期诊断

——早期发现与早期诊断



恶性肿瘤

——早期发现与早期诊断

老年病中西医诊疗丛书

老年恶性肿瘤

LAONIAN EXING ZHONGLIU

总主编 殷惠军 史大卓

主 编 张培彤

副主编 董海涛 杨宗艳

编 委 (以姓氏笔画为序)

于明薇	王 冰	石闻光	卢雯平
刘 晔	刘永霞	素 琴	李道睿
吴 潜	张 英	飞	周雍明
郑江刚	赵 沛	露	樊慧婷



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

老年恶性肿瘤/张培彤主编. —北京:人民军医出版社,2010.4

老年病中西医诊疗丛书

ISBN 978-7-5091-3434-4

I. ①老… II. ①张… III. ①老年病:癌-诊疗 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 005684 号

策划编辑:王 宁 文字编辑:杨善芝 责任审读:张之生

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927297

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京京海印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:710mm×1010mm 1/16

印张:36 字数:730 千字

版、印次:2010 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:90.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

前言

以 60 岁作为老龄人口标准,15 年前我国老龄人就已超过 1 亿,2014 年将达 2.03 亿,2026 年将达 3.04 亿,2039 年将达 4 亿人。21 世纪 20 年代至 40 年代将是我国老年人口增长最快的时期。60 岁以上老人数量平均每年将增长 4% 以上,被称为老年老人或老老人的 80 岁以上人口数增长速度更快。也就是说,每 12~13 年,60 岁以上的老人就要增加 1 亿。这样的老人增长速度在世界上少有,这样一组数字说明我国已经进入老年社会,人口老龄化问题已经成为经济社会发展不得不面对的一个现实问题。与此同时我们必须面对的一个问题是,心脑血管病、恶性肿瘤、糖尿病等成为影响老年人健康、威胁生命的主要疾病,而且患病率有逐年增长的趋势。这些疾病对老年人的健康和生命的威胁尤其显著,是导致老年人口高患病率、高伤残率和高医疗利用率特点的重要因素。另外,由于生产、生活节奏加速,饮食营养和生活环境的变化,使威胁老年人健康的疾病也日益复杂多样。

人口老龄化促进了老年医学的迅速发展,同时也给医学工作者提出了新的任务和要求。我们不仅要做好老年人的医疗保健工作,还要在整个社会关心老年人,改变全社会对老年人和体弱者的看法,尊重老年人方面带个好头。基于此,我与几位师长和同事们经过几年的认真准备,酝酿了这套丛书的编写工作。

这套丛书共有十册,围绕心脑血管系统、呼吸系统、内分泌系统、消化系统等疾病,结合老年人生理、病理、用药特点等,也包括养生保健部分效验方法,基本涵盖了预防、保健和治疗等方面的内容,凝聚了国内几十位权威医学专家和优秀医学临床工作者的心血,在一定层面上反映了我国老年病治疗领域的学术成果。

丛书编写期间,承蒙各位医学界同仁的鼓励、指点,特别要感谢此书消化系统疾病部分的主笔、成都中医药大学王再谟教授,为了向读者献上一部精品书籍,他在住院期间还坚持写书,遗憾的是他并没能看到这套书的出版,已经离我们远去。在这本书出版之际,我谨代表丛书编委向尊敬的王老师表示沉痛哀悼。还有丛书的所有编者,对于他们,我常怀一颗感恩心和崇敬心,参与此书编写的人们却是怀着天下儿

女的至真至纯之心在工作。真的是要感谢他们！

还有，本丛书谈不上是我国老年病中西医结合领域的系统研究，但我和为这本书无私奉献的人们却希望它们当中含有的内容可以引发医学界的深入研究，对老年病的了解和保健起到普及作用，引起更多人、更多机构来关心老年人的健康，创造一个和谐幸福的社会，则是我们的夙愿和理想。

展望 21 世纪，提高老年人生命质量，还需要我们开阔视野，中西医兼容、关注和运用高新科学技术领域的发展成果，为人类健康和长寿造福！

殷惠军

2009 年

目 录

第 1 章 总论	1
第一节 老年恶性肿瘤的流行病学	1
第二节 老年恶性肿瘤的病因及发生机制	3
第三节 老年恶性肿瘤患者的病理生理特点	7
第四节 老年恶性肿瘤患者的中医病机特点	10
第五节 老年恶性肿瘤的治疗策略及目标	13
第 2 章 肿瘤内科治疗的基本原理	20
第一节 肿瘤细胞增殖动力学	20
第二节 根治的概念	24
第三节 抗肿瘤药物的治疗方式	25
第四节 老年肿瘤患者诊疗特点	27
第 3 章 疗效评价	31
第一节 实体瘤治疗疗效评价标准	31
第二节 生活质量	35
第三节 肿瘤治疗疗效的中医评价方法	37
第 4 章 抗肿瘤中、西药的临床试验	41
第一节 临床试验规范	41
第二节 临床前试验研究	47
第三节 临床试验的步骤	49
第四节 鼓励患者参加新药临床试验	51
第 5 章 老年恶性肿瘤的化学治疗	54
第一节 治疗原理、方法及效果	54
第二节 适应证、禁忌证及注意事项	56
第三节 不良反应、并发症及防治	59
第 6 章 老年恶性肿瘤的外科治疗	72
第一节 治疗原理、方法及效果	72
第二节 适应证、禁忌证及注意事项	76
第三节 手术并发症及防治	77
第 7 章 老年恶性肿瘤的动脉介入治疗	80

第一节	治疗原理、方法及效果	80
第二节	中、西药物和栓塞药治疗的选择	82
第三节	适应证、禁忌证及注意事项	86
第四节	不良反应、并发症及防治	87
第 8 章	老年恶性肿瘤的放射治疗	92
第一节	治疗原理、方法及效果	92
第二节	适应证、禁忌证及注意事项	93
第三节	不良反应、并发症及防治	96
第 9 章	老年恶性肿瘤的靶向治疗	100
第 10 章	老年恶性肿瘤的生物治疗	109
第一节	生物治疗概述	109
第二节	各类生物治疗概况	110
第三节	中医药防治生物治疗相关不良反应	120
第 11 章	老年恶性肿瘤的内分泌治疗	124
第一节	治疗原理、方法及效果	124
第二节	适应证、禁忌证及注意事项	133
第三节	不良反应、并发症及防治	134
第 12 章	老年恶性肿瘤的热疗、冷冻治疗及激光治疗	138
第一节	治疗原理、方法及效果	138
第二节	适应证、禁忌证及注意事项	141
第三节	不良反应、并发症及防治	145
第 13 章	造血干细胞移植在老年恶性实体瘤治疗中的应用	148
第一节	治疗原理、方法及效果	148
第二节	造血干细胞移植的适应证及注意事项	154
第三节	不良反应、并发症及防治	156
第 14 章	老年恶性肿瘤患者的饮食治疗	161
第一节	中医饮食治疗的概念及历史沿革	162
第二节	饮食治疗的临床应用	163
第三节	药膳食谱	170
第 15 章	恶性肿瘤疼痛	194
第 16 章	老年恶性肿瘤患者生存质量的研究	203
第一节	生存质量的概念及内容	203
第二节	生存质量评估的必要性及重要性	204
第三节	生存质量研究的临床应用	206
第四节	姑息治疗、临终关怀与安乐死	208
第五节	中医对生存质量的认识及在提高老年肿瘤患者生存质量中的	

重要作用	210
第 17 章 老年恶性肿瘤患者体腔内治疗	213
第一节 恶性胸腔积液	213
第二节 恶性心包积液	221
第三节 恶性腹腔积液	226
第四节 膀胱内肿瘤化疗	231
第 18 章 老年恶性肿瘤的护理	241
第一节 症状护理	241
第二节 心理护理	246
第三节 康复护理	248
第四节 临终关怀护理	250
第 19 章 老年恶性肿瘤内科常见并发症、急症及其处理	255
第一节 感染	255
第二节 出血	268
第三节 胃肠道穿孔	282
第四节 高尿酸血症	289
第五节 高钙血症	293
第六节 上腔静脉综合征	297
第七节 血栓	301
第 20 章 各论	313
第一节 老年恶性淋巴瘤	313
第二节 多发性骨髓瘤	321
第三节 乳腺癌	329
第四节 肺癌	351
第五节 恶性胸膜间皮瘤	376
第六节 恶性胸腺肿瘤	382
第七节 食管癌	389
第八节 胃癌	399
第九节 大肠癌	406
第十节 原发性肝癌	415
第十一节 胰腺癌	427
第十二节 甲状腺癌	444
第十三节 鼻咽癌	457
第十四节 膀胱癌	467
第十五节 肾癌	475
第十六节 睾丸恶性肿瘤	481

第十七节	前列腺癌	487
第十八节	卵巢癌	495
第十九节	子宫颈癌	501
第二十节	子宫内膜癌	507
第二十一节	皮肤癌	513
第二十二节	恶性黑色素瘤	521
第二十三节	骨肉瘤	531
第二十四节	原发性脑瘤	538

第 1 章 总 论

第一节 老年恶性肿瘤的流行病学

随着经济、文化的发展和物质生活水平的提高,医疗保健事业的不断进步,尤其是近 50 年来抗感染药品的应用,人们的寿命不断延长,人口老龄化问题也日益突出。据第五届亚洲和大洋洲老年医学大会资料显示,中国 60 岁以上的人口每年按 3% 的速率增加,至 2050 年预计每 4 个人中有一人超 60 岁。年龄的增加和诸器官功能的衰退,使老年人更易罹患肿瘤。根据 EUCAN 的数据,58% 的肿瘤和 69% 的肿瘤死亡均发生在 65 岁以上的老年人。在所有的肿瘤中,65 岁以上的老年人与 55~64 岁的人群相比,男性增高是 2.9 倍,女性是 2.2 倍。目前心血管病、恶性肿瘤和脑血管病已成为危害老年人健康的三大主要疾病。根据北京医院病案资料和 40 年来 60~101 岁的 617 例尸检资料分析,发现 20 世纪 50~60 年代、70 年代与 80 年代三个不同时期,老年人死亡的主要疾病及其顺位没有显著的变化,即心血管病居首位,占 31.4%;肿瘤为第二位,占 25.0%,与 1996 年国外报道相似。恶性肿瘤的发病率呈逐年增高趋势,50~60 年代为 19.8%,70 年代上升至 24.8%,到 80 年代上升至 26.4%,接近首位死因的心血管病(28.9%)。从国内大城市死因来看,恶性肿瘤已占首位,高于心血管病,严重威胁着老年人生命。老年恶性肿瘤随增龄所占比例也在增高。据美国报道,女性 50 岁以后、男性 60 岁以后恶性肿瘤明显增多,其发生癌症数占恶性肿瘤总数的 60% 以上(有些恶性肿瘤所占比例更多,如胰腺癌占 72%、大肠癌占 74% 及前列腺癌超过 80%)。预测在 2030 年,65 岁以上的老人将占总人口的 21.1%,其恶性肿瘤数将进一步增加,占总数的 70%。因此,防治老年恶性肿瘤是医务人员迫切的任务。

了解恶性肿瘤发病率的动态变化,对探讨恶性肿瘤的危险因素,评价预防效果以及制定预防规划具有重要的意义。仅以北京和上海两市的统计资料为例,1990~1991 年北京市恶性肿瘤的年平均发病率(10 万分比)为 163.79,男、女性分别为 179.11、148.03。按世界人口年龄结构标准化(标化率)计算北京市城区发病的年龄标化率为 162.20(男性 194.42、女性 137.73)。两性恶性肿瘤的发病率均随着年龄增加而不断上升,40~44 岁组男 78.66、女 116.45;45~49 岁组男 79.63、女 126.86;50~54 岁组男 159.05、女 186.28;55~59 岁组男 443.20、女 373.01;60~64 岁组男

881.13、女 623.40; 65~69 岁组男 1184.5、女 789.99; 70~74 岁组男 1580.2、女 904.94; 75~79 岁组男 2204.6、女 858.66; 80 岁以上组男 2323.4、女 1036.9。从 50 岁年龄组开始上升速度加快, 至 80 岁以上年龄组达高峰。从 55 岁组开始男性发病率均高于女性。按照 SEER 的数据, 65 岁以下人群的肿瘤发生率是 207.4/10 万, 而 65 岁以上人群的肿瘤发生率为 1076.2/10 万, 65 岁以上人群的发生率较 65 岁以下人群的肿瘤发生率高出 10~15 倍。1982—1991 年, 北京城区居民癌症的发病率或标化率均呈上升趋势, 其中男性恶性肿瘤发病率上升的幅度大于女性, 男性前五位恶性肿瘤占全部病例的 70.6%, 肺癌居首位, 占全部恶性肿瘤的 22.2%, 其次为肝癌、胃癌、肠癌及食管癌。女性则肺癌、乳腺癌为第一、二位, 其次为肠癌、胃癌、肝癌, 前五位肿瘤占女性病例的 64.0%。上海恶性肿瘤发病率也随增龄而增多, 80 岁时尤为明显, 男性增长幅度较女性增长幅度为大, 与北京相似。以 1994 年上海统计资料为例, 平均发病率(10 万百分比)为 272.5、标化率 184.4, 男、女分别为 304.2、239.6, 标化率各为 210.1、156.7。50~54 岁组男 290.3、女 298.7; 55~59 岁组男 430.5、女 306.0; 60~64 岁组男 830.2、女 532.2; 65~69 岁组男 1282.7、女 738.7; 70~74 岁组男 1761.6、女 980.1; 75~79 岁组男 2081.0、女 1154.2; 80~84 岁组男 2392.2、女 1268.6; 85 岁以上组男 2329.2、女 976.8。

上述两地恶性肿瘤的发病率呈持续升高趋势, 老年恶性肿瘤随增龄而上升, 至 80 岁达高峰。男性上升的速度高于女性, 说明某些致癌因素暴露的强度不断增高, 有长期累积作用。大量的病因流行病学研究提出环境污染及不良生活方式如吸烟、高脂肪、高盐的摄入等与恶性肿瘤发生的联系极为显著。因此开展防癌教育尤为重要。北京、上海市的发展趋势虽不能完全代表国内大多数地区的流行趋势, 但至少可预示我国相当一部分大中城市的常见恶性肿瘤流行趋向。

从上升趋势看, 发病率上升速度最快的是男女性肺癌、肠癌(结肠癌与直肠癌合计)和女性乳腺癌, 20 世纪 90 年代的 10 年间其发病率增长 30%~50%; 下降速度极显著的是宫颈癌, 肝癌略为上升, 男女性食管癌发病率减少 40%~60%, 胃癌发病率似有开始下降的迹象。老年男性总的发病率是青壮年的 18 倍左右, 是老年女性的 9 倍左右。

根据 1973—1975 年调查死亡原因资料, 与 1990—1992 年中国癌症死亡抽样调查均表明, 恶性肿瘤病死率从 45 岁组明显上升, 尤以 60 岁以上更为显著, 1990—1992 年较 1973—1975 年增幅更大且死亡高峰从 85 岁组提前到 80 岁组。现以 1990—1992 年的恶性肿瘤病死率(10 万百分比)为例, 45~49 岁组为 139.4; 50~54 岁组为 218.31; 55~59 岁组为 345.26; 60~64 岁组为 530.47; 65~69 岁组为 691.67; 70~74 岁组为 898.82; 75~79 岁组为 916.95; 80~84 岁组为 928.95; 85 岁以上组下降为 866.44。在 ITACARE 的资料表明, 75~84 岁组肿瘤的发病率升高, 与欧洲的数据一致。而在 84 岁以上组肿瘤的发生率在二性中均有轻微下降。

各组中老年男性 20 世纪 90 年代病死率显著高于 70 年代, 并随增龄而差距加

大,到80岁组增加99.69%。这表明20世纪70~90年代的20年来老年恶性肿瘤病死率在不断增加,60岁以上各组病死率远远高于59岁以下各组(男性约28倍,女性约49倍),且随年龄的增高而上升,与美国Byrne、Judith和Baldicci报道相似。仅1990—1992年高峰前移到80~84岁组。老年男性的病死率高于女性,城市老年患者的病死率高于乡村,这个规律也没有改变。老年女性65岁组以后,90年代的病死率高于70年代,但幅度较小,大大低于男性。从城乡来看,乡村病死率的增长幅度明显高于城市,两者病死率水平差距缩小已基本相近。从恶性肿瘤类型看,老年肺癌仍居死因首位,20年来增长幅度最大的是肺癌,由原占城市全部癌症的第四位上升为第一位,乡村仍占第四位;其次是肝癌,城市由70年代的第三位上升到第二位,乡村上升幅度高于城市,已由第三位上升到第二位;其他病死率上升的还有大肠癌、胃癌。病死率下降幅度最大的是宫颈癌,由原来的第二位下降到第七位,其次是食管癌、鼻咽癌。

由于我国部分人群中吸烟历史悠久,长期未得到控制,加上解决空气污染(汽车尾气、燃煤、烹调油烟等)的措施尚不得力,所以肺癌发病率高,病死率也随之增高;乙型肝炎感染与摄入黄曲霉素污染的食物是国内肝癌主要危险因素。在20世纪70年代国家提出“改水、防霉、防肝炎”的七字方针,近年来又对新生儿及非乙肝病毒感染者接种疫苗,可能在几十年后肝癌的发病率及病死率才能下降,所以现在肝癌的病死率仍很高;由于长期受生活方式(特别是饮食)的影响,胃癌、大肠癌的发病率及病死率仍较高;由于我国1965年即开展宫颈癌防癌普查,所以宫颈癌发病率、病死率持续下降,且下降幅度最大;食管癌防治工作也开展较早,所以病死率降低;鼻咽癌由于治疗效果好,5年生存率高,所以病死率相对下降。根据“中国恶性肿瘤病死率20年变化趋势和近期预测分析”一文中报道:20年来恶性肿瘤病死率平均增长速度约为1.3%(男1.70%、女0.64%),且主要为老年患者。

从全国看,目前我国老年患者死于恶性肿瘤前五位的顺位大致如下:男性为胃癌、肝癌、食管癌、肺癌及大肠癌;女性为胃癌、肝癌、食管癌、肺癌、大肠癌、乳腺癌。不同地区不同年龄的老年组,其恶性肿瘤顺位不同,如上海1994年统计男性为肺癌、胃癌、肝癌、大肠癌、食管癌、膀胱癌及胰腺癌;女性为乳腺癌、胃癌、肺癌、大肠癌、肝癌、卵巢及附件恶性肿瘤,胰腺、胆囊与食管癌并列第八位。

根据国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)的资料表明,欧洲老年人最常罹患的肿瘤与年轻人最常罹患的肿瘤相同。男性老年人罹患的肿瘤通常为前列腺癌、肺癌、和结直肠癌,其次为膀胱癌、胃癌、肾癌、头颈部肿瘤、胰腺癌和肝癌等。女性老年人最常见的肿瘤为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肺癌和胃癌。

第二节 老年恶性肿瘤的病因及发生机制

老年恶性肿瘤的发生是一个极为复杂的问题,由于基础医学的发展,对恶性肿瘤

的发病机制有了较为深入的了解:机体细胞的遗传物质在内外环境各种因素的长期作用下,DNA 出现损伤和(或)突变,而自身无法完全修复和(或)清除,相继发生一系列关键性的原癌基因被激活和(或)抑癌基因失活,随之该细胞的生化、代谢、功能及结构引起连续的改变,最后表现为细胞增殖失控、分化异常,导致恶性肿瘤的形成。老年恶性肿瘤的发病机制与老年人长期反复暴露于致癌物的环境中(病因)及机体老化密切相关。

一、病因

老年人长期暴露在内外环境的致癌因子中,是致癌的重要条件。

(一)外环境因素

传统上将其分为化学、物理及病毒致恶性肿瘤因素;从生活方式及临床来看,还可将其分为饮食因素、烟酒、性行为、致癌病毒、医药、射线、职业、工业副产物(污染物)等。对绝大多数老年人来说,饮食、烟酒、肝炎病毒及激素是尤为重要的致病因素。

1. 饮食因素 食物中不仅有抗癌的天然食物,也有可致癌食品(如烟熏、盐腌、霉制、炸焦的食品),经常吃上述食品,易患食管癌及胃癌;喜好烫食或辣椒等刺激性食物的人,易患食管癌;乙型肝炎患者、进食发霉的花生和谷类的人,其患肝癌的机会增加。嗜酒者可导致营养不良、慢性酒精中毒、肝硬化,并增加肝癌发生的危险,还增加患口腔癌、食管癌、胃癌、大肠癌等的机会。高脂肪少纤维素饮食可引起大肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌等,绝经期妇女体重增加,其患乳腺癌、子宫内膜癌的危险性增大。

饮食中的致癌因素多种多样,其致癌的机制也不一样,化学致癌物有烟熏的苯并芘、盐腌的亚硝酸盐、炸焦的杂环类物质如色氨酸-P、霉菌毒素如黄曲霉素等,上述致癌物经体内代谢活化变成最终致癌物质,在与 DNA、RNA 相结合后成为 DNA 加合物,引起细胞恶性转化;物理致癌因素包括喜进烫食及辣椒等慢性刺激,可引起细胞癌变;高脂饮食致癌更为复杂,高脂饮食可通过改变肠道菌群的种类和数量,使脂肪转变为二酰甘油进入肠上皮细胞激活蛋白激酶,从而引起细胞增殖,促进大肠癌的发生;高脂饮食也可通过雄激素向雌激素的转换增多以增加乳腺癌的发生;高脂饮食也可通过代谢产生的活性氧自由基对 DNA、蛋白质和脂质的作用,形成广泛的类似放射性物质造成的破坏,导致恶性肿瘤的发生。老年人易发生便秘、胃酸减少、对维生素及微量元素的摄入减少,DNA 损伤的修复能力降低,预防活性氧自由基损害的能力下降以及免疫衰退等原因,都会使老年人因由饮食致癌的人数较中青年为多。

2. 吸烟 吸烟的致癌机制较为复杂,既有化学致癌又有物理致癌机制。烟雾中含有多种致突变剂和致癌剂,其中的氮氧化合物可消耗人体内的抗氧化剂,造成体内严重的氧化疲劳。世界卫生组织估计在发达国家中 90%~95% 的肺癌、45%~60% 的各类恶性肿瘤均与吸烟有关。发达国家现已有的资料表明,75% 的女性肺癌也是

由吸烟引起。因香烟燃烧产生的烟雾充满有害物质,主要有烟焦油、尼古丁、亚硝胺等。吸烟不仅是各类型肺癌的主要原因,也是喉癌、口腔癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、鼻咽癌及胰腺癌等的主要原因。吸烟越多,时间越长,其危害就越大。戒烟后虽可减少恶性肿瘤的发病率,但并不能杜绝其发生,在我国吸烟人群中戒烟 40 年后仍有不少发生恶性肿瘤者。

3. 肝炎病毒 我国(大陆、香港、台湾)、塞内加尔和菲律宾等国家和地区的流行病学研究表明乙肝病毒感染与肝细胞癌的发生密切相关。乙肝病毒持续感染数十年后,出现肝细胞突变,导致恶性肿瘤的发生。我国肝细胞癌患者中乙型肝炎病毒 DNA 整合者占 68.2%,HBsAg 阳性者达 89.5%,抗 HBc 阳性者达 96.5%。部分肝细胞癌则可能与 RNA 病毒,如丙型肝炎病毒感染有关。

4. 激素及解热镇痛等药物 绝经后长期使用雌性激素替代药物,易发生乳腺癌及子宫内膜癌等。长期滥用解热镇痛药的肾病变患者,其肾盂癌及膀胱癌的发生率较一般人为高,抗肿瘤药物中的烷化药与抗代谢药,可诱发恶性肿瘤。另有一些药物,如保泰松、氯霉素可致白血病,苯丙胺、苯妥英钠可致恶性淋巴瘤、利舍平可致乳腺癌,氯贝丁酯(安妥明)可致胃肠道癌,黄体酮可致宫颈癌等。

(二)内源性致癌因素

内源性致癌因素指机体内慢性炎症或代谢过程中所产生的致癌因素。

1. 慢性炎症 肺内的慢性炎症、肺结核或瘢痕组织可以诱发肺癌;幽门螺杆菌感染可引起胃炎、溃疡和胃癌;肠道慢性炎症、息肉和腺瘤患者发生大肠癌的危险性较一般人群高数倍;乙型和丙型肝炎病毒所诱发肝癌是亚洲和非洲最常见的恶性肿瘤。慢性炎症致癌,可能与巨噬细胞、白细胞等杀灭细菌、病毒、寄生虫等所分泌出的氮氧化物、过氧化物及次氯氧化物造成的人体自身 DNA 损伤、突变等有关。

2. 氧化代谢产物 在人体正常代谢过程中,某些氧化酶(如黄嘌呤氧化酶等)可以传递单电子而还原氧,生成超氧阴离子自由基。高浓度的超氧自由基被认为是一种毒性物质,它使细胞生长失控,与衰老、恶性肿瘤及心血管病等多种病理过程有关。

高脂、高蛋白、少蔬菜水果的饮食,可在正常代谢过程中产生大量的超氧自由基,致使组织细胞中的 DNA、蛋白质被氧化而损坏,由于抗氧化成分及抗氧化系统不完善,损伤的 DNA 不能被 DNA 修复酶所修复,特别是那些摄入高脂、高蛋白的老年人, DNA 损伤将随增龄增长而增加,这也可部分解释美国外环境致癌因素(如吸烟、环境污染、慢性炎症等)都在减少,而老年人癌症仍然增多的部分原因。

二、机体老化

老年人是否患癌,除取决于内外致癌因素的作用外,在很大程度上它还取决于细胞的老化因素,老化细胞更容易癌变。

(一)细胞的老化

从分子水平来看,细胞老化及恶性肿瘤的发生都与基因组改变有关,这些基因组

的改变可能在致癌过程中起协同作用。新近资料证明:有关老年的 DNA 代谢中分子生物学的改变:低 DNA 甲基化、DNA 加成物形成和遗传不稳定性均有利于细胞的转化和恶性肿瘤的形成。此外,随活性氧自由基的增加、抗氧化能力的下降以及端粒缩短和端粒酶重新活化均是细胞衰老和恶性肿瘤发生的重要原因。

1. 低 DNA 甲基化 低 DNA 甲基化是细胞老化的特点,也是转化细胞的特征。低甲基化是癌基因活化的潜在机制,可导致胞嘧啶自发的脱氨基和随之发生的基质转变,由于不适当基质改变的积聚,致使细胞原癌基因活化,引起细胞转化。在老化组织中不同程度的 DNA 不正常,可部分解释这些组织对致癌因素不同的敏感性。

2. DNA 加成物的形成 从啮齿动物不同组织的 DNA 中发现加成物样混合物随增龄而累积,这些物质重要的特点是能引起细胞突变,DNA 链中断和基因重排、靶组织 DNA 加成物形成是化学致癌机制过程中重要的因素之一,可以作为人体暴露于致癌物的标志。已知大多数致癌物通过 DNA 的烷基化、芳基胺化或芳烷基化三种化学反应中之一形成 DNA 加成物。这些物质的积聚,特别是 7-甲基鸟嘌呤加成物在细胞核内和线粒体 DNA 的形成,可代表细胞老化与癌发生机制的结合。

3. 遗传不稳定性 遗传不稳定性包括正常被抑制的细胞原癌基因活化和(或)一些抑癌基因失活(p53、Rb 等)。这类遗传不稳定性在老化和恶性肿瘤关系上的作用,已经被实验技术阐明。

4. 内源性自由基引起 DNA 等大分子的损伤 这类损伤一直被认为是衰老和恶性肿瘤的主要原因。自由基是体内脂质氧化代谢的产物。体内保护细胞的防御系统多种多样,包括有抗活性氧自由基系统的抗氧化剂酶〔含铜和锌的超氧化歧化物酶(SOD)〕、含锰的 SOD、谷胱甘肽过氧化酶、过氧化氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、谷胱甘肽还原酶、一些维生素(α -生育酚、维生素 C)、尿酸和松果体褪黑激素。随着活性氧自由基的增加、抗氧化防御系统功能的减低,由脂肪和蛋白质代谢产生的内源性氧化损伤随增龄而增加。实验证明,活性氧自由基可引起人类细胞 ras 原癌基因自动突变,导致细胞的异常增殖及癌变。

5. 端粒在细胞老化时具有重要作用 无端粒酶时,细胞每次分裂后端粒变短,这在体内外试验中都得到了证明,即端粒的远端区丢失和细胞增殖寿命有关,端粒的缩短及端粒酶的重新活化是细胞老化和恶性肿瘤发生的各自重要组成事件。

(二)细胞微环境的改变

细胞微环境中含有可溶性成分如生长因子、细胞因子、脱氢表雄酮硫酸脂(dehydroepiandrosterone)等及非可溶性成分如基底膜和基质。细胞老化过程中上述可溶性成分日益减少,控制异常细胞生长及分化的能力下降,加上老化细胞分泌高水平的胶原酶及基质溶酶等,损伤基底膜及其下方的基质,如发生在原来被微环境控制的、具有潜在癌基因突变的细胞附近,就可启动或至少有利于恶性肿瘤的形成。

(三)免疫系统的老化

免疫监视功能为防御恶性肿瘤设立了一道重要防线,发生了恶性肿瘤,说明患者

免疫监视功能衰退。随着年龄的增加,细胞免疫功能降低,反应性 T 细胞数及对有丝分裂原反应数均有减少,T 细胞增殖反应、细胞毒细胞对靶细胞的攻击力、白介素-Ⅱ合成及细胞毒效应细胞的产生均有下降。由于 T 细胞功能受损,B 细胞的功能发生老化改变。单核巨噬细胞、补体系统、炎症及非特异性防御均随细胞老化而降低,这可能是老年人免疫系统失调的表现。

除免疫系统老化外,精神、神经及内分泌对老化的免疫功能也有重要影响。以精神对免疫功能的影响为例,孤独可使 T 淋巴细胞对有丝分裂原增殖反应降低,天然杀伤细胞活性减弱,淋巴细胞内 DNA 链接修复受损;反之,社会交往健康的人,淋巴细胞总数较多,对有丝分裂原有较强的增殖反应等。老年人丧失配偶或亲爱的朋友、退休后生活方式改变等都能使老化的免疫功能进一步降低。

在癌变中,致癌因素是个重要条件,有时起决定性作用,它必须通过体细胞中 DNA 而起作用;机体老化(细胞及微环境的老化、免疫衰老等)是癌变的决定因素。未老先衰者恶性肿瘤发病率增高的事实,证明了这一点。

如前所述,老年人长期暴露于致癌因子中,DNA 发生突变的机会较年轻人为多;更重要的是老年人机体老化有利于癌变的发生,而自身免疫功能下降,不能及时清除突变及癌变细胞,所以恶性肿瘤发病率较青年人为高。

细胞从正常转变为癌变细胞,是一个多基因突变、多个阶段的连续过程。不同的恶性肿瘤基因突变数及所需经历的阶段数不同。随阶段数的增多,其恶性程度也在增高。最后这些细胞克隆生长到一定体积后,发展成为临床意义上的肿瘤。

第三节 老年恶性肿瘤患者的病理生理特点

老年人由于遗传基因、后天经历、生活环境及文化素质等的不同,其生理性衰退也有所不同,加上各人所患的疾病不同,使其生理性衰退又有不同程度的加重,悬殊很大。在此基础上发生癌症的老年人,彼此之间的临床表现差异极大,但他们之间仍然有很多相似的病理生理特点。

一、老年人生理学的特点

一般人类在 30 岁左右时各种生理功能达到最高点,各种功能储备、活力及潜力状态最佳,此后各种生理功能、代谢功能及形态结构逐渐出现衰老,至 60~65 岁时老化速度加快。老化速度的个体差异较大,同一个体的不同系统各器官间老化的速度也不相同。一般复杂功能,如神经系统的反应时间、身体适应能力等老化速度较快;简单功能如心脏搏出功能、肾排泄功能老化较慢。美国国立衰老研究院对巴尔的摩城市居民用肌酐清除率测定肾小球滤过率进行纵向研究,发现在三组人群中差异悬殊:第一组人群在 55 岁到 65 岁,部分人肌酐清除率急剧下降,另一部分人随增龄明显下降;第二组人群中 40 岁后肌酐清除率随年龄增高轻度下降;第三组人群中 40 岁