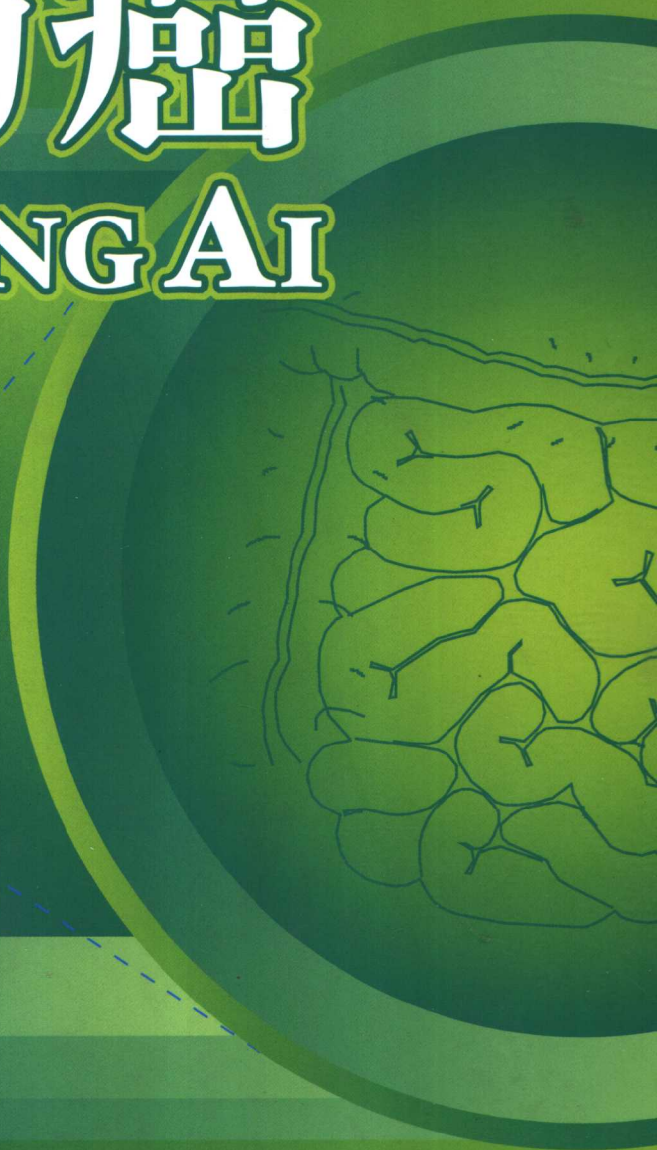
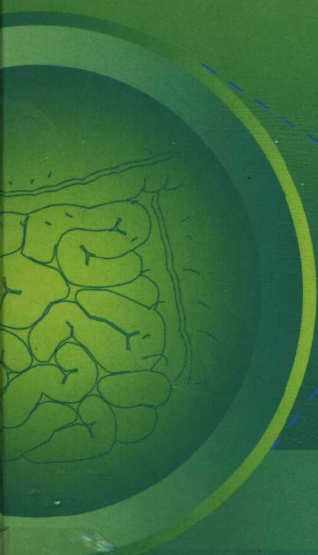


中华肿瘤临床诊治系列丛书

大肠癌

DA CHANG AI

主 编 万德森 潘志忠



中国医药科技出版社

中华肿瘤临床诊治系列丛书

大 肠 癌

主 编	编 委	万德森	潘志忠		
		(以编写章节先后为序)			
		郑 树	梁小曼	潘志忠	万德森
		王正康	赵家宏	顾 晋	王存川
		万远廉	何友兼	张鸿未	张晓实
		张 蓓	周志伟	王振军	
主编助理		伍小军			

中国医药科技出版社

内 容 简 介

本书系由中山大学附属肿瘤医院大肠癌单病种首席专家万德森教授和国内从事大肠癌临床和基础研究的资深专家总结多年临床经验结合最新国内外研究成果撰写而成。内容涉及大肠肿瘤临床、基础研究的诸多领域,包括流行病学和病因学、病理学、临床表现和诊断、外科治疗、化疗治疗、放射治疗、生物治疗、中医治疗、综合治疗、术后复发和转移的处理、特殊类型大肠肿瘤、肠造口的康复治疗、随访及预后因素和预防等方面。本书侧重于临床诊治,特别是对多学科综合治疗及其新观点、新理论、新技术和新药物进行了详尽、系统的阐述。内容丰富翔实、观点新颖、技术方法详尽实用,适用于肿瘤临床医务和基础研究者,特别是主治医师使用,也为医学院校教师、研究生等提供较实用的、有价值的参考。

图书在版编目(CIP)数据

大肠癌/万德森,潘志忠主编. —北京:中国医药科技出版社,
2004.11

(中华肿瘤临床诊治系列丛书)

ISBN 7-5067-2935-0

I. 大... II. ①万... ②潘... III. 大肠癌-诊疗 IV. R735.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 038525 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 28 $\frac{1}{2}$

字数 615 千字

印数 1—3000

版次 2004 年 11 月第 1 版

印次 2004 年 11 月第 1 次印刷

印刷 北京市艺辉印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-2935-0/R·2455

定价 58.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编写者及单位

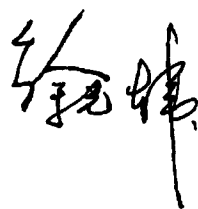
(以姓氏笔画为序)

丁培荣	中山大学肿瘤医院
万远廉	北京大学第一医院
万德森	中山大学肿瘤医院
王正康	北京中日友好医院
王存川	暨南大学华侨医院
王振军	北京大学第一医院
卢震海	中山大学肿瘤医院
伍小军	中山大学肿瘤医院
朱 远	浙江省肿瘤医院
何友兼	中山大学肿瘤医院
吴 涛	北京大学第一医院
吴东波	暨南大学华侨医院
张 蓓	中山大学肿瘤医院
张晓实	中山大学肿瘤医院
张鸿未	浙江省肿瘤医院
李力人	中山大学肿瘤医院
李志高	哈尔滨医科大学肿瘤医院
狄小云	浙江省肿瘤医院
陈 功	中山大学肿瘤医院
周志伟	中山大学肿瘤医院
郑 树	浙江大学肿瘤研究所
郑美春	中山大学肿瘤医院
赵家宏	哈尔滨医科大学肿瘤医院
骆福添	中山大学卫生学院
顾 晋	北京大学肿瘤医院
梁小曼	中山大学肿瘤医院
潘志忠	中山大学肿瘤医院

序 言

进入二十一世纪，随着我国老年人在人口结构中的比重急速增加，工业化水平的提高，饮食习惯的改变，我国恶性肿瘤的危害日显严重，不论发病率或死亡率均有明显上升，瘤谱也有显著的变化，呈现了西方化趋势。结、直肠癌即是诸多上升速度较快的癌症之一，尤以大城市中的居民为甚，且此等上升现象不但有愈益加快，且其范围也有逐渐向中、小城市及农村延伸的趋势，因此如何阻遏其发展之势，提高其治疗效果就成为癌症防治的重要内容之一。

万德森教授是一位卓越的肿瘤外科工作者，尤其对大肠癌的临床工作颇有研究，积累了丰富的经验，不但对大肠癌的综合治疗甚有心得，且贯彻“以人为本”的治疗原则，满腔热忱地对待患者。多年来热衷于造福广大直肠癌患者“造口”协会的工作，传播知识，推广技术，颇受好评。这次由他组织从事大肠癌研究的国内各专业的著名专家，结合各自的专长，从各种不同的方面对大肠癌进行较全面的介绍，既有各自的经验，又有国外的研究进展，内容甚为丰富。相信本书的问世将有助于推动我国大肠癌的防治工作，尤其在当前国内各医院诊疗水平有较大的差距的情况下，此一专著将有助于规范国内大肠癌的诊疗工作，提高整体防治水平。



中国抗癌协会理事长
中华医学会肿瘤学会主任委员
2004年3月16日

前 言

根据“世界癌症报告”，2000年大肠癌全球就发病达94.5万例，比1980年增加65.2%，占全球癌症发病的第3位；同年死亡49.24万，占全球癌症死亡的第4位；现有大肠癌患者237.9万，占全部现有癌症病人的10.6%，排第3位。上述资料，足以说明大肠癌是最常见的癌瘤之一，其发病率和死亡率仍处于上升趋势。我国亦不例外，据上海资料，我国大肠癌发病率正以每年4.2%递增。然而，迄今大肠癌的“三早”（早期发现、早期诊断、早期治疗）远不如人意。本来，根据目前外科技术和放化疗条件，大肠癌完全可以争取到更好的治疗效果，临床资料表明，Ⅰ期结直肠癌术后5年生存率达90%以上，Ⅱ期者为68.4%，Ⅲ期者为39.7%，Ⅳ期仅为10.2%，事实上，临床所见Ⅰ期病人仅10%左右。误诊漏诊情况十分严重，文献资料统计大肠癌的误诊率达60%~70%，约64%~85%的病人经历6个月以上才获得正确诊断，以致相当多病人失去治愈机会。在治疗上，虽然公认大肠癌以手术治疗为主，但手术方案尚未统一；围手术期的辅助治疗尚未规范。以致于各地各单位大肠癌的治疗效果差异很大。诊治方面尚且如此，更惶论预防和康复。为此，应有更多的学术交流，统一认识，取长补短，提高技术，造福病人。

本书共14章，70余万字，专门围绕大肠癌（又称结直肠癌）的流行病学、病因学、病理学、临床表现、诊断和各种治疗方法（手术、化疗、放疗、生物学治疗、中医中药治疗、肠造口康复治疗等）进行深入浅出的阐述，紧密结合临床实际、力求全面系统且重点突出，务使读者、特别是主治医生，能从中获得临床应用的指导，解决病者的诊治问题。本书还特别强调多学科综合治疗，希望从事肿瘤诊治的同道能理解大肠癌绝不能单靠“一把刀”获得彻底治愈，合理联合应用多种有效治疗方法才能进一步提高疗效。对于临床医生常遇到的大量术后复发转移病例和特殊类型的大肠肿瘤，本书也作了详细介绍；术后随访是大肠癌治疗的延续部分，常被临床医生所忽视，故本书第13章予以详细论述。目前我国大肠癌的发病率和死亡率仍不断上升，真正病因尚未明了，治疗效果尚有待提高，在此情况下，我们必须致力于预防，特别是二级预防（早期发现、早期诊断、早期治疗，俗称“三早”）。如何实施？在本书最后一章有详尽的阐述，可供广大医务人员和基层卫生干部参考。

为了方便临床工作者，书末还附有 11 个文件供查阅。

本书编著者大都是相关学科的专家教授，他（她）们学术造诣深、经验丰富、撰写认真、提供材料甚多，但考虑到篇幅，图表和参考文献有所删减。如果读者对某章节或某专题感兴趣，可直接与编著者联系、共同探讨。此外，书中涉及各种疗法和许多药物，其应用的方法和剂量等，在编排中难免有误，临床应用时应认真参照药械说明书，以防出现差错。

本书在编写过程中，承蒙老前辈前中国抗癌协会理事长张天泽教授在病中仍给予支持和指导，给编著者极大的鞭策和鼓励；书成之后，又蒙现任中国抗癌协会理事长、中华医学会肿瘤学会主任委员徐光炜教授在百忙中欣然为本书作序，在此深表衷心感谢。本书的编著者大多是我的老师长辈和同道，他（她）们闻讯要编写大肠癌专著后，表示大力支持并且身体力行，在约稿三个月后陆续将书稿寄来，使本书能如期编纂完成，在这里由衷地感谢我的老师长辈和同道。此外，本书编写过程中，还得到中山大学肿瘤医院研究生孔令亨、李辰生、王国强、万相斌、王福龙、唐绍贤和向晓娟大力相助，在这里一并表示由衷的谢意。

徐光炜

2004 年 1 月 10 日

目 录

第一章 大肠癌的流行病学和病因学.....	(1)
第一节 大肠癌的流行病学.....	(1)
第二节 大肠癌的致病因素研究.....	(3)
第三节 大肠癌的分子生物学研究.....	(9)
第二章 大肠癌的病理学.....	(18)
第一节 大肠癌发生的部位.....	(18)
第二节 大肠癌的分类.....	(18)
第三节 大肠癌的播散途径.....	(22)
第四节 腺瘤癌变、早期癌和进展期癌的演变.....	(25)
第五节 分期（临床病理分期）.....	(28)
第三章 大肠癌的临床表现和诊断.....	(35)
第一节 大肠癌的临床表现.....	(35)
第二节 大肠癌的诊断.....	(37)
第四章 大肠癌的外科治疗.....	(54)
第一节 外科治疗原则.....	(54)
第二节 结肠癌的手术治疗.....	(57)
第三节 直肠癌的手术治疗.....	(69)
第四节 全直肠系膜切除术（TME）在直肠癌治疗中的应用.....	(91)
第五节 大肠癌的微创手术.....	(97)
第六节 直肠癌扩大根治术.....	(112)
第七节 直肠癌全盆腔脏器切除术.....	(120)
第五章 大肠癌的化学治疗.....	(129)
第一节 大肠癌化疗的历史回顾.....	(129)
第二节 晚期大肠癌的化学治疗.....	(137)
第三节 辅助化疗.....	(152)
第六章 大肠癌的放射治疗.....	(165)

第一节	大肠癌放射治疗的生物学基础	(165)
第二节	大肠癌放疗的基本原则	(169)
第三节	直肠癌的放疗	(171)
第四节	肛管癌的放疗	(187)
第七章	大肠癌的生物治疗	(193)
第一节	肿瘤免疫学的基本概念	(193)
第二节	大肠癌的免疫学特性	(194)
第三节	单克隆抗体治疗大肠癌的临床研究	(196)
第四节	主动特异性免疫(肿瘤疫苗)治疗大肠癌的临床研究	(198)
第五节	免疫效应细胞治疗大肠癌的临床研究	(200)
第六节	大肠癌基因治疗的临床研究	(201)
第八章	大肠癌的中医治疗	(206)
第一节	概况	(206)
第二节	病因病机	(206)
第三节	中医治疗	(206)
第四节	大肠癌转移的中医治疗	(211)
第五节	药膳疗法	(212)
第六节	中医药在大肠癌综合治疗中的作用	(213)
第九章	大肠癌多学科综合治疗的理论基础	(216)
第一节	大肠癌多学科综合治疗的概念	(216)
第二节	大肠癌多学科综合治疗的生物学基础	(216)
第三节	大肠癌各种治疗方法的历史发展与评价	(220)
第四节	大肠癌多学科综合治疗的基本原则与模式	(225)
第五节	大肠癌多学科综合治疗存在的问题与发展方向	(227)
第十章	大肠癌术后复发和转移的处理	(230)
第一节	直肠癌术后局部复发的治疗	(230)
第二节	大肠癌肝转移的治疗	(240)
第三节	大肠癌肺转移的治疗	(248)
第四节	大肠癌卵巢转移的诊断和治疗	(252)
第五节	大肠癌骨转移的诊断和治疗	(257)
第六节	晚期或复发性直肠癌引起的疼痛的处理	(261)
第十一章	特殊类型大肠肿瘤	(274)
第一节	家族性腺瘤性息肉病	(274)

第二节	遗传性非息肉病性大肠癌·····	(280)
第三节	直肠平滑肌肉瘤·····	(292)
第四节	结直肠的胃肠间质瘤·····	(293)
第五节	结直肠淋巴瘤·····	(297)
第六节	肛管直肠黑色素瘤·····	(300)
第七节	阑尾类癌和腺癌·····	(305)
第八节	大肠多原发癌·····	(309)
第十二章	肠造口的康复治疗·····	(319)
第一节	肠造口康复治疗发展史·····	(319)
第二节	肠造口康复治疗的内涵·····	(324)
第三节	造口器材的运用·····	(337)
第四节	造口治疗师的培养·····	(344)
第十三章	大肠癌术后随访和预后因素·····	(350)
第一节	大肠癌术后随访方案及评价·····	(350)
第二节	大肠癌术后随访的方法·····	(354)
第三节	大肠癌的预后因素·····	(359)
第十四章	大肠癌的预防·····	(382)
第一节	病因预防·····	(382)
第二节	早期发现、早期诊断和早期治疗·····	(386)
第三节	社区防治措施及实施·····	(389)
附录 ·····		(401)
附录一	直肠癌治疗的国际标准化和档案记录方法·····	(401)
附录二	病人体力状况计分标准·····	(427)
附录三	实体瘤的疗效评价标准·····	(428)
附录四	缓解期、生存期的计算方法·····	(429)
附录五	实体瘤的疗效评价新标准·····	(429)
附录六	抗肿瘤药物急性与亚急性毒性反应分级标准·····	(430)
附录七	美国癌症研究所毒性分级标准·····	(431)
附录八	手足综合征毒性分级标准·····	(437)
附录九	感觉神经毒性分级标准·····	(437)
附录十	大肠癌常用化疗药物一览表·····	(438)
附录十一	大肠癌常用化疗方案·····	(441)

第一章 大肠癌的流行病学和病因学

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤，在西方发达国家其发病率居恶性肿瘤谱的第二位。在我国，随着人民生活水平的不断提高，饮食习惯的改变，大肠癌的发病率日渐增高，已跃居第三至五位，并呈逐步上升趋势。在大城市更为显著，在上海市女性的发病率已位居第二位。近十年来在生活条件较好的地区，大肠癌仍有半数左右的治疗失败，总体5年生存率为30%左右。因此，早诊早治是重要的防治研究方向。大肠癌是多因素、内外因交互作用的，多阶段发生发展的疾病。大约1/3大肠癌具有遗传背景，为一组遗传易感人群，因而难以从单一病因筛检或干预阻断。大肠癌发病过程可从粘膜增生，至腺瘤癌变及浸润的阶段性的演进，可长达十余年，具有较明显的癌前及早期阶段病变，为筛查与早诊提供可能。

二十余年来，我国进行了系统的大肠癌研究。从流行病学研究明确了高危因素，进而以高危人群为筛检目标人群，以危险因素数量化方法（AD值）与特异、灵敏的大便潜血试验（RHLP-FOB）相结合，建立了序贯筛检方案。通过现场大样本、严格随机对照的长期随访，证实该筛检方案能降低大肠癌的死亡率及发病率，大大提高了大肠癌的综合诊治水平。并在此基础上，进一步优化建立了更简便的，可自行初检，并能检出早期大肠癌的“优化序贯筛检方案”。该方案已在人群普查中应用，取得了良好效果，提高了对个体的诊治水平，并积累了中国人自己的经验，建立了适合我国国情的筛检方案，可供同行参考。

第一节 大肠癌的流行病学

从全世界范围看，大肠癌发病率呈上升趋势，尤其是结肠癌的发病率迅速上升。世界上也有不少国家及地区大肠癌的发病部位发生了明显的变化，从原来直肠癌多于结肠癌而变为结肠癌多于直肠癌。美国20世纪40年代时的大肠癌中直肠癌占55%，1992年只占28.8%。随着人们的生活方式变化，尤其是膳食结构的改变，预测结肠癌发病率将可能继续上升。因此，有必要充分认识大肠癌的流行病学特征和探讨影响大肠癌发病的可能病因因素，以便为大肠癌的防治提供依据。

一、发病率和死亡率

大肠癌是欧美发达国家常见的恶性肿瘤，在发病谱和死亡谱上均居第三位。从全世界范围看，我国为大肠癌低发地区，但其发病率呈上升趋势，尤其是结肠癌的发病率迅速上升。目前，大肠癌已成为我国第五位常见恶性肿瘤，在大城市增幅更快。以上海市为例，1993~1994年与1972~1974年比较，男性结肠癌增加104%，女性增加99%，男女性结肠癌的标化发病率上升了100%，每年增加4%左右。1999年，男、女性结肠癌分别为16.2/

10 万及 14.5/10 万。直肠癌的上升幅度较小, 男性增加 11%, 女性增加 7%。总之, 90 年代与 70 年代相比, 大肠癌的发病率在城市上升 31.95%, 在农村上升 8.51%。在城镇也升高, 如浙江嘉善县女性发病率居第三位。据预测, 我国大肠癌的发病率与死亡率在今后很长一段时期内将稳步上升, 成为我国最常见的、发病率上升的恶性肿瘤之一。

大肠癌死亡率的变化也较大。在我国城市试点地区, 男性的大肠癌死亡率位居全部恶性肿瘤的第五位 (上海市为第四位); 北京市女性为第二位, 上海市女性为第三位, 天津市与武汉市的女性为第四位, 哈尔滨市的女性为第五位。农村试点地区的大肠癌死亡率大多为第五位 (浙江嘉善的女性为第二位, 江苏启东的女性为第四位, 福建长乐的男女性均为第六位, 山东临沂的女性为第六位)。城市试点地区大肠癌的死亡发病比小于农村试点地区, 以世界人口年龄调整率计, 城市男性比值波动在 0.441 ~ 0.625 之间, 女性在 0.467 ~ 0.635 之间; 农村试点地区男性比值在 0.707 ~ 0.739 之间, 女性在 0.689 ~ 0.788 之间。

二、大肠癌的流行特征

(一) 时间趋势

在过去的 20 年中世界大多数国家或地区结肠癌的发病率呈上升趋势, 并以发病率较低的地区更为显著, 只有极个别地区结肠癌的发病率有所下降。而同期直肠癌的发病率大多略有升高或基本处于稳定状态。美国自 1973 ~ 1995 年大肠癌死亡率下降 20.5%, 发病率下降 7.4%, 特别是 1986 年后下降速率加快, 一般认为这可能是与广泛开展大肠癌筛查和结肠镜摘除发现的息肉有关, 不大可能是饮食和生活习惯的改变的结果。

近二十年来, 我国的结、直肠癌发病率的时间趋势变化也是如此。以上海市为例, 1993 ~ 1997 年男性 33.3/10 万, 女性 32.1/10 万, 20 年对比结肠癌男性增加 104%, 女性增加 99%; 直肠癌男性、女性各增加 11% 及 7%。北京城区 1993 ~ 1997 年男性 18.7/10 万, 女性 18.9/10 万, 1982 ~ 1997 年 15 年间, 结肠、直肠癌男性标化发病率分别上升 53.30%、23.8%, 女性分别上升 16.9%、15.3%。

(二) 地区分布

世界各地结直肠癌的发病率和死亡率差异较大, 美国、加拿大、丹麦、卢森堡等西欧及北美发达国家是大肠癌发病率最高的国家, 发病率高达 35 ~ 50/10 万, 东欧等地区的发病率为 20 ~ 30/10 万; 目前, 在美国, 大肠癌患者死亡率仅次于第一位的肺癌、位居恶性肿瘤第二位。一些社会经济较发达的国家或城市 (如日本、丹麦、英格兰与威尔士和香港地区等) 及以色列犹太人的发病率居中; 亚洲、非洲和大多数拉丁美洲国家的发病率最低。在我国, 大肠癌发病率与死亡率的地理分布特征为: 沿海东部地区比内陆西北地区高发, 其中最高的是长江中下游地区, 也就是经济发达地区发病率高, 城市较农村高, 大城市又较小城市高。该分布特征同样表明大肠癌发病与地区经济、生活习惯、膳食结构等因素相关。70 年代的全死因调查表明, 浙江省嘉善县大肠癌的发病率和死亡率居全国最高, 分别为 25.6/10 万和 20.6/10 万。

(三) 移民因素

从移民因素看, 中国和日本大肠癌发病率低于美国, 但移居到美国后, 其第二代发病率明显上升, 接近于当地居民, 且发病部位与分布也与当地居民相似。在进行了大量移民

流行病学研究后证实,就大肠癌病因学而言,起决定性作用的因素是环境因素而非遗传因素。移居美国的第一代与第二代日本移民患大肠癌的机会是生活在本土的日本人的 2.5 倍。移居美国的中国移民大肠癌的发病率与死亡率也明显高于中国居民,而与美国居民相接近。Whittemore 等 (1989) 报道中国上海市结直肠癌与美国华人、美国及加拿大白人结直肠癌流行特征比较结果,提示美国老年男性华人的结肠癌发病率大致与当地白人相同,是中国上海人的 7 倍;而女性华人结肠癌发病率处于中国人与美国白人之间,比中国人高 3~4 倍。美国老年男性华人的直肠癌发病率是中国人的 2 倍,女性差别不大。认为该现象与他们的生活方式改变有关,尤其是饮食结构的变化。同样的情况也见于新加坡华人。这些流行病学特征表明大肠癌的发病与地区经济、生活习惯、膳食结构等因素明显相关。

(四) 宗教因素

生活在美国加利福尼亚的第七日安息会教徒 (the Seventh Day Adventists) 以素食为主,其大肠癌的死亡率比该地区的一般人群低 60%。同样,美国的摩门教徒 (该教徒吃肉,同时也吃较多的谷物、面类食品),他们的大肠癌发病率也比其他的人群低。在印度孟买,多吃肉类食品的祢教徒 (Parsees) 大肠癌的发病率比食素的印度教徒 (Hindus) 高。宗教因素的研究反映出生活方式、饮食习惯对结直肠癌发病的影响。

(五) 解剖部位分布

在大肠癌高发地区,以乙状结肠与上段直肠 (包括直肠乙状结肠交界处) 较多见。高发区与低发区大肠癌不同解剖部位的比例大致相同,而差异较大的是低发地区乙状结肠癌发病率较低;与此相反,低发地区的右半结肠癌比例较高。这就提示不同地区、不同部位结肠癌的致病因素可能有所差异。下段直肠癌差异较大,提示影响不同部位直肠癌的发病因素也可能不同。

第二节 大肠癌的致病因素研究

大肠癌的发病是一个多因素多步骤的过程,这个过程是一个机体内因与环境、饮食、生活习惯等外部因素交互作用的过程,相应形成不同病理阶段的表型 (图 1-2-1)。遗

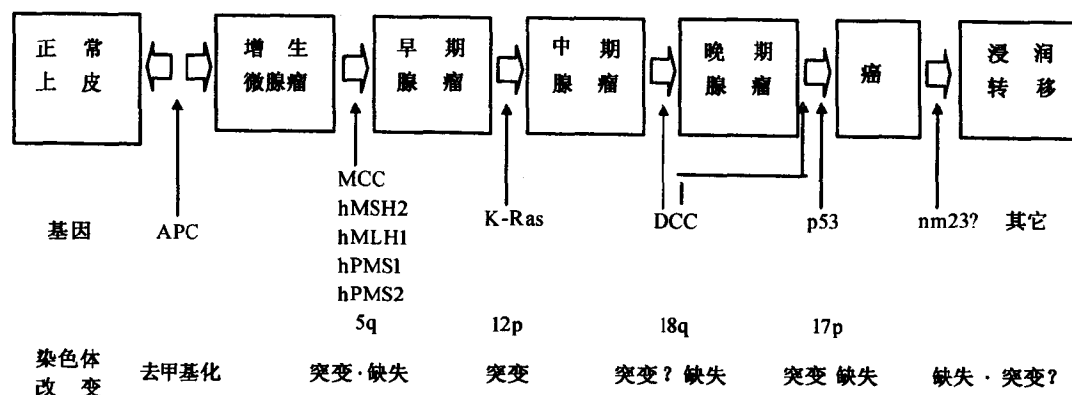


图 1-2-1 大肠癌发生发展各个阶段的分子事件

传因素是遗传物质的不稳定性,也包括代谢酶的多态性,在大肠癌的发生与发展亦起着重要作用。大肠癌的病因包括多种因素(生物、物理、化学等因素),并且各种因素间相互作用。在我国二十多年来进行的对大肠癌多项流行病学研究,包括了中美华人以及中国内地六地区间大肠癌大样本的配对调查研究,进行了分项分析包括对大肠癌危险因素 Meta 分析,明确了中国人大肠癌的高危因素,从而为建立我国大肠癌的高危人群提供了基础,为筛查及监控(随访)提供了目标人群。

一、危险因素的确立

1980 年至今,在大肠癌高发现场嘉善县的病例对照研究发现,大肠癌的高危因素为:肠息肉史、慢性腹泻、慢性便秘、粘液血便、精神刺激史、饮不洁水史、阑尾手术史和家族肿瘤史等。其中大肠癌患者的一级亲属的遗传度为 $16.78\% \pm 6.20\%$,比无大肠癌家族史的健康人高 1.68 倍。1981 年进行的中美合作大样本华人配对研究,发现中美华人结肠癌和直肠癌的共同危险因素为能量摄入的增加,多因素分析结果揭示中国人大肠癌的危险因素为:饱和脂肪酸的摄入 (100 cal/d , $\text{OR} = 1.2$),身高体重指数 ($\text{OR} = 1.2$);保护因素为粗纤维的摄入 ($\text{OR} = 0.85$)。陈坤等用 Meta 综合分析方法对 5034 例病例和 5205 例对照病例研究,其大肠癌高危因素的结果与嘉善现场的研究结果基本一致(表 1-2-1)。显然,中国人大肠癌的发生既有环境因素,又有遗传因素的作用,这些结果为大肠癌的筛检和人群防治提供了理论基础。

表 1-2-1 我国大肠癌高危因素的 Meta 分析结果

因 素	合并后 OR (95%CI)	因 素	合并后 OR (95%CI)
慢性腹泻	4.80 (4.30 ~ 5.37)	粗纤维饮食	0.79 (0.59 ~ 0.99)
粘液血便	7.18 (5.06 ~ 10.21)	喜食红烧鱼史	2.99 (2.69 ~ 3.35)
肠息肉史	12.69 (7.49 ~ 21.48)	喜食腌菜	1.86 (1.67 ~ 2.07)
慢性便秘	2.23 (1.95 ~ 2.54)	高脂肪饮食	3.16 (2.22 ~ 4.51)
阑尾炎史	1.98 (1.71 ~ 2.28)	轻体力活动	0.74 (0.72 ~ 0.77)
饮酒	1.06 (0.91 ~ 1.24)	精神刺激史	2.95 (2.81 ~ 3.09)
吸烟	1.40 (1.10 ~ 1.77)	家族肿瘤史	2.27 (2.12 ~ 2.44)

二、遗传易感性高危因素

(一) 遗传性大肠癌

约有三分之一的大肠癌与遗传相关,其中家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)是最常见的遗传性大肠癌,黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome)、幼年性息肉综合征、Turcot 综合征、Gardner 综合征、遗传相关的慢性溃疡性结肠炎等则较为少见。由于存在特定的基因表型,成为一组易感人群。

我国 FAP 的患病率约为 $1.5/10^5$ 万,由 FAP 发展而来的大肠癌约占总大肠癌的 1%,其发病表现为大肠内弥漫腺瘤性息肉达 100 粒以上;或腺瘤性息肉不足 100 颗者,伴有家

族史或先天性视网膜色素上皮增生,可具有特异性的眼底色素斑(图1-2-2)。FAP发病年龄较轻,一般在20岁左右出现腺瘤,40~50岁癌变,目前已明确FAP与APC基因(adenomatous polyposis coli, APC)的突变相关。Gardner综合征和Turcot综合征是FAP的特殊类型。Gardner综合征是指结、直肠息肉病以外,并发胃、小肠腺瘤、骨瘤病或皮肤良性软组织肿瘤。Turcot综合征则是指家族性腺瘤性息肉病并发中枢神经系统肿瘤(包括脊髓母细胞瘤或胶质母细胞瘤等),两者均与APC基因相关,但后者除APC基因外,部分家系的发生还与错配修复基因(mismatch repair gene) hMLH1和hMSH2相关。

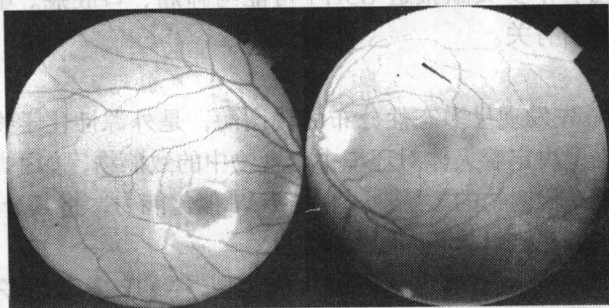


图1-2-2 FAP患者眼底色素斑

HNPCC,是一种常染色体显性遗传性疾病,占有大肠癌的5%~15%左右,主要的临床特征为:大肠癌的家族聚集、肿瘤大多位于右半结肠、有同时或异时性多发性大肠肿瘤、好发HNPCC相关的肠外肿瘤(子宫内膜癌、卵巢癌等)的倾向。其遗传背景与错配修复基因(hMLH1、hMSH2、hPMS1、hPMS2等)的突变相关。在HNPCC及其相关肿瘤中存在微卫星不稳定(microsatellite instability, MI/MSI)或遗传不稳定性(genetic instability),表现为复制错误(replication error, RER)。微卫星DNA是大量随机分布于真核生物基因组中的1~6个重复核苷酸序列,微卫星不稳定是指该重复序列的增加或丢失,首先在大肠癌中发现此改变。在HNPCC的大肠癌中85%以上,腺瘤50%以上,子宫内膜癌75%左右存在RER,而散发性大肠癌则较低约15%~20%左右。以上形成了HNPCC一类的肿瘤遗传背景,即由于错配修复基因突变,遗传不稳定所致。为此检测种系细胞,如淋巴细胞、体细胞或肿瘤细胞有无突变及MSI或RER,可为HNPCC类肿瘤的诊断的遗传学依据。

P-J综合征(Peutz-Jeghers syndrome)的临床特征是以口腔黏膜、口唇、口周、肛周及双手指掌足底有斑点色素沉着,并伴胃肠道多发错构瘤性息肉。该疾病与LKB1/STK11或(和)FHIT基因的突变相关。

幼年性息肉综合征,又名先天性息肉,常见于10岁以下幼儿,其主要相关基因尚不明。遗传相关的慢性溃疡性结肠炎则报道与p53的突变相关。

(二) 代谢酶基因多态性

环境因素在大肠癌的发生中起重要作用,但并非所有暴露于高危因素的人均发生大肠癌,大肠癌发生发展是机体的内因与外因交互作用的结果。致癌物经体内有关代谢酶的活化或转化,才能使之转变为终致癌物或毒性降低而排出体外。大部分代谢酶基因均有遗传多态性,影响酶的活性。各种酶系等位基因的不同组合构成了各个体具有不同的遗传易感

性。目前研究较多的参与 CRC 演变过程的代谢酶系主要有谷胱甘肽转移酶 (Glutathione - S - Transferases, GSTs)、N - 乙酰基转移酶 (N - acetyl transferases, NATs)、细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 和亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate, MTHFR)。

1. GSTs

GSTs 为 II 相解毒酶家系, 参与多环芳烃、杂环胺等致癌物的解毒过程。在人类, GSTs 包括 5 个家系 (α 、 μ 、 π 、 σ 和 θ) 13 种酶。GSTM1 存在遗传多态性, 约有 50% 的人不表达, 为缺陷型, 该缺陷型与多种癌症有关, 如肺癌、膀胱癌等。GSTP1, 有两类基因多态性较为常见, 已有不少文献报道 GSTP1 可能与肺癌、口腔癌、喉癌、胃癌、膀胱癌以及男性生殖系统肿瘤有关。

2. NATs

NATs 是人群中最先发现呈多态性分布的代谢酶, 是外源性化学物质体内代谢过程中重要的转移酶, 其表型决定着人体对环境中、食物中的致癌物, 如香烟和煎炸食物中的芳基胺和杂环胺等, 及其代谢物的敏感性。根据 NAT 催化能力, 将其分为快速酶和慢速酶, 致癌物在快速酶的作用下能引起肠内隐窝畸变。

NAT2 表型有 3 类, 野生型等位基因为快速型, NAT2 多态与多种癌症有关, NAT2 快速酶是 CRC 的一个危险因素。刘希永等研究 NAT2 与复发性腺瘤呈正相关, 对吸烟者危险度更大。

3. CYP

细胞色素 P450 酶系统为机体中重要的 I 相解毒酶家系, 食源性致癌物杂环胺要先经肝脏细胞色素 P450 催化发生 N - 氧化形成 N - 羟基杂环胺, 再经过 NAT 进一步活化成 N - 乙酰氧基杂环胺, 后者与 DNA 结合形成致癌物——DNA 加合物。目前报道与癌症易感性有关的酶有: CYP1A1、CYP1A2、CYP1E2 等。

4. MTHFR

在 CRC 从腺瘤到癌变的发展过程中, DNA 甲基化有助于减少致癌物和增加抑癌基因的表达, Ma 等研究认为该类多态有可能是 CRC 的保护因素。

代谢酶不是作为一个独立的单元存在于 CRC 从正常黏膜→腺癌的演变过程中, 而是和饮食因素交互、渗透, 一起参与的。研究与检测代谢酶基因多态性与 CRC 危险性有助于高危人群的筛检, 这不仅有利于应用饮食因素和化学药物预防 CRC, 在癌变早期、癌变病变状态进行干预, 也能为 CRC 发展基因筛选的有效标志物和基因治疗的生物药物。

三、大肠癌可能的病因因素

一些大肠癌流行病学研究表明: 社会发展状况、生活方式及膳食结构与结直肠癌密切相关, 并有现象提示影响不同部位、不同年龄组大肠癌发病的环境、遗传因素可能存在差异。

(一) 饮食因素

流行病学研究表明, 大约有 70% ~ 90% 的肿瘤发病与环境因素和生活方式有关, 而其中 40% ~ 60% 的环境因素在一定程度上与饮食、营养相关联, 故在大肠癌发病中饮食因素被看作是极为重要的因素。

1. 高脂、高蛋白、低纤维素

我国上海市大肠癌发病率时间趋势与膳食结构的相关分析表明,结肠癌发病率变化与膳食结构的改变密切相关。上海市居民 80 年代一些主要食品人均消耗量比 50 年代明显增加,其中猪肉增加了 3 倍,禽蛋 2.2 倍,新鲜蔬菜 1.6 倍。美国动物性食品的构成比较我国高 2~5 倍,两组间绝对摄入量的差异则更大。该饮食结构的不同可能部分解释不同地区间结直肠癌的发病率差异。

Whittemore 等(1990)比较影响中国杭州、北美华人大肠癌危险因素的研究结果,高摄入饱和脂肪酸者较低摄入组的结直肠癌发病危险显著增高,并相对与北美华人联系较为密切。北美华人:男性 $OR=2.1$, 95% $CI=1.6\sim 2.7$; 女性 $OR=2.2$, 95% $CI=1.5\sim 3.5$ 。中国杭州:男性 $OR=1.2$, 95% $CI=0.8\sim 1.71$; 女性 $OR=1.4$, 95% $CI=0.9\sim 2.3$ 。而两组与饱和脂肪酸联系性的差异可能以人群膳食结构差异来解释(如上所述)。焦登鳌等(1988)的病例对照研究结果,对照组比病例组摄入较多的粗纤维和维生素 C,且差异达到显著性水平。

食物纤维(dietary fiber)是指植物性食物中不能被人的消化酶所水解的植物多糖类和木质素。研究表明,增加麦麸纤维的摄入,可以促进粪便致突变物的排出或抑制其产生,并降低次级胆酸的浓度。膳食纤维抑癌的重要环节是影响肠道酸碱度。通常大肠癌低发地区粪便的 pH 值要比高发地区高。纤维素还具有改变肠道菌群,影响肠黏膜结构和功能的作用,并影响黏膜上皮细胞的生长速率,调节肠道酸碱度,以及通过粘蛋白加强黏膜屏障作用,减少肠内有毒物质对肠上皮的侵害。

2. 维生素

杨工等(1993)的一项病例对照研究表明,胡萝卜素、维生素 B₂、维生素 C、维生素 E(及维生素 βE 、 γE 、 δE)均与降低结直肠癌发病相对危险度有关,统计学检验均达到显著性水平,并呈剂量反应关系。维生素 D 和钙具有保护作用。

3. 油煎炸食品

食物烤(炸)焦的部分(尤其是肉类食品)中可能含有能作用于结肠的致癌剂。杨工(1994)的病例对照研究结果提示每周摄取 3 次以上油炸食品者发生结肠癌的超额危险是不足 1 次者的 2.3 倍($P<0.01$),直肠癌为 2.6 倍($P<0.01$),左半结肠癌为 2.6 倍,右半结肠癌为 1.9 倍。焦登鳌、陈坤等报道红烧鱼亦为高危因素。

4. 葱蒜类

葱蒜类食品对肿瘤的保护作用已受到广泛的重视,并在实验中多次证实了该类食物对肿瘤生长的抑制作用。Wargovich(1987)报道大蒜油能明显减少用二甲基胆蒽引起的大肠黏膜细胞损伤,并能使小鼠大肠癌诱发率降低 75%。

5. 食盐和腌制食品

杨工(1993)的病例对照研究结果提示,每周摄取 3 次以上腌制食品者发生结肠癌的超额危险是不足 1 次者的 2.2 倍($P<0.01$),直肠癌为 2.3 倍($P<0.01$),左半结肠癌为 2.1 倍,右半结肠癌为 1.8 倍。该危险因素的解釋可能与食品腌制过程所产生的致癌物有关,而高盐摄入可能是一种伴随状态。

6. 微量元素和矿物质