

常见肿瘤的非手术治疗

卜子英 编著



科学出版社
www.sciencep.com

常见肿瘤的非手术治疗

李士俊 主编

北京人民卫生出版社

常见肿瘤的非手术治疗

卜子英 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是系统介绍常见实体性肿瘤非手术疗法的专著。全书共分为两篇,第一篇介绍了肿瘤病因、发病机制及治疗方法,并着重介绍了坏死疗法治疗实体性肿瘤的原理、具体治疗方法和注意事项。第二篇全面论述了常见实体性肿瘤的病因、病理、临床诊断以及非手术治疗的方法。本书内容通俗易懂、方法实用,为临床医师提供了一种治疗肿瘤的新思路及新方法。

本书可供内科、外科、妇科、肿瘤科、内分泌科等临床医师参考使用。

声 明

本书内容是作者根据多年的个人临床经验总结而成,鉴于医学以日新月异的速度向前发展,我们提倡读者在使用时需将本书内容与其他资料进行确证。在有必要的情况下应联系作者对其中使用的药物、剂量以及操作方法进行核实,以最终确认本书的有关信息是否正确。该建议对新药及非常用药尤为重要。

图书在版编目(CIP)数据

常见肿瘤的非手术治疗 / 卜子英编著. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978-7-03-024281-5

I. 常… II. 卜… III. 肿瘤-诊疗 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 040509 号

策划编辑:曹丽英 张 峥 / 责任编辑:杨 扬 万 新 曹丽英

责任校对:宋玲玲 / 责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 4 月第一次印刷 印张:18 1/2 插页:1

印数:1—2 000 字数:498 000

定价:79.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

肿瘤是临床上常见疾病,占人类死亡原因的20%,为人类第二号杀手。近年来发病率有增多趋势,我国一些经济发达地区由于环境污染,肿瘤发病率增高,占死亡原因的30%,成为第一死因。

随着科学技术不断进步,新理论、新技术、新药物在临床各科广泛应用,使肿瘤基础研究和临床治疗得到很大的发展。各种新技术、新方法、新药物在肿瘤治疗上的应用,使肿瘤疗效有很大的进步,让人们认识到肿瘤不再是不治之症。

常见实体性肿瘤目前主要治疗方法是手术切除,恶性肿瘤常采用化疗、放疗、中药治疗、免疫治疗等包括手术治疗在内的综合治疗,以提高治疗效果。手术本身对病人是一种创伤,手术并发症会增加病人痛苦,有些肿瘤(如范围较大的海绵状血管瘤、淋巴管瘤、中晚期恶性肿瘤)手术是不能彻底切除的。放疗、化疗虽然对部分恶性肿瘤治疗效果较好,但在杀伤肿瘤细胞同时对正常组织细胞也有损伤等毒副作用,使一些病人不能完成疗程治疗。中药和免疫治疗能增强人体免疫功能战胜肿瘤,从理论上讲是最理想治疗肿瘤的方法,但实际临床应用疗效不尽如人意,因此有必要研究寻找新的治疗方法。

科学的发展是无止境的,只有不断地总结经验和开拓创新,才能使科学技术不断向前发展。作者从事非手术坏死疗法治疗肿瘤研究和临床应用20余年,研制成功对人体无毒害治疗实体性肿瘤注射药物已获得国家发明专利(专利号:ZL01122551.3)。将药物直接注射到瘤体内,在短时间内迅速将肿瘤组织细胞杀死,其疗效完全可以达到或超过手术切除肿瘤效果,但没有手术治疗给患者带来的创伤及并发症。肿瘤细胞虽然死亡,但死亡的肿瘤细胞所含有的抗原成分可刺激机体免疫系统产生特异性和非特异性抗体,增强机体抗肿瘤免疫能力,促进患者康复(不会像放疗、化疗那样抑制免疫功能和抑制骨髓造血功能)。该研究为肿瘤病人和临床医师提供了一种新的治疗肿瘤的方法——坏死疗法。

尽管坏死疗法治疗肿瘤临床应用时间不长,有些问题有待进一步深入研究,但是坏死疗法治疗肿瘤,具有方法简单、容易掌握、无创伤或微创伤、疗效确切、安全无毒副作用、治疗后不留瘢痕等优点,深受病人欢迎,前景无疑是宽广的。

鉴于目前国内外还没有一本有关非手术治疗肿瘤的专著,本书的出版旨在“抛砖引玉”,和同道共同研究,但限于作者水平,难免有不妥之处,敬请广大读者谅解指正,以便再版时更正。

卜子英

2007年元月安徽芜湖市东方非手术研究所

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(3)	第三节 血路转移	(27)
第二章 肿瘤病因及发病机制	(5)	第四节 特殊方式的转移	(30)
第一节 化学因素	(5)	第五节 肿瘤的复发	(30)
第二节 物理因素	(6)	第四章 坏死疗法治疗肿瘤	(32)
第三节 生物因素	(8)	第一节 坏死疗法原理	(32)
第四节 生活饮食因素	(10)	第二节 坏死疗法药物“肿瘤灵”的 抑瘤试验	(33)
第五节 激素因素	(11)	第三节 细胞结构、功能和在坏死疗 法上的意义	(37)
第六节 遗传因素	(13)	第四节 坏死疗法临床应用	(40)
第七节 免疫因素	(14)	第五节 坏死疗法优点	(41)
第八节 肿瘤的起源方式	(15)	第六节 坏死疗法治疗方法	(42)
第九节 肿瘤的形成与发展	(18)	第七节 坏死疗法的反应及并发症	(45)
第十节 肿瘤组织的分裂与繁殖	(19)		
第三章 肿瘤的扩散	(21)		
第一节 肿瘤扩散概述	(21)		
第二节 淋巴转移	(25)		

第二篇 各 论

第五章 皮肤肿瘤	(49)	第九章 甲状腺肿瘤	(98)
第一节 痣	(49)	第一节 概述	(98)
第二节 皮肤软组织囊肿	(50)	第二节 甲状腺良性肿瘤	(99)
第三节 皮肤癌	(55)	第三节 甲状腺恶性肿瘤	(102)
第六章 软组织肿瘤	(59)	第四节 甲状舌管囊肿	(113)
第一节 脂肪组织肿瘤	(59)	第五节 颈部转移癌	(114)
第二节 周围神经组织肿瘤	(61)	第十章 乳房肿瘤	(119)
第三节 血管瘤	(64)	第一节 良性乳腺结构不良	(119)
第四节 淋巴管瘤	(68)	第二节 乳房良性肿瘤	(121)
第七章 颌面部肿瘤	(72)	第三节 乳腺癌	(123)
第一节 颌面部囊性肿瘤	(72)	第十一章 肺癌	(133)
第二节 颌面部良性肿瘤	(76)	第一节 原发性支气管肺癌	(133)
第三节 颌面部恶性肿瘤	(78)	第二节 肺部转移癌	(143)
第八章 鼻、咽部肿瘤	(88)	第十二章 食管癌	(147)
第一节 鼻腔良性肿瘤	(88)	第十三章 胃肿瘤	(156)
第二节 鼻腔恶性肿瘤	(90)	第一节 胃良性肿瘤	(156)
第三节 咽部肿瘤	(91)	第二节 胃癌	(158)

第十四章 大肠肿瘤 (173)	第一节 胰腺囊性肿瘤 (214)
第一节 结肠息肉样病变 (173)	第二节 胰腺癌 (217)
第二节 结肠、直肠家族性息肉病 (176)	第十七章 肾肿瘤 (226)
第三节 大肠癌 (177)	第一节 肾脏囊性肿瘤 (226)
第四节 直肠癌 (185)	第二节 肾癌 (231)
第十五章 肝脏肿瘤 (187)	第三节 膀胱肿瘤 (236)
第一节 肝良性肿瘤 (187)	第十八章 妇科肿瘤 (241)
第二节 原发性肝癌 (196)	第一节 子宫肌瘤 (241)
第三节 转移性肝癌 (211)	第二节 卵巢囊性肿瘤 (258)
第十六章 胰腺肿瘤 (214)	第三节 子宫颈癌 (278)
参考文献 (288)	

第一篇

总 论

第一章 绪 论

据世界卫生组织全球死亡原因调查报道,肿瘤是人类第二死亡原因,占死亡原因 20% 左右,我国一些经济发达地区,如江苏、浙江、北京、上海、广州、香港等地区由于环境污染严重,肿瘤占死亡原因 30% 左右,已成为第一死亡原因,肿瘤发病有逐年增加的趋势。

全世界每年新增癌症患者 1 000 万以上,死于癌症的有 600 多万。美国癌症发生率约占美国人口 30% 左右,但目前美国有 500 万癌症病人健在,其中有 300 万癌症病人生存期已超过 5 年,生存期明显提高,给癌症病人康复带来了希望,使人们逐渐认识到癌症不再是不治之症。我国每年新增癌症患者约 300 多万,大多数患者在就医时已是中晚期,失去早期治疗的最佳时间,造成生存期短、生存质量不高,给患者和家庭带来不幸。

目前治疗肿瘤的主要手段有手术、放疗、化疗、免疫治疗、中医药治疗等方法,手术对于早期没有扩散的肿瘤效果较好,但手术操作中肿瘤细胞可以通过血液循环扩散到远处生长繁殖。已有转移肿瘤疗效不好,必须配合其他方法治疗。放疗、化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常组织细胞也有杀伤作用,使机体免疫功能降低,抑制骨髓造血等毒副作用,导致许多病人因毒副作用过大不能完成疗程治疗,同时肿瘤细胞对化疗药物能产生耐药性,对化疗药物不敏感。化疗、放疗还会产生新的致癌因素,其疗效也不尽满意。免疫治疗和中医治疗肿瘤能增强机体免疫机能去战胜肿瘤,从理论上讲是最理想的抗癌方法,但临床上应用疗效也不尽如人意,大多数只能作为辅助治疗应用。以上治疗方法总的来讲对肿瘤是打包围战,手术是从肿瘤四周进行分离将肿瘤切除;放疗、化疗、免疫治疗及中药治疗,是用放射线及药物从肿瘤四周向中心逐渐将肿瘤细胞杀死达到消灭肿瘤的目的,但很难将较大的肿瘤中心瘤细胞杀死。放疗、化疗对转移癌灶效果较差,由于放疗、化疗对机体损伤消耗极大,许多病人难以承受其毒副作用,因此有必要研究和探索新的抗肿瘤药物,新的治疗肿瘤方法。

笔者经过 20 多年实验研究和临床应用,研制出对人体无毒害抗肿瘤新药“肿瘤灵”(已获国家发明专利,一种治疗实体瘤注射药物,专利号 ZL01122551.3),可直接注射到肿瘤内将肿瘤组织细胞全部杀死,达到消灭肿瘤组织细胞的目的,相当于手术切除肿瘤的疗效(称坏死疗法治肿瘤),死亡的肿瘤细胞在人体内对机体是一种异物,具有一定的激活机体免疫细胞抗原性,这种特异和非特异性的抗原成分,可以刺激机体免疫系统产生抗肿瘤特异性和非特异性抗体,增强机体抗肿瘤能力。另外,坏死肿瘤组织周围引起炎性细胞浸润,机体免疫系统必须将这些死亡瘤细胞清除才能保持机体内环境的稳定。白细胞、纤维细胞聚集在坏死肿瘤细胞周围,将坏死肿瘤细胞包围、吞噬、消化,毒素通过血液由肾脏排出体外,使死亡肿瘤细胞在体内完全消失,保持机体内环境平衡。

抗肿瘤新药“肿瘤灵”直接注射到肿瘤内,药液在肿瘤组织内均匀扩散,使肿瘤发生无菌性炎性反应,肿瘤细胞脱水、间质水肿、细胞膜溶解破坏、渗透性增高、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵功能损坏、胞浆外渗、细胞固缩、核蛋白变性、细胞器代谢紊乱、线粒体破坏、溶酶体破裂、核膜破裂,导致瘤细胞死亡。同时肿瘤内毛细管和肿瘤周围微血管广泛血栓形成,血管腔闭塞,白细胞及纤维细胞增多,加速肿瘤细胞缺血死亡及坏死肿瘤细胞清除和纤维化过程,使肿瘤消失,达到治愈目

的。“肿瘤灵”对人体无毒害,没有化疗、放疗产生的抑制机体免疫功能及骨髓造血功能等不良反应。

该药 1983 年开始应用于临床,首先用于内痔的治疗,因为内痔表浅,便于观察疗效。内痔是由于痔静脉回流受阻,痔静脉压增加,静脉壁扩张变薄,发生血管瘤样改变。在直肠镜直视下用细针穿刺到痔核内,抽有回血即注射“肿瘤灵”药液,药物沿痔静脉丛扩散,使痔静脉丛血管壁发生无菌性炎性坏死,血栓形成痔静脉丛闭塞,继之痔静脉周围纤维细胞增多,纤维组织增生、瘢痕化,使内痔治愈,完全达到内痔环切治疗效果,具有病人无痛苦,不需住院的优点。继而用于海绵状血管瘤治疗,效果满意,超过手术疗效。继之又用于甲状腺肿瘤、皮肤癌、各种囊肿、口腔面部肿瘤、乳腺瘤、子宫肌瘤、中早期肝癌及转移性肝癌等实体瘤治疗,基本上能达到或超过手术疗效,安全无不良反应。特别晚期实体瘤患者,不适宜手术、放疗、化疗治疗,采用坏死疗法治疗能够减少瘤荷,缓解疼痛,提高生活质量,延长生存期。

第二章 肿瘤病因及发病机制

恶性肿瘤严重威胁着人类健康,已成为人类第二号杀手,人们渴望早日明确其病因和发病机制,以便有效地预防和治疗。近百年来许多肿瘤专家和临床各学科,从不同角度运用各种方法进行研究探索,虽然取得一些进展,然而肿瘤真正的病因及发病机制尚未完全明了。

肿瘤病因及发病机制十分复杂,是由多种因素综合作用而形成,既有外因又有内因,既有局部因素又有全身因素,既有化学、物理因素又有生物因素,既有饮食营养、生活习惯因素又有地理环境、职业因素,既有先天遗传因素又有后天获得因素等。在肿瘤形成过程中,各种因素互相影响,综合作用。这些因素在各个肿瘤形成过程中有主有辅,有强有弱,有急有缓,有相继,有持续,有间歇,有直接、有间接发挥作用。他们影响机体内作用可暂短或持久,它们之间关系可为单纯相加作用,亦可相互促进或互为因果协同作用,有时亦可为相互拮抗或抵消作用。其作用部位既可以在局部,亦可以通过代谢机制影响该部位靶器官。其代谢机制既可以使原来有害物质转化为无害物质排出体外,亦可以将本身无致癌性物质(前致癌物)通过代谢活化转变为致癌物,导致细胞突变或肿瘤性转化。已转化的细胞可通过酶的作用进行自我修复,或在一定阶段内处于稳伏状态,亦可被机体免疫防御措施所抑制或排斥,或在促癌因素的协同作用下开始活跃增生,渐渐萌发出肿瘤。在肿瘤形成后,瘤细胞的生物学特性继续发展,不受机体调控,恶性程度不断增加,最后出现转移、全身扩散。

第一节 化学因素

1775年,Pott观察到扫烟囱工人患阴囊癌。1918年,日本学者山极、市川用煤焦油涂擦兔耳诱发兔耳皮肤发生鳞状细胞癌。随着工业化发展,化学物质也越来越多,近40年来已陆续发现约1000多种化学物质对动物有致癌作用,其中有些可能与人类肿瘤有关:

(一) 化学致癌主要生物学特性

- (1) 致癌作用与接触致癌的剂量成正比。剂量越大肿瘤发生率越高,潜伏期也越短。
- (2) 从接触致癌物至发生肿瘤的潜伏期很长,人类大约为5~30年,动物大致与寿命成一定比例。有的致癌物可通过胎盘影响子代,待子代成长时才发现肿瘤。
- (3) 某些致癌物起始作用称始动因子,但明显受各种促进因子影响。
- (4) 活跃增生组织细胞易发生癌变。
- (5) 因一种化学致癌物诱发的肿瘤常具有不同抗原性和不同表现,如生长率、分化程度、细胞表面性质、酶谱等。

(二) 化学致癌因素的分类

1. 按致癌性质分类

- (1) 肯定对人类有致癌作用的物质:如砷、铬、镍、氮芥、芳香胺中的 β -萘胺、联苯胺、燃烧

不完全的煤、木炭、润滑油以及煤焦油类等含有苯并芘的多环芳香烃。

(2) 对人类疑似有致癌作用的物质:如铍、镉、亚硝胺类化合物、铁碱性品红、邻二甲基联苯胺、二氯联苯胺、4,4-甲基二氯苯胺等。

(3) 对人类具有潜在致癌作用的物质,如金属中钴、铅、汞、烷化剂、硝基喹啉、*N*-2-乙酰氨基苄、邻位氯基偶氮甲苯、硫酸二甲酯、四氯化碳、胍、二甲基胍、 β -丙内酯、硫脲、一些农药,如五氯硝基苯和双氯乙酰醚等。

有些致癌物进入体内后不需经过代谢即能致癌,但多数致癌物质进入体内后必须经过体内的激活过程,变成一种化学活泼的形式,方能发挥致癌作用。不需代谢的致癌物称前致癌物,经过代谢转变为活泼、寿命极短的致癌物称近致癌物,最后产生终致癌物。

2. 按化学结构分类

(1) 多环芳香烃类:由多个苯环缩合而成的碳氢化合物及其衍生物,如3-甲基胆蒎、苯并芘、苯并蒽等,其基本结构为二苯蒽。这类化合物主要由含碳物质不完全燃烧产生,存在于煤烟、香烟的烟雾、熏烤食品、汽车尾气等。这类致癌物可能通过形成环氧化物,再形成酚类及二氢二醇类代谢中间物致癌。如苯并芘首先通过内质网酶作用,生成7,8-环氧化物,再经过环氧化物水化酶形成二羟基化合物,其后形成具有新生性、致癌性与突变性的最终产物。此外,多环芳香烃可被芳香烃化酶激活,生成活泼的最终致癌物。后者存在于各种组织中,并为许多物质所诱导。

(2) 芳香胺类:主要包括氨基苄、偶氮染料、苯胺、氨基联苯胺等。广泛应用于制造染料、药物、杀虫剂、塑料、橡胶等,能引起尿路癌症,特别是染料及橡胶工业性膀胱癌。这类致癌物是通过羟化酶、去甲基酶、偶氮还原酶等作用,进一步代谢激活,生成最终致癌物而起致癌作用。

(3) 亚硝胺类:是一类重要致癌物,可以引起多种动物各种肿瘤。这类化合物亦可以非致癌前体(如仲胺和亚硝酸钠)在体内合成,而且其前体在自然环境中广泛存在,这类化合物主要通过肝脏内质网的混合功能加氧化酶去烷基化,生成单烷基衍生物,后者自行分解成氮及正碳离子,然后与细胞的核酸或蛋白质共价结合发挥致癌作用。

(4) 黄曲霉素:是某些霉菌的代谢产物,黄曲霉素 B₁ 致癌能力最强。但其本身并无致癌性,需在体内通过肝的单氧酶的作用,进一步活化后才能发挥致癌作用。

(5) 氨基偶氮染料:这类化合物多用作纺织品、食品、饮料的染料。其中猩红的主要成分正氨基偶氮甲苯和用作奶油黄的4-二甲基氨基偶氮苯均能诱发实验动物肝癌。

(6) 其他:烷化剂如芥子气、二甲氧醚、环磷酰胺、塞替派、白消安等,这类化合物反应较强,与细胞中的蛋白质、核酸等成分共价结合,导致细胞癌变。后三种烷化剂原作为抗癌化疗药,但病人服药2年以后又可发生肿瘤,如肺癌、乳腺癌等。有机卤化物种类繁多,其中有些为致癌物,如氯甲基醚可致肺癌,氯乙酰塑料单体可致肝癌、血管肉瘤,多氯联苯可诱发动物肝细胞癌等。有些工业金属生产或应用过程中发现职业性致癌,如生产铬酸盐的电镀工人、镍矿工人、炼镍工人,其肺癌与鼻咽癌发病率增高。

第二节 物理因素

物理因素,如紫外线、电离辐射、热辐射、长期慢性刺激等,对人与动物的致癌作用已从临床或实验室得到证实。

1. 紫外线

紫外线为非电离辐射,是阳光中波长最短的部分,以波长 320~280nm 之间者对诱发多种动物肿瘤效应最强。紫外线照射既有致突变性,又有致癌性。19 世纪末发现,长时间日光暴晒是发生皮肤癌的原因。

紫外线对生物体有抑制细胞分裂、灭活酶、诱发细胞突变以及杀伤组织细胞作用,对 DNA 有其特有的光化学作用。细胞内 DNA 吸收了光子,使其与相连胸腺嘧啶连接,形成嘧啶的环丁烷型二聚体,妨碍 DNA 分子的复制,故产生突变。皮肤表皮基层中的黑色素对紫外线有防护作用,故肤色较深者不易被紫外线诱发皮肤癌。正常人细胞内含有修复 DNA 的内切酶等,使受损伤 DNA 得以迅速修复。着色性干皮病患者先天性缺乏内切酶,不能将 DNA 链中突变部分切割掉,因此极易在面部等处发生皮肤癌。

2. 电离辐射

电离辐射是指电磁波长很短的 X 线、 γ 线和带亚原子微粒(β 粒子、质子、中子或 α 粒子)的辐射。这些辐射能从所穿过的物质中带走电子,形成电离化的分子,后者极不稳定,极快地转变为高能量自由基。

射线引起癌变主要是由于 DNA 链的损伤,造成单链或双链断裂,在修复过程中发生畸变或染色体碎片发生异常交换。当低剂量及低剂量率时,往往一个点突变或没有修复的 DNA 单链断裂,就可能成为致癌的始动因子,在促癌因子作用下,使细胞癌变。促癌因子可能是更大的放射剂量,也可能是其他因素。

1895 年伦琴发现 X 线后,1902 年 Friehen 报道 1 例 X 线技术员发生手部鳞癌合并淋巴结转移,以后不断出现放射致癌病例,日本广岛、长崎两地受原子弹损害的居民中,7 年内白血病发生率增高 4 倍,甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等亦增多。放射线是目前治疗恶性肿瘤有效手段之一,但总的放射致癌率是低的,不影响放射治疗应用。

3. 异物

某些异物进入机体使局部发生肿瘤,称为异物致癌。

(1) 片状异物:现已阐明能诱发肉瘤的异物包括多种多样的材料,如塑料、金属、橡皮、玻璃、象牙等,奇怪的是肉瘤诱发率与异物的化学成分关系不大,而与异物的物理性状密切相关。以光滑平面的片状异物最易诱发,而同样材料的碎片、粉末、细丝、圆球状异物均不能诱发肉瘤,这与面积大小关系密切,以直径 1cm 者诱发能力最强。若薄片打成孔,则很少能诱发成功。

异物诱发肉瘤在大鼠最易感,小鼠次之,片状异物致癌机制可能与体外单层细胞培养的恶变相似,主要是消除细胞间的接触抑制,致使细胞发生突变样转化。

异物引起肿瘤在人类极罕见,可能是潜伏期更长的原因。

(2) 纤维状异物:纤维状异物指长径大于其横径 3 倍以上的细长微小物体。如去污粉、化妆品、食物、药物或空气中的矿物纤维等。尤其是石棉纤维与诱发肿瘤关系更密切,流行病学调查表明,20% 石棉工人死于肺癌,发病率比一般人群高 5~10 倍。

异物致癌机制目前尚不清楚。有人用直径 1~2cm 圆形盖玻片植入小鼠皮下,半年后,玻片两面都附有大量生长活跃的多核体细胞和纤维细胞,少数见核分裂和恶变。认为异物最先被纤维包绕,使之被隔绝,表面细胞处于孤立与稳定环境中生长,由于长期的隔离潜伏生长而发生恶变形成肉瘤。石棉纤维致癌机制,可能是对其多芳烃(如 3,4-苯并芘)有很强的吸附能力,使之在局部持久存在而致癌。

4. 瘢痕

在皮肤灼伤瘢痕基础上可发生癌变。后来又发现食管化学灼伤瘢痕、甲状腺内纤维瘢痕、肺内瘢痕等并发癌症报道。肺瘢痕癌的发生机制可能是炭尘容易在瘢痕处蓄积,而炭尘是苯吡等致癌物质的最强载体,使局部苯吡致癌物浓度增高,长期刺激导致癌变。

5. 慢性刺激

慢性机械刺激和炎性刺激能致癌。一些临床观察认为,慢性刺激有促癌作用,如子宫颈癌多见于子宫颈撕裂兼有慢性炎症者,慢性胃溃疡约 5% 发生癌变,舌癌、颊部癌常见于与齿残冠或不合适假牙托相摩擦处,胆囊结石并发胆囊癌等,但不是所有慢性刺激都引起肿瘤。

第三节 生物因素

生物因素如病毒、真菌、寄生虫等在人体内可以致癌。

(一) 病毒

肿瘤病毒因含核酸不同,可分为核糖核酸(RNA)肿瘤病毒和脱氧核糖核酸(DNA)肿瘤病毒。

RNA 病毒广泛存在于动物界中,可以垂直或横行感染,其特点为具有特异性的反转录酶和成熟时从细胞膜芽生长包有宿主细胞膜新病毒。这种病毒在形态学上可分为 A、B、C 三型。其中 A 型是 B 型的未成熟型,B 型病毒含有 RNA 和蛋白质结合的拟核质,位于病毒颗粒内的一侧,呈偏心状。小鼠乳腺癌病毒为 B 型病毒,C 型病毒的拟核质位于病毒颗粒中心。鸡、小鼠和猫的白血病和各种肉瘤病毒为 C 病毒。

DNA 肿瘤病毒一般为横行感染,在病毒引起肿瘤细胞中,通常不产生病毒,主要有疱疹病毒、乳多泡病毒。前者如 EB 病毒、单纯疱疹病毒 II 型、鸡的 Marek 淋巴瘤病毒和豹蛙的肾腺癌病毒。乳多泡病毒为乳头状瘤病毒,是多泡病毒和狭空泡病毒总称。转化细胞不产生完整病毒,但用分子杂交可证明这种细胞内含病毒特异性核酸。用中国仓鼠细胞进行研究时观察到,转化细胞能产生完整病毒,乳头状瘤病毒对人和动物易引起良性乳头状瘤。

与人体肿瘤关系密切的病毒有下列几种:

(1) EB 病毒:1964 年 Epstein 和 Barr 在非洲 Burkitt 淋巴瘤的培养细胞中发现这种形态上和疱疹病毒类似的 EB 病毒。100% Burkitt 淋巴瘤病人有抗 EB 病毒壳抗原的 IgG 抗体,Burkitt 淋巴瘤的瘤细胞都有 EB 病毒的基因,并有病毒决定的膜抗原和核抗原,瘤细胞在体外传代后出现完整的病毒。

EB 病毒与鼻咽癌亦有密切关系,90% 以上鼻咽癌病人有抗 EB 病毒早期抗原的 IgG 抗体和衣壳抗原的 IgA 抗体,用免疫荧光法可在鼻咽癌细胞内经常发现有 EB 病毒的 DNA,但主要在低分化和未分化癌细胞中发现,在高分化癌中很少发现,Epstein 等用溴脱氧尿嘧啶核苷激活的方法观察到低分化鼻咽癌细胞内有 EB 病毒颗粒。

(2) 单纯疱疹 II 型病毒:单纯疱疹 II 型病毒与子宫颈癌有关。子宫颈癌患者单纯疱疹 II 型病毒中和抗体的阳性率较正常妇女高,从子宫颈癌患者阴道脱落细胞中发现有疱疹 II 型病毒抗原。

(3) B 型病毒:用电镜观察有乳腺癌家族史的正常妇女的乳汁发现有类似 B 型病毒颗粒,其阳性率较无家族史正常妇女为高,在乳腺癌患者有病毒颗粒的乳汁中发现有逆转酶,进一步

用核酸杂交法证明,人乳腺癌组织中有能与小鼠乳腺癌病毒核酸杂交的核酸存在。

(4) C 病毒:在人的白血病细胞中有能与小鼠白血病病毒的核酸起杂交反应的核酸存在,并有逆转录酶,电镜观察偶尔可发现 C 型病毒颗粒。

(5) 乙型肝炎病毒:乙型肝炎可并发肝硬化,进而可能发生肝癌,这一现象早已被人了解。许多资料证明,乙型肝炎病毒可能与肝细胞癌有密切关系。

(二) 真菌

真菌在自然界中广泛存在,种类繁多,大多为非致癌性的,很多对人类有益,只有少数具有致癌性。真菌致癌包括两个方面:一是真菌的代谢产物或毒素致癌,二是真菌本身引起感染可能亦有致癌作用。

真菌代谢产物及毒素有许多种,实验确定真菌毒素不少于 200 种,其中具有致癌或促癌作用的见(表 2-1):

表 2-1 主要真菌及其毒素

霉菌	毒素	实物实验	致癌部位	每日口服后致癌的剂量	所需诱癌时间(周)
黄曲霉	AFTB1	大鼠等	肝、食管、肾、肺、皮下	0.5 ~ 1.5ppm	24
寄生曲霉	B2	鳙鱼	肝	1 ~ 3ppm	
	G1	大鼠	肝、肾、胃、皮下	25 μ g	
	M1	大鼠	肝		
杂色曲霉、构曲霉等	杂色曲霉毒素	大鼠	肝(癌、肉瘤)、皮下	30 ~ 100 μ g	42
岛青霉	黄天精	大鼠	肝(癌)	50 ~ 100ppm	24
展青霉、土曲霉	展青霉素	大鼠	皮下	0.2mg	58
白色念珠菌	念珠菌毒素	小鼠	皮下		
白地霉	白地霉培养物	大鼠	前胃(乳头状癌)		86

其中对黄曲霉菌毒素(aflatoxin, AFT)研究较多,寄生曲霉菌全部菌株均能产生 AFT,黄曲霉只有部分菌株产生毒素,为粮食食品中常见污染菌,温湿度较高地区的花生、玉米污染较重,产毒素比例较高。AFT 及其衍生物有多种,其基本化学结构是二呋喃氧杂萘邻酮。在自然条件下,黄曲霉主要产生黄曲霉毒素 B1(AFTB1),致癌性最强,其次为 G1 和 B2,在体内肝细胞微粒体混合功能氧化酶作用下生成环氧化物与细胞的 DNA 结合,发生致癌作用。AFTB1 可使多种动物包括大鼠、小鼠、鸭、鳙鱼、雪貂、绵羊、猴等发生肝癌。据估计 AFTB1 的致癌强度比奶油黄大 900 倍,比二甲基亚硝胺大 75 倍,是已知致癌物中最强的一种。AFT 致癌的靶器官是肝脏,但也发现其他肿瘤,如肾癌、胃癌、结肠腺癌及乳腺癌、卵巢癌等。

关于真菌致癌的机制可能是一方面真菌引起局部慢性炎症,促使上皮增生,从而提高对致癌物的敏感性;另一方面真菌的毒素或代谢产物,可直接作用组织细胞,起到诱癌作用,也可能协调其他致癌因子而促进致癌。

(三) 寄生虫

目前普遍认为与人体癌症有关的寄生虫有血吸虫和中华支睾吸虫。

1. 血吸虫

(1) 日本血吸虫:在日本 1908 年就有关直肠癌与血吸虫病之间可能有关的报道,在国内日本血吸虫流行区、大肠癌合并血吸虫病者人数占大肠癌患者的 10.8%~48.3%,因此认为日本吸虫病与大肠癌有关。其发病机制可能是在慢性血吸虫病的基础上,由于虫卵长期沉积,造成反复黏膜溃疡,黏膜修复及慢性炎症等病变,引起溃疡边缘的黏膜增生,导致腺体增生和息肉形成,为癌的发生创造条件。

(2) 曼氏血吸虫:据埃及资料报道,曼氏血吸虫与大肠癌并存者占大肠癌的 12%~17.34%。

(3) 埃及血吸虫:据埃及资料报道,埃及血吸虫病与膀胱癌合并者占膀胱癌患者的 89.57%,认为膀胱黏膜下血吸虫卵长期沉积引起膀胱炎,可能是膀胱癌发生前因。其他癌合并感染埃及血吸虫病有前列腺癌 40.54%、外阴癌与阴道癌共为 19%。

2. 中华支睾吸虫

中华支睾吸虫成虫寄生在肝内二级胆管及胰腺导管内,可刺激上皮增生。某地区有 65.6% 人群感染中华支睾吸虫,而当地的肝细胞癌中合并中华支睾吸虫病者占 16%,且均为二级胆管癌。

猫的实验性研究表明,长期重度中华支睾吸虫感染亦可引起胆管上皮腺瘤性增生,其中一部分最终发展为癌。因此证明,中华支睾吸虫感染可致二级胆管癌。其发展均由再生而增生、间变,最后形成癌。上皮增生可能与虫体的机械性刺激或虫体可能产生的毒素性物质有关。

第四节 生活饮食因素

生活饮食因素与化学因素常有交叉,有些化学因素包含于食物之中,通过食物进入体内发挥致癌作用。饮食中有不少前致癌物,也有直接致癌物,既可为激发因子,亦可为促进因子,还可以与其他内外因子起协同、拮抗调节作用。饮食因素中还有许多对机体有利的,能阻止致癌过程或通过机体免疫防御功能起到好的作用。

1. 促癌因素

(1) 高脂饮食:人类高脂饮食、肥胖者易导致乳房、子宫内膜、结肠等处癌的发生。

(2) 油炸类食品:含蛋白质油炸食品,特别炸焦时,可产生致癌物质如蛋氨酸、苯丙氨酸等,经高温分解产生致癌芳胺,可使鼠沙门菌突变诱发大鼠结肠癌、乳腺癌、肝癌、膀胱癌等。

(3) 霉变食品:霉变食品含有霉菌及霉菌毒素可致癌。

(4) 食物防腐剂:亚硝酸盐常用于香肠、火腿、罐头食品防腐剂,是化学因素致癌。

(5) 咸食:日本人胃癌发病率高可能与习惯咸食有关,据河南省肿瘤研究所报道,高盐饮食是引起食管癌、胃癌的一种危险因素。

(6) 饮酒:大剂量酒精亦有一定促癌作用,尤其对口腔、咽喉、食管、胃、肝等组织,酒与烟一起有协同作用,两者相加作用增强 2.5 倍。酒精促癌作用机制可能有以下几方面:

1) 酒精损伤组织后引起细胞修复,再生给肿瘤的发生创造条件。

2) 酒精对肝细胞有损伤,使解毒功能降低,导致其他致癌物不能有效地破坏。

3) 过量酒精可抑制机体免疫功能。

4) 酒精酿造过程中可能被黄曲霉素污染。

(7) 咖啡:流行病学调查提示,多饮咖啡与膀胱癌、胰腺癌有关,实验发现咖啡可激活一些