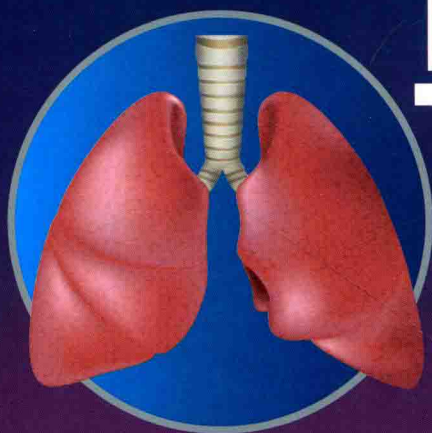


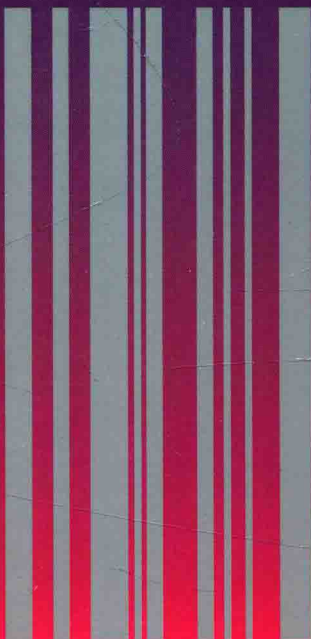
EARLY STAGE OF
LUNG CANCER

早期肺癌

主编 白春学 李为民 陈良安



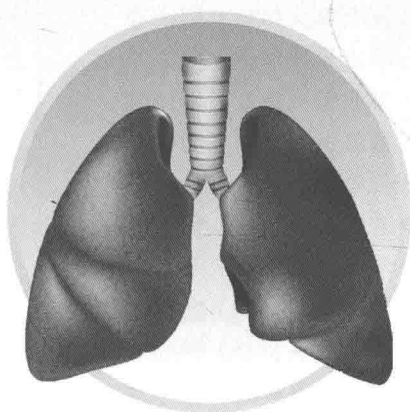
人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



EARLY STAGE OF LUNG CANCER

早期肺癌

主 编 白春学 李为民 陈良安



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

早期肺癌 / 白春学, 李为民, 陈良安主编. —北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26353-5

I. ①早… II. ①白… ②李… ③陈… III. ①肺癌-诊疗
IV. ①R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 074618 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

早 期 肺 癌

主 编: 白春学 李为民 陈良安

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 16

字 数: 399 千字

版 次: 2018 年 5 月第 1 版 2018 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26353-5/R · 26354

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

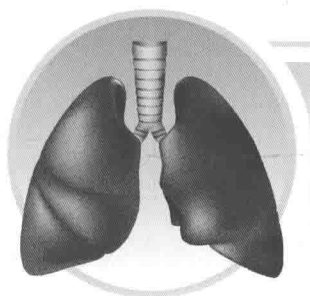
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

白 莉 (陆军军医大学附属新桥医院)
白 冲 (海军军医大学附属长海医院)
白春学 (复旦大学附属中山医院,上海市呼吸病研究所)
步 宏 (四川大学华西医院)
陈 茜 (浙江大学附属第一医院)
陈良安 (中国人民解放军总医院)
程 渊 (北京大学第一医院)
邓 峥 (中南大学湘雅医院)
洪群英 (复旦大学附属中山医院,上海市呼吸病研究所)
胡成平 (中南大学湘雅医院)
李为民 (四川大学华西医院)
李亚斐 (陆军军医大学,第三军医大学)
廖 晨 (重庆市江津区中心医院)
刘 朝 (中日友好医院)
刘 丹 (四川大学华西医院)
刘芳蕾 (上海市东方医院)
刘月平 (河北医科大学第四医院,河北省肿瘤医院)
罗汶鑫 (四川大学华西医院)
莫显明 (四川大学华西医院)
聂小蒙 (海军军医大学附属长海医院)
邱志新 (四川大学华西医院)
孙加源 (上海胸科医院)
王广发 (北京大学第一医院)
王进京 (遵义医学院附属医院)
王绿化 (中国医学科学院肿瘤医院)
王宁舫 (复旦大学附属中山医院,上海市呼吸病研究所)
王悦虹 (浙江大学附属第一医院)
肖 丹 (中日友好医院)
杨达伟 (复旦大学附属中山医院,上海市呼吸病研究所)
张 艰 (空军军医大学第一附属医院)
张 立 (四川大学华西医院)
张黎川 (大连大学附属中山医院)
张晓菊 (河南省人民医院)
张智弘 (江苏省人民医院)
周 建 (复旦大学附属中山医院,上海市呼吸病研究所)
周建英 (浙江大学附属第一医院)
周征宇 (陆军军医大学,第三军医大学)

EARLY STAGE OF
LUNG CANCER

早期肺癌



前言

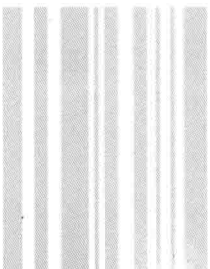
世界卫生组织公布肺癌是严重危害人类健康的疾病,男女肺癌死亡率均居全球癌症首位。2015年中国肿瘤登记中心公布的数据显示,中国肺癌年发病人数为73.33万例,年病死人数为61.02万例(男43.24万例,女17.78万例),均居中国恶性肿瘤之首。此外,由于我国约75%的肺癌患者在诊断时已属晚期,5年生存率仅约15.6%。其原因主要与早期诊断不足有关,其中涉及顶层设计、学术引领、技术创新和有效推广。为探讨和解决这些问题,我们邀请了国内主要从事肺癌诊断工作的多学科专家,结合自己经验和参考国内外文献撰写了本书——《早期肺癌》。

本书主要目的为介绍目前最先进的早期肺癌基础理论和应用进展,包括早期肺癌的流行病学、发病机制、诊断流程、诊断技术、治疗和预防以及管理。其中重点介绍了国内外的诊治规范,包括中华医学会呼吸病学分会肺癌学组和中国肺癌防治联盟制定的《肺部结节诊治中国专家共识》《肺结节诊治中国专家共识(2017年版)》、*Evaluation of Pulmonary Nodules: Clinical Practice Consensus Guidelines for Asia* (《亚太肺结节评估指南》),以及中国物联网辅助肺结节诊治专家组制定的《物联网辅助肺结节诊治中国专家共识》。掌握和运用这些现代科学技术和物联网医学技术将有利于为国民健康实现无缝隙的跟踪服务,同时将社区医疗服务能力提升至国际先进或领先水平,并降低医疗费用,提高肺癌患者的长期存活率。

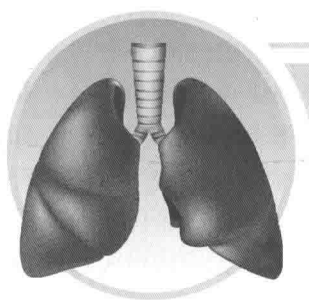
本书主要面向呼吸内科、普通内科和胸外科医师和研究生。以国内早期肺癌防治经验为基础,尽可能全面地反映国内外的最近进展,使读者能够从中花最少的时间取得尽可能大的收获。本书不但包括现代理论,涵盖可立即应用的实用技术,而且反映近几年早期肺癌防治进展和将来发展趋势,使读者能受到启发,为临床、教学和科研提供帮助。

白春学 李为民 陈良安
2018年5月

EARLY STAGE OF
LUNG CANCER



早期肺癌



目 录

第一章 肺癌流行病学.....	1
第一节 肺癌流行病学.....	1
一、肺癌的流行病学特征	1
二、肺癌的危险因素	3
第二节 肺癌分子流行病学.....	6
一、介绍	6
二、吸烟和职业 / 环境暴露与肺癌发生的风险	6
三、代谢基因多态性与肺癌易感性的分子流行病学	7
四、家族遗传因素与肺癌易感性的分子流行病学	8
五、小结	8
第三节 肺癌的社会和经济负担.....	10
第二章 肺癌发病机制及早期肺癌病理学.....	13
第一节 肺癌发生机制:肺癌生物学	13
一、肺癌起源细胞	14
二、肺癌的不均一性(异质性).....	14
三、肺癌的克隆增殖进化模型	16
四、肺癌形成的分子事件	17
五、肺癌细胞的无限制增殖	20
六、肺癌细胞的死亡调控异常	20
七、肺癌细胞的环境	21
八、肺癌细胞逃避免疫攻击	22
九、肺癌的肿瘤干细胞模型	22
第二节 肺癌癌前病变病理学.....	25



一、腺上皮癌前病变	25
二、鳞状上皮癌前病变	29
三、弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生	34
第三节 早期肺癌病理学	38
一、腺癌	38
二、鳞状细胞癌	45
三、神经内分泌肿瘤	48
四、EGFR 突变与早期肺癌	50
第四节 筛查病变的病理学	53
一、常见的早期肺癌病理学筛查方法	53
二、早期肺癌筛查中的细胞学及组织学特征	55
三、早期肺癌筛查中的分子遗传学特征	58
四、低剂量 CT 肺癌筛查与病理的联系	58
第三章 早期肺癌诊断评估流程	61
第一节 早期肺癌概念和诊治策略	61
一、诊断早期肺癌的顶层设计	62
二、学术引领	62
三、研发创新性诊疗技术	63
四、推广规范诊疗方案	66
第二节 中国肺结节诊断流程	67
一、初始评估	68
二、随访与干预	69
第三节 亚洲肺结节诊断评估流程	72
一、为什么需要亚太指南	72
二、亚太肺结节评估流程解读	73
三、亚太指南的不足	79
第四节 中国肺结节诊治指南 2017 版解读及评论	81
一、适合中国和发展中国家的创新内容	81
二、参考国际学会指南修改的内容	85
三、将来方向	92
第四章 早期肺癌诊断技术	94
第一节 CT 肺癌筛查	94
一、历史	94
二、筛查方法	96
三、筛查研究结果	99
四、中国筛查建议	102
五、总结	102
第二节 螺旋 CT 影像处理和计算机辅助诊断新方向	105



一、深度学习基本和扩展模型总体概述	106
二、深度学习在物体检测、分割与识别等计算机视觉领域的现状	107
三、深度学习针对医疗大数据领域的研究现状	107
四、影像组学研究背景	107
五、基于大数据的同质化肺结节诊断的影像组学研究	108
第三节 功能成像在早期肺癌诊断和评估中的应用	111
一、PET/CT 在肺癌筛查中的应用	111
二、DWI 在肺癌筛查中的应用	112
第四节 肺癌早期检测的蛋白质组学策略	114
一、引言	114
二、蛋白质组学方法学	115
三、蛋白质组学方法在肺癌中的应用	117
四、问题和展望	120
第五节 痰细胞学和生物标志物	122
一、痰细胞学	122
二、痰生物标志物	124
三、展望	125
第六节 小标本活检在肺癌早期的诊断应用	127
一、获取标本的方法	127
二、技术操作方法对组织标本获取及并发症发生的影响	129
三、标本的处理	130
四、预防并发症	131
第七节 自荧光支气管镜在早期肺癌诊断中的应用	135
一、AFB 基本原理	135
二、AFB 设备	136
三、AFB 临床应用指征	137
四、AFB 在早期肺癌诊断中的作用	137
五、总结	139
第八节 电磁导航支气管镜	140
一、设备及操作	141
二、学习曲线	142
三、临床应用	143
四、安全性	149
五、展望	149
第九节 超声气管镜诊断早期肺癌	151
一、肺门及纵隔病变	151
二、肺外周病变	152
三、EBUS 的安全性	154
第十节 胸部 CT 引导活检诊断早期肺癌	155
一、胸部 CT 引导活检的优势	155



二、胸部 CT 引导活检的适应证及禁忌证	156
三、胸部 CT 引导活检方式的选择和准确率	156
四、胸部 CT 引导活检常见并发症及处理	157
第十一节 肺癌标志物诊断早期肺癌展望	158
一、循环肿瘤细胞	159
二、染色体及基因水平的生物标志物	160
三、反映非编码 RNA 表达水平及成分改变的标志物	160
四、反映表观遗传学 DNA 甲基化的标志物	162
五、肺癌蛋白质组及蛋白表达谱的变化的标志物检测	162
六、血清中肿瘤相关抗原及肿瘤自身抗体检测	163
七、展望	164
第十二节 呼出气筛查早期肺癌研究进展	168
一、无机化合物类	169
二、呼出气体冷凝物	169
三、有机挥发性物质	170
第十三节 生物电导扫描诊断早期肺癌研究进展	173
一、肺癌早期诊断技术	173
二、生物电导检测肺癌	174
三、总结	175
第十四节 早期肺癌的物联网智能辅助诊断技术	176
一、物联网医学现状	176
二、物联网技术在医学领域的应用	179
三、物联网医学与医疗大数据	181
四、物联网医学在肺癌早期诊断中的应用	183
第五章 早期肺癌的非外科治疗	191
第一节 早期 NSCLC 的非外科处理	191
一、概述	191
二、体外放射治疗	191
三、近距离放射治疗	193
四、射频消融术	193
五、冷冻疗法	194
六、电烙术	194
七、Nd:YAG 激光治疗	194
八、光动力疗法	194
九、总结	195
第二节 早期肺癌的放射治疗	196
一、早期非小细胞肺癌的放射治疗	196
二、早期小细胞肺癌的放射治疗	200
第三节 早期肺癌的微创治疗及展望	205



一、经皮治疗早期肺癌	205
二、经支气管镜治疗早期肺癌	207
第六章 肺癌预防及管理	213
第一节 戒烟预防肺癌	213
一、吸烟是肺癌的首要危险因素	213
二、戒烟是预防肺癌的首要措施	215
三、烟草依赖	217
四、戒烟干预方法	219
五、总结	221
第二节 肺癌的化学预防	223
一、化学预防	223
二、高危人群	223
三、化学预防药物	224
四、结语	228
第三节 早期肺癌病人全程管理	229
一、肺内小结节病人的全程管理	229
二、NSCLC 的全程管理	229
三、SCLC 的全程管理	232
第四节 物联网医学辅助病人管理	232
一、应用物联网技术诊治肺结节的系统	233
二、云加端物联网肺结节诊治流程	234
三、应用物联网技术诊治肺结节的意义	239

网络增值服务



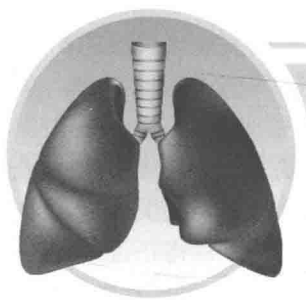
人卫临床助手

中国临床决策辅助系统

Chinese Clinical Decision Assistant System

扫描二维码，
免费下载





第一章

肺癌流行病学

第一节 肺癌流行病学

原发性支气管肺癌,简称肺癌,是最常见的恶性肿瘤之一,全球肺癌的发病率和死亡率均呈上升态势。在我国,随着工业化速度加快、环境污染加重、人口老龄化加剧,肺癌的发病率及死亡率居所有恶性肿瘤之首,肺癌的疾病负担日益加重。目前,肺癌的控制已成为全世界广泛关注的问题,研究肺癌的流行病学特征及其相关的危险因素对提高肺癌的三级预防水平具有积极意义。

一、肺癌的流行病学特征

(一) 发病率及死亡率概况

世界卫生组织国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer,IARC)发布的全球肿瘤流行病统计数据(GLOBOCAN 2012)指出,2012 年全球约有 1410 万新发癌症病例,其中新发肺癌 180 万例,占癌症发病率的 13%,肺癌已成为全世界发病率最高的癌症,同时肺癌是全球男性癌症、发达国家女性癌症死亡率最高的病种。

我国国家癌症中心、全国肿瘤防治研究办公室、全国肿瘤登记中心联合发表的《2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析》指出,2012 年我国新发恶性肿瘤病例约 358.6 万例(城市地区 197.3 万例,农村地区 161.3 万例),死亡病例 218.7 万例(城市地区 113.2 万例,农村地区 105.5 万例)。其中男性肺癌发病率和死亡率居第一位,女性肺癌发病率居第二位(低于乳腺癌),死亡率居第一位。

(二) 年龄

既往研究显示,肺癌的发病率随年龄的增加而上升,40 岁开始升高,70 岁左右达高峰,中老年人群是肺癌的高发人群。但近年文献报道肺癌发病年龄有年轻化趋势、肺癌发病率曲线有向前移的倾向,肺癌的发病年龄相较于 40 年前提前了大约 8 岁。肺癌发病年龄段的



下降,考虑与吸烟人群的低龄化有关,有研究对我国 2002 年及 1996 年吸烟率进行比较,调查结果显示我国总吸烟率有所下降,但 15~24 岁人群吸烟率上升。随着人口老龄化进程的加速,肺癌的发病率在 80 岁以上的人群中也表现出了上升势态。肺癌发病年龄段的扩大,一老一少肺癌发病的增加,使肺癌的威胁范围进一步扩大。

(三) 性别

男性与女性肺癌病人在发生率、病理组织学类型、治疗及预后方面存在差异。20 世纪中叶,几乎所有国家中男性肺癌的发病率要高于女性,原因与烟草流行密切相关。近年来,由于各国对于烟草的控制,男性肺癌的发病率有所降低,但女性肺癌的发病率正逐年升高,尤其是在北美、欧洲等发达国家中,女性肺癌的发病率甚至要高于男性。女性肺癌的发病率呈现攀升趋势,除了女性吸烟人数上升(近二十年出现女性的吸烟高峰)这一因素外,女性肺癌发生率的增加与被动吸烟及暴露于室内烹调油烟等因素相关。有研究发现,高温条件下烹饪肉类会产生杂环胺,其摄入过多会增加肺癌危险度,而女性正是厨房小环境污染的主要受害者,目前中国女性中肺癌发病率已超过部分女性吸烟率较高的欧洲国家,与室内环境污染关系密切。病理组织学类型方面,女性肺癌以腺癌居多,男性肺癌以鳞癌多见。女性肺癌组织中 *EGFR* 突变率更高,*XRCC1*,*XRCC3*,*NBS1* 等基因多态性对肺癌发病风险的影响表现出与男性不同的特性。

(四) 地理

肺癌的发病率和死亡率存在明显的地理差异,既往研究显示肺癌往往高发于发达国家,欧洲地区的发病率最高,其次为美洲,在发展中国家发病率则相对较低,肺癌发病率最高的是美国非洲裔人,最低是印度马德拉斯。目前肺癌的发病率和死亡率在某些发达国家(如美国)正呈现下降趋势,而在发展中国家却不断上升,肺癌发生率趋势的变化,主要与烟草在各国的流行状况有关。有调查研究显示,发达国家在 20 世纪中叶开始对吸烟进行控制,近 20 年肺癌的发病率在发达国家开始呈现出下降态势,但是在部分发展中国家,由于吸烟没有得到有效控制,随着吸烟人数的增加,肺癌的发病率不断上升。在同一国家内,肺癌的发病率和死亡率也存在明显的地域差异。我国肺癌发病率和死亡率最高的是上海,从地理位置分析,我国东部、东北部地区肺癌的发病率均显著高于南部和西部地区。肺癌的城乡差异明显,城市肺癌发病率显著高于农村,但农村发病率及死亡率有明显上升趋势,原因可能与我国农村城市化和城镇工业化进程的加剧、生活环境的污染破坏和我国农村吸烟人数逐年增加相关。

(五) 组织学类型

肺癌组织学类型的确立对制订临床治疗方案、判断其生物学行为及预后,以及对流行病学的探讨,均有重要意义。肺癌按照细胞类型分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌。非小细胞肺癌有三个主要的亚型为肺鳞癌、肺腺癌和大细胞肺癌。肺鳞癌、肺腺癌、大细胞肺癌和小细胞肺癌 4 种类型肺癌占肺癌总数的 90%。肺鳞癌以中央型肺癌多见,多见于老年男性,与吸烟有密切关系。肺腺癌以周围型肺癌常见,多发生于女性及不抽烟者,易于广泛转移。大细胞肺癌多为周围型肺癌,体积较大,边界清楚,少见空洞,其生长速度和转移扩散的情况与具体的组织学类型、分化程度等生物学特性有一定关系。小细胞肺癌是肺癌中分化最低,恶性程度最高的一型,多发生于肺中央部,生长迅速,转移较早。有资料显示,20 世纪上叶,由于吸烟的流行,吸烟所致的鳞癌最多,小细胞肺癌其次。然而从 20 世纪 70 年代开始,肺腺癌发病率迅速增加,目前已取代肺鳞癌,成为最常见的肺癌病理类型。目前腺癌、鳞癌、大细



胞癌及小细胞肺癌的发病率依次为 40%、30%、15%、15%。

二、肺癌的危险因素

肺癌的发病率以及死亡率呈现增长趋势,严重威胁着人类的健康和生命。既往研究表明肺癌与长期大量吸烟、环境污染、职业暴露以及遗传等关系密切。对肺癌流行病学进行调查和研究,分析肺癌主要的危险因素,为临床研究提供可靠依据。

(一) 吸烟

吸烟是肺癌的主要危险因素之一,大量的流行病学研究证实吸烟与肺癌关系密切。有文章对全球 130 个吸烟与肺癌研究结果进行归纳,得出了吸烟致肺癌的相对危险性范围是 15~30。吸烟与肺癌危险度的关系与烟草种类、开始吸烟年龄、吸烟年限和吸烟量有关,吸烟与肺癌的发生呈现剂量-效应关系,开始吸烟年龄越早,吸烟年限越长,吸烟量越多,发生肺癌的风险越高。在欧美国家,烟草于 20 世纪中叶达到顶峰,随着控烟政策的出现,烟草使用量逐渐下降,肺癌在欧美国家发病率随之增长放缓。中国是世界上最大的烟草生产国,同时也是世界上最大的烟草消费国,中国男性吸烟者约 3 亿,为全球吸烟者的 1/3,随着未成年人和年轻女性烟民的不断增加,我国肺癌发病问题越来越突出。除了主动吸烟外,被动吸烟者的肺癌发病率也一直居高不下,多项 Meta 分析研究显示被动吸烟者的罹患肺癌相对危险系数为 1.25~5.18;而在未成年时期就处于被动吸烟的状态,其成年后罹患肺癌的概率将增加约 3.8 倍。实施强有力的控烟措施,倡导全民戒烟依然是降低肺癌发病率的最有效途径。2009 年 1 月 9 日我国实施了有效的烟草包装和标签措施,2011 年 1 月 9 日全面禁止所有的烟草广告、促销和赞助,并在工作场所及公共场所严控二手烟。此外,加大戒烟宣教,加强烟草依赖机制研究,探索更加有效的戒烟方法,对于降低吸烟相关性肺癌的发生率和病死率具有非常重要的作用。

(二) 环境污染

环境污染是导致肺癌的另一个危险因素。近年来,随着全球人口增长和工业化程度的提高,环境污染日益严重。大气污染与肺癌显著相关,是近年来肺癌发病率和病死率增加的主要外因。2013 年 10 月 17 日,世界卫生组织下属国际癌症研究机构发布报告,首次指认大气污染对人类致癌,并视其为普遍和主要的环境致癌物。世界卫生组织的资料显示,2004 年空气污染导致全球 16.5 万肺癌病人死亡。大气中与肺癌相关的污染物包括颗粒物、二氧化硫、氮氧化物、多环芳烃及综合性大气污染等。世界卫生组织于 2005 年颁布的“关于颗粒物、臭氧、二氧化氮和二氧化硫的空气质量准则”中指出将可吸入颗粒物(PM₁₀),从 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 减少至 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 后,与空气质量有关疾病(包括肺癌)的病死率可降低约 15%。目前细颗粒物(PM_{2.5})的关注度与日俱增,PM_{2.5} 指环境空气中空气动力学当量直径小于等于 2.5 μm 的颗粒物。它能较长时间悬浮于空气中,其在空气中含量浓度越高,就代表空气污染越严重。与较粗的大气颗粒物相比,PM_{2.5} 颗粒直径小,面积大,活性强,易附带有毒、有害物质(例如,重金属、微生物等),且在大气中的停留时间长,输送距离远,因而对人体健康和大气环境质量的影响更大。PM_{2.5} 可以由硫和氮的氧化物转化而成。而这些气体污染物往往是人类对化石燃料(煤、石油等)和垃圾的燃烧造成的。各种工业过程、供热、烹调过程中燃煤与燃气或燃油排放的烟尘,及各类交通工具在运行过程中使用燃料时向大气中排放的尾气均可导致 PM_{2.5} 升高。有研究指出,当空气中 PM_{2.5} 的浓度长期高于 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,就会带来死亡风险的上升。浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,总死亡风险上升 4%,肺癌带来的死亡风险上升 8%。



此外,PM_{2.5} 极易吸附多环芳烃等有机污染物和重金属,使致癌、致畸、致突变的概率明显升高。有研究表明,大气环境中的致癌物 NO_x,尤其是一氧化氮(NO)浓度与肺腺癌发病率之间呈剂量-反应关系。另有研究报道,空气污染作为一个整体致癌因素被提出,它对人体的伤害可能是由其所含的几大污染物同时作用的结果,长时间暴露于污染的大气(主要为空气中的 PM_{2.5}、SO₂ 及 NO₂)与肺癌及呼吸道疾病密切相关。我国作为发展中大国,发展经济、消除贫困与环境保护之间的矛盾较为突出,大气污染的防控形势严峻,大气污染与肺癌的关系已逐渐得到重视。此外,室内空气污染与肺癌,特别是与女性肺癌的发病有重要的关系。一项女性肺癌相关研究发现,厨房小环境污染是女性肺癌发病的主要危险因素之一,主要与做饭时厨房内有较多烟雾、经常炒菜和经常使用菜油等相关。无论室内或室外空气污染都是影响每一个人的主要环境卫生问题。加强环境保护、改善空气质量对降低肺癌的发生率和病死率意义重大。深入开展研究,探讨我国大气中颗粒物的种类、体积、浓度与肺癌的相关性,进一步明确大气污染及肺癌之间的关系迫在眉睫。

(三) 职业暴露

职业暴露也是肺癌的重要致病因素之一,世界卫生组织统计资料表明,2004 年职业暴露致癌物造成 111 000 人死于肺癌。目前已知的职业致肺癌的包括焦油/煤烟、砷、铬、镍、石棉等。而与肺癌可能相关的职业性肺部疾患包括硅肺病、煤工尘肺、石棉肺及金属矿山尘肺等。肺癌与接触石棉的关系首先由 Lynch 和 Smith 于 1935 年提出,Knox 和 Doll 等进一步证实。我国石棉职业肿瘤调查组的研究结果显示,石棉厂职工肺癌的病死率比 1975 年全国普查结果明显增高。近年来对金属矿山尘肺(包括镍、铬、砷、铁、锰、铅等元素及其化合物等)与肺癌的关系进行了广泛的调查,有研究发现,云南个旧锡矿、湖南香花岭锡矿、山东淄博陶瓷厂等矿工肺癌死亡率明显高于当地一般居民。煤工尘肺与肺癌的关系存在争议,有文献报道煤工尘肺合并肺癌的危险性显著高于健康人群文献报道,但也有研究指出,煤工尘肺与肺癌无关,职业暴露与吸烟具有协同作用,吸烟可能提高病人对职业致肺癌因素的敏感性。我国的职业防护措施并不完善,尤其在一些经济欠发达地区,劳动保护力度相当薄弱,处于煤矿、加工产业、建筑业等低产业链的职业伤害比比皆是。目前职业相关肺癌正引起有关人员的关注,绝大部分职业性肺癌暴露风险都可以预防,完善我国的相关规划和防控措施,加强劳动防护,减少职业暴露,将有助于降低职业暴露所致肺癌的发生率和病死率。

(四) 遗传

肺癌是个体对环境危险因素的易感性与环境致癌因素相互作用的结果。遗传是肺癌危险因素中一个重要成分。有研究发现肺癌患病具有家族性,肺癌病人一级亲属中肺癌的患病风险是对照家系一级亲属的 1.88 倍。中青年人罹患肺癌的主要危险因素是遗传。对不同组织类型的发病情况进行遗传流行病学研究,发现 35.8% 的肺鳞癌病人有肺癌家族史,58.3% 的细支气管肺泡细胞癌的女性病人有肺癌家族史,并且她们中 3/4 的人双亲患有肺癌。随着肿瘤分子机制研究的深入,人们已经逐渐认识到肺癌的发生和发展是一个多基因参与的复杂过程。众多癌基因(如 *ras*、*myc*、*Bcl-2*),抑癌基因(如 *p53*、*Clu3p*、*p16*、*Rb*、*FHIT*),转移相关基因(如 *mtal*、*Tiam-1*)参与调控肺癌发生、发展、侵袭及转移。寻找肺癌发病过程中起关键作用的基因并对其功能进行系统研究,对于揭示肺癌发生、发展的分子机制和进行有效的基因诊断、治疗与预防意义重大。

(五) 饮食

饮食因素对肺癌具有一定的影响。酒精是否作为肺癌独立的危险因素,目前仍有争议。



多项 Meta 分析资料表明,饮酒并不会增加非吸烟者患肺癌的风险,但吸烟和饮酒具有协同效应,饮酒可增加吸烟者罹患肺癌的机会。有研究显示膳食中的植物雌激素对肺癌具有预防作用。一项对 1526 例肺癌和 1483 例对照者膳食中摄入 12 种植物雌激素(phytoestrogen, PE)研究,发现在肺癌病人中有 10 种 PE 的摄入都低于健康对照组,该研究证实膳食中的 PE 具有雌激素样作用,对肺癌具有化学预防作用,膳食摄入高含量 PE 可降低肺癌发病风险。水果和蔬菜的高摄入与肺癌危险度降低相关,考虑与水果和蔬菜中存在特定抗氧化剂,微量营养素如 β -胡萝卜素,维生素 C、E 等有关。越来越多的研究提示绿茶中的茶多酚可能对肺癌具有预防作用。

(六) 肺部既往疾病史

加拿大一项研究显示,曾患某些肺部疾病者,其肺癌的发病风险增加。研究者对 MEDLINE 数据库中既往有肺部疾病者罹患肺癌的相对危险度(relative risk, RR)进行统计,结果显示,既往患慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性支气管炎和肺气肿者患肺癌的 RR 分别为 2.22(16 项研究)、1.52(23 项研究)和 2.04(20 项研究),三种疾病共患肺癌者 RR 为 1.80(39 项研究)。既往患肺炎和肺结核者,患肺癌 RR 分别为 1.43(22 项研究)和 1.76(30 项研究)。国内研究显示有肺部疾病史(如肺结核、慢性支气管炎等)病人易发生肺癌,尤其是结核瘢痕者,患肺癌的危险是正常人群的 5~10 倍,考虑原因在于肺支气管慢性炎症以及肺纤维瘢痕病变在愈合过程中,可能引起鳞状上皮化生或增生,在此基础上部分病例可发展成为肺癌。还有研究表明结节病、硬皮病、间质性肺纤维化的病人也易发生肺癌。职业病矽肺、尘肺病人的肺癌发病率高于正常人,不除外与职业暴露相关。

(七) 社会心理因素

随着“生物—心理—社会”这一医学模式的发展,心理精神因素对肺癌发生的影响越来越得到人们重视。一项探讨生活事件、情绪状态等心理社会应激因素与非小细胞肺癌发病相关性的研究结果显示,经济困境(OR=3.143)、子女前途问题(OR=7.721)、忧郁(OR=6.122)、绝望(OR=18.215)是非小细胞肺癌的危险因素,而愉快的情绪状态(OR=0.043)是非小细胞肺癌发病的保护性因素。北京市肿瘤防治研究所对北京市 350 例肺癌进行 1:1 配对病例对照研究,发现精神创伤是导致肺癌的原因之一。不良生活事件引起肺癌的机制尚未阐明,一般认为不良生活事件使机体产生应激,出现抑郁、忧虑、悲伤、紧张、愤怒或焦虑等负性情绪。过度或持续的应激可影响下丘脑神经内分泌系统的调节以及自主神经系统的功能,从而降低机体的细胞免疫水平,增加肺癌发生的概率。

(陈良安)

参 考 文 献

1. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol, 2013, 178(10): 1513-1525.
2. Yang P, Williams B, Adjei A, et al. Characteristics of lung cancer patients who were diagnosed younger than 50 or older than 80 years of age. Lung Cancer, 2005, 49(05): S22-S23.
3. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the international lung cancer consortium. Am J Epidemiol, 2012, 176(7): 573-585.
4. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. Am J Epidemiol, 2000, 151(2): 140-147.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.