

中·西·医·结·合·肿·瘤·学·全·书

FEI AI DE ZHONGXIYI JIEHE
ZHILIAO DUICE

中西医
结合肿瘤学全书

肺癌的 中西医结合治疗对策

崔慧娟 主编



化学工业出版社
医学出版分社

中·西·医·结·合·肿·瘤·学·全·书

FEI AI DE ZHONGXIYI JIEHE
ZHILIAO DUICE

肺癌的 中西医结合治疗对策

崔慧娟 主编



化学工业出版社
医学出版分社

·北京·

肺癌是当今发病率和死亡率双第一的肿瘤,依靠任何单一的治疗方法都不能攻克。中西医结合治疗肺癌目前已经显示出优势,受到了世界医学界的瞩目。本书从中医和西医两方面总结了目前我国诊断和治疗肺癌的最先进的方法,具体分为十二章,包括肺癌的流行病学及病因学、病理及分期、诊断、治疗原则、化学治疗、放射治疗、中医治疗、生物治疗、外科治疗及微创治疗、合并症的治疗、食疗以及康复,全书体现了综合治疗的思想,无论是医生还是患者都可以从本书中得到启迪。

图书在版编目(CIP)数据

肺癌的中西医结合治疗对策/崔慧娟主编. —北京:

化学工业出版社, 2007. 5

(中西医结合肿瘤学全书)

ISBN 978-7-122-00185-6

I. 肺… II. 崔… III. 肺肿瘤-中西医结合疗法

IV. R734. 205

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 041810 号

责任编辑: 张文虎 贾维娜

文字编辑: 韩 墨 刘志茹

责任校对: 凌亚男

装帧设计: 张 辉

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 17¼ 字数 330 千字 2007 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 43.00 元

版权所有 违者必究

《中西医结合肿瘤学全书》编委会成员

- 主 任 李佩文 中日友好医院
崔慧娟 中日友好医院
- 编 委 (按汉语拼音排序)
- 曹 阳 北京中医药大学附属东方医院
陈信义 北京中医药大学附属东直门医院
崔慧娟 中日友好医院
郝迎旭 中日友好医院
胡凯文 北京中医药大学附属东方医院
贾立群 中日友好医院
李佩文 中日友好医院
林立珠 广州中医药大学附属第一医院
刘端祺 北京军区总医院
麻 柔 中国中医科学院西苑医院
魏 琳 陕西中医药研究院附属医院
徐永前 江西省高安市人民医院
杨宇飞 中国中医科学院西苑医院
张建伟 北京军区总医院
周 洁 天津中医学院第二附属医院

本书编写人员名单

主 编	崔慧娟	中日友好医院	肿瘤科	主任医师
副 主 编	谭煌英	中日友好医院	肿瘤科	副主任医师
	李 园	中日友好医院	肿瘤科	副主任医师

编写人员 (按汉语拼音排序)

陈 豫	新疆兵团农七师医院	肿瘤科	主治医师
高凌峰	河南永煤集团总医院	肿瘤科	主治医师
黄 静	中日友好医院	肿瘤科	博士
黄 琼	中日友好医院	肿瘤科	硕士
贾 惊	中日友好医院	放疗科	主治医师
李利亚	中日友好医院	肿瘤科	副主任医师
宋之乙	中日友好医院	胸外科	主任医师
武晓勤	中日友好医院	肿瘤科	副主任医师
朱世杰	中日友好医院	肿瘤科	副主任医师

前 言

肺癌是目前发病率和死亡率两个“第一”的恶性肿瘤，严重威胁着人们的健康。为了攻克这一难题，全世界的科学家都在进行着不懈的努力，虽然结果还不能令人满意，但是不可否认，近几十年来，肺癌的治疗方法不断增加，新的药物不断出现，使肺癌患者的治愈率、生存期都有了较大的提高。

肿瘤是一类非常不均一的疾病，临床表现各异，对治疗的反应也很复杂，且不一致。从现有对肿瘤的认识来看，不可能通过一个简单的治疗方法或药物治愈所有肿瘤，而且从长远来看，完全治愈的希望也不大。综合治疗是肿瘤治疗的发展趋势，近年来多种肿瘤治疗经验也证实，综合治疗大大提高了肿瘤患者的治愈率，延长了生存期。

中西医结合治疗肿瘤是中国的特色。中医辨证论治也是个体化诊治的一种形式，符合目前个体化治疗的原则。中医治疗有着广泛的群众基础，中药疗效可靠，随证加减方便，尤其适合中晚期肿瘤患者应用。

目前，临床肿瘤学正处于一个重大变革时期。进入 21 世纪，循证医学、诊疗规范化和个体化已经成为学术界公认的趋势。因此，肿瘤的预防、诊断和治疗将会发生巨大变革。

中日友好医院肿瘤科是国家中医药管理局重点科室，在中西医结合治疗肿瘤方面做了许多工作，尤其在提高肺癌患者的生活质量、延长期生存期方面做了研究，编写本书一方面是对多年工作的总结，另一方面希望对同道有所裨益。由于水平有限，书中难免有不妥之处，希望大家予以谅解，并予指出，以便我们今后改正。

编者

2007 年 3 月

目 录

第一章 肺癌的流行病学及病因学	1
第一节 肺癌的流行病学	1
一、肺癌的流行现状	1
二、引起肺癌的危险因素	7
三、肺癌患者的生存分析	8
四、肺癌患者的死亡分析	9
五、肺癌分子流行病学	9
六、肺癌的预防	13
第二节 肺癌的病因学	14
一、祖国医学对肺癌病因学的认识	14
二、现代医学对肺癌病因学的认识	27
参考文献	34
第二章 肺癌的病理及分期	37
第一节 肺癌的病理	37
一、肺癌的大体分型	37
二、肺癌的组织发生	37
三、肺癌的组织学分类	38
四、肺癌的生物学及临床特点	40
第二节 肺癌的国际分期	40
一、TNM 定义	41
二、TNM 分期	42
三、临床分期和病理分期	42
四、提高肺癌准确分期的诊断方法	42
参考文献	43
第三章 肺癌的诊断	44
第一节 肺癌的临床表现和体征	44

第二节 肺癌的 X 线表现	45
一、平片的表现	45
二、支气管体层摄影的表现	48
三、支气管造影的表现	48
第三节 肺癌的 CT 表现	48
一、中央型肺癌	48
二、周围型肺癌	49
第四节 肺癌的 MRI 表现	50
第五节 肺癌的病理学检查	51
第六节 肺癌的肿瘤标志物	55
第七节 生物芯片技术	56
参考文献	58
第四章 肺癌治疗原则	59
第一节 小细胞肺癌治疗原则	59
一、小细胞肺癌治疗史回顾	59
二、NCCN 小细胞肺癌临床指南 (2005)	60
三、小细胞肺癌的化疗	63
四、小细胞肺癌的放疗	67
五、小细胞肺癌的手术	68
第二节 非小细胞肺癌治疗原则	68
一、非小细胞肺癌治疗史回顾	68
二、NCCN 非小细胞肺癌临床指南 (2005)	69
三、针对指南的阐述	74
第三节 中医治疗原则	79
参考文献	79
第五章 肺癌的化学治疗	82
第一节 常用化疗药物	83
一、化疗基础知识	83

二、常用化疗药物	84
三、肺癌新药	86
第二节 化疗药物的毒副作用及其防治对策	94
一、骨髓抑制的中医药处理	99
二、消化道反应的中医药处理	102
三、肝损害的中医药处理	106
四、肾损害的中医药处理	109
五、心脏毒性的中医药处理	111
六、肺毒性的中医药处理	113
第三节 常用的联合化疗方案	114
第四节 肺癌的术后化疗	115
一、小细胞肺癌的术后化疗	117
二、非小细胞肺癌的术后化疗	118
第五节 肺癌的新辅助化疗	120
第六节 晚期肺癌的化学治疗	121
参考文献	121
第六章 肺癌的放射治疗	123
第一节 下呼吸道的解剖及淋巴引流	123
一、解剖	123
二、淋巴引流	123
第二节 肺癌的蔓延、转移及播散特点	124
第三节 非小细胞肺癌的放射治疗	125
一、单纯放疗	125
二、放疗与手术的联合治疗	127
三、放疗与化疗的联合治疗	128
第四节 小细胞肺癌的放射治疗	128
一、治疗原则	129
二、胸部放射治疗	129
三、脑部放射治疗	130

第五节 放射治疗的特殊技术	130
第六节 上腔静脉压迫综合征的处理	132
第七节 胸部的放射性损伤和防治	132
一、胸部的放射性损伤	132
二、放射性损伤的预防和治疗	136
参考文献	142
第七章 肺癌的中医治疗	143
第一节 肺癌的辨证分型及中药治疗	145
一、辨证的主要原则	145
二、辨证的主要步骤	148
三、辨证的主要内容	150
四、肺癌的辨证论治	158
五、常用抗癌中草药	160
第二节 常见症状的中药治疗	171
一、发热	171
二、胸水	172
三、胸痛	172
第三节 治疗肺癌的经典方药	172
第四节 常用中成药及中医药在肿瘤治疗中的具体应用	174
一、抗癌中成药简介	174
二、中医药在肿瘤治疗中的具体应用	176
参考文献	180
第八章 肺癌的生物治疗	181
第一节 肿瘤免疫治疗	181
一、细胞因子技术	181
二、过继性细胞免疫治疗技术	183
三、疫苗治疗	184
第二节 肿瘤的基因治疗(靶向治疗)	185

一、分子靶向治疗的定义及作用机制	185
二、分子靶向治疗的作用靶点	186
三、肺癌常用的靶向治疗药物	187
四、其他相关靶向治疗药物	190
第三节 肿瘤的抗新生血管生成治疗	191
一、抗新生血管治疗概述	191
二、抗新生血管治疗药物	192
三、抗新生血管治疗面临的问题和展望	193
参考文献	194
第九章 肺癌的外科治疗和微创治疗	196
第一节 肺癌的手术治疗	196
一、肺癌手术治疗原则	196
二、肺癌手术治疗的基本情况	204
第二节 肺癌的微创治疗	206
一、冰冻治疗	207
二、热疗	208
三、电化学治疗	210
四、光动力学治疗	211
五、介入治疗	211
参考文献	212
第十章 肺癌合并症的治疗	214
第一节 上腔静脉压迫综合征	214
一、诊断	214
二、治疗	214
第二节 胸腔积液	216
一、诊断	216
二、治疗	216
第三节 心包积液	221

一、诊断	221
二、治疗	222
第四节 骨转移	224
一、诊断	224
二、治疗	226
第五节 脑转移	232
一、诊断	233
二、治疗	233
第六节 癌性发热	235
一、诊断	236
二、治疗	236
第七节 咯血	238
一、咯血原因	238
二、诊断	239
三、治疗	240
参考文献	248
第十一章 肺癌的食疗	251
一、肺癌的食疗方法	251
二、肺癌的饮食禁忌	255
参考文献	256
第十二章 肺癌的康复	257
一、肺癌的术前康复	257
二、肺癌的术后康复	258
三、肺癌放疗的康复	259
四、肺癌化疗的康复	260
五、肺癌晚期治疗的康复	261
参考文献	262

第一章 肺癌的流行病学及病因学

第一节 肺癌的流行病学

一、肺癌的流行现状

肺癌是当今世界各国常见的恶性肿瘤，并已成为绝大多数国家癌症死亡的主要原因，被认为是目前对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。据世界卫生组织（WHO）统计，每年全世界估计有超过 120 万新肺癌患者，死亡约 110 万人，世界上平均每隔 30s 就有人死于肺癌。2000 年全球恶性肿瘤新发病近 1 000 万例，死亡 620 万例，其中肺癌新发病例 123.9 万例，占 13.92%，死亡 110 万例，死亡率和发病率大致相同。

在美国，肺癌居癌症的首位，约占全部癌症死亡的 28.6%，全死因死亡的 7%。1990 年美国肺癌新发病例 15.4 万人，死亡 14.6 万人；2000 年新发病例 16.94 万人，死亡 15.49 万人。1996 年全世界发生的肺癌病例估计有 130 万，占全部新发生癌症的 12.8%。2000 年美国男性肺癌发病率为 58.46/10 万，女性为 33.97/10 万。2002 年美国新增肺癌病例 17.2 万人，当年因肺癌致死 15.7 万人，死亡率为 90%。在美国，肺癌已成为男性和女性癌症死亡的主要原因。预计到 2020 年，全世界癌症新发病例将达到 1 500 万例，死亡 1 000 万例，其中肺癌又是发病率和死亡率最高的疾病，肺癌将成为新世纪人类的第一杀手。值得欣慰的是，由于世界各国对肺癌的发病已经高度重视，并采取了控制大气污染、控制吸烟等有效措施，使肺癌的发病在西方发达国家部分下降或维持在一个相对稳定的水平。据美国国内报道，1991~1995 年癌症死亡率持续下降，其中肺癌下降 1.5%；1990 年男性肺癌死亡率为 58.16/10 万，1997 年下降至 50.60/10 万，下降了 12.9%。

中国在 1990~1992 年进行了 26 省、市恶性肿瘤死亡调查，为掌握肺癌的流行趋势积累了重要的资料。在全国几个大城市中，肺癌死亡率已占恶性肿瘤之首，成为威胁中国人民健康最重要的恶性肿瘤之一。我国地域广阔、人口众多，近年来，随着我国社会的进步和工业现代化的进程对环境造成的污染加重，以及吸烟人群的增加，我国肺癌的发病率和死亡率近年来呈明显上升的趋势。20 世纪 70 年代我国肺癌调整死亡率为 7.17/10 万，其中男性为 9.94/10 万，女性为 4.59/10 万。20 世纪 90 年代肺癌调整死亡率为 15.19/10 万，其中男性为 21.96/10 万，女性为 8.74/10 万，20 年间肺癌的调整死亡率增加了 111.85%。据 WHO 统计，1997 年我国男

性肺癌的调整发病率为 38.46/10 万,死亡率为 37.3/10 万;女性调整发病率为 15.70/10 万,死亡率为 13.48/10 万,较 20 世纪 90 年代初又有了明显的增长。2000 年我国肺癌的抽样调查结果显示,男性死亡率为 40.1/10 万,女性为 13.48/10 万。我国肺癌发病率和死亡率有明显的地区差异,1992 年的统计资料显示,北京地区发病率为 43.3/10 万,死亡率 35.6/10 万;上海地区发病率为 71.5/10 万,死亡率 62.0/10 万;而肺癌发病率和死亡率比较低的西藏地区仅为 10.0/10 万。从上述资料结果可见,沿海以及工业发达城市肺癌的发病率远远高于边远地区。

据报道,甘肃省武威市 1991~1999 年肺癌平均粗发病率为 4.06/10 万,男女粗发病率性别比值为 2.01,男性发病率波动在 3.56/10 万~7.92/10 万,经趋势性检验差异有显著性;女性波动在 1.27/10 万~5.24/10 万,经趋势性检验差异无显著性。武威市肺癌发病男性呈增长趋势,女性较为稳定。肺癌年龄组发病率呈现随年龄增长而上升的趋势。男性小于 15 岁组、女性小于 20 岁组未见发病病例;小于 40 岁组发病率较低,但呈成倍增长趋势;40 岁组已超过各年龄组发病率的平均水平;60 岁组达到高峰,其发病率男、女分别高达 62.97/10 万、30.37/10 万;继高峰年龄段之后男女发病率均又呈现下降趋势。男女合计的中位发病年龄为 58.28 岁,平均发病年龄为 56.85 [95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 55.69~58.01] 岁。大于 50 岁发病占肺癌发病总人数的 75.59%。

在一些发展中国家,包括中国在内,肺癌在恶性肿瘤防治上一直占有重要的地位。

(一) 地区分布

1. 肺癌分布的一般规律

随着工业化的发展,世界大多数国家和地区的肺癌发病率呈现上升趋势。尽管肺癌的分布遍及世界各地,但世界各地肺癌的发病率和死亡率却相差悬殊。肺癌分布的一般规律是工业比较发达的国家和地区肺癌发病率高,城乡差别大,城市高于农村,近郊高于远郊,城市越大,肺癌的发病率和死亡率越高,城市肺癌死亡率通常是农村地区的 2~5 倍。甘肃省武威市属经济欠发达地区,农业人口占总人口的 80% 左右,近年来尽管燃煤、燃油量有所增加,工业生产已有较大的发展,但在环境污染的程度上远较发达的工业化城市为轻,这可能是武威市居民肺癌低发的主要原因。

2. 世界不同国家肺癌状况

肺癌的发病率和死亡率均存在明显的地理差异。多发地区依次为欧洲、俄罗斯、北美、加勒比海地区、南美洲、澳大利亚/新西兰、西亚及东南亚以及克罗地亚/玻利维亚。男性肺癌年龄标化发病率分布范围从 2.5/10 万(西非)到 73.6/10 万(北美)。说明肺癌标化发病率地区差异较大,最高和最低比值达 29。欧美国家

的肺癌死亡率都有较高水平,亚洲相对低发,发展中国家肺癌死亡率较低。美国的肺癌调整死亡率(世界人口调整死亡率)男女分别为 57.2/10 万和 25.4/10 万,中国则为 29.7/10 万和 11.7/10 万。

3. 中国肺癌地区分布

虽然中国肺癌发病率不是全球最高位的,但在中等之列,而中国天津女性肺癌已上升为高发。中国天津肺癌发病率由 1978~1982 年的 43.0/10 万上升至 1988~1992 年的 55.9/10 万。从中国 1978~1992 年肺癌发病百分位的趋势来分析,中国上海、天津和香港均呈上升趋势,尤其以天津为突出,其 1981~1982 年、1988~1992 年两个期间相比男女肺癌粗发病率分别上升 54.4% 和 57.1%; 年龄标化后分别上升 29.9% 和 28.7%, 从 0~64 岁与 0~74 岁累积率对比来看,女性累积发病率上升得快一些。

4. 病理类型分布

从美国和中国肺癌的病理类型分布来看,主要病理类型为鳞癌、腺癌和小细胞癌,男性以鳞癌为主;女性以腺癌为主。中国自 20 世纪 90 年代以来,肺癌的流行病学有以下几个特点:①年轻肺癌病例增多;②腺癌发病率在女性持续增高,其中肺泡细胞癌在老年女性中增多,男性鳞癌病例减少,小细胞癌病例增加;③混合型(即多种病理类型癌细胞组成的)肺癌病例增加。

(二) 时间分布

肺癌在时间分布上的主要特征是其发病率及死亡率有不断增长的趋势。从 1968~1992 年世界若干地区的肺癌世界人口标化发病率来看,美国底特律黑人男性肺癌标化发病率从 1968~1972 年的 77.1/10 万上升至 1988~1992 年的 103.2/10 万;日本大阪从 1968~1972 年的 23.3/10 万上升至 1988~1992 年的 43.5/10 万;美国湾区的黑人和白人的发病率分别从 1968~1972 年的 13.7/10 万和 11.6/10 万上升至 1988~1992 年的 42.0/10 万和 42.0/10 万。

(三) 人群分布

1. 性别

几乎所有国家中男性肺癌发病率和死亡率均高于女性。统计资料中,肺癌男女性别比例法国为 6.73:1,俄罗斯为 6.28:1,德国为 4.03:1,美国为 1.85:1。中国肺癌男女性别比例为 2.24:1。男性肺癌死亡率上升早、速度快、幅度大。近几年来发达国家中女性肺癌明显增加,而且增加速度比男性快,致使其性别比例有下降。

2. 年龄

肺癌发病率和死亡率随年龄而上升。10 岁前罕见,40 岁前后迅速上升,70 岁左右达高峰,主要死亡年龄为 35~69 岁,随后有所下降。各年龄组均呈男高女低趋势。

中国肺癌男性和女性年龄组死亡率均是由小到大,逐步上升。男性各年龄组肺癌死亡率无论上升速度还是幅度均大于女性。1990~1992年中国调查资料表明,年龄越大肺癌死亡率越高,到70岁后,肺癌死亡率持续在一定的水平。

3. 种族和民族

多项遗传流行病学研究显示肺癌具有遗传倾向。Amos等认为这是由于人群中大部分肺癌由那些高频率的微效基因所致,这也是肺癌易感性具有个体差异的原因。肺癌发病率和死亡率在种族、民族分布上有不同。女性肺癌中,华人妇女较非华人妇女为多见。如王志瑾等调查资料表明,女性澳大利亚人肺癌标化死亡率为11.35/10万,而女性澳大利亚华人肺癌标化死亡率为17.38/10万,两者差异有显著性。新加坡是多民族国家,各民族的肺癌发病率极不相同,华人肺癌发病率较马来人高。

(1) 基因多态性与肺癌易感性的关系 目前,关于肺癌的家族遗传易感性在肺癌发病中所起的作用逐渐为人们所重视。

① NAT2 基因多态性与肺癌易感性的关系。流行病学研究已显示:NAT2 多态可能与肺癌发生有关。芳香胺类和杂环胺类等化合物存在于香烟中,是一种潜在的致癌物,经过宿主体内各种酶代谢活化,形成亲电子产物后引起DNA损伤而导致癌变。因此,致癌物是否引起癌变很大程度上取决于机体代谢酶活性的差异。NAT2 是体内重要的Ⅱ相代谢酶,主要参与芳香胺类和杂环胺类等致癌物的代谢,在吸烟相关性肺癌的形成过程中起重要作用。该基因位于人类8号染色体(pter-q11),受遗传控制,呈多态性。目前已发现有26种等位基因,其中多数在人群中频率很低。中国人常见的突变等位基因主要发生在481、590和857等位点,可导致酶活性下降和乙酰化代谢能力受损,造成个体对肺癌易感性的差异。

NAT2 等位基因的分布有较大种族和地域间差异,是否与肺癌相关目前尚有分歧。早期的研究认为 NAT2 表型与肺癌的发生无关或影响很小,但表型的研究只是对乙酰化活性进行检测。随着分子生物学技术在临床上的应用,对 NAT2 基因型研究发现携带 NAT2 快乙酰化型的吸烟者与肺癌的易感性相关;W. Zhou 等也报道快乙酰化个体如果吸烟会增加肺癌的危险性;Seow、Hou 等提出 NAT2 慢乙酰化个体患肺癌危险性显著增高 [优势比 (odds ratio, OR)=2~2.5],且这种情况只发生在低吸烟组;也有学者认为 NAT2 多态与肺癌的易感性无关。高建平等的研究结果显示 NAT2 * 6A 等位基因在肺癌组中的频率明显增高 ($P<0.05$),且与吸烟有协同作用,即携带此种突变等位基因的个体如果吸烟,发生肺癌的风险明显高于非吸烟者 ($P<0.01$)。提示 NAT2 * 6A 等位基因可能参与了烟草中芳香胺类等致癌物的代谢,当 NAT2 基因发生突变,形成的 NAT2 * 6A 等位基因,使酶的活性降低,这些致癌物在肺组织中代谢减慢,导致毒性产物积聚,从而增加了肺癌的危险性。NAT2 其他等位基因在肺癌组的频率差异无显著性 ($P>0.05$),

说明这几个多态位点改变对肺癌易感性的影响相对较弱,但未发现慢乙酰化基因型与肺癌的易感性相关,未检测到 $NAT2 * 5A$ 纯合突变型和 $NAT2 * 14A$ 等位基因,因此认为 $NAT2 * 6A$ 等位基因可能与肺癌易感性相关,与吸烟之间存在明显的“环境-基因”相互作用,在中国汉族人群中证实了 $NAT2 * 6A$ 等位基因在肺癌病因中的可能作用,即作为一种疾病风险因子参与了肺癌的发生。进一步比较国外人群的研究资料,表明 $NAT2$ 多态与肺癌的相关性存在明显种群间的差异。虽然 $NAT2$ 多态与肺癌易感性的确切关系目前仍受到质疑,但该基因多态确实参与了烟草中芳香胺类等致癌物的代谢,这一观点已被许多学者所证实。因此,进行大样本及严格的标准化的基因型研究,将有助于揭示肺癌的易感性机制,并可能为癌症的早期预防及基因治疗开辟新的途径。

② $TP53$ 基因多态性与肺癌易感性的关系。研究同种族、同地域人群中非小细胞肺癌的危险因素及不同的放疗疗效,对明确是否有共同的遗传机制影响机体对肿瘤的易感性及辐射敏感性有重要意义。 $p53$ 基因是目前发现的与肿瘤相关性最高的一种抑癌基因,且常与其他基因协同作用,是多种肿瘤的分子标志物。该基因在肺癌中的突变率可达到 $60\% \sim 90\%$,突变型 $p53$ 蛋白在肺癌中表达的阳性率可达 $48\% \sim 70\%$,甚至更高。 $p53$ 与非小细胞肿瘤蛋白 $TP53$ 在细胞周期的调节作用中起着重要的作用。 $TP53$ 在正常组织中含量很低,但在多种转化的细胞系中大量表达,因此被作为细胞转化或恶性化的标志。 $p53$ 基因的畸变使其不能与 DNA 序列的位点结合而导致抑癌功能失活。 $p53$ 在肿瘤尤其是肺癌的发病中所起的作用已被多项研究证实。

近几年来,更多的研究集中在非小细胞肺癌 $p53$ 易感性可能与其多态性密切相关。 $p53$ 基因多态性与肺癌的易感性研究最多的是 $BstUIp53$ 基因第 4 个外显子上的密码子 72 具有多态性,可编码生成精氨酸 (CGC) 或脯氨酸 (CCC),从而可产生不同的蛋白质。

另一个研究较多的与肺癌相关的多态性位点是位于内含子 6 上的 $MSPI$,这种变异已被证实与肺癌易感性密切相关。在肺鳞癌中 $p53$ 的畸变频率较多,而在肺腺癌中 $p53$ 的畸变较少,但也有组织学亚群异质性分析的研究表明, $p53$ 多态性与肺癌不同病理类型无关联的明显的证据。

在以中国北方汉族人为研究对象的研究中,在 $TP53$ 基因第 2 个外显子上选择杂合度较高 (0.418) 的单个核苷酸多态性 (C/G) 进行分析,发现 C/C 纯合子患肺癌的危险性是 G/G 基因型的 2.7 倍,表明该位点的 C/C 基因型可能与非小细胞肺癌的易感性相关。

检测痰液中 $p53$ 基因突变能间接反映其在肺组织中的改变,该方法可作为肺癌高危人群筛查以及肺癌诊断的无创性手段之一。

(2) 家族危险性 有人利用遗传流行病学的理论与方法,选择并确定了 370