

现代 肿瘤临床诊治



主编 吴隆秋等

现代肿瘤临床诊治

主 编 吴隆秋 陆玉峰 邹 莉
刘 芳 王 强 朱 江

副主编 楚 慧 曾庆芳 孟令新
温林春 陈明明 霍介格

编 委 陈志刚

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤临床诊治 / 吴隆秋等主编. — 天津: 天津科学技术出版社, 2018.1

ISBN 978-7-5576-4278-5

I. ①现… II. ①吴… III. ①肿瘤—诊疗 IV.

①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 024427 号

责任编辑: 张建锋

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社出版

天津市西康路 35 号 邮编 300051

出版人: 蔡 颢

电话(022)23332695(编辑部)

新华书店经销

济南新广达图文快印有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75 插页 2 字数 400 000

2018 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 98.00 元

前言

我国近年来恶性肿瘤发生率有所上升,且总体 5 年生存率低于发达国家,提高临床医生肿瘤专科知识非常重要。目前,肿瘤学知识的教学主要分布在外科学、内科学以及病理学等各个学科当中,缺乏肿瘤学专科教学培养,本书从临床实际出发,肿瘤患者初次就诊的专业常常并非肿瘤专科,初诊医生对肿瘤专科知识的掌握对这些患者能否得到及时、规范的诊治极为重要。因此,推动肿瘤专科教学,提高医学生对肿瘤学系统知识的掌握在高校医学教育中极为重要,特别是长学制医学生教育,应该有更高的要求。

本书内容力求简洁、重点突出、查阅便捷,是指导初、中级医、护专业人员临床实践的理想工具书和参考书,具有很高的临床参考价值。由于作者的水平有限,书中难免存在不足之处,希望肿瘤学科的同仁们批评指正。

目 录

第一章 胸部肿瘤	1
第一节 肺癌	1
第二节 恶性胸膜间皮瘤	75
第三节 纵隔肿瘤	89
第二章 消化系统肿瘤	101
第三章 恶性淋巴瘤	131
第一节 霍奇金淋巴瘤	131
第二节 非霍奇金淋巴瘤	140
第三节 浆细胞淋巴瘤	178
第四章 针灸辨证特点	180
第一节 辨识主证	180
第二节 辨析兼证	188
第五章 针灸治疗作用与原则	203
第一节 针灸治疗的作用	203
第二节 针灸治疗原则	205
第三节 针灸处方	207
第六章 针灸诊治概述	211
第七章 妇科肿瘤	215
第一节 宫颈癌	215
第八章 乳腺疾病发病特点和相关机制	228
第一节 乳腺疾病的流行病学	228
第二节 乳腺疾病的遗传学	237
第九章 消化系统肿瘤	244
第一节 食管癌	244
第十章 肿瘤病理学	267
第一节 基本概念和一般组织学形态	267
第二节 肿瘤的命名和分类	268
第三节 肿瘤的生物特性	268
第四节 良性、恶性肿瘤的区别	269
第五节 肉瘤与癌	270
第六节 肿瘤病理学检查方法	271
第七节 肿瘤分子病理学检测	272
第八节 各系统常见肿瘤病理分类及细胞遗传学改变	274

第十一章 慢性淋巴增殖性疾病 285

第一节 慢性淋巴细胞性白血病 285

第二节 毛细胞白血病 290

第十二章 胰腺癌 294

第十三章 介入放射科学 307

第一节 总论 307

第二节 血管病变的介入治疗 312

第十四章 头颈部肿瘤 317

第一节 概述 317

第二节 鼻腔及鼻窦恶性肿瘤 322

第十五章 恶性淋巴瘤 334

第一章 胸部肿瘤

第一节 肺 癌

一、肺癌流行病学

肺癌在世界许多国家和地区发病率和死亡率都在逐年增加,男性更为明显。近 30 年来,肺癌已成为严重影响人民群众身体健康的常见恶性肿瘤。尽管肺癌在 20 世纪 50 年代以前还是一种少见的疾病,仅在局部地区偶见报道。1879 年 Hessing 和 Hartung 报道了德国和捷克斯洛伐克的 Schneberg 和 Joachimsthal(现名 Jachymov)铀矿的井下矿工中呼吸道癌症高发。20 世纪 30 年代在该矿区的死因调查发现,近 50%的矿工死于肺癌。病因流行病学调查认识到这些矿内存在的铀、镭矿物产生的放射性惰性气体氧的衰变产物氡子体,是肺癌多发的病因。

表 1-1 1990 年世界上个地区估计的肺癌发病率(1/10 万)

国家或地区	例数	男性标化发病率	例数	女性标化发病率
全世界	771 694	37.46	265064	10.76
发达地区	444 821	62.62	151741	15.45
欠发达地区	326 821	24.03	113282	7.75
东部非洲	2 174	4.92	992	2.02
中部非洲	1 156	6.51	177	0.77
背部非洲	5 147	12.85	1143	2.61
南部非洲	3 792	29.12	1193	7.73
西部非洲	1 082	2.21	514	0.88
中美洲	5 684	19.33	2711	7.90
南美洲	31 239	31.17	8374	7.31
北美洲	118 205	69.62	70714	32.91
亚洲东部	205 193	35.75	81477	12.95
东南亚	38 301	29.69	13974	9.29
中南亚	47 800	11.95	10766	2.59
亚洲西部	14 053	30.45	2646	5.18
欧洲东部	124 542	75.85	26587	10.30
欧洲北部	40 552	58.46	17825	20.09
欧洲南部	56 940	58.81	8795	7.26
欧洲西部	65 294	54.10	13206	8.16
澳洲新西兰	5 913	47.55	2313	16.12

此资料来源于世界卫生组织。年龄标化率使用 1 968 年世界标准人口进行标化

据世界卫生组织 1990 年全球恶性肿瘤发病死亡不完全统计数据,共有 8 069 404 例恶性肿瘤。其中肺癌病例为 1036758 例,占 12.85%。共有 5178 697 人死于恶性肿瘤;其中肺癌为 921194 例,占 17.79%。男性肺癌占全部男性恶性肿瘤发病例数的 18.00%(771 694/4 286 523);男性肺癌占全部男性恶性肿瘤死亡例数的 23.44%(692753/2 955117)。女性肺癌占全部女性恶性肿瘤发病例

数的 7.01%(265 064/3 782 881);女性肺癌占全部女性恶性肿瘤死亡病例数的 10.27%(228 441/2 223 580)。见表 1-1 和表 1-2。

表 1-2 世界各地 1990 年肺癌死亡率(1/10 万)

国家或地区	例数	男性标化发病率	例数	女性标化发病率
全世界	692 753	33.73	228 441	3.23
发达地区	395 611	55.33	124 987	12.42
欠发达地区	297 011	21.91	103 420	7.09
东部非洲	1857	1.23	847	1.73
中部非洲	1 063	6.01	160	0.71
背部非洲	4 732	11.84	1 052	2.40
南部非洲	3 480	26.81	1 088	7.08
西部非洲	992	2.03	464	0.80
中美洲	5 144	17.57	2 259	6.59
南美洲	25 344	25.41	7 240	6.32
北美洲	99 798	58.07	54 467	24.84
亚洲东部	184 864	32.27	73 476	11.67
东南亚	35 255	27.39	12 852	8.56
中南亚	44 003	11.04	9 636	2.34
亚洲西部	12 797	27.84	2 345	4.60
欧洲东部	109 793	66.96	21 110	8.00
欧洲北部	38 310	54.66	16 344	18.04
欧洲南部	52 392	53.17	8 446	6.67
欧洲西部	63 201	51.79	12 855	7.59
澳洲新西兰	5 298	42.29	2 007	13.77

此资料来自世界卫生组织。年龄标化率使用 1968 年世界标准人口进行标化

我国 1990—1992 年 1/10 抽样人口的死因调查资料表明,肺癌在全部癌症死亡中占 16.2%。卫生部疾病控制局公布的资料显示:1970 年我国肺癌死亡率为 5.46/10 万,为癌症死亡的第 4 位;1990 年我国肺癌死亡率上升至 17.54/10 万,为癌症死亡的第 3 位;2005 我国肺癌死亡率上升至 30.83/10 万,为癌症死亡的第 1 位。世界卫生组织的统计资料显示:2005 年全球男性肺癌死亡率为 31.2/10 万,其中发达国家为 47.1/10 万,发展中国家为 23.3/10 万,我国男性肺癌死亡率为 41.34/10 万;2005 年全球女性肺癌死亡率为 10.1/10 万,其中发达国家为 13.5/10 万,发展中国家为 8.1/10 万,我国女性肺癌死亡率为 19.84/10 万。上述资料表明我国男性肺癌死亡率低于发达国家,但明显高于全球和发展中国家肺癌死亡率;而女性肺癌死亡率不但明显高于全球和发展中国家女性肺癌死亡率,也明显高于发达国家女性肺癌死亡率。

(一)肺癌流行病学特征

1.年龄、性别和种族分布特征 肺癌发病率和死亡率均随年龄增长而上升,一般 40 岁以后肺癌发病率明显上升,肺癌发病率和死亡率到 75 岁左右达到高峰,然后有所下降。我国男性肺癌死亡率 45—49 岁为 13.98/10 万,50~54 岁为 23.06/10 万,55~59 岁为 35.41/10 万,60~64 岁为 49.24/10 万,65~69 岁为 60.56/10 万,70~74 岁为 64.18/10 万;75 岁以后为 53.65/10 万。1997 年,

上海市男性 40 岁年龄段肺癌发病率为 16.58/10 万,50 岁年龄段肺癌发病率为 45.79/10 万,60 岁年龄段肺癌发病率为 201.88/10 万,70 岁年龄段肺癌发病率为 456.69/10 万,80 岁年龄段肺癌发病率为 410.16/10 万;女性 40 岁年龄段肺癌发病率为 8.71/10 万,50 岁年龄段肺癌发病率为 21.79/10 万,60 岁年龄段肺癌发病率为 80.25/10 万,70 岁年龄段肺癌发病率为 178.05/10 万,80 岁年龄段肺癌发病率为 200.40/10 万。

几乎所有国家和地区,肺癌的发病率和死亡率均是男性高于女性。WHO 的资料显示:1992 年,法国男性与女性肺癌死亡率比例为 6.74 : 1;1991 年,意大利男性与女性肺癌死亡率比例为 6.01 : 1;1990 年,塞尔维亚男性与女性肺癌死亡率比例为 4.61 : 1;1991 年,美国男性与女性肺癌死亡率比例为 1.85 : 1;1993 年,丹麦男性与女性肺癌死亡率比例为 1.85 : 1;1990 年;我国肺癌发病率和死亡率亦为男性高于女性,城市肺癌男性与女性发病率为 3.75 : 1,农村为 3.38 : 1。肺癌调整死亡率男性与女性的比例,城市为 3.65 : 1,农村为 3.58 : 1。

WHO 的资料显示,居住在同一地区或国家的不同种族间肺癌发病率和死亡率也存在明显差异。1990 年,美国非洲裔男性肺癌发病率为 117.0/10 万;美国白种人为 76.0/10 万;西班牙人为 41.8/10 万;中国人为 52.1/10 万;日本人为 43./10 万;土著人为 14.4/10 万。新加坡男性华裔、马来族和印度裔肺癌标化发病率分别为 57.1/10 万、30.5/10 万和 9.5/10 万。

2.肺癌地区分布特征 肺癌发病率和死亡率地区差异很大。WHO 的资料显示:1997 年全球肺癌死亡 110 万人,占恶性肿瘤死亡的 18%,死亡率为 19/10 万。其中,男性肺癌死亡率最高的是匈牙利,为 84/10 万;俄罗斯为 70.5/10 万;爱沙尼亚为 66.4/10 万;斯洛伐克为 64.2/10 万;美国为 52.3/10 万;英国为 46.6/10 万;德国为 45.4/10 万;中国为 37.3/10 万,墨西哥为 16.0/10 万。国际癌症研究中心公布 2002 年全球肺癌发病率最高的地区是东欧(65.7/10 万)和北美(61.2/10 万);最低的是西非(2.4/10 万)和东非(3.6/10 万),最高与最低地区比较相差 30 倍。女性肺癌发病率最高的地区是北美(35.6/10 万)和北欧(21.3/10 万);最低是两非(0.6/10 万)和中非(0.7/10 万);最高与最低地区比较相差 58 倍。

我国肺癌死亡率在地理位置上的分布特征是:由北向南、由东向西逐渐下降的趋势。大城市、中等城市、东北及东部沿海一带肺癌死亡率比较高,而西北和西南地区较低。我国肺癌死亡率城乡差别也十分明显,1990 年我国城市肺癌死亡率为 38.1/10 万,农村为 19.1/10 万。

3.肺癌流行病学职业分布特征 肺癌是职业病中最重要的一种。目前较肯定的职业性肺癌包括石棉、砷和砷化合物、铬及化合物、锡及化合物、镍及镍化合物,氯甲醚所致肺癌和焦炉工人肺癌等。

芬兰的资料显示石棉工人患肺癌的危险性是芬兰总人群的 17 倍。我同云南锡业公司 40 岁以上,井下作业 10 年以上的男性肺癌高危人群,肺癌发病率为 834.6/10 万,是当地一般人群肺癌发病率的 10 倍。究其原因是作业环境中存在放射性氡及其衰变后形成的氡子体有关。我同鞍山钢铁公司的资料显示,焦化厂工人肺癌死亡率为 314.5/10 万,炼钢厂为 185.7/10 万,钢研所为 76.5/10 万,全厂为 111.5/10 万。由此可见,职业因素在肺癌发病中的重要作用。

(二)肺癌流行病学常用研究方法

采用流行病学方法研究疾病有着与医学本身同样长久的历史。大多数医学分支及其相关学科的发展与流行病学关系密切,并带动了流行病学的迅速发展。可以说流行病学是人类与传染病做斗争的过程中不断充实不断发展起来的重要的研究手段。近 50 年以来,人们将流行病学方法广泛用于肿瘤等疾病的研究并取得了很大进展。流行病学调研的任务,是对一些常见病、慢性病如肺癌等疾病的发生、发展及发病、死亡趋势,流行规律,分布特点进行调查研究,力图了解掌握。为人类

制定疾病预防控制对策,提供充分的科学依据和方向指南。

肿瘤基础资料的积累和统计分析在肿瘤流行病学研究中占有非常重要的地位。曾有学者统计国外癌症流行病学研究方面的杂志,约 65% 的论文是描述流行病学研究结果,或与其有关的研究材料。这些方面在我国是一个薄弱环节,应该引起重视。以肿瘤登记资料为例,目前国内仅有上海、天津和江苏启东三地的发病资料纳入了国际癌症研究中心(IARC)五大洲肿瘤发病率汇编中。

医学科学研究的随机、对照、重复和剂量效应四原则,仍是肺癌流行病学和防治研究中必须遵循的基本原则。确定因果关系至少要进行 3 项工作:一是对各因素与肺癌的关系从多方面进行对比;二是多次多向性重复研究;三是实验研究。确定因果关系时进一步的判别标准还有①关系的强度。与该因素的发病率比值越大,强度愈大;②关系的恒定性,在多种情况下均有相关,以几种不同方法研究此问题均得到类似结果;③时间的顺序性;④关系的特异性;⑤所发现的这种关系与现有知识相符。肺癌流行病学常用研究方法包括以下几种方法。

- 1.描述性分析与生态学研究。
- 2.横断面研究。
- 3.病例对照研究。

4.肺癌队列研究(队列研究方法通常划分为回顾性队列研究和前瞻性队列研究)。1951 年,Doll 与 Hill 使用信函调查方式,与英同所有注册登记的开业医生联系,请他们填写关于吸烟习惯的调查表。然后将医生死亡资料与吸烟习惯做对比分析。这个调查的注意力集中在检验开始调查时的吸烟习惯与后来死产率之间的关系。29 个月随访的初步结果见表 1-3。

表 1-3 男医生按吸烟情况分组之肺癌死亡数(24 389 名,观察 29 个月)

		吸烟组			共计
不吸烟组		每日吸烟量			
		1~14	15~24	25~	
观察死亡数	0	12	11	13	36
期盼死亡数	3.77	14.20	10.73	7.33	32.26

Doll 和 Peto(1978)应用对英国医生进行为期 20 年的肺癌前瞻性研究资料建立了统计学模型,据此模型估计了吸烟年限与肺癌年超额发病率的关系。在吸烟量同定的情况下,吸烟年限为 15 年,30 年和 45 年时肺癌年超额发病率之比约为 1 : 20 : 100。英周 20 世纪 70 年代男性成年居民各年龄组的吸烟率大致相似,而 80 岁年龄组的肺癌死亡率约为 40 岁组的 100 倍,最可能的解释是 80 岁吸烟者的吸烟年限约为 40 岁组的 3 倍。

- 5.肺癌流行病学多项研究方法联合分析。
- 6.肺癌流行病学实验研究。

在流行病学描述,分析的基础之上,采取有力措施控制或改变某些因素的影响,观察高危人群的肺癌发病率、死亡率变化情况,或给实验动物施加某种因素,观察其实验结果,称为流行病学实验研究。

二、肺癌解剖学

(一)肺的形态和分叶

肺位于胸腔内,借肺根和肺韧带固定于纵隔两侧。肺表面包有胸膜脏层,透过胸膜脏层,可观察到多边形肺小叶的轮廓。肺的颜色与年龄、职业有关,小儿呈淡红色,成年人由于大量尘埃的吸

人和沉积,多呈深灰色,并混有很多黑色斑点。肺内含有空气。呈海绵状,质地柔软。

肺的形态依空气充盈程度和胸廓的形状而变化,一般为圆锥形。每侧肺都分为上部的肺尖、下部的肺底和膈面,外侧的肋面和内侧的纵隔面及3个面交界处的前、后、下3个缘,肺底与膈穹相适应略向上凹。肋面膨隆,与胸壁的肋和肋间隙相接触。纵隔面对向纵隔。肺的前缘锐利,在肋面与纵隔面之间。右肺前缘近乎垂直,右肺前缘的下半有心切迹,下方有一突起称左肺小舌或舌叶。下缘也较锐利,伸向膈与胸壁所夹的间隙内。后缘圆钝。

左、右肺由斜裂分为上、下2叶。右肺又为水平裂分为上、中、下3个叶,肺斜裂的投影位置相当于由第3胸椎棘突向外下方绕胸外侧部至锁骨中线与第6肋相交的斜线。右肺水平裂的投影为自右第4肋肋关节水平向外,达腋中线与斜裂相交。

(二)肺门与肺根

肺门位于肺纵隔面中部的凹陷处。为支气管、肺动脉、静脉,支气管动脉、静脉,神经及淋巴管进出肺的门户。这些结构借结缔组织相连并被胸膜包绕形成肺根。此处胸膜由脏层向壁层反折,呈宽松的袖状,上部包绕肺根,下部前后两层相贴形成肺韧带。两肺根各结构的位置关系由前向后相同,即肺上静脉、肺动脉和支气管。由上而下,右、左略有不同,左肺根为肺动脉、支气管、肺静脉。右肺根为上叶支气管、肺动脉、中下叶支气管和肺静脉。左、右肺下静脉位置最低。

(三)肺的血管、淋巴和神经

肺的血管根据功能和来源可分为组成肺循环的肺动脉、静脉以及属于体循环的支气管动脉、静脉。前者为肺的功能血管。后者为肺的营养血管。

肺动脉干起于右心室,在主动脉弓下方分为左、右肺动脉。左肺动脉横跨胸主动脉的前方,经左主支气管的前上方进入肺门。右肺动脉较长,在升主动脉和上腔静脉的后方,奇静脉弓的下方进入肺门。左、右肺动脉进入肺门后。其分支与支气管伴行。右肺上叶支气管位于动脉的上方,称动脉上支气管。其余的支气管分支均位于伴行动脉的下方,称动脉下支气管。两侧肺静脉逐级汇集成左、右肺上、下静脉。左肺上静脉收集左肺上叶的静脉血,右肺上静脉收集右肺上叶和中叶的静脉血,左、右肺下静脉分别收集两肺下叶的静脉血,最后均汇入右心房。

支气管动脉一般每侧2条,大多数发自胸主动脉,随支气管的分支而分支,在肺内分布于支气管壁、肺动脉和肺静脉壁、小叶间结缔组织及脏胸膜等。

肺的淋巴可分为浅、深两组。浅组为分布于肺脏胸膜及其深面的淋巴管丛,由此丛汇合成淋巴管注入支气管肺(门)淋巴结。深组位于各级支气管和血管周围,并形成淋巴管丛,然后汇合成淋巴管,沿肺血管和各级支气管回流至支气管肺(门)淋巴结。两组淋巴管丛在胸膜下和肺门处有吻合。

肺的神经来自肺丛。该丛由迷走神经的肺支和来自胸2~5交感神经节发出的神经纤维组成。肺丛的分支随血管和支气管进入肺组织。迷走神经的传出纤维(副交感纤维)支配支气管的平滑肌收缩和腺体分泌。交感神经的传出纤维则使支气管平滑肌舒张,腺体分泌减少。迷走神经的传入纤维分布于支气管的黏膜、肺胸膜和肺的结缔组织,形成呼吸反射弧的传入部分。

(四)肺内支气管及肺段

左、右支气管先在肺门处分出肺叶支气管,各肺叶支气管入肺后再分出肺段支气管(第3级支气管),以后再反复分支。越分越细,呈树状,故称支气管树。每支肺段支气管与所属的肺组织称为支气管肺段。肺段呈圆锥形,尖向肺门,底位于肺表面,肺段间有少量结缔组织分隔。在肺段内,肺动脉的分支与肺段支气管相伴行,但肺叶静脉的属支,即段间静脉则走行于肺段之间,接受相邻两肺段的静脉血。当肺段支气管阻塞时,该段内的空气供应断绝而致肺不张,因此,肺段在形态和功能上都有一定的独立性。临床上可根据病变的范围,施行肺段切除术。

右支气管分出上叶、中叶和下叶支气管,分别进入右肺的上、中、下3叶。右上叶支气管,向外上方,它分出尖段支气管、后段支气管和前段支气管3支。尖段支气管弯曲向上,至右肺尖。后段支气管行向后外上方、进入右肺上叶的后下部。前段支气管至右肺上叶的前下部。右中叶支气管分为外侧段支气管和内侧段支气管。分别分布于右肺中叶的外侧部和内侧部。右下叶支气管是右支气管的直接延续,先发出背段支气管,尔后又发出内侧底段、前底段、外侧底段和后底段支气管,分别至右肺下叶的上部、内侧部、前外侧部、后外侧部和后部。

左支气管分出上叶和下叶支气管,分别进入左肺的上、下2叶。左上叶支气管又分成上支和下支。上支甚短立即又分为尖后段支气管和前段支气管,分别至左肺上叶的尖部、后上部和前上部。下支走向前下方,分出上舌段支气管和下舌段支气管分别进入肺小舌的上部和下部。左下叶支气管分支和分布区与右下支气管基本一致。

按上述肺段支气管的分支、分布,通常将右肺分为10个肺段,即上叶分3段,中叶分2段,下叶分5段。左肺分为9个肺段,上叶的尖段和后段合为尖后段;上、下舌段与右肺中叶的外侧段和内侧段相当,其余与右肺相同。有时左肺下叶的内侧底段和前底段也合为1个支气管肺段,称为内前底段。如此,左肺也可分为8段。

(五)胸膜和肺的体表投影

1.壁胸膜各部的反折线及体表投影 胸膜的前界为肋胸膜与纵隔胸膜的反折线,左、右略有不同。双侧均从胸膜顶起始,经胸锁关节后面斜向下内,至第2胸肋关节水平,向中线靠拢,并垂直向下,到第4胸肋关节处,两侧分开。右侧者向下跨过右剑肋角(剑突与肋弓之间的夹角)转向外侧,移行下下界。左侧自第4胸肋关节处转向外下,在距胸骨侧缘外侧约2.5cm处下行,达左侧第6肋软骨中点移行于下界。两侧胸膜前界中段靠拢,上、下端各形成一个三角形的间隙,上方的间隙位于胸骨柄的后方,称为上胸膜间区(胸腺区);下方的间隙位于胸骨左缘和第4、5肋间隙前端的后方,称下胸膜间隙(心包区)。胸膜的下界为肋胸膜与膈胸膜的反折线。右侧自第6胸肋关节、左侧自第6肋软骨中点起始,两侧均转向外下方,在锁骨中线与第8肋相交,在腋中线与第10肋相交。由此向后,几乎水平向内,达第12胸椎棘突。右侧由于膈的位置稍高,其胸膜下界亦略高。

2.肺的体表投影 肺(即脏胸膜)的体表投影前界与壁胸膜大致相同,仅左肺前界在第4胸肋关节处,沿第4肋软骨转向外侧,至左胸骨旁线稍内侧处转向下至第6肋软骨中点处移行下界,与壁胸膜前界间形成肋纵隔隐窝。肺的下界较壁膜下界在各标志线高约2个肋骨,即在锁骨中线与第6肋相交,在腋中线与第8肋相交,最后在脊柱侧方达第10胸椎棘突平面。肺下缘与壁胸膜下界间形成半环形的肋膈隐窝。

三、肺癌分子生物学

恶性肿瘤是由细胞异常增殖和分化所致的疾病。在正常情况下,细胞的增殖和分化受特定基因群的严密控制,细胞的异常增殖常由于这种调控失衡引起。在过去的3年多中,人们逐渐认识到细胞发生恶性转化的最根本原因是由下细胞遗传物质发叶了变化,许多不同类型的肿瘤发生变化的分子生物学基础是相同的。癌基因和抑癌基因的异常是导致恶性肿瘤的主要原因。

肺癌与其他肿瘤一样是一种遗传易感性异常和环境因素共同作用的疾病。目前已知肺癌中常见的基因组结构和功能异常主要有:①癌基因的突变和激活;②抑癌基因的突变和失活;③基因发生不稳定性;④端粒酶有关的细胞永生性的激活;⑤自分泌或旁分泌生长因子的激活;⑥肿瘤血管生长因子的激活;⑦宿主抗肿瘤免疫基因的破坏;⑧转移抑制相关基因异常等。

肺癌癌变的分子机制的研究不仅对从分子水平上认识肺癌的发生、发展,揭示细胞癌变机制有着重大的理论意义,而且具有重要的临床应用前景,为肺癌的诊断和治疗提供新的标志物和新的靶

点,并指出了新的发展方向。目前。在肺癌分子生物学研究领域,已初步形成了肺癌“分子诊断”“分子标志物”“分子指征”“分子预后”“分子治疗”“分子分期”等新理论和新概念。随着对肺癌癌变分子机制的深入认识,肺癌的防治将会有根本性的突破。

(一)肺癌中常见癌基因异常

细胞癌基因(C-oncogene)或原癌基因(protooncogene)是正常细胞基因组中固有的 DNA 序列,在生理状态下不表达或限制性表达。其蛋白产物参与机体的发育过程,对细胞生长、增殖、分化和细胞信号传导等均有重要调控作用。当原癌基因受致癌因素的刺激而被激活成为癌基因,则出现结构和功能的异常,引起细胞恶性增殖和分化异常而发生癌变。原癌基因产物可分为生长因子、生长因子受体、信号传导通路中的蛋白因子、基因转录调节因子和细胞周期调控蛋白等几类。原癌基因的激活可有 2 种方式:一是基因结构改变,产生具有异常功能的癌蛋白;二是基因表达调控的改变,产生过量的结构正常的生长促进蛋白。

1.c-erbB 基因异常 c-erbB 基因属于生长因子受体类癌基因,包括 c-erbB 2 及 c-erbB-1,并具有酪氨酸激酶活性,在细胞的信号传递中起重要作用。c-erbB 基因癌基因扩增涉及肺癌的发生、发展过程。

c-erbB-1 编码具有酪氨酸激酶活性的 EGFR,由 c-erbB-1 编码的 EGFR 在 NSCLC(特别是鳞状细胞癌)中较在 SCLC 中更常发生过度表达,90%的鳞状细胞癌和 75%的腺癌中有 c-erbB-1 蛋白过度表达,20%肺鳞状细胞癌可见该基因的扩增。

c-erbB-2(HER2/neu)基因产物 p185^{neu} 与 EGF 受体(EGFR)同源,在肺癌中,c-erbB-2 基因扩增并不多见,但 30%~60%的 NSCLC 中有 c-erbB-2 基因的表达增高,尤其在肺腺癌中有高表达,但在 SCLC 中则未发现 c-erbB-2 基因的扩增和过度表达。c-erbB-2 的过度表达与 NSCLC 特别是肺腺癌患者预后密切相关,它表达增高时,肺癌患者存活期短,并易发生浸润和产生耐药性,可以作为 NSCLC 细胞中的一种内源性多药耐药性的标志。Selvaggi 等报道 120 例 NSCLC 切除癌标本,免疫组化染色检测 HER2/neu 的表达,结果阳性率为 16%(21/120),阳性肿瘤患者 5 年生存率为 6%,阴性肿瘤患者为 43%。

2.ras 基因异常 ras 基因家族包括 H-ras、K-ras 和 N-ras,它们之间的核苷酸序列相差很大,均由 4 个外显子和 3 个内含子组成。它们编码的高度同源性的蛋白质产物,由 188 或 189 个氨基酸组成,分子量为 21KD,称 p21^{ras}。p21^{ras} 位于细胞膜内表面。属于具有 G 蛋白作用(G 蛋白通过结合 GTP 和水解 GTP→GDP 的方式调节腺苷酸环化酶活性)的癌基因。p21^{ras} 与 GTP 和 GDP 具有高度亲和力,可以两种形式存在,当与 GTP 结合时(p21-GTP)为激活状态,与(GDP 结合(p21-GDP)结合为失活状态。当 p21^{ras} 接受细胞表面受体传递的信号后与 GTP 结合,本身具有 GTP 酶活性,p21-GTP 能传出使细胞分裂与增殖的二级信号,产生 ras 依赖性激酶链式反应,将增殖信号传至细胞核,此时,GTP 被水解成 GDP。ras 基因的激活常由第 12、13 或 61 位密码子的点突变所引起。突变的 p21^{ras} 发生结构改变,产生激活的蛋白,使其 GTP 酶活性下降。保持 p21-GTP 的结合,因而维持了对生长刺激的“开放”状态,导致增殖失控。在肺癌中,ras 基突变主要在 NSCLC,其中大多数为肺腺癌,而在 SCLC 则罕见。已发现 20%~30%的腺癌和 15%~20%的 NSCLC 中有 ras 基因的突变。K-ras 是 ras 家族中最常见的基因突变,在肺腺癌中 K-ras 基因突变占 ras 基因突变的 90%~100%,其中 85%的 K-ras 基因突变累及第 12 位密码子。具有特征性的是 70%的 K-ras 突变为 G→T 颠换,导致正常的甘氨酸(GGT)被半胱氨酸(TGT)或缬氨酸(GTT)替换。G→T 置换也是烟草中多环芳烃和亚硝胺引起大量 DNA 的加合物而造成基因损伤的常见类型,这表明 K-ras 12 位点可能是烟草诱变激活的特异性目标。许多研究表明 ras 突

变与吸烟有关,近期吸烟和曾有吸烟史的肺腺癌患者 K-ras 的点突变率分别为 32% 和 30%,明显高于未吸烟的肺癌患者(7%),K-ras 基因突变的频率与吸烟史的长短无关,但不吸烟者较低。这些结果提示 ras 基因突变是肺腺癌发生的早期事件,而且是不可逆的过程。K-ras 突变还是 NSCLC 各期的一个重要的负性预后因素。已有临床资料表明有 K-ras 基因突变的肺腺癌患者预后不良。周清华等报道 K-ras 基因突变的 NSCLC 术后 5 年生存率为 24%,而无 K-ras 基因突变的患者为 40.4%。

3.myc 基因异常 myc 家族包括 C-myc、Nmyc、L-myc 几种类型,myc 基因编码核内磷酸蛋白,与核 DNA 特异结合,属核内癌基因。myc 磷酸化蛋白通过与正性的及负性的转录调节蛋白形成异源二聚体,从而控制与生长增殖调节有关的其他基因的转录,发挥“癌基因主控开关”的作用。作为一种核转录因子,C-myc 能促进细胞增殖,使静止期细胞进入增殖,并可转化细胞使之发生恶变。此外,C-myc 还参加细胞凋亡的调控,在有其他生长因子存在时如癌基因产物等,C-myc 的高表达促进细胞增殖;在缺乏某生长因子时,myc 的过度表达会反常地导致细胞凋亡。在肺癌中,C-myc 基因的活化包括基因扩增和(或)过量表达及易位,但以扩增为主。C-myc 常在 SCLC 及 NSCLC 活化,而 N-myc 及 L-myc 的异常往往仅在 SCLC 中发现。在 NSCLC 患者中,8%~10%存在 C-myc 的扩增。在 SCLC 中 myc 基因主要通过基因扩增而活化。研究表明 C-myc 基因扩增仅见于“变异型 SCLC”。此型细胞系表现为增殖快,对化疗和放疗更具抗性。

4.其他癌基因异常 (C-fos 和 C-jun 编码两种细胞核蛋白。具有结合特异 DNA 序列和激活基因转录的功能,是一种细胞转录因子。jun 和 fos 基因家族属“即时反应基因”(immediate early response genes),在受外界生长因子、致分裂原诱导刺激后 1h 内即被激活,作为信号转导途径中的终末靶分子参与细胞增殖的调控,其过度表达能引起细胞转化。在 SCLC 和 NSCLC 中均有 C-fos 和 C-jun 表达增强的报道。此外,C-myc、C-raf 等的过度表达和(或)扩增亦在肺癌中发现,其在肺癌中的生物学意义仍有待深入研究。

(二)肺癌中抑癌基因异常

抑癌基因是一类可抑制细胞生长并能潜在抑制癌变作用的基因。存肺癌中抑癌基因异常发生率较其他恶性肿瘤高。将这些基因导入缺失这些基因的肿瘤细胞,可引起肿瘤细胞恶性表型的逆转,这些基因称为抑癌基因。在肺癌中较常见的抑癌基因异常包括 p53、Rb、p16、FHIT 突变和缺失以及染色体 3p 缺失等。

1.p53 基因异常 人 p53 基因定位于染色体 17p13 区域。编码 53KD 的核磷蛋白,是一种重要的转录因子,参与基因调控的调控。这些基因包括调控细胞周期和细胞凋亡的基因。野生型 p53 (wtp53)蛋白的功能包括:①暂时性阻断细胞周期进程;②直接或间接的刺激 DNA 修复机制;③当 DNA 修复失败时诱发细胞凋亡。即正常 p53 的功能为 G1 期 DNA 损伤的检测点,像“分子警察”一样监视着细胞基因组的完整。当细胞在外环境因素的刺激下发生 DNA 损伤时,p53 蛋白表达增加,其非磷酸化状态可使细胞周期阻断于 G1 期,使 DNA 亚致死的损伤的细胞有足够的时间进行 DNA 修复,从而发挥对细胞生长和增殖的负调控。wtp53 抑制细胞周期的进程的机制是通过直接激活 WAF1 基因的转录,因为 p21^{WAF1} 蛋白是一系列在 G1/S 期起活性作用的细胞周期素依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent-kinases,CDKs)的抑制剂。此外可识别 C-myc、C-fos 等癌基因的含 TATA 序列启动子,并抑制其转录。若上述损伤的 DNA 不能修复,wtp53 蛋白就通过启动细胞凋亡机制。触发细胞自亡,从而保证有癌变倾向的细胞不再存活下去。突变型 p53(mtp53)不具有上述功能,这样有 DNA 损伤的细胞不能修复或死亡,将继续进入细胞周期,其结果是细胞因遗传不稳定性而产生突变和染色体畸变,最终导致细胞癌变。此外,mtp53 还具有使细胞发生恶性转

化的功能,具有显性癌基因的特点。p53 的突变多发生于第 4、5、7、8 外显子,是突变热点区。正常的 wtp53 蛋白易水解,半衰期仅 6~20min,含量极低,难以检测。Mtp53 蛋白半衰期较长,可达 1.4~7h,期含量积聚而增加,可用免疫组化等方法检测到。

p53 基因突变是在不同类型肺癌中最常见的基因改变,p53 突变率在 SCLC 为 90%,在 NSCLC 约为 50%或更高比例。因此,p53 突变在肺癌形成过程中起关键性作用。在肺癌中,p53 的突变可发生在整个编码区,但以进化上保守的外显子 5~8 区最常见。突变的种类包括:错义突变、无义突变、剪接异常及较大的缺失等,而以与吸烟致癌物有关的 G-T 碱基置换最常见,表明吸烟可能引起 p53 突变。免疫组化检测突变的 p53 在正常支气管黏膜为 0,鳞状化生为 6.7%,轻度不典型增生为 29.5%,中度为 26.9%,重度为 58.5%,微浸润癌为 67.5%,浸润癌为 79.5%,提示 p53 突变可在支气管上皮的癌前病变中检出,发生在肺癌发生早期的微浸润之前,可作为早期诊断的标志。

2.RB 基因异常 RB(视网膜母细胞瘤)基因定位于染色体 13q14 区域,编码分子量为 105KD 核内磷酸化蛋白,称为 pRb,调节细胞周期 G1/S 交界处的控制点,是细胞周期的负调节因子。pRb 的磷酸化状态随着细胞周期发生改变,在 G1 期 pRb 呈低磷酸化,在由 G1 期向 S 期转变的过渡时期,pRb 变为高磷酸化,并在 S 期和 G2 期保持高磷酸化状态。在 M 期向 G1 期转折时,pRb 又恢复到低磷酸化状态。低磷酸化的 pRb 在 G1 期与转录活化因子 E2F 结合。抑制 E2F 启动 DNA 合成的作用,阻断细胞周期由 G0/G1 期向 S 期的过渡的进程。高磷酸化的 pRb 失去与 E2F 结合的能力,因此不能抑制 E2F 的作用。pRb 磷酸化的过程受 CDK(如 CDK2、CDK4)调控,即 cyclinD1 与 CDK4 结合使后者激活,活化的 CDK4 可使 pRb 磷酸化。而 cyclinD1 激活 CDK4 的过程又受抑制因子(如 p16,p21W^{AF1},p27 等蛋白)的抑制,后者与 CDK4 形成复合物抑制 CDK4 的活性,使 pRb 不能磷酸化。当癌变发生时 RB 基因失活或当病毒致癌抗原如大 T 抗原、E1A、E2 与 E2F 竞争性结合低磷酸化的 pRb 时,均使 pRb 不与 E2F 结合,从而失去 pRb 抑制细胞增殖的作用。RB 基因的失活表现为突变和缺失。

在肺癌中也有 R13 突变,并伴有其野生型等位基因的缺失。在 90%以上的 SCLC 和 20%~30%的 NSCLC 中发现缺少 RB 蛋白质的合成或其结构的异常。NSCLC 中 RB 的异常率较低,表明 NSCLC 中 RB 介导的控制生长途径,通过替代途径而失活。

3.p16 基因异常 p16 基因是 1994 年发现的多肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor1,MTS1)。p16 基因位于染色体 9p21 区域,含 3 个外显子和 2 个内含子,共同编码 1 个 16KD 的蛋白,它的缺失和突变与多种肿瘤的发生密切相关。p16 蛋白是周期素依赖性激酶 4(CDK4)的抑制物,它通过与 cyclinD1 竞争性结合 CDK4,特异性抑制其活性,从而调节 RB 的活性,进而调控细胞周期,在正常细胞周期中起负调节作用。因此,G1 期向 S 期的过渡取决于 cyclinD1 与 p16 的相对活性。p16 基因的失活可使 cyclinD1 占优势与 CDK4 结合,促使细胞无限制地进入 G1/S 期并加快分裂,使细胞呈失控性生长最终导致细胞癌变。p16 在 30%~40%的 NSCLC 中失活,在 NSCLC 细胞系中甚至高达 70%,但在 SCLC 中却很少失活。p16 基因失活的机制包括纯合性缺失和(或)点突变,以及基因启动子 CpG 岛的过度甲基化。纯合性缺失是该基因失活的优势方式,而基因内几个或单个碱基的政变并不是主要的。p16 基因的失活是 NSCLC 中导致 Rb-p16-cyclinD1 生长调控途径失活的最普遍机制。原发性 NSCLC 的 p16 基因的缺失或突变频率为 7%~21%,但其 p16 蛋白表达缺乏的频率则为 50%~67%,这种 p16 基因的缺失或突变频率明显低于 p16 蛋白表达缺乏频率,提示除 p16 基因缺失或突变外,p16 蛋白缺乏或低水平的表达还存在其他机制。其中最重要的是 p16 基因启动子的甲基化。Belinsky 在致癌剂 NNK 诱发的大鼠肺腺癌模型及人肺鳞

状细胞癌中观察到 p16 基因启动子从癌前病变到肿瘤均有频繁的高度甲基化,而肺鳞状细胞癌中 p16 基因甲基化的频率随病程进展而升高。基底细胞增生 17%、鳞状化生 24%、原位癌 50%。在该研究中,43%(3/7)的肺癌患者痰脱落细胞有 p16 的异常甲基化,而 19%(5/26)的无癌高危人群中也检测到同样的变化。这一研究表明,p16 基因异常甲基化,是肺癌发生的早期事件,可作为早期诊断的肺癌标志基因。Ahr—endt 检测 NSCLC 患者 BALF 及其相应肿瘤组织中 p16 基因的甲基化,组织中检出为阳性的患者其 BALF 中 p16 突变检出阳性率为 63%,其中 Ia 期为 63%,Ib 期 50%、IIa 期 100%、III 期 63%,周围型肺癌 63%,间质瘤 60%,中心型为 75%,说明对 BALF 中 p16 基因甲基化的检测可用于 NSCLC 的早期诊断,特别是周围型肺癌有较高的检出率,可大大改善常规细胞学涂片对周围型肺癌诊断不力的缺陷。

4.染色体 3p 缺失 早在 1982 年 Wang Den 就发现染色体 3p 缺失与肺癌关系密切。用染色体显带技术证明了 3p14~23 是肺癌所共有的最小缺失区,随着从 3p 上克隆的基探针的增多及 RFLP 分析技术的应用,研究 3p 缺失区更为明确。大量的 RFLP 分析表明几乎 100% SCLC 和 70%~80% NSCLC 发现染色体 3p 的缺失,甚至在癌前病变(增生、不典型增生和原位癌)中也已存在 38%的 3p 缺失,因此在 3p 区域极有可能存在 1 个或多个肺癌相关的抑癌基因。等位基因定型分析证实至少有 3 个确切的 3p 区域,包括 3p25~26,3p21.3~22,3p14~23 存在等位基因的缺失。一些学者已研究了在 3p 上的抑癌基因,目前仅在 3p14.2 克隆了 FHIT/FRA3b,在 3p12~13 克隆了 U2020/DUTTI。在肺癌癌前病变中发现 3p 缺失,引起人们的极大关注,研究也较多,大多数学者认为,3p 异常是与肺癌早期有关的事件。对 3p 缺失与肺癌癌前病变关系的研究是目前 3p 研究的重点。

5.FHIT 基因异常 1996 年,Ohta 等在染色体 3p14.2 区的脆性位点(fragile site)FRA3B,鉴定出一个抑癌基因,与组氨酸三联体基因(histidine triad,HIT)蛋白具有高度的同源性,而称为脆性组氨酸三联体基因(fragile histidine triad,FHIT)。较之其他的抑癌基因,目前对 FHIT 基因的功能了解较少。其可能的抑癌机制如下。

(1)蛋白激酶 C 抑制剂(PKCI)假说:由于 FHIT 基因隶属于 HIT 超家族成员,而最早发现的 HIT 蛋白——HIT 蛋白是 PKCI-1,进而证实在人及其他生物中 HIT 家族蛋白均有该功能,提示 FHIT 蛋白可能也具有抑制 PKC 的功能。在高表达 PKC 的细胞株中 FHIT 蛋白表达低或不能检出的研究进一步支持这一假说。然而有关 FHIT 蛋白乃至整个 HIT 家族是 PKCI-1 的假说目前也受到一些实验结果的质疑。

(2)AP3A 水解酶—细胞增殖调节假说:已证实 FHIT 蛋白是一种 5',5'-三磷酸二核苷酸(AP3A)水解酶。早期的假说认为 APnA 可以触发细胞增殖,而 FHIT 可以水解 APnA 来抑制细胞增殖。但是,在将野生型及突变型的 FHIT 基因转染人胃癌、肺癌等 4 种癌细胞系时,发现 2 种 FHIT 基因的抑癌活性没有明显差异,提示这种抑癌作用不依赖于其 AP3A 水解酶活性。

(3)APnA—FHIT 聚合物——细胞凋亡信号传导假说:FHIT 基因转染实验还证实 FHIT 基因参与了调节细胞凋亡信号的传导,而 APnA 又是参与细胞内增殖和凋亡信号传导的重要因子,因此 FHIT 基因、APnA、细胞增殖和凋亡之间可能仍存在某种内存联系。通过一系列进一步的研究后,Brenner 等提出凋亡信号假说,即在正常情况下 tRNA 转移酶可以将氨基酸转移到 tRNA 上以完成细胞的增殖,而当细胞在应激等状态下时与 ADP、ATP 结合形成 APnP,后者与 FHT1 蛋白结合发生构象改变而活化,水解形成酸、氨等产物,这些产物又通过多种途径诱导细胞凋亡。FHIT 基因在 80%的 SCLC 和 42%的 NSCLC 中存在 FHIT 基因的转录异常。异常转录产物的 DNA 序列分析显示外显子 4 或 5~8 缺失是最常见的异常。在 32 个肺癌细胞株中发现高频率的

3p14.2 等位基因(即 FHIT 基因座)缺失(包括 100% 的 SCLC 和 88% 的 NSCLC)。此外,在 88% 目前吸烟者和 45% 以往吸烟者组织学正常或轻度改变的支气管上皮中也发现染色体 3p14 的 LOH。分析 FHIT 基因和 FRA3B 内的微卫星改变发现,80% 吸烟者的肺癌中有 FHIT 基因的 LOH,而在非吸烟者的肺癌中仅 22% 有 LOH。周清华提出 FHIT、基因微卫星灶缺失可能是烟草致癌的最早分子事件,随后才有 9p(CDKN2),17p(p53)及 ras 等基因的变化,故 3p 或 FHIT 基因被看作肺癌发病过程的“守门员”(gatekeeper)。

(三)肺癌中其他分子生物学异常

1. 染色体异常和微卫星不稳定性 在肺癌中已发现染色体 1p、3p(FHIT, U2020/DUTTI)、4p、4q、5q、8p、9p(p16)、9q、10p、10q、13q(Rb)、15q、17p(p53)、18q、19p、xp 和 xqa 的杂合性缺失,而且 NSCLC 和 SCLC 缺失区不同。肺癌中存在如此众多的染色体缺失区,说明肺癌中仍有许多未被发现的抑癌基因定位于这些染色体缺失区上,参与肺癌的发生。从这些染色体缺失区克隆新的基因,对于阐明肺癌发生发展的分子机制,对于肺癌诊断和治疗都有着重要意义。

微卫星(microsatellite, MS)是广泛存在于基因组中、编码不确定、数目可变、具有高度多态性的核苷酸重复序列。微卫星 DNA 的功能可能与基因重排和编译、基因表达调控、维持基因组稳定等多种生命活动有关。肿瘤中的微卫星异常主要表现为微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和微卫星的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)。微卫星不稳定性是指由于错误复制引起重复序列的增加或丢失。在 DNA 电泳时出现位带移动、带强度增强或获得额外带型。错配修复(mismatch repair, MMR)缺陷是 MSI 产生的主要原因。微卫星的杂合性缺失是指来自父亲和母亲的 2 个等位基因中的 1 个等位基因丢失。在 DNA 电泳时表现为多态性条带的缺失或带强度减弱。LOH 产生的原因是肿瘤细胞单条染色体中的 1 个等位基因缺失。微卫星的缺失是相应区域 DNA 缺失的标志。

微卫星异常可在包括肺癌在内的多种肿瘤中检测到。Field 等对 90 例疑有肺癌的支气管灌洗液标本用 12 个微卫星标记进行分析,35%(15/43)肺癌和 23%(11/47)细胞及影像学不支持肺癌的病例中出现 MSI。并且发现,有细胞学证据支持的恶性病变以 LOH 为主,无细胞学支持的病变以 MSI 为主,提示 MSI 具有辅助诊断的意义。有学者运用 54 个高度多态性微卫星位点分析肺腺癌患者的组织,发现不吸烟患者微卫星异常发生率明显低于吸烟者,且发生于 3p、9p 的 LOH 在长期吸烟者的癌前病变甚至正常支气管上皮中可检测到。已有的研究表明微卫星异常可作为肺癌早期诊断的分子标志,用特异性的微卫星 DNA 序列来检测痰或血清/血浆或外周血淋巴细胞中微卫星异常,可能用于肺癌的早期诊断。

2. DNA 甲基化改变 DNA 甲基化(DNA methylation)是指 DNA 复制后,由甲基化酶将 S 腺苷酸-L-甲硫氨酸上的甲基转移到特定碱基位上,完成对碱基修饰的过程。DNA 甲基化是转录水平的 DNA 修饰方式之一,DNA 的甲基化状态对基因的转录活性有明显影响。在甲基化位置上可阻止转录因子的结合,因此 DNA 甲基化与基因转录阻抑有关,在调控基因转录和维持细胞正常分化的机制中起重要作用。这种甲基化常发生在某些基因 5' 连接区的 CpG 序列位点(又称 CpG 岛)的胞嘧啶残基。它们倾向聚集在许多管家基因(housekeeping genes)的 5' 端周围 CpG 岛。大量研究已证明 DNA 启动子 CpG 岛过度甲基化是抑癌基因失活或表达降低的另一机制。例如,RB 基因的 5' 端的高度甲基化与某些肿瘤的“转录沉默”(transcriptional silence)有关。用一种甲基化特异性的 PCR 技术可以检测出其甲基化改变。研究 DNA 染色体结构的改变如 CpG 序列中胞嘧啶的甲基化、去甲基化。以及这些改变对细胞尤其是肿瘤细胞生物学性状的影响属于新近兴起的表遗传学(epigenetics)范畴。Muller 等报道在 107 例 NSCLC 和相应正常组织中,发现 9 个基因有