

中
留
学

肿 瘤 学

主 编 王文福



ZHONGLIUXUE

73
WF
E.1

人民军医出版社

公
出
版
社

WIFE

111938

肿 瘤 学

ZHONGLIUXUE

名誉主编 李同度
主 编 王文福
副 主 编 陈德昌 秦凤展 梅步铎 鲁令传
编写人员 (以姓氏笔画为序)
丁永为 于振国 王子安 王文福 田怀杲
孙蕊 孙惠娟 李群 李玉芝 李同度
李庆文 李胜泽 李涤臣 李德群 李燕华
沈学明 陈世兰 陈德昌 张宗新 郑荣生
祖志将 秦凤展 钱军 高学平 柴明礼
黄云生 黄伟民 梅步铎 彭开桂 韩福生
鲁令传 潘功平

人 民 军 医 出 版 社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学/王文福主编. —北京:人民军医出版社,2000.8
ISBN 7-80157-139-8

I. 肿… II. 王… III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 35394 号

29100/33

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
人民军医出版社激光照排中心排版
北京天宇星印刷厂印刷
桃园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:19.75·字数:480 千字
2000 年 8 月第 1 版 2000 年 8 月(北京)第 1 次印刷

印数:0001~6000 定价:25.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书共分 34 章。作者结合现代肿瘤学的进展及其丰富的临床经验,系统论述了肿瘤的流行病学、病因学、临床病理学、免疫学、诊断学、肿瘤的综合治疗及其预防,肿瘤的内、外科总论,放射治疗学总论,以及全身各系统、器官肿瘤的病因、临床表现、诊断、治疗等,并对晚期癌症患者的姑息治疗作了专章介绍。内容丰富,资料系统,科学性与实用性强,适合医学院校在校学生、临床内外科医生和实习、进修医生学习参考。

责任编辑 杨磊石 李 晨

前 言

恶性肿瘤严重危害人类的生命和健康,多年来国内癌症死亡占各类疾病死因的第2位,在城市多为第1位。现在每年新发患者约180万,死亡140万,而且发病率逐年上升。面对这一严峻挑战,癌症的防治和研究工作特别受到各国科学家的关注。

我国对癌症的研究起步于20世纪50年代,当时与国际水平有较大的差距。当代科学技术的飞速发展对癌症的研究和防治起到了巨大的推动作用,癌的病因研究不断深入;分子生物学的发展和肿瘤标志物的应用使癌症的研究和治疗已进入亚临床阶段;癌基因的研究与发展日新月异,使肿瘤学的理论更加深入。我国在改革开放的形势下,通过一系列的攻关,在癌症的防治和研究方面与国际水平差距正在缩小,对于某些癌症的研究已逐步达到有自己特色的先进的诊治水平。

为了适应21世纪医学发展的形势,我国需要一批高素质的新型的后备人才,而其中必须把医学院校的学生作为重点进行规范的知识教育。在教学改革不断深入的形势下编写此教材只是一种探索。本书在重视基本知识的前提下,尽量引用一些新理论、新知识,并与临床实用相结合,使学生毕业后到研究单位或临床岗位都能有坚实的基础和较广阔的视野与开拓性思路。

肿瘤学已发展为一门崭新的综合性学科,近30年来,在我国一些地区相继成立了临床治疗和研究机构,一些大学成立了肿瘤学教研室。然而,国内尚无统一教材。过去的10年中,我们在两次编写肿瘤学讲义的基础上,重新组织肿瘤学家编写此书。由于肿瘤学的新理论、新知识飞速发展,我们的经验和知识有限,缺点和不足之处在所难免,谨盼读者和同仁指正。

李同度 王文福

2000年1月6日

目 录

第一章 肿瘤流行病学	(1)
第一节 肿瘤流行病学的任务.....	(1)
第二节 肿瘤流行的三个环节.....	(1)
第三节 肿瘤流行病学的研究方法.....	(2)
第四节 肿瘤的危害.....	(2)
第五节 影响肿瘤分布的因素.....	(3)
第六节 癌分子流行病学.....	(3)
第七节 肿瘤的预防.....	(4)
第二章 肿瘤病因学	(5)
第一节 化学性致癌因素.....	(5)
第二节 生物性致癌因素.....	(7)
第三节 物理性致癌因素.....	(9)
第四节 生活中的致癌促癌因素.....	(10)
第三章 临床肿瘤病理学	(15)
第一节 肿瘤病理检查方法.....	(15)
第二节 病理送检注意事项.....	(16)
第三节 常用的病理学染色技术.....	(17)
第四节 肿瘤的命名、分类、分级和分期.....	(19)
第五节 恶性肿瘤的基本病理特征.....	(21)
第六节 肿瘤病理诊断的局限性.....	(24)
第七节 新技术在肿瘤病理学中的应用.....	(27)
第四章 肿瘤免疫学	(29)
第一节 肿瘤抗原.....	(29)
第二节 机体抗肿瘤的免疫机制.....	(30)
第三节 肿瘤逃避免疫的机制.....	(32)
第四节 肿瘤的免疫学诊断.....	(33)
第五节 肿瘤免疫治疗.....	(35)
第五章 肿瘤诊断	(41)
第一节 诊断基础.....	(41)
第二节 影像学诊断.....	(42)
第三节 内镜检查.....	(43)
第四节 肿瘤标记物.....	(44)
第五节 肿瘤的病理诊断.....	(45)
第六章 肿瘤的综合治疗	(46)

第一节	概述	(46)
第二节	手术治疗	(46)
第三节	化学治疗	(47)
第四节	放射治疗	(49)
第五节	免疫治疗	(50)
第六节	综合治疗的选择	(52)
第七章	癌的预防	(53)
第一节	营养素、饮食与癌症的预防	(53)
第二节	控制吸烟预防癌症	(55)
第三节	癌症的普查	(56)
第八章	肿瘤外科总论	(59)
第一节	肿瘤外科的适应证和禁忌证	(59)
第二节	肿瘤外科在肿瘤诊断中的应用	(60)
第三节	肿瘤外科病人的术前评估	(61)
第四节	肿瘤外科的治疗原则	(61)
第五节	肿瘤外科在肿瘤急症中的应用	(62)
第六节	记录与随访	(62)
第九章	肿瘤内科治疗总论	(63)
第一节	肿瘤内科治疗概况	(63)
第二节	细胞增殖动力学和细胞周期	(66)
第三节	抗肿瘤药物	(68)
第四节	肿瘤内科治疗合理用药的原则	(76)
第五节	肿瘤内科治疗的适应证和禁忌证	(80)
第十章	肿瘤放射治疗学总论	(82)
第一节	放射源的种类与照射方法	(83)
第二节	现代放射治疗中常采用的放射源及设备	(83)
第三节	放射治疗的有关名词解释	(86)
第四节	临床放射生物学	(87)
第五节	影响放射治疗效果的因素	(90)
第六节	提高放射治疗效果的途径	(91)
第七节	放射治疗的原则	(92)
第八节	放射治疗的适应证、禁忌证	(92)
第九节	综合治疗问题	(93)
第十节	放射治疗的实施与步骤	(94)
第十一节	放疗反应及并发症的处理	(95)
第十二节	放射防护措施	(96)
第十一章	中枢神经系统肿瘤	(97)
第一节	颅内肿瘤概述	(97)
第二节	颅内肿瘤各论(髓母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、少突	

神经胶质瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、血管网状细胞瘤)·····	(106)
第十二章 喉癌 ·····	(109)
第十三章 鼻咽癌 ·····	(117)
第十四章 甲状腺肿瘤 ·····	(126)
第一节 甲状腺腺瘤·····	(129)
第二节 甲状腺癌(乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌、未分化癌)·····	(129)
第十五章 食管癌 ·····	(134)
第十六章 肺癌 ·····	(145)
第十七章 乳腺癌 ·····	(156)
第十八章 胃癌 ·····	(167)
第十九章 原发性肝癌 ·····	(175)
第二十章 胰腺癌 ·····	(184)
第二十一章 大肠癌 ·····	(191)
第一节 结肠癌·····	(193)
第二节 直肠癌·····	(195)
第二十二章 软组织肿瘤 ·····	(198)
第二十三章 恶性淋巴瘤 ·····	(207)
第二十四章 泌尿及男性生殖系统肿瘤 ·····	(216)
第一节 泌尿系统肿瘤·····	(216)
一、肾肿瘤(肾癌、肾母细胞瘤、肾盂肿瘤、肾错构瘤)·····	(216)
二、输尿管肿瘤·····	(220)
三、膀胱肿瘤(膀胱癌、膀胱非上皮性肿瘤)·····	(221)
四、尿道肿瘤·····	(224)
第二节 男性生殖系统肿瘤·····	(224)
一、前列腺肿瘤(前列腺癌、前列腺肉瘤)·····	(224)
二、阴茎癌·····	(226)
三、睾丸肿瘤·····	(226)
第二十五章 骨肿瘤 ·····	(228)
第二十六章 子宫颈癌 ·····	(240)
第二十七章 子宫内膜癌 ·····	(246)
第二十八章 卵巢肿瘤(上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤、转移性卵巢肿瘤) ·····	(253)
第二十九章 子宫肌瘤 ·····	(261)
第三十章 子宫肉瘤(子宫平滑肌肉瘤、低度和高度恶性子宫内膜间质肉瘤、上皮和 非上皮的混合性肿瘤)·····	(267)
第三十一章 外阴恶性肿瘤 ·····	(271)
第三十二章 阴道恶性肿瘤 ·····	(277)
第一节 原发性阴道癌·····	(277)
第二节 阴道肉瘤·····	(280)

第三节	阴道恶性黑色素瘤·····	(281)
第三十三章	妊娠滋养细胞疾病·····	(283)
第一节	葡萄胎·····	(283)
第二节	侵蚀性葡萄胎·····	(286)
第三节	绒毛膜癌·····	(288)
第四节	胎盘部位滋养细胞肿瘤·····	(291)
第三十四章	晚期癌症患者的姑息治疗·····	(293)
第一节	晚期癌症患者的心理、社会方面·····	(295)
第二节	癌症疼痛的治疗·····	(297)
第三节	控制晚期癌症症状,提高患者生活质量·····	(303)
第四节	晚期癌症患者的营养和护理·····	(305)

第一章 肿瘤流行病学

恶性肿瘤是严重危害人民生命和健康的常见病之一。肿瘤流行病学是研究人群中恶性肿瘤的分布,阐明分布的原因,并采取相应对策和措施的一门科学。恶性肿瘤在人群中有地理分布的差别,有高、低发地区,以及不同年龄、性别、职业发病率与死亡率的区别,亦有时间分布上的变化。这些都为恶性肿瘤的病因研究、预防策略的制定提供了极其重要的线索和依据。随着恶性肿瘤发病率的上升,对人类威胁的增加,肿瘤流行病学的研究发展得很快,它在预防医学中所起的重要作用日益被人们所认识。

第一节 肿瘤流行病学的任务

1. 调查肿瘤病情,描述肿瘤在人群中的分布,比较空间、时间和人群之间的分布特征,为病因学研究提供线索。
2. 分析影响肿瘤分布的因素,探讨肿瘤病因。
3. 对可疑致恶性肿瘤因素进行干预,并评估其效果。

第二节 肿瘤流行的三个环节

肿瘤流行的三个环节为病因、宿主和环境,好比种子、土壤和空气的关系一样。

1. 宿 主 宿主的遗传易感性是发生恶性肿瘤的基础。另外,宿主的免疫、内分泌状态等亦与某些肿瘤的发生有关。

2. 环 境 环境可分为生物、理化和社会环境三大部分。生物学环境包括人们所处的生态环境、动植物环境。理化环境包括人们生活在不同的纬度上紫外线照射的不同,皮肤癌的发病率亦不一样;不同职业、不同劳动条件可能发生不同的职业性肿瘤。在不同的社会环境或社会经济环境中,恶性肿瘤的发病率也可不同,如宫颈癌好发于经济地位低下的人群;社会群体的文化素质、风俗习惯、饮食起居、医疗服务和技术水平都对肿瘤有一定影响。

3. 病 因 病因分为传染因素、化学因素、物理因素和营养因素等。作为病因,必须符合以下一些条件:①联系的强度。危险因素与疾病的联系愈强,愈可能是病因性联系。如吸烟与肺癌,无论病例对照调查或队列调查,其相对危险度均在 10 以上,而吸烟与白血病则不到 2。②联系的衡定性。不同作者、不同地区、不同时间危险因素与疾病的关系是衡定的。③联系的特异性。如果研究的危险因素只引起一种疾病,则病因的可能性较大,但是一般情况下危险因素可能同时作用于多种肿瘤。这时该危险因素必须主要作用于一种或几种肿瘤。④剂量效应关系。暴露于危险因素的不同剂量,造成的相对危险度应是不同的。⑤时间效应关系。暴露于某危险因素必须在发生肿瘤之前相当长的一段时间中,恶性肿瘤的潜伏期相当长,因此许多

发病前短期内的作用不一定是该肿瘤的病因。⑥生物学上的合理性。许多事物的联系甚至经过统计检验的联系,不一定有生物学上的意义。如曾以为日本人子宫内膜癌与汽车销售量有关;但流行病学研究表明,外源性雌激素使子宫内膜的增生,可能是子宫内膜细胞恶变的基础。

第三节 肿瘤流行病学的研究方法

肿瘤流行病学研究的是人类肿瘤,其工作大部分是由非实验研究所构成的,这是与一般流行病学研究方法不同之处。流行病学研究最基本的也是最主要的方法是调查、研究和分析。即根据流行病学设计收集事实、材料和数据,运用统计学方法加以整理、分析对比,从中了解各种肿瘤在不同人群、时间、地点的发病率和死亡率,提出与发病率和死亡率有关的可疑致病因素,并以此为根据制定防治规划。肿瘤流行病学的研究方法可分为描述性研究(descriptive studies)、分析性研究(analytic studies)、实验性和干预性研究(experimental and intervention studies)以及理论流行病学研究(theoretical studies)四个部分。前两种研究方法属于非控制性的观察研究,可按研究时暴露或研究前暴露分为现况和病例对照研究;亦可从暴露特征出发,进行队列或历史性队列的研究。实验和干预性研究可分为随机性临床试验与社区或现场干预研究和非随机性临床试验研究。将上述研究结果概括,抽象上升到理论或数学模型即为理论流行病学研究。

1. 描述性研究 通过普查或抽样调查研究,恶性肿瘤在人群中的时间、空间和人群间的分布是肿瘤研究的基础。

2. 分析性研究 根据描述性研究提出的假设,用回顾或前瞻性调查方式进行研究。病例对照研究是回顾性研究肿瘤病因最常用的方法,设病例组和对照组,在两组中回忆某因素的有、无、质和量,通过对比,找出肿瘤与假定因素的关系。前瞻性调查也叫群组研究。为了研究某因素或某组因素是否与某肿瘤有关,将一定范围内的人口划为暴露于某因素组和非暴露于某因素组,在一定时期内观察两组的发病率和死亡率,并作比较。

3. 实验性或干预性研究 不同于一般医学的基础实验研究,它主要是在现场进行,最有效的方法是随机双盲现场对照试验。虽然设计比较难,执行起来费钱、费时,但对研究病因、开展预防、寻找新的防治办法还是必不可少的一项研究。

4. 理论流行病学研究 即将恶性肿瘤流行的许多现象提炼、概括、抽象,形成一些数学的符号,用数学符号来描述出致癌过程中各种参数的关系。

第四节 肿瘤的危害

据世界卫生组织最近资料,全世界有癌症病人1400万,每年有200万新发癌症患者,死亡500万,每死亡10个人中就有1个人死于癌症。恶性肿瘤是人类三大死因之一,仅次于心脑血管病和意外事故。在发达国家中占各类死亡原因的第1或第2位。

在我国,根据卫生部公布的调查资料,1993年大中小城市癌症死亡均占各类死亡原因的首位,农村占第2位,仅次于呼吸系统疾病。在各种癌症中肺癌、肝癌的死亡上升最为明显。20世纪80年代末期,造成我国城市人口死亡的主要肿瘤及其在肿瘤总死亡中所占的百分比依次为:①肺癌(25.69%);②胃癌(16.8%);③肝癌(15.70%);④食管癌(7.58%);⑤肠癌

(6.47%)；⑥宫颈癌(3.75%)；⑦白血病(2.85%)；⑧乳腺癌(2.55%)；⑨鼻咽癌(1.76%)。造成我国农村人口死亡的主要肿瘤及其在肿瘤死亡中所占的百分比依次为：①胃癌(23.09%)；②肝癌(21.64%)；③食管癌(18.4%)；④肺癌(13.40%)；⑤宫颈癌(6.67%)；⑥肠癌(4.81%)；⑦白血病(3.08%)；⑧鼻咽癌(1.61%)；⑨乳腺癌(1.27%)。

第五节 影响肿瘤分布的因素

肿瘤的分布经常受到致病因子、环境及人群特征等社会和自然条件的影响，如年龄、性别、种族、地区、时间等，因此，肿瘤分布是一个变动的过程。

1. 地区 乳腺癌在北欧、北美发病高，亚洲、非洲较少。癌发病率的地区差异可能反映不同地区居民具有不同的种族特征，致使患癌的易感性不同；或者反映环境中致癌因素水平的差异。环境因素不仅是外界环境中的生物学、化学或物理因素，还包括人的习惯、行为在内。

2. 时间 一些癌的发病率随时间的推移发生很大变化。胃癌死亡率在世界许多地区有显著下降，而肺癌死亡率则大幅度上升；南非黑人的食管癌、工业化国家中男性胸膜间皮瘤的增加；有些地区宫颈癌的减少，子宫内膜癌、乳腺癌增加等，都是毋庸置疑的事实。这些事实反映了人群所处的包括生活方式在内的与癌发生有关的环境因素在改变。

3. 年龄 不同年龄组癌的发病率差异很大，因此，在癌流行病学研究中必须考虑年龄对结果的影响。大多数癌的发病率随年龄增长而升高，癌年龄发病率曲线基本上有以下几种类型：①发病率随年龄增长而迅速、不间断、有规则地上升。胃癌、食管癌、直肠癌等属于这一类型。②在老年以前，与上一类型相似，但70岁以后发病率下降，如肺癌。③中年以前的发病率曲线与上述相仿，40~50岁以后或上升速度减缓或停止上升。减缓者如乳腺癌，停止者如宫颈癌。④在儿童时期、青春发育时期或成年早期有一发病高峰，随即明显下降，尔后有些癌到老年期再出现高峰，如急性淋巴细胞性白血病、骨肉瘤、睾丸癌等。研究不同类型的年龄发病率曲线，对探索癌的病因有重要启示。

4. 性别 大多数癌男性的发病率高于女性；但乳腺癌、胆囊癌和甲状腺癌女性的发病率明显高于男性。

5. 种族 种族间肿瘤分布不同与遗传易感性、地理环境、宗教、生活习惯有关。如犹太人宫颈癌少见，印度人因嚼烟而口腔癌多见，中国的鼻咽癌、肝癌常见。

第六节 癌的分子流行病学

前述的传统流行病学研究成功地阐明了与生活方式、饮食、某些疾病以及和职业等有关的癌高危人群，也对发现某些癌的病因和预防提供了有益的启示。但是，传统的流行病学研究受到许多限制。例如，个体对一些致癌物的暴露量往往是通过一般的调查或测量外环境中这些物质的量来确定的，不能更客观、准确地反映个体体内接受的暴露剂量。暴露后的最终效应一般是以癌发生或患者死亡来判定的，而无法反映致癌物暴露的早期(临床前)生物学效应。对个体患癌的易感性一般也不能客观、准确地判定。由于存在这些弱点，使传统的流行病学不能深入地研究致癌物的剂量效应关系，探讨致癌机制和探索更有效的癌预防措施。

分子生物学的发展和对致癌机制的研究发现，致癌物进入体内的分布、代谢活化和解毒，

与生物大分子的结合, DNA 的修复, 癌基因的活化和抗癌基因的失活, 以及癌肿发生的多因素、多阶段和多基因性质等在动物和人类有十分相似的分子基础, 因此, 有可能把实验研究的结果充实到流行病学研究的内容中去, 这样, 把先进的实验室技术与分析流行病学紧密结合, 发展成一门新兴的多学科间相互渗透的研究领域即分子流行病学。

致癌是一个多阶段的过程。致癌因子进入机体后, 一部分被代谢解毒或与其他化合物结合排出体外, 另一部分作用于细胞的遗传物质使之发生突变, 形成启动的细胞。这种细胞形态上没有变化, 潜伏在体内, 当再暴露于促癌物质时, 细胞增殖, 形成癌前病变。在致癌物继续作用下, 或暴露于其他细胞遗传毒性因子, 使发展成恶性细胞, 进而演变为癌肿。如果在这些过程中, 能对外来因子(致癌物、促癌物等)在体内和细胞中的变化以及机体和细胞对它的反应等生物学标志作出含量估计, 就可以提高流行病学调查的灵敏度, 监测干预试验的预期效果, 有利于研究人的致癌机制。

传统的癌流行病学通常以群体为基础, 测定环境中有害物的浓度, 计算机体每天摄入的量, 从而估计对环境致癌因子的暴露剂量, 并用以估计发生癌的相对危险度。分子流行病学则以个体为基础, 通过检测细胞、组织和体液中有害物的量和细胞的反应, 客观地估计它们在体内的有效剂量。它能够反映有害物吸收代谢与生物大分子结合以及其他生物反应的综合效应; 也可用以估计多种有害物、各种进入途径、连续或断续暴露的总的危险度, 使之有可能发现高危个体, 从而采取干预措施, 防止癌的发生。随着分子生物学的发展, 人们对致癌过程认识的深化以及流行病学研究方法的不断改进, 作为流行病学一部分的分子流行病学一定会在肿瘤预防和机制研究方面起着重要作用。

第七节 肿瘤的预防

预防是肿瘤流行病学的最终目的, 当前主张三级预防措施。

1. 一级预防 即病因预防措施, 也是根本性措施。主要是鉴别、消除危险因素和病因, 提高防癌能力, 防患于未然。

2. 二级预防 筛检癌前病患或早期癌症病例, 做到早发现, 早诊断, 早治疗。

3. 三级预防 是对已患癌症者积极治疗, 减少其并发症, 防止致残, 提高生存率、康复率以及减轻由癌症引起的疼痛。

(李胜泽 王文福)

第二章 肿瘤病因学

肿瘤病因学研究对于预防癌症发生,从根本上降低癌症对人生命的危害具有重要意义。

人们最初发现环境中某些化学物质可以诱发癌症的发生,故曾认为环境污染是癌症发生的主要原因。动物实验也证明,有千余种化学物质能诱发动动物肿瘤。世界卫生组织国际肿瘤研究所已确定 50 种以上的化学物质对人是致癌物,这些物质多是与职业与医疗药物有关的物质。然而,据美国一项致癌因素分析表明,饮食因素占 35%,烟草占 30%~35%,饮酒加吸烟占 3%~4%,药物及病毒各占 1%,阳光曝晒占 1%~2%,职业占 1%~2%,环境污染仅占 1%。因此,目前公认,不良的生活方式才是致癌的主要原因。

致癌因素可分为化学性致癌物质、生物性致癌物质和物理性致癌物质,而化学性致癌物(包括致癌物与促癌物)约占全部致癌因素的 90%。

第一节 化学性致癌因素

一、化学致癌物的分类

(一)烷化剂

这类物质为基因毒类,其共同特点是具有烷化性能及活泼的化学反应性,直接与 DNA 相互作用。这类致癌物包括抗癌化疗药物,如氮芥、硫芥、马利兰、瘤可宁、环磷酰胺、米尔法兰、噻替派等。

(二)多环芳烃化合物

由多个苯环缩合而成的化合物及其衍生物或称稠环芳烃。来源于各种有机物的不完全燃烧,特别是类固醇类物质燃烧更易产生化学致癌物质。不完全燃烧脂肪、煤炭、石油及直接用烟熏制鱼、肉等均能产生多环芳烃化合物。3,4-苯并芘为该化合物代表,一般以其在空气中含量作为大气污染指标。

(三)芳香胺类化合物

如联苯胺与 α -苯萘胺等芳香胺染料均为强致膀胱癌染料,还有 4-氨基联苯、4-硝基联苯、联甲苯胺、金胺、邻联茴香胺等化合物,而芳香酰胺类化合物如 N-2-乙酰胺(Z-AAF)为杀虫剂,可引起多种动物不同器官如肝、乳腺、外耳及膀胱等处癌症。

(四)氨基偶氮染料

这类化合物含有偶氮基团“—N—N—”,为纺织品、食品与饮料的染料、添加剂。用邻位氨基偶氮甲苯(OAAT)和人造奶油黄(4-二甲-偶氮苯,DAB)饲喂大鼠均可诱发肝癌。

(五)亚硝基化合物

为化学致癌物中最引人注目化合物,分为 N-亚硝酸胺(N-nitrosamine)、N-亚硝酸酰胺(N-ni-

trosamides)与亚硝脒(N-nitrosamidines),均为工业有害物质。在工业上广泛用作溶剂,与橡胶、染料、润滑油、炸药、杀虫剂工业有联系,食物、烟草、饮料中也含有该类物质。亚硝胺可以引起 40 多种动物肿瘤,故也作为化学致癌研究的有用工具。

(六)植物毒素

植物提取物经致癌实验证明有致癌作用的常见植物有蕨菜、香菜、烟草、大麻、植物油,铁树中成分苏铁素,草药千里光、细辛、生姜,樟脑及饮料类植物如红茶、咖啡等。

(七)金属致癌物

砷、铍、镉、铬、钨是可能致癌物或协同致癌物。硒、锌、镁、铜、钼 5 种微量元素起双相作用,大剂量时致癌,小剂量与其他致癌物一起给药则表现抗癌作用。

(八)真菌毒素

由黄曲霉菌产生的黄曲霉菌毒素(aspergillus toxins)是迄今发现的最强的致癌物之一,万分之一克即可致癌发生。

二、化学致癌物致癌机制

从致癌机制上讲,化学致癌物可分为两大类,即基因毒类和作用于基因水平以上的致癌物质。

(一)基因毒类

该类化学物质中如前述烷化剂、乙烯亚胺、二氯甲基醚等,可以直接与 DNA 起反应,诱导细胞突变及导致 DNA 表现修复情况,表现直接基因毒性。有些所谓前致癌物如氯乙烯、苯并(a)芘、2-萘胺、2-氨基-3-甲基咪唑等,可受宿主或体外经代谢酶激活转变为上述直接基因毒类致癌物。还有一些致癌物如镍、铬、砷、镉等金属离子与 DNA 反应是通过选择性改变 DNA 多聚酶保真性而引起 DNA 变化。

(二)作用于基因水平以上的致癌化合物

1. 固态致癌物 如高分子金属制成的石棉、石棉,一般作用于间质细胞与组织,作用与物理状态有关,但可以增加细胞周期,产生羟自由基。

2. 激素类 如雌二酚、二乙基己烯雌酚,可改变内分泌系统平衡并改变分化,常以促进剂形式起作用。

3. 免疫抑制剂 如硫唑嘌呤、抗淋巴血清、环孢素 A,主要刺激病毒诱发或移植或转移的肿瘤,一般无基因毒性。

4. 过氧酶小体增殖剂 如安妥明、二乙基邻苯二酸酯,可增加羟自由基产生,使细胞防御机制过分负担。

5. 细胞毒类 非基因毒亦非本身致癌,超过特定剂量会杀死癌细胞,增加再生过程的趋势和细胞周期,造成炎症并产生活性氧。

6. 癌促进剂 非基因毒亦非细胞毒,本身也不致癌,但可增加基因毒类直接与 DNA 作用致癌物和前致癌物致癌性,可增加细胞周期,诱导一些酶如鸟氨酸脱羧酶或阻断磷酸化酶,如佛波酯、酚类化合物、各种胆酸、糖精钠等。

目前,细胞癌基因(oncogen)激活理论已用于解释各种因素致癌机制。原癌基因(protooncogenes)普遍存在于正常动物细胞基因组内,是调控细胞分裂生长和分化的重要基因。原癌基因在受到致癌因素作用后可发生基因点突变,基因表达增幅,染色体易位,细胞内原癌

基因被激活为癌基因并表达,是癌细胞发生发展的重要步骤。

迄今,已知有 50 多种原癌基因,一类最普遍的由突变而形成的癌基因是 Ras 基因族,此外,还有 Myc 等基因族也常在人类肿瘤被活化。

抑癌基因又称肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene),作用与癌基因相反,在正常细胞中起着抑制细胞增殖,促进分化作用。它一旦丢失或失去功能,正常细胞即致恶性转化。

抑癌基因必须完全失活后才有致癌作用,原癌基因则必须活化后才具有转化或致癌效应。突变造成抑癌基因缺失是活化的癌基因发生转化作用的必要条件。

人类肿瘤最常见的基因改变是 p53 抑癌基因改变。正常的 p53 基因功能就是阻止细胞增殖,从而使那些 DNA 已受损伤的细胞有时间进行 DNA 修复。如果所有抑癌基因功能都失去了,结果便是肿瘤生长。

p53 基因可能在 DNA 复制水平上调节细胞正常生长。人乳腺癌、肺癌、结肠癌等常见肿瘤中,含有 p53 基因染色体短臂上特异位点丢失,并在残留 p53 等位基因中伴有突变的发生。Mce 基因是家族性结肠息肉易感基因,并和小细胞肺癌等肿瘤有关。

Rb 抑癌基因可能是人类某些恶性肿瘤的共同抗癌基因,其功能是使细胞周期运行停止下来。研究证明,视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、乳腺导管癌、小细胞肺癌、食管癌等多种恶性肿瘤细胞系和癌组织均查出 Rb 基因缺失或表达异常。

第二节 生物性致癌因素

一、病毒病因

人们已先后证明,鸡、鼠类、猪、牛、猴等多种动物白血病,小鼠乳腺癌及人类多种肿瘤与病毒有关。

(一)常见致癌病毒类型

1. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV, 简称乙肝病毒) 流行病学调查表明,乙肝病毒感染与肝细胞癌发生有密切关系。乙肝病毒慢性感染高的地区肝细胞癌发生率也高。1981 年,美国学者进行了一次大规模的前瞻性研究,在被调查的 23 000 人中检出 3 500 人 HBsAg 阳性,其中 41 人发生肝癌。而这 41 例肝癌病人中 40 例 HBV 试验阳性。这项研究较过去任何时候都清楚地确定了病毒和癌之间有密切关系。因此,广泛给适当人群接种乙肝疫苗,预防乙肝发生,同时也是预防肝癌的有效措施。

2. EB 病毒 1964 年,Epstein-Barr 首先从非洲乌干达儿童淋巴瘤(Burkitt 淋巴瘤)细胞培养中分离出该病毒。EB 病毒是首先被发现的人致癌病毒,而 Burkitt 淋巴瘤也是放疗和化疗可以治愈的第一个恶性肿瘤。

调查表明,EB 病毒抗体阳性的人 Burkitt 淋巴瘤发病率比一般人群高 30 倍。在霍奇金病患者中,大约 30%~40% 病人亦有 EB 病毒抗体,因而,EB 病毒也被看作是霍奇金病的一个协同因素。我国广东省鼻咽癌高发区研究也证明,在几乎所有鼻咽癌病例中均发现体内有 EB 病毒抗体,因而,EB 病毒也被看作与鼻咽癌有关。

3. 人 T 细胞白血病病毒或人嗜 T 淋巴细胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus, HTLV) 1980 年,美国学者 Poiesz 等人应用 IL-2 培养淋巴细胞,首先,从 1 例恶性 T 细胞瘤病人分

离出逆转录病毒,称为人 T 细胞白血病病毒。1981 年,日本学者 Hinuma 等从成年人 T 细胞白血病(adult T cell leukemia, ATL)细胞株中发现一种新的逆转录病毒,称为成年人 T 细胞白血病病毒(ATLV),后来证明,此两种病毒是一样的,统一称为 HTLV-1。虽然 ATL 病例不多,但首次直接证明了逆转录病毒是成年人 T 细胞白血病的病原,从而推动了人类肿瘤病毒病因研究的发展。

4. 艾滋病病毒 又称人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。1981 年,突如其来的艾滋病引起了世界范围重视,后从该病病人分离出逆转录病毒。HIV 与 HTLV 都进攻血液中 T 细胞, HIV 使 T 细胞大量坏死,而 HTLV 使 T 细胞大量增殖。

HIV 感染可引起艾滋病,进而可使患者易患卡波西肉瘤。该肉瘤是一种皮肤癌瘤,过去未被明确认识,只是在艾滋病被发现和对其病症深入研究后才真正被认识到的。

5. 人乳头状瘤病毒(papilloma viruses, PV) 该类病毒目前已分离出 50 种以上。过去认为这种病毒是子宫颈癌的致病原因,日本人 45% 宫颈癌、欧美人 80% 宫颈癌组织中发现了乳头瘤病毒的基因片段。宫颈癌多发于性生活频繁的女性,究其原因可能就是由此而造成乳头瘤病毒感染机会的增多。

6. C 型 RNA 病毒 自 1951 年 Gross 证明 C 型病毒在小鼠白血病发生中的作用后,相继证明它还使豚鼠、猪、狗、牛及猴发生白血病。1975 年, Gollagber 等从 1 例急性白血病病人白细胞中观察到芽生的 C 型病毒,病人外周血或骨髓细胞经短期培养后可释出完整的 C 型病毒。

(二)病毒致癌机制

从分子结构讲,致癌病毒可分为 DNA 病毒和 RNA 病毒。DNA 病毒有多瘤病毒、腺病毒、疱疹病毒、兔乳头状瘤病毒。白血病病毒、肉瘤病毒则为 RNA 病毒,为逆转录病毒。

致癌 RNA 病毒和 DNA 病毒都含有癌基因,如 Sv₄₀ 病毒中的 A 基因,白血病病毒的 Onc (Sre)基因,是引起癌变的关键因素。20 世纪 70 年代以来,随着在正常细胞中癌基因的和分离才使人们认识到,病毒中的癌基因是病毒感染人类时从人体正常细胞中窃取的。

1. DNA 病毒致癌机制 DNA 病毒通过联接酶或整合酶与细胞 DNA 结合而插入到机体细胞 DNA 中,这一过程称为整合。整合使细胞遗传性状发生改变,代谢调节紊乱,从而使细胞分裂和增殖失控而发生转化。

2. RNA 病毒致癌机制 RNA 病毒不能直接整合到细胞 DNA 中,需先由病毒逆转录酶以病毒 RNA 为模板,合成互补的单链 DNA(前病毒 DNA),从而使细胞癌变,此即所谓前病毒学说。20 世纪 70 年代 RNA 病毒逆转录酶的发现具有划时代的科学意义。

二、霉菌病因

18 世纪就已发现,小麦寄生霉菌产生的麦角碱可诱发大鼠耳部多发性神经瘤。继 1960 年英国发生因黄曲霉菌污染饲料而引起 10 万只火鸡几日内死亡事件后,研究进一步证明,黄曲霉菌污染的花生可诱发大鼠肝癌的发生。

最主要的致癌霉菌是黄曲霉菌,主要污染粮油,如花生、玉米、黄豆、大米、小麦、棉籽及果仁等。黄曲霉菌毒素是一种超剧毒物质,其毒性超过眼镜蛇和金环蛇毒汁,比氰化钾毒性高 100 倍以上,比剧毒农药 1605、1059 高 28~33 倍。一粒严重发霉的玉米含有 40 μ g 黄曲霉菌毒素,可使 2 只小鸭死亡。黄曲霉菌毒素有数十种,其中以 AF_{B1} 致癌作用最强。