

病毒、寄生虫与癌

癌的流行病学和预防丛书 第六分册

D.SCHOTTENFELD & J.F.FRAUMENI, Jr.原著 上海翻译出版公司

74050

癌的流行病学和预防丛书

第六分册 病毒、寄 生虫与癌

原著者 D. SCHOTTENFELD &
J. F. FRAUMENI, Jr

译者 上海市杨浦区肿瘤防治院 翻译组
《癌的流行病学和预防丛书》

C0106857



229100/22

内 容 提 要

第六分册介绍了病毒、寄生虫、时间和空间群集与癌的关系，它包括了原著的第二十至二十二章。

多年来，人们一直把研究肿瘤病因的注意力集中在病毒上。确实，在动物实验中已有比较可靠的证据说明某些病毒可以引起动物的肿瘤。在人类肿瘤中，现已发现有几种跟病毒感染关系颇为密切。目前正在广泛深入研究病毒致癌的机理，本书概括报道了这个领域的情况。

某些寄生虫病，如中华分枝睾吸虫、血吸虫病等，跟肝癌、大肠癌有关。有较多的说法是寄生虫病为癌症的发生创造了病理生理基础，并不是致病的原因，本文详尽地陈述了各种寄生虫病与肿瘤的关系。

肿瘤有时会相对集中在某一地理区域内或在一个不长的时期中，这种现象称为时间与空间的群集现象，它为研究癌症的病因提供了线索，本书列举的大量例证可供参考。

《癌的流行病学和预防丛书》编译委员会成员

吴传恩 闵绍植 俞鲁谊 屠基陶

穆怀廉 丁 生 张采宝 杨学仪

癌症的流行病学和预防丛书

第六分册 病毒、寄生虫与癌

D. Schottenfeld &
(美) J. F. Fraumeni, Jr. 原著

上海市杨浦区肿瘤防治院

《癌的流行病学和预防丛书》翻译组 译

上海翻译出版公司

(上海武定西路20号)

新华书店上海发行所发行 中图上海印刷厂印刷

开本787×1092 1/32 印张4.25 字数95,000

1985年8月第1版 1985年8月第1次印刷

印数1—10,000

统一书号：14311·5 定价：1.05元

积极开展防癌工作，
有利于健康长寿。

周谷城题



為開創全國性防
癌大業的新局面而
奮斗

鍾文伯



译 者 的 话

由于癌症的危害日益明显,发病率和死亡率不断上升,引起了人民群众的普遍关注,特别是关于癌症是否能预防,更是大家想知道的。根据近年来的研究进展,我们可以说,“癌症是可以预防的”。但癌症的预防还是一门新兴的而且是范围极广的学科,国内还缺乏这种专著。为此,我们邀请了国内近百位有关专家将 Schottenfeld 和 Fraumeni 教授原著《癌的流行病学和预防》一书翻译出版,以供广大医务人员和有关的科研防治工作者参阅。该书内容比较新颖、详尽,大体上总结了 1982 年以前有关经典著作及近代文献中有关癌症流行病学和预防方面的资料。全书共分五个部分,按专题共列七十章,每章均附有大量的文献索引,可以认为是迄今为止最为完善的有关预防癌症的专著。

全书约 200 多万字,篇幅过大,不便翻阅,因此将有关章节分别合并成一册,共计 19 个分册,便于读者选购参阅。

本丛书在翻译过程中承蒙农工上海市委、上海市杨浦区委领导的关怀和支持,又蒙徐荫祥、范日新、钱士良、杨小石、任道性、孔令朋、潘启超、胡志伟、孟仲法、程锦元、黄嘉裳、任家树、潘希愚、胡雨田、钟会堉、顾凤声、蒋则孝、王震宙、凌国平、邹宜昌、冯照远、宋宁家、胡林华、胡从良、贾深山、王晓琳、陈伟祥、蔡相哲、陆百亮等教授、专家审阅了部分章节,谨在此表示衷心的感谢。

为了积极搞好全国性防癌普及工作,在本书的出版过程

中,又承常泽民、张浩、余启荣、袁溶、马恢仁、殷彦芾、汪金凤、徐敬根、徐国庆、董俊凯、徐民康、赵松龄、孙钧陶、李瑞雄、施惠丰、张道镕、谢仲达、朱钧庆、朱申康、陈毫孙、金家正、马中清、董岳岑、蒋继明、袁中汉、许声机、王坤伦、金云坤、施欣南、朱柏年、张国钧、甘韵麟、朱炤南、余明龙、周声浩、陈破读、杨翰、陆兴年等同志和医师各方面的支持和协助并此致谢。

本书是集体翻译,虽经一再核审,但由于时间匆促和水平限制,谬误疏漏之处在所难免,幸希读者们批评指正。

上海市杨浦区肿瘤防治院
《癌的流行病学和预防丛书》翻译组
1985年1月

目 录

译者的话

第一章 病毒..... 1

第二章 时间和空间的群集.....66

第三章 寄生虫..... 101

第一章 病 毒

引 言

一些 DNA 病毒,特别是 EB 病毒,可能是某些癌症的病因。随着病毒学及流行病学证据的逐年增加,这种论证的基础显得更加牢固。在动物中,某些 RNA 病毒的致癌作用已得到证实,但在人类中则还不能肯定,並难以证明。适用于许多**感染性疾病**的流行病学观点 (Evans, 1967、1971) 可能适用于癌肿,即任何某种疾病或病理状态可能有几种不同的原因,任何单一的原因可能产生几种疾病,某种疾病的致病因素可能随不同的地区、年龄组及环境而各不相同。

这一章是根据流行病学家的观点写的,主要涉及那些具有流行病学证据的引起人类癌肿的病毒。在其他论著中可以看到,分子病毒学家的观点以及在进展迅速的 RNA 病毒(逆转病毒)与 DNA 动物肿瘤病毒研究工作方面,更详尽的报道 (Ablashi 等, 1977; Baltimore, 1978; Rapp 和 Reed, 1977; Spiegelman, 1975), 以及病毒和癌症的其他一般性综述 (Ablashi 等, 1976, 1977; Gross, 1970; Heath 等, 1975; Klein 和 Smith, 1977; Miller, 1976; Prevost, 1976)。

历史回顾

Ellerman 及 Bang 于 1980 年在小鸡白血病中, Rous 于

1911 年在小鸡自发性恶性肉瘤中，都证实了某些癌肿可通过肿瘤的无细胞滤液进行传染。Borrel 早在 1903 年就提出病毒可以引起癌肿。Rous 终于 1972 年获得了诺贝尔奖金，可能是由于他的工作成就标志着关于癌肿病毒病因研究的真正开始。

随后，Kingery 于 1921 年研究人疣的传染性。Shope 于 1932 年研究了兔的纤维瘤，1933 年研究野兔的乳突状瘤，Lucke 于 1934 年及 1938 年研究了豹蛙的肾癌，Weissenberg 于 1939 年研究了河驴的淋巴瘤，Bittner 于 1936 年及 Taylor 于 1943 年研究了老鼠的乳腺癌，都证明了病毒的传染性。Marek 于 1907 年报道一例以后 (Churchill 和 Biggs, 1967)，证明是由病毒引起的淋巴增殖性疾病。Francisco Duran-Reynals 于耶鲁大学进行了 Rous 肉瘤 (Duran-Reynals 和 Thomas, 1940) 及休普纤维瘤 (Shope fibroma) 研究 (1940)，并研究了由于甲基胆蒽引起的鸽癌、珍珠鸡癌、鸭癌 (Duran-Reynals 等, 1945)。他也注意到年龄、交叉品种的易感性及免疫因素对致癌作用的影响 (Duran-Reynals 及 Estrada, 1940)，并注意由抗体血清所提供的保护作用。这里需要重温一下他于 1945 年同 Shrigley 所作的关于遗传、激素、物理、化学及年龄因素对癌症的影响以及感染因子对肿瘤感染研究的结论：

我们综述了我们已知的癌症的某些事实，并试图表明病毒的性质及病毒的感染很切合这些事实。如下几点似乎是清楚的：

〈1〉一般而言，感染不仅是细胞破坏过程，而且也可以是细胞的增殖过程。

〈2〉病毒的存在及病毒本身能产生异常新生物，在许多

情况下,这种结果从外观及行为上是难以和癌症区分的。

〈3〉坏死性及赘生性感染都是在基因、激素、物理、化学及年龄等因素影响下发生的,癌症也是如此。

〈4〉至少部分肿瘤病毒与引起急性疾病的病毒没有本质区别。它们的致癌特性似乎直接与宿主对病毒的抵抗力有关。这一原理也适合病毒以外的感染因子。

〈5〉无论是坏死性或赘生性病毒都具有潜伏或隐蔽的共同特征,在某种有利情况下,它们可能出现并产生疾病。

〈6〉病毒的种类不同及组织敏感性不同,或许足以说明已知癌肿类型的不同。

〈7〉潜伏、隐蔽及变异是病毒的特性,它们对解释关于部份或全部恶性肿瘤的基本病因为病毒感染,是至关重要的。

自 Epstein、Achong 及 Barr 在 1964 年证实了 Denis Burkitt 于 1958 年报告的非洲儿童淋巴瘤的培养细胞中存在疱疹样病毒,才开始确认疱疹病毒可能会引起人的癌肿。因为肿瘤与非洲蚊区的地理分布一致, Burkitt (1962) 曾提出肿瘤可能由昆虫媒介病毒所引起,但因为 EB 病毒不能在通常组织培养系统中生长以及无血清学证实,所以要证明这一点是困难的。

Henles 于 1966 年报告了 EB 病毒检查的间接免疫荧光试验。他于 1968 年偶然发现了 EB 病毒对传染性单核细胞增多症的致病作用,随后由血清学,主要是前瞻的血清流行病学的研究证实了这一发现(Niederman 等, 1968、1970; Evans 等, 1968)。在这一章的后面将要讨论 Burkitt 氏淋巴瘤的进一步发展。Old 等 (1966) 报告了 EB 病毒可能会引起鼻咽癌, Henles 等 (1970), Klein 等 (1974), de-Thé 以及在里昂国际研究机构工作的其他人员 (1976), 进一步证实了这一

研究(de-Thé 等, 1976)。

Naib 等于 1966 年怀疑另一类疱疹病毒, 即 2 型单纯疱疹病毒 (HSV-2) 为宫颈癌的致病因子。因为宫颈阴道涂片细胞学检查发现, 有 HSV 持续感染的妇女, 其宫颈癌及癌前变的发病率增加; 宫颈癌妇女及对照组妇女的 2 型单纯疱疹病毒抗体的血清流行病学研究, 支持了这一怀疑 (Aurelian 等, 1970; Nahmias 等, 1970; Rawls 等, 1969)。

最近的研究进展已确认了乙型肝炎病毒 (HBV) 与肝细胞癌 (HCC) 之间的联系。在某些地区同时存在乙型肝炎病毒感染的流行与肝细胞癌的高发率, 说明两者可能是原因与结果关系 (Steiner, 1960)。Szmunn (1978) 综述了这方面的资料。

原因与结果关系

我们的病因概念来源于 Jacob Henle (1840) 及 Robert Koch (1890) 的定律。细菌或寄生虫与疾病间因果关系的证据, 验证了 Henle-Koch 的这些定律。符合这些定律的致病因子就可能是疾病的病因。但是, 某些细菌虽不符合这些定律, 也不能排除它们实际上成为致病因子的可能性。Koch 在介绍他自己的定律时确认了这一点 (1890)。因为从伤寒、白喉、麻风、回归热及亚洲霍乱中分离出来的细菌, 不符合他的全部定律 (Evans, 1976)。从此以后, 出现了对这些定律的另外许多补充 (Evans, 1977)。

回顾我们逐年发展的病因观点 (Evans, 1978), 说明我们的病因理论受到了当时证明这种理论的技术水平的限制, 以及对这种病的流行病学及发病机理理解方面的限制。当病

毒普遍存在于健康人群中时 (Huebner, 1957), 当像乙型肝炎病毒及 EB 病毒不能用试验方法分离时 (Evans, 1974), 当慢性感染性病毒不能诱发免疫反应时 (Johnson 和 Gibbs, 1974), 以及当怀疑病毒引起癌症等情况下 (Evans, 1976; Miller, 1976), Henle-Koch 定律必须在某些方面对病毒疾病 (Rivers, 1937) 的确定及时进行修改。就感染性及非感染性疾病 (Evans, 1976) 提出一般性病因标准时, 对任何已知疾病建立特异性的技术标准是有用的。当然, 这将随时间而变化。

确定某一具体癌症与可疑的致病因素间的关系存在以下问题: <1> 致癌因子作用与发生恶性肿瘤之间的长期“诱发”时期; <2> 绝大多数癌相对低的发病率使前瞻性研究几乎成为不可能, 因为必须保持大量的被观察者; <3> 癌症可能是由于病毒感染的反应, 而不是病毒的原发感染; 也可能通过对宿主免疫系统的干扰, 病毒单纯为恶性前细胞或恶性细胞的出现创造了一个特定时期, 而不是直接作为一种致癌原; <4> 最有可能引起肿瘤的病毒具有流传广及普遍存在的性质, 通常产生感染而无临床确认疾病的事实; <5> 在发生恶性肿瘤中协同因素的可能作用, 如其他感染因素、遗传因素、环境影响等; <6> 在发生癌症过程中宿主本身的重要作用, 特别是感染时的年龄及免疫系统的状态; <7> 病毒不同系株致肿瘤作用的变化; <8> 在动物上复制恶性肿瘤的困难, 以及用潜在致肿瘤因子在人体上试验的不可能性; <9> 恶性肿瘤的发生可能是多阶段的过程, 在这些过程中, 病毒可能只在某一时期起作用, 如在开始时期, 而不是在后期; <10> 识别到癌症的相同的组织学及其临床特征, 可能是由某种特定环境下的病毒引起的, 而不是另外环境的化学或环境致癌因素的作用。

说明某些肿瘤有感染源特征的理由为: <1> 肿瘤的临床、

免疫、或病理特征具有感染因子的特点；〈2〉肿瘤发病率的增加或减少，同某些感染因子的控制或免疫措施的运用相一致；〈3〉年龄和性别的分布，类似于呈现不同环境的儿童感染或分布；〈4〉在不同的地域、生态环境、社会经济、文化或活动环境下，癌肿发病率的变化同感染源或节肢昆虫媒介，或某些动物、鸟媒介相一致；〈5〉推测传染性的证据，如相同肿瘤发生在其他家庭成员、同一环境的其他人中、密切接触者、学校同学或社会团体成员中；〈6〉肿瘤发病率的季节或暂时变化。

两个主要困难使这种关系的解释变得复杂起来。首先，发生肿瘤的环境不一定代表被怀疑发生感染的那种环境。如果感染与肿瘤发生之间的间隔期长或不清楚，则这种解释就特别困难。其次，最可能诱发人类肿瘤的三种病毒即 EB 病毒、单纯疱疹病毒、乙型肝炎病毒，通常不产生明显的临床感染症状，特别是在儿童早期更是如此。因此没有可确认的“临床标志”帮助研究病毒感染与肿瘤之间的联系，以及病毒对肿瘤的诱发时期。正因为如此，所以许多人都把注意力集中到血清流行病学的研究上，通过这种研究能确定有无感染。

现在将确定病毒与肿瘤关系的指导原则或标准列于表 1

表 1 病毒与肿瘤有关的证据

免疫学方面

1. 在癌肿病人中病毒抗体的出现比对照组普遍
2. 在癌肿病人中病毒抗体的滴度比对照组高
3. 病毒抗体的存在及滴度升高，先于癌肿的发生

病毒学方面

1. 肿瘤组织中存在病毒遗传基因，正常组织中则缺乏病毒遗传基因
2. 在试管中，病毒具有将正常细胞转变为恶性细胞的能力

实验方面

1. 在易感动物上，纯化的病毒能诱发肿瘤
 2. 在实验肿瘤上证明，有病毒及病毒基因存在
 3. 接种灭活的病毒可预防肿瘤发生
-

(Evans, 1976)。已有证据表明, 另外一些病毒, 如逆转病毒 (retrovirus) 也可能有致肿瘤作用。当然, 任何病毒都会引起特殊肿瘤, 这是不可能的。目前还不能下结论说, 病毒是肿瘤肯定而明确的病因。在那些证明病毒与癌症间有关系存在、而无其他可推测诱发因素的地区或环境中, 预防某一病毒的感染, 减少了肿瘤的发病率, 便成了病毒病因作用的最好证据。

方 法 学

病毒与癌症间相关的证明, 通常依靠比较患者与正常人之间的病毒抗体 (EB 病毒、单纯疱疹病毒) 与抗原 (乙型肝炎病毒及其他病毒) 的存在水平。对抗原及抗体测定需要特殊的、敏感的、可靠的检验方法。当采用微滴定方法时, 这种检验方法才能适用于大量检测。为了能确诊流行的、持续的、局部的以及潜在的感染, 需要反映对特殊抗原起反应的 IgG、IgM 或 IgA 的不同抗体成分。需研究的病毒特征, 包括在试管及活体内测定不同系株致肿瘤作用或导致畸变的潜在性, 导致增生或非增生性感染的特征, 以及在恶性细胞中与病毒的 DNA 结合的有关特征。

癌症患者与对照组抗体滴度的比较, 可代表一种估计两者关系的研究途径。要寻求的癌症患者与对照组间的差别如下: <1>抗体存在的频率; <2>抗体高于正常水平的频率; <3>抗体几何平均滴度 (GMT)、几何平均滴度的测定通常只根据有抗体存在的人, 因为如果被检测者从未感染过或已失去其可证明的抗体时, 其抗体滴度就不可能升高。然而, 在年龄、性别对照组中, 采用 Student 氏的配对 t 测验, 对那些缺乏抗体的人确定某一抗体滴度是必要的, 通常这种滴度稀释到低

于试验中运用的最低度。如果有一个或两个缺乏抗体，这样做即可以避免配对试验中的丢失。然而，这些包含低的甚至低于几何平均滴度，只能根据与有抗体的患者标准估计计算。

回顾性分析表明，存在抗体或抗体滴度，并不意味着发生肿瘤的绝对危险性，亦不意味着抗体及其滴度是否先于肿瘤发生，或伴随肿瘤发生，或作为恶性肿瘤本身而发生。抗体滴度的升高可能由于在肿瘤生长时病毒的增殖，或由于伴随肿瘤生长而引起的细胞免疫功能的失调，使其他部位的病毒激活。

这些结果必须由前瞻性的血清学研究作出回答。对前瞻性或对队列研究的主要缺点是，需要抽大数量的正常人的血，及对发病率相对低的肿瘤进行临床随访。为了使研究较为有效，如下研究是值得的：〈1〉研究所有怀疑有致癌性病毒及所有可能与病毒有关系的肿瘤；〈2〉确定对疫苗或对照方法的抗体水平，作为有计划的免疫及其他预防计划的一种对公共健康有益措施；〈3〉对高危组进行随访。

病毒与癌症研究工作所需要的病毒学及免疫学技术十分繁琐，在这里充分详述是困难的。简而言之，它们包括以下几点：〈1〉通过物理或化学刺激或共同培养，揭示癌细胞内的病毒，通过核酸及杂交技术，或在病毒感染的细胞内发现新抗原而证明肿瘤细胞内的病毒基因；〈2〉证明病毒有能力使正常细胞无限制生长，使细胞染色体发生畸变，使细胞具有癌前变特征，诱发细胞表面抗原；〈3〉证明病毒能进入恶性细胞的胞核内，并且与细胞的 DNA 结合；〈4〉建立恶性肿瘤的动物模型，既可单独利用病毒的方法，也可用细胞被病毒感染的方法。为了进行这种研究，需要丰富的分子病毒学知识，特别是

关于 RNA 病毒的知识,正如 Baltimore 等人最近在综述中所指出的 (Baltimore, 1978; Prevost, 1976; Miller, 1976; Rapp 和 Reed, 1977; Spiegelman, 1975; Kaplan, 1978)。

一般性概念

作为动物及鸟类癌症病因的病毒

病毒能诱发某些动物及鸟类的癌症和淋巴细胞增殖症,已成了客观事实。这里既涉及 RNA 病毒,也涉及 DNA 病毒。表 2 介绍一些典型的例子。疱疹病毒是特别使人发生兴趣的病毒,这组病毒代表最强的致人类肿瘤的病毒。这些病毒中有一种是家禽淋巴瘤病 (Marek's 病) 的病因,它成了疱疹病毒可能与人类癌症有关的一个范例 (Payne, 1972)。

Marek's 病是由疱疹病毒引起的鸡的急性淋巴增殖性疾病,这种疱疹病毒广泛蔓延,具有高度传染性,成为普遍存在的致病因子。这种肿瘤仅发生于生命早期,通常能感染生后 24 小时的小鸡。幼鸡的这类肿瘤的出现与鸡的品种有很大关系,其发病率为 10~40%。这种肿瘤可通过如下方法进行预防或减少发病率:〈1〉防止在生命早期接触病原及感染,为此需将幼鸡从感染的鸡笼里移出;〈2〉运用火鸡疫苗或减毒的鸡病毒先行自然感染,以增强免疫能力(这种方法不可能预防继发性感染或重复感染,但以后的感染不伴有肿瘤发生的危险);〈3〉选择对肿瘤的发生具有高度抵抗力的鸡品种。

在非人类灵长目动物中采用 *H. saimiri* 及 *H. ateles* 研究疱疹病毒感染与肿瘤发生的关系。这对研究人类肿瘤是有用的模型(表 2) (Ablashi 等, 1976; Ablashi 和 Easton, 1977; Deinhardt, 1974)。它们包括 T 淋巴细胞源性肿瘤及某些类