

肺癌基础研究

与临床治疗进展

周清华 主编

科学出版社

肺癌基础研究 与临床治疗进展

周清华 主编

科学出版社

1999

内 容 简 介

本书由30多位从事肺癌研究与临床工作的专家撰写。内容涉及肺癌的流行病学、预防与控制、遗传学、分子生物学、细胞凋亡、多药耐药与逆转、自体外周干细胞移植、血管生长及基因调控;肺癌的化疗、放疗、基因治疗、多学科综合治疗,以及外科治疗新技术。书中首次系统阐述了肺癌发生、发展、多药耐药、细胞凋亡、转移表型、血管生成的分子机制;肺癌上腔静脉综合征、肺癌侵犯左心房外科治疗原则和方法,并首次提出“个体化多学科综合治疗”和“肺癌生物学行为和分子生物学分期”的新概念。内容丰富新颖,实用性强,充分反映了当前国内外肺癌基础研究和临床治疗的最新进展及其前瞻性问题。

本书可供肺癌研究工作者、临床医生,以及医学院校有关专业的教师、研究生、本科生参考。

图书在版编目(CIP)数据

肺癌基础研究与临床治疗进展/周清华主编.-北京:

科学出版社,1999.9

ISBN 7-03-007800-4

I. 肺… II. 周… III. ①肺肿瘤-研究②肺肿瘤-治疗
N. R734. 2

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第34614号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

丽源印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年8月第一版 开本:850×1168 1/32

1999年8月第一次印刷 印张:22

印数:1—3 000 字数:590 000

定价:33.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(杨小))

肺癌基础研究与临床治疗进展

顾 问 杨振华 孙 燕
主 编 周清华
副主编 周宏远 刘伦旭 王修杰
编 者 (以姓氏笔画为序)

王 允	王艳萍	王朝俊	王 瑾
邓侯富	卢武胜	吕重九	朱培菊
李 平	李 虹	李 潞	乔友林
肖 林	陈 军	陈克芳	陈晓峰
陆燕蓉	明 兵	林 萍	侯 梅
贾永前	徐 泳	袁 萍	袁淑兰
谢名英	敬宗林	缪克陶	

序言一

肺癌是当今世界上对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一，其发病率仍在不断增长，而且女性肺癌的发病率呈直线上升。据预测，21 世纪初最常见的疾病很可能是肺癌和艾滋病。国内外的科学工作者对肺癌的防治进行了不懈的努力，从基础研究到临床研究都取得了较大的进展。

本书系统、全面和深入地介绍了肺癌发生、发展、转移、多药耐药、细胞凋亡、血管生成相关基因结构和功能改变，基因调控机理，肺癌基因治疗基本原则、策略和方法，其中许多工作是编者自己的研究成果。本书还系统地介绍了肺癌的最新治疗方法，其中许多新的治疗方法是作者首次发表，并为大家所不熟悉的。如何使更多的肺癌临床工作者熟悉和掌握这些新方法，具有重要的现实意义。纵观本书不难看出，作者在自己研究结果的基础上，结合对当今世界肺癌研究治疗的最新进展的透彻了解，编著了此书。本书最大特点在于从具体章节的撰写来看是深入、具体、及时地反映了相关研究的最新进展；从全书的编排看，既包括了肺癌分子水平的基础研究，也详尽描述了肺癌临床治疗的最新动态和方法，反映出了肺癌

防治的前沿工作。对从事肺癌基础研究和临床治疗的同志都是一本难得的好书。

作为长期从事肺癌防治工作的老同志，我欣喜地发现此书的编写者是以中青年学者为主，他们对相关领域认识的深度和广度反映出年轻一代对新知识的掌握和创新能力，表明我国肺癌防治工作后继有人，并将得到不断发展。我对人类最终战胜肺癌充满信心。

华西医科大学

杨振华

1999 年 6 月

序言二

上一世纪肺癌在世界各地都是罕见疾病，远远不在常见肿瘤之列。但从本世纪初特别是本世纪中期以后，肺癌发病率在多数国家明显上升，而且仍在不断增高，在欧美发达国家不论男女均已占常见肿瘤的首位。在我国沿海城市肺癌在男性中已占首位，在女性中居第二或第三位。下一世纪肺癌的情况如何？能不能克服？还是发病率和死亡率愈来愈高，继续猖獗、威胁人民的健康？这是广大医务工作者面临的严峻考验。

本书系统介绍了近年来肺癌基础和临床研究的进展，可供各级专业工作者参考。

肺癌病因业已知道很多，通过高发区的研究可以看出有的病因比较单纯，如云南宣威的女性肺腺癌主要是由于小环境的污染；而个旧的肺癌则主要是由于砷、氡子体和吸烟等复合因素。支气管和肺是一开放的器官，很多致癌物质容易达到。目前证明可以导致肺癌的化学、物理性因素很多。另外，值得注意的是可能的内因，包括营养不良、免疫低下、抑癌基因的变异、遗传缺陷和内分泌失调等等。我们迫切地想知道究竟哪些因素损伤了患者的抗癌基因？这些基因是如何相互作用的？目前医学和其他

生物科学研究中，最热门也是最令人鼓舞的课题是基因研究。一般认为癌变的基础是基因的异常改变。迄今，经证明和肺有关的癌基因很多，包括导致点突变的 ras，放大基因的 myc 家族，c-erbB，机制不明的 Bcl-2，Kit；和由野生型变异的抗癌基因 p53，p16，Rb 等。有关这些基因在肺癌发生发展不同阶段中的作用显示 ras 基因突变约占 30%，p53 的异常超过 75%，C-myc 的过度表达超过 60%，3p 和非整倍体均在 90%~95%，端粒酶的表达也在 80% 以上。参考癌基因在其他常见肿瘤如大肠癌和食管癌的可能作用，很可能在癌变前即有了抗癌基因的变异。结合中医对肺癌在发病的初期即有“正虚”表现的认识，而从免疫和抗癌基因出发认识“正虚”对我们来说具有很大的现实意义。我们希望不久的将来可以阐明各种基因在肺癌发生阶段的作用和地位，从而为预防，包括基因预防，提供可靠的基础。

临床研究也同样丰富多彩，肺癌目前总的预后不佳，和不能早期诊断有关。从肺癌高发区的研究我们知道从接触致癌因素到发生临床癌需要 30 年左右，个别患者从痰中查到癌细胞的隐性癌到临床定位可以长达 7 年。当然这是鳞状细胞癌的例子，但可以明确患者从接触致癌物到发病需要很多年。这无疑为预防和早期诊断、早期治疗提供依据，问题是如何在这漫长的过程中识别出来，而不是等到中晚期。因此，早期诊断包括癌前病变的确定和处理是当前重要的研究课题之一。肺是一个开放的器官，可以通过支气管分泌物中的细胞和其他具有诊断意义的标记物的动态观察来识别细微的变化。同时 X 影像和其他检查方法都可清楚地显示肺和支气管的轮廓。而最重

要的是医生需要提高对肺癌的认识,减少误诊。这方面的教训很多,我们常常遇到长期将肺癌误诊为结核或一般炎症而延误诊断的例子。癌前病变的认识和处理在肺癌还很少有人重视。我认为这是我们研究的误区之一。

本书系统介绍了肺癌的各种治疗方法。有很多新方法是大家不熟悉的,如何合理有效地将这些可能的治疗方法综合应用成了具有现实意义的课题。术前术后的放疗、化疗和生物治疗都取得了一定的成就,基因治疗也显示了令人鼓舞的前景。近年来有效新药不断涌现,我们相信不久的将来非小细胞肺癌的化疗将达到小细胞肺癌的水平,从而使有了播散的患者仍可达到治愈。

有些读者可能会认为本书的部分讨论有些“超前”,但我认为这代表了当代对肺癌积极治疗的态度。当前值得重视和忧虑的是,由于各个单位和医生经验不同,真正做到以患者为中心实施全面有计划的综合治疗并不断改进的不多。我们希望各级医生尤其是肺癌专科医生不断积累经验,逐渐完善我国肺癌诊治规范,使肺癌的治愈率不断提高,从而给患者带来裨益。

中国医学科学院肿瘤医院

孙 燕

1999 年 6 月

前 言

肺癌是发病率和死亡率增长最快、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。目前,我国肺癌占男性恶性肿瘤发病率和死亡率的首位,女性发病率的第2位,死亡率的第1位。据国外专家预测,如果不采取有效措施控制吸烟,到2025年我国将成为肺癌大国,每年将会有超过100万人死于肺癌。

控制吸烟,普及肺癌防治知识,降低我国肺癌的发病率、死亡率,做到肺癌的早期发现、早期诊断、早期治疗,提高肺癌的治愈率,改善肺癌患者的预后和生活质量,这些都是摆在我国广大肺癌防治工作者面前的艰巨任务。

医学是在生物学的基础上发展成为一门独立学科的,随着近代分子生物学和相关技术的发展,也为医学的发展注入了新的活力,使人们能从分子和基因水平探索和认识疾病的病因、发病机制,寻找新的疾病诊断和治疗手段。现有的研究表明:肺癌的发生、发展、侵袭、转移、多药耐药等均与人体内一系列相关基因的结构和功能异常有关。从分子和基因水平阐明这些基因在肺癌发生、发展、侵袭、转移、多药耐药中的调控机理,以及这些基因之间的相互关系,将是目前和今后肺癌基础研究的方向和重点。

迄今,肺癌的治疗效果仍不能令人满意,究其原因主要是绝大多数肺癌患者就医时已属晚期。对这些晚期肺癌患者,现有的任何一种单一的治疗方法,效果均不理想。因此,如何根据每一位患者的机体状况、肺癌的病理类型、基因分型、细胞分化程度、生物学行为、免疫功能状况、肺癌相关基因结构和功能改变、肺癌侵犯范围(病理)和发展趋势的情况,既从患者的局部,也从整体观点出发,合理地、有计划地应用现有的治疗手段,制定“个体化”的多学科综合治疗方法,以期大幅度地提高肺癌治愈率

和患者的生活质量,将是改善和提高晚期肺癌患者疗效的关键,也是未来肺癌临床研究的方向和重点。

基于以上三点,为推动我国肺癌基础研究和临床治疗水平的进展,我们受卫生部医学继续教育中心的委托,举办了国家级医学继续教育项目《肺癌基础研究与临床治疗进展》学习班,介绍了国内外肺癌基础研究和临床治疗方面的进展,以及该领域的最新成果和科研前沿。参加学习班的学员来自国内 27 个省、市、自治区,以及澳门的同道。大家一致反映学习班讲授内容丰富、新颖,充分反映了当前国内外肺癌基础研究和临床治疗的最新进展,许多医师回原单位后,将学习班所获得的知识和信息应用于肺癌基础和临床研究工作中,帮助颇大,并希望能将教材整理后正式出版。为此,我们组织原授课教师和部分国内同道,对原学习班的教材进行了重新编写,并补充了部分新内容,编写成这本《肺癌基础研究与临床治疗进展》。

本书共 23 章,主要围绕如何体现肺癌基础研究和临床治疗最新进展,以及未来肺癌研究工作的前瞻性问题的撰写。其特点在于:①首次将肺癌发生、发展、多药耐药、细胞凋亡、转移表型、血管生成相关基因结构和功能改变、基因调控机制进行了系统全面的介绍;②首次对肺癌基因治疗的方法、策略、基本原则和方案进行了详细阐述;③首次对肺癌影像学诊断、核医学、介入医学、干细胞移植最新进展,以及在肺癌临床中的应用及前景进行了充分的论述;④首次系统介绍了肺癌上腔静脉综合征,肺癌侵犯左心房外科治疗的历史、病理生理改变、外科治疗原则和方法,并总结了作者自己及国外的外科治疗结果及经验;⑤对肺癌多学科综合治疗的定义、目的、原则、理论、现状、不同组织学类型肺癌多学科综合治疗方案和结果,以及未来发展方向进行系统和全面的介绍,并首次提出了“个体化多学科综合治疗”,“肺癌生物学行为和分子生物学期”的新概念。

本书在编写过程中得到了科学出版社和华西医科大学领导的大力支持,并承蒙老一辈肺癌专家杨振华教授和孙燕教授为本书

作序；本书能在短时间内与读者见面，科学出版社编辑，华西医科大学肿瘤中心张世雯、李蓓兰和税燕玲等同志均付出了辛勤的劳动。在此，一并致以衷心的感谢。

由于编写者的水平所限，加之时间较仓促，错误、遗漏在所难免，敬请广大读者和同道批评指正。

周清华

1999年6月于华西医科大学

目 录

第一章 肺癌流行病学研究进展	1
第一节 概述	1
第二节 肺癌流行特征	3
第三节 肺癌流行趋势	11
第四节 肺癌的流行因素	15
第五节 肺癌流行病学常用研究方法	21
第六节 分子流行病学	29
第二章 肺癌的预防控制研究进展	37
第一节 概述	37
第二节 肺癌的预防措施	37
第三节 展望	47
第三章 肺癌遗传学研究进展	51
第一节 肿瘤遗传学的历史回顾	51
第二节 肿瘤中的染色体异常	53
第三节 肺癌细胞染色体异常的特点	56
第四节 肺癌遗传学研究进展	58
第五节 肺癌中端粒、端粒酶异常及其临床意义	67
第六节 展望	70
第四章 肺癌分子生物学研究进展	73
第一节 概述	73
第二节 肺癌中癌基因异常	74
第三节 肺癌中抑癌基因的异常	80
第四节 肺癌中转移抑制基因异常	98
第五节 肺癌中生长因子基因异常	103
第六节 展望	111

第五章 肺癌血管生成研究进展	116
第一节 概述	116
第二节 肺癌血管生成的实验研究	132
第三节 肺癌组织微血管密度及其意义	138
第四节 肺癌血管生成的调控	144
第五节 抗肺癌血管生成的基因治疗	151
第六节 展望	155
 第六章 肺癌标志物研究进展	 163
第一节 概述	163
第二节 肺癌标志物研究的内容和分类	164
第三节 几种重要的肺癌基因表型标志物	167
第四节 肺癌基因表型标志与肺癌基因标志关系	173
第五节 肺癌基因标志与肺癌基因诊断在临床研究中的应用	174
第六节 展望	189
 第七章 肺癌细胞凋亡的基因和分子调控机制	 198
第一节 概述	198
第二节 肿瘤细胞凋亡的生物学意义	199
第三节 细胞凋亡的信号传递途径	201
第四节 细胞凋亡相关基因	204
第五节 肺癌细胞凋亡的基因调控机制	218
第六节 细胞凋亡与肺癌发生	221
第七节 细胞凋亡与肺癌细胞周期	223
第八节 细胞凋亡与肺癌生长、浸润及转移	225
第九节 肺癌细胞凋亡在肺癌治疗中的应用前景	227
 第八章 肺癌侵袭、转移的分子机制	 233
第一节 概述	233
第二节 细胞粘附与肿瘤侵袭和转移	234
第三节 细胞外基质蛋白水解与肿瘤侵袭和转移	240
第四节 瘤细胞运动性与侵袭和转移	242
第五节 肿瘤血管生成与侵袭和转移	244

第六节	肿瘤转移与肿瘤发生之间的调节	247
第七节	展望	252
第九章	肺癌基因治疗研究进展	256
第一节	概述	256
第二节	肺癌基因治疗的基因转移方法	257
第三节	肺癌基因治疗的基本策略	261
第四节	常用的肺癌基因治疗方法	268
第五节	展望	277
第十章	细胞因子在肺癌治疗中的应用	286
第一节	概述	286
第二节	细胞因子网络	288
第三节	细胞因子治疗肺癌策略	289
第四节	干扰素 (IFN)	391
第五节	白细胞介素-2 (IL-2)	296
第六节	肿瘤坏死因子 (TNF)	299
第七节	粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	303
第八节	多因子综合治疗	305
第九节	展望	307
第十一章	肺癌影像学诊断进展	316
第一节	概述	316
第二节	肺癌的检查技术及方法	316
第三节	肺癌的影像学诊断进展	320
第四节	展望	328
第十二章	肺癌侵犯左心房的影像学诊断进展	331
第一节	概述	331
第二节	肺癌侵犯左心房的影像学诊断现状与进展	332
第三节	肺癌侵犯左心房的 CT、MRI 诊断	338
第四节	胸部 CT, MRI 在诊断肺癌侵犯左心房中的临床意义	350
第五节	展望	355

第十三章	肺癌的多药耐药及其对策	359
第一节	概述	359
第二节	多药耐药的机制	360
第三节	肺癌的多药耐药性	369
第四节	肺癌多药耐药的逆转	372
第五节	展望	379
第十四章	肺癌的放射性核素诊断及治疗进展	383
第一节	概述	383
第二节	放射性核素诊断、治疗原理及特点	384
第三节	肺灌注显像	388
第四节	肺通气显像	392
第五节	肺肿瘤显像	394
第六节	肺癌肿瘤标记物放射免疫的测定	400
第七节	肺癌远处转移灶的核医学诊断	402
第八节	肺癌的放射性核素治疗	405
第九节	展望	412
第十五章	肺癌的免疫治疗进展	415
第一节	概述	415
第二节	非特异性激活的免疫效应及其在肺癌治疗中的应用	420
第三节	特异性激活的肿瘤免疫反应及其在肺癌中的应用	431
第四节	展望	438
第十六章	介入医学新进展及在肺癌中的应用	445
第一节	概述	445
第二节	介入医学新进展	446
第三节	肺癌中常用的介入方法及效果	450
第四节	展望	453
第十七章	肺癌化疗进展	457
第一节	概述	457
第二节	肺癌化疗药物研究进展	458

第三节	非小细胞肺癌的化疗进展	467
第四节	小细胞肺癌的化疗进展	475
第五节	展望	480
第十八章	肺癌外科治疗理论和外科治疗技术进展	483
第一节	概述	483
第二节	肺癌外科发展简史及肺癌外科治疗现状	483
第三节	肺癌外科治疗技术进展	487
第四节	肺癌外科理论和观念的进展	496
第五节	展望	501
第十九章	肺癌伴上腔静脉综合征的外科治疗进展	507
第一节	历史回顾	507
第二节	病理生理改变	508
第三节	临床表现	512
第四节	诊断	513
第五节	肺癌上腔静脉综合征的内科治疗	536
第六节	肺癌上腔静脉综合征的外科治疗方法及技术进展	538
第七节	展望	556
第二十章	肺癌侵犯左心房的外科治疗	561
第一节	历史回顾	561
第二节	病理生理	563
第三节	临床表现	565
第四节	诊断方法	567
第五节	肺癌侵犯左心房的外科治疗方法及进展	577
第六节	展望	586
第二十一章	造血干细胞移植在肺癌治疗中的应用	592
第一节	概述	592
第二节	干细胞移植的类型及适应证	592
第三节	小细胞肺癌的干细胞移植基础	594
第四节	干细胞的动员、采集、保存和回输	596