



现代肿瘤 基础与临床

XIANDAI ZHONGLIU JICHU YU LINCHUANG

主 编 王义善 于学勇 许 刚 等



河北出版传媒集团
河北科学技术出版社

现代肿瘤 基础与临床

XIANDAI ZHONGLIU JICHU YU LINCHUANG

主 编 王义善 于学勇 许 刚 等



河北出版传媒集团
河北科学技术出版社

主 编 王义善 于学勇 许 刚 席 量 刘延鹏 王中卫
副 主 编 孟 军 王新刚 陈庆峰 黄振步
蓝鸿雁 迟海燕 李井文

图书在版编目 (C I P) 数据

现代肿瘤基础与临床 / 王义善等主编. -- 石家庄 :
河北科学技术出版社, 2012.9
ISBN 978-7-5375-5441-1

I. ①现… II. ①王… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第219845号

现代肿瘤基础与临床

出版发行 河北出版传媒集团
河北科学技术出版社
地 址 石家庄市友谊北大街330号
邮 编 050061
印 刷 山东省明达印务有限公司
经 销 新华书店
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 32.75
字 数 800千字
版 次 2012年9月第1版
印 次 2012年9月第1次印刷

定 价 88.00元

编 委 会

主 编 王义善 于学勇 许 刚
席 量 刘延鹏 王中卫

副主编 孟 军 王新刚 陈庆峰 黄振步
蓝鸿雁 迟海燕 李井文

编 委 (按姓氏笔画排序)

于学勇	济宁医学院附属医院
王义善	中国人民解放军第 107 医院
王中卫	西安交通大学第二附属医院
王新刚	青岛大学医学院附属医院
许 刚	中国人民解放军第 148 医院
刘延鹏	山东大学第二医院
迟海燕	威海市立医院
陈庆峰	青岛大学医学院附属医院
李井文	山东英才学院
孟 军	山东省煤炭泰山疗养院
席 量	内蒙古包钢医院
黄振步	温州市中医院
蓝鸿雁	黑龙江省鸡西市妇幼保健院



王义善，男

1956年1月8日生，教授/主任医师/博士生导师，全军肿瘤诊疗中心主任，中国生物医学工程学会肿瘤无创治疗专业委员会主委；全军放射肿瘤专业委员会副主委；济南军区放射肿瘤专业委员会主委。

1989年毕业于山东医科大学，从事肿瘤综合治疗的防治研究，特别在精确放疗/射波机器人技术具有很深的造诣。获省部军以上科技进步奖15项；国家发明专利4项；承担全军科技攻关项目、国家自然科学基金项目、卫生部专题项目多项；发表学术论文200余篇；主编《实用肿瘤热疗学》、《肿瘤综合治疗与康复》等著作。

被评为军队科技金星奖、军队专业技术拔尖人才、首届山东省杰出医师；记二等功1次、三等功8次，享受国务院政府津贴、军队优秀专业技术人才岗位津贴；并收集于济南军区高层



于学勇，女

1971年9月生，济宁医学院附属医院呼吸内科，副主任医师。

1994年7月毕业于济宁医学院临床医学系，在济宁医学院附属医院内科从事呼吸专业。在近18年临床工作中，熟练掌握本专业基本理论知识及临床医疗技能，掌握本科常见病、多发病的诊治和急症、疑难症、危重症的诊断与处理方法，并多次成功有效地组织抢救多例急、危重病患。刻苦钻研，熟练掌握内镜诊治技术、CT引导肺活检及肺栓塞、癌性标志物的生化检查，提高了肺及纵隔占位性病变、胸膜疾患及肺血管疾病早期诊断率，改善病人预后。应用无创呼吸机治疗ARDS、呼吸衰竭、重症支气管哮喘及慢性阻塞性肺病，胸腔镜胸膜活检以及经皮肺活检，诊断肺胸膜占位病变及行中心静脉导管胸腔闭式术，诊治液气胸等均在国内外处于领先地位；期间参与协助完成5项科研成果。曾在山东大学医学院攻读在职硕士研究生，主攻肺、胸膜疾病的诊治领域，进行内科胸腔镜及肿瘤标志物等相关课题研究。参与并完成课题9项、发表论文16篇、参编著作5部。



许刚，男

43岁，毕业于山东中医药大学，副主任医师。

自1992年始在济南军区第148医院肿瘤科工作，主要从事肺癌、胃癌、乳腺癌等各种晚期恶性肿瘤的综合治疗及中西医结合治疗。现任济南军区肿瘤专业委员会委员，淄博市肿瘤专业委员会副主任委员，山东老年协会肿瘤专业常务委员。在中国科技核心期刊发表论文10余篇，参编著作3部。参研军区科技进步三等奖及山东省科技进步二等奖各1项。

前 言

随着人们生活水平的提高，人们对生活质量的要求也越来越高，很多肿瘤患者在治疗肿瘤的同时，要求尽可能不影响生活质量；另外，随着人们生活水平的提高，长寿人群不断扩大，高龄恶性肿瘤及伴有心肺等重要脏器疾患的患者所占比例逐渐增加，这对医务工作者提出新的挑战。

肿瘤学是一门非常活跃，发展非常迅速的学科。随着医学的迅速发展，肿瘤研究的不断加深，现在循证医学、诊疗规范化和个体化用于肿瘤的防治，使肿瘤的诊治水平不断提高。肿瘤的治疗日新月异，除了传统的手术、放疗和化疗治疗手段外，分子靶向治疗、分子生物学技术已经广泛应用于临床，并且取得了很好的疗效。

《现代肿瘤基础与临床》一书共分为二十一章，介绍了肿瘤的流行病学特征、癌基因与抑癌基因、细胞增殖和肿瘤生长、肿瘤血管生成、肿瘤的侵袭与转移等肿瘤基础知识，同时也详细介绍了肿瘤的各种治疗手段，包括多学科综合治疗、传统治疗方法、介入治疗、生物治疗、基因治疗、中医药治疗等。最后介绍了各个系统常见的肿瘤，包括呼吸系统、消化系统、泌尿系统、内分泌系统、淋巴瘤与骨髓瘤、妇科肿瘤等。本书条理清晰，重点突出，观点明确，语言简练，有利于临床医师查阅。

限于我们水平有限和经验不足，书中的疏漏错误之处在所难免，敬请各位读者不吝赐教，以便将来修正再版时更加完善。

编 者
2012 年 9 月

目 录

第一章 肿瘤流行病学概述	1
第一节 肿瘤流行病学原理及应用	1
第二节 肿瘤流行特征及趋势	2
第二章 肿瘤发病的危险因素	4
第一节 环境因素	4
第二节 遗传因素	6
第三章 肿瘤预防	8
第一节 肿瘤的三级预防	8
第二节 肿瘤的化学干预	10
第三节 肿瘤预防与控制策略	11
第四章 癌基因与抑癌基因	13
第一节 癌基因	13
第二节 抑癌基因	20
第五章 细胞增殖和肿瘤生长	28
第一节 肿瘤的生长方式	28
第二节 肿瘤生长的动力学	29
第三节 肿瘤细胞生长调控机制及影响因素	30
第六章 肿瘤血管生成	36
第一节 肿瘤血管生成的细胞分子机制	36
第二节 肿瘤的抗血管生成治疗	42
第七章 肿瘤的侵袭与转移	47
第一节 肿瘤侵袭与转移的主要过程及微环境	48
第二节 肿瘤侵袭与转移的分子生物学基础	50
第三节 针对肿瘤侵袭与转移的治疗策略	54
第八章 肿瘤诊断	61
第一节 影像学诊断	61
第二节 内镜在肿瘤诊断中的应用	77
第三节 肿瘤标志物	79
第四节 肿瘤的病理学诊断	82

第九章 肿瘤多学科综合治疗	85
第一节 多学科综合治疗的概念	85
第二节 多学科综合治疗的生物学基础	87
第三节 各种治疗方法的发展与评价	90
第四节 多学科综合治疗的基本原则与模式	94
第五节 多学科综合治疗存在问题与发展方向	96
第十章 肿瘤的传统治疗方法	99
第一节 外科手术治疗	99
第二节 放射治疗	109
第三节 化学药物治疗	128
第十一章 肿瘤的介入治疗	146
第一节 概述	146
第二节 肿瘤的血管性介入治疗技术	147
第三节 肿瘤的非血管性介入治疗技术	150
第四节 常见肿瘤的介入治疗	154
第十二章 肿瘤的生物治疗	165
第一节 肿瘤生物治疗的概述	165
第二节 肿瘤生物治疗的基础	166
第三节 肿瘤免疫治疗的分类	169
第四节 肿瘤生物治疗与传统治疗间的关系	175
第十三章 肿瘤的基因治疗	179
第一节 肿瘤基因治疗基础	179
第二节 肿瘤基因治疗常用载体系统	182
第三节 常用的肿瘤基因治疗方案	186
第四节 肿瘤基因治疗的现状和存在的问题	188
第十四章 肿瘤的其他现代治疗技术	189
第一节 肿瘤抗血管生成疗法	189
第二节 造血干细胞移植	195
第三节 细胞凋亡与肿瘤治疗	204
第四节 三维适形放疗和调强放疗技术	206
第五节 质子治疗	214
第六节 放射性粒子靶向植入治疗	218
第七节 放射性核素治疗	220
第八节 氩氦靶向治疗	221
第九节 电化学治疗	225
第十节 光动力治疗	228
第十一节 肿瘤的分子靶向治疗	231
第十五章 口腔颌面部肿瘤	236
第一节 舌 癌	236

第二节	唇 癌	242
第三节	颊 癌	246
第四节	口底癌	249
第五节	牙龈癌	252
第十六章	呼吸系统肿瘤	255
第一节	鼻咽癌	255
第二节	喉癌	261
第三节	气管肿瘤	266
第四节	肺癌	272
第五节	纵隔肿瘤	300
第十七章	消化系统肿瘤	304
第一节	食管癌	304
第二节	胃癌	317
第三节	MALT 淋巴瘤	331
第四节	胃肠间质瘤	335
第五节	原发性肝癌	340
第六节	胰腺癌	350
第七节	胆管肿瘤	363
第八节	结肠癌	368
第九节	直肠癌	370
第十八章	泌尿系统肿瘤	374
第一节	肾癌	374
第二节	膀胱癌	386
第十九章	内分泌系统肿瘤	399
第一节	垂体瘤	399
第二节	甲状腺癌	409
第三节	嗜铬细胞瘤	414
第二十章	乳腺肿瘤	420
第一节	乳腺应用解剖	420
第二节	乳腺摄影	421
第三节	乳房检查	422
第四节	乳房肿瘤	424
第五节	乳房囊性增生症	435
第六节	乳管内镜在乳腺疾病的应用	437
第七节	腔镜在乳腺疾病的应用	437
第八节	其他微创技术	440
第九节	早期乳腺癌的放射治疗	453
第十节	根治术或改良根治术后辅助性放疗	461
第十一节	局部晚期乳腺癌的放射治疗	464

第十二节 乳腺癌的放射治疗技术·····	465
第十三节 乳腺癌的化疗和内分泌治疗·····	472
第二十一章 妇科肿瘤·····	473
第一节 子宫内膜癌·····	473
第二节 子宫颈癌·····	483
第三节 卵巢癌·····	495
第四节 原发性输卵管癌·····	512
参考文献·····	524

第一章 肿瘤流行病学概述

随着人类平均寿命的延长和生活行为方式的改变，恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要疾病。根据国际癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer, IARC）报告：全球 2002 年恶性肿瘤新发病例为 1 090 万，死亡 670 万，预计到 2020 年全球将有 2 000 万新发病例，死亡病例将达 1 200 万。恶性肿瘤已成为全球最大的公共卫生问题。

肿瘤的发生是环境因素与遗传因素共同作用的结果，只有通过不断探索病因，采取积极的预防措施才能从根本上降低肿瘤发病率、改善人类健康。肿瘤流行病学在肿瘤的病因和防治研究方面作出了突出贡献。通过研究不同地区、人群之间肿瘤的分布，对包括生活方式在内的环境因素与肿瘤发生的关系进行研究，为深入探讨肿瘤发生的病因及发病机制奠定了基础。同时，肿瘤流行病学吸取了当代分子生物学、分子免疫学等先进技术、原理和方法形成了肿瘤分子流行病学，它将群体研究与微观研究有机地结合起来，通过研究多基因改变与肿瘤发病的关系，探讨基因—环境交互作用在肿瘤发病中的作用，为高危个体的筛选和预防提供依据。

本篇将对肿瘤流行病学的概念、研究内容、常用研究方法、肿瘤病因及预防等进行重点阐述。

第一节 肿瘤流行病学原理及应用

一、肿瘤流行病学的原理

恶性肿瘤在人群中是非随机分布的，表现出一定的时间、地区和人群分布的特征。由于这种差异的存在，肿瘤流行病学通过比较不同时间、不同地区、不同人群中恶性肿瘤的分布，探索造成这种分布的原因，针对病因制订预防策略并积极采取预防措施，以预防或减少恶性肿瘤对人类健康的危害。基于恶性肿瘤发病及分布的特征，肿瘤流行病学的原理可归纳为：恶性肿瘤在人群中的流行特征及发病过程。包括从致癌因素的暴露到肿瘤的发生、发展，即发病学；恶性肿瘤发生的影响因素，包括环境因素和机体的相互作用，即病因学；恶性肿瘤防治的原则和策略，包括肿瘤的三级预防等。

应该强调的是现代肿瘤流行病学的原理不同于传统流行病学。恶性肿瘤是多因素参与的多阶段过程，是一种复杂的系统性疾病，因此，在考虑病因时，涉及自然和社会的外环境及人体生理、心理和精神方面的内环境因素，要充分考虑环境因素和宿主因素的交互作用。在考虑恶性肿瘤的预防与控制时，要综合考虑各方面因素，要强调各级政府、医务工作者和广大民众的共同参与。

二、应用范围

随着现代流行病学的迅速发展及统计学方法、分子生物学技术的进步,肿瘤流行病学的应用越来越广泛,肿瘤流行病学方法已渗入到医药卫生和公共卫生事业的各个层面,根据研究方法和性质不同,可划分为营养流行病学、临床流行病学、分子流行病学、移民流行病学等。

肿瘤流行病学的主要应用范围概括为以下几个方面:

1. **恶性肿瘤的预防与控制** 肿瘤流行病学的主要研究内容和任务之一是肿瘤预防(cancer prevention)。肿瘤预防的最终目的是降低恶性肿瘤的发病率和死亡率,提高肿瘤患者的生存质量,这也是肿瘤三级预防的指导思想。

肿瘤流行病学在恶性肿瘤的预防与控制方面占有举足轻重的地位,并已取得令人瞩目的成就。如宫颈癌从病因的明确到积极采取有效措施进行筛查及预防,肿瘤流行病学起了非常重要的作用。

2. **恶性肿瘤的监测** 恶性肿瘤监测(cancer surveillance)是预防和控制恶性肿瘤的重要对策,是贯彻预防为主方针的一项重要措施。恶性肿瘤监测是指长期、连续、系统地收集恶性肿瘤的动态分布及其影响因素的资料,经过分析将信息上报和反馈,以便及时采取干预措施并评价其效果。我国目前已有卫生部建立的监测地区恶性肿瘤发病和死亡监测系统,部分省市建立了恶性肿瘤发病和死亡登记报告制度及阶段性全人口死因调查等,对掌握恶性肿瘤的流行状况和制订预防措施发挥了重要作用。

3. **肿瘤病因和危险因素的研究** 恶性肿瘤的病因复杂,是多种因素交互作用的结果。运用现代流行病学方法,发掘恶性肿瘤的病因和危险因素,并对危险因素加以控制,是肿瘤流行病学的重要用途之一。

我国幅员辽阔、人口众多、流动性小、恶性肿瘤分布的地区差异大,为肿瘤病因及危险因素的流行病学研究创造了良好的条件。

4. **恶性肿瘤防治效果的评价** 恶性肿瘤防治效果的最终评价必须通过肿瘤流行病学。如在全社会范围内减少吸烟是否能降低肺癌等恶性肿瘤的发病率,这项卫生措施效果的评价需要采用流行病学分析方法;在社区中实施大规模的营养干预是否能降低恶性肿瘤的发病率,也需要流行病学方法去评价。

总之,肿瘤流行病学的用途非常广泛,既涉及探讨恶性肿瘤病因又涉及防治效果的评价,既涉及基础研究又涉及临床研究,触及医疗卫生领域的各个方面。

(李井文)

第二节 肿瘤流行特征及趋势

一、全球恶性肿瘤发病的总体趋势

随着经济的发展和社会的进步,人类平均寿命延长,疾病谱也发生了巨大变化,多数传染性疾病得到了有效的控制,而慢性疾病如心血管病、恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要疾病。根据 IARC 报告:全球 2002 年癌症新发病例为 1 090 万,死亡病例为 670 万,现患病例为 2 460 万。癌症发患者数以年均 3%~5% 的速度递增,发病及死亡人数与 10 年前相比分别增长了 24.7% 和 19.2%。预计到 2020 年全球将有 2 000 万癌症新发病例,死亡病例将达 1 200 万。

世界不同国家和地区恶性肿瘤的发病率明显不同,总的发病率以北美、澳大利亚(新西兰)和西欧最高,西非最低。发达国家男性前列腺癌和女性乳腺癌高居首位,肺、结直肠癌也在前五位之列,而发展中国家则以肺癌和消化道肿瘤如胃癌、肝癌和食管癌为高发癌种,2002 年全球不同地区癌症发病和死亡情况见图 1-2。随着经济的快速发展和人们生活水平的不断提高,发展中国家高发癌谱正逐渐向发达国家过渡,呈现出发展中国家与发达国家高发癌谱并存的局面。

从恶性肿瘤的流行趋势分析,肺癌无论发病率还是死亡率,均高居首位。2002 年全球年龄标化发病率在男性高达 35.5/10 万,新发病例为 135 万,占全部肿瘤新发病例的 12.4%,其中近 50%的病例发生在发展中国家。乳腺癌是全球第二位高发的肿瘤,2002 年全球女性年龄标化发病率为 37.4/10 万,新发病例为 115 万,占女性所有肿瘤的 23%。结直肠癌的发病率在全球有明显上升趋势,是发达国家高发而发展中国家发病率上升势头较快的恶性肿瘤。

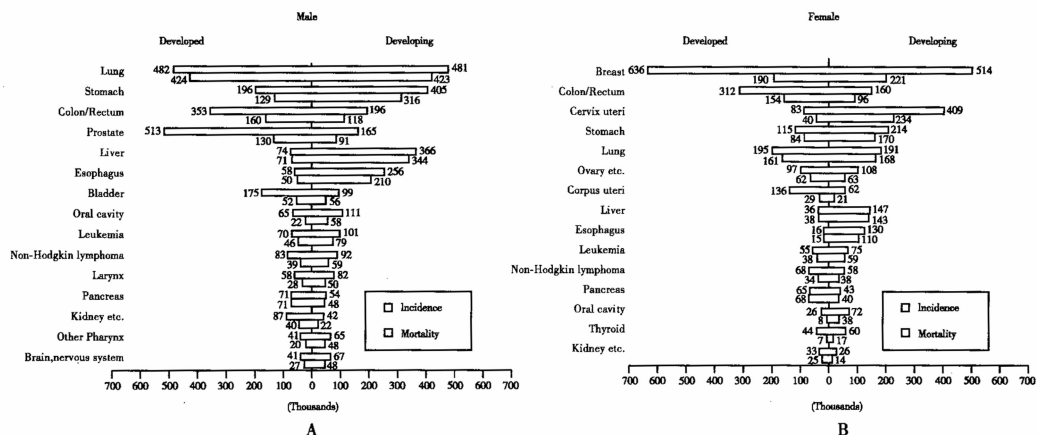


图 1-2 2002 年全球不同地区、不同癌种的发病和死亡情况 (IARC)

A: 男性; B: 女性

二、我国恶性肿瘤发病趋势

我国在过去的 30 年间,恶性肿瘤死亡率呈明显上升趋势,已成为城乡居民的第一位死因,平均每 4 个死亡的中国人中,就有一人死于恶性肿瘤。其中男性以肺癌、胃癌、肝癌、食管癌等为常见肿瘤,女性则以乳腺癌、肺癌、结直肠、胃癌等为高发肿瘤。在消化道肿瘤居高不下的同时,肺癌、结直肠癌及乳腺癌等又呈显著上升趋势,使我国癌症的防治面临更大的困难。例如乳腺癌虽是欧美国家女性高发的恶性肿瘤,但是近 10 年来,我国已成为乳腺癌发病率增长最快的国家。据北京市肿瘤登记处提供的数据显示,2005 年北京地区妇女乳腺癌发病率为 43.8/10 万,显著高于 1993—1997 年的平均发病率 (33.7/10 万)。

总之,恶性肿瘤的流行趋势不容乐观,全社会应积极努力,以预防为主,力争在肿瘤发生的第一点或在足够早期阶段加以控制,最终达到降低肿瘤发病率和死亡率,改善人类健康的目的。

(黄振步)

第二章 肿瘤发病的危险因素

肿瘤的发生是经过多因素参与的多阶段病理过程，肿瘤发病的危险因素包括环境因素和遗传因素，其中环境因素又分为化学因素、物理因素和生物因素。目前认为引起恶性肿瘤发生的原因中，85%以上是包括生活方式在内的环境因素，大多数肿瘤的发生是环境致病因素累积暴露的结果。

第一节 环境因素

环境因素如职业暴露和生活方式对肿瘤发病的影响早在16世纪就被人们所认识，如1700年Ramazzini注意到修女乳腺癌的发病率高于一般妇女；1775年Pott发现扫烟囱与阴囊癌的发病有关；1894年Unna发现阳光照射与皮肤癌有关；1895年Rehn发现暴露于芳香胺与膀胱癌的发病有关。20世纪初，化学致癌动物模型建立，为化学致癌提供了直接的实验证据，如1915年日本学者Yamagiwa和Ichikawa在给兔耳表面涂煤焦油后导致皮肤癌的发生。然而，环境危险因素是肿瘤病因的确立主要源自于一系列流行病学研究，如Doll&Hill关于吸烟和肺癌的队列研究，为吸烟是肺癌发生的危险因素提供了流行病学证据。除了职业暴露和生活方式因素外，营养状况、细菌及病毒感染引发的炎症过程等也是重要的环境危险因素。1982年Doll&Peto提出恶性肿瘤的病因中85%是由环境因素造成的，并得到大家的共识。

环境因素包括化学因素、物理因素和生物因素。其中化学因素是最主要的肿瘤危险因素，主要包括烷化剂类、多环芳烃类、芳香胺类、偶氮染料、亚硝基化合物等几类化学致癌物。物理因素包括各种电离辐射、紫外线、热辐射、强电磁场、机械刺激、石棉等。生物因素包括细菌、真菌、病毒及寄生虫。

一、化学致癌物

1. 化学致癌物的分类 目前认为凡是能引起人或动物肿瘤形成的化学物质称为化学致癌物（chemical carcinogen）。近年来研究发现，对动物有致癌作用的化学物质达2 000多种，其中有些与人类肿瘤的形成有关。

根据化学致癌物的作用方式可将其分为直接致癌物、间接致癌物、促癌物三大类。直接致癌物是指化学物质进入机体后能与体内细胞直接作用，不需代谢活化就能诱导正常细胞的癌变。间接致癌物是指化学物质进入机体后需经过体内氧化酶活化才具有致癌作用。促癌物是指单独作用于机体无致癌作用，但能促进其他致癌物诱发肿瘤形成的一类化学物质。

2. 化学致癌物导致的DNA损伤 间接致癌物经过代谢酶活化形成的带有亲电子基团的

终致癌物可与细胞的生物大分子结合，其中 DNA 是终致癌物攻击的主要目标。终致癌物与 DNA 结合形成致癌物 - DNA 加合物。

DNA 加合物形成后可以造成多种形式的 DNA 损伤，如碱基插入、缺失、DNA 单链或双链的断裂、DNA 交联等，这些损伤可影响 DNA 的复制及转录，从而造成细胞恶变。

由于 DNA 加合物既是一种暴露标志物，同时又是一种效应标志物，因此在肿瘤监测中具有特别的意义。近年来随着分子生物学技术的发展，应用不同的方法可以从细胞或体液中检测加合物的水平，以此作为人体暴露致癌物的标志。如测定尿液中黄曲霉毒素 - 鸟嘌呤加合物从而对人体接触黄曲霉毒素状况进行评价。

二、物理因素致癌

物理因素的范围很广，包括各种波段的电磁波、紫外线、热辐射、机械刺激等。电离辐射是最主要的物理性致癌因素，主要包括以短波和高频为特征的电磁波辐射及电子、质子、中子等的辐射。

长期暴露于放射性钴、氡、铀或其他放射性粉尘的矿工，肺癌发病率明显增高；第二次世界大战后原子弹爆炸幸存者和接受 X 线治疗的患者白血病的患病率明显增高。电离辐射造成损伤的机制主要是产生电离，形成自由基。自由基的性质非常活跃，可以造成 DNA 单链断裂及碱基结构改变。此外，紫外线照射能诱发人体面部、手背等阳光照射部位的皮肤癌。不同波长的紫外线诱发的 DNA 损伤的机制也不同。

三、生物因素致癌

生物因素包括细菌、真菌、病毒及寄生虫。

细菌和真菌本身是否具有致癌作用至今尚无定论。大量的流行病学证据表明，幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, *H. pylori*）感染与胃腺癌的发生密切相关，感染者与非感染者相比，发生胃癌的危险性明显增高。因此，1994 年 WHO 将其确定为人类 I 类致癌物。幽门螺杆菌感染诱发的炎症反应过程在胃癌的发生过程中起重要作用。在炎症过程中伴随着内源性 NO^- 、 O_2^- 、 OH^- 等游离基的产生，可诱发 DNA 的损伤和细胞恶性转化；炎症过程中的细胞变性坏死可刺激细胞增殖，此外，感染还能改变机体内局部环境，从而影响致癌物的内源性合成、活化等代谢过程，起到辅助致癌的作用。

尽管病毒与人类恶性肿瘤的病因学关系尚未完全阐明，但有越来越多的证据表明某些病毒确实与人类某些恶性肿瘤有关，如 EB 病毒感染与鼻咽癌、乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）感染与肝癌，特别是近年来已明确人类乳头状瘤病毒（human papillomavirus, HPV）感染是宫颈癌的病因，极大地丰富了人们对病毒感染与恶性肿瘤关系的认识。

寄生虫感染与肿瘤发病的关系早在 1900 年就被发现，人们观察到埃及膀胱癌的发生与当地血吸虫病的流行并存，现已有证据表明埃及血吸虫感染与膀胱癌的高发有关。此外，在非洲大陆，疟疾的流行疫区伴随伯基特淋巴瘤的高发，现在认为很可能是疟原虫感染过程中伴有 EB 病毒感染所致。

（王义善）

第二节 遗传因素

目前认为,环境因素是肿瘤发生的始动因素,而个人的遗传特征决定肿瘤的易感性。通过对遗传性或家族性肿瘤综合征的研究,人们已经鉴定出一些符合孟德尔遗传定律的高外显度的肿瘤致病基因,因为这些基因处于癌变通路上,所以其胚细胞突变携带者具有很高的患病风险。然而,事实上遗传性肿瘤只占极少部分,大部分人类肿瘤起因于环境致病因素的作用,是基因—环境因素交互作用的结果。

一、遗传性家族性肿瘤综合征

遗传性肿瘤又称遗传性肿瘤综合征,如:Rb 基因突变导致的视网膜母细胞瘤、p53 基因突变导致的 Li-Fraumeni 综合征、APC 基因突变导致的家族性结肠腺瘤样息肉病等。与散发性肿瘤相比遗传性肿瘤具有如下特点:

1. **明显的家族聚集现象** 几乎每一代都有发病个体,发生同一肿瘤或多种不同肿瘤。目前发现的遗传性肿瘤综合征多为单基因常染色体显性遗传。
2. **发病年龄早** 例如家族遗传性乳腺癌及大肠癌患者的发病年龄比散发性者提早 10 ~ 30 岁。
3. **常有多发原发癌** 在成对器官也常为双侧受累。
4. **常伴有其他异常** 如一些非重要生命器官的畸形、性功能低下及免疫功能低下等。
5. **能在体细胞中检测出基因的异常** 遗传性肿瘤的致病基因通常是一些抑癌基因,其功能的丧失将导致细胞生长失控从而形成肿瘤。对家族性肿瘤的研究手段多是采用传统的遗传学方法—基因的连锁分析 (linkage analysis),其基本原理是假定致病基因与一已知的基因标志物紧密连锁,它们在生殖细胞减数分裂时重组的几率就很低,而共同遗传的几率就很高。根据群体遗传学的公式计算即可确定这个基因标志物的近旁是否紧密连锁着导致家族性肿瘤的致病基因。

需要强调的是,遗传性肿瘤在整个肿瘤发病中仅占极少比例,绝大多数肿瘤是环境因素和个体遗传易感因素共同作用的结果。

二、肿瘤的遗传易感性

大多数常见肿瘤是散发性的而不是家族性的,散发性肿瘤的遗传易感性因素尚没有被完全阐明。近年来,国内外学者对具有低外显度的肿瘤易感基因进行了大量研究,发现一些易感基因多态与常见的一些散发性肿瘤的发病风险密切相关。

基因多态性在本质上是染色体 DNA 中核苷酸排列顺序的差异性,在人群中出现的频率不低于 1%。其中单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 是最主要的多态形式,是决定个体之间遗传差异的重要物质基础,占有已知多态性的 90% 以上。SNP 在人类基因组中广泛存在,平均每 500 ~ 1 000 个碱基对中就有 1 个,估计其总数可达 300 万个甚至更多。目前普遍认为 SNP 研究是人类基因组计划走向应用的重要步骤,这主要是因为 SNP 将提供一个强有力的工具,用于高危个体的发现、疾病相关基因的鉴定、药物的设计以及生物学的基础研究等。大量存在的 SNP 位点,使人们有机会发现与各种疾病、包括肿瘤

相关的基因组变异。有些 SNP 并不直接导致基因的表达，但由于它与某些疾病基因相邻，而成为重要的标记。

研究 SNP 与肿瘤关联最常用的方法是以人群为基础的关联分析，通过在一定人群中选病例组和对照组，研究某个等位基因或基因型在病例组或对照组出现的频率，评价其与肿瘤的关联性。随着高通量技术的发展，全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）应运而生。GWAS 可以在全基因组水平上同时研究几万到几十万甚至几百万个遗传变异，并加以分析。因此，GWAS 是研究肿瘤相关基因的一项开创性研究方法，为肿瘤研究指引了方向，最终将会使遗传信息与临床表型成功对接，为肿瘤预防、诊断和治疗提供新的契机。

（李井文）