

段晓东 王长海 张丽敏◎主编

现代 肿瘤治疗精要

XIANDAI ZHONGLIU
ZHILIAO JINGYAO



 中国科学技术出版社

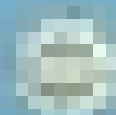
第1版 (2015年12月) 第1次印刷

现代

肿瘤治疗精要

Essential treatment
for cancer patients

主编



中国医药出版社

现代肿瘤治疗精要

段晓东 王长海 张丽敏 主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

现代肿瘤治疗精要/段晓东, 王长海, 张丽敏主编.
北京: 中国科学技术出版社, 2009. 6
ISBN 978 - 7 - 5046 - 5464 - 9

I. 现… II. ①段…②王…③张… III. 肿瘤—治疗
IV. R730. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 097186 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志, 未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 010 - 62173865 传真: 010 - 62179148

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

*

开本: 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张: 37.5 字数: 880 千字

2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 次印刷

定价: 58.00 元

ISBN 978 - 7 - 5046 - 5464 - 9/R · 1405

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、
脱页者, 本社发行部负责调换)

前 言

随着社会的进步，基础医学和临床医学都取得了飞速发展。对恶性肿瘤的研究是发展快、进展明显、研究活跃的领域之一。这使得青年医务工作者或比较成熟的临床学者都常常投以极大的兴趣和关心。因为一旦掌握某一专科的发展动态和新进展就掌握了该领域的主动权，就可能更快地做出令人仰目的成果。因此，学习了解掌握新动态，既是人们的迫切需要，又是一种比较便捷的学习方法。本书主编及时抓住时机，组织多位肿瘤专家共同编写了《现代肿瘤治疗精要》，以满足广大肿瘤研究与临床医疗工作者的需要。全书从基础研究、研究方法及临床实践等方面介绍了近年来的国内外研究进展、研究动态及发展趋势，给读者耳目一新之感，对读者把握今后肿瘤的研究方向和思路、指导诊断、确立研究选题均有指导作用。

当然，任何进展都是历史性的，是不断发展的。随着人们实践的深入、认识的提高，又会有更新的东西出现。这里所介绍的是过去几年的研究成果。在任何研究过程中不知过去就无法理解现在，而不了解现在则无法把握未来。因此，本书以近年来新进展及发展动态为主题的探讨，会使读者受益匪浅，故不揣浅识，提笔向广大肿瘤工作者推荐此书。

编 委 会

主 编	段晓东	王长海	张丽敏	
副主编	李 平	田 霞	陈国富	褚红岩
	赫英东	蒋宝利	李 刚	李鑫磊
	林大伟	刘 纯	刘 钺	陆仲新
	曲学华	孙江滨	万洪宇	王惠苑
	王淑云	徐亚东	姚志敏	尤立光
	于忠秀	赵 敏	赵振勇	朱锦志

责任编辑：张 楠 周倩如

责任校对：林 华

责任印制：安利平

目 录

第一章 肿瘤研究的发展趋势	(1)
第二章 肿瘤流行病学	(7)
第一节 概述	(7)
第二节 研究对象与范畴	(8)
第三节 研究方法	(8)
第四节 肿瘤分子流行病学简介	(12)
第五节 恶性肿瘤流行概况	(13)
第六节 恶性肿瘤的预防	(14)
第三章 肿瘤病因学	(18)
第一节 化学致癌因素	(18)
第二节 物理致癌因素	(19)
第三节 生物致癌因素	(20)
第四节 机体因素及其他	(22)
第四章 肿瘤影像学诊断总论	(24)
第一节 概述	(24)
第二节 肿瘤影像学检查方法和技术	(25)
第三节 头部肿瘤影像学诊断	(33)
第四节 胸部肿瘤影像学诊断	(40)
第五节 消化系统肿瘤的诊断	(45)
第六节 其他系统肿瘤的诊断	(61)
第五章 神经系统肿瘤	(70)
第一节 概述	(70)
第二节 神经胶质细胞瘤	(79)
第三节 星形细胞瘤	(83)
第四节 其他胶质细胞瘤	(84)
第五节 脑膜瘤	(88)
第六节 脑垂体腺瘤	(90)
第七节 其他脑膜瘤	(95)

第六章 颈部肿瘤	(99)
第一节 喉部恶性肿瘤	(99)
第二节 颈淋巴结清除术	(110)
第七章 心脏肿瘤	(115)
第一节 概述	(115)
第二节 心脏黏液瘤	(118)
第三节 其他原发性心脏肿瘤	(123)
第四节 心包肿瘤	(129)
第五节 肿瘤手术的心肌保护	(133)
第八章 呼吸系统肿瘤	(137)
第一节 原发性肺癌	(137)
第二节 肺转移性恶性肿瘤	(157)
第九章 消化系统恶性肿瘤	(163)
第一节 食管癌	(163)
第二节 胃癌	(173)
第三节 胃恶性淋巴瘤	(197)
第四节 肝脏肿瘤	(200)
第五节 原发性肝癌	(211)
第六节 继发性肝癌	(228)
第七节 原发性胆囊癌	(232)
第八节 胆管癌	(236)
第九节 胰腺癌	(247)
第十节 小肠肿瘤	(252)
第十一节 大肠癌	(261)
第十章 乳腺肿瘤	(277)
第一节 乳腺良性肿瘤	(277)
第二节 女性乳腺癌	(279)
第三节 乳腺肉瘤	(300)
第四节 乳腺恶性淋巴瘤	(302)
第五节 男性乳腺癌	(303)
第十一章 泌尿道生殖肿瘤	(305)
第一节 肾癌	(305)
第二节 肾腺瘤	(319)
第三节 嗜酸粒细胞瘤	(320)
第四节 肾胚胎瘤 (Wilms 瘤)	(321)

第五节	肾盂肿瘤	(325)
第六节	肾血管平滑肌脂肪瘤	(331)
第七节	输尿管肿瘤	(332)
第八节	膀胱肿瘤	(336)
第九节	前列腺癌	(349)
第十节	睾丸肿瘤	(357)
第十一节	阴茎癌	(363)
第十二章	妇科肿瘤	(367)
第一节	外阴和阴道的恶性肿瘤	(367)
第二节	子宫颈和子宫体癌	(374)
第三节	卵巢恶性肿瘤	(396)
第十三章	运动系统肿瘤	(403)
第一节	骨巨细胞瘤	(403)
第二节	骨肉瘤	(409)
第三节	软组织肉瘤	(417)
第四节	骨恶性淋巴瘤	(421)
第五节	尤文氏肉瘤	(423)
第十四章	口腔颌面部肿瘤	(429)
第一节	口腔颌面部良性肿瘤和瘤样病变切除术	(429)
第二节	舌癌切除术	(434)
第三节	舌根部肿瘤手术	(442)
第四节	唇癌	(445)
第五节	牙龈癌切除术	(449)
第六节	口底癌切除术	(450)
第七节	颊癌切除及修复手术	(451)
第十五章	肿瘤的放射治疗	(454)
第一节	放射治疗的发展史	(454)
第二节	放射治疗的基础	(454)
第三节	临床放射	(457)
第四节	临床放射生物学概念	(464)
第五节	放射治疗的临床应用	(467)
第六节	提高放射治疗疗效的途径	(474)
第十六章	肿瘤的化学药物治疗	(477)
第一节	化学治疗	(477)
第二节	临床常见肿瘤疾病的化疗药物	(483)

第三节	抗肿瘤药物不良反应的处理	(493)
第十七章	肿瘤的介入治疗	(499)
第一节	概论	(499)
第二节	基本原理	(499)
第三节	器械与方法	(502)
第四节	肿瘤介入治疗并发症的预防和治疗	(504)
第五节	肺癌的介入治疗	(506)
第六节	肝癌的介入治疗	(509)
第七节	胰腺癌的介入治疗	(512)
第八节	胃癌的介入治疗	(513)
第九节	肾癌的介入治疗	(515)
第十八章	肿瘤患者的护理	(518)
第一节	心理护理	(518)
第二节	肿瘤患者营养支持及饮食护理	(519)
第三节	肿瘤放射治疗病人的护理	(524)
第四节	化学治疗的护理	(528)
第五节	手术前护理	(532)
第六节	手术后护理	(534)
第七节	颅内肿瘤的护理	(536)
第八节	喉肿瘤的护理	(537)
第九节	胸部肿瘤的护理	(541)
第十节	乳腺癌护理	(548)
第十一节	腹部肿瘤的护理	(550)
第十二节	骨肿瘤的护理	(558)
第十三节	肿瘤患者疼痛的护理	(560)
第十四节	临终患者的护理	(564)
第十九章	肿瘤麻醉技术	(565)
第一节	麻醉方法	(565)
第二节	静脉麻醉药物输注方法	(570)
第三节	麻醉监测	(575)
第四节	麻醉恢复期并发症与处理	(582)
参考文献		(591)

第一章 肿瘤研究的发展趋势

近 10 年来,随着细胞生物学和分子生物学技术的飞速发展,生命科学的许多领域都取得了很大的进展。目前,除了从整体动物水平、细胞水平、染色体水平对生命过程进行观察外,还可以从基因水平进行精确的定性和定量研究。这使得在生命科学的各个领域积累了大量的理论知识和实验资料,并正在酝酿着新的突破。因此可以预料,21 世纪将是生命科学大放异彩的世纪。

一、癌变机理的研究

对癌变机理的研究是当前肿瘤基础研究的一个重要方向。围绕肿瘤进行的大量科研项目都直接或间接地与此相联系。癌变机理研究可以从理论上阐明肿瘤细胞发生、发展的规律性,为从根本上控制肿瘤提供依据。这一研究还涉及生命科学中的许多重大理论问题,如细胞的增殖、分化与凋亡,基因的表达、调控等。近年来,细胞生物学和分子生物学的进展,特别是癌基因与抑癌基因研究的不断深入,使人们对癌变机理的认识更加明确。当前,有关癌变机理研究的热门课题有以下 4 个。

1. 癌基因

早在 20 年前,人们就发现在逆转录病毒中带有有一个特殊片段,称之为癌基因 (onco-gene)。这一片段对病毒本身复制并非必需,但具有使动物细胞转化,产生肿瘤的作用。1983 年,Weinberg、Wigler 及 Cooper 实验室分别从人的膀胱癌细胞系分离到活化的 Ha-ras 癌基因,从而开始把癌基因同人类肿瘤联系起来。初期的研究只限于 ras、myc、fos 及 sis 等少数癌基因。近年来,随着研究的深入,新的癌基因不断被发现。目前已发现的癌基因已达到上百个。本章仅选择与人类肿瘤关系较密切的,以及某些有独特功能的癌基因作一简单介绍。

新发现的癌基因如 jun 及 erk 等虽与人类肿瘤之间的关系还不很清楚,但因其具有独特的功能而引起重视。jun 癌基因定位于第 1 号染色体短臂 (1p31-32),其蛋白产物为 p39jun,位于核内。jun 癌基因与酵母的转录因子 GCN4,人细胞的转录因子 AP-1 以及 fos 癌基因蛋白复合物之间不仅有结构上的部分同源性,而且在功能上也相类似。c-jun 与 c-fos 在对细胞转化过程中具有协同作用。由此可见,jun 癌基因可能与细胞内复杂的基因表达调控系统之间有着密切联系,并在其中起着重要作用。erk 癌基因的蛋白产物是 p47gag-erk 融合蛋白,与磷酸酯酶 C (PLC) 有结构同源性,而且此二者都与酪氨酸激酶的 N-末端非催化区域的结构相似。这些酶在细胞的肌醇磷酸代谢及信息传递中起重要作用,说明 erk 癌基因可能通过信息传递系统,参与细胞增殖的调控。

2. 抑癌基因

与为数众多的癌基因相比,迄今为止发现的抑癌基因只有十余个,数量远远低于癌基

因。这可能是由于在癌变过程中,抑癌基因主要表现为丢失或失活,因此难以分离出来。在抑癌基因中,Rb和p53研究得比较充分,而且已有较多综述对其结构与功能作了详细介绍。此外,研究得较多的,是从大肠癌及家族性结肠腺瘤病分离到的APC、MCC及DCC等抑癌基因。APC是家族性结肠腺瘤病的易感基因,定位于第5号染色体长臂(5q21),含有15个外显子,编码8535个核苷酸的mRNA其蛋白产物相对分子质量为300kD,与酵母中一个调节ras的基因有一小片段同源性。MCC基因也是家族性结肠腺瘤病的易感基因,与APC基因邻近,含有17个外显子,编码4181个核苷酸的mRNA,其蛋白产物的相对分子质量为93kD,同G蛋白耦联的m3乙酰胆碱蕈毒碱受体有小段高度同源性。DCC基因也是本病的相关基因,其丢失常发生于腺瘤晚期。DCC定位于第18号染色体长臂(18q21、3),全长约370kb编码10~12kbmRNA其蛋白产物相对分子质量为190kD,同神经细胞黏附分子有同源性,可能与细胞-细胞、细胞-基质之间相互关系有关。对以上3个抑癌基因的结构与功能尚需进一步研究。NF1是神经纤维瘤的易感基因,定位于第17号染色体长臂(17q11、2),编码2485个氨基酸的细胞质蛋白,其中有一个350个氨基酸的区域与P21ras蛋白同源。WT基因是Wilms肾瘤的易感基因,定位于第11号染色体短臂(11p13),编码一种含锌指结构的转录调节蛋白,可加强或抑制基因的表达。Krev-1基因定位于第1号染色体短臂(1p12-13),能使K-ras癌基因转化的NIH/3T3小鼠细胞发生表型逆转。由于抑癌基因在癌变过程中起着极为重要的作用,而目前研究得很不充分,急需加强对新的抑癌基因的分离及其结构与功能的研究。

3. 癌变过程的多阶段与多因素性

肿瘤的发生经历着由正常细胞到癌前期病变、原位癌、局限性癌、侵袭性癌以至发生转移的一系列连续的发展阶段。目前对肿瘤多阶段性的分子机理研究得较为深入的,当推结肠直肠癌及其癌前期病变——家族性结肠腺瘤病(FAP)。FAP是一种常染色体显性遗传病,患者结肠中存在着大量腺瘤,且极易发生癌变。Vogelstein等提出了结肠癌癌变过程的遗传学模型,指出在此过程中至少涉及4或5个染色体改变,而每一个改变可能需要两个独立的突变。在多数FAP病人的腺瘤中观察到第5号染色体长臂(5q15-22)部分缺失,随后在此部位发现了抑癌基因APC。在腺瘤中发现APC等位基因的杂合性丢失,K-ras的点突变和DNA的去甲基化。在较晚期腺瘤中可观察到DCC基因的杂合性丢失和表达减低。DCC表达减低可能使细胞之间的黏附力减弱,影响了正常细胞之间的正常通信关系,使之向恶性方向发展。在腺瘤中p53等位基因的改变较少,而在结肠癌中,p53基因的失活被认为是癌变过程的晚期事件,主要发生于腺瘤向癌发展的阶段。当然实际上FAP癌变过程中发生的事件要复杂得多,必然涉及更多的基因和基因突变,有待于进行更深入的研究。

4. 癌变与细胞凋亡的关系

由于肿瘤细胞的基本特征之一是细胞的异常增殖,所以癌变与细胞增殖关系的研究,受到人们极大的重视。上述的许多癌基因中,有的本身就是细胞生长因子,有的是生长因子受体,有的在细胞增殖的信息传递系统中起着重要作用,有的则是基因表达、调控系统中的重要转录因子。癌基因的活化和过度表达,一方面很自然会对细胞增殖起促进作用;另一方面抑癌基因的功能主要是对细胞增殖起抑制作用。所以抑癌基因由于丢失或突变失

活, 丧失了对细胞增殖的抑制作用, 导致细胞无节制的增殖。

近年来, 癌变的细胞增殖与细胞凋亡 (apoptosis) 之间的关系, 同样受到人们越来越多的重视。细胞凋亡也称为程序性细胞病死 (programmed cell death), 是机体内细胞衰老、病死过程的一种主要形式, 与病理情况下细胞坏死不同。凋亡细胞周围没有炎症反应。细胞凋亡是一个生理性调节过程, 受到许多因素的调控。如调控发生异常, 使正常细胞凋亡过程受到抑制, 则可导致细胞生存期延长。在正常情况下细胞增殖与凋亡之间存在着一种复杂的基因调控下的平衡关系。如其中任何一个环节出现异常, 则可使平衡遭到破坏, 结果导致肿瘤发生。

二、肿瘤细胞侵袭和转移的分子机理研究

肿瘤威胁人类生命的最主要原因是其侵袭与转移特性。多年来国内外学者通过建立各种体内、体外实验模型, 对肿瘤细胞侵袭与转移的方式及发生机理进行了系统而深入的研究。近年来人们把注意力逐渐移向对肿瘤细胞侵袭和转移的分子机理研究。

1. 细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAM)

肿瘤细胞本身的集聚、内皮黏附以及在远隔器官形成转移灶等过程, 均与黏附因子有关。这是一个很大的分子家族, 现已分离到的包括神经细胞黏附分子 (N-CAM)、肝细胞黏附分子 (L-CAM)、淋巴细胞特异黏附分子、钙黏着蛋白 (cadherin) 及纤连蛋白 (fibronectin) 等。

2. 层粘连蛋白 (laminin)

基底膜的主要成分之一, 与肿瘤细胞的侵袭有密切关系。

3. 基质降解酶

如焦氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、巯基蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶等。肿瘤细胞可分泌这些酶, 溶解细胞外基质和基底膜, 使肿瘤细胞脱落, 并穿过基底膜。上述的酶均有相应的抑制剂, 可对肿瘤侵袭和转移起抑制作用。

4. 其他细胞因子

如肿瘤血管生成因子 (TAF)、促血凝因子等可促进肿瘤生长, 形成血管内瘤栓, 从而促进肿瘤转移。

5. 癌基因

有些癌基因在转移瘤中呈现高表达, 主要是一些生长因子及其受体, 如 EGF、EGFR、erbB-2/neu、c-myc、c-met 等。

6. 与转移相关的基因

(1) 促进转移的基因 现在报道较多的是 CD₄₄ 基因, 其蛋白产物 CD₄₄ 蛋白属于一类新的多态性细胞黏附分子 (相对分子质量 80~215kD), 存在于许多器官中, 与细胞/细胞及细胞/基质之间的黏附有关。在正常组织中表达标准型 CD₄₄ 蛋白, 而在肿瘤组织中则表达变异型 CD₄₄ 蛋白, 这是由于转录时拼接异常, 在标准型蛋白中插入额外的氨基酸残基所致。特别是在转移瘤细胞中, 变异型 CD₄₄ 的表达明显增高, 因此 CD₄₄ 可作为临床上检测转移的重要指标之一。

三、免疫诊断和基因诊断方面的研究

肿瘤病人病死的主要威胁来自肿瘤的侵袭和转移,所以肿瘤的早期诊断、早期治疗是决定临床预后的关键。以前主要依靠临床检查和脱落细胞检查等方法,近年来在免疫诊断和基因诊断方面取得了不少进展。

1. 免疫诊断

现已制备出许多针对不同肿瘤相关抗原的单克隆抗体(单抗),进行血清学检查。如针对肝细胞癌的 AFP 单抗,针对胰腺癌的 CA₁₉₋₉单抗,针对卵巢癌的 CA₁₂₅单抗等。单抗还可同传统的脱落细胞诊断结合,以提高阳性率,主要用于乳腺针刺活检及胸腹水、骨髓中少量癌细胞检查;也可用于免疫组化检查,为病理学诊断和鉴别诊断提供科学依据;还可应用于肿瘤的放射免疫显像,即以放射性核素标记肿瘤相关抗原的单抗,利用其免疫特异性将核素带至肿瘤部位,对肿瘤进行显像定位。

2. 基因诊断

基因诊断是近年来发展起来的新技术,在肿瘤诊断中应用还较少;目前在血液系统肿瘤中已有一些成功的报道。现已明确,慢性粒细胞性白血病(CML)患者9号染色体上的 c-abl 基因易位至22号染色体并与其 bcr 基因连接成融合基因,可用 PCR 方法查出 bcr/abl 扩增物,其敏感性与特异性均优于传统的细胞遗传学检查法。淋巴系统恶性肿瘤中免疫球蛋白重链(IgH)和 T 细胞受体(TCR)基因呈单克隆性基因重排,用 PCR 方法可将其同正常淋巴细胞中这些基因的多克隆性重排区分开。

四、治疗方法的研究

肿瘤如能早期确诊,则外科手术治疗当属首选疗法,但如发现较晚,则必须同时进行放射和药物治疗。所以在当前临床治疗研究中对各种治疗方法本身的改进,以及各种方法之间科学和合理的综合应用,仍占有主要地位。但是,近年来有一些新的治疗方法正在兴起,而且逐渐加入到肿瘤综合性治疗的行列中来,其中包括物理疗法(如激光-血卟啉疗法、热疗法、冷冻疗法等),免疫治疗和基因治疗。其中免疫治疗和基因治疗也可合称为生物治疗,近年来发展较快,故在此作一简单介绍。

1. 免疫治疗

由于癌细胞是来源于宿主的正常细胞,所以免疫原性很弱,机体免疫系统不能有效地加以识别。近年来由于肿瘤免疫学取得进展,创建了一些新的免疫治疗方法,但免疫治疗的能力毕竟有限,只能配合其他治疗方法,清扫残余的癌细胞,而且癌细胞数应低于 10^6 ,才能收到较好的效果。免疫治疗可分为主动免疫、被动免疫及过继性免疫三种。主动免疫治疗又分特异性和非特异性两种:特异性主动免疫治疗是用手术切除的病人自身瘤组织用物理或化学方法处理后制成瘤苗,给自己注射。由于肿瘤细胞免疫原性弱,难于刺激有效的免疫反应,虽在动物试验中有一定成效,但难望应用于临床;非特异性主动免疫治疗有助于增强机体全身免疫力,所采用的菌苗有卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌和 OK432 等。BCG 注射在对皮肤黑色素瘤治疗中收到良好效果。OK432 是经处理的溶血性链球菌弱毒株,在临床上可与化疗药物合用,以提高疗效。被动免疫治疗是将抗肿瘤抗体

输入病人体内,使病人被动地获得免疫力。近年来由于单克隆抗体技术的进展。曾出现过制备肿瘤相关抗原单抗的热潮,但目前仍存在着不少问题:①特异性仍是最大的问题。现有的单抗多少与正常组织有交叉,很难使其高度集中于肿瘤组织;②肿瘤单抗绝大多数从人-鼠杂交瘤制备,所以都是小鼠的免疫球蛋白(Ig),反复用于人体会产生抗小鼠Ig抗体,使其效果减低,而且可产生过敏反应;③肿瘤相关抗原(TAA)表达的不均一性。有些肿瘤细胞不表达TAA。前些年单独用单抗治疗肿瘤,效果不理想。近年来,各国学者对“导弹式”药物治疗寄予很大希望,即将抗癌药物(包括毒素)与单抗分子结合,试图利用肿瘤单抗的专一性导向作用,使药物富集于肿瘤组织。这固然是一种美好的理想,也有其理论根据,但由于上述种种原因,这项研究遇到了很大的困难,尚未能达到较理想的效果。为了克服鼠源性单抗的问题,人们试图建立人-人杂交瘤,并生产人Ig单抗,但人-人杂交瘤分泌的单抗,有的滴度偏低,有的在传代过程中逐步减低,很少成功报道。最近人们开始用基因工程的方法改造小鼠单抗,将小鼠单抗Ig的可变区基因与人Ig的恒定区基因相连接,构建嵌合基因,将其导入小鼠骨髓瘤内使之表达嵌合抗体。嵌合抗体既保持了肿瘤单抗的特异性,又大大地减低了对人的免疫原性,是一个较有希望的研究方向。过继性免疫中,目前较成功的是LAK细胞,即将病人自体的免疫活性细胞在体外同细胞因子白介素-2(IL-2)一起培养,使其增殖并活化,形成具有广谱杀瘤作用的杀伤细胞,再输回体内;另一种是肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),从外科切除的肿瘤组织中分离浸润的淋巴细胞,在体外同IL-2一起培养后输回体内。TIL对自体肿瘤的作用较强,且有在肿瘤中聚集的倾向;也可将细胞因子直接输入体内。例如,IL-2、集落刺激因子(CSF)单独应用或与化疗药合用,有一定的治疗作用,但IL-2的毒不良反应,至今尚未能解决。

2. 基因治疗

肿瘤基因治疗是应用基因工程方法将目的基因导入肿瘤细胞或有关宿主细胞,旨在抑制肿瘤生长和增强机体对肿瘤的免疫力,作为治疗肿瘤的一种辅助手段。根据目的基因和受体细胞的不同,可大致分为三类。

(1) 将目的基因直接导入肿瘤细胞 针对癌基因的基因治疗是用癌基因的反义RNA或反义寡核苷酸阻断癌基因表达。如将K-ras反义RNA转染人肺癌细胞株,可抑制其p21 ras蛋白表达,生长变慢,对裸小鼠的致癌能力减低。针对抑癌基因的基因治疗是将抑癌基因转入相应抑癌基因缺失或失活的癌细胞中,例如将RB基因导入神经母细胞瘤细胞系,或将p53基因导入结直肠癌细胞系,均观察到细胞的表型逆转及致瘤能力减低。

(2) 将免疫活性细胞因子导入自体免疫效应细胞 这样可以使其发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。例如将肿瘤坏死因子(TNF)导入从黑色素瘤病人瘤组织分离的TIL细胞,在体外和IL-2一起培养后再输回病人体内,使肿瘤受抑制,甚至消退。也有人将干扰素(INF- γ)基因导入小鼠的细胞毒性T细胞(CTL),再输回小鼠体内,对其基质瘤细胞起抑制作用。

(3) 将目的基因导入有关细胞 以机体的造血功能或癌细胞对化疗药物的敏感性。如将G-CSF或CM-CSF等基因导入造血干细胞,可增强其造血功能。将钙调素基因导入小鼠乳腺癌细胞系后,癌细胞对长春新碱的敏感性显著增高。

将目的基因导入受体细胞可借助于物理、化学或生物学方法。物理方法如电穿孔法、显微注射法等；化学方法包括磷酸钙沉淀、脂质体介导法等；生物学方法以病毒载体为主。常用的病毒有逆转录病毒和腺病毒等。以逆转录病毒为载体与目的基因共同构建的重组逆转录病毒是目前对哺乳动物细胞进行基因转移的首选方法。重组的逆转录病毒仅包含目的基因、病毒的启动子（LTR）及包装信号序列（ ψ ）。这种重组体没有病毒蛋白的编码基因，因此不能形成完整的病毒颗粒，但如将其接种于 PA317 细胞系，则能高效率地产生对宿主细胞无害的重组逆转录病毒颗粒。

肿瘤基因治疗研究尚处于实验阶段。仍存在不少问题，由于外源基因是随机插入宿主细胞的基因组，可能会对细胞的基因表达调控产生影响；外源基因在细胞内可能不稳定或表达水平低；有可能与体内内源性病毒重组而产生危害。鉴于上述原因。在临床应用前尚需进行大量深入研究。

（段晓东）

第二章 肿瘤流行病学

第一节 概 述

肿瘤流行病学是研究恶性肿瘤在人群中的分布及其影响因素，探索肿瘤发病原因，采取相应防治措施，并予以考核评价的一门学科。

肿瘤流行病学首先描述恶性肿瘤在不同地区、不同特征人群中的分布及其随时间变化的趋势。恶性肿瘤的发病在各地地区的分布有明显的差别，有高发区、低发区，不同年龄、性别、职业、种族、生活习惯人群的肿瘤发病率亦高低不同，随着时间的推移，恶性肿瘤发病也有变动的趋势。根据这些不同及差异，人们就可以发现一些肿瘤发病原因的线索，通过线索就能进一步研究各种暴露因素，如环境、生活方式、遗传因素等对恶性肿瘤发病的影响，推断可能的病因，并采取相应的防治对策及措施去预防和控制肿瘤。

1. 流行病学研究的误差分析

流行病学的研究应尽量保证研究结果与客观、真实情况一致。但在研究过程中，由于多种因素的影响，研究结果与真实情况往往存在差异，有时甚至会得出完全错误的结论。这种研究结果与事物的真实本质之间存在的差异就是误差。误差分为随机误差（抽样误差）、系统误差两大类。

(1) 随机误差 从同一总体中随机抽取含量相等的若干样本，算得的样本指标值往往不相等。这种误差不能避免，但可以用统计方法估计误差值的大小，并尽量减小误差。

(2) 系统误差（偏倚） 除随机误差外的各类误差均属偏倚。偏倚在流行病学研究的设计、实施、分析以至推论的各个阶段均可发生，一般将其分为选择偏倚、信息偏倚、混杂偏倚三大类。

2. 病因与疾病的因果联系分析

病因与疾病是否为因果联系，首先必须肯定病因与疾病有统计学联系。当病因与疾病有统计学联系时，尚需排除虚假的联系与间接的联系。

(1) 统计学联系 当某病因在人群中变动后某疾病的频率或强度也变动，或某疾病有某病因的比例，显著高于非该疾病中有某病因的比例，且达统计学显著水平时，均称有统计学联系。

(2) 虚假的联系 病因与疾病实际上不存在联系，而是由研究过程中产生的各种偏倚所引起或是应用了错误的方法及判断造成的假象。

(3) 间接的联系 当两种疾病都与某因素有联系时，则这两种疾病存在统计学上的联系，但这是一种间接的联系，而不是因果联系。