

世界经典医学名著译丛

肺癌

Lung Cancer

■ 原著 [美] Jack A. Roth James D. Cox
Waun Ki Hong

■ 主译 张兰军 张 力
龙 浩 乔贵宾

第3版



中国出版集团
世界图书出版公司

肺 癌

Lung Cancer

原 著: Jack A. Roth, James D. Cox,
Waun Ki Hong

主 译: 张兰军 张 力
龙 浩 乔贵宾

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

肺癌/(美)罗斯(Roth, J. A.)主编;张兰军等译. —3版. —西安:
世界图书出版西安有限公司, 2011.3
书名原文: Lung Cancer

ISBN 978-7-5100-1710-0

I. ①肺… II. ①罗… ②张… III. ①肺癌—诊疗 IV. ①R734.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第029853号
陕版出图字 25-2009-079

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by Blackwell Publishing Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Xi'an World Publishing Corp and is not the responsibility of Blackwell Publishing Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, Blackwell Publishing Limited.

Blackwell Publishing Limited 授予世界图书出版西安有限公司简体中文专有翻译、出版和发行权。翻译内容准确性之责任与 Blackwell Publishing Limited 无关,出版者不对应用其中信息产生的后果承担责任。

本书译自 Jack A. Roth, James D. Cox 和 Waun Ki Hong 主编的 *Lung Cancer* 一书。

肺 癌(第3版)

原 著 [美] Jack A. Roth, James D. Cox, Waun Ki Hong

主 译 张兰军 张 力 龙 浩 乔贵宾

责任编辑 王梦华 马可为

出版发行 世界图书出版西安有限公司

地 址 西安市北大街 85 号

邮 编 710003

电 话 029-87233647(市场营销部)

029-87234767(总编室)

传 真 029-87279675

经 销 全国各地新华书店

印 刷 陕西大泽印务有限公司

开 本 787×1092 1/16

印 张 30

字 数 700 千字

版 次 2011 年 3 月第 3 版

印 次 2011 年 3 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5100-1710-0

定 价 118.00 元

☆ 如有印装错误,请寄回本公司更换 ☆

肺 癌

Lung Cancer

原 著: Jack A. Roth, James D. Cox, Waun Ki Hong

主 译: 张兰军 张 力 龙 浩 乔贵宾

译者名单(按姓氏笔画排序)

习 勉	中山大学肿瘤防治中心放疗科	医 师
马国伟	中山大学肿瘤防治中心胸外科	副教授
王 欣	中山大学肿瘤防治中心胸外科	副教授
王思愚	中山大学肿瘤防治中心胸外科	教 授
司徒冬荣	中山大学肿瘤防治中心胸外科	医 师
龙 浩	中山大学肿瘤防治中心胸外科	教 授
乔贵宾	广州军区广州总医院胸外科	教 授
关新元	香港大学医学院临床肿瘤学系	教 授
刘广林	中山大学肿瘤防治中心肿瘤研究所	医 师
刘孟忠	中山大学肿瘤防治中心放疗科	教 授
朱志华	中山大学肿瘤防治中心胸外科	副研究员
宋立兵	中山大学肿瘤防治中心肿瘤研究所	教 授
张 力	中山大学肿瘤防治中心内科	教 授
张兰军	中山大学肿瘤防治中心胸外科	教 授
李 盼	中山大学肿瘤防治中心胸外科	医 师
李 喆	中山大学肿瘤防治中心胸外科	医 师
李伟峰	广州军区广州总医院呼吸内科	教 授
李志强	广州军区广州总医院肿瘤中心放疗科	主治医师
杜海坚	广州军区广州总医院呼吸内科	主治医师

杨学宁	广东省人民医院肿瘤中心	教授
肖海平	广州军区广州总医院胸外科	医师
苏晓东	中山大学肿瘤防治中心胸外科	副教授
陈 明	中山大学肿瘤防治中心放疗科	教授
胡 晓	中山大学肿瘤防治中心放疗科	医师
贺龙君	中山大学肿瘤防治中心内镜中心	医师
钟文昭	广东省人民医院肿瘤中心	副主任医师
徐 虹	广州军区广州总医院呼吸内科	博士
徐国良	中山大学肿瘤防治中心内镜中心	副教授
徐恩五	广州军区广州总医院胸外科	主治医师
梁 颖	中山大学肿瘤防治中心内科	博士
符立梧	中山大学肿瘤防治中心肿瘤研究所	教授
黄 岩	中山大学肿瘤防治中心内科	博士
黄文杰	广州军区广州总医院呼吸内科	教授
黄文林	中山大学肿瘤防治中心肿瘤研究所	教授
彭丽君	广州军区广州总医院胸外科	医师
曾伟生	广州军区广州总医院胸外科	教授
谢发君	浙江省肿瘤医院化疗中心	博士
蔡 玲	中山大学肿瘤防治中心放疗科	博士
黎 静	广州军区广州总医院肿瘤中心放疗科	教授

前 言

在第 1 版《肺癌》于 14 年前问世的时候,编写者就乐观地认为,随着人们对癌症生物学和新的治疗策略认识的加深,肺癌的死亡率会逐渐降低。近年来,肺癌的生物学、预防、诊断和治疗等方面的研究取得了飞速发展,这促使我们认识到重新编写第 3 版《肺癌》的必要。本书不是一本全面详尽介绍肺癌专业知识的教科书,而是一个为临床医师提供肺癌临床研究和治疗最新研究进展的简明文本概要。

靶向治疗的临床应用堪称近 20 年来肺癌生物学研究的顶峰。靶向治疗药物可破坏肺癌细胞内特定的致癌信号通路,在杀灭肿瘤的同时副作用也非常少,本书有几个章节专门对靶向治疗的最新进展进行了概述。目前,有许多研究正在对可预测引起肺癌高风险的生物标志进行评价,这无疑对肺癌的筛查和预防具有重要意义。近年还出现了一些可进一步提高肺癌分期准确性的新技术,出现了多种对局部肿瘤控制更加有效和创伤更小的外科和放疗技术。在辅助治疗方面,多手段联合治疗和新的化疗药物注定将会使治疗的有效率和生存率得到进一步提高。以上均是本书着重介绍的内容。本书的最后一章描述了在不久的将来可能会对肺癌的预防、诊断和治疗起重要作用的一些新的方法和手段。

本书着重介绍了肺癌研究所取得的进展,并强调这些进展可能应归功于近些年转化研究和严格执行的临床试验所取得的成果。我们仍乐观地认为,肺癌的研究将继续快速发展,而肺癌的死亡率也将持续下降。

Jack A. Roth

James D. Cox

Waiun Ki Hong

序 言

我虽然主要从事鼻咽癌的研究,但欣悉由张兰军教授等主译的《肺癌》第3版即将出版,却很愿意为本书写上几句话,聊以为序,理由如下:

其一,长期以来肺癌的发病率居男性恶性肿瘤的首位,而女性的发病率也呈逐年上升。特别在我国,肺癌已达女性恶性肿瘤发病的第二位。相对于肺癌的高发病率,其死亡率已在全球范围内达男女恶性肿瘤死亡的首位,故肺癌的诊治是全球恶性肿瘤防治领域中的重中之重。

其二,近年来由于肺癌的基因组学、一级预防、分子诊断和分子靶向治疗等方面取得了飞速的发展,且随着许多转化研究和规范化多中心临床试验的渐进深入,人们对肺癌的生物学行为、预防、诊断和治疗等诸多方面的认识不断更新。目前基础研究开始注重筛选可预测肺癌高复发风险的生物标志物及建立预后模型,临床的研究进展包括新的肺癌分期及微创外科治疗技术、新的高效低毒化疗药物的应用、放疗技术的精确化及多学科综合治疗模式的建立等,而基于分子分型及分子标志物表达的个体化治疗也展现了潜在的治疗前景,这一切注定将会使肺癌治疗的有效率和生存率得到进一步的提高。

其三,虽然肺癌的研究日新月异,但我国却缺少系统全面的专业肺癌教材供学生们学习,以及供肺癌研究领域的学者们参考。《肺癌》第1版在14年前出版,主编 Jack A. Roth、James D. Cox 和 Waun Ki Hong 都是美国 M.D. Anderson 癌症中心(2003年与我中心结为姐妹医院)的主任和著名专家,他们根据近年来该领域的进展对《肺癌》进行了修订,并于2008年底由世界第二大出版商 Blackwell 出版公司正式出版发行。我中心及兄弟院校、医疗单位的一批长期从事肺癌基础研究及临床诊断治疗的专家学者们,结合他们各自丰富的临床经验和学识,准确翻译及诠释了该书,并由世界图书出版西安有限公司出版发行,希望该书的出版对我国肺癌的预防、诊断治疗及教学科研等有所贡献。

中国科学院院士、中山大学肿瘤防治中心主任 曾益新

2010年10月于广州



目 录

第 1 章	戒烟	1
第 2 章	肺癌易感基因	20
第 3 章	肺癌的易感性和危险性评估模型	34
第 4 章	肺癌的分子遗传学	63
第 5 章	肺癌癌前病变的分子生物学	87
第 6 章	癌前病变的检测	103
第 7 章	癌前病变的治疗	115
第 8 章	周围型肺腺癌的病理学和发病机制	125
第 9 章	细支气管肺泡癌的治疗	147
第 10 章	肺癌的早期诊断和疗效预测的分子表达谱	156
第 11 章	纵隔镜在非小细胞肺癌分期中的作用	172
第 12 章	肺癌微创外科治疗	183
第 13 章	肺癌扩大切除术	198
第 14 章	肺癌术后辅助化疗	222
第 15 章	可切除肺癌的诱导化疗	235
第 16 章	影像介导的放射治疗	249
第 17 章	肺癌的体部立体定向放射治疗	258
第 18 章	质子治疗	272

第 19 章	非小细胞肺癌的放化综合治疗	284
第 20 章	治疗肺癌的新化疗药物	315
第 21 章	肺癌的免疫治疗	335
第 22 章	表皮生长因子受体抑制剂	353
第 23 章	肿瘤血管生成在肺癌治疗中的生物学意义	370
第 24 章	维 A 酸及维生素 A 衍生物在肺癌预防和治疗中的作用	389
第 25 章	非小细胞肺癌治疗中的蛋白酶抑制	404
第 26 章	肺癌的基因治疗	416
第 27 章	用于早期诊断的筛查	425
第 28 章	肺癌化学预防的天然药物	446

第 1 章 戒烟

Alexander V. Prokhorov, Kentya H. Ford,

Karen Suchanek Hudmon

概 述

吸烟是一个极为重要的公共卫生问题,它是肺癌发生的主要危险因素。已经获得许多关于导致开始吸烟和产生尼古丁依赖的生物行为原因的知识。戒烟能为每个人带来广泛的健康益处。最新的戒烟治疗包括行为咨询结合一种或多种 FDA 批准的帮助戒烟的药物。美国公共卫生署的《治疗烟草使用和依赖临床实践指引》主张戒烟 5 个步骤(询问烟草使用,劝告戒烟,评估戒烟的准备状态,协助戒烟和安排随访),鼓励医务工作者对遇到的每个吸烟患者提供短暂干预。

引 言

20 多年前,前美国卫生总监 C.Everett Koop 指出吸烟是“我们社会上主要的、单一的、可以避免的死亡原因,而且是我们这个时代最重要的公共卫生问题”^[1]。今天,这种论述仍然正确。在美国,吸烟是已知的可以预防的主要死亡原因^[2],导致每年近 44 万人死亡^[3]。其经济上带来的影响是巨大的:由于吸烟每年超过 750 亿美元的医疗费用和

由于过早死亡导致价值超过 810 亿美元的生产力丧失^[4-8]。虽然公众常将吸烟与癌症危险性升高联系起来,但其健康的负面后果更加广泛。2004 年美国卫生总监在吸烟对健康影响的报告中^[9]提供了吸烟有害作用的引人注目证据,并总结出吸烟几乎损害身体的每一个器官(表 1.1)。2000 年,美国有 860 万人在估计 1 270 万种由吸烟引起的疾病中生存^[10]。有令人信服的证据表明停止吸烟可带来即时的和长期的健康益处,包括降低累积的癌症风险。即使对高龄者和已确诊癌症者这一结论也是正确的^[11]。

吸烟与肺癌

在美国,大约 85% 的肺癌患者吸烟或曾经吸烟^[3]。对许多患者来说肺癌是致命的。在本世纪初预计每年超过 130 万人死于肺癌^[12]。在男性和女性美国人中,肺癌是癌症相关死亡的主要原因,预计每年有 174 470 例新诊断病例和 162 460 例死亡病例^[13,14]。每年死于肺癌的病例数超过死于乳腺癌、大肠癌和前列腺癌病例数的总和^[15]。技术的最新进展使早期诊断成为可能,而外科治疗、放射治

表 1.1 吸烟的危害

癌 症	急性骨髓性白血病
	膀胱
	宫颈
	食管
	胃
	肾
	喉
	肺
	口腔和咽
	胰腺
	心 腹主动脉瘤
	血 冠心病(心绞痛,缺血性心脏病,心肌梗死,猝死)
	管 脑血管疾病(短暂性缺血发作,脑卒中)
	疾 外周动脉疾病
病	急性呼吸疾病
	肺炎
	肺 慢性呼吸疾病
	疾 慢性阻塞性肺疾病
	病 呼吸道症状(咳嗽,咯痰,哮喘,呼吸困难)
	难治性哮喘
	母亲吸烟导致婴儿肺功能下降
	妇女生殖能力下降
	妊娠和妊娠结局
	胎膜早破
生 殖 影 响	前置胎盘
	胎盘早剥
	早产
	低体重儿
	婴儿死亡率(婴儿猝死综合征)
	骨质疏松症(妇女绝经后骨硬度下降,增加髌骨骨折风险)
其 他 影 响	白内障
	牙周炎
	消化性溃疡(感染幽门螺杆菌患者)
	外科结果:伤口不易愈合
	呼吸系统并发症

疗、影像学 and 化疗的进展提高了治疗反应率。然而,尽管有这些努力,总的生存率在 30 年间没有丝毫改变。应用现有的治疗,仅有 12%~15% 的肺癌患者得以治愈^[16]。肺癌的预后主要取决于早期发现和及时的、转移前期的治疗^[17]。肺癌的预防是根除这种致命疾病最值得和最具成本效益的方法。许多流行病学研究一致确定吸烟是肺癌的主要危险因素^[18~20]。吸烟在肺癌死亡率中的因果作用已经在许多纵向研究中无可辩驳地被确立,其中一项研究持续长达 50 年^[21]。被直接吸入或作为二手烟吸入的烟草烟雾含有约 4000 种化合物,其中超过 60 种物质已被证实可以致癌^[22]。烟草刺激和致癌物质损害肺细胞,随着时间推移受损的细胞可能变成癌细胞。吸烟者肺功能水平低于非吸烟者^[9,23]。戒烟明显降低肺癌发生的累积危险度^[24]。

吸烟和肺癌的关系是在生物医学史上被最全面论证的因果关系^[25]。这种关系在 20 世纪 50 年代初 Richard Doll 爵士的研究中被首先发现,比起同时代的其他流行病学家,他的开拓性研究改变了疾病预防的面貌,以致在世界范围内挽救了数百万人的生命。在 20 年间(1964 年^[26]和 2004 年^[9])发表的两篇具里程碑意义的美国卫生总监报告中,文献综合更进一步证明吸烟和癌症之间的强烈关系。与不吸烟者相比,吸烟者发生肺癌的风险高达 20 倍,超过 87% 的肺癌由吸烟引起^[27]。发生肺癌的风险随着开始吸烟的年龄越小、吸烟的数量越多和吸烟的年数越长而增加^[11]。女性吸和男性同样数量的香烟发生肺癌的风险为男性的两倍^[28,29]。

二手烟雾和肺癌

虽然已经显示主动吸烟是肺癌主要的

可预防的原因,二手烟雾含有和吸烟者吸入烟雾中相同的致癌物质^[30]。因此,自1986年美国卫生总监报告^[31]指出二手烟雾对非吸烟者和吸烟者可以致癌后,这个问题已引起关注。虽然评估随暴露地点(例如工作场所、汽车、家中)而改变,但2000年全国家庭访问调查估计1/4的美国人口暴露在二手烟中^[32]。在美国,二手烟雾成为第三位可以预防的死因^[33],估计每年有超过3000例非吸烟肺癌患者因二手烟雾死亡^[34]。根据Glantz及其同事报道,平均每8位死于吸烟相关疾病的吸烟者之外,另有1位非吸烟者因暴露于二手烟雾而死亡^[35]。

自1986年以来,实施了许多研究并总结在2006年美国卫生总监报告“被动吸烟的健康后果”中。报告中根据这些证据得出的结论与以前的报告相一致:暴露于二手烟雾会提高肺癌发生的风险。超过50个非吸烟者在家中和(或)工作场所接触香烟烟雾的流行病学研究显示肺癌风险增加与接触二手烟雾有关^[34]。这意味着在首次确定二手烟雾是终身非吸烟者发生肺癌的原因之后20年,支持戒烟和减少接触二手烟的证据继续增加。在家中、工作场所和其他公共场所消除接触二手烟雾对减低非吸烟者肺癌发生风险显得非常必要。

肺癌患者中的吸烟状况

由于带来明显的并发症和死亡率,癌症患者中烟草使用成为一个严重的健康问题^[36-39]。证据显示在诊断癌症后继续吸烟对治疗效果^[40]、总生存率^[41]、发生第二原发癌的风险^[42]存在确定的不良作用,且增加了治疗相关并发症的发生率和严重性,如肺和循环问

题、感染、伤口愈合受损、黏膜炎和口干燥症^[43,44]。尽管有有力证据说明吸烟在癌症发生中的作用,许多癌症患者仍继续吸烟。具体地说,大约1/3诊断前吸烟的癌症患者继续吸烟^[45],并且仅40%接受手术治疗的I期非小细胞肺癌患者手术后戒烟2年^[46]。Davison和Duffy报道48%曾经吸烟的肺癌患者接受手术后继续吸烟^[47]。因此,在吸烟相关的恶性肿瘤患者中,诊断时和诊断后吸烟史的相似性很高。

诊断肺癌后,患者可能面对巨大挑战和动力去戒烟,并经受一系列心理因素影响。Schnoll和同事报道^[48]在头颈部和肺癌患者中继续吸烟与缺乏戒烟准备、家中亲属吸烟、诊断和治疗间隔延长、较大尼古丁依赖、较低自我效率、较低的危险知觉、较少认知赞同和较多反对戒烟、较多的宿命信念、较高的压抑情绪有关。肺癌患者应被劝告戒烟,但一旦诊断,有些人可能觉得不能从戒烟得到什么好处^[49]。戒烟应是一个贯穿诊断、治疗和生存延续的特别受关注的问题。癌症诊断应被用作一个“可教育的时刻”去鼓励患者、家庭成员和有关系者戒烟^[37]。戒烟为癌症患者带来的医学、心理和一般健康的益处为干预提供明确的理论依据。

烟草类型

吸烟烟草

在美国,香烟是几十年来被最广泛使用的烟草类型^[51]。然而近几年,吸香烟在多数人口亚群中稳定下降。2005年,仅超过一半曾经吸烟者报告为前吸烟者^[3]。然而,仍有相当比例人群继续吸烟。2005年,估计4510万美国成年人(占20.9%)是现时吸烟

表 1.2 18 岁以上的特定人群当前吸烟率^a——2005 年美国全国健康访问调查

特征	种类	男	女	合计
种族 ^b	白人,非西班牙裔	24.0	20.0	21.9
	黑人,非西班牙裔	26.7	17.3	21.5
	西班牙裔	21.1	11.1	16.2
	印第安人或阿拉斯加本土人	37.5	26.8	32.0
	亚洲人 ^c	20.6	6.1	13.3
教育 ^d	0~12 岁(无文凭)	29.5	21.9	25.5
	普通教育(文凭)	47.5	38.8	43.2
	高中毕业	28.8	20.7	24.6
	大专毕业	26.1	17.1	20.9
	学院(无学位)	26.2	19.5	22.5
	本科	11.9	9.6	10.7
	研究生	6.9	7.4	7.1
年龄组	18~24	28.0	20.7	24.4
	25~44	26.8	21.4	24.1
	45~64	25.2	18.8	21.9
	≥65	8.9	8.3	8.6
贫困水平	贫困线或以上	23.7	17.6	20.6
	以下	34.3	26.9	29.9
	未知	21.2	16.1	18.4
合计		23.9	18.1	20.9

a. 个人报告在一生中至少吸 100 支香烟和在访问时每天吸烟或有些日子吸烟;296 位受访者吸烟状况不详被排除。

b. 314 位受访者种族种类不详或多种族种类被排除。

c. 排除本土夏威夷居民或其他太平洋居民。

d. 年龄≥25 岁,排除 339 位教育程度不详。

者;其中 80.8%的人报告每天吸烟,19.2%的人报告有些日子吸烟^[7]。吸烟率在各人群中变化相当大(表 1.2),男性现时吸烟的比例(23.9%)高于女性(18.1%)。亚洲裔或西班牙裔吸烟率最低(分别为 13.3%和 16.2%),而美洲印第安人或阿拉斯加本地人最高(32.0%)。另外,成人吸烟率横跨美国变化较大,从犹他州的 11.5%到肯塔基州的 28.7%^[51]。23%中学生为现时吸烟者,男生中 13.6%使用无烟烟草,19.2%吸雪茄^[52]。这些数字值得关注,因为近 90%的吸烟者在 18 岁前开始

吸烟^[53]。

在美国,其他常用类型的可燃烧烟草包括雪茄、烟斗烟和比迪烟(bidis)。雪茄是烟草被烟叶或其他含有烟草的物质包卷而成^[54]。过去 10 年,雪茄受大众欢迎程度逐渐增加^[55]。这种现象可能被解释为某一部分的吸烟者转换香烟为雪茄和青少年尝试吸雪茄^[56]。1998 年,大约 5%成人在过去 1 个月至少吸 1 根雪茄^[57]。在美国出售的雪茄每根尼古丁含量为 5.9 mg~335.2 mg^[58],而香烟总尼古丁含量范围较窄,每根 7.2 mg~

13.4 mg^[59]。因此,一根大的雪茄含有与一包香烟相当的烟草,能够释放足够的尼古丁去建立和维持躯体依赖性^[59]。

在过去 50 年吸烟斗烟稳定下降^[60]。少于 1% 的美国人使用吸烟斗^[60]。吸比迪烟近年来更多出现在美国。比迪烟是从东南亚进口的手卷褐色香烟。比迪烟用天杜叶卷成^[61]。外表上有几分和大麻烟卷相似,能对某些人群产生吸引力。比迪烟有多种香味(例如巧克力、香草、橘皮、草莓、樱桃、芒果等),能对年轻吸烟者产生特别吸引力。在美国 15 个州近 64 000 人的调查中发现年轻人(18~24 岁)曾经使用比迪烟的比率(16.5%)和现在使用率(1.4%)高于成年人(>25 岁)。至于社会人口特征,男性、非洲裔美国人和同时吸香烟者最常使用比迪烟。虽然表面上烟草较标准香烟少,但比迪烟使吸烟者接触相当数量的有害化合物。一项吸烟机装置的研究发现与传统香烟相比,比迪烟释放 3 倍一氧化碳及尼古丁和几乎 5 倍数量的焦油^[63]。

无烟烟草

无烟烟草制品,通常也称“唾液烟草”,被放于口中通过颊黏膜吸收尼古丁。唾液烟草包括嚼用烟草和鼻烟。嚼用烟草有松散叶、烟草块和绞合成分,被咀嚼后放在颊部或下唇。鼻烟通常以散在颗粒或香袋(似茶袋)形式出现,有更好的稠度,通常保持在口中不必咀嚼。在美国多数鼻烟制品分类为湿性鼻烟。使用者放置一小撮鼻烟在颊和牙龈之间 30 min 或更长时间。干鼻烟被嗅出并通过鼻孔吸入,则较少被使用^[64]。

2004 年,估计 3.0% 12 岁或以上的美国人在过去 1 个月使用唾液烟草。男性使用率(5.8%)高于女性(0.3%)^[60]。在 18~25 岁人群

中唾液烟草使用率最高,美国印第安人、阿拉斯加本地人、南方各州的居民和乡村居民中使用率也相当高^[61,66]。从 20 世纪 80 年代中期以来嚼用烟草消耗量出现下降,相反,在 2005 年鼻烟消耗量较前年增加约 2%,可能由于吸烟者在禁止吸烟的地方和场合使用鼻烟代替香烟。

烟草使用的原因

开始吸烟

在美国,开始吸烟典型地出现在青春期。约 90% 成年吸烟者在 18 岁以前尝试第一支香烟,且 70% 每天吸烟者从那个年龄起成为吸烟者^[67,68]。因为多数青少年至少每月吸烟持续到成年期,针对青少年的烟草预防和戒烟策略必须得到保证^[67,68]。从 20 世纪 90 年代中期到 2004 年,过去 1 个月吸烟率在八年级下降 56%,十年级下降 47%,十二年级下降 32%^[69]。但是,在近些年这种下降趋势已经减慢^[69]。如果没有医务工作者在预防烟草的开始使用和帮助年轻吸烟者戒烟方面稳定和系统地努力,这种下降趋势似乎无法维持。

一系列社会人口、行为、个人和环境因素作为青少年尝试和开始吸烟的潜在预测指标已被研究。例如,青少年吸烟率与父母社会经济状况和自己的学习成绩呈负相关^[68]。其他被确定的青少年吸烟的预测因素包括:社会影响和规范的信念,与吸烟有关的结果期望的消极情感,抵制的技能(自我效率),参与其他冒险行为,电影院接触吸烟和有吸烟的朋友^[70-75]。

虽然许多在确定开始吸烟预测因素的研究取得成功,但只有少数研究提出在青少

年中开展戒烟的成功方法, 尽管在 2005 年的研究中发现超过一半吸香烟中学生在过去 1 年设法戒烟但失败^[52]。这些结果证明烟草成瘾性强的属性, 强调在青少年中推广戒烟需要更有效的方法。

尼古丁的成瘾性

尼古丁已被视为一种高度成瘾物质。按现在诊断标准判定, 烟草依赖性在香烟吸烟者中相当普遍; 超过 90% 的吸烟者符合 DSM-IV(精神病患者诊断和统计手册) 尼古丁依赖性标准^[76]。研究显示尼古丁作用于大脑产生许多效应^[77,78], 在接触后尼古丁立即诱发一系列中枢神经系统、心血管和代谢反应。尼古丁刺激神经递质的释放, 诱导药理效应, 诸如愉快和报酬(多巴胺), 激励(乙酰胆碱, 去甲肾上腺素), 认识能力增强(乙酰胆碱), 食欲抑制(去甲肾上腺素), 学习和记忆力增强(谷氨酸), 情绪调节和食欲抑制(5-羟色胺)和减轻焦虑和紧张(β -内啡肽和 GABA 即 γ -氨基丁酸)。进入大脑后, 大剂量尼古丁激活多巴胺反馈通路——在脑组织中诱导愉快感觉和刺激释放多巴胺的网络。

虽然戒断症状不是戒烟的唯一后果, 但大多数香烟吸烟者经历戒烟祈求和停用症状, 因此故态复萌非常普遍^[80]。许多吸烟者声称的尼古丁镇静作用通常与戒断症状减轻有关而非尼古丁的直接作用^[53]。这种快速剂量反应, 连同尼古丁短的半衰期($t_{1/2}=2h$), 成为烟草使用者频繁、反复地使用烟草而成瘾的基础。烟草使用者熟练地调节一天中尼古丁的水平去避免戒断症状, 维持愉快和激励, 调节情绪。戒断症状包括抑郁、失眠、易怒、挫折、气愤、焦虑、注意力集中困难、不

安、增加食欲或体重增加和心率降低^[81,82]。

每天大量吸烟(15~30 支香烟)是形成依赖性所必需的假设, 是经观察每天吸 5 支香烟多年而不成瘾的所谓“chippers”成人吸烟者而得出的^[83,84]。Chippers 吸烟者尼古丁吸收和代谢并不趋向于与其他吸烟者不同, 导致一些研究者提出这种消耗水平可能太低而不能引起尼古丁依赖。然而, 这些非典型吸烟者通常被大多数研究排除, 因为这些研究常限于吸烟者每天至少吸 10 支香烟^[83]。

尼古丁依赖性表现在青少年吸烟者已有报道, 约 1/5 出现成人样依赖性^[85]。虽然长时间和规则的使用烟草已被认为形成尼古丁依赖所必需, 但最近关于开始吸烟后立即出现尼古丁依赖症状并且这些症状导致吸烟增加的报道已经引起关注^[79,86]。有规则使用烟草的青少年吸烟者倾向于出现强烈渴望得到香烟和严重戒断症状^[87]。

烟草使用和依赖遗传学

早在 1958 年, Fisher 假设吸烟和肺癌之间的联系可以至少部分被解释为使个体在年轻时开始吸烟和后来成年期发生肺癌易感的共同基因^[88]。最近, 烟草研究者已开始探索是否遗传因素在烟草使用和依赖中发挥作用。

烟草使用和依赖性被假设为许多因素(包括药理、环境和心理)相互作用而引起^[77]。这些因素中有些在环境、遗传上在家庭中共享。家庭的研究一致表明与非吸烟的家庭成员相比, 家中有吸烟者其余家庭成员更有可能成为吸烟者。然而, 除了共同的遗传易感性外, 认为环境因素助长烟草使用是重要的——同一家庭兄弟姐妹共享许多同

样的环境影响和相同基因。为了将遗传因素从环境影响中区分开来,流行病学家应用了收养、双胞胎、双胞胎分开抚养和连锁研究设计^[89]。

领养研究的关键是假设:假如遗传和烟草使用的联系存在,那么烟草使用行为(例如吸烟状况、吸烟年数和每天吸烟的数量)在有遗传关系的人(如生物学上)比无遗传关系的人更相似。所以,人们可以期望观察到孩子和亲生父母、兄弟姐妹间比孩子和领养父母、兄弟姐妹间有更大相似性。的确,研究已经证实亲属间在香烟消耗数量上与非亲属有较强相关性(如较高的相关系数)^[90]。近年来因为跨国领养的儿童数量下降,实施领养研究变得更为困难^[91]。另外,延期领养(即出生和进入新家庭间的时间消逝)在跨国领养是常见的;假如早期环境影响归于遗传影响可能导致过高估计遗传的影响^[92]。

在双胞胎研究中,比较单卵双胞胎和异卵双胞胎。单卵双胞胎有相同基因;异卵双胞胎类同于普通兄弟姐妹,只有约50%基因相同。假如研究现象存在遗传联系,那么可期望见到单卵双胞胎比异卵双胞胎有更大一致性。因此,关于烟草使用,可以预见与异卵双胞胎相比,有更大比例单卵双胞胎有相同的吸烟行为。统计学上,双胞胎的研究目的是评估由以下因素引起的行为变量比例:①基因(指遗传性);②共同(家庭内)环境经历;③不同(家庭外部)环境经历^[91]。近年来许多双胞胎烟草使用的研究已经实施。这些研究主要支持遗传作用^[91,93],单卵双胞胎烟草使用的一致性比异卵双胞胎更明显。估计吸烟平均遗传度为0.53(范围0.28~0.84)^[93,94];大约一半吸烟变量归因于遗传因素。

人类基因谱的最新进展使研究者能够

寻找与某种特定疾病相关的基因,包括烟草使用。使用一种名为连锁分析的统计技术使定位预测某种特性或疾病的基因成为可能。这个过程不是基于一个基因功能的已有知识,而是由检测其是否某种特征或疾病在特定染色体区域的标志而决定。有代表性的这类研究包含收集大家庭族谱确定这种特征或疾病的遗传性。当结果由单基因决定时,这种方法可靠。然而,当多个基因起作用例如烟草使用,这种方法变得较为困难。在吸烟的连锁研究中,研究者通常确定有两个或多个亲属具有研究中的特征或疾病(这里指吸烟者)和其他未受影响亲属。例如受影响的同胞与父母配对数据通常是连锁研究的实验方法。从每个人收集一种组织样本(血液),样本进行基因型分析获取实验者独特的遗传密码。如果在一个染色体明确区域上基因与吸烟有关,或假如一个遗传标志有联系(例如接近的),那么受影响的配对(例如受影响的同胞配对)将增加携带相同父亲或母亲基因的概率^[91]。

随着遗传研究的向前发展,新的线索对哪一个基因可能成为烟草使用和依赖性的“候选”基因提供了深入了解。目前,研究吸烟相关候选基因有两个方向。一个是检测影响尼古丁药效学的基因(尼古丁影响身体途径),另一个是检测影响尼古丁药动学的基因(身体影响尼古丁途径)。一长串的候选基因已被检测——一些最广泛研究包括:①多巴胺反馈通路(例如与多巴胺合成,受体激活,再吸收和代谢相关的基因);②尼古丁通过细胞色素P450肝酶代谢(特别是CYP2A6和CYP2D6)。

总之,每个研究支持这样的假设,即遗传学影响各种各样烟草相关表现型的风险,

诸如曾经吸烟、开始吸烟的年龄、吸烟水平、戒烟的能力和尼古丁代谢的途径^[45,89,95-99]。但是假如有许多烟草使用和依赖性的预测因子,遗传易感性也只是复杂拼图的一小块,在社会上推行大范围的基因分析去早期筛查有烟草使用风险的个体是不可能的。也许更大可能有关烟草使用的遗传学应用是它对改进治疗依赖性的潜能^[91]。如果遗传研究带来有关依赖性产生和维持机制的新知识,开发新的更有效药物将成为可能。此外,通过药物基因组学研究我们可能在根据他们的基因谱给予相应药物的最好治疗方面获得最新知识。研究人员正开始检测DNA变异怎样影响药物治疗的效果,目的在于检测哪一基因谱对戒烟特定的药物治疗反应最佳^[98,100-103]。

戒烟的益处

1990年和2004年发表的美国卫生总监关于吸烟对健康影响的报告中,总结了有关戒烟的大量和明显的健康益处^[9,104]。在戒烟后不久(2周至3个月内)立即出现肺功能和循环改善。戒烟1~9个月内,肺上皮纤毛功能恢复。开始时患者可能由于肺清除过量的黏液和烟草颗粒出现咳嗽增多。在几个月内,戒烟导致可测量到的肺功能改善。随着时间推移,患者出现咳嗽、鼻窦阻塞、疲劳、气促减轻和肺部感染危险下降,戒烟1年后,冠心病的风险较继续吸烟者减少一半。5~15年后,脑卒中的风险降低到接近终身无吸烟者的发病率。戒烟10年后,个人死于肺癌的概率约为继续吸烟者的一半。此外,发生口腔、喉、咽、食管、膀胱、肾和胰腺癌症的风险下降。最后,戒烟15年后,冠心病的风

险降低到与从无吸烟者相似的发病率。戒烟能直接导致男性和女性死于肺癌的累积危险度明显下降。

35岁以前戒烟的吸烟者比继续吸烟者可期望多生存6~9年^[105]。Ossip-Klein等最近称烟草使用为“老年健康问题”^[106]。的确,有相当比例的烟草使用者吸烟到70和80岁,尽管烟草对健康危险的知识广为人知。年长吸烟者经常声称“伤害已经造成”“戒烟已太迟了”。然而有相当多的证据驳斥这种说法。甚至推迟到65岁才戒烟的人与继续吸烟者相比能带来额外4年的生命^[24,106]。因此,老年吸烟者作为潜在的戒烟对象不能被忽视。医务工作者必须牢记劝告老年吸烟者戒烟而带来健康益处决不会太迟。

越来越多证据提示在诊断癌症后继续吸烟有许多不良影响。例如,这些研究提示吸烟降低治疗总的有效性,导致愈合并发症,加重治疗副作用,增加第二原发癌的风险和降低总生存率^[36-38,107-109]。另一方面,癌症患者戒烟后,医学、健康和社会心理的益处是明显的。Gritz等指出在诊断和治疗前戒烟对生存率有积极影响^[37]。虽然许多戒烟干预旨在针对癌症的初级预防,但这些结果显示诊断癌症后戒烟对患者仍有医学上实质性的益处。

戒烟干预

有效和及时实施戒烟干预能明显降低吸烟相关疾病的风险^[110]。认识烟草使用复杂性是提出有效干预和戒烟、预防试验必需的第一步。尼古丁成瘾性和吸烟相关癌症的生物行为模式显现出影响烟草和成瘾性的社会、心理和生物因素复杂的相互作用(图