

R18
7
3:3

流行病学进展

第三卷

主编

钱宇平 吴系科 何尚浦

B127/18

人民卫生出版社

主 编

钱宇平 吴系科 何尚浦

本 卷 作 者

(按论著顺序排列)

朱既明	中国医学科学院病毒学研究所
张师鲁	美利坚合众国前公共卫生署署长
苏德隆	上海第一医学院
乔树民	大连医学院
胡克震	大连医学院卫生统计教研室
钱宇平	北京医学院流行病学教研室
沈福民	上海第一医学院流行病学教研室
徐志一	上海第一医学院流行病学教研室
来匡逮	遵义医学院流行病学教研室
于恩庶	福建省流行病学研究所
祖述宪	安徽医学院流行病学教研室
康 庚	四川医学院社会医学及卫生管理学教研室
李国光	武汉医学院流行病学教研室
俞顺章	上海第一医学院流行病学教研室
庄 辉	北京医学院流行病学教研室
肖 俊	北京医学院流行病学教研室卫生微生物学组
卜向东	北京医学院流行病学教研室

目 录

第一章	流行性感胃的流行病学及病毒抗原变异.....	(1)
第二章	恶性肿瘤病因的流行病学认识.....	(8)
第三章	有关乙型肝炎病毒与肝癌关系的正反两面意见.....	(21)
第四章	寿命表在流行病学中的应用*.....	(29)
第五章	胚胎感染.....	(56)
第六章	流行病学数学模型的研究进展.....	(88)
第七章	结肠癌的代谢流行病学.....	(114)
第八章	小肠结肠炎耶氏菌病的流行病学进展.....	(136)
第九章	医院感染流行病学和预防的现状.....	(148)
第十章	狂犬病流行病学近况.....	(165)
第十一章	退伍军人病研究进展.....	(180)
第十二章	电子计算机在流行病学上的应用.....	(197)
第十三章	病毒性肝炎流行病学的几点新认识.....	(217)
第十四章	JC病毒及BK病毒感染的流行病学研究.....	(231)
第十五章	遗传度在遗传流行病学中的应用及发展.....	(250)

第一章 流行性感冒的流行病学 及病毒抗原变异*

朱 既 明

要 目

- 一、在H₃N₂时代流感流行病学上的某些引人注意的事件
 - (一) 流行突变株的高频率出现
 - (二) 多种动物的自然感染
 - (三) 猪流感的爆发
 - (四) H₁N₁病毒的再现与以后H₃N₂和H₁N₁的同时流行及重组
 - (五) 自然出现的温度敏感株
- 二、抗原漂移的机理
- 三、大流行毒株的起源
- 四、大流行株或流行株的最适基因组合 (Gene constellation) 及其预测

近年来,流感研究有巨大的进展,正像过去一样,人们对它仍不能加以控制。这个矛盾主要是由于流感病毒高度的抗原变异性,事实上,就是由于这种高度的抗原变异性而促进了进一步的研究。本文不拟包括近年来流感研究各方面的进展,而仅就这个疾病流行病学的某些方面加以论述。

一、在H₃N₂时代流感流行病学上的某些引人注意的事件

H₂N₂流感的发展过程是相当平淡和直截了当的。与之相反,自1968年起的H₃N₂时代,却以许多插曲及意外而引起了人们的注意。这一方面无疑地是由于进一步深入的监测,而另一方面则是由于研究流感病毒方法学的改进。

(一) 流行突变株的高频率出现

1957年后,H₂N₂病毒漂移缓慢,一直到1964年流行株才有明显的抗原变化。而1968年H₃N₂病毒出现后则发生一系列显著的抗原突变而引起反复的流行。血凝素及神经氨酸酶在早期发生变异。这种趋势首先于1974年由Schild等^[1]报告当时已连续出现了A/Hong Kong/107/71, A/England/42/72, A/Port Chalmers/1/73,以后又出现了A/Victoria/3/75, A/Texas/1/77, A/Bangkok/1/79等主要变种。我们用鸡的抗血清分

* 注: 本文原文系用英文写作, 于1982年2月曾在澳大利亚举行的东南亚与西太平洋病毒病讨论会上宣读。

析结果,发现1977年后的漂移幅度较小,且呈多方向性,常见几个突变株同时流行。

(二) 多种动物的自然感染

已经发现H₃N₂病毒能自然感染猪、牛、鸡、猿等。自Kundin^[2]于1968年首先自猪分离得H₃N₂病毒以来,血清学的证据及病毒分离已经明确地指出猪常为引起人类流行的H₃N₂的连续不断的变种所感染,而无明显的症状^[3,4]。猪的感染发生在人流行之后,因此H₃N₂病毒是由人感染猪,尚无由猪感染人的报告。虽然1976年在香港从猪分离了两株人间已经绝迹的类似Hong Kong/68的毒株,但目前还没有H₃N₂病毒持续存在于猪中的充分证据^[5]。最近,AP Kendul(个人通讯)从寡核苷酸图谱发现这些猪病毒与A/Aichi/2/68相似,属于Hong Kong/68原型。

(三) 猪流感的爆发

众所周知,1976年在美国新泽西洲Fort Dix兵营发生了猪流感局部爆发,此次爆发的起源仍不清楚。对新泽西株的遗传分析表明它与真正的猪流感病毒没有区别,虽然猪流感与类似Victoria/75的H₃N₂病毒在爆发中同时流行,但并没有发现重组株的证据^[6]。后来,美国的研究揭示猪流感偶然可从猪感染人,但并不引起扩散。最近,W. Bean(个人通讯)证明第一株从人分离的猪流感病毒,Mayo Clinic/103/74的确是重组株,其基因1,2,3及5是从Hong Kong/68而来。

(四) H₁N₁病毒的再现与以后H₃N₂和H₁N₁的同时流行及重组

这两种情况在现代流感史中是独特的^[7,8],然而这仅指有了病毒学研究以来的较短时期而言,从长期的历史过程来考虑可能并不独特,而只是反映了目前我们知识的局限性。有几位作者已经报告1977年的H₁N₁病毒与1950年左右流行的“Scandinavian” H₁N₁病毒变种在抗原及遗传性质方面都很相似^[9,10]。自1977年以来,H₃N₂及H₁N₁均有抗原漂移。看来产生了一种微妙的平衡,没有一种病毒能代替另一种病毒。由于两种病毒同时流行,在这两个亚型间至少曾有两种重组株出现,一种是具有A/Brazil/11/78样的表面抗原(H₁N₁)和来自H₃N₂的4个内部基因(P₁,P₂,P₃,NP);另一种是具有A/USSR/90/77样表面抗原(H₁N₁)及从来自H₃N₂的5个基因(P₁,P₂,P₃,NP,M)^[11,12]。前者曾于1978~1979年在美国、日本流行,但最终为未重组的H₁N₁病毒所代替。

(五) 自然出现的温度敏感(t_s)株

H₃N₂病毒自然t_s株的第一次发现是在1973年,但直到1977年在重新出现的H₁N₁病毒中发现有大量t_s株时,才注意到自然t_s株的出现乃是一个普遍现象^{[7][13][14]}。后来又发现在所有人类甲型流感病毒的不同亚型中均有t_s株存在,但在不同时期其比例变化在8~82%之间。有些株同时混有t_s及t_s⁺颗粒。H₁N₁病毒自然t_s株接种无抗体志愿者后的临床观察表明它们对人的毒力与切断温度是密切平行的^[15]。通过互补-重组试验发现两株H₃N₂ t_s株的损害位于NP基因上,而两株H₁N₁ t_s株的损害则位于M基因上^[16]。1977年的H₁N₁流行中大量t_s株的存在似与学校无抗体的儿童中出现很高比例的不显性感染有关。从自然界发现大量具有t_s和减毒性状的流感毒株,显然是具有临床及流行病学意义的,值得进一步研究。

二、抗原漂移的机理

流感病毒的抗原漂移及抗原转变开始是凭经验加以区分的,抗原漂移表示在亚型内

经常发生的小变异，而抗原转变表示不经常发生的大变异或亚型转变。二者的区别现已得到可靠的科学根据，证明它们是与HA或NA分子的氨基酸顺序的改变大小相符合的。这是由于应用了分子遗传学的技术，如肽图、病毒RNA的聚丙烯酰胺电泳、核酸杂交、寡核苷酸图谱、单克隆抗体及病毒RNA的cDNA的序列分析。

流感病毒的基因组含有8个节段，每个节段编码1或2个蛋白^[17]。依照大小顺序，前三个节段编码3个多聚酶P₁、P₂及P₃，第4节段编码HA，第5及第6节段编码NP或NA（依不同毒株而定），第7节段可能编码2个膜蛋白（M₁、M₂），第8节段编码2个非结构蛋白（NS₁、NS₂）。抗原的变化是由于HA及NA基因的改变，而其他基因（或基因的组合）则决定其他的生物学特性。

抗原漂移是由于HA或NA基因的点突变（单个核苷酸及单个氨基酸的改变），经过人群的免疫压力的选择而产生，这已为人们所公认。由于血凝素分子是参与免疫保护的主要抗原，许多工作都集中在HA的结构以及在HA分子决定簇的位置上。

利用最近发展起来的DNA重组及快速核苷酸序列分析技术，以及在某些情况下较困难的氨基酸序列分析方法，至少已查明8株甲型流感病毒HA₁的全序列，其中包括1株H₇（鸡瘟病毒）、1株H₁（WSN）、1株H₂（Japan/305/57）以及5株H₃（NT/60/68/29c, Aichi/2/63, Memphis/102/72, Victoria/3/75 及 Duck/Ukraine/63）^[18,19]。

已了解HA的大体结构^[20]。HA及NA是附着在病毒膜上的糖蛋白刺突。每个HA刺突包含3个HA分子。从N末端开始，每个HA分子含有16~18个氨基酸残基构成的疏水信号肽以及2个由二硫键连接在一起的多肽链：HA₁链约330个残基及HA₂链约220个残基，由一个精氨酸残基相连接。当HA成熟时，信号肽被处理掉，在HA₁与HA₂之间的精氨酸被蛋白酶作用而裂解。裂解是病毒获得感染力所必需的，因为这样才产生HA₂的疏水N-末端，它可能在感染时具有与细胞膜融合的作用。HA₂的C-末端也是疏水的，起固定到双层脂膜内的作用。

病毒的抗原特性主要在于HA₁链，此系抗原漂移时突变发生的主要部位，而HA₂链则相对地稳定。比较相隔7年的两株H₃N₂，即Aichi/68及Victoria/75，有67个核苷酸的差别（3.8%）及29个氨基酸的改变（5.1%），其中有22个氨基酸的改变（6.7%）出现在HA₁上，仅4个（1.8%）在HA₂上。因此，这两株H₃病毒有95%的氨基酸是同源的。这同H₁与H₂之间（69%）、H₁与H₃之间（37%）、H₂及H₃之间（40%）仅有低百分的同源性相比，形成显著的对照。这种差别是区分漂移和转变间的主要论据。

显然，并不是任何氨基酸的改变在造成病毒抗原变异上有同等的重要性。Laver等^[21]分析了用单克隆抗体选出的几个H₃N₂实验室突变系与现场分离株（野株）。单克隆变种常常只有单个氨基酸的改变，而只有HA₁上残基144及145改变了的变种才能用雪貂血清与野株相区别。现场分离株常在残基142~146上有改变，提示在这些位置上发生氨

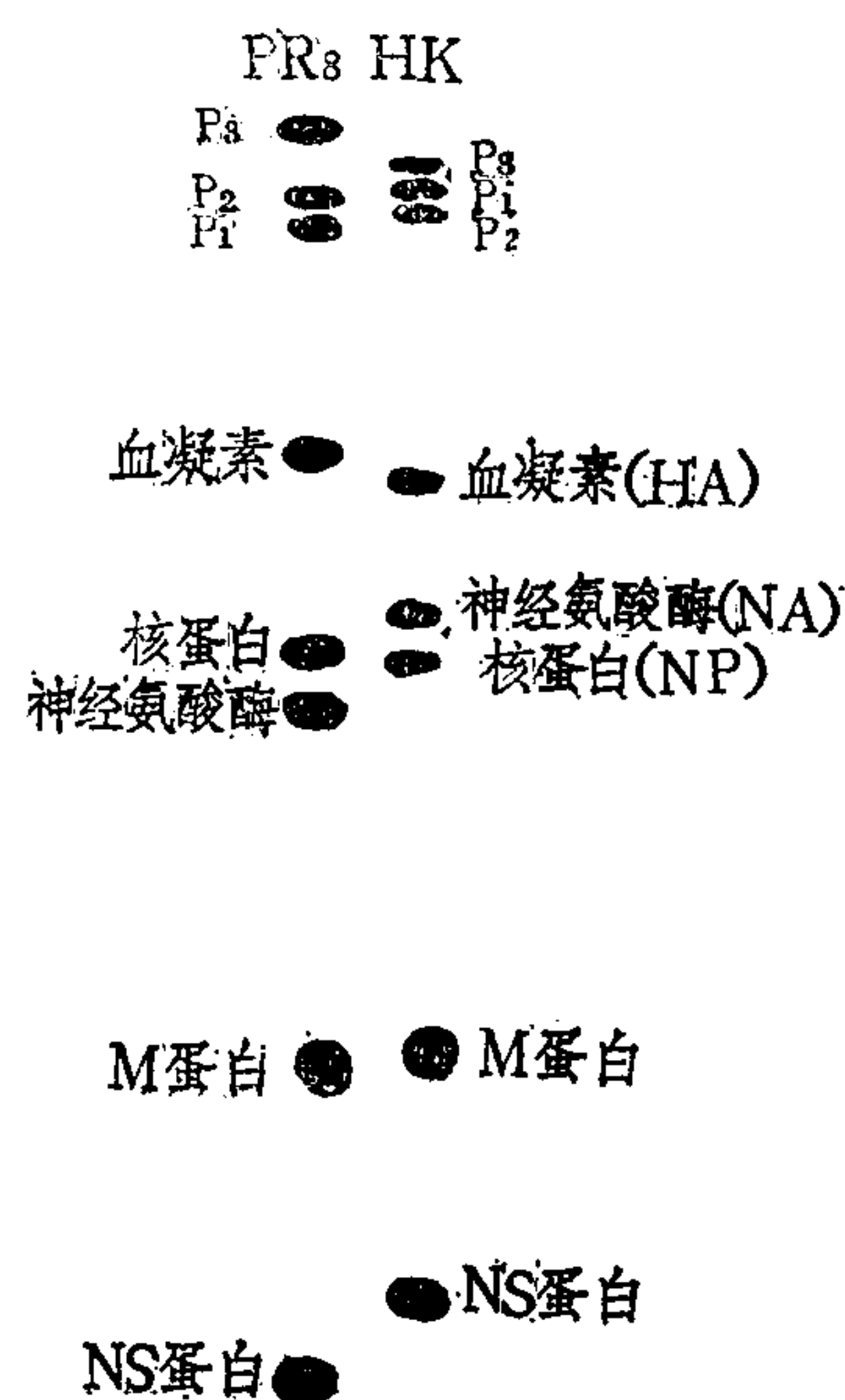


图1-1 PR8及HK流感病毒株的8个节段基因组编码的蛋白质电泳图

氨基酸置换的毒株可能具有流行病学的重要性。与此类似, H_1N_1 漂移的关键部位是在被单克隆抗体264所识别的一个表位(epitope)上^[22]。Webster及Laver认为在 H_3N_2 (A/Mem/1/71)株的HA上至少有3个非重叠的抗原部位。这与在PR 8株HA上发现的4个不同表位是很符合的^[24]。因此, 关键位置上少数氨基酸的改变似乎是抗原漂移的起因。

最近, 已测定出A/Hong Kong/1968的HA的三维(three dimensional)结构和抗体结合的部位^[25, 26]。它是由两个结构独特的区域所构成: 一个柄状区域, 包含有3股 α -螺旋的线圈, 从膜延伸出76 Å; 另一个球状区域, 由不平行 β 片层构成, 含有受体结合部位和位于顶端的可变抗原决定基。因此, 每个分子形成一个环, 由 HA_1N -末端在膜上开始向外延伸135 Å, 再折叠回来, 由 HA_2C -末端插入膜内。结合单克隆抗体研究, 已测定出4个抗原部位, 每个部位由空间结构上邻近的几个有限数目的氨基酸所组成。由于氨基酸大小或电荷的不同, 一个氨基酸的置换就可能使抗原在某一位点上由于位阻作用(steric hindrance)、电荷互斥或构型的变化而改变。当然, 氨基酸置换也可能引起远处某一位点的结构改变。

从单克隆突变种及野株的初步研究也提示, 一旦一个氨基酸改变后, 则在进一步的漂移中它不再改变, 这就使得抗原漂移受到明显的限制^[27]。

必须着重指出, 突变并不限于HA基因上。事实上, 似乎在流感病毒的所有基因上都能发生相同频率的突变。人类流感病毒神经氨酸酶 N_1 或 N_2 基因的漂移不像HA那样广泛^[29]。对其他基因的克隆化及序列分析也已有报告, 而且许多工作正在进行中。鉴于 H_1N_1 及 H_3N_2 同时流行时已发现重组很可能在同一亚型的两株变种也会发生, 因此造成了抗原性及其他生物学特征的多样性。

比序列研究更简单的技术, 如肽图或寡核苷酸电泳图谱及RNA杂交, 也可能用于毒株的研究及监测。关于应用这些技术研究猪流感病毒新泽西株、1977年的 H_1N_1 病毒及 H_1N_1 与 H_3N_2 的重组株等例子已于上文中提到。另外, Young及Palese^[30]曾追踪1977年 H_1N_1 开始重现时分离得到的毒株的突变发展过程。Nakajima等^{[12] [31]}曾应用这些技术来监测1978~1980年间 H_1N_1 的不同突变株在日本的流行。看来, 某些基因分析与单克隆抗体技术可能很快成为流行病学监测的必需工具。

三、大流行毒株的起源

由不同亚型引起世界性大流行的抗原转变(antigenic shift)机理尚未得到解决。Laver及Webster^[32, 33]首先建议 H_3N_2 可能是由 H_2N_2 与类似A/Duck/Ukraine/1/63(H_3N_8)或A/Equine/1/Miami/63(H_3N_8)的未知动物病毒重组而产生的。以后, 这个假设已从几方面得到发展。

第一, 广泛的生态学研究已阐明了动物中有大量的流感亚型存在, 特别是在禽类中。已在猪和鸭中发现了所有已知的人病毒HA及NA, 有的毒株两种抗原均与人类病毒相同, 有的毒株只有一种相同。这些病毒可能作为与人类病毒重组的丰富来源, 甚至可能直接传播给人。

第二, 重组确实在自然界, 甚至在人间发生。在鸭肠道中的重组可以解释为什么由不同HA及HA组合的病毒得以在鸭子中同时存在。如上所述, 在人间流行中已发现 H_1N_1

与H₃N₂的重组株。

第三，种间传播肯定存在。如H₃N₂从人传给猪，猪型病毒从猪传给人。近来，一种鸡瘟样病毒（H₇N₇），它在遗传上像禽类的病毒，而复制则象哺乳类病毒，能使海豹发生致死的感染。这可能是种间传播的另一个例子^[36]。

第四，A/Duck/Ukraine/1/63HA的序列分析结果表明这个病毒的HA与Aichi/2/68的接近程度至少如同Aichi/2/68与Victoria/3/75一样。这个事实进一步证明人H₃N₂很可能是由H₂N₂与鸭一类病毒重组而来^[19]。

因此，对于H₃N₂起源于重组已有相当多的证据。也有一些证据提示出H₂N₂是从H₁N₁与某种未知病毒重组而来。另一方面，H₂可能是从H₁突变而来，因为在这两株之间有69%相同的氨基酸序列，几种血清学试验还表明最初的H₂N₂病毒A/Guiyang/1/57与后期的H₁N₁Dutch/56组之间有很大的交叉^[38]。此点需进一步的研究来加以澄清。

重组学说最大的困难是无法解释1977年H₁N₁的再现。后者在抗原及遗传性质上与1950年流行的H₁N₁很相似。唯一似乎合理的解释是老H₁N₁病毒以非复制的潜伏状态持续存在于人或动物中。在文献中有过流感基因组持续存在的报道，可能是在宿主细胞中以流感病毒RNA的DNA拷贝形式存在^{[39][40]}，但多数人对这些报道抱怀疑态度。也有一些文献记载了当时认为已消失了的老病毒又散发地再出现，其来源至今无法解释。如1960年在英国分离出H₁N₁病毒^[41]，1976年在香港从猪分离得到Hong Kong/68样病毒以及1979年在Adelaide从一个澳大利亚小孩中也分离到同样病毒^[42]。后两株病毒在抗原及遗传性质上与A/Aichi/2/68株是极相似的。考虑到这些事实，似乎值得重新考虑流感病毒潜伏感染的可能性。如果证明流感病毒的基因组（或一些基因）真正能在某些宿主中持续存在，那就不难想象持续存在的基因组可能被激活，如同1977年发生的H₁N₁那样，或可能与最近流行的病毒重组而产生1957年的H₂N₂或1968年的H₃N₂。这样，将有可能形成大流行株起源的一元化观点。

关于大流行株起源的任何假设必然要考虑到它们的起源有明显地区性。例如，1957年2月H₂N₂病毒第一次在贵州西部分离；1968年7月H₃N₂第一次在香港分离；1977年5月H₁N₁第一次在辽宁东南部分离。这些大流行株病毒为什么起源于中国呢？有几种可能性，例如，某种动物储存宿主的大量存在，人与这些宿主间的密切接触，独特的病毒群丛（Viral flora）或有利于病毒基因组持续存在的条件。最近在北京从猪分离出多株丙型流感病毒^[45]，而在其他地方未发现过，更加表明在中国应进行更广泛和更深入的流感生态学监测。

四、大流行株或流行株的最适基因组合及其预测

虽然，并非所有抗原不同的病毒株均能引起流行。病毒必须有恰当的抗原结构、强的毒力及传播性。为满足这些条件需要一种最适合的基因组合，这种组合既依赖于各个基因的特性，又可能与不同基因间的合适的配合有关。这个概念是首先由Rott及Scholtissek^{[17][46]}提出的，他们发现鸡瘟病毒的1个或2个基因通过重组为人流感株的基因所代替时，能引起或是全部减毒，或是部分减毒，或是仍为强毒，这要看代替的是那个基因以及置换基因的来源而决定。传播性的遗传基础仍然不明，可能更为复杂。在自然界产生的突变株及重组株可能比实际检出的要多。有的刚出现就消失了；其他的偶尔引起

散发感染或局部爆发；只是那些具有最适合的基因组合的方能成为流行株。从预防的观点出发，重要的问题是如何预测这些毒株，我们刚刚开始探索这个问题。从近年研究的巨大进展看来，预测抗原漂移趋势的前景是光明的。预测未来大流行株的可能性仍是遥远的，这将取决于关于它们起源的研究进展。

(肖俊译)

参 考 文 献

1. Schild GC Oxford JS Dowdle WR Coleman MT Pereira MS and Chakraverty p(1974): Bull. Wld. Hlth. Org. 51, 1
2. Kundin WD (1980): Nature 228, 857
3. Stuart-Harris CH and Schild GC(1976)in "Influenza the Virus and the Disease" P. 4. Edward Arnold London
4. Guo YJ Fan RL Qu FZ Wang M and Zhu JM(Chu CM) (1981): Acta Microbiol Sin 21, 379(In Chinese)
5. Shortridge KF(1978): Science 196, 1454
6. Palese P and Schulman JL(1976): Nature 263, 528
7. Kung HC Jen KF Yuan WC Tian SF and Chu CM (1978) Bull. Wld. Hlth. Org. 56, 913
8. WHO(1981): Weekly Epidemiological Record 56, 33
9. Kendal AP Noble GR Skehel JJ and Dowdle WR(1978): Virology 89, 632
10. Nakajima K Desselberger U and Palese P (1978): Nature 274, 334
11. Young JF and Palese P (1979): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 6547
12. Nakajima S Cox NJ and Kendal AP (1981): Inf. Imm. 32, 287
13. Chu CM Tian SF Ren GF Zhang YH Zhang LX and Liu GQ J Virol in press
14. Oxford JS Corcoran T and Schild GC (1980): J Gen. Virol. 48, 383
15. Ren GF Zhu JM (Chu CM) Tian SF Zhang LX QU FZ Chen CR and Wang SQ(1980): Chinese Med. J 60, 526 (In Chinese)
16. Tian SF Zhang YM Liu GQ and Zhu JM (Chu CM) (1981): Chinese J Microbiol Immunol. 1, 308
17. Scholtissek C (1978): Curr Top Microbiol Immunol. 80, 139
18. Min Jou W Verhoeyen M Fang RX Devos R Huylebroeck D and Fiers W (1981): in "Molecular and Cellular Aspects of Microbial Evolution" (MJ Carlile JF Collins and BEB Moseley eds.) P.235 Cambridge University Press
19. Fang RX Min Jou W Huylebroeck D Devos R and Fiers W (1981): Cell 25, 315
20. Waterfield MD Espelie K Elder K and Skehel JJ (1979): Brit Med. Bull 35, 57
21. Laver WG Air GM and Webster RG (1981): J Mol. Biol. 145, 339
22. Nakajima S and Kendal AP (1981): Virology 113, 656
23. Webster RG and Laver WG (1980): Virology 104, 139
24. Gerhard W Yewdell J Frankel ME and Webster R (1981): Nature 290, 713
25. Wilson IA Skehel JJ and Wiley DC (1981): Nature 289, 366

26. Wiley DC Wilson IA and Skehel JJ (1981):Nature 289, 373
27. Laver WG Air GM Dopheide TA and Ward CW (1980):Nature 283, 454
28. Air GM Bok J and Hall RM (1981):J Supramol. Struct. Cell Biochem Supplement 5, P354
29. Bok JJ (1981):Supramol Struct Cell Biochem Supplement 5, p370
30. Young JF Desselberger U and Palese p (1979):Cell 18, 73
31. Nakajima S Nakajima K Takeuchi Y and Sugiura A (1980):J Infect. Dis. 142, 492
32. Laver WG and Webster RG (1972):Virology 48, 444
33. Laver WG and Webster RG (1973):Virology 51, 383
34. Hinshaw VS Webster RG and Rodriguez RJ (1981):Arch. Virol. 67, 191
35. Hinshaw VS Bean WJ Webster RG and Sriram G (1980):Virology 102, 412
36. Hinsnaw VS Bean WJ and Webster RG (1981):J Supramol Struct Cell Biochem Supplement 5, P371
37. Scholtissek C Rohde W Von Hoyningen V and Rott R (1978):Virology 87,13
38. Liu GQ Gong XC Zhu JM (Chu CM) Ren GF Fan RL and Yuan WQ (1980): Scientia Sinica 8, 1061
39. Simpson RW and Iinuma M (1975):Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 3230
40. Zdanov VM (1975):Nature 256, 471
41. Isaacs A Hart RJC and Law VG (1962):Bull. Wld. Hlth. Org. 26, 253
42. Moore BW (1981) Virology 109, 219
43. Chu CM (1958):J Hyg. Epid. Microbiol. Immunol. 2, 1
44. Chang WK (1969):Bull. Wld. Hlth. Org. 41, 349
45. Guo YJ Unpublished data
46. Rott R Orlich M and Scholtissek C (1976):Virology 19, 54

第二章 恶性肿瘤病因的流行病学认识

张 师 鲁

要 目

- 一、前言
- 二、癌瘤发生的遗传学基础
- 三、物理因子与癌
- 四、化学因子与癌
- 五、空气污染物与癌
- 六、水污染物与癌
- 七、化学废弃物与癌
- 八、饮食因素与癌
- 九、激素与癌
- 十、病毒与癌
- 十一、沟渠浊水与肝癌
- 十二、癌的预防

一、前 言

据美国公共卫生署1980年发病率和死亡率周报的年终统计^[1]，恶性肿瘤仅次于心脏疾患成为美国的第二位死亡原因，它在全部死亡中所占的比例1969年为16.8%，1978年为20.6%，1979年为21.2%。美国肿瘤学会预计1981年大约有805,000名美国人患恶性肿瘤^[2]，其中一半人将会死于癌症。上述这些结果预示着恶性肿瘤是人类一种令人生畏的疾病。

与传染性疾病不同，恶性肿瘤的发生不仅需要致癌物，而且还有赖于个体对于癌瘤的遗传易感性。例如，吸烟与肺癌的关联已为流行病学研究所确证^[3,4,5]，毋庸置疑，然而包括笔者认得的许多重度吸烟者却逃脱患肺癌的恶运而长寿或高龄健在。

美国肿瘤学会估计^[2]，每千名美国人中似乎至少三人对患癌有遗传易感性。当然，很可能有更多的遗传易感者由于他们没有暴露于致癌物质或暴露不足而没有发生肿瘤。但是，随着我们周围环境中致癌物的增加，可以预计恶性肿瘤发病率将继续上升。

恶性肿瘤的发病率一直在上升吗？据美国肿瘤学会的报告^[2]，只有肺癌发病率随着吸烟量的增加而明显上升。同时美国的恶性肿瘤死亡率也逐渐上升，诚然，这可以用老

年人口百分比增加来解释。按照Reif的估计，老年人口患癌的可能性大约与其年龄的6次方成正比^[6]。由于美国平均人口不断增加，Reif根据美国肿瘤学会统计资料所作的估计预言，将有1/4的人最终死于癌症^[6]。

除肺癌发生率上升外，胰腺癌发生率也上升了30%，这种上升也与吸烟有关联。最近，MacMahon等报告说，胰腺癌与饮咖啡有显著的关联^[7]。但是Feinstein等对他们的“摸底”（fishing expedition）式调查提出疑意而怀疑到其报告中的结论^[8]。Feinstein认为，调查结果并不是调查者产生的假说，只有当该结果在另一次调查中又被重复出来，方能站得住脚。实际上只有结果被证实才能把关联看作是假说。除了咖啡，调查者们还检验出认为吸烟与饮酒亦是致病因素。确实还有其它一些与饮食习惯和生活方式有关的因素尚未得到检验，它们也可能与所研究的疾病有关联。这些作者认为病例和对照的选择方法有偏性，所选择的病例和对照也有原发的（Protopathic）偏性。还有，用询问表获得的资料准确性的问题，以及在多因素（对照）研究中（在咖啡-胰腺癌研究中有6个对照因素：咖啡、茶、卷烟、纸烟、斗烟和酒精）P值显著水平不应是0.05而应是 $0.05/6 = 0.008$ 。这些作者认为，尽管在进行探索病因的病例-对照研究中取得随机化的资料是困难的，但核实和适当地无偏性地获得有关诊断与暴露的原始基本资料则无须随机化试验。但调查者们不仅背离随机化原则而且抛弃其它许多科学原则，这些原则是试验研究方法的一部分，同时也可应用于观察研究中。

男性白血病也略有上升，而胃癌（60%）、肝癌（大约50%）和女性宫颈癌（60%）则大幅度降低。这些变化是渐进的。前二者的降低可能是由于用冷藏代替熏制和化学剂食物保存法。宫颈癌的明显降低是由于使用了细胞涂片检查癌前病变的结果。应当注意的是这些变化都是逐渐发生的，由于人类对某种致癌物暴露的变化而引起恶性肿瘤发病率的变化需要经过若干年或一生的时间才能看出^[6]。

目前，在男性人口患癌死亡中，肺癌死亡率最高占第一位，在女性人口中占居第二位。此外，结肠癌、直肠癌、白血病和淋巴瘤在两性人口中也都是比较常见的，其它与性别有关的比较常见的肿瘤如男性的前列腺癌和女性的乳腺癌及子宫癌。癌亦是儿童最常见的死亡原因，最多者要数急性淋巴细胞型白血病。

二、癌瘤发生的遗传学基础

虽然我们现在还没有一种定量测定人体发生癌瘤的遗传易感性的方法，但是可以预见在不久的将来一定会找到这种方法的。由于遗传易感性在肿瘤的发生中起着重要作用，所以有必要简单地说明细胞遗传在肿瘤形成过程中的作用。正常细胞在激素——生物化学调节作用下按一定规律生长，而肿瘤细胞则发生遗传学的改变，它们不再遵循这种细胞生长规律。新近细胞研究结果表明，正常细胞在转变为癌细胞过程中发生了两种突变：DNA的突变使得细胞易于发生第二种突变而转变为癌细胞。某种极易发生的癌瘤的家庭成员的DNA上可能携带有一种基因，它具有发生该种癌瘤变化所必须的密码^[9]。例如患视网膜胚胎瘤的人中，有一半带有这种显性基因。

许多证据有力地说明，人与人之间的遗传易感性变异很大^[9]，遗传倾向在某种癌的发生上很重要，而在其它癌就不很重要。在亲属中没有肿瘤家族史的这种美国人家家庭极少。例外的少数一些家庭，他们的成员在肿瘤好发年龄之前即已死亡了。然而应该提出

的是，在那些有肿瘤家族史的家庭中没有出现明显的癌发生率的升高。Reif指出，有乳腺癌遗传倾向家庭中妇女的乳腺癌发生率只比其他妇女高三倍。

另外，肺癌的遗传危险也很高，但它还不及“吸烟”那么重要。有资料表明，肺癌的发生率与易感性是相一致的^[10]。Reif深信，人群中各种不同肿瘤的发生率按遗传易感性的分布一定各有特色。他绘制了吸烟者与非吸烟者患肺癌的曲线^[6]。图2—1显示了这种频率分布曲线。

从图中可以看出，吸烟者发生肺癌的机率比非吸烟者大10倍。现在尚不明的是，是否存在一个如Gori所提出的阈值^[11]，低于它致癌物即不起作用了。这是一个学术上有趣的问题，但不合乎逻辑，因为致癌物有累加作用，一旦一个人群对某种致癌物有易感性，那么只要暴露于这种致癌物就会缩短机体发生那种癌瘤的时间，换句话说，就是可能在更小的年龄发病。当然一些因素，譬如暴露剂量，暴露次数，致癌物种类，可能还有受累器官等也会影响这一过程。

三、物理因子与癌

众所周知，在紫外线波长范围之内或更短的电磁辐射可以引起有剂量效应关系的突变和癌瘤。它们包括紫外线、X线、 γ 射线、 α 和 β 粒子、中子、质子和高能电子。当它们与DNA中的原子相碰撞时，依它们辐射能的不同引起不同的变化。如紫外线，光子在碰撞点产生热，即所谓“点热”效应，而造成DNA的突变。强 γ 射线和x线（超过100Mev）可以引起击中原子的电离，另外产生自由基团和激发分子释放更高的能量。

这种作用往往是致命的，极少数情况下，这种突变不产生致命作用，就是这种致突变效应致使受累细胞成为潜在的癌变位。癌变位的产生取决于这种变化是否可以修复以及机体的肿瘤免疫作用和遗传易感性。

Handler认为^[12]，辐射通过细胞氧化作用将正常细胞转变为癌细胞，氧分子去除一个电子则形成自由氧基团，它与 H_2O 反应形成自由 $OH^\cdot$ ，据信 $OH^\cdot$ 是一种攻击DNA的因子，可以引起突变。还有一种可能，就是DNA的辐射损伤或致命性改变破坏了细胞防御系统，与过路病毒建立联系，结果触发了肿瘤的开始形成。

已经注意到，诸如紫外线、低能 γ 和x线等中等或低能辐射可以降低机体免疫遗传性，而高能辐射在试验动物体上产生可测得的免疫反应。一些这类免疫遗传性肿瘤是由致癌性病毒引起的，将这种癌瘤的细胞滤液注射到同品系新生动物体可以引起同类肿

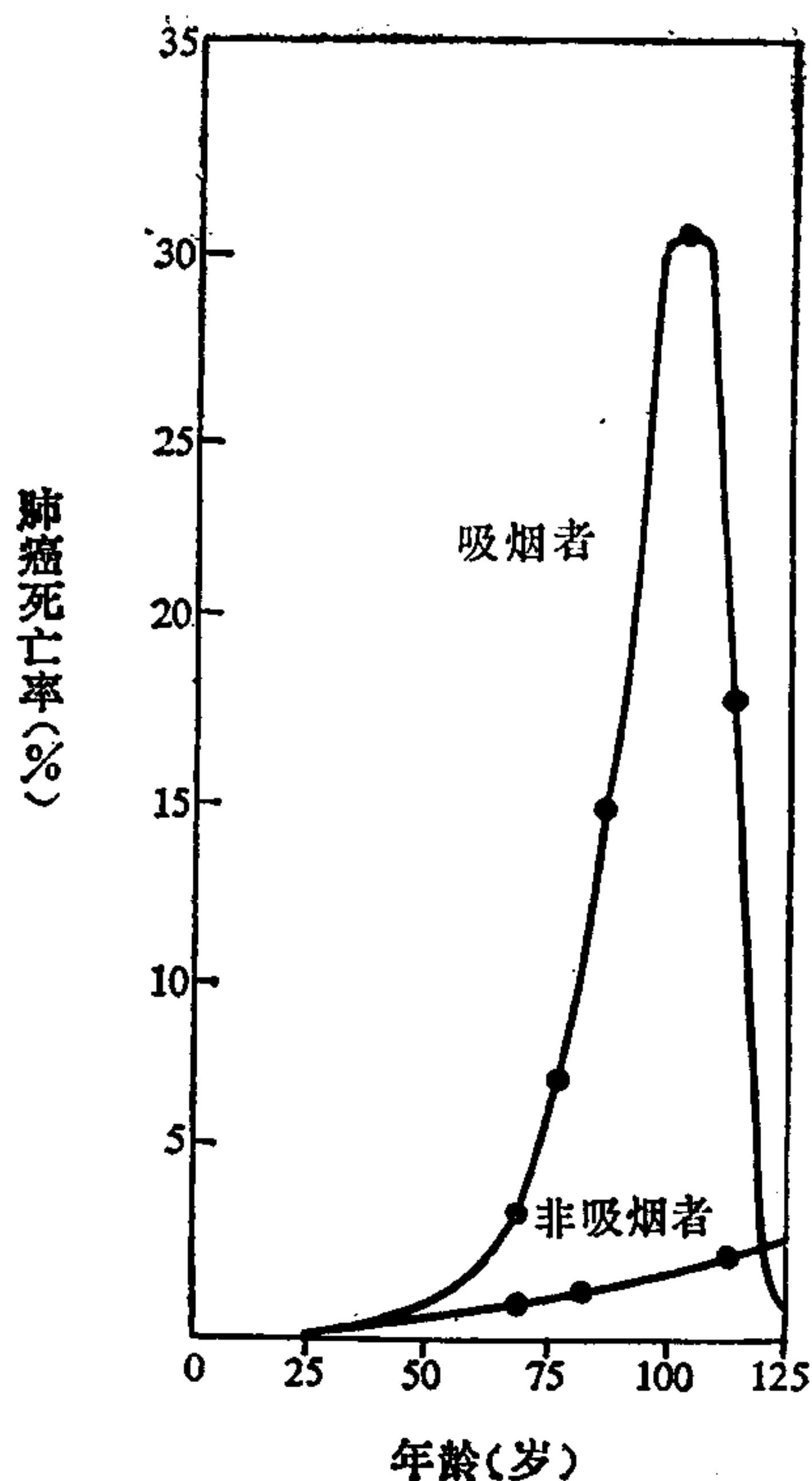


图2—1 男性吸烟者与非吸烟者的肺癌死亡率（每10岁年龄组人口中的死亡百分比），曲线中不包括其他原因的死亡。两曲线包括了研究人群的遗传易感性与其它环境致癌因素的作用。从图中可看出，吸烟的作用大大超过了其他两种因素的作用。

瘤^[13]。任何剂量的辐射似乎都可以通过游离基团对 DNA 的攻击而致癌，而高剂量可能还伴有致癌病毒的参与。Ⅱ型疱疹病毒很可能就是以这种方式参与引起女性宫颈癌。

人类主要通过三个来源暴露于短波辐射：自然来源为来自太阳辐射的宇宙射线。它们倾注于地球表面，而后引起继发辐射，继发辐射可能以同位素的形式存在于大气、水和岩石中。每人每年接受的物理剂量估计为0.100rad，这个剂量相当于生物效应中的0.120rem（人体伦琴当量——相对的生物效应剂量单位）。第二个来源为在医疗服务中以诊断或治疗为目的的人为辐射。其剂量因不同国家而异。在美国估计每人每年接受剂量为0.079rem。第三个来源为非医疗性的人为辐射，如核武器试验、电视接收机、辐射发光表、微波装置、机场检查工具和核电站，每人每年的总接受量估计为0.007rem。以上三种总和为每人每年接受0.200rem。在美国一个人在一生中（以70年估计）累积接受剂量则为14rem^[16]。

虽然估计大剂量辐射损伤的剂量反应关系并不困难，可是低剂量辐射的长期效应却相当难以确定。假设在“三里岛核电厂”的一次意外事故后，一个人在电厂北门每天24小时连续停留三周的话，估计大约会接受0.090rem的射线辐射^[14]，那么其暴露后果的严重性如何呢？细胞的近期损伤可能较小而可以忽略不计，但是它可能引起的突变反应却难以定量测定。

因为不可能用产生肿瘤与否来直接确定低剂量辐射的生物学效应，故人们不得不根据所获得的有关中等或大剂量辐射效应的资料，外推估计低剂量效应^[15]。关于外推的方法尚有争论。在七十年代初期，一派观点认为，应该依据从大剂量到0剂量的直线图（Straight-line plot）来外推低剂量的效应。这一观点得到美国国家科学院的一个委员会1972年所作的一份报告的坚决支持，这份报告论及了“电离辐射的生物学效应”（BEIR I）。然而同是这个委员会在1980年所作的第三份报告（BEIR III）却又赞成使用“二次线性模型”（linear-quadratic model），用该模型预测低剂量引起的癌死亡率远远小于“直线外推法”，比较接近实际情况。但直线外推法易于计算，比较直观，而且可以推算出最低安全阈值。用这种方法还可以补充说明一些未明因素的作用，如其它低剂量致癌物的累加效应，不均匀人群中某一部位肿瘤的个体易感性差别的范围等。

目前比较一致的认为，肿瘤发生的最敏感器官要数淋巴系统（发生白血病和淋巴瘤）、甲状腺、女性乳腺和肺。BEIR III报告估计对一百万人施以1rad量的射线将会引起77~226例因上述这些部位肿瘤的死亡。近3倍死亡率的差别说明应用上述模型来估计剂量效应时不确定的程度。若取二个数的中值，那么癌死亡率则为150/10⁵，因为1rad相当于1rem的外部射线，所以一个美国人每年接受的射线总量为0.200rem，也就等于0.200rad，根据该修正模型，这个总rem量将会造成每年一百万人口中有30人死于癌症。全国每年因射线引起的癌症死亡将是42,000人。当然接触放射性物质的人暴露机会更大，患癌的危险性也更高，如果这些人再抽烟，其危险性将高得多^[16]。

在所有自然射线来源中，太阳光是人类环境中最强的致癌源。据推测，紫外线引起的癌症占其它各种原因癌症的一半^[6]，其大多数为良性皮肤肿瘤，因而未包括在肿瘤统计中。由于紫外线被皮肤色素吸收，所以皮肤色浅的人对黑色素瘤有特殊的易感性。太阳灯能使皮肤变红，据此，它引起DNA损伤作用为太阳光的7倍。鉴于紫外线DNA损伤是可修复的，故它没有实际意义。

四、化学因素和癌

许多实验结果表明，化学致癌物可以直接作用于DNA而引起突变。同时也可以间接作用于细胞蛋白、组织蛋白和RNA^[17]。幸运的是细胞具有修复这种DNA损伤能力。

应该注意到，除少数例外，大多数化学致癌物的活性较弱；一些化学物甚至不活泼，除非它们在体内经代谢后形成活泼形式——“终致癌物”^[17]。对癌的易感性与这些生化过程的差别有关。例如，低易感者可能是那些酶代谢能力低而不能将不活泼化学物质转变为活泼形式的那些人。最令人费解的一个问题是同样一种酶，它既可以将化学物质转变为活泼形式，同时又可以钝化那些已经转变的致癌物，而且当体内化学物质质量增多时又可以诱发酶的产生^[18]。应该可能用测定某种有关酶系统的浓度来预测机体对某种化学物质的易感性^[6]。

一种化学物质在机体内起启动癌变过程的作用取决于多种因素，如化学物质的效能、剂量、侵入门户、暴露时间的长短、可将化学物浓缩的器官、保护器官监视系统的完整性、肿瘤免疫的程度、体蛋白和细胞表面的吸附活性以及代谢酶的反应性等。

确定化合物致癌原性的方法有两种：Ames体外致突变试验^[19]和动物试验。Ames试验常用沙门氏伤寒杆菌，沙门氏菌具有高度的自发突变率。虽然致癌物可致突变，但并非所有致突变物都可致癌，还应该指出，细菌的DNA突变大多为非致命性的，而人体的DNA突变常常是致命的。

根据对DNA作用机制的不同，可以将化学致突变物分为几大类：1.碱类；2.脱氨基剂；3.烷化剂；4.吡啶衍生物。烷化剂被认为是非功能性的，此时它们作用于一条DNA链；或者是双功能性的，此时它们作用于双链。某些化合物，象二价锰化合物和甲醛是弱致突变物。某些碱类、吡啶和二价锰的作用要求DNA的复制，因为它们的作用只表现于DNA的复制过程中。有化学活性的烷化剂和吡啶剂引起未复制模板包括转换DNA的突变。具有高度活性的致突变物烷化剂，亚硝基胍仅作用于细胞。它们在DNA复制分叉点上形成聚合致突变物，导致错误修复。

大多数招致DNA改变的致突变物本身并无致突变性，而是通过代谢活化而转变为致突变中间体。在Ames试验中，用具有各种不同变种的营养缺陷型细菌来测定这些化合物的致突变活性。将细菌在有不同致突变物存在的情况下培养，同时加入肝浸液。肝浸液能促进代谢活化过程产生致突变性中间体。用这种方法发现大约90%的致癌物具有致突变性，大约90%的致突变物也有致癌性。该结果提示，体细胞突变过程就是致癌物引起细胞在培养中转化和引起动物癌变的过程^[20]。

在动物实验（通常用小鼠或兔）中，分别给一组动物（10只或以上）注射（或食入）剂量高低不等的致癌物，另外一组同种动物作为对照。鉴于从实验开始到肿瘤发生之间的潜伏期很长，实验动物需要一直被观察到死亡（小鼠寿命为2~3年），然后比较两组动物的肿瘤发生数。由于潜伏期很长且需要为数较多的动物，所以致癌物（特别是弱致癌物）低剂量试验往往难以成功，因而试验者不得不采用大剂量实验。尽管如此，动物实验仍不失为各种致癌性实验中一种比较直接和有用的方法。

常常可以听到有人说，我们生活在致癌物包围的海洋之中。目前，环境保护部所列的商品化合物目录中包括了44,000种之多，其中1,500种已发现有致癌性。虽然人类所

暴露的化合物仅是目前所生产和使用的化合物中很小的一部分，但它们的累加作用和长潜伏期却是值得认真考虑的^[21]。

在有致癌性的自然化合物中，烟草和石棉是最重要的。燃烧着的香烟释放6,800种以上的化学物，一部分为气态的，一部分附着于烟粒上。气态的烟雾中包含有多类不同的致癌物，其中二甲基亚硝基胺（13ng）、肼（32ng）和氯乙烯（12ng）是主要的几类。烟粒附着致癌物包括苯并芘（20ng）、钋-210（0.03—1.3PC:）、砷（11,000—25,000ng）和致膀胱癌的 β -萘胺（20ng）^[22]。图2—1已经显示了美国男性人口中肺癌超额死亡的情况。一个人如果每天吸一盒烟连续10年，那么他就会吸入3.54克的致癌物，此外还有钋和至少36克的砷。如果每天吸2或3盒，那么上述量就将加倍或增大为3倍。考虑到这些数值，就不难认识到为什么吸烟是人类肿瘤最重要的病因。不幸的是，尽管面对这一事实和卫生局总监关于吸烟对健康有害的警告，香烟的销售量并没有减少。烟草的增加与各州的利害关系阻止了联邦政府对香烟和烟草工业的有效控制。

石棉能引起5~50岁人群的5种疾病：1.肺瘢痕和阻塞；2.肺癌；3.间皮瘤；4.其它部位癌；5.肺气肿。石棉工人中肺癌发生率高达40%，间皮瘤虽不如肺癌那么多，但死亡率很高。在工龄较长的石棉工人中，有5%将死于石棉肺，15%死于肺癌，2%死于间皮瘤。石棉工人中吸烟者的肺癌发生率为不吸烟者的10倍。

五、空气污染物与癌

除非在某种特殊工业区附近，空气中才会含有诸如氯乙烯、亚硝酸胺之类的致癌物之外，一般认为烟的作用是空气污染的来源。例如，英国过去的空气污染是相当严重的，城市中非吸烟者的肺癌发生率为郊区非吸烟者的二倍^[23]。在美国空气污染较轻的城市中，市区非吸烟者的肺癌仅略多于郊区的非吸烟者。在吸烟者中市民的肺癌发生率则远远高于郊区居民^[3]，这一现象说明即使由汽车和工业所造成的一般空气污染也对吸烟者中肺癌的发生产生影响作用。

吸烟被认为是一种室内空气污染，因为室内空间的局限性所以它是一个严重的问题。即便屋里只有一个人吸烟，其他家庭成员也可以明显受到影响。例如，有人报告说，吸烟者妻子（本人不吸烟）的肺癌发生率要比不吸烟者妻子高3倍^[24]。

六、水污染物与癌

美国的自来水中除已知是致癌物的多环化合物外，还含有微量的三卤甲烷^[25]。环境保护局制定的标准为不超过100ng/l。张师鲁说情况是这样^[26]：尽管发现三氯甲烷可以引起小鼠癌瘤^[27]，但是所用剂量相当大。水中浓度甚至达到100ng/l，一个人要经17年才能从饮水中摄入1.5g的三氯甲烷，这个量仅相当于每只小鼠实验总量的低限。考虑到人的体重远远大于小鼠，所以1.5g三氯甲烷对人体的作用可以说是微不足道的。

关于市里饮水与癌之间关系的流行病学研究尚未得出结论。许多报告的结果十分相似，显然是他们都使用了相同的癌症病例和人群资料。研究病因的“摸底”式调查，需要有严格的方法学和统计学原理，这些方法还不能解决象城市供水与郊区供水间联系、三卤甲烷浓度与癌发生率关系等问题。每一个因素附带着如此之多的变量致使每一次调查都需要确定每个变量的作用。目前，还没有理由把城市供水与癌发生率联系到一起。

但是改进标准处理方法除去未净化水中三卤甲烷，进一步降低净化水中的三卤甲烷的含量无疑将提高水的质量。还有人提出饮水加氯会引起癌瘤^[28]，其证据也是不足的^[6]。

七、化学废弃物与癌

化学垃圾的渗漏造成地下水源污染的问题已为众所周知，如尼亚加拉的Love运河事件。鉴此1980年国会已经通过有关环境保护、义务与赔偿的条文，并拨出1.6亿美元用于清除含有危险物质的垃圾物。它使得各种来源的化学废弃物得以处理。但是科学调查的结果表明，化学垃圾周围白血病例的聚集仍属一种统计学的随机现象。然而任何一种癌症意料之外的高发病率都值得密切观察研究，因为它是发现环境致癌物的重要线索。

八、饮食因素与癌

酒精似乎是致癌物，也可能是一种复合致癌物。例如，酒精可以促使癌的发生^[29]。饮酒的吸烟者更易发生口腔、咽和食管癌。对那些不吸烟者来说，重度饮酒者这些部位癌的发生率要比那些不饮酒者高2~3倍^[30]。酒精在肝脏浓缩，大约有15%的重度饮酒者患肝硬变。在美国，大多数原发肝癌病例始于肝硬变^[6]。

另一个有高度致癌性的饮食因素是黄曲霉毒素（Aflatoxin），它是黄曲霉菌的代谢产物。黄曲霉菌一般产生于霉变的大米、花生之类的碳水化合物食物上。在美国已对花生黄曲霉毒素采取管理措施，但在东南亚和非洲尚缺乏这种控制措施，在这些地区肝癌的发病率很高。这些肝癌病人也常常患有乙型肝炎。据信黄曲霉毒素和乙型肝炎病毒对引起肝癌具有协同作用^[31]。除了黄曲霉毒素，最近至少又发现了6种真菌致癌物并且今后可能还会发现更多。在食物中还有某些自然致癌物，在食物的加工和储藏过程中也还会产生一些致癌物。蘑菇中含有胍，熏肉、烤肉和烤面包中含有17-酮苯并芘和其它多环芳烃类化合物。在肉和其它许多食品的烹调过程中，如煎汤药^[30]，都可以形成致突变物。前已述及，有人报告说咖啡可以引起胰腺癌^[6]。但是这一看法未被人接受，他人认为这些调查的许多因素均未加控制，除吸烟与饮酒外其它变量都不能除外，另外所使用的P值也值得怀疑^[9]。

亚硝酸钠是一种常用的食品添加剂，它是致癌物的前体，它与胺形成亚硝胺。亚硝胺摄入后在小肠内转变为亚硝酸根，或是随唾液分泌到口腔中在细菌作用下转变为亚硝酸根。据估计经唾液进入胃的亚硝酸根要比来自熏烤肉的亚硝酸根多10倍^[32]。在小肠中形成的亚硝酸根可能数千倍于来自食物中的亚硝酸根。亚硝胺的形成需要pH=3.0的条件，pH过高或过低，致癌物均会被破坏^[33]。这些研究者还用存放在醋中（pH=3.0）并加有亚硝酸盐防腐剂的鲭鱼喂养兔子，结果兔子的胃癌发生率很高。这些发现同时也解释了喜食腌鱼的日本人胃癌发病率很高的原因^[34]。

在烹调含有以亚硝酸盐为防腐剂的食品时，会产生微量的亚硝胺。三盎司亚硝酸盐防腐咸猪肉所含亚硝胺量与一包点燃的香烟中亚硝胺含量相同。炙烤或油煎肉和鱼也可产生苯并芘和数千倍于苯并芘的其它致突变物^[31]。

亚硝胺还被认为与重度饮啤酒者的胃癌有关。1979年发现在150种德国和美国啤酒中，70%含有可测得的亚硝胺。亚硝胺可以在干燥酿酒原料（青大麦）过程中产生，同