

恶性肿瘤 化疗及其对策

徐 萌 主编

EXING
ZHONGLIU
HUALIAO
JIQI
DUICE

军事医学科学出版社



恶性肿瘤化疗及其对策

主 编 徐 萌

军事医学科学出版社

·北 京·

内 容 提 要

本书力求反映当今恶性肿瘤化疗的基础、临床、最新研究进展及临床应用策略。主要内容
包括:肿瘤化疗的细胞动力学和临床药理学、临床常用的化疗药物、化疗毒副反应防治、化疗和
肿瘤多药耐药、细胞信号传导通路、辅酶 NADH 与肿瘤化疗、恶性肿瘤的多途径治疗、抗肿瘤辅
助用药、中医药在肿瘤治疗中的应用,对临床各科恶性肿瘤的化学治疗和综合治疗原则、肿瘤
化疗的应用及现状、方案设计及疗效评价、化疗的临床应用方式和常见肿瘤的化疗方案与多学
科结合的综合治疗等进行了全面系统的介绍。结合作者在肿瘤化疗基础、临床方面的研究,提
出新观点和见解。本书是理论和临床研究相结合,普及兼提高的肿瘤学研究专著,可供临床各
科医务工作者和医学院校学生临床参考及学习研究之用。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤化疗及其对策/徐 萌 主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2002.10

ISBN 7-80121-329-7

I.恶… II.徐… III.癌-药物治疗 IV.R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 042388 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:31 字数:768 千字

2002 年 9 月第 1 版 2002 年 9 月第 1 次印刷

印数:1-3500 册 定价:70.00 元

(本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

前 言

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重要疾病之一,恶性肿瘤居全球人类主要死因的第3位,尽快控制和降低恶性肿瘤发病率任重道远。自20世纪后期以来,世界恶性肿瘤发病数一直呈逐年上升之势,上升了近1倍。据世界卫生组织报道,1996年全球恶性肿瘤新发病例1000多万,我国每年恶性肿瘤发病人数在160万~200万,约占20%。当今恶性肿瘤的治疗是手术治疗、放射治疗、化学药物治疗和生物治疗的有机结合,而作为具有全身性治疗潜能的化学药物治疗日趋受到重视,尤其在恶性肿瘤综合治疗中地位不可替代。

近代肿瘤化学药物治疗始于20世纪40年代,首先发现雌激素对前列腺癌和氮芥对淋巴瘤等确有疗效,后来甲氨蝶呤在治疗绒毛膜上皮癌取得成功,使人们对肿瘤化疗树立起信心。近60年来,化疗药物的发展十分迅速,目前已有70余种化疗药物应用于临床,有10余种恶性肿瘤,诸如皮肤癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、霍奇金淋巴瘤和视网膜母细胞瘤,化疗治愈率均超过50%。化疗在恶性肿瘤综合治疗中发挥着愈来愈重大的作用,化疗的历史发展进程可分为3个阶段:①20世纪60年代以前:主要以经验式的研究方法发展单一药物的化疗,建立临床评价化疗疗效和短期毒性的标准;②20世纪60~70年代:化疗药物作用原理,如细胞动力学和药代动力学应用于临床化疗并取得疗效;③20世纪70年代至今:手术、放疗和化疗联合应用取得较好的疗效,建立长期化疗疗效和毒性的标准,此阶段肿瘤生物免疫等方法及其与化疗合用的研究取得令人鼓舞的进展。细胞增殖动力学的基础理论研究的发展为抗癌药物的合理应用提供理论依据,运用这些理论结合抗癌药物的作用机理的知识,就可为癌症治疗设计出更佳的联合用药方案,提高疗效,争取获得根治。

本书针对恶性肿瘤联合化疗急待解决的问题,包括化疗毒副反应及其细胞保护;耐药发生与逆转耐药;化疗疗效全面综合评价;化疗在综合治疗中的地位。通过对肿瘤化疗的细胞动力学和临床药理学、临床常用的化疗药物、细胞信号传导通路、恶性肿瘤的多途径治疗、抗肿瘤辅助用药和中医药在肿瘤治疗中的应用等多方面的详尽阐述,对临床各科恶性肿瘤的化疗和综合治疗原则进行全面介绍,力求反映国内外化疗领域的最新成就和水平,尤其对于临床抗癌治疗中常遇到的难点提出相应的对策。总结现代中西医结合治疗肿瘤的现状和进展,显示中西医结合在肿瘤治疗中的重要地位,提示今后中西医结合治疗肿瘤的发展趋势。

初稿既成,蒙著名内科肿瘤学家徐克成教授在百忙中匡正并作序,在此谨致衷心的感谢。本书的出版得到北京军事医学科学出版社的热情关怀和大力支持,为本书的及时出版付出辛勤劳动,特表示由衷的感谢。由于编者学识所限,加之时间仓促,疏漏之处在所难免,故恳请广大同行批评和指正。

徐 萌

2002年1月1日

序

随着 21 世纪的到来,恶性肿瘤已经成为严重威胁人民生命健康的重要疾病,肿瘤的防治研究正成为我国社会发展和社会保障日益关注的重要课题。随着现代分子生物学、药理学、免疫学和病理学等多学科的迅猛发展,恶性肿瘤的基础研究和临床诊治均取得显著进步。根据不同肿瘤病理类型、临床分期、生物学行为和机体状态,有计划地、合理地应用外科手术、化疗、放疗和生物治疗等方法,并将其相互配合,实施多学科综合治疗,已成为肿瘤现代治疗的重要特点。长期的临床医疗实践表明,综合治疗是肿瘤最佳的治疗方法。

随着对恶性肿瘤生物学特性的认识加深,化疗作为肿瘤综合治疗手段之一愈来愈被重视。本书作者收集大量肿瘤化疗临床基础研究资料,结合自己的临床基础实践,写出切合实用的专著《恶性肿瘤化疗及其对策》,分为总论和各论两大部分:先重点介绍和论述肿瘤化疗药物作用机理,临床常用抗肿瘤药物和辅助用药、化疗毒副反应防治、肿瘤多药耐药研究、细胞信号传导通路、肿瘤化疗细胞保护剂研究和中医药在肿瘤治疗中的综合应用;同时论述常见肿瘤的临床化学治疗策略。本书具有系统综合性、深入浅出、内容丰富、重点突出、可读性强、临床与基础研究紧密联系的优点。

徐萌博士是一位年轻的肿瘤专家,我并非是他的“嫡系”老师,但在作为同行的工作接触中,我已深深地为他的敬业精神感动。他基础扎实,广泛阅读大量临床基础文献,认真撰写,尤其难能可贵的是将他本人的研究成果纳入本书内容,他编著的本书在理论和实践上均是上乘的。此书的出版无疑为广大肿瘤临床和基础工作者,尤其是年轻医学工作者,增添了一本崭新的和实用性强的参考书。我有幸先睹为快,一方面乐之以增添新知识,另一方面更乐于推荐给广大读者。

徐克成

2002 年 1 月 15 日

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(1)
第一节 恶性肿瘤发病概况	(1)
第二节 恶性肿瘤的病因学	(2)
第三节 恶性肿瘤化疗发展史	(10)
第二章 肿瘤化疗的细胞动力学和临床药理学	(14)
第一节 肿瘤化疗的细胞动力学	(14)
第二节 化疗联合应用的药理学基础	(16)
第三节 药物代谢动力学的基本参数	(21)
第四节 治疗药物监测的临床应用	(29)
第三章 临床常用的化疗药物	(31)
第一节 烷化剂类药物	(31)
第二节 抗代谢类药物	(42)
第三节 抗生素类药物	(51)
第四节 植物来源类药物	(58)
第五节 激素类药物	(67)
第六节 其他类药物	(73)
第四章 化疗毒副反应防治	(77)
第一节 抗肿瘤药物的毒性和处理	(77)
第二节 阿霉素心脏毒性的发生机理	(83)
第三节 化疗的适应证和禁忌证	(88)
第五章 化疗和肿瘤多药耐药	(90)
第一节 肿瘤化疗耐药发生的 MDR ₁ 分子机理	(90)
第二节 多药耐药相关蛋白基因与肿瘤耐药	(96)
第三节 非小细胞肺癌中多药耐药相关蛋白基因的表达	(100)
第四节 肺癌耐药发生和细胞周期改变的流式细胞术分析	(103)
第五节 半胱天冬酶(caspase)参与非小细胞肺癌耐药产生的研究	(105)
第六节 MRP 表达与大肠癌的临床生物学关系的研究	(107)
第七节 肿瘤细胞药物敏感试验及临床应用	(109)
第八节 多药耐药基因和化疗策略的研究	(113)
第六章 细胞信号传导通路	(118)
第一节 细胞凋亡的线粒体通路调控	(118)
第二节 细胞通讯及其调控	(124)
第三节 癌基因与抑癌基因	(130)
第七章 辅酶 NADH 与肿瘤化疗	(133)

第一节	辅酶 NADH 细胞保护的研究进展	(133)
第二节	化疗药物凋亡损伤和 NADH 抗凋亡效应	(136)
第三节	辅酶 NADH 细胞保护的线粒体调控机理	(142)
第四节	辅酶 NADH 预防阿霉素心脏毒性的机理	(151)
第八章	恶性肿瘤的多途径治疗	(164)
第一节	恶性肿瘤的介入治疗	(164)
第二节	肿瘤光动力疗法	(166)
第三节	肿瘤聚集超声波疗法	(169)
第四节	肿瘤射频疗法	(170)
第五节	肿瘤冷冻疗法	(173)
第九章	抗肿瘤辅助用药	(176)
第一节	细胞保护剂	(176)
第二节	诱导分化剂	(181)
第三节	造血生长因子	(183)
第四节	细胞因子	(187)
第十章	中医药在肿瘤治疗中的应用	(199)
第一节	祖国医学对肿瘤的认识	(199)
第二节	祖国医学对肿瘤的辨证施治	(202)
第三节	中医药防治化疗毒副反应	(209)
第四节	常用抗癌中草药	(211)
第五节	常用抗癌方剂	(263)

第二篇 各 论

第一章	鼻咽癌	(275)
第二章	口腔癌	(284)
第三章	甲状腺癌	(294)
第四章	喉癌	(299)
第五章	肺癌	(304)
第六章	食管癌	(316)
第七章	胃癌	(322)
第八章	胰腺癌	(331)
第九章	原发性肝癌	(337)
第十章	大肠癌	(350)
第十一章	卵巢癌	(361)
第十二章	乳腺癌	(367)
第十三章	子宫体癌	(379)
第十四章	子宫颈癌	(388)
第十五章	绒毛膜上皮癌	(394)
第十六章	肾癌	(398)

第十七章	肾母细胞瘤	(404)
第十八章	膀胱癌	(408)
第十九章	前列腺癌	(414)
第二十章	睾丸肿瘤	(421)
第二十一章	阴茎癌	(428)
第二十二章	恶性淋巴瘤	(432)
第二十三章	神经胶质瘤	(441)
第二十四章	颅内肿瘤	(448)
第二十五章	颅内转移瘤	(455)
第二十六章	皮肤癌	(458)
第二十七章	恶性黑色素瘤	(465)
第二十八章	骨肿瘤	(470)
第二十九章	骨肉瘤	(477)
第三十章	多发性骨髓瘤	(481)

第一篇 总 论

第一章 绪 论

第一节 恶性肿瘤发病概况

人类与恶性肿瘤的斗争始于两千年前,并取得不少的进展,甚至是突破性的进展,但是肿瘤的危害仍未充分遏制。迄今为止,恶性肿瘤仍是严重危害人类健康的重要疾病之一,恶性肿瘤居全球人类主要死因的第3位,尽快控制和降低恶性肿瘤发病率任重道远。据世界卫生组织报道,1996年全球恶性肿瘤新发病例1 000多万,我国每年恶性肿瘤发病人数为160万~200万,约占20%;每年全球恶性肿瘤死亡人数约700万,我国为130万,约占全球总死亡人数的18%,自20世纪后期以来,世界和我国的恶性肿瘤发病数一直呈逐年上升之势,上升了近1倍。据国际恶性肿瘤研究机构报道,全球恶性肿瘤发病率和死亡率仍比1990年上升了22%,今后20年还将上升50%,到2020年,每年将有1 500万人患恶性肿瘤,1 000万人被恶性肿瘤夺去生命。

1988~1992年期间,在我国哈尔滨、北京、天津、上海、武汉5个城市地区,以及河北省磁县、河南省林州、江苏省启东、浙江省嘉善、福建省长乐、广西省扶绥6个农村地区进行肿瘤登记统计分析,结果显示:我国11个市县的肿瘤发病率,男性156.9/10万~438.8/10万,女性51.4/10万~234.6/10万,男性和女性肿瘤发病率比值为(1.27~3.20):1;城市地区肿瘤发病率最高为上海市(男性230.5/10万,女性154.3/10万),农村地区肿瘤发病率最高为磁县(男性438.8/10万,女性234.6/10万),各登记地区25~79岁之间发病率均随年龄增加而升高。肿瘤死亡率男性为111.2/10万~368.5/10万,女性50.6/10万~190.4/10万,男性和女性肿瘤死亡率比值为(1.44~3.16):1;城市地区肿瘤死亡率,男性最高为上海(180.5/10万),女性为哈尔滨(99.5/10万),农村地区最高为磁县(男性368.5/10万,女性190.4/10万),25~79岁之间死亡率亦随年龄增加而升高。5个城市地区发病率和死亡率位于前6位的肿瘤有肺癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、食管癌和结/直肠癌,农村则为食管癌、胃癌、肝癌、肺癌、结/直肠癌和乳腺癌。前5位肿瘤发病构成比之和,城市地区男性为70.1%~73.5%,女性为59.4%~71.0%;农村地区男性为82.9%~94.2%,女性为67.3%~90.5%。前5位肿瘤死亡构成比之和,城市地区男性为74.1%~78.6%,女性为61.0%~69.4%;农村地区男性为83.4%~94.4%,女性为67.3%~91.7%。

近期的调查表明,我国现患恶性肿瘤人数在 300 万以上,平均每 90 个家庭中就有 1 名恶性肿瘤患者,肿瘤死亡分别列我国城市和农村居民死因的第 1 位和第 2 位,我国虽然是发展中国家,却已成为恶性肿瘤大国。目前,胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌等为我国最多发的恶性肿瘤,胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、结肠癌是近 20 年来我国男性最多发的恶性肿瘤,女性食管癌和宫颈癌呈逐年下降趋势,值得注意的是女性胃癌、结/直肠癌、肺癌、肝癌均逐年递增,尤以肺癌、肝癌增长速度十分惊人。20 世纪后期,消化系统的胃癌、肝癌、食管癌、结/直肠癌占了我国恶性肿瘤发病总数的 57.8%,胃癌占全球胃癌总数的 1/3 左右,食管癌和肝癌则接近或超过全球食管癌和肝癌发病总数的一半。近 20 年内我国男性肺癌新病例增加了 21.4%,女性肺癌新病例增加了 18.3%,男性发病率增长了 20.4%,女性增长了 15.8%。在大气与环境污染日益加剧,吸烟没有得到广泛控制的情况下,估计男、女性肺癌在我国未来 20 年将有较大攀升。乳腺、胰腺、前列腺、卵巢等部位恶性肿瘤一度是西方国家高发肿瘤,近年已开始在我国呈流行之势。随着生活水平提高、饮食西化、年龄结构的改变及其他因素的影响,这几类恶性肿瘤今后在我国将有一定幅度的增长。此外,白血病、膀胱癌等的增长速度也不容忽视。我国宫颈癌曾占全球发病总数的 28.5%,但 1980 年以来呈直线下降趋势,可能与在宫颈癌高发区现场进行一、二级预防和病因学研究,以及诊治水平不断提高有密切关系。若宫颈癌能按年平均 5% 的速度递减,21 世纪初我国就有可能基本消除宫颈癌的危害。

第二节 恶性肿瘤的病因学

关于肿瘤的病因学多年来进行了广泛的研究,虽然至今尚未完全阐明,但近年来分子生物学的迅速发展,特别是对癌基因和肿瘤抑制基因的研究,已经初步揭示了某些肿瘤的病因与发病机理。肿瘤病因学研究引起肿瘤的始动因素,要治愈肿瘤和预防肿瘤的发生,关键问题是查明肿瘤的病因及其发病机理。肿瘤的病因包括内因及外因两方面,外因指来自周围环境中的各种可能致癌因素,包括化学性致癌因素、物理性致癌因素及生物性致癌因素等;内因则泛指机体抗肿瘤能力的降低,或各种有利于外界致癌因素发挥作用的机体内在因素。肿瘤的病因十分复杂,是由多方面因素决定的。同一类的肿瘤在不同机体、不同器官,可以由不同的因素或几种因素共同作用引起,而同一致癌因素可以通过不同途径引起机体不同部位的肿瘤。此外,虽然生活在同一环境条件中,只有少数人发生肿瘤,而绝大多数人却不发生。这些事实又说明人类肿瘤的外因是引起肿瘤的重要条件,但能否引起肿瘤,则往往又取决于机体的内在因素。

一、外界致癌因素及致癌机理

(一)化学致癌因素

现已确知的对动物有致癌作用的化学致癌物约有 1 000 多种,其中有些可能和人类肿瘤有关。对化学致癌物的研究表明:①各种化学致癌物在结构上是多种多样的。其中少数不需在体内进行代谢转化即可致癌,称为直接作用的化学致癌物,如烷化剂。而绝大多数则只有在体内(主要是在肝)进行代谢,活化后才能致癌,称为间接作用的化学致癌物或前致癌物,其代谢活化产物称终末致癌物,如 3,4-苯并芘是间接致癌物,其终末致癌物是环氧化物。②所有的化学致癌物在化学上都具有亲电子结构的基团,如环氧化物、硫酸酯基团等。它们都与细胞

大分子的亲核基团(如 DNA 分子中的鸟嘌呤的 N-7、C-8,腺嘌呤的 N-1、N-3,胞嘧啶的 N-3等)共价结合,形成化合物,导致 DNA 的突变。化学致癌物大多数是致突变剂(mutagens)。

③某些化学致癌物的致癌作用可由其他无致癌作用的物质协同作用而增大。这种增加致癌效应的物质称为促癌物(promoter),如巴豆油、激素、酚和某些药物。致癌物引发初始变化称为激发作用(initiation),而促癌物的协同作用称为促进作用(promotion)。Berenblum 曾提出致癌过程的第二阶段学说,即激发和促进两个过程,现在认为激发过程是由致癌物引起的不可逆的过程,使得一种原癌基因(如 ras 基因)突变性活化,这种突变可遗传给子代细胞;据目前研究,促进过程可能是由于促癌物(如巴豆油)是细胞内信号转导通道的关键性成分——蛋白激酶 C 的活化剂,并且能使某些细胞分泌生长因子所致,促进作用能促使突变的细胞克隆性生长、抑制其正常分化,最后在附加突变的影响下形成恶性肿瘤。此学说在预防恶性肿瘤方面具有现实意义,因为激发过程是很短暂的,大多不可逆转,而促进过程则很长,一般需 10~20 年。主要的化学致癌物质有以下几种。

1. 多环芳烃 致癌性特别强的有 3,4-苯并芘,1,2,5,6-双苯并蒽,3-甲基胆蒽及 9,10-二甲基苯蒽等。这些致癌物质在使用小剂量时即能在实验动物上引起恶性肿瘤,如涂抹皮肤可引起皮肤癌,皮下注射可引起肉瘤。3,4-苯并芘是煤焦油的主要致癌成分,还存在于工厂排出的煤烟、汽车排出的废气、纸烟点燃后的烟雾中。近几十年来肺癌的发生率日益增加,公认与吸烟和工业城市严重的大气污染有密切关系。此外,据调查烟熏的鱼、肉等食品中也含有 3,4-苯并芘,这可能和某些地区胃癌的发生率较高有一定关系。

2. 氨基偶氮染料 如用二甲氨基偶氮苯(即奶油黄,可将人工奶油染成黄色的染料)掺入饲料中长期喂养大鼠,可引起肝癌。

3. 芳香胺类 如乙萘胺、联苯胺、4-氨基联苯等。苯胺(阿尼林)印染厂工人的膀胱癌发生率较高,主要是由于长期吸入混有乙萘胺的空气,经过体内代谢由肾排出所致。近年来报道,电缆工人的膀胱癌发生率增加,可能与电缆外包的橡皮内含芳香胺类防老化剂的作用有关。

4. 亚硝胺类 是近年来才发现并得到广泛重视的、具有强烈致癌作用的物质。亚硝胺的前驱物质如亚硝酸盐和二级胺在自然界中普遍存在,肉类、蔬菜、谷物及烟草等均含量丰富,在变质的蔬菜和食物中含量更高。亚硝酸盐是鱼类及肉类的防腐剂、着色剂(因它可还原血红蛋白,保持肉类的红色外观)和腌制剂;二级胺是植物和动物蛋白质的中间产物,在鱼类及烟草中均可发现。亚硝酸盐还可由硝酸盐形成,而硝酸盐在自然界中分布更广,在农作物中较多,施用硝酸盐氮肥过多会使食用植物中的硝酸盐含量升高。实验证明,亚硝酸盐和二级胺可在胃内酸性环境中合成亚硝胺。因此,研究亚硝胺类物质是否也是人类肿瘤的病因具有重大意义。河南省林县食管癌的发生率特别高,当地土壤、水、谷物、蔬菜中,硝酸盐、亚硝酸盐及二级胺的含量比食管癌低发区高得多。亚硝胺类化合物的致癌作用有以下特点:①致癌谱很广,可在许多实验动物诱发各种不同器官的恶性肿瘤,主要的有肝癌、胃癌、食管癌、肺癌、鼻咽癌、膀胱癌、中枢神经肿瘤和白血病等;②致癌性强,多次小剂量或一次大剂量(如二甲基亚硝胺等)冲击均可致癌;③可通过胎盘影响子代;④诱发肿瘤的部位和组织学类型与亚硝胺类的化学结构(例如二甲基亚硝胺等对称的衍生物常引起肝癌,不对称的亚硝胺常引起食管癌)、接触剂量、注入途径和动物种属等因素有密切关系;⑤有的亚硝胺(如二乙基亚硝胺)有明显的器官亲和性,对同一种动物,虽注入的途径不同,但可引起相同肿瘤。

5. 氯乙烯 目前应用最广的一种塑料聚氯乙烯,是由氯乙烯单体聚合而成。大鼠长期吸入氯乙烯气体后,可诱发肺、皮肤及骨等处的肿瘤。通过塑料工厂工人流行病学调查已证实氯乙烯能引起肝血管肉瘤,潜伏期一般在 15 年以上。此外,职业性接触氯乙烯还能增高肺癌、白血病、淋巴瘤和脑瘤等的发生率。

6. 真菌毒素 目前已知有数十种霉菌毒素对动物有致癌性。但是它们与人类肿瘤的关系除黄曲霉毒素(aflatoxin)外,都研究得较少。黄曲霉菌广泛存在于污染的食品中,尤以霉变的花生、玉米及谷类含量最多。黄曲霉毒素有许多种,其中黄曲霉毒素 B₁ 的致癌性最强,据估计其致癌强度比奶油黄大 900 倍,比二甲基亚硝胺大 75 倍;而且化学性很稳定,不易被加热分解,煮熟后食入仍有活性。这种毒素主要诱发肝癌,我国肝癌高发地区都在进行这方面的研究。此外,在我国食管癌高发地区居民食用的酸菜中分离出白地霉菌,并证明其培养物有促癌或致癌作用。近年来国内研究证明,一些真菌或其毒素与其他化学致癌物有时还有协同致癌作用。更值得注意的是,我国的研究者还证明一些真菌能促进亚硝胺和(或)其前体(二级胺、亚硝酸盐或硝酸盐)形成,为真菌致癌提出了新的研究课题。

7. 微量元素 现在发现许多种微量元素在体内过多或过少可诱发或抑制肿瘤的发生。对人类致癌的微量元素有砷、镍、铬、镉等。如砷可引起皮肤癌、肝癌等;炼镍的工人中,鼻咽癌和肺癌明显高发;镉与前列腺癌、肾癌的发生有关;铬可引起肺癌。还发现有防癌或抗癌作用的稀有元素有钼、硒、镁、铂、锗、钨和钡等。在食管癌高发区土壤中缺钼,化肥中加钼酸铵已在食管癌的综合性防治措施中收到一些成效。其他物质在动物实验中亦证实有一定抗癌作用。

8. 烷化剂与酰化剂 例如抗癌药中的环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、亚硝基脲等。这类具有致癌性的药物可在应用相当长时间以后诱发第二种肿瘤,如在化学治疗痊愈或已控制的白血病、霍奇金淋巴瘤和卵巢癌的患者,数年后可能发生第二种肿瘤,通常是粒细胞性白血病。某些使用烷化剂的非肿瘤患者,如类风湿性关节炎和 Wegener 肉芽肿的患者,他们发生恶性肿瘤的几率大大高于正常人。

在环境中存在的致癌物质大多数为间接致癌物,其本身并无致癌性,只有在体内,主要是肝内,经过一系列对酶的代谢转化而使之活化,形成终末致癌物后才能起致癌作用。多数化学间接致癌物质尽管在化学结构上不相同,但其致癌原理有相似之处。它们能与组织细胞大分子中的亲核基团共价结合,导致 DNA 损伤,修复过程不完善或不及时,则可引起 DNA 片段无秩序的连接,导致碱基配对错误或修复错误,以致使 DNA 的一些能影响细胞生长、分化和调控的基因突变或表达失调,进而引起癌变。有的致癌物只与 RNA 或蛋白质结合,它们的致癌机理尚不清楚。直接致癌物较少,其化学性很活泼,在环境中维持不久,主要为烷化剂,这是强致突变剂(mutagens),在机体内能释放出亲电子反应物,直接与细胞内 DNA 中的相应部位共价结合,造成 DNA 损伤,使细胞发生突变和癌变。化学致癌物的致癌作用的大小和快慢与剂量有关,只要剂量大,一次给药也足以致癌,而且诱癌的时间短;小剂量分次给予可有累积作用,也可致癌,但所需时间较长。在用 2 种以上的化学致癌物诱癌时,有时可发生协同作用,所用的总剂量较之使用单个致癌物为小。因此,杜绝环境中各种致癌物的污染,对防癌有重大的意义。有些化学致癌剂对某些器官特别有亲和性,可能与这些器官具有使该致癌剂活化的酶有关。因此,如能减少环境中的促癌因子,亦可有效地预防肿瘤的发生。

(二)物理性致癌因素

已证实的物理性致癌因素有多种,包括电离辐射、紫外线、热辐射、异物等,慢性刺激和外

伤亦可能与促癌有关,物理性致癌因素如下。

1. 电离辐射 是指 X 射线、 γ 射线和带亚原子微粒(β 粒子、质子、中子或 α 粒子)的辐射。大量事实证明,长期接触 X 射线及镭、铀、钋、钴、铯等放射性同位素,可以引起各种不同的恶性肿瘤。例如放射工作者长期接触 X 射线而又无必要的防护措施时,常可发生手部放射性皮炎以致皮肤癌,其急性和慢性粒细胞性白血病的发生率较一般人高 10 倍以上。在出生前或出生后接受过 X 线照射的儿童,其急性白血病的发生率高于一般儿童。开采含放射性物质(钴、钋等)的矿工易患肺癌。

2. 紫外线 从动物实验和临床观察均证实,阳光中紫外线长期过度照射可引起外露皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤。白种人或照射后色素不增加的有色人种最易发生。其作用机理可能是由于细胞内 DNA 吸收了光子,使其中相邻的两个胸腺嘧啶连接,形成二聚体,妨碍 DNA 分子的复制,故发生突变。患遗传性疾病着色性干皮症的患者,由于先天性缺乏修复 DNA 所需的内切酶,不能将 DNA 链中突变部分切割掉,故皮肤对紫外线十分敏感,皮肤癌的发生率很高,亦充分证实紫外线的致癌机理是通过 DNA 的改变。

3. 热辐射 克什米尔人冬季习惯用怀炉取暖,有时在腹部引起炉癌;我国西北地区居民冬季烧火炕取暖,有时臀部皮肤发生癌变形成所谓“炕癌”;在烧伤皮肤瘢痕的基础上易发生“瘢痕癌”。有人将烧伤后的皮肤进行干蒸馏,找到了致癌的多环碳氢化合物。这些都说明热辐射与癌的发生可能有一定关系。

4. 纤维状异物 与致癌有关者主要为石棉纤维。长期吸入石棉纤维粉尘,易引起肺癌或胸膜间皮瘤。

5. 慢性刺激 肿瘤常在细胞增生的基础上发生,而慢性刺激能促使细胞增生,因此被认为有促癌作用。在慢性皮肤溃疡、慢性胃溃疡、胆囊结石、慢性宫颈炎等病变的基础上有时可发生癌变,可能即与此有关。

6. 创伤 临床上有些肿瘤,如骨肉瘤、睾丸肿瘤、脑瘤等患者常述有外伤史,但二者属于偶合或有一定因果关系尚需具体分析。但从小鼠子宫宫颈的人工创伤有促进化学致癌物质诱发子宫颈癌的作用,而单独局部创伤不能诱发子宫颈癌等事实看来,创伤最多是一种促癌因素而非致癌因素,它可能激活潜在的癌细胞,并加速肿瘤的形成。

(三)生物致癌因素

特别是近年来,随着科学技术的发展,肿瘤的病毒病因研究已进入分子水平,并和分子遗传学密切结合起来,成为当代肿瘤基础研究中十分活跃的领域,并取得了有价值的成果。这些必将为人类恶性肿瘤的病因和发生机理的阐明及其防治提供科学的理论基础。

1. 病毒 1908 年,Ellerman 和 Bang 证明鸡的白血病可由无细胞滤液诱发的事实后,奠定了病毒致癌的实验基础。1911 年发现了 Rous 鸡肉瘤病毒和其他一些动物肿瘤病毒。自此以后,肿瘤的病毒病因受到极大的重视和广泛深入的研究。迄今书籍中的动物肿瘤病毒有 1/3 为 DNA 病毒,2/3 为 RNA 病毒。人类肿瘤的病毒病因问题近年也进行了许多研究。从电镜观察、免疫学、流行病学和生物化学的研究中都提示某些人类肿瘤可能与病毒有关。例如人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与人类上皮性肿瘤,主要是与子宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌的关系,近年来已有大量资料予以证实。HPV 的某些亚型(如 16、18 型)的 DNA 序列已在 75% ~ 100% 的宫颈癌病例的癌细胞中发现。已发现 HPV 的 16、18 和 31 高危亚型的早期病毒基因产物 E6 和 E7 蛋白,极易与 Rb 和 p53 基因的产物结合并中和其抑制细胞

生长的功能,体外 Rb 和 p53 基因产物的失活能使人类棘细胞转化并且长期存活,但不形成肿瘤,如果再转染一个突变的 ras 基因,就会引起完全的恶性转化。伯基特淋巴瘤是一种 B 细胞性的肿瘤,流行地区所有患者的瘤细胞都携带 EB 病毒(EBV)的基因组成分,并且出现特异的染色体易位 t(8:14)。EBV 对 B 细胞有很强的亲和性,能使受染的 B 细胞发生多克隆性的增生。在正常的个体这种增生是可以控制的,受染者没有症状或者临床表现为自限性的传染性单核细胞增多症,而在非洲流行区,由于疟疾或其他感染损害了患者的免疫功能,受染 B 细胞乃持续增生。在此基础上如再发生附加的突变[如 t(8:14)],则后者使 C-myc 激活,导致进一步的生长控制丧失,并在其他附加基因损伤的影响下,最终导致单克隆性的肿瘤出现。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV):流行病学调查发现,慢性 HBV 感染与肝细胞性肝癌的发生有密切的关系。但是 HBV 本身并不含有可以编码任何转化蛋白(癌蛋白)的基因,其中肝细胞 DNA 中的整合也没有固定的模式。HBV 的致癌作用是多因素的:①HBV 导致的慢性肝损伤使肝细胞不断再生,这使另外的致癌因素(如黄曲霉毒素 B₁)的致突变作用容易发生;②HBV 可能编码一种称为 X 蛋白的调节成分,使受染肝细胞的几种原癌基因激活;③在某些患者,HBV 的整合可导致 p53 基因的失活。由此可见,肝细胞性肝癌的发生也可能是多步骤的。近年来发现人类 T 细胞白血病/淋巴瘤的发生也与病毒有关,这种病毒称为人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒(human T cell leukemia/lymphoma virus, HTLV),与主要流行于日本和加勒比地区的 T 细胞白血病/淋巴瘤有关,HTLV-1 病毒与艾滋病病毒一样,转化的靶细胞是 CD4⁺ 的 T 细胞亚群(辅助 T 细胞)。HTLV-1 在人类是通过性交、血液制品和哺乳传播的,受染人群发生白血病的机率为 1%,潜伏期为 20~30 年。HTLV-1 不含有任何已知的癌基因,也未发现其在某一原癌基因附近的固定的整合位置。HTLV-1 的转化活性与其 RNA 中的一个称为 Tax 的基因有关。Tax 的产物对病毒的复制十分重要,因其通过对 5'-长末端重复片段(5'-long terminal repeat region, 5'-LTR)的作用刺激病毒 mRNA 的转录。Tax 蛋白也可激活几种能引起 T 细胞增生的宿主基因的转录,如编码调节细胞内其他基因表达的 p55 蛋白 C-fos 基因,编码血小板衍生生长因子(PDGF)的 C-sis 基因,编码白细胞介素-2(IL-2)及其受体的基因和髓样生长因子(即粒-单核细胞集落刺激因子,GM-CSF)的基因。IL-2 及其受体的基因激活后可以建立起一个自分泌体系(autocrine system),能直接引起 T 细胞的增生;GM-CSF 作用于巨噬细胞,使其产生 IL-1,从而引起 T 细胞的增生。因此,HTLV-1 是通过 Tax 基因转化细胞的。这些增生的 T 细胞最初是多克隆性的,而且出现二次突变的可能性大大增加,如其中的某一个发生第二次突变,将导致单克隆性的 T 细胞肿瘤。

2. 癌基因和肿瘤抑制基因

(1)原癌基因、癌基因及其产物:现代分子生物学的重大成就之一是发现了原癌基因(protooncogene)和原癌基因具有转化成致癌的癌基因(oncogene)的能力。癌基因是首先在逆转录病毒(RNA 病毒)中发现的。含有病毒癌基因的逆转录病毒能在动物上迅速诱发肿瘤,并能在体外转化细胞。后来在正常细胞的 DNA 中也发现了与病毒癌基因几乎完全相同的 DNA 序列,被称为细胞癌基因,如 ras、myc 等。由于细胞癌基因在正常细胞中是以非激活的形式存在,故又称为原癌基因。原癌基因可以由于多种因素的作用使其结构发生改变,而被激活成为癌基因。原癌基因编码的蛋白质大多是对正常细胞生长十分重要的细胞生长因子和生长因子受体,如血小板衍生生长因子(PDGF)、纤维母细胞生长因子(FGF)、表皮细胞生长因子受体(EGF-R)、重要的信号转导蛋白质(如酪氨酸激酶、丝氨酸-苏氨酸激酶等)及核调节蛋白(如

转录激活蛋白)等。原癌基因的激活:原癌基因在各种环境的或遗传的因素作用下,可发生结构改变(突变)而变为癌基因;也可以是原癌基因本身结构没有改变,而是由于调节原癌基因表达的基因发生改变,使原癌基因过度表达。以上基因水平的改变可继而导致细胞生长刺激信号的过度或持续出现,使细胞发生转化。引起原癌基因突变的 DNA 结构改变包括点突变(如 90% 的胰腺癌有 *ras* 基因的点突变)、染色体易位[如伯基特淋巴瘤的 $t(8:14)$,慢性粒细胞白血病的 Ph^1 染色体]、插入诱变、基因缺失和基因扩增(如神经母细胞瘤的 *N-myc* 原癌基因可复制成多达几百个拷贝,在细胞遗传学上表现为染色体出现双微小体和均染区)。癌基因编码的蛋白质(癌蛋白)与原癌基因的正常产物相似,但有质或量的不同。通过生长因子或生长因子受体增加、产生突变的信号转导蛋白与 DNA 结合的转录因子等机理,癌蛋白调节其靶细胞的代谢,促使该细胞逐步转化,成为肿瘤细胞。

(2)肿瘤抑制基因:与原癌基因编码的蛋白质促进细胞生长相反,在正常情况下存在于细胞内的另一类基因——肿瘤抑制基因的产物能抑制细胞的生长。若其功能丧失,则可能促进细胞的肿瘤性转化。由此看来,肿瘤的发生可能是癌基因的激活与肿瘤抑制基因的失活共同作用的结果。目前了解最多的两种肿瘤抑制基因是 *Rb* 和 *p53* 基因。它们的产物都是以转录调节因子的方式控制细胞生长的核蛋白。其他肿瘤抑制基因还有神经纤维瘤病-1 基因、结肠腺瘤性息肉基因和结肠癌丢失基因。*Rb* 基因:是随着对一种少见的儿童肿瘤——视网膜母细胞瘤的研究而最早发现的一种肿瘤抑制基因。*Rb* 基因的纯合子性的丢失见于所有的视网膜母细胞瘤及部分骨肉瘤、乳腺癌和小细胞肺癌等。*Rb* 基因定位于染色体 13q14,编码一种核结合蛋白质(*p105-Rb*)。它在细胞核中以活化的脱磷酸化和失活的磷酸化的形式存在。活化的 *Rb* 蛋白对于细胞从 G_0/G_1 期进入 *S* 期有抑制作用。当细胞受到刺激开始分裂时,*Rb* 蛋白被磷酸化失活,使细胞进入 *S* 期。当细胞分裂成两个子细胞时,失活的(磷酸化的)*Rb* 蛋白通过脱磷酸化再生使子细胞处于 G_1 期或 G_0 的静止状态。如果由于点突变或 13q14 的丢失而使 *Rb* 基因失活,则 *Rb* 蛋白的表达就会出现异常,细胞就可能持续地处于增殖期,并可能由此恶变。*p53* 基因定位于 17 号染色体。正常的 *p53* 蛋白(野生型)存在于核内,在脱磷酸化时活化,有阻碍细胞进入细胞周期的作用。在部分结肠癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌等均发现有 *p53* 基因的点突变或丢失,从而引起异常的 *p53* 蛋白表达,而丧失其生长抑制功能,从而导致细胞增生和恶变。近来还发现某些 DNA 病毒,例如 HPV 和 SV-40,其致癌作用是通过它们的癌蛋白与活化的 *Rb* 蛋白或 *p53* 蛋白结合并中和其生长抑制功能而实现的。

恶性肿瘤的发生是一个长期的、多因素造成的分阶段的过程,这已由流行病学、遗传学和化学致癌的动物模式所证明。近年来的分子遗传学研究从癌基因和肿瘤抑制基因的角度为此提供了更加有力的证明。单个基因的改变不能造成细胞的完全恶性转化,而是需要多基因的改变,包括几个癌基因的激活和两个或更多肿瘤抑制基因的丧失。以结肠癌的发生为例,在从结肠上皮过度增生到结肠癌的演进过程中,关键性的步骤是癌基因及肿瘤抑制基因的丧失或突变。这些阶段梯性积累起来的不同基因分子水平的改变,可以在形态学的改变上反映出来。

3. 寄生虫 在埃及,由于膀胱的埃及血吸虫感染,并发膀胱癌的很多见(达 80% ~ 100%)。在我国,日本血吸虫病流行区有 10.8% ~ 16.9% 的结肠癌病例同时有结肠血吸虫病,在这些结肠癌组织的间质内有大量陈旧血吸虫卵的沉积,附近的粘膜面有时出现多数息肉,而结肠癌常是在这些息肉增生的基础上恶变而成的。华支睾吸虫病的患者,肝脏胆管细胞的发生率远较一般人为高。华支睾吸虫感染可以导致胆管上皮腺瘤样增生,并进一步发展为胆管细胞癌。

以上寄生虫感染引起局部粘膜上皮增生、癌变的发生机理究竟是寄生虫虫体或虫卵的生物刺激,还是由于它们的分泌物的化学性作用,或二者的共同作用,尚有待进一步探讨。

二、影响肿瘤发生、发展的内在因素及其作用机理

肿瘤的发生和发展是一个十分复杂的问题,除了外界致癌因素的作用外,机体的内在因素也起着重要的作用。后者包括宿主对肿瘤发生、发展的作用和反应,以及肿瘤对宿主的影响。这些内在因素是复杂的,许多问题至今尚未明了,还有待进一步研究。机体的内在因素可分为以下几个方面。

1. 遗传因素 由于大量遗传性极纯的动物株系的培育和建立,以及通过这些不同纯种株系动物对自发性和诱发性肿瘤的易感性或抗拒性的研究,已证明了遗传因素在肿瘤发生中的作用。根据一些高癌家族系谱的分析,有以下几种不同情况:①遗传因素在肿瘤发生中起决定作用,如视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、肾上腺或神经节的神经母细胞瘤等。还有些癌前病变,如结肠多发性腺瘤性息肉症、神经纤维瘤病等,它们本身不是恶性肿瘤,但恶变率较高,有50%的结肠多发性腺瘤性息肉的病例在30岁左右发生恶变,成为多数性结肠腺癌。这些肿瘤和癌前病变都属单基因遗传,以常染色体显性遗传的规律出现。其特点为早年(儿童期)发病,肿瘤呈多发性,常累及双侧器官。②遗传因素不直接决定肿瘤的发生,只是决定肿瘤的易感性。以单基因常染色体隐性遗传规律来传递的遗传综合征就属于这一类型。如 Bloom 综合征(先天性毛细血管扩张性红斑及生长发育障碍)时易发生白血病及其他恶性肿瘤;毛细血管扩张性共济失调症患者多发生急性白血病和淋巴瘤;着色性干皮病患者经紫外光照射后易患皮肤基底细胞癌,鳞状细胞癌或黑色素瘤。这些肿瘤易感性高的人每伴有某种遗传性缺陷,如免疫缺陷、染色体缺陷和内切酶等的缺陷。③遗传与环境因素在肿瘤发生中起协同作用,而环境因素更为重要。决定这类肿瘤的遗传因素是属于多基因的。目前发现不少常见肿瘤有家族史,如乳腺癌、胃肠癌、食管癌、肝癌、鼻咽癌、白血病、子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤等。总的说来,不同的肿瘤可能有不同遗传传递方式。真正直接遗传的肿瘤只有少数罕见的肿瘤,遗传因素在大多数肿瘤发生中的作用是对致癌因子的易感性或倾向性。Knudson 提出二次突变假说来解释遗传在肿瘤发生中的作用及其特点。认为一个正常细胞需经两次突变后才能变成恶性肿瘤细胞。如第一次突变发生在一个生殖细胞,则可将突变传给由其形成的个体的每一个细胞,包括所有的体细胞和生殖细胞。只要再有一次突变,即可转变为恶性肿瘤细胞而形成肿瘤。这种肿瘤可遗传,常有家族史,发生率高,患者也常为儿童,多发性或双侧性较多。而在一般与遗传无关的散发性肿瘤,两次突变均需发生在同一细胞,由于这种机会较少,故肿瘤发生率较低,发病较晚,且多为单发性。

几乎所有人体恶性肿瘤病均有作为遗传物质载体的染色体异常(或称畸变),而染色体的畸变常因肿瘤种类的不同而异,总的看来染色体的畸变有集中分布在某些染色体上的倾向。最易发生畸变的是8号染色体,其次是14、9、22、1、3、7、17、20和21号染色体。染色体畸变可表现为缺失、重复、易位、倒位、极端重排列、染色单体断裂和核内再复制等。从而可引起染色体数目的异常和形成各种标记染色体。染色体数目的异常可表现为整倍体和非整倍体(统称为异倍体)。标记染色体是某些肿瘤所特有的,放在诊断上有一定价值。如 ph^1 染色体对慢性粒细胞性白血病是特异的,约90%的病例 ph^1 染色体阳性, Burkitt 淋巴瘤中有标记染色体 14q。此外,在视网膜母细胞瘤、白血病、有家族史的乳腺癌和一些神经原性肿瘤等均发现有其相应

的标记染色体。除标记染色体外,个别染色体的缺失和非整倍体显著增加对诊断某些肿瘤和在确定是不典型增生或原位癌上也有意义。例如脑膜瘤的瘤细胞中常缺少一个 22 号染色体;在鉴别宫颈上皮重度不典型增生和原位癌时,如见非整倍体显著增加时则应视为原位癌。

2. 免疫因素 近 30 年来随着免疫学的飞速进展,在肿瘤与免疫的关系问题上,现有的实验和临床观察均发现,恶性肿瘤的发生、发展、疗效和预后都与机体的免疫状态有关。例如实验动物切除胸腺或应用免疫抑制后,诱瘤的敏感性明显升高;在某些先天性免疫缺陷疾病患者或器官移植长期接受免疫抑制药物治疗的患者中,恶性肿瘤的发生率较同龄一般人群高得多,且大多发生淋巴瘤;后天获得性免疫缺陷的艾滋病患者伴发 Kaposi 肉瘤和淋巴瘤也较高。恶性肿瘤患者随着病程的发展和病情恶化,伴有免疫功能普遍下降,这在晚期患者尤为突出。相反有些肿瘤,如神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤和绒毛膜上皮癌等肿瘤患者,由于机体免疫功能增高可发生自发消退;临床上不论是特异性还是非特异性免疫治疗,目前都已作为辅助治疗用于临床肿瘤的综合治疗,取得了一定效果;临床和病理观察发现,乳腺癌和胃癌等的癌组织内及其周围淋巴细胞浸润多者,预后较好。局部淋巴结内有大量窦组织细胞增生者也是预后好的表现,患者可长期无转移,存活时间也较长。

根据近年来的研究证明,化学、物理或病毒等因素诱发的肿瘤均可产生肿瘤特异性抗原,能在宿主体内引起一系列错综复杂的免疫反应。肿瘤抗原引起的作用:①T 淋巴细胞:一般认为 T 淋巴细胞在肿瘤细胞免疫中起重要作用。由肿瘤抗原致敏的 T 淋巴细胞能识别肿瘤表面的抗原并与之结合,从而产生一系列因子,其中的淋巴毒素能对肿瘤细胞起溶解杀伤作用。T 淋巴细胞亚群之一的 T 杀伤细胞在肿瘤免疫中尤为重要,当其与相应肿瘤细胞接触并结合后,可释放某些溶解酶,破坏肿瘤细胞膜而将其杀灭。②K 细胞:为既非 T 淋巴细胞又非 B 淋巴细胞的一种特殊淋巴细胞系,具有 Fc 受体。当与特异性抗体直接接触时,结合在肿瘤表面抗原上,从而对肿瘤细胞起杀伤作用,称为抗体依赖细胞介导的细胞毒作用。③自然杀伤细胞(NK 细胞):为另一类淋巴细胞,亦无 T、B 淋巴细胞标记,但具有 Fc 受体。此类细胞无需预先致敏就可以杀伤同系的、同种的或异种的肿瘤细胞,故称自然杀伤细胞。有认为其可能在机体抗肿瘤的第一道防线中起重要作用。但也可能因其杀伤力不够强,肿瘤细胞易逃脱。④巨噬细胞:为机体对抗肿瘤环节中的重要细胞,其作用也愈来愈受到重视。但其排斥肿瘤的机理尚不清楚,可能通过致敏 T 淋巴细胞释放的巨噬细胞趋化因子、巨噬细胞移动抑制因子、巨噬细胞活化因子、IL-2 和特异性巨噬细胞武装因子等,可将巨噬细胞吸引至肿瘤周围,并将其激活和武装起来,从而有效地杀伤肿瘤细胞;巨噬细胞的 Fc 受体还可能与肿瘤细胞表面的 IgG 结合,起抗体依赖细胞毒作用,以杀伤肿瘤细胞。

体液免疫在破坏或溶解肿瘤细胞上也有一定作用。例如:①细胞毒性抗体(属 IgM),在补体存在的情况下可以杀伤肿瘤细胞,也能增强巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的作用;②抗体依赖细胞毒作用能导致效应细胞杀伤肿瘤细胞;③属于一种免疫球蛋白的去封闭因子,可解除封闭因子抑制 T 细胞或非 T 细胞介导的细胞毒作用。宿主与肿瘤间的作用和影响是相互的,一方面,宿主可通过上述免疫机理限制、消灭肿瘤;另一方面,恶性肿瘤也可破坏宿主的免疫功能,从而保护肿瘤免受宿主的攻击,使肿瘤得以继续生长和发生致死性转移,此种现象称为“免疫逃逸”。肿瘤免疫逃逸的机理是十分复杂的。这一机理的阐明有利于防止肿瘤在体内进行性生长。关于肿瘤免疫逃逸的机理目前了解的还不够,可能亦与下列细胞因素和体液因素有关。

(1)细胞因素:有研究提示,肿瘤可释放一种免疫抑制因子,或通过其他机理诱导出 T 抑制