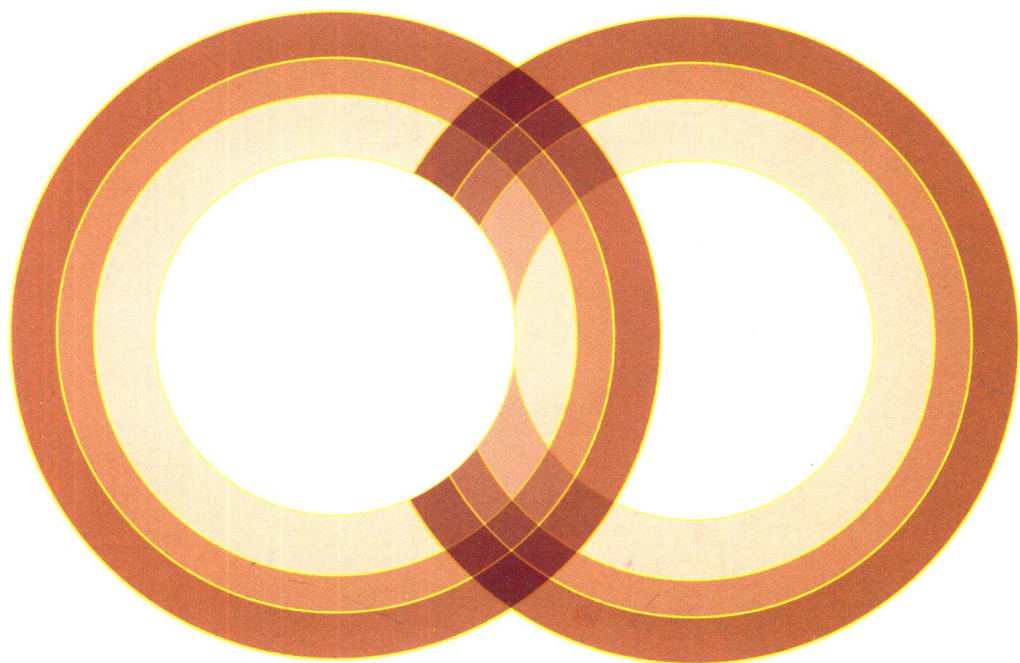


肿瘤分子流行病学

Cancer Molecular Epidemiology

主编 沈洪兵



南京鼓楼医院
图书馆藏书



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R73
3437



肿瘤分子流行病学

Cancer Molecular Epidemiology

主编 沈洪兵

主审 林东昕 魏庆义



B0010240

B0010240

南京鼓楼医院
图书馆藏书

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤分子流行病学/沈洪兵主编. —北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-19749-6

I. ①肿… II. ①沈… III. ①肿瘤学-分子流行病学
IV. ①R73②R181.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第216627号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肿瘤分子流行病学

主 编: 沈洪兵

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31

字 数: 754千字

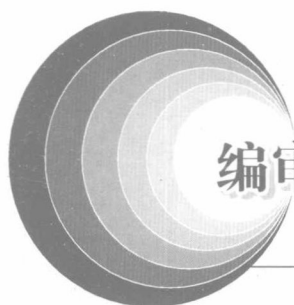
版 次: 2014年11月第1版 2014年11月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19749-6/R·19750

定 价: 98.00元

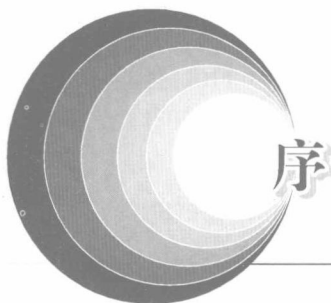
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



编审者 (以姓氏笔画为序)

- 于典科 (中国医学科学院肿瘤医院) 张 琪 (第二军医大学)
马红霞 (南京医科大学) 张正东 (南京医科大学)
王美林 (南京医科大学) 张亚玮 (Yale University)
毛盈颖 (浙江中医药大学) 陈 坤 (浙江大学)
邓 茜 (中国疾病预防控制中心) 陈 峰 (南京医科大学)
卢大儒 (复旦大学) 陈可欣 (天津医科大学)
丘福满 (广州医科大学) 陈红岩 (复旦大学)
代 敏 (中国医学科学院肿瘤医院) 陈应泰 (中国医学科学院肿瘤医院)
邢金良 (第四军医大学) 林东昕 (中国医学科学院肿瘤医院)
曲 萍 (第四军医大学) 周翊峰 (苏州大学)
吕嘉春 (广州医科大学) 赵 杨 (南京医科大学)
朱贝贝 (华中科技大学) 胡志斌 (南京医科大学)
任泽舫 (中山大学) 贾卫华 (中山大学)
孙洁霖 (Wake Forest University) 曹广文 (第二军医大学)
苏 怡 (中山大学) 董 静 (南京医科大学)
杜 琰 (第二军医大学) 靳光付 (南京医科大学)
李 霓 (中国医学科学院肿瘤医院) 缪小平 (华中科技大学)
李春英 (第四军医大学) 潘凯枫 (北京大学)
吴 晨 (中国医学科学院肿瘤医院) 薛文琼 (中山大学)
沈洪兵 (南京医科大学) 戴俊程 (南京医科大学)
宋丰举 (天津医科大学) 魏庆义 (Duke University)



序

《肿瘤分子流行病学》一书,在积聚了国内众多著名学者的智慧及身在科研前沿的专家们的共同努力下,经过一年多辛勤劳动和精细修订,经人民卫生出版社编排出版,终于呈现在读者面前了。在此向主编和各位编者表示祝贺。

1982年,美国科学家 Perera 和 Weinstein 首次提出“癌症分子流行病学”(molecular cancer epidemiology)的概念,并认为癌症分子流行病学是应用先进的实验室技术结合传统的分析流行病学方法,在生化或分子水平确定人类癌症病因中起作用的特异性外源因素和(或)宿主因素。30余年来,随着分子生物学检测技术尤其是基于全基因组水平的遗传变异检测技术的不断创新和迅猛发展,我们见证了“肿瘤分子流行病学”在全世界展现出的在其他学科罕见的科技发展与学科升华的完美结合,以及前所未有的研究进展和取得的重大成果。更可喜的是,我们也见证了国内同行的真知灼见和睿智新创,把国内的肿瘤生物样本资源优势发挥到极致,并在短短的几年内迅速赶上甚至在部分领域超过了世界先进水平,为我国肿瘤遗传学和分子流行病学的发展作出了重要贡献。

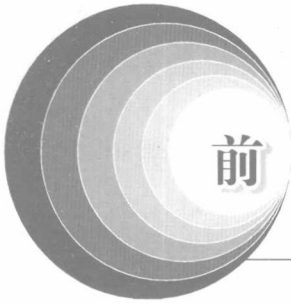
本书详尽介绍了肿瘤分子流行病学研究的方法学,以及国内外肿瘤分子流行病学的发展历程和已经取得的重要进展,尤其是以重墨介绍了国内肿瘤分子流行病学家在我国人群肺癌、食管癌、胃癌、胰腺癌等10余种常见恶性肿瘤分子流行病学的研究成果。这些成果都是肿瘤遗传学和分子流行病学的研究范例,引领了本学科的研究方向,具有很高的学术价值和参考价值。

本书是国内第一本肿瘤分子流行病学专著,不但总结了30余年来国内外肿瘤分子流行病学的发展历程和研究进展,它的出版还将激励本学科及相关研究领域的青年学者,为我国的生物医学创新科技再创辉煌而不懈努力。

美国杜克大学癌症研究所
(Duke Cancer Institute)副所长
杜克大学医学院
魏庆义教授

中国医学科学院肿瘤研究所
病因及癌变研究室主任
中国工程院院士
林东昕教授

2014年4月1日



前言

分子流行病学是由传统流行病学学科发展的强烈需求和分子生物学理论和技术取得的巨大成就两者相结合的产物,是从分子水平揭示疾病和健康相关事件在人群中的分布及其影响因素,已在众多疾病的病因研究和防治实践中得到了应用。肿瘤分子流行病学是目前分子流行病学研究应用最广泛、成果最丰硕的领域之一,特别是近 10 年来,随着基因组学技术日新月异的进展,肿瘤分子流行病学研究取得重要进展,已经成为国际肿瘤研究的热点领域之一。然而,国内该领域尚缺少专业著作,缺乏相关研究成果和经验的总结。为此,我们组织国内外在本领域具有影响力的专家学者编纂了《肿瘤分子流行病学》专著,系统介绍肿瘤分子流行病学的基本原理、研究方法及相关领域的最新进展。

为了确保本书能够高水平、高质量的完成,我们在广泛征询专家建议和意见的基础上,拟定了本书的主体框架和编写原则。本书分为总论和各论两个部分,其中总论部分共 7 章(第一章至第七章),是肿瘤分子流行病学研究的方法学部分,系统介绍相关的概念、原理和方法,并注重引入最新的、受到广泛关注的理论、技术和成果;各论部分共 17 章(第八章至第二十四章),从各部位肿瘤的流行概况和危险因素着手,以生物标志物为主线,多层次、多角度地介绍与肿瘤预防、诊断和治疗相关的生物标志物,并在介绍国际最新进展的同时,阐述了近年来我国肿瘤分子流行病学研究的成果和应用。

为了便于读者阅读,总论部分兼顾了不同研究人员的专业背景和学术水平,力求将相关原理和方法介绍与实际应用的典型实例相结合,以增强读者对相应内容的理解;各论部分在力求各章节框架相对统一的基础上,尽量保持不同章节的特色,并注重介绍国际最新进展以及发展方向。附录中提供了本领域常用的生物信息学网络资源、工具和软件等,为读者开展相关研究提供便利。本书的出版将填补国内该领域专著的空白,可以作为肿瘤学、流行病学及相关研究工作者的的重要参考资料。

本专著的编写人员均为活跃在国内外肿瘤遗传学和分子流行病学研究领域的一线科研工作者,没有他们的辛苦努力和无私奉献,本书将无法高质量按期完成。特别要感谢两位主审林东昕院士和魏庆义教授,他们认真审阅了本书的章节,提出了许多精辟见解和建议,他们丰富的专业知识和严谨的科学态度使书稿增色不少。感谢南京医科大学公共卫生学院领导和同志们在定稿会期间给予的大力支持。书稿交付前夕,南京医科大学胡志斌、靳光付、董

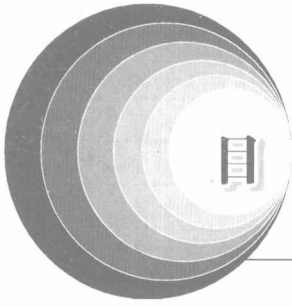
静对书稿进行了统一的校对和修订,在此一并表示衷心的感谢。

当今世界,科技发展和知识更新异常迅速,新的研究成果层出不穷,我们常有不我待的紧迫感。本书编者力求呈现给读者较系统的研究方法和较新的研究成果,虽几易其稿,然而编者能力所限,难免出现纰漏或谬误,敬请读者不吝指正。

本书出版时,正值南京医科大学 80 周年诞辰,谨以本书作为向南京医科大学 80 周年华诞奉献的一份礼物。

沈洪兵

2014 年 4 月于南京



目 录

第一章 肿瘤分子流行病学概述	1
第一节 肿瘤分子流行病学发展简史	1
一、肿瘤分子流行病学的概念	2
二、肿瘤分子流行病学的发展	2
第二节 肿瘤发生发展的分子生物学基础	3
一、癌基因	3
二、抑癌基因	4
三、细胞周期调控和 DNA 损伤修复基因	5
第三节 肿瘤分子流行病学的主要研究内容	5
一、环境致癌物暴露的检测及评价	6
二、肿瘤遗传易感性研究	6
三、基因-环境交互作用	7
四、肿瘤诊断、治疗及预后生物标志物研究	8
第四节 肿瘤分子流行病学的应用	9
一、研究恶性肿瘤发生发展的环境暴露因素及其作用机制	9
二、评估个体易感性和确定肿瘤高危人群	9
三、建立合理、有效的预防策略	9
四、筛检及临床干预评价	10
第五节 肿瘤分子流行病学研究面临的问题及挑战	10
一、流行病学研究的设计问题	10
二、不同研究的异质性	11
三、生物标志物的转化应用	11
四、医学伦理学问题	12
第二章 分子流行病学研究设计	14
第一节 肿瘤分子流行病学常用的研究设计方法	14
一、病例-对照研究	15
二、队列研究	17
三、预后研究	18

四、基于家系的研究设计	20
五、其他研究设计	20
第二节 生物标本的采集及处理	21
一、肿瘤分子流行病学研究中常用的生物标本	21
二、生物样本的采集及存储	22
三、DNA、RNA 及蛋白等的提取及制备	23
四、实验室检测技术	24
五、实验检测的质量控制	24
第三节 研究实施及资料分析	24
一、研究的实施步骤	24
二、样本含量的估算	25
三、传统的流行病学分析指标	25
四、基因多态性与疾病的关联研究分析	25
第三章 生物标志物检测技术	31
第一节 肿瘤蛋白标志物的检测技术	31
一、液相芯片技术	32
二、免疫标记技术	33
三、免疫组织化学技术	34
四、蛋白标志物-质谱检测	35
第二节 肿瘤核酸分子标志物的检测技术	36
一、实时定量 PCR 检测技术	38
二、DNA 甲基化检测技术	39
三、基因芯片检测技术	41
四、变性高效液相色谱检测技术	41
五、原位杂交技术	42
六、SNP 检测技术	43
七、DNA 测序技术	45
第三节 小分子代谢物与代谢组学技术	48
第四节 展望	48
第四章 全基因组关联研究	51
第一节 全基因组关联研究背景和研究现状	52
第二节 全基因组关联研究流程	53
一、GWAS 芯片高通量分型	53
二、数据的质量控制	54
三、数据关联分析	56
四、GWAS 结果的验证	58

第三节 中国肿瘤全基因组关联研究现状	58
一、食管鳞状细胞癌 GWAS	58
二、胰腺癌 GWAS	60
三、肺癌 GWAS	60
四、肝细胞癌 GWAS	61
五、乳腺癌 GWAS	62
六、其他肿瘤 GWAS	62
第四节 研究展望——后全基因组关联研究	63
一、GWAS 数据挖掘与验证	64
二、GWAS 数据的 Meta 分析	64
三、交互作用分析	64
四、通路分析	65
五、SNP 的功能研究	65
六、精确定位和深度测序研究	66
七、表达数量性状位点研究	67
八、GWAS 和表遗传研究相结合	67
第五章 交互作用和危险度评估	73
第一节 交互作用的定义	73
一、相加效应模型	73
二、相乘效应模型	74
三、交互作用与混杂因素	76
四、生物学交互作用与公共卫生交互作用	76
第二节 识别统计学交互作用的方法	77
一、交互作用的统计学模型	77
二、交互作用的定量描述	78
三、交互作用的分层分析	78
四、相乘交互作用的回归分析	81
五、相加效应交互作用的回归分析	82
六、广义相对危险度模型	84
第三节 基因-基因及基因-环境交互作用	85
一、基因-基因和基因-环境交互作用的分析方法	85
二、基因-环境交互作用研究中的设计问题	87
第四节 危险度模型在分子流行病学中的应用	90
一、危险度评估	90
二、常用的危险度模型	90
三、危险度模型的评价	92
四、基于遗传标志物的肿瘤危险度评价的前景	93

第六章 高危人群筛检	95
第一节 筛检概述	95
一、筛检的概念	95
二、筛检的类型	96
三、筛检的研究设计	96
四、筛检的评价	97
五、筛检的偏倚	98
第二节 分子筛检类型	98
一、癌变标志	99
二、分泌标志	99
三、反应标志	100
四、风险标志	100
第三节 新型筛检生物标志物	100
一、循环 miRNA	101
二、循环肿瘤细胞	101
三、游离 DNA	102
第四节 肿瘤干预	102
一、肿瘤干预概述	102
二、肿瘤干预措施	103
第五节 挑战与展望	108
第七章 个体化治疗和预后生物标志物研究	111
第一节 概述	111
一、肿瘤的治疗方法与研究进展	111
二、肿瘤的个体化治疗	114
三、肿瘤预后及相关影响因素	115
第二节 常见的个体化治疗和预后评估标志物	115
一、单核苷酸多态性	116
二、突变	118
三、甲基化	119
四、基因的表达水平	120
五、蛋白质表达水平	121
六、其他分子标志物	122
第三节 主要研究方法	122
一、常用的研究设计方案	122
二、评价指标的选择	122
三、生存分析	123
第四节 展望	124

第八章 头颈部肿瘤	131
第一节 流行概况与危险因素	131
一、流行概况	131
二、危险因素	133
第二节 暴露生物标志物	134
第三节 效应生物标志物	134
一、蛋白质组和代谢组效应标志物	134
二、表观遗传改变	135
第四节 易感性生物标志物	136
一、候选基因研究	136
二、全基因组关联研究	140
第五节 临床相关生物标志物	141
一、诊断生物标志物	141
二、治疗生物标志物	142
三、预后生物标志物	143
第六节 展望	145
第九章 鼻咽癌	152
第一节 流行概况和危险因素	153
一、流行概况	153
二、危险因素	154
第二节 EB 病毒	156
一、EB 病毒基本情况	156
二、鼻咽癌相关 EB 病毒分子标志物	157
第三节 易感性生物标志物	159
一、人类白细胞抗原基因	161
二、致癌物代谢相关基因和 DNA 修复基因	162
三、癌基因和抑癌基因	163
四、全基因组关联研究发现的易感基因	164
五、遗传易感基因筛查研究手段	165
第四节 临床相关生物标志物	166
第五节 展望	168
第十章 食管癌	174
第一节 流行概况与危险因素	174
一、流行概况	174
二、危险因素	175
第二节 暴露生物标志物	179

第三节 效应生物标志物	180
一、癌基因与抑癌基因	180
二、DNA 甲基化	180
三、microRNA	181
第四节 易感生物标志物	182
一、叶酸代谢基因	182
二、致癌物代谢基因	182
三、DNA 修复基因多态	183
四、免疫及炎症反应相关基因	184
五、食管癌全基因组关联研究	184
第五节 诊断生物标志物	185
第六节 展望	186
第十一章 胃癌	191
第一节 流行概况与危险因素	191
一、流行概况	192
二、危险因素	193
第二节 暴露生物标志物	195
一、化学致癌物	195
二、幽门螺杆菌感染	196
第三节 效应生物标志物	197
一、DNA 加合物	197
二、血清学生物标志物	197
三、基于组织芯片技术的生物标志物	198
第四节 易感性生物标志物	199
一、家族性胃癌	199
二、散发性胃癌	200
三、GWAS 研究	202
第五节 临床相关生物标志物	203
一、诊断生物标志物	204
二、预后生物标志物	205
第六节 展望	206
第十二章 结直肠癌	212
第一节 流行概况与危险因素	212
一、流行概况	212
二、危险因素	216
第二节 结直肠癌发生发展的分子机制	217

一、结直肠腺瘤癌变的序贯学说	218
二、基因组不稳定性	219
第三节 暴露生物标志物	220
第四节 效应生物标志物	222
第五节 易感性生物标志物	223
一、遗传性结直肠癌	223
二、散发性结直肠癌	223
第六节 临床相关生物标志物	227
一、血清标志物	227
二、遗传标志物	227
三、表观遗传标志物	228
四、结直肠癌的分子分型	229
第七节 展望	229
第十三章 肝癌	236
第一节 流行概况与危险因素	236
第二节 乙型肝炎病毒	237
一、HBV 基因型与肝细胞癌的关系	237
二、HBV 病毒变异与肝细胞癌的关系	240
第三节 易感性生物标志物	243
第四节 临床相关生物标志物	244
一、诊断生物标志物	244
二、治疗生物标志物	248
三、预后生物标志物	249
第五节 展望	251
第十四章 胰腺癌	255
第一节 流行概况与危险因素	255
一、流行概况	255
二、危险因素	258
第二节 暴露生物标志物与效应生物标志物	260
第三节 易感性生物标志物	264
一、吸烟代谢相关基因	264
二、DNA 修复基因多态性	264
三、叶酸代谢相关基因	265
四、全基因组关联研究	265
第四节 临床相关生物标志物	266
一、诊断生物标志物	266

二、个体化治疗生物标志物	268
三、疗效监测和预后生物标志物	269
第五节 展望	270
第十五章 肺癌	275
第一节 流行概况与危险因素	275
一、流行概况	275
二、危险因素	277
第二节 暴露生物标志物	278
第三节 效应生物标志物	279
第四节 易感性生物标志物	279
一、候选基因研究	280
二、全基因组关联研究	291
第五节 临床相关生物标志物	294
第六节 展望	295
第十六章 皮肤癌	302
第一节 流行概况与危险因素	302
一、流行概况	302
二、危险因素	304
第二节 暴露生物标志物	306
一、叶酸及维生素 D	306
二、化学毒物	306
第三节 效应生物标志物	307
一、DNA 加合物	307
二、DNA 损伤修复	307
三、表观遗传学改变	308
第四节 易感性生物标志物	310
一、候选基因研究	310
二、全基因组关联研究	313
第五节 临床相关生物标志物	316
第十七章 乳腺癌	322
第一节 流行概况与危险因素	322
一、流行概况	322
二、乳腺癌病理特征	323
三、危险因素	323
第二节 暴露生物标志物	325

一、内源性雌激素及其相关生物标志物	325
二、外源性雌激素或类雌激素生物标志物	325
三、DNA 损伤性内暴露生物标志物	326
四、其他暴露生物标志物	327
第三节 效应生物标志物	327
第四节 易感性生物标志物	328
第五节 临床相关生物标志物	330
一、临床常规应用分子标志物	330
二、临床选择应用的分子标志物	331
三、临床潜在应用分子标志物	331
第六节 展望	333
第十八章 子宫颈癌	338
第一节 流行概况与危险因素	339
一、流行概况	339
二、危险因素	340
第二节 人乳头瘤病毒	342
一、HPV 亚型	342
二、HPV 变异体	343
三、HPV 病毒载量	343
四、HPV DNA 整合	343
五、HPV E6/E7 表达	344
第三节 效应生物标志物	344
一、细胞周期蛋白	345
二、表观遗传学改变	346
第四节 易感性生物标志物	348
一、候选基因研究	348
二、全基因组关联研究	352
第五节 临床相关生物标志物	353
第六节 展望	356
第十九章 卵巢癌	369
第一节 流行概况与危险因素	369
一、流行概况	369
二、发病机制	370
三、危险因素	370
第二节 易感性生物标志物	372
一、全基因组关联研究	373

二、候选基因研究	373
第三节 诊断生物标志物	375
第四节 治疗和预后相关生物标志物	380
第五节 展望	385
第二十章 前列腺癌	386
第一节 流行概况与危险因素	386
一、流行概况	386
二、危险因素	389
第二节 暴露生物标志物	390
第三节 效应生物标志物	392
一、DNA 加合物	392
二、表观遗传学改变	393
第四节 易感性生物标志物	394
一、遗传性前列腺癌	394
二、散发性前列腺癌	395
第五节 临床相关生物标志物	400
一、前列腺特异抗原及其相关指标	400
二、人类腺体激素释放酶	401
三、前列腺特异性膜抗原	401
四、前列腺癌抗原 3	401
五、 α -甲酰基辅酶 A 消旋酶	402
六、其他生物标志物	402
第六节 展望	402
第二十一章 膀胱癌	407
第一节 流行概况与危险因素	407
一、流行概况	407
二、危险因素	409
第二节 暴露生物标志物	411
第三节 效应生物标志物	412
一、蛋白质组学	412
二、染色体损伤	412
三、代谢组学	413
第四节 易感性生物标志物	413
一、代谢酶基因	413
二、DNA 修复基因	414
三、凋亡基因	415