

消化系统肿瘤 诊疗评析

贾树范 王振峰 韩庆增 郑福祿 陈英华 主编

*Xiaohuaxitongzhongliu
Zhenliaopingxi*

山东大学出版社

消化系统肿瘤诊疗评析

主 编:	贾树范	王振峰	韩庆增	郑福祿	陈英华
副主编:	王保瑞	冯新燕	吴文胜	邢中林	张锡国
	尚 毅	罗京艺	刘淑会	汪 可	李树亮
	高恒岭	吕绪昆	袁守嫻	陈洪利	孟 钢
	崔 庆				

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

消化系统肿瘤诊疗评析/贾树范等主编

—**济南:山东大学出版社,2010.9**

ISBN 978-7-5607-4210-6

I. ①消...

II. ①贾...

III. ①消化系统疾病:肿瘤—诊疗

IV. ①R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 195103 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码:250100)

山东省新华书店经销

济宁市火炬书刊印务中心印刷

787×1092 毫米 1/16 24 印张 554 千字

2010 年 9 月第 1 版 2010 年 9 月第 1 次印刷

定价:50.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

前言 PREFACE

消化系统肿瘤是一类严重危害人民健康的疾病。自 1975 年以来,全球最多发的四种肿瘤——胃癌、肺癌、乳腺癌及结直肠癌,一直保持较强的上升态势,其中胃癌在 1975~1980 年居全球多发癌的首位,1985 年以后处于第二位;结直肠癌在世界范围内年发病超过 50 万,发病率仅次于肺癌和胃癌,居第三位;在我国,结直肠癌发病率居第四至第六位。据我国有关资料,死亡率排前四位的恶性肿瘤是胃癌、食管癌、肝癌和肺癌,其中消化系统肿瘤就占了三位;在所有肿瘤中,消化系统肿瘤约占 70%。因此,消化系统肿瘤的防治及进一步的系统再认识,是广大临床与研究工作者面临的重要任务。

自 20 世纪 80 年代对癌症的探索迈入分子水平以来,消化系肿瘤的基础医学取得了划时代的进展。癌基因和抑癌基因的大量发现,使人们对癌变机制有了深层次、本质性的了解。免疫学与分子生物学的发展,更加推动了基础与临床的密切结合。进入 90 年代后,随着基因载体和靶向研究的进展,基因研究进入了治疗领域,正登上癌症临床的舞台。同时,消化系统肿瘤的各种诊断治疗的新方法、新手段得到了广泛应用,使消化系统肿瘤的早期诊断和治愈率有了明显提高。

书到用时方恨少。进一步比较全面地认识消化系统肿瘤往往需要我们翻阅多种参考书,非常不方便;又由于消化系统各脏器之间关系密切、相互影响,为此我们组织各专业专家联合编写了本书。全书共七章,涵盖了消化系统的良恶性肿瘤,内容涉及基础和临床的各个方面,反映了近年来国内外最新研究进展,内容全面、资料翔实、观点新颖、理论体系完整。每一章均从解剖、生理、病因、流行病学、病理、临床分期、症状体征、诊断、鉴别诊断、各种治疗方法的使用及选择进行系统阐述评析,对较为罕见的消化系统肿瘤也做了介绍,适合于基层临床医师阅读,也是肿瘤研究工作者的一本好的参考书。

各位编写者为精心编写本书付出了艰辛的劳动,在此表示衷心的感谢。

由于时间仓促,编者的知识深度和广度及写作能力有限,书中遗漏、谬误之处在所难免,恭请诸位读者批评指正,便于再版时使其更臻完美,在此表示诚心的感谢。

编 者
2010 年 4 月

CONTENTS

录

第一章 食管肿瘤	1
第一节 食管的解剖生理	1
第二节 食管癌	5
第三节 食管其他恶性肿瘤	68
第四节 食管良性肿瘤	70
第二章 胃肿瘤	73
第一节 胃癌	73
第二节 胃的其他良恶性肿瘤	131
第三章 小肠肿瘤	147
第一节 概述	147
第二节 十二指肠腺癌	152
第三节 空肠回肠癌	154
第四节 小肠原发性恶性淋巴瘤	157
第五节 小肠平滑肌肉瘤	160
第六节 小肠类癌	162
第七节 小肠良性肿瘤	166
第四章 大肠肿瘤	169
第一节 大肠癌	169
第二节 结肠、直肠的其他肿瘤	255
第三节 大肠息肉	257
第四节 阑尾肿瘤	264
第五章 肝脏肿瘤	272
第一节 原发性肝癌	272
第二节 肝脏其他恶性肿瘤	321
第三节 肝脏良性肿瘤	325

第六章 胆系肿瘤	329
第一节 胆囊癌.....	329
第二节 胆囊良性肿瘤.....	338
第三节 胆管癌.....	339
第七章 胰腺肿瘤	349
第一节 胰腺癌.....	349
第二节 胰腺良性肿瘤.....	367

第一章

食管肿瘤

第一节 食管的解剖生理

一、食管解剖

(一)食管的形态和位置

食管是一个中空的肌性管道,成人食管长约 25cm,上起于咽,下至胃。以门齿为标志起点,至咽食管接口处为 15cm,至左支气管越过食管处为 26cm,至食管裂孔约 40cm,至食管末端约 45cm。其管径很难测量,通常认为 2cm,最窄处为 1.3~1.5cm。平时食管管腔皱缩,当食团通过时,管腔依次做相应的扩张。有人观察直径 5cm 的饭团能顺利通过食管狭窄处而无吞咽梗阻感,故临床上有明显吞咽困难的人,其食管管腔已经很狭窄了。

正常食管有三个狭窄部:第 1 个狭窄位于咽食管的交接处,相当于环状软骨下缘水平,由环咽肌和环状软骨围成;第 2 个狭窄为左支气管和主动脉弓从食管前越过而形成,相当于胸骨角或第 4、5 胸椎水平;第 3 个狭窄为食管穿膈的食管裂孔处,相当于第 10 胸椎水平。3 个狭窄处易滞留食物,也是食管癌、挛缩和憩室的好发处。

1. 解剖学上将食管分为颈段、胸段、腹段三部分

(1)颈段:是指环状软骨下缘开始至胸骨切迹平面间的一段,长约 5cm。前面藉疏松结缔组织与气管相连,后藉椎前筋膜与脊柱相隔。其上端两侧与甲状腺的侧叶和甲状旁腺相邻,下端两侧与颈动脉鞘相邻。食管气管沟内有左右喉返神经经过。颈段食管中线偏左,因此有关颈段食管的手术往往从左侧颈根部入路。其前后皆为疏松组织,手指易于钝性分离。该段还有一特殊结构——咽食管联合。食管入口处环咽肌的上方与咽下缩肌两侧下缘间形成的三角区内肌层较薄,是憩室好发和食管镜易穿孔的部位。

(2)胸段:上接颈段食管,下至食管裂孔。上纵隔内食管位于气管和脊柱之间,经过左主支气管后方时稍偏左,至第 4 胸椎位于主动脉弓末端的右侧,然后开始偏右。沿胸主动脉右侧降入后纵隔,至第 7 胸椎,再次开始偏左,并斜行于胸主动脉前方及左前方进入食管裂孔。胸段食管的毗邻关系是:上纵隔内,食管左侧与主动脉弓末端、左锁骨下动脉、胸导管相邻;前方自上而下有气管、左主支气管等;后方为脊柱前间隙,内有右肋间动脉、胸导管、奇静脉、半奇静脉等。后纵隔内,左侧与胸主动脉和左胸膜相接,右侧与右胸膜相



邻;左右迷走神经沿食管两侧下行,在左肺根下方环绕食管,并分布于食管壁上;前方为心包及膈肌。由于两侧胸膜紧贴食管,手术时容易损伤。在胸部左前斜位 X 片上可以见到称为“食管三角”的区域,是由前方的心脏、后方的胸主动脉和下方的胸肌围成。该三角两侧为纵隔胸膜,切开此处便可找到胸部食管的下段。

(3)腹段:为食管裂孔至贲门的一段,长 1~2cm。前方和右侧邻肝的左叶后缘,背侧为膈肌束,左侧与胃底相延续,有时与脾接触,前后均被腹膜覆盖。由于此处食管较短,在腹部切断它,食管可因肌肉收缩而向上缩入胸部。所谓的贲门或食管与胃的精确分界定位,目前尚无统一意见,现有三种定义观点:①食管鳞状上皮与胃柱状上皮相接点;②管状食管进入胃囊点;③食管环形肌层与胃斜形肌纤维相连处。每一种定义方法各有其优缺点,而以第一种定义临床最具实用性。胃食管括约肌是指食管与胃肌层相续部,起着生理括约肌的作用,抗胃内容物向食管内返流。

2. 另一种分段法为临床分段

过去按主动脉弓和下肺静脉水平分上、中、下三段,现多采用 1987 年 UICC 的分段标准。

(1)颈段:自食管入口或环状软骨下缘至胸骨柄上缘平面,距上门齿约 18cm。

(2)胸上段:自胸骨柄上缘平面至气管分叉子面,距上门齿约 24cm。

(3)胸中段:自气管分叉平面至食管胃交接部全长的上半,下界距上门齿约 32 cm。

(4)胸下段:自气管分叉平面至食管胃交接部全长的下半,下界距上门齿约 40cm,此段包括食管腹段。

跨段病变以病变中点归段,如上下长度均等,则归上面一段。

(二)胸导管的解剖

熟悉胸导管的位置对食管手术有重要意义。胸导管是全身最大的淋巴管,直径 4~6mm,由左右腰干在腹腔汇合成起始部,经膈的主动脉裂孔抵胸部,在食管之后,胸主动脉与奇静脉之间上行,至第 4、5 或第 6 胸椎高度转向左侧,沿食管左缘上升,过左锁骨下动脉的后方,经胸廓上口至颈根部左侧,注入左静脉角。胸导管胸部下段与右侧胸膜接触,上段大部分与左侧胸膜相接。因此,胸导管下段损伤可发生右侧乳糜胸,上段损伤时,出现左侧乳糜胸。

胸导管胸段常有变异,包括三型,单支型最多,双支型和分叉型均少。另还有“岛”的形成,即主干分支后再汇合。

胸导管出胸廓上口后,在颈长肌、前斜角肌和胸膜顶围成的三角内,多数情况下,前方为左颈动脉鞘,后方为星状神经、椎动静脉、甲状腺下动脉、膈神经和前斜角肌。但少数可在左颈动脉鞘的前方经过,此时行食管癌颈部切口时应注意。

胸导管是肠道吸收脂肪和细胞外血浆蛋白进入血循环的主要通道,正常人 24 小时全身淋巴流量达 2~4L,除细胞成分以淋巴细胞为主外,其他成分都与血浆相似。当胸导管损伤后,大量淋巴液流至胸腔,既使机体丢失了大量水和营养物质,又造成对肺的压缩,故可导致严重后果。

(三)食管的血管和淋巴结分组、神经支配

1. 食管的动脉

食管的血供非常丰富,表面血管与深部血管有丰富的吻合支。

(1)颈部食管的血供:多由甲状腺下动脉的食管支供应,因个体不同,还有锁骨下动脉、颈总动脉、椎动脉、甲状腺上动脉、颈浅动脉等发出的食管支供应。

(2)胸段食管的血供:主要接受主动脉弓、胸主动脉、右肋间动脉的分支供应。食管在支气管分叉以上的部分,有的个体还接受颈总动脉、上位肋间动脉和胸廓内动脉的分支供应。支气管分叉以下主要由4~6条主动脉食管支供应食管。其他的还有右侧第2~6肋间动脉食管支。分支血管还分别向上、向下发出吻合支,与颈段和腹段的食管支吻合。

(3)腹段食管的血供:主要由胃左动脉的食管支供应,还可以有膈血管、腹主动脉、脾动脉等发出的食管支供应。

2. 食管的静脉

食管的静脉系统分为壁内静脉和食管外周静脉。前者网状均匀地绕食管分布,向上与咽的静脉丛相通,向下与胃的黏膜下静脉相接,并经穿静脉向外层流向食管外周静脉。颈部食管的静脉血,主要流入甲状腺下静脉;胸部食管的静脉血,大部分流入奇静脉、半奇静脉和副半奇静脉,最后流入上腔静脉。食管胸下段和腹部静脉血则部分流入奇静脉,部分流入胃左静脉,汇入门脉系统。

3. 食管的淋巴

食管黏膜层、黏膜下层和外膜内淋巴毛细管交汇成网。淋巴主要在淋巴丛内沿食管纵轴流动。一般食管上2/3的淋巴多数流向颅侧,下1/3的淋巴则流向尾侧。

根据食管组织淋巴管的引流,可将食管癌的淋巴结分成下列各组。

(1)颈部淋巴结:颈食管旁淋巴结、颈深淋巴结、颈气管旁淋巴结、锁骨上淋巴结、颈外淋巴结。

(2)纵隔淋巴结:胸气管旁淋巴结、隆突下淋巴结、胸上食管旁淋巴结、肺门淋巴结、胸中食管旁淋巴结、后纵隔淋巴结、胸下食管旁淋巴结、膈淋巴结。

(3)腹部淋巴结:贲门旁淋巴结、胃左淋巴结、小弯淋巴结、大弯淋巴结、脾动脉旁淋巴结。

食管淋巴的引流不受分段局限,可以跳跃式转移。

4. 食管的神经支配

食管的神经主要来自迷走神经和交感神经。交感干内发出的节后纤维分支直接至食管或进入迷走神经干。右迷走神经穿出颈血管鞘进入胸部,越过肺门弯向内侧,抵达食管。左迷走神经离开颈血管鞘经主动脉弓前,先在左无名静脉后,再转向左侧,至主动脉弓下缘,走在胸主动脉和左肺动脉之间,继而至左支气管后,再分支达食管。双侧迷走神经分出数个食管支,互相交织在食管周围形成食管丛。该丛在食管裂孔上方,重又形成迷走神经前后干,穿食管裂孔入腹腔。咽食管联合及颈段食管的横纹肌由舌咽和迷走神经的喉返支支配。

二、食管的组织学

食管和其他管状消化系统一样分为黏膜、黏膜下层、肌层和纤维膜或外膜。

1. 黏膜



食管空虚状态下,横断面呈星形裂隙,黏膜形成7~10条纵形皱襞。食团通过食管而扩张时,该皱襞不同程度地变平。内镜下观察,黏膜呈粉红色,黏液下血管隐约可见。食管黏膜通常由三部分组成:上皮、固有膜和黏膜肌层。除食管胃交界处为柱状上皮以外,其他处上皮为复层鳞状上皮。上皮的最底层细胞为立方形或短柱形,具分裂增生的能力;中层细胞形状不规则,胞浆丰富,有细胞间桥致中层细胞彼此相连;浅层细胞扁平。固有膜为疏松结缔组织,其中富有网状纤维、血管和淋巴管以及散在的淋巴细胞。黏膜肌层为一薄层纵行平滑肌网,由上往下逐渐增厚。

2. 黏膜下层

食管的黏膜下层比较肥厚,主要由疏松结缔组织构成,含大量弹力纤维与网状纤维,含丰富的淋巴管、血管和神经丛,并有食管腺体及导管。

3. 肌层

肌层由内环肌和外纵肌两层肌构成,事实上这两层结构形式很难区分。食管上1/3肌层由横纹肌构成,其上与环状软骨和咽肌延续;下1/3则由平滑肌构成;中1/3为混合肌纤维。

4. 纤维膜或外膜

食管无浆膜,仅有结缔组织构成的纤维膜。外膜内不仅含血管和神经系统,还有弹力纤维网,对食管的舒张、收缩与血液循环起重要作用。

三、食管生理

食管的基本功能是将吞咽的物质由咽运送到胃,其次,食管下端括约肌(LES)可以防止胃内容物返流,食管上端括约肌(UES)防止呼吸时空气进入食管。

吞咽运动通常包括自发性和非自发性的肌肉运动成分。它首先开始于舌的自发运动,刺激引起的蠕动波很快横过咽部到达UES,使后者短暂、协调地松弛,继而扩张。咽部吞咽动作是一个复杂的快速发生的过程,精确测量吞咽功能非常困难。UES长2.5~4.5cm,有一个2.13~15.7kPa(16~118mmHg)[平均5.6kPa(42mmHg)]的基础静息压。吞咽时肌松持续极限0.5~1.2秒。UES松弛期后的收缩期产生的管腔内压通常是静息压的2倍,且持续2~4秒。

食管的收缩蠕动有三种形式:一级蠕动波由有意识的吞咽激发,继而朝下运行;二级蠕动波也是进展性的,但不由有意识的吞咽动作激发,而是由食管的扩张而产生;三级食管收缩波本质上讲不是蠕动波,是食管呈不规则的局部收缩。当食团从咽进入食管,一级蠕动波被激发,以2~5cm/s的速度穿过食管,食团4~8秒内被规则地从咽推进到胃。正常情形下,一级蠕动波的收缩可将97%的食团推入胃。如果食管内还留有食团,则二级蠕动波被激发。二级蠕动波也具有持续性,但是从近主动脉弓水平的食管平滑肌处开始,一直持续到保留在食管内的内容物全部排空入胃。在器质性或功能性的食管梗阻情况下,食管内静息压升高并出现异常运动形式。

LES解剖学上类似于幽门,是食管远端3~5cm长、静息压升高的区域,或称远端食管高压区(HPZ),起防止胃内容物返流入食管的作用。HPZ的静息压波动于1.33~2.67kPa(10~20mmHg),无胃食管返流的患者HPZ幅值极低,相反高返流患者远端压

似乎很高。HPZ 均值低于 0.8kPa(6mmHg)或整个括约肌长度少于 2cm,似乎都与 LES 功能差及胃食管返流有关。

HPZ 定位于膈肌裂孔处,远端部分如同腹内压一样随呼吸变化而改变——吸气升压,呼气降压;近端部分随胸内压变化——吸气负压,呼气正压。吞咽动作后 1.5~2.5 秒,远端 HPZ 松弛并持续 4~6 秒,然后出现吞咽后的收缩,产生 3.33~4.67kPa(25~35mmHg)压力,持续 7~10 秒,HPZ 再返回到静息水平。

第二节 食管癌

食管癌是一古老且分布广泛的常见消化道恶性肿瘤,在我国由食管癌高发区河南安阳出土的 3000 多年前的甲骨文中就有“瘤”字的记载,对食管癌的记载也已有 2000 多年,但现代食管癌的研究只有 50 多年。食管癌的发生具有强烈的地域特点,我国是食管癌高发区,太行山脉地区尤为明显,其中又以林县所在地安阳市的高发为代表,其死亡率高达 300/10 万,堪称世界之最。食管癌是严重危害人民健康的常见病与多发病,大大地影响了社会生产力,已受到党和各级政府的高度重视及国内外卫生组织的极大关注。新中国成立后自 20 世纪 50 年代起,各级政府先后派出了形式不同的防治研究队前往该地区,投入大量的人力物力,对食管癌进行了深入探讨。

近几十年来,我国食管癌的研究水平尤其是诊治水平已处于世界领先,确立了以手术为主的多方法多学科的综合治疗模式,疗效与病变的早晚有关,Ⅰ、Ⅱ期手术后 5 年存活率分别达 90%、60%。但早期食管癌只能在高发现场普查时被发现,绝大部分患者就诊时已是中晚期,此类患者的疗效并不尽如人意,5 年生存率徘徊在 30%左右。因此,积极开展食管癌的流行病学、病因学、发病机制学及防治措施的研究,及早揭示食管癌的本质是食管癌研究的重中之重。对此,国内外学者已开展了广泛研究并取得了明显进展,但远未搞清其真正病因,对其所采取的一些防治措施也无明显效果。

一、食管癌的流行病学

(一)发病率

食管癌发病过程漫长,早期症状多不明显,患者的发现受就诊条件、医疗单位诊断技术水平和条件的限制,发病率所涉及的患者只限于到医院就诊和一定诊断技术条件下发现的患者,因此发病率只能相对反映患者的发生水平。尽管如此,世界上也只有少数一些地区有发病率的报道。世界一些地区食管癌的发病率,其中男性食管癌发病率波动于 0.7/10 万至 93.1/10 万,女性波动于 0.3/10 万至 110.0/10 万。

我国只有少数城市和个别高发县区建立了肿瘤发病、登记报告制度,尚无反映全国发病水平的资料。上海市区 1982 年至 1984 年男性发病率为 19.7/10 万,世界人口调整率为 17.9/10 万,占恶性肿瘤发患者数的 7.1%;女性发病率为 9.8/10 万,世界人口调整率为 7.2/10 万,占恶性肿瘤发患者数的 4.9%。北京城区同期男性发病率的上述指标分别为 18.7/10 万、21.1/10 万和 12%,女性为 10.6/10 万、10.0/10 万和 7.5%。河南林县自



1959年起,开始了食管癌现场调查研究工作,建立了以食管癌为主的恶性肿瘤及全死因登记报告系统,积累了食管癌的发病资料。1977~1987年,男性平均发病率为140.29/10万,调整率为218.03/10万。林县食管癌的发病率是至今世界上有登记食管癌发病报告的国家 and 地区中最高的,我国只有少数城市和个别高发县区建立了发病率的登记。

(二)死亡率

1. 全球部分国家和地区食管癌的死亡率

全世界食管癌以中国最高,男性为31.66/10万,女性为15.93/10万。美洲的波多黎各(男性为13.60/10万,女性为5.17/10万)和新加坡(男性为14.41/10万,女性为3.16/10万)次之,罗马尼亚最低(男性为1.85/10万,女性为0.51/10万)。在世界上已有食管癌死亡率统计的国家中,中国食管癌死亡率居首位。中国男性食管癌调整死亡率分别是罗马尼亚和美国的17倍和7.4倍,女性分别为31倍和14倍。

2. 我国食管癌的死亡率

根据1973~1975年全国29个省、市、自治区恶性肿瘤死因回顾调查,我国食管癌死亡率,男性为21.08/10万,中国人口调整(1964年人口构成)死亡率为19.08/10万,世界人口调整死亡率为31.66/10万,0~74岁累积死亡率为4.05%;女性死亡率为12.12/10万,中国人口调整死亡率为9.85/10万,世界人口调整死亡率为15.93/10万,累积死亡率为1.96%。

河南省1974~1976年食管癌死亡率为38.83/10万(标化死亡率为32.22/10万),占全部恶性肿瘤死亡数的41.71%。男性死亡率为47.15/10万(标化死亡率43.55/10万),女性为30.23/10万(标化死亡率22.74/10万)。安阳地区死亡率84.78/10万,居全省之首。

(三)地区分布

食管癌在世界各地均有发生,已有的发病死亡统计资料表明,食管癌高发区相当集中。在某些高发区周围相距不远就有很大差别,呈明显的地区梯度。有些高发区发病率甚至是呈不规则同心圆分布,愈近中心发病率愈高。这些分布特征很有利于病因学研究和流行原因的探索。

大体看来,北美洲、大洋洲、欧洲大部分地区和北非食管癌的发病均甚低,亚洲、非洲其他地区发病率较高。同一洲内各国的差别也很大,如欧洲各国中法国的发病率较其他国家为高。一国之内各地区之间差别也很大,如伊朗里海沿岸食管癌发病率由东往西(约400千米)逐渐降低:东部为80/10万,西部为12/10万。从世界范围来看下列地区相对高发。亚洲为食管癌高发区,从我国华北的太行山区起,经陕西、甘肃、新疆至前苏联的哈萨克斯坦、土库曼斯坦、乌兹别克斯坦,至阿富汗、伊朗北部里海东南沿岸地区连成一片明显的高发带。其中尤以我国华北和里海沿岸突出,里海东北岸的古里也夫地区年发病率男性为132.8/10万,女性为174.3/10万。里海南岸的伊朗北贡巴德地区年发病率男性为165.5/10万,女性为195.3/10万,是中亚两个高发中心。

南非为食管癌高发区,在西北非罕见,在东南非高发,以南非特兰斯开地区为高发中心,邻近地区明显降低;还有津巴布韦的布拉维约,南非的约翰内斯堡、开普敦也是显著高

发区。法国食管癌并不高发,但西北部的布列塔尼地区和瑞士西南部的日内瓦却常见,局部形成高发中心,可能与当地人饮用苹果酿制的酒有关。北美属于低发区,但在美国黑人居住区相对高发,且有逐年上升趋势,甚至已变成常见癌症之一。另外,在阿拉斯加、格陵兰的因纽特人和阿留申人的食管癌发病和东北西伯利亚类似,也显示相对高发,尤以妇女为著,但近年来已有减少趋势。

中国食管癌发病最高,高发区分布最广,年发病、死亡人数占全世界食管癌发病、死亡人数的半数以上。我国各省、市、自治区食管癌死亡率亦颇不相同。食管癌死亡率最高的是河南省,世界人口调整死亡率男性为 70.93/10 万,女性为 36.65/10 万,最低的是云南省,男性为 2.16/10 万,女性为 1.11/10 万,高低相差男性近 33 倍,女性达 33 倍。河南、江苏、山西省食管癌死亡率居前 3 位,最低的三省为云南、贵州、广西,高低发省份相对集中、连片。在河南省 127 个县市中,按食管癌标化死亡率的高低分为 5 个等级。男性食管癌死亡率在 128/10 万以上者有 3 个县(林县、汤阴县、淇县)和 1 个市(鹤壁市),64/10~128/10 万的有 25 个县市,32/10 万~64/10 万的有 44 个县市,16/10 万~32/10 万的有 41 个县市,低于 16/10 万的有 13 个县市。女性食管癌死亡率为 64/10 万~128/10 万的有 5 个县(林县、汤阴县、淇县、安阳县、辉县)和 1 个市(鹤壁市),32/10 万~64/10 万的有 24 个县市,16/10 万~32/10 万的有 36 个县市,低于 16/10 万的有 61 个县市。

河南省食管癌死亡率的地理分布特点为:高发县市大致集中形成 3 个中心,基本上互相连接,由高向低,向外延伸。以男性食管癌死亡率为例,死亡率最高的是位于太行山南端的林县(161.33/10 万)、汤阴县(147.98/10 万)、淇县(131.91/10 万)、安阳县(122.04/10 万)和鹤壁市(138.37/10 万),以此为中心向东到范县(26.54/10 万)降为最低点;由西北向东南汲县(94.90/10 万)、新乡县(67.09/10 万)到原阳县(20.33/10 万)降为最低点。其次,河南省西部由秦岭山脉东延的崤山、熊耳山、外云山和伏牛山地区为食管癌另一高发区,它以嵩县(123.45/10 万)、洛宁(114.31/10 万)为中心,由西向东经汝阳(89.00/10 万)、临汝县(58.33/10 万)、禹县(26.99/10 万)直到位于豫东平原的通许县(10.18/10 万)降为最低点。由此向南经内乡县(87.00/10 万)、邓县(54.16/10 万)延伸到湖北省的光化县。另外,在河南省东南部大别山区,亦有一个相对高发区,以潢川县(76.60/10 万)、光山县(68.78/10 万)、固始县(65.35/10 万)为中心,但其死亡率水平较河南省西部山区为低。

在全国 298 个地区(市)中,男性食管癌死亡率最高的是河南省的安阳地区为 164.86/10 万。1971 年,河南省安阳地区卫生局对所属 14 个县(市)5 年(1966~1970 年)食管癌死亡率的回顾调查资料表明,安阳地区食管癌有明显的地区分布特点,即西部近太行山地区死亡率较高,由西往东死亡率逐渐递减,以东部黄河流域沿岸最低。目前安阳地区所属 6 个县(市)中,食管癌标化死亡率依次为林县(102.88/10 万)、安阳县(92.50/10 万)、汤阴县(89.84/10 万)、安阳市(58.72/10 万)、滑县(27.25/10 万)、内黄县(26.71/10 万)。死亡率有很大差别,即使在死亡率最高的林县来看,也同样存在差别。1959~1981 年,林县食管癌发病率和死亡率的地区分布总的趋势是县北高于县南,从北向南呈阶梯式递减。县北 7 个乡 23 年平均发病率为 148.97/10 万,县南 8 个乡为 88.44/10 万,死亡率县北、县南分别为 138.31/10 万和 81.82/10 万,县北发病率是县南的 1.7 倍。



食管癌地区分布的宏观现象,受微气候和微地理环境的影响,结合宏观和微观分布的自然地理、人文习俗,可能提供流行病学、病因学研究的重要线索,对发现并阐明分布差异的共性流行因素有重要意义。

(四) 时间分布

食管癌的时间分布可从发病率和死亡率的变化揭示其变化规律,但能系统反映食管癌发病趋势的资料不多,而比较完善的死亡统计系统,反映了时间分布的变动。欧洲1953~1970年的18年间,食管癌的发病率在法国有明显的上升,芬兰、瑞士有所下降。美国1930~1979年的50年间,食管癌死亡率有升高趋势,1970年后升高更明显,主要是黑人的死亡率升高。中国各地区的食管癌死亡率变动趋势存在明显差别。在环境近似,居民生活习惯相近的不同地区,食管癌死亡趋势不同。在环境、居民生活习惯迥异,相距数千公里的地区却有相同的趋势。部分省市食管癌调整死亡率20世纪80年代与70年代初比较:北京、上海、吉林、辽宁有下降趋势,河南、福建稳定,在稳定的省区内,不同县、市也有不同的升降变化。

林县从1959年起开始了现场调查研究工作,建立了以食管癌为主的恶性肿瘤及全死因登记报告系统,积累了从1959年以来几十年的资料。1959~1987年食管癌发病率、死亡率发病率呈上升趋势,死亡率20世纪70年代至80年代呈稳定状态。

姚村乡位于林县城关的北部,西面紧依太行山共有90多个自然村,7万余人口。在林县15个乡中姚村乡的食管癌发病率及死亡率一直排列前位。姚村乡食管癌的发病率在各年之间有较大的波动,1970~1973年男性发病率有所下降,女性发病率变动不大。1974年由于进行了全乡范围30岁以上人群的细胞学普查,发现了许多早期食管癌患者,使男女发病率都骤然升高。1975年后男女食管癌的发病率又都逐渐下降,仅男性1979年的发病略有上升。由此可见,各地所用诊断方法、诊断标准、病例发现方法等不同,对发病率、死亡率的变化趋势有大影响,应予以注意。但1970~1974年与1975~1979年两个5年平均水平比较,死亡率水平大体稳定。总的说来,此10年间林县姚村乡食管癌的发病率和死亡率一直处于较高水平,并且大致稳定未变。

在近似和迥异的环境下食管癌在时间分布上的异同结果,将为探索食管癌的流行因素和病因提供重要启示。

(五) 人群分布

人群分布即按不同的人群特征统计食管癌的发病率、死亡率,分析其分布的特点,可为病因研究提供重要的线索。

1. 性别

一般说来男性食管癌多于女性,但性比例各地区不同。新加坡食管癌死亡率性别比例为4.56:1,冰岛、奥地利分别为9.15:1和8.20:1,法国为12:1,日本为4.3:1。我国食管癌性别比例为1.98:1,性别比例最高的宁夏为3.4:1,最低为西藏2.33:1。林县食管癌发病率(死亡)情况与世界和国内多数地区相似,男性多于女性,其性别比例为1.53:1~1.63:1。除了低年龄组和高年龄组性别比例略有变动外,其他各年龄组均保持在1.60:1左右。性别的差别提示在不同性别间可能存在着暴露于致癌物质的机会不同。

2. 年龄

食管癌死亡率随年龄而增长,30岁以下很少发生,30岁以上才逐渐增加。我国1972~1975年死因追溯调查资料表明:30岁以后者占99.04%,大于55岁的占78.53%。食管癌的高发区、低发区年龄组死亡率有很大差别。以男性为例,江苏省死亡率为42.53/10万,0~74岁累积死亡率为7.82%,贵州省同样指标为7.96/10万和0.49%。江苏省居民44.4岁时就已达贵州省男性至74岁时的累积死亡率,说明高发区年龄死亡率明显提前;死亡年龄平均提高10年左右,说明致癌因素的作用可能更早或更强烈。

林县年龄发病、死亡率男女大体相似,均以20岁年龄组为最低,以后随着年龄而增高,60~75岁组达高峰,之后都略有下降,以女性降低较明显。食管癌发病(死亡)的各年龄组构成情况,男女均以40~74岁所占比重最大,分别为92.60%(92.42%)和90.14%(89.85%)。表明食管癌是林县壮年人和老年人的主要疾病和死亡原因。林县1959~1987年食管癌年龄组发病趋势各年间有变化,但总的各性别年龄组的发病率都呈上升趋势,特别是高年龄组上升幅度大。

3. 民族

国内外资料表明,不同民族食管癌发病不同,某些民族食管癌高发。在美国的某些州县黑人的发病率较白人高数倍,新加坡华人食管癌发病高于马来西亚人10倍。我国各民族的食管癌死亡率中以哈萨克族最高,33.90/10万,苗族最低,1.09/10万。新疆新源县有13个不同的民族,以哈萨克族、维吾尔族、回族、汉族为主,这4个民族的食管癌死亡率不同,以哈萨克族最高,分别为89.82/10万、13.01/10万、25.62/10万、11.36/10万。新疆托里县的哈萨克族调整死亡率155.9/10万,其他民族只有22.3/10万。不同民族发病率或死亡率的差异,提示这些民族间的某些因素可能与发生癌变有关。

4. 职业

丹麦哥本哈根的食管癌发病率,城市为8.0/10万,农村为3.8/10万。印度尼西亚食管癌发病率,城市为3.9/10万,农村2.1/10万。我国农业人口的食管癌死亡率远高于大、中、小城市,高发区主要发生在农村和牧区,提示不同职业可能暴露于致癌因素的机会不同。国外有不少报道认为,食管癌发病与酿酒业及经营酒精饮料职业有关。

二、食管癌病因学

食管癌的病因至今尚未肯定,随着食管癌流行病学的不断发展,食管癌的病因学研究也取得了显著进展。食管癌的病因可能与外部环境因素、居民生活习惯以及机体易感性有关。我国学者通过对高发区现场的长期调查,认为发酵霉变食物和饮水中污染的致癌物可能是主要原因。

(一) 发酵霉变食物

对我国重点食管癌高发区林县、阳城、磁县、盐亭、南澳,以及新疆等地做了多次流行病学调查,发现粮食、酸菜及霉变食物中某些真菌及其代谢物是食管癌的重要危险因素。我国食管癌高发地区大多为干旱地区,地表裸露、严重缺水,农作物以旱地作物为主,蔬菜种植困难,居民食用新鲜蔬菜甚少,因此有食用酸菜习惯。酸菜的原料为青菜、萝卜叶,洗净后放于缸中或木桶中压紧密封,长出的黏液及白霉食用时洗或不洗即放在稀饭中拌煮而食或加盐拌食。用林县酸菜汤浓缩液喂小鼠可诱发前胃乳头瘤,用酸菜汤提取液喂大



鼠可诱发胃腺瘤和其他肿瘤。林县酸菜提取物在体外实验中显示致突变作用：①酸菜的乙醚、甲醇或氯仿甲醇提取物在加入肝微粒体酶制备后，可明显增加鼠伤寒沙门菌 TA98 和 TA100 突变菌落数。②酸菜二氯甲烷和乙醚提取物明显促进 V79 细胞和叙利亚地鼠胚胎细胞的姐妹染色单体交换的增加。③上述两种酸菜提取物，在加入肝微粒体酶制备后可明显诱导 6-TGr 的 V79 细胞突变种。④酸菜二氯甲烷提取物可使叙利亚地鼠胚胎细胞产生转化灶，显示有细胞转化作用。经该提取物作用的叙利亚地鼠胚胎细胞接种在半固体琼脂培养基上可形成集落。实验结果和流行病学研究是相符合的，说明酸菜中污染的亚硝胺类化合物、真菌及其毒素可能是病因之一。

有些食管癌高发区居民不吃酸菜，但食用其他发酵霉变食物较普遍。如华北某些食管癌高发区居民有将馒头、窝头一次蒸后，食用 3~5 天或更长时间的习惯，吃时一般不再加热，常发霉发黏。食用发霉的玉米、薯干、萝卜干等也较普遍。广东南澳县及相邻的福建一些食管癌高发县，居民普遍有喜食以小鱼虾发酵(1~2 年)腐变制成的鱼露做调味或代盐用的习惯，且食用量大，实验证明鱼露有致染色体畸变作用。新疆哈萨克族居民食管癌高发，当地居民有食用发酵酸奶、霉变奶疙瘩、发霉熏肉的习惯。

据调查，林县食物污染的真菌以串珠镰刀菌、白地霉、圆弧青霉、黄曲霉和产黄青霉等最常见。霉变的玉米面中加少许亚硝酸钠则有亚硝胺致癌物的形成，表明真菌不但产生毒素，还可促进亚硝胺的合成。将林县食品中分离出来的串珠镰刀菌接种于玉米面窝头并加以少许 NaNO_3 ，用这种窝头喂大鼠可诱发前胃癌。如不加 NaNO_3 ，这种发霉窝头也可诱发大鼠的前胃早期癌，说明这种发霉的玉米面窝头中可能含有某种致癌物。接种从林县食品中分离出来的串珠镰刀菌或含串珠镰刀菌、黄曲霉、白地霉、圆弧青霉的玉米面窝头，其甲醇提取物在体外实验中可明显增加 V79 细胞的姊妹染色单体交换。在体内实验中也同样明显增加中国地鼠骨髓细胞的姊妹染色单体交换。接种四种霉菌的窝头提取物在加入肝微粒体酶制备后，可明显诱导 6-巯基鸟嘌呤耐受的 V79 细胞变种，表明发霉的玉米面中可能含有致突变物。从林县食品中分离出来的一些霉菌能还原硝酸盐为亚硝酸盐，而且能增加霉变食品中二级胺的含量。如将串珠镰刀菌或其他霉菌接种于玉米面窝头，经培养后加入少量可形成亚硝胺、二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、甲基苄基亚硝胺和另一种新亚硝胺(N-1-甲基丙酮基-N-3-甲基丁基亚硝胺)。实验表明，这种新亚硝胺可诱发大鼠及小鼠的前胃鳞癌，在 Ames 试验中，它对 TA98 及 TA100 有致突变作用。

另外，发酵霉变食物中可能还含有肿瘤促进因子、辅助致癌物及其他因素。例如，从酸菜中分离出一种亚硝基化合物 Roussin 红，可能具有肿瘤促因子作用。林县酸菜常为白地霉和酵母菌所污染，实验发现白地霉培养液能明显增加甲基苄基亚硝胺对小鼠前胃的致癌作用，表明白地霉培养液有辅助致癌作用。

(二)亚硝胺类化合物

亚硝胺是一类致癌性极强的化合物，虽然自然界分布很少，但其前体亚硝酸盐、硝酸盐及二级胺在自然界广泛存在，并可在胃内合成致癌的亚硝胺。现已证明，亚硝胺能诱发 41 种动物的各种脏器肿瘤，10 多种亚硝胺能诱发动物的食管癌。亚硝胺及其前体主要通过饮水和食物进入人体。水是亚硝胺类致癌物前体亚硝酸盐和硝酸盐类的重要载体，当水源被生活垃圾、污水、猪圈、堆肥等有机肥料或化肥、农药等所污染，许多有机氮类降解

产生的硝酸盐、亚硝酸盐及胺类含量增加,不论井水、河水、塘水都可成为致癌前体摄水的重要来源。河北医学院测定了不同地区饮水中亚硝胺含量,发现食管癌高发区比低发区含量高。利用食管癌高发区污染的饮水可诱发小鼠前胃乳头状瘤和不典型增生,并在污染水中检出亚硝胺类化合物。近年的研究表明,食管癌高发区河南林县、河北磁县和涉县、广东汕头、山西垣曲和阳城的饮水中,硝酸盐的含量明显高于低发区。

国内许多无进食霉粮、霉酸菜习惯的食管癌高发区,如江苏省的淮安、盐城、镇江地区,地处淮河、长江下游水网地带,均为平原产稻区,终年主食、蔬菜少而单一,多以腌制的咸菜佐餐,饮用水源也多是受农药化肥严重污染的河渠水。淮安县 20 世纪 70 年代初食管癌死亡率高达 166.69/10 万,镇江地区的扬中县男性食管癌死亡率高达 165.35/10 万。山西西部食管癌高发区居民不食酸菜,霉粮亦少见,但饮水的污染比较普遍。河北磁县近十几年食管癌有明显下降趋势,研究者认为可能与 1974 年以来改善饮用水源环境,提倡晒水为主的晒粮、防霉去胺等综合措施有关。

总之,饮水的质量不佳、污染严重,胺类、硝酸盐、亚硝酸盐含量高,也增加了体内合成致癌物的机会。饮用污染的水,在一些高发区的流行因素作用不能忽视。

中国医学科学院肿瘤研究所对食物中的亚硝胺类化合物进行了测定,结果发现食管癌高发区林县 124 个食物样本中有 29 个阳性,阳性率为 23.3%,低发区范县 86 个样本阳性率为 1.2%,两者差别显著($P<0.01$)。对部分阳性样本进行薄层色谱分析,发现可能含有二乙基亚硝胺(NDEA)、二甲基亚硝胺(NDMA)和能诱发动动物食管癌的甲基苄基亚硝胺(NMBZA)、亚硝基吡咯烷(NPYR)、亚硝基胍啉(NPIP)等。最近报道用 NM-BZA 诱导人胎儿食管癌获得成功,为亚硝胺病因提供了证据。新乡师范学校对高发区洛宁县 36 个食品样本测定,阳性率为 33.3%,以玉米、小麦、薯干阳性率较高,低发区禹县 35 个样本全部阴性。

测定食物中亚硝胺前体、亚硝酸盐和硝酸盐含量表明,高发区比低发区高,并且随水源污染的程度增加。林县居民习用温罐水,其保存时间越长亚硝酸盐含量愈高,用含亚硝酸盐的水饲鸡可引起食管上皮增生性改变。林县人群尿中发现的一种新亚硝基化合物——亚硝基异脯氨酸,可引起 NIH3T3 细胞的恶性转化,接种裸鼠形成肉瘤。林县人胃液中亚硝胺的含量和受检者食管上皮的病变、正常、轻度增生、重度增生和癌呈明显的正相关。这进一步说明了亚硝基化合物与食管癌的密切关系。食物和饮料中的亚硝胺化合物是食管癌流行的可疑因素之一。近年来,在西方不少腌肉、咸鱼中检验有较低浓度挥发性亚硝胺,主要为二甲基亚硝胺,由于含量低,仅偶然在食物中出现,故在欧美并不视为公共卫生上的重要问题,因此亚硝胺的意义在世界不同地区可能不同。

(三)微量元素

微量元素与肿瘤的关系已愈来愈引起人们关注。我国初步调查发现食管癌高发区土壤中的钼和锌,饮水中的钼、铜、钴、锌、锰和铁,粮食中的钼、镍、锰、铁和钛以及血清、人发中的钼、锌与镁均较低发区为低。钼的缺乏已被认为是造成食管癌高发的因素,钼在自然界含量较低,且分布很不均匀。我国对一些食管癌高发区人群中血清钼的检测发现非高发区人群中血清钼的平均值多在 4.8~5.9 $\mu\text{g/L}$,高发区人群血清钼的含量明显低,为 2.2~2.9 $\mu\text{g/L}$ 。钼是植物亚硝酸还原酶的成分,缺钼可使环境及农作物中亚硝酸的含量