

前 言

子宫颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌是危害人民健康的常见恶性肿瘤，在肿瘤防治工作中占有重要地位。我国对此四种肿瘤的防治和研究进行了大量的工作，积累了丰富的资料和经验。因此，收集、整理有关的文献资料，进行历史回顾，分析研究现状，总结经验，展望未来是一项十分有意义的工作。

1990年底顾方舟院长应台湾医学会林国信会长的邀请访问了台湾。双方探讨了海峡两岸医学交流的问题。商定以子宫颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌为对象，对两岸的有关中文文献分别收集、整理、分析，提出研究报告，进行学术交流。最后双方分别代表中国医学科学院/中华医学会及台湾医学会签署了专题研究计划办理意向书。

为此，在中国医学科学院及其下属的医学信息研究所、全国肿瘤防治研究办公室、中国癌症研究基金会的支持与赞助下，组织有关肿瘤专家，经过两年的努力，完成了一项《肝癌等四种肿瘤文献目录和研究概况与展望》的研究课题。在此基础上撰写出版本书《常见恶性肿瘤研究概况与展望》，全书共分四册，即子宫颈癌分册、肝癌分册、肺癌分册、鼻咽癌分册。每一分册包括导言（即历史回顾）、流行病学病因学与预防、临床研究、基础研究及展望等主要内容。以中国大陆十年（1980~1990）公开发表的中文文献为基础，以反映该肿瘤防治研究的现况、进展、成绩与经验，特别是其特色与优势，力求重点突出，避免面面俱到。参加撰写者都是长期从事该肿瘤研究的专家，具有丰富的科学知识与实践经验。本书附有十年中文文献目录，以供读者查阅。我们希望本书不仅达到资源共享，帮助读者较系统地了解中国大陆对此四种肿瘤的情况，有所裨益；同时也为卫生行政决策提供科学依据，为医药卫生研究、教育、医疗工作奠定科学基础；促进国内外学术交流，促进海峡两岸的互相了解和合作，推动抗癌事业的发展。

由于本书内容涉及面广,参加撰写人员较多,因而在写作风格上难免有不够一致之处,尚请广大读者谅解。此外,由于每个分册后面均附有10年文献目录,因此,每册论述部分的参考文献不再列出。由于我们水平所限,不足与错误之处在所难免,敬请读者不吝赐教。

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》编委会

一九九三年四月

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》

编辑委员会

主 任	顾方舟
副 主 任	陈妙兰 陆如山
委 员	(按姓氏笔划)
	王汝宽 区宝祥 孙 燕 李连弟
	汤钊猷 陆如山 陈妙兰 吴爱如
	顾方舟 鲁凤珠
责任编辑	王汝宽
参加单位	中 国 医 学 科 学 院
	中国医学科学院医学信息研究所
	全国肿瘤防治研究办公室
	中国癌症研究基金会

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》

第二分册

肝癌研究概况与展望

分编辑委员会

主 任 汤钊猷

委 员 (按姓氏笔划)

汤钊猷 杨秉辉 俞顺章

顾健人

目 录

导言	(1)
一、历史回顾	(1)
二、主要进展	(2)
第一章 流行病学、病因及预防研究	(4)
一、流行概况	(4)
(一) 我国肝癌死亡率及其趋势	(4)
(二) 我国肝癌的地理分布	(4)
(三) 我国肝癌的年龄分布	(5)
二、病毒性肝炎与原发性肝癌	(5)
(一) 乙型肝炎感染与肝癌有关的流行病学证据	(5)
(二) 乙型肝炎感染是肝癌发生的基础	(7)
(三) 丙型肝炎感染与肝癌	(7)
三、黄曲霉毒素与肝癌	(8)
四、饮水与肝癌	(9)
(一) 饮水与肝癌流行病学研究	(11)
(二) 饮水中致突变、致癌可疑因素的研究	(11)
(三) 改变饮水类型后肝癌死亡率的变化	(12)
五、预防措施	(13)
(一) 管水措施	(13)
(二) 预防肝炎	(13)
(三) 防霉去毒	(14)
(四) 其他预防措施	(14)
第二章 临床研究	(16)
一、肝癌的早期发现	(16)
(一) 我国肝癌早期发现工作的历史	(16)
(二) 我国肝癌筛查工作的现状	(16)
(三) 我国肝癌早期发现工作存在的问题及改进措施	(17)
二、肝癌的诊断	(18)
(一) 肝癌的定性诊断	(18)
(二) 肝癌的定位诊断	(20)
三、肝癌的治疗	(22)
(一) 手术治疗	(22)
(二) 不能切除病例的外科治疗	(23)
(三) 放射治疗	(23)

(四) 化学药物治疗.....	(23)
(五) 肝动脉栓塞化疗.....	(24)
(六) 瘤内酒精注射疗法.....	(24)
(七) 生物反应修饰剂治疗.....	(24)
(八) 导向治疗.....	(24)
(九) 中药治疗.....	(25)
(十) 其他治疗.....	(25)
四、我国肝癌临床研究的某些特色.....	(25)
(一) 小肝癌或亚临床肝癌的研究.....	(25)
(二) 亚临床期复发与单个肺转移的“再切除”.....	(26)
(三) 不能切除肝癌的缩小后切除.....	(26)
五、肝癌临床分期的研究.....	(27)
第三章 基础研究	(28)
一、肝癌病因的分子生物学研究.....	(28)
(一) 病毒病因的分子生物学研究.....	(28)
(二) 化学致癌病因的分子生物学研究.....	(30)
二、肝癌发病的分子机理.....	(30)
(一) 人肝癌的癌基因.....	(30)
(二) 人肝癌中抗癌基因的失活.....	(32)
(三) 人肝癌癌基因及抗癌基因谱.....	(33)
第四章 展 望	(34)
一、肝癌的一级预防.....	(34)
二、肝癌的二级预防.....	(35)
三、肝癌的临床研究.....	(35)
附录: 肝癌文献目录 (1980~1990)	

导 言

原发性肝癌在我国主要为肝细胞癌（以下简称肝癌），在恶性肿瘤死亡率中排第三位，每年全国约11万人死于肝癌，占全球肝癌死亡数的40%左右，且高发于中年男子，故影响极大。加上肝癌与肝炎病毒尤其是乙型肝炎（下称乙肝）病毒（HBV）和丙型肝炎（下称丙肝）病毒（HCV）感染关系密切，而我国约十分之一人口为乙肝病毒表面抗原（HBsAg）携带者，因此研究肝癌的防治具有重要意义。

一、历史回顾

我国肝癌防治研究，经40年的努力，已由临床研究发展到临床-基础-现场研究相结合的阶段，在肝癌的一级、二级与三级预防中逐步形成了自己的特色，基础研究与国外的差距在缩短，整个肝癌研究已逐渐在国际学术界占有一定的地位。

1949年以前我国肝癌研究甚少，1930年曾有11例报导。50年代由临床研究起步，10年间已积累537例临床资料。以1959年全国肿瘤学术座谈会为起点的第二个10年期间，我国第一个人体肝癌细胞系的建立，标志着基础研究的起步，连同107例病理研究，130例手术切除和207例临床分析等，参加了第8届国际癌症大会，并成为当时最大系列的报导，提示60年代我国肝癌研究已形成临床与基础结合的特点，至1965年第二届全国肿瘤学术会议的7年间，报告的临床病例已超过1747例。以1969年已故周恩来总理对肿瘤工作发出重要号召为标志的第三个10年中，总结了全国3254例临床资料；在对甲胎蛋白（AFP）进行大量研究的基础上，开展了大规模筛查，在早期发现、早期诊断和早期治疗上取得显著进展，并先后在第11届、12届国际癌症大会上交流，其中小肝癌的研究提示我国肝癌临床研究已进入亚临床癌阶段；由于早期发现、早期诊断与早期治疗所获得的成绩，我国北京孙宗棠、上海汤钊猷、启东朱源荣三人获1979年美国（纽约）癌症研究所“早治早愈”金牌；同时，江苏、上海、广西等地广泛开展了流行病学与病因学研究，更新了以前对病因的认识；基础研究也就肝癌细胞特性、膜特性、癌变原理与调控、癌细胞的逆转、免疫学等方面进行了研究。总之，70年代已形成临床-基础-现场研究相结合的格局，在肝癌的一级预防（即病因预防）中，形成了“改水、防霉、防肝炎”的七字方针，这七字方针至今仍有其理论与实用价值；在肝癌的二级预防中，也积累了“早期发现、早期诊断、早期治疗”的经验，至今仍为获得肝癌长期生存者的最重要途径，也是改善肝癌总预后的最有效办法。

自1979年改革开放政策实行以来的第四个10年中，我国肝癌研究已逐渐形成特色，尤其是在国家“六五”和“七五”攻关的推动下，肝癌防治研究加快了步伐，在基础研究方面进一步缩短了与国际先进水平的差距，诸如癌基因研究、导向治疗研究、生物反应修饰剂研究等均紧紧跟上国际先进水平；在此期间还重新建立了一系列细胞系、动物肝癌模型、裸鼠人肝癌模型、肝癌单克隆抗体等；病因流行病学研究方面继续对病毒性肝炎、

黄曲霉毒素及其联合作用和饮水污染等进行了研究；临床上则逐渐形成“积极、综合、特异”的六字治疗方针，使肝癌的三级预防也有了实质内容。

80年代出版了三本肝癌专著，即1981年的《原发性肝癌》，1985年由Springer出版社出版的英文版《亚临床肝癌》，1989年由Springer出版社出版的英文版《原发性肝癌》。在此期间还在上海举办了两届国际肝癌肝炎会，即1986年上海国际肝癌肝炎会议，有14个国家和地区的500多名代表出席；1991年上海国际肝癌肝炎会议则有26个国家和地区的600多名代表出席。在1990年汉堡第15届国际癌症大会上我国学者成为与肝癌有关的两个会议的主席或共同主席。1988年还召开了第一届全国肝癌学术会议，计400人出席。全国形成了若干肝癌研究中心，如上海医科大学肝癌研究所及流行病学教研室，第二军医大学肝胆外科研究所，江苏省启东肝癌研究所，广西肿瘤医院等。此外，肝癌高发现场亦开展了肝癌防治研究，除启东县外，还有广西的扶绥县等。

二、主要进展

近十年来我国肝癌防治研究的主要进展大体可归纳为以下几个方面：

1. 病因与流行病学研究

初步摸清我国肝癌的死亡率及其地理分布；整理出病毒性肝炎、黄曲霉毒素与饮水污染三大主要病因因素；除鸭肝炎与肝癌外，还找到树鼯模型，并提出肝炎与黄曲霉毒素的协同作用；1991年发现我国沟塘水中有一种蓝绿藻产生的藻类毒素，其含量高发区比低发区高，可能是饮水污染中的重要因素；在与病毒性肝炎关系的研究中发现我国肝癌病人有乙肝背景者可高达90%，而有丙肝背景者仅10%左右，与日本和欧洲不同。

2. 肝癌的二级预防

在早期发现方面，70年代曾以检测血清AFP筛查数百万自然人群，80年代已转为对高危人群的筛查与监测，并由单一AFP改为AFP与超声显像结合。早期诊断70年代仅依靠AFP，80年代再佐以超声、电子计算机X线断层显像（CT）、磁共振显像（MRI）、肝动脉造影等定位诊断方法，目前已能检出1厘米小肝癌。早期治疗方面已由原先单一的局部切除向以局部切除为主佐以肝动脉栓塞、瘤内无水酒精注射等转变。业已反复证实，小肝癌研究有重要意义：（1）是改善整个肝癌预后的最重要途径：上海医科大学肝癌研究所肝癌病人总的5年生存率1959~1969年136例为3.0%，1970~1980年440例为12.2%，而1981~1991年1066例则升为40.2%，这一进步恰与各阶段肝癌病人中小肝癌比例的上升有关，三个阶段分别为2.2%、11.8%和30.6%；（2）是获得肝癌长期生存者的最主要来源：上海医科大学肝癌研究所自1959至1986年共有生存5年以上肝癌病人135人，其中51.1%来自小肝癌切除，34.1%来自大肝癌切除，8.1%来自不能切除肝癌的缩小后切除，6.7%来自切除以外的姑息性外科治疗。（3）与大肝癌比较，小肝癌治疗乃事半功倍之道，即切除率高，手术死亡率低，5年生存率明显增高。（4）小肝癌与亚临床肝癌的研究引出了肝癌自然病程的新概念。所有这些已有诸多报导。

3. 肝癌的三级预防（临床研究）

自50年代我国开展大肝癌切除以来，我国始终拥有全世界最大系列的肝癌切除病例组。60年代以来，吴孟超等就肝外科进行了大量研究，并获得较低的手术死亡率和较好

的5年生存率。近年肝癌的临床研究可归纳为“积极、综合、特异”六个字。“积极”包括对根治性切除术后亚临床期复发或单个肺转移的“再切除”，上海医科大学肝癌研究所1984年即有较大系列的报道，1977~1991年间已行再切除97例，其5年生存率自第二次手术起算为38.7%，自第一次切除起算为51.2%。“综合”包括通过手术与非手术的综合治疗，近年逐步形成了“不能切除肝癌的缩小后切除”的课题，上海医科大学肝癌研究所1978~1991年已切除40例，这些原先不能切除的肝癌经综合治疗肿瘤缩小后切除的5年生存率竟高达68.4%，此项研究亦已见报导。“特异”泛指导向治疗，使用 ^{131}I -抗人肝癌铁蛋白抗体肝动脉内给药治疗41例不能切除肝癌，已使其中32%因肿瘤缩小获切除，全组3年生存率达25%。使用 ^{131}I -抗人肝癌单克隆抗体亦治疗23例不能切除肝癌，其中48%获二期切除。 ^{131}I -碘油亦不失为可供选用的导向治疗剂。

“早期切除、再切除、缩小后切除”已使外科在肝癌治疗中的地位日益提高，并导致一些研究单位肝癌总的5年生存率明显提高。

4. 肝癌的基础研究

近三十年来在我国有很大发展。自1960年陈瑞铭用组织培养方法在离体条件下首次成功地建立了第一个人体肝癌细胞系以来，我国已先后建成若干肝癌细胞系“如1974年BEL-7402，1977年QGY-7703，1977年SMMC-7721等。动物肝癌模型亦相继建成，如1978年以二乙基亚硝胺诱建成的移植性大鼠肝癌BERH-2曾在实验研究中广泛应用。裸鼠人肝癌模型亦于1982年建成。对肝癌细胞的研究亦已深入到核的基因调控、肝癌细胞表面膜包括神经节苷酯的变化、同工酶等方面。近年来癌基因的研究亦已蓬勃开展，已发现了肝癌的基因谱。在HBV与肝细胞癌(HCC)关系上，发现了高发地区有HBV变种，而HBV-DNA的整合与癌基因N-ras的激活有关。在肝癌细胞逆转方面亦已开展了研究，发现了维甲酸的一系列作用。随着导向研究的开展，各种与肝癌有直接或间接有关的单克隆抗体亦应运而生。一些较少见的病理类型，如纤维板层型肝癌，国内已见报导，但发病数远少于国外。

总之，近十年来，肝癌研究由分子水平、细胞水平到群体水平均有开展；肝癌的防治在一级预防、二级预防和三级预防方面均有实质内容，尤其乙肝疫苗在全国新生婴儿的全面接种，预示肝癌在若干年后将有下降的可能。

(汤钊猷)

第一章 流行病学、病因及预防研究

一、流行概况

(一) 我国肝癌死亡率及其趋势

肝癌在我国癌症死亡率中排第三位, 70到80年代占各种肿瘤死亡的15.08%。根据1973~1975年我国8亿多人口死因回顾调查, 我国肝癌每十万人标化死亡率男女分别为14.52和5.16, 以上海为最高(17.68/10万), 以云南为最低(4.44/10万)。据1990年部分城市和农村统计, 肝癌死亡率在城市中为20.10/10万, 次于肺癌32.89/10万和胃癌21.51/10万, 占第三位; 在农村中为24.32/10万仅次于胃癌25.94/10万, 占第二位。我国肝癌病例约占全世界肝癌病例的40%(表1)。

表1 世界各国和不同地区肝癌病例分布

国家和地区	肝癌病例数			百分比 (%)
	男性	女性	合计	
中 国	80 700	29 500	110 200	42.5
东南亚	24 300	6 600	30 900	11.9
苏 联	13 000	20 400	33 400	12.9
日 本	7 400	3 900	11 300	4.4
东 非	12 500	3 500	16 000	6.2
中南亚	6 600	4 100	10 700	4.1
南 欧	7 200	3 500	10 700	4.1

(二) 我国肝癌的地理分布

我国肝癌的地理分布显示: 沿海高于内地; 东南和东北高于西北、华北和西南; 沿海江河海口或岛屿又高于沿海其他地区。

1. 整个东南沿海地区肝癌死亡率大于30/10万的县有4处: 广西扶绥、江苏启东、浙江嵊泗、岱山; 福建同安。并以这四处为中心周围有一些相对高发县市, 如广西隆安、江苏海门、上海崇明、福建东山等。在这些肝癌高发区中仍有一些相对低发的乡, 如启东北部始终有三个乡相对低发。肝癌地理分布的不均匀特征将为肝癌病因研究提供重要线索。

2. 在江河海口地区肝癌标化死亡率亦高, 1973~1975年福建九龙江口的同安为42.19/10万、晋江的泉州市28.08/10万、闽江的福州市21.42/10万、木兰溪的莆田28.94/10万。又如长江口上海宝山区21.35/10万、南汇县22.33/10万。沿海一些岛屿如广东南澳岛27.08/10万, 福建东山岛38.57/10万, 平潭岛29.29/10万, 浙江洞头25.1/10万, 普陀28.08/10万, 上海崇明1974~1985年男54.85/10万, 女18.03/10万, 辽宁长海17.15/10万。

3. 肝癌高发区温暖潮湿。以气温 $\geq 30^{\circ}\text{C}$, 相对湿度在80%以上的10年累积天数(亦称温

湿指数)来看,启东和同安肝癌高发区都在300天范围等值线内,似与肝癌高发有一定关系。

(三) 我国肝癌的年龄分布

肝癌死亡率愈高,肝癌年龄别死亡率高峰愈向小年龄推移,年龄别死亡率高峰亦出现在青少年中。年龄死亡率不是随年龄累积而上升,提示致癌作用在幼年时期或青少年期并不随年龄而累积增加。

男女性别之比亦显示肝癌高发区中男:女约3~4:1。在肝癌低发区则为1~2:1,女性肝癌发病较少。

二、病毒性肝炎与原发性肝癌

我国约有1.2亿乙型肝炎病毒表面抗原携带者。每年约有300万人可能从急性肝炎转变为慢性肝炎。每年死于肝病的估计有30万人,其中约有11万人死于肝癌。表面抗原阳性孕妇可能使40~60%的婴儿感染乙型肝炎,这些婴儿一旦感染乙型肝炎,约有1/4可能发展到慢性肝炎,还有一部分发展到肝硬化和肝癌。我国占世界乙肝表面抗原携带者3亿人的1/3;我国肝癌病例约占全世界年发病数40%。因此研究肝炎与肝癌关系是一项当务之急的卫生问题。

(一) 乙肝病毒感染与肝癌有关的流行病学证据

用病例对照研究的方法,以人群为基础,随机选择对照(年龄 ± 5 岁,同性别,居住当地10年以上),统一进行检测。对肝癌三个高发区进行研究。结果表明:HBsAg阳性者发生肝癌机会要比阴性者高6~50倍(表2),总的看来,有乙肝标志物组发生肝癌机会要高10倍。标志物愈多(除抗HBs),患肝癌危险性愈高(表3)。

表2 中国各地HBV标志与肝癌关系

HBV标志	启 东			海 门			扶 绥		
	肝癌组	对照组	Δ	肝癌组	对照组	Δ	肝癌组	对照组	Δ
	N=69	N=138	OR	N=67	N=134	OR	N=94	N=94	OR
HBsAg	79.91	72.5	49.5**	58.20	17.16	6.72*	63.83	21.28	6.79**
抗HBs	0	22.46	0	2.98	7.46	0.38	24.47	43.62	0.44*
HBeAg	1.45	3.62	0.4	97.01	88.06	4.40**	21.28	3.19	8.47**
抗HBe	17.39	15.49	1.0	4.48	2.23	1.21	53.19	40.42	1.76
抗HBe	86.96	60.87	4.6**	43.28	41.79	1.13	90.42	82.50	1.87
抗HBcIgM	26.09	3.62	8.7**	16.42	1.49	10.88			
HBVDNA	30.43	16.67	2.3*				13.89	2.63	5.97*

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

由于病例对照调查只能说明病例和对照的当前状态,因此有必要进行队列研究,证明乙肝感染确实发生在肝癌之前。

选择启东1973年肝病普查中HBsAg阳性1472例,并配以1478例HBsAg阴性者(年龄 ± 5 岁,性别相同,居住地区一致),随访10年。每2~3年随访并抽血检查肝功能和HBs-Ag。调查人群中主食史、吸烟史、饮酒史和上一年喷洒农药史均无统计学显著差别。

表3

启东HBV标志物与肝癌关系的病例对照调查

HBV标志数	肝癌例数	对照数	OR
0	2	42	1.00
1	0*	40	4.73
2	26	38	14.37
3	23	11	43.91
≥4	9	7	27.00

*计算时加0.5

而以启东县年龄别肝癌死亡率间接标化, HBsAg 阳性组SMR 高于全县肝癌平均死亡率8~13倍。HBsAg阴转阳组比全县高6~12倍。持续阴性或阳转阴组SMR在3左右。说明HBsAg是一个重要危险因素(表4)。上述流行病学调查证据,几乎可以从任何一个第三世界或英美发达国家中获得。这些证据证明:患肝炎(乙肝)者容易发生肝癌(表5、6)。

表4

1973~1983年启东县不同HBsAg携带组肝癌SMR比较

HBsAg	男 性				女 性			
携带状态	暴露人年	肝癌例数	期望例数	SMR	暴露人年	肝癌例数	期望例数	SMR
持续阳性	5631.8	74	8.35	8.85**	4881.5	29	2.32	12.5**
持续阴性	4701.3	21	7.32	2.87**	5184.0	7	2.02	3.47*
阴转阳	213	2	0.32	6.25*	209.3	1	0.08	12.5
阳转阴	1221	6	2.08	2.88*	1242	0	0.59	—

*P<0.05 **P<0.01

表5

世界HBsAg与肝癌关系(病例对照调查)

地 区	对象人数 病例/对照	HBsAg+ % 肝癌病例对照	相对危险度 〔RR(95%可信限)〕	归因危险度 〔AR (%)〕
高危险地区:				
中国启东	69/138	79.7 7.2	49.5 (20.3, 116.2)	78.1
海门	67/134	58.2 17.2	6.7 (3.5, 13.0)	53.6
扶绥	99/99	63.8 21.3	6.8 (3.6, 12.8)	54.4
赛内加尔	165/328	61.2 11.3	12.4 (7.7, 19.3)	56.3
南 非	389/213	61.6 11.3	12.6 (7.7, 20.1)	56.7
香 港	107/107	82.0 18.0	21.3 (10.1, 45.9)	78.5
中危险地区:				
希 腊	194/451	45.9 7.3	10.7 (6.8, 16.6)	41.6
低危险地区:				
美 国	34/38	14.7 0.0	(1.5)	
英 国	86/161	17.9 0.0	(10.0)	

乙肝病毒感染是一个重要因素,但不是唯一因素。从以上各表可以看出,有乙肝标志物的仅一部分人患肝癌,而肝癌病例中仍有一部分人HBV标志物阴性。

表6

世界HBsAg与肝癌(队列调查)

研究人群	前瞻Cohort 总人数	研究 HBsAg+	肝癌危险度 RR or SMR(95%CI)*	归因危险度 [AR(%)]
中国启东	2 950	1 472	8.8 (7.0, 11.1) 12.5 (8.4, 18.0)	44.4 46.3
中国台湾	22 707	2 454	104.0 (51, 212)	93.9
日 本	32 177	496	10.4 (5.0, 19.1)	12.7
日本大阪		8 646	6.6 (4.0, 10.2)	10.1
美国纽约		6 850	9.7 (2.0, 28.3)	1.0
美 国		3 934	42.0 (14.0, 100)	4.0

*相对危险变成标化死亡率比

(二) 乙型肝炎病毒感染是肝癌发生的基础

据上海南市区材料,母亲中携带HBsAg者占18.2%,所生子女在10岁前有30.5% 感染HBV,有6.2%婴幼儿携带HBsAg。以后又会有同等数量婴幼儿由水平传播而感染HBV。

根据顾健人归纳, HBV 与肝癌发生的关系迄今还缺乏直接证据,但分子生物学或流行病学提供了以下信息: (1) HBeAg或HBV DNA阳性孕妇至少5%以上胎儿肝脏已有HBV DNA的整合,提示已发生宫腔内感染。出生后若不接种疫苗,大部分新生儿血清HBV DNA阳性。(2) 新生儿HBV携带者,10年随访,仍有30%以上HBsAg阳性,部分儿童肝功能不正常。(3) 将Pre S的大S基因注入小鼠受精卵,得到转基因小鼠,两年以上陆续出现肝炎并发展为肝癌。(4) 我国肝癌病人中单纯整合型HBV DNA占51.5%,单纯游离型占21.2%,两者并存占16.7%。肝癌中存在的游离复制型HBV DNA为一种缺陷型病毒。(5) HBV的X基因功能不明,是否对人的肝细胞有正式或反式的调制以及是否与癌症有关,尚待证明。(6) HBV如同其他病毒一样,可以引起细胞染色体稳定性的降低,引起姐妹染色体的交换、DNA重排、基因片断的丢失以及染色体的畸变。(7) HBV可以引起肝细胞对化学致癌物代谢的改变。

除HBV可造成婴幼儿肝细胞损伤之外,在中国还有营养不良(如缺铁性贫血),黄曲霉毒素摄入,饮水污染(如致肝细胞毒作用的各种毒素),农药和亚硝酸胺等,均能使肝细胞受到第一次打击,以后加上许多促癌因素作用而发展成为肝癌。

(三) 丙型肝炎感染与肝癌

有一些国家丙型肝炎与肝癌可能关系密切。在希腊调查185例肝细胞癌病例中抗HCV弱阳性为16%,强阳性为39%;432例住院对照病例中抗HCV弱阳性20%,强阳性7%。日本(鹤浦雅志等,1990)报道肝细胞癌113例,HBsAg阳性率为27%,而抗HCV阳性率则达58%。

上海报道:肝细胞癌病例中仅5~8%抗HCV阳性,对照组中0~2%抗HCV阳性。肝癌病例中HCV和HBV合并感染者多(因中国肝癌病人中90~95%感染HBV)。在我国河北固安县用单采血浆,还输血球方法造成一起HCV爆发流行。152例中138例(90.8%)抗HCV阳性,有45例急性丙肝患者,随访三年已有43.9%转变为慢性肝炎。其他地区亦有零星爆发报道。因此HCV和我国肝癌的关系还有待大规模流行病学研究后才能得出结论。

病毒性肝炎在世界上的分布与原发性肝癌大致相关,但有不少例外。我国启东等地

亦有一些HBsAg携带率高而肝癌发病率、死亡率不高的地区。总之，HBV是肝癌发生的重要危险因素，但不是唯一的因素。HCV与肝癌的关系在日本与欧洲可能是重要的，在中国的作用尚待证实。

三、黄曲霉毒素与肝癌

与肝癌有关的另一环境因素是黄曲霉毒素 (Aflatoxin, 简称AF)。AF能致多种动物急性和慢性中毒。急性中毒主要是肝脏坏死, 出血、肾炎和肺充血; 慢性中毒主要是致突变、致畸和致癌作用。在大鼠中喂饲1.75mg/kg/d, 18个月2/3能产生肝癌, 其他剩余大鼠亦有癌前期病变。AF致大鼠肝癌毒性比奶油黄大1 000倍。AFB₁还可使鸭、猴、地鼠、树鼯等发生肝癌。研究表明, AF与DNA结合, 抑制DNA和RNA的合成, 造成细胞核形态学的变化, 同时抑制蛋白质的合成。AF还可使怀孕大鼠胎鼠生长迟缓, 使地鼠胎鼠中枢神经畸形。在细胞培养时可使染色体出现异常或增加姐妹染色体交换。

AF广泛存在于自然界。玉米由于裸露部位较大, 在含水量大于15-30%, 气温大于25°C条件下易受黄曲霉菌污染产生AF。因此, 在我国南方一些以玉米为主食的地区, 玉米中AF可达几千微克/公斤 (P Pb)。花生, 尤其破壳者易产生AF, 由此花生榨出的花生油亦含很高水平AF。大米、豆类、高粱中AF较低。奶中亦能查出AFB₁, 但因稀释而含量很低。用霉豆制成的豆豉和酱油, AF含量亦高。

肝癌主要发生在非洲撒哈拉大沙漠以南、东南亚和中国东南沿海地区。这些地区温暖潮湿, 60~70年代曾在非洲和东南亚进行过AF与肝癌生态学研究, 男性摄入AF高的地方, 肝癌发病率亦高; 摄入AF的剂量与肝癌发病率呈线性函数关系。

国内70年代开始注意到AF与肝癌的关系。严瑞琪1978~1983年报道广西不同地区AFB₁污染与肝癌死亡率相关 (表7)。随后叶馥荪等 (1984) 对广西4个地区进行了监测随访, 结果表明AFB₁污染与HBsAg感染是一个混杂因素 (表8)。

表7 食物中AFB₁与肝癌死亡率

地区	肝癌死亡率 (1/10万)	AFB ₁ 相对量 (样本数)
A	8.32	1.0 (226)
B	9.89	1.89 (87)
C	15.05	2.00 (63)
D	15.42	2.66 (147)
E	15.90	2.39 (443)
F	16.93	2.69 (200)
G	23.40	4.37 (197)
H	25.55	4.35 (499)

Campbell和陈君石等选择我国48个县对尿中AFM₁上午4小时排出量与原发性肝癌1973~1975年死亡率进行相关分析, 结果表明相关系数未达到统计学显著水平 ($r = -0.17$, $P > 0.05$)。在控制了血浆胆固醇、HBsAg阳性率、酒精和镉摄入量等混杂因素后, 肝癌与尿中AFM₁仍无相关性。而HBsAg阳性率与肝癌死亡率高度相关 ($r = 0.48$,

表8

广西AFB₁, HBsAg与肝癌

AFB ₁ 污染	人群中HBsAg	肝癌病例数/年平均人口	肝癌死亡率(1/10)	RR
轻	—	0/1530	0	
轻	+	1/1517	65.92	1.0
重	—	2/2029	90.57	1.50
重	+	13/2002	649.35	9.89

$P < 0.01$), 但与抗HBc阳性率又呈负相关 ($r = -0.48$, $P > 0.05$) 另外, 此次调查的肝癌死亡率与玉米及霉变花生的摄入量也无关系。作者认为这一结果与国际上其他地区结果不同, 提示中国的肝癌发生与AF污染无关。对此, 国内不少学者持不同意见。

1987~1989年上海医科大学与广西扶绥肝癌研究所合作, 在广西医学院支持下, 连续三年进行了AF与肝癌关系的生态研究。共调查10个点141户, 二年中有5个点重复调查二次。9个点在广西壮族自治区扶绥县, 1个外对照选在阳朔。用ELISA方法测定食物中AFB₁和尿中AFM₁。测定结果用平方根转换使数据常态化。AFB₁摄入量不论男女均与肝癌死亡率呈相关 ($r = 0.56$ $P < 0.001$) (表9)。

表9

肝癌死亡率与黄曲霉毒素B₁摄入量 ($\sqrt{\mu\text{g}/\text{日}/\text{人}}$)

肝癌死亡率 (1/10万)	黄曲霉毒素B ₁ 摄入量 ($\sqrt{\mu\text{g}/\text{日}/\text{人}}$) $\pm$ S.D.	
	男 性	女 性
1.06	0.15 $\pm$ 0.16	0.16 $\pm$ 0.18
13.80	0.22 $\pm$ 0.13	0.21 $\pm$ 0.12
24.02	0.44 $\pm$ 0.23	0.41 $\pm$ 0.22
32.21	0.55 $\pm$ 0.32	0.52 $\pm$ 0.31
42.64	0.46 $\pm$ 0.25	0.43 $\pm$ 0.24
69.34	0.26 $\pm$ 0.30	0.25 $\pm$ 0.28
83.38	0.66 $\pm$ 0.41	0.62 $\pm$ 0.38
97.40	2.16 $\pm$ 1.79	2.05 $\pm$ 1.70
104.72	3.70 $\pm$ 2.48	3.51 $\pm$ 2.36
125.00	2.12 $\pm$ 2.20	2.02 $\pm$ 2.09

相关系数 (r) 0.5574** 0.5564**

+ 趋势检验 $P < 0.0001$ • $P < 0.0001$

AFB₁的主要来源是玉米和花生油 (r 分别为0.53和0.25, $P < 0.001$)。尿中AFM₁与肝癌不相关, 但逐步回归分析结果显示: 肝癌死亡率与AFB₁摄入量 (偏相关系数 = 0.2506)、玉米摄入量 (偏相关系数 = 0.2270)、女性AFM₁尿排出量 (偏相关系数 = 0.1980) 呈正相关, 而与大米摄入量呈负相关 (偏相关系数 = -0.2890)。HBsAg可能在其中起混杂作用 (HBsAg阳性率与肝癌死亡率等级相关系数 = 0.51 $P < 0.05$) (表10-12)。

四、饮水与肝癌

肝癌有一个特殊的地理分布, 启东北面三个乡肝癌死亡率较低 (20/10万左右), 而南

表10

各种食物中黄曲霉毒素含量 ($\sqrt{\text{PPb}}$) 与肝癌死亡率 (1/10万)

肝癌死亡率 (1/10万)	食物中黄曲霉毒素含量 ($\sqrt{\text{PPb}} \pm \text{S.D.}$)			
	大 米	玉 米	花 生	花生油
1.06	3.00 $\pm$ 2.95	10.00 $\pm$ 0.00	0.15 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.38
13.80	3.75 $\pm$ 3.47	2.62 $\pm$ 2.52	0.64 $\pm$ 0.32	2.03 $\pm$ 0.88
24.02	3.46 $\pm$ 4.87	3.64 $\pm$ 5.15	0.16 $\pm$ 0.09	3.32 $\pm$ 1.91
32.21	4.27 $\pm$ 1.82	5.50 $\pm$ 3.66	0.24 $\pm$ 0.23	12.30 $\pm$ 6.28
42.65	5.69 $\pm$ 5.06	5.13 $\pm$ 5.63	0.82 $\pm$ 0.00	8.60 $\pm$ 4.76
69.34	2.89 $\pm$ 3.55	1.52 $\pm$ 1.44	0.62 $\pm$ 0.00	6.45 $\pm$ 6.42
83.38	0.78 $\pm$ 0.52	7.02 $\pm$ 6.32	0.32 $\pm$ 0.31	10.05 $\pm$ 8.91
97.40	2.12 $\pm$ 1.95	43.62 $\pm$ 30.16	—	2.30 $\pm$ 3.81
104.72	5.06 $\pm$ 4.13	72.08 $\pm$ 45.13	0.51 $\pm$ 0.28	9.68 $\pm$ 4.04
125.00	2.68 $\pm$ 1.71	41.49 $\pm$ 41.00	0.19 $\pm$ 0.02	2.00 $\pm$ 2.63
相关系数 (r)	-0.0572	0.5170	0.1021	0.2506
组间差异 (P)	0.1471	0.0060	0.0297	0.0005
线性趋势 (P)	0.5995	0.0000	0.4083	0.0237

表11

逐步回归计算肝癌死亡与各因素间的关系

变 量	b $\pm$ S.E	t值	p值	偏相关系数
玉米摄入量 (kg)	0.2142 $\pm$ 0.0820	2.61	0.0162	0.2278
大米摄入量 (kg)	-0.2627 $\pm$ 0.0792	-3.32	0.0033	-0.2890
AFB ₁ 男性摄入量 (ng/kg/天)	7.584 $\pm$ 2.6248	2.88	0.0090	0.2506
AFM ₁ 女性排出量 (ng/晨尿/天)	0.7249 $\pm$ 0.3191	2.27	0.0337	0.1980
常数	60.1679 $\pm$ 17.6060	3.42	0.0026	

表12

HBsAg与肝癌

肝癌死亡率 (1/10万)	HBsAg流行率 (%)
1.06	13.04 (6/46)
13.80	17.24 (5/29)
24.02	5.26 (1/19)
32.21	22.22 (8/36)
42.55	33.33 (3/9)
69.34	24.24 (8/33)
83.38	27.50 (11/40)
97.40	0.00 (0/7)
104.72	32.35 (11/34)
125.00	40.00 (2/5)

面40多个乡肝癌死亡率较高 (50/10万)。这种地理分布与医疗条件、经济水平甚至粮食供应无明显关系。北面 and 南面仅仅相隔一条大路或一条河, 肝癌死亡率为何有如此大

的区别，就目前所知，其主要原因是饮水条件的不同。肝癌高发地区居民大多饮用沟塘水；而低发或相对低发区居民多饮用大河水。

苏德隆教授早在70年代就提出：“饮水与肝癌有关，即饮用沟塘水居民肝癌发病率比一般居民高2.6倍；而饮用井水居民比一般居民低1/3；改饮深井水后居民肝癌发病率有下降趋势。近年来饮水与肝癌的研究主要集中在饮水与肝癌关系的流行病学研究；饮水中致突变、致癌可疑因素的研究等方面以及改变饮水条件后对肝癌死亡率的影响。

(一) 饮水与肝癌流行病学研究

1973年以后在启东海门南北等地进行了6次饮水类型与肝癌死亡率关系的调查。这些由不同作者、不同时间、不同地区、用不同方法所获得的结果表明：饮用沟塘水居民肝癌死亡率在60~100/10万；而饮用井水或深井水者肝癌发病率都低于20/10万(P<0.05)。

广西扶绥县高发区有37.5%大队饮塘水、平均肝癌死亡率53.2/10万。当地饮用塘水肝癌死亡率最高(67.08/10万)，其次为泉水(57.77/10万)，浅井水(46.05/10万)，河流水(45.59/10万)，水利水(35.95/10万)和深井水(27.50/10万)。而肝癌相对低发区宁明县仅5%大队饮塘水，肝癌发病率仅8.38/10万。但并非所有饮塘水地区肝癌均高；亦非所有肝癌高发区居民均饮用塘水。可能在某些地区沟塘水中有一些致突变、致癌和促癌的物质。

(二) 饮水中致突变、致癌可疑因素的研究

1. 饮水污染作为肝癌危险因素是否是独立于乙型肝炎病毒感染和黄曲霉毒素以外的另一个危险因素。在启东和南汇两地随机选择各种饮水类型400名左右居民对乙肝各种标志进行检测。检测结果表明无论哪一种饮水类型居民，亦不论是启东还是南汇(两地肝癌死亡率约相差一倍)乙肝标志物无显著区别(表13)。不同饮水类型居民中调查黄曲霉毒素B₁摄入量以及玉米摄入量亦均无区别(表14)。说明饮水是独立于乙肝和黄曲霉毒素等以外的另一个肝癌危险因素。

表13 启东和南汇不同饮水水源居民乙肝标志物

饮用水源	启 东				南 汇			
	NO.	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	NO.	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc
	(+/%)	(+/%)	(+/%)	(+/%)	(+/%)	(+/%)	(+/%)	(+/%)
沟塘水	435	11.0	16.6	50.5	444	10.4	20.2	65.7
河水	391	8.9	22.0	49.8	575	10.8	25.8	63.4
浅井水	623	12.6	17.6	49.3	530	11.5	26.8	61.8

表14 启东不同饮水水源居民黄曲霉毒素摄入情况

项目	浅水井水居民	饮河水居民	饮沟水居民	饮塘水居民
AFB ₁ %	36 (9/25)	24 (6/25)	40 (10/25)	26.62 (5/19)
AFB ₁ (ng/kg/day)	3.51	7.28	8.37	3.51

2. 由于动物实验中大鼠和小鼠肝癌均与有机氯化物有关(表15)。在不同饮水类