

食管癌的病理和 预防

刘复生 林培中 主编

人民卫生出版社

食管癌的病理和预防

PATHOLOGY AND PREVENTION OF THE ESOPHAGEAL CANCER

主编 刘复生 林培中
编审 王德修

地质出版社
·北京·

(京)新登字 085 号

编 著 者

刘复生 中国医学科学院肿瘤研究所临床病理科主任,教授
陆士新 中国医学科学院肿瘤研究所所长兼化学病因室主任,教授
刘伯齐 中国医学科学院肿瘤研究所流行病室副教授
刘 谊 国家统计局计算机工程师
潘琼婧 中国医学科学院肿瘤研究所细胞生物室副主任,教授
刘树范 中国医学科学院肿瘤研究所细胞室主任,教授
周传农 中国医学科学院肿瘤研究所电镜室主任,教授
林培中 中国医学科学院肿瘤研究所实验病理室主任,教授
高 峰 中国医学科学院肿瘤研究所实验病理室医师
张大为 中国医学科学院肿瘤研究所胸外科主任,教授
王正颜 中国医学科学院肿瘤研究所放射诊断科教授
王奇璐 中国医学科学院肿瘤研究所内科副主任,教授
宋雨光 北京铁路总医院胸外科医师

食管癌的病理和预防

PATHOLOGY AND PREVENTION OF THE
ESOPHAGEAL CANCER

主编 刘复生 林培中
编审 王德修

*
责任编辑: 刘何祥 杨 军
地质出版社出版发行
(北京和平里)
北京科技印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所经销

*
开本: 787×1092¹/₁₆ 印张: 16.25 铜版图: 17 页 字数: 383000
1994 年 7 月北京第一版·1994 年 7 月北京第一次印刷
印数: 1—1000 册 定价: 48.00 元
ISBN 7-116-01528-0/R·10

序 言

这本专讲食管癌的专著即将和广大读者见面了,这是一件十分可喜的大事!

每年我国死于食管癌的患者约 15 万人,患食管癌的人比这个数字还要大得多,患有食管癌高危险病变的人就更多了,人们怎么办?

解放以后,新中国培养了大量的抗癌工作者、医生、护士和科研人员,他们在中国共产党领导下,积极与地理学家、土壤学家、水文学家等紧密结合,组成了浩浩荡荡的大军。他们在手术室里、病房里、实验室中,并长期坚持在高发区,深入抗癌第一线;在风里雨里,专心地、深入地探讨着食管癌的流行病学、病因学、病理学、临床学等。一句话,探讨着食管癌的预防和治疗。到目前为止,不但挽救了大批食管癌患者的生命,而且提出了“二级预防”的重大抗癌途径。这是一个很有希望的、在抗癌工作中很有普遍意义的途径。初步探索的结果是很鼓舞人心的,是很值得庆贺的。

抗癌战线上的广大同志们,衷心祝贺你们已取得的成绩!祝你们继续取得更大的胜利!

本书所论述的食管癌的病理和预防,具有抗癌的普遍意义。其中有的课题提出了抗癌的新途径,为征服癌症做出了有益的贡献。本书值得广大抗癌工作者仔细阅读,并结合工作深入思考;也值得各级综合医院的临床工作者、病理工作者,以及研究生、医学生仔细阅读。我相信大家会从中获得大量有益的知识 and 力量!

王德修

1992. 9. 于北京

前言

食管癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,根据流行病学调查,在恶性肿瘤死亡中,男性占第二位,仅次于胃癌,女性占第三位,仅次于胃癌及宫颈癌。



主编 刘复生



主编 林培中

从 1959 年以来,中国医学科学院会同中国科学院北京地理研究所,中国科学院南京土壤研究所,河南省地矿局水文队等 10 多个研究机构,对全国食管癌的高发区的地理环境、地形特点及土壤、水文等进行了大量的调查研究工作,基本摸清了食管癌发病的环境因素,在此基础上,中国医学科学院肿瘤研究所派出大量科研人员,深入中国食管癌高发区河南林县,对食管癌的病因学、流行病学、细胞生物学、脱落细胞学、病理学以及二级预防作了大量工作,取得了可喜的重要成果,特别是在早期发现方面取得了重大进展,发现了很多早期食管癌;并派出一批批外科医生,深入现场进行手术,使早期食管癌患者的手术后五年存活率达 85.5% 以上,是世界最高水平的治疗结果。与此同时,他们又在北京开展了大量食管癌的手术、放疗或综合治疗。几年来共计治疗患者 6000 余例,取得令人满意的效果,使中晚期食管癌术后五年存活率达 29% 以上,处于世界领先地位。从病因学与发病学方面的研究发现,食管癌的发病因素,很可能是综合的、多方面的,即环境因素、遗传因素、生活习惯、微量元素缺乏、营养状态,以及某些致癌因素(如亚硝胺等)的存在,导致食管癌的发生。医务工作者在基础研究及临床方面发表了数百篇论文,积累了大量手术切除标本,发现上皮不典型增生是食管癌的主要癌前病变。因此,他们在高发区现场,开展了大规模的癌前病变的阻断试验(即二级预防),使癌前病变的逆转率达 50%,有效地阻止了食管癌的发生。

编者在总结几十年食管癌的研究工作的基础上,在枣庄矿务局医院孟挺主任的鼓励与大力支持及肿瘤医院果红同志的帮助下,将食管癌的有关材料编辑成册,谨供广大同仁参考,并请对书中的错误和不足之处,给予批评指正。

编者

于中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所

1992. 4

目 录

第一篇 食管癌的病理学

第一章	食管的解剖学与组织学	刘复生(1)
第二章	食管癌病因学	陆士新(6)
第三章	食管癌流行病学	刘伯齐(27)
第四章	食管癌的组织发生学	刘复生(42)
第五章	食管癌的生物学特性	潘琼婧(45)
第六章	早期食管癌的临床病理特点	刘复生(56)
第七章	中晚期食管癌的病理学	刘复生 刘 谊(61)
第八章	食管癌放射治疗后的形态变化	刘复生(87)
第九章	食管的其它恶性肿瘤	刘复生(95)
第十章	食管的良性肿瘤	刘复生(106)
第十一章	食管和贲门细胞诊断学	刘树范(113)
第十二章	食管癌的超微结构	周传农(128)

第二篇 食管癌的预防和治疗

第十三章	食管癌的预防	林培中 高 峰(133)
第十四章	食管癌的诊断	王奇璐 刘复生 张大为 王正颜(212)
第十五章	食管癌的治疗原则	王奇璐 宋雨光(226)
参考文献		(232)

Contents

Part one: Pathology of the esophagus

1. Anatomy and Histology of the esophagus *Liu Fusheng*(1)
2. Etiology of carcinoma of the esophagus *Lu Shixin*(6)
3. Epidemiology of carcinoma of the esophagus *Liu Boqi*(27)
4. Carcinogenesis in the esophagus *Liu Fusheng*(42)
5. The characteristic of the Biology of the esophageal cancer *Pan Qiongjing*(45)
6. Clinical and Pathological Characteristics of early esophageal cancer *Liu Fusheng*(56)
7. Pathology in the more advance stages of the esophageal cancer *Liu Fusheng and Liu Yi*(61)
8. Postirradiation morphologic alterations of the esophageal cancer *Liu Fusheng*(87)
9. Other malignant tumors in the esophagus *Liu Fusheng*(95)
10. Benign tumors of the esophagus *Liu Fusheng*(106)
11. Cytological diagnosis of the esophagus and gastric cardia *Liu Shufan*(113)
12. The ultrastructure of the esophageal cancer *Zhou Chuannong*(128)

Part Two: Prevention and Treatment of the esophageal cancer

13. The prevention of the esophageal cancer *Lin Peizhong and Gao Feng*(133)
14. The diagnosis of the esophageal cancer *Wang Qilu, Liu Fusheng, Zhang Dawei and Wang Zhengyan*(212)
15. The treatment of the esophageal cancer *Wang Qilu and Song Yuguang*(226)
- Reference (232)

第一篇 食管癌的病理学

第一章 食管的解剖学与组织学

第一节 食管的解剖学

食管是长管状器官^[1],其长度往往与躯干长度成正比。成人的通常约25cm。为了适应食管脱落细胞学检查,一般以门齿为界,标志着拉网的确切位置。由门齿至食管入口部,在成人约为15cm;由门齿至气管分叉处约26cm;自门齿至食管末端长约40~45cm。食管的管径很难测量,通常约2cm,自上而下逐渐变粗,在食管入口、气管分叉及横膈食管裂孔处约为1.3~1.5cm。平时管腔相应皱缩,当食物团块通过时,依次作相应的扩张。食管的上端在环状软骨的下缘处(相当于第六颈椎水平)与咽的下端相连,并沿着脊椎的前方下行,通过上纵膈和后纵膈,至第十胸椎水平穿过膈肌的食管裂孔进入腹腔,约在第十一胸椎的高度与胃贲门相连接。从侧面观察,整个食管与脊椎呈相适应的弯曲。从正面观察,整个食管有两个轻度弯曲。在起端始于正中平面,向下位于气管的左后方,达颈根部。之后又逐渐向右,至第五胸椎水平又位于正中平面,在左支气管的后方,下行位于胸主动脉之右侧,约在第七胸椎之高度,食管再次左偏,向前穿过膈肌的食管裂孔,继而连接胃贲门(图1—1)。

正常食管有三个狭窄部,第一个狭窄为食管的起始部,相当于环状软骨下缘水平,它是三个狭窄中最窄的一个,其口径约1.3cm;第二个狭窄为左支气管后方与食管交叉处,相当于第四、五胸椎之间,主动脉弓也位于该处压迫食管;第三个狭窄为食管穿过膈的食管裂孔处,相当于第十胸椎水平。三个狭窄处通常为食管癌的好发部位。因此,熟悉三个狭窄部位,对于食管癌的诊断与治疗均有重要意义。

食管的分段通常有二种方法^[2],一种为解剖学分段,另一种为临床分段。在解剖学中,通常将食管分为颈段、胸段和腹段。

颈段。自起始端,即从环状软骨下缘开始至相当于胸骨切迹平面的一段食管,长约4.5~5cm。其前面藉疏松结缔组织附于气管的膜壁上,而后藉后方间隙与颈长肌和脊柱相隔,它位于气管的后方,椎前筋膜的前方。在食管和气管间的两侧沟内,左右喉返神经由此通过。在食管的两侧,与甲状腺的侧叶后部相邻。在距环状软骨1.5~2cm处,有甲状腺下动脉,向内经食管两侧分布到甲状腺。

胸段。最长,上自胸廓上口,下至膈的食管裂孔。在上纵膈内,它位于气管和脊柱之间,并稍偏左,至第四胸椎水平,它位于主动脉弓末端的右侧。之后,它向右偏,并沿胸主动脉右侧降入后纵膈,至第七胸椎水平,食管再次向左偏,并斜行于胸主动脉之前方至其左前方,穿过膈肌的食管裂孔进入腹腔。食管在胸段内,其邻近脏器是:在前面,自上而下有气管、左支

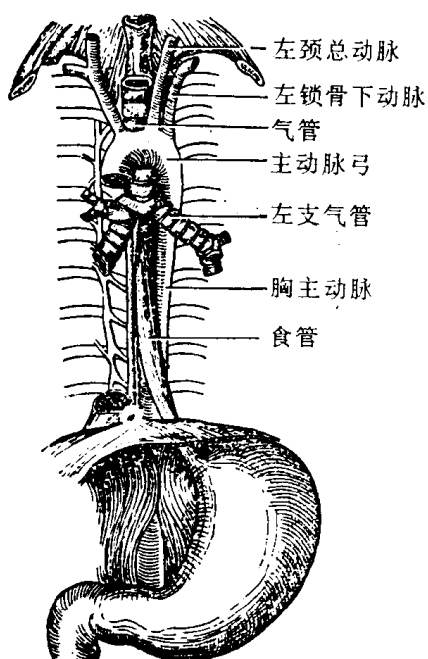


图 1—1 食管与气管、支气管及主动脉的关系

(摘自中国常见肿瘤诊治规范, 1990)

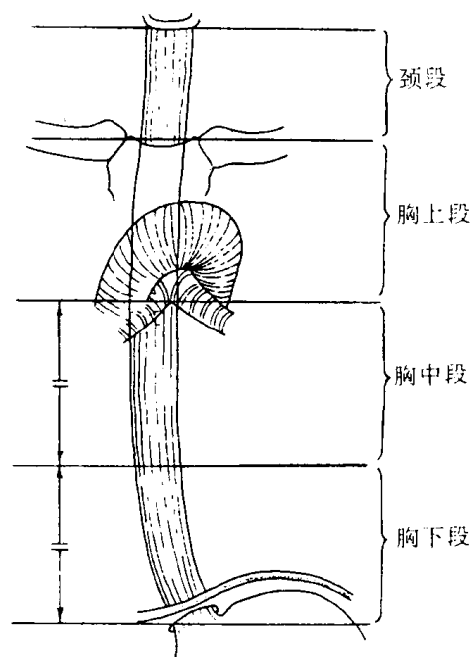


图 1—2 食管癌病变部位分段标准(UICC, 1987)

(摘自中国常见肿瘤诊治规范, 1990)

气管、心包和膈;在后方为食管后间隙,与脊柱相邻,间隙内充满疏松结缔组织,在此结缔组织内,有右肋间动脉、胸导管、奇静脉、半奇静脉等。在上纵膈内,食管之左侧与主动脉弓之末端、左锁骨下动脉、胸导管相邻。在后纵膈内,食管左侧与胸主动脉和左胸膜相接,右侧则与右胸膜相连接。左右迷走神经沿食管两侧下行,至肺根之下方,环绕食管,并分布于食管壁上,右迷走神经分布于食管的后面,左迷走神经主要分布于食管之前面。两者在食管壁上组成神经丛。

腹段。最短,长约 1cm,与肝的左叶相接触,它位于肝左叶后缘的食管沟内,食管的左缘与胃底相延续,右缘与胃小弯相延续,前后面为腹膜所遮盖。

另一种分段法为临床分段,即将食管全长分成上、中、下三段。上段:通常以食管入口处至主动脉弓上缘平面为界;中段:以主动脉上缘至肺下静脉下缘,即相当于肺门下缘为界;下段:由肺下静脉下缘至胃贲门处。

1987 年 UICC 将食管分为颈段、胸中段及胸下段(包括腹段)(图 1—2)。

第二节 食管癌的淋巴结分组

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^[3]。

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。

纵膈淋巴结;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;后纵膈淋巴结;胸下食管旁淋巴结;膈肌淋巴结。

腹部淋巴结;贲门旁淋巴结;胃左动脉旁淋巴结;小弯淋巴结;大弯淋巴结;脾门淋巴结;脾动脉淋巴结。

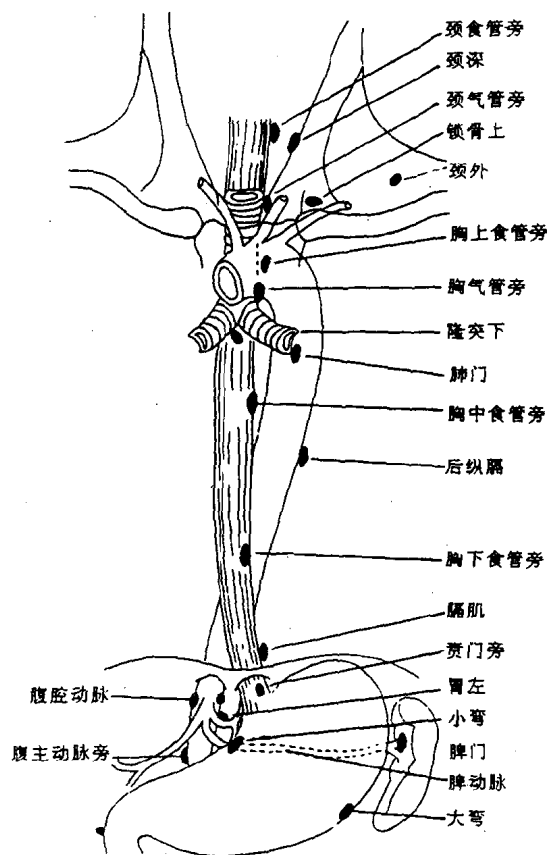


图 1—3 食管癌(贲门癌)引流
淋巴结分组名称图解

(摘自中国常见肿瘤诊治规范,1990)

食管癌淋巴结分组见图 1—3。

以上分组也适用于贲门癌。

当食管癌手术时,除应注意淋巴结清扫外,还应将所切除的淋巴结按组标明,分别送病理检查,以明确不同组别淋巴结的转移情况,对于手术切除的食管癌标本,病理医生应该仔细检查并摘除残留的淋巴结,进行切片检查。

第三节 食管的组织学

1. 食管壁结构^[4]

食管由粘膜、粘膜下层、肌层和纤维膜构成(照片 1—1)。

(1) 粘膜

肉眼观察,食管粘膜呈浅红色或茶红色,管壁富有弹性。收缩状态时,食管粘膜常形成 4~6 条纵行皱壁,在食管空虚时,食管壁粘膜皱壁凸向腔内,故横切面食管常呈星形的裂隙。当食物通过时,食管腔相应地扩张。

食管粘膜通常由三部分组成,即上皮、固有膜及粘膜肌板。粘膜的上皮为复层鳞状上皮,其厚度随年龄而异。正常新生儿,食管上皮厚度约 113 μ m,成人约 260~440 μ m,通常由 20~

25 层细胞所组成,上皮的最底层细胞常为立方形或短柱形,它具有分裂增殖的能力;分化成多角形的上皮细胞或角化的扁平细胞,在胃贲门处的食管粘膜与贲门粘膜有截然的分界,食管粘膜略呈茶白色,而贲门的粘膜为肉红色。

食管上皮根据其位置与形态通常分为四层:

①浅层。位于表面的 2~3 层细胞,细胞大小与中层相似,且多呈扁棱形,核小而深染,有明显的固缩变形,核染色质结构不清。人的食管通常无角化现象;食草动物,由于食物粗糙,食管可有很厚的角化。

②中层。较厚,通常由十多层细胞组成,细胞形状不规则,通常呈鳞状或多面形,胞浆较丰富,有细胞间桥致中层细胞彼此相连。细胞核中等大小,位于细胞中央,呈椭圆形,核染色质细而松。此层细胞占据上皮层的大部分;

③副基底层(外基底层)。由 2~3 层细胞组成,彼此也以细胞间桥相连接,细胞常为椭圆形或多角形,大小较一致,核呈圆形或椭圆形;染色质细而稍疏松,胞浆较中层为小,苏木素伊红染色略带嗜碱性。

④基底层(内基底层)。在上皮的最底层,紧靠基底膜,通常由一层矮柱形细胞所组成,胞浆较小,略带嗜碱性,胞浆呈圆形,核浆比例稍大,染色质较致密。

固有膜。为疏松结缔组织。其中富有网状纤维,血管与淋巴管、散在的淋巴细胞及一些淋巴滤泡。当某种原因(例如食管癌)发生淋巴管阻塞时,可见固有膜内淋巴管扩张,它也是食管癌淋巴管扩散的主要途径之一。固有膜浅层有很多结缔组织所组成之乳头,突向上皮的基底面,在食管上端和靠近胃贲门部,固有膜内可见到贲门腺。

粘膜肌板。厚约 200~400 μ m,为一薄层纵行平滑肌网,位于固有膜和粘膜下层之间,是咽部弹力纤维膜的延续,从环状软骨开始,向下至贲门处逐渐增厚,上段食管之粘膜肌层可完全缺失或不完整,而下段则可能与环形的内肌层混合,粘膜肌层在其贲门处与胃粘膜肌层相延续。

(2) 粘膜下层

食管的粘膜下层比较肥厚,约为 300~700 μ m,主要由疏松的结缔组织所构成,含大量的弹力纤维与网状纤维,交织成网状,其中含有丰富的淋巴管、血管和神经丛,并有食管腺及其导管,腺体导管穿透粘膜肌层,开口于粘膜上皮之表面。

(3) 肌层

食管的肌层由内环层和外纵层两层肌组织构成,厚约 2mm。在两层肌组织内,有较多的弹力纤维及疏松的网状纤维,构成肌间隔。在肌间隔内,有较大的血管与肌间神经丛,俗称 Auerbach 氏神经丛。食管的上 1/3 肌层,为横纹肌构成,其上与环状软骨和咽肌相延续。食管的下 1/3,则由平滑肌组成。中 1/3 段是横纹肌与平滑肌两种肌纤维混合存在。环形肌层在环状软骨处增厚,形成食管上括约肌,下端在食管胃连接处,形成食管下括约肌。

(4) 外膜

又叫纤维膜。食管无浆膜覆盖,外膜仅为疏松的结缔组织所构成,其中含有较多的血管、神经和淋巴管。在胃上方,外膜含有大量弹力纤维,将食管固定于横膈上,在其它部分,外膜仅与周围组织附着,无固定作用。

(5) 食管的腺体(照片 1—2)

食管壁内有两种腺体,一种是食管腺,另一种为贲门腺。

食管腺。多位于食管的粘膜下层,数量因人而异,全部食管内均可存在,多为粘液腺,也可见少部分浆液腺。这种浆液腺,常见于食管癌患者的食管内。有人认为,此种腺体由粘液腺化生而来,故目前对于食管是否存在浆液腺尚有争论。就传统的组织学记载,食管腺的构造为粘液腺,为小的管泡状腺。腺细胞为典型的粘液腺,小导管被以单层立方或柱状上皮,几个小导管汇入一个大导管,在汇合处局部膨大,形成一个壶腹部,斜行穿过固有膜,在乳头之间穿出粘膜,开口于上皮表面(照片 1—3,4,5)

贲门腺。与食管腺不同,它主要位于粘膜的固有膜内,通常有两种贲门腺,一种位于食管上端,另一种则位于食管下端,即位于贲门附近。两种均为管状腺,腺细胞由单层立方或柱状上皮构成,细胞内含有丰富的粘液,它们开口于胃小凹的底部,有时在腺细胞之间,含有胃的壁细胞及胃酶细胞(照片 1—6,7)

2. 食管的血管与淋巴管

食管的血液供应是非常丰富的,表面血管与食管壁深部血管有丰富的吻合枝。

(1)动脉。颈部食管的血液,多来源于甲状腺下动脉,其次为锁骨下动脉以及其它动脉的分支。胸部食管除接受胸主动脉直接发出的食管动脉支以外,也接受支气管动脉和肋间动脉的分支。胸部下段和腹部的血液来自胃左动脉和左膈下动脉的分支。

(2)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,大部流入奇静脉、半奇静脉和副半奇静脉,最后流入上腔静脉;而食管胸部下段和腹部静脉血,则部分流入奇静脉,部分流入胃左静脉,汇入门静脉系统。故食管下部及腹部为门静脉及腔静脉系统的吻合场所。

(3)淋巴管。食管壁内的淋巴管是很丰富的。由食管粘膜、粘膜下层和肌层淋巴丛发出淋巴管,分支进入食管旁淋巴结。在食管各段,其淋巴管的引流方向不同:颈部食管的淋巴管,主要流入颈深淋巴结;胸部食管的淋巴管,其上部者可向上流入气管周围的淋巴结和气管支气管淋巴结;中部者可流入纵膈后淋巴结;而下部者可流入胃上淋巴结和腹腔淋巴结。

3. 食管的神经

食管的神经来自迷走神经和交感神经。在食管的颈部主要接受喉返神经的分支及其伴随甲状腺下动脉的分支。胸部食管主要接受迷走神经干的分支,交感神经干的分支,以及内脏大神经的纤维。腹部则由迷走神经干,胸部的交感干内脏大神经以及围绕着胃左动脉和膈下动脉的交感神经纤维支配。它们进入食管壁内,在粘膜下层及环肌和纵肌之间,形成两个神经丛,并由此发出分支,分布于食管各层组织中。

(刘复生)

第二章 食管癌病因学

第一节 引言

食管癌广泛分布在世界各地,如里海东南沿岸地区^[1],伊朗北部,原苏联中亚地区,非洲的特兰斯凯^[2],法国的诺曼迪和不列丹尼地区^[3]以及中国的河南省^[4]。食管癌约占所有恶性肿瘤的 2%,中国食管癌按世界人口调整死亡率为 23.4,是世界食管癌最高的国家,比世界食管癌死亡率占第二位的玻多黎各高 2.5 倍^[5]。

在 2000 多年前的中医病案中就有记载:河南西部一带有噎膈病;秦汉时代就有食管癌发病因素的叙述。在我国,食管癌是一种常见病、多发病,占全国恶性肿瘤死因的第二位。现已查明,河南、河北、山西、四川、江苏、福建、广东、新疆等省、自治区均有食管癌的高发区。

临床与流行病学的研究指出:食管癌与多种因素与因子有关,如过量饮酒、吸烟、食入过热与粗糙食物,营养缺乏,口腔卫生不良与食管病变。上述这些可疑病因因素中,西欧与北美国家科学工作者认为饮酒与吸烟是食管癌的主要危险因素。我国食管癌病因研究除了注意饮酒与吸烟外,重视以下几方面的研究,如化学致癌物——亚硝胺,霉菌毒素,微量元素与营养素不平衡,遗传易感性与食管上皮的病变等。

第二节 烟酒与食管癌

1. 吸烟与食管癌

(1) 吸烟与食管癌关系的流行病学调查

通过流行病学调查发现,一些食管癌高发区居民吸烟相当普遍,一些地区的居民不吸烟,食管癌则很少见,从而认为吸烟与食管癌的发病有明显关系。印度的穆斯林、基督教和印度教徒有吸黑檀叶卷成的烟和咀嚼菱叶(pan 一种胡椒叶子)的嗜好,食管癌发病较多;拜火教徒无此嗜好,发生食管癌者为少。故认为这种嗜好可能为食管上段癌和中段癌发病率高的原因(Paymaster 等,1968)。

在我国,吸烟也是群众常见的生活嗜好。1976 年在河南、河北、山西、四川与广东 38 个食管癌不同死亡率的地区进行了流行因素的调查,发现男性吸烟与食管癌的发生明显相关($r=0.3254, P<0.05$),但在女性未见食管癌与吸烟的关系。1978 年刘伯齐等^[6]在江苏,新疆食管癌不同死亡率的 13 个地区进行了病照——对照研究,发现吸烟与食管癌呈正相关(表 2—1)。

吸烟危险性增加最大的是肺癌、喉癌,最小的是食管癌和膀胱癌。然而,也有些食管癌高发区的居民,吸烟并不普遍,或有些食管癌患者,并无吸烟史。如伊朗里海沿岸、阿富汗、原苏联的古里耶夫,南非(阿扎尼亚)的德班以及我国某些食管癌地区的调查,都不支持吸烟是食管癌发病因素的说法。

表 2—1 食管癌与吸烟的病例——对例研究

地 区	例 数	烟值量	卡方值	P 值
淮 安	200	2.250 ^①	5.025	<0.025
		2.120 ^②	7.682	<0.01
扬 中	200	2.076 ^①	4.225	<0.05
		2.167 ^②	4.447	<0.05
新 源	48	1.950 ^①	5.492	<0.02

① 每日吸烟支数

② 吸烟时候

(2) 吸烟对食管上皮的损伤作用

Auerbach 等(1965)检查了 1,268 例男性的食管。死者年龄在 19~91 岁,大部分吸烟者的食管上皮层增厚,细胞呈现不典型性,且随着吸烟量的增加和时间的延长而加重。烟草中致癌物如何进入食管的?高进等(1965)用荧光黄均匀地浮游在空气中,使大鼠吸入这样的空气。实验证明,空气中的荧光物质,不仅可以进入气管,而且还可以进入食管。荧光物质进入食管,可能三个途径:一是荧光物质由鼻腔吸入时,一部分停留在咽部,然后被咽入食管;二是荧光物质进入呼吸道后,经气管上皮的纤毛运动推回到咽部,再被咽入食管;三是胸廓在吸气时,形成负压,使食管腔内吸进停留在咽部的气体。

(3) 烟中的致癌物

近年来,对烟中的致癌物进行了研究。纸烟及其烟雾中,含有微量的亚硝基吡咯烷(N-nitrosopyrrolidine)和二甲基亚硝胺。这些亚硝胺,可以在吸烟的烟雾中形成,尤其是吸硝酸盐含量较高的纸烟时。烟和烟雾中含有硝酸盐、挥发性胺及氧化氮(NO, NO₂),这些都是亚硝胺的前体。在吸烟时,二级胺和一氧化氮、二氧化氮发生反应,可以形成亚硝胺。众所周知,烟草中含有去甲烟碱(正尼古丁)和新烟碱(假木贼碱),这些也都是吸烟产生的烟雾中成分,它能与氧化氮发生反应,形成亚硝基去假烟碱(亚硝基正尼古丁),或亚硝基新烟碱(亚硝基假木贼碱)。

将这几种化合物分别加在饮水中,喂饲 Fisher 大鼠 30 周,给药总量达 630 毫克。结果是给予亚硝基去甲烟碱的大鼠,食管肿瘤发生例数为 12/20,其中 3 例为食管癌。此外,20 例中还发现 1 例咽部乳头瘤,3 例鼻腔浸润癌。给予亚硝基新烟碱的大鼠,食管癌发生例数为 1/20。在纸烟中,还检查出另外两种致癌性多环芳烃——苯并芘和蒽,含量分别为 39 毫微克/纸烟(Hoffmann 等,1967)和 36.5 毫微克/纸烟(Hecht 等,1974)。

2. 饮酒与食管癌的关系的流行病学调查

国外有许多流行病学资料支持饮酒和食管癌病因有关^[7]。西欧和北美的调查发现,许多食管癌患者有大量饮酒史,或者多是酿酒工人及与酒商有关的职员。

1959 年,山东省在普查中发现的 126 名食管癌患者,有饮酒习惯者 58 人,占 46%,对照组占 29.6%。张毓德(1961)对 1,400 名食管癌患者进行调查,以每周平均饮白干酒二两以上,超过 5 年者为阳性饮酒史,在病例组为 26.9%,对照组为 17%。在美国食管癌患者饮威士忌酒者比对照组高 25 倍,饮啤酒者比对照组高 10 倍。丹麦、瑞士、英格兰、瑞典、法国、日本和非洲等一些国家的调查,都说明饮酒和食管癌发病有关(Warwick 等,1973)。刘伯齐^[6]在江苏扬中县与新疆新源县进行病例对照研究,只发现饮大量酒的淮安县为阳性结果(表 2—2)。

表 2—2 饮酒与食管癌的病例对照研究

地 区	例 数	酒量	卡方值	P 值
淮 安	200	1.909	5.641	<0.025
扬 中	200	1.227	0.326	<0.25
新 源	48	0.790	0.250	<0.50

酒本身并未证明有致癌性,但有促癌作用。酒精可能作为致癌物的溶剂,促进致癌物进入食管。食管粘膜损伤,为食管癌的发生创造条件。酒中可能污染有亚硝胺。欧洲某些国家的酒中,也发现有亚硝胺类物质。报告 268 个酒样品,其中苹果白兰地和苹果酒均含有少量的二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺和二丙基亚硝胺。当地农家自制的酒中,含量更高。酒中杂有微量元素或其他污染物,南非(阿扎尼亚)的特兰斯凯食管癌高发,认为可能是饮用了溶解有铅的酒所致。此外,在英国、美国的有些酒中,含有微量的多环芳烃(0.03~0.08 微克/升)。日本的酒中有的还含有酚类化合物、DDT、沥青等。以上诸因素与食管癌的关系尚待进一步研究。

第三节 食管癌亚硝胺病因

亚硝胺类化合物是一类强致癌物,能引起多种动物脏器的肿瘤,其中有十几种亚硝胺能引起动物的食管癌^[8]。因此,在食管癌的高发区,研究体内、外亚硝胺的分布与合成,亚硝胺的暴露量,亚硝胺诱发食管上皮癌和其机理的研究,以阐明食管癌亚硝胺病因,为预防食管癌提供科学依据。

1. 林县和范县食品、饮水、唾液等中亚硝胺及其前体物的分析

陆士新等^[9]曾用薄层色谱法对林县与范县的粮食进行了亚硝胺的分析,结果表明:林县粮食中亚硝胺的阳性检出率比范县高。最近,他们用热能分析仪进一步证实,林县玉米样品中含有二甲基亚硝胺(NDMA)与二乙基亚硝胺(NDEA)。

王英林和陆士新等^[10]对林县姚村 495 口井饮水中的硝酸盐与亚硝酸盐进行测定,结果表明:495 口井水中均含有硝酸盐与亚硝酸盐,其量随季节不同而发生变化,以夏季为最高。同时,大多数井水中的硝酸盐与亚硝酸盐的含量和当地居民食管癌及食管上皮增生的患病率呈正相关。

陆士新等^[11]曾测定了林县 216 人的唾液中亚硝酸盐含量,其平均值为 4.75 毫克/升,林县食管上皮增生者与食管癌患者的唾液亚硝酸盐含量均比食管上皮正常者为高($P < 0.05$)。

2. 林县酸菜与食管癌关系的研究

流行病学研究表明,食管癌死亡率的高低与当地居民食用酸菜的多少有一定的关系。陆士新等曾测定了酸菜中亚硝胺、硝酸盐与亚硝酸盐,发现酸菜中有比较多量的硝酸盐与亚硝酸盐,热能分析仪的分析发现酸菜中含有 NDMA、NDEA 和能诱发动物食管癌的甲基苄基亚硝胺(NMB₂A)以及其他未知的亚硝基化合物。

在对林县酸菜的致突变性与致癌性进行研究的结果表明:酸菜乙醚提取物对 TA₉₈与 TA₁₀₀鼠伤寒沙门氏菌有明显的致突变性^[12],林县酸菜的提取液与浓缩液诱发了大鼠的腺胃腺癌、肝肉瘤等^[13]。

为了进一步探索酸菜中能引起肿瘤的有关化学物质,陆士新等从林县酸菜中分离、鉴定

出一种亚硝基化合物——Roussin 红甲脂(如图 2—1)。

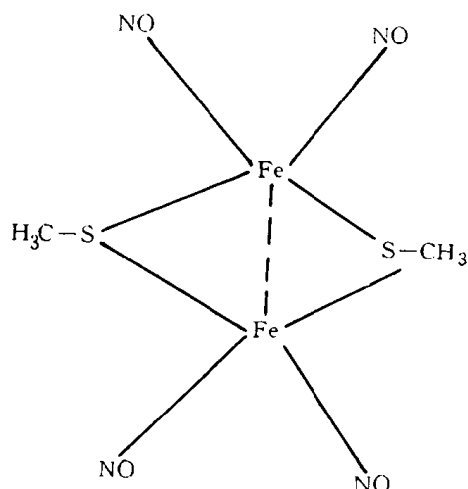


图 2—1 Roussin 红甲酯结构

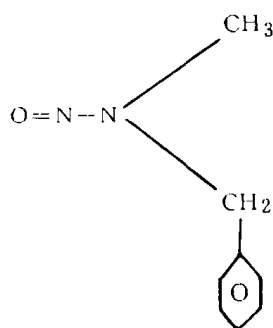


图 2—2 NMBzA 结构式

王明耀(中国医学科学院肿瘤研究所)的实验证明:Roussin 红甲酯能与二级胺反应产生不同种类的亚硝胺。为了研究 Roussin 红甲酯的致突变性与致癌性,陆士新等进行了 Ames 试验,结果发现 Roussin 红甲酯对 TA₁₀₀ 菌株有弱的致突变性^[12]。在促癌的动物实验中,用 Roussin 红甲酯作为促进剂,NMBzA 为始动剂,在喂 Roussin 红甲酯的 36 只小鼠中,有 8 只小鼠的前胃上皮有乳头状瘤,发生率为 22.9%;而仅喂 MBNA 的 21 只小鼠中,有 3 只小鼠的前胃上皮有乳头状瘤,发生率为 14.2%。表明:Roussin 红甲酯有明显的促癌作用^[14]。

3. 亚硝胺摄入量与食管癌关系的研究

环境致癌物暴露量对病因研究很重要,陆士新在国际上首次报道不同食管癌死亡率地区居民从膳食中摄入不同量的亚硝胺,膳食中亚硝胺摄入量依次为:林县(高发)>济源(中高发)>禹县(低发)。结果表明:从膳食中摄入亚硝胺的量与食管癌发病率成正相关^[15](表 2—3)。

4. 食管致癌性亚硝胺的分离和鉴定

一些亚硝胺能特异地引起动物的食管癌。陆士新等在国内首次从食管癌高发区膳食中分离与鉴定出能致动物食管癌的甲基苄基亚硝胺(NMBzA)(图 2—2),为明确食管癌亚硝胺病因提供了重要证据。

5. 胃内亚硝胺含量与食管癌关系的研究

胃内亚硝胺的合成是人类暴露于亚硝胺的主要来源。陆士新等^[16]测定了食管癌高发区林县人胃液标本 353 份,进行了亚硝胺化合物的分析,95%的胃液标本发现有亚硝胺类化合物。胃液中所测出的 6 种亚硝胺为二甲基亚硝胺(NDMA),二乙基亚硝胺(NDEA),甲基苄基亚硝胺(NMBzA),亚硝基吡咯烷(NPyr),亚硝基哌啶(NPip)和肌氨酸乙酯亚硝胺(NSAR)(表 2—5)。其中 NMBzA, NSAR, NPyr 和 NPip 能特异地诱发动物的食管癌。男性胃液中总的亚硝胺含量平均为 24.93ppb,而女性则为 20.51ppb,男性高于女性约 18%,这和林县食管癌发生率的男女比例相似。

林县人胃液中亚硝胺的含量和受检查食管上皮的病变,如正常、轻增、重增和癌呈明显的正相关,即食管上皮重增和癌患者胃液中亚硝胺的含量明显高于正常人与轻增患者(表

表 2-3 中国不同食管癌地区膳食中亚硝酸盐的摄入量

县 份	死亡率 (per 10 ⁵)	标本数	NDMA		NDEA		NPYR		NPIP		NMBzA		Total ($\mu\text{g/day}$)
			%	$\mu\text{g/day}$	%	$\mu\text{g/day}$	%	$\mu\text{g/day}$	%	$\mu\text{g/day}$	%	$\mu\text{g/day}$	
林县	151	23	87	182.6 $\pm$ 378	91	342.7 $\pm$ 420	17	0.44 $\pm$ 1.0	17	0.3 $\pm$ 0.9	78	10.0 $\pm$ 171	633.7 $\pm$ 845.0
济源	98	25	200	509.8 $\pm$ 438	88	58.5 $\pm$ 76.0	28	2.69 $\pm$ 10.0	32	4.0 $\pm$ 17	40	1.2 $\pm$ 18	576.8 $\pm$ 504.0
禹县	35	55	95	219.7 $\pm$ 451	87	38.8 $\pm$ 77.0	44	1.12 $\pm$ 2.9	33	1.2 $\pm$ 4.1	15	1.2 $\pm$ 0.5	284.5 $\pm$ 598.0

NDMA, *N*-nitrosodimethylamine; NDEA, *N*-nitrosodiethylamine; NPYR, *N*-nitrosopyrrolidine; NPIP, *N*-nitrosopiperidine; NMBzA, *N*-nitrosomethylbenzylamine

表 2-4 胃液中亚硝酸盐含量和食管病变的相关性

组 别	标本数	二甲基亚 硝酸*	二乙基亚硝酸	甲基氨基 亚硝酸	亚硝基吡咯烷	亚硝基哌啶	未知化合物	亚硝基化 合物总量	P 值
正常食管上皮	50	3.72 $\pm$ 3.04	6.83 $\pm$ 5.60	0.11 $\pm$ 0.40	0.101 $\pm$ 0.29	0.02 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.99	11.10 $\pm$ 8.27	
食管上皮轻度增生	45	6.21 $\pm$ 16.32	6.63 $\pm$ 5.48	0	0.11 $\pm$ 0.25	0.05 $\pm$ 0.18	1.12 $\pm$ 3.98	14.11 $\pm$ 22.57	<0.4
食管上皮重度增生	155	16.04 $\pm$ 44.70	5.86 $\pm$ 9.00	0.42 $\pm$ 2.66	0.81 $\pm$ 3.11	0.11 $\pm$ 0.58	2.64 $\pm$ 10.79	26.01 $\pm$ 60.11	<0.05
食管癌	64	33.52 $\pm$ 46.09	10.64 $\pm$ 13.70	1.86 $\pm$ 3.55	0.14 $\pm$ 0.47	1.33 $\pm$ 7.02	0.65 $\pm$ 1.96	46.68 $\pm$ 60.94	<0.001

* 微克/天/人