

203-3
053

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》

第四分册

YK20/5

鼻 咽 癌

研究概况与展望



赠阅



A0279242

中国协和医科大学
北京医科大学 联合出版社

〔京〕新登字147号

内 容 简 介

本书概要介绍了中国大陆40多年来,特别是近10多年来鼻咽癌的研究现状,内容包括:研究工作历史回顾,流行病学、病因及预防,临床(诊断、治疗)以及基础方面的研究概况、主要进展、成就,并对未来的发展进行了展望。本书系由长期从事鼻咽癌研究的权威专家们在综合大量资料的基础上写成的,并从战略高度对未来的发展提出了看法。文后还附有中国大陆最近10年(1980~1990)的文献目录。因此本书是全面、系统了解中国大陆鼻咽癌研究历史、现状、进展、水平、成就及发展趋势的重要工具。

本书可供卫生行政管理人员、鼻咽癌研究与防治人员、其他医药卫生科技人员以及医药大专院校师生参考。

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》第四分册 鼻咽癌研究概况与展望

常见恶性肿瘤研究概况与展望编委会编

责任编辑:王汝宽 李宗彦

*

中国协和医科大学 联合出版社出版
北 京 医 科 大 学

北京星城印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

开本:787×1092毫米 1/16 12印张 264千字

1993年5月第一版 1993年5月第一次印刷

印数1—2000册

书号 ISBN 7-81034-241-X/R·241

《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

责任编委 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》

第四分册

鼻咽癌研究概况与展望

分编辑委员会

主 任 区宝祥

委 员 (按姓氏笔划)

区宝祥 闵华庆 张思黑 汪慧民

宗永生 郑国梁 黄腾波 曾毅

蔡海英

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年文献题录,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

目 录

导言	(1)
第一章 流行病学、病因及预防研究	(4)
一、流行病学研究	(4)
(一) 高发病率	(4)
(二) 显著的地理聚集性	(4)
(三) 发病稳定性	(4)
(四) 人群分布	(4)
二、鼻咽癌研究现场	(5)
(一) 广东高发现场	(5)
(二) 广西前瞻性研究现场	(5)
三、病因流行病学研究	(6)
(一) 遗传因素	(6)
(二) 病毒病因流行病学	(7)
(三) 化学病因流行病学	(7)
(四) 微量元素	(8)
四、病因学研究	(8)
(一) 病毒病因	(8)
(二) 化学病因	(14)
(三) 鼻咽癌前期及癌的化学预防	(17)
(四) 鼻咽癌的遗传易感性研究	(19)
第二章 临床研究	(23)
一、临床特征	(23)
(一) 临床分型	(23)
(二) 远处转移	(23)
(三) 儿童期鼻咽癌	(25)
(四) 鼻咽癌合并皮肤炎	(26)
(五) 临床分期	(26)
二、诊断	(29)
(一) 临床诊断	(29)
(二) 新影像 (CT和MRI) 诊断	(31)
三、治疗	(34)
(一) 放射治疗	(34)
(二) 放射治疗的效果和影响预后因素	(38)

(三) 化学药物治疗.....	(41)
(四) 手术治疗.....	(45)
第三章 基础研究	(47)
一、病理形态学.....	(47)
(一) 鼻咽的形态组织结构及其与癌发生的关系.....	(47)
(二) 鼻咽癌的组织-细胞病理学.....	(48)
(三) 鼻咽癌的组织化学和免疫组织化学.....	(50)
(四) 鼻咽癌的癌前病变.....	(51)
二、细胞遗传学与分子生物学.....	(51)
(一) 体内外研究模型的建立.....	(51)
(二) 鼻咽癌细胞遗传学研究.....	(53)
三、鼻咽癌的分子遗传学.....	(54)
(一) 鼻咽癌的癌基因属性问题.....	(54)
(二) 鼻咽癌的促癌基因.....	(56)
(三) 鼻咽癌的转化基因“Tx”.....	(56)
(四) 鼻咽癌的肿瘤抑制基因.....	(56)
第四章 展望	(58)
一、早诊早治降低死亡率.....	(58)
(一) 早期诊断.....	(58)
(二) 早期治疗.....	(59)
二、阐明病因发病机理.....	(59)
(一) 病因的确定.....	(60)
(二) 搞清病因发病机理.....	(60)
三、开展预防降低发病率.....	(60)
附录: 鼻咽癌文献目录 (1980~1990)	

导 言

鼻咽癌的发病率以中国南方尤其是广东省为世界之最高者,曾被称为“广州瘤(Canton tumor)”。在中国大陆曾先后举行过六届全国性鼻咽癌专题研讨会,通过这几次会议的回顾可以了解到鼻咽癌研究在中国大陆的发展概况。

在肿瘤放射学专家谢志光教授和病理学专家梁伯强教授的倡议下,60年代召开了两次全国性鼻咽癌会议。首届鼻咽癌会议于1961年4月在广州召开。与会者主要是各地从事鼻咽癌临床、放射与病理的专家共33人。中国医学科学院肿瘤医院放射学专家 吴桓兴 院长、上海第一医学院肿瘤医院院长病理学专家顾绥焜教授和放射学专家张去病教授等出席了会议。

第二届鼻咽癌专题研讨会于1962年11月在广州举行,出席者50人,向会议提交论文55篇。病理学家梁伯强教授传达了第八届国际肿瘤会议的情况,会议表明鼻咽癌的研究已有了良好的开端,但在病因发病方面是一个薄弱环节,会议提出要从肿瘤普查入手。

70年代开始了鼻咽癌流行病学、病因发病学研究的高潮。广东省中山县与四会县作为鼻咽癌的高发现场而受到重视。1971年在中山县开始建立三级防癌网。1973年~1975年在卫生部肿瘤防治办公室的领导下,开展了史无前例的全国性肿瘤死亡回顾调查。根据调查结果绘制了我国十大常见恶性肿瘤(包括鼻咽癌)的地理分布地图谱。与此同时,病例配对的分析,寻找鼻咽癌发病因素的研究亦迅速开展。1972年、1976年和1979年分别在广州和长沙召开了第3届、第4届和第5届全国鼻咽癌研讨会。

第3届会议较突出的内容为各地流行病学病因学的调查报告,病因方面已提及EB病毒研究的进展和有关遗传因素的问题。广东中山县还报告了自1971年开始逐步建立三级肿瘤防治网以来,鼻咽癌早诊率显著提高。I、II期鼻咽癌的比例从23%提高到52.38%,中山县小榄镇是防治网较健全者,其鼻咽癌I、II期的比例提高到75%。1976年的第4届会议有关流行病学病因学和发病学的论文颇多,其中有1973年~1975年全省鼻咽癌死亡调查报告,并有论文涉及移民鼻咽癌和鼻咽癌高发家系等的遗传病因学内容,关于鼻咽癌实体瘤染色体和鼻咽癌淋巴母细胞株标记染色体的研究结果也在会上作了首次报道。化学病因研究方面发现鼻咽癌高发区大米中微量元素镍的含量与当地居民鼻咽癌死亡率呈正相关。用亚硝基吗福林诱发大鼠鼻咽癌成功,发癌率达87%。此外,第一例鼻咽癌上皮细胞株CNE-1在我国问世。同时各地区报道开展EB病毒补体结合抗体水平调查,并在部分地区开展IgA/VCA和IgA/EA抗体调查,这些调查结果均说明EB病毒与鼻咽癌有一定的相关性。鼻咽癌的细胞免疫,体液免疫和免疫治疗(转移因子)亦有所报道,对鼻咽癌的超微结构、脱落细胞形态、组织发生学和癌间质结构等问题进行了交流。临床研究方面除诊断外,放射治疗与化学治疗均报告了研究结果,并讨论了中西医结合治疗的疗效。从这次会议可以看到在各地学者的努力下,鼻咽癌的研究已普遍开花结果。

为了进一步深入研究,1978年5月29日在福建召开了全国鼻咽癌免疫研究和病理类

型座谈会, 77名代表参加会议。病理组订出了一个鼻咽癌三类六型的病理分型方案: 免疫组提出鼻咽癌患者血清EB病毒IgA/VCA和IgA/EA的阳性率高达80%以上, 认为可推广应用于普查。

鉴于长期以来临床分期及病理分型各家意见不一, 因此1979年在湖南长沙第5届全国鼻咽癌学术交流会议上, 讨论了两个标准: 一是临床分期的标准, 该分期一直沿用至今。二是病理组织类型分型, 会议拟出两个方案试行。

80年代期间虽然没有召开全国性鼻咽癌研讨会, 但在1981年和1988年分别召开了两次国际性的鼻咽癌专题讨论会。

1981年西太平洋地区鼻咽癌专题会议在广州召开, 世界卫生组织西太区办事处中岛主任主持会议。参加者来自日本、新加坡、马来西亚、香港、澳门、北京、南宁和广州等国家和地区。临床分期与病理分型仍是会议的讨论热点。会上由香港何鸿超教授提出并经过讨论, 制订了“1981年鼻咽癌广州临床分期”。新加坡病理学家Shammugaratnam教授对世界卫生组织的鼻咽癌病理类型作了补充, 与会者对“鼻咽癌不包括腺癌和肉瘤”的定义展开了热烈的讨论。1991年中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会邀请部分病理专家提出了一个病理类型的修改方案, 列入《中国常见恶性肿瘤诊治规范》在全国推广应用。

1988年12月中华医学会在广州召开中日医学交流会鼻咽癌专题讨论会。大会宣读了论文36篇。基础研究方面有病理分型、EB病毒膜蛋白基因、癌基因、染色体脆性部位、SCE和染色体畸变等内容。会上双方对中国与日本的鼻咽癌流行病学、影像诊断、放射治疗设计与效果、化学治疗经验和免疫治疗等进行了交流。此外还讨论了香港、日本和中国的临床分期方案。

80年代鼻咽癌研究有较大的发展。在广东省中山县和四会县以及广西省苍梧地区已逐步建立了鼻咽癌高发现场。广西苍梧地区较早地采用血清EB病毒IgA/VCA和IgA/EA抗体检查方法, 对鼻咽癌的诊断起了很大的作用, 大大提高了早期诊断率, 并证明EB病毒与鼻咽癌的发生密切相关。EB病毒IgA/VCA与IgA/EA的血清学检查在高发现场与各地临床上已广泛采用。环境化学因素的研究, 证明了一些中草药和植物有EB病毒激活物和促癌物, 加深了鼻咽癌化学病因的认识。另一方面, 检测了一些海洋生物和中草药, 发现一些有抑癌作用, 为化学预防打下基础。鼻咽癌发病机理研究亦从整体水平和细胞水平发展到分子水平。这些成果已在第6届全国鼻咽癌研讨会上反映出来。

第六届全国鼻咽癌专题研讨会于1992年5月在广州召开, 来自全国各地、港澳地区和英国、瑞典的代表共160名, 向大会提交论文265篇, 其中150篇在会议上进行了交流。在大会上8位专家就目前鼻咽癌研究的新进展、热点问题及发展趋势作了专题报告, 内容涉及鼻咽癌的病因学、病理学、临床分期、影像诊断、放射治疗及癌前干预等几大领域。病因发病学的研究已进入分子水平, EB病毒、化学致癌物、遗传易感性等与鼻咽癌发生发展的关系有较多报道。部分癌基因、促癌基因和肿瘤抑制基因在鼻咽细胞恶性转化中的作用, 已得到初步验证。此外鼻咽癌癌前病变及癌的化学预防 and 治疗的实验研究, 也取得较大的进展, 在现场进行的一些大规模前瞻性流行病学调查, 应用多因素分析方

法，其结论引人注目。在临床方面，不少代表对鼻咽癌的新分期表现出浓厚兴趣，认为1979年制订的“长沙分期”已不能满足当今临床工作的需要。在采用计算机模拟和多因素分析大量病例的基础上提出的新分期，论证力较强，有较好的应用前景。鼻咽癌的治疗也呈现多样化、联合化，对超分割、后装、插管化疗、免疫疗法和放射增敏等进行了探讨。现代技术在鼻咽癌的早期诊断中得到应用，如光导纤维镜用于发现微小病灶、隐匿病灶和客观评价疗效；影像学检查在临床的广泛应用，对提高早诊率、完善放疗计划起着很大作用。这次会议反映目前鼻咽癌研究有了一定的深度和较大的进展。

全国鼻咽癌研讨会从首届到第6届经历了30年，鼻咽癌的研究是逐步深入和全面发展的，预示着鼻咽癌的研究将取得更大的成果。本章除介绍中国大陆近10年来鼻咽癌的研究进展概况外，并提出鼻咽癌防治研究的战略，以供参考。

为力争反映中国鼻咽癌研究的全面情况，减少遗漏，本书有些节段内容还包括部分香港学者的研究结果，有些研究内容与10年前的工作有继承性或国外研究有联系，为了使读者较清楚地了解，亦适当选入少量材料编入本章内。

第一章 流行病学、病因及预防研究

一、流行病学研究

鼻咽癌是我国常见癌瘤之一,而南方各省是高发地区。多年来流行病学研究表明其在流行病学方面有如下特点:

(一) 高发税率

世界上大多数地区鼻咽癌发病率均在1.0/10万以下,而我国南方部分地区可高达33/10万(男),15.60/10万(女)(香港);30.96/10万(男)、15.45/10万(女)(广东四会),为世界上最高发地区。

(二) 显著的地理聚集性

鼻咽癌高发地区由南至北、由东至西逐渐下降。高发地区集中在南方广东、广西、湖南、福建、江西5省。其中最高者在广东省四会县龙江地区,以此为中心向外逐渐下降。南方5省中,死亡率在9/10万以上的23个县市中,21个集中在广东中部的广州、佛山、肇庆三个地区。可见,与其他癌瘤相比,鼻咽癌具有更为明显的地理聚集性。

(三) 发病稳定性

无论在高发区或低发区,鼻咽癌发病率和死亡率虽有波动,但却无明显升降趋势,呈相对稳定。广东四会县1970~1986共17年间,其发病率波动在19.37/10万~18.34/10万之间;广东中山市1970~1984共15年间,发病率在15.07/10万~14.77/10万;另一高发区,广西苍梧县13年间(1975~1987)波动在10.40/10万~14.72/10万;同样,在低发区上海市13年内(1963~1975)亦没有明显增减(1.13/10万~1.54/10万)。广东省70年代死亡率为8.29/10万,80年代为9.07/10万,呈相对稳定,然而鼻咽癌在全部恶性肿瘤中的死亡位次,则由第三位下降至第五位;在全部恶性肿瘤中的构成比,则由12.8%下降至6.99%。而同期其他癌瘤发病率、死亡率上升,至使鼻咽癌位次、构成比下降。这种情况提示:在我国,鼻咽癌在病因发病学上可能与某些较强而又恒定的致癌因素有关。

(四) 人群分布

1. 年龄分布 在南方高发地区,发病率在30岁开始迅速上升,高峰在50~59岁组。但值得注意的是,在高发地区,儿童病例(14岁以下)却甚为罕见(广东省儿童病例占全部病例的0.1%);相反在低发区却相对多见(辽宁省儿童病例占全部病例的4.88%),并且在低发区可见到年龄更小儿童病例。

2. 方言 流行病学调查显示,在广东省三种方言人群中,操广州方言人群发病率最高,闽南方言和客家方言较低(表1)。这种差异在80年代后期抽样调查中,其显著性同样表现出来。然而在四会县内,这种差异经统计学处理后无显著性。

3. 水上居民 旧称为旦家的水上居民是最早定居于我国南方并操广州方言的居民之一,主要分布在广东珠江三角洲一带。从目前收集到的资料看,其鼻咽癌3年平均死亡

表1

广东省不同方言人群鼻咽癌死亡率比较

	广州方言		闽南方言		客家方言	
	死亡率 (%)	SMR	死亡率 (%)	SMR	死亡率 (%)	SMR
70年代	11.24		4.31		3.44	
80年代	9.46	1.2495	4.02	0.5454	6.26	0.9181

率高达22.36/10万；过去水上居民一向聚居较多的县市，其鼻咽癌死亡率也较高。

4. 移民鼻咽癌 对1970~1975定居在广州东山区5年以上非广东籍居民和1965~1975定居在上海虹口区30~40年广东籍居民的调查，发现定居广州东山区非广东籍人比广东籍居民鼻咽癌死亡率为低(分别为3.61/10万, 10.90/10万), SMR 31%；而迁居上海的广东籍人比其所在虹口区居民的鼻咽癌死亡率为高(分别为7.10/10万, 2.70/10万), SMR 22.8%。而上海虹口区的广东籍人和广州市东山区居民鼻咽癌死亡率虽有差异，但经统计学处理后差异无显著性。表明高发区人群，尽管移居至低发区生活，但仍保持其鼻咽癌相对高发。这种现象已从不少有关在国外的中国移民鼻咽癌发病调查中得到证实。

5. 家族聚集 目前在高发区不断发现有一个家族中有2个以上鼻咽癌患者，其中最为突出者为广东南海县平洲区的叶梁氏家族，该家族3代49人中，发现鼻咽癌12例、乳腺癌1例。孪生子先后患鼻咽癌是罕见的，目前亦已有4例报道。家族高发癌可能与遗传有关，但也不能排除共同生活环境、相同因素的影响。

二、鼻咽癌研究现场

(一) 广东高发现场

在70年代后期建立并经卫生部全国肿瘤防治办公室批准的鼻咽癌研究现场——广东省中山市和四会县，先后在该两个现场建立了三级防癌网、恶性肿瘤死亡登记、肿瘤研究所、肿瘤科等，为在鼻咽癌高发现场开展肿瘤研究与防治打下了坚实基础。

从80年代初开始在这两个现场开展人群与EB病毒血清流行病学研究，肯定了EB病毒与鼻咽癌密切相关；在80年代中期对这些高发地区12万多人开展了EB病毒血清阳性高危人群筛查，进行除包括EB病毒血清学检测外，还有人群鼻咽部物理检查，鼻咽部细胞涂片、鼻咽部光导纤维镜检查、活检、病理检查等前瞻性研究，并对高危人群进行药物阻断的干预试验。

(二) 广西前瞻性研究现场 (此段由曾毅教授供稿)

曾毅、钟建民教授等在梧州市及苍梧县进行了血清学普查和10年追踪观察。1980年在梧州市对20726人进行EB病毒IgA/VCA抗体血清学普查。经10年追踪观察又发现29例鼻咽癌病人，其中早期病例25例，早期诊断率达86.2% (表2)。在追踪观察的29例病人中，血清学普查后5年内发现23例，占79.3%，其余6例在第6~10年中发现，占21.7%，其中1例是在血清学普查后第10年发现的。有6例抗体普查阳性由于没有进行每年追踪观察，在普查3~6年来医院检查时已确诊为晚期。在IgA/VCA抗体阴性者中发现4例鼻咽癌。此外，在10年追踪观察后第11年，仍在抗体阳性者中发现2例，在第12年发现1例。

10年间从20 726例中共发现57例鼻咽癌病人,鼻咽癌的检出率为275/10万人,平均年发病率为27.5/10万人。其中53例是从IgA/VCA抗体阳性者中发现的,占93%。鼻咽癌检出率为466.5/10万。从11 590例抗体阴性者中发现4例鼻咽癌,占有病例的7%,鼻咽癌的检出率为20.4/10万,平均年发病率为2.0/10万。对抗体阳性者也逐年进行了EBV IgA/VCA抗体测定,经过10年后,抗体阴转者,抗体波动于0~低滴度者,抗体无明显改变,抗体4倍上升或下降者,分别为32.7%、7.2%、39.4%、7.1%和13.6%(表3)。十分有意义的是鼻咽癌仅在抗体上升或不变组中发现,特别是在IgA/VCA抗体上升或不变组中发现。IgA/VCA抗体上升和IgA/EA抗体出现或上升后1~3年就能检出鼻咽癌。这进一步证实了EBV/IgA抗体的存在与鼻咽癌的发生有密切关系。

表2 IgA/VCA抗体阳性者和阴性者的鼻咽癌检出率和发病率

	合 计	IgA/VCA阳性	IgA/VCA阴性
人数	20 726	1 136	19 590
鼻咽癌例数	57	53	4
百分比(%)	100	93	7
检出率(1/10万)	27.5	4665.7	20.4
年发病率(1/10万)	27.5	466.5	2.0

表3 IgA/VCA抗体滴度变化与鼻咽癌检出率的关系

追踪病人数(10年)	转阴	波动	无变化	4倍增高	4倍下降
931	304	67	367	66	127
(100%)	(32.7%)	(7.2%)	(39.4%)	(7.1%)	(13.6%)
鼻咽癌发生数	0	0	6	16	0
鼻咽癌已检出率			1.6%	21.0%	

三、病因流行病学研究

近年来在对鼻咽癌广泛的流行病学调查基础上,对其病因研究已涉及到肿瘤发生的个体遗传易感性、EB病毒、化学致癌等。现将国内有关病因流行病学方面的研究介绍如下。

(一) 遗传因素

流行病学调查表明:鼻咽癌高发区不同方言人群发病有明显差异,病例有家族和种族聚集现象,移民外地的高发人群几代后仍保持明显高于当地居民的鼻咽癌发病率,孪生子同时患鼻咽癌、鼻咽癌患者一级亲属得癌的可能性较对照高近20倍,高低发区鼻咽癌发病率相对稳定等,均提示遗传因素在鼻咽癌发病学上起着重要作用,可能存在着对致癌物遗传易感性。有关研究有:

1. 鼻咽癌与ABO、MN血型关系 血型是典型的孟德尔方式遗传性,是寻找鼻咽癌遗传标记的途径之一。国内在高发广东省曾对省内不同方言人群进行研究,结果在广

东人群中,未发现鼻咽癌与ABO、MN血型和分泌型有关联;在广东省三种主要方言人群中,同种方言的鼻咽癌与非鼻咽癌者之间,未发现鼻咽癌与ABO、MN血型和分泌型有关联;且计算得的广东鼻咽癌病人和广东非鼻咽癌者的ABOMN基因频率与国外报道相接近。

2. 鼻咽癌与人类白细胞抗原(HLA)关系 自Simons报道并为WHO认定的A2和BW46与鼻咽癌相关后,国内鼻咽癌高低发的南、北方均对此进行研究。在高发区可见HLA抗原B17与鼻咽癌呈高风险相关($RR=2.54$);抗原A11呈低风险相关[$RR=0.28$];而DR4阳性者风险较小,且未见HLA-A、B与鼻咽癌的预后有关。而在低发区北方研究显示鼻咽癌与HLA-B35相关,且发病年龄的早晚亦似与HLA抗原有一定相关性;早期(≤ 30 岁)发病者与B35相关,而晚期(≥ 30 岁)发病者与DR2抗原相关。

关于鼻咽癌与红细胞、白细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6PD)活性的关系流行病学研究资料提示,G-6PD可能是影响肿瘤易感性的一个遗传因素。在南方鼻咽癌高发区研究表明,患者红细胞G-6PD缺乏率显著低于对照,而且男性G-6PD缺乏率或年龄标化G-6PD缺乏率亦显著低于对照。

(二) 病毒病因流行病学

EB病毒在世界各地正常人群中感染非常普遍,然而不同地区鼻咽癌发病、死亡率差异又非常之大。在我国EB病毒血清流行病学研究表明:高发区的正常人群EBV IgA/VCA阳性率为5.9%~6.25%(广东、广西苍梧)与低发区5.78%~6.9%(大庆、遵义)相似,且均为女性略高于男性,但二者无显著差异;而抗体几何平均滴度则南方正常人群显著高于北方。此外,鼻咽癌患者体内存在着高滴度EB病毒各种抗原的特异性抗体,抗体水平随着病情发展而变化,这种现象不单可以见于高发区广东、广西等地,同样亦可见于低发区黑龙江、贵州。这些研究表明:在高低发区的南、北方,鼻咽癌与EBV同样密切相关。研究亦提示通过EBV一些特异性抗体检测,在高发区正常人群中可以发现鼻咽癌的高危人群。在广西梧州对20726正常人群进行血清普查并追踪10年,共检出鼻咽癌57例,其早期诊断率达86.2%;IgA/VCA阳性可早于临床诊断16~41个月,在IgA/VCA阳性人群中检出率为相同年龄组一般人群年发病率的31.7倍,并认为在IgA/VCA阴性人群中未发现鼻咽癌病例。在广东高发区广州市、中山市、四会县等亦对123087正常人群进行EBV血清学筛查及追踪,共检出鼻咽癌126例,研究发现EBV IgA/VCA阳性人群中鼻咽癌检出率为阴性人群的40.7倍,阴性不能完全排除鼻咽癌的可能;IgA/VCA抗体的出现可先于鼻咽癌确诊4~46个月;有下列指标者应视为鼻咽癌高危人群:(1) IgA/VCA $\geq 1:80$;(2) IgA/VCA、IgA/EA、DNase 3项中任何2项阳性;(3)上述3项中任何一项滴度持续上升。目前正在验证更为完善的高危人群筛选方案并对高危人群进行干预试验,为鼻咽癌预防提供有效途径。

(三) 化学病因流行病学

对鼻咽癌化学致癌病因国内研究得较少,根据流行病学调查以芳香烃类及亚硝胺类为多。70年代胡孟璇在广州调查发现鼻咽癌患者吸烟者高于对照;黄小兰等调查则发现

患者中厨师及汽车司机比对照者多；有人在高发中山市鼻咽癌患者家中烟垢检出芳香族多环烃类化合物。

香港何鸿钊在1971年首次提出中国南方一种相当普遍的食物——咸鱼可能是鼻咽癌发病因素。流行病学研究指出：香港的船民（旦家族）鼻咽癌发病率最高，而这一人群日常食品中咸鱼占相当大比例而缺少新鲜蔬菜、水果。80年代中后期香港、广州、玉林和天津市都先后进行鼻咽癌病例对照研究，这些研究结果都同样指出：在母亲妊娠期，婴儿哺乳期、断乳期和10岁以前儿童进食咸鱼，其后患鼻咽癌危险性显著增加。而且进食年龄越小、进食次数越多其危险性越大。除咸鱼外，其他一些腌制食物如腐乳、咸虾酱、葱菜、咸酸菜、咸蛋与鼻咽癌发病相关，而多食新鲜蔬菜、水果则为一保护因素。实验室证实这些腌制食物含亚硝胺类致癌物。

（四）微量元素

鼻咽癌分布有明显地区性，提示其发生可能与环境因素有关，而环境及人体中某些微量元素含量过多或过少与肿瘤发生的相关性值得重视。

1. 镍 黄家琛等多个作者先后对广东省内鼻咽癌高发区的中山、四会、低发区的海丰、五华地区大米、饮用水，鼻咽癌患者和健康人头发、血清进行微量元素的测定，均多次证实高发区健康人、大米、饮用水镍含量比低发区高；鼻咽癌患者头发、血清镍含量比健康人高。各种微量元素与鼻咽癌死亡率相关研究中亦仅有镍的含量与鼻咽癌发生呈稳定的正相关关系。通过计算机多因素分类法研究证实，微量元素与鼻咽癌关系很可能是以镍为主的多因素共同作用。

2. 硒 是人体必需的一种微量元素，同时它又是一种抑癌剂。广东省鼻咽癌高、低发区大米中硒含量平均值几乎一致，而饮水中均未检出硒；高低发区健康人头发中硒含量亦没有显著性差异，可见鼻咽癌死亡率与当地环境中硒含量无关。但鼻咽癌患者全血、血清及头发中的硒均显著低于该地区健康人；而含有重要成分硒又可衡量硒在机体内生理生化功能的谷胱甘肽过氧化物酶（SeGSH-PX），在鼻咽癌患者全血中的活性同样低于健康人，而且随着病情加重，出现远处转移、癌细胞分化差、生存期短等情况，病人全血硒含量及该酶的活性更为降低。

不少学者认为硒能阻止或延缓病毒、化学致癌物的致癌作用。鼻咽癌高低发区大米、饮用水、健康人全血与头发硒含量无差异，提示鼻咽癌病人血硒、发硒显著偏低可能是肿瘤发生后的结果而不是病因。

（黄腾波）

四、病因学研究

（一）病毒病因

自Old等于1966年首先从鼻咽癌患者血清中测到EB病毒抗体以及dc-The等于1969年从鼻咽癌活检培养的类淋巴母细胞中分离到EB病毒后，陆续在人鼻咽癌与Burkitt淋巴瘤（Burkitt's lymphoma, BL）的瘤细胞中观察到明确的EB病毒标志（EBV DNA

和Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA), 因此EB病毒便成为鼻咽癌病因中一个极受注意的问题。

关于EB病毒基因组的结构及功能, 国外研究已很清楚, 在EB病毒分子生物学方面已取得不少成果, 估计关于EB病毒和鼻咽癌关系的研究将成为人类肿瘤病毒病因研究的一个重要突破口。多年来我国学者对于EB病毒与鼻咽癌的相关性研究无论在现场, 还是在实验室方面都取得不少成就, 兹分述如下:

1. 关于鼻咽癌活检组织中EBV DNA研究

1) 鼻咽癌活检组织中存在EBV DNA

为阐明癌变本质, 首先要证明在人鼻咽癌组织中确实存在EB病毒基因组, 70年代Zur Hansen等证明鼻咽癌组织中存在EBV DNA。1982年曾毅等在广西发现的4例鼻咽癌中3例癌组织EBV DNA阳性。蒋金荃等(1986年、1987年)以EB病毒中同向重复顺序W片段作为分子杂交探针, 与人鼻咽癌组织DNA进行分子杂交, 发现EB病毒基因组确实存在于人的鼻咽癌组织内, 用不同限制酶消化后, 出现的杂交带及图谱存在一定的相似性。此外, 用限制酶消化鼻咽癌病人和正常人的外周血白细胞DNA, 分别与探针EBV BamHI W和K片段进行Southern印迹杂交, 以了解这些病毒片段的存在状态, 结果提示鼻咽癌病人外周血白细胞DNA中存在EBV基因片段, K片段杂交阳性率较W片段高。宗永生最近与香港大学合作, 用生物素标记探针作原位杂交, 检测40例鼻咽癌组织冰冻切片, 均显示癌细胞有EBV BamHI W片段存在。上海卢健等(1991)用PCR技术进行扩增检测也证实鼻咽癌细胞内有W片段, 笔者(1992)也用PCR技术证实鼻咽癌组织内均存在EBV DNA片段。以上研究, 采用不同方法均证实鼻咽癌活检组织中有EBV DNA存在。

2) 不同分化程度鼻咽癌及癌旁鼻咽上皮中EBV DNA分布情况

要搞清EB病毒与鼻咽癌的关系, 就必须查明EB病毒在正常鼻咽上皮、癌前病变上皮, 不同分化程度的鼻咽癌及其邻近部位中的存在与分布情况。谢福佐等(1990)、游绍进等(1992)、蒋晓群等(1992)应用原位分子杂交以及PCR技术已证实:

(1) 谢福佐等(1990)证实正常鼻咽组织内无EBV DNA存在。

(2) 形态不同的癌细胞, 其EBV DNA分布形式不同: 游绍进等(1992)在低分化鳞癌、梭形细胞和多形细胞癌中发现, 核质EBV DNA阳性颗粒呈点块状分布, 而空泡状核与大圆形核癌细胞中, EBV DNA较集中于核仁区及核膜下区。在高分化鳞癌的部分癌细胞及癌旁不典型增生上皮细胞中, EBV DNA除分布于核仁区, 核膜下区外, 胞浆内也有散在分布, 发现与Hawkins报道的分布形式类似。

(3) 蒋晓群等(1992)发现, 上皮基底侧增生活跃处, 某些癌旁上皮及少数间质浸润的淋巴细胞也有EBV DNA存在。在癌旁上皮有显著增生, 并有中、重度不典型增生或化生的上皮细胞中, EBV DNA阳性细胞明显增多, 且多分布于上皮靠基底侧。

(4) 鼻咽癌间质中常可见多少不一的淋巴细胞和浆细胞浸润, 大多呈EBV DNA阴性反应, 但也有报道呈阳性反应者。

由以上结果提示EB病毒可能在癌变过程中起着重要作用。