

现代肿瘤诊疗新进展

XIANDAI ZHONGLIU ZHENLIAO XINJINZHAN

主 编 王 磊 张 坤 董亮亮 贾晓鹏 胡志萍



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

现代肿瘤诊疗新进展

XIANDAI ZHONGLIU ZHENLIAO XINJINZHAN

主 编 王 磊 张 坤 董亮亮 贾晓鹏 胡志萍



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤诊疗新进展 / 王磊等主编. — 北京: 科学技术文献出版社, 2018.5
ISBN 978-7-5189-4417-0

I. ①现… II. ①王… III. ①肿瘤—诊疗 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第098991号

现代肿瘤诊疗新进展

策划编辑: 曹沧晔 责任编辑: 曹沧晔 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官方网址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 济南大地图文快印有限公司
版 次 2018年5月第1版 2018年5月第1次印刷
开 本 880×1230 1/16
字 数 382千
印 张 12
书 号 ISBN 978-7-5189-4417-0
定 价 148.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

前 言

近年来，随着人们对健康的愈加关注以及许多关于肿瘤诊治的新理论、新知识的不断涌现，使肿瘤临床诊疗与创新的发展愈加迅速。我们工作在临床一线的广大医务人员急需更多地了解和掌握有关肿瘤诊治的新理论、新观点、新技巧，以便更加出色地完成肿瘤疾病相关的医疗工作。为此，我们组织编写了此书，希望能对广大同仁有所帮助。

本书详细介绍了肿瘤的分子生物学基础、与肿瘤发生有关的各种因素、肿瘤临床诊断与标志物检查以及肿瘤的综合治疗，还以人体各部位肿瘤为顺序，重点介绍了常见肿瘤的病因、病理、诊断及治疗等。本书是编者们结合自身专业特长及多年丰富的临床经验，并参考了大量相关文献共同撰写的，全书内容涵盖广泛，条理清晰，具有科学性、实用性、综合性等特点，适用于肿瘤科及相关科室的医务人员参考和学习。

本书的参编者有参与临床实践多年的专家，也有参与肿瘤疾病诊疗的后起之秀，他们均为本书的最后出版付出了巨大的心血，在此表示感谢。由于篇幅有限、时间仓促，书中难免有不妥之处，敬请广大读者批评指正。

编 者
2018年3月

目 录

第一章 肿瘤总论	1
第一节 分子生物学基础	1
第二节 外源性致癌因素	3
第三节 肿瘤发生的机体因素	11
第四节 肿瘤干细胞学说	15
第二章 肿瘤临床诊断与标志物检查	16
第一节 肿瘤临床诊断	16
第二节 内镜检查	21
第三节 肿瘤标志物检查	23
第三章 肿瘤的综合治疗	36
第一节 概述	36
第二节 肿瘤综合治疗的概念	36
第三节 主要综合治疗模式	38
第四节 综合治疗的基本原则	41
第五节 实施条件和存在的问题	42
第四章 头颈部肿瘤	46
第一节 头颈部肿瘤的调强放射治疗计划和图像引导放射治疗计划	46
第二节 鼻咽癌的放疗	51
第三节 喉癌的放疗	56
第四节 鼻腔癌与鼻窦癌的放疗	58
第五章 胸部肿瘤	61
第一节 肺癌	61
第二节 食管癌和贲门癌	69
第三节 乳腺癌	81
第四节 纵隔肿瘤	91
第六章 腹部消化系肿瘤	96
第一节 胆囊癌	96
第二节 胰腺癌	100
第三节 胰岛细胞瘤	108
第四节 结肠癌	110
第五节 直肠癌	116
第六节 十二指肠恶性肿瘤	130
第七章 生殖系肿瘤	140
第一节 精原细胞瘤	140
第二节 非精原细胞瘤	146

第三节 卵巢癌	152
第四节 绒毛膜癌	164
第八章 骨肿瘤	170
第一节 尤文肉瘤	170
第二节 骨肉瘤	174
第三节 骨巨细胞瘤	177
第四节 骨原发性恶性淋巴瘤	179
第九章 肿瘤的中西医结合治疗	182
第一节 胃癌	182
第二节 大肠癌	187
参考文献	193

肿瘤总论

肿瘤病因学研究引起肿瘤的始动因素，肿瘤发病学则研究肿瘤的发病机制与肿瘤发生的条件。要治愈肿瘤和预防肿瘤的发生，关键问题是查明肿瘤的病因及其发病机制。关于肿瘤的病因学和发病学，多年来进行了广泛的研究，虽然至今尚未完全阐明，但近年来由于分子生物学的迅速发展，特别是对癌基因和肿瘤抑制基因的研究，已经初步揭示了某些肿瘤的病因与发病机制，如 Burkitt's 淋巴瘤和人类 T 细胞白血病/淋巴瘤等。目前的研究表明，肿瘤从本质上说是基因病。引起遗传物质 DNA 损害（突变）的各种环境的与遗传的致癌因子可能以协同的或者序贯的方式，激活癌基因和（或）灭活肿瘤的抑制基因，使细胞发生转化（transformation）。被转化的细胞可先呈多克隆性增生，经过一个漫长的多阶段的演进过程（progression），其中一个克隆可相对无限制地扩增，通过附加突变，选择性地形成具有不同特点的亚克隆（异质性），从而获得浸润和转移的能力（恶性转化），形成恶性肿瘤。图 1-1 示肿瘤的病因和发病机制模式。



图 1-1 肿瘤的病因和发病机制模式图

第一节 分子生物学基础

一、癌基因

1. 原癌基因、癌基因及其产物 现代分子生物学的重大成就之一是发现了原癌基因（proto-oncogene）和原癌基因具有转化成致癌的癌基因（oncogene）的能力。Bishop 和 Varmus 因为在这方面的贡献而获得了 1989 年的诺贝尔奖。

癌基因首先是在反转录病毒（RNA 病毒）中发现的。含有病毒癌基因的反转录病毒能在动物体内迅速诱发肿瘤并能在体外转化细胞。后来在正常细胞的 DNA 中也发现了与病毒癌基因几乎完全相同的

DNA 序列, 被称为细胞癌基因, 如 *ras*、*myc* 等。由于细胞癌基因在正常细胞中以非激活的形式存在, 故又称为原癌基因。原癌基因可以由于多种因素的作用使其结构发生改变, 而被激活成为癌基因。

原癌基因编码的蛋白质大多是对正常细胞生长十分重要的细胞生长因子和生长因子受体, 如血小板衍生生长因子 (PDGF)、纤维母细胞生长因子 (FGF)、表皮细胞生长因子受体 (EGFR)、重要的信号转导蛋白质 (如酪氨酸激酶、丝氨酸-苏氨酸激酶等) 及核调节蛋白 (如转录激活蛋白) 等。表 1-1 示常见的癌基因及其产物。

表 1-1 几种常见的癌基因及其激活方式和相关的人类肿瘤

编码的蛋白质	原癌基因	激活机制	相关人类肿瘤
生长因子			
PDGF-β 链	<i>sis</i>	过度表达	星形细胞瘤, 骨肉瘤
FGF	<i>csf-1</i> , <i>int-2</i>	过度表达	胃癌, 膀胱癌, 乳腺癌
生长因子受体			
EGF 受体	<i>erb-B1</i>	扩增	胶质瘤
EGF 样受体	<i>neu (erb-B2)</i>	扩增	乳腺癌, 卵巢癌, 肾癌
信号转导蛋白			
GTP-结合蛋白	<i>ras</i>	点突变	多种人体肿瘤, 包括肺、结肠、胰、血液系统肿瘤
酪氨酸激酶	<i>abl</i>	易位	慢性粒细胞性白血病, 急性淋巴细胞性白血病
核调节蛋白			
转录激活蛋白	<i>myc</i>	易位	Burkitt's 淋巴瘤
	<i>N-myc</i>	扩增	神经母细胞瘤, 小细胞肺癌
线粒体蛋白	<i>bcl-2</i>	易位	滤泡性 B-细胞淋巴瘤

2. 原癌基因的激活 原癌基因在各种环境或遗传因素作用下, 可发生结构改变 (突变) 而变为癌基因; 也可以是原癌基因本身结构没有改变, 而是由于调节原癌基因表达的基因发生改变使原癌基因过度表达。以上基因水平的改变可继而导致细胞生长刺激信号的过度或持续出现, 使细胞发生转化。引起原癌基因突变的 DNA 结构改变包括点突变 (如 90% 的胰腺癌有 *ras* 基因的点突变)、染色体易位 [如 Burkitt's 淋巴瘤的 t (8; 14), 慢性粒细胞白血病的 Ph1 染色体]、插入诱变、基因缺失和基因扩增 (如神经母细胞瘤的 *N-myc* 原癌基因可复制成多达几百个拷贝, 在细胞遗传学上表现为染色体出现双微小体和均染区)。癌基因编码的蛋白质 (癌蛋白) 与原癌基因的正常产物相似, 但有质或量的不同。通过生长因子或生长因子受体增加、产生突变的信号转导蛋白与 DNA 结合的转录因子等机制, 癌蛋白调节其靶细胞的代谢, 促使该细胞逐步转化, 成为肿瘤细胞。

二、肿瘤抑制基因

与原癌基因编码的蛋白质促进细胞生长相反, 在正常情况下存在于细胞内的另一类基因——肿瘤抑制基因的产物能抑制细胞的生长。若其功能丧失则可能促进细胞的恶性转化。由此看来, 肿瘤的发生可能是癌基因的激活与肿瘤抑制基因的失活共同作用的结果。目前了解最多的两种肿瘤抑制基因是 *Rb* 基因和 *p53* 基因。它们的产物都是以转录调节因子的方式控制细胞生长的核蛋白。其他肿瘤抑制基因还有神经纤维瘤病-1 基因、结肠腺瘤性息肉基因、结肠癌丢失基因和 Wilms 瘤等。

1. *Rb* 基因 *Rb* 基因是随着对一种罕见的儿童肿瘤——视网膜母细胞瘤的研究而最早发现的一种肿瘤抑制基因。*Rb* 基因的纯合子性的丢失见于所有的视网膜母细胞瘤及部分骨肉瘤、乳腺癌和小细胞肺癌等。*Rb* 基因定位于染色体 13q14, 编码一种核结合蛋白质 (*p105-Rb*)。它在细胞核中以活化的脱磷酸化和失活的磷酸化的形式存在。活化的 *Rb* 蛋白对于细胞从 G_0/G_1 期进入 S 期有抑制作用。当细胞受到刺激开始分裂时, *Rb* 蛋白被磷酸化失活, 使细胞进入 S 期。当细胞分裂成两个子细胞时, 失活的 (磷酸化的) *Rb* 蛋白通过脱磷酸化再生使子细胞处于 G_1 期或 G_0 期的静止状态。如果由于点突变或

13q14 的丢失而使 Rb 基因失活, 则 Rb 蛋白的表达就会出现异常, 细胞就可能持续地处于增殖期, 并可能由此恶变。

2. p53 基因 p53 基因定位于 17 号染色体。正常的 P53 蛋白 (野生型) 存在于核内, 在脱磷酸化时活化, 有阻碍细胞进入细胞周期的作用。在部分结肠癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌等均发现有 p53 基因的点突变或丢失, 从而引起异常的 P53 蛋白表达, 而丧失其生长抑制功能, 从而导致细胞增生和恶变。近来还发现某些 DNA 病毒, 如 HPV 和 SV-40, 其致癌作用是通过它们的癌蛋白与活化的 Rb 蛋白或 P53 蛋白结合并中和其生长抑制功能而实现的。

三、多步癌变的分子基础

恶性肿瘤的发生是一个长期的、多因素造成的分阶段的过程, 这已由流行病学、遗传学和化学致癌的动物模式所证明。近年来的分子遗传学研究从癌基因和肿瘤抑制基因的角度为此提供了更加有力的证明。单个基因的改变不能造成细胞的完全恶性转化, 而是需要多基因的改变, 包括几个癌基因的激活和两个或更多肿瘤抑制基因的丧失。以结肠癌的发生为例, 在从结肠上皮过度增生到结肠癌的演进过程中, 关键性的步骤是癌基因及肿瘤抑制基因的丧失或突变。这些阶梯性积累起来的不同基因分子水平的改变, 可以在形态学的改变上反映出来 (图 1-2)。

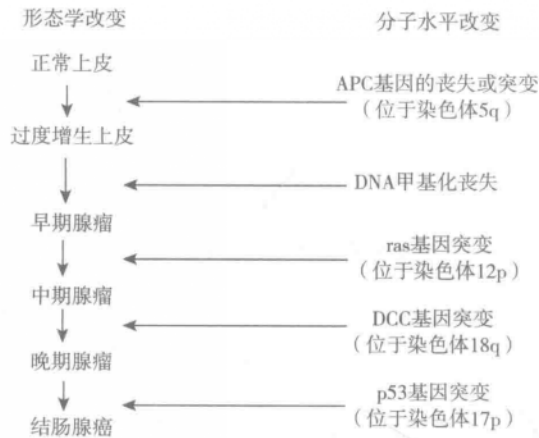


图 1-2 结直肠癌通过上皮增生-腺瘤-癌的阶梯性演进的分子生物学和形态学改变的关系

(王 磊)

第二节 外源性致癌因素

一、化学致癌因素

最早观察到化学因素与人类肿瘤的关系可以追溯到 1775 年, Percivall Pott 发现童年时当过烟囱清扫工的男性患阴囊癌的比率增高, 提示职业暴露可能与某种特定类型肿瘤的发病有关。1875 年, Volkman 和 Bell 观察到长期与液状石蜡和焦油接触的工人易患皮肤癌; 此外, 德国的科学家 Rehn 报道接触苯胺的工人易发生泌尿道膀胱肿瘤。这些早期的观察结果促使研究人员通过进行化学诱导癌发生的动物实验来验证各种化学物质的致癌性。1915 年 Yamagiwa 和 Ichikawa 反复用煤焦油涂擦兔耳成功地诱发了皮肤癌, 后来研究证实煤焦油中的致癌物为多环芳烃。

随着现代工业的迅速发展, 新的化学物质与日俱增。目前认为凡能引起人或动物肿瘤形成的化学物质, 称为化学致癌物 (chemical carcinogen)。近几年, 通过肿瘤流行病学与病因学研究证实, 对动物有致癌作用的化学物质已达 2 000 余种, 其中有些可能和人类肿瘤的形成有关。

(一) 化学致癌物的分类

根据化学致癌物的作用方式可将其分为直接致癌物、间接致癌物、促癌物三大类。

所谓直接致癌物，是指这类化学物质进入体内后能与体内细胞直接作用，不需代谢就能诱导正常细胞癌变的化学致癌物。这类化学致癌物的致癌力较强、致癌作用快速，常用于体外细胞的恶性转化研究，如各种致癌性烷化剂、亚硝酸胺类致癌物等。

所谓间接致癌物，是指这类化学物质进入体内后须经体内微粒体混合功能氧化酶活化，变成化学性质活泼的形式方具有致癌作用的化学致癌物。这类化学致癌物广泛存在于外环境，常见的有致癌性多环芳烃、芳香胺类、亚硝胺及黄曲霉毒素等。根据间接致癌物代谢活化的程度，一般将未经代谢活化的、不活泼的间接致癌物，称为前致癌物 (precarcinogen)；经过体内代谢转变为化学性质活泼、寿命极短的致癌物称为近致癌物 (proximate carcinogen)；近致癌物进一步转变成带正电荷的亲电子物质，称为终致癌物 (ultimate carcinogen)。终致癌物与 DNA、RNA、蛋白质等生物大分子共价结合而导致它们的损伤，从而引起细胞癌变。

促癌物又称为肿瘤促进剂 (tumor promoting agent)。促癌物单独作用于机体内无致癌作用，但它能促进其他致癌物诱发肿瘤形成。常见的促癌物有巴豆油 (佛波醇二酯)、糖精及苯巴比妥等。

致癌物引发初始变化称为激发作用 (initiation)，而促癌物的协同作用称为促进作用 (promotion)。据此，Berenblum (1942) 提出致癌过程的第二阶段学说，即激发和促进两个过程。现在认为激发过程是由致癌物引起的不可逆的过程，使得一种原癌基因 (如 ras 基因) 突变性活化，这种突变可遗传给子代细胞。目前研究表明，在促进过程中，可能是由于促癌剂 (如巴豆油) 是细胞内信号转导通道的关键性成分——蛋白激酶 C 的活化剂，并且能使某些细胞分泌生长因子所致。因此促进作用能促使突变的细胞克隆性生长，抑制其正常分化，最后在附加突变的影响下形成恶性肿瘤。此学说对预防恶性肿瘤具有现实意义，因为激发过程是很短暂的，大多不可逆转，而促进过程则很长，一般需 10~20 年。因此，如能减少环境中的促癌因子，亦可有效地预防恶性肿瘤的发生。

根据化学致癌物与人类肿瘤的关系又可将化学致癌物分为肯定致癌物 (defined carcinogen)、可疑致癌物 (suspected carcinogen) 及潜在致癌物 (potential carcinogen)。

肯定致癌物是指经流行病学调查确定，并且临床医师和科学工作者都承认其对人和动物有致癌作用，且致癌作用具有剂量反应关系的化学致癌物；可疑致癌物具有体外转化能力，而且接触时间与癌症发病率相关，动物致癌实验阳性，但结果不恒定；此外，这类致癌物缺乏流行病学方面的证据；潜在致癌物一般在动物实验中可获某些阳性结果，但在人群中尚无资料证明对人具有致癌性 (表 1-2)。

表 1-2 与人类肿瘤有关的部分致癌物

肯定致癌物	可疑致癌物	潜在致癌物
砷及砷化物	丙烯腈	氯仿
联苯胺	碱性品红	DDT (双对氯苯基三氯乙烷)
苯	黄曲霉毒素	亚硝基脲
石棉	二甲基硫酸盐	镭及镭化合物
铬及铬的化合物	镍及某些镍化合物	四氯化碳
2-萘胺	氮芥	二甲基胍
氯乙烯	铍及铍化合物	钴、硒、铅、汞
4-氨基联苯	非那西丁	胍

根据致癌物是否引起基因序列的改变分为遗传毒性致癌物 (genotoxic carcinogen) 和非遗传毒性致癌物 (non-genotoxic carcinogen)。遗传毒性致癌物是指具有使 DNA 核酸序列编码信息发生改变的化学物质。遗传毒性致癌物能够引起癌基因的活化或者抑癌基因的功能丢失导致肿瘤发生。非遗传毒性致癌物不引起 DNA 序列的改变，可能通过修饰组蛋白、干扰 DNA 甲基化、染色质重塑等表观遗传学机制引起细胞癌变，或者通过促进细胞有丝分裂，影响细胞周期等机制促进肿瘤的发生。

(二) 化学致癌物的代谢

大部分化学致癌物是间接致癌物,通过口腔、呼吸道、皮肤和药物注射等途径进入体内,然后经过代谢分布到各种组织中,被体内的酶催化转换为直接致癌物。肝脏含有丰富的细胞色素 P450 酶系统,能将间接致癌物活化成为强效的亲电子物质,成为直接致癌物。同时机体内还存在谷胱甘肽、N-乙酰转移酶等能结合并灭活致癌物的酶系统,能通过生物转化将致癌物质变成无毒的亲水代谢产物排出体外。酶的作用是相对的,一些酶能活化某种致癌物,也能够灭活另一种致癌物,这主要取决于致癌物的化学结构。一般情况下,机体能够及时灭活吸收进体内和代谢产生的致癌物,保持致癌物代谢的相对平衡。但由于环境污染加重,生活饮食方式改变,人们在日常生活中接触致癌物的机会明显增多,多种致癌物进入机体后产生的累积作用和协同作用,以及进入机体的致癌物剂量超出机体代谢转化能力等各种因素导致肿瘤的发病率上升。

(三) 常见的化学致癌物

1. 亚硝酸胺类 亚硝酸胺(nitrosamine)是近30年最受人注意的致癌物质之一,致癌谱很广。亚硝酸胺类化合物可分为亚硝酸盐和亚硝胺两类。亚硝酸盐为直接致癌物,如甲基亚硝基脲、甲基硝基亚硝基胍,这些物质的物理性质不稳定,体外试验可使细胞恶性转化,体内实验可诱发动物多种器官的肿瘤,亚硝胺类为间接致癌物,需经体内代谢后才具有致癌性。亚硝胺类又可分为脂肪族和环状亚硝胺。较常见的脂肪族亚硝胺有二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺等;环状亚硝胺有亚硝基咪唑、亚硝基吗啉等。我国河南林县的流行病学调查表明,该地食管癌发病率很高与食物中的亚硝胺高含量有关。亚硝胺在体内经过羟化作用而活化,形成有很强反应性的烷化碳离子而致癌。

亚硝胺类化合物在环境中存在的方式有两个显著的特征:一是广泛存在于空气、水、香烟烟雾、熏烤肉类、咸鱼、油煎食品、酸菜中;二是环境中存在很多可以合成致癌性亚硝胺的前身物质。这些物质如亚硝酸盐、硝酸盐、二级胺等普遍存在于肉类、蔬菜、谷物、烟草、酒类及鱼类中。亚硝胺前身物质在酸性环境中易于合成亚硝胺。人的胃液 pH 为 1.3~3.0,是亚硝胺合成的理想场所。人类接触亚硝基化合物是不可避免的。亚硝胺能通过烷化 DNA 诱发突变,也能活化许多原癌基因导致癌变。

2. 真菌毒素 目前已知的真菌毒素有 200 余种,相当一部分是致癌的,称为致癌性真菌毒素,常见的有黄曲霉毒素、杂色曲霉素、灰黄霉素等。同一真菌毒素可由一种或数种真菌产生,一种真菌也可产生数种真菌毒素。真菌毒素主要诱发肝癌、肾癌,亦可诱发皮肤癌、骨癌、直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、淋巴瘤等。

黄曲霉毒素(aflatoxins)是一类结构类似、致癌性极强的化合物,其毒性为氰化钾的 10 倍,为砒霜的 68 倍,其基本结构中都含有二呋喃环。黄曲霉毒素有 10 多种,毒性和致癌性最强的代表化合物为黄曲霉毒素 B₁,据估计其致癌强度比奶油黄大 900 倍,比二甲基亚硝胺大 75 倍,而且化学性质很稳定,不易被加热分解,煮熟后食入仍有活性。黄曲霉毒素进入体内可形成环氧化物,然后再水解,最终与 DNA 等大分子结合诱发肿瘤。

我国和南非肝癌高发区的调查都显示黄曲霉毒素 B₁在食物中的污染水平与肝癌的发病率有关。但 这些地区同时也是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高发区。在 HBV 感染与黄曲霉毒素 B₁污染之间的关系方面,分子生物学的研究表明,黄曲霉毒素 B₁的致突变作用使肿瘤抑制基因 p53 发生点突变而失去活性,而 HBV 感染所致的肝细胞慢性损伤和由此引起的肝细胞持续再生为黄曲霉毒素 B₁的致突变作用提供了有利的条件。因此 HBV 感染与黄曲霉毒素 B₁的协同作用是我国肝癌高发地区的主要致癌因素。此外,也已证明,在我国食管癌高发地区居民食用的酸菜中分离出的白地真菌,其培养物有促癌或致癌作用。

3. 多环芳烃类 多环芳烃化合物(polycyclic aromatic hydrocarbon)是一类含苯环的化学致癌物,又名多环碳氢化合物。这类化合物可形成三环、四环或五环的结构,致癌作用强,小剂量应用就能引起局部组织细胞的恶变。例如,3,4-苯并芘(BaP)、1,2,5,6-双苯并芘、甲基胆蒎(3-MC)、二甲基胆蒎(9,10-DMBA)等都是具有强致癌作用的多环芳烃类致癌物。这些化学物质广泛存在于外

环境中，主要来源于工业废气、汽车废气及家庭烟道气等，烧烤肉、鱼食品中，以及烟草燃烧后的烟雾中也有含量较高的多环芳烃。石油及其衍生物燃烧后的分解产物也含有稠环芳烃类化合物。此类致癌物主要诱发肺癌和皮肤癌。

4. 芳香胺和偶氮染料类 芳香胺 (aromatic amine) 及偶氮染料 (azo dye) 是一类含有苯环与氮原子的化学致癌物，主要存在于各种着色剂、除草剂、抗氧化剂、人工合成染料中，如 β -萘胺、联苯胺、品红、苋菜红、奶油黄等化合物均是印染工业的基本原料，可导致膀胱癌、肝癌等。另外，烟草燃烧后的烟雾中也含芳香胺。

早就有人发现从事染料工业的工人易患膀胱癌，后经流行病学研究与动物试验证实苯胺染料工人容易发生膀胱癌的原因可能是长期接触染料中的 2-萘胺所致。

芳香胺类化合物在动物体内常在远隔部位诱发癌瘤 (肝、膀胱、乳腺或结肠等部位)，2-乙酰氨基苄 (AAF) 及其有关化合物引起大鼠肝癌时，其代谢过程主要在肝内进行。芳香胺类变成直接致癌物依赖两类酶的激活，产生的 N-羟基-乙酰氨基苄硫酸酯 (或乙酯)，有强烈致癌性。此类活性酯与鸟嘌呤 C-8 连接，使该两链区变性或框移突变。

偶氮染料分子结构中含有可致癌的偶氮基 ($-\text{N}=\text{N}-$)。这类化合物的代表者是奶油黄 (butter yellow)，氯乙烯的代谢物氧化氯乙烯可引发大鼠或小鼠肝血管肉瘤。

5. 苯类 苯的致白血病作用比较肯定。自 1908 年首例报道苯致急性白血病以来，至 1974 年至少有 150 例相同报道。国内至 1982 年文献共报道苯中毒白血病 6 例。早年文献报道制鞋、凹版印刷和喷漆工中白血病发病率高于一般人群近 20 倍。1974 年土耳其调查制鞋工人中苯接触者急性白血病的发病率为 13/10 万，较一般人群高 2~3 倍。40 例因苯致白血病的类型包括急性粒细胞白血病 (15 例)、红白血病 (7 例)、白血病前期 (7 例)、急性淋巴细胞白血病 (4 例)、急性单核细胞白血病和急性粒单核细胞白血病 (4 例)、慢性粒细胞白血病 (2 例)、急性早幼粒细胞白血病及不能分类白血病各 1 例，未见慢性淋巴细胞白血病。苯致急性白血病以急性粒细胞白血病和红白血病为主。

6. 其他化学致癌物

(1) 有致癌性的药物、农药：某些抗癌药物对人类的致癌作用也已证明。例如，氮芥、环磷酰胺可诱发膀胱癌；白消安可致肺癌和乳腺癌，氯霉素、环磷酰胺、沙可来新、氨甲蝶呤等可诱发白血病，非那西丁可诱发肾盂癌。

致癌药物中最主要的一类为具有烷化作用的抗癌药，在理论上烷化作用能够引起基因及染色体突变。因使用该药物而导致第二种癌症，最常见的是白血病后的膀胱癌。

农药应用日益广泛，其致癌性问题已被引起注意。狄氏剂 (Dieldrin)、艾氏剂 (Aldrin)、毒杀芬 (Toxaphene)、灭蚊灵 (Mirex) 等有机氯杀虫剂对动物有致癌作用。

(2) 内源性致癌物：是指人和动物体内某些具有致癌性的正常成分或代谢产物，这些化合物在结构上多与外源性致癌物相类似。雌激素、肾上腺皮质激素还参与或促进 AAF 等致癌物的致癌作用。色氨酸的一些代谢产物，如 3-羟-犬尿酸原、3-羟-2-氨基苯甲酸、3-羟-2-氨基苯乙酮等可能作为内源性致癌物。研究发现给雄性小鼠注射雌激素可诱发乳腺癌及其他靶组织的肿瘤。

(3) 植物致癌成分

1) 双稠吡咯啉生物碱：此类物质经分子内电荷重排，形成一个游离基，即正碳离子或类似的亲电剂，呈强致癌性。

2) 苏铁素：在肠道被啮齿动物肠道细菌丛的酶水解，释放出的非糖部分甲基偶氮氧甲醇，此化合物可使 DNA 烷化，其烷化性质和二甲基亚硝酸胺十分相似。

3) 黄樟素：其结构已明确能在大鼠、小鼠肝内可形成最终致癌代谢物。

(4) 微量元素及其他：铬 (Cr)、镍 (Ni)、砷 (As)、镉 (Cd)、铍 (Be)、钼 (Mo)、铅 (Pb)、汞 (Hg) 等对人类有致癌作用。铁负荷过大的人易患肝癌，而明显缺乏者对致癌物的敏感性增加。

(5) 石棉：石棉暴露可导致肺癌和间皮瘤发生。动物实验各种石棉注入胸膜腔几乎全部发生间皮瘤。不仅石棉作业人员，甚至石棉工业附近的居民也会发生间皮瘤。据调查吸烟与石棉在肺癌发生中有

协同作用。肺癌死亡率在石棉作业人员比一般居民高 5~7 倍；吸烟者比不吸烟者高 7.84 倍；接触石棉并吸烟者比不接触石棉也不吸烟者高 92 倍之多。

(四) 化学致癌物的鉴定

随着科学技术的发展，越来越多的新型化学物质被人工合成，并应用到日常生活的方方面面，如何灵敏、快速、准确地评价新化合物对人体的致癌性十分迫切。目前化学致癌物鉴定的方法包括体外致突变筛选、体内致癌性鉴定和人群流行病学调查三种方式。目前有 100 多种体外致突变筛选方法，其基本原理是通过在体外检测化学物质作用后的前核细菌或者真核细胞 DNA 是否出现突变，来判断该化学物质的致癌性。Ames 试验利用沙门氏菌作为研究对象，是经典的致突变筛选方法，能检测出 70%~90% 的已知化学致癌物。DNA 损伤诱导基因或 DNA 加合物检测技术、单细胞凝胶电泳 (single cell gel electrophoresis, SCGE) 技术是新发展的快速体外致突变筛选方法。然而体外筛选方法存在假阴性，无法筛选出非遗传毒性致癌物，而且体外培养的细胞不能真实反映其在体内的生物活性，因此，化学致癌物的鉴定必须进行动物体内致癌试验。一般的动物体内致癌试验至少需要 2 年时间，甚至 5~7 年，如果试验组动物肿瘤的发病率比对照组高 10% 以上，则认为该化学物质具有致癌性。由于普通的动物致癌试验耗时长，费用高，目前国外开始应用转移基因小鼠模型，通过转基因技术使小鼠对致癌物的敏感性增强，能够快速评价致癌物在动物体内的致癌能力。然而动物致癌试验的结论不能直接套用在人身上。人群流行病学调查是化学物致癌鉴定方法的重要组成部分，有很多已知致癌物是通过人群流行病学调查发现发现的。人群流行病学调查一般采用回顾性调查，而且很多肿瘤的发生是环境中多种致癌物质共同作用的结果，很难对具体某一种化学物质的致癌性进行客观评价，这些是人群流行病学调查存在的不足。可见，要对某种化学物质的致癌性进行鉴定，需要结合不同层次的鉴定方法，尽量做到灵敏、准确、快速，才能够满足现实的需要，并对肿瘤的防治起到指导作用。

二、物理致癌因素

物理致癌因素主要包括电离辐射和紫外线两种，其致癌效应的潜伏期很长。要揭示其对肿瘤发生率的影响，需收集大量受作用人群的流行病学资料，进行终生观察，有时甚至观察几代才有结果。物理因素可以使各种组织、体细胞对外源性和内源性致癌因子和辅助致癌因子的敏感性发生变化而致癌，也可以损伤遗传细胞在后代引起肿瘤。另外，异物、慢性炎性刺激和创伤亦可能与促癌有关。

1. 电离辐射 电离辐射是最主要的物理性致癌因素，主要包括以短波和高频为特征的电磁波的辐射，以及电子、质子、中子、 α 粒子等的辐射。大量事实证明，长期接触镭、铀、钋、钴、铯等放射性核素可引起不同的恶性肿瘤。辐射能使染色体断裂、易位和发生点突变，因而激活癌基因或者灭活肿瘤抑制基因。由于与辐射有关的肿瘤的潜伏期较长，因此肿瘤最终可能当辐射所损伤的细胞的后代又受到其他环境因素（如化学致癌剂、病毒等）所致的附加突变之后，才会出现。

电离辐射对生物靶损伤的机制主要是产生电离，形成自由基。自由基的性质非常活泼，可以破坏正常分子结构而使生物靶受伤。DNA 是电离辐射的重要生物靶，电离辐射对 DNA 的损伤主要是单链断裂及碱基结构改变。电离辐射引起的 DNA 断裂，在细胞水平以染色体断裂形式表现出来，表现为多种染色体畸变方式，如重复、缺失、倒位、易位等。染色体畸变的形成直接影响结构基因在基因组内的正常排列，或造成基因片段的丢失或重排，甚至可能改变基因的调控机制。

目前日常生活中常用的手机、电脑等产生的电磁波是否对人体具有致癌性已经引起广泛关注，目前对手机辐射能否引起脑部肿瘤的研究结果不尽一致，还存在争议。另外，随着医疗技术的进步，X 线、CT、介入手术、放疗等医疗性放射线对患者和医疗工作者的致癌风险也值得重视。

与辐射有关的肿瘤包括以下几种。

(1) 皮肤癌：放射性皮肤恶性肿瘤的临床特征均发生在受照部位。早期放射工作者在尚未懂得防护的情况下经常暴露在 X 线照射范围中，引起皮肤暴露处癌变，病变多见于手部，尤以手指为多。这多为放射工作者慢性放射损伤的结果。临床特征为局部皮肤萎缩变薄、粗糙、疣状增生、角质突起，或反复破裂形成溃疡，经久不愈。潜伏期较长，平均 20~29 年。捷克铀矿工人中由于 α 辐射体剂量达到

1~2Gy, 矿工面部原发性皮肤基底细胞癌增多。

(2) 白血病: 受照人群中白血病的发病率随造血细胞受照剂量增加而增加, 剂量愈大, 潜伏期愈短, 尤其与骨髓受照剂量有关, 范围是 3~4Gy。国际放射防护委员会估计, 成年人群全身照射每年 1cGy, 则将在 10 万人口中诱发 2 例白血病和 2 例其他恶性肿瘤。此外, 发生率还与受照年龄、性别有关, 20 岁以下与 35~49 岁者发生率高, 男性略高于女性。

(3) 甲状腺癌: 甲状腺不论经内照射或外照射, 接受 0.2Gy 照射量均可能导致肿瘤, 病理学为滤泡性腺癌, 而甲状腺髓样癌在受照对象中发生率未见增加。受照女性的甲状腺癌发生率较男性者为高。年龄在 5 岁以下者较其他年龄组有更高的危险性。成年人的发生率仅是儿童的一半。

(4) 肺癌: 辐射诱发肺癌可由外照射或内照射引起。辐射导致肺癌的资料主要来自日本广岛、长崎的原子弹爆炸幸存者, 接受 X 线照射治疗的强直性脊柱炎患者, 以及接受氡照射的铀矿工的流行病学调查。在气管、支气管和肺剂量达到 1Gy 时 14 年后可检出肺癌。

(5) 乳腺癌: 在辐射所致乳腺癌中激素起着重要作用, 其发生率与剂量呈线性关系。育龄妇女对辐射的敏感性最高, 40 岁以上敏感性差。受照者多在 15~20 年后发生乳腺癌。

(6) 骨肿瘤: 在低 LET 即 γ 射线或 X 线辐射的情况下, 如日本原子弹爆炸的幸存者中, 其辐射剂量达 4Gy 未见骨肿瘤。在医疗照射大剂量情况下, 如用 X 线治疗强直性脊柱炎的患者可致骨肿瘤, 但未发现剂量与反应之间的关系。内照射如 α 辐射体的 ^{224}Ra 和 ^{226}Ra 引起的骨肉瘤与剂量有线性关系。

(7) 多发性骨髓瘤和淋巴瘤: 1990 年美国电离辐射生物效应委员会的报告中收集了日本原子弹爆炸幸存者的资料 ($\leq 100\text{cGy}$)、X 线治疗后患者的随访资料、放射工作者及有内照射影响的工人等的各国资料, 共发现 50 例多发性骨髓瘤, 发生率有所增加。淋巴瘤死亡率的增加仅发现在美国 1920—1930 年从事放射工作的人员, 因当时防护条件较差, 接受辐射剂量较高。当今美国和中国的 X 线工作者中均未见淋巴瘤发病率增加。

(8) 其他肿瘤: 在 X 线治疗头癣的儿童中调查 2 215 例, 随访 25 年, 估计照射脑部剂量达 1.4Gy 者, 出现 8 例肿瘤 (恶性 3 例), 对照组 1 413 例无 1 例脑肿瘤。国内徐秀凤对 300 例 X 线治疗头癣患者调查, 模拟计算脑部的吸收剂量为 64.5~281.5cGy, 发现颅内肿瘤 2 例。

2. 紫外线 紫外线对人和动物的皮肤有致癌作用。研究发现紫外线的平均年照射量和皮肤癌发病率相关, 紫外线照射的时间长短和频率是其致癌性的重要因素。流行病学调查显示, 受紫外线照射后皮肤基底细胞癌发病率为正常对照组的 10 倍, 还有研究发现皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌的发病率与地球纬度有关, 居住在赤道较近人群的发病率明显高于距赤道较远人群, 提示皮肤癌与紫外线照射强度相关。紫外线与黑色素瘤也有关系, 有资料认为白人的黑素细胞受紫外线作用而易致恶变, 而黑人的黑色皮肤保护了黑素细胞, 使其免受紫外线照射, 因而可减少其发病。另外, 有多个流行病学调查研究证实日常的紫外线照射防护能够明显降低皮肤癌发病率, 从反面证实紫外线是皮肤癌的重要致癌因素。

紫外线 (ultraviolet, UV) 包括三种不同的波段: UVA (320~400nm)、UVB (280~320nm) 和 UVC (200~280nm), 通过大气层到达地球表面 90%~99% 是 UVA, 1%~10% 是 UVB。UVB 能直接引起 DNA 断裂、交联, UVA 主要通过产生氧化物间接损伤 DNA, 虽然照射皮肤的紫外线主要是 UVA, 但 UVB 的致癌能力是 UVA 的 1 000~10 000 倍。紫外线照射导致 DNA 形成环丁烷嘧啶二聚体 (cyclobutane pyrimidine dimer, CPD) 和 6-4 光产物 (6-4 photoproduct)。正常情况下, 机体能够通过光修复 (photoreactivation) 和核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair) 机制修复这两种 DNA 损伤, 部分不能及时修复损伤的细胞则出现生长停滞或者凋亡, 阻止细胞癌变。着色性干皮病患者由于缺乏切除嘧啶二聚体的修复酶类, 从而无法有效地清除这种二聚体, 导致基因结构改变、DNA 复制错误, 很容易患皮肤肿瘤。

研究发现 UVA 能够激活细胞 MAPK 信号传导通路, 引起 AP-1 转录和 COX-2 表达增加, 认为紫外线可能通过此途径促进皮肤肿瘤的发生。动物实验发现紫外线照射能够抑制皮肤迟发型超敏反应, 诱导调节性 T 细胞和 IL-10 的产生, 抑制机体的免疫功能, 这可能是导致皮肤肿瘤发生的原因之一。

3. 热辐射 克什米尔人冬季习惯用怀炉取暖, 有时在腹部引起“怀炉癌”; 我国西北地区居民冬季

烧火取暖,有时臀部皮肤发生癌变形成所谓“炕癌”。这些说明长期的热辐射可能有一定的促癌作用。在烧伤瘢痕的基础上易发生“马乔林溃疡”,有人在烧伤瘢痕中发现了化学致癌物。

三、致癌性病毒

病毒在肿瘤病因学方面的作用已有 90 多年的研究历史。尽管病毒与人类恶性肿瘤的病因学关系仍未完全阐明,但有实验证据表明某些病毒确实与人类某些恶性肿瘤有关。1908 年 Ellermann 和 Bang 首先证明白血病鸡的无细胞滤液可于健康鸡中诱发白血病,为病毒致癌的实验性研究奠定了基础。随后 1911 年, Rous 将患有肉瘤的鸡除去肿瘤细胞的肿瘤滤液进行移植实验,也成功地诱发健康鸡发生肉瘤。1933 年 Shope 将病毒所致的野兔乳头状瘤进行皮下移植实验,发生浸润性鳞癌;随后 1934 年 Luck'e 观察到可以通过冻干的无细胞提取物传播蛙肾癌;1936 年 Bittner 首次证明含有致癌病毒的乳汁可将鼠乳腺癌传给子代。到 20 世纪 50 年代,科学家已发现鼠白血病是由病毒引起的,20 世纪 60 年代初在电子显微镜下证实了这种病毒的形态。1962 年 Burkitt 发现病毒可以引起淋巴瘤。1964 年 Epstein 和 Barr 在 Burkitt's 淋巴瘤细胞培养液中发现该病毒,命名为 EB 病毒 (EBV),后证实该病毒与鼻咽癌密切相关,这是最早发现的与人肿瘤存在明显病因学关系的病毒。20 世纪以来随着分子生物学的蓬勃发展,病毒瘤基因相继被克隆,功能被阐明。在此基础上,从信号转导与细胞周期的角度进一步探索致癌病毒导致肿瘤发生的分子机制,已获得了环境因素如何与宿主基因相互作用的一些实验依据,这些进展极大地丰富了人们对病毒致癌分子机制的认识。

肿瘤病毒是指能引起机体发生肿瘤,或使细胞恶性转化的一类病毒。肿瘤病毒与宿主细胞的相互作用引起细胞恶性转化,关键在于有致癌作用的病毒基因与细胞 DNA 发生整合 (integration),这样,病毒基因就成为细胞 DNA 的一个组成部分,可干扰宿主细胞分化、分裂和生长的控制,从而导致恶性转化。

1. 致癌性病毒分类 根据所含核酸类型分致癌性 RNA 病毒和致癌性 DNA 病毒两大类与人类相关的致癌性病毒 (表 1-3)。

表 1-3 致癌性病毒分类主要特征

致癌性 RNA 病毒	致癌性 DNA 病毒
既有病毒增殖,又可转化细胞	只有转化细胞作用,无病毒增殖 (EBV 除外)
转化细胞效果很高,有时一个病毒分子即可转化	转化效果很差,可能需要 10~100 个病毒分子才能转化
有反转录酶存在	无反转录酶存在
有包膜	不一定有包膜

与动物或人类肿瘤有关的致癌性 DNA 病毒有五大类:乳多空病毒类、腺病毒类、疱疹病毒类、乙型肝炎病毒类及痘病毒类。致癌性 DNA 病毒的共同特征为:病毒的致癌作用发生在病毒进入细胞后复制的早期阶段,相关的瘤基因多整合到宿主细胞 DNA 上。此外, DNA 病毒一般没有细胞内同源物,其编码的蛋白质主要为核蛋白,直接调节细胞周期,并与抑癌基因相互作用,从而使细胞周期紊乱。

与禽类、哺乳类动物和人类肿瘤有关的致癌性 RNA 病毒主要是反转录病毒。由于病毒类型的不同,它们是通过转导 (transduction) 或插入突变 (insertional mutagenesis) 这两种机制将其遗传物质整合到宿主细胞 DNA 中,并使宿主细胞发生转化的。①急性转化病毒:这类病毒含有从细胞的原癌基因转导的病毒癌基因,如 src、abl、myc 等,这些病毒感染细胞后,将以其病毒 RNA 为模板通过反转录酶合成的 DNA 片段整合 (integration) 到宿主的 DNA 链中并表达,导致细胞的转化;②慢性转化病毒:这类病毒 (如鼠乳腺癌病毒) 本身并不含有癌基因,但是有促进基因,当感染宿主细胞后促进基因也可由于反转录酶的作用而插入到宿主细胞 DNA 链中的原癌基因附近,引起正常的或突变的原癌基因激活并且过度表达,使宿主细胞转化。

2. 致癌性病毒感染宿主细胞的方式与细胞转化 病毒感染细胞后,细胞的表现或是死亡,或是增殖,病毒的遗传基因可存在于增殖细胞之中。病毒是分子生物,病毒影响细胞的生命活动,细胞被感染

后病毒的变化有两种。

(1) 增殖性感染 (productive infection) 或裂解性感染 (lytic infection): 病毒能在细胞中繁殖复制, 导致细胞裂解、死亡, 这种细胞称为允许性细胞 (permissive cell)。在增殖性感染中, 全部病毒复制所需的基因充分表达。但病毒繁殖引起细胞裂解死亡, 病毒失去寄生场所。

(2) 非增殖性感染 (non-productive infection) 或顿挫性感染 (abortive infection): 病毒在细胞内完全不能复制, 或复制率很低。宿主感染后, 细胞可存活, 病毒复制在细胞周期的某阶段, 并非所有病毒基因均能表达, 实质是病毒使细胞发生遗传性改变, 这种细胞称为非允许性细胞 (non-permissive cell)。病毒核酸整合于细胞核酸中, 使细胞发生细胞遗传信息改变即发生转化。

3. 常见致癌性病毒举例 人类肿瘤的 15% ~ 20% 与病毒有关, 对于有些肿瘤如肝癌、宫颈癌等, 病毒感染则是主要原因。与人类肿瘤发病相关的致癌性 DNA 和 RNA 病毒主要有 EB 病毒、乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV)、人乳头状瘤病毒、人类 T 细胞白血病病毒 (HTLV) 等, 它们分别与鼻咽癌、Burkitt's 淋巴瘤、肝癌、宫颈癌、人类 T 细胞白血病和成人 T 细胞性白血病有关。

(1) EBV 与鼻咽癌 (NPC) 及 Burkitt's 淋巴瘤的关系: EBV 属于疱疹病毒 (herpes virus), 与多种人类肿瘤相关, 如 Burkitt's 淋巴瘤、霍奇金病 (Hodgkin 病)、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、移植后淋巴增生性紊乱淋巴瘤、致死性 X 性连锁淋巴细胞增生综合征、鼻咽 T/NK 细胞淋巴瘤、鼻咽癌、淋巴上皮样癌、胃腺癌、肺癌、乳腺癌、大肠癌等。其中关系最明确的是鼻咽癌 (NPC) 和 Burkitt's 淋巴瘤。新近研究发现在胸腺瘤、胆管癌、平滑肌瘤、肝肉瘤中也可以检测出 EBV。

EBV 一般在幼年感染人群, 人群中 90% 以上的个体都有 EBV 感染史。在被它感染的宿主血清中可检查出多种特异性的 EBV 相关抗体, 包括病毒壳抗原 (VCA)、膜抗原 (MA)、早期抗原 (EA)、核抗原 (EBNA) 等的抗体。EBV 基因组在潜伏感染状态时编码 11 种蛋白产物, 其中潜伏膜蛋白 (LMP1) 被认为是病毒的致瘤蛋白。

最早发现的 EBV 血清流行病与 NPC 相关的证据是 Old 等 1966 年发现在 NPC 患者血清存在抗 EBV 的沉淀抗体。目前 VCA-IgA、EA-IgA 尤其具有临床诊断意义。NPC 标本中有 EBV-DNA 的存在和抗原的表达, 抗原 EBNA1、LMP1 的表达证明 EBV 与 NPC 关系密切。

在 NPC 中, EBNA1 是维持潜伏状态所必需, LMP1 在体外能使上皮细胞分化障碍, 并发生明显的形态学变化。LMP1 基因转染 PHEK-1 细胞 (一种非致癌的、角化的、永生的上皮细胞), 使其由原来的扁平、多角形转变成束梭形、多层生长的细胞。LMP1 可能在鼻咽上皮癌变早期起重要作用, 使其分化成熟障碍, 在其他因素共同作用下, 最终导致鼻咽上皮细胞形成肿瘤。

Burkitt's 淋巴瘤是一种 B 细胞性的肿瘤, 流行于非洲东部和散发于世界各地。在流行地区, 所有患者的瘤细胞都携带 EBV 的基因组成分并且出现特异的染色体易位 t(8;14)。EBV 对 B 细胞有很强的亲和性, 能使受染的 B 细胞发生多克隆性的增生。在正常的个体这种增生是可以控制的, 受染者没有症状或者临床表现为自限性的传染性单核细胞增生症。而在非洲流行区, 由于疟疾或其他感染损害了患者的免疫功能, 受染 B 细胞仍持续增生。在此基础上如再发生附加的突变 [如 t(8;14)], 则后者使 C-myc 激活, 导致进一步的生长控制丧失, 并在其他附加基因损伤的影响下, 最终导致单克隆性的肿瘤出现。

(2) 肝炎病毒与原发肝癌: 乙型肝炎病毒 (HBV) 属于嗜肝 DNA 病毒科。完整的 HBV 称 DANE 颗粒, 与人类原发性肝细胞癌的发生有密切的关系。首先, 流行病学调查表明人群中 HBV 的感染率与原发肝癌的发生率呈平行关系, 75% ~ 80% 的原发肝癌是由肝炎病毒持续性感染引起的, 其中 50% ~ 55% 归因于 HBV 感染。肝癌 (HCC) 患者血清 HbsAg 阳性率高于正常人; 台湾前瞻性流行病学调查结果得出, HbsAg 阳性者患 HCC 的危险性是阴性者的 217 倍; HbsAg 阳性者 50% 以上死于肝硬化或肝癌, HbsAg 阴性人群中肝硬化和肝癌的发生率仅为 2%。

肝癌发生率与 HBV 的基因型和 HBV 的 DNA 拷贝数密切相关。HBV 包括 8 种基因型, 亚洲地区的 HBV 主要为 B、C 型, 研究表明 C 型 HBV 更容易诱发肝癌, 而在西方国家 D 型比 A 型更容易诱发肝癌。HBeAg 和 HBsAg 双阳性人群比单纯 HBsAg 阳性人群患肝癌的风险增加 6 倍, 血清 HBV 的 DNA 拷

贝数大于 10^5 个/mL 是肝癌发生的独立危险因素。

从临床情况看,肝癌多从慢性乙型肝炎、肝硬化演变而来。从病理资料看,肝癌大多并发大结节性肝硬化,在我国这种肝硬化多由 HBV 感染所致。在 HBV 血清指标阴性的 HCC 患者肝组织及肝癌细胞株中都可检测到整合的 HBV DNA。近来研究发现 HBV 编码的 X 基因具有一定的转化细胞的功能,动物致癌实验证明其能引起实验性肝癌。用 HBV 疫苗预防乙型肝炎的发生,有可能降低和控制肝癌的发病。

从致癌机制看,目前认为 HBV 诱发肝癌是一个涉及多种因子、多步骤协同作用的过程。感染 HBV 后,HBV 基因整合进肝细胞基因组是诱发癌变的第一步,如 HBV 基因能够整合到 C-myc 癌基因和端粒酶、反转录酶基因等。HBV 基因随机整合到肝细胞基因组,有可能导致肝细胞癌基因的激活、抑癌基因的丢失和细胞周期调控基因的突变。慢性 HBV 感染导致持续的肝脏慢性炎症,肝细胞坏死、再生和肝脏纤维化,在这个过程中,肝细胞基因的突变逐渐累积,最终导致肿瘤的发生。

丙型肝炎病毒(HCV)也与肝癌发生密切相关,HCV 是单链 RNA 病毒,与 HBV 不同,HCV 感染人体后不整合到肝细胞基因组中,主要通过引起机体慢性免疫反应,间接损伤肝细胞。HCV 核心蛋白能够作用于多条细胞生长的信号转导途径,影响细胞增殖调控,在致癌过程中发挥重要作用。全球 25%~30% 的原发性肝细胞癌可归因于 HCV 感染,在日本,高达 70% HCC 由 HCV 感染引起。

(3) 人乳头状瘤病毒与宫颈癌:人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,是球形 DNA 病毒,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。目前已分离出 130 多种亚型,不同的型别引起不同的临床表现。其中皮肤低危型与人类异常疣、尖锐湿疣、传染性软疣等良性肿瘤的形成有关,黏膜低危型与生殖器、肛门、口咽部、食管黏膜感染有关。大约有十几种 HPV 类型,被称为“高风险”的类型,因为它们可以导致子宫颈癌,以及肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌,尤其是 HPV16 和 HPV18,大约 99.7% 的宫颈癌患者存在这两种亚型的感染。在超过 90% 的宫颈癌组织中可检测到这两型 HPV 核酸的同源序列,而且可以检测到 HPV 编码的 E6 和 E7 基因转录产物,现认为 E6 和 E7 是 HPV 的原癌基因。

临床研究表明重组人乳头瘤病毒四价疫苗(6、11、16、18 型)肌内注射能引起机体产生很强的获得性免疫反应,最近一项关于该疫苗的安全性和有效性评价的临床试验表明:此疫苗几乎可以 100% 地预防 HPV6、11、16、18 型 4 种 HPV 引起的持续性感染、宫颈癌前病变和外生殖器病变,2006 年美国疾病预防控制中心推荐 11~26 岁女性接种 HPV 四联疫苗,以预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病。

(4) HTLV 与人类 T 细胞白血病:目前已知的与人肿瘤相关的反转录病毒有成人 T 细胞白血病病毒(HTLV)和成人 T 细胞白血病病毒(ATLV)。ATLV 与 HTLV 有序列上的同源性,属于同一家族,归入 I 型 HTLV,是与人类肿瘤发生密切相关的一种 RNA 病毒,与主要流行于日本和加勒比地区的 T 细胞白血病/淋巴瘤有关。HTLV-1 病毒与 AIDS 病毒一样,转化的靶细胞是 $CD4^+$ 的 T 细胞亚群(辅助 T 细胞)。HTLV-1 在人类是通过性交、血液制品和哺乳传播的。感染人群发生白血病的概率为 1%,潜伏期为 20~30 年。HTLV 的基因组结构为典型的反转录病毒基因组结构,保留完整的结构基因,本身不携带癌基因,但编码两个反式调节蛋白 Tax 及 Rex, Tax 基因可在转基因鼠中诱发多发性间质肿瘤。

综上所述,致癌性病毒感染肯定与某些人类肿瘤发病有关,但是单独病毒感染尚不足以引起肿瘤,还需要其他一些因素参与,如细胞类型特异的丝裂原刺激、免疫抑制及遗传因素等,还包括某些化学因素的协同作用。

除了病毒之外,某些细菌引起的慢性炎症也可导致肿瘤的发生,如幽门螺杆菌是癌前病变(萎缩性胃炎、肠上皮化生)的重要病因和促成因素,与胃腺癌和胃黏膜相关淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)的发生、发展有密切关系。某些寄生虫也可以引起人类肿瘤,如华支睾吸虫与肝癌、麝猫后睾吸虫与胆囊癌、埃及裂体吸虫与膀胱癌等。

(王 磊)

第三节 肿瘤发生的机体因素

肿瘤发生和发展是一个十分复杂的问题,除了外界致癌因素的作用外,机体的内在因素也起着重要