国家卫生健康委员会“十三五”规划教材
全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

第2版

肿瘤学概论

An Introduction to Oncology

仅限自学参考！严禁任何人网络传播或盗卖！后果自负！

主编 赫捷

副主编 张清媛 李薇 周云峰 王伟林 刘云鹏 赵新汉

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生健康委员会“十三五”规划教材
全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

肿瘤学概论

An Introduction to Oncology

第2版

主编 赫捷

副主编 张清媛 李薇 周云峰 王伟林 刘云鹏 赵新汉

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目（CIP）数据

肿瘤学概论/赫捷主编. —2 版. —北京：人民卫生出版社，2018

全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材

ISBN 978-7-117-26685-7

Ⅰ. ①肿… Ⅱ. ①赫… Ⅲ. ①肿瘤学-高等学校-教材 Ⅳ. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 167278 号

人卫智网 www. ipmph. com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www. pmph. com 人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

肿瘤学概论

第 2 版

主　　编：赫　捷
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph. com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：三河市宏达印刷有限公司（胜利）
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　　印张：18
字　　数：533 千字
版　　次：2013 年 3 月第 1 版　　2018 年 9 月第 2 版
　　2018 年 9 月第 2 版第 1 次印刷（总第 4 次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-26685-7
定　　价：69. 00 元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph. com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

编　　者

以姓氏笔画为序

于　欣（北京大学第六医院）

于世英（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

王伟林（浙江大学医学院附属第一医院）

石汉平（首都医科大学附属北京世纪坛医院）

乔友林（中国医学科学院肿瘤医院）

任秀宝（天津医科大学肿瘤医院）

刘云鹏（中国医科大学附属第一医院）

花宝金（中国中医科学院广安门医院）

李　薇（吉林大学第一医院）

杨顺娥（新疆医科大学第三临床医学院）

杨道科（郑州大学第一附属医院）

束永前（南京医科大学第一附属医院）

步　宏（四川大学华西医院）

吴一龙（广东省人民医院）

沈　琳（北京大学肿瘤医院）

张清媛（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）

陆　舜（上海交通大学附属胸科医院）

林东昕（中国医学科学院肿瘤医院）

季加孚（北京大学肿瘤医院）

周云峰（武汉大学中南医院）

周纯武（中国医学科学院肿瘤医院）

赵新汉（西安交通大学第一附属医院）

姜　泊（北京清华长庚医院）

曹雪涛（南开大学）

梁　军（北京大学肿瘤医院）

傅剑华（中山大学肿瘤防治中心）

赫　捷（中国医学科学院肿瘤医院）

编写秘书

邵　康（中国医学科学院肿瘤医院）

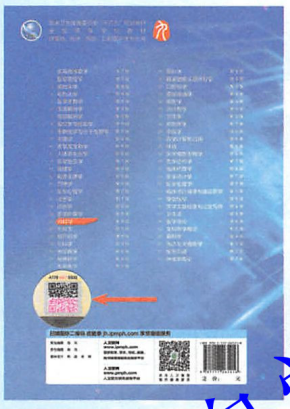
仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

融合教材阅读使用说明

融合教材介绍：本套教材以融合教材形式出版，即融合纸书内容与数字服务的教材，每本教材均配有特色的数字内容，读者阅读纸书的同时可以通过扫描书中二维码阅读线上数字内容。

《肿瘤学概论》（第 2 版）融合教材配有以下数字资源：

教学课件　案例　微课　拓展阅读　图片　自测试卷　英文名词读音



❶ 扫描教材封底圆形图标中的二维码，打开激活平台。

❷ 注册或使用已有人卫账号登录，输入刮开的激活码。

❸ 下载“人卫图书增值”APP，也可登录 zengzhi.ipmph.com 浏览。

❹ 使用 APP “扫码”功能，扫描教材中二维码可快速查看数字内容。

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

配套教材（共计 56 种）

全套教材书目

全套教材书目

读者信息反馈方式

欢迎登录“人卫 e 教”平台官网“medu.ipmph.com”，在首页注册登录后，即可通过输入书名、书号或主编姓名等关键字，查询我社已出版教材，并可对该教材进行读者反馈、图书纠错、撰写书评以及分享资源等。

序　言

党的十九大报告明确提出,实施健康中国战略。 没有合格医疗人才，就没有全民健康。 推进健康中国建设要把培养好医药卫生人才作为重要基础工程。 我们必须以习近平新时代中国特色社会主义思想为指引，按照十九大报告要求，把教育事业放在优先发展的位置，加快实现教育现代化，办好人民满意的医学教育，培养大批优秀的医药卫生人才。

着眼于面向 2030 年医学教育改革与健康中国建设，2017 年 7 月，教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局联合召开了全国医学教育改革发展工作会议。 之后，国务院办公厅颁布了《国务院办公厅关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》(国办发〔2017〕63 号)。 这次改革聚焦健康中国战略，突出问题导向，系统谋划发展，医教协同推进，以“服务需求、提高质量”为核心，确定了“两更加、一基本”的改革目标，即：至 2030 年，具有中国特色的标准化、规范化医学人才培养体系更加健全，医学教育改革与发展的政策环境更加完善，医学人才队伍基本满足健康中国建设需要，绘就了今后一个时期医学教育改革发展的宏伟蓝图，作出了具有全局性、战略性、引领性的重大改革部署。

教材是学校教育教学的基本依据，是解决培养什么样的人、如何培养人以及为谁培养人这一根本问题的重要载体，直接关系到党的教育方针的有效落实和教育目标的全面实现。 要培养高素质的优秀医药卫生人才，必须出版高质量、高水平的优秀精品教材。 一直以来，教育部高度重视医学教材编制工作，要求以教材建设为抓手，大力推动医学课程和教学方法改革。

改革开放四十年来，具有中国特色的全国高等学校五年制本科临床医学专业规划教材经历了九轮传承、创新和发展。 在教育部、国家卫生和计划生育委员会的共同推动下，以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代著名院士、专家、医学家、教育家，以高度的责任感和敬业精神参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作。 教材从无到有、从少到多、从多到精，不断丰富、完善与创新，逐步形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的立体化优秀精品教材格局，创建了中国特色医学教育教材建设模式，推动了我国高等医学本科教育的改革和发展，走出了一条适合中国医学教育和卫生健康事业发展实际的中国特色医药学教材建设发展道路。

在深化医教协同、进一步推进医学教育改革与发展的时代要求与背景下，我们启动了第九轮全国高等学校五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作。 教材修订过程中，坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指引，贯彻党的十九大精神，落实“优先发展教育事业”“实施健康中国战略”及“落实立德树人根本任务，发展素质教育”的战略部署要求，更加突出医德教育与人文素质教育，将医德教育贯穿于医学教育全过程，同时强调“多临床、早临床、反复临床”的理念，强化临床实践教学，着力培养医德高尚、医术精湛的临床医生。

我们高兴地看到，这套教材在编写宗旨上，不忘医学教育人才培养的初心，坚持质量第一、立德树人；在编写内容上，牢牢把握医学教育改革发展新形势和新要求，坚持与时俱进、力求创新；在编写形式上，聚力“互联网+”医学教育的数字化创新发展，充分运用 AR、VR、人工智能等新技术，在传统纸质教材的基础上融合实操性更强的数字内容，推动传统课堂教学迈向数字教学与移动学习的新时代。 为进一步加强医学生临床实践能力培养，整套教材还配有相应的实践指导教材，内容丰富，图文并茂，具有较强的科学性和实践指导价值。

我们希望，这套教材的修订出版，能够进一步启发和指导高校不断深化医学教育改革，推进医教协同，为培养高质量医学人才、服务人民群众健康乃至推动健康中国建设作出积极贡献。

林蕙青

2018 年 2 月

仅供内部人员学习使用 严禁任何形式网络传播或盗录！后果自负！

全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮　规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业国家卫生健康委员会规划教材自1978年第一轮出版至今已有40年的历史。几十年来，在教育部、国家卫生健康委员会的领导和支持下，以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作，使我国的五年制本科临床医学教材从无到有，从少到多，从多到精，不断丰富、完善与创新，形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、网络增值服务、数字出版等组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障，为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献，并通过教材的创新建设和高质量发展，推动了我国高等医学本科教育的改革和发展，促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展，走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路，创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材。

本套第九轮教材修订启动之时，正是我国进一步深化医教协同之际，更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时。在全国医学教育改革发展工作会议上，李克强总理亲自批示“人民是卫生与健康事业的第一资源，医教协同推进医学教育改革发展，对于加强医学人才队伍建设、更好保障人民群众健康具有重要意义”，并着重强调，要办好人民满意的医学教育，加大改革创新力度，着力推动建设健康中国。

教材建设是事关未来的战略工程、基础工程，教材体现国家意志。人民卫生出版社紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期，以全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材全面启动为契机，以规划教材创新建设，全面推进国家级规划教材建设工作，服务于医改和教改。第九轮教材的修订原则，是积极贯彻落实国务院办公厅关于深化医教协同、进一步推进医学教育改革与发展的意见，努力优化人才培养结构，坚持以需求为导向，构建发展以“5+3”模式为主体的临床医学人才培养体系；强化临床实践教学，切实落实好“早临床、多临床、反复临床”的要求，提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下，全国一大批临床教学、科研、医疗第一线的中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优秀传统，以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神，积极参与第九轮教材的修订和建设工作，紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求，借鉴国内外医学教育教学的经验和成果，不断创新编写思路和编写模式，不断完善表达形式和内容，不断提升编写水平和质量，已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材，使第九轮全套教材更加成熟、完善和科学，从而构建了适合以“5+3”为主体的医学教育综合改革需要、满足卓越临床医师培养需求的教材体系和优化、系统、科学、经典的五年制本科临床医学专业课程体系。

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

其修订和编写特点如下：

1．教材编写修订工作是在国家卫生健康委员会、教育部的领导和支持下，由全国高等医药教材建设研究学组规划，临床医学专业教材评审委员会审定，院士专家把关，全国各医学院校知名专家教授编写，人民卫生出版社高质量出版。

2．教材编写修订工作是根据教育部培养目标、国家卫生健康委员会行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3．在教材修订工作中，进一步贯彻党的十九大精神，将“落实立德树人根本任务，发展素质教育”的战略部署要求，贯穿教材编写全过程。全套教材在专业内容中渗透医学人文的温度与情怀，通过案例与病例融合基础与临床相关知识，通过总结和汲取前八轮教材的编写经验与成果，充分体现教材的科学性、权威性、代表性和适用性。

4．教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持“三基、五性、三特定”的教材编写原则，以确保教材质量。

5．为配合教学改革的需要，减轻学生负担，精炼文字压缩字数，注重提高内容质量。根据学科需要，继续沿用大16开国际开本、双色或彩色印刷，充分拓展侧边留白的笔记和展示功能，提升学生阅读的体验性与学习的便利性。

6．为满足教学资源的多样化，实现教材系列化、立体化建设，进一步丰富了理论教材中的数字资源内容与类型，创新在教材移动端融入AR、VR、人工智能等新技术，为课堂学习带来身临其境的感受；每种教材均配有2套模拟试卷，线上实时答题与判卷，帮助学生复习和巩固重点知识。同时，根据实际需求进一步优化了实验指导与习题集类配套教材的品种，方便老师教学和学生自主学习。

第九轮教材共有53种，均为**国家卫生健康委员会“十三五”规划教材**。全套教材将于2018年6月出版发行，数字内容也将同步上线。教育部副部长林蕙青同志亲自为本套教材撰写序言，并对通过修订教材启发和指导高校不断深化医学教育改革、进一步推进医教协同，为培养高质量医学人才、服务人民群众健康乃至推动健康中国建设寄予厚望。希望全国广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第十轮教材的修订工作建言献策。

仅限自学参考！严禁任何人网络传播或盗卖！后果自负！

全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材
教材目录

序号	书名	版次	主编	副主编
1.	医用高等数学	第7版	秦 侠 吕 丹	李 林 王桂杰 刘春扬
2.	医学物理学	第9版	王 磊 冀 敏	李晓春 吴 杰
3.	基础化学	第9版	李雪华 陈朝军	尚京川 刘 君 籍雪平
4.	有机化学	第9版	陆 阳	罗美明 李柱来 李发胜
5.	医学生物学	第9版	傅松滨	杨保胜 邱广蓉
6.	系统解剖学	第9版	丁文龙 刘学政	孙晋浩 李洪鹏 欧阳宏伟 阿地力江·伊明
7.	局部解剖学	第9版	崔慧先 李瑞锡	张绍祥 钱亦华 张雅芳 张卫光
8.	组织学与胚胎学	第9版	李继承 曾园山	周 莉 周国民 邵淑娟
9.	生物化学与分子生物学	第9版	周春燕 药立波	方定志 汤其群 高国全 吕社民
10.	生理学	第9版	王庭槐	罗自强 沈霖霖 管又飞 武宇明
11.	医学微生物学	第9版	李 凡 徐志凯	黄 敏 郭晓奎 彭宜红
12.	人体寄生虫学	第9版	诸欣平 苏 川	吴忠道 李朝品 刘文琪 程彦斌
13.	医学免疫学	第7版	曹雪涛	姚 智 熊思东 司传平 于益芝
14.	病理学	第9版	步 宏 李一雷	来茂德 王娅兰 王国平 陶仪声
15.	病理生理学	第9版	王建枝 钱睿哲	吴立玲 孙连坤 李文斌 姜志胜
16.	药理学	第9版	杨宝峰 陈建国	臧伟进 魏敏杰
17.	医学心理学	第7版	姚树桥 杨艳杰	潘 芳 汤艳清 张 宁
18.	法医学	第7版	王保捷 侯一平	丛 斌 沈忆文 陈 腾
19.	诊断学	第9版	万学红 卢雪峰	刘成玉 胡申江 杨 炯 周汉建
20.	医学影像学	第8版	徐 克 龚启勇 韩 萍	于春水 王 滨 文 戈 高剑波 王绍武
21.	内科学	第9版	葛均波 徐永健 王 辰	唐承薇 周 晋 肖海鹏 王建安 曾小峰
22.	外科学	第9版	陈孝平 汪建平 赵继宗	秦新裕 刘玉村 张英泽 孙颖浩 李宗芳
23.	妇产科学	第9版	谢 幸 孔北华 段 涛	林仲秋 狄 文 马 丁 曹云霞 漆洪波
24.	儿科学	第9版	王卫平 孙 锟 常立文	申昆玲 李 秋 杜立中 母得志
25.	神经病学	第8版	贾建平 陈生弟	崔丽英 王 伟 谢 鹏 罗本燕 楚 兰
26.	精神病学	第8版	郝 伟 陆 林	李 涛 刘金同 赵旭东 王高华
27.	传染病学	第9版	李兰娟 任 红	高志良 宁 琴 李用国

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

序号	书名	版次	主编	副主编
28.	眼科学	第9版	杨培增　范先群	孙兴怀　刘奕志　赵桂秋　原慧萍
29.	耳鼻咽喉头颈外科学	第9版	孙　虹　张　罗	迟放鲁　刘　争　刘世喜　文卫平
30.	口腔科学	第9版	张志愿	周学东　郭传瑸　程　斌
31.	皮肤性病学	第9版	张学军　郑　捷	陆洪光　高兴华　何　黎　崔　勇
32.	核医学	第9版	王荣福　安　锐	李亚明　李　林　田　梅　石洪成
33.	流行病学	第9版	沈洪兵　齐秀英	叶冬青　许能锋　赵亚双
34.	卫生学	第9版	朱启星	牛　侨　吴小南　张正东　姚应水
35.	预防医学	第7版	傅　华	段广才　黄国伟　王培玉　洪　峰
36.	中医学	第9版	陈金水	范　恒　徐　蓉　金　红　李　锋
37.	医学计算机应用	第6版	袁同山　旭小华	卜宪庚　张筠莉　时松和　娄　岩
38.	体育	第6版	裴海泓	程　鹏　孙　晓
39.	医学细胞生物学	第6版	陈誉华　陈志南	刘　佳　范礼斌　朱海英
40.	医学遗传学	第7版	左　伋	顾鸣敏　张咸宁　韩　骅
41.	临床药理学	第6版	李　俊	刘克辛　袁　洪　杜智敏　闫素英
42.	医学统计学	第7版	李　康　贺　佳	杨土保　马　骏　王　彤
43.	医学伦理学	第5版	王明旭　赵明杰	边　林　曹永福
44.	临床流行病学与循证医学	第5版	刘续宝　孙业桓	时景璞　王小钦　徐佩茹
45.	康复医学	第6版	黄晓琳　燕铁斌	王宁华　岳寿伟　吴　毅　敖丽娟
46.	医学文献检索与论文写作	第5版	郭继军	马　路　张　帆　胡德华　韩玲革
47.	卫生法	第5版	汪建荣	田　侃　王安富
48.	医学导论	第5版	马建辉　闻德亮	曹德品　董　健　郭永松
49.	全科医学概论	第5版	于晓松　路孝琴	胡传来　江孙芳　王永晨　王　敏
50.	麻醉学	第4版	李文志　姚尚龙	郭曲练　邓小明　喻　田
51.	急诊与灾难医学	第3版	沈　洪　刘中民	周荣斌　于凯江　陈玉国
52.	医患沟通	第2版	王锦帆　尹　梅	唐宏宇　陈卫昌　康德智　张瑞宏
53.	肿瘤学概论	第2版	赫　捷	张清媛　李　薇　周云峰　王伟林　刘云鹏　赵新汉

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗录！
后果自负！

第七届全国高等学校五年制本科临床医学专业教材评审委员会名单

顾　　问

吴孟超　王德炳　刘德培　刘允怡

主任委员

陈灏珠　钟南山　杨宝峰

副主任委员（以姓氏笔画为序）

王　辰　王卫平　丛　斌　冯友梅　孙颖浩　李兰娟
步　宏　汪建平　张志愿　陈孝平　陈志南　陈国强
郑树森　郎景和　赵玉沛　赵继宗　柯　杨　桂永浩
曹雪涛　葛均波　赫　捷

委　　员（以姓氏笔画为序）

马存根　王　滨　王省良　文历阳　孔北华　邓小明
白　波　吕　帆　刘兆玉　刘吉成　刘学政　李　凡
李乐林　吴在德　吴肇汉　何延政　余艳红　沈洪兵
陆再英　赵　杰　赵劲民　胡翊群　南登崑　药立波
柏树令　闻德亮　姜志胜　姚　智　曹云霞　崔慧先
曾因明　雷　寒　颜　虹

仅限自学参考！
严禁任何人网络售卖或盗卖！
后果自负！

赫　捷

男，1960 年生于长春。 我国著名的肿瘤学、胸外科学专家，中国科学院院士，北京协和医学院教授、博士生导师。 现任国家癌症中心主任、国家肿瘤临床医学研究中心主任、中国医学科学院肿瘤医院院长兼党委书记、胸外科主任医师。 兼任中国临床肿瘤学会候任理事长、中华医学会胸心血管外科学分会候任主任委员、中国医师协会胸外科医师分会会长、中国医院协会副会长兼肿瘤医院管理分会主任委员、中国抗癌协会副理事长，以及《中华肿瘤杂志》《中国肿瘤》杂志主编；被推选为亚洲胸外科医师协会主席、美国外科学院院士（FACS）、美国 MD Anderson 癌症中心、Mayo Clinic 医学中心和加州大学洛杉矶分校（UCLA）的客座教授等。

本科就读于原白求恩医科大学临床医学专业，在北京协和医学院获得肿瘤学硕士和博士学位；长期从事肺癌、食管癌等胸部恶性肿瘤的外科治疗和规范化综合诊疗研究，是我国最早创立肿瘤遗传资源库和转化研究实验室的临床肿瘤专家之一，主要开展肺癌、食管癌的分子分型与个体化诊疗的基础研究和临床试验，绘制了我国食管癌的基因突变图谱和食管鳞癌、肺鳞癌的非编码 RNA 表达谱，筛选发现并验证了 IDH1 等多个新的肿瘤分子标志物。主持国家重大公共卫生专项、国家重点研发计划、高技术研究发展计划、科技支撑计划等多项国家级重大项目，作为通讯作者在 *CA: A Cancer Journal for Clinicians*、*Nature Genetics*、*Gut*、*Clinical Cancer Research* 等肿瘤学、遗传学国际权威学术期刊发表论文百余篇，获得发明专利 9 项；牵头制定我国《食管癌规范化诊治指南》《肺癌规范化诊治指南》《食管癌诊断标准》《肺癌诊断标准》等行业标准，主编国家级医学专业规划教材《肿瘤学》《临床肿瘤学》，以及《食管癌》《食管癌微创外科手术教程》等学术专著十余部；以第一完成人领衔的“食管癌规范化治疗关键技术的研究及应用推广”成果荣获国家科技进步一等奖。

仅限自学考！网络传播或盗录！
严禁任何人
后果自负！

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

张清媛

女，1965 年生于哈尔滨。 主任医师、教授、博士生导师，黑龙江省肿瘤防治研究所所长、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院副院长、肿瘤科国家临床重点专科带头人、国家百千万人才工程入选者、国家有突出贡献中青年专家。现任中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会副主任委员、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会副主任委员、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委。

主持国家自然科学基金重点项目 1 项、面上项目 7 项，科技部国际合作项目、863 课题等多项重大课题。 以通讯作者或第一作者发表文章 100 余篇，SCI 收录 90 余篇。

李薇

女，1957 年生于长春，博士生导师。 现任吉林大学肿瘤学系主任、吉林大学第一医院肿瘤中心主任。 担任中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会副主任委员、中国医师协会血液科医师分会常委、吉林省血液学会主任委员等 30 余项学术兼职。

从事教学工作至今 30 余年，先后培养博士研究生 35 人、硕士研究生 67 人。作为项目负责人承担国家自然科学基金项目 4 项，其他省部级课题 30 余项；获吉林省教学成果奖一等奖一项。 荣获宝钢优秀教师奖、吉林省拔尖创新人才、吉林省巾帼建功先进个人、长春市有突出贡献专家、长春市百名优秀科技工作者等光荣称号。

周云峰

男，1951 年生于湖北黄梅。 留法博士，教授、博士生导师。 现任国家自然科学基金医学科学部二审评审专家，中国医学学位体系及其标准研究专家委员会委员，国家卫生健康委员会全国肿瘤规范化诊疗专家委员会专家，中华医学会放射肿瘤治疗学分会常务委员，武汉大学中南医院肿瘤学国家重点临床专科首席科学家，湖北省放射治疗质量控制中心主任。

从事教学工作至今 30 余年。 承担国家 863、973 前期项目各一项，国家自然科学基金 4 项。 获湖北省科技进步一等奖 2 项、中华医学会放射肿瘤治疗学分会杰出贡献奖、中国医师奖、法国政府“骑士勋章”等。 出版专著 6 部，授权国家发明专利 2 项。

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

王伟林

男，1963 年生于浙江义乌。 外科学博士，教授、主任医师、博士生导师，浙江大学医学院附属第一医院院长、浙江大学医学院附属第一医院肝移植中心主任、浙江省肝胆胰肿瘤精准诊治重点实验室主任。 浙江省特级专家、香港大学荣誉教授、香港外科医学院荣誉院士，享受国务院政府特殊津贴。 现任中国医院协会副会长、中华医学会外科学分会常委、国家卫健委加速康复专家委员会主任委员等。

作为主要完成人，获得国家科技进步一等奖 2 项、国家科技进步二等奖 1 项、浙江省科技进步一等奖 2 项。 主持国家科技重大专项、973 项目、国家自然科学基金等 11 项课题，发表 SCI 论文 120 余篇。

刘云鹏

1959 年生于沈阳。 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科主任、教授、博士生导师，辽宁省肿瘤药物与生物治疗重点实验室主任。

辽宁省医学会肿瘤学分会主任委员；中国临床肿瘤学会（CSCO）常务理事、智慧医疗专委会副主任委员；中国医师协会肿瘤医师分会常委、结直肠肿瘤专委会内科治疗专委会（学组）主任委员；中国医药教育协会腹部肿瘤专委会副主任委员、腹部肿瘤结直肠癌分会主任委员；中国抗癌协会胃癌专委会常委、肿瘤临床化疗专委会常委。 主持国家科技重大专项和国家自然科学基金课题 5 项，获得中国抗癌协会科技奖二等奖，辽宁省科技进步一、二等奖各 1 项，以通讯作者发表 SCI 收录论文 70 余篇。 国务院政府特殊津贴和全国五一劳动奖章获得者。

赵新汉

男，1964 年生于陕西省宝鸡市。 医学博士，教授、主任医师，博士生导师，博士后导师，西安交通大学第一附属医院长安区医院院长。 兼任吴阶平医学基金会精准医学学部副主任委员等多个学术职务。 主持国家自然科学基金项目 5 项，指导博士研究生主持国家自然科学基金青年科学基金项目 7 项。 主编、副主编、参编学术专著 20 部。 发表科研论文 100 余篇，其中 SCI 收录论文 50 余篇。

从事教学工作 30 年，主讲本科生、研究生“肿瘤学概论”“临床肿瘤学前沿进展”。 积极探索教学改革，教学方式新颖、灵活多样，深受学生喜爱。

仅限自学答考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

前　言

近十多年来，全球癌症发病数增幅约 33% ，人口老龄化贡献约 16% 的增幅，人口增长贡献约 13% 的增幅，四分之三新增病例发生在新兴工业化国家及发展中国家。 同时，癌症又是与年龄密切相关的疾病，我国人口众多，人口老龄化问题严重，国家癌症中心主持的《2017 中国肿瘤登记年报》数据显示，我国 2014 年新发恶性肿瘤病例约 380.35 万例，死亡病例 229.64 万例。 随着发病率和死亡率的攀升，癌症已经成为我国居民最主要的死亡原因，也成为非常重要的公共健康问题。 因此，我国的肿瘤防治任务异常艰巨，如何有效提高肿瘤防治水平，培养大量从事肿瘤相关专业的高素质人才迫在眉睫。

《肿瘤学概论》作为临床医学专业本科教材，自第 1 版出版发行以来，已经得到众多院校的积极响应，纷纷开设这门课程。 诚然，从学生时代建立肿瘤防治理念，对推动我国肿瘤防治事业的发展意义重大。 此次应人民卫生出版社的邀请，由本人组织全国肿瘤界知名专家学者修订该教材，从篇幅、内容及形式等方面进行了全面梳理。 编写过程中，编委会组织多次会议，在强调“三基”、肿瘤综合治疗理念的基础上，对近年来肿瘤领域的一些热点及焦点问题进行深入讨论，确定了教材编写以基础概念、基本理论为根本，并采用融合教材的形式，扩展学生视野。 全书力求内容新颖、科学权威、实用性强，能够反映当今肿瘤领域的最新权威研究成果。

教材编写过程中，得到了参编学者们的全力支持。 正是他们的辛勤劳动与无私奉献，才使本版教材在原来的基础上更加规范严谨，可读性强。 在此表示衷心的感谢！

然而，由于时间仓促，水平有限，书中内容可能仍有疏漏或不妥之处，诚请多多批评指正，我们将不断完善，力争使本书成为最受本科生欢迎的优秀教材。

赫　捷

2018 年 5 月

仅限自学考！严禁任何人网络传播或盗卖！后果自负！

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

目　录

绪论 1

第一节　肿瘤学的发展历史及现状　1
第二节　临床肿瘤学的形成、课程设置及学习理念　4
第三节　临床肿瘤学的展望　6

第一篇　肿瘤流行病学

第一章　肿瘤流行病学概论 8

第一节　肿瘤流行病学的研究　8
第二节　肿瘤流行病学的发展简史　9
第三节　肿瘤流行病学的前景　10

第二章　肿瘤流行病学的研究内容 12

第一节　恶性肿瘤的流行趋势　12
第二节　肿瘤流行病学的常用研究方法　13
第三节　肿瘤流行病学研究结果的真实性　19

第三章　肿瘤的病因及危险因素 22

第一节　环境致癌危险因素　22
第二节　基因组危险因素　24

第四章　肿瘤预防 27

第一节　概述　27
第二节　肿瘤的三级预防　27
第三节　恶性肿瘤的预防及控制策略　31

第二篇　肿瘤发生及发展机制

第五章　肿瘤发生的分子机制 34

第一节　概述　34

仅限自学参考！严禁任何人网络传播或盗卖！后果自负！

第二节 肿瘤相关基因 37
第三节 细胞信号转导通路与肿瘤 40

第六章 肿瘤的生物学行为 44

第一节 肿瘤细胞生长动力学及调控机制 44
第二节 肿瘤血管生成 46
第三节 肿瘤的演进和异质性 50
第四节 肿瘤侵袭及转移 52

第七章 肿瘤与免疫 57

第一节 肿瘤抗原 57
第二节 肿瘤免疫编辑理论 60
第三节 抗肿瘤免疫效应机制 61
第四节 肿瘤的免疫逃逸机制 65

第三篇 肿瘤诊断

第八章 肿瘤标志物诊断 70

第一节 概述 70
第二节 肿瘤标志物分类 72
第三节 肿瘤标志物在常见肿瘤中的临床应用 75

第九章 肿瘤病理学诊断 81

第一节 概述 81
第二节 肿瘤病理学诊断常用技术及应用 82
第三节 肿瘤病理学诊断分类 89
第四节 肿瘤病理学诊断临床应用范例 93

第十章 肿瘤影像诊断 96

第一节 影像学诊断技术方法及原理 96
第二节 常见肿瘤的影像学检查方法优选及诊断 99

第十一章 肿瘤内镜诊断 109

第一节 概述 109
第二节 内镜诊断方法 110
第三节 常见内镜的临床应用 112

仅限自学参考！严禁在网络传播或盗卖！后果自负！

第四节　常见肿瘤内镜诊断　116

第十二章　肿瘤的临床诊断及治疗相关评估　120

第一节　肿瘤的临床诊断　120
第二节　肿瘤的治疗相关评估　123
第三节　肿瘤患者的随访　126

第四篇　肿瘤治疗

第十三章　肿瘤的综合治疗与个体化治疗　128

第一节　概述　128
第二节　不同治疗手段在肿瘤多学科综合治疗中的地位　129
第三节　肿瘤多学科综合治疗的基本原则及模式　131
第四节　肿瘤的个体化治疗　133

第十四章　肿瘤外科治疗　136

第一节　概述　136
第二节　肿瘤外科治疗原则　136
第三节　肿瘤外科的手术分类及应用　138

第十五章　肿瘤放射治疗　141

第一节　概述　141
第二节　放射物理学　141
第三节　放射生物学　143
第四节　临床放射治疗学　146

第十六章　肿瘤化学治疗　151

第一节　概述　151
第二节　化学治疗药物分类　153
第三节　化学治疗药物的常见不良反应　156
第四节　化学治疗药物的应用原则　156
第五节　化学治疗在肿瘤治疗中的应用　158

第十七章　肿瘤介入治疗和其他治疗　160

第一节　概述　160
第二节　肿瘤的血管性介入治疗技术　161

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

第三节 肿瘤的非血管性介入治疗技术 162
第四节 常见恶性肿瘤的介入治疗 164
第五节 肿瘤热疗和光动力治疗 167

第十八章 肿瘤生物治疗总论 171

第一节 肿瘤生物治疗的概念及发展简史 171
第二节 肿瘤生物治疗的分类及方法简介 173
第三节 肿瘤生物治疗在综合治疗中的应用 174

第十九章 肿瘤分子靶向治疗和基因治疗 177

第一节 肿瘤分子靶向治疗概述 177
第二节 肿瘤分子靶向治疗的分类 177
第三节 肿瘤分子靶向治疗药物的临床应用 183
第四节 肿瘤基因治疗简史 186
第五节 肿瘤基因治疗要素组成 187
第六节 肿瘤基因治疗策略 190

第二十章 肿瘤免疫治疗 193

第一节 概述 193
第二节 肿瘤免疫治疗的分类 194
第三节 免疫治疗在肿瘤综合治疗中的作用 200

第二十一章 肿瘤内分泌治疗 203

第一节 肿瘤内分泌治疗作用机制 203
第二节 肿瘤内分泌治疗药物分类 205
第三节 内分泌治疗在肿瘤治疗中的应用 205

第二十二章 肿瘤中医药治疗 209

第一节 肿瘤中医药治疗简史 209
第二节 肿瘤中医治疗原则 210
第三节 肿瘤中医药常见治疗方法 211
第四节 中医药治法在肿瘤治疗中的应用 213

第二十三章 肿瘤姑息治疗 218

第一节 概述 218
第二节 生活质量与症状负荷评估 220

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

第三节　肿瘤常见症状的处理　221

第二十四章　癌症疼痛治疗　228

第一节　癌症疼痛的定义、分类与评估　228
第二节　癌症疼痛治疗　230

第二十五章　肿瘤营养疗法　236

第一节　基本概念　236
第二节　营养诊断　238
第三节　营养治疗　240
第四节　疗效评价　245

第二十六章　肿瘤患者的心理社会干预　246

第一节　心理社会因素与恶性肿瘤　246
第二节　肿瘤患者的心理社会干预　249
第三节　心理社会肿瘤学　250

第二十七章　肿瘤急症治疗　252

第一节　结构破坏或阻塞压迫性急症　252
第二节　代谢性急症　257
第三节　肿瘤治疗相关性急症　259

推荐阅读　262

中英文名词对照索引　263

本书测试卷

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗卖！
后果自负！

绪　论

肿瘤是一种古老的疾病，早在公元前古埃及时代就有相关记载。现代医学认为，肿瘤（tumor/neoplasm）是机体在内、外各种致瘤因素的长期协同作用下，局部组织细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，导致细胞异常增殖而形成的新生物。肿瘤几乎可以发生在身体任何部位，依据其生物学特性以及对身体的危害程度，分为良性肿瘤（benign tumor）、恶性肿瘤（malignant tumor）以及介于良性和恶性之间的交界性肿瘤（borderline tumor）三大类型。人们俗称的癌症（cancer）泛指所有的恶性肿瘤，包括癌（carcinoma）和肉瘤（sarcoma）。恶性肿瘤一旦形成，便不受机体控制而自主性生长，对邻近正常组织造成侵犯，并可经淋巴或血行途径转移至全身，直至引起患者死亡。

恶性肿瘤是当今威胁人类健康和社会发展最为严重的疾病之一。国际癌症研究机构发布的数据显示，2012 年全球恶性肿瘤新发病例约 1409 万，死亡约 820 万。中国国家癌症中心《2017 中国肿瘤登记年报》数据显示，2014 年新发恶性肿瘤病例约 380.35 万例，死亡 229.64 万例。全球 184 个国家和地区中，中国的恶性肿瘤发病总体而言位居中等偏上水平，约占全球恶性肿瘤发病的 21.8%。随着人口老龄化加剧，工业化、环境因素、生活方式等改变，我国恶性肿瘤患者人数逐年增多。到 2000 年恶性肿瘤在城市地区已位居各类死因之首，而 2010 年世界抗癌大会公布恶性肿瘤已成为中国城乡居民的第一死因。WHO 指出，如果不采取有效措施，预计到 2030 年，全球每年将出现 2126 万新增病例，死亡人数将达到 1308 万，中低收入国家将成为癌症肆虐的“重灾区”。

如何有效防控恶性肿瘤，已然成为当前临床医学尤其是肿瘤工作者的重要内容。

第一节　肿瘤学的发展历史及现状

恶性肿瘤是一类古老的疾病，所有生物包括动物和植物都可能发生肿瘤。肿瘤学是研究肿瘤的学科，主要在显微镜应用后逐渐形成，涉及生命科学的每一个分支以及其他自然科学和人文社会科学。而临床肿瘤学作为肿瘤学的重要分支，是以人类肿瘤为研究对象的肿瘤学，是当今医学科学发展最快的领域之一。随着生命科学的进步，尤其是分子生物学技术的快速发展，人们对肿瘤的认识越来越深入。全面了解人类与肿瘤长期斗争的历程和经验，有利于从全方位、多角度理解临床肿瘤学这门学科，从深层次、新思路去认识并攻克肿瘤这一顽疾。

一、对肿瘤病因和发病机制认识的发展

人类对恶性肿瘤发生发展的认识和研究历史悠久，不同时代认识不同，概括起来，经历了从宏观到微观，从表象到本质的过程，大致可分为以下几个阶段：

1. 表象认识阶段　从公元前 1500 年到 19 世纪 50 年代，在 3000 多年的时间里，人类对肿瘤的认识仅停留在对肿瘤表象的描述上。3500 年前，我国殷周时代出土的甲骨文中出现“瘤”字的记载。西汉时期记载：嵒（音 yán），肿也，凹凸起伏如山岩不平者，谓之嵒（嵒与岩通用）。在西方，古希腊的希波克拉底（Hippocrates，公元前 460—前 377 年）和古罗马的盖伦（Galen，公元 129—199 年）都对恶性肿瘤进行过描述和分类。Hippocrates 在描述恶性肿瘤时，发现其形状似螃蟹，无限制浸润生长，向外周扩散且难以除净，因而用“crab”（蟹）来命名此类疾病，并演变成了今天的“cancer”。

2. 细胞水平阶段　19 世纪 50 年代，随着显微镜的出现，肿瘤研究开始进入细胞水平，特别是

1858年,德国病理学家Virchow的《细胞病理学》一书中对肿瘤进行了基本论证:“机体是一个有序的细胞社会,在发育过程中细胞要服从自然的规律,如有扰乱,就可以产生疾病”“癌症是细胞的疾病”,这些观点为癌症的病理诊断,也为临床肿瘤学的建立和发展奠定了基础。从这个时期开始,人类开始对肿瘤的病因进行了探讨,提出了物理致癌、化学致癌和病毒致癌学说,对恶性肿瘤的病因和发病机制有了初步的认识。

3. 亚细胞水平及分子水平阶段 1931年电子显微镜的出现,使医学深入到亚细胞水平。1953年DNA分子结构的发现使医学开始进入分子水平时代。20世纪60年代多种癌基因和抑癌基因相继被发现,20世纪70年代“癌症是基因改变性疾病”的观点被科学家们广泛讨论。20世纪80年代以来对表观遗传学的研究,使人们对肿瘤发生发展的认识进入到了基因属性的另一个层面。随着从分子水平上对肿瘤生物学行为的深入研究,人们对恶性肿瘤发病机制的认知已从过去的单一致癌学说,上升到多基因改变、多因素参与、多步骤演变的综合致癌理论。相信在不久的将来,肿瘤的病因及发病机制一定能得到更加清晰的阐述。

二、肿瘤诊断技术的发展及现状

纵观恶性肿瘤诊断的发展历程,在广度上经历了从单一的病理诊断到病理、影像、标志物及内镜的综合诊断过程;而在深度上也从解剖部位、大体形态诊断深入到了分子水平和功能水平的诊断。

1. 病理学诊断 19世纪50年代,人类开始通过显微镜认识细胞,Virchow认为肿瘤的发病基础是细胞结构改变和功能障碍,成为细胞病理学的开端。20世纪30年代,电子显微镜的诞生使肿瘤的病理学诊断提高到亚细胞水平。20世纪50年代免疫组化技术的应用,使肿瘤的病理诊断从形态发展到免疫病理阶段。近20年来,随着分子生物学的飞速发展,分子病理学应运而生,出现了分子诊断、分子分型、分子分期及分子预测等概念。分子病理学的发展改变了传统病理学的内涵,从分子水平研究肿瘤发病机制、侵袭转移规律,尤其在指导肿瘤诊断和分期、疗效及预后判断、制订个体化治疗方案等方面,展示出病理学发展的全新方向。

2. 影像学诊断 1895年伦琴发现X线,奠定了医学影像学形成和发展的基础。近30年来,医学影像学发展迅速,计算机断层扫描(computed tomography,CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、超声、放射性核素扫描、数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)、单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography,SPECT)及正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET)等新技术不断出现并发展,使肿瘤的诊断水平不断提高,肿瘤影像诊断也超过了原有的解剖形态学范畴,深入到了组织、细胞、分子水平,代谢显像、分子显像有了长足的发展。尤其是PET等分子影像学诊断的出现,在肿瘤诊断和指导治疗方面显示出独特的优越性。

3. 肿瘤标志物诊断 1848年,Bence Jones在多发性骨髓瘤患者的尿液中发现了一种特殊蛋白(即Bence Jones蛋白),这是世界上首个肿瘤标志物,也是肿瘤标志物诊断的开端。20世纪30年代,随着生化及免疫检测技术的进步,在肿瘤患者体液中逐渐发现了各种与肿瘤相关的激素、酶类、胚胎抗原及糖蛋白等物质,即体液肿瘤标志物。20世纪70年代,原癌基因*V-SRC*被发现,使肿瘤标志物的检测深入到分子水平。特别是近20年来,生物芯片、质谱及组学技术的进步,各种分子标志物不断被发现,其在肿瘤发生发展过程中的作用被不断确认,并用于肿瘤的预警、筛查、诊断、评估、治疗和随访的全过程。分子标志物的出现,为人类打开了全面揭示肿瘤本质、彻底攻克肿瘤的希望之门。

4. 内镜诊断 内镜问世已100多年,随着科学技术的进步,从最初的硬式内镜、纤维内镜发展到现今的高清晰电子内镜,操作更简便、更舒适,观察更可靠。近年来,诊断内镜向微观化方向发展,在高清晰的基础上发展出特殊内镜技术,包括染色内镜、放大内镜、荧光内镜、共聚焦内镜等,能够显示普通内镜无法显示的特殊微小结构,甚至可直接观察到细胞结构。内镜检查术给肿瘤诊断甚至是治疗带来了突破性的进展。内镜已经从单纯的诊断工具发展为微创治疗的主要手段之一。内镜能深入各种腔道进行观察诊断、活体取材,结合内镜超声技术,对肿瘤病变部位和累及深度的定位定性诊断

笔记

更加精确，同时也使某些肿瘤的镜下微创治疗成为可能。

三、肿瘤治疗的发展及现状

恶性肿瘤的治疗已经从单一的手术治疗时代发展到了包括手术、放疗、化疗、生物治疗、介入治疗和姑息治疗等在内的多学科综合治疗及个体化治疗的时代。

1. 肿瘤的外科治疗　肿瘤外科治疗是始于19世纪初最古老的肿瘤治疗方法。1809年，美国医师McDowell进行了卵巢肿瘤切除术，拉开外科治疗肿瘤的序幕。继而，1882年美国医师Halsted首创了乳腺癌根治术，奠定了肿瘤外科治疗的两大基本原则，即整块切除和淋巴结清扫，成为肿瘤外科发展史上的里程碑事件。近几十年来，随着治疗理念的更新和新技术的开展，肿瘤外科逐步向高疗效、微侵袭、低致残性方向发展。尤其是近20年，腔镜技术的普及、机器人辅助手术技术的应用等，使肿瘤外科治疗更加精细、准确、微创化。目前，现代肿瘤外科的范畴已经发生了巨大的变化，除了传统上应用于早期肿瘤的根治外，越来越多地涉及减瘤、重建、康复等肿瘤治疗的各方面。纵观肿瘤外科的发展，经历了从根治到改良根治，从功能破坏到功能保留，从程度较重的有创操作到微创或无创操作，从单一学科到多学科参与的过程。

2. 肿瘤的放射治疗　自1902年首次报道了放射线成功用于皮肤癌的治疗，肿瘤放射治疗已历经100余年历史。随着对放射物理、放射生物与肿瘤学研究的深入，医学影像及计算机、精密机械技术的快速发展，放射治疗从一维、二维时代，向着三维、四维、五维时代迈进。近年来，以PET-CT检查为基础的生物靶区放射治疗；以高剂量率后装治疗、组织插植治疗、粒子植入治疗等为代表的近距离治疗；以伽马刀、X刀、射波刀等为代表的立体定向放射治疗；以三维调强、容积调强为代表的调强放疗；以及质子、重离子治疗设备的临床应用，使肿瘤放射治疗呈现出百花齐放、全面发展的景象。这些治疗方法相互融合、相互渗透；在多学科综合治疗的模式下，充分发挥了放射治疗对肿瘤治疗的优势与特点，使得放射治疗更加广泛地应用于肿瘤治疗领域中。

3. 肿瘤的化学药物治疗　1946年，Gilman和Philips将氮芥用于治疗淋巴瘤，揭开了现代肿瘤化疗的序幕。1965年，Holland医师等首次提出联合化疗（combination chemotherapy）的概念，并在儿童急性淋巴细胞白血病患者中获得了较长的疾病缓解期，奠定了肿瘤联合化疗的基础。20世纪80年代，肿瘤化疗进入快速发展期，一方面，不同作用机制的新型药物不断问世，如蒽环类、紫杉类、拓扑异构酶抑制剂、新型抗代谢类药物等，大大丰富了化疗的选择，进一步提高了疗效；另一方面，随着分子生物学的进步，药物转运蛋白的基因多态性、药物敏感性及耐药性位点的筛选、药物代谢酶学的差异等与药物相关的遗传学信息逐渐被获得，并开始用于指导临床用药选择、疗效预测、降低不良反应等，由此产生了个体化化疗的概念，并成为未来肿瘤化学治疗的发展方向。

4. 肿瘤的生物治疗　肿瘤的生物治疗是在免疫治疗的基础上逐渐发展起来的。早在19世纪末20世纪初，Coley将链球菌及黏质沙雷菌裂解物制备成Coley毒素应用于肿瘤患者的治疗，翻开了肿瘤生物治疗的新篇章。20世纪80年代，Oldham提出生物反应调节剂的概念，并将生物治疗列为肿瘤治疗的第4种模式，进一步确立了肿瘤生物治疗的地位。近年来随着生物技术的发展，肿瘤生物治疗在理论、内容和方法上增添了很多新的内涵，其范畴也不断扩大。越来越多的学者认为应用现代生物学技术或其产品，调节机体自身的生物学反应，从而直接或者间接抑制肿瘤或减轻相关不良反应的治疗都应归为生物治疗。其中肿瘤免疫治疗、分子靶向治疗及基因治疗等有着巨大的治疗潜力和生命力，尤其是分子靶向治疗，在临床实践中取得了显著的疗效，引发了抗癌治疗理念的变革，把肿瘤治疗推向了一个前所未有的新阶段。

5. 肿瘤的介入治疗　肿瘤介入治疗学是近年来发展起来的融放射影像学和临床治疗学为一体的新兴学科，具有创伤小、并发症少、定位精准、治疗安全的特点。肿瘤的介入治疗起源于1904年，德国的Dawbam医师将凡士林和蜡制成栓子注入颈外动脉，进行肿瘤手术前栓塞。而1953年，瑞典放射学家Seldinger发明的经皮血管穿刺插管术，则奠定了现代肿瘤血管性介入治疗的基础。20世纪80

年代出现的DSA设备使介入治疗的发展如虎添翼。近20年来，腔内支架置入术、肿瘤局部消融术、放射性粒子植入术的蓬勃发展，开启了非血管性介入治疗的新时代。目前，介入治疗已达到一个相对稳定的高水平阶段，多种介入治疗技术的综合应用已成为肿瘤介入治疗发展的方向，越来越多地参与到肿瘤的多学科综合治疗中。

6. 肿瘤的其他治疗手段 包括肿瘤的姑息治疗、心理治疗、营养支持治疗及中医中药治疗等。20世纪80年代，在西方各国“临终关怀运动”的基础上，姑息医学这一独立的临床学科逐渐形成。2005年，世界姑息治疗日诞生，同期WHO将姑息治疗列入与预防、诊断和综合治疗并列的对肿瘤工作者的四大要求之一，足见其在肿瘤治疗中的地位。近年来，心理、营养支持及中医中药治疗等也逐渐应用于肿瘤的综合治疗中。这些治疗注重改善症状，提高患者生活质量，延长生存期，已经成为肿瘤综合治疗的重要组成部分。

第二节 临床肿瘤学的形成、课程设置及学习理念

一、临床肿瘤学的形成及相关学科

人类在与肿瘤抗争的过程中，逐渐催生了一个重要的医学学科——临床肿瘤学。临床肿瘤学（clinical oncology）作为肿瘤学的重要分支，是以1965年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）的成立作为其创立的标志，至今只有近50年的时间。随着肿瘤对人类生命威胁的不断加大，临床肿瘤学已经成为一门年轻而又发展迅速的临床医学学科，也是医学研究最为活跃的领域之一。

临床肿瘤学是以人类肿瘤为研究对象，研究肿瘤发生、发展及转归的本质与规律，揭示其临床特点，尤其是在此基础上探索肿瘤诊断、治疗和预后方法的综合性学科。它涉及面广，是医学类多门二级学科的综合体，包括内科学、外科学、妇产科学、儿科学、放射医学、病理学、影像诊断、超声诊断、内镜诊断和临床检验等学科。根据其与基础或临床医学各学科的渊源关系，肿瘤学还可进一步分为：肿瘤病理学（oncopathology）、肿瘤外科学（surgical oncology）、肿瘤内科学（medical oncology）、肿瘤放射学（radiation oncology）、妇科肿瘤学（gynecological oncology）等。

二、临床肿瘤学的课程设置及目标

由于恶性肿瘤所造成的严重危害已经引起全球关注，因而半个多世纪以来，对恶性肿瘤研究和探索不断深入，同时也带来临床肿瘤学的快速发展。社会的迫切需求、学科的快速发展，都在呼唤着更多肿瘤学专业人才的成长。如何更好地开展医学生临床肿瘤学的教学工作，培养适应时代发展的高素质医学人才，是对高等医学教育提出的一个时代性的课题。探索肿瘤学课程的建设及其教学模式的构建，是肿瘤学、临床医学，乃至整个医学教育领域迫在眉睫的重要工作。

临床肿瘤学概论的课程设置是将分散在基础及临床多个学科中的肿瘤学相关内容系统地整合，对肿瘤的流行病学、病因、发病机制、诊断方法及治疗原则进行系统阐述。旨在通过临床肿瘤学概论课程的学习，使医学生建立完整的肿瘤学知识体系，构建科学、合理的肿瘤综合诊治理念，为其将来从事肿瘤学及相关领域工作奠定必要的知识基础。为保证课程中的相关知识科学规范，编者们反复循证校验，力求最大可能准确无误。全书对临床肿瘤学领域中新出现尚未达成共识的内容不予赘述，但在融合教材中适当体现，旨在进一步拓宽医学生的视野，引导学生了解肿瘤学的发展动态和方向，以培养出更多高素质的医学人才。

三、临床肿瘤学的学习理念

肿瘤性疾病的特殊性、复杂性，涉及学科的广泛性、交叉性以及肿瘤学科发展的迅速性、迫切性，决定了学好肿瘤学、做一名合格的肿瘤医师需要付出更多的努力。要认识到肿瘤学不是一门纯自然

的科学，它的外延已经深入到心理学、社会学，甚至经济学和文化传统之中。一名好的肿瘤专业医师不仅是肿瘤诊治方面的专家，还应该具备一定的心理、人文社会知识和科研、医患沟通能力。要学好肿瘤学，须从以下方面做起。

（一）树立多学科协作综合治疗的基本理念

综合治疗就是根据患者的身体状况，肿瘤的病理类型，侵犯范围（病期）和发展趋势，合理、有计划地综合应用现有的治疗手段，以较大幅度地提高治愈率和改善生活质量。现有的肿瘤治疗手段都有其优势和局限性，任何片面地强调某一种疗法，而排除其他有效方法的做法，都难以使患者最大程度受益。目前综合治疗已经成为肿瘤治疗的基本原则，以循证医学为指导的多学科协作是成功实现肿瘤规范化、个体化综合治疗的重要保障。因此，树立多学科协作综合治疗的理念，遵循综合治疗的原则，才能实现最大限度的控制或消除肿瘤，提高患者生活质量，延长生存期的目标。

（二）坚持循证医学理念指导下的临床实践原则

肿瘤学的研究迅猛发展，新药、新技术不断涌现和开发，临床方案不断推陈出新。要科学地认识和利用这些接踵而至的新知识、新进展，就要把握循证医学（evidence-based medicine，EBM）的科学思维方式。EBM 强调医师慎重、准确和明智地应用当前最新、最可靠的临床研究证据，同时结合医师的专业技能和临床经验，考虑患者的价值观和意愿，完美地将三者结合在一起，从而保证患者得到当前最好的治疗效果。因此，医师不仅要阅读文献，还要学会追踪和鉴赏医学文献，保证知识的不断充实和快速更新，才能适应现代临床肿瘤医学的飞速发展，作出更准确的诊断，选择更佳的治疗，争取更好的预后。

（三）践行有效医患沟通前提下的临床决策模式

临床决策是临床工作的科学规划和策略选择，是临床工作成败的关键。随着人性化医疗观念的逐步深入，临床决策模式已经逐步由家长式决策、知情决策向共享决策模式转换。由于肿瘤治疗效果的不确定性、治疗费用高、治疗方案复杂，制订恶性肿瘤的临床决策具有更高的复杂性和特殊性。医患共享决策模式应作为临床决策的基本原则，而多学科协作是决策成功的重要保障。多学科医师帮助患者考虑各类与患者目的相符的医疗选择，患者提供有关其生活经历、社会关系、资源、选择、价值和希望等方面的信息。医患之间在相互信任和充分沟通的基础上协同工作，以决定双方均可接受的最适当的医疗方案。

（四）掌握多学科的医疗技术是临床实践的基础

多学科综合治疗理念指导下的肿瘤学临床实践，需要掌握和了解的内容更广、更深，要求更高，除了掌握本专业的知识外，还要对其他相关学科的知识全面了解。就诊断而言，不仅涉及内科检体、外科活检等临床技能，还要熟悉影像、病理、内镜及标志物诊断等各方面的知识。在治疗时，也会因患者的基本特征及疾病的分期等不同，需要外科、放疗、介入治疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、免疫治疗、姑息治疗和营养治疗等多个学科知识的综合应用。因此，对医师知识和技能的要求更高、更全面。而整个诊治过程中，掌握一定的心理学、临床经济学知识和必要的医患沟通技能也是不可缺少的。

（五）明确科学研究可为战胜肿瘤提供智慧源泉

临床肿瘤学的发展和肿瘤学科研的进步相辅相成、密不可分。肿瘤诊疗水平的每次跨越性的提高都依赖于科学研究的重大突破。近年来，转化医学在肿瘤领域的渗入，使大批基础科研成果迅速转化应用至临床，新药、新技术不断涌现，临床肿瘤学正以空前的速度飞速发展。攻克肿瘤，不仅要具备扎实的临床技能，还要具备良好的科研思维和科研能力，掌握基本的信息处理能力及必要的实验技能。只有学会和运用科学研究的方法，不断更新知识、不断探索创新、不断实践求证、不断总结反思，才能置身于肿瘤领域的最前沿，逐步接近战胜肿瘤的最终目标。

（六）重视预防是人类战胜肿瘤的有效途径

从以治疗为主转向以预防为主已成为全球医务工作者的共识。肿瘤是一种慢性病，它的发生发

展需要经历一个长期过程，正像人们比喻的："临床上可见的肿瘤只是整场戏的后半部或尾声，在这之前还有很长的故事。"这就为肿瘤的预防、早诊、早治提供了可能。WHO 很早就提出癌症三级预防的原则，这项伟大的工程需要医学生现在或将来的不断贡献与努力，加之全社会的共同关注，采取积极行动，通过改善环境、戒烟、健康饮食、锻炼身体、减少酒精摄入、预防 HBV、HPV 感染等方式来完成。预防是战胜恶性肿瘤的根本之计，更是值得重视的长远课题。

第三节 临床肿瘤学的展望

回顾临床肿瘤学虽短暂却丰满的发展历程，可以清晰地认识到临床肿瘤学是一门年轻又飞速发展的学科。肿瘤的发生发展及生物学行为的复杂性和不均一性，使得人类战胜肿瘤这一美好愿望的实现异常曲折和艰辛。这样的系统工程，非多学科的协同作战、非几代人的持续努力难以完成。

目前，临床肿瘤学已经自成体系，成为临床医学的二级学科。在未来的发展中，应凸显其多学科协作、个体化诊治的特点，贯彻以预防为主，早期诊断、早期治疗的方针，降低肿瘤的发病率和死亡率。在这个过程中要借助转化医学的成果，从肿瘤发生和发展的本质上进行干预，阻断肿瘤发生的始动环节，寻找有效控制肿瘤的分子靶点，并开发针对这些靶点的有效药物和治疗方法；同时，对各种肿瘤治疗手段包括手术、放疗、化疗、生物治疗和微创治疗等进行优化、组合，在不同水平上实现对肿瘤的全面控制。

战胜肿瘤、拯救生命、维系健康，是这一时代赋予临床肿瘤学这个新兴学科，尤其是肿瘤学专业工作者的神圣使命，呼唤着一代代学子快快成长、激励着一代代学者的全力探索……

（赫 捷）

笔记

第一篇

肿瘤流行病学

第一章　肿瘤流行病学概论

恶性肿瘤是严重威胁人类生存和社会发展的重大疾病，是当代各国所面临的重要公共卫生问题之一。众所周知，恶性肿瘤是一类多病因、多因素（如外在因素与内在因素）共同作用下的慢性疾病。据文献报道，由外在因素引起恶性肿瘤死亡的归因风险是57.44%。因此，我们需要运用肿瘤流行病学了解恶性肿瘤的流行病学特征、可疑病因及危险因素，采取积极有效的干预方式预防恶性肿瘤的发生。

第一节　肿瘤流行病学的研究

肿瘤流行病学（cancer epidemiology）是指研究某一人群中肿瘤及其相关健康问题的危险因素、发展和结局，探讨与制订有效的预防控制策略和措施的一门学科。肿瘤流行病学通过描述肿瘤的人群、时间和地理分布，了解、掌握并探讨危险因素与肿瘤的关系，制订针对肿瘤防控的措施和策略，对个人、家庭、社会具有重要意义。

一、肿瘤流行病学的研究对象与范畴

肿瘤流行病学与临床医学最大的区别是研究对象的不同，临床医学的研究对象是患者，关注的是个体，而肿瘤流行病学是研究肿瘤疾病在人群中的流行规律。

肿瘤流行病学研究内容包括病因研究和干预研究、肿瘤监测3个主要部分。具体内容为：

1. 肿瘤流行的分布规律及流行因素。
2. 肿瘤流行的影响因素。
3. 肿瘤防治措施及效果评价。
4. 对恶性肿瘤发病机制和模型进行定性和定量研究，阐明其发病机制。
5. 了解恶性肿瘤的疾病自然史。
6. 预测肿瘤的发病和死亡概率。
7. 对恶性肿瘤进行监测，及时、全面地了解肿瘤的发病和死亡情况。

二、肿瘤流行病学研究特点

1. 观察性研究，涉及人群研究　肿瘤流行病学研究对象主要为人群，研究肿瘤的发病情况、流行特征等内容，因此对人有害的暴露不能通过实验方法研究，只能进行观察性研究。

2. 长期随访　从接触致病因子到肿瘤发生需要较长时间，因此肿瘤流行病学研究需要随访观察较长时间才能出现结局事件。

3. 研究方法涉及广泛　肿瘤流行病学研究中，利用循证医学、统计学及分子生物学等学科的理念、先进技术与方法，揭示肿瘤的本质、体现思辨和求证的特点。

4. 疾病的全过程　了解和掌握肿瘤的流行病学特征及发生、发展的规律，为揭示病因、制订防治策略和措施提供依据。

5. 研究目的体现以预防为主的思想　采用肿瘤的三级预防及病因研究成果，制订并开展有针对性的群体防治策略和措施，以预防肿瘤发生为最终目的，保护人群健康。

三、肿瘤流行病学的应用领域

肿瘤流行病学的用途广泛，既研究恶性肿瘤的病因又评价防治措施，既涉及流行病学现场又涵盖实验室研究，覆盖了医疗健康领域的各方面，主要概况如下。

（一）恶性肿瘤的病因研究

恶性肿瘤的病因尚不明确，肿瘤流行病学还需要结合其他学科的力量，如肿瘤分子流行病学、大数据以及人工智能等深入探究其病因、危险因素以及生存情况，掌握肿瘤发生的自然史。

（二）肿瘤的监测与登记

肿瘤登记系统为开展流行病学研究提供了宝贵的数据资源，只有坚持长期、系统地收集和分析肿瘤的资料，才能更好地了解肿瘤的流行趋势及其影响因素。

（三）肿瘤的预防和控制

采用肿瘤的三级预防，预防和控制肿瘤发生是肿瘤流行病学的最终目标。

第二节　肿瘤流行病学的发展简史

肿瘤流行病学是流行病学的一个分支，伴随流行病学的发展而出现，随着多学科如统计学、分子生物学等学科引入，肿瘤流行病学的研究内容和方向不断完善和丰富，对肿瘤防控举足轻重。

一、国外肿瘤流行病学发展简史

（一）学科萌芽时期

最早的肿瘤流行病学研究可追溯到17世纪。1620年，英国医师Thomas Venner发表了吸烟与健康相关的著作，为后续吸烟引起肺癌提供研究依据。1713年，意大利医师Bernardino Ramazzini提出肿瘤的发生可能与生活习惯有关。1775年，英国医师Percival Pott报道了清扫烟囱的儿童阴囊癌发病率显著高于一般人群，首次发现职业暴露与肿瘤发生有关，在肿瘤流行病学史上具有里程碑的意义。随后Henry Butlin和Waldron证实清扫烟囱的童工阴囊癌的发生与是否采取防护措施有关，从此拉开了探讨职业致癌因素研究的序幕。这三个重大发现奠定了肿瘤流行病学的基础。

（二）学科形成期

伴随着其他学科的发展，肿瘤流行病学作为一门独立的学科受到人们的关注。这一时期有代表性的研究包括：1912年Isaac Adler提出吸烟可能与肺癌的发生有关；1915年Hoffman发表的世界癌症死亡统计资料成为世界上最早的比较全面的肿瘤死亡资料；1926年德国建立了第一个以人群为基础的肿瘤发病和死亡登记，为全世界建立和完善肿瘤登记奠定基础。

（三）学科发展期

20世纪50年代，肿瘤流行病学进入快速发展的时期。1954年开展的2项队列研究是肿瘤流行病学发展史上的经典队列研究：一项是Hill和Richard Doll研究证实吸烟与肺癌发生有关联并提供了最具说服力的流行病学证据；另一项是Case和Person在英国化学生产行业开展膀胱癌危险因素的流行病学调查，解释职业暴露与肿瘤的关系。20世纪70年代，肿瘤流行病学研究确立了膳食与肿瘤之间的关系，为后续研究人群中外在因素与肿瘤发病之间的关联奠定基础。

（四）现代发展期

20世纪90年代，肿瘤流行病学的又一个新发展——干预试验和人群研究等流行病学的理念和方法运用到肿瘤病因学研究中。Geoffrey Rose和Linda Colwell采用随机临床对照试验的方法，证实戒烟能提高身体健康状况、降低罹患肺癌的风险。1971年，Shaprio等开展乳腺癌筛查降低其发病率的干预研究，1987年Gambia小组接种乙肝疫苗预防肝癌的研究。

另一个新的发展是肿瘤登记制度，对肿瘤流行病学的学科发展以及制订和实施有针对性的防治

策略和措施具有深远的影响。

二、我国肿瘤流行病学的发展状况

我国肿瘤流行病学虽然起步比较晚，但是我国肿瘤防治工作不仅为我国肿瘤防治奠定基础，并在世界癌症防治研究中占有一席之地。具体可以分为如下阶段。

（一）肿瘤地域聚集性，高发现场的确定

本阶段（1949—1970 年）研究旨在探索中国肿瘤的流行病学特征，为肿瘤防治的工作及后续研究提供基线水平。在 1949 年之前我国肿瘤流行病学的研究基本处于空白状态；20 世纪 50 年代，河南林县成为我国最早的肿瘤登记点。20 世纪 70 年代起，我国的肿瘤流行病学取得了长足的发展，尤其是 1972—1975 年中国医学科学院肿瘤医院开展了全国 8 亿多人口的死因调查并出版了《中华人民共和国恶性肿瘤地图集》，首次揭示了全国范围内常见恶性肿瘤流行病学特征，获得国际同行的高度认可。

（二）开展肿瘤的“三级预防”综合防治体系，综合防治肿瘤

本阶段及后续研究（20 世纪 80 年代）到目前为止，从三级预防的角度采取具体措施对高发、常见肿瘤进行综合防治，目的是降低其发病率和死亡率。首先，从一级预防即病因预防的角度初步探索肿瘤致病因子，采取具体的防治措施，并取得了一定成果。20 世纪 80 年代，从单个高发恶性肿瘤到目前涵盖了常见的全部恶性肿瘤。其次，采取二级预防的手段，将早诊、早治、预防相结合，领导、群众、专家相结合，现场、实验室、临床相结合的模式，开展了肿瘤登记、病因探索、筛查和早诊早治相结合的综合防治方案，走出中国特色的肿瘤预防控制之路。如 20 世纪 70—80 年代，河南省林县食管癌综合防治、江苏启东的肝癌早诊早治等使恶性肿瘤的死亡率明显下降。最后，采取干预措施等观察其对恶性肿瘤的防治效果。如 20 世纪 90 年代，河南省林县开展补充硒等多种微量营养素使食管癌发病率下降。

（三）肿瘤防治的新进展和新措施

近年来，为预防和控制肿瘤发生，肿瘤流行病学研究的理念越来越新，研究的方法多样化，结合多学科、多角度及多层面、微观角度研究肿瘤病因、机制及防治等，目的是降低癌症的疾病负担。

尽管肿瘤流行病学是相对年轻的学科，但其发展迅速，目前已成为一门研究肿瘤分布、探索病因及发病规律、指导预防对策和评价预防措施的完整学科。

第三节 肿瘤流行病学的前景

一、学科发展面临的机遇

随着各学科新知识和新技术的不断渗入，肿瘤流行病学正面临着前所未有的机遇。尤其是高通量分子生物学、后基因组时代、大数据及人工智能的到来，为肿瘤流行病学发展创造有利条件；使其从宏观角度上探讨个体、社区甚至是医疗系统的不同层面上分析社会、行为、环境及遗传等因素对肿瘤发生的影响并采取合理有效的预防控制手段，从微观上深入探索环境致病因素和宿主遗传因素的交互作用在肿瘤发生、发展的机制，从生物学机制上认识肿瘤发生、发展的信号通路、特异性蛋白等生物学行为，通过群体研究筛选肿瘤特异性标志物等，对肿瘤预警、早诊早治、个体预防和治疗具有积极作用。

二、学科发展面临的挑战

肿瘤流行病学最终目标是预防肿瘤的发生，有效地控制肿瘤，具体体现是利用肿瘤病因学成果通过实施三级预防策略，开展有针对性的综合防治措施提高全民健康水平。目前肿瘤流行病学发展面临如下挑战：

1. 我国恶性肿瘤癌谱种类多，呈现明显上升、年轻化趋势，防治措施面临新挑战。

2. 我国恶性肿瘤癌谱存在地理差异，需要制订适合本地区的防治措施。
3. 肿瘤流行病学判断大数据的因果关系需谨慎。
4. 重视肿瘤流行病学研究中的伦理问题。
5. 强化肿瘤流行病学在循证医学中的作用。
6. 慎重分析、合理运用国外的肿瘤防治研究成果，探索适合我国的防治策略。

小　结

肿瘤流行病学不仅可以掌握肿瘤的流行病学特征、可疑病因及发病机制，还可为高危人群、全人群的筛查和防控提供参考依据，尤其是分子生物技术、大数据等手段的应用，对肿瘤的防治具有重要意义。肿瘤流行病学的研究是反映一个国家乃至世界对重大公共卫生、社会问题的重视程度以及评价肿瘤防治效果。

展　望

肿瘤流行病学将成为流行病学不可或缺的组成部分之一，与其他学科诸如人类基因组和后基因组学及大数据信息、人工智能等方面的融合，从宏观与微观、个体与群体等角度探讨肿瘤的发病机制、防控措施及效果评价提供依据，进一步促进肿瘤流行病学科的快速发展。未来在肿瘤流行病学的研究基础上，会诞生很多分支学科诸如肿瘤分子流行病学、肿瘤遗传流行病学及肿瘤营养流行病学等学科，对肿瘤流行病学的发展意义重大。

思 考 题

1. 肿瘤流行病学的研究对象和研究内容是什么？
2. 肿瘤流行病学的主要特点有哪些？
3. 目前肿瘤流行病学面临哪些具体的挑战？对我国肿瘤防治具有什么样的认识？
4. 通过对肿瘤流行病历史的学习，对肿瘤流行病学学科有什么样的认识？

（乔友林）

NOTE

第二章　肿瘤流行病学的研究内容

第一节　恶性肿瘤的流行趋势

随着人均寿命增长，生活行为方式等环境因素的改变，恶性肿瘤已成为21世纪中国和世界最严重的公共卫生问题之一。癌症控制已被列为世界各国政府的卫生战略重点。采取有效措施加强癌症的防控工作，减少由癌症引发的卫生经济负担，对构建和谐社会意义重大。

一、全球恶性肿瘤概况

从世界范围来看，除宫颈癌和食管癌外，恶性肿瘤的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。据世界卫生组织和国际癌症研究机构（International Agency for Research On Cancer，IARC）公布统计，2012年有1400万新发癌症病例（预计今后20年新发病例数将增加约70%）和820万例癌症相关死亡，位居死因统计第1位，占全部死因的13%，世界范围内诊断的最常见癌症依次为肺癌、乳腺癌和结直肠癌，最主要致死癌症为肺癌、肝癌和胃癌（图1-2-1）。在未来20年中，估计每年癌症病例将由2012年的1400万上升到2200万，到2025年前，全球每年新增癌症病例数将高达1930万例，全球总数的一半以上癌症新增病例和癌症死亡人数发生在欠发达地区，分别为56.8%和64.9%，而这些比例将在2025年进一步增加。究其原因可能为：①欠发达地区传染性疾病得到较好的控制，人均寿命延长；②人口增长、人口老龄化和生活方式的改变使恶性肿瘤的发病率增加；③发达国家癌症预防和早期发现、干预的工作开展较早，取得了显著的效果，而欠发达地区在此方面的工作仍然落后；④发达国家肿瘤患者的生存率已得到明显改善，而欠发达地区恶性肿瘤患者的生存率低。

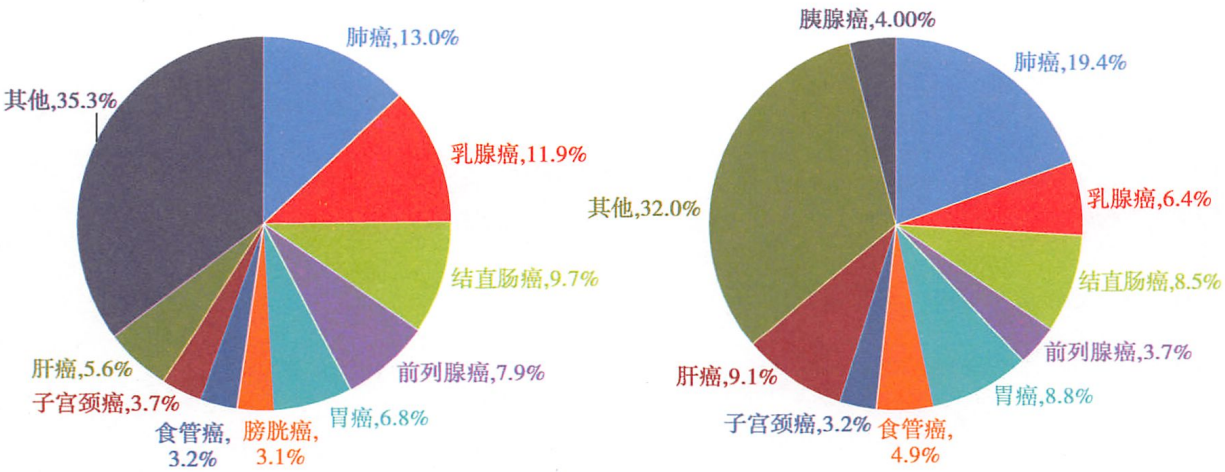


图1-2-1　全球总癌症发病和死亡病例数构成比

此外，恶性肿瘤不仅严重威胁人类的健康，还加重了医疗、科研、预防和干预等各层面的经济负担以及劳动力的损失。目前世界恶性肿瘤分布特征：不同地区（国家）、人群（性别、年龄、种族以及职业）恶性肿瘤流行特征及癌症种类不同，可能与经济、饮食文化以及接触致病因素的机会不同有关。

二、我国癌症的流行现状

随着社会、经济发展，人口增长及老龄化，我国居民癌症总体发病和死亡水平呈上升趋势。根据国际癌症研究机构（IARC）预测，2012 年中国新增 307 万癌症患者并造成约 220 万人死亡，分别占全球总量的 21.9% 和 26.8%。而全国肿瘤登记中心发布的 2015 年数据显示，中国每年将有 429 万癌症新发病例和 281 万癌症死亡。预测到 2020 年，中国每年新发癌症病例数约为 388 万人，男、女性癌症发病人数分别为 225 万和 163 万。据全国肿瘤登记中心收集的 2000—2011 年数据显示，中国癌症发病率和死亡率在不同地区、不同性别中均呈上升趋势，年龄调整后上升幅度减缓，但仍有所上升。男性的发病率较为稳定，女性有显著上升趋势，可能与人口增加和老龄化有关（图 1-2-2）。

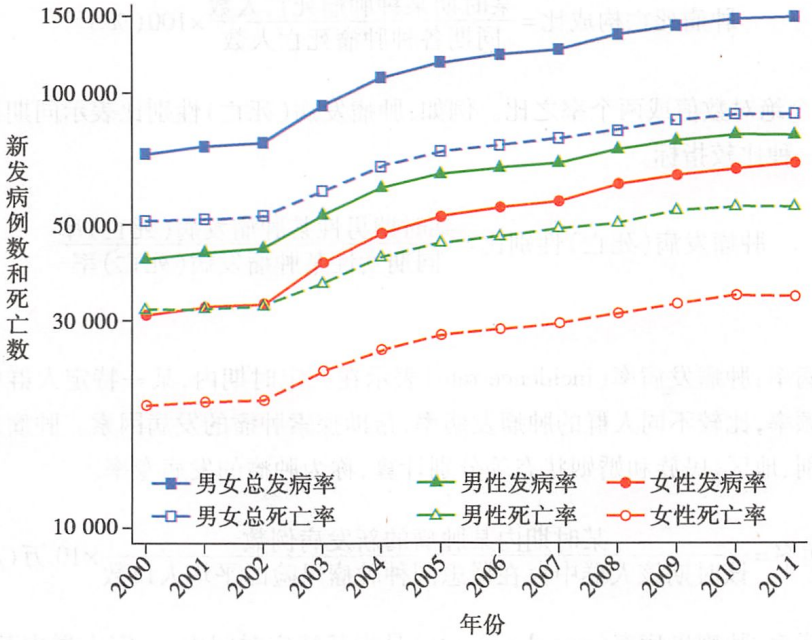


图 1-2-2　中国 2000—2011 年总的肿瘤发病率和死亡率趋势

第二节　肿瘤流行病学的常用研究方法

肿瘤流行病学以传统的流行病学现场为基础，利用多学科如分子生物学等先进技术、手段，采用宏观与微观、群体与个体等相结合的理念，探讨内、外因素及综合作用在恶性肿瘤的病因和发病机制等方面的作用，在此基础上制订有针对性的防治策略和措施，并对其实施效果进行评价。

本节重点介绍肿瘤流行病学中较为常见的研究方法，常用的有描述流行病学、分析流行病学和实验流行病学。

一、描述流行病学

描述流行病学（descriptive epidemiology）通常以现有的肿瘤监测资料或针对某种肿瘤开展的专项调查所获得的数据资料为基础，对比分析肿瘤在不同人群、时间和地区上的分布差异，描述恶性肿瘤的发病状况和流行趋势，是了解和掌握肿瘤流行情况的首选方法，是开展其他肿瘤研究工作的基础。

（一）肿瘤统计资料来源

1. **肿瘤登记报告**　是掌握一个国家、地区肿瘤发病、死亡动态的一种基本方法。

2. **肿瘤死亡回顾调查**　在短期内获得较大范围地区居民死亡情况、死因全部资料，为肿瘤“三

早”预防及开展现场防治研究提供科学依据。

3. 肿瘤病例资料　对门诊、住院的肿瘤病例统计分析，可以了解各种肿瘤大致比例情况，但不能真实反映该地区肿瘤发病情况。

（二）常用统计指标

掌握肿瘤的分布特征是进行肿瘤流行病学研究的基础，定量描述肿瘤分布的指标包括：构成比、比和率。描述流行病学常用的指标包括：发病率、发病人数、患病率、患病人数、死亡率、死亡人数、生存率等。

1. 构成比　反映的是部分和整体的关系，构成比的分子包括在分母内。构成比的大小不能反映率的大小，不能以构成比代替率。例如：

$$\text{肿瘤死亡构成比}=\frac{\text{某时期某种肿瘤死亡人数}}{\text{同期各种肿瘤死亡人数}}\times 100(\%)$$

2. 比　指两个绝对数值或两个率之比。例如：肿瘤发病（死亡）性别比表示同期内不同性别人群肿瘤危害程度的一种比较指标。

$$\text{肿瘤发病（死亡）性别比}=\frac{\text{某时期男性某肿瘤发病（死亡）率}}{\text{同期女性某肿瘤发病（死亡）率}}$$

3. 率

（1）肿瘤发病率：肿瘤发病率（incidence rate）表示在一定时期内，某一特定人群中某种恶性肿瘤新发病例出现的频率，比较不同人群的肿瘤发病率，帮助探索肿瘤的发病因素。肿瘤发病按照不同的特征，如年龄、性别、地区、民族和婚姻状态等分别计算，称为肿瘤的发病专率。

$$\text{肿瘤发病率}=\frac{\text{某时期内某肿瘤的新发病例数}}{\text{该时期该人群中存在罹患同种肿瘤风险的平均人口数}}\times 10\text{万}(/10\text{万})$$

（2）肿瘤患病率：肿瘤患病率（prevalence rate）是指某特定时间内、一定人群中某肿瘤的新、旧病例数所占的比例。患病率按照观察时间的不同分为时点患病率（point prevalence rate）和期间患病率（period prevalence rate）。通常文献中提到的患病率如不特别注明一般多为时点患病率。患病率是横断面研究及多次重复调查的常用指标，用于描述某一人群或地区恶性肿瘤的流行情况，反映该恶性肿瘤所致的疾病负担，同时为该地区或人群的健康需求和医疗设施规划提供理论依据。

$$\text{肿瘤患病率}=\frac{\text{某时期内某肿瘤新、旧病例数}}{\text{该时期平均人数}}\times 10\text{万}(/10\text{万})$$

$$\text{时点患病率}=\frac{\text{某一时点某人群中某肿瘤现患病例数}}{\text{同一时点该人群的平均人口数}}\times 10\text{万}(/10\text{万})$$

$$\text{期间患病率}=\frac{\text{某一时期内某人群中某肿瘤现患病例数}}{\text{同一时期该人群的平均人口数}}\times 10\text{万}(/10\text{万})$$

（3）肿瘤死亡率：肿瘤死亡率（mortality rate）是指在一定观察时间内，某一特定人群中因某种恶性肿瘤死亡人数所占的比例，是测量人群死亡危险的最常用的指标。肿瘤死亡率可按年龄、性别、地区、民族等分别计算，称为肿瘤死亡专率。

$$\text{肿瘤死亡率}=\frac{\text{某时期内肿瘤死亡总数}}{\text{该时期平均人口（或人年）数}}\times 10\text{万}(/10\text{万})$$

（4）累积发病率或累积死亡率：肿瘤累积发病率或死亡率是指无病的人群，在一定观察期内发生肿瘤或死于某肿瘤所占的比例，取值为0～1。

笔记

（5）肿瘤生存率：又称存活率（survival rate），指接受治疗的肿瘤患者或某肿瘤患者，经过 n 年（通常为1、3、5年）随访后，仍存活的病例数所占的比例。生存率可以反映疾病的危害程度和患者的预后，同时也可以用于评价肿瘤治疗的远期效果。临床上常使用5年生存率对肿瘤治疗效果进行评价。

$$\text{肿瘤生存率}=\frac{\text{经过若干年观察后尚生存的病例数}}{\text{最初的新诊断病例总数}}\times 100\%$$

值得注意的是，在比较不同地区、时间和人群中肿瘤发病率或死亡率时，应该比较各年龄组率的调整或标化使用发病专率或死亡专率。如比较两组不同年龄结构的肿瘤发病率或死亡率，必须首先对两组人群的年龄结构进行标化，然后比较标化后的发病率或死亡率。标化的方法有直接法和间接法。

（三）常用方法

横断面研究是描述流行病学主要的研究方法。

1. 定义　横断面研究（cross-sectional study），又称现况调查（prevalence survey），是指在某一人群中，应用普查或抽样调查的方法系统地收集在特定时间内这一人群中恶性肿瘤相关的所有资料，并对收集到的资料进行分析、总结，从而对恶性肿瘤的分布及与肿瘤相关的危险因素进行描述，为病因研究提供线索。

2. 研究设计　横断面研究的设计分为普查和抽样调查两种研究设计类型。普查（census）是指在特定时期和范围内，以符合条件的全部人群为研究对象，开展针对某一种恶性肿瘤的系列调查。抽样调查（sample survey）是按照一定的比例，从所有符合条件的总体中随机抽取有代表性的一部分人作为样本进行调查，通过对样本的调查来估计其所在总体的情况。样本含量和随机抽样是决定样本是否具有代表性的基本原则。

3. 研究用途　横断面研究主要是用于了解恶性肿瘤的发病情况和流行特征，为病因研究提供线索。

二、分析流行病学

（一）概述

1. 定义　分析流行病学（analytic epidemiology）是进一步在选择的人群中根据描述流行病学提供的线索，观察和分析恶性肿瘤的危险因素与恶性肿瘤之间的关联。

2. 研究设计　分析流行病学主要有病例对照研究（case control study）和队列研究（cohort study）两种研究设计类型。

3. 研究特点　分析流行病学主要包括3个基本特征：①属于观察法范畴；②设立对照组；③探讨暴露与疾病之间的关系。

4. 研究用途　分析流行病学的研究目的是检验病因假设，并对危险因素的作用程度进行估计。

（二）病例对照研究

1. 定义　病例对照研究（case control study）是一种由果及因的回顾性研究，是以确诊的患有某种恶性肿瘤的人群作为病例组，以不患有该种疾病但具有可比性的个体为对照，利用已有的记录或采用问卷调查等流行病学方法、实验室检查等手段，了解其过去的暴露情况，比较两组暴露于某危险因素的百分比，判断暴露因素与所研究的恶性肿瘤之间关联的一种观察性研究方法。

2. 研究设计　病例对照研究的设计可分为病例与对照匹配和不匹配两种设计类型。病例与对照匹配可分为频数匹配（frequency matching）和个体匹配（individual matching），1∶1匹配又称配对（pair matching）。匹配（matching）是一种采用部分限制选择对照的方法，要求对照除了研究因素以外的其他因素或特征与病例保持一致，排除其他混杂因素。匹配的目的在于：①增加研究对象的信息量，减

少样本量，从而提高研究效率；②控制混杂因素，避免混杂偏倚。需要注意的是，匹配的变量应是已知或有理由怀疑的混杂因素，否则会造成匹配不当。

3. 研究对象 病例对照研究的研究对象（包括病例和对照）多来源于研究总体的随机样本。病例主要来自医院和社区，而对照则为来自同一总体未罹患所研究疾病的有代表性的个体。

4. 统计分析 病例对照研究的统计分析结果采用比值比来估计暴露和疾病之间的关联强度。比值比（odds ratio，OR）是病例组中暴露比值与对照组中暴露比值之比（表 1-2-1）。当 OR>1 时，说明暴露使疾病发生的危险增加，是疾病的危险因素，称为“正关联”；当 OR=1 时，两者没有关联；当 OR<1 时，说明暴露使疾病发生的危险降低，是疾病的保护因素，称为“负关联”。

表 1-2-1 分析流行病学资料整理及统计方法

A. 病例对照研究（非匹配）资料整理及统计方法

暴露的情况	病例组	对照组	合计
暴露	a	b	$a+b$
非暴露	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	n

病例组暴露的情况 $=(a/a+c)/(c/c+a)$
对照组暴露的情况 $=(b/b+d)/(d/b+d)$
$OR=(a/c)/(b/d)=ad/bc$

B. 病例对照研究（匹配）资料整理及统计方法

对照组暴露的情况	病例组暴露情况		合计
	暴露	非暴露	
暴露	a	b	$a+b$
非暴露	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	n

$OR=b/c$

C. 队列研究资料整理及统计方法

暴露的情况	患病	未患病	合计
暴露	a	b	$a+b$
非暴露	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	n

$RR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$

5. 研究特点 病例对照研究具备以下特点：①属于观察研究；②由“果”探“因”，不能做因果关联的判断；③设立对照组；④可同时观察和推断一种疾病与多种因素之间的关联。

6. 研究用途 病例对照研究一般可用于：①初步验证病因假设；②提供病因线索；③为制订有针对性的防治措施提供依据，并对其实施效果进行评价。

（三）队列研究

1. 定义 队列研究（cohort study），又称随访研究（follow-up study），是将某一特定人群按照是否暴露于某可疑危险因素分为暴露组和非暴露组，从现在开始到将来某一时期为止，随访观察不同危险因素人群的结局事件，比较不同亚组之间的疾病频率，分析危险因素与所观察结局之间的关系，验证病因假设。

2. 研究设计 根据研究对象进入队列和观察时间的先后顺序，队列研究可分为前瞻性、历史性和双向性队列研究。

3. 研究对象 根据研究对象是相对固定还是不断变化，分为固定队列和动态人群。队列研究中研究对象的选择主要包括暴露组和非暴露组的选择。暴露组的研究对象应暴露于某研究因素并可以

提供可靠的暴露和结局信息。非暴露组应是暴露组所来源的人群中非暴露者的全部或其随机抽样的样本，除研究因素外，其他与结局有关的因素在暴露组和非暴露组之间应可比。

4. 统计分析　队列研究统计分析中最大的优势是可以直接计算发病率，因此可以根据其计算相对危险度、归因危险度（attributable risk，AR）、归因危险度百分比（attributable risk percent，ARP）、人群归因危险度百分比（population attributable risk percent，PARP）以及人群归因危险度（population attributable risk，PAR）等。相对危险度（relative risk，RR）是指暴露组发病率（死亡率）与未暴露组的发病率（死亡率）之比，暴露组的发病或死亡危险性是非暴露组的多少倍（表 1-2-1）。RR 越大，暴露与疾病的关联强度越大。RR<1 表示该暴露因素有一定的保护效应。

5. 研究特点　队列研究具备以下特点：①属于观察法范畴；②由“因”及“果”，可以判断因果关系；③设立对照组；④可同时观察和推断一种暴露与多种疾病之间的关联。

6. 研究用途　队列研究可以用于：①检验病因假设；②描述恶性肿瘤的疾病自然史；③为制订有针对性的防治措施提供依据，并对其实施效果进行评价。

三、实验流行病学

（一）概述

1. 定义　实验流行病学（experimental epidemiology）是在描述和分析流行病学的基础上，将来自同一总体的研究对象随机分为实验组和对照组，人为地给实验组以某种干预因素、措施或者新药，对照组不给予干预因素、措施或给予安慰剂，然后前瞻性地随访观察各组恶性肿瘤相关的结局事件，比较两组结局事件出现差别的程度，从而判断干预因素的效果。当研究对象不能随机分组时，称为类实验（quasi-experiment）或准实验研究。

2. 研究设计　实验流行病学一般分为临床试验和干预试验。

3. 研究特点　区别于观察流行病学之处在于研究者可以人为地施加干预措施。实验流行病学主要特征：①施加干预措施；②随机分组；③设立平行对照组。

4. 研究用途　实验流行病学应用广泛，一般可用于：①验证病因；②评价某种新药、新方法或制剂的效果；③评价防治措施的效果。

5. 实验流行病学中规范与伦理学问题

（1）临床试验规范（Good Clinical Practice，GCP）：是用于涉及人类受试者的一种设计、实施、记录和报告临床试验的国际化伦理学和科学质量的标准，是衡量一个国家的临床医学科学水平是否进入先进领域的标志。

（2）实验流行病学中伦理学考虑：临床试验基于伦理学考虑，应是由医生向患者详细交代有关的风险、好处和治疗的其他选择。这种做法不仅是建立在医疗实践上，而且与法律、哲学有关。其表现形式是知情同意书，不仅适用于临床研究，也适用于一般临床实践。它主要包括下述 3 方面：①适当地告知患者所用的治疗方案；②保证患者理解你所提供的信息；③要患者自觉自愿地同意所建议的治疗方案。

肿瘤临床流行病学研究的最终目的是既要使患者得到更好的治疗和提高生活质量，又要推进医学的发展。

（二）临床试验

1. 定义　临床试验（clinical trial）是以患者为研究对象，按照随机原则分组，评价临床各种治疗措施有效性的方法。临床试验的目的是：①对新药进行研究；②对目前临床上应用的药物或治疗方案进行评价，从中找出一种最有效的药物或治疗方案。

2. 临床试验应该遵循的原则　临床试验必须遵循的原则是随机化、盲法、对照、多中心研究及符合伦理道德。

3. 研究设计　临床试验根据其研究目的可分为探索性试验和验证性试验；依据设计方案可以分

为平行设计、析因设计及序贯设计几种类型。

4. **研究对象** 临床试验的研究对象应根据研究目的进行选择。不论研究对象来自何处，选择应严格遵循统一的诊断标准、纳入标准和排除标准。

5. **统计分析** 临床试验的结果应报告随机进入各组的实际病例数、失访和剔除的病例数及其原因、不同组间的基线特征比较并以此确定是否可比，并对所有疗效的评价指标进行统计和临床意义分析。此外，安全性评价应包含不良临床事件和实验室指标的统计分析，对严重不良事件应详细描述和评价。

6. **研究特点** 临床试验有以下特点：①符合伦理道德；②设立对照组；③随机化分组；④应用盲法。

7. **研究用途** 临床试验常用于评价药物或治疗方法的效果。

8. **临床试验分期** ①Ⅰ期临床试验：目的是检验药物或治疗手段的安全性，研究对象 10～30 人；②Ⅱ期临床试验：有效性和安全性评价，研究对象 100～300 人；③Ⅲ期临床试验：一般称为随机对照临床试验（RCT），评价药物的疗效、安全性和不良反应，研究对象 1000～3000 人；④Ⅳ期临床试验：是多中心，一般在药物投入市场后，监测和收集药物的疗效、适应证和不良反应等信息。

（三）干预试验

1. **定义** 干预试验（intervention trial）是指在研究者的控制下，对自然人群采取某项干预措施，施加或消除某种因素，来评价其对该人群恶性肿瘤相关结局事件的影响。

2. **干预试验应该遵循的原则** 干预性研究是一种前瞻性研究，必须遵循随机化、盲法和对照的原则。

3. **研究设计** 干预试验包括现场试验和社区干预试验。现场试验根据其用途不同，又可分为预防性试验和病因试验。

4. **研究对象** 现场试验的研究对象为未患某种恶性肿瘤的人群，一般需要到“现场”，如工作场所、家庭、部队、学校等进行调查或建立研究中心。现场试验与临床试验相同之处在于，研究对象均按随机的原则分为实验组（或称干预组）和对照组。社区干预试验是现场试验的扩展，主要涉及整个社区范围的干预，两者的根本区别在于干预措施的目标对象，是针对个人的，还是针对一定地域、行政区域或某特定人群的。例如人乳头瘤病毒疫苗是针对个人的现场试验，但针对某一个社区的戒烟干预项目则是社区干预试验。

5. **统计分析** 干预试验的结果应报告未施加干预措施前人群的基线情况，对比施加干预措施以后所研究疾病的发生情况，对所有疗效的评价指标进行统计和临床意义分析。此外，还应描述出现的不良临床事件，并对其实验室指标进行统计分析。

6. **研究终点的选择** 干预研究一般以某种肿瘤发病率和死亡率作为研究终点，也可以选择替代性研究终点（中间结局变量）如癌前病变的转变等，选择替代性研究终点可以使观察期缩短，减少所需样本量。

7. **研究特点** 干预试验的特点：①属于实验法而非观察法；②设立严格的对照组；③样本量大、研究时间长；④实验的方向是前瞻性的。

8. **研究用途** 干预试验常用于验证恶性肿瘤的病因和评价预防恶性肿瘤措施的效果。

四、肿瘤临床流行病学

临床流行病学是运用流行病学的原理和方法去处理临床问题，其根本目的是科学地总结和评价临床观察结果。筛查是肿瘤临床流行病学重要的内容之一（表 1-2-2）。

1. **筛查的定义** 筛查（screen）是通过快速、简便的方法，从大量外表健康、无症状的人群中找出高度可能患有某病的人群。筛查目的是为了诊断临床前期的疾病，延长患者生命，提高患者生活质量。

笔记

表 1-2-2　肿瘤流行病学常用研究方法的比较

项目	现况研究	病例对照研究	队列研究	实验流行病学	筛查
研究方式	横断面	由果推因	由因推果	由因推果	横断面
研究对象	一般人群或样本	病例与对照	患该病人群	研究对象	人群
分组标志	不分组	患病与否	暴露与否	干预与否	可能与否患病
样本大小	大	小	较大	一般	较大
观测指标	患病率	暴露比	发病率或死亡率	有效率	真实性可靠性
联系强度		OR	RR		SE、SP
论证强度	较低	一般	较好	很好	很低
主要偏倚	无应答	信息偏倚	失访	选择偏倚	失访
效率	时间短、工作量大	省时、省力、易实施	费时、费力、费钱	费时、费力、费钱	费时、费力、费钱
应用特点	描述分布	一病多因	一因多病	一种干预多种疾病	评价临床观察结果
适用病种	常见病	常见病或罕见病	常见病	均可	常见病

2. 肿瘤筛查试验的标准　①是否有公认可靠的肿瘤诊断金标准；②是否准确地列出了四格表；③是否采用了盲法；④是否准确地计算了灵敏度、特异度、阳性与阴性预测值；⑤是否明确定义诊断试验的阳性和阴性；⑥是否准确地设立对照组。

3. 评价方法及指标　采用盲法将新的筛查与标准方法（即金标准）进行同步比较，获得筛查结果的真实性和可靠性结果。

筛查评价指标一般包括灵敏度、特异度、似然比、符合率、Kappa 值、预测值等。

第三节　肿瘤流行病学研究结果的真实性

在肿瘤流行病学的研究中，无论采用何种研究方法都需要考虑研究结果的真实性。真实性（accuracy）是指研究结果与客观事实保持一致的程度，或者说不存在误差的程度。误差（error）是指研究测量值和真实值之间的偏差，包括随机误差和系统误差。系统误差（systematic error）又称偏倚（bias），有固定方向和固定大小的误差，源于研究对象的选取、测量和统计学方法的缺陷，而随机误差（random error）没有固定方向和固定大小，一般呈正态分布，源于随机抽样和测量的随机变异。

肿瘤流行病学研究结果的真实性取决于研究结果的有效性和精确性，重点关注内部有效性和精确性。

一、有效性

研究的有效性包括外在有效性和内在有效性。外在有效性（external validity）又称普遍性（generalizability），是指研究结果可以外推到除研究人群以外的人群中的程度。内在有效性（internal validity）是指研究结果与实际研究对象真实情况的符合程度，可以正确地反映研究因素与疾病之间真实关联的程度，影响的主要因素是系统误差（systematic error），即群体测量或个体多次测量中，测量值系统偏大或偏小的误差情况，包括偏倚和混杂。系统误差实际上是错误，是应该避免的。

（一）偏倚

偏倚（bias）是指在研究设计、实施、分析或推论过程中，所得的结论系统地偏离真实值，属于系统误差。根据偏倚对结果的影响，可以分为正偏倚（结果被高估）和负偏倚（结果被低估）。根据偏倚产生的阶段，可以分为选择偏倚和信息偏倚。

1. **选择偏倚** 研究设计阶段，选入的研究对象在暴露或疾病有关的特征上与未被选入者有系统误差，使得暴露与疾病之间的关联系统地偏离了目标人群中该因素与疾病之间的真实联系，即为选择偏倚（selection bias）。

2. **信息偏倚** 研究实施阶段，从研究对象获取的关于暴露和疾病的信息时出现的系统误差，即为信息偏倚（information bias），主要来源于测量或资料收集方法的问题。

（二）混杂

由于一个或多个外来因素的作用，影响了暴露与疾病之间本来的关联，称为混杂（confounding），引起混杂的因素称为混杂因素（confounder）。混杂因素应符合以下条件：①必须与所研究疾病的发生有关，是该病的危险因素之一；②必须与所研究的暴露因素有关；③一定不是暴露因素与疾病病因链上的中间环节。

二、精确性

精确性（precision）是反映研究结果中随机误差大小的程度或能力。随机误差（random error）是指随机抽样所得的均值与总体参数的差异。随机误差只能减少，不能避免。随机误差的大小可以反映研究的精确性，随机误差小则研究信度高。精确性的提高有赖于样本量的增加，选择合适的研究对象和研究指标以及适当的统计分析方法。

三、真实性的把握

在研究设计之初，就需要关注各环节可能出现的偏倚和混杂，注意完善设计方案、选择恰当的研究方法，合理把握研究的真实性，具体措施包括：①严格选取有代表性的研究对象，争取患者良好的依从性，减少其失访率；②尽可能选取随机分组，使得病例和对照组之间可比，设立严格的纳入和排除标准；③测量和判定结果时应实行盲法，多使用客观指标，保证资料精确可靠；④分析时采用分层分析或多因素分析，排除已知混杂因素的干扰；⑤明确资料收集方法，进行严格的质量控制。

小 结

恶性肿瘤是中国乃至世界亟待解决的重大公共卫生问题和社会问题。肿瘤流行病学通过计算肿瘤分布的指标，了解和掌握恶性肿瘤的发病、死亡情况、流行特征，为高危人群、全人群的筛查和防治提供依据。学习和掌握肿瘤流行病学的研究方法，不仅有助于更好地认识恶性肿瘤的病因、危险因素及肿瘤标志物，可以探讨有效的防治治疗措施和策略，对降低恶性肿瘤发病率与死亡率具有重要的意义。

展 望

21世纪将面临经济全球化、人口老龄化等问题，肿瘤流行病学也面临新的挑战和发展空间。随着人们认识的不断提高，战略前移，肿瘤研究的重点从治疗转向预防，已成为全球肿瘤工作者的共识。不断发展的分子生物学、生物信息学等学科为肿瘤流行病学的进一步发展创造了更加有利的条件和机会，使其从宏观和微观、不同层面深入探讨社会、行为、环境、遗传等因素对肿瘤发生的作用。与此同时，研究中收集和分析得到的大量数据以及随之而来的混杂因素和偏倚，使得肿瘤流行病学将面临更加难以分辨暴露因素和肿瘤之间因果关系的巨大挑战。目前人们对于医疗服务的健康需求不断增长，而实践中却存在着医疗资源分配不均，药物研制周期长等问题存在，致使人工智能应运而生且广泛应用于医学领域中，尤其是在肿瘤的诊断方面具有举足轻重的地位，人工智能的应用不仅可以提高癌症的早诊早治率、生存期，降低癌症疾病负担，对肿瘤的防治具有重要意义，但是值得注意的是人工智能也有一定局限性，需要医生、患者的客观看待。

思考题

1. 肿瘤流行病学的主要研究方法有哪些，各种方法的优缺点是什么？
2. 我国癌症发病和死亡的主要特点是什么？
3. 肿瘤流行病学结果外推受哪些因素影响？如何控制这些因素，可以使结果的外推性更好？
4. 筛查与诊断试验的评价指标有哪些？真实性评价指标之间的关系如何？

（乔友林）

第三章　肿瘤的病因及危险因素

肿瘤是多因素参与和多阶段发展的疾病，其病因及危险因素主要包括两方面：环境致癌危险因素和个体的内在因素。环境致癌因素包括化学因素、物理因素和生物因素，主要通过生产和生活方式接触。个体的内在因素主要是遗传和表遗传因素，决定个人身体的生理和病理素质。各种环境致癌因素可独立或相互协同作用于机体，与基因组因素相互作用，通过不同的复杂机制引起细胞遗传学改变并不断积累，最终导致肿瘤的发生。

第一节　环境致癌危险因素

90%以上的人类肿瘤可归因于环境因素或与某些环境致癌因素相关，其关联性主要通过大量流行病学研究确定。如 Doll 和 Hill 应用流行病学方法阐明了吸烟是肺癌发生的危险因素。肿瘤流行病学还发现肿瘤在人群中的分布有显著的地理上的差异，也说明环境因素的重要性。环境致癌危险因素多种多样，但可归纳为化学因素、物理因素和生物因素。在与肿瘤相关的环境危险因素中，化学因素最为常见，因此较为重要。

根据与肿瘤发生相关性证据的强度，WHO 国际癌症研究机构（IARC）将致癌物分为下述 4 大类：Ⅰ类致癌物：有充分证据证明对人有明确致癌性的物质或混合物。Ⅱ类致癌物：又分为对人很可能致癌的Ⅱa 和对人可能致癌的Ⅱb。Ⅱa 有充分的动物实验证据，但对人的证据有限；Ⅱb 对人的证据有限，对动物致癌证据不充分。Ⅲ类致癌物：现有证据无法分级。Ⅳ类致癌物：很可能对人不致癌。

目前认为，肿瘤的发生是多病因、多基因和多阶段的过程。为了便于理解，常常可将肿瘤的发生发展分为启动、促进和进展 3 个阶段。环境因素是肿瘤发生的始动因素。环境致癌因素可直接或经细胞生物转化后与基因组 DNA 或蛋白质相互作用，造成基因结构和功能的改变，从而引起细胞增殖和分化异常，这是肿瘤发生的启动阶段。此后，已启动的细胞可在环境因素或已遭受改变的基因组因素的作用下，经促进及进展阶段形成肿瘤。

一、化学致癌因素

19 世纪初，日本学者 Yamagiwa 和 Ichikawa 用煤焦油反复涂搽兔耳，诱发了皮肤癌，为化学因素致癌提供了直接的实验证据，并引发了人们对化学因素与恶性肿瘤相关性的广泛深入研究。目前将能引起人或动物肿瘤的化学物质统称为化学致癌物，主要包括烷化剂类、多环芳烃类、芳香胺类、偶氮染料和亚硝基化合物等几类化合物。这些化合物有些是天然存在的，有些是人工合成的，广泛分布于人类生产和生活环境中，包括污染的空气、水体和食物。

化学致癌物根据其性质可分为直接致癌物和间接致癌物。直接致癌物是指不需要经过生物转化就能造成细胞大分子损伤的化合物，而间接致癌物则指母体化合物需要通过生物转化激活后才具有损伤细胞大分子能力的化合物。化学致癌物的共同特征，是带有或激活后具有亲电子基团，此种亲电子化合物可与亲核的核酸或具有重要活性的蛋白质形成共价结合，从而导致 DNA 损伤如形成致癌物——碱基加合物、DNA 链断裂和链交联等或蛋白质功能改变。DNA 损伤如果不能在细胞复制之前

修复，严重者细胞发生凋亡，但逃避了凋亡的细胞终将造成基因突变而在子代细胞中固定下来。目前认为，化学致癌物引起的癌基因和抑癌基因突变是细胞恶变的分子基础，并已在许多动物实验及人类临床肿瘤标本中得到证实。此外，某些化合物本身没有可改变基因结构的毒性，但可能诱导基因组甲基化等修饰的改变，从而影响基因表达，在肿瘤发生发展中起重要作用。

不同的人对化学致癌物的生物转化、DNA 损伤修复和细胞凋亡控制的能力存在个体差异，因此对化学致癌的易感性并不一样，发生肿瘤的风险也存在差异。

二、物理致癌因素

人类对物理因素致癌的认识已经有百余年的历史。在发现 X 线 6 年后，就有人提出辐射可致皮肤癌。第二次世界大战的广岛和长崎核打击以及 1986 年前苏联切尔诺贝利核电站事故后，当地居民罹患甲状腺癌和白血病等肿瘤的风险显著增加，这些证据均证实了辐射的致癌风险。目前已经肯定的物理致癌因素包括电离辐射、紫外线辐射和某些矿物纤维如石棉。

电离辐射可分为电磁辐射和粒子辐射。电磁辐射是以电场和磁场交替振荡的方式传递能量，属于电磁波，如 X 线和 γ 射线。粒子辐射主要包括电子、质子、粒子和中子射线。电离辐射的暴露可来自天然或人为因素。天然的射线又称为本底辐射，主要来自自然界的土壤、岩石、植物以及建筑材料等。人源性辐射暴露多为医源性，包括影像诊断、核医学和肿瘤放射治疗等。电离辐射的致癌机制可能是通过电离产生自由基，导致 DNA 单链或双链断裂以及碱基结构的改变。电离辐射致癌有显著的器官敏感性，与电离辐射相关肿瘤主要是白血病、肺癌、皮肤癌、甲状腺癌、乳腺癌、骨肿瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤等。

紫外线包括 3 个不同的波段，即 UVA（320 ~ 400nm）、UVB（280 ~ 320nm）和 UVC（200 ~ 280nm），通过大气层到达地球表面的紫外线 90% ~ 99% 是 UVA，1% ~ 10% 是 UVB。目前认为紫外线的致癌机制可能是紫外线与 DNA 形成嘧啶二聚体而导致 DNA 损伤。其中 UVB 的致癌能力最强，能直接引起 DNA 断裂或交联，而 UVA 主要通过产生氧化物而间接损伤 DNA。正常情况下，机体可通过光修复和核苷酸切除修复机制修复上述 DNA 损伤，阻止细胞癌变。如果紫外线辐射产生的 DNA 损伤不能被有效地修复，则可引起癌症，主要是皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌。皮肤色浅的人群如白色人种更容易受日光紫外线的损伤，罹患紫外线相关皮肤癌的风险较高。

矿物纤维石棉也是致癌物，虽然其致癌机制尚未完全阐明，但因其致癌性取决于纤维的物理形态和长短，所以将其归为物理致癌因素。一般认为石棉致癌的机制与石棉纤维中的铁离子产生的氧自由基导致的 DNA 损伤有关。另外，石棉纤维对靶细胞的直接促分裂作用和激活炎症细胞并促进其释放细胞因子等也可能与其致癌作用相关。石棉引起的恶性肿瘤最常见的是肺癌，其次是恶性间皮瘤、胃肠道肿瘤。我国政府将暴露于石棉而致的恶性间皮瘤和肺癌定为职业性肿瘤。

三、生物致癌因素

生物致癌因素主要是致癌性病毒，也包括一些细菌及寄生虫。

早在 1911 年，Rous 就发现用鸡肉瘤无细胞滤液能引起其他鸡发生相同的肉瘤，数十年后他进一步证实无细胞滤液中的病原体为罗氏肉瘤病毒。凡能引起人或动物肿瘤或是体外能使细胞恶性转化的病毒称为致瘤病毒（oncovirus）。致瘤病毒按其核酸的种类分为 DNA 致瘤病毒和 RNA 致瘤病毒。

致癌性 DNA 病毒分 5 大科，分别是多瘤病毒科、乳头瘤病毒科、腺病毒科、疱疹病毒科和嗜肝病毒科。与人类肿瘤发生关系最为密切的是肝炎病毒（HBV）、EB 病毒（EBV）及人乳头瘤病毒（HPV），分别属于嗜肝病毒科、疱疹病毒科及乳头瘤病毒科。致癌性 RNA 病毒属于反转录病毒科，根据基因组结构完整与否分为非缺陷型和缺陷型 RNA 病毒。又可根据在动物体内的致瘤潜伏期和体外转化

NOTE

细胞的能力分为急性或慢性 RNA 致瘤病毒。根据基因组结构和致瘤机制的不同，分为转导性反转录病毒、顺式激活反转录病毒和反式激活反转录病毒。致癌性病毒感染细胞后，可通过转导或插入诱变两种机制将其遗传物质整合到宿主细胞 DNA 中，使病毒基因成为宿主细胞 DNA 的一个组成部分，干扰细胞分裂、分化，使其发生癌变，这种现象也称细胞转化。另外，病毒感染后可导致组织慢性炎症及免疫系统改变，可能也是导致肿瘤发生发展的重要机制。

由病毒引起的肿瘤称为病毒性肿瘤，但有些人类肿瘤与病毒的病因学关系证据不是非常充分，所以常常称某病毒相关性肿瘤。例如，DNA 病毒类的乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）与肝细胞癌，EB 病毒与鼻咽癌和 Burkitt 淋巴瘤，人乳头瘤病毒与宫颈癌的发生密切相关。RNA 病毒类的人 T 细胞白血病病毒-1（HTLV-1）与成人 T 细胞白血病/淋巴瘤，人疱疹病毒-8（HHV-8）与 Kaposi 肉瘤的发生密切相关。

某些细菌或寄生虫感染也与肿瘤的发生相关，例如幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）感染与非贲门部胃癌的发生密切相关。1994 年，IARC 将幽门螺杆菌确定为 Ⅰ 类致癌物。虽然其致癌机制有许多研究和假说，但至今尚未阐明。肿瘤相关寄生虫主要是肝吸虫和裂体吸虫。在我国分布的华支睾吸虫被列为 Ⅱa 类致癌物，与胆管癌密切相关。而埃及血吸虫为 Ⅰ 类致癌物，可诱发膀胱癌；而日本血吸虫则被列为 Ⅱb 致癌物，与结直肠癌相关。

四、生活方式危险因素

上述致癌性化学、物理和生物因素无不是通过人们的生活方式和生产活动而侵入人体。而这些致癌因素侵入人体后也要与基因组因素进行相互作用。因此，近年来的大量肿瘤流行病学研究发现多种生活方式与肿瘤发生风险相关，包括不良饮食习惯、吸烟、饮酒、肥胖、体力活动不足、慢性感染等。例如主动和被动吸烟与多种肿瘤风险增高相关，包括肺癌、口腔癌、食管癌、膀胱癌等；饮酒与上呼吸道、上消化道肿瘤如口腔癌、食管癌等风险增加相关；肥胖和体力活动不足与多种肿瘤如乳腺癌、结直肠癌、贲门癌、子宫内膜癌及前列腺癌等风险增高相关。各种不良行为导致的慢性病毒性感染常常是肝癌或宫颈癌的危险因素。实际上，这些生活方式危险因素往往体现了一些综合的致癌物暴露情况，典型的例子是吸烟，已知香烟的烟雾中含有数百种化合物，其中至少 50 种以上已被证明具有致癌性。

第二节 基因组危险因素

虽然大多数肿瘤与环境致癌因素有关，但有同样暴露的一群人，仅有少数人罹患肿瘤，这种生物效应的差异与个人的遗传因素、免疫状态、营养状态等密切相关。目前认为，环境致癌因素是肿瘤发生的始动因素，而个人的内在因素则是恶性肿瘤发生的基础，环境因素必须通过基因组因素或与基因组因素相互作用才能引起细胞癌变。恶性肿瘤发生存在着一定程度的种族差异及家族聚集现象，提示肿瘤的发生与遗传因素有关，个人的遗传特性是决定肿瘤易感性的重要因素。与肿瘤发生有关的遗传因素主要包括两方面：①癌变通路上关键基因（肿瘤抑癌基因和癌基因等）的种系突变（germline mutation）；②一些影响个体对环境致癌因素敏感性的遗传多态性（genetic polymorphism）或遗传变异（genetic variation）。癌变通路关键基因的先天缺陷常导致受累个体出现某种遗传综合征；而遗传多态性则一般不显现疾病表型，但常导致携带者对环境因素致癌作用的敏感性升高，使发生肿瘤的风险增加。种系突变与遗传多态性实质都是先天性的基因突变，其主要区别在于前者的 DNA 突变发生在基因编码区，往往引起蛋白质功能改变，而后者往往不在编码区而发生在基因表达的调控区，不影响蛋白质活性而影响表达水平。此外，所谓种系突变是指在人群中出现的频率低于 1%，而遗传多态性在人群中出现的频率大于 1%。分别简要叙述如下。

一、高度外显的种系突变与肿瘤

一些家族性种系突变会产生遗传病，除了特定的遗传病以外，特定肿瘤的发生率也显著增加，所以这种遗传病又称“遗传性癌综合征”。遗传性癌综合征具有明确的遗传规律，一般遵循孟德尔方式遗传。根据 Knudson 提出的二次突变假说，当遗传性肿瘤家族连续传递时，子代个体的抑癌基因的一个等位基因已经携带了种系突变，若另一等位基因再发生体细胞突变即可导致肿瘤发生。遗传性癌综合征涉及的基因往往都是癌变通路上的基因，如抑癌基因或 DNA 修复基因，因此具有高度外显性，易感基因携带者发生特定肿瘤和其他部位肿瘤的风险比正常人高数十倍至数百倍，如家族性视网膜母细胞瘤的 *RB1* 基因种系突变、Li-Fraumeni 综合征的 *p53* 基因种系突变、家族性结直肠腺瘤样息肉病的 *APC* 基因种系突变、家族性乳腺癌卵巢癌综合征的 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因种系突变等。

遗传性肿瘤与散发性肿瘤相比，具有如下特点：家族聚集现象，家族成员患某种肿瘤的风险显著高于普通人群；发病年龄明显低于一般人群，例如遗传性乳腺癌患者的发病年龄可比散发性乳腺癌提早 10～30 岁；常有多个原发肿瘤，成对器官也常为双侧受累；常伴有其他罕见的遗传性疾病；可在全身细胞中检测出致病性基因突变。

二、遗传多态性与肿瘤易感性

大多数常见肿瘤是散发而不是家族遗传的，散发性肿瘤的遗传易感性因素尚没有被完全阐明。近年来发现了一些基因多态性，与常见的散发性肿瘤的发病风险增高密切相关。遗传多态性有多种形式，其中单核苷酸多态（SNP）最常见，人类基因组中有数百万个 SNP，分布在各种基因座或基因间区，构成了人与人之间基因组结构上的细微差异。这些小的基因组结构差异并不显著影响个体的健康状态，但可能影响个体对环境因素的应答敏感性。例如，代谢酒精的乙醇脱氢酶 1B（ADH1B）和乙醛脱氢酶 2（ALDH2）在我国人群中有较高频率的遗传多态性，导致不同个体对酒精代谢的能力有显著差异，变异基因型携带者由于乙醛分解代谢不畅而极容易醉酒。乙醛是 DNA 损伤物质，是饮酒引起上消化道和上呼吸道肿瘤风险增高的致癌物。研究发现携带变异基因型者如果过度饮酒，发生食管癌的风险显著增高。目前研究较多的肿瘤易感基因还包括：DNA 损伤修复基因、免疫反应相关基因、细胞生长及增殖相关的抑癌基因等。肿瘤的遗传易感性机制复杂，涉及的基因较多，随着检测技术的发展，目前可以运用大样本量的人群，在全基因组范围进行数百万个 SNP 的高通量检测，并进行基因-环境交互作用分析，以筛选与特定肿瘤相关的遗传易感基因。

小　结

大多数肿瘤是多病因长期作用、多基因协同参与、多阶段逐渐形成的恶性疾病。尽管肿瘤的病因多种多样，但目前普遍认为是环境致癌因素和细胞基因组风险因素共同作用的结果。环境致癌因素包括化学因素、物理因素和生物因素，通过生活方式和生产活动作用于机体，是肿瘤发生的始动因素，90% 以上的人类肿瘤可能由环境致癌因素引起或与环境致癌因素相关。机体的内在因素虽然表现形式多种多样，但主要是由遗传构造和表遗传修饰差异决定的。因此，基因组因素决定了个人对肿瘤的易感性，基因结构和功能的改变是肿瘤发生发展在分子水平上最直接的原因。这些有关肿瘤病因和危险因素的知识，有助于专业人员及大众开展肿瘤个体化精准防治实践。

展　望

随着分子流行病学和运用以人群为基础的全基因组关联研究的发展，有关肿瘤遗传易感性、生活方式等与肿瘤发生危险因素的研究成果显著，使人类更为全面地认识肿瘤的发病原因。但由于肿瘤

病因复杂，病程较长，使因果关系的建立难度极大，目前仍未能确切知道哪些基因-环境交互作用对某种特定肿瘤发生发展的实际作用，仍需发展和运用新技术与新方法进行更多深入的研究。

思 考 题

根据对上述章节内容的理解，简要论述与肿瘤发生有关的环境因素和遗传因素。

（林东昕）

笔记

第四章　肿瘤预防

随着遗传学和分子生物学飞速发展，肿瘤预防研究也更加深入。肿瘤形成并被诊断需要较长时间，一般而言，自第一个肿瘤细胞产生至发展成转移性疾病平均需要20年左右。因此，做好肿瘤的预防，特别是做好肿瘤的一级和二级预防，对解决人类癌症问题和改善人民的身体健康，减轻国家和个人的医疗经济压力具有重大意义。

第一节　概　　述

肿瘤预防（cancer prevention）是以人群为对象、以降低肿瘤发病率和死亡率为目的的肿瘤学分支，是人类抗癌活动的重要组成部分。肿瘤预防涵盖的范围很广泛，包括某种肿瘤有针对性的人群预防（如以健康生活方式为主的行为干预和化学干预）、某种肿瘤的人群筛查（如有针对性的早期发现、早期诊断和早期治疗）、全民范围的健康教育、肿瘤患者的康复治疗和姑息治疗等。此外，为了控制可能引起肿瘤的不利因素，肿瘤预防范畴还应该包括危险因素评估、肿瘤发病登记、人群监测、相关法律法规的制定以及由政府主导的国民健康工程和涉及社会、生产、生活、教育导向及卫生资源等众多肿瘤控制的相关内容。

据统计，世界范围内2017年有超过1400万各部位肿瘤的新发患者，肿瘤的发生是外部环境因素和机体内在因素共同作用的多阶段病理过程，这个过程可能持续多年，人群中近38.5%个体在一生中会发生肿瘤，以美国流行病调查研究为例，目前“健康”的人群中超过1100万人20年后会发生恶性肿瘤，而其中许多个体都是可以通过加强肿瘤预防措施避免发生的（SEER 2014，Siegel et al. 2013）。WHO在其公布的《癌症报告》中指出：1/3的肿瘤是可以预防的；1/3的肿瘤是可以通过早期发现、早期诊断、早期治疗而治愈的；而另外1/3的肿瘤可以通过治疗减轻痛苦、延长生命，提高患者的生活质量。

自20世纪80年代以来，世界范围内开展了肿瘤预防工作，通过预防已使某些肿瘤的发病率大幅度下降。美国通过控烟、推行肿瘤筛查、改变饮食结构等措施，使2010—2014年间10种主要肿瘤的发病率以每年1.1%的比例下降，死亡率以1.5%的比例下降。我国通过乙型肝炎的控制和肝炎疫苗的使用，及针对不同地区肝癌病因进行改水、防霉、补硒等预防措施，使肝癌的发病率在局部地区呈现下降趋势。另外，我国通过开展大规模的妇女宫颈癌普查，使宫颈癌标化死亡率在30年内下降了83%。这些肿瘤的预防措施及早诊早治的实践均充分表明肿瘤是可以预防的。

第二节　肿瘤的三级预防

WHO将肿瘤的预防划分为三级：一级预防主要针对危险因素进行干预；二级预防着重于早期发现、早期诊断和早期治疗；三级预防主要是改善肿瘤患者的生活质量和预后等。

一、一级预防

一级预防即病因预防，针对消除这些致癌因素所采取的措施均属于一级预防。大量的研究结果证明，对致癌因素不明确的大多数肿瘤类型，控制及消除危险因素是预防最具成本-效益的措施。对

一些已知的肿瘤发病危险因素，如职业致癌因素（石棉、橡胶、氯气等）和环境污染（粉尘、灰尘、重金属污染等），各级政府应进行严格管理和限制，用立法的手段进行严格控制或消除已知的肿瘤发病危险因素。此外，日常生活中吸烟、不良的饮食和生活习惯、体重超重及缺乏体育锻炼等均与某些肿瘤的发生密切相关，研究表明40%的肿瘤可以通过戒烟、健康膳食和预防感染等方式来预防，经济条件、国家研究资金的投入和社会医疗保障影响了饮食、文化发展、预防药物的使用，也是近年来肿瘤一级预防的新的研究领域。

（一）减少和消除肿瘤危险因素

1. 控制环境中的化学致癌因素 加强对已明确的环境化学致癌物的检测、控制和消除，制定其环境浓度标准，防治环境污染。尽力去除或取代与职业接触相关的职业致癌因素；不能去除这些因素时，应限定工作环境中这些化合物的浓度，提供有效的防护措施，尽力防止工人接触；对经常接触化学致癌因素的职工，应定期体检，及时诊治。

2. 控制物理致癌因素 物理致癌因素主要包括各种电离辐射，如X线、紫外线、高频电流、微波、物理损伤和噪声等。目前比较肯定的与肿瘤发生相关的因素包括X线、紫外线等。因此应避免长期日光暴晒，通过屏蔽防护、距离防护等措施尽量减少和消除环境中的物理致癌因素，避免和减少接触放射线的时间，尤其是妊娠期妇女尽量不做诊断性照射。

3. 控制生物致癌因素 生物因素包括病毒、细菌及寄生虫等。与肿瘤发生相关的生物因素主要包括HBV感染、HPV感染及幽门螺杆菌感染等。通过切断传播途径、接种疫苗、根治感染等方式，防治上述感染是预防肿瘤的有效途径。如通过切断母婴传播、保证输血安全及新生儿接种乙型肝炎疫苗等措施，可控制HBV感染，预防肝癌的发生。通过分餐制和避免交叉感染等方式减少幽门螺杆菌感染和及时治疗幽门螺杆菌感染等手段，可预防胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤的发生。另外，多种预防特定病原体感染的疫苗正在研制中，如HPV疫苗已经在美国上市并应用于临床，有望进一步降低宫颈癌的发病率。提高机体免疫功能也是肿瘤一级预防的重要策略，是当前的研究热点。

（二）改变生活方式

近年来，已经证实某些生活方式与癌症的发生有关，改变生活方式，建立良好的生活习惯已成为预防肿瘤发生的有效手段。

1. 控制吸烟 目前认为吸烟是全世界癌症的单一最大可预防致癌因素。烟草燃烧后的烟雾中含有烟焦油、尼古丁及苯并芘等多种致癌物质，吸烟与肺癌的因果关系已被多项流行病学研究所明确，并为发达国家的控烟实践所证明。吸烟年龄越早，数量越多，发生肺癌的机会越大；吸烟还可以增加头颈部肿瘤、食管癌、膀胱癌、宫颈癌、胃癌和肝癌等的发病风险。控制吸烟可减少80%以上的肺癌和20%的总癌症死亡率（Thun et al. 2010）。戒烟后罹患癌症的风险度逐渐下降，5年后可保持在比一般人略高的水平，故全民开展控烟活动，对预防肺癌等与烟草相关疾病，提高人群健康水平及降低国家疾病负担具有重大意义，受益者是包括吸烟者及被动吸烟者在内的每一个人。控烟措施主要包括两方面：一是吸烟者个人戒烟，二是创造不利于吸烟的环境，并通过健康教育改变人们的不良行为。

2. 节制饮酒 酒精是辅助致癌物，可以改变口腔细胞与食管细胞中致癌物质的代谢，通过致癌物在一定器官中诱导癌症的产生；还可以作为溶剂使烟草或饮食中的致癌物进入上皮细胞；并能抑制人体免疫系统，降低人体的免疫功能，使人易罹患癌症或其他疾病。目前认为过量饮酒与肝癌、口腔癌及食管癌等肿瘤的发生有关。可以通过控制饮酒量、改饮低度酒等方式预防肿瘤的发生。世界癌症基金会建议常规饮酒人群中，男性饮酒量应每天低于2份，女性每天不超过1份（1份酒含10～15g乙醇）。

3. 调整膳食结构和饮食习惯 食物原料中未清洗的农药、化肥等污染物；食物在加工制作时添加的防腐剂、人工甘味剂（糖精等）、着色剂（红色二号、奶油黄）及保存剂（抗氧化剂）等添加剂；变质发霉食物中可能含有的黄曲霉毒素；高温烟火熏烤食品中所含有的苯并芘等均可能诱发癌症。高脂肪、高蛋白和低纤维素的饮食习惯是大肠癌、胃癌等肿瘤的高危因素。因此可通过减少食品原料及其

笔记

加工过程中的污染、建立合理的膳食结构、采用适当的食物保存及烹调方式、改变不良的饮食习惯等措施预防肿瘤的发生。具体措施如下：减少不必要的食品添加剂的应用；饮食多元化，以谷类为主，多食蔬菜、瓜果类食物，适当进食富含膳食纤维的食物；常吃豆类及奶类制品，适量食用禽、鱼、蛋、瘦肉类等；避免食用发霉、变质食物，少食烟熏、腌制、油炸、烧烤类食物，多吃蒸、煮类食物；养成良好的饮食习惯，饥饱适当，避免食用过硬、过烫食物，避免暴饮暴食。

4. 适量运动，保持健康体重　积极参加体育运动，保持健康体重，可以减少癌症发病率和死亡率。多数癌症，如结肠癌、直肠癌和乳腺癌等的发生都与缺乏充足的体力活动、体重超重有关。经常参加体力活动能增加肌肉力量，同时有助于缓解紧张情绪，降低胆固醇和血压，减少体内多余脂肪，使一些癌症发生的风险明显降低。2012 年美国癌症协会《癌症预防的营养与运动指南》建议保持健康体重，坚持日常锻炼，成人每周至少要参加 150 分钟中等强度锻炼或 75 分钟高强度锻炼，减少坐卧不动的时间，如看电视、使用电脑等活动。

此外，在提倡健康生活方式的同时，还应提倡注意口腔卫生以防止口腔癌、舌癌等；注意性卫生以预防宫颈癌、阴茎癌；注意心理平衡，保持乐观心态，从而增强机体抗癌能力。

（三）化学预防剂的应用

肿瘤的化学预防是指应用化学药物预防肿瘤的发生或者使肿瘤细胞分化逆转，从而达到预防肿瘤的目的。

应用非细胞毒性的营养素和药物可抑制或逆转肿瘤克隆和肿瘤的发生、发展。同时，对于致癌剂作用的启动阶段、促进发展阶段和演变阶段，应用化学预防，达到阻止致癌化合物的形成和吸收，预防致癌剂到达和作用于靶细胞，降低致癌剂暴露的剂量和时间，防止肿瘤细胞的赘生和表达的目的。

正在研究的化学预防剂有维生素类（如叶酸、维生素 A、维生素 C、维生素 E）、矿物质（如硒、钼、钙）、天然品（如胡萝卜素、硫氰酸）和合成物（如维生素 A、D 衍生物）。另外，他莫昔芬可用于预防乳腺癌，对高危妇女可降低 30% 乳腺癌发病率；有研究显示，非甾体类抗炎药可降低家族性腺瘤患者息肉的大小和数目，进而降低结肠癌的发病率。

二、二级预防

二级预防也称发病学预防，主要针对特定高风险人群筛检癌前病变或早期肿瘤病例，抓住肿瘤治疗的最佳时期，使肿瘤患者得到及时治疗而康复痊愈。二级预防的意义在于早期发现、早期诊断和早期治疗，从而降低患者的病死率。WHO 估计，约有 1/3 癌症可因早期诊治而根治。常用的二级预防方法有筛检普查，发现和防治恶性肿瘤高危人群，警惕肿瘤的早期信号，根治癌前病变和合理治疗早期肿瘤等。

（一）做好癌症的筛检普查工作

癌症的筛检普查是早期发现肿瘤病例的主要措施，包括选择合适的被筛检肿瘤类型，采用有效的筛检方法及确定高危人群等方面。

1. 适合筛检的癌症需满足的条件　发病率、死亡率高，危害严重；具有有效的手段发现早期病变；具有有效的手段根治早期病变，早期治疗的预后明显优于中晚期治疗的预后；符合成本-效益原则。

2. 有效的筛检方法需满足的条件　具有较高的灵敏度和特异性，并能与当地社会发展及经济水平相适应。国际公认的比较有效的筛检方法包括：宫颈脱落细胞涂片检查；乳腺自检、临床检查、X 线钼靶摄影及超声检查；大便潜血、肛门指诊、结肠镜检查；血清前列腺特异性抗原检测；肝脏超声及甲胎蛋白检测等。

3. 确定肿瘤的高危人群　通过大量的临床实践和流行病学资料证实，在某些具有一定群体特点的人群中，一些特定的肿瘤有较高的发病率，在流行病学上将这类人群称为该肿瘤的高危人群，目前应用最广泛的高危人群筛查法为分级筛查法，即根据病史、家族史及年龄等，在自然人群中确定被检

对象；然后应用肿瘤标志物及其他特异检测手段、方法，对被检对象进行检测，比如对乳腺癌的筛检定期行钼靶检查、对结直肠癌的高危人群定期进行肠镜检查。对检测阳性者作癌前危险性程度的评估；对高危对象做干预性治疗和长期监护。

（二）警惕肿瘤的早期信号

肿瘤的早期表现常没有特异性，故应加强健康教育，使全人群都能注意可能为肿瘤早期信号的症状：①长期不明原因的发热和贫血；②身体任何部位的非外伤性溃疡，特别是经久不愈的；③不正常的出血或分泌物，如中年以上妇女出现阴道不规则流血或分泌物增多；④进食时胸骨后闷胀、灼痛、异物

图 1-4-1 癌前病变示例图

A. 黑痣；B. 息肉；C. 黏膜白斑；D. 皮肤角化症；E. 瘘管；F. 皮肤慢性溃疡；G. 黏膜癌前病变；H. 子宫颈糜烂；I. 子宫颈外翻；J. 萎缩性胃炎；K. 胃溃疡；L. 肝硬化

感；⑤久治不愈的干咳和痰中带血；⑥长期消化不良、腹胀、进行性食欲减退而原因不明者；⑦大便习惯改变或有便血；⑧鼻塞、鼻出血者；⑨黑痣突然增大或有破溃出血者；⑩无痛性血尿。医务人员遇有上述症状的患者时，应注意鉴别并尽早作出诊断。

（三）及时治疗癌前病变

癌前病变是指那些病变本身不是癌，但在致癌因素的长期作用下，其中一小部分可能发展为癌的疾病状态。在有些情况下，及时治疗癌前病变可以逆转癌前病变发展成恶性肿瘤，对预防癌症的发生具有积极意义。常见的癌前病变为：黏膜白斑、皮肤角化症、皮肤慢性溃疡、瘘管及黑痣等皮肤和黏膜癌前病变；常发生于肠、胃、食管及子宫颈等部位的息肉；子宫颈糜烂、外翻；萎缩性胃炎、胃的胼胝体溃疡；肝病如肝硬化等（图 1-4-1）。

（四）合理治疗早期肿瘤

作为二级预防的主要目的，对于早期病例进行根治性手术或放、化疗综合治疗，可使很多肿瘤患者长期无病生存或治愈。临床实践中，在早期胃癌、结直肠癌、乳腺癌、食管癌及鼻咽癌等治疗中已经获得了可喜的成果，患者 5 年生存率超过 90%。但也有一些早期患者因为不恰当的治疗，短期内复发、转移，甚至死亡。因此，必须强调合理的治疗，特别是早期、中期肿瘤的局部根治性切除，应依据循证医学和权威机构制定的肿瘤诊治指南进行规范化治疗。

此外，还可通过防癌健康教育、社区早诊早治等方法来促进癌症的二级预防。

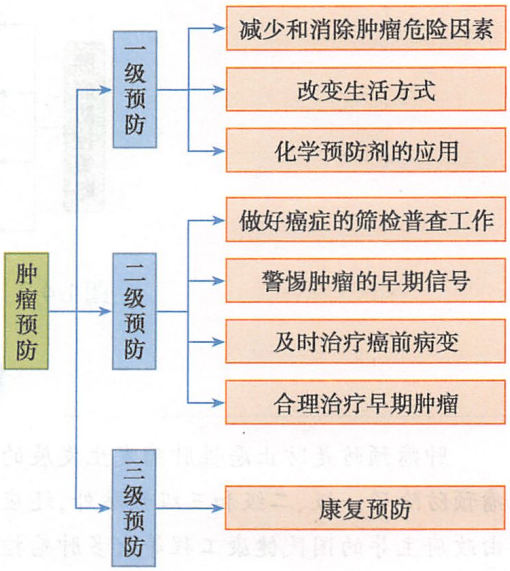


图 1-4-2　肿瘤三级预防

三、三级预防

三级预防也称康复预防，主要通过临床治疗，定期复查随诊，防治转移，监测新的病灶，同时对晚期患者进行止痛、康复或姑息治疗以减轻患者痛苦、提高生活质量和延长生命。其主要治疗方法包括手术治疗、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗、免疫治疗、靶向药物治疗、中医中药治疗、止痛治疗和临终关怀等（图 1-4-2）。

第三节　恶性肿瘤的预防及控制策略

一、加强政府对恶性肿瘤预防及控制工作的领导

恶性肿瘤的预防及控制是长期的、投入巨大且全民受益的一项工作。各级政府应参与其中，利用政府职能适当地组织、协调肿瘤的预防控制工作，制订肿瘤预防控制规划和具体实施计划，明确目标责任，落实防治经费，并监督计划执行。

二、健全恶性肿瘤防治网络，加强防治队伍建设

建立健全恶性肿瘤防治网，有计划、有步骤地开展恶性肿瘤登记和监测，动态了解恶性肿瘤发病及死亡变化趋势，探讨恶性肿瘤的危险因素，对于制定国家卫生发展规划和恶性肿瘤预防控制计划，评价防治效果、有效控制恶性肿瘤在我国的流行具有重要意义。组建和完善各级肿瘤防治组织，加强恶性肿瘤防治队伍建设。定期举办各种形式的肿瘤预防及控制学习班，开展肿瘤专科教育、继续教育以及网络教有，培训技术骨干，提高专业队伍素质及恶性肿瘤防治研究的整体水平。

NOTE

三、依靠科技进步，提高恶性肿瘤防治水平

现场防治、人群干预、临床诊治及康复指导等一系列肿瘤防治工作，都必须建立在现代科学技术的基础上。根据肿瘤防治工作的需要并结合实地情况，有计划、有选择地引进国内外先进的肿瘤防治理念及高新技术设备，提高肿瘤防治的整体水平。

四、广泛动员社会力量，加强科技交流与合作

加强恶性肿瘤的防治宣传、教育和咨询活动，普及恶性肿瘤防治知识，充分发挥大众宣传媒介如广播、电视、报刊、杂志等的作用；与肿瘤防治机构合作，积极开展肿瘤防治宣传咨询活动和科普教育等，以提高全民对肿瘤防治知识和重要性的认知，将健康教育、恶性肿瘤预防、临床诊治及康复指导有机地结合起来，最终达到全面提高恶性肿瘤防治效果的目的（图 1-4-3）。

图 1-4-3 恶性肿瘤的预防及控制策略

小 结

肿瘤预防是防止恶性肿瘤发生发展的最有效手段。为了全面控制可能引起肿瘤的不利因素，肿瘤预防除了一级、二级和三级预防外，还应该包括肿瘤发病登记、人群监测、相关法律法规的制定以及由政府主导的国民健康工程等众多肿瘤控制相关内容。

展 望

目前，我国恶性肿瘤发病率依然呈逐年增长趋势，恶性肿瘤的预防控制工作任重而道远。面对施行全民医保的 21 世纪，肿瘤领域应该由“重治轻防”局面逐步向“由治转防”转变，采取切实可行的有效综合预防措施，在降低肿瘤发病率的同时，努力提高恶性肿瘤诊治水平，改善肿瘤患者的生活质量。

思 考 题

1. 肿瘤的一级预防、二级预防和三级预防有何不同？
2. 肿瘤的预防和控制策略有哪些？
3. 简述不典型增生、癌前病变和早期癌症的关系，并分别给出合适的预防策略和措施。

（杨顺娥）

笔记

第二篇

肿瘤发生及发展机制

第五章　肿瘤发生的分子机制

近年来，人们希望在分子水平上研究关于肿瘤发生发展的机制，从而制订出一套完整的防治措施。随着肿瘤分子生物学研究的不断深入，人们对肿瘤的发生机制有了更深刻的了解。肿瘤的发生是一个多因素、多基因、多阶段性的过程，癌基因和抑癌基因是肿瘤相关基因中最重要的两类基因，癌基因的异常激活或抑癌基因的异常失活，都可导致细胞增殖失控，进而促进肿瘤形成。在肿瘤细胞中各种信号转导通路构成了一个错综复杂的信号通路网，细胞内信号转导分子的异常改变，同样能引起细胞增殖失控而促进肿瘤发生。研究肿瘤发生的分子机制，对肿瘤的临床治疗将起到非常重要的作用。

第一节　概　　述

一、肿瘤发生的多病因、多基因、多阶段性

肿瘤是机体易感细胞在各种致癌因子长期相互作用下，细胞多种基因改变而逐渐发生的过度异常增生。肿瘤的发生是多病因长期作用、多基因协同参与、多阶段逐渐形成的过程。

虽然肿瘤的病因多种多样，但目前认为肿瘤发生是外因和内因共同作用的结果。肿瘤发生的外因即环境因素，包括化学、物理和生物因素，80% ~90% 或以上的肿瘤可能由环境因素引起或与环境因素相关。同一肿瘤可由不同的环境因素引起，而同一环境因素又可诱导不同肿瘤形成。

环境因素仅仅是肿瘤发生的始动因素，个体的遗传因素即肿瘤发生的内因才是肿瘤在分子水平上最直接的病因。个体的遗传特性、年龄、性别、免疫和营养状况等，在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用。暴露于相同环境因素的不同个体可表现出迥异的肿瘤易感性，造成这一现象的主要原因在于机体的遗传差异。目前认为肿瘤是由于多种基因结构和表达的改变引起的多阶段过程，可分为启动、促进和进展三个阶段，而每一个阶段都与一定的基因变化有关。

（一）肿瘤发生的启动阶段

肿瘤发生的启动阶段是正常细胞经致癌因素作用后发生基因改变的过程，发生肿瘤启动的细胞具有了向恶性细胞转变的风险。习惯上也称之为“第一次打击”。此过程比较短暂，但往往不可逆。进入机体的致癌物经过活化代谢后与细胞膜、DNA 或蛋白质相互作用，造成基因结构和功能的改变，从而引起细胞增殖和分化异常。基因的改变包括传统的遗传学改变和基因以外的表观遗传变化。前者指基因的碱基顺序发生变化，后者则是指基因的碱基顺序并未发生改变，而是某个或某些基团结构异常，如 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等，继而使基因调控和表达发生变化，导致细胞持续增殖和分化异常。

（二）肿瘤发生的促进阶段

肿瘤发生的促进阶段是指发生了基因改变的启动细胞在特定的条件下（如促癌因子的作用）发生选择性克隆扩增，获得肿瘤细胞的某些表型，形成了在病理形态学上可以鉴别的病灶。在促进阶段，孕育着第二次、第三次甚至多次的遗传改变。肿瘤的促进阶段与启动阶段相比历时较长。在促进阶段初期，这些遗传异常可能被人体自身修复机制所纠正，具有可逆性；但在后期，细胞内“受损基因”不断累积，造成细胞不可逆转的形态和功能失常，并能逃脱人体防御肿瘤的免疫监视，进入增殖失控阶段，逐步呈现恶性表型。

（三）肿瘤发生的进展阶段

进展阶段是肿瘤发生的最后阶段。在进展因素的作用下，癌前状态的细胞再次发生遗传物质的不可逆性改变，并获得一些新的生物学特性，如异质性增加、增殖和侵袭能力增强、出现浸润和转移等，最终导致肿瘤的发生。

进展阶段是一个动态的过程，当细胞开始出现核型不稳定性和染色体异常时即表示肿瘤发生进入进展期。

二、肿瘤发生分子机制研究的新兴领域

正是由于肿瘤发生具有“多病因”“多基因”和“多阶段”的特性，并且这一过程存在长期性，因此肿瘤发生的分子机制研究仍举步维艰。近十余年来，分子生物学领域发展迅速，在表观遗传学、微小RNA、长链非编码RNA、肿瘤干细胞及其微环境、组学等方面均展开了系统的研究，为肿瘤发生分子机制的深入探索开辟了新的途径。

（一）表观遗传学

表观遗传（epigenetics）指不引起基因序列改变、在细胞分裂和增殖中可遗传的基因修饰作用，该作用可影响基因表达，从而决定细胞乃至个体表型。表观遗传的变化包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和RNA干扰等，这些分子调控机制在基因转录调控过程中发挥着重要作用。

越来越多的研究发现，大部分人类肿瘤中的抑癌基因、细胞周期调节基因以及DNA修复基因等在转录水平上的基因沉默（即基因功能缺失）与DNA异常甲基化水平相关。作为肿瘤治疗的新切入点，如5-氮杂胞嘧啶核苷（azacitidine，5-Aza-CR）及其脱氧类似物5-氮杂脱氧胞嘧啶核苷（5-aza-2′-deoxycytidine，5-Aza-CdR）这两种有效的DNA甲基转移酶（DNA methyltransferase，DNMT）抑制剂已被广泛应用于DNA甲基化生物研究和治疗骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）。

（二）微小RNA

微小RNA（microRNA，miRNA）是一组由19～25个核苷酸组成的非编码单链RNA，可通过与靶基因mRNA的3′端非翻译区（untranslated regions，UTR）以互补配对的方式结合，而引起靶基因mRNA的降解或翻译抑制，以达到在转录后水平调控靶基因的作用。一个miRNA可以有多个靶基因，而多个miRNA亦可调节同一个基因。目前已发现的miRNA高达两万余种，通过基因调控来参与细胞增殖、发育、分化、凋亡和免疫调节等一系列重要生命活动。

miRNA表达存在明显的组织细胞特异性，特定miRNA在各种肿瘤组织中的表达水平有不同程度的上调或下调，有学者将某些过表达的miRNA命名为“oncomirs”（癌miRNA），而表达减少的miRNA则被视为抑癌miRNA。目前认为miRNA的突变、缺失及表达水平的异常均与人类肿瘤的发生、发展密切相关，它参与肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及转移过程。

（三）长链非编码RNA

长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）是一类长度超过200个核苷酸而不编码蛋白的RNA，可在DNA、RNA和蛋白多种分子水平通过作为支架、诱饵、信号和向导，或通过基因靶向、顺式或反式调节等多种作用机制参与调控。

现有大量研究发现lncRNA在肿瘤中异常表达，可通过多种信号通路影响肿瘤细胞的增殖、分化和死亡。如lncRNA MHENCR可作为竞争性内源RNA与miR-425、miR-489特异性结合，上调靶基因*IGF1*和*SPIN1*的表达，激活PI3K-Akt信号通路，促进黑色素瘤的发展。目前关于lncRNA在肿瘤发生、发展中的研究越来越多，其在基础、转化、临床肿瘤学的应用将有可能超过蛋白编码基因的作用。

（四）肿瘤干细胞

肿瘤干细胞（cancer stem cells，CSCs）是指肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞，是肿瘤中一小部分具有干细胞性质的细胞群体，是形成不同分化程度的肿瘤细胞和肿瘤不断扩大的源泉。虽然CSCs在肿瘤组织中数量极少，仅占肿瘤组织群体数的0.01%～1%，但这些细胞具有

无限自我更新的潜能，在启动肿瘤形成和生长中起着决定性的作用。

肿瘤干细胞与正常组织干细胞有相似的表型，如正常造血干细胞和急性髓系白血病（AML）中的表型均为 $CD34^+/CD38^-$；正常脑干细胞和脑瘤中表型均为 $CD133^+$。

由于肿瘤干细胞理论认为 CSCs 是导致肿瘤组织发生发展、耐药、复发和转移的关键因素，所以肿瘤治疗的焦点是杀死 CSCs。目前针对 CSCs 治疗肿瘤已经取得一定进展，现已应用于临床的吉姆单抗/奥佐米星是人源化的抗 CD33 单抗和细胞毒抗肿瘤抗生素刺孢霉素的偶联物，用于治疗复发的 AML。

（五）肿瘤微环境

肿瘤微环境（tumor microenviroment）由间质细胞和细胞外基质成分组成，在肿瘤的发生发展中起了非常大的作用。与正常组织不同，肿瘤微环境发生了明显改变，包括炎症细胞浸润、血管密度改变、结缔组织增多、细胞外基质成分的改变以及异常活化的肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤细胞分泌的外泌体等。

肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）：是一个来源多样化的细胞群体，其来源包括局部基质成纤维细胞，上皮-间充质的转化（epithelial to mesenchymal transition，EMT），内皮-间质转化（endothelial to mesenchymal transition，EndMT），骨髓干细胞，脂肪干细胞等。CAFs 是一种处于持续活化状态的成纤维细胞，可通过与癌细胞的直接接触、分泌多种因子、对肿瘤干细胞的调控以及对肿瘤细胞外基质的改造，促进肿瘤的发生发展。

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）：TAMs 是肿瘤基质的重要组成，也是肿瘤内主要的免疫细胞，TAMs 有两种表型，M1 型 TAMs 可分泌包括 IL-6、IL-12、IL-23 及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）在内的促炎因子，其高表达的主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ类及Ⅱ类分子可提呈肿瘤特异性抗原，因而被认为是具有杀伤肿瘤细胞并可分泌多种促炎细胞因子的细胞；而 M2 型 TAMs 被认为是一种具有抗炎及致癌作用的细胞，其通过高表达免疫抑制因子 IL-10 与 TGF-β 等从而抑制 T 细胞的免疫应答，并具有促进血管再生、修复及重建损伤组织的作用。有研究认为 TAMs 可通过调节肿瘤微环境、介导免疫抑制作用、调节 CSCs 的自我更新和耐药性等方式，直接或间接影响肿瘤细胞的发生发展。

肿瘤细胞分泌的外泌体（exosome）：可通过多种途径参与肿瘤微环境的调控。外泌体是由多种类型活细胞分泌的纳米级囊泡小体，广泛分布于血液、唾液、尿液等多种体液中，其内含有大量功能性蛋白质、mRNA、miRNA、DNA 片段等多种生物活性物质，这些生物活性物质可在细胞之间穿梭传递并介导细胞间的物质转运和信息交流。研究发现肿瘤细胞分泌的外泌体可以促进肿瘤血管生成、诱导 CAFs 的分化、参与肿瘤微环境的免疫调控和肿瘤转移前微环境的调控，进而在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。

肿瘤微环境对肿瘤干细胞稳态的调节起着重要作用。正常情况下，微环境维持增殖信号和抑制增殖信号之间的动态平衡是干细胞稳态调节的关键，从而使干细胞既能进行自我更新又能支持相应组织再生。而肿瘤微环境中促进细胞增殖的信号常常显著大于抑制增殖的信号。当组织慢性损伤时，受损和坏死细胞释放的信号分子，激活 Hh、Wnt 等信号通路，使干细胞处于持续性激活的状态，易发生恶性转化而导致肿瘤的发生。

此外，细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的重建、缺氧、炎症反应微环境等显著影响肿瘤细胞的发生发展。

（六）组学

组学（omics）一词来源于拉丁文后缀“ome”，意为“集合”“大量”。组学研究是指采用各种生物学及生物信息学技术，从基因、转录、蛋白质、生物代谢等方面探讨生命现象的科学，其目的在于对海量数据进行筛选与提炼，然后分析与鉴定关键基因及其通路的功能机制。组学研究最显著的特点在于大量研究对象和研究方法的系统性和复杂性。

被誉为20世纪三大科技工程之一的人类基因组计划具有划时代的意义，人类基因组序列草图的完成是基因组学重要的研究成果，宣告了“组学时代”的到来。基因组学的研究重点逐渐从前期旨在测序和建立图谱的结构基因组学（structural genomics）转向以基因表达调控及其表达产物功能为主要目的的功能基因组学（functional genomics）。20世纪90年代以来，人类基因组学的研究有力推动了转录组学（transcriptomics）、蛋白质组学（proteomics）和代谢组学（metabonomics）等多种组学的进步。

目前有学者引入“整合组学”（integratomics）或“组学对接”（omics docking）的观点，即将各类组学的理论、技术和方法进行整合用于肿瘤发生机制的研究，从而可在整体水平多角度、多层面、多系统地了解细胞内信号转导通路，并可综合多种生物学效应来阐明肿瘤相关调控网络，为肿瘤诊断及治疗提供新的思路。

第二节　肿瘤相关基因

一、癌基因

癌基因（oncogene）是一类存在于病毒或细胞基因组中，表达产物在一定条件下可以使正常细胞转变为恶性细胞的核苷酸序列，又称为转化基因。存在于病毒内的癌基因称为病毒癌基因（viral oncogene），存在于细胞内的癌基因称为细胞癌基因（cellular oncogene）。病毒癌基因根据其来自RNA病毒或DNA病毒，又分为RNA病毒癌基因和DNA病毒癌基因。细胞癌基因在正常情况下是以非激活状态存在，因此被称为原癌基因（proto-oncogene）。原癌基因在生物进化过程中高度稳定，对细胞无害，其表达产物参与细胞增殖、分化等重要生理调节过程，只有在环境致癌因素作用后使原癌基因被激活成为具有转化活性的细胞癌基因，才引起细胞癌变。

（一）原癌基因的分类

目前认为广义上的癌基因是指，凡能编码生长因子、生长因子受体、细胞内生长信息传递分子，以及与生长有关的转录调节因子的基因均应归属于癌基因的范畴。Cooper等于1990年根据原癌基因产物的功能将其分为5类。

1. **生长因子**　*SIS*、*MOS*和*HST*等原癌基因可产生相应的血小板衍生生长因子、前表皮生长因子和成纤维细胞生长因子。其产物分布于细胞外，可作用于自身和其他细胞，促进细胞生长。

2. **生长因子受体**　包括*ERBB*、*ERBA*和*FMS*等，其产物均在细胞膜上，可与外来配体结合，传入生长信号。正常的受体基因可因结构变化而被激活，从而导致细胞持续分裂增殖。

3. **非受体蛋白激酶**　人基因组中有90个酪氨酸激酶，其中58个是受体酪氨酸激酶，另外32个是非受体酪氨酸激酶，也称胞质激酶。非受体酪氨酸激酶共有10个亚家族，分别为ABL、ACK、CSK、FAK、FES、FRK、JAK、SRC、SYK和TEC，其原癌基因编码产物具有酶活性，可使蛋白质上的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基发生磷酸化。

4. ***RAS*基因产物**　包括*H-RAS*、*K-RAS*和*N-RAS*。*RAS*基因定位于染色体1p22或1p23，其编码产物为鸟苷酸结合蛋白，具有鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）酶活性，定位于细胞膜的内侧面，参与生物信息的跨膜传递，启动细胞分裂。

5. **核蛋白**　癌基因的编码产物可以是转录因子，包括MYC、MYB、FOS和JUN等，它们都是核蛋白，位于细胞核内，控制基因的表达和转录，对生长因子传导的信息以及细胞生长和增殖进行调控。

（二）原癌基因的激活机制

1. **基因突变**　即基因在编码序列的特定位置上有一个或几个核苷酸发生改变，是癌基因激活的一种主要方式。基因突变包括点突变、移码突变和其他复杂的核苷酸序列变化。如*RAS*基因家族经常出现点突变，即原癌基因编码的第12位甘氨酸残基被替换为缬氨酸残基。该突变使*RAS*基因编码的RAS蛋白丧失GTP酶活性，无法把GTP水解为鸟苷二磷酸（guanosine diphosphate，GDP），从而使下游信号通路持续激活，引起细胞失控性生长，导致肿瘤发生。约有30%的肿瘤组织存在*RAS*基因突

变，因此，检测 *RAS* 基因突变有助于诊断某些肿瘤。

2. **基因扩增** 基因扩增是 DNA 过度复制所致。原癌基因扩增是指基因拷贝数增加，编码的蛋白量也往往增加。如 20% ~30% 的乳腺癌患者中可出现 *HER2* 基因扩增。HER2 是表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族成员之一，该基因扩增提示患者预后不佳，易发生复发转移，同时也是临床应用抗 HER2 的靶向治疗药物曲妥珠单抗（trastuzumab）的重要依据。

3. **染色体易位和基因重组** 当基因从一个染色体上的正常位置移到另一染色体的某个位置，叫做染色体易位（chromosomal translocation），可导致癌基因的重排或融合，产生异常的蛋白而使细胞转化。染色体易位常通过两种方式影响原癌基因：一种是原癌基因与其他基因重组形成融合基因（fusion gene）并表达融合蛋白，如慢性髓细胞白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）中肿瘤标记 Ph 染色体是 9 号和 22 号染色体长臂易位的结果。另一种是原癌基因易位于其他强启动子控制之下，如 Burkitt 淋巴瘤中位于 8 号染色体上的 *C-MYC* 基因易位至 14 号上的免疫球蛋白重链基因的调节区，在此调节区序列控制下被转录激活，产生大量 MYC 蛋白，驱动淋巴细胞大量恶性增殖，引发肿瘤。染色体易位现象在白血病与淋巴瘤中较为普遍，是其特异性细胞遗传学和分子生物学标志，对疾病诊断及分型具有重要意义。

4. **插入诱变** 在研究慢性转化性 RNA 病毒的致癌机制中，发现该病毒本身不含病毒癌基因，但此类病毒的基因组两端含长末端重复序列，在感染细胞后，长末端重复序列可以插入到原癌基因附近或内部，通过长末端序列中启动子和增强子的调控使癌基因表达增强，称为插入诱变，从而导致肿瘤发生。

5. **DNA 甲基化（DNA methylation）** DNA 甲基化水平和模式的改变是肿瘤发生的一个重要因素，这些变化包括 CpG 岛局部的高甲基化和基因组 DNA 低甲基化状态。在正常细胞中，位于抑癌基因启动子区域的 CpG 岛处于低或未甲基化状态，此时抑癌基因处于正常的开发状态，抑癌基因不断表达从而抑制肿瘤的发生。而在肿瘤细胞中，该区域 CpG 岛被高度甲基化，染色体构象发生改变，抑癌基因的表达被关闭，从而导致细胞进入细胞周期、凋亡丧失、DNA 修复缺陷、细胞黏附功能缺失等，最终导致肿瘤的发生。近年来，不断有研究显示人类肿瘤的发生、发展与 DNA 甲基化的异常有关，而且早在肿瘤临床确诊之前就可检测出特异基因的甲基化异常现象，所以甲基化可作为肿瘤早期诊断的生物标志物和预后评估指标，对肿瘤的筛查和风险评估、早期诊断、分期分型、预后判断和治疗监测都具有重要意义。

二、抑癌基因

抑癌基因（tumor suppressor gene，TSG）也称抗癌基因（anti-oncogene），在正常细胞中起着抑制细胞增殖、促进分化的作用，其编码的蛋白质对肿瘤发生有抑制作用，这类基因的缺失或失活可导致细胞增殖失控，甚至促进肿瘤形成。确定一种抑癌基因在理论上需符合 3 个基本条件：①此基因在该恶性肿瘤对应的正常组织中必须正常表达；②此基因在该恶性肿瘤中应有结构改变或表达缺陷或功能失活；③将此基因的野生型导入基因异常的肿瘤细胞内，可部分或全部改变其恶性表型。临床上常见的抑癌基因包括 *TP53*、*RB1*、*APC*、*p16*、*PTEN* 和 *FHIT* 等。

1. ***TP53*** *TP53* 基因是迄今为止发现的最重要的抑癌基因。其定位于人类染色体 17p13 上，由 11 个外显子和 10 个内含子组成，编码产物为相对分子质量 53 000 的 TP53 蛋白。TP53 是一转录因子，通过调节许多靶基因表达从而实现多种功能，主要包括诱导细胞周期阻滞、DNA 修复、凋亡、衰老和抑制血管生成等。其重要的一项生物学功能为 G_1 期 DNA 损伤的检查点（checkpoint），当 DNA 受损时，*TP53* 基因被激活，TP53 蛋白累积，DNA 复制停止，使 DNA 损伤得以修复。但若细胞遭遇大量不可修复的 DNA 损伤时，TP53 则启动细胞凋亡程序，阻止细胞向恶性转化。

TP53 基因可通过突变或与癌蛋白结合等形式而失活，从而失去其抑癌活性。许多肿瘤 *TP53* 缺失，或表达突变型 TP53，丧失其对细胞周期的控制作用。如 Li-Fraumeni 综合征是一种主要由于 *TP53*

功能异常所导致的家族性肿瘤综合征，该综合征可引起家族成员对恶性胶质瘤、白血病、乳腺癌、肺癌和软组织肉瘤等多种肿瘤具有高度易感性。

2. 视网膜母细胞瘤基因（retinoblastoma，*RB1*）　*RB1* 基因定位于人染色体 13q14，有 27 个外显子，其主要产物为相对分子质量 105 000 的核磷蛋白，称 P105-RB。P105-RB 在细胞核中以活化的脱磷酸化和失活的磷酸化形式存在，其活化形式具有抑制细胞增殖、促进细胞分化的功能。P105-RB 能控制细胞由 G_1 期进入 S 期，对细胞生长起负调节作用。*RB1* 基因异常主要表现为等位基因缺失和基因突变，与视网膜母细胞瘤、乳腺癌和膀胱癌等肿瘤有关。

3. 结肠腺瘤样息肉病基因（adenomatous polyposis coli，*APC*）　*APC* 基因为家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis，FAP）的易感基因，定位于 5 号染色体，编码产物为相对分子质量 300 000 的蛋白质。APC 蛋白可与 β-连环蛋白（β-catenin）连接，促进 β-catenin 降解，从而下调细胞内 β-catenin 水平而控制细胞增殖。在 FAP 患者中，由于 *APC* 基因失活引起 β-catenin 在细胞内累积，进而导致细胞增殖加快，形成肿瘤。*APC* 基因不仅与 FAP 相关，而且与散发性结肠癌、肺癌等疾病也有关。

4. *P16* 基因　*P16* 基因也称多肿瘤抑制基因（multiple tumor suppressor gene 1，*MTS1*）。该基因定位于染色体 9p21，由 2 个内含子和 3 个外显子组成，其编码产物是 CDK 的抑制因子，通过抑制 CDK4 对细胞周期起负调控作用，阻止细胞由 G_1 期进入 S 期，从而抑制细胞增殖。*P16* 基因异常与恶性黑色素瘤等多种人类肿瘤的发生有关。*P16* 基因失活的主要方式是启动子区甲基化、基因缺失和基因突变。

5. *PTEN* 基因　*PTEN* 基因定位于染色体 10q23，由 9 个外显子组成，编码由 403 个氨基酸组成的 PTEN 蛋白，具有磷酸酯酶的活性。PTEN 蛋白可通过拮抗酪氨酸激酶等磷酸化酶活性而抑制肿瘤的发生发展，是 PI3K-AKT 信号途径的负性调控因子。*PTEN* 基因失活的主要方式是等位基因缺失、基因突变和甲基化。*PTEN* 基因异常可存在于 Cowden 综合征、胶质瘤、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胰腺癌、乳腺癌、甲状腺癌和肺癌等多种肿瘤中，被认为是继 *TP53* 之后肿瘤中第二号最易突变的基因。

6. 脆性组氨酸三联体基因（fragile histidine triade，*FHIT*）　脆性组氨酸三联体基因定位于人类染色体 3p14.2，编码含 147 个氨基酸、相对分子质量为 16 800 的蛋白质，是一种典型的二腺苷三磷酸（Ap3A）水解酶。*FHIT* 基因可调控细胞周期、诱导细胞凋亡。肿瘤中 *FHIT* 基因的失活机制主要包括基因缺失、异常转录和异常甲基化等，点突变较为罕见。*FHIT* 基因失活可导致 Ap3A 水解酶活性丧失，从而引起 Ap3A 水平升高。Ap3A 具有抑制蛋白激酶的活性，其水平升高可阻断抑制途径或凋亡通路，增强生长信号转导途径，导致肿瘤发生。*FHIT* 基因缺失与许多肿瘤的发生密切相关，80% 的小细胞肺癌和 40% 的非小细胞肺癌中存在 *FHIT* 基因缺失，42% 的浸润性乳腺癌中存在 FHIT 蛋白的表达下调或缺失。

三、其他肿瘤相关基因

（一）错配修复基因

DNA 经常受到各种因素的影响而发生核苷酸序列变化，需要通过 DNA 修复系统进行修复。这一功能主要由错配修复（mismatch repair，MMR）基因所表达的蛋白来完成。目前为止已发现的与人类 MMR 相关的基因有：*hMLH1*、*hMLH3*、*hMSH2*、*hMSH3*、*hMSH5*、*hMSH6* 和 *hPMSH1* 等。人类的 MMR 反应过程包括识别，切断和修复 3 个步骤。

DNA 的错配修复保证了 DNA 复制的精确性、遗传物质的完整性和稳定性。MMR 基因突变可引起修复功能缺陷，从而使某些原癌基因和抑癌基因的突变快速累积在细胞内，最终导致肿瘤发生。

（二）代谢酶基因多态

环境中的化学致癌物大多是前致癌物，进入机体后需经过多种代谢酶的生物转化作用。其中代

谢酶包括:①参与致癌物活化过程的Ⅰ相酶,如细胞色素 P450(CYP)酶系统;②参与致癌物解毒代谢(使致癌物降解失去其致癌活性)过程的Ⅱ相酶,如谷胱甘肽巯基转移酶(glutathione S-transferase,GST)。

前致癌物最终能否形成终致癌物并启动对靶器官的致癌效应,则是由两类代谢酶"解毒"和"致毒"之间的平衡作用而共同决定的。代谢酶基因多态可以影响酶的活性,而酶活性的个体差异则可能是影响个体肿瘤易感性的因素之一。但是,外源性化学致癌物的体内代谢过程极其复杂,因此在探讨代谢酶基因多态性与肿瘤易感性之间的关系时,不仅要考虑代谢酶基因的单独作用,也需考虑其联合或交互作用。

第三节 细胞信号转导通路与肿瘤

信号转导(signal transduction)是通过细胞膜或胞内受体感受细胞外各类信号的刺激,经复杂的细胞内信号转导系统的转换引起细胞基因表达改变,从而影响细胞生物学功能的过程。

细胞信号转导系统由细胞外信息分子(即配体)、能接受信号的特定受体、细胞内信号转导分子及细胞核内转录因子所组成。配体主要包括生长因子、细胞因子、激素、神经递质、肿瘤坏死因子和黏附分子等。受体是一类大分子物质,能识别和选择性结合配体,从而引起细胞反应。根据在细胞中的位置,受体分为细胞表面受体和胞内受体,细胞表面受体存在于细胞膜上,与肽类激素、生长因子等水溶性配体以及前列腺素等某些脂溶性配体结合,从而将细胞外信息跨膜传递至胞内;胞内受体存在于胞质或胞核中,与类固醇激素和甲状腺素等能够通过胞膜的小分子疏水配体结合,进而引起细胞特定的应答反应。

细胞外信号通过与受体特异性结合,激活细胞内信号转导分子,从而触发离子通道的开放、蛋白质可逆磷酸化等变化,进而调控基因表达,引起一系列生物效应。细胞信号转导通路中的单一或多个环节发生障碍或异常,可以导致细胞代谢、生长、分化和生物学行为的异常,引起各种疾病尤其是肿瘤的发生。

一、主要的细胞信号转导通路

1. MAPK 转导通路 是近年来研究最广泛的蛋白激酶转导通路。MAPK 通路的基本组成是一种从酵母到人类都保守的三级激酶模式,包括 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase kinase,MAPKKK)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase,MAPKK)和 MAPK,这 3 种激酶能依次激活,这些激酶是细胞内广泛分布的丝氨酸/苏氨酸激酶,在与细胞生长、分化、凋亡等密切相关的信号转导途径中发挥关键性作用。该通路可由生长因子、激素、细胞因子、应激等多种方式激活。MAPK 是该转导通路中的重要枢纽,平时位于胞质信号转导通路的终末位置,活化后迅速转位到细胞核内,通过直接激活核内转录因子或者激活另外一些蛋白激酶来调节一些特定基因的转录活性,从而干扰细胞的正常生命活动过程,最终导致肿瘤形成。

2. PI3K 转导通路 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)信号通路参与细胞生长、增殖、黏附、分化等多种重要的细胞功能。PI3K 激活后可促使磷脂酰肌醇二磷酸酯(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate,PIP2)转化为磷脂酰肌醇三磷酸酯(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate,PIP3)。PIP3 作为第二信使激活下游激酶如 AKT 等;激活的 AKT 转移至细胞核内,通过磷酸化作用调控多种转录因子,如核转录因子 κB(nuclear transcription factor-κB,NF-κB)和下游靶蛋白如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR),从而导致肿瘤发生。

3. TNF 受体介导的转导通路 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)具有多种生物学效应,如促进细胞增生、分化、凋亡,诱发炎症及调节免疫等。TNF 受体不仅在正常细胞表面广泛存在,而且也分布于多种肿瘤细胞表面。TNF 诱导的各种生物学效应都是通过细胞表面两种特异性 TNF 受体

笔记

TNFR1 和 TNFR2 相互作用而引发的，这两种受体均为跨膜蛋白，介导细胞凋亡的主要是 TNFR1。TNF 激活的下游信号转导蛋白主要包括 Caspase 蛋白酶、转录因子 NF-κB 和 JNK 蛋白激酶。其中，Caspase 蛋白酶激活后可产生级联激活反应，最终引起细胞凋亡；而 NF-κB 和 JNK 激活后，则抑制细胞凋亡。

4. TGF-β 受体介导的转导通路　转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）超家族是一类由多种组织细胞合成的多功能细胞因子。TGF-β 受体是位于细胞表面的跨膜蛋白，具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。当 TGF-β 与 TGF-β 受体结合后，活化的 TGF-β 受体使其位于羟基端的丝氨酸发生磷酸化，使 SMAD 蛋白形成二聚体复合物，这一复合物转运至细胞核，行使转录因子的功能。TGF-β 受体介导的信号转导通路在肿瘤发生发展过程中起到“双刃剑”的作用，即兼具致癌和抑癌的双重作用。在肿瘤发生早期，TGF-β 可起到抑癌因子的作用，抑制肿瘤细胞生长；而在肿瘤发展后期，该信号通路中的某些成员可发生功能缺陷如 SMAD 基因突变等，从而使细胞增殖失控，并可促进肿瘤内血管形成，为肿瘤生长和转移提供良好的微环境。

5. 整合素转导通路　整合素（integrin）是细胞表面受体的主要家族，是一种跨膜糖蛋白，介导细胞与细胞外基质的黏附，也在白细胞黏附过程中介导细胞与细胞之间的相互作用。整合素是由 α 和 β 两个亚单位通过非共价键形成的异源二聚体，目前至少发现 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位。整合素的信号转导通路主要通过激活黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）介导。整合素转导通路与肿瘤形成、生长、分化、凋亡和转移等过程存在密切联系。

6. Wnt 转导通路　*Wnt* 基因最早是通过研究果蝇发育机制发现的。高度保守的 Wnt 信号蛋白家族在胚胎发育中发挥重要的作用，若被异常激活可导致肿瘤的发生。通过不同信号分子间的相互作用，Wnt 蛋白可调节细胞生长、迁移、分化及发育等多方面复杂的信号级联反应。20 多年的研究已经鉴定出人类基因组存在 19 个不同的 *Wnt* 基因。研究显示，Wnt 信号至少存在下列路径：经典的 Wnt/β-catenin 通路（包括 Wnt-1、Wnt-3a 及 Wnt-8a 等）和非经典的 Wnt 通路（包括 Wnt-4、Wnt-5a、Wnt-11 等）。目前研究发现，乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌等多种肿瘤中均存在 Wnt 信号转导通路异常。

7. JAK-STAT 转导通路　两面神激酶（Janus kinase，JAK）是一类非跨膜型非受体型蛋白酪氨酸激酶家族，在细胞因子信号传递过程中起重要作用。之所以称 JAK 为两面神激酶，是由于其既能磷酸化与其相结合的细胞因子受体，又能磷酸化多个含特定 Src 同源 2 结构域（Src homology 2 domain，SH2）的信号分子。信号转导子和转录激活子（signal transducer and activator of transcription，STAT）是 JAK 的底物。当细胞因子与其靶细胞上的特异性受体结合后可使 JAK 活化，继而催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化，并形成相应的 STAT 与受体复合物结合的“停泊位点”（docking site）。最后，JAK 激酶催化 STAT 蛋白磷酸化，活化的 STAT 形成同源或异源二聚体后，进入细胞核内与特定的靶基因结合，调控目的蛋白表达。JAK-STAT 信号转导途径的异常活化与肿瘤、白血病等多种疾病的发生、发展和预后密切相关。

上述各个通路构成了一个错综复杂、受诸多因素影响的信号转导网络，并且不同转导通路之间既具有特异性，又可产生交互作用（crosstalk）。通过干扰细胞内的信号转导通路，特异性地控制细胞生长、分化和凋亡等过程，从而为肿瘤治疗提供新的切入点。

二、信号转导异常与肿瘤发生发展

肿瘤的细胞信号转导异常可涉及配体、受体、细胞内信号转导分子和细胞核内转录因子等多环节和多水平，最终均导致细胞增殖失控和播散生长。

（一）配体

某些肿瘤细胞可异常分泌生长因子样的活性物质，从而刺激自身增殖。如在人神经胶质母细胞瘤、骨肉瘤和纤维肉瘤中均可见 *SIS* 原癌基因的异常表达，*SIS* 原癌基因的编码产物与血小板衍化生

长因子-β(PDGF-β)链高度同源,从而导致细胞可脱离外来生长信号的调控,成为"自我刺激"生长的细胞。

(二) 受体

受体异常可分为两类:①受体下调(down regulation)或减敏(desensitization):前者是指受体数量减少,后者则是指靶细胞对配体刺激的反应性减弱或消失;②受体上调(up regulation)或增敏(hypersensitivity):前者是指受体数量增加,后者则是指靶细胞对配体刺激的反应增强过度。这两种受体异常均可导致细胞信号转导障碍,进而影响肿瘤的发生发展。导致受体异常的原因主要包括染色体易位、基因突变和过表达。

(三) 细胞内信号通路的改变

细胞内信号转导分子的突变,同样能引起细胞增殖失控而发生细胞转化。例如:

1. RAS 信号通路 RAS 途径是与肿瘤细胞生长失控最密切相关的信号转导通路,介导大多数生长因子刺激的细胞增殖。*RAS* 基因编码的 RAS 蛋白可在 SOS 催化下通过与 GTP 结合而依次激活 RAF(MAPKKK)、MEK (MAPKK)和 MAPK[包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)及 P38 等]通路。若 RAS、RAF、MEK 和 MAPK 通路中的任何环节发生改变导致该通路持续激活时,则会导致细胞增殖失控。目前已发现有约 30% 的人类肿瘤存在不同性质的 *RAS* 基因突变。

2. PI3K 信号通路 PI3K 信号通路与多种肿瘤发生发展密切相关。AKT 是 PI3K 信号通路中的重要蛋白分子,在 10% ~20% 的胰腺癌、40% 的肝癌和 50% 的结肠癌中都可检测到 AKT 的突变。在一些原发性结肠癌和卵巢癌中也检测到 PI3K 调控亚基 p85 的突变。

3. JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT 信号通路的异常激活与多种肿瘤发生和发展密切相关。例如造血系统的肿瘤(包括白血病和淋巴瘤)中常见 STAT1、STAT3 和 STAT5 的激活。

4. NF-κB 信号通路 NF-κB 信号通路具有明显的抑制细胞凋亡的功能,NF-κB 的持续激活会刺激细胞生长,导致细胞增殖失控。在人类肿瘤尤其是淋巴系统的恶性肿瘤中,常可发现 NF-κB 家族基因的突变。

5. Wnt 信号通路 很多肿瘤如超过 90% 的结肠癌均与 Wnt 信号通路的异常激活密切相关。β-catenin 是 Wnt 通路核心蛋白,其基因突变可导致 β-catenin 蛋白无法被磷酸化和泛素化降解,致使 β-catenin 在胞质内大量聚集,从而进入细胞核并激活与细胞分裂和生长调控相关的基因(如 *c-MYC* 和 *Cyclin D1* 等基因),导致细胞增殖失控而导致肿瘤发生。

小 结

肿瘤的发生是一个多因素、多基因参与,经多个阶段逐渐形成的过程。随着分子生物学领域的极速发展,肿瘤发生的分子机制研究已取得了长足的进步,对肿瘤相关基因和细胞信号转导通路的认识也不断深入,从而推动部分靶向治疗药物成功应用于肿瘤临床。因此,研究肿瘤相关基因和信号转导途径将有助于深刻理解肿瘤的发生、发展和转归,并有望带来抗肿瘤药物研发理念的重大转变。

展 望

肿瘤相关基因研究只能部分解释肿瘤发生发展的分子机制。一个细胞从正常细胞演变为癌细胞到形成肿瘤并发生转移,除了细胞自身的基因变异外,还与其"微环境"即周围的间质细胞、免疫细胞及相关内皮细胞等的功能密切相关。肿瘤与微环境,两者既相互依存,又相互拮抗,两者之间的关系是现代肿瘤生物学中的热点问题之一。

肿瘤发生发展的过程纷繁复杂,绝大部分肿瘤并非单纯依赖某一条信号转导通路来维持其生长和存活,信号通路之间存在着交叉和代偿。不同信号可以激活同一条转导通路,而同一信号又往往可激活多条转导通路。因此,多靶点联合阻断信号转导将成为未来靶向药物研发的新方向。

思　考　题

1. 除了基因突变，还有哪些分子机制在肿瘤发生发展的过程中起着重要作用？

2. 原癌基因和抑癌基因在肿瘤发生发展中各起什么作用？

3. 肿瘤的各个细胞信号转导通路构成了一个错综复杂的信号通路网，有哪些重要的信号通路之间互相起着作用？

（赵新汉）

第六章　肿瘤的生物学行为

肿瘤是由一个转化细胞不断增生繁衍形成的细胞群。典型的恶性肿瘤细胞自然生长史及其生物学过程可以分为4个阶段：单个细胞的恶性转化→转化细胞的克隆性增生→局部浸润→远处转移。恶性转化细胞的内在特点（如肿瘤的倍增时间）和宿主对肿瘤细胞及其代谢产物的生物学反应（如肿瘤血管形成）共同影响肿瘤的生长和演进。本章将主要介绍肿瘤的这些生物学行为。

第一节　肿瘤细胞生长动力学及调控机制

一、肿瘤细胞生长动力学

不同肿瘤的生长速度差别很大。一般来讲，成熟程度高、分化良好的良性肿瘤生长较缓慢，而成熟程度低、分化差的恶性肿瘤生长较快。影响肿瘤生长速度的因素很多，如肿瘤细胞的倍增时间、生长分数、生成与丢失的比例等。

（一）肿瘤细胞的倍增时间

肿瘤细胞的倍增时间（doubling time，DT）指肿瘤细胞数增加1倍所需的时间。多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比正常细胞短，而是与正常细胞相似或更长。所以，肿瘤细胞倍增时间的长短可能不是决定恶性肿瘤生长速度的主要原因。

（二）肿瘤细胞的生长分数

肿瘤细胞的生长分数（growth fraction，GF）指肿瘤细胞群体中处于增殖状态（S期和G_2期）的细胞比例。生长分数越大，肿瘤生长便越迅速；反之则生长缓慢。在细胞恶性转化的初期，绝大多数的细胞处于增殖期，所以生长分数较高。随着肿瘤的持续生长，不断有肿瘤细胞发生分化，大多数细胞处于G_0期（静止期），停止分裂增殖。即便是生长最迅速的肿瘤，其生长分数一般也只有20%左右。

（三）肿瘤细胞的生成与丢失

正常组织的细胞生成与丢失保持动态平衡。在肿瘤实质中，既有肿瘤细胞因丧失细胞间的接触抑制而不断生成，又有肿瘤细胞因凋亡、坏死、营养供应不足以及机体抗肿瘤反应而丢失，这两者之间的平衡状态直接影响肿瘤组织的生长速度。

二、肿瘤细胞生长的调控机制

肿瘤的生长过程受到许多因素的影响，主要包括以下几方面：

（一）细胞周期与肿瘤细胞生长

肿瘤是一类多步骤发生、多基因突变所致的细胞克隆性、进展性疾病。大多数癌基因和抑癌基因都是通过调控细胞周期来发挥其功能效应。基因突变导致了细胞周期的失控，包括细胞周期启动、运行和终止的异常，使细胞获得以增殖过多、凋亡过少为主要形式的失控性生长特征。因此，可以说肿瘤是一类细胞周期疾病。

1. 细胞周期的概念　细胞周期（cell cycle）是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程，包括DNA合成前期（G_1期）、DNA合成期（S期）、DNA合成后期（G_2期）、细胞分裂期（M期）。

2. 肿瘤细胞周期的调控机制　在每一个生命个体中，都存在着细胞周期调控机制。它在相关基因的控制下，依据一定的规律和节奏，调控细胞的生长、分裂和死亡。

（1）细胞周期调控的核心：细胞周期调控机制的核心是一组蛋白激酶。它们各自在细胞周期内特定的时间激活，通过对相应的底物磷酸化，驱使着细胞完成细胞周期。这些蛋白激酶的激活依赖于另一类呈细胞周期特异性或时相性表达、累积与分解的蛋白质，后者被称为细胞周期素（cyclin），而前者被称为细胞周期依赖性蛋白激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）。

（2）细胞周期调控的限制点：细胞周期能否启动，主要的调控点在 G_1 期，它决定细胞是否通过 G_1 期，进入 S 期。人类细胞增殖中，特别是在 G_1 期较晚时有一个决定点，称之为“限制点”（restriction point）（图 2-6-1）。

人类细胞能否通过限制点进入细胞周期，主要受与细胞增殖有关的细胞外生长因子调控。只要有相应的生长因子存在，细胞就能通过限制点，一旦通过了限制点，细胞就能依次完成剩下的 G_1、S、G_2、M 期，甚至在缺乏生长因子继续刺激的条件下，也能完成整个细胞分裂周期。相反，如果细胞在 G_1 期就缺乏相应的生长因子，细胞周期的运行将停止在限制点，此时细胞进入“安静”状态（quiescent state），称为 G_0 期。在此期，细胞可以长期不增殖而存活，一旦在生长因子或其他细胞外增殖信号的呼唤下，G_0 期细胞又能重返细胞周期。

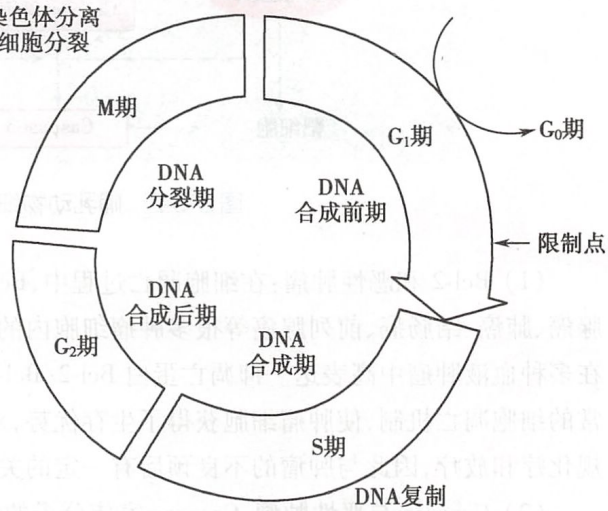


图 2-6-1　细胞周期

（3）细胞周期调控的检测点：细胞周期的完成，不仅是细胞数量上的一分为二，还意味着质量上的忠实复制。如果前一个细胞周期时相尚未完成（如 DNA 合成尚未完成或 DNA 损伤未修复），下一个细胞周期时相则延缓开始，而新的细胞周期时相开始后，上一个细胞周期时相必须结束。这种精密的延缓和强制的次序，由细胞内固有的监控机制——检测点来完成。

细胞周期内有两类检测点，一类是 DNA 损伤检测点，即检测 DNA 有无损伤、修复或合成有无错误，直到检测无误，方能开始下一个细胞周期时相，否则细胞发生凋亡；另一类是时相次序检测点，即保证细胞周期时相的严格次序和不重复性。

3. 细胞周期与肿瘤治疗　不同肿瘤细胞对治疗的敏感性不同。处于增殖周期的细胞对抗肿瘤药物或放射治疗较为敏感，而处于休眠状态的 G_0 期细胞对抗肿瘤药物、放射治疗不敏感，可成为肿瘤复发的根源。因此生长分数高的肿瘤（如高度恶性的淋巴瘤）对放、化疗敏感。而生长分数低，非增殖期细胞数量多的肿瘤（常见于实体瘤，如胃癌），则可能对放、化疗的敏感性较低。

（二）细胞凋亡与肿瘤细胞生长

恶性肿瘤的增殖异常，不仅是由于细胞增殖速率过高，而且与其细胞凋亡速率低相关，即肿瘤细胞增殖与死亡平衡失调造成的。细胞凋亡的失调可导致多种疾病，50% 以上的肿瘤细胞在凋亡机制上存在缺陷。凋亡异常直接导致本该死亡的细胞被保留下来，其中有些突变的细胞增殖失控，从而形成肿瘤。因此从某种意义上也可以说，肿瘤是一类细胞凋亡异常的疾病。

1. 细胞凋亡的概念　细胞凋亡（apoptosis）是指细胞在一定的生理或病理条件下，遵循自身的程序，由基因调控的主动死亡过程，是不同于细胞坏死的一种死亡方式。

2. 肿瘤细胞凋亡的调控机制　在恶性肿瘤的发病过程中，细胞凋亡异常的发生机制几乎涉及细胞凋亡信号途径的所有方面，其中研究最深入、最广泛的是以 Bcl-2 家族为代表的凋亡抑制基因和以 Caspase 家族为代表的凋亡活化基因的异常（图 2-6-2）。

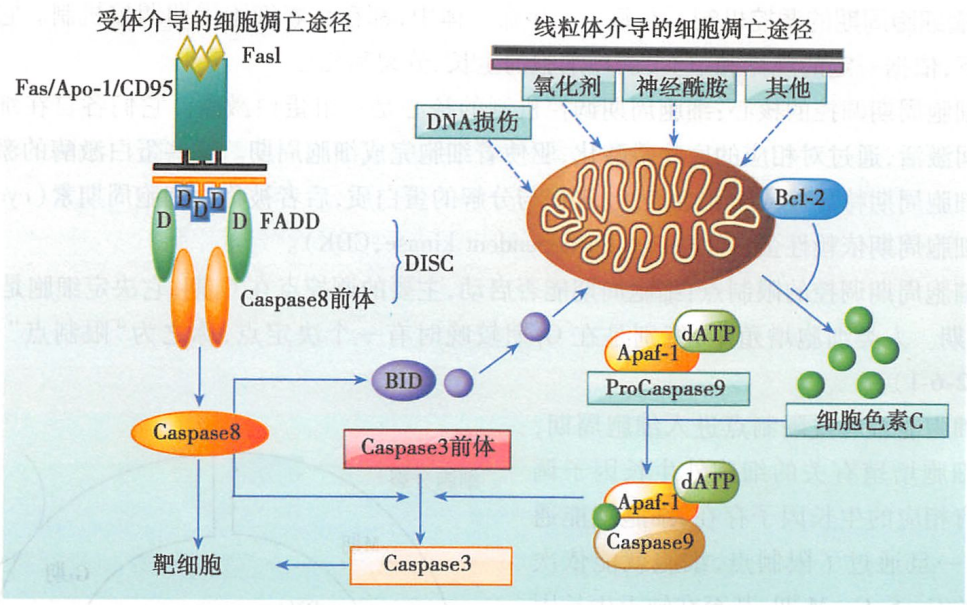


图 2-6-2　哺乳动物细胞凋亡的主要信号通路

（1）Bcl-2 和恶性肿瘤：在细胞凋亡过程中，Bcl-2 家族蛋白主要调控凋亡信号的整合。Bcl-2 在乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌等很多肿瘤细胞内的表达水平均显著升高，另一个家族分子——Bcl-xL 在多种血液肿瘤中高表达。抑凋亡蛋白 Bcl-2/Bcl-xL 通过 *Bcl-2* 基因重排等导致其过表达，打破了正常的细胞凋亡机制，使肿瘤细胞获得了生存优势，对凋亡信号变得不敏感，也使肿瘤细胞得以抵抗常规化疗和放疗，因此与肿瘤的不良预后有一定的关系。

（2）Caspase 与恶性肿瘤：Caspase 家族分子的缺失性突变导致了其凋亡诱导功能的丧失，使得肿瘤细胞不断增殖，恶性程度增加。Caspase 家族分子转录后修饰也同样可以减少肿瘤细胞的自发性凋亡，维持肿瘤细胞的高速增殖。

（3）*TP53* 和恶性肿瘤：DNA 损伤是研究最深入的诱导细胞凋亡发生的原因，而这些因素诱导细胞凋亡的重要载体是 *TP53* 基因。许多类型的应激信号如 DNA 损伤、端粒酶活性异常升高、癌基因活化和低氧等广泛存在于恶性肿瘤的发生和发展以及肿瘤细胞的侵袭和转移过程中，而这些信号都能活化 *TP53* 基因。*TP53* 基因作为防止潜在恶性细胞生长和存活的应激反应信号途径的中枢，在防止肿瘤发生中发挥关键作用。*TP53* 基因缺失或突变可见于 50% 以上的人体恶性肿瘤。同样重要的是，其他肿瘤虽然存在野生型 *TP53*，但也可能因 TP53 蛋白的稳定性调节、细胞内定位和（或）*TP53* 活性机制等发生异常而存在 *TP53* 表达或功能缺陷。*TP53* 功能缺失的肿瘤不发生凋亡，也增加了肿瘤细胞对化疗药物和放射治疗的耐药性/抵抗性。

3. 细胞凋亡与肿瘤治疗　对肿瘤细胞凋亡分子机制的研究为药物开发提供新靶点和新思路，使特异性抗癌新药的研发成为可能。利用凋亡调节分子作为抗肿瘤药物筛选靶点的目的是：①激活凋亡信号；②阻断抑制凋亡的信号。由于 Bcl-2 蛋白在多种肿瘤细胞内的高表达，降低胞内 Bcl-2/Bcl-xL 水平和阻断 Bcl-2/Bcl-xL 蛋白的抑凋亡活性成为研发的重点。如 Bcl-2 的反义寡核苷酸 Oblimersen 已经用于恶性黑色素瘤的治疗。

第二节　肿瘤血管生成

血管生成不仅是肿瘤生长的前提条件，也是促进肿瘤转移的重要因素。1945 年 Algire 首次提出“肿瘤血管生成（tumor angiogenesis）”的概念，1971 年 Folkman 进一步提出血管生成与肿瘤生长、转移关系密切，并可以通过抑制血管生成达到抑制肿瘤生长的目的。

一、肿瘤血管生成的概念及基本过程

（一）肿瘤血管生成的概念

血管生成（angiogenesis）是指从已存在的毛细血管网的基础上生长出新的毛细血管的过程。肿瘤组织中的血管生成是一种病理状态，其生物学特性主要包括：低反应性、高通透性、低供氧能力。肿瘤血管给肿瘤细胞提供代谢条件使其不断生长，同时，其高通透性的结构缺陷也是肿瘤转移的途径之一。

（二）肿瘤血管生成的基本过程

近年来肿瘤血管生成方式有了新的进展，主要为以下 3 种。

1. 出芽式血管生成（sprouting angiogenesis）　是指在原有微血管的基础上通过“芽生”的方式形成新生毛细血管，是研究最多、相对最清楚的肿瘤血管生成方式。大致过程如下：

（1）内皮细胞在生长因子刺激下激活，产生血管生成表型。

（2）血管部位细胞外基质改变、基底膜降解，内皮细胞芽生、增殖和迁移。

（3）新生内皮细胞索形成管状毛细血管袢及管腔。

（4）募集周细胞，以稳定新形成的毛细血管网络，最终形成成熟的血管。

2. 套入式血管生成（intussusception angiogenesis）　套入式血管生成不需要内皮细胞出芽，而是已有的毛细血管呈柱状插入管腔，在血管腔内形成套入式微柱，大量的跨血管组织微柱使毛细血管在自身基础上扩张。出芽式血管生成形成原始毛细血管丛，而套入式血管生成主要在血管的生长及血管床的发育、血管的重塑和修剪等过程中发挥作用。

3. 内皮祖细胞（endothelial precursor）　骨髓中含有一群能迁移到外周血并分化为成熟内皮细胞的祖细胞，称为血管内皮祖细胞。越来越多的证据显示，血管内皮祖细胞不仅参与生理性血管形成，还在多种病理状态下归巢至靶组织，增强代偿性血管重建，参与肿瘤新血管形成。

二、肿瘤血管生成的调控机制

血管生成是在一系列血管生成调节因子的调控下进行的，其中包括血管生成因子和血管生成抑制因子。肿瘤血管生成是由于血管生成因子和抑制因子的失衡，使血管处于持续生长、重塑状态中，形成畸变血管系统。

（一）血管生成因子与肿瘤血管生成

目前，被分离和鉴定的具有促血管生成活性的内源性分子已达数十种。只有少部分细胞因子如血管内皮生长因子和血管生成素等直接作用于内皮细胞表面的受体，大多数血管生成因子如成纤维细胞生长因子和血小板衍生因子等通过刺激血管内皮生长因子等表达，或通过募集相关的细胞而发挥促血管生成的作用。

1. VEGF 及其受体家族

（1）VEGF 家族：血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）主要由血管周围细胞产生，在促进血管形成、抑制内皮细胞的凋亡中发挥重要作用。它是针对内皮细胞特异性最高，促血管生成作用最强的有丝分裂诱导原，同时也是纤溶酶原的激活因子和抑制因子，进而调节血管生成过程中基膜细胞基质的降解。VEGF 还可以增加血管通透性，使内皮细胞接受刺激因子的能力增加。迄今为止发现的该家族成员主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E 以及胎盘生长因子（placental growth factor，PIGF）。这些 VEGF 家族成员均为分泌蛋白，并以同源二聚体形式存在。

（2）VEGF 受体家族：VEGF 只有与其特异性受体结合后才能被激活，从而引发一系列信号转导过程。目前已发现的 VEGF 受体（VEGFR）有 VEGFR 1、VEGFR 2 和 VEGFR 3，均属于 Fms 样酪氨酸激酶（Fms-like tyrosine kinase，Flt）家族。VEGFR 1 又称为 Flt-1，存在于造血干细胞、巨噬细胞和单核细胞表面，与这些细胞的迁移有关；VEGFR 2 又称胎肝激酶-1（fetal liver kinase 1，Flk-1），主要存在于

血管内皮细胞和淋巴血管内皮细胞表面，与促进内皮细胞增殖、迁移及提高血管通透性有关；VEGFR 3 又称 Flt-4，能保持血管内皮细胞完整性并参与肿瘤的血管生成，是胚胎血管发育所必需的；在成人，Flt-4 主要存在于淋巴管内皮细胞，也参与维持淋巴管内皮细胞的存活，并促进其增殖和迁移（图 2-6-3）。

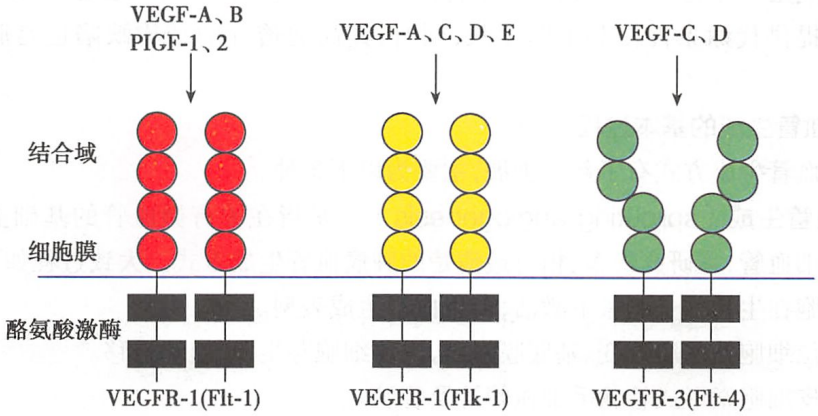


图 2-6-3 VEGF 受体家族

2. Ang 与 TIE-2 受体 血管生成素（angiopoietin，Ang）是第一个被确定来源于人肿瘤组织、具有促血管生成作用的蛋白质家族，包括 Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4，它们可与内皮细胞表面特异性受体免疫球蛋白样环和上皮生长因子样域酪氨酸激酶 2（tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2，TIE-2）结合。其中 Ang-1 和 Ang-2 与血管生成关系最为密切。

3. FGF 家族 成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）家族是除 VEGF 家族外最主要的血管生成因子家族。其中研究最为深入的是碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）和酸性成纤维细胞生长因子（acid fibroblast growth factor，aFGF）。迄今为止共发现 4 种 FGF 受体（FGFR）：FGFR1、FGFR 2、FGFR 3 和 FGFR 4。FGFR 与 VEGFR 同属于酪氨酸激酶受体，与 FGF 结合后使其发生同源或异源自身磷酸化而激活，导致内皮细胞的增殖、迁移和分化，促进血管的生成。

4. 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）是一类 Zn^{2+} 依赖性的内源性蛋白水解酶，通过降解细胞外基质（ECM）促进血管生成，是重要的血管生成因子。目前已经发现 20 多种 MMP，且新成员仍在继续增加。其家族可以根据结构及主要底物不同分为：胶原酶、Ⅳ型胶原酶、基质溶解素、膜类基质金属蛋白酶、间充质溶解素和其他 MMP。

（二）血管生成抑制因子与肿瘤血管生成

血管生成抑制因子大致分为 7 类：大分子蛋白前体酶解片段、细胞因子、丝氨酸蛋白酶抑制剂、含 TSP Ⅰ型重复模序的血管生成抑制因子、组织金属蛋白酶抑制剂、抑癌基因及其他血管生成抑制因子。

1. 大分子蛋白前体酶解片段

（1）血管生成抑制素：血管生成抑制素（angiostatin）是最先发现的内源性血管生成抑制因子之一，是纤溶酶原的蛋白酶解产物，最初在 Lewis 肺癌小鼠的血清和尿液中分离得到。血管生成抑制素特异性作用于内皮细胞表面的受体，抑制内皮细胞的增殖和迁移，并诱导内皮细胞凋亡。

（2）抗血管生成性抗凝血酶Ⅲ：抗血管生成性抗凝血酶Ⅲ（antiangiogenic antithrombin Ⅲ，aaAT）是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员，是凝血酶抑制物，而 aaAT 是切除了羟基端环的抗凝血酶，可特异性地抑制内皮细胞的增殖和血管生成，而不作用于其他正常细胞或肿瘤细胞。

（3）内皮细胞抑制素：内皮细胞抑制素（endostatin）是 1997 年在鼠血管瘤瘤株培养上清液中分离得到的一种血管生成抑制因子，它可以抑制内皮细胞的增殖和迁移，并诱导内皮细胞凋亡。

2. 细胞因子 干扰素（interferon，IFN）是具有多种生物学功能的调节性细胞因子，IFN-α、IFN-β

和 IFN-γ 可通过下调肿瘤细胞中 VEGF、bFGF 等生长因子的表达水平而发挥血管生成抑制作用。

3. 丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族　丝氨酸蛋白酶抑制剂(serine protease inhibitor,Serpin)超家族是由一系列同源性蛋白质组成的蛋白质家族,其中某些成员如色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor,PEDF)、MASPIN、血管紧张素原等具有抑制血管生成活性的功能。

4. 组织金属蛋白酶抑制剂　组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of MMP,TIMP)是体内天然存在的金属蛋白酶抑制物,包括 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4。TIMP 对 MMP 活性的抑制主要表现在两个阶段,一是在 MMP 酶原活化阶段,TIMP 与 MMP 形成稳定复合物,抑制其自我活化;二是在 MMP 活化之后与其按照 1∶1 比例结合,对其活性进行抑制。

(三) 周细胞与肿瘤血管生成

周细胞(pericyte,PC)是指毛细血管中位于内皮细胞外侧的壁细胞。周细胞通过直接接触以及旁分泌通路与内皮细胞发生相互作用,一个周细胞可以同时与多个内皮细胞接触,起到整合及协调邻近内皮细胞的作用(图 2-6-4)。

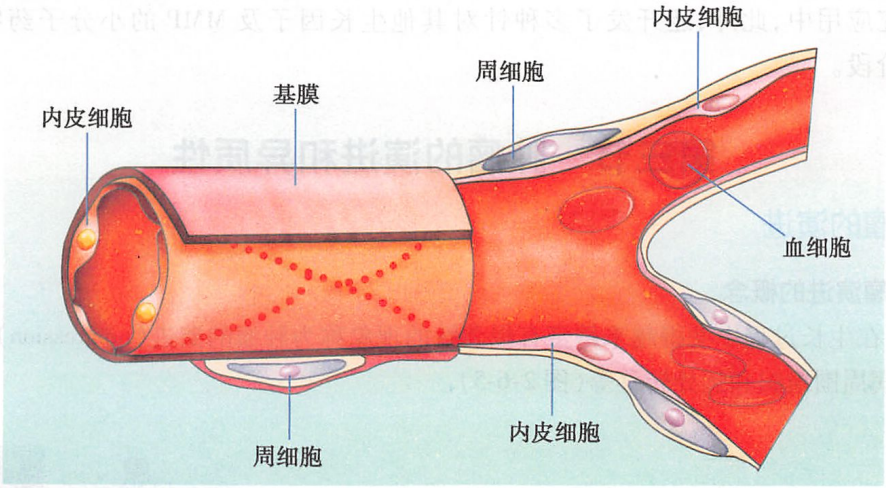


图 2-6-4　毛细血管的内皮细胞和周细胞

周细胞与内皮细胞共同调控血管的生成和成熟,其主要调控通路包括调控周细胞增殖与迁移的 PDGF/PDGFRβ 信号通路、调控周细胞分化的 TGFβ 信号通路、调控血管稳定的 Ang/TIE-2 及 SIP/Edg 信号通路等,其中 PDGF/PDGFRβ 信号通路在肿瘤的血管生成及转移中发挥重要调控作用。

(四) 原癌基因及抑癌基因与肿瘤血管生成

肿瘤血管生成的过程结合了肿瘤细胞内遗传改变(原癌基因激活、抑癌基因失活)和宿主多细胞反应的过程,对肿瘤发展具有不可或缺的作用。

1. 原癌基因与肿瘤血管生成

(1) VEGF 的活性调节:原癌基因 *RAS* 既可以直接上调肿瘤细胞中的 VEGF 的表达水平,又可以通过刺激环氧化酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)的表达,上调邻近基质细胞中 VEGF 的表达水平,促进血管的生成。与 *RAS* 基因类似,有超过 20 种的原癌基因通过诱导 VEGF 的表达,促进肿瘤血管生成。抑癌基因 *TP53* 编码的产物 TP53 蛋白是一种转录因子,它通过抑制缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)的转录激活并促进 MDM2 介导的 HIF-1α 的泛素化和蛋白酶体降解,下调胞内 HIF-1α 的水平,从而抑制 HIF-1 靶基因 VEGF 的表达,进而抑制血管的生成。

(2) 扩散因子的活性调节:在体内,扩散因子(scatter factor,SF)是一种有效的血管生成因子;在体外,SF 能刺激内皮细胞增殖、迁移、分化及蛋白酶产生。SF 活性通过原癌基因 *c-MET* 介导,内皮细胞中的 MET 激酶活性足以刺激血管生成。

(3) 其他蛋白酶的活性调节:在肿瘤细胞中,原癌基因编码产物刺激的蛋白酶对血管生成表型的

建立和维持起重要作用，而活化的内皮细胞可介导蛋白酶对基质蛋白的降解。这是新生血管萌芽进入肿瘤和结缔组织的重要步骤。

2. 抑癌基因与肿瘤血管生成 抑癌基因 *TP53* 能够通过调节下游靶基因转录，刺激抑制血管生成基因 *SMAD4* 等表达，从而抑制肿瘤血管的形成。*TP53* 基因突变能够导致新生血管的生成，有利于肿瘤的快速生长。

三、肿瘤血管生成与肿瘤治疗

血管生成是肿瘤发生的重要病理特征，抑制血管的生成对治疗肿瘤有重要意义。与传统的以肿瘤细胞为靶点的治疗方法（放疗和化疗）相比，血管生成抑制剂以肿瘤血管内皮细胞为靶点，具有低毒、广谱及不易产生抗药性的优点。

2004 年 2 月，全世界第一个用于肿瘤治疗的血管生成抑制剂贝伐单抗（bevacizumab）被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，此后又有多个针对不同靶点的抗肿瘤血管生成药物用于肿瘤治疗。目前有多种针对 VEGF、VEGFR 及其信号转导途径的药物在研究应用中，此外，还开发了多种针对其他生长因子及 MMP 的小分子药物，某些已进入临床试验阶段。

第三节 肿瘤的演进和异质性

一、肿瘤的演进

（一）肿瘤演进的概念

恶性肿瘤在生长过程中变得越来越富有侵袭性的现象称为肿瘤的演进（progression），其过程包括生长加快、浸润周围组织和远处转移等（图 2-6-5）。

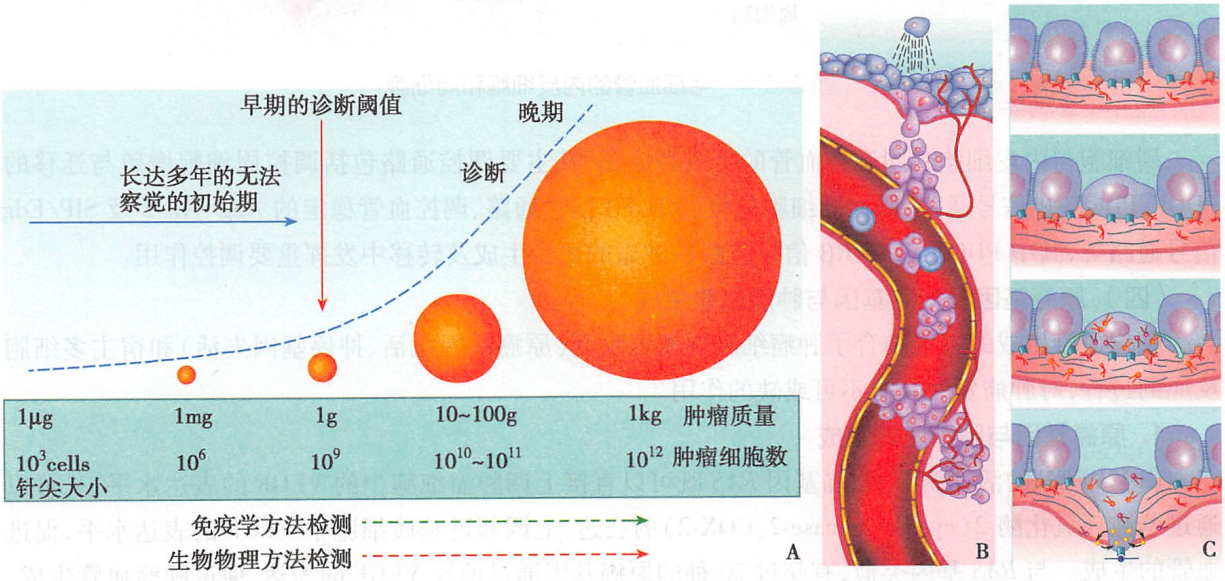


图 2-6-5 肿瘤的演进

A. 肿瘤生长、肿瘤大小和检测方法的关系；B. 恶性肿瘤浸润和血道转移机制示意图；C. 恶性肿瘤细胞局部浸润机制示意图

（二）肿瘤演进的发生机制

①细胞增殖调节失控；②肿瘤细胞黏附减弱；③肿瘤基质酶解加强；④肿瘤细胞移动性增强；⑤逃避宿主的免疫监视；⑥错配修复系统功能改变；⑦染色体改变。

二、肿瘤的异质性

（一）肿瘤异质性的概念

肿瘤异质性（heterogeneity）是指肿瘤在生长过程中，经过多次分裂增殖，其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的差异性改变，从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性及预后等各方面产生差异。肿瘤异质性是恶性肿瘤的重要特征，表现为同一种恶性肿瘤的不同患者个体间或同一患者体内不同部位肿瘤细胞间，或同一肿瘤的不同细胞间，从基因型到表型上存在的差异，体现了恶性肿瘤在演进过程中的高度复杂性和多样性。

（二）肿瘤异质性的发生机制

肿瘤异质性来自环境因素分布及作用的不均一性与基因突变的随机性。正是因为有环境因素不均一性的存在，所以才会有肿瘤“微环境”的说法。基因突变的随机性一方面体现在突变位点的多样性上，另一方面也体现在突变后是否致瘤上。比如，两个不同的细胞遭遇同样的诱变因素，突变可以发生在完全不同的基因组位点上。癌变细胞由于其遗传的不稳定性，可因 *TP53* 基因的丢失、DNA 修复酶基因的突变等，使该细胞在克隆性扩增时自发地产生突变。这些突变积累到一定程度，就会获得新的生物学特性。在肿瘤的潜伏期，癌变细胞已经过多次分裂增殖，因此远在临床发现以前，肿瘤细胞的异质性就已经开始形成。有些肿瘤如骨肉瘤，当患者就诊时，具有转移潜力的亚群就已产生；而另一些肿瘤如混合唾液腺瘤，具有侵袭性的亚群很少产生，即使有也是到了晚期才出现。

三、肿瘤干细胞

（一）干细胞的概念

干细胞（stem cells，SCs）是一类具有自我更新及分化能力的多潜能细胞。根据干细胞所处的发育阶段分为胚胎干细胞（embryonic stem cell）和成体干细胞（adult stem cell）。根据干细胞的发育潜能分为 3 类：全能干细胞（totipotent stem cell，TSC）、多能干细胞（pluripotent stem cell）和单能干细胞（unipotent stem cell）。

（二）肿瘤干细胞的概念

肿瘤干细胞（cancer stem cells，CSCs）是存在于肿瘤组织中的一小部分具有干细胞性质的细胞群体。一个 CSC 能通过不对称分裂产生两个异质的细胞，一个是与之性质相同的 CSC，另一个是组成肿瘤大部分的普通非致瘤性肿瘤细胞，其结果是维持 CSCs 数目稳定并产生肿瘤。肿瘤干细胞对肿瘤的存活、增殖、转移及复发有着重要作用。从本质上讲，肿瘤干细胞通过自我更新和无限增殖维持着肿瘤细胞群的生命力。

（三）肿瘤干细胞与干细胞的异同点

1. 相同点　①具有无限增殖和分化的特点；②存在相似的调节自我更新的信号转导途径；③具有不同表型、异质性；④具有端粒酶活性；⑤能转移到各种不同的组织且有相似的归巢和转移途径。

2. 不同点　①自我更新信号转导途径的负反馈机制已被破坏；②缺乏分化为成熟细胞的能力；③倾向于累积复制的错误等。

从 CSCs 与 SCs 的异同点不难看出，CSCs 可能起源于相应正常干细胞的突变。

（四）肿瘤干细胞与耐药

肿瘤干细胞具有很多正常干细胞所具有的特性，干细胞之所以能够保持永生性是因为它具有活跃的 DNA 修复能力、高表达腺苷三磷酸结合盒（ATP binding cassette，ABC）转运体、耐药、抗辐射、抗凋亡等特性，因此肿瘤干细胞就可能也拥有耐药特性。肿瘤干细胞耐药可能与以下因素有关：一是肿瘤干细胞可以长时间处于休眠状态并具有多种耐药分子而对杀伤肿瘤细胞的外界理化因素不敏感，尤其是细胞周期特异性药物。二是药物靶标的突变或过表达，使药物失去活性以及使细胞内药物减少等。

（五）肿瘤干细胞与肿瘤治疗

越来越多的证据表明，CSCs 是引起耐药和对放化疗不敏感的那一小群细胞，CSCs 耐药在白血病、恶性黑色素瘤、脑胶质瘤和乳腺癌中均有报道。针对 CSCs 的靶向治疗有可能提高肿瘤治疗疗效，并降低复发和转移的风险。靶向 CSCs 治疗肿瘤的策略有：CSCs 特异性的靶向分子清除 CSCs、逆转 CSCs 的耐药及诱导 CSCs 分化等。

1. CSCs 特异性的靶向分子清除 CSCs CSCs 表达的特殊表面蛋白和其他表面标记分子与普通干细胞存在一定差异，这些差异性的蛋白或分子便可以作为治疗的靶点，这样就可以特异性地减少或清除 CSCs 而不伤害正常的干细胞。在人类脑胶质瘤中，$CD133^+$脑胶质瘤干细胞往往优先表达 L1 细胞黏附因子（L1 cell adhesion molecule，L1CAM），体外研究发现通过 RNA 干扰 L1CAM 表达后的肿瘤干细胞形成神经球的能力显著下降。Marian 等用端粒末端转移酶抑制剂 GRN163L 靶向治疗恶性胶质瘤（glioblastoma，GBM）干细胞，能够使 GBM 干细胞端粒缩短、降低增殖率，导致干细胞死亡。GRN163L 与替莫唑胺及放射治疗联合应用能够发挥协同作用，更有效地抑制 GBM 干细胞的生长。

2. 逆转 CSCs 的耐药 临床研究表明，在多种恶性肿瘤中，抑制肿瘤干细胞对化疗的耐药性能够对肿瘤治疗起到帮助作用。例如：抑制 ABC 转运蛋白家族介导的多种药物的耐药性，在 CSCs 中 ATP 依赖的化学药物外排作用是通过 ABC 转运蛋白来实现的，因此，靶向抑制 CSCs 中 ABC 转运蛋白的表达或者活性有可能成为克服 CSCs 耐药的一条新途径。恶性黑色素瘤干细胞中，针对依赖 ABCB5 的药物外排机制的单克隆抗体抑制剂和 siRNA 介导的基因沉默，可逆转肿瘤干细胞对多柔比星的耐药性。

第四节 肿瘤侵袭及转移

侵袭（invasion）与转移（metastasis）是恶性肿瘤危及生命的最主要的生物学特征。

侵袭是指肿瘤细胞通过各种方式破坏周围正常组织结构，脱离原发肿瘤并异常地分布于周围组织及其间隙的过程，其标志是肿瘤细胞突破基底膜。

转移是指恶性肿瘤细胞脱离其原发部位，在体内通过各种途径的转运，到达与原发部位不连续的组织继续增殖生长，并形成与原发肿瘤同样病理性质的继发肿瘤的全过程。

侵袭及转移是肿瘤远处转移过程的不同阶段，侵袭贯穿转移的全过程，侵袭是转移的前奏，转移是侵袭的结果。

一、肿瘤侵袭及转移的主要过程

肿瘤侵袭及转移包括多个步骤，可被形象地称为多阶梯瀑布过程。各种肿瘤侵袭及转移的主要过程是相似的，它们包括以下步骤（图 2-6-6）：

（一）肿瘤细胞增生

肿瘤细胞增生是肿瘤侵袭的前提和基础。肿瘤细胞缺乏产生生长抑制因子的能力，进而使腺苷酸环化酶活化形成 cAMP，cAMP 的减少影响细胞接触抑制。接触抑制丧失，集堆生长的肿瘤细胞增生旺盛，内部压力明显升高，从而有利于肿瘤细胞向压力低的方向侵袭和转移。

（二）肿瘤血管生成

当肿瘤直径达到 1～2mm 时，经微环境渗透提供的营养物质已不能保证肿瘤细胞的生长。此时，向肿瘤提供养料的血管逐步形成。整个形成过程是在各种血管生成因子和血管生成抑制因子的共同调控下进行的。

（三）肿瘤细胞脱落并侵入基质

部分肿瘤细胞能分泌一种物质，使黏附因子的表达受到抑制，从而增加肿瘤细胞运动能力，使其从肿瘤母体脱落形成游离细胞。这种脱落的肿瘤细胞通过分泌多种蛋白溶解酶，分解细胞外基质，从

笔记

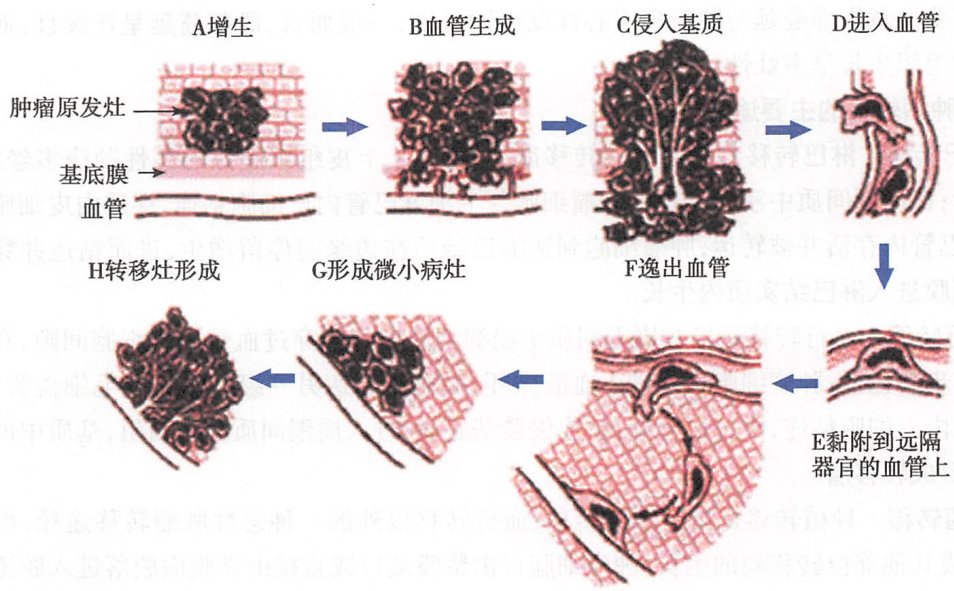


图 2-6-6　肿瘤侵袭及转移的主要过程

而侵入基质。

（四）肿瘤细胞进入循环系统

肿瘤细胞与局部毛细血管或毛细淋巴管内皮细胞密切接触并穿透其管壁，在血管、淋巴管内继续存活并被转运。肿瘤诱导形成的新生血管不仅与原发肿瘤生长有关，而且也为侵入基质的游离肿瘤细胞进入循环系统提供了基本条件。

（五）癌栓形成

大部分进入循环系统的肿瘤细胞在转运过程中被杀灭，只有极少数转移倾向极高的瘤细胞存活下来，并相互聚集形成微小癌栓。

（六）肿瘤细胞逸出循环系统

当肿瘤细胞与血管内皮黏附后，可诱导内皮细胞回缩，从而暴露细胞外基质。肿瘤细胞可以与细胞外基质的有机成分结合，促进肿瘤转移定位在特定的脏器。

（七）肿瘤细胞在继发部位定位生长

当肿瘤转移细胞与继发脏器细胞接触时，可反应性通过自分泌、旁分泌或内分泌方式产生多种信号因子，这些肿瘤细胞在各类因子的作用下增殖生长，最终形成转移灶。

（八）转移癌继续扩散

与原发肿瘤一样，当转移瘤灶体积增长到一定程度时，新生毛细血管网随之形成。转移瘤灶的肿瘤细胞亦可以通过脱落、侵入循环系统产生二级转移瘤灶，这就是所谓的“转移之转移”。

二、肿瘤侵袭及转移的主要途径

（一）肿瘤侵袭的主要途径

1. 沿组织间隙　肿瘤细胞侵及周围间质后，一般都在基质中压力最小处增殖生长，形成不规则肿块，即所谓“直接播散”或“直接蔓延”。另外发现，有相当一部分肿瘤沿神经周围间隙浸润，尤见于前列腺癌和唾液腺腺样囊性癌。

2. 沿淋巴管　肿瘤细胞侵入局部淋巴管，沿淋巴管连续生长蔓延，尤见于晚期肿瘤淋巴回流受阻时。扩张的充满肿瘤细胞的淋巴管可形成白色条状细网，曾称之为“淋巴管癌病”。

3. 沿血管　肿瘤细胞侵入局部毛细血管或小静脉后，沿血管壁生长蔓延。肿瘤的血管侵袭比较常见。

4. 沿浆膜面或黏膜面　肿瘤可通过浆膜或黏膜下隙，在浆膜或黏膜面蔓延生长，如宫颈癌向宫

腔扩展。需要注意局部蔓延与肿瘤多中心性发生的区别，一般而言，局部蔓延呈连续性，而肿瘤多中心发生则瘤组织生长呈多灶性。

（二）肿瘤转移的主要途径

1. 淋巴转移 淋巴转移是肿瘤常见转移途径，特别是上皮组织起源的恶性肿瘤多经淋巴转移。其步骤包括：在周围间质中浸润生长的肿瘤细胞与毛细淋巴管内皮细胞粘连，穿透内皮细胞间的临时裂隙，在淋巴管内存活并被转运，肿瘤细胞到达淋巴结后在边缘窦停留增生，进而粘连并穿透窦内皮细胞和基底膜进入淋巴结实质内生长。

2. 血行转移 血行转移是指在周围间质中浸润的肿瘤细胞穿过血管内皮细胞间隙，在血管内形成瘤栓。其步骤包括：肿瘤细胞不断进入血液循环，循血流到达另一组织后在其毛细血管内停留，再与毛细血管内皮细胞粘连，穿过血管壁，粘连侵袭基底膜，进入周围间质继续增殖，基质中的血管长入肿瘤组织，形成转移瘤。

3. 种植转移 种植转移是指除淋巴转移、血行转移以外的一种恶性肿瘤转移途径，可导致浆膜面、黏膜面或其他部位转移瘤的生长，肿瘤细胞可由浆膜破口或直接由黏膜面脱落进入腔道。

三、肿瘤侵袭及转移的分子生物学机制

肿瘤的侵袭和转移是涉及肿瘤细胞遗传编码、表面结构、抗原性、侵袭力、黏附能力、产生局部凝血因子或血管形成的能力，分泌代谢功能以及肿瘤细胞与宿主、肿瘤细胞与间质之间相互关系的多步骤、多因素参与的过程。

（一）基因调控与肿瘤侵袭和转移

肿瘤转移涉及多个癌基因与抑癌基因的改变，并与癌基因及抑癌基因之间的表达失衡有关。目前的研究资料表明，至少有十余种癌基因被证实具有诱发或促进癌细胞侵袭或转移的潜能，如 *BCL-2*、*MYC*、*MOS*、*RAF*、*FES*、*FMS*、*SER*、*FOS*、*TP53*（突变型）、*ErbB-2* 等。而肿瘤转移抑制基因，如 *NM23*、*TIMPs*、*KISS-1*，也逐渐成为近年来备受关注的研究领域。

（二）信号通路与肿瘤侵袭和转移

肿瘤转移涉及多条信号通路的转导异常。这些信号通路可通过调控细胞之间的黏附、肿瘤新生血管的形成、细胞外基质的黏附与降解等复杂生物学过程参与肿瘤的侵袭和转移。目前的研究表明，有多条信号通路参与肿瘤的侵袭和转移过程，如 Notch 信号通路、MAPK 信号通路、Hedgehog 信号通路及 Wnt/β-catenin 信号通路等。

（三）细胞连接与肿瘤侵袭和转移

细胞之间通过细胞黏附作用来稳定组织的完整性。黏附作用主要是由存在于细胞表面的细胞黏附分子（cell adhesion molecule，CAM）所介导。CAM 种类繁多，其中钙连接素和整合素与肿瘤侵袭和转移的关系最为密切。

1. 钙连接素 钙连接素（cadherins）是一种跨膜糖蛋白家族，主要参与同源细胞间的连接，分为 E、P 和 N 三种。E-钙连接素主要分布在各种上皮组织，P 类主要分布在上皮组织和胎盘的基底层，而 N 类多分布在神经组织、心脏、骨骼肌和角膜组织。有明确证据表明，E-钙连接素是 3 种钙连接素中影响肿瘤侵袭与转移较重要的一种，具有抑制转移的作用。

2. 整合素 整合素是一类膜镶嵌糖蛋白，作为细胞表面受体在细胞信号转导过程中扮演着重要角色，它能将接收到的信号传递进入细胞核内。整合素对肿瘤细胞的侵袭和转移作用除了直接介导黏附于细胞外基质、影响细胞外环境外，另一重要作用是通过调节细胞内信号通路、控制细胞骨架变形和能量代谢而完成的，从而能够改变细胞的形态、移动、增殖和寿命。

（四）蛋白降解与肿瘤侵袭和转移

1. 细胞外基质 细胞外基质（ECM）主要由胶原、糖蛋白、蛋白多糖和氨基葡聚糖等组成。ECM 在上皮或内皮细胞的基底部以基底膜的形式存在；在细胞间黏附结构以间质结缔组织形式存在。

笔记

肿瘤的侵袭和转移是一个包含蛋白合成和降解在内的主动的动态过程。其中，基底膜胶原的降解是肿瘤侵袭的重要早期事件。它不但依赖于蛋白酶的种类和数量，还同蛋白酶与其抑制物之间的平衡有关。

2. 基质金属蛋白酶与组织抑制剂　前面提到，ECM 的破坏和降解需要相应的溶解酶参与。溶解酶系统由一个庞大的蛋白溶解酶家族组成，也称基质金属蛋白酶（MMP）。MMP 和相应的组织金属蛋白酶抑制剂（TIMP）在肿瘤的侵袭和转移过程中担任了重要角色。

3. 纤溶酶及其调节因子　纤溶酶原在纤溶酶原激活剂（plasminogen activator，PA）的作用下形成纤溶酶，后者可降解消化大多数基质物质，并且可促使胶原酶原变为活性的胶原酶，共同参与消融作用。

（五）血管生成与肿瘤侵袭和转移

恶性肿瘤生长到一定程度，必须依赖新生血管形成为其提供氧气以及其他营养物质帮助其进一步生长，同时也依赖血管清除其相关的代谢产物。肿瘤新生血管的形成对原发肿瘤细胞本身的增殖和生长是必不可少的，同时也是肿瘤侵袭转移的必要条件，贯穿肿瘤转移的全过程。

（六）肿瘤干细胞与肿瘤侵袭和转移

近来有学者提出：肿瘤干细胞（CSCs）可能是肿瘤转移的根本原因，并提出 CSCs 是肿瘤转移的“种子”细胞这一观点。有研究表明，肿瘤中各转移灶的细胞核型是相同的，认为各转移灶是由单细胞克隆增生形成的。CSCs 具有强大的增生潜能，它们一旦到达远隔部位就能迅速发生克隆增生，而非 CSCs 即使迁移到远隔部位，也很少有细胞会形成集落或克隆。

（七）循环肿瘤细胞与肿瘤侵袭和转移

循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTCs）指能够穿透基底膜，侵入周围组织，进入外周循环血的肿瘤细胞。近来有研究提出：进入循环系统的 CTCs 绝大多数在机体免疫识别及杀伤等作用下发生凋亡，只有极少数 CTCs 可以存活，这些 CTCs 在一定的条件下发展成转移灶。

（八）机体免疫与肿瘤侵袭和转移

机体免疫监视杀伤系统包括自然杀伤细胞（natural killer cell，简称 NK 细胞）、T 细胞、巨噬细胞、TIL 细胞及细胞毒 T 淋巴细胞等。机体免疫又分为全身免疫和局部免疫。进入循环系统的肿瘤细胞必须逃逸上述各种杀伤因素，才能在继发器官定位生长，只有极少数肿瘤细胞能获得这种能力并最终形成转移瘤灶。

免疫编辑是用于概括免疫系统与肿瘤之间互动关系的一个新概念。肿瘤细胞通过免疫编辑过程可以改变其免疫原性，使肿瘤细胞在具有免疫活性的宿主中逃避免疫排斥并形成临床上观察到的肿瘤。通过免疫编辑过程，肿瘤细胞的侵袭和转移能力经过筛选得到强化，从而使得肿瘤的发展更为迅速。

（九）肿瘤微环境与肿瘤侵袭和转移

肿瘤的无限增殖，需要不停地建立适于自己生长的外部组织环境。微环境是肿瘤在其发生过程中所处的内环境，肿瘤微环境是一个复杂的综合系统，它由许多基质细胞组成，包括成纤维细胞、免疫和炎症细胞、脂肪细胞、胶质细胞、平滑肌细胞以及一些血管细胞等。这些细胞可以被肿瘤细胞诱导，在其周围产生大量的生长因子、细胞趋化因子以及基质降解酶，有利于肿瘤细胞的增殖和侵袭。早在 19 世纪 80 年代，有学者提出“种子-土壤”学说，指的是把肿瘤细胞比作种子，把靶器官所处的微环境比作土壤，肿瘤转移的成功与否取决于该处的土壤是否适合、满足种子的生长，即肿瘤的转移是部分特定的肿瘤细胞在适宜的环境下定植于特定靶器官中生长发展的结果。

四、肿瘤侵袭及转移与肿瘤治疗

肿瘤细胞从原发瘤的增殖生长到远处转移瘤灶的形成要经过漫长的过程，只要在某个阶段遇到障碍，转移将不能进行。目前针对肿瘤侵袭及转移有多种治疗方法，包括基因治疗、细胞黏附因子抑

制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、血管形成抑制剂等。

目前 FDA 已经批准多项抗肿瘤血管生成的药物进入临床应用。如贝伐单抗(bevacizumab)可结合 VEGF、防止其与内皮细胞表面受体结合,抑制内皮细胞的有丝分裂,减少新生血管的形成,从而阻断肿瘤生长所需的血液、氧气和其他营养供应,限制肿瘤的生长,同时阻止肿瘤的侵袭及转移,发挥抗肿瘤作用。

小 结

本章主要涉及了肿瘤细胞生长动力学及其调控机制,肿瘤血管生成,肿瘤的演进和异质性以及肿瘤的侵袭和转移 4 方面。首先从影响肿瘤生长速度的动力学要素——倍增时间、生长分数、生成与丢失开始,介绍了细胞周期在肿瘤发生发展过程中的重要调控作用,同时指出细胞凋亡信号系统异常是肿瘤发病过程中普遍存在的现象。其次讲述了血管生成不仅是肿瘤生长的前提条件,也是肿瘤转移的重要促成因素。由于多种血管生成因子和受体的相互作用以及血管生成抑制因子的失效,使肿瘤血管处于持续生长的状态。而肿瘤的演进过程导致其侵略性逐渐增强。最后介绍了肿瘤的侵袭和转移过程,通过细胞增生、血管生成、细胞脱落、进入循环、形成癌栓、逸出循环、继发生长、继续扩散和逃避免疫等多步完成全身转移;其侵袭途径主要包括血管、淋巴管和组织间隙,这一系列复杂的过程都是在相关基因和蛋白调控因子的共同作用下完成的。

展 望

随着对肿瘤生物学行为研究的深入,针对肿瘤细胞生长各阶段的靶向作用药物也在不断推出。同时我们也认识到:肿瘤的发生和发展是一个复杂的生物学过程,不可能在单一层面完全解释其发生过程。但我们相信,通过多层面分析和系统性研究,能够开发出越来越多的特异性药物达到抑制肿瘤细胞生长或者在某一阶段控制肿瘤转移能力的效果,并通过采取多阶段和多目标的联合治疗方法,最终达到根治肿瘤的目的。

思 考 题

1. 肿瘤细胞的生长受到哪些因素的调控?
2. 简述肿瘤血管生成的基本方式和调控机制。
3. 简述肿瘤异质性的发生机制。
4. 肿瘤转移的主要途径包括哪些?
5. 简述肿瘤侵袭及转移的分子生物学机制。

(束永前)

第七章　肿瘤与免疫

恶性肿瘤的生长主要取决于肿瘤细胞在体内的增殖及侵袭和转移的能力，肿瘤细胞的这些生物学行为与机体的免疫功能密切相关。因此，认识机体免疫功能和肿瘤发生、发展的关系，有助于肿瘤的诊断、预防和治疗。

肿瘤免疫学（tumor immunology）就是研究肿瘤抗原的种类和性质、机体对肿瘤的免疫监视和免疫应答以及肿瘤免疫逃逸的方式和机制、肿瘤的免疫诊断和免疫防治的科学。根据肿瘤免疫学理论而开展的肿瘤免疫诊断与免疫防治的技术和方法已应用于临床。

第一节　肿瘤抗原

大量的临床观察和动物实验表明，肿瘤细胞尽管来源于宿主细胞，仍能诱发机体产生免疫应答。这表明，肿瘤细胞可能存在着与正常组织细胞不同的抗原成分，通过检测这种抗原成分或利用它们诱导机体产生抗肿瘤免疫应答，可达到诊断和防治肿瘤的目的。

细胞癌变过程中出现的新抗原、肿瘤细胞异常或过度表达的抗原物质总称为肿瘤抗原（tumor antigen）。肿瘤免疫学理论和实际应用基于肿瘤抗原的存在，寻找和获得肿瘤抗原不仅有助于深入认识肿瘤免疫的机制，而且对于肿瘤的诊断、防治乃至预后的判断都具有重要价值。

一、肿瘤抗原的发现和研究历史

20 世纪初的几十年里，人们试图采用同种异体移植的方法寻找和证实肿瘤抗原，但研究进展不明显，主要原因是当时实验研究采用的不是遗传背景相同的纯种动物，获得的实验结果并不是针对肿瘤的免疫，而是抗同种异体移植物的免疫应答。

直到 20 世纪 50 年代，随着纯种小鼠的培育成功，科学家才以确切的实验结果证实了化学致癌剂甲基胆蒽（methylcholanthrene，MCA）诱发小鼠产生的肉瘤所表达的移植排斥抗原是肿瘤特异性的。随后，在其他致癌因素导致的肿瘤中亦证实了肿瘤抗原的存在，并证明其诱导的机体免疫应答具有特异性的抗肿瘤作用。同期，科学家提出了免疫监视（immune surveillance）学说，认为机体免疫系统通过细胞免疫机制能够识别肿瘤抗原并特异地杀伤突变细胞，使突变细胞在未形成肿瘤之前即被清除。

20 世纪 60 年代以后，大量的体外试验证明，肿瘤患者的淋巴细胞、巨噬细胞和某些抗体等具有抗肿瘤效应。20 世纪 70 年代，单克隆抗体的问世推动了利用肿瘤抗原开展肿瘤免疫诊断和免疫治疗技术的发展和应用。

20 世纪 80 年代以来，随着分子生物学和分子免疫学的迅速发展与交叉渗透，人们对于肿瘤抗原的性质、主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子在肿瘤抗原识别和提呈中的作用、T 细胞的活化和杀伤机制等方面，有了更深入的了解，制备出了针对肿瘤抗原的基因工程抗体，扩增出了可供体内回输的肿瘤特异性杀伤性 T 细胞，不仅为肿瘤免疫治疗增添了新的手段，也因采用肿瘤特异性 T 细胞找到了多种被 T 细胞所识别的肿瘤抗原而进一步促进了肿瘤免疫和免疫治疗的发展。

迄今为止已发现近 3000 种肿瘤抗原，其中部分肿瘤抗原已在肿瘤的诊断和治疗中发挥了重要

作用。

二、肿瘤抗原的分类和特征

根据肿瘤抗原的特异性和产生机制的不同，将肿瘤抗原进行如下分类：

（一）根据肿瘤抗原特异性分类

1. 肿瘤特异性抗原　肿瘤特异性抗原（tumor specific antigen，TSA）指肿瘤细胞特有的或只存在于某种肿瘤细胞而不存在于正常细胞的新抗原。这类抗原是通过化学致癌剂诱发的肉瘤在同系小鼠中的移植与排斥的经典实验中发现的，故又称为肿瘤特异性移植抗原（tumor specific transplantation antigen，TSTA）或肿瘤排斥抗原（tumor rejection antigen，TRA）。理化因素以及病毒诱生的肿瘤抗原多属于 TSA。

移植排斥试验的敏感性较低，只能检出免疫原性强的肿瘤抗原，无法发现虽能诱导特异性肿瘤免疫应答，但不足以排斥肿瘤的免疫原性弱的肿瘤抗原。人们也曾经用肿瘤细胞免疫后制备得到的抗体去分析肿瘤细胞表面的抗原分子，以期发现新的肿瘤抗原，但通过该方法发现的 TSA 很少，对肿瘤抗原分子特性的了解也不多。

目前已知肿瘤抗原多是以多肽形式与 MHC 分子结合形成复合体而存在于细胞表面，而 T 细胞识别的是 MHC 分子提呈的抗原多肽，提示可应用肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）去发现肿瘤抗原。应用肿瘤特异性 CTL 并结合分子生物学技术，已成功地从基因水平上证实了 TSTA 的存在（图 2-7-1）。而且已从多种肿瘤患者体内扩增出抗原特异性 CTL 克隆，并发现了多种人类肿瘤抗原。

2. 肿瘤相关抗原　肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen，TAA）是指肿瘤细胞和正常细胞组织均可表达，只是含量在细胞癌变时明显增高的抗原。此类抗原只表现出量的变化而无严格的肿瘤特

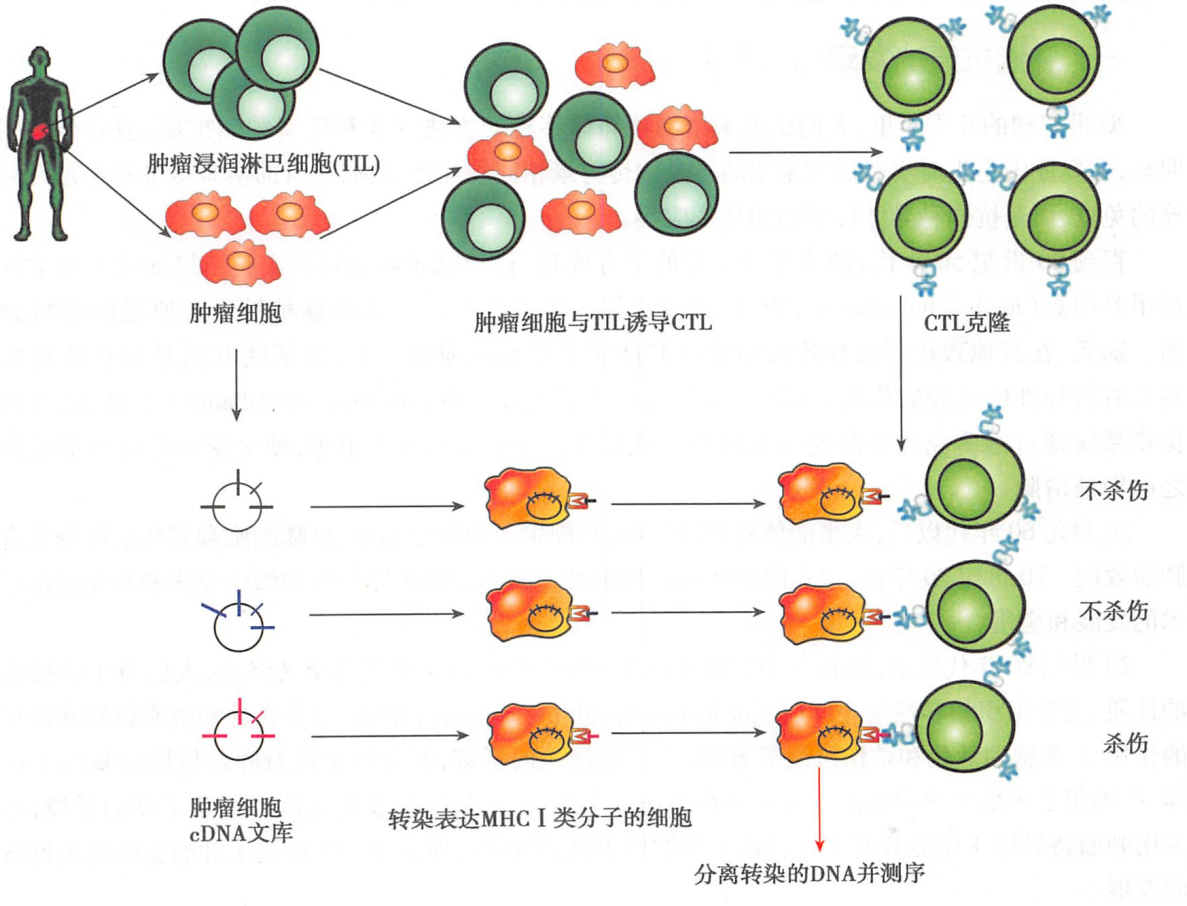


图 2-7-1　人肿瘤特异性抗原的发现与鉴定过程

异性。目前所发现的肿瘤抗原多为 TAA。胚胎抗原(fetal antigen)、组织特异性分化抗原等均属此类抗原。

（二）根据肿瘤抗原产生的机制分类（表 2-7-1）

1. 突变基因或癌基因表达产物　突变基因或癌基因所表达的蛋白分子如果不同于正常的细胞蛋白分子且具有免疫原性，即可视为肿瘤抗原。如癌基因产物 Ras 等，突变的抑癌基因产物如突变的 p53 等。物理因素、化学因素以及病毒感染等均可引起基因突变，此外，机体还存在基因的自发突变。这类肿瘤抗原是细胞癌变过程中新合成的蛋白质分子，机体对其未形成自身耐受，可诱导机体产生特异性免疫应答，因此称为肿瘤新抗原(neoantigen)。

表 2-7-1　不同机制产生的常见人类肿瘤抗原

产生机制	肿瘤抗原	肿瘤类型
基因突变产物	突变的 p53 蛋白	约 50% 人类肿瘤
	突变的 Ras 蛋白	约 10% 人类肿瘤
癌基因产物	过表达的 HER2	乳腺癌等
静止基因异常活化	黑色素瘤抗原(MAGE-1、MAGE-3)	黑色素瘤等
致癌病毒产物	人乳头瘤病毒 E6 和 E7 蛋白	宫颈癌
	EB 病毒核抗原 1(EBNA-1)蛋白	EBV 相关淋巴瘤、鼻咽癌
	猿猴空泡病毒 40(SV40)T 抗原	SV40 诱导的啮齿类动物肿瘤
过量表达的细胞蛋白	gp100，MART	黑色素瘤
糖基化蛋白异常	神经节苷脂(GM2、GD2)	黑色素瘤
	表面黏蛋白(MUC1)	黑色素瘤等
异常表达的胚胎抗原	癌胚抗原(CEA)	结肠癌等多种肿瘤
	甲胎蛋白(AFP)	肝癌
异常表达的组织特异性分化抗原	CD20	B 细胞淋巴瘤

2. 异常表达的细胞蛋白　此类蛋白的产生原因不是基因突变，而是正常细胞也表达但在肿瘤细胞中异常表达，如黑色素瘤中高表达的黑色素瘤抗原 MART(melanoma antigen recognized by T-cells)在人类正常黑色素细胞中也表达。通过特异性 CTL 或单克隆抗体鉴定的人类肿瘤抗原多是此类抗原。此类抗原也能诱导机体产生免疫应答，可能的原因是正常细胞表达的水平极低，机体尚未形成免疫耐受。

睾丸或卵巢等生殖母细胞中存在一类比较特殊的抗原，由于这类生殖细胞不表达 MHC Ⅰ类分子，故正常时不会被 CTL 识别和杀伤。此类抗原基因在其他组织未被激活而不表达，却可在多种肿瘤细胞中表达，且能诱导 CTL 或抗体应答，因此称为肿瘤睾丸抗原(cancer/testis antigen，CTA)，如黑色素瘤 B 抗原(B melanoma antigen，BAGE)、黑色素瘤抗原(melanoma antigen，MAGE)等。以 MAGE 等抗原为基础的肿瘤疫苗已获准在多个国家开展黑色素瘤等肿瘤的临床治疗研究。

3. 致癌病毒表达的肿瘤抗原　病毒感染可诱发某些肿瘤，例如 EB 病毒(EBV)与 B 细胞淋巴瘤和鼻咽癌的发生有关，人乳头瘤病毒(HPV)与人宫颈癌的发生有关，乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)与人原发性肝癌有关。病毒诱发的肿瘤抗原主要通过其 DNA 或 RNA 整合到宿主 DNA 中，使细胞发生恶性转化并表达出可被免疫系统所识别的新抗原。

由于此类抗原是由病毒基因编码，因此称为病毒肿瘤相关抗原。例如 SV40 病毒转化细胞表达的 T 抗原、人腺病毒诱发肿瘤细胞表达的 E1A 抗原、EBV 诱发 B 细胞淋巴瘤和鼻咽癌细胞表达的 EBNA-1 抗原，以及 HPV 诱发人宫颈癌细胞表达的 E6 和 E7 抗原等。与化学或物理因素诱发的肿瘤抗原特点显著不同的是，同一种病毒诱发的不同类型肿瘤(无论其组织来源或动物种类如何不同)，可表达相同的抗原且免疫原性较强，可以引起 T 细胞应答。

4. 肿瘤细胞异常表达的胚胎抗原　胚胎抗原是胚胎发育阶段由胚胎组织产生的正常细胞成分，

在胚胎后期减少，出生后逐渐消失，或仅存留极微量。但当细胞癌变时，此类抗原可重新合成而大量表达，如肝癌细胞产生的甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）以及结肠癌细胞表达的癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）。

此类抗原作为血清肿瘤标志物，已常规应用于某些肿瘤的临床诊断，其水平可作为肿瘤诊断、复发和预后判断的辅助指标。但此类抗原免疫原性均很弱，且曾在胚胎期出现过，宿主已形成免疫耐受，因此很难引起免疫系统的杀伤效应。通过氨基酸突变对 CEA 进行改构，可以提高其免疫原性，这类改构的 CEA 与高效免疫佐剂合用，可诱导出较强的抗肿瘤免疫应答。

5. 肿瘤细胞异常表达的组织特异性分化抗原 组织特异性分化抗原是细胞在分化成熟不同阶段出现的抗原，不同来源、不同分化阶段的细胞可表达不同的分化抗原，这些抗原仅在某些特定的组织细胞中表达。一些肿瘤细胞会表达组织特异性分化抗原，由于这类肿瘤抗原也在正常组织表达，常不能诱发强烈的免疫应答，故不能作为肿瘤疫苗用于肿瘤治疗，但常可以用作有效的肿瘤治疗靶分子。

例如 CD20 是 B 淋巴细胞表面的一种分化抗原，参与调节 B 细胞的增殖与分化，也是表达于某些肿瘤如部分 B 细胞非霍奇金淋巴瘤、胸腺瘤等细胞表面的肿瘤抗原。靶向 CD20 的基因工程抗体[利妥昔单抗（rituximab）]能够通过多种机制杀伤表达 CD20 的肿瘤细胞，是全球第一个获准用于临床治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的单克隆抗体，目前已经在临床推广应用。其他如前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）是前列腺癌早期诊断、监测治疗反应及判断预后的重要血清标志物。

6. 糖基化等原因导致的异常细胞蛋白 某些肿瘤细胞表面常过量表达或表达结构异常的糖脂（如神经节苷脂）或糖蛋白（如黏蛋白），此类肿瘤抗原既可以用作肿瘤诊断的标志物，也可用作肿瘤免疫治疗的靶分子。

第二节 肿瘤免疫编辑理论

免疫系统在肿瘤发生发展中具有双向作用。一方面，免疫系统能够直接杀伤肿瘤细胞从而控制肿瘤的发生与发展，即免疫系统的监视功能；另一方面，免疫系统能够促进肿瘤的发生与发展，能够客观上选择更易于逃避宿主免疫系统杀伤的肿瘤细胞优先克隆扩增，帮助建立更适宜于肿瘤细胞生长的肿瘤微环境。为了统一这种“矛盾”，肿瘤免疫学家提出了“肿瘤免疫编辑（cancer immunoediting）”理论。

肿瘤免疫编辑理论认为，在免疫系统正常的机体内，肿瘤的发生发展或者说肿瘤与免疫系统的相互作用主要经历“清除（elimination）”“平衡（equilibrium）”和“逃逸（escape）”三个阶段。在清除阶段，免疫系统发挥正常有效的免疫监视功能，固有免疫系统和适应性免疫系统合作识别并直接杀伤与清除肿瘤细胞。

受内、外环境各种不稳定因素的影响，机体内会不时地出现新转化的细胞，正是因为免疫监视功能的存在，才使绝大多数的转化细胞不会发展成为临床上的恶性肿瘤。少数肿瘤细胞（转化细胞）因为变异而暂时逃过免疫系统的杀伤，进入平衡阶段。在平衡阶段，免疫系统对肿瘤细胞的杀伤与肿瘤细胞的变异逃逸形成一个动态的平衡，此时，免疫系统无法完全清除肿瘤细胞，肿瘤细胞也无法大幅度克隆扩增。平衡阶段可以持续相当长的时间，有可能一直持续到机体死亡。处于免疫平衡阶段的肿瘤对机体本身并没有直接的危害。

在长期的变异过程中，少数肿瘤细胞有可能获得完全逃避免疫系统识别或杀伤的变异，此时，免疫系统将无法控制这些肿瘤细胞的克隆扩增，肿瘤的发展就进入了逃逸阶段，从而形成临床上可见的肿瘤。成功进入此过程的肿瘤就是经过编辑的（edited）肿瘤，此时的肿瘤免疫原性很弱，能够逃避机体免疫系统的杀伤。因此经过了这种达尔文式的免疫竞争选择的肿瘤，在临床治疗时相当“顽强”。

第三节　抗肿瘤免疫效应机制

机体的免疫功能与肿瘤的发生、发展有着密切关系。一般认为，当宿主免疫功能低下或受抑制时，肿瘤发病率增高，而在肿瘤进行性生长时，肿瘤患者的免疫功能受抑制，两者互为因果，双方各因素的消长对于肿瘤的发生、发展与预后有重要的影响。尽管肿瘤细胞可表达肿瘤抗原，但肿瘤患者产生的针对肿瘤抗原的免疫应答却常常不能有效清除肿瘤细胞，肿瘤抗原诱导产生的这种免疫应答有其自身的特点。

肿瘤发生后，机体可产生针对肿瘤抗原的适应性免疫应答，包括细胞免疫和体液免疫。一般认为，细胞免疫包括特异性和非特异性细胞免疫，是抗肿瘤免疫的主力，体液免疫通常仅在某些情况下起协同作用。宿主体内对肿瘤的免疫应答效应是细胞免疫和体液免疫的综合结果。由于肿瘤细胞的组织来源和发生方式等不同，其免疫原性的强弱有较大差别，故不同类型的肿瘤诱导的机体抗肿瘤免疫应答有所差异。机体对肿瘤免疫应答的产生及其强度不仅取决于肿瘤免疫原性，还受到宿主的免疫功能和其他因素如肿瘤微环境等的影响。

一、免疫效应细胞对肿瘤的杀伤作用

（一）T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫（图 2-7-2）

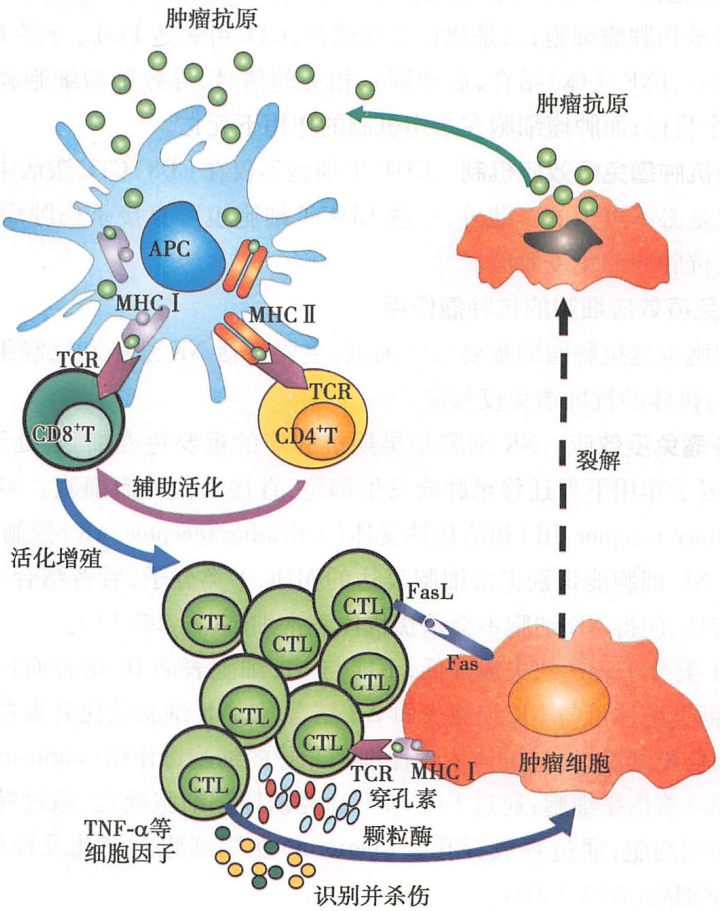


图 2-7-2　CTL 活化和杀伤机制示意图

1. CTL 活化和增殖机制　CTL 是特异性抗肿瘤免疫的主要效应细胞。机体内突变的细胞死亡后释放出肿瘤抗原，被树突状细胞（dendritic cell，DC）等抗原提呈细胞（antigen-presenting cell，APC）摄取后加工处理和提呈给 $CD4^+$ T 细胞或 $CD8^+$ T 细胞，导致这两类 T 细胞的活化和增殖。

肿瘤细胞低表达或不表达共刺激分子，不能有效激活初始 $CD8^+$ T 细胞，而需要 APC 和 $CD4^+$ T 细胞的辅助。肿瘤抗原被 APC 摄取，可在 APC 内分别与 MHC Ⅰ类分子和 MHC Ⅱ类分子结合形成复合物，表达于 APC 表面。抗原-MHC Ⅱ复合物结合 TCR 后，激活 $CD4^+$ T 细胞；而抗原-MHC Ⅰ复合物结合 TCR 后，活化 CTL 前体细胞。CTL 前体细胞在抗原-MHC Ⅰ的特异性活化信号和 $CD4^+$ T 细胞释放的细胞因子共同作用下，增殖分化为肿瘤特异性 CTL。

2. CTL 识别和杀伤肿瘤细胞的机制 CTL 能高效、特异性地杀伤肿瘤细胞，而不损害正常细胞。CTL 的效应过程包括识别与结合肿瘤细胞、胞内细胞器重新定向、颗粒胞吐和靶细胞崩解。CTL 也能分泌细胞因子调节免疫应答。具体过程如下：

（1）识别与结合肿瘤细胞：CTL 在趋化因子的作用下离开淋巴组织，向肿瘤部位集聚。CTL 高表达黏附分子（如 LFA-1、CD2 等），可有效结合表达相应配体（ICAM-1、LFA-3 等）的肿瘤细胞。TCR 识别肿瘤细胞提呈的特异性抗原肽，形成免疫突触，使 CTL 分泌的效应分子在局部形成很高的浓度，从而选择性杀伤所接触的靶细胞，而不影响邻近正常细胞。

（2）胞内细胞器重新定向：CTL 识别肿瘤细胞表面抗原-MHC Ⅰ后，TCR 和共受体向效-靶细胞接触部位聚集，导致 CTL 内某些细胞器的极化，保证 CTL 胞质颗粒中的效应分子释放后能有效作用于所接触的肿瘤细胞。

（3）颗粒胞吐和靶细胞崩解：CTL 胞质颗粒中的效应分子释放到效-靶细胞接触面，效应分子对肿瘤细胞进行致死性攻击。CTL 主要通过两条途径发挥对肿瘤细胞的特异性杀伤作用，一是脱颗粒途径，即 CTL 与肿瘤细胞特异性结合，启动脱颗粒程序，释放出具有溶细胞作用的颗粒物质（包括穿孔素和颗粒酶），快速杀伤肿瘤细胞；二是死亡受体途径，CTL 可表达 FasL，分泌 TNF-α，它们与肿瘤细胞表面的死亡受体（Fas、TNF 受体）结合，启动凋亡相关的信号，导致肿瘤细胞凋亡。然后，CTL 脱离肿瘤细胞，寻找下一个目标；而肿瘤细胞在杀伤机制的作用下死亡。

3. $CD4^+$ T 细胞抗肿瘤免疫效应机制 $CD4^+$ T 细胞不仅在 $CD8^+$ CTL 激活中起重要辅助作用，对于免疫记忆的维持也是必不可少的。此外，一些 $CD4^+$T 细胞也可直接杀伤肿瘤细胞，但主要通过分泌细胞因子间接参与抗肿瘤的免疫效应。

（二）非特异性免疫效应细胞的抗肿瘤作用

非特异性免疫细胞也是抗肿瘤的重要效应细胞，主要包括 NK 细胞和巨噬细胞。此外，γδT 细胞和 NKT 细胞等也参与机体的抗肿瘤免疫效应。

1. NK 细胞抗肿瘤免疫效应 NK 细胞是早期抗肿瘤的重要免疫细胞，处于抗肿瘤的第一道防线。NK 细胞在趋化因子作用下可迁移至肿瘤发生部位，直接杀伤肿瘤细胞。NK 细胞表面表达的免疫抑制性受体（inhibitory receptor，IR）和活化性受体（activating receptor，AR）控制着 NK 细胞的活化以及对靶细胞的杀伤。NK 细胞能识别正常细胞表达的 MHC Ⅰ类分子，后者结合 NK 细胞的 IR，向 NK 细胞传达免疫抑制信号，使得 NK 细胞不会杀伤机体正常细胞（图 2-7-3A）。

肿瘤细胞 MHC Ⅰ类分子表达缺失或降低，不能与 NK 细胞表面 IR 结合而传达杀伤抑制信号；另一方面，其表面某些糖类配体可与 NK 细胞表面 AR 结合，使 NK 细胞活化并发挥细胞毒效应。NK 细胞可通过 4 种方式杀伤靶细胞：通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）杀伤靶细胞；通过 Fas/FasL 途径诱导靶细胞凋亡；通过黏附分子结合靶细胞，再释放细胞因子杀伤靶细胞；通过释放穿孔素（perforin）在靶细胞上穿孔及释放颗粒酶 B（granzyme B）等酶类物质杀伤靶细胞（图 2-7-3B）。

2. 巨噬细胞在肿瘤免疫中的双重作用 一方面，巨噬细胞作为专职性抗原提呈细胞和非特异性免疫效应细胞，具有抗肿瘤作用，机制包括可通过处理、提呈肿瘤抗原诱导特异性抗肿瘤免疫应答，活化的巨噬细胞可非特异性吞噬肿瘤细胞后，通过溶酶体酶、髓过氧化物酶等直接杀伤肿瘤细胞，也可通过 ADCC 杀伤肿瘤细胞，活化的巨噬细胞还可通过分泌 TNF 和 NO 等细胞毒性因子间接杀伤肿瘤细胞；另一方面，巨噬细胞还可被肿瘤细胞分泌的某些物质“驯化”，成为

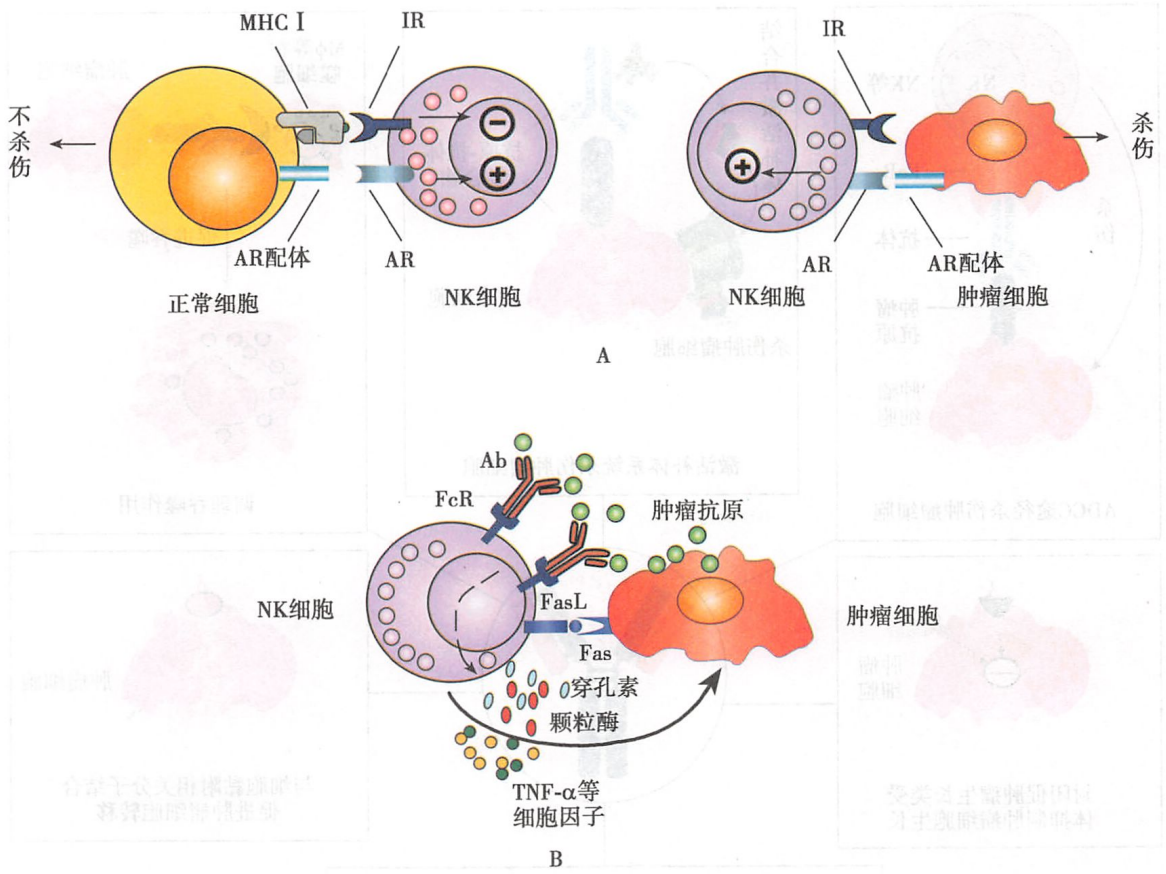


图 2-7-3　NK 细胞识别（A）和杀伤肿瘤细胞机制（B）示意图

免疫抑制性巨噬细胞，能促进肿瘤的发展，这类巨噬细胞通常被称为肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）。

二、免疫效应分子的抗肿瘤作用

（一）抗体在肿瘤免疫中的双重作用（图 2-7-4）

1. 抗体抑制或杀伤肿瘤细胞的机制　机体内突变的细胞因表达一些特殊的抗原而能激活体内的 B 淋巴细胞，后者进一步分化为浆细胞，浆细胞可分泌具有抗肿瘤作用的抗体。这些抗体可通过如下机制发挥抗肿瘤作用。

（1）补体系统介导的溶解肿瘤细胞作用：抗体主要通过补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity，CDC）和调理作用杀伤肿瘤细胞。CDC 是指特异性抗体与靶细胞膜表面相应抗原结合，形成复合物后激活补体经典途径，所形成的攻膜复合物对靶细胞发挥裂解效应。补体的调理作用是指补体活化的裂解产物 C3b、C4b 和 iC3b 可与靶细胞结合，再分别与吞噬细胞表面 CR1、CR3 或 CR4 等补体受体结合，从而促进吞噬细胞的吞噬作用。

（2）抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用：IgG 类抗体可介导巨噬细胞、NK 细胞发挥 ADCC 作用，其原理是表达 IgG Fc 受体的 NK 细胞、巨噬细胞等，通过与已结合在肿瘤细胞表面的 IgG 抗体的 Fc 段结合，而杀伤这些肿瘤细胞。

（3）抗体的调理作用：IgG 抗体的某些亚类（IgG1 或 IgG2）的 Fc 段可与吞噬细胞表面的 Fc 受体结合而增强吞噬细胞的功能。

（4）抗体封闭肿瘤细胞上的某些受体，如封闭肿瘤细胞表面转铁蛋白受体，可抑制肿瘤细胞生长。

2. 抗体的促肿瘤生长作用　尽管肿瘤抗原可以诱导机体产生特异性抗体，并可通过多种方式发

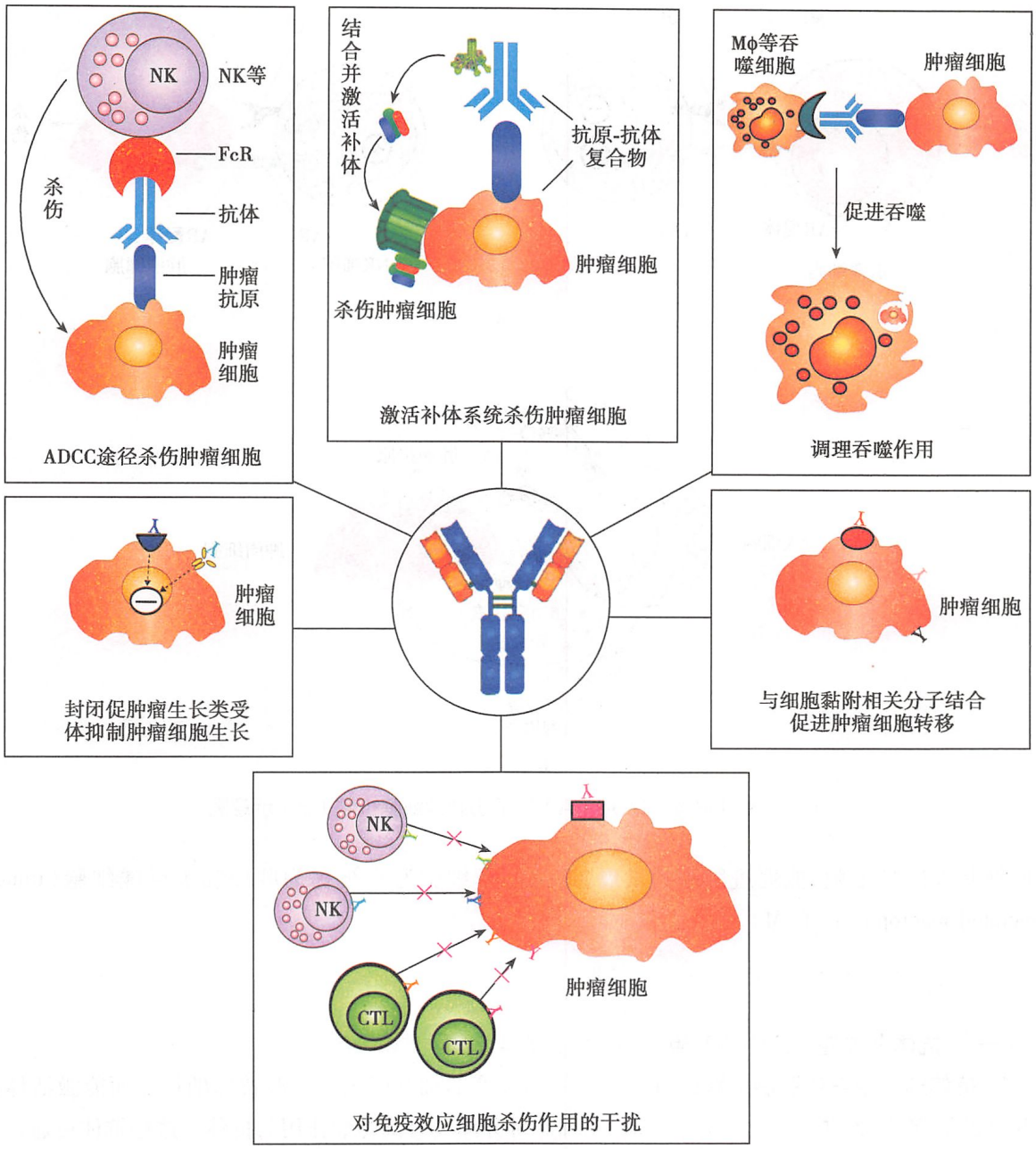


图 2-7-4　抗体在抗肿瘤免疫中的双重作用示意图

挥抗肿瘤作用，但总体来说，在肿瘤患者体内自然产生的抗体并不是抗肿瘤免疫的重要效应因素。相反，在某些情况下，肿瘤特异性抗体非但不能杀伤肿瘤细胞，反而会干扰特异性细胞免疫应答对肿瘤细胞的杀伤作用，这种具有促进肿瘤生长作用的抗体被称为增强抗体（enhancing antibody）。该现象的作用机制尚不清楚。此外，抗体还可干扰肿瘤细胞黏附作用，使肿瘤细胞的黏附特性改变或丧失，从而促进肿瘤细胞转移。

虽然在体内抗肿瘤的体液免疫作用并非重要机制，但针对肿瘤细胞表面的肿瘤抗原所制备的特异性单克隆抗体，已应用于肿瘤诊断和免疫治疗，例如抗 CD20 单抗治疗 B 细胞淋巴瘤、抗 HER2 的单克隆抗体治疗乳腺癌等。

（二）其他免疫效应分子在抗肿瘤免疫中的作用

干扰素、肿瘤坏死因子等细胞因子、补体以及多种酶类也具有非特异性抑制或杀伤肿瘤细胞的作用，也是机体抗肿瘤的机制之一。利用这些分子的抗肿瘤作用，已经研制出多种抗肿瘤药物用于临床治疗肿瘤患者，部分药物正在进行临床试验，也有望在临床推广应用。

第四节　肿瘤的免疫逃逸机制

机体免疫系统能产生抗肿瘤免疫应答，但是，许多肿瘤仍能在机体内进行性生长，甚至导致宿主死亡，表明肿瘤细胞能够逃避宿主免疫系统的攻击，或是通过某种机制使机体不能产生有效的抗肿瘤免疫应答。近年来，肿瘤诱导的免疫抑制机制（图 2-7-5）越来越受到基础和临床肿瘤免疫学研究者的重视，肿瘤免疫治疗的理念也发生了变化，“抑制免疫抑制机制（suppressing the suppressors）”的肿瘤免疫治疗理念越来越得到重视。比如，CTLA-4 和 PD-1 都是重要的与肿瘤免疫抑制相关的分子，利用抗 CTLA-4 单抗或抗 PD-1 单抗阻断 CTLA-4 或 PD-1 介导的免疫抑制作用以治疗肿瘤已经取得了重大的进展和良好的效果。

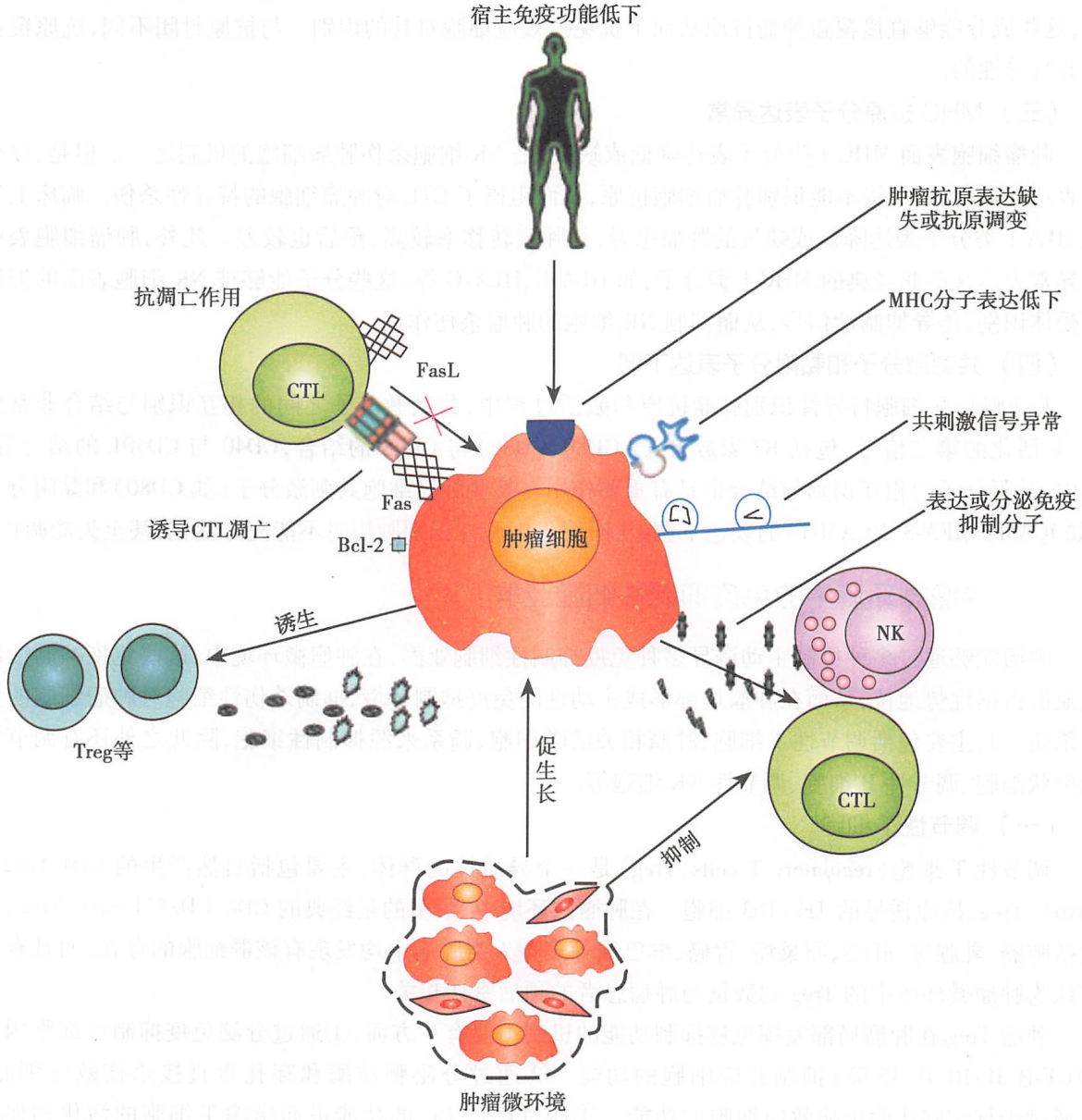


图 2-7-5　肿瘤免疫逃逸机制示意图

一、肿瘤细胞直接逃避免疫监视

（一）肿瘤抗原的免疫原性减弱和抗原调变

肿瘤细胞在刚形成时其肿瘤抗原的免疫原性可能比较强，宿主的免疫系统能够识别并发挥免疫

监视功能。但是，肿瘤抗原在肿瘤的发生发展过程中会发生变异，其免疫原性强的肿瘤细胞将被免疫系统选择性地杀伤清除，免疫原性弱的肿瘤细胞不易被免疫系统杀伤。因此，在肿瘤的发展过程中，经过这种免疫选择（immunoselection），留下来的肿瘤细胞抗原的免疫原性基本上都很弱。此外，宿主对肿瘤抗原的免疫应答会导致肿瘤细胞表面抗原减少、减弱或消失，从而使免疫系统无法识别肿瘤细胞，这种现象称为抗原调变（antigenic modulation）。

（二）肿瘤抗原被封闭或覆盖

肿瘤患者的血清中存在封闭因子（blocking factor），可封闭肿瘤抗原表位或效应细胞的抗原识别受体（TCR、BCR），从而使肿瘤细胞直接逃避免疫监视。这些封闭因子可能是：①封闭抗体（blocking antibody）：直接封闭肿瘤抗原；②可溶性肿瘤抗原：封闭效应细胞表面相应的抗原识别受体；③肿瘤抗原-抗体复合物：具有以上双重作用。

肿瘤细胞表面抗原被某些物质覆盖的现象称为抗原覆盖。肿瘤细胞可表达高水平的黏多糖等成分，这些成分能够直接覆盖肿瘤抗原从而干扰免疫效应细胞对其的识别。与抗原封闭不同，抗原覆盖是非特异性的。

（三）MHC 抗原分子表达异常

肿瘤细胞表面 MHC Ⅰ类分子表达降低或缺失，是 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的机制之一。但是，该分子表达下调后，CTL 将不能识别肿瘤细胞抗原，从而阻碍了 CTL 对肿瘤细胞的特异性杀伤。临床上发现 HLA Ⅰ类分子表达降低或缺失的肿瘤患者，其肿瘤转移率较高，预后也较差。此外，肿瘤细胞表面可异常表达某些非经典的 MHC Ⅰ类分子，如 HLA-E、HLA-G 等，这些分子能够被 NK 细胞表面的抑制性受体识别，传导抑制性信号，从而抑制 NK 细胞的肿瘤杀伤作用。

（四）共刺激分子和黏附分子表达下调

T 细胞和 B 细胞特异性识别肿瘤抗原和激活过程中，共刺激分子之间的相互识别与结合非常重要，是活化的第二信号，包括 B7 家族分子（CD80、CD86）与 CD28 的结合，CD40 与 CD40L 的结合等。其中，黏附分子的相互识别与结合也具有重要作用。某些肿瘤细胞共刺激分子（如 CD80）和黏附分子（如 ICAM-1、IFA-3、VCAM-1）的表达下调，从而使 T 细胞在识别肿瘤时不能充分活化，甚至失能凋亡。

二、肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞亚群

肿瘤能够通过多种机制主动诱导多种免疫抑制性细胞亚群，在肿瘤微环境中，这些免疫抑制性细胞亚群占据优势地位，从而在肿瘤局部形成主动性的免疫抑制环境，抑制杀伤性细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤。其主要包括调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓系来源抑制性细胞，除此之外还有调节性树突状细胞、调节性 B 细胞、调节性 NK 细胞等。

（一）调节性 T 细胞

调节性 T 细胞（regulatory T cells，Treg）是一个异质性的群体，主要包括自然产生的 $CD4^+CD25^+$ $Foxp3^+$ Treg、抗原诱导的 Tr1、Th3 细胞。在肿瘤微环境中，最多的是经典的 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg，在包括肺癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌、胃癌、淋巴瘤等多种人类肿瘤中均发现有该群细胞的存在，而且有研究认为肿瘤微环境中的 Treg 的数量与肿瘤患者的预后密切相关。

肿瘤 Treg 在肿瘤局部发挥免疫抑制功能的机制主要有 4 方面：①通过分泌免疫抑制性细胞因子（TGF-β、IL-10、IL-35 等）抑制效应细胞的功能。②通过分泌颗粒酶和穿孔素直接杀伤效应细胞。③通过干扰细胞代谢影响效应细胞的功能。④通过影响 DC 的功能进而影响 T 细胞的活化和促进 Treg 的诱导和增殖。

（二）肿瘤相关巨噬细胞

早在 1863 年，Rudolf Virchow 就发现在肿瘤组织中有大量炎症细胞的浸润，其中巨噬细胞最多，占细胞总数的 30% ~ 50%，在乳腺癌中更是占到 50% 以上。这种浸润到肿瘤内的巨噬细胞即为 TAM。刚开始时认为 TAM 是一种重要的抗肿瘤效应细胞，现在认为，TAM 最主要的作用是促进肿瘤

生长。

TAM 促肿瘤效应的机制主要有以下几方面：①直接促进肿瘤的生长、侵袭和转移。TAM 能够大量表达和分泌促进肿瘤细胞增殖与存活的因子，如表皮生长因子（EGF）。②促进血管生成。TAM 能够分泌大量的 VEGF，VEGF 是目前已知的最强烈、最直接的促血管生长因子，与肿瘤的生长密切相关。③通过分泌 TGF-β 和 IL-10 等抑制机体获得性免疫应答。

（三）髓系来源抑制性细胞

肿瘤患者的肿瘤组织、脾脏和外周血中广泛存在着一群骨髓来源的具有很强免疫抑制功能的细胞群体，称为髓系来源抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）。MDSC 来源于骨髓的髓系前体细胞，主要包括未成熟的巨噬细胞、粒细胞和树突状细胞。MDSC 贯穿肿瘤生长的整个过程，与肿瘤的大小和恶性程度有一定的相关性。MDSC 可表达高水平的精氨酸酶 1（ARG1）抑制抗肿瘤免疫应答，表达多种促血管形成因子直接促进肿瘤血管的形成。

三、肿瘤微环境中的免疫抑制性分子

肿瘤微环境是由肿瘤实质细胞、基质细胞和浸润肿瘤的各种免疫细胞，以及一系列膜型和分泌型的各种生物活性物质组成。其中生物活性物质包括 IL-1β、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、TGF-β、PGE2、GM-CSF、M-CSF、VEGF 等细胞因子，CCL2、CCL5、CCL12、CCL19、CCL20、CCL21 等趋化因子和 iNOS、IDO 和 ARG1 等，以及 FasL、CTLA-4 和 PD-1 等膜结合型分子。它们主要由肿瘤实质细胞分泌或表达，也可由基质细胞和各种免疫抑制性细胞亚群表达。肿瘤微环境中的各种细胞和活性物质一同形成相对稳定的肿瘤免疫抑制微环境，保护肿瘤细胞逃避机体的免疫监视，并促进肿瘤的进展。

肿瘤细胞本身及浸润肿瘤的某些免疫细胞均可表达 iNOS，iNOS 可催化 L-精氨酸产生 NO，NO 可抑制肿瘤局部的 T 细胞功能。多种肿瘤细胞可高表达 FasL，可通过 FasL/Fas 途径直接诱导肿瘤特异性 T 细胞的凋亡。IDO 能够直接降解 T 细胞增殖和分化所必需的色氨酸，从而抑制 T 细胞的克隆扩增，甚至促进 T 细胞的凋亡。肿瘤细胞表面可高表达 PD-L1，后者与 T 细胞表面的 PD-1 结合，导致肿瘤抗原特异性 T 细胞的无能或直接凋亡，从而抑制肿瘤免疫应答。

趋化因子及其受体在肿瘤免疫调控中的作用主要包括以下几方面：①募集免疫细胞进入肿瘤组织内以调控肿瘤局部的免疫状态。CXCL9 和 CXCL10 能趋化 T 细胞，CCL2 和 CCL5 却能募集 TAM。②指导肿瘤细胞的特定器官定向转移，如 CCL12/CXCR4 信号。③促进肿瘤血管生成。④直接促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。如肿瘤来源的 CCL2 能够显著促进乳腺癌细胞的肺转移和骨转移。

小　结

肿瘤抗原能诱导机体产生抗肿瘤免疫应答，是肿瘤免疫诊断和免疫防治的分子基础。根据抗原特异性，肿瘤抗原可分为肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原。免疫系统在肿瘤发生发展中具有双向作用。肿瘤免疫编辑理论认为，肿瘤与免疫系统的相互作用主要经历免疫清除、平衡和逃逸 3 个阶段。细胞免疫特别是特异性 $CD8^+$ CTL 和非特异性的 NK 细胞是机体抗肿瘤免疫效应的主要机制。肿瘤细胞能够通过各种机制逃避免疫系统的免疫监视功能，比如肿瘤能够诱导调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓系来源抑制性细胞等负向调控肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫应答。

展　望

肿瘤免疫学领域存在着诸多值得关注和重点研究的地方，比如新的特异性肿瘤抗原的发现常常能为肿瘤诊断、预防和治疗提供新的思路。肿瘤免疫逃逸机制是肿瘤免疫研究的一大热点，越来越受到重视，对其的深入认识，特别是对于免疫抑制性细胞亚群和分子的研究以及肿瘤微环境的研究有可能带来肿瘤治疗的新突破。肿瘤免疫治疗，包括细胞治疗和单克隆抗体治疗，已经显示出巨大的潜力

和良好的应用前景，因此优化已有的肿瘤免疫治疗方案并研制有效的新方案具有极其广阔的应用前景。这些研究的任何一方面的突破都可能改变肿瘤治疗的现状，为肿瘤患者带来福音。

思 考 题

1. 试述肿瘤抗原的分类及各类肿瘤抗原的主要特点。
2. 机体抗肿瘤免疫的效应机制主要有哪些？
3. 试述肿瘤免疫逃逸的主要机制。

（曹雪涛）

笔记

第三篇

肿瘤诊断

第八章　肿瘤标志物诊断

从19世纪40年代第一个肿瘤标志物发现至今，临床上发现的肿瘤标志物已有200余种，目前已成为临床肿瘤检验的重要组成部分，发挥着不可替代的作用。近20年来，随着分子生物学技术的发展，肿瘤标志物的研究已不再局限于传统的体液肿瘤标志物（如酶、激素、糖蛋白等），基因水平的分子肿瘤标志物研究出现了革命性的进步并日臻完善，为恶性肿瘤的人群普查、早期诊断、病情监测、预后评估、转移及复发风险预测、个体化及预见性治疗提供了重要依据，并从理论上为系统研究肿瘤的发生、发展机制提供了重要手段。

第一节　概　　述

一、概念

肿瘤标志物（tumor marker，TM）这个名词，是1978年Herberman在美国国家癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）召开的人类免疫及肿瘤免疫诊断大会上提出的，次年在英国第七届肿瘤发生生物学和医学会议上被确认，并开始应用。肿瘤标志物是指伴随肿瘤出现，含量通常增加的糖类抗原、激素、受体、酶或代谢产物形式的蛋白质、癌基因和抑癌基因及其相关产物等成分。这些成分是由肿瘤细胞产生和分泌，或是被释放的肿瘤细胞结构的一部分，它不仅存在于肿瘤组织细胞内，而且还经常释放至血清或其他体液中，能在一定程度上反映体内肿瘤存在及相关生物学特性。

二、发展概况

肿瘤标志物的发展经历了漫长的过程，包括以下5个阶段：

第一阶段：1848年，Henry Bence Jones在多发性骨髓瘤患者尿中发现了一种特殊的蛋白，可用于诊断多发性骨髓瘤，命名为本周蛋白（Bence Jones蛋白）（图3-8-1），这就是世界上第一个肿瘤标志物。此后的100余年间，肿瘤标志物的发展几乎处于停滞状态。

第二阶段：1927年后，相继发现了人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG），促肾

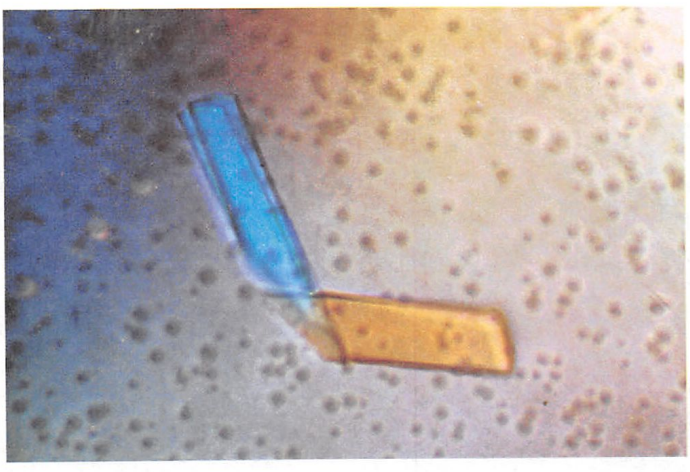


图3-8-1　患者尿液中本周蛋白结晶

上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)等激素类物质及与肿瘤相关的酶和同工酶等,从此,肿瘤标志物被广泛重视。

第三阶段:20 世纪 60 年代,相继发现了甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)。1975 年后,由于单克隆抗体技术的发展,发现了一些糖蛋白类物质(carbohydrate antigen,CA):如 CA15-3、CA19-9、CA125 等,这也为肿瘤标志物的应用开辟了广阔的前景。

第四阶段:1976 年,Rose 发现了原癌基因 *V-SRC*,使肿瘤标志物的研究从蛋白水平深入到基因水平,并随着分子生物学技术的发展和人类基因组计划的实施,肿瘤标志物的研究进入了崭新的阶段——肿瘤基因型标志物阶段。

第五阶段:近 20 年来,随着生物芯片技术、质谱技术及组学技术的飞速发展,越来越多的分子肿瘤标志物诸如驱动基因、药物靶标、预测因子、预后因子等不断被发现。肿瘤标志物已发展成为一门系统的学科,即肿瘤标志物学。

三、理想的肿瘤标志物

理想的肿瘤标志物应具备以下特性:

1. **敏感性高**　能够提高早期肿瘤的检出率,可用于肿瘤普查。

2. **特异性好**　能准确鉴别良、恶性肿瘤。

3. **器官特异性**　能对肿瘤进行器官定位,从而来判断肿瘤的来源、类型等。

4. **病情评估及预后判断**　肿瘤标志物的水平与疾病恶性程度、肿瘤转移有关,能协助进行肿瘤分期及预后判断。

5. **动态监测**　肿瘤标志物半衰期短,能及时反映肿瘤的动态变化,监测治疗效果及体内肿瘤发展和变化的实际情况。

6. **易于检测**

目前尚未发现一种具备以上全部特性的理想肿瘤标志物。

四、肿瘤标志物的临床应用

(一) 肿瘤的早期发现

目前,大部分肿瘤标志物能为早期发现无症状肿瘤患者提供重要线索,可作为肿瘤的辅助诊断工具,广泛应用于临床。但由于多数肿瘤标志物缺乏足够高的敏感性和特异性,很少被用于人群普查。

(二) 肿瘤的鉴别诊断与分期

临床上常根据某些肿瘤标志物表达水平的不同来鉴别良、恶性肿瘤。血清肿瘤标志物升高水平常和肿瘤的大小及恶性程度有关,肿瘤标志物的定量检测有助于肿瘤临床分期。

(三) 肿瘤的预后判断

一般来说,治疗前肿瘤标志物浓度明显升高,表明肿瘤较大,分期较晚,患病时间较长,可能已有转移,预后较差。

(四) 临床个体化治疗指导

根据不同患者肿瘤标志物检出的差异性进行个体化治疗药物及方案选择。

(五) 肿瘤的疗效监测

大部分肿瘤标志物的测定值和肿瘤治疗效果相关。肿瘤患者手术或放化疗前后测定的肿瘤标志物变化的程度反映了治疗效果。

(六) 肿瘤复发及转移监测

对于术后或放化疗后的患者,连续监测其肿瘤标志物变化,如呈直线上升,提示肿瘤极有可能发生复发或转移。

NOTE

第二节 肿瘤标志物分类

对于肿瘤标志物的分类，尚没有统一的方法。本节根据临床需要，分别从基本特性及来源对肿瘤标志物进行分类。

一、根据肿瘤标志物的基本特性分类

（一）酶类

肿瘤在发生发展时，酶的活性或表达会出现异常改变，或是出现酶的异位表达，从而形成酶类肿瘤标志物。特点：①分布广泛，涉及全身多种酶类；②酶类肿瘤标志物的敏感性较高，但特异性差，其低特异性限制了酶类肿瘤标志物的应用，目前主要用于肿瘤治疗疗效和预后监测；③同工酶的应用提高了酶类肿瘤标志物的敏感性和器官特异性。

1. 碱性磷酸酶 碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）是一种去磷酸化酶，在碱性条件下，能水解各种磷酸酯键释放出无机磷，在磷酸基的转移中起重要作用。ALP 主要来自肝脏、胎盘和骨组织。ALP 升高多见于原发和继发性肝癌、胆管癌，其他肿瘤如前列腺癌、白血病、肉瘤、淋巴瘤等 ALP 也会升高。

2. 神经元特异性烯醇化酶 神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase，NSE）是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种，存在于神经组织和神经内分泌系统。血清 NSE 升高可见于小细胞肺癌、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、类癌和胰腺癌等患者。NSE 和病情的发展相关，其水平越高，疾病恶性程度越高。

3. 前列腺特异性抗原 前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）是前列腺上皮细胞分泌的蛋白酶，是前列腺癌最主要的肿瘤标志物。它具有高度器官特异性，可用于前列腺癌的筛查，但其缺乏肿瘤特异性，部分良性前列腺疾病也可以升高。

（二）激素类

激素类肿瘤标志物是一类由特异的内分泌腺体或散在于体内的分泌细胞所产生的具有生物活性的物质。当体内具有分泌激素功能的细胞癌变时，就会使所分泌的激素量发生异常。此类肿瘤标志物特点：恶性肿瘤异位激素分泌量少，且不恒定；大部分肿瘤和激素关系并不固定，有时同一种肿瘤可分泌多种激素，有时几种肿瘤分泌同一种激素。

1. 降钙素 降钙素（calcitonin，CT）是由甲状腺 C 细胞分泌的一种由 32 个氨基酸组成的多肽。在血钙升高时分泌，抑制钙自骨中释放，降低血钙浓度。降钙素常用于筛查甲状腺髓样癌患者无症状的家族成员，监测甲状腺髓样癌的治疗疗效和疾病复发。

2. HCG 人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）是在妊娠期由胎盘滋养细胞分泌的糖蛋白，含 28～30 个氨基酸，由 α 和 β 两个亚单位组成，肿瘤组织分泌的 HCG 多为 β 亚单位（即 β-HCG）。β-HCG 升高主要见于滋养细胞瘤和绒毛膜上皮癌，此外其升高还可见于精原及非精原细胞性睾丸癌。

3. 雌、孕激素受体 雌激素受体（estrogen receptor，ER）及孕激素受体（progesterone receptor，PR）表达异常可见于乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌等多种妇科肿瘤。临床上以乳腺癌较多见，该受体表达水平可用于乳腺癌内分泌治疗指导、疗效预测及预后评估。ER、PR 阳性的乳腺癌一般恶性程度低，内分泌治疗有效，预后较好；反之，预后较差。

（三）胚胎抗原类

正常情况下，此类物质只在胎儿期存在，成年后逐渐停止合成和分泌，但在恶性肿瘤患者体内这些胚胎抗原会重新出现，可能和恶性细胞转化时激活了某些在成年后已关闭了的基因有关，这些基因表达产生了胚胎抗原。此类肿瘤标志物以 AFP 和 CEA 最常见。

1. AFP　AFP是人类认识较早的比较有价值的肝癌和生殖细胞瘤标志物。近80%肝癌患者血清AFP升高，其中，50%患者可测到高浓度的AFP。其他良性肝脏疾病如肝炎、肝硬化患者血清中AFP也可升高，但95%小于200μg/L。AFP和HCG联合应用还可用于精原细胞瘤的分型和分期。

2. CEA　CEA是从大肠癌提取物中发现的一种糖蛋白。CEA升高可见于直肠癌、胰腺癌、胃癌、肺癌和乳腺癌等患者，还可见于某些良性疾病如肝硬化、直肠息肉、溃疡性结肠炎及某些乳腺疾病等。目前认为CEA有较高的假阳性和假阴性，所以不适合用于肿瘤普查。但当CEA比正常持续升高5～10倍，强烈提示恶性肿瘤的存在。此外，CEA还可用于肿瘤治疗的疗效监测及预后判断。

（四）特殊蛋白质类

大多数实体瘤是由上皮细胞衍生而来，当肿瘤细胞快速分化、增殖时，一些在正常组织中不表达的细胞类型或组分大量出现，从而成为肿瘤标志物。此类肿瘤标志物包括细胞角蛋白、鳞状细胞癌抗原、铁蛋白等。

1. 细胞角蛋白　细胞角蛋白（cytokeratin，CK）是细胞体间的中间丝，在正常及恶性的上皮细胞中起支架作用，支撑细胞及细胞核。肿瘤细胞中最丰富的是CK18和CK19，细胞分解后可释放至血中。CYFRA21-1是角蛋白CK19的一种，对肺癌特别是非小细胞肺癌有较高的辅助诊断价值，敏感性达80%。

2. 鳞状细胞癌抗原　鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCCA）是一种糖蛋白，是1977年从子宫颈鳞状细胞分离的抗原亚组分。血清中的SCCA升高可见于宫颈癌、非小细胞肺癌、皮肤癌、头颈部肿瘤、消化系统肿瘤和泌尿系统肿瘤等，且其升高水平和肿瘤的恶性程度密切相关。

3. 铁蛋白　铁蛋白（ferritin）对体内铁的转运、贮存以及铁代谢调节具有重要作用，是铁的主要贮存形式。当铁负荷增多或肝病时铁蛋白可升高，除此之外很多肿瘤如淋巴瘤、白血病、肝癌、胰腺癌和乳腺癌患者铁蛋白也可升高。

（五）糖蛋白类

此类肿瘤标志物，是指位于肿瘤细胞表面或由肿瘤细胞所分泌的一种糖蛋白类物质，又称为糖类抗原（CA）。它可存在于细胞内或者分泌至体液中，如CA125、CA15-3、CA19-9和CA72-4等。

1. CA125　CA125的抗原决定簇和胚胎发育期卵巢上皮的大分子量糖蛋白相关。该指标主要在卵巢浆液性癌及未分化癌中表达较高，而在黏液性癌中表达较低，透明细胞癌中不表达。50%的Ⅰ期卵巢癌患者和90%的Ⅱ期以上卵巢癌患者血清CA125升高，CA125水平和肿瘤大小、分期相关。

2. CA15-3　CA15-3是一种高分子量的糖蛋白，可用于乳腺癌患者的早期发现、疗效监测及预后判断。另外，CA15-3升高还可见于胰腺癌、肺癌、卵巢癌、直肠癌、肝癌及一些肝脏和乳腺良性疾病等。

3. CA19-9　CA19-9由正常人胰腺、胃、结肠、胆管细胞、子宫内膜及唾液腺上皮合成，其升高主要见于大肠癌和胰腺癌患者，并可用于胰腺癌患者血清定量检测及病情辅助监测。CA19-9器官特异性不强，在其他腺癌中也可升高，如肝胆管癌、胃癌和乳腺癌等。

4. CA72-4　CA72-4的敏感性不高，但它和CEA联合应用可提高诊断胃癌的敏感性和特异性。另外，CA72-4升高还可见于肺癌、卵巢癌及某些良性胃肠道疾病等。

（六）肿瘤相关病毒类

研究发现某些特异的病毒感染与肿瘤的发生、发展存在密切的关系，我们将任何能引起人或动物肿瘤生成或细胞恶性转化的病毒，统称为肿瘤病毒。临床上常见的病毒类肿瘤标志物包括EB病毒、人乳头瘤病毒（HPV）和肝炎病毒等。

1. EB病毒　该病毒感染与Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌的发生密切相关。Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌患者外周血中都含有高滴度的抗EB病毒抗体，其中对鼻咽癌具有辅助诊断价值的是EB-IgA抗体的升高。该指标还可用于鼻咽癌高危人群的筛查及疗效监测。

2. 人乳头瘤病毒　该病毒与女性宫颈癌的发生密切相关。临床上99.8%的宫颈癌患者可以检

测到高危险性 HPV 感染，因而高危险性 HPV 检测可作为宫颈癌患者的筛查指标，提高宫颈癌早期诊断率。

3. 肝炎病毒 乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）的慢性感染与肝细胞癌的发生有密切关系。它们不仅在癌基因的激活和抑癌基因的失活方面产生影响，也间接通过肝细胞损伤和再生起作用。慢性肝炎患者需密切监测病毒定量及肝脏影像学改变，警惕肿瘤发生。

（七）基因及其产物类

肿瘤是一类基因性疾病，它的发生、发展、转移及耐药与体内癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因、肿瘤转移及耐药相关基因的突变及异常表达密切相关。临床上可以分别从基因水平及表型水平对此类肿瘤标志物进行检测和分析。

1. 癌基因

（1）*RAS* 基因：*RAS* 基因编码酪氨酸激酶，表达产物为 P21 蛋白。*RAS* 基因家族由 *K-RAS*、*H-RAS* 和 *N-RAS* 组成，临床上以 *K-RAS* 基因突变多见，可见于胃肠道肿瘤、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌和乳腺癌等，在上述疾病时，*RAS* 基因突变后的表达产物 p21 蛋白增加与肿瘤浸润的深度及转移相关。

（2）*MYC* 基因：*MYC* 基因与 DNA 合成、细胞信号转录及细胞分化相关，尤其在 G1 和 S 期表达最强。*MYC* 基因家族由 *C-MYC*、*N-MYC*、*L-MYC* 和 *R-MYC* 组成，其中以 *C-MYC* 基因最常见，该基因突变扩增或高表达在快速生长和低分化腺癌中明显增高，可见于肝癌、胃腺癌、结直肠腺癌、乳腺癌、白血病和淋巴瘤等。

（3）*C-ERBB* 基因家族：*C-ERBB* 基因家族编码一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白，这类蛋白被命名为 EGFR 家族，该家族包括 HER-1（又称为 EGFR）、HER-2、HER-3 和 HER-4，其中以前两者最常见。HER-1/EGFR 由 *C-ERBB-1* 基因编码，过表达主要见于肺癌、大肠癌、卵巢癌及头颈部肿瘤等。HER-2 蛋白由 *C-ERBB-2*（或称 *HER-2*）基因编码，过表达主要见于乳腺癌、胃癌和卵巢癌等，以乳腺癌最多见。目前已针对各家族成员研制出相应的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，并应用于临床，取得了较好的疗效。

2. 抑癌基因

（1）*TP53* 基因：*TP53* 基因是一种抑癌基因，表达产物为 TP53 蛋白。该基因通过控制细胞进入 S 期控制细胞分化、监视细胞基因组的完整性来阻止具有癌变倾向的基因突变的发生。其突变使这一控制作用消失，诱发肿瘤，常见的有乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、淋巴瘤和白血病等。

（2）*RB1* 基因：*RB1* 基因是一种抑癌基因，表达产物是一种核磷蛋白（P105-RB），这种蛋白被去磷酸化时，它和转录因子如 E2F 形成复合物，在细胞 S 期封闭基因的转录。当该基因发生突变时，这种封闭作用消失，可加速细胞增殖。该基因突变可导致视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、白血病、淋巴瘤、肺癌和乳腺癌等多种类型肿瘤。

3. DNA 修复基因

（1）*BRCA1* 和 *BRCA2* 基因：*BRCA1* 和 *BRCA2* 均为 DNA 修复基因，其表达产物具有参与 DNA 修复、细胞转录调节、诱导细胞凋亡、抑制雌激素依赖型转录通路和维持基因组稳定性等功能。该基因突变多见于乳腺癌患者，也可见于卵巢癌患者。该基因突变所致乳腺癌及卵巢癌的发生具有一定的遗传倾向性。

（2）*ERCC1* 基因：*ERCC1* 为一种 DNA 修复基因，是核苷酸切除修复系统（nucleotides excision repair，NER）的关键基因。该基因正常表达是维持 DNA 修复酶功能的分子基础。*ERCC1* 表达降低提示核苷酸剪切修复能力降低，常导致恶性肿瘤（如肺癌）的发生。*ERCC1* 过度表达可使停滞在 G_2/M 期细胞的损伤 DNA 得到迅速修复，导致其对顺铂化疗药物耐药。

4. 转移相关基因 肿瘤转移过程中受很多基因的调控，近年来发现许多与肿瘤转移相关的基因及其产物，包括 MTA-1、WDNM、MTSL 和 VEGF 等。其中 VEGF 的研究较成熟，并已经广泛应用于临床。

笔记

VEGF：编码 VEGF 的基因位于染色体 6p21，其表达产物 VEGF 是一种能与肝素结合的二聚体糖基化的碱性蛋白。VEGF 是最有效的血管生成刺激物，通过和血管内皮细胞的特异性受体结合，从而促进肿瘤内微血管生成，并与肿瘤的生长及转移密切相关。

5. 耐药相关基因

（1）多药耐药基因：多药耐药基因（multiple drug resistance，*MDR1*）编码的蛋白是 P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）。它是一种跨膜蛋白，其表达水平升高的细胞对化疗药物尤其是蒽环类、长春碱类及多柔比星等具有一定的耐药性。

（2）*MRP* 基因：该基因编码多药耐药蛋白（multiple resistance-related protein，MRP）。它是一种跨膜糖蛋白，通过直接将药物泵出细胞外或是暂时把药物转运到某些细胞器内从而降低细胞内的有效药物浓度。其表达水平增高者对长春新碱、多柔比星等药物产生耐药。

二、根据肿瘤标志物的来源分类

1. 体液肿瘤标志物　体液肿瘤标志物是指由肿瘤细胞产生和分泌，或是被释放的肿瘤细胞结构的一部分，或是因宿主对体内新生物反应而产生并进入到血液或其他体液中的物质。

存在于体液中的肿瘤标志物包括癌胚抗原、甲胎蛋白、糖蛋白、酶及同工酶、激素和异位激素及某些蛋白和多肽类成分等。相对于传统的体液肿瘤标志物，近些年来，在血浆中还发现了一些游离核酸成分，如 DNA 和 microRNA 等，这类核酸成分在细胞内外具有相似的特性，被释放至血液循环后不会被核酸酶降解，稳定性很好，但目前这类肿瘤标志物尚未广泛应用于临床。

体液肿瘤标志物的特点是：留取标本方便、操作简便、患者痛苦小和报告方式快捷等优点，但传统体液肿瘤标志物多缺乏足够的敏感性及特异性，需要将多个肿瘤标志物合理、联合应用，从而最大程度地实现其临床价值。

2. 组织细胞肿瘤标志物　是指存在于肿瘤细胞膜表面、胞质或胞核内的物质。

存在于组织细胞中的肿瘤标志物包括细胞核内的癌基因、抑癌基因及其表达产物等；细胞质内的癌胚抗原、肿瘤相关抗原（TAA）、酶及转运蛋白等；细胞膜表面的受体、膜上抗原、糖蛋白、酶及同工酶和黏附分子等。

组织细胞肿瘤标志物的特点是：它可以从基因水平发现疾病的本质，在肿瘤患者的早期诊断、个体化治疗和预后判断等各方面发挥主要的指导作用。相比于体液肿瘤标志物，组织细胞肿瘤标志物取材操作相对复杂，具有一定的创伤性，且检测时间较长。

第三节　肿瘤标志物在常见肿瘤中的临床应用

一、乳腺癌

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率居女性恶性肿瘤首位。乳腺癌的发生、发展与多种肿瘤标志物密切相关，特别是近些年来对组织细胞肿瘤标志物的研究（ER、PR 和 HER2），对乳腺癌的治疗选择、预后判断起着重大作用。

（一）体液肿瘤标志物

1. CEA　在乳腺癌早期诊断中 CEA 的敏感性仅为 10% ~30%，乳腺癌转移时检测的敏感性可达 50% ~75%。另外，如治疗过程中监测 CEA 浓度持续下降，提示疾病好转，反之，提示疾病进展。

2. CA15-3　CA15-3 是目前公认的对乳腺癌较为特异的肿瘤标志物之一。一般乳腺癌患者血中 CA15-3 水平增高比临床发现转移灶可提早几个月，因此该肿瘤标志物是监测乳腺癌复发和转移的指标。

3. 组织多肽特异性抗原　组织多肽特异性抗原（tissue polypeptide specific antigen，TPS）有助于晚期转移性乳腺癌的辅助诊断，敏感性高于 CA15-3。TPS 与 CA15-3 联合应用，能够进一步提高乳腺癌

检测的敏感性和特异性。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. ER 和 PR ER 和 PR 是乳腺癌内分泌治疗疗效预测指标和预后指标，该肿瘤标志物阳性的乳腺癌患者的肿瘤细胞一般分化较好，恶性程度低，对内分泌治疗有效，预后良好。反之，预后较差。ER 和 PR 同时阳性者，内分泌治疗的有效率为 60% ~70%，只有 ER 或 PR 阳性者，有效率为 30% ~40%。

2. *HER2* 基因 在乳腺癌中 *HER2* 基因表达率为 20% ~30%。其高表达与组织分级高、淋巴结转移、分期晚、预后差呈正相关。该基因阳性者对环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶方案和他莫昔芬相对耐药，但它是曲妥珠单抗治疗的靶点，用于指导分子靶向治疗。

3. *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因 是一种修复基因，与 DNA 损伤修复、转录调控等生命活动有关。该基因突变携带者的乳腺癌发病风险高达 90%，具有一定的遗传倾向，与 *BRCA* 相关的乳腺癌，具有发病早，ER、PR 阳性率低，组织分级高等特点。

二、肺癌

肺癌居全世界癌症死因首位，在我国，男性肺癌发病率和死亡率均居首位，女性肺癌发病率仅次于乳腺癌。肺癌分非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC），根据病理类型不同，两者表达的肿瘤标志物也有所不同。

（一）体液肿瘤标志物

1. CYFRA 21-1 常在 NSCLC 中表达升高，对鳞癌尤其敏感，其表达水平显著增高提示肺癌分期较晚。

2. CEA 器官特异性较低，在 NSCLC 患者中可升高，腺癌高于其他类型。

3. SCCA NSCLC 的肿瘤细胞分泌的一种糖蛋白，35% 的肺鳞癌患者 SCCA 血清浓度升高。

4. NSE 血清中 NSE 升高是 SCLC 的重要特征，它可用于 SCLC 的辅助诊断和病情监测。除 SCLC 之外，类癌、神经母细胞瘤和黑色素瘤也可出现 NSE 升高。

5. 前胃泌素释放肽 前胃泌素释放肽（progastrin releasing peptide，ProGRP）是 SCLC 的一种相对特异性的肿瘤标志物，可与 NSE 联合检测以提高辅助诊断的准确性。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. *EGFR* 基因 40% ~45% 的 NSCLC 患者出现 *EGFR* 基因外显子 19 缺失或外显子 21 突变，发生上述基因突变的患者对于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（吉非替尼、厄洛替尼）疗效较好。

2. *K-RAS* 基因 最新数据显示，在北美人群中，约 25% 的肺腺癌存在 *K-RAS* 突变。*K-RAS* 基因突变状态是生存的预测指标，携带 *K-RAS* 基因突变的患者生存期短于 *K-RAS* 野生型患者。

3. 棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变淋巴瘤激酶（*EML4-ALK*）融合基因 棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变淋巴瘤激酶（echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase，*EML4-ALK*）融合基因已被确认为肺癌的一个新型预测性肿瘤标志物。*EML4-ALK* 突变主要见于肺腺癌，且在不吸烟和轻度吸烟患者中的检出率明显高于大量吸烟患者。克唑替尼（crizotinib）是针对 ALK 和 MET 靶点的酪氨酸激酶抑制剂，用于既往治疗后疾病进展的 EML4-ALK 突变的晚期 NSCLC 患者，控制率可达 90%。

4. *ERCC1* 基因 *ERCC1* mRNA 水平是 NSCLC 生存预后指标，高表达患者生存期显著长于低表达患者。*ERCC1* 水平可用于预测含铂药物治疗 NSCLC 的疗效，高水平者耐药，低水平者敏感。

5. *RRM1* 基因 *RRM1* mRNA 水平也是 NSCLC 生存预后指标，高表达患者生存期显著长于低表达患者。*RRM1* 编码蛋白水平与吉西他滨治疗疗效呈负相关，低表达者疗效好。

三、胃癌

根据 2011 年统计，我国胃癌发病率及死亡率位列恶性肿瘤第 3 位。迄今为止，尚未发现某一肿

瘤标志物能独立应用于胃癌的诊断或预后判断，但将不同肿瘤标志物合理联合应用可提高胃癌早期诊断及预后判断的准确性。

（一）体液肿瘤标志物

1. CEA　该肿瘤标志物敏感性及特异性都不高，其在原发性胃癌中检测阳性率仅为25%，但在胃癌发生转移时阳性率明显增高，这与转移程度有关。

2. CA19-9　该指标在胃癌中检测的阳性率为35%左右，它的表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移及浸润深度相关，并可作为根治性手术后复发的早期监测指标，阳性者提示预后不良。

3. CA72-4　该指标是胃癌的首选体液肿瘤标志物，其检测的敏感性为40%～50%。随着胃癌分期增高，CA72-4水平也显著增高。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. *TP53* 基因　该基因为一种抑癌基因，37%左右的胃癌患者可发生 *TP53* 基因突变。该基因突变与肿瘤病理类型、浸润深度、血管及淋巴结转移等因素相关，发生该基因突变者总生存率和无病生存率低，故可用于预后判断。

2. *C-MYC* 基因　*C-MYC* 作为一种癌基因，在肿瘤的增殖和分化中起着十分重要的作用。编码的蛋白水平在胃低分化腺癌中明显增高，且与肿瘤浸润深度和预后密切相关。

3. *HER2* 基因　*HER2* 基因是胃癌的常规检测项目。对 *HER2* 基因表达阳性的转移性晚期胃癌患者可应用化疗联合分子靶向药物治疗，从而提高疗效。

四、大肠癌

大肠癌是常见的恶性肿瘤，在我国其发病率及死亡率居恶性肿瘤第5位。到目前为止，还没有发现具有大肠癌特异性的肿瘤标志物，但对某些组织细胞肿瘤标志物的检测有利于指导临床治疗选择及预后评估。

（一）体液肿瘤标志物

1. CEA　在大肠癌中，用于肿瘤诊断不敏感，但可用于肿瘤的病情监测、疗效判断和预后评估。

2. CA19-9　在各种腺癌中都可升高，并与大肠癌侵袭和转移密切相关。

3. CA242　为消化道肿瘤相关抗原，当细胞出现恶变增生时，该指标显著增加。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. *TP53* 基因　*TP53* 基因为抑癌基因，其表达产物与大肠癌的多种生物学行为有明显相关性，该基因突变有助于判断大肠癌的恶性程度和预后。

2. 错配修复蛋白和微卫星不稳定性　有证据表明，错配修复（mismatch repair，MMR）蛋白表达缺失或高度微卫星不稳定性（MSI-H）是Ⅱ期结肠癌预后良好标志物，也是患者不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗获益的疗效预测指标。

3. *K-RAS* 基因　对已诊断为Ⅳ期的大肠癌转移患者应行 *K-RAS* 基因突变状态检测，该基因突变者对EGFR单抗治疗无效，预后不良。

4. *BRAF* 基因　它是一种预测预后的指标，突变型的患者预后差。一些回顾性研究表明部分 *K-RAS* 基因野生型患者对EGFR单抗治疗效果欠佳，这可能与 *BRAF* 基因突变有关。

五、肝癌

在我国，肝癌是常见的恶性肿瘤之一，其发病率位居第4位，而死亡率位居第2位，仅次于肺癌。除AFP外，肝癌缺乏特异性的肿瘤标志物应用于临床诊断、鉴别诊断、预后判断及治疗指导。

（一）体液肿瘤标志物

AFP是最好的肝癌早期诊断肿瘤标志物，如该指标异常升高如≥500μg/L持续1个月或≥200μg/L持续2个月以上，谷丙转氨酶基本正常，并能排除妊娠、活动性肝病与生殖腺胚胎性肿瘤等

情况者，应高度警惕肝癌。同时，AFP 在肝癌的筛查、疗效监测和预后评估方面均具有重要意义。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. VEGF VEGF 是一种血管生成刺激物，在肝癌出现前 VEGF 即可显著升高，故可用于肝癌的预警及早期辅助诊断。但其特异性较差，多与其他肿瘤标志物联合检测。

2. 米托蒽醌抗性基因 肝癌组织中米托蒽醌抗性基因（mitoxantrane-resistant 7，*MXR7*）阳性率明显高于癌旁组织，且与肝癌的大小和恶性程度呈正相关，提示 *MXR7* 基因可能是具有肝癌组织特异性的基因，有望成为临床肝癌诊断、治疗和预后的辅助参考指标。

六、胰腺癌

在我国，胰腺癌死亡率位居恶性肿瘤第 6 位，其恶性程度高，5 年生存率不到 5%，故胰腺癌被称为“癌中之王”。目前尚没有明确的肿瘤标志物可以进行筛选、发现早期病例，但在监测肿瘤病情演变、观察疗效及判断预后方面仍有重要价值。

（一）体液肿瘤标志物

1. CA19-9 CA19-9 在诊断胰腺癌中敏感性和特异性最高，分别达 71.69% 和 74.35%。但单独检测血清 CA19-9 水平对诊断早期胰腺癌价值有限。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期胰腺癌诊断的阳性率分别为 40.0%、58.3%、84.0% 和 85.7%。约有 20% 的Ⅲ期和Ⅳ期胰腺癌血清 CA19-9 水平在正常范围内。

2. CEA 可用于监测肿瘤病情演变、疗效观察及预后评估，同时可作为中晚期肿瘤的参考指标。CEA 对胰腺癌检测的阳性率报道不一，一般在 50% ~70%，联合 CA19-9 检测可提高胰腺癌检出的敏感性、准确性。

（二）组织细胞肿瘤标志物

1. *K-RAS* 基因 该基因突变是胰腺癌演变过程中的“早期事件”，突变率达 90% 以上，突变位点主要集中在第 12 号密码子。*K-RAS* 突变导致 P21 蛋白激活，从而促使细胞增殖。PCR 扩增技术对其检测可应用于胰腺癌诊断，检测途径包括胰液、十二指肠液、ERCP 刷取物、细针抽吸物、粪便、尿液及血液等。

2. *TP53* 基因 *TP53* 基因在胰腺癌中的突变率为 40% ~76%。近年来报道突变型 *TP53* 可促进 VEGF 表达，而 VEGF 是刺激肿瘤血管生长的最主要因子，突变型 *TP53* 基因可能间接参与了胰腺癌的生成调节。

七、妇科生殖系统肿瘤

（一）卵巢癌

卵巢癌是我国女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，其组织类型可达几十种，其中上皮癌占 90% 以上，不同组织类型的卵巢癌分泌的肿瘤标志物不同，它们在肿瘤的病情监测、疗效评估方面具有一定的指导意义。

1. 体液肿瘤标志物

（1）CA125：是卵巢上皮癌的首选标志物，该指标在卵巢癌早期发现、指导治疗、疗效评价和病情监测方面具有一定的价值。

（2）AFP：该指标是否升高取决于肿瘤组织中是否有内胚窦成分，对内胚窦瘤有特异性诊断价值。

（3）HCG：可协助诊断卵巢绒毛膜癌或伴有绒毛膜癌成分的生殖细胞肿瘤。

2. 组织细胞肿瘤标志物

（1）人附睾蛋白 4：人附睾蛋白 4（human epididymal protein 4，HE4）在卵巢癌组织中高表达，在鉴别良性与恶性肿瘤方面，HE4 的敏感性、特异性比 CA125 更好，有助于卵巢癌的诊断、鉴别诊断及疗效监测。

笔记

（2）ER 和 PR：此类受体的高度表达与女性生殖系统肿瘤的发生密切相关。对于卵巢癌，该受体表达与卵巢癌的组织学类型有关，卵巢黏液性癌的受体阳性率低于浆液性癌，这可能与不同组织受激素作用程度不同有关。

（3）叶酸受体：正常卵巢上皮组织叶酸受体表达阴性，90% 以上的卵巢癌叶酸受体表达阳性，因此，叶酸受体的表达可作为卵巢癌的良好生物标记。

（二）宫颈癌

宫颈癌在我国女性生殖系统恶性肿瘤中发病率居第 1 位，其与多子女、早婚早育及 HPV 感染密切相关。除 HPV 与宫颈癌的发生、发展密切相关外，其他肿瘤标志物如 CEA、CA125、SCCA、ER 和 PR 等在宫颈癌的筛查及辅助诊断中的敏感性及特异性均差，但它们在宫颈癌治疗后的疗效评价及病情监测方面可发挥一定的作用。

（三）子宫内膜癌

目前尚无敏感性和特异性均达到要求的早期子宫内膜癌肿瘤标志物。CA125 是目前最好的监测子宫内膜癌的肿瘤标志物，大约 60% 的 CA125 水平升高的患者会发生子宫内膜癌的复发和转移。

八、前列腺癌

前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤。目前尚没有明确的组织细胞肿瘤标志物用于指导前列腺癌的诊断、治疗及预后。血清 PSA 是最具有器官特异性的肿瘤标志物，可用于前列腺癌的筛查。

临床上常测定游离 PSA（f-PSA）和总 PSA（t-PSA）值。两者比值（f-PSA/t-PSA）显著增高多见于前列腺良性增生性疾病，而比值降低常与恶性肿瘤密切相关，故该比值可用于前列腺良、恶性疾病的鉴别。

九、血液系统肿瘤标志物

在血液系统中，肿瘤相关基因被激活的最常见原因是染色体易位，尤其是平衡易位，其结果或是造成某一基因表达量的变化，或是使之结构发生改变，形成新的融合基因，从而影响造血细胞分化、生长及凋亡，导致肿瘤的发生。常见的融合基因如 *PML-RARα* 和 *BCR-ABL* 等。

1. ***PML-RARα* 融合基因**　t（15；17）（q22；q11-22）是急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia，APL）具有特征性的染色体异常，它是 15 号染色体上的 *PML* 基因与 17 号染色体的 *RARα* 基因发生重排，从而形成 APL 特异性的分子标志——*PML-RARα*。95% 以上的 APL 均有 *PML-RARα*，这类白血病对维 A 酸治疗效果好，可以使 90% 的患者持续完全缓解。

2. ***BCR-ABL* 融合基因**　t（9；22）（q34；q11）—Ph 染色体的存在是慢性粒细胞白血病的特征之一，它是 9 号染色体的 *ABL* 基因易位到 22 号染色体的 *BCR* 基因上，从而形成 *BCR-ABL* 融合基因。该基因还可见于 10% ~30% 的成人急性淋巴细胞白血病患者。该基因具有酪氨酸激酶活性，可被靶向药物伊马替尼有效抑制。

小　结

肿瘤标志物是反映体内肿瘤存在及相关生物学特性的一类物质，它包括可分泌到血清或其他体液中的体液肿瘤标志物，如糖蛋白、酶及同工酶、激素等物质；还包括存在于肿瘤细胞膜表面及细胞内的组织细胞肿瘤标志物，如癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因、肿瘤转移及耐药相关基因及其表达产物等。这些物质可以通过生化免疫、组织病理、分子生物学及组学技术等方法测定，借以了解肿瘤类型、定位、分期及生物学特征，为恶性肿瘤的人群普查、早期诊断、病情监测、预后评估、转移及复发风险预测、个体化及预见性治疗方案选择等均提供了重要依据。

展 望

随着分子生物学及组学技术的飞速发展，以及芯片技术、质谱技术、单核苷酸多态性高通量筛选技术的不断兴起，肿瘤标志物的研究已进入了前所未有的蓬勃发展时代。检测技术的进步使肿瘤标志物在肿瘤发生发展过程中的机制不断被揭示；对疗效和预后的预测作用不断被确认；不同药物作用的靶点不断被开发；更加敏感、特异、重复性好且能为病情变化、治疗指导提供准确信息的理想标志物的发现指日可待，并将为全面参与肿瘤的预警、筛查、诊断、评估、疗效预测、治疗选择、预后判断及随访过程提供重要依据。肿瘤标志物研究作为临床肿瘤学最活跃的领域之一，将在攻克恶性肿瘤的进程中发挥巨大作用。

思 考 题

1. 肿瘤标志物的定义是什么？有哪些应用价值？

2. 肿瘤标志物如何分类？各分类有哪些常用肿瘤标志物？

3. 临床常用肿瘤标志物，如 CA15-3、CYFRA 21-1、NSE、CEA、CA19-9、CA72-4、CA242、AFP、CA125、HCG、PSA 等，最常见于什么肿瘤？

4. 临床常见肿瘤，如乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌等，常用的肿瘤标志物有哪些？

（季加孚）

第九章　肿瘤病理学诊断

准确诊断是治疗肿瘤的前提，肿瘤的准确诊断目前仍然主要依靠肿瘤病理学诊断，肿瘤病理学诊断具有权威性，常被作为肿瘤诊断的“金标准”。在病理报告中，不仅需要提供准确、及时的传统组织病理诊断，还要结合免疫组化和分子病理等信息，为患者和临床医师提供治疗和预后判断更精确、更全面的现代病理报告。

第一节　概　　述

一、肿瘤病理学诊断的发展历程

肿瘤病理学发源于19世纪后期的欧洲，随着当时外科手术学的发展，外科医师开始进行肿瘤术前活检并把它作为一项必需的诊断手段。19世纪90年代，冷冻切片技术的发明使术中活检成为可能，更进一步推动了肿瘤病理学的发展。传统的肿瘤病理学主要是形态学，这就决定了它的局限性，因为许多截然不同的肿瘤可以有相同或相似的组织形态，同一种肿瘤也可以表现为不同的组织形态。20世纪30年代电镜的诞生和20世纪50年代免疫组织化学技术的应用，使病理医师能够对组织形态进一步鉴别，是肿瘤病理学发展史上重要的里程碑。20世纪末期，细胞遗传学和分子生物学的相关技术被广泛应用于肿瘤病理学，肿瘤分子病理学应运而生，这是病理学发展史上的又一座里程碑。因此，现在的肿瘤病理学诊断已不再是单一的组织形态学诊断，而是结合形态学（morphology）、免疫组织化学（immunohistochemistry）、细胞遗传学（cytogenetics）和分子生物学（molecular biology）等作出的综合诊断。

二、病理学诊断在肿瘤诊断中的作用

病理学诊断的主要作用有：①明确疾病的性质；②判断肿瘤的来源；③对肿瘤进行组织学分类、分型；④评价肿瘤的恶性程度或分化程度；⑤确定术后肿瘤病理分期；⑥确定有无肿瘤复发、转移；⑦为某些药物的选择提供依据；⑧新辅助治疗的病理学疗效评价等。

三、病理学诊断的局限性

虽然病理学诊断至今仍被誉为肿瘤诊断的“金标准”，但其也有一定的局限性。大多数情况下病理医师能够对肿瘤作出明确诊断，但有时也会出现诊断困难，甚至暂时无法作出诊断，有时还会发生漏诊或过度诊断。这可能存在多方面的原因：①临床医师获取标本是否准确，组织标本固定是否正确和及时，病理技术人员制片质量是否符合要求，病理医师的经验和诊断能力是否足够等。②从临床获取的病变组织可能处于疾病发展过程中的某一个阶段，当肿瘤尚未显示其特征性形态学改变时，病理医师就不能作出明确诊断。③病理医师接收病理标本后，需选取样本并制作成切片后才能在光镜下观察并作出诊断，所以有很强的抽样检查特点，最终在光镜下见到的病变仅是样本中的一小部分，有时不能代表整个病变。详细的病史和相关临床资料等对病理诊断十分重要。病理诊断常需依据临床表现、手术所见、肉眼变化和光镜形态等特征综合判断，有时还需结合免疫组织化学、超微结构、细胞和分子遗传学特征等才能作出诊断。

四、肿瘤的命名及分类

根据肿瘤的特性及其对机体的影响和危害，将肿瘤分为良性肿瘤、交界性肿瘤和恶性肿瘤3类。

肿瘤的种类繁多，命名十分复杂，一般根据其组织学分化方向（过去也称组织来源）与生物学行为进行命名和分类。肿瘤可从病因、组织分化、病理形态和肿瘤发展阶段等方面来分类。近年出版的WHO肿瘤分类不仅以病理学形态改变为基础，而且更结合临床、免疫组织化学表型和分子遗传学改变，反映了肿瘤的命名及分类的发展方向。

五、肿瘤的病理分级和分期

肿瘤的分级（grade）与分期（stage）仅针对恶性肿瘤。根据肿瘤的分化程度、异型性、核分裂象以及肿瘤的类型等病理形态指标对肿瘤进行分级，以确定肿瘤的恶性程度，为临床治疗和预后判断提供依据。目前多采用3级分级法（如鳞状细胞癌、乳腺浸润性导管癌），但有些肿瘤采用4级分级法（如中枢神经系统的胶质瘤）或2级分级法（如膀胱尿路上皮癌）。

肿瘤的分期用于评估肿瘤的扩散程度，其目的在于帮助临床医师制订治疗计划、判断预后、协助评价治疗效果和便于肿瘤医师之间的信息交流。目前最为广泛采用的分期方式是由美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）所制定的，依据几个主要原则：①肿瘤发生的部位；②肿瘤的大小、数目和侵袭范围；③区域淋巴结以及周边淋巴结的受侵情况；④远处转移的发生与否；⑤基因突变、扩增状态等内容。

病理学分级与分期对临床医师制订治疗方案和评估预后均有重要意义，但分期更有参考价值。

第二节 肿瘤病理学诊断常用技术及应用

一、常规组织病理处理流程

（一）明确送检标本种类

1. 空芯针穿刺活检 空芯针穿刺活检（core needle biopsy）指用带针芯的粗针穿入病变部位，抽取所获得的组织比细针穿刺的大，制成的病理组织切片有较完整的组织结构，可供组织病理学诊断。

2. 内镜活检 内镜活检（endoscopic biopsy）指用活检钳通过内镜或其他器械钳取病变组织作组织病理学诊断，如消化道、支气管等处的活组织检查。制成的病理组织切片也有较完整的组织结构。

3. 切开活检 切开活检（incisional biopsy）指通过手术切取小块病变组织，活检时应尽可能包括正常组织。

4. 切除活检 切除活检（excisional biopsy）指将整个病变全部切除后获得病变组织。此方法能同时达到对肿瘤进行外科治疗的目的。切除组织可仅为肿块本身或包括肿块边缘组织和区域淋巴结。

（二）核对送检组织信息及取材

在标本处理前，病理医师必须了解临床病史、实验室检查和影像学检查等结果，以确定如何取材，是否需要做特殊检查。临床医师应对标本作适当标记，以及提供病变解剖方向、切缘等信息，并详细记载于病理申请单上。空芯针穿刺、钳取和切开活检的小标本的处理比较简单，手术切除标本，尤其恶性肿瘤根治标本需按各类标本的要求作出恰当的取材和处理。由于不同区域的肿瘤组织可能存在变异，病理取材时应注意包括多处不同区域的病变组织。

由于活检标本送达病理科时，通常已固定在4%中性甲醛（10%中性福尔马林）液中，但有些特殊检查需要特殊的固定处理。大体标本，尤其根治性标本，病理医师取材时应详细描述肿瘤的外形、大小、切面、颜色、质地、病变距切缘最近的距离等，所有淋巴结都应分组制片，并注明部位。恶性肿瘤标本在取材时一定要注意切缘，必要时用墨汁染色来标记切缘，以便于在光镜下正确判断切缘是否累及。所有病变及可疑处、切缘和淋巴结均应取材进行检查。病理标本的完整性是保证病理诊断准确无误的必要条件，不允许私自留取标本。

病理标本的固定非常重要，是病理诊断的前提。标本离体后必须在半小时内放入10倍体积的

4% 中性缓冲甲醛固定液中，固定时间应以 6～48 小时为宜，较大的标本还应正确地切（剖）开后再固定。固定的作用是将组织尽可能保持它原来的形态和成分，且能适于进一步诊断。

（三）组织处理及切片、染色

通过病理科医师切取的标本，要经过一系列复杂的后续处理，才能制成蜡块和切片，染色后由病理医师显微镜观察诊断。切片的类型和适用范围包括：

1. 常规石蜡切片　是病理学诊断中最常用的制片方法。各种病理标本固定后，经取材、脱水、浸蜡、包埋、切片、染色和封片后在光镜下观察。全部制片过程一般需要 2 天左右，通常 3 天内可发出病理诊断报告。石蜡切片的优点是取材广泛而全面，制片质量较稳定，组织结构清晰。适用于各种标本的组织学检查。

2. 快速石蜡切片　将上述常规石蜡制片过程通过加温或微波等方法加快和简化，约 30 分钟即可完成制片。组织形态的清晰度不如常规石蜡切片，且不宜用于进一步的免疫组织化学和分子病理检查等，但可适用于各种标本的快速诊断。现多已被冷冻切片取代。

3. 冷冻切片　采用恒冷切片机制作切片，30 分钟左右可以完成。整个切片过程均在恒冷箱内进行，组织形态的清晰度可接近于常规石蜡切片，但在诸多形态细节上不如石蜡切片，还会存在冷冻制片时的人工假象。冷冻切片常用于与手术方案有关的快速病理诊断。冷冻切片的病理诊断具有更多的局限性和误诊的可能性，只能是初步的参考性诊断意见，需要手术后进一步对冷冻组织和未冷冻的剩余组织进行常规石蜡切片的病理诊断。临床医师必须严格掌握该项诊断的适应证：①需要确定病变性质，如肿瘤或非肿瘤，良性、恶性或交界性肿瘤，以决定手术方案；②了解恶性肿瘤的播散情况，包括肿瘤是否侵犯邻近组织、有无区域淋巴结转移；③确定手术切缘情况，有无肿瘤浸润，以判断手术范围等。

4. 印片　将肉眼检查所见可疑组织与玻片接触制成印片，染色后观察，作出快速诊断，此法虽属细胞学诊断，但常与冷冻切片同时应用，以提高术中诊断的确诊率，也可作为无法进行冷冻切片时的应急措施。

二、组织化学技术及应用

组织化学（histochemistry）染色技术又称为特殊染色，是应用某些能与组织细胞化学成分特异性结合的显色试剂，原位显示病变组织细胞的特殊化学成分（蛋白、核酸、糖类和脂类等）。目前实验室常用的染色技术主要有以下几种：高碘酸-希夫（periodic acid-Schiff，PAS）染色、网状纤维染色、淀粉样物质染色、亲银和嗜银细胞染色、中性脂肪染色、色素染色及黏液染色等。组织化学技术在病理上有较广泛的用途，如在抗酸杆菌和真菌检测等方面有较重要的意义，在肿瘤病理诊断中对各种黏液成分和色素的识别等也有重要作用。

三、免疫组织化学技术及应用

（一）免疫组织化学技术

免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）技术是利用抗原-抗体的特异性结合原理，用已知抗体或抗原检测和定位组织中待测物质的一种特殊技术。该方法具有特异性强、敏感性高和定位准确等优点，将形态、功能和物质代谢密切结合，已成为现代病理诊断学上必不可少的常规技术。在免疫组织化学技术出现以前，对肿瘤的诊断和分类还局限于形态水平，而引入免疫组织化学技术后，则使诊断的深度提高到了生物化学水平和分子水平。

（二）免疫组织化学技术的应用

免疫组织化学技术用于各种蛋白质表达水平的检测（表 3-9-1），对肿瘤的诊断、治疗及预后判定具有重要的指导作用，临床医师在阅读病理诊断书时也应了解免疫组织化学的价值及应用范围。免疫组织化学技术主要用于：

表 3-9-1 常用标志物应用举例

标记名称	阳性定位	应用
上皮性标记		
CK	细胞质	癌、间皮瘤、生殖细胞肿瘤，少数肉瘤（滑膜肉瘤，上皮样肉瘤）
EMA	细胞膜	作为上皮细胞的补充标记与 CK 联合应用
非上皮性标记		
Vimentin	细胞质	诊断价值有限，但可用于鉴定组织保存是否完好
Desmin	细胞质	肌分化肿瘤特别是平滑肌和骨骼肌肿瘤
Actin	细胞质	肌分化肿瘤
CD34	细胞质	血管内皮细胞肿瘤，隆突性皮肤纤维肉瘤，胃肠道间质瘤等
D2-40	细胞膜	淋巴管内皮肿瘤、间皮瘤
CD68	细胞质	巨噬细胞，真性组织细胞肿瘤
淋巴造血组织标记		
CD20 和 CD79α	细胞膜	B 细胞淋巴瘤
CD3	细胞膜	T 细胞淋巴瘤
CD56、GrB	细胞膜	NK/T 细胞淋巴瘤
CD21	细胞质	滤泡树突状细胞肿瘤
MPO	细胞质	粒细胞和髓细胞肿瘤
TdT	细胞核	淋巴母细胞肿瘤
CD30	细胞膜	霍奇金淋巴瘤，间变性大细胞淋巴瘤
ALK	细胞核/细胞质	间变性大细胞淋巴瘤
神经组织标记		
GFAP	细胞质	胶质肿瘤
NF	细胞质	神经元、神经节细胞及相应的肿瘤
S-100	细胞核/细胞质	胶质瘤、黑色素瘤、软组织透明细胞肉瘤
NeuN	细胞核	神经元肿瘤
内分泌和神经内分泌系统标记		
CgA、Syn 和 NSE	细胞质	神经内分泌肿瘤
激素及其相关产物标志物（如垂体激素、胰岛细胞激素）	细胞质	内分泌肿瘤功能检测
器官或组织特异性抗原标记		
TTF-1	细胞核	甲状腺滤泡上皮肿瘤、肺腺癌、肺小细胞癌、肺硬化性肺泡细胞瘤
TG	细胞质	甲状腺滤泡肿瘤
PSA 和 PSMA	细胞质	前列腺肿瘤
GCDFP-15	细胞质	乳腺肿瘤、大汗腺肿瘤
Hep Par-1	细胞质	肝细胞癌
肿瘤相关抗原标记		
AFP	细胞质	肝细胞癌、卵黄囊瘤
CA125	细胞质/细胞膜	卵巢浆液性肿瘤
指导治疗和预后判定		
ER 和 PR	细胞核	雌、孕激素靶器官肿瘤，特别是在乳腺癌中的表达情况为选择治疗方案的重要依据
人类表皮生长因子受体-2（HER2）	细胞膜	是否过度表达为乳腺癌、胃癌等选择治疗方案的重要依据
MMR 蛋白	细胞核	免疫组织化学检测 MSI，评估 MMR 蛋白水平，对患者选择性用药有一定的指导作用
EGFR、ALK、ROS1	细胞质/细胞膜	对肺癌患者的靶向治疗用药有一定的指导意义
BRAF V600E	细胞质	指导临床用药，BRAF V600E 突变患者对西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗疗效较差

1. 辅助肿瘤分类　通过特定抗体标记出细胞内相应抗原成分，以分析细胞类型。如细胞角蛋白（cytokeratin，CK）是上皮性肿瘤的标记，白细胞共同抗原（leukocyte common antigen，LCA）是淋巴造血组织肿瘤标记，Hep Par1 可用于肝细胞癌的诊断和鉴别诊断，甲状腺转录因子-1（thyroid transcription factor-1，TTF-1）是肺腺癌的敏感标记，降钙素是甲状腺髓样癌的特有标记，结蛋白（desmin）可识别肌分化肿瘤。

2. 内分泌肿瘤的功能检测　内分泌细胞产生的各种激素，大多数可用免疫组织化学技术标记出来，据此不但可确定诊断，还可对内分泌肿瘤进行功能分类，也可检测分泌异位激素的肿瘤。例如，可用免疫组织化学方法检测垂体激素（ACTH、GH、LTH、TSH、FSH 和 LH）从而对垂体腺瘤进行功能分类。

3. 辅助病变性质的判定　Bcl-2 在区别滤泡性淋巴瘤和反应性滤泡增生上具有重要价值。滤泡性淋巴瘤的肿瘤性滤泡细胞有 Bcl-2 的高表达；而在滤泡反应性增生时，滤泡生发中心细胞不表达 Bcl-2 蛋白。一些肿瘤如非霍奇金淋巴瘤种类繁多，且恶性度相差较大，没有详细的 T、B 亚型分类，临床很难对其制订治疗方案。运用免疫组织化学技术即利用 CD3、CD20、CD15、CD30 等抗体可进一步将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤，从而获得有效治疗。胃部发生肿瘤的患者，HE 切片在光镜下无法区分肿瘤为低分化腺癌或淋巴瘤时，可利用免疫组织化学技术标记上皮细胞标志物和淋巴瘤相关的抗体来进一步确定肿瘤的性质。人体弥漫性神经内分泌系统发生肿瘤的患者，具有特殊的临床病理特点，利用免疫组织化学技术可以对其进行正确的分类及分型，有利于选择合理的临床治疗措施并判断预后效果。

4. 发现微小转移灶　淋巴结内的微小转移性癌灶有时与淋巴结内窦性组织细胞增生不易区别。用常规组织病理学方法要辨认出单个或几个转移性肿瘤细胞有时极为困难甚至不可能，而免疫组织化学方法（如用上皮性标志物）对于检测微小转移灶具有很高的价值。对转移性肿瘤也可借助免疫组织化学标记寻找原发瘤，如骨组织内的转移性腺癌若表达前列腺特异性抗原，可提示为前列腺癌转移所致。

5. 辅助肿瘤分期　判断肿瘤是原位还是浸润以及有无血管、淋巴管侵犯与肿瘤分期密切相关。用常规病理方法判断有时十分困难，但用免疫组织化学法可获得重要信息。如采用层粘连蛋白和Ⅳ型胶原的单克隆抗体可清楚显示基底膜的主要成分，通过辅助观察肿瘤细胞是否突破基底膜以判断是否为浸润癌。用第 8 因子相关蛋白、CD31 和 D2-40 等血管和淋巴管内皮细胞的标记则可清楚显示肿瘤对血管或淋巴管的浸润。

6. 指导治疗和判断预后　免疫组织化学标记中与指导治疗和判断预后有关的标记大致可分为 3 类：①类固醇激素受体：如雌激素受体、孕激素受体等，它们与乳腺癌治疗和预后的关系已获公认。激素受体阳性者内分泌治疗效果较好，预后也较好。②肿瘤基因标记：如癌基因 HER2，在乳腺癌中高度表达者（图 3-9-1），提示患者预后较差且应该接受靶向药物曲妥珠单抗的治疗。③细胞增殖性标记：如 Ki-67、增殖细胞核抗原（PCNA）等，表达指数越高，表明其增殖越活跃，恶性程度越高，预后不良，其中以淋巴造血组织肿瘤较为明显。

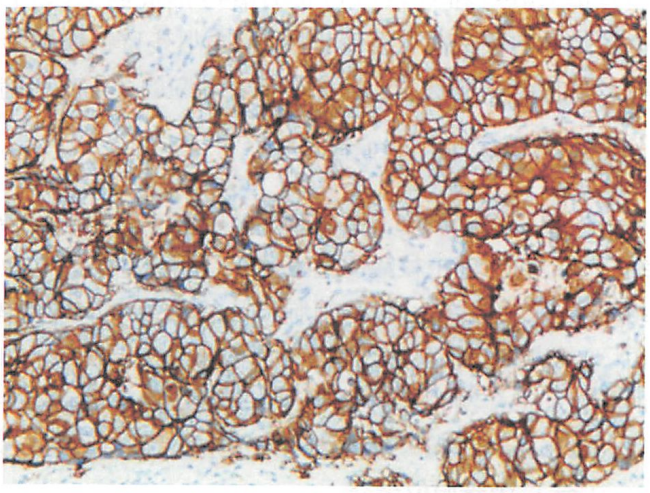


图 3-9-1　乳腺浸润性癌呈 HER2 强阳性表达[评分：（3+）]

（三）免疫组织化学技术的优点及局限性

1. 优点

（1）特异性强：免疫学的基本原理决定了抗原与抗体之间的结合具有高度特异性，

因此，免疫组织化学从理论上讲也是组织细胞中抗原的特定显示，如 CK 显示上皮成分，LCA 显示淋巴细胞成分。

（2）敏感性高：免疫组织化学方法敏感性很高，加上近年来不断出现的新的检测方法更是提高了免疫组织化学的敏感性。高敏感性的抗原-抗体反应，使免疫组织化学方法越来越方便地应用于常规病理诊断工作。

（3）定位准确、形态与功能相结合：该技术通过抗原-抗体反应及显色反应，可在组织和细胞中进行抗原的准确定位，还可同时对不同抗原在同一组织或细胞中进行定位，这样就可以进行形态与功能相结合的观察。

2. 局限性　免疫组织化学技术也有其自身的局限性：①至今没有绝对特异的抗体，一些情况下会存在不特异的交叉反应；②相当多的肿瘤还未发现有特异的抗原表达；③同一种抗原可在多种肿瘤中表达；④部分肿瘤因分化极差，不表达相关抗原；⑤有时不同抗体滴度有不同的阳性结果；⑥内源性生物素可导致假阳性；⑦不同实验室间的结果有时可能存在不一致；⑧定量分析还存在不少问题，目前仅能进行一些半定量分析。规范免疫组织化学技术操作和自动化、智能化是保障正确应用免疫组织化学重要的前提，病理医师对待检组织块的正确选择和抗体的选择及结果的判断等方面也起着极为重要的作用。

四、聚合酶链反应技术

聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）是指在 DNA 聚合酶催化下，以母链 DNA 为模板，体外复制出与母链模板 DNA 互补的子链 DNA 的过程。如果提取肿瘤细胞中的 mRNA，经反转录酶作用，合成 cDNA，再以此为模板进行聚合酶链反应，称为反转录 PCR（reverse transcription-PCR，RT-PCR）。该法特异性强、灵敏度高、纯度要求低，比 Southern 印迹杂交技术操作简便、快速、敏感性高，故已作为分子生物学检测的常规方法，广泛应用于肿瘤的诊治及预后判断。现已发展到实时定量 PCR，指的是在每一次循环中，通过一次或多次检测荧光信号来监测每一扩增周期中 PCR 产物的积累。PCR 产生荧光信号的方法有很多，但最常用的是 SYBR 荧光染料和 5′-核苷酸探针，在延伸阶段，前者与双链 DNA 结合发出荧光，后者则断裂而发出荧光。无论采用哪种方法，荧光信号均可以对 PCR 产物进行定量，实时监测 PCR 反应。例如通过此项技术检测非小细胞肺癌患者中 EGFR、ALK 及 ROS1 的突变状态，进一步指导临床用药；检测 IgH 基因重排以辅助 B 细胞淋巴瘤的诊断；检测结直肠癌患者的 MSI 状态，其主要是检测 DNA 分子链上的 MSI 状态，通常对 5 个位点（NR-27、NR-24、NR-21、BAT-25 和 BAT-26）进行检测，其临床意义在于判断预后、指导临床治疗和帮助筛选 Lynch 综合征；检测 *K-ras*、*N-ras* 等基因突变状态以指导临床用药。RT-PCR 还可用于检测腺泡状横纹肌肉瘤中 t（2；13）（q35；q14）和 t（1；13）（p36；q14）形成的 PAX3-FKHR 与 PAX7-FKHR 融合基因以明确诊断等。PCR 技术的敏感性非常高，可用于微小残留病变的检测。例如可通过检测 EWSR1-FLI1 与 EWSR1-ERG 融合基因以检测尤因肉瘤患者骨髓的微小残留病变。

五、核酸原位杂交技术

原位杂交（in situ hybridization，ISH）是核酸分子杂交的一部分，将组织化学与分子生物学技术相结合来检测和定位核酸的技术。它是用标记了的已知序列的核苷酸片段作为探针，通过杂交直接在组织切片、细胞涂片、培养细胞爬片或分裂中期染色体上检测和定位某一特定的靶核苷酸（DNA 或 RNA）的存在。核酸原位杂交的生物化学基础是核酸的变性、复性和碱基互补配对结合。根据所选用的探针和待检测靶序列的不同，核酸原位杂交有 DNA-DNA 杂交、DNA-RNA 杂交和 RNA-RNA 杂交等。根据技术分类可分为荧光原位杂交、显色原位杂交、比较基因组杂交等。

（一）荧光原位杂交

荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）是应用荧光素标记已知的 DNA 的特定探针

笔记

与组织切片上的肿瘤组织杂交，在荧光显微镜下能显示与其相应染色体的某个区段或整条染色体。FISH 的主要优点在于该方法不仅能用新鲜组织检测，还能在石蜡切片上进行分析。FISH 能有效地检测染色体结构和数目异常，尤其适用于染色体易位、缺失和扩增。由于应用的探针较大，故不能识别大多数点突变。目前 FISH 在肿瘤研究、诊治中已得到较广泛的应用。例如滑膜肉瘤 18q11 上的 SS18 基因易位用 FISH 检测，对于该肿瘤的确诊具有极为重要的意义。乳腺癌中 17q11-q12 上的 HER2 基因扩增可用 FISH 检测（特别是对于免疫组织化学结果不明确的病例），是选择靶向药物曲妥珠单抗治疗乳腺癌的标准检测方法（图 3-9-2）。

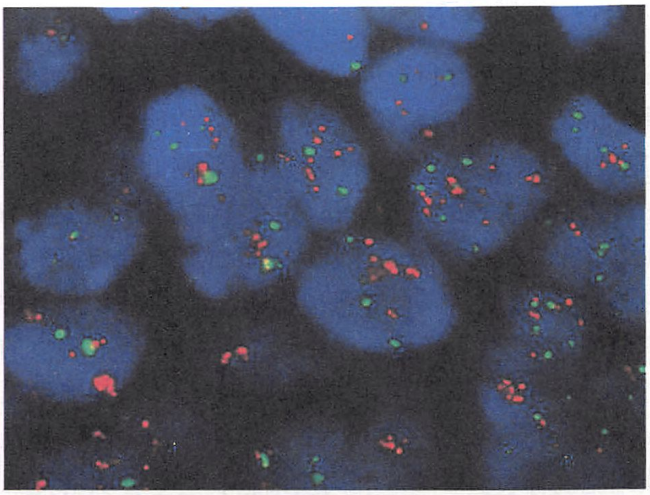


图 3-9-2　乳腺浸润性癌 FISH 检测显示 HER2 基因扩增

（二）显色原位杂交

显色原位杂交（colorimetric in situ hybridization，CISH）指用酶代替荧光染料，能在保持肿瘤的结构和细胞学特点下分析染色体的改变。其敏感性虽不如 FISH 法，但不需要荧光显微镜、照相设备和分析软件，且价格更低廉，组织切片能长期保存。CISH 最常用于基因扩增检测，如乳腺癌中的 HER2 基因扩增的检测。

（三）比较基因组杂交

比较基因组杂交（comparative genomic hybridization，CGH）是指将消减杂交、荧光原位杂交相结合，用于检测 DNA 序列的拷贝数变异并将其定位在染色体上的方法。例如，对软组织平滑肌肉瘤的 CGH 研究检测到 1q、5p、8q、16p 和 17p 区域染色体 DNA 拷贝数的扩增及 3p、6p、10q 和 22q 区域染色体 DNA 拷贝数的缺失。CGH 的优点在于不需要做肿瘤细胞培养和肿瘤细胞中期染色体标本制作，仅需微量肿瘤细胞 DNA，经一次实验就可对整个基因组中所有的遗传物质增加或丢失异常进行分析。肿瘤细胞 DNA 可从新鲜标本或石蜡包埋标本甚至甲醛固定标本中提取，既可做前瞻性研究，也可做回顾性筛选。但 CGH 法对缺失的检出需由其他方法加以证实，对结构重排如倒位或平衡易位不能检出，灵敏度和分辨率有待提高。

六、Southern 印迹杂交

Southern 印迹杂交（Southern blot hybridization）是进行基因组 DNA 特定序列定位的通用方法。Southern 印迹杂交在 DNA 图谱分析及 PCR 产物分析等方面有重要价值。例如可通过分析 IgH 基因有无重排来诊断 B 细胞淋巴瘤或白血病，也可通过分析 TCR 基因有无重排来诊断 T 细胞淋巴瘤或白血病。本法的最大优点是能检测抗原受体基因所有的重排，但操作复杂、费时，限制了其在病理诊断中的应用。

七、DNA 二代测序技术

DNA 二代测序技术（next-generation sequencing，NGS）是 DNA 高通量测序技术的一种，能一次同时对几十万到几百万条 DNA 分子进行大规模且平行测序（massive parallel sequencing）。NGS 技术已逐步应用于常规临床实践。目前肿瘤 NGS 检测主要应用于遗传性肿瘤综合征筛查、体细胞突变分析和寻找疾病的候选基因上。NGS 使肿瘤防治措施前移至预防阶段，大量研究证实某些遗传性肿瘤与关键基因突变相关，2017 版美国国立综合癌症网络指南指出，可利用 NGS 检测相关基因突变并进行遗传咨询。如与遗传性乳腺癌和卵巢癌、Lynch 综合征和神经纤维瘤等相关高外显率基因突变等，此外还有一些中等外显率和低外显率基因。NGS 在体细胞突变分析领域应用最为广泛，通过 NGS 分析肿

瘤起始、发展和转移阶段遗传变异及相关驱动突变与伴随突变，有助于肿瘤患者分类、预后、靶向治疗、耐药性分析。随着 NGS 技术不断改进，高通量的测序将是大势所趋，检测对象将逐渐从 DNA 层面向 RNA 层面转移，新一代 NGS 检测灵敏度、准确性和操作便捷性也将大大提高。随着测序费用持续下降、测序方法优化升级、变异数据临床意义不断明晰以及临床经验不断积累，人员培训、数据处理、质量控制、伦理等问题都将逐步得到解决，NGS 技术将会逐渐成为临床主要且常规的检测项目。传统的 Sanger 测序具有方法简单、判读容易、读取片段长、成本低廉等特点，目前对于一些临床上意义明确的特定位点 DNA 变异鉴定等仍具有较好的使用价值。

八、循环肿瘤细胞/基因（CTC/ctDNA）检测技术

1869 年，澳大利亚籍医生 Ashworth 首次提出循环肿瘤细胞（circulating tumor cell，CTC）的概念。1976 年，Nowell 将 CTC 的定义修正为：来源于原发肿瘤或转移肿瘤，获得脱离基底膜的能力并通过组织基质进入血管的肿瘤细胞。目前循环肿瘤细胞是指存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称。而循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）是一种无细胞状态的胞外 DNA，存在于血液、滑膜液和脑脊液等体液中，其主要是由单链或双链 DNA 以及二者的混合物组成，以 DNA 蛋白质复合物或游离 DNA 两种形式存在；瘤细胞体细胞 DNA 由脱落肿瘤细胞或者当凋亡细胞释放进入循环系统，是一种特征性的肿瘤生物标志物。对于 CTC，大量研究表明，CTC 以不同形态存在于外周血中，既有游离的单个 CTC，也有聚集成团的细胞团（circulating tumor microemboli，CTM）。肿瘤细胞在进入外周血液循环的过程中会发生上皮-间质转变（epithelial mesenchymal transition，EMT），故 CTC 存在不同类型，包括上皮细胞表型、间质细胞表型和上皮细胞与间质细胞混合表型。CTM 和间质细胞表型 CTC 具有更强的转移潜能。CTC 检测通过捕捉检测外周血中的 CTC，监测 CTC 类型和数量变化的趋势，可能有助于实时监测肿瘤动态、评估治疗效果及复发风险，也被称为“液体活检”。

九、流式细胞分析技术

流式细胞术（flow cytometry，FCM）是一种应用流式细胞仪进行快速细胞定量分析和细胞分类研究的新技术，是在细胞分子水平上通过单克隆抗体对单个细胞或其他生物粒子进行多参数、快速的定量分析。它可以高速分析上万个细胞，并能同时从一个细胞中测得多个参数。其优点如下：测量速度快，能在每秒内分类数万个细胞；精确性和灵敏性高；可同时测定 6～8 个参数。由于流式细胞仪只能检测单个分散细胞，故必须使用细胞悬液。主要应用在以下几方面：①分析肿瘤细胞增殖周期，有助于估计肿瘤的生物学行为；②分析细胞增殖与凋亡；③分析细胞分化、辅助良恶性鉴别；④肿瘤相关基因（如 TP53）定量分析，为预后判断提供依据；⑤多重耐药基因产物的定量，为化疗药物的选择提供依据；⑥肿瘤疗效监测，残存肿瘤细胞检测以及肿瘤有无复发的判断。

十、数字病理和人工智能

数字病理（digital pathology，DP）是指将计算机和网络应用于病理学领域，它的核心技术是全玻片数字扫描技术（whole slide imaging，WSI）。WSI 通过全自动显微镜或光学放大系统扫描采集得到高分辨数字图像，再应用计算机对得到的图像自动进行高精度、多视野、无缝隙拼接和处理，获得优质的可视化数据以应用于病理学的各个领域。近年来 WSI 快速成熟，计算机储存和运算能力快速增强，以及新的机器学习算法（比如神经网络）的研发，使得人工智能（artificial intelligence，AI）用于分析高分辨率病理图像成为可能。目前，使用 AI 手段分析病理切片主要分为 3 方面：①对细胞的检测分割；②图像相关特征的提取；③病理图像的分类和分级。病理医师根据计算机辅助算法的分析结果可以对疾病作出进一步诊断。随着 WSI 的普及，未来 AI 将越来越多地整合到病理医生的诊断工作流程中，形成人机协同的工作模式，充分发挥 AI 高性能计算和病理医生高水平认知的优势。AI 将帮助病理医生完成繁重的图像识别和定量分析工作，让医生有更多时间投入到高水平认知的诊断活动中。随着

笔记

多维度医疗大数据引入，AI 对临床数据的快速处理能力，将极大提高病理医生对疾病诊断和预后判断的能力，提高诊断准确率和效率，减少误诊和漏诊。

十一、生物信息学

生物信息学（bioinformatics）是由人类基因组计划发展而产生的一门新兴交叉学科，涉及生物学、数学和计算机科学，主要研究内容是生物信息的获取、加工、分析、分配和解释等。该学科综合应用数学、计算机科学和生物学的各种工具来阐明和理解大量数据所包含的生物学意义。越来越丰富和繁杂的生物信息不能有效地利用和分析，只会带来更大的迷茫和混乱。生物信息学是为揭示基因组信息结构的复杂性及遗传语言的根本规律而产生的新兴科学。

生物信息学目前在肿瘤的诊断及研究中已发挥巨大的作用。传统研究肿瘤的方法是选择癌症基因、基因组区域和蛋白质，与健康组织和细胞比较。生物信息学使肿瘤研究模式发生巨大变化，扩大了与特定类型癌症发展相关的遗传变异的可检测数量，并能够整合分子特点，从而预测癌症和治疗反应。

十二、电子显微镜技术

电子显微镜技术（electron microscopy）（简称电镜技术）是病理形态诊断和研究中的基本技术之一。电镜分辨率远高于光镜，可达 0.2nm，能清楚显示细胞的微细结构（亚细胞结构），可作为肿瘤病理诊断和鉴别诊断的辅助手段之一。电镜的类型主要包括透射电镜及扫描电镜，其中最常用的为透射电镜。虽然免疫组织化学及分子检测技术在肿瘤的诊断及预后中的应用更为广泛，电镜观察在肿瘤病理诊断中仍起着一定的作用。例如电镜可用于一些疑难肿瘤的组织分化和细胞属性判定。Langerhans 组织细胞增生症中能见到呈杆状的 Birbeck 颗粒有助于确诊；检测神经内分泌肿瘤（如垂体腺瘤）细胞质内的神经内分泌颗粒，依据颗粒的大小、形状、电子致密度和空晕的有无与宽度等特征并结合免疫组织化学结果，进一步对肿瘤的亚型进行划分。

第三节　肿瘤病理学诊断分类

一、肿瘤组织病理学诊断

组织病理学诊断（histopathologic diagnosis）是指经活检或切除的肿物，经病理切片进行组织形态学等系列检查而作出的诊断。

（一）临床病史和相关检查结果的重要性

肿瘤病理诊断是由临床医师和病理医师为明确肿瘤诊断共同配合作出的医疗行为，本质是临床科室与病理科之间的一种特殊形式的会诊，对许多疾病的确诊、治疗方案的选择和预后判断具有重要的意义。充分了解临床资料，加强临床和病理的沟通，是作出病理诊断的必要基础和必须遵循的原则。由于一些肿瘤的病理形态学在某些情况存在明显的不典型性，许多肿瘤尤其是骨肿瘤等，最终诊断往往需要更充分的临床资料和其他影像学资料等的综合判断。我们应当充分认识到病理诊断远不是仅凭组织病理形态改变就能作出诊断那么简单。

（二）肿瘤大体形态观察

肿瘤的大体形态多样，并可在一定程度上反映肿瘤的类型及良恶性。大体标本的检查是病理诊断的重要组成部分，其重要性有时并不亚于显微镜检查。观察大体形态时，应注意肿瘤的部位、数目、大小、形状、生长方式、颜色、质地和包膜等重要信息。

1. 部位　虽然肿瘤可发生于任何部位，但任何肿瘤均有其好发部位。例如听神经瘤好发于桥小脑角，恶性黑色素瘤好发于足底，海绵状血管瘤好发于肝脏，胃癌好发于胃窦部。掌握肿瘤的好发部位，有利于对肿瘤作出及时的判断。

2. 数目 肿瘤多为单发，也可多发，常具有一定的诊断价值，如肠道的多发性息肉应高度警惕家族性腺瘤性息肉病的可能。对肿瘤进行检查时应全面仔细，注意肿块的数目以及各肿块之间的关系。

3. 大小 肿瘤的大小差异可以很大，小者仅显微镜下才能发现，大者可达数十千克。肿瘤的体积常与生长时间和发生部位有一定关系。生长缓慢、体积较大的肿瘤多为良性；恶性肿瘤生长迅速，体积不一定很大；生长缓慢、体积较小的肿瘤（如神经纤维瘤病）若在短期内体积迅速增大，应高度怀疑恶变的可能。

4. 形状及生长方式 肿瘤的形状多种多样（图 3-9-3）。肿瘤的形状及其发生部位、组织来源、生长方式和肿瘤的良恶性密切相关。例如良性肿瘤多呈结节状、有包膜且膨胀性生长，而溃疡型呈浸润性生长的包块多为恶性。肠道呈息肉状生长的良性肿瘤若继发溃疡形成，应怀疑癌变的可能。

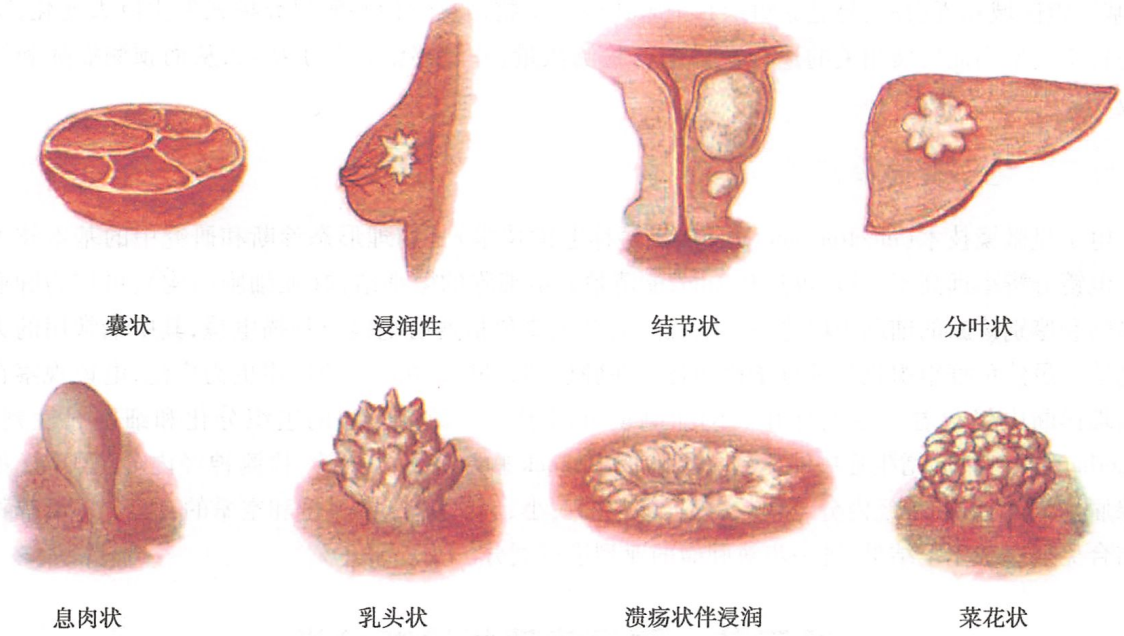


图 3-9-3 肿瘤的形状和生长方式模式图

5. 颜色与质地 肿瘤的颜色与质地也可提示肿瘤的类型。例如，脂肪瘤呈黄色、血管瘤呈暗红色、黑色素瘤呈黑色。成骨性肿瘤质地坚硬，间叶组织肿瘤若质地呈鱼肉状常高度提示为肉瘤。

（三）病理诊断报告书

1. 基本内容

（1）患者基本情况：包括病理号、姓名、性别、年龄、送检医院或科室、住院号、门诊号、送检日期等。

（2）肉眼和显微镜镜检主要发现：包括标本类型、大体所见、肿瘤的组织学类型、病理分级（分化程度）、浸润深度、脉管浸润情况、淋巴结转移情况、切除标本的切缘有无肿瘤浸润以及有无继发性病变或伴发性病变等。对于新辅助治疗后（如化疗后）的肿瘤，还需要描述肿瘤的治疗反应情况。对于罕见或特殊的肿瘤、交界性肿瘤或生物学行为不明确的肿瘤，还应注明建议意见或参考文献，以供临床参考。

（3）病理学诊断的相关特殊检查：包括免疫组织化学、电镜、细胞和分子遗传学等特殊检查。

2. 肿瘤组织病理学诊断报告的阅读和理解 由于病理诊断的局限性等各种原因，病理诊断会受到不同程度的影响，因而病理诊断在表述上常用下列几种形式，其含义也就各不相同。

（1）明确的或基本明确的病理学诊断：明确的病理学诊断指不加任何修饰词，直接写明“××器官（组织）××病（瘤、癌、淋巴瘤或肉瘤）”。基本明确的病理学诊断是指病变性质已明确，如炎症、良性病变和恶性病变等，但对于每类病变中的亚类还不能作出肯定的判断，如“恶性肿瘤”是癌还是肉瘤？

或者“肉瘤”是纤维肉瘤还是恶性外周神经鞘膜瘤？由于组织形态不够典型，不易判明。但有时也能给出一定的倾向性意见，如癌（鳞状细胞癌的可能性大）。这在大多数情况下，也能为临床诊断和治疗提供很大帮助，因而也属基本上确诊。对于病理上确诊或基本上确诊的病例，临床可以按其确诊的范围作依据进行诊治，病理诊断应对此负责。需要指出的是，若病理诊断与临床诊断差异较大或严重不符，即使对于明确的病理学诊断，临床医师也应与病理医师及时沟通并申请复核病理诊断，必要时可提请多学科会诊讨论。

（2）不能完全肯定或有所保留的诊断：指由于各种因素影响，不易判定病变性质或疾病名称，特别对那些仅具备部分诊断标准的病变，常常以这种诊断形式表述，即多在拟诊疾病/病变名称之前或之后加上不同的不太确切含义的修饰词：如“考虑为……”“倾向于……”“病变符合……”“疑似……”“……可能性大”或“不能排除……”等字样。这种表述的病理诊断，临床医师不能作为完全确诊的依据，应根据自己掌握的全面情况进行处理。根据不同情况，只能作为重要的参考，或者结合病理诊断作出自己的诊断进行治疗，或者再进一步检查或观察。

（3）描述性诊断：指送检组织不能满足对各种疾病或病变的诊断要求，如主要为炎性渗出、坏死或仅有正常组织等。因而仅按所观察到的结果进行描述。在诊断栏内，只能写出“见描述”或“请结合临床考虑”等字样。这样的诊断多数对临床帮助不够，常常还需要进一步检查确诊。

（四）病理会诊

肿瘤病理学诊断十分重要，但又常会遭遇困难，因此常有讨论和会诊的需要。病理会诊可在病理诊断报告书签发前或签发后。病理诊断报告书签发前的病理会诊多因病例疑难或少见，初诊病理医师难以作出明确诊断。而病理诊断报告书签发后的病理会诊原因可较多，比如，患者因原诊治医院医疗技术不足等转院，新收治医院的临床医师会要求本院病理科会诊；临床医师认为病理学诊断结果与临床不符，与病理医师沟通后仍不能达成一致意见，可以提出院外会诊；初诊医院病理科因条件所限，不能进行某些特殊检查等，要求上一级医院会诊；患者及其家属对原诊治医院病理诊断的报告存有疑虑而要求院外会诊等。病理会诊报告是会诊方有关病理医师个人或多位病理医师阅片后的咨询意见，由于接受会诊的病理医师可能并不能完全掌握患者的全部情况，病理会诊报告应注明：“会诊咨询意见仅供初诊病理医师参考”。初诊病理医师要自行决定是否采纳病理会诊的咨询意见和采纳的程度。

二、肿瘤细胞病理学诊断

细胞病理学诊断（cytopathologic diagnosis）是依据脱落细胞学或穿刺细胞学以及体液离心沉淀后涂片检查而作出的肿瘤诊断，其可靠性不能等同于组织病理学诊断。

（一）常用方法

1. 脱落细胞学检查　对体表、体腔或与体表相通的管腔内肿瘤，利用肿瘤细胞易于脱落的特点，取其自然脱落或分泌排出物，或用特殊器具吸取、刮取或刷取表面细胞进行涂片检查，亦可在冲洗后取冲洗液或抽取浆膜腔积液，离心沉淀后进行涂片检查。

适用于脱落细胞学检查的标本有宫颈刮片、痰液、各种内镜刷片、胸腔积液、腹腔积液、尿液、乳头溢液等。

2. 细针穿刺细胞学检查　用直径<1mm 的细针刺入实体瘤内吸取细胞进行涂片检查。对浅表肿瘤可用手固定肿块后直接穿刺，对深部肿瘤则需在超声或 X 线引导下进行穿刺。细针穿刺标本通常不能观察到组织结构，所以应归为细胞学诊断。

（二）涂片制作

取材后应立即涂片，操作应轻巧，避免损伤细胞，涂片须厚薄均匀。液基薄层细胞制片术使脱落细胞学检查的准确性明显提高，也使计算机自动细胞图像分析筛选成为可能。涂片后应在其干燥前立即置于 95% 乙醇或乙醇-乙醚（各 50%）混合液固定 15 分钟，以保持良好的细胞形态，避免细胞

自溶。

常用的染色方法有巴氏(Papanicolaou)法,瑞氏(Wright)法、吉姆萨(Giemsa)法和苏木素-伊红(HE)法等。

(三) 应用范围

1. 脱落细胞学检查

(1) 宫颈脱落细胞学:刮取宫颈的鳞-柱上皮交界处(即移行带)细胞制备涂片,通常用巴氏染色。最常用于宫颈鳞状细胞癌的诊断和普查,诊断准确率可达90%以上。此外,还可用于观察女性内分泌激素水平的变化。

(2) 痰涂片和支气管刷片细胞学:用于肺癌的诊断,并可根据细胞形态进行组织学分型,如鳞状细胞癌、小细胞癌或腺癌等。

(3) 浆膜腔积液脱落细胞学:抽取胸腔积液、腹水或心包积液,经离心后吸取沉淀物制备涂片,可用于转移癌和恶性间皮瘤等肿瘤的诊断与鉴别诊断。

(4) 尿液脱落细胞学:收集尿液,经离心后吸取沉淀物制备涂片,常用于泌尿系统肿瘤的诊断。

(5) 乳头溢液细胞学:可用于诊断乳腺炎症性疾病、导管上皮细胞增生、非典型增生和乳腺癌等。

(6) 其他:食管拉网涂片检查常用于食管鳞状细胞癌的诊断;脑脊液抽取后离心制片可用于神经系统炎症和肿瘤的诊断。

2. 细针穿刺细胞学检查 某些器官或组织肿瘤既无自然脱落细胞,内镜检查又不能达到,可用细针穿刺细胞学检查来诊断。如淋巴结、乳腺、涎腺、甲状腺和体表软组织肿块。深部组织的肿块,如肝、肺、肾、腹膜后软组织肿块等需要在超声引导、X线或CT定位下进行穿刺。

(四) 细胞病理学诊断报告书

1. 基本内容 患者基本情况等与组织病理学诊断报告书相同。通常还需要注明涂片制作方法等。

2. 诊断意见的基本分类

(1) 直接表述性诊断:根据形态学观察的实际情况,对于某种疾病或病变作出肯定性诊断。偶尔在确实无法得到组织学诊断的情况下,临床医师可依据该诊断报告,结合临床情况尝试进行手术切除、化学治疗或放射治疗;不能完全肯定的、不同程度的意向性诊断,临床医师应重复细胞学检查或做活体组织检查;根据细胞的形态学不足以定性者,只提供形态描述性诊断;送检标本不符合要求者,可告知无法作出细胞学诊断。

(2) The Bethesda System(TBS)报告系统:用于宫颈细胞学诊断或甲状腺细针穿刺细胞学诊断。

(3) 间接分级性诊断

1) 三级法:分为阳性、可疑和阴性。阳性为查见肯定的恶性细胞;可疑为查见难以确诊的异型细胞;阴性为未查见恶性细胞。

2) 巴氏五级法:分为恶性、高度可疑恶性、可疑恶性、非典型性和阴性。

3. 肿瘤细胞学病理诊断报告的阅读和理解 细胞病理学诊断作为诊断病理学的重要分支,在疾病诊治上具有与组织病理学相似的重要地位和作用,不允许出现错误的诊断和对检查结果任意的解读,尤其不能出现假阳性报告。结合目前细胞病理学的发展现状,WHO建议使用直接表述性诊断细胞病理学的报告模式,弃用巴氏五级法和三级法等数字式分级诊断,对于特殊类别检查则推荐使用相应的报告系统,比如宫颈细胞学和甲状腺细针穿刺细胞学使用各自的TBS报告系统。

(五) 细胞病理学诊断的优点和局限性

1. 优点 细胞病理学检查取材方便,给患者造成的痛苦小,所需设备较简单,操作、制片和检查过程快速,易于推广和重复检查,是一种较理想的肿瘤筛查诊断方法。对难以获取组织进行肿瘤病理诊断的病例,细胞病理学诊断具有重要价值。细胞学检查还适用于宫颈癌和食管癌等肿瘤的普查。

2. 局限性 细胞病理学检查和其他诊断手段一样,存在一定的局限性。受样本取材等因素的影

响，细胞学诊断一般有10%左右的假阴性率，因此，肿瘤细胞病理学检查阴性结果不能解释为没有肿瘤；早期食管癌、贲门癌和肺癌，尽管拉网或痰液细胞学检查为阳性，若影像学检查不能显示出肿瘤的确切部位，还需进一步做内镜检查等来确定肿瘤的部位。在一定程度上，肿瘤细胞学病理诊断结果的可靠性不能等同于组织病理学诊断。对于诊断疑难的病例，细胞病理学也可提请会诊。

第四节　肿瘤病理学诊断临床应用范例

在临床诊断中，不管临床医生有多大把握，也不能缺少组织病理学诊断，病理诊断在肿瘤诊断中起决定性作用。下面以乳腺癌为例，介绍其组织病理学诊断、免疫组织化学及分子病理学检测的意义。

（一）组织病理学诊断

1. 组织病理学　乳腺癌的病理学诊断需区分非浸润性癌、微浸润性癌和浸润性癌。非浸润性癌主要包括导管原位癌；微浸润性癌是指乳腺癌细胞突破基底膜进入邻近间质，浸润灶最大径≤1mm，多数伴随导管原位癌出现，特别是体积较大的高级别导管原位癌。浸润性癌包括非特殊型浸润性癌、特殊亚型浸润性癌，如浸润性小叶癌、小管癌、黏液癌、腺样囊性癌、多形性癌、浸润性微乳头状癌、伴神经内分泌特征的癌等，在治疗和预后上有一定意义。

2. 组织学分级　非特殊型浸润性癌和其他浸润性乳腺癌通常根据分析腺管形成、细胞核多形性和核分裂象计数进行分级。分级为重要的预后因素，应为乳腺癌报告的最基本组成部分，是临床决策的重要依据。

3. 淋巴结状态　淋巴结转移与浸润癌的大小、数目密切相关。肿瘤体积越大、数目越多，越容易发生淋巴结转移；反之，体积较小的肿瘤、单一的肿瘤淋巴结转移发生率较低。淋巴结转移和组织学类型也有关系，如浸润性微乳头状癌淋巴结转移率相对较高。研究显示，宏转移（定义为>2mm）具有预后意义。取材时将淋巴结切成2mm的薄片即可检测到，将所有组织薄片包埋，HE染色观察。检测更小的转移灶需要更多层面的切片和免疫组织化学染色。此外，经更多切面所发现的微转移（0.2～2mm，或单个淋巴结切面肿瘤细胞>200个）或孤立肿瘤细胞簇（<0.2mm，或单个淋巴结切面肿瘤细胞<200个）在预测复发或生存方面没有差异。

4. 脉管情况　淋巴管或血管侵犯（也统称为脉管侵犯，LVI）是在瘤体外小血管或淋巴管中发现癌组织，最常出现于浸润癌周围。尽管脉管侵犯与淋巴结转移相关，但它是独立的局部或远处复发预后因子，有助于临床决策。有脉管侵犯和淋巴结转移的患者，预后更差。

5. 临床分期　应用最广的乳腺癌分期系统是由美国癌症联合委员会（AJCC）发表的第8版乳腺癌分期系统，更新涉及解剖学信息、生物标志物、多基因检测、癌症风险评估模型等方面。其中，在TNM分期的基础上增加了ER、PR、HER2及组织学分级4项生物标志物及Oncotype DX®多基因检测等内容，所形成的预后分期系统，首次建立了AJCC证据等级概念。就个体而言，这种信息对于局部治疗和系统性治疗的决策、评估均很重要。还可以将分期相似的患者汇集进行临床对照研究、流行病学研究或其他的研究。生物学检测（例如基因表达谱）可作为分期的补充，用于预测复发、转移风险和预判治疗反应。乳腺癌患者均应进行临床分期和病理分期。临床分期主要依靠体格检查和影像学检查。病理的T、N分期主要依靠对手术切除的标本进行大体和镜下检查。T代表浸润性癌的大小，如果存在多灶浸润，依据最大浸润灶的大小进行T分类。肿瘤较小者，可以在切片上测量大小。确定T分类常常需要结合大体、显微镜下和影像学所见。淋巴结的评估需要切成薄片，以便检出所有的宏转移（转移灶>2mm）。M的分类主要依靠影像学检查结果，有些病例能得到病理证实。

6. 预后分期　第8版AJCC乳腺癌分期系统将免疫组织化学检测的激素受体（ER/PR）、HER2、Ki-67和肿瘤组织学分级4项生物学指标纳入新增的预后分期信息，作为TNM解剖分期的重要补充。ER、PR阳性的乳腺癌患者内分泌治疗有效，表达水平越高，效果越好；HER2阳性与预后不良有关，抗

HER2 靶向药物能明显改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后；组织学分级是独立于肿瘤分期的重要预后相关因素；Ki-67 是反映细胞增殖的核蛋白。AJCC 分期系统的根本意义在于不断完善与预后相关的肿瘤信息，并为制定临床治疗决策提供科学依据。AJCC 第 8 版乳腺癌分期系统首次在解剖学信息以外增加生物学信息作为预后评价依据，是肿瘤分期的重大变革。

（二）免疫组织化学和分子病理学检测

1. FISH 检测 免疫组织化学检测为 HER2(2+)的病例，需要行 ISH 检测进一步明确 HER2 状态。目前进行 HER2 基因状态检测的探针多为同时含有 HER2 基因和该基因所在的第 17 号染色体着丝粒(CEP17)序列的双探针，也可采用仅含有 HER2 基因的单探针。双探针 ISH 判读标准：当 HER2/CEP17 比值≥2.0 时，为 HER2 阳性；HER2/CEP17 比值<2.0，但平均 HER2 拷贝数/细胞≥6.0 时也为 HER2 阳性。扩增细胞应均质、连续，且占浸润癌的 10% 以上。单探针 ISH 判读标准：肿瘤细胞平均 HER2 拷贝数/细胞≥6.0 为扩增。扩增细胞应均质、连续，且占浸润癌的 10% 以上。

2. 乳腺癌分子分型 经典的乳腺癌分子分型是基于基因表达谱的分析，但临床上难于广泛使用。临床多采用基于免疫组化结果的分子分型替代。基于免疫组化结果的乳腺癌的分子分型主要有 4 型，即管腔 A 型(Luminal A)、管腔 B 型(Luminal B)、HER2 过表达型(HER2 over-expression)和三阴型(triple negative)。各亚型除具有独特的分子表型和免疫表型外，其预后、对治疗的反应以及转移途径各不相同。

(1) Luminal A 型：即免疫组织化学检测 ER 阳性或 PR 阳性，HER2 阴性，Ki-67 低表达。此类型是乳腺癌最常见的分子分型，也是乳腺癌中预后最好的一个亚型，以早期患者居多，复发风险较低。治疗方面，Luminal A 型对内分泌治疗敏感，有效率高达 40%，且 ER 水平与内分泌治疗的敏感性呈正相关。因为 HER2 水平为阴性，不适合进行分子靶向治疗。

(2) Luminal B 型：即免疫组织化学检测 ER 阳性或 PR 阳性，而 HER2 也阳性，多见于高龄乳腺癌患者。此亚型也属于内分泌治疗敏感的肿瘤，但由于 HER2 阳性，对他莫西芬的疗效较 Luminal A 型差，对芳香化酶抑制剂的效果较好。由于 HER2 阳性，部分患者可进行分子靶向治疗。

(3) HER2 过表达型：即免疫组织化学检测 ER、PR 阴性，HER2 阳性，Ki-67 多为高表达。这一型的特点是 *HER2* 基因扩增，17 号染色体上的 TRAP100、GRB7 等基因表达上调，RRM2、RAD5 等表达下调。因为 ER、PR 均阴性，对内分泌治疗几乎无效。

(4) 三阴型：即免疫组织化学检测 ER、PR、HER2 均阴性，这一型被认为是乳腺癌预后最差的一个亚型，容易出现肺、脑等远处转移。该型乳腺癌对内分泌和抗 HER2 分子靶向治疗均无效，化疗是主要的全身治疗途径。

3. 乳腺癌 21 基因检测 随着分子生物学技术的迅速发展，多基因分析模型已被用于更准确地预测患者的预后。Oncotype DX®是一个获得美国 FDA 认证的包含 21 个基因的多基因检测系统，其对 ER 阳性、淋巴结阴性肿瘤复发可能性的预测已被纳入 NCCN 指南和 2018 版 AJCC 肿瘤分期指南中，为 ER 阳性、淋巴结阴性的乳腺癌患者提供了术后是否需要辅助治疗的重要参考。通过检测乳腺癌中 21 个基因，观察它们之间的相互作用于判断治疗特性，从而可预测个体化的乳腺肿瘤复发指数以及接受化疗的效益。检测报告的复发指数(RS)，是一个介于 0 到 100 的数字，其判读标准为：①RS<18，复发风险较低，请谨慎选择化疗；②18<RS<31，复发风险为中等，在考虑是否化疗时必须结合其他临床因素；③RS>31，复发风险较高，化疗获益较大。对于处于Ⅰ期或Ⅱ期、雌激素受体阳性、淋巴结转移阴性、将要采用他莫西芬治疗的新确诊乳腺癌患者建议进行 21 基因检测。绝经后，淋巴结阳性、雌激素受体阳性的浸润性乳腺癌患者，也可以通过 21 基因检测确定化疗是否获益。

小 结

在各种诊断技术中，病理学诊断至今仍然被公认为“金标准”。然而，病理学诊断也有一定的局限性，临床医师和病理医师对此都必须有清醒的认识。随着医学各相关学科的迅猛发展，肿瘤病理学

不再是单一的组织学诊断，而是结合形态病理学、免疫组织化学、细胞遗传病理学及分子病理学作出的综合诊断。对于病情复杂的疑难病例，可由临床医师、影像诊断医师、病理医师和其他相关人员共同参与的多学科临床病理讨论会，共同商讨后妥善处理。

展　望

传统的肿瘤病理学诊断是基于“核定良恶，浆定性”的基本形态学规律，结合一些具有特征性的组织形态结构来区分肿瘤和辨别肿瘤的良恶性。传统的形态学检查，因存在相当的主观性而具有一定局限性，而如今的病理学诊断可依赖的信息已非常丰富，除了对那些有特征性的组织形态和规律的认识更丰富和清晰外，电镜观察到的更详细的超微组织形态和结构，激光共聚焦显微镜等技术重建的三维组织结构和一些组织染色、免疫组织化学技术和原位杂交技术能够提供蛋白成分性质和核酸序列结构等，均已极大地提升了病理医师对肿瘤的组织形态和功能的认识深度。分子生物学技术和流式细胞技术不仅使肿瘤病理学诊断实现了形态和功能的统一与信息整合，二代测序技术等方法学、生物信息学和人工智能的渗入更使得肿瘤病理学诊断进入了一个崭新的时代。

肿瘤的生物治疗、靶向治疗日益兴起，给肿瘤病理学诊断提出了更高、更精细、更准确的新要求。数字化分析记录技术给肿瘤病理学的诊断、会诊交流和信息存储等带来了新的天地。可以看到肿瘤病理学诊断正沿着不断丰富和深入的分子病理学和数字信息化方向迅猛发展。而对实验技术人员手工操作高度依赖的制片技术和对病理医师个人经验与形态感悟高度依赖的肿瘤组织病理学诊断，技术的自动化和标准化，诊断的规范化和可重复性的不断提高，已成为其发展的方向。

思　考　题

1. 肿瘤的分类及命名原则是什么？
2. 肿瘤分级和分期的区别是什么？
3. 病理标本组织处理流程是什么？
4. 举例说明免疫组化技术的临床应用。
5. 乳腺癌常见病理学指标的临床意义是什么？
6. 本章中分子病理的内容有哪些？

（步　宏）

第十章　肿瘤影像诊断

肿瘤影像学(oncologic imaging)是利用肿瘤的影像表现特点进行诊断的一门临床科学。在临床上,肿瘤影像学检查目的包括肿瘤筛查、治疗前诊断、影像学分期、疗效评估、治疗后随诊、预后分析等,临床医生不仅要掌握肿瘤的影像学表现特征,更应该了解如何选择恰当的影像学检查方法。这要求临床医生不仅掌握肿瘤的生物学行为规律、临床流行病学、治疗策略等,还要熟悉不同影像学检查方法的优势所在,并了解影像学检查技术的新进展。本章的目的在于了解不同成像技术的基本原理、图像特点、诊断价值与限度,掌握图像的观察、分析和诊断方法,以及常见肿瘤的影像学诊断特点。

第一节　影像学诊断技术方法及原理

一、传统影像学检查

传统影像学检查主要包括胸片、乳腺X线成像及消化道造影等,目前仍在临床发挥重要作用。胸部正侧位像是胸部病变最基本的影像检查手段,目前是住院患者的常规影像学检查方法;乳腺X线片是成年女性乳腺病变的首选检查方法之一;消化道造影用于空腔消化器官检查,为病变的定位、定性诊断提供最直观的图像依据,目前是消化道肿瘤最重要的检查方法之一。

二、CT扫描检查

(一) 成像基本原理

普通X线片是把三维立体解剖结构摄成二维重叠图像,CT则是断层解剖图像,1969年Hounsfield设计了计算机断层成像(computed tomography,CT)装置。CT是以X线束对体部选定层面扫描,测量透出的X线量,计算出该层面各个体素的X线吸收系数,并用不同的灰度表示,即得到CT图像。

自问世以来,CT技术更新迅速,其中最具有决定性意义的是20世纪90年代初螺旋CT扫描技术的出现。螺旋CT在扫描过程中,患者持续匀速平直移动,管球旋转同时进行,使X线扫描的轨迹呈螺旋形持续进行,而非常规CT的隔层间断扫描;螺旋CT获得扫描区域的容量数据,使得CT高速扫描技术、丰富的CT图像后处理技术成为可能。

(二) 检查方法

在临床工作中,常需要向体内引入对比剂,增加软组织间密度对比,包括气体、水、碘剂等,气体和水常通过消化道引入体内。碘剂作为全身各组织CT增强扫描的对比剂,通过静脉注射引入体内,反映不同组织的血流灌注状态,即CT增强扫描;在无禁忌证的情况下,CT增强扫描常规应用于肿瘤患者的CT检查。

(三) CT检查的优势与不足

1. 优势　目前,CT应用非常广泛,涵盖了全身病变诊断、治疗的各阶段,与普通X线比较优势明显:①检查方便,迅速安全,受检者只需静卧不动即可完成检查;②图像空间分辨率(density resolution)高于普通X线;③CT密度值(CT值)直观反映了不同组织的密度差别;④通过调整图像窗宽(可视灰阶范围)、窗位(中心灰度),可以调整不同组织的对比度,有利于分辨病变组织及观察不同解剖部位;⑤CT增强扫描可以显示不同组织的血流动力学特征,提高了CT诊断病变组织的能力;⑥CT扫描所得原始数据进行后处理,得到多种重建图像,包括多平面重建(MPR)、虚拟内镜、容积重建(VR)、最

大密度投影(MIP)等,进一步显示病变与周围结构的关系、骨质结构与强化血管的解剖结构、空腔结构及内部结构等。

2. 不足　①CT 辐射剂量高于传统 X 线检查,目前随着技术进步,这一缺陷已得到逐步改善;②CT 伪影,常见 CT 伪影种类包括射束硬化伪影、运动伪影、机器故障伪影等;③部分患者对含碘的对比剂过敏,可能造成严重后果。

三、磁共振检查

(一) 成像基本原理

生物体内的氢质子在静磁场内受到射频脉冲(radiofrequency,RF)激发后会产生磁共振(magnetic resonance)现象,1946 年美国科学家 Purcell EM 和 Bloch F 各自独立研究,几乎同时发现了这一现象;在射频脉冲的激发下,人体组织内氢质子吸收能量处于激发状态,射频脉冲终止后,处于激发状态的氢质子恢复其原始状态,这个过程称为弛豫。磁共振成像(magnetic resonance image,MRI)是利用 RF 终止后,氢质子在弛豫过程中发射射频信号(MR 信号),将所产生 MR 信号进行接收、空间编码、转换后形成图像的一种技术。1980 年,MRI 扫描仪开始应用于临床,目前 MRI 技术发展非常迅速。

(二) 检查方法

MRI 图像主要包括 T_1 加权像(T_1WI)、T_2 加权像(T_2WI)、质子加权像等形态学成像,以及 MR 功能成像等。

1. 常规磁共振检查　MRI 检查最基本、最常用的脉冲序列是自旋回波序列(spin echo SE),SE 序列采用 90°脉冲和 180°脉冲组合,得到标准的 T_1WI、T_2WI;T_1WI 对解剖结构显示较清楚,而病变组织在 T_2WI 对比更明显;SE 序列对出血更敏感,伪影相对少;但常规 SE 序列成像时间长,患者易产生运动,成像速度慢,目前通过快速 SE 成像序列,已在很大程度解决了以上难题。其他常用的 MRI 扫描序列包括部分饱和脉冲序列(partial saturation,PS)、反转恢复序列(inversion recovery,IR)、梯度回波序列(gradient echo,GE)等。

2. 磁共振增强扫描　在 MRI 扫描中,也可以经静脉引入不同类型的对比剂行 MRI 增强扫描,目前临床广泛采用静脉注射钆类顺磁性物质(Gd-DPTA),观察不同组织的分界、有无强化、强化特点等,达到 MRI 增强扫描的目的。

3. 磁共振功能成像　MRI 功能成像技术主要包括 MR 波谱分析(magnetic resonance spectroscopy,MRS)、MR 扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)、灌注加权成像(perfusion weighted imaging,PWI)、MR 扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)等,其中,DWI 通过检测组织内水分子的运动状态来反映组织的结构特点,提高了肿瘤诊断的敏感性,对大部分恶性肿瘤的诊断特异性也较高,临床应用最广泛。

(三) 磁共振检查的优势与不足

1. 优势　相对于 CT 成像,磁共振成像技术的优点包括:①无电离辐射,无创伤;②MRI 图像信息丰富,不同组织的 MR 信号强度差别明显,有利于病变的诊断;③可以实现被检测对象任意方位的层面成像;④可进行多参数、多序列成像;⑤可提供组织代谢、功能方面的信息。

2. 不足　①对于不含或少含氢质子的组织如骨骼、钙化灶等的结构显示不佳;②图像质量易受多种伪影的干扰;③扫描时间较长,图像空间分辨率略低于 CT 图像;④扫描范围受到梯度线圈的限制等。

四、超声成像

(一) 成像基本原理

超声成像(ultrasonography,US)是通过探头把超声波定向发射到人体内,超声波在传导的过程中遇到不同组织界面发生反射或散射,形成回声,这些携带组织信号特点的回声被捕捉、处理后,以实

时、动态的图像形式表现在荧光屏上，即为超声声像图。

（二）检查方法

通过探头活动，可随心所欲地得到各方向的断面图像；超声多普勒成像可以观察组织及血管的血流状态；超声造影可以动态观察病灶的血流动力学情况，有助于肿瘤的定性诊断；超声导引下穿刺活检可以直接获取组织学诊断；高频超声在诊断乳腺、甲状腺等浅表器官肿瘤方面具有独特优势，可作为首选影像学检查方法。

（三）超声检查的优势与不足

1. 优势 ①超声波发射、采集均通过一个超声探头完成，操作简单、方便；②超声成像无电离辐射损伤，且为实时、动态成像，可广泛应用于各类人群，包括孕妇、婴幼儿；③通过探头活动，可得到各方向的断面图像，并且可以同步测量大小、深度；④超声图像对于鉴别囊实性病变的准确性高。

2. 不足 ①超声图像分辨率低于 CT 或 MRI 图像，对于较大病变，超声图像无法显示全貌；②受限于超声波的物理特性，超声成像对骨骼、含气组织（肺、消化道）病变的诊断能力不足；③超声检查具有实时性，诊断准确率对操作者依赖性较大，一定程度上限制了其诊断效能。

五、放射性核素显像

（一）成像基本原理

放射性核素显像主要依赖核素发射 γ 射线的示踪现象进行成像，又被称为影像核医学。其显像的基本原理是将放射性核素标记的药物注射入人体内参与代谢，放射性核素被组织吸收、浓聚和排泄，同时发生衰变、发射 γ 射线，射线被显像仪器定量检测并转换为图像。由于不同组织间、病变组织与正常组织间存在代谢差异，通过观察放射性浓聚差别进行疾病的诊断。相对于 CT 所反映的组织解剖图像，放射性核素图像被称为功能图像。

1979 年，计算机断层成像技术开始应用于影像核医学领域，该类型的仪器被统称为发射性计算机断层成像（emission computed tomography，ECT）。ECT 与 CT 的根本区别在于前者仅接收来自患者的 γ 射线进行计算机断层成像，后者则由 CT 扫描仪发射 X 线进行人体扫描并同时接收衰减后的 X 线进行计算机断层成像。

（二）检查方法

ECT 包括单光子发射计算机断层成像（SPECT）和正电子发射计算机断层成像（PET）。SPECT 采用能直接发射 γ 射线的核素作为显像剂，常用的包括锝（^{99m}Tc）、碘（^{131}I）等。PET 采用能发射正电子的核素作为显像剂，临床应用最广泛的是^{18}F-氟代脱氧葡萄糖（^{18}F-FDG），它是葡萄糖的类似物，利用了肿瘤细胞的葡萄糖代谢旺盛的特性进行显像，直观反映了肿瘤代谢信息的特点；由于正电子在组织中只能瞬间存在，PET 则通过测量其在湮没辐射过程中产生的 γ 光子，间接探测正电子的存在。

在临床肿瘤学方面，PET 可与 CT 同机整合、同期扫描，同时得到组织代谢功能的 PET 图像及精细解剖的 CT 图像，以及两者的融合图像。PET-CT 的主要应用范围包括：①肿瘤良恶性鉴别诊断及恶性肿瘤恶性程度判断；②对某些原发灶不明的恶性肿瘤寻找原发病灶；③明确肿瘤 TNM 分期；④确定肿瘤生物靶区，指导精确放疗；⑤早期观察肿瘤对化疗的反应，协助临床调整治疗方案；⑥肿瘤治疗后随诊，明确肿瘤残存、复发情况；⑦某些高危人群的肿瘤筛查等。

（三）放射性核素显像检查的优势与不足

1. 优势 ①ECT 成像范围大，可以同期完成全身成像，SPECT 常用于全身骨扫描，一次扫描可以显示全身骨骼大体情况，简便、直观，是诊断骨转移瘤的首选检查方法之一；②PET-CT 兼顾了功能成像与解剖成像的优势。

2. 不足 ①SPECT 图像空间分辨率差，对细微结构及较小病灶的显示能力弱；②放射性核素存在一定辐射危害；③放射性核素的制备、存储、临床应用等成本较高，PET-CT 检查费用昂贵。

第二节　常见肿瘤的影像学检查方法优选及诊断

一、肺癌

（一）影像学检查方法及价值

1. X线摄片　X线摄片是胸部肿瘤患者检查中最基本的方法，目前仅作为胸部病变的初筛工具。

2. CT检查　CT扫描是诊断肺癌的首选影像学检查方法。通过调整CT窗宽、窗位，可以得到纵隔窗、肺窗、骨窗等图像，来观察软组织、肺组织、骨骼和钙化等的详细解剖结构，以及肿瘤组织与周围结构的关系、肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、骨转移等信息。通过多平面重建（MPR）的矢状面及冠状面图像，有助于评价肿瘤与纵隔、大血管、胸膜和胸壁的关系（图3-10-1）。

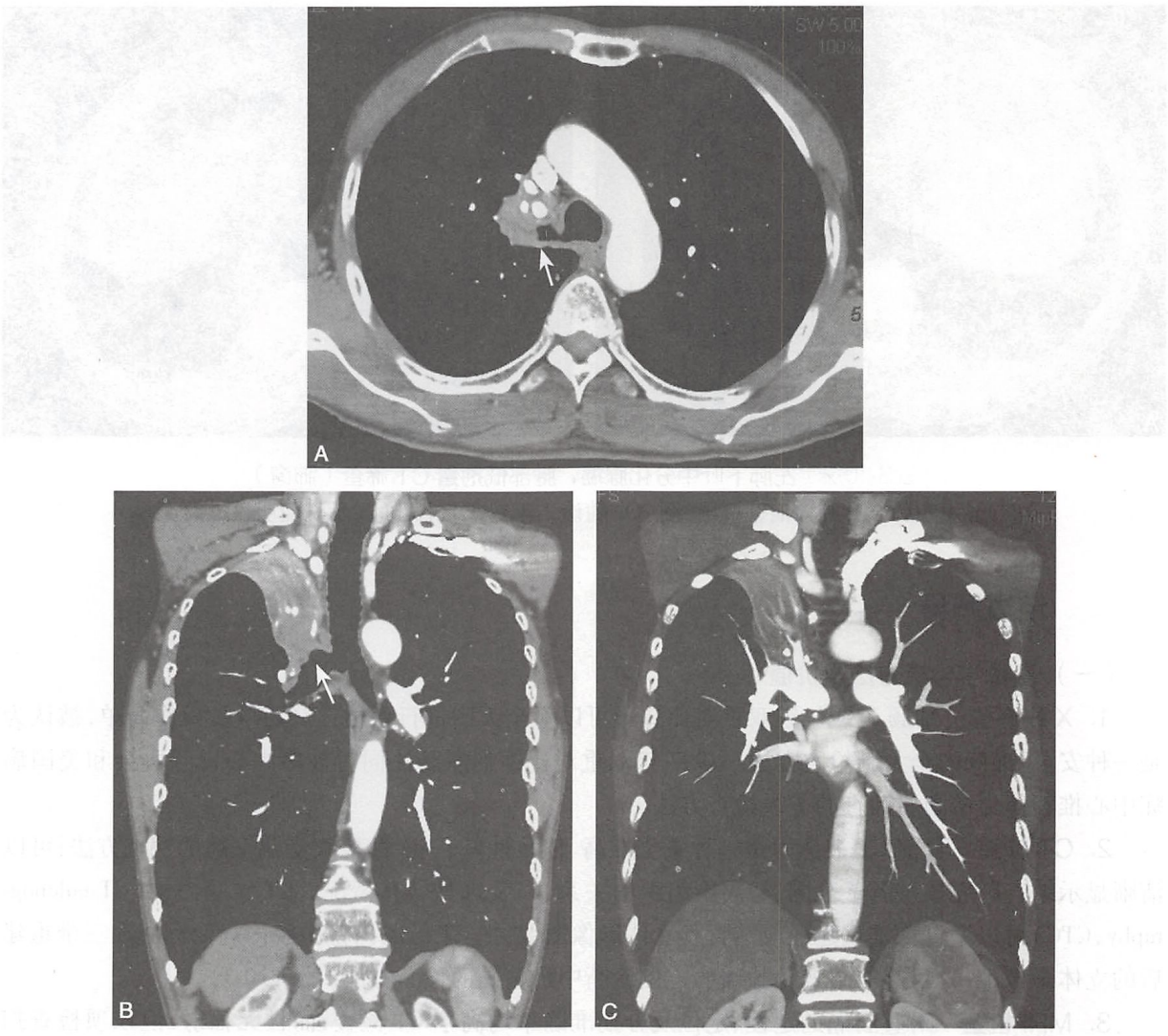


图3-10-1　右肺上叶中央型肺癌伴右肺上叶不张，CT增强扫描（纵隔窗）
横断面显示右肺上叶根部不均匀强化肿物（图A白色箭头），MPR冠状面（图B）显示肿瘤侵犯至右肺上叶支气管开口处，并累及右主支气管，右肺上叶不张；MIP冠状面（图C）显示右上肺动脉受侵，未累及右肺动脉干，MPR和MIP显示肿瘤与气管及支气管、肺动脉的关系比横断面有优势

3. MRI检查　较少用于肺部疾病检查，可以作为CT检查的补充；在脑转移、骨转移的评估中有重要作用。

4. PET-CT检查　作为功能成像，可辅助诊断病灶性质与范围及评估远处转移情况，提高肺癌

TNM 分期的准确性。

（二）影像学表现

中央型肺癌发生在肺段和段以上支气管，表现为：①支气管改变，病变处支气管壁增厚、支气管腔狭窄；②肺门形态不规则的软组织肿块；③远端肺组织阻塞性改变，包括阻塞性肺炎、肺不张，表现为远端肺组织实变，或肺叶或肺段均匀性密度增高；伴肺纹理聚拢、体积缩小或右肺上叶不张时，下缘形成反“S”征。

周围型肺癌发生在肺段以下支气管（图 3-10-2），表现为：①肺内结节或肿块；②病灶形态不规则，呈分叶状（分叶征）；③边缘多发细短毛刺（毛刺征）；④偏心性空洞，或伴有壁结节；⑤相邻胸膜凹陷伴线形、喇叭口样索条影牵拉改变（胸膜凹陷征）；⑥增强扫描呈轻、中度不均匀强化。发生在特定部位的肺癌——肺上沟瘤，又叫肺尖癌，发生在胸廓上入口内，表现为局部肿物，伴胸膜增厚，胸壁侵犯。

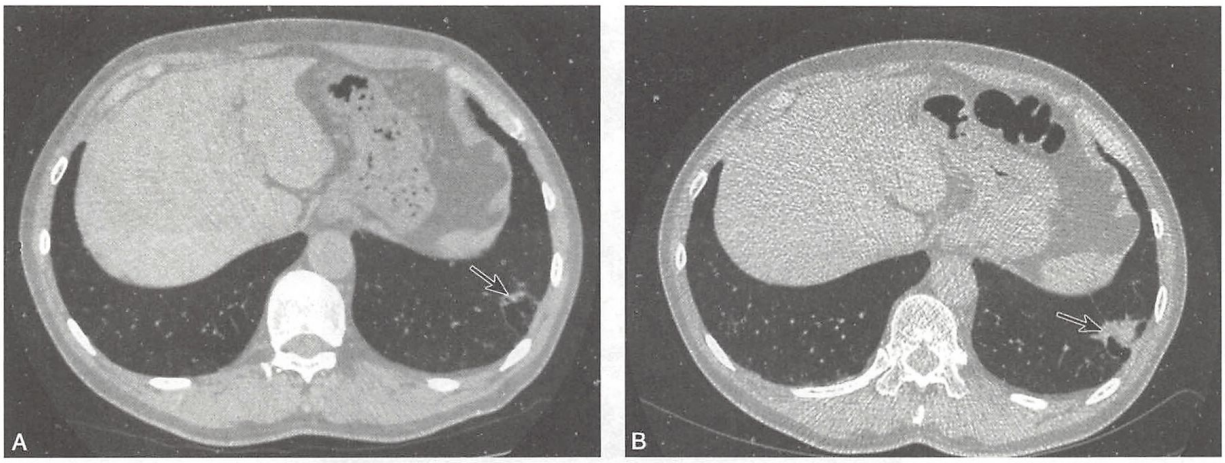


图 3-10-2 左肺下叶中分化腺癌，胸部低剂量 CT 筛查（肺窗）
显示左肺下叶肺大泡壁增厚（图 A）；随诊 2 年后，CT（图 B）显示病变明显增大

二、结直肠癌

（一）影像学检查方法及价值

1. X 线造影 结肠 X 线气钡双重对比造影可以对全大肠进行评估，图像直观、操作简单，被认为是一种安全、准确的全大肠检查方法。1997 年双重对比钡剂灌肠法同时被多中心胃肠协会和美国癌症中心推荐作为结肠癌筛查的一线检查方法。

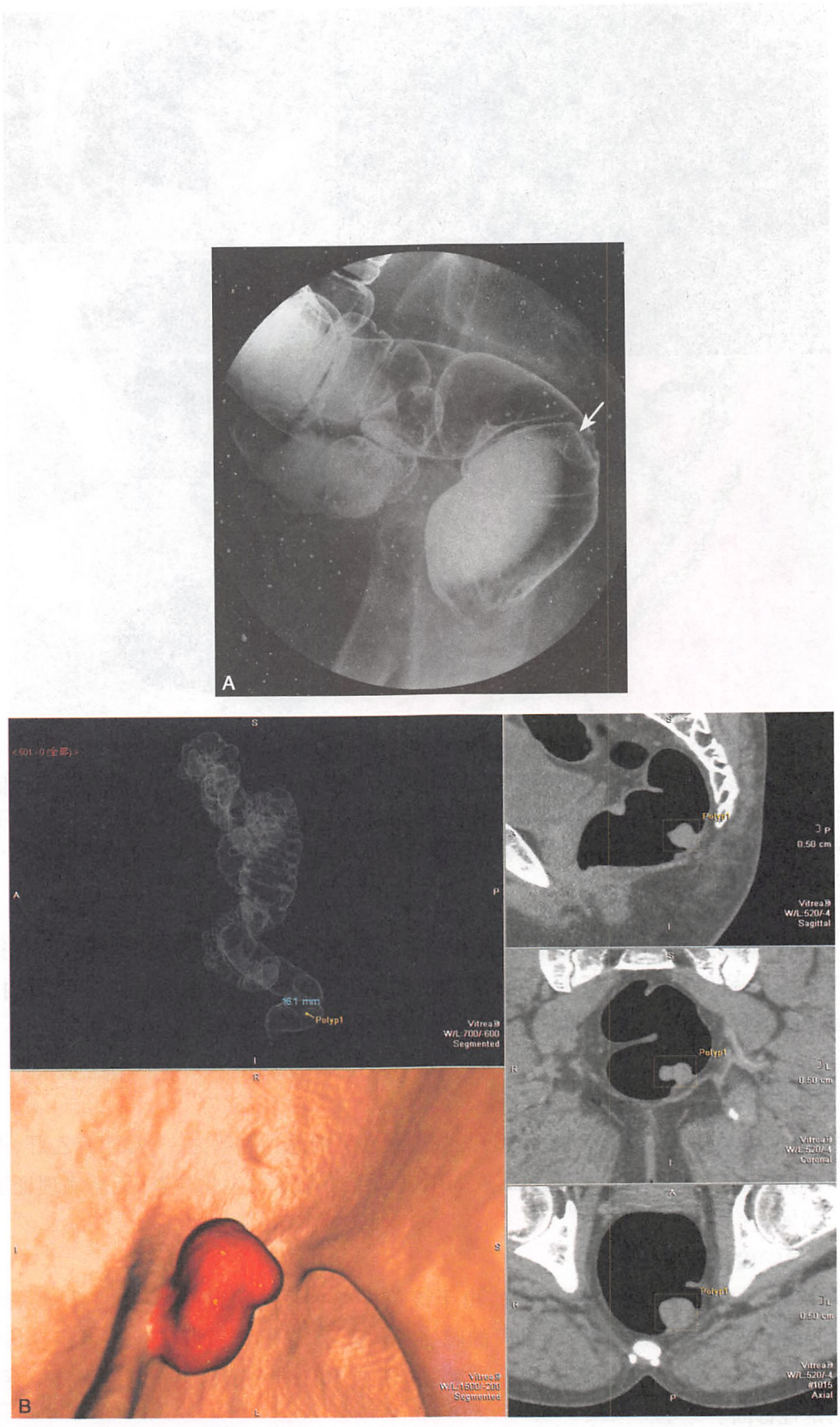
2. CT 检查 目前 CT 被认为是一种安全性高、依从性好、一次性检查受益率高的检查方法；可以清晰显示结直肠癌累及肠壁范围、与周围组织的关系，以及远处转移情况。CT 结肠内镜（CT colonography，CTC）可以通过三维重建形成结直肠立体影像图像，把 CT 结肠内镜中腔内病变标注在三维重建后的立体影像中，是目前对结直肠肿瘤的定位诊断中最精确的诊断方法（图 3-10-3）。

3. MRI 检查 对直肠癌的定性、定位及分期准确率均高于 CT 检查，而且无辐射，但该项检查扫描野有限，容易受到肠道蠕动影响，目前多局限于直肠肿瘤的检查。

（二）影像学表现

早期结直肠癌表现为肠壁息肉样病变，气钡双重对比造影呈分叶状小的壁在性结节，边缘光整。CT 表现为肠壁局限性增厚，当出现基底部肠壁凹陷时，需高度警惕早期癌。

进展期结直肠癌大体分为隆起型、浸润型（狭窄型）和溃疡型。①隆起型：表现为偏心性肠壁肿物，局部肠管狭窄，与正常肠壁分界清楚，表面可有溃疡形成（钡斑存留或腔内龛影）；②浸润型：表现为肠管狭窄呈“苹果核征”，黏膜破坏，管壁僵硬，与正常肠管分界清楚；③溃疡型：表现为扁平病灶内


A
B
16.1 mm
Polyp1
Vitrea
W/L:700/600
Segmented
Sagittal
Coronal
Axial
0.50 cm

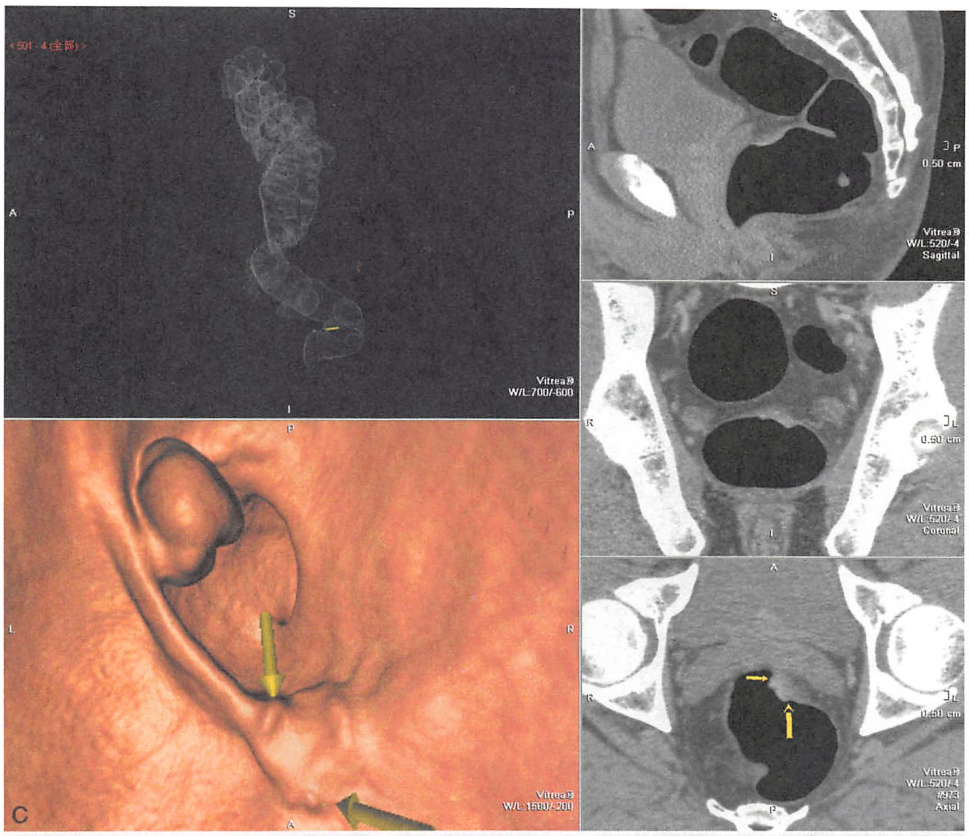


图 3-10-3 直肠后壁绒毛状管状腺瘤，直肠前壁溃疡型高分化腺癌

气钡双重造影（图 A）示直肠下段后壁隆起型肿物，但直肠前壁没有发现病变；CT 多种重建图像（左上为大肠容积重建图像，左下为大肠仿真内镜图像，右上、右中为多平面重建图像，右下为常规横断面图像）不仅发现了直肠后壁亚蒂息肉样肿物（图 B），而且发现了直肠前壁另一处溃疡型病变（图 C）

较大龛影，位于管腔内，周围有不规则环堤，此类型临床较少见。CT 表现为肠壁肿物，肠腔狭窄，肿物侵达肠壁外时可见脂肪间隙内索条影；转移淋巴结常位于肠系膜上、下血管旁的肠系膜内及主动脉旁。肝脏是结直肠癌转移的最好发部位，表现为环形强化的略低密度影，呈“牛眼征”。

三、肝细胞癌

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是我国最常见的恶性肿瘤之一，常伴有乙肝、丙肝、肝硬化等；根据肝细胞癌临床诊断标准，典型 CT 或 MRI 表现结合临床及生化检查，无需病理证实，即可作为最终诊断结果。

（一）影像学检查方法及价值

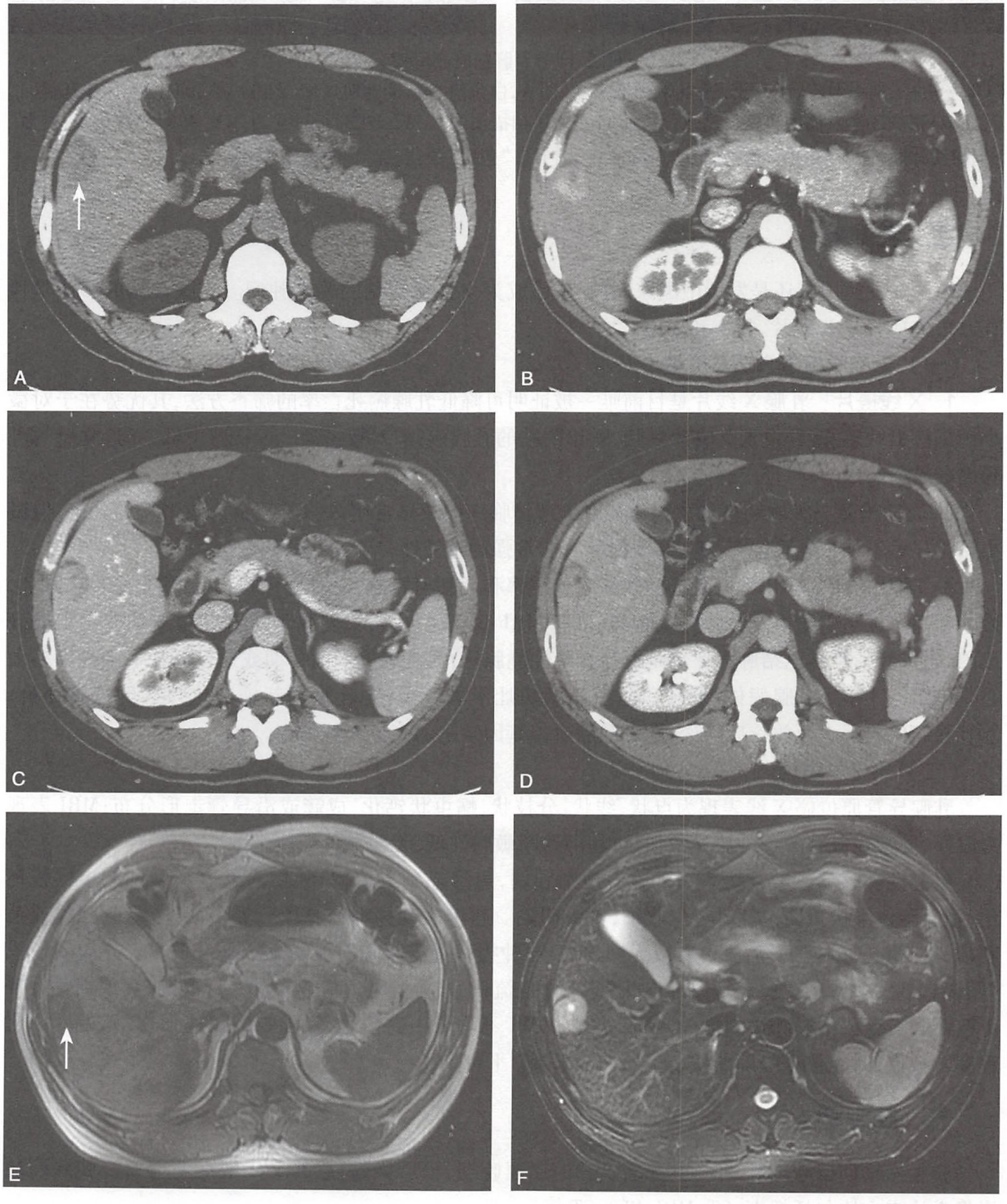
1. 超声检查 可用于肝脏病变的初筛，由于该项检查容易受到腹壁脂肪、肋骨、肠管积气等干扰，肝顶部（肝膈下部分），Ⅶ段、Ⅷ段和Ⅲ段的肿瘤常常显示欠佳，严重肝硬化患者病变检出的敏感性明显下降，不能单独完成肝癌的临床诊断，常需要 CT 或 MRI 进一步检查。超声引导下穿刺活检可用于肝癌的定性诊断。

2. CT 及 MRI 检查 由于肝脏门静脉供血量远远高于肝动脉，而肝细胞癌主要由肝动脉供血，CT 及 MRI 诊断肝细胞癌，均需要平扫及至少 3 期增强扫描（动脉期、静脉期、延迟期）。早期肝癌及小肝癌的 MRI 诊断准确性高于 CT 扫描，肝细胞癌灶>3cm 时，CT 和 MRI 诊断的敏感性、特异性无差别；影像学检查定性诊断困难时，往往需要两种甚至多种影像学检查结果相互补充、配合，才可能得到较准确的诊断结果。目前，多种 MRI 特异性对比剂的开发和应用，进一步提高肝癌的诊断准确性。

3. **肝动脉造影**　肝动脉造影诊断肝细胞癌操作复杂、有创伤、并发症高，目前多用于肝细胞癌经动脉灌注化疗栓塞治疗前诊断。

（二）影像学表现

较小的 HCC 病灶超声表现为均匀低回声，通常随着肿瘤的增大，肿瘤组织内发生脂肪变性、纤维增生，肿瘤细胞间质比例增多，内部回声将由低回声→等回声→高回声→混合回声方向发展。HCC 在 CT 平扫多表现为低密度；随着病灶体积增大，肿瘤组织可发生坏死、出血、钙化或脂肪变性，CT 表现密度不均；CT 增强典型特征为“快进快出”，动脉期明显强化，静脉期表现为相对低密度（图 3-10-4）。MRI 表现为 T_1WI 低信号、T_2WI 高信号，肿瘤发生坏死、变性时，信号混杂。HCC 常伴有门静脉、肝静脉或下腔静脉瘤栓、动静脉漏等，在增强扫描的静脉期瘤栓显示最明显。



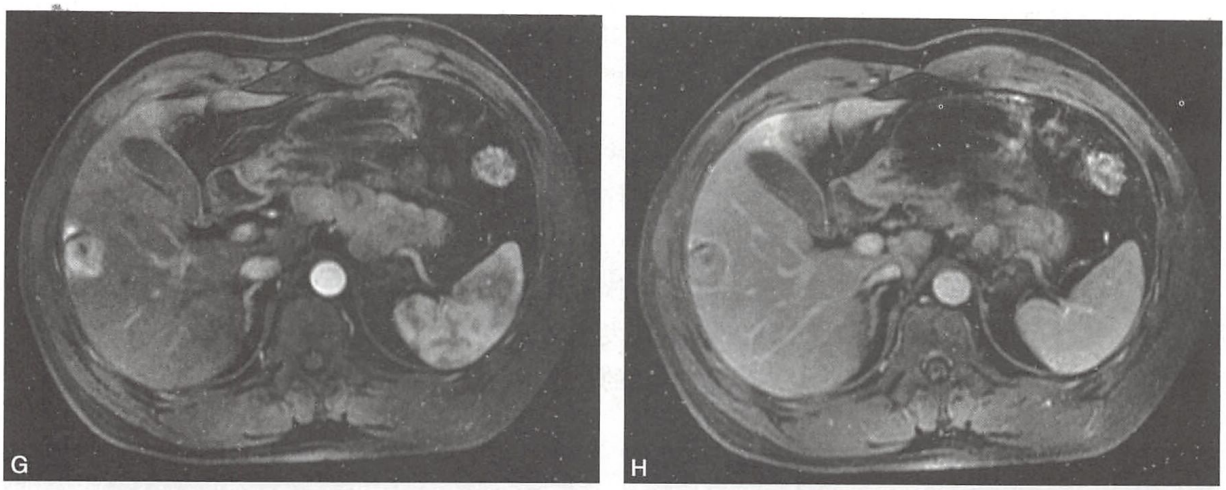


图 3-10-4 肝右叶小肝癌

CT 平扫+三期增强(A-D),显示病灶平扫低密度(图 A,白色箭头),动脉期强化(图 B),静脉期(图 C)和延迟期(图 D)密度逐渐减低的典型肝癌强化特征。在 MRI 扫描图像,T_1WI(图 E)低信号,T_2WI(图 F)中高信号;增强扫描动脉期(图 G)强化,静脉期呈相对低信号(图 H),"包膜"强化,比 CT 图像显示更明显

四、乳腺癌

无论在发达国家还是发展中国家,乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤。乳腺常见的影像学检查方法包括乳腺 X 线片、超声和 MRI。

(一) 影像学检查方法及价值

1. X 线摄片 乳腺 X 线片是目前唯一被证明可降低乳腺癌死亡率的筛查方法,其优势在于对微小钙化检出敏感,能够发现无临床症状、触诊阴性的乳腺癌;但对致密型乳腺敏感度低,靠近胸壁的乳腺癌容易漏诊。

2. 超声检查 乳腺超声的主要优势在于评估临床扪及异常而 X 线片显示为致密型的乳腺,但微小钙化显示不佳。乳腺超声与乳腺 X 线片有非常强的互补性,二者需要联合应用。

3. MRI 检查 MRI 具有极好的软组织分辨率和无辐射特点,对乳腺癌检出敏感性达 90% 以上,诊断准确率也高于超声及乳腺 X 线检查;乳腺 MRI 适应证包括:①乳腺 X 线和超声对病变检出或确诊困难者;②腋窝淋巴结肿大评价是否存在隐性乳腺癌;③乳腺癌术前分期或预行保乳手术检出多中心、多灶者;④植入乳腺假体,X 线和超声显示病灶不满意者;⑤乳腺癌新辅助化疗后的疗效评价;⑥乳腺癌保乳手术及放疗后随诊;⑦乳腺癌遗传基因缺陷的高危人群筛查。

(二) 影像学表现

乳腺导管原位癌 X 线表现为点状、线状、分枝状、蠕虫状钙化,成簇或沿导管走形分布;MRI 表现为段样、导管样分布的非肿块异常强化;超声诊断敏感性低,无明显特征性。

浸润性乳腺癌 X 线片表现为乳腺不规则肿块,边缘毛刺或模糊,肿物内或边缘可见微小成簇钙化,相邻腺体结构扭曲;皮肤增厚、收缩,乳头凹陷。超声表现肿物与腺体分界不清,边缘分叶状或毛刺影,呈"蟹足样"浸润,后方可有或无回声衰减,肿物垂直皮肤方向径线大于平行于体表方向的径线(图 3-10-5);多普勒图像表现内部点状、穿入性血流信号,血流阻力指数常>0.7;同侧腋窝或锁骨上常可探及肿大淋巴结。MRI 扫描 T_1WI 低信号,T_2WI 不均匀中高信号,增强扫描快速强化,延迟后强化程度常减低,时间信号强度曲线多呈"流出型"或"平台型"。

五、胰腺癌

胰腺癌早期诊断困难,80% 的患者就诊时已属晚期,预后极差,总的 5 年生存率<5%。胰腺癌的影像学检查方法包括超声、CT、MRI、PET-CT 等。

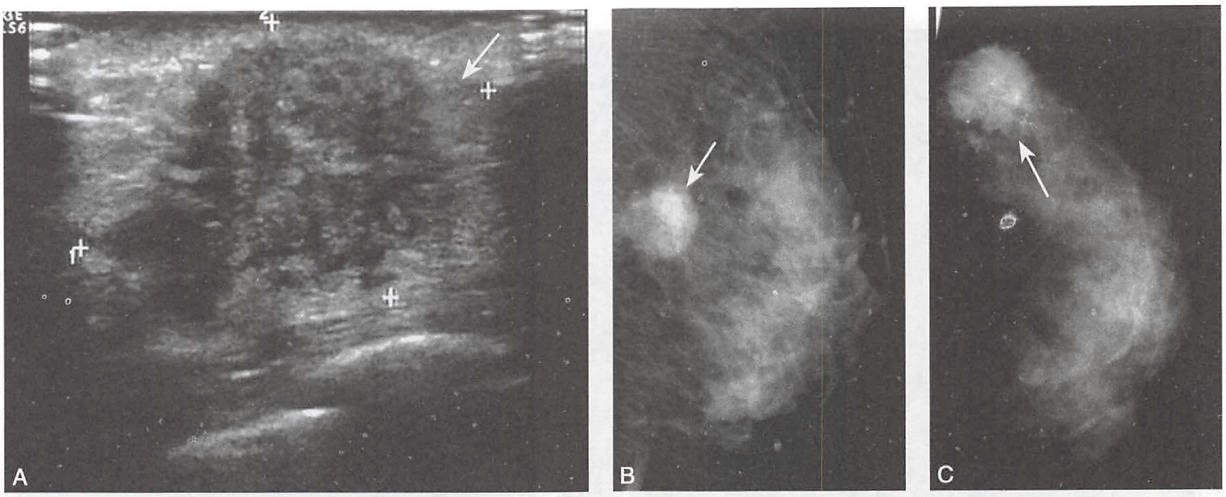


图 3-10-5　浸润型导管癌（Ⅲ级），未累及乳头、皮肤、胸肌筋膜

乳腺外象限肿物，超声表现不均匀低回声，边缘毛刺影，与正常乳腺分界欠清楚，呈“蟹足样”浸润（图 A）；X 线片侧斜位（图 B）和轴位（图 C）显示乳腺外象限结节，浅分叶，边缘可见毛刺，肿物内及边缘可见微小成簇钙化

（一）影像学检查方法及价值

1. CT 扫描　CT 扫描是诊断胰腺癌的首选方法，可对胰腺肿瘤诊断、分期、治疗效果进行评估。

2. MRI 检查　MRI 扫描技术在显示胰腺肿瘤、判断血管受侵等方面均显示出更高的价值；磁共振胰胆管成像（MRCP）采用 MR 水成像技术，可无创性获得胆道、胰管全貌，操作简单方便、安全性高，但 MRCP 在胰腺癌早期诊断方面尚不能取代经内镜逆行胰胆管造影。

3. 超声检查　由于胰腺位置深在，容易受到肠管积气、腹壁脂肪等的影响，超声诊断价值有限；经内镜超声（EUS）采用高频探头经内镜近距离观察胰腺，不受胃肠道内气体、体型、肺等对超声波传导的影响，能较好地显示胰周血管和淋巴结；但 EUS 属有创性检查，价格较贵，操作技术相对较为复杂，也难以显示胰周血管的全貌及肝脏和其他腹腔内的转移情况。术中超声对胰腺内较小的肿瘤定位准确、可靠，为外科手术提供路标，同时可行穿刺活检获得组织学诊断。

（二）影像学表现

胰腺癌的超声检查表现为胰腺内低回声肿物，回声不均，内部可见无回声液化坏死区；远端胰管扩张。

CT 扫描可见胰腺内略低密度肿物，<2cm 的病灶，局部胰腺外形增大、膨隆；病变较大时侵出胰腺边界，侵犯周围血管、肠管结构，脂肪间隙模糊；病变远端胰腺萎缩，增强后强化不明显，内部坏死区无强化。

MRI 扫描 T_1WI 低信号，T_2WI 中高信号或混杂信号，增强扫描强化形态与 CT 相似，但病变轮廓更明显（图 3-10-6A）。胰头癌多伴发低位胆道梗阻，胰管、胆管同时扩张，但扩张的胆总管位于胰管的前外侧，表现为分离的“双管征”（图 3-10-6B）。

六、鼻咽癌

（一）影像学检查方法及价值

1. CT 检查　CT 能提供直观的解剖图像，能较 MRI 更清楚地反映颅底骨质破坏情况。

2. MRI 检查　是鼻咽癌首选影像学检查方法。MRI 软组织对比度高，能清楚反映鼻咽黏膜、肌肉、咽旁间隙的解剖信息。

（二）影像学表现

MRI 表现为鼻咽黏膜增厚或鼻咽壁肿物，T_1WI 低信号、T_2WI 中高信号，病变侧咽隐窝消失，增强扫描中等强化（图 3-10-7）；肿物常侵犯咽旁肌群、咽旁间隙、颅底骨质、岩骨尖，甚至沿颅底孔隙侵入颅内。

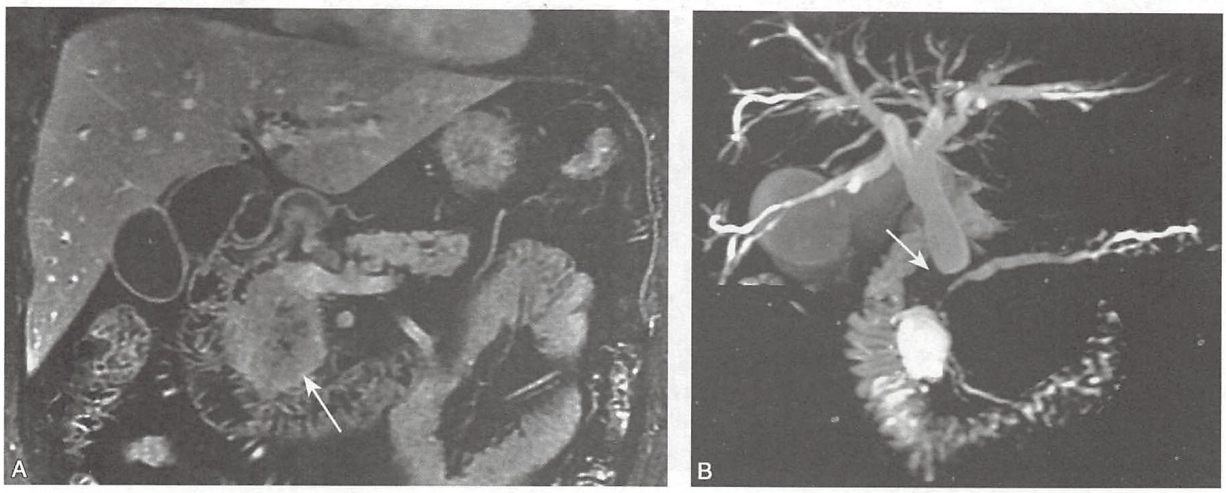


图 3-10-6 胰腺低分化腺癌侵犯胆总管下段、十二指肠、门静脉、肠系膜上静脉及脾静脉

MRI 增强扫描延迟期冠状面(图 A)示肿物轻度不均匀强化,肿物紧贴十二指肠内侧壁,侵犯肠系膜上静脉与脾静脉汇合处,MRCP(图 B)示低位胆道梗阻征象,“双管征”,胆囊增大;胰管及胆总管于胰头处截断,并见高信号潴留囊肿

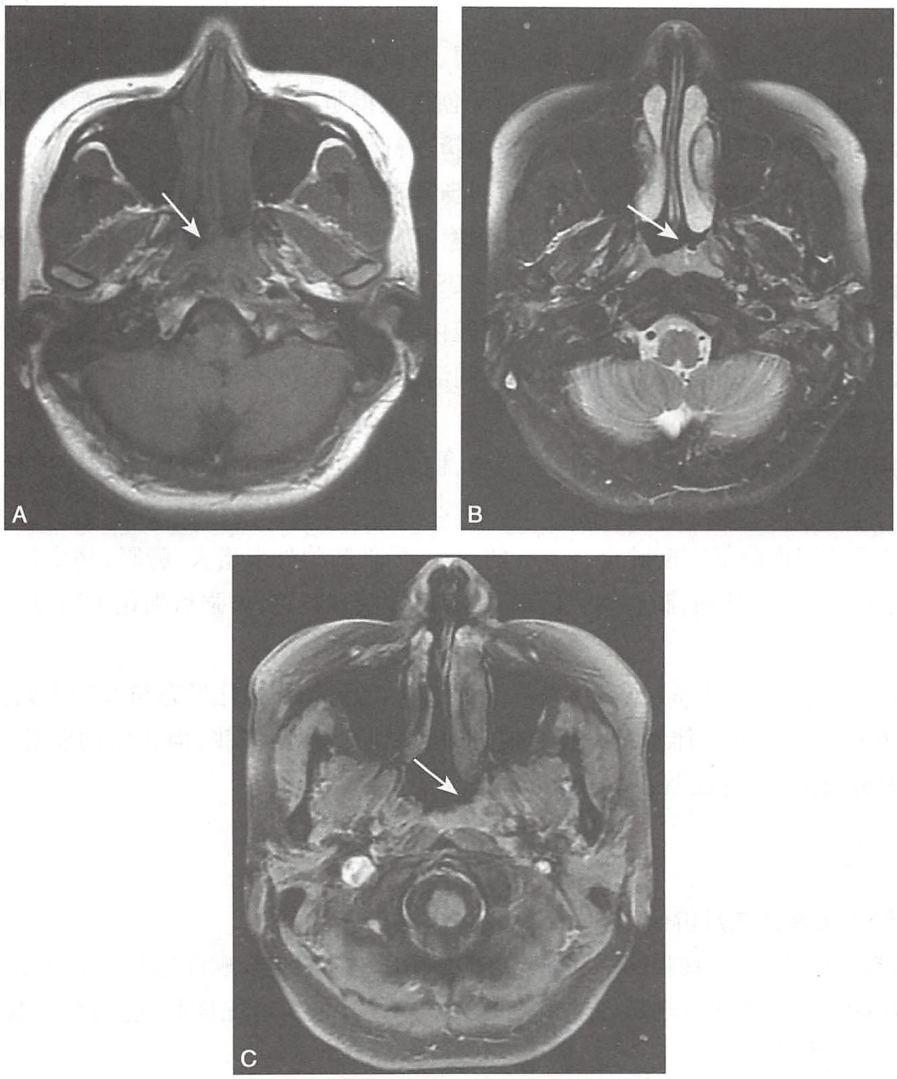


图 3-10-7 鼻咽非角化鳞状细胞癌

鼻咽顶后壁黏膜增厚,左侧为著,T_1WI 呈等或略低信号(图 A),T_2WI 中高信号(图 B),增强扫描病变中等强化(图 C)。左侧咽隐窝消失,病变与头长肌分界清楚

七、胃癌

（一）影像学检查方法及价值

1. X线造影　上消化道造影最直观地显示病变位置、范围，是诊断胃癌常用的影像检查方法。

2. CT检查　CT在肿瘤的分期和手术切除性评估及术后随访等方面发挥着重要作用。

（二）影像学表现

早期胃癌影像学检查检出率低。进展期胃癌大体分为隆起型（Borrmann Ⅰ型）、局限溃疡型（Borrmann Ⅱ型）、浸润溃疡型（Borrmann Ⅲ型）、浸润型（Borrmann Ⅳ型）。消化道造影表现为腔内肿物，黏膜破坏、中断，腔内龛影伴周围不规则环堤、指压征、裂隙征，病变胃壁僵硬（图3-10-8）；浸润型胃癌表现为“皮革样”胃。

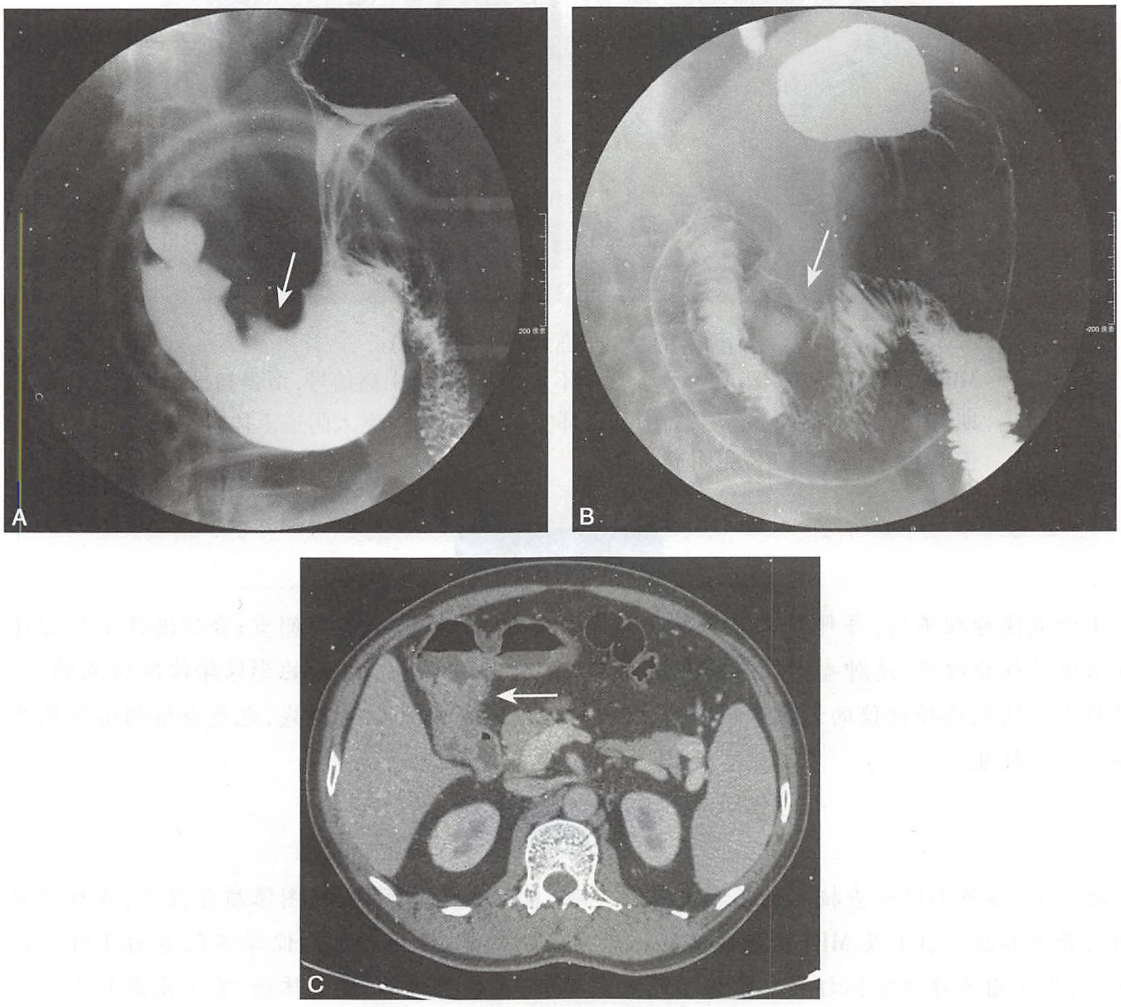


图3-10-8　胃窦腺癌

X线气钡双重对比造影显示胃窦充盈缺损，可见腔外龛影（图A），黏膜破坏（图B）；CT增强扫描显示胃窦部肿物，胃浆膜面尚光滑（图C）

八、宫颈癌

（一）影像学检查方法及价值

1. 超声检查　包括经腹超声和腔内超声，超声受分辨率限制，对宫颈癌诊断价值有限。

2. CT检查　CT软组织分辨率低，对早期宫颈癌的检出及病变范围显示不佳，其作用在于检出淋巴结转移、盆腔及远处转移。

3. MRI检查　具有高度的软组织分辨率，多序列、多体位扫描方式，是宫颈癌诊断、T分期的最

NOTE

佳影像学检查方法。

（二）影像学表现

超声可发现宫颈肿物，表现为低回声或内部回声不均；CT 表现为宫颈等密度肿物，增强扫描肿物表现为不均匀强化，但略低于宫颈基质。MRI 平扫 T_1WI 等信号、T_2WI 呈不均匀中高信号，增强扫描早期强化，与宫颈基质对比较 CT 明显（图 3-10-9）。

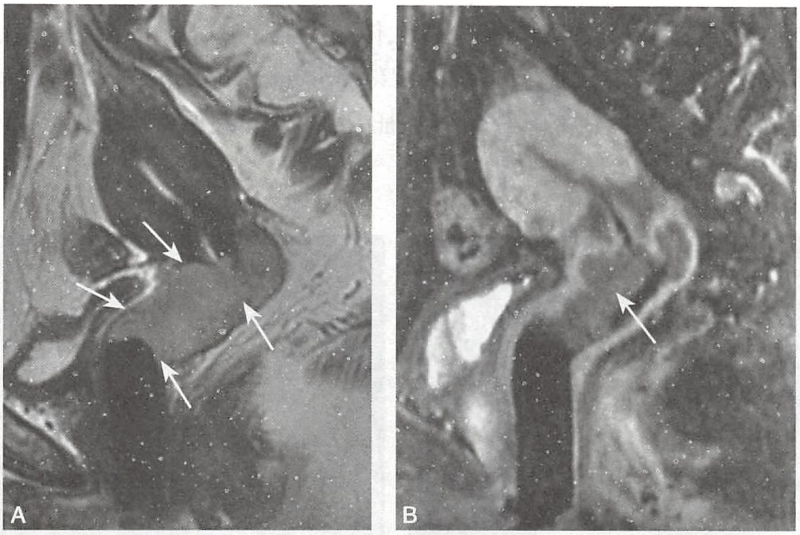


图 3-10-9 子宫颈癌（ⅡaⅡa 期）

MRI 矢状位 T_2WI（图 A）显示子宫颈不规则肿物，呈中高信号，增强扫描延迟期（图 B）示邻近宫颈基质，周围基质环完整，肿瘤向下突入阴道上段，局部阴道壁毛糙，提示病变侵犯阴道上段

小 结

由于成像原理不同，每种影像学检查方法所反映的病灶特点也各有侧重；合理选择不同影像学检查方法进行综合诊断，是肿瘤影像学的基本要求。在掌握常见恶性肿瘤的影像学诊断特点的同时，如何针对不同情况选择最佳的影像学检查方法，是临床医生面临的初步挑战，也是合格的临床医生应该具备的基本技能。

展 望

近年来，各种影像检查技术仍不断发展和完善，包括成像时间缩短，图像质量提升，各种特异性对比剂的开发和应用，CT 及 MRI 功能成像的临床应用研究等，使得肿瘤影像学不仅着力于肿瘤诊断和分期，也是肿瘤治疗方案拟订和疗效评估的重要环节；在疾病预防、健康体检、重大疾病筛查等方面发挥着越来越大的作用。

伴随远程影像学的普及、人工智能的飞速进展，影像医学正在深刻改变现代医学的面貌，其未来发展的方向将成为医学发展的决定性因素之一。

思 考 题

1. 在肿瘤影像学诊断中，不同影像学检查技术的选择原则是什么？
2. 随着 CT、MRI 的发展，目前常规胸片、消化道造影等常规 X 线摄片存在价值是什么？
3. 人工智能的发展可能对肿瘤影像学带来哪些影响？

（周纯武）

笔记

第十一章　肿瘤内镜诊断

内镜的英文“endoscopy”由前缀“endo”（内部）与动词“skopein”（观察）组成，原意为借助某种媒介窥视体内深部腔道的一种方法。内镜医学是指借助内镜直接观察人体内脏器官的组织形态、病变部位及其变化，或开展多种诊断治疗技术的一门医学分支学科，其在多个系统肿瘤的诊断和治疗中发挥重要作用。

第一节　概　　述

一、内镜医学的发展简史

1806年，德国法兰克福的医师Bozzini首创了以蜡烛为光源的硬质内镜观察膀胱与直肠，标志着内镜诊断的起源。此后，伴随着科技进步，医学内镜的发展史大致分为4个阶段：硬式内镜期-半可曲内镜期-纤维内镜期-现代内镜期。1983年，美国Welch Allyn公司首创电子内镜，将图像经视频处理系统处理后显示在电视监视器屏幕上，标志着内镜医学进入了高智能化、高科技的现代内镜期。特别是20世纪50年代以后光导纤维的问世，从根本上解决了内镜照明不足、深部体腔或细小腔道难以清楚直视的缺点，开辟了内镜医学的新纪元。如今的内镜技术已广泛应用于消化道（包括胃肠道及胰胆管）、泌尿道、气管支气管、胸腔、腹腔、关节腔、脑室等腔道病变的诊断与治疗。同时，伴随着光学工程技术、电子信息技术、生物工程技术以及机械工程技术的全面进步，内镜医学进入了前所未有的迅猛发展时代。

二、内镜的基本组成与分类

（一）内镜的基本组成

目前临床上应用的纤维内镜主要含有以下基本构造：目镜部、前端部（包括物镜、导光窗和送气送水孔等）、操作部（活检阀、吸引钮等）、插入部（导光纤维和送气送水管道、活检通道等）、弯曲部（可向各种方向弯曲的镜身）及送气送水阀和吸引活检系统。而电子内镜是在纤维内镜构造的基础上，在其目镜前端装置了微型图像传感器，同时又配备了电视信息处理中心、电视监视器和一些辅助摄像、录像设备。

（二）内镜的分类

1. 根据前端部物镜的位置分类　①前视式：物镜在镜身前端平面，镜面可弯曲180°～210°，如胃镜、结肠镜、小肠镜等，可用于诊断和治疗消化系统多部位的病变，是目前使用最广泛的一种内镜；②侧视式：物镜在镜身前端呈90°的侧面，如十二指肠镜，可用于观察十二指肠乳头、插管进行逆行胰胆管造影或Oddi括约肌切开术等；③斜视式：物镜在镜身前端呈30°的斜面，如可用于兼顾食管和胃肠道的观察。

2. 根据镜体强度分类　①硬镜：镜身由金属和玻璃透镜制成，镜体不能屈转，光学图像质量高，如腹腔镜、关节镜等；②软镜：镜身由高强纤维和导光纤维制成，镜体柔软可屈，但光学图像质量低于硬镜，如胃镜、结肠镜等。

3. 根据成像方法分类　①光学内镜：通过物镜+导管玻璃纤维/玻璃透镜+目镜，直接观察病灶，如纤维胃镜；②电子内镜：通过物镜+图像传感器+电子显示器，间接观察病灶，但图像清晰、分辨率

高，且具有录像及存储功能，如电子胃镜。

4. **根据用途分类** ①消化系统内镜：包括胃镜、十二指肠镜、胆道镜、结肠镜、小肠镜和胶囊内镜等；②呼吸系统内镜：包括鼻内镜、喉镜、支气管镜、胸腔镜和纵隔镜等；③泌尿生殖系统内镜：包括宫腔镜、阴道镜、膀胱镜和输尿管镜等；④其他：腹腔镜、关节镜、脑室镜、乳腺导管镜和血管镜等。

三、内镜的优势

内镜下病变图像清晰，立体定位强，在肿瘤性疾病的诊治上有着得天独厚的优势，主要表现在以下4方面。

1. **利于直视病变** 与其他影像学技术不同，内镜下可直视腔道内病变。消化系统、呼吸系统及泌尿生殖系统肿瘤等均可通过相应的内镜技术得到观察和诊断。

2. **利于发现早期恶性肿瘤** 在直视病变的基础上，通过染色放大技术或电子染色技术，可早期发现恶性肿瘤，大幅度提高了多种肿瘤如食管癌、胃癌及大肠癌等的早期检出率。

3. **利于评价肿瘤的分期** 常规内镜可直接观察病变的形态和大小，超声内镜可以明确肿瘤浸润深度、与周围脏器的毗邻关系，均可协助明确肿瘤分期，为治疗决策（手术或放化疗）提供依据。

4. **利于引导微创治疗** 内镜下可进行各种微创治疗，使一些原需传统手术方式治疗的疾病避免了较大的创面。如内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）、内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）、内镜下管腔扩张与支架置入术等。

第二节 内镜诊断方法

内镜检查的临床应用广泛，凡内镜能到达的腔道均可应用内镜进行诊断或协助诊断，涉及多个器官系统。目前内镜诊断主要通过以下方法实现。

一、直接观察（直视）

通过内镜可以直接对病变进行形态的观察和描述。根据目镜所见及荧屏的显示，可对疾病作出初步的形态诊断。观察的内容包括：①黏膜的光整度、色泽及血管纹理改变，黏膜皱襞是否有中断、隆起或浸润性改变；②溃疡表面的苔厚度、是否有渗血，溃疡边缘是否有虫蚀样改变、周围黏膜是否僵硬；③空腔脏器的内腔扩张情况，动态观察其收缩和蠕动的情况等。

二、放大观察

电子内镜的视频处理系统具有放大倍率的功能，主要用于胃肠镜和宫腔镜，通过放大图像可对微细结构和微小病变清晰观察，有利于微小癌的诊断和鉴别诊断。共聚焦激光显微内镜（confocal laser endomicroscopy，CLE）则在内镜头端加上一个极小的激光共聚焦显微镜，可在内镜检查的同时获取消化道上皮及上皮下高度放大的横截面图像，从而在内镜下作出组织学诊断并指导靶向活检。

三、染色观察

包括染色剂染色和电子染色两种方式。

（一）染色剂染色

应用特殊的染料（如靛胭脂或结晶紫等）对腔道黏膜进行染色，使黏膜的结构更加清晰，从而提高病变的检出率。

（二）电子染色

应用光学电子技术对腔道黏膜进行染色以更好地观察组织表层结构、毛细血管走向、黏膜微凹凸

变化，从而提高病变的检出率。其中内镜窄带成像（narrow band imaging，NBI）和富士智能电子分光技术（Fuji intelligent color enhancement，FICE）是内镜最常见的两种电子染色方法。

1. 内镜窄带成像（NBI）　采用窄带滤光器，对不同波长的光进行限定，仅留下绿、蓝色窄带光波。不同窄带光波穿透黏膜的深度不同，故可较好地观察黏膜结构、毛细血管走向，如实反映黏膜微凹凸变化。

2. 富士智能电子分光技术（FICE）　又称多带显像（multiple band imaging，MBI）。FICE 技术通过电子分光技术将采集到的不同色彩元素进行分解、纯化，可改善病灶与周围组织结构、细微血管与周围组织的对比度，提高了表浅病灶的检出率；也可较准确地判定患者的病变是否可行内镜下切除。

3. 蓝激光内镜系统　搭载了“白光观察用激光（450nm）”和“窄波段观察用激光（410nm）”两种光源，包括白光、蓝激光成像（blue laser imaging，BLI）、BLI-bright 及联动成像（linked color imaging，LCI）几种模式。白光模式可用于观察外部结构；BLI 模式利用血红蛋白对窄带光的吸收及黏膜对光的反射，突出了黏膜表层的微细血管及黏膜的细微凹凸状况；BLI-bright 模式可以提供更明亮的视野，观察较远端的病变；LCI 是基于 BLI-bright 窄带成像模式，加入红色强调信号，经过特殊图像处理后颜色对比更加鲜明。

四、腔内超声扫描

超声内镜检查（endoscopic ultrasonography，EUS）是将微型高频超声探头安置于内镜顶端，当内镜插入体腔后，既可通过内镜直接观察黏膜病变的形态，又可以通过实施超声扫描获得管道层次的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像。

EUS 在临床上主要应用于评估肿瘤的侵犯深度、确定有无淋巴结转移及外科手术切除的可能性等。如联合消化内镜超声可用于食管、胃、十二指肠、大肠的检查及其周围脏器（如肝、胆、胰）病变的探查；纤维支气管镜超声即经气管镜超声检查（endobronchial ultrasound，EBUS），可以用于肺门、纵隔及胸膜病变的诊断；膀胱镜超声进行泌尿系统肿瘤的评估。

五、组织活检

内镜检查不仅能直观地发现各种腔道的肿瘤性病变，并且能借助活检对病变进行组织病理学诊断。组织活检还可以在超声内镜、共聚焦显像技术引导下进行，具有较高的准确性和安全性。但由于内镜组织活检只能取少许病变组织供诊断，不能反映病变的全貌；取材不符合规范或未取到病变时易造成诊断困难或漏诊，因此其在肿瘤的诊断方面具有一定的局限性。

六、细胞学检查

内镜细胞学检查包括细胞刷片和穿刺细胞学检查。

1. 细胞刷片　取材面积广泛，对于不便于甚至不能行组织活检的狭窄病变部位也可采取标本，一定程度上弥补了组织活检的局限性，有利于提高诊断的准确率。其对胃癌、食管癌、肺癌、宫颈癌等肿瘤的诊断有着非常重要的意义。

2. 穿刺细胞学检查　对于黏膜下病变或黏膜下浸润性病变，内镜下活检很难取到黏膜下组织，而通过内镜的注射针进行穿刺涂片细胞学诊断可以协助明确病变性质。

其中，内镜超声引导下细针吸取细胞学检查（endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration，EUS-FNA）是在内镜超声的引导下，对食管、胃、十二指肠、大肠、胰腺、肺或纵隔等部位肿瘤及其周围的病变行细针穿刺，抽取细胞用于病理学检查、确定病变性质的一种方法，具有较高的诊断准确性和操作安全性。

第三节 常见内镜的临床应用

随着光学技术的发展，人体系统中只要有腔道的地方，均可应用内镜进行观察，内镜在肿瘤诊断中发挥着重要作用。通过胃镜、大肠镜和小肠镜，可以完成全消化道的检查；通过支气管镜可以观察至亚段支气管；通过膀胱尿道镜、腹腔镜、纵隔镜、胸腔镜、关节镜、阴道镜、宫腔镜等可以观察到相应腔道的病变。以下着重从检查的适应证和禁忌证，以及在肿瘤诊治中的应用进行介绍。

一、胃镜

主要用于上消化道黏膜病变的诊断与治疗。在胃镜的选择上，成年患者可选择常规胃镜；年幼患者或有消化道狭窄的患者可选用超细胃镜，其特点是镜身细，可经鼻进入，插入时较少接触舌根神经，可明显减少患者恶心反应，痛苦小；对于需特殊治疗的病例，可选用双管道治疗胃镜，其特征是采用双管道的设计，具备两个治疗通道，可同时使用两种治疗附件，如同时使用电圈套和异物钳，可以方便地进行内镜下手术。

1. 适应证 ①反复或持续出现上消化道症状和(或)粪便隐血阳性，需做检查以确诊者；②不明原因的上消化道出血者；③X线钡剂检查发现上消化道有病变，而未能确定其性质者；④吞咽困难、吞咽疼痛或胸骨后烧灼感者；⑤胃癌前病变，如慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生、不典型增生等，须按时随访者；⑥药物治疗后随访或手术效果的观察；⑦食管、胃手术后症状复发或加重，怀疑吻合口病变者；⑧需内镜治疗者，如胃内息肉摘除、取管腔异物、局部止血及曲张静脉结扎、硬化等治疗；⑨年龄>50岁、有胃癌家族史等胃癌高危人群的筛查。

2. 禁忌证 ①严重的心、肺、肝、肾功能不全者；②上消化道大出血生命体征不稳者；③精神不正常不能配合检查者；④咽部急性炎症者；⑤主动脉瘤；⑥腐蚀性食管炎急性期；⑦疑有胃肠穿孔者。

3. 在肿瘤诊治中的应用 胃镜可直接观察胃黏膜的形态、色泽等细微结构，又能同时在胃内照相、直视下活检及进行细胞学检查。影像学检查诊断胃肠恶性肿瘤的基础是证明肿瘤的浸润及转移特征，但胃肠早期癌常缺乏恶性肿瘤浸润转移的生物学特征，利用常规影像技术容易漏诊。然而通过内镜检查，可以发现在常规影像学检查下不能发现的消化系统病变，不仅能直观地发现胃肠道早期病变，还能借助活检对病变进行组织病理诊断，具有目前各种影像学检查无法代替的优势。还可以进行内镜下治疗，如早期胃癌的内镜下切除，食管、幽门狭窄进行扩张或支架置入术等。

二、十二指肠镜

十二指肠镜检广泛应用于肝、胆、胰系统疾病的诊断与治疗，如胆管结石、胆管狭窄和畸形、胆囊和胰管病变，并可对壶腹部肿瘤进行直视和活检。逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP)是应用十二指肠镜诊断胰胆道肿瘤的重要手段。

1. 适应证 ①疑有胆管结石、肿瘤、炎症、寄生虫或梗阻性黄疸且原因不明者；②胆囊切除或胆道手术后症状复发者；③疑有胰腺肿瘤、慢性胰腺炎或复发性胰腺炎缓解期；④疑有十二指肠乳头或壶腹部炎症、肿瘤或胆源性胰腺炎需祛除病因治疗者；⑤怀疑有胆总管囊肿等先天性畸形及胰胆管汇流异常者；⑥原因不明的上腹痛而怀疑有胰、胆疾病者；⑦因胰、胆疾病需收集胆汁、胰液或行Oddi括约肌测压者；⑧因胰、胆疾病需行内镜下治疗者；⑨胰腺外伤后；⑩其他，包括胆道手术误伤后，胰腺先天性变异，肝脏疾病等。

2. 禁忌证 ①有上消化道狭窄、梗阻，估计内镜不可能抵达十二指肠降段者；②有心、肺功能不全及其他内镜检查禁忌者；③非结石嵌顿性急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作期；④胆道狭窄或梗阻，而不具备胆道引流技术者。

3. 在肿瘤诊治中的应用 在诊断壶腹部肿瘤时，十二指肠镜可直视十二指肠乳头部，直接观察

笔记

到乳头壶腹肿瘤引起的乳头壶腹区肿大隆起等改变。ERCP是在十二指肠镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂，从而逆行显示胰胆管的方法，能对胆总管、肝总管及胰管作全面观察，配合使用胆道内超声及组织活检，能对壶腹部肿瘤等恶性梗阻性黄疸进行定位与定性诊断，是目前公认的诊断胰胆管疾病的“金标准”。ERCP下还可进行乳头括约肌切开术或气囊扩张术，胆管引流术或支架置入术。

三、小肠镜

小肠因解剖特点所限，以往一直是消化内科临床检查的盲区。小肠内镜的应用给小肠疾病的诊断和治疗带来了革命性的突破。临床上较为常用的是双气囊小肠镜。它通过两个气囊交替固定小肠管，利用长200～250cm的内镜和长约145cm的外套管交替插入，从而完成整个小肠的检查。

1. 适应证　①原因不明的腹痛，经X线钡剂检查、胃镜和肠镜检查未发现病变，疑有小肠病变者；②原因不明的消化道出血，经多种检查未能明确病因者；③小肠良、恶性肿瘤；④小肠吸收不良综合征；⑤手术时协助外科医师进行小肠检查；⑥疑有克罗恩病或肠结核者。

2. 禁忌证　①有内镜检查禁忌证者；②腹腔广泛粘连；③急性胰腺炎或急性胆道感染。

3. 在肿瘤诊治中的应用　小肠肿瘤一直是消化道肿瘤诊断的难点。小肠镜是目前最直观的检查小肠疾病的方法，并能获取病理标本，对可疑小肠肿瘤进行确诊，为进一步治疗提供关键性诊断依据。虽然小肠镜对小肠肿瘤具有较高的诊断价值，但其费用高昂，耗时费力，检查技术难度相对较大，加之小肠疾病发病率较低，导致双气囊小肠镜在基层医院的广泛开展受到限制。

四、胶囊内镜

胶囊内镜因其无创、安全、操作方便、容易耐受，可在老年人、合并有多种基础疾病的患者中广泛应用。

1. 适应证　①主要用于人体消化道体检，尤其适用于无法耐受普通胃镜及小肠镜检查的患者；②消化道出血，尤其是经上、下消化道内镜检查无阳性发现者；③其他检查提示的小肠影像学异常；④各种炎症性胃肠病；⑤不明原因的慢性腹痛、腹泻；⑥消化道肿瘤的筛查；⑦多发性息肉、克罗恩病的复查；⑧不明原因的缺铁性贫血。

2. 禁忌证　①胃肠道梗阻、消化道畸形、狭窄、穿孔或瘘管；②急性肠炎、放射性结肠炎；③严重贫血；④体内植入心脏起搏器；⑤妊娠。

3. 在肿瘤诊治中的应用　胶囊内镜作为一种非侵入性胃及小肠疾病的检查方法，体验舒适且图像清晰，有助于为胃部及小肠肿瘤的早发现、早诊断及治疗方案的制订提供帮助。然而，对疑为小肠肿瘤的患者进行胶囊内镜检查，存在诱发或加重肠梗阻的可能。另外，胶囊内镜目前的设计及技术缺陷导致它无法进行活检，这是胶囊内镜的局限性。

五、结肠镜

结肠镜检查主要用于结、直肠和回肠末段黏膜病变的诊断与治疗。目前结肠镜的操作手法已经比较成熟。

1. 适应证　①原因不明的下消化道出血；②有下腹痛、腹泻、便秘、贫血、消瘦等症状或体征而原因不明者；③钡剂造影发现肠内有可疑病变，但不能明确病变性质者；④肠道内肿物性质未定，炎症性病变需明确范围、程度或疑有癌变者；⑤结肠息肉、肿瘤、出血等病变需在内镜下治疗或手术定位；⑥炎症性肠病、结肠息肉、结肠癌术后等需定期随访复查者；⑦原因不明的低位肠梗阻；⑧年龄超过50岁或有结肠癌家族史等结肠癌高危人群的筛查。

2. 禁忌证　①肠道准备不好，不够清洁，影响插入和观察者；②严重的心肺功能不全，不能承受检查前清洁肠道准备的检查者；③妊娠、高热、身体极度衰弱者；④急性憩室炎；⑤肠道大出血，生命体征不稳者；⑥结肠急性炎症、重症溃疡性结肠炎、腹膜炎及疑有肠穿孔、肠瘘、腹腔广泛粘连、肠系膜炎

症、腹部大动脉瘤、癌肿晚期伴有腹腔内广泛转移者；⑦肝功能明显异常、肝硬化腹水者；⑧精神或心理原因不能合作者。

3. 在肿瘤诊治中的应用 结肠镜检查可以通过直视、放大和染色等手段对大肠肿瘤性病变进行仔细观察，并能获取病理标本，为肿瘤的早期诊断提供了重要手段。另外，对于大肠息肉，可以在镜下应用高频电源装置进行单纯切除或黏膜剥离切除；对于大肠肿瘤伴结肠多发息肉患者或家族性息肉病患者，可在手术台上行术中结肠镜检查，帮助术者定位肠腔内的病变，避免遗漏和不必要的过多切除肠管。

六、支气管镜

临床常用的为纤维支气管镜，主要用于下呼吸道疾病的诊断与治疗。其具有以下特点：①可视范围大，能窥视亚段支气管，包括双上叶亚段支气管；②清晰度好，能清楚窥及支气管内的变化；③经鼻腔插入，患者痛苦少；④阳性率高，可用活检、毛刷、小刮匙等，还可行支气管肺泡灌洗液检查；⑤适应证广，并发症少，患者耐受性好；⑥操作简易，易于掌握。

1. 适应证 ①不明原因的慢性咳嗽；②不明原因的咯血或痰中带血；③不明原因的局限性哮鸣音；④不明原因的声音嘶哑；⑤痰中发现癌细胞或可疑癌细胞；⑥胸片和（或）CT 检查提示肺不张、肺部结节或团块影、阻塞性肺炎、炎症不吸收、肺部弥漫性病变、肺门和（或）纵隔淋巴结肿大、气管支气管狭窄以及原因未明的胸腔积液等异常改变者；⑦肺部手术前检查；⑧胸部外伤、怀疑有气管支气管裂伤或断裂；气管、支气管瘘的确诊；⑨肺或支气管感染性疾病（包括免疫抑制患者支气管肺部感染）的病因学诊断；⑩机械通气时的气道管理。

2. 禁忌证 ①一般情况差、体质衰弱不能耐受支气管镜检查者；②精神不正常，不能配合检查；③慢性心血管疾病，如不稳定型心绞痛、心肌梗死、严重心律失常、严重心功能不全或高血压等；④慢性呼吸系统疾病伴严重呼吸功能不全；⑤麻醉药物过敏，不能用其他药物代替者；⑥有严重出血倾向或凝血功能障碍者；⑦呼吸道有急性化脓性炎症伴高热、急性哮喘发作或正在咯血者。

3. 在肿瘤诊治中的应用 支气管镜是诊断肺部疾病尤其是肺癌的最直接方法。纤维支气管镜由于体积小、可弯曲、窥视范围大（能窥及 4 级的支气管），且能够清楚显示病变，为诊断早期肺癌开辟了历史的新纪元。现在它不仅用作气管-支气管的检查和治疗，有时还可代替胸腔镜做胸膜腔疾病检查。

七、腹腔镜

腹腔镜检查是进入腹腔进行观察和治疗腹腔脏器疾病的一种内镜检查手段。腹腔镜一般包括传像系统和照明系统两部分，另配备穿刺器、气腹针和冷光源等附属设备。腹腔镜检查不仅能观察腹腔（盆腔）内病变的形态和部位，必要时还可以获取相关组织做病理学检查，以明确诊断。

1. 适应证 ①各种肝脏疾病的诊断；②黄疸的鉴别诊断；③腹腔疾病的诊断；④某些胃肠表面病变的诊断；⑤门脉高压症的鉴别；⑥盆腔疾病的诊断和治疗；⑦各种镜下手术；⑧腹部肿块的鉴别。

2. 禁忌证 ①心肺功能不全；②出血性疾病；③腹腔广泛粘连。

3. 在肿瘤诊治中的应用 近年来，腹腔镜技术在外科手术中的应用已得到迅猛发展，手术技术日臻成熟，其中腹腔镜下行肿瘤手术在国内外均已得到普遍开展。尤其在胃癌、肠癌、肝癌和胰腺癌方面取得了令人鼓舞的进步，随着腹腔镜技术的进一步成熟以及新型器械的不断推出，腹腔镜根治或姑息治疗肿瘤将会呈现更大的优势。

八、膀胱镜

膀胱镜检查是将膀胱镜经尿道插入膀胱以直接观察膀胱和尿道内病变的检查方法。也可向输尿管口插入输尿管导管，分别收集双侧肾盂尿和进行逆行性泌尿系统造影，使肾盂和输尿管的影像更为

清晰。经过膀胱镜还可进行肿瘤切除、碎石和前列腺增生切除术。

1. 适应证　①常规检查不能明确诊断的膀胱、尿道和上尿路疾病；②其他系统疾病影响泌尿系统者；③不明原因血尿及需明确出血部位者；④膀胱肿瘤的诊断并对其性质、数目和大小等进行观察；⑤膀胱异物、结石者。

2. 禁忌证　①尿道狭窄，膀胱镜无法插入者；②膀胱容量<50ml 者最好避免进行镜检；③1 周内已行膀胱镜检查者；④急性膀胱炎者；⑤全身出血性疾病或有重要脏器功能严重损害者。

3. 在肿瘤诊治中的应用　膀胱镜是最早用于观察体内器官的检查手段，也是应用最广泛、效果最为满意的内镜技术之一。通过膀胱镜可对膀胱、尿道肿瘤作出精确诊断，对于表浅性肿瘤还可在可弯曲膀胱镜下行经尿道切除治疗。

九、纵隔镜

纵隔镜检查是通过胸部或颈部小切口，经气管前间隙人工隧道置入纵隔镜，直接对纵隔组织进行视诊和活检的一种检查手段。

1. 适应证　①需明确纵隔淋巴结是否存在转移者；②气管周围肿物性质不明者；③纵隔及肺内病变需行活检者；④气管周围病变需行切除者；⑤需在纵隔镜下进行手术者。

2. 禁忌证　①严重呼吸功能不全或心功能不全；②严重贫血或凝血功能障碍；③大动脉瘤患者；④既往接受过开胸术、胸膜固定术或胸膜炎的患者；⑤严重颈椎病不能后仰者；⑥气管切开造口者；⑦上腔静脉综合征。

3. 在肿瘤诊治中的应用　纵隔镜可以通过直视、组织活检获取肺癌是否有纵隔淋巴结转移的病理学证据，为肺癌分期和治疗提供准确的依据。对于一些少见的纵隔肿瘤、恶性淋巴瘤、纵隔肉芽肿性疾病及纵隔转移性肿瘤等疑难疾病，进行组织活检以明确诊断。还可用于纵隔镜下治疗。

十、胸腔镜

胸腔镜检查是指将胸腔镜经胸廓插入，对胸膜腔内病变在直视下进行观察、活检及治疗。胸腔镜还是胸外科微创手术的设备基础，胸腔镜下微创手术被誉为 20 世纪胸外科的重大突破之一，目前已经广泛应用于胸部疾病的诊断及治疗。

1. 适应证　①不明原因的胸腔积液或胸膜占位者；②需明确肺部疾病诊断者；③进行胸内恶性肿瘤的分期；④纵隔肿物；⑤心包疾病；⑥胸外伤者。

2. 禁忌证　①肺功能严重损害者；②合并有严重心脏疾病者；③既往有同侧胸部手术或胸腔感染者；④年龄小于 6 个月，体重小于 8kg 的婴儿。

3. 在肿瘤诊治中的应用　胸腔镜可以显示胸部 CT 未能显示的胸膜小病灶以及纵隔镜无法到达的部位如主动脉窗、隆突后间隙、肺门及周围的淋巴结，并能在直视下活检，有助于明确肺癌分期、指导治疗和评估预后。在良、恶性胸腔积液的病因诊断、胸膜间皮瘤及气胸的诊断方面均具有一定价值。胸腔镜手术广泛开展，其适应证与传统的开胸手术相同，临床常用于胸腺及其他纵隔肿瘤切除、食管肿瘤切除、肺肿瘤楔形切除及肺叶切除等。

十一、阴道镜

电子阴道镜是在强光源下直视外阴、阴道及宫颈病变的一种检查手段，其可将宫颈上皮放大 10～40 倍，直视肉眼难以看到的宫颈上皮和宫颈血管的微小病变，同时可以对病变组织进行活检，明确病变性质。

1. 适应证　①宫颈刮片细胞学检查可疑癌变者或高滴度 HPV DNA 阳性者；②有接触性出血，肉眼观察宫颈无明显改变者；③肉眼观察可疑癌变，须进行定位活检者；④可疑生殖道尖锐湿疣者；⑤可疑阴道恶性肿瘤；⑥宫颈、阴道及外阴病变治疗后复查和评估。

2. 禁忌证 ①不能配合检查者；②无性生活史者。

3. 在肿瘤诊治中的应用 用于诊断阴道和宫颈疾病，阴道镜可直接观察阴道及宫颈病变，并在可疑的病变部位定位活检，提高诊断的准确率，同时明确病变范围，指导治疗。此外，电子阴道镜下可行赘生物的消融和切除术等。

十二、宫腔镜

宫腔镜是一种纤维光源内镜，其采用膨宫介质扩张子宫腔，利用镜体的前部进入宫腔，对宫颈管、子宫内口、子宫内膜及输卵管开口进行观察，对所观察的部位具有放大效应，并可对病变部位进行病理活检及治疗。

1. 适应证 ①异位子宫出血；②宫腔内有异常声像学表现；③长期内分泌治疗患者的定期检测；④有异常宫腔细胞学或异常子宫内膜病理组织表现；⑤不孕症、继发痛经；⑥子宫颈癌、子宫内膜癌的诊断和分期；⑦计划生育；⑧宫腔镜下手术。

2. 禁忌证 ①急性子宫内膜炎；②急性附件炎；③急性盆腔炎。

3. 在肿瘤诊治中的应用 宫腔镜检查是诊断宫腔内疾病的“金标准”。宫腔镜可以直视宫腔内病变，并在直视下取材或定位刮宫，明确病变性质，提高诊断准确率，有助于子宫内膜癌的早期诊断和及时治疗。

第四节 常见肿瘤内镜诊断

一、食管癌

食管癌（esophagus cancer）是一种常见的消化道恶性肿瘤，恶性程度高，进展迅速。食管癌于食管中段最常见，下段次之，上段最少。其中食管中段以鳞癌为主，食管贲门部则以腺癌为主。

（一）内镜检查方法的选择

1. 胃镜 通过胃镜可以直接观察病变，进行大体形态学分型，作出初步判断。此外，通过对病灶进行组织病理学活检及细胞刷片进行细胞病理学检查，可以提供手术治疗前的病理诊断依据。

2. 染色、放大内镜 有助于发现病变和明确病变范围。如正常的食管鳞状上皮与碘液接触后可呈棕色，而食管癌及炎症、溃疡等病变遇碘不变色；放大内镜在判断食管腺癌的癌前病变 Barrett 食管化生类型上有意义。

3. 超声内镜 可用于确诊食管黏膜下肿瘤；可准确判断癌肿侵犯食管壁的深度、局部淋巴结转移和周围脏器浸润情况，进行 TNM 分期，以指导治疗方法的选择及预后判断；还可评价腹腔干淋巴结是否发生转移，而后者是选择治疗方案的重要依据。

（二）典型内镜表现

早期食管癌在内镜白光下表现为黏膜色泽的改变，如发红；黏膜表面结构改变，如浅表的凹陷或隆起；血管纹理改变，如血管纹理消失或可见粗大扭曲的血管。Lugol 碘染色病变不着色，呈“粉红征”，NBI 下观察可见背景着色和“银色征”，放大观察可见扭曲不规则的毛细血管袢。

进展期食管癌内镜下典型表现为肿块、溃疡、缩窄等，管腔可出现不同程度狭窄，组织质脆，活检易出血，内镜下往往能作出初步判断。食管癌超声内镜表现为不规则的低回声肿块影，管壁增厚，伴局部或全部管壁结构层次的破坏。

二、胃癌

胃癌系胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤。胃癌的发生与遗传、环境或饮食因素有关，其中以食物因素和幽门螺杆菌（Hp）感染较为重要。

（一）内镜检查方法的选择

1. 胃镜　通过胃镜可以直接观察病变，进行大体形态学分型和组织学分型。此外，可以钳取病灶进行组织病理学活检以明确诊断。

2. 染色、放大内镜　可用于发现早期病变。通过分析黏膜腺管开口或微血管模式，可获得早期胃癌的形态学改变，对判断病变的良恶性、区分组织学类型以及判断恶性病变的浸润深度有一定帮助。

3. 超声内镜　能获得胃壁各层的组织学特征以及周围邻近重要脏器的超声影像，鉴别壁内病变和壁外压迫，明确黏膜下肿瘤的起源及性质，特别适合内镜下发现病变、反复活检并不能获取恶性肿瘤证据的病例，同时还可以协助评估疾病分期和判断预后。

（二）典型内镜表现

早期胃癌的内镜白光下表现为黏膜色泽的改变，如黏膜发红或发白；黏膜表面结构改变，如浅表的凹陷或隆起，甚至存在浅表的溃疡；血管纹理改变，如可见粗大迂曲的血管；皱襞的异常，如皱襞中断；靛胭脂联合醋酸染色可观察到病变表面结构不规则，与周围黏膜存在显著差异，NBI 下放大观察可见不规律表面结构和不规则微血管结构。

进展期胃癌内镜下病变形态表现为黏膜糜烂、溃疡、肿物、管壁僵硬、管腔狭窄等，活检时质脆，易出血，可分为 4 型，即 Borrmann Ⅰ型（息肉型）、Borrmann Ⅱ型（溃疡型）、Borrmann Ⅲ型（浸润溃疡型）和 Borrmann Ⅳ型（弥漫浸润型）。超声内镜表现为不规则的肿块影，管壁增厚，伴局部或全部管壁结构层次的破坏及向周围组织的侵犯。

三、大肠癌

大肠癌系大肠黏膜上皮的恶性肿瘤，可发生于大肠各段，尤以直肠和乙状结肠多见。预后不良，病死率高。

（一）内镜检查方法的选择

1. 结肠镜　通过结肠镜可以直接观察病变，进行大体形态学分型。此外，可以通过病灶钳取进行组织病理学活检明确诊断。

2. 染色、放大内镜　可提高早期大肠癌的检出率。常用 0.4% 靛胭脂内镜下喷洒，可将病变表面形态清楚地显示出来，之后采用放大电子肠镜对大肠腺管开口形态进行评价。通过观察，可以对肿瘤性病变和是否为黏膜癌或黏膜下癌作出大致的判断。

3. 超声内镜　可在内镜观察病变的基础上了解肠道管壁各层的组织学影像特征及周围邻近重要脏器的超声影像。有助于判断病变的浸润深度、有无邻近脏器的侵犯及周围有无肿大淋巴结等。超声内镜可显示黏膜及黏膜下各层组织的变化，可据此判断肿瘤的浸润深度。超声内镜在诊断大肠癌和评价术前分期较 MRI 和 CT 有更高的准确性，但对肝脏、腹膜等离大肠较远部位的转移，必须与 CT、MRI 配合应用。

（二）典型内镜表现

早期大肠癌内镜白光下表现为黏膜色泽的改变，如黏膜发红；黏膜表面结构改变，如浅表的凹陷或隆起；血管纹理改变，如可见粗大迂曲的血管；靛胭脂联合醋酸染色可观察到病变表面结构不规则，与周围黏膜存在显著差异，绒毛状与点状或长条状结构混杂，不规则，部分腺管结构消失。NBI 下放大观察可见不规律微腺管结构和不规则微血管结构。还有一种特殊的结肠癌前病变为无蒂锯齿状腺瘤，常发生于右半结肠，为浅表平坦型病变，色泽和周围黏膜类似，难以分辨，表面覆盖较多黏液，醋酸-靛胭脂染色后观察，其腺管结构为“O”形，NBI 观察微血管结构规则，极易漏诊。

进展期大肠癌形态表现为黏膜隆起性肿物、溃疡、肠壁僵硬、狭窄等病变。超声内镜表现则因侵犯范围和程度的不同而有差异。

四、肺癌

肺癌指原发于肺、气管及支气管的恶性肿瘤，居全世界恶性肿瘤死因首位。组织学上，肺癌主要分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌占所有肺癌病例的85%以上。

（一）内镜检查方法的选择

1. 纤维支气管镜 通过纤维支气管镜可以直接观察病变，进行大体形态学分型。常规钳取标本或刷检、刮匙以取得组织病理学或细胞病理学证据。还可通过染色、放大内镜发现早期肺癌的形态学改变。

2. 超声内镜检查 将超声微探头通过纤维支气管镜的工作通道伸进气道内，探测气道壁及腔外邻近范围的情况，即EBUS。EBUS对于判断纵隔、肺门和胸膜病变有着重要的意义。同时在超声引导下还可以细针穿刺进行细胞学检查，对确定肺癌有无纵隔淋巴结转移有重要作用。

3. 纵隔镜 适用于怀疑纵隔淋巴结转移但无明确影像学及其他证据支持的肺癌患者，为肺癌的分期和治疗提供准确依据。

4. 胸腔镜 适用于怀疑胸膜转移但无明确影像学及其他证据支持的肺癌患者，对于明确胸膜转移、协助肺癌分期起着重要作用。

（二）典型内镜表现

根据纤维支气管镜下的形态变化，可分为肺癌的直接所见和肺癌的间接征象。肺癌的直接所见包括：肿块型、浸润型和肿块伴浸润型。肺癌间接征象是指由于癌肿导致阻塞或压迫等所引起的改变，常见的有气道阻塞、浸润性狭窄、外压性狭窄、血性分泌物溢出、隆突或支气管嵴（次隆突）增宽、固定以及声带麻痹等。超声内镜、纵隔镜、胸腔镜的表现则因肿瘤侵犯的范围和程度不同而有差异。

五、膀胱癌

膀胱肿瘤是泌尿系统最常见的肿瘤，多见于男性患者。以无痛性、全程性、间歇性肉眼血尿为其特征性表现。原发性膀胱肿瘤占绝大多数，其中上皮细胞肿瘤占90%～95%。

（一）内镜检查方法的选择

1. 膀胱镜 通过膀胱镜可以直接观察病变，了解肿瘤所在的部位、大小、数目、形态、蒂部情况和基底部浸润程度。此外，可以对病灶钳取进行组织病理学活检明确诊断。

2. 染色、放大内镜 可发现早期病变，常用的染色剂为亚甲蓝。膀胱腔内经亚甲蓝染色处理后，正常上皮不染色，故能早期辨别肿瘤而进行活检，有利于早期诊断。

3. 超声内镜 将经改造的硬质膀胱镜与微型超声探头有机结合，既具有膀胱镜的功能，又具有超声检查功能。能准确地确定病灶的部位、大小、外观和范围，提高膀胱癌检查、诊断和手术的准确性。

（二）典型内镜表现

膀胱癌内镜下可进行大体形态学分型，包括原位癌、乳头状癌和浸润性癌。还可见到晚期肿瘤突破膀胱壁而突出于膀胱腔内，并发生中心坏死。而膀胱继发性肿瘤常为邻近器官肿瘤的直接侵犯，可见膀胱壁被肿瘤抬起，呈球形隆起。

六、宫颈癌

宫颈癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤，多为鳞状上皮癌，肿瘤早期以局部生长为主，多向宫旁组织、盆腔脏器浸润及盆腔淋巴结转移，常见症状为阴道流血和阴道溢液。

（一）内镜检查方法的选择

1. 阴道镜 可以观察宫颈病变，并对病灶进行组织病理学活检或细胞学检查以明确诊断；可以了解病变范围，协助分期，有助于确定手术方式及范围。

2. **膀胱镜**　中晚期宫颈癌，伴有泌尿系统症状时应行膀胱镜检查，以评估膀胱黏膜和肌层有无受累，必要时可行膀胱壁活检，明确疾病分期。

3. **结肠镜**　有下消化道症状和疑有结直肠受侵犯的宫颈癌患者，应行结肠镜检查，明确疾病分期并指导治疗方案的选择。

（二）典型内镜表现

早期宫颈浸润癌肉眼观察类似宫颈糜烂，无明显异常。而随着病变进展可表现为乳头状或菜花样肿物，组织脆，易出血；溃疡或空洞，似火山口状。膀胱镜和结肠镜检查可因侵犯程度和范围不同而有差异。

小　结

内镜具有直观、利于发现早期病变、利于肿瘤分期和微创治疗的特点，广泛应用于消化道（包括胃肠道及胰胆管）、泌尿道、气管、支气管、胸腹腔、关节腔和宫腔等腔道肿瘤性病变的诊断与治疗。在临床实践中，要根据病变的特点和部位，选择合适的内镜和相应的检查方法，以提高肿瘤的早期诊断率及诊断准确率。

展　望

光学技术不断发展，内镜图像的放大效果也不断提高，如共聚焦内镜可将病变放大至1000倍，在特定染料和激光照射下，对细胞进行模拟切片，对细胞核的观察更为确切，对早期肿瘤的检出率大大提高。经自然腔道内镜手术（natural orifice transluminal endoscopic surgery，NOTES）的出现，已将内镜的应用空间从自然腔道内发展至管腔外，可以达到避免外表瘢痕和减少术后并发症的目的，为腹腔肿瘤的诊治提供了一种全新的方法。另外，通过体外遥控主动控制胶囊内镜在消化道运动形态的“内镜机器人”已初步开始用于临床，比如磁控胶囊胃镜、结肠胶囊内镜“机器人”，肿瘤的内镜诊断在未来将迎来更加舒适的检查体验。

思　考　题

1. 内镜诊断的常用方法有哪些？
2. 消化道、呼吸道、泌尿生殖道病变应该分别采用何种检测方法？
3. 你认为未来有哪些技术可以与内镜结合应用？

（姜　泊）

第十二章　肿瘤的临床诊断及治疗相关评估

肿瘤的临床诊断需要临床医师对患者资料进行全面的分析，这也是制订合理治疗方案的前提。恶性肿瘤的治疗具有一定的两重性，许多治疗手段在有效控制肿瘤、缓解病情的同时，也常使机体受到很大的打击。因此，需要使用适当的方法对治疗进行评估。

第一节　肿瘤的临床诊断

肿瘤的临床诊断是临床医师对患者全部资料的综合分析过程。获取这些资料需要详细的病史采集、细致的体格检查以及适当的辅助检查。正确的诊断也是制订合理治疗方案的前提。完整的肿瘤临床诊断应包括肿瘤的发生部位、病理诊断、临床分期及分子分型。

一、采集临床资料

（一）询问病史

恶性肿瘤的临床表现多种多样，临床医师需要对肿瘤临床表现的共性和个性有充分的了解，并客观、全面、详细地收集相关病史，才能抓住重点以获取对临床诊断有帮助的信息。

1. 肿瘤相关的全身症状　无病因可以解释的发热、消瘦、食欲减退、黄疸等非特异性症状，都应该高度警惕潜在的恶性肿瘤。

2. 肿瘤的局部症状　肿瘤最常见的局部症状是肿块，可以发生在身体各部位，部位不同，其临床表现也不同。概括起来主要有以下几方面的症状：

（1）阻塞症状：肺癌、喉癌、舌根癌引起的呼吸困难；食管癌引起的吞咽困难；大肠癌引起的肠梗阻症状等。

（2）压迫症状：纵隔肿瘤引起的上腔静脉综合征；甲状腺癌引起的呼吸、吞咽困难和声音嘶哑；前列腺癌引起的排尿困难等。

（3）破坏组织器官的症状：肺癌引起的咯血、消化系统肿瘤引起的呕血以及便血、泌尿系统肿瘤引起的血尿等。

（4）病理分泌物：肺癌引起的痰中带血、大肠癌引起的黏液血便、宫颈癌和阴道癌引起的异常阴道排液、乳腺癌引起的乳腺溢液等。

（5）疼痛：肿瘤直接压迫或浸润神经、肿瘤引起的胃肠或泌尿道梗阻及穿孔、实质器官肿瘤快速增长引起被膜张力增高、肿瘤破坏骨组织等均可引起剧烈的疼痛。

（6）溃疡：皮肤癌、唇癌、舌癌、口腔癌、鼻咽癌、食管癌、胃肠癌、宫颈癌、阴道癌及外阴癌等常以相应部位的溃疡为主要表现，且溃疡常不易愈合。

3. 肿瘤伴随综合征　一些恶性肿瘤除肿瘤的原发症状、转移症状及全身表现外，还可因肿瘤产生异常生物活性物质等原因引起多系统器官或组织发生病变，出现相应的临床症状，称为副肿瘤综合征（paraneoplastic syndrome）。此类综合征常常是患者来诊的主诉，临床医师要时刻保持警惕，不可漏诊其背后潜在的恶性肿瘤。其产生机制复杂，临床表现多样，可在肿瘤局部症状出现前、后呈现，且随着原发肿瘤的变化而变化，常见表现主要有以下几方面：

（1）皮肤与结缔组织：瘙痒、黑棘皮病、皮肌炎、带状疱疹、匍行性回状红斑等。

（2）肺源性骨关节增生。

（3）神经系统：多发性肌炎、周围神经炎、肌无力综合征等。

（4）心血管系统：游走性血栓性静脉炎、非细菌性血栓性心内膜炎等。

（5）内分泌与代谢：皮质醇增多症、高钙血症、低血糖症、低钠血症、类癌综合征等。

（6）血液系统：慢性贫血、红细胞增多症、类白血病反应、纤维蛋白增加或减少、血小板增多等。

4. 家族史　许多肿瘤常有家族聚集倾向，如先天性家族性结直肠多发性息肉、乳腺癌、视网膜母细胞瘤等。采集病史时常规询问家族史，有时可以为肿瘤诊断提供依据。

5. 生活习惯　有些肿瘤的发生与特定的生活习惯相关，如吸烟与肺癌、高脂饮食与结肠癌及乳腺癌、咀嚼槟榔和烟草与口腔癌的关系均已得到证实。

6. 女性患者的婚育史　早婚早育是宫颈癌的高危因素，而晚婚晚育则是乳腺癌及卵巢癌的高危因素，妊娠流产史则可为滋养细胞肿瘤的诊断提供线索。

7. 职业环境因素　有些肿瘤的发生与患者特定的职业环境相关。例如，矿工的肺癌、石棉工人的胸膜间皮瘤、苯胺印染工人的膀胱癌和长期接触苯人群的白血病等发病率都较一般人群高。

8. 诊疗经过　患者既往的诊治经过、所做的辅助检查、服用的药物及其疗效，对于目前的诊断无疑是非常重要的信息。

（二）体格检查

恶性肿瘤的体征包括原发病灶的体征和远处转移的体征，因此，恶性肿瘤患者的体格检查应包括系统的全身检查和对有关器官组织的细致局部检查。

1. 全身检查　系统的全身检查有助于发现肿瘤的异常体征，明确肿瘤是否转移及其累及范围，同时还可以系统性评估全身各个重要脏器（心脏、肝、肺、肾和中枢神经系统）的功能情况，为制订合理的治疗方案提供依据。

2. 局部检查　局部检查可以确定肿瘤的发生部位及其与周围组织器官的关系，应注重检查肿块和区域淋巴结受累情况。

（1）肿块检查：通过视诊和触诊了解肿块的部位、大小、形状、质地、表面是否光滑、边界是否清楚、是否有触痛、活动度情况、与周围组织和邻近器官的关系。而对于胸腹部深部脏器的检查应在视诊和触诊的基础上，结合叩诊和听诊了解是否存在肿块压迫、浆膜腔积液及其程度。

（2）浅表淋巴结的检查：恶性肿瘤通常通过淋巴道及血道转移，淋巴道转移通常遵循一定的规律。浅表淋巴结的触诊非常重要，触诊时要注意肿大淋巴结的部位、数量、大小、质地、是否融合、有无压痛、与皮肤或基底是否粘连，从而初步判定淋巴结肿大的性质，推断原发肿瘤的部位。了解各部位肿瘤淋巴道转移的规律对于临床查体有重要的指导意义，下面加以简述（表 3-12-1）。

表 3-12-1　肿瘤淋巴道转移的规律

转移淋巴结部位	原发肿瘤所在器官来源
耳前、耳后、枕部、颈后三角淋巴结	头皮部等
颈深上淋巴结	唇、舌前 1/3 区、鼻腔、鼻咽、口咽、扁桃体、口底、喉等
颈深下淋巴结	甲状腺、肺、纵隔、食管等
锁骨上淋巴结	食管、肺、甲状腺、乳腺、胃、肠、腹腔脏器、子宫颈、前列腺、睾丸等
腋窝淋巴结	上肢、乳腺、胸壁、脐以上腹壁、背部等
腹股沟淋巴结	下肢、臀部、会阴部、外阴、外生殖器、肛门、脐以下腹壁、腰部等

此外，淋巴瘤、白血病等血液系统恶性肿瘤可出现单部位或多部位淋巴结肿大。

（三）辅助检查

临床医师需熟练掌握各项辅助检查的意义、指征及其局限性，能根据病史和体格检查结果选择恰当、合理的检查项目，对其结果进行准确、合理的分析和判断。常用的检查项目如下：

1. **实验室检查** 常规化验项目，如血、尿、便常规，肝肾功能等。肿瘤相关的特殊化验项目，如肿瘤标志物 AFP、CA125 等（详见本篇第八章）。

2. **影像学检查** 超声、X 线、CT、MRI、核素扫描和 PET-CT 等（详见本篇第十章）。

3. **内镜检查** 消化系统内镜、纵隔镜、胸腔镜、腹腔镜、气管支气管镜、膀胱镜和宫腔镜等（详见本篇第十一章）。

4. **病理学检查** 对可疑病变的组织或细胞，进行形态学、免疫学、细胞遗传学及分子病理学等检查，获得可靠的病理诊断结果（详见本篇第九章）。

二、确立临床诊断

临床诊断恶性肿瘤需要结合多学科知识，临床医师需要在全面、细致地掌握患者病史的基础上，结合对患者所做的体格检查与辅助检查，并和各相关科室密切配合，才能作出准确的诊断。肿瘤的临床诊断包括以下 4 个方面。

（一）确定肿瘤的原发部位（定位）

即使是同一种病理类型的肿瘤，发生在不同的组织或器官，其治疗方法及预后也是不同的。例如，同样是腺癌，结肠癌的预后优于胃癌；肺的腺癌和胃肠道的腺癌治疗方案完全不同。而发生在同一组织或器官的肿瘤，是原发灶还是转移灶，其治疗方法及预后也不同。例如，肝脏肿物，原发肝癌和转移癌的治疗方法完全不同。因此，原发肿瘤部位的确定对于治疗方法的选择及其预后评估非常重要。

（二）确定肿瘤的病理诊断（定性）

病理学检查是肿瘤诊断的“金标准”。以形态学和免疫学为依据的传统病理学可以为判断肿瘤的良恶性、组织起源和分化程度提供基本信息，也可为肿瘤的预后评估和疗效预测提供一定的帮助。近年来，随着细胞分子生物学的发展，现代肿瘤病理学已经深入到分子水平，在揭示肿瘤生物学特性的同时，可以从分子水平对肿瘤进行更明确的定性诊断，并为肿瘤的早期诊断、预后评估、疗效判断和个体化治疗提供更精确的依据。

（三）确定肿瘤的临床分期（定量）

肿瘤临床分期的目的是反映疾病的发展阶段、指导制订合理的治疗方案、正确评价治疗效果和协助判断疾病预后，同时也有利于不同癌症诊治中心的信息交流和人类癌症的持续研究。目前临床通用的肿瘤临床分期为国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control，UICC）和美国癌症联合委员会（AJCC）共同修订和更新的 TNM 分期系统（The TNM Staging System）。

1. **TNM 分期的含义和原则** 肿瘤生长过程中有 3 个重要事件，即肿瘤的局部生长（T：tumor/topography）、淋巴结转移（N：lymph node）和远处转移（M：metastasis）。通过对 T、N、M 进行具体的分级，表示疾病解剖学侵及范围，可以在特定时间确定疾病进展情况，用于说明那一时刻疾病的程度。T、N、M 的具体含义和规则见表 3-12-2。

2. **TNM 分期组合** 通过对 T、N、M 的分级，可以精确地描述和记录疾病的解剖学侵及范围，而进一步将 T、N、M 组合后可得到肿瘤的相应分期，即Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期和Ⅳ期等。

不同肿瘤 T 和 N 的级别界定标准不同，如乳腺癌 T_1 表示肿瘤直径<2cm，而肾癌 T_1 则表示直径<7cm 并且仅局限于肾脏；另外，不同肿瘤相同期别所包含的 TNM 组合也不同，如乳腺癌的Ⅱ期包含以下多种组合，$T_0N_1M_0$、$T_1N_1M_0$、$T_2N_0M_0$ 等，而肾癌的Ⅱ期只有 $T_2N_0M_0$ 组合。不同肿瘤的分期原则有各自的具体界定方法。之所以采用这样的分期标准，是为了尽可能使同期的肿瘤病例具有相同或相近的生存期，而不同期别的生存率差别显著。

3. **常用的 TNM 分期**

（1）临床分期（clinical staging，cTNM）：是根据初次治疗前所获得的证据确立的分期。临床分期在进行任何抗癌治疗前就应确定下来，并且不应根据治疗后所获得的资料而改动，临床分期对选择和评价初次治疗方案是十分重要的。

表 3-12-2　TNM 分期的原则

T	代表原发肿瘤本身的情况
T_X	无法评估原发肿瘤
T_0	未发现原发肿瘤的证据
T_{is}	原位癌
T_{1-4}	原发肿瘤大小和(或)局部侵及范围(随数字增加而递增)
N	代表引流淋巴结的受侵情况
N_X	无法评估区域淋巴结情况
N_0	未出现区域淋巴结转移
N_{1-3}	区域淋巴结受累范围(随数字增加而递增)
M	代表远处转移情况
M_X	无法评估远处转移情况
M_0	未出现远处转移
M_1	发生远处转移

(2) 病理分期(pathological staging,pTNM):是在临床分期的基础上,再依据手术获得的其他证据(特别是源于病理诊断的证据)进行补充和修订,病理分期为制订治疗决策、评估预后、统计最终疗效提供了更为精确的证据。但病理分期不能取代临床分期,两者均应记录在患者的永久性医疗病历中。

(3) 复发分期(relapse staging,rTNM):是指对经过无病生存期后复发的肿瘤进一步治疗时所进行的分期,复发时所能获得的全部信息都应该用于确定复发肿瘤的分期。

(4) 确定肿瘤的分子分型(定亚型)

肿瘤的分子亚型是指根据肿瘤的某些分子改变对肿瘤再细分为不同的亚型。不同亚型的肿瘤,无论在临床表现、病理、复发和转移等特征上都有明显的不同。例如:通过测定乳腺癌基因组,将乳腺癌分为:乳腺导管 A 型(Luminal A,ER+或 PgR+,HER2-)、乳腺导管 B 型(Luminal B,ER+或 PgR+,HER2+)、HER2 阳性型(ER-/PgR-/HER2+)和基底细胞样型(Basal-like,ER-/PgR-/HER2-伴 Cytokeratin5/6+或 HER1+)。对同一种肿瘤再进行分子形态上的细分,有助于肿瘤的精准治疗,提高治疗效果。

第二节　肿瘤的治疗相关评估

恶性肿瘤的治疗具有一定的两重性,许多治疗手段在有效控制肿瘤、缓解病情的同时,也常使机体受到很大的打击。因此,治疗前我们需要了解患者是否能够承受拟订的治疗方案并从中获益;治疗后我们需要评价治疗的疗效及毒副作用,及时调整治疗方案。肿瘤的治疗评估就是以量化的方法对这些内容进行描述和报告。

一、肿瘤患者的功能状态评估

在对肿瘤患者进行治疗之前,首先要对肿瘤患者的机体状态进行全面的评估。最常用的评估方法为 Karnofsky 和 Burchenald 提出的卡氏评分(Karnofsky Performance Status,KPS)和美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)制定的更为简便的 Zubrod-ECOG-WHO(ZPS)评分方法。百分制的 KPS 评分从 100 到 0 分为 11 个等级,其中 100 是无相关症状及体征的正常状态,0 是死亡;而 5 分制的 ZPS 评分则从 0 到 5 分为 6 个等级,0 代表正常,5 为死亡。由于儿童无法准确表述自己的机体状态,可采用观察儿童活动状态的蓝氏评分(Lansky Score)。此外,随着医学模式的转变,包含了生物医学和社会、心理等内容在内的生活质量(quality of life,QOL)评价也被渐渐引入医学。总之,对评分的结果应该做客观的分析,明确造成这种机体状态的原因是由于肿瘤所致,还是由其他原因所致的脏器功能不佳,从而预测患者是否能够从治疗中获益。

二、肿瘤治疗的疗效评估

肿瘤治疗后的疗效评估是更改治疗方案的依据，也是比较各种治疗方案效果的客观指标。实体瘤治疗疗效评价标准主要有 WHO 标准和实体瘤疗效评估标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）。RECIST 标准与 WHO 标准相比更加简易精确，因此，目前 RECIST 标准已经代替原来采用的 WHO 标准，成为国际肿瘤界通用的疗效评价标准。下面就 RECIST1.1 标准的肿瘤病灶的测量方法、疗效评估原则及常用疗效评估术语进行阐述。

（一）肿瘤的测量

按以下定义分为可测量和不可测量两种。

1. 可测量病灶

（1）肿瘤病灶：至少有 1 条可以精确测量的直径，记录其中的最大直径，并且其尺寸需满足以下其中 1 个条件：①CT 上≥10mm（CT 扫描层厚建议不超过 5mm）；②体格检查时用卡尺测量≥10mm（不能用卡尺准确测量的应记录为不可测量病灶）；③在胸部 X 线上≥20mm。

（2）恶性淋巴结：为增大的病理性淋巴结且可测量，记录其短径，单个淋巴结的短径在 CT 上须≥15mm（CT 扫描层厚建议不超过 5mm）。

2. 不可测量病灶 是指可测量病灶以外的其他病灶。

（1）小病灶：即肿瘤病灶最长径<10mm 或者病理性淋巴结短径≥10mm 至<15mm。

（2）真正无法测量的病灶：包括成骨性病灶、脑膜疾病、腹水、胸膜及心包积液、炎性乳腺癌、皮肤或肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随访的腹部包块等。

（二）肿瘤的疗效评估

1. 肿瘤病灶的基线记录

（1）靶病灶：即疗效评估时需要追踪测量和记录的可测量病灶。可测量病灶的数目超过 1 个时，应记录并测量所有病灶，然后挑选其中具有代表性的病灶作为靶病灶来代表所累及器官。靶病灶的数量应限制在全身总数不超过 5 个（每个器官不超过 2 个）。靶病灶的选择标准必须基于尺寸（病灶的最长直径）进行选择，能代表所累及器官，且测量必须具有良好的重复性（有时候当最大的病灶不能重复测量时可重新选择一个可重复测量的最大病灶）。将所有靶病灶的直径（非结节病灶的长直径/病理性淋巴结的短直径）之和作为基线直径之和加以记录。

（2）非靶病灶：其余所有的病灶可视为非靶病灶，无需进行测量，但应在基线评估时进行记录，如记录为“存在”“缺失”等。

2. 疗效评估的标准

（1）靶病灶的评估

1）完全缓解（complete response，CR）：所有靶病灶消失，全部病理淋巴结短直径必须减少至<10mm。

2）部分缓解（partial response，PR）：靶病灶直径之和减少至少 30%（以基线水平为参照）。

3）疾病进展（progressive disease，PD）：靶病灶直径之和相对增加至少 20%（以整个治疗过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照）；除此之外，必须满足直径之和的绝对值增加至少 5mm（注：出现新病灶也视为疾病进展）。

4）疾病稳定（stable disease，SD）：靶病灶直径减少的程度未达到 PR，或增加的程度未达到 PD。

（2）非靶病灶的评估

1）完全缓解（CR）：所有非靶病灶消失，且肿瘤标志物恢复至正常水平，所有淋巴结为非病理尺寸（短径<10mm）。

2）非完全缓解或非疾病进展：存在一个或多个非靶病灶和（或）持续存在肿瘤标志物水平超出正常水平。

3）疾病进展（PD）：已存在的非靶病灶出现明确进展（注：出现新病灶也视为疾病进展）。

（3）总的疗效评价：总的疗效评价是根据靶病灶、非靶病灶的变化情况及有无新病灶综合得出的，其中根据有无靶病灶分成以下两种情况，详见表 3-12-3 和表 3-12-4。

表 3-12-3　总的疗效评价（适用于有靶病灶者）

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总缓解
CR	CR	非	CR
CR	非 CR/非 PD	非	PR
CR	不能评估	非	PR
PR	非 PD 或者不能完全评估	非	PR
SD	非 PD 或者不能完全评估	非	SD
不能完全评估	非 PD	非	NE
PD	任何情况	有或无	PD
任何情况	PD	有或无	PD
任何情况	任何情况	有	PD

注：CR=完全缓解，PR=部分缓解，PD=疾病进展，SD=疾病稳定，NE=不能评估

表 3-12-4　总的疗效评价（适用于仅有非靶病灶者）

非靶病灶	新病灶	总缓解
CR	无	CR
非 CR 或非 PD	无	非 CR 或非 PD
不能完全评估	无	NE
不能明确的 PD	有或无	PD
任何情况	有	PD

注：CR=完全缓解，PR=部分缓解，PD=疾病进展，SD=疾病稳定，NE=不能评估

（三）肿瘤评估疗效的常用术语

1. 有效率或缓解率　有效率或缓解率（response rate，RR）指获得完全缓解或部分缓解的病例数占治疗中可评估病例总数的百分比，RR（%）=（CR 病例数+PR 病例数）/可评估病例总数×100%。

2. 临床获益率　临床获益率（clinical benefit rate，CBR）指获得完全缓解或部分缓解或稳定的病例数占治疗中可评估病例总数的百分比，CBR（%）=（CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数）/可评估病例总数×100%。

3. 完全缓解期　从测量首次符合 CR 标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间。

4. 缓解期和中位缓解期　从测量首次符合 CR 或 PR（无论哪个先测量到）标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间（把试验中记录的最小测量值作为疾病进展的参考）称为缓解期。将各个缓解病例的缓解时间（月）列出，由小到大排列，取其中间数值，或用统计学计算出中位数即为中位缓解期。

5. 总生存期　总生存期（overall survival，OS）是指从随机化开始至任何原因所致死亡的时间（失访患者截至末次随访日；研究结束时仍然存活的患者截至随访结束日）。随机化是统计学术语，包括随机分组或者随机抽样等。

6. 无病生存期　无病生存期（disease-free survival，DFS）指从随机化开始到第一次肿瘤复发或任何原因所致死亡的时间。

7. 无疾病进展生存期　又称无进展生存期（progression-free survival，PFS），是指从随机化开始到第一次肿瘤进展或死亡的时间。在肿瘤学中，PFS 一般适用于肿瘤无法清除而仍旧存在的情况，而 DFS 一般用于患者已实施根治性手术等治疗后且无检出病灶的情况。

8. 疾病进展时间　疾病进展时间（time to progression，TTP）是指从随机化开始到第一次肿瘤进展的时间。

三、肿瘤治疗的毒副反应评估

抗肿瘤治疗在追求疗效的同时，监测药物的毒副反应也非常重要。毒副反应可以分为急性和亚

急性毒性反应，以及慢性和迟发性毒性反应。急性亚急性毒性反应根据 WHO 分度标准分为 5 个等级，分度的意义在于提高警惕，避免生命危险。慢性和迟发性毒性反应对患者的长期生存至关重要，但这两种毒性反应不易量化。在治疗时应随时根据治疗中的毒副反应调整治疗方案。最终目标是使患者能从治疗中获益。

第三节 肿瘤患者的随访

在肿瘤治疗后，对患者进行定期随访，及时掌握患者病情变化，这是临床医生对肿瘤患者疾病全程管理的重要手段。通过随访，医生可以及时地调整治疗方案。随访有助于医生掌握肿瘤的发生、发展及预后情况，客观地对治疗方法作出评价，为肿瘤的治疗总结经验。

肿瘤的随访方式、随访内容及目的、随访时间和频率视肿瘤的种类、恶性程度和治疗方法而定。

1. 随访方式 临床上一般采用患者或家属定期返院复查的方式，也可采用通信或网络通讯的方式向患者或家属进行随访。

2. 随访内容及目的 主要内容包括患者是否存活、有无症状、生活质量评估、体格检查、常规实验室检查、肿瘤标志物及既往异常的影像学检查，重点检查容易有转移、复发的部位。随访的目的主要是，在近期随访中，临床医师评价患者治疗的效果及不良反应，根据情况调整治疗方案；评估患者的生活质量，并给予康复指导；对患者的复发或转移及时发现，给予有效的处理。在远期随访中，临床医师应主要观察治疗的长期效果、远期并发症及统计生存时间，为基础和临床研究收集整理有关资料，不断改善肿瘤的治疗，推动医学科学的发展。

3. 随访时间及频度 随访频度在治疗后需要密切随访，第 1 ~ 2 年每 2 ~ 3 个月一次，以后可根据情况延长至每 0.5 ~ 1 年一次，直至终身。

小 结

肿瘤的临床诊断建立在详细的临床资料基础上，完整、准确的临床诊断包含对肿瘤的定性、定位、定量、定亚型 4 方面。在肿瘤确诊后进行治疗方案的制订，首先应该评估患者的机体状态，常用的评估方法为 KPS 和 ZPS。治疗开始后应注意观察患者的治疗反应，包括疗效评估和毒副反应评估。治疗过程中或完成后还应进行定期随访，及时发现患者肿瘤的复发、转移等不良情况，同时为肿瘤的临床和基础研究积累资料。

展 望

多数肿瘤在早期表现隐匿，临床确诊时肿瘤往往进展到中晚期。随着分子病理学科的纵向发展，新的肿瘤标志物不断被发现，更加先进、可靠的内镜技术以及影像技术不断更新，肿瘤的早期诊断水平有了实质性提高。现阶段，肿瘤的多学科综合治疗、个体化治疗已成为临床医生的共识。在传统的治疗手段突破创新的同时，生物、免疫等治疗方面也取得长足的进步，多种高效靶向的治疗药物和不同的免疫制剂被批准临床使用，为肿瘤的“精准治疗”作出巨大贡献。我们坚信，在医学研究不断深入的未来，肿瘤的诊断和治疗会有更加广阔的发展天地。

思 考 题

1. 对患者作出肿瘤诊断前，需要考虑哪些信息？要有哪些依据？
2. 肿瘤的 TNM 分期具体如何进行分期？有什么意义？
3. 什么是肿瘤的可测量病灶？在治疗肿瘤前，记录所有的可测量病灶是否必要？
4. 临床上肿瘤患者的失访率较高，请考虑可能的原因，针对这些原因思考相应的解决方法。

（王伟林）

笔记

第四篇

肿瘤治疗

第十三章　肿瘤的综合治疗与个体化治疗

目前肿瘤的治疗手段多样化，包括手术、放疗、化疗、介入治疗、生物治疗及中医等，单一治疗手段局限性较大，肿瘤的治疗需要全方位、多学科的综合治疗。近年来随着分子诊断技术的发展，对肿瘤异质性行为的认识加深，肿瘤患者的治疗策略往往不是千篇一律，需要个体化制订。

第一节　概　　述

（一）肿瘤多学科综合治疗的形成背景

人类对恶性肿瘤的治疗，有文字记载的可追溯到古埃及时代的纸草文。但现代的肿瘤治疗，开始于1882年Halsted首创的乳腺癌根治术。继而，放射性物质被发现，20世纪初放射治疗开始应用于临床。随后，20世纪中叶细胞毒药物的发现，奠定了化学治疗的基础。至此，外科、放疗、化疗三大手段治疗肿瘤的雏形初步形成。然而，在经验医学占主导思维的背景下，尽管也有多手段联合治疗癌症的临床实践，但这种所谓的综合治疗，只不过是经验的简单组合，至于疗效如何则是充满矛盾和争议。

直到20世纪80年代开始，随着对肿瘤本质认识的加深，介入治疗、生物治疗等肿瘤治疗方法的增多，特别是循证医学理念的强势介入，人们逐渐认识到经验医学主导下的恶性肿瘤的治疗明显存在不足，尤其是简单地叠加多手段治疗，可能给患者带来的并非是疗效的提高，反而是生存期的缩短或生活质量的下降。而合理利用多种治疗手段，通过多学科的协作与互补，在循证医学证据基础上的肿瘤治疗则会取得更加显著的效果，由此产生了现代的多学科综合治疗理念。

（二）肿瘤多学科综合治疗的概念

多学科综合治疗并不是不同治疗方法的简单相加，它强调的是不同学科从理论到实践对肿瘤治疗的参与。目前，肿瘤多学科综合治疗的概念为：根据患者的身心状况、肿瘤的具体部位、病理类型、侵犯范围（病期）和发展趋向，结合肿瘤细胞及其微环境的分子生物学改变，有计划地、合理地应用现有的多学科各种有效治疗手段，以最适当的经济费用取得最佳的治疗效果，同时最大限度地改善患者的生活质量。

这一概念强调了患者机体状况（生理和心理两方面）和肿瘤情况（部位、类型、进展情况和分子生物学特征），也强调了应有计划地、合理地采用不同学科所有有效的治疗方法，强调了成本-效益的社会医学观点，而且目的明确，最终的结果是达到治疗效果和生活质量并重的统一。需要强调指出的是，所有的多学科综合治疗模式，必须建立在循证医学产生的证据的基础上。

（三）肿瘤多学科综合治疗团队人员组成

肿瘤多学科综合治疗团队主要由三大类人员组成：肿瘤专科医师、与肿瘤治疗相关专业的医师和其他的健康服务工作者。

1. **肿瘤专科医师**　包括外科医师、肿瘤内科医师、放疗科医师和介入科医师，他们都是综合治疗小组的主要成员，至于谁领导这个小组则依据成员对某一肿瘤的专业水平和组织领导才能而定。

2. **与肿瘤治疗相关专业的医师**　与肿瘤治疗相关的病理科医师、影像科医师在肿瘤的诊断方面发挥着越来越重要的作用。而康复科医师、心理医师、整形科医师等专业人员在恢复功能、改善心情，

提高患者生活质量方面具有重要的作用。

3. 其他的健康服务人员　包括护士、社会工作者、药学家、营养学家等，这些人员都在不同程度上参与了恶性肿瘤的治疗，扮演重要角色。

第二节　不同治疗手段在肿瘤多学科综合治疗中的地位

外科治疗、放射治疗、化学治疗是肿瘤治疗的3大支柱手段，近年来随着内分泌药物、分子靶向药物的有效使用，化学治疗的名称有被药物治疗所取代的趋势。而迅速发展的介入治疗、生物治疗（包括生物细胞免疫治疗、基因治疗和肿瘤干细胞靶向治疗等），以及姑息、营养、康复、心理、中医中药治疗等方法，在肿瘤综合治疗中的积极参与有效地改善了患者预后和生活质量。这些治疗手段可归纳为局部治疗和全身治疗两大类。局部治疗包括手术、放疗、介入治疗，其他手段均属于全身治疗。多种手段各有特点，互为补充，在肿瘤治疗中都占有其独特的地位。下面简要介绍各种治疗手段在综合治疗中的地位。

（一）局部治疗手段

1. 外科手术　外科手术是肿瘤学治疗领域中针对实体恶性肿瘤最有效的治疗手段，可用于肿瘤诊断和治疗的各阶段，包括预防、诊断、根治性手术、姑息性手术、重建或康复性手术等。现代肿瘤外科的两个基本原则为整块切除（en bloc resection）和淋巴结清扫，几乎所有的实体瘤外科都遵循这两条原则进行。当然，这两条原则也导致了肿瘤外科大创伤的事实。但随着微创手术器械的进步，计算机技术和高清、三维视频技术的发展，腔镜微创外科成为近10年来最值得期待的外科进步。在中国省会城市的三级甲等医院，腔镜外科手术在各专科如胸外科和胃肠外科等基本已成为潮流。手术的微创化导致了一系列肿瘤外科观念的改变，也使得现代的肿瘤外科除了传统的用于早期肿瘤的治疗，也越来越多地涉及晚期肿瘤的多学科治疗体系中。

然而，纵观肿瘤外科治疗的历史，虽然外科治疗经验不断增加，手术技术不断完善，但恶性肿瘤外科治疗的远期效果即长期生存率并没有显著提高。显而易见，恶性肿瘤单一依赖外科治疗具有一定的局限性，若需要进一步提高肿瘤治疗的效果，有赖于外科治疗与其他手段的联合。

2. 放射治疗　放射治疗是恶性肿瘤局部治疗的第二大手段，对局部肿瘤的效应为单位剂量的细胞指数杀灭，较之于外科的“全或无”现象，放疗效果更多受到细胞的氧合作用、肿瘤的类型与细胞修复、人体正常组织的保护等因素的影响。这些特点决定了放射治疗对局部肿瘤的控制不如外科手术。然而，近年来随着放疗设备的改进和计算机科学的发展，已经形成了集影像、计算机、加速器为一体的现代放化疗技术，其特点为充分保护人体正常组织，最大限度地提高肿瘤组织的放射剂量。放射治疗在临床的应用越来越广泛，除了用于肿瘤的根治性治疗外，还大量地应用于辅助治疗、新辅助治疗和姑息治疗中，成为目前肿瘤综合治疗的重要手段，参与了约70%肿瘤的临床治疗。

3. 介入治疗　介入治疗是近年来迅速发展起来的一门融放射诊断学和临床治疗学于一体的学科。它是在放射诊断学设备（数字减影X线机、CT机、磁共振机和常规X线机等）的引导下，通过微小的创口将特定器械导入人体病变部位进行治疗的临床应用学科。肿瘤介入治疗分为血管性介入治疗和非血管性介入治疗。经导管动脉灌注化疗术（transcatheter arterial chemoinfusion，TAI）和经导管动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）是经典的肿瘤血管内介入治疗技术，在肝脏肿瘤的综合治疗中已成为一种成熟的姑息性治疗措施，占有重要地位。而近年逐步发展起来的非血管性介入治疗技术，在肿瘤综合治疗中也逐渐得到了重视，其中局部消融术已经成为小肝癌根治性治疗的优先选择之一。多数情况下，介入治疗应用于多学科治疗中的挽救性治疗或姑息治疗以弥补手术及放化疗的不足。

（二）全身治疗手段

1. 化学（药物）治疗　以细胞毒药物为代表的化学治疗，是目前恶性肿瘤全身治疗最重要的手

段，在肿瘤综合治疗中发挥着重要作用。尽管化学治疗大大提高了晚期恶性肿瘤患者的生存率，但单纯通过化疗即能达到治愈的肿瘤（如滋养细胞肿瘤、血液系统肿瘤）毕竟仅占约5%。对大多数实体肿瘤而言，单纯化疗的治疗效果仍不容乐观。耐药、敏感性差、毒副作用大等因素限制了化疗的疗效，仍需要配合其他治疗手段以进一步提高疗效。如被公认为对化疗敏感的小细胞肺癌，联合手术或放疗后治疗效果明显优于单纯化疗。内分泌药物和小分子靶向药物的出现，将恶性肿瘤的药物治疗从非选择性向选择性方面转变，从而大幅度地提高了恶性肿瘤的治疗效果。选择性的特点，也使这些药物的毒性谱有别于细胞毒药物。这类药物的局限性表现为可作用的特定人群小和耐药性问题。当然，细胞毒药物和其他治疗手段如何合理地综合使用，也是亟待解决的课题。

2. 生物治疗 肿瘤生物治疗是随着细胞生物学、肿瘤免疫学和分子生物学等诸学科的发展而近年来逐渐兴起的一种全身治疗手段，其核心概念是利用生物制剂来直接或间接地修饰宿主和肿瘤的相互关系，从而改变宿主对肿瘤细胞的生物学应答而起抗瘤效应。它强调对发病机制的治疗和调节机体自身免疫反应，以恢复机体内环境的平衡。目前生物治疗的前沿技术包括免疫检查点抑制剂治疗、生物细胞免疫治疗、基因治疗和肿瘤干细胞靶向治疗等。其与传统治疗手段具有协同作用，在肿瘤综合治疗中的作用日益重要，可作为局部和其他全身治疗手段的有益补充。

3. 姑息及其他治疗 姑息、营养、心理及康复等其他治疗手段也是肿瘤综合治疗的一部分，其治疗目的不是杀伤肿瘤而是如何有效地控制症状、改善患者生活质量，提高对放化疗的耐受性，增强机体抗瘤能力，延长生存时间。近年的研究发现，姑息治疗应尽早全程地介入到恶性肿瘤的综合治疗中，其不仅能提高患者的生存质量，还延长了患者的总生存时间。

4. 中医中药治疗 中医中药的辨证论治和扶正祛邪的观点与施治，能配合手术、放疗、化疗，增强患者体质，减少其他治疗的毒性和副作用，在肿瘤治疗中主要发挥缓解症状的作用。

（三）各种肿瘤治疗手段的比较

1. 局部治疗手段的比较 对大部分可切除的恶性实体肿瘤而言，最有效的治疗手段仍然是外科手术治疗，其治疗效果优于同是局部治疗手段的放射治疗和介入治疗。所以，对大多数局限性实体瘤仍应采纳以外科手术为主的治疗方法。但近年来随着放疗技术的进步，介入治疗的发展，使部分肿瘤通过放疗或介入治疗也获得了类似根治性手术的效果，且弥补了传统外科创伤大、对患者状态要求高的不足。因此，在设计治疗方案时，应权衡各种局部治疗手段的优劣，从而合理地进行选择。

2. 全身治疗手段的比较 肿瘤的全身治疗除了能控制局部肿瘤进展之外，更多着重于控制肿瘤的全身进展和转移。肿瘤化疗强调多疗程、足剂量的用药方法，目的是尽可能彻底地杀灭肿瘤细胞。化疗仍是目前肿瘤全身治疗的重要手段之一，在肿瘤综合治疗中具有举足轻重的作用。内分泌药物和靶向药物，则要求有明确的特定人群。肿瘤生物治疗则更强调调节机体自身免疫反应和机体内环境的平衡。其他姑息、中医中药和康复等疗法可贯穿于综合治疗的始终，发挥提高患者生活质量，保证抗肿瘤治疗方法得以顺利进行的作用。各种治疗如何有机地融合至肿瘤多学科综合治疗中，尚待进一步循证医学证据的支持。

从各种肿瘤不同治疗方法的疗效比较中，我们能清楚地看到各种治疗方法的优点和缺点。作为一名肿瘤专科医师，对这些长处与不足必须了然于胸。同时我们更应该注意到，在单一方法不能达到治愈肿瘤的情况下，应联合不同方法以弥补各自的不足。从解剖学的角度看，治疗原发部位的肉眼肿瘤以外科手术和病灶放射方法最好，然而，药物治疗和生物治疗却有可能消灭镜下转移灶，又称亚临床病灶。另一方面，治疗方法的相互作用也很重要，在外科切除大块病灶之后，他处的残余肿瘤受到刺激增殖而可能对随后的药物治疗更为敏感；化疗可能有放疗增敏作用；激素治疗则由于其不依赖细胞的增殖而能补充化疗之不足。充分地虑到这些方方面面，我们才有可能制订出取得最佳治疗效果的多学科综合治疗方案。

第三节　肿瘤多学科综合治疗的基本原则及模式

（一）肿瘤多学科综合治疗的基本原则

在肿瘤多学科综合治疗的共识基础上，如何制订更好的治疗方案，应全面考虑到患者能否耐受相应的治疗、能否延长患者的无病生存期和总生存期、提高生活质量、达到最佳成本-效益比，所以在制订方案时应遵循下列几个原则：

1. 局部和全身治疗并重的原则　指的是在设计恶性肿瘤的治疗方案时，应兼顾局部手段和全身手段两方面。早期病变往往以局部治疗手段为主，但辅以全身治疗可提高长期生存率。Ⅱ～Ⅲ期非小细胞肺癌术后辅助全身化疗，就是这一原则的体现。晚期肿瘤一般以全身治疗为主，但在某些情况下辅以局部治疗，往往能收到事半功倍的效果。多种学科多种手段，或侧重于局部或侧重于全身，有机结合形成了局部与全身并重、提高恶性肿瘤治疗效果的成功模式。需再次强调的是，局部手段与全身手段的结合，必须建立在循证医学高级别的证据基础上，否则有可能是画蛇添足。如Ⅰ期非小细胞肺癌，手术后加上全身化疗或靶向治疗，反而对患者的生存不利，是有害的多手段结合。

2. 分期治疗的原则　国际抗癌联盟（UICC）制定的恶性肿瘤 TNM 分期是依据原发肿瘤（T）、淋巴结转移（N）和远处转移（M）3 项指标而建立的，是当前制订肿瘤综合治疗方案的主要依据。同一恶性肿瘤不同的临床分期，其综合治疗方案不同。相同临床分期，不同恶性肿瘤其综合治疗方案也不同。因此，不同肿瘤、不同分期应采取不同的综合治疗方案。

3. 个体化治疗原则　临床上往往见到同一分期、同一病理类型、采用同一治疗方案的肿瘤患者，其生存期却存在明显的不同。肿瘤分子生物学的研究提示，这种情况同肿瘤的异质性（heterogeneity）相关，肿瘤异质性可表现为个体之间的异质性，也可表现为瘤内的异质性，对异质性了解得越充分，肿瘤的个体化治疗越能够成功。另外，同治不同效的情况也与每一个患者的具体情况、具体状态不同有关。因此，恶性肿瘤的个体化治疗，就是根据具体患者的预期寿命、治疗耐受性、期望的生活质量、患者自己的意愿和肿瘤的异质性来设计具体的多学科综合治疗方案。个体化治疗是多学科综合治疗的最高境界，也是未来发展方向。

4. 生存期和生存质量并重的原则　生存期与生存质量并重的原则就是通过综合治疗既要延长患者生存期，又要使患者的生存质量明显改善。改善、提高患者生存质量已成为恶性肿瘤治疗方案设计中不可或缺的主要原则，每一个多学科综合治疗方案的制订，都必须考虑：患者的预期寿命是否因癌症的治疗而得到延长？患者的生存质量是否因癌症治疗而得到改善？患者生活的依赖性是否因癌症治疗而得到改变？治疗方案的实施应使患者的生命得到延长，同时生活质量也得到提高，漠视生存质量而过分追求治疗技巧实际上是对肿瘤患者及其家庭的极端不负责，是一种残缺的治疗策略。可以说，癌症治疗从过去单纯追求生存率到今天的生存率与生存质量并重，是恶性肿瘤治疗观的一个极其重要的转变，势必在今后越来越深刻地影响着肿瘤学家对恶性肿瘤的治疗理念。将晚期肿瘤作为慢性病，在保证生存质量基础上的“与瘤共存”，就是这一原则的具体体现。

5. 不断求证更新的原则　肿瘤的多学科综合治疗方案应建立在循证医学研究的证据之上。对肿瘤进行高质量的综合治疗，要求临床医师努力寻找和获取最佳的研究证据。不断求证，并非是单纯的经验积累经验求证，而是在临床随机对照研究的基础上，将所有出版或未出版的相关研究，用严格的统计学技术进行综合系统评估，以获得公正、合理的证据形成临床指引来为肿瘤患者提供最好的医疗照顾。临床试验和临床指引均具有时效性，根据不断发现的新的证据而不断改进，这构成了现代肿瘤多学科综合治疗临床实践的鲜明特色。

6. 成本和效果并重的原则　对肿瘤患者施行的每项治疗都应符合成本-效益原则，即无论治疗效果还是治疗费用，都应符合以最小代价取得最大效果的要求，遵循成本与效果并重的原则。在多学科综合治疗方案制订时，考虑成本与效果是为了合理有效利用卫生资源，为患者和家属着想，并不违背

人道主义。

7. 全程管理的原则 全程管理是一种新的理念和治疗策略，就是贯穿从疾病诊断到康复的全过程，从简单的患者管理提升到疾病的全程管理，然后变成一种健康管理。在全程管理的过程中，需要从一个全局的角度作出每一个治疗策略，而在做决策的过程中必须考虑包括有效率、预测性、后续影响、多学科治疗、治疗时机等要点，使患者获得更大的生存获益和生活质量的提高。譬如对于癌痛患者的全程管理，癌痛可以发生在癌症的每一个阶段，因此除了对药物止痛效果的考量以外，还必须考虑药物副作用，后续给药策略，患者预期寿命，身心管理等因素。

（二）肿瘤多学科综合治疗的模式

恶性肿瘤的多学科综合治疗，一般是指实体肿瘤的综合治疗。根据局部治疗的重要程度及是否参与，可将恶性肿瘤的多学科综合治疗分为两大类：①以局部治疗手段为主的肿瘤多学科综合治疗模式；②非手术的恶性肿瘤多学科综合治疗模式。近年来介入治疗和生物治疗异军突起，为肿瘤综合治疗提供了可供选择的新的手段，也大大丰富了多学科综合治疗的模式。值得一提的是，综合治疗的目的不在于减少各种手段的治疗强度来达到同样的效果，而在于充分利用各种手段的不同作用机制来提高治疗效果的指数。目前已知的治疗手段均可应用于这两种类型的恶性肿瘤多学科综合治疗模式中。但由于治疗目的不同，同一种治疗手段在综合治疗中所起的作用不同，施用的时间、顺序、程度、方法也不同；不同治疗手段之间合理、优化组合方式也不相同。

1. 以局部治疗手段为主的肿瘤多学科综合治疗模式 理论上，根治性局部治疗手段包括手术、放疗和局部消融治疗。但从循证医学的角度看，对于早期可治愈的肿瘤，除个别情况如鼻咽癌外，目前外科手术的地位基本尚无法替代。对于经过综合评估可进行根治的早期肿瘤患者，其综合治疗可采取以下 3 种模式：

（1）单纯根治性治疗：除少数几种类型的肿瘤（如血液系统肿瘤、滋养细胞肿瘤）可通过化疗达到根治的目的之外，绝大部分实体肿瘤需要借助根治性局部治疗手段以获得治愈。其中分期很早的肿瘤可通过单纯根治性手术、根治性放疗或局部消融治疗以达到根治目的，无需接受后续的辅助治疗。如Ⅰ期的非小细胞肺癌和Ⅰ期的结直肠癌均不推荐根治术后进行辅助治疗。Ⅰ期鼻咽癌行根治性放疗也已足够。

（2）根治性局部治疗+辅助治疗：大多数接受根治性治疗的患者需要进一步接受辅助治疗。根治性治疗+辅助治疗是早期肿瘤患者最常应用的一种治疗模式。辅助治疗手段可包括放疗、化疗、介入、生物治疗等。目的是控制局部复发，消灭可能存在的微转移病灶，降低发生远处转移的风险，提高生存率。例如，乳腺癌保乳术后胸壁放射治疗可以减少局部复发，辅助化疗、内分泌治疗可减少转移，提高总生存期；Ⅱ、Ⅲ期非小细胞肺癌根治术后辅助化疗可提高中位生存时间和 5 年生存率。

（3）新辅助治疗+根治性局部治疗+辅助治疗：部分局部晚期肿瘤患者，有可能接受根治性手术，可在术前进行新辅助治疗。通过治疗使肿瘤体积缩小、手术难度降低、术中播散的机会减少，从而达到提高根治性切除率的目的，同时还可检验药物敏感性，为术后辅助治疗提供用药指导。由于此类患者常具有更高的复发转移风险，故术后进行辅助治疗非常必要。例如，乳腺癌术前诱导化疗能提高乳腺癌的病理完全缓解率，从而提高了患者的长期生存率。ⅢA/B 期非小细胞肺癌患者经过术前放化疗可明显提高切除率。T_4和（或）局部不可切除的直肠癌患者，接受新辅助同步放化疗后可转化为可根治性肿瘤，提高保肛率，显著改善患者的生存率和生活质量。

2. 非手术的恶性肿瘤多学科综合治疗模式 非手术的恶性肿瘤多学科治疗模式，多为放疗和化疗的联合治疗，往往应用于晚期的恶性肿瘤，其目的在于提高治愈率，也有减轻肿瘤负荷、缓解症状、防止严重并发症、维持功能等作用。常用的多学科治疗模式有：

（1）序贯疗法：局部治疗和全身治疗序贯进行是应用最广泛的一种模式。序贯疗法（sequential therapy）避免了两种方法的直接毒性相加作用，各种治疗手段可全量应用，治疗时间长，效果也优于单纯一种手段治疗。

序贯疗法可以是先局部后全身，也可以是先全身后局部，何种手段为先应视具体情况而定。一般来说，以远处转移倾向为主的肿瘤或是相对晚期的肿瘤应先考虑全身治疗，以局部蔓延和区域淋巴结转移为主要倾向或相对早期的肿瘤应先考虑局部治疗，对多数局部晚期恶性肿瘤，目前多倾向于先全身后局部的模式。

（2）同时疗法：同时疗法（concurrent therapy）是指全身和局部治疗同时进行的模式，例如，较为成熟的同步放化疗组合方式，其特点是：把不同作用机制的化疗和放疗结合起来，起到协同效应；当然，因毒副作用也会有所相加，所以会导致每种方法剂量的改变，患者对治疗的耐受性差。

这一治疗模式并不是两种治疗方法的简单相加，局部和全身治疗通过何种强度来同时施治，还要期待更多的循证医学证据，是需要继续深入研究的课题。

（3）交替疗法：交替疗法（alternative therapy）也称“三文治”疗法。主要指放、化疗之间的组合方式，即化疗-放疗-化疗的模式。与同时疗法相比，它的急性毒副作用较少，患者的耐受性提高；与序贯疗法相比，疗效相对较好。例如，头颈部肿瘤的治疗，化疗的毒性主要是全血细胞减少，而放疗的主要毒性是黏膜炎症，患者先接受化疗，在血细胞恢复期进行 1～2 周放疗，停止放疗继续接受另一周期化疗。

另外，中医中药治疗、康复治疗和姑息治疗等手段可贯穿于肿瘤治疗的全程。

总之，综合治疗方案的设计，需根据治疗的目的，治疗失败的原因、肿瘤的特点、在循证医学的基础上采用最优的模式，制订出合理的方案。

第四节　肿瘤的个体化治疗

恶性肿瘤的个体化治疗，即所谓的量体裁衣式治疗，是恶性肿瘤治疗的高级境界。肿瘤的个体化治疗，有赖于人类基因组学的发展和转化医学的拓展。个体化治疗的核心，是建立在生物标志物指导下的治疗。一个突出的例子，是 EGFR 突变和非小细胞肺癌关系的确立及其随后所建立起来的个体化治疗模式。2004 年美国的科学家首先在一小部分晚期非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中发现了 EGFR 突变，这一突变导致了细胞的增生、浸润等恶性特征的出现。针对这一靶点的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），能阻断癌细胞生存所依赖的这一信号通路，从而抑制肿瘤细胞的生长。这一实验室的发现，迅速被临床肿瘤学家通过大规模的临床试验所证实，有 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者，EGFR-TKI 的疗效高达 70% 以上，而没有突变的患者，有效率仅 1% 左右。这就是个体化治疗。

分子标志物主要有预后（prognostic）和预测（predictive）分子标志物两大类。预后标志物是指与疾病转归结局、总生存时间相关的标志物，其预后本质与治疗药物等各项干预措施并不相关。如组织学类型腺癌、EGFR 分子突变等本身就是好的预后因子。而预测标志物指的是能判断治疗效果概率的因素，即该因素与治疗或干预措施有关，而与结果无关。前述的 EGFR 突变，就是预测 TKI 药物疗效的标志物。但在临床实践中，一个标志物往往同时具有预后和预测双重价值，这大大增加了评价的复杂性。例如，HER2 是一个生物标志物，因为通过免疫组化和 FISH 方法，它可客观定量，目前已有商品化的检测试剂如 Herceptest 可检测 HER2 是否过度表达。现已知道，有 25% ～30% 的乳腺癌患者过度表达 HER2 蛋白，这部分患者的生存期较短、预后较差，从这个意义上，HER2 是一个预后因子。同时我们也知道，可用针对 HER2 受体的单克隆抗体曲妥珠单抗来对 HER2 过度表达的患者进行治疗，HER2 阳性者曲妥珠单抗治疗有效而阴性者不宜用曲妥珠单抗治疗，因此对曲妥珠单抗这一药物而言，HER2 又是一个预测因子。

近年来在生物标志物的研究中，最重要的概念是癌症“驱动基因（drive gene）”的提出。驱动基因指的是一类在癌症的发生发展中扮演着关键角色，一旦被阻断便能抑制肿瘤生长的基因。在所有的实体瘤中，驱动基因研究较深入的是肺癌的一种亚型——肺腺癌。美国肺癌突变联盟检测了 516 例

肺腺癌，发现56%的患者具有明确的驱动基因，最常见的为KRAS突变（22%），其次为EGFR突变（17%），然后是EML4-ALK（7%）。中国人的肺腺癌则有不同的驱动基因谱。广东省肺癌研究所团队对354例肺腺癌的研究发现，最常见的驱动基因为EGFR突变（50%），其次为EML4-ALK（9%），而KRAS突变仅有5%，总体的已知驱动基因达83%。表4-13-1列举了目前已知的常见癌症驱动基因及其相应的分子靶点药物。

表4-13-1 目前已知的常见癌症驱动基因及其相应的分子靶点药物

肿瘤类型	靶点	药物
非小细胞肺癌	EGFR	gefitinib，erlotinib
	EML4-ALK	crizotinib
	ROS1	crizotinib
间变大细胞淋巴瘤/大B细胞淋巴瘤/炎性肌纤维母细胞肿瘤	EML4-ALK	crizotinib
恶性黑色素瘤	BRAF V600E	vemurafenib
费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病	BCR/ABL	imatinib mesylate，nilotinib
慢性粒细胞白血病	BCR/ABL	imatinib mesylate，nilotinib
胃肠间质瘤	KIT（CD117）	imatinib mesylate
乳腺癌	HER2	herceptin

实际上，分子生物标志物只是个体化医学的一个重要部分，个体化医学不仅只考虑分子生物标志物，还必须考虑广义上的生物标志物。未来个体化医学的发展必须综合考虑这些因素。

1. **疾病的基因标志** 如是否存在疾病或还只是一个亚健康状态？是否存在疾病的分子亚型？
2. **分子生物标志物** 包括与疗效或毒性相关的基因表达、蛋白、代谢物等。
3. **药物基因组学** 药物代谢酶的个体差异，SNPs的差异、IC_{50}的差异等。
4. **大体影像学和分子影像学的证据** 如肿瘤疗效评价的RECIST标准和PET/CT中SUV的高低等。

将上述因素进行综合判断，最后可得出针对某一患者的个体化治疗策略。

未来个体化治疗的发展还面临着许多挑战：如目前靶向治疗所应用的药物大部分是针对一个或数个基因的，且有效人群比率较低，治疗过程中容易产生耐药、疾病进展等现象，目前仍没有有效的解决方案。真正的分子标志物发现和鉴定困难，有效靶向治疗药物的研发滞后、分子干扰和旁路机制等对治疗结果产生不符合预期效果的影响等，都增加了个体化治疗的难度。所以，目前的所谓个体化治疗还有许多未知领域尚待开发，还有很长的路要走。切实有效开展个体化治疗任重道远。

小 结

现代肿瘤治疗手段多种多样，大体可分为局部治疗和全身治疗两大类。各治疗手段均有其特别的优势和难以克服的缺点，对这些手段的长处和不足的娴熟了解和灵活掌握，是恶性肿瘤的综合治疗和个体化治疗的基础。以分子标志物为核心的转化性研究，特别是对肿瘤驱动基因的深入探讨和建立在其基础上的临床试验所产生的证据，正在深刻地影响着肿瘤的治疗策略。

展 望

恶性肿瘤多学科综合治疗和个体化治疗，目前呈现几个趋向：①采用循证医学的基本原则，指导

多学科综合治疗的临床研究，并形成了循证肿瘤学的鲜明特色；②以生物标志物为核心的转化医学，加快了靶向药物的研发过程，也加快了个体化治疗的步伐；③各学科自身研究的深化，为制订综合治疗方案增添了更多的选择。建立在个体化医学基础上的肿瘤综合治疗，是未来攻克肿瘤的必由之路。

思　考　题

1. 多学科综合治疗的原则包括哪些？
2. 预测标志物与预后标志物之间的区别是什么？

（吴一龙）

第十四章　肿瘤外科治疗

第一节　概　　述

外科手术是治疗肿瘤最古老、也最有效的方法之一，尤其是对以局部病变表现为主的实体肿瘤，多数情况下外科手术能彻底根除局部病灶。外科手术对局部病灶的彻底清除是大部分肿瘤的治愈性治疗手段。粗略统计有60%以上的肿瘤以手术治疗为主，约90%的肿瘤运用手术作为诊断及分期的工具。通过外科手术及术后病理检查，可以最为直接且确切地反映肿瘤浸润程度、侵及范围及淋巴结转移等情况，得到正确的病理分期，指导进一步治疗。然而，手术也会对正常组织器官造成损害，术后可能发生相关并发症或功能障碍，对患者的生活质量造成影响。随着肿瘤外科技术及设备的快速发展，术前检查手段更加完备，术前分期更加准确，综合治疗模式更为完善；内镜、激光、射频、冷冻、显微外科以及器官移植等先进技术广泛应用，使肿瘤外科进入了微侵袭的精准治疗时代。同时，随着肿瘤治疗向细胞分子水平的迈进，肿瘤生物学特性认识的逐步深入及放、化疗等辅助治疗手段的发展，肿瘤外科的基本概念、治疗理念发生了巨大变化。目前，建立在以解剖学、病理学、生物学、免疫学和社会心理学基础上的现代肿瘤外科学，已经替代了以解剖学为基础的传统外科学。外科手术与其他治疗手段相结合的多学科综合治疗模式已成为肿瘤治疗的标准化模式。

第二节　肿瘤外科治疗原则

一、良性肿瘤的外科治疗原则

1. **病灶彻底切除**　良性肿瘤主要呈膨胀性生长，边界较清楚，多数有完整包膜，没有明显侵袭，不发生淋巴或血行转移。除生长巨大对周围器官产生压迫外，一般很少出现全身症状，治疗上主要以手术为主。一般情况下，手术彻底切除即可治愈。手术原则是完整切除肿瘤，切除范围包括肿瘤包膜及周围少量正常组织，禁忌作肿瘤挖出术。例如乳腺纤维腺瘤需做乳腺区段切除；甲状腺瘤要求做肿瘤所在的腺叶及峡部切除；卵巢囊肿则做单侧卵巢切除，并避免术中囊肿破裂。对于某些虽为良性肿瘤，但有可能发生恶性变以及良恶交界性肿瘤，例如口腔增生性疣状白斑、家族性腺瘤性息肉病、卵巢交界性囊腺瘤等，其切除范围亦应适当扩大。

然而有些肿瘤部位特殊，如垂体瘤、脑膜瘤等，不允许大范围切除，有时只能剥离肿瘤或行大部分切除，术后需辅以放射治疗等综合治疗。

2. **明确病理诊断**　必须强调，切除的肿瘤组织必须送病理检查，明确其病理性质，以避免将恶性肿瘤误诊为良性肿瘤而延误治疗。一旦经病理检查发现所切除的“良性肿瘤”实质上是恶性肿瘤，则应按恶性肿瘤重新处理。

二、恶性肿瘤的外科治疗原则

恶性肿瘤在生物学特性上具有浸润性和转移性，表现为局部呈浸润性生长，并有区域淋巴结和全身血行转移，预后较差。为彻底切除肿瘤，提高疗效，临床必须遵循以下原则。

（一）术前取得明确诊断的原则

由于恶性肿瘤的手术往往切除范围较大，对机体的破坏性较大，为避免误诊误治，手术前获得明

确的诊断极为重要。肿瘤的诊断包括病理诊断、临床诊断以及相应的病理分期及临床分期。

1. 术前尽可能获得病理组织学或细胞学诊断的原则　恶性肿瘤的外科治疗往往创伤较大且致残率高，例如乳腺癌根治术术后失去一侧乳房；直肠癌经腹会阴切除术后失去肛门需终身肠造口等。因此，施行这类手术前一定要有明确的病理组织学依据，以免因误诊而造成不可挽回的后果。例如CT检查发现肺部肿物的患者，术前通过支气管镜活检或细胞学刷检，可获得病理组织学或细胞学诊断。然而，临床常碰到部分病例术前难以获得明确病理诊断，这时可通过术中活检并送冷冻病理检查以确定肿瘤的性质，然后根据病理诊断结果采用恰当的治疗手段。

肿瘤外科治疗方案的制订需严格按照肿瘤的病理生物学特点，对不同病理组织学类型的肿瘤采用不同的治疗方法。例如小细胞肺癌容易远处转移，但对放疗及化疗敏感。若病理或细胞学已明确为小细胞肺癌且淋巴结已有广泛转移的患者，不应手术而应采取放、化疗治疗。若为非小细胞肺癌，则相对更多地采用手术治疗。食管胸下段癌患者若锁骨上淋巴结肿大，通过穿刺或活检病理证实淋巴结转移时，病理分期属晚期，不可手术治疗。

2. 术前尽可能明确临床诊断与分期的原则　临床诊断与分期能够清楚地反映患者具体病情，指导临床选择适当的治疗方法。例如肺部肿瘤患者，即使取得活检病理为恶性，但经过其他相关检查，发现有脑、骨等多脏器转移，临床分期为Ⅳ期，则属手术禁忌；直肠癌或食管癌患者影像学检查显示，肿瘤局部浸润严重，与周围组织关系紧密，属局部晚期，临床可通过术前放化疗（也称新辅助治疗），使病变降期后再行手术治疗。因此，外科治疗前通过内镜、影像及实验室等检查手段，明确临床诊断与分期，由此制订恰当的治疗方案，不仅避免盲目或不必要的手术，同时还能为患者带来最大可能的手术获益。

（二）根据所患肿瘤特点及患者自身状况，确定外科治疗方案的原则

一旦通过病理或临床诊断与分期确定可手术，就要制订恰当的手术方案。患者年龄、生理状况、肿瘤生长部位、病理组织学特点、外侵程度、能否根治性切除等成为制订方案的重要依据。一般根据以下情况制订手术方案。

1. 依据肿瘤的病理及生物学特性选择手术方式，彻底切除肿瘤，力争达到手术治愈　不同病理类型的肿瘤其生物学特性也不同，例如上皮源性恶性肿瘤的淋巴道转移率较高，因而对此类肿瘤在治疗原发灶的同时应考虑清扫相应区域的淋巴结；间叶来源的肿瘤以血道转移为主，强调局部扩大切除。但也有少数肿瘤有淋巴道转移，如滑膜肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤等的淋巴结转移率可达20%左右，在行扩大切除术的同时还需考虑相应区域淋巴结的清扫；原发肌肉或软组织肉瘤侵犯肌肉时，肿瘤易沿肌间隙扩散，应将肌肉连同筋膜从起点到止点全部切除；另外，食管或胃肠道等肿瘤有时表现为多原发灶，此时手术切除范围应尽量保证切缘干净。

2. 最大限度地切除肿瘤和最大限度地保留正常组织及功能　迄今对多数实体瘤而言，手术治愈肿瘤的希望最大，因而术式的选择非常重要。肿瘤切除范围应遵循两个“最大”原则，即最大限度地切除肿瘤和最大限度地保留正常组织及功能。例如中心型非小细胞肺癌，既可全肺切除也可袖状切除时，选择袖状切除术不仅完整切除了肿瘤，还最大限度地保留了正常肺功能。同理，肝癌患者若肝功能差，行右半肝切除后肝功能无法代偿时只能选择其他治疗方式。

3. 依据患者年龄、全身情况和伴随疾病选择术式　罹患恶性肿瘤者以老年人为主，由于高龄患者器官功能下降，且常合并其他慢性疾病，给手术带来较大风险。原则上高龄、合并症多、身体状况差的患者，需谨慎选择手术，不宜施行较大手术；恶液质的患者则属手术禁忌。个别情况下，患者一般情况很差，但经手术治疗可能改善。如肺癌患者合并全肺不张、食管癌患者完全梗阻、肠道肿瘤患者合并大出血等，虽然病情严重，但若手术可以完全切除，术后情况反而可能好转。

4. 正确认识外科治疗在肿瘤综合治疗中的地位　肿瘤外科在恶性肿瘤的治疗中具有重要地位，是最有可能治愈肿瘤的手段。但是，肿瘤外科只是多学科综合治疗手段中的一种，随着放疗、化疗、分子靶向等其他治疗手段的进步，综合治疗已经成为多数肿瘤的标准治疗方案。临床试图通过单一外

科治疗达到治愈肿瘤的时代已成过去。肿瘤外科史上曾有为提高疗效而盲目扩大手术切除范围，最终并未达到如期效果的惨痛教训。越来越多的循证医学证据表明，经过合理的综合治疗，如术前放化疗降期后手术、术中放疗、术后放化疗等，不仅使患者的生存期有了提高，同时生活质量及器官功能保全也有明显提升。

（三）防止肿瘤医源性播散的原则

肿瘤外科除了要遵循普通外科的无菌操作、术野暴露充分、避免损伤需保留的正常组织等原则外，还要遵循无瘤原则。无瘤原则的主要内容包括：

1. 探查由远及近，动作轻柔　上腹部的肿瘤应先探查盆底，然后逐步向上腹部探查，最后才探查肿瘤；下腹部肿瘤探查顺序则相反。其他部位肿瘤的探查顺序亦如此，即由远及近。探查时动作一定要轻柔，切忌大力挤压肿瘤以致肿瘤细胞脱落播散。

2. 不接触隔离技术　即在操作过程中尽可能避免直接接触肿瘤。如已有破溃的体表肿瘤、侵透浆膜的胃肠道肿瘤等，应先用纱布覆盖、包裹，避免肿瘤细胞的脱落、种植。如食管癌手术时尽量切除肿瘤周围的脂肪组织及纵隔胸膜，以避免肿瘤直接外露。

3. 先结扎阻断肿瘤部位输出静脉，再结扎处理动脉　这样可减少术中瘤细胞进入血液循环的可能性，减少肿瘤血行转移。如肺癌手术时，先结扎肺静脉，然后处理肺动脉。

4. 尽量锐性分离，少用钝性分离　锐性分离解剖较为清楚，特别是用电刀可使小的淋巴管或血管封闭，减少癌细胞进入脉管的机会，同时具有杀灭癌细胞的功能。而钝性分离则容易挤压肿瘤，引起肿瘤的播散，切除的彻底性也较差。

5. 整块切除　手术操作应沿肿瘤周围的正常组织向中央区解剖，切忌切入肿瘤内部。淋巴结的清扫也应由远及近，这样可以减少因术中挤压而导致肿瘤细胞沿淋巴管向更远的淋巴结转移。

6. 肿瘤切除后冲洗　肿瘤切下后应更换手套、器械，创面用大量无菌蒸馏水浸泡冲洗，以消灭可能脱落的肿瘤细胞。

第三节　肿瘤外科的手术分类及应用

一、预防性手术

预防性手术是对具有潜在恶性趋向的疾病和癌前病变作相应的外科治疗，以防病变进一步发展成为恶性肿瘤。预防性手术治疗的常见疾病有：肺不典型腺瘤样增生、家族性或遗传性多发结肠息肉病（家族性腺瘤性息肉病）、溃疡性结肠炎、多发性内分泌肿瘤、隐睾症、（口腔、外阴）白斑病、食管黏膜重度不典型增生、重度乳腺小叶增生或伴有乳腺癌高危因素者、易受摩擦部位的黑痣等。此外，成人的声带乳头状瘤、膀胱乳头状瘤、卵巢皮样囊肿、大肠腺瘤等均有潜在恶变可能，应作预防性切除术。

二、诊断性手术

取得明确的病理组织学诊断是恶性肿瘤治疗的前提，外科手术是目前获得病理检查标本最主要的方法。由于诊断性手术的目的重在诊断，所以应尽量选取创伤及风险最小的手术方式来获得组织标本。常用的诊断性手术方法包括：

针吸活检：用于表浅可疑肿块，采用细针穿刺抽吸标本进行细胞学检查。如甲状腺结节的细针穿刺活检。

穿刺活检：对可疑肿块进行粗针穿刺，获得组织条进行病理切片检查。如肺部肿物 CT 引导穿刺活检。

咬取活检：皮肤或黏膜表浅肿物，通过内镜或直接以活检钳咬取组织，进行病理检查。

切取活检：对深部或较大肿物难以整体切除，切取部分组织进行病理检查。

切除活检：对局限的可切除肿物，采取切除整个肿物进行病理检查的方法，包括淋巴结切除活检。

不论选取何种诊断手术的方式，都应注意以下几点：

1. 尽可能缩短诊断性手术与根治性手术之间的时间。
2. 注意活检手术切口的选择，应使针穿的针道或活检的切口包含在根治性手术切除的范围之内。
3. 注意避免肿瘤细胞的脱落转移，例如注意保护手术切口、避免反复使用切除肿瘤的器械等。

三、探查性手术

探查性手术目的一是明确诊断，二是了解肿瘤范围并争取切除肿瘤，所以它不同于上述的诊断性手术。探查性手术往往需要做好大手术的准备，一旦探查发现肿瘤可切除时，立即转为肿瘤的治愈性手术。此类手术术前准备要充分，术中必须备有冷冻切片病理检查。

四、治疗性手术

1. 治愈性手术　治愈性手术的目的是彻底切除肿瘤，是肿瘤外科最主要的手术类型。凡肿瘤局限于原发部位或仅累及区域淋巴结，均应施行治愈性手术。治愈性手术最低要求是切缘在肉眼和显微镜下未见肿瘤。

治愈性手术对上皮癌瘤而言为根治性手术。根治性手术是指：肿瘤所在的器官大部分或全部，连同区域淋巴结作整块切除。若肿瘤侵犯邻近脏器，则受侵犯的器官亦应作部分或全部切除。如右肺下叶周围型肺癌常规行右肺下叶切除加纵隔淋巴结清扫，但若侵犯胸壁或肋骨则一并切除受侵的胸壁或邻近肋骨。

治愈性手术对肉瘤而言称之为广泛切除术。广泛切除术是指：广泛切除肉瘤所在组织的全部或大部分，以及部分邻近的深层软组织。例如肢体横纹肌肉瘤应将受累的肌肉起止点及其深层筋膜一并切除，有时甚至须将一组肌肉全部切除，以免肉瘤沿肌间隙扩散。

随着外科手术技术和器械的发展以及肿瘤综合治疗水平的提高，某些肿瘤的手术范围有所缩小，在不影响肿瘤根治原则的基础上，保存了器官功能，提高了生活质量，这类手术称之为功能保全性肿瘤根治术。例如，乳腺癌根治术发展到乳腺癌改良根治术，较前者保留了胸大肌、胸小肌，手术范围大大缩小，对整个胸部外形和功能的保留都有了很大提高，而治疗效果并无下降。

2. 姑息性手术　姑息性手术见于两种情况，一种为手术当中发现肿瘤侵袭严重或已经发生转移，不得已采取的姑息性切除手段。如肺癌患者，术中发现胸膜播散，无法完整切除肿瘤时仅对原发肿瘤行局部楔形切除术。另一种情况见于为缓解某些患者无法耐受的症状、减轻痛苦、防止可能发生的严重并发症等情况，而计划性地采取姑息性切除的方法。例如一些晚期消化道肿瘤所致梗阻患者，在病灶无法切除的情况下，还可做转流术或造口术，以改善症状及提高患者的生活质量。

3. 减瘤性手术　有些恶性肿瘤体积巨大、外侵严重，难以彻底切除。此时可对原发灶或其转移灶做部分或大部分切除，以减少肿瘤负荷，减轻患者症状，为进一步放疗及化疗创造条件。临床上常使用减瘤性手术的肿瘤是卵巢癌、横纹肌肉瘤、高度恶性脑胶质瘤等。

4. 复发或转移灶的外科切除　转移瘤属晚期肿瘤，难以手术治愈。但转移瘤并非手术禁忌，部分转移病灶通过手术切除的办法，不仅提高了患者生存质量，有时还延长患者生存时间。选择合适的患者进行转移病灶的外科治疗，是临床应谨慎面对的问题。需要根据患者原发病灶控制情况、所患肿瘤生物学行为、患者一般状况、转移瘤部位及数目等多因素综合判断。较理想的外科治疗适应证应是：原发灶控制良好、孤立性转移、对放化疗等其他治疗不敏感的肿瘤类型、患者一般状态良好能够耐受手术。

复发性肿瘤手术治疗效果较差，难度也较初次手术有所增加，手术结合其他治疗可能达到更佳的治疗效果。不论复发肿瘤或转移性肿瘤都属晚期肿瘤，手术治疗效果总体欠佳，因此需注重综合治疗，切忌盲目单一手术治疗。

5. 内分泌器官切除治疗激素依赖性肿瘤 某些肿瘤的发生、发展与体内激素水平明显相关，为激素依赖性肿瘤。最为常见的激素依赖性恶性肿瘤为乳腺癌及前列腺癌。可以通过切除内分泌器官，减少激素的分泌，抑制肿瘤生长，起到治疗作用。临床上可采用卵巢切除术治疗绝经前的晚期乳腺癌，该法也可作为术后辅助治疗。前列腺癌可采用双侧睾丸切除术进行治疗。近年来，随着激素拮抗药物的发展和应用，此类手术明显减少。

五、重建和修复性手术

随着生活水平的提高，患者对生活质量的要求也越来越高。近年来，显微外科和整形外科技术不断进步，重建和修复性手术对于肿瘤根治术所造成的局部解剖缺陷的补救修复能力越来越强。其目的是最大程度地恢复患者的器官形态和功能，并能满足根治性手术对肿瘤大范围切除的需要，提高手术治疗的效果。例如口腔部肿瘤侵犯下颌骨后，使用游离腓骨肌皮瓣修补；舌癌切除术后，应用带状肌肌皮瓣行舌再造术；部分放疗或外科手术导致的肌肉损伤可通过肌肉挛缩松解术来恢复肌肉功能等。

六、肿瘤外科急症手术

肿瘤本身或其转移灶可引起出血、空腔脏器穿孔、梗阻、严重感染等急症，造成患者病情急剧恶化，甚至危及生命。此时，需要紧急外科手术处理，以缓解病情。例如肺癌合并大咯血，胃肠道肿瘤合并穿孔、出血，气管肿瘤导致窒息等，均需要施行急症手术。

小 结

外科手术治疗肿瘤历经数百年演变，迄今仍是肿瘤治疗中最为主要和有效的手段之一。随着医疗技术的不断进步和医疗设备的更新换代，肿瘤外科已经形成具有专业性、相对独立的一门学科。从事肿瘤外科的医生不仅要具备普通外科理论技术，还需熟练掌握肿瘤外科的学科特点，严格掌握手术适应证，把握好外科治疗的原则与诊疗规范，合理选择手术方式。手术过程中，严格遵守相关操作流程，防止肿瘤的医源性播散与种植。综合治疗理念是恶性肿瘤治疗的核心理念，要全面深刻掌握，贯穿于肿瘤治疗的各个环节，只有如此才是提高患者疗效，延长生存期的关键所在。

展 望

近年来，随着人们对肿瘤发生发展规律的研究不断深入，以及技术、材料和设备等方面的进步，肿瘤外科日新月异，目前正在向更加规范化、个体化、精细化和微创化的方向发展。相信在不久的将来，肿瘤外科将获得更多循证医学证据的支持，外科治疗方案将更加规范合理。分子生物学等学科将更多地用于患者的疗效预测及预后分析，逐步实现根据不同患者、不同肿瘤生物学特性而选择不同外科治疗方案的个体化外科治疗。检查设备和手术器械的不断更新，先进外科技术如内镜手术、腔镜手术和机器人手术的应用则使外科治疗更加精细微创，保证患者在经受最小手术创伤的同时，不仅最大限度切除了肿瘤，同时还使器官功能得以最大限度的恢复或保留，最终达到延长生存期和提高生活质量的双重目标。

思 考 题

1. 恶性肿瘤的外科治疗为何强调综合治疗？
2. 良性肿瘤与恶性肿瘤的外科治疗有何区别？
3. 应用肿瘤的外科治疗原则，试述如何有效治疗ⅢA期肺癌。
4. 试述外科治疗在恶性肿瘤综合治疗中的作用和地位。

（赫 捷）

第十五章　肿瘤放射治疗

肿瘤放射治疗学已经成为一个专门学科，近 40 多年来发展迅速。肿瘤放射治疗是局部治疗手段，可用于消灭和根治局部原发肿瘤或转移病灶，可以单独治疗肿瘤，也可以协同手术和化疗治疗肿瘤。

采用放疗治疗早期声带癌、宫颈癌、前列腺癌、舌癌等的 5 年生存率都与手术相似，而且可保全器官功能。近年来，采用立体定向体部放疗治疗不能耐受手术的早期非小细胞肺癌、肝癌，获得与外科手术相似的结果，为很多不能手术的早期肿瘤的根治性治疗开辟了新途径。

放射治疗因其适应证宽、疗效较好，在肿瘤的治疗中有着无可置疑的重要地位。

第一节　概　　述

放射治疗是肿瘤重要的治疗手段之一，其历史可追溯到 19 世纪末。自 1895 年伦琴发现 X 线，居里夫妇发现镭以来，放射线便被逐渐地应用于恶性肿瘤的临床治疗。由于射线品质及条件的限制，早期仅用于位于表浅和某些体腔肿瘤的治疗。20 世纪中后叶，随着技术的进步，^{60}Co 治疗机和加速器的问世，其产生的射线穿透力强，能够治疗深部肿瘤，使放射治疗的应用范围更加广泛。近 20 年来，放疗设备的改进和计算机技术的快速发展，已形成集影像、计算机和加速器为一体的现代放疗技术，如三维适形放射治疗、调强放射治疗及影像引导放射治疗等。这些技术能完成复杂和不规则靶区的照射，不仅能获得精确的照射剂量，而且在提高肿瘤治愈率的同时也明显地减少了副反应。现代放射治疗的临床应用更加广泛，参与约 70% 肿瘤的临床治疗。为了更好地理解放射治疗的原理和指导临床实践，必须了解有关放射物理学、放射生物学和临床放射治疗学的基本知识。

第二节　放射物理学

肿瘤放射物理学主要研究放射治疗设备的结构、性能和各种品质的射线在人体内分布的规律与特点，探索提高肿瘤剂量、降低正常组织受量的物理方法。放射物理学是放射治疗的重要组成部分，是物理学的概念、原理和技术在肿瘤放射治疗中的应用，放射肿瘤学取得的成就与放射物理学的发展密不可分。

一、放射线的种类

根据射线的能量，可分为高能射线（兆伏级，MV）与低能射线（千伏级，kV）。目前，临床主要采用高能射线进行肿瘤的放射治疗。高能射线与物质作用时，使物质中的电子从原子或分子轨道脱离，发生电离。电离是一系列生物效应的开始，是射线引起物质物理、化学变化及生物效应的主要机制。电离辐射包括电磁辐射和粒子辐射，主要用于临床治疗的电磁辐射射线为高能 X 线与 γ 射线，粒子辐射射线为电子线、质子和重离子。

（一）X 线和 γ 射线的物理特性

X 线和 γ 射线本质都是光子，只是产生的方式不同。X 线是由高速电子流打靶（钨、铂金）产生，γ 射线则是由放射性核素核能级间的跃迁而产生。低能 X 线能量在 50 ~ 500kV，穿透力弱，最高剂量在

皮肤表面，进入组织后剂量迅速下降，仅适合于治疗浅表的肿瘤。高能X线常用6MV或15MV的能量级别，其穿透能力强，且随能量的增加而影响其百分深度剂量；射线能量越高，其最大剂量建成点深度也随之有所增加，皮肤表面的剂量越低，故有利于保护皮肤并使体内深部肿瘤的治疗成为可能。

（二）电子线的物理特性

高能电子线是由直线加速器内直接产生的普通电子，通过加速装置加速到兆伏级能量的射线。电子线穿透能力弱，其剂量分布具有特殊性。一般皮肤剂量在75%以上，且随能量的增加浅表剂量会有所增加。射线进入组织后很快达到剂量的最大点，一定的射程后其剂量会迅速跌落。剂量迅速跌落是临床应用高能电子线的重要原因，这种特性有利于保护肿瘤后方的正常组织，因此电子线常用于浅表或偏侧肿瘤的治疗。

二、放射剂量学基本概念

放射剂量学是肿瘤放射物理学的基础理论，具有国际规范性的肿瘤放射物理学参数及其定义。

照射量（exposure）：是用于衡量X（γ）辐射致空气电离的程度。单位为伦琴（R），$1R=2.58\times10^{-4}$ C/kg。

吸收剂量（absorbed dose）：用于定义单位质量的受照物质所吸收的能量。单位为戈瑞（gray，Gy），1Gy=1J/kg。

射线束（beam）：从放射源出发，沿着光子或电子等射线辐射方向，其横截面的空间范围称为射线束。

射线束中心轴（beam axis）：是射线束的中心对称轴线，与光栅所确定的射线束中心、准直器的旋转轴和放射源的中心同轴。

照射野（irradiation field）：射线经准直器准直后，射线束中心轴参考点处与中心轴垂直的射线束截面即为照射野，这是通常说的几何学照射野。在放射剂量学中还有物理照射野的概念，即临床剂量学中规定射线束中心轴剂量为100%，相对射线束中心轴50%等剂量线包括的范围即为物理照射野的大小。

源皮距（source skin distance，SSD）：从放射源沿射线束中心轴到受照物体表面的距离。

源轴距（source axis distance，SAD）：放射源到机架旋转轴的距离。

剂量参考点（reference point）：为剂量计算或测量的参考，一般情况下指体模内射线束中心轴上剂量最大点。参考点规定如下：400kV以下的X线，在体模表面；高能X（γ）线，在体模表面下最大剂量点处。

射线质（radiation quality）：表示射线束在水模中的穿射能力。

线性能量传递（linear energy transfer，LET）：指带电粒子穿过物质时，沿其传输径迹单位长度上的能量损失或转换。LET为表示射线性质特征的量，不同LET的射线，其生物学效应也不同。光子、电子属于低LET射线，重离子等属于高LET射线。

三、放射治疗方式及常用的放射治疗设备

按射线源与人体的位置关系，可将放射治疗分为外照射与内照射两种基本照射方式。

（一）外照射

外照射是指放射源位于体外一定的距离，对体内病灶区进行照射。主要采用有直线加速器、^{60}Co治疗机等设备进行治疗，是临床最常用的放射治疗方式。其特点为：

1. 射线需经过皮肤和其他正常组织才能到达肿瘤，照射剂量受到皮肤和正常组织耐受剂量的限制。

2. 单野照射时肿瘤剂量分布不均匀，但可通过选择不同能量的射线和多野技术使肿瘤得到高且均匀的照射剂量。

3. 现代直线加速器多具有可选择射线能量及可调整剂量率的功能，各种功能技术的进步，如三维适形放疗，适形调强放疗，图像引导放疗，立体定向放疗及自适应放疗等，为满足临床的复杂要求提供了合适的选择。

4. 现代直线加速器多装配有多叶准直器，并可配备 CT 模拟定位机、治疗计划系统、图像数据传输网络及质量控制和质量保证的相关设备，这些都保证了外照射治疗在靶区的剂量及范围上具有较高的精准性。

（二）内照射

内照射也称近距离治疗，是把放射源放置于治疗区附近，或直接置于组织内、天然体腔内进行照射的治疗方法。主要分为：组织间放射性粒子植入或插植照射、腔内照射、表面照射及术中放射。其主要特点为：

1. 放射源采用的是放射性核素，常用的有^{60}Co、^{137}Cs、^{192}Ir、^{125}I。

2. 放射源活度一般较小，治疗距离短，为 5～50mm。

3. 放射源的布设虽有严格的要求，但靶区剂量分布均匀性仍较差，其周围一定深度内的组织剂量高，随后剂量陡然下降。

4. 照射时间短，可连续或分次照射。

5. 现代近距离治疗可以应用治疗计划系统进行剂量分布的优化，指导更加准确、合理的布源；应用遥控后装技术，可预设优化方案并大大地减少了工作人员所受到的辐射。

第三节　放射生物学

放射生物学是从器官、组织细胞及分子水平研究不同性质电离辐射作用于生物体的即时效应、远期效应及其机制的学科，为提高放射治疗效果、降低正常组织损伤及放射防护提供理论依据。

放射生物学包括以下内容：射线对生物体的物理作用和生物作用，放射敏感性及其机制与应用，生物效应在分子、细胞、组织、器官水平的表现和修饰及其机制。通过放射生物学的研究，提高对射线与机体相互作用的认识，达到优化放射治疗的靶体积和剂量给予方式，合理使用修饰剂，制订个体化的放射治疗方案的目的。

一、电离辐射对生物体的作用

射线可与介质原子相互作用而发生能量转移，但其对生物体的效应并非仅由单纯的物理能量转移所致，还有因射线作用于介质产生的激发和电离，继而作用于生物大分子的继发效应。电离辐射所致的损伤分为辐射的直接损伤与间接损伤（图 4-15-1）。

（一）电离辐射的直接作用

粒子或光子的能量被 DNA 或具有生物功能的其他分子直接吸收，可使生物分子发生化学变化，并导致机体损伤，电离辐射的这种作用称为直接作用。电离辐射可直接作用于核酸大分子，引起碱基的破坏、单链或双链断裂及交联等效应的发生；对蛋白质的直接作用引起侧链变化、化学键断裂、空间结构改变等；辐射亦可直接破坏生物膜的分子结构，干扰细胞器的正常功能。

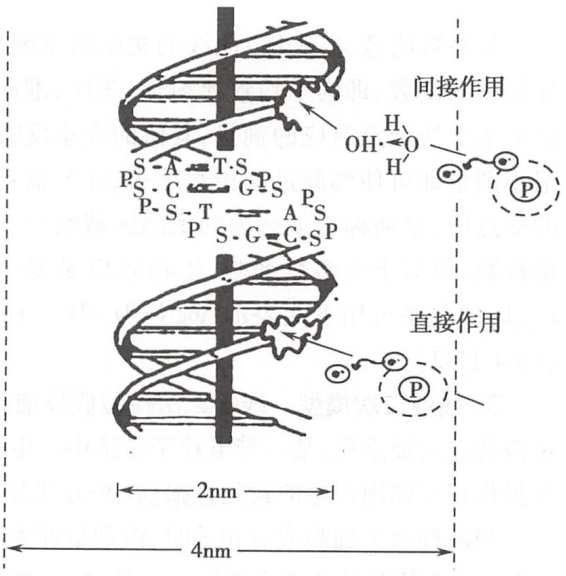


图 4-15-1　电离辐射所致的损伤分为辐射的直接损伤与间接损伤

（二）电离辐射的间接作用

辐射的能量向生物分子传递时，通过扩散的离子及自由基起作用，而产生的生物学效应称为电离辐射的间接效应或间接作用。在辐射与生物体作用时，形成大量自由基，这些自由基与生物分子如蛋白质、核酸、酶等作用，致使生物体的功能、代谢与结构发生变化。辐射产生的总效应主要是自由基引发的间接作用所致。

二、电离辐射的细胞效应

电离辐射的细胞生物效应主要由对 DNA 的损伤所致，DNA 是细胞辐射损伤的关键靶。

（一）辐射诱导的 DNA 损伤及修复

细胞受射线照射后，DNA 发生单链或双链断裂损伤。对于完整的 DNA，单链断裂易于修复，对细胞几乎没有杀灭作用；而 DNA 双链断裂则不易修复，被认为是电离辐射在染色体上的关键损伤，可导致细胞发生突变或死亡。

（二）辐射诱导的细胞死亡

辐射诱导的致死性 DNA 损伤如果不能修复将导致细胞死亡。因此，染色体 DNA 的不可修复的损伤是辐射诱导细胞死亡的关键原因。在临床放射生物学的研究中，判定细胞是否存活的标准为细胞是否具有再增殖的能力。照射致细胞死亡与细胞再繁殖完整性丢失是肿瘤放射生物学的基本原理，后者是放射治疗可治愈结局的重要依据。

（三）细胞存活曲线

为了定量分析辐射的细胞效应，将照射剂量与细胞生存率的对数作图，获得细胞存活曲线。分析细胞存活曲线一般应用以下数学模型：

1. **单靶单击模型** 一次击中导致被击中细胞失活的细胞存活曲线。高 LET 射线照射后细胞生存曲线符合这种线性模型。其特点是只有一个参数，D_0值，即平均致死剂量。评价肿瘤细胞放射敏感性的指标以 D_0为标准，通常认为，$D_0 \leqslant 1.8Gy$ 为放射敏感，$D_0 \geqslant 3.0Gy$ 为放射抗拒，D_0在 1.8 ~ 3.0Gy 为中度放射敏感。

2. **多靶单击模型** 假定失活事件的必要条件是细胞内多个靶被同时击中，最终的失活状态对应着 n 次击中，并且产生生物效应的必要条件是达到细胞内 n 个数量靶的失活。其数学表达式是

$$S=e^{-D/D1}[1-(1-e^{-D/D0})^{N}]$$

其参数的意义：①D_1：曲线的初始斜率倒数，反映低剂量区的放射敏感性；②D_0：曲线的指数部分斜率的倒数，即为平均致死剂量；③D_q：准阈剂量，定义是将曲线的直线部分反向延长与 100% 存活率水平线交点对应的剂量，其值的大小反映肩区的大小，D_q值小代表亚致死性损伤修复能力小，很小剂量即可使细胞进入指数杀灭；④N 值：定义是将曲线的直线部分反向延长与存活率轴相交的交点值，早期称为细胞内的敏感区域数——“靶数”，低等生物实验发现 N 值刚好等于其染色质微粒数，但对于大多数细胞，生物效应是复杂的，难以确定明确的靶数，故称其为外推数。N 值、D_q、D_0的关系可用下式表示：$\log N = D_q/D_0$。任意两个参数可在一定程度上反映细胞的放射敏感性（图 4-15-2）。

3. **线性二次模型** 线性二次模型假设细胞失活由不可修复的 DNA 双链断裂引起。一个细胞通过两种方式被杀死：某一带电粒子径迹中产生的致死性损伤（线性部分）或不同粒子径迹间的亚致死性损伤相互作用产生的致死性损伤（平方部分）。

当两种杀灭细胞成分相等时，该剂量即为细胞线性二次模型的 α/β 值（α 为致死性杀灭的参数，β 为包含有修复的杀灭参数），α/β 值越小，曲线越弯曲，高剂量的效应越大。实际上，大多数哺乳动物细胞存活曲线符合线性二次模型，并且大多数癌细胞和快更新正常组织的 α/β 值大，慢更新或不更新正常组织的 α/β 值小，高剂量时损伤更大（图 4-15-2）。

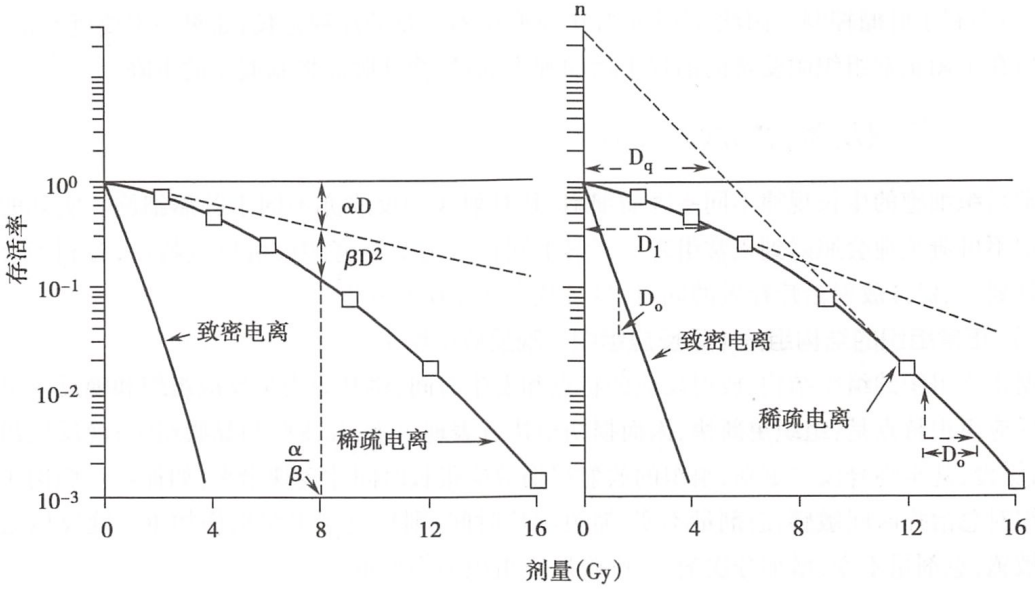


图 4-15-2　细胞存活曲线：线性二次模型及多靶单击模型与单靶单击模型

（四）细胞周期时相与放射敏感性

细胞的放射敏感性是细胞受照射后的存活能力，是细胞内在的固有特性。不同的细胞具有不同的细胞生物学行为和遗传性状，其放射敏感性不同，也称细胞内在放射敏感性或固有放射敏感性。

细胞周期中，不同时相细胞对放射线的敏感性不同，以细胞死亡为标准，不同时相敏感性依次为 M、G_2、G_0/G_1 和 S 期，M 期最敏感，S 期抗拒最强。分次照射的间隔时期，其中一部分细胞会进入放射敏感的时相，这是分次放射治疗的理论基础之一。

三、分次放射治疗的生物学基础

早期临床实践发现，如果将一次照射的剂量分次给予，可以减轻治疗的不良反应，并提高肿瘤控制效果。随着放射生物学及相关学科研究的发展，形成目前临床上放射治疗的常规方式：每次照射 2Gy，每天 1 次，每周 5 次。所奠定的分次放疗的生物学基础称之为“4R”。

（一）细胞放射损伤的再修复

细胞放射损伤主要分为：①亚致死性损伤：主要指细胞 DNA 单链断裂，是可修复的放射损伤；②潜在致死性损伤：指正常状态下照射后应该死亡的细胞，若置于适当条件下，由于损伤的修复又可存活的现象；③致死性损伤：指受照后损伤不可修复。细胞放射损伤的修复（repair of radiation damage）主要包括亚致死性损伤修复及潜在致死性损伤的修复。

正常组织比肿瘤组织具有更强的修复能力。一般认为，细胞的损伤修复需要数小时，因此分次放疗有利于正常组织细胞的修复。

（二）细胞周期内时相的再分布

分次放疗中，处于相对放射抗拒时相的细胞向放射敏感时相移动的再分布现象，称为细胞周期内时相的再分布（cell cycle redistribution），有助于提高射线对肿瘤的杀伤效果。

（三）氧效应及乏氧细胞的再氧合

肿瘤组织由于生长迅速，瘤体超过一定体积时，部分肿瘤细胞即逐渐处于乏氧状态。乏氧细胞对放射抗拒，但随着多次照射后瘤体缩小，原有乏氧细胞氧合增加，增加了肿瘤细胞放射敏感性，称乏氧细胞的再氧合（reoxygenation）。正常组织氧合好，不存在再氧合增敏效应。

（四）再群体化

辐射损伤后，组织干细胞在机体调节下，增殖、分化、恢复组织原有形态的过程，称为再群体化

(repopulation)。这一概念适用于正常组织与肿瘤组织。分次放疗期间,再群体化有利于正常组织修复损伤,但不利于肿瘤控制。因此,临床放疗中应避免不必要的疗程延长;如果一定要延长治疗时间,必要时可在平衡正常组织耐受量的前提下增加肿瘤剂量,弥补肿瘤控制概率的下降。

四、正常组织及器官的放射反应

正常组织细胞的生长规律不同于肿瘤细胞,其对射线的反应亦不同于肿瘤细胞。实际的放射治疗过程中不可避免地会照射到正常组织。了解不同正常组织器官的放射反应特性,有利于合理地制订照射计划,在保证放射治疗疗效的同时,尽量减少并发症的发生。

(一) 正常组织的结构组分(早反应组织、晚反应组织)

根据正常组织的组织结构、放射反应的特点和发生时间,将其分为早反应组织和晚反应组织。

早反应组织特点是:组织更新快,因而损伤很快就表现出来,如皮肤与黏膜组织;晚反应组织特点是:更新缓慢,甚至终身没有更新,组织的放射损伤效应很长时间才表现出来,如神经与肌肉组织。早反应组织对总治疗时间敏感,总剂量不变,缩短治疗时间,则早反应组织损伤加重。晚反应组织对分次剂量敏感,总剂量不变,增加分次剂量,则晚反应组织损伤加重。

(二) 正常组织器官的体积效应

对于正常组织器官,根据其次级功能单位的排列方式,可以被大致划分为"平行"组织结构器官和"串联"组织结构器官。前者以肺、肾脏和肝脏等为代表,其特点是少量功能性亚单位失活不会导致整个器官功能的丧失;后者以脊髓、肠道等为代表,其特点是一个亚单位的失活便可导致整个器官生理功能的丧失。

平行组织结构器官有强大的功能储备,即使局部小范围、大剂量照射的情况下也可以正常执行生理功能。串联组织结构器官中一个亚单位受到超过其耐受阈值的高剂量照射,就会使整个器官出现不同程度的功能损害。然而,并非所有的器官都可以归入这两类,如脑组织属于非平行、非串联的中间型器官。

(三) 正常组织器官放射耐受性

受照射的一定体积的重要组织器官,如果接受超过一定剂量的照射后,可能发生严重的放射并发症。正常组织器官放射耐受性因受照射正常组织发生特定并发症的概率、个体差异和统计学波动的影响而具有一定的不确定性。放射学家可以根据实践经验总结分析,对放疗中可能的耐受阈值作出估计。在临床放射治疗中,需对受照的重要组织器官剂量作出限定,防止超过耐受阈值而发生严重的放射损伤。

(四) 放射治疗反应和损伤

放射治疗中,射线多需通过肿瘤周围正常组织才可达到肿瘤病灶,因而射线(低 LET 或高 LET 射线)对人体正常组织必然会产生程度不同的影响。机体经放射线照射后产生的变化、并发的症状与体征,统称为放射反应。放射反应根据发生时间的不同分为急性放射反应、亚急性放射反应和晚期放射反应。急性放射反应多发生于治疗期间,亚急性和晚期放射反应出现于放射治疗后数个月或数年。如果正常组织器官所接受的照射剂量远远超过其耐受范围,成为不可逆反应,甚至会产生威胁生命的一些临床并发症,称为放射损伤。放射反应与放射损伤在早期有时难以明确区分。

第四节 临床放射治疗学

一、肿瘤放射治疗分类

放射治疗是一种重要的肿瘤局部治疗手段,约 70% 的肿瘤患者因不同的适应证而需接受放疗。放疗的原则是最大程度地消灭肿瘤,同时又要尽可能地保护正常组织和器官。目的应在不产生严重放疗并发症的前提下控制肿瘤,提高患者的生活质量。按照放疗的目的可以分为根治性、辅助性和姑

息性放疗。

（一）根治性放疗

根治性放疗是指经过适当剂量的放疗后，患者的局部肿瘤获得有效控制，是一种以根治肿瘤为目的的放疗方式。主要适用于以下情况：①肿瘤生长在重要器官或邻近重要器官，手术切除将严重影响重要器官的功能或无法彻底切除；②肿瘤对放射线敏感，放疗能有效控制或消灭肿瘤；③部分早期肿瘤患者因合并症等原因不能耐受手术治疗；④一些局部晚期肿瘤因侵犯周围正常组织而难以手术根治，也可采用放射治疗达到根治目的。

长期以来，放射治疗作为根治性治疗方法已广泛应用于头颈部肿瘤、早期霍奇金淋巴瘤和皮肤癌的治疗，也用于不能手术或不能耐受手术的食管癌、肺癌、肝癌、前列腺癌和宫颈癌等治疗。鼻咽癌是典型的以放疗为主且获得较高根治性治疗的代表。

（二）辅助性放疗

辅助性放疗常与手术治疗或（和）化疗联合，被广泛地用于局部非早期或以期达到提高局控率患者的治疗。根据辅助性放疗与手术的关系，可将其分为术前、术中和术后放疗。

1. 术前放疗　在手术前对局部非早期肿瘤进行放射治疗，降低局部肿瘤分期，将难以彻底切除，或无法切除的病灶转化成可手术切除的病灶，提高手术切除率，降低术后的局部复发率，提高正常组织或器官功能的保全率。

2. 术中放疗　是用于在手术切除肿瘤后或手术暴露不能切除肿瘤的情况下，于术中对肿瘤、瘤床及其邻近淋巴引流区等采用电子线进行单次大剂量的照射，肿瘤照射剂量高，可保护或避开非照射组织。不仅可以提高局部控制率，放疗不良反应也较轻。目前主要用于手术难以彻底切除的肿瘤治疗，例如胰腺癌、胃癌及乳腺癌保乳治疗等。

3. 术后放疗　凡手术切缘阳性、不能或能再次手术的患者或术后病理结果提示具有局部复发高危因素的患者需要术后放射治疗，对瘤床、残存肿瘤或具有转移危险的淋巴引流区等进行挽救或预防性照射，消灭瘤床区或区域淋巴引流区可能残留的亚临床病灶，是提高局部控制率和总生存率的重要治疗环节。

4. 放疗与化疗的联合治疗　随着循证医学的进步，放疗与化疗的适应证更趋合理，实体与非实体肿瘤均有获益与研究的前景。

（三）姑息性放疗

姑息性放疗是指以解除晚期恶性肿瘤患者痛苦、改善症状及延长其生命为目的的放射治疗，临床上又可分为高姑息和低姑息两种。高姑息治疗用于一般状况尚好且预估计可争取较好疗效的患者，所给剂量为根治量或接近根治量。低姑息治疗用于一般状况较差或疾病已到晚期，只希望达到减轻痛苦目的的患者，放射剂量相对较低，主要采取增加单次照射剂量，缩短治疗时间的治疗方式，快速达到治疗目的。

姑息性放疗有以下作用：①缓解疼痛；②缓解压迫症状；③脑转移瘤治疗；④促进癌性溃疡病灶愈合；⑤控制转移病灶的发展；⑥止血。

二、放射治疗计划与实施

现代放射治疗的计划和实施是一个多学科组合、多种工作人员协同、多环节和多步骤的复杂过程，其质量控制直接关系到治疗质量和疗效。

（一）临床评估

治疗前应详细了解患者的病史、体检、影像学资料、一般状况和合并症等，评估患者对放射治疗的耐受性，确定放射治疗的目的，制订治疗方案。

（二）体位固定

为保证放射治疗准确实施，患者应尽量采取舒适、重复性好且能满足治疗需要的体位。需要使用

一些体位固定装置如温塑面罩、真空垫、体架等。

（三）定位与图像采集

应用X线或CT模拟定位机，采集患者的治疗图像；并应用激光灯等定位系统，建立治疗可复制性的标记。

（四）勾画靶区及危及器官

是放疗医师根据患者病情，并考虑局部组织器官的位移及治疗设备精确性等多方面因素综合分析后，在所采集的治疗图像上，标记应勾画出放射治疗区域范围及重要的正常组织器官所进行的重要步骤，并根据系统误差和随机误差进行适当的外扩，如图4-15-3所示。

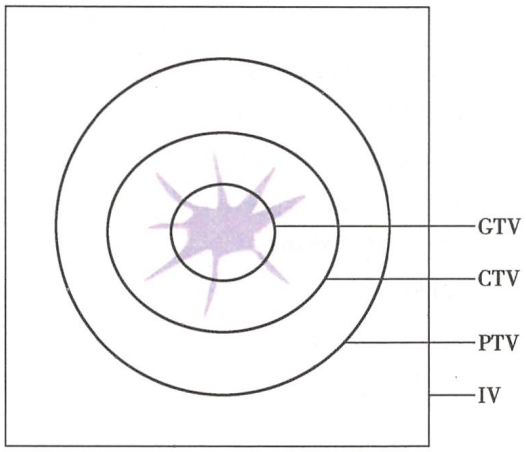


图4-15-3 靶区定义示意图

GTV（gross tumor volume）：大体肿瘤靶区；CTV（clinical target volume）：临床靶区；PTV（planning target volume）：计划靶区；IV（irradiation volume）：照射靶区一定的边界。治疗靶区包括大体肿瘤靶区、临床靶区、计划靶区及照射靶区

（五）治疗计划设计

放疗物理师根据医师制订的治疗方案，设计照射野方向、大小和形状、各照射野权重及处方剂量等，并优化供选择。

（六）计划评估

放疗医师及物理师对治疗计划进行评估，目的是了解肿瘤受照剂量是否满足临床要求，正常组织受量是否超过耐受剂量，治疗计划是否符合临床治疗的要求。

（七）位置验证

在治疗计划执行前及执行过程中，应对位置进行验证、配准以减少误差，避免出现错误。位置验证的方法有拍摄射野证实片、电子射野影像装置（electronic portal imaging device，EPID）和CT影像等，然后与X线模拟定位片或CT重建图像进行比较。

（八）剂量验证

剂量验证是确认患者实际受照剂量是否与计划给予剂量相同，通常用模体代替人体测量。

（九）实施放射治疗

以上工作完成后，由放射技师在放射治疗机上对患者进行摆位，核对并校准所有参数后执行治疗。

三、常用的放射治疗技术

（一）三维适形放疗和调强放疗技术

理想的放射治疗技术应该使高剂量分布在三维方向上与肿瘤靶区形状一致。为了达到剂量分布的三维适形，必须满足两个条件：①每个照射野形状与肿瘤靶区形状一致；②照射野内的剂量强度按一定要求进行调节，即根据肿瘤靶区形状和靶区周围重要器官对束流强度进行调节，以达到最佳剂量分布。满足条件①者称之为三维适形放射治疗（3-dimensional conformal radiation therapy，3DCRT），同时满足以上两个条件者称之为调强放射治疗（intensity-modulated radiation therapy，IMRT）。

3DCRT和IMRT是肿瘤放疗技术上的重大革新，是计算机技术和影像学发展及放射物理剂量计算方法改进等多种技术进步的结果。其优势在于：

1. 能最大限度地降低周围正常组织和器官受照体积与剂量，减少正常组织的并发症，改善患者生活质量。

2. 可以提高肿瘤受照剂量，增加肿瘤局部控制率。

（二）立体定向放射治疗

立体定向放射治疗（stereotactic radiation therapy，SRT）是指采用立体定向技术，用多个小野从三维空间将放射线聚焦在病灶，实施单次或多次大剂量照射，在肿瘤靶区内形成高剂量，而周围正常组织受量很小。1952 年，瑞典神经外科学家 Lars Leksell 首先提出立体定向放射治疗的概念；1968 年，第一台以^{60}Co 作为放射源的立体定向放射治疗设备问世，称为 γ 刀。20 世纪 80 年代初期，直线加速器开始替代^{60}Co 应用于立体定向放射治疗，称为 X 刀。立体定向体部放疗（stereotactic body radiation therapy，SBRT）是 SRT 技术的拓展。

（三）图像引导放射治疗技术

图像引导的放射治疗（image-guided radiation therapy，IGRT）是利用计算机技术将放射治疗机和成像设备相结合，在患者每次放射治疗前或治疗中采集图像，将采集的图像信息和设计治疗计划时的图像信息进行比较，确定肿瘤靶区移位和形变大小并进行校准，减小治疗误差，提高放疗精度。目前，临床上常用的引导放疗的图像设备有：X 线、CT、超声和远红外成像等。

（四）呼吸门控技术

由于受到呼吸运动的影响，位于胸腹部的病灶具有较大幅度的移动。在传统放疗中考虑呼吸运动则需要增加较大的计划靶区（PTV），导致受照正常组织显著增加。呼吸门控技术（respiratory gating technology）是指在放射治疗过程中监测患者呼吸运动，在特定呼吸时相触发射线照射，降低正常组织的受照剂量。

（五）全身照射治疗技术

全身照射治疗技术（total body irradiation，TBI）是用射线对患者全身进行相对均匀（±10%）剂量照射的一种特殊治疗方法。全身照射可以抑制受体免疫功能，减低受体对移植物的排斥反应，清除体内残存的恶性肿瘤细胞。目前，这种技术主要用于造血干细胞移植前预处理。

（六）高剂量率后装治疗技术

后装治疗是一种近距离治疗技术。根据所制订的治疗计划，首先通过插植针或导管将施源器等装置置于患者体内治疗区，然后应用遥控技术将放射源送入患者体内进行的照射。高剂量率后装治疗通常采用>12Gy/h 的高剂量率放射源作为治疗源，放射源体积小，治疗时间短，可以应用计算机进行照射剂量的计算与优化。

（七）放射性粒子植入与组织间插植技术

放射性粒子组织间植入或插植技术是指在三维治疗计划系统指导下，将微型放射源按一定间距植入或插植在瘤体内或病变区，通过其持续发出的低能量射线达到控制或杀死肿瘤细胞的目的。其特点包括：

1. 植入粒子能量低，辐射有效距离短多<2cm，对周围组织损伤小，安全性高。

2. 可应用治疗计划系统进行剂量计算与优化，对插植的密度、距离进行指导与调整，剂量分布好。

3. 多采用影像引导的方式进行植入，粒子体积小，局部创伤小。适应于早期低危前列腺癌和难以手术切除或残存肿瘤的治疗，如胰腺癌术中粒子植入治疗。

（八）术中放射治疗技术

术中放射治疗（intraoperative radiation therapy，IORT）是对在手术过程中暴露出的肿瘤或瘤床进行单次大剂量（10～20Gy）的照射。由于肿瘤周围正常组织或器官的限制，体外照射很难达到控制肿瘤所需要的剂量。术中放疗则由外科医师手术切除或暴露肿瘤后，将射线直接对准肿瘤、瘤床等术区进行照射，同时用特制的铅块遮挡肿瘤周围放射敏感的正常组织，或将其置于照射野之外。

（九）质子和重离子放射治疗技术

肿瘤粒子放疗的历史已有半个多世纪。由于粒子放疗设备昂贵，到目前为止全球仅有几十家单位用粒子放疗治疗恶性肿瘤。因其物理与生物学特性的优势，近几年来受到广泛关注且发展迅速。

我国甘肃和上海先后开始了这项技术，虽然用质子和重离子治疗的病例尚不多，并依旧处在发展与逐步成熟中，但国内外多数学者认为粒子放疗是最先进的放疗技术。

1. 质子 质子是原子核的基本组成部分，带 1 个正电荷。质子是低 LET 放射线，产生稀疏电离辐射。质子射线和高能 X 线的主要区别是它进入体内的剂量分布，当质子射线在进入体内后剂量释放不多，而在到达它的射程终末时，能量全部释放，形成所谓的布拉格峰（Bragg peak），而在其后的深部剂量几近于零。这种物理剂量分布的特点，非常有利于肿瘤的治疗（图 4-15-4）。

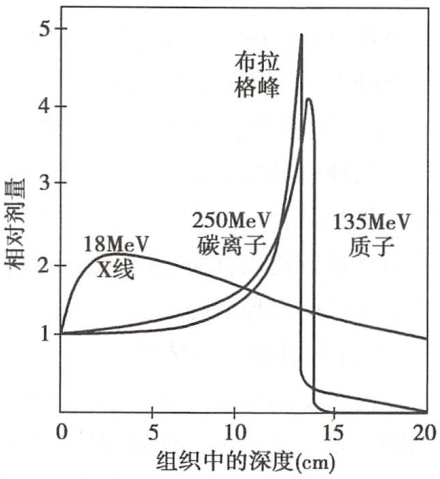


图 4-15-4 离子在体内形成 Bragg 峰

2. 重离子 属高 LET 射线。射线进入人体后的深部剂量分布和质子类似，Bragg 峰后的剂量虽然迅速降低，但是比质子要多。产生的放射损伤 70% 以上是 DNA 的双链断裂，放射损伤不易修复，而且放射损伤的产生不依赖氧的存在，故对乏氧肿瘤亦有效。

3. 粒子射线的临床应用 现有的临床放疗经验证实，其临床适应证包括：邻近重要器官、增殖较慢或对常规放疗抗拒的肿瘤，如腺样囊性癌；不适合手术的Ⅰ～Ⅲ期肺癌；颅底脊索瘤和软骨肉瘤；原发性肝癌；眼部葡萄膜和脉络膜黑色素瘤、眼眶肿瘤；脑星形胶质细胞瘤、孤立的脑转移灶、垂体瘤、脑膜瘤；头颈部肿瘤：鼻咽癌、局部晚期的口咽癌；前列腺癌等。质子和重粒子由于其物理与生物学的特点，对发育中的儿童肿瘤治疗更具优势。但由于设备昂贵、技术复杂等原因，目前临床难以普及。随着重离子放疗技术和放射生物学的发展，预计在未来肿瘤放射治疗中将会发挥重要的作用。

小 结

放射肿瘤学是一门需要特殊专长的医学学科，其基础是放射物理学和放射生物学，同时涉及肿瘤学、病理学、医学影像学以及其他的临床医学，是一门涉及知识面非常广泛的边缘交叉学科，是肿瘤治疗的重要手段之一。

展 望

随着对肿瘤放射物理学与放射生物学研究的不断深入，肿瘤放射治疗向着科学化、精准化和个体化的方向发展。近年来，包括磁共振成像、PET-CT 检查等多种先进医学影像和大数据信息技术参与到肿瘤放射治疗的临床应用中，使放疗靶区的确定更加准确；计算机技术和精密机械技术飞速发展，应用于肿瘤放射治疗的领域，诞生了包括图像引导、容积调强和质子治疗等一系列革命性的、崭新的放疗技术与设备。相信在不久的将来，肿瘤放疗在更多循证医学证据的支持与指引下，治疗方案的制订将更加规范，治疗技术设备的选择将更加合理。为实现最大程度地控制肿瘤、最大限度地降低正常组织照射受量，开启肿瘤放射治疗高效、安全、精准的新时代。

思 考 题

1. 射线的直接作用和间接作用是什么？
2. 常规放射治疗的生物学基础是什么？
3. SBRT 根治肿瘤的生物学基础是什么？
4. 现代近距离治疗的分类及其特点是什么？

（周云峰）

第十六章　肿瘤化学治疗

化学治疗(chemotherapy),简称化疗,是利用化学合成药物杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞生长的一种治疗方法。经过数十年的发展,化疗在肿瘤治疗中的地位日益提高,已发展成为由数十种不同作用机制的药物组成、在肿瘤治疗不同阶段发挥重要作用的治疗手段。近20年来,随着肿瘤分子机制的研究进展,靶向药物大量进入临床实践,化疗与靶向药物的联合治疗,已经逐渐成为诸多瘤种的主要治疗方案。近5年来,随着免疫检查点药物的研发成功,化疗与免疫治疗的联合也正在进入更多的治疗领域。

第一节　概　　述

一、肿瘤化疗的发展简史

现代化疗最早起源于一个偶然的发现,1943年12月2日晚,德军空袭驻扎在意大利巴里港的盟军舰船,导致芥子气外泄,最终造成2000多军民死亡。亚历山大博士在随后的尸检中发现,暴露于氮芥中的死者,其淋巴组织与骨髓的生长受到了抑制。在此基础上,药理学家古德曼与吉尔曼在动物实验中证实了氮芥可有效抑制淋巴瘤的生长,从此开启了化学药物治疗肿瘤的时代。

1948年,人们发现抗叶酸制剂可诱导人类急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)缓解,首次证实化疗药物在人类血液系统肿瘤中的作用;1958年,美国国立癌症研究所赫兹博士使用甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)成功治疗绒毛膜癌,显示除血液系统肿瘤之外,化学药物也可在实体肿瘤中发挥抗瘤作用。

1965年,霍兰医师等首次提出联合化疗(combination chemotherapy)的概念,并使用甲氨蝶呤、长春新碱(vincristine,VCR)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine,6-MP)、泼尼松(prednisone)治疗儿童急性淋巴细胞白血病,成功获得了更长的疾病缓解时间,为联合化疗治疗肿瘤奠定了基础。

1974年,弗雷医师发现骨肉瘤患者在术后给予高剂量甲氨蝶呤治疗可降低肿瘤复发率,首次证实了术后辅助化疗(adjuvant chemotherapy)的价值。后来,人们发现术前化疗可提高乳腺癌患者手术的保乳率,随后的研究发现术前化疗在多种肿瘤治疗中具有更多的临床益处,故术前化疗被称为新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)。

20世纪80—90年代,随着紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、拓扑替康(topotecan)、长春瑞滨(vinorelbine,VLB)、吉西他滨(gemcitabine)和奥沙利铂(oxaliplatin)等一批新药的问世,丰富了化疗的选择,进一步提高了化疗的疗效。与此同时,由于5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3,5-HT_3)受体拮抗剂和重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor,rhG-CSF)的广泛应用,使得化疗造成的恶心、呕吐和中性粒细胞减少的毒副作用得到了有效控制,提高了患者的耐受性和依从性。

从21世纪开始,由于化疗药物与分子靶向药物的联合应用,以及个体化用药,使化疗进入崭新的发展时代。

二、化疗药物的代谢动力学

化疗药物的代谢动力学(pharmacokinetics)特性包括给药途径及其在人体内的吸收、分布、代谢和

排泄等问题，对指导如何有效地使用药物，并最大程度地减少毒副作用具有重要的意义。

（一）化疗药物的吸收

抗肿瘤药物的给药途径有血管外给药和血管内给药，前者包括口服、肌内注射、腔内注射和鞘内注射，后者包括静脉注射和动脉给药。通常而言，口服给药生物利用度（bioavailability）较低，同时药物进入血液循环的时间有不同程度的延迟，部分药物可在胃肠道被转化为无活性的代谢物，如阿糖胞苷（cytarabine，AraC）在消化道中被破坏，故不采用口服剂型。而静脉给药不存在药物的延迟吸收和生物利用度问题。但特定的化疗药物有特定的剂型，如卡培他滨（capecitabine）仅有口服剂型，而无针剂，所以只能选择口服给药。

（二）化疗药物的分布

化疗药物吸收进入血液循环系统后，迅速再分布到人体各组织中，在血流量大的组织、肝、肾等代谢排泄器官及肿瘤组织中含量较高，但药物在体内分布总体是不均匀且缺乏特异性的。同时血脑屏障、血睾屏障的存在能够阻止多数化疗药物进入脑实质和睾丸内。通过特殊的给药途径或改变剂型的方法，可使药物在肿瘤组织内有较高的选择性分布，从而更有效地治疗肿瘤。如通过动脉插管，将药物直接注射到肿瘤部位，提高局部药物浓度；此外，化疗药物通过与瘤细胞有亲和性的药物载体结合成复合物，通过载体将药物高度特异而且十分准确地导向靶细胞，也可增强药物对瘤细胞的杀灭作用，如紫杉醇脂质体（paclitaxel liposome）。

（三）化疗药物的代谢与排泄

多数化疗药物经静脉注射后代谢、排泄消除很快，于几分钟内血药浓度即降至痕量（trace）。肝脏是药物的主要代谢器官，体内循环的药物流经肝脏时，经肝细胞的各种功能酶催化，大多数转变为无活性的代谢物，但是也有少部分药物在体内转化为活性更强的成分。一些药物如巴比妥类还可以诱导肝微粒体酶（hepatomicrosome enzyme）的产生而增强药物活性，而异烟肼等药物能抑制肝微粒体酶使药物代谢减慢，因此化疗期间同时治疗其他疾病时需注意药物的相互作用。

化疗药物代谢物主要由肾脏排泄，其次还可通过胆道、肠道、汗腺、肺排泄。部分药物对肝和肾都有不同程度的损害作用，因此化疗前与化疗期间需谨慎评估患者肝、肾功能，对于肝、肾功能不全患者，使用化疗药物需慎重。

此外，已发现多种编码药物代谢酶、转运蛋白的基因存在多态性（polymorphism），可能影响药物的代谢动力学过程，导致患者出现严重不良反应或治疗无效，如 UGT1A1 基因多态性与伊立替康（irinotecan，CPT-11）的毒性具有明显的相关性。

三、化疗药物的作用机制

化疗药物种类繁多，其作用机制各不相同，但化疗药物都是通过影响 DNA、mRNA、蛋白质的合成或者干扰细胞的有丝分裂来发挥作用的，根据药物的作用点不同，可以将其主要作用机制归纳如下：

1. 阻碍脱氧核苷酸合成，干扰 DNA 合成　此类药物主要杀伤 S 期的肿瘤细胞，包括甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、氟尿嘧啶、羟基脲和阿糖胞苷等。

2. 通过烷化作用与 DNA 交叉联结，破坏 DNA 结构与功能　此类药物直接损伤 DNA，对细胞周期各时相的肿瘤细胞均有杀伤作用，包括氮芥、环磷酰胺、噻替派、苯丁酸氮芥、白消安、丝裂霉素、顺铂和奥沙利铂等。

3. 干扰核酸合成中的转录过程，阻碍 RNA 合成　由于 RNA、蛋白质合成有关事件在细胞周期各时相均有发生，故这类药物对细胞周期各时相的肿瘤细胞均有杀伤作用，包括放线菌素 D、多柔比星和柔红霉素等。

4. 抑制拓扑异构酶，影响 DNA 合成，引起 DNA 断裂　此类药物既可抑制 DNA 合成又可损伤 DNA，包括拓扑异构酶Ⅰ抑制剂羟喜树碱、伊立替康、拓扑替康与拓扑异构酶Ⅱ抑制剂依托泊苷和替尼泊苷等。

5. 抑制微管蛋白聚合，损伤纺锤体，使有丝分裂停滞　此类药物抑制细胞有丝分裂，主要杀伤M期肿瘤细胞，包括长春新碱、长春碱、紫杉醇和多西他赛等。

6. 其他　如门冬酰胺酶可抑制肿瘤细胞蛋白质的合成。此外，随着技术的进步，现在还出现了一些作用机制呈复合型的药物，比如T-DM1是HER2抗体偶联的抗微管化疗药物，其作用机制既有传统化疗药物抗有丝分裂微管的作用，又有靶向抗HER2的作用。

四、化疗药物的耐药性

肿瘤细胞群体具有内在的、高度有序发展的抗药能力。肿瘤细胞的耐药性，系指肿瘤细胞对于化疗药物作用的耐受性，是影响化疗疗效的主要原因。耐药一般分为天然性耐药（natural resistance）与获得性耐药（acquired resistance），临床上也称为原发性耐药（primary resistance）与继发性耐药（secondary resistance）。而所谓的多药耐药性（multiple drug resistance，MDR），是指恶性肿瘤细胞接触一种抗癌药后，继而对多种结构不同、作用机制各异的其他抗癌药产生耐药性。

（一）耐药的发生机制

有关化疗药物耐药机制的研究很多，目前的观点认为肿瘤细胞发生耐药主要涉及细胞药效学和药动学两方面：

1. 细胞药效学相关的耐药机制

（1）药物作用靶向酶的含量增高或与药物的亲和力改变。

（2）肿瘤细胞DNA修复增加。

（3）肿瘤细胞代谢替代途径的建立。

（4）细胞凋亡（apoptosis）途径受阻。

2. 细胞药动学相关的耐药机制

（1）肿瘤细胞对化疗药物摄取减少。

（2）药物活化酶的量或活性减低。

（3）药物去活酶的量或活性增加。

（4）细胞对药物的排出增加。

（二）克服耐药的策略

通过以下几种办法，可能在一定程度上克服肿瘤细胞的耐药性：

1. 多药联合使用。

2. 选择不同作用机制的药物序贯使用。

3. 提高化疗药物剂量。但提高药物剂量需要考虑患者的耐受性以及肿瘤对化疗的敏感性，对缺乏化疗敏感性的肿瘤，即使提高药物剂量也很难获得满意效果。

4. 逆转耐药，早期如应用环孢素抑制细胞表面的MDR泵等，但因其毒性而未在临床上应用。目前靶向药物中有少量可以逆转化疗耐药的报道，免疫治疗逆转化疗耐药的研究也在进行中。

第二节　化学治疗药物分类

根据不同的分类方法，化学治疗药物可被分为不同的种类。常用的分类方法有：根据化疗药物的来源、化学结构以及作用机制分类和根据化疗药物作用于细胞周期（cell cycle）的不同分类。

一、根据化疗药物的来源、化学结构以及作用机制分类

此分类是根据解剖治疗学及化学分类系统（Anatomical Therapeutic Chemical Classification，ATC 2012版）分类，共分为5类。

（一）烷化剂

烷化剂抗瘤谱广，干扰 DNA 复制，半衰期短，毒性较大，常用于大剂量短程疗法或间歇用药。可细分为 5 类：

1. **氮芥类** 均有活跃的双氯乙基，如氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺等，主要用于淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等。

2. **乙烯亚胺类** 目前仍应用者仅有噻替派，用于治疗卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌等。

3. **亚硝脲类** 如卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、洛莫司汀等，脂溶性强，能够通过血脑屏障，临床用于颅脑原发肿瘤及颅内转移瘤的治疗。

4. **烷基磺酸盐** 如白消安，口服治疗慢性粒细胞白血病慢性期。

5. **其他** 临床常用达卡巴嗪（dacarbazine，DTIC）及替莫唑胺。DTIC 用于霍奇金淋巴瘤、软组织肿瘤及黑色素瘤。替莫唑胺为 DTIC 化学类似物，能够透过血脑屏障，用于治疗脑胶质瘤及黑色素瘤等。

（二）抗代谢类药物

抗代谢类药物与核酸合成所需的叶酸、嘧啶、嘌呤在结构上很相似，通过抑制合成 DNA、RNA 的酶，达到干扰肿瘤增殖的作用。包括叶酸类似物、嘌呤类似物及嘧啶类似物。

1. **叶酸类似物** 如甲氨蝶呤/培美曲塞/雷替曲塞，甲氨蝶呤抑制二氢叶酸还原酶（dihydrofolate reductase，DHFR），阻断核苷前体产生，用于治疗急性淋巴细胞白血病、Burkitt 淋巴瘤及其他非霍奇金淋巴瘤，也可治疗乳腺、头颈、卵巢和膀胱等部位的恶性肿瘤；大剂量甲氨蝶呤配合亚叶酸钙亦是骨肉瘤辅助治疗的标准方案之一；培美曲塞是一种多靶点叶酸拮抗剂，主要用于间皮瘤和非小细胞肺癌等。雷替曲塞则特异性地抑制胸苷酸合成酶（TS）。

2. **嘌呤类似物** 包括 6-巯基嘌呤（6-MP）、6-硫鸟嘌呤（6-TG）、硫唑嘌呤，还包括克拉曲滨、氟达拉滨等新型嘌呤类似物，此类药物在细胞内转变成核苷酸后，干扰 DNA 及 RNA 合成，主要用于治疗血液系统恶性肿瘤。

3. **嘧啶类似物**

（1）尿嘧啶类似物包括氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）及其口服衍生制剂卡培他滨、替吉奥等。氟尿嘧啶转化为核苷酸后，通过抑制胸苷酸合成酶而抑制 DNA 合成，常用于治疗胃癌、结直肠癌及乳腺癌等。

（2）胞嘧啶类似物包括阿糖胞苷（Ara-C）及吉西他滨。两者磷酸化后嵌入 DNA 链，抑制 DNA 多聚酶，干扰 DNA 的合成。Ara-C 是治疗急性白血病的重要用药；吉西他滨用于治疗胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等。

（三）植物碱及其他天然产物

此类药物是来源于植物的具有抗肿瘤作用的药物，是近年来临床上常用的一类药，其有效成分中以生物碱占多数，主要分为以下几类：

1. **长春碱类** 包括长春新碱、长春碱及长春瑞滨等，可阻止微管蛋白聚合，使细胞被阻滞在有丝分裂期。长春新碱用于治疗白血病和淋巴瘤等；长春碱用于治疗膀胱癌、睾丸癌及淋巴瘤等；长春瑞滨用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌等。

2. **鬼臼毒素** 包括依托泊苷（VP-16）和替尼泊苷（VM-26），作用于拓扑异构酶Ⅱ，阻止断裂的 DNA 修复。依托泊苷用于治疗睾丸癌、小细胞肺癌等；替尼泊苷用于治疗急性白血病、恶性胶质瘤、成神经细胞瘤等，易透过血脑屏障，也可用于脑转移癌的治疗。

3. **紫杉类** 包括紫杉醇（包括白蛋白结合型紫杉醇和脂质体紫杉醇）及多西他赛，与 β-微管蛋白特异性结合，阻止微管解聚，导致细胞有丝分裂停止，抗瘤谱广，在治疗卵巢、乳腺、肺、食管、膀胱和头颈部等恶性肿瘤中具有核心地位。

4. **喜树碱类** 从喜树中分离得到，常用药物包括拓扑替康及伊立替康，为拓扑异构酶Ⅰ抑制剂，

诱导单链 DNA 损伤，阻断 DNA 复制。拓扑替康对卵巢癌、小细胞肺癌等有效；伊立替康对转移性结直肠癌等有效。

（四）抗肿瘤抗生素

抗肿瘤抗生素是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质，在抗生素基础上研发，通过不同机制影响 DNA、RNA 及蛋白质的生物合成，使细胞发生变异，影响细胞分裂，导致细胞死亡。分为以下几类药物：

1. 放线菌素 D　主要抑制 RNA 的合成，用于治疗神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、睾丸肿瘤及淋巴瘤等。

2. 蒽环类抗生素　可嵌入 DNA 分子，影响 DNA 和 RNA 的合成。包括多柔比星（阿霉素）、表柔比星（表阿霉素）及吡柔比星（吡喃阿霉素），用于治疗白血病、淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌和软组织肉瘤等。

3. 其他抗肿瘤抗生素　包括博来霉素、丝裂霉素和平阳霉素等。前者可引起核苷酸氧化损伤，导致 DNA 链断裂，可用于治疗睾丸癌、卵巢癌和霍奇金淋巴瘤等，亦可胸腔给药治疗恶性胸腔积液。

（五）其他

1. 铂类抗肿瘤药物　铂类化合物具有广泛抗肿瘤活性，呈剂量依赖性，是细胞周期非特异性药物。通过与 DNA 结合形成链内和链间交联，导致 DNA 断裂和错码，抑制 DNA 复制和转录。铂类抗肿瘤药物是实体肿瘤化疗中不可或缺的重要药物，包括以下几种：

（1）顺铂：对睾丸肿瘤、乳腺癌、肺癌、头颈部肿瘤、卵巢癌、骨肉瘤、消化道肿瘤及黑色素瘤等均有效。吸收迅速，分布广泛，但极少通过血脑屏障，主要经肾排泄，应用时需大量输液水化，以减低肾毒性。

（2）卡铂：第二代铂类药物，其生化特征、临床抗肿瘤谱与顺铂相似，活性不如顺铂，骨髓抑制较强，但肾毒性、消化道反应及耳毒性较低。

（3）奥沙利铂：系第三代铂类衍生物，与顺铂无交叉耐药，消化道反应轻。其主要副作用为剂量限制性末梢神经炎及急性神经毒性（如喉痉挛等）。其与 5-FU 有协同作用，可用于治疗结直肠癌。

2. 甲基肼类　丙卡巴肼也称甲苄肼或甲基苄肼，可抑制 DNA、RNA 及蛋白质合成，主要用于治疗恶性淋巴瘤。

3. 酶制剂类抗肿瘤药　门冬酰胺酶可抑制肿瘤细胞蛋白质的合成，并干扰 DNA、RNA 合成，特异性抑制 G_1 期细胞。临床用于急性白血病、恶性淋巴瘤的治疗。

4. 糖皮质激素　如地塞米松、泼尼松等，可促进淋巴细胞的破坏和溶解，主要用于治疗急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤和恶性淋巴瘤。

二、根据化疗药物作用于细胞周期的不同进行分类

增殖中的细胞均需经过 G_1（或 G_0）、S、G_2 与 M 期，一分为二而继续增殖。根据化疗药物作用于细胞增殖周期及各时相的不同，可分为以下两类：

（一）细胞周期非特异性药物

细胞周期非特异性药物（cell cycle nonspecific agent，CCNSA）直接破坏 DNA 双链，可杀伤包括静止期（G_0）细胞在内的各种增殖状态细胞，对癌细胞的作用强而快，在能耐受的毒性范围内，剂量-效应曲线接近直线，在浓度和时间关系中浓度是主要因素。主要包括烷化剂、蒽环类抗生素和铂类等。

（二）细胞周期特异性药物

细胞周期特异性药物（cell cycle specific agent，CCSA）只能杀伤处于增殖周期中特定时相的细胞，有些药物能在几个时相同时发挥作用，总体来说作用弱而慢，需要一定时间才能发挥杀伤作用，剂量-效应曲线是一条渐近线，在小剂量时类似于直线，达到一定剂量后不再升高而出现平台。时间是主要疗效影响因素，因此需要持续给药。常用药物包括：M 期特异性药物，如长春碱类、紫杉类，作用靶点

是微管蛋白；G_1期特异性药物，如门冬酰胺酶；S期特异性药物，如氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨等抗代谢药物；G_2期特异性药物，包括博来霉素及依托泊苷等。

第三节 化学治疗药物的常见不良反应

目前临床应用的化疗药物均属细胞毒性药物，也就是直接破坏细胞结构的药物。由于肿瘤细胞与正常细胞间缺少根本性的代谢差异，因此，所有化疗药物都可不同程度地损伤正常细胞，从而出现各种毒副反应。抗肿瘤药物常见毒性反应分为近期毒性（指给药后4周内发生的不良反应）和远期毒性。除局部刺激外，大多发生于增殖迅速的组织。远期毒性主要见于长期生存者。

一、近期不良反应

1. **骨髓抑制** 骨髓抑制是多数细胞毒类抗肿瘤药物最常见的不良反应及剂量限制性毒性，化疗药物可诱导骨髓中分裂旺盛的造血细胞凋亡，主要包括白细胞、血小板和红细胞数量的减少。

2. **胃肠道反应** 是最常见的毒副作用。化疗药物刺激胃肠道或刺激大脑呕吐中枢可引起恶心、呕吐；对细胞分裂旺盛的口腔黏膜细胞的直接损伤和继发性感染可导致口腔黏膜炎；对肠道黏膜的急性损伤导致的肠道吸收和分泌失衡可引起腹泻。

3. **脱发** 化疗药物可以损伤产生头发的增殖期毛囊细胞，可以导致暂时性或永久性的脱发。脱发可发生于化疗后的数天至数周内。

4. **心脏毒性** 心脏毒性包括急性心肌毒性和慢性心肌病变两类，急性心肌毒性可表现为心电图异常、室性或室上性心动过速、房室传导阻滞等心律失常，一般可在停药后自行恢复；慢性心肌病变则较为严重，可表现为充血性心力衰竭、心肌缺血、心律失常和心包炎等。

5. **肝毒性** 几乎所有类型的化疗药物都可导致药物性肝损伤，肝损伤可以是急性、一过性的，如药物性肝炎、静脉闭塞性肝病；此外，也可因长期用药引起慢性肝损伤，如肝纤维化、脂肪变性、肉芽肿形成和嗜酸性粒细胞浸润等。

6. **肺毒性** 多种化疗药物可导致肺、气道、胸膜和肺循环系统的损伤，最常见的药物性肺损伤为间质性肺炎及肺纤维化。

7. **神经毒性** 化疗药物可以造成中枢和外周神经毒性。中枢神经毒性可表现为急性的非细菌性脑膜炎以及慢性进展的偏瘫、失语、认知功能障碍和痴呆。外周神经毒性包括感觉和运动神经损伤。感觉神经损伤可表现为四肢末端的感觉异常、感觉迟钝、烧灼感、疼痛和麻木，运动神经损伤可表现为肌无力和肌萎缩，如影响自主神经，可出现膀胱张力减弱、便秘甚至麻痹性肠梗阻。

8. **泌尿系统毒性** 化疗药物的泌尿系统毒性包括肾实质损伤及泌尿道刺激反应。前者多由化疗药物直接损伤肾小球、肾小管、肾间质或肾的微循环系统所造成。后者主要是环磷酰胺和异环磷酰胺的代谢产物刺激膀胱所致的出血性膀胱炎。

二、远期毒副作用

1. **生殖毒性** 生殖毒性主要包括致畸和不育等。抗癌药物可影响细胞的染色体，引起胎儿畸形。许多药物如烷化剂可直接损伤性腺引起不育。

2. **第二肿瘤** 研究表明长期化疗患者第二原发肿瘤发生率显著升高，以白血病、淋巴瘤及膀胱癌最为常见，此种毒性以接受烷化剂治疗的患者表现最为突出，通常发生于初次治疗的2年以后，5～10年是高峰期。有报道称联合放疗时第二肿瘤发生率进一步增高。

第四节 化学治疗药物的应用原则

临床中常采用单药、两药或多药联合组成化疗方案的形式进行抗肿瘤治疗，了解药物作用机制、

药动学、肿瘤生物学特点以及患者临床特点，针对不同治疗目的，把握好用药时机，合理选择药物组合、剂量和疗程等，方能达到最佳疗效。

一、联合化疗

肿瘤具有异质性，肿瘤细胞在组织中分别处于不同周期时相，对药物敏感性各异，单用一种药物很难完全杀灭。不同作用机制的药物联合应用，有助于更快速地杀灭不同类型、不同时相的肿瘤细胞，减少耐药的发生，提高疗效。联合化疗并非随意选择几种药物进行简单相加拼凑，在设计方案时需要遵循一定原则，包括：

1. 选用的药物一般应为单药应用有效的药物。只有在已知有增效作用并且不增加毒性的情况下，方可选择单用无效的药物。
2. 选择不同作用机制的药物或作用于不同细胞周期的药物。
3. 各种药物之间有或可能有互相增效作用。
4. 毒性作用的靶器官不同，或者虽然作用于同一靶器官，但是作用的时间不同。
5. 各种药物之间无交叉耐药性。
6. 合适的剂量和方案，根据药动学及作用机制安排给药顺序，避免拮抗。

在进行合理思考和设计后，联合方案的疗效和安全性仍须经临床研究证实，特别是考虑替代现有的标准治疗时，更加需要进行严谨的比较。

二、多周期治疗

根据对数杀伤理论，化疗药物按比例杀灭肿瘤细胞，鉴于目前化疗药物有效率，即使对于较小肿瘤，单周期化疗也难以将肿瘤细胞减少到可治愈的数量级。多周期治疗即通过定期给予的多次用药，实现肿瘤细胞数目的持续逐级递减，可以提高疗效。

三、合适的用药剂量

多数化疗药物的治疗窗狭窄，在组成联合方案时尤其需要谨慎确定剂量。通过临床研究进行剂量递增方案确定各种药物的推荐剂量，并根据患者的体表面积计算具体用量。目前描述剂量使用情况的度量单位仍为剂量强度，是指化疗周期内单位时间内给予的药物剂量，单位为 mg/m^2。

四、合适的用药时间

药物的给药间隔时间和顺序都可能会影响疗效和毒性，其设定需依据所选药物的作用机制。如化疗药物主要作用于增殖旺盛的细胞，因此剂量限制性毒性往往为骨髓毒性和消化道等其他系统或器官毒性反应，一定的给药间隔是保证正常组织及时修复所必需的，在不良反应消失或减低至Ⅰ度前不宜给予同种药物或具有相同毒性的其他药物。

五、合适的给药顺序

出于细胞周期和药动学的考虑，一些化疗方案中规定了给药顺序。联合化疗中常用的策略之一为先使用细胞周期非特异性药物，减小肿瘤负荷，使更多的 G_0 期细胞进入增殖周期后，再使用细胞周期特异性药物，杀灭增殖活跃的肿瘤细胞。又如，顺铂可使紫杉醇的清除率减低，若使用顺铂后再给予紫杉醇，可产生较为严重的骨髓抑制，因此应先给予紫杉醇，再给予顺铂。又如甲氨蝶呤滴注 6 小时后再滴注氟尿嘧啶的疗效最好且毒性低。

六、合适的给药途径

化疗药物给药途径可分为静脉给药、口服给药和局部给药 3 种方式。3 种方式分别具有不同的

优缺点，治疗时应该根据治疗目的，选择合适的给药途径。

1. **静脉给药的特点** 静脉给药可以减少药物吸收过程中的差异，便于准确给予剂量，同时也可避免刺激性药物对于胃肠道、皮肤和肌肉的毒性，因此是最常用的给予途径，但是静脉给药多为一次性或短时间内几次给予，一旦给药后发生严重不良反应，可能会持续一段时间或者出现后延加重，恢复过程受制于肝、肾功能及药物本身的代谢清除特点。

2. **口服给药的特点** 口服药物治疗具有药物作用持久、平缓、用药方便和毒性低的特点，并且易于随时调整或撤除药物，但也受到药物生物利用度等的影响，部分药物胃肠道吸收不完全，可能会影响疗效。

3. **局部给药的特点** 局部给药包括腔内化疗、鞘内化疗和动脉内化疗。腔内化疗又分为胸腔内化疗、腹腔内化疗、心包内化疗和膀胱内注药。这种治疗模式是通过药物直接与局部肿瘤细胞接触，杀死局部肿瘤细胞，而对全身正常组织影响较少，能够减轻全身的毒性反应。

第五节 化学治疗在肿瘤治疗中的应用

随着新药的研发，化学治疗亦从单纯的姑息性治疗向根治性治疗过渡，在肿瘤治疗中发挥着日益重要的作用。配合放疗、手术等多学科综合治疗，能达到提高疗效及延长生存期的目的。

根据化疗的目的，化学治疗可分为以下几类：

（一）根治性化疗

有些肿瘤积极化疗后可治愈，如急性白血病（特别是小儿急性淋巴细胞白血病），绒毛膜癌、恶性葡萄胎、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤及睾丸癌等。一旦确诊，应尽早给予正规化疗，强调足剂量、足疗程的标准化疗，应积极给予强力止吐药物、集落刺激因子等对症支持治疗，以保证治疗的安全性、患者的耐受性及依从性，尽量避免减低剂量及延长化疗后间歇期，不可在取得临床完全缓解后即终止治疗，应要求患者完成根治性的全程治疗方案。治疗不正规或半途而废将会使患者失去宝贵的治愈机会。

（二）辅助化疗

辅助化疗是在根治性手术或放射治疗后给予的辅助性药物治疗，希望在采取有效的局部治疗后，针对潜在转移病灶，防止复发而进行的化疗。辅助化疗的优势在于，手术可以有效降低体内肿瘤负荷，从而可能降低细胞耐药发生率，提高化疗敏感性，减少疾病复发及肿瘤相关死亡。

（三）新辅助化疗

新辅助化疗的概念缘于辅助化疗。对于未发生远处转移的局部进展期肿瘤患者，在接受手术或放射治疗前先进行化疗，主要作用在于：①缩小肿瘤体积，降低临床分期，提高手术切除率；②在不影响治愈性的前提下，提高乳腺癌、骨肉瘤、头颈部鳞癌和直肠癌的器官保全率和生活质量；③可清除或抑制可能存在的微转移灶；④作为体内药物敏感试验，为进一步的药物治疗提供重要指导。新辅助化疗策略已应用于局部晚期乳腺癌、骨肉瘤、头颈鳞癌、直肠癌和胃癌等的治疗。

根据新辅助化疗的目的，可以看到，追求肿瘤体积缩小、降期是其特点，因此在选择药物时强调高效药物的强强联合，针对可能发生的不良反应，提早预防积极处理，避免因此影响疗效；在决定治疗方案和时限时既要考虑疗效又要兼顾安全性，不能增加围术期合并症；同姑息性化疗仅依赖于影像学判断疗效不同，新辅助化疗后可以获得手术标本，因此病理学观察肿瘤退缩分级也将提供重要的参考价值，决定后续治疗。

（四）姑息性化疗

晚期肿瘤通过药物治疗，可使部分患者肿瘤体积缩小，症状减轻，疾病得以控制，延长生存期。尽管不能治愈肿瘤，但通过姑息性化疗可以延长患者的中位生存期。更重要的是，伴随着肿瘤体积缩小，肿瘤所导致的相关症状得以缓解，肿瘤负荷所导致系统性反应综合征减轻，营养状况改善，患者生

活质量得以提高。总之，姑息性化疗的主要目的为提高生活质量和延长生存期。

（五）研究性化疗

又称为临床试验（clinical trial），指在人体（肿瘤患者）进行新药或新化疗方案的系统性研究，以证实或揭示试验药物（方案）的作用、不良反应和（或）试验药物（方案）的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物（方案）的疗效与安全性。研究性化疗必须严格遵守医学伦理学原则，目前公认的是药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice，GCP）质控标准。

小　结

化学治疗是综合治疗的主要手段，应在多学科充分讨论的基础上，依据循证医学证据，根据患者以及疾病特征选择最佳治疗时机，与其他治疗手段互相配合，合理应用；只有深入理解肿瘤细胞增殖动力学、抗肿瘤药物作用机制和不良反应后，才能根据不同治疗目的，选择不同药物和治疗模式等；药物治疗肿瘤不可避免地会发生不良反应，治疗过程中要积极对症支持，合理防治不良反应，保证治疗顺利进行并保障患者生活质量。

展　望

为了克服肿瘤的异质性，基于药物基因组学、蛋白质组学和药物遗传学的个体化药物选择是必然发展趋势。如何有效克服肿瘤细胞的耐药性、提高疗效，始终是肿瘤化疗过程中亟待解决的难题。新型药物的研发、更佳疗效方案的科学设计和严谨、可靠的临床研究是肿瘤化学药物治疗改进与发展的强大动力。

思　考　题

1. 列举常见化疗药物的种类、作用机制和不良反应。
2. 化疗药物联合的原则是什么？
3. 化疗药物研发将来的发展方向可能有哪些？

（沈　琳）

NOTE

第十七章　肿瘤介入治疗和其他治疗

肿瘤介入治疗是借助影像技术引导(血管造影、超声、CT、核磁、腔镜等),将物理能量(射频、微波、超声等)或化学物质聚集到肿瘤部位来杀灭肿瘤的一种治疗方法。历经1个多世纪的发展,形成多种技术成熟、微创精准的治疗手段,在各期肿瘤的治疗中发挥着重要作用。肿瘤热疗是通过将非电离的物理能量作用于人体或病变局部,产生生物学效应来治疗疾病的一种方法,是无创且可调节人体机能、增强放化疗疗效的常规肿瘤治疗手段。肿瘤光动力治疗是利用某些药物在肿瘤组织中浓集、且可被激发产生生物学效应杀死肿瘤的特性进行的一种靶向肿瘤治疗。随着技术的不断进步、突破和临床实践经验的积累,这些治疗将成为许多肿瘤治疗的新选择。

第一节　概　　述

(一) 肿瘤介入治疗简介

肿瘤介入治疗(interventional therapy)是介入放射学(interventional radiology)的重要分支之一,是指将肿瘤诊疗和介入放射学技术有机结合,在医学影像设备引导下,利用穿刺针、导管、导丝等器材对肿瘤进行药物灌注、局部栓塞、减压引流以及结构功能重建等治疗,以达到控制肿瘤、缓解症状、提高生活质量的目的。

肿瘤介入治疗的特点是创伤小、并发症少、定位精确、治疗安全,目前已成为肿瘤诊断、治疗的重要手段之一。按照操作方式进行分类,肿瘤介入治疗可分为血管性介入治疗和非血管性介入治疗。

(二) 肿瘤介入治疗的发展史及现状

肿瘤介入治疗是随着介入放射学的发展而不断发展的,依赖于介入诊疗技术的日臻成熟和影像设备的不断完善。最早的肿瘤介入治疗始于1904年,德国的Dawbam医师将凡士林和蜡制成了栓子注入颈外动脉,进行肿瘤手术切除前栓塞。而1953年瑞典放射学家Seldinger发明的经皮血管穿刺插管术,奠定了现代肿瘤血管介入治疗的基础。1971年,Ansfield报道了经肝动脉灌注氟尿嘧啶治疗肝癌;1979年,日本介入学家把碘油和抗癌药物混合后注入肝癌供血动脉,使肿瘤的介入治疗取得了突破性进展。20世纪80年代出现的数字减影血管造影(DSA)设备则使肿瘤介入治疗的发展如虎添翼。腔内支架置入术是20世纪90年代肿瘤介入治疗发展的另一个重要里程碑事件。胆管、食管、胃肠道和气管等恶性肿瘤腔内支架置入术的成功应用,有效地缓解了晚期肿瘤患者因梗阻和压迫所引起的并发症。而21世纪初逐渐广泛应用的肿瘤局部消融技术、放射性粒子植入技术的蓬勃发展,也开启了非血管性介入治疗的飞速发展时代。

目前,肿瘤介入治疗已达到了一个相对稳定的高水平阶段,如经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA)已成为各类血管及非血管腔道狭窄/闭塞的主要治疗手段,而肝动脉栓塞/化疗术则被公认为是中晚期肝癌的首选治疗手段。载药微球如碘[^{131}I]美妥昔单抗及放疗微球栓塞、利用温度(如冷冻治疗、微波治疗、射频治疗、超声消融)等抗肿瘤特性的微创方法以及肿瘤局部放射性粒子植入,已成为近来肿瘤介入治疗的热点。多种介入治疗技术的综合应用已成为肿瘤介入治疗的发展方向。

第二节　肿瘤的血管性介入治疗技术

肿瘤的血管性介入治疗是指采用 Seldinger 技术，经皮穿刺动脉血管，并沿着血管径路将导管选择性地插入肿瘤靶血管，实施介入治疗的一种技术手段。主要是针对肿瘤的供血动脉，或将抗癌药物注射到肿瘤区，提高肿瘤局部化疗药物浓度；或栓塞肿瘤供血动脉，阻断肿瘤的营养供应，使肿瘤体积缩小；或施行双介入，即将抗癌药物和栓塞剂有机结合在一起注入靶动脉，既阻断供血，同时药物停留于肿瘤区起到局部化疗的作用。肿瘤的血管性介入治疗技术主要包括经导管动脉灌注化疗术（TAI）和经导管动脉化疗栓塞术（TACE）。

（一）经导管动脉灌注化疗术（TAI）

TAI 是指通过导管选择性将抗肿瘤药物直接注入肿瘤供血动脉，达到提高肿瘤组织药物浓度，增强抗肿瘤作用的目的。TAI 的理论基础是：通过导管直接超选至肿瘤供血动脉，于此处进行化疗药物灌注，药物直接作用于肿瘤区域，提高肿瘤细胞与化疗药物的接触时间和作用浓度。从理论上讲，作用于肿瘤细胞的细胞周期非特异性细胞毒药物浓度提高 10 倍以上，药物的作用效果可以提高 100 倍以上。这样，局部的高药物浓度可以获得显著的抗肿瘤作用，同时又可减少全身的不良反应。

1. 适应证　TAI 目前在临床上可用于治疗全身各处的原发或转移性肿瘤，常用于肝癌、腹盆腔恶性肿瘤、肺癌等的治疗。

2. 并发症　主要与导管及药物对血管及灌注区域组织刺激有关。

（1）血管狭窄及闭塞：常发生在长期化疗灌注的靶动脉。由于留置导管等的长期刺激和化疗药物的损害使动脉内膜增生，常发生在肝动脉、支气管动脉等。

（2）神经损伤：可发生在脊髓动脉、支气管动脉及脑动脉化疗灌注时，可能与化疗药物和造影剂直接损伤神经组织或刺激血管造成痉挛有关。发生在脊髓动脉时，可表现为截瘫或节段性肢体感觉或运动障碍。发生在脑动脉时，可造成视网膜损害，严重者可有脑水肿甚至脑疝形成导致死亡。

（3）化疗药物相关的不良反应：如消化道反应、骨髓抑制、肾脏毒性、心脏毒性等。其临床表现和严重程度均与灌注所用的化疗药物本身和剂量有关，也因患者身体对药物的耐受性不同而不同。

3. 疗效评价　恶性肿瘤动脉灌注化疗的疗效除了受化疗药物本身因素、灌注化疗方法的影响之外，还受肿瘤的部位、肿瘤的血供程度和肿瘤组织学类型的影响。总体上，恶性肿瘤局部灌注化疗有利于提高手术切除率，延缓肿瘤生长速度，提高患者的生活质量。

（二）经导管动脉化疗栓塞术（TACE）

TACE 是指通过导管技术找到肿瘤的供养动脉，将抗肿瘤药物和栓塞剂混合在一起直接注入肿瘤供养动脉，既栓塞肿瘤组织末梢分支，阻断血供，同时药物又可以停留于肿瘤区域缓慢释放，起到局部化疗作用。

这种疗法主要有两大优势：一方面，将高浓度的药物直接作用于局部，发挥最大的抗肿瘤作用，全身毒副作用小；另一方面，将肿瘤的供血血管阻塞，使肿瘤失去血供，从而达到控制肿瘤生长，使肿瘤缩小或坏死的目的。

1. 适应证　可用于各种实体富血供肿瘤（如肝癌，肾癌及盆腔肿瘤）的术前和姑息性治疗。

2. 并发症

（1）化疗药物的不良反应（同灌注化疗）。

（2）误栓主要发生于插管不到位、栓塞剂的选择和释放不当、操作者经验不足等情况。其严重程度视误栓的程度和具体器官而定，可发生在神经、肺、胆管、胃肠道、脾、肢体末端、皮肤等处，严重者可致残或致死。

（3）栓塞后综合征与肿瘤和组织坏死有关，可发生在大多数 TACE 术后的病例。主要表现为发热、局部疼痛及伴随恶心、呕吐、腹胀、食欲下降等。

（4）感染可由所用器材或栓塞剂污染及手术场所消毒不严引起，栓塞后大量组织坏死也是导致感染的原因之一。感染常发生于实质性器官，如肝和脾。

3. 疗效评价 良、恶性肿瘤术前行供血动脉 TACE，不仅可以使肿瘤发生缺血萎缩，便于手术中分离切除，而且可以减少术中出血。对于晚期恶性肿瘤行 TACE，可以减轻疼痛、减少出血，促进肿瘤变性坏死，是姑息性治疗的重要措施，也常常是某些中晚期恶性肿瘤的唯一治疗手段。由于栓塞剂的免疫原性，恶性肿瘤栓塞治疗后还有提高免疫功能的作用。

第三节 肿瘤的非血管性介入治疗技术

肿瘤的非血管性介入治疗是指在医学影像设备如 X 线、CT 或 MRI 的导引下，利用各种器械，通过血管以外的途径，如经人体生理腔道的自然开口或经皮直接穿刺脏器，对肿瘤进行治疗的技术。主要包括经皮肿瘤消融术（percutaneous tumor ablation）、自然生理管腔扩张和内支架成形术、经皮穿刺引流术和放射性粒子植入术等，此外还有通过聚焦于生物组织中的高强度超声所产生的热效应及其他效应的超声消融术（high intensity focused ultrasound，HIFU）。

（一）肿瘤消融术

肿瘤消融术是指在明确肿瘤的部位和性质后，在影像引导下，通过经皮穿刺技术或超声聚焦准确命中肿瘤，并利用物理或化学的及包含物理化学生物反应复杂过程的方法直接消灭或溶解肿瘤组织的方法。

1. 分类和主要技术简介 肿瘤消融分为物理消融和化学消融。物理消融主要包括射频消融、微波消融、超声消融和冷冻消融等。化学消融是指经穿刺针直接向肿瘤内注射无水乙醇等药物。

（1）射频消融术：射频消融术（radiofrequency ablation，RFA）是热物理消融代表性技术。射频针准确穿刺到瘤体后，射频针与发生器连接后发出 460kHz 频率的频率波，激发肿瘤组织细胞内离子振荡，离子间相互撞击摩擦起热，局部达到 80～100℃的高温，快速、有效地使局部组织脱水，凝固坏死；同时还可在肿瘤组织与周围正常组织间形成 0.5～1.0cm 厚的凝固带，切断肿瘤血供，防止肿瘤转移。

（2）超声消融术：HIFU 是一种非侵入性局部热消融技术，特点是利用高强度的超声波穿透力强、易聚焦、且对组织无损伤等特点，将能量密度较低的声束汇聚至体内肿瘤靶区，使肿瘤局部产生瞬间高温，并通过热效应、机械效应等复合效应造成肿瘤组织凝固性坏死或不可逆的严重损伤，最终达到无创治疗肿瘤的目的，此外有可能存在全身免疫增强效应。我国是最早将 HIFU 技术应用于临床的国家。

（3）冷冻消融术也称为氩氦靶向治疗技术（argon-helium targeted cryoablation therapy）：冷冻消融术是最早在临床应用的物理消融方法，是一种低温消融技术，是指局部应用液氮或氩气使瘤体区域温度迅速降至-20℃或以下，通过超低温导致肿瘤快速形成不可逆的凝固性坏死冷冻区，使细胞变性、崩解和死亡，从而消融肿瘤。

（4）经皮无水乙醇注射术：经皮无水乙醇注射术（percutaneous ethanol injection，PEI）实现肿瘤局部根治的原理是：高浓度乙醇能够渗透入肿瘤组织并迅速引起细胞脱水、蛋白质变性以及血小板聚集，从而引起组织坏死、小血管栓塞以及纤维组织形成；同时伴随着肿瘤细胞坏死，G_2/M 期肿瘤细胞的百分比明显下降，恶性度降低。

2. 适应证

（1）肝癌：早期原发性肝癌，不愿手术或患者年龄较大或合并心衰、严重糖尿病、免疫力低下；中晚期原发性肝癌失去手术机会；以及转移性肝癌。

（2）肺癌：由于肺癌的综合治疗进展快，治疗原则以全身治疗为主。目前仅限于少许无驱动基因突变及不适宜手术和放疗的周围型肺癌及肺转移癌。

（3）其他良恶性肿瘤：如 HIFU 治疗子宫肌瘤、肾癌及肾上腺肿瘤、颅内肿瘤（需开放式 MRI 作影

像介导）、软组织肉瘤、盆腔、肢体、骨的原发或转移瘤等。

3. 并发症

（1）严重并发症：大血管损伤致腹腔内出血、血胸、张力性气胸、肺内大量出血、脓肿、胆管损伤、神经损伤、消化道穿孔、肝肾功能不全和针道种植等。

（2）轻度并发症：发热、疼痛、反应性胸腔积液、少量肺出血或气胸、胆囊炎和皮肤灼伤等。

（3）PEI 的治疗过程中还可能出现颈胸部烧灼感、轻度黄疸等，与乙醇的剂量有关，严重者可表现为意识不清、呼吸停止和抽搐等。

4. 疗效评价　经皮肿瘤消融术对肝、肺、肾、肾上腺和骨转移癌等实体肿瘤均取得了很好的治疗效果。特别是以 RFA 为代表的经皮消融术及超声消融术在肝癌治疗中应用，与手术切除及器官移植一样，被公认为是小肝癌的根治性治疗方法，患者 5 年生存率可达 50% ~70%，与切除术和移植术疗效相当。而对手术难以切除的、多处转移的中晚期恶性肿瘤，经皮消融术和 HIFU 都是一种较为有效的重要姑息治疗手段。

（二）非血管管腔狭窄扩张成形术

非血管管腔主要指体内的消化道、气管、胆管、尿道及输尿管等软组织的中空管腔。当这些管腔由于肿瘤侵犯发生狭窄或阻塞时，可通过球囊成形术及内支架置入术进行管腔重建。

1. 分类和主要技术介绍　非血管管腔成形术，分为球囊成形术和支架成形术。球囊成形术即用球囊导管对狭窄或闭塞病变进行扩张，一般用于良性腔道狭窄的成形。支架成形术是指将金属支架或塑料支架（又称内涵管，多用于胆管）放置于狭窄的腔道处，通常用于恶性肿瘤引起的腔道狭窄或闭塞。

2. 适应证　气管或支气管狭窄，消化道（食管、胃肠道）及胆管的良性或恶性狭窄，输尿管良恶性狭窄。

3. 并发症

（1）气管成形术并发症：喉头水肿、气管黏膜出血、支架移位或咳出、再狭窄。

（2）食管成形术并发症：食管黏膜损伤出血、食管穿孔、食管破裂出现纵隔气肿、气胸、胸腔积液、支架阻塞（食物或肿瘤长入）、支架移位、反流（食管-胃连接部或食管-空肠吻合口支架）。

（3）胃肠道成形术并发症：胃肠道黏膜损伤出血、胃肠道破裂穿孔、胰腺炎及阻塞性黄疸、腹腔或盆腔内出血、支架移位脱落、再狭窄。

（4）胆管成形术并发症：出血、胆管穿孔、胆管十二指肠瘘、支架阻塞、支架机械性断裂、支架移位脱落。

（5）输尿管成形术并发症：出血、输尿管穿孔、支架阻塞、支架移位。

4. 疗效评价　对于消化道、泌尿道等中空器官出现狭窄时，应用扩张成形术可有效地缓解症状，提高生活质量，是肿瘤特别是晚期肿瘤的重要治疗措施之一。

（三）经皮穿刺引流术

经皮穿刺引流术是指在影像设备的引导下，利用穿刺针和引流管等器材，对人体管道、体腔或器官组织内的病理性积液、血肿、脓肿或胆汁、胰液、尿液等体液淤积进行穿刺抽吸、引流，达到减压和治疗的目的。

1. 临床应用　常用于全身各部位的脓肿、囊肿、浆膜腔积液、胆管或泌尿道梗阻、颅内血肿的穿刺引流。常见临床应用如下：

（1）经皮肝穿胆管引流术：胆管及周围的恶性肿瘤或肝门区转移瘤可阻塞胆管造成梗阻性黄疸，进而引起继发性感染和肝衰竭。有效的胆管引流可使黄疸消退，肝功能恢复，为以后手术和放、化疗创造条件。

（2）经皮肾穿刺肾盂造瘘术：盆腔肿瘤及输尿管肿瘤可造成输尿管梗阻合并肾盂积水和肾功能损害，进而影响对肿瘤的放、化疗或手术治疗。经皮肾盂引流术的目的在于通过尿液引流保持良好的

肾功能，使后续治疗得以进行，或作为姑息性治疗手段。

2. 并发症 穿刺部位疼痛、感染、邻近器官损伤；穿刺失败、出血等。

3. 疗效评价 经皮穿刺引流术并不能对恶性肿瘤本身进行针对性治疗，但通过此类技术解决了肿瘤造成的管道阻塞，恢复相应器官的功能，经引流导管进行局部抗炎、引流等治疗，达到消炎、减压等作用；同时还可以对抽出液进行细胞学、细菌学和生化检测，作出鉴别诊断和指导用药。可延长患者生存期，提高生活质量；为进一步的治疗打下基础。

（四）放射性粒子组织间近距离治疗

放射性粒子组织间近距离治疗是指通过影像引导技术（超声、CT 或 MRI）将具有放射性的核素直接植入到肿瘤靶体积内或肿瘤周围，通过放射性核素持续释放射线对肿瘤细胞进行杀伤，达到治疗肿瘤的目的，详见本篇第十五章肿瘤放射治疗。

第四节 常见恶性肿瘤的介入治疗

一、支气管肺癌

支气管肺癌简称肺癌，是呼吸系统最常见的恶性肿瘤。在各系统肿瘤中，其发病率和死亡率均居首位。早期肺癌的治疗目前仍以外科手术治疗为主。但临床发现的中晚期病例，则常需要多种治疗手段的综合治疗。近年来肺癌的综合治疗发展迅速，靶向治疗及免疫治疗大大提高了患者的长期生存，已经走进临床各种指南，目前介入治疗在临床上的应用呈现减少趋势，尤其是血管性介入治疗手段目前仅限于肺癌出现大出血的急诊治疗。常用介入治疗方法如下。

（一）常用介入治疗方法

1. 经支气管动脉灌注化疗 经支气管动脉灌注化疗（bronchial arterial infusion，BAI）是治疗肺癌应用最早、曾经最广泛的血管性介入治疗方法。适用于不能手术切除的中晚期肺癌，也可以用于外科手术前的新辅助治疗，能有效地降低肺癌的分期，提高手术切除率，降低术后复发率。需要注意的并发症主要有：若支气管动脉与肋间动脉共干，可引起肋间动脉炎，导致皮肤损害。若有脊髓动脉发自支气管动脉，则可能引起脊髓损伤，这是最严重的并发症，可导致截瘫。目前临床很少应用。

2. 经支气管动脉化疗栓塞术 经支气管动脉化疗栓塞术（bronchial arterial embolization，BAE）使用带有抗癌药物的微囊或微球，栓塞为肿瘤供血的支气管动脉，可使化疗药物在肿瘤部位的作用持续更长时间，提高靶部位的药物浓度，更有效地杀灭癌细胞，目前临床应用较少，肺癌大出血时可考虑经支气管动脉栓塞治疗。

3. 经皮消融术 在影像设备或支气管镜导向下，经皮或经支气管镜穿刺肿瘤组织，应用射频、微波、冷冻等物理消融方法，或者将化学消融剂直接注入肿瘤内部，达到原位灭活肿瘤的目的。以射频消融术应用最为广泛，主要适用于直径不超过 3cm 的周围型肺癌。

4. 放射性粒子植入术 目前采用最多的植入方法是 CT 定位经皮穿刺植入，其次是胸腔镜辅助小切口或常规开胸手术中植入，也有采用超声引导下经皮穿刺植入或支气管镜下植入。并发症主要包括疼痛、出血、咯血和气胸等。

5. 气管支架置入 在影像或支气管镜导向下置入气管支架，以迅速扩张因肺癌所导致的气管及主支气管狭窄，缓解临床症状。

（二）疗效评价

经支气管动脉灌注化疗术和经支气管动脉化疗栓塞术的疗效不仅与肿瘤的病理类型、分化程度和药物的选择有关，还与肿瘤的血供多少有关。

肺癌的经皮消融治疗和放射性粒子植入治疗的应用和效果，与肿瘤生长部位、大小及患者的一般状态有关。早期肺癌可达到类似手术的根治效果，对一般状态不佳、难以耐受手术或高龄患者是行之有效的治疗方法之一。而针对中晚期肺癌可考虑多种介入治疗手段联合应用，还可以联合化疗、分子

笔记

靶向治疗等其他治疗手段，可有效提高治疗效果。

二、原发性肝癌

原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，也是各种介入治疗手段应用最广、技术最成熟且疗效最确切的恶性肿瘤。RFA 与手术切除及器官移植一样，已成为早期肝癌的一线治疗选择之一。而 TACE 治疗肝癌被公认为目前治疗不可切除性中、晚期肝癌的重要手段，它在抑制肿瘤生长、提高患者生存率等方面取得明显效果。

（一）常用介入治疗方法

1. 经导管肝动脉灌注化疗　是指在血管造影指导下，在短时间内将药物注入肝动脉的治疗方法。优点是操作简单迅速、并发症少、护理简单；缺点是药物与病变接触时间短。不能重复给药。

2. 经导管肝动脉化疗栓塞治疗　为目前中晚期肝癌最常用的介入治疗方法。化疗栓塞既阻断了肝动脉供血，又能使化疗药物较长时间停留在病变区域，大幅度提高了疗效。对富血供的肝癌效果好，还能有效防止肝癌的破裂出血。

3. 经门静脉介入治疗　针对少血供的肿瘤可结合经门静脉灌注化疗与 TACE 联合应用，可有效防止肝癌的肝内播散；外科手术前选择性栓塞癌肿肝叶门静脉分支，能减少术后复发；门静脉支架治疗也是目前针对门静脉癌栓安全、有效的方法之一。

4. 经皮消融术　常用于肝癌的经皮消融治疗包括射频消融、微波消融、激光消融、冷冻消融和无水乙醇注射等。其中效果最好，应用最广的为射频消融术。目前局部消融治疗已经成为了早期肝癌（单个肿瘤直径<5cm 或多个肿瘤个数≤3 个，直径≤3cm）的一线根治性治疗手段之一。同时，也是中晚期肝癌重要的姑息治疗手段，尤其与 TACE 联合应用，是目前最具潜力的综合介入治疗模式。

5. 超声消融（HIFU）　用于无法手术切除或因个人因素拒绝手术的肝癌；同时满足机载超声能够完全显示的早中期肝癌及肝功能尚可的晚期肝癌。HIFU 常与 TACE 联合使用

6. 经皮放射性粒子植入术　是肝癌姑息治疗的方法之一，可与其他手段联合应用。

（二）疗效评价

介入治疗在肝癌的治疗中已经具有不可替代的作用，成为肝癌最重要的治疗方法。特别是 RFA、PEI 等对小肝癌的治疗与手术切除效果相当，并且并发症较少。TACE 也是中晚期肝癌的标准治疗之一。多种介入治疗手段的联合治疗可进一步提高肝癌患者的生存率，提高患者的生活质量。

三、食管癌

食管癌是常见的消化道肿瘤，我国是食管癌高发国，全世界大约有一半的食管癌发生在中国。食管癌治疗目前应依据发病部位、病理及分期采用综合治疗。介入治疗是晚期食管癌的一种有效治疗方法，尤其在缓解症状、改善生活质量和延长生存期方面显示其优越性。食管癌的介入治疗包括两方面：①治疗肿瘤本身；②治疗并发症。

（一）常用介入治疗方法

1. 经食管动脉灌注化疗术　经食管动脉灌注化疗术是食管癌的血管性介入治疗常用手段。适应证包括：不能手术的食管癌；癌肿限于一个动脉供血段，无明显远处转移；手术后残留癌灶及手术、放疗后局部复发；此外与放疗同时应用，可具有增敏作用。

主要并发症如下：①脊髓损伤，是最严重的并发症之一。预防和治疗措施包括：尽量选用非离子型造影剂或将常用的泛影葡胺稀释至 50% 以下；注射造影剂时，如有胸痛及肋间动脉显影，应立即注入肝素生理盐水冲洗，防止脊髓动脉血栓形成；尽量选用毒性小的抗癌药物，经稀释后缓慢注入；如出现脊髓损伤，应早期应用脱水剂、血管扩张剂、神经营养药物、激素和抗感染等综合措施。②其他还包括化疗药物的毒性反应（如胃肠道不适、呕吐或发热等）、与操作有关的血栓形成、穿刺部位血肿和感染等，处理原则是对症治疗，加强预防。

2. **食管球囊导管扩张术** 主要针对各种原因所致的食管良性狭窄，对食管癌所致的狭窄单纯行球囊导管扩张术曾有文献报道，但目前已成为支架置入术的一部分。本技术用于食管癌术后吻合口良性狭窄有较好疗效。

3. **食管自膨式金属内支架置入术** 主要适合于不能手术切除且伴有严重吞咽困难的食管癌；食管癌并发食管气管瘘；食管癌术后吻合口复发；食管癌放疗后狭窄；肺癌、转移性肿瘤等累及食管致严重梗阻。

常见的并发症及处理原则：①食物嵌塞：支架置入后立即吞咽固体食物易造成食物梗阻或支架移位，嵌塞的食物可用内镜取出或探条推入胃内。②胃食管反流：主要发生于食管下端支架置入术后，使用抗酸药物多可控制。③支架滑脱：主要与支架类型、释放技术、早期进食固体食物和患者剧烈呕吐有关。新型支架的滑脱率较低。严禁早期进食固体食物和止吐措施得当可减少其发生。一旦支架滑移入胃内，可用内镜钳取，取出失败者应作追踪观察，必要时手术取出。④再狭窄：多因肿瘤组织或肉芽组织通过支架“网眼”向腔内生长所致。普通带膜支架亦不能完全阻止肿瘤组织侵蚀，可再放置另一条支架来解决。⑤疼痛、呕血或血便等：应及时对症处理。⑥食管延迟穿孔和纵隔脓肿：较为少见，多与食管扩张或假道形成有关，可导致严重的上消化道出血或纵隔炎甚至死亡。

4. **可携带放射粒子食管覆膜支架置入术** 自膨式食管金属支架可以解决患者的吞咽困难问题，但是对肿瘤本身的发展进程无任何影响。肿瘤的过度生长常常使内支架阻塞，食管平均通畅时间较短，临床远期疗效尚不满意。将放射性粒子捆绑于食管支架上置入到病变部位，可以达到既解决患者吞咽困难又能抑制肿瘤生长的目的。适应证同普通食管支架置入术，并发症除同普通食管支架置入术外，还可出现放射性粒子脱落。

（二）疗效评价

目前对食管癌的动脉内药物灌注术的评定标准尚未统一，疗效亦相差较大。有研究报告用氟尿嘧啶、丝裂霉素和顺铂对食管癌进行灌注治疗，有效率达85%左右。主要表现为肿块缩小、吞咽变得顺畅。疗效与肿瘤大体病理类型有关，以蕈伞型最好，溃疡型和混合型次之，缩窄型差。而针对食管狭窄的非血管性介入治疗，能有效缓解患者症状，提高生活质量，在进展期食管癌的治疗中具有不可取代的作用。

四、肾癌

肾癌又称肾细胞癌，是最常见的泌尿系肿瘤。目前实现保存残肾的治疗已成为肾癌治疗的主流趋势。微创的介入治疗手段，与肾切除术相比，既可以保存残肾功能，还可以有效减少并发症。而对于晚期不能手术治疗或对放化疗均不敏感的病例，应用介入治疗技术也可取得一定疗效，特别是对年老体弱、不能耐受或不愿接受手术治疗的患者是一种较好的选择。

（一）常用介入治疗方法

1. **经肾动脉化疗栓塞术** 经肾动脉化疗栓塞术是指将导管超选择性地插入供瘤动脉进行化疗栓塞。可适用于各期肾细胞癌，但多用于无法手术切除的肾细胞癌，可进行经动脉永久性化疗栓塞术，可以延长患者的生存期。对可切除的巨大肾细胞癌，还可进行术前动脉栓塞，有利于减少术中出血。

常见并发症有：①由血管造影所引起：血管内膜损伤导致的血管闭塞等，为避免其发生，应小心操作导丝导管。②与栓塞有关：主要为栓塞物质逆流所致其他部位的误栓，最常见为下肢末梢的栓塞导致相应区域的缺血坏死，也可发生肠系膜误栓所致的肠坏死等。因此当注入栓塞物质时应小心谨慎，透视下不显影的栓塞物质应与造影剂混合，以利于透视下观察。③栓塞后并发症：包括腹痛、发热、恶心和呕吐等不良反应，为栓塞物质引起的异物反应、肿瘤缺血和变性坏死等原因所致。

2. **经皮消融术** 常用的肾癌经皮消融术包括射频消融和冷冻消融。在影像设备引导下的经皮消融术实用性强，肾功能欠佳者也可行此方法治疗。适用于合并其他疾病不能耐受外科手术、年长、

孤立肾、多发肾细胞癌和 von Hipple-Lindau 综合征的患者等。

经皮消融术治疗肾细胞癌的安全性至少与肾部分切除术等同。并发症主要分为主要并发症和次要并发症：①主要并发症包括大出血、输尿管损伤、尿瘘、结肠损伤、肾肠瘘和严重气胸等。需要进行临床治疗，否则可能出现永久性的不良反应或坏死等并发症。射频消融术所致大出血（需要输血）的发生率为 0～2%，冷冻消融术所致大出血（需要输血）的发生率为 3%～7%。②次要并发症主要包括疼痛、少量出血/血尿、术后泌尿系感染、伤口感染、神经肌肉损伤及血肌酐轻度升高等，基本可以保守治疗。总体而言，主要并发症的发病率远低于次要并发症的发病率。

（二）疗效评价

肾动脉化疗栓塞术在术前应用可减少术中出血，缩短手术时间。对不能手术的患者可控制血尿，减轻疼痛。对于不易切除的巨大肿瘤，栓塞可使肿瘤坏死、缩小。

经皮消融术的疗效与肿瘤大小及位置密切相关。影响肿瘤完全凝固坏死的因素包括肿瘤大小及肿瘤位置（周围型）。位于外侧及后侧的肾细胞癌比位于内侧及前侧者更易于治疗。对于≤3cm 的肾细胞癌，其完全坏死率可达 100%；3～5cm 肿瘤坏死率约 93%；>5cm 时坏死率则约为 28%。

有随机研究报道，对 T_{1a} 期肾细胞癌，射频消融术和部分性肾切除术 3 年的无瘤生存率分别为 93.4% 和 95.8%，差异无统计学意义。此外，由于射频消融术的疗效易受血流影响，血管内血流的冷却作用以及组织的电阻作用可增大射频消融术的治疗范围。因此在射频消融术术前行动脉化疗栓塞可提高射频消融的疗效。

Zagoria 等报道了 320 例肿瘤直径为 2.3～2.6cm 的肾细胞癌接受冷冻消融术治疗的疗效，在 5.9～72.0 个月的随访期间，其生存率为 97%～100%。另有综述报道 326 例病例，随访时间为 30.8 个月，其肿瘤复发率为 4.6%，其并发症发生率为 10.6%。射频消融术和冷冻消融术治疗肾癌的效果优劣尚待进一步研究。

第五节　肿瘤热疗和光动力治疗

一、肿瘤热疗

热疗（hyperthermia）一词源于希腊语，原意是指“高热”或“过热”，现泛指用一定能量的物质（微波、射频等）向一定深部组织传递能量，产生生物效应的一类治疗方法。它利用正常组织和病变组织对能量吸收后产生的生物学效应的差异，达到既治疗疾病，又不损伤正常组织器官的目的，被广泛应用于肿瘤和非肿瘤疾病。肿瘤热疗，是指利用肿瘤组织自身结构不健全、加温时较正常组织散热慢、恶性肿瘤细胞对高热敏感的特点，使组织接受能量产生生物效应，以杀灭肿瘤细胞而正常组织不受损伤的治疗技术，加之热疗可启动全身免疫效应等功能，故其成为一种绿色疗法。近年来，在李鼎九、祁超教授的努力下，中国肿瘤热疗事业起步并逐渐发展成熟。

（一）热疗生物学

1. 改变肿瘤微循环和微环境　肿瘤组织血管结构紊乱，微血管延长、受压、呈线圈样无序扭曲，易形成瘤内血栓或闭塞，血管窦宽，易形成动静脉瘘；肿瘤血管管壁结构不健全，缺乏弹性基膜，甚至无基底层；血管神经感受器不健全，不能通过神经系统对温度变化进行调节；毛细血管处于开放状态。这些结构特点导致瘤内低灌注、代谢产物低排出，肿瘤中心易发生缺氧、坏死。在加温时，微血管易发生破裂，细胞代谢增加，而灌注不能满足代谢需要，导致瘤内压力增加，pH 下降，肿瘤微环境进一步恶化，诱导肿瘤细胞死亡。

2. 直接杀伤肿瘤细胞　高热可以直接杀伤肿瘤细胞。热疗引起细胞膜改变，如流动性及稳态之间的改变、膜结构的改变、膜离子转运障碍（Ca^{2+}，Na^{+}，Mg^{2+}，K^{+}）、膜电位改变、跨膜离子泵的改变；热疗可影响细胞质变化，如蛋白结构和功能的变性、蛋白合成障碍、蛋白合成聚合以及热休克蛋白（heat shock protein，HSP）合成的诱导；热疗对细胞器的影响，如引起线粒体内膜通透性增加、线粒体膜电位

去极化、ATP 数量减少、活性氧生成、Ca^{2+}跨线粒体膜转运中断；导致错误折叠蛋白过度累积而引起内质网应激；使溶酶体活性增强，导致肿瘤细胞溶解；热疗还可影响细胞核的功能，如 DNA/RNA 合成障碍、DNA 修复酶抑制、DNA 构象改变等。由于热疗抑制了核酸和蛋白质的合成，对处于增殖 S 期的细胞尤为敏感，具有重要的临床意义。

3. 诱导免疫学效应 热疗可以直接增强 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核-巨噬细胞、中性粒细胞的功能或使肿瘤细胞免疫逃逸受到抑制，通过影响热休克蛋白（HSP）的途径影响免疫系统。起初被认为通过诱导热耐受而抑制肿瘤免疫系统，而后发现 S 期等增殖细胞热耐受减退很快，细胞膜表达的 HSP70 可促进细胞凋亡并激活免疫系统。

（二）热疗物理学

1. 热剂量学 热疗同放疗一样有剂量学的概念，反映肿瘤热疗热效应的最基本物理量是温度和时间。加热温度和时间与肿瘤细胞生存率之间的关系，存在典型的热生物学效应，可以用 Arrhenius 模型来表示，公式如下：$S=1-(1-e^{tT/T_0})^n$（tT：保持在温度 T 的时间；T_0：在温度 T 时杀死细胞的活化能）。模型结果显示：①温度与细胞死亡存在关系，温度低于 43℃和高于 43℃所致的细胞损伤不同；②热耐受：温度低于 43℃时，热耐受在加热过程中会发生变化，高于 43℃，热耐受则在加热过程中无发展；③不同组织存在不同的温度敏感性，热剂量在临床应用是非常重要，其公认度量是等效热剂量，即“相当于 43℃的等效累计分钟数”，它和组织的热损伤有关，其计算公式如下：$CEM_{43}=\Delta tR^{(43-T)}$（$\Delta t$ 是治疗期间的时间增量，T 是时间间隔内的平均温度，R 是常数，当 T<43℃时，R=0.25，当 T>43℃时，R=0.5），说明在较高温度下，获得相同生物学效应所需的加热时间更短，在加热温度和时间这两个剂量因子中，温度更具决定意义。

随着无创测温技术的发展，如 MRI 检测技术，组织弥散系数有可能代替温度成为评估热效应的新指标。

2. 分类 根据治疗温度的不同，热疗分为常规高温热疗、固化热疗、气化热疗，以及近年来提出的亚高温热疗（38～40.5℃）。亚高温热疗及常规高温热疗技术在临床上应用最为广泛，主要是配合放射治疗、化学治疗。根据治疗部位不同，通常分为 3 种类型：局部热疗、区域热疗和全身热疗，其中局部热疗还包含体腔热灌注。根据加热频率不同，又可分为微波热疗、射频热疗、超声热疗、红外热疗、磁介导热疗等。

3. 影响因素 加热温度、加热时间、肿瘤大小、病理类型、增殖比率、热疗频次、肿瘤深度、肿瘤旁危及器官等多种因素会影响热疗的疗效。既往认为温度是决定性因素，至少要达到 39℃以上才有效，而越来越多的临床实践发现，温度达到 38℃也可有明显的疗效，患者的耐受性好，如低温治疗脑转移高颅内压可明显减轻患者的症状。故目前更关注热疗产生的能量及生物学效应。治疗时间是另外一个影响热疗疗效的重要因素，在 42.5～43℃及以上的温度，在保持同等细胞杀伤效应的情况下，每升高 1℃，治疗时间减半。热疗频次也是影响热疗疗效的一个重要因素。

（三）临床应用

1. 与其他治疗协同，控制肿瘤。

（1）与手术协同：通过术前、术中、术后的热疗、热化疗、热放化疗来降低临床分期以保证手术完整切除，术中、术后的热疗可预防复发转移。

（2）与放疗协同：热疗通过对放疗抗拒的 S 期细胞、乏氧细胞敏感杀伤、增加肿瘤周边组织含氧量、干扰亚致死性损伤修复等机制增效放疗。

（3）与化疗协同：热疗通过增加肿瘤血液灌注、改变细胞通透性、减少化疗药物耐药性、增加药物药效等机制增效化疗。

2. 独立应用于某些惰性肿瘤和低度恶性肿瘤的治疗，如甲状腺乳头状癌，可达到媲美手术的效果，颅外加热可以控制恶性颅高压，全身热疗可以预防和治疗肿瘤扩散转移。

3. 良性肿瘤治疗方面，如口腔良性肿瘤、乳腺增生、甲状腺良性结节，亦可优先选择热疗，能够取

得良好的治疗效果。

采用热疗方法治疗肿瘤在基础研究和临床应用研究方面都取得了很大的进展。伴随着基础理论研究、热疗机器及测温技术的发展，热疗已成为继手术、放疗、化疗和生物治疗以外的第5种疗法。热生物学、精准热疗、热化疗、基因热放疗、体腔热灌注以及热疗联合免疫治疗等，将是今后抗肿瘤研究的方向和重点。

二、肿瘤光动力治疗

肿瘤光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）是利用光敏剂在肿瘤组织中靶向浓集和可被激光诱发产生光动力效应来杀灭肿瘤细胞的一种靶向治疗技术。早在4000年前，人们已发现光敏反应可治疗皮肤白斑病。1903年，Tappeiner用伊红及光治疗皮肤肿瘤。

（一）生物学基础

即光动力效应。光敏剂进入活体一定时间后，在肿瘤组织积聚，经特定波长的激光照射，光敏剂吸收光子，能量状态发生改变，从基态跃迁到激发态，再快速从激发态回到基态，将能量传递给周围组织中的氧分子（三线态氧，$^3O_2$），使其激活形成单线态氧（$^1O_2$）和超氧自由基（$O_2^{\cdot-}$），后两者对肿瘤细胞的生物大分子（脂类、蛋白、核酸等）有很强的破坏作用，诱发肿瘤细胞坏死、凋亡；同时，照射区域微血管内皮细胞受损，释放血栓烷、前列腺素等物质，形成微血栓。而且，随着肿瘤组织的坏死，治疗局部出现炎症反应，中性粒细胞及巨噬细胞浸润，树突状细胞提呈抗原，$CD8^+$T淋巴细胞和自然杀伤细胞等被激活，启动抗肿瘤免疫反应。

（二）物理学基础

光敏剂及剂量和与之相匹配的激光光剂量是影响光动力效应的两个关键物理因素。配以合适的激光发射装置，利用自然腔道和微创技术引入激光治疗。

（三）临床应用

1. 适应证　激光能照射到的肿瘤，PDT均可实施。对实体原位癌、早期癌和癌前病变有根治效果，对各种中、晚期恶性实体肿瘤可快速减轻肿瘤负荷，提高生存质量。

2. 禁忌证　①对光敏剂过敏；②合并严重凝血功能障碍；③合并严重高血压和心源性疾病；④合并严重全身感染性疾病；⑤合并严重恶液质，估计PDT后局部损伤难以修复或生存期不足两个月；⑥腔静脉内大癌栓；⑦某些个性化的禁忌证，如合并纵隔瘘的食管癌和受治癌瘤紧挨大动脉并已浸润动脉壁全层；⑧光纤无法到达治疗部位。

3. 不良反应　主要是光过敏反应。皮肤及视力损伤通过避光可避免，治疗部位反应轻微。

4. 优势与局限　与常规治疗相比，优势如下：①创伤小；②毒性低，主要不良反应是光过敏；③选择性好；④适用范围广，对不同细胞类型的癌组织均有效；⑤可重复，光敏剂无耐药和蓄积毒性；⑥可姑息治疗，尤其对晚期，高龄，心、肺、肝、肾功能不全，血友病等不能接受手术的肿瘤患者；⑦与手术、化疗、放疗、热疗等有协同作用；⑧可消灭隐性癌灶；⑨可保护容貌及重要器官功能，如颜面部皮肤癌、口腔癌、阴茎癌、宫颈癌、视网膜母细胞瘤等。局限：属局部治疗，一次照射的杀伤深度和广度有限。

在美国、日本等发达国家，肿瘤光动力疗法已是一种成熟的诊治技术。随着对光敏药物及其激发手段（如超声、射线、热源等）的深入研究和技术突破，其应用的局限性将不断被打破，在肿瘤患者的荧光诊断和治疗上会得到更加广泛的应用。

小　结

肿瘤介入治疗的特点是简便、安全、有效和并发症少。经过30多年的临床实践，使诸多介入治疗技术日趋成熟完善，治疗内容不断丰富。部分技术已成为治疗早期肿瘤的临床首选或替代治疗手段，在中晚期恶性肿瘤和肿瘤并发症的处理方面介入技术也得到有效的应用。热疗和光动力治疗多种肿瘤也得到很好的疗效，这些疗法必将在肿瘤综合治疗中发挥越来越重要的作用。

NOTE

展 望

近年来，随着肿瘤发病率的不断上升和微创治疗理念的推广，肿瘤介入治疗及热疗和光动力治疗的理论、技术方法和临床研究也不断深入，取得了长足的进步。基础研究方面，新材料、新技术和新设备等不断涌现，进一步提升了肿瘤局部治疗的安全性和有效性；临床研究方面，一方面是重视采用循证医学的方法开展一些大规模、多中心的随机对照研究，从而验证不同肿瘤治疗方法的效果；另一方面是开展了以微创介入治疗为中心的肿瘤综合治疗。我国学者应充分发挥国内病例资源丰富的优势，跟踪国际发展前沿，积极参加国际协作，运用循证医学的方法，开展更多大规模多中心的随机对照研究填补肿瘤治疗指南的空白；同时，积极开展基础研究和转化医学研究，研发具有自主知识产权的治疗药物、器材和设备。

思 考 题

1. 肿瘤血管性介入治疗的主要方法有哪些？
2. 常见的肿瘤非血管性治疗方法有哪些？
3. 肿瘤热疗的生物学基础是什么？
4. 为什么说肿瘤光动力治疗是靶向治疗？

（梁 军 杨道科）

笔记

第十八章　肿瘤生物治疗总论

生物治疗与手术、放疗、化疗并列为肿瘤治疗的四大手段，具有杀瘤特异性强，毒副作用小等优势。随着分子生物学、细胞生物学和免疫生物学的发展，肿瘤生物治疗应运而生。同时，其作为实现精准医学的重要途径，近年来发展迅速，各种标志性事件层出不穷。本章介绍了肿瘤生物治疗的概念、发展、分类、治疗手段及在综合治疗中的应用。

第一节　肿瘤生物治疗的概念及发展简史

（一）肿瘤生物治疗的概念

肿瘤生物治疗（biotherapy）是指应用生物反应调节剂（biological response modifier，BRM），包含所有能够改变机体生物反应的生物制剂、化学制剂及生物技术方法等，通过免疫、基因表达和内分泌等生物调节系统或细胞信号转导通路及微环境来调节肿瘤患者机体的生物反应，从而直接或间接抑制肿瘤发生、发展或减轻治疗相关不良反应的肿瘤治疗手段。

肿瘤生物治疗是多种方法的总称，被誉为手术、化疗和放疗后的第 4 种手段，可以单独应用，也可以联合手术、化疗或放疗应用。

（二）肿瘤生物治疗的发展简史

肿瘤生物治疗发展经历了 3 个重要阶段（图 4-18-1）。

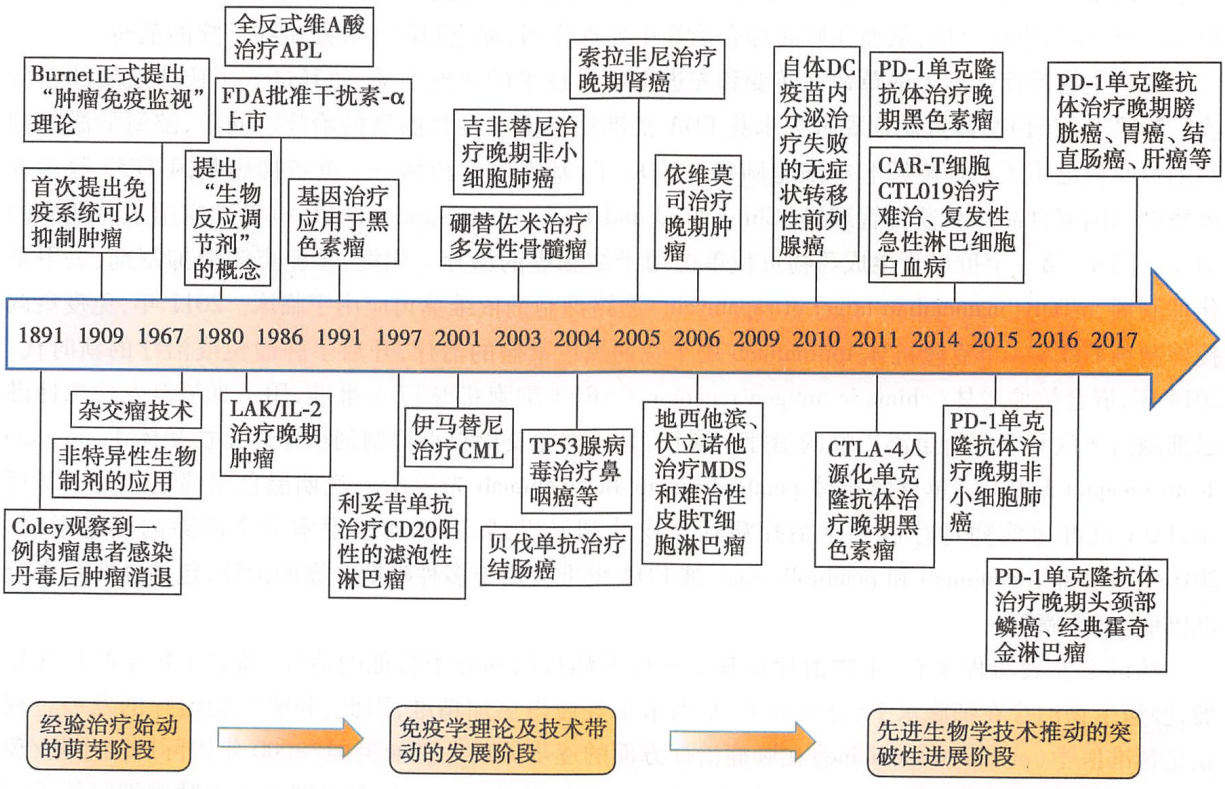


图 4-18-1　肿瘤生物治疗发展经历的 3 个重要阶段

1. 经验治疗始动的萌芽阶段 肿瘤生物治疗的思想起源于肿瘤的“自发消退”。19 世纪末,美国医师 Coley 观察到 1 例肉瘤患者感染丹毒后肿瘤消退,研究后确认链球菌及黏质沙雷菌裂解物具有一定的抗肿瘤作用,这标志着生物治疗的萌芽。这时的肿瘤生物治疗发展缓慢,属于经验治疗阶段。

2. 免疫学理论及技术带动的发展阶段 1909 年,Ehrlich 首次提出免疫系统可以抑制肿瘤;1967 年,Burnet 正式提出“肿瘤免疫监视”理论,认为免疫系统可监视肿瘤的发生,并通过细胞免疫机制清除肿瘤细胞,为肿瘤免疫治疗(immunotherapy)的发展奠定了理论基础。杂交瘤技术的创立为单克隆抗体用于基础与临床研究提供了必要条件;各种非特异性生物制剂(卡介苗、短小棒状杆菌、免疫核糖核酸和转移因子等)被相继发现,进而应用于临床,并取得了一定的疗效;重组 DNA 技术和体外大容量细胞培养技术的进步,使细胞因子的大量生产和免疫细胞的体外扩增成为可能;20 世纪 80 年代中期,Rosenberg 等用淋巴因子激活的杀伤细胞治疗晚期肿瘤获得成功,开创了细胞因子和过继细胞免疫治疗的先河。这一时期,肿瘤生物治疗在免疫学理论及技术进步的基础上取得了长足发展。

3. 先进生物学技术推动的突破性扩展阶段 20 世纪 80 年代以后,在细胞生物学、分子生物学、分子免疫学、基因工程技术和计算机技术发展的推动下,不仅是免疫治疗,各种可干预生物反应的新兴生物治疗方法不断涌现并应用于临床,成为肿瘤治疗的重要组成部分。

1986 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administrition,FDA)批准干扰素-α 上市,被认为是现代免疫治疗临床应用的标志性事件。同年,全反式维 A 酸在急性早幼粒细胞白血病治疗中取得显著效果,开创了肿瘤诱导分化治疗的先河。1991 年,美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)将基因治疗(gene therapy)应用于黑色素瘤的治疗中,开启了肿瘤基因治疗的序幕。1997 年,FDA 批准了全球第一个单克隆抗体药物利妥昔单抗治疗 CD20 阳性的滤泡性淋巴瘤;2001 年,首个酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病,成为了靶向治疗(targeted therapy)临床应用的里程碑。

越来越多的学者认为,免疫治疗是生物治疗的一个分支。分子靶向治疗、基因治疗、内分泌治疗(endocrine therapy)、诱导分化治疗(induced differentiation therapy)及干细胞治疗(stem cell therapy)等由于其机制均是通过干预机体的免疫、基因表达、内分泌及细胞信号转导通路等固有的生物调节系统,改变机体的生物反应,从而在肿瘤综合治疗中发挥作用,都应归属于肿瘤生物治疗的范畴。

肿瘤生物治疗认识上的革命性转变和先进生物学技术的强烈推动,使其进入了快速发展的新阶段。2003 年,蛋白酶体抑制剂硼替佐米获 FDA 批准用于多发性骨髓瘤的治疗。同年,酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼用于治疗晚期非小细胞肺癌。2004 年,基因治疗药物——重组抑癌基因 TP53 腺病毒被原中国国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration,CFDA)批准应用于鼻咽癌的治疗。同年,第一个抗血管生成药物贝伐单抗用于结肠癌的治疗。相继,多靶点激酶抑制剂、去甲基化抑制剂、mTOR(mammalian target of rapamycin)通路抑制剂依维莫司应用于临床。2011 年,免疫负调控抑制剂 CTLA-4 单克隆抗体 Ipilimumab 用于晚期黑色素瘤的治疗,开启了肿瘤免疫治疗的新时代;2014 年,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T 细胞获得 FDA 批准,用于难治复发性急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗。同年,另一类免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1(program death receptor 1,PD-1)单克隆抗体 pembrolizumab 和 nivolumab 先后用于晚期黑色素瘤的治疗。2015 年,FDA 批准溶瘤病毒疗法用于治疗病灶在皮肤和淋巴结、未能通过手术完全清除的黑色素瘤。2016—2017 年,nivolumab 和 pembrolizumab 被 FDA 批准应用于多种晚期肿瘤的治疗,包括经典霍奇金淋巴瘤、膀胱癌等。

从以上发展历程来看,生物治疗是基于肿瘤发病机制和分子特征的治疗,随着生物学的快速发展,肿瘤生物治疗在细胞水平、分子水平、基因水平等做得更加精准,因此,肿瘤生物治疗的发展过程就是精准医学(precision medicine)在肿瘤治疗方面的逐步体现。正如美国“2000 年国际肿瘤生物/免疫治疗年会”总结报告所述:“生物治疗是目前医疗界知道的唯一一种有望彻底消灭肿瘤细胞的治疗手段,21 世纪是肿瘤生物治疗的时代。”

第二节　肿瘤生物治疗的分类及方法简介

（一）肿瘤生物治疗的分类

肿瘤生物治疗已经成为当前肿瘤治疗领域最活跃的研究之一，涵盖的领域越来越多。其分类较烦琐，并没有严格的界限。目前临床常用的分类方法如下。

1. 按照生物治疗作用机制不同　可归为：①免疫治疗；②基因治疗；③分子靶向治疗；④内分泌治疗；⑤诱导分化治疗；⑥组织工程和干细胞治疗。各种治疗方法存在着多重作用机制，部分方法的作用机制又尚未完全明确，所以按照机制进行归类存在着交叉。如单克隆抗体既属于免疫治疗又属于分子靶向治疗；免疫基因治疗采用基因转染技术增强机体免疫应答能力，既属于免疫治疗，又属于基因治疗；内分泌治疗、诱导分化治疗及针对表观遗传学异常的治疗等又都可归属于分子靶向治疗。

2. 按照生物反应调节剂（BRM）的性质不同　可归为：①生物制剂治疗：主要包括蛋白及多肽类制品（如细胞因子、单克隆抗体和多肽肿瘤疫苗等）、细胞类制品（如免疫细胞、干细胞等）、核酸类及多糖类制品（如基因治疗、反义寡核苷酸、多糖类免疫调节剂和基因肿瘤疫苗等）。②化学制剂治疗：主要包括化学合成的药物（如酪氨酸激酶抑制剂）和从天然物质中提取的物质（如三氧化二砷等）。

由于生物治疗的飞速发展、手段不断丰富，其所包含的内容及分类尚无统一标准。但是，随着人们对生物治疗认识的深入，其理论和机制将不断被阐明，生物治疗的分类也会逐渐明确、清晰。

（二）肿瘤生物治疗的手段

1. 肿瘤免疫治疗　肿瘤免疫治疗是指通过调动宿主的免疫防御机制或给予某些生物活性物质以取得或者增强抗肿瘤免疫效应的治疗方法的总称。2013 年 *Science* 杂志将肿瘤免疫治疗列为值得关注的六大领域之一。肿瘤免疫治疗是肿瘤生物治疗的一个分支。根据免疫反应的种类不同，肿瘤免疫治疗可分为特异性和非特异性免疫治疗两大类。

（1）特异性免疫治疗（specific immunotherapy）：主要包括肿瘤疫苗（tumor vaccine）、特异性 T 细胞及抗体治疗。①肿瘤疫苗：主要是指利用肿瘤抗原物质免疫机体，使宿主免疫系统产生针对肿瘤抗原的抗肿瘤免疫应答。②特异性 T 细胞治疗：包括细胞毒性 T 细胞、基因修饰 T 淋巴细胞（CART、TCR 修饰的 T 细胞等）用于肿瘤治疗。③单克隆抗体治疗：利用抗体的免疫学特性，如抗体依赖的细胞毒性和补体依赖的细胞毒性效应等特异性地杀伤肿瘤细胞，如利妥昔单抗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；另外，单克隆抗体可以与放射性核素、细胞毒药物、重组融合蛋白等活性物质偶联形成结合抗体，特异性地作用于肿瘤，如 T-DM1 由曲妥珠单抗与细胞毒药物美坦新连接而成，用于治疗人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）过表达的转移性乳腺癌。

（2）非特异性免疫治疗（nonspecific immunotherapy）：包括非特异性过继性细胞治疗和非特异性免疫调节剂治疗。①非特异性过继性细胞治疗：主要有 NK 细胞、γδT 细胞等，已显示了良好的应用前景。②非特异性免疫调节剂：主要有微生物制剂（卡介苗等）、多糖类（香菇多糖等）、免疫组织提取物（胸腺素类等）、细胞因子类（白介素等）及免疫负调控细胞或分子的抑制剂（例如 ipilimumab、pembrolizumab 和 nivolumab）等。这些非特异性免疫调节剂通过活化免疫系统，间接发挥抗肿瘤的作用。

2. 肿瘤基因治疗　基因治疗是指应用基因转移技术将外源基因导入人体，直接修复和纠正肿瘤相关基因的结构与功能缺陷，或间接通过增强宿主的防御机制和杀伤肿瘤的能力，从而抑制和杀伤肿瘤。目前基因治疗的临床试验中半数以上为肿瘤的基因治疗。CART 细胞技术是基因治疗与免疫治疗结合的典范，其通过基因修饰 T 细胞，能够极大地增强抗原识别、T 细胞活化以及杀伤功能。当然，实现高效、靶向、安全的精准基因治疗还有许多理论和技术问题有待解决。

3. 肿瘤分子靶向治疗　肿瘤分子靶向治疗是以肿瘤发生、发展中的关键分子为靶点，应用有效的阻断剂干扰其细胞信号转导通路及微环境达到治疗肿瘤的目的。这是临床应用较多且发展最快的

生物治疗领域之一。在临床上代表性的应用有：①针对肿瘤细胞本身的靶向治疗：例如 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和奥希替尼治疗非小细胞肺癌。②针对肿瘤微环境的靶向治疗：例如人源化的抗血管内皮生长因子贝伐单抗治疗结直肠癌和非小细胞肺癌。随着对肿瘤发生、发展机制及异质性更深入的研究和探索，将会有更多新的分子靶向药物问世，推动肿瘤精准医疗的发展。

4. 肿瘤内分泌治疗 肿瘤内分泌治疗是主要通过调节和改变对某些肿瘤生长起着重要作用的机体内分泌环境及激素水平，达到治疗肿瘤的目的。内分泌治疗包括两个环节：降低激素水平和阻断激素与受体的结合。内分泌治疗有效的肿瘤包括乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜癌等。19 世纪末，人们应用双侧卵巢切除来治疗绝经前晚期乳腺癌。20 世纪中期，他莫昔芬的问世成为乳腺癌内分泌治疗的里程碑。20 世纪末期第三代芳香化酶抑制剂，以及 21 世纪初氟维司群的应用又使乳腺癌的内分泌治疗进入了一个新时代。

5. 肿瘤诱导分化治疗 肿瘤诱导分化治疗是指应用某些化学物质使肿瘤细胞的形态特征、生长方式、生长速度和基因表达等表型向正常细胞接近，甚至完全转变为正常细胞的治疗方法。如全反式维 A 酸已成功地应用于急性早幼粒细胞白血病的治疗并彻底改变了该病的预后。继之，同样具有诱导分化功能的三氧化二砷成功用于该病治疗。

6. 组织工程和干细胞治疗 干细胞可分为胚胎干细胞（embryonic stem cell，ES）和成体干细胞（adult stem cell，AS）。由于伦理和法律的制约，目前的研究主要集中在成体干细胞。造血干细胞移植已经成为血液系统肿瘤的主要治愈性方法之一。而间充质干细胞易于获取和制备，具有特异地向多种肿瘤组织迁移、免疫原性低的特性，将有可能成为抗癌药物的载体应用于肿瘤的治疗。诱导性多潜能干细胞（induced pluripotent stem，iPS）为将特定基因或是特定基因产物（蛋白质）等导入已分化的体细胞（如：皮肤的成纤维细胞等）中，使该体细胞成为具备 ES 细胞的多分化能力，iPS 细胞与 ES 细胞相比，避免了免疫排斥和伦理道德问题。iPS 细胞的建立进一步拉近了干细胞和临床疾病治疗的距离，其在细胞替代性治疗以及发病机制的研究、新药筛选等方面具有巨大的潜在价值。

第三节 肿瘤生物治疗在综合治疗中的应用

肿瘤生物治疗方法众多，与传统的手术、化疗、放疗的联合应用已在临床中广泛开展，成为肿瘤治疗过程中不可或缺的一部分。

（一）在以手术治疗为主的肿瘤综合治疗中的应用

对于早期实体肿瘤患者，手术治疗占有重要地位。多数生物治疗方法可参与到手术前后的新辅助治疗和辅助治疗中。

1. 在新辅助治疗中的应用 用于新辅助治疗的生物治疗有分子靶向治疗和内分泌治疗。小分子激酶抑制剂伊马替尼用于胃肠道间质瘤的新辅助治疗。单克隆抗体联合化疗也是临床常用的新辅助治疗手段，如曲妥珠单抗联合化疗治疗乳腺癌。新辅助内分泌治疗应用的范例为非转移性乳腺癌，在术前应用内分泌治疗可起到降期的目的，从而提高乳腺癌局部控制率，改善预后。

2. 在辅助治疗中的应用 用于术后辅助治疗的肿瘤生物治疗有免疫治疗、内分泌治疗和分子靶向治疗。①免疫治疗：主要包括非特异性免疫调节剂和过继性细胞免疫治疗。根治性手术后，一方面，肿瘤负荷去除，免疫系统的抑制作用解除；另一方面，创伤、全麻等因素可导致机体免疫力低下。此时可应用免疫治疗增强机体免疫功能，有效降低复发风险。例如，皮肤黑色素瘤患者术后应用大剂量干扰素 α-2b 治疗，有效地延长了患者无复发生存期和总生存期。②内分泌治疗：对于激素受体阳性的乳腺癌、前列腺癌患者术后辅助内分泌治疗可降低局部和远处复发风险，提高总生存率。③分子靶向治疗：对 HER2 阳性的早期乳腺癌患者，曲妥珠单抗辅助治疗是标准疗法。

笔记

（二）在非手术的肿瘤综合治疗中的应用

晚期不可手术或放疗的实体肿瘤及血液系统肿瘤多以全身治疗为主。鉴于生物治疗特异性好、毒副作用小的优势，成为其应用的主要领域。

1. 肿瘤生物治疗的单独应用　主要用于以下两种情况：①部分肿瘤的一线治疗选择：某些生物治疗方法在肿瘤综合治疗中单独应用的疗效超越了传统化疗，如 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼、吉非替尼已经成为 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗方案。分化诱导剂全反式维 A 酸的应用使急性早幼粒细胞白血病早期死亡率明显降低，治愈率明显提高。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼也已成为慢性粒细胞白血病慢性期的首选治疗药物。②晚期患者无法耐受高强度的方案而选择单一生物治疗方案：由于生物治疗相对副作用小、耐受性好，适用于无法耐受高强度方案治疗的肿瘤患者，如晚期乳腺癌患者的解救性内分泌治疗等。

2. 肿瘤生物治疗与化疗的联合应用　生物治疗可与化疗同时应用或交替应用，通过不同的作用机制起到提高综合治疗疗效的目的。化疗可通过增强肿瘤细胞免疫原性、去除免疫抑制以及调节免疫应答反应等方式增强免疫治疗效果；而生物治疗能够逆转肿瘤细胞的化疗耐药，提高肿瘤细胞对化疗敏感性并降低化疗的毒性作用。如单克隆抗体和化疗的同时应用优于单纯化疗，可改善肺癌、乳腺癌和大肠癌等晚期肿瘤患者的预后。地西他滨联合化疗能有效延缓骨髓增生异常综合征的疾病进展。抗 PD-1 抗体与化疗联合治疗非小细胞肺癌明显改善了患者的总生存期。过继性细胞治疗和一些化疗药物的交替使用，能够改善机体免疫抑制状态，增强免疫治疗的疗效，改善总体生存率。

3. 肿瘤生物治疗与放疗的联合应用　肿瘤生物治疗与放疗具有协同作用。放疗不仅可以直接杀伤肿瘤细胞，而且可以通过上调肿瘤细胞表面免疫分子的表达，增强肿瘤细胞的免疫原性，促进抗原提呈细胞的活化和成熟，促进 T 细胞的活化，故放疗可提高免疫治疗的疗效。研究发现免疫负调控抑制剂 ipilimumab 单抗联合放射治疗，可以显著延长晚期黑色素瘤患者的生存期。

4. 肿瘤生物治疗与介入治疗的联合应用　生物治疗与介入治疗联合主要有两种方式：①以介入治疗为引导技术，实现各种生物治疗的局部应用，定向导入基因、放射性核素耦联的单抗等。②介入治疗和生物治疗的联合应用，达到协同抗肿瘤作用。介入治疗后局部肿瘤组织坏死，更多肿瘤抗原表位暴露，肿瘤免疫原性增强，可增强免疫治疗效果。另外，血管内介入治疗后，血管闭塞导致机体 VEGF 因子分泌增多，此时联合抗 VEGF 的单克隆抗体等抗血管生成的治疗，可显著提高疗效。

5. 多种肿瘤生物治疗方法的联合应用　各种生物治疗作用机制不同，可从不同环节起到协同抗肿瘤作用。临床应用的方式多种多样，如分子靶向治疗联合单克隆抗体治疗、内分泌治疗联合分子靶向治疗等，如 mTOR 抑制剂依维莫司联合氟维司群已成为芳香化酶抑制剂抵抗性晚期乳腺癌的新选择。

（三）在肿瘤综合治疗中作为支持治疗的应用

生物治疗可以作为支持治疗手段应用于肿瘤综合治疗中。由于各种生物治疗方法的作用机制不同，在支持治疗中所起的作用也各不相同。如粒细胞集落刺激因子和自体造血干细胞移植，能为肿瘤放化疗引起的骨髓抑制提供有效的预防和治疗方法。免疫功能低下的晚期肿瘤患者应用免疫治疗作为支持治疗，有助于免疫功能的恢复、防治各种病原体感染及帮助其他治疗手段顺利实施。此外，应用组织工程技术或干细胞治疗以达到肿瘤患者损伤组织修复和受损器官功能重建的目的，也是生物治疗在肿瘤支持治疗中的研究方向之一。

小　结

肿瘤生物治疗是在免疫治疗的基础上，继手术、化疗和放疗之后而发展起来的针对恶性肿瘤的第4种治疗手段。随着肿瘤生物治疗方法的不断增多，出现了对肿瘤生物治疗范畴的重新认识，越来越多的学者认为通过改变机体生物反应来治疗肿瘤的方法均可归属于肿瘤生物治疗的范畴，如免疫治疗、基因治疗、分子靶向治疗、诱导分化治疗、内分泌治疗和干细胞治疗等。肿瘤生物治疗几乎涉及肿

瘤治疗的各个环节，各种方法可单独应用，也可与其他治疗方法联合应用，在肿瘤的综合治疗及个体化治疗中起到不可或缺的作用，并已成为有望治愈肿瘤的重要研究领域。

展 望

肿瘤生物治疗近年来出现了飞速的发展，已经使某些肿瘤的治疗效果有了大幅度提高，并改变了部分恶性肿瘤的治疗模式，显示了其广阔的应用前景。生物治疗已成为肿瘤治疗的主要治疗手段之一。当然，生物治疗的临床应用还面临着众多挑战：如何克服肿瘤免疫耐受？如何将多种免疫治疗方法更好地有机结合？如何寻找更多、更有效的预测生物治疗疗效的标志物？如何解决靶向药物耐药的问题？如何研发理想载体，增加基因治疗的靶向性和安全性？这些问题一定会随着生物治疗的新理论、新技术和新方法的不断涌现而逐步得到解决，肿瘤生物治疗的研究成果也必将逐步从实验室走向临床，加速生物治疗在肿瘤综合治疗中的应用，为彻底攻克恶性肿瘤带来希望。

思 考 题

1. 生物治疗与肿瘤传统治疗手段的区别是什么？
2. 生物治疗在肿瘤综合治疗中的作用是什么？

（李 薇）

第十九章　肿瘤分子靶向治疗和基因治疗

近20年来，随着肿瘤分子生物学的快速发展，肿瘤分子靶向治疗已经应用于临床，众多的肿瘤患者已从该治疗中获益。肿瘤分子靶向治疗在肿瘤内科治疗中的重要性越来越受到认可。肿瘤分子靶向治疗属于肿瘤多学科综合治疗的一部分，其临床应用仍处于起步阶段，还需要不断地探索和总结。

肿瘤的基因治疗是通过生物工程技术对肿瘤细胞、免疫细胞以及干细胞等进行基因修饰，达到治疗肿瘤目的的新型疗法。基因治疗的核心技术包括基因扩增、病毒及非病毒载体构建、基因转移、基因编辑以及细胞工程等。肿瘤基因治疗是典型的精准治疗，尚未完全成熟，但发展迅速，前景广阔。

第一节　肿瘤分子靶向治疗概述

肿瘤分子靶向治疗是以肿瘤细胞的标志性分子为靶点，研制出有效的阻断剂，干预细胞发生癌变的环节，如通过抑制肿瘤细胞增殖、干扰细胞周期、诱导肿瘤细胞分化、抑制肿瘤细胞转移、诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤血管生成等途径达到治疗肿瘤的目的。肿瘤的生长因子受体、信号转导分子、细胞周期蛋白、细胞凋亡调节因子、蛋白水解酶、血管内皮生长因子等都可以作为肿瘤治疗的分子靶点。肿瘤分子靶向治疗主要是针对肿瘤细胞，而对正常细胞的影响小。它就像一把“神奇的手枪”，精确地瞄准各个靶点，这一个个靶点即细胞发生恶变的多个环节。瞄准后能够击中靶心，准确地消灭肿瘤细胞，提高治疗的效果。其优点是具有高度的选择性，能够减少对正常组织的损伤，不良反应也远远小于传统的化学治疗和放射治疗，可以说是“高效低毒”。

早在100年前，Paul Ehrlich就提出“魔法弹头”的概念，即利用抗体的靶向性将药物的细胞毒性集中在肿瘤细胞，而使正常组织不受影响。20世纪80年代以来，随着生物学、基因遗传学、表观遗传学等基础研究的快速发展，肿瘤分子靶向治疗的研究也取得了较大的突破。1997年，FDA批准了全球第一个分子靶向药物利妥昔单抗（rituximab）用于治疗CD20表达阳性的恶性淋巴瘤，由此揭开了肿瘤分子靶向治疗的序幕。自1997年以来，目前全球已经有数十种肿瘤分子靶向药物获准上市，这些药物具有较好的临床疗效，毒性较小，耐受性良好等特点，在多种肿瘤的治疗中发挥了重要作用。进入21世纪的今天，肿瘤分子靶向治疗已经不再是一个新名词。人们在不断探索肿瘤的分子生物学发病机制时，认识到如果能够针对肿瘤的特异性分子变化给予有力的打击，将会大大改善治疗效果。最近几年，肿瘤分子靶向药物在临床实践中取得了显著的疗效，临床实践已证明了分子靶向治疗理论的正确性与可行性。

第二节　肿瘤分子靶向治疗的分类

肿瘤分子靶向治疗根据其作用机制可分为两大类：一是针对肿瘤细胞本身的治疗；二是针对肿瘤生长微环境的治疗（图4-19-1）。前者包括：①针对细胞膜上生长因子受体和细胞膜分化抗原的靶向治疗；②针对细胞内信号转导分子的靶向治疗；③针对细胞周期蛋白的靶向治疗；④针对细胞凋亡调节因子的靶向治疗；⑤针对细胞表观遗传学的靶向治疗。肿瘤微环境主要由间质细胞、血管、细胞外

基质和少量免疫细胞等组成，而针对肿瘤生长微环境的治疗目前临床上应用最多的是抗肿瘤血管和新生血管的治疗。

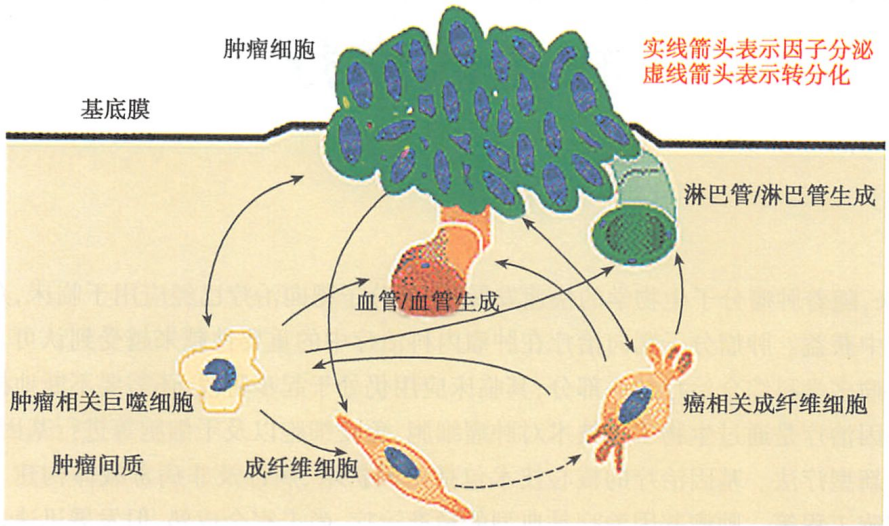


图 4-19-1 肿瘤生长微环境

一、针对肿瘤细胞本身的分子靶向治疗

（一）针对细胞膜上生长因子受体和细胞膜分化抗原的靶向治疗

此类靶向治疗药物多数为单克隆抗体，单克隆抗体与生长因子受体或抗原的特异性结合，通过阻断细胞增殖信号，诱导肿瘤免疫应答，产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）和补体介导的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity，CDC）（图 4-19-2），达到杀伤肿瘤细胞的目的。根据作用的靶分子不同，单克隆抗体可以分为作用于细胞生长因子受体的单克隆抗体和作用于细胞膜分化抗原的单克隆抗体两类。

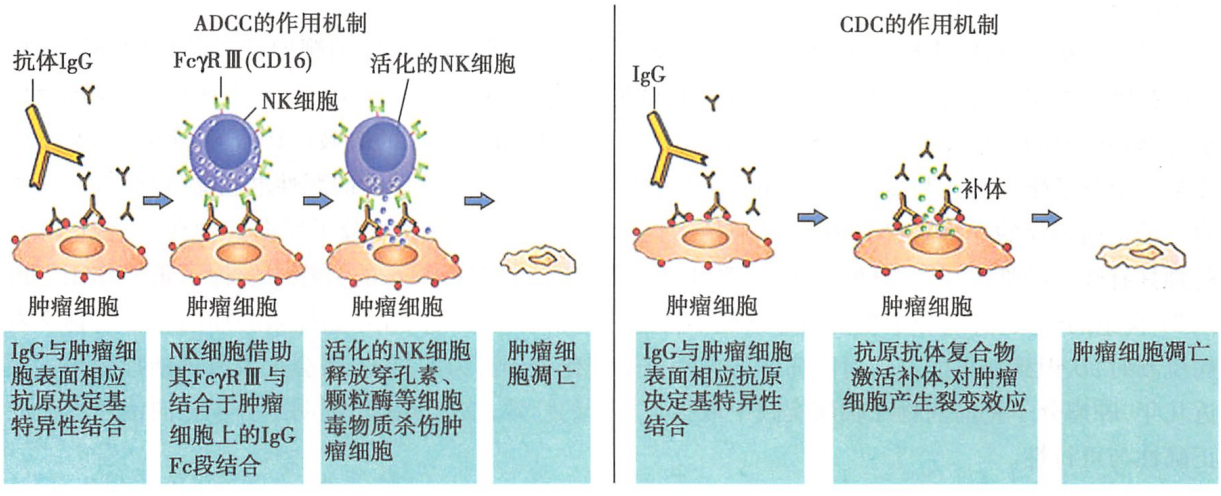


图 4-19-2 ADCC 和 CDC 的作用机制

1. 作用于细胞生长因子受体的单克隆抗体 生长因子是一类对细胞生长有高效调节作用的多肽类物质，通过与细胞膜上特异性受体结合而产生生物效应。生长因子及其受体发生基因突变将导致细胞生长增殖失控，引起肿瘤。单克隆抗体与相应生长因子受体结合后将阻断细胞增殖信号转导，抑制肿瘤细胞生长，同时也能通过诱导免疫应答杀伤肿瘤细胞。目前针对细胞生长因子受体的单克隆抗体主要有作用于表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族的单克隆抗体，

作用于血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)的单克隆抗体和作用于胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor,IGFR)的单克隆抗体等。

(1) 作用于 EGFR 家族的单克隆抗体:EGFR 家族也称 HER 家族主要有 4 个成员,即 HER1(EGFR/erbB1)、HER2(erbB2)、HER3(erbB3)、HER4(erbB4)。EGFR 家族在许多上皮来源的肿瘤细胞过表达或突变,使细胞生长失控而发生恶变。配体与其结合后形成二聚体,激活其自身酪氨酸激酶活性,发生自身磷酸化,激活下游信号转导通路,使细胞增殖和抑制凋亡。单克隆抗体与 EGFR 家族成员结合后,阻断了其与配体的结合,从而阻断了肿瘤细胞内增殖和生存的主要信号途径(图 4-19-3)。临床中常用的 EGFR 家族单克隆抗体包括:西妥昔单抗(cetuximab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和曲妥珠单抗(trastuzumab)等。

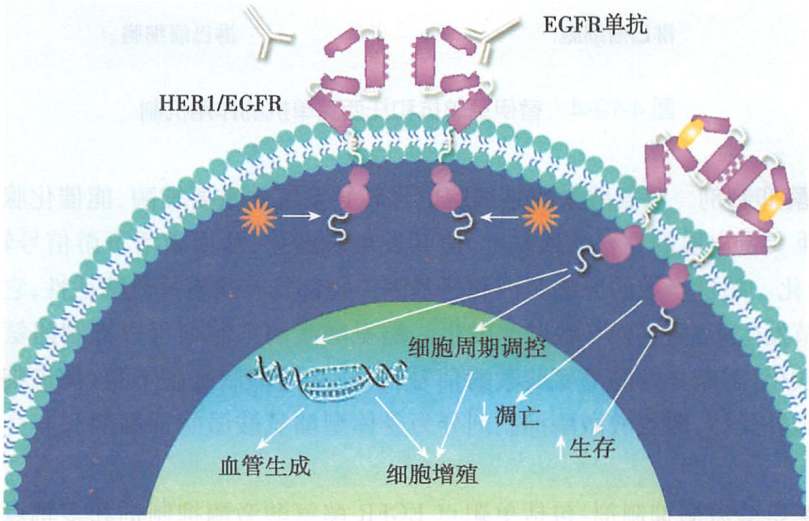


图 4-19-3　EGFR 单克隆抗体的作用机制

(2) 作用于 VEGFR 的单克隆抗体:肿瘤的生长和转移必须有新生血管的形成,VEGF 作为重要的促血管生长因子,与受体结合后能够诱导肿瘤血管形成,促进肿瘤生长。VEGFR 不仅在血管内皮细胞上表达,而且在肿瘤细胞上过表达。单克隆抗体与 VEGFR 结合后不仅抑制肿瘤血管新生,同时还可以抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。

(3) 作用于 IGFR 的单克隆抗体:胰岛素样生长因子(IGF)是一类具有广泛生物学功能的细胞因子,可促进细胞增殖和分化,还具有胰岛素样的生物学活性,分为 IGF1 和 IGF2 两种。IGF1 受体(IGF1R)具有促肿瘤活性,IGF1R 单克隆抗体能够封闭肿瘤细胞表面过表达的 IGF1R,使其不能与 IGF1 结合,从而促进肿瘤细胞凋亡。

2. 针对细胞膜分化抗原的单克隆抗体　细胞膜分化抗原是指在细胞分化、成熟和活化过程中出现的细胞表面标记,通常以分化抗原簇(cluster of differentiation,CD)来代表。白细胞分化抗原在一些血液系统恶性肿瘤中会出现高表达。单克隆抗体与白细胞分化抗原结合后,通过 ADCC 和 CDC 效应杀伤肿瘤细胞。一些分化抗原单克隆抗体与化学药物、放射性核素共同构成单克隆抗体偶联物,使杀伤肿瘤细胞的活性物质特异性地作用于肿瘤细胞(图 4-19-4)。目前临床应用的分化抗原单克隆抗体包括:利妥昔单抗(rituximab)、阿伦单抗(alemtuzumab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)和托西莫单抗(tositumomab)等。

(二) 针对细胞内信号转导分子的靶向治疗

细胞信号转导指胞膜或胞内受体接受信息分子的刺激,经细胞内信号转导系统转换,从而影响细胞生物学行为的过程。在肿瘤细胞中,生长因子或受体发生基因突变或过表达,导致受体的过度激活,活化细胞内激酶,进而激活下游信号途径,促进肿瘤生长。酪氨酸激酶及其下游信号转导通路中的关键分子是目前的研究重点。

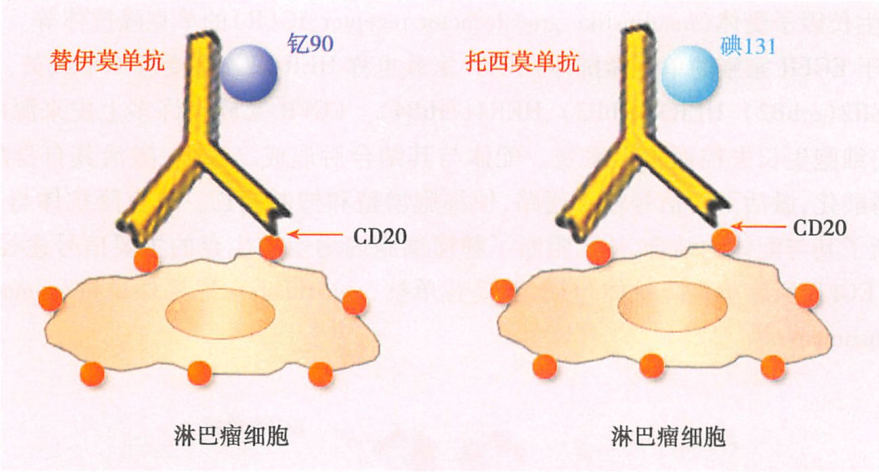


图 4-19-4　替伊莫单抗和托西莫单抗的作用机制

1. 酪氨酸激酶抑制剂　酪氨酸激酶是细胞信号转导系统的重要辅酶，能催化腺苷三磷酸上的磷酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上，使其发生磷酸化，从而激活下游信号转导途径，调节细胞生长、增殖和分化。超过半数的原癌基因和癌基因产物都具有酪氨酸激酶活性，它们的异常表达将导致细胞增殖调节发生紊乱，进而导致肿瘤发生。酪氨酸激酶抑制剂可以抑制酪氨酸激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化，阻断异常的酪氨酸激酶信号转导，从而抑制细胞增殖，促进细胞凋亡。根据其是否存在相应的胞外受体，酪氨酸激酶抑制剂分为受体型酪氨酸激酶抑制剂和非受体型酪氨酸激酶抑制剂。

（1）受体型酪氨酸激酶抑制剂：包括单靶点 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和多靶点酪氨酸激酶抑制剂。单靶点 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（EGFR tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKI）能够进入细胞内，直接作用于 EGFR 的胞内区，抑制酪氨酸激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化，进而阻断异常的酪氨酸激酶信号转导。临床中常用的 EGFR-TKI 包括：吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）和埃克替尼（icotinib）等。多靶点酪氨酸激酶抑制剂可同时作用于多个受体型酪氨酸激酶，如 EGFR 酪氨酸激酶、PDGFR 酪氨酸激酶和 VEGFR 酪氨酸激酶等。临床中常用的多靶点酪氨酸酶抑制剂包括：拉帕替尼（lapatinib）、舒尼替尼（sunitinib）、索拉非尼（sorafenib）等。

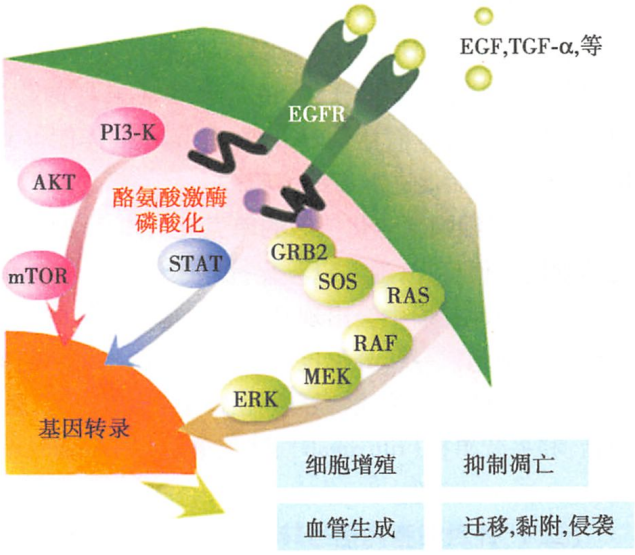


图 4-19-5　EGFR 酪氨酸激酶的下游信号通路

（2）非受体型酪氨酸激酶抑制剂：非受体型酪氨酸激酶包括 BCR-ABL 酪氨酸激酶和 SRC 酪氨酸激酶等。慢性粒细胞白血病的发病基础是染色体移位产生 BCR-ABL 融合蛋白，其具有酪氨酸激酶活性，通过调节蛋白的磷酸化水平，激活细胞增殖和分化信号通路。SRC 激酶的活化可能与乳腺癌、胃癌、肺癌等多种实体瘤和费城染色体阳性急性白血病的发病有关。伊马替尼（imatinib）是 BCR-ABL 酪氨酸激酶的小分子抑制剂。达沙替尼（dasatinib）是 BCR-ABL 和 SRC 激酶双重小分子抑制剂。

2. 酪氨酸激酶下游信号转导通路关键分子抑制剂　酪氨酸激酶激活的主要下游信号转导通路

包括 RAS-MAPK 信号通路和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路等(图 4-19-5)。RAS-MAPK 信号通路包括了一系列蛋白激酶的级联反应,可被细胞因子、生长因子、神经递质、激素和细胞应激等多种因素刺激而活化。涉及药物的作用靶点包括 RAS、RAF、MEK、ERK 以及核内相关转录因子等。RAS 活化的第一步为法尼基化,法尼基转移酶抑制剂可以抑制 RAS 的功能。PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与细胞生长、增殖、黏附、分化等多种重要的细胞功能。PI3K 活化后可激活下游激酶如 AKT 等,激活的 AKT 转移至细胞核内磷酸化 mTOR,活化的 mTOR 作用于下游底物从而产生生物学作用,其中 mTOR 为肿瘤治疗的一个重要靶点,依维莫司(everolimus)是 mTOR 的特异性抑制剂。

(三) 针对细胞周期蛋白的靶向治疗

细胞周期调控是一个非常复杂和精细的调节过程,它与细胞的分化、生长和死亡有着紧密的关系。周期素依赖性激酶/周期素(CDK/cyclin)是细胞周期调控网络的核心,主导周期的启动、进行和结束。Aurora 激酶为细胞有丝分裂的重要调节激酶,以 CDK/cyclin 和 Aurora 激酶为靶点的靶向治疗是目前的研究重点(图 4-19-6)。类黄酮(flavonoids)是以周期素依赖性激酶/周期素(CDK/cyclin)为靶点的小分子抑制剂,能抑制多种实体瘤增殖活性。Tozasertib(VX-680)是一种 Aurora 激酶抑制剂,它作用于 ATP 结合位点,能抑制肿瘤细胞生长并诱导细胞凋亡。

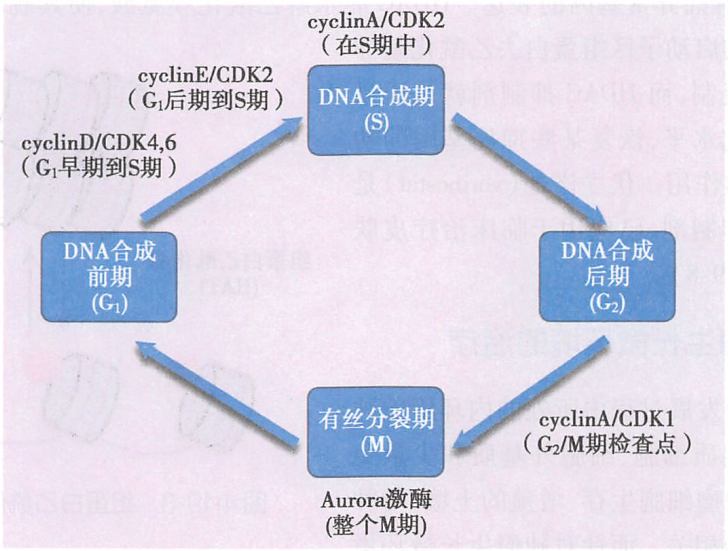


图 4-19-6　细胞周期 CDK/cyclin 和 Aurora 激酶

(四) 针对细胞凋亡调节因子的靶向治疗

细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下,遵循自身程序,由基因控制的细胞自主性死亡方式。细胞凋亡的相关调控基因包括凋亡促进基因和凋亡抑制基因两大类。凋亡促进基因包括:*P53* 基因、*MYC* 基因、*TRAIL* 基因等;凋亡抑制基因包括:*BCL-2* 基因、*IAP* 家族、*COX-2* 基因等。以细胞凋亡相关调控基因为靶点,诱导肿瘤细胞凋亡,是目前肿瘤分子靶向治疗的重要研究方向。马帕木单抗(mapatumumab)是抗 TRAIL 受体 1 蛋白的单克隆抗体,可诱导表达 TRAIL 受体 1 蛋白的肿瘤细胞发生凋亡。ABT737 是特异性靶向凋亡抑制基因 Bcl-2 的小分子抑制剂,可直接抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的功能,诱导细胞发生凋亡。

(五) 针对细胞表观遗传学的靶向治疗

肿瘤细胞还常常存在表观遗传学异常,包括 DNA 异常甲基化、组蛋白去乙酰化异常及其所致的染色质结构异常。异常的表观遗传学可影响许多基因转录,包括与细胞生长、分化、凋亡、转化和肿瘤发生、发展有关的基因。

DNA 甲基化在 DNA 修复、基因稳定、分化及基因抑制方面起着重要的作用。在某些致癌因素作用下,细胞内甲基转移酶过度表达,使抑癌基因超甲基化,导致肿瘤发生。甲基转移酶抑制剂可以使

抑癌基因的功能得到恢复，即去甲基化，从而达到治疗肿瘤的目的。地西他滨（decitabine）是 DNA 去甲基化药物，已应用于临床治疗骨髓增生异常综合征（MDS）（图 4-19-7）。

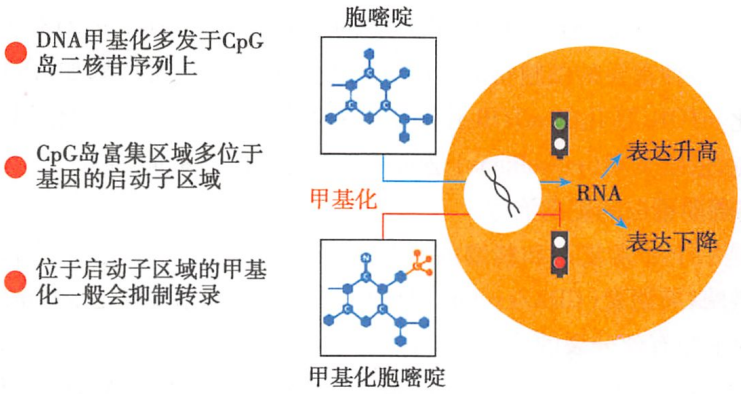


图 4-19-7　DNA 甲基化改变基因的表达情况

组蛋白乙酰化酶（HAT）和组蛋白去乙酰化酶（HDAC）是组蛋白乙酰化的关键酶，决定着组蛋白的乙酰化程度，参与肿瘤异常基因的表达。HDAC 能水解乙酰化赖氨酸，使其脱乙酰基，抑制基因转录。由 HDAC 引起的启动子区组蛋白去乙酰化是抑癌基因失活的重要机制，而 HDAC 抑制剂就是通过逆转组蛋白低乙酰化水平，恢复某些抑癌基因的功能而发挥治疗癌症的作用。伏立诺他（vorinostat）是组蛋白去乙酰化酶抑制剂，已应用于临床治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤（图 4-19-8）。

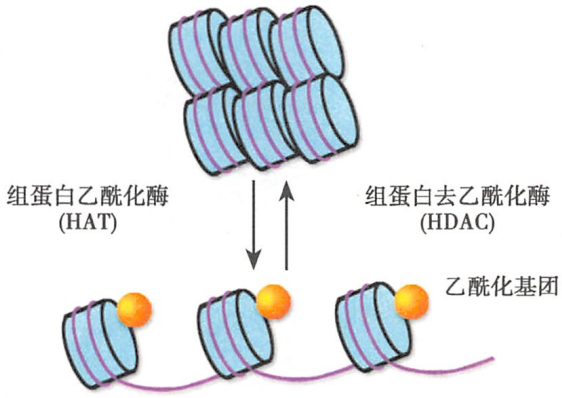


图 4-19-8　组蛋白乙酰化和去乙酰化机制

二、针对肿瘤生长微环境的治疗

肿瘤在其发生和发展过程中所处的内环境即肿瘤微环境，由血管、间质细胞、细胞外基质和少量免疫细胞组成。它是肿瘤细胞生存、增殖的土壤，与肿瘤的增殖及转移密切相关。而针对肿瘤生长微环境的分子靶向治疗目前临床上研究最多的是抗肿瘤血管和新生血管生成的治疗。肿瘤的生长、浸润和转移与血管生成有密切的关系。在正常组织中，血管内皮细胞的倍增时间约 1 年，而肿瘤组织中的血管内皮细胞的倍增时间仅 4 天。因此，通过抑制血管内皮细胞的增殖和活性从而抑制肿瘤血管生成，可以抑制肿瘤的生长和转移而不影响其他的宿主细胞。目前主要的抗肿瘤血管和新生血管生成的靶向药物有以下几类：

1. 抗 VEGF 药物　在众多血管生成因子中，VEGF 作用最强，在血管生成过程中发挥着至关重要的调控作用，VEGF 和 VEGFR 在肿瘤细胞及肿瘤血管内皮中均呈高表达，是抗肿瘤血管生成最为理想的靶点。贝伐单抗（bevacizumab）是人源化的抗 VEGF 单克隆抗体，用于结直肠癌、乳腺癌和非小细胞肺癌的治疗。舒尼替尼（sunitinib）能与磷酸化的 VEGFR 酪氨酸残基结合从而抑制信号转导，它既能直接抑制肿瘤细胞增殖，又可抑制肿瘤血管生成。

2. 抑制细胞外基质降解的药物　基质金属蛋白酶（MMP）能降解细胞外基质，使内皮细胞进入肿瘤间质，从而促进肿瘤细胞的迁徙及肿瘤血管的形成。天然和人工合成的基质金属蛋白酶抑制剂（matrix metalloproteinase inhibitor，MMPI）能阻断 MMP 降解细胞外基质成分，从而抑制肿瘤的转移和新生血管的生成。目前已有多种人工合成的基质金属蛋白酶抑制剂（MMPI），如巴马司他（batimastat）、坦诺司他（tanomastat）、马马司他（marimastat）、普马司他（prinomastat）等，其临床疗效有待进一步证实。

3. 直接抑制内皮细胞的药物　新生血管主要由内皮细胞、周细胞和基底膜构成，内皮细胞的激活、迁移和增殖是血管生成的关键步骤。内皮抑素是胶原Ⅷ的 C 末端非胶原区结构域的 184 个氨基酸片段，可抑制血管内皮细胞的增生，从而抑制血管生成。2005 年重组人血管内皮抑素已完成相关临床试验，并被批准为抗肿瘤新药在国内上市。

4. 其他抗肿瘤血管生成药物　角鲨胺（squalamine）是从鲨鱼肝脏提取的血管抑制剂，可通过选择性抑制内皮细胞 H^+-Na^+交换而发挥抗血管生成作用；沙利度胺（thalidomide）通过下调 VEGF、抑制 COX-2 及其下游因子 PGE_2，从而抑制肿瘤血管生成。

细胞生长调控机制错综复杂，很难将所有肿瘤分子靶向治疗药物进行明确的分类，比如多靶点酪氨酸激酶抑制剂既是酪氨酸激酶抑制剂，同时也具有抗肿瘤血管生成作用，并且随着新靶点的不断发现，必将有更多种类的靶向治疗药物出现，靶向治疗药物的分类还有待于进一步探讨。

第三节　肿瘤分子靶向治疗药物的临床应用

一、分子靶向药物的临床应用策略

（一）分子靶向药物单独应用

有些分子靶向药物可单独用于治疗某些肿瘤。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼、厄洛替尼或埃克替尼治疗敏感基因突变的晚期非小细胞肺癌总有效率超过 70%，远远优于传统化疗。伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期患者的完全血液学缓解率超过 90%，并且对传统化疗无效的胃肠间质瘤也有较好的疗效。索拉非尼在临床上用于治疗晚期肝癌和肾癌，舒尼替尼用于治疗晚期肾癌也都取得了一定的疗效。

（二）分子靶向药物与化疗联合应用

分子靶向药物与化疗联用是目前单克隆抗体和抗肿瘤血管生成药物临床应用的主要方式，如曲妥珠单抗联合化疗治疗乳腺癌，贝伐单抗、西妥昔单抗联合化疗治疗结直肠癌和非小细胞肺癌等，都可以提高肿瘤治疗的缓解率和延长患者的生存期。

（三）分子靶向药物与放疗联合应用

EGFR 过度表达使肿瘤对放疗敏感性下降，应用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂或 EGFR 单克隆抗体可以使肿瘤细胞对放疗的敏感性增强。抗血管生成治疗可以改建肿瘤紊乱的血管网，使之结构、功能趋于正常化，从而改善局部血液循环，降低肿瘤间质压力，提高局部氧分压的作用，从而增加肿瘤细胞对放疗的敏感性。抗血管生成药物与放疗联合应用可增加肿瘤的放疗敏感性。

（四）分子靶向药物联合应用

肿瘤的发生、发展机制复杂，可能同时存在多基因、多条转导通路异常。分子靶向药物的联合应用治疗肿瘤是目前重要的研究方向，贝伐单抗联合 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼用于治疗晚期非小细胞肺癌的临床试验结果表明，两者联合应用具有抑制肿瘤生长的协同效应。

二、临床常用的肿瘤分子靶向药物

肿瘤分子靶向药物还可以根据药物的化学结构分为单克隆抗体和小分子化合物两类，单克隆抗体类药物的特点是多数不能穿透细胞膜，通过作用于细胞微环境或细胞表面的分子发挥作用。小分子化合物则可以穿透细胞膜，通过与细胞内的靶分子结合发挥作用。下面简要介绍几种临床常用的肿瘤分子靶向药物的作用机制及适应证。

（一）单克隆抗体类药物

1. 西妥昔单抗　①作用机制：西妥昔单抗（cetuximab）是一种重组的人鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体，与 EGFR 细胞外区域特异性结合，阻断配体诱导的 EGFR 酪氨酸酶的活化，还可触发受体的内吞和降解，阻断 EGFR 通路的信号转导，从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭以及肿瘤血管的形成。另外，

西妥昔单抗的人源化成分可与效应细胞如 NK 细胞的 Fc 受体结合，通过 ADCC 效应杀伤肿瘤细胞（图 4-19-9）。②适应证：西妥昔单抗联合伊立替康治疗 *k-RAS* 基因野生型晚期结直肠癌，或单药用于不能耐受化疗的晚期结直肠癌。西妥昔单抗与化疗联合可用于晚期非小细胞肺癌的一线治疗。西妥昔单抗具有放疗增敏作用，可联合放疗一线治疗局部晚期头颈部肿瘤。

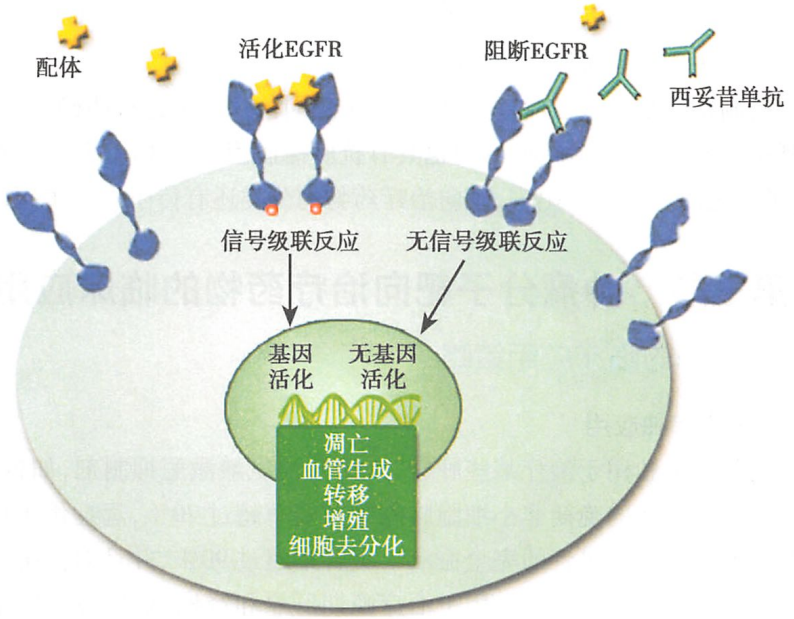


图 4-19-9 西妥昔单抗的作用机制

2. 贝伐单抗 ①作用机制：贝伐单抗（bevacizumab）是一种重组的人源化单克隆抗体，可以选择性地与人血管内皮生长因子（VEGF）结合，抑制 VEGF 与其位于内皮细胞上的受体 VEGFR1 和 VEGFR2 结合，使肿瘤的血管形成减少，从而抑制肿瘤生长。②适应证：贝伐单抗联合以氟尿嘧啶为基础的化疗治疗晚期结直肠癌。贝伐单抗联合化疗（紫杉醇+卡铂）一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌。

3. 曲妥珠单抗 ①作用机制：曲妥珠单抗（trastuzumab）是重组的 HER2 单克隆抗体，它能阻断 HER2 介导的 PI3K 及 MAPK 信号通路，促进细胞周期阻滞及细胞凋亡，还可通过 ADCC 效应引起细胞的裂解。另外，曲妥珠单抗还具有抑制肿瘤血管形成、诱导 G_1 期阻滞和抑制 HER2 脱落等作用（图 4-19-10）。②适应证：曲妥珠单抗与化疗联合或单药治疗 HER2 过表达的晚期乳腺癌。曲妥珠单抗与化疗联合用于 HER2 过表达乳腺癌的术后辅助治疗和术前新辅助治疗。曲妥珠单抗与顺铂或卡培他滨/氟尿嘧啶联合治疗 HER2 过表达的晚期胃癌或贲门癌。

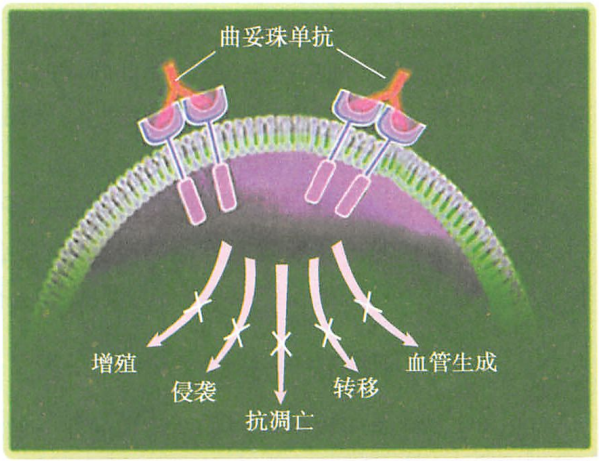


图 4-19-10 曲妥珠单抗的作用机制

4. 利妥昔单抗 ①作用机制：利妥昔单抗（rituximab）是一种人鼠嵌合型单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合。95% 以上的 B 淋巴细胞性非霍奇金淋巴瘤细胞表达 CD20，利妥昔单抗与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合，通过 ADCC 和 CDC 效应介导 B 淋巴细胞溶解的免疫反应。②适应证：利妥昔单抗适用于复发或耐药的 CD20 阳性滤泡性淋巴瘤的治疗。利妥昔单抗与 CVP 化疗方案联合一线治疗 CD20 阳性滤泡性淋巴瘤。利妥昔单抗与 CHOP 化疗方案联合治疗 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

（二）小分子化合物

1. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）　目前已应用于临床的药物包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。①作用机制：它们是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，通过竞争酪氨酸激酶催化区域上的 Mg-ATP 结合位点，阻断其信号传递；抑制有丝分裂原活化蛋白激酶的活化，促进细胞凋亡；抑制肿瘤血管生成。研究发现，只有存在 EGFR 基因敏感突变的非小细胞肺癌才能从 EGFR-TKI 治疗中获益（图 4-19-11）。②适应证：适用于 EGFR 基因敏感突变阳性的晚期非小细胞肺癌的治疗。

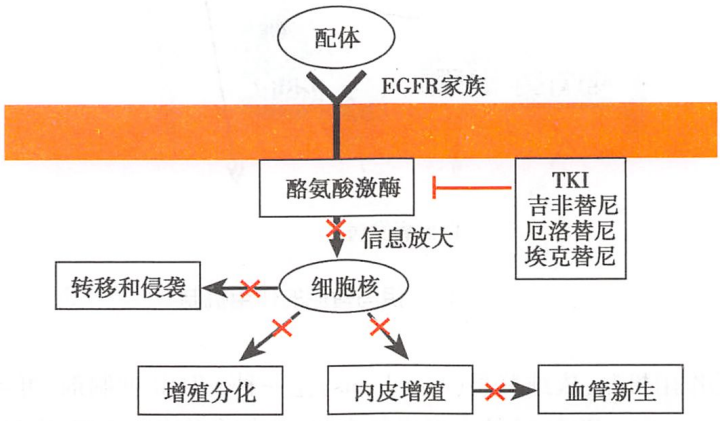


图 4-19-11　表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）的作用机制

2. 索拉非尼　①作用机制：索拉非尼（sorafenib）是多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其作用靶点包括血小板源性生长因子受体（PDGFR）、血管内皮细胞生长因子（VEGFR2 和 VEGFR3）、干细胞因子受体（c-Kit）等，通过抑制肿瘤增殖和肿瘤新生血管生长两方面作用，进而抑制肿瘤生长（图 4-19-12）。②适应证：适用于治疗晚期肾细胞癌。适用于治疗晚期肝细胞癌。

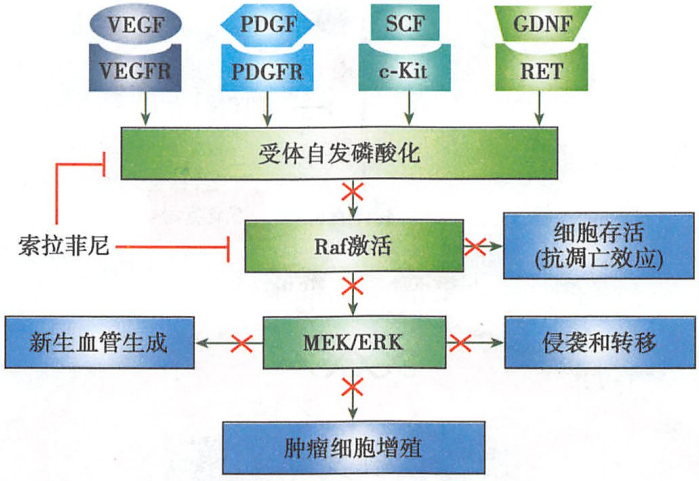


图 4-19-12　索拉非尼的作用机制

3. 舒尼替尼　①作用机制：舒尼替尼（sunitinib）能抑制多个受体酪氨酸激酶（RTK），对血小板源性生长因子受体（PDGFRα 和 PDGFRβ）、血管内皮细胞生长因子（VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3）、干细胞因子受体（c-Kit）、Fms 样酪氨酸激酶 3（FLT3）等活性均具有抑制作用。②适应证：适用于既往治疗失败的胃肠道间质瘤。适用于不能手术的晚期肾细胞癌。

4. 伊马替尼　①作用机制：伊马替尼（imatinib）是针对 BCR-ABL 酪氨酸激酶的小分子抑制剂，通过竞争酪氨酸激酶区的 ATP 结合位点，从而抑制该激酶的活性。此外，伊马替尼还可以抑制 PDGFR 和 c-Kit 的酪氨酸激酶。大多数胃肠道间质瘤存在 c-Kit 基因突变，对伊马替尼治疗的有效率可达

90%（图 4-19-13）。②适应证：适用于治疗费城染色体阳性的慢性髓系白血病慢性期、加速期和急变期。适用于治疗复发或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病。适用于治疗不能手术切除或转移性的胃肠道间质瘤；或胃肠道间质瘤的术后辅助治疗。

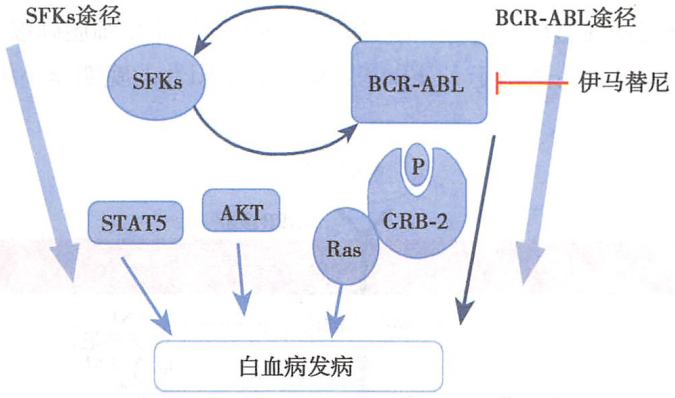


图 4-19-13　伊马替尼的作用机制

5. 依维莫司　①作用机制：依维莫司（everolimus）是一种 mTOR 抑制剂，可与细胞内的 FK506 结合蛋白（FK506-binding protein，FKBP1）结合形成复合物，该复合物与 mTOR 的 FRB（FKBP1-rapamycin binding）区相结合，进而抑制 mTOR 的激酶活性（图 4-19-14）。②适应证：适用于舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌的治疗。适用于室管膜下巨细胞性星形细胞瘤的治疗。

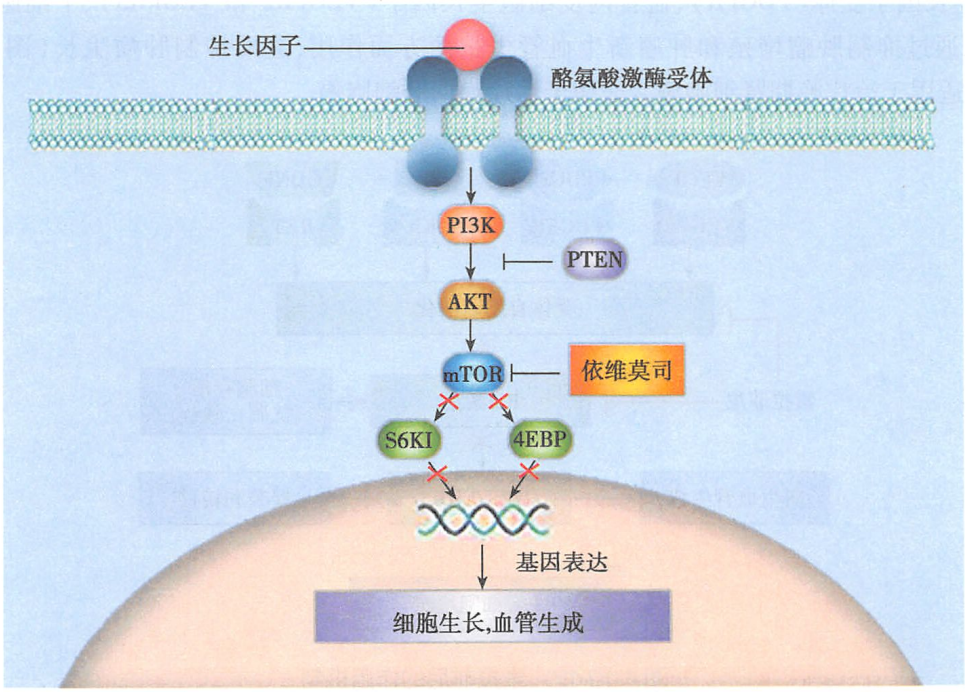


图 4-19-14　依维莫司的作用机制

第四节　肿瘤基因治疗简史

自从 20 世纪 50 年代 DNA 双螺旋结构被发现后，人类对疾病本质的探究逐渐进入基因时代。进入 60 年代，研究发现，人类有些疾病是基因异常所致，于是科学家提出了基因交换和基因优化的设想，这就是基因治疗（gene therapy）理论的雏形。基因治疗的最早定义是将具有正常功能的基因或有

治疗作用的基因通过一定方式导入靶细胞，纠正基因缺陷，从而达到治疗疾病的目的。随着限制性内切酶、DNA 连接酶和反转录酶的发现，科学家发明了基因体外扩增、基因克隆与重组、载体构建和传递等技术，建立了基因治疗的初级技术体系。经过十几年的临床前实验研究之后，基因治疗快速地走向了临床试验。基因治疗初期的目标疾病主要是针对遗传性的良性疾病。1990 年，美国针对腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）基因缺陷的重症联合免疫缺陷病（SCID）患者，采用转基因技术，使患者体内重新合成了 ADA，纠正了免疫缺陷，被认为是基因治疗发展史上的里程碑。但是，由于这种技术在当时并不成熟，在欧美进行的后续临床试验中，先后出现了患者意外死亡和白血病的发生。各国政府和医疗界认识到，此时的技术尚未达到临床应用的程度，因此纷纷终止了基因治疗的临床试验，重新回归到实验室进行更深入的研究。基因治疗跌入低谷充分反映了基因治疗的复杂性，同时也促进了行业管理规则的建立。

21 世纪初期，随着分子生物学和基因工程技术研究的突破性进步，基因治疗的多项临床试验获得成功。2009 年末，基因治疗被 *Science* 杂志评为十大科学突破之一。仅在近 5 年内，就有多种基因药物或疗法被批准用于治疗 A 型血友病、心力衰竭、罕见失明、腺苷脱氨酶缺陷所致重症联合免疫缺陷症等疾病。

肿瘤的基因治疗起步于 20 世纪 90 年代。肿瘤坏死因子基因导入肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）治疗晚期黑色素瘤，*CD154* 基因导入 B 淋巴细胞治疗慢性淋巴细胞白血病，溶瘤牛痘病毒 JX-594 治疗肝癌等都曾有成功的报道。我国是世界上较早开展基因治疗临床试验的国家之一，在重组人 *TP53* 腺病毒和溶瘤病毒基因治疗药物方面进行了深入研究。

近十几年来，基因工程技术出现了多项重大突破，基因载体除病毒载体之外，出现了多种非病毒载体；基因编辑技术可以任意修复基因缺陷；细胞工程技术可以从患者体内提取细胞在体外进行改造，然后再重新输回患者体内治疗肿瘤。基因治疗已经超越了仅把正常单基因导入人体治疗单一基因功能缺陷性疾病的狭义范畴，走向更广阔的领域。国际上，已有多种基因药物或基因疗法获得批准，或被授予“突破性疗法”的称号。2015 年，溶瘤病毒药物 T-Vec 治疗黑色素瘤已经被美国和欧盟批准上市，成为国外第一个被批准的非单基因遗传疾病的基因治疗。2017 年，美国在全球率先批准 CAR-T 细胞治疗产品用于治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病和成人复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤。基因工程技术的快速发展再次引起医疗界的极大关注，肿瘤基因治疗注册的临床试验已经达到数千项，远远超过良性遗传性疾病，占据了所有基因治疗临床试验的 60% 以上。基因治疗已经成为肿瘤治疗最有前景的领域。

第五节　肿瘤基因治疗要素组成

一、载体系统

载体（vector）是将治疗基因导入人体细胞内的运送工具，主要分两类：一类为病毒载体（viral vector），另一类为非病毒载体（non-viral vector）。与非病毒载体相比，病毒载体的转移效率和持久性高，但安全性低，且制备难度大。

（一）病毒载体

病毒载体通过改造野生型病毒，去除其病原性并保留高转染效率的特性，利用基因工程方法加入目的基因，再通过生物学感染的方法导入细胞内表达目的基因。常用的病毒分为 DNA 病毒、RNA 病毒和嵌合型病毒。

1. 腺病毒载体　腺病毒（adenovirus，Adv）为双链 DNA 病毒，基因组长 30 ~ 50kb。构建载体时保留末端反向重复序列（inverted terminal repeat，ITR）及包装信号，其余的部分可选择性删除，供外源基因插入。Adv 载体的优点：①感染效率高，宿主细胞范围广，在增殖和非增殖细胞中均可感染与表达；②不整合于宿主细胞染色体，对人致病性低，仅产生轻微的临床症状；③可携带目的基因容量大；④较

稳定，能耐受纯化、浓缩等操作，易于获得高滴度的病毒颗粒。Adv 载体的缺点：①不能整合到宿主的染色体上，随着细胞分裂或死亡，基因拷贝数降低或消失，表达时间短，需重复给药；②腺病毒编码蛋白可激发机体免疫反应，使病毒载体很快被清除，同时可产生过敏反应；③缺乏特异性和靶向性。

2. 腺相关病毒载体 腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）为无包膜的单链线状 DNA 病毒，基因组长约 4.6kb。其复制需要辅助病毒，如腺病毒和单纯疱疹病毒等的存在。AAV 感染人宿主细胞后，在辅助病毒缺失时可定点整合到 19 号染色体上。AAV 载体的优点：①基因组小，易于操作；②能感染分裂期和非分裂期细胞；③免疫原性和细胞毒性低，生物安全性好；④能高效整合在 19 号染色体短臂上，外源基因能持续稳定表达。AAV 载体的缺点：①体外不容易制备高滴度病毒；②装载容量有限（不超过 4.8kb）；③需辅助病毒参与复制。

3. 反转录病毒载体 反转录病毒载体（retrovirus，RV）为 RNA 病毒，去掉了病毒结构基因，插入外源基因，组装成重组反转录病毒，感染细胞后整合至细胞染色体上，从而长期表达基因产物。RV 载体的优点：①能准确整合于宿主细胞染色体中，外源目的基因能长期稳定表达；②宿主细胞广泛；③免疫原性低，无毒性作用；④可附加不同的调控元件来提高外源基因的表达效率。RV 载体的缺点：①只能感染分裂期细胞；②无靶向性，随机插入可导致内、外源基因的不适宜表达而引起细胞恶变；③装载外源基因能力有限（<8kb）；④病毒滴度低，不易纯化。

4. 慢病毒载体 慢病毒（lentivirus，LV）为反转录病毒科慢病毒属，LV 载体的生产同样需要包装细胞。以人类免疫缺陷病毒Ⅰ型为代表的慢病毒载体可感染非分裂期细胞及分裂期细胞，并具有基因容量大、目的基因表达时间长和不易诱发宿主免疫反应等优点。其缺点是存在毒力恢复及垂直感染等安全性问题。

（二）非病毒载体

非病毒载体包括真核细胞表达质粒（裸 DNA）、阳离子多聚物、脂质体、纳米粒、人工外泌体等。非病毒载体具有低毒、低免疫反应、外源基因随机整合且携带基因大小类型不受限制等优点。共同的缺点是，非病毒载体用物理或化学方法导入细胞，转染效率低，表达不稳定。

1. 真核细胞表达质粒 裸 DNA（naked DNA）或质粒 DNA，即将外源基因构建于真核表达载体。

2. 阳离子多聚物和脂质体 借助正电荷的作用可以浓集 DNA，形成脂质体 DNA 复合物。阳离子脂质体具有携带的基因不受 DNA 大小限制、无生物源性、体外稳定性好、体内可生物降解的优点。缺点是转染效率低，表达短暂。

3. 纳米粒 纳米粒是一类由天然或合成高分子材料制成的直径为纳米级的载体，其表面经过生物修饰或理化修饰后具有靶向性。纳米粒具有低细胞毒性和遗传毒性、无免疫原性、可通过血脑屏障、可与 DNA 形成致密结构使之不被核酸酶消化降解等优点。

二、目的基因

（一）直接针对肿瘤细胞的基因

1. 癌基因 癌基因一旦活化便能促使人或动物的正常细胞发生癌变，如 *K-RAS*、*MYC* 基因等。通过基因封闭抑制癌基因功能，能抑制肿瘤生长。常用方法包括：

（1）RNA 干扰（RNA interference，RNAi）：将外源性或内源性双链 RNA 导入细胞后，经 Dicer 酶切割成小分子干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA），在 mRNA 水平上关闭相应序列基因表达或使其沉默。

（2）反义寡核苷酸（antisense oligo-nucleotide）技术：反义寡核苷酸是针对目的基因的 mRNA 或者 DNA，在体外人工合成相应的反义寡核苷酸，将其导入肿瘤细胞，与癌基因的 mRNA 或者 DNA 特异性互补，从而阻断相应癌基因的转录、翻译过程。

（3）核酶（ribozyme）技术：核酶是一类具有生物催化活性的 RNA 分子，除了能与 mRNA 特异性结合发挥反义核酸的作用之外，还有催化切割 RNA 的能力，使其不能被翻译为蛋白质从而发挥

抑癌作用。

2. 抑癌基因　抑癌基因是正常细胞内存在的能抑制细胞转化和肿瘤发生的一类基因，包括 *TP53*、*p16*、*p21*、*p27* 及 *RB1* 等。抑癌基因缺失或失活可导致肿瘤发生。将野生型抑癌基因导入肿瘤细胞，补偿和代替突变或缺失的抑癌基因，重建其功能，抑制肿瘤细胞异常生长。

3. 自杀基因　自杀基因是指可引起细胞死亡的基因，即将某些细菌、病毒和真菌中特有的药物敏感基因导入肿瘤细胞，在肿瘤细胞内将无毒性的药物前体转换成毒性药物，靶向杀伤肿瘤细胞。常用的是单纯疱疹细胞Ⅰ型胸苷激酶/丙氧鸟苷（HSV1-tk/GCV）系统、带状疱疹病毒胸腺嘧啶激酶/阿糖甲氧基嘌呤（VZV tk/Ara2M）系统、胞嘧啶脱氨酶/5-氟胞嘧啶（CD/5-FC）系统和硝基还原酶/CB1954（NTR/CB1954）系统等。如 CD/5-FC 系统将无毒的 5-FU 前体转变为 5-FU，5-FU 再转化为 5-FUTP 或 5-FdUMP，发挥细胞毒性作用。

自杀基因疗法不仅能杀死已经导入自杀基因的肿瘤细胞，还可以通过血管或者细胞间隙将代谢的毒性产物从导入自杀基因的肿瘤细胞中扩散到邻近的肿瘤细胞，引发旁观者效应（bystander effect，BE），杀死其周边的肿瘤细胞。

（二）提高免疫细胞功能的基因

由于肿瘤细胞免疫原性低，活化信号弱，或者免疫抑制因子的存在，机体免疫系统处于对肿瘤细胞免疫耐受的状态。为了增强肿瘤的免疫原性，有 4 类基因常作为免疫基因治疗的目的基因，包括主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）/人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）、共刺激分子、肿瘤抗原、细胞因子（如：IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-18、IFN-γ、IFN-α、G-CSF 和 GM-CSF 等）的相应基因。通过将上述基因导入免疫细胞、干细胞、纤维细胞等易于体内移植并长期存活的细胞中，使其在体内长期大量表达，以增强机体对肿瘤的免疫反应，治疗肿瘤。

三、受体细胞

基因转移的受体细胞一般要符合以下条件：①来源容易；②易在体外培养和扩增；③易于被基因转染并高效表达；④易于体内移植或回输，且用于人体后所携带的目的基因能稳定表达；⑤具有比较长的生存寿命。用于基因治疗的受体细胞主要有免疫细胞、肿瘤细胞、干细胞等。

（一）免疫细胞

1. 肿瘤浸润性淋巴细胞　肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TIL）对自体癌细胞有高度特异性杀伤能力。体外扩增的 TIL，尤其是在体外经目的基因修饰后的 TIL，能高度表达各种免疫因子。将这些细胞回输给患者后，能集中于肿瘤局部形成高免疫因子微环境，提高 TIL 对肿瘤细胞的杀伤活性。

2. 树突状细胞　为了提高树突状细胞（dendritic cell，DC）的抗原提呈能力，在体外扩增 DC，将细胞因子或肿瘤抗原基因导入 DC，制备疫苗，如：肿瘤核酸修饰的 DC 疫苗、细胞因子基因修饰的 DC 疫苗、肿瘤标志物基因修饰的 DC 疫苗、共刺激分子、黏附分子基因修饰的 DC 疫苗以及不同基因共同修饰的 DC 疫苗等。将这些 DC 回输至患者体内，可以增强机体的细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic lymphocyte，CTL）的免疫应答活性。

3. 其他免疫效应细胞　包括抗原特异性 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞及细胞因子诱导的杀伤细胞等。

（二）肿瘤细胞

基因治疗把肿瘤细胞作为受体细胞时，可以将核酶、小干扰 RNA 或反义核酸导入肿瘤细胞，抑制癌基因的表达，或者应用野生型正常基因作为治疗基因导入肿瘤细胞，纠正抑癌基因（如 *TP53*、*p16*）的功能缺陷而发挥治疗作用。

将一些肿瘤抗原或相关抗原、MHC 抗原、细胞因子受体等基因转入肿瘤细胞后，用射线照射使其失去肿瘤性，可以制备成肿瘤疫苗，激活机体的免疫杀伤作用。

（三）干细胞

目前已经发现多种干细胞均可以作为受体细胞，如造血干细胞、神经干细胞和骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cell，BMMSC）等。BMMSC 由于具有来源充足、体外分离培养操作简单、移植排斥反应弱、易于外源基因表达、转染率高以及对肿瘤细胞具有趋向性等优势，是一种极具应用前景的靶细胞。

四、基因治疗的常用技术

基因治疗的先决条件是在体内特异性地改变目的基因的状态。常用的技术包括基因转移、基因编辑和细胞工程技术。

（一）基因转移技术

基因转移技术是将目的基因转移到人体的受体细胞内，从而使受体获得对抗疾病能力的一种技术。通常来说，基因并不能直接插入到受体细胞中，而需要借助于载体。

1. 体外转移 目前肿瘤基因治疗普遍采用的方法是将插入目的基因的载体在体外转移入自体或异体来源的受体细胞中，再将这些经过修饰的受体细胞回输入受体体内，让外源基因在受体体内表达以激活肿瘤免疫反应或直接靶向肿瘤细胞。体外转移的优点是安全、效果容易控制，缺点是技术复杂，体外培养的细胞可能发生遗传性状等的改变，或者回输后在体内不能长期生存等。

2. 体内转移 体内转移是将插入目的基因的载体直接注射到宿主体细胞内。体内转移的优点是不需要特殊细胞培养设施，没有回输可能会造成的致病性，操作简单、经济、易推广，并且外源基因可以直接在受体体内完成表达和加工，能完整地保留抗原性，尤其适用于免疫基因治疗，如将编码肿瘤特异抗原的基因直接注入人体，通过其在机体内的表达激发机体对编码抗原的免疫反应。缺点是难以接近靶组织，转移效率低，注入的 DNA 整合不完全，疗效时间短等。

（二）基因编辑技术

2012 年，科学家在细菌体内发现了一种新的防御机制，即成簇的规律间隔的短回文重复（CRISPR）及相关核酸内切酶（Cas）的 CRISPR/Cas9 系统后，开发出迄今为止最强大的基因编辑技术。CRISPR/Cas9 系统的突出特点是，在有引导 RNA（gRNA）的存在下，能方便、准确地切割 DNA，对单个或多个基因进行添加、消除、关闭或启动等基因编辑。该技术既可以在体外细胞进行，也可以将基因编辑工具递送到体内进行原位基因组编辑，并且通过基因编辑引入的基因能受到目标组织内源性启动子的控制，让基因表达更具生理相关性。这是一项划时代的基因编辑技术，显著降低了基因编辑的工作量及成本，将对基因治疗起到不可估量的推动作用。

（三）细胞工程技术

细胞工程技术最成功的是 CAR-T 细胞免疫基因治疗。CAR-T 细胞中的 CAR 是指工程化的嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR），由一个来自免疫球蛋白分子或 T 细胞受体的抗原结合结构域和介导细胞内信号转导域融合，能够激活和增强 T 细胞的肿瘤抗原识别能力和特异性杀伤功能。该疗法从患者体内分离 T 细胞，在体外将工程化的 CARs 传送到 T 细胞中，产生抗原特异性的 T 细胞，经由体外扩增后再次注入患者体内，以此达到消灭癌细胞的效果。

第六节 肿瘤基因治疗策略

目前，基因治疗试验涉及的肿瘤类型包括黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、胶质瘤、卵巢癌和肾细胞癌等。肿瘤基因治疗的方法主要包括：免疫基因治疗，抑制原癌基因异常活化、恢复抑癌基因功能、杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤多药耐药基因功能等调控肿瘤相关基因的治疗，以及多基因联合治疗等。

一、免疫基因治疗

（一）靶向免疫细胞的基因治疗

基于细胞工程技术的 CAR-T 治疗是最新的肿瘤免疫基因治疗（tumor immune gene therapy）。经过 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的 CAR-T 疗法在血液系统肿瘤治疗中彻底清除了肿瘤细胞，并且作用持久。2017 年，美国批准了该 CAR-T 疗法用于治疗难治性急性淋巴细胞白血病（ALL）和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）。最近，利用 CRISPR 技术对人体 T 淋巴细胞的关键基因进行编辑，提高免疫细胞对肿瘤的特异性杀伤作用的临床试验也在美国获得批准。中国的 CAR-T 细胞治疗技术和基因编辑技术的发展也处于世界先进水平，近期有十几项 CAR-T 临床试验正在接受 CFDA 的审批，基于 CRISPR 技术的临床试验也已经起步。

（二）基因疫苗

DC 疫苗是肿瘤免疫治疗领域近年来受到高度重视的研究方向之一。最近几年，针对 DC 的基因治疗方案已获 FDA 批准并进入Ⅲ期临床试验。该疗法比传统的淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）疗法和 CTL 细胞疗法具有更特异及更强大的杀瘤活性，被誉为当前肿瘤基因治疗最有效的手段。

二、调控肿瘤相关基因的治疗

直接针对肿瘤基因所采取的策略主要是通过 RNA 干扰、反义核酸、核酶等技术沉默肿瘤基因表达，直接抑制肿瘤，或者通过导入抑癌基因 *TP53*、*p16* 等，纠正抑癌基因功能缺陷，抑制肿瘤。

三、基因治疗面临的挑战

（一）基因工程技术的特异性和稳定性

1. 病毒载体具有免疫原性，能激发体内免疫系统对载体和目的基因蛋白的免疫反应，削弱或降低病毒载体基因治疗的有效性和稳定性。非病毒性载体基因进入人体后容易降解，导致基因表达不稳定和复制能力降低。

2. 依靠载体转移到体内的基因在靶向性和稳定表达的持久性方面还存在不足，需要开发新的载体和选择更合适的受体细胞。对人体细胞的基因编辑技术能否将基因编辑所需的全部组件递送至目标组织细胞，编辑后的基因能否特异、稳定地持续表达，避免脱靶效应，发挥预期的功能，尚需进一步优化研究。

（二）基因治疗的安全性

经过人工修饰的基因转移到人体，或者经过编辑的体内基因，如果目的基因按照设计持续表达，对人体是否存在长期潜在的不良反应，目的基因的相关基因及信号通路是否受到影响，导致继发性医源性疾病，尚缺乏足够的证据。CAR-T 疗法的细胞因子释放综合征（CRS）、神经毒性、脱靶效应等副作用尚需改进。因此，其安全性和伦理也是今后面临的重大挑战，需要建立更安全有效的基因治疗系统和检测、评估方法。

（三）肿瘤基因治疗的最佳模式

由于肿瘤是多因素、多环节、多阶段的复杂疾病，针对单一基因的基因治疗与临床疗效的预期还有较大差距，如，已经上市的针对黑色素瘤的溶瘤病毒的有效率仍然很低；接受 CAR-T 和 Ad-RTS-hIL-12 的基因治疗的部分患者伴有严重的不良反应。因此，多基因联合治疗或者基因治疗联合化疗、放疗及其他靶向药物治疗等联合治疗模式可能是提高治疗效果的研究方向。

（四）肿瘤基因治疗价格昂贵

目前，基因治疗各种组件制备成本高，治疗过程复杂，所需费用患者难以承受，需进一步改进技术、降低成本。

小 结

肿瘤分子靶向治疗根据其作用机制可分为针对肿瘤细胞本身的治疗和针对肿瘤生长微环境的治疗两大类，其中针对肿瘤细胞本身的治疗靶点包括生长因子受体、细胞膜分化抗原、细胞内信号转导分子、细胞周期蛋白、细胞凋亡调节因子、细胞表观遗传学等；针对肿瘤微环境的治疗目前主要指抑制肿瘤新生血管治疗。目前已经有多种肿瘤分子靶向治疗药物应用于临床，在肿瘤治疗中发挥着重要的作用。

肿瘤是多种基因水平及基因转录后调控水平异常、并且存在高度的空间和时间异质性的复杂疾病。站在这个角度，纵观肿瘤基因治疗的发展史，我们就不难理解肿瘤基因治疗为何一波三折，历经坎坷。如今，基因工程技术的发展已经使载体的局限性，如基因容量、靶向性、免疫原性、整合致突变能力等得到显著改善。体内基因输送效率和防止脱靶效应等技术不断完善，提高了治疗基因表达的可持续性和可调控性。特别是随着靶向免疫细胞的基因工程技术的重大突破，某些肿瘤的基因治疗的初步结果令人鼓舞，显示了良好的临床应用前景。

展 望

肿瘤分子靶向治疗虽然取得了长足的进步，但也面临诸多挑战。这些挑战归纳起来主要为两大类：①来自分子靶向药物本身的挑战：如何寻找新的特异性分子靶点？如何提高分子靶向药物的特异性并寻找预测其疗效的指标？如何确定分子靶向药物的最佳剂量？如何确定分子靶向药物的最佳获益人群？②来自肿瘤异质性的挑战：肿瘤的发生发展伴随着多种基因的突变及多种分子通路的改变，仅对肿瘤发病机制的某一因素进行干预，分子靶向治疗的疗效将受限且易产生耐药性。随着对肿瘤发生发展的生物分子机制进行更深入的研究和探索，将会有更多新的肿瘤分子靶向治疗药物面世，为肿瘤治疗提供更为有效的武器。

虽然基因治疗尚未完全成熟，但是，肿瘤基因治疗的时代已经开启。随着基因组学、蛋白组学、基因表达和转录后调控研究的深入，新的更适合的靶基因将被发现。病毒学、化学和材料学的整合，如纳米材料和人工外泌体的研发，将构建出更好的载体。细胞工程和基因编辑技术的靶向性、稳定性、安全性将进一步提高，成本进一步降低，应用范围不断扩大。我们完全有理由相信，在不久的将来，基因治疗将逐渐在临床实践中得到推广，成为肿瘤治疗的重要手段之一。传统的肿瘤药物治疗是按照瘤种选择药物，未来基因治疗作为精准治疗技术，将打破传统模式，跨越不同瘤种，按照是否具有相同基因特点进行治疗，真正实现“同病异治”和“异病同治”的肿瘤个体化与精准化治疗。

思 考 题

1. 为什么肿瘤分子靶向治疗的治疗毒性较传统放化疗小？
2. 为什么抗肿瘤血管生成药物可以治疗肿瘤？
3. 如何理解明确肿瘤分子靶点对于靶向治疗具有重要意义？
4. 简述基因治疗的常见载体。
5. 简述基因治疗面临的主要挑战。

（陆 舜 刘云鹏）

笔记

第二十章　肿瘤免疫治疗

手术、放疗、化疗三大常规方法为肿瘤患者的治疗作出了巨大贡献。然而，我国每年仍有约200万人死于癌症。究其原因，一是缺乏早期诊断和早期干预措施，二是三大常规治疗方法的发展已经步入瓶颈期。伴随着封闭负向调控机体免疫功能的抗CTLA-4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体和CAR-T细胞治疗在临床肿瘤治疗中取得的显著疗效，人们已经开始对免疫治疗有了更新、更深入的认识。这些重大突破使肿瘤免疫治疗无用的理念被终止。目前，肿瘤免疫治疗的发展正处于一个良好的开端，具有巨大的发展潜力。此外，三大常规治疗方法与免疫治疗的联合应用也逐渐显示出互补的优势。

第一节　概　　述

肿瘤免疫治疗（cancer immunotherapy）是利用人体的免疫机制，通过主动或被动的方法来增强患者的免疫功能，以达到杀伤肿瘤细胞的目的，为肿瘤生物治疗的方法之一。

一、肿瘤免疫治疗发展史

19世纪末，美国医师William Coley发现肉瘤患者在患丹毒后肿瘤消退，推测某些病原微生物可激发机体的抗肿瘤活性。随后，Coley医师应用化脓性链球菌及黏质沙雷菌滤液（Coley液）治疗一些肿瘤患者（后被称为Coley疗法），取得了一定疗效。其临床应用标志着肿瘤免疫治疗的开始，迄今已有100余年历史。

20世纪60年代，Burnet等提出“肿瘤免疫监视学说”，认为免疫系统具有完备的监视功能，能区分“自己”和“非己”，肿瘤中存在肿瘤抗原，能够被淋巴细胞视为“非己”从而被免疫系统清除。该学说阐明了肿瘤免疫治疗的合理性，并成为现代肿瘤免疫治疗的理论基础。

20世纪70年代，制备单克隆抗体的杂交瘤技术的创立为治疗性抗体药物的发展奠定了基础。

20世纪80年代，Rosenberg等用淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine-activated killer，LAK）/IL-2治疗晚期肿瘤获得成功，开创了细胞因子和细胞过继免疫治疗的先河。1984年，Oldham提出了生物反应调节理论，并将生物治疗列为肿瘤治疗的第4种模式，肿瘤免疫治疗逐渐被人们认可。

20世纪90年代，抗原提呈和免疫识别理论的建立、T细胞活化双信号模式的阐明和树突状细胞（dendritic cell，DC）生物学研究的进展，标志着肿瘤免疫学进入了一个全新阶段。

21世纪初，Schreiber和Dunn提出了“肿瘤免疫编辑学说”，即在免疫系统和肿瘤的相互作用中，免疫系统发挥了双重作用，既具有抵抗肿瘤的功能，又对肿瘤细胞具有免疫选择压力，使肿瘤细胞发生免疫重塑，导致肿瘤的发生。该学说比较系统地解释了肿瘤和免疫系统之间的关系，补充了“免疫监视学说”。随着免疫学理论的丰富及对众多肿瘤抗原的认识，肿瘤免疫治疗取得了显著的进步。

近年来，肿瘤免疫治疗领域又有了新的进展。2010年，FDA批准自体DC疫苗Provenge（Sipuleucel-T）用于内分泌治疗失败的无症状转移性前列腺癌，这是FDA批准的第一个肿瘤治疗性疫苗。2011年，FDA批准CTLA-4单克隆抗体Ipilimumab用于恶性黑色素瘤的治疗；与此同时，*Nature*杂志指出：“肿瘤免疫治疗的时代已经来临”。2013年，*Science*杂志将肿瘤免疫治疗列为年度十大科学突破之首。2014年，FDA相继批准PD-1单克隆抗体Pembrolizumab和Nivolumab用于治疗恶性黑色素瘤。2016年，FDA又批准PD-L1单克隆抗体Atezolizumab用于膀胱癌和非小细胞肺癌的治疗。目前，

Pembrolizumab 的适应证已被扩展到非小细胞肺癌和头颈鳞状细胞癌，而 Nivolumab 的适应证范围相对更广一些，还包括肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤和膀胱上皮癌。肿瘤免疫治疗领域中的新进展不断涌现，发展十分迅速，其在肿瘤治疗中的地位日显重要。

二、肿瘤免疫治疗原理

肿瘤免疫治疗的原理是通过增强抗肿瘤免疫应答和打破肿瘤的免疫耐受，从而发挥抗肿瘤作用（图 4-20-1）。

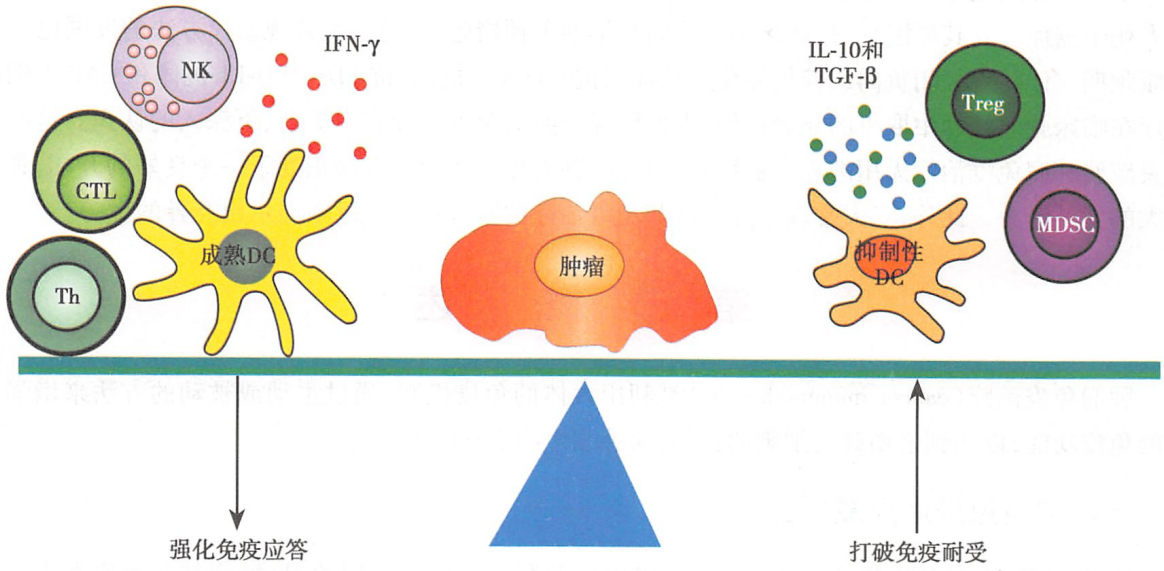


图 4-20-1　肿瘤免疫治疗的原理

第二节　肿瘤免疫治疗的分类

肿瘤免疫治疗根据作用机制分为 3 类：主动免疫治疗、被动免疫治疗和非特异性免疫调节剂治疗。

一、主动免疫治疗

（一）概念

肿瘤的主动免疫治疗（active immunotherapy）也称为肿瘤疫苗（tumor vaccine），主要是指利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质免疫机体，使宿主免疫系统产生针对肿瘤抗原的抗肿瘤免疫应答，从而阻止肿瘤生长、转移和复发。

（二）特点

肿瘤疫苗分为预防性肿瘤疫苗（prophylactic cancer vaccines）和治疗性肿瘤疫苗（therapeutic cancer vaccines）。预防性肿瘤疫苗是指用与某些特殊肿瘤发生有关的物质制备疫苗，接种于具有遗传易感性的健康人群，诱导机体产生对该种类型肿瘤的免疫，防止肿瘤发生或辅助治疗肿瘤，如靶向乙型/丙型肝炎病毒（hepatitis B/C virus，HBV/HCV）和人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）的疫苗。而本章则主要聚焦于治疗性肿瘤疫苗，它不是对未患病者进行预防性注射，而是对已患病者进行免疫接种，激发肿瘤患者机体产生对肿瘤的特异性免疫应答，达到治疗肿瘤的目的。治疗性肿瘤疫苗可通过主动免疫诱导全身特异性抗肿瘤效应，与手术、放疗相比，作用范围更广泛；同时，其通过调动机体自身的力量达到抗肿瘤作用，与放疗、化疗相比，不良反应小、特异性高。更为重要的是，治疗性肿瘤疫苗能产生长期的免疫记忆，抗肿瘤作用持久。

（三）分类

肿瘤疫苗根据制备方法不同，主要分为以下几种：肿瘤细胞疫苗、多肽/蛋白质疫苗、DC 疫苗、DNA 疫苗、RNA 疫苗和抗独特型抗体疫苗等。

1. 肿瘤细胞疫苗

（1）概念：肿瘤细胞疫苗（tumor cell vaccine）是将自体或异体肿瘤细胞经物理、化学或生物学等方法（如加热、放射线照射、神经酰胺酶酶解等）灭活，使之成为丧失致瘤性但保留免疫原性的疫苗，联合非特异性刺激因子（如卡介苗等）刺激机体产生抗肿瘤免疫应答，是研究最早、最多，使用时间最长的肿瘤疫苗。

（2）特点

1）自体肿瘤细胞疫苗特点：拥有自体特异的肿瘤抗原和 HLA 分子，比异体肿瘤细胞疫苗更安全、有效。缺点是由于肿瘤组织获取困难、制备过程复杂且存在机体免疫耐受等原因，临床应用有一定困难。

2）异体肿瘤细胞疫苗特点：同种异体肿瘤细胞一般由几种细胞组成，制备简便，可在体外传代培养，其与患者自体肿瘤细胞存在交叉抗原，故可部分替代自体肿瘤细胞疫苗，解决自体肿瘤细胞来源有限的问题，且临床数据分析可靠。目前已有多个肿瘤细胞系应用于临床，但可能受到患者 HLA 配型、异体肿瘤细胞与自体肿瘤抗原不符的限制。

肿瘤在体内不能被识别和消灭，主要由于其免疫原性弱，所以在疫苗中常常加入佐剂（如弗氏完全佐剂、卡介苗、明矾和棒状杆菌属等），以增强机体对抗原的免疫应答。

（3）分类：肿瘤细胞疫苗包括肿瘤全细胞疫苗、肿瘤细胞裂解物疫苗和基因修饰的肿瘤细胞疫苗。

1）肿瘤全细胞疫苗

特点：肿瘤全细胞疫苗的优势在于富含肿瘤抗原，如自体肿瘤细胞疫苗具有全部肿瘤细胞的抗原。为避免肿瘤种植，肿瘤全细胞疫苗必须完全灭活才能临床使用。

举例：结肠癌疫苗 OncoVAX 是由经放射处理的患者肿瘤细胞与卡介苗混合而成，该疫苗已经进入Ⅲ期临床试验。

2）肿瘤细胞裂解物疫苗

特点：采用肿瘤细胞的裂解物或外泌小体（胞外体）等亚细胞结构作为疫苗，既可以保留肿瘤的免疫原性，又可以保证疫苗的安全性，是肿瘤疫苗治疗常采用的办法之一。

举例：Melacine 是由黑色素瘤细胞系 MSMM-1 和 MSMM-2 的裂解物和佐剂 Detox 组成，1999 年在加拿大上市，用于治疗Ⅳ期恶性黑色素瘤，是世界上第一个被批准上市的肿瘤疫苗。

3）基因修饰的肿瘤细胞疫苗

特点：由于肿瘤细胞表达抗原的免疫原性弱，表面主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子、共刺激分子（如 B7 等）表达低下或缺失，以及肿瘤本身复杂的遗传背景，原始的肿瘤细胞疫苗往往不能诱导很强的免疫应答。因此，近年来多采用基因修饰的肿瘤疫苗，即采用分子修饰技术改变肿瘤细胞的免疫特性或遗传背景，以提高其免疫原性。主要修饰的基因包括 MHC 分子、共刺激信号 B7 分子、各种细胞因子及其受体、黏附分子或编码抗原肽基因等。

举例：前列腺癌 GVAX 疫苗（CG1940/CG8711）是由转染有 GM-CSF 基因的两个前列腺癌细胞系 CG1940 和 CG8711 组成，用于治疗无症状的内分泌治疗无效的前列腺癌，已经进入Ⅲ期临床试验。

2. 多肽/蛋白质疫苗

（1）多肽疫苗

1）概念：多肽疫苗是按照肿瘤抗原基因中已知或预测的某段抗原表位的氨基酸序列，通过化学合成技术制备的疫苗。合成的多肽疫苗可直接与 APC 表面的 MHC 分子结合并活化 T 细胞，从而诱

导抗肿瘤免疫反应。

2）特点：多肽疫苗成分单一，便于研究，易于生产，不存在肿瘤细胞的抑制成分，且无肿瘤种植的危险。缺点是仅含有单表位肽，分子量小、易降解，而致其免疫原性弱，不能获得理想的抗肿瘤效果，还可能诱导特异性免疫耐受；同时该疫苗的应用受 MHC 类型限制，故临床应用受到制约。目前多采用增加多肽长度，使用多抗原分支肽，多种多肽疫苗联合以及联合热休克蛋白、免疫佐剂、DC 等来提高疫苗的疗效。

3）举例：一项Ⅲ期临床随机对照研究应用 gp100 肽疫苗和高剂量 IL-2 联合治疗转移性黑色素瘤，结果显示 gp100 肽和高剂量 IL-2 联合应用的效果好于单用高剂量 IL-2。

（2）蛋白质疫苗

1）概念：蛋白质疫苗是指将肿瘤抗原整个或部分蛋白质作为疫苗，此疫苗经 APC 摄取提呈，激发机体的抗肿瘤免疫应答。

2）特点：蛋白质疫苗较多肽疫苗免疫原性更强，包含了更多的 MHC-Ⅰ和 MHC-Ⅱ类分子限制的表位肽，可以克服需要明确表位肽的限制。但蛋白质疫苗常需加用佐剂，进入机体后需要抗原提呈细胞（antigen presenting cell，APC）的摄取提呈，激发的免疫反应以体液免疫为主，因此如何增强免疫反应强度和诱导细胞免疫是蛋白质疫苗需要解决的重要问题。

3）举例：BLP25 是由合成的人黏蛋白 1（Muc-1）与佐剂单磷酸酯 A 组成的蛋白质疫苗，用于治疗非小细胞肺癌，已经进入Ⅲ期临床研究阶段。

3. DC 疫苗 DC 是体内功能最强的专职 APC，也是唯一能激活初始性 T 细胞的专职 APC，具有激活 $CD8^+$细胞毒性 T 细胞及 $CD4^+$辅助性 T 细胞的功能，在免疫应答中处于中心地位。DC 疫苗主要包括肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗和基因修饰的 DC 疫苗。

（1）肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗

1）概念：肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗是通过不同形式的肿瘤抗原（如肿瘤完全细胞性抗原、抗原肽、肿瘤细胞裂解物、凋亡体或外泌体等）在体外冲击致敏 DC，然后将之免疫接种或回输至荷瘤宿主，诱导机体产生特异性的 CTL 和记忆性 T 细胞，从而产生抗肿瘤免疫应答。

2）特点：①肿瘤抗原肽负载 DC 的特点：通过特定的抗原表位与 DC 上特定 MHC 分子结合，激发机体抗肿瘤细胞免疫反应。此类疫苗具有较好的靶向性，易于生产和监测。②肿瘤细胞抗原负载 DC 的特点：无需分离鉴定肿瘤的特异性抗原，可由 DC 直接去完成对抗原的识别、摄取、加工和提呈。③DC与肿瘤细胞融合负载抗原的特点：这种疫苗几乎拥有全部的肿瘤抗原，而缺点在于同时含有大量、多种类的非肿瘤抗原，可能诱发自身免疫性疾病。

3）举例：Provenge（Sipuleucel-T）是 PA2024（前列腺相关蛋白-前列腺酸性磷酸酶和 GM-CSF 的融合蛋白）与患者 DC 孵育后获得的肿瘤疫苗。研究显示该疫苗能使前列腺癌晚期患者的生存时间延长 4 个月。

（2）基因修饰的 DC 疫苗

1）概念：基因修饰 DC 疫苗是将编码肿瘤抗原的基因导入 DC，在 DC 中表达肿瘤抗原，经 DC 提呈后活化初始 T 细胞。编码肿瘤抗原的基因常以 DNA 或 RNA 的形式转入 DC，转导方式包括使用质粒或病毒载体。其中，最常用的为转染率高的病毒载体。若同时将免疫刺激性因子基因（如 GM-CSF、TNF、IL-2）转入 DC，可以提高免疫应答效果。

2）特点：基因修饰的 DC 疫苗在一定程度上解决了疫苗制备时肿瘤细胞来源困难及其特异性问题，不仅能够避免诱发自身免疫性疾病，而且能够避免因抗原降解而使疫苗功能减弱。但基因修饰 DC 疫苗存在安全性及花费过高等问题，故临床应用困难。目前大多数基因修饰的 DC 疫苗仍处于Ⅰ/Ⅱ期临床试验当中。

3）举例：应用自体前列腺癌特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）RNA 转染 DC 治疗晚期前列腺癌患者的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验均显示出一定的有效性。

笔记

4. DNA 疫苗

（1）概念：DNA 疫苗也称基因疫苗，是利用基因工程技术将编码肿瘤抗原的基因整合于表达载体上（重组病毒或质粒 DNA），再将疫苗直接注入机体，借助载体本身和机体内的基因表达系统表达出肿瘤抗原，从而诱导出针对肿瘤抗原的细胞免疫应答。确定针对性强的肿瘤相关抗原编码基因和保证目的基因在体内充分表达是肿瘤基因疫苗的研究重点。

（2）特点：其优势在于便于生产、使用安全、在体内表达时间长、易于诱发肿瘤免疫应答。缺点是肿瘤抗原的表达差异很大，而长期低水平的肿瘤抗原常诱导免疫耐受。随着基因工程的进步，可以在载体抗原序列上增加其他一些辅助因子而促进序列有效表达。研究显示，多数肿瘤 DNA 疫苗均显示了良好的安全性，并且能够诱导机体产生肿瘤特异性的 CTL 或抗体，但临床反应率还有待提高。

（3）举例：编码 PSA 的痘病毒载体疫苗“PROSTVACVF”在Ⅱ期临床试验中证实该疫苗在接种给患者后，产生了针对 PSA 特异性的 T 细胞反应，能够延长激素难治性转移性前列腺癌患者的中位生存期达 8.5 个月。

5. RNA 疫苗

（1）概念：RNA 疫苗可包含多表位的编码信息，并通过抗原原位表达，模拟肿瘤抗原表达方式，从而诱导出类似 DNA 疫苗免疫刺激引发的 T 细胞应答。此外，RNA 疫苗还可在 Toll 样受体的介导下，以 MyD88 依赖性途径激活 DC 和单核细胞。

（2）特点：相较于 DNA 疫苗，RNA 疫苗的优势在于其无需转运至宿主细胞核内进行转录，可在胞质中直接翻译，并且容易降解，不易整合入宿主基因组，不易引起严重的自身免疫疾病等不良反应。正因为如此，RNA 疫苗常需要和脂质体、精蛋白等稳定剂一起使用，也常和其他佐剂一起使用以增强其免疫原性。

（3）举例：编码 Melan-A、Tyrosinase、gp100、Mage-A1、Mage-A3 和 Survivin 的 mRNA 疫苗在一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验中接种给 21 例转移性恶性黑色素瘤患者，GM-CSF 作为佐剂一起使用。该疫苗能使免疫抑制性细胞的比例降低，7 例可评估病灶的患者中有 1 例达到完全缓解。

6. 抗独特型抗体疫苗

（1）概念：抗原可刺激机体产生抗体 Ab1，该抗体可变区的独特型决定簇具有免疫原性，可诱导抗体 Ab2 产生，后者被称为独特型抗体。有的 Ab2 抗体可模拟原来抗原的结构，诱导抗原的特异性免疫反应，被称为内影像抗原，若将其作为肿瘤疫苗应用，即为抗独特型抗体疫苗（anti-idiotype vaccine）。

（2）特点：抗独特型抗体疫苗具有模拟肿瘤抗原和免疫调节的双重作用，可打破机体对肿瘤抗原免疫耐受的状态；同时因其不含真正的肿瘤细胞，避免了癌基因和病毒的污染，故安全可靠、特异性强，特别适合于较难获取肿瘤标本或肿瘤抗原难以纯化的情况。独特型抗体多为鼠源性，反复应用易引起人抗鼠抗体反应，而人源化独特型抗体可避免上述反应。

（3）举例：BiovaxID（Id-KLH/GM-CSF）是自体肿瘤来源的免疫球蛋白抗独特型抗体疫苗，用于治疗滤泡性淋巴瘤，已经完成了Ⅲ期临床试验。

二、被动免疫治疗

（一）概念

被动免疫治疗（passive immunotherapy）又称为过继免疫治疗（adoptive immunotherapy），是被动性地将具有抗肿瘤活性的免疫制剂或细胞转输给肿瘤患者，以达到治疗肿瘤的目的。

（二）分类

被动免疫治疗与肿瘤疫苗不同，并不需要机体产生初始免疫应答，因此适用于已经没有时间或能力产生初始免疫应答的晚期肿瘤患者。被动免疫治疗包括单克隆抗体治疗和过继性细胞治疗。

1. 单克隆抗体治疗　近 20 年来，单克隆抗体治疗肿瘤的基础和临床研究进展迅速，属于肿瘤免疫治疗中较为成功的一种手段。单克隆抗体治疗的知识在本篇第十九章中有详述。

2. 过继性细胞治疗

（1）概念：过继性细胞治疗是通过分离自体或异体免疫效应细胞，经体外激活并回输，直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫反应。过继性细胞治疗的关键在于产生数量足够、能够识别并杀伤肿瘤的免疫细胞，以及效应细胞能够到达肿瘤所在部位，并在肿瘤周围被激活且发挥抗瘤作用。

（2）特点：过继性细胞治疗不仅可以纠正细胞免疫功能低下的状态，促进宿主抗肿瘤免疫功能，还可以直接发挥抗肿瘤作用。另外，过继性细胞治疗还可替代、修补或改善化疗引起的免疫功能受损。但由于存在着扩增倍数较低、细胞来源困难、细胞毒力不高等诸多问题，在临床应用上受到一定限制。

（3）分类：截至目前，过继性细胞免疫治疗包括多种方式，主要有：LAK 细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes，TILs）、细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer，CIK）、γδT 细胞、自然杀伤细胞（natural killer，NK）和基因工程 T 细胞等。

1）淋巴因子激活的杀伤（LAK）细胞

特点：LAK 细胞是外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）在体外经 IL-2 刺激活化，诱导产生的一群具有非特异性细胞毒作用的异质性效应细胞，主要包括 NK 细胞、NKT 细胞和 T 细胞。LAK 细胞抗癌谱广，杀伤作用不受 MHC 的限制，能够通过直接接触或释放含有穿孔素、颗粒溶素、颗粒酶等介质的细胞毒性颗粒间接杀伤肿瘤细胞。

临床应用：由于其体外增殖活性不强，体内抗瘤活性有限，且为维持 LAK 细胞体内活性，需要注射大剂量 IL-2，而出现较强毒副作用，因此逐渐淡出临床应用。

2）肿瘤浸润性淋巴细胞

特点：TILs 是将切除的肿瘤组织中的浸润淋巴细胞分离出来，体外给予抗 CD3 单抗、IL-2 等因子扩增培养，成为具有特异性杀瘤活性的效应细胞。TILs 包括各种 T 细胞亚群，其表型以 $CD4^+$T 细胞和 $CD8^+$T 细胞为主，具有一定的肿瘤特异性和 MHC 限制性。$CD8^+$ TILs 具有细胞毒作用，能够直接识别肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen，TAA），已在多种肿瘤中证实与患者的预后密切相关，局部 TILs 浸润越多，患者的自身抗肿瘤免疫反应越强，预后越好。$CD4^+$ TILs 在肿瘤微环境中的作用可变，$CD4^+$ TILs 可能会提高并维持 $CD8^+$ TILs 的抗肿瘤效应。

临床应用：TILs 应用于临床试验，主要治疗皮肤、肾、肺、头颈部、肝、卵巢部位的原发或继发肿瘤。但其取材不便和制作过程的相对复杂性限制了其在临床的应用。

3）细胞因子诱导的杀伤细胞

特点：CIK 细胞是外周血单个核细胞经抗 CD3 单克隆抗体，以及 IL-2、IFN-γ 和 IL-1α 等细胞因子体外诱导分化获得的 NKT 样细胞。CIK 呈 $CD3^+CD56^+$表型，既具有 NK 细胞的非 MHC 限制性特点，又有 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性。其具有增殖速度快，杀伤活性高，肿瘤杀伤谱广等优点。

临床应用：CIK 细胞在肾癌、肝癌、肺癌、白血病等多种恶性肿瘤中具有抗瘤活性。

4）γδT 细胞

特点：γδT 细胞是一类 T 细胞，因其 TCR 由 γ 和 δ 肽链组成而被命名，多为 $CD4^-CD8^-$双阴性表型。其杀伤肿瘤细胞的机制非常复杂，主要涉及穿孔素途径和 Fas/FasL 介导的细胞凋亡途径，也可以通过 NK 样的受体，使之像 NK 细胞一样可直接识别蛋白质或肽类抗原，以非 MHC 限制性方式杀伤肿瘤细胞。

临床应用：以 γδT 细胞为基础的免疫治疗在肺癌、肾癌、恶性黑色素瘤等Ⅰ期临床研究中已显示出良好效果，尤其是转移性恶性黑色素瘤，提示其可能成为肿瘤治疗的新途径。

5）NK 细胞

特点：NK 细胞可识别 MHC-Ⅰ表达下调或缺失的肿瘤细胞，无需抗原预先致敏即可以直接杀伤肿瘤细胞。其杀伤肿瘤细胞的机制有：①通过分泌穿孔素、颗粒酶来杀伤肿瘤细胞；②通过死亡配体介导靶细胞凋亡；③分泌炎症因子间接杀伤肿瘤细胞；④通过 ADCC 效应杀伤肿瘤细胞。

临床应用：随着纯化技术及扩增技术的不断改进，NK 细胞逐渐成为过继性免疫治疗重要组成部分，目前仍处于Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段。

6）基因工程 T 细胞

特点：基因工程 T 细胞是通过改变 TCR 的特异性（TCR 修饰 T 细胞）或通过引入抗体特异性识别序列（CAR 修饰 T 细胞）而对 T 细胞进行基因修饰。①TCR 是 T 淋巴细胞表面特异性识别抗原和介导免疫应答的分子，能够识别由 MHC 提呈的抗原肽。TCR 修饰 T 细胞疗法将具有肿瘤反应性的 TCR 基因转导到 T 细胞中，可以用于产生针对感兴趣抗原的 T 细胞，从而形成肿瘤抗原特异性 T 细胞，回输肿瘤患者。②嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）修饰的 T 细胞技术是利用基因转移技术将构建的 CAR 受体转导到免疫效应细胞中，该受体还包括细胞内信号激活结构域和单链的抗体结合序列蛋白。CAR-T 细胞的优势在于其识别肿瘤相关抗原不受 MHC 限制，并且能够识别多种细胞表面抗原包括蛋白质类、碳水化合物类和糖脂类，识别谱广。此外，CAR 蛋白可以重定向多种 T 细胞亚群，这些种类的细胞具有不同的免疫特性和抗肿瘤能力，可进行优化以达到治疗效果。

临床应用：TCR 基因修饰 T 细胞在黑色素瘤、结肠癌、滑膜肉瘤、多发性骨髓瘤等Ⅰ/Ⅱ期临床试验中显示出一定的疗效，但是患者均出现不同程度的脱靶效应，提示 TCR 基因治疗的最佳靶抗原应选取仅表达于肿瘤细胞或同时表达于非重要器官的抗原。第一代 CAR 由胞内的 CD3ζ 信号域和与抗原结合的单链抗体组成，只提供活化的第一信号，导致 T 细胞激活、扩增和持久性不佳，且不利于细胞因子的分泌，因而在包括淋巴瘤、卵巢癌等临床试验中仅表现出微弱的效果。第二代 CAR 引入了共刺激结构域（如 CD28 和 4-1BB），为 TCR-CD3 复合物提供了活化的第二信号，提高 T 细胞的活化和增殖，增加细胞因子的分泌和抗凋亡蛋白的表达，从而增强抗肿瘤活性。针对 CD19 的第二代 CAR 在淋巴瘤中较第一代 CAR 拥有更好的肿瘤清除效果，且作用更加持久。第三代 CAR 包含两个共刺激域，提供第一信号、第二信号和一个辅助的共刺激信号以促进 T 细胞活化。此外，最近开发的 TRUCKs 属于第四代 CAR，涉及两个独立的转基因结构，与靶细胞结合后诱导 T 细胞的激活和高水平 IL-12 的产生，从而调节局部微环境以增强 CAR-T 细胞的功能。目前，第三、四代 CAR 仍处于临床前研究阶段。

此外，用于过继性细胞治疗的免疫细胞还包括 NKT 细胞、供者淋巴细胞输注、抗 CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞（anti-CD3 antibody induced activated killer cells，CD3AK）等，尽管目前大部分尚处于临床试验阶段，但已显示出良好的应用前景。

三、非特异性免疫调节剂治疗

非特异性免疫调节剂的抗肿瘤机制主要有两种：一是通过刺激效应细胞发挥作用，如细胞因子、Toll 样受体（toll like receptor，TLR）激动剂和卡介苗等；二是通过抑制免疫负调控细胞或分子起作用，如 Denileukin diftitox、CTLA-4 阻断剂和 PD-1/PD-L1 阻断剂等。

（一）效应细胞刺激剂

1. 细胞因子　大量研究证实细胞因子是行使抗肿瘤免疫的主要介质。目前，一些细胞因子已经通过 FDA 批准用于肿瘤治疗。例如，IFN-α 具有免疫调节、抗增殖、诱导分化、促凋亡和抗血管生成等多种作用，是第一个被证实具有抗肿瘤活性的细胞因子，已被 FDA 批准用于治疗毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、卡波西肉瘤、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤和肾癌；IL-2 是调控 T 细胞和 NK 细胞等淋巴细胞生长的重要因子，已被 FDA 批准用于治疗转移性肾癌和恶性黑色素瘤。

2. TLR 激动剂　TLR 信号可被病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）启动，进而活化下游信号，诱导免疫应答以清除病原体。TLR 激动剂可以促进宿主免疫系统的抗肿瘤免疫应答或产生直接的肿瘤细胞毒性，从而有效抑制肿瘤的生长和迁移。咪喹莫特（imiquimod）是 Toll 样受体 7（toll-like receptor 7，TLR7）的激动剂，能增强固有免疫应答和适应性免疫应答，已经被 FDA 批准用于治疗浅表性和结节性基底细胞癌。

NOTE

3. 卡介苗 既可以激发固有免疫应答，又可以激发适应性免疫应答。已被 FDA 批准用于治疗膀胱癌。

（二）免疫负调控抑制剂

1. Denileukin diftitox 由 IL-2 的受体结合片段与具有酶活性的白喉毒素跨膜片段重组融合，与 IL-2 受体（CD25）结合后，被摄取进入胞质，裂解释放白喉毒素 A 链，持续抑制蛋白的合成，导致细胞死亡。已被 FDA 批准用于治疗 CD25 阳性的皮肤 T 细胞淋巴瘤。

2. CTLA-4 阻断剂 Ipilimumab 和 Tremelimumab 都是全人源化的 CTLA-4 单克隆抗体，主要通过抑制活化 T 细胞的 CTLA-4 与抗原提呈细胞的 B7 结合，打破免疫耐受，增强 T 细胞的活性。2011 年，Ipilimumab 已被 FDA 批准用于晚期黑色素瘤的治疗。

3. PD-1/PD-L1 阻断剂 PD-1 是程序性死亡受体-1，大部分表达于活化 T 细胞表面，为免疫抑制性受体，与其配体 PD-L1、PD-L2 相互作用传递抑制性信号，在免疫应答中发挥负向调控作用。由于肿瘤细胞高表达 PD-L1，故阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合可阻止此种机制介导的免疫抑制作用。与阻断 CTLA-4/B7 通路（同为 T 细胞协同刺激通路）相比，阻断 PD-1/PD-L1 通路的抗肿瘤特异性更强。目前，PD-1 单克隆抗体 Pembrolizumab 和 Nivolumab 已被 FDA 批准用于恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌和头颈鳞状细胞癌等的治疗；PD-L1 单克隆抗体 Atezolizumab 已被 FDA 批准用于膀胱癌和非小细胞肺癌的治疗。

近年来，不断涌现的非特异性免疫调节剂，将推动肿瘤免疫治疗的快速发展。例如，抗 4-1BB（CD137）单克隆抗体通过活化 $CD8^+$T 细胞、促进 IFN-γ 分泌等功能而发挥抗肿瘤作用。1-甲基-色氨酸（1-MT）通过抑制吲哚胺 2，3-双加氧化酶（indoleamine 2，3-dioxygenase，IDO）的活性，降低肿瘤微环境中色氨酸的浓度，从而负调控调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）的功能，发挥免疫调节作用。

第三节 免疫治疗在肿瘤综合治疗中的作用

肿瘤免疫治疗有别于手术、化疗和放疗等传统治疗，强调充分调动内因实现治疗，即通过提高患者自身免疫系统的杀伤肿瘤能力，阻止和抑制恶性肿瘤的生长。虽然免疫治疗的特异性强，但是抗肿瘤能力有限，且受肿瘤负荷、肿瘤微环境以及机体的免疫状态等多因素影响，从而影响了其治疗效果。

目前，越来越多的证据表明免疫治疗与传统治疗间具有相互增效的潜能。研究发现不仅放疗和化疗能通过诱导免疫原性细胞死亡、消除免疫抑制细胞、活化免疫效应细胞和提高肿瘤免疫原性等途径，强化抗肿瘤免疫应答，而且免疫应答还参与了放疗和化疗的抗肿瘤作用。故免疫治疗在肿瘤综合治疗中的作用日益重要。

一、免疫治疗与化疗协同作用

（一）化疗对肿瘤免疫应答的影响

近年来发现，许多化疗药物除具有直接的细胞毒作用外，尚有调节免疫应答的作用，也称“免疫原性的肿瘤化疗”（图 4-20-2）。化疗可通过以下 4 种机制促进肿瘤免疫应答。

1. 减少免疫抑制细胞 Treg 细胞和 MDSC 在抗肿瘤免疫中起抑制作用。某些化疗药物具有减少此类免疫抑制细胞的作用。如小剂量环磷酰胺（CTX）能够选择性去除 Treg 细胞，增强效应 T 细胞、NK 细胞以及 APC 的功能。目前研究显示 CTX 联合氟达拉滨通过清除抑制性淋巴细胞，促进 TIL 长期存活，提高了抗肿瘤活性。吉西他滨可选择性抑制 MDSC，恢复 T 细胞抗肿瘤免疫效应，逆转 MDSC 对 DC 的抑制作用。

2. 活化免疫细胞 有些化疗药物具有活化免疫细胞的作用。例如，吉西他滨能非特异性活化巨噬细胞。

3. 增加肿瘤免疫原性 部分化疗药物通过诱导免疫原性的肿瘤细胞死亡，如自噬性细胞死亡和

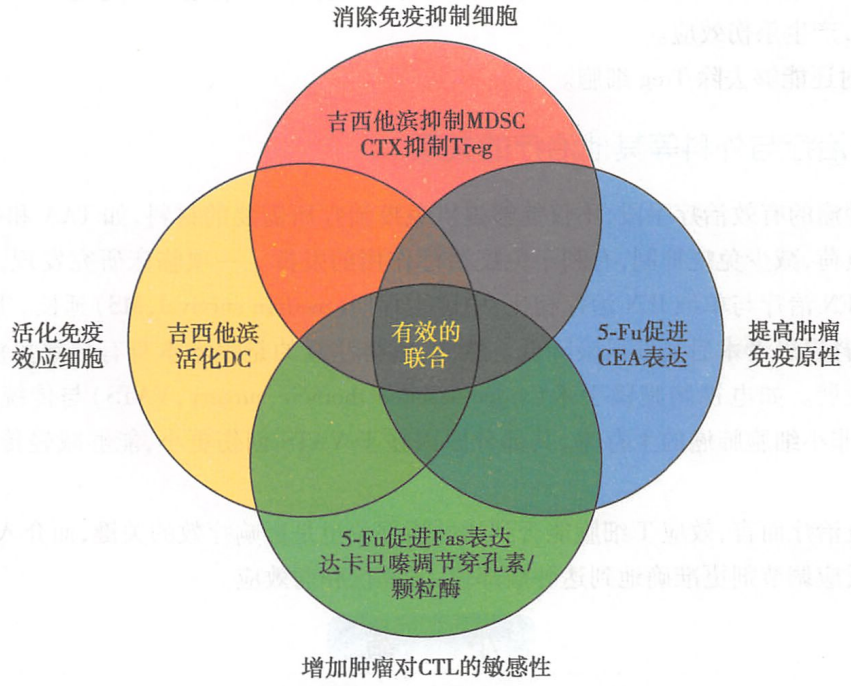


图 4-20-2　化疗对免疫应答的影响

坏死，促进抗肿瘤的免疫反应。研究发现顺铂和氟尿嘧啶（5-FU）等化疗药物引起 DNA 损伤时，肿瘤细胞表达主要组织相容性复合体Ⅰ类链相关基因 A（MHC class Ⅰ chain-related gene A，MICA）和视黄酸早期转录因子 1（retinoic acid early transcript 1，RAE1），有利于 NK 细胞识别和杀伤。

4. 增加肿瘤细胞对 CTL 的敏感性　例如，达卡巴嗪和氟尿嘧啶可通过调节穿孔素/颗粒酶和 Fas/FasL 通路，增加黑色素瘤细胞对 CTL 的敏感性。

（二）免疫治疗对化疗的影响

研究显示，疫苗治疗能增加化疗的敏感性。一项针对复发恶性胶质瘤患者的临床研究提示，疫苗序贯化疗患者的疾病进展时间（time to progression，TTP）较单纯化疗者延长。原因在于疫苗能够诱导患者产生酪氨酸酶相关蛋白 2（TRP-2）特异性的 T 细胞，去除过表达 TRP-2 的肿瘤细胞。而残存的肿瘤细胞低表达 TRP-2，对替莫唑胺等化疗药更敏感。

化疗联合免疫治疗具有一定的协同作用，但受免疫治疗和化疗的种类、剂量以及治疗顺序等多因素影响。

二、免疫治疗与放疗联合增效作用

放射治疗联合免疫治疗有很大的潜力，目前发现放射治疗除通过射线直接杀伤肿瘤细胞外，还可通过以下机制促进机体抗肿瘤免疫应答，从而扩大免疫治疗的效应。

1. 放疗作为一种“应激”，常引起肿瘤细胞上调热休克蛋白（heat shock protein，HSP）、MHC-Ⅰ类分子、Fas 等的表达，增强肿瘤的免疫原性，有利于 CTL 识别和杀伤肿瘤。

2. 放疗可以诱导肿瘤免疫原性细胞死亡，产生钙网蛋白（calreticulin，CRT）、高迁移率族蛋白 1（high mobility group box 1，HMGB1）、腺苷三磷酸（adenosine-5’-triphosphate，ATP）等，促进 APC 的抗原识别、加工和提呈，进而激发淋巴细胞产生抗肿瘤效应，以及产生特异性免疫。

3. 放疗能破坏肿瘤基质，引起细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）等表达增加，与 T 细胞表达的淋巴细胞功能相关抗原-1（lymphocyte function associated antigen-1）结合，促进 T 细胞的活化和增殖，且肿瘤细胞释放的游离 ICAM-1 可吸引 T 细胞进入癌巢。

4. 放疗可使肿瘤细胞表面 NK 细胞活化性受体（NK group 2 member D，NKG2D）的配体（NKG2D

ligand,NKG2DL)表达上调,NK 细胞、NKT 样细胞、活化和记忆性 T 细胞可以通过 NKG2D 识别肿瘤细胞上的 NKG2DL 产生杀伤效应。

5. 全身照射还能够去除 Treg 细胞。

三、免疫治疗与外科等其他治疗的关系

外科作为肿瘤的有效治疗手段,不仅能够提供免疫治疗所需要的材料,如 TAA 和 TIL 等,还能够迅速降低肿瘤负荷,减少免疫抑制,有利于免疫治疗作用的发挥。一项临床研究发现,转移性肾癌在肾切除后进行 IFN 治疗与单纯 IFN 治疗相比,中位生存期(median survival,MS)延长。肿瘤疫苗 Oncophage 能使中危肾癌患者术后复发风险降低。然而,值得注意的是手术本身有导致免疫抑制的风险,甚至促进肿瘤发展。如电视胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery,VATS)与传统的开胸手术相比,提高了早期非小细胞肺癌的生存率,其部分原因在于 VATS 创伤更小,能够减轻传统手术引起的免疫抑制。

就肿瘤免疫治疗而言,效应 T 细胞能否到达肿瘤部位也是影响疗效的关键,而介入治疗等局部治疗可以使生物反应调节剂更准确地到达肿瘤部位,发挥抗肿瘤效应。

小 结

肿瘤抗原的存在和机体具有抗肿瘤的免疫应答是免疫治疗的两个前提。肿瘤免疫治疗的原理在于强化抗肿瘤的免疫应答和打破肿瘤的免疫抑制。肿瘤免疫治疗主要分为主动性免疫治疗、被动性免疫治疗和非特异性免疫调节剂治疗。肿瘤免疫治疗与传统治疗方式恰当地结合,可以起协同作用。免疫治疗受肿瘤负荷、肿瘤微环境以及机体的免疫状态等多种因素影响。

展 望

随着分子生物学、分子免疫学及其相关生物技术的快速发展,肿瘤免疫治疗的新方法、新思路、新途径不断涌现,其基础和临床研究均呈上升趋势,并向纵深发展。但是,将其应用于临床还有一系列问题需要深入研究。肿瘤发生中有许多影响因素,仅仅以其中的一个环节作为治疗靶点,很难有效发挥抗肿瘤作用。因此,多种免疫治疗方法的有机结合,以及与其他治疗手段的联合,会体现出其优越性。通过对肿瘤免疫逃逸的机制和肿瘤微环境的进一步深入认识,肿瘤的免疫治疗会成为一个进展更加迅速的研究领域,成为肿瘤治疗的重要综合措施之一。

思 考 题

1. 肿瘤免疫治疗分为哪几类?
2. 肿瘤疫苗根据制备方法分为几种?各自有哪些优缺点?
3. 目前,过继性细胞治疗主要包括哪些?分别应用在哪些肿瘤治疗?
4. 免疫治疗与手术、放疗、化疗三大常规方法联合应用具有哪些优势?

(任秀宝)

笔记

第二十一章　肿瘤内分泌治疗

目前内分泌治疗已经成为肿瘤治疗的重要手段，尤其对激素依赖性肿瘤，如乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜癌等，疗效可与化疗相媲美。同时内分泌治疗的毒性低、耐受性好，常作为某些患者的首选治疗。本章介绍了肿瘤内分泌治疗的相关知识，首先分析了内分泌治疗的作用机制，可通过熟悉内分泌药物的种类，进而掌握内分泌治疗在肿瘤治疗中的应用。

肿瘤内分泌治疗又称肿瘤激素治疗（hormonal therapy），是指通过调节和改变机体内分泌环境及激素水平治疗肿瘤的方法。肿瘤内分泌治疗始于乳腺癌。1896 年，苏格兰格拉斯哥肿瘤医院外科医师 Georage Thomas Beatson 报道了双侧卵巢切除治疗局部复发和晚期乳腺癌，取得了良好的效果，拉开了肿瘤内分泌治疗的序幕。此后，Loeser 等于 1939 年描述了雄激素对转移性乳腺癌的治疗作用；Huggins 等于 1941 年发现睾丸切除术和口服己烯雌酚对晚期前列腺癌具有显著的治疗效果。这些研究是肿瘤内分泌治疗的良好开端，使人们逐渐认识到一些肿瘤的发生、发展与激素失调有关，治疗中可应用一些激素或抗激素类物质使肿瘤生长环境发生变化，从而有效控制肿瘤。

第一节　肿瘤内分泌治疗作用机制

肿瘤内分泌治疗属于全身治疗，是肿瘤综合治疗的重要组成部分，它通过改变机体内分泌环境达到治疗肿瘤的目的。一些肿瘤细胞可表达激素受体，其生长和分裂受激素水平的影响，称为激素依赖性肿瘤，给予相应的激素或抗激素治疗，可产生抗肿瘤作用。激素依赖性肿瘤主要来源于激素靶器官，如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌等；还可来源于非激素靶器官，如部分胃癌、肝癌、大肠癌、黑色素瘤等肿瘤组织中均可检测到激素受体，内分泌治疗对这些肿瘤也有一定效果。肿瘤内分泌治疗机制主要包括两个重要的环节：降低激素水平和阻断激素与受体的结合。

一、降低激素水平

体内激素产生及调节机制：下丘脑、垂体、靶腺体分别合成和分泌不同功能的激素，彼此间互相调节，形成下丘脑-垂体-靶腺体轴，确保人体生理功能的正常发挥。①下丘脑：合成分泌促甲状腺激素释放激素、促性腺激素释放激素等下丘脑调节肽，这些下丘脑调节肽通过垂体门脉系统到达腺垂体，刺激或抑制垂体激素的分泌；②腺垂体：在下丘脑调节肽的促激素作用下，释放促甲状腺激素、促性腺激素等，调节下游的靶腺体如甲状腺、卵巢和睾丸等的激素水平；③靶腺体：作为外周内分泌器官，在下丘脑、垂体的中枢调节作用下，合成和分泌甲状腺素、雌激素、孕激素、雄激素等，作用于机体各部位，调控生理功能。因此，降低激素水平可以通过两个途径实现，一是在中枢水平抑制下丘脑调节肽的产生，致使下游激素合成和分泌减少；二是在外周水平抑制激素产生。

（一）中枢水平抑制激素产生

1. 通过促性腺激素释放激素类似物和拮抗剂减少激素的产生　促黄体生成素释放激素类似物（luteinizing hormone releasing hormone analogue，LHRHa）和促黄体生成素释放激素（luteinizing hormone releasing hormone，LHRH）拮抗剂可与促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone，GnRH）竞争性结合垂体 GnRH 受体，减少垂体黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和卵泡刺激素（follicule-stimulating hormone，FSH）的分泌，从而降低雌激素、孕激素和雄激素的水平，这种方法也称为药物去势。

LHRHa是乳腺癌和前列腺癌内分泌治疗中最常用的一类去势药物，具有可逆、不良反应小的优点；LHRH拮抗剂目前仅用于晚期前列腺癌的内分泌治疗，因不良反应较大而限制其临床使用。

2. 通过负反馈调节机制减少激素的产生 在下丘脑-垂体-靶腺体轴中，下游激素水平增加，可以负反馈抑制上游激素水平，从而降低其他下游激素水平。①雌激素和雄激素：雌激素是前列腺癌内分泌治疗的常用药物，可通过负反馈抑制GnRH的分泌，减少雄激素的产生，而达到治疗肿瘤的目的；雄激素可通过负反馈抑制GnRH的分泌，减少雌激素的产生，对乳腺癌有一定的治疗作用，然而由于其不良反应较大，目前在乳腺癌治疗中的应用越来越少。②甲状腺素：在甲状腺癌的治疗中，补充甲状腺素不仅可以维持机体内甲状腺素水平，而且可以通过甲状腺素负反馈抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴，降低促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）的水平，抑制TSH引起的甲状腺组织的生长，从而治疗甲状腺癌。

（二）外周水平抑制激素产生

1. 手术去势 是指通过手术的方法切除腺体而达到抑制腺体功能的一种内分泌治疗方法。包括双侧卵巢切除术和双侧睾丸切除术等。手术去势是目前在乳腺癌和前列腺癌治疗中常用的方法，能够迅速、有效地降低激素水平，不良反应小，去势后联合其他内分泌治疗可以进一步提高疗效。

2. 放射去势 是指通过放射的方法破坏腺体，抑制腺体功能的一种内分泌治疗方法。主要用于卵巢去势，可使患者免于手术，但由于所需时间较长、定位不准确，卵巢功能阻断可能不完全或可能造成毗邻器官的放射损伤，而较少应用。

3. 抑制雄激素向雌激素转化 雄烯二醇在外周组织（如卵巢、胎盘、下丘脑、肝脏、肌肉和脂肪组织等）中芳香化酶的作用下可以转变成雌酮。对于绝经后的乳腺癌患者而言，卵巢功能已经衰退，雌激素主要来源于肾上腺产生的雄激素经过芳香化作用的转化。芳香化酶是芳香化过程中的关键酶。芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors，AI）能抑制芳香化酶活性，阻止雄激素向雌激素转化，降低雌激素水平，治疗乳腺癌。根据AI结构和作用机制不同，可分为：①类固醇类芳香化酶灭活剂：与雄激素竞争性占据芳香化酶的活性位点，并以共价键形式与酶不可逆结合，引起永久性酶灭活；②非类固醇类芳香化酶抑制剂：与雄激素竞争芳香化酶活性位点，并以离子键与酶可逆性结合，从而可逆性地抑制酶活性。根据AI合成的时间分为：第一代AI、第二代AI和第三代AI。第三代AI具有高效、低毒，使用方便等特点，是绝经后乳腺癌内分泌治疗的主要药物。

二、阻断激素与受体结合

雌激素、孕激素和雄激素等均属于类固醇类激素（甾体激素），呈脂溶性，易穿过细胞膜进入细胞内，与胞质中的受体结合，形成活性复合物，进入细胞核，通过激活DNA转录过程刺激细胞增殖。因此，阻断雌激素与雌激素受体（estrogen receptor，ER）的结合或阻断雄激素与雄激素受体（androgen receptor，AR）的结合，可以抑制肿瘤细胞的生长而治疗肿瘤。常用的受体拮抗药物包括：①选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulator，SERM）：通过与雌激素竞争性结合ER，阻断雌激素相关基因的表达，使癌细胞维持在G_1期，减慢细胞的分裂和生长，SERM主要用于乳腺癌的治疗，是目前应用最为广泛的乳腺癌内分泌治疗药物。②雄激素受体拮抗剂：与内源性AR竞争性结合，抑制雄激素进入细胞核，阻断雄激素对前列腺癌的刺激作用。单用此药，可以加速LH和FSH的生成，使血浆中睾酮和雌二醇水平增加，故常常与GnRH类似物联合应用，成为前列腺癌治疗的基本药物。

三、其他

在细胞周期中，G_1限制点控制进入S期，对于正确调节细胞增殖必不可少。细胞周期蛋白依赖性激酶4和6可与D型细胞周期蛋白形成一种复合体，从而引发细胞周期通过G_1限制点。CDK4和CDK6-细胞周期蛋白D_1复合体通过Rb肿瘤抑制蛋白的磷酸化作用和失活调节G_1限制点，从而促使细胞进入S期。目前临床试验正探索CDK4/CDK6抑制剂与当前标准内分泌治疗[非甾体类芳香化

笔记

酶抑制剂(NSAI)或氟维司群]联合使用在 HR+、HER2-乳腺癌中的安全性和有效性。

第二节　肿瘤内分泌治疗药物分类

根据作用机制不同,将内分泌药物分为以下 3 类:①减少激素产生药物;②阻断激素与受体结合药物;③其他(表 4-21-1)。

表 4-21-1　肿瘤内分泌治疗药物分类

药物分类		代表药物	药理作用
减少激素产生	中枢水平抑制激素产生	戈舍瑞林 亮丙瑞林 地加瑞克	竞争性地与 GnRH 受体结合,拮抗 GnRH 受体,减少 LH 和 FSH 的分泌,进而减少雌激素和雄激素的分泌
	外周水平抑制激素产生 AI	阿那曲唑 来曲唑 依西美坦	与芳香化酶可逆性或不可逆结合,抑制酶活性,阻断雄激素转化为雌激素
阻断激素与受体结合	SERM	他莫昔芬 托瑞米芬 氟维司群	与雌激素竞争性结合 ER,抑制雌激素作用;氟维司群还可以降解 ER
	雄激素受体拮抗剂	氟他胺 比卡鲁胺	竞争性结合雄激素受体,抑制雄激素作用
其他	激素类	己烯雌酚	与相应受体结合拮抗其他性激素,反馈性抑制 GnRH 的产生,进而减少外周性激素合成与分泌
		甲地孕酮 丙酸睾酮	
		甲状腺素	抑制 TSH 分泌
	生长抑素类似物	奥曲肽	抑制生长激素、胰岛素、胰高血糖素、胃泌素等激素分泌

第三节　内分泌治疗在肿瘤治疗中的应用

在肿瘤的综合治疗中,内分泌治疗是激素依赖性肿瘤重要的全身治疗手段,无论是在术后辅助治疗还是晚期解救治疗中均发挥着重要作用。下面重点介绍几种常见肿瘤的内分泌治疗。

一、乳腺癌的内分泌治疗

乳腺癌的内分泌治疗,不仅能够降低术后患者的复发风险,提高无病生存率和总生存率,而且能够延长复发转移患者的无进展生存期,改善患者生活质量和延长总生存时间。

(一) 内分泌治疗的生物学基础

乳腺属于激素反应器官,正常乳腺上皮细胞含有多种激素受体,如 ER 和 PR,其生长发育有赖于多种激素的协调作用。乳腺发生癌变后,部分癌细胞可以保留全部或部分激素受体,生长发育仍受激素环境影响。

雌激素主要通过 ER 介导的基因转录促使乳腺癌细胞增殖,此外还可通过促进癌细胞自分泌和旁分泌多种生长因子如胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)等,进一步促进乳腺癌细胞增殖,并对乳腺癌恶性表型的维持起重要作用。已证实至少有 50% ~60% 的乳腺癌患者是激素依赖性的,可以通过阻断雌激素对乳腺癌细胞的刺激作用治疗乳腺癌。

内分泌治疗的效果与受体状态密切相关。ER 和 PR 均阳性者,有效率为 60% ~70%;ER 或 PR

阳性者，有效率为30%～40%；ER和PR均阴性者，有效率<10%；受体状态不明者有效率为20%～35%。另外，内分泌治疗的疗效还受肿瘤转移部位（如骨、软组织转移的治疗效果好）和是否闭经等因素影响。内分泌治疗一般起效较慢，常常于服药后4～8周起效。

（二）内分泌治疗的手段

1. 手术治疗　主要指卵巢切除术，效果与药物去势相似，但由于具有创伤性和不可逆性，常常被药物去势所取代。

2. 放射治疗　主要指卵巢放射去势。

3. 药物治疗　是乳腺癌内分泌治疗的主要手段，包括选择性雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂、黄体生成素释放激素类似物和孕激素等。

（三）内分泌治疗的应用

1. 新辅助内分泌治疗　乳腺癌新辅助内分泌治疗是指对非转移性乳腺癌，在应用局部治疗前所进行的系统性内分泌治疗。新辅助内分泌治疗和新辅助化疗相似，能够使对内分泌治疗敏感的乳腺癌达到降期的目的，从而提高乳腺癌的局部控制率，并为可能需要行乳房切除术的患者提供保留乳房的机会。新辅助内分泌治疗目前主要适用于绝经后ER阳性的乳腺癌患者。

2. 辅助内分泌治疗　对于ER和（或）PR阳性的乳腺癌患者，不论其年龄、月经状况、肿瘤大小和是否存在区域淋巴结转移，术后都应该接受辅助内分泌治疗。辅助内分泌治疗不仅可以降低局部复发和远处转移风险，还可以提高总生存率。

3. 解救内分泌治疗　晚期转移性乳腺癌治疗的主要目的是缓解症状、提高生活质量和延长生存期。由于内分泌药物使用方便、疗效确切且毒性小，故特别适合于晚期乳腺癌的治疗。

二、前列腺癌的内分泌治疗

内分泌治疗是晚期前列腺癌的主要治疗方式，对大多数患者均有一定疗效。在70%～80%的患者中，内分泌治疗可以延缓和阻止肿瘤的生长。而对于淋巴结阳性的前列腺癌患者，行根治性前列腺切除术和盆腔淋巴结清扫术后给予内分泌治疗，可提高生存率，降低局部复发风险。

（一）内分泌治疗的生物学基础

前列腺是雄激素依赖性器官，大多数前列腺癌生长依赖于雄激素（睾酮），减少或拮抗体内雄激素可使癌变的前列腺上皮细胞凋亡，抑制癌细胞生长。90%～95%的雄激素在睾丸内产生，通过下丘脑-垂体-睾丸轴的反馈机制进行调控；不足5%的雄激素由肾上腺皮质分泌，可为前列腺提供最多约40%的活性雄激素。内分泌治疗可通过以下途径消除雄激素的活性作用：①抑制垂体的促性腺激素释放，从而抑制睾酮的产生；②双侧睾丸切除术，去除睾酮的产生来源；③直接抑制类固醇的产生；④抑制靶组织中雄激素的作用。

（二）内分泌治疗的手段

1. 手术治疗　主要指双侧睾丸切除术。

2. 药物治疗　是前列腺癌内分泌治疗的主要手段。包括：雌激素类药物、孕激素类药物、雄激素受体拮抗剂、促性腺激素释放激素类似物及抗肾上腺药物等。

（三）内分泌治疗的应用

1. 新辅助内分泌治疗　前列腺癌新辅助内分泌治疗是指对非转移性前列腺癌，在局部治疗前进行的系统性内分泌治疗。临床研究表明，部分患者的临床分期可能被低估，前列腺癌新辅助内分泌治疗可以减小肿瘤体积，降低临床分期，减少淋巴结浸润。目前，《NCCN临床实践指南：前列腺癌（2017. V1）》不推荐将新辅助内分泌治疗用于将要进行根治性前列腺切除术的患者，而放疗前进行的新辅助内分泌治疗可降低复发转移率，改善患者的无病生存期。

2. 辅助内分泌治疗　辅助内分泌治疗即根治性前列腺癌切除术后或放疗后给予的预防复发转移的内分泌治疗，适用于术后病理示淋巴结阳性及伴有高复发风险的放疗后前列腺癌患者。对于淋

巴结阳性的患者，推荐术后立即持续应用辅助内分泌治疗。目前，前列腺癌辅助内分泌治疗疗程尚有争议，根据复发风险分级及其他联合治疗方案的不同，可以进行 4～6 个月或 2～3 年的辅助内分泌治疗。

3. 解救内分泌治疗　解救内分泌治疗能够有效缓解症状、提高生活质量和延长生存期。已被推荐为晚期前列腺癌的一线治疗方法。

虽然内分泌治疗对大多数前列腺癌有明显的疗效，但几乎所有患者最终将转变为去势抵抗性前列腺癌。去势抵抗性前列腺癌的发生机制可能与性腺外雄激素产生增多、AR 变异或表达增加，导致癌细胞对雄激素更为敏感有关。此时 AR 信号通路仍然是重要治疗靶点，二线内分泌治疗对某些去势抵抗性前列腺癌患者仍有效。

三、其他肿瘤内分泌治疗

（一）子宫内膜癌的内分泌治疗

子宫内膜癌的内分泌治疗主要是指采用孕激素及抗雌激素药物对子宫内膜癌进行的治疗。①孕激素通过与孕激素受体结合进入细胞核，影响细胞内 DNA 的转录，延缓 DNA 和 RNA 的复制，抑制肿瘤细胞的生长。对于晚期或复发子宫内膜癌，孕激素治疗的完全缓解率为 9%～17%，部分缓解率为 6%～8%，无进展生存时间为 2.5～3.2 个月，总生存时间为 7.0～11.1 个月。孕激素与细胞毒药物联合，可提高对子宫内膜癌的疗效。②他莫昔芬是选择性激素受体调节剂，与雌二醇竞争 ER，具有抗雌激素的作用。单用他莫昔芬有效率低，不推荐单独应用，与孕激素联用，可增加孕激素作用，对子宫内膜癌有效。

（二）甲状腺癌的内分泌治疗

甲状腺癌的内分泌治疗通过补充甲状腺素，抑制垂体前叶 TSH 的分泌，抑制 TSH 对甲状腺组织的刺激，达到治疗肿瘤的目的。口服甲状腺素可以用于治疗体质差而不能手术切除的晚期甲状腺癌患者或术后复发转移的患者，也可以用于预防术后复发。一般认为，口服甲状腺素对生长缓慢的分化良好型甲状腺癌疗效较好。

（三）胰腺内分泌肿瘤的内分泌治疗

胰腺内分泌肿瘤，又称胰腺 APUD 肿瘤，能分泌大量多肽激素进入血液循环，与靶细胞膜上的特异受体结合，通过酶系统激活相应靶细胞的生理活性，产生相应症状。

生长抑素能够抑制多种激素的作用，包括抑制胰腺外分泌胃酸、酶和二碳酸盐。奥曲肽是一种人工合成的含有 8 个氨基酸的生长抑素类似物，它保留了生长抑素中发挥生物学活性的四肽序列，能够抑制生长激素、胰岛素、胰高血糖素和胃泌素等激素分泌，达到治疗的目的。内分泌治疗适用于不能切除的肿瘤及改善患者的一般状况。

（四）卵巢颗粒细胞瘤的内分泌治疗

卵巢颗粒细胞瘤可分泌雌激素且颗粒细胞瘤中存在孕激素受体，这些都是激素治疗颗粒细胞瘤的依据。对于一线化疗失败的颗粒细胞瘤，甲羟孕酮可诱导肿瘤缓解。甲羟孕酮的疗效与使用剂量有一定的关系。近年来发现促性腺激素释放激素激动剂在治疗激素依赖性恶性肿瘤方面有一定的疗效。

小　结

肿瘤内分泌治疗又称肿瘤激素治疗，是指通过调节和改变机体内分泌环境及激素水平治疗肿瘤的方法。其作用机制主要是通过降低激素水平、阻断激素与受体的结合，从而阻断激素刺激肿瘤生长的信号转导通路。降低激素水平可以通过中枢水平和外周水平抑制激素产生两种途径实现。中枢水平抑制激素产生包括：促性腺激素释放激素类似物和拮抗剂。外周水平抑制激素产生包括：手术去势、放射去势和抑制雄激素向雌激素转化。常用药物包括黄体生成素释放激素类似物和拮抗剂、选择

性雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂等。乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等激素依赖性肿瘤可通过内分泌治疗降低复发风险、延长无进展生存期、提高生活质量和延长总生存时间。内分泌治疗已成为肿瘤综合治疗中非常有效的治疗手段。

展 望

内分泌治疗的未来发展将不再局限于对器官或细胞水平上的激素生理、药理作用、激素释放调节及其机制进行阐述，而是深入到分子水平对激素的基因调控机制、激素与受体的相互作用机制及受体的信息转化和传递等一系列问题进行深入细致的研究，从而推动新药的研发、提高个体化治疗水平、降低药物不良反应、克服激素耐药。

思 考 题

1. 肿瘤内分泌治疗作用机制有哪些？
2. 肿瘤内分泌治疗药物具体如何分类？
3. 有哪些肿瘤可行内分泌治疗？具体如何应用？

（张清媛）

第二十二章　肿瘤中医药治疗

中医学(traditional Chinese medicine)也称为中国传统医学,是经过数千年医疗实践逐步形成并不断发展完善的独特医学理论体系。中医肿瘤学是中医学的一门分支学科,在几千年的中医理论发展过程中,对肿瘤的病因、病机、治疗、预防等方面不断更新认识,逐步形成了以“正虚邪实”为基本病机,以“虚”“痰”“毒”“瘀”为肿瘤发生的基本病理因素,以扶正培本法作为治疗肿瘤的基本法则,以扶正祛邪作为治疗肿瘤的总纲等一套成熟的理论体系。

第一节　肿瘤中医药治疗简史

中医对肿瘤的认识和治疗有数千年历史,早在3500年前的殷墟甲骨文上就出现了“瘤”的病名,是目前对肿瘤的最早记载。历代医家对肿瘤的命名依据性状主要包括“岩”“恶核”“癥瘕”“积”“瘤”“癌”等;根据病因及症状的命名主要包括“息贲”“噎膈”“反胃”等。我国历代医家在著作中所论述的肿瘤的证候表现、病因病机、治则治法及预后转归等,均对后世中医肿瘤学的形成与发展具有重要贡献和指导意义。

一、肿瘤中医药治疗的早期探索阶段(殷周至隋唐时期)

《难经·五十五难》曰:“积者,五藏所生,……其痛不离其部,上下有所终始,左右有所穷处”,这是对肿瘤性质及特点的较早论述。东晋著名医家葛洪首次运用海藻治疗颈部瘿瘤,至今海藻仍为治疗甲状腺肿瘤的常用中药。汉代著名医家张仲景开创了大黄䗪虫丸、桂枝茯苓丸、鳖甲煎丸(《金匮要略》)等著名方剂,至今仍是应用于肿瘤的中成药治疗。隋唐时期,《诸病源候论》《千金备急要方》及《外台秘要》等医学著作不仅将肿瘤按病因、病机进行分类,更明确论述了肿瘤的症状特点、治疗及预后情况。总体而言,这一时期属于对肿瘤的初步认知和探索阶段。

二、肿瘤中医药治疗的理论发展阶段(宋金元时期)

此时期,宋代东轩居士在《卫济宝书》中以“嵓(岩)”作为病名论述乳腺癌。杨士瀛在《仁斋直指方论·卷二十二·发癌方论》中首次以“癌”命名恶性肿瘤,其言:“癌者,上高下深,岩穴之状,颗颗累垂……毒根深藏,穿孔透里……”,指出癌肿的病证特点及主要性质,为今所沿用。在治疗方面,宋代陈自明提出治疗当注重整体,不单纯治疗局部病变。宋代窦汉卿提出早期治疗的重要性。这一时期,肿瘤的中医学理论及治疗得到了深入发展。

三、肿瘤中医药治疗的理论成熟阶段(明清时期至今)

此期著作甚多,多采用独立章节进行阐述,如明代申斗垣的《外科启玄·癌发》。其中王肯堂的《证治准绳》不仅涉及了乳腺癌、瘿瘤、肠覃、积聚、石瘕、噎膈等多种肿瘤,还阐述了对良、恶性肿瘤的鉴别以及相应治法,并提出“忧怒郁遏”是乳腺癌的重要病因之一,主张疏肝解郁的辅助治疗方法。王清任主张破血逐瘀,并开创了少腹逐瘀汤及血府逐瘀汤两则著名方剂。在肿瘤的药物治疗方面,李时珍在《本草纲目》中记载了上百种关于肿瘤治疗的中药。而《外科全生集》中用于治疗乳岩、痰核、瘰疬的犀黄丸与小金丹,以及《医学心悟》中治疗噎膈的启膈散等经典方剂,至今仍广泛应用于肿瘤

临床治疗。此时期，内治法主要包括攻毒、扶正、清热、消瘀、化痰、软坚散结等方法，外治法也得到了进一步丰富。在此阶段，对疾病发生的病因病机、辨证论治、预后转归等论述更加详尽，中医肿瘤学理论日臻成熟。

现代中医学、中药学，在继承和发扬前人理论和实践的基础上与时俱进，无论临床还是基础研究均获得了长足发展。临床研究方面，逐步开展了系统的循证医学临床实践，包括中医证候研究，中医疗效评价研究等，为临床科研提供了更为可靠的科学依据。基础研究方面，逐步探索中医药对肿瘤的干预作用机制；临床应用方面，通过提高机体免疫功能、增效减毒、减少复发转移和改善内环境等作用，提高了患者的生活质量，相对延长了生存期。

第二节 肿瘤中医治疗原则

一、未病与先防

中医学治疗疾病历来防重于治。《黄帝内经·素问·四气调神大论》："圣人不治已病治未病，不治已乱治未乱"。所谓"治未病"，包括未病先防和既病防变两方面的内容。而对于肿瘤来讲，中医认为其根本出路就是防控。

未病先防，即在疾病未发生之前做好各种预防工作，以防止疾病的发生。精神意志是生命活动的基本体现，由五脏所产生，同时又能反过来作用于五脏而影响人体脏腑功能活动。中医认为，肿瘤的预防一定要注意调养精神情志，只有这样，才能做到"精神内守，病安从来。"所以中医提倡肿瘤预防应该做到调情志，节饮食，慎用药，适运动，顺四时，把肿瘤的防控融入到我们每天的生活中。

但如果肿瘤已经发生，则应争取早期诊断，早期治疗，做到"先安未受邪之地"，以防止疾病的发展与传变。在肿瘤防治过程中，一定要掌握疾病发生发展规律及其传变途径，做到早期诊断，有效治疗，才能防止其传变。

二、整体与局部

整体观是中医理论体系的核心观点之一，认为人体是一个有机整体，各部分在结构与功能上相互联系、相辅相成，协调为用，又互相制约。对于肿瘤的诊疗，立足于整体调节，将局部置于整体之中，有利于从宏观与微观相结合的角度把握病因病机并进一步论治。不仅施治于局部，更要从根本上改善机体作为整体的内环境，逐渐消除内外不良致病因素，进而控制肿瘤的侵袭与进展。

三、辨病与辨证

辨病，即是根据症状、体征及收集的各项检查结果，通过医学理论及临床经验进行分析、综合而作出的对疾病本质的判断，是治疗的必要前提和依据。在肿瘤的诊治过程中，辨病主要体现在明确肿瘤原发及转移病灶的部位、病灶大小及数量、病理组织学类型，以及临床分期等，依据肿瘤不同类型的特点及患者的体质差异，制订个体化治疗方案。

辨证是指在中医理论指导下，依据望、闻、问、切四诊所收集的资料，经分析、综合、判断，分辨疾病的病因、病位、性质及病机转化规律，将疾病某一阶段概括为某种性质的证，得出病证名的过程。辨证要求言之有理，理必有据。

辨病与辨证，既有所区别又相互联系。在肿瘤的"辨病"诊断中，立足于具体病灶，而"辨证"诊断立足于全身。同一疾病过程中，由于发展阶段及患者体质的不同，其病证可能不同；同样的，相同的证也可能出现在不同疾病的发展过程中，因此根据相应的证提出治法，会出现同病异治，异病同治的现象。

恶性肿瘤诊疗过程中，宜辨病为先，以病为纲，并进一步将辨病与辨证相结合，更好地把握整体，以此为依据制订合理的治疗方案。

四、扶正与祛邪

正气，是机体正常功能活动的统称，是对机体的抗病能力、对外界的适应能力及康复能力的概括。邪气，是各种内外致病因素的统称，不仅包括风、寒、暑、湿、燥、火外感六淫及疫疠（病毒），也包括机体劳逸损伤、饮食不节、七情内伤等因素导致的痰、瘀、食积、毒邪等。

中医理论认为，疾病的发生发展主要是正邪相争的过程，正气不足或虚衰是导致疾病发生发展的重要内因之一，如《素问·评热病论》云："邪之所凑，其气必虚。"尤其在恶性肿瘤的发生发展过程中，正虚邪盛的表现更为显著。

扶正与祛邪是中医治疗肿瘤过程中的主要原则。扶正，即扶助正气，调动机体抗病能力，增强体质的过程。祛邪，是以泻实之法去除邪气，以达邪去正复的目的。扶正是攻邪的必要条件，攻邪的目的是邪去正安。

一般认为，肿瘤为实邪，需泻实以祛邪，祛邪之法多以攻为主，如清热解毒、破血逐瘀等，祛邪的同时容易伤正，恶性肿瘤的病性多属于虚实夹杂，治疗宜"攻补兼施"，即扶正与攻邪并用，攻中有补，补中有攻。

五、治标与治本

标与本是一对相对的概念，指疾病的主与次、因与果、本质与现象等的关系。疾病发展过程不同条件下，标与本可发生一定的变化。

一般而言，治病求本，这里的"本"多指主要疾病或疾病治疗的主要方面，由于恶性肿瘤病情险恶，预后不佳，患者生存期较短，在无急症、危症的情况下一般以抗肿瘤治疗为主。在疾病治疗的不同阶段，矛盾主次不同，缓急有别，应依照疾病发展的具体阶段进行论治。临床上治疗恶性肿瘤，宜根据症状缓急的区别，采用急则治标、缓则治本、标本俱急则标本兼顾的治疗原则。

第三节　肿瘤中医药常见治疗方法

一、扶正培本法

（一）中医基础理论

扶正培本法，即扶助正气，培植本元之法。肿瘤的发生及进展，是正邪相争的过程，是全身性疾病的局部表现。《黄帝内经》有云："正气存内，邪不可干"，《外源医案》亦提出："正气虚则成岩"，均在不同程度上说明肿瘤是机体正不胜邪所产生的病理产物，因而扶助正气、补益调养机体本元，是中医理论指导下治疗肿瘤的主要治法之一。

（二）主要作用机制

扶正培本主要通过补肾健脾、益气养血之法调和阴阳，扶植本元，以助机体鼓邪外出，是中医药治疗肿瘤的重要治疗原则及常见治法。

"肾"为"先天之本"，具有促进机体生长、发育和生殖，保持肺呼吸深度，调节机体多种代谢和生理功能活动等作用。肾气为脏腑功能的重要动力，正如张介宾《类经图翼·大宝论》所言："天之大宝，只此一丸红日；人之大宝，只此一息真阳……以其为生气之源，气强则强，气衰则病，……"肾气不足或亏虚，导致机体抗病能力低下，不但不利于疾病康复，甚至会促进疾病进展。

"脾胃"为后天气血生化之源，主要生理功能为消化水谷及吸收和输布精微物质；运化全身水液；化生气血以营养全身；统摄血液等。《素问·经脉别论》言："饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行。"饮食中的精微营养物质均赖于脾胃消化吸收而输布运化全身，故称之为"后天之本"。

（三）注意事项

扶正培本法的应用须以辨证为要，并非一概而论，宜辨清虚实，虚证又分阴阳、表里、气血和不同脏腑，如：肾阴虚、肾阳虚、脾虚、脾肾两虚、气虚、血虚、阴虚等。

二、清热解毒法

（一）中医基础理论

清热解毒法属于“清法”，指以药性寒凉，具有清泻邪热、泻火解毒、消肿散结作用的药物为主，治疗热证、火证、热甚成毒及虚热的治法。依据《素问·至真要大论》“热者寒之”的治疗原则。多用于治疗恶性肿瘤中热毒蕴结者。

（二）主要作用机制

恶性肿瘤病情险恶，属邪毒内蕴，郁久化热所致。肿瘤在发展过程中，常表现为热毒蕴结症状，如局部痈肿疮毒、疼痛灼热、发热或吐衄发斑、口干口渴、尿赤、便秘、或有妇女带下、舌质红绛苔黄等，治疗宜以清热解毒散结为法。此治法主要取清热解毒类中药的祛邪功能，清除热毒，以实现解毒散结、抗肿瘤的目的，此外清热解毒药物还具有一定抗炎的功效，亦可辅助西医治法提高疗效。

（三）注意事项

清热解毒法在使用中宜辨清证型，例如里热证还包括气分实热证、血分实热证、湿热证等分型。若气分邪热，宜兼用泻火药；血分实热证，宜兼用凉血药；湿热证，宜兼用燥湿药等。本类药物药性寒凉，或有小毒，易伤脾胃，使用中须注意用量，并配合健脾养胃、滋阴益气等法同用。脾胃气虚、食少便溏者慎用。

三、化痰祛湿法

（一）中医基础理论

中医理论的“痰”是机体水液代谢障碍而形成的病理产物，产生后可作为致病因素作用于机体，导致脏腑功能失调或组织经络阻滞，继而引起各种病理变化。汪昂在《医方集解》中指出：“（痰）在肺则咳，在胃则呕，在头则眩，在心则悸，在背则冷，在胁则胀，其变不可胜穷也。”痰作为肿瘤致病的影响因素常见于乳腺癌、甲状腺癌、肺癌、胃癌、淋巴瘤及淋巴结转移等，治以化痰散结为法。化痰祛湿法是指运用理气化痰、化湿泄浊的药物调理气机，除痰化积。

（二）主要作用机制

痰邪的产生原因较为复杂，可由外感风、寒、暑、湿等六淫之邪，或情志内伤、饮食不节等因素产生，而脏腑功能失调，尤其是脾失健运，亦可导致机体聚湿而生痰，痰浊阻滞，使脏腑、经络和气血等不得疏通而成瘤。痰湿阻滞的主要临床表现包括：头身困重如裹、头晕头胀、肢体肿胀、肢节酸痛、咳嗽喘促、食欲缺乏、恶心呕吐、乏力、舌苔厚腻和脉滑等。治宜化痰祛湿，除痰散结，亦可起到消减体内积液如胸腔积液、腹水的作用。

（三）注意事项

应用于肿瘤治疗时，化痰祛湿法常与理气法及软坚散结法合用，祛痰时应辨别性质，兼有热证则清热化痰，兼有风邪则化痰祛风，兼有肺燥则润燥化痰等，且根据不同病位选用相应引经药以助药力达至病所。另外，脾主运化，脾虚则易聚湿生痰，因此治痰湿之证当与健脾相配合，使顽痰去而新痰不生。

四、活血祛瘀法

（一）中医基础理论

瘀血，指机体内血液凝滞，导致循行障碍，它既指积于体内的离经之血，又包括阻滞于血脉及脏腑内运行不畅的血液。血瘀证主要由于瘀血内阻、血行不畅、阻滞气机血脉所致。瘀血主要由于外伤、

笔记

出血、饮食不节、情志所伤或感于外邪等所致。中医理论认为瘀血是肿瘤形成与发展的重要影响因素之一，而历代医家亦多指出癥积、噎膈、肿块等病理产物均与瘀血相关。

（二）主要作用机制

活血祛瘀法是指以消散通行、活血化瘀药物治疗瘀血阻滞，以达活血行血，破瘀散结之效的治法。在肿瘤中医药治疗过程中，血瘀证较为常见，治宜活血祛瘀，以改善机体内血瘀微环境。血瘀证主要表现为脏腑组织内瘀血阻滞，局部瘀斑或有肿块，痛有定处，刺痛拒按，肢体麻木，甚至发生功能障碍，舌质紫暗，脉涩等。《内经》曰："血实宜决之"，指明治瘀当以活血行血之法破瘀散结，并根据具体辨证兼以行气、温经、养血、清热或祛湿等。另外气虚则血滞，活血同时兼以益气，以助脏腑组织气血恢复运行，畅通血脉，消散瘀滞，从而达到化瘀消癥的作用。

（三）注意事项

活血祛瘀类药物药性强烈，易耗气、耗血、伤阴，因此使用时宜根据具体情况随证配伍益气、养血或滋阴类药，以防伤正。另外，气行则血行，治疗中活血祛瘀药宜适当配伍理气药，更有助于增长消癥散结之力。妇女月经过多者慎用。也有报道活血药宜与解毒药共用以减少肿瘤转移率。

第四节　中医药治法在肿瘤治疗中的应用

恶性肿瘤是一类病因病机复杂，病位可遍及全身各脏器、组织，病理组织学分型多样，生存期相对较短的慢性疾病。临床中多采取中西医结合的综合治疗方法，依据患者病位、病理类型、组织学分级、临床分期等诊断，以及个体体质差异等影响因素进行辨病与辨证相结合的分阶段个体化治疗（图 4-22-1）。当患者因病位或体质较差等因素不能接受手术、放化疗及其他西医治法时，宜进行单纯中医药治疗；而适宜西医治疗的患者则可以在治疗过程中或完成后采用中医药疗法进行辅助治疗。

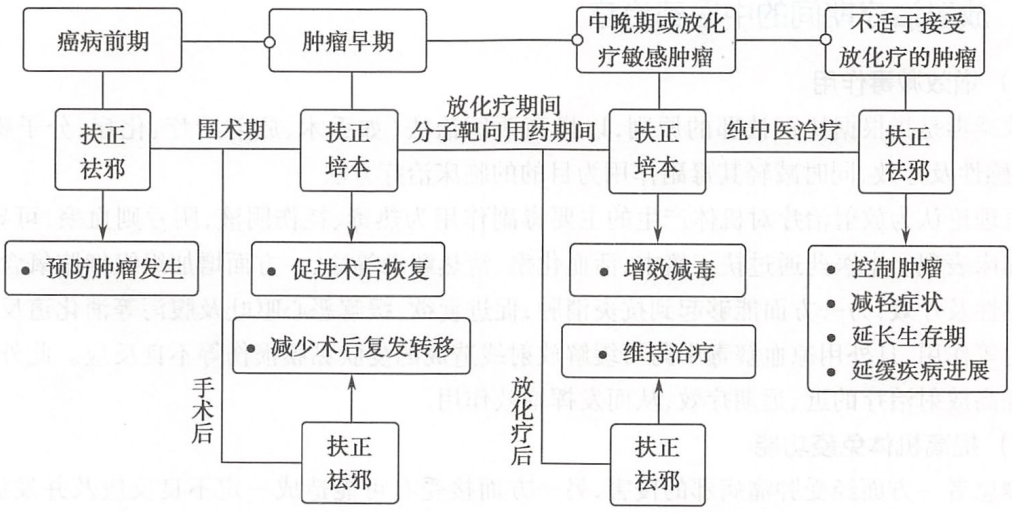


图 4-22-1　中西医结合治法在肿瘤各阶段治疗中的应用

一、中西医结合治疗应用原则

1. 围术期（perioperative period）（手术前后 1～2 个月内）　进行扶正培本法（汤剂、中成药或注射剂）辅助治疗，提高术前体力，促进术后恢复，改善正气亏虚症状。

2. 手术 1～2 个月后无需放化疗者，为中医巩固（维持）治疗阶段，以扶正培本法为主，并通过辨证论治，加用清热解毒、活血祛瘀、软坚散结或化痰祛湿等中医药治法，减轻症状，改善内环境，预防术后复发转移。

3. 放疗期间，为中医强化治疗阶段，使用扶正培本、养阴清热、凉补气血等法，增强放疗敏感性，

减轻不良反应。

4. 化疗期间，为中医强化治疗阶段，使用健脾和胃、补气养血、滋补肝肾等法可提高化疗疗效，减轻毒副作用。

5. 放化疗完成后，为中医巩固（维持）治疗阶段，辨证运用扶正培本，清热解毒，软坚散结，活血祛瘀，化痰祛湿等法，控制肿瘤，减轻症状，提高生活质量，减少复发转移。

6. 分子靶向治疗阶段，辨证应用清热解毒，凉血活血，燥湿健脾和胃之法，能有效减轻分子靶向治疗的副反应，明显改善患者的生活质量。

7. 不适宜或不接受手术、放化疗或其他西医治疗者，可单纯应用中医治疗。辨证使用扶正培本、清热解毒、软坚散结、活血祛瘀和化痰祛湿等法，以控制肿瘤，减轻临床症状，提高生活质量，延缓疾病进展。

二、围术期的中医药治疗

（一）提高机体免疫功能

在围术期（手术前、后1～2个月内），当患者出现免疫功能下降、体力不足、乏力、贫血、易疲劳等表现时，宜应用中医药扶正培本法，补肾健脾、益气滋阴、补血养血，以提高机体免疫功能，改善患者术前体力，增强其对手术的耐受能力。

（二）促进术后恢复

手术是创伤性治疗，耗伤元气精血，并可能出现一系列术后并发症。中医药于术后1～2个月内通过扶正培本法扶助机体正气、益气滋阴、补血养血和补肾健脾，能够改善患者术后体力及更快地促进创伤愈合，促进食欲，减轻不良反应，防止气血亏虚。同时，一些中药可以明显缓解术后并发症，如腹胀、便秘及不全性肠梗阻等。

三、放射治疗期间的中医药治疗

（一）增效减毒作用

增效减毒是指根据扶正祛邪的原则，以提高西医治法（如手术、放射治疗、化疗、分子靶向治疗等）的敏感性及疗效，同时减轻其毒副作用为目的的临床治疗方法。

中医理论认为放射治疗对机体产生的主要毒副作用为热毒、耗伤阴液，阴亏则血瘀，可导致阴虚血瘀的临床表现。中医药通过扶正培本、活血化瘀、清热解毒等法，一方面增加组织细胞氧含量，提高放疗敏感性及疗效，另一方面能够起到抗炎消肿，促进食欲，缓解恶心呕吐及腹泻等消化道反应，改善疲劳乏力等作用，且外用凉血解毒中药可缓解放射线造成的皮肤黏膜损伤等不良反应。此外，中医药有助于提高放射治疗的近、远期疗效，从而发挥增效作用。

（二）提高机体免疫功能

肿瘤患者一方面经受肿瘤病邪的侵害，另一方面接受有可能造成一定不良反应及并发症的放射治疗，使机体脏腑组织产生不同程度的损伤。因此以中西医结合治疗为原则，通过扶正培本法，益气活血，养阴清热，补肾健脾，提高机体免疫功能，增强患者体质，促进恢复，增进食欲及营养吸收，减轻乏力、体重下降等全身表现，以改善患者生活质量。一般情况下，扶正培本的临床应用需要贯穿放射治疗的全程。

四、化疗期间的中医药治疗

（一）减轻化疗不良反应

在化疗期间辅助应用中医药治疗能有效起到减轻化疗毒副反应的作用，一般情况下需贯穿化疗的全部过程。

在化疗方案实施期间运用扶正培本法，通过益气补血、健脾益肾，能够减轻患者骨髓抑制、乏力、

贫血、气短、感冒样综合征、低血压和脱发等不良反应；通过养阴清热，可改善口干、多汗、潮热、咳嗽、便秘等不良反应；通过健脾益胃，有助于减轻恶心呕吐、消化道溃疡等不良反应；通过补养肝肾，有益于减轻肝肾功能损害、听力下降及生殖系统影响。另外，化疗常导致机体发生血瘀证，如肌肤甲错、唇甲色黯或青紫、局部刺痛、肢端麻木和舌质紫黯或有瘀斑。用活血祛瘀法可有效缓解，包括手足综合征、局部疼痛、皮肤瘙痒、色素沉着等。此外应用化痰祛湿法，亦有助于消减体液潴留，减轻咳嗽痰多等不良反应。

总之，化疗期间以扶正培本为主，针对临床具体情况辨证论治，进行个体化治疗，减轻化疗所引发的多种不良反应及并发症，缓解症状，以期改善患者生活质量，提高化疗通过率。

（二）提高机体免疫功能

化疗药物使肿瘤患者受到一定毒副作用的影响，可能导致其免疫功能发生不同程度的下降，出现乏力、易疲劳、易感冒、贫血等临床表现，容易导致机体不能承受继续治疗，严重时可能因抗病能力下降而加快病情进展。因此在此阶段提高机体免疫功能是必不可少的治疗策略。通过补肾益气，调节代谢及生理功能活动，固护全身元阳之气；调养脾胃，增进食欲，促进水谷精微运化与输布，加强营养吸收利用；益气固表，养阴补血，以防治感冒、贫血、乏力等症状。

总之，立足整体调节改善免疫功能，增强患者体力，有助于提高机体对药物毒性的耐受能力，缓解虚弱症状，促进恢复，改善生活质量。

五、肿瘤分子靶向治疗期间的中医药治疗

肿瘤分子靶向治疗以肿瘤细胞的标志性分子为靶点研制出的有效阻断剂，能干预细胞发生癌变的环节。但易出现皮疹、高血压、手足综合征、腹泻等不良反应。期间辅助应用中医药，能有效减轻分子靶向治疗的副反应，明显改善患者的生活质量。

在分子靶向治疗期间，通过清热解毒、凉血活血法，能够减轻患者服药后出现皮疹性皮损；通过燥湿健脾和胃法治疗靶向分子治疗期间出现的腹泻、恶心欲呕、食欲缺乏等不良反应；通过养血通络，活血化瘀法治疗服药后出现的手足综合征，色素沉着等不良反应。

总之，靶向分子治疗期间，针对临床出现的副反应，根据患者的具体情况进行辨证施治，减轻分子靶向治疗导致的副反应及并发症，缓解症状。

六、巩固维持治疗阶段以及单纯中医药治疗

单纯中医药治疗是指由于各种因素未能接受手术及放化疗的患者，进行单纯中医药治疗的过程。

中医药巩固（维持）治疗阶段是指根治手术后，无需进行放化疗时，或姑息术后及放化疗方案完成后，肿瘤病灶得以消除、缩小或减少时，甚至稳定期，应用中医药进一步祛邪扶正，以提高与巩固西医治法疗效、控制肿瘤生长及抑制复发转移为目的的治疗阶段。

在此期间以中医药抗肿瘤治疗为主，发挥控制肿瘤生长、改善临床症状、减少复发转移、提高免疫功能及改善内环境的作用，从而延缓病情进展，提高患者的生活质量及延长生存期。

（一）控制肿瘤及改善症状

中医药抗肿瘤的临床治疗主要以清热解毒法及软坚散结法为基本方法，同时整体调节，辨证论治，依据具体辨证兼行化痰祛湿及活血祛瘀等法，发挥控制肿瘤生长与改善临床症状的作用。

1. 清热解毒法　热毒蕴结属于恶性肿瘤的常见证型，为邪盛病重之证。临床中以清热解毒法专攻热毒蕴结证，为“祛邪”的主要治法之一，在中医药抗肿瘤治疗中应用广泛，常贯穿治疗始终。清热解毒法通过清泻邪热，解毒散结，直接杀灭、抑制热毒蕴结所导致的恶性肿瘤，同时减轻相关临床症状，延缓疾病进展。

2. 软坚散结法　中医理论认为，肿瘤结节中相对质硬者为坚，相对质软者为结，早在《内经》中就已提出“坚者削之”“结者散之”的治疗法则。软坚散结法是指运用软坚类药物治疗痰、瘀、积滞所致

的癥瘕结肿等有形实邪的方法，为肿瘤在中医药治疗中的常用治法，临床中应用软坚散结法，能够起到软坚散结、攻坚消瘤、抑制瘤体生长、延缓病情进展、减轻局部肿胀、压迫、疼痛等症状的作用，该法常贯穿于中医药抗肿瘤全过程。

3. 化痰祛湿法　中医理论认为，机体伤于湿邪，脾失健运，气机不畅日久，易产生痰浊、水饮等病理产物阻滞气血经脉，以致痰浊恶核的产生。通过化痰祛湿法祛痰散结，为中医药祛邪抗瘤的常用治法之一。针对痰湿阻滞所产生的癥瘕积聚，行化痰祛湿之法，通滞散结，控制肿瘤，调节内环境，在放化疗完成后的巩固维持治疗阶段，若患者有胸腔积液、腹腔积液等体征，宜配合化痰祛湿法进行抗肿瘤治疗，消除或减少胸腹腔内的液体潴留。单纯中医药治疗时，主要通过临床辨证，消痰化积，改善痰湿阻滞表现，缓解症状，延缓肿瘤进展。

（二）减少肿瘤复发转移

预防和控制肿瘤的转移及复发，尤其在巩固和维持治疗阶段是肿瘤治疗的重要部分。临床中宜于术后及放化疗完成后，或于单纯采取中医药治疗的阶段，应用清热解毒法和软坚散结法，如在根治性治疗完成后使用，可进一步巩固治疗效果，有利于减少肿瘤的再复发；若在姑息性治疗完成后，肿瘤病灶得以缩小或减少，继续行中医药巩固维持治疗，控制、减少肿瘤的增大及转移；而实行单纯中医药治疗时，以扶正祛邪为基本原则，通过清热解毒、软坚散结、活血化瘀、化痰散结等法尽可能地控制肿瘤生长，减少转移。

（三）提高机体免疫功能

在恶性肿瘤发展及治疗过程的任何阶段，当患者出现免疫功能下降，精力体力不足，注意力不集中，骨髓抑制反应尚未完全恢复，动辄乏力、自汗多、贫血、易感冒、恶风恶寒、食欲缺乏、失眠、体重下降等表现时，宜应用中医药扶正培本法，辨证运用补肾温经、健脾益胃、益气固表、养阴补血等具体治法，增强机体免疫功能及抗病能力，改善患者临床症状，有效提高其生活质量。

（四）改善内环境

改善内环境是治疗恶性肿瘤的重要部分，中医药立足于整体与辨证，在调节内环境作用上具有较为明显的优势。近年来，炎症已被认为是恶性肿瘤的新特征之一。中医理论认为炎症多为实热之邪，以清热解毒法进行抗炎治疗，清泻实热、泻火解毒、消肿散结，控制或消除急、慢性炎症，同时亦能够改善因炎症导致的不良局部微环境，消除对肿瘤的不利影响。

恶性肿瘤尤其是中晚期患者，常伴随血瘀证，出现皮肤色黯，粗糙无华，肌肤甲错或有紫斑，唇甲青紫，舌质紫黯，脉涩等症状及体征，治宜采用活血祛瘀法，利用活血化瘀类中药走散通行之效，通过活血逐瘀、破瘀消癥而疏通经络血脉，以改善机体血瘀内环境。此外，痰湿浊邪阻滞脏腑经络，导致体内痰浊壅滞，气机不畅，形成促进肿瘤生长与进展的不良内环境，应用化痰祛湿法导滞通络，化痰散结，疏通全身气机，削减体液潴留，改善痰湿内环境，以消除对恶性肿瘤的不利影响。

总之，中医诊疗立足整体调节，实行个体化、阶段化的辨证论治，中医用药贯穿于肿瘤治疗全过程，不同的阶段所应用的治则治法不同，药物也有不同。按肿瘤发生发展规律进行预防性治疗，通过辨证论治积极改善机体内环境，有助于控制肿瘤，减少复发转移，缓解症状，延缓疾病进展。

小　结

中医肿瘤学是在传统医学发展的悠久历史中继承和发扬了历代医家的理论精华，而逐步形成的一整套中医药治疗恶性肿瘤的理论体系。临床依据患者不同的病情阶段，辨病与辨证相结合，立足整体调节，以扶正祛邪为主要治疗原则，做到有的放矢，分清主次及治疗阶段，具体采用扶正培本、清热解毒、活血祛瘀、化痰祛湿等治法，进行综合治疗的同时注意个体化治疗，充分发挥中医药优势。中西医结合治疗肿瘤过程中，注意增效减毒，加强、巩固、维持其治疗效果，提高机体免疫功能和抗病力，攻邪而不伤正，尽可能实现提高患者生活质量及延长生存期的治疗目的。

展　望

由于传统医学与现代医学在肿瘤学领域中均具有不同优势，使中西医结合诊疗成为更多肿瘤患者的选择，也是更有效的治疗方式。中医学对恶性肿瘤的研究不仅局限于汲取传统理论精华和对过去有效经验的总结，近年来更在临床和基础研究中不断进行着新的探索。尽管肿瘤医学有了长足的进步，然而依然存在诸如发病年轻化趋势、发病机制不清、术后复发转移、肿瘤异质性、治疗药物耐药等难题，亟待中、西医更加深入地研究并逐步解决。

思 考 题

1. 在中医肿瘤治疗中，谈谈你对扶正培本理论的理解。
2. 在肿瘤化疗期间，中医药是如何发挥治疗作用的？
3. 在肿瘤放疗期间，中医药是如何发挥治疗作用的？

（花宝金）

第二十三章　肿瘤姑息治疗

肿瘤姑息治疗是肿瘤综合治疗的重要组成部分。姑息治疗能够有效改善患者生存质量，尽早将姑息与支持治疗纳入肿瘤治疗全程管理，有利于延长患者的生存时间，故不应将姑息治疗简单局限于终末期患者的治疗。本章明确了肿瘤姑息治疗的定义、方法和应用原则；介绍了生活质量和症状负荷的概念；叙述了肿瘤患者消化系统、呼吸系统、造血与循环系统、泌尿系统、精神、皮肤、乏力等方面的常见症状和干预措施。通过本章的学习，将对肿瘤姑息与支持治疗有较为深入的了解。

第一节　概　　述

姑息治疗（palliative care），即“缓和医疗”，是肿瘤综合治疗的重要组成部分，其目标是改善患者生活质量，应贯穿癌症诊治全过程（图 4-23-1）。姑息治疗是 WHO 全球癌症防治策略四大战略目标之一。

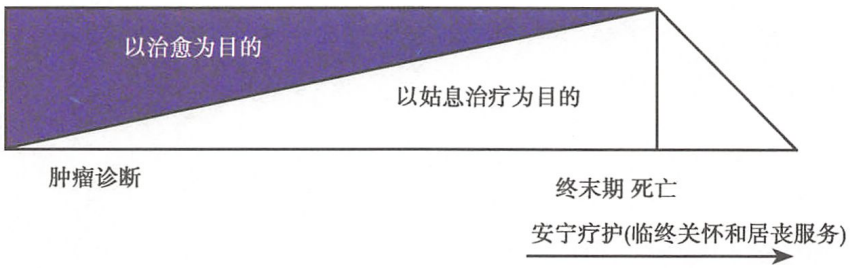


图 4-23-1　姑息治疗贯穿癌症诊治全过程

广义的姑息治疗即支持治疗（supportive care），狭义的姑息治疗主要是针对难以根治的晚期癌症患者。安宁疗护（hospice care，end-of-life care，EoLC），又称为“临终关怀”或“宁养服务”，则是针对生命终末期的癌症患者和居丧期家属及照顾者进行医疗服务。安宁疗护是姑息治疗的重要组成部分及核心技术。

（一）肿瘤姑息治疗定义

2002 年 WHO 对姑息治疗的定义：姑息治疗是一门临床学科，通过及时、全面地评估和控制疼痛及躯体、社会心理等痛苦症状，预防和缓解身心痛苦，从而改善面临致命疾病威胁的患者及其家属的生活质量。

（二）肿瘤姑息治疗的内涵

1. 对生命受到威胁的患者给予最佳支持治疗，进行积极、全面的医疗照顾；姑息治疗贯穿癌症诊治全过程（图 4-23-1）。

2. 主要目标是改善患者生活质量，主要任务是缓解癌症及诊疗所致症状和并发症，减轻患者身心痛苦。

3. 维护和尊重生命，承认生命是一个过程，濒死是其正常过程，死亡是其终点；主张不人为加速死亡，不延缓死亡；反对放弃治疗，反对过度治疗，反对安乐死；反对任何不尊重生命的做法。

4. 为患者及家属提供全面支持，帮助患者以较平静心境和较强毅力面对困难，帮助患者积极生活直至死亡，帮助家属面对现实、承受打击，帮助家属正确对待患者疾病过程和居丧期。

5. 获得缓解痛苦的姑息治疗是晚期癌症患者的基本权利。

（三）肿瘤姑息治疗方法

1. 缓解症状的对症支持治疗　能积极缓解癌症患者的躯体和心理症状，有效改善患者生活质量。

（1）药物治疗：是缓解症状的基本方法。国际临终关怀与姑息治疗学会及 WHO 推荐的 40 种姑息治疗基本药物（essential medicines for palliative care），用于缓解疼痛、厌食、恶心呕吐、便秘、腹泻、失眠、抑郁、焦虑、谵妄、临终躁动、呼吸困难和临终呼吸道阻塞等症状：阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸、曲马多、可待因、吗啡、芬太尼透皮贴剂、羟考酮、美沙酮、阿米替林、卡马西平、加巴喷丁、丁溴酸东莨菪碱、氢溴酸东莨菪碱、甲地孕酮、地塞米松、可的松、甲氧氯普胺、氟哌啶醇、赛克利嗪、苯海拉明、昂丹司琼、奥曲肽、番泻叶、比沙可啶、矿物油灌肠剂、乳果糖、多库酯钠、口服补液盐、洛哌丁胺、劳拉西泮、曲唑酮、唑吡坦、西酞普兰、米氮平、地西泮、咪达唑仑、氟西汀、左美丙嗪。

（2）非药物治疗：包括放松、催眠、暗示、语言和音乐等心理治疗方法，以及作业疗法、物理治疗和社会支持等其他治疗方法。心理和社会支持治疗也为家属和照顾者提供支持帮助。

2. 姑息性抗肿瘤治疗　需要权衡利弊、审慎考虑，个体化选择合适的方法和应用时机。对于积极抗癌治疗无获益，尤其是无法耐受的终末期患者，应与患者及家属一起讨论治疗计划。

（1）姑息性手术：姑息性肿瘤切除术、转流术、造口术、导管引流术和介入术等，主要用于出血、梗阻、穿孔等危重症的解救治疗。如胆肠吻合术适用于缓解癌症所致的胆道梗阻。

（2）姑息性放疗：用于缓解癌症疼痛、止血、控制局部肿瘤进展等。如姑息性放疗可用于缓解骨转移疼痛，控制鼻咽癌、宫颈癌所致局部出血等。

（3）姑息性抗癌药物：低毒性的化疗、内分泌治疗、分子靶向药物治疗、免疫治疗等，可能改善患者带瘤生存状况。

（四）肿瘤姑息治疗的应用原则

1. 综合评估　综合评估病情是合理制订方案、实施个体化姑息治疗的前提条件，要遵循全面、动态、准确三原则。

（1）全面评估：对患者病情和全身情况进行综合分析，对威胁患者生存及生活质量的主要症状、预后与转归、患者可能获得的医疗及社会资源支持等进行多方面评估。

（2）动态评估：晚期肿瘤患者躯体和心理病情复杂多变，不同个体对治疗的反应差异明显，诊疗过程中应多次动态评估患者躯体和心理状况。

（3）准确评估：合理应用各种量表，量化评估症状和生活质量。

2. 恰当治疗　抗癌及姑息治疗决策，一要遵循循证医学证据，二要充分尊重患者意愿，三要兼顾医疗费效比、医疗资源合理应用、社会公平性等因素。需遵循三全原则。

（1）全程原则：姑息与支持治疗应贯穿癌症诊治全过程，大致分为三阶段。第一阶段，在早中期癌症患者接受根治性抗癌治疗的同时，为其提供积极的对症支持治疗，用于缓解癌症及抗癌治疗所致症状。第二阶段，在晚期癌症患者接受姑息性抗癌治疗的同时，将姑息与支持治疗放在更重要的位置，积极缓解症状，减轻痛苦，改善生活质量。第三阶段，为预期生存时间仅几周至几天的终末期患者和居丧期的家属及照顾者提供安宁疗护（图 4-23-2）。

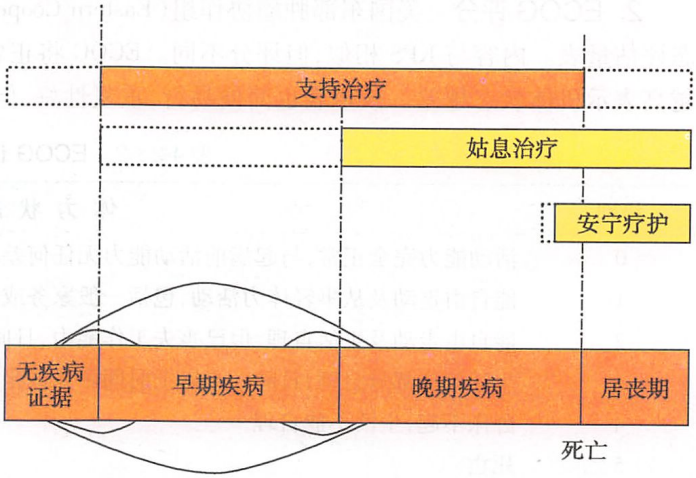


图 4-23-2　肿瘤姑息治疗、支持治疗与安宁疗护

（2）全人原则：应全面重视和改善患者的躯体与心理痛苦。

（3）全体原则：将患者、家属及照顾者视为整体，在为患者提供医疗服务的同时为家属提供帮助。

第二节 生活质量与症状负荷评估

一、生活质量

（一）生活质量定义

WHO 对生活质量（quality of life，QoL）的定义为：不同文化和价值体系中个体对其目标、期望及所关心事情的相关生活状况的体验。

生活质量核心内容包括：①躯体感觉：与疾病、治疗有关的症状、体征；②生理功能：精力、体力、生活自理能力等；③日常生活能力；精神心理状态；④适应社会的能力：家庭关系（夫妻关系、父母职能等），与亲友或同事的来往，以及疾病对工作、学习和社会活动的影响；⑤职业承受能力；⑥健康的自我认识。同时评估临床疗效和生活质量有助于全面、准确地评价患者获益。

（二）生活质量评估

生活质量评估量表是量化评价患者生活质量的常用工具。量表能否准确反映患者的生活质量，与其评价指标密切相关。常用量表如下：

1. KPS 评分 身体功能状态量表（Karnofsky Performance Status，KPS），评估患者生活自理能力及身体活动能力。分 10 个等级，评分范围 0～100%。分值越高表示机体状态越好。该量表简便易行，重复性好，但未包括患者的主观感受（表 4-23-1）。

表 4-23-1 KPS 评分

体力状况	评分
正常，无症状和体征	100%
能进行正常活动，有轻微症状和体征	90%
勉强进行正常活动，有一些症状或体征	80%
生活能自理，但不能维持正常生活和工作	70%
生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助	60%
常需要人照料	50%
生活不能自理，需要特别照顾和帮助	40%
生活严重不能自理	30%
病重，需要住院和积极的支持治疗	20%
重危，临近死亡	10%
死亡	0%

2. ECOG 评分 美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）制定的行为状态评估量表。内容与 KPS 相似，但评分不同。ECOG 将正常状态到死亡分为 0～5，共 6 个等级，分值越高表示机体状态越差。该量表也简便易行，重复性好，但也未包括患者的主观感受（表 4-23-2）。

表 4-23-2 ECOG 评分

级别	体力状态
0	活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起，生活不能自理
5	死亡

3. QLQ-C30　欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer,EORTC)的生活质量核心量表QLQ-C30,30项指标自评生活质量。该量表含5个功能量表(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3个症状子量表(乏力、疼痛、恶心呕吐)。EORTC还针对不同肿瘤制定子量表,例如,肺癌(QLQ-LC13)、乳腺癌(QLQ-BR23)、头颈部癌(QLQ-NH35)、宫颈癌(QLQ-CX24)、卵巢癌QLQ-OV28)、骨髓瘤(QLQ-MY20)等子量表。QLQ-C30整体健康状况的总量表,结合针对不同种类肿瘤的子量表评估,已广泛应用于临床试验。

4. 其他量表　FLIC量表、CARES量表、FACT量表等。

二、症状负荷

(一) 症状负荷的定义

症状负荷(symptom burden)是指多种混杂原因导致患者不适的症状总负荷。常见原因包括疼痛、乏力、睡眠紊乱、情感障碍、厌食等。患者的生活质量与肿瘤症状负荷密切相关。姑息治疗从缓解症状和减轻症状负荷入手,有助于改善患者生活质量。

(二) 症状负荷评估

症状负荷评估是有效控制症状和评价疗效的基础。多种症状的总负荷评估,比单一症状评估复杂,尚缺乏统一量表。量表指标要包括显著影响患者生活质量的常见症状。准确评估患者的主观症状,需要患者参与自我评估。常用量表包括:针对某一症状的多维评估量表,如简明疼痛评估量表(brief pain inventory,BPI);针对系列症状的评估量表,如EORTC的各类肿瘤症状子量表。同时应注意动态评估。

第三节　肿瘤常见症状的处理

一、癌症疼痛

癌症疼痛(cancer pain)的规范化诊疗,详见本篇第二十四章。

二、消化系统症状

(一) 呕吐

呕吐(vomit)受脑桥延髓网状区域外侧的呕吐中枢调节,组胺、乙酰胆碱、5-羟色胺和多巴胺等多种神经递质参与其发生。诱发呕吐反射的刺激物产生的神经冲动作用于呕吐中枢,引发呕吐反射。

1. 病因　常见原因包括胃潴留、肠梗阻等胃肠道疾病;与化疗、放疗、阿片类药物相关;脑转移、高钙血症、肾衰竭等并发症和合并症;焦虑、恐惧、疼痛等心理精神因素。

2. 治疗　需针对原因进行防治。对于化疗及阿片类药物相关性呕吐,预防性用药十分重要。综合治疗疗效优于单一方法治疗。对于抗癌药物诱发的恶心呕吐,应根据相关指南上所划分的不同程度致吐风险,采取不同级别的止吐治疗方案。

(1) 药物治疗:①胃动力药物:作用于中枢或外周效应器,恢复胃的排空功能。如多潘立酮、甲氧氯普胺。对于肠梗阻的患者,应慎用胃动力药物,以避免加重腹痛。②5-HT_3受体拮抗剂:格拉司琼、昂丹司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼等,通过竞争性结合呕吐中枢5-HT_3受体,有效防治化疗和放疗所致的急性呕吐反应。③NK1受体拮抗剂:阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉匹坦等,通过抑制中枢化学感受器触发区和孤束核的NK1受体,有效防治高致吐性和部分中致吐性化疗药诱导的急性呕吐反应。④抗精神病药:氟哌啶醇、氯丙嗪、奥氮平等,通过阻断多巴胺与其受体结合,有效减轻药物或代谢紊乱所致的呕吐。⑤抗组胺类药物:苯海拉明等,通过阻断组胺受体减轻呕吐反应。⑥激素类药物:地塞米松等,与其他止吐药物联合,减轻非特异性恶心和呕吐,对化疗药引起的迟发性呕吐效果较好。

(2) 非药物治疗:安静舒适环境;避免接触诱发呕吐的食物;少量进食,避免进食大量液体性食

物；音乐、心理放松治疗；针灸治疗；姜；柑橘气味等。

（二）腹泻

腹泻（diarrhea）是指24小时内发生≥3次不成形的粪便。大多数腹泻呈自限性，但严重时可出现血性腹泻，引起脱水、电解质紊乱，危及生命。

1. 病因 细菌、真菌、寄生虫、病毒等感染；化疗、放疗和分子靶向药物等抗癌治疗；恶性肠梗阻、消化道肿瘤、神经内分泌肿瘤、胰头癌引起的脂肪泻等肿瘤原因；泻药使用不当；饮食不当等。

2. 治疗 包括一般治疗和药物治疗。

（1）一般治疗：维持水、电解质平衡；停用导致腹泻的抗癌治疗。感染性腹泻需进行病原学检查并进行治疗。

（2）止泻药物治疗：洛哌丁胺、生长抑素、糖皮质激素、蒙脱石散、胰酶、质子泵抑制剂、肠道益生菌等药物。可综合使用。

（三）便秘

便秘（constipation）是指排便困难或排便习惯改变，或伴排便疼痛和粪便量少质硬。晚期肿瘤患者便秘发生率为45%，严重便秘可能引起疼痛、粪便嵌塞性梗阻、食欲下降等。

1. 病因 癌症及抗癌治疗所致运动少、进食少、饮水少、食物纤维摄入少；阿片类、5-HT_3受体拮抗剂等药物因素；肠梗阻、截瘫、高钙血症等肿瘤因素；痔疮、肛裂、排便环境的改变等。

2. 治疗 原则是针对病因进行预防性治疗。

（1）改变生活习惯：适当活动，增加食物纤维素摄入，纠正不良排便习惯。

（2）药物治疗：包括欧车前、甲基纤维素等容积性泻药；乳果糖、聚乙二醇、甘油等渗透性泻药；多库酯钠、泊洛沙姆、矿物油等粪便软化剂；番泻叶、比沙可啶等刺激性泻药；中药等。可根据患者便秘原因及病情选择。

（3）灌肠导泻：用于粪便嵌塞的解救处理。

（四）恶性肠梗阻

恶性肠梗阻（malignant bowel obstruction，MBO）是指原发性或转移性恶性肿瘤造成的肠道梗阻。晚期癌症患者恶性肠梗阻发生率为5%～43%，大多为缓慢发病，常为不完全性肠梗阻。

1. 病因 癌症播散（小肠梗阻常见）和原发肿瘤（结肠梗阻常见）等癌性病因；腹腔及盆腔手术或放疗引起肠粘连、肠道狭窄及腹内疝，年老体弱者粪便嵌顿等非癌性病因。腹部平片用于初筛，CT可明确梗阻部位。

2. 治疗 个体化姑息治疗。根据患者病情、预后、进一步接受抗癌治疗可能性、全身状况以及患者意愿，决定治疗方案。

（1）手术治疗：重要的治疗方法之一，但应严格掌握手术指征。适用于机械性梗阻、肿瘤局限、单一部位梗阻，患者可耐受手术，并且能从进一步抗癌治疗中获益。

（2）药物治疗：缓解恶性肠梗阻所致的恶心、呕吐、腹痛和腹胀等症状，维持水电解质平衡。一般每日补液量为1～1.5L。常用药物有：①镇痛药：推荐选择阿片类药物。进食困难者首选芬太尼透皮贴剂。②抗胆碱类药物：如氢溴酸东莨菪碱、山莨菪碱等，缓解腹部痉挛绞痛，抑制肠道分泌功能。③止吐药：促动力药，如甲氧氯普胺（完全性肠梗阻不宜用此类药）；中枢止吐药，如氟哌啶醇、氯丙嗪等。④生长抑素类似物：如奥曲肽，通过抑制肠道的分泌功能，促进水电解质重吸收，缓解恶心、呕吐症状，打破肠梗阻“扩张-分泌-扩张”恶性循环。⑤激素类药物等。

（3）其他治疗：补液、胃肠外营养、自张性金属支架、鼻胃管引流、胃造口等。

三、呼吸系统症状

呼吸困难（dyspnea）是呼吸时一种不愉快的困难感觉，是晚期癌症患者常见的呼吸系统症状之一，发生率为12%～70%，终末期患者发生率可高达50%～70%。

（一）病因

肿瘤侵犯气道及胸腔、治疗相关肺损伤、全身衰竭、心肺及代谢合并症、恐惧心理等。

（二）治疗

终末期患者的呼吸困难，病因治疗往往难以实现，对症处理是重要措施。常用药物如下：

1. 阿片类药物　终末期患者接受吗啡治疗，可以减轻患者对呼吸困难的感受和反应。

2. 支气管扩张药　如氨茶碱、沙丁胺醇等，有助于缓解呼吸困难。皮质类固醇激素可减轻肺组织内炎症反应，扩张支气管。

3. 吸氧　血氧饱和度<90%时，鼻导管给氧或呼吸机给氧，并注意监测血氧饱和度。

4. 其他　保持环境安静，加强室内空气流通，放松治疗，按摩等。

四、造血与循环系统症状

（一）骨髓抑制

骨髓抑制（bone marrow suppression）是指各种原因导致不同功能分化阶段的血细胞减少，临床主要表现外周血中白细胞、红细胞及血小板的计数降低。包括白细胞减少症（leukopenia）、贫血（anemia）和血小板减少症（thrombocytopenia）。

1. 病因　是细胞毒类药物化疗或放疗的常见不良反应，也是其主要剂量限制性毒性。细胞因子治疗、肿瘤骨髓转移、某些感染及营养不良等因素也会引起或加重骨髓抑制。

2. 治疗

（1）白细胞减少症：粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。同时还要注意预防和控制感染，严重白细胞减少及粒细胞减少症患者，应予以保护性隔离，避免或减少医源性感染。

（2）贫血：纠正贫血病因，加强营养，应用促细胞生长因子，红细胞成分输血。

（3）血小板减少症：出血是血小板减少症的严重并发症。治疗可选择促血小板生长因子或白细胞介素-11。必要时，可考虑血小板成分输血，但应注意诱发抗血小板抗体生成风险。

（二）静脉血栓栓塞

静脉血栓栓塞性疾病（venous thromboembolism disease，VTE）包括深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism，PE）。VTE 使肿瘤患者的死亡风险增加 2～8 倍。

1. 病因　肿瘤相关高凝血状态、血管壁损伤、血管受压、长期卧床等。

2. 防治　针对血栓的预防与治疗同样重要。

（1）预防：推荐肿瘤 VTE 患者应用连续气压装置机械性预防 VTE。对于肿瘤病情未控制的高危患者，若无抗凝药物禁忌证，可考虑预防性抗凝治疗。药物包括低分子量肝素和普通肝素。

（2）治疗：确诊 VTE 的患者，若无抗凝治疗禁忌证，行初始治疗 5～7 天，后续维持治疗。VTE 初始治疗选择低分子量肝素或普通肝素，维持治疗选择低分子量肝素或华法林。DVT 维持治疗 3～6 个月，PE 维持治疗 6～12 个月。新型口服抗凝药如利伐沙班等也可考虑用于维持治疗。上述治疗完成后，对于肿瘤未控制的高危患者，还应当考虑继续抗凝治疗。

（三）淋巴水肿

淋巴水肿（lymphedema）是指淋巴循环阻塞导致淋巴液集聚于皮下组织的症状。

1. 病因　肿瘤侵犯、手术、放疗、感染等压迫或阻塞淋巴管。

2. 防治　预防淋巴水肿，应告知淋巴水肿高危患者，注意保持患肢皮肤黏膜完整、清洁、适度运动，避免患肢过度用力负重，避免患肢感染、蚊虫叮咬、穿刺、输液、抽血等。治疗上，可抬高患肢，利用重力作用促进淋巴液的回流，减轻肢体的紧缩感和沉重感。弹力袜或者弹力袖也可用于缓解淋巴水肿。

五、泌尿系统症状

（一）尿路刺激症状

尿路刺激症状常表现为尿痛、尿急、尿频。

1. **病因** 肿瘤侵犯膀胱及尿道；治疗相关损伤，如放射性膀胱炎；置放尿管；合并尿路感染；代谢性疾病；精神心理疾病等。

2. **治疗** 首先行病因治疗，如抗感染。对症药物治疗方法包括：解痉类药，如抗胆碱类药及黄酮哌酯；抗抑郁药，如阿米替林。非药物治疗方法包括：减少导尿管球囊容量、膀胱冲洗、膀胱功能训练等。

（二）尿潴留及尿失禁

尿潴留、排尿迟缓及尿失禁都是晚期癌症患者常见的泌尿系症状。其中，尿失禁应注意鉴别是否为真性压力性尿失禁，即尿道括约肌功能不全性尿失禁。

1. **病因** 肿瘤侵犯膀胱及尿道；支配膀胱功能神经受损，如骶神经丛病、脊髓压迫等；治疗相关并发症，如阿片类药，抗胆碱类药，脊髓及椎管内神经阻滞镇痛；合并疾病，如前列腺肥大；全身衰竭等。

2. **治疗** 针对病因治疗及改善膀胱及尿道舒缩功能的药物和非药物治疗。无法缓解时，需及时放置导尿管并加强护理，避免继发尿路感染。

（三）肾盂积水

1. **病因** 肾盂积水是因输尿管梗阻所致。除肾盂肿瘤、膀胱肿瘤等泌尿系统肿瘤之外，宫颈癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌等盆腔和腹膜后的原发或继发肿瘤可导致输尿管梗阻及肾盂积水。

2. **治疗** 包括引流术，经膀胱放置双J管，或经皮肤造瘘导管插入肾盂引流。肾盂积水未能及时解除导致肾衰竭及尿毒症时，需透析。

六、精神症状

与躯体症状相比，患者的精神症状易被医护人员忽视。

（一）失眠

失眠（insomnia）是指睡眠不足、入睡困难、睡眠中断、睡眠质量下降或睡眠时间错乱等睡眠障碍。晚期肿瘤患者约50%可能发生失眠，伴有癌症疼痛时尤为明显。

1. **病因** 疼痛、呼吸困难、恶心、呕吐、大小便失禁、腹泻、瘙痒等躯体疾病；焦虑、抑郁、恐惧等心理因素；利尿药、激素、咖啡因、氨茶碱等药物治疗；环境改变、尿频、睡眠习惯改变等其他因素。

2. **治疗**

（1）非药物治疗：缓解躯体症状；改善睡眠环境；舒缓焦虑情绪；按摩、音乐等放松身心；自我催眠等心理治疗。

（2）药物治疗：睡前用镇静药，如劳拉西泮、替马西泮；若伴发抑郁或早醒选用抗抑郁药；多梦可选用氟哌啶醇；同时注意调整激素、利尿药、镇静药的用药剂量。

（二）谵妄

谵妄（delirium）是一种急性精神错乱综合征，表现多样，包括认知功能障碍、觉醒功能障碍、精神异常。临床常表现为：注意力不集中、言语混乱、理解障碍、短时记忆受损、思维混乱、妄想、躁动、定向力障碍、幻觉、颜面发红、瞳孔扩大、心悸、出汗等自主神经系统过度亢进症状。

1. **病因** 濒死患者常发生谵妄，约半数患者难以判断原因。发病相关因素包括：全身状况恶化、焦虑、抑郁、疼痛、脑部肿瘤、脱水、肾衰竭、电解质紊乱（高钙血症、低钠血症）、戒烟酒、感染、精神类药物、阿片类和激素类药物。

2. **治疗**

（1）非药物治疗：避免冲突和对立、减少害怕和怀疑、沟通、尊重。

（2）药物治疗：首选氟哌啶醇、抗精神病药物。脑部肿瘤所致谵妄可用地塞米松。

（三）抑郁

抑郁（depression）在晚期癌症患者中发生率为29%。抑郁症加重可引发其他严重精神疾病。患者如果每天大部分时间出现下列症状中至少有5项（至少有前两项的一项），并且持续2周，即可诊断：①心情抑郁或低落；②对几乎所有活动失去兴趣和乐趣；③明显的体重减轻或增加；④失眠或睡眠过度；⑤精神运动性阻滞或激动；⑥注意力不集中；⑦乏力；⑧感觉没有价值或有罪；⑨反复出现死亡或自杀念头。

1. 病因　疼痛、药物（如激素、化疗药物、氯丙嗪和甲基多巴等）、电解质紊乱、内分泌功能紊乱、营养不良、脑部疾病等躯体因素、抑郁病史、缺乏情感表达能力、缺乏亲密和信任的人际关系、丧失独立生活能力、丧失亲人或害怕死亡等心理因素。

2. 治疗

（1）非药物治疗：既往有抑郁病史者，可重新试用过去有效的治疗方法；帮助恢复社会交往，鼓励与家人和朋友相处；提供心理支持，恢复正常的自我认知。

（2）药物治疗：三环类抗抑郁药，如地昔帕明、去甲替林；选择性5-HT再摄取抑制剂，如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰；5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂，如文拉法辛、度洛西汀；不典型抗抑郁药，如曲唑酮、米氮平、安非他酮。

（四）焦虑

焦虑（anxiety）症状表现为持续紧张、担心、不能分散注意力或注意力不集中、失眠、易激惹、恐慌发作等。严重时可伴心悸、呼吸困难、口干、吞咽困难、厌食、恶心、腹泻、尿频、头晕、出汗、震颤、肌张力增高、乏力、虚弱和胸痛等躯体症状。

1. 病因　严重疼痛、失眠、恶心、呼吸困难、脑部肿瘤等躯体因素；恐慌、抑郁、谵妄、害怕疼痛、害怕精神创伤、害怕死亡、害怕抗肿瘤治疗等精神和心理因素；激素、地西泮、阿片类、酒精戒断等药物因素。

2. 治疗

（1）非药物治疗：心理治疗、音乐和艺术疗法、按摩、睡眠疗法。

（2）药物治疗：苯二氮䓬类，如地西泮、劳拉西泮、咪达唑仑；5-HT再摄取抑制剂；普萘洛尔；抗精神病药物。

（五）终末期躁动

终末期躁动（terminal restlessness）是指临终前数天或数小时出现的一种意识障碍，表现为激动（agitation）增加、颤搐、全身不安，有些患者会表现出呻吟、鸣咽和与呼吸相关的“死亡哀鸣”。

1. 排除因素　终末期躁动需排除下列可逆性因素：疼痛、尿潴留、恶心、激动、焦虑和恐惧、药物不良反应（如阿片类药）。颅内压升高引起脑水肿，在终末期可以引起突发严重的头痛及终末期躁动。

2. 治疗

（1）非药物治疗：帮助调整患者体位、向家属告知病情和处理选择、明确治疗的目的是使患者舒适和有尊严。

（2）药物治疗：对于有明显痛苦的患者，应给予镇静治疗，如咪达唑仑、氯硝西泮、左美丙嗪、苯巴比妥。

七、皮肤症状

包括肿瘤的皮肤浸润或转移、皮肤副肿瘤综合征、类癌综合征的皮肤表现以及抗肿瘤治疗引起的皮肤损害四大类。

（一）肿瘤的皮肤浸润或转移

发病率为5%～10%。表现为皮肤及皮下结节、皮肤溃疡。如果情况允许，治疗首先针对原发病灶，如手术、放疗、冷冻或激光治疗，或氟尿嘧啶等化疗药物局部用药。

（二）皮肤副肿瘤综合征

表现为皮肌炎等，其特点是随肿瘤控制而缓解，当肿瘤复发又再现。其发病机制尚不清楚，可能与肿瘤组织分泌生长因子或自身免疫性因素有关。容易出现皮肤副肿瘤综合征的肿瘤包括鼻咽癌、淋巴瘤和小细胞肺癌等。治疗以控制原发肿瘤为主。

（三）类癌综合征

类癌综合征是一种少见的副肿瘤综合征，主要发生在类癌，也可见于小细胞肺癌、胰腺癌等。肿瘤分泌5-羟色胺、血管舒张激肽等物质导致一系列症状。主要表现为皮肤潮红，多始于脸部，然后扩展到颈、胸、四肢，持续时间从数分钟到数小时，可自行缓解。治疗以控制原发肿瘤为主。

（四）抗肿瘤治疗引起的皮肤损害

1. 化疗引起的皮肤损害

（1）脱发：包括多柔比星、柔红霉素、环磷酰胺、依托泊苷、氟尿嘧啶等。一般在停用化疗后3～10个月毛发开始再生。

（2）静脉炎、蜂窝织炎及渗出性坏死：长春碱类、烷化剂、蒽环类、丝裂霉素和放线菌素D等。应及时处理局部皮肤损害，避免感染加重。

（3）手足综合征：表现为手足掌及指（趾）末端麻木、感觉迟钝、麻刺感、疼痛、肿胀、粗糙、干燥、角化、色素沉着和脱屑。较重时有痛性脱皮性红斑、皲裂、水疱、溃疡。药物包括有氟尿嘧啶类和聚乙二醇化脂质体多柔比星。病情严重时需对症处理，避免摩擦及受热，使用含油脂的乳膏和COX-2选择性非甾体类抗炎药，避免合并感染，必要时降低抗癌药用量或停药。

2. 放疗引起的皮肤损害 早期反应出现在放疗中至放疗结束后数个月内，表现为皮肤红斑、色素沉着、干性、湿性脱皮、溃疡等。晚期反应出现在放疗后几个月或几年后，表现为花斑样皮肤、皮肤纤维化等。放疗期间应注意保持皮肤干燥清洁，避免刺激。

3. 分子靶向治疗药物引起的皮肤损害 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼等，单抗类如西妥昔单抗等，以及多靶点抑制剂，如舒尼替尼、索拉非尼等，常引起皮疹。临床表现为脓疱性斑丘疹，常发生于用药后7～10天，好发于面部和上身。还可出现甲沟炎，毛发生长异常如脱发、睫毛粗长症。用药期应避免阳光直晒，轻度皮疹可考虑1%或2.5%的氢化可的松冷霜，和（或）1%的克林霉素凝胶；中度皮疹可考虑2.5%的氢化可的松冷霜，1%的克林霉素凝胶，1%的吡美莫司霜外用，加用多西环素100mg口服每日2次或米诺环素100mg口服每日1次，重度皮疹可能需要停药或减量，并口服糖皮质激素。

八、乏力

乏力（fatigue）是一种持续体力不支及精神疲劳的主观感受。

（一）病因

乏力与癌症或抗癌治疗相关，但其发病及程度与近期活动消耗不成比例，其发病机制尚不明确。乏力是患者的主观体验，应该鼓励患者自我评估乏力严重程度，并同时评估乏力相关因素。

（二）治疗

目前尚无特效药物。

1. 积极处理可治疗的乏力相关因素 为首要措施。已知可治疗的乏力相关因素包括：癌症疼痛、抑郁、睡眠障碍、贫血、营养不良、运动水平下降和其他合并症。

2. 一般性干预处理 为基本措施，包括能量储备和分散注意力。根据患者的体力状况，制订相应日常能量储备计划，维持休息与活动的能量平衡，并通过娱乐活动分散注意力。

3. 特殊干预处理

（1）非药物治疗：增加活动、康复治疗、认知行为治疗、营养咨询、睡眠治疗、家庭支持及心理治疗。

（2）药物治疗：中枢兴奋剂（哌甲酯、匹莫林、莫达非尼）、治疗乏力相关因素（如前述，止痛治疗、抗抑郁治疗、纠正贫血、恶液质治疗）、糖皮质激素、花旗参等。

九、其他症状

骨转移所致严重骨痛和骨相关事件、恶性肿瘤营养不良和心理问题，见相应章节。

小　结

姑息治疗是肿瘤综合治疗的重要组成部分，应贯穿于癌症治疗全过程。恰当治疗基于对患者生活质量和症状负荷的全面、动态、准确的综合评估。实施治疗需要遵循全程、全人、全体的“三全原则”，主要分为姑息性抗肿瘤治疗和缓解症状的对症支持治疗。姑息性抗肿瘤治疗需要个体化选择合适方法和应用时机；除了药物治疗之外，心理和社会支持等非药物治疗对缓解症状也同样重要。

展　望

随着肿瘤诊治水平的提高和社会人文意识的增强，姑息治疗的未来任务主要集中在以下6大方面：将姑息治疗列为晚期癌症患者的基本权利，保障肿瘤患者获得基本姑息治疗服务；建立肿瘤姑息治疗基本任务目录，督促医务人员重视学习提高姑息治疗基本技能；建立和推行肿瘤姑息治疗基本药物目录；将姑息治疗的理念和措施应用于肿瘤综合治疗全程；抗肿瘤治疗并发症的预防及治疗；以缓解肿瘤相关症状为出发点，改善患者生活质量。目前我国姑息治疗正处于由愿望到实践的转变时期，任重而道远。

思　考　题

1. 肿瘤姑息治疗的“三全原则”是什么？
2. 肿瘤常见症状有哪些？处理原则是什么？

（于世英）

第二十四章　癌症疼痛治疗

疼痛是癌症患者最常见的症状之一，严重影响患者生活质量。本章介绍了癌痛的定义、分类与评估，叙述了按照 WHO 三阶梯止痛原则的阿片类药物用药方式、不良反应，以及非甾体类抗炎药和辅助用药的用药特点，阐述了非药物治疗方式。通过本章的学习，将有效地掌握癌痛的诊疗知识。

疼痛是癌症患者最常见的症状之一，严重影响患者生活质量。初诊患者疼痛发生率约为 25%，晚期患者发生率为 60% ~80%，其中 1/3 的患者为重度疼痛。癌痛如果得不到缓解，患者将感到极度不适，并引起或加重患者的焦虑、抑郁、乏力、失眠和食欲减退等症状，严重影响患者日常活动、自理能力、交往能力及整体生活质量。遵循世界卫生组织癌症三阶梯止痛治疗原则，合理应用镇痛药，可以缓解大多数癌痛。

第一节　癌症疼痛的定义、分类与评估

一、癌症疼痛定义

（一）定义

癌症疼痛是指恶性肿瘤、肿瘤相关性病变及抗癌治疗所致的疼痛。癌痛常为慢性疼痛。国际疼痛研究协会（International Association for the Study of Pain，IASP）对疼痛的定义是：疼痛是一种令人不快的感觉和情绪上的感受，伴随着现存的或潜在的组织损伤。疼痛是一种主观感受，受环境及情感的影响，而不仅仅是一种简单的生理应答。

（二）病因

癌痛的发病原因较复杂，大致可归纳为下列 4 类：

1. 肿瘤直接侵犯所致的疼痛　肿瘤局部生长或远处转移直接压迫、浸润、破坏及梗阻所引起的疼痛。常见于骨转移、肿瘤压迫或浸润神经或神经节；肿瘤侵犯脑脊膜、硬脑膜、内脏、皮肤、黏膜；肿瘤导致空腔脏器梗阻；肿瘤阻塞血管和淋巴管等。

2. 肿瘤相关并发症所致的疼痛　晚期患者常出现便秘、压疮等并发症，均可能引起疼痛。

3. 肿瘤诊疗的创伤及毒性所致的疼痛　创伤性诊疗操作或毒性治疗也会引起疼痛。例如，放射治疗或细胞毒药物化疗引起的黏膜炎疼痛、手术创伤所致的疼痛。

4. 非肿瘤相关性合并症所致的疼痛　患者因合并痛风、关节炎或强直性脊柱炎等非癌症因素所致的疼痛。

上述4 类病因所致的疼痛，分别占癌痛病因的78. 2% 、6% 、8. 2% 和7. 2% 。患者痛苦的经历体验及不良精神心理因素均可加重疼痛。

二、癌症疼痛分类

癌痛的分类有两种方法：一是按发病机制分类，二是按病程分类。

（一）按发病机制分类

主要分为两种类型：伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛。

1. 伤害感受性疼痛　因有害刺激作用于躯体或脏器组织，使该结构受损而导致的疼痛。伤害感受性疼痛与实际发生的组织损伤或潜在的损伤相关，是机体对损伤所表现出的生理性痛觉神经信息

传导与应答的过程。伤害感受性疼痛包括躯体痛和内脏痛。躯体性疼痛常表现为钝痛、锐痛或者压迫性疼痛。内脏痛通常表现为定位不够准确的弥漫性疼痛和绞痛。

2. 神经病理性疼痛　外周神经或中枢神经受损，痛觉传递神经纤维或疼痛中枢产生异常神经冲动所致的疼痛。神经病理性疼痛常表现为刺痛、烧灼样痛、放电样痛、枪击样痛、麻木痛、麻刺痛、幻觉痛、中枢性坠胀痛，常合并自发性疼痛、触诱发痛、痛觉过敏和痛觉超敏。

（二）按病程分类

按发病持续时间分为急性疼痛和慢性疼痛。

1. 急性疼痛　指短期存在（<3 个月）、通常发生于伤害性刺激之后的疼痛，且伤害性刺激消失，疼痛也随之消失，是一种机体的保护机制。

暴发痛（breakthrough pain），又称为突发性疼痛，是一种特殊类型的急性疼痛，通常是指持续性慢性疼痛的基础上，突然发作的短暂疼痛加重。

2. 慢性疼痛　指持续时间长（常超过 3 个月），病因不明确的疼痛，疼痛程度与组织损伤程度可呈分离现象，可伴有痛觉过敏、异常疼痛和常规止痛治疗疗效不佳等特点。慢性疼痛的发生，除伤害感受性疼痛的基本传导过程外，还可表现出不同于急性疼痛的神经病理性疼痛。癌痛大多表现为慢性疼痛。

三、癌症疼痛评估

癌痛评估是合理、有效进行止痛治疗的前提，应当遵循“常规、量化、全面、动态”评估的原则。

（一）常规评估原则

癌痛常规评估是指医护人员主动询问癌症患者有无疼痛，常规评估疼痛病情。常规评估应当鉴别疼痛暴发性发作的原因，例如需要特殊处理的病理性骨折、脑转移、感染以及肠梗阻等急症所致的疼痛。

（二）量化评估原则

癌痛量化评估是指使用疼痛程度评估量表等量化标准来评估患者疼痛主观感受程度，需要患者密切配合。量化评估疼痛时，应当重点评估最近 24 小时内患者最严重和最轻的疼痛程度，以及通常情况下的疼痛程度。癌痛量化评估通常使用数字分级法、面部表情疼痛评分量表法、视觉模拟法及主诉疼痛程度分级法 4 种方法。

1. 数字分级法（numerical rating scales，NRS）　使用疼痛程度数字分级法（图 4-24-1）对患者的疼痛程度进行评估。将疼痛程度用 0 ~ 10 的数字依次表示，0 表示无疼痛，10 表示最剧烈的疼痛。交由患者自己选择一个最能代表自身疼痛程度的数字，或由医护人员询问患者：你的疼痛有多严重？由医护人员根据患者对疼痛的描述选择相应数字。按照疼痛对应的数字将疼痛程度分为：轻度（1 ~ 3）、中度（4 ~ 6）、重度（7 ~ 10）。

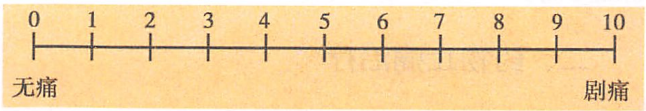


图 4-24-1　疼痛程度数字分级法（NRS）

2. 面部表情疼痛评分量表法（Wong-Baker 脸谱）　由医护人员根据患者疼痛时的面部表情状态，对照面部表情疼痛评分量表（图 4-24-2）进行疼痛评估，适用于表达困难的患者，如儿童、老年人以及存在语言或文化差异或其他交流障碍的患者。

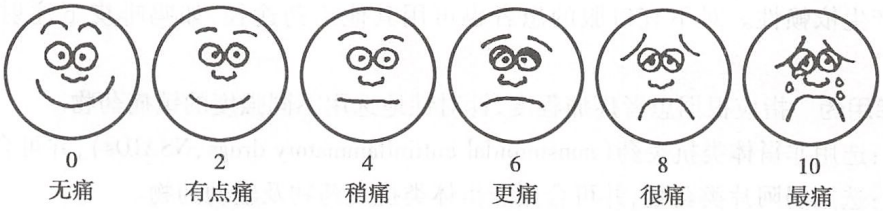


图 4-24-2　面部表情疼痛评分量表法（Wong-Baker 脸谱）

3. 视觉模拟法（visual analogue scale，VAS） 画一条长线（一般长为10cm），线上不应有任何标记、数字或词语，以免影响评估结果。让患者在线上最能反映自己疼痛程度之处划一交叉线。评估者根据患者划交叉线的位置估计患者的疼痛程度（图4-24-3）。

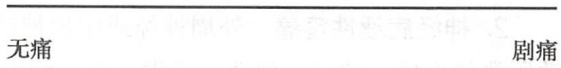


图4-24-3 视觉模拟法（VAS）

4. 主诉疼痛程度分级法（verbal rating scale，VRS） 根据患者对疼痛的主诉，将疼痛程度分为轻度、中度和重度3类。

（1）轻度：有疼痛但可忍受，生活正常，睡眠无干扰。

（2）中度：疼痛明显，不能忍受，要求服用镇痛药物，睡眠受干扰。

（3）重度：疼痛剧烈，不能忍受，需用镇痛药物，睡眠受严重干扰，可伴自主神经紊乱或被动体位。

（三）全面评估原则

癌痛全面评估是指对癌症患者疼痛病情及相关病情进行全面评估，包括病因及类型（躯体性、内脏性或神经病理性），发作（疼痛性质、加重或减轻的因素），止痛治疗，重要器官功能，心理精神，家庭及社会支持，以及既往史（如精神病史、药物滥用史）等。

癌痛全面评估通常使用简明疼痛评估量表（brief pain inventory，BPI），评估疼痛及其对患者情绪、睡眠、活动能力、食欲、日常生活、行走能力及与他人交往等生活质量的影响。

（四）动态评估原则

癌痛动态评估是指持续、动态评估癌痛患者的疼痛症状变化情况，包括评估疼痛程度、性质变化，暴发性疼痛发作，疼痛减轻和加重因素以及止痛治疗的不良反应等。动态评估对于药物止痛治疗剂量滴定尤为重要。在止痛治疗期间，应当记录用药种类及剂量滴定、疼痛程度和病情变化。

第二节 癌症疼痛治疗

癌痛应当采用综合治疗的原则，根据患者的病情和身体状况，有效应用止痛治疗手段，持续、有效地消除疼痛，预防和控制药物的不良反应，降低疼痛及治疗带来的心理负担，以期最大限度地改善患者的生活质量。

治疗方法包括：病因治疗、药物治疗和非药物治疗。

一、病因治疗

针对引起癌痛的病因（癌症本身和并发症）进行治疗，如手术、放射治疗或化学治疗等，可能解除癌症疼痛。

二、药物止痛治疗

（一）WHO三阶梯止痛原则

根据世界卫生组织（WHO）癌症疼痛三阶梯止痛治疗指南，癌症疼痛药物止痛治疗的5项基本原则如下：

1. 口服给药 口服（或无创给药，如透皮贴剂）为最常见的给药途径，其用药简单、安全、易于调整剂量，不易产生依赖性。对不宜口服的患者也可用其他给药途径，如吗啡皮下注射、患者自控镇痛等。

2. 按阶梯用药 指应根据患者疼痛程度，针对性地选用不同强度的镇痛药物。

（1）轻度：选用非甾体类抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAIDs），并可合用辅助药物。

（2）中度：选用弱阿片类药物，并可合用非甾体类抗炎药物及辅助药物。

（3）重度：选用强阿片类药物，并可合用非甾体类抗炎药物及辅助药物。

笔记

在使用阿片类药物的同时，合用非甾体类抗炎药物，可以增强阿片类药物的止痛效果，减少阿片类药物用量。如果能达到良好的镇痛效果且无严重的不良反应，中度疼痛也可考虑使用强阿片类药物。如果患者诊断为神经病理性疼痛，应考虑合用三环类抗抑郁药、抗惊厥类药等辅助药物。

3. 按时用药　指规律性按时给予止痛药。按时给药有助于维持稳定、有效的血药浓度。目前，控缓释药物临床使用日益广泛，强调以控缓释阿片药物作为基础用药的止痛方法；在出现暴发痛时，可给予即释阿片类药物对症处理。

4. 个体化给药　指按照患者病情和癌痛缓解程度制订个体化用药方案。使用阿片类药物时，由于个体差异，阿片类药物尚无理想标准用药剂量，应当根据患者的具体病情，使用足够剂量的药物。同时，还应鉴别是否有神经病理性疼痛的性质，考虑联合用药的可能。

5. 注意具体细节　对使用止痛药的患者，要加强监护，密切观察其疼痛缓解程度和机体反应情况。注意多种药物联合应用的相互作用，及时采取必要措施尽可能减少不良反应，以期改善患者生活质量。

（二）药物选择与使用方法

应当根据癌痛的程度、性质、正在接受的治疗以及伴随疾病等情况，合理选择止痛药物和辅助药物，个体化调整用药剂量和给药频率，防治不良反应，以期获得最佳止痛效果，减少不良反应发生。

1. 非甾体类抗炎药　癌痛治疗的基本药物。不同种类的非甾体类抗炎药，作用机制相似，都具有止痛和抗炎作用，常用于缓解轻度疼痛，或与阿片类药物联合用于缓解中至重度疼痛。常用于癌症疼痛治疗的非甾体类抗炎药包括布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛和塞来昔布等。对乙酰氨基酚为解热镇痛药，不属于非甾体类抗炎药，但用法与非甾体类抗炎药相似。

常见不良反应：消化性溃疡、消化道出血、血小板功能障碍、肾功能损伤和肝功能损伤等。其不良反应的发生与用药剂量及使用持续时间密切相关。部分非甾体类抗炎药的日限制剂量为：布洛芬2400mg/d，塞来昔布400mg/d。对乙酰氨基酚的日限剂量为2000mg/d。

使用非甾体类抗炎药，用药剂量达到一定水平以上时，增加用药剂量并不能增强其止痛效果，反而明显增加药物毒性反应，称之为“天花板效应”。如果需要长期使用非甾体类抗炎药，或日用剂量已达到限制性剂量时，应考虑更换为阿片类止痛药；如为联合用药，则只增加阿片类止痛药剂量。

2. 阿片类药物　中至重度疼痛治疗的首选药物。主要分为弱阿片类和强阿片类两类：①弱阿片类药物：临床常用的有曲马多、可待因。此类药物是二阶梯治疗推荐用药，不良反应同强阿片类药物，应用起来有剂量限制（即天花板效应）。曲马多最高剂量为400mg/d，可待因最高剂量为360mg/d。②强阿片类药物：临床上常用的短效强阿片类药物为吗啡即释片，长效强阿片类药物为吗啡缓释片、羟考酮缓释片和芬太尼透皮贴剂等。此类药物应用存在较大的个体差异，需要滴定，无天花板效应，长期应用无肝、肾损伤。

阿片类药物应用需要注意的几个问题：

（1）强阿片类药物滴定：此类药物应用存在较大个体差异。需要个体化逐渐调整剂量，以达到最佳用药剂量。个体化剂量调整的过程称为剂量滴定。

对于初次使用阿片类药物止痛的患者，推荐选择短效制剂进行滴定，方法如下：①根据疼痛程度，应用吗啡即释片拟订初始固定剂量5～15mg，每4小时1次；用药后疼痛不缓解或缓解不满意，应于1小时后，根据疼痛程度给予滴定剂量（表4-24-1），密切观察疼痛程度及不良反应。②第一天治疗结束后，计算第二天药物剂量：次日总固定量=前24小时总固定量+前日总滴定量。第二天治疗时，将计算所得的每日总固定量分6次口服，处理暴发痛的剂量为前24小时总固定量的10%～20%。③依法逐

表4-24-1　剂量滴定增加幅度参考标准

疼痛强度（NRS）	剂量滴定增加幅度
7～10	50%～100%
4～6	25%～50%
2～3	≤25%

日调整剂量，直到疼痛评分稳定在0～3分。如果出现不可控制的不良反应，疼痛强度<4分，应该考虑将滴定剂量下调25%，并且重新评价病情。④当用药剂量调整到理想止痛及安全的剂量水平时，可考虑换用等效剂量的长效阿片类止痛药物。

对于已使用阿片类药物治疗疼痛的患者，根据患者疼痛强度，按照表4-24-1要求进行滴定。对疼痛病情相对稳定的患者，也可考虑初始使用阿片类药物控释剂作为基础背景给药，在此基础上备用短效阿片类药物，用于控制暴发痛。

（2）强阿片类药物的维持用药：在应用长效阿片类药物期间，应当备用短效阿片类止痛药。当患者因病情变化、长效止痛药物剂量不足时，或发生暴发性疼痛时，立即给予短效阿片类药物，用于解救治疗。解救剂量（控制暴发痛的剂量）为前24小时用药总量的10%～20%。每日短效阿片解救用药次数大于3次时，应当考虑将前24小时解救总剂量换算成长效阿片类药按时给药。

（3）阿片类药物的剂量换算：可参照换算系数表（表4-24-2）。换用另一种阿片类药时，仍然需要仔细观察病情，并个体化滴定用药剂量。

表4-24-2 阿片类药物剂量换算表

药物	非胃肠给药	口服	等效剂量
吗啡	10mg	30mg	非胃肠道：口服=1：3
可待因	130mg	200mg	非胃肠道：口服=1：1.2 吗啡（口服）：可待因（口服）=1：6.5
羟考酮		10mg	吗啡（口服）：羟考酮（口服）=（1.5～2）：1
芬太尼透皮贴剂	25μg/h（透皮吸收）		芬太尼透皮贴剂 μg/h，q72h 剂量=1/2×口服吗啡 mg/d 剂量

（4）阿片类药物的减量：如需减少或停用阿片类药物，则采用逐渐减量法，即先减量30%，两天后再减少25%，直到每天剂量相当于30mg口服吗啡的药量，继续服用两天后即可停药。

（5）阿片类药物不良反应防治：阿片类药的不良反应主要包括便秘、恶心、呕吐、嗜睡、瘙痒、头晕、尿潴留、谵妄、认知障碍和呼吸抑制等。除便秘外，阿片类药物的不良反应大多是暂时性或可耐受的。应把预防和处理阿片类止痛药不良反应作为止痛治疗计划的重要组成部分。

1）恶心呕吐：常见，发生率约30%。一般发生于用药初期，症状大多在4～7天内缓解。初用阿片类药的第1周内，最好同时给予甲氧氯普胺等止吐药预防，如果恶心症状消失，则可停用止吐药。轻度恶心选用甲氧氯普胺、氯丙嗪、氟哌啶醇。重度恶心呕吐应按时给予止吐药，必要时用昂丹司琼、格拉司琼等5-HT_3受体拮抗剂。

2）便秘：常见，发生率90%～100%。通常会持续发生于阿片类药物止痛治疗全过程，多数患者需要使用缓泻剂防治便秘，例如服用比沙可啶或番泻叶。严重时需要解救灌肠。应鼓励患者多饮水，多食富含纤维素的食物，适当活动，规律排便。

3）嗜睡、镇静：常见于用药的最初几天，数日后症状多自行消失。初次用阿片类药，起始剂量不宜过高，剂量调整以25%～50%幅度逐渐增加。避免同时使用镇静催眠药。如果出现过度镇静症状，应考虑减量用药，并警惕药物过量。注意鉴别脑转移，同时使用中枢镇静药物、高钙血症等原因所致的神经系统症状。必要时可给予兴奋剂治疗，如咖啡因、哌甲酯和右苯丙胺等。

4）尿潴留：发生率<5%。同时使用镇静药、腰麻术后、合并前列腺增生症等因素可能增加尿潴留风险。避免同时使用镇静药，避免膀胱过度充盈，给患者良好的排尿时间和空间。必要时诱导自行排尿或导尿。

5）精神错乱及中枢神经毒性：罕见，多发生于老年人及肾功能不全的患者。去甲哌替啶是哌替啶（度冷丁）的毒性代谢产物，其半衰期3～18小时，长期用药容易蓄积，导致中枢神经毒性反应。因此，哌替啶被列为不推荐用于慢性癌痛治疗的药物。

6）阿片类药物过量和中毒：用药过量，尤其是合并肾功能不全时，患者可能出现中毒症状。表现为呼吸抑制（呼吸次数<8次/分）、潮式呼吸、发绀、针尖样瞳孔、嗜睡甚至昏迷、骨骼肌松弛和皮肤湿冷，有时可出现心动过缓和低血压，严重时可出现呼吸暂停、深昏迷、循环衰竭、心脏停搏甚至死亡。

呼吸抑制的解救治疗：建立通畅呼吸道，辅助或控制通气；呼吸复苏；使用阿片拮抗剂，纳洛酮0.4mg加入10ml生理盐水中，静脉缓慢推注，必要时每2分钟增加0.1mg。严重呼吸抑制时每2～3分钟重复给药，或将纳洛酮2mg加入500ml生理盐水或5%葡萄糖液中（0.004mg/ml）静滴。输液速度根据病情决定，严密监测，直到患者恢复自主呼吸。

（6）阿片类药物滥用及成瘾问题：药物滥用是指具有精神作用、依赖作用、引发自杀企图或行为的药物在非医疗情况下的使用。规范化用药和宣传教育是避免药物滥用的有力措施。癌痛患者按医嘱长期用阿片类镇痛药，尤其是口服或透皮贴剂按时给药，发生“成瘾”（精神依赖性）的危险性极小。

3. 辅助用药　该类药物包括抗惊厥类药物、抗抑郁类药物、糖皮质激素、N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体拮抗剂和局部麻醉药。辅助药物能够增强阿片类药物的止痛效果或产生直接镇痛作用。辅助镇痛药常用于辅助治疗神经病理性疼痛、骨痛和内脏痛。辅助用药的种类选择及剂量调整需要个体化对待。

（1）抗惊厥类药：用于神经损伤所致的撕裂痛、放电样疼痛及烧灼痛的治疗。选择卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林。加巴喷丁100～300mg口服，每日1次，逐步增量至300～600mg，每日3次，最大剂量为3600mg/d；普瑞巴林75～150mg，每日2～3次，最大剂量600mg/d。

（2）三环类抗抑郁药：用于中枢性或外周神经损伤所致的麻木样痛、灼痛，该类药物也可以调节心情、改善睡眠，包括阿米替林、度洛西汀和文拉法辛等。阿米替林12.5～25mg口服，每晚1次，逐步增至最佳治疗剂量。

（3）糖皮质激素：主要用于中枢神经系统受损所致的疼痛。例如，脑转移所致脑水肿引起颅内高压时的头痛；肿瘤浸润脑脊膜所致疼痛；脊神经根受压使臂丛神经或腰骶丛神经受累所致疼痛。对于外周神经丛及神经根受累所致的疼痛，糖皮质激素与阿片类止痛药合用的治疗效果良好。肝转移及内脏转移的牵拉痛，头颈、腹部、盆腔肿瘤的浸润性酸痛及脉管阻塞的胀痛等疼痛，糖皮质激素亦有效。该类药物还有改善心情，增强抗炎活性，增加食欲的作用。常用药物包括地塞米松和泼尼松。糖皮质激素辅助止痛治疗，应注意药物的不良反应，避免长期用药。

（4）NMDA受体拮抗剂：NMDA受体拮抗剂具有抑制疼痛中枢敏化，用于治疗难治性神经病理性疼痛。常用药物包括美沙酮和氯胺酮。

三、非药物止痛治疗

主要包括介入治疗、针灸和经皮穴位电刺激等物理治疗、认知-行为训练和社会心理支持治疗等。适当应用非药物疗法，可作为药物止痛治疗的有益补充，与止痛药物合用，提高止痛疗效。

（一）介入治疗

癌痛的介入治疗，是指针对局部或区域疼痛神经传导进行的阻滞或毁损性干预治疗。对于药物止痛治疗效果不佳，或无法耐受止痛药不良反应、口服困难、癌痛部位相对局限的顽固性慢性疼痛患者，可以考虑选择介入治疗。该方法可以有效控制阻滞神经支配区段的疼痛，而且还能降低阿片类药物的使用剂量，减轻其胃肠道反应。

微创介入镇痛治疗，是在X线透视或CT扫描引导下，在电生理监测和定位下，进行精确介入治疗。常用的微创介入镇痛治疗方法，包括神经阻滞、神经松解术、经皮椎体成形术、神经损毁性手术、神经刺激疗法和射频消融术等。

例如，臂丛神经松解术治疗肩背上肢顽固性疼痛、硬膜外神经松解术治疗胸壁顽固性疼痛、腹腔

神经丛阻断术或胸腔内脏神经切除术治疗上腹部内脏顽固性疼痛、腹下丛神经阻断术治疗中骨盆区顽固性疼痛、腰骶神经阻滞术治疗直肠或泌尿生殖器内脏顽固性疼痛。神经破坏疗法可以选择性用于神经阻滞麻醉治疗无效的患者。

（二）心理治疗

心理治疗是非药物治疗癌痛的重要方法。疼痛不仅是对疼痛刺激的病理生理应答，同时还伴有主观的心理感受。癌痛的严重程度及其对患者全身情况的影响程度，与患者的心理行为密切相关。常见伴随心理行为包括焦虑、抑郁、害怕、失眠、恐惧、绝望和孤独感等。有时，患者的疼痛病情并非十分严重和难以控制。然而，伴随患者的不良心理反应却可能使患者感到疼痛难以忍受，同时也使癌痛治疗变得复杂和困难。癌痛治疗不及时，将可能在患者的心理和躯体之间形成恶性循环，从而导致严重的身心障碍。

癌痛心理治疗的方法包括：心理情感支持、认知治疗、行为治疗、暗示和催眠疗法等。必要时可以考虑给予抗焦虑、抗抑郁药治疗。为癌痛患者及家属提供情感及心理支持治疗应该贯穿于癌痛治疗的全过程。倾听患者对疼痛的感受，向患者解释疼痛治疗的基本知识，与患者及家属进行开放性语言交谈等方法是心理情感支持治疗的重要技巧。心理治疗方法详见相应章节。

癌痛治疗过程中，患者及家属的理解和配合至关重要。针对性地开展止痛知识宣传教育，也是心理支持的一部分。重点宣教以下内容：鼓励患者主动向医护人员描述疼痛的程度；止痛治疗是肿瘤综合治疗的重要部分，忍痛对患者有害无益；大部分癌痛可通过药物治疗有效控制，患者应当在医师指导下进行止痛治疗，规律服药，不宜自行调整止痛药剂量和止痛方案；吗啡及其同类药物是癌痛治疗常用药物，在癌痛治疗时按医嘱规范应用此类药物引起成瘾的现象极为罕见；应当确保药物安全放置；止痛治疗时要密切观察疗效和药物的不良反应，随时与医务人员沟通，调整治疗目标及治疗措施；应当定期复诊或随访。

（三）其他治疗

针灸、经皮穴位电刺激、按摩、热敷、冷敷、指压疗法、牵引锻炼、肌肉松弛训练和超声波等方法，有助于辅助缓解疼痛。

小　结

癌症疼痛是指恶性肿瘤、肿瘤相关性病变及抗癌治疗所致的疼痛，是癌症患者最常见的症状之一。评估是合理、有效进行止痛治疗的前提，应遵循“常规、量化、全面、动态”的原则。治疗方法包括病因治疗、药物治疗和非药物治疗。药物治疗要遵循 WHO 三阶梯止痛原则。阿片类药物是癌痛治疗的关键，其应用要经过滴定，并进行合理剂量转换后规范维持用药和减量过程；还要注意防治其不良反应。规范化用药和宣教是避免阿片类药物滥用的有力措施，癌痛患者按医嘱长期应用阿片类镇痛药，尤其是口服或透皮贴剂按时给药，发生“成瘾”（精神依赖）的危险性极小。非药物治疗包括介入、针灸和心理支持等，可作为药物治疗的有益补充，与止痛药物合用，提高止痛疗效。

展　望

规范化疼痛处理（good pain management，GPM）是近年来国际上推行的癌痛治疗新理念。GPM 的主要目标：持续有效地缓解疼痛；避免或减少止痛药物的不良反应；最大限度地减轻疼痛及治疗给患者带来的心理及精神负担；最大限度地改善癌痛患者的生活质量。所以，未来癌症疼痛治疗发展方向主要体现在：在科研方面，研制强效、低毒的镇痛新药会大力提高癌痛治疗效果；在医疗机构内，需要广大医护人员更新观念，加强学习，将癌痛治疗整合入癌症综合诊疗决策中，按照生物-心理-社会医学模式治疗癌痛，通过多学科、多领域合作，努力实现对癌痛患者个体化综合治疗；在社会层面上，对患者、家属及社会大众进行规范化用药的宣传教育，通过适当的培训和信息传达，纠正其对阿片类药物的负面态度，更有力地推动癌痛治疗。

思　考　题

1. 癌症疼痛的病因和分类是什么？
2. 癌症疼痛常见的量化评估方法有哪些？
3. 简述 WHO 三阶梯止痛原则。
4. 阿片类药物的滴定原则和不良反应是什么？
5. 止痛药物的辅助用药有哪些？

（于世英）

第二十五章　肿瘤营养疗法

肿瘤营养疗法(cancer nutrition therapy,CNT)是计划、实施、评价营养干预,以治疗肿瘤及其并发症或身体状况,从而改善肿瘤患者预后的过程,包括营养诊断、营养治疗、疗效评价3个阶段。肿瘤营养疗法是肿瘤的基础治疗或一线疗法,它贯穿于肿瘤治疗的全过程,融汇于其他治疗方法之中。营养疗法是在营养支持(nutrition support)的基础上发展起来的,当营养支持不仅是补充营养素不足,而是被赋予治疗营养不良、调节代谢、调理免疫等使命时,营养支持则升华为营养治疗。

第一节　基本概念

营养不良(malnutrition)、恶液质(cachexia)、肌肉减少症(sarcopenia)是肿瘤学及营养学常用的名词,它们既相互独立,又相互联系。

一、营养不良

营养不良是指营养素摄入不足、过量或比例异常,与机体的营养需求不协调,从而对细胞、组织、器官的形态、组成、功能及临床结局造成不良影响的综合征,包括营养不足(undernutrition或undernourishment)和营养过量(overnutrition)两方面。营养素包括能量(碳水化合物及脂肪)、蛋白质、维生素、矿物质。肿瘤营养不良特指营养不足,涉及摄入不足、吸收不良、利用障碍、消耗增加及需求升高5个环节,其发病率具有如下特征:恶性肿瘤高于良性疾病,消化道肿瘤高于非消化道肿瘤,上消化道肿瘤高于下消化道肿瘤,实体肿瘤高于血液肿瘤,内脏肿瘤高于体表肿瘤,老年人高于非老年人。中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会3万余例患者调查数据显示:我国住院肿瘤患者的中至重度营养不良发病率达57%,食管癌、胰腺癌、胃癌营养不良发生率最高。

营养不足,又称为蛋白质-能量营养不良(protein-energy malnutrition,PEM),分为2型:①marasmus综合征:能量和蛋白质摄入不足,患者突出表现为消瘦、皮下脂肪减少、体重丢失,称为消瘦型营养不足;灾荒导致的饥饿是典型的marasmus综合征。②Kwashiorkor综合征:蛋白质严重缺乏而能量摄入基本满足,患者突出表现为水肿、肝大、体重正常,称为水肿型营养不足,又称为恶性(蛋白质)营养不良;劣质奶粉(蛋白质不足)造成的大头婴儿是典型的Kwashiorkor综合征。临床上,二者常合并存在。

二、恶液质

恶液质是以骨骼肌量持续下降为特征的多因素综合征,伴随或不伴随脂肪组织减少,不能被常规的营养治疗逆转,最终导致进行性功能障碍。其病理生理特征为摄食减少,代谢异常等因素综合作用引起的蛋白质及能量负平衡。恶液质是营养不良的特殊形式,经常发生于进展期肿瘤患者,也可见于早期肿瘤患者。

按病因,恶液质可以分为两类:①原发性恶液质:直接由肿瘤本身引起;②继发性恶液质:由营养不良或基础疾病导致。按病程,恶液质分为3期,即恶液质前期、恶液质期、恶液质难治期,分期标准见图4-25-1。

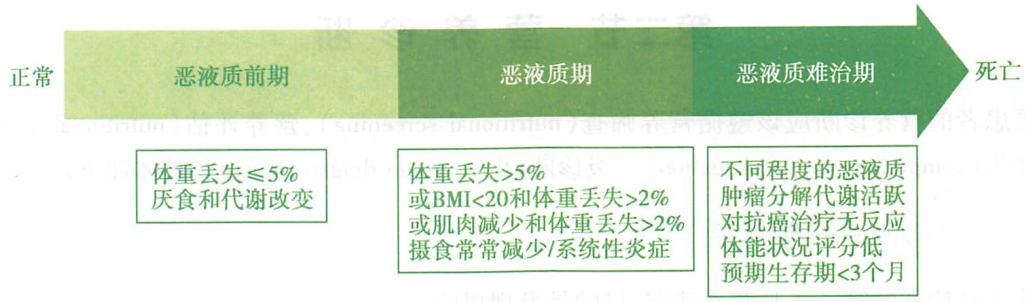


图 4-25-1　恶液质分期

肿瘤恶液质诊断标准为：①无节食条件下，6 个月内体重下降>5%；②体重指数（body mass index，BMI）<20（欧美人）、<18.5（中国人）和任何时间的体重下降>2%；③四肢骨骼肌指数（appendicular skeletal muscle index）符合肌肉减少症标准（男性<7.26，女性<5.45）及任何时间的体重下降>2%。

三、肌肉减少症

肌肉减少症是进行性、广泛性的骨骼肌质量及力量下降，以及由此导致的身体残疾、生活质量下降和死亡等不良后果的综合征。

根据病因，肌肉减少症可以分为原发性肌肉减少症及继发性肌肉减少症，前者特指年龄相关性肌肉减少症（老化肌肉减少），后者包括活动、疾病（如肿瘤）及营养相关性肌肉减少症。原发性肌肉减少症并不必然合并营养不良，营养不良患者也不一定存在肌肉减少。根据病程，肌肉减少症分为 3 期，即肌肉减少症前期、肌肉减少症期、严重肌肉减少症期，具体见表 4-25-1。

表 4-25-1　肌肉减少症的分期

分期	骨骼肌质量	骨骼肌力量	身体活动能力
肌肉减少症前期	↓		
肌肉减少症期	↓	↓	或↓
严重肌肉减少症期	↓	↓	↓

肌肉减少症目前没有统一的诊断标准，不同学术组织提出的诊断标准见表 4-25-2。

表 4-25-2　三个肌肉减少症工作组诊断标准比较

参数	AWGS	EWGSOP	IWGS
骨骼肌质量减少（四肢骨骼肌指数）	DXA 男性<7.0 女性<5.4 BIA 男性<7.0 女性<5.7	未定义*	男性<7.23 女性<5.67
骼肌力量下降（非利手握力）	男性<26kg 女性<18kg	男性<30kg 女性<20kg	未提及
体力活动能力下降（步速）	<0.8m/s	<0.8m/s	<0.8m/s

注：以上 3 条标准符合第 1 条以及第 2、3 条中的任意一条即可诊断为肌肉减少症。

AWGS，Asian Working Group for Sarcopenia，亚洲肌肉减少症工作组；EWGSOP，the European Working Group on Sarcopenia in Older People，欧洲老年人肌肉减少症工作组；IWGS，International Working Group for Sarcopenia，国际肌肉减少症工作组；DXA，Dual Energy X-ray Absorptiometry，双能 X 线吸收法；BIA，Bioelectric Impedance Analysis，生物电阻抗法。

*尽管 EWGSOP 没有对肌肉量减少进行定义，但是一般可以采用如下标注：①与同年龄、同性别、同种族的正常年轻人（20～29 岁）相比，肌肉量下降 2 个标准差；②四肢骨骼肌指数，男性<7.26，女性<5.45

第二节 营养诊断

肿瘤患者的营养诊断应该遵循营养筛查(nutritional screening)、营养评估(nutritional assessment)及综合评价(comprehensive investigation)三级诊断(three grade diagnosis)原则,具体如下。

一、一级诊断——营养筛查

营养不良诊断的第一步是营养筛查,目的是发现风险。

(一) 内容与方法

营养筛查包括营养风险筛查、营养不良风险筛查及营养不良筛查三方面内容,对应的方法为:①营养风险筛查:营养风险筛查2002(nutritional risk screening 2002,NRS 2002);②营养不良风险筛查:方法很多,常用的方法有营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool,MUST)、营养不良筛查工具(malnutrition screening tool,MST)、营养风险指数(nutritional risk index,NRI)或简版微型营养评价(mini nutritional assessment-short form,MNA-SF)等;③营养不良筛查:常用理想体重(ideal body weight,IBW)、体重丢失(weight loss)或BMI等。实际临床工作中酌情挑选其中任何一项均可。

营养风险筛查、营养不良风险筛查的标准请参考《营养筛查与评估》(人民卫生出版社,2014)。营养不良筛查的标准如下:①理想体重:实际体重为理想体重的90%~109%为适宜,80%~89%为轻度营养不良,70%~79%为中度营养不良,60%~69%为重度营养不良。②体重丢失:6个月内体重非主观丢失>5%定义为体重丢失,3个月体重丢失>5%或任何时间体重丢失>10%为营养不良。③BMI:种族、地区、国家不同,BMI标准不同,中国标准如下:BMI<18.5为低体重(营养不足),18.5~23.99为正常,24~27.99为超重,≥28为肥胖。

(二) 适用对象、实施时机与实施人员

营养筛查适用于所有患者,在入院后24小时内进行,由办理入院手续的护士实施。

(三) 后续处理

对筛查阳性患者,应该进行营养评估,同时制订人工营养计划或者进行营养教育;对筛查阴性患者,在一个治疗疗程结束后再次进行营养筛查。但是,对特殊患者如全部恶性肿瘤患者、老年患者(≥65岁)及危重病患者,即使营养筛查阴性,也应该常规进行营养评估,因为营养筛查对这些人群有较高的假阴性。

二、二级诊断——营养评估

通过营养评估将患者分为营养良好、营养不良两类,并判断营养不良的严重程度。

(一) 内容与方法

营养评估的方法非常多、争议也非常大,目前国际上较为常用的有主观整体评估(subjective global assessment,SGA)、微型营养评价(mini nutritional assessment,MNA)、患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment,PG-SGA)等。SGA是一种通用型临床营养评估工具,是目前临床营养评估的"金标准",适用于一般成人住院患者。MNA是专门为老年人开发的工具,比SGA更适合于65岁以上老年人,主要用于社区居民,也适用于住院患者及家庭照护患者。PG-SGA是专门为肿瘤患者设计的肿瘤特异性营养评估工具,具体内容包括体重、进食情况、症状、活动和身体功能、疾病与营养需求的关系、代谢需求、体格检查等7方面,前4方面由患者自己评估,后3方面由医务人员评估,评估结果包括定性评估及定量评估两种。定性评估将患者分为营养良好、可疑或中度营养不良、重度营养不良3类;定量评估将患者分为0~1分(无营养不良),2~3分(可疑或轻度营养不良)、4~8分(中度营养不良)、≥9分(重度营养不良)4类。定量评估更加方便,已经成为国家卫生行业标准。中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会根据PG-SGA定量评估结果,制订了肿瘤患者分类营

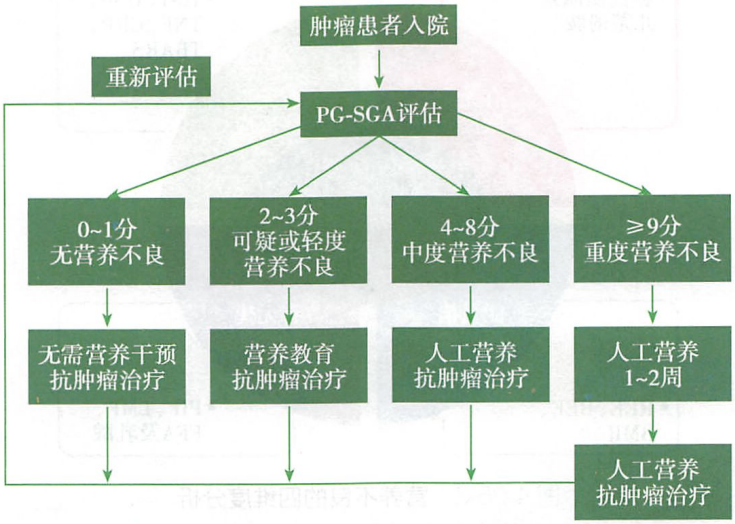


图 4-25-2　肿瘤患者分类营养治疗临床径路

抗肿瘤治疗泛指手术、化疗、放疗、免疫治疗等，人工营养指 EN 及 PN

养治疗临床路径，图 4-25-2。

（二）适用对象、实施时机与实施人员

对营养筛查阳性患者，对特殊患病人群如全部肿瘤患者、老年患者及危重病患者应该常规进行营养评估。在患者入院后 48 小时内完成。由营养护士、营养师或医师实施。

（三）后续处理

对营养良好的患者，可实施营养教育，无需人工营养。对营养不良的患者，应该进一步实施综合评价，或者同时实施营养治疗。

三、三级诊断——综合评价

通过营养评估，患者的营养不良及其严重程度已经明确，为了进一步了解营养不良的原因、类型及其后果，需要对患者实施进一步的多维度调查，称为综合评价。

（一）内容与方法

综合评价的内容包括能耗水平、应激程度、炎症反应、代谢状况、器官功能、人体组成、心理状况、体能等方面。综合评价的方法仍然是一般疾病诊断中常用的手段，如病史采集、体格体能检查、实验室检查、器械检查，但是具体项目与一般疾病诊断有显著不同，重点关注营养不良对患者的影响，见表 4-25-3。

表 4-25-3　营养不良三级诊断（综合评价）主要内容

病史采集	体格体能检查	实验室检查	器械检查
现病史	体格检查	血液学基础	影像学检查
既往史	人体学测量	重要器官功能	PET-CT
膳食调查	体能测定	激素水平	人体成分分析
健康状况评分		炎症反应	代谢车
生活质量评估		营养组合	
心理调查		代谢因子及产物	

注：绿色部分为营养不良三级诊断（综合评价）时关注的内容

通过综合评价对患者的营养不良进行四维度分析，判断患者能量消耗多少、应激程度轻重、炎症水平高低及代谢紊乱有无，从而指导临床治疗（图 4-25-3）。

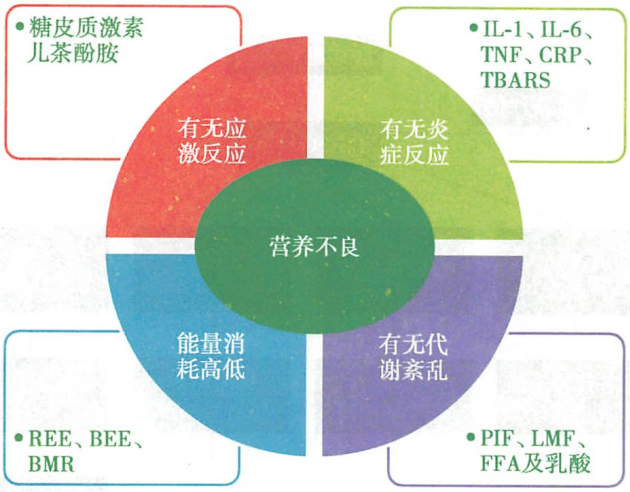


图 4-25-3 营养不良的四维度分析

注：REE，resting energy expenditure，静息能量消耗；BEE，basal energy expenditure，基础能量消耗；BMR，basal metabolic rate，基础代谢率；IL-1，interleukin -1，白细胞介素-1；IL-6，interleukin- 6，白细胞介素-6；TNF，tumor necrosis factor，肿瘤坏死因子；CRP，C-reactive protein，C 反应蛋白；TBARS，thiobarbituric acid reactive substances，硫代巴比妥酸反应产物；PIF，proteolysis-inducing factor，蛋白水解诱导因子；LMF，lipid mobilizing factor，脂肪动员因子；FFA，free fatty acids，游离脂肪酸

（二）适用对象、实施时机与实施人员

理论上，任何营养不良患者都应该进行综合评价。但是在实际工作中，出于卫生经济学考虑，轻至中度营养不良患者可不常规进行综合评价，重度营养不良患者应该常规实施综合评价。一般来说，综合评价应该在入院后 72 小时内完成。由不同学科人员实施。

（三）后续处理

综合评价阴性（无代谢紊乱、无器官功能不全、无心理障碍）患者只需要营养治疗；对综合评价阳性的患者，要实施综合治疗，包括营养治疗、炎症修饰、代谢调节、免疫调理、功能维护、心理支持等。

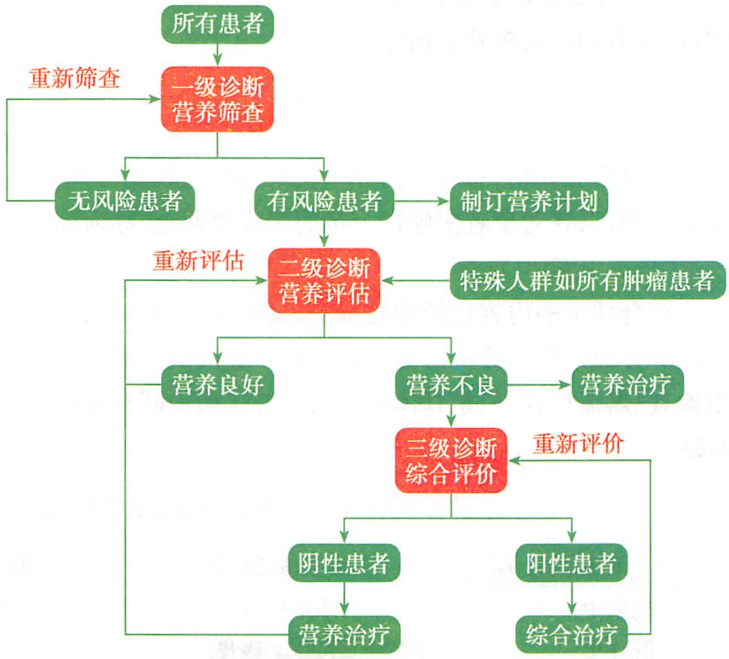


图 4-25-4 营养不良的三级诊断及其干预流程图

营养不良的三级诊断与营养不良的治疗密切相关。一级诊断是发现风险，是早期，阳性患者此时可能只需要营养教育，不需要人工营养；二级诊断是发现营养不良，是中期，阳性患者此时既需要营养教育，也需要人工营养，但不需要综合治疗；三级诊断是判断营养不良对患者生理（身体组成及功能）、心理的影响，是严重阶段，阳性患者此时常常需要综合治疗，而不仅是营养治疗。营养不良的三级诊断与治疗流程见图 4-25-4。

第三节 营养治疗

鉴于营养不良在肿瘤患者中的普遍性，以及营养不良的严重后果，营养疗法应该成为肿瘤患者的

一线治疗措施和常规治疗手段，早期、全程应用于肿瘤患者的全部治疗过程中。既要保证肿瘤患者营养平衡，维护患者生理功能；又要选择性饥饿肿瘤细胞，抑制或减缓肿瘤进程。营养疗法的基本要求是满足肿瘤患者能量、液体、蛋白质及微量营养素需求；最高目标是调节代谢、控制肿瘤、提高生活质量、延长生存时间。

一、营养治疗的方法与实施

（一）营养治疗方法

营养治疗方法包括营养教育及人工营养，见图 4-25-5。

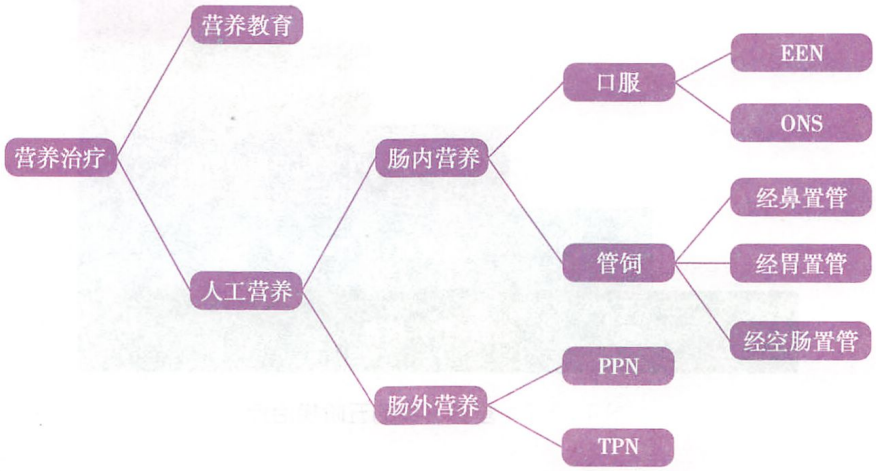


图 4-25-5　营养治疗方法

营养教育是一项独立、高效的营养治疗方法，在营养误区严重的我国其作用更加重要。无证据表明营养治疗促进肿瘤生长，教育患者时应该明确告知患者不必担心这个问题。营养教育单独可以有效增加营养素摄入，改善生活质量，延长生存时间。肿瘤患者营养教育的基本内容见图 4-25-6。

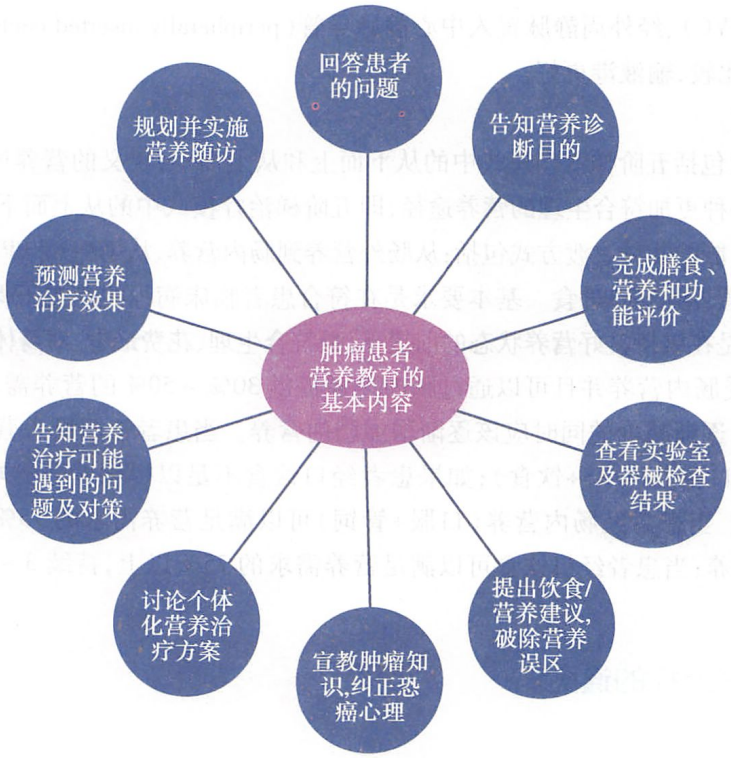


图 4-25-6　肿瘤患者营养教育的基本内容

人工营养包括肠内营养和肠外营养，口服营养补充（oral nutritional supplements，ONS）是最常用的人工营养方法，部分肠外营养是肠内营养不足时的有效补充。

（二）五阶梯模式

营养治疗的实施应该遵循五阶梯（five-step ladder）原则，首先选择营养教育，然后依次选择口服营养补充（ONS）、完全肠内营养（total enteral nutrition，TEN）、部分肠外营养（partial parenteral nutrition，PPN），完全不能实施 EN 时选择全肠外营养（total parenteral nutrition，TPN）。当某一阶梯不能满足目标需要量 60% 的需求 3～5 天时，应该选择上一阶梯（图 4-25-7）。

图 4-25-7 营养不良的五阶梯治疗

任何情况下，只要胃肠道途径可用，应优先使用肠内营养，而且首选经口服途径。然而，由于肿瘤本身的原因、治疗不良反应的影响，肿瘤患者常常不想口服、不愿口服、不能口服、不足口服，此时，通过静脉补充肠内途径摄入不足的部分，称为补充性肠外营养（supplemental parenteral nutrition，SPN），即 PPN。SPN 或 PPN 在肿瘤尤其是终末期肿瘤、肿瘤手术后、肿瘤放疗、肿瘤化疗中扮演着重要角色，有时甚至起决定作用。PEN+PPN 有时可以更好地改善患者的营养状况和生活质量。肠外营养推荐以全合一（all-in-one，AIO）的方式输注，长期（超过 2 周）使用肠外营养时推荐使用中心静脉导管（central venous catheter，CVC）、经外周静脉置入中心静脉导管（peripherally inserted central catheter，PICC）或输液港（port），三者比较，输液港更好。

（三）营养过渡

广义的营养过渡包括五阶梯治疗模式中的从下而上和从上而下，狭义的营养过渡特指从一种营养途径平稳转变到另一种更加符合生理的营养途径，即五阶梯治疗模式中的从上而下。提倡渐进的方式，防止突变的方式。可能的几种过渡方式包括：从肠外营养到肠内营养、从 TPN 到 PPN、从 TEN 到 PEN、从管饲到口服，从肠内营养到经口进食。基本要求是在符合患者临床病程的前提下保证提供患者必需的营养供应，理想要求是在维持良好营养状态的前提下，最符合生理、花费最少、对身体伤害最小。

当患者能够耐受肠内营养并且可以通过肠内途径提供 30%～50% 的营养需求时，肠外营养可以减少 50%；肠外营养逐渐减少的同时应该逐渐增加肠内营养。当患者管饲摄入营养需求的 50% 或以上，可以考虑增加经口营养（ONS+饮食）；如果患者经口饮食不足以提供营养需求的 50% 时，则需要继续实施肠内营养。当患者经肠内营养（口服+管饲）可以满足营养需求的 75% 以上，持续 3～5 天时，可以停止肠外营养；当患者经口饮食可以满足营养需求的 75% 以上，持续 3～5 天时，可以停止肠内营养。

二、肿瘤营养治疗的通则

（一）适应证

肿瘤营养疗法的目的并非仅提供能量及营养素、治疗营养不良，其更加重要的目标在于代谢调

节、控制肿瘤。由于所有荷瘤患者均需要代谢调节治疗，所以其适应证为：①肿瘤荷瘤患者；②营养不良患者。

（二）目标需要量

理想的肿瘤营养治疗应该实现4个达标：满足90%液体目标需求（因为肿瘤患者常常合并第三间隙水肿）、≥70%（70%～90%）能量目标需求、100%蛋白质目标需求及100%微量营养素目标需求。研究发现：单纯能量达标，而蛋白质未达标，不能降低死亡率。低氮、低能量营养带来的能量赤字及负氮平衡，高能量营养带来的高代谢负担均不利于肿瘤患者。

肿瘤患者能量摄入推荐量与普通健康人相同，即卧床患者20～25kcal/（kg·d），活动患者25～30kcal/（kg·d）。同时区分肠外营养与肠内营养，建议采用20～25kcal/（kg·d）计算非蛋白质热量（肠外营养），25～30kcal/（kg·d）计算总热量（肠内营养）。应该考虑患者的应激系数和活动系数。由于REE升高，放疗、化疗、手术等应激因素的存在，肿瘤患者的实际能量需求常常超过普通健康人，食管癌、胰腺癌及胃癌患者的能量消耗高于其他恶性肿瘤。营养治疗的能量最少应该满足患者需要量的70%以上，以70%～90%为宜。

肿瘤患者蛋白质需求高于普通健康人，高蛋白饮食对肿瘤患者有益。蛋白质需要量应该满足机体100%的需求，推荐范围为1.2～2.0g/（kg·d）。肿瘤恶液质患者蛋白质的总摄入量（口服+静脉）应该达到1.8～2.0g/（kg·d），支链氨基酸（branched chain amino acids，BCAA）应该≥0.6g/（kg·d），必需氨基酸（essential amino acids，EAA）应该≥1.2g/（kg·d）。严重营养不良肿瘤患者的短期冲击营养治疗阶段，蛋白质给予量应该达到2g/（kg·d）；轻至中度营养不良肿瘤患者的长期营养补充阶段，蛋白质给予量应该达到1.5g/（kg·d）[1.25～1.7g/（kg·d）]。

非荷瘤状态下三大营养素的供能比例为：碳水化合物50%～55%、脂肪25%～30%、蛋白质15%；荷瘤患者应该减少碳水化合物在总能量中的供能比例，提高蛋白质、脂肪的供能比例。按照需要量100%补充矿物质及维生素，根据实际情况可调整其中部分微量营养素的用量。具体见表4-25-4。

表4-25-4　三大营养素供能比例

	非荷瘤患者	荷瘤患者
肠内营养	C∶F∶P=（50～55）∶（25～30）∶15	C∶F∶P=（30～50）∶（25～50）∶（15～30）
肠外营养	C∶F=70∶30	C∶F=（40～60）∶（40～60）

注：C，carbohydrate，碳水化合物；F，fat，脂肪；P，protein，蛋白质

（三）制剂选择

1. 非荷瘤状态下，肿瘤患者的营养治疗配方与良性疾病患者无明显差异；荷瘤状态下，配方有别于良性疾病。

2. **糖/脂肪比例**　生理条件下，非蛋白质能量的分配一般为葡萄糖/脂肪=60%～70%/40%～30%；荷瘤状态下，尤其是进展期肿瘤患者，推荐高脂肪低碳水化合物配方，二者比例可以达到1∶1，甚至脂肪供能更多。

3. **脂肪酸制剂**　中/长链脂肪乳剂可能更加适合肿瘤患者，尤其是肝功能障碍患者。ω-9单不饱和脂肪酸（如橄榄油）具有免疫中性及低致炎症反应特征，其维生素Eα含量丰富。ω-3多不饱和脂肪酸（如鱼油）有助于降低心血管疾病风险、抑制炎症反应。ESPEN推荐：EPA+DHA≥1.5g/L，EPA/DHA为60%～70%/40%～30%。

4. **蛋白质/氨基酸制剂**　含有35%以上BCAA的氨基酸制剂被很多专家推荐用于肿瘤患者，认为可以改善肿瘤患者的肌肉减少，维护肝功能，平衡芳香族氨基酸，改善厌食与早饱。整蛋白型制剂适用于绝大多数肿瘤患者。短肽是蛋白质的主要吸收形式，短肽制剂无需消化，吸收较快，对消化功能受损伤的患者如手术后早期、放化疗患者、老年患者可能有益。

5. 药理（免疫）营养 在肿瘤患者营养配方中添加精氨酸、ω-3 脂肪酸、核苷酸等成分，组成免疫调节配方。较多的研究显示免疫调节配方对肿瘤患者有正面影响，一般推荐上述 3 种成分联合使用。

三、不同情况下的营养治疗

国际上，多个学术组织对肿瘤患者的营养治疗提出了指南性意见，可用于指导不同情况下的营养治疗。

（一）非终末期手术患者

1. 肿瘤患者围术期营养治疗的适应证可参照非肿瘤患者围术期的营养治疗。营养治疗不是外科大手术肿瘤患者的常规措施。

2. 中度营养不良（PG-SGA 4～8 分）计划实施大手术患者、重度营养不良（PG-SGA ≥9 分）患者，建议在手术前接受人工营养 1～2 周，即使手术延迟也是值得的。预期手术后 7 天以上仍然无法通过正常饮食满足营养需求的患者，以及经口进食不能满足 60% 需要量 1 周以上的患者，应给予术后营养治疗。

3. 开腹大手术患者，无论其营养状况如何，均推荐手术前使用免疫营养 5～7 天，并持续到手术后 7 天或患者经口摄食>60% 需要量时为止。免疫增强型肠内营养应同时包含 ω-3 脂肪酸、精氨酸和核苷酸 3 类底物。单独添加任一种或两种，其作用有待进一步研究。

4. 营养不良（6 个月内体重丢失>10%，或 BMI<18.5，或 PG-SGA ≥9 分，或无肝功能不全患者的血清白蛋白<30g/L）患者，术前肠内营养可以改善患者的临床结局（降低感染率，缩短住院时间）。术前肠外营养只适用于营养不良且肠内营养不能满足营养需求的患者。这些患者应在术前给予营养治疗 10～14 天。

5. 手术后应尽早（24 小时内）开始肠内营养。

（二）非终末期放、化疗患者

1. 放疗、化疗及联合放/化疗患者不常规推荐营养治疗，因为常规营养治疗对放/化疗效果及不良反应的正面影响尚未得到有效证据支持。

2. 放疗、化疗伴有明显不良反应的患者，如果已有明显营养不良，则应在放、化疗的同时进行营养治疗；放疗或化疗严重影响摄食并预期持续时间大于 1 周，而放、化疗不能中止，或即使中止后较长时间仍然不能恢复足够饮食者，应给予营养治疗。

3. 放疗和（或）化疗致摄入减少及体重下降时，强化营养教育可使大多数患者摄入量增多、体重增加，肠内营养可以改善患者的营养状况。

4. 头颈部肿瘤、吞咽困难、口腔黏膜炎患者管饲比口服更有效，需要长期管饲（>4 周）时，建议行胃造口术如经皮内镜下胃造口术（percutaneous endoscopic gastrostomy，PEG）。

5. 肠内营养时使用普通标准配方制剂，ω-3 脂肪酸强化型肠内营养制剂对改善恶液质可能有益。

（三）终末期患者

1. 如何判断肿瘤患者是否进入终末期（terminal stage），有时候是一件非常困难的事情，目前国际上没有任何一个终末期的诊断系统。

2. 个体化评估，制订合理方案，选择合适的配方与途径。

3. 营养治疗可能提高部分终末期肿瘤患者的生活质量。

4. 患者接近生命终点时，已不需要任何形式的营养治疗，仅需提供适量的水和食物以减少饥渴感。

5. 考虑到疾病无法逆转、患者不能从中获益，而且营养治疗可能带来并发症，国外指南不推荐终末期肿瘤患者使用营养治疗。但是在国内，受传统观念、文化、社会经济地位及其他因素的影响，终末期肿瘤患者的营养治疗在很大程度上已经不是循证医学或卫生资源的问题，而是一个复杂的伦理、情

感、社会问题，常常被患者家属的要求所影响。

第四节　疗效评价

一、疗效评价

营养治疗作为一种基础治疗手段，其疗效是应该评价的，也是可以评价的。营养治疗的疗效评价要求动态监测营养治疗前、治疗中及治疗后的各参数变化情况。传统评价营养治疗疗效常用血蛋白水平及体重。由于营养治疗是一种整体治疗，其作用涉及生理、心理、行为及病变等多方面，因此其疗效也需要整体评价，应该包括如下 10 方面：①营养知识-态度-行为；②摄食情况；③营养状况；④人体学测量；⑤人体成分分析；⑥体能与健康状况评分；⑦心理状况；⑧生活质量；⑨实验室检查；⑩肿瘤患者特异性营养治疗疗效评价，包括病灶大小、代谢活性、肿瘤标志物及生存时间。

考虑到营养治疗的临床效果出现较慢，建议以 4 周为一个疗程。营养治疗后不同参数对治疗发生反应的时间不一致，因此，不同参数评价（复查）的间隔时间也各不相同。根据反应时间长短将上述参数分为 3 类：

（1）快速反应参数：如实验室检查、摄食量、体能等，每 1 ~ 2 周检测 1 次。

（2）中速反应参数：如人体学测量（体重、肢体围度、皮褶厚度）、人体成分分析、影像学检查、肿瘤病灶体积、肿瘤代谢活性、生活质量及心理变化，每 4 ~ 12 周复查一次。

（3）慢速反应参数：生存时间，每年评估一次。

二、随访

所有肿瘤患者出院后均应该定期到医院营养门诊复查或接受电话营养随访，至少每 3 个月一次。

小　结

肿瘤相关性营养不良是多种因素共同作用的结果，包括肿瘤本身、抗肿瘤治疗及营养误区。在我国，营养误区是肿瘤患者营养不良的重要原因。肿瘤患者更容易发生营养不良，营养不良比例更高。营养不良的肿瘤患者对抗肿瘤治疗的耐受力下降，敏感性降低。营养不良的肿瘤患者并存病及并发症更多，住院时间更长，医疗花费更高，生活质量更低，生存时间更短。因此，肿瘤患者更加需要营养治疗，营养治疗对肿瘤患者意义重大。对所有肿瘤患者应该常规进行营养诊断，及早发现营养不良，及时实施营养治疗。营养治疗应该成为肿瘤患者的最基本、最必需的基础治疗措施，应该成为肿瘤患者的一线疗法。营养支持小组（nutrition support team，NST）应该成为肿瘤多学科协作组（multi-disciplinary team，MDT）的核心成员。防治肿瘤营养不良要多管齐下：确切的抗癌治疗是根本，正确的营养教育是前提，有效的人工营养是基础，规范的代谢调节是核心，合理的炎症控制是关键。

展　望

肿瘤代谢与营养研究是目前肿瘤学研究的热点之一，是最为活跃的研究领域。随着研究的深入，人们对肿瘤营养重要性的认识加深，肿瘤营养疗法必将发挥更加巨大的作用，成为独立于手术、放疗、化疗、免疫治疗之外的另一种疗法，成为肿瘤患者的一线治疗，肿瘤营养疗法本身也必将向更加精准、更加广阔的方向发展，从而达到提高治疗效果、改善生活质量、延长生存时间、节省医疗费用的目的。

思　考　题

肿瘤患者营养治疗应该遵循的五阶梯原则是什么？

（石汉平）

第二十六章　肿瘤患者的心理社会干预

在肿瘤的诊治过程中，我们需要强调的是：医生应该关注的是患了肿瘤的人，而非这个个体生的肿瘤。在本章中，我们简要描述了心理社会因素在肿瘤发生中的作用，肿瘤诊断和治疗过程中患者的一般性心理反应和常见精神问题。此外，还介绍了对肿瘤患者实施心理社会干预的基本原则和实用性技巧。最后，概述了心理社会肿瘤学的发展历程，特别是在我国的发展现状，强调了其在肿瘤防治中的重要性。

第一节　心理社会因素与恶性肿瘤

一、恶性肿瘤发生发展中的心理社会因素

近年来，心理社会因素与恶性肿瘤的相互关系日益受到重视。在此基础上所建立的心理社会肿瘤学（psycho-oncology）专门研究肿瘤领域中的心理社会与心理生物问题。研究表明，许多社会心理因素与肿瘤的发生、发展有关。

（一）个性特征与恶性肿瘤

个性特征是指一个人长期以来形成的对事物的一贯看法和反应模式。在医学界一直争论是否存在所谓的“癌症型人格”。符合这种人格特点的人被形容为：外表看上去平静，内心却压抑着很多痛苦的情感不去表达，生理上对外界环境的刺激反应强烈，在心理感受上却比较平淡。有人通过研究提出“癌症型人格”的人更易罹患黑色素瘤，但是随后的研究结果却与之矛盾。可以说，到目前为止，没有任何一种人格特征可以确定为是某种癌症的风险因素。换句话说，“癌症型人格”是没有充分科学依据的。

（二）生活事件与恶性肿瘤

生活事件是指人一生的遭遇，包括人际关系、学习、工作、生活、健康、婚姻和家庭等方面的问题。负性生活事件可引起心理应激，可能与恶性肿瘤的发生有关。肿瘤患者所经历的负性生活事件以重要情感丧失居多，这种情绪若不能及时宣泄，会导致机体免疫功能下降，成为恶性肿瘤发生的危险因素。

（三）生活方式与恶性肿瘤

现代人生活节奏快，工作压力大，精神紧张，大量吸烟、酗酒，不良饮食习惯，缺少运动，生活无规律，腌菜中常常含有的亚硝酸盐等致癌物，霉变的菜肴及蔬果中则含有大量的黄曲霉毒素，这都是恶性肿瘤发生的危险因素。

（四）社会环境与恶性肿瘤

预防保健措施的不完善等社会因素与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。社会支持系统缺乏者恶性肿瘤发病率及死亡率更高，而社会支持系统广泛者心理应激轻，恶性肿瘤的发病率较低，预后较好。

二、恶性肿瘤的诊断和治疗对患者造成的精神心理影响

尽管恶性肿瘤的诊治技术在不断进步，肿瘤患者的预后尤其是生存时间也在不断延长，但在一般

公众心目中，“患上癌症”与“宣判死亡”之间仍然常常被画上等号。同时，恶性肿瘤的常规治疗会对肿瘤患者的生理造成某种程度的损伤，同样也会对患者的心理造成影响。患者的心理反应与肿瘤治疗的依从性、疗效以及疾病预后都有密切的关系。

（一）获悉诊断结果后的心理反应

几乎所有的患者都会在获悉恶性肿瘤诊断时出现显著的焦虑情绪，有人甚至伴有“我可能快死了”的想法。获悉诊断结果后的心理反应分为以下几个阶段：

1. 否认阶段　患者不接受医师的诊断结果，通常会否认恶性肿瘤的诊断结果。患者认为是别人搞错了，如“拿错了化验单”或“送错了病理标本”。这是一种心理防御策略，可以为患者提供一点时间和空间去适应这突如其来的坏消息。但是如果持续过久或者程度过重，就会延误患者及时就医。

2. 焦虑抑郁阶段　恶性肿瘤的诊断已经明确，患者需要直面现实，常常出现难以控制的焦虑不安，甚至恐惧；思维内容盘桓在疾病诊断相关的事情当中，会产生无望或无助感；睡眠饮食不规律，日常生活和工作常规被打乱；担心治疗可能带来的痛苦，出现对死亡的恐惧。

3. 接受阶段　患者不再抑郁和愤怒，开始接受自己是肿瘤患者这一事实，把精力放在治疗上，能积极与医护人员合作沟通，希望得到最好的治疗，并对治疗结果产生乐观的预期，希望能够给自己带来好的结局。

（二）恶性肿瘤患者治疗过程中常见的心理反应和精神问题

1. 心理反应

（1）怀疑：由于肿瘤治疗相关信息的纷繁复杂，患者难以判断其中的优劣对错，因此往往会怀疑自己是否选择了正确的治疗方式。

（2）自卑：恶性肿瘤所伴随的疾病耻辱感，会让患者刻意回避自己的疾病，不愿意暴露患病信息，不愿同亲近的人讨论疾病的诊疗情况。同时，疾病导致的样貌变化，如体重减轻、面色改变等，患者会觉得丧失了自我。

（3）疑病：患者容易对自己身体出现的不适或变化猜忌，担心某一征兆或某一异常的检查结果是肿瘤复发或者转移的标志。

2. 精神问题

（1）抑郁：在肿瘤患者中抑郁情绪非常普遍，既可能是对恶性肿瘤的一种正常的情绪反应，也可能是肿瘤的躯体结果或肿瘤治疗的影响。抑郁的发生可能与下列因素有关：①恶性肿瘤带来的心理应激；②抗肿瘤药物的不良反应；③肿瘤伴发的神经或躯体问题；④患者既往有情感障碍病史。抑郁情绪的存在会干扰患者对肿瘤治疗的配合，更难忍受治疗所带来的不良反应，降低患者的生活质量和主观幸福感。

（2）志气缺失综合征（demoralization）：是恶性肿瘤患者特别是终末期患者常常出现的一种现象，主要特征包括存在的绝望、无助感、无望感、丧失生命意义与目的。相对于抑郁，志气缺失更是一种心理痛苦，与癌症的进展密切相关。

（3）自杀倾向：患者病情加重，身体功能下降，不能自我照顾，同时缺乏社会支持系统时会使其产生无助感，导致患者绝望，甚至企图通过自杀解决痛苦。与自杀风险增加有关的因素可能有：男性、疾病进展快、预后不良、谵妄、疼痛控制效果不良、抑郁、精神疾病史、目前或既往存在药物或酒精滥用、自杀未遂史、身体和情感耗竭、与社会隔离等。

（4）谵妄：谵妄是恶性肿瘤患者常见的精神问题，既可以是恶性肿瘤本身的结果，也可与治疗过程密切相关。据报道，恶性肿瘤患者中谵妄的发病率为5%～30%，在疾病晚期更可以高达85%。在恶性肿瘤的进展或者治疗期内，很多因素都是谵妄的高危因素，如原发性脑肿瘤或脑转移瘤，使用某些抗肿瘤药物（阿糖胞苷、甲氨蝶呤等）、某些免疫制剂（干扰素、白介素等）、某些抗生素（喹诺酮类）和抗真菌药物（两性霉素B）、阿片类镇痛药物等。

3. 不同治疗方式相关的心理反应

（1）外科治疗相关的心理反应：作为一种有创性的操作，手术的全部过程，包括术前的检查准备、术中操作、术后护理等，都会引起患者的焦虑。常见的是术前失眠、担忧手术的不良后果、对术前谈话中所涉及的可能的意外十分恐惧，不断寻求医师的保证。术后会因紧张而对疼痛难以耐受。如果手术涉及容貌的损害、暴露部位留下瘢痕或者身体重要部位如乳腺的切除，患者会遗留长期的负性情绪。

（2）放射治疗相关的心理反应：放疗操作由于要求患者保持固定姿势不动数分钟，每周数次，长达数周，这对于有幽闭恐怖症的患者是非常难以忍受的。患者会克制不住地“想动一动”，又担心因为自己移动了位置造成“放疗打错了部位”，或者担心“机器会在放疗过程中掉落”。放疗还会引起严重的疲乏、恶心、呕吐等症状。

（3）化学治疗相关的心理反应：人们对化疗的担心由来已久，提起化疗总会联想起“脱发”“呕吐”或者“白细胞减低”。对化疗不良反应的过度担心会让患者很难耐受药物的不良反应。一些患者甚至在去化疗的路上就开始呕吐，还有的会在化疗过程中出现口干舌燥、心率加快、呼吸困难等典型的急性焦虑发作的躯体症状。这会让医师误以为患者出现了严重的药物不良反应。化疗常用的肾上腺皮质激素也会明显影响患者的情绪，出现由兴奋到低落的转换。

（4）生物治疗相关的心理反应：生物治疗进展迅速，其中的新疗法或者新药物对患者心理的影响还有待观察。目前已知在免疫治疗中，某些常用药物如干扰素、白介素-2 等都可能会使患者产生虚弱及疲劳感，部分患者会出现严重的抑郁情绪。在高剂量使用时还会造成患者出现思维混乱、时间感扭曲及幻视。

4. 不同肿瘤相关的心理反应

（1）乳腺肿瘤：年轻乳腺肿瘤患者不良心理反应的发生率较高，治疗对生育能力、自我形象产生不良影响，预防性对侧乳房切除术以及癌症给人际关系、家庭和事业带来的影响，都会为患者带来严重的心理压力。在乳腺肿瘤治疗中，某些化疗药物会引起脱发、卵巢功能丧失、过早绝经以及体重增加。抗雌激素治疗会引起失眠、潮热、易激惹和抑郁。担心自己失去了性的魅力，也会影响女性乳腺肿瘤患者与伴侣的关系。

（2）泌尿生殖系统肿瘤：由于前列腺癌在预后判断上的困难，患者常常产生不确定感，尤其是在进行可能造成如阳痿、尿失禁、肠道副作用的治疗选择时。研究显示，1/3 的患者表现出严重的焦虑。而与女性患者相比，男性患者更不愿意接受精神科评估或者心理医师的帮助。在前列腺癌治疗过程中，通过睾丸切除术降低雄激素水平，会带来术后患者生活质量的降低。年纪较轻、要接受长期激素治疗或躯体疾病严重的患者，往往会有更为突出的精神痛苦。

（3）胃肠道肿瘤：胃肠道肿瘤造瘘术后，不少患者会对自己的形象、性功能、疼痛及气味产生担忧，从而导致社交退缩。生存期越长的患者，抑郁发生的比例也越高。

（4）头颈部肿瘤：头颈部肿瘤在有吸烟史和药物滥用史的人群中更为常见，加之肿瘤本身或者治疗措施造成的面部畸形、言语能力丧失、黏膜炎、疼痛、吞咽困难、口干、唾液黏稠甚至需要鼻饲喂养和气管切开等，使得这一患者群体的自杀风险上升。尤其在那些社会支持不良、离群索居的患者中，出现自杀倾向的风险更高。

（5）肺部肿瘤：有研究提示，在确诊初期，会有 20% 的非小细胞肺癌患者出现抑郁症状。而确诊时自我报告的焦虑和抑郁情绪可以预测未来一年的抑郁状态和心理痛苦程度。在小细胞肺癌患者中，无法集中注意力和抑郁症状十分常见。同时，与其他肿瘤类型相比，小细胞肺癌伴发副癌综合征的概率最高。以精神、认知和行为异常为表现的副癌综合征常常出现在恶性肿瘤相关的症状和体征之前，易造成诊断的延误。

笔记

第二节　肿瘤患者的心理社会干预

医学应该是科学与人性的完美结合，但是科学技术的飞速进步常常使医师忽略医学中人性的一面。当医师讨论手术路径、化疗方案时，讨论对象仅仅聚焦在手术的解剖部位或者肿瘤的病理分型、分期上，而作为肿瘤的宿主——患者，医师往往关注甚少。医师想当然以为，治好肿瘤即是对患者最大的关注。殊不知医学的目标乃是：有时去治愈，常常去帮助，总是去安慰。

一、一般心理支持的技巧

古希腊医学家希波克拉底曾经说过，“医师有两种东西可以治病，一是药物，二是语言”。语言可以治病，现在已经发展出数百种心理治疗方法，用于治疗各类心理问题。肿瘤医师可借助心理支持原则和技巧为患者提供一般性的心理支持。心理支持过程中的关键要素包括：

（一）良好的医患关系

良好的医患关系对于给患者提供有效的心理支持非常重要。良好医患关系的基础是平等和互信。医师要认识到，心理会谈只有通过患者的内在能动性才能发挥作用。在治疗过程中，医师只有始终坚持平等、尊重和信任的原则，不包办代替、不强权支配和粗暴地控制患者，充分调动和发挥患者的心理能动性，才能使心理治疗产生助人的效用。在此基础上，医师要适度地保持主动，对患者的表现作出及时而恰当的回应，如共情等，以专业性的、职业化的互动方式，积极引导患者，使之获得认知、情感和行为方面的改变。在心理会谈中，经常会涉及患者的个人隐私，医师只有承诺对患者的隐私内容进行保密，才能得到患者的信任，减轻患者的心理防御，增强患者的安全感，使心理会谈深入有效地进行。

（二）心理支持的要点

支持性的心理治疗方法较为简单。以解释、安慰及鼓励为主，医师易于掌握。同时，在进行支持性治疗的过程中，医师需注意态度和蔼、亲切，谈话内容除满足患者的心理需要外，需注意必要的限制，防止不良治疗后果的发生。

因此，要作好支持性心理治疗必须注意以下几点：

1. 学会倾听　倾听是建立积极的治疗关系并进行有效心理治疗的重要条件。倾听能够创造一种安全、温暖的气氛，向患者反馈医师对其的尊重与关注，有助于在医师与患者之间建立起相互信任的治疗关系。倾听使患者能够开放自己的内心，坦率地表达自己真实的想法。

2. 学会观察　与人交流沟通中，即使不说话，也可以凭借对方的身体语言来探索彼此的内心。注意观察身体语言，可以更准确地认识自己与他人，如主动握手表示友好、目光接触表示愿意进行沟通和小心翼翼地坐在椅子边上表示有点焦虑和紧张等。因此，医师在倾听的同时，要对患者的装束、表情、动作、姿势等进行细致观察，从而更多地了解患者的内心世界。

3. 学会共情　共情（empathy），也称为“神入”“同理心”，指的是一种能深入他人内心世界，了解其感受的能力。共情有利于医师与患者建立并发展治疗关系，能够促进信任与相互理解、相互影响，并在此基础上帮助患者主动去寻找内心的症结，加深自我理解，为医师后续心理治疗作好准备。医师需放下自己的假设及先入为主，真正地去关心患者，以患者为中心，认真倾听，设身处地为患者着想。

二、集体心理辅导

集体心理辅导或患者自助小组可以使肿瘤患者获得支持。自助式集体心理辅导最初在女性乳腺肿瘤患者中进行。在专业人员指导下，患者进行相互间的情绪表达，并由小组内的其他患者提供心理支持。其目的是帮助患者解决与疾病相关的担忧和情绪问题，并增强她们的社会支持感。以意义中心的集体心理干预是专业的干预方法，适用于癌症患者，其核心理念在于面对癌症这种威胁生命的疾

病心理痛苦不可避免，但是如何应对则是可选择的，通过帮助患者寻找生活中的意义以改善心理痛苦。

三、肿瘤患者的家庭支持

如果家庭中有一位成员罹患肿瘤，一定会打破这个家庭的正常生活秩序。面对人力、物力、财力、精力和情感上的巨大付出，家庭成员会面临着诸多的困难。肿瘤患者的家庭支持，需注意：

1. **应对肿瘤所带来的“混乱”状态** 这取决于家庭成员的年龄、家庭的大小、支持资源、事前的情绪稳定状态、文化背景以及每个家庭成员所承担的义务及其在家庭中扮演的角色。

2. **家庭成员的心理社会支持** 家庭成员在照料肿瘤患者时，既要满足患者的各种需要，又要处理自己的情感困扰，同时还要兼顾自己的日常社会职责。所以家庭成员常常会有内疚感，认为自己没有为患者付出更多。在进行家庭成员的心理支持时，需注意：

（1）首先应该向家属说明，他们有权利将部分时间留给自己，保证充分的休息、放松及个人的生活与工作，而无需内疚。

（2）鼓励家庭成员间充分表达自己的情感。研究显示，为了“不增加他人的困扰”而刻意隐瞒自己的情绪，会给个人和家庭造成更大的伤害。家庭成员间掌握彼此的真实感受，能促进家庭成员间的亲密度，更有利于应对困难。

（3）对于某些特殊的家庭，医师应该特别留意。一是既往存在矛盾、家庭成员间人际关系紧张、有精神疾病家族史的家庭，心理问题的发生率较高。二是肿瘤患者是儿童的家庭，尤其是患儿已经到了生命末期，这样的家庭很容易出现父母的高应激状态、家庭的解体、酒药滥用等问题，医师需要在未出现预警症状之前就给予这种家庭及时和有效的帮助。

四、精神科会诊

肿瘤科医师应该认识到，抑郁发作、自杀倾向、严重持续的焦虑和谵妄，都是精神科会诊的指征。精神科医师根据情况采用心理或药物干预，必要时还会采取物理方式，如改良电抽搐等进行治疗。在使用精神药物时，要特别注意药物的不良反应可能对肿瘤患者的自身疾病状态带来的影响，也要考虑到药物之间的相互作用。如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI）类抗抑郁药会引起消化道不良反应，对于有厌食-恶液质综合征的患者，使用要慎重；米氮平可以增加体重，在使用皮质激素或化疗药物引起的体重增加的患者中最好避免使用。

第三节 心理社会肿瘤学

一、心理社会肿瘤学的兴起

20世纪70年代，心理社会肿瘤学的先驱Jimmie Holland开始进入纽约癌症中心工作，当时这一领域在临床服务和科学研究上几乎都还是空白。然而，随着时间的推移，恶性肿瘤在医学和社会层面都发生了很大变化：肿瘤不再是一个不治之症；诊断倾向于告知患者而不是隐瞒；患者越来越多地参与治疗决策过程；评定主观感受和生活质量有了较为可靠的工具；人们越来越多地认识到肿瘤与心理社会因素的关系以及其对生存率的影响。同时更多的肿瘤患者站出来呼吁社会关注肿瘤患者的生存状态。1972年，美国国家癌症防治规划开始把肿瘤相关的心理社会问题列入研究方向。1984年，国际心理肿瘤学会正式成立，这标志着心理社会肿瘤学作为一门独立的学科，已经在世界范围内得到了广大从事肿瘤防治工作的专业人员的认可。

二、心理社会肿瘤学在现代肿瘤诊疗中的应用

心理社会肿瘤学的研究重心由研究发病过程中个人、社会、经济、应激对肿瘤的发生发展的作用，

转变为考虑这些因素及其相应的干预措施可能对肿瘤患者的预后、生存期、生活质量的影响。“在恶性肿瘤的发生、发展和转归过程中，心理社会因素都以各种方式起着不同的作用”，已经成为全世界的共识。

心理社会肿瘤学的服务贯穿于肿瘤诊治的全过程。例如，在恶性肿瘤预防方面，探讨吸烟、饮酒、饮食、日光暴露、个性、社会阶层、社会经济因素和社会关系等与恶性肿瘤发生的关系；在恶性肿瘤的诊断与治疗方面，探索了恶性肿瘤与应对方式、心理因素与恶性肿瘤的发展和预后、心理神经免疫学与肿瘤、心理神经内分泌学与肿瘤、肿瘤患者的基因检测与生活质量等问题。

心理社会肿瘤学涉及筛查评估、病例管理、医学干预、心理咨询与辅导、心理社会干预、财务救助、宣教、公众教育与社会倡导、培训和研究等多项内容，团队成员也包括精神科医师、心理师、社会工作者、护士、管理者等多个专业的成员。

三、心理社会肿瘤学在我国的实践

我国关于心理社会肿瘤学的研究起步较晚，20 世纪 90 年代初，张宗卫教授等在北京肿瘤医院首先建立了康复科，主要从事肿瘤心理问题的临床和研究工作，标志着我国肿瘤领域开始了心理社会肿瘤学方面的临床探索和研究。中国抗癌协会肿瘤心理学专业委员会（Chinese Psycho-Oncology Society，CPOS）成立于 2006 年，相关培训会议逐年发展壮大，并出版了《心理社会肿瘤学》《中国肿瘤心理治疗指南》等专业书籍。虽然我们目前的医疗模式还不能完全满足患者的需求，但从发达国家的经历和经验，我们不难看出，在中国发展心理社会肿瘤学是历史的必然。

小　结

社会心理因素与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。恶性肿瘤的诊断、治疗及预后都会对患者的生理及心理造成严重的影响。患者的心理反应与肿瘤治疗、疾病预后都有着密切的关系。肿瘤医师借助心理支持技巧为患者提供心理支持，能够明显提高患者及其家庭的生活质量。心理社会肿瘤学是一门涉及恶性肿瘤的筛查评估、心理咨询与辅导、心理社会干预、公众教育与社会倡导等多项内容的新兴学科，其理念贯穿于肿瘤诊治的全过程。

展　望

随着科学技术的不断发展，医学已经向“生物-心理-社会模式”转变，人们开始认识到任何躯体疾病都有心理学根源。行为医学研究显示，心理社会因素是恶性肿瘤发生的重要影响因素之一；同样，不良心理行为反应也会严重影响疾病的发展和患者的生存质量。随着各专业人员对肿瘤患者在情感、精神存在的痛苦的认识不断深入，对肿瘤患者的心理社会支持已形成一个多专业相互支持与合作的团队，其成员包括社会工作者、心理师、精神科专家、医师和护士等，他们共同介入肿瘤患者从诊断到生命末期的照顾中。目前，心理社会肿瘤学已经作为一门专门的学科，成为临床肿瘤学的分支。此外，肿瘤临床的飞速进展，如精准医疗、大数据等，会产生新的心理社会问题，也需要心理社会肿瘤学的发展来提高照料水平，才能使更多的肿瘤患者及其家庭从中获益。

思 考 题

1. 恶性肿瘤患者获悉诊断后的常见心理反应过程是什么？
2. 恶性肿瘤患者志气缺失综合征的临床特征是什么？
3. 什么是共情，如何理解其在肿瘤患者心理干预中的重要作用？

（于　欣）

第二十七章　肿瘤急症治疗

肿瘤急症是肿瘤患者在疾病发生、发展及治疗过程中出现的严重危及生命并需紧急处理的病症。主要包括三大类：①结构破坏或阻塞压迫性急症；②代谢性急症；③肿瘤治疗相关性急症。

第一节　结构破坏或阻塞压迫性急症

结构破坏或阻塞压迫性急症：一是由于肿瘤组织侵袭性生长，对正常组织结构的破坏；二是肿瘤体积逐渐增大，对周围组织器官的压迫、侵袭。主要包括与肿瘤浸润、转移密切相关的病理性骨折，以及心血管、呼吸、胃肠道、泌尿、神经等系统受累所伴发的急症。

一、病理性骨折

病理性骨折（pathological fracture）最常见的病因是骨的原发性或转移性肿瘤。原发性骨肿瘤多发生于长骨的干骺端；转移性骨肿瘤多发生在长骨干、脊椎与骨盆。病理性骨折多发于肿瘤生长部位，并与骨是否承重密切相关，以胸腰椎较为常见，表现为压缩性骨折。

（一）发病机制

正常骨重构依赖于成骨细胞和破骨细胞作用的动态平衡，肿瘤细胞通过信号转导系统破坏这一平衡。促进破骨细胞增殖，增加骨质吸收和丢失；使骨重构失衡，骨结构发生变化，完整性、连续性破坏，导致抗御力量的能力减弱，在自身内力或外力的作用下发生骨折。

（二）临床表现及诊断

主要表现为骨痛、脊髓压迫症状、高钙血症。骨痛是病理性骨折最常见症状，其特点是定位准确、疼痛明显，夜间加重，常需要镇痛剂才能缓解。活动后剧烈疼痛是病理性骨折的前兆，应给予高度重视。椎体的压缩性骨折常伴有脊髓压迫症状，导致肢体感觉和运动障碍。病理性骨折常伴有高钙血症，临床需积极处理。X线是诊断病理性骨折的重要手段，可见肿瘤性软组织肿块、溶骨性、成骨性病变等影像。原发性骨肿瘤以软组织肿块、溶骨性病变为主，骨转移瘤呈溶骨型、成骨型、混合型3种影像改变。肾癌、甲状腺癌、结肠癌、神经母细胞瘤等骨转移多为溶骨型，前列腺癌骨转移常为成骨型。

（三）治疗

基本原则是综合考虑肿瘤基础疾病、骨折部位及严重程度、预期寿命等因素。骨转移瘤导致的病理性骨折，治疗目的是改善生活质量、减轻疼痛、恢复肢体活动等。原发性骨肿瘤，遵循改善预后和生活质量并重的原则。可选择肿瘤切除、假体置换、内固定等手段。脊柱的病理性骨折，以恢复脊柱稳定性，解除或缓解脊髓压迫为目的，常用骨胶原椎体充填成形固定术、肿物切除内固定术、椎板切除减压术等。总之，病理性骨折的治疗仅是肿瘤整体治疗的一部分，还需与多学科综合治疗相结合。

二、心血管系统急症

由肿瘤压迫心脏及其大血管所致。最常见于上腔静脉综合征、恶性心包积液。由原发胸部肿瘤引起，如胸腺肿瘤、淋巴瘤等；也常见于纵隔转移性淋巴结。本节重点包括上腔静脉综合征、恶性心包

积液。

（一）上腔静脉综合征

上腔静脉综合征（superior vena cava syndrome，SVCS）指肿瘤侵犯、压迫上腔静脉，导致血液回流受阻。临床表现为头颈部、双上肢、上胸壁水肿，回流区静脉怒张，进一步加重引起上腔静脉管腔阻塞，出现脑水肿。肿瘤性疾病引发的上腔静脉综合征占70%～90%。

1. 发病机制　纵隔的原发或继发性肿瘤侵犯或压迫上腔静脉，导致上腔静脉血液回流障碍，静脉内压增大，从而引发引流区组织器官的病理生理改变。

2. 临床表现及诊断　上腔静脉综合征的起病比较隐匿。初期可无任何表现；随病情进展，可出现呼吸困难、头晕、头痛，颜面、头颈部水肿；严重者出现上肢、上胸部静脉怒张、高颅内压、视盘水肿；进一步加重表现为意识错乱、癫痫、昏迷。胸片可见纵隔增宽，但16%的患者可无异常。CT或MRI检查可进一步判断肿瘤、上腔静脉侵犯范围和严重程度等。

3. 治疗　基本原则：卧床、吸氧、限制液体入量、下肢静脉输液、利尿减轻水肿、降低颅内压，适当应用皮质激素等。重点是治疗原发病，如小细胞肺癌或淋巴瘤所致的上腔静脉综合征应及时进行放化疗。如一般状况差，无法耐受放、化疗，可行上腔静脉支架置入、球囊血管成形、静脉旁路手术等暂时缓解症状。

（二）恶性心包积液

恶性心包积液（malignant pericardial effusion）多由肿瘤转移所致。常见于肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病等。心包的原发肿瘤极为罕见，可见于间叶组织来源的间皮瘤、肉瘤等。

1. 发病机制　心包的转移瘤或胸部肿瘤侵犯心包，导致心脏脉管阻塞，脉管内压增高而形成心包积液。随着积液量增多，心包内压升高，心室舒张充盈障碍，可导致心脏泵血不足；严重者出现心脏压塞，危及生命。

2. 临床表现及诊断　恶性心包积液患者大都有恶性肿瘤病史，较少见于心包压塞首诊者。临床表现与积液量相关。少量可无症状；随积液量增多，出现呼吸困难、心悸等；严重者表现为端坐呼吸、头晕。典型病例可见发绀、颈静脉怒张、奇脉、心音遥远、心率过速、低血压。主要检查：①胸片心影明显增大，呈烧瓶样，提示心包积液>250ml；②心电图示心动过速、S-T段改变、QRS波低电压；③超声心动图是最准确的检查手段；④积液细胞学和生化检查是诊断的确切依据。

3. 治疗　少量积液：随着对肿瘤的放疗或化疗可被吸收；大量积液：需立即穿刺放液，缓解症状；反复积液：置管引流，持续减压，心包内注药；顽固积液：注入硬化剂，促进心包粘连，减少复发，常用粘连剂有四环素、博来霉素等；部分晚期患者：行心包开窗术，缓解心包压迫。

三、呼吸系统急症

呼吸系统急症最常见于肺癌患者，也见于肺部转移性肿瘤，如乳腺癌、淋巴瘤等。本节重点包括恶性胸腔积液、大咯血和大气道阻塞。

（一）恶性胸腔积液

由恶性肿瘤引发的胸腔积液，其特点是积液中含有脱落的恶性肿瘤细胞，称为恶性胸腔积液（malignant pleural effusion）。

1. 发病机制　生理状态下，胸腔内存在液体的渗出与重吸收的动态平衡，部分液体经胸膜渗出到胸腔，同时大部分被胸膜重吸收回到循环系统，保持胸腔有少量液体起润滑作用。病理状态下，脉管通透性增加、脉管内静水压及胸腔内负压增加、胸腔液体渗透压增加、胸膜淋巴管回流障碍等破坏这种平衡，导致过多的液体渗出到胸腔，形成胸腔积液。

2. 临床表现及诊断　临床症状包括肿瘤引起的症状和积液导致的压迫症状。少量积液可无明显症状；随积液量增多，出现胸闷、气促、心悸等症状。检查主要表现包括：①胸片见肋膈角变钝，提示少量积液；出现液平面为中、大量积液。②胸部超声既可判断积液量，还可置管引流。③积液细胞学

检查、常规生化检查可明确积液性质。恶性胸腔积液：呈渗出性，蛋白含量升高，约1/3红细胞增高呈血性。

3. 治疗 少量积液：无需处理。大量积液：行胸腔穿刺抽液术、胸腔闭式引流术等缓解症状。反复积液者：行胸腔内注药，促进胸膜粘连，减少积液复发。

（二）大咯血

咯血（hemoptysis）是肺癌的典型症状之一。当24小时的咯血量>600ml，或因咯血导致严重呼吸困难或窒息危及生命时，称为大咯血。

1. 发病机制 肺部恶性肿瘤血管丰富，肿瘤生长过程中侵犯周围血管导致血管破裂，或肿瘤滋养血管破裂，肿瘤中心坏死造成空洞，破裂的血管大量出血，随咳嗽排出体外，形成大咯血。

2. 临床表现及诊断 除咯血表现外，由于部分血液流入肺内，听诊可闻及湿啰音。诊断时注意与呕血鉴别，咯血有呼吸系统病史，伴有刺激性咳嗽，血液颜色鲜红，严重者可导致窒息；呕血有消化系统病史，一般无咳嗽，当伴有误吸时出现咳嗽。支气管镜或胃镜检查有助于鉴别出血部位。

3. 治疗 首先，患侧卧位，以免血液误吸入健侧肺，发生窒息；其次，及时行支气管镜检查，目的是明确出血部位、抽吸肺内积血、内镜引导下止血，但对持续的大咯血，内镜检查需谨慎，以免刺激气道诱发更重的咯血。持续大咯血可行支气管动脉介入栓塞术，80%大咯血可得到控制。保守治疗无效者，可选择手术切除肿瘤病灶。出血量大时，应补充血容量。

（三）大气道阻塞

大气道阻塞是指气管隆突以上部位包括气管、咽喉等处的气道阻塞。大气道阻塞极易导致短时间内窒息，需紧急处理。

1. 发病机制 原发于上呼吸道或口腔咽喉部的肿瘤或大气道旁肿瘤组织阻塞口咽或压迫气管，是大气道阻塞最常见的病因。少部分气管内膜转移癌也可导致大气道阻塞，可见于乳腺癌、大肠癌、肾癌及淋巴瘤等。

2. 临床表现及诊断 常见症状有呼吸困难、喘鸣、大汗、发绀等，有时伴有濒死感。辅助检查主要是胸片、CT、MRI等影像学检查，有助于判定病变部位、性质和范围，支气管镜可进一步评估病灶范围和气道狭窄程度。

3. 治疗 病情危及生命患者：立即在阻塞以下部位行气管切开以开放气道，或气管支架置入术以解除阻塞，然后根据具体情况治疗原发病。气管内肿瘤亦可在气管镜引导下行激光、冷冻治疗，或外科手术切除病灶。症状较轻患者：可暂不行气管切开，积极治疗原发病，如进行放化疗，缩小肿瘤，缓解症状。晚期肿瘤患者：预计生存期短，可行气管支架置入术，缓解气管阻塞。

四、胃肠道急症

肿瘤对消化道的侵袭和压迫可导致肠梗阻、消化道穿孔和出血等胃肠道急症，严重者可危及生命，需要及时处理。好发于胃肠道和盆腔肿瘤，如胃癌、胰腺癌、大肠癌、淋巴瘤、卵巢癌和宫颈癌等。本节重点包括肠梗阻、消化道穿孔、消化道出血。

（一）肠梗阻

肿瘤导致的肠梗阻可引起水、电解质酸碱平衡紊乱，营养消耗、异常高代谢，形成恶性循环。

1. 发病机制 腹腔内肿瘤阻塞或压迫肠腔均可导致肠梗阻，前者多见于大肠癌，后者见于卵巢癌或宫颈癌。此外，盆腹腔巨大神经源性肿瘤或淋巴瘤也可引起肠梗阻。由于肿瘤部位、性质、压迫或阻塞的程度不同，肠梗阻可呈间歇性、不完全性、完全性、动力性、血运性肠梗阻等形式。梗阻发生后，近端肠管扩张，肠内压增高，出现呕吐等症状；进一步加重，引起水、电解质的丢失，平衡紊乱，导致肾功能损害、休克。

2. 临床表现及诊断 两大主要表现：一是肠道梗阻表现，如腹痛、呕吐（常见于上消化道梗阻）、腹胀、肛门停止排气排便；二是原发肿瘤相应症状，如大肠癌常伴有黏液血便、胰头癌出现黄疸等。查

笔记

体可发现皮肤弹性减退、腹部膨隆、肠鸣音亢进或减弱等体征。主要检查手段是腹部立位X线检查，典型病例可见肠腔内液气平面、肠袢等征象。

3. 治疗　治疗的首要目的是胃肠减压，解除梗阻。持续胃肠减压是首要治疗措施。通过胃肠减压不仅可以在一定程度上缓解症状，还可根据引流物的量、性质等制订合理的补液措施，纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱，改善营养，为进一步外科手术治疗创造条件。应用生长抑素类似物抑制消化液分泌。应用抗肠道细菌，包括抗厌氧菌的抗生素防治感染。

手术是治疗肠梗阻的重要手段。根据具体情况，可通过切除肿瘤、松解肠粘连、制造肠旁路、肠造口等措施使肠腔解除梗阻，恢复通畅。

（二）消化道穿孔

肿瘤所致的消化道穿孔（gastrointestinal perforation）多为胃肠穿孔，引起急腹症，需及时治疗。常见于溃疡型胃癌、结肠癌、淋巴瘤等。

1. 发病机制　原发性消化道穿孔：胃肠肿瘤浸润、穿透胃肠壁，导致消化道破裂。约1/5的胃肠道淋巴瘤可出现消化道穿孔。医疗相关性穿孔：见于小部分患者，如内镜检查、放化疗过程中肿瘤退缩、脱落所致穿孔，以及贝伐单抗在大肠癌治疗过程中导致的肠穿孔。

2. 临床表现及诊断　临床表现与穿孔部位、大小、发病快慢密切相关。起病较快、穿孔较大者，呈急腹症表现，突发腹部剧痛、呈刀割样或烧灼样，最初局限在穿孔部位周围，随着病情发展，疼痛可迅速扩散到整个腹部，导致腹肌紧张，形成板状腹。患者呈痛苦面容，腹部明显压痛、反跳痛，肠鸣音减弱或消失。穿孔发生后，消化道内细菌感染腹腔，出现急性腹膜炎，严重者可导致休克。腹部X线片可见膈下游离气体征，是消化道穿孔的典型影像学表现。

3. 治疗　基本原则：胃肠减压，纠正水、电解质酸碱平衡紊乱，抗休克等。穿孔常伴有腹腔感染，需及时应用抗生素。在条件允许的情况下，应紧急给予手术治疗，根据剖腹探查情况实施相应术式，可选择同期根治性肿瘤切除术、姑息性切除、消化道旁路手术等。

（三）消化道出血

出血是恶性肿瘤的常见死亡原因之一。消化道出血（gastrointestinal bleeding）多见于胃癌、肝癌及胆道肿瘤、大肠肿瘤等。

1. 发病机制　肿瘤直接引起：如消化道肿瘤，随着体积增大，部分肿瘤发生坏死破裂，导致出血；间接引起：如肝癌患者导致的食管静脉曲张破裂出血。

2. 临床表现及诊断　由于肿瘤部位、性质、出血量不同，消化道出血的临床表现不尽相同。常见柏油样便、鲜血便、呕血；长期少量出血或短时内大量出血均可导致贫血、心悸、脉速、乏力，甚至头晕、烦躁、四肢冰冷、血压下降等休克表现。消化道外出血是消化道穿孔出血或消化道器官破裂出血，血液流到盆腹腔，出现急腹症。肝癌破裂出血是较常见的消化道外出血。腹腔穿刺有助于鉴别消化道内出血和消化道外出血。诊断依据肿瘤病史、肿瘤部位、临床表现及内镜检查。首选上消化道内镜、结肠镜等检查以明确出血部位。腹部超声、CT可协助判断出血部位、范围及原发病灶等。

3. 治疗　内科治疗：约80%的消化道出血可以控制，包括持续胃肠减压；补充血容量，纠正休克；应用止血药，如垂体后叶素；抑制胃酸分泌，如H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂等。内镜下止血：可准确判断出血部位、有效止血。血管栓塞：部分患者经血管造影检查显示出血点明确者，可行血管栓塞治疗。急诊手术：以上方法无效者，或出血量大伴有休克倾向者，应急诊手术，根据剖腹探查情况，选择出血点缝扎、肿瘤切除等。

五、泌尿系统急症

多由泌尿系统和生殖系统肿瘤引起。此外，见于盆腔肿瘤侵袭、压迫泌尿系统。本部分重点介绍血尿和尿路梗阻。

（一）血尿

血尿（hematuresis）由肿瘤的直接或间接侵袭所致。

1. 发病机制 肿瘤对肾脏、输尿管、膀胱、尿道等部位的侵袭，或泌尿系统肿瘤组织的坏死、滋养血管破裂等均可导致血尿。常见于肾癌、输尿管上皮癌、膀胱癌、前列腺癌、女性生殖系统肿瘤、大肠癌等压迫、侵犯泌尿系统所致。部分患者伴有凝血功能障碍，使血尿加重。

2. 临床表现及诊断 临床表现：肉眼及镜下血尿。诊断依据尿液颜色、尿常规。需要鉴别血尿原因、部位，是泌尿系统肿瘤还是盆腔其他肿瘤侵袭所致。必要时可借助排泄性尿路造影、超声、CT或MRI和膀胱输尿管内镜检查。

3. 治疗 血尿的治疗需根据出血的严重程度、出血部位、诱发出血的原因、是否伴有凝血功能障碍的情况具体而定。对于出血较多、伴有或即将产生低血容量休克的患者，应首先给予吸氧、补液、输血等紧急措施。留置尿管可进一步使出血引流通畅，并可经尿管冲洗血凝块，使积血充分排出体外。如果冲洗效果不佳，可选择膀胱镜检查，进一步清除血凝块，并观察出血部位，根据情况选择内镜下电凝止血。经以上初步处理措施后，需根据肿瘤的具体部位和范围选择进一步治疗方案。如肾盂、膀胱、输尿管等部位的肿瘤可选择手术切除肿瘤组织；若肿瘤位于前列腺，可采用放疗、经尿道肿瘤切除等。对肿瘤无法切除者，可选择内镜下电灼或血管介入栓塞治疗。对伴有凝血因子缺乏者，应同时补充凝血因子，纠正凝血功能障碍。

（二）尿路梗阻

尿路梗阻（urinary tract obstruction）是泌尿系统肿瘤的常见并发症之一。根据阻塞部位的高低，临床上可分为上尿路梗阻和下尿路梗阻。

1. 发病机制 泌尿系统肿瘤或盆腹腔肿瘤直接阻塞或压迫尿路均可导致排尿不畅，形成尿路梗阻。常见于肾盂肾癌、输尿管上皮来源肿瘤、女性生殖系统肿瘤、前列腺癌和结直肠癌等。此外，盆腔内淋巴瘤、转移瘤、盆腔手术和肿瘤溶解综合征等也可导致尿路梗阻。

2. 临床表现及诊断 临床表现与梗阻部位、梗阻的严重程度、起病快慢及原发疾病性质密切相关。下尿路梗阻最常见的症状是排尿不畅。慢性单侧上尿路梗阻可无任何临床症状，多于影像学检查时发现。急性单侧上尿路梗阻，由于肾盂及梗阻以上部位的输尿管迅速扩张，可有患侧腹部疼痛感。双侧尿路梗阻如出现少尿或无尿，导致全身乏力、恶心、呕吐等全身症状。少部分患者可出现典型的非特异性排尿三联征，即尿频、排尿困难、尿后滴沥。部分尿路梗阻患者可伴有血尿。超声、CT、MRI、肾盂造影、肾盂输尿管逆行造影可判断梗阻部位、性质。

3. 治疗 首要原则是解除梗阻。对下尿路梗阻患者，留置导尿管导尿即可解除梗阻。部分阻塞严重的患者，无法经尿道置入导尿管，可经耻骨联合上膀胱穿刺留置导尿管。对预期生存期较长者，应手术切除肿瘤，尿路重建术解除梗阻。对盆腔手术后粘连所致的输尿管梗阻，可采用粘连松解术。对无法切除或预期生存期较短者，根据梗阻部位不同，选择经皮肾造瘘、经皮输尿管造瘘、尿路短路或输尿管内支架置入术等解除尿路梗阻。

六、神经系统急症

颅脑原发肿瘤和转移瘤均可导致神经系统急症，是肿瘤致死的常见原因之一。本部分重点介绍颅内压升高和脊髓压迫。

（一）颅内压升高

颅内压升高（increased intracranial pressure）是最常见、最严重的神经系统急症，如不及时处理，死亡率高。

1. 发病机制 颅腔是容积恒定的骨性结构腔室。颅内原发肿瘤或转移瘤体积的增大、脑水肿或肿瘤血管破裂出血等均可引起颅内压力升高，严重者导致脑疝甚至死亡。

2. 临床表现及诊断 临床表现与肿瘤在颅内的具体部位、数量、肿瘤发展速度密切关系。最初

表现为头晕、头痛、恶心、呕吐、视物模糊等症状；随着肿瘤细胞对神经系统的侵袭破坏，可出现肢体感觉及运动障碍；严重者发生脑疝、猝死。脑转移瘤最常见于肺癌和乳腺癌。脑 MRI 或 CT 检查对评估肿瘤部位、大小、数量、脑水肿程度具有重要意义，是颅内高压的首选检查手段。

3. 治疗　原则：祛除病因、降低颅内压。一般性治疗包括控制水钠摄入量、应用糖皮质激素及甘露醇等减轻脑水肿。针对性治疗包括手术、放疗、化疗等，祛除病因，降低颅内压。化疗起效慢，单独应用不适合急性颅内压增高的急救。

（二）脊髓压迫

脊髓压迫（spinal cord compression）多由转移瘤引起，如非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、肺癌等，严重者可导致瘫痪，明显影响生活质量。

1. 发病机制　常见于 3 种情况：①脊柱转移瘤：脊髓压迫的最常见原因，常见于肺癌、乳腺癌、前列腺癌；②硬脊膜、软脊膜、脊髓转移瘤：可直接导致脊髓压迫；③脊柱旁肿瘤组织侵袭：常见淋巴瘤等，先侵袭硬脊膜，进而压迫脊髓。

2. 临床表现及诊断　临床表现：疼痛是脊髓压迫最早、最常见的症状。神经系统受损表现取决于脊髓受压层面及受压部位，常见有运动障碍、感觉障碍、括约肌功能障碍及自主神经功能障碍（如阳痿、大小便失禁或尿潴留）等。骨 ECT、CT、MRI 检查对评估脊柱病变部位、范围及脊髓压迫程度很有价值。

3. 治疗　治疗措施包括：止痛、手术、放疗和化疗等。可应用止痛药、糖皮质激素缓解疼痛。手术要兼顾病灶切除与功能重建。对于放疗敏感的肿瘤，大剂量放疗具有良好的止痛效果，可在短期内缓解脊髓压迫。化疗往往起效较慢，一般不推荐单独应用于治疗脊髓压迫。

第二节　代谢性急症

代谢性急症：是指肿瘤发生发展过程中出现的代谢系统急症，重点包括高钙血症、肿瘤溶解综合征、低血糖、抗利尿激素异常分泌综合征。

一、高钙血症

高钙血症（hypercalcemia）是最常见的危及生命的代谢性急症，是恶性肿瘤常见并发症之一。高达 1/3 的恶性肿瘤患者病程中会出现高钙血症。常见于多发性骨髓瘤、乳腺癌、肾癌、肺癌等。

1. 发病机制　肿瘤患者发生高钙血症有多种机制：肿瘤侵袭局部骨骼形成破骨性改变，骨钙吸收形成高钙血症；肿瘤细胞分泌体液因子，如甲状旁腺激素相关蛋白，促进破骨细胞作用增强，骨钙吸收增多，导致高钙血症。

2. 临床表现及诊断　临床表现涉及多系统，且多呈非特异性。严重程度与血钙水平、肿瘤进展程度、患者状态有关。全身表现为失水、体重减轻、食欲减退、瘙痒、烦渴等；胃肠道表现有恶心、呕吐、便秘、肠梗阻；神经系统表现有意识模糊、反射减退、肌肉无力、嗜睡、癫痫；肾脏表现有渗透性利尿、肾功能不全；心脏表现有心动过缓、Q-T 间期缩短、T 波增宽、心律失常等。血清钙检测可发现血钙升高，依据升高程度决定是否需紧急处理。同时注意低血钾、低血氯或肾功能异常。检测甲状旁腺素，可鉴别肿瘤相关高钙血症和甲状旁腺功能亢进、甲状旁腺肿瘤等。

3. 治疗　分为降血钙和治疗原发病。降血钙包括：水化、利尿、特异性降钙药物的应用，后者一般包括磷酸盐、糖皮质激素、降钙素、二膦酸盐等。一般处理针对无症状性高钙血症，或血钙≤3.25mmol/L者；紧急处理针对血钙>3.25mmol/L，或伴有自觉症状者；伴有急性肾衰竭患者给予血液透析。根本治疗是针对原发病。

二、肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome，TLS）是肿瘤细胞自发性或治疗后死亡，细胞内物质快速释

放入血，出现高尿酸血症、高钾血症、高磷酸血症及低钙血症等危及生命的代谢异常综合征。常见于对细胞毒性药物非常敏感、快速增殖的淋巴瘤、急性白血病等血液肿瘤，实体肿瘤较少见。

1. **发病机制** 肿瘤细胞自发性或化疗后死亡，细胞内容物如尿酸、钾、磷酸盐等快速释放入血，形成高尿酸血症、高钾血症、高磷酸血症及低钙血症，超出肾脏的清除能力。高钾血症可引发致死性心律失常，需紧急处理。细胞内磷酸盐释放入血超出肾脏的清除能力，则可引发高磷血症，同时磷酸盐水平增高还可导致磷酸钙沉积，引发低钙血症。上述代谢异常，导致磷酸钙、尿酸及其他核酸代谢产物沉积于肾小管内，损害肾功能，可引发急性肾衰竭。

2. **临床表现及诊断** 临床表现：乏力、恶心、呕吐、肌肉疼痛等。急性高钾血症可导致心律失常、晕厥和猝死。低钙血症可致神经肌肉兴奋性增强，表现为肌肉抽搐、口周和指（趾）尖麻木针刺感、腱反射亢进、癫痫等。急性肾衰竭时可出现水肿、少尿或无尿等表现。血生化检查发现尿酸、钾、磷酸盐、肌酐、尿素氮升高，血钙下降；血气分析可见代谢性酸中毒，乳酸升高等。

3. **治疗** 关键在于预防。有肿瘤溶解综合征高危因素的患者，需监测血尿酸、血钾、血钙、血磷、肌酐、尿素氮、心电图；放化疗前给予水化、利尿及预防性使用别嘌醇；化疗采用预处理方案。治疗包括补液、水化、碱化尿液及利尿等。针对高尿酸血症，应用碳酸氢钠纠正酸中毒，碱化尿液；口服氢氧化铝降低血磷；输注葡萄糖酸钙补钙；输注葡萄糖及胰岛素降血钾；应用尿酸氧化酶降尿酸；急性肾衰竭、严重高血钾者行血液透析。

三、低血糖

1. **发病机制** 肿瘤细胞分泌胰岛素或胰岛素样物质，促进糖代谢，如肿瘤负荷大或广泛肝转移时，血糖调节机制失效出现低血糖（hypoglycemia）。胰岛细胞瘤患者的胰岛素浓度升高；非胰岛细胞瘤患者，如慢性生长的巨大间质瘤、肝癌和肾上腺皮质癌等，胰岛素样活性物质浓度升高。

2. **临床表现及诊断** 临床表现与血糖水平相关。常见疲劳、出汗、虚弱、眩晕以及意识不清等症状。凌晨或黄昏时易发作或加重。重者可能会出现抽搐、局灶或弥漫的神经功能受损，甚至昏迷。诊断需排除低血糖的常见原因，如胰岛素使用过量、降糖药过量、肾上腺或垂体功能不全、酗酒或者营养不良等。检测血浆胰岛素或胰岛素样物质有助于鉴别胰岛细胞瘤和非胰岛细胞瘤患者的低血糖。

3. **治疗** 抗肿瘤治疗是恶性肿瘤相关低血糖的根本性治疗。大部分分泌胰岛素的肿瘤是良性的，可以通过手术切除。非胰岛细胞瘤可完全或部分切除治疗低血糖。对症治疗主要是补充糖，可增加进餐次数，或静脉输注葡萄糖；也可给予皮质激素；或注射胰高血糖素。

四、抗利尿激素异常分泌综合征

1. **发病机制** 抗利尿激素分泌过多，引起低钠血症、低血清渗透压、高尿渗透压、高尿钠。抗利尿激素过多还导致肾集合小管对水的重吸收增加，从而使血容量增加，肾灌注增加，近曲小管对钠的重吸收减少，抑制醛固酮分泌，触发心房利钠激素释放，进一步引起低钠血症和浓缩尿。恶性肿瘤中1%～2%会出现抗利尿激素异常分泌综合征（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone，SIADH）。常见于小细胞肺癌，为10%～15%；其次见于前列腺、肾上腺皮质、胃肠道、头颈等部位的肿瘤，以及类癌、胸腺瘤、淋巴瘤和间皮瘤。

2. **临床表现及诊断** 许多患者无症状，往往化验血电解质时偶然发现。较轻症状为疲乏、食欲缺乏、恶心、肌肉酸痛、头痛。重者出现意识模糊、癫痫发作、昏迷、精神病行为、病理反射、视盘水肿或神经功能缺损。诊断依据病史、临床表现及血钠检测。需排除引起低钠血症的其他原因，如心力衰竭，肝、肾衰竭；胃肠道水和电解质丢失；肾上腺、甲状腺功能减退；使用利尿药等。

3. **治疗** 关键是治疗原发病，随肿瘤好转，低钠血症也会改善。对症治疗：每天限制液体摄入量在500～1000ml，7～10天内血钠水平达到正常；不能限制液体摄入量，可给予地美环素，但地美环素能导致剂量依赖性的肾源性尿崩症；近年来，加压素V_2受体拮抗剂，如利希普坦、考尼伐坦和托伐普

笔记

坦也用于临床。严重者给予静脉注射3%高张钠或等张钠。注意血钠浓度纠正速度不宜过快，超过0.5～1.0mmol/(L·h)会增加发生脑桥中央髓鞘溶解症的风险。

第三节　肿瘤治疗相关性急症

肿瘤治疗相关性急症，是指对肿瘤的各种治疗措施，如放疗、化疗后出现的与治疗有关的急症。本节重点包括中性粒细胞减少性发热、化疗药物外渗、化疗药物过敏反应和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征。

一、中性粒细胞减少性发热

1. 发病机制　放化疗、血液系统恶性疾病、恶性肿瘤骨髓转移等，均可导致骨髓抑制，中性粒细胞缺乏。中性粒细胞绝对计数(ANC)<0.5×10^9/L或ANC<1.0×10^9/L，但预计在48小时内将下降至0.5×10^9/L以下时，为中性粒细胞缺乏症。中性粒细胞缺乏，机体免疫功能降低，易发生感染，出现发热。中性粒细胞缺乏症，伴单次口腔温度≥38.3℃，或≥38.0℃持续1小时以上，为中性粒细胞缺乏性发热。中性粒细胞减少一般在化疗后5～10天，降低程度及持续时间与并发感染的严重程度密切相关。约20%的中性粒细胞缺乏患者出现菌血症，主要见于革兰阳性球菌，如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌、化脓性链球菌、粪肠球菌等，革兰阴性杆菌以棒状杆菌为主。

2. 临床表现及诊断　皮肤感染可见红斑、硬结、脓肿等，呼吸道感染可闻及肺部湿啰音等。因中性粒细胞缺乏，局部表现常不典型，而主要或唯一表现为发热。中性粒细胞缺乏性发热，是最主要的化疗相关的不良反应。诊断依据肿瘤治疗史、发热表现及血常规检查等。高度注意寻找感染源，血培养是主要检查项目，尤其是患者留置中心静脉导管时，每个通路至少两次血培养。另外也应进行尿液常规、尿培养、胸片等检查以寻找潜在的感染部位。

3. 治疗　治疗包括抗感染、提升中性粒细胞等，分以下几方面：

(1) 高危患者与低危患者：高危因素为预计ANC≤0.1×10^9/L持续1周以上、低血压、急性腹痛、神经症状、肺炎及患有其他共患病，高危患者需住院治疗密切监测。低危患者可于门诊治疗，但仍需每天监测、评估治疗效果，如持续发热48小时以上，应住院治疗。

(2) 抗生素的应用与调整：中性粒细胞缺乏患者一旦出现发热，感染极易快速发展为严重的败血症，应立即给予广谱抗生素进行经验性治疗，包括第三代、四代头孢菌素，碳青霉烯类，β-内酰胺酶抑制剂等，之后依据血或尿培养等的结果调整用药。4～7天后，仍持续发热的患者，真菌感染的可能性增加，可预防性应用抗真菌药，包括两性霉素B等，针对已出现侵袭性真菌感染者，给予卡泊芬净等。

(3) 消除潜在危险因素：深静脉导管相关性感染的患者，如为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、真菌或分枝杆菌感染时，拔除静脉导管，并至少应用相应敏感抗生素2周。

(4) 刺激骨髓造血：中性粒细胞缺乏性发热的患者，不需要常规应用粒细胞集落刺激因子；有高危因素患者，给予粒细胞集落刺激因子。高危因素包括：预计长时间粒细胞缺乏、年龄>65岁、原发病无法控制、肺炎、脓毒血症、侵袭性真菌感染和出现粒细胞缺乏性发热需住院治疗等。

二、化疗药物外渗

1. 发病机制　化疗药物渗出(chemotherapy extravasation)至血管外间隙，引起组织器官炎症反应甚至坏死，造成组织器官功能障碍、外形毁损。根据化疗药物作用的不同，可分为起疱剂和刺激剂。起疱剂包括蒽环类、长春碱类和丝裂霉素C等，引起局部组织的坏死。刺激剂包括铂类、紫杉醇、拓扑异构酶抑制剂等，引起炎症反应，严重时局部坏死、溃疡，类似起疱表现。

2. 临床表现及诊断　临床表现为疼痛、皮肤起疱、红斑、硬结、皮肤变色等，沿着静脉出现静脉炎、色素沉着、硬化。严重者可引起皮肤及皮下组织的缺血坏死、感染、瘢痕形成，甚至功能缺陷、截

肢、死亡。诊断依据注射部位有化疗药物外渗史，临床症状如疼痛、红斑、肿胀等。

3. 治疗 以预防为主。治疗措施包括：即刻停止输注化疗药物并抬高患肢；保留输液通路，并尝试抽出外渗区域的药物；对大部分药物的外渗可予以冷敷，但对于长春碱及依托泊苷的外渗，禁止冷敷；药物治疗，如皮下注射透明质酸酶。

三、化疗药物过敏反应

1. 发病机制 化疗药物本身或溶剂导致的机体过敏反应。常见的包括：超急性过敏反应，如紫杉醇类药物；多次应用后引起的过敏反应，如铂类药物。化疗药物本身可引起过敏反应，如接受门冬酰胺酶单药治疗的患者中，约50%的患者可检测到抗体；化疗药物的溶剂引起过敏反应，如紫杉醇溶剂聚氧乙烯蓖麻油、依托泊苷溶剂聚山梨醇80或聚氧乙烯蓖麻油。

2. 临床表现及诊断 可归为4类表现：①皮肤黏膜系统的表现：如荨麻疹和血管性水肿，为最常见的临床表现；②呼吸系统的表现：如支气管痉挛、喉头水肿、喘鸣、呼吸困难等；③消化系统的表现：如腹痛、腹泻；④心血管系统的表现：如低血压甚至晕厥、休克。

3. 治疗 包括预防与急救处理。对于化疗药物引起的过敏反应，预防尤为重要，如应用紫杉醇，化疗前应用地塞米松、抗组胺药苯海拉明和雷尼替丁进行预处理。一旦出现过敏反应，应立即停止化疗用药、保持气道通畅、吸氧及静脉输液，并进行过敏反应评估：气道是否通畅、呼吸是否平稳、循环是否稳定。症状轻微者：抗过敏消除症状后，严密监控下继续以缓慢的滴速完成化疗。症状严重者：应避免再次使用过敏药物。低血压休克者：给予肾上腺素、糖皮质激素、抗组胺药等抗过敏治疗，以及入重症监护室进行严密监测、积极治疗。

四、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征

1. 发病机制 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome，ALI/ARDS)是指非心源性因素所致的急性、进行性呼吸衰竭。急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征是同一疾病过程的两个阶段，急性肺损伤是早期病情相对较轻的阶段，急性呼吸窘迫综合征是后期病情严重的阶段。各种肺内、外致病因素引起肺微血管通透性增高、肺泡渗出液增多、肺水肿、透明膜形成；肺的顺应性下降，肺内分流增加，通气/血流比例失调。主要因素包括误吸、肺炎、急性胰腺炎、弥散性血管内凝血、肺栓塞等，肿瘤治疗相关的有放射性肺损伤、化疗药物所致损伤等。急性放射性肺炎常发生于放疗开始后2个月内。化疗后进行放疗的患者，放射性肺炎常发生于放射治疗中或放射治疗即将结束时，而放疗后进行化疗的患者，可在化疗过程中因化疗而诱发放射性肺炎，临床称为“回忆效应”，其实质是放疗和化疗共同造成肺损伤，常见于肺癌、乳腺癌及纵隔淋巴结等的放射治疗。

2. 临床表现及诊断 起病较急，表现为呼吸加快、进行性加重的呼吸困难、发绀，常伴有烦躁、焦虑及出汗等。呼吸困难的特点是呼吸深快、窘迫，常感胸廓紧束、严重憋气。早期体征不明显，后期可闻及水泡音。辅助检查：X线片上早期可仅为轻度间质改变，表现为边缘模糊的肺纹理增多，继续发展可表现为斑片影，继之出现大片状浸润阴影，阴影中可见支气管充气征。动脉血气分析中价值最大的是氧合指数(PaO_2/FiO_2)。中华医学会呼吸病学分会诊断标准：①有高危因素，如放射性肺损伤、误吸性肺炎、重症胰腺炎等；②急性起病、呼吸急促及呼吸窘迫；③低氧血症，急性肺损伤时氧合指数≤300，急性呼吸窘迫综合征时氧合指数≤200；④胸片检查示两肺浸润阴影；⑤肺动脉楔压(PAWP)≤18mmHg或临床上能除外心源性肺水肿。

3. 治疗 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征是重症呼吸系统疾病，治疗的基础是治疗原发病，纠正潜在病因。治疗措施包括：①积极治疗原发病；②纠正缺氧，予以高浓度吸氧，使$PaO_2 \geq 60mmHg$；③机械通气，一旦诊断为急性呼吸窘迫综合征，应尽早行机械通气，呼气末正压通气及小潮气量通气；④合理限制液体，在循环稳定的前提下，液体出入量轻度负平衡，保持肺处于相对“干”的状态；⑤营

养支持及严密监护，予以充足的营养支持，急性呼吸窘迫综合征患者应送入 ICU 中严密监测，及时调整治疗方案；⑥其他治疗，如对于放射性肺炎可给予糖皮质激素减轻炎症反应及间质水肿，预防性应用抗生素。

小　结

肿瘤相关性急症范畴广泛，既包括原发肿瘤或转移肿瘤引起器官功能和结构破坏或阻塞压迫性急症，同时亦包括肿瘤相关代谢及治疗引起的急症，发生的机制各异，大部分为晚期肿瘤所引起，治疗方法总体包括原发肿瘤的治疗及相关症状的处理，特别需多学科共同参与，以期标本同治，提高生活质量，延长生存期。

展　望

肿瘤急症可以是肿瘤发生、发展中出现的症状和体征，亦可以是治疗引起的一些毒副作用。前者是一项系统、复杂的医学工程，治疗目的包括：提高生活质量；延长生存期；或两者兼顾。临床医师需制订合理、有序、规范、符合肿瘤发生发展规律和多学科协作的联合治疗模式来处理肿瘤急症。

思 考 题

1. 上腔静脉综合征的临床表现有哪些？
2. 肿瘤溶解综合征的临床表现有哪些？
3. 中性粒细胞减少性发热的治疗原则是什么？

（傅剑华）

推荐阅读

1. 郑杰. 肿瘤的细胞和分子生物学. 北京：科学出版社，2018.
2. Lauren Pecorino. Molecular Biology of Cancer：Mechanisms，Targets，and Therapeutics. Oxford ：Oxford University Press，2012.
3. Eisenhauer EA，Therasse P，Bogaerts J，et al. New response evaluation criteria in solid tumours：revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer，2009，45(2)：228-247.
4. Miller AB，Hoogstraten B，Staquet M，et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer，1981，47(1)：207-214.
5. Frederick O Stephens，Karl Reinhard Aigner. Basics of oncology. Berlin：Springer-Verlag Berlin Heidelberg，2009.
6. Vincent T DeVita Jr，Theodore S Lawrence，Steven A Rosenberg. DeVita，Hellman，Rosenberg's Cancer：Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Alphen aan den Rijn ：Wolters Kluwer Health，2015.
7. Arthur T Skarin. Atlas of Diagnostic Oncology. 4th ed. Amsterdam：Elsevier，2010.
8. Franco Cavalli，Stan B Kaye，Heine H Hansen，et al. Textbook of Medical Oncology. 4th ed. London：Informa Healthcare，2009.
9. Edward C Halperin，David E Wazer，Carlos A Perez，et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadephia：Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins，2013.
10. 郑加生，李宁，袁春旺. 影像引导肿瘤消融治疗学. 北京：人民卫生出版社，2013.
11. 殷蔚伯，余子豪，徐国镇，等. 肿瘤放射物理学. 4 版. 北京：中国协和医科大学出版社，2008.
12. 李鼎九，王义善. 实用肿瘤热疗学. 长春：吉林科学技术出版社，2006.
13. Kaur P，Hurwitz MD，Krishnan S，et al. Combined hyperthermia andradiotherapy for the treatment of cancer. Cancers，2011，3(4)：3799-3823.
14. 邓洪新，魏于全. 肿瘤基因治疗的研究现状和展望. 中国肿瘤生物治疗杂志，2015，22(2)：170-176.
15. 罗荣城，李爱民. 肿瘤生物治疗学. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2015.
16. 魏于全，赫捷. 肿瘤学. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2015.
17. 李恩孝. 恶性肿瘤分子靶向治疗. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2011.
18. Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer：the second wave. Science，2006，312(5777)：1175-1178.
19. 田代华整理. 黄帝内经·素问. 北京：人民卫生出版社，2005.
20. 田代华整理. 灵枢经. 北京：人民卫生出版社，2005.
21. 于世英，胡国清. 肿瘤临床诊疗指南. 3 版. 北京：科学出版社，2013.
22. Levy MH，Back A，Benedetti C，et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology：palliative care. J Natl Compr Canc Netw，2009，7(4)：436-473.
23. Cruz-Jentoft AJ，Baeyens JP，Bauer JM，et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia：European consensus on definition and diagnosis：Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing，2010，39(4)：412-423.
24. Fearon K，Strasser F，Anker SD，et al. Definition and classification of cancer cachexia：an international consensus. Lancet Oncol，2011，12(5)：489-495.
25. 石汉平，凌文华，李薇. 肿瘤营养学. 北京：人民卫生出版社，2012.
26. 吉米·霍兰. 癌症人性的一面. 唐丽丽，译. 北京：中国国际广播出版社，2007.

仅限自学参考！禁止任何人网络传播或盗录！后果自负！

中英文名词对照索引

C 反应蛋白 C-reactive protein 240
DNA 二代测序技术 next-generation sequencing, NGS 87
MR 波谱分析 magnetic resonance spectroscopy, MRS 97
MR 扩散加权成像 diffusion weighted imaging, DWI 97
MR 扩散张量成像 diffusion tensor imaging, DTI 97
Southern 印迹杂交 Southern blot hybridization 87
TNM 分期系统 The TNM Staging System 122
Toll 样受体 7 toll-like receptor 7, TLR7 199

A

癌症疼痛 cancer pain 221
安宁疗护 hospice care 218

B

靶向治疗 targeted therapy 172
白细胞减少症 leukopenia 223
白细胞介素-1 interleukin -1 240
白细胞介素-6 interleukin-6 240
暴发痛 breakthrough pain 229
被动免疫治疗 passive immunotherapy 197
比较基因组杂交 comparative genomic hybridization, CGH 87
比值比 odds ratio, OR 16
必需氨基酸 essential amino acids, EAA 243
便秘 constipation 222
表皮生长因子 epidermal growth factor, EGF 205
病理分期 pathological staging, pTNM 123
病理性骨折 pathological fracture 252
病例对照研究 case control study 15
病原体相关分子模式 pathogen-associated molecular patterns, PAMPs 199
补充性肠外营养 supplemental parenteral nutrition, SPN 242
补体依赖的细胞毒作用 complement dependent cytotoxicity, CDC 63
部分肠外营养 partial parenteral nutrition, PPN 242
部分缓解 partial response, PR 124

C

超声成像 ultrasonography, US 97
成纤维细胞生长因子 fibroblast growth factor, FGF 48
抽样调查 sample survey 15
垂体黄体生成素 luteinizing hormone, LH 203
磁共振成像 magnetic resonance image, MRI 97
雌激素受体 estrogen receptor, ER 204
促黄体生成素释放激素 luteinizing hormone releasing hormone, LHRH 203
促黄体生成素释放激素类似物 luteinizing hormone releasing hormone analogue, LHRHa 203
促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone, TSH 204
促性腺激素释放激素 gonadotropin releasing hormone, GnRH 203
存活率 survival rate 15

D

蛋白水解诱导因子 proteolysis-inducing factor 240
蛋白质-能量营养不良 protein-energy malnutrition, PEM 236
低血糖 hypoglycemia 258
电视胸腔镜手术 video-assisted thoracic surgery, VATS 202
电子显微镜技术 electron microscopy 89
队列研究 cohort study 16

E

恶性肠梗阻 malignant bowel obstruction, MBO 222
恶性心包积液 malignant pericardial effusion 253
恶性胸腔积液 malignant pleural effusion 253
恶液质 cachexia 236

F

发射性计算机断层成像 emission computed tomography, ECT 98
乏力 fatigue 226
反转录 PCR reverse transcription-PCR, RT-PCR 86

芳香化酶抑制剂 aromatase inhibitors,AI 204
非特异性免疫治疗 nonspecific immunotherapy 173
非甾体类抗炎药 nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs 230
肺栓塞 pulmonary embolism,PE 223
分级 grade 82
分期 stage 82
分子生物学 molecular biology 81
复发分期 relapse staging,rTNM 123
副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome 120
腹泻 diarrhea 222

G

干扰素 interferon,IFN 48
干细胞 stem cells,SCs 51
干细胞治疗 stem cell therapy 172
干预试验 intervention trial 18
高钙血症 hypercalcemia 257
共情 empathy 249
姑息治疗 palliative care 218
姑息治疗基本药物 essential medicines for palliative care 219
骨髓抑制 bone marrow suppression 223
灌注加权成像 perfusion weighted imaging,PWI 97
归因危险度 attributable risk,AR 17
归因危险度百分比 attributable risk percent,ARP 17
规范化疼痛处理 good pain management,GPM 234
国际抗癌联盟 Union for International Cancer Control, UICC 122
过继免疫治疗 adoptive immunotherapy 197

H

横断面研究 cross-sectional study 15
呼吸困难 dyspnea 222
化疗药物渗出 chemotherapy extravasation 259
化学治疗 chemotherapy 151
混杂 confounding 20
混杂因素 confounder 20

J

肌肉减少症 sarcopenia 236
基础能量消耗 basal energy expenditure 240
基因治疗 gene therapy 172
急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 acute lung injury/acute respiratory distress syndrome,ALI/ARDS 260
疾病进展 progressive disease,PD 124
疾病进展时间 time to progression,TTP 125,201
疾病稳定 stable disease,SD 124
脊髓压迫 spinal cord compression 257
计算机断层成像 computed tomography,CT 96
焦虑 anxiety 225
精确性 precision 20
精准医学 precision medicine 172
经外周静脉置入中心静脉导管 peripherally inserted central catheter,PICC 242
静脉血栓栓塞性疾病 venous thromboembolism disease, VTE 223
静息能量消耗 resting energy expenditure 240
局部生长 T:tumor/topography 122
聚合酶链反应 polymerase chain reaction,PCR 86

K

抗 CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞 anti-CD3 antibody induced activated killer cells,CD3AK 199
抗独特型抗体疫苗 anti-idiotype vaccine 197
抗利尿激素异常分泌综合征 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone,SIADH 258
抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC 62
抗原提呈细胞 antigen presenting cell,APC 196
空芯针穿刺活检 core needle biopsy 82
口服营养补充 oral nutritional supplements,ONS 242

L

类实验 quasi-experiment 17
理想体重 ideal body weight,IBW 238
临床分期 clinical staging,cTNM 122
临床获益率 clinical benefit rate,CBR 125
淋巴结转移 N:lymph node 122
淋巴水肿 lymphedema 223
淋巴因子激活的杀伤细胞 lymphokine-activated killer, LAK 193
流式细胞术 flow cytometry,FCM 88
硫代巴比妥酸反应产物 thiobarbituric acid reactive substances 240
咯血 hemoptysis 254
颅内压升高 increased intracranial pressure 256
卵泡刺激素 follicule-stimulating hormone,FSH 203

M

美国癌症联合委员会 American Joint Committee on Cancer,AJCC 82

免疫监视 immune surveillance 57
免疫治疗 immunotherapy 172
免疫组织化学 immunohistochemistry 81

N

内分泌治疗 endocrine therapy 172
内镜活检 endoscopic biopsy 82
尿路梗阻 urinary tract obstruction 256

O

呕吐 vomit 221

P

胚胎抗原 fetal antigen 59
匹配 matching 15
偏倚 bias 19
贫血 anemia 223
普查 census 15

Q

前列腺癌特异性抗原 prostate specific antigen, PSA 196
嵌合抗原受体 chimeric antigen receptor, CAR 199
切除活检 excisional biopsy 82
切开活检 incisional biopsy 82
侵袭 invasion 52
全肠外营养 total parenteral nutrition, TPN 242
全合一 all-in-one, AIO 242

R

热疗 hyperthermia 167
热休克蛋白 heat shock protein, HSP 201
人工智能 artificial intelligence, AI 88
人群归因危险度 population attributable risk, PAR 17
人群归因危险度百分比 population attributable risk percent, PARP 17
人乳头瘤病毒 human papilloma virus, HPV 194

S

三级诊断 three grade diagnosis 238
筛查 screen 18
上腔静脉综合征 superior vena cava syndrome, SVCS 253
身体功能状态量表 Karnofsky Performance Status, KPS 220
深静脉血栓形成 deep venous thrombosis, DVT 223
生活质量 quality of life, QoL 220
生物反应调节剂 biological response modifier, BRM 171
生物治疗 biotherapy 171
失眠 insomnia 224
实体瘤疗效评估标准 response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 124
实验流行病学 experimental epidemiology 17
视觉模拟法 visual analogue scale, VAS 230
输液港 port 242
树突状细胞 dendritic cell, DC 193
数字病理 digital pathology, DP 88
数字分级法 numerical rating scales, NRS 229
四肢骨骼肌指数 appendicular skeletal muscle index 237
髓系来源抑制性细胞 myeloid-derived suppressor cell, MDSC 67

T

特异性免疫治疗 specific immunotherapy 173
体重丢失 weight loss 238
体重指数 body mass index, BMI 237
调节性 T 细胞 regulatory T cells, Treg 66, 200

W

外周血单个核细胞 peripheral blood mononuclear cells, PBMCs 198
完全肠内营养 total enteral nutrition, TEN 242
完全缓解 complete response, CR 124
无病生存期 disease-free survival, DFS 125
无进展生存期 progression-free survival, PFS 125
五阶梯 five-step ladder 242

X

细胞病理学诊断 cytopathologic diagnosis 91
细胞凋亡 apoptosis 45
细胞毒性 T 淋巴细胞 cytotoxic T lymphocyte, CTL 58
细胞遗传学 cytogenetics 81
细胞因子诱导的杀伤细胞 cytokine-induced killer, CIK 198
细胞周期 cell cycle 44
显色原位杂交 colorimetric in situ hybridization, CISH 87
相对危险度 relative risk, RR 17
消化道出血 gastrointestinal bleeding 255
消化道穿孔 gastrointestinal perforation 255
心理社会肿瘤学 psycho-oncology 246
新抗原 neoantigen 59
信息偏倚 information bias 20
形态学 morphology 81

雄激素受体 androgen receptor,AR 204
选择偏倚 selection bias 20
选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI 250
选择性雌激素受体调节剂 selective estrogen receptor modulator,SERM 204
血管内皮生长因子 vascular endothelial growth factor,VEGF 47
血管生成 angiogenesis 47
血管生成素 angiopoietin,Ang 48
血管生成抑制素 angiostatin 48
血尿 hematuresis 256
血小板减少症 thrombocytopenia 223
循环肿瘤 DNA circulating tumor DNA,ctDNA 88
循环肿瘤细胞 circulating tumor cells,CTCs 55,88

Y

胰岛素样生长因子 insulin-like growth factor,IGF 205
抑郁 depression 225
吲哚胺 2,3-双加氧化酶 indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO 200
荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization,FISH 86
营养不良 malnutrition 236
营养评估 nutritional assessment 238
营养筛查 nutritional screening 238
营养支持 nutrition support 236
营养支持小组 nutrition support team,NST 245
游离脂肪酸 free fatty acids 240
有效率或缓解率 response rate,RR 125
诱导分化治疗 induced differentiation therapy 172
预防性肿瘤疫苗 prophylactic cancer vaccines 194
原位杂交 in situ hybridization,ISH 86
远处转移 M:metastasis 122

Z

谵妄 delirium 224
症状负荷 symptom burden 221
支持治疗 supportive care 218
支链氨基酸 branched chain amino acids,BCAA 243
脂肪动员因子 lipid mobilizing factor 240
志气缺失综合征 demoralization 247
治疗性肿瘤疫苗 therapeutic cancer vaccines 194
中国抗癌协会肿瘤心理学专业委员会 Chinese Psycho-Oncology Society,CPOS 251
中心静脉导管 central venous catheter,CVC 242
中医学 traditional Chinese medicine 209
终末期 terminal stage 244
终末期躁动 terminal restlessness 225
肿瘤标志物 tumor marker,TM 70
肿瘤多学科协作组 multi-disciplinary team,MDT 245
肿瘤发病率 incidence rate 14
肿瘤干细胞 cancer stem cells,CSCs 35,51
肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor 240
肿瘤患病率 prevalence rate 14
肿瘤激素治疗 hormonal therapy 205
肿瘤浸润性淋巴细胞 tumor infiltrating lymphocytes,TILs 198
肿瘤抗原 tumor antigen 57
肿瘤免疫编辑 cancer immunoediting 60
肿瘤免疫学 tumor immunology 57
肿瘤免疫治疗 cancer immunotherapy 193
肿瘤溶解综合征 tumor lysis syndrome,TLS 257
肿瘤死亡率 mortality rate 14
肿瘤特异性抗原 tumor specific antigen,TSA 58
肿瘤细胞疫苗 tumor cell vaccine 195
肿瘤相关巨噬细胞 tumor-associated macrophage,TAM 63
肿瘤相关抗原 tumor-associated antigen,TAA 58,198
肿瘤疫苗 tumor vaccine 173,194
肿瘤营养疗法 cancer nutrition therapy,CNT 236
肿瘤影像学 oncologic imaging 96
主动免疫治疗 active immunotherapy 194
主诉疼痛程度分级法 verbal rating scale,VRS 230
转移 metastasis 52
自然杀伤细胞 natural killer,NK 198
总生存期 overall survival,OS 125
综合评价 comprehensive investigation 238
组织病理学诊断 histopathologic diagnosis 89

仅限自学参考！
严禁任何人网络传播或盗录！
后果自负！

国家卫生健康委员会“十三五”规划教材
全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

1. 医用高等数学	第 7 版	28. 眼科学	第 9 版
2. 医学物理学	第 9 版	29. 耳鼻咽喉头颈外科学	第 9 版
3. 基础化学	第 9 版	30. 口腔科学	第 9 版
4. 有机化学	第 9 版	31. 皮肤性病学	第 9 版
5. 医学生物学	第 9 版	32. 核医学	第 9 版
6. 系统解剖学	第 9 版	33. 流行病学	第 9 版
7. 局部解剖学	第 9 版	34. 卫生学	第 9 版
8. 组织学与胚胎学	第 9 版	35. 预防医学	第 7 版
9. 生物化学与分子生物学	第 9 版	36. 中医学	第 9 版
10. 生理学	第 9 版	37. 医学计算机应用	第 6 版
11. 医学微生物学	第 9 版	38. 体育	第 6 版
12. 人体寄生虫学	第 9 版	39. 医学细胞生物学	第 6 版
13. 医学免疫学	第 7 版	40. 医学遗传学	第 7 版
14. 病理学	第 9 版	41. 临床药理学	第 6 版
15. 病理生理学	第 9 版	42. 医学统计学	第 7 版
16. 药理学	第 9 版	43. 医学心理学	第 5 版
17. 医学心理学	第 7 版	44. 临床流行病学与循证医学	第 5 版
18. 法医学	第 7 版	45. 康复医学	第 6 版
19. 诊断学	第 9 版	46. 医学文献检索与论文写作	第 5 版
20. 医学影像学	第 8 版	47. 卫生法	第 5 版
21. 内科学	第 9 版	48. 医学导论	第 5 版
22. 外科学	第 9 版	49. 全科医学概论	第 5 版
23. 妇产科学	第 9 版	50. 麻醉学	第 4 版
24. 儿科学	第 9 版	51. 急诊与灾难医学	第 3 版
25. 神经病学	第 8 版	52. 医患沟通	第 2 版
26. 精神病学	第 8 版	53. 肿瘤学概论	第 2 版
27. 传染病学	第 9 版		

仅限自学参考！
禁任何人网络传播或盗录！
后果自负！

A180 0798 5096
激活码

扫描圆标二维码 或登录 jh.ipmph.com 享受增值服务

策划编辑 张亚琴
责任编辑 张亚琴
数字编辑 李博远
整体设计 郭淼单斯 郑阳

人卫智网
www.ipmph.com
医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台

人卫官网
www.pmph.com
人卫官方资讯发布平台

关注人卫健康 提升健康素养

ISBN 978-7-117-26685-7
9 787117 266857 >
定 价：69.00 元