

## M8 肿瘤的病因学和发病机制

肿瘤的病因和发病机制是一个非常复杂的问题,对此,多年来国内外学者进行了广泛的研究,尤其是近年来分子生物学的迅速发展,对癌基因和抑癌基因的深入研究,已经初步揭示了某些肿瘤的病因与发病机制,但还有许多未知的领域。

### 一、肿瘤病因学

#### (一) 化学致癌因素

多数化学致癌物需要在体内(主要在肝脏)代谢活化后才有致癌作用,称为间接致癌物,少数化学致癌物不需要在体内进行代谢转化即可致癌,称为直接致癌物。

##### 1. 间接化学致癌物

(1) 多环芳烃类:是对人的健康威胁最大的一类致癌物。存在于石油、煤焦油中,其中致癌性特别强的有3,4-苯并芘等。3,4-苯并芘是煤焦油中的主要致癌成分,由有机物的燃烧产生,它存在于工厂排出的煤烟、汽车的尾气、烟草点燃的烟雾中,近年来肺癌的发生率增加,公认与吸烟和工业城市严重的大气污染有密切关系。此外烟熏和烧烤的鱼、肉等食品中也含有多环芳烃,这与有些地区胃癌高发有关。

(2) 芳香胺类与氨基偶氮染料:芳香胺类致癌物有乙萘胺、联苯胺等,与印染厂和橡胶厂工人的膀胱癌发生率高有关。氨基偶氮类染料如奶油黄可引起实验动物肝细胞性肝癌。

(3) 亚硝胺类:具有较强的致癌作用,且致癌谱广,在许多动物诱发各种不

同器官肿瘤，可引起人类胃肠道癌。

(4) 霉菌毒素：其中黄曲霉毒素 B1 的致癌性最强，在实验动物可诱发肝细胞癌。黄曲霉毒素广泛存在于受潮霉变的食品中，尤以霉变的花生、玉米及谷类含量最多。

## 2. 直接化学致癌物

直接化学致癌物较少，主要为烷化剂和酰化剂，抗癌药中的环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、亚硝基脲等属于此类，广泛应用于临床。在应用相当长时间以后既是抗肿瘤药物，又可诱发继发性肿瘤。例如，在化疗痊愈或已控制的霍奇金淋巴瘤和卵巢癌的患者，数年后可能会发生第二种肿瘤，通常是粒细胞性白血病。临床也应用烷化剂治疗一些其他疾病，如类风湿性关节炎，这些患者以后发生恶性肿瘤的概率高于正常人。因此使用这类药物时一定要慎重。

## (二) 物理致癌因素

### 1. 紫外线

紫外线可引起皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤，主要见于有易感因素的个体，对日照十分敏感，皮肤癌的发病率很高，如白种人或着色性干皮病患者。

### 2. 电离辐射

电离辐射包括 X 射线、 $\gamma$ 射线及镭、铀、氡、钴、铯等放射性同位素。例如，放射工作者如长期接触射线而又缺乏有效防护措施时，皮肤癌和白血病的发病率较一般人高。

### 3. 其他

慢性炎症、热辐射、创伤和异物可能与促癌有关。临床发现，某些慢性炎症如慢性胆囊炎、慢性宫颈炎等，不及时治疗，可引起癌变。克什米尔人冬季习惯用怀炉取暖，有时在腹部引起“怀炉癌”；部分骨肉瘤、睾丸肿瘤、脑瘤等与外伤有关。子宫颈撕裂易发生宫颈癌。

## （三）生物致癌因素

### 1. 病毒

凡是引起人类或动物肿瘤形成的病毒，称为肿瘤病毒。肿瘤病毒分为 RNA 致癌病毒和 DNA 致癌病毒两种。

常见肿瘤病毒有：人类乳头状瘤病毒，与宫颈癌发生有关；EB 病毒（Epstein Barr virus, EBV），与非洲型伯基特（Burkitt）淋巴瘤、鼻咽癌等肿瘤发生有关；乙型肝炎病毒与肝细胞癌的发生有密切的关系。

### 2. 细菌

幽门螺杆菌引起的慢性胃炎（慢性萎缩性胃炎为癌前疾病）与胃低度恶性 B 细胞淋巴瘤发生有关。

### 3. 寄生虫

埃及血吸虫感染患者膀胱癌发病率高；日本血吸虫流行区结肠癌的发病率高，华支睾吸虫感染者胆管细胞癌发生病率也较高。

## （四）肿瘤发生的内在因素

肿瘤发生和发展是一个十分复杂的问题，周围环境中众多致癌因素在肿瘤的

发生中固然重要，但不可忽视肿瘤发生的内在因素。在一些癌的高发区，接触同样的致癌因素，患癌的人群只占 0.1%~0.2%，说明机体的内在因素也起着重要作用。这些内在因素包括以下几方面：

### 1. 遗传因素

根据一些高癌家族系谱的分析，人类遗传与肿瘤发生有关可出现以下不同情况：

① 呈常染色体显性遗传的肿瘤：如视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、神经纤维瘤病等。

② 呈常染色体隐性遗传的肿瘤，如毛细血管扩张性共济失调症患者，易发生白血病和恶性淋巴瘤；着色性干皮病患者经紫外光照射后易患皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌或黑色素瘤。

③ 有些肿瘤具有家族聚集倾向，如乳腺癌、胃肠癌等，可能与多因素遗传有关。

### 2. 遗传与环境致癌因素共同作用

遗传与环境致癌因素共同作用，如乳腺癌、鼻咽癌、食管癌及胃癌等，虽然有家族史或有遗传倾向，环境的致癌因素更重要。例如，日本、冰岛等国的胃癌更多见；我国广东人鼻咽癌多见，鼻咽癌又被称为广东癌。例如，移居美国的日侨中，胃癌的发生率在第三代已有明显的下降。

### 3. 性别和年龄因素

肿瘤的发生有性别差异。例如，女性的生殖器官肿瘤、乳腺癌、甲状腺癌明显高于男性。而肺癌、食管癌、肝癌、胃癌、鼻咽癌和大肠癌等则以男性为多见。

肿瘤可见于任何年龄，但不同的年龄有不同的好发肿瘤。例如，急性白血病、视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤好发于儿童；骨肉瘤多见于青少年；大部分的癌则以中老年人多见。

#### 4. 内分泌因素

内分泌紊乱与某些肿瘤的发生、发展有密切的关系，如乳腺癌、子宫内膜腺癌的发生和发展与患者体内雌激素水平过高或雌激素受体的异常有关。

#### 5. 免疫因素

机体的免疫功能状态在肿瘤的发生和发展中起着十分重要的作用。大量临床统计和实验证据表明，免疫功能的低下易患肿瘤。例如，先天性免疫功能缺陷或大量使用免疫抑制剂者，恶性肿瘤的发病率明显升高。老年人和儿童是恶性肿瘤发病的两个高峰年龄。老年人由于免疫功能减退，而儿童免疫功能不健全，因而恶性肿瘤发病率高。

## 二、肿瘤发病机制

### (一) 肿瘤发生的分子生物学基础

#### 1. 原癌基因的激活

原癌基因是正常细胞内存在的一大类促进细胞增殖、阻止其发生分化并具有诱导细胞恶性转化潜能的基因群，如 ras, myc, myb 等。正常情况下，原癌基因编码的蛋白质包括：生长因子类、生长因子受体类、信号转导蛋白类及核转录因子等。它们对正常细胞的生长与分化起正性调控作用。原癌基因可在各种致癌因素作用下被激活为有致癌活性的癌基因。癌基因可在不同环节改变或干扰细胞

正常代谢、生长和分化，导致细胞恶变。

## 2. 肿瘤抑制基因的失活

在正常细胞内存在的一类抑制细胞增殖、诱导细胞分化，具有潜在抑制癌变作用的基因群，如 p53、APC、p16 等。在致癌因素作用下，肿瘤抑制癌基因发生缺失、突变或重排后，失去抑制活性（失活），使其对细胞生长负性调控作用减弱或消失，抑癌功能也丧失，导致细胞过度增生和分化不成熟发生恶性变。

## 3. 凋亡调控基因

凋亡也称为程序化细胞死亡，是机体在发育过程中或在某些因素作用下，通过细胞内在基因及其产物的调控而发生的细胞死亡。与细胞生长一样，细胞凋亡受基因的控制。调节细胞进入程序性死亡的基因称为凋亡调控基因，它在肿瘤的生长、演进和消退过程中起着重要的作用。目前已发现许多细胞凋亡相关的基因及其表达产物参与肿瘤细胞凋亡的调控。例如，Bcl 蛋白家族中的 Bcl-2、Bcl-xl 可抑制凋亡，而 Bax、Bad、ICE 等则可促进细胞凋亡。p53 基因也促进细胞凋亡，当 p53 基因突变或失活时，则有利于细胞的生长和肿瘤的形成。

### 【提示】

随着人类对癌这一顽症认识的不断深化、逐渐意识到癌的预防是抗击癌症最有效的武器。许多科学研究及有效控制活动表明，癌症是可以避免，即可以预防的。① 癌症可以从病因方面预防，消除或减少可能的致癌因素（上述致癌因素）作用人体，可降低肿瘤的发病率，如控制空气污染；加强劳动保护，如防日光、放射线、粉尘，避免接触致癌物；纠正不良饮食习惯和生活习惯，如戒酒、改善食物中的营养结构；锻炼身体保持心情舒畅，增强抵抗肿瘤的能力。积极治疗癌前病变，因为癌前病变是指某些病变（或疾病）虽然本身不是恶性肿瘤，但具有

发展为恶性肿瘤的潜能。② 早期发现，早期诊断、早期治疗，提高治愈率，降低死亡率。例如，对于高发地区和危险人群定期普查，重视早期症状做好自我监护。常见肿瘤早期总是出现一些症状，例如，体表肿瘤（乳腺癌）可触及肿块逐渐增大；早期食管癌吞咽食物时胸骨后的不适感；早期肺癌出现久治不愈的咳嗽，痰中带血；早期宫颈癌可出现绝经期后不规则阴道出血，特别是接触性出血；早期大肠癌出现大便习惯改变或出现便血；早期泌尿系统肿瘤出现无痛性血尿，一旦出现上述症状，及时就医做到三早，能达到较好的治疗效果。

国家开放大学