

# 间皮瘤的流行病学特征研究现状

马思源<sup>3</sup> 杨虹<sup>2</sup> 高小卓<sup>1</sup> 石玲玲<sup>1</sup> 李晓波<sup>3</sup> 黄波<sup>1\*</sup>

1. 中国医科大学肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院病理科, 辽宁 110042

2. 沈阳市第十人民医院病理科, 辽宁 110024

3. 沈阳医学院病理学教研室, 辽宁 110034

**摘要:** 间皮瘤的发病率虽然远低于相同部位的癌, 但因其30~40年的超长潜伏期, 很难早期发现诊断, 并且与相应部位的恶性肿瘤难以区分, 缺乏有效的治疗手段使恶性间皮瘤成为生存期短、死亡率极高的高度恶性肿瘤。近年来随着新发病例逐渐增多, 有预测世界范围内将面临爆发的风险。与间皮瘤相关的危险因素包括硅酸盐矿物、猿猴病毒40 (SV40)、慢性炎症等, 已经明确, 但机制性研究延迟于相应部位癌的进展, 真实世界中尚缺乏特异性的诊断和靶向治疗指标, 导致晚期间皮瘤患者较多且预后较差。本文将从流行病学角度对间皮瘤的危险因素及其机制、流行病学一般特征等加以综述, 提高对间皮瘤的发病认识, 为进一步寻求间皮瘤的预防、诊断、治疗的措施提供科学依据。

**关键词:** 间皮瘤; 危险因素; 流行病学; 潜伏期

## Research Status of Epidemiological Characteristics of Mesothelioma

Si-Yuan Ma<sup>3</sup>, Hong Yang<sup>2</sup>, Xiao-Zhuo Gao<sup>1</sup>, Ling-Ling Shi<sup>1</sup>, Xiao-Bo Li<sup>3</sup>, Bo-Huang<sup>1\*</sup>

1. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Science, Department of Pathology of Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China

2. Department of Pathology of Shenyang No. 10 People's Hospital, Shenyang 110024, Liaoning, China

3. Teaching and Research Office of Pathology of Shenyang Medical College, Shenyang 110034, Liaoning, China

**Abstract:** Although the incidence rate of mesothelioma is far below that of cancers at the same location, it is hard to detect and diagnosis at the early stage and it is difficult to distinguish from malignant tumor in the corresponding parts due to its extremely long incubation period of 30-40 years. The lack of effective treatment makes malignant mesothelioma a highly malignant tumor with short survival time and high mortality. In recent years, it is predicted that the world will face the risk of outbreak with the gradual increase of new cases. The risk factors associated with mesothelioma include silicate minerals, simian virus 40 (SV40), chronic inflammation, etc. It has been clarified. However, the mechanism research is delayed in the progress of cancer at the corresponding site and there is still a lack of specific diagnosis and targeted treatment indicators in the real world, resulting in more patients with advanced mesothelioma and poor prognosis. This paper reviews the risk factors, mechanism and general epidemiological characteristics of mesothelioma from the perspective of epidemiology, so as to improve the understanding of the pathogenesis of mesothelioma and provide scientific basis for further seeking the measures of prevention, diagnosis and treatment of mesothelioma.

**Keywords:** Mesothelioma; Risk factors; Epidemiology; Incubation period

\*通信作者: 黄波, 1970年3月, 女, 汉族, 辽宁沈阳人, 现任中国医科大学肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院副主任, 硕士研究生导师, 主任医师, 博士研究生(博士后)。研究方向: 肿瘤的侵袭与转移的研究。

基金项目: 本课题受国家癌症中心攀登基金资助(基金编号: NCC201806B008)。

所有作者声明不存在利益冲突, 马思源, 杨虹, 高小卓, 石玲玲, 李晓波五位作者均为共同第一作者

### 一、前言

间皮瘤是来源于间皮细胞的肿瘤，间皮细胞分布广泛，被覆在胸膜、腹膜以及心包膜的脏层和壁层表面，导致间皮瘤也具有广泛分布的特点，胸膜间皮瘤发病率达65%~70%、腹膜间皮瘤为30%，心包膜间皮瘤仅为1%~2%，睾丸鞘膜、输卵管浆膜及女性生殖道发病更少<sup>[1,2]</sup>。

Robinson指出澳大利亚恶性间皮瘤的年龄标准化发病率为 $29 \times 10^{-6}$ ；英国为 $29 \times 10^{-6}$ ；美国为 $10 \times 10^{-6}$ 、意大利为 $24 \times 10^{-6}$ 、日本为 $8 \times 10^{-6}$ 、欧洲大部分地区的粗发病率为 $10 \times 10^{-6}$ - $20 \times 10^{-6}$ <sup>[3]</sup>。

Vanya等人分析WHO死亡率数据库，83个国家1994年—2008年间恶性间皮瘤粗死亡率为 $6.2 \times 10^{-6}$ ，年龄调整死亡率为 $4.9 \times 10^{-6}$ ，后者每年增加5.37%<sup>[4]</sup>。

Odgerel等人分析该数据库59个国家1994年—2014年的数据，间皮瘤平均年死亡率为 $9.9 \times 10^{-6}$ <sup>[5]</sup>。

Zhao等人分析国家癌症登记处数据，2013年我国恶性间皮瘤粗发病率为 $1.50 \times 10^{-6}$ ，粗死亡率为 $1.22 \times 10^{-6}$ ，2000年—2013年间发病率呈上升趋势，死亡率相对稳定<sup>[1]</sup>。

间皮瘤因潜伏期较长，伴随着近年来新发病例增多，Chen等人预测2020年前后我国将出现间皮瘤发病高峰<sup>[6]</sup>，Robinson预测澳大利亚、英国、意大利等发达国家的发病高峰将出现在2030年前<sup>[3]</sup>。可见间皮瘤的防治也到了刻不容缓的时段。间皮瘤的前瞻性研究较少，病因复杂，即可通过职业性、非职业性以及间接接触致病，甚至美国学者Bertram等预测2040年后美国几乎所有间皮瘤患者均通过自发性或非石棉诱因而发病<sup>[7]</sup>。

显而易见的是现阶段间皮瘤缺乏特异性的诊断指标，常需要与纤维肉瘤等肿瘤鉴别诊断且晚期患者治愈率较低，机制性研究并不深入。本文将从流行病学角度对间皮瘤的危险因素、流行病学一般特征以及预防措施加以综述，提高间皮瘤临床信息对快速诊断的重要性，为间皮瘤的早期诊断和预防提供系统的认知。

### 二、间皮瘤的危险因素

1960年Wagner发现南非西北开普省，直接或间接的石棉接触者，包括石棉矿工、石棉仓库管理员或居住在矿区或接触蒸汽管、防火服等人均患弥漫性恶性胸膜间皮瘤。但因有限33人的病例中明确暴露史的也仅仅8人，尽管最终因为证据不足未得到石棉导致的间皮瘤的结论<sup>[8]</sup>，但随后的体内外毒性实验以及流行病学研究表明石棉纤维可诱发间皮瘤，经长期研究已达成共识。除石棉外，其他硅酸盐矿物、猿猴病毒40（SV40）、慢性炎症等也是危险因素，但作用机制有待证实，如图1所示。

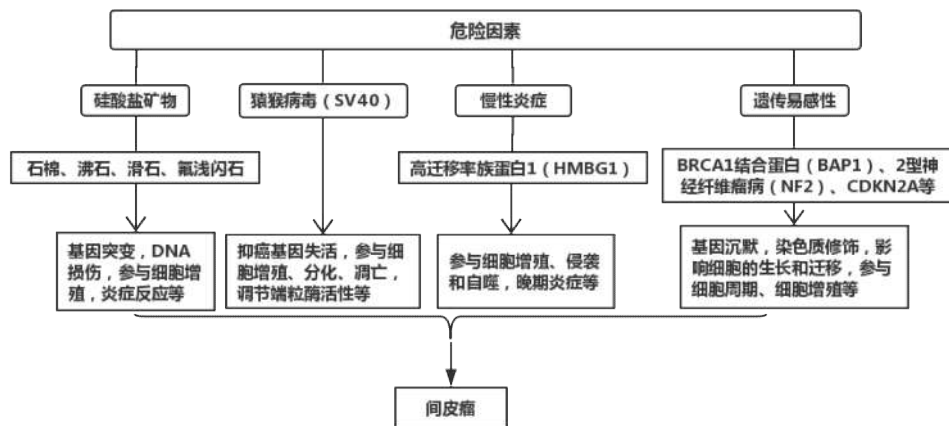


图1 间皮瘤的危险因素

#### (一) 硅酸盐矿物

石棉、沸石、滑石等硅酸盐矿物含有硅酸根这一相同的化学结构，因金属阳离子含量和晶体结构不同而相互区分。石棉包括蛇纹石（温石棉）和富含铁、钠、低镁的角闪石，角闪石又因钙、铁、镁和钠的含量不同细分为高铁的铁石棉、高钠的青石棉、高镁的直闪石、高钙的透闪石和阳起石<sup>[9]</sup>。沸石富含钠、钙，滑石富含镁，闪石镁、铁丰富。

Garabrant等人通过分析暴露于温石棉、铁石棉和青石棉的工人中间皮瘤的死亡率，评估石棉纤维致病风险，研究显示青石棉的致病风险最强，温石棉：铁石棉：青石棉的相对效能为1：83：376<sup>[10]</sup>，而毛沸石的致癌风险远高于青石棉<sup>[11]</sup>。化妆品滑石粉因存在直闪石、透闪石可诱发间皮瘤的观点因相关实验和调查证据不足而未达成一致<sup>[12]</sup>，且

他们未在滑石粉内检测到可测量的石棉纤维<sup>[13]</sup>。除上述外,氟浅闪石作为一类致癌物也可诱发间皮瘤但作用机制有待研究<sup>[14]</sup>。

### 1. 镁、铁含量与致病性

硅酸盐矿物的致癌能力与镁、铁含量呈正相关。

#### (1) 镁含量与致癌性

动物实验表明,温石棉中若除去95%的镁离子,发现温石棉对白蛋白的吸附量减少,大鼠胸膜间皮瘤的发病率也随之降低31.2%<sup>[15]</sup>。原因可能是高镁的硅酸盐更易吸附白蛋白,导致机体白蛋白含量减少,更易诱发间皮瘤,但作用机制仍有待研究。

#### (2) 铁含量与致癌性

早期学者发现,高铁的石棉更容易进入支气管上皮细胞,通过改变细胞膜的流动性和渗透压、损伤DNA和蛋白质,增强细胞内的脂质过氧化作用,影响细胞的正常功能<sup>[15]</sup>。石棉在体内代谢的过程中可生成8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-OHdG),8-OHdG与硅酸盐矿物的含铁量呈正相关,可使DNA氧化损伤,诱发大鼠恶性腹膜间皮瘤<sup>[15]</sup>。Long等人的研究指出,石棉在代谢过程中还可产生5,6-二羟基-5,6-二氢胸腺嘧啶,损伤DNA,该过程铁离子的浓度呈正相关<sup>[16]</sup>。

### 2. 纤维长度和直径与致病性

硅酸盐矿物的致癌能力与纤维长度呈正相关。较长的纤维因不易被巨噬细胞吞噬、清除,更容易产生炎症反应<sup>[17]</sup>,矿物纤维的直径越细在肺内的穿透能力越强,在硅酸盐矿物诱发间皮瘤的过程中,直径的作用远高于长度。直径 $\leq 0.25 \mu\text{m}$ ,长度 $\geq 8 \mu\text{m}$ 的纤维致病风险最高<sup>[18]</sup>。因此,细而长的青石棉纤维,细胞毒性和致突变性更强。尽管温石棉的生物耐受性和致炎作用远低于青石棉,但因广泛应用使其在人群中的危害性更高。石棉纤维的具体致病机制如下。

(1) 石棉纤维可抑制细胞增殖并改变细胞形态,使细胞呈现空泡、肿胀及黑褐色颗粒样改变<sup>[19]</sup>。

(2) 影响细胞内钙稳态,参与内质网的应激反应<sup>[19]</sup>。

(3) 巨噬细胞释放活性氧(ROS)以及TNF- $\alpha$ 、HGF、TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-8等生长因子和细胞因子,导致脂质过氧化(LPO)、损伤蛋白质、改变酶活性并形成8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)损伤DNA<sup>[20]</sup>。

(4) 凋亡的间皮细胞释放高迁移率族蛋白(HMGB1),参与炎症反应、细胞增殖和基因突变<sup>[17]</sup>。

(5) 石棉纤维可使14q、22q等染色体臂特定区域频繁缺失,影响CDKN2A、ARF、NF2等癌基因的功效<sup>[18]</sup>。毛沸石和氟浅闪石与石棉的作用机制相似,可形成炎症反应、损伤DNA<sup>[21]</sup>。

### 3. 暴露时间(浓度)与危害性

石棉暴露的时间(浓度)与患者潜伏期呈负相关,与危害性呈正相关。生物持久性指一个吸入颗粒经肺内各种清洁机制而被消除所需的时间,常用于评价粉尘对人体的危害性,指标越高危害性越大,而首次暴露剂量是决定石棉持久性的首要因素<sup>[19]</sup>。此外,暴露时间和累积暴露剂量影响石棉在呼吸道或肺部的沉积量,导致胸膜斑及胸膜肥厚等病理改变,显著提高间皮瘤的发病率<sup>[19]</sup>。而毛沸石的危害性取决于暴露时间,与浓度无关( $R = c(t)^{3.2}$ , $R$ 为间皮瘤死亡率, $c$ 为常数, $t$ 为从初次接触开始的时间)<sup>[22]</sup>。

#### (二) 猿猴病毒40(SV40)

1994年,Carbone等首次在恶性胸膜间皮瘤中发现了SV40的DNA序列<sup>[23]</sup>,随后建立动物模型,证实其为发病诱因。SV40可污染脊髓灰质炎疫苗,而人接种被污染的疫苗后,常呈隐性感染,当机体免疫力降低时,可能诱发间皮瘤<sup>[14,24]</sup>。但是,人间皮细胞中SV40的检出率相差悬殊,且同一标本经不同实验室检测的结果也不同,造成检测结果存在差异的原因可能是检测过程中使用被SV40 DNA序列污染的质粒,产生假阳性结果;实验技术存在缺陷,造成假阴性结果<sup>[24]</sup>。

SV40是否是间皮瘤的危险因素,争议颇多,未达成共识,存在以下观点。

(1) SV40是人病变的间皮组织内的过客病毒,但不诱发间皮瘤<sup>[14]</sup>。

(2) SV40在恶性间皮瘤组织中的感染可能存在地域差异。美国、意大利间皮瘤患者的病变组织存在SV40,但土耳其患者却没有<sup>[24]</sup>。此外,我国患者是否存在SV40感染,尚未达成共识<sup>[25-26]</sup>。

(3) SV40是间皮瘤的危险因素,致病机制为SV40的Tag可使肿瘤抑制因子p53和pRb失活,进而影响细胞周期,且Tag-p53复合物可通过激活IGFR产生自身致癌活性<sup>[22]</sup>,此外,Tag还可以结合p300并调节其活性<sup>[24]</sup>;Tag可诱导HGF/Met(肝细胞生长因子/蛋氨酸)受体和Notch-1活化,促进细胞生长<sup>[24]</sup>;tag抑制PPA2(蛋白磷酸激酶),激活

MAPK（丝裂原活化蛋白激酶）信号和AP-1（激活蛋白1），参与细胞的增殖、分化和凋亡<sup>[18]</sup>；Tag和tag可共同调节端粒酶活性<sup>[24]</sup>。

### （三）慢性炎症

高迁移率组蛋白超家族（HMG）于1973年首次在牛胸腺中被提取和鉴定，因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力而得名，HMGB1是其家族成员之一，是一种高度保守的核蛋白，具有晚期促炎作用。恶性间皮瘤患者组织和血液中HMGB1的水平远高于健康人群<sup>[27]</sup>。

HMGB1可经坏死的间皮细胞释放或由恶性间皮瘤细胞分泌，恶性间皮瘤患者的血清内含有较多的高度乙酰化型HMGB1，促进慢性炎症和间皮细胞恶性转化、促进间皮瘤的发展<sup>[27-29]</sup>。在组蛋白乙酰转移酶（HAT）、组蛋白去乙酰化酶（HDAC）和多聚ADP核糖聚合酶（PARP-1）的共同调控下<sup>[28]</sup>，释放的HMGB1与RAGE受体结合，发挥晚期促炎作用。此外，HMGB1还参与细胞的增殖、侵袭和自噬，其过表达可提高恶性间皮瘤细胞的存活率<sup>[28,30]</sup>。

### （四）遗传易感性

硅酸盐矿物是间皮瘤的主要危险因素，但间皮瘤的发病还存在家族聚集现象<sup>[31]</sup>。研究发现一半以上的间皮瘤患者3号染色体区域会出现缺失<sup>[31]</sup>。遗传易感性可能作为危险因素，增加个体患间皮瘤的风险。1998年，Jensen DE等人在酵母菌双杂交实验中，发现一种BRCA1结合蛋白并命名为BAP1，它定位于人3号染色体（3p21），是重要的抑癌基因，具有去泛素化活性，参与细胞周期调控和染色质修饰<sup>[14,31-32]</sup>，BAP1中NOTCH2、NSD1等碱基插入突变可发生在恶性间皮瘤的进展期<sup>[31,33]</sup>。此外，BAP1突变的个体还易患肾细胞癌、皮肤黑色素瘤等<sup>[14]</sup>。BAP1的生理功能如下。

1. BAP1可与BRCA1结合，切除泛素、提高BRCA1的生长抑制效应。
2. 与宿主细胞因子1（HCF-1）结合，间接调控细胞周期和细胞增殖。
3. 通过影响PcG基因，参与染色质修饰，调节基因沉默<sup>[31]</sup>。

有趣的是，相比于散发型，BAP1突变型的间皮瘤患者拥有更长的生存期<sup>[34]</sup>，而BAP1高表达的患者（非突变型）预后较差<sup>[14]</sup>，这与其抑癌特性相悖。原因可能是上皮型间皮瘤更易发生BAP1突变，但预后相对较好；BAP1并非间皮瘤发病的唯一决定因素，它可能与其他蛋白共同发挥作用<sup>[32]</sup>。但在动物实验中，敲除BAP1基因的小鼠间皮瘤细胞可见明显增生，且侵袭性更强<sup>[32]</sup>。

除BAP1外，NF2、CDKN2A等基因突变与胸膜间皮瘤的发病密切相关，但腹膜间皮瘤的分子特征尚不明确<sup>[35]</sup>。研究显示2型神经纤维瘤病（NF2）基因是重要的抑癌基因，在40%的恶性间皮瘤中突变<sup>[36]</sup>。NF2的主要作用机制为<sup>[36-38]</sup>表达MERLIN蛋白，间接连接肌动蛋白细胞骨架，调节细胞运动，进而影响间皮瘤的生长和转移；经Yes激酶相关蛋白（YAP）调控Hippo信号通路等，进而调控细胞的增殖。

研究显示p16/CDKN2A在80%的原发性恶性胸膜间皮瘤、25%的腹膜间皮瘤中缺失，且其缺失在不同组织学亚型的恶性胸膜间皮瘤中存在差异，肉瘤样亚型占90%~100%，上皮样和混合型占70%<sup>[39]</sup>，p16/CDKN2A参与调控细胞周期，其表达增加与细胞增殖密切相关，其缺失导致细胞复制寿命延长、细胞永生，与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[40]</sup>。Hung等人发现免疫组化显示间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因在205例胸膜间皮瘤ALK均为阴性，88例腹膜间皮瘤中11例为阳性，经荧光原位杂交（FISH）证实阳性患者中存在ALK基因重排，且自噬相关蛋白ATG16L1基因、隆纹菌素STRN基因、原肌球蛋白家族成员TPM1基因为该过程的融合基因，但发病机制仍有待研究<sup>[35]</sup>。

## 三、间皮瘤流行病学一般特征

### （一）时间分布

石棉的开采和加工始于19世纪<sup>[41]</sup>，兴起于19世纪中叶，其危害性随开采和使用的增加而逐渐显现，1947年美国发现首例间皮瘤，在随后的几十年间无显著增加<sup>[18]</sup>，直至20世纪末，多数工业化国家爆发间皮瘤，男性的死亡率以每年5%~10%的速度增加<sup>[42]</sup>。因新发病例增多，以美国为首的发达国家率先采取措施，1963年—1989年间，美国通过制定《清洁空气法》，颁布石棉禁令，联合部分发达国家和国际组织试图用人工合成纤维取代石棉等方式，禁止（限制）使用石棉并逐步清除原设施中的石棉制品<sup>[41]</sup>。2002年美国的管制初见成效，国内全面关闭石棉矿。除颁布禁令外，意大利针对间皮瘤病例还成立了国家登记处<sup>[43]</sup>。

针对石棉管制问题有两大阵营，欧、美等发达国家主张“禁止石棉”，我国、俄罗斯等主张“安全使用”。20世纪80年代，发达国家进行行业整顿，发展中国家间皮瘤病例随石棉加工业的转入而逐渐增多<sup>[44]</sup>。20世纪初我国开采石

棉应用于社会建设，云南省大姚县因采矿不规范成为胸膜间皮瘤的高发区，该县1977年—1983年发病率为 $0.85 \times 10^{-6}$ 、1987年—1995年高达 $1.78 \times 10^{-6}$ <sup>[45]</sup>。随着间皮瘤的发病率升高，2002年我国全面管制角闪石类石棉。尽管在世界范围内石棉管制初见成效，但因经济等原因温石棉类石棉仍在我国广泛使用，除美国外间皮瘤的发病率仍呈上升趋势。

“禁止石棉”的国家可能因使用石棉开采国的产品，旧的住宅、建筑物中含石棉，土壤中含天然石棉矿以及恐怖袭击事件导致旧建筑倒塌而存在石棉暴露<sup>[2,41]</sup>。相关研究预测各国发病峰值出现的时间，美国为2000年—2005年<sup>[7,41]</sup>；英国为2011年—2015年<sup>[7]</sup>；澳大利亚为2014年—2021年<sup>[7]</sup>；欧洲为2015年—2020年<sup>[18,46]</sup>；意大利为2015年—2024年<sup>[7]</sup>；中国为2020年后<sup>[6]</sup>；日本为2027年<sup>[7]</sup>，如图2所示。

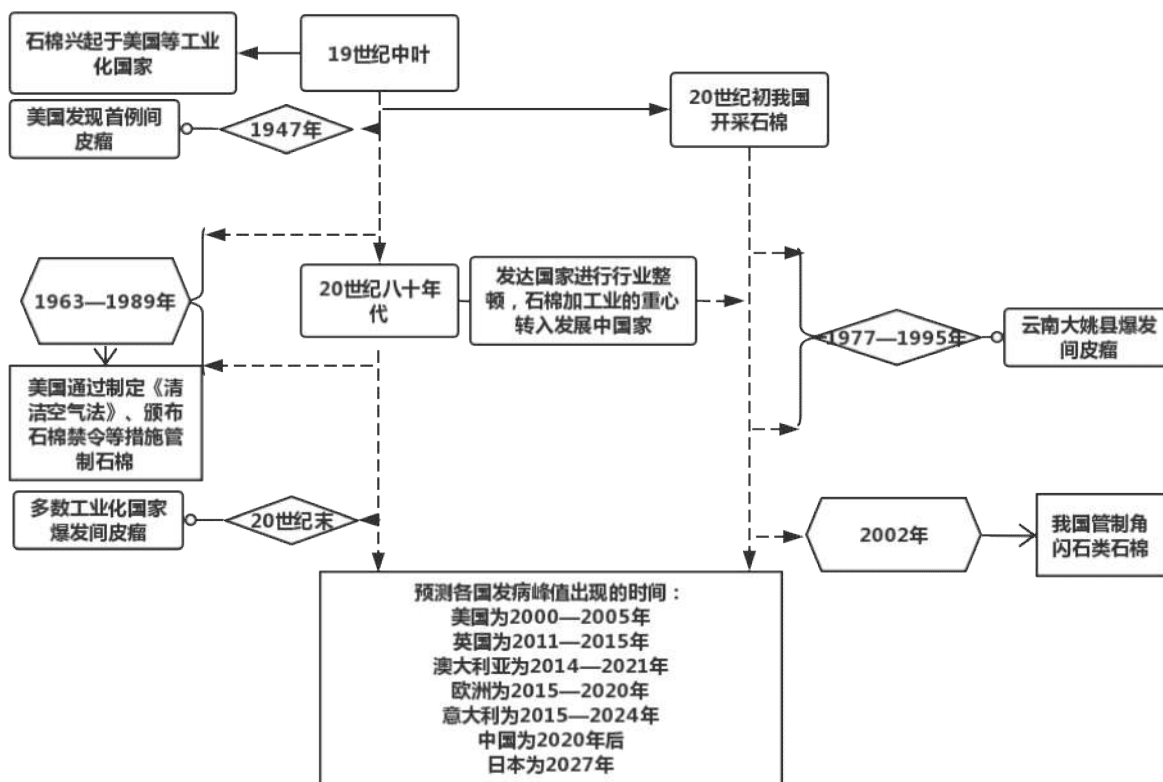


图2 间皮瘤的时间分布特征

(二) 地区分布

大城市工商业发达、医疗设备先进，这分别导致间皮瘤的发病率、检出率远高于乡村和中小城市。Zhao等分析全国肿瘤登记中心(NCCR)中恶性间皮瘤的相关数据(88个市168个县)，2013年我国城镇地区恶性间皮瘤的粗发病率为 $1.89 \times 10^{-6}$ ，农村地区为 $1.04 \times 10^{-6}$ <sup>[47]</sup>。Keshava等分析美国国家癌症数据库(NCDB)中恶性胸膜间皮瘤的相关数据，2004年—2014年美国胸膜间皮瘤患者的区域人均病例分布特征为工商业发达的东北部最高( $13 \times 10^{-6}$ )，山区最低( $6 \times 10^{-6}$ )<sup>[41]</sup>。此外，受地质因素的影响，含硅酸盐矿物的区域常为间皮瘤的高发区。我国云南大姚县盛产青石棉，Qi等人分析2007年—2012年大姚县居民恶性胸膜间皮瘤的死亡情况，年化粗死亡率为 $0.35 \times 10^{-6}$ ，而我国该病的粗死亡率为 $0.03 \sim 0.05 \times 10^{-6}$ <sup>[48]</sup>。

(三) 人群分布

世界范围内，间皮瘤好发于40~70岁，平均发病年龄国外高于国内，国外为60岁，我国为47岁<sup>[6]</sup>。间皮瘤患者出现老龄化趋势，2004年—2014年间，美国胸膜间皮瘤患者的平均年龄从71.9岁增至73.3岁，此外，65岁以上确诊患者的占比从75%增至80%<sup>[41]</sup>。除年龄外，男女性别发病比也相差悬殊，总体上男性多于女性且国外高于国内(男性:女性，我国 $\approx 2:1$ ；意大利 $\approx 7.5:1$ ，澳大利亚 $\approx 6:1$ ，日本 $\approx 2:1$ ；美国 $\approx 1.8:1$ )<sup>[44]</sup>。

男性多因职业暴露致病，常从事石棉开采及加工、汽车、建筑及造船等相关职业。研究表明2%~18%的角闪石石棉矿工、0%~0.47%的温石棉矿工或磨坊工易患胸膜间皮瘤<sup>[14]</sup>。但是，女性多因环境暴露致病<sup>[49]</sup>。Marinaccio等人分

析意大利1993年—2008年国家恶性间皮瘤登记处 (ReNaM) 的15845例间皮瘤病例, 12065人 (76.1%) 存在石棉接触史, 其中530人存在家庭接触史, 男性77人, 女性453人; 514人曾居住在石棉污染源附近, 男性217人, 女性297人; 188人经业余爱好或休闲活动接触石棉, 男性80人, 女性108人<sup>[50]</sup>。在恶性胸膜间皮瘤患者非职业性石棉暴露的研究中发现, 女性的归因风险为38.7%, 男性为20.0%<sup>[51]</sup>。环境暴露大体分四类<sup>[49]</sup>。

1. 居住区域的地质内含石棉, 但无相关产业。
2. 居住区域临近石棉相关行业, 形成社区接触。
3. 职业石棉暴露者接触家庭成员, 包括家庭暴露和准职业暴露。
4. 居民维修或翻新房屋时接触粉尘或居住在污染区等。

不同学者对环境暴露的分类略有差异且不同类型的暴露常重叠, 比如: 社区接触和家庭接触常重叠、石棉矿工的家属可能居住在石棉矿附近等。

#### (四) 间皮瘤超长潜伏期

间皮瘤的超长潜伏期是间皮瘤重要的临床特点, 也是研究间皮瘤的关键点。间皮瘤的潜伏期是指从第一次接触硅酸盐矿物等危险因素到确诊之间的时间, 平均可长达20~40年<sup>[47]</sup>。由于暴露水平的差别, 极少数患者的潜伏期长达60~70年<sup>[2]</sup>。

##### 1. 暴露强度与潜伏期

硅酸盐矿物等危险因素的暴露强度与潜伏期长度成反比。调查显示, 间皮瘤患者在不同职业群体中因石棉的暴露强度不同, 导致平均潜伏期长度不同, 绝缘工人的平均潜伏期为29.6年; 码头工人为36.2年; 船厂工人为49.1年; 有石棉接触史的妇女为51.4年; 海员为55.9年<sup>[52]</sup>。

##### 2. 发病机制与潜伏期

研究表明, 间皮瘤患者的发病常涉及神经纤维瘤病2型基因 (NF2)、BRCA1相关蛋白1基因 (BAP1) 等多基因、多位点突变, 但这种多基因的突变并不是同时出现的, 而是在遗传、环境等因素的作用下逐步显现的, 需要经历一段时间, 这可能是间皮瘤潜伏期较长的原因之一<sup>[53]</sup>。此外, 间皮瘤的发病还涉及DNA损伤、炎症反应、细胞增殖、免疫抑制等相关机制, 可见间皮瘤的发病需要一个漫长的过程, 少数患者可能因发病机制的差异而存在超长潜伏期。

#### 四、间皮瘤的预防措施

石棉诱发的间皮瘤是我国法定的职业性恶性肿瘤, 其预防刻不容缓且三级预防策略尤为重要。三级预防策略是针对病因、临床前以及临床三个阶段所提出的连续且呈梯次性的预防措施。

第一级预防是在间皮瘤的发病前期针对生物、心理及社会因素所制定的根本措施。应规范硅酸盐矿物的生产和使用; 通过健康宣讲等多种形式, 提升民众的健康素养; 多食果蔬、绿茶、猪肉、海带等防癌、驱尘食物<sup>[44]</sup>。

第二级预防的宗旨是早发现、早诊断、早治疗。长期监控并建立报告体系, 在发病早期及时识别危险信号, 控制并延缓间皮瘤的发展<sup>[44]</sup>。

第三级预防主要针对已确诊患者, 给予积极有效的治疗措施辅以心理疏导和精神支持。通过成立间皮瘤专科门诊以及社区康复治疗和心理疏导等方式, 防止间皮瘤的恶化, 提高患者的生存质量并恢复劳动能力<sup>[44]</sup>, 如图3所示。

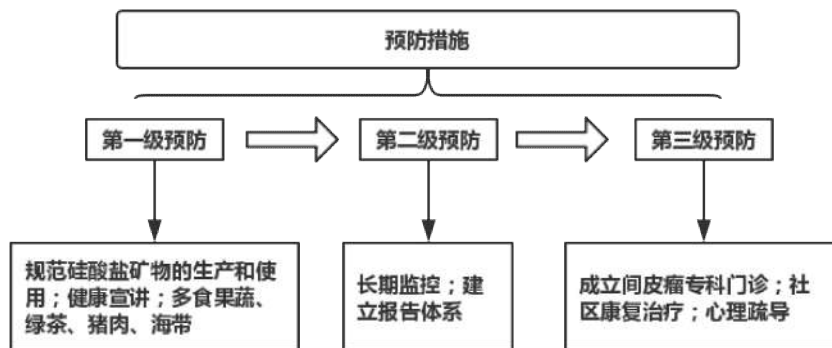


图3 间皮瘤的预防措施

## 五、总结与展望

现阶段,间皮瘤在流行病学的研究中已取得一定的进展。在危险因素方面,体内外毒性实验和流行病学研究均已证实石棉纤维可诱发间皮瘤,但沸石等硅酸盐矿物、SV40、慢性炎症等在间皮瘤中的机制性研究仍延迟于相应部位其他癌症的进展,散发病例的发病机制尚不明确。在流行病学一般特征方面,间皮瘤存在显著的三间分布特征,部分学者预测世界范围内将迎来间皮瘤的发病高峰。在未来研究中,应将流行病学研究与临床研究紧密结合,密切关注硅酸盐矿物、SV40等危险因素的致病风险,探索散发病例的发病情况,掌握间皮瘤在世界范围内的发病趋势,明确实际工作中特异性诊断和治疗靶点,积极研发靶向药物,完善三级预防策略,达到早发现、早诊断、早治疗,延长患者生存期、提高晚期患者生命质量的目的。

### 参考文献:

- [1] Jun Zhao,Ting ting Zuo,Rong shou Zheng,Siwei Zhang,Hongmei Zeng,Changfa Xia,Zhixun Yang,Wanqing Chen. Epidemiology and trend analysis on malignant mesothelioma in China[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2017,29(4):361-368.
- [2] Alpert Naomi,van Gerwen Maaïke,Taioli Emanuela. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use[J]. Translational lung cancer research. 2020;9(Suppl 1):S28-S38.
- [3] Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective[J]. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1(4):491-496.
- [4] Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Bull World Health Organ. 2011;89(10):716-724C.
- [5] Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. Occup Environ Med. 2017;74(12):851-858.
- [6] 陈凯燕,郭振英,苏丹,毛伟敏.恶性间皮瘤在中国的发病及诊治现状分析[J].中华胸心血管外科杂志, 2017,33(07): 443-446.
- [7] Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005[J]. Crit Rev Toxicol. 2009;39(7):576-588.
- [8] WAGNER JC, SLEGGES CA, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province[J]. Br J Ind Med. 1960,17(4):260-271.
- [9] Wong Jason Y Y,Rice Carol,Blair Aaron,et al. Mesothelioma risk among those exposed to chrysotile asbestos only and mixtures that include amphibole: a case-control study in the USA, 1975-1980[J]. Occupational and Environmental Medicine. 2020;oemed-2020-106665.
- [10] David H. Garabrant,Susan T. Pastula. A comparison of asbestos fiber potency and elongate mineral particle (EMP) potency for mesothelioma in humans[J]. Toxicology and Applied Pharmacology. 2018,361:127-136.
- [11] Hill RJ, Edwards RE, Carthew P. Early changes in the pleural mesothelium following intrapleural inoculation of the mineral fibre erionite and the subsequent development of mesotheliomas[J]. J Exp Pathol (Oxford). 1990,71(1):105-118.
- [12] Emory TS, Maddox JC, Kradin RL. Malignant mesothelioma following repeated exposures to cosmetic talc: A case series of 75 patients[J]. Am J Ind Med. 2020,63(6):484-489.
- [13] Finley BL, Benson SM, Marsh GM. Response to letters regarding "Cosmetic talc as a risk factor for pleural mesothelioma: a weight of evidence evaluation of the epidemiology"[J]. Inhal Toxicol. 2018,30(1):1-4.
- [14] Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, et al. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes[J]. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(6):753-760.
- [15] 樊晶光,王起恩.石棉的理化特性与其致癌性关系的研究概况[J].工业卫生与职业病, 1996(06):374-378.
- [16] 龙耀庭,邵巧云,王怡中.石棉纤维表面所附着的Fe,Mg离子对5,6-二羟基-5,6-二氢胸腺嘧啶生成的影响[J].环境化学, 1996(03):248-253.
- [17] Gaudino G, Xue J, Yang H. How asbestos and other fibers cause mesothelioma[J]. Transl Lung Cancer Res. 2020,9(Suppl 1):S39-S46.

- [18] Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis[J]. *Curr Treat Options Oncol*. 2008,9(2-3):147-157.
- [19] 霍婷婷,董发勤,邓建军,彭同江,秦凯,罗薇,孙东平.蛇纹石石棉纤维表面活性及生物持久性研究进展[J].*硅酸盐学报*, 2016,44(05):763-768.
- [20] 王玉琳,邓建军,杨洁,霍婷婷,董发勤.石棉致细胞毒性的氧化应激机制的研究进展[J].*环境与职业医学*, 2017, 34(08):734-739.
- [21] Cardile V, Renis M, Scifo C, et al. Behaviour of the new asbestos amphibole fluor-edenite in different lung cell systems[J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(5):849-860.
- [22] 吴卫东,刘树春.沸石及其危害[J].*国外医学(卫生学分册)*, 1989(06):321-324.
- [23] Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma[J]. *Oncogene*. 1994,9(6):1781-1790.
- [24] Carbone Michele, Gazdar Adi, Butel Janet S. SV40 and human mesothelioma[J]. *Translational lung cancer research*. 2020,9(Suppl 1):S47-S59.
- [25] 付雨菲,韩丹.胸膜间皮瘤病因及发病机理研究进展[J].*湖北科技学院学报(医学版)*, 2013,27(01):90-92.
- [26] 金木兰,李雪,罗静,赵宏颖,刘洋.恶性间皮瘤可能与致瘤性猿猴病毒SV40无关[J].*中华病理学杂志*, 2006(10):602-605.
- [27] Pellegrini Laura, Xue Jiaming, Larson David, et al. HMGB1 targeting by ethyl pyruvate suppresses malignant phenotype of human mesothelioma[J]. *Oncotarget*. 2017;8(14):22649-22661.
- [28] 陈忠坚,倪茂巍,毛伟敏.恶性间皮瘤高迁移率蛋白1乙酰化修饰分析[J].*肿瘤学杂志*, 2016,22(03):194-198.
- [29] Wang Yanbin, Jiang Zhaoqiang, Yan Jianing, et al. HMGB1 as a Potential Biomarker and Therapeutic Target for Malignant Mesothelioma[J]. *Disease markers*. 2019,2019:4183157.
- [30] Jiaming Xue, Simone Patergnani, Carlotta Giorgi, et al. Asbestos induces mesothelial cell transformation via HMGB1-driven autophagy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020,117(41):25543-25552.
- [31] 庞秋华. BAP1与间皮瘤的相关性研究[J].*武警后勤学院学报(医学版)*, 2017,26(10):914-916+920.
- [32] 李则,任尊,涂鸿鹄,简政,余健秀,邓蓉. BAP1及其抑癌作用研究新进展[J].*上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(05):689-693.
- [33] Lai J, Zhou Z, Tang XJ, et al. A Tumor-Specific Neo-Antigen Caused by a Frameshift Mutation in BAP1 Is a Potential Personalized Biomarker in Malignant Peritoneal Mesothelioma[J]. *Int J Mol Sci*. 2016,17(5):739.
- [34] Baumann F, Flores E, Napolitano A, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival[J]. *Carcinogenesis*. 2015,36(1):76-81.
- [35] Hung YP, Dong F, Watkins JC, et al. Identification of ALK Rearrangements in Malignant Peritoneal Mesothelioma. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):235-238. doi:10.1001/jamaoncol. 2017,2918
- [36] Sato T, Sekido Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int J Mol Sci*. 2018,19(4):988.
- [37] Fernandez-Valle C, Tang Y, Ricard J, et al. Paxillin binds schwannomin and regulates its density-dependent localization and effect on cell morphology. *Nat Genet*. 2002,31(4):354-362.
- [38] 龚范勇,李希圣,张庆梅,肖绍文.在NF2中Merlin蛋白与Hippo信号通路的相互作用[J].*广东医学*, 2017,38(12):1927-1930.
- [39] Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):89-108.
- [40] 王刚,王世闯.人类肿瘤p16~(INK4a)/CDKN2A基因失活机制及应用[J].*浙江肿瘤*, 2000(04):248-250.
- [41] Keshava Hari B, Tang Andrew, Siddiqui Hafiz Umair, et al. Correction to: Largely Unchanged Annual Incidence and Overall Survival of Pleural Mesothelioma in the USA[J]. *World journal of surgery*. 2019;43(12):3248.
- [42] Britton M. The epidemiology of mesothelioma[J]. *Semin Oncol*. 2002;29(1):18-25.
- [43] Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F, et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy



and Piedmont, Italy[J].*Environ Res.* 2019;177:108636.

[44] 徐春生,曹卫华.间皮瘤的流行病学及临床特征[J].*职业与健康*, 2008,24(23):2588-2590.

[45] 曲宸绪,周珊珊,乔友林.我国部分地区胸膜间皮瘤的描述流行病学分析[J].*肿瘤研究与临床*, 2004(02):143-144.

[46] Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma[J].*N Engl J Med.*2005;353(15):1591-1603.

[47] Jun Zhao,Tingting Zuo,Rongshou Zheng,et al.Epidemiology and trend analysis on malignantmesothelioma in China[J].*Chinese Journal of Cancer Research*,2017,29(04):361-368.

[48] 漆骏,陆荣安,李刚,邢漪,胡黎明.2007-2012年云南省大姚县胸膜间皮瘤死亡分析[J].*职业与健康*, 2014,30(17):2416-2418.

[49] Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, et al. Epidemiology of Environmental Exposure and Malignant Mesothelioma[J].*J Thorac Oncol.* 2017;12(7):1031-1045.

[50] Marinaccio Alessandro,Binazzi Alessandra,Bonafede Michela,et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues.[J].*Occupational and environmental medicine.* 2015;72(9):648-655.

[51] Lacourt A, Gramond C, Rolland P, et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma[J].*Thorax.* 2014;69(6):532-539.

[52] Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos[J].*Ind Health.* 2007;45(3):379-387.

[53] 黄颖秋.恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状[J].*世界华人消化杂志*, 2017,25(26):2329-2340.