

癌症的成因

Printed from <https://www.cancerquest.org/zh-hans/node/6311> on 07/14/2024

CausesofCancer.jpg

介绍

早自20世纪40年代，科学家们就开始分离化合物，并测试它们诱发癌症的能力。可能会导致癌症的物质被称为**致癌物质 (carcinogen)**。产生癌症的过程中被称为**致癌 (carcinogenesis)**。很早就有人怀疑致癌物质是通过引起DNA突变而间接引发癌症的。支持这一说法的证据是，X射线能破坏DNA，并导致癌症。从那时开始，其他类型的辐射，许多化学品，一些细菌和病毒都被证实能引起癌症。

癌细胞看起来和运作的方式都与它们来自的正常细胞不同。你可能会问，“那么为什么癌细胞表现地如此糟糕呢”。答案在那些受影响细胞的基因中。在癌细胞中，关键基因发生的改变导致细胞的异常行动。这些变化通常是由于细胞中DNA的突变 (mutations)。因为很多不同的东西都能引发突变，所以癌症的成因也非常的多。

以下是这一小节讨论的话题：

- [环境因素与癌症的产生](#)
- [引发癌症的感染](#)
- [肥胖与癌症](#)
 - [脂肪是一个分泌器官](#)
 - [胰岛素抵抗和癌症](#)
 - [肥胖，微生物与癌症风险](#)
 - [肥胖和化疗](#)
- [慢性炎症和癌症的生成](#)
- [致癌物质和它们造成的癌症](#)
- [检测致癌物质:艾美氏实验](#)
- [烟草](#)
 - [通常用法](#)
 - [对健康的影响](#)
 - [经济](#)
 - [管制](#)
 - [戒烟资源](#)

环境因素与癌症的产生

环境暴露

人口（流行病学）和实验室研究已发现许多潜在的环境因素，能启动、促进和加速癌症的发展。从18世纪波特(Percivall Pott)的观察开始，一些特定的职业被陆续发现有增加癌症的风险。由于长期处于煤和焦油的环境中，扫烟囱的人被发现有更高的阴囊癌（scrotal cancer）患病几率。随后，在一个英国工厂中发现，蒸馏2-萘胺（2-naphthylamine）的所有男性都产生了膀胱癌。¹由于长期暴露于致癌化学品中，镍精炼、皮革加工和木材加工也与一些特定癌症的风险增加有关。在第一次世界大战中，由于其致突变的性质，用于化学武器的芥子气（mustard gas），与较高的呼吸道癌和肺癌风险有关。²有趣的是，一些化疗药物是芥子气的衍生物。它们对癌症有用也是由于同样的原因：它们是有高度致突变性的。

地域影响

不同地理区域和特定癌症有关联。因为长期进食发酵食品，胃癌的发病率在日本男性中5-6倍高；因为高脂肪的美国饮食，乳腺癌的发病率在美国妇女中20倍高；因为高比例的乙型肝炎感染，肝癌发病率在非洲10倍高。³肝癌有可以由黄曲霉毒素（aflatoxin）产生。黄曲霉毒素是一种由真菌产生的食物污染物。这种化合物在热带和亚热带地区的谷物商店中普遍存在，因为潮湿的谷物是真菌生长的地方。⁴

生活习惯

我们可以通过选择健康的生活方式来减少许多环境因素的影响。一种对人类来说最有威力的致癌物是苯并[a]芘（benzo[a]-pyrene），一种在香烟烟雾中的化合物。¹实际上，香烟烟雾中的焦油包括引发剂（initiators）和促进剂（promoters），使其特别的危险。醇类是在一种对人类有致癌作用的促进剂，例如石棉（asbestos）。另外，暴露在阳光下或日光浴床的紫外线辐射，是一种对人类强大的引发剂，并是皮肤癌的诱因。³

[看看我们关于烟草的详细介绍。](#)

药物

他莫昔芬（Tamoxifen）是一种用于对抗雌激素受体阳性（ER+）乳癌的化疗剂。但是，他莫昔芬会通过增加子宫内膜细胞增殖的速率，增加患子宫内膜癌（endometrial cancer）的几率。由于这个原因，长期使用他莫昔芬不再受欢迎。医生更倾向于使用芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors）。由于雌激素有增加乳腺和子宫内膜细胞分裂速率的能力⁵。⁶雌激素也会促进肿瘤的发展，特别是在绝经后接受外源性雌激素的妇女身上。这是一个活跃的研究领域。

有迹象表明，一些因素能使腹中的胎儿在以后的生活中更容易患上癌症。这些因素包括，暴露于辐射或合成雌激素乙炔雌酚（DES）。⁷

进一步看看黄曲霉毒素: 对身体的影响和相关癌症

暴露: 黄曲霉毒素（Aflatoxin）由黄曲霉（*Aspergillus flavus*）和寄生曲霉（*Aspergillus parasiticus*）真菌产生。当真菌生活在温暖和潮湿的环境中，它们能合成黄曲霉毒素。这些真菌在水稻，玉米，木薯，坚果，花生，辣椒和香料等作物中很普遍。位于赤道北部或南部纬度40度以内的国家，这些生物体的含量最高。在温暖、潮湿的条件下储存食物，会增加黄曲霉毒素感染的风险。大约有45亿居住在发展中国家的人，长期暴露于黄曲霉毒素中。⁸

相关的癌症: 黄曲霉毒素中毒（Aflatoxicosis）是由摄取黄曲霉毒素而产生的疾病。这种疾病可存在于两种形式之一。第一种是由在短时间内的暴露于大量的毒素而产生的急性疾病。成人对黄曲霉毒素具有较高的耐受性。摄入大量的黄曲霉毒素通常会导致肝损害和急性疾病，但却很少致命。然而，暴露于高水平的毒素可导致儿童死亡。黄曲霉毒素中毒的第二种形式是由于长期接触低水平的黄曲霉毒素。慢性黄曲霉毒素暴露具有加性效应，并可导致肝癌的发展。在所有摄取受到黄曲霉毒素污染的食物的人中，黄曲霉毒素会增加其患肝癌的风险（通常以肝细胞癌或肝癌的形式）。黄曲霉毒素也可以增加那些处理粮食工作者患肺癌的风险。与那些暴露于黄曲霉毒素但没有感染肝炎病毒的人相比，暴露于黄曲霉毒素并同时感染乙型或丙型肝炎病毒的人患肝癌的风险要高30倍。感染乙型肝炎病毒能降低一个人肝脏解毒黄曲霉毒素的能力。所以，露于个黄曲霉毒素并携带肝炎病毒的人患癌症的风险大大增加。⁸

在最初阶段，肝癌导致没有显著地症状。它可以在身体里潜伏3年，而没有任何症状。⁹由于这个原因，大多数肝癌患者都在病情晚期才发现患癌，使治疗难度增加。非手术治疗并不是十分有效。肝癌患者充其量对化疗的反应率也只有25%，因为大多数肝癌肿瘤对化疗有抗性。肝移植是肝癌目前唯一的治疗方法。不幸的是，基于数目，尺寸，位置，和潜在疾病的严重程度，并非所有的患者都成为肝移植的候选者。¹⁰

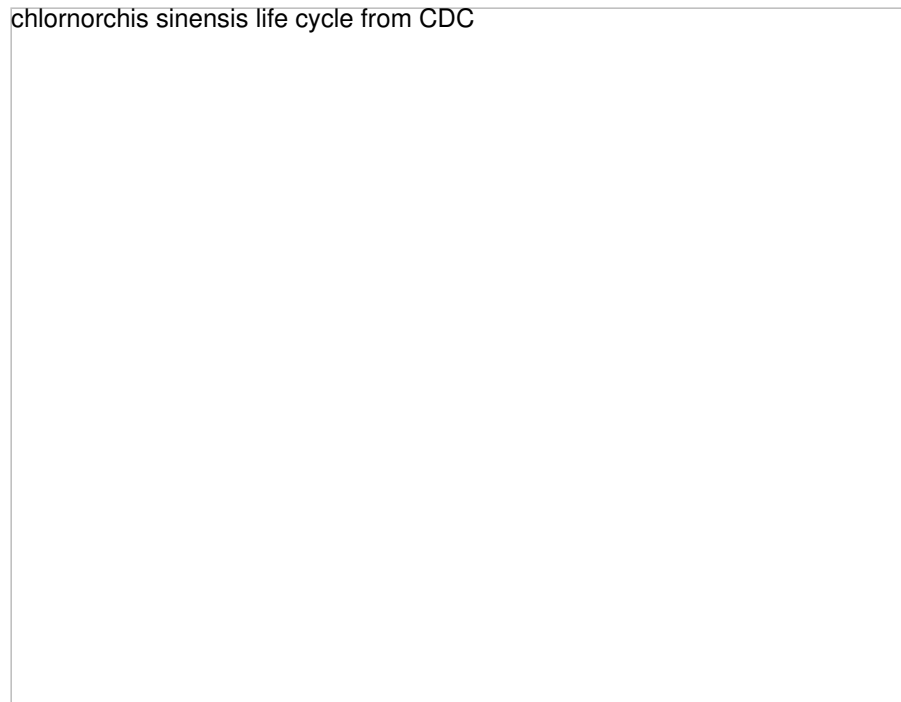
引发癌症的感染

虽然大多数的癌症似乎和暴露于化学品和辐射或生活方式的选择有关，但还有很多癌症是由感染引起的。随着越来越多对不同类型癌症的了解，对于传染源的了解也逐渐加深。

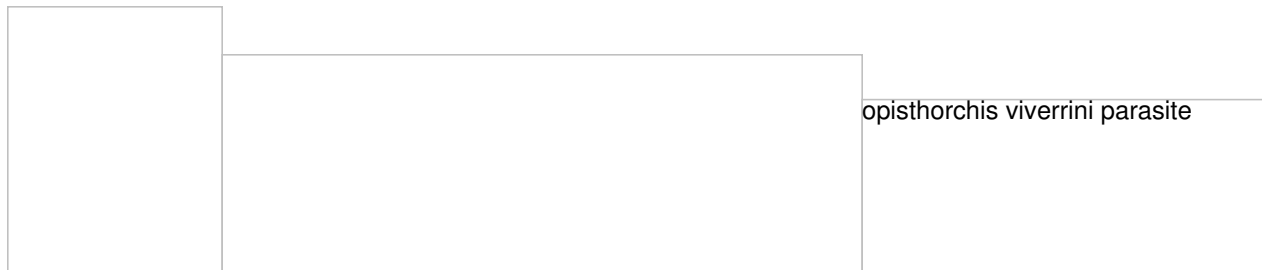
寄生虫

约翰尼斯·菲比格博士（Dr. Johannes Fibiger）是第一个发现感染和癌症联系的人。菲比格博士发现他实验室中感染寄生虫（线虫）的

老鼠和患癌症几率的关系。他命名这种寄生虫为螺旋体癌 (*Spiroptera carcinoma*)。虽然后来表明，蠕虫不是这种癌症的首要原因，感染和癌症之间的关系却随着时间的推移得到了证实。[11](#)



已知几种不同类型的蠕虫状寄生虫（吸虫）会导致癌症。这种寄生虫通常都非常小，并有复杂的生命周期。它们在生命的不同阶段居住在几个不同的宿主上。中华肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*) 的生命周期如上图所示。



已知会导致癌症的吸虫包括：

- 埃及血吸虫（左上图）能导致膀胱癌。这是血吸虫在电子显微镜下高被放大的视图。
- 华支睾吸虫（上中）和泰国肝吸虫（右上）：这两种血吸虫能感染胆管，并导致胆管癌 (cholangiocarcinoma) 和肝癌 (hepatocarcinoma)。[12](#) [13](#)

细菌

幽门螺杆菌（下图）是一种能够在胃上皮的粘膜长期生存的细菌。幽门螺杆菌是导致胃和十二指肠疾病的主要原因。流行病学研究提供的证据表明，幽门螺旋杆菌不仅与粘膜相关淋巴组织 (MALT) 中淋巴瘤的产生有关，也与胃癌 (gastric adenocarcinoma) 的发展有关。[14](#) 最近的研究也表明，生活在人类肠 / 结肠中的细菌能增加或减少患结肠癌的几率。[15](#) [16](#) [17](#)

Helicobacter pylori

病毒

流行病学和实验证据表明，一些病毒与起始和促进肿瘤的生长有关。一些病毒DNA含有可以控制宿主细胞中细胞分裂的基因。这些病毒通过增加增殖速率和关闭用来阻止细胞分裂的正常系统来促进肿瘤的发展。这些病毒包括人乳头瘤病毒 (HPV)。HPV病毒是宫颈癌 (cervical cancer) 发展的最重要的危险因素。HPV还能引发头部和颈部的癌症，肛门癌和泌尿生殖系统的癌症。[18](#) [19](#) 类似地，一种RNA病毒，人类T1淋巴细胞白血病病毒 (HTLV-1)，通过刺激感染的T细胞的增殖而导致成人T细胞白血病 (T-cell leukemia)。[20](#) [21](#) [22](#) 人类疱疹病毒4型 (EBV) 是另一种增加细胞增殖的病毒。这种病毒还防止受感染的细胞死亡(凋亡)。超过90%的世界成年人感染了EBV，并且被确定为是伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)，鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma) 和胃淋巴瘤 (gastric lymphoma) 的致病因子。[23](#) [24](#) 下图是感染EBV的白血病细胞。一些病毒还对肿瘤发展有间接地影响。乙型肝炎引起的损伤会导致肝脏中的细胞分裂和炎症增加，并潜在促进肿瘤的生长。[25](#) 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 能大大降低了免疫系统的功能，是艾滋病 (AIDS) 的成因。HIV感染也使患者更易受到一种人类疱疹病毒HHV 8的感染。HHV 8是卡波济氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 的一个危险因素[26](#)。更多关于[导致癌症的病毒信息](#)。

[了解更多导致癌症的病毒。](#)

肥胖与癌症

根据美国医学协会杂志在2016年发表的文章，美国大约35%的男性，40%的女性，和17%的美国青少年 (2-19岁) 是肥胖的 (以BMI作为衡量标准) [27](#) [28](#)。自2005年以来，女性的肥胖率略有增加，男性和儿童的肥胖率基本保持不变。

即使目前有大量关于肥胖的研究、新的药物和社区减肥项目[29](#)，美国还在与肥胖做斗争。关于癌症与肥胖有关的证据也越来越多；大量研究表明，肥胖使人们患癌的风险变得更大。与肥胖有关的实体癌症包括：结肠癌，乳腺癌 (绝经后)，子宫癌，胰腺癌，胆囊癌，肝癌，食道癌，肾癌[30](#)，甲状腺癌和卵巢。肥胖也增加血细胞癌症的患病风险，包括骨髓瘤，白血病和非霍奇金淋巴瘤[31](#)。但什么是多余的脂肪 (脂肪组织) 与癌症中看到的异常细胞行为有关呢？

脂肪是一个分泌器官

如果我们把脂肪堆积想做一个内分泌系统[32](#) (包括松果腺，胰腺，卵巢，睾丸，下丘脑和肾上腺) 中的一个激素生成腺。脂肪细胞主动释放称为脂肪因子 (adipokines) 的分子 (“adipo-”意为“脂肪”，“-kine”源自于希腊语“kinein”，“移动”)。一些脂肪因子可对身体产生负面影响，例如产生和促进癌症的发展[30](#) [33](#) [31](#) [34](#)。

脂肪因子	对癌症的重要性
瘦素	瘦素的正常工作是告诉大脑我们饱了。然而，在肥胖的身体中，存在如此多的瘦素，以至于大脑直接忽视瘦素的信号 (导致“瘦素抗性”)。已发现，瘦素能显示激活前细胞分裂途径，导致过度的细胞增殖 35 32 。
脂联素	脂联素起到抵消瘦素的作用。它可以绑定生长因子，以防止它们指示细胞分裂 36 。它还激活抑制转移的肿瘤抑制因子 (LKB1) 37 。此外，它能有助于增加胰岛素的敏感性 31 和抑制TNF- α 和IL-6的表达。但不幸的是，脂联素的水平在肥

	胖个体中相对较低。
白细胞介素-6 (IL-6)	IL-6是一种在肥胖的人和癌症发展过程中高含量的炎性细胞因子。IL-6已经被发现能激活STAT3的途径。STAT3途径在癌细胞的生长和存活中起到重要的作用 ³⁸ 。
单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)	MCP-1是一种趋化因子或一种指示其它细胞移动分子。脂肪细胞通过释放MCP-1以“募集”称为巨噬细胞的免疫细胞 (macrophage)，进入脂肪组织。MCP-1的表达和所导致的巨噬细胞浸润和炎症与血管生成和肿瘤进程相关 ³⁹ 。
肿瘤坏死因子-α (TNF-α)	TNF-α是一种通过下调胰岛素受体和葡萄糖转运蛋白，而有助于胰岛素抵抗的炎性细胞因子 ⁴⁰ 。它也可以激活转录因子NF-κB ³⁰ (NF-κB导致肿瘤存活基因的表达)，并且促进肿瘤细胞的迁移和侵入 ⁴¹ 。TNF-α也能诱导脂肪细胞变性和DNA释放。DNA释放与炎症和胰岛素的抵抗有关 ⁴² 。请参阅下面有关胰岛素抵抗的部分。

肥胖也与增加芳香酶 (aromatase) 的活性有关。芳香酶是一种从其结构单元产生雌激素 (estrogen) 的酶。来自瘦素的信号，TNF-α和IL-6增加芳香酶的活性。这导致产生太多的雌激素。雌激素可以结合具有雌激素受体的癌细胞，并使它们分裂⁴³。

芳香酶的表达也由前列腺素E2 (PGE2) 诱导。前列腺素E2是另一种在肥胖症中升高的炎性分子。PGE2由肿瘤细胞，巨噬细胞和脂肪细胞分泌⁴⁴。当PGE2结合细胞时，其激活促进肿瘤生长的途径，例如细胞分裂，入侵，血管生成和免疫抑制的途径⁴⁵。PGE 2的产生由环氧合酶-2 (COX-2) 控制。环氧合酶-2在患有肥胖相关的乳腺炎症的患者中有更高的含量⁴⁶。

胰岛素抵抗和癌症

当健康行业的工作者谈论肥胖症的并发症时，他们通常指与其相关的复杂疾病，包括胰岛素抵抗 (insulin resistance)、高血压 (hypertension)、血糖水平升高 (高血糖)、HDL胆固醇含量降低 (HDL又称“好胆固醇”)、血液中游离脂肪酸升高和炎症⁴⁷。

胰岛素抗性与患癌风险的上升有关。当我们吃饭时，我们的消化系统 (口腔，胃和肠道) 分解饭菜，以释放食物中的糖。能给我们提供能量的糖接着被吸收到血流中，在那里它们可以将能量递送到身体各个部分。响应于血糖水平升高，胰腺产生胰岛素，胰岛素是附着于细胞并使其从血流中吸收糖的蛋白质。在患有胰岛素抵抗的个体中，(胰岛素抵抗经常伴随肥胖发生)，细胞停止“监听”该胰岛素信号。然后，细胞不能摄取所需的糖，并且血糖水平持续保持升高。胰腺试图通过制造过量的胰岛素来降低血糖。

胰岛素和相关蛋白 (包括其受体和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)) 的作用与增加肿瘤的生长相关，特别是结肠癌，乳腺癌和前列腺癌⁴⁸。胰岛素受体可以在某些癌细胞中上调^{49 50}。当胰岛素与癌细胞上的受体结合时，其可以激活细胞增殖途径⁵⁰，并通过增强葡萄糖转运来改变细胞的代谢。最终结果是，更多的能量能被癌细胞使用⁵¹。

胰岛素也能增加IGF-1的活性。IGF-1是一种由肝脏产生，响应生长激素 (GH) 的蛋白质。通常，IGF结合蛋白1和2 (IGFBP-1和2) 结合IGF-1并阻止其工作。然而，胰岛素可以附着自己到这些结合蛋白上，从而这释放了IGF-1，让IGF-1做一些“肮脏”的工作。高IGF-1水平与前列腺癌，黑色素瘤，结肠癌和乳腺癌相关⁵⁰。当IGF-1结合其受体时，可以打开控制细胞繁殖和细胞存活的基因⁵²。

2016年3月发表的研究表明，在老鼠中，肥胖诱导的脂肪细胞变性可导致慢性炎症和胰岛素抵抗⁵³。当脂肪细胞死亡时，它们的DNA被释放到周围的组织环境中。这种无细胞DNA (cfDNA) 可以附着到巨噬细胞上的Toll样受体9 (TLR9)，并引起MCP-1的释放。MCP-1导致巨噬细胞浸润组织，导致炎症 (通过产生包括TNF-α的细胞因子) 和增加胰岛素抵抗⁵⁴。人血浆样品的研究也证实和支持了以上的结果。在内脏肥胖的患者中，游离单链DNA的水平较高，并且这些患者在HOMA-IR (一种胰岛素抵抗量表) 上也得分较高⁵³。

肥胖，微生物与癌症风险

微生物组 (microbiome) 是存在于人体内的数百种细菌中的集体基因。微生物组的变化已被确定为肥胖症和癌症之间的另一个联系。生活在肠道内的细菌通常是对人体有帮助的；它们分解并发酵食物和难消化的纤维⁵⁵，并且产生重要的营养素，例如生物素，维生素K和维生素B12⁵⁶。

瘦和肥胖的人的内脏中具有不同的细菌混合物。更瘦，更健康的人倾向于具有许多不同种类的细菌，而肥胖的人具有更少的多样性⁵⁷。低细菌多样性也与胰岛素抵抗，异常血脂含量（血脂异常）和炎症相关⁵⁸。细菌群落，似乎根据人类不同的饮食来进行分工⁵⁷。人们之间发现，食用高脂肪“西方”饮食的人、食用富含植物饮食的人、或食用富含动物蛋白质饮食的人体内有不同种类和不同数量的微生物⁵⁷。

为什么这很重要呢？每种类型的细菌产生不同的产品（代谢物），这些代谢物对健康有好有坏。肥胖症和高脂肪饮食与肠道渗透性和细菌脂多糖（LPS）在血液中的水平增加相关。LPS存在于一些细菌的膜中，包括大肠杆菌⁵⁷。LPS是一种毒素。当LPS结合其受体（特别是Toll样受体4；TLR4）⁵⁹时，它可以引发促炎因子如TNF- α ，白细胞介素1（IL-1）和白细胞介素6（IL-6）的释放⁵⁷。这种慢性炎症可以促进肿瘤发生⁵⁶。血液中的LPS也与体重增加，高血糖症和胰岛素抵抗有关⁵⁹。

最近在小鼠中的研究（仍需在人体中验证）表明，微生物组可导致肥胖和胰岛素抵抗的另一种机制。喂食高脂肪饮食的小鼠的血液中的乙酸盐（acetate）水平增加，后来显示出乙酸盐由肠道细菌产生。这种乙酸盐会刺激副交感神经系统，其将通过迷走神经（vagus nerve）向胰腺中的 β 细胞发出信号，以分泌更多的胰岛素。研究人员发现，乙酸盐还能导致胃饥饿素（ghrelin）的产生增加。胃饥饿素是一种“饥饿激素”，会增加我们的胃口。过盛的食欲（因为过多的胃饥饿素）和能量储存的增加（因为太多的胰岛素）的组合是肥胖症和胰岛素抵抗的“配方”⁶⁰。

更糟糕的是，在肥胖个体中看到的细菌类型，也已经被证明能更好地从食物中提取能量或热量，并导致体重的进一步增加，代谢失调和改变脂肪因子功能⁵⁶。

肥胖和化疗

肥胖不仅增加了发展癌症的可能性，而且它也降低了一些癌症治疗（包括化疗，靶向治疗和抗血管生成治疗）的有效性⁶¹。

安维汀（Bevacizumab），是一种防止肿瘤生长血液供应的抗血管生成药物。安维汀与常规化疗一起使用，能延长结肠直肠癌患者的存活。在期刊*Gut*发表的一项研究表明，内脏脂肪（存储在腹腔内部器官周围的脂肪）可用于预测对安维汀治疗的反应；更多的内脏脂肪意味着更多的肿瘤发展⁶²。研究人员认为内脏脂肪分泌的额外VEGF（安维汀抑制的分子）降低安维汀的有效性。

另一项回顾性调查发现，患乳腺癌的肥胖妇女比非肥胖患乳腺癌女性更易发生早期肿瘤转移。她们对于紫杉醇一线化疗的反应也不如非肥胖的女性好⁶³。其他研究人员发现，BMI较高的中国乳腺癌患者与BMI较低的患者相比，不太可能对紫杉醇和卡铂治疗有完全病理反应（完全病理反应定义为在乳腺组织中没有发现浸润性癌和在活组织切片检查中没有发现淋巴结）⁶⁴。

研究人员发现，在胰腺导管癌的小鼠模型中，肥胖通过减少血管灌注（vascular perfusion）而损害化疗药物的递送和功效⁶⁵。血管灌注是指组织内的血管的面积和所得的营养物（或药物）通过血流的递送。研究人员发现更多的脂肪细胞意味着更多的促炎细胞因子和肿瘤相关嗜中性粒细胞（neutrophils）的浸润。这种与肥胖相关的炎症与致密的纤维结缔（desmoplasia）的生长相结合。纤维结缔的形成使癌细胞更容易扩散⁶⁶，并且更难以使血管正常生长。因此，肥胖诱导的纤维结缔使得癌症药物更难影响肿瘤。

同样，另一项研究表明，在肥胖患者中，常常发现的高水平的胰岛素。高水平的胰岛素可以激活使结肠癌细胞对化疗药物奥沙利铂（oxaliplatin）更具抗性的途径（PI3K / Akt途径）⁶⁷。实际上，目前的研究兴趣是二甲双胍（metformin）对癌症患者的益处⁶¹。二甲双胍是一种抗糖尿病药物，可改善胰岛素敏感性，已被发现能改善糖尿病癌症患者的治疗结果和存活率。此外，二甲双胍也被发现在胰腺癌的动物模型中减少肿瘤转移。二甲双胍能通过抑制炎症分子的产生和减少纤维结缔的形成⁶¹。

大规模确定肥胖患者药物剂量的临床试验，还没有进行。现在仅有很少的信息，能够帮助医生了解抗癌药物在肥胖患者的药物动力学⁶⁸。来自美国临床肿瘤学会（ASCO）的2012年报告指出，高达40%的肥胖癌症患者接受不足剂量的化疗⁶⁸。这可能会导致病情缓解时间和死亡的可能性增加⁶⁹。药物的剂量通常由身体表面积来确定。身体表面积通过使用患者的身高和体重来计算⁶⁹。这个计算可能导致对那些患者身体面积较大的患者，使用非常高剂量的化疗。一些医生可能会根据一个患者的理想体重或调整后的体重确定患者的剂量。医生可以终止剂量，或者由于害怕毒性对患者的副作用而降低剂量⁷⁰。然而，这些担忧是毫无根据的；没有任何证据表明，使用患者实际体重计算的高剂量有额外的毒性作用^{69 70 68}。ASCO建议医生应该，平等地看待肥胖患者和正常体重患者的化疗剂量。但在使用卡铂（carboplatin），博来霉素（bleomycin）和长春新碱（vincristine）时，需设定试用的最大值⁶⁸。

[阅读关于肥胖和癌症之间关系的故事。](#)

慢性炎症和癌症的生成

在实验和流行病学上，慢性炎症都是肿瘤发展的一个重要因素。慢性炎症可由病毒或细菌感染导致、自身免疫系统疾病和未知起源的炎性病引起。已经知道的是，关键炎性控制基因的突变与癌症进展的更高风险相关。炎症标记与癌症患者更差的恢复前景相关。炎症似乎导致癌症的发展密切相关。由于白细胞的活性包括产生改变靶细胞行为的蛋白质（细胞因子和趋化因子），刺激血管生长（血管生成）和组织重塑。免疫细胞还可以通过产生氧自由基而导致DNA突变。促炎症的细胞因子会激活特定的转录因子NF- κ B，NF- κ B的激活被证实会带来更具有侵略性的肿瘤表现性，包括对正常生长的控制机制的抗性，血管生成能力和转移。肿瘤相关巨噬细胞（TAM）也与炎症途径相关。TAM已被观察到在肿瘤发展早期，产生促血管生成因子和生成新的血管。TAM还增加肿瘤细胞的生长速率，并引起肿瘤周围的结缔组织基质的溶解，使肿瘤生长和扩散⁷¹。

几种与慢性炎症病症相关的癌症类型，包括：结肠癌和炎症性肠病，肝癌和丙型肝炎，膀胱或结肠癌和血吸虫病（慢性寄生虫感染），胃癌和幽门螺杆菌感染⁷²。

检测致癌物质：艾美氏实验

细菌已被证明是能确定化合物的诱变潜力的好模型。生物化学家布鲁斯·艾姆斯 (Bruce Ames) 开发了一种鉴定潜在诱变剂的方法。艾美氏实验从突变细菌开始，寻找能将它们改变回正常（野生型）细菌的化学物质。

在艾美氏试验中，一种潜在的诱变剂置于培养皿中心的纸盘上，其中只有突变的细菌细胞能够生长。所述化合物的致突变潜力由所见的细菌生长量决定。以这种方式获得的信息显示可与在啮齿动物中的测试的结果相比较。

研究人员还通过操纵小鼠细胞，使其成为致癌物质的潜在靶标，并将癌基因从癌细胞转移到健康的小鼠。所有这些都证实了关键基因的突变可导致癌症的变化的结论⁷³。

致癌物质和它们造成的癌症

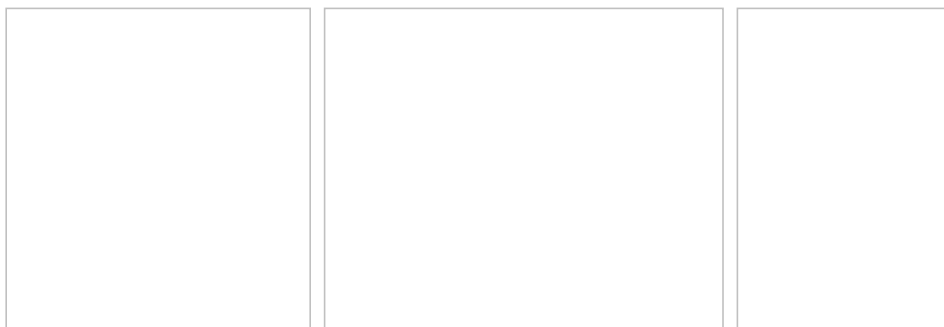
致癌物质	癌症类型
苯并[a]芘(烟草)	肺癌
酒精	口腔癌, 咽癌, 喉癌, 食道癌
食用脂肪	乳腺癌
石棉	呼吸道癌, 胸膜和腹膜间皮瘤
发酵食物	胃癌
雌激素	子宫内膜癌, 卵巢癌, 乳腺癌
紫外线	皮肤癌
X射线和伽玛辐射	白血病 , 甲状腺癌, 乳腺癌 , 肺癌 , 口腔癌, 胃癌 , 结肠癌 , 膀胱癌, 卵巢癌, 皮肤癌 , 中枢神经系统癌
三苯氧胺 (它莫西芬)	子宫内膜癌
子宫内-乙烯雌酚	儿童癌症
腹部辐射	儿童癌症
黄曲霉毒素	肝癌
煤烟、煤炭(扫烟囱)	阴囊癌
镍(镍冶炼)	肺癌 , 鼻咽癌
木屑 (木工)	鼻咽癌
Cr(VI) (皮革加工)	肺癌
芥子气	呼吸道, 肺癌

2-萘胺	膀胱癌
人类乳突病毒	子宫颈癌 , 口癌 , 咽癌 , 阴道癌 , 外阴癌 , 头/颈癌 , 阴囊癌 , 肛门癌 ¹⁹
幽门螺杆菌	胃癌
人类疱疹病毒第四型	B细胞淋巴瘤 , 鼻癌 , 咽癌 , 胃癌
疱疹病毒	卡波济氏肉瘤
多瘤病毒 (ex. JCV)	脑癌
HTLV-1	T细胞白血病
乙型和丙型肝炎	肝癌

[74](#) [75](#) [14](#) [7](#) [76](#)

烟草

烟草是一种属于茄科的草本植物。商业烟草的主要来源是栽培和收获烟草 (*Nicotiana tabacum*)^{77 78}。烟草叶含有尼古丁，这种化学物质导致烟草的成瘾效应。为了得到这些效果，可以咀嚼，吸烟或嗅闻烟草叶。尼古丁对身体的影响包括食欲降低，情绪和幸福感升高，心率和血压升高，刺激记忆和警觉性。这些作用不会持续很长时间，可以在最后一次使用烟草后2-3小时内用尼古丁戒断的症状代替。尼古丁戒断的症状包括对尼古丁强烈的渴望，焦虑，抑郁，不安，头痛，食欲增加和注意力集中的问题⁷⁹。尼古丁的影响以及尼古丁戒断症状的强度取决于身体中尼古丁的含量。1993年，在美国，布朗和威廉姆森烟草公司通过使用转基因烟草种子，特别培育了一种称为Y-1的烟草。据报道，烟草的Y-1烟草中具有最高的尼古丁含量（6.2%），相比之下典型烤烟叶只有2.5-3%。Y-1烟草曾经用于五个品牌的美国卷烟。但当食品和药物管理局（FDA）开始关注尼古丁含量操作时，Y-1烟草被停止使用⁸⁰。



从左到右: 烟草, 尼古丁的化学结构, 烟草种植地

烟草时间表

- 公元前1世纪 – 最早的考古学证据表明在玛雅文明中的吸烟 ⁸¹
- 1612年 – 中国禁止种植烟草和吸烟⁸¹
- 1723年 – 柏林禁止吸烟 ⁸¹
- 1761年 – 英国人约翰·希尔声称吸太多鼻烟可能会导致鼻癌 ⁸¹
- 1910年 – 美国烟草税约为1300万美元 ⁸¹
- 1912年 – Isaac Adler提出香烟可能导致肺癌 ⁸¹
- 1921年 – 吸烟在14个美国州是非法的，虽然禁令在十年内被解除⁸¹
- 1930年代 – 烟草提供了德国约8%的国家税收收入⁸¹
- 1964年 – 外科医生关于香烟和烟草的报告 (42) 1970年代 – 美国烟草税约为50亿美元 ⁸¹
- 1971年 – 禁止在广播电视中播放香烟的广告 ⁸²
- 1998年 – 美国46个州和主要烟草公司同意《大和解协议》 ⁸³

- 2001年 – 烟草约占10%中国全部国家税收收入 [81](#)
- 2003年 – 北京的韩力发明了电子烟 [84](#)
- 2006年 – 电子烟被介绍到了欧洲和美国 [84](#)
- 2014年 – CVS, 一个主要的药店连锁店, 宣布打算在2014年10月1日前停止销售烟草制品 [85](#)

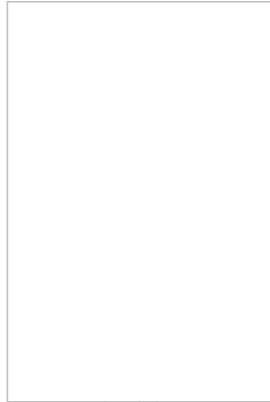
一般用途

烟草叶可以用于吸烟或无烟形式使用。

吸用烟草

概述

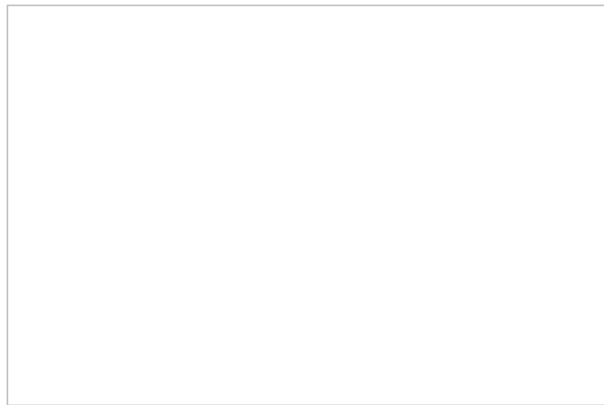
吸用烟草是指被加热和被熏烤过的烟草。一些吸用烟草的常见例子包括香烟，雪茄和水烟。需要注意的是，尽管电子烟不含烟草并且在使用期间不被燃烧，但它们作为“吸烟”装置的流行度的提高，导致FDA提出将电子烟作为烟草产品进行管理 [86 87](#)。关于电子烟的介绍在下面。



沃尔特·雷利爵士牌吸用烟草

香烟

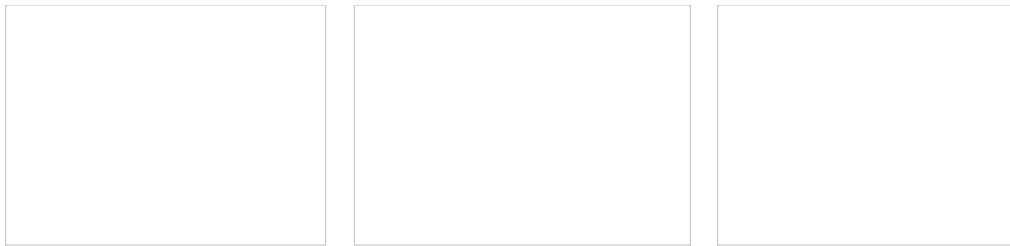
一种香烟一般有少于1克的烟草。香烟由一百多种化学物质组成。这些化学物质在燃烧时反应产生数千种化学物质。其中许多化学物质已经被鉴定为致癌物质。这些致癌物质可以在被称为“焦油”的粘性，部分燃烧的残余物中发现。剩余的几千种化学品中，一些已被确定为可能损害人的健康的有毒物质 [79](#)。在香烟烟雾中发现的化学物质有砷（也在老鼠药中发现），丁烷（也在打火机液中发现），镉（也在电池酸中发现），一氧化碳（也在汽车尾气中发现），尼古丁（也用作杀虫剂）和甲苯（也在油漆中发现） [88](#)。吸烟烟草产生几种强大的致癌化学物质，包括亚硝胺和苯并[a]芘。



点燃的香烟

雪茄

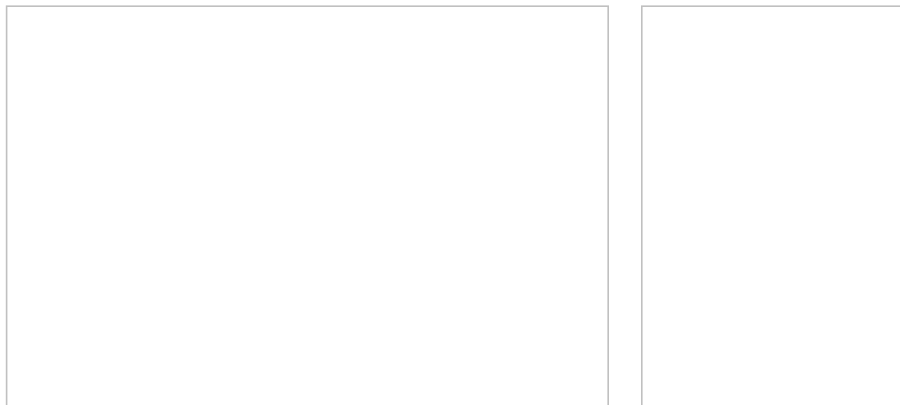
每支雪茄可以包含1到20克烟草，具体含量取决雪茄的尺寸。由于使用的烟草和包装类型，雪茄烟比香烟烟还有更高水平的毒素和致癌物质。雪茄中的烟草经过发酵，产生更高水平的致癌亚硝胺。当吸食雪茄时，亚硝胺被释放到空气中。此外，雪茄包装物比香烟包装物的孔隙少。因此与香烟烟草相比，雪茄烟的完全燃烧更少，导致雪茄的烟雾中有更高水平的毒素。虽然大多数雪茄吸烟者在吸烟时不会深吸入雪茄烟，但他们仍然暴露于致癌物质中 [89](#)。



从左至右: 尼加拉瓜雪茄, 雪茄工人, 易博城雪茄工厂的工人们

水烟

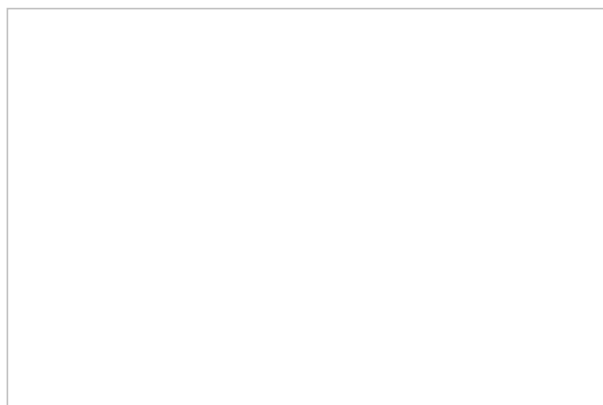
水烟筒是用于吸有味道烟草的水管。吸水烟与吸香烟有类似的健康风险。水烟烟雾与香烟烟雾的毒性具有可比性。根据一次水烟吸烟时间的长度来说,水烟吸烟可能对吸烟者的健康更有害。与快速吸香烟相比,水烟吸烟者最终会吸入更多有毒的化学物质。平均来说,在1小时的水烟吸烟期间,吸水烟者大约吸入90,000毫升(大约一个24加仑牛奶壶的体积)的烟雾。而吸香烟者大约吸入500到600毫升(大约1个品脱牛奶盒的体积)的烟雾^{90 91 92}。另外,如果在几个人共用一个水烟口,则可能传播传染病,例如疱疹,肝炎,结核病等⁹³。



从左至右: 水烟筒, 水烟筒的示意图

电子烟

电子烟是电池供电的装置。它们通常被设计成常见物体的形状,例如香烟,雪茄,烟斗和USB驱动器。这些设备不含烟草。相反,它们提供液化形式的尼古丁供用户吸入⁸⁶。美国食品药品监督管理局FDA已经发现,在一些电子烟液体中含有致癌亚硝胺和其他有毒物质(例如,在防冻剂中也发现的一些化学物质)的水平。更多的研究需要来确定电子烟中的含量,它们如何使用,以及它们对用户的影响。美国国立卫生研究院资助的一项研究表明,与从未使用电子烟或可燃烟草制品的高中学生相比,以前使用过电子烟,但没有使用可燃烟草制品的高中学生,在接下来的12个月更可能开始使用可燃烟草制品⁹⁴。截至2014年5月,FDA尚未批准电子烟作为帮助人们戒烟的设备⁹⁵。然而,FDA已经提出将电子烟归类为烟草制品。如果提议的法律通过,电子烟将接受FDA管制⁸⁷。这些管制将涉及最低年龄限制,包括健康警告标签等等^{96 87}。



电子烟

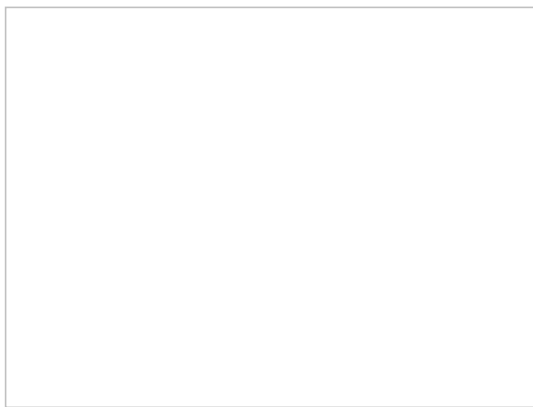
无烟烟草

概述

无烟烟草是指以不涉及燃烧烟草方式使用的烟草。无烟烟草的例子包括咀嚼烟和鼻烟。无烟烟草含有超过30种已知的致癌物质。包括亚硝胺，NNK（4-甲基亚硝基氨基-3-吡啶基-1-丁酮）和NNN（NL'; - 亚硝基降烟碱）。每克无烟烟草中存在约1-5微克的NNK和NNN。无烟烟草使用者比非使用者多暴露于100-1000倍的致癌亚硝胺中。上面列出的致癌物质及其代谢物（代谢物是当身体处理已经摄入的东西时产生的额外化学物质），可以在唾液和尿液样品中检测到。研究表明，已经在体内加工过的NNK和NNN，可引起口腔组织中DNA的改变，并导致永久性DNA损伤。对重要基因（如RAS和P53）的DNA损伤可导致癌症。此外，致癌物质的新陈代谢产生反映活性高的化学物质并导致慢性炎症和体内刺激 [97](#)。

嚼烟

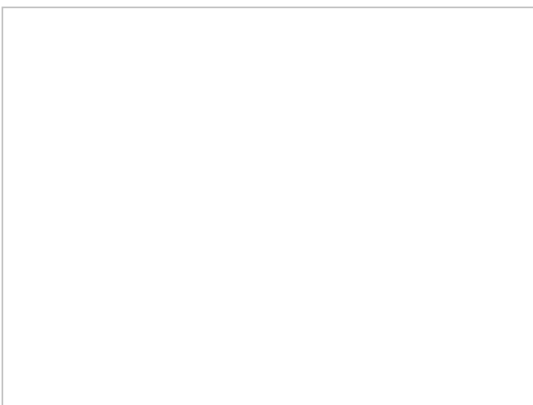
嚼烟是被可用于咀嚼和吐出的松散烟叶。咀嚼释放烟草中存在的尼古丁。尼古丁通过口腔组织被吸收体内[98](#)。在1918年卷烟行业扩张之前，嚼烟是美国最普遍的烟草形式[97](#)。



嚼烟

鼻烟

鼻烟有两种形式：干鼻烟和湿鼻烟。干鼻烟是通过鼻子吸入的一种粉末状烟草。而湿鼻烟（也称为浸渍烟草）是将湿润的鼻烟置于口中，使得尼古丁通过口腔组织吸收[98](#)。鼻烟是包括瑞典在内的一些国家最普遍的无烟烟草形式[97](#)。

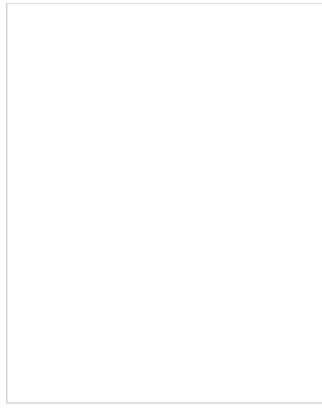


在口中的湿鼻烟

对健康的影响

概述

吸烟和无烟烟草的使用不仅影响使用者，而且还可能危害接触到烟草烟雾的人。研究表明，烟草对烟草使用者的孩子和孙子的健康也有害。1964年，美国美国公共卫生部办公室发布了一份关于烟草使用对健康的影响的里程碑式报告[99](#)。我们现在知道，所有形式的烟草都对烟民有害，并且也对附近的人有害。烟草的负面影响甚至可能扩展到烟民还未出生的后代。

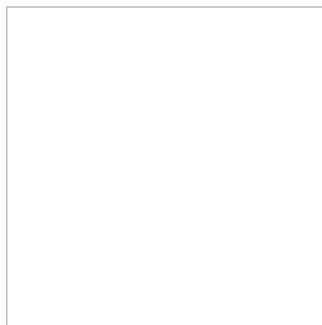


美国前公共卫生部部长 Regina Benjamin

吸烟

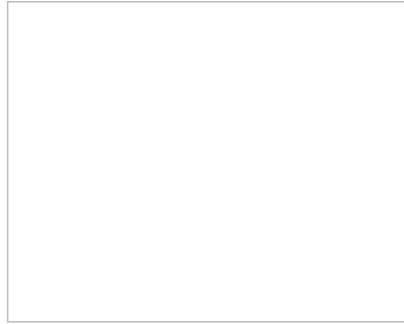
直接接触（一手暴露）

- **这是什么？**
 - 直接接触指的是烟草使用者对烟草烟雾和毒素的直接暴露。
- **普遍程度**
 - 2012年, 18.1% of U.S大约18.1%的成年人 (至少18岁) 吸香烟者。其中78.4%的人天天吸烟¹⁰⁰。
- **健康问题**
 - 有许多与吸烟相关的健康问题，包括癌症，脑损伤，心脏病，中风，肺部疾病和皱纹。
 - **癌症**
 - 吸烟与许多类型的癌症有关，包括口，鼻，喉，食管，肺，胃，肝，胰腺，肾，血液和骨髓，结肠和肠癌¹⁰¹。
 - **心脏病和中风**
 - 吸烟导致冠心病。冠心病是美国人死亡的主要原因。已经发现，吸烟者比不吸烟者发生冠心病的概率高2-4倍，并且中风的风险也高两倍¹⁰²。
 - **脑损伤**
 - 致癌物NNK存在于所有形式的烟草中。NNK已被发现通过引起免疫细胞攻击健康的脑细胞，而引起脑损伤⁹⁷。
 - **皱纹**
 - 虽然皱纹不是严重的健康问题。研究发现吸烟与弹性蛋白纤维的分解有关。弹性蛋白纤维是负责皮肤伸展和放松能力的蛋白质束。弹性蛋白纤维的损失导致皮肤皱纹¹⁰³。



- **肺病**
 - 慢性阻塞性肺病（COPD）是一个涵盖肺部疾病，包括肺气肿和慢性支气管炎的广义术语。COPD用于描述指严重的肺部疾病。患者通过气管的气流较少，使得他们更难呼吸。当肺中的微小气囊失去其

伸展和收缩的能力，或分离气囊的壁变得损坏或发炎，或者当气管被粘液阻塞时，都会可能发生这种情况^{101 104 105 106}。在10例COPD相关死亡中，吸烟占9例¹⁰⁴。吸烟也会触发哮喘病发作¹⁰⁷。



- Y染色体的缺失
 - 最近的研究表明男性吸烟者失去其Y染色体的风险更大。男性吸烟者的血细胞丧失Y染色体的可能性高达4倍¹⁰⁸。Y染色体是包含性别决定基因的染色体。以前的研究表明，Y染色体的丢失可能与较短的寿命和更大的患癌风险相关¹⁰⁹。

二手暴露

• 这是什么？

- 二次暴露吸烟是不吸烟者对烟草烟雾的非自愿或被动接触。与烟雾接触有关的两种类型的烟草烟雾被称为主流烟气(mainstream smoke)和侧流烟雾(Side stream smoke)。主流烟是指吸烟者呼出的烟，而侧流烟是指来自点燃的香烟，雪茄，烟斗和其他烟草装置。尽管所有二手烟暴露都被认为是有害的，但是侧流烟雾被认为比主流烟雾更有毒，因为侧流烟包含更高浓度的致癌物¹¹⁰。
- 当一个人暴露于二手烟时，烟雾中的尼古丁被身体改变（代谢）成可替宁。可替宁是一种可在唾液，尿液和血液样品中检测到的尼古丁的副产物^{111 112}。

• 流行率

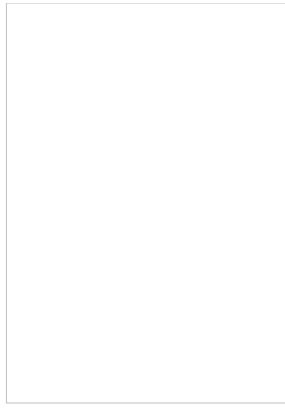
- 虽然美国非吸烟者和所有种族和族裔群体的二手烟暴露量都在下降（通过测量可替宁浓度得出），但非西班牙裔美国黑人的二手烟暴露率仍高于非西班牙裔美国白人和墨西哥裔美国人。体内含有可检出的可替宁水平的不吸烟者的百分比从87.9%（1988-1991）降至40.1%（2007-2008）。据估计，2007-2008年约有8800万美国非吸烟者接触二手烟^{113 112}。

• 健康问题

- 有许多与二手烟会导致很多健康问题，包括癌症，妊娠期问题，心脏疾病，中风和肺部疾病。
 - 肺部疾病
 - 二手烟暴露造成每年美国18个月及以下儿童约7,500至15,000次的住院次数，和每年约150,000至300,000例的支气管炎和肺炎病例^{111 112}。二手烟也被发现会引发哮喘发作¹⁰⁷。
 - 心脏疾病和中风
 - 已发现二手烟暴露将不吸烟成人患心脏疾病的风险增加了25-30%，并且还发现增加不吸烟成人的心脏病发作和中风的风险^{111 112}。
 - 生产和怀孕
 - 已发现二手烟暴露会增加流产，死胎和其他怀孕相关问题的风险¹¹⁰。
 - 癌症
 - 二手烟暴露已被发现将非吸烟者患肺癌的风险增加20-30%^{111 112}。一项正在进行的研究表明，二手烟暴露可能增加非吸烟者患乳腺癌的风险¹¹⁰。

• 预防措施

- 避免二手烟暴露和保护自己免受其有害影响的方法包括但不限于以下几项：避免暴露于二手烟，防止室内吸烟，过滤空气和加强建筑物通风¹¹⁰。



二手暴露

- 这是什么？

- 烟雾的二手暴露是指不自主或被动吸收存在于物体表面或与空气中灰尘混合的致癌烟草的残余物，通常通过皮肤或通过口腔摄入。三次暴露在婴儿和儿童中最常见，因为他们在更常在触摸表面后舔他们的手。烟雾三次暴露对健康的影响仍在研究中 [110](#)。

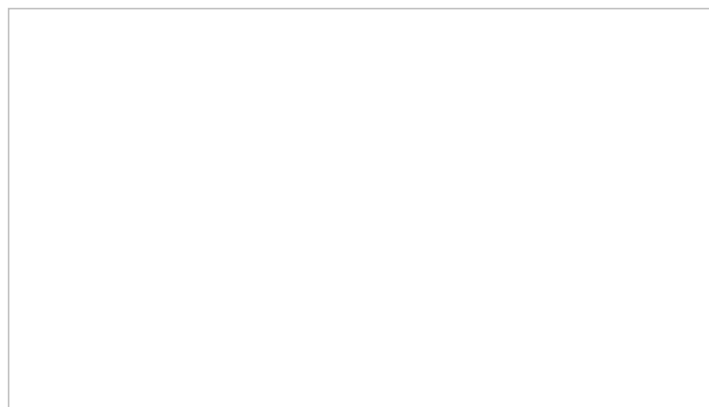
跨带效应

- 这是什么？

- 烟草暴露不仅影响吸烟者的健康，而且还会影响吸烟者的儿童，孙子等后代的健康。存在于烟草烟雾中的毒素和致癌物质会对吸烟者的DNA以及吸烟者的后代DNA引起不利的遗传和表观遗传性*变化，这可能导致基因组不稳定并损伤的DNA修复系统。这个机制是如何运行的仍在研究中 [114](#)。

*表观遗传变化是指控制基因“开”或“关”状态的微小的化学变化。这些变化不同于突变，基因突变是DNA序列本身的“字母”的改变。表观遗传变化像将字母“a”改变为字母“A”。它们很相似，但却不完全相同。突变将像将字母“a”改为字母“b”。他们是非常不同。

- 最近对表观遗传变化的研究表明，F2RL3基因的甲基化（一种表观遗传变化）的数量可以作为一个人一生中烟草烟雾直接接触量的测量方法。这意味着F2RL3甲基化有可能帮助确定一个人的患与吸烟相关的心血管疾病的风险 [115](#)。其他研究发现，烟草烟雾中的毒素可导致生殖细胞（精子/卵子）中的表观遗传变化。具体来说，已经发现人类精子中重要microRNAs (miRNA) 的表达变化。研究人员相信这些表观遗传变化是可遗传的，并且可能影响精子健康和胚胎的发育 [116](#)。对大鼠的研究表明，母亲在怀孕期间吸烟可能导致子女，孙子和后代中的尼古丁诱导的哮喘的发生 [117](#) [118](#)。



DNA结构

电子烟中毒

- 这是什么

- 电子烟中毒发生在当含有尼古丁的电子香烟液体被摄入，吸入或通过皮肤或眼睛吸收时。这可能导致呕吐，恶心，眼部刺激，心脏问题，甚至死亡。CDC的研究表明，美国有毒物质控制中心收到的关于电子烟液体的呼叫数量有所增加（2010年每月呼叫1次，2014年每月215次）。与传统香烟有关的来电次数没有类似的增加。此外，约51%的电子烟中毒涉及5岁以下的儿童，约42%的电子香烟中毒涉及20岁及以上的人 [119](#)。另一个近期的消息

来源报告说，2013年美国有毒物质控制中心收到了1,351通关于电子烟液体的电话，比2012年接到的电话数量多了三倍。

- 此外，在这1,351通电话中，有365个被转接到医院，这也是2012年的三倍。目前，电子烟液体以每公升（约一夸脱）高达10%的尼古丁浓度在网上销售给公众¹²⁰。圣路易斯华盛顿大学医学院进行的一项研究表明，许多父母没有安全地存储电子烟液体，并且很少有父母知道其相关风险。36%的电子烟用户没有在使用后密封电子烟液体瓶，并且没有使用防止儿童接触的盖子。在调查的人群中，3%报告了他们的孩子试图接触电子液体的情况¹²¹。FDA目前正在规划对电子烟液体管控¹²²。

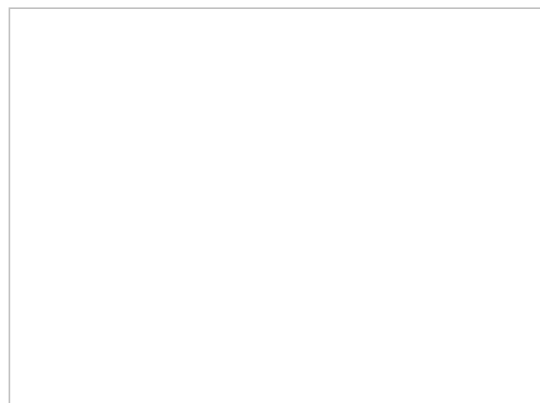
电子烟起火和爆炸

- 虽然由电子烟引起的火灾和爆炸很少见，但是当它们发生时可能导致严重的伤害和灼伤。在2009年至2014年期间，在美国，有25起涉及电子烟爆炸和火灾的事件被报告。这25起事件中有并没有人死亡，但有9人受伤。¹²³大多数电子烟爆炸是由电子烟使用期间或充电期间电池的自燃和爆炸引起。这些爆炸可能会对使用者的脸部，颈部，喉咙，肺部等造成内部和外部烧伤。^{124 125}电子烟电池在不使用或充电时也可能自发爆炸。¹²⁶

无烟烟草

直接接触（一手暴露）

- *这是什么？*
 - 一手暴露是指使用者直接接触无烟烟草中危险化学品。
- *流行率*
 - 据估计，2012年，美国约有900万12岁及以上居民使用无烟烟草。无烟烟草的使用率在年轻人中更高。CDC 2012年的全国青少年烟草使用调查的结果表明，无烟烟草在高中年龄段青少年中的使用率高于18岁至25岁的青年人。⁹⁸
- *健康问题*
 - 使用无烟烟草会带来很多健康问题，其中一些包括癌症，心脏病，口腔溃疡（白斑）和牙科问题。
 - 癌症
 - 无烟烟草使用与很多类型的癌症有关，例如口腔，舌头，脸颊，牙龈，咽喉，食道，胃和胰腺的⁹⁸。
 - 心脏疾病
 - 尽管需要更多的研究来确定无烟烟草对心脏疾病的作用，目前的数据表明，无烟烟草使用者比不使用无烟烟草的人更有可能患有心脏病，高血压（高血压）和心力衰竭⁹⁸。
 - 口腔
 - 无烟烟草的使用与蛀牙有关⁹⁸。
 - 黏膜白斑病
 - 黏膜白斑病是指可癌变的白色口腔病变。这些口腔软组织异常最常见于无烟烟草使用者口中放置无烟烟草的位置⁹⁷。

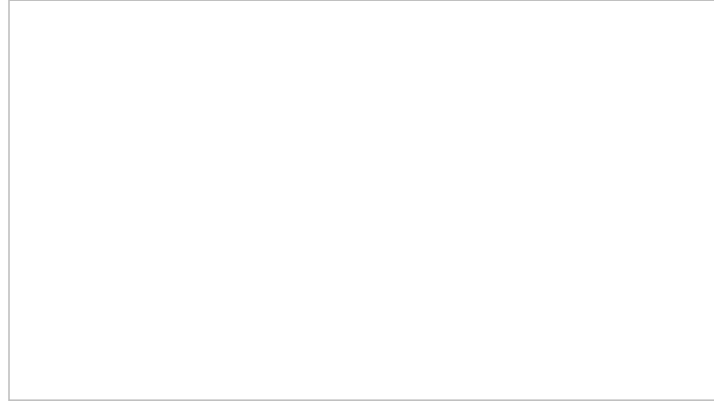


舌头上的黏膜白斑病

更多的数据

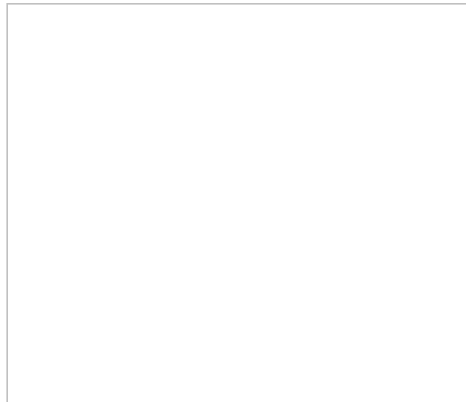
死亡

- 在美国，每年有480,000起有吸烟导致的死亡。每5起死亡中，吸烟草（一手烟或二手烟暴露）导致的死亡就占1个。男性每年死亡人数约279,000人，而女性约202,000人。作为比较，每年有525,949分钟，所以差不多每吸烟一分钟就有一例死亡[127](#) [128](#) [129](#)。
- 从2005年至2009年，估计非吸烟者中的每年大约42,000例死亡是由于二手烟暴露造成的。在这42,000例死亡中，大约有7300例死于肺癌，而大约34,000例死亡是由于心脏病[112](#)。据估计，至少30%的癌症死亡是由于吸烟[130](#)。自1964年以来，由于二手烟暴露，大约有250万非吸烟者死亡。[112](#)



预期寿命

- 根据世界卫生组织（WHO），两个终身吸烟者中就有一个死于与烟草使用有关的疾病[131](#)。根据疾病控制和预防中心（CDC），美国非吸烟者比美国吸烟者多活至少10年[127](#) [128](#) [132](#)。



可预防的死亡

- 如果没有人吸烟，估计美国每3例癌症死亡中就有1例可以被预防。吸烟者换患口腔，咽喉，食管和膀胱癌的风险在戒烟5年内降低一半。另外，吸烟者的肺癌死亡风险在戒烟10年内降低一半[133](#)。

经济

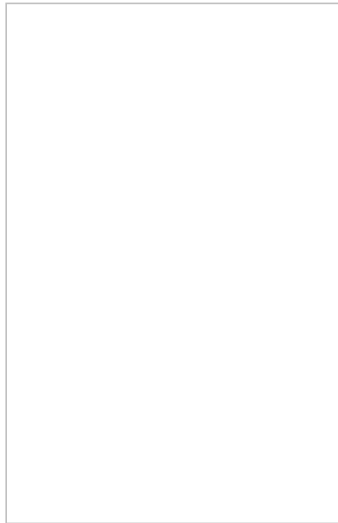
经济成本

- 根据2014年的《外科医生总报告》，从2009年到2012年，美国每年与吸烟相关的经济成本损失约为2890-3255亿美元[128](#)。
- 其中大约1325-1759亿美元，用于35 - 79岁成年人的直接医疗费用。根据2005年至2009年的数据显示，大约1510亿美元是由于20岁及以上成年吸烟者过早死亡所导致的生产力损失。根据2006年的数据，大约57亿美元是由于二手烟暴露所导致的生产力损失[128](#)。
- 在二手烟暴露导致的57亿美元生产力损失中，约46亿美元是由于冠心病死亡，而11亿美元是由于肺癌死亡[134](#) [128](#)。
- 据估计，美国每包烟所消耗的健康和生产成本是18.20美元[135](#)。

税收收入

- 据估计，2014年，美国各州将从烟草税和1998年的烟草大和解协议中获得约250亿美元的烟草收入。

- 然而只有1.9%的烟草收入用于吸烟预防和戒烟计划。截至2014年4月，美国没有一个州符合CDC针对烟草控制规划分配的“建议”金额[136](#) [137](#) [138](#) [128](#)。



不同烟草产品的经济

• 香烟

销售

制造商销售或产出的香烟数量从2010年到2011年减少了2.9%[139](#)。但在2011年，美国仍销售了超过2930亿盒香烟。其中菲利普莫里斯美国公司（旗下品牌包括：Marlboro, Basic, Virginia Slims）销售了1351亿美元。同年雷诺兹美国股份有限公司（旗下品牌包括：Camel, Doral, Winston, Kool），售出729亿美元的香烟。而罗里亚德烟草公司售出400亿美元（旗下品牌包括：Newport, Maverick, Kent）。剩下的450亿美元收入来自于其它烟草公司[140](#)。

广告

用于香烟广告和促销活动的资金从2010年的80.46亿美元涨到2011年的83.66亿美元。83.66亿美元中，70亿美元用于香烟的价格优惠上[139](#)。

排行榜

2009年香烟消费情况 [141](#)

- 1.中国（大多数卷烟消费）
- 2.俄罗斯
- 3.美国
- 4.印度尼西亚
- 5.日本

2010年香烟生产情况 [142](#)

- 1.中国（占世界香烟产量的41%）
- 2.俄罗斯（7%）
- 3.美国（6%）
- 4.德国（4%）
- 5.印度尼西亚（3%）

2010年香烟出口情况 [142](#)

- 1.德国（出口1811.1亿支卷烟）
- 2.荷兰（1153.5亿）
- 3.波兰（894.9亿）
- 4.美国（604.5亿）
- 5.印度尼西亚（574亿）

• 雪茄

销售

2011年，美国销售了约137亿支雪茄。在销售的137亿支雪茄中，有29亿来自于斯威舍国际有限公司（品牌示例：

Swisher Sweets, Universal) 销售, 25亿来自于夏延国际有限公司 (品牌示例: Cheyenne, Derringer, Bodyshot), 15.9亿美元来自于阿塔迪斯美国公司 (品牌示例: Dutch Masters, Phillies), 5.5亿由 Prime Time国际公司出售, 其余71.1亿由其他几家公司出售[140](#)。

• 电子烟

销售和收入

自从2005年首次出现以来, 电子烟的人气迅速增长。从2009年到2012年, 美国电子烟销售额年增长率为115%。预计2014年美国电子烟销售额将达到20亿美元。2017年全球电子烟销售将达到100亿美元[143 96](#)。

世界上95%以上的电子烟都是在中国深圳生产的。投机者认为电子烟市场可能会迅速扩张, 因为中国的公共吸烟禁令正在迅速扩张[143](#)。

广告

在2011年至2013年期间, 12岁至17岁的青少年接触电子烟电视广告的比例, 从2011年到2013年增加了256%。从2011年到2013年, 18至24岁的年轻人中, 接触电子烟电视广告的比例增加了321% [144](#)。

截至2014年1月, 加州大学圣地亚哥分校的研究人员已经发现了超过460个不同的英语电子烟网站。每个电子烟网站都销售自己品牌的电子烟。在这些英语电子烟网站上, 研究人员发现了近7800种不同的电子烟味道。研究人员估计在他们的研究期间, 每月大约有10个新的电子烟品牌和240个新的电子烟香味在网上出现。研究人员还发现, 大约10%的电子烟公司错误地声称电子烟产品可以帮助吸烟者戒烟[96](#)。

• 无烟烟草

销售和收入

制造商向零售商和批发商销售的无烟烟草量从2010年的1226亿磅 (2010年) 增加到2011年的1246亿磅。在2011年销售的1246亿磅中, 美国无烟烟草公司 (品牌示例: 哥本哈根, Skoal) 销售了近5600万磅。美国Snuff公司销售了3530万磅 (品牌示例: Grizzly, Kodiak)。Swedish Match公司销售了2090万磅 (品牌示例: Timber Wolf, Red Man)。剩下的1240万磅由其他几家公司出售 [140 145](#)。

以下货币价值以面值计算, 并未根据通货膨胀进行调整。制造商的收入从2010年的27.8亿美元增长到2011年的29.4亿美元[146](#)。

广告

用于无烟烟草广告和促销的资金从2010年的4442亿美元增加到2011年的4517亿美元 [146](#)。

管制

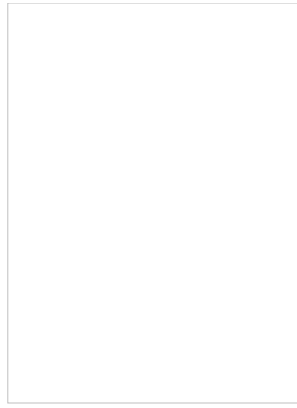
以下列出的是一部分管制美国政府机构的法律法规, 用于管理监督烟草的销售, 广告和使用。其他关于烟草法律和法规的信息可以在[这里](#)找到。

美国烟酒税收贸易局(TTB)

TTB负责执行烟草管制的法律, 规范烟草制造和进口的商业活动, 例如那些关于烟草制品, 卷烟纸和烟管等联邦消费税的法律。TTB不负责执行关于烟草购买者, 卖家和用户年龄的法律。但各州政府有责任执行有关年龄的法律法规[147](#)。

美国烟酒枪炮及爆裂物管理局(ATF)

2009年防止所有香烟贩卖法案(PACT法案) 是巴拉克·奥巴马总统于2010年3月31日签署的旨在防止烟草走私和执行烟草销售和税法法案。[PACT法案](#)



联邦贸易委员会

1965年联邦卷烟标签和广告法案是国会通过的管理卷烟标签和广告的法案。该法案要求联邦贸易委员会（FTC）每年向国会报告香烟标签和广告的现状。该法案还要求所有香烟包装上都贴有健康警告标签[148](#)。

美国食品药品监督管理局

家庭吸烟防御和烟草控制法案（烟草控制法）是2009年6月22日签署的旨在保护公众健康的烟草法规。根据该法律，FDA有权调节烟草产品的制造，分配和市场营销[149](#)。

[烟草控制法的介绍](#)

[烟草控制法](#)

[更多FDA对于烟草和烟草产品的法律法规](#)

美国司法部长办公室

1998年，美国历史上最大的金融复苏民事诉讼结束。46个州的法官与四家主要的美国香烟公司（菲利普莫里斯，RJ雷诺兹，威廉姆斯和洛里亚尔）达成了一项法案。这项法案称为《1998年烟草大和解协议》（MSA）。在这一法案中，烟草公司同意在2025年支付约2060亿美元，以帮助补偿美国烟草使用带来的医疗保健费用和损害赔偿[83](#)。作为交换，46个州中的每一个同意撤回他们对烟草公司违反国家反垄断和消费者保护法的声明。MSA还对烟草广告和营销管理规定了新的限制，并将资金用于反烟草教育，目的是为了更好地了解保护未成年人[83 150](#)。

[完整的《烟草大和解协议》](#)

戒烟资源

疾病控制与预防中心 (CDC)

[戒烟建议 / 方法](#)

[来自戒烟运动组织的建议](#)

[其他戒烟资源](#)

美国癌症协会

[戒烟的详细指导](#)

[如何戒掉无烟烟草](#)

[如何克服对香烟的渴望和应对其它困难的处境](#)

[Quit For Life 项目](#)

[给想要戒烟者家庭和朋友的一些建议](#)

[其它戒烟和戒无烟烟草的资源](#)

美国卫生及公共服务部

美国食品药品监督管理局

[FDA授权通过的戒烟产品](#)

非营利性机构

[QuitDay](#)

- [1 a b](#) Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. 23. Cancer. Garland Science; NY. 2002.
- [2](#) Kehe K, Szinicz L. "Medical aspects of sulphur mustard poisoning." Toxicology. 2005 Oct 30;214(3):198-209. [PUBMED](#)
- [3 a b](#) Robert A. Weinberg. "The Roots of Human Cancer." Bulletin of the American Academy of Arts and Sciences, Vol. 41, No. 8 (May, 1988), pp. 28-36 [[http://www.jstor.org/sici?sici=0002-712X\(198805\)41%3A8%3C28%3ATROHC%3E2.0.CO%3B2-6](http://www.jstor.org/sici?sici=0002-712X(198805)41%3A8%3C28%3ATROHC%3E2.0.CO%3B2-6)]
- [4](#) Murugavel KG, Naranatt PP, Shankar EM, Mathews S, Raghuram K, Rajasambandam P, Jayanthi V, Surendran R, Murali A, Srinivas U, Palaniswamy KR, Srikumari D, Thyagarajan SP. "Prevalence of aflatoxin B1 in liver biopsies of proven hepatocellular carcinoma in India determined by an in-house immunoperoxidase test." J Med Microbiol. 2007 Nov;56(Pt 11):1455-9. [PUBMED](#)
- [5](#) Ciocca DR, Fanelli MA. "Estrogen receptors and cell proliferation in breast cancer." Trends Endocrinol Metab. 1997 Oct;8(8):313-21. [PUBMED](#)
- [6](#) Cohen I. "Aromatase inhibitors and the endometrium." Maturitas. 2008 Apr 28. [PUBMED](#)
- [7 a b](#) Anderson LM. Environmental genotoxicants/carcinogens and childhood cancer: filling knowledge gaps. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008 Feb;38(2):50-63. [PUBMED](#)
- [8 a b](#) Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. The American Journal of Clinical Nutrition (2004). 80: 1106-1122. [PUBMED](#)
- [9](#) Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. European Journal of Gastroenterology and Hepatology (2005). 17: 485-489. [PUBMED](#)
- [10](#) Thomas MB. Hepatocellular carcinoma: The need for progress. Journal of Clinical Oncology (2005). 23: 2892-2899. [PUBMED](#)
- [11](#) Nobel Prize Presentation Speech by Professor W. Wernstedt, Dean of the Royal Caroline Institute, December 10, 1927. Accessed 6/8/10 [http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1926/press.html]
- [12](#) Benamrouz S, Conseil V, Creusy C, Calderon E, Dei-Cas E, Certad G. Parasites and malignancies, a review, with emphasis on digestive cancer induced by Cryptosporidium parvum (Alveolata: Apicomplexa). Parasite. 2012 May;19(2):101-15. Epub 2012 Feb 1. [PUBMED](#)
- [13](#) Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. Cancer Lett. 2011 Jun 28;305(2):239-49. Epub 2010 Jul 27. [PUBMED](#)
- [14 a b](#) Selgrad M, Malfertheiner P, Fini L, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer. J Cell Physiol. 2008 Mar 12. [PUBMED](#)
- [15](#) Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. Cancer Lett. 2011 Oct 28;309(2):119-27. Epub 2011 Jun 24. [PUBMED](#)
- [16](#) Macdonald RS, Wagner K. Influence of Dietary Phytochemicals and Microbiota on Colon Cancer Risk. J Agric Food Chem. 2012 May 31. [Epub ahead of print] [PUBMED](#)
- [17](#) Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M, De Simone C, Hontecillas R. Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria. PLoS One. 2012;7(4):e34676. Epub 2012 Apr 12. [PUBMED](#)
- [18](#) McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. Curr Opin Virol. 2012 Jun 1. [Epub ahead of print] [PUBMED](#)
- [19 a b](#) Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. J Adolesc Health. 2010 Apr;46(4 Suppl):S20-6. [PUBMED](#)
- [20](#) Gallo RC. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. Best Pract Res Clin Haematol. 2011 Dec;24(4):559-65. doi: 10.1016/j.beha.2011.09.012. Epub 2011 Nov 16. [PUBMED](#)
- [21](#) Braoudaki M, Tzortzatou-Stathopoulou F. Tumorigenesis related to retroviral infections. J Infect Dev Ctries. 2011 Nov 15;5(11):751-8. [PUBMED](#)
- [22](#) Pichler K, Kattan T, Gentsch J, Kress AK, Taylor GP, Bangham CR, Grassmann R. "Strong induction of 4-1BB, a growth and survival promoting costimulatory receptor, in HTLV-1-infected cultured and patients' T cells by the viral Tax oncoprotein." Blood. 2008 May 1;111(9):4741-51. [PUBMED](#)
- [23](#) Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. J Clin Pathol. 2007 Dec;60(12):1397-402. [PUBMED](#)

- [24](#)Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Nov;15(11):982-8. [[PUBMED](#)]
- [25](#)Leonardi GC, Candido S, Cervello M, Nicolosi D, Raiti F, Travali S, Spandidos DA, Libra M. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol.* 2012 Jun;40(6):1733-47. doi: 10.3892/ijo.2012.1408. Epub 2012 Mar 22. [[PUBMED](#)]
- [26](#)Arora A, Chiao E, Tying SK. AIDS malignancies. *Cancer Treat Res.* 2007;133:21-67. [[PUBMED](#)]
- [27](#)Flegal, Katherine M., Deanna Kruszon-Moran, Margaret D. Carroll, Cheryl D. Fryar, and Cynthia L. Ogden. "Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014." *Jama* 315.21 (2016). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272580>] [[PUBMED](#)]
- [28](#)Ogden, Cynthia L., Margaret D. Carroll, Hannah G. Lawman, Cheryl D. Fryar, Deanna Kruszon-Moran, Brian K. Kit, and Katherine M. Flegal. "Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014." *The Journal of the American Medical Association* 315.21 (2016). [<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526638>]
- [29](#)Zylke, Jody W., and Howard Bauchner. "The Unrelenting Challenge of Obesity." *Jama* 315.21 (2016): 2277. [<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526613>]
- [30](#) [a](#) [b](#) [c](#) Al-Kalbani, Moza, and Ikram Burney. "The Epidemics of Obesity and Cancer: No Simple Remedy." *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14.3 (2014): 294-96. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117652/>]
- [31](#) [a](#) [b](#) [c](#) Kruijsdijk, R. C.m. Van, E. Van Der Wall, and F. L.j. Visseren. "Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (2009): 2569-578. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755644>] [[PUBMED](#)]
- [32](#) [a](#) [b](#) Vucenic, Ivana, and Joseph P. Stains. "Obesity and Cancer Risk: Evidence, Mechanisms, and Recommendations." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1271.1 (2012): 37-43. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050962>] [[PUBMED](#)]
- [33](#)Doyle, Suzanne L., Claire L. Donohoe, Joanne Lysaght, and John V. Reynolds. "Visceral Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cancer." *Proceedings of the Nutrition Society* 71.1 (2011): 181-89. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051112>] [[PUBMED](#)]
- [34](#)Hursting, Stephen D., and Sarah M. Dunlap. "Obesity, Metabolic Dysregulation, and Cancer: A Growing Concern and an Inflammatory (and Microenvironmental) Issue." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1271.1 (2012): 82-87. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050968>] [[PUBMED](#)]
- [35](#)Percik, R., and M. Stumvoll. "Obesity and Cancer." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 117.10 (2009): 563-66. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924603>] [[PUBMED](#)]
- [36](#)Taliaferro-Smith, L., A. Nagalingam, B. Knight, E. Oberlick, N. Saxena, and D. Sharma. "Integral Role of PTP1B in Adiponectin-mediated Inhibition of Oncogenic Actions of Leptin in Breast Carcinogenesis." *Neoplasia* 15.1 (2013): 23-38. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=integral+role+of+PTP1B+in+adiponectin-mediated+inhibition+of+oncogenic+actions>] [[PUBMED](#)]
- [37](#)Saxena, Neeraj K., and Dipali Sharma. "Metastasis Suppression by Adiponectin." *Cell Adhesion & Migration* 4.3 (2010): 358-62. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418665>] [[PUBMED](#)]
- [38](#)Siveen, Kodappully Sivaraman, Sakshi Sikka, Rohit Surana, Xiaoyun Zhang, Alan Prem Kumar, Benny K.h. Tan, Gautam Sethi, and Anupam Bishayee. "Targeting the STAT3 Signaling Pathway in Cancer: Role of Synthetic and Natural Inhibitors." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1845.2 (2014): 136-54. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388873>] [[PUBMED](#)]
- [39](#)Fujimoto, Hiroshi, Takafumi Sangai, Genichiro Ishii, Akashi Ikehara, Takeshi Nagashima, Masaru Miyazaki, and Atsushi Ochiai. "Stromal MCP-1 in Mammary Tumors Induces Tumor-associated Macrophage Infiltration and Contributes to Tumor Progression." *International Journal of Cancer Int. J. Cancer* 125.6 (2009): 1276-284. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/19479998>] [[PUBMED](#)]
- [40](#)Harvey, Alison E., Laura M. Lashinger, and Stephen D. Hursting. "The Growing Challenge of Obesity and Cancer: An Inflammatory Issue." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1229.1 (2011): 45-52. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793838>] [[PUBMED](#)]
- [41](#)Wu, Y., and B. P. Zhou. "TNF- α /NF- κ B/Snail Pathway in Cancer Cell Migration and Invasion." *Br J Cancer British Journal of Cancer* 102.4 (2010): 639-44. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/20087353>] [[PUBMED](#)]
- [42](#)Nishimoto, S., D. Fukuda, Y. Higashikuni, K. Tanaka, Y. Hirata, C. Murata, J.-R. Kim-Kaneyama, F. Sato, M. Bando, S. Yagi, T. Soeki, T. Hayashi, I. Imoto, H. Sakaue, M. Shimabukuro, and M. Sata. "Obesity-induced DNA Released from Adipocytes Stimulates Chronic Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance." *Science Advances* 2.3 (2016). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1126%2Fsciadv.1501332>] [[PUBMED](#)]
- [43](#)Wang, Xuyi, Evan R. Simpson, and Kristy A. Brown. "Aromatase Overexpression in Dysfunctional Adipose Tissue Links Obesity to Postmenopausal Breast Cancer." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 153 (2015): 35-44. PubMed. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209254>] [[PUBMED](#)]
- [44](#)Wang, Xuyi, Evan R. Simpson, and Kristy A. Brown. "Aromatase Overexpression in Dysfunctional Adipose Tissue Links Obesity to Postmenopausal Breast Cancer." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 153 (2015): 35-44. PubMed. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209254>] [[PUBMED](#)]
- [45](#)Wang, D., and R. N. Dubois. Prostaglandins and Cancer. *Gut* 55.1 (2006): 115-22. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118353>] [[PUBMED](#)]
- [46](#)Subbaramaiah, K., P. G. Morris, X. K. Zhou, M. Morrow, B. Du, D. Giri, L. Kopelovich, C. A. Hudis, and A. J.

- Dannenberg. "Increased Levels of COX-2 and Prostaglandin E2 Contribute to Elevated Aromatase Expression in Inflamed Breast Tissue of Obese Women." *Cancer Discovery* 2.4 (2012): 356-65. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576212>] [[PUBMED](#)]
- 47 Grundy, Scott M. Metabolic Syndrome Update. *Trends in Cardiovascular Medicine* 26.4 (2016). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26654259>] [[PUBMED](#)]
 - 48 Gallagher, E. J., and D. LeRoith. "Minireview: IGF, Insulin, And Cancer." *Endocrinology* 152.7 (2011): 2546-551. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540285>] [[PUBMED](#)]
 - 49 Djiogue, S., A. H. Nwabo Kamdje, L. Vecchio, M. J. Kipanyula, M. Farahna, Y. Aldebasi, and P. F. Seke Etet. "Insulin Resistance and Cancer: The Role of Insulin and IGFs." *Endocrine Related Cancer* 20.1 (2012). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207292>] [[PUBMED](#)]
 - 50 [a](#) [b](#) [c](#) Arcidiacono, Biagio, Stefania Iritano, Aurora Nocera, Katuscia Possidente, Maria T. Nevolo, Valeria Ventura, Daniela Foti, Eusebio Chiefari, and Antonio Brunetti. "Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms." *Experimental Diabetes Research* 2012 (2012): 1-12. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701472>] [[PUBMED](#)]
 - 51 Shaw, Leslie M. "The Insulin Receptor Substrate (IRS) Proteins." *Cell Cycle* 10.11 (2011): 1750-756. [[PUBMED](#)]
 - 52 Doyle, Suzanne L., Claire L. Donohoe, Joanne Lysaght, and John V. Reynolds. "Visceral Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cancer." *Proceedings of the Nutrition Society* 71.1 (2011): 181-89. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051112>] [[PUBMED](#)]
 - 53 [a](#) [b](#) Nishimoto, S., D. Fukuda, Y. Higashikuni, K. Tanaka, Y. Hirata, C. Murata, J.-R. Kim-Kaneyama, F. Sato, M. Bando, S. Yagi, T. Soeki, T. Hayashi, I. Imoto, H. Sakaue, M. Shimabukuro, and M. Sata. "Obesity-induced DNA Released from Adipocytes Stimulates Chronic Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance." *Science Advances* 2.3 (2016). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1126%2Fsciadv.1501332>] [[PUBMED](#)]
 - 54 Lee, Byung-Cheol, and Jongsoo Lee. "Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1842.3 (2014): 446-62. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707515>] [[PUBMED](#)]
 - 55 Parekh, Parth J., Luis A. Balart, and David A. Johnson. "The Influence of the Gut Microbiome on Obesity, Metabolic Syndrome and Gastrointestinal Disease." *Clinical and Translational Gastroenterology Clin Trans Gastroenterol* 6.6 (2015). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087059>] [[PUBMED](#)]
 - 56 [a](#) [b](#) [c](#) Rogers, Connie J., Kumble Sandeep Prabhu, and Matam Vijay-Kumar. "The Microbiome and Obesity: An Established Risk for Certain Types of Cancer." *The Cancer Journal* 20.3 (2014): 176-80. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855004>] [[PUBMED](#)]
 - 57 [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) Shen, Jian, Martin S. Obin, and Liping Zhao. "The Gut Microbiota, Obesity and Insulin Resistance." *Molecular Aspects of Medicine* 34.1 (2013): 39-58. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159341>] [[PUBMED](#)]
 - 58 Caricilli, Andrea M., and Mario J.a. Saad. "Gut Microbiota Composition and Its Effects on Obesity and Insulin Resistance." *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 17.4 (2014): 312-18. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848531>] [[PUBMED](#)]
 - 59 [a](#) [b](#) Manco, Melania, Lorenza Putignani, and Gian Franco Bottazzo. "Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk." *Endocrine Reviews* 31.6 (2010): 817-44. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592272>] [[PUBMED](#)]
 - 60 Perry, Rachel J., Liang Peng, Natasha A. Barry, Gary W. Cline, Dongyan Zhang, Rebecca L. Cardone, Kitt Falk Petersen, Richard G. Kibbey, Andrew L. Goodman, and Gerald I. Shulman. "Acetate Mediates a Microbiome-brain- β -cell Axis to Promote Metabolic Syndrome." *Nature* 534.7606 (2016): 213-17. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279214>] [[PUBMED](#)]
 - 61 [a](#) [b](#) [c](#) Fukumura, Dai, Joao Incio, Ram C. Shankaraiah, and Rakesh K. Jain. "Obesity and Cancer: An Angiogenic and Inflammatory Link." *Microcirculation* 23.3 (2016): 191-206. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808917>] [[PUBMED](#)]
 - 62 Guiu, B., J. M. Petit, F. Bonnetain, S. Ladoire, S. Guiu, J.-P. Cercueil, D. Krause, P. Hillon, C. Borg, B. Chauffert, and F. Ghiringhelli. "Visceral Fat Area Is an Independent Predictive Biomarker of Outcome after First-line Bevacizumab-based Treatment in Metastatic Colorectal Cancer." *Gut* 59.3 (2009): 341-47. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837679>] [[PUBMED](#)]
 - 63 Osman, Mohammed, and Bryan Hennessy. "Obesity Correlation With Metastases Development and Response to First-Line Metastatic Chemotherapy in Breast Cancer." *Clinical Medicine Insights: Oncology CMO* (2015): 105. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628862>] [[PUBMED](#)]
 - 64 Chen, Sheng, Can-Ming Chen, Ying Zhou, Ruo-Ji Zhou, Ke-Da Yu, and Zhi-Ming Shao. "Obesity or Overweight Is Associated with Worse Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy among Chinese Women with Breast Cancer." *PLoS ONE* 7.7 (2012) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22848477>] [[PUBMED](#)]
 - 65 Incio, J., H. Liu, P. Suboj, S. M. Chin, I. X. Chen, M. Pinter, M. R. Ng, H. T. Nia, J. Grahovac, S. Kao, S. Babykutty, Y. Huang, K. Jung, N. N. Rahbari, X. Han, V. P. Chauhan, J. D. Martin, J. Kahn, P. Huang, V. Desphande, J. Michaelson, T. P. Michelakos, C. R. Ferrone, R. Soares, Y. Boucher, D. Fukumura, and R. K. Jain. "Obesity-induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy." *Cancer Discovery* (2016) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246539>] [[PUBMED](#)]
 - 66 Merika, E. E., K. N. Syrigos, and M. W. Saif. "Desmoplasia in Pancreatic Cancer. Can We Fight It?" *Gastroenterology Research and Practice* 2012 (2012): 1-10. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23125850>] [[PUBMED](#)]
 - 67 Chen, Jiezhong, Xu-Feng Huang, Liang Qiao, and Andrew Katsifis. "Insulin Caused Drug Resistance to Oxaliplatin in Colon Cancer Cell Line HT29." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2.1 (2011): 27-33.

- [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811824\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811824) [PUBMED]
- [68 a b c d](#) Griggs, J. J., P. B. Mangu, H. Anderson, E. P. Balaban, J. J. Dignam, W. M. Hryniuk, V. A. Morrison, T. M. Pini, C. D. Runowicz, G. L. Rosner, M. Shayne, A. Sparreboom, L. E. Sucheston, and G. H. Lyman. "Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 30.13 (2012): 1553-561. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473167\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473167) [PUBMED]
 - [69 a b c](#) Lyman, Gary H., and Alex Sparreboom. "Chemotherapy Dosing in Overweight and Obese Patients with Cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology Nat Rev Clin Oncol* 10.8 (2013): 451-59. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856744\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856744) [PUBMED]
 - [70 a b](#) Hourdequin, K. C., W. L. Schpero, D. R. Mckenna, B. L. Piazik, and R. J. Larson. "Toxic Effect of Chemotherapy Dosing Using Actual Body Weight in Obese versus Normal-weight Patients: A Systematic Review and Meta-analysis." *Annals of Oncology* 24.12 (2013): 2952-962. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965736\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965736) [PUBMED]
 - [71](#) Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Mar 4. [PUBMED]
 - [72](#) Lisa M. Coussens & Zena Werb. Inflammation and cancer. *Nature* (420). December 2002. [\[http://osteosarcomasupport.org/immunology/inflammation-cancer-nature-2002.pdf\]](http://osteosarcomasupport.org/immunology/inflammation-cancer-nature-2002.pdf)
 - [73](#) "Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology." (2002) [\[http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Genes/P53ID88.html\]](http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Genes/P53ID88.html)
 - [74](#) Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. 08/26/2005. [\[http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932\]](http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932)
 - [75](#) Weinberg, RA. "Finding the Anti-Oncogene." *Scientific American* (1988). 259(3): 44-51. [PUBMED]
 - [76](#) Ke Q, Ellen TP, Costa M. Nickel compounds induce histone ubiquitination by inhibiting histone deubiquitinating enzyme activity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Dec 23. [PUBMED]
 - [77](#) *Nicotiana Tabacum L. Cultivated Tobacco.* USDA Natural Resources Conservation Service. [\[http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=NITA&mapType=nativity\]](http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=NITA&mapType=nativity)
 - [78](#) *Nicotiana Tabacum* [\[http://eol.org/pages/581050/overview\]](http://eol.org/pages/581050/overview)
 - [79 a b](#) Nicotine and Tobacco. Medline Plus. [\[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000953.htm\]](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000953.htm)
 - [80](#) Leary, Warren E. Cigarette Company Developed Tobacco With Stronger Nicotine; Head of F.D.A. Tells of Chemical Manipulation. *NY Times Archives.* [\[http://www.nytimes.com/1994/06/22/us/cigarette-company-developed-tobacco-with-stronger-nicotine-head-fda-tells.html\]](http://www.nytimes.com/1994/06/22/us/cigarette-company-developed-tobacco-with-stronger-nicotine-head-fda-tells.html)
 - [81 a b c d e f g h i j](#) Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer.* 2001 Oct;1(1):82-6. [PUBMED]
 - [82](#) Inside The Tobacco Deal. Frontline. Public Broadcasting Service (PBS). [\[http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/settlement/timelines/fullindex.html\]](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/settlement/timelines/fullindex.html)
 - [83 a b c](#) Master Settlement Agreement. Washington State Office of the Attorney General. [\[http://www.atg.wa.gov/MSA.aspx#.U6HOC01dVJ9\]](http://www.atg.wa.gov/MSA.aspx#.U6HOC01dVJ9)
 - [84 a b](#) E-Cigarette History. Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives Association. [\[http://casaa.org/E-cigarette_History.html\]](http://casaa.org/E-cigarette_History.html)
 - [85](#) CVS Caremark to Stop Selling Tobacco at all CVS/pharmacy Locations. CVS Press Releases. CVS Caremark. [\[http://info.cvscaremark.com/newsroom/press-releases/cvs-caremark-stop-selling-tobacco-all-cvspharmacy-locations\]](http://info.cvscaremark.com/newsroom/press-releases/cvs-caremark-stop-selling-tobacco-all-cvspharmacy-locations)
 - [86 a b](#) Electronic Cigarettes (e-Cigarettes). U.S. Food and Drug Administration. [\[http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm172906.htm\]](http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm172906.htm)
 - [87 a b c](#) FDA proposes to extend its tobacco authority to additional tobacco products, including e-cigarettes. FDA News Release. [\[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394667.htm\]](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394667.htm)
 - [88](#) What's in a Cigarette? American Lung Association. [\[http://www.lung.org/stop-smoking/about-smoking/facts-figures/whats-in-a-cigarette.html\]](http://www.lung.org/stop-smoking/about-smoking/facts-figures/whats-in-a-cigarette.html)
 - [89](#) Cigar Smoking and Cancer. National Cancer Institute. [\[http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/cigars\]](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/cigars)
 - [90](#) An Emerging Deadly Trend: Waterpipe Tobacco Use. Tobacco Policy Project. American Lung Association. [\[http://www.lungusa2.org/embargo/slati/Trendalert_Waterpipes.pdf\]](http://www.lungusa2.org/embargo/slati/Trendalert_Waterpipes.pdf)
 - [91](#) Hookah Smoking: A Growing Threat to Public Health Issue Brief. Smokefree Communities Project. American Lung Association. [\[http://www.lung.org/stop-smoking/tobacco-control-advocacy/reports-resources/cessation-economic-benefits/reports/hookah-policy-brief.pdf\]](http://www.lung.org/stop-smoking/tobacco-control-advocacy/reports-resources/cessation-economic-benefits/reports/hookah-policy-brief.pdf)
 - [92](#) Cobb C, Ward KD, Maziak W, Shihadeh AL, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *Am J Health Behav.* 2010 May-Jun;34(3):275-85. [PUBMED]
 - [93](#) Health Risks of Waterpipes, Smokeless Tobacco, and E-cigarettes. Cancer.Net. [\[http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/tobacco-use/health-risks-waterpipes-smokeless-tobacco-and-e-cigarettes\]](http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/tobacco-use/health-risks-waterpipes-smokeless-tobacco-and-e-cigarettes)
 - [94](#) Adam M. Leventhal, David R. Strong, Matthew G. Kirkpatrick, Jennifer B. Unger, Steve Sussman, Nathaniel R. Riggs, Matthew D. Stone, Rubin Khoddam, Jonathan M. Samet, Janet Audrain-McGovern. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence.
 - [95](#) Restrict the Sale of Electronic Cigarettes. American Cancer Society. [\[http://www.cancer.org/myacs/eastern/areahighlights/cancernyj-news-ny-ecig-health-vote\]](http://www.cancer.org/myacs/eastern/areahighlights/cancernyj-news-ny-ecig-health-vote)
 - [96 a b c](#) Shu-Hong Zhu, Jessica Y Sun, Erika Bonnevie, Sharon E Cummins, Anthony Gamst, Lu Yin, Madeleine Lee. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* 2014;23:iii3-iii9. [\[http://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/suppl_3/iii3.full.pdf+html\]](http://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/suppl_3/iii3.full.pdf+html)

- [97 a b c d e](#) Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):667-75. [[PUBMED](#)]
- [98 a b c d e f](#) Smokeless Tobacco. American Cancer Society. [<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/smokeless-tobacco>]
- [99](#) Reports of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services. [<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/>]
- [100](#) Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2005-2012. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. [<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6302.pdf>]
- [101 a b](#) Let's Make the Next Generation Tobacco-Free. Surgeon General's Report. U.S. Department of Health and Human Services. [<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/consumer-guide.pdf>]
- [102](#) Heart Disease and Stroke. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/heart_disease/]
- [103](#) Just M, Ribera M, Monsó E, Lorenzo JC, Ferrándiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol.* 2007 Jan;156(1):85-91. [[PUBMED](#)]
- [104 a b](#) COPD: Learn More Breathe Better. National Heart, Lung, and Blood Institute. [<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/campaign-materials/pub/copd-atrisk.pdf>]
- [105](#) How Does COPD Affect Breathing? National Heart, Lung, and Blood Institute. [<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/what-is-copd/how-does-copd-affect-breathing.htm>]
- [106](#) What is COPD? National Heart, Lung, and Blood Institute. [<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd/>]
- [107 a b](#) You Can Control Your Asthma. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/asthma/pdfs/asthma_brochure.pdf]
- [108](#) Dumanski JP, Rasi C, Lonn M, Davies H, Ingelsson M, Giedraitis V, Lannfelt L, Magnusson PK, Lindgren CM, Morris AP, Cesarini D, Johannesson M, Tiensuu Janson E, Lind L, Pedersen NL, Ingelsson E, Forsberg LA. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y. *Science.* 2014 Dec 4. pii: 1262092. [Epub ahead of print] [[PUBMED](#)]
- [109](#) Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, Davies H, Pasupulati S, Pakalapati G, Sandgren J, Diaz de Stahl T, Zaghlool A, Giedraitis V, Lannfelt L, Score J, Cross NC, Absher D, Janson ET, Lindgren CM, Morris AP, Ingelsson E, Lind L, Dumanski JP. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):624-8. doi: 10.1038/ng.2966. Epub 2014 Apr 28. [[PUBMED](#)]
- [110 a b c d e](#) Secondhand Smoke. American Cancer Society. [<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/secondhand-smoke>]
- [111 a b c d](#) The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Publications and Reports of the Surgeon General. Office on Smoking and Health (US). Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, US); 2006. [[PUBMED](#)]
- [112 a b c d e f g](#) Secondhand Smoke (SHS) Facts. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/general_facts/]
- [113](#) Vital Signs: Nonsmokers' Exposure to Secondhand Smoke - United States, 1999-2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. [<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5935.pdf>]
- [114](#) Laubenthal J, Zlobinskaya O, Poterłowicz K, Baumgartner A, Gdula MR, Fthenou E, Keramarou M, Hepworth SJ, Kleinjans JC, van Schooten FJ, Brunborg G, Godschalk RW, Schmid TE, Anderson D. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring. *FASEB J.* 2012 Oct;26(10):3946-56. Epub 2012 Jun 22. [[PUBMED](#)]
- [115](#) Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, Breitling LP, Brenner H. F2RL3 methylation as a biomarker of current and lifetime smoking exposures. *Environ Health Perspect.* 2014 Feb;122(2):131-7. doi: 10.1289/ehp.1306937. Epub 2013 Nov 21. [[PUBMED](#)]
- [116](#) Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics.* 2012 May;7(5):432-9. doi: 10.4161/epi.19794. Epub 2012 May 1. [[PUBMED](#)]
- [117](#) Rehan VK, Liu J, Naeem E, Tian J, Sakurai R, Kwong K, Akbari O, Torday JS. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med.* 2012 Oct 30;10:129. [[PUBMED](#)]
- [118](#) Rehan VK, Liu J, Sakurai R, Torday JS. Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013 Oct 1;305(7):L501-7. Epub 2013 Aug 2. [[PUBMED](#)]
- [119](#) New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers. CDC Newsroom Press Release. Centers for Disease Control and Prevention. [<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html>]
- [120](#) Richtel, Matt. Selling a Poison by the Barrel: Liquid Nicotine for E-Cigarettes. *NY Times.* [http://www.nytimes.com/2014/03/24/business/selling-a-poison-by-the-barrel-liquid-nicotine-for-e-cigarettes.html?_r=3]
- [121](#) Jane M. Garbutt, Whitney Miller, Sherry Dodd, Neil Bobenhouse, Randall Sterkel, Robert C. Strunk. Parental Use of Electronic Cigarettes.
- [122](#) Extending Authorities to Additional Tobacco Products. U.S. Food and Drug Administration. [<http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/ucm388395.htm>]
- [123](#) Electronic Cigarette Fires and Explosions. U.S. Fire Administration. FEMA. U.S. Department of Homeland Security. [https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic_cigarettes.pdf]
- [124](#) "Man In Coma After E-Cig Blows Up In His Face". CBS Miami. [<http://miami.cbslocal.com/2015/10/27/man-in-coma-after-e-cig-blows-up-in-his-face/>]
- [125](#) "Electronic Cigarette Explodes in Man's Mouth, Burns His Face". *The Huffington Post.*

- [\[http://www.huffingtonpost.com/2012/02/16/electronic-cigarette-explode_n_1281707.html\]](http://www.huffingtonpost.com/2012/02/16/electronic-cigarette-explode_n_1281707.html)
- **126** Lee M Jablow, Ryan J Sexton. Spontaneous Electronic Cigarette Explosion: A Case Report. American Journal of Medical Case Reports 3.4 (2015): 93-94.
 - **127 a b** Tobacco-Related Mortality. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/)
 - **128 a b c d e f** The Health Consequences of Smoking; 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. [\[PUBMED\]](#)
 - **129** QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes-National Vital Statistics System, United States, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6208.pdf\]](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6208.pdf)
 - **130** Cancer Facts & Figures 2014. American Cancer Society. [\[http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf\]](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf)
 - **131** Michael Erikson, Judith Mackay, and Hana Ross. The Tobacco Atlas 4th edition. American Cancer Society. [\[http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco_Atlas_2ndPrint.pdf\]](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco_Atlas_2ndPrint.pdf)
 - **132** Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med. 2013 Jan 24;368(4):341-50. [\[PUBMED\]](#)
 - **133** How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. Surgeon General's Report. U.S. Department of Health and Human Services. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf)
 - **134** Max W, Sung HY, Shi Y. Deaths from secondhand smoke exposure in the United States: economic implications. Am J Public Health. 2012 Nov;102(11):2173-80. Epub 2012 Sep 20. [\[PUBMED\]](#)
 - **135** Toll of Tobacco in the United States of America. Campaign for Tobacco-Free Kids. [\[http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0072.pdf\]](http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0072.pdf)
 - **136** Fast Facts. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/)
 - **137** Best Practices for Comprehensive Tobacco Control Programs-2014. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/stateandcommunity/best_practices/pdfs/2014/comprehensive.pdf\]](http://www.cdc.gov/tobacco/stateandcommunity/best_practices/pdfs/2014/comprehensive.pdf)
 - **138** The 1998 State Tobacco Settlement 15 Years Later. Campaign for Tobacco-Free Kids. [\[http://www.tobaccofreekids.org/what_we_do/state_local/tobacco_settlement/\]](http://www.tobaccofreekids.org/what_we_do/state_local/tobacco_settlement/)
 - **139 a b** Federal Trade Commission Cigarette Report for 2011. United States Federal Trade Commission. [\[http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-cigarette-report-2011/130521cigarettereport.pdf\]](http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-cigarette-report-2011/130521cigarettereport.pdf)
 - **140 a b c** Economic Facts About U.S. Tobacco Production and Use. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/economics/econ_facts/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/economics/econ_facts/)
 - **141** Cigarette Consumption. Tobaccoatlas.org. [\[http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/products/cigarette_consumption/cigarette_consumption_pdf.pdf\]](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/products/cigarette_consumption/cigarette_consumption_pdf.pdf)
 - **142 a b** Manufacturing Cigarettes. Tobaccoatlas.org. [\[http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/industry/manufacturing/manufacturing_pdf.pdf\]](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/industry/manufacturing/manufacturing_pdf.pdf)
 - **143 a b** Huang Yanzhong. E-Cigarettes: China's Next Growth Industry. Forbes. [\[http://www.forbes.com/sites/yanzhonghuang/2014/05/27/e-cigarettes-chinas-next-growth-industry/\]](http://www.forbes.com/sites/yanzhonghuang/2014/05/27/e-cigarettes-chinas-next-growth-industry/)
 - **144** Duke JC, Lee YO, Kim AE, Watson KA, Arnold KY, Nonnemaker JM, Porter L. Exposure to Electronic Cigarette Television Advertisements Among Youth and Young Adults. Pediatrics. 2014 Jun 2. pii: peds.2014-0269. [Epub ahead of print] [\[PUBMED\]](#)
 - **145** Tomar SL, Alpert HR, Connolly GN. Patterns of dual use of cigarettes and smokeless tobacco among US males: findings from national surveys. Tob Control. 2010 Apr;19(2):104-9. Epub 2009 Dec 11. [\[PUBMED\]](#)
 - **146 a b** Federal Trade Commission Smokeless Tobacco Report for 2011. United States Federal Trade Commission. [\[http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-smokeless-tobacco-report-2011/130521smokelesstobaccoreport.pdf\]](http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-smokeless-tobacco-report-2011/130521smokelesstobaccoreport.pdf)
 - **147** TTB's Responsibilities - What We Do. Consumer Corner. Alcohol and Tobacco Tax Bureau. U.S. Department of the Treasury. [\[http://www.ttb.gov/consumer/responsibilities.shtml#Tobacco\]](http://www.ttb.gov/consumer/responsibilities.shtml#Tobacco)
 - **148** Legislation. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/by_topic/policy/legislation/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/by_topic/policy/legislation/)
 - **149** Overview of the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act. Consumer Fact Sheet. Center for Tobacco Products. U.S. Food and Drug Administration. [\[http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM336940.pdf\]](http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM336940.pdf)
 - **150** Jones WJ, Silvestri GA. The Master Settlement Agreement and its impact on tobacco use 10 years later: lessons for physicians about health policy making. Chest. 2010 Mar;137(3):692-700. [\[PUBMED\]](#)