719 R730.231
D17

中国科学院科学出版基金资助出版

双区理论

致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系

戴乾圜 著

A0917920

科学出版社

2000

需要全本请访问 www.ertongbook.com

内 容 简 介

本书全面系统地介绍作者多年来对致癌机理和致癌剂的结构与生理效应关系的研究所得出的理论——双区理论。

全书共6章，分别介绍环境中的化学致癌剂及其环境影响；致癌剂的化学结构与生理效应之间的关系；多环芳烃结构与致癌性能关系的定量理论处理所揭示的致癌机理；双区理论在化学致癌作用中的普遍意义；内源物致癌作用、物理和病毒致癌作用及致癌机理的探讨；双区理论的实验证明和应用前景。

本书可供从事环境化学、药物化学、有机化学、生物化学、基础医学、分子生物学、分子遗传学等方面的科技工作者和大专院校师生参考。对于从事癌的化学与分子生物学研究工作者也有较大参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

双区理论：致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系
戴乾圜著. -北京：科学出版社，2000
ISBN 7-03-007126-3

Ⅰ. 双… Ⅱ. 戴… Ⅲ. 致癌因素：致病化学因素-研究 Ⅳ. R730.231

中国版本图书馆CIP数据核字(1998)第34250号

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码：100717
新蕾印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经销
*
2000年3月第 一 版 开本：787×1092 1/16
2000年3月第一次印刷 印张：22
印数：1—1 200 字数：502 000
定价：55.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈新欣〉）

绪　论

本书将综述作者在化学致癌剂和化学致癌机理方面的研究。20 年前，作者提出了阐明化学致癌机理的双区理论(Di-region Theory)，双区理论提出以后使过去难以解释的各类致癌物质的分子结构与其致癌性能之间的关系，可以用分子结构与化学活性之间的关系合理地阐释。在提出双区理论的过程中，作者拟定了称为非经验定量结构生理效应关系(Non-Empirical Quantitative Structure-Biological Activity Relationship)的研究方法。因此，本书在简单阐述非经验定量结构生理效应关系的基础上，将主要介绍双区理论在阐明化学致癌剂的结构生理效应关系方面的应用，展望其可能的应用前景。当然，对于化学致癌剂的环境影响，癌的化学预防等一般性问题，本书也将有所探讨。作者奢望，本书既是一本介绍双区理论这一科学成果的专著，也是探讨化学致癌剂和致癌机理的一本著作。在进入正文以前，首先说明几个问题，不过这里不再援引文献，有关文献引用可以参看正文。双区理论的近期综述，可以参看分子工程杂志(Mol. Eng. 1998,No. 1)。此外，科学通报也将刊登一篇双区理论的综述，希望该综述能够与本书同时与读者见面。

本书第一章，综述环境中的化学致癌剂的研究及其近年来的研究进展。在本书第二章中，作者指出 Linus Pauling 在其晚年，对分子结构与生理效应间关系的研究给予了高度的重视。1975 年，Pauling 将理论有机化学划分成三个关系，即分子结构与化学活性、物理性质及生理效应之间的关系。Pauling 指出："对于前两个关系或相关性，我们已有深刻的了解，而对最后一个关系的研究，我们至今的探讨仍然收效甚微"。可见，分子结构与生理效应之间关系的研究，即根据物质的分子结构非经验性地预言其生理效应，或者进而计算生理活性的强度的问题，是本世纪以来的一个有待突破的问题。Pauling 写道："这一问题，仍然是科学上最大而且最为重要的课题之一，它正向年轻一代的科学工作者提出了挑战"。

在环境中的化学致癌剂的研究中，人们历来希望将分子结构与生理效应关系的研究，作为阐明化学致癌机理的一个突破口。O. Schmidt 和 R. Daudel 在探讨多环芳烃致癌作用的机理时，首次将量子化学用于生理活性的研究。之后 B. 和 A. Pullman 基于量子化学，探讨多环芳烃结构致癌性能关系时，提出了 K 区理论。J. M. Miller 和 E. C. Miller 基于代谢研究，提出了关于致癌剂代谢形成的亲电中间体概念。D. M. Jerina 也是在探讨多环芳烃结构致癌性能关系的时候，提出了湾区理论。这一系列研究，不仅是结构致癌性能关系的著名学说，而且在整个结构生理效应关系的研究领域，也是具有最重要影响的代表性工作。上述 Daudel，Pullmans 等的研究是一种非经验的定性结构生理效应关系研究，即希望通过理论化学计算，判别多环芳烃母体是否致癌，至于 Millers 和 Jerina 的工作则实质上只是经验性的定性结构生理效应关系方面的工作，但原则上这类工作可以通过计算而提高其理论水平，我们将上述工作均列入非经验定性结构生理效应关系研究的范畴。目前，简称为 QSAR 的所谓定量结构生理效应关系(Quantitative Structure-Biological Activity Relationship)，实质上只是一种经验性的工作，它不可能阐明有关现象的机理，而主

的，有害的，专门产生癌症的，来源于我们祖先的祖先，即病毒的致癌基因，“致癌基因”作为永远潜伏的生癌因子，虽经亿万年的演化仍然残存于哺乳动物的细胞中，一旦受辐射，化合物，老化等的启动作用，将萌发而产生癌症。Temin 后来的综述，虽然建议以“原病毒”来替代“致癌基因”的概念，但实际通过其重大的影响支持了这种学说，使之产生广泛的影响。由于方法学方面的原因，直到 80 年代末以前，还没有适当的方法可以证明癌症是由基因即 DNA 的变异所诱发。正是由于这种困难，使 Huebner 和 Todaro 的“致癌基因”假说的影响，一直延续到 80 年代末期。例如，Hathway 1986 年的著作仍然未加分辨地认为“致癌基因”假说是里程碑性质的贡献。双区理论通过 NEQSAR 的研究发现，致癌作用不仅是一种双官能烷化作用，而且两个烷化中心的最优距离大约为 280～300pm 之间，这正好与 DNA 互补碱基成对亲核原子之间的距离相匹配，表明致癌作用的靶的必然是 DNA 的互补碱基。因此，双区理论用 NEQSAR 方法，证明了致癌作用是由 DNA 的突变所引起，即致癌作用必然是基因毒性的。不过，致癌作用是否必然与 DNA 的变异相关联，至今并非是完全没有争议的。Ames 实验等短期实验方法得到广泛使用以来，发现若干致癌剂在 Ames 实验等致突变实验中却得到负的结果。因此，有人认为对致突变作用具正效应的致癌剂是基因毒性的，而对致突变作用呈负效应的致癌剂是非基因毒性的。后来，有人建议将非基因毒性称为表基因毒性(epigenetic toxicity)。作者在第六章指出，分析所有对致突变作用呈负效应的致癌剂以后，发现这里有两种情况。第一种情况是所使用的代谢活化系统不够活泼，或者方法本身不能作出判别。这时往往使用其他致突变系统，如微核试验，非整倍体试验，小鼠斑点试验等其他方法，则有关的致癌物均显示明确的基因毒性。第二种情况是有关的致癌剂是嵌入剂或抗代谢中间体，或者在体内可以转变成抗代谢中间体。即有关的致癌剂是第二类致癌剂，其最终的间接作用也是基因毒性的，但短期试验方法通常难以表现其基因毒性。按照作者的观点，目前的实验还未能证明存在着任何一种非基因毒性的致癌剂，因此不具基因毒性的致癌剂是不可能存在的。在本书中将进一步论证上述观点。

本书的第五章和第六章的有关章节，也将综述病毒致癌作用研究的近代进展。为了解释 DNA 互补碱基的共价交联为什么会诱发癌症，作者于 1979 年提出假说认为：DNA 互补碱基之间的共价交联，是哺乳动物细胞难以修复的损伤。这种损伤可能通过互补移码变异，而以极小的概率使转录酶的基因，突变形成逆转录酶的基因，于是蕴含错误信息的 DNA 分子，通过逆转录而感染周围的正常 DNA 分子，经历潜伏期而最终引起细胞的癌变。由于双区理论通过 NEQSAR，证明了致癌作用是由 DNA 的变异所诱发，因此能够较早地恢复了染色体的变异诱发癌症的学说。不过，上述观点也需要有所补充。我们在第六章的论证中指出：甚至在原核细胞中，其点突变如 GC→AT，GC→TA 等的点突变，相当大的成分是由互补碱基的交联所引起。已有的实验发现，2-乙酰胺基芴引起高达 95%以上的移码变异，而甲磺酸乙酯则引起高达 97%的 GC→AT 的点突变。因此，移码变异和各种点突变都可以作为 DNA 发生进一步变异的基础。不过，上述观点与致癌作用的近代分子生物学的研究是没有矛盾的，并且上述论述较早地表达了若干重要的观点。致突变谱是难以解释的，本书借双区理论对致突变谱提出了若干合理的解释。

1987 年，美国 R. Tjian(美籍华人田氏)等人在病毒的研究中，借实验证明病毒的致癌作用，是由控制转录的正常的基因所启动，这正好与作者于 8 年前在化学致癌机理的研究

的，有害的，专门产生癌症的，来源于我们祖先的祖先，即病毒的致癌基因，“致癌基因”作为永远潜伏的生癌因子，虽经亿万年的演化仍然残存于哺乳动物的细胞中，一旦受辐射，化合物，老化等的启动作用，将萌发而产生癌症。Temin 后来的综述，虽然建议以“原病毒”来替代“致癌基因”的概念，但实际通过其重大的影响支持了这种学说，使之产生广泛的影响。由于方法学方面的原因，直到 80 年代末以前，还没有适当的方法可以证明癌症是由基因即 DNA 的变异所诱发。正是由于这种困难，使 Huebner 和 Todaro 的“致癌基因”假说的影响，一直延续到 80 年代末期。例如，Hathway 1986 年的著作仍然未加分辨地认为“致癌基因”假说是里程碑性质的贡献。双区理论通过 NEQSAR 的研究发现，致癌作用不仅是一种双官能烷化作用，而且两个烷化中心的最优距离大约为 280～300pm 之间，这正好与 DNA 互补碱基成对亲核原子之间的距离相匹配，表明致癌作用的靶的必然是 DNA 的互补碱基。因此，双区理论用 NEQSAR 方法，证明了致癌作用是由 DNA 的突变所引起，即致癌作用必然是基因毒性的。不过，致癌作用是否必然与 DNA 的变异相关联，至今并非是完全没有争议的。Ames 实验等短期实验方法得到广泛使用以来，发现若干致癌剂在 Ames 实验等致突变实验中却得到负的结果。因此，有人认为对致突变作用具正效应的致癌剂是基因毒性的，而对致突变作用呈负效应的致癌剂是非基因毒性的。后来，有人建议将非基因毒性称为表基因毒性(epigenetic toxicity)。作者在第六章指出，分析所有对致突变作用呈负效应的致癌剂以后，发现这里有两种情况。第一种情况是所使用的代谢活化系统不够活泼，或者方法本身不能作出判别。这时往往使用其他致突变系统，如微核试验，非整倍体试验，小鼠斑点试验等其他方法，则有关的致癌物均显示明确的基因毒性。第二种情况是有关的致癌剂是嵌入剂或抗代谢中间体，或者在体内可以转变成抗代谢中间体。即有关的致癌剂是第二类致癌剂，其最终的间接作用也是基因毒性的，但短期试验方法通常难以表现其基因毒性。按照作者的观点，目前的实验还未能证明存在着任何一种非基因毒性的致癌剂，因此不具基因毒性的致癌剂是不可能存在的。在本书中将进一步论证上述观点。

本书的第五章和第六章的有关章节，也将综述病毒致癌作用研究的近代进展。为了解释 DNA 互补碱基的共价交联为什么会诱发癌症，作者于 1979 年提出假说认为：DNA 互补碱基之间的共价交联，是哺乳动物细胞难以修复的损伤。这种损伤可能通过互补移码变异，而以极小的概率使转录酶的基因，突变形成逆转录酶的基因，于是蕴含错误信息的 DNA 分子，通过逆转录而感染周围的正常 DNA 分子，经历潜伏期而最终引起细胞的癌变。由于双区理论通过 NEQSAR，证明了致癌作用是由 DNA 的变异所诱发，因此能够较早地恢复了染色体的变异诱发癌症的学说。不过，上述观点也需要有所补充。我们在第六章的论证中指出：甚至在原核细胞中，其点突变如 GC→AT，GC→TA 等的点突变，相当大的成分是由互补碱基的交联所引起。已有的实验发现，2-乙酰胺基芴引起高达 95％以上的移码变异，而甲磺酸乙酯则引起高达 97％的 GC→AT 的点突变。因此，移码变异和各种点突变都可以作为 DNA 发生进一步变异的基础。不过，上述观点与致癌作用的近代分子生物学的研究是没有矛盾的，并且上述论述较早地表达了若干重要的观点。致突变谱是难以解释的，本书借双区理论对致突变谱提出了若干合理的解释。

1987 年，美国 R. Tjian(美籍华人田氏)等人在病毒的研究中，借实验证明病毒的致癌作用，是由控制转录的正常的基因所启动，这正好与作者于 8 年前在化学致癌机理的研究

需要全本请访问 www.ertongbook.com

的，有害的，专门产生癌症的，来源于我们祖先的祖先，即病毒的致癌基因，“致癌基因”作为永远潜伏的生癌因子，虽经亿万年的演化仍然残存于哺乳动物的细胞中，一旦受辐射，化合物，老化等的启动作用，将萌发而产生癌症。Temin 后来的综述，虽然建议以“原病毒”来替代“致癌基因”的概念，但实际通过其重大的影响支持了这种学说，使之产生广泛的影响。由于方法学方面的原因，直到 80 年代末以前，还没有适当的方法可以证明癌症是由基因即 DNA 的变异所诱发。正是由于这种困难，使 Huebner 和 Todaro 的“致癌基因”假说的影响，一直延续到 80 年代末期。例如，Hathway 1986 年的著作仍然未加分辨地认为“致癌基因”假说是里程碑性质的贡献。双区理论通过 NEQSAR 的研究发现，致癌作用不仅是一种双官能烷化作用，而且两个烷化中心的最优距离大约为 280～300pm 之间，这正好与 DNA 互补碱基成对亲核原子之间的距离相匹配，表明致癌作用的靶的必然是 DNA 的互补碱基。因此，双区理论用 NEQSAR 方法，证明了致癌作用是由 DNA 的突变所引起，即致癌作用必然是基因毒性的。不过，致癌作用是否必然与 DNA 的变异相关联，至今并非是完全没有争议的。Ames 实验等短期实验方法得到广泛使用以来，发现若干致癌剂在 Ames 实验等致突变实验中却得到负的结果。因此，有人认为对致突变作用具正效应的致癌剂是基因毒性的，而对致突变作用呈负效应的致癌剂是非基因毒性的。后来，有人建议将非基因毒性称为表基因毒性(epigenetic toxicity)。作者在第六章指出，分析所有对致突变作用呈负效应的致癌剂以后，发现这里有两种情况。第一种情况是所使用的代谢活化系统不够活泼，或者方法本身不能作出判别。这时往往使用其他致突变系统，如微核试验，非整倍体试验，小鼠斑点试验等其他方法，则有关的致癌物均显示明确的基因毒性。第二种情况是有关的致癌剂是嵌入剂或抗代谢中间体，或者在体内可以转变成抗代谢中间体。即有关的致癌剂是第二类致癌剂，其最终的间接作用也是基因毒性的，但短期试验方法通常难以表现其基因毒性。按照作者的观点，目前的实验还未能证明存在着任何一种非基因毒性的致癌剂，因此不具基因毒性的致癌剂是不可能存在的。在本书中将进一步论证上述观点。

本书的第五章和第六章的有关章节，也将综述病毒致癌作用研究的近代进展。为了解释 DNA 互补碱基的共价交联为什么会诱发癌症，作者于 1979 年提出假说认为：DNA 互补碱基之间的共价交联，是哺乳动物细胞难以修复的损伤。这种损伤可能通过互补移码变异，而以极小的概率使转录酶的基因，突变形成逆转录酶的基因，于是蕴含错误信息的 DNA 分子，通过逆转录而感染周围的正常 DNA 分子，经历潜伏期而最终引起细胞的癌变。由于双区理论通过 NEQSAR，证明了致癌作用是由 DNA 的变异所诱发，因此能够较早地恢复了染色体的变异诱发癌症的学说。不过，上述观点也需要有所补充。我们在第六章的论证中指出：甚至在原核细胞中，其点突变如 GC→AT，GC→TA 等的点突变，相当大的成分是由互补碱基的交联所引起。已有的实验发现，2-乙酰胺基芴引起高达 95%以上的移码变异，而甲磺酸乙酯则引起高达 97%的 GC→AT 的点突变。因此，移码变异和各种点突变都可以作为 DNA 发生进一步变异的基础。不过，上述观点与致癌作用的近代分子生物学的研究是没有矛盾的，并且上述论述较早地表达了若干重要的观点。致突变谱是难以解释的，本书借双区理论对致突变谱提出了若干合理的解释。

1987 年，美国 R. Tjian(美籍华人田氏)等人在病毒的研究中，借实验证明病毒的致癌作用，是由控制转录的正常的基因所启动，这正好与作者于 8 年前在化学致癌机理的研究

中，所得到的结论相一致。从文献上看，正是作者首次根据理论和实验研究指出：致癌作用是由正常基因的变异所引起，而且是由生命活动中最重要的基因的变异所引起，即转录酶基因的变异或即控制转录的基因的变异所启动。大约在90年代以前，一般认为Huebner和Todaro的“致癌基因”存在于正常细胞中，称为“原祖致癌基因”(proto-oncogene)，即由病毒经长期演化仍然残存的可以萌发成为癌症的异常的致癌基因。在致癌的逆病毒中，发现存在与原祖致癌基因的碱基次序高度一致，或者能够依靠互补的氢键而互相匹配结合的基因，称为致癌基因。病毒中的致癌基因都是发生了变异的原祖致癌基因，称为病毒致癌基因或简写成v-致癌基因，原祖致癌基因即正常细胞中的所谓“致癌基因”，也称为细胞致癌基因或者简写成c-致癌基因。90年代以来，愈来愈多的细胞生物学家承认，所谓原祖致癌基因即c-致癌基因都是细胞中的正常组分，对细胞的生长、分裂和繁殖等起着最为关键性的作用。实验证明，c-致癌基因或者与转录过程直接相关的转录因子等相关，或者与转录过程的信息系统的基因即激酶、激酶接受体或生长因子等相关。致癌的逆病毒通过逆转录使正常的c-致癌基因，突变成发生了变异的v-致癌基因时，则可能丧失对细胞生长的控制而促使细胞的无限生长，分裂，从而引起细胞的癌变。目前，已经鉴别了大约60种的所谓致癌基因，不过，没有任何一种单一的致癌基因能够诱发细胞的癌变，启动细胞的癌变往往是多种致癌基因和其他因素协同作用的结果。癌的细胞生物学研究在80年代末以来的另一重要成果，是在细胞中发现了肿瘤抑制基因，肿瘤抑制基因的缺失或变异，将丧失对细胞癌变的控制而容许细胞的癌变。目前，已经发现了不足20种的肿瘤抑制基因，若干肿瘤抑制基因可以控制特定癌症的萌发。

70年代初，Baltimore和Temin的逆转录酶的发现是一个里程碑性质的成果。作者在研究双区理论的过程中，曾经预言逆转录酶和逆转录过程对致癌作用的重要性，当然作者相信这一预言，将会在化学致癌、物理致癌以及病毒致癌作用中都会得到证实。不过，80年代以来，逆转录酶在致癌作用、生命活动以及演化过程中的重要性，正愈来愈多地获得实验证明。过去认为致癌DNA病毒与诱发细胞的癌变与逆转录无关，近来证明乙型肝炎DNA病毒在其繁殖和诱发正常细胞癌变中均与逆转录酶的作用有关。因此，无论致癌RNA病毒或致癌DNA病毒都涉及到逆转录酶的作用。近来的研究证明，可转移因子实际上是一个逆转录体，在其两个末端重复序之间，蕴含着逆转录过程所需要的一切信息，从而使之在基因组中发生转移和整合。细菌中则有相应的逆转录子的存在。而在正常细胞中，合成端粒的端粒酶中除RNA作为合成端粒的模板以外，其中的蛋白质组分就是一种逆转录酶。根据致突变的研究，一般而论，致突变剂只引起负或正的移码变异，以及各种形式的点突变。然而，在癌细胞的染色体中，我们发现基因的各种移位转移、染色体中基因的翻转和基因的放大等等，这类突变均可能是由逆转录过程在移码变异和点突变的基础上而进一步引起的。目前，已经发现：致突变剂或致癌剂可以在大肠杆菌中，化学诱发类噬菌体的产生。而可以引发白血病、淋巴瘤、鼻咽癌和肝细胞癌的致癌剂，除在动物中引发相应的癌症以外，也在相应的癌细胞中诱发产生相应的类RNA病毒或类DNA病毒的粒子。这些有待进一步探讨的现象，与双区理论的致癌机理是一致的。

在第六章中，作者将讨论双区理论的实验验证，作者的实验室借Kohn所发展的碱洗脱过滤法，证明致癌的多环芳烃、致癌的氮杂芳烃、致癌的芳香胺、致癌的偶氮染料、致癌的无机金属离子和致癌的常规致突变剂如肼，均与致癌剂剂量相关地引起DNA-DNA和

DNA-蛋白质之间的交联。分离致癌剂引起的桥接互补碱基的工作正在进行。一个新的发现是，苯并[a]芘代谢活化以后，大约95%引起的是DNA-DNA股间交联，而只有很少的成分是DNA-蛋白质之间的交联。许多抗癌剂则往往DNA-蛋白质交联的比率，高于其引起的DNA-DNA股间交联。其他强力致癌剂也均引起较高的DNA-DNA交联比率。可能，平面性的并且富于电子的苯并[a]芘分子，在DNA上的嵌入作用，引导致癌剂区域选择性地与DNA双螺旋发生反应。此外，作者也展望了与致癌机理密切相关的若干问题的进展，如致突变作用及其突变谱的可能产生机理，非DNA共价键合型致癌剂及其作用机理，逆转录过程研究的进展等等。这些问题对致癌机理研究的进一步发展，可能会有新的启示。

此外，作者综述了近年来关于癌的化学预防剂的研究进展，目前已经研究过的癌化学预防剂可能可以分为三类，即活性物类捕获剂、氧化还原酶增效剂和转录受体激活剂三类。最后一个分类，是作者建议的，其机理研究还作得很少，希望通过强调这一类型的癌化学预防剂，能够引起继后的更多研究。癌化学预防剂的研究也与双区理论有关，例如曾经证明癌化学预防剂3-吲哚-甲醇只抑制致癌剂的两个烷化中心之一而就可以发挥抑癌作用。癌化学预防剂的研究只停留于食品成分的研究，自然界的芳香成分根据不成文的流行病调查，显然也具有抑癌作用，当然其动物实验具有更多的困难，但希望今后能有人研究，这个研究对化妆品显然也有意义。因此，现将老伴所绘牡丹与致癌物分子摆在一起作为封面底图，意味着牡丹的芳香会将毒性化解，希望这不仅是艺术，也希望会成为科学。作者提出双区理论以后，一直企图将双区理论应用于抗癌剂的设计和研制，希望能够在高选择性抗癌剂和治疗疑难癌症的抗癌剂的合成方面，有所突破。本书将简单介绍其中已经获得专利授权的若干工作。

双区理论使我国在致癌剂和致癌机理方面的研究，受到国际科学界的注意。而老骥伏枥，虽壮心不已，然夕阳无限好，即便人活百岁，终将退出舞台。作者借此机会将这一成果奉献给我国青年一代，希望他们在生命科学研究中能够得到有力的支持，使我国在致癌剂和致癌机理的研究走在世界水平的前列。

第一章　环境中的化学致癌剂及其环境影响

作者在探讨环境中致癌物质的化学结构与其致癌潜力之间的关系中，提出了阐明化学致癌机理的双区理论[1,2]。在提出双区理论之时，作者曾经发表过化学致癌剂及其环境影响的综述[3]，近20年来，环境中化学致癌剂的研究，始终是化学、生物、医学和环境科学交界点上的热门话题，早在80年代就发表过许多这方面颇有影响的专著[4~8]。近年来，有人还编辑了致癌活性化合物的手册[9]，虽然其中不慎将强力致癌的苯并[a]芘误疑是致癌剂，而将不致癌的苯并[k]荧蒽误作肯定致癌剂，是一个极不应该出现的错误，不过该书系统收集了有关化合物的文献资料，是有参考价值的。今天，环境中的化学致癌剂是诱发人类产生癌症的最主要根源的认识，已为流行病学、环境化学方面的工作者所普遍接受。近10年来，这方面的研究也有若干重要进展，在近代资料的基础上对其首先加以回顾，有利于继后关于致癌机理和非经验定量结构生理效应关系以及双区理论的探讨。

1.1　癌症病因的近代认识

癌症的病因问题虽然仍有不同看法，但经多年研究已经取得大体一致的认识。在遗传因子、病毒感染和环境中的化学物质以及辐射等环境因素可能病因方面，一般认为环境中的化学物质和其他外源性物理因素起着最为主导的作用[10]。感染若干所谓致癌病毒的人群，只有很少部分出现癌症，因此病毒可能只是次要的因素。遗传方面虽然也存在若干高发某些癌症的人群，但这只是极少的一部分人群，而且往往这些人群的出现也与环境有关。

§1.1.1　癌症病因的环境化学因素重要性

环境中化学物质是诱发癌症主要因素的科学根据如下。第一，实验证明：多种化学物质可以诱发动物癌症，显然也可以诱发人类癌症，这类化合物称为化学致癌剂。化学分析表明：环境中就存在着微量这种致癌物质，如以苯并[a]芘为代表的多环芳烃，以N，N-二甲亚硝胺为代表的N-亚硝基化合物和以黄曲霉素为代表的霉菌毒素等多种多样的化学致癌剂[3,10]。第二，流行病学调查证明：地区性或职业环境中癌症的高发与化学致癌剂的存在相关[10]。例如英国曾经是世界肺癌发病率最高的国家，认为与其过去的能源以煤为主而引起多环芳烃的污染有关。随着城市的煤气化，近年来英国的肺癌发病率已大幅度降低。我国过去肝癌发病率为世界最高的国家，则可能与黄曲霉素等的霉菌污染有关，随着粮食等储存条件的改善，我国肝癌的发病率也正大幅度降低。当然，实际因素的影响可能更为复杂，但现在往往可以将流行病调查和化学分析相结合，对环境中的致癌因子作出有相当根据的估计。

§1.1.2　遗传因子与癌症发病率的关系

遗传因子看来不是诱发癌症的主要原因。这方面的著名证据，有关于在美日本移民癌

症发病率的调查[4,10]。日本是世界胃癌发病率最高的国家，胃癌男女合计的调查死亡率曾达10万人口的39.29，但结肠癌的发病率则较低，死亡率仅为10万人口的9.62。美国的肠癌发病率是美洲最高的国家，其死亡率达10万人口的16.58，而胃癌的发病率则是世界最低的国家之一，死亡率仅为10万人口的4.98。日本人胃癌发病率较高的根源，可能与其食用熏烤食物的习惯有关，熏烤食品中不仅会有致癌多环芳烃的污染，而且也有致癌杂环芳胺的生成。结肠癌发病率最高的国家都是肉食品消耗较多的发达国家，如新西兰、丹麦和美国等。研究认为这些国家的肠癌高发与其脂肪消耗多，而引起胆酸的过多分泌有关，因为胆酸是一种促癌剂。日本人在美国的移民，其第一代与日本本国类似表现胃癌高发而肠癌低发；然而到第三代及以后显然与饮食习惯的变化有关，则与美国人一致表现结肠癌高发而胃癌低发。此外，也存在因近亲通婚而出现的高发乳腺癌的人群，或历代的错误饮食习惯而形成的结肠癌高发的家族，并且分离了可能因突变形成的特殊的有关癌症的敏感基因，不过这些人群相对比例很少，而且其形成可能也与环境中的化学因素有关。遗传因子可能出现癌症的敏感因素，但看来不是直接的诱发因素。

§1.1.3 致癌病毒与癌症发病率的关系

自1911年发现禽类的劳氏肉瘤病毒以来，在禽类中发现了多种病毒，后来也发现了可以诱发类人猿癌症的SV_{40}病毒，但这些病毒都证明不会诱发人类的癌症。因此过去认为病毒对于诱发人类的作用是很小的。近年来才发现了若干可以诱发人类癌症的病毒[11]，不过在病毒感染以后也只有很少部分人出现癌症，而且其潜伏期也较长，现在的看法是病毒对癌症发病率有一定影响但并非主要因素。在已经证明的人癌症相关病毒中，除Epstein-Barr病毒以外，其他人癌症相关病毒都可以通过性交传染。现在发现的人癌症相关病毒中，有三种DNA病毒，其中Epstein-Barr病毒(EBV)或俗称为疱疹病毒，可因儿童长期感染疟疾出现免疫系统缺陷后而诱发地方性布氏淋巴瘤。此外，也与鼻咽癌、高阶B-细胞淋巴癌和何杰金氏病等癌症相关，在大部分或相当部分这类癌症中可以分离出类EBV病毒的粒子，例如从100%的鼻咽癌和95%的地方性布氏淋巴瘤都可以分离出类EBV病毒的粒子。乙型肝炎病毒(HBV)是一种具有双股DNA基因组的病毒，在80%的肝癌中曾分离出HBV病毒，患乙型肝炎的人群中有更高的肝癌发病率。人乳头状瘤病毒(HPV)是一种环状双股DNA病毒，有HPV16，18和HPV5，8等两种亚型。在90%的子宫颈癌中可以分离出HPV病毒，HPV病毒的感染也与子宫颈癌的高发相关，并且也与同性恋者的肛门鳞状细胞癌有关。人T-细胞白血病病毒(HTLV)和人免疫缺陷病毒(HIV)则都是以RNA为核心的逆病毒，在100%的成人T-细胞白血病淋巴瘤中发现有HTLV病毒的存在；而HIV病毒则与艾滋病人中卡坡氏肉瘤、非何杰金淋巴瘤、何杰金氏病和肛门鳞状细胞癌的高发有关。

§1.1.4 环境中化学致癌剂研究的重要性

大多数流行病学和环境化学方面的工作者，更加重视环境因素对于癌症病因的作用，通常认为癌症的75%～90%是由环境中的化学致癌剂所诱发。医学和微生物方面的工作者虽然更加注意病毒的研究，但一般认为病毒所引起的癌症不会超过15%。当然，这方面的准确定量估价是有困难的，不过综合上述估计，可以大致认为：80%以上的癌症是由环

境中的化学致癌剂和其他环境致癌因素所诱发，10%以下的癌症则与病毒的作用有关，其余不足10%的癌症可能与其他因素相关，如心理因素，遗传影响或原因不明的所谓自发癌等等[10]。

1.2 环境致癌剂和环境癌

致癌剂污染大气、水体、土壤、食品甚至药物，并通过呼吸、饮水、饮食、接触经皮肤或治疗等而作用于人类。在大环境中，即人们普遍生活的环境中存在着微量致癌物质，最重要的有多环芳烃、霉菌毒素、N-亚硝基化合物和杂环芳胺等。这类致癌物质也可能在小环境中存在，即也可能在职业环境或个别人群的特定环境中存在，但是它们在大环境中的存在对所有的人都可能产生影响，从而是致癌污染防护的主要对象。

§1.2.1 多环芳烃

致癌多环芳烃可以诱发人类和动物癌症的研究，首先揭示了环境中致癌物质的存

表 1.1 大气中常见的多环芳烃

IUPAC 名称	特征数符号[1)]	致癌性能	分子式	分子量	沸点(℃)
芴	2H43(5)-6H	(－)	$C_{13}H_{10}$	166	293
菲	3H4240	(－)	$C_{14}H_{10}$	178	338.4
蒽	3H4141	(－)	$C_{14}H_{10}$	178	340
荧蒽	4H40(5)330	(－)	$C_{16}H_{10}$	202	383.5
芘	4H3232	(－)	$C_{16}H_{10}$	202	393.5
苯并[ghi]荧蒽	5H32230(5)	(－)	$C_{18}H_{10}$	226	431.8
环戊烯并[cd]芘	5H3222(5)1	(±)	$C_{18}H_{10}$	226	439
苯并[a]蒽	4H421410	(+/－)	$C_{18}H_{12}$	228	437.5
三亚苯	4H404040	(－)	$C_{18}H_{12}$	228	438.5
屈	4H420420	(+)	$C_{18}H_{12}$	228	441
苯并[b]荧蒽	5H410(5)4030	(+++)	$C_{20}H_{12}$	252	481.2
苯并[k]荧蒽	5H410(5)3301	(－)	$C_{20}H_{12}$	252	481
苯并[j]荧蒽	5H420(5)3300	(++±)	$C_{20}H_{12}$	252	480
苯并[e]芘	5H403230	(－)	$C_{20}H_{12}$	252	492.9
苯并[a]芘	5H412320	(+++++)	$C_{20}H_{12}$	252	495.5
苝	5H330330	(－)	$C_{20}H_{12}$	252	497[2)]
印并[1,2,3-cd]荧蒽	6H40(5)20(5)4020	(－)	$C_{20}H_{12}$	276	531[2)]
苯并[1,2,3-cd]芘	6H40(5)22310	(+)	$C_{22}H_{12}$	276	534[2)]
苯并[ghi]苝	6H322230	(－)	$C_{22}H_{12}$	276	542[2)]
焦蒽	6H321321	(－)	$C_{22}H_{12}$	276	547[2)]
冠	7H222222	(－)	$C_{24}H_{12}$	300	590[2)]

1) 作者提出的多环芳烃特征数线性符号，是按图论沿连接2度点编号并展开成可能最大数值，H前面的数值是多环芳烃的环数，若多环芳烃中有非六员环，则在相应第1个特征位处用括号注明环的维(大小)。若有非完全共轭的多余氢原子，则在分号后注明氢原子位置。位置编号是沿特征数最大位末端开始，不回避3度点面顺次编号。适宜于计算机使用的特征数，本书将在一揽子分子轨道计算方法一章中介绍。

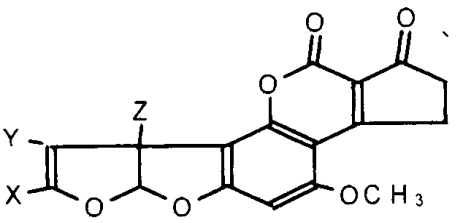
2) 按气相色谱的保留时间计算。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

在[3,4,12]。西方通常把 Pott 医生于 1775 年发现扫烟囱工人高发阴囊癌的报道(注:公元 6 世纪孙思邈关于蕨菜诱发胃癌的报道较 Pott 早 1200 年[20]),作为研究环境中化学致癌剂的发端,而烟垢的致癌成分就是多环芳烃一类的物质。19 世纪末就注意到煤焦油工人的癌症高发,1915 年山极和市川用煤焦油重复涂抹兔耳而引发了乳头状瘤。1933 年 Cooke, Hewett 和 Hieger 首先从 2 吨煤焦油中分离出 7mg 强力致癌的物质,即苯并[a]芘。现在我们知道,有机物在焦化过程和燃烧过程中都会产生以苯并[a]芘为代表的多环芳烃。实验表明有机物在燃烧过程中于大约 700 C时,产生的苯并[a]芘最多。煤、柴油、汽油和煤气、天然气等的各种燃烧过程都会产生多环芳烃,煤燃烧过程所排放的多环芳烃远较其他燃料所排放者为高。多环芳烃存在于大气中时,附着于固体飘尘的表面,而且大部分是附着于直径 3μm 以下的飘尘之上。0.5～3μm 的飘尘可以顺利地进入肺部,并在肺泡中沉积,因而是多环芳烃危害肺部的主要携带体。表 1.1 列载大气中常见的多环芳烃,按符号(++++),(+++),(++),(+)和(−)分别注明强力、显著、肯定、微弱致癌以及不致癌。结构式未相应写出,但用作者提出的特征数符号注明其结构,其沸点引自文献[12]。

§1.2.2 霉菌毒素

霉菌毒素是大环境中所发现的另一大类致癌物质[13]。1960 年,英国的火鸡,乌干达的鸭和美国的虹鳟鱼均罹患肝癌,最初以为是一种病源未知的传染病而称之为火鸡-X。实际上,上述三种动物的肝癌都是因同一批由巴西货船 Rossetti 从肯尼亚运出,并作为饲料使用的受到霉菌污染的花生所引起。黄色曲霉(*Aspergillus flavus*)和寄生曲霉(*Aspergillus parasiticus*)于高湿度和夏季的高温条件下可以污染花生、棉籽粉、玉米、水稻等油料及粮食作物,甚至水果和蔬菜等食品。其中的某些菌株(但并非所有的菌株),可以产生称为黄曲霉素的致肝癌物质。其中黄曲霉素 B_1,M_1,GM_1 等都可以诱发实验动物的肝癌,而尤其是黄曲霉素 B_1 的致癌能力最强。流行病学调查证明,泰国和我国解放前等的肝癌发病率与黄曲霉素的污染平行地相关。黄曲霉素发现以后,引起了对霉菌毒素的进一步研究。霉菌对食物的污染,曾引起过严重的环境问题。不过,霉菌的污染可以分为两类,一类是霉菌的分泌物引起人畜的严重中毒,但其分泌物质是不致癌的;另一类如黄曲霉素,不仅会引起人、畜的急性中毒,而且其分泌物是致癌的,从而在受污染的人群中产生长期的严重后果。属于前一类的有麦角菌、镰刀菌、甘薯黑斑菌、橘变青霉等的污染和其所产生的相应毒素,这里不一一讨论。属于第二类的霉菌污染,除黄曲霉素以外,发现还有杂色曲霉毒素、黄米毒素、岛青霉肽素、棒青霉素以及作为抗生素使用的灰黄霉素等。这些毒素都具有致肝癌的作用。致癌霉菌毒素列于表 1.2 中。

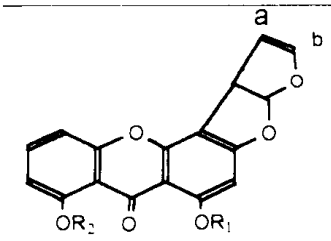
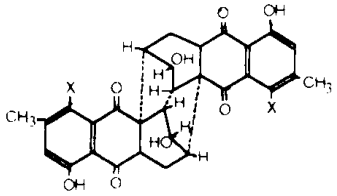
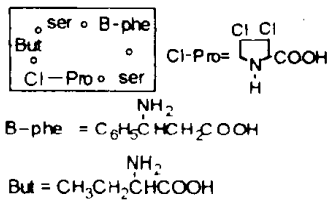
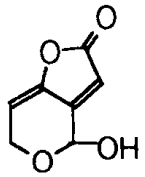
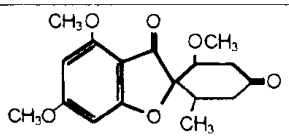


黄曲霉素 B_1 X=Y=Z=H
黄曲霉素 M_1 X=Y=H,Z=OH

图 1.1 黄曲霉素的结构式

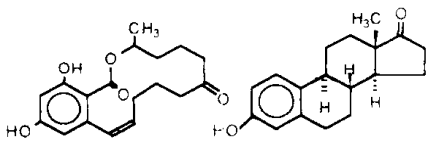
1988 年以来发现了镰刀念珠菌(*Fusarium moniliforme*)所产生的镰刀念珠菌素 B_1 系列毒素(fumonisms),其结构为长链的多烃基烷基胺,其中有两个邻接的羟基为丙酸所酯化。主要污染玉米的镰刀念珠菌素能引起实验动物癌症,是河南林县地区高发食道癌的主要环境因子[63]。致癌霉菌毒素多是在人畜中毒环境事件中发现的。日本在战后的黄变

表 1.2　黄曲霉素以外的其他霉菌毒素

结　构	名　称	来　源	毒　性
	杂色曲霉毒素 $R_1=CH_3$, $R_2=H$ 二氢杂色曲霉毒素 同上，a，b 处饱和 去甲杂色曲霉毒素 $R_1=R_2=H$	杂色曲霉(*Aspergillus versicolor*)以及从多节曲霉(A. nidulan)中分离，某些黄曲霉菌株中也曾分离	对鼠、猴和小鼠的腹膜注射 LD_{50} 为 32，65 和 800mg/kg，喂饲均引起肝癌。鼠涂皮引起鳞状瘤
	黄米毒素　X=OH 去氧黄米毒素　X=H	岛青霉素(*Penicillium islandicum*)中分离，常污染米并使米变黄	强烈肝毒性小鼠静脉注射 LD_{50}，6.65mg/kg 长期喂饲致肝癌
	环氯肽(一种五肽)[1]结构曾用合成法证明 $[\alpha]_D^{16}-92.9$ (EtOH)	岛青霉素的菌株中分离	强烈肝毒性小鼠静脉注射 LD_{50} 仅为 0.33mg/kg，致动物肝癌
	棒青霉素，mp. 112℃，高真空 70～100℃升华，溶于水，丙酮	棒青霉菌(*P. patulum*)和苹果青霉菌(*P. expensum*)中分离	小鼠喂饲 LD_{50} 为 35mg/kg，少量喂饲引起肝损伤，注射引起癌症
	灰黄霉素	灰黄青霉菌(*P. griseofulvum*)中分离	治疗癣癬的一种抗生素，动物实验致癌

1) 方框中为环氯肽的结构，其中有三种异常氨基酸，分别在方框外注明。

米中毒事件则与黄米毒素相关。日本及德国在战后曾使用发霉的麦芽作为饲料，在日本曾引起 100 多头牛的死亡，而德国也引起多头牛的中毒。红镰刀菌(*Fusarium gaminearum*)在玉米、小麦收获前感染这些粮食作物，产生具有雌性激素作用的玉米毒酮(zearalenone)。猪食用受玉米毒酮污染的饲料以后，母猪出现阴门肥大而公猪出现乳腺发达等的雌性激素过多症。玉米毒酮是一种苯并十四环的大环二酮，如图 1.2 的结构所示，其结构与雌性激素十分类似。近来的动物实验表明，其引起实验动物癌症的情况与雌性激素过多的情况类似，即只有在高剂量时才引起雄鼠的睾丸癌和雌鼠的脑下腺癌和乳



玉米毒酮　　雌性激素

图 1.2　玉米毒酮与雌性激素间的结构类似性

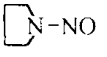
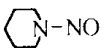
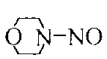
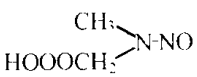
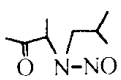
腺癌等。而完全是一种雌性激素的作用。

§1.2.3 N-亚硝基化合物

黄曲霉素发现以后，环境致癌物质的研究再次引起高度重视，其中N-亚硝基化合物很快被证明是另一大类在大环境中广泛存在的致癌物质[14,15]。二甲亚硝胺于室温是液体，由于没有酸性的氢原子，理论上也应与二甲基甲酰胺相同，是一种非质子性溶剂。1956年，有三位德国化学工作者使用二甲亚硝胺作为溶剂，结果有两人出现肝硬化。因此，1956年以后特别是1960年发现黄曲霉素以后，对亚硝胺和亚硝酰胺两类化合物或总称为N-亚硝基化合物的致癌性能，进行了大量的研究。在研究过的百多种化合物中，发现有75%的N-亚硝基化合物都是致癌物质。环境上值得高度重视的是：亚硝酸盐或硝酸盐在体内还原成亚硝酸盐以后，可以在体内于胃酸的作用下，与仲胺或残留一个氢原子的酰胺反应生成N-亚硝基化合物；叔胺在体内受单氧酶的催化氧化，其中一个烷基的α-位氢将转化成羟基，并立即分解成醛和仲胺，于是也可以与硝酸盐或亚硝酸盐反应而生成N-亚硝基化合物。由于胺类或酰胺类在鱼、肉以及调味香辛料等中普遍存在，饮水中硝酸盐或亚硝酸盐的过高含量对人也是有害的，研究发现维生素C或维生素E可以阻断硝酸盐或亚硝酸盐与胺类或酰胺类在体内形成N-亚硝基化合的反应，因此维生素C或维生素E在这种意义上具有防癌作用。

亚硝酸盐是优秀的杀菌和防霉菌剂，可以有效地防止肉毒杆菌的污染，同时NO_2^-和血红素的铁原子结合以后，其吸收部分可见光后所显示的颜色正好类似于鲜肉的色泽。因此，浙式火腿、广式香肠、西式火腿、西式炸肉条、奶酪等许多色泽新鲜的腌腊肉食品，都需要加入亚硝酸钠或硝酸钠。鱼虾等海产品的鱼腥味就是低级胺类的气息。肉类食品中除胺类以外，还有酰胺类存在。胡椒、花椒和辣椒等香辛料中则有少量四氢吡咯或六氢吡啶存在；这些潜在的胺类或酰胺类都可能是产生N-亚硝基化合物的前体。气相色谱与热离子鉴定器配合，可以检出0.1pg(0.1×10^{-12}g 氮)以下的亚硝胺，因此在许多食品中检出了若干种N-亚

表1.3 食品中曾经检测出的若干典型N-亚硝基化合物

名 称	结 构	致癌器官(动物)	致癌潜力	污染食物示例	浓度示例μg(kg)
N-亚硝二甲胺	$(CH_3)_2NNO$	肝、肾(鼠、小鼠)	(+++)	腌肉、干鱼	5~40
N-亚硝甲乙胺	MeEtNNO	肝、鼻咽(鼠)	(+++)	发霉泡菜	5
N-亚硝二乙胺	Et_2NNO	肝、食道(兔)	(++++)	香肠	4.5
N-亚硝二丁胺	Bu_2NNO	肺呼吸道(鼠)	(++++)	熏鸡	10.2
N-亚硝四氢吡咯		肺(小鼠)	(+++)	腌肉、泡菜	10
N-亚硝六氢吡啶		前胃、肝、肺(小鼠)	(++--)	香肠、腌肉	6
N-亚硝吗啉		肝、肺(小鼠)	(+++--)	腌腊食品	3
N-亚硝甲羧甲胺		食道(鼠)	(-)	腌肉、泡菜	20
N-亚硝-N-(1-甲-2-羰丙)-2-甲丙胺		前胃(小鼠)	(+-)	发霉粟米	2

硝基化合物。现将食品中曾经检出过的若干典型N-亚硝基化合物的名称、结构、动物实验致癌的主要器官、致癌潜力、检出食品的代表品种和典型检出浓度等，摘载于表1.3中。

燃烧过程中常有NO_2等氮氧化物产生，根据化学分析在香烟的燃烧过程中氮氧化物与胺类反应而产生亚硝胺，肉食品用直接火的熏烤过程，粮食用烟道气的直接干燥过程都有生成亚硝基化合物的可能性。食品被霉菌污染，特别是Fusarium moniliforme的污染，也可以促使亚硝基化合物的产生。

§1.2.4 食品中的杂环芳胺

70年代末，由于Ames实验等致癌物的短期突变筛选方法的发展，1977年Sugimura发现烟熏或炙烤的鱼或牛肉具有高度的致突变能力，并远高于多环芳烃污染所可能产生的致突变作用，继后发现高蛋白质的含氮食品，即肉类、鱼类和禽蛋类等经炙烤、油炸、熏烤过程都会产生致突变物质。豆类、豆制品、奶酪等高蛋白食品在类似条件下也可以产生微不足道的致突变物质，其致突变作用要比上述肉食品所产生的小得多，表明肌酸在产生这类物质的关键性作用。不久用质谱和核磁共振谱等方法证明，在上述高温烹调的褐化过程中，肉食品中将生成少量致癌和致突变的杂环芳香胺类物质，这些杂环芳胺可能是由肌肉产生的肌酸和氨基酸及糖的相互作用而转化产生的[16~19]。

经结构测定和合成研究，目前已经鉴别的微量的杂环芳胺中，有四种氮杂引哚的三环衍生物，或者也可以看成是吡啶并吡咯的三环衍生物，在其吡啶环上存在氨基或甲基等基团，即表1.4中的1，2，3，4和5号化合物，其结构见图1.3。其余12个化合物都是咪唑(imidazole)并氮杂环型的化合物，除3号化合物的氨基是在吡啶环上以外，其他化合物的氨基都在咪唑环的2-位上。按照结构又可以再分成三大类，即咪唑并喹啉(quinoline)，咪唑并喹喔啉(quinoxaline)和咪唑并吡啶(pyridine)三类。此三类杂环芳胺中，已经鉴别的化合物的结构式见表1.4和图1.3。这三类杂环芳胺的代表性化合物分别有：2-氨基-3-甲

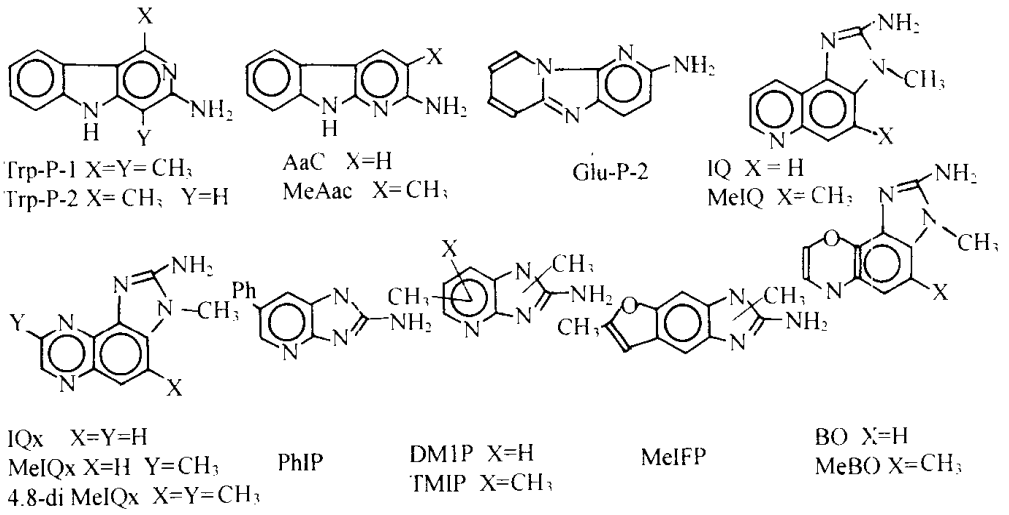


图1.3 肉食品烹调褐化而产生的致突变产物杂环芳胺

咪唑并[4，5-f]喹啉(缩写为IQ)，2-氨基-3，8-二甲咪唑并[4，5-f]喹喔啉(缩写为8-MeIQ$_X$)和2-氨基-1-甲基-6-苯基咪唑并[4，5-b]吡啶(缩写为PhIP)。在喹啉类中，除IQ

以外还鉴别了 4-MeIQ，而喹喔啉类中则除 8-$MeIQ_X$ 和 IQ_X 外还鉴别了多种单甲基衍生物如 4-和 7-$MeIQ_X$；双甲基衍生物即 4,7-,4,8-,5,7-,5,8-和 7,8-$DiMeIQ_X$，以及三甲基衍生物 4,7,8-$TriMeIQ_X$；吡啶类中除 PhIP 外，还鉴别了其位置异构体 3-MePhIP，以及母核均为甲基取代的衍生物 1,6-DiMeIP 或简写成 1,6-DMIP。实验证明，上述各种杂环芳经混合功能氧化酶的代谢活化，都是强力的致突变物质。用鼠或小鼠的动物实验证明，研究过的杂环芳胺可以在动物的肝、肺和前胃等器官引发癌变。

表 1.4　肉和蛋白质食品因烹调褐化而产生的杂环芳胺

化合物名称	缩写	来源	备注
3-氨基-1,4-二甲-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚	Trp-P-1	烤鱼	
3-氨基-1-甲-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚	Trp-P-2	烤鱼	
2-氨基-二吡啶并[1,2-a:3′,2′-d]咪唑	Glu-P-2	烤鱼	
2-氨基-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚	AαC	炙烤牛肉	
2-氨基-3-甲-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚	MeAαC	炙烤牛肉	
2-氨基-3-甲咪唑并[4,5-f]喹啉	IQ	烤鱼	
2-氨基-3,4-二甲咪唑并[4,5-b]喹啉	MeIQ	烤鱼	
2-氨基-3-甲咪唑并[4,5-f]喹喔啉	IQ_X	肌酸增强肉制品	
3-氨基-3,8-二甲咪唑并[4,5-f]喹喔啉	$MeIQ_X$	炸牛肉	
2-氨基-3,4,8-三甲咪唑并[4,5-f]喹喔啉	4,8-$DiMeIQ_X$	炸牛肉松	
2-氨基-1-甲-6-苯基咪唑并[4,5-b]喹喔啉	PhIP	炸牛肉松	
2-氨基-N,N′-二甲咪唑并吡啶	DMIP	肌酸增强肉制品	建议的结构
2-氨基-N,N′,N″-三甲咪唑并吡啶	TMIP	炸牛肉	建议的结构
2-氨基-N,6-二甲呋喃并[2,3/3,2-e]咪唑并[4,5-b]吡啶	MeIFP	炸牛肉，奶及肌酸调制品	两种可能结构之一
2-氨基-3-甲咪唑并[4,5-f]-4H-1,4-噁啉	BO	肌酸增强肉制品	暂用噁啉及 BO
2-氨基-3,4-二甲咪唑并[4,5-f]-4H-1,4 噁啉	MeBO	炸牛肉	暂用 MeBO

肉食品中按西方方式加入牛奶烹调，由于为肌酸(甲胍乙酸)或肌酸酐(甲胍乙酸内酰胺)提供了氨基酸和糖，则致突变杂环芳胺的产生将成倍地增加。味精即谷氨酸钠在高温加热，发现可以生成微量的氨基二吡啶并咪唑型的致突变物质。中餐烹调强调“起锅”时加入味精，不仅减少味觉的损失，可能还会减少杂环芳胺的生成。通过烹调方式的改革，既保持食品的特殊风味又能减少杂环芳胺的生成，则是今后值得探讨的问题。

§1.2.5　辐射和氡等放射性元素

紫外射线以及天然或人为的放射性元素所产生的辐射污染，也是一种重要的环境致癌因子[20]。紫外辐射根据白色人种南部农民或渔民的流行病调查，显示有一定黑色素瘤以及皮肤癌的相对高发趋势。广岛、长崎等地在原子弹爆炸以后，以及切尔诺贝利等核电站事故以后的流行病调查证明：辐射引起白血病的高发并且也在某种程度上引起其他癌症的增加。原则上，高空飞行将使乘客暴露于更多的宇宙射线的照射之下，据联合国原子辐射影响科学委员会(UNSCEAR，United National Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)估计，在 20 公里高空飞行每小时将经受 600 多微拉德的照射剂量。煤的燃烧将引起放射性核子通过煤渣和飞尘，其中可能的污染有放射性的^{210}Pb，^{228}Rh和^{232}Rh等。建筑材料也可能会有放射性核子的污染，特别是其中含有磷石膏。另外，炼铝所

废去的红渣，炼铁的高炉矿渣都有引起室内污染的危险。历史上曾经记载，美国 1952～1966 年间将镭和铀工业废去铀矿渣用于建筑材料，有不良影响。天然气的使用也可能作为室内放射性^{222}氡的污染源。不过，上述的影响倘若没有特殊的问题，据UNSCEAR的估计其影响都是不大的。夜光材料的使用则可能产生不良的辐射影响，60 年代即以前唯一使用含有痕量镭的材料作为发光材料，之后则使用固体化的氚，在塑像中广泛使用发光材料显然是有害的。瓷器的彩釉常含铀、钍等元素，也可能作为辐射的污染源，因此应提倡生产以透明釉料覆盖彩釉的瓷器。

1.3 大环境中的特殊致癌物质污染

上述四类致癌物质在大环境中是有普遍意义的，因此，也可称为大环境中的一般致癌物质。但是也有若干致癌物质，或者是在特定的环境使用，或者是由于人们衣食住行的需要而不适当地引入环境，从而在一定时期产生影响或者对特定的人群产生影响，这类致癌物质我们统称为大环境中的特殊致癌物质。

§1.3.1 氯化物和含氯农药

美国在越南战争中曾大量施放杀灌木剂 245-T(2,4,5-三氯苯氧乙酸)，由于其中存在的杂质 2,3,6,7-二苯并[b,e]对二氧六环或简称为二噁英，引起了许多畸胎的产生。二噁英是一种致癌和致畸胎的物质，近来证明氯乙烯塑料或含氯乙烯垃圾的焚烧，可以产生少量的二噁英而对环境产生潜在的影响。70 年代末以前，曾经广泛使用含氯农药，多数含氯农药对动物实验也是致癌的，如杀虫剂六六六(1,2,3,4,5,6-六氯环已烷)有八种结构异构体，其有效成分为 γ 体，商品六六六主要由 α,β 和 γ 三种异构体和少量 δ 体构成，也有 γ 体高含量的商品。其中 α 和 γ 体是致癌的，可引起鼠和小鼠的肝癌，β 体不致癌而只引起动物的良性瘤，δ 体的致癌实验则未见报道。六六六几种异构体的稳定构象式及致癌性

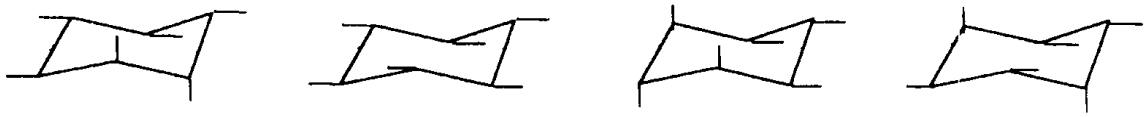


图 1.4 六六六 8 种可能结构异构体中，实际存在于原粉中的四种异构体

见图 1.4(图中＋表示致癌，－表示不致癌)。杀菌剂六氯苯引起鼠和大鼠的肝癌和血管内皮癌，木材保存和防霉剂 2,4,6-三氯苯酚在高剂量时引起鼠或小鼠的肝癌、腺癌或淋巴癌，控制线虫的土壤消毒剂 1,2-二溴-3-氯丙烷引起鼠或小鼠的扁平细胞癌和胃癌，十氯癸酮(chlordecone)和七氯(heptachlor)或毒杀酚(toxaphene)引起鼠和小鼠的肝癌或甲状腺癌等。杀虫剂 DDT(1,1,1-三氯-2,2-双对氯苯基乙烷)和氯丹对小鼠的实验引发肝或肺癌等，但对鼠的实验数据有矛盾，有引发或不能引发肝癌的报道，可能意味着其致癌能力相对较弱。曾作为热载体和变压器油使用的多氯联苯，五个氯原子以上的高含氯量者可引起鼠和小鼠的肝癌而低含氯量者动物实验是不致癌的。60 年代发现，含氯农药——多氯联苯由于在环境中难于降解，经海洋的食物链通过生物学放大而最后影响鸟类的钙代谢，

需要全本请访问 www.ertongbook.com