

0126919

第八屆國際腫瘤會議資料綜述

中國醫學科學院科學情報研究室

医学科学学术会諸資料

第八届国际肿瘤會議資料綜述

中国医学科学院科学情报研究室編輯出版
(北京东单三条5号)

北京市印刷一厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 8 册 字数 300 千

1963 年 6 月出版 内部发行

书号 62415 印数 8,000 工本費 1.80 元

前 言

第八屆國際腫瘤會議在1962年7月22—28日於莫斯科召開，來自68個國家的5,000名代表參加了會議。我國派出了以衛生部錢信忠付部長為首的由19名科學家組成的代表團出席了會議。

會議分為大型報告會、分組會和專題討論會三種形式，听取和討論了48個國家代表提交的952篇論文報告，其中包括我國代表宣讀的18篇。這些報告，綜述了各國近幾年來腫瘤的研究工作，探討了存在的問題和今后的研究方向。

會議期間，還舉辦了器械和圖書展覽，並放映了各國有關腫瘤研究及治療方面的科學影片。

我國出席大會的代表已就會議全部學術內容写出了20篇專題綜述，現特匯編成冊，供我國科學研究、臨床、教學人員及衛生行政領導參考。

第八届国际肿瘤会议文献综述

目 录

1. 癌的发生学.....	(1)
2. 瘤细胞生物学.....	(19)
3. 肿瘤的病毒病因学.....	(29)
4. 在人类生活环境中的致癌物质及职业性癌.....	(83)
5. 肿瘤与机体相互关系及激素的调节.....	(86)
6. 肿瘤生化.....	(42)
7. 癌前病变.....	(49)
8. 原发性肝癌的病因学和发生学.....	(53)
9. 防癌组织工作.....	(57)
10. 癌病地理病理学.....	(61)
11. 肿瘤免疫学.....	(65)
12. 癌瘤的寻找.....	(68)
13. 临床细胞学.....	(71)
14. 实验肿瘤化学治疗的研究.....	(76)
15. 临床肿瘤化学治疗的研究.....	(95)
16. 放射医学.....	(102)
17. 乳癌.....	(115)
18. 子宫颈原位癌.....	(124)
19. 胃癌.....	(127)
20. 肺癌.....	(135)

癌的发生学(Carcinogenesis)

在癌的发生学(Carcinogenesis, Blastomogenesis)这一课题下包括了研究癌发生的原因与癌的发病机制二个重要问题。癌的发生原因的研究可以从几个方面着手。首先是研究物质的致癌性(Carcinogenicity),在动物身上进行了引癌试验(Tumor inducing tests),观察是否能诱发动物器官组织的肿瘤和引起什么地方的什么类型的肿瘤,也就是决定这物质是否为致癌物质或者是促癌物质,为肿瘤的预防提供资料。其次是应用各种已知的致癌因子去诱发某一器官或某一类型的肿瘤,以便进一步研究这一特别肿瘤的形态、生物学特性和它的防治方法;这就是肿瘤的实验病因学。在这一方面经常都把多种致癌因素或将致癌与促癌因素综合一起进行试验,这样就同时研究了某一肿瘤的病因与发病条件。研究与创立各种方法以便能在动物身上复制出与人相应的肿瘤模型,是实验病因学中一个艰巨而复杂的第一步工作,同时为研究人的肿瘤提供了可能性。

癌的发病机制(癌变机制)是研究正常细胞如何变为癌细胞的,这是肿瘤发生的根本问题。解决这个问题可以从以下几个方面进行研究。一方面是研究致癌物质的作用机制,因为既然这物质可以引起癌瘤,那么它的作用机制就反映了癌变的过程;至于致癌物质的结构及其在动物体内的代谢特点,也是解决致癌机制中的重要的问题。另一方面可以从正常细胞转变为癌细胞过程中的形态、生化、生理、遗传各方面的特征进行比较研究。至于癌变过程的早期改变,不论是细胞学的、生物学的,或是形态的,生化的都应该受到重视。

这一次会议中有关癌的发生学的论文共100篇(其中有八篇论文属于环境性和职业性癌的已归入职业性癌一栏之内综述),分为6次小组宣读,另加上癌的生物化学与癌的发生专题讨论会7篇和宣读题目内的37篇共计论文144篇。包括了上述有关癌的发生的各个方面的问题的研究。其中从病因学角度出发,试验种种理化因素的致癌作用,即在动物身上的引癌试验的论文颇多。利用许多不同的理化物质都能在动物身上引起恶性肿瘤;比如许多日常很平凡的东西,如玻璃片、玻璃纸、细菌抗原甚至DDT都能引起某些动物的肿瘤,使人得到一个印象,即许多东西都有致癌作用。其次是在动物身上设法引起各个特殊器官的肿瘤,其中以胃癌、食管癌与肺癌的诱发成功例子较多。除子宫颈癌为常见者外,其他罕见的肿瘤如尿道癌、肾癌、甲状腺癌,都能用人工方法去诱发。致癌过程中的影响因素也受到相当的重视,比如内分泌不平衡、炎症、营养物质、个体反应性等。而各个致癌因素或致癌因素与多种促癌因素在癌发生上所起的综合作用已受到很大的重视,有的把2—3种致癌因素综合,可以促进癌的发生和提高癌的发生率,比如化学致癌物质与激素或X光,化学致癌物与一般病毒;但也有相反的结果,即使癌的发生率减少。

内源性致癌物质的研究也受到重视,其中胆囊癌病人的胆石与胆汁的致癌性的证明具有重大意义。至于癌的发生机制方面的论文较少,有人提出细胞核酸的化学“密码”即细胞遗传器官对于癌变中的意义,并提出了一个癌瘤病因的统一概念学说。此外,对于致癌物质的作用机制的研究论文虽然不多,但成就较大,学者已开始研究化学致癌物质的分子结构,而关系重大的化学致癌物质在机体内的代谢问题颇受到重视。还有致癌过程中组织早期的改变是关系乎癌变关键,不少学者进行了多方面的观察。兹将整个内容归纳为十四个问题分述如下:

一、应用各种理化物质诱发动物肿瘤

许多作者使用各式各样的物理因素或化学物质,在动物体中引起了肿瘤。这一项工作对于解决肿瘤问题具有三种意义:(1)证实了物质的致癌性,从而可以作适当的防癌工作;(2)如能因此寻找出一个好的模型(方法简单、经济而能在短期内有较高的癌的发生率),则可以利用作癌变机制、病因与发病条件等研究的工具;(3)对某一特型肿瘤的形态发生与生物学特性提供有价值的研究材料。

1. 玻璃与塑料的致癌性:对于一般的玻璃与塑料玻璃的致癌性有进一步的研究。L. Tomatis把一般制作病理切片标本用的块状玻璃与称为Teflon的有机玻璃埋藏在瑞士株小鼠皮下,证实二者引起了16%的纤维肉瘤,而肉瘤的发生直接与玻璃片块的大小有关。如合併全身的乌拉坦或台盼蓝的输入,有抑制这种肉瘤形成的

作用。L. V. Olshevskaya 作了类似的实验。她将不同大小或剪碎的玻璃纸(Cellophan)作大鼠皮下埋藏, 结果使用 $1 \times 3 \text{ cm}^2$ 大小的玻璃纸, 引起了35.3%的肿瘤, $2 \times 3 \text{ cm}^2$ 大小的肿瘤发生率为62.5%, 而碎块的玻璃纸则在184只大鼠中全部没有肿瘤。她进一步研究了与致癌作用有关的包围玻璃纸块片的结缔组织包膜, 发现包围块片的膜逐渐增厚, 而包围碎块者则保持菲薄。在包埋6—7个月后, 包围块片的结缔组织出现一些非典型的增生现象, 但包围碎块者则无非典型细胞, 而出现一些PAS阳性细胞, 作者认为这些细胞对胶原纤维起着吸收作用。A. N. Studitsky 利用玻璃纸, 却在大鼠引起了另一类型的肿瘤。他先将大鼠腓肠肌与邻近肌肉分离, 然后用玻璃纸带包绕肌肉数层, 经过14—15个月后, 被包绕的肌肉发生了横纹肌肉瘤。这瘤并可以用切碎的組織块作移植。

玻璃与玻璃纸的皮下埋藏, 只有具有一定大小的片块才能致癌。这一奇特的现象值得深入研究, 而这一事实的出现为现代外科和用塑料代替組織的尝试提出了新的问题。

2. 电离辐射的致癌作用: 也有不少作者进行了这方面的研究。有的使用了放射性同位素, 有的使用体外X光的局部或全身照射。在不同的动物中引起了各种类型的肿瘤。在原子时代的今天, 这一问题的受到重视就不单是有理论价值了。R. A. Melnikov 以放射性银(Ag^{110} , 0.83—1.109mc)和钴(Co^{60} , 0.57mc)置入棒状容器中, 将其插入恒河猴的上颌骨中, 使棒的一部突入骨髓, 一部与骨相接。经过569—1044天, 引起了上颌骨的梭形和多形细胞肉瘤。M. P. Finkel 等以放射性 Sr^{90} 饲喂小鼠, 其法是在1克钙中含有 $15 \mu\text{C}$ 之 Sr^{90} , 混入饲料中 Sr^{90} 之量维持恒定, 结果引起了许多的成骨肉瘤, 这个量是与大气中降落的放射性微粒相当的, 因此结果具有实际意义。V. I. Pomonarkov 把放射性铌(Niobium)注射到小白鼠, 在乳腺中发现38.8%的各种肿瘤(腺瘤、腺癌、肉瘤), 还有乳腺癌。将瘤用手术摘除后, 存活的鼠长出许多(每鼠6—7个)瘤结, 其形态学与手术摘除者不一样。尸体解剖发现几乎每一动物都还有垂体、付肾、卵巢和甲状腺的肿瘤。在使用X射线作全身照射, 能在不同的动物中引起不同的结果。E. Stutz 等用X光对不同年龄的Wistar大鼠(怀孕后18、36、72、144天)作全身照射, 观察到自然死亡的平均为24个月, 结果照射后死亡组中有25%发生肿瘤(乳腺癌、子宫癌), 其他三个组的发生率各为48%, 42%, 48%, 并不说明照射时年龄愈轻则肿瘤愈多的看法。S. Alexandrov 等用体外两种射线对小鼠作全身一次的照射, 引起白血病的发生, 其发生率以照射400—600伦为最高峰。在白血病的潜伏期中如多次注射 Novoemichin 0.25 mg/kg 、可增加白血病的发生率, 但在慢性照射过程中, 就无此作用。

使用X光作器官的局部照射, 能引起相应器官的肿瘤与一些病理变化。P. Maldague 用800伦照射大鼠的一侧肾脏, 首先引起了亚急性放射性损害, 并进展为慢性肾硬化。同时见到小的肾实质的再生灶, 这变为小的腺瘤后可能变为肾癌, 其潜伏期约为15个月。

3. 一些化学物质如氧化物、重金属和染料之类的致癌性:

L. Orris 等用小鼠皮肤涂抹法试验了氧化合物(Oxycoumpounds), 包括 Peroxide, epoxide, hydro-peroxide, 和 lactones 之类的致癌性, 并研究其结构与致癌性的关系。作者认为这一类化合物的致癌性的资料在环境性致癌的角度来看, 具有实际意义。J. P. W. Gilman 等以硫化镍(Nickel Sulfide)的任何形式(小块、盘状、粉末, 空的渗透箱中放入 Ni_3O_2)作大鼠皮下埋藏, 结果都引起了高发生率的肌肉成分的肿瘤, 这与塑料和重金属的要求一定形式才能致癌不同。L. A. Cherkes 等用硒(Selenium), 在每1公斤饲料中加入10mg的 Na_2SeO_4 饲喂大鼠, 19—32个月后, 在32个动物中有10个发生了肿瘤, 其中3例肝癌、4例梭形细胞肉瘤和3例肝腺瘤。D. V. Brown 使用重氮染料中的台盼蓝(Trypan blue)长期注射于大鼠皮下, 经过11—17个月, 发生45%的网状内皮系统的组织细胞型肿瘤, 也曾在皮下注射部位发现过肿瘤(纤维瘤或纤维肉瘤)生长。

4. 其他特殊物质引起的肿瘤:

D. Metcalf 在5周大的 C_3H 小鼠腹腔中每周注射一次沙门氏菌(*Salmonella flagellar*)的抗原, 或牛血清蛋白, 结果比只注射盐水的对照组发生较多的胸腺淋巴瘤、淋巴性白血病、网织细胞肉瘤。还出现了对照组所无的浆细胞瘤和髓性白血病。作者推论认为反复的异性抗原的刺激网织组织, 合并个体的特异反应性(idiosyncrasy), 可能是人类白血病和网织细胞肉瘤发生的原因。

G. Roepcke 等报告用同种垂体作为移植植物, 接种于正常小鼠距离下视丘较远的地方。移植后的垂体能继

續生长成为肿瘤，其体积可较原来接种之垂体大 500 倍。組織結構与用动情素引起的腺瘤相似，移植体無論大小都能产生催乳素(prolactin)。

G. D. Porta 等在 CTM 小鼠 5 周开始使用 0.4% 的烏拉坦作为飲水，二个飲程每程飲用 10 天，其間隔 10 天。实验至第 15—30 周有 15% 雌小鼠和 8% 雄小鼠死于惡性淋巴瘤。对照組的惡性淋巴瘤只占 1—3%，而且不发生在 40 周以前。其他肿瘤只見乳腺癌和肺腺瘤，其发生率稍高于对照組。

R. Maral 与 P. Ganter 将 1952 年分离出来一株具有抗癌特性的鏈霉菌的抗菌素 5278 R. P. (0.1 mg/kg) 注射到 C₅₇BL 小鼠皮下。二年后，40% 动物在注射局部发生纖維肉瘤。作者認為这个抗癌抗菌素具有模拟輻射物质的多种特性。

二、某些化学物质的致癌性 (Carcinogenicity) 的研究

与上述应用各种理化物质诱发动物肿瘤的工作相类似，一些学者对于某一已知成分的化学葯物及其衍生物进行了致癌性的研究，根据在动物身上誘发肿瘤的结果，以便对该葯品的制造、用途作适宜的处理，以免构成环境性癌的危险来源。R. D. Baldwin 等研究了 Tricycloquinazoline 的致癌性，証明它和許多的衍生物对小鼠皮肤具有致病作用，但其作用似与其他致皮肤癌的致病物质不相同。Ch. C. Irving 进行了对 2-acetylaminofluorene (2-AAF) 在家兔中的致癌性和代謝試驗，用 70 mg 共飼喂 56 周，发现家兔具有相当的抵抗力，实验到目前为止，只发现一个肾盂的癌。E. Druckrey 等合成并研究了 30 个不同的亚硝胺 (Nitrosamines) 的致癌作用。給大鼠口服引起了肝癌、食管癌、膀胱癌、前胃与后胃的癌及咽喉癌，証明这类化合物是属危险品。C. E. Searle 等研究了 4-Nitroquinoline-N-oxide 的致癌性与組織成分的反应性，在豚鼠的实验中証明可引起皮肤的乳头状癌；而以前 Nakahara 等已証实其能引起小鼠皮肤癌。

D. L. Connel 对烷化剂中的 Ethyl-methane sulphonate 的致癌性进行了研究。使用半数致死量的一半剂量，即 200mg/kg，对 CBA 小鼠作腹腔內注射，在三周内作了三次注射，結果引起了 89% 肿瘤，几乎全部是肺瘤和腎瘤，而对照組肿瘤只有 20%。这些肿瘤具有几乎长达二年的潜伏期，所以就没有縮短小鼠的寿命。使用那些毒性較强的烷化剂如 Myleran 和 Chlorambucil，以最大耐受量輸入，并不引起肺与腎瘤的增加，因为它縮短了小鼠的寿命。至于 CBA 小鼠中特别的肝癌的发生率则不受葯物的影响。同类葯物上面已提过 S. Alexandrov 以 X 光誘发小鼠白血病时，如在潜伏期中使用 Novoembichin 可增加白血病的发生率。烷化剂可以用来治疗癌瘤，但其本身也具有致癌或促癌作用，这种作用的二元性与电离輻射相似，值得注意。A. E. Gramichaya 等証明橘子油在大鼠与地鼠皮肤致病方面有促癌作用。

化学葯物等的致癌性的检查，可以肯定是否属于致病物质，而有利于环境性癌的預防工作。某些作者还結合了該化学葯品的結構与代謝(詳后)的研究，这更有助于闡明致病物质的作用机制，为研究癌变机制提供資料。

A. Lacassagne 等研究了具“Fluoranthene”核的多环芳香族炭氯化物的致癌活性，从 F 核衍生的 6 个多环芳香族炭氯化物的致肉瘤能力已在小鼠体内确定。其中两个 3,4-benzofluoranthene 及 11,12-benzofluoranthene 具有活性，癌瘤指数分别为 54 (前者) 及 21 (后者)。在这类炭氯化物与在其他已研究过的类别一样，致癌活性仅依赖于化学的組成。

三、化学致病物质的結構与致癌性的关系

G. S. Fell 为了闡明化学与放射致癌的关系，而研究了化学致癌物——多环芳香化合物如蒽及芘等的自由基反应性。在过氧化二苯甲酰(di-benzoyl peroxide)和 DPPH(α,α' -diphenyl- β -picryl-hydragl) 存在下以紫外光照或加热，由指示剂 DPPH 的衰退情况来測定反应速度。同时亦分析了过氧化二苯甲酰与芳香化合物的反应及其反应产物。

此外因为芳香化合物的代謝与羟基化有关，故亦研究了这些化合物与羟基自由基的交互作用。

J. I. Ball 以 X 射线結晶分析法研究致癌化合物如 3,4-苯駢芘，20-甲基胆蒽，9,10-二甲基-1,2-苯駢芘 (9,10-dimethyl-1,2-benzpyrene) 等的分子的正确形状及大小，而得到分子中电子密度分布的情况，从而比較电子密度的微小改变与化合物致癌性的关系。

G. B. Pliss 观察联苯胺 (Benzidine)、N,N' 二乙酰联苯胺及隣位取代(OH, CH₃—OCH₃ 及 Cl 等)衍生物对大鼠的致癌作用而得出以下的結論:

(1) 联苯胺在羧化或甲基化后及改变成联苯胺二醋酸 (Benzidine diacetic acid), 誘发肿瘤作用很低, 生长部位亦有所变更。隣位引入甲氧基后, 使致癌作用全部消失。

(2) 致癌部位时常因为隣位取代而改, 氮原来在隣位, 增强致癌作用, 但产生皮肤及皮肤附件肿瘤和膀胱乳头状瘤。

(3) 胺基的甲基化或乙酰基化不能防止肝硬化或肝肿瘤的发生。

以 4 氨基联苯作实验亦得到同样结果, 在隣位上引入甲基或再在 2' 位引入一甲基, 则致肝癌的作用全部消失, 当将甲基移到間或对位, 致肝癌作用即恢复。

H. Druckrey 等合成并研究了 30 个不同的亚硝胺的致癌作用。改变亚硝胺 ON—NR₂ 的 R 部分, 其致癌作用的强度与部位亦随之改变。如在 R=CH₃ 至 C₈H₁₁ 的同系物中全有致肝癌作用而以乙基最强, 且丁基能使膀胱致癌, 如 R=CH₂CH₂OH 时作用弱, 而它的醚即 R₂=NO 时却有很强的致癌作用。R₂=N引起食管癌, R₂=NN 引起咽喉癌。以上实验証明在这类化合物致癌过程中必經的去烷基作用, 不一定只限于肝脏。

N-亚硝基二苯胺(N-nitroso aniline) 无致癌作用, 而 N-甲基, N-亚硝基苯胺使食管致癌的结果証明去甲基作用必先在 α 碳上进行。易水解的亚硝基 N-甲基酰胺(N-nitro-N-methyl acyl amid)或亚硝基 N-甲基甲酸乙酯(N-nitroso N-methyl urethane) 能使上消化道致癌。因此这些亚硝基胺必須視為有危险性的化合物。

(黃 量整理)

四、化学致癌物的代謝

为比較不同动物对于化学致癌物的敏感性, H. M. Dyer 和 M. G. Keely 研究了 N-2 苧乙酰胺 (2 FAA) 与 N-羧基-2-FAA 在 Rhesus 猴体内的代謝, 于动物口服 2 FAA 6—20 毫克后或先飼以含有 6—10 毫克 2 FAA 膳食, 3—4 周后再給以口服 2 FAA 6—20 毫克, 然后收集各組动物 24—48 小时尿, 測定 2 FAA 重氮化产物及 7-羧基-N-2 FAA 以及溶于乙醚的代謝产物。結果发现对于 2 FAA 的代謝及排泄都較大鼠快, 未发现有性别的差异。猴子更象豚鼠, 不像大鼠, 排泄大量的 7-OH-2 FAA, 而不排泄 3-OH-2 FAA 或 5-OH-2 FAA。每天喂 2 FAA 3—4 周, 动物的尿中也未发现有 N-OH-2 FAA。这些結果說明: Rhesus 猴不似大鼠, 而似豚鼠, 可能对 N-2-苧乙酰胺的致癌作用具有相当抵抗力。

J. H. Weisburger 和 E. K. Weisburger 也得到与上述实验类似的結果。2 FAA 在致癌作用不敏感的豚鼠体内完全代謝为 7-OH-2 FAA, 并且与組織結合的代謝产物很低, 而 2 FAA 在大鼠(对 2 FAA 致癌性敏感) 体内则可代謝为 N-, 1-, 3-, 5-, 6-, 7-, 和 8-OH-2 FAA, 并且与組織結合的量很高。說明化学致癌物在动物体内的代謝途径与其致癌作用有一定关系。但在其他一些情况则不完全是这样。例如 2 FAA 对雄鼠与雌鼠的致癌作用不同, 但二者肝内蛋白质与 2 FAA-C¹⁴ 結合的放射活性則相同, 进一步証明 2 FAA 在正常与切除甲状腺大鼠体内的代謝无明显差别, 虽然后者对 2 FAA 的致癌性不敏感。事实上还有一些与性腺、肾上腺或脑垂体激素无关的組織也有类似情况, 如 Lorenz 和 Chimkin 报告了 3-甲基胆蒽在 A 系和 C₅₇ 黑系小鼠肺的浓度的减少是相同的, 虽然 A 系小鼠引起肺癌的发生率高于 C₅₇ 黑系小鼠。因此 Weisburger 等認為应该研究体内对化学致癌物的作用有促进或阻碍或其他影响的內在因素, 这些因素可能具有动物品系或种族特异性, 在本质上可能属于激素一类也可能具有未知的結構和性质。作者認為这类的研究不仅有助于致癌物作用的了解, 也有助于宿主对致癌物的敏感性与抗拒性的本质的了解。

Ch. C. Irving 报告 2-乙酰氨基苧 (AAF) 在正常兔肝的羧化与鼠肝的速度相似。兔肾具有羧化 AAF 的活力此与鼠肾的結果不相同, 其中不含羧化酶的活性, 但肾的羧化速度只有肝的%, 幼兔服用 20-甲基胆蒽后, 其肝、肾的羧化活力增加了 1.5—2.0 倍, 在喂 AAF (70 毫克/天) 三月后, 測定动物尿中 7-OH-, 5-OH-, 和 N-OH-2 AAF, 这些代謝产物以結合的形式排出, 为 β-葡萄糖醛酸酶分解。

L. Van Dunren 研究了二苯蒽在大鼠肺及小鼠皮肤的代謝, 在肺的实验里, 致癌物由气管注入或将动物暴

露于致癌物的空气溶胶使之呼吸入肺，致癌物的代谢产物浓度很低，经纸层析法纯化后，以荧光光谱与紫外光谱鉴定。为了证实光谱鉴定，将代谢产物起一定的化学变化，再用光谱法测定其反应产物。用光谱法测定致癌物在体内消失的速度。结果在代谢产物中鉴定为：7, 14-二苯萘醌，5, 6-二苯萘醌，2-酚菲-3, 2-二羧酸，5-羟基-二苯萘和5, 6-二氢-5, 6-二羟基二苯萘，还有几种部分鉴定的产物，包括二苯萘的酚类和酚-醌化合物，特别强调分离与鉴定早期的可能具有致癌性的代谢产物及其与组织的相互作用。

H. L. Falk 报告研究苯联芘的代谢，为了说明其致癌机制特别是防止致癌反应的因素的了解，大白鼠注射苯联芘后，在肝内首先查到的是一羟基和二羟基苯联芘的结合物，过些时候在胆汁出现有新的化合物，总共查到有26种代谢产物，并用双向纸层析、荧光光谱、紫外光谱等法加以鉴定。测定 C^{14} -苯联芘处理后代谢产物中之放射活性来定量，特别值得注意的是在早期样品的胆汁中，出现未改变之苯联芘以及不断排洩苯联芘之葡萄糖醛苷，作者还在 Wistar, Long Evans 和 Castle 种大鼠身上进行实验，并注射苯联芘的代谢中间产物观察在胆汁的改变，以便了解上述代谢产物的生成机制。

D. B. Clayson 和 M. J. Ashton 报告在几种动物尿内查到有1-氨基-2-萘酚，1-氨基-4-萘酚，1-乙酰胺-2-萘酚和1-乙酰胺-4-萘酚的硫酸和葡萄糖醛苷。此外，还有一些化合物与硫酸作用后可变为1-萘胺，包括N-葡萄糖醛苷，硫酸胺和N-葡萄糖苷，种族内微有差异，致癌物1-萘胺变为1-氨基-2-萘酚的事实，支持了这样的假说，即芳香族胺的致癌作用是由于转变为邻位羟基胺化合物。

J. M. Booth 报告一些胺类致癌物如2-乙酰氨基芘，4-氨基二苯和2-萘胺的代谢途径之一为N-羟基化，其N-羟基产物较其原来胺类的致癌性更强。Boyland 和 Manson 曾经鉴定过两种2-萘胺的硫酸衍生物。第一种具有对酸不稳定的“硫酸化合物前体”，经酸作用后可变为2-乙酰胺-6-萘酚与硫酸化合物。第二种是2-氨基-1-萘硫酸，它可能通过萘胺胺而生成。Booth 的实验证明大鼠在接受苯胺或苯胺胺后排洩O-和P-苯硫酸，苯胺胺与乙-萘胺胺在水溶液中与-SH化合物作用，说明苯胺的代谢部分是通过羟胺，芳香族羟胺也能与磷酸盐反应，因此具有类似烷化剂的化学作用。

M. Ichidate 研究了两种致癌物的联合作用以及致癌物的代谢，结果发现预先涂抹20-甲基胆蒽(MC)对于4-二甲基氨基-1,2-二苯乙炔(DAS)引癌有一定促进作用，但对4-二甲基氨基偶氮苯(DAB)引致肝癌无甚影响，DAS对MC引起皮肤癌也有影响。Wistar 雄鼠服用DAB 1-25周后排洩于胆汁的偶氮染料较未服用DAB动物的为少，DAB在胆汁内查到之代谢产物为4'-OH-DAB(I)，4'-OH-甲基偶氮苯(II)，4'-OH-偶氮苯(IV)，偶氮苯及其硫酸盐或葡萄糖醛苷，长期喂DAB使排出的(I)增加，(IV)减少，说明N-去甲基酶活性的降低。喂DAB降低对苯胺的代谢，如苯胺-N-乙酰盐，苯胺-P-乙酰胺酚和苯胺硫酸盐都减少，而羟基苯胺则增多，说明N-结合羟化作用的降低更甚。

H. Ferayama 报告氨基偶氮染料N-氧化物可能是致癌性偶氮染料的代谢产物。作者从DAB与过苯酸作用得到DAB-N-氧化物，在酒精及水溶液内都较稳定，但在有铁卟啉化合物如血红素、血红蛋白、正铁血红素等存在下，很易分解为一甲基氨基偶氮苯(MAB)，DAB，AB和3-OH-DAB，亚铁卟啉和正铁卟啉都能破坏DAB-N-氧化物，后者促进分解的速度较快，MAB之再生为KCN所抑制，但不为EDTA或O-磷二氮杂菲所抑制。这些鳌化剂(Chelating agent)与维生素C似乎可以促进去甲基反应，体外试验证明DAB-N-氧化物与肝匀浆或肝切片保温，有一定量与蛋白质相结合，此结合染料在酸性溶液较稳定，相信DAB-N-氧化物可能是N-去甲基或3-羟化和蛋白质结合染料的中间物。

P. N. Magee 报告几种二烷基亚硝基胺，能引起大鼠的肝和肾等器官发生癌瘤，并证明这些致癌物的作用由于在组织内分解所产生之烷化剂，可能即是重氮烷类。试验证明二甲基亚硝基胺与肝、肾组织的核酸和蛋白质甲基化。核糖核酸和脱氧核糖核酸都可能在鸟嘌呤的第七位上甲基化，此与烷化剂与核酸在体外的作用相似。

A. Gelboin 和 L. Sokoloff 报告MC曾证明能抑制偶氮染料的致癌作用，并能增加一些微粒体酶活性。最近在体内试验证明MC很快改变肝内(含有线粒体、微粒体、上清液)氨基酸的参入作用。腹腔注射MC 1毫克，1小时后可使DL-亮氨酸- C^{14} 在体外参入蛋白质增加20%，8小时后平均增加70%，用可溶性RNA结合氨基酸作前身物亦得到相似的结果。至少有80%的增加是在微粒体蛋白质进行。并观察到此种增加在细胞各

部分的情况不尽相同。对于从正常或 MC 处理过的大鼠提出的微粒体当加入 MC 上清液所得到的增加数较加入相当量正常上清部分为高，上清液的激活作用不为加热 (100°C 处理) 所影响，正常与 MC 上清部分的差别可为加入 GTP 所减少，说明 MC 处理大鼠的上清部分含有较多的 GTP。

E. Grundmann 用细胞学与细胞分光光度法研究了二乙基亚硝基胺诱发大鼠肝癌过程中特殊的变化，结果发现最初肝小叶周围细胞浆的 RNA 增多，同时细胞的水分增多。胞浆出现空泡膨胀，以后肝中叶细胞失去大量的蛋白质与 RNA，同时核增大，DNA 含量增多，核变为多倍体。癌开始于肝的中叶区，很快有小的嗜碱性细胞出现，其胞浆 RNA 含量三倍于正常值，核大而富于 RNA。在这些细胞中，胞浆 RNA 不再聚集而是扩散的，核 DNA 都是二倍体，由于没有核分裂发生，多倍体的减少可能由无丝分裂而引起。在此阶段这些原始的恶性细胞群能用肉眼鉴定，逐渐增大成为典型的癌结节，其中胞浆 RNA 多数有所增加，核 DNA 值反映高度的异倍性分散于干细胞值之附近。在其他组织中也可以观察到相似的反应。(李士诤整理)

五、内源性致癌物质的研究

许多外源性致癌物质的证实与研究，能够用来解释人类种类复杂的肿瘤的因果关系。然而引起人体肿瘤发生的致癌物质，也有可能从身体内部产生，即所谓内源性致癌物质。这一部分工作研究的不多。色氨酸代谢产物能引起膀胱肿瘤已受到注意。胆囊癌患者胆石与胆汁中致癌作用的证实，将为内源性致癌物质的研究提供了新的情况，值得重视。J. G. Fortner 进行了肝外胆道的内源性致癌物的研究，他首先提出由于代谢障碍产生内源性致癌物的理论，要求生物学的估价。假如真有的话，应该存在于胆汁，因为它是肝的重要分泌物，那么肝外胆道的癌瘤可能是这一类致癌物质作用的结果，因为胆道上皮经常受到胆汁的接触与刺激。他认为从这一类癌瘤患者的胆石和胆汁中进行检查，是证实这学说的最好的材料。他从五个胆囊癌或胆道癌病人收集了胆汁和/或胆石，又从七个胆囊炎与胆石症病人收集同样的材料。胆汁和胆石经过冰冻干燥后制成小丸子，用外科手术将小丸子置入 118 只猫的胆囊中。经过一年，结果二个猫的胆囊发生了腺癌，其中一例还有 Vater 氏乳头的腺癌。第三个猫的胆囊有癌前改变（经过 6 年零 4 个月）。第四个猫发生胰腺的胰岛细胞癌，并侵入胆囊及胆管，这是把一个良性胆管瘤和直肠有息肉症的病人的胆石置入，经过 4 年才发生的。全胆汁丸子的置入引起了一系列的病变，未见胆囊癌，但引起了其他肿瘤（原文未注明何处）。作者总结认为本实验证明胆道癌瘤的一个原因是内源性致癌物质，这物质是什么和癌的发生机制需作进一步的研究。

M. O. Raushenbach 等报告一些色氨酸 (Tryptophan) 代谢物的致癌性。色氨酸代谢在内源性致癌的意义曾被实验及临床研究所证实。作者研究了以下几种色氨酸代谢物的致癌性，它包括：indole, anthranilic acid, indolylactic acid, 3-indoleacetic acid, heteroauxine, 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-methyltryptophan。将上述物质作 C₅₇ BL 及 CC₅₇ BR 小鼠皮下注射，每周 1—3 次，每次 2.5 mg 共进行 5—10 个月，每一动物总量为 70 或 117 mg，在 109 只小鼠中有 10 只发生了肿瘤（7 例白血病，3 例乳腺癌）。

在各种代谢物中，结果 5-methyltryptophan 致癌作用较 5-hydroxyindole-acetic acid 和 Indolylactic acid 为强，anthranilic acid 无致癌作用。对于 5-methyltryptophan 和 3-indole-acetic acid 的致癌性的发现具有重要意义，因为 5-methyltryptophan 是 Tryptophan 代谢的抑制物，而 3-indole-acetic acid 是植物生长的促进物（激素）。

G. V. Derviz 等研究了在白血病患者尿液中内源性生白血病因素。从患者的尿液中分别以丁醇提取及用水透析二种方法提取尿中成分，注射于低白血病的 C₅₇ BL 和 CC₅₇ BR 系小鼠皮下或脾脏内。结果发现急性白血病患者尿液的丁醇提取部分具有生白血病作用。皮下多次注射此种成分时，小鼠白血病发生率为 33%。一次直接注射到脾脏时白血病少见，但发生颇为迅速。

此外有人 (J. Bonnet) 认为在哺乳类动物机体中可能存在内源性致癌物质，比如产生固醇类激素的器官的脂性抽提物，并进行了母猪卵巢和牛的付肾提取物作小鼠皮下注射，试验结果未详细报导。

M. T. Kononov 进行了乙烯及其衍生物——致癌的内源与外源因素的研究，作者建立了在动物体内测定乙烯浓度 (为 $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-3}$) 的生物学方法。在正常情况下，动物制造乙烯，当癌生长时，产物增加数倍。

已确定氢氧化铝的作用能增加动物的乙烯的内源性产量达数倍；并且，在注射这个化学制品时，大多数均

产生恶性肿瘤。如动物同时口服一种抗氧化剂，肿瘤就不发生。

烟草的烟内也有乙烯，其量依烟草种类、制法及烟草质量而定。在 700—800°C 时（香烟燃烧的温度）及在触酶（氢氧化铝）作用的条件下，乙烯能氧化成为氧化乙烯。

氧化乙烯及其数种衍生物均与蛋白质起作用，改变其物理性及化学性，并在动物体内引起突变（达50%）及肿瘤。

从色氨酸代谢产物与胆囊癌患者胆石成分的致癌性的试验结果看来，内源性致癌物质确实存在已有一些证据，这是值得重视的研究方向之一。

六、动物器官与组织的肿瘤的人工诱发

应用已知的致癌物质（物理性、化学性和生物性）去诱发动物一定器官和组织的肿瘤，是研究肿瘤问题的重要手段之一，如果掌握了较好的方法（取材容易、方法简便而经济、潜伏期短而发生率高），则可以利用它进行许多方面问题的研究，如实验病因、发病条件、癌变和形态发生、肿瘤的生化、生物学特性、肿瘤与宿主的关系、实验治疗乃至预防方法等等。因此这项工作一向受到实验肿瘤工作者的重视。这次大会中不少作者提出这一方面的工作报告，其中有的是研究病因与发病条件有意的诱发（如子宫颈癌、肺癌等）的，有的是试验致癌性时意外的发现的（如食管癌，尿道癌），有的是为了制造模型（肾癌）。多数作者还利用所制造出的器官肿瘤进行了某些问题的研究。不少诱发的方法与应用材料是值得学习的。兹分别述后：

1. 子宫肿瘤：

L. I. Charkvian 进行了大鼠子宫角肿瘤的诱发，并进行了预防的尝试。作者在大鼠每侧子宫角注射了1毫克的 DMBA，能引起 98.2% 的癌，其中多数为鳞状细胞癌（48.7%），其次为腺癌（27%），其余属于分化不良或混合型的癌。为了作预防的尝试，作者应用激素不平衡如去势、皮下输入 Sinoestral 或睾丸酮，或在垂体照射 X 光，都显著地降低了癌的发生率，同时癌的发生与肿瘤的生长也都延缓了。杨简等使用三个局部因素（人的包皮垢，宫颈慢性创伤和宫颈组织上清液）与二个全身因素（长期注射动情素与睾丸酮，神经系统过度刺激）作用于 A 系和昆明小鼠，经过 117—166 天引起了宫颈和阴道的浸润性癌。癌的发生率在 4 次试验中最高者为 33.3%，11.8%，7% 与 40%。宫颈癌都属鳞状细胞癌，其发生位置与人的相同。V. V. Adamia 使用 0.03% DMBA 溶于油或苯涂抹宫颈研究了小鼠和大鼠宫颈癌发生的形态学。N. I. Volfson 创立一个新的方法去诱发宫颈和阴道癌，使用 0.05% 或 0.1% DMBA 于 ethylene glycol 的混悬液，用人工海绵塞入阴道，每周二次，结果 80—90% 小鼠发生了肿瘤。作者作了形态学的观察，发现癌变过程开始为上皮形成的障碍，然后上皮侵入间质，最后形成乳头状癌、息肉或癌。多数癌都为浸润型，很少见到原位癌。如发生了癌前病变则整个阴道与子宫上皮对性激素都不起反应。如致癌物质与睾丸酮同时注射，则癌前病变转变为癌的过程受到抑制，如只应用睾丸酮与 Sinestral，则引起的形态改变有如癌变过程，但停止注射则病变很快消失。

2. 食管癌和胃癌

食管癌的诱发虽然过去有人尝试，但迄未获得成功。这次大会中有二篇关于诱发成功的报告。R. Schoental 报告口服 N-methyl-N-nitroso-urethane 引起了大鼠的食管癌和胃癌，并指出了致癌物质的结构与致癌性的关系。H. Druckrey 等合成与分析了 30 多种不同的亚硝胺(Nitrosamine)对大鼠的致癌性。发现 N-甲基-N-亚硝基苯胺长期口服可以引起食管癌，并认为这药物可能对食管组织有更大的亲和性，因为无论这药的输入途径如何（口服、注射），都引起了食管癌。此外亚硝胺化合物还引起了大鼠的胃癌、咽喉癌、肝癌和膀胱癌。

T. V. Shemyakina 使用 DMBA 注射于胃壁或将 DMBA 与 Glycerol 或 threethylenglicol 混悬注入胃腔内引起了小鼠的胃肿瘤（乳头状癌、胃癌和肉瘤），在一些前胃发生癌的例子，同时在腺胃找到癌前改变（焦点增生、腺瘤），肿瘤的发生率与用量和实验时间有关，用 Threethylenglicol 比较用 Glycerol 引起多一倍的前胃癌。W.E. Smith 在不平衡的、以大米为主的小鼠饲料中，加入每一百万份中含有 10—100 份的杀虫药 D.D.T.，引起了 4 个胃癌。但在平衡的含有奶粉、面粉、酵母的饲料中即使混入或不混入 D.D.T. 都不引起胃癌，作者认为单独不平衡的饲料并不能引起胃癌，但如在这饲料中加入一个毒性物质，则为胃癌的发生提供了条件。

3. 肺癌：

肺癌的誘发迄未获得滿意的結果，这次會議在这一方面获得較为滿意的成果。T. A. Kochetkova 等以不溶性放射性磷³²（磷酸鈣40—270 μc ），放射性金¹⁹⁸（胶質金 150—320 μc ）和放射性鉄⁵⁹（氧化鉄 0.1—1.27 μc ）作大鼠气管內注入。在1—2½个月上述各物引起了158只鼠中17个肺鱗癌。在注入³²P和⁵⁹Fe的大鼠中，在6—8个月內有18个肺部大片鱗癌，并有支气管淋巴結的轉移。如使用可溶性氧化鉄 0.30 μc 和可溶性草酸鉄 20 μc 則不能引起肺癌。作者認為用放射性同位素誘发肺癌，半衰期短的(³²P)需要大剂量，半衰期长的(⁵⁹Fe)就需要使它較长期的停留在肺內。

L. N. Pylen 用 DMBA 或 3-4 BP 从气管注入 Wistar 和非純系大鼠，每月一次，每次 2.5 毫克，DMBA 共 3—4 次，总量为 6—10 毫克，3—4 BP 为 5 毫克一次，共注入 5—6 次，总量为 25—35 毫克。所用致癌物质都加入含有印度墨的蛋白胶体液中，結果 5 个月後約有 30% 的动物发生肺癌、多数为鱗状細胞癌，有几例腺癌。二种癌都引起了支气管、支气管旁和脊椎旁淋巴結的轉移。

K. M. Herrold 使用 Benzo [α] pyrene 悬浮于 Tween 60 (polyoxyethylene sorbitam monostearate) 多次注入叙利亚地鼠气管內，引起了气管、主支气管和小支气管的乳头状瘤和癌。支气管上皮除了发生肿瘤以外，还表現一系列的非典型上皮病变，同样方法但把 BP 溶于橄欖油則不引起肿瘤。

L. Gričute 对于家兔、大鼠和小鼠的實驗性肺癌进行了研究。在家兔使用³²P、DMBA 或烟焦油，在九个月內引起了一些动物的肺癌，使用 DMBA 或烟焦油則不能引起癌瘤。在小鼠使用 3—4 BP 引起了肺泡源性腺癌。作者認為同样的致癌物质在不同的动物身上誘发了不同的肺肿瘤，显然这与动物种属的不同有关。

R. Schoentel 在誘发食管癌与胃癌时也曾指出，如吸入 diazo-urethane 則可在小鼠和大鼠引起肺癌。

至于肺腺瘤的誘发尚有 K. C. Snell 和 H. L. Stewart 的报告，使用 DBA/dibenz (a. h.) anthracene 的橄欖油溶液制成乳剂置入水瓶代替飲水，共供給 200 天或更长，在所有 14 个雄性和 13 个雌性 DBA/2 系小鼠中都发生了肺腺瘤。此外还見乳腺癌、小腸的癌前病变、胰腺的血管內皮瘤。G. de Benedictis 等以 2 毫克/gr 的烏拉坦一次注射給小鼠 (Swiss)，从 20—210 天分期处理，发现以在初生时注射，其肺腺瘤发生率較高。并証明如在授乳期注射給母鼠，烏拉坦可通过乳汁传给小鼠，使其有較高的肺腺瘤的发生率。

4. 乳腺癌

J. S. Howell 用 0.6% DMBA 橄欖油溶液塗抹雌性大鼠皮肤，每 2 周涂一次，在 75% 的大鼠中引起了乳腺癌，只涂六次就足够在平均 4 个月內引起乳腺癌。同时也引起了皮肤癌与耳管癌。作者試行切除卵巢和切除付腎，观察其对 6 次塗抹 DMBA 的影响，发现：(1) 切除卵巢、只有一个大鼠发生乳腺癌，而且在第 12 个月，但对皮肤癌与耳管癌的发生沒有影响；(2) 切除付腎只有二个大鼠发生乳腺癌，而且在第 11 个月，皮肤癌与耳管癌則有所减少。

N. Haran-Ghera 使用 LAF1 小鼠单独用 Mc 涂皮肤或注射烏拉坦都不引起乳腺癌，但如果移植一个垂体到腎的包膜下（引起了向乳腺和向黄体的效应），則所引起的长期的激素作用，誘发了 16% 的乳腺癌。这一試驗証明 Mc 或烏拉坦如合併激素的作用，則提高乳腺癌的发生率到 40%。激素的刺激似乎对于乳腺癌发生的早期阶段很需要，因为它引起了乳腺的增生性結节 (hyperplastic nodule)。

V. I. Pomonarkov 在雌性大鼠皮下注射放射性鈮 (Niobium) 发现 38.8% 的各种乳腺肿瘤（腺瘤、腺癌、肉瘤）和乳腺癌。

5. 腎癌、甲状腺瘤、卵巢瘤、尿道癌等的人工誘发。

在本次大会中还有关于人工誘发罕見的肿瘤的報告，亦頗有意义。茲分別述后：

腎癌：P. Maldague 使用体外局部 X 光照射法，成功地引起了腎脏癌。使用一次 400 倫的照射并不引起放射性損害，但也不引起肿瘤。如用量超过 800 倫，則引起了严重的腎組織的放射性損害，100% 的动物死于七个月之內，其病变为亚急性肾炎，主要侵犯曲管；动物在几周內发生尿毒症和高血压而死。但如只照射一側腎脏，則动物可以适应，将如对照动物一样的活下去，但发生了亚急性放射性損害，并进展为慢性腎硬化症。在第八个月腎脏縮小为原来的 1/10。在照射后第一个月，除了見到放射損害灶以外，并見到小的再生灶（皮层），这很快就变为小的腺瘤然后可能轉变为癌，其潜伏期約为 15 个月。

甲状腺瘤：N. P. Napahkov 的實驗結果說明大鼠的甲状腺在长期受到 TSH (thyreostimulating hormone)

的过度分泌的影响下，经过一系列的癌前改变之后，发生了肿瘤。作者还在肿瘤发生与移植过程中对甲状腺上皮的外胚叶势能进行了研究，说明了为什么在作者的实验中出现鳞状细胞癌。此外作者还证实了宿主的性别、妊娠以及注射性激素对于致癌过程的影响，作者最后指出正常肝脏功能的障碍，对于甲状腺肿瘤的形成是非常必要，这由于实验合并使用 CCl_4 而得到证实。还有如 TSH 的刺激合并动物的“应激”，则在大鼠中可见到甲状腺瘤的迅速形成。

卵巢瘤：J. K. Mody 报告如在 IF 系处女小鼠皮肤上涂抹 DMBA，可以引起 60% 的卵巢颗粒细胞瘤；这个发生率比其他品系小鼠高得多。IF 系小鼠常显示长时期的无期（Anoestrus），还有敏锐的嗅觉，认为是 IF 系小鼠的自发的假妊娠状态。为了研究卵巢瘤的发生，进行了研究。结果发现切去大脑嗅叶，小鼠就回复正常性周期，黄体变性严重，卵巢变小。人工引起假妊娠（使雌鼠与结紮输精管的雄鼠一起）会使小鼠停留于长时期的间情期，阴道上皮产生粘液，卵巢上有许多黄体，子宫纤细如线并发生了宫体内膜异位症。作者认为，以上实验证明 IF 小鼠对诱发卵巢瘤具有较大的敏感性。

尿道癌：雌性尿道癌是罕见疾病，在动物身上未见报导。楊簡等在使用局部与全身因素引致小鼠宫颈癌与阴道癌的实验中，除了发现宫颈与阴道癌以外，还在一些有长期注射动情素的综合因素（合并人的包皮垢与宫颈慢性创伤）组的昆明雌鼠中，发现了相当多的尿道鳞癌（最高发生率达 45.4%）。这些病例经常合并慢性尿道炎，尿道上皮与尿道腺的增殖与鳞状化生，还有膀胱的尿潴留、结石、慢性肾盂肾炎等和肾脏脓肿灶，作者认为尿道癌的发生可能与因素的综合作用，尤其是长期的动情素的输入有关。

眼球后（眼眶）肿瘤：D. G. Mamamtavrisvili 报告了诱发眼球后肿瘤及其临床意义。注射 Mc 油的悬液于大鼠眼球后的不同部位，引起了 100% 动物的各种肉瘤。肿瘤最初发生的标志是眼球的突出，合并眼球的偏位。当肿瘤发生于肌腱膜漏斗（musculo-aponeurotic funnel）则突眼症常常是轴性的。当眼眶结构上发生改变之前使眼球失明是一个规律。在肌腱膜漏斗被破坏后，肿瘤乃侵犯眼眶内软组织与骨组织特别是侧壁。

黑痣和黑色素瘤：J. H. Edgcomb 和 H. Mitchelich 在 2—3 个月大的豚鼠背部皮肤上涂以 0.1c.c. 的 0.5% 的 DMBA 的苯溶液，每周一次共涂 50—100 次。经过涂抹，皮肤开始脱毛（表皮增厚渐形成皮角以后发生皮样与上皮样囊或小乳头状瘤。此后在大多数动物在涂抹地区或其附近发生了类似交界痣（junctional naevi）的黑痣，其中 4 个动物发生了恶性黑色素瘤，并有多处器官的转移。组织学检查说明黑色素瘤系来自交界痣。

七、动物的自发性肿瘤

对实验动物自发性肿瘤的了解与研究，乃实验肿瘤学中心基本问题。特别对于人工诱发肿瘤或进行实验性病因研究，必须掌握这类资料，才能正确估价实验结果。这次大会中有关动物自发瘤的报告是关于地鼠和猴子的，这方面的材料过去报导不多，因此受到注意。

B. Lapin 报告了猿猴的自发性肿瘤及使用猿猴作为实验模型的前景。作者在苏联 Sukhumi 研究所创立的年代内，在猿猴中发现七个恶性和 14 个良性肿瘤。良性肿瘤的类型有胃息肉样腺瘤和宫颈息肉。恶性肿瘤的类型计有：乳腺癌，性皮肤癌，舌癌，多发性骨肉瘤，大脑的胶质肉瘤。至于何杰金氏病，血母细胞增多症和网织组织增生症则只见于绿色猴（Marmoset 为南美产之一小猴）。猿猴的癌的特点是未见转移，但肉瘤则见转移。另一特点是肿瘤发生于老年，但息肉见于老年和年轻的猴。

在猴子身上人工诱发的肿瘤有：骨肉瘤，乳腺肉瘤，胃肠道的良性与恶性肿瘤。

人工诱发猴子肿瘤有许多困难，其中一个就是从注射致癌物质到肿瘤出现的时间要经过很长的潜伏期。这个事实说明猴子的肿瘤与人的肿瘤的相同点，但同时这就使人采用猴子作为肿瘤研究的可能性受到了限制。

F. C. Chesterman 报告在一个实验室内随意繁殖的黄金地鼠中所见的自发性肿瘤，一些地鼠于初生后接受过一些实验接种，但自发肿瘤的发生似乎与之无关。其自发瘤包括多发性黑色素瘤，淋巴肉瘤，还有从付肾、肝实质、胆道、卵巢和子宫发生的肉瘤与肿瘤。多数肿瘤在同一群体的地鼠中可以移植，并引起血管和淋巴道的转移。地鼠中发生的其他病变有肾脏病、肝炎、肠炎、类淀粉病和心内血栓形成；肝硬化发生率的特高使人惊奇。

八、影响癌的发生的各种因素

癌的发生是致癌因素与机体组织细胞相互作用的结果。在癌的发生过程中，许多条件在起着作用，过程的复杂是不言而喻的。一方面致癌因素的性质、强度和作用方式，特别是它的作用机制，起着很重要的作用。而另一方面接受致癌刺激的机体的结构、功能与内在条件也在参加作用。肿瘤与宿主的关系，除另有专题综述外，有关影响癌的发生的各种因素，如炎症、内分泌腺功能、致癌物质的作用机制等，对于人工诱发肿瘤过程中所起的作用，有不少报告，兹分别述后。

首先关于炎症与癌发生的关系，L. S. Salyamon 指出致癌物质，譬如各种有机或无机物，电离辐射，胶片的埋藏等，没有相同的物理与化学性质，因此它们的致癌性必需从它们对组织细胞的生物学特性中去寻找。它们都导致了组织的改变 (alteration)，但并非所有能引起组织改变的物质 (altering agent) 都能引起肿瘤。作者研究了致癌物质与非致癌物质所引起的组织的改变的区别。特别注意致癌物质引起组织炎症反应的机制。譬如小鼠肝组织的反应被 CCl_4 、奶油黄、 β -naphthylamine、2-AAF 等熟知的致癌物质所减低，而非致癌物质则无此作用 (譬如 CCl_4 对大鼠，2-naphthylamine 对小鼠)。又如一次注射致癌物质乌拉坦，能降低小鼠皮肤的反应性好几天。作者进一步指出，在弱反应性的背景，组织的损害会引起弱的非特异的炎症反应，这可能是以后癌变的原因。这一观点使我们不必按照两个阶段学说去解释 Cocarcinogenesis 的机制。一次的多环碳氢化合物或乌拉坦的注射，足以引起稳定的反应性的降低，而不伴有重要的组织改变，这对于癌的发生说来是不够的，同时用巴豆油或其他促癌物质在反应性降低的背景上引起了组织的损害，造成一种为以后引起肿瘤所需要的、一种受到抑制的非特异性的炎症。

作者认为反应性的降低 (hyporeactivity) 与组织改变 (alteration) 的综合作用对致癌过程有促进的影响。

G. E. Georgadze 等对炎症与癌的发生有相同之意见，他们指出应用抗炎物质 (低张溶液，磺胺，青霉素) 会加速用化学致癌物质诱发皮肤与皮下肿瘤的过程，并有增加肿瘤的发生率的作用。

内分泌水平的紊乱对于肿瘤发生的影响早已为人所熟知，这次大会也有不少作者作了进一步的研究。

I. N. Dimant 等指出内分泌水平的紊乱将影响肿瘤的发生，这在用激素诱发的肿瘤中其作用是直接的，但激素对其他肿瘤的影响是意见分歧的。作者研究了人工引起的内分泌障碍对于大鼠恶性肿瘤的发生和家兔大脑中神经胶质与间叶成分的瘤前增殖的影响，认为在大鼠和家兔大脑的肿瘤的诱发，只是化学致癌物的输入是不够的。

在小鼠的子宫癌的化学诱发方面，L. I. Charkviani 发现内分泌障碍如去势，皮下输入 Sinestrol 或睾丸酮 (V. V. Adamia) 或在垂体照射 X 光，都显著地降低了癌的发生率，同时也延缓了癌的生长。

至于副肾内分泌的不平衡对肿瘤发生的影响意见是有分歧的。A. Symeonidis 的实验指出，在饲喂奶油黄引致大鼠肝癌过程中，切除副肾与 desoxycorticosterone acetate 的输入，都有抑制肝癌发生的作用。N. Trainin 首先指出 Glucocorticoids 对用碳氢化合物致皮肤癌的作用有矛盾的结果。他认为致癌的二阶段机制是用来研究激素不平衡对皮肤致癌的影响的很好的工具。他使用 SWR 小鼠一次饲喂 0.4 mg. 的 DMBA 作为始动者 (initiator)，而每周二次涂抹 5% 的巴豆油共 20 周作为促进者 (promotor)，这样由于始动期 (initiation) 的时间很短，所以摘去付肾或附加 Hydrocortison 只限于饲喂 DMBA 之前或之后的短暂时间内。至于付肾激素对促进期 (promotion) 的作用——一个较慢的进行性过程——引起的激素不平衡在整个涂抹巴豆油的时间都维持着。

结果皮肤致癌过程的始动期阶段中给予 Hydrocortison 或摘除付肾的动物都保持不变：对照动物皮肤癌发生率 77%，给 Hydrocortison 动物 76% 发生癌，摘除付肾组为 69%。但皮肤致癌的促进期癌的发生大大地为 Hydrocortison 所抑制，而为摘除付肾所促进：对照组 77%，Hydrocortison 组 11%，摘除付肾组 100%。尸体解剖检查最后处理动物，发现对肺腺瘤的形成有相同的结果，即为 Hydrocortison 所抑制，而为摘除付肾所促进。

G. A. Belitsky 指出致癌物质的致癌作用与其排出之方式有关，作者用 O-AAT (orthoamino-azotoluene) 在两性 C、C57BR 和 D20 系小鼠作试验。在正常未加处理的雄鼠，去势后注射男素的雌雄鼠，和去势并注射动情素的雄鼠，O-AAT 的排出是部分游离，部分是与蛋白质结合。在正常未经处理的雌鼠，去势的雌雄鼠，不注射动情素，或摘除卵巢的雌鼠，不注射动情素，其尿中无蛋白排出，而小便中的 O-AAT 只发现为游离状态，其浓度较第一组高许多。作者认为与蛋白结合的致癌物质的排出，可能会降低它的致癌性。

所謂內源性因素，在癌的发生过程中起着很重要的作用，譬如說使用相同的化学致癌物质，而其他条件又完全相同，但在不同动物中，就并不引起同样的生物学反应，也就是說有的引起肿瘤，有的就不然。首先 J. H. Weisburger 認為这可能与致癌物质的代謝过程不同之故，譬如强烈的致癌物 2-FAA 在豚鼠（抵抗）与大鼠（敏感）的代謝在质与量方面都有所不同。在豚鼠 2-FAA 几乎全部代謝为 7-hydroxy 衍生物，而产生与組織結合低水平的代謝产物，而敏感的大鼠則产生 N1 至 N8-hydroxy 衍生物，产生与組織結合高水平的代謝物。但有时其生物学反应的不同，并不是代謝的差别，譬如在雄大鼠与雌大鼠二者对 2-FAA 代謝是相同的，但对这致癌物的反应就不一样。还有不少例子說明对致癌物的反应的不同，不能以代謝途径的不同去加以解释。作者最后指出，必需进行对于能促进、抑制或改变机体对致癌物质反应的內源性因素的研究，这些因素可能具有种属特异性，可能是激素，还可能是目前仍未知的因素。这方面的研究将有利于說明致癌物质的作用，还可能闡明宿主敏感性和抵抗性的本质。

年龄对于癌的发生的影响。G. de Benedictis 用乌拉坦誘发 Swiss 系小鼠肺腺癌，发现在初生时注射，癌的发生率较高。但 E. Stutz 等用 X 光对不同年龄之 Wistar 大鼠进行全身照射以誘发乳腺癌，結果并不发现年龄愈輕肿瘤愈多的事实。

营养因素对癌发生的影响 F. A. French 等研究了某些营养因素对于用乌拉坦引致小鼠肺腺癌的影响，发现口服最大耐受量的菸鹼醯胺 (Nicotinamide) 大大降低了肺癌的发生率，除去外界輸入的 Niacin 則反常地提高了肺癌的发生率，而高水平的菸酸对肿瘤发生率无影响。至于使用菸鹼醯胺在乌拉坦注射之前、同时、或之后其結果只是在癌的发生开始之后，其抑癌作用与使用时间之长短有粗略的比例。胆素 (Choline) 的枸橼酸盐和酒石酸盐显著地减低肿瘤的数目，而肌醇 (Inositol) 是一个抑制者。甲硫氨酸 (Methionine)，菸菜素 (betaine)，对位胺基苯 (*p*-aminobenzol)，Lemon bioflavonoids，D-泛酸盐 (*d*-pantothenate)，混合的維生素 E (mixed tocopherols) 和魚肝油都无作用。

W. Thurman 指出早在 1951 年就注意到具有血紅素疾病的病人，其恶性肿瘤的发生率較低的事实，并发表了三篇关于血紅素合成的缺陷对癌瘤发生的“保护”作用的专著。作者使用各种化疗药物企图去改变动物血紅素的胺基酸图样，工作仍在进行。目前有一些苗头指出，这些药物之一的长期作用，将召致动物血紅素图样的胺基酸“指印” (Amino acid “finger print”) 的改变，这些具有改变的动物正在进行肿瘤接种，并測定其生存均数以便与对照比較。作者認為如果动物試驗的工作是正确的話，那么一个或多个氨基酸的特异性改变，可以假定就是那个“保护”作用的机制。

九、化学致癌物引起的早期改变

化学致癌物质引起的早期組織細胞的改变，頗受到重視，因为早期的改变可能为癌变过程的关键所在。J. O. Laws 报告文献中指出，大鼠飼喂以致癌物质 2-AAF。只有在施行部分肝叶的摘除后，才能显现早期改变。这种呈早期改变的肝細胞如接种于培养基后，出現异型性細胞生长。V. I. Gelstein 研究了在实验性肝癌发生过程中肝細胞的一些生物学特征，他指出小鼠經过短期的致癌物质 (OAAT) 的处理后，未能观察到显著的肝細胞形态改变，然而一些生物学上的改变只是在經过用 1% OAAT 的苯溶液經过三次的涂抹 (皮肤) 后就出現了。在肝叶切除后 48 小时，可見細胞核分裂的显著降低，核分裂的抑制一直保持到腺瘤的出現。这时肝細胞就呈现多型性，严重的营养不良性改变和間质細胞的广泛性增殖。小鼠皮肤經过 OAAT 的涂抹后 2—4 个月，腺瘤就出現了，这时瘤中的核分裂率几乎与对照組的肝一样高，但在腺瘤周围的肝細胞的分裂率則仍旧被抑制。1 用免疫学方法在肿瘤前期中未能証实有抗原的改变。

J. P. Chang 等用 3'-甲基奶油黃飼喂 Sprague-Dawley 大鼠 1—7 天，用組織化学方法检查了肝內各种酶。結果发现在癌变的早期水解酶的改变較氧化酶为显著，而且在形态学上还未出現改变之前，就可以用組織化学方法查出。

G. Maltoni 等研究了实验性皮肤癌发生早期結締組織的改变。使用 DMBA, 20-Me, 10-MBA 和 3-4BP 处理实验动物小鼠、大鼠、豚鼠和家兔的皮肤，利用形态学、組織化学与放射自动摄影 (利用 S^{35})，发现上皮下的結締組織逐渐被不成熟的 (类似胚胎性) 結締組織所代替，其程度与癌变过程以及动物的种属的敏感性平

行。这种改变的組織发生最重要的是血管的病变和基质粘多醣的改变。G. Prodi 等研究了家兔皮肤在癌变时的皮肤粘多醣。家兔皮肤经过 DMBA 每周二次的涂抹 30 天后,从正常与处理过皮肤中提取粘多醣、透明质酸与硫酸软骨素的比率进行分析,发现被致癌物质处理过的家兔皮肤的透明质酸有所增多。

D. G. Scarpelli 等在 C_3H 小鼠使用穿 MC 綫方法誘发宫颈癌,于穿 MC 綫后 1—5 周,将宫颈組織取出作电子显微鏡观察,发现最早期改变系在三周之基底細胞的胞浆,此时綫列体的数目减少,出現嗜銀酸小体,但基底膜和 Desmosomes 一直保持正常。繼續观察則出現核体积增大,色素加深,胞浆的嗜鹼性增加,和不規則的生长,这些細胞内的动质减少并有显著的綫列体改变。

O. H. Iversen 利用四氮茂 (Tetrazolium) 还原方法以 Formazon 堆积率去估計皮肤刺激物的性质,使用 3-MC 的苯溶液涂抹没有毛发的老鼠皮肤。涂抹初期发现有一个短期 Formazan 堆积的增加,跟着有一个长时期的减少。如使用非致癌物质,則可見一个初期 Formazan 堆积的减少。因此假定初期 Formazan 的增多可能是具有致癌作用的皮肤刺激物的特异性改变。这一假定的可靠性曾經在 20 个受测试物中,有 6 个致癌物质都显示阳性結果而得到証实。

十、致癌物质的測定方法

一种物质是否具有致癌性,可以从三个方面进行检查,这就是利用物理学方法(如螢光光譜仪)、化学方法和生物学方法(如动物誘癌試驗)。自然以第三种方法为最可靠,但一般要进行慢性实验,經過較長時間。因此如何能利用短期試驗,或更为简单的方法便得出可靠結果,就成为研究的問題。P. M. Peacock 对检查致癌性的短期生物学試驗法进行了估价,他用已知的强烈的致癌物质作了如下的試驗:

1. 将溶液一次涂抹之后,检查小鼠皮膚的組織学改变。作者指出对于一个标准方法的創立,必需考虑試驗物质的分子密度、浓度、所用溶剂、小鼠品系、年龄和毛发周期等。

2. 用同种八周大小的动物,把涂过致癌物的胎儿組織移植于大腿肌肉内。使用 BALB C 系小鼠,因为胎儿組織能在其中能很好的生长。

3. 以生长在組織培养中的胎儿和成年組織加入各种浓度的致癌物质(与培养液結合)进行培养及观察其生长情况。

J. Kracht 等重新提出小鼠皮脂腺抑制試驗法,以測定烟焦油的活性,他認為在短期測定物质的致癌性方面是一个有价值的方法;也可以作初篩之用,去指导长期的慢性試驗。特別对于复杂的混合物如烟焦油之类的測驗最为合适。作者根据 Grimmer 氏的方法,把烟焦油用化学法分为 4 部分:(1)多核的芳香部分(約占 5%);(2)酸性酚部分(約 10%);(3)鹼性部分(約 5%)和(4).中性部分(約 80%)。用皮脂腺抑制試驗証明全部焦油中芳香部分最活跃,其他部分显示比較弱的抑制作用,但不是阳性。

S. Epstein 报告利用草履虫的光力活动 (Photodynamic activity) 作为致癌物质的測定法。1939 年 Doniach 发现 3,4BP 对草履虫 (*Paramecium caudatum*) 的光力毒性 (Photodynamic toxicity), 因而創立此法。其法是将致癌物与草履虫混在一起,在黑暗的溫箱内孵育,然后用紫外光照射。这时按照不同時間間隔,草履虫的活动受到抑制,致癌物质的浓度是与所需的时间間隔成比例,經過許多試驗,証明多环碳氢化合物的致癌性与光力毒性有很好的相关性。草履虫对 3,4BP 的光力反应似与 O_2 的存在有关,因为加入抗氧化物(如維生素 E 和 butylated hydroxyanisole) 于孵育系統时,显出显著的保护作用。还原剂如游离的巯基(cysteine 和 dimer-captopropanol) 則保护作用輕微。 β - 脂蛋白以及一部分的 α - 球蛋白的作用与 γ - 球蛋白和白蛋白的作用相反,具有显著的保护作用。鈉与鉀离子,在孵育系統中增加酸鹼度,或使用老的草履虫都可以加强光力毒性作用。L. Santamaria 使用許多碳氢致癌化学物去作种种試驗,检查这个光力活动的方法。試驗包括:(1)光氧化(photooxygenized)血清的电泳分析;(2)在血清中当光氧化过程进行中氧的偏光鏡檢(Polarography);(3)在光綫下綫列体的膨胀。在这些試驗中,光氧化血清的电泳分析的结果,給与多环碳氢化合物的光力性质和它的致癌性等同的重要的假說,以一个有价值的支持。O. H. Iversen 报告利用 Tetrazolium 还原法測定被化学致癌物处理后的皮肤上皮内 Formazan 的堆积,作为是否具有致癌性的測定方法(見化学致癌物质引起的早期改变)。

十一、在癌的发生中病因的综合作用(综合病因)

在試驗性誘发肿瘤过程中,人們經常发现这样一个問題,即使用单独一个致癌因素,即使是强烈的化学致癌物质,有时不能成功,或即使是引起了肿瘤,但需要很长的潜伏期,或者誘发率又不高。这种情况已由于使用了所謂促癌因子的综合作用而得到改善。然而在人类的实际情况,肿瘤的发生与发展是一个慢性过程,需要經過漫长的一个阶段。在这个期間机体可能接受許多复杂的病源性因子和其他非病源性因素(发病条件)的參子作用。这些因素既有全身性的,又有局部性的,而癌的发生就似乎是許多因素的综合作用的結果。这样一种病因学与发病学的概念,“病因的综合作用”(或簡称“综合病因”)迄未得到普遍的注意。在这次會議中已开始有不少学者进行了这方面的工作,即綜合一种以上的病源性因子(病因)和一种以上的非病源性因子(发病条件)去研究肿瘤的病因,或者是去誘发肿瘤,都获得比較滿意的結果。以下分別的介紹这方面的工作。

J. G. Dean 提出了肺癌的复合病因学(Complex etiology)这个名称,他从肺癌的調查研究中提出,肺癌的发生是大气中致癌物质的污染加上抽烟对支气管上皮综合作用的結果的看法。作者指出,南非、澳大利亚和紐西兰的肺癌統計表明,其发生率比英国少一半多,而紙烟的消耗在南非的白种人一向是很多的,作者的研究表明,在南非与澳大利亚的英国侨民,比其他欧洲国家的侨民或比当地出生的南非白种人和澳大利亚人的肺癌发生率要高很多。

E. Astcott 氏在新西兰发现同样情况。但一个英国侨民吸烟并不比南非人多,而且丢掉的也是一样长的烟头。作者認為英国侨民到南非时带来了—个高的肺癌的危险性,而这显然不是由于过多的吸烟,而几乎肯定地是由于大气中污染致癌物质,对支气管上皮的作用所引起的。

在南非、澳大利亚和新西兰等地城市的肺癌发生率比乡村高。在空气純淨的南非乡村地区,中度的抽烟并不显著提高肺癌的危险性,然而在城市中抽烟者的肺癌是比較不抽烟的人多的。作者总結时指出,支气管肺癌的发生很可能是一个具有一定遗传結構的个体,在整个生命時間由支气管上皮細胞所接受的“侵犯”(insult)的結果。对于支气管上皮細胞說来,大气中的污染与抽烟具有协同作用。

楊簡等使用局部与全身因素的综合作用,在小鼠引起了宮頸、阴道癌。他們应用三个局部因素(即人的包皮垢、慢性宮頸創伤和宮頸癌組織的上清液)二个全身因素(长期注射动情二醇与睾丸酮和神經系統的超強刺激)在A系和昆明小鼠中进行了4次試驗。結果发现在因素綜合較多的組內,癌的发生比簡單因素的綜合发生較早,癌的发生率也較高;在单一因素的組,在同一時間都未能引起癌的发生。他們使用較弱的致癌因素(包皮垢与性激素),只是由于綜合了局部与全身的因素的作用,因而就能够在比較短的時間內(117—116天)引起了小鼠的宮頸与阴道癌(最高发生率分別为33.3%, 11.8%, 7%和40%)。这就充分地証实了病因综合作用的效果,同时,也为人的宮頸癌发生的綜合病因假說提供了实验証据。

关于皮肤致癌时化学致癌物质与牛痘病毒的综合作用也得到証明。M. L. Duran-Reynals 报告可的松注射降低小鼠皮肤对牛痘病毒的抵抗,这就促进了MC的致癌作用。这是关系于:(1)MC处理的时间:如果MC先涂,然后病毒接种于涂抹过的皮肤,則病毒引起了皮肤的潰瘍,一二天后痊癒形成一个增殖性癰疽,肿瘤发生于癰疽处,但其发生率并不显著地較对照組为多。但如果病毒先行接种然后涂抹MC,則由病毒引起的潰瘍非常严重,几天內在潰瘍地方形成許多的肿瘤。(2)MC的剂量:MC涂1—5次則其致癌作用被可的松所促进,但如涂抹10次,則虽无可的松注射,亦容易促进。(3)MC涂抹的位置:在經過可的松处理过的小鼠,一側腹部接种病毒,然后在对側涂MC,这样MC对病毒引起的潰瘍不起作用。这里MC的作用也受到促进,但并不如把MC涂在接种过病毒的皮肤时来得多。

R. Siegler 与 M. L. Duran-Reynals 进行了上述同样的工作,并对乳头状癌形成的(物理学)机制进行了研究。二次实验結果說明,MC对于已感染病毒的小鼠皮肤的致癌作用,大为加强。

M. Ishidate 研究了三种致癌物质的综合作用,观察对Wistar大鼠皮肤、肝和耳管癌发生的影响。MC作皮肤涂抹,DBA(4-dimethylamino-azobenzene)与DAS(4-dimethylaminostilbene)均口服。結果发现:(1)先涂MC然后口服DAB,对肝癌发生无影响;(2)先涂MC,后用DAS,則提高肝、耳管和皮肤癌的发生率;(3)如涂MC1个月飼喂基础食料11个月,然后口服DAS5个月,則皮肤癌的发生达80%。N. Hara-Ghera 研究:(1)皮肤