

北京图书馆藏

21446

中文资料

医学参考资料

肿瘤专辑

37

一九七三年十二月

66.93/73

A73-57
2

目 录

病因及癌变原理

从流行情况分析食管癌的某些致病因素.....	(1)
人体内细菌作用下的亚硝胺合成.....	(7)
肝细胞癌国际讨论会要点.....	(8)
某些真菌毒素和病原真菌致癌性研究的参考资料.....	(12)
鼻咽癌.....	(19)
人乳腺癌的病因学.....	(24)
筛选人类肿瘤病毒.....	(32)
癌变与发育过程的生化关系.....	(33)
转移核糖核酸甲基化酶与癌.....	(35)
细胞恶性转化与核胞浆内RNA转运的改变之间的关系.....	(52)
大鼠正常细胞与癌细胞的生长调节和肿瘤形成.....	(52)

诊 断 及 治 疗

置管术在食管癌治疗中的地位.....	(53)
结肠和直肠癌.....	(56)
结肠癌的预后与外科病理.....	(60)
直肠及直肠-乙状结肠癌术前放射治疗的作用.....	(64)
可切除的结肠、直肠癌的辅助化学治疗.....	(70)
胃肠道肿瘤的化学治疗.....	(71)
结肠癌和免疫现象.....	(76)
结肠癌的生物模型.....	(77)



A 703668

早期乳腺癌治疗的十年经验·····	(78)
早期乳腺癌的治疗(评述)·····	(86)
胸部放射治疗可能引起的损伤·····	(87)
宫颈癌的阴道窥镜诊断·····	(90)
诱导干扰素对宫颈原位癌的作用·····	(96)
当前膀胱肿瘤的概念·····	(99)
一种新的抗癌抗菌素——Pyrazomycin·····	(102)
新的抗癌化学治疗药物·····	(103)
门冬酰胺酶过敏反应时的脱敏技术·····	(108)
成人急性粒细胞白血病的化疗·····	(109)
英国白血病治疗概况·····	(113)
植物凝集素引起人白血病细胞表面变化的发现·····	(118)
关于临床抗癌药物致癌性的研究·····	(119)
在肺癌化学治疗中应用肝素的效果·····	(119)
用新的联合化学疗法治疗转移性肉瘤(阿霉素 及DIC的应用)·····	(120)
肉瘤患鼠免疫力对环磷酰胺疗效的强化作用·····	(123)
免疫治疗近况·····	(124)
癌症病人二硝基甲苯定量致敏反应的异常·····	(127)
胚胎抗原(CEA)在胰腺癌诊断中的价值·····	(128)
溶菌酶对正常和转化哺乳动物细胞的作用·····	(129)

从流行情况分析食管癌的某些致病因素

关于食管癌的致病因素, 1971 年及 1972 年已分别发表过综述^(1,2)。一般说来, 食管癌的流行情况有如下特点: (1)地理分布极不平衡, 邻近地点的发病率就有显著差别; (2)最高与最低发病地点的发病率差别可达 100 倍, 其中男子 35~64 岁年龄组的发病率差别甚至可达 200 倍之多; (3)男子与妇女的发病率比例在世界各地有很大不同 (例如在法国, 男、女的发病率比例为 20:1, 而在英国利物浦, 则两者几乎相等); 但高发地区的男子发病率不一定高于妇女的发病率(参阅表二); (4)近年来某些地区的发病率显著升高(也有少数地区的发病率有降低的趋势)。正如 1972 年的综述中所说, 从流行病学特点看来, 在食管癌的致病因素中, 外因占很重要的位置, 各高发地区的主要外因可能有所不同, 而且随着当地社会情况的变化, 外因也在加强或减弱。至于具体外因, 有些地区可能是经常与致癌物质接触(例如亚硝胺等等), 有些地区可能是食管损伤或疾病, 或是常用刺激性饮食或咀嚼物(如槟榔)等等。近年来非洲及伊朗里海沿岸地区有较详细的流行病学调查, 其调查结果及病因分析值得参考。

表一 非洲某些地区食管癌发病情况的变动(注)

地 点	估计发病率(每10万人口)		备 注	
	年 份	发 病 率		
南 非 地 区	约翰内斯堡	1953—55 1962—64	21.8(男子) 136 (男子)	食管癌占各种肿瘤的%: 1953—55 11 1962—64 28
	北德兰士瓦			食管癌占各种肿瘤的%: 1953—55 2 1962—64 6
	特兰斯克	1955—64	246.2	1947年以前很少见
	德 班	1964—66	98.9	比1950年以前高5—6倍
	彼得马利茨堡			60年代比50年代高 6 倍
	布拉威约(津巴)	1963—65	125.3	比50年代显著增加
东 非 地 区	肯尼亚(Maseno 医院记录)	1969 年	169	1950年以前食管癌占各种肿瘤的14% 1960—64食管癌占各种肿瘤的22%
	伊巴丹(尼日利亚)	1962—64	2.6 (男)	
	洛伦索马贵斯(莫)	1956—60	11.8	
	坎帕拉(乌干达)	1954—60 1967—68	5.5 11.8	1967—68食管癌从肿瘤的第12位升至第 7 位

注: 根据本文参考资料(3)所提供的数据整理

非洲食管癌的高发地区都在撒哈拉沙漠以南, 而且都仅在最近数十年中才多见(参

阅表一)。例如根据 Cook 的调查^[3], 在南非约翰内斯堡某医院内, 1930 年时很少见到食管癌病例, 后者只占全部肿瘤病例数的 2%; 当时胃癌及肝癌分别比食管癌多 6 及 12 倍。此后该病渐多, 50 年代食管癌突然增加 4~8 倍, 跃居各种肿瘤发病率的第二位。至 60 年代, 食管癌成为各种肿瘤的发病率的第一位。1962~1964 的估计发病率为 136/10 万人口。又例如在南非的特兰斯克地区, 当 1962 年 Burrell 进行调查时, 食管癌已很普遍, 当地称该病为 “Umhtaza wombiza”, 居民自己都会作出诊断, 估计 1955~1964 年的发病率为 246.2 每 10 万人口。再例如在东非, 直到 1930 年为止, 肯尼亚内罗毕中心病理检验室所记录的肯尼亚全国食管癌病例仅 2 例, 肯尼亚西部 Maseno 医院于 1950 年前在所收治的肿瘤病例中, 食管癌一向约占 14%, 但后来该病显著增加, 至 1969 年, 估计其发病率为 169 人/每 10 万人口。当然, 在非洲也和在别处一样, 高发与低发地区的分布也是极不平衡的, 是有明显的分界线的, 例如肯尼亚西部为高发地区, 而一过国境, 在乌干达, 食管癌就不多见了。虽然如此, 低发地区乌干达堪帕拉市的调查结果显示, 近年来食管癌病例也在增加。关于为何近年来不少非洲地区的食管癌病例大增的原因, 至今尚未明了。目前最受调查者注意的问题是酿酒过程中的污染问题。非洲人民

表二 伊朗里海沿岸各地按标准年龄组调正后的食管癌发病率(每年每 10 万人口)(注)

地 点	男		女		男/女发病率比例	
	例数	发 病 率	例数	发 病 率		
马七 月至 达兰 省, 九 一七 一九 〇六 八六 年	北贡巴德	83	108.8	106	174.1	0.6
	北古尔甘	44	94.5	36	79.2	1.2
	南贡巴德	61	81.1	45	68.5	1.2
	南古尔甘	51	61.0	18	26.7	2.3
	贝沙赫尔	11	17.9	12	18.1	1.4
	萨里	20	17.3	18	16.9	
	沙希	30	28.8	20	27.3	
	巴布勒	33	25.0	9	5.7	
	阿莫尔	36	41.6	28	27.4	
	努尔	6	22.4	4	19.2	
	瑙沙尔	12	18.5	3	7.3	2.5
	沙赫萨瓦尔	14	20.2	6	8.0	
吉七 月至 兰省, 一九 七〇 九六 九六 年	Rudsar	11	26.7	3	12.4	3.1
	兰加德鲁	4	23.9	1	5.1	
	Lahijan	11	17.9	6	7.3	
	腊什特	17	20.3	4	2.7	
	班达尔——巴列维	3	19.6	4	20.3	
	Sowmar-Eshara	2	8.6	1	3.8	
	Fowman	3	7.9	0	0.0	
	Rudbar	0	0.0	0	0.0	
	Tavalehsh	6	19.7	2	5.4	
	阿斯塔拉	2	20.1	1	14.7	

注: 见本文参考资料 (7)

很少饮用含酒精高的酒 (spirit)，而普遍经常饮用自制的、含酒精低的酒(以下称啤酒)。McGlashan^[4] 在赞比亚调查时曾发现，食管癌的地理分布与饮用玉米包叶和蔗糖所酿造的酒的地区相符合，而与饮用小米酿造的酒的地理分布呈负相关。肯尼亚与乌干达的情况对比最为明显：乌干达政府不鼓励种植玉米，人民都种小米、高粱、香蕉等，酿酒也用上述食物。在肯尼亚与坦桑尼亚接壤地区，例如在肯尼亚的尼安萨及坦桑尼亚的马拉，人民也是用小米酿酒；以上各地的食管癌发病率都低。西非的主食及酿酒原料为番薯、木薯、香蕉、大米等，那里几乎见不到食管癌。对比之下，肯尼亚政府从 30 年代起鼓励种植玉米来代替传统农作物高粱和小米，西部生产尤多，人民都用玉米酿酒，那里发病也最高。玉米本身不大可能引起食管癌，因为，例如在美国，黑人常用玉米酿酒，食管癌发病率却不高。McGlashan 等^[4]曾检查到，赞比亚的啤酒样品内污染有大量的锌，但动物试验显示，锌缺乏而不是锌过多才能引起食管组织的损伤。Collis 等^[5]在肯尼亚及乌干达采取了不少酒的样品，进行气相色谱分析，结果未测到二甲基亚硝胺。Diller 提出^[6]，玉米中可能污染有黄曲霉毒素，家庭酿酒过程可能不足以使它破坏。英国的调查说明，黄曲霉毒素是能够引起食管癌的。Diller 认为，黄曲霉毒素与酒一起进食时，致癌性可能更大；为弄清此推想是否正确，他建议在饮用相似的啤酒的巴西某些地区进行流行病学调查。

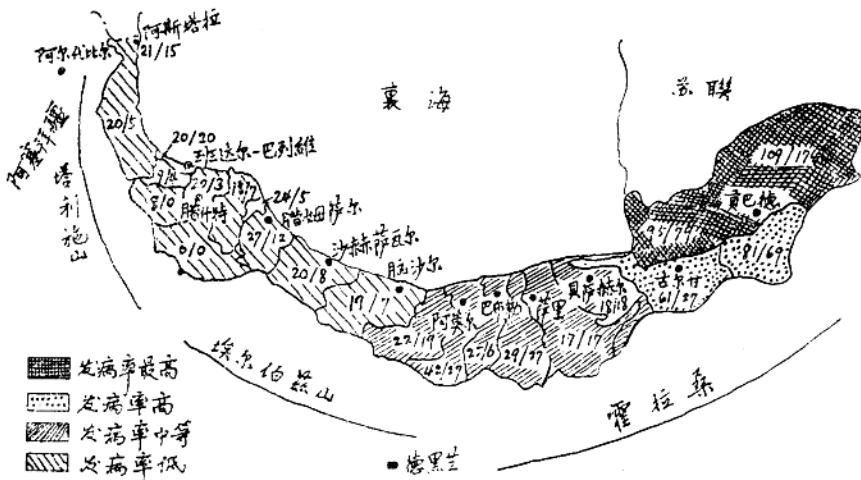
Kmet 与 Mahboubi 在伊朗里海沿岸进行了广泛的地理生态学调查及其与食管癌分布的关系^[7]。伊朗里海沿岸是食管癌高发地区，但它不是孤立的，而是亚洲食管癌高发地带的一个组成部分(参阅图一)。这个地带从中东延伸到阿富汗、苏联中亚细亚、西伯利



图一 食管癌在伊朗里海沿岸的流行地带

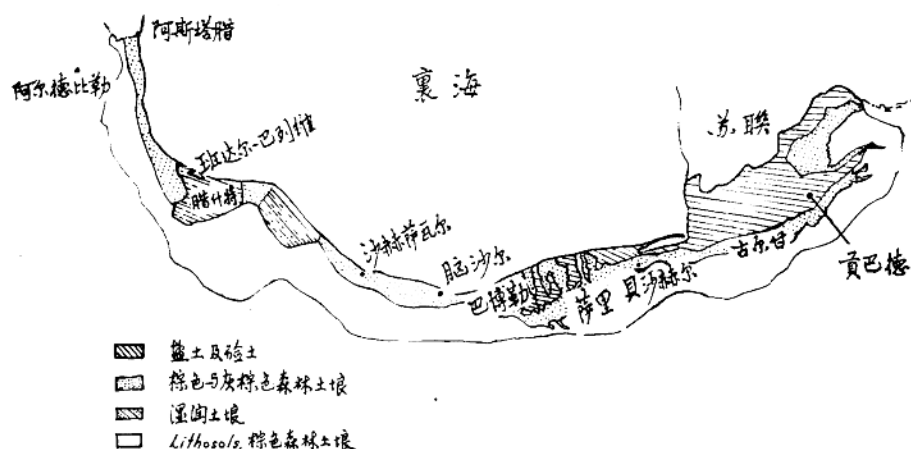
亚的部分地区、蒙古和中国的北部。已有确实资料说明，苏联中亚细亚、哈萨克、乌兹别克、土库曼、及中国北部的发病率很高。蒙古的报道不很确切。1966年 Kmet 等在阿富汗观察到，主要医院内的食管癌患者甚多，且多是从该国北部来的居民。在西伯利亚，依民族而论，以某些蒙古族后裔(例如雅库族)为多。伊朗里海沿岸各地区的地理生态学很不相同，食管癌发病率也极悬殊，便于研究两者之间有何关系。Mahboubi 等于 1966 年第一次访问该地区时，已证实了东部贡巴德区和古尔甘区，特别是土耳其族人聚居的沙漠及半沙漠地区，食管癌发病率特别高。为了进一步研究环境因素的影响，自 1968 年起先后在里海沿岸的东部及西部建立了癌症登记处，并派技术员每 4~6 星期到当地医生处收集癌症病人登记表格。在当地还驻有一名病理学家来帮助确定诊断。由于目前尚难确定哪些是致病因素，未搞固定的问答表格，而仅将调查结果标在地图上，以便广泛地考虑有关因素。

表二及图二分别列出了不同地区的按标准年龄组调正后的发病率。在最高发病地区贡巴德和古尔甘，列出了小分区发病率，以便更详细地考虑地理环境与发病的关系。从表二及图二可见到，高发地区的妇女的发病率较男子者更高(而妇女就诊的机会可能比男子者为少)。还可以见到，贡巴德与古尔甘是在与苏联接壤之处，这两个区的南部的发病率已稍低；越往西，发病率就越低；但即使在最西部，与世界上其他地区比起来，共

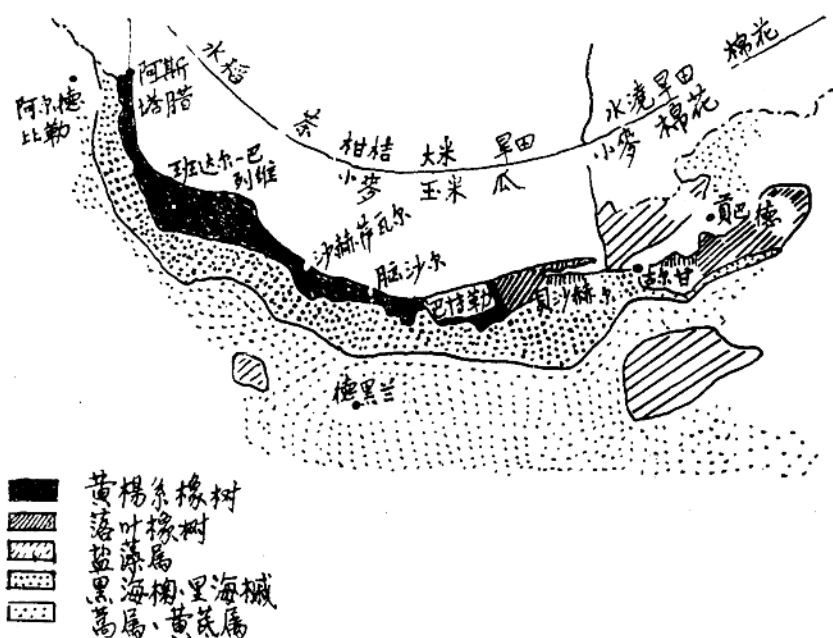


图二 伊朗里海沿岸各地区的发病率(男/女)

发病率仍不是最低的。从降雨量来看，从东到西，贡巴德及古尔甘地区年降雨量平均为 300~400 毫米。萨里与巴博勒地区年降雨量平均为 1,000 毫米。从阿莫尔到阿斯塔拉，年降雨量平均为 1,000→1,200→1,400→1,600 毫米。看来降雨量与发病率呈负相关。关于土壤性质(参阅图三)，从东到西也有变化。马赞达兰省的东部为盐硷土壤，那里存在着一块块盐土及硷土土壤(盐土中含有大量可溶性盐类，但只含很小量的有机物；硷土是盐土经部分过滤及硷化而成的土壤。盐土一般原是海或湖的冲积土，最初形成时，其含盐情况常常是均匀的)。这种土壤性质虽可采取措施来进行改善，但一般说来不适于



图三 伊朗沿海地区土壤性质



图四 伊朗里海沿岸的植被及农作物

耕作，而主要可用作牧场。在伊朗，人民习惯于把在含盐少的地区(雷扎耶湖边)放牧的羊群每星期赶到上述含盐多的地方去放牧一次，使羊群得到平衡的养分。该省中部有不连续的沼泽盐硷地，西部为厚灰土。吉兰省的土壤尚无详细分析结果，但一般说来是非盐硷性的厚灰层。植被情况及农作物是与气候及土壤性质直接有关的(参阅图四)。在发病率最高的东部，未经耕作处的天然植被以盐藻类、蒿属、及黄芪属为主；稍往南，贝

沙赫尔的植被以落叶橡树 (*Quercus Carpinetum*) 及里海陶树为主;再往西,从巴博尔往西直到阿斯塔拉,植被以黄杨系橡树 (*Quercus Buxetum*) 为主,黄杨系橡树是生长于湿润海洋气候下沙质土壤内的高大树木。农作物的变化是:最东部(最高发病地区)全是靠浇灌的旱田作物——小麦、大麦、及棉花;东部(次高发地区)主要也是旱田作物。中部(中等发病地区),约从贝沙赫尔到兰加鲁德 (Langarud),虽然主要仍系旱田作物,但品种较多,有小麦、棉花、瓜、蔬菜、枸橼酸水果及其他水果、大米、和豆子。从兰加鲁德往西到阿斯塔拉(低发地区),主要作物为水稻、枸橼酸水果及其他水果、和茶。以上情况显示,食管癌的发病是与当地气候(包括雨量),土壤(包括水质)、植被、及农作物有关的。不言而喻,农作物的成分是会受土壤成分的影响的。从上述各种因素看来,盐硷土壤与食管癌之间的关系尤为突出。联系到伊朗里海沿岸的情况,Kmet 等指出,世界各食管癌低发的地区,似乎全部都是雨水较多的地区;在中国,食管癌的高发地区恰为棉花产区。这些情况是值得注意的。

Kmet 等根据流行病学调查结果,对食管癌的致病因素提出下述观点:(1)土壤性质是十分值得注意的问题:盐硷土可影响植物(及农作物)对微量元素的吸收利用,特别是会减少植物(及农作物)对锌的吸收利用,从而减少人体对锌的摄入量。锌是维持人体正常活动的主要原素之一,因为它是许多重要的酶的成份。维生素A所不能治愈的夜盲症及酒精中毒性肝硬化都与锌缺乏直接或间接有关。锌还可以促进蛋白质合成,从而加速伤口的愈合。(2)营养不良,特别是膳食中经常缺乏(或短少)动物性蛋白质,是导致食管癌的诱因之一。世界上固然有许多地区伙食情况差而食管癌并不多发,但是食管癌高发的地区一般却都是土地贫瘠、人民营养情况欠佳之处。在食管癌低发或较低发地区,食管癌患者常常是经济收入极差之人。伊朗里海沿岸东部贡巴德等地区发病率最高,伙食中的营养成分也是伊朗各地中最差的;该地妇女的发病率特高,可能是因为当地妇女负担着繁重的农活及家务劳动,并且在产育年龄时常常怀孕,又总是自己哺喂婴儿,因此营养消耗特多之故。(3)种族的差别至少不会是导致食管癌的主要原因之一,因为世界各食管癌高发地区并不限于土耳其族人或土耳其族的后裔。(4)饮酒不可能是伊朗里海沿岸食管癌的致病因素,因为伊朗人并不嗜酒,食管癌高发地区的人民实际上很少饮酒。

1971年国际抗癌联盟(UICC)在印度班加罗市召开了国际食管癌流行病学讨论会^[8]。与会者一致认为,食管癌的形成与外界环境因素有非常密切的关系,因此应该是可以预防的疾病之一;还都认为,各食管癌高发地区的主要原因是不同的。会上所提到的各种可能的致病因素,几乎都已于我国71年及72年的综述及本文中述及。可以补充的只有如下两点:(1)P. Keen 根据非洲伯基特氏淋巴瘤的情况推测,南非的食管癌也可能是病毒所引起,因为自1948年起,食管癌的发病地点有从南到北逐步蔓延的趋势,并且个别患者的病理变化具有某种病毒损伤的“证据”(未查到Keen的发言原文或学术论文)。(2)S. A. Hakim 提出,他发现胃癌及食管癌发病率的高低与当地 *Arge-mone* 罂粟生长的多少及是否为人民所经常食用相一致。凡是这种野生植物很多的农村,往往也是食管癌高发的地区。该野生植物中含有血根硷,后者及其代谢物苯(0)胆蒽的化学结构与致癌物质多环碳氢化物很相似(未查到S. A. Hakim的发言原文或学术论文)。

以上内容显示,目前国外对食管癌的流行病学调查已进行得比以往较为深入而广

泛, 所提出的致病因素除仍承认以往曾提出的各点而外, 更注意到下述问题: (1) 常用饮食的污染物的作用。例如, 非洲家庭酿酒原料之一玉米是否可能被黄曲霉毒素所污染, 或是在酒的发酵制作过程中, 是否可能被某种致癌物质所污染, 从而导致食管癌的发病? (2) 土壤的性质是否可能影响到当地植物及农作物的成分, 从而影响人体对某些微量元素 (例如锌) 的摄入量, 又进而导致食管癌的发生? 国际抗癌联盟正在组织力量对上述问题作进一步的调查分析。

苏联于 1972 年 3 月在古里耶夫市召开全苏食管癌流行病学会议^[9]。根据会议报道, 苏联食管癌发病的地区性也很强, 该病在哈萨克及土库曼的许多地区的发病率很高, 在里海沿岸及咸海沿岸居民中更为常见, 迁移到这些地方的居民中的发病率也高。不少学者认为地理条件及某些特殊生活习惯是诱因。值得注意的是: 患者多系牧民, 平时吃肉多而吃蔬菜很少。个别学者由于观察到在哈萨克人中, 近百年来食管癌发病的增长与当地结核病发病的增长相平行, 因此推论: 人体免疫力的减低也可能是发病原因之一; 但在会上未提出更多的证据来证明上项论据。

参 考 资 料

1. 内部资料: 中国医学科学院林县医疗队, 1971 年 4 月, 1972 年 5 月
2. 中国医学科学院情报组: 《医学参考资料》, 1972 年第 1 期 (4 月), 第 1~6 页
3. P. Cook; Brit. J. Cancer, 25(4): 853, Dec. 1971.
4. N. D. McGlashan; Gut, 10: 643, 1969.
5. C. H. Collis et al; Gut, 12: 1015, 1971.
6. R. F. B. Diller; Lancet, 1: 743, 1972.
7. J. Kmet, E. Mahboubi; Science, 175: 846, 1972.
8. D. J. Jussawalla; UICC Bulletin Cancer, 10(3): 7, 1972. D. J. Jussawalla; Int. J. Cancer, 10(2): 436, 1972.
9. M. K. Кайракбаев, Б. В. Монахов; Вop. Онкол., (10): 101, 1972.

(医科院情报组)

人体内细菌作用下的亚硝胺合成

P. N. Magee 等

人们提出, 肠道是在细菌作用下能够形成亚硝胺的地方。Sander(1968) 揭示, 亚硝胺可在 4 株硝酸盐还原菌 [大肠杆菌 (*E. Coli*)、硷性杆菌 (*E. dispar*)、普通杆菌 (*Proteus vulgaris*)、灵杆菌 (*Serratia marcescens*)] 的作用下, 由芳香胺和脂肪胺与硝酸盐在中性酸碱度条件下形成。在这种酸碱度条件下, 胺与亚硝酸钠之间的自然反应只能十分缓慢地进行。随后 Sander 和 Seif (1969) 报告, 细菌在入胃中可将硝酸盐还原成亚硝酸盐, 并且在 31 名胃内接受过硝酸钠和二苯胺的受试者的胃内容物中查到了二苯亚硝胺。根据这一发现, Klubes 和 Tondorf(1971) 及 Klubes 等(1973) 均报告,

将 ^{14}C -二甲基胺和亚硝酸钠与大鼠盲肠内容物一起孵育,可形成二甲基亚硝胺。在 10 株从人肠道分离出来的大肠杆菌中,有 5 株在有氧的中性酸碱度条件下与硝酸钠和次级胺二苯胺、二甲基胺、二乙基胺、吡啶、吡咯烷和 *N*-甲基苯胺一起孵育时,能够形成亚硝胺,而几株没有硝酸盐还原酶活性的肠球菌、梭状芽孢杆菌、无芽孢厌氧菌(*bacterioides*)和双歧乳酸杆菌(*bifidobacteria*)则在亚硝酸盐取代硝酸盐时形成二甲基亚硝胺(Hawksworth 和 Hill, 1971)。这些作者(1972)提出,对在细菌作用下的亚硝胺形成来说,受感染的膀胱可能是比肠更为重要的地方,并且他们发现,用大肠杆菌诱发实验性膀胱感染的大鼠,在经口投给胺和硝酸钠之后能够排泄出亚硝基替哌啶。在奇异变形杆菌(*proteus mirabilis*)感染的两个不同受试者的尿中(Brooks 等,1972),在人子宫颈和阴道的分泌物的混合物中(Harrington 等, 1973)均证明有二甲基亚硝胺的存在。

十分清楚,某些胺或酰胺的亚硝化作用可以在体内通过简单的化学反应或作为微生物代谢活动的结果而发生,而亚硝化作用的速度则与诸如胺的硷度,底物浓度和酸碱度等多种因素有关。硫(代)脲酸盐能够加快亚硝胺形成的速度(Boyland 等,1971),而抗坏血酸(维生素 C)却对其有抑制作用(Mirvish 等,1972b)。

(医科院情报组译自《*N-Nitroso Compounds and Related Carcinogens*》, P.79~80, 1973)

肝细胞癌国际讨论会要点

(坎帕拉, 1971 年 7 月)

C. L. Vogel 等

这次讨论会是在乌干达卫生部的支持下,由美国国立癌症研究所及国际癌症研究会(IARC)共同组织的。埃塞俄比亚、法国、加纳、肯尼亚、意大利、尼日利亚、乌干达、苏联、英国、和美国都有代表参加,主席是伦敦托马斯医院的 M. S. R. Hutt 教授。会上讨论了肝细胞癌(以下简称肝癌)的病因、诊断和治疗方面的最新进展及今后在非洲的研究方向。讨论会的地点选在坎帕拉,因为肝癌在非洲很常见,乌干达癌症研究所对之已进行了多方面的临床研究,并且与之相邻的国际癌症研究会内罗毕地区中心也已进行了现场调查及动物试验。

病因

1. 化学病因:除亚硝胺而外,人类癌症只与极少数人工合成的化学物质有关,而与天然存在的致癌物质有关的可能性较大。会上讨论了双稠吡咯啉生物硷、苏铁素、和霉菌素(包括黄曲霉毒素及 *Sterigmatocystin*)与肝癌的关系。会议特别注意黄曲霉毒素,因为它已从非洲主食中被提取到,对动物来说是致癌性最强的物质之一,并且现已有较敏感的检测方法。现场调查结果支持黄曲霉毒素是肝癌病因这一学说,但也强调,为了核实此说,并为了观察黄曲霉毒素剂量与机体反应之间的关系,今后还需在非洲及远东的

一些地区进行相似的调查；这种调查必须以大量人群为对象，并对直接入口的食品作化验。观察应是长期的，因为目前在已知进食量与发病率之间还很难看出关系。

泰国关于霉菌毒素使儿童发生肝脏中毒性坏死而死亡的报告引起了人们的注意，因此，会议讨论了儿童期接触黄曲霉毒素导致肝癌的可能性。

2. 病毒性肝炎：由于肝癌常常与大结节性肝硬化并存，许多人设想，肝癌可能是急性肝炎的终末转归，中间经过了慢性肝炎的演变。从肝硬化转变到癌症的假设是说得通的，因为肝细胞发生癌变最可能的时机是在其再生之时，不论再生是由于部分肝切除还是由于肝硬化所致。

尽管人们多年来一直在考虑病毒病因，但只有在发现肝炎有关抗原（HAA）之后，才能对之进行较确切的研究。乌干达最近的调查结果显示，在 224 名对照病人中，30% 的血清中有 HAA 的抗体，提示乌干达人与 HAA 的接触相当密切。肝癌病人或肝硬化病人中的抗 HAA 阳性率与对照组无差别，但若用补体结合试验，则在肝癌病人中有 40% (36/90) 呈阳性，而对照组只有 3.1% 呈阳性。加纳、希腊、肯尼亚、塞内加尔、英国和美国都有相似的结果，但尼日利亚和新加坡则有不同的结果。新加坡肝炎病人中 HAA 阳性者也较乌干达或肯尼亚者为少。会议认为，今后不同地区所使用的方法及试剂均应标准化，使结果可互相比较。

乌干达肝癌标本经电子显微镜检未发现病毒颗粒或相类似于 HAA 结构的物质。虽然如此，今后仍应进行电子显微镜检，并特别注意观察体外培养中有无病毒。

会议讨论了肝硬化和肝细胞癌的名词、分类、及其与 HAA 的关系。有报告说明，在乌干达，在纯粹的或主要是大结节性肝硬化的 80 名病人中，30 名 (40%) 呈 HAA 阳性；但在小结节性肝硬化的 11 名病人中，无一呈阳性。这个结果支持（但不能证明）下述假设，即在乌干达，许多大结节性肝硬化是 HAA 感染的结果。在兼患肝癌及肝硬化的病人与单患肝癌的病人之间，HAA 阳性率并无显著差别，提示如果 HAA 是致癌原因的话，在它导致癌变的过程中并无硬化的中间阶段。最近在 HAA 提取物中发现了依赖于 RNA 的 DNA 聚合酶，提示了癌变原理；但实际如何，尚待今后证实。

会议建议临床学家和病理学家，特别是非洲的学者定期会晤并比较结果。研究方法及其试剂的标准化应有助于解决非洲不同地区肝癌患者中 HAA 阳性率的差别，同时还应通过现场调查来观察霉菌毒素与癌症的关系。会议还讨论了其他可能有关的因素，诸如营养不良、免疫缺损、及遗传因素，但认为它们只能使宿主增加患癌症的倾向性，而不可能单独地构成致癌原因。

诊断

对肝细胞癌说来，早期诊断很困难，因此血清及生化诊断方法很重要。会议讨论了三种方法，特别重视其定量检测结果与疾病程度之间的关系。

甲种胎儿蛋白（下称甲胎蛋白或 AFP）：关于肝癌患者中 AFP 的阳性率，虽然非洲的与美国及欧洲的情况不同，在非洲各地区之间的情况却差别较小；认为 AFP 可作为肝细胞癌的诊断，很少有假阳性。影响 AFP 检测结果的因素为年龄及 HAA。25 岁以下的人几乎全部为 AFP 阳性，而 60 岁以上的人极少阳性，这与其他研究者的报告相符。在甲胎蛋白阳性的人群中，较甲胎蛋白阴性人群中有更多的 HAA 阳性者。这个结果可能有病因学意义，因为另一个可能病因，黄曲霉毒素，是与动物甲胎蛋白阴性的肿

瘤有关的。由于另外一些人观察到，在黄曲霉毒素诱发肝癌的小鼠中，血清 AFP 呈阳性，会议建议进一步研究这个重要发现。

甲胎蛋白放射免疫测定法较标准的琼脂双扩散法敏感得多，但失掉了特异性，使许多无肝癌的人也呈阳性。不久前曾有人报道，反向电泳法既可增加敏感度，又不失掉特异性，是值得进一步研究的。

甲胎蛋白的最大实用价值可能在于它能反映患者经治疗后的疾病活动情况。虽然各个肿瘤结节的 AFP 产量不同，但总的说来，AFP 的数量可以反映产生 AFP 细胞株的活力，因此有助于指导逐日的治疗安排。

氨基酸水解酶：脯氨酸水解酶的测定可能成为另一个诊断方法。在乌干达，约有 70% 的肝癌患者的血清脯氨酸水解酶显著升高。此酶活力升高的原因尚不清楚。有一名患者于肝动脉插管化疗后得到良好的效果，同时该酶的活力也显著降低。这个事实提示，为经治疗的患者反复检测该酶，也许可以反映疾病的活动程度。

纤维蛋白元：某些肝癌患者显示纤维蛋白单体聚集 (Monomer) 异常。这种异常实际上可能比以往认识到的情况为常见，其定量检测结果也许可以反映疾病的活动程度。在坎帕拉，初步观察到患者的凝血酶时间延长而不能以循环拟凝物的存在、纤维蛋白降解物增多、或血纤维蛋白元减少症来解释；这个事实支持上述可能性。

治疗

目前对肝癌还没有普遍有效的疗法。大多数病人于诊断后 3~4 个月内死亡；如果不治疗，很少有人能存活一年以上。偶然有患者的癌症只限于肝的一叶，而且无肝硬化；针对这种病人，可进行部分肝切除，但估计只有 1% 以下的病人可用外科手术治愈。

会议复习了肝癌的化学疗法。一般说来，临床效果很差，各地结果也很难互相比较，因为受试人数较少，选择对象的条件不确切，对照组的情况与治疗组不并行。为了今后较好地进行治疗试验，会议拟订了分级标准及治疗方案(见附表一、二)。

乌干达癌症研究所将应用该分级法及治疗方案，建议其他单位也应用，并尽量包括

附表一 肝细胞癌的功能-解剖分级标准

功 能	解 剖	肝 硬 化
I. 好 无肝功能损坏的临床或实验室证据 无与肝疾患有关的体征	A. 一叶 B. 二叶 C. 有转移	有 (+) 无 (-) 不明 (?)
II. 中等 轻度肝功能损伤 轻度，但不是血性的腹水 轻度消瘦		
III. 差 显著门脉压增高 大量或(及)血性腹水 食管静脉曲张 肝衰竭 (已存在或即可发生) 显著消瘦		

附表二 拟议中的治疗方案

治 疗 手 段	分 级
可用手术治疗者:	治疗前都属 I. A. (→); 手术时分级可变动
部分肝切除	
右叶	IA(→)
左叶	IA(±)
不能切除	
(作肝动脉插管)	IB(±)
	IA(+) (右叶)
不可用手术治疗者:	
局部给药	IA (右叶)
(经皮作肝动脉插管)	IB(±)(?)
全身性给药	I 或 II C(±), (?)
	由于肝动脉的特殊解剖, 不适于局部输药
不可治疗*	II

* 这个概念要不得——译者

一些不可切除而用安慰剂治疗的对照例子(安慰剂法要不得——译者)。对一定情况的病例通过肝动脉插管进行化疗是适当的。将二氟氮甲喋呤(DCM)注入动脉导管可得到很好的疗效。该药可迅速集中于肝脏并被酶所降解。实验证明, 某些鼠类肝癌缺乏使DCM失去作用的酶。如果人类也有相似的情况, 那就可以使癌细胞受到最大程度的杀灭, 而正常细胞受到最小的毒性损伤。为了核对此设想, 现在乌干达正在扩大DCM肝动脉注入的临床疗效试验。

目前, 全身性化疗的效果很差, 但正在寻找有效的新药。乌干达曾试将DCM作静脉注射, 但未见效果; 也曾试过单用CCNU及联合应用CCNU-5Fu, 但也不见效。

总之, 讨论会总结了(1)化学病因黄曲霉毒素及病毒病因HAA与肝癌的关系; (2)诊断方面的进展, 特别是AFP、脯氨酸水解酶、及纤维蛋白元的异常, 这三种方法的定量检测结果可能对治疗有指导意义; (3)总结了治疗方面的令人失望的经验, 并制订了分级标准及治疗方案; (4)强调了各地交流研究结果的必要性, 并制订了今后召开地区性会议的计划。

(医科院情报组译自 J. Nat. Can. Inst., 48(2)567, 1972)

某些真菌毒素和病原真菌致癌性

研究的参考资料

自从黄曲霉菌的代谢产物——黄曲霉毒素，于1961年被证明能在大白鼠诱发肝癌以来，十余年间，已在世界的不少地区进行了相当大量的调查和实验研究工作，积累了比较丰富的资料。最近（1972）在印度，经过八年的慢性实验，用黄曲霉毒素已经在两只猴中的一只诱发了原发性肝癌，并有多发性转移^[10]。在泰国（1971）曾从患原因不明的、急性死亡的儿童尸体里测定到黄曲霉毒素，在有些标本内这种毒素的含量还相当大^[18]。在苏丹（1969—1971）曾从患副鼻窦曲霉菌瘤病人的病理组织中培养出能产生较强黄曲霉毒素的黄曲霉菌；而在病人血清里还含有特异性沉淀素。将毒性黄曲霉菌植入青蛙体内后，证明这种活的真菌能在体内产生毒素^[6]。此外，对黄曲霉毒素致癌的原理，利用电子显微镜观察，同位素示踪和组织培养等方法，已经在不少国家进行了一系列的研究，取得了成绩^{[22]、[72]、[242]}。

多年以来，先后还发现曲霉菌属的其它菌种，青霉菌属的一些菌种以及其他真菌也能产生对某些动物的致癌性毒素。日本学者早在1948年就从霉上分离出有毒青霉菌，于1957年开始的饲喂大白鼠实验表明，这种真菌的毒素具有致癌性^[14]。最近（1972）又进一步证明：从这种真菌毒素中所提纯的两种化学物质，确是霉类致癌的原因。在南非，1966年以后曾对曲霉菌属某些菌种所产生的毒素“Sterigmatocystin”进行了动物实验，证明在大白鼠能诱发典型的原发性肝细胞性肝癌^{[72]、[112]、[162]}。近年来（1971）德国柏林肿瘤研究所发现，从制备乾酪时发酵用的菌种中所选出的一株青霉菌，用活菌做试验时，能使大白鼠致癌^{[82]、[92]}。而在美国，原来从事黄曲霉毒素的一个研究组，在1972年连续发表了五篇材料，报告在泰国以至香港所进行的、较大规模的有关肝癌流行病学和真菌学的调查研究工作。从这些地区培养出了多种有毒真菌，推测起来，目前大约正在进行着较大的致癌作用实验研究^{[192]、[202]、[212]、[222]、[232]}。而在乌干达、德国和日本等国，类似的真菌学调查以及真菌毒素致癌性研究工作，也引起了不少重视^{[12]、[42]、[52]、[132]、[172]}。

值得注意的是：近八年来，美国和加拿大的一些学者已在动物实验上证明，比较常见的人体病原真菌也有致癌性或辅致癌性。日本学者早期的实验也已指出，真菌毒素和化学致癌物可能互有辅致癌性。这就在癌症的病因和防治研究上提出了一个新的、值得深思的问题^{[32]、[142]}。

这里初步介绍了有关上述各方面的部分资料，以供参考。

I. *Penicillium islandicum* 毒素致癌作用的实验研究

日本学者很早就曾对霉米上的真菌进行了系统的研究,发现在青霉菌属中有三个种具有毒性作用,其中 *Penicillium islandicum* 菌属系由 Tsunoda 于 1948 年从进口大米中分离出的。他曾用本菌做过大白鼠饲喂实验,经约一个月以后,发现动物有明显的肝硬变^[14]。

1951 年,在药理、病理、真菌、化学和其它专业人员的协作下,就本菌对肝脏的毒性进行了一系列广泛的研究。

1954 年,从进口的大米中又分离出一个新菌株,将在培养基上生长的菌苔提取后饲喂动物,在肝观察到明显的坏死,各坏死灶间还互相连接着,以后并发生萎陷。用这种青霉菌接种到大米上,发霉后饲喂小白鼠和大白鼠,也在肝里观察到相同的损伤。

用霉米或培养的真菌菌苔对小白鼠进行长期的饲喂实验时,依所给予的量和试验时间阶段的不同,可以观察到急性肝萎缩,亚急性或亚慢性肝萎缩以及各型的肝硬变。急性肝萎缩一般见于在实验早期死亡的动物(第 3~8 天死亡的小白鼠);亚急性肝萎缩见于第 40~60 天死亡的小白鼠;亚慢性肝萎缩见于实验后期死亡的小白鼠(约第 70~100 天)。至于肝硬变,在少数小白鼠见于实验中期(48~64 天),但大多数肝硬变则多见于实验后期(约第 220~600 天)。而在大白鼠,用 100% 的同样霉米饲喂时,则约在第 300 天时发生肝硬变。

1957 年,为了证明这种真菌毒素是否能在饲喂动物后诱发肝癌,曾进行了下列的实验:共用大白鼠 90 只,分成三组,每组 30 只。甲组:用接种 *P. islandicum* 菌的霉米 5%,加入到基础饲料中饲喂。乙组:用上述霉米 5%,此外,还加入 DAB (dimethylaminoazobenzene) 0.06%,和基础饲料一起饲喂(注: DAB 是一种化学致癌物)。丙组:基础饲料中加入同上的 DAB。在乙组和丙组,陆续不断地供给 DAB,一共饲喂了 600 天,总用量约 4,500 毫克。

实验结果:

甲组:12 只大白鼠死于 10~89 天之间,15 只死于 532~736 天之间。在这 15 只大白鼠中有两只发生了典型的肝癌。另 3 只分别于第 546, 569 和 622 天死亡,发生了肉瘤样肿瘤。

乙组:8 只大白鼠死于第 13~86 天。22 只死于第 270~791 天之间。其中有 13 只大白鼠发生了肝癌,另 1 只发生肉瘤样肿瘤。

丙组:17 只大白鼠死于第 6~82 天之间,13 只死于 270~790 天之间。死于第 356 天以后的 6 只大白鼠发生了原发性肝癌。

Miyake 和 Saito 等日本学者进一步对本菌产生的毒素进行了化学提纯研究。结果分离出两种化学物质:一种名为“Luteoskyrin”,另一种称做含氯肽(chlorine containing peptide),并分别用这两种毒素进行了一系列的急性和慢性动物实验。长期用 Luteoskyrin 饲喂动物后已经观察到腺癌或肝癌的发生。含氯肽也有相似的作用。

最近(1972),Uraguchi 和 Saito 等日本学者曾用提纯的 Luteoskyrin 和 Cyclochlorotine (即含氯肽)对小白鼠进行了长期(约 2 年)的饲喂实验,进一步证明这两种真菌毒素确是霉米导致肝中毒和肝癌的成分。两种毒素的区别是:用 Luteoskyrin 长期

饲喂小白鼠后,在早期出现肝坏死,不见肝纤维化,而在饲喂含氯肽时,则出现肝纤维化和肝硬变,不见坏死;但两种毒素对肝的慢性作用是相似的,都能导致肝癌。Luteoskyrin致肝癌的作用,在雄性动物比雌性要明显些。所有对照组小白鼠的肝都没有发生肝纤维化,肝硬变和肝癌。

II. 黄曲霉毒素在恒河猴诱发肝癌的实验研究

自1961年Lancaster等^[12]报告,用含毒性花生粉的饲料饲喂大白鼠,能诱发肝癌以来,在小鸭(Carnaghan, 1965),鲑鱼(Halver和Mitchell, 1967),和豚鼠(Barnes, 1967),也相继用黄曲霉毒素导致了肝癌。

用较大的黄曲霉毒素给予恒河猴(Tulpule等, 1964)和Cynomolgus猴(Cuthbertson等, 1967)后,能引起肝的严重损害,包括脂变和纤维性变,却没有能引起肝癌。

最近(1972),C. Gopalan, P. G. Tulpule和D. Krishnamurthi从印度报告,经过近8年的长期慢性的实验观察,已经证明黄曲霉毒素确能在恒河猴导致肝癌,而且能够转移。这在肝癌的病因研究上又突进了重要的一步^[10]。

实验是从1963年10月开始的。在大批的实验猴中,有两只猴,一雄一雌,雄猴原体重1.7公斤,雌猴2.0公斤。在实验过程中,都给予适宜的饲料。在实验的第1月,这两只猴每天经肌肉注射混合黄曲霉毒素(B_1 44%, G_1 44%, B_2 和 G_2 2%) 50微克,每周5次。在以后的11个月中,依同法处理,只将注射量增加一倍。在这期间,每隔两个月进行肝活体组织检查一次,没有发现任何异常。在第一年末,将注射毒素改成经口给予。雄猴每天口服黄曲霉毒素200微克,雌猴每天口服这种毒素100微克,在以后的四年半中都在这一水平上经口给予毒素,此后就停止给予毒素,只喂正常饲料,继续观察。每隔6~8个月做肝活体组织检查一次,同时采取血清,分析全蛋白以及转氨酶(glutamic-oxalacetic and glutamic-pyruvic transaminase)的活性。经常记录体重。

因此,在五年半的长时间内,曾持续给予这两只猴以黄曲霉毒素,第一年是经肌肉注射,以后是经口服。

实验结果:1971年4月,雄猴开始厌食,有病态,但几周后就恢复。后来,1971年10月,雄猴的腹部肿大,全身浮肿,重型黄疸,血清转氨酶明显增高。在急性发病3天以后,呈昏迷濒死状态。处死后进行了全身的解剖。

肉眼观察到:差不多在整个肝区有一大型硬的生物,周围有多发性小结节。这一新生物和横膈膜,胃基底部,十二指肠,横结肠和大网膜都发生粘连。外表呈灰白色,结节状,不平。切面有多发性广泛出血和坏死区。肝和新生物共重1,400克。

这一新生物是巨细胞型肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma of the giant-cell type)。镜检时,可见单核和多核癌变的巨大肝细胞呈广泛片状,间质较少,巨肝细胞或形成小梁。这种新生物具有明显的多形性,因此,在肝的各区可以见到各组织型肝癌的混合存在。这是一种生长迅速的肿瘤,具有广泛的坏死和退变灶,有时出血。

在新生物和周围小结节的边缘,可见各种方式的肝内扩散现象。在肺,淋巴结(右肺门,横膈膜,胰等处的淋巴结),腹壁侧的腹膜,右睾丸鞘膜的壁层,左侧肋间肌和直肠粘膜等处,都有转移。在横膈膜和胃基底部可见新生物的直接侵入和浸润。组织学检