

目

录

癌瘤性质的臆测与事实：评“体细胞突变说”	(1)
肿瘤病毒	(10)
核酸与肿瘤	(13)
核酸——征服肿瘤与病毒的展望	(23)
核酸的生物化学合成	(25)
癌瘤病因	(27)
癌的伴行物	(28)
癌瘤的早期诊断	(29)
英国的肿瘤研究情况	(30)
美国对肿瘤的研究工作	(38)
恶性肿瘤的化学治疗	(40)
用HeLa细胞琼脂平板扩散法筛选抗癌物质	(50)
几种治疗肿瘤的药剂介绍	(53)
卵巢癌瘤的氮芥化学治疗	(58)
癌的化疗剂——癌散(AZAN)	(60)
Thio-TEPA 及 Triethylene Melamine (TEM) 治疗复发及转移的实质性肿瘤	(62)
关于抗癌性化疗剂“NITROMIN”简介	(64)
NITROMIN 对于生殖机能的影响	(67)
新抗菌素 Mitomycin “Kyowa”	(68)
治疗某些肿瘤及造血系统疾病的新制剂 Тиофосфамид (ТЮ-ТЭФ)	(69)
5种化学制剂对晚期乳腺癌疗效临床观察——98例试用报告	(71)
应用 Fluoxymesteron	75)
氧气加强放射线	0)
美国抗癌药的研究	31)

癌癭性質的臆測與事實

——評“體細胞突變說”——

腫瘤由於體細胞突變的假設，首先由 Boveri 在 1902 年提出。自此以後，爭論未決。去年七月，國際癌學會議在倫敦開會時，舊事重提；會議閉幕後，據說有兩種意見。一種意見是：消滅癌不必了解其性質；另一種意見是：必須進一步了解癌細胞的秘密以至於生命的本身問題。

很明顯的，問題在於：體細胞突變學說是否正確。

自從 Boveri 提出突變說以後幾年間，一般認為正常細胞之變為癌細胞，是象胚芽突變(Germinal mutation)一樣地“自然發生的”。這種突變似乎是突然而中斷性的，而且癌細胞也可以通過每個細胞分裂而遺傳，認為這種改變是其性的變異——除隨機體死亡的體細胞，這一假說似乎是有根據的。現在我們知道，癌的变化不是自發的，而是受外界的因素或環境所誘發，這就是所謂的致癌物(Carcinogens)，已發現的已有千百種，新發現的還在陸續增加。大多數致癌物是逐漸發生作用的，有些致癌物要經過許多年才能發生致癌的作用，它們的作用是逐漸積累的，最後則使一些細胞變為癌細胞。致癌物間性質各異，從放射性能和各種互相迥異的物質起，以至各種病毒和動植物的寄生蟲，都包括在內。然而，除病毒外，它們並不能影響其所誘發的癌腫的性質。而病毒是作用於癌腫潛在發展中的組織性質方面而影響其性質的。它不僅因所累及的細胞而異，而且亦隨動物的屬類以至於它們的種族而不同。有些致癌物可達於體內深處，而有些致癌物則在體內形成。

这些新的见解有很大的实际意义,但对于癌变的性质,尚无真知灼见。大多数致癌物仅仅是激发性的,它们把正常细胞转化为癌细胞,此外无其他重要的作用;以后这些致癌物就退化或萎缩,而癌变细胞则日益增殖。

认识到肿瘤是一种诱发的现象以后,对于突变说就不得不加以修改。根据当前的认识,致癌物诱发了突变,结果肿瘤生成,由此而又推论到致癌物对于癌体的生成可能有一些选择性的作用。这些假设就愈来愈使人注意,因为这些假设对肿瘤的各种分歧意见作了一个概括性的说明。但还不能概括无遗。例如病毒所产生的肿瘤由一小簇而逐渐变为一大簇,由病毒所致的癌肿,偶尔亦可决定癌肿的性质,癌肿由有病毒繁殖于内的细胞所构成,而从这些细胞又可以发现它们正好要产生更多同样的癌肿的这些现象又如何解释呢?最初的倾向是不把这种生长算为真正的肿瘤,这种说法最近又老调重弹;虽然已证明这种生长在各方面都符合于肿瘤的定义,但是它们的原因仍未被找出。有些学者为了把它们的存在与突变说相互协调,现在认为致癌的病毒是由于“传染的突变原”(Transmissible mutagens),它能影响体细胞的遗传因子。

遗传学家所说的体细胞突变是会发生的,无待烦言。这种突变常见于植物,在低级动物中也发现过,但在高级动物中则极为少见。这些现象经常为这些学者所引用,认为肿瘤是由于体细胞突变。这自然有其原因,因为没有这些现象的话,这种假设就没有事实的根据。在一个有机体的生长过程中,突变发生愈早,其通过受害细胞而增殖的作用也愈大。但偶尔有一种突变发生于植物的半面,例如在一枝,一叶,或一花,并非少见,也常见于花瓣的一节。这种改变了的枝、叶、或花瓣仍然保持其原有的形状和功能,但与正常者的组织或色泽不同。应该注意的是,至今尚未发现任何一种研究过的植物瘤是由于这些突变而生

的。

在高级动物中,体细胞突变极为罕见,没有见到个别的报告,仅在鸽、豚鼠、羊、兔、及小白鼠中偶尔一见。例如鸽体的半边是黑色羽毛,另一半是灰白色的正常羽毛;豚鼠或兔体上可能有一块毛与其遗传的色泽不同;羊身上可能有一块绒毛比其他处的浅而薄。这些变异不遗传于下一代。表皮上的变异处名为“斑”,这不过是表面的现象,带有异常羽毛或绒毛的皮肤是没有变化的,其细胞仍保持正常的地位及活力,也不会侵害其邻近的组织,而向下或向旁侧发展,更不会象癌细胞增殖成一肿块。在鼠体上也极少见到体细胞突变。尤其奇怪的是,在美国 Wayne Bar Harbor 城,大量研究鼠遗传学的 Jackson 实验室里,曾观察了数千只鼠,它们中有许多是为了研究而同种交配的 (Homogeneous Strains),发现其中有不少鼠易于发生癌肿,然而却没有一族有明显体细胞变异的倾向。

另外一个很明显的事实是:大体皮肤上还没有报告过有真正的斑纹。就是有的话,那是由于别的原因,不是体细胞的突变。在人体中,唯一变异的现象是两只眼睛的色泽不同,虽然由遗传上看来应当是一样的,但是却一个是蓝色,一个是棕黄色。至于人体深部器官,是否有突变已在显微镜观察下找了一个多世纪,还没有听到病理学家报告过可认定是体细胞的突变的异常现象。

J. S. Haldane 研究了体细胞突变说以后,于 1932 年发表论文说,“现在已经知道的由于染色体变化所致的细胞性质的变化已远不足以从基本上解释恶性肿瘤的性质。…即令染色体突变与发展中的机体的存活是不相调和的,但它的生长仍然是可以共济的。”据后面这一段话,上文所说的眼睛色泽不同羊身上的斑纹等都可说明下面的这一事实。曾单独进行过“羊斑”的显微镜检查,发现所累及的皮肤除毛囊较正常为小及所成之毛亦

較短外，皮膚的外觀是正常的。皮膚的細胞沒有增殖能力增強的現象，它不能離開有機體的生長而獨自地增殖。癌細胞與突變的體細胞的主要差別就在這裡。

據此，可以了解，發生真正突變的體細胞為什麼極少表現出來。由於它們缺乏特強的增殖的能力，故必定局限於正常組織的結構內，除非在有機體的發育中很早地就發生突變。事實上，在成熟的生物中，許多癌細胞即令具有很大的生長能力，還是不能表現出來，但是，假如它們有了增殖的空間，譬如說，把與其連接的組織切去，或將其所在的組織予以化學刺激。這種隱藏的細胞就會很快地形成腫瘤，其增殖遠較其鄰近的細胞為快，而且對抗與其所自來的正常細胞。

體細胞的突變與此不同。它們的生長不能超過正常細胞的生長。只有當它們在胚胎期就很早地發生突變，在形成中占有明顯的地位，才能充分地增殖而引起注意。

假如能把化學的致癌物帶入到哺乳類動物的早期胚胎中，就可以知道這些致癌物是否也能引起突變。但是，差不多所有的致癌物都不能通過胎盤。“放射能”能進入子宮；由於放射能作用於胚胎而發生的畸形曾有過報告，但沒有發生過體細胞突變。幸而有一種化學致癌物氨基甲酸乙酯(Ethyl Carbamate)(尿基烷 Urethane)，可以誘發小鼠肺癌；突變說的學者常稱及此藥，因為它能使果蠅體內發生胚芽突變，並可通過胎盤的屏障；它對於某幾種鼠的胚胎發生作用很快，當以此藥注入懷孕的鼠體內時，在鼠生出後三天內，可以觀察到肺組織內有腺瘤樣癌。肺部幾乎與皮膚一樣地很容易暴露出體細胞突變，因為在其細弱的、齊整的、肺泡組織中如果有一點點的形態上的變化，就可被察覺出來。但是，如果當肺部組織剛剛開始形成時，每日注射 Urethane 於母體，使其發生作用於胚胎，然後按照肺部組織開始生長直至成熟的次序，以一定時間間隔採取切片，除腺瘤外，則看不

出有体細胞突变的征象；这些腺瘤如——地移植，它能够連續地形成肿瘤。

現在談到由体細胞突变而形成的肿瘤。据有人推測正常細胞变为瘤細胞时所发生的形状上及其活动上的变化，不过是由于增殖加強的結果。事实上，瘤体的变化，只极个别的与极少数的几种細胞是由于生长能力特別增加的緣故。其生长能力的增加很小，如人体上的一些脂肪瘤，鼠身上的一些肝癌。当然，当瘤細胞很快地增殖时，它們就沒有时间去分化，所以与正常細胞差別更大。但是有很多癌的細胞不管它們增殖的快慢如何在形状上和功能上表现出很大的变态。这些細胞在形状上是奇异的，在活动上是更为有害的，它侵犯、破坏、并扩散到其他器官，增殖很快，超过了身体由血管供給的能力，以致最后則成羣的杀掉。即使比上述改变少得多的癌細胞仍与正常細胞有显然的不同。在此，应再次想到 Haldane 氏的說法：“已知的細胞性质的变化可以說是染色体的变化，距离那种恶性肿瘤的基本变化还差得很远。”

使人致死的癌細胞，在性质上与正常細胞大为不同，两者之間，不可能存在着中間状态的肿瘤，例如象人們所想象的那样，次于癌肿的还有由于体細胞随便突变所致的，来自同一出处而只是越来越向恶性形态方向移行的肿瘤。在人类中肺癌极为常見，但其他种的肺癌却很少；由同类細胞衍生的胃癌及良性肿瘤，其比例数超过 20:1，子宫及子宫颈的上皮癌是很常見的，但子宫及子宫颈的腺瘤就很少見。良性瘤少見的原因不能說是由于缺乏发展的空間，也不是缺乏刺激的影响。此外，良性瘤比恶性者更处于适宜发展的状态，所以，其少見的原因不能說是由于它們的細胞缺乏存活力。因为二者絕然不同，所以判然成为两种肿瘤。

病人两种显著不同的情况，将肿瘤分为二类。在临床方面，

癌腫是間斷性的散發現象，但是他們的过程却是彼此重復的，病理學者們可以憑他們過去觀察同一種癌腫的經驗而判斷某種癌腫的病程。

腫瘤是沒有系統的分級的，間歇性的發病，在動物中也一樣。以小鼠交配，使其親族繁殖，經多代以後所得出的鼠種，對某種腫瘤有易感性已如上述。有一些鼠種得了乳腺腫瘤，另外一些鼠種有肺癌，肝癌或骨瘤，還有一些得了白血病。乳房和肺部的腫瘤曾經作過深入的研究。在肺部的往往都是形態學上不同的良性腺瘤，在乳房部的是性質相同的上皮癌。這些癌瘤雖然都是散發現象，但是有時在一個動物體上能有幾種腫瘤。

上述情況雖在雜種鼠中少見，但在某幾種鼠中幾乎所有的老年雌鼠都死於乳腺癌，它是腫瘤中最常見的一種。所以在腫瘤實驗研究的最初十年內，乳腺癌鼠是主要的研究材料。它們只能借活細胞的移植而傳播，但因從其中未能獲得病原體，所以五十年前所得出的結論是：乳腺癌是先天的細胞的變化。因此堅信只有了解生命的“謎”才能解決癌的“謎”（這一點在最近國際癌瘤會議中又舊事重提），同時，象同種小鼠白發性的腫瘤一樣，癌已很久被認為有遺傳的傾向。這種說法一直未改變，後來在1934年 Bar Harbor 實驗所的一位荷蘭學者，發現這種遺傳的傾向是由母體來傳遞；嗣後不久，該實驗所的研究人又指出癌的病因是一種病毒，由母體的乳汁傳遞與幼體，但在幼體未成熟前不致有害，而在其成熟後，由於病毒作用的結果而發生癌瘤。在親族繁殖的小鼠中，其他腫瘤的發生是否也由病毒所致？身體各器官的形狀和功能都是相同的，但在不同的鼠種中發生不同的腫瘤。這其間是否另有其他原因？致癌物20-甲基胆蒽能促進病毒乳汁所傳遞的癌瘤的發生，並能增加其發病率，也能促進上述肺部腺瘤及白血病的發生並增加其發病率，這些事實對於致癌原因具有一種暗示性的重要意義。最近發現鼠體中的一種

白血病能产生一种病毒，这种病毒可使其他鼠也很快地产生白血病。

最近已作了許多实验，要了解致癌物是否能使低级生物发生体细胞突变。利用微生物作实验，证明微生物并不分裂为体细胞和胚芽细胞。经过微生物和果蝇的试验，说明了：在暴露于致癌物的细胞中，致癌物能够在该细胞内诱发永久性的生化方面的变化，这点已无疑问。有两位著名的学者在总结其最近关于致癌的碳氢化物对神经孢子的突变作用研究时说：“至少说，这种突变作用与体细胞突变的假设是不相符合的。”整个总结说明了一点：有些致癌物虽然诱发体细胞的突变，但是还有一些致癌物不能诱发体细胞的突变；有些突变的媒介物不是致癌性的。还有许多在化学性质上与致癌物和媒介物密切有关的物质也没有致癌作用。自 Boveri 以后，研究或可能证明成为癌肿特性的染色体变化的工作一直在进行，但一切研究工作还达不到解决问题的目的。

癌细胞常常要继续经过间歇性的变化；从培养哺乳类动物的正常的体细胞中已多次观察到这一点。但是，因为正常细胞在试管中可以无限地增殖，所以，要明确正常细胞是否能变成癌细胞，唯一的方法是使正常细胞回复到原来的同种的生物体上。已经作过这种试验，即长期在培养中暴露于乙基胆蒽的鼠的纤维生成细胞，能促使发生肉瘤。但是作为对照培养的纤维生成细胞也能发生肉瘤。假如我们不知道有些公认为无害的物质——例如猪油——注射到家鼠和小白鼠的纤维生成细胞中能诱发肉瘤的话，对于对照培养的纤维生成细胞也能发生肉瘤的事实就会觉得奇怪了。上述的乙基胆蒽培养液已保存很久，产生了多种的肉瘤培养物，最近虽未有目的地加入其他致癌物，但在一种玻璃纸 Cellophane 的薄片上已经培育了好几年，现已证实把这种玻璃纸 Cellophane 埋入在家鼠和小白鼠的结缔组织中，就会

誘发肉瘤样变化。其他一些培养物中沒有的可能致癌的物质也加入到培养組織的液体中，如馬血清、鸡或牛胚胎的提取液、人体的羊水、或臍带血清。在一次精密的实验中，把小白鼠心脏中的纖維生成細胞培养在臍带血清和鸡胚胎的混合提取液中，在2½年内，接触培养液的空气时常用氮气来代替，以使細胞生存到最长的时间。最后把細胞移回鼠体，产生了肉瘤，而不用“无氧生活”維持的对照培养液中的纖維生成細胞，就不能产生肉瘤。在这里，使人想到在人臂上不时发生的肉瘤，其发生肉瘤处是由于用手术施行淋巴排液，結果大为萎陷，多年以来氧气不足所致。这似乎可說明致癌的条件——即发生肿瘤的情形——决定了人体的肿瘤和培养液中的小鼠纖維生成細胞所发生的恶性病变。

“突变”一名詞——不用較客观的“变异”一名詞——在現在常常用来指明間歇性的发生于組織培养液中生长的体細胞之内的变化。但是有多少体細胞堪称是突变？能形成肿瘤的病毒在健全的动物細胞中促使完全相同的变化；假如这种变化的原因不被发现的話，主张突变說的人一定认为是由于体細胞突变。在这方面，我們还可提到許多“孤儿”(orphan)病毒，最近在組織培养液中出现，其来源不明；还有 Newcastle 病毒，其本身并不具有細胞的征象，能在組織培养液中生存；以上二者都能用实验的步骤激发其致病力。科学家們現在仅仅認識到微生物“体”——这与細胞“体”不同——可能伴随着这些病毒，但是还没有人能知道究竟是何种微生物。在一种原生物 *paramecia* 細胞浆中所发现的“Kappa”因子，就是一个例子。

当 Boveri 最初綜述他的見解，认为肿瘤是体細胞突变的結果时，他同时指出这种突变說与致病的基因是寄生性的假設并不矛盾。他已注意到：物理的及化学的侵害可使海胆胚胎发生多极的有絲分裂 (Multipolar Mitoses)，因此他才倾向于上述說

法。关于这方面，最近一个特别的发现应该一提，就是：细菌病毒有时能把发生的物质从一种菌类转变为另一种菌类，其结果使转变后的菌种持久变形。有几位学者认为致癌病毒的活动与动物组织的正常细胞相似，诱发体细胞突变，而突变的结果使正常细胞变为癌细胞。问题是：这种调和的假设（即：可传染的突变原）是否可应用于产生新生物的病毒，这种新生物还不够典型的肿瘤的标准？例如 Shope 纤维瘤病毒，它能使兔发生新生物，这种新生物除了致周后退化外，主要方面与肿瘤相似；如果这种假设可以应用于 Shope 纤维瘤病毒——实际上也就是兔粘液瘤增殖症，这种纤维瘤病毒能迅速变为粘液瘤。粘液瘤增殖症虽然只使一些细胞增殖，但是一种致命的发炎过程。某几株菌苗虽然也能使细胞增殖，但它们不久即死去。现在还可提到坏死性病毒，这种病毒是否把发生物质转化为核而迅速地杀死细胞？或是这种坏死性病毒是直接致死的？

这些问题并不是说明病毒对于细胞中的遗传体是无害的；它们很可能危害细胞体。1906年，一位德国病理学家在寻找一些致癌物质时，发现一种染料，scharlach R；当溶解于橄榄油而注入于兔的表皮下时，能使其细胞的活动象恶性瘤细胞一样。后来许多学者也证实此一发现。从表面上看，这种染料激起了活动地侵害性的扁平细胞癌，但是时间不长，当染料的影响减退时，皮细胞又回复到正常。这里并没有体细胞突变。象上面所说的致癌病毒的物理特性和化学活动，很可能就是它们产生肿瘤变化的原因，一个细胞传递到另一个细胞，因为病毒本身增殖而相继传递的原故。

在作者执笔写此文时，突变说已经半个世纪以上，但仍然还属推论，如：“根据推测所得出臆断的理由是：假如事物有某些相同的特性，它们还有一些其他相同的特性。”但没有一些新发现来巩固这种推论说。推测肿瘤是由于未知型的体细胞突变，自

然是可以的，不过这是在一个臆測上再加上一个臆測。

最好从結果上来看一个假設。体細胞突变假設的結果怎样呢？对于肿瘤問題來說，並沒有好处，只有坏处。它在普通出版界中招致了一种很有权威的論述，竟說癌瘤一定是由于体細胞的突变，其得病可能是“遺传的”，这样一来，人們只好設法来緩解这种恶性肿瘤，因为它們可能在体内散播，并設法避免新的和原有的致癌物。

这就成了一种宿命論了，摧毀了新的希望和努力。所幸的是大家正試圖以大力来治愈癌瘤，同时也是一个明智远見的世代；大家已从抗菌素中得到了一些教訓，这种抗菌素可以超越过去医学方面的成見而有所貢獻。

由于突变說的結果受害最深的是研究人員，这种說法好象給这些相信它的人一种鎮靜剂，現在他們應該知道：由于他們不了解什么是肿瘤，他們現在已經到了應該策勵的时候了。

(Nature. 183(4672):1357, May 16, 1959)

肿 瘤 病 毒

英国普通微生物学学会曾选行过两次关于病毒繁殖的学术报告会。第一次会是在 1952 年举行，当时討論的問題：病毒是否象細菌一样，系双分裂增殖；还是由潛伏遺传单位(Sabunits)集中到細胞中？第二次会于今年四月間举行。在这两次會議之間，已明确了病毒核酸成分——包括脫氧核糖核酸及核糖核酸——的基本作用，至少已在細菌病毒、植物病毒、及动物病毒中已各举出其代表物。遺传学上的一些变化都发生于核酸中。当核酸由病毒的蛋白部分釋出而进入細胞时，它就參入到宿主細胞的遺传系統或者更在不同的程度上代替了它們。因此，宿主細胞就不能完整无缺地制造出与它本身相同的細胞，却产生了

新的病毒粒子。

病毒学在技术上与理论上的进展，影响最大的是关于肿瘤的研究。在学术报告会中，H. Rubin 讨论了 Rous 肉瘤的病毒问题，这种病毒是用“定量组织培养法”分离出来的。但癌瘤的病毒病原说，尚未为学者们所接受，原因是：当宿主细胞感染了肿瘤病毒后，宿主细胞并未被破坏，而是发生改变，以致成为恶性的细胞，这种特性遗传于下一代。因此，困难的问题便产生了：宿主细胞被肿瘤病毒感染后是永久地被改变了性质，但是病毒的继续存在与否很难检查出来，或根本不可能检查出来。这个问题可用下列论据来解释，就是说，这种肿瘤病毒的感染是比较缓和的，也就是说较轻的或局限性的病毒感染，与缓和的噬菌体相类似，产生致溶的而实际上却是有永久感染性的培养物。关于这些问题，由于技术上的进展，已能作一些直接的实验来谋求解决。Temin, Rubin 二氏曾记述过鸡胚细胞中 Rous 肉瘤病毒的试管检定法。他们把试管中薄薄一层的鸡胚细胞用 Rous 肉瘤病毒感染后，加上一层营养琼脂，就可以很容易计算出被改变的细胞集落。细胞集落的数目与病毒的浓度成正比，最高者有 10% 的鸡胚细胞可被感染。显然地，鸡胚细胞是处于一种仅在短时期内易于接受感染的生理状态，被感染的胚细胞不是被病毒所杀死，而是无限地继续增生并产生了病毒。从感染的胚细胞中产生的病毒，数量很低，每 1—10 小时内每一个胚细胞中约产生 1 个被感染的遗传单位。病毒产生数如此之低，有如细菌致溶培养物的情况。在细菌的致溶培养物中，少数细胞释放出大量病毒，并在此过程中被杀死。某些治疗，如紫外线，可以促使致溶培养物中的所有细胞形成噬菌体，发生大片溶解而产生大量噬菌体。现在已经知道，溶素可给与细菌细胞以新的特性，这种特性与病毒感染同时持续下去，例如白喉杆菌所产生的毒素。这样一来，关于肿瘤病毒的作用与缓和的噬菌体相似的这

一假設，便變得引人注意了。所有被 Rous 肉瘤病毒感染的細胞似乎都要釋放出病毒，這種病毒的釋放並不殺害細胞，並曾觀察到被分離出的雞胚細胞在釋放病毒進入周圍的培養物以後，還可分裂。在含有 Rous 肉瘤病毒抗血清中生长的 Rous 肉瘤細胞的純種同源物 (Colones) 仍然產生病毒，所以，細胞經過培養物液體期而再感染，並不能使 Rous 肉瘤病毒持續存在。因此必定通過很準確的機制，在分裂時使病毒分布到下一代細胞。現在已經發現：強烈的和緩和的噬菌體對於 X 射綫都同樣敏感，但緩和的噬菌體對紫外綫的敏感度要低得多。以 Rous 肉瘤病毒與 Newcastle 病的病毒相比較，二者對 X-綫的敏感差不多相同，但 Rous 肉瘤病毒對紫外綫的敏感度小 10 倍。在這一點上，Rous 肉瘤病毒與緩和的噬菌體相似。用防止細胞分裂的 X-綫照射量照射細胞，可以摧毀其散布 Rous 肉瘤病毒的能力，但同樣的 X-綫照射却不能破壞其支持 Newcastle 病病毒的能力。被病毒感染細胞並不停止產生病毒，除非是 X-綫射量比抑制細胞分裂的射量還大，並超過其為 Rous 肉瘤病毒所感染的容量時。

從數量上研究 Rous 肉瘤病毒的動態還可以解決在這種病毒中查出雞正常抗原的矛盾現象。病毒並不被抗正常雞組織的血清所中和，而 Rous 肉瘤細胞的增殖卻可被其中和。Robin 也指出，Harris 等曾觀察到幼小的火雞如果預先以正常的雞紅血球加以處理，就對 Rous 肉瘤病毒易致感染，這種現象可以用觀察到的沙門氏菌的噬菌體感染和類似的情況來解釋。Uetake 等發現，在被緩和的噬菌體感染沙門氏菌種中，出現了新的抗原。同樣的，Rous 肉瘤病毒感染可能導致火雞的細胞產生雞抗原。在正常的火雞中，這些抗原可以產生破壞腫瘤的抗体。另一方面，對於雞抗原具有後天免疫力的火雞就不能產生抗体，所以容易感染 Rous 肉瘤病毒。

Rubin 总结其关于 Rous 肉瘤病毒的研究时指出,这种病毒可能与一种缓和的噬菌体相似,与宿主细胞密切结合。另一方面,某些肿瘤病毒在试管中似乎是有强烈的杀伤细胞的病毒,例如 Stewart-Eddy 多发瘤病毒在试管中能破坏猴子的肾细胞。肿瘤病毒可产生抗体;而某些肿瘤病毒在试管中可以杀害产生大量病毒的细胞,这个事实为制造预防特定疫原肿瘤病疫苗开辟了道路。Friend 报告过,她在小鼠中所发现的白血病病毒,可用被甲醛灭活力的病毒作免疫处理来预防。Burmester 等研究的家畜白血球增生综合症或许也可用疫苗预防。应用疫苗预防人体的癌症将决定于恶性肿瘤致病病毒的发现。由于最近技术上的进行,将大大有助于这方面的研究工作。

(Lancet. 11 (7097):277, Sept. 5, 1959)

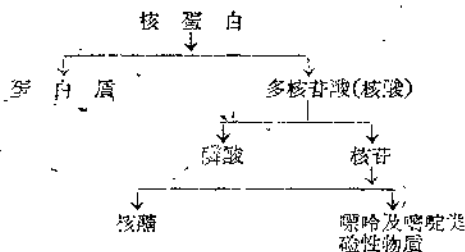
核 酸 与 肿 瘤

现有的抗癌药物不够理想,而肿瘤的发病原因及生化特性尚不十分清楚,深入研究肿瘤的代谢特性及有效抗癌药物作用的机制,将为合理地寻找更有效的抗癌药物及根本解决“肿瘤”问题打下一个重要的理论基础。近年来,核酸代谢与肿瘤的关系日益引起人们的注意。H. E. Skipper 在论到为什么要研究正常和肿瘤组织核酸代谢的差别时,认为这与癌肿突变理论、染色体内核蛋白的性质及变形原理 (Transforming principle) 以及许多抗癌药物的影响核酸代谢有密切关系。

一、核酸的一般化学

核蛋白水解产生蛋白质及多核苷酸,核苷酸经过多次水解产生磷酸核糖、嘌呤及嘧啶硷性物质。

图1 核蛋白水解图



核酸依其所含核糖的不同分为核糖核酸 (RNA, PNA) 及去氧核糖核酸 (DNA) 两种核糖核酸的组成成份及在细胞内的分布是不同的, 功用亦不同。

表一、DNA 及 RNA 的成分、分布及功用

	RNA (PNA)	DNA
组成成分	磷酸 d-核糖 腺嘌呤 鸟嘌呤 胞嘧啶 二氧嘧啶	DNA d-2-脱氧核糖 d-2-脱氧核糖 d-2-脱氧核糖 d-2-脱氧核糖 胸腺嘧啶
主要分布	细胞浆, 核粒体 微体, 少部分存于核仁	细胞核染色体中的大部分
功用	参与细胞活动, 细胞活性增加时, RNA 增加	与细胞分裂有关, 细胞分裂时, DNA 合成速度迅速增加, DNA 量与细胞数成正比

核糖核酸的生物作用, 到目前为止, 还不能全完肯定。但在下列三个生物现象中表现得最突出。1. 核糖核酸是植物病毒繁殖过程所必需的物质。2. 核糖核酸在胚胎发育过程中起着重要的作用。3. 核糖核酸在一切细胞中含量很高, 特别是在生长很快的细胞中, 至于核糖核酸与蛋白质生物合成的关系, Haurowitz

氏认为核糖核酸起着模板 (Template) 的作用。

核酸嘌呤的生物合成——核酸嘌呤生物合成的途径有二。一为利用体内分子量小的嘌呤前物质，如甘氨酸、 CO_2 及甲酸等，以重新合成；另一途径为利用存于食物中或体内其他细胞中“预先形成”的嘌呤物质。某些维生素如 Vit B_{12} 及叶酸等与核酸生物合成有关系。图二(下页)表示细胞内核糖核酸合成的步骤。

嘧啶的生物合成——目前尚不明了，可能步骤为：

天门冬氨酸 → 脲酰琥珀酸 → 乳清酸。再由乳清酸转变为各种嘧啶硷性物质。

二、核糖核酸与正常组织生长

Buivin 等曾测定一些脊椎动物每个细胞内 DNA 的含量，发现不同组织体细胞内 DNA 含量都是一样的，而 Haploid 细胞(精子) DNA 含量约为体细胞的 2 倍。不同动物细胞核内 DNA 含量是不一致的。静止状态时，细胞核及染色体内 DNA 含量恒定。但部分切除肝脏大鼠的肝细胞内 DNA 含量增加，胚胎发育及妊娠动物(大鼠)脏器内核酸含量亦明显增加，表明 DNA 与组织生长有密切关系。DNA 的作用是控制变异，调节生长过程。细胞生长过程包括两个方面：1. 核分裂——细胞数目成倍的增多。2. Polyploid 细胞形成，即细胞体积成倍地增大。Price 等证明，DNA 含量的增加不是发生于细胞核分裂前期，而是发生于静止期(Interphase)的加倍阶段(Duplication stage)。

三、核酸与肿瘤组织生长

前面已经提到，核酸代谢与组织生长有密切关系；特别与核分裂。肿瘤组织生长繁殖很快，它与核酸的关系自然的引起了人们的注意。癌变前组织核酸生物合成如何？肿瘤组织生长过

程中核酸的变化又是如何？这些都是主要的問題。經過許多研究者的努力，已积累不少有关这方面的資料。

1. 誘发性肿瘤：Price, Schneider, Rutman 等分別研究了数种物質，如偶氮染料 DAB、4-DAB、3-Mc-DAB、及 AFF 等誘发大鼠肝癌过程中，肝組織各部分化学成份的变化。发现癌

图 2 細胞内核酸的生物合成及某些抗代謝物阻断的部位

