

致癌性多环芳烃

程元愷 編

人民卫生出版社

致癌性多环芳烃

程元恺 编著

人民卫生出版社

致癌性多环芳烃

程元恺 编著

人民卫生出版社出版

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 11 $\frac{1}{4}$ 印张 4插页 234千字

1980年4月第1版第1次印刷

印数：1—9,800

统一书号：14048·3805 定价：1.10元

序

本书是拙著《煤焦油及其重要衍生物的毒理学》（1965年人民卫生出版社）的续篇，但它又自成体系。在上一本书里，作者着重介绍了1至3环的芳烃类化合物的毒理作用；在本书中，则主要讨论4环以上的多环芳烃的致癌作用。

多环芳烃是最重要的环境致癌物之一。它的种类之多、分布之广、与人类关系之密切是任何其他环境致癌物所不能比拟的。但多环芳烃对多数非本专业的读者来说，还是比较生疏的。所以本书先从它的化学着手，然后对它的种类、结构与致癌性、生物学特性、代谢、致癌机制、与人类癌症的关系、对人类环境的污染，直至测定方法等等各个方面作了系统的论述，以期给读者有个全面的认识。

对多环芳烃的研究，自五十年代以来，有了显著的进展，特别是最近十年来，每年世界各国公开发表的有关研究资料，总数在千篇以上。同时，由于各类学科的科研人员参加进研究多环芳烃的行列，涉及的知识领域很广。作者才疏学浅，书中谬误之处，一定不少，尚希国内专家、同道多加指教。

本书在定稿过程中得到我所领导的大力支持，给予我时间上的充分保证，图书资料室同志给我查阅资料的一切方便，中国科技情报研究所和中国医学科学院医学情报研究所等单位为我提供了大量文献资料，作者在此表示深切的谢意。

程 元 恺

1979年于鞍钢劳研所

目 录

第一章 导言	1
一、历史简短回顾	1
二、“自发性”癌瘤	3
三、致癌物的种类	6
四、与人类癌症有关的致癌物	10
五、致癌性多环芳烃在环境致癌物中的地位	11
第二章 多环芳烃的化学	16
一、多环芳烃的命名	16
二、多环芳烃的生成	21
三、多环芳烃的化性	24
四、多环芳烃的一般性状	28
五、多环芳烃的制取	33
第三章 致癌性多环芳烃的种类	38
一、苯环类多环芳烃	38
(一) 单环芳烃	38
(二) 双环芳烃	38
(三) 三环芳烃	38
(四) 四环芳烃	42
(五) 五环芳烃	51
(六) 六环芳烃	56
(七) 七环以上多环芳烃	60
二、芴、荧蒹及胆蒹类多环芳烃	62
(一) 芴类	62
(二) 苯并荧蒹类	64

(三) 胆蒽类·····	66
三、杂环类多环芳烃·····	69
(一) 氮杂环类多环芳烃·····	69
1. 苯并吡啶·····	69
2. 二苯并吡啶·····	72
3. 氮不位于中蒽位上的氮杂环·····	74
4. 呋唑类化合物·····	75
(二) 硫杂环类多环芳烃·····	78
第四章 多环芳烃的致癌性与化学结构的关系·····	83
一、与化学性质的关系·····	83
二、电子说·····	85
三、与取代基的关系·····	95
四、与分子平面构型及位阻现象的关系·····	98
五、其他·····	102
六、小结·····	104
第五章 与多环芳烃致癌有关的生物学特性·····	108
一、酶诱导性·····	108
(一) 芳烃羟化酶·····	114
1. 多环芳烃对芳烃羟化酶的诱导作用·····	114
2. 芳烃羟化酶的类型·····	115
3. 不同组织中芳烃羟化酶的诱导·····	116
4. 影响芳烃羟化酶活性的几个因素·····	118
5. 芳烃羟化酶在完整动物体内的诱导·····	119
6. 人体组织中的芳烃羟化酶·····	119
7. 胚胎组织中的芳烃羟化酶·····	120
(二) 酶诱导与抑癌作用·····	122
1. 多环芳烃相互之间的抑癌作用·····	122
2. 多环芳烃对其他致癌物的抑癌作用·····	122

3. 无害抑癌物的研究·····	126
(三) 酶诱导与个体易感性·····	128
(四) 酶诱导性与致癌性的关系·····	128
第六章 与多环芳烃致癌有关的生物学特性(续) ·····	136
二、抗原性 ·····	136
(一) 肿瘤相关排斥抗原·····	136
(二) 肿瘤相关排斥抗原的一些特征·····	137
(三) 排斥反应的机制·····	139
(四) 肿瘤相关表面抗原·····	141
(五) 交叉反应抗原问题·····	141
(六) 肿瘤相关胚抗原·····	142
三、致突性 ·····	143
(一) 突变的分子基础·····	143
(二) 突变的意义与移码突变·····	146
(三) 多环芳烃的致癌性与致突性关系·····	148
(四) 突变与癌变两阶段说·····	150
四、竞争性 ·····	152
五、激素对多环芳烃致癌性的影响 ·····	153
六、其他影响多环芳烃致癌性的因素 ·····	155
第七章 多环芳烃的吸收和代谢 ·····	163
一、吸收 ·····	163
(一) 经皮肤吸收·····	163
(二) 经肺吸收·····	165
二、代谢 ·····	167
(一) 混合功能氧化酶·····	168
(二) 代谢方式·····	169
1. 氧化为酚类化合物·····	169
2. 生成二氢二羟基衍生物·····	170

3. 生成谷胱甘肽结合物·····	172
(三) 甲基多环芳烃的代谢·····	175
(四) 环氧化物——代谢中间体·····	178
第八章 多环芳烃的致癌机制探讨 ·····	189
一、代谢活化作用·····	189
二、K区环氧衍生物·····	191
(一) 对完整动物的致癌性·····	192
(二) 对培养细胞的转化率·····	193
(三) 致突试验·····	196
三、非K区四氢二羟基环氧衍生物·····	198
(一) 非K区二氢二羟基衍生物的再代谢·····	199
(二) 对苯并[a]芘的二氢二羟基衍生物的再研究·····	200
(三) 7,8,9,10-四氢-7,8-二羟基-9,10-环氧基苯并[a]芘·····	202
(四) 其他多环芳烃的致癌活性形式·····	204
四、多环芳烃的致癌形式与核酸间的结合方式·····	207
五、其他致癌活性形式·····	210
六、目前还存在的一些问题·····	214
(一) 活性形式问题·····	214
(二) 活性形式在致癌过程中的作用问题·····	215
(三) 细胞潜在性癌变问题·····	216
第九章 多环芳烃与人类癌症的关系 ·····	222
一、焦油与皮肤癌·····	223
二、煤焦油与肺癌·····	228
三、大气污染与肺癌问题·····	231
四、吸烟与肺癌·····	235
五、烟熏食物与胃癌·····	236
六、多环芳烃与其他癌症的关系·····	238

第十章 吸烟致癌的研究	243
一、烟草焦油的生成及其性状	243
二、烟草及烟草焦油中的多环芳烃	247
三、烟草焦油中其他与致癌有关成分	252
四、烟草焦油对实验动物的致癌性	255
(一) 对皮肤的致癌性	255
(二) 对肺的致癌性	256
(三) 对口腔的致癌性	257
五、吸烟对人的致癌性的研究	258
(一) 对吸烟者支气管上皮的组织学研究	258
(二) 对肺癌的流行病学调查	260
六、戒烟的效果	263
第十一章 多环芳烃对人类环境的污染	269
一、环境中多环芳烃的来源及其转归	269
二、多环芳烃对城市大气的污染	273
三、烟尘造成的多环芳烃污染	283
(一) 燃料种类与多环芳烃的产量	284
(二) 燃烧程度与多环芳烃的产量	286
四、焦化厂造成的多环芳烃污染	288
五、产生多环芳烃的其他工业过程	295
(一) 煤气厂	295
(二) 垃圾焚化炉	296
(三) 钢铁厂	296
(四) 碳黑厂	298
六、汽车废气造成的多环芳烃污染	300
七、多环芳烃对室内空气的污染	304
八、小结	305
第十二章 多环芳烃的测定	309

一、采样	309
(一) 大气样品的采集	309
1. 采样动力	309
2. 滤料	311
3. 其他注意事项	312
(二) 其他样品的采集	313
二、提取	313
(一) 溶剂提取法	313
(二) 真空升华法	315
(三) 超声提取法	317
三、分离	318
(一) 柱层层析法	319
(二) 薄层层析法	321
1. 氧化铝板	323
2. 硅胶板	326
3. 醋酸纤维素板	326
4. 混合板和双层板	328
5. 斑点的洗脱	329
(三) 纸层析法	332
(四) 气相色谱法	333
(五) 高压液相色谱法	335
四、定性和定量	337
(一) 紫外分光光度法	338
(二) 荧光分光光度法	341
(三) 标准溶液的保存	347

第 一 章

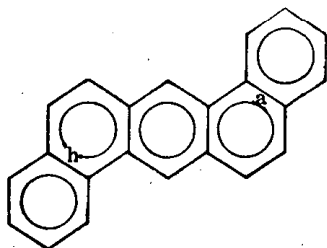
导 言

一、历史简短回顾

癌症是个非常古老的疾病，长期以来人们根本不知道它是什么原因引起的。一直到1775年英国外科医生 Percival Pott 发表了他对伦敦扫烟囱工人的阴囊癌的观察，正确地指出了这种阴囊癌是烟囱里的烟灰 (soot) 长期积沉在阴囊皱襞中的结果^[1]。这才第一次把癌症与环境中的致癌物联系在一起。可是，在当时，人们并没有认识到这是烟灰中的化学成分的作用，而仅仅把这种因果关系看成是烟灰对阴囊局部慢性机械刺激的结果。当然，要求二百年前的人能够认识到烟灰中的化学成分是阴囊癌的主要因素是对古人的苛求，因为当时的化学知识非常肤浅，氧作为一种元素被分离出来还不到几年。Pott 能正确地认识到癌症与环境中的致癌物之间的因果关系，已经是非常不容易的事了。到了十九世纪后叶，随着实验医学的发展，有人便试图把这种因果关系在动物身上得到证实。但非常遗憾，不是由于动物没有选对，便是由于实验者缺乏足够的耐心致使实验时间过短等等，始终没有获得成功。这样，直到本世纪初，1915年，日本的两位生物学家，Yamagiwa 和 Ichikawa^[1,2] 用煤焦油涂抹兔耳内侧，每周2~3次，连续数月，终于成功地诱发了皮肤癌。这在当时是个非常了不起的成就，因为这是人类第一次能够

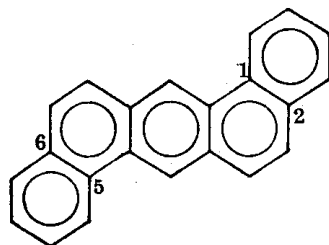
用实验方法人为地造成一个癌症的模型。这个成就使人们跳出了癌症病因不可知论的束缚，为以后深入研究和探索癌症这个神秘领域提供了一个非常重要的手段。1918年Tsutsui^[3]及1922年Passey^[4]用烟灰的有机溶剂提取液涂抹小鼠皮肤致癌成功又进一步证实了Pott的观察，同时也为人们进行大规模致癌实验创造了更为经济的条件。

化学致癌研究的最重大的突破之一是英国 Kennaway 和 Cook 等人在1928到1929年间发现了第一个完全是人工合成的(用Clar法制备^[5])致癌性多环芳烃——二苯并[a,h]蒽(又名1,2,5,6-二苯并蒽)(I_a及I_b)：



I_a

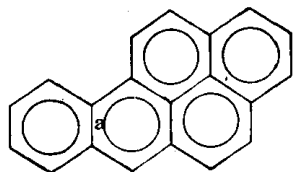
二苯并[a,h]蒽



I_b

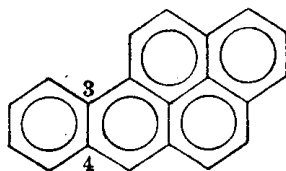
1, 2, 5, 6, 二苯并蒽

这个重要的发现为研究化学致癌物展开了崭新的一章。1932年，Cook等又从煤焦中温沥青中分离出另一个具有更强烈致癌性的多环芳烃——苯并[a]芘(或称3,4-苯并芘)(II_a及II_b)：



II_a

苯并[a]芘



II_b

3,4-苯并芘

Cook 和 Kennaway 等人的工作引起了人们研究多环芳烃的热潮。

二、“自发性”癌瘤

在 Kennaway, Cook 等人发现致癌性多环芳烃的同时,正好甾族化合物的研究也取得了很大的进展。这两类化合物都具有相似的稠环结构。这自然而然地使人联想到在致癌性多环芳烃与甾族化合物之间是否存在着某种内在联系。特别是 1933 年 Wieland 等^[8]以及 1934 年 Cook 等^[9]分别将胆酸及脱氧胆酸(Ⅲ)经过氧化、还原及环化等步骤转化为去氢降胆烯(dehydronorcholene)(Ⅳ),并将后者加硒脱氢处理获得了致癌性极强的 3-甲基胆蒽(旧名 20-甲基胆蒽)

(Ⅴ)(图 1-1)。这些成就使得 Cook 提出了一个大胆的假想:人类癌瘤的发生是由于体内代谢出现了某种异常,使得一些甾族化合物的正常芳构化过程发生了改变,结果在细胞内产生了甲基胆蒽或类似的致癌性多环芳烃。

但是,直到今天还没有找到丝毫能表明在细胞内或体内有上述转化的迹象。Cook 的这种假想在只知道多环芳烃是唯一的化学致癌物的当时也确实得到不少人的赞同。甚至到了五十年代,还有人千方百计地为这种假想寻找依据。例如 Gough 等^[10](1953)提出胆烷酸(cholanic acid)与甲基胆蒽在结构上非常类似,因而存在着在体内转化为甲基胆蒽的可能。又如 Fieser 等^[11](1954)曾指出胆固醇(Ⅵ)的氧化产物之一—— Δ^5 -胆甾烯-3-酮(Δ^5 -cholestene-3-one)(Ⅶ)在结构上非常类似 6 β -氢过氧-4-胆甾烯-3-酮(6 β -hydroperoxy-4-cholestene-3-one)(Ⅷ),后者混在芝麻油中注入小鼠皮下,在 32 头小鼠中有 13 头出现了纤维肉瘤,因

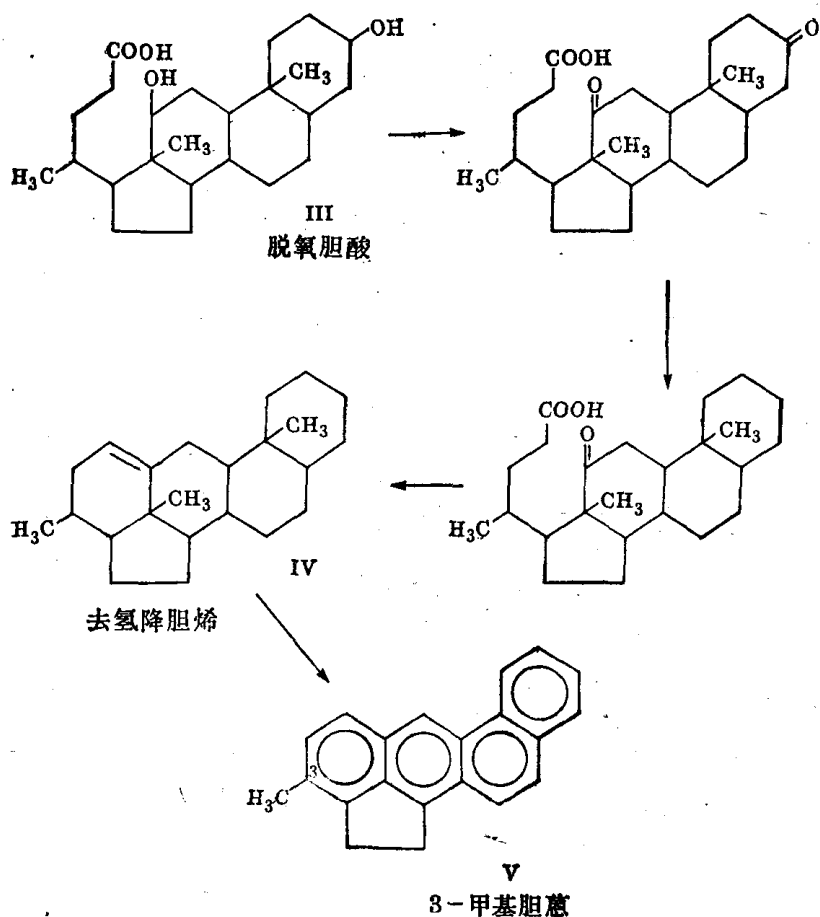
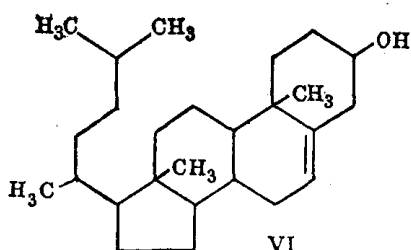
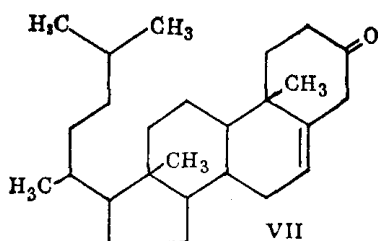


图 1-1 3-甲基胆蒎的合成

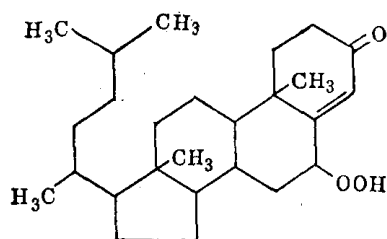
而认为在体内存在着甾醇及胆酸类化合物芳构化为致癌性多环芳烃的可能。但是，我们知道，化合物结构上的细微改变往往可导致致癌活性的巨大差异，所以，结构上的类似并不等于在致癌活性上就可以划等号。一个假设能否成立，关键在于提出可靠的直接根据，而不是这样那样的间接证明。



胆固醇



Δ^5 -胆甾烯-3-酮



VIII

6 β -氢过氧- Δ^4 -胆甾烯-3-酮

之所以会出现上述见解在当时也是不足为奇的。因为在1953年以前所发现的将近450多种致癌性化合物中约有一半以上属于多环芳烃，余下的一半也大都与多环芳烃的结构有一定的相似之处，如芳香族氨基及偶氮衍生物等。所以，当时对人类癌症的病因也就自然而然地归咎于多环芳烃了。

随着人们对癌症病因学研究的逐步深入，各种不同类型、不同结构的致癌物的大量发现，尽管我们目前没有充分根据认为人类癌症完全由外部因素引起，但“自发性”癌症的可能性已越来越小。据估计^[12、13]，在人类的癌症中至少有80~90%是由环境致癌物引起的，或与环境致癌物有密切的关系，而其中化学致癌物约占90%左右。

三、致癌物的种类

五十年代以后，特别是最近一、二十年来的大规模调查和研究，又发现了大量的致癌物质，有无机的，也有有机的；有结构简单的，也有结构复杂的；有直链的，也有环链的；有人工合成的，也有天然产品等等(图 1-2, 1-3, 1-4, 1-5)。真可称得上种类繁多，而新的致癌物仍在不断地被发现。这些致癌物，归纳起来，可分为以下诸类：

1. 多环芳烃类：这是本书要讨论的种类。

2. 芳胺类：主要有：2-萘胺、联苯胺、4-氨基联苯、4-硝基联苯、2-乙酰氨基芴 (2-acetamidofluorene, 简作 AAF)、金胺、品红等等。

3. 偶氮类：邻-氨基偶氮甲苯、4-二甲基氨基偶氮苯 (又名奶油黄) 等多种偶氮染料。

4. 卤烃类：四氯化碳、氯乙烯、氯烃类杀虫剂^[14]等等。

5. 亚硝酸胺及亚硝酸酰胺类：各种烷基、芳基、烷基芳基亚硝酸胺以及吡咯烷 (pyrrolidine)、哌啶 (piperidine)、吗啉 (morpholine)、哌嗪 (piperazine)、N-亚硝基-N-甲基-N'-硝基胍、N-亚硝基-N-甲基脒、N-亚硝基-N-甲基尿酸等等。

6. 烷化剂：各种氮芥及硫芥类化合物以及某些癌症化疗药物。

7. 尿烷及硫脲类：氨基甲酸乙酯 (ethyl carbamate)、硫脲、硫代乙酰胺 (thioacetamide)、3-氨基三唑 (3-aminotriazole) 等。

8. 内脂类： β -丙内脂、 β -丁内脂等。

9. 性激素类：二乙基雌酚等。

10. 霉菌毒素：黄曲霉毒素、灰黄霉素、杂色曲霉素等等。

11. 植物产品：吡咯啉类生物碱 (pyrrolizidine alkaloid)、苏铁素 (cycasin)、黄樟素 (safrole)、羊齿类植物等等。

12. 植入塑料^[15]。

13. 无机化合物：砷、铍、镉、硒、石棉等等。

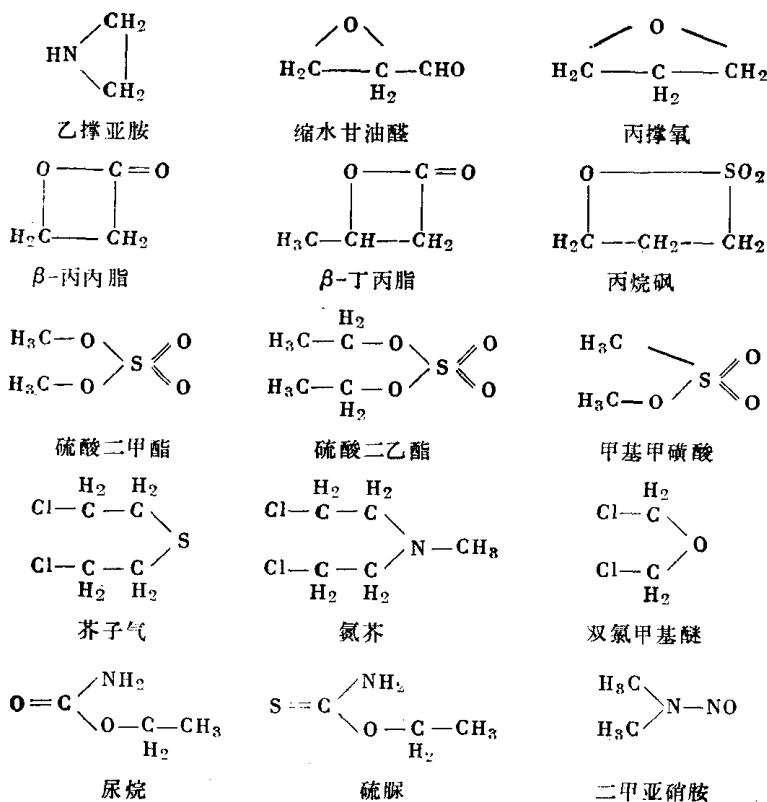


图 1-2 一些非芳香族环境致癌物举例