

病理生理学进展

(三)

潘世成 主 编
罗正曜

人 民 卫 生 出 版 社

病理生理学进展

(三)

潘世宸 罗正曜 主编

于占久	马达民	王天保	王肇文
尤家骝	许延康	孙秉庸	杨于嘉
李 丰	李楚杰	吴 炯	邹爱平
张彩英	易 凡	罗正曜	罗慕强
胡有秋	赵修竹	姜 和	钱玉珍
徐也鲁	董子明	赫莉珊	蔡海江
薛全福			

编写

人民卫生出版社

病理生理学进展

(三)

潘世威 罗正曜 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米 32 开本 11%印张 4 插页 272千字

1987年4月第1版 1987年4月第1版第1次印刷

印数：00,001—3,170

统一书号：14048·5208 定价：3.40元

〔科技新书目138—82〕

目 录

1. 致癌性亚硝基化合物的研究进展	1
2. 有关自由基的一些基本知识	23
3. 休克发生发展机制研究中的若干问题——细胞机制及自由 由基与休克	33
4. 自由基与炎症	63
5. 自由基和脑水肿	84
6. 自由基与肿瘤	97
7. 自由基与衰老	111
8. 内毒素性发热的机制	121
9. 遗传与疾病	140
10. 自身混合淋巴细胞反应与自身免疫性疾病和免疫增生 病	174
11. 脂蛋白在动脉粥样硬化发生中的细胞及分子水平研究 进展	194
12. 血液凝固性及血小板功能改变在动脉粥样硬化形成中 的作用	213
13. 动脉壁的结构功能变化与动脉粥样硬化	231
14. 心肌梗塞边缘带的研究现状	245
15. 多形核白细胞与肺水肿	262
16. β 受体对血管通透性和肺水肿的调控作用	273
17. 关于缺氧性肺动脉增压反应的一些研究进展	285
18. 肺的代谢功能	301

19. 胃肠激素的病理生理	311
20. 睡眠低氧血症的发病机理及其对心血管系统功能的影 响	339
21. 组织胺对免疫反应的调节作用	355

1. 致癌性亚硝基化合物的研究进展

自 Magee 等 (1956) 首次用二甲基亚硝胺 (DMN) 诱发大鼠肝癌以来, 至今已试验了130种以上的亚硝基化合物, 其中80%以上有致癌性^[1]。这方面国内外许多文献^[2~6]已做过报导。本文就近几年的有关研究, 作一扼要介绍。

一、亚硝基化合物的自然界分布和形成

(一) 自然界分布

1. 亚硝胺类化合物 主要分布在鱼、肉制品、烟叶、污染的空气、污水及部分乙醇饮料中, 但含量很低。熏鱼、熏腊肠、腊肉、咸海鱼中都能测出DMN。纸烟烟柱中也能测到DMN。吸烟时还会形成强致癌性的去甲烟碱亚硝胺^[7, 8]。大气^[9, 10]、粪便、污水、湖水^[11]中有亚硝胺存在。含醇饮料中, 亚硝基化合物也常有检出报导^[12~14]。真木俊夫等^[15]对东京市售啤酒中亚硝胺测定, 25个样品中11个含有DMN (0.5~4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。我国河南林县食管癌高发区饮水中含有亚硝胺类物质^[16]。该地区的酸菜、小麦、玉米及小米中, 23%的样品含有亚硝基化合物, 低发区范县则仅1.2%。薄层色谱研究提示, 存在有二乙基亚硝胺 (DEN), DMN, 甲基苯基亚硝胺和其它的亚硝胺^[17]。

2. 硝酸盐和亚硝酸盐 主要分布在土壤、水和食品中。土壤是水、植物性食物中硝酸盐和亚硝酸盐的主要来源, 而土壤里的硝酸盐、亚硝酸盐又主要来自有机物质的分解和施用的肥料, 尤其是化学氮肥。新鲜蔬菜多含硝酸盐, 不含或少含亚硝酸盐, 叶菜

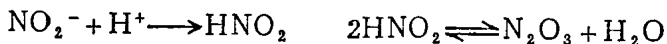
类含量最多。新鲜蔬菜经腌制或室温放置后，由于细菌作用使硝酸盐还原成亚硝酸盐^{〔17〕}。食管癌高发区粮食、蔬菜中的亚硝酸盐含量高于低发区^{〔18、19〕}。其井水中的硝酸盐含量也高于低发区^{〔20〕}。居民胃液中也有一定量的硝酸盐和亚硝酸盐^{〔21〕}。有人认为，胃痛发病率高的地区与长期摄入高硝酸盐饮水有关^{〔22〕}。张文敏等^{〔23〕}发现鼻咽癌患者尿中硝酸盐量低于正常人，而亚硝酸盐明显高于正常人。

3. 二级胺 二级胺是动、植物蛋白的中间产物，广泛存在于鱼类食品、谷类、茶和烟草中。食品天然成分蛋白、氨基酸等通过烹调加工或经动物体内分解代谢都可产生自由氨基酸，即可形成二级胺。

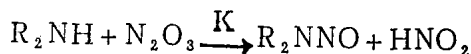
(二) 关于亚硝基化合物的形成

胺类与亚硝酸盐反应形成亚硝基化合物，这一反应可以是非酶促的，也可由微生物代谢生成，后者在体内外均可发生。

1. 体外形成 实验室制备DMN是把酸和亚硝酸盐加入二级胺的水溶液中。N-亚硝胺是二级或三级胺经亚硝酐 (N_2O_3) 的亚硝化作用而形成，少部分可经亚硝基卤化物 (如NOCl)，亚硝酸离子 ($H_2NO_2^+$) 和亚硝酰硫氰酸盐 (ON-NCS) 的亚硝化而形成^{〔24、25〕}。亚硝酐 (N_2O_3) 形成反应如下：



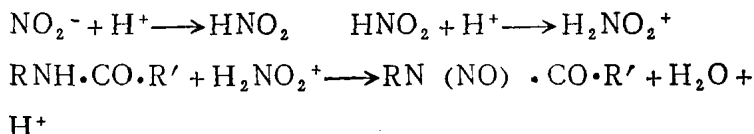
非离子化胺的亚硝化速度 (K) 与亚硝酐的浓度成正比，和亚硝酸浓度平方成正比，因而和亚硝酸盐的浓度平方也成正比^{〔26〕}。



弱碱性胺易发生亚硝化作用 (如吗啉)，强碱性胺则慢。二级胺和三级胺亚硝化作用易发生于当溶液 pH1~7 时，多数胺亚

硝化速度最大时的pH为3.0~3.4。有些情况在pH4~5之间，因为亚硝酸盐在pH低时不稳定[25、27、28]。

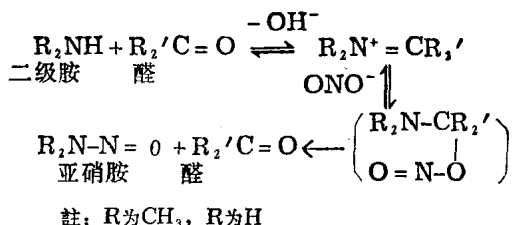
N-亚硝酰胺 (N-nitrosamide) 的形成稍有不同，其主要亚硝化物为亚硝酸离子 (N_2NO_2^+)。亚硝酸离子在亚硝酸盐的酸性溶液中形成[25]。



Shank (1981) [29]总结了亚硝基化合物在空气、水、土壤、食物中的形成过程。

甲基苄胺、二甲胺或二乙胺加亚硝酸钠和人的胃液在试管内培育，可合成相应的亚硝胺。其适宜pH为1.5~3.0[30]。甲基脲在酸性条件下，可以亚硝基化形成甲基亚硝基脲。氯化四甲胺和三甲胺与亚硝酸盐反应，可形成DMN。自然产生的第四胺类化合物，如神经硷、肉毒素、甜菜硷、胆硷和乙酰胆硷等与亚硝酸盐反应时可产生DMN[31]。

在硷性环境中，在催化剂催化下，亦能形成亚硝基化合物。二乙胺、亚硝酸钠和甲醛的水缓冲液，室温，pH6.4~10.0，可形成DEN[32]。

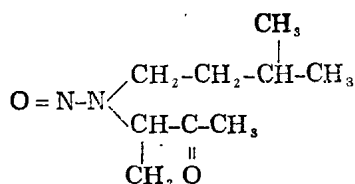


细菌的作用：细菌加亚硝酸钠和一些胺类时，可在有氧、中性酸硷度情况下，形成相应的亚硝胺[33、34]。二甲胺、亚硝酸钠

与小鼠肠道细菌，在无氧条件下pH7.0时，短时培育可形成亚硝胺。若去葡萄糖，或用灭活细菌，亚硝胺形成受抑制，但不完全消除。若增加亚硝酸钠水平，亚硝胺形成增加^[35]。污水和粪便中的细菌可以通过三种化学反应形成亚硝基化合物：①转变三级胺或其它含氮化合物为二级胺；②通过还原硝酸盐或铵类的氧化形成亚硝酸盐；③亚硝酸盐和二级胺经细菌的酶性反应形成亚硝胺^[36]。

霉菌的作用：近些年来，霉菌与肿瘤的关系，受到了国内外的注意。国内，还特别注意了霉菌与亚硝胺及其前身物关系的研究。污染粮食的一些霉菌，如葡枝根霉、易脆毛霉、黑曲霉、黄曲霉、草酸青霉、白色木霉、交链孢霉属及酸菜中分离的白地霉，发霉食物中的混合霉菌，能将硝酸盐还原为亚硝酸盐或使食物中亚硝酸盐和亚硝酸盐的含量增加^[30、37、38]。各种霉菌还原硝酸盐为亚硝酸盐的能力并不一致，如串珠镰孢霉、杂色曲霉及白地霉还原能力较强，其它较弱^[39、40]。玉米面饼中接种串珠镰孢霉等霉菌，霉变后的二级胺含量比未接种者高，最高可达17倍^[39、40]。以发霉食物喂饲大鼠后，薄层色谱法测胃内容物，结果提示，胃内合成了亚硝胺^[38]。用白地霉，沙氏培养基，加亚硝酸钠与二乙胺或加硝酸钠与甲基苯胺，28℃，数日，发现有DEN或甲基苯基亚硝胺形成，未接种霉菌者无。证明白地霉能促进亚硝酸盐与二乙胺反应形成DEN，并能将硝酸盐还原成亚硝酸盐，使与甲基苯胺反应生成甲基苯基亚硝胺^[40]。用林县霉菌，如串珠镰孢霉、白地霉、土曲霉菌等接种玉米面饼，加一定量的亚硝酸钠，测得有DMN、DEN、甲基苯基亚硝胺（MBN）和一种新的亚硝胺（N-3-甲基丁基-N-1-甲基丙酮基亚硝胺 MAMBNA），化学合成的MAMBNA与玉米面饼中分离的结构一致^[41、42、43]。其结构

为:



总之,亚硝基化合物体外形成,有三种情况:①适宜pH,化学性形成;②硷性条件,催化剂催化形成;③细菌或霉菌存在,经酶的作用形成。

2. 体内形成

(1) 胃是亚硝基化合物形成的主要部位:胺类与亚硝酸盐同服能引起肿瘤,提示可能在胃内形成亚硝胺^[8]。有人将含亚硝酸盐的菜汁和含二级胺的墨鱼匀浆一起由胃管饲豚鼠,一小时后将胃切开,取内容物,测 DMN 为 0.12~0.53 μg ,对照组未测出^[7]。31名志愿者胃内接受二苯胺和亚硝酸钠,胃内可测到二苯基亚硝胺^[44]。胃内合成亚硝胺与下列因素有关:①pH、细菌,及硝酸盐、亚硝酸盐的含量。硝酸盐在酸性环境中转化为亚硝酸盐,进一步形成亚硝化剂^[45]。pH高,不适于亚硝胺合成,然而在中性及近中性情况下,细菌,尤其是硝酸盐还原菌代谢活性很高,可还原硝酸盐为亚硝酸盐^[46]。Listas等观察犬胃内合成亚硝胺受pH和亚硝酸盐稳定性的影响,pH<5时,亚硝胺合成速度快,pH>5时,亚硝酸盐较稳定^[47]。刘桂亭等用林县“旱井水”浓缩后能诱发大鼠消化系肿瘤,可能与硝酸盐、亚硝酸盐含量升高有关^[48]。②胃内亚硝化底物的浓度和种类。亚硝化速率与反应物的浓度密切相关。林县“旱井水”加肌氨酸乙酯,能诱发消化道肿瘤^[48]。③催化剂及抑制剂。有些化合物可促进二级胺的亚硝化作用^[49]。硫氰酸根(CNS⁻)对增加吗啉、甲基苯胺、氨基比林

和其它一些胺的亚硝化作用特别有效^[50]。反应如下:



有些因素,如维生素C^[47]、谷胱甘肽^[51]、丹宁酸则可抑制胺的亚硝化作用。

(2) 口腔:唾液含有硝酸盐和亚硝酸盐,但较难形成亚硝胺。唾液内形成亚硝胺^[51]与下列因素有关:①唾液中硝酸盐和亚硝酸盐的含量;②胺的烷基链长度^[52];③口腔pH及菌丛;④唾液中亚硝基化反应的催化剂。如 CNS^- 、 Cl^- 、 Br^- 、羰基化合物都可催化亚硝基化反应^[32]。吸烟者唾液中硫氰酸盐增高,因此可促进亚硝基化物的形成。

(3) 泌尿系统:泌尿道是排泄二级胺、硝酸盐和亚硝酸盐的通路。实验性感染大鼠,膀胱内可形成亚硝胺^[53]。两侧泌尿道感染的人,尿中发现亚硝胺。泌尿道多系大肠杆菌感染,而此菌又是最好的亚硝基化菌种^[33]。

(4) 肠道:肠道有二级胺类物质的存在,在食入高硝酸盐和亚硝酸盐食物时,可在偏酸的部位或在肠道细菌作用下,形成亚硝胺。然而,尚未见到这方面报道。

3. 某些药品及化妆品形成亚硝胺 某些含胺类药物与硝酸盐或亚硝酸盐作用形成亚硝胺^[29]。如土霉素、氨基比林、胆硷等可与亚硝酸盐反应产生DMN。药物形成亚硝基化合物还仅限于动物研究,临床上报导甚少。

Fan等报道^[54],N-亚硝基二醇胺存在于6种化妆品中。还测得5种护肤剂,5种洗发粉,2种化妆品,含有25~49ppm的致癌物。推测亚硝基化合物可能来自三乙醇胺的亚硝化。

二、亚硝基化合物的毒性、 致癌、致畸和致突变性研究

已有许多文献报告了亚硝基化合物的毒理学作用^[2~6]。这里仅就这类化合物的毒性、致癌、致畸和致突变的研究作一介绍。

(一) 急性中毒

很早就有人报告人在吸入DMN后的中毒症状和经过^[55]。实验性亚硝胺中毒的研究始于Barnes和Magee (1954) ^[56]。DMN单一致死量可使大鼠、小鼠、兔和狗都发生严重肝损伤，动物在给药一日至数日内死亡。DMN引起肝中心小叶出血坏死，以后证明是二烷基亚硝胺，大多解释是亚硝胺经肝细胞色素P450加单氧酶代谢成最终毒素。除肝外，对肾、肺和肠也有影响^[29]。

(二) 亚硝基化合物致癌性的研究

目前，已有实验证明130多种亚硝基化合物有致癌性，绝大多数有强致癌性^[29]。对各类（鸟类、两栖类、鱼和哺乳类）大小动物均有致癌作用，可诱发不同组织和器官的癌肿，呈相对的器官特异性亲和性，并可通过胎盘和乳汁使子代致癌。

潘世成^[2]复习了有关亚硝胺类化合物诱发上呼吸道肿瘤文献后，总结主要情况及特点如下：所用药物包括脂肪簇亚硝胺及环状亚硝胺中的亚硝基哌吡啶，亚硝基吗福林和二亚硝基哌吡啶等约29种亚硝基化合物，以饮水、口服饲料、皮下或静脉注射，涂皮肤，灌入膀胱等方式给予，可诱发大鼠和田鼠前、后鼻腔或筛甲的癌肿，但“鼻咽管”癌肿极少发现。1973年，潘世成等^[57]用DEN经前鼻孔灌注、皮下注射和直肠给药，诱发了大鼠鼻咽鳞癌。以后用二亚硝基哌吡啶（DNP）也诱发了大鼠鼻咽

癌及鼻甲、食管和软腭等部位的上皮肿瘤^[58,59]，并用姐妹染色单体互换（SCE）法证实人鼻咽癌的病因可能与亚硝胺类化合物有关^[61]。

目前约有43种亚硝基化合物（26种脂肪簇亚硝胺，12种环状亚硝胺，5种亚硝酰胺）能诱发动物食管癌^[29]。实验动物多用大鼠、小鼠、仓鼠，自发性食管癌少见^[60]。Druckrey等^[62]用甲基亚硝基苯胺诱发食管肿瘤，观察到用不对称亚硝胺，能规律地诱发食管癌，而对称亚硝胺则能诱发大鼠多数品种的肝肿瘤^[63]，其它器官少见。然而，Buffalo种雄性大鼠^[64]和近亲繁殖的中国仓鼠^[65]，口服DEN主要引起食管癌。甲基苄基亚硝胺短时间内能特异地诱发大鼠食管癌^[66, 67]，为蕈状和浸润型，与人类的食管癌类同^[68]。陆士新等^[69]用MAMBNA喂大鼠和小鼠，出现前胃癌前病变，前胃乳头状瘤、前胃鳞癌、肝癌，食管上皮增生等。

除动物实验外，利用器官、组织和细胞培养做致癌性研究，可在短期内获得资料。如将DMN及甲基亚硝基脲加入人胚肾细胞培养中，发现立即引起了细胞增生^[70]。吴德丰等^[71]用MAMBNA，加入金黄仓鼠幼鼠肺成纤维细胞培养中，使之发生了恶性转化。

（三）致突变性研究

Montesano等报道了亚硝基化合物的致突变性研究^[72]。亚硝酰胺类不需哺乳动物酶类的活化作用，即能和各种大分子包括DNA的硷基呈共价结合。而亚硝胺类属前致突变物，则是需酶活化的。致突和致癌性检测的结果之间，相互关系密切。Montesano等比较了47种亚硝基化合物，其中38种（81%）致癌、致突均为阳性，3种（6.3%）均为阴性，二者相关性为41/47（87.3%）。其余5种（10.6%）致癌阳性而致突阴性。只有1种致癌阴性而

致突阳性 (2.6%)。MAMBNA, 无论用Ames法^[73]、SCE^[69]或V₇细胞致突试验^[74]等致突检测均获阳性结果。

(四) 致畸性研究

亚硝酸胺显示有致畸性, 甲基亚硝基脒使怀孕13~14天的大鼠胎儿死亡和吸收, 存活的胎鼠出现畸形^[75]。乙基亚硝基脒对大鼠^[76]和猪^[77]有致畸性。

(五) 影响亚硝基化合物致癌性的因素

1. 动物种属、年龄和性别^[70] 同一种亚硝酸胺通过同样途径给予不同种属动物, 可产生不同的肿瘤。甲基苄基亚硝酸胺在大鼠主要引起食管肿瘤, 而在小鼠则主要引起前胃肿瘤。某些亚硝酸胺致癌与性别有关, 如DMN对雄性C₃Hf小鼠主要引起肝肿瘤, 对雌鼠则主要引起血管瘤。口服丁基亚硝基脒, 成年大鼠产生白血病, 胎鼠和新生鼠则引起神经系统肿瘤。

2. 脏器损伤对诱发肿瘤的影响 ① 大鼠或小鼠肝部分切除后, 再给DMN或DEN, 肝肿瘤诱发率增加^[78, 79]。还可改变肿瘤发生的部位。② 胃粘膜损伤可促进亚硝基化合物的致癌性^[80, 81]。切断仓鼠迷走神经, 又作幽门成形术, 可促进N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基脒诱发胃肠道癌肿^[82]。③ 结扎大鼠输尿管, 可增加丁基(4-羟丁基)亚硝酸胺致输尿管、肾肿瘤的发生率^[83]。

3. 亚硝基化合物的结构、剂量和摄入途径 亚硝基化合物的化学结构与其致癌性有密切关系。如对称亚硝酸胺在大鼠主要引起肝癌, 其致癌力与所含碳原子数成反比^[2]。不对称亚硝酸胺, 对大鼠主要引起食管癌。化学结构改变后, 致癌力也发生改变。较大剂量的DEN及二丁基亚硝酸胺喂饲大鼠, 主要引起肝癌, 而小剂量引起肝癌及食管癌。有的亚硝酸胺不同途径给予, 可诱发同一种肿瘤, 如N-亚硝基二乙醇胺皮下注射、涂抹背部或口腔, 均引起仓

鼠鼻腔瘤和气管瘤的发生。但有的亚硝胺经不同途径给予,则诱发不同肿瘤,如DMN,小鼠口服引起肝肿瘤^[85],腹腔注射则引起血管瘤^[84]和肺腺瘤^[85]。

4. 其它致癌物与亚硝基化合物的协同和拮抗作用 小鼠胃内给甲基胆蒽后、腹腔给DMN,肺癌和胃肿瘤的发生率均增高^[86]。霉食与甲基苄基亚硝胺有协同致癌作用^[87]。某些致癌物与亚硝胺致癌之间还出现拮抗作用^[88]。

5. 亚硝基化合物致癌作用的促进和抑制 先用DMN,再用二氯苯基琥珀亚胺处理,可增加动物的肿瘤诱发率。但在给DMN之前,先用后者处理动物,则抑制肿瘤诱发^[89]。缺锌食物喂大鼠可加强甲基苄基亚硝胺诱发食管癌^[90]。抗氧化剂和硫化化合物可使DMN和DEN的致肝癌作用减弱^[2]。提高动物食物中蛋白含量,补加鱼肝油、核黄素等可降低甲基苄基亚硝胺的食管癌诱发率,但不能完全抑制之^[3]。维生素A、C对亚硝基化合物的致癌作用均有抑制性影响。

6. 维生素C对亚硝基化合物致癌的阻断作用方面的研究很多^[91, 92]。其机制可能为^[93]:

抗坏血酸 + $N_2O_3 \rightarrow$ 脱氢抗坏血酸 + $2NO + H_2O$ 。由亚硝酸盐反应生成的亚硝酐 (N_2O_3), 被足量的维生素C消耗,从而阻断亚硝基化合物的生成。此外,维生素C对亚硝胺的致癌作用也有一定影响^[94], 机制尚不清楚。但有人设想维生素C能抑制透明质酸酶,从而减少了由透明质酸酶引起的坏血病所致的细胞增生、甚至癌变^[94]。

三、亚硝基化合物致癌机理的研究

(一) 亚硝基化合物的代谢、分布和排出

早在1956年Magee就发现啮齿动物经口给DMN后,可通过体液均匀地分布在体内。Stewart等^[96]将亚硝基吗福林注入动物,1~24小时内,肾、肺、小肠、大肠、脑及血液与肝内浓度比,无明显差异。N-甲基亚硝基脲从静脉注入动物,2分钟就可分布全身,可平均分布到不同器官,但在其他实验条件下,引起癌肿的部位变化很大^[97]。给大鼠注射¹⁴C标记的DMN、DEN及甲基-N-丁基亚硝胺后,少于10%的标记物无变化从呼吸道排出;比较性研究指出,注射DMN、DEN及甲基-N-丁基亚硝胺后,24小时排出¹⁴CO₂的量,前二者大于后者,而后者致癌性弱,由此推测,终致癌物可能是通过代谢生成的^[2]。用³H标记的MA-MBNA注入大鼠腹腔,1小时血中浓度最高。2小时后,器官以肾、肺最高,其次为食管、肝、脾等;4小时以小肠、肝、肾、腺胃最高,随时间渐降,48小时则以腺胃、食管、脾和肝较其它高^[69]。也有人用体外器官培养研究亚硝胺的分布、代谢速率和方式。孙去病等^[98]用DNP对³H-胸腺嘧啶核苷掺入大鼠鼻咽上皮细胞DNA的放射自显影研究指出,DNP可使鼻咽上皮、食管上皮的掺入率下降,说明鼻咽上皮细胞的DNA受损,具体表现为DNA合成受抑。乐俊逸、潘世成等^[99]用放射自显影术研究了DNP皮下注射对雄性大鼠的影响,证明发癌器官(鼻咽、食管、软腭)上皮出现早期的DNA合成抑制及程序外DNA合成阳性,非发癌器官(前胃)无此现象。进一步说明DNP作用于发癌器官,使其上皮细胞的DNA受到损伤。

(二) 亚硝基化合物的活化和解毒

已知大多数化学致癌物为间接致癌物,给动物后经活化成为亲电子的中间产物(终致癌物)再与细胞内大分子物质共价结合,干扰了DNA复制,从而引起细胞转化或死亡,或成为肿瘤

发生的核心。

1. 亚硝基化合物的活化 多数亚硝胺类，需肝微粒体混合功能氧化酶、氧和还原型吡啶核苷酸使之活化。亚硝酰胺类，不需酶的活化。亚硝基化合物的代谢活化方式如下〔97〕：

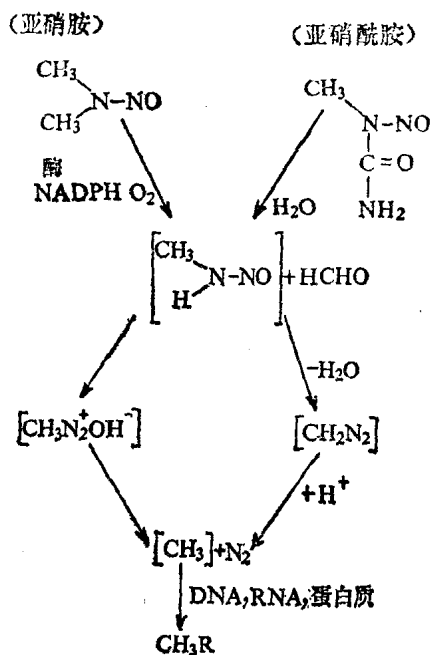


图1-1 亚硝胺和亚硝酰胺的代谢途径

亚硝胺类的活化方式，是通过酶的作用，在 α 位或如同脂肪的代谢途径那样在 β 位羟化而形成终致癌物，长链脂肪簇亚硝胺也能发生 ω -羟化〔100〕。所有这样的中间产物是亚硝胺类物质代谢活化的证据。

α -羟化是较主要的步骤。二正丙基亚硝胺比二异丙基亚硝胺致癌力强，是因为后者 α 位置有一取代基团，难以羟化。甲基取代 α 位置可降低致癌性〔101〕。取代基不在 α 位置，则致癌性还可能