

癌的病因与预防

何佩珠 刘俊杰 田念舜 编著



黑龙江科学技术出版社

癌 的 病 因 与 预 防

何佩珠 刘俊杰 田念舜 编著

黑 龙 江 科 学 技 术 出 版 社

一九八三年 哈尔滨

责任编辑 于葆琳

封面设计 姜 录

癌的病因与预防

何佩珠 刘俊杰 田念舜 编著

黑龙江科学技术出版社出版

(哈尔滨市南岗区分部街28号)

86001印刷厂印刷·黑龙江省新华书店发行

开本787×1092毫米1/32·13 12/16·插页1·字数300千

1983年5月第一版·1983年5月第一次印刷

印数: 7,500

书号: 14217·024

定价1.75元

前 言

近若干年来，癌症的危害突出了。在世界范围内，癌症的发病率和死亡率已上升到了前列。全世界每年因癌症而死亡的人数在500万左右。有九个国家或地区，癌症已列为第一位死因，有二十个国家或地区仅次于冠心病或脑血管病，列为第二位死因。癌症死亡占有所有死因的比例，一般在1/4左右。

由于癌症是近年来才为人们所重视，就多数人来说，对它的本质还缺乏应有的认识。有些人对于癌症有一种不可捉摸因而防不胜防的感觉。其实，癌症既是可知的，也是可以防治的。通常所说的癌，是恶性肿瘤的泛称。肿瘤是机体在各种致癌因素的作用下，局部组织的细胞异常增生而形成的新生物，这种新生物表现为局部肿块。肿瘤细胞具有异常的形态、代谢及功能。它生长旺盛，呈相对无止境状态，与整个机体不协调，并在不同程度上失去其发育成熟的能力，有些甚至具有接近幼稚的胚胎细胞的表现。近年来，科学界业已阐明，致癌因素是作用于细胞的遗传物质，使之产生细胞结构或／和功能上的异变。根据肿瘤的性质和它对机体影响的不同，肿瘤可分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。恶性肿瘤基本上又可分两类：上皮组织的恶性肿瘤称为癌，如皮肤鳞状细胞癌，胃腺癌，乳腺癌等；间叶组织的恶性肿瘤称为肉瘤，如横纹肌肉瘤、骨肉瘤、淋巴肉瘤等。由于癌比肉瘤多见，故可以通称为癌症。良性肿瘤一般对机体影响小，易于

治疗，疗效较好；恶性肿瘤危害较大，治疗措施复杂，疗效还不够理想。

癌症不是近年来才出现的疾病，是自古以来就有的。早在几千年前，在埃及和我国的古典文献中，就已经有了关于瘤症的记载。但那时由于还有许多对人类危害更为严重的疾病存在，所以未明显看到癌症对人类的威胁。到了近代，特别是近三、四十年来，癌症的发现逐渐增多了。这是因为：第一，由于其它死因的降低，相对地突出了癌症的死亡率。随着人类的进步和医学事业的发展，许多过去严重威胁人类健康和生命的传染病、结核病、消化系病、呼吸系病等，都已找到了致病原因，有了适当的预防措施和有效的治疗方法，因而得到了控制，发病率和死亡率已大大下降。这样，相对来说，一些疾病，如脑血管病、冠心病、恶性肿瘤等，随之就突出起来，成了主要的死因。例如美国，1900年癌症在各种死因中占第七位，1925年上升到第四位，1955年则为第二位。我国的情况也大体相似，1951年为第九位，1956年上升到第五位，到了七十年代则升到前一、二位。第二，随着人群平均寿命的延长，老年人口的比率增加了。大部分肿瘤多在年龄比较大的人中发病，特别是35岁以后发病的较多。因此，随着人的平均寿命的延长，肿瘤发病率也随之增高了。第三，随着现代医学科学的发展，有了比较精确的现代化的诊断方法，如X射线、放射性同位素测定、原发性肝癌的甲胎蛋白检查等等，再加上肿瘤知识的普及和医务人员诊断水平的提高，使肿瘤的确诊率大为升高。这样，肿瘤的发现率就增多了。第四，环境致癌物质的增加，也是一条重要的因素。如资本主义国家，由于工业的畸形发展以及生产的

无政府状态，造成了严重的环境污染和环境致癌物质的明显增加，使这些国家或地区的肿瘤发病率升高了。目前生产和大量使用的合成化学品在5万种以上，且每年新增加的产品近千种。这些化学品仅一小部分在使用前做过致癌性和致突变性试验，再加上人们生活方式的改变和某些医源性致癌因素的影响，这就导致了人类与致癌物质接触的增加。因此，近几十年来许多国家或地区所看到的肿瘤增多，与致癌物的增多也有一定的关系。

为了消除癌症对人类的危害，对肿瘤病因学、发病学和防治等方面的研究，已成为当前国内外医学和生物学领域中越来越受到广泛重视的课题。近年来，随着对肿瘤病因及发病机理研究的发展，更加深了对肿瘤本质的认识。肿瘤病因学及发病学研究的进展，进一步推动了肿瘤的防治研究，一些肿瘤的治愈已经不再是罕见的现象。另外，近年来体外实验研究表明，肿瘤细胞逆转为正常细胞并不是不可能的。那种所谓肿瘤“不可知”、“不可防”、“不可逆”、“不可治”的说法，显然是错误的，是不符合事实的。可以预见，在不远的将来，肿瘤这一类严重危害人民健康的疾病，终将被制服。

本书力求阐明致癌原因，并介绍140多种致癌或致突变的物质的生物实验结果，进一步揭示了癌的病因和本质。同时还对肿瘤发生的分子生物学基础和发病机理，作了一定的介绍。

由于我们水平所限，加之有某些问题还缺乏充足的资料参考，所以书中一定会有不少缺欠甚至是误谬之处，深望广大读者批评指正。

编著者 1981年10月

目 录

第一章 肿瘤的病因学

一、外界致癌因素	1
(一)化学致癌物的主要来源	3
1. 食物	3
2. 环境污染性致癌因素	5
3. 工业接触	6
4. 吸烟及饮酒	13
5. 农药	15
6. 对人或动物有致癌性的一些药物	16
7. 植物致癌成分	22
8. 内源性化学致癌物质	25
(二)物理致癌因素	27
1. 电离辐射	27
2. 日光及紫外线	28
3. 热辐射	29
4. 创伤与癌的关系	30
5. 长期的慢性机械性炎症刺激	30
6. 纤维的致癌作用	31
(三)生物性致癌因素	32
1. 病毒	32
2. 寄生虫	34
3. 细菌	34
4. 霉菌及其毒素	34

二、影响肿瘤发生、发展的内在因素	35
(一)遗传因素	35
(二)种族因素	38
(三)性别和年龄	38
(四)激素因素	39
(五)免疫机能	39
三、多种病因的综合作用 (综合病因)	40
第二章 肿瘤的发病学	41
一、肿瘤发生的分子生物学基础	41
(一)核酸 (DNA和RNA) 的化学结构	41
(二)核酸的功能	47
(三)基因活动的调控	50
(四)细胞的分化和去分化的分子生物学概念	51
二、肿瘤的发病机理	52
(一)正常细胞如何转变为癌细胞	53
(二)各种致癌因素的致癌机理	59
1. 化学致癌物质的致癌机理	59
2. 肿瘤病毒的致癌机理	63
3. 电离辐射的致癌机理	65
(三)癌变细胞发展为肿瘤的过程	65
(四)癌细胞能否逆转为正常细胞	67
第三章 致癌、致突变化学物质的检测方法	69
一、化学物质致癌性的动物实验检测方法	70
(一)动物的种、系、性别和实验组的大小	71
(二)投药途径	73
(三)试验开始的时间和试验期限	75

(四)剂量标准·····	77
(五)对照·····	77
(六)受试化学物·····	78
(七)联合处理和辅致癌作用·····	78
(八)结果评判·····	79
二、化学物质致突变性的检测方法·····	83
(一)Ames 试验·····	84
(二)大肠杆菌与枯菌杆菌·····	92
(三)宿主中介试验法·····	94
(四)红色链孢霉与酿酒酵母·····	97
(五)哺乳类体细胞·····	99
(六)染色体畸变分析法·····	103
(七)显性致死试验·····	115
(八)微核试验·····	117
(九)姊妹染色单体互换·····	122
(十)DNA损伤/修复检测在化学致癌物监测中的 价值·····	128
第四章 致癌物和致突变物 ·····	134
第一节 环氧化物和 内酯·····	134
一、环氧化物·····	134
二、内酯类·····	147
第二节 三节氮杂环、硫酸酯、磺内酯、重氮基链烷、 磷酸酯、酰化剂、过氧化物·····	149
一、三节氮杂环·····	149
二、硫酸酯·····	151
三、磺内酯·····	153

四、重氮基链烷	154
五、磷酸酯	156
六、酰化剂	158
七、过氧化物	165
第三节 卤代烯烃、卤代烷烃、卤代烷醇、 卤代醚	167
一、卤代烯烃	167
二、卤代烷烃	189
三、卤代烷醇	199
四、卤代醚	201
第四节 卤代芳基衍生物、胂类、氨基甲酸乙酯、 乙酰胺、硫代乙酰胺、硫脲类	211
一、卤代芳基衍生物	211
二、胂类	213
三、氨基甲酸乙酯	220
四、乙酰胺	221
五、硫代乙酰胺	221
六、硫脲类	222
第五节 芳香胺和偶氮染料类	224
一、芳香胺	224
二、偶氮染料类	247
第六节 芳香烃	257
第七节 喹啉及其衍生物、酚类、丙烯腈、叠氮钠、 2,4—二异氰酸甲苯酯、2,4—二硝基甲 苯、2—硝基丙烷、硝基化合物	269
第八节 亚硝胺类化合物	279

第九节 致癌性霉菌毒素	308
一、实验致癌的霉菌毒素	310
二、实验致癌或促癌的霉菌培养物	321
三、霉菌和霉菌毒素致癌作用机理	322
四、致癌性霉菌毒素与人类肿瘤的关系	331
第十节 致癌性多环芳烃	334
一、致癌性PAH的类别	335
二、环境中PAH的来源及其转归	339
三、PAH对人的危害	343
四、PAH致癌的动物实验	348
五、PAH的代谢	348
六、PAH的致癌原理	352
第十一节 金属与石棉	356
第五章 肿瘤的预防	378
一、消除或避免致癌因素	380
(一)职业性肿瘤的预防	380
(二)防止与消除环境污染	383
(三)合理使用医药	384
(四)农药	385
(五)阻断致癌物质的合成	385
(六)防治寄生虫病	386
(七)生活习惯性致癌因素的预防	386
(八)预防某些环境致癌因素的作用	389
二、保护和改善环境	390
三、增强机体的抗病能力	392
(一)机体的抗病能力	392

(二)及时治疗癌前病变和可能发生癌变的 良性疾患·····	393
(三)加强肿瘤早期诊断和普查的研究·····	399
(四)易感人群的发现与处理·····	401
四、肿瘤的药物预防·····	402
(一)病毒病因的药物预防·····	402
(二)免疫缺损的药物预防·····	405
(三)从药物阻断癌变和癌细胞递转角 度预防肿瘤·····	407
(四)维生素C预防肿瘤·····	408
(五)维生素A(维生素甲、VA)的抗癌作用·····	412
五、防霉去毒措施·····	416
(一)防霉措施·····	417
(二)去毒措施·····	424
六、其他·····	425
(一)改变致癌物的代谢·····	425
(二)用不重要的物质去收集最终致癌物·····	428
〔附〕主要参考资料·····	429

—— 第一章 ——

肿 瘤 的 病 因 学

肿瘤的病因包括内因和外因。外因指来自周围环境中的各种可能致癌因素，包括化学性致癌因素、物理性致癌因素、生物性致癌因素三大类。内因则泛指机体抗肿瘤能力的降低，或各种有利于外界致癌因素发挥作用的机体内在因素。肿瘤的病因十分复杂，是由多方面因素决定的。同一类的肿瘤在不同机体、不同器官中，可由不同的因素或几种因素共同作用而引起；而同一致癌因素又可以通过不同途径引起机体不同部位的肿瘤。在一个所谓癌的高发区内，患癌的人最多也不过0.1~0.2%；又在所谓职业性癌，工作与生活于同样环境，接受同样致癌因素刺激的人，也只是其中的少数发生癌，而大多数却没有患癌。显然，这里机体的内因、内在条件起着很重要的作用。肿瘤的病因和发病机理，尚未充分阐明，现今的许多见解，还有不少是未经充分证实的假说。进一步深入研究，以求透彻了解肿瘤病因，是一项重大科研任务。

一、外界致癌因素

近年来，关于肿瘤的病因，有两个著名的估计已逐渐为许多研究者所接受。一个估计是Boylard提出的，他认为在人类肿瘤病因中，化学因素引起的肿瘤约占80~85%，其理由是根据肿瘤病因的分析：物理因素只在白种人的皮肤癌以

及接触放射性物质者的肺癌与白血病中起主要作用，而这些肿瘤约占全部肿瘤的5~10%；病毒引起的肿瘤虽在动物实验中较常见，但在人类中能十分肯定者尚较少。余下的病因，Boyland认为应推化学因素，既包括外在环境中的化学物，又包括体内的化学物。这种摒除法的估计，在许多肿瘤的病因没有阐明以前，是不很可靠的，经常受到有力的挑战。例如，在70年代初，Temin发现肿瘤的RNA病毒中含有逆转录酶，肿瘤病毒病因学说一时风行。后来发现这种酶是比较普遍存在的，并非致癌RNA病毒所专有，肿瘤病毒病因的呼声稍减。但是，最近数年，关于肝癌与乙型肝炎病毒关系的研究报导渐多，Boyland的估计又受到质疑。但是近来发现了强致癌的黄曲霉毒素和亚硝胺类物质，并了解到它们在人类生活环境中广泛存在，甚至有可能在体内合成亚硝胺，所以认为它们与人类的许多肿瘤有密切关系。基于这类证据的支持，化学致癌学说仍然受到很大的重视。

另一个估计是Higginson提出的，他认为人类肿瘤病因，有70~90%是环境性的，并认为遗传引起的肿瘤不会超过5%。这里所说的环境因素不限于工业污染问题，还包括个人生活方式和饮食习惯、地理环境、社会—经济因素等。这一学说为地理流行病学和移民流行病学的一些证据所支持。例如各种肿瘤的死亡率，在世界各地悬殊很大，一般相差几十倍，有的甚至达几百倍，一般认为低者可反映人类的“自发”（或“天然”）肿瘤死亡率，其高出部分应认为是环境因素所引起。从移民的肿瘤死亡率研究中，也能看出环境的重要作用。例如，日本人移居美国后其胃癌死亡率下降了，尤其是在美国出生的第二代日本人下降更明显。相反，肠癌则逐

渐上升。这个观察说明这两种癌的发病与环境因素的关系非常密切，而受遗传素质的影响很小。环境致癌学说极其注意环境中的化学物质，包括由于人类嗜好而接触的卷烟，或未能鉴定有无致癌性而使用的药物等。这与化学致癌学说并无矛盾，而是互相支持的。

据1977年Heidelberger估计，人类的肿瘤，除皮肤癌之外，70~90%为环境及食物中的化学物所引起。由此可见化学因素在肿瘤病因中所占的地位。

(一)化学致癌物的主要来源

人类在各种环境中所接触的化学致癌物的种类和来源很多，大体上可有以下几个方面：

1. 食物

在生活环境中食物与人类的关系甚为密切。食物中的化学致癌物，又可分为下列一些种类：

(1) 霉菌毒素 由食物污染霉菌后，在适宜条件下产生出来的毒素。如黄曲霉毒素、岛青霉素、杂色曲霉素等。

(2) 食物附加剂本身或其产物 当使用亚硝酸盐作为食品保存剂时，遇食品或体内的二级胺，在相应的条件下便可合成亚硝胺；用作食品保存剂的硝酸盐，如遇细菌的还原性作用，也可变为亚硝酸根。

关于附加剂中的糖精，1951年及以后的一些实验曾认为糖精是致癌剂，但Boyland(1979)报导，最近的一些动物实验认为糖精可能是促癌剂，而不是完全的致癌剂，并认为糖精不致于成为一种严重的有害物质，因为要构成促癌作用所

需剂量极大——大约每公斤体重一千克。因此，虽然有一定的危险，但极小量使用还是得多失少的。附加剂芳香油中的黄樟素、异黄樟素、四氢异黄樟素对大鼠及狗能引起肝癌。

(3) 欧美等国肠癌发病率甚高，目前认为与膳食中的高脂肪有关。在消化道，食物影响着分泌物的来源和数量，以及肠道细菌的种类和数量。细菌作用于某些食物和消化道的分泌物，可能产生致癌物质。胆酸的分子结构与致癌的多环烃相似，在这方面进行了很多研究工作，发现肠道里厌氧的梭形芽胞杆菌可将脱氧胆酸转变为3—甲基胆蒽。3—甲基胆蒽在动物实验已证实是一种致癌物质。据此，可以推论，高蛋白、高脂肪食物较易产生大肠癌，因为这些食物刺激胆液的分泌。有人在同一地区对不同饮食习惯的二组人，分析他们大便里的胆酸和中性脂肪的量、葡萄糖醛酸酶的活性、以及不同菌株分解胆酸和中性脂肪的能力等。结果发现吃肉食的人的大便胆固醇代谢产物多，胆酸的分解物亦多，肠内细菌的葡萄糖醛酸酶的活性亦高；吃素食的人却与此相反。再对另一组人在进食不同饮食时期进行检查，获得与上述相似结果，且厌氧菌在进食高蛋白、高脂肪饮食阶段亦为数较多。有实验表明，大肠厌氧菌能将胆酸分解成不饱和和多环烃。并且有些实验还表明大肠癌患者大便中厌氧菌和不饱和的胆酸分解物均较对照为高；对照中二者均不高或只有一种高。所以认为，偏食高动物蛋白膳食使肠道内胆液和厌氧菌增多，可以产生较多的致癌物质。同时，由于偏食，食物中纤维组织少，大便中这种致癌物质浓度就高，大便在大肠存留时间亦较长，发生大肠癌的机会也就较多。从另外一个角度也可以说明肠道上述改变有可能致癌。在冠状动脉心脏病的治疗