

化学物质与癌

张壬午 陈寿山 编

天津科学技术出版社

化学物质与癌

张壬午 陈寿山 编

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道124号

天津新华印刷二厂印刷

天津市新华书店发行

*

开本787×1092毫米 1/32 印张 7 3/4 字数 181,000

一九八一年七月第一版

一九八一年七月第一次印刷

印数: 1-10,000

统一书号: 13212·34 定价: 0.74元

序

近代化学工业的迅速发展，使数以万计的诸如农药、医药、食品添加剂、塑料制品等化学合成产品如潮水般地涌入人类生活的各个方面。化学合成物质的大量涌现，虽然给人类社会带来了巨大的物质财富，但同时它也对人类的健康带来了某种意想不到的威胁。1775年，英国外科医生D·波特(Pott)发现，打扫烟囱的童工易患阴囊皮肤癌。此后，对肿瘤病因和化学致癌的研究证明，不少化学物质能使哺乳动物致癌，而且极少数化学物质对人类也有致癌作用。近年来，国内外不少学者认为化学致癌在肿瘤病因中占有重要地位。因此，化学致癌问题越来越受到医学、化学、环境保护学等各个领域科学家的重视。

化学物质致癌问题是一个新的课题，就目前来看这个领域基本上还是一个需要深入探索的新世界。因此，在对待这个问题上草木皆兵，人为地制造紧张空气是错误的，但是，麻痹大意，掉以轻心更是有害的。为此，我们除了要尽量采用代用品来替代那些已证明对人类有致癌危险的合成物外，而对那些暂时没有代用品的化学致癌物在使用时应采取最大限度的防护措施。当然，最好的办法是研制对人类有益而又低毒甚至无毒的新化合物。

化学致癌问题虽然是一个新的科研领域，但我们深信任何事物都是可知的。随着现代化学、现代医学特别是细胞遗

传学、分子生物学、生物有机化学等学科的发展，通过这些学科的深入的综合的研究，人类必将揭示出化学致癌的秘密，从而为造福于整个人类做出贡献。

杨石先

作者的话

本书是在南开大学校长杨石先教授鼓励和指导下完成的科学普及读物，初稿经南开大学化学系王积涛教授和周秀中教授审阅并提出宝贵意见，特此深表谢意。

本书是一本比较全面、系统而又扼要地介绍国内外关于化学物质与癌的关系的参考书，就本书的整个内容来看，侧重从化学观点阐述化学物质的致癌作用，主要取材于化学物质对动物致癌作用的实验结果。由于人与动物在种属、年龄以及代谢途径上的差异，加上有些实验本身受条件、方法的限制，未必完全可靠，因此，书中所介绍的动物实验结果不应任意推及到人类。

由于化学物质致癌作用的研究涉及范围很广，文献资料浩瀚，即使要做好一定程度的去粗取精工作，对于我们来说也是力不从心的。何况由于作者水平有限、孤陋寡闻，能查阅的资料较少，要求我们真正做到全面而又执简御繁、深入浅出的化学物质与癌的概述是不可能的，因之书中的错误和缺点在所难免。我们期望能得到各方面读者的批评和指正，以便不断修改和提高。

在编写过程中，曾得到上海第一医学院薛寿征老师的热情帮助，这里再次表示谢意。

张壬午 陈寿山

于南开大学

目 录

第一章	绪论	(1)
第一节	研究化学致癌物的重要性	(2)
第二节	研究化学致癌物的历史	(11)
第三节	化学致癌过程	(13)
第二章	化学致癌物的研究方法	(19)
第一节	化学致癌物的流行病学调查	(19)
第二节	化学致癌物的动物实验	(21)
第三节	快速初筛化学致癌物的实验方法	(25)
第四节	化学致癌物的剂量概念	(29)
第五节	致癌性官能团	(31)
第三章	致癌性芳香烃类化合物	(33)
第一节	芳香烃类化合物的结构与致癌活性的关系	(33)
第二节	多环芳烃的生成及对人类环境的污染	(44)
第三节	多环芳烃的致癌作用	(50)
第四节	多环芳烃的致癌机理	(53)
第四章	芳香胺致癌性化合物	(60)
第一节	芳香胺的化学结构与致癌活性的关系	(61)
第二节	芳香胺对人的致癌作用	(71)
第五章	芳族偶氮化合物及其杂环体的致癌活性	(76)
第六章	含氮苯稠杂环致癌性化合物	(87)
第七章	N-亚硝基化合物的致癌作用	(94)
第八章	烷化剂的致癌活性	(108)

第九章 其它致癌性脂肪族化合物	(115)
第十章 天然及合成激素的致癌活性	(125)
第十一章 具有致癌作用的无机化合物	(132)
第十二章 天然致癌物	(149)
第一节 植物致癌成分	(149)
第二节 致癌的霉菌毒素	(154)
第十三章 化学致癌物的代谢	(163)
第一节 化学致癌物代谢的基本概念	(163)
第二节 具有代表性的化学致癌物的代谢	(171)
第十四章 化学致癌物与生物大分子的结合及DNA修复	(191)
第一节 化学致癌物与生物大分子的结合	(191)
第二节 DNA 的修复	(199)
第三节 癌变原理	(202)
第十五章 影响化学致癌的因素	(207)
第一节 化学促癌剂	(207)
第二节 化学抑癌剂	(213)
第三节 影响化学致癌的其它化学物质	(218)
第四节 化学物质影响化学致癌的机制	(222)
第五节 其它影响化学致癌的因素	(225)

第一章 绪 论

第一节 研究化学致癌物的重要性

“癌”就是我们通常所说的恶性肿瘤，它是人体里头长出来的，是人体生理上所不需要的增生物。在古代，“癌”写作“岳”，也就是“岩”，即是说它象坚硬、隆起的岩石一样。“癌”不但可以恶性膨胀，还能扩散和转移。在希腊语中，“癌”是螃蟹的意思，形象地说明了它四出浸润、到处伸脚、横行无忌的特征。目前全世界约有千分之一的人患癌症，它成了人类常见、多发的疾病，对人类的生命健康威胁很大。据近年来的统计，死于癌症者，约占人类总死亡率的四分之一，因此在科学研究领域中是越来越受到重视的课题。

根据我国各地近年来的初步调查，癌的发病率在100/10万人以上，即每一千人中至少有一个患癌症的。解放后随着我国医疗卫生事业的发展，过去严重威胁人民健康的恶性传染病如鼠疫、霍乱等迅速得到了控制。肿瘤、心血管疾病开始上升到突出的地位。以北京为例，解放初居民死亡原因中，肿瘤排在第十位，1956年上升为第五位，1964年以后，即列为各种死亡原因的第一、二位了。

国外也是如此。根据1968年的资料，全世界癌症的发病率已达100/10万人，每年死于癌症者约达500万人。在美国

每两分钟就有一人死于癌症，1969年死于癌症及新检查出癌症的人共为100万，一年中死于癌症的人数超过美国在第二次世界大战死亡的总人数，1978年估计有70万人患癌症，七十年代以来，癌症已从死因第六位上升到第二位，仅次于心血管疾患。目前在一些工业化国家如英、美、日等，肿瘤的死亡率均占各种死亡原因中的第二位，在挪威更占第一位。

肿瘤多发生于40~70岁，约占全部肿瘤患者的70%，但近年来发病年龄有下降趋势，特别是它不仅危及成年人，而且还危及到儿童。据世界卫生组织在五个国家的调查，年龄在5~10岁的死亡儿童中，除去意外事故，肿瘤成了第一位的原因。这是由于胎儿期通过胎盘引起的致癌作用。

由于目前对于肿瘤的诊断和治疗远非理想，迫切需要从预防入手，来控制这类对人类威胁极大的疾病。要采取有效的预防措施，就必须深入了解肿瘤发生的病因。

一、肿瘤发生的病因

肿瘤发生的病因究竟是什么呢？总的说有两个方面：内因和外因。内因主要包括人体本身的代谢功能、性别、年龄、体质等等，而外因就是指其环境因素。经过长期的临床观察、大量的流行病调查和动物实验等，可以认为环境因素在人类肿瘤病因中起重要作用。曾有人认为，因遗传引起的肿瘤是少见的，一般不超过5%，人体内因始发的肿瘤也很少，因此估计全部肿瘤病人中，与环境因素有关的病例高达80~90%。

过去肺癌是比较少见的，但近年来肺癌的发病率日趋上升。在美国，1914年因肺癌死亡的人数为317人，其后逐年上升，1969年已高达69,000人，预计1980年因肺癌死亡人数将

超过 8 万人。在我国肺癌在癌症死因中也已跃居一、二位。肺癌发病率的日趋上升可能与大气污染有密切关系，特别是吸烟影响更大，由于男性吸烟的多，在欧美国家，肺癌死亡率男子比女子高 3 倍。但是，墨西哥的妇女肺癌死亡率比欧美国家，妇女高 2 倍，这是因为墨西哥一般家庭住房中缺少烟道及排风设备，妇女做饭时长期吸进烟雾所致。在非洲撒哈拉沙漠及印度尼西亚等热带地区肝癌发病率很高，这与饭食、风土环境密切相关。

在环境因素中，癌的发生原因可概括为三类：

1. 物理因素 早在 1658 年我国“医门法律”一书中就提出“饮酒过多成膈”，膈即噎膈，包括食管癌、贲门癌等。自 1910 年一个英国人用 X 射线照射老鼠，引起了肿瘤以后，已陆续发现红外线、紫外线、X 射线、 α 射线、 β 射线、电磁与微粒辐射、质子与中子等的致癌作用。

2. 生物因素 1911 年一个美国人用鸡肉瘤病毒接种到鸡身上，引起了同样肿瘤的发生，证明病毒可以致癌。现在从脊椎动物中已分离了近 30 种动物的肿瘤病毒。

3. 化学因素 不少化学物质具有致癌活性，这也是本书介绍的内容。

1969 年，博伊兰德根据肿瘤病因的分析，认为物理因素病因仅在白种人的皮肤癌、接触放射性物质者的肺癌与白血病中起主要作用，这些肿瘤约占全部肿瘤的 5—10%；病毒引起肿瘤在动物中已屡见不鲜，但在人类只发现热带恶性淋巴瘤及鼻咽癌与 E—B 病毒有关，这些肿瘤也只占全部肿瘤的 5%。因此，他认为人类肿瘤的 80~85% 是化学因素造成的。1977 年，伯格估计，人类的肿瘤除皮肤癌之外，70~90%

对环境及食物中的化学物质所引起的。

二、化学致癌物的分类

随着科学技术的迅速发展，社会生产的日益工业化，各种合成的化学物质，正以农药、医药、食品添加剂及其它日用品如潮水般涌入人类社会生活的各个领域。就农药而言，已有200年的使用历史。农药的产量和品种不断增加，按有效成分计算，目前世界农药产量已达200万吨，农药品种估计有500余种，常用的有100余种，按加工剂型计算则有数千种。由于年复一年如此大量的农药倾入环境，日益污染大气、土壤、水体、生态系并通过饮水、呼吸特别是食物在人类身体中大量累积。由于上述的种种原因，甚至在人迹罕见的世界屋脊珠穆朗玛峰，在终年冰封的南北极的冰雪中都发现了微量有机氯农药；在南极的企鹅体内和北极格陵兰地区从未见过DDT的爱斯基摩人体内，也有微量DDT的残留。

但是，农药毕竟仅有上百种。而目前世界上已登记的有构造的化合物却达400万种，常用的化学物品至少有63,000种。可想而知，它们将会对人类有多么巨大的影响！

二百多年来，随着工业，特别是化学工业的发展，人们逐渐发现了一些化学物质对人或动物的致癌作用。有人认为大约4~5种化学物质中就有一个是致癌的。1976年，位于法国里昂的国际肿瘤研究所委托世界有关的大学、研究机构88所进行这方面的研究，直到1978年已肯定了近三千种对动物致癌的化合物，而且以后每年都有数以百计的新致癌物被报道。这些物质，相当多的种类存在于生物圈里，直接威胁着人类的健康。根据流行病学调查和动物实验，已知的化学致癌物可分为三大类：

1.对人类有致癌作用的化学致癌物 确认对人类有致癌作用的化学致癌物约有二十种左右,有的尚有争论。 α -萘胺对人类的致癌性虽有争论,但工业用 α -萘胺中含有 β -萘胺杂质,因此对人类的致癌作用不能忽视。3,4-苯并芘等多环芳烃对人类的致癌作用早已明确,由于煤焦油以及一些石油产物如润滑油、矿物油、切削冷却油、碳黑等含有3,4-苯并芘,因此在生产、使用时要注意安全防护。部分已基本确认的工业致癌物见表1·1。

表1·1 对人类有致癌作用的工业致癌物

化学物质	作用器官	影响人群	接触年限 (年)	比不接触 人群发病 率提高倍 数	动物实验
铬酸盐	肺	铬提炼工	12~22 14.5(平均)	21 30	大白鼠摄入铬酸盐引起肺癌
镍	肺、鼻	羰基镍法 炼镍工	21~30	5~10 (肺) 100~900 (鼻)	不溶性镍对多种动物均有致癌性
3,4-苯并芘类 多环芳烃	肺、皮肤 (包括阴 囊癌)	煤气炉工、焦 油工、沥青工 及页岩石油制 剂接触者	9~23	2~7	大量动物实验表明对皮肤有致癌性。必须与石棉、氧化铁尘等混合吸入才能引起肺癌
芥子气	肺、气管、 喉、鼻	芥子气生产工 人,战争毒气 受害者	7.4 (平均)	37	致肺癌已在小白鼠中证实

续表

化学物质	作用器官	影响人群	接触年限 (年)	比不接触 人群发病 率提高倍 数	动物实验
氯甲基甲醛	肺	有关化工工人	3~14	8	氯甲基甲醛、二氯甲醛均对动物有较强的致癌性
石棉	肺	继发于石棉肺病人	25	6~28	石棉注入各种动物的胸膜腔,均能引起弥漫性间皮瘤
青石棉	胸膜	石棉矿场、造船、建筑等接触人员	数月致数年	常人罕见	
β -萘胺、联苯胺	膀胱、肾盂	焦油、染料化工工人	16(β -萘胺) 16(联苯胺)	61 19	狗致癌试验成功
4-氨基联苯等芳胺	同上	同上			同上
砷	皮肤	无机砷接触者		2~11	
氯乙烯	肝血管肉瘤	聚氯乙烯生产清釜工	12~27		大白鼠暴露于氯乙烯可引起面颊、皮肤鳞癌,肝血管肉瘤及骨瘤
苯	骨髓	接触苯作溶剂的人员,如使用苯作油漆粘合剂的工人	6个月~20年	6	多种动物可以引起红、白血病

2. 怀疑对人类有致癌作用的化学物质 这一类化学物质经动物实验证明: 对动物致癌而对人类还不能肯定有无致癌

作用（见表1·2）。1,2-二溴-3-氯丙烷、2-硝基萘、2-硝基丙烷经动物实验也证明有明显的致癌作用。

表1·2 怀疑对人有致癌作用的化学物质

化学物质	作用器官	实验动物
砷（硫酸砷，磷酸砷）	肺、骨肉瘤	大白鼠、猴、家兔
镉（氧化镉）	注射部位、前列腺癌	大白鼠（引起睾丸癌）
铁（氧化铁）	肺（？）	
亚硝胺类	肝、食管等多种脏器	大白鼠、小白鼠、地鼠、兔、鱼、猴等
黄曲霉毒素	肝、胃、皮下（肉瘤）、肺、脑下垂体、肠、气管、卵巢	大白鼠、小白鼠、鱼、猴
金胺、联甲苯胺、二氯联苯胺、邻二甲基联苯胺、硷性品红、AB黄、OB黄（2-氨基-1-萘酚）、4,4'-甲撑二苯胺、4,4'-甲撑双（2-氯苯胺）、4,4'-甲撑双（2-甲苯胺）	肝、肾、膀胱	大白鼠、小白鼠、地鼠

3.对人类有潜在致癌性的物质 这一类物质经动物实验证明有致癌作用但对人类有无致癌作用还没有任何依据。这类化合物很多，常见的列于表1·3、1·4。经流行病学调查，排除了其对人类的致癌性以后，才能列为安全的化合物。

表1·3 对人类有潜在致癌性的物质

化学物质	作用器官	实验动物
钴、硒、铅、汞	肺、肾、肝、皮肤、肠	大白鼠、小白鼠
乙撑亚胺等烷化剂	呼吸道和其它器官	大白鼠、小白鼠
硝基喹啉	呼吸道和其它器官	大白鼠、小白鼠、家兔
硫酸二甲酯、硫酸二乙酯	呼吸道	小白鼠
邻位氨基偶氮苯、奶油黄、N-2-苄乙酰胺	肝、膀胱及其它器官	小白鼠、大白鼠
四氯化碳	肝	大白鼠、小白鼠、地鼠
胂、二甲基胂	肝	大白鼠、小白鼠
β -丙内酯、1-3-丙烷磺内酯	皮肤	小白鼠
氨基甲酸酯类、硫脲、乙撑硫脲	肺	大白鼠、小白鼠

表1·4 在动物实验中显示致癌性的农药

农药名称	作用器官	实验动物
灭蚊灵、艾氏剂、狄氏剂、硒酸乙基酯、羟乙基胂、五氯硝基苯、二硫氨基、甲酸硒、氯化萘硒、双氯乙基醚、N,N-双(a-羟乙基)二硫代氨基甲酸甲盐	肝	小白鼠

杀草强	甲状腺	小白鼠
	肝	大白鼠
杀螨特	肝	小白鼠
	胆囊	狗
燕麦敌	肺	小白鼠
六六六	肝	小白鼠、大白鼠
乙酯杀螨醇	肝、胃	小白鼠
DDT、氟DDT	肝	小白鼠、大白鼠
	淋巴瘤	小白鼠
乐果	白血病	小白鼠
	胃、肠、卵巢	大白鼠
敌百虫	白血病	小白鼠
	胃、肠、卵巢、乳腺	大白鼠
七氯	肝	大白鼠
新青素	肝	小白鼠
	注射部位	大白鼠
绝育灵	白血病	大白鼠
敌草隆、伏草隆	肝、胃肠道	大白鼠
灭草隆	肝	小白鼠

近年来，某些治疗人类疾病的药物具有致癌作用的问题，已受到人们的重视。1975年世界卫生组织的一个报告中指出：必须对所有药物都估价其对人类的致癌危险性。目前

已报道了一些经动物实验证明有致癌作用的化学医用药物，其中有的已不再使用了（见表1·5、1·6）。

表1·5 某些医用药物的致癌活性

药 用 名 称		作 用 器 官
放射性同位素	磷32	急性白血病
	镭锭、新钍	骨肉瘤、副鼻窦癌
	钍氧胶	肝血管内皮瘤
免疫抑制剂	抗淋巴细胞血清、 抗代谢类药物	网状内皮肉瘤、淋巴瘤
细胞毒药物	2-萘胺芥(抗白血病药物)	膀胱癌
	环磷酰胺	多发性骨髓瘤、白血病、 膀胱癌
	L-苯丙氨酸氮芥	急性粒细胞白血病或急性 单核细胞白血病
	溶肉瘤素	白血病
激素类药物	己烯雌酚	阴道透明细胞癌(下一代女性)
	雌激素(女性停经后用)	子宫内膜、乳腺(?)
	男性同化激素(再障贫血 时用)	肝细胞癌
	类固醇避孕剂	肝癌(良性、但可造成死 亡)
其它药物	砷	皮肤、肺、肝血管肉瘤
	非那西丁类药物	肾盂癌
	煤焦油油膏	皮肤癌
	苯妥英钠	淋巴瘤