

陆上新 男 1929.12.12日生 汉 祖籍江苏省盐城县(生於上海)

中国医学科学院肿瘤研究所 研究员(中国科学院院士)

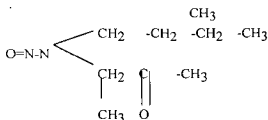
1951.3.8-1956.7.1	大连医学院医疗系毕业	
1956.8.23-1961.3	罗马尼亚布加勒斯特医学院 内分泌研究所研究生毕业获副博士学位	
1961.11-1965.10	中国医学科学院实验医学研究所	实习研究员
1961.11-1965.11	中国医学科学院实验医学研究所	助理研究员
1965.10-1978.10	中国医学科学院实验医学研究所	助理研究员
1979.1-1985.	中国医学科学院肿瘤研究所	副研究员
1985.-现在	中国医学科学院肿瘤研究所	研究员
1988.12-1994.10	中国医学科学院肿瘤研究所	所(院)长

过去和现在从事的主要科学研究和已取得的主要研究成果及获奖情况

多年来,从事肿瘤的化学致癌与癌变原理的研究,在肿瘤化学病因的研究中,作出了一些开创性研究工作,特别是在食管癌亚硝胺病因方面。利用我国食管癌高发现场的优势和国际上先进技术,克服种种困难,坚持在食管癌现场(河南省林县),从事大量的艰苦的人群研究达二十多年,获得了系统的、完整的人群资料,从食管癌流行因素,人群代谢流行病学与分子流行病学、论证了亚硝胺与人食管癌发生发展的关系,并证实维生素 E 与锌能阻断人体内亚硝胺的合成,为预防食管癌提供了预防措施与科学基础、为研究亚硝胺与人类肿瘤关系、提供了重要资料,并推动了我国化学致癌的研究。科研工作具有世界领先水平。现将主要研究工作总结如下:

一、开创了霉菌合成致癌物研究的新领域:

霉菌代谢产物·霉菌毒素与肿瘤的发生发展有重要的关系,而霉菌能合成新致癌物尚鲜为人知。我们在国内、外首次系统地报道了霉菌与致癌物亚硝胺合成的关系。从理论上和实践上阐明了霉菌合成亚硝胺的途径:(1)霉菌使硝酸盐还原为亚硝胺的前体物一亚硝酸盐。(2)霉菌能使蛋白质分解为二级胺,为亚硝胺的合成提供了另一个前体物。(3)霉菌分泌的酶,能促进亚硝胺合成。并在国际上首次从霉变食品中发现一个新的致癌的亚硝胺:



N-3-甲基丁基-N-1-甲基丙酮基亚硝胺 (MAMBN)

MAMBNA 经动物实验,证明:MAMBNA 有突变性与致癌性,能引起动物的肿瘤。这一成就开创了霉菌合成化学致癌物研究的新领域。在国际上受到同行的赞誉。

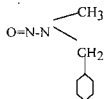
二、系统地证明了亚硝胺与食管癌的关系:

- 1) 酸菜是食管癌高发区林县人主要的副食之一,他们多年的研究证明林县酸菜提取液有致癌性与致突性,其中含有一种能诱发动动物食管癌的亚硝胺¹与天然促癌物(Roussin 红甲酯)因此,在林县宣传群众不吃酸菜,预防食管癌。
- 2) 林县粮食中亚硝胺含量比低发区范县高。
- 3) 林县人膳食中亚硝胺的摄入量明显高于济源县(中发区)与禹县(低发区)。¹与国外资料相比林县人摄入亚硝胺的量比欧美人高 100 ~ 200 倍。
- 4) 林县人唾液中亚硝胺的量与食管病变的程度成正比。

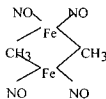
三、研究中新的发现:

甲基苯基亚硝胺(NMBzA)和 Roussin 红甲酯是一类亚硝基化合物。

NMBzA 能特异的诱发动动物食管癌, Roussin 红甲酯是促癌物,但是,国际上无人从人食品或其它样品中分离出 NMBzA 与 Roussin 红甲酯。经几年的努力,我们在国际上首次从林县人胃液与膳食中、分离与鉴定出 NMBzA。从林县酸菜中分离与鉴定出 Roussin 红甲酯,为确定林县食管癌致癌因素与促癌因素提供了科学依据,得到国际上的广泛重视。



NMBzA 的结构式



Roussin 红甲酯的结构

四、在分子水平上证实林县人食管上皮受亚硝胺的作用:

证实林县人胃液中存在几种能诱发动动物食管癌的亚硝胺,其含量在食管癌患者明显高于正常食管上皮者,并在食管癌组织与癌旁上皮 DNA 中发现 DNA 加合物—O⁶-甲基脱氧鸟嘌呤(0⁶-MedG)这是食管癌病人曾受亚硝胺致癌作用的强有力的证据。证实亚硝胺为食管癌的病因因素。

五、证实人群体内能合成亚硝胺,为食管癌预防提供了科学依据:

四省七县大量人群研究资料表明:食管癌高发区人群体内合成亚硝胺的量比低发区多、维生素 C、E 与锌能阻断人体亚硝胺的合成,为预防食管癌提供了预防措施与科学基础。现美国投入巨款,在林县用维生素 C、E 等作营养干预试验。结合我们采取防止亚硝胺摄入的措施,目前林县食管癌有下降的趋势。

六、创造性地用 NMBzA 诱发了人胎儿食管上皮癌:

国内外尚无人用亚硝胺或其他化学致癌物能诱发出人食管上皮癌。经过近十年

的努力，创造性地设计了新的诱癌方法。在关键技术上，利用亚硝胺器官亲和性的特点，创造性的把体内，体外诱癌方法结合起来，历时 8 个月成功地用 NMBzA 诱发出人胎儿食管上皮癌，现已传了九十年代。这是我国首创，具有国际领先水平成果，也是国内，外首次报道并证实亚硝胺能诱发出食管上皮癌，为明确林县食管癌病因提供了直接证据，也为研究人体化学致癌作用提供了新的方法与途径。论文发表后，受到国内、外学者重视与高度评价。

七. 论证了食管上皮癌变是多种原癌基因激活和抗癌基因失活的结果：

近年来，应用分子生物学技术（如各种核酸杂交，癌基因转染，cDNA 文库，PCR 等技术）比较系统地研究了食管癌组织中某些癌基因和抗癌基因的变化，从细胞遗传改变的结果，初步论证了林县食管癌病因癌变的机理如下：

①食管癌变是由多种癌基因和抑癌基因的改变而引起的，如：

C-myc, EGFr, cyclin D 等癌基因的激活和抑癌基因 Rb53, MCC, APC MTS1 缺失与突变（附表）。

②癌基因与抑癌基因在食管癌变不同阶段起作用（附图）。

③林县环境中比学致癌物（如 NMBzA）使原癌基因激活和抑癌基因失活，使食管上皮细胞产生癌变。

④化学致癌物引起的癌基因和抑癌基因的改变和人原发性食管癌中的相同。从分子水平验证食管癌病因与环境的关系以及癌变机理的相似性。

⑤反义 p53 基因导入正常细胞后，使细胞内 p53 基因功能失活，可引起细胞癌变，验证了抑癌基因功能变化，成为细胞癌变的基础。

⑥癌基因的调控：抑癌基因 Rb 在细胞癌变中起重要作用，Rb 基因调控区高甲基化直接影响 Rb 基因的功能，Rb 基因的变化也能影响 cyclinD 与 p53 等基因的功能。

⑦食管癌组织中未发现乳头状病毒（HPw，因此，抑癌基因 Rb，p53 的失活与 HPV 关系不大。此外，也提示 HPV 在食管癌病因中的作用不是重要的。

⑧亚硝胺诱发的人食管癌细胞系的建立。

八. 食管癌相关基因的克隆与鉴定

我们在食管癌组织中研究了癌基因与抗癌基因的变化，但国内，外均未能在人原发性食管癌组织中分离与鉴定出食管癌的相关（特异）基因。我们在林县食管癌高发家族的病人的食管癌组织中克隆出四个新的基因片段，经美国基因文库查对，未发现有同源基因。基因文库已接受我们克隆的基因片段注册。目前，我们正在作这些基因的结构与功能，蛋白质的结构与功能以及染色体定位等的一系列工作，已经获得了很好成果，因在申报国际专利，多篇论文尚未发表。

获奖情况:

一. 国家级奖:

1. 1978 年, 霉变食品中一种新亚硝胺的分离与鉴定, 获全国科技人会奖
2. 1988 年, 亚硝胺与食管癌发生发展的关系, 获国家自然科学奖三等奖
3. 1996 年, 亚硝胺诱发人胎儿食管上皮癌和癌基因的研究, 获国家科技进步奖三等奖。
4. 1996 年, 食管癌的防治研究。获国家“八·五”期间十大科技成就奖作者排名第一位

二. 部级奖:

1. 1982 年, 霉变食品与亚硝胺形成的研究, 获卫生部科技成果奖甲级奖
2. 1983 年, 林县人体内、外亚硝胺含量的分析, 获卫生部科技成果奖甲
级奖。
3. 1987 年, 食管癌亚硝胺病因, 获卫生部科技成果奖甲级奖
4. 1991 年, 亚硝胺诱发人胎儿食管癌和人食管癌癌基因的研究, 获卫生
部科技成果二等奖。

三. 其他奖:

1. 1984 年, “六·五”攻关课题: 亚硝胺化合物在食管癌病因学中的作用。
获全国科技攻关经验交流会一级奖。个人并被评为突出贡献者。
2. 1989 年, 食管癌高、低发区人群胃液中亚硝胺的分析, 全国抗癌协会
授予二等奖。
3. 1990 年, 亚硝胺诱发人胎儿食管上皮癌, 获国家“七五”科技攻关
重大成果奖。个人并被评为突出贡献者。

受表彰的情况:

- 1) . 1984 年、评为卫生部优秀共产党员
- 2) . 1985 年、评为北京市教书育人优秀分子
- 3) . 1986 年、受北京市委表彰的中共党员
- 4) . 1987 年、评为全国卫生先进工作者
- 5) . 1988 年、评为北京市“五·一”劳动奖章获得者

其 他:

- 1988 年, 被卫生部评为有突出贡献的专家
- 1990 年, 被国家教委批准为博士生导师
- 1997 年, 被选为中国科学院院士

论 著 目 录

在国内, 外杂志发表了130多篇科学论文。参加了8本书(其中一部为上编)的撰写工作。在国内担任八种杂志的编委, 其中曾为“中国肿瘤杂志”的主编。在国外担任三种专业杂志的编委。

· 代 表 性 论 文 ·

- 1*.Lu,S.H.,Li,M.H., Ji, c. et al: A new N-nitroso compound, N-3-methyl-N-1-butylacetyl nitrosamine, in corn bread inoculated with fungi. Sci Sin 22(5):601-608,1979
- 2*.Lu,S.H.,Comus,A.M.,Ji,C.et al: Mutagenicity in Salmonella typhimurium of N-3-methyl-N-1-butylacetyl nitrosamine and N-methyl-1-N-benzyl nitrosamine, N-nitrosation products isolated from corn bread contaminated with commonly occurring moulds in Linxian county, a high incidence area for esophageal cancer in Northern China. Carcinogenesis 1(10):867-870,1980
- 3*.Lu,S.H.,Comus,A.M.,Tomatis,L et al: Mutagenicity of Extracts of Pickled Vegetables Collected in Linxian County, a High Incidence Area for Esophageal Cancer in Northern China. J.Nat.Cancer.Inst.1981.66(1).33
- 4.Lu,S.H.,et al: Recent studies on N-Nitroso compounds as possible etiological factors in esophageal cancer. IARC Scientific Publications No.57,pp,947-953,1984
- 5*.S.H.Lu,W.X.Yang ,L.P.Guo,et al: Determination of N-nitrosamine in Gastric juice and urine and a comparison of endogenous formation of N-nitrosoproline and its inhibition in subjects from high- and low-risk areas for esophageal cancer. IARC Scientific Publications.No.84.538-543.1987
- 6*.Lu,S.H.,Ohshima,H. et al:Urinary excretion of N-nitrosamino acid and nitrate by inhabitants of high-and low-risk areas for esophageal cancer in Northern China:Endogenous formation of nitrosoproline and its inhibition by vitamin C. Cancer Res 46:1485-1491,1986
- 7.陆士新, 张明书, 罗凤歧, 冯 骆, 田 园: 林县人食管癌旁上皮 DNA 中 O6-甲基脱氧鸟嘌呤核苷的分析。 中华肿瘤杂志。 1986.8.328-331
- 8*.陆士新, 崔小邢, 谢建国: N-甲基-N-半基亚硝胺诱发人胎儿食管上皮癌。 中华肿瘤杂志 11,401-403,1989
- 9*.I.u.S.H.,S.X.Chui.,W.X.Yang., X.N.Hu.,L.P.Guo & F.M.Li: Relevance of N-Nitrosamines to esophageal cancer in China. In :Relevance to Human Cancer of N-

Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins. Ed.I.K.O'Neill,J.Chen and H.Bartsch. Lyon ,International Agency for Research on Cancer(IARC),Scientific Publications 1991.No.105.p.11-17

10*.Shih-Hsin Lu,Ling-Ling Hsieh,Feng-Chi Luo and I.B.Weinstein:AMPLIFICATION OF THE EGF RECEPTOR AND c-myc GENES IN HUMAN ESOPHAGEAL CANCERS. Int.J.Cancer.42,502-505,1988

11*. 李华川,陆士新:食管癌和贲门癌组织中 p53 基因突变的研究。中华肿瘤杂志 1994.16.172

12*. 李华川,陆士新,崔小那等:人食管癌与 NMBzA 引起的人和猴食管上皮细胞中多种抑癌变化的相关性研究。中华肿瘤杂志。1995.4.72-75

13*. Yuan-Yuan Liang,Asuncion Esteve,Ghyslaine Martel-Planche,Satoru Takagashi,Shih-Hsin Lu,Ruggero Montesano and Monica Hollstein p53 MUTATION IN ESOPHAGEAL TUMORS FROM HIGH-INCIDENCE RAEAS OF CHINA. Int.J.Cancer.61,611-614(1995)

14*.Wei Jiang,Scott M.Kahn,Naohiro Tomita,Yu-Jing Zhang,Shih-Hsin Lu,and I.Bernard Weinstein:Amplification and Expression of the Human Cyclin D Gene in Esophageal Cancer.CANCER RESEARCH 52,2980-2983,1992

15.Guo Yong-Jun and Lu Shih-Hsin: Detection of transforming genes by Transfection of DNA form Human Fetal Esophagus Induced by NNitrosomethylbenzylamine(NMBzA). J.Environmental Pathology,Toxicology and Oncology.1992;11(5,6):349

17.Wei Jiang,Yu-Jing Zhang,Scott M.Kahn,Monica C.Hollstein,Regina M.Santella,Shih-Hsin Lu,Curtis C.Harris,Ruggero Montesano,And I.Bernard Weinstein. Altered expression of the cyclin D1 and retinoblastoma genes in human esophageal cancer.Proc.Natl.Acad.Sci.USA Vol.90,pp:9026-9030,1993.

18.李华川,陆士新:食管癌组织中抑癌 APC, MCC 突变的研究。中华肿瘤杂志 1995.17.9

19*李华川,陆士新等:人食管癌与 NMBzA 引起的人和猴食管上皮细胞中多种抑癌基因变化的相关性研究。中华肿瘤杂志 1995.17.249

20.陆士新,罗凤歧,李华川,林毓纯:食管癌和癌旁上皮中乳头状瘤病毒的检测。中华肿瘤杂志 1995.17.321

二·参加撰写的书

- | | | |
|---|--------|-------------------|
| 1·肿瘤学 | 主编 张天泽 | 天津科技出版社(1997) |
| 2·中国癌症研究进展 | 主编 陆士新 | 云南出版社(1992) |
| 3·现代肿瘤学 | 主编 张友会 | 北医大和协和医大出版社(1993) |
| 4·食管癌 | 主编 杜百康 | |
| 5·食管癌病理和预防 | 主编 刘复生 | 地质出版社(1994) |
| 6·肿瘤防治现状与进展 | 主编 李冰 | 北医大和协和医大出版社(1994) |
| 7·消化内科学 | 主编 潘国英 | |
| 8·Some naturally occrring substances: food items and constituents, heterocyclic | | |

论文发表后,受到广泛的检索和引用,仅 1986—1995 年就被国外科学家引用 190 多次,表明论文在 国际上的 影响。