

肿瘤学术论文集

中華醫學會武漢分會

1964. 11.

目 錄

几种粮食对于实验性肝癌发生的影响（附：DAB肝癌的组织类型及实验大白鼠肝脏的其他病理变化）.....	楊述祖、吳明明、吳秀淦（ 1 ）
原发性膀胱癌的病理形态学研究.....	武忠弼、彭杰青、宋光放（ 15 ）
在不同机体状态下小白鼠皮下Ehrlich腹水癌嗜银物质的形态学观察.....	王典羲、吳永方等（ 27 ）
大鼠股肌内注射甲基胆蒽诱发肌源性及结缔组织源性肉瘤的组织化学及发生学的初步探讨.....	田鴻生、吳永方、孙 瑜（ 33 ）
网织内皮系统恶性肿瘤的组织形态和类型问题 （附 151 例活检材料的分析）.....	田鴻生（ 40 ）
乳腺囊性增生病与乳腺癌关系之探讨.....	邢寿富、孔道彰、梁东顺、舒清波、李在洪（ 49 ）
100 例宫颈癌手术治疗之远期观察.....	張 鍊、蔡桂茹（ 57 ）
子宫颈癌治疗失败问题之探讨（附 158 例之分析）.....	張 鍊、陈延生、余德荣（ 62 ）
血清蛋白改变在子宫颈癌治疗判断预后的意义.....	張 鍊、余德荣（ 73 ）
妊娠对恶性肿瘤的影响（附95例分析）.....	余德荣、張 鍊（ 77 ）
噬替派合并丙酸睾丸酮治疗术后复发性乳腺癌25例报告.....	陈 濤、陈延生、王骏业、譚国安（ 82 ）
再议鼻咽癌应用国际标准进行临床分期的问题.....	魏能潤（ 87 ）
影响鼻咽癌放射治疗效果因素之讨论.....	陈 濤、王骏业、譚国安、陈延生（ 93 ）
鼻咽癌放射治疗后复发及死亡病例分析.....	陈 濤、王骏业、譚国安、陈延生（ 100 ）
扁桃体恶性肿瘤放射治疗结果分析.....	周諒流、王骏业、陈 濤（ 104 ）
淋巴恶性肿瘤放射治疗病例分析.....	王骏业、陈 濤（ 108 ）
武汉市硚口区1963年居民因恶性肿瘤死亡情况统计分析.....	周有尚、林瓊芳（ 112 ）
头颈部恶性肿瘤合并颈淋巴转移时颈部清扫术的探讨.....	張明和、涂多恩（ 117 ）
罕见之母嬰并发绒毛膜上皮癌的报告.....	孙 瑜、吳佩瑚、邢寿富（ 122 ）
手术合并化学药物治疗各种晚期肿瘤（附25例结合文件复习）.....	張石生、邱文逸、蒙 琳、周永蓮（ 127 ）
良性及恶性骨巨细胞瘤病理诊断标准的探讨（附34例病理形态学研究并结合临床随访结果加以分析）.....	龔云鶴、毕可容（ 136 ）
唾腺粘液表皮样瘤的病理形态与来源的探讨（摘要）（16 例 组织学与组织化学研究）.....	汪說之、苏倩倩（ 142 ）
骨样组织性肝母细胞瘤一例报告（摘要）.....	湖北医学院附二院...（ 143 ）
从50例鼻咽部恶性肿瘤病例分析中漫谈对今后有关此项科研的粗见（摘要）.....	

.....邓德光、曹兆振、張明和、侯寬义 (143)

頸綫动脉插管注射抗癌葯物治疗晚期头頸部肿瘤初步报导 (摘要)

.....陈 濤、陈延生、譚国安 (145)

国产癌抑散治疗晚期鼻咽癌疗效的評價 (摘要)陈 濤、王駿业、陈延生 (145)

某些鼻咽癌放射治疗后遺症分析 (摘要)陈 濤、王駿业、譚国安、陈延生 (146)

几种粮食对于实验性肝癌发生的影响

(附: DAB 肝癌的组织类型及实验大白鼠肝脏的其他病理变化)

楊述祖 吳明明 吳秀淦*

1932年吉田氏⁽¹⁾将氨基偶氮甲苯(o-Amidoazotoluene)的橄榄油溶液,拌染白米,饲养大白鼠,引起了典型肝细胞性肝癌的发生之后,木下氏等⁽²⁾(1936)按照吉田氏的飼餵方法証实奶油黄(二甲基黄或双氨基偶氮苯 Dimethylaminoazobenzene, DAB)同样也能使大白鼠发生肝癌,而且致癌力较前者为强。邇来利用 DAB 肝癌研究肝癌各种特性的文献为数頗多。

給实验大白鼠的飼料中,混和某种物质(牛肝粉末、維生素 B₂ 等及其他),或給大白鼠注射某种物质(例如,黄素腺嘌呤二核苷酸、对-羟基丙苯, p-hydroxypropionophenone 等及其他),企图抑制肝癌发生的实验,也都取得了明显的结果⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。Fischer—Wasels 氏⁽⁶⁾(1936)以氨基偶氮甲苯的橄榄油溶液浸漬面包,飼餵大白鼠沒有获得阳性成績。后来在日本用小麦代替白米施行試驗,也有几乎不发生肝癌的报告⁽⁷⁾。因此多数研究者认为小麦对实验性肝癌的发生,具有抑制性的作用,而白米則无。Morigami 与 Kashiwabara⁽⁸⁾(1941)曾报告玉米对实验性肝癌也具有抑制性作用。远东居民的肝癌发生率之所以較高(Berman氏)⁽⁹⁾与慣食白米可能有某些联系。

玉米和高粱为我国广大地区生产的、仅次于白米和小麦的重要食粮,因此以玉米或高粱代替白米,以 DAB 拌染,飼餵大白鼠,更进一步地探查其是否和小麦同样也具有抑制实验性肝癌发生的作用即保肝作用的实验研究,当具有一定的实际意义。本实验研究的目的正为针对此而施行。

实验材料和方法

选用体重 200—350 克的大白鼠 140 只,分为白米、玉米、高粱及小麦等四组,各组按实验日数再分为甲、乙、丙、丁、戊等五群,共 20 群,以奶油黄拌染粮食飼养,每日供給一定量的青菜或紅蘿卜和足够的水。

投药方法:采用二甲基黄(DAB,北京化工厂制品)制成 6% 菜油溶液,用此溶液 2 毫升拌染 98 克粮食(黄粮),即每一克黄粮含 DAB 1.2 毫克。粮食系采用食用白米、小麦、高粱(去壳的)和玉米(搗碎的)等四种。

除各组甲群外,其他各群的实验鼠每只每日飼餵黄粮 10 克(含 DAB 12 毫克),如不足时則以未染的同种粮食加以补充,故每只鼠每日所摄入的粮食约为 25 克。各组甲群实验鼠每日飼餵的黄粮量因未加限制,故每只鼠每日所摄入的 DAB 量 12 至 18 毫克不等。各组甲群包括飼

* 武汉医学院病理解剖学教研組

飼養日數約5個月(137—156日)和約7個月(206—223日)的兩批實驗大白鼠,每只鼠攝入的DAB平均總劑量,兩批分別為1.66—2.03克和2.73—3.30克。由於停止投藥後,少數實驗鼠用同種未染糧食飼養了一定期間再作剖檢觀察,故兩批的實驗日數分別為142—165日和281—284日,因中途發生斃死,故日數不齊(表1)。

四組的其他各群的飼養日數和每只鼠攝入的DAB平均總劑量分別如下:即各乙群均約為4個月(121—122日),平均1.46克;各丙群均約為3個月(91—93日),平均1.11克;各丁群均約為2個月(61—63日),平均0.74克;各戊群均約為1個月(31—32日),平均0.38克。各乙、丙、丁、戊群於停止投藥後即行剖檢(表2)。

檢查方法:撲殺或斃死後即行剖檢,重點觀察實驗鼠肝各葉(左、中、右上、右下及尾葉)[圖1]癌結節的發生情況、肝外癌轉移形成和肝臟的其他變化。病理組織學檢查系將標本用10%福爾馬林固定後,製成石蠟切片,蘇木精—伊紅染色,部分切片施行了Pap氏嗜銀纖維染色法及Van—Gieson氏染色法。組織化學反應檢查系用Carnoy氏液或冷丙酮液固定新鮮肝組織,施行了PAS糖元染色,Kurnick氏甲基綠、派若寧法顯示DNA及RNA;Gomori氏鈣鈷法顯示鹼性磷酸酶等染色反應法。

實驗結果

一、各組甲群的實驗結果。(表1)

(一)白米組甲群:

I. 肝癌的發生率、類型及轉移。

表1 各實驗組甲群大白鼠的DAB肝癌及肝臟的其他病理變化

項 目		分 組	白 米 組 甲 群	玉 米 組 甲 群	高 粱 組 甲 群	小 麥 組 甲 群
實驗大白鼠數(只)			19	20	11	13
授予DAB的日數			142—223	156—223	145—212	137—206
每只鼠授予DAB的平均總劑量(克)			1.66—2.81	2.03—3.22	1.67—2.73	2.01—3.30
實驗日數			142—281	160—283	165—284	149—282
肝 癌 的 發 生 數、類 型、分 布	各甲群鼠體重/肝重的平均值①		8.8	15.8	15.6	22.2
	發生肝癌的鼠數(只)		14	2	5	3
	肝內癌結節總數(個)		45	3	10	5
	類 型	肝細胞性肝癌(個)	25	3	7	4
		膽管細胞性肝癌(個)	2	0	0	0
		混合型肝癌(個)	18	0	3	1
	癌結節在肝內分布	左 葉	16	2	5	2
		中 葉	15	0	1	2
		右 上 葉	8	1	2	1
		右 下 葉	4	0	2	0
		尾 葉	2	0	0	0
	形成肝外轉移癌的鼠數(只)		5	0	2	0

及 肝 外 轉 移	类 型	肝細胞性肝癌	5	0	1	0
		胆管細胞性肝癌	0	0	0	0
		混合型肝癌	1	0	1	0
	肝 外 轉 移 部 位	網 膜	3	0	2	0
		淋 巴 結	3	0	0	0
		橫 膈	2	0	2	0
		肺	2	0	0	0
	眼 观	平滑肝 (只)	0	12	3	5
		細顆粒性肝 (只)	11	7	6	6
		粗顆粒性肝 (只)	8	1	2	2
肝 臟 的 其 他 病 理 变 化	肝細胞結节状增生 (只)		15	8	6	5
	輕 度		6	5	2	4
	中至重度		9	3	4	1
	肝細胞散在性增生 (只)		14	14	11	13
	輕 度		6	10	5	2
	中至重度		8	4	6	11
	肝硬化 (只)		19	8	8	8
	假 性		13	2	6	6
	真 性		6	6	2	2
	細胆管增生纖維化 (只)		18	12	10	9
	輕 度		6	5	0	1
	中至重度		12	7	10	8
	囊泡胆管		16	10	9	4
	輕 度		7	6	4	3
	中至重度		9	4	5	1

注：①白米組甲群中有三只生癌鼠，高粱組甲群有二只生癌鼠，小麦組甲群有一只生癌鼠和一只无癌鼠未测定肝重与体重之比值。

发生率：本群19只大白鼠中发生肝癌者共14只。其中飼餵約5个月，DAB平均总剂量为1.80克的15只鼠中，发生肝癌者共10只鼠，其中有轉移形成者仅一只鼠。飼餵达6—7个月、DAB平均剂量为2.55克的4只，皆发生了肝癌，并均有肝外轉移形成。肝癌的发生率和轉移率与所投予剂量和投药日数之間，似乎存在着正比例的关系。文献上关于这方面的报告成績也不甚一致。据 Lauber 及 Danneberg 二氏⁽¹⁰⁾在145只大白鼠的實驗成績，DAB肝癌的发生率为48.9%，其平均致癌剂量对于胆管細胞性癌为860毫克，对于肝細胞性肝癌为1055毫克，癌的轉移率为62.5%，但二氏认为轉移率与投药剂量的多少无关。又 Fischer 氏⁽¹¹⁾給5只鼠投予DAB 1568—2282毫克（214—282日），結果全部均发生了肝癌并有轉移形成。

各鼠肝内所发生的癌結节的数目不等，仅1个者共6只，2个者5只，8个者2只，13个者1只，共发生肝癌結节45个，如表1所示，以发生于左叶和中叶者为最多，与 Opie 氏的以右上叶为最多的报告不相一致。关于本群生癌鼠的体重/肝重的平均比值为8.4，較本群不生癌鼠5只的平均值17.7相差1倍以上，这显然由于生癌鼠的肝重显明增加所致。

形态类型：眼观上，癌结节凸出于颗粒状肝叶表面〔图4〕，最大者的直径约4.5厘米、最小者约0.6厘米。一个大癌结节或数个癌结节屡侵占整个肝叶，使其成块状增大〔图3,6〕。癌结节界限较清晰，灰白色，质较实，有时因广泛出血坏死而作灰红色。切面上大都作实体状，灰白色，往往有出血坏死区，屡可察见嵌有扩张的血腔和囊泡，有时并可察见细乳头状结构。组织学上，可将所检得的45个癌结节，归纳于以下三个主要类型：

1. 肝细胞性肝癌：共有25个结节。癌细胞的形态和肝实质细胞近似，但核常群集，异型性颇高。核显著增大，常作空泡状，但DNA含量仍增多。核常具有1至数个异常增大的核仁，RNA含量增高。胞浆作嗜硷性或嗜酸性，RNA含量明显增多〔图14〕，PAS染色证明糖元含量几无〔图13〕。病理性核分裂像多见，并常可检出巨核和多核巨瘤细胞。除继发坏死外，癌细胞有脂肪变者6例，并发现有些癌细胞的胞浆呈玻璃样滴状变性。Lauber与Danneberg二氏⁽¹⁰⁾曾在268个癌结节中，发现34个的癌细胞胞浆内有玻璃样球形小体的出现。关于DAB肝癌细胞的脂肪变，文献上也有所记载（Fischer 1954）。按癌细胞的排列方式，大致可分为以下三型：

(1)索状型：癌巢呈不规则的、互相连结的粗索状排列，癌索厚度通常约为数个至数十个细胞，有时可达数十个细胞，远远超越正常肝索粗度。癌索由毛细血管缠绕，间质结缔组织几无。癌巢间的毛细血管有时窄如裂隙〔图10〕，有时则显著扩大甚至成为血腔〔图9〕，此乃由于瘤块压迫静脉引起血液淤滞所致。此外，在癌结节内也屡可见到囊状扩大的胆管，囊壁复以扁平上皮，由于癌组织常破坏囊壁侵入腔内，故腔内亦往往充盈血液，与上述血腔容易混淆。

(2)块状型：切片上，大量癌细胞密集呈弥漫性片状排列，无索状或明显的癌巢结构。高倍镜下，于癌细胞群间可见颇为细窄的毛细血管。

(3)腺样型：此型系指于索状型和块状型的癌实质中，出现较多量的腺样结构有如腺癌者而言。构成腺腔的癌细胞多呈立方形，核大小不等，异型性很高，但排列多为单层而且直接移行于周围的癌细胞〔图11〕，与胆管细胞性肝癌的癌巢的周围由结缔组织性间质加以围绕者迥乎不同。

以上三种分型是依据组成该癌结节的主要结构而分，仅在量上具有相对的意义，几乎所有的肝细胞性肝癌结节中，随区域的不同都可出现索状型和块状型的结构，而且往往混有或多或少的腺样结构，但后者占优势者未能检得。此外，在癌组织的毛细血管内，常能检出核浓染的小圆形细胞群集灶，据Fischer氏的报告和我们的观察，这应属于造血细胞。

2. 胆管细胞性肝癌：仅有2个癌结节属于此型（白米62—8）。我们根据新生胆管上皮往往恶化呈癌前变化的组织学所见，认为在本实验大白鼠的肝脏内确实也可发生胆管细胞性肝癌。眼观上，与肝细胞性癌结节不易区别，但切面上有细乳头状结构者多属胆管细胞性。镜下，腺管样结构极为明显，腺管由单层或多层极度异型的癌细胞构成之。其核内的DNA含量较肝癌细胞核内的远为显著，胞浆内RNA含量亦增强，PAS反应仍呈阴性，腔内常含PAS阳性的粘液物质和脱落下来的癌细胞。癌巢周围则由结缔组织性间质包绕之，间质内可有少数淋巴球和浆细胞浸润（腺瘤型）。间质内硷性磷酸酶反应大多呈阳性。另一型表现为乳头状囊腺癌，此乃由部分腺癌管腔异常扩大形成囊腔，癌细胞自囊壁向囊内形成多数重重分支的乳头状突起，乳头每以纤细的纤维组织为轴心，在其上复有多层柱状的癌细胞〔图12〕。囊腔内常含有脱落坏死的癌细胞，囊壁由纤维间质包绕，间质内有淋巴球和浆细胞浸

潤。以上兩型結構常出現於同一癌結節中，但以乳頭狀囊腺癌型占優勢。此型癌組織內無灶狀造血細胞的發現。

3. 混合型肝癌：共18個癌結節。即在同一較大癌結節內，有肝細胞性和膽管細胞性肝癌的同時并存，但二者並非雜然無章地打成一片，而是大致上各有各的區域，僅在連接部位互相交叉錯綜在一起。因此我們認為這是在同一肝葉內多中心性地所發生的不同類型的癌結節，逐漸生長互相融合所致〔圖15〕。此外我們在2個混合型肝癌結節的膽管細胞癌的區域內，曾發現部分腺樣癌細胞巢的癌細胞轉化為鱗狀上皮癌的組織像。Fischer氏⁽¹¹⁾也曾記載過這樣的變化。

本群生癌鼠14只中共有5只鼠形成了肝外轉移，轉移部位包括肝門及脾門淋巴結者3例，網膜3例，橫膈2例，肺脏2例。網膜及橫膈上的種植性轉移癌結節數最多者達40余個，累累宛如葡萄，其中最大直徑為1.4厘米〔圖2〕。肺脏和淋巴結的轉移性癌結節一般都小而少。組織學上，轉移性癌結節大都屬於肝細胞性肝癌〔圖16〕，僅1只鼠的個別結節呈混合型肝癌，其原發肝癌亦為混合型。

II. 肝臟的其他病理變化：（表1）

眼觀：本群19只實驗鼠的肝臟表面，除凸出的癌結節和較大的增生結節外，一律均顯示顆粒狀外觀。其中呈細顆粒狀者11例，粗顆粒狀者8例，細顆粒僅若帽針頭大，粗顆粒的直徑約0.2至0.4厘米。在顆粒間可見到散在的微浮起的灰白色斑點。此外在16只鼠的肝表面還可見到群集或散在的小囊泡，最大直徑可達1厘米，囊內充以澄清液或血液。以上的眼觀變化均起因於肝細胞和膽管上皮的增生性變化。茲分述如下：

1. 肝細胞增生性變化：

（1）肝細胞結節狀增生（腺瘤樣增生）：19只鼠中肝內出現限界清晰的結節狀增生者共15只。眼觀上，一般遠較癌結節為小，其直徑大都在0.2—0.5厘米左右，僅偶而有達1.8厘米者（米63—6號）。色多呈淡黃或灰白。切面上亦作實體狀，但無坏死出血。鏡檢下，增生肝細胞呈索狀排列，走向凌亂，索厚約2至4層細胞較粗於正常，或呈片狀排列無索狀結構。肝竇結構存在，少數極度擴張成囊腔。核之異型性低，但仍常可檢出巨核和少數的核分裂像。胞漿較寬偏於嗜鹼性，PAS反應多呈陰性。增生肝細胞內RNA及DNA含量亦見增加。結節常壓迫周圍肝細胞索使其陷於萎縮或纖維化而成為結節的包膜〔圖17〕。增生肝細胞的胞漿內可含有脂肪滴，偶見玻璃樣小滴變性。在結節的肝竇內也常能見到小灶狀造血細胞。結節內無間質結締組織及細膽管增生，Pap氏嗜銀染色切片上增生結節中的網狀纖維結構較周圍肝組織的顯著減少。在增生結節中往往可發現前癌變化，此時常出現較多數的病理核分裂像、巨核、多核、核濃染等。Opie氏⁽¹²⁾認為由DAB所誘發的肝細胞性肝癌大多由於結節狀增生的惡變所致。

（2）散在性增生：結節狀增生以外的肝實質細胞，14例顯示散在性的增生現象，但以肝小葉周邊部較為多見。形態學上，核增大濃染，往往出現雙核和核分裂像，胞漿也同時增廣，嗜鹼性增強〔圖18〕。

2. 細膽管上皮細胞的增生性變化：本群實驗鼠全部均有此變化，按病變發展過程，表解如下。

- (1)細胆管上皮花蕾样芽生，无管腔—→向小叶間和小叶內伸入延長—→“假性肝硬化”—→增生胆管上皮萎縮消失，結締組織增生—→“真性肝硬化”。
- (2)新生細胆管輕度擴張，立方形或柱狀上皮—→并发胆管周圍纖維化—→胆管增生纖維化症 (Cholangiofibrosis) $\nearrow$ “假性肝硬化”
 $\searrow$ 有时由上皮異型化，有发生癌变(腺癌)的可能。
- (3)由于胆管阻塞淤滯—→管腔極度擴張—→囊泡胆管、扁平上皮—→由上皮異型化，有发生癌变(乳頭狀囊腺癌)的可能。

假性和真性肝硬化：共19例。前者是門脉区細胆管上皮的芽生，不断地向小叶間或小叶內伸長，結果可将原来的肝小叶重新瓜分改建。如增生的胆管上皮萎縮消失而代之以纖維化，則可轉為真性肝硬化。

胆管增生纖維化症：共18例。眼觀上，于肝表面形成微浮起的灰白色斑点帽針頭大或略大，最大直径达1厘米。切面上，白色片狀、不成圓形、屢含擴張血腔。鏡下，增生的細胆管多被复以立方形上皮，密集成块，管間結締組織纖維增生，并常伴有小圓形細胞浸潤，邻接肝实质細胞常被破坏成为島嶼狀的殘余〔图19〕。在 Gomori 氏鈣鈷法标本上，該病灶区的纖維組織和毛細血管壁的硷性磷酸酶反应显著增强。胆管上皮呈柱狀者，管腔較大、內含粘液和脫落上皮，有时并可見胆固醇結晶。腔內物質如因阻塞而排出困难，則管腔不斷扩大，內容物逐漸被吸收变成水样，遂形成所謂囊泡胆管，上皮呈扁平狀。即眼觀上所見之小囊泡。無論柱狀、立方或扁平胆管上皮都有发生異型化而引起癌变的可能性。本群鼠肝表面之顆粒样外觀乃基因于肝細胞的結节狀增生、假性和真性肝硬化、胆管增生纖維化症、囊狀胆管等变化的发生。

(二) 玉米組甲群：

I. 肝癌的发生率、类型及轉移：本群实验大白鼠20只中发生肝癌者仅2只，共发生癌結节3个。其中1只飼餵156日(实验日数161日)，共投予DAB2.03克，于右上叶发生1个直径0.3厘米的癌結节。另1只飼餵223日(实验日数283日)共投予DAB3.22克，于左叶形成2个癌結节，其直径各約为1厘米、3厘米。鏡下均为索狀型肝細胞性肝癌。均无肝外轉移。本群鼠体重/肝重之平均值为15.8，較白米組甲群的将高出一倍。

II. 肝脏的其他变化：20只鼠中，肝脏表面平滑者12例〔图8〕，呈細顆粒狀者7例，粗顆粒狀者仅1例。肝表面有小囊泡散在者10例，其中3例囊泡数量特多，形成囊泡肝。鏡下，肝表面平滑12例中6例几无病变可見，其他6例均有比較明显的細胆管芽生和肝細胞散在性增生，但其他变化均頗为輕微。顆粒狀肝8例均呈显著的細胆管增生纖維化，改建肝小叶而导致顆粒狀外觀，但肝細胞的結节狀增生較少較小。其中3例囊泡胆管形成非常普遍，其扁平上皮屢有呈異型化現象者〔图21, 22〕。总之，本群顆粒狀肝內的胆管上皮細胞增生性变化特为显著。

(三) 高粱組甲群：

I. 肝癌的发生率、类型及轉移：本群11只鼠中，有生癌鼠5只，其中持續投予DAB約5个月，平均总剂量1.67克者2只，投予約7个月平均总剂量为2.70克者3只。5只鼠共发生癌結节10个，其中6个系发生于一只鼠肝中。癌結节最大者直径約4厘米，最小者直径0.6厘米。7个癌結节为肝細胞性，3个为混合型，癌細胞內发生玻璃样滴狀变性和脂肪变者各4例。有2只生癌鼠于網膜、橫膈上形成了轉移癌。本群鼠体重与肝重之平均值为

II. 肝脏的其他变化: 11只鼠中, 肝表面平滑者3例, 細顆粒状6例〔图7〕、粗顆粒状2例〔图5〕。鏡下, 表面平滑肝仅現輕微病变。顆粒状肝內也屡見肝細胞性結节状增生(最大直径0.7厘米)。細胆管增生纤维化的变化較显著, 在 Gomori 氏鈣結法处理标本上, 該区間質內硷性磷酸酶反应呈强阳性〔图20〕。在1例內并发现細胆管上皮增生性結节(直径約0.4厘米), 胞浆几无, 核橢圓密集, 核仁不如肝細胞者明显。本群几无显著的囊泡肝形成, 在一例曾見到細胆管增生区域几已完全纤维化的变化。

(四) 小麦組甲群:

I. 肝癌的发生率、类型及轉移: 本群13只鼠中, 飼餵137至143日, 每只鼠投予 DAB 总量为2.01—2.10克的8只鼠肝中均未发生癌。飼餵180—206日, 投予 DAB 总量为2.76—3.3克的5只鼠中, 有生癌鼠3只, 共生成癌結节5个, 最大結节为 $2 \times 1.5 \times 1.4$ 厘米。組織学上, 4个結节为肝細胞性, 1个系混合型。生癌鼠3只中, 有1只鼠肝共生成了3个癌結节, 余2只各1, 3只均无肝外轉移形成。

II. 肝脏的其他变化: 13例中, 肝表面平滑者5例、細顆粒状6例、粗顆粒状2例。鏡下, 表面平滑肝的变化都很輕微。其他各例顆粒状肝的变化, 除圍繞門靜脉区的散在性肝細胞增生較为多見而且显著外, 細胆管增生纤维化症的纤维化程度較其他各組甲群的較为显著, 增生的胆管大部份已萎縮消失而陷于較广泛的纤维化, 这是造成本群顆粒状肝的主要因素。肝細胞的結节状增生和囊泡胆管形成均較少。

二. 各組乙群的实验結果。(表2)

各組乙群的实验大白鼠共23只中, 未发现一例有肝癌結节形成者。如表2所示, 眼观上, 肝脏表面平滑者共16例, 部分或全部表面呈細顆粒状者共7例。鏡下, 各乙群的鼠肝病變較各組甲群肝癌以外的病变程度一般均远为輕度, 仅白米組乙群鼠肝內的肝細胞結节状增生、肝細胞的散在性增生、假性肝硬化、細胆管增生纤维化等变化, 較其他三組乙群鼠肝所檢出者比較明显而已。

三. 各組丙群、丁群及戊群的实验結果。(表2)

实验大白鼠共計54只。眼观上, 除白米組丙群中4只和高粱組丙群中2只的肝表面部分呈細顆粒状外, 其余均一律平滑。从表2可以看出, 各組丙、丁及戊群鼠肝內最普遍的变化, 是主見于肝小叶周边部的肝細胞散在性增生。其次为細胆管增生, 但一般皆屬輕度而且非广泛性, 除白米組丙群4例和高粱組丙群1例显示局部的假性肝硬化, 形成顆粒状外观外, 其余均无此变化。至于肝細胞結节状增生, 仅在白米組丙群1例肝內发现有个別微小的肝細胞結节状增生而已。总之, 各組丙、丁、戊各群实验鼠的肝脏变化, 也是以白米組較为显著, 以玉米組最为輕微。

討 論

关于各种食物的化学成份和各种天然食料对实验性 DAB 肝癌的发生率和生长速度的影响, 文献上已有多数报告可資参考, Miller 及 Miller 两氏⁽¹³⁾ (1953) 对于迄 1951 年为止的有关文献著有綜述。Kensler 氏等⁽¹⁴⁾ (1941) 給每只实验大白鼠的飼料白米加紅蘿卜中, 每天拌入核黄素200微克和酪蛋白2克, 証实对 DAB 肝癌的发生具有极明显的抑制作用(飼餵150日的16只鼠中仅1只发生了肝癌)。給同样飼料中每天增添酵母1.5克, 飼餵

表 2 各实验组乙、丙、丁、戊群大白鼠的肝脏病理变化

群 别 项 目		乙 群 (四个月)				丙 群 (三个月)				丁 群 (二个月)				戊 群 (一个月)			
		白米	玉米	高粱	小麦	白米	玉米	高粱	小麦	白米	玉米	高粱	小麦	白米	玉米	高粱	小麦
实验大白鼠数 (只) 投予DAB的日数 每只鼠投予DAB的平均总剂量(克)		5	4	6	8	5	3	5	5	4	3	4	5	5	5	5	5
		122	122	121	122	91	92	95	92	63	63	61	62	32	31	32	33
		1.46	1.46	1.45	1.46	1.09	1.10	1.14	1.10	0.76	0.76	0.73	0.74	0.38	0.37	0.38	0.40
各組鼠体重/肝重的平均比值		27.1	20.9	19.4	22.6	19.5	18	18.6	22.3	20.4	20.9	16.7	19.1	18.6	22.5	20.3	22
肝 脏 的 病 理 变 化	眼 观	2	3	5	6	1	3	3	5	4	3	4	5	5	5	5	5
	平滑肝 (只)	3	1	1	2	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	细颗粒性肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝细胞结节状增生 (只)	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝细胞散在性增生 (只)	5	4	4	8	5	3	5	5	4	2	4	4	5	5	4	4
肝 硬 化	假 性	2	2	4	6	3	2	5	2	1	2	2	3	3	3	3	4
	真 性	3	2	0	2	3	1	0	3	3	0	2	1	2	0	1	0
	中 度	3	0	0	2	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	细胆管增生 (只)	3	1	2	1	5	2	4	1	3	0	4	3	5	0	4	0
	中 度	3	0	2	0	2	2	4	1	2	0	2	1	3	0	4	0
胆 管 增 生	假 性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	真 性	3	1	2	1	5	2	4	1	3	0	4	3	5	0	4	0
	中 度	3	0	2	0	2	2	4	1	2	0	2	1	3	0	4	0
	细胆管增生纤维化 (只)	3	1	0	2	4	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	中 度	3	0	0	1	4	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胆 管 增 生	假 性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	真 性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	细胆管增生纤维化 (只)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

200日后亦未見肝癌发生。Miner氏⁽¹⁵⁾等(1943)給含有酪蛋白的純食餌中拌和核黄素进行实验,发现每只鼠每日摄入核黄素100微克,于飼餵6个月时,抑制了肝癌的发生,但每只每日摄入的核黄素量減为約20微克,于6个月时,发现60—100%的实验鼠发生了肝癌。葛西氏(1956)以“玄米30克+DAB6毫克+核黄素200微克”(每日量)飼餵大白鼠,于140日后,20只中未見肝癌发生。核黄素对DAB肝癌发生具有显著抑制作用的事实,已由多数的实验研究反复地加以証实。但是实验同时証明如果延長飼餵期間,則飼料中的核黄素含量即使很高也不能抑制DAB肝癌的发生(Harris氏等⁽¹⁶⁾1947)。据Mueller与Miller氏⁽¹⁷⁾的报告(1950),核黄素抑制DAB致癌作用的机制,主要在于核黄素腺嘌呤二核苷酸参与DAB化学结构中偶氮键还原解裂,使DAB分解成为沒有致癌作用的苯胺及N,N—二甲基对苯双胺(N,N—dimethyl-p phenylene diamine)等衍化物所致。其他如氫化可可实油、对—羥基丙苯酮(PHP)、甚至高山环境对DAB肝癌发生都有抑制作用。⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽¹⁸⁾

Ando氏(1938)以氨基偶氮甲苯的油溶液,拌染小麦,飼餵大白鼠,发现对肝癌发生有显著的抑制作用。Morigami与Kasiwabara氏⁽⁹⁾(1941)报告玉米也具有同样作用。Orr氏⁽¹⁹⁾(1940)报告玉米、小麦和燕麦三者的等量混合飼料和单纯糙米飼料对DAB肝癌的发生沒有差异。

以DAB油溶液拌染玉米、小麦、高粱等粮食谷物,分別分組飼餵大白鼠,于5至7个月后,观察其对DAB肝癌发生是否具有抑制性作用的实验研究,文献上尚属少見。根据本文各甲群的实验結果,可以判断玉米、小麦和高粱对DAB肝癌的发生和生长速度,均具有不同程度的抑制性作用,就中以玉米最为显著。各組乙群即飼餵日数为約4个月者,均沒有形成肝癌結节,但以白米組乙群鼠肝的病变較为明显。据中国医学科学院卫生研究所等的分析⁽²⁰⁾⁽²¹⁾,白米、玉米、小麦和高粱等每100克的核黄素含量,分別为0.01、0.10、0.12和0.07毫克,本文每只鼠每日攝食的粮食量平均約为25克,故每只鼠每日所摄入的核黄素量分別为:白米組3微克、玉米組25微克、小麦組30微克、高粱組18微克。因此,玉米、小麦和高粱組实验鼠对DAB肝癌形成所現示的不同程度的抵抗力,与其每天所摄入的核黄素量較多之間,存在着一定的联系。

小 結

1) 白米組甲群实验大白鼠19只中,发生肝癌者共14只,共发生肝癌結节45个,其中肝細胞性肝癌結节占25个,胆管細胞性肝癌結节占2个,混合型肝癌結节占18个。形成肝外轉移者5例,其中2例有肺轉移。体重/肝重的平均值为8.8,較正常显著減小。

2) 玉米組甲群20只中,发生肝癌者仅2只,共形成癌結节3个,皆为肝細胞性,无肝外轉移形成。

3) 小麦組甲群13只中,有生癌鼠3只,共生成癌結节5个,其中4个为肝細胞性,1个系混合型。无肝外轉移形成。

4) 高粱組甲群11只中,有生癌鼠5只,共生成癌結节10个,其中7个为肝細胞性,3个系混合型。2只生癌鼠有肝外轉移形成。

5) 各組甲群实验鼠肝癌以外的肝脏病理变化,概括地列入于表1,以白米組甲群的病变程度为最重。

6) 各組乙、丙、丁及戊群的实验大白鼠共77只,均未发现有肝癌結节形成,各群的肝

脏病理变化，皆概括地列入于表2。

7) 根据本文各組甲群的实验結果，可以看出玉米、小麦和高粱对二甲基黄(DAB)肝癌的发生和生长速度，均具有不同程度的抑制性作用，就中以玉米最为显著。此种抑制性作用的产生，与玉米、小麦和高粱中核黄素的含量較多，似乎存在着密切的联系。

8) 本文二甲基黄(DAB)所诱发的大白鼠肝癌，可以分为肝細胞性、胆管細胞性和混合型肝癌。肝細胞性肝癌大都由肝細胞結节状增生的癌变而生成，又可分为索状型、块状型和腺样型。胆管細胞性肝癌起源于新生胆管上皮的恶化癌变，有腺癌和乳头状囊腺癌两型。混合型肝癌乃由在邻接肝区内分别发生的肝細胞性和胆管細胞性肝癌逐渐生长互相融合而起。

結 語

玉米、小麦和高粱等谷物对二甲基黄(DAB)肝癌的发生和生长速度，均具有不同程度的抑制性作用，就中以玉米最为显著。此种抑制性作用的产生，与三种谷物中核黄素的含量較多，似乎存在着密切的联系。和小麦同样，玉米和高粱尤其是玉米的食用，对肝脏有一定的保护作用。

本試驗研究中有关动物管理、切片制作、图片摄影等工作，系本教研組刘秋望、王惠芳、陈其五、朱丽玲、金明珠等同志协助成完。

参 考 文 献

- (1) 吉田富三著：癌ノ发生。日本医书出版株式会社，1949。
- (2) 木下等：(自(1)引用)。
- (3) 葛西彻郎等：DAB发癌过程とビタミンB₂(特に組織学的研究と肝B₂とつ关系に就いて)，癌，47:573, 1956。
- (4) Baba, T.: Inhibitory effect of p-hydroxypropiophenone (PHP) upon experimental induction of hepatoma in rats fed with butter yellow (DAB). Gann 48:145, 1957。
- (5) 服部日出男：实验肝癌ニ及ボスflavinノ影响，癌49:162, suppl, 1959。
- (6) Fischer-Wasel, B.: 引自文献(1)。
- (7) Ando, T.: Experimentelle Leberekarzinomentstehung und Getreide, Gann, 32:252, 1938。
- (8) Morigami, S. and Kasiwabara, N.: Inhibition of the experimental production of liver cancer by millet feeding. Gann, 35:65, 1941。
- (9) Berman, C.: Primary carcinoma of the liver. London, 1951。
- (10) Lauber, W. u. Danneberg, P.: Zur Morphologie der durch p-Dimethylamin-oazobenzol erzeugten Leberveränderungen und Tumoren bei der Ratte. Z. Krebsforsch. 61:327, 1956。
- (11) Fischer, W.: Durch Buttergelb erzeugte Tumoren. Arch. f. Geschwulstforsch. 7:301, 1954。
- (12) Opie, E. L.: The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow. J. Exper. Med. 80:231, 1944。

- (13) Miller, J. A. and Miller, E. C. : The Carcinogenic aminoazo dyes. in Greenstein, J. P. and Haddow, A. ; advances in cancer research, p. 339, N.Y. 1953.
- (14) Kensler, C. J. et al: Partial protection of rats by riboflavin with casein against liver cancer caused by dimethylaminoazobenzene. Science. 93:308, 1941.
- (15) Miner, D. L. et al: Cancer Research, 3:296, 1943. 引自文献 (13)
- (16) Harris, P. N. et al: Cancer Research, 7:162, 1947. 引自文献 (13)
- (17) Mueller, G. C. and Miller, J. A. : J. Biological Chem. , 185:145, 1950.
- (18) Oshima, F. et al: Inhibitory effect of the high milieu upon the development of the experimental liver cancer. Gann, 47:37, 1956.
- (19) Orr, J. W. : The histology of the rats liver during the course of carcinogenesis by butter-yellow (p-Dimethylaminoazobenzene) . J. Path. and Bact. 50:393, 1940.
- (20) 中国医学科学院劳动卫生环境卫生营养卫生研究所編著: 食物成分表, 七頁, 人民卫生出版社, 1963年出版。
- (21) 区慧清著: 营养治疗法, 第144頁, 家出版社发行, 1951年。

几种粮食对于实验性肝癌发生的影响 (摘要)

附: DAB肝癌的组织类型及实验大白鼠肝脏的其他病理变化

杨述祖 吴明明 吴秀淦*

为了检验几种常用粮食对于实验性二甲基黄 (DAB) 肝癌发生的影响, 我们选用大白鼠140只分为白米、玉米、高粱及小麦等四组, 各组按实验日数再分为甲、乙、丙、丁、戊等五群, 共20群, 以二甲基黄拌染粮食饲养。各组甲群的饲养日数为五个月至七个月 (表1), 各组乙、丙、丁和戊群的饲养日数分别为四个月、三个月、二个月和一个月。实验结果的摘要如下:

1) 白米组甲群实验大白鼠19只中, 发生肝癌者共14只, 共发生肝癌结节45个, 其中肝细胞性肝癌结节占25个, 胆管细胞性肝癌结节占2个, 混合型肝癌结节占18个。形成肝外转移者5例, 其中2例有肺转移。体重/肝重的平均值为8.8, 较正常显著减小。

2) 玉米组甲群20只中, 发生肝癌者仅2只, 共形成癌结节3个, 皆为肝细胞性, 无肝外转移形成。

3) 小麦组甲群13只中, 有生癌鼠3只, 共生成癌结节5个, 其中4个结节为肝细胞性, 1个系混合型。无肝外转移形成。

4) 高粱组甲群11只中有生癌鼠5只, 共生成癌结节10个, 其中7个癌结节为肝细胞性, 3个系混合型。2只生癌鼠有肝外转移形成。

5) 各组甲群实验鼠肝癌以外的肝脏病理变化, 概括地列入表1, 以白米组甲群的病变程度为最重。

6) 各组各乙、丙、丁及戊群的实验大白鼠共77只, 均未发现有肝癌结节形成。各群的肝脏病理变化较各组甲群的病变远为轻度。

7) 根据本文各组甲群的实验结果, 可以看出玉米、小麦和高粱对二甲基黄 (DAB) 肝癌的发生和生长速度, 均具有不同程度的抑制性作用, 就中以玉米最为显著。此种抑制性作用的产生, 与玉米、小麦和高粱中核黄素的含量较多, 似乎存在着密切的联系。

8) 本文二甲基黄 (DAB) 所诱发的大白鼠肝癌, 可分为肝细胞性、胆管细胞性和混合型肝癌。肝细胞性肝癌大都由肝细胞结节状增生的癌变而生成, 又可分为索状型、块状型和腺样型。胆管细胞性肝癌起源于新生胆管上皮的恶化癌变, 有腺癌和乳头状囊腺癌两型。混合型肝癌乃由在邻接肝区单独发生的肝细胞性和胆管细胞性肝癌逐渐生长互相融合而起。

9) 和小麦同样, 玉米和高粱尤其是玉米的食用, 对肝脏有一定的保护作用。

表1 各实验组甲群大白鼠的DAB肝癌及肝脏的其他病理变化

项 目	白 米 组 甲 群	玉 米 组 甲 群	高 粱 组 甲 群	小 麦 组 甲 群
实验大白鼠 (只)	19	20	11	13
投予DAB的日数	142—223	156—223	145—212	137—206
每只鼠投予DAB的平均总剂量 (克)	1.66—2.81	2.03—3.22	1.67—2.73	2.01—3.30
实验日数	142—281	160—283	165—284	149—282

* 武汉医学院病理解剖学教研室

肝癌的发生数、类型、分布及肝外转移	各甲群鼠体重/肝重的平均值①		8.8	15.8	15.6	22.2
	发生肝癌的鼠数(只)		14	2	5	3
	肝内癌结节总数(个)		45	3	10	5
	类型	肝细胞性肝癌(个)	25	3	7	4
		胆管细胞性肝癌(个)	2	0	0	0
		混合癌(个)	18	0	3	1
	癌结节在肝内分布	左叶	16	2	5	2
		中叶	15	0	1	2
		右上叶	8	1	2	1
		右下叶	4	0	2	0
		尾叶	2	0	0	0
肝外转移	形成肝外转移癌的鼠数(只)		5	0	2	0
	类型	肝细胞性肝癌	5	0	1	0
		胆管细胞性肝癌	0	0	0	0
		混合癌	1	0	1	0
	肝外转移部位	网膜	3	0	2	0
		淋巴结	3	0	0	0
		横膈	2	0	2	0
		肺	2	0	0	0
肝脏的其他病理变化	眼观	平滑肝(只)	0	12	3	5
		细颗粒性肝(只)	11	7	6	6
		粗颗粒性肝(只)	8	1	2	2
	肝细胞结节状增生(只)		15	8	6	5
	轻 度		6	5	2	4
	中至重度		9	3	4	1
	肝细胞散在性增生(只)		14	14	11	13
	轻 度		6	10	5	2
	中至重度		8	4	6	11
	肝 硬 化		19	8	8	8
化	假 性		13	2	6	6
	真 性		6	6	2	2
	细胆管增生纤维化(只)		18	12	10	9
	轻 度		6	5	0	1
	中至重度		12	7	10	8
	囊 泡 胆 管		16	10	9	4
	轻 度		7	6	4	3
	中至重度		9	4	5	1

注：①白米组甲群中有三只生癌鼠，高粱组甲群有二只生癌鼠，小麦组甲群有一只生癌鼠和一只无癌鼠未测定肝重与体重之比。