

胃癌的基础研究与临床

钱信息

张学康 主编

科学出版社

胃癌的基础研究与临床

张学庸 主编

科学出版社

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

当前,胃癌仍为我国恶性肿瘤的“首恶”,是国内外医学界重点“攻坚”的课题。《胃癌的基础研究与临床》是一本颇具特色的介绍胃癌最新知识的专著。作者均为在胃癌科研和临床第一线工作的专科医师。本书在扼要介绍国外胃癌研究现状的同时,重点介绍了我国特别是作者近年的研究成果和心得,尤其注重基础研究和胃癌临床诊疗工作的紧密结合。

全书共 16 章,主要包括:胃癌的病因学、发生学、抑癌基因与胃癌生物学行为的关系、幽门螺旋杆菌与胃癌、内镜诊疗技术进展、胃癌标志物的检测、胃癌单克隆抗体的研制及应用、胃癌的化疗及导向治疗、胃癌的局部非手术治疗、胃癌的免疫治疗、cAMP 受体信号系统与胃癌生物学行为的关系以及胃癌的预防等。

本书对国内外胃癌研究的最新成果叙述力求精要;对研究方法介绍力求翔实,有较强的可操作性;着眼于实用,可供临床医师作为诊疗工作的指南。除适合肿瘤专业医生、研究生外,也适合广大临床医生和高年级医学院校学生阅读。

胃癌的基础研究与临床

张学庸 主编

责任编辑 娄朋逊

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1996 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1996 年 9 月第一次印刷 印张:15

印数:1—2 700 字数:340 000

ISBN 7-03-005407-5/R·262

定价:40.00 元

撰写人员

(以姓氏笔划为序)

- | | |
|-----|-------------------|
| 丁 杰 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 王晓怀 | 广州军区总医院肿瘤科, 广州 |
| 王福安 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 刘宝瑞 | 第四军医大学西京医院肿瘤科, 西安 |
| 刘端祺 | 北京军区总医院肿瘤科, 北京 |
| 乔泰东 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 吴开春 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 吴觉平 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 陈希陶 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 张学庸 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 张忠兵 | 第二军医大学长征医院消化科, 上海 |
| 张南征 | 解放军第 97 医院消化科, 徐州 |
| 张积仁 | 第一军医大学珠江医院肿瘤科, 广州 |
| 周绍娟 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 胡家露 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 徐 梁 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 唐 杰 | 空军总医院消化科, 北京 |
| 黎 松 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 樊代明 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |
| 戴 林 | 第四军医大学西京医院消化科, 西安 |

序

张学庸教授是我国著名消化病学专家，在从医 50 余年的漫长岁月里，大部分时间生活与工作在西北地区，对保障各族同胞的健康做出了重大贡献，同时为国家培养了大批优秀人才。他和他的同事们、学生们选择对西北人民健康威胁极大的胃癌作为主攻方向，克服了重重困难，以科学的锲而不舍的努力，做出了引人瞩目的成绩，并及时总结经验，使本书得以出版。

本书比一般学术著作更具有特点，它更多地体现了作者的研究成果和心得，其中某些成果不仅在国内，而且在世界也堪称先进。作者尤其注重基础研究和临床实践的紧密结合。因此，我相信，本书必将引起胃癌乃至所有肿瘤工作者的阅读兴趣，无论在基础理论研究还是在临床诊疗中，均会对读者有所裨益。

我对张学庸教授和本书全体作者的敬业精神表示深深的敬意，并对本书的出版表示衷心的祝贺，特写此文以示敬仰之情。

钱信忠
一九九六年三月

前 言

根据 1995 年的最新资料,胃癌仍为我国恶性肿瘤中的“首恶”,对人民健康造成极大威胁。胃癌的病因学、流行病学、肿瘤发生学、早期诊断、治疗和预防均为重点研究课题,近期已取得较明显的进展。在胃癌的基础研究方面,通过流行病学调查及实验室工作,关于诱发胃癌的外界因素及内部因素、癌基因、抑癌基因、机体免疫力等在胃癌发病中的影响已比较明确;通过实验性胃癌模型的建立和病理组织学研究,关于胃癌的发生过程,胃粘膜肠化和不典型增生与胃癌的关系初步得到阐明;各种癌基因及抑癌基因如 p53、APC、DCC 等和胃癌的发生及其生物学行为关系的研究也取得进展。在胃癌的诊断方面,内镜检查技术不断提高,结合粘膜染色、病理组织学及免疫组织化学、内镜下超声检查等多项技术,已成为胃癌诊断的金标准;胃癌单克隆抗体研制成功并应用于放射免疫显像、免疫组织化学和免疫细胞学检查,丰富了胃癌的诊断手段;特别是肿瘤标志物如 CEA、胃癌相关抗原、谷氨酰转肽酶等在血清和体液中的检测,能为人群普查提供有利条件。在胃癌的治疗方面,手术、放疗、化疗各有一些新的进展,但更引人注目的还是一些新的治疗途径,例如,应用胃癌单克隆抗体制成免疫核素、免疫毒素和免疫抗癌剂以进行导向治疗、硼中子俘获治疗,应用 LAK 细胞或 TIL 细胞的生物反应调节治疗,以及细胞因子如 IL-2、TNF 治疗;局部非手术治疗包括光动力学治疗、冷冻治疗、局部药物注射治疗等的研究也比较活跃,而且初步用于临床,并获得一定的效果。诱导胃癌细胞向正常细胞分化作为一项对胃癌的治疗方法也在探索中。这些研究的进展预示胃癌的诊治将会取得更加令人鼓舞的成绩。

本书就上述各个方面扼要评介了胃癌的研究现状,并结合我科近十年来对胃癌的基础和临床研究的情况分章叙述。对各有关问题在国内外研究现状的介绍力求精要,及时反映当前的进展概况;对于研究方法的叙述力求具体翔实,有较强的可操作性,能为专业工作者提供参考;着眼于实用,可作为临床医务人员的诊疗工作指南。力争使本书除适合肿瘤专业医师、研究生外,也适合广大临床医师和高年级医学生阅读。

本书的出版,得到中国人民解放军第四军医大学及西京医院领导的鼓励和支持;除各章作者精心撰稿外,刘端祺同志在编辑、审校工作中花费了大量的精力;张南征同志在组织编写,刘宝瑞、梁淑文、唐杰同志在校阅原稿,曹晓燕同志在打印文稿,陈莉同志在绘制图表等方面作了很大的贡献;科学出版社娄朋逊同志为本书的编辑出版付出了很多劳动。谨对他们的辛劳表示衷心的感谢。

医学界前辈,我国卫生界的老领导钱信忠同志几十年来一直关心支持我们的工作,这次又为本书作序,给了我们极大的鼓励和鞭策。

由于本书涉及的范围广泛,研究进展日新月异,我们限于水平,疏漏误谬之处难以避免,敬希读者批评指正。

張學庸

1996 年 4 月 20 日于第四军医大学

目 录

序	钱信忠 (i)
前言	张学庸 (iii)
第1章 胃癌的病因学研究	张忠兵 王晓怀 (1)
第2章 胃癌的组织发生及致癌过程	陈希陶 (20)
第3章 肿瘤抑制基因与胃癌生物学行为的关系	刘宝瑞 张学庸 (26)
第4章 幽门螺旋杆菌与胃癌	刘端祺 张积仁 (37)
第5章 早期胃癌的内镜诊断	张南征 胡家露 (46)
第6章 胃癌标志物	戴 林 张学庸 (58)
第7章 胃癌单克隆抗体	樊代明 乔泰东 (81)
第8章 胃癌化疗的临床研究与应用	张积仁 刘端祺 张学庸 (97)
第9章 化学免疫交联物在胃癌导向治疗中的应用	黎 松 张学庸 (112)
第10章 胃癌特异性免疫脂质体的研究	徐 梁 张学庸 (134)
第11章 肿瘤硼中子俘获治疗与胃癌	徐 梁 张学庸 (150)
第12章 抗胃癌单克隆抗体及其免疫交联物的内化生物学	王福安 郭学刚 张学庸 (156)
第13章 胃癌的局部非手术治疗	张南征 周绍娟 张学庸 (180)
第14章 胃癌的免疫治疗	丁 杰 吴开春 (197)
第15章 cAMP 受体后信号系统与胃癌的诱导分化	唐 杰 张学庸 (208)
第16章 胃癌的预防	吴觉平 (220)
主要参考文献	(228)

第 1 章 胃癌的病因学研究

张忠兵 王晓怀

- | | |
|----------------------|----------------|
| 1. 实验性胃癌 | 4. 胃腔内环境 |
| 2. 化学致癌剂 | 4.1 残胃癌 |
| 3. 饮食、营养和微量元素 | 4.2 胆汁返流 |
| 3.1 食物中亚硝酸盐、硝酸盐及酰胺含量 | 4.3 幽门螺旋杆菌 |
| 3.2 高盐饮食 | 5. 机体免疫功能 |
| 3.3 碳水化合物 | 6. 癌基因和抗癌基因 |
| 3.4 水果、新鲜蔬菜和维生素 | 6.1 与胃癌有关的癌基因 |
| 3.5 微量元素 | 6.2 与胃癌有关的抗癌基因 |
| 3.6 食物的贮存和加工 | |

提 要

和其它恶性肿瘤一样,胃癌的病因十分复杂。近年来,随着分子生物学、分子免疫学、分子遗传学、流行病学和微生物学等现代医学科学技术的进展,对胃癌的发生和发展有了更深入的认识。各种动物的胃癌模型建立为进一步探讨胃癌的病因提供了行之有效的手段;化学致癌物诱发胃癌已经完全被证实,目前正在深入研究致癌过程中染色体、DNA 和基因等方面的改变;流行病学研究发现饮食、营养、微量元素、维生素、幽门螺旋杆菌感染、胆汁反流、胃粘膜免疫屏障和全身免疫功能等因素均在胃癌的病因中起着重要作用。特别是癌基因和抑癌基因的发现,从基因水平研究胃癌的发生和发展,必将对胃癌的发病机理取得重大突破,为胃癌的预防和诊治提供可靠的途径。

1. 实验性胃癌

实验性胃癌的建立是深入进行胃癌发生学研究的重要手段。理想的实验性胃癌模型必须具备下列要求:①致癌物质必须容易合成或取得;②能在各种动物中致癌;③致癌方法简单易行;④致癌周期短,癌变率高;⑤对癌变器官有特异选择性;⑥所诱发的肿瘤的病理类型、生物学行为、电镜下表现及组织化学改变等与人体癌肿有相似性。

实验性胃癌可以用化学致癌剂诱发,也可以用其它有致癌作用的物质制备。化学致癌剂多采用芳香多环烃或亚硝胺类化合物如 3-甲基胆蒽、3,4-苯并芘、7,12-二甲基苯蒽等。1967 年日本 Sugimura 等应用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)成功地诱发 Wistar 大鼠的胃腺癌。1982 年王晓怀等用 3-甲基胆蒽在 LACA 雄性小白鼠中成功地诱发出胃腺癌,诱癌率达 65.9%。以后许多作者相继在小鼠、仓鼠和犬等动物中均成功地用 MNNG 诱发出胃腺癌,而且方法简便,特异性较高,重复性好,诱癌率可达 70—100%。不但可观察到从癌前期病变至各期胃癌的病理组织学变化,而且癌肿的发生部位、大体类型及组织形态学均与人胃癌相似。

实验性胃癌模型的成功与否和实验动物的选择及实验方法密切相关。大鼠是最常用

的动物之一，饲养方便，胃癌诱发率高。大鼠的胃可分为两部分：前胃和腺胃。前胃占整个胃的 $1/3-1/2$ 左右，由鳞状上皮细胞构成。腺胃由腺上皮细胞构成。前胃和腺胃之间有高出粘膜的界嵴相隔。实验一般要求诱发大鼠腺胃癌。实验证明，不同种系大鼠的胃对致癌物的易感性不同。有人发现 Wistar 大鼠对 MNNG 较敏感，雄性大鼠的胃癌诱发率高于雌性大鼠。不同周龄的大鼠对 MNNG 的敏感性亦不同，一般幼龄大鼠较成年鼠更敏感。Kimura 等将 $83\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的 MNNG 溶液喂养周龄分别为 4、20、40 周的雄性 Wistar 大鼠，50—60 周后将大鼠处死作病理解剖，发现胃肠肿瘤发生率分别为 95%、74% 和 49%，其中胃腺癌发生率分别为 71.21% 和 18%。因此，一般选用 2—4 月龄、体重 100—200g 的大鼠进行实验。芳香多环烃类化合物可直接注射或包埋在胃壁内进行诱癌。有人将甲基胆蒽溶化在石蜡油中，经手术固定在腺胃粘膜面，也取得良好诱癌效果。MNNG 多溶于饮水中，用铝箔包裹或涂以黑色，避免遇光分解而失效，同时避光冷藏保存。给药方法有三种：①连续给药法。即从实验开始至结束每日给大鼠饮用 MNNG 溶液，诱癌周期一般需一年或一年半。此法给药时间持续，药物积累多，剂量大，诱发胃癌的发生率高，但胃外肿瘤发生率也较高。Sugimura 用 6 周龄的雄性 Wistar 大鼠进行研究，用 $33\mu\text{g/ml}$ MNNG 溶液饮用的 12 只大鼠 366—542 天后，有 8 只在胃腺部发生腺瘤，4 只为胃腺癌。另 4 只大鼠用 $83\text{ }\mu\text{g/ml}$ MNNG 溶液饮用 6 个月后改用 $167\text{ }\mu\text{g/ml}$ MNNG 饲养至 371—382 天，1 只发生胃腺癌和腺瘤，2 只发生腺瘤，1 只为腺瘤伴平滑肌瘤。胃肿瘤主要发生在幽门区和胃窦部，肿瘤大小由粟粒斑块样到指尖大小的结节，并侵及浆膜。但在十二指肠、空肠和近端肠系膜有肉瘤发生。②间隔给药法。有人选用 SD 系大鼠，用 80mg/kg MNNG 溶液喂养，每周一次，一共 12 周。给药后直至大鼠自然死亡（平均 226 天），病理解剖时发现，肿瘤多发于前胃（88/98），胃腺癌发生率仅 3/98。同时发现 30% 的大鼠有肝脏退行性改变、局灶性坏死和胆管增生性损害，可能单剂量过大引起。③限期给药法。即以实验开始连续给药 6—7 个月后停药连续饲养，直至自然死亡后进行尸检，发现胃腺癌发生率达 40%，而连续饲养同剂量 MNNG 的大鼠只有 16%，说明限期给药法诱癌率高，专一性强，目前多采用此法给药。

大动物中多选用猎犬制作实验性胃癌。犬的胃组织结构与人胃相似，可进行 X 线检查、内镜检查和活检，有利于对癌肿的发展过程、早期诊断、化疗效果评价等进行研究，但诱癌时间较长，一般要 2 年或更长时间，费用较高，饲养管理较困难。MNNG 化学性质不稳定，不能与食物混合喂养，而且容易诱发犬肠道平滑肌肉瘤而导致犬死亡。有人介绍用 MNNG 的乙基衍生物 N-乙基-N'-硝基-N-亚硝基胍（ENNG）能成功地诱发胃印戒细胞癌，诱癌特异性强，其大体形态、组织学分型及肿瘤转移的途径均与人胃癌相似，并且小肠肿瘤发生率低。ENNG 给药方法有两种：①将 ENNG 制备成 $1-1.5\text{g/L}$ 溶液储存，给药时再用自来水稀释至 $100-150\mu\text{g/ml}$ ，由犬饮用，容器需避光。给药 $150\mu\text{g/ml}$ 6 个月或 $100\mu\text{g/ml}$ 9 个月后停药，大都在 18 个月后出现胃癌。②将 ENNG 溶解在含 2% 吐温溶液中，混入犬的固体颗粒饲料中喂食，每日 2 次，持续 8 个月。由于固体食物在胃内停留时间较长，能延长药物与胃粘膜的作用时间，缩短诱癌时间，增加诱癌效果。

诱发的胃肿瘤必须符合以下条件才是实验性胃癌：①具有细胞和组织的异型性及癌化紊乱。②自主性浸润性生长。③有淋巴或其它组织器官的转移。④动物因肿瘤的发展导致死亡。⑤可以进行移植。实验性胃癌一般都经过粘膜损伤与增殖、腺瘤样增生等癌

前病变，早期胃癌和中、晚期胃癌等过程。因实验条件不同，各阶段发生的时间与表现形式可以不同。用 MNNG 诱发的大鼠和狗胃癌中，胃粘膜早期出现糜烂、萎缩、出血或溃疡，同时在溃疡边缘有腺体增殖，胃底腺、幽门腺及胃小凹上皮细胞减少或消失。病变部位即为癌肿好发部位。继续服药 20—30 周，出现腺癌样增生，腺体数量增多，细胞呈不典型增生。30 周以后可出现癌肿，并逐渐侵入粘膜下层和肌层。60 周后大部分发生胃腺癌，主要为高分化腺癌、未分化腺癌和印戒细胞癌，癌肿可侵及浆膜和附近组织，并有淋巴结及肝转移。用多芳香环烃诱发的胃癌中，最初出现胃粘膜颈粘液细胞增生，继之固有腺上皮细胞减少或消失，被不成熟的增殖性腺体所代替。在致癌剂的持续作用下，增殖的腺体渐渐出现不典型增生，最后发展成胃癌。

影响实验性胃癌诱发率的因素很多。有人在用 MNNG 诱发 Wistar 大鼠胃癌过程中，加 10% 氯化钠能显著提高胃腺癌发生率。可能高渗氯化钠能促使大鼠多饮水，使 MNNG 摄入量增加。同时氯化钠能损伤胃粘膜，破坏粘膜屏障。MNNG 诱癌过程中加服阿斯匹林、牛磺胆酸钠和碘乙酸酰胺等均能促进诱癌作用和缩短诱癌时间。胃切除、迷走神经切除和 X 线照射均可促进实验性胃癌的发生。

2. 化学致癌剂

1775 年 Pott 第一次报道扫烟囱工人发生阴囊皮肤癌以来，动物试验中已证明有效致癌物约 2 000—3 000 种左右。据估计，人类肿瘤 70—80% 为化学致癌物所引起。1987 年，国际癌症研究中心的专家工作组通过评审化学物质、化学物基团、工业过程、职业接触和不良生活方式的致癌危险性，核对动物实验数据，审核对这些因素所进行的遗传效应实验的发现，如 DNA 损伤、染色体效应、人体内的突变等，发现 628 种化学因素对人类有致癌性。其中明确对人类有致癌性者 50 种，可能有致癌性者 196 种（其中 37 种证据充分），对人类的致癌性尚未能进行评价的 381 种，对人类可能不是致癌物者 1 种。这些致癌物除少数属直接致癌物外，大部分属于间接致癌物。这些致癌物进入体内后先转变成化学性质活泼的活性基团如亲电子剂，再与 DNA、RNA 或核蛋白等大分子中的亲核基团结合导致 DNA 等结构上的损伤。DNA 的损伤会诱发或加强细胞的修复反应，如核苷酸、碱基或 DNA 交叉联结的切除修复，复制后重组旁路及跨越损伤后的 DNA 合成的错误修复等，导致基因突变和癌变。有些终致癌物还可能与 DNA 及蛋白质结合，改变细胞信息的正常表达。化学致癌过程中由激发和促进两个阶段组成。激发作用为致癌物引起的快速且不可逆的过程，使正常细胞转变成潜在癌细胞。促进（促癌）作用是缓慢和非特异性的，早期的促癌过程呈可逆性，但在癌细胞发展过程中往往不可缺少。

动物实验证明诱发胃癌的化学致癌物为多环芳香烃类化合物和亚硝基胺类化合物。多环芳香烃在胃上皮细胞微粒体中的功能性氧化酶作用下产生酚、醌、环氧化物、dihydrodiol 和 dihydrodiol 环氧化物。苯芘类化合物的激活就是通过形成 dihydrodiol 环氧化物与 DNA 的鸟嘌呤中的氨基发生反应。dihydrodiol 环氧化物是最主要的亲电子、致突变和致癌的代谢产物，其它代谢产物如酚、醌和环氧化物能协同苯芘类化合物的致癌性。亚硝基胺和亚硝基酰胺均是重要的诱发胃癌的化合物。亚硝基胺与多环芳香烃不同，仅仅在第一步需要靶细胞微粒体中的功能性氧化酶激活，形成羟化物。这种羟化物很不稳定，

能自发分解,产生反应性碳,并迅速使靶细胞内的DNA或蛋白质等大分子烃基化。亚硝基酰胺在水溶液中不稳定,故不需要代谢激活,在生理性pH下即能分解产生与亚硝基胺一样的反应性亲电子剂。亚硝胺类致癌物真正作用部位还没有完全证实。目前已经发现,使DNA发生烃基化部位可能在O⁶-CH₃-G、7-CH₃-G和C-CH₃-A。MNNG是一种活性致癌剂,不依赖酶的代谢作用而直接作用于胃粘膜引起癌变。MNNG是一种淡黄色的结晶化合物,熔点118℃,须干燥,避光冷藏。如用自来水稀释,能与水中的其它离子发生反应,降解为脱亚硝基化合物,失去致癌性。MNNG对胃有较高致癌特异性是因为MNNG口服后直接作用于胃粘膜,同时在胃酸作用下迅速转化成无致突变性和无致癌性的N-甲基-N-硝基胍(MNG),被组织吸收后很少引起其它脏器损害。MNNG进入胃内9小时,约90%转化成MNG从小便中排出,而大便中排出仅2%。MNNG的致胃癌机理可能是:①引起DNA中嘌呤核苷酸的甲基化,形成7-甲基鸟嘌呤和3-甲基腺嘌呤,从而改变DNA的遗传物质,诱发癌变。②改变细胞核染色质中结构蛋白的化学结构,如引起某些氨基酸中的ε-氨基发生硝基化和甲基化,使细胞发生突变。③抑制DNA聚合酶和核糖核酸酶,使DNA、RNA和蛋白质合成异常而癌变。④损伤DNA链,影响DNA的复制,造成子代DNA链的碱基缺失或碱基置换,从而引起基因突变,发展成胃癌细胞。二级氨和硝酸发生反应能生成N-硝基复合物。已经证实在胃内酸性环境下,食物中摄取的二级氨能生成亚硝胺。广泛用于食品着色和保存的添加剂多为亚硝酸复合物,能与胃液发生反应生成亚硝胺类化合物,而维生素C能抑制这种反应。近年日本的研究发现,用MNNG水溶液给雄性Wistar大鼠饮用或管饲(80mg/ml)28周后,79—100%的动物在前胃出现良恶性肿瘤(包括鳞状细胞乳头状瘤和腺癌),主要位于幽门部。25—30%的动物的空肠也出现腺癌。30%动物在肝脏出现囊肿,25—70%出现肝内血管瘤。说明MNNG可以诱发多种消化道肿瘤。

3. 饮食、营养和微量元素

在许多发达国家70年代以后胃癌有下降趋势。1930年美国胃癌死亡率在男性为各种肿瘤死亡率的首位,女性为第三位,1971年以后均下降至第八位。世界其它国家也有类似报道。1979年斯堪的纳维亚各国胃癌死亡率下降了65—73%,西欧各国下降了59—62%,澳大利亚下降了56%,前捷克斯洛伐克、日本和意大利下降了44%,北爱尔兰下降了41%。在美国的欧洲移民胃癌发病率低于出生国,在美国出生的移民后代的胃癌发病率与美国人相同。如夏威夷的日本人男性胃癌发病率为34.9/10万,而在日本大阪的同样人群则达91.4/10万。在夏威夷出生的日本人接受西方饮食者胃癌发病率低,仍保持食用腌制的蔬菜、干鱼或咸鱼者则发病率高。以上资料均证实饮食所含致癌物,食物成分和食品的加工、贮藏及运输等在胃癌的病因学中均起着极其重要的作用。

3.1 食物中亚硝酸盐、硝酸盐及酰胺含量

这三种物质均为致癌前体物,在体内和体外可通过亚硝化反应生成N-亚硝基类致癌化合物,包括亚硝胺和亚硝酰胺两大类。亚硝酰胺有直接致癌作用,不需要任何代谢激

活就可在胃内诱发胃癌，而亚硝胺在体内需要运转到肝脏等器官经有关酶的激活才能发挥致癌作用。流行病学调查表明，饮水和食物中硝酸盐、亚硝酸盐和酰胺摄入量高的人群，胃癌发病率也高。日本 1967 年胃癌发病率为美国的 8 倍，膳食中摄入的硝酸盐量较美国高 3 倍。

日本人经常进食的鲭鱼、东方狐鲣鱼及沙丁鱼的干制品含甲基胍 21×10^{-6} — 206×10^{-6} ，东方狐鲣鱼干制品含肌酐达 $4\,600 \times 10^{-6}$ ，而肌酐和甲基胍都能在体内亚硝化生成有强致癌活性的亚硝酰胺。亚硝酰胺在中性或碱性环境中不稳定，通过食物直接摄入的可能性很小。然而亚硝酰胺的前体物硝酸盐、亚硝酸和酰胺在饮水和食物中广泛存在。

进入体内的硝酸盐通过口腔和胃内的细菌还原为亚硝酸盐，并在胃内与酰胺产生亚硝化反应合成亚硝酰胺。鱼肉类食品在干制、加热、油煎和贮存过程中，肌酸脱水形成大量的肌酐，如油煎猪肉的肌酐量达 $3\,300 \times 10^{-6}$ 。加工食物中还广泛存在 N-亚硝基化合物。如腌肉、乳酪、脱脂奶粉、咸水鱼、啤酒中发现有 N-亚硝基二甲胺（NDMA）、N-亚硝基吡咯烷（NPNR）、N-亚硝基哌啶（NPIP）。

食物中的硝酸盐和亚硝酸盐主要来源是：

（1）咸肉、香肠、火腿、肉类罐头等肉制品加工过程中，经常加入硝酸盐和亚硝酸盐作为发色剂和防腐剂。18 世纪美国人习惯用硝酸盐和亚硝酸盐处理鱼肉和蔬菜，故胃癌发病率高。1925—1982 年用亚硝酸盐类物质处理的食物下降了 75%，此期间胃癌死亡率也下降了三分之二。目前，据美国 FDA 统计，约有 7% 的食品仍用亚硝酸盐处理。腌、熏鱼肉中大量亚硝酸盐类物质可能是沿海地区胃癌高发区和日本人胃癌发病率高的原因。我国福建省是胃癌高发地区。这里的居民喜欢食用鱼酱。有人对 49 份鱼酱进行分析，发现未硝基化前含 N-亚硝基复合物为 0.2 — $16 \mu\text{mol/L}$ ，在 pH2—7 进行硝基化后增加 100—4 800 倍。在硝基化的样本中，40—50% 亚硝胺不能用有机溶剂提取，易挥发者占 1—2%。6 个硝基化的鱼酱样本中有 2 个能引起 DNA 甲基化。而家庭自制的鱼酱中含有肿瘤促进剂样物质，并有明显基因毒性。近年来日本人饮食欧化，减少了腌、熏鱼肉的食用量，也许是其胃癌下降的原因之一。欧化食品中多为凉拌菜和冷冻食品，除这些食品中含较多维生素外，细菌产生的亚硝胺类物质较少是重要原因。

（2）使用大量硝酸盐化肥的土壤中生长的农作物和瓜果蔬菜内硝酸盐含量很高。智利是胃癌高发区。在 17 个省份的统计中，发现使用硝酸盐肥料与胃癌死亡率之间相关系数为 0.77，说明关系密切。哥伦比亚、匈牙利、丹麦和英国也发现胃癌的发病率与大量使用含亚硝酸盐的肥料有关。

（3）大量使用硝酸盐化肥导致饮水中的硝酸盐含量明显增高。我国山西省垣曲县是胃癌高发区，该县饮水中硝酸盐含量普遍高于低发县。河南牟平县也是胃癌高发区。有人对 178 例成人进行饮水的硝酸盐和亚硝酸盐进行测定，同时进行胃镜检查观察胃粘膜病变程度，结果发现当地饮水中硝酸盐的含量很高，达 109.6mg/L 。不同的井水所含硝酸盐的浓度也不同。同时发现胃粘膜的病变程度与硝酸盐的含量呈正相关，说明饮水中硝酸盐的含量在胃癌的病因学中起重要作用。

（4）新鲜蔬菜和烹调过的食物在室温下存放 24 小时后，所含的硝酸盐转化为亚硝酸盐。西北和东北等地区的胃癌高发区均有长期食用泡菜的习惯。大量事实和实验证明泡菜等腌制蔬菜中的亚硝酸含量高，并有致癌作用。胃内亚硝酸盐含量还与口腔和胃内的

细菌数量密切相关。正常胃液 pH 条件下,进入胃内的硝酸盐几乎不转化为亚硝酸盐。胃酸缺乏的病人如恶性贫血和重度萎缩性胃炎病人胃内细菌繁殖。在胃液 pH 大于 5 时,硝酸还原菌数量和活性明显增高,从而将进入胃内的硝酸盐大量还原为亚硝酸盐。

3.2 高盐饮食

有报告指出,摄入大量食盐与胃癌的发生有关。例如美国和新西兰等国家每天每人摄入盐量为 10g,胃癌发病率很低。盐摄入量每天每人 12—15g 的国家胃癌发病率较高。日本、芬兰及大多数东欧国家胃癌发病率很高,他们盐摄入量每人每天超过 15g。60 年代以后,由于冷冻技术的使用和盐摄入量降低,至 1982 年,胃癌死亡人数只占癌死亡人数的 29%。可见盐在胃癌的发生中起着一定作用。高盐食物可能与亚硝酸胺的致癌作用有关。亚硝酸胺的合成通常要在 pH 1—3 的范围内才能进行。高盐食物引起胃腔高渗,促进胃酸分泌,为亚硝酸胺提供酸性环境。海盐内含有较多硝酸盐,咸鱼肉类食品中含有丰富的酰胺。动物实验表明高盐饮食可增加胃粘膜癌变。小鼠喂养 7% 氯化钠后能引起急性胃炎,同时增加多环芳香烃类物质和其它致癌物质的吸收而癌变。长期高盐食物可引起胃粘膜萎缩,胃酸分泌减少而使胃内细菌过度生长,使硝酸盐还原为亚硝酸盐。总之,高盐饮食增加了胃粘膜的负荷及损伤,促进了致癌物对胃粘膜靶细胞的起始攻击,使其癌变。

3.3 碳水化合物

有很多资料表明,人群的社会和经济地位低下与胃癌有关。美国和欧洲等经济发达国家恶性肿瘤及胃癌的发病率低于经济不太发达的第三世界国家。美国和英国的煤矿工人、鞋匠、纺织工人、农民和渔民胃癌发病率和死亡率均较高,可能与摄入高碳水化合物有关。Hakama 等曾作了国际性调查,发现每人谷物消耗量与胃癌死亡率之间的相关系数为 0.75。动物实验表明高碳水化合物饮食可损伤胃粘膜,增加对致癌物的吸收。也有人认为高碳水化合物本身并不一定有损害作用,关键在于高碳水化合物所伴随的低蛋白摄入量而引起胃粘膜损伤后修复功能减弱,或者使胃液中分解硝酸盐和亚硝酸盐类物质的酶类减少。但也有报道认为高碳水化合物与胃癌的发病率和死亡率之间无直接相关性。

3.4 水果、新鲜蔬菜和维生素

水果和新鲜蔬菜的用量与胃癌死亡率呈明显负相关。中国和哥伦比亚等温带气候国家胃癌发病率高。与热带相比,全年的蔬菜和水果用量不匀可能是胃癌死亡率呈由北向南梯度变化的原因。美国自 1930 年以来,日本自 1950 年开始,水果和蔬菜食用量增加,继而观察到胃癌死亡率明显下降。日本和我国目前胃癌发病率和死亡率均明显下降,但仍较欧美等国家为高,除其它因素外,食用蔬菜时掺入较多胃癌危险因子(如盐和烃类物质等)或蔬菜保存和食用方法不当(如煮熟后食用及保存,破坏大量维生素)有密切关系。新鲜蔬菜本身含致癌物少,而且含有丰富的维生素 A、维生素 C、维生素 E 和其

它一些抗癌物质，在预防胃癌的发生和发展中起重要作用。

维生素 A 是维持上皮组织的正常增生和分化的重要因素。许多证据表明，膳食中的维生素 A 和胡萝卜素可减少患胃癌的危险性。维生素 A 与胃癌的相对危险度为 0.84。中晚期胃癌病人血液中维生素 A 含量很低，动物实验也发现维生素 A 能抑制甲基胆蒽诱发的早期鳞状上皮细胞癌。Shambenger 认为，维生素 A 的抑癌作用是由于破坏癌前细胞溶酶体的稳定性使溶酶体内的水解酶释放进入细胞浆，促进肿瘤细胞的退化。Hill 等认为维生素 A 能改变致癌物的代谢，抑制肝微粒体酶对苯并(a)芘和其它多环芳烃化合物的代谢活性，从而阻止它们转化成终致癌物。也有人认为维生素 A 可增强动物的免疫反应，增强对肿瘤的抵抗力。1992 年日本 Tsugane 等对 4 个胃癌死亡率不同地区 40—49 岁人的 24 小时血清和尿中维生素 A、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、番茄红素、氯化钠、硝酸盐、N-亚硝基吡咯氨酸、N-亚硝基含硫吡咯氨酸和 N-亚硝基甲硫吡咯氨酸进行测定，发现尿中 NaCl 排出量与胃癌的死亡率密切相关，尿中 N-亚硝基含硫吡咯氨酸和 N-亚硝基甲硫吡咯氨酸含量在胃癌低发区中年人中低于胃癌高发区者。作者认为，对日本人来说，盐的摄入量在胃癌的发生发展中起重要作用，N-亚硝胺酸类和番茄红素与胃癌的死亡率有关，而维生素 A、C 和 E 及 β -胡萝卜素未发现直接与胃癌死亡率有关。但也有人发现用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)诱发胃癌的实验中，同时服用 β -胡萝卜素的大鼠明显减少 MNNG 产生的脂过氧化物和鸟氨酸脱羧酶，68.7 $\pm$ 0.3 天后胃癌的发生率仅 40.7%，而未加服 β -胡萝卜素的大鼠 40.7 $\pm$ 9.5 后天胃癌的诱发率达 71.6%。说明 β -胡萝卜素可能对预防胃癌的发生起一定作用。

维生素 C 与胃癌的关系更为密切。有文献报道英国大不列颠地区因维生素 C 摄入量最低，总的癌肿发病率（包括胃癌）均升高。冰岛维生素 C 消耗低而胃癌发病率明显增高。挪威人中胃癌危险性随维生素 C 摄取水平减低而增高。维生素 C 与胃癌的相对危险度为 0.65。有人在 3-甲基胆蒽诱发小鼠胃癌实验过程中，曾观察 23 只 LACA 小鼠每天饮用新鲜配制的含 1.25% 维生素 C 的水（平均每天为 1.2—1.6mg/kg 体重），胃腺瘤样不典型增生和腺癌的诱发率分别为 50% 和 27.8%，明显低于没有饮用含维生素 C 的小鼠组（诱发率分别为 77.3% 和 65.9%），说明维生素 C 有明显抗癌作用。维生素 C 抗癌作用的机理是抑制亚硝酸盐与食物中的仲胺、叔胺相结合，生成具有强致癌作用的亚硝基化合物，同时抑制组织细胞对致癌化合物的转化，甚至可使已转化的细胞逆转。也有人认为维生素 C 通过调节机体免疫功能抑制胃癌的发生。在制备胃癌动物模型的同时，用非特异性酯酶(ANAE)方法监测实验小鼠血中 T 淋巴细胞，发现饮用维生素 C 的小鼠血中 T 淋巴细胞明显高于未饮用维生素 C 的小鼠（见表 1-1），说明维生素 C 也通过提高机体免疫功能发挥抗胃癌作用。

维生素 E 与胃癌的关系也很密切。维生素 E 是自由基清除剂和抗氧化剂，防止维生素 A 和不饱和脂肪酸被氧化而产生过量的过氧化脂质。缺乏维生素 E 时，组成生物膜的脂质（主要是不饱和脂肪酸）容易生成过氧化脂质，使细胞膜和线粒体及溶酶体等有膜结构破裂分解，造成代谢、功能和形态的改变。长期缺乏维生素 E 可引起早衰及胃癌的发生。维生素 E 能抑制体内致癌物亚硝胺的形成，抑制致癌物所产生的自由基，保护细胞的正常分化。同时维生素 E 也能增强机体的免疫功能，发挥抗肿瘤作用。

表 1-1 不同时期血 ANAE 阳性淋巴细胞

组 别	第 8 天 ANAE (%)	第 15 天 ANAE (%)	第 30 天 ANAE (%)	第 90 天 ANAE (%)	第 150 天 ANAE (%)
对照组		71.8±2.56	66.8±0.68	68.8±3.35	67.4±2.44
饮维生素 E 组		39±6.15	41.7±2.23	48.8±4.73	72±0.00
非饮维生素 C 组	61±3.34	28.5±3.38	32.4±3.98	38.2±3.38	43±2.50

3.5 微量元素

现已公认,许多微量元素对机体稳定正常的内环境是必需的。微量元素参与三分之二以上酶的活性、造血、免疫和三大代谢的调节,它们代谢水平的改变可能就是某些病理改变的原因。国际癌症机构根据系统化的实验和流行病学资料,将具有致癌作用的全部化学物质分为三组:第一组包括 23 种物质和 7 种工业产品,它们对人的致癌作用已经十分肯定。其中有微量元素砷、铬及其化合物。第二组物质对人可能有致癌作用,包括铍、镍和镉等。已有人用砷的三氧化物诱导胃癌的动物模型获得成功。锌与胃癌的关系没有定论。有人证实锌能抑制甲基胆蒽和二甲基苯蒽诱发的癌变。David 发现,缺锌对甲基苄基亚硝胺诱发的大鼠食管癌和胃癌是对照组的 2 倍。临床上发现胃癌患者血清锌水平下降。但也有报道,胃癌的发生与口服锌过多有关。此机理仍不清楚。

近年的研究发现部分微量元素参与胃癌的诱导和发生,还有某些微量元素对胃癌有明显拮抗作用。硒及硒化合物无论对胃肠道真性肿瘤的发生,还是对化学致癌物(亚硝胺和二甲基苯胺)诱导的恶性肿瘤以及对移植瘤的发生均表现出抑制作用。有人认为硒能激活抗肿瘤免疫,也有人认为硒能抑制 DNA 的合成。硒能激活谷胱甘肽过氧化物酶的活性,保护细胞免受氧自由基的损伤作用。因此认为硒能作为胃癌的预防剂。但也有不同意见。1993 年 Vav-den-Brandt 等对 120 852 个 55—69 岁的荷兰人进行 3 年随访研究,发现 104 例胃癌。其中男性患者有明显血清硒的降低,但女性患者中未发现。他们认为硒与胃癌和结直肠癌均无明显负相关关系。钙与胃癌的关系也受到重视。1992 年日本 Nishikawa 等在用 MNNG 诱导大鼠胃腺癌动物模型时,发现每天饮用氯化钙的大鼠胃腺体出现癌前性不典型增生的发生率显著低于未饮用氯化钙溶液者。饮用 1% 氯化钙溶液者的诱发率显著低于饮用 0.2% 浓度者。1993 年日本 Tatsuta 等用 MNNG 诱导 Wistar 大鼠的动物模型中也发现,喂养缺乏钙(含钙仅 0.01%)食物的大鼠引起胃窦粘膜中去甲肾上腺素浓度和胃窦上皮细胞标记指数增加,胃癌的诱发率也明显提高。其机理并不十分清楚。有人认为可能与去甲肾上腺素的增加,导致胃窦上皮细胞的增殖增加有关。国内有人报道胃癌与铜和硒有关。他们对 48 例胃癌病人血清铜测定,明显高于对照组,而血清硒却明显低于对照组。胃癌组织中铜的含量为 $13.5 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$ 组织干重,而非胃癌组织仅为 $7.1 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ 组织干重。动物实验证明,硒有抑制某些致癌物质的致癌作用。硒的缺乏能使 NK 细胞杀伤作用明显降低,有利于肿瘤的生长。高铜能引起体内血液、肝脏等组织硒含量降低,含硒的酶活性明显降低。什么原因导致胃癌的铜增加?有人认为可能恶性肿瘤细胞表面唾液酸转移酶活性增高,它使行将分解的铜蓝蛋白重新唾液酸化,避免被分解。铜蓝蛋白能促进肝细胞增殖。也有人认为硒和铜在胃癌的发生中不起作用。

3.6 食物的贮存和加工

随着工业发展,电冰箱及各种食物和蔬菜保鲜技术广泛应用和普及,使食物贮存和运输方式等发生根本变化,人们可以常年食用新鲜蔬菜和水果,减少了腌熏食物的制备。有人提出,在 2°C 时硝酸盐自发转为亚硝酸盐的过程几乎完全被抑制,从而减少了亚硝酸盐的摄入量,故在发达国家胃癌下降与食物广泛冷藏有密切关系。美国1953年89%的家庭有一台电冰箱,故美国的胃癌发病率显著下降。日本也在1960年开始迅速普及电冰箱,胃癌发病率也明显下降。食物的加工也与胃癌有密切关系。美国及其它欧洲国家以生冷食物为主,可以保存食物中抗癌的有效成分。中国等亚洲国家食用煮、炸、煎等食品较多。蛋白质和氨基酸本身无致癌作用,当在高温下加工(超过 150°C 以上)可使它们裂解成为致癌性物质。如干鱼和烤制肉时生成杂环胺,具有致癌作用。不饱和脂肪酸过度加热产生过氧化物和胆固醇环氧化物,具有致癌作用。糖焦化后的产物也具有致癌作用。

4. 胃腔内环境

正常人空腹胃液含 10^2-10^5 菌落形成单位(cfu/ml)。一般在10cfu/ml,主要由链球菌、奈瑟氏球菌、微球菌、乳酸杆菌、韦荣球菌和口腔产黑拟杆菌等。目前普遍认为,胃内pH是决定胃内菌群的主要因素。pH <4 时,胃内许多细菌被杀死,细菌酶的活性受到明显抑制,一般细菌总数少于 10^3 cfu/ml。当pH >4 时,胃处于低酸或无酸状态时,某些不消化细菌群即在胃内定植。pH为5时,胃内硝酸还原菌的数量达到最高水平,不再随pH的升高而增加。硝酸盐还原酶的最适pH为7左右,胃液内亚硝酸盐浓度几乎随pH的升高而直线上升。胃腔内环境与胃癌的关系主要表现在残胃癌、幽门螺旋杆菌感染和胆汁反流与胃癌发生的研究上。

4.1 残胃癌

近年研究认为,良性病变胃切除10年后残胃癌发生率显著增加与胃内细菌感染密切相关。手术切除胃窦和部分胃体后,胃泌素分泌减少,壁细胞数量和分泌也减少,胃粘膜得不到胃泌素的营养并受损而萎缩,导致胃酸降低。胃窦及幽门被切除后胃蠕动无力,排空障碍,胆汁返流,形成胃内中性或偏碱性环境。食物或返流液把口咽部细菌或下消化道细菌带入胃内,引起粪链球菌、粪类杆菌、大肠杆菌、变形杆菌和克雷白杆菌等增殖,使空腹胃液内硝酸盐还原菌超过 10^5 cfu/ml,并随pH升高而增加。有人随访毕罗氏Ⅱ式胃切除后15—20年的150例患者中,发现149例的空腹胃液有大量细菌生长,平均每例检出6.8株,厌氧菌占三分之一,且多为粪菌群。硝酸盐还原菌和某些非硝酸盐还原菌如韦荣球菌和流感嗜血杆菌能催化亚硝基反应,促进亚硝酸盐和N-亚硝基化合物的合成。有人测定残胃胃液的 NO_2 浓度($5.73\mu\text{mol/L}$),发现明显高于正常对照组($3.29\mu\text{mol/L}$)。胃液中许多厌氧菌和类菌群还能分解返流入胃的结合型初级胆酸,生成既可损伤胃粘膜屏障又能致癌的游离型次级胆酸(脱氧胆酸是癌启动因子,石胆酸是癌

变启动因子和诱变物)。大肠杆菌、梭状芽胞杆菌和脆弱杆菌等含有较高活性的 7α -羟基类固醇脱氢酶,能分解胆汁产生次级胆酸和石胆酸。

4.2 胆汁返流

有人在 Wistar 大鼠的实验中发现,8 只只有胆汁返流的大鼠有 2 只诱发胃癌,29 只既有胆汁返流又有胰十二指肠液返流的大鼠有 11 只发生胃癌。也有人发现胆汁通过幽门返流的大鼠 41% 发生胃癌,胆汁通过胃空肠吻合口返流大鼠 31% 发生胃癌。流行病学调查也发现胆汁返流性胃炎与胃癌呈正相关。其机理除可能胆汁返流到胃,使胃内 pH 值升高,有利于胃内菌群的生长,分解产生亚硝胺类等致癌物外,更重要的是胆汁本身。胆汁内含有胆汁酸及其盐类和溶血卵磷脂等可直接破坏胃粘膜,引起胃粘膜的慢性炎症。胆汁内的胆酸在胃内细菌作用下生成脱氧胆酸和石胆酸。已经证实脱氧胆酸是癌的启动因子,石胆酸不但是癌的启动因子,而且是癌的诱变剂,可能在胆汁返流性胃炎转化成胃癌中起重要作用。

4.3 幽门螺旋杆菌

本书第 4 章中有专门论述。

5. 机体免疫功能

肿瘤的发生与机体的免疫监视功能密切相关。人的癌肿发生频度随年龄增加而升高,而人的免疫应答和监视功能却随年龄增加而下降,呈负相关。免疫缺陷和长期使用免疫抑制剂的患者癌肿发生率高。新生动物摘除胸腺后给予病毒和化学致癌剂后,诱癌率明显升高。化学致癌剂、致癌病毒和放射线等主要致癌因素都具有抑制免疫监视的功能。有人报道 9 例丙种免疫球蛋白缺乏的患者中 5 例发生胃癌。宿主抗肿瘤免疫监视包括自然免疫和特异性免疫。自然免疫由巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)等释放淋巴因子或直接破坏恶变的细胞。特异性免疫由肿瘤细胞抗原诱导机体产生或激活特异性免疫细胞杀伤癌细胞。国内外报道胃癌患者的自然免疫和特异性免疫功能均明显失调。笔者用 Ia 和 OKT 单克隆抗体对 20 例胃癌和正常人 17 例周围血淋巴细胞进行研究,发现正常人 T 淋巴细胞总数(OKT_3)为 74.03 ± 2.19 ,其中辅助性 T 淋巴细胞(OKT_4)为 49.02 ± 3.88 ,抑制性 T 淋巴细胞(OKT_8)为 28.98 ± 3.89 ,B 淋巴细胞(Ia 细胞) 20.86 ± 2.98 , OKT_4/OKT_8 比值为 1.72。但胃癌患者周围血中 OKT_4 阳性细胞(39.33 ± 7.29)明显低于正常人, OKT_8 阳性细胞(36.26 ± 7.21)却显著增加,而 OKT_4/OKT_8 比值(1.15)显著低于正常人。说明胃癌患者的全身免疫功能明显失调。

胃肠道粘膜含有大量免疫细胞和淋巴样组织,是重要的免疫器官。我们的研究发现,胃粘膜上皮组织内有 IE 淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte, IE 淋巴细胞),主要是 OKT_8 阳性细胞,分布在上皮细胞基底层。胃粘膜固有层散在分布 T 淋巴细胞、各种抗体产生细胞和巨噬细胞等免疫细胞,少数胃粘膜可见散在淋巴滤泡。抗体产生细胞主要以