

5095812

环境与癌



NO. 5095812

上海科学技术情报研究所

环 境 与 癌

•
上海科学技术情报研究所出版

新华书店上海发行所发行

上海商务印刷厂印刷

•
开本: 787×1092 1/32 印张: 6.875 字数: 160,000

1976年7月第1版 1976年7月第1次印刷

印数: 1—42,700

代号: 151634·283 定价: 0.90 元

(限国内发行)



50.955/2

KG05/05

前 言

毛主席教导我们：“应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。”为了有效地预防癌症，必须了解引发和助促癌症的各种原因。在毛主席革命路线的指引下，我国近年来已对常见癌症的病因和发病学进行了不少研究。无产阶级文化大革命以来，特别是在当前全国人民学习无产阶级专政理论的高潮中，又出现了一支以医务工作者和群众相结合的防治癌症的广大队伍，他们在与肿瘤作斗争中已积累了越来越多的经验，并结合我国具体情况，取得了不少独特的成绩。但肿瘤病因和发病学研究涉及面很广，故还存在不少尚待解决的问题，因此了解国外研究工作的最近动态，遵照毛主席“洋为中用”的教导，可以有利于我们的工作。

本书是美国第二十四次肿瘤基础研究年会上宣读论文全集(Environmient and Cancer, 1972, Faltimore, The Williams and Wilkins Company)的详细节译。译文对原文中吹嘘美国和西方资产阶级文化及其轻视第三世界国家的内容作了删减，主要反映近期癌症病因研究的各种方法和见解。有些观点是形而上学的，我们应当根据唯物辩证法加以识别和批判。宣读论文后的讨论表明对若干问题存在分歧意见(讨论者姓名仍用原文)。原书宣扬资产阶级的技术至上观点，是错误的，有害的，我们必须以无产阶级政治挂帅来反对资产阶级的纯技术观点，并用事实来说明它的虚伪性。为了及早发行本书以供参阅，未将每篇文末所附参考文献表付印，需要查询的同志请向上海科技图书馆或上海科学技术情报研究

所索阅。

本书由我所王衡文同志翻译，姚鑫同志审阅，并请上海第一医学院公共卫生系劳动卫生教研组协助审阅，在此表示感谢。

由于我们水平有限，译文中如有错误或不妥之处，请同志们批评指正。

上海实验生物研究所

1976.3.

序

目 录

序

- 一、研究化学致癌作用的机转和控制的途径.....(1)
- 二、环境与癌：发现和消除环境中的危害物.....(17)

第一部分：鉴定环境性危害物

- 一、引言.....(23)
- 二、地理病理学在环境致癌研究中的作用.....(31)
- 三、职业性癌的现状.....(41)
- 四、在生物学条件下致癌性亚硝胺类的形成.....(50)
- 五、空气中的致癌物.....(57)
- 六、医源性癌.....(69)
- 七、环境中的放射性危害.....(77)

第二部分：环境性癌的引癌机转

- 一、引言.....(92)
- 二、哺乳类动物细胞的突变.....(97)
- 三、微粒体羟化酶：引癌机转及其在多环性碳氢
化物活性中的作用.....(106)
- 四、酶性反应和癌变.....(117)
- 五、瘤性生长的生物学和形态学评价.....(126)
- 六、致癌性猴腺病毒在人细胞中的繁殖和转化能
力.....(133)
- 七、癌变中的分子转译因子：转移核糖核酸的作
用.....(141)
- 八、内源性和外源性 RNA 肿瘤病毒基因组在化

学癌变中的作用.....(147)

第三部分：环境性癌取决于宿主的因素

一、皮肤癌变中遗传和环境因素的相互作用.....(163)

二、内分泌因子和癌的关系.....(167)

三、无菌大鼠的自发和诱发性肿瘤.....(179)

四、宿主防御失败在恶性肿瘤病因和发病中的作
用.....(185)

五、实验模型和人癌变之间的关系(小组讨论).....(197)

六、动物模型是否能预料对人致癌.....(204)

一、研究化学致癌作用的 机转和控制的途径

E. C. Miller; J. A. Miller

1775 年 Pott 对扫烟囱者多发阴囊癌的观察开始引起了对化学致癌的注意。1895 年, Rehn 报道苯胺染料工人多发膀胱癌。嗣后的许多研究指出, 许多纯化合物和混合物对人类有致癌性, 例如某些煤焦油、卷烟的烟、乙萘胺、4-氨基联苯、联苯胺、N, N-二(2-氯乙基)乙萘胺、镍化物、铬化物和石棉。目前重要的问题在于: 1. 人类癌症有多大比例为化学物质所引起? 2. 化学致癌的分子机转如何? 3. 如何保护人类免受化学物质的致癌影响?

Higginson (1969, 1971) 根据流行病学的资料认为 80~90% 人类癌症和环境性因子密切相关。在皮肤癌方面, 主要环境性因子为紫外线照射。但由于人类对已知化学致癌物的敏感性, 以及此外还存在着许多对动物致癌的化学物和在结构上同已知致癌物类似的致癌物, 所以认为其他部位的癌症很可能为化学致癌物所引起。肿瘤病毒在人类癌症中的作用尚不明确, 但也是不可忽视的环境性因子。重要的问题在于病毒对人体单独作用、同化学物质共同作用以及在化学和物理作用的基础上发生影响的程度究竟如何? 如果有些

化学物质能活化病毒或同病毒协同发生作用，那么去除致癌性化合物是最为可行的预防措施。在人的内外环境中识别并控制化学、病毒和物理性致癌因子已成为肿瘤研究的重要任务。

有关药物及其他异己化合物的代谢知识主要是关于解毒或灭活的过程。但近年来日益注意阐明活化过程，即进入机体的物质如何转变为更有直接生物学作用的形式。已着重研究致癌物在机体内的最终致癌体，即直接作用于敏感细胞成份的形式。已知致癌性烷化剂为强亲电子物质，本身即为最终致癌体。大部分其他致癌物需先经代谢(一般是酶性的)才变为最终致癌体。首先必须了解致癌物在体内的活化过程，才能知道这些物质如何同细胞成份相互作用引起癌症，并估计人类环境中可能存在的致癌性化合物。

芳胺和芳酰胺的活化

作者等在 1947 年首先观察到致癌物在体内的活化作用：饲喂致肝癌物 N, N-二甲基-4-氨基偶氮苯的大鼠肝内具有同蛋白质结合的偶氮染料。也观察到这些同蛋白质结合形式的量和癌的发生有一定的相关。嗣后陆续发现动物摄入各种致癌性芳香胺、酰胺及其他化合物后，其敏感组织中具有同蛋白质、RNA 及 DNA 结合的衍生物。一般说来，在许多不同的情况下，和大分子结合的各种致癌性衍生物的量彼此间有一定的平行性，似乎致癌物的同一衍生物和各种大分子结合。

1960 年开始了解芳香性胺和酰胺的代谢性活化过程。给大鼠对多种组织致癌的 2-乙酰氨基苄后，它部分地被代谢为

N-羟基-2-乙酰氨基芴，它和乙酰氨基芴的苯环羟基衍生物不同，比原来的酰胺具有更活跃和多方面的致癌性，特别在给药局部尤甚，对大鼠和其他啮齿类动物均如此。N-羟基-2-乙酰氨基芴比原来的酰胺更能同大分子结合。嗣后的研究指出，N-羟基化是绝大部分致癌性芳香胺和酰胺的活化过程的关键。

虽然芳香性羟基胺特别在弱酸性条件下有一些反应活性，芳香性氧肟酸在生理条件下同亲核物质一般无反应性。因此，这些物质似乎需要进一步的代谢以在机体内显示活性。后来发现，氧肟酸和羟基胺的酯类有亲核的反应性，而且，当大鼠摄入原来的氧肟酸或羟基胺时，分析其肝脏，可发现这些物质的酯类在管内的一些反应产物。因此，发现了第二个代谢活化步骤的原始型式。例如，N-羟基-2-乙酰氨基芴的酯类能在pH中性时，不经酶的作用同蛋氨酸、半胱氨酸、色氨酸、酪氨酸以及核苷和核苷酸中的鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶发生反应；与蛋氨酸的反应产生硫的衍生物，后者又分解为1-和3-甲巯基-2-乙酰氨基芴。这些甲巯基衍生物也能从饲喂2-乙酰氨基芴或其羟基衍生物的大鼠肝内释出。N-羟基-2-乙酰氨基芴的酯类和鸟嘌呤及去氧鸟嘌呤的反应产物已鉴定为N-(鸟甬-8-)和N-(去氧鸟甬-8-)2-乙酰氨基芴。摄入2-乙酰氨基芴或其羟基衍生物的大鼠肝的核糖核酸的降解作用主要产生N-(鸟甬-8-)2-氨基芴，但也有少量的N-乙酰衍生物。对致肝癌物N-甲基-4-氨基偶氮苯的研究，得到类似结果。N-苯甲氧基-N-甲基-4-氨基偶氮苯是N-羟基-N-甲基-4-氨基偶氮苯的合成性酯，它在pH中性时不经过酶作用可同蛋氨酸、高半胱氨酸(巯基丁氨酸)、酪氨酸、半胱氨酸和色氨酸，以及含鸟嘌呤的核苷或核苷酸结合。绝

大多数反应产物已得到鉴定，而从摄入 N-甲基-4-氨基偶氮甲苯后大鼠肝脏的蛋白质和核酸中也能分离出这些衍生物。

N-羟基-4-乙酰氨基苄能使大鼠肝和其他组织生癌，有人对此化合物结合蛋白质和核酸的情况进行了研究，得到类似结果。N-乙酰氧基-4-乙酰氨基苄在大鼠皮下局部注射比 N-羟基-4-乙酰氨基苄的致癌性强，并能在 pH 中性时不经酶的作用同蛋氨酸结合。这一反应有四个产物，每一个都含有蛋氨酸内硫-甲基中的氟。根据质谱，它们的分子量属于甲硫基-4-乙酰氨基苄。大鼠给 N-羟基-4-乙酰氨基苄以后，其肝脏蛋白内可分离出以上四种管内产物的三种。将分离出的物质同合成的物质进行比较，目前确定其中的一个为反-3-甲硫基-4-乙酰氨基苄，N-乙酰氨基-4-乙酰氨基苄也和核苷和核苷酸内鸟嘌呤、腺嘌呤及尿嘧啶结合，但程度逊于 N-乙酰氨基-2-乙酰氨基苄。

以上资料有力地提示，致癌性氧肟酸和羟基胺的体内致癌反应至少有一部分是由于形成了相应的酯类，这些酯类比原来的化合物更接近于最终致癌形式。但还不能知道是那些酯起作用，是它们本身还是其他有关物质在体内起作用。因为这些酯类反应性强，和亲核物质作用后立即失去酰基，故难在体内实验直接测定。但大量资料指出，N-羟基-乙酰氨基苄在体内的致癌作用是由于在大鼠肝形成硫酸酯。已证实大鼠肝内有一个酶可将 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸盐的磷酸根转移到 N-羟基-乙酰氨基苄分子上，而不同啮齿动物肝内此转硫酶的活性又同该氧肟酸对其肝的致癌性存在着相关。雄性大鼠转硫酶活性，对 N-羟基-2-乙酰氨基苄致癌作用的敏感性，以及肝内同蛋白质结合的该化合物的蛋氨酸衍生物，都高于相应雌性大鼠及其他种类雄性动物、或切除内分泌腺

的雄性大鼠。雄或雌大鼠摄入 N-羟基-2-乙酰氨基芴后，其肝内同 RNA 及 DNA 结合的 N-(鸟嘌呤 8)-2-乙酰氨基芴的量和各自转硫酶的活性相平行，但主要的同 DNA 结合的 N-(鸟嘌呤-8)-2-氨基芴对雌雄鼠并无量的差异，似同转硫酶活性无关。

在动物实验中，如果使动物摄入对位羟基乙酰替苯胺，该物质以硫酸酯的形式从尿中排出，使机体的硫酸盐储备耗竭。此时如再给 N-羟基-乙酰氨基芴，仅能从肝脏蛋白中分离出少量的 1-和 3-甲巯基-2-乙酰氨基芴。如给大量 N-羟基-乙酰氨基芴再给硫酸根离子以补充体内储备的不足，则从大鼠肝脏蛋白中分离出的 1-和 3-甲巯基衍生物的量增多。给其他阴离子根对衍生物量无影响。若在给大鼠 N-羟基-乙酰氨基芴以前先给对位羟基乙酰替苯胺，则与 RNA 结合的芴衍生物总量减少 50%，与 DNA 结合的芴衍生物总量减少 30%。此外也发现，若同时给硫酸钠，则乙酰替苯胺对于 N-羟基-乙酰氨基芴的致肝癌作用的抑制能力被抵消。

以上资料证明，N-羟基-乙酰氨基芴对大鼠肝的反应性和致癌性主要同其硫酸酯的形成有关，但尚不能除外葡萄糖醛酸甙或其他代谢物的次要作用。也还不知最终致癌物质的形式。大鼠外耳道腺和乳腺中转硫酶活性很低。最近有人提出 N-芳基乙酰氧肟酸可能形成酯类的机转。他们认为，N-羟基乙酰氨基芴经酶催化或直接氧化，失去一个电子可形成一个带 NO^+ 的自由基，以后迅速歧化为 N-乙氧基-乙酰氨基芴和 2-亚硝基芴。目前正在研究此种氧化形成氧肟酸酯过程可能引起的生物学作用。

强亲电子反应物作为最终致癌物

各种有关研究指出，大多数化学致癌物的最终致癌形式可能为强亲电子反应物。同时，也从注意各种致癌物的差别，改为注意其作用于敏感的细胞成份的共性。从这一观点出发，烷化剂本身强烈亲电子，是最简单的化学致癌物。许多研究已证明，在动物体内和试管内烷化剂在生理条件下不经酶的催化即能同蛋白质和核酸的亲核部位发生反应。

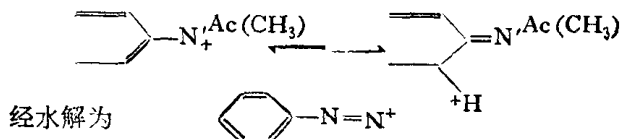
结构不同的许多致癌物能在体内形成烷化剂，重要的包括：二烷基亚硝酸胺，烷基亚硝酸酰胺，对称的烷基偶氮氧化烷，不对称的二烷基芳基三氮烯、(如 1-苯基-3-甲基-三氮烯)、苏铁素、吡咯啉植物碱、乙硫氨酸、乌拉坦、四氯化碳。每个二烷基化合物通过内质网的多种功能氧化酶转变为一些中间产物，以后迅速形成烷化物。有人认为环式亚硝酸胺的代谢可能有其他机转。烷基亚硝酸酰胺类同巯基的非酶性反应即足以转变为单烷基亚硝酸胺，后者能自行分解为烷化剂。巯基在组织中普遍存在，因此烷基亚硝酸酰胺为最多样化的化学致癌物。

致肝癌物苏铁素在肠中被细菌性 β -葡萄糖甙酶水解为甲基氧化偶氮甲醇，后者在 pH 7 时分解为一个烷化剂。摄入致肝癌物乙硫氨酸后使大鼠肝脏蛋白质和核酸发生乙基化，但还不清楚是硫-腺嘌呤乙硫氨酸，还是其他乙基化物质释出了乙基。另一类吡咯啉植物碱被内质网的多种功能的氧化酶氧化为吡咯烯丙基酯类，这些是强烷化剂。多方面致癌的乌拉坦或其羟基代谢物似能产生几种亲电子反应物，包括自由基，并能在体内同 RNA 中的半胱氨酸或胞嘧啶起反应。1967 年已证明四氯化碳能在大鼠肝内形成同蛋白质，或可能

也同 RNA 结合的衍生物。在内质网中四氯化碳似能形成活跃的自由基或镱离子。

最近，证明致肝癌物黄樟素通过形成亲电子物而活化。黄樟素在大鼠体内变为更有毒的 1'-羟基黄樟素，它大约以葡糖甙形式从尿中排出。1'-乙酰氧基黄樟素在中性环境不经酶催化即同蛋氨酸和鸟甙酸反应。同蛋氨酸反应的产物鉴定为 3-甲巯基异黄樟素，按推论大约是通过产生镱离子而形成。现正继续研究中。

已知的芳族致癌物的亲电子反应物或最终致癌物包括：芳香胺类的乙酰氨基蒽和甲基氨基偶氮苯，经过 N-羟基化和酯化可能形成



苯基亚硝基脒在给药的局部致癌，它在水中，几分钟内即分解，产生苯基重氮离子。在体内应该也是如此。强致癌物 4-硝基-喹啉-1-氧化物在体内还原为 4-羟基氨基喹啉-1-氧化物，后者较其母体致癌性更强。合成的双乙酰酯在中性时能与亲核物质发生反应。这一合成酯在管内同 DNA 作用的产物的荧光性质很类似于用此羟基胺诱发的大鼠腹水瘤细胞内 DNA 的荧光性质。

Brown 等 1970 年的报道指出，致癌的 N-羟基鸟嘌呤或黄嘌呤衍生物形成的酯在致癌过程中可能有重要意义。大鼠给 3-羟基黄嘌呤后尿中排泄 8-氯-和 8-甲巯基黄嘌呤。3-乙酰氧基黄嘌呤不经酶的作用和氯离子或蛋氨酸反应也有同样的产物。肝匀浆也能将 3-羟基黄嘌呤和蛋氨酸转变为 8-甲

巯基黄嘌呤。这一反应的中间产物似为磷酸酯和硫酸酯。

二十年前已证实了多环性芳族碳氢化物同蛋白质的结合，但直到最近才了解这些衍生物同大分子结合中有关物质的结构及其致癌性。内质网中的氧化酶将多环性碳氢化物转变为能同核酸及蛋白质发生反应的衍生物。菲和二苯(a,h)蒽的K-区环氧化物能不经酶催化而同核酸及组蛋白起反应。Boyland 在二十年以前就提议说环氧化物的形成可能是多环性碳氢化物氧化的中间代谢物，1970年 Jerina 等才提出直接的实验证据。他们发现蒽类经酶催化氧化为酚类、二氢二醇和巯基酸类时，其中间产物为蒽-1,2-环氧化物。还没有多环性致癌碳氢化物形成环氧化物的直接证据，但大量代谢数据符合以环氧化物为中间产物的假说。已证明二苯(a,h)蒽K区的环氧化物使田鼠纤维母细胞和小鼠前列腺细胞发生转变的效率高于原来的碳氢化物，或环氧化物产生的二氢二醇或酚类。环氧化物固然很可能是最终致癌形式，但从理论上讲体内也可能通过单个电子的氧化产生阳离子根并和组织中亲核物质发生反应。

致癌金属如铍、镉、钴*、铅**、镍的作用和原理还不清楚，但其中有些金属的离子可与鸟嘌呤发生反应，或形成相对不溶性磷酸盐。

化学致癌作用的机转

化学致癌物的最终反应形式有强亲电子性，这意味着它

* 钴恐系铬之误。

** 铅尚未确证为致癌物——译者注。

们能同细胞中许多亲核部位发生反应,可能并无很多选择性。已证明化学致癌物能以共价键同 DNA, RNA 及蛋白质结合。有时它们同其中一种大分子结合的量似与其致癌性相关,但有时不能发现此种相关性。这些反应有的大概对细胞无重要影响,另一些可能损害细胞尚能补充的分子的机能,其他一些似乎推动了连锁的分子改变,导致细胞生长失去控制并影响了后代细胞。应当识别并研究最后一类反应。

癌变似乎包括体细胞内可遗传的而且相当持久的改变,它们引起肿瘤细胞的形成,这些细胞比正常细胞对控制其生长的因子缺少反应性。理论上,好几个不同的基本机转可能通过化学致癌物同细胞大分子的相互作用导致肿瘤的形成。遗传性机转是 DNA 基因组的可遗传改变,其发生途径包括(一)原有 DNA 的改变;(二)RNA 的改变,嗣后转抄给 DNA,并整合进宿主 DNA;(三)有些改变至少暂时地减少了 DNA 复制的忠实性。另一些非基因组的(后生性的)改变包括:(一)相对持久的 DNA 转抄的改变(包括被整合的病毒基因组和肿瘤基因);(二)原来存在的癌前细胞或癌细胞的优先繁殖。因为致癌因子的最终形式能同分子中各种大分子发生反应,所以不能决定上述哪一机转更为重要。此外,可能在不同的化学致癌中,不同机转各自具有其重要性。

包括细胞基因组改变的机转

癌变的突变学说认为,细胞 DNA 一部分核苷酸顺序发生丢失、改变或重新排列,因此使该组织保持正常细胞所必需的一个或几个基因产物发生丢失或改变。同样,当病毒基因组整合入细胞,引起基因的中断或插入新的核苷酸顺序时,

可能引致同样后果，甚至有新的基因产物。因此细胞对调节正常细胞生长的因子较不敏感，最后发展为多少不依存于正常调节过程的细胞集团。

最近发现了由 RNA 控制的 DNA 聚合酶（逆转录酶），因此提出了另一遗传机转。Temin 的假说是，正常哺乳类细胞的染色体外 RNA 分子中可能存在着遗传信息。他建议，这些染色体外 RNA 分子可能复制为 DNA 并整合于细胞的 DNA。可能有许多这种 RNA 分子，但仅当一个突变的 RNA 分子最后得以逆转录为 DNA 并参入细胞基因组，从而在细胞分裂时得以复制，才有实际的意义。

如果其他细胞组成受化学作用而改变，使 DNA 复制的忠实性减少，也可以使细胞 DNA 发生持久的改变。1966 年发现，某些噬菌体 T₄ 的变种自发性突变很多，这是由于其 DNA 聚合酶复制 DNA 的忠实性不够。虽然聚合酶同化学物质作用而发生改变很罕见，但少数几个聚合酶分子的改变即可引致 DNA 中足够的突变，使细胞脱离正常的生长控制。

许多化学致癌物的致突变性符合于化学癌变的遗传机转概念。虽然较早的实验认为致突变性和致癌性很少相关，但 Miller 等 1971 年的研究指出，只要选择适宜的试验系统，并使致突变原和致癌原充分达到敏感目标物，那么这两种作用有颇高的相关性。但必需强调，完全的相关也不能证实化学癌变就是由于突变。高度的相关可能仅指出两个作用是取决于相同的强亲电子衍生物，但至少从理论上讲，两个过程中亲核的敏感目标物还可能是不同的。碱基衍生物类型的和引起“框移”（frame-shift）突变的致突变原似乎是些例外。它们的作用并非通过形成亲电子衍生物同现成的 DNA 起反应