

## 生物活性物质对肝癌发生过程中甲胎蛋白 (AFP) 基因表达的影响

周金煦 胥彬

(中国科学院上海药物研究所)

在肿瘤的发生和发展过程中,细胞内癌发育基因表达 (Oncodevelopmental Gene Expression), 使有些胚胎蛋白又在患者体内再现。AFP 就是肝癌细胞分泌的最有特征性的癌胚蛋白之一,目前已广泛应用血清 AFP 浓度作为肝癌流行病学普查、早期诊断和治疗效果观察的重要指标<sup>[1]</sup>。本文拟概述生物活性物质对肝癌细胞发育的调控作用,并探讨血清 AFP 浓度的消长因素及癌变细胞逆转的可能性,以期对肝癌的防治提供一些理论基础。

### 一、诱导 AFP 基因表达及 诱导肝癌的物质

肝脏合成 AFP 基因的表达可发生于不同的生化和生理病理基础,这里仅讨论致肝癌物引起肝细胞损伤和癌变过程中 AFP 基因的表达因素。

**1. 合成 AFP 基因位点的特异性激活及 AFP 马鞍型变化<sup>[2]</sup>:** 一些芳香胺致肝癌物如 2-乙酰氨基苄 (2-AAF)、4-二甲基氨基偶氮苯 (DAB) 和 3'-甲基 DAB (3'-MeDAB) 较大剂量拌于饲料中喂大鼠,往往一周内已见血清 AFP 升高,而肝细胞未见明显的形态学改变。2-AAF 给亚致癌剂量 1/100,2 周内也可诱导 AFP 上升,提示它们对 AFP 基因的激活(或去抑制)可能是一种原发性反应。在二甲基亚硝胺 (DMN)、二乙基亚硝胺 (DEN) 或黄曲霉毒素 (AFB<sub>1</sub> 等) 诱癌的早期 2—3 周内,肝形态学也未见明显改变,而 AFP 常有过

性升高。大鼠注射乙硫氨酸 (E) 100 毫克/100 克 4 天后血清 AFP 可达 6 微克/毫升,是急性诱导 AFP 升高的肝毒物中作用最强者<sup>[3]</sup>。此时肝细胞仅见脂肪蓄积,其作用可能也是 AFP 基因位点的特异性激活。许多致癌物诱导血清 AFP 马鞍型变化的前峰并不是由于癌细胞合成引起的,因为早期中断诱癌物质,多数大鼠未再见肝癌发生。

**2. 芳香碳氢羟化酶 (AHH) 和化学致癌的敏感性:** 许多致肝癌物如 2-AAF、DAB、3'-MeDAB、DMN、DEN 或 AFB 等,都需经体内代谢激活变为最终致癌物而发生作用。参与代谢的酶是肝微粒体的混合功能氧化酶系,至少包括细胞色素 P-450 (含血红蛋白)、NADPH-细胞色素 P-450 还原酶 (含黄素蛋白) 和磷酸酰胆碱三种组成。仅细胞色素 P-450 在大鼠肝中就有 6 种不同的形式存在,能代谢结构不同的多环芳香碳氢化物。此类酶系活性可被许多物质诱导增加,但还是受个体遗传基因调控。某些品系大小鼠 (如 Sprague-Dawley 或 Fisher 雌大鼠或 DBA 小鼠) 缺乏羟化、去烷基化,硫酸酯化或环氧化酶,使 2-AAF 不能 N-羟基化及磺基化, DAB 不能羟基化,则与硫酸酯结合及乙酰化受阻,亚硝胺不能羟化生成烷基胺离子, AFB<sub>1</sub> 也不能变为亲电性环氧化物,则与细胞上大分子亲核基团结合减少,致癌能力明显降低。

**3. AFP 基因启闭状态对诱发肝癌过程的影响:** 新生大鼠肝细胞处于生长发育阶段,

AFP 合成基因尚未完全关闭,此时单剂喂食 2-AAF 和 DAB 也可致癌<sup>[4]</sup>。初生 4—7 天小鼠给 AFB<sub>1</sub>, 可使原来对它不敏感的种系也有 70—100% 诱癌率。因为初生动物肝缺乏对其降解的代谢酶,致使毒物在细胞内长期停留,对致癌物的敏感性提高,使肝细胞易于发生癌变。大鼠肝 70% 以上部分切除后,肝细胞代偿性增殖,合成 AFP 基因在一系列基因复制过程中被激活,AFP 上升,此时喂食 2-AAF 对雌鼠也可诱发肝癌,DAB 和 2-AAF 的致癌时间也明显缩短,且可使无致癌性的 2-甲基 DAB 也变为致癌物,DEN 单次应用也能诱发肝癌。在四氯化碳造成肝损伤的大鼠,其 AFP 明显升高,再用 DMN,短期内就可诱发肝癌。这些现象表示 AFP 基因处于表达状态可以增加致癌物的敏感性,缩短诱癌时间。

**4. AFP 基因位点和甲硫氨酸腺苷转移酶 (MAT) 的关系:** 乙硫氨酸 (E) 的致癌原理不是经代谢变为亲电性的最终致癌物,而是竞争甲硫氨酸 (M) 作为底物的 MAT,使 S-腺苷酰甲硫氨酸 (SAM) 不能生成<sup>[5]</sup>,而合成 S-腺苷酰乙硫氨酸 (SAE)。此物的堆积造成细胞内 ATP 降低,t-RNA 转甲基酶 (t-RNAMT) 底物 SAM 的耗竭,再加 SAE 对此酶的竞争,则不能实现 t-RNA 甲基化,导致与转甲基有关的细胞分化障碍和 AFP 合成增加。E 与鸟嘌呤 N-7 的结合,发生 DNA 乙基化,从而干扰核酸和蛋白质代谢,导致癌的发生。

## 二、化学致癌物诱发肝癌的原理

除上述致肝癌物外许多肝毒物也有致癌作用,其共同特点如下:肝脏受致癌物或毒物损害后,引起少数肝细胞对它们细胞毒效应的拮抗作用,具有此种性能的细胞也是癌的起动物细胞,发生代偿性增殖,形态学上属于卵圆形细胞和新生的小肝细胞。它可依赖于环境而选择性地增殖,生长成结节,也可通过修复机制分化成为正常肝细胞,故它是可逆性增生结节。这些新生的和残存的肝细胞中发生癌发育基因的表达,可以合成和分泌 AFP。尽管诱导 AFP 基

因表达的生化机制和肝细胞形态学改变明显不同,但一般认为基因表达有两种方式,一是原发性反应,是指致癌物和/或其代谢物直接对合成 AFP 基因位点的激活或去抑制作用,常无明显的肝形态学改变。二是毒物的急性期反应,肝急性中毒后大片细胞变性坏死,部分肝细胞再生过程发生一系列基因复制,继而激活了合成 AFP 的基因,此情况下,新生的不成熟肝细胞继续受致癌物或其它选择性压力 (Selection Pressure) 的促进作用,最后发生癌变细胞的生长,使可逆性结节变成不可逆的癌结节。这些诱癌的生物学特点与 Farber<sup>[6]</sup> 提出的致癌模式较为相似,可用以说明肝部分切除,CCl<sub>4</sub> 中毒或新生动物的部分肝细胞处于再生和不成熟阶段,AFP 基因表达,有利于致癌物的选择压力作用,单剂应用就可诱发肝癌。Carddock<sup>[7]</sup> 证实部分肝切除后 24 小时, DNA 新合成达高峰,应用 DMN 的诱癌率较高。肝部分切除后 6 小时,受损 DNA 已大部分修复,但尚未进入 DNA 的新合成期。应用 DMN 造成的损伤易于修复,肝癌诱发率较低,这表示选择压力和 DNA 复制密切相关。最终致癌物的亲电子基团与细胞上核酸和蛋白质的亲核基团能形成牢固结合,如作用于鸟嘌呤的 N-7、C-8 或 N-3,腺嘌呤的 N-1、N-3、N-7 和 6-氨基,胞嘧啶的 N-1 或 N-3,以及胸腺嘧啶的 C-6。蛋白质易起反应的基因为酪氨酸,甲硫氨酸,色氨酸和巯基。它们与不同类型致癌物相互作用有较高的专一性,构成致癌作用的不同生化机制和癌的起动物及促进,最后造成癌的形成。当然这也受到体内外环境因素的影响。

## 三、能影响化学诱发肝癌和 AFP 含量的活性物质

探讨活性物质对诱导 AFP 合成能力和化学诱癌过程的作用,对深入了解 AFP 的基因调控原理,预防与控制肝癌都具有重要的理论和实际意义。现分别讨论促进和抑制致癌过程,加速和减慢肿瘤发展,增加和阻滞 AFP 合成的物质。

1. 促进化学诱癌、加速肿瘤发展和增加 AFP 含量的物质:

(1) 诱导肝细胞生长和促进致癌的药物  
成年人肝细胞处于休止期,一些药物(苯巴比妥,降脂素(Nafenopin)和孕性激素)可刺激肝细胞生长,诱导药物代谢酶活性增加和内质网增殖。虽然它们长期高剂量应用也能诱发肝癌,但主要还是对已存在致癌损伤的促进作用。此外在白蛋白丢失,2/3肝切除或三碘甲状腺素用后1—2天,都能使肝DNA合成明显增加,使细胞跨进增殖周期。Peraino<sup>[8]</sup>发现大鼠给0.02% 2-AAF 26天后再较长期给0.05% 苯巴比妥,可明显增加肝癌的诱发率,但结构类似的戊巴比妥和二苯乙内酰脲则无相似的作用。CF<sub>1</sub>小鼠长期应用苯巴比妥也能促进肝癌的发展。小鼠长期喂食0.05—0.1% 降脂素,一般6周内肝DNA含量和重量均明显增高,存活18—20个月的动物都发生肝癌,并转移至肺,组织学上有许多过氧微体(Peroxisome)。灌喂100毫克/公斤环丙氯地孕酮醋酸盐(Cyproterone acetate)可明显增加肝DNA的合成,肝的重量迅速增加;还可诱导细胞色素P-450活性增高,使致癌物变为去甲基的最终致癌物增多,出现肝瘤生长的促进。长期口服避孕药炔诺酮或异炔诺酮4年以上,也见肝细胞增生,局灶性腺瘤结节增多。

(2) 有机氯化物 杀虫剂 DDT、 $\alpha$ -六氯化苯(666 或  $\alpha$ -HCH) 和多氯二苯(PCB)在农业上的应用是环境污染的致癌促进因素。DDT 能明显增加  $\alpha$ -AAF 诱癌率。 $\alpha$ -HCH 对单次给 DEN75 毫克/公斤后 20 个月的诱癌率也显著增加。还有巯乙酰胺和羟丁苯甲酯等肝促分裂原也有类似肝部分切除的作用,增加肝DNA的新合成,也可能是化学致癌的促进物质。

(3) 两种肝致癌物的序贯应用,能加速致癌过程和增加化学致癌率(表 1),短期内可引起肝细胞变化。大鼠在 DEN、DMN、AFB<sub>1</sub> 或 N-OH-2-AAF 单次应用后,5 周内部分肝细胞产生拮抗或适应该致癌物的细胞亚群,然后再

给 2-AAF 一周后作部分肝切除手术,使产生选择性压力作用,在 5—10 天肝细胞就发生迅速增殖,形成肉眼可见的小结节,其大小和数目与所用致癌物有关。3'-MeDAB 和 2-AAF 喂 5 周也可产生拮抗细胞群,但单次应用无作用。给亚致癌量的 2-AAF 后再单次注射亚致癌量 DMN 也有明显的协同作用,诱癌率可达 100%。

表 1 大鼠经不同处理后 9 个月的肝癌发生率

| 组 别 | 序贯方法*          | $\gamma$ -GT 阳性结带 | 肝癌发生率 |
|-----|----------------|-------------------|-------|
| 1.  | DEN, AAF + PH  | +                 | 68**  |
| 2.  | DEN, AAF 无 PH  | +                 | 18    |
| 3.  | DEN + PH 无 AAF | +                 | 9     |
| 4.  | AAF + PH 无 DEN | -                 | 0     |

\* DEN 单次注射后 5 周,给 AAF-周再加部分切除 (PH)

\*\* 许多肿瘤已转移,较第二组转移灶明显增多

(4) 诱导肝细胞合成 AFP 的毒物 除致肝癌物诱导 AFP 基因表达外,一些肝毒物(四氯化碳,甲酸烯丙酯、巯乙酰胺、D-半乳糖胺、烯丙醇或 2-萘异硫氰酸盐),单次给大鼠应用,也能明显升高血清 AFP,并引起肝细胞坏死和代偿性增生。其它器官的致癌物甲基胆蒽和 6-氨基蒽,对体外培养肝细胞也可刺激 AFP 合成和细胞分裂。

(5) 抗胸腺细胞血清 大鼠接种 Morris 肝癌 5123tc 后,应用羊抗鼠胸腺细胞的抗血清进行治疗,以正常羊血清为对照,发现给药组肿瘤生长较对照组明显为快,血清 AFP 也显著增高<sup>[9]</sup>,每克瘤重 AFP 含量较对照组约大 4 倍。这结果提示 T 淋巴细胞功能的抑制,可促进瘤细胞的生长。它可能通过刺激合成 AFP 细胞群的增殖或提高此细胞群合成 AFP 的效率,使 AFP 含量增高。

(6) 激素对体外培养瘤细胞的生长与 AFP 含量的刺激作用  $10^{-8}M$  胰岛素可刺激人体瘤细胞的分裂,使标记前体掺入 RNA、DNA 和蛋白质明显增加。对 AHH<sub>77</sub> 肝癌合成 AFP 也可增加 3 倍<sup>[10]</sup>。地塞米松  $5 \times 10^{-8}M$  或氢考的松  $4 \times 10^{-7}M$  都对 Morris 肝癌 8994 合成 AFP 能力有刺激作用,并增加癌细胞释放 AFP<sup>[11]</sup>。

其亚株 MCA-RH8994 地塞米松也可增加 AFP 的合成, 并抑制细胞增殖, 而它对另一亚株 MCA-RH7777 的作用恰恰相反。应用 cAMP1—2mM 或双丁酰 cAMP (db-cAMP) 1mM 对 AH<sub>66</sub> 肝癌或吉田肉瘤细胞分泌 AFP 均有明显促进作用。加入 cAMP 降解酶抑制剂氨茶碱也有协同作用。体外试验中 cAMP 能使 <sup>3</sup>H-TdR 和 <sup>3</sup>H-UR 掺入到瘤细胞的核酸减少, 抑制 DNA 和 RNA 的合成和细胞生长, 但体内试验其作用恰相反, 故推测体外培养液中 AFP 的增加可能是癌细胞被杀灭后所释放。其详细机理待进一步探讨。

2. 抑制化学诱癌, 延缓肝癌生长和降低 AFP 合成的物质:

(1) 硒化物 饮水中加亚硒酸钠(Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>) 4—6ppm 能使 3'-MeDAB 诱发大鼠肝癌发生率明显下降(表 2)。喂 0.05% 3'-MeDAB 9 周的致癌率为 80%, 致癌试验全过程合用硒组的诱癌率降至 14%, 诱癌的最后 4 周或开始 3 周合用硒也有一定疗效, 其诱癌率分别为 39 和 54%。给 2ppm 硒组则疗效降低。雄大鼠喂养 0.03% 2-AAF 14 周, 肝癌诱发率为 70%(9/13), 如饮水中加 4ppm 硒, 诱癌率降至 28%(4/14)。对 2 甲基苄蒽和二甲基胍诱发的其它肿瘤, 硒也有明显的抑制作用, 2ppm 硒对 C3H 小鼠的自发乳癌也能明显减少。肿瘤流行病学的研究提示环境中低硒或硒不足地区, 结肠癌和乳癌的发病率较高。已证明硒的作用与其对芳香羟化酶的抑制有关, 它使 2-AAF 变为 N-OH-AAF 下降 33%, 并增加致癌性较弱的环羟基代谢物的生成。对细胞过氧化的损伤, 硒也有保护作用,

因为生物氧化还原中间物 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 的过量累积, 可使细胞膜氧化变形。硒是谷胱甘肽过氧化物酶 (GP) 的金属酶, 该酶和另一含镁、铜和锌的金属酶——过氧歧化酶 (Superoxide dismutases) 一起负责氧自由基 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 的催化处理。血和组织中 GP 活性直接与硒的供应和利用有关, 提示硒参与 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 转化, 以避免细胞膜的异常氧化作用<sup>[22]</sup>。由于 GP 与脂质氧化密切相关, 而脂质氧化的障碍与大肠癌, 乳腺癌和前列腺癌的疾病率有关。这可能也是硒抑制肿瘤发生的机制之一。

(2) 三磷酸腺苷 (ATP) 及其类似物 ATP 对 E 和 CCl<sub>4</sub> 诱导 AFP 升高有一定的抑制能力, 腺苷也有类似作用。它们也可降低酪氨酸过多血症的血清 AFP。如上所述, E 和 CCl<sub>4</sub> 中毒常伴有肝 ATP 的降低, 因此利用 ATP 催化 M 生成 SAM 的酶, 即 MAT 也降低。SAM 减少, 又影响甲基的供应, 造成一系列生化损害, 导致 AFP 合成增加。应用腺苷也可增加肝 ATP 含量, 估计也是通过 ATP 起作用。由于 cAMP 无作用, 表明 ATP 不是通过 cAMP 升高发生疗效。ATP 对部分肝切除诱导的 AFP 升高无作用, 对半乳糖胺、乙醇和硫乙酰胺诱导的 AFP 升高也无反应。甲硫氨酸-三磷酸腺苷 (M-ATP) 和 SAM 对初生动物 AFP 的下降有明显的促进作用。等克分子溶液的 M 和 ATP 也能使 AFP 明显下降, 分开用药则无疗效。多次应用 M-ATP 和吡哆醛-三磷酸腺苷 (P-ATP) 对 CCl<sub>4</sub> 引起肝损伤有部分阻断作用, 尤其对中毒后 24 小时 AFP 上升的抑制更明显, 但单用 M-ATP 对 CCl<sub>4</sub> 中毒后的 AFP 无影响。这可能与受损肝合成 SAM 能力下降有关。而注射 P-ATP 有一定的保护作用。这可能因 P 增加胱硫醚合成酶 (Cystathionine Synthetase) 活性, 使 S-腺苷酰巯基丁酸利用增加, 促进受损肝的生物甲基化过程, 使 AFP 合成减少。

(3) 维生素 B<sub>2</sub> 和趋脂性的营养物 营养和饮食因素对化学诱发肝癌有一定的影响。B<sub>2</sub> 使 DAB 或 3'-MeDAB 诱癌率降低。它是肝微粒体酶如黄素蛋白还原酶和偶氮还原酶的必须维

表 2 饮水中加入亚硒酸钠对 0.05% 3'-MeDAB 诱癌率的影响

| 亚硒酸钠浓度 (ppm) | 与 3'-MeDAB 合并应用的时间 (周) | 大鼠肝癌发生率* (%) |
|--------------|------------------------|--------------|
| —            | —                      | 80           |
| 4            | 全 过 程                  | 14           |
| 4            | 开始 3 周                 | 54           |
| 4            | 最后 4 周                 | 39           |
| 2            | 全 过 程                  | 40           |

\* 给致癌物 9 周后, 再观察一个月, 解剖的结果

生素,后者催化 DAB 的降解。大鼠给 DAB 致癌的饲料中掺入 0.02 克/公斤的  $B_2$ , 则 DAB 与其最终致癌物和肝 DNA 的结合率明显降低,致癌率显著下降。大鼠给  $AFB_1$ , 2-AAF, DEN 或 E 诱发肝癌过程中,饲料中亲脂营养物如胆碱、叶酸、甲硫氨酸和维生素  $B_{12}$  的量不足时,诱癌时间明显缩短,诱癌率显著提高。亲脂物不足时药物代谢酶活性下降,从而可能减慢致癌物的氧化降解速度,并提高其致癌力。在大鼠用 DEN 或 E 诱癌的饲料中,使胆碱从 0.3% 降至 0.2%,一周内肝即见成团卵圆形细胞增殖,血清 AFP 迅速上升。由于胆碱和甲硫氨酸含有甲基,可作为甲基供体,而叶酸和维生素  $B_{12}$  又与甲基转换有关,故推测其作用可能也与生物甲基化过程有关。

(4) 异源抗 AFP 血清 抗 AFP 血清被动免疫治疗肝癌已有尝试,但疗效不理想。Hirai 报道抗血清对体外培养  $AH_{14}$  肝癌细胞有 30% 杀伤率,体内治疗也有延长生命的作用,且短期内能使 AFP 滴度降至零。临床治疗 10 例原发性肝癌,AFP 也可降到零;维持 3—5 周后又上升,对病程未见明显影响<sup>[13]</sup>。由于抗血清能较集中于瘤组织,它作为抗癌药载体将药物导向瘤细胞的研究工作正在进行中。

(5) 促进致癌物代谢降解的物质 给致癌物前先给动物注射甲基胆蒽 (MCT) 或苯巴比妥,由于它们是细胞色素 P-450 的强诱导剂,可促进 2-AAF 变为 c-羟化衍生物,使致癌物与 DNA、RNA 和蛋白质共价结合率减少,降低其致癌能力<sup>[14]</sup>,但还无实用意义。

(6) 抗癌药物 肝癌化疗药物的疗效仍很不理想。5-Fu 及其类似物单用或合并治疗肝癌病例报道较多。合用 5-Fu 和 FT-207 治疗 8 例肝动脉结扎后的肝癌病人,5 例 AFP 明显下降,其中 3 例维持 20—60 周。放线菌素  $D_{1.2} \times 10^{-5}—10^{-6}M$  对培养  $AH_{14}$  细胞生长和 AFP 合成有很强的抑制作用; $1.2 \times 10^{-7}—10^{-6}M$  对细胞生长轻度抑制时,已对 AFP 和 RNA 合成有显著的降低,加药后几小时 AFP 合成就明显减少。对小鼠肝癌细胞株的作用也类似。丝

裂霉素可抑制  $CCl_4$  中毒后 AFP 升高,但对肝部分切除后的 AFP 上升无影响,而对 DNA 合成都有抑制作用。AFP 阳性肝癌 29 例,局部多次灌注药物 8 例中有 6 例肿块缩小,AFP 降低 50% 以上;单次灌注 13 例,仅 3 例 AFP 降低 50%;全身化疗时 8 例无效。二氯氨甲蝶呤动脉灌注,合并 5-Fu 和 BCNU 化疗 8 例肝癌中,也有 5 例血清 AFP 降低 32—85%<sup>[15]</sup>。羟基喜树碱对大鼠  $AH_{14}$  肝癌有明显延长生命作用,对 AFP 也有一定的影响。肝癌对化疗的反应与其它肿瘤不同,癌细胞分化良好和中度分化的化疗疗效比分化差的为佳。由于抗癌药多数为细胞毒类物质,与致癌物的作用有类似之处。甲基亚硝脒 (MNU) 对成年大鼠不是致肝癌物,但当肝部分切除后可变为致肝癌物和促癌物,因此对细胞毒类抗癌药的应用应特别谨慎。

(7) 激素对诱发肝癌的影响和体内 AFP 的调节 2-AAF 或 DAB 诱癌过程中切除脑垂体和甲状腺,可阻滞其致癌作用,切除垂体还可阻断  $AFB_1$  诱发肝癌。这可能与产生核酸合成的低水平有关。 $AFB_1$  的摄取与垂体激素转运密切相关,切除垂体垂体产量减少,可使  $AFB_1$  的摄取也减少,致癌性降低。甲状腺素对肝 DNA 合成有刺激作用,甲状腺切除使肝不易受致癌物的影响,从而产生阻断肝癌发生的作用。新生 5—25 天大鼠分别腹腔注射地塞米松 2 毫克/克,肾上腺素 3 微克/鼠,ACTH10 单位/鼠,db-c-AMP 10 微克/克。肾上腺素 (1:2500) 10 微克/克或甲状腺素 3 微克/鼠都能降低血清 AFP 含量,其中以糖皮质激素的作用最强。强的松龙每天注射也有效,对部分肝切除或  $CCl_4$  中毒诱导的 AFP 合成也有明显的抑制。地塞米松对新生小鼠的 AFP 可降至对照组 2.5%,并使胞浆中的 AFP-mRNA 降低至 1%。这可能与其对 AFP 基因转录的抑制有关。大鼠胚肝体外培养产生的 AFP 也可被糖皮质激素或 db-cAMP 所抑制。

## 四、讨 论

化学致癌物诱发肝癌的病因学、病理发生

学和细胞学改变都与人体肝癌的发生和发展类似。人肝癌的发生与肝炎肝硬化有一定相关,但食物中亚硝胺和黄曲霉毒素等的污染仍是发病的重要因素。虽然二者病程并不一致,但它们均见肝细胞玻璃样变性和特征性的 AFP 合成和分泌。所以它是一种有代表性的实验模型,对研究肝癌早期形态学改变,癌变的起动和促进因素,癌基因的表达和癌前病变等均有较大的实用意义。

根据以上资料,我们认为切除面积大小不一的肝癌手术与动物肝部分切除有类似之处,本身能引起癌变细胞的选择性压力,加上手术中基础麻醉药的应用和白蛋白丢失都可能是癌的促进因素,应设法加以纠正。多数抗癌药属于细胞毒类,选择性不强。由于肝癌常伴有肝硬化,药物对正常肝细胞和癌细胞都产生杀伤作用,将会加重肝硬化的严重程度。细胞毒类抗癌药在一定条件下与促癌物 MNU 类似,对癌周新生肝细胞也会发生选择性压力作用,加之许多抗癌药又是免疫抑制剂, T 淋巴细胞功能的受抑也会加速肝癌的发展,所以肝癌的化疗应避免应用作用强烈的细胞毒类物质。一般可选用抗代谢类的药物如用中等剂量的 5-Fu 及其类似物或放线菌素 D 等, 它们对 AFP 基因表达也有抑制作用。对于治疗中的辅助用药也应避免使用促进肝细胞生长和肝 DNA 合成的药物,以免患者在致癌因素继续存在下再发生癌的起动和促进生长。辅助治疗药可考虑采用 ATP 及其核苷。较大的维生素 B 和 C 以及一些甲基供体(胆碱,甲硫氨酸和叶酸),对抗氧化剂(如维生素 E 和硒化物),维生素 A 酸类、激素制剂以及一些中草药也可加以应用。

## 五、结 束 语

阐明化学诱导 AFP 基因表达的各种因素,对揭开肝细胞癌变过程的机理及避免和控制已存在肝细胞损伤的发展都有很大帮助。探讨抑制及促进化学诱癌过程以及调控 AFP 基因表达的生物活性物质,可加深这方面的理解,并可为肝癌的逆转提供理论知识,而且可为肝癌防治提供有用的药物。随着此类研究工作的继续深入,必将对癌变病因、逆转和防治起积极的推动作用。

## 参 考 文 献

- [1] 中国科学院上海生物化学研究所肿瘤组:《生物化学与生物物理学报》,1977 年,第 9 卷,321 页。
- [2] Hirai, H. et al.: *Methods in Cancer Res.*, 18, 39, 1979.
- [3] Fishman, W. H. Sell, S.: *Onco-developmental Gene Expression*, Acad. Press, New York, 1976.
- [4] Stillman, D. et al.: *Methods in Cancer Res.*, 18, 135, 1979.
- [5] Lehmann, F. G.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 2, Elsevier/North-Holland, Biomedical press, 1979.
- [6] Farber, E.: *Toxic Injury of the Liver*, Part A, New York, Marcel Dekker, 1979.
- [7] Cameron, H. M. et al.: *Liver Cell Cancer*, Elsevier Sci. pub. Comp., Amsterdam, New York, 1976.
- [8] Peraino, C. et al.: *Cancer Res.*, 35, 1884, 1975.
- [9] Bernstein, P. et al.: *Int. J. Cancer*, 13, 506, 1974.
- [10] Kunko, Y. et al.: *Oncodevel. Biol. Med.*, 1, 181, 1980.
- [11] Bentrice, I. N.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 68, 8, 1976.
- [12] Griffin, A. C.: *Adv. Cancer Res.*, 29, 419, 1979.
- [13] Hirai, H.: *Foundation for Basic Res. Oncology, Hokkaido*, p 1—37, 1981.
- [14] Remmer, H. et al.: *Primary Liver Tumors*, University park press, 1978.
- [15] McIntire, K. R. et al.: *Cancer*, 37, 677, 1976.

[本文于1982年4月19日收到]

## 科 技 消 息

### 干扰素能转移某些癌症

干扰素是身体细胞与病毒相互作用后所形成的蛋白质,它可转授同种细胞,排斥多种病毒,抑制肿瘤生长和调节免疫系统。然而,最近美国国家肿瘤研究所谢尔比·伯杰博士等人在培养的活组织中,用干扰素处理一种癌细胞,发现此癌细胞通过身体组织基底膜的能力增强;并观察到干扰素能促进身体分泌一种酶,这

种酶能破坏基底膜的结构材料。癌细胞转移,是癌症病人死亡的最常见原因。而他们的研究证实,在某些情况中,干扰素能使癌细胞转移到正常组织,引起正常组织癌变。

[The New York Times, 20, April 1982.

湖南中医学院生化教研室唐荣德摘]