

关于癌症化学预防研究的几个问题

陈 锋

衡阳医学院 衡 阳 421001

癌症的化学预防是阻断肿瘤发生发展的重要策略。流行病学研究资料表明,癌症死亡中有70%是与饮食习惯、吸烟、环境及其他生活方式有关。从理论上说,这些癌症通过干预完全可以得到预防。故开展癌症的化学预防研究对于降低癌症的发病率和死亡率、保护人群的健康具有重大的现实意义与广阔的前景。

1. 何谓癌症的化学预防研究

所谓癌症的化学预防研究是指选择人工合成的或天然物质,投入一般人群或高危人群饮食,达到消除癌症的致病因素或降低致癌因素的毒性,保护易感者,从而减少癌症发病率的研究。它是癌症研究中一个新的领域^(1,2)。

当前用于癌症化学预防研究的药物包括维生素、矿物质(特别是某些微量元素)和一些合成的药物与产品。许多化学预防剂存在于天然食物之中。最理想的化学预防剂应具备无毒、高效、易检测和易接受的特点。美国国家癌症研究所(NCI)通过综合性现代化文献检索显示:已经公开发表的和正在鉴定对人或动物癌症有明显抑制作用的物质有600多种,进行大规模临床研究的有120种⁽³⁾。

癌症的高危人群是指对于癌症较其他人更易罹及者。包括遗传易感者、生活方式、职业和事故性接触致癌物质者;以及检出的癌前期病变患者⁽¹⁾。如果癌症预防达到预期效果。则可大大地降低癌症的死亡率。我国1988年已制订了2000年癌症防治规划,规

划要求:①控制吸烟,在肝癌高发区施行婴儿乙肝疫苗接种。②筛选宫颈癌和乳腺癌早期病例。③治疗上推广规范化治疗常规,提高生存质量。④肿瘤防治必须贯彻预防为主。

从我国制订的2000年癌症防治规划看出,四项指标中有三项是预防。美国制订的2000年癌症防治规划中心问题是减少脂肪的摄入和开展化学预防研究。并提出2000年使癌症的发病率下降25-50%的目标⁽⁴⁾。他们规划的主要部分也是预防。所以肿瘤的防治工作重在防,癌症的控制方法就是预防。在没有特效治疗的时期预防尤为重要。

2. 癌症化学预防的可能机理

进一步了解致癌机理方有利于对癌症化学预防理论的理解。肿瘤的发生有一个潜伏期,在此期间内,一次引发之后并不一定发展成临床上的肿瘤。或许需要经多次引发和促发后才发生。积累的资料支持这一假说。在人类癌症的引发与促发中都直接涉及到原癌基因⁽⁵⁾。现已知的原癌基因有20多种。直接与人类癌症有关的原癌基因有myc(勃氏淋巴瘤),ras(成神经细胞瘤、白血病、肉瘤)abl(慢性髓性白血病)、N-myc(成神经细胞瘤)和neu/erbB₂(乳腺癌)。

原癌基因转变为肿瘤携带的癌基因可以通过移位、基因放大、点突变几种不同的机理发生。这些可遗传的变化可以是体细胞自发性的发生,或者是由于接触化学致癌物、诱变剂、放射性物质所引起。肿瘤的促进与进展作用是对信号转导途径正常功能的直接

干预。其中蛋白激酶C活性的 Via 修饰是值得注意的。TPA(12-0-14酰一佛波醇一13己酸盐)是一种肿瘤促进物, TPA 可以活化这种酶, 而蛋白激酶 C 是 TPA 的重要细胞受体。

另外一类生长调节基因对肿瘤(癌)的表达十分重要。这类基因就是肿瘤抑制基因(抗癌基因)。是一类能够部分地或全部地使另一基因的突变效果逆转的基因。尽管癌基因可通过增加蛋白质活动促进“去调节生长”的活力, 但肿瘤抑制基因可以抑制肿瘤不受限制的生长。kb 基因就是这类基因的一个代表。它可以使恶性转化的能力降低, 结果表达为视网膜胚胎细胞瘤。⁽⁶⁾

如上所述, 根据癌症的引发、促发、抑制的过程, 我们可以通过阻断以下几个环节而预防癌症的发生。

① 限制接触引癌物与促癌物。

② 促使引癌物和促癌物的代谢失活与排泄。

③ 抑制原癌基因的活化, 封闭其表达的生物学效应。

首先要限制对人类有威胁的化学物接触。包括生活性的接触、生产性的接触、乱用药物等等。此为预防癌症最重要的一个门户。

其次, 一旦接触了引癌物或促癌物就要促使其代谢失活与排泄。现已发现大量的化合物可以促使化学致癌物在体内的代谢。许多饮食因素和天然产物就属此类。主要通过三个途径促使外来物代谢失活与排泄:

A. 通过摄入某些物质刺激外来物的代谢。

B. 增加混合功能氧化酶的代谢率。

C. 促使外来物与葡萄糖苷酸、谷胱甘肽的结合而排出。

苯甲基异硫氰酸盐(一种十字花科蔬菜的有效成分)。可以有效地抑制 B(a)P 致胃癌的作用, 其他食物成份的酚、内酯也有类

似作用。它们的作用主要是提高一些酶对 B(a)P 的代谢效率⁽⁷⁾⁽⁸⁾。抗氧化剂可以使一些致癌物失活, 如β-胡萝卜素, 维生素 C、维生素 E、羟基丁酮等⁽⁹⁾。大蒜可以抑制亚硝酸胺在体内的合成⁽¹⁰⁾。纤维素能促使肠蠕动, 增加对致癌物质的排泄而抑制大肠癌的产生。⁽¹⁰⁾

值得注意的是在提高混合功能氧化酶活性同时, 也可促使致癌物产生多种致癌物的异构体。有的化学预防剂有多种作用, 二硫化物是 B(a)P 抑制剂, 但它同时也抑制了混合功能氧化酶的活性。

第三个环节是使用一些修饰癌基因的物质, 或者是阻遏癌基因的表达与蛋白质的合成。许多化学预防的设计是从癌基因的转录、修饰、或翻译去影响 mRNA 过程, 从而影响蛋白质的合成和蛋白质活性。视黄醇可抑制癌基因的表达, 并作为一些肽生长因子的受体。美国醇激素可以结合到核蛋白受体上调节翻译过程。

三苯氧胺(Tamoxifen)是一种雌激素受体的拮抗剂, 这种酶可以结合到蛋白激酶 C 的调节区域。还有些化合物可以特异性地结合到肿瘤基因蛋白产物上。最近观察到。人视网膜胚胎细胞瘤的细胞可以封闭生产因子β-1 转化受体。这为发展一些去阻碍正常生长调节开辟了一个新的途径。⁽¹¹⁾

3. 化学预防研究的程序

欲进行成功的化学预防研究, 需设计一个周密的研究计划。美国 NCI 在这方面已经建立了一套全面的研究程序。它包括五个步骤, 即化学物的体外试验、体内试验、毒性评价、临床初试、临床终试。

3.1 体外试验: 指在临床试验前借助流行病学资料, 经大量药物筛选, 初步筛选出有效的药物。体外筛选分两组。一组是由化学物诱导的细胞转化系统, 用于检测对引癌物与促癌物的作用; 另一组是由含有已鉴定

的癌基因细胞与转化生长因子细胞组成的细胞系统。目的是评价化学物(受试药物)对细胞增殖、转化、分化的抑制作用。表1表2是

美国用于癌症化学预防研究的体外筛选系统。(1)

表 1 癌症化学预防肿瘤基因、生长因子筛选系统(体外)

细胞系	肿瘤基因/生长因子	终点(抑制)
人A427细胞	myc. ras	转化foci
人HL-60细胞	myc. abl. ras	分化成髓细胞
NRK或NIN-373	β -转化生长因子	生长在软琼脂上的克隆

表 2 癌症化学预防体外筛选系统

细胞系	诱变剂	促癌剂	终点(抑)
小鼠上皮细胞 (JB-6)	无或DMEA	TPA、香烟凝集物	生长在软琼脂的克隆
大鼠气管上皮细胞	E(a)P	无	同上
乳房组织培养细胞	DMBA*	TPA	具肿瘤细胞形态学的转化细胞克隆
人胚上皮细胞	丙磺酸内酯	无	对钙的敏感性

* DMBA-7,12-二甲基苯并 a 蒽

3.2 体内试验:

体内试验是通过动物模型评价受试物在预防典型致癌物所诱导的靶组织癌的效应。动物模型常选择人类最常见的癌症(如肺

癌、乳腺癌、大肠癌、膀胱癌和皮肤癌)。这类体内试验除具有组织特异性外还具有评价迅速(不超过 180 天)且可以体现出癌症的各个阶段。表3是NCI用于癌症化学预防研究的体内筛选系统。

表 3 NCI 化学预防体内筛选系统

动物种类	致癌物	靶器官	终点(抑制)
仓鼠	MNU或DEN	肺	鳞状细胞癌/腺癌
大鼠	AOM	大肠	腺瘤、腺癌
大鼠	MNU或DMBA	乳腺	腺癌
小鼠	OH-BBN	膀胱	转化细胞癌
小鼠	DMEA/TPA	皮肤	乳头状瘤、癌

表中: MNU: N-甲基-N-亚硝基脲

AOM: 氧化偶氮基甲烷

DEN: 二乙基亚硝胺

OH-BBN: N-丁基-N-4羟丁基亚硝胺

3.3 毒理学评价:

即确定受试的预防药物对动物的急性、亚急性、亚慢性和慢性作用的毒理学评价。这些评价包括哺乳动物的常规短期研究、终生研究以及致突变、致畸、致癌的研究。

以上第 1.2.3 步均为临床前的研究,其中心任务是确定高效、低毒化合物作为对人类癌症预防作用的原始评价。在试验中要注意高效低毒的优先应用;注意对不同品系动物的作用;注意对不同器官、部位作用进行研究。

3.4 临床初步试用:

临床初试是指在实施大面积的预防干预之前进行初步的临床研究(又叫指导性试验,也称 I 阶段或 II 阶段试验)。其目的旨在弄清流行病学的特异性;确定动物模型应用于人的可能性;评价药物毒与有效时间的关系;决定实施大规模人群预防干预的可行性。为成功的设计大面积的预防干预试验提供有效的信息。这阶段工作要限定时间与范围。时间一般 6-12 个月。人数不能太多。研究要集中解决试用药物的生物学作用,代谢、药理学作用、付作用、给药途径、剂量、评价指标等问题。 β -胡萝卜素对不同人

群的研究是这种临床尝试的一个范例⁽¹²⁾。

3.5 大规模的临床试用:(I 或 II 阶段试验)

要确定化学预防干预的效果或对人类的作用,最直接的方法是进行临床预防的追踪。临床预防的追踪类似化学治疗的追踪,但又有别于化学治疗的追踪。(详见表 4)。

临床预防追踪的人群通常是健康人或一般人群或确定的高危人群。由于临床预防追踪的终点是癌症的发病率,因此追踪的时间长,临床干预至少 5 年,干预后再观察 5 年。(一般 5-7 年)为满足统计学上的需要,研究对象常需要数以千计。用于人类的预防干预研究终点是:各种癌的发病率、特定癌症的发病率、癌症恢复比例/或癌前期病变的进展率、以及与肿瘤有关的细胞学、生物化学、病理组织学参数等。

为了缩短研究观察期限,可以利用中间终点代替终点试验观察。这样也便于处理,花钱少,可产生更多的统计学显著意义。如采用中间终点的方案,最好选择高危人群而不用常规人群作观察对象。中间终点研究对研究者要求也较高,最好基础学科与临床学科协作进行。

表 4 临床预防与化学治疗追踪的区别

可变项目	预防追踪	治疗追踪
目的:	癌症预防降低癌发病率与死亡率,预防或改善癌前期损害或癌危害程度	癌治疗增加治疗与治愈率,降低死亡率和复发率。
研究人口:	非癌症患者,一般人群、高危人群、有癌前期损害者,经过前处理的无癌症病人,观察人数多。(数千名)未诊断的病例会影响分析。	癌症病人 追踪人数少(数百名) 治疗之前确诊
药物毒性:	无毒性或轻度、中度毒、可接受	中度到重要毒性、可接受
研究方案:	设计:简单(二分法)干预与安慰,干预剂 A 与 B 干预剂 AB 与安慰剂多个同时干预,包括相互作用通常需小规模试点性研究考虑有用的同步安慰剂干预需要 5-10 年,干预以后要更长	简单(二分法、多剂量、多种药)治疗与安慰剂 治疗剂 A 与安慰剂 B 治疗剂 A-B-C, 不需要(极少) 不适合采用同步 对浸润性的癌时间可短对生长千万、辅助研究的要长
解释	按照方案维持较困难,取决于受试者。	较容易,取决于医师

4. 癌症化学预防研究的过去与前景

美国NCI有1937年建立以来就支持癌症的预防和病因研究。第一种化学预防药物(β -胡萝卜素)就是美国一个内科医生所实行的。美国NCI在70年代已确定了实验性的化学预防研究。1982年决定并签发了关于开展评价特殊营养物、天然化合物、药物在减少

人类癌症发病率的作用, 以及开展化学预防的项目。这个项目试图通过流行病学和实验室研究发现一些物质并提供作为人类化学预防的研究。通过十多年的研究建立了一调查体系和规范。积累了大量的资料。迄止1988年已有600种物质进入了不同阶段的研究(见表5)。

表5 化学预防药物研究发展动态(累计)

研究阶段	时 间							
	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
临床试验	4	5	8	9	10	12	15	18
临床前研究					10	25	50	75
已由DCPC进入基 本的科学研究		9	18	22	450	550	600	600

DCPC-Division Of Cancer Prevention and Control

其中研究得较多的并有一定效果的是视黄醇、维生素C、D、 β -胡萝卜素、硒、钙、4-HPR(4-羟基视黄醇)、吡氧噻嗪(Piroxicam), 三苯氧胺(Tamoxifen)等。还有中国研究的绿茶、大蒜、硒及乙肝疫苗⁽¹⁶⁾。

我国的癌症化学预防也是70年代起步。当时通过流行病学调查得知食道癌高发区(林县)地质贫钼; 肝癌高发区贫硒; 肝癌还与饮水种类有关⁽¹⁷⁾。我国相继开展了施用“钼肥”, 给肝癌高发区居民应用硒盐补充硒酸钠, 改水等一系列措施。80年代又在肝癌高发区对婴儿普遍施行“乙肝疫苗”接种预防肝癌。均取得一定效果。山东医科院经五年前瞻性流行病学研究表明: 年均大蒜食用量<2500克的地区胃癌死亡率为10.40/10万; 大蒜食用量 \geq 2500克的地区胃癌死亡率为0($P<0.01$)⁽¹³⁾。在肝癌高发区启东县贫硒地区给居民试用硒盐, 居民服用硒盐后肝癌发病率由52.84/10万下降至38.14/10万, 而对对照组则由56.81/10万上升至64.27/10万($P<0.01$)⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

当前由NCI组织指导了20多项干预试

验, 其中有采用低剂量等视黄醇(isotretinoin)投入将近1000人的预防干预的临床试验; 等视黄醇于皮肤癌高危人群(燥皮病)的干预⁽¹⁸⁾还有美国与芬兰合作研究的: β -胡萝卜素和 α -维生素E对肿瘤高危人群(吸烟者)29000人的预防干预试验⁽¹⁹⁾

目前用得较多的是中间终点试验, 多采用细胞学技术检测癌前期病变作为终点, 此技术除用于大肠癌的化学预防研究外, 还用于肺癌、口腔癌⁽²⁰⁻²²⁾。

在过去10年中, 流行病学与临床试验已为早期预防干预肿瘤的科学策略奠定了基础, 在未来的10年中, 现代生物学技术将为此项事业的成功提供关键性的信息。不久我们就能看到已投入的大量试验产生预期效果。

基础生物医学知识的迅速发展, 在化学预防研究领域里将继续引导化学预防剂的发展及生物技术的提高。体内、外筛选系统的发展, 动物模型的改进, 将更有效地加速化学预防研究试验的进程。更新的组织学、生物化学、细胞学指标的出现, 将更有效地确

(下转第11页)

份时间又是对诱变剂敏感的间期。诱变剂进入植物体后可能切断 DNA 分子或干扰 DNA 合成与修复而损伤间期细胞染色体，使之发生断裂或畸变从而导致微核的形成。根据国内外资料和我们实验结果认为：蚕豆根尖细胞微核试验可以确切地反映出污染物对遗传物质损伤的效应，同时该实验又具备周期短、经济、简便、方法易于标准化等优点，是评价或筛选污染物的一个较理想方法。

从以上实验结果来看，化学消毒剂对生

物体都有或多或少的毒性作用，为了切断传染源，消灭病源地使消毒工作做得合理又有效，在处理外环境时必须恰当地确定消毒范围，选择合适的消毒对象和消毒方法，在保护人群免受疾病危害的同时还要考虑化学消毒剂对生物体的潜在毒性作用，因此在使用化学消毒药物时应尽量减少对环境的污染。

本试验中数据由中国预防医学科学院统计室富振英同志统计处理。特此致谢。

(上接第55页)

定化学预防研究的结果，提高化学预防研究的速度与效率。

参考文献

1. Peter Greenwald MD, et al. Concepts in cancer chemoprevention research, *Cancer* 1990 65(7): 1483-1490
2. Winfred F, et al. Chemoprevention and modern cancer prevention, *Preventive Medicine* 1989; 18: 553-561
3. Molone WF, et al. Chemoprevention of bladder cancer, *Cancer* 1987; 60: 650-657
4. 俞顺章. 美国癌症防治教训与我国肿瘤防治道路. *肿瘤* 1991, 11(2): 69
5. Slaman DJ. Proto-oncogenes and human cancer, *N Eng J Med* 1987; 317: 955-957
6. Rriend SH, et al. Oncogenes and Tumor-suppressing genes, *N Engl J Med* 1988; 318: 618-622
7. Sparnins VL, et al. Enhancement of glutathione S-transferase activity of the mouse forestomach, *J Natl Cancer inst* 1981; 66: 769-771
8. Wattenbery LW, et al. Chemoprevention of Cancer, *Cancer Res* 1985; 45: 1-8
9. Bertram JS, et al. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in human *Cancer Res* 1987; 47: 3012-3031
10. 谭润生. 大蒜对亚硝胺诱发大鼠肝癌前病变的抑制及生化机理. *中国医学科学院学报* 1989; 11(6): 406
11. Kimchi A, et al. Absence of TGF-beta receptors and growth inhibitory responses in retinoblastoma cell, *Science* 1988; 240: 196-198
12. Dimitron NV, et al. Bioavailability of B-carotene in human, *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 298-304
13. 许海修. 大蒜与胃癌关系的五年前瞻性研究. *肿瘤* 1989; 9(1): 3
14. 顾公望. 肝癌的药物预防. *癌症* 1989; 9(1): 80
15. 顾公望. 硒与恶性肿瘤流行病学研究进展. *国外医学肿瘤学分册* 1989; 5: 276-278
16. 高国栋. 绿茶防癌的初步研究. *肿瘤* 1990; 1: 42-43
17. 俞顺章. 饮水类型与恶性肿瘤死亡率的关系. *肿瘤* 1989;
18. Kraemer KH, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum, *N Engl J Med* 1988; 318: 1633-1637
19. Albanes D, et al. The U. S-Finland lung cancer prevention trial, *J Nutr Growth Cancer* 1986; 3: 207-214
20. Shah JP, et al. Effect, of retinoids on oral leukoplakia, *Am J Surg* 1983; 146: 466-0
21. Misset JL, et al. Regression of bronchial epidermoid metretinate treatment, *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 167-170
22. Lipkin M, et al. Effect of added dietary calcium on colonic epithelial cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer *N Engl J Med* 1985; 313: 1381-1384