

## 肝癌的化学预防研究

阮萃才 陈艳华 综述 刘启福 审校

广西肿瘤防治研究所 南宁530027

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤，仅次于肺癌和胃癌，每年新发病例约11万左右。近年有上升的趋势。迄今，肝癌的病因尚无确切定论，但已有的研究认为，控制和消灭肝癌的首选战略是预防。目前肝癌的预防有两种主要途径，一是病因学预防（一级预防），二是发病学预防（二级预防），而预防肝癌的根本措施是消除环境中的致癌物质，避免人们暴露和摄入各种致突变物和/或致癌物，但在实际生活中和近期内是做不到的，尤其是肝癌高发地区。因此，利用药物和天然食物对肝癌进行化学预防是目前最现实的可行办法，具有特别重要的意义。

### 1. 合成抗氧化剂等化合物

进入八十年代以来，癌的化学预防取得较大进展，已研究和发现许多化合物具有抗肿瘤活性，能有效地预防肿瘤<sup>(1)</sup>。其中最令人注目的是具有抗氧化作用的食物添加剂BHA和BHT。1973年Williams报道了BHA对黄曲霉素B<sub>1</sub>(AFB<sub>1</sub>)诱发大鼠肝癌的抑制作用。1986年严瑞琪的研究表明，BHA在较低的浓度水平能明显抑制AFB<sub>1</sub>对大鼠肝癌的发生，且呈剂量效应关系<sup>(2)</sup>，但近年的研究提示这两种物质对大鼠的某些器官具有辅致癌作用<sup>(3)</sup>。鉴于BHA和BHT的毒性较大，因此，目前尚缺乏这两种物质对肝癌高危人群进行干预的研究资料。此外，具有抗氧化特性的酚类物质也能抑制一系列致癌物包括AFB<sub>1</sub>的致癌作用，研究表明，具有抗氧化特性的物质能诱导体内一些有关代谢去毒酶的活性，摄入这类物质能非特异地与致癌物结合而使之灭活，或催化其解毒和促进

其排泄。

从1976年起广西医学院在肝癌高发区进行人群的药物干预试验，结果初示左旋咪唑具有预防肝癌的作用，1981年进一步扩大试验，三年共观察实验组1657人，对照组1151人，结果服药组肝癌发生率为81.30/10万，而对照组为557.00/10万，其相对危险性为6.86倍，显示了左旋咪唑对肝癌的预防价值<sup>(4)</sup>；同时，测定了部份人群服药前后细胞免疫的变化情况，结果表明，口服左旋咪唑半年以后能显著提高人群的细胞免疫功能。

### 2. 免疫制剂

研究表明乙型肝炎病毒(HBV)感染与肝癌的发生高度相关，最近又提出丙肝、非甲非乙型肝炎感染与肝癌有密切关系<sup>(5)</sup>。预防肝炎已作为我国肝癌预防的重点。Beasley认为HBV是90%肝癌病人的病因学因子。因此，不少学者认为要控制和降低肝癌发病率，首要的预防途径是阻断HBV感染，在肝炎、肝癌高发区，对新生儿普遍接种乙型肝炎疫苗是阻断母婴传播、降低乙肝发病率，最终控制肝癌发生的重要战略措施。WHO指出，乙肝疫苗是第一个抗肝癌的疫苗；Muir认为，如果在非洲、东南亚和中国的婴儿均接种乙肝疫苗，则每年约减少20万(80%)的肝癌病人；国人吴亚平提出，全球应用乙肝疫苗是肝癌一级预防的重点工作。目前国内外研究表明，乙肝疫苗对新生儿的免疫效果较好，一般均有较高的抗-HBs阳转率，保护率达85%以上<sup>(6,7)</sup>。免疫预防结果也表明，主动免疫优于被动免疫。如果婴儿出生后即接种乙肝疫苗，三年后再免疫一次，有可能达到

终生免疫<sup>(8)</sup>。

当前,国内外正进行“乙肝疫苗预防肝癌”的系列研究,如美国<sup>(9)</sup>、英国<sup>(10)</sup>、日本<sup>(11)</sup>、甚至非洲的冈比亚<sup>(12)</sup>均有注射乙肝疫苗预防肝癌的报道。从1983年起中国与WHO合作,在启东市通过接种乙肝疫苗实施大规模的免疫战略,迄今已对二万多名新生儿进行预防接种,以在近期内达到控制HBsAg携带率、中期内控制乙肝发病率、远期降低肝癌发生率战略目标。经过五年观察,保护率为83.44%<sup>(13)</sup>,同时还观察到,疫苗对于暴露HBV前后的预防效果较好,一些个体在接触“高危环境”之前得到保护,乙肝发病率降低。提示肝癌的免疫战略成功,期待肝癌发病率将有所下降。

1978年北京医学院等在肝癌高发区进行两批成年人的疫苗接种,结果免疫效果不理想,认为与此区人群的HBsAg感染率偏高以及疫苗未加佐剂有关。为了提高疫苗免疫效果,1980年广西医学院使用疫苗加佐剂对肝癌高危人群进行接种,结果表明,加佐剂的疫苗可增强机体产生抗-HBs,优于不加佐剂的疫苗;广西区卫生防疫站研究了疫苗在肝癌高危人群中的反应形式,结果认为接种对象重点应放在10岁左右或更年幼的儿童,这样才能获得较高滴度和较持久的抗-HBs水平,因为婴幼儿对疫苗的免疫应答优于成年人,而以乙肝感染者和老年人最差。

### 3. 天然食物和中草药

据报道,许多天然食物具有抗肿瘤的活性,这为肝癌的化学预防开辟了一条新途径。日本学者报道,橙黄色蔬菜有助于预防多种肿瘤的发生;意大利学者认为,食物中的一种 $\beta$ -胡萝卜素是一种十分有效的预防癌症成份之一,经常食用含有 $\beta$ -胡萝卜素的蔬菜和水果有助于预防肿瘤的发生。Tomita等报道类胡萝卜素在防癌中具有免疫作用等。国人守圃菊研究了中华猕猴桃具有防癌作用。近年,作者报道了一些天然食物如芝麻、板

粟、核桃等在体外对AFB<sub>1</sub>和肝癌高发区霉变食物具有抗诱变活性,且呈剂量效应关系<sup>(14-16)</sup>,提示这些天然食物对预防肝癌可能有价值。严瑞琪、陈志英等研究了绿茶、香菇、绿豆等六种食物对AFB<sub>1</sub>致大鼠肝癌作用的影响,最先报道了绿茶显著抑制AFB<sub>1</sub>致大鼠肝癌的作用,而绿豆和灵芝则无显著影响<sup>(17)</sup>。国外学者Sparnis等报道茶叶抑制致癌作用与其成分,如儿茶素、表儿茶素、咖啡碱等具有诱导酶活力、促进AFB<sub>1</sub>灭活、解毒和排泄等功能有关。近年,笼国忠等报道了茶叶的主要成分——茶多酚对AFB<sub>1</sub>致大鼠肝癌作用具有明显的抑制效果<sup>(18)</sup>。此外,人们也发现,植物中所含的某些吡啶类、酚类、香豆素和黄酮类等多种微量成分对化学致癌物有明显的抑制作用,它们广泛存在于各种蔬菜、水果和豆类之中。这些天然抑癌物正期待着研究开发。

我国中草药资源丰富,开发和研究这一宝库对预防肝癌有实用价值。研究已发现一些中药在体外能拮抗AFB<sub>1</sub>的诱变活性<sup>(19)</sup>。这对预防肝癌可能有意义。严瑞琪等研究了当归、五味子、土茯苓和联苯双酯对AFB<sub>1</sub>致肝癌作用的影响,结果表明一些临床常用的治疗肝炎药物对AFB<sub>1</sub>致大鼠肝癌作用有显著的抑制效果<sup>(20)</sup>。提示这些中药对预防肝癌有实用价值。七·五期间,广西医学院等在肝癌高发区扶绥县人群进行了口服绿茶和丹参药物的干预试验,经过几年的观察,经过几年的观察,服药组比较对照组得到较高的保护率,居民的免疫功能水平大为提高,但仍需进一步扩大人群试验和前瞻性观察,以验证其远期的防癌效果。

研究指出,AFP低持阳者是一组肝癌高危人群,治疗AFP低持阳转阴有助于降低肝癌发病率。近年,我国各地用中药治疗AFP低持阳者已取得一定的疗效。已研制成功的复方木鸡冲剂经临床应用表明对肝癌癌前病变具有阻断作用。陆祖才等用六味地黄丸加

维生素C治疗82例AFP低持阳者,1一年后观察,治疗组与对照组AFP转阴率分别为68.3%和41.9%,两组肝癌发生率分别为20.7%和37.2%,( $P < 0.01$ )、差异非常显著<sup>(21)</sup>。芸芝多糖(PVP)是一种真菌类药物,既能治疗乙型肝炎,又能抑制AFB<sub>1</sub>致癌作用,研究表明,芸芝多糖在我国肝癌高发现场,对预防肝癌具有实际试用的价值<sup>(22)</sup>。陆培新等用芸芝多糖等中药治疗992例AFP低持阳者,结果治疗组一年后肝癌发生率为6.96%,对照组为27.93%<sup>(23)</sup>。启东市肝癌研究所组中药治疗255例AFP低持阳患者,经过三年观察,治疗组肝癌发生率为11.7%,而对照组为27.4%。提示中药治疗AFP低持阳者已初见成效,值得深入研究。

#### 4. 微量元素硒

微量元素硒是近年肝癌化学预防的热点。有资料表明,血硒水平与肝癌发病率呈负相关,但在一些低硒地区肝癌发病率并不高。因此,有学者认为,硒并非肝癌的直接病因,而是一个条件因子。据此,不少学者设想提高硒水平可能会降低肝癌发病率。著名硒专家史考劳斯提出,美国如能将硒水平提高1倍,预期美国肝癌发病率将下降一倍。目前美国已有此报道,但尚处于实验阶段。新西兰是个贫硒国家,当地政府采取向土地施硒肥大大提高粮硒和居民血硒水平;丹麦也采用此法改变了贫硒现象。李氏研究表明,启东市居民粮硒和血硒水平与肝癌发病率呈负相关,硒对AFB<sub>1</sub>致大鼠肝癌有明显抑制作用<sup>(24)</sup>。近年,启东市通过向农作物喷雾硒肥,每亩1g亚硒酸钠,结果使玉米和元麦的硒水平含量提高六倍,同时,在全市38万人群中进行服用硒盐和口服富硒酵母的实验研究,结果增加了肝癌高发区人群硒的摄入量,大大提高当地居民血硒水平,肝癌发病率以民主乡为例,由52.84/10万下降到38.14/10万,而对照乡由56.81/10万上升到64.23/10万<sup>(25)</sup>。同时,还观察到服硒盐

的乡民肝炎发病率明显低于对照乡,表明硒亦具有预防肝炎的作用。于树玉的研究也证明硒对人的甲型和乙型肝炎均有预防效果<sup>(26)</sup>,接着她在启东市给鸭补硒进行肝炎、肝癌的化学预防研究,结果表明,硒可显著抑制鸭肝炎及肝癌癌前病变,认为鸭与人同属一环境,进一步显示硒对人肝炎和肝癌的预防价值<sup>(27)</sup>。晚近报道,硒可拮抗砷、镉、铅和汞的毒性作用,但值得注意的是,硒的效应具有双重性,在一定浓度范围内才有效,否则有毒性。而有机硒比无机硒安全和实用,因此值得深入研究。

研究表明:肝癌高发区饮水中存在化学诱变剂污染,因此,治水改水,对污染水体的诱变性进行干预也是肝癌化学预防重要内容之一<sup>(28)</sup>。李文广等向饮水中加入 $4 \times 10^{-6}$ 亚硒酸钠即可明显阻断AFB<sub>1</sub>诱发大鼠肝癌的形成,实验组肝癌发生率为23.5%,而对照组为64.7%<sup>(24)</sup>。张丽生等用紫露草微核技术观察了亚硒酸钠、维生素C(VC)和谷胱甘肽对肝癌高发的扶绥县饮用塘水诱变性的抑制效果,当加入药物剂量为0.01mM时,塘水诱变性明显被抑制,以亚硒酸钠最佳,VC次之,而谷胱甘肽较弱<sup>(29)</sup>。认为将亚硒酸钠作为肝癌高发区饮用塘水的药物干预,将达到既改水又补硒的双重作用。

此外,一些维生素对肝癌亦有预防作用。报道较多的有维甲类、核黄素和维生素C。有资料表明,经常食用含有丰富的胡萝卜素的人,患癌的风险较低,以富有维生素A的胡萝卜饲料喂大鼠能阻断肝癌的形成,核黄素对实验性大鼠肝癌形成有抑制作用,VC对移植性和自发性肿瘤均有抑制作用,尤其对亚硝胺类化合物诱发的肿瘤。因此,不少专家认为维生素类药物是一种很有希望的抗癌药,但长期和大量使用难免产生毒副作用,期待开发和联合其它抗癌药用于预防肝癌。

随着肝癌化学预防的深入研究,将发现

许多高效低毒的预防肝癌的药物,但由于目前普遍认为,肝癌的病因为多种致癌因素综合作用所致,不同的国家和地区,其病因可能不尽相同,加之目前有些抗肝癌的药物尚处于研究和探索阶段,其机理远未澄清,因此,应结合实际情况,采取综合预防对策<sup>(30)</sup>。目前,我国以管粮、改水、预防肝炎和药物干预等综合预防措施为重点。有人预言:完全有可能将肝癌作为我国可预防的第二种肿瘤。

### 参 考 文 献

1. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 1.
2. 严瑞琪等. BHA和核黄素对 AFB<sub>1</sub> 诱发大鼠肝癌的影响. *广西医学院学报* 1986; 2: 24.
3. 阮萃才. 饮食中的诱变剂与肝癌. *自然杂志* 1991; 14(10): 774.
4. 莫志纯, 等. 肝癌高危人群口服左旋咪唑预防肝癌的实验研究. *肿瘤* 1986; 6(5): 217.
5. 汤钊猷. 原发性肝癌的研究与进展. 上海, 上海科技出版社. 1990: 1~12.
6. Zuekerman AJ. Prevention of primary liver cancer by immunization. *Cancer Dep & Prev* 1989; 14(1): 309.
7. 吴亚平. 全球性应用乙肝疫苗预防和控制乙型肝炎. *中华流行病学杂志* 1989; 10(1): 57.
8. 朱源荣. 最近十年启东肝癌病因和预防研究. *医学研究通讯* 1989; 18(2): 1.
9. Arlinghaus RB. Vaccines against tumor antigens. *Adv Vet Sci Comp Med* 1989; 33: 377.
10. Harrison TJ, et al. Prevention of primary liver cancer by vaccination. *Cancer Surv* 1986; 5(4): 799.
11. Morio S, et al. Preventive effect of HB vaccination against liver cancer; an estimation by simulation. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78(9): 899.
12. Hall AJ, et al. The Gambia hepatitis intervention study. The Gambia hepatitis study group. *Cancer Res* 1987; 47(21): 5782.
13. 陆建华, 等. 非疫源性因素与新生儿乙肝疫苗免疫预防效果的关系. *中国公共卫生* 1990; 6: 533.
14. Ruan cuicai, et al. Antimutagenic effect of eight natural foods on moldy foods in high liver cancer incidence area. *Mut Res* 1992; 279: 35.
15. 阮萃才, 等. 六种天然食物抗诱变性研究. *中华预防医学杂志* 1989; 23(3): 160.
16. 阮萃才, 等. 八种天然食物对黄曲霉毒素B<sub>1</sub>和真菌提取物诱变效应的抑制. *中华预防医学杂志* 1992; 26(2): 84.
17. 陈志英, 等. 茶叶等六种食用植物对黄曲霉毒素B<sub>1</sub>致大鼠作用的影响. *中华肿瘤杂志* 1987; 9(2): 109.
18. 覃国忠, 等. 茶多酚抑制黄曲霉毒素B<sub>1</sub>致大鼠肝癌作用的初步研究. *广西医学院学报* 1990; 7(3): 1.
19. 阮萃才, 等. 山楂等12种中药对黄曲霉毒素B<sub>1</sub>诱变效应的抑制. *癌症* 1989; 1: 29.
20. 严瑞琪, 等. 当归等三种中药及联苯双酯对黄曲霉毒素B<sub>1</sub>致大鼠肝癌作用的影响. *癌症* 1986; 5(2): 141.
21. 陆祖才, 等. 六味地黄丸加维生素C治疗甲胎蛋白低浓度持续阳性者的疗效观察. *扶绥肝癌研究* 1983; 84.
22. 徐兼栋, 等. 云芝多糖对大鼠肝癌形成的影响. *江苏医药*
23. 陆培新, 等. 甲胎蛋白低浓度对原发性肝癌诊治的临床意义. *中华医学杂志* 1986; 66(4): 207.
24. 李文广, 等. 碘阻断大白鼠原发性肝癌的实验. *中华预防医学杂志* 1987; 2(1): 11.
25. 李文广, 等. 口服富硒盐预防原发性肝癌的实验研究. *启东肝癌研究* 1989: 106.
26. 于树玉, 等. 人肝炎的化学预防. *中华肿瘤杂志* 1988; 10(4): 252.
27. 于树玉, 等. 鸭子肝炎及肝癌的化学预防. *中华肿瘤杂志* 1988; 10(4): 295.
28. 莫梅琦、陈绍亮. 我国肝癌预防进展. *中华预防医学杂志* 1992; 26(2): 105.
29. 张丽生, 等. 亚硒酸钠等三种药物对肝癌高发区饮用塘水诱变活性抑制效果观察. *癌症* 1991; 10(2): 118.
30. 阮萃才, 陈艳华. 肝癌的综合预防对策. *中华预防医学杂志* 1992; 26(5): 300.