维普资讯 http://www.cqvip.com

透性发生改变，触发顶体反应[29]。但确切机制尚待进一步研究。精囊腺还产生一系列免疫抑制物(IFs)，射精后一部分IFs可附着于精子表面，大部分IFs存在于精浆中，伴随精子进入雌性生殖道。Aumüller等采用单克隆抗体免疫电镜技术证明大鼠精囊腺上皮主细胞分泌颗粒上有两种分泌蛋白，一种是SVSⅣ，分子量16kPa，位于颗粒空晕区；另一种为SVSⅡ，分子量48KDa，位于分泌颗粒致密核芯中[7]。最近研究表明，大鼠SVSⅣ最有较强的非种族特异性免疫抑制作用、抗炎性、趋化性及抗吞噬活性，可在谷氨酰胺转移酶诱导下结合到附睾精子膜上[30]。精子免疫抑制的分子机制可能是与精子表面结合的SCA隐蔽了精子膜抗原有关。同时IFs可抑制雌性生殖道的免疫活性细胞活性，并直接作用于补体与抗体分子，保证精子在雌性生殖道的安全转运，受精及胚卵着床。可见，如果IFs的质量发生改变可使精子失去保护而成为免疫攻击靶标，导致不育。目前人们对于精液中IFs的种类、化学性质及其作用机尚了解很少，有的学者已开始研究将其作为新型避孕药的可能性[21]。

参考文献

1. Aumuller G,et al.Andrologia 1992;24:183
2. Shalev M,et al.J Androl 1983;4:58 abstract
3. Dahl E,et al.Z.Zellforsch 1973;137:345
4. Brewester S.F,et al.J Anat 1985;143:45
5. Cavazos L.F.Handbook of physiology.section 7:Endocrinology.vol V.Male reproductive system. Washinton DC:American Physiological Society 1975;353
6. Clermont Y,et al.Anat Rec 1992;232:349
7. Aumüller G,et al.Histochem J 1986;18:15
8. 李维信，等.解剖学报 1992;23(1):78
9. Mannt.J Reprod Fert 1971;37:179
10. Stephen J,et al.Biochem J 1978;174:543
11. Ortiz H.E,et al.Anat Rec 1990;226:129
12. Zhuang Y.H,et al.J Steroid Biochem Mol Biol 1992;41(3):693
13. Gaytan F,et al.Biol Reprod 1986;35:219
14. Tilly W.D,et al.J Steroid Biochem 1985;22:713
15. Tam C.C,et al.Acta Anat 1991;141:51
16. Thompson S.A,et al.Am J Anat 1979;154:525
17. Wahlstrom T,et al.Ferit Steril 1983;40(4):545
18. Negro-Vilar A,et al.Endocrinology 1977;100:729
19. Blandan R.J,et al.Fert Steril 1965;15:671
20. Queenk,et al.J Reprod Fert 1981;65:423
21. 王一飞.生殖医学，人民卫生出版社，1991
22. Gonzales G.F.Arch Androl 1989;22:1
23. Hans Lilja,et al.J Clin Invest 1987;80:281
24. Gerozissis K,et al.J Reprod Fertil 1982;65:401
25. Robert J.E,et al.Anat Rec 1986;214:372
26. Koyama K,et al.J Reprod Immunol 1983;5:135
27. Herr J.C,et al.Biol Reprod 1986;submitted
28. Evans R.J,et al.Anat Rec 1986;214:372
29. Desnoyers L,et al.J Biol Chem 1992;267:10149
30. Peluso G,et al.Biol Reprod 1994;50:593

(收稿日期 1996-09-11)

176-178 乳腺癌，致癌剂 2-甲基苯蒽，甲基亚硝胺 食物源性

乳腺癌致癌剂的研究进展

临床学院外科 杨光伦* 综述 姚椽祥 审校

中图分类号 R737.9○2

70年代初人们就开始用致癌剂诱导动物乳腺上皮细胞恶变，形成乳癌动物模型，为乳癌的实验和临床研究提供了理论和实验基础。致癌剂的类型包括化学致癌和食物源性致癌剂，现就有关致癌剂的种类、作用机理、使用方法予以综述

1 2—乙酰胺基

(N—2—fluorenylacetanide,2-AAF)及3—甲基胆蒽(3—methylcholanthrene,3—MC):用致癌性的烃喂养后可诱导出大鼠乳腺癌。通过这种方法发现了能诱导乳癌的第一个化合物为2—AAF,这种化合物搅拌于食物中喂养大鼠数月后即可诱导出乳腺肿瘤。每日重复地给予3—MC，对成年雌性大鼠能较快地确切诱导出乳

* 男，1963—09出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

腺癌，最早诱发的肿瘤在喂养20天后便可扪及，2月内每只大鼠均可形成多个这种类型的肿瘤。一次性诱癌喂养3—MC的最大剂量为100mg；最小剂量为2mg。给予最小剂量所诱发的肿瘤最早出现在喂养后31天，最晚者为130天。诱发肿瘤的最佳鼠龄为50—75天[1]。

2 7,12—二甲基苯蒽

1961年Huggins等报道7,12—Dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)能诱导大鼠形成乳癌。DMBA为一种较强的多环烃类致癌剂，在实验动物中它不仅可以诱导皮肤肿瘤，而且也可诱导肺和乳腺肿瘤。DMBA诱导的大鼠乳腺肿瘤已经广泛用于研究人类乳癌的动物模型。许多因素如大鼠的种系、年龄、生产史和致癌剂的剂量都影响DMBA诱导的大鼠肿瘤。特别有趣的是给致癌剂时鼠龄以及生产史对肿瘤易感性的影响都与人类情况相似[2-6]。几项研究提示年幼的处女鼠或未经产鼠比妊娠鼠和哺乳鼠更易受口服DMBA的影响。一组乳癌大鼠模型的病理研究表明，乳癌明显来源于年幼未分化的乳腺终末芽和终末导管[3,4,6]。当妊娠和哺乳时终末芽和终末导管逐渐被分化良好的结构所代替[4,5]，此时如给予DMBA就不致诱导乳癌的形成[2]。最近研究证实年幼鼠增高了对终末芽和终末导管的易感性是由于存在大片的细胞增生区域，这些细胞的特点为细胞周期短、G_1期短和较高的DNA合成能力[6]。给药方式是将DMBA溶于1—2ml植物油中经胃管给予，DMBA为亲脂性物质，必需经过体内代谢后才能转变为致癌剂[7]。DMBA诱导和肿瘤很少侵犯周围组织或向远处转移，良性肿瘤出现率高。Huggins[1]研究发现给予大鼠1mg以上的DMBA均可诱导出乳腺肿瘤。如给予DMBA1mg肿瘤诱发率为10%；5mg诱发率为50%；15mg以上者肿瘤诱发率为100%；约予20mgDMBA最早诱发出的肿瘤在给药后28天出现，而且在60天内所有的大鼠均可出现诱发的乳腺肿瘤。DMBA诱发乳腺肿瘤的致癌率与所给予的剂量和给药方式相关，一般与量呈正相关；相同剂量下分次重复给药比单次给药的致癌率更高，但相同剂量每间隔2天的5次给药方式的致癌率又不如单次给药的致癌率高，而间隔1周的5次给药方式的致癌效果明显增强[8]。在转基因的大鼠中DMBA经肝脏代谢后转化为致癌性较强的代谢物后与DNA产生加成物，然后引起体细胞第61个密码子从GAG转变为GTG[9]，DMBA诱导肿瘤的发生率高、潜伏期短、毒性小。大部份肿瘤为激素依赖性，并且主要为催乳素依赖型。

3 甲基亚硝脲(MNC)

1975年Gullino等首次用MNU (N—Nitrosonethylurea)经静脉注射诱导出大鼠乳癌模型。所有的恶性肿瘤均为腺癌或乳头状癌，平均潜伏期为77天。MNU为烷基化物，在体内不需经代谢就已具有致癌活性[7]。McCormick等[10]研究在静脉给予30mg/kg以上组的乳癌最终发癌率超过90%。低剂量组(如10mg/kg)癌肿的诱发率可降低至45%。所有在静脉给予MNU的各剂量组中所诱发的肿瘤既有恶性肿瘤，也有良性肿瘤，但良性肿瘤的潜伏期明显比恶性肿瘤长。MNU诱导的乳腺恶性肿瘤与剂量之间呈正相关，在低于25mg/kg组的最终致癌率是较低的，诱导肿瘤的潜伏期明显延长。诱发的良性肿瘤数目也与剂量相关。接受35mg/kg以上组几乎90%为癌，10%为良性肿瘤。快速诱导的肿瘤呈剂量依赖性，毒性作用较低。MNU所诱导的乳腺癌具有相对特异性，能发生远处转移，单次剂量诱导的肿瘤约75%为激素依赖型[11]。Thompso等[7]总结目前常用的静脉药途经包括颈静脉、尾静脉和足垫静脉。其中以颈静脉应用较多，但静脉给药途径技术要求较高。皮下给药的致癌效果与静脉给药的效果类似。操作方便准确，皮下给药的方式有二，其一为颈部，药物注射于颈椎表面的间隙，其并发症为注射部位形成肉瘤；其二为注射至腹部的椎体表面间隙，该部位皮下注射可避免颈部注射引起的并发症，Rose等[12]实验显示当使用致癌剂7mg/100g，间隔7天分两次给药，25周后乳癌诱发率为46%，其中大部分(56.6%)为分裂活性较低、分化较好的囊性乳突状腺癌。反之，当致癌剂5mg/100g分3次间隔4周给给予大白鼠时其致癌率为98%，其中大部分为

维普资讯 http://www.cqvip.com

髓样癌，分裂活性水平较高。Manni等[13]报道雌二醇和催乳素对肿瘤的生长可能有直接作用，因为雌二醇通过垂体刺激催乳素分泌，当催乳素的分泌受到抑制时势必存在雌激素的作用。MNU诱导的腫瘤爲催乳素和雌激素依赖型，MNU诱导的乳腺肿瘤比DMBA诱导的肿瘤更类似人类乳癌[14]。产次多具有保护作用是由于它降低了乳腺上皮细胞对致癌剂刺激的易感性，有实验表明年幼的处女鼠比老年处女鼠更易受化学致癌剂的影响[15]。用MNU处理F344大鼠2周后便发现乳腺内增生，12至36周内相继发生乳腺肿瘤。PCR分析显示65%的乳腺内增生和89%的肿瘤在H—ras密码子12的第2个位点由G转变为A的突变点，而在其它正常腺体区域未发现这类突变[16]。，用单剂量MNU诱导雌性大鼠乳腺癌仅发现Ha—ras原癌基因激活，而未发现Ki—ras或N—ras原癌基因激活[17]。O^6—甲基鸟嘌呤—DNA—甲基转移酶能够从O^6—甲基鸟嘌呤中去除甲基，这种变化主要导致了G向A转变和DNA致癌性损害[18]。，以上资料均提示乳癌可能在一生的较早年龄开始，特别是在青春期后的短时期内，乳细胞快速分裂已经发生。MNU诱导的乳腺恶性肿瘤的比例比DMBA所诱导的高，但潜伏期显延长，特别是低剂诱导组肿瘤潜伏期的延长更明显。

4 食物来源的突变剂和致癌剂

饮食在肿瘤的形成中起着重要作用，高热卡和高脂肪饮食促进了肿瘤的形成，食物中含有较微量的致突变和致癌物质如霉菌毒素污染物、亚硝胺、多环芳香烃、植物碱等[19]。1939年Widmark报道将烤制的马肉中可溶性有机提取物反复涂擦于小鼠背部时可诱导乳腺肿瘤形成。近15年在煮熟的肉和鱼中发现了一系列突变性致癌物质，新的杂环胺类化合物比其它。典型突变性致癌物有更强的致突变能力。如MwIQ(2—amino—3,8—dimethylimidazo[4,5—f]quinoxaline)、IQ(2—amino—3—methylimidazo[4,5—f]、MeIQ(2—amino—3,4—dimethylimidazo[4,5—f]quinoxaline) 和PHIP (2—amino—1—methyl—6—phenylimidazo[4,5—b]pyridine)等[21]。后者为独立的一类致癌剂。经胃管注入IQ也是作用于乳腺的致癌物质，研究提示这些致癌剂有一个在双链DNA的碱基之间能插入的片层结构；并能诱导染色体畸变[22]。和姐妹染色体改变[23]。其致癌机理主要是与DNA产生加成物，继而引起基因的突变而导致肿瘤形成。用IQ,MelQ和MeIQx诱导大鼠Zymbal腺上皮细胞癌中经常观察到C—Ha—ras的突变，许多突变发现在密码 13，这种突变是由于G转化为T或G转化为C。而且杂环胺的致癌效能通过各种生长因子的作用而加强[24]。

参 考 文 献

1、Huggins C,al.Nature (Lond).1961;189:204
2、Russk J,et al.JNCI,1978;61:1451.
3、Macmahon B,et al J Natl Cancer Inst,1973;50:21.
4.Russo IH,et al. JNCI,1978;61:1439.
5、Sydnor KL.et al.J Natl Cancer Inst,1962;29:805
6、Russo J.et al.Cancer Res;1980;40:2677
7、Thonpson HJ,et al.Cancer Res.1983;43:1628.
8、Shimkin MB,et al.Cancer Res.1969;29:503.
9、Doi st,et al.JPN J Canaer Res,1994;85:801.
10.Mccormick DL;et al. Canaer Res .1981.41:1690.
11.Moon RC,et al.New York Plmun press,in press,1981.
12.Rose DP.et al.Cancer Res,1980;40:3492
13.Manni A,et al.Cancer,1982;42:3492
14.Manni A,et al Cancer,1979;43;444
15.Grubbs CJ,et al.JNCI.1983;70:209
16.Sakai H,et al.INT J Cancer;1991;49:140.
17,Lu SJ,et al.Carcinog,1991;4:261.
18.Inui H,et al.Carcinogenesis;1994;15:459
19.Ames BN,Science,1983;221:1256.
20.Sugmura T,Trends Pharmacol.Sci,1988;9:205.
21.Felton JS,et al.Carcimogenesis(Lond),1986;7:1081.
22.Thompson LJ,et al.Mutat,Res.1983;117:243.
23.Aeschbacher HU,et al,Carcinogenesis,1989;10:429
24.Wakabayagki K,et al.Cancer Res(Suppl).
1992;52:2092s

(收稿日期 1996－07－11)