DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.017

观察。医学科研资料《疟疾防治 专辑》1974年2期 1—15页，第七军医大学训练部印

2．第三军医大学523组

679对猴间日疟原虫（P. cynomolgi）红细胞前期的作用

医学科研资料 1977年 1期 34—36页 第三军医大学训练部印

3．第三军医大学523组

氨苯砜对679醋酸盐的增效作用

医学科研资料 1977年 1期 45—48页 第三军医大学训练部印

4．Warren, M., et al:

P. cynonmolgi: Influence of X-Irradiation and Sporozoite Dilution on Relapse Patterns in Infected Rhesus Monkeys Exp. Parasit. 35,266—271 (1974)

5．第三军医大学523 组内部资料

6．Eyles, D. E., et al:

Effect of certain drugs on exoerythocytic parasites of Plasmodium cynomolgi. Am. J. Trop. Med. Hyg. 11,175—185(1962)

7．河南濮阳县卫生防疫站等 抗疟药679复方50毫克8日疗法对间日疟根治效果的观察 内部资料

对硝喹致癌作用的实验观察

训练部 胡友梅 程天民

硝喹（简称679）经动物实验和临床试用，证明是一个有效的、付反应轻的新的抗疟药。它是一种含亚硝胺的喹唑啉化合物，有否致癌作用，当需探讨。本文即对此进行实验观察。

材料与方法

用昆明株小白鼠50只，全部为出生第22天（同天出生）的刚断乳的幼鼠，雌雄各半，体重10—13克。另用恒河猴2只，雄性，体重均为5.5公斤。679药物由上海医药工业研究院提供，灌服药系临使用前将679粉剂用10%吐温80配成乳剂；长效针剂为679与硬脂酸铝和大豆油制成25%油剂。

小白鼠共分五组，每组10只。三个组分别用胃管灌服679每公斤0.5毫克、2.5毫克和12.5毫克，一天一次，连灌10天；一个组灌服与用药组相同体积的10%吐温80（即每10克体重灌服0.1毫升），用法同上；另一组从大腿肌肉注射679油剂一次，每公斤250毫克。用药后雌雄分笼饲养，每笼有各组小白鼠1只。药后逐月称体重1次。药前和药后半年、1年分别取尾部血涂片观察是否有异常白细胞。观察饲养14个月后活杀剖检，肉眼主要观察有否异常肿块，取心、肺、肝、脾、肾、胸腺、胃肠道及其他疑有异常的组织作病理组织学检查。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

对2只猴分别从臀部注射300毫克和400毫克679油剂一次（即相当于每公斤55毫克和73毫克），注射后4个月内隔一定时间测血中679浓度（共测10次），观察饲养2年后活杀，检查与小白鼠相同。

结　　果

50只小白鼠在观察饲养14个月内死亡20只，其中8只死于炎热季节，死后腐败严重未作检查，12只（药后5—13个月内死亡）死亡后立即剖检，并与其它活杀动物一并作组织学检查，证明10只死于感染（肝脓肿5只，肺炎2只，其他部位感染3只）。另2只主要为血液循环障碍。经活杀和死后剖检和组织学观察者共42只。用药组33只中发现肺腺瘤2只（2.5毫克和12.5毫克组各一），皮下汗腺囊腺瘤恶性变（乳头状腺癌）1只（12.5毫克组）。吐温对照组9只中发现肺腺瘤2只。用药组和对照组的肺腺瘤形态结构相同，均为肺内孤立的单个小结节，周界清楚，有纤维薄膜包绕，瘤组织为单层立方至柱状上皮所构成，排列呈腺腔，有少数乳头状突起形成，偶见有丝状分裂象。汗腺囊腺瘤恶性变一例，于下腹部皮下有一2.5×2×2厘米的包块，外有完整包膜，与周围组织没有粘连，切面显囊腔，内含污绿色浊液，囊壁有乳头状突起，镜检可见残留汗腺，并向腺癌结构移行，腺瘤多数部位为囊腺瘤结构，有些部位呈活跃的乳头状增生，细胞发生间变，分裂象较多见，即显示恶性变的特点。此外，肝脏和其他部位均未发现肿瘤，血细胞亦无异常改变，也未发现癌前期病变。

2只猴在药后4个月的时候，血中679含量分别为每毫升0.025及0.075微克（为杀灭疟原虫有效浓度）。活杀后进行全面病理组织学检查均未发现肿瘤。

讨　　论

小白鼠是较易发生肿瘤的一种实验动物．常被用来进行肿瘤发生的实验研究。小白鼠肿瘤自然发生率比较高，尤以肺腺瘤为多见。Bentvelzen等（1966）①列举了7株小白鼠肺腺瘤的自然发生率为7—71%，以A株最高。Heston（1942）②及Shimkin（1940）③等报导A株小白鼠年龄从3个月就开始发生肺腺瘤，其发生率为1.7%，随着年龄的增长发生率则迅速提高，年龄在12—18个月其发生率上升至40—77.1%（第15个月自然发生率为67.1%）。小白鼠经致癌物质作用后肿瘤发生率明显增高，如Mirvisk等（1970）④报导小白鼠肺腺瘤的自然发生率为27.7%，而用每公斤20毫克（总剂量）二甲基亚硝胺后肿瘤的发生率上升为100%。其他亚硝胺类的致癌作用虽较二甲基亚硝胺弱，但发生率都明显较对照组高。正因为肺腺瘤的发生具有这样一些特点，所以Shimkin等（1940）③提出用小白鼠肺腺瘤发生率作为致癌物质的生物鉴定，也就是说观察用药后是否发生肺肿瘤及其发生率如何，是判定该药有否致癌作用的主要指征。直至目前，他还很强调这一方法。本实验昆明株小白鼠经使用679后仅2/33即6.06%发生肺腺瘤，发生率不仅没有增加，而明显低于同株吐温对照组（2/9，即22%）。用药组剖检时年龄约15个月，其肺腺瘤发生率更明显低于上述文献报导的15个月的自然发生率。这足以说明，本实验用药动物发生肺腺瘤仍然属自然发生，肯定与679无关。

至于本实验发生1例汗腺腺癌，属于皮肤肿瘤的一种。小白鼠自然发生皮肤肿瘤虽较肺肿瘤为少，但也并不罕见。Weisburger等（1967）综⑤合了许多作者关于小白鼠皮肤肿瘤的自

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

然发生率为0.6—70%，尤以C57L/He株为最高。Murphy（1966）[7]报导HR/De株的皮肤癌及皮肤乳头状瘤的自然发生率分别为3%及9%。亦有报告皮肤瘤而后转为癌者[8]。本实验的皮肤癌的发生率为3%，并不高于前人报导的自然发生率。Druckrey等（1962）[9]研究各种致癌物质的剂量反应关系，结论是肿瘤发生数与动物接受致癌物质的总剂量有关，而肿瘤发生的潜伏期与每天使用的剂量有关。本实验这例皮肤肿瘤发生在12.5毫克组，而比这剂量更高和维持时间更长的肌肉注射组反而未见发生，可见这例皮肤肿瘤不能认为是由于679所引起的。

药物的致癌除本身作用的强弱外，并与用药的时间长短有关。具有强烈致癌作用的药物，只要使用一次即能引起肿瘤，而弱的致癌物质，则必须长期持续或反复多次接触才能使动物发生肿瘤。679在这样较长时间停留体内而未引起肿瘤，说明该药并无致癌作用。在使用上，对679并不会经常服用，因此可以认为服用防治剂量的679，是不会引起肿瘤的。

目前认为亚硝胺化合物已知是最强致癌物质之一，但并非所有的亚硝胺化合物都有致癌作用。Druckrey等(1967)[10]用大白鼠测验65种不同的亚硝基化合物，发现一部分是不致癌的。Bahner等（1968）[11]报告一些亚硝胺化合物不但没有致癌作用，反而有制癌作用。亚硝胺化合物所以具有致癌作用与其结构有关[12]。有人认为亚硝胺化合物经体内酶的活化，使它与DNA或RNA的碱基产生烷化作用，从而影响核酸的正常功能，因此致癌作用强，如二甲基或二乙基亚硝胺等。有些人认为结构能经α-羟基活化或经β-羟基活化的亚硝基化合物也有致癌作用。本实验没有发现679具有致癌作用，是否由于其结构与上述强致癌物质不同，不易引起烷化或羟化作用，值得予以考虑。

参考资料

（1）Bentvelzen, P. A. J., et al: 引自 Advances in Cancer Research Vol. 21, pp. 2-48 1975

（2）Heston, W. E. (1942) J. Natl. Cancer Inst. 3, 79-82

（3）Shimkin, M. B. (1940) Arch. Pathol. 29, 239-255

（4）Mirvish, S. S., et al (1970) Int. J. Cancer 6, 69-73

（5）Shimkin, M. B., et al: Advances in Cancer Research Vol. 21, pp. 2-48 1975

（6）Weisburger, J. H., et al (1967) Methods in Cancer Research Vol. 1, pp.307-398

（7）Murphy, E. D. (1966) 引自 Biology of the Laboratory Mouse (E. L. Green ed.) pp. 521-562 New York, McGraw-Hill.

（8）Shubik, P., et al (1957) J. Natl. Cancer Inst. 19, 33-6

（9）Druckrey, H., et al (1962) 引自 Methods in Toxicology (G. E. Paget ed.) pp. 158-196 Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications. 1970

(10) Druckrey, H., et al (1967) Z. Krebsforsch 69(2), 103-201

(11) Bahner, C. T., et al (1968) J. Med. Chem. 11, 401-2

(12) 潘世成：生理科学进展，1979，10卷2期，124—133页

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net