

第九章 食品中化学物的化学致癌作用

癌症是严重威胁人类健康和生命的疾病。在很多国家,癌症死亡率占死因顺位的第二位,甚至第一位。降低癌症的发生率和死亡率是整个医学面临的重大挑战。癌症的病因很复杂,有遗传因素和环境因素(化学性、物理性及生物性因素)等。癌症的病因学和发病学研究将有助于阐明癌症的本质,并且将有助于采取适当的措施进行有效的预防和阻断癌症的发生。

化学物致癌作用的研究已有多年的历史。近几十年来,化学致癌问题引起了广泛的关注。国际癌症研究所在 1970 年左右指出, 80%~90% 的人类癌症和环境因素有关, 其中主要是化学因素, 约占 90% 以上。Doll 和 Peto 于 1981 年报告了归因于环境因素的癌症死亡的百分率(范围): 烟草 30%(25%~40%), 酒精 3%(2%~4%), 饮食 35%(10%~70%), 食品添加剂 <1%, 生殖和性行为 7%(1%~13%), 职业 4%, 污染 2%, 工业产品 <1%, 药品和医学处置 1%, 地球物理因素(包括紫外线等)3%, 感染 10%?, 未知 7%。其中, 化学因素约占 77%。

化学致癌(chemical carcinogenesis)是指化学物质引起正常细胞发生恶性转化并发展成肿瘤的过程, 具有这种作用的化学物质称为化学致癌物(chemical carcinogen)。在此, “癌” 的含义已作了推广, 包括上皮的恶性变(癌), 也包括间质的恶性变(肉瘤)及良性肿瘤。

第一节 人癌细胞的基因型特征

据推测癌细胞可能有 300 个以上的基因发生了改变。至今, 已有超过 50 个显性癌基因被鉴定; 约有 30 种家族性肿瘤综合征与肿瘤抑制基因有关。当然, 肯定还存在许多未被鉴定的肿瘤相关性基因。例如: Test 等(1991)在一组小细胞肺癌中观察到 100 多种异常。尽管其中的许多异常可能不代表对癌症的发生产生影响的基因, 其他一些异常却可能代表着尚未鉴定的肿瘤相关基因。有关参与细胞信号传导、增殖和维持 DNA 保真度基因的研究也提示, 它们的改变可能影响到细胞的增殖与突变, 甚至致癌过程。

已有很多证据表明突变引起癌症, 包括: ①很多致癌物是致突变物; ②对某些致癌物的易感性取决于细胞代谢活化酶转化致癌物成为致突变物的活力; ③DNA 修复能力的缺失增加癌发生的可能性; ④在多种癌观察到染色体和基因组的不稳定性; ⑤某些癌具有可遗传性; ⑥癌的单克隆性; ⑦某些癌有突变的癌基因; ⑧某些癌有肿瘤抑制基因的丢失或突变。

多种实验方法已经证实癌细胞和相应的正常细胞之间在基因水平上存在差异。表 9-1 列出了人类的已确认或预期可影响肿瘤发生的部分基因。肿瘤相关基因包括癌基因、肿瘤抑制基因及 DNA 保真性相关基因, 限于篇幅, 以下只能举例介绍 ras 和 p53 的发现、性质及功能。

表 9-1 肿瘤相关基因

基因类型与命名	功 能
1. 癌基因	
EGF、TGF、gp30、p75、NAF、NDF、heregulin、sis (PDGF)、hst (KS-3)、FGF-5、FGF-6、IGF-II、eck	生长因子
erbB-1、erbB-2、HER-2 / neu、erbB-3、fms、ret、mas、trk、met、dbl、kit、eek、elk、eck	生长因子受体或受体同源物
Ha-ras、Ki-ras、N-ras、gsp、gip C 蛋白	
obl、BCR-abl、src、fps/fes、fgr、yes、syn、lck、sea	膜结合或细胞浆酪氨酸蛋白激酶
raf/mil、pim-1、cot、mos	丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶
c-myc、L-myc、N-myc、lyl-1、tal、scl、fos、jun、RARa/myl	转录因子
erbA、evi-1、vav、gli-1、myb、rel、ski、ets	
2. 肿瘤抑制基因	
Rb、p53	细胞周期调控
APC/FAP	细胞周期调控(可能的功能)
DCC	细胞粘附或配体受体(可能的功能)
WT1	转录因子(可能的功能)
NF1、NF2、VHL	信号转导(可能的功能)
3. DNA 修复基因	
(1) 错配修复	
HMSH2、GTBP	形成杂二聚体, 结合错配碱基
HMLH1、hPMS1、hPMS2	菌 MutL 基因的同源基因, 功能未知
(2) 核苷酸切除修复	
XPA	合损伤 DNA
XPB (ERCC3)	DNA 解旋酶
XPC	结合单链 DNA(ssDNA)
HHR23B	与 XPC 结合
XPD(ERCC2)	解旋酶
XPE	结合损伤 DNA
ERCC1	内切酶亚单位
XPF(ERCC4)	内切酶亚单位
XPG	内切酶
RPA	结合 ssDNA
PCNA	引物模板结合复合物的形成
CSB(RECC6)	参与转录链的优先修复
(3) 碱基切除修复	
DNA 糖基化酶	切除损伤碱基的酶家族
脱嘌呤 / 胞嘧啶内切酶	水解 5 端碱基的磷酸二酯键
DNA 聚合酶 β 、 δ 、 ϵ	损伤链的再合成
DNA 连接酶 I 和 III	新合成的链与临近核苷酸的连接
(4) X 射线诱导损伤的修复	
XRCC1	DNA 连接酶活性, 单链断裂的修复
XRCC2	双链断裂的再连接
XRCC3	单链断裂的再连接
XRCC4、XRCC5(KU80)、XRCC6(KU70)、XRCC7(scid)	双链断裂的修复, V(D)J 重组

一、癌基因(oncogene)

癌基因的检测主要通过 DNA 转染试验。如把来源于人癌细胞的 DNA 文库导入受体细胞(如 NIH3T3 中), 这样, 受转染细胞就会有一部分发生转化, 分离转化细胞克隆, 抽提并制备 DNA 文库。该文库中含有人 DNA 和小鼠 DNA, 以人特有的 Alu 核酸序列为探针, 分出含人 Alu 基因的克隆, 并抽提 DNA 作转染实验, 找出含有人的癌基因的克隆。进而寻找出引起细胞转化的 DNA 序列和其代表的基因, 如 H-ras。通过这种方法确认的基因被称为显性转化癌基因。将正常功能已发生改变的这些基因的单拷贝转染细胞即可引起细胞的恶性转化。细胞癌基因活化方式有: 基因突变、外源基因插入、染色体易位与基因重排、基因丢失、DNA 甲基化程度降低等。

ras 基因家族有 5 个成员, 即 H-ras-1、ras-2、K-ras-1、K-ras-2 和 N-ras。其中, H-ras 和 K-ras 最初从大鼠肉瘤病毒中鉴定出, N-ras 是从人的神经母细胞瘤鉴定出的。ras 基因家族的特征是: 基因的核苷酸序列(一级结构)相差很大, 几乎完全不同, 但所编码的蛋白质分子量大致相同, 均为 p21ras 蛋白, 且其氨基酸序列有 85% 的同源性。H-c-ras 和 K-c-ras 各自定位于两条不同的染色体上, 但其中均有一个基因座位是假基因(pseudogene)。所谓假基因是指缺失了内含子而不能转录的变异基因, 因此也没有蛋白质翻译产物。ras 基因转录与翻译后, 先在胞浆中形成分子量为 22kD 的蛋白质, 它是 P21 的前体蛋白, 这种前体蛋白一旦合成就被转运至细胞膜, 与细胞膜结合并修饰成为成熟的 p21 ras 蛋白。大约 24h 后, p21ras 被磷酸化而锚泊于细胞膜上。p21ras 没有蛋白激酶活性, 但与鸟嘌呤核苷酸(GTP、GDP)有高度亲和力, 并具有 GTP 酶活性, 能促使苏氨酸磷酸化。故 p21ras 参与细胞内的信息转导。p21ras 的 N 端第 12 位、59 位和 61 位氨基酸是热点突变位置。

ras 基因家族的表达有相对的组织特异性。H-ras 主要在泌尿道肿瘤如膀胱癌、肾盂癌等中表达, K-ras 主要在肺癌和结肠癌中表达较高, 而 N-ras 则主要在造血系统的恶性肿瘤表达。但最近的研究指出, 表达的这种组织特异性是相当有限的, 如 H-ras 和 K-ras 在胆囊癌、胰腺癌、肾母细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病及黑色素瘤的表达也较高。而 N-ras 在神经母细胞瘤、纤维肉瘤及横纹肌肉瘤中的表达也有一定程度增加。

二、肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)

肿瘤抑制基因, 又称抗癌基因, 是癌细胞中另一类的常见的异常基因。肿瘤抑制基因要获得转化活性, 两个等位基因编码区内都需发生灭活性损伤。这些灭活性损伤包括等位基因丢失和编码区灭活性突变。肿瘤抑制基因是经过体细胞杂交研究发现的, 正常细胞与肿瘤细胞融合后肿瘤的形成就会受到抑制。对儿童视网膜细胞瘤的研究也为该类基因的存在提供了证据。该病有散发型和遗传型两种。Knudsen 推测视网膜细胞瘤的家族性是由于生殖细胞发生了两次可遗传性突变, 并且两次突变发生于同一位置。散发型视网膜瘤患者常单侧眼发生肿瘤, 其生殖细胞没有遗传缺陷, 只是癌细胞中两个等位基因分别发生突变, 视网膜细胞中视网膜基因蛋白(Rb)异常。由于该分子结构异常干扰了自身的磷酸化, 导致该分子失活。因此, 该分子可被缺失、重排或突变灭活。

p53 是人类肿瘤中分布最广泛的一种突变的肿瘤抑制基因。对 p53 基因的认识经历了几个阶段, 即肿瘤抗原、癌基因和肿瘤抑制基因。直到 1989 年才知道其癌基因的作用实际上是突变型 p53 基因的作用, 而野生型 p53 是一种肿瘤抑制基因。人 p53 定位于 17 号染色体短

臂(17p13, 1), 长约 20kb, 有 11 个外显子和 10 个内含子, 转录成 2.5kb mRNA, 编码 393 个氨基酸的蛋白, 分子量为 53kD, 有 5 个高度保守区, 即第 13-19, 117—142, 171-192, 236-258, 270-286。野生型p53 蛋白主要参与细胞周期的G₁ / S交界处的检查点的检查机制, 负责检查细胞基因组的完整性, 如DNA有损伤, 则p53 使细胞阻滞于G₁期, 以使其修复, 如修复失败, 则p53 蛋白可启动细胞发生凋亡。突变型p53 蛋白不仅不能抑制肿瘤发生, 反而促进细胞恶性转化, 抑制细胞凋亡。此外, 突变型p53 蛋白的半衰期远比野生型长, 野生型p53 蛋白的半衰期为 20min, 而突变型p53 蛋白的半衰期为 1.4-7h。人类肿瘤中, p53 突变主要在高度保守区, 以第 175、248、249、273 及 282 位点突变率最高。p53 基因突变有三种类型, 即完全丢失、显性负突变(dominant negative mutation)和显性正突变(dominant positive mutation)。完全丢失是指细胞内两个等位基因均丢失或失活。有时细胞内野生型与突变型p53 基因共存, 但由于后者的表达产物的半衰期较长, 使其浓度远高于野生型p53 蛋白。突变型p53 蛋白与野生型p53 蛋白结合并使后者失去抑癌作用, 这称为显性负突变。显性正突变是指野生型p53 基因变为突变型p53 而获得致癌活性。临床上, Li-Fmurneni综合征是一种家族性p53 基因原发缺陷症, 显性遗传, 细胞染色体缺失 17p, 患者受照射后, p53 蛋白不能被诱导高表达, 故患者对照射易感, 易并发乳腺癌、肉瘤、脑瘤及结肠癌等多种肿瘤。

三、DNA 保真性相关基因

第三类基因系与 DNA 修复相关性基因。在某些方面, 它与肿瘤抑制基因相似。因为单个正常的等位基因就可以决定表型, 必须两个等位基因全部失活才能增加癌症的易感性。DNA 修复相关基因在癌症发生中很重要, 但并不是决定肿瘤表型最重要的成份。

癌基因、肿瘤抑制基因和其他癌相关基因在正常细胞的功能是参与信号转导、细胞周期调控及 DNA 复制和修复中 DNA 保真性的控制。已知有 300 多个遗传特征与癌发生率有关, 80 多个基因在癌细胞中发生改变, 30 多个基因与人的肿瘤高易感性有关。这些数据及癌细胞表型的变化, 说明致癌过程是一种多态现象, 是由多种途径组成的。癌症的发生是多步骤、需多基因参与的过程, 包括癌基因和癌基因的协同、癌基因和抑癌基因的协同。

癌基因和肿瘤抑制基因比较见表 9-2, 近年的研究表明, 正常细胞必须通过肿瘤相关基因遗传改变的积累才能形成癌细胞, 遗传改变的多样性和复杂性导致癌细胞的各种表型如自主性增殖、脱离细胞周期控制点、细胞和结构的非典型性、侵袭和转移等。lloyd 等(1990)认为成人肿瘤的形成过程可能积累多达 10 次以上的突变。癌症的发病机制是复杂的, 不同靶器官的机制也不尽相同。Vogelstein 等(1988)描述的人结肠癌多阶段模型(图 9-1)显示, 在引发和促长阶段后还有多种遗传学改变, 因而, 致癌的进展阶段也是相当复杂的, 在进展阶

表 9-2 致癌过程中涉及的两组基因比较

原 癌 基 因	肿瘤抑制基因
1. 涉及细胞生长和分化	1. 功能不清楚, 但可能涉及生长和分化(负调节?)
2. 存在基因家族	2. 存在基因家族
3. 在癌中被活化或扩增	3. 在癌中被灭活或丢失
4. 因点突变、染色体易位或基因扩增而活化	4. 因染色体丢失、染色体缺失、点突变、 转换、体细胞重而灭活
5. 几乎没有证据与遗传性癌有关	5. 有明显证据涉及遗传癌和非遗传癌

段中外源化学物也可能影响肿瘤的演变。近年来的研究还发现，癌的侵袭和转移也是个复杂的过程，由相应的基因控制，如转移基因及转移抑制基因。癌基因和肿瘤抑制基因的研究为鉴定化学致癌物作用靶基因提供了基础。体内存在的癌症相关基因是癌症发生的内因，而环境致癌因素是癌症发生的外因。已经证明化学致癌物引起实验动物的癌症涉及这些癌基因的活化和肿瘤抑制基因的灭活。

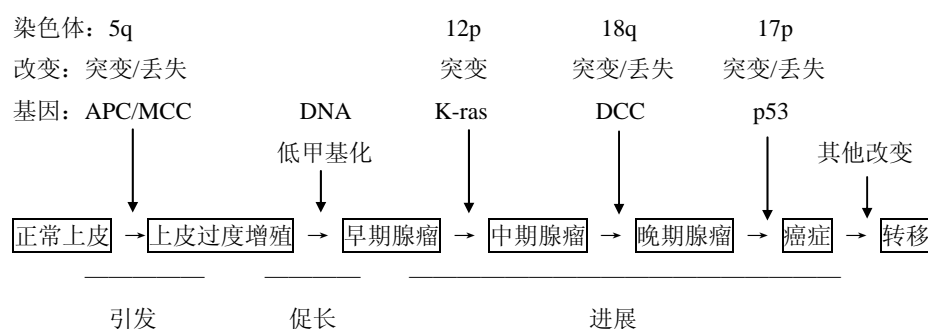


图 9-1 结肠致癌作用的多阶段模型(Vogelstein 等, 1988)

第二节 化学致癌机制

对化学致癌作用的机制研究已有多年的历史，并形成了一些学派，主要有遗传机制学派(genetic theory)和遗传外机制学派(epigenetic theory)。遗传机制学派认为，外来致癌因素引起细胞基因的改变或外来基因整合到细胞基因中，从而导致癌变。遗传外机制学派认为癌症的发生是由于非基因改变机制引起的。随着分子生物学、生物化学及遗传学等基础学科的迅速发展，目前对致癌作用机制的认识逐步深入，鉴于致癌物的多样性和致癌过程的复杂性，遗传机制和遗传外机制可能是相辅相成的，在致癌作用的不同阶段中起作用。化学致癌机制重要的学说有亲电子剂学说、体细胞突变学说、癌基因学说和癌变的阶段学说。目前认为，正常细胞经过遗传学改变的积累，才能转变为癌细胞，癌症的发生是多阶段过程，至少包括引发、促长和进展阶段。

癌变的阶段学说是在上世纪 40 年代，Rous、Mottram 和 Bemblum 等分别研究利用致癌性多环芳烃和巴豆油诱发小鼠皮肤乳头瘤，提出化学致癌的两阶段学说，即引发(启动，initiation)和促长(promotion)两个阶段。其实证证据是用亚致癌剂量(即在实验期间不引起肿瘤发生的剂量)的致癌性多环芳烃涂抹小鼠皮肤一次，20 周后不发生乳头瘤或很少发生。但如在使用剂量相同的致癌物之后再使用巴豆油涂抹同一部位(每周 2 次，共 20 周)则有约 1/3~1/2 的小鼠发生乳头瘤。单独使用巴豆油或在涂抹致癌物之前使用巴豆油都不引起乳头瘤。据此提出化学致癌的引发和促长两阶段学说，将所用的致癌性多环芳烃称为引发剂(initiator)，巴豆油称为促长剂(promotor)，巴豆油中具有促长作用的有效成分经鉴定为佛波醇酯(TPA)。癌变的阶段学说在肝、膀胱、肺、胃肠道等癌症发生和体外细胞转化试验中得到证实。进一步的研究证明，癌变过程是多阶段过程，从良性肿瘤向恶性转变的过程称为进展(progression)阶段。化学致癌过程的主要阶段见图 9-2，在引发和进展阶段有细胞基因组

(DNA)的结构改变。在促长阶段虽不涉及细胞基因组的结构改变,但依赖于基因的表达改变。

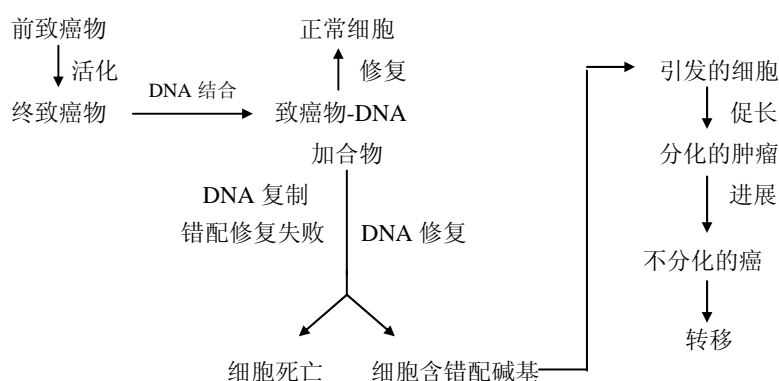


图 9-2 化学致癌过程的主要阶段

一、引发阶段

引发阶段是指化学物或其活性代谢物(亲电子剂)与 DNA 作用,导致体细胞突变成引发细胞的阶段。在引发过程中至少有三个细胞功能是重要的,即致癌物的代谢, DNA 修复和细胞增殖。

Miller 等(1971)提出亲电子剂学说,认为大多数有机致癌物都是间接致癌物(indirect acting carcinogen),又称前致癌物(pro-carcinogen),或先形成近致癌物(proximate carcinogen)再进一步活化成终致癌物(ultimate carcinogen)。终致癌物是亲电子剂,含有亲电子中心,可与细胞大分子的亲核中心共价结合,进而导致癌症。本身就有反应活性,不需要代谢活化的致癌物或能自发形成亲电子剂的致癌物称为直接致癌物(direct acting carcinogen)。毒物代谢酶类对于间接致癌物具有代谢活化和代谢解毒双重功能,间接致癌物的致癌性取决于代谢活化和代谢解毒之间的平衡。终致癌物引起 DNA 损伤可诱导 DNA 修复, DNA 修复可能是无误的,也可能将错误的碱基引入基因组,而细胞增殖对于产生基因组可遗传的改变是必需的。引发阶段历时很短,引发作为一个突变事件,需要一次或多次细胞分裂来“固定”引发事件,引发所确定的基因型和 / 或表型是不可逆的。引发细胞在形态上与正常细胞很难区别。引发是不可逆的,但并非所有的引发细胞都将构成肿瘤,因其中大多数将经历程序性细胞死亡(凋亡)。引发细胞不具有生长自主性,因此不是肿瘤细胞。引发剂本身有致癌性,大多数是致突变物,没有可检测的阈剂量,引发作用是不可逆的并且是累积性的。引发剂作用的靶主要是原癌基因和肿瘤抑制基因。引发阶段的个体变异、物种差异及亲器官特征是取决于细胞对致癌物的代谢、DNA 修复及细胞增殖 / 凋亡的平衡。

二、促长阶段

促长阶段是引发细胞增殖成为癌前病变或良性肿瘤的过程。促长剂单独使用不具致癌性,必须在引发剂后使用才发挥促长作用,促长剂通常是非致突变物,存在阈剂量和最大效应,其剂量反应关系呈 S 形曲线。促长剂通常影响引发细胞的增殖,导致局部增殖并引起良性局灶性病理损害如乳头瘤、结节或息肉。这些病损很多会消退,仅少数细胞发生进一步突变引成恶性肿瘤。促长剂可能经特异的受体中介干扰细胞信号转导途径、改变基因表达;促长剂可能在细胞和分子水平上通过改变细胞周期控制,选择性促进引发细胞的增殖;促长剂还可能抑制程序性细胞死亡(凋亡)。促长阶段历时较长,早期有可逆性,晚期为不可逆的,

因此在促长阶段(特别是在早期)持续给以促长剂是必需的。促长阶段的另一个特点是对生理因素调节的敏感性,衰老、饮食和激素可影响促长作用。证实引发和促长作用的实验方案如图 9-3A,实验期限一般为 3-6 个月,终点一般是癌前损害(PNL),如小鼠皮肤乳头瘤、大鼠和小鼠肝转化灶、大鼠乳腺末端芽状增生、大肠和结肠的变性隐窝等。

三、进展阶段

进展阶段是从引发细胞群(癌前病变、良性肿瘤)转变成恶性肿瘤的过程,在进展期肿瘤获得生长、侵袭和转移。在进展期中可观察到恶性肿瘤(癌)的多种特征,包括生长率增加、侵袭、转移、对激素无反应性、形态特征随疾病的发展独立地变异等。这些特征是由于在进展阶段的核型不稳定性。环境因素在早期可影响进展阶段,但随恶性肿瘤的生长和核型不稳定性的发展,对环境因素的反应可能丧失。作用于促长阶段的细胞转变成进展期的化学物称为进展剂(progressor),进展剂可引起染色体畸变,但不一定具有引发活性。进展剂导致核型不稳定性机制很多,包括有丝分裂装置的紊乱、端粒功能改变、DNA 低甲基化、重组、基因易位和基因扩增等。进展阶段主要的特征是核型不稳定性,肿瘤的染色体发生断裂和断片易位,存在多复本或部分/整个缺失。染色体结构改变伴有细胞癌基因和/或肿瘤抑制基因的突变,这些突变可能反映了适于恶性生长的细胞选择并也可能反过来增加了核型不稳定性。这些突变可能来自于癌基因/肿瘤抑制基因的功能改变或由于化学致癌物暴露。

表 9-3 多阶段致癌的形态学和生物学特征

引 发	促 长	进 展
1. 不可逆性	1. 在基因表达和细胞水平上有可逆性	1. 不可逆性
2. 经引发的“干细胞”在形态学上不能鉴定	2. 持续给以促长剂才可维持促长细胞群	2. 核型不稳定性导致细胞基因组结构的形态学改变;
3. 对外源化学物及其他化学因子敏感;	3. 对衰老、饮食和激素因子敏感	3. 在进展阶段早期,已改变的细胞对环境因子敏感;
4. 引发细胞可能自发(内源性)发生;	4. 内源性促长剂可起“自发性”促长作用;	4. 在进展阶段观察到良性或恶性能肿瘤
5. 需经细胞分裂“固定”;	5. 剂量—反应关系显示有阈值和最大作用;	5. 进展剂使已促长的细胞进入此期。
6. 剂量—反应关系没有易于确定的阈值;	6. 以能否有效地扩大引发细胞群来确定促长剂的相对强度。	
7. 经规定的促长阶段后,定量癌前病变来确定引发剂的相对强度。		

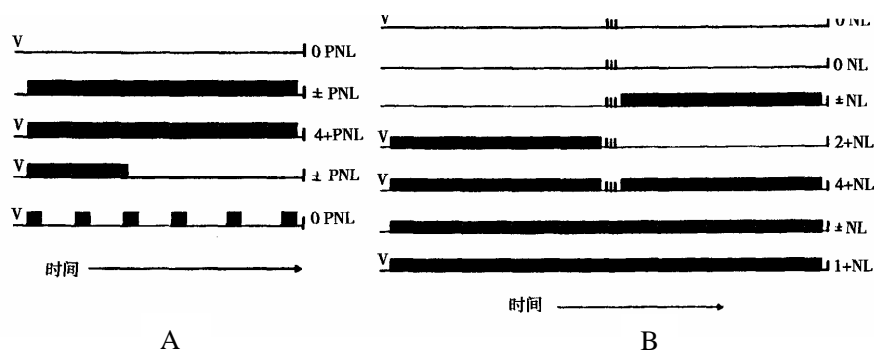


图 9-3 在动物致癌研究中(A)证实引发和促长的实验模式(B)证实进展作用的实验模式
PNL—癌前损害, NL—恶性损害; i 二偶见, 1+4+: 少量-大量; V 引发剂, ■ 促长剂, III 进展剂

证实进展作用的实验方案比较复杂(图 9-3B), 是在引发和促长阶段之后再给以进展剂, 然后再继续给以促长剂, 实验应有适当的对照, 终点为恶性损害(NL)。引发、促长和进展阶段的形态学和生物学特征见表 9-3。兼有引发剂、促长剂和进展剂作用的化学致癌物可称为完全致癌物(complete carcinogen)。

综上所述, 化学致癌是长期的、复杂的多阶段过程, 至少涉及引发、促长和进展三个阶段。在引发和进展阶段涉及遗传机制, 在促长阶段主要是遗传外机制。在引发阶段主要是细胞原癌基因和肿瘤抑制基因的突变, 在进展阶段主要是核型不稳定性。正常细胞经过遗传学改变的积累才能转变为癌细胞。

第三节 化学致癌物的分类

可以用多种标准对化学致癌物进行分类, 如根据化学致癌物的结构和来源、根据致癌作用的证据可靠性程度、根据作用机制等。本节主要介绍国际癌症研究所(IARC)的分类及根据作用机制的分类。

一、IARC 分类

IARC 从 1971 年起组织专家组收集和评价世界各国有关化学物质对人类致癌危险性的资料, 编辑出版《IARC 关于化学物质致人类癌症危险性评价专题论文集》, 并于 1979 年、1982 年和 1987 年三次组织专家组对上述专题论文集所评价的环境因子和类别、混合物及暴露环境对人类的致癌性进行再评价, 并出版报告。自 1987 年专题论文集改名为《IARC 关于致人类癌症危险性评价专题论文集》, 并扩展到物理因子、生物因子致人类癌症危险性评价。

IARC 关于化学物质致人类癌症危险性分类只与一种化学物致癌性证据的充分性(证据权重)有关, 而并不涉及其致癌活性大小及其机制。IARC 将化学物对人类致癌性资料(流行病学调查和病例报告)和对实验动物致癌性资料分为四级: 致癌性证据充分、致癌性证据有限、致癌性证据不足及证据提示缺乏致癌性。对人致癌性证据充分是指在致癌物和人癌症发生之间有因果关系。致癌性证据有限是指因果关系的解释是可信的, 但其他的解释如偶然性、偏倚、混杂因素不能完全排除。致癌性证据不足是指资料的性质、一致性或统计学把握度不足以判断因果关系或没有对人致癌性的资料。证据提示缺乏致癌性是指有几个在已知人类充分暴露水平范围内的研究表明暴露水平与所研究的癌症无关联。

分类为人致癌物(组 1)必须要有流行病学证据的支持。流行病学研究(队列研究和病例对照研究)试图为化学品接触与人群癌症发生(或死亡)增加的因果关系提供证据。癌症流行病学研究是比较困难的, 一般是在人群接触某种化学品多年之后进行, 可能有很多混杂因素, 并往往受到经费和时间的限制。为治疗目的给以化学品(药品)和职业性接触, 较易控制接触条件, 但个体数和接触期限也往往受到限制。因此, 对于很多化学品需要由动物致癌试验、短期试验等为接触此化学品的致癌危险性提供论据(主要用于危害鉴定)。

实验动物致癌性资料证据评价标准:

(1) 致癌性证据充分指确立了受试物与肿瘤发生率(恶性或恶性和良性肿瘤合计)增加的因果关系: ①见于两种或两种以上动物; ②一个物种但经两次或多次独立的试验(包括不同

时间或不同实验室或在不同实验方案条件下); ③在一个物种一次试验中, 恶性肿瘤发生率、部位、肿瘤类型或发癌时间得到肯定的阳性结果。

(2) 致癌性证据有限指资料提示有致癌作用, 但在作决定性评价中证据有限: ①致癌性证据限于一个试验; ②在设计、实施或结果解释的合理性方面尚有疑问; ③仅有良性肿瘤、未确定致癌性潜力的损伤、或该种系中此肿瘤的自发率较高。

(3) 致癌性证据不足指资料由于重要的定性或定量上的限制, 不足以证明致癌作用的存在与否, 或没有实验动物致癌性的资料。

(4) 证据提示无致癌性是指有足够的资料(至少两种种系)证明该物质无致癌性。但需指出, 证据提示无致癌性的结论必然限于所研究的种系、肿瘤部位和暴露剂量水平。

IARC 根据对人类和对实验动物致癌性资料, 以及在实验系统和人类其他有关的资料(包括癌前病变、肿瘤病理学、遗传毒性、结构—活性关系, 代谢和动力学, 理化参数及同类的生物因子)进行综合评价, 将环境因子和类别、混合物及暴露环境与人类癌症的关系分为下列四组:

组 1, 对人类是致癌物。对人类致癌性证据充分者属于本组。

组 2, 对人类是很可能或可能致癌物。又分为两组, 即组 2A 和组 2B。

组 2A, 对人类很可能(probably)是致癌物, 指对人类致癌性证据有限。对实验动物致癌性证据充分。

组 2B, 对人类是可能(possible)致癌物, 指对人类致癌性证据有限, 对实验动物致癌性证据并不充分; 或指对人类致癌性证据不足, 对实验动物致癌性证据充分。

组 3, 现有的证据不能对人类致癌性进行分类。

组 4, 对人类可能是非致癌物。

IARC 专家组在 1999 年 1 月报告对 834 种环境因子和类别、混合物及暴露环境与人类癌症关系评价结果, 其中组 1 有 75 种, 组 2A 有 59, 组 2B 有 225 种, 组 3 有 471 种, 组 4 有 1 种。组 1 和组 2A 详见本章附录。

IARC 对化学物质引起人类癌症危险性评价, 是目前公认的权威性资料。在要了解某种化学物的致癌性时, 应首先查阅 IARC 的资料(网址 [http: 193. 51. 164. 11 / monoeval / crthgr01. html](http://193.51.164.11/monoeval/crthgr01.html))。

二、根据致癌机制分类

根据化学致癌物的作用机制, Weisburger 和 William 将化学致癌物分为遗传毒性和非遗传毒性两大类。

1. 遗传毒性致癌物(genotoxic carcinogens)

遗传毒性致癌物对 DNA 造成损害, 属于遗传毒性致癌物有以下几种:

(1) 直接致癌物: 亲电子性有机化合物, 不依赖代谢活化, 能直接与 DNA 反应。

(2) 间接致癌物: 需经宿主或体外代谢活化成亲电子剂后才能与 DNA 反应。

(3) 无机致癌物: 有些可能是亲电子剂, 但有些是通过选择性改变 DNA 复制保真性, 导致 DNA 的改变, 如金属镍、铬。

2. 非遗传毒性致癌物(non-genotoxic carcinogens)

非遗传毒性致癌物不与 DNA 反应, 可能间接地影响 DNA 并改变基因组导致细胞癌变, 或者通过促长作用、增强作用导致癌的发展。非遗传毒性致癌物包括以下几种:

(1) 促长剂：本身无致癌性，在给以遗传毒性致癌物之后再给以促长剂可增强遗传毒性致癌物的致癌作用，也可促进“自发性”转化细胞发展成癌。如佛波酯(TPA 及其衍生物)、苯巴比妥、二丁基羟基甲苯(BHT)、1, 8, 9-蒎三醇、DDT、TCDD(二恶英)及胆盐等。

(2) 激素调控剂：主要改变内分泌系统平衡及细胞正常分化，常起促长剂作用。如乙烯雌酚、雌二醇、硫脲。

(3) 细胞毒剂：可能引起细胞死亡，导致细胞增殖活跃及癌发展。如次氨基三乙酸及氯仿等。

(4) 过氧化物酶体增殖剂：过氧化物酶体增殖可导致细胞内氧自由基过量生成。如祛脂乙酯、邻苯二甲酸乙基己酯。

(5) 免疫抑制剂：主要对病毒诱导的恶性转化起增强作用。如嘌呤同型物。

(6) 固态物质：物理状态是关键性因素，可能涉及细胞毒性。如塑料、石棉等。

3. 未分类：美舍吡伦。

非遗传毒性致癌物并无与 DNA 反应的证据，在慢性染毒可引起实验动物癌症发生率增加，其中某些非遗传毒性致癌物是对自发性引发细胞起促长剂作用。但并非所有的非遗传毒性致癌物均有促长活性。这些致癌物可能经多种机制起作用，包括：①引起细胞增殖失调，直接的或持续的组织损伤，并随之导致细胞增殖；②增强氧应激，生成活性氧自由基，导致 DNA 损伤；③扰乱受体中介细胞信号转导过程。

此外，已鉴定了一类助癌物(cocarcinogen)。助癌物本身无致癌性，在致癌物之前或同时应用助癌物可显著增加癌症的发生。如苈在苯并(a)苈致皮肤肿瘤起助癌作用，纸烟烟雾中的儿茶酚和其他酚类化合物可能兼具促长剂和助癌物的作用。助癌作用的机制可涉及增加致癌物的细胞摄入、增加活化的致癌物的比例、耗尽竞争性亲核剂、抑制 DNA 修复、促进 DNA 损伤固定为突变等。助癌物的作用特点和机制与促长剂不同，对人类癌症的发生同样具有重要的意义。

第四节 哺乳动物致癌试验

哺乳动物致癌试验是鉴定化学致癌物的标准体内试验。哺乳动物致癌试验用来确定受试物对试验动物的致癌性、剂量—反应关系及诱发肿瘤的靶器官。在下列情况下，一般应考虑进行致癌性评价：①人体可能长期暴露于该化学物；②该化学物或其代谢物的化学结构与已知致癌物相似；③反复染毒毒性试验提示该化学物可能产生癌前病变。此外，研究表明，如在 3 种遗传毒理学短期试验均得到阳性结果，可预测为遗传毒性致癌物；如在 3 种遗传毒理学短期试验均得到阴性结果，可预测为非遗传毒性非致癌物；如经 5 种遗传毒理学短期试验仍不能预测其致癌性的化学品，应优先进行哺乳动物致癌试验。

ICH(1995)根据已知的危险因素、拟定的适应症和用药时间，提出下列进行新药致癌性研究的范围，避免不必要的试验。

①临床上连续应用 6 个月以上的药品；对慢性或复发性疾病需间断性长期反复治疗的药品；造成长期暴露的给药系统。

②已知属于对人具有潜在致癌性的同类化合物；构效关系提示具有致癌危险性的物质；长期毒性试验发现癌前病变；原型或代谢产物在组织内长期蓄积，引起局部组织反应或其他

病理生理反应的物质。

③具有遗传毒性的物质往往具有致癌性，如拟长期使用，应进行慢性毒性试验(1年)，检测早期致癌反应。

④拟用于病人预期寿命少于3年的药品不必进行致癌试验，如肿瘤治疗药等。

⑤局部使用吸收很差的药物不必进行经口致癌试验。

⑥已具有致癌性资料的药物的各种酸、碱、盐应提供其在药物动力学、药效学或安全性方面没有明显改变的证据，对于酯和复杂的衍生物在确定是否需要致癌试验时也应类似的资料，并应个案讨论。

⑦基本作为替代治疗的内源性物质不需要进行致癌试验。但对生物技术制品，下列情况可考虑进行致癌试验：生物学作用明显不同于天然相应物质的制品；结构明显不同于天然相应物质的制品；在人体引起局部或全身浓度明显增加的制品。

一、试验动物

物种和品系：要求用两种实验动物，常规选用大鼠和小鼠，也可用仓鼠。啮齿类动物对多数致癌物易感性较高，寿命相对较短，费用也较低，生理和病理资料较完备，因此使用最广泛。在选择品系时应选择较敏感、自发肿瘤率低、生活力强及寿命较长的品系。美国国立癌症研究所(NCI)推荐 Fischer344 大鼠和 B6C3F1 小鼠。

性别：为接近人类情况，应使用同等数量的雌雄两种性别的动物。

年龄：使用刚离乳的动物，以保证有足够长的染毒和发生癌症的时间，而且幼年动物解毒酶及免疫系统尚未完善，对致癌作用比较敏感。

二、剂量选择和动物数量

致癌试验一般设三个试验组。美国 NCI 推荐以最大耐受剂量(MTD)为高剂量。最大耐受剂量是由 90 天毒性试验来确定的，此剂量应使动物体重减轻不超过对照组的 10%，并且不引起死亡及导致缩短寿命的中毒症状或病理损伤。ICH(1995)提出，高剂量选择可以根据：①毒性终点，即最大耐受剂量(MTD)；②药代动力学终点，啮齿动物血浆 AUC(时量曲线下面积)为人的 25 倍；③选择吸收饱和和剂量；④药效学终点，不应产生生理学和内稳态紊乱；⑤最大可行剂量，受试物在饲料中最高含量为 5%。限制剂量为 1500mg / (kg 体重 · d)。中及低剂量组则按等比级数下推，如分别为上一个剂量水平的 1 / 2 或 1 / 3。低剂量组不应影响动物的正常生长、发育和寿命，即不产生任何毒性效应。但低剂量组应高于人的接触剂量，一般不低于高剂量的 10%。中剂量组介于高、低剂量之间，如有可能按受试物的毒物动力学性质来确定。对照组除不给受试物外，其他条件均与试验组相同。同时应设阴性(溶剂或赋形剂)对照组。必要时可设阳性对照组，阳性致癌物最好与受试物的化学结构相近。

每组至少有雌雄各 50 只动物，希望在出现第一个肿瘤时，每组还有不少于 25 只动物。如果有两种以上的受试物同时试验，可共用对照组，对照组动物数为雌雄各 $50 \times \sqrt{\text{受试物数}}$ 。试验动物数与试验组动物肿瘤发生率、对照动物肿瘤自发率及要求的统计学显著性水平有关。表 9-4 是当试验结果有显著性($P < 0.05$)时肿瘤发生率和所需每组最低动物数之间的关系，可供试验设计及结果评定时参考。从此表可见，各组动物数为 100 只时(雌雄各 50 只)，当肿瘤自发率为 1%，则试验组肿瘤发生率超过自发率 15% 在统计学上才有显著性。肿瘤自发率越高，则要求试验组肿瘤发生率超过自发肿瘤率越高。由此可见，选择肿瘤自发率低的实验动物品系是很重要的。

表 9-4 为保证假阴性率在 5% 以下所需每组最低动物数

肿瘤发生率超过自发率%	肿瘤自发率(%)		
	1	10	20
0.1	226747	1958629	3471874
1	3310	20530	35471
5	295	979	1645
10	121	289	423
15	74	147	202
20	52	92	121
25	40	65	82

基于 Fisher 精确检验($P < 0.05$)

三、染毒途径

应尽可能模拟人体可能的暴露途径, 主要途径有经口、经皮和吸入三种, 应根据受试物的理化性质和接触方式选择确定。

经口染毒是将受试物给予实验动物的常用途径, 一般把受试物掺入饲料或饮水中连续给予动物(5~7 天/周)。若掺入后的适口性不良, 可用灌胃法。掺入浓度要定期监测, 观察其均匀性和稳定性, 掺入的浓度一般不超过 5%。

经皮染毒, 涂敷受试物的面积一般不少于动物体表总面积的 10%。必须保证受试物与皮肤良好接触, 并防止动物舔食。每天涂抹一次, 每周 3~7 次。

吸入染毒, 每天染毒 4 小时, 每周 5~7 天。染毒柜内受试物浓度应定期或连续监测, 其分布应均匀、恒定。其他注射途径可根据需要采用。

四、试验期限

ICH(1997)建议参考下面几条准则:

(1) 一般情况下, 试验期限小鼠和仓鼠应为 18 个月, 大鼠为 24 个月; 然而对于某些生命周期较长或自发肿瘤率低的动物品系, 小鼠和仓鼠可持续 24 个月, 大鼠可持续 30 个月。

(2) 当最低剂量组或对照组存活的动物只有 25% 时, 也可以结束试验, 对于有明显性别差异的试验, 则试验结束的时间对不同的性别应有所不同, 在某种情况下因明显的毒性作用, 只造成高剂量组动物过早死亡, 此时不应结束试验。

一个合格的阴性对照试验应符合下列标准: ①因自溶、同类自食, 或因管理问题所造成的动物损失在任何一组都不能高于 10%。②小鼠和仓鼠在 18 个月, 大鼠在 24 个月时各组存活的动物不能少于 50%。

五、观察和结果分析

1. 一般观察 每天观察受试动物一次, 主要观察其外表、活动、摄食情况等。在实验最初三个月每周称体重一次, 以后每两周称体重一次。经饲料或饮水给以受试物时, 应记录食物消耗量或饮水量, 以计算受试物的摄入量。观察时要注意有无肿瘤出现、肿瘤出现时间及死亡时间。老年动物多病易死, 应加强巡视, 防止动物死亡后未及时剖验, 发生尸体组织自溶。

2. 病理检查 动物自然死亡或处死后必须及时进行病理检查, 包括肉眼和组织切片检查。组织切片检查应包括已出现肿瘤或可疑肿瘤的器官和肉眼检查有明显病变的器官, 应注意观察癌前病变。通过病理检查确定肿瘤的性质和靶器官。

3. 结果分析 统计各种肿瘤的数量(包括良性和恶性肿瘤)及任何少见的肿瘤的动物数、每只动物的肿瘤数及肿瘤潜伏期。

肿瘤发生率(%)=(实验结束时患肿瘤动物总数 / 有效动物总数)×100%

式中, 有效动物总数指最早发现肿瘤时存活动物总数。肿瘤潜伏期即从摄入受试物起到发现肿瘤的时间, 因为内脏肿瘤不易觉察, 通常将肿瘤引起该动物死亡的时间定为发生肿瘤的时间。应对试验结果进行仔细的统计学分析, 并研究剂量—反应关系。

致癌试验阳性的判定标准为 WHO 提出的标准。WHO(1969)提出机体可以对致癌物有下列一种或多种反应:

- (1) 对于对照组也出现的一种或数种肿瘤, 试验组肿瘤发生率增加;
- (2) 试验组发生对照组没有的肿瘤类型;
- (3) 试验组肿瘤发生早于对照组;
- (4) 与对照组比较, 试验组每个动物的平均肿瘤数增加。

在进行试验的两个物种两种性别动物中, 有一种结果为阳性, 即认为该受试物有致癌性。两个物种两种性别动物试验结果均为阴性时, 方能认为未观察到致癌作用。

在结果报告中, 应着重报告发现肿瘤的部位、数量、性质、癌前病变, 以及其他毒性效应; 应报告剂量—反应关系及统计学分析结果。如在动物组织中观察到良性和恶性肿瘤, 并有良性肿瘤向恶性化进展的证据, 在进行统计学分析之前将良性和恶性肿瘤合并是适宜的, 但仍希望分别对良性和恶性肿瘤分别进行统计学处理。评价该试验不同剂量良性肿瘤和恶性肿瘤的相对数量可有助于确定该受试动物对受试物的剂量反应关系。另一方面, 如果仅观察到良性肿瘤, 并无恶性化进展的证据, 则将此受试物认为是致癌物是不适宜的, 此仅提示在该试验条件下需要进一步研究。

第五节 与研究致癌作用有关的其他试验

哺乳动物致癌试验是标准体内试验, 对于鉴定哺乳动物致癌物是关键性的试验, 但其试验条件要求较高, 人力、经费及时间耗费巨大, 难以满足化学品安全性评价的要求。为此, 发展了一些与研究致癌作用有关的其他试验。

一、用于致癌物筛选的短期试验

用于致癌物筛选的短期试验如下: ①基因突变试验: 鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验 (Ames 试验), 培养哺乳动物细胞 TK 或 HPRT 正向突变试验; ②染色体畸变试验: 体外细胞系细胞遗传学分析, 小鼠骨髓微核试验, 大鼠骨髓染色体畸变试验; ③原发性 DNA 损伤: DNA 加合物, 链断裂, DNA 修复诱导(细菌 SOS 反应, 大鼠肝 UDS 诱导), SCE 试验; ④体外细胞转化: 叙利亚地鼠胚胎细胞, Balb / c 3T3 细胞。

哺乳动物细胞转化试验是体外试验, 是一种遗传毒理学试验。在第六章中介绍的遗传毒理学试验的遗传学终点为基因突变、染色体畸变、DNA 原发性损伤和非整倍体, 而体外细胞转化则是另一个重要的遗传学终点。

体外细胞转化是一个多阶段的过程,具有体内致癌过程的某些特点,最终产生在形态学、生长方式和生物化学上发生改变的细胞克隆。例如,成纤维细胞体外转化的表型改变有:在等基因宿主或裸鼠体内形成肿瘤;细胞的估计寿命无限长(永生性);核型改变;细胞形态改变;生长杂乱;失去锚基依赖性生长特性,可在软琼脂中形成集落;能在低血清培养液生长;丢失某些表面蛋白;具有纤维蛋白溶解活性;可为刀豆球蛋白 A 及麦胚芽酯酶凝集;在半固体培养基中集落形成;细胞表面微绒毛增加等。其中最重要的特征是在敏感宿主中的成瘤性,在半固体培养基中形成集落及细胞交叉重叠、成杂乱生长。目前,还特别着重发展上皮细胞特别是在人体上皮细胞的转化试验。体外转化试验的终点仍属形态转化或恶性前期转化,此种转化可能发展为真正的肿瘤,也可能停滞在此阶段,不进一步恶化。因此对体外转化试验阳性结果的解释应慎重,阳性结果仅提示受试物有致癌可能性。

二、哺乳动物短期致癌试验

哺乳动物短期致癌试验又称为有限体内试验,指时间有限(数月),靶器官有限。较受重视的短期致癌试验有下列四种:

1. 小鼠皮肤肿瘤诱发试验,于小鼠皮肤局部连续涂抹受试物,以观察皮肤乳头瘤和癌的发生,一般 20 周可结束实验,较敏感的小鼠为 SENCAR 小鼠。此试验也可设计为检测受试物的引发活性或促长活性。典型的引发剂为致癌性多环芳烃,促长剂为佛波醇酯(TPA)。

2. 小鼠肺癌诱发试验。染毒途经常用腹腔注射,也可灌胃或吸入,一般 30 周可结束实验,观察肺肿瘤的发生。较敏感的小鼠为 A 系小鼠。此试验也可设计为检测受试物的引发活性或促长活性。典型的引发剂为乌拉坦,促长剂为二丁基羟基甲苯(BHT)。

3. 大鼠肝转化灶诱发试验。对大鼠进行肝大部切除术后,给以受试物,一般可在 8-14 周结束实验,观察肝转化灶生成。肝转化灶是癌前病变,有 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)活性升高, G6P 酶(G6Pase)和 ATP 酶(ATPase)活性降低,以及铁摄取能力降低。转化灶可用组织化学或免疫化学方法鉴定。此试验也可设计为检测受试物的引发活性或促长活性。典型的引发剂为二乙基亚硝胺(DEN),促长剂为苯巴比妥(PB)。

4. 雌性大鼠乳腺癌诱发试验,一般可用 SD 大鼠(或 Wistar 大鼠),实验周期为 6 个月。此四个试验不是成组试验,应根据受试物的特点选择使用。此四个试验任一试验得到阳性结果的意义与长期动物致癌试验相似,但阴性结果并不能排除受试物的致癌性。

三、转基因小鼠在致癌作用的研究

转基因小鼠可用于研究在致癌过程中特定基因的作用,可用于分析化学物-基因的相互作用。可分为 3 类。

1. 转癌基因小鼠。与转录启动子连接的癌基因转入后可直接在某些特定的组织中高效表达,使该组织细胞处于引发状态,这类转基因动物是研究化学物致癌作用的敏感体系。携带癌基因的转基因动物可用于致癌试验,试验周期仅 3 个月左右,有望发展成代替长期动物致癌试验的试验系统。这些携带有癌基因的转基因动物,可用来研究外源化学物与肿瘤相关基因的作用及外源化学物在致癌不同阶段中的作用机制。以各种组织特异性的促长剂处理转入不同癌基因的小鼠,可为致癌过程的研究提供新线索。

2. 肿瘤抑制基因敲除小鼠。在 P53^{-/-}小鼠,肿瘤(特别是淋巴肉瘤)的发生比正常小鼠(P53^{+/+})增加而且提前。由于 P53^{-/-}小鼠的肿瘤发生具有组织特异性,进一步研究这些肿瘤的遗传学基础有助于鉴定 P53 基因的功能。而半合子小鼠(P53^{+/-})在出生后 6 个月内自

发癌发生率低，但在之后发生淋巴瘤和软组织肉瘤，其中大部分丢失 P53 野生型等位基因。这种小鼠对遗传毒性致癌物敏感性并不增加。这种半合子小鼠也可用于鉴定致癌过程中的协作基因。而且缺 P53 小鼠加速形成恶性肿瘤，提示此基因主要在进展阶段起作用。P53 在肿瘤发生中的作用有待进一步研究。

3. 转穿梭质粒的转基因动物小鼠：转入带有报告基因的穿梭载体是研究体内基因突变的转基因动物模型。常用的靶基因如 *lacI*、*lacZ* 可通过噬菌体体外包装等方法，从小鼠基因组内回收，再在大肠杆菌内检测靶基因突变，可为研究不同器官基因的自发突变和诱发突变的分子机制提供有效的方法。

第六节 ICH 致癌试验基本原则

ICH 有关新药致癌性研究的范围、剂量选择和试验期限的要求已如上述，提出的致癌试验基本原则如下。

基本程序包括一个长期啮齿类致癌性研究，加一个进一步的致癌性体内试验，以补充在长期试验不易得到的信息。

1. 长期致癌性试验的物种选择 选择合适的物种应根据：药理学、重复给药毒理学、代谢、毒物动力学、给药途径(不常用的途径，如经皮和吸入)等资料。在缺乏某种明显的优先证据时，推荐选择大鼠。如果一个短期或长期致癌性试验和遗传毒性试验的结果和其他资料表明受试药品具有对人致癌危害性，通常不进行第二个致癌试验。

2. 进一步的致癌性体内试验 可在下述两种进一步的致癌性体内试验选一种。(1)短期或中期体内啮齿类试验系统，包括：啮齿类引发—促长模型，如大鼠肝转化灶促长试验，多器官促长试验(用 5 种引发剂后再暴露于受试物数月)；转基因小鼠试验，包括 p53+ / + 缺失模型，Tg. AC 模型，TgHras2 模型，XPA 缺失模型等；新生啮齿类致癌模型。(2)第二种啮齿类的长期致癌研究也可被接受。

3. 选择短期或中期致癌试验的考虑 选择的试验方法应能为评价致癌性全面“证据权重”提供有价值的信息。选择试验方案的合理性应在报告中说明，并说明可利用的信息，如药效学、与人类暴露的比较或任何其他有关的信息。报告也应包括对该药品选择试验方案的优缺点的讨论。

4. 机制研究 机制研究常有助于对致癌试验结果提供解释和对人的危险度评价。根据药品的特殊性质和 / 或致癌试验的特殊的结果，要求设计某些研究。这些研究应评价剂量依赖性和与致癌试验条件的关系。建议的研究包括：

(1) 细胞改变：可利用形态学、组织化学或功能指标，检查有关组织的细胞水平的改变。如可能，应研究凋亡、细胞增殖、肝转化灶、细胞间通讯改变与剂量的关系。

(2) 生化测定：根据假设的致癌作用模式可测定：血浆激素作用(如 T3 / T4；TSH，催乳激素)；生长因子；与蛋白类结合；组织酶活性等。有时，可能以另一个研究来检测某个假设。如对激素失调，可增加激素失调至少已部分代偿的研究。

(3) 附加的遗传毒性试验：对某些在遗传毒性试验标准试验组合中得到阴性结果，在致癌试验有致癌作用，但没有非遗传毒性机制的明确的证据，需要进行附加的遗传毒性试验。进一步的试验包括：改变代谢活化条件的体外试验，或在引起肿瘤的靶器官的体内遗传毒性

试验(如DNA损伤和修复试验, ^{32}P 后标记、转基因动物的致突变试验)。

(4) 改变试验方案: 改变试验方案可能有助于阐明受试物致癌作用模式。这些方法可包括几组动物, 以检测停止给药的结果或在停止给药后细胞改变的可逆性。

5. 致癌强度评价: 药品在啮齿类致癌作用的证据应根据肿瘤发生率、潜伏期、药品在啮齿类和人的动力学比较, 以及从附加的研究或机制研究得到的资料进行评价。上述试验得到的结果均应作为总的“证据权重”评价的一部分。

第七节 食品成分与肿瘤

饮食、营养与癌症的关系是当前世界范围内越来越多的学术界、政府乃至广大群众关注和重视的公共卫生问题。目前, 人类癌症病因主要集中于3个方面的因素, 即病毒、物理和化学物质。

人类癌的发生, 特别是在与膳食因素相互作用的关系上, 可分以下几个过程(包括从动物实验中发现的3个过程), 即:

暴露于有关的致癌物;

致癌物的代谢;

致癌物与DNA间的相互作用—启动阶段;

DNA损伤修复、细胞死亡或存留以及异常的细胞克隆在组织中复制;

异常克隆生长成可测量的癌前细胞灶—促进阶段;

肿瘤生长并扩散到身体的其他部分—发展阶段;

宿主的易感性和防御性因素与该过程的每一阶段发生相互作用, 并使之发生改变。在所有人类癌症中, 1/3以上与膳食有关。在癌瘤形成过程中的任何一个步骤中, 膳食因素都可能起某种作用。资料提示, 在癌症的发生发展中, 膳食因素既有重要的病因性作用, 也有重要的保护性作用。关于参与癌症发生过程的一些特定膳食因素, 目前的认识显然是不一致和不完全的。到目前为止, 唯一一致的发现是食用新鲜水果和蔬菜可降低患几种不同癌症的危险性。迫切需要进行更多的研究以了解常量营养素和微量营养素与癌瘤间在分子水平、细胞水平和生理学水平上的关系。

一、能量和有关因素与肿瘤

膳食能量与癌危险性间的关系是很复杂的, 能量摄入的多少本身便可影响癌的危险性, 对人和动物的研究都显示能量摄入水平与癌的危险性有关。研究表明: 高的能量摄入可能增加胰腺癌的危险性, 能量密集的膳食、能量摄入过多和缺乏体力活动三者联合作用所导致的肥胖, 可明显增加子宫内膜癌的危险性。同时也很可能增加绝经后女性的乳腺癌和肾癌的危险性。此外肥胖可能增加结肠癌和胆囊癌的危险性。经常性体力活动可预防结肠癌, 也可降低肺癌和乳腺癌的危险性。

与能量平衡有关的一些相关因素可能影响癌危险性。这些因素包括能量摄入水平本身、儿童期生长速度和性成熟年龄、成年身体质量和体力活动量。研究证明, 婴儿期和儿童期快速生长和月经初潮早, 这两种与膳食有关的情况都可增加乳腺癌的危险性。

二、碳水化合物与肿瘤

碳水化合物是世界上大多数国家膳食中能量的主要来源。碳水化合物包括淀粉、非淀粉多糖

(NSP, 膳食纤维的主要成分)和糖, 这是一些化学上相似但生理效应不同的物质。现有资料一致表明, NSP / 纤维含量高的膳食可减少胰腺、结肠、直肠和乳腺等部位癌危险性; 高淀粉的膳食可减少结肠、直肠癌的危险性; 精制淀粉含量高的膳食可能增加胃癌的危险性; 膳食中如果食盐含量较高, 蔬菜、水果及其他保护性食物少也可能使胃癌的危险性增加; 此外精制糖含量高的膳食可能增加结肠、直肠癌的危险性。

关于碳水化合物(淀粉、纤维或糖本身)摄入量的流行病学研究迄今还很少, 而主要是研究与其有关的食物。一般用谷物和谷物制品的消耗量作为淀粉摄入量的指标; 用谷物、蔬菜、水果的消耗量作为纤维摄入量的指标。因此, 实际上是比较这些食物的摄入量。因而不大可能确定所观察到的癌危险性的差别究竟是淀粉或 NSP / 纤维有关, 还是与食物中的其他成分或膳食的某些其他成分有关。此外, 膳食中总碳水化合物摄入量与脂肪摄入量呈相反的关系。因此, 显示脂肪摄入量与癌危险性有相关的数据, 多半也同时显示碳水化合物摄入量与癌危险性间存在着负相关。世界卫生组织注意到复杂碳水化合物含量高的膳食“似乎有利于降低多种癌的发病率”, 因而建议膳食总能量的 50%—70% 应来自复杂碳水化合物; 还推荐膳食纤维(以 NSP 表示)的摄入量应在 16—24g/d。

有研究报道, 蔗糖摄入量与乳腺癌死亡率呈正相关, 而复杂的碳水化合物则与乳腺癌死亡率呈负相关的趋势。此外研究发现蔗糖摄入量多而不同时摄入相应量的膳食纤维可增加结肠 / 直肠癌的危险性。在用二甲基苯蒽诱发大鼠乳腺癌实验中, 用简单糖饲养大鼠的乳腺癌发生率显著高于用淀粉饲养的大鼠。

三、脂肪和胆固醇与肿瘤

脂肪是膳食中能量密度最高的成分。它在膳食总能量中所占比例随工业化和城市化的进展而增大。研究表明, 总脂肪水平高的膳食可能增加肺、直肠、乳腺、前列腺等部位癌的危险性; 动物性脂肪和 / 或饱和脂肪水平高的膳食可能增加肺、结肠、直肠、乳腺、子宫内膜、前列腺等部位癌的危险性。胆固醇水平高的膳食可能增加肺癌和胰腺癌的危险性。

高脂肪膳食可增加肥胖症的危险性, 而肥胖会增加癌的危险性, 因此高脂肪膳食是引起癌的间接危险性因素。肥胖会增加子宫内膜癌的危险性, 以及肥胖很可能增加绝经女性乳腺癌和肾癌的危险性。

总脂肪摄入量与其他膳食成分的摄入量有相关性。脂肪的摄入量与蔬菜和水果的摄入量可能呈负相关; 而与肉、肉制品和奶制品存在很明显的正相关。

大多数研究所涉及人群的脂肪摄入量的差别不够大, 难以对摄入量极高与极低的效应进行对比。因此, 如果脂肪摄入量低于总能量摄入的 20%—25% 才有防癌作用, 那么迄今在欧洲和北美洲已做过的研究中几乎没有一项研究能够发现这一效应, 因为在其研究对象中脂肪摄入量低到如此程度的人数不够多。

关于脂肪与经济发达地区常见的癌(包括与肥胖有关的癌)的关系曾进行过广泛的研究。美国科学院在 1982 年报告《膳食、营养与健康》中的结论是: 膳食脂肪与癌(特别是乳腺癌和结肠癌)存在因果关系。该报告提出的 6 条膳食指南中有一条便是建议将总脂肪摄入量减少到占总能量的 30%, 并附言“将总脂肪摄入量精确地定为 30% 尚无足够的科学依据。但实际上, 已有的科学数据表明甚至应该更进一步减少总脂肪的摄入量。”

一般将总脂肪摄入量的上限定为占总能量摄入的 30%; 而工业化国家中有时从实际出发定为占总能量摄入的 35%。一般建议饱和脂肪的摄入量不应超过总能量摄入的 10%; 建

议胆固醇摄入量的上限为 300mg/d。

假如减少脂肪摄入量没有不良作用，那么至少可以认为减少脂肪摄入量的建议是无害的，尽管对它的好处的证据还不足。然而，许多有严格对照的代谢研究一致显示，用碳水化合物代替不饱和脂肪（约占大多数西方国家膳食中脂肪的一半）会降低血液中 HDL 胆固醇并增加甘油三酯水平，而不能降低总胆固醇或 LDL 胆固醇的水平。这些改变正是在肥胖者和对胰岛素有抗性者中见到的致动脉粥样硬化脂质模式的特点，因而用碳水化合物代替不饱和脂肪实际上可能增加心血管病的危险性。对发展中国家农村地区体力活动水平非常高、体型瘦的人群或者对健康水平高的运动员来说，高碳水化合物膳食不大可能成为问题，但是在城市中体力活动少的非肥胖者中却能见这些不良效应，此外，很多膳食中的植物油是有预防冠心病作用的维生素 E 的主要来源。

四、蛋白质与肿瘤

蛋白质对癌危险性的影响很难与膳食中其他常量营养素和多种食物的影响区分。在工业化社会中，蛋白摄入量与动物脂肪、肉、总的动物性食物的摄入量以及（在较小程度上）与总能量摄入呈正相关，给癌症危险性与蛋白质摄入量的流行病学研究结果的解释带来了困难。

在动物实验中，蛋白质摄入量低有抑癌作用，蛋白质高则对不同部癌有促进的作用。但是，在解释动物实验中关于蛋白质与癌的关系时必须谨慎。大多数实验动物的生长速度远比人类快，对减少摄入量的反应也远比人类显著。几乎所有人类膳食的蛋白质水平都高于生理需要量，很难找到一种人类膳食的蛋白质水平低到所引起的代谢反应与小鼠对低蛋白质饲料的反应相类似。

就个别某种氨基酸摄入量与癌危险性而言，混合性素食与杂食性膳食的氨基酸成分相似，意味着对这些不同膳食模式人群的研究很可能发现不了任何个别氨基酸的作用。

一些相关性研究显示摄入高蛋白质和动物蛋白质与乳腺癌的危险性存在着一定相关性。总的说来，摄入高的动物蛋白质有可能增加乳腺癌的危险性，但证据尚不足。

五、酒精与肿瘤

酒精可增加口咽、喉和食管癌危险性；如果饮酒者同时还吸烟则这种危险会大大增加。酒精增加原发性肝癌危险性（很可能是通过酒精中毒肝硬化）。即使饮酒量很少也可能增加结肠、直肠癌和乳腺癌的危险性。一般来说，危险性随饮酒量而变化，饮酒量越多，危险性的增加越明显。

摄入酒精必定会影响其他常量营养素的摄入。特别是处于能量平衡状态的大量饮酒者，其他常量营养素的摄入会显著减少，其膳食的其他方面也很可能很差。例如，这些人可能只摄食很少的蔬菜和水果。酗酒者和大量饮酒者常常也吸烟。这些都与癌危险性有关。

六、维生素与肿瘤

类胡萝卜素、维生素 C 和叶酸的摄入量随植物性食物（特别是蔬菜和水果）摄入量的增多而增加。视黄醇只存在于动物性食物中。维生素 E 最常见的和含量最丰富的来源是植物油。维生素补充剂与癌危险性的关系目前还不太清楚。

（一）类胡萝卜素

关于 β 胡萝卜素可降低癌危险性的假说是近年才提出来的。较早年的一些研究的注意力集中于视黄醇。这是因为视黄醇在细胞分化中有作用，还因为动物实验显示大剂量视黄醇可

抑制人工诱发的癌。很多证据显示类胡萝卜素可改变一些部位癌的危险性。

(二) 维生素 C

有相当多的证据显示维生素 C 可影响一些部位癌的危险性。一项预先收集血样的前瞻性研究的结果显示, 死于胃癌者的血清中维生素 C 的基础水平低于未患胃癌者。一项地区性相关研究曾报告, 血清维生素 C 水平与胃癌有较弱的保护性相关。动物实验显示维生素 C 可抑制肿瘤的形成。慢性萎缩性胃炎发生, 胃癌的危险性降低与维生素 C 的摄入量较高有关, 慢性萎缩性胃炎者的胃液中维生素 C 浓度较低。维生素 C 含量高的膳食很可能降低胃癌的危险性。

(三) 叶酸

有少量证据提示叶酸可能影响癌危险性。研究发现结肠癌危险性的下降与叶酸摄入量较高有关; 研究还发现叶酸摄入量与直肠癌有也一定相关, 结肠、直肠腺瘤的危险性与叶酸和蛋氨酸的摄入量少有关。叶酸和蛋氨酸摄入量低使结肠、直肠癌危险性的增加可以因摄入大量酒精而加重。有证据提示叶酸和蛋氨酸含量高的膳食可能有降低结肠、直肠癌危险性的作用, 但证据不足。

(四) 视黄醇

由于视黄醇在细胞分化中的作用使许多研究者对它在人类癌症中的作用产生兴趣。有大量流行病学研究分析了视黄醇摄入量与癌危险性间的相关性。关于视黄醇与一些部位癌危险性间的相关性有相当不少的证据, 其中以视黄醇摄入量与皮肤黑色素瘤的危险性负相关的证据最为有力。

(五) 维生素 E

有少量证据提示, 维生素 E 有可能影响癌的危险性。维生素 E 含量高的膳食有可能降低肺癌和子宫颈癌的危险性。关于膳食维生素 E 可降低结肠、直肠癌危险性的证据不足, 但提示摄入量高者的危险性较低。

七、矿物质与肿瘤

与癌危险性关系比较密切的矿物质和微量元素, 如钙、硒、碘和铁, 其他矿物质和微量元素与癌危险性关系的证据均不多。

研究发现甲状腺癌危险性增加与大量摄入富含碘的食物(如海产品)有关。生态学研究和动物实验得到的数据也支持这一相关。碘含量过高的膳食有可能增加甲状腺癌的危险性。

钙摄入量过高可能使结肠癌和直肠癌危险性轻微地下降。高硒膳食可能预防肺癌。关于对其他部位癌影响的数据很少。高铁膳食可能增加肝癌和结肠、直肠癌的危险性。关于对其他部位癌是否有影响的证据还不足。动物实验发现, 铁缺乏可抑制大鼠肝肿瘤的发展, 而铁过多则促进小鼠肝癌的生成。然而, 由膳食引起的铁摄入过多在人类是极为罕见的。

八、其他生物活性化合物与肿瘤

谷物、蔬菜、水果、豆类及其他植物性食物除含维生素和矿物质之外, 还含有多种具有生物活性的微量成分。

这些生物活性化合物包括: 葱属化合物、二硫醇硫酮、异硫氰酸盐、类萜烯化合物、异黄酮类、蛋白酶抑制物、植酸、多酚类、葡萄异硫氰酸盐和吲哚、类黄酮类、植物固醇、皂苷类和香豆素类。

葱属化合物存在于葱属蔬菜中, 包括洋葱、大蒜、大葱和韭菜。正是这些化合物才使葱

属植物具有特殊的风味及香气，以及多种报道的医药作用。虽然近年来已经找到了一些看来合理的生物学途径，但是所取得的动物实验结果尚缺少流行病学证据的支持。这一情况意味着关于这些化合物对癌危险性的影响现在还不能做出任何确定性的评价。尽管如此，摄入大量葱属化合物有可能降低胃癌的危险性。

二硫醇硫酮和异硫氰酸盐、苯甲基异硫氰酸盐、苯乙基异硫氰酸盐及萝卜硫素等均存在于十字花科蔬菜中。异硫氰酸盐也存在于其他一些蔬菜及调料中，也可人工合成。

D-柠檬烯是研究得最多的一种类萜烯化合物，它是柑桔类水果果皮油的重要成分，常被添加到非酒精性软料、冰激凌、甜食、烘烤食品、果冻、布丁及口香糖中作为调味剂。一般认为 D-柠檬烯是一种安全的食品香料。

植物雌激素类物质（包括黄酮类及木脂素类）存在于植物性食物中。谷物和豆类（包括高粱、小米，特别是大豆）均含异黄酮类化合物；其含量因收获的时间和生长地点的不同而异。木脂素类的主要来源是整粒谷物食品、种籽中。谷物中的木脂素类的前体存在于用现代碾磨方法去除的部分中。哺乳动物结肠内的细菌可利用食入其前体来制造木脂素类。

类黄酮类物质存在于水果、蔬菜、咖啡、茶、可乐及含酒精饮料中。槲皮黄酮、四羟基黄酮和杨梅黄酮是广泛分布在多种蔬菜和水果中的黄酮醇类。浆果、蕃茄、薯类、蚕豆、西蓝花、意大利南瓜及洋葱是槲皮黄酮最丰富的来源。萝卜、辣根，甘蓝及苜蓿菜中四羟基黄酮含量较高。其他一些类黄酮类物质（柑橘黄酮、川皮昔及芸香昔）存在于柑橘类水果中。

其他一些酚类化合物存在于新鲜蔬菜和水果中，茶和果酒中含量也较高。水果和果仁，特别是草莓、树莓、黑莓、核桃及美洲山核桃中含有高浓度的鞣花酸。

蛋白酶抑制物广泛分布于多种植物中，谷物和豆类中含量尤其丰富。在谷物（包括大麦、小麦、麦及黑麦）中，蛋白酶抑制物质占水溶性蛋白质的 5%—10%。大豆、菜豆及鹰嘴豆及其他豆类中均含有蛋白酶抑制物，并在制成罐头或加工（包括制成豆腐）后仍有残留。

植酸（肌醇六磷酸）主要存在于谷物、坚果、种籽及豆类中。谷物和蔬菜中典型的植酸含量按干重计分别为 0.1%—2.0% 及 0.01%—0.1%。芝麻、利马豆、花生及大豆中植酸含量很高，按干重计算分别为 5.4%、2.5%、1.0% 及 1.4%。

葡萄糖异硫氰酸盐存在于十字花科蔬菜中，其中约 30% 是芸苔葡萄糖苷。蔬菜中芸苔葡萄糖苷的含量受遗传、生长条件及收获时成熟程度等因素的影响。在烹饪和咀嚼过程中，葡萄糖异硫氰酸盐被植物酶（硫葡萄糖苷酶）分解，产生异硫氰盐和吲哚。

植物固醇（包括 β -固醇、茶子固醇及豆固醇）存在于多种蔬菜中，在大多数膳食中约占固醇总含量的 20%。

皂苷存在于各种植物性食物中，大豆中含量特别高，约占干重的 5%。

葱属化合物可能通过诱导酶的解毒系统而具有抗癌作用。也有人曾推测葱属蔬菜是通过在胃内抑制细菌将硝酸盐转化为亚硝酸盐而起到防癌作用的。葱属化合物具有抗菌性，可能有抗幽门螺杆菌的作用。

一般认为二硫醇酮是通过抑制一些使致癌物活化的酶或通过诱导一些解毒酶而起防癌作用的。

异硫氰酸盐在是一种具有阻断和抑制两种作用的物质。而且它们可诱导解毒酶，并可抑制细胞内已经向癌发展的肿瘤的表达。某些异硫氰酸盐有致甲状腺肿作用。

萜类，如 D-柠檬烯，被认为可能过诱导一组称为谷胱甘肽转移酶的酶而预防癌的发生。

植物雌激素有多种生物学效应。它们具有抗病毒、抗激素和生长抑制作用。植物雌激素有弱的雌激素作用，能与类固醇激素竞争一些酶和受体，它们也刺激肝脏产生与性激素结合的球蛋白。通过这些途径可能改变类固醇激素的代谢；还可能通过抑制依赖激素的癌细胞的生长和增殖而降低癌危险性。

在植物中，类黄酮作为强抗氧化剂和金属离子螯合剂起作用；它们还有驱避作用，防止某些病毒、真菌及动物侵食这种植物。一般认为类黄酮是无毒的，与植物的生物碱不同。

酚类化合物也与诱导解毒系统。已经发现一酚类化合物可通过与硝酸根结合形成 C-亚硝基苯酚化合物，从而抑制 N-亚硝基化作用。蛋白酶抑制物通过与蛋白酶的催化部位形成一些复合物以竞争性地抑制蛋白酶的作用。蛋白酶在某些癌细胞的侵袭能力中可能起重要的作用。

植酸与某些阳离子结合形成不溶性盐类，从而改变肠道对某些矿物质的吸收和氧化还原能力。虽然实验研究显示植酸有抗癌性，但其机制还不明，有可能是控制癌细胞的增生。谷胱甘肽很可能是最重要的细胞内抗氧化物质。它可能进化成为一种能够预防氧毒性的分子。

吲哚-3-原醇可增强微粒体混合功能氧化酶的活性。此种增强酶活性的效应不是直接的，因为它对多种致癌化合物既有活化作用也有解毒作用。吲哚类物质更为特异性的作用是可以增强雌二醇在肝脏内的 2-羟化过程。雌二醇从 16-羟化向 2-羟化的转变使其雌激素活性降低，从而可能预防与雌激素有关的癌。

虽然大部分植物固醇在肠道内几乎完全不被吸收，但它们可影响胆固醇的吸收和代谢，可能还影响类固醇的代谢。

皂苷类物质虽然无毒，但可引起食入动物的不良生理学反应。它们对多种细胞引起细胞毒效应并抑制细胞生长。皂苷在肠道内与胆酸结合，妨碍胆酸的再循环。已知在动物中皂苷有抑制肿瘤的作用。

附录：IARC 对人致癌性的总评价(资料至 1999 年 1 月)

Group1: Carcinogenic to humans(75)组 1 对人致癌物(75 种)

(1) Agents and groups of agents: [因子和类别]

Aflatoxins, naturally occurring(1402—68—2)黄曲霉毒素类

4—Aminobiphenyl(92—67—1) 4—氨基联苯

Arsenic(7440—38—2)and arsenic compounds 砷及其化合物

Asbestos(1332—21—4)石棉

Azathioprine(446—86—6)硫唑嘌呤

Benzene(71—43—2)苯

Benzidine(92—87—5)联苯胺

Beryllium(7440—41—7)and beryllium compounds 铍及其化合物

N, N—Bis(2—chloroethyl)—2—aphthylamine (Chiomaphazine) [494—03—1)氯萘吡嗪

Bis(chlormnethyl)ether[542—88—1)andchlommethyl methyl

ether[1m—30—2)(technical—grade)双氯甲醚和氯甲甲醚(工业品)

1, 4—Butanediol dimethanesulfonate(Busulphan, Myleran[55 - 98—1)白消安(马利兰)

Cadmium(7440-43-9)and cadmium compounds 镉及其化合物

Chlorambucil[304—03—3]苯丁酸氮芥
1-(2—Chloroethyl) —3— (4—methvlcyclohexyl)—1—ni-
trourea(Methyl—CCNU; Semustine)[13909—09—6]西氮芥(甲环亚硝酸胺)
Chromium[VI]compounds 6 价铬化合物
Ciclosporin[79217—60—0]环孢素
Cyclophosphamide[50—18—0] [6055—19—2] 环磷酰胺
Diethylstilboestrol[56—35—1]己烯雌酚,
Epstein—Barr virus EB 病毒
Erionite[66733—21—9]毛沸石
Ethylene oxide[75—21—9]环氧乙烷
Helicobacter pylori (infection with)幽门弯曲菌(感染)
Hepatitis B virus (chronic infection with)乙型肝炎病毒 (慢性感染)
Hepatitis C virus(chronic infection with)丙型肝炎病毒 (慢性感染)
Human immunodeficiency virus 1 (infection with)人类免疫缺陷病毒 I 型(感染)
Human papillomavirus type 16 人乳头瘤病毒 16 型
Human papillomavirus type 18 人乳头瘤病毒 18 型
Human T-cell lymphotropic virus type 1 人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型
Melphalan (148—82—3)左旋苯丙氨酸氮芥
8—Methoxypsoralen(Methoxsalen)[298—81—7]plus
ultraviolet A radiation 甲氧索拉明加紫外线 A
MOPP and other combined chemotherapy including
alkylating agents MOPP 和包括烷化剂的其他联合化疗
Mustard gas(Sulfur mustard)[505—59—8]芥子气(硫芥)
2—Naphthylamine[91—59—2]2—萘胺
Nickel compounds 镍化合物
Oestrogen replacement therapy 雌激素替代疗法
Oestrogens, nonsteroidal 非甾类雌激素
Oestrogens, steroidal 甾类雌激素
Opisthorchis viverrini(infection with)麝猫后睾吸虫(感染)
Oral contraceptives, combined 联合口服避孕药
Oral contraceptives, sequential 序贯口服避孕药
Radon (10043—92-2)and its decay products 氡及其衰变产物
Schistosoma haematobium(infection with)埃及血吸虫(感染)
Silica (14808—67—7), crystalline(inhaled in the form of quartz
or cristobalite from occupational sources)结晶型二氧化硅(职业性吸入)
Solar radiation 太阳辐射
Talc containing asbestos-like fibres 含石棉样纤维的滑石
Tamoxifen (10540—29—1) 二苯氧胺
2,3,7,8—Tetrachlorodibenzo—para—dioxin[1746—01—6] 2,3,7,8—四氯二苯-对二噁英

Thiotepa 塞替派

Treosulfan[299—75—2]

Vinyl chloride[75—01—4]氯乙烯

(2) Mixtures[混合物]

Alcoholic beverages 酒精饮料

Analgesic mixtures containing phenacetin 含非那西汀的镇痛剂

Betel quid with tobacco 含烟草的槟榔咀嚼物

Coal—tar pitches[65996—932]煤焦油沥青

Coal—tars[8007—45—2]煤焦油

Mineral oils, untreated and mildly treated 未处理和中等处理的矿物油

Salted fish(Chinese—style)腌鱼(中国式)

Shape—oils[68308—34—9]切削油

Soots 煤烟

Tobacco products, smokeless 无烟的烟草制品

Tobacco smoke 烟草烟雾

Wood dust 木尘

(3) Exposure circumstance: [暴露环境]

Aluminum production 铝生产

Auramine, manufacture of 金胺制造

Boot and shoe manufacture and repair 靴鞋制造和修理

Coal gasification 煤气化

Coke production 焦炭生产

Furniture and cabinet making 家俱和橱柜制造

Haematite mining(underground)with Exposure to radon 赤铁矿地下开采, 伴接触氡

Iron and steel founding 铁和钢铸造

Isopropanol manufacture(strong—acid process)异丙醇制造(强酸法)

Magenta, manufacture of 品红制造

Painter(occupational exposure as a)油漆工(职业接触)

Rubber industry 橡胶工业

Strong—inorganic—acid mists containing sulfuric acid(occupational exposure to)

含硫酸的强无机酸雾(职业接触)

Group2A: Probably carcinogenic to humans(59)组 2A 对人很可能致癌物(59 种)

(1) Agents and groups of agents: [因子和类别]

Acrylamide[79-06-1] 丙烯酰胺

Adriamycin[23214-92-8]阿霉素

Androgenic(anabolic)steroids 雄性(同化)激素

Azacitidine[320—67—2]

Benz(a)anthracene[56—55—3]苯并(a)蒽

Benzidine—based dyes 联苯胺基染料
Benzo[a]pyrene[50—32—8]苯并(a)芘
Bischloroethylnitrosourea(BCNNU)(154—93—8)双氯乙基亚硝基脲
1,3—Butadiene[106—99—0]1,3—丁二烯
Captafol[2425—06—1)
Chloramphenicol[56—75—47]氯霉素
a-Chlorinated toluenes(benzal chloride, benzotrichloride, benzyl chloride)and benzoyl chloride(combined exposures 氯化甲苯类和苯甲酰氯(混合接触)
1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea(CCNU)(13010-47-4)氯乙环己亚硝脲
para-Chloro-ortho-toluidine(95—69—2)and its strong acid salts 对-氯-邻-甲苯胺及其强酸盐
Chlorozotocin[54749—90—5]Cisplatin(15663—27—1)顺铂
Clonorchis sinensis(infection with)华支睾吸虫(感染)
Dibenz[a, h]anthracene[52-703]二苯并[a, h]蒽
Diethyl sulfate[64—67—5]硫酸二乙酯
Dimethylcarbamoyl chloride[79—44—7]二甲基氨基甲酰氯
1,2—Dimethylhydrazine[540—73—8]1,2—二甲基胍
Dimethyl sulfate[77—78—1]硫酸二甲酯
Epichlorohydrin (106—89—8)表氯醇
Ethylene dibromide (106—93—4)二溴乙烯
N—Ethyl—N—nitrosourea[759—73—9]乙基亚硝基脲
Formaldehyde[50—00—0]甲醛
Human papillomavirus type 31 人乳头瘤病毒 31 型
Human papillomavirus type 33 人乳头瘤病毒 33 型
IQ(2—Amino—3—methylimidazo[4,5—f]quinoline[76180 —96—6]
2—氨基—3—甲基咪唑并[4,5—f]喹啉
Kaposi's sarcoma herpesvirus / humanherpesvirus B 人疱疹病毒 B
5—Methoxypsoralen[484—20—8]
4,4—Methylen bis(2—chloroaniline(MOCA) (101—14—4) 4,4—二甲基—双(2—氯苯胺)
Methyl methanesulfonate[66—27—3]甲磺酸甲酯
N—Methyl—N—nitro—N—nitrosoguanidine(MNNG)[70—25—7] 甲基硝基亚硝基胍
N—Methyl—N—nitrosourea[684—93—5]甲基亚硝基脲
Nitrogen mustard[51—75—2]氮芥
N—Nitrosodiethylamine[55—18—5]亚硝基二乙基胺
N—Nitrosodimethylamine[62—75—9]亚硝基二甲基胺
Phenacetin[62—44—2]非那西汀
procarbazine hydrochloride[366—70—1]盐酸甲苄胍
Styrene—7, 8—oxide[96—09—3]苯乙烯氧化物
Tetrachloroethylene (127—18—4)四氯乙烯
Trichloroethylene[79—01—6]三氯乙烯

1,2,3-Trichloropropane[96—18—4]三氯丙烷

Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate[126—72—7]三(2,3-二溴丙基)磷酸酯

Ultraviolet radiation A 紫外线 A

Ultraviolet radiation B 紫外线 B

Ultraviolet radiation C 紫外线 C

Vinyl bromide[593—60—2]溴乙烯

Vinyl fluoride[75—02—5]氟乙烯

(2) Mixtures: [混合物]

Creosotes[8001—58—9]杂酚油

Diesel engine exhaust 内燃机排气

Hot mate 热(交)配

Non-arsenical insecticides(occupational exposure in spraying and application of)不含砷杀虫剂(职业接触)

Polychlorinated biphenyls[1336—36—3]多氯联苯

(3) Exposure circumstance: [暴露环境]

Art glass, glass containers and pressed ware(manufacture of)艺术玻璃、玻璃器皿制造

Hairdresser or barber(occupational exposure as a)理发师(职业接触)

Petroleum refining(occupational exposures in)石油精炼(职业接触)

Sunlamps and sunbeds (use of)太阳灯, 太阳床(使用)

注: 方括号内的数字为 CAS 登录号

(王 枫 史永亮 张文斌 曹 瑞)