

· 讲 座 ·

甲胎蛋白与肝癌的化学预防*

王兴旺^① 张如刚 谢 弘

中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所 (上海市 200031)

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

文章编号:1000-8179(2003)10-0750-02

本世纪已进入以科学数据为基础的肿瘤预防新时代。对预防肿瘤,历来有两种观点。一是必须彻底了解肿瘤的病因及发病机理,才可能预防及控制肿瘤,这种基于肿瘤生物学基础研究的观点称为机理战略;另一观点认为,深入观察肿瘤发病率显著不同的人群,分析其在居住、饮食、营养、烟酒习惯、宗教、职业及其他各种环境条件与生活方式的特点,从而找出肿瘤高发的危险因素及低发的保护因素,以减少患癌的危险性,这种综合流行病学与实验室研究的观点称为黑盒子战略。前者是最理想的控制肿瘤的策略,难度极大,一时难以获得结果;后者有可能在尚未阐明肿瘤发生机理与确切病因之前,较大幅度地降低某些肿瘤的发病率,有现实意义,已成为当今肿瘤预防的主要途径。黑盒子战略可在以下三个层次上进行:首先是维护机体良好的健康状态,减少对致癌物接触或免受其害,此即病因学预防是很理想的,但实际上去除致癌因子,如去除大气及食物中的潜在致癌物十分困难,甚至不可能。目前仅侧重于改变不良生活习惯及保持健康的生活方式;二是已具有某种肿瘤的背景性疾病或癌前状态,予以有针对性地干预,阻止其癌变,此即发病学预防,也就是化学预防;三是已发生了早期癌症,但尚未浸润或转移,则早期发现后予以及时治疗,以获痊愈。由以上分析可知,肿瘤的化学预防就是应用天然或合成的化学物质,逆转、抑制或阻止癌前细胞向癌细胞发展。其临床目标是减少肿瘤发生,其细胞学目标则是诱导癌前细胞分化使之重新正常生长。故化学预防的应用对象是癌前疾病或有潜在遗传患癌倾向者以及为防止发生第二个原发癌的已愈肿瘤患者。目前

化学预防效果已较肯定的有三苯氧胺预防乳腺癌,维甲酸及其衍生物预防口腔白斑、头颈部第二个原发癌及肺癌,阿斯匹林预防结肠癌等^[1]。

肝癌是我国常见的一种恶性肿瘤,因其病情进展迅速及预后不佳,一直被视为“癌中之王”。已知,肝癌与慢性肝炎尤其是乙肝和丙肝密切相关,所以预防肝癌需从源头抓起,即预防肝炎的发生或是控制慢性肝炎向肝癌发展。当慢性肝炎向肝癌发展时,有一过渡阶段,这就是肝硬化,临床上肝硬化比较容易诊断。当发现慢性肝炎患者有肝硬化倾向时,应立即采取积极的治疗措施以阻止肝癌的发生。

甲胎蛋白(AFP),是胎儿产生的一种特殊蛋白,但新生儿出生后,体内就不再产生这种蛋白。如果肝细胞发生癌变,就会重新产生AFP。故AFP是目前诊断肝癌的最敏感而可靠的生化指标。最近研究表明,AFP很可能在肝癌的发生与发展过程中起重要作用。动物实验中发现,经AFP处理的动物在接种病毒后,其肿瘤发生的潜伏期较未用AFP处理组明显缩短,诱癌所需的病毒量也明显减少,抗AFP抗体能拮抗AFP的上述作用。新生小鼠用化学致癌物诱癌的时间也明显短于成年小鼠。在用化学致癌物诱发肝癌的早期,动物的肝细胞未见明显的形态学变化,但已出现血清AFP逐渐升高;如此时停止喂食致肝癌的物质,多数动物不再发生肝癌。在大鼠服用3'-甲基奶油黄之前或之后,用小鼠AFP和弗氏完全佐剂主动免疫大鼠,可显著抑制大鼠血清AFP升高和肝癌形成;在用小鼠AFP免疫大鼠的同时联合应用马抗大鼠AFP抗体进行被动免疫,能完全阻断化学致癌物导致的大鼠肝癌发生。大量临床研究

* 本文课题受中国博士后基金资助

① 现在金陵药业股份有限公司技术中心

表明,慢性肝炎和肝硬化患者,AFP常呈低浓度(<200ng/ml)持续阳性(低持阳)。江苏省启东肝癌研究所报道,AFP低持阳者1年内肝癌出现率为44%;大连市第一人民医院报告肝硬化合并AFP低持阳者,其癌变率为49%。这些结果提示,早期表达AFP的肝细胞是癌前期病变的征象之一,AFP很有可能成为肝癌化学预防的依据^[2-6]。

目前对AFP促进肝癌发生的确切机理知之甚少,已知肿瘤的发生与机体的免疫功能息息相关。研究表明,AFP对免疫系统有广泛的抑制作用^[6]。AFP能抑制巨噬细胞的吞噬功能,抑制丝裂原诱导的T淋巴细胞增殖反应及混合淋巴细胞反应,抑制T细胞依赖的抗体生成,诱导抑制性细胞产生,抑制白介素I、II及VI的产生等。T细胞表面有AFP受体,AFP的免疫抑制作用可能与此有关。故推测AFP很可能通过抑制机体的免疫系统促进肝癌发生。

在肝癌化学预防方面,复方木鸡冲剂以木鸡即云芝为主,配伍菟丝子、广豆根及核桃楸皮等组成,对新生大鼠及化学致癌物诱发肝癌大鼠血清AFP有下调作用。该药治疗慢性乙型肝炎100例,经治疗1~2个月,基本治愈72例,有效18例,总有效率为90%。该药治疗AFP低持阳者55例,随访1~8年,显效率为87%,总有效率为93%;全组经治疗后2年内均未出现肝癌;AFP阴转率为87%。以上结果提示,复方木鸡冲剂具有肝癌前期阻断性治疗作用,其降低AFP是重要的机理。目前该药已被发展为复方木鸡口服液。联苯双酯对慢性肝炎患者降低转氨酶效果显著,有效率达85%。对慢性肝炎伴有AFP升高的患者也有降低AFP的作用,经该药治疗后,16例AFP升高者,14例下降至正常值,总有效率为88%。此外,该药能明显抑制黄曲霉素B₁所诱发的肝癌^[7]。体外研究发现,该药有诱导肝癌细胞向正常细胞分化的作用^[8]。这些结果提示,联苯双酯对预防肝癌发生有重要价值。氧代赖氨酸是从土壤中分离得到的新种玫瑰绿褐链霉菌所产生的一种碱性氨基酸类抗生素,曾在临床上试用于治疗慢性肝炎及肝硬化伴AFP低持阳者,取得一定疗效。新近研究表明,该药能抑制肝癌细胞AFP基因的表达并逆转AFP的促肝癌细胞生长及免疫抑制效应^[9-11]。荷人肝癌的裸小鼠体内实验显示,氧代赖氨酸治疗组小鼠血清AFP水平较对照组下降33%^[12]。这些结果提

示,该药有逆转肝癌恶性表型的作用,可望成为肝癌化学预防的重要药物,值得进一步探讨。此外,维甲酸类及硒等也有降低AFP的作用,但预防肝癌的确切效果尚待进一步评价^[13,14]。

总之,肝癌的化学预防着眼于用药物或食物成分阻断癌前病变的进展,这是减少肝癌发生的最可行方法。应对慢性肝炎及肝硬化等肝癌“高危人群”定期作AFP及B超检查,一旦发现AFP升高,应立即采用降低AFP、保护肝脏及抗病毒等措施,以减少肝癌的发生。肝癌化学预防的研究在我国刚刚开始,今后应加强肝癌高发地区的干预试验及基于AFP的肝癌化学预防药的研究与开发。

参考文献

- 1 韩锐. 癌化学预防研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 1995, 10(4): 193-196
- 2 王兴旺, 胥彬. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997. 485-497
- 3 王兴旺, 胥彬. 针对甲胎蛋白异常研究抗肝癌物质[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(2): 158-159
- 4 王兴旺, 谢弘. 应进一步加强甲胎蛋白的研究[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(10): 723-724
- 5 王兴旺, 谢弘. 甲胎蛋白与肝癌的生物治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1998, 5(4): 235
- 6 XW Wang, H Xie. Significance of alpha-fetoprotein in the development of novel therapeutic agents[J]. Drugs Fut, 1999, 24(1): 55-65
- 7 刘耕陶. 医药院士世纪谈[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1998. 584-599
- 8 刘志毅, 刘耕陶, 张世馥. 联苯双酯对人肝癌细胞株的诱导分化作用[J]. 中华医学杂志, 1995, 75(11): 676-678
- 9 XW Wang, B Xu. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein[J]. Int J Cancer, 1998, 75(4): 596-599
- 10 Wang XW, Xie H. Alpha-fetoprotein enhances the proliferation of human hepatoma cells in vitro[J]. Life Sci, 1999, 64(1): 17-23
- 11 XW Wang, B Xu. Immunostimulatory action of L-4-oxalysine counteracts immunosuppression induced by alpha-fetoprotein[J]. Eur J Pharmacol, 1998, 351(1): 105-111
- 12 章雄文, 胥彬. 氧代赖氨酸对肝癌细胞生长、AFP分泌及r-GT活性的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(2): 131-134
- 13 Mori H, Tanaka T. Chemopreventive retinoids[J]. Drugs Fut, 1993, 18(8): 737-742
- 14 秦锁富, 查锡良, 陈惠黎. 亚硒酸钠对人肝癌细胞株甲胎蛋白、纤维连接蛋白及细胞膜糖链的影响[J]. 肿瘤, 1991, 11(3): 133-135

(2002-09-04 收稿)

(2003-01-27 修回)

(杨红欣校对)