

维 生 素 A 与 癌 症

维生素A是机体生长发育、生殖和视觉所需的基本物质，深深影响细胞增殖和分化的调节功能，在许多实验系统中发现维生素A可抑制肿瘤的发展。这种情况使人们对维生素A或其类似物可能用于临床预防或治疗某些肿瘤的关注大为提高。维生素A既包括其前体维生素、视黄醇（与其相关的醛、视黄醛及其酸、反-视黄酸）以及一种维生素原、β-胡萝卜素，其中大部分在小肠粘膜内转化成视黄醛和视黄醇。维生素A是一大类化合物中的一种。类视色素类(retinoids)物质约有1500种在近几年中合成。维生素A对细胞的分化作用早在1925年有人首次论述过，在一项研究中证明小鼠缺乏维生素A时，则导致分化的上皮细胞组织发生鳞状角化改变，而且在许多组织中有过度的细胞增生。此后有关类视色素类物质无论对正常组织或是对肿瘤组织分化的影响都做了大量研究工作。发现此类物质可抑制因化学致癌剂、生长转化因子或离子辐射对许多细胞系所引起的恶性转化，同时可以预防化学方法诱发动物体内的肿瘤。在某些病例中它们可抑制完全转化了的肿瘤侵入细胞的增殖作用，或导致最终分化为非肿瘤的表型，正如在人的前骨髓细胞白血病的细胞培养及在小鼠畸胎瘤变细胞的抑制作用一样。类视色素类物质有时可抑制动物体内肿瘤的生长，包括现在为筛选新的类视色素类药物的模型所用的化学方法诱发的小鼠皮肤乳头状瘤。但这一最后的作用很有限；许多肿瘤类型既不会退化，而且只有在极毒的剂量下才退化。其作用机理尚不清楚；最近对其可能性已做了较细致的评述，认为它们必定以某种方式影响表达基因。

这些作用能否应用于临床？对多数癌前期光化角化病或者基底细胞癌患者，局部应

用反-视黄酸曾有获致退化的报道，同样，两例皮肤转移性黑色素瘤对此疗法亦有效。对基底细胞癌、口腔和喉部粘膜白斑病及膀胱乳头状瘤，口服反-视黄酸可奏效。不过长期使用药理剂量的维生素A会引起严重的副作用：疲劳、激动、厌食、恶心、破唇和脱屑燥皮病，最终导致呕吐、头痛、脱发、骨疼痛和肝肿大，这些副作用极大地限制了它的临床发展。为克服上述副作用，研究和考察了许多合成类视色素类药物，但只有两种：异维生素A酸（顺-视黄酸）和芳香族的retinoid etretinate，已经在皮肤学及肿瘤学两方面进行了广泛的临床研究。尽管其毒性毫不消除，但似乎有所减轻，而且在实验系统中后一化合物的治疗率超过维生素A的十倍。对治疗光化角化病、基底细胞癌和难治疗的蕈样真菌病的活性已有报道。对一些非皮肤肿瘤口服异维生素A酸也进行了研究，效果不好：在24例患头、颈部或肺部鳞状癌的患者中，只有6例获得短时间部份疗效，对1例卵巢癌及1例黑瘤有效，而对其他93例患各种肿瘤的患者治疗无效。即使是偶然获致肿瘤退化也具有重要的生物学意义，但这些效果在临床令人失望，除了对皮肤损害使用高浓度药物的局部治疗或许有效外，类视色素类药物对已确诊的癌肿治疗作用未必可靠。

实验数据表明类视色素类作为预防药物比治疗已确诊的肿瘤病可能更有希望。在这方面类视色素类药物可能具有实际关联作用，即该类药物在恶性病变过程的晚期开始致癌刺激之后能发挥效用，这种情况允许选择癌肿临床症状出现前的“可疑”患者实行短期治疗是可能的。Etretinate能有效地减轻重度吸烟者支气管组织变形的程度。但

这种现象是否可以认为确诊的肺癌减少发生或延缓出现则有待观察。到目前为止，一些浅表膀胱乳头癌患者口服etretinate治疗已表明比双盲随机试验的安慰剂具有明显低的复发率，而且该药似对着色性干皮病可疑患者的皮肤肿瘤有预防复发作用。对那些极可疑的癌肿或癌肿复发者必须进一步研究证明，例如对人白血病培养基的实验效果，似乎可判断类视色素类药物对白血病患者为减轻症状实行支持疗法的试验价值。

或许人们最关注的问题是在总人口中以维生素A类似物预防癌肿的可能性。两项前瞻性研究表明贮备样品的血清维生素A₁水平低与继发性肺癌发病率增加相关，而且这一情况正促使人们把这些观察与类视色素类药物的实验性抗致癌作用联系起来。这种结果还不完全明确，但在第三项相似的研究中并未显出这种关联；在一项广泛的前瞻性研究中，血清维生素A₁水平的高低与继发性乳癌间未见任何关联。同样长期口服避孕药者尽管其血清维生素A₁水平升高了，但到目前为止癌症发病率并无显著的减少。从预防医学观点看，通过给予维生素A提高营养丰富人口的血清维生素A₁水平是有困难的，除非长期给予中毒剂量。然而同维生素A和

类视色素类药物相反，长期补充β胡萝卜素除有轻微的的皮肤色素沉着外，可被吸收而无毒性。通过5次前瞻性和15次回顾性研究，发现在摄取高于平均量的β-胡萝卜素和低于肺癌平均发病率之间存在一固定的关联。进一步研究表明。饮食疗法摄取的β-胡萝卜素，并非是维生素A前体，同继发性肺癌发病率成为相反的关联，就增加了可能性，如果确切的话，β-胡萝卜素的作用可能不转变成维生素A而是通过独立机制传递的。目前有两万名美国医生参加的大规模前瞻性随机化试验，已开始验证补充β-胡萝卜素可减少癌症危险的假设。

人们对类视色素类药物作为癌症研究的生物学工具的兴趣，无疑将会持续下去。类视色素类药的长期临床作用，即使有的话，似乎更可能放在可疑患者的预防作用，而不在于肿瘤确定的治疗方面，而且在很大程度上取决于：是否有一种具有良好治疗率的新类似物被开发出来。或许对实体瘤分配的经费用于无休止的细胞毒药物的试验，应该抽出部份款项改用到这方面来。

[The Lancet 《柳叶刀》，II (8398) : 325~326, 1984: (英文)]

邹本泽 崔文海译 张紫洞校

抗 病 毒 药 物

加地正郎等 (日本久留米大学教授)

阿糖腺苷 (Ara-A) 对于疱疹病毒群 (单纯疱疹病毒1、2型、水痘、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒)、痘病毒、乙型肝炎病毒皆有效。因其对病毒的脱氧核糖核酸多聚酶的选择性强，降低了对宿主细胞的影响，所以阿糖腺苷比碘苷、阿糖胞苷的副作用轻。

在临床内科范围的适应症有单纯疱疹性脑炎、带状疱疹、乙型肝炎等。Whitley等做关于单纯疱疹性脑炎的实验，对照组的死亡率70%，阿糖腺苷给药组的死亡率低于28%；日本单纯疱疹性脑炎研究会也有报告，对照组死亡率33%，而阿糖腺苷给药组的死亡率则为8%。