

多步驟之 致癌作用

蔡雅馨
許正邦

由流行病學的研究指出癌症的發生是許多環境因素所造成的。因此除了具備癌基因外，還須經過多步驟的致癌作用 (Multistage Carcinogenesis)，才會罹患癌症。目前對多步驟致癌作用之了解可分成啟始作用、促進作用及擴張作用，這些作用都可用各種致癌基因之被活化來加以解釋。以下將對此多步驟的致癌作用加以介紹。

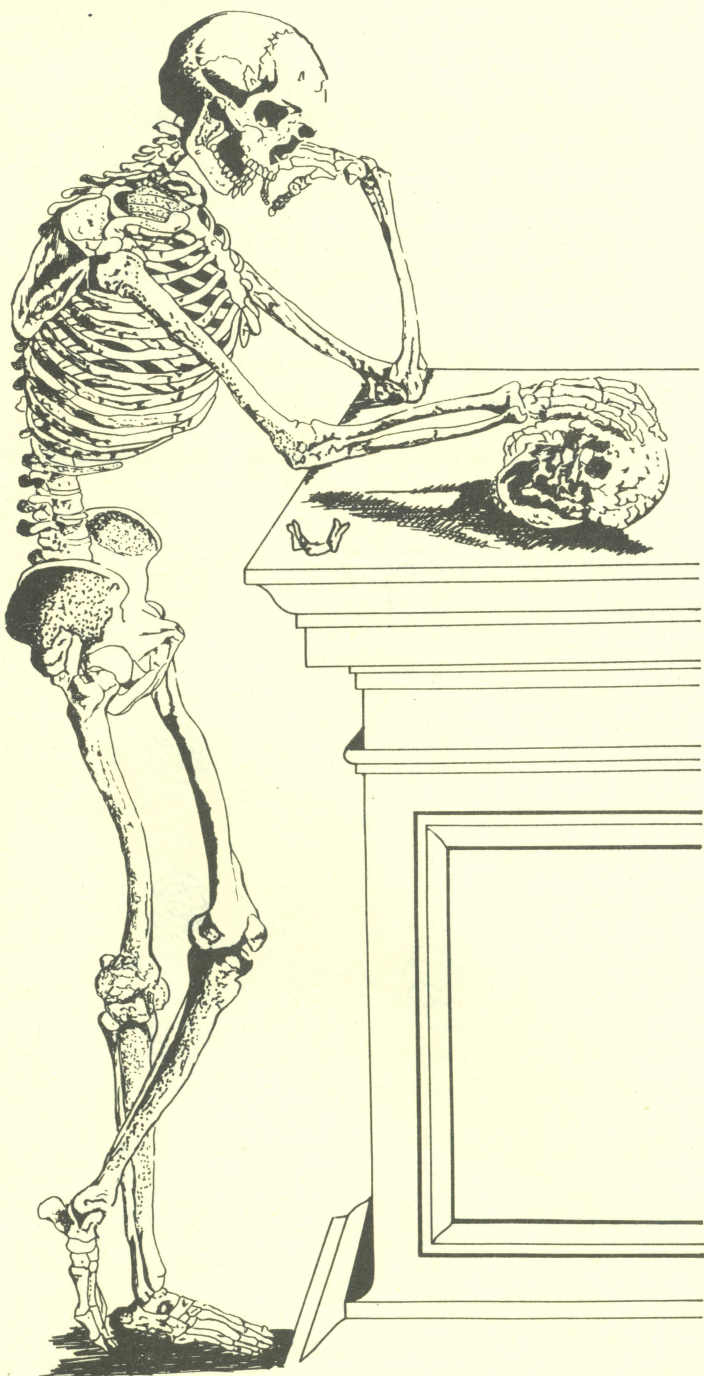
癌的潛伏期

癌症發生的最大特點就是有一段相當長的潛伏期。例如DES (diethylstilbestrol) 本來是用於治療孕婦的嘔心、嘔吐等不適症狀及安胎用，卻可能使其女性後代在十七、八歲時出現陰道癌。因此，DES 之致癌潛伏期約為十八年。在潛伏期內，使用一般儀器檢查不到癌細胞，要經過潛伏期之後，才開始有癌細胞的出現。其他如一些致癌性病毒感染而引起的癌症，放射性輻射所引起的腫瘤，及在動物表皮組織植入塑膠或金屬小片引起的肉瘤，均可發現潛伏期的現象。由此看來，潛伏期是引起致癌作用所必經的一個階段。潛伏期的長短會受到致癌物的種類、劑量及細胞的種類不同而有所改變。

潛伏期的玄機

一九四一年 Rous 與 Kidd 作了一個重要的發現。他們首先將煤焦 (coal tar) 塗於小白鼠的耳朵，接著在塗抹之處以刀割傷，就在切口吻合之處產生增生組織，同時有癌組織出現。他們將此兩階段過程分成兩期，在皮膚塗以煤焦為啟始期 (initiation)，此期可使細胞在遺傳或生化上發生重要的改變，接著以刀割傷，可引起皮膚的傷口復原、再生與癒合的反應，這些反應可能帶動促進作用 (promotion) 以加速癌細胞的形成。

一九四七年，Berenblum 與 Shubik 把同樣的致癌物 Benzopyrene (BP) 塗於老鼠的皮膚上，得到少數癌瘤。若將劑量降低，則無法看到癌瘤。



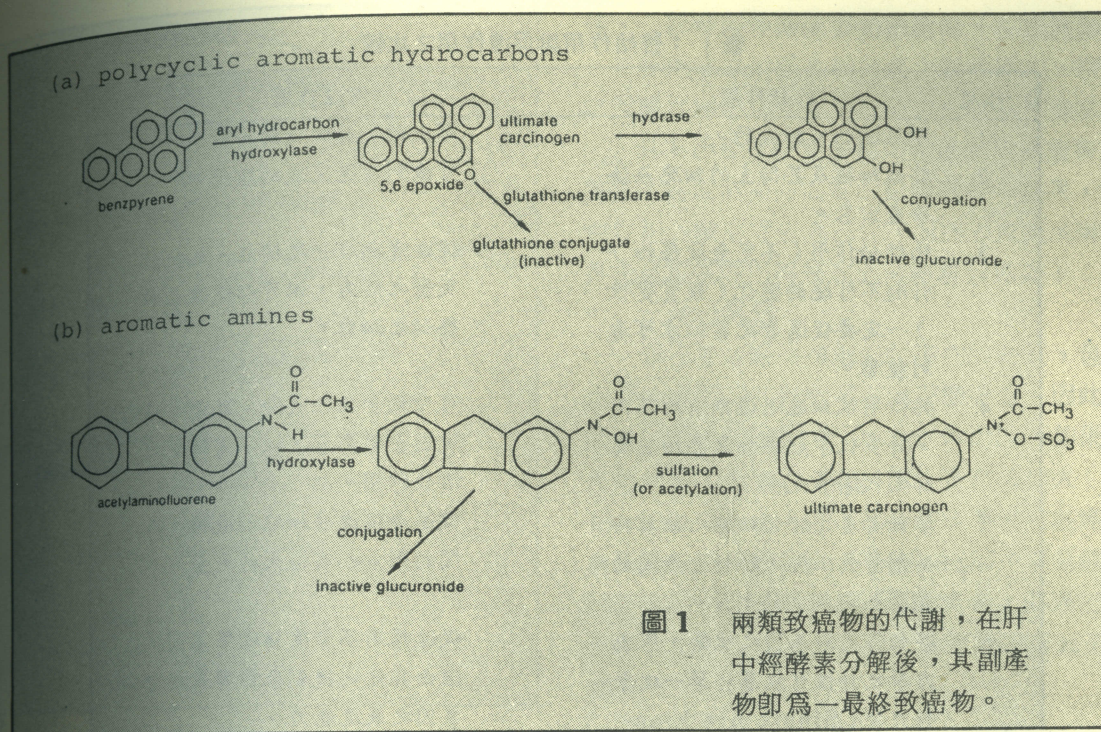


圖 1 兩類致癌物的代謝，在肝中經酵素分解後，其副產物即為一最終致癌物。

現。但如果將另一組動物以低劑量的BP處理，同時施以多劑量的巴豆油(croton oil)，結果發現得到很多的癌瘤。假如沒有預先施用致癌物質而只塗巴豆油，則不會有癌瘤出現。由此實驗可知BP是擔任誘發潛在性癌細胞(即癌原細胞)的工作，而癌原細胞在巴豆油的影響下發展為癌細胞。癌原細胞的誘發即被稱為啟始作用(initiation)，而實際癌瘤的引發則被稱為促進作用(promotion)。啟始作用是不可逆的，單一劑量就可完成；促進作用是可逆的，一定要繼續施用多劑量才有效果。啟始者的作用必是在促進者之前，否則無效。另有一些強的致癌物，既有啟始的作用，又有促進的功能。如黃麴毒素、酪黃素等。這一類者稱為全能致癌物(complete carcinogens)。但如果全能致癌物濃度太低，則只能發揮啟始作用，而無法完成整個致癌的作用。

I、啟始作用

凡是化學的、物理的或生物的因子可以直接、不可逆的改變細胞基因(DNA)者，稱為啟始者。例如3,4-BP(其在人類生活環境中有特別的重要性，存在於石油殘渣、汽車排氣、灰塵、菸煙及燻醃過的食物中)。啟始作用則包括改變DNA的構造

，引起致癌作用。此種改變可分：

- 1 啟始者與細胞DNA共價結合的結果。此種改變在理論上也包括能引起DNA立體構造改變的非共價性結合。
- 2 啟始者也能使基因產生突變，引起DNA一處或多處的斷裂，去掉DNA構造之一部分(如鹼基及糖類)，引起DNA修補的錯誤，或嵌入一段新的基因。

除了DNA構造之改變可引起致癌作用外，啟始者也可經由代謝活化作用與細胞內的巨大分子結合成最後起癌物。此一最後起癌物均含有一嗜電中心(electrophilic center)如carbonium ion; free radicals; epoxide; 金屬陽離子; 及hydroxyl amine, hydroxamic acid酯化物中的氮原子，這些原子再與核苷酸及蛋白質(這些大分子富含電子，屬於嗜核性nucleophiles)相結合，改變RNA或protein的構造，參與致癌作用。有些原先看起來不是嗜電性的啟始者，必須在體內代謝成嗜電性的衍生物，才能引起啟始作用。

威斯康辛大學米勒教授已證明除了一些直接作用之烷化劑(alkylating agent)外，都需要經過代謝活化後，才能變成嗜電性的啟始者，引發致癌的啟始作用。

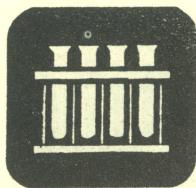


表 1：啓始作用與促進作用之比較

項目	啓始作用	促進作用
1.	不可逆的，加成的。	可逆的，非加成的。
2.	啓始細胞及其衍生的細胞無法檢查出來。	可檢到促進完成的腫瘤
3.	純啓始作用（不完全致癌物）引起不可逆的變化（致實變性）一定要促進者之幫忙才可看到腫瘤。	促進者無啓始之功能，也無致突變之能力，但可以促進已被啓始之細胞。
4.	其作用依細胞之週期有所不同，許多化學致癌物需要細胞酶群之代謝活化。	可受到食物之成份、激素、環境因素之影響，但不需細胞之活化作用。
5.	啓始者產生啓始細胞之數目與其劑量成正比，啓始者無閾的劑量也無極大的劑量。	促進者促進癌細胞形成時，有關的劑量也有極大的劑量。
6.	啓始作用對基因之攻擊，依動力學之特性可能屬於單一攻擊動力學（Single hit kinetics）。	促進作用不會直接攻擊基因，但由其他之機制來影響或改變基因之表現能力。

從細胞培養的研究結果顯示，細胞在其DNA合成的週期特別容易受到啓始者之作用。另一方面細胞中代謝活化的酶群含量也足以左右啓始作用。由許多的研究的結果顯示在致癌物存在下，細胞至少要進行一週或多週的分裂步驟之後才有被啓始的可能。

II、促進作用

凡是能改變細胞基因訊息，使引起腫瘤細胞的物質都稱為促進者。如一些激素、藥物、植物鹼等，它們本身不與基因物質作用，但能藉其他的機制影響到基因的表現功能。例如它可和胞器結合而影響其活性，甚至改變細胞成份或功能。許多促進者可刺激或增加DNA合成或細胞分裂的能力。各種促進者對各種組織都有相當程度之特異性，例 Saccharin 在膀胱致癌作用方面是有效的促進劑，但對其它方面則無顯著效果。在致癌過程中，有一種抑制促進的作用被發現，如細胞中的一種酯酶（esterase）可將促進者（TPA）分解為不具作用的物質。這點可以解釋何以在同樣條件下，有些人會患癌症而有些人卻不會。當然，除上述原因外，我們發現有些癌瘤會自動消退，其可能因素有下列幾點：一、內

分泌的影響。二、抗體的作用。三、癌的营养受干擾。雖然這種自動消退發生率不高，但確實存在。因此當我們在閱讀有些所謂「治癌聖藥」的報導時，應有所警覺。

依 Boutwel（1964）提出有關促進作用的機制，可分成二個階段，第一階段為固定時期，是不可逆的。促進者（TPA）可很快促進（ODC）之活性，此酶之活性與多胺（polyamine）之合成有密切關係，而多胺之形成可穩定核酸之構造與功能。同時一些化學致癌作用需要細胞增生以固定啓始細胞。第二個階段為細胞增生期，其作用是可逆的，具活性的癌原細胞，在起始和促進作用下，逐漸增殖到有威脅性的癌細胞。病理研究上所檢查出的癌細胞即是「已啓始並具活性的細胞」。此細胞也許馬上增殖擴散成癌組織，亦可能經過一潛伏期。不管任何致癌物質引起的癌症都有長短不一的潛伏期，例如人類抽菸達二十至三十年後才可能引起肺癌。在潛伏期內用一般的檢查儀器是無法找出癌細胞的跡影。通常癌症初期都會有一些症狀，若能在癌細胞尚未擴散前發現，以手術切除與放射療法，大多能治癒，一旦經由擴張作用形成強勢的惡性細胞，並波及鄰近組織而黏連糾結，這就很難能夠治癒了。

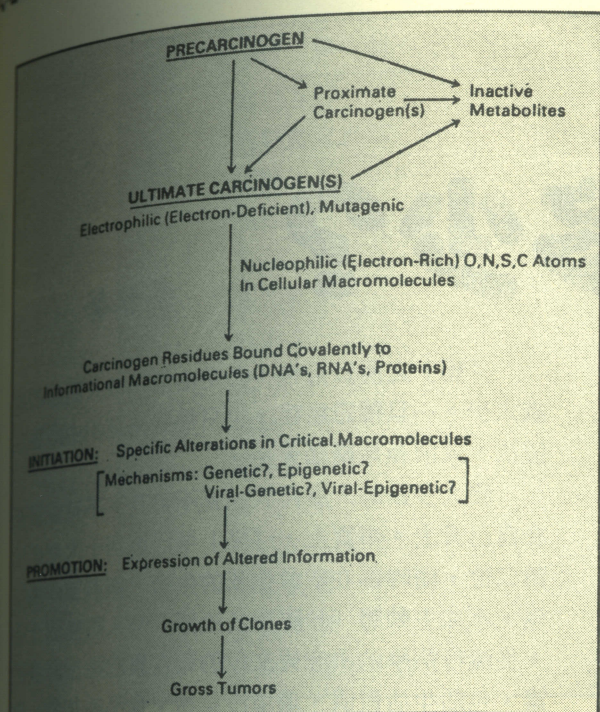
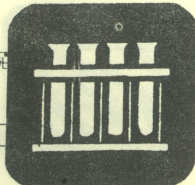


圖 2

The processes involved in carcinogenesis by chemical carcinogens.

III、擴張作用

從臨床的癌症特性顯示，每一個癌組織包括了數千萬的癌細胞，在發展歷程中，它們通過無數考驗，因此該組織有絕對的破壞性。將一個啟始的細胞，經過促進作用，最後發展成惡性癌細胞群的整個過程稱之為擴張作用。不少癌症開始是屬於生長較慢的良性癌細胞，後來經擴散作用，其生長速度加快，終變成惡性而致命的癌細胞。擴張作用的最大特徵是使原來癌細胞之生長加快，其關鍵在於如何掙脫宿主對細胞增生的恒定的約束與控制。

癌細胞在最初可能由於生物體本身的排斥作用而被破壞，但若其成長速率超過了正常細胞的分裂速度，擴張作用即可發生。癌細胞很容易與其他的組織競爭各種營養料。生長快速的癌細胞對宿主周圍的氨基酸、葡萄糖、甚至維生素、金屬離子和代謝產物等等攝取能力很強，它可視為一種寄生細胞。關於擴張作用的機制有兩種可能。第一種機制是全體性的轉形，意即從一細胞轉變成另一細胞，但此種情形可能性不高。第二種機制是在一群惡性細胞中少數較惡性的細胞表現特別明顯，生長特別迅

速，一段時間後即成強勢細胞群。在細胞擴張期間，其細胞核之形態及數目都大為改變，一般癌細胞之侵略性與轉移性與其細胞核的異常程度成正比。

具有漫延或侵犯的能力是癌細胞的重要特性。首先，癌細胞係向周圍的組織漫延；其次，癌細胞會侵犯到微血管或淋巴管，而進入血液或淋巴循環系統。現就淋巴轉移和血液轉移分述如下：

一、淋巴轉移

淋巴管可將身體細胞間隙內的物質，包括滲出血管的血漿以及異物運至淋巴節過濾。因此，侵犯到淋巴管的癌細胞必定會流到淋巴節。如果癌細胞在此增殖，則會造成淋巴節不正常的腫大（lymphadenopathy），繼續繁殖的結果，有些癌細胞便會沿淋巴管再轉移到下一個淋巴節。常見的淋巴轉移是乳癌。在乳房外側長出的乳癌，其淋巴轉移是到腋窩的淋巴節。然後再經淋巴循環蔓延至全身各處。

二、血液轉移

癌細胞可經由兩種途徑進入血管。在淋巴節中增殖的癌細胞可以進入更大的淋巴管，例如胸管（Thoracic duct），經由胸管而再進入大靜脈回到心臟。癌細胞也可直接侵犯血管而進入血流。到達小血管的轉移細胞又可經過血管壁而侵犯血管外組織，造成一個遠離原腫瘤的新轉移處（Distant metastasis）。血液轉移可波及全身各處，尤其是肝、肺、腸等重要器官，因此癌細胞加速蔓延，終導致個體死亡。

癌細胞由開始發生的部位慢慢變大，同時癌細胞脫離原來的母集團，進入血液或淋巴流經全身，當其達適當部位後即生根增長而成繼發腫瘤。假如癌細胞只限於發生部位增長，則尚可醫治，然而一旦散布全身，就事態嚴重，一發不可收拾。

癌症的多步驟致癌作用，表面上給人類一個研究的難題，但事實上各種生物體（包括人體）與致癌物接觸所產生啟始的細胞，可能大部分自生自滅，只有少部分會受到促進者的作用，才有機會變為癌細胞，這些少數的癌細胞中大部份又會受到宿主的免疫系統加以消滅，只有剩下極少部份的細胞受到擴張機制的護航而演變成癌症。因此積極地研究環境中的啟始因素、促進因素、再設法避免或除去這些因素，同時研究出人類組織中啟始細胞的檢查方法，對人類癌症的預防與治療，將會有很大的裨益。