

林县食管癌户酸菜中白地霉(*Geotrichum candidum* Link)促癌作用的实验研究

Ⅱ、白地霉对亚硝酸胺诱发小鼠前胃癌 促癌作用的初步观察

中国医学科学院×院第一研究室肿瘤组、第六研究室细菌组
杨简、高进、朱立平、高长江^{*}、李宝贵、王继信、王淑华、张俊才

摘 要

利用甲基苯甲基亚硝酸胺诱发的小鼠前胃癌模型,在灌喂亚硝酸胺的同时,灌喂0.5毫升的白地霉液体培养混悬液,观察小鼠前胃癌瘤发生时间与发生率的变化。实验采用A系和昆明两种小鼠。动物分别于14天及1—8个月时处理。发现在实验的第2—7个月,白地霉加亚硝酸胺组的小鼠的癌瘤发生率均较单独亚硝酸胺组者为高,而且上皮的癌变灶例数亦较多。单独灌喂白地霉液体培养混悬液的小鼠经过了80—226天,其前胃上皮发生了基底细胞增生、单纯增生、基底细胞花蕾样增生、外突型与内翻型乳头样增生等多种增生性病变。实验结果说明含有白地霉菌体的培养液有促进甲基苯甲基亚硝酸胺诱发小鼠前胃癌的作用。文中还就促癌作用的物质基础进行了讨论。

本实验系利用甲基苯甲基亚硝酸胺诱发出的小鼠前胃癌⁽¹⁾(小鼠的前胃由鳞状上皮被复,被认为是食管的延伸部份)作为模型,去探讨白地霉有无促癌作用。

材 料 与 方 法

本实验所用的白地霉是1972年5月自林县姚村癌户酸菜中分离培养所得^{*},由本院第六研究室细菌组在沙氏培养基中繁殖以供实验使用。沙氏培养液的配方稍加改动,其

配方为:蛋白胨5克,氯化钠5克,葡萄糖10克,蒸馏水1000毫升。在15磅蒸气压力下消毒30分钟,每星期将白地霉接种一次,接种后置37°C恒温箱中两天,后在室温下培养两天,然后放置4°C冰箱中贮存备用。每批培养供一周使用。白地霉在沙氏液体培养基中生长迅速,经过两天即可见该菌在培养液表面形成一层白色粉状薄膜,从薄膜处伸出丝状物向液面下生长。白地霉芽孢的形态结构与其他作者所描述的相同^(2,3)(图4)。

^{*} 该菌系经中国科学院微生物研究所真菌室 × 第六研究室鉴定。

所用的甲基苯甲基亚硝酸胺(methyl-benzyl nitrosamine, 以下简称MBNA)是我们自己实验室(肿瘤生化组)合成的。这是一种黄色透明的油状液体, 沸点为 $136^{\circ}\text{C}/8$ 毫米汞柱, 化学分子式为 $\text{NO}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_7\text{H}_7$ 。原液盛于棕色瓶内并放置于 4°C 的冰箱中, 用时新鲜配成0.005%的水溶液。

实验动物采用体重为20~25克的A系雄性小鼠(160只)和昆明种雄性小鼠(70只)。喂以硬块饲料和自来水。自由饮食, 不加限制。每两周称体重一次。

实验分为四组:

1. 对照组: 5只A系小鼠。每天用胃管灌喂0.5毫升蒸馏水。每周六次。

2. 单纯白地霉组: 25只A系小鼠。每天一次用胃管灌喂0.5毫升白地霉混悬液(每毫升约含500—1000万个芽孢)。

3. 单纯亚硝酸胺组(简称单亚组): 60只A系小鼠, 35只昆明种小鼠。每天按每公斤体重0.25毫克的剂量。用胃管灌喂浓度为0.005%的MBNA水溶液。

4. 亚硝酸胺加白地霉组(简称复合组): 70只A系小鼠, 35只昆明种小鼠。除与单亚组同样灌喂MBNA外, 在每次灌喂MBNA后加灌0.5毫升白地霉混悬液。

对照组与单纯白地霉组小鼠均于实验第八个月时全部处死。单亚组与复合组小鼠于实验开始后的第14天、第1—8个月时分批处死。解剖检视各内脏, 取整个食管与胃, 自大弯处把胃剪开, 与剖开的食管一起平铺在滤纸上。另取肝、脾、肾及部份小肠与结肠。组织均用Bouin氏液固定。为了能见到较多的前胃病变, 固定后依照图1中所画虚线把前胃切成六块。石蜡包埋, 阶段性连续切片, H.E.染色及部份切片用PAS染色。

另外, 还用薄板层析法探测了白地霉液体培养基中是否有亚硝酸胺, 以及二级胺、亚硝酸盐或硝酸盐的存在(由中国医学科学院林

县食管癌防治研究队测定)。

此外, 刮取亚硝酸胺加白地霉组部份小鼠(第5个月和第8个月)的前胃癌瘤组织, 接种在沙氏固体琼脂平板上, 以观察有无白地霉生长。

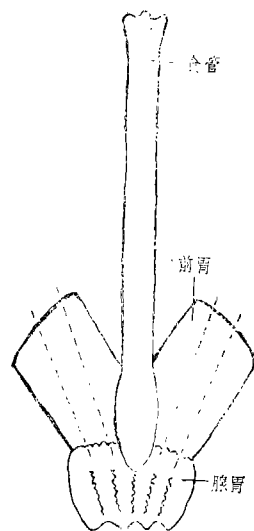


图 1

实 验 结 果

肉眼观察: 对照组与单纯白地霉组小鼠的前胃与食管粘膜未见改变。单亚组与复合组于实验一个月处理时亦未见明显的肉眼改变。从第二个月起, 小鼠前胃粘膜出现乳头状肿瘤。5只单亚组的A系小鼠中, 有2例出现单个针眼大小的结节; 5只昆明种小鼠中有2例出现单个乳头状肿瘤。但在复合组, 5只A系小鼠中除1例有多个针眼大小的结节外, 有3例发生了单个或多个乳头状肿瘤(图3); 5只昆明种小鼠中有3例发生多个乳头状肿瘤。显然, 复合组小鼠前胃粘膜的改变较单纯亚硝酸胺组为显著。然而, 在实验的第三个月以后, 两组动物前胃粘膜均发生多发性乳头状肿瘤, 肉眼上就看不出什么差异了。

· 显微镜观察:

1. 食管的病变: 所有四个组小鼠食管上皮的变化均不明显。

2. 前胃的病变: 前胃上皮的病理组织学变化类型系根据我们另一实验⁽¹⁾的结果和参照MBNA诱发大鼠食管癌的变化⁽³⁾为依据, 单亚组与复合组前胃上皮病变类型基

本相同。为便于比较，我们把小鼠前胃上皮的病理组织学改变分为三级：Ⅰ级增生性病变包括基底细胞增生、单纯增生、角化亢进、基底细胞花蕾样增生、外突型乳头样增生和内翻型乳头样增生六种；Ⅱ级癌前病变包括早期外突型乳头状瘤、早期内翻型乳头状瘤、狭基有蒂乳头状瘤、宽基无蒂乳头状瘤、上皮早期“浸润”、上皮不典型增生及脐样病灶七种；Ⅲ级病变为癌，包括早期癌、原位癌、乳头状瘤癌变、乳头状癌与浸润性癌。每例小鼠都是按病理变化而分类的。详细的病理形态描述见另文⁽¹⁾。

对照组小鼠前胃粘膜上皮（图5）与正常小鼠无异样，即整个上皮只有3—4层细胞，自下而上依次分成基底细胞、棘细胞、颗粒细胞（透明层难以察见）及角化层四层。

单纯白地霉组于实验第80—106天时自行死亡15例，第226天时处死9例。绝大多数小鼠前胃上皮基底细胞活跃，分裂相增多，棘细胞肿大，核仁变粗。在这个基础上而发生单纯增生、基底细胞花蕾样增生、外突型及内翻型乳头样增生及角化亢进等增生性病变。但在360—480天死亡的动物中查见3/13例乳头状瘤，其中2例合并前胃上皮不典型增生等癌前病变（图6—11）（表1）。部分小鼠前胃粘膜下层，固有膜和肌层出现肥大细胞。

单亚组与复合组小鼠前胃上皮病变的统计（见表2）：

实验第十四天。单亚组5只A系小鼠中，1例无病变，1例为基底细胞增生，3例为基底细胞增生和基底细胞花蕾样增生，Ⅰ级病变的发生率为4/5例（80%）。复合组5只A系小鼠均有基底细胞增生与基底细胞花蕾样增生，Ⅰ级病变的发生率为5/5例（100%）。

实验的第一个月。单亚组5只A系小鼠

均发生了Ⅰ级增生性病变，其中有1例还发生早期“脐样”病灶，Ⅰ级病变的发生率为5/5例（100%），Ⅱ级病变的发生率为1/5例（20%）。复合组5只小鼠均发生Ⅰ级增生性病变。单亚组5只昆明种小鼠全部发生了Ⅰ级增生性病变，其发生率为5/5例（100%），其中1例还出现早期外突型乳头状瘤和脐样病灶，Ⅱ级病变发生率为1/5例（20%）；复合组5只昆明种小鼠均有增生性改变。

实验的第二个月。单亚组5只A系小鼠均发生Ⅰ级增生性病变；复合组5只A系小鼠除全部发生增生性病变外，其中有1例早期外突型乳头状瘤，另1例早期外突型乳头状瘤与“脐样”病灶，还有1例发生早期外突型乳头状瘤、早期“浸润”与“脐样”病灶。外突型乳头状瘤与早期“浸润”在实验中均系第一次出现。复合组Ⅰ级病变发生率为5/5例（100%），Ⅱ级癌前病变发生率为3/5例（60%）。单亚组5只昆明种小鼠均有增生性病变，另有2例癌前病变，Ⅱ级病变发生

表1 单纯白地霉小鼠前胃上皮病理组织学变化类型例次的统计

实 验 天 数	动物数	无病变 正常	增生性病变							癌前病变				
			Ⅰ级							Ⅱ级				
			基底细胞增生	单纯增生	基底细胞花蕾样增生	外突型乳头状增生	内翻型乳头状增生	角化亢进	早期	乳头状瘤				上皮不典型增生
										外突型	狭基	宽基	内翻型	
80—106	15	8	12	4	12	3	2							
226	9	6	9	2	8	3	1							
360—480	13		12	4	4	7	4	9	3	1	2	1	2	
合计	37	9	33	10	24	13	7	9	8	1	2	1	2	

表 2

单亚与复合两个组在实验过程中 A 系与昆明

小鼠前胃上皮各类病变例次统计

实验时间	动物种系	组别	鼠数	正常	增生性病变							癌前病变							癌					最高级别发生率% (鼠数)		
				○级	I级							II级							III级					I级	II级	III级
					无病变	基底细胞增生	单纯增生	花蕾样增生	外突型增生	乳头状增生	内翻型增生	角化亢进	外乳早期	突头狭基	型瘤宽基	内翻型乳头瘤	乳头状早期浸润	不典型增生	脐样病灶	乳头瘤头状变	原位癌	早期癌	乳头状浸润性癌			
半个月	A	单亚	5	1	4		3																	80		
		复合	5		5		5																	100		
一个月	A	单亚	5		5	3	4	3		2							1							100	20	
		复合	5		5	2	5	1															100			
	昆明	单亚	5		5	4	5	4		3	1						1						100	20		
		复合	5		5	4	5	5	1														100			
二个月	A	单亚	5		5	4	4	5	1	2													100			
		复合	5		5	3	4			4	3			1		2							100	60		
	昆明	单亚	5		5	3	5	5		5	1	1				2						100	40			
		复合	5		5	1	5	5	3	5	4	3	2	1	1	2	2	2					100	80	40	
三个月	A	单亚	5		5	1	4	5	2	4	4	2	1			3					1	100	80	20		
		复合	5		5	4	4	5	3	5	5	3	2	2	1		3	1	1	1		100	100	40		
四个月	A	单亚	5		5	4	5	5	5	5	5	4	4	4		4	1	1	1			100	100	20		
		复合	7		7	6	7	7	5	7	7	7	3	2		4	2		1			100	100	43		
	昆明	单亚	5		5	2	5	5	5	5	5	4	4	3		2	1					100	100	20		
		复合	5		5	3	5	5	4	5	5	4	4	3	1	2	4	2	1	2			100	100	60	
五个月	A	单亚	5		5	5	5	5	4	5	4	5	3	2		1	2	1	1		1	100	100	60		
		复合	13		13	12	13	13	9	13	13	13	5		3	6	11	6	10	1	2	1	100	100	77.7	
	昆明	单亚	5		5	2	5	5	4	5	5	5	2	2		1	3		1	1		100	100	40		
		复合	5		5	3	5	5	5	5	5	5	5	3	2	1	3	2	1		1	100	100	40		
六个月	A	单亚	6		6	5	6	6	5	6	6	6	5	6		1	4	1			2	100	100	33.3		
		复合	5		5	3	5	5	3	5	5	5	3			1	4	2	2	2	1	1	100	100	80	
	昆明	单亚	5		5	3	5	5	5	4	5	5	4	4	2	1	4	1		1		100	100	20		
		复合	5		5	4	5	5	5	5	5	4	3	4		1	5	3	1	1			100	100	60	
七个月	A	单亚	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	2	5	1	1	2	1	100	100	60		
		复合	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	2		6	4	3	3	1	100	100	83.4		
	昆明	单亚	5		5	5	5	5	5	5	5	5	3	5	4	2	5	2	2	3	1	100	100	80		
		复合	5		5	5	5	5	4	5	4	4	4	4	3	3	5	4	2	1	3	1	100	100	100	
八个月	A	单亚	14		12	12	12	12	12	12	12	11	12	11	6	4	11	9	8	6	7	100	100	93		
		复合	8		8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	3	6	8	7	3	3	1	100	100	100		

率为40%；复合组5只昆明种小鼠除全部出现Ⅰ级病变外，有4例发生癌前改变，还有2例乳头状瘤发生了癌变，Ⅱ级病变发生率为80%，Ⅲ级病变发生率为40%。

实验的第三个月。单亚组5只A系小鼠中有1例只发生增生性病变，3例发生Ⅰ级增生病变与Ⅱ级癌前病变，另有1例浸润性癌，Ⅰ—Ⅲ级病变的发生率分别为100%、80%、20%。复合组5只A系小鼠除全部发生Ⅱ级癌前病变外，有1例乳头状瘤癌变，另1例原位癌和早期癌。Ⅰ—Ⅲ级病变发生率分别为100%、100%和40%。

实验的第四个月。单亚组5只A系小鼠除全部出现Ⅱ级病变外，有1例发生了乳头状瘤癌变、原位癌和早期癌，Ⅱ级病变发生率为100%，Ⅲ级病变发生率为20%；复合组7只A系小鼠除全部发生Ⅱ级病变外，其中2例乳头状瘤癌变，另1例早期癌，Ⅱ级病变发生率为100%，Ⅲ级病变发生率为43%。单亚组5只昆明种小鼠与复合组5只昆明种小鼠均发生Ⅰ级增生性病变与Ⅱ级癌前改变，但单亚组只有1例乳头状瘤癌变，复合组有3例发生了各种癌。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级病变各为100%、100%、20%与100%、100%、60%。

实验的第五个月。单亚组5只A系小鼠均有Ⅱ级癌前病变，其中1例乳头状瘤癌变，1例原位癌、1例浸润性癌，有60%的Ⅲ级病变；复合组在13只A系小鼠中除3例只有癌前病变外，10例发生了各种癌，其发生率为77.7%。单亚组与复合组昆明种小鼠Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级病变发生率相同，均为100%、100%与40%。

实验的第六个月。单亚组6只A系小鼠中，2例发生了浸润性癌，癌的发生率为33.3%；复合组5只A系小鼠中4例出现了各种癌，发生率为80%。单亚组5只昆明种小鼠中1例发生乳头状瘤癌变和早期癌；复

合组5只昆明种小鼠3例发生乳头状瘤癌变、原位癌和早期癌。Ⅲ级病变的发生率分别为20%和60%。

实验的第七个月。在单亚组5只A系小鼠中2例乳头状瘤发生癌变，并出现原位癌和早期癌，另有1例浸润性癌，癌的发生率为60%；复合组6只A系小鼠中有4例发生乳头状瘤癌变、原位癌和早期癌，另有1例发生浸润性癌，癌的发生率为83.4%。单亚组5只昆明种小鼠癌的发生率为80%；复合组为100%。

实验的第八个月。单亚组14只A系小鼠除1例以外，有13例发生乳头状瘤癌变、原位癌、早期癌和浸润性癌，癌的发生率为93%；复合组的8只小鼠全部出现Ⅲ级病变，癌的发生率为100%。

综上所述，除了实验一个月时单纯亚硝酸胺组有20%动物发生Ⅱ级癌前病变，而亚硝酸胺加白地霉组无1例Ⅱ级病变外，在所有其余各个时期处理组中，亚硝酸胺加白地霉的复合组小鼠前胃发生的癌瘤均较单纯亚硝酸胺组为多。（表3、图2）

另外，从表2还可看出，一只小鼠前胃粘膜上皮同时可以发生多个癌灶。我们计算了在每个小鼠前胃粘膜上皮中所见到的所有癌灶数，并归纳成4和5两个比较表：

可以看出，除4个月和8个月时所处理的A系小鼠以外，其他各个月中，复合组（亚硝酸胺加白地霉）前胃上皮的癌灶数均较单纯亚硝酸胺处理者为多。

但是，在实验中也有相反的情况。我们发现单亚组A系小鼠中有5例前胃浸润性癌的生长与浸润范围较广，其中1例还转移到了胃小弯处淋巴结和肝脏，而在复合组小鼠中未发现这种变化。

除了上述上皮的变化以外，我们还发现部分复合组小鼠前胃固有膜、粘膜下层中出现肥大细胞，但在单纯亚硝酸胺组则未见。另

外前胃粘膜层炎性细胞浸润也以复合组为显著，且在炎性细胞中除淋巴细胞和单核细胞外，可以看到少数中性多形核白细胞，后者在单亚组则很少看到。

表 3 亚硝酸胺加白地霉组与单纯亚硝酸胺组前胃癌瘤发生率的比较

动物种系	组别	第二个月	第三个月	第四个月	第五个月	第六个月	第七个月	第八个月
A系	单亚	*0%	20%	20%	60%	33.3%	60%	93%
	复合	*60%	40%	43%	77.7%	80%	83.4%	100%
昆明	单亚	0%		20%	40%	20%	80%	
	复合	40%		60%	40%	60%	100%	

注：有*者为Ⅱ级癌前病变，其余均为癌。

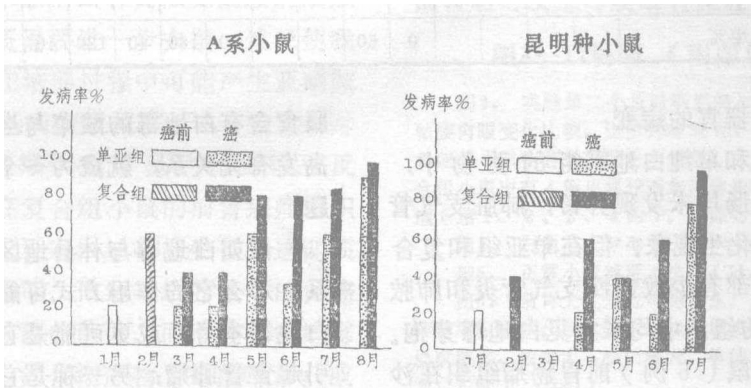


图 2 单亚组与复合组小鼠前胃上皮癌前与癌的发生率比较

表 4 单亚组与复合组 A 系小鼠前胃上皮癌灶发生率比较

时 间 组 别	十四天		一个月		二个月		三个月		四个月		五个月		六个月		七个月		八个月	
	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合
癌变类型																		
乳头状瘤癌变							1		2	2	3	1	2	1	3	7	6	
乳 头 状 癌											1		1					
原 位 癌							1	1			11		3	1	4	8	3	
早 期 癌							1	1	1		1		3	2	4	13	4	
浸 润 性 癌							1				1	1	2	1	1	1	9	1
其 他																	3	
合 计							1	3	2	3	3	17	3	10	5	12	40	14
鼠 数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5	13	6	5	5	6	14	8
癌灶发生率%							20	60	20	43	60	131	50	200	100	200	286	175

表 5 单亚组与复合组昆明种小鼠前胃上皮癌灶发生率比较

癌 变 类 型	时 间		十四天		一个月		二个月		三个月		四个月		五个月		六个月		七个月		八个月	
			组 别		组 别		组 别		组 别		组 别		组 别		组 别		组 别			
	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合	单亚	复合
乳 头 状 瘤 癌 变						3				1	5		1	1	3	3	11			
乳 头 状 癌																	5			
原 位 癌											1	1	1		1	2	2			
早 期 癌											3	1		1	1	5	1			
浸 润 性 癌													4				1	1		
其 他																	4	1		
合 计					0	3				1	9	2	6	2	5	15	21			
鼠 数			5	5	5	5				5	5	5	5	5	5	5	5			
癌灶发生率%					0	60				20	180	40	120	40	100	300	420			

3. 其它器官的病变:

在对照组和单纯白地霉组的动物中,肝、脾、肾、肠均未发现异常;肺脏支气管上皮亦无鳞状化生现象。但在单亚组和复合组的动物中肺部有少数慢性支气管炎和肺脓肿。在被检查的组织中均未查见白地霉芽孢。复合组部份小鼠(6例)前胃癌瘤组织在沙氏琼脂平板上接种亦未见白地霉的生长。

为了检查白地霉在培养过程中有无亚硝酸胺类物质产生,曾将白地霉液体培养混悬液进行了薄板层析检查,结果发现有类似亚硝酸反应的阳性点,但因测查的样品量太少,以及方法学上存在问题,还不能得出肯定的结论。

讨 论

近年来,霉菌与肿瘤发生的关系越来越受到重视。迄今为止,已发现有近十种霉菌的毒素能诱发出鼠类的不同部位的肿瘤(4)。其中黄曲霉毒素与肝癌的关系尤为大家所熟知(6,9,10)。1965年张宝庚等报导了用镰刀菌感染的粮食喂饲大鼠,诱发出大鼠前胃的乳头状瘤(7)。因此,林县地区人民过去长期

服食含有白地霉的酸菜与当地食管癌发生与高发有无关系,就成为一个必须探讨的问题。

假如白地霉与林县地区的食管癌有关系,那么它的作用方式可能有两种:一种是白地霉本身(或更可能是它的代谢产物)能引起食管肿瘤;另一种是它与某一种因素或几种因素协同作用,在某种致癌物质作用的基础上,促进了肿瘤的发生与发展。根据这样的假设,我们设计了白地霉的致癌作用与促癌作用的两个实验。

从本实验结果看来,在0.25毫克/公斤/日剂量的MBNA作用下,到实验的第三个月左右,所有的小鼠前胃粘膜上皮都发生了乳头状瘤,到八个月左右,MBNA的作用达到高峰,几乎全部动物都出现了程度不同的癌变灶。但是,在附加了白地霉培养液这个因素后,情况有了改变。复合组小鼠前胃癌瘤的发生与发展比单纯亚硝酸胺处理的加快了。自实验的第二个月开始到第七个月,复合组与单亚组癌的发生率,不管是A系小鼠还是昆明种小鼠都有明显的差别。另外,复合组小鼠前胃上皮发生的癌变灶数也较单亚

组者为多。这说明在MBNA致小鼠前胃癌过程中，白地霉培养液的输入具有促进作用。换言之，即白地霉与亚硝酸胺对诱发小鼠前胃癌具有协同作用。从本次实验结果可以看出，白地霉的促癌作用是有一定的物质基础的，因为在单纯地丝菌培养液的作用下，选择性地引起了小鼠前胃上皮多种增生性病变（最近肉眼观察到了一只单纯白地霉培养液灌喂的A系小鼠前胃粘膜发生了乳头状瘤〔图11〕），但食管则没有什么反应，这与微量亚硝酸胺对前胃上皮的早期作用相类似是值得注意的。其次在白地霉培养液的薄板层析测定的初步结果显示有类似亚硝酸胺的阳性点。虽然测定还需要进一步去做，这已使我们怀疑白地霉在培养过程中可能产生亚硝酸胺的问题。我们从病变组织的PAS染色切片中未能察觉白地霉芽孢（呈PAS强阳性反应）的存在；在复合组小鼠的前胃癌瘤组织的反培养中也未见有白地霉的生长。这两项阴性发现充分说明，白地霉培养液中的促癌因子不是由于该菌的菌体，而可能是白地霉在培养液中产生的代谢产物（霉菌毒素？或亚硝酸胺类致癌物？）。当然，是否如此仍有待进一步的研究。

关于肥大细胞的问题，已有学者研讨了它与瘤性生长的关系⁽¹¹⁾。他们认为在增生灶与瘤灶周围出现肥大细胞可能是机体的一种防卫反应。本实验部分单纯白地霉组和复合组小鼠前胃固有膜、粘膜下层和肌层中出现了肥大细胞。特别是单纯白地霉组小鼠前胃上皮增生灶周围肥大细胞的出现，说明了白地霉可能与小鼠前胃上皮的瘤性生长有关。

癌瘤的发生与发展是一个非常复杂的问题，特别在人类，极可能是多种因素综合作用的结果⁽⁵⁾。我们认为，假若白地霉的促癌作用能得到进一步的证实的话，不管它是否只是许多促癌因素中的一个，消除这个因

素可能对于延缓或阻碍食管癌的发生与发展能起到一些作用。因此酸菜如何能避免霉菌的污染，受到霉菌污染的酸菜在进食前予以适当的处理，以杀灭或去除白地霉，看来是很有必要的。

小 结

用林县癌户酸菜中分离出来的白地霉培养液灌喂小鼠，能选择性地引起前胃上皮的多种增生性病变。用白地霉培养液与甲基苯甲基亚硝酸胺同时灌喂小鼠，在实验的第2—7个月，初步看到对前胃上皮的癌前病变和前胃癌的发生与发展有促进作用。

图3—11说明（附图见115页）

图3. 实验第二个月时单亚组与复合组A系小鼠前胃粘膜肉眼变化比较，上排为单亚组，下排为复合组。5例单亚组小鼠中有2例发生小结节（第1，4例）；5例复合组小鼠中有4例出现较密集而体积较大的结节或乳头状瘤（第1、2、3、4例）。（原物大）

图4. 白地霉。芽孢（H.E.×400）

图5. 正常小鼠前胃上皮。（H.E.×280）

图6. 前胃上皮基底细胞增生。上皮显著增厚。基底细胞增生活跃，层次增多，出现较多的核分裂像。棘细胞层次增多，核胀大，核仁增大。单纯白地霉组。实验第80天。（H.E.×280）

图7. 前胃上皮基底细胞增生及初期的内翻型乳头状增生。上皮显著增厚，基底细胞活跃，棘细胞增多，核肿大。上皮形成粗大柱状细胞团向间质生长。单纯白地霉组。实验第80天。（H.E.×280）

图8. 前胃上皮单纯增生。上皮层增厚显著，增生的基底细胞几乎占了上皮全层的一半左右，在上皮的中部可见核分裂像。单纯白地霉组。实验第80天。（H.E.×280）

图9. 前胃上皮基底细胞花蕾样增生。增生的基底细胞呈花蕾状凸向间质。花蕾内细胞密集，见核分裂像。单纯白地霉组。实验第80天。（H.E.×280）

图10. 前胃上皮丛状外突型乳头样增生。前胃上皮内多个并列的外突型乳头样增生，有似丛状灌木。单纯白地霉组。实验第226天。（H.E.×120）

图11. 小鼠前胃乳头状瘤，在前胃大弯附近（接近贲门部位）有三个乳头状瘤，最大者为 $0.3 \times 0.4 \times 0.2\text{cm}$ 。单纯白地霉组，实验第450天（×2）。

参 考 资 料

1. 中国医学科学院×院：杨简、朱立平、林培中、赵三妹、高进、王淑华、王继信、张俊才：甲基苯甲基亚硝酸胺诱发三种不同系小鼠前胃癌的实验研究及癌变过程中病理形态与组织发生的动态观察。（待发表）

2. 中国医学科学院×院：杨简、高进、朱立平、高

长江、文世骏、祝庆蕃、李宝贵、王继信、王淑华、张俊才、林县食管癌户酸菜中白地霉促癌作用的实验研究1、白地霉对小鼠致病性的观察，《肿瘤防治研究》，(8)，15—19，1974。

3. 中国医学科学院×院：林培中、杨简、赵三妹、高进、梁德才：亚硝酸诱发大鼠食管癌的一些特性以及癌变的病理学及组织发生学的观察，(待发表)。

4. 严瑞琪：霉菌毒素，待发表。

5. 高进：癌瘤的综合病因，医药研究通讯，4，1973(印刷中)

6. 广西医学院肿瘤研究小组：医学资料(肿瘤专辑)1，1，1972。

7. 张宝庚、赫昌明：中华病理学杂志，9：51，1965。

8. Carmichael, G. M.: Mycol. 49, 820, 1957.

9. Lancaster, N. C. et al.: Nature(Lond) 192, 1095, 1961.

10. Schoental, R.: Brit. J. Cancer 15: 812, 1961.

11. Fisher, E. R.; Fisher, B.: Arch. Path. 79: 180, 1965.

血清甲胎蛋白试验的临床应用和体会(摘要)

宁夏医学院：附院肿瘤组、生化教研组、微生物教研组

我院自1971年8月至1973年8月开展该试验两年以来，共检测肝癌143例，普查健康者2045名。试验结果及点滴体会如下：

(一)关于甲胎蛋白检测原发性肝癌的敏感性 & 特异性问题：

两年来采用琼脂扩散法及对流免疫电泳法进行血清甲胎蛋白试验共检测肝癌143例，其中经术后病理组织学检查证实者10例；9例为原发性肝细胞癌，患者血清甲胎蛋白检测均为阳性；1例为胆管细胞癌，血清甲胎蛋白检测阴性。

133例临床诊断为肝癌。诊断依据为：

(1)肝大明显，质坚硬，有结节，并有血性腹水或呈恶液质状态；(2)超声波有束状波或肝扫描有占位性病变；(3)短期内(多在4—5月内)病情迅速恶化死亡。

以上143例检测结果：72年使用自制免疫血清检测，琼脂扩散法及对流免疫电泳法阳性率均为47.4%；73年改用北京生物制品所产品免疫血清同时检测技术也有所改进两法检测的阳性率分别为67.4%和73.2%。

其他疾病共检测264例。其中经术后病理组织学证实者：胰腺癌肝转移3例，肝包虫合并肝脓疡19例，胃癌1例，腹腔转移癌1

例，卵巢癌3例，神经母细胞瘤1例，共28例；仅依据临床诊断者236例。其中263例甲胎蛋白检测均为阴性，仅1例临床诊断为急性黄疸型肝炎、肝坏死，血清甲胎蛋白检测阳性，经保肝治疗，病情迅速缓解，23天后肝功能恢复正常，则血清甲胎蛋白试验转阴。患者经住院治疗1月余痊愈出院，参加劳动。

普查健康者(青年工人)2045名，用琼脂扩散法检测，结果未发现阳性。

以上检测结果说明甲胎蛋白试验对原发性肝癌的诊断有较高的敏感性 & 特异性。

(二)关于琼脂扩散法与对流免疫电泳法检测原发性肝癌阳性率比较：初步认为对流免疫电泳法的阳性率较琼脂扩散法为高。本院临床诊断肝癌的病例中，有6例以原血清作琼脂扩散试验均未出现阳性反应，而用对流免疫电泳法都呈阳性。

(三)关于普查中采用的塑料管微量取血法：在耳垂部消毒穿刺后，用直径2毫米、长10厘米的细塑料管接触穿刺处，当血流自行吸至尽头即可，再用酒精灯、止血钳烧、夹，使末端完全封闭，封口端向下，离心，剪下血清部份，用细橡皮管挤压于琼脂孔内待检，方法简便，适用于大量普查。

