

内分泌环境对射线及化学致癌剂诱发雄性大鼠肝、 乳腺及垂体瘤的影响

角 千代等

前 言

人们知道大鼠受射线照射或给与化学致癌物会发生乳癌,这些乳癌的发育和进展和人的乳癌一样,极大地受宿主的激素环境因素所影响。

最近,放射线影响研究所根据流行病学、病理学的调查,阐明了在受原子弹伤害的妇女中,乳癌的发生率与受照剂量密切相关,并明显升高。

本文作者为了研究雌激素及催乳激素使雄性大鼠发生乳癌的效果,进行了一系列实验。结果,在乳腺癌及垂体瘤发生的同时,还观察到肝肿瘤发生率也很高,现概要地报告如下。

实验材料和方法

将Wister/Furth系雄性大鼠在出生后第40天去势,同年在背部皮下移植了5mg合成雌激素二乙基己烯雌酚(DES)丸进行前处理。约2周后进行致癌处理,用200rad14.1MeV快中子1次全身照射,或者将N-亚硝基丁脲(NBU)溶解于饮水中,作为化

学致癌剂,1天5mg,共30天。

为了更多地供给催乳激素,给一部分大鼠进行了乳腺刺激素(催乳激素)分泌性垂体瘤的移植。

在上述主实验组的基础上,还设计了各种综合处理的实验组,观察致癌处理后约经400天,各组肿瘤的发生情况。

实验结果

一、快中子照射组

如表1所示,对去势雄性大鼠进行DES和照射的实验,7只雄性大鼠有3只(约43%)发生了乳腺癌及肝肿瘤,还观察到7只中有5只(约71%)发生了垂体瘤。在并用催乳激素的实验组,约半数发生了乳腺癌,肝肿瘤及垂体瘤。这三种肿瘤都同时发生在同一个体。

未接受DES前处理的实验组,或根本见不到这三种肿瘤,或单独照射200rad的实验组,20%的大鼠只发生乳腺癌。

表1 给W/Fu去势雄性大鼠投以DES*、FN**和MtH***时,乳腺癌(MT)、肝肿瘤(HT)和垂体瘤(PT)的发生率

处 理	荷 瘤 大 鼠/受 检 大 鼠					
	MT	%	HT	%	PT	%
♂ + DES + 200rad	3/7	43	3/7	43	5/7	71
♂ + DES + 200rad + MtH	5/10	50	5/10	50	6/10	60
♂ + 200rad	2/10	20	0/10		0/10	
♂ + 200rad + MtH	0/13		0/13		0/13	

- . 在背部皮下移植含有5mg二乙基己烯雌酚的胆固醇丸
- . 大鼠1次受200rad 14.1MeV的快中子照射
- . 通过MtH分泌垂体瘤移植物供给催乳激素

二、投与NBU组

如表2所示,NBU处理组也得到了与快中子照射组大致相同的结果。

17只大鼠有15只(约88%)发生乳腺癌及肝肿

瘤,17只中12只(约71%)发生了垂体瘤。和快中子照射大鼠时一样,几乎所有患肿瘤的动物都同时发生了这三种肿瘤。

在加入催乳激素的实验组,17只中有14只(约

82%)发生乳腺癌,17只中13只(约77%)发生肝肿瘤,而垂体瘤17只中仅发生2只(约12%)。

与射线处理组一样,对未经过处理的雄性大鼠或

去势的大鼠单独投与NBU或NBU+催乳激素,完全见不到肿瘤的发生。单独投与DES的实验组,目前虽仍在观察,但看不到肿瘤形成的明显迹象。

表2 给W/Fu去势雄性大鼠投以DES, NBU*,和MtH时,乳腺瘤(MT)、肝肿瘤(HT)和垂体瘤(PT)的发生率

处 理	荷 瘤 大 鼠/受 检 大 鼠					
	MT	%	HT	%	PT	%
♂ + DES + NBU	15/17	88	15/17	88	12/17	71
♂ + DES + NBU + MtH	14/17	82	13/17	77	2/17	12
♂ + NBU + MtH	0/12		0/12		0/12	
♂ + NBU + MtH	0/15		0/15		0/15	
♂ + NBU	0/16		0/16		0/16	
♂ + NBU	0/16		0/16		0/16	
♂ + DES**	0/10		0/10		0/10	

*. 每天给含5mgN-亚硝基丁脲的饮用水,共30天

**. 表上所列数据是第一次植入DES丸7个月后的结果

作者从NBU处理组发病率高的乳腺癌和肝肿瘤的累积发生率中得出二点启示:1.催乳激素促进了乳腺癌及肝肿瘤的发生速度。2.乳癌的发生率最终在两个实验组中并看不到差别,这可能与DES+NBU实验组中的垂体瘤发生率高有关。另一方面,在加入催乳激素的实验组,垂体瘤的发生受到了显著的抑制,这可能是由于催乳激素的反馈机理所致。

三、发生肿瘤的特性

肝肿瘤:作者用双重免疫扩散试验测定荷肝肿瘤的大鼠血清中甲胎蛋白(AFP)的阳性率,结果,发生肿瘤的大鼠约半数阳性。

所发生的肝肿瘤在组织学上表现为各种组织类型的肝细胞性的高分化型腺癌。

乳腺肿瘤:所发生的乳腺肿瘤大部分是恶性肿瘤,与射线照射组比较,NBU组有多发趋势。组织学上是滤泡型或髓样型的腺癌,尚见到一部分有扁平上皮生化现象,比雄性大鼠的组织象更加多样化。

垂体瘤:呈表面光滑的易出血性半球状,组织学上,大部分由催乳激素所致肿瘤的嗜酸性小圆形细胞所构成。发生肿瘤动物的乳腺受刺激,表现出乳汁分

泌亢进的生物学效应。

讨论与结语

从上述实验结果可以看出,DES在雄性大鼠乳腺的发生上起着两个重要的作用。一是DES直接作用于乳腺,导致乳腺的女性化;另一个是间接作用于垂体,通过催乳激素,刺激乳腺的DNA合成。这样,只有经前处理的乳腺可作为射线或化学致癌剂的靶子,而变为恶性转化的对象。这些转化细胞与高水平的催乳激素反应,增生加速,直到形成肉眼所见的肿瘤。

肝肿瘤的发生可以认为是由于某种机理,使大量的DES在去势的雄性大鼠肝组织产生了对射线或化学致癌剂有极高敏感性的一种特异性的结果。在去势雄性大鼠中,DES的投与是肝肿瘤发生的重要因素,这一事实非常重要,应与其它致肝癌因素相对比,以阐明其发病过程。

(广岛医学:33(3):268~271,1980(日文)陈琰译刘及审)