

肿瘤酶学中的一些问题

伍 欽 榮

(中国科学院生物化学研究所)

肿瘤组织是一种生长旺盛不受控制的组织,数十年来生物化学家总希望能找出它代谢上的特殊规律,从而设计出根本控制肿瘤的方法。从酶学的观点看来,肿瘤细胞的恶性生长应该在酶系的差异上有所反映,有关这方面的研究很多,也积累了一些有价值的材料,但仅在酶活力的量的方面以及酶系统的关系上找到了一些变化,迄今还没有在肿瘤组织中找到任何新的酶,也没有总结出典型的肿瘤代谢规律。

肿瘤与正常组织酶系的差异

(一)和组织器官特殊功能有关的酶系的活力有明显变化。

一般说来,在肿瘤细胞中,和器官特殊功能有关的酶系活力大大减退,甚至完全消失。例如肝癌细胞中和肝的解毒作用有关的对氨基马尿酸合成的酶系统完全消失^[1],精氨酸酶活力显著降低^[2],尿素合成系统也基本上消失^[3],甚至在癌前期它的活力已降低67%^[4],色氨酸代谢系统发生障碍,狗尿氨酸酶活力消失^[5],同时并大大减弱了色氨酸过氧化物酶适应生成的作用^[6]。又例如胃腺癌丧失了分泌胃蛋白酶和凝乳酶的作用^[7],肠粘膜本来含有活力很高的硷性磷酸酯酶和酯酶,但当癌变以后这两种酶的活力都大大降低^[8]。又例如在正常淋巴结中有活力很高的脱氧核糖核酸解聚酶,而在淋巴肿瘤中这种酶活力基本消失^[8]。此外,象甲状腺癌没有积聚碘的能力,无黑色素的黑色素瘤中不含有二羟基苯丙氨酸氧化酶等,都说明和功能有关的酶系活力减退。但另一方面,某些肿瘤还保留有一些功能性的酶系^[8],其中有一些甚至大大加强。例如前列腺癌变以后酸性磷酸酯酶活力增加至156%^[9],在成骨肉瘤中,硷性磷酸酯酶活力也显著增加^[10]。

(二)肿瘤组织具有强烈的糖酵解代谢。

除了个别例外,肿瘤组织都具有强烈的无氧酵解和有氧酵解作用,后者在正常组织中仅在个别特殊组织如视网膜、肾髓质、空肠粘膜中比较显著。根据Warburg的杰出的工作^[11],有氧酵解作用与肿瘤组织的

代谢及恶性生长有密切联系,它是迄今为止已知的肿瘤组织与正常组织代谢的明显的差异之一。从表1可以明显地看到良性肿瘤有氧酵解比正常组织高,而恶性肿瘤的有氧酵解则更为旺盛,在组织培养方面所得到的材料也说明这种联系^[12]。组织在癌变过程中有氧酵解也逐渐增加^[13],相反,在自动消退的Flexner-Jobling癌中有氧酵解活力要比不消退的Flexner-Jobling癌低54%^[14]。此外,已发现许多在临床上较有效的治癌药物同时都具有抑制有氧酵解的作用^[15]。

表1 肿瘤细胞的有氧酵解作用

	氧吸收	有氧酵解	有氧酵解 氧吸收
甲状腺	13	0	0
肾	21	0	0
胰	3.2	0	0
颌下腺	4.1	0	0
肝	11.6	0.6	0.05
肠粘膜	12.4	1.6	0.1
胚胎	10	1.1	0.1
良 性 瘤			
人乳头状瘤 (100%上皮细胞)	13	16	1.2
人鼻息肉	5.2	4.6	0.92
恶 性 肿 瘤			
肉瘤	15.6	27.9	3.2
直肠癌	5.2	15.6	3.0
皮肤癌	3.5	15.8	4.5
阴茎癌	7.9	18.8	2.4
阴茎癌	2.0	11.5	5.9

根据 Warburg 材料^[11]。

产生有氧酵解的原因迄今尚不明了, Warburg 认为主要原因是呼吸作用受到损伤^[12],其他解释颇多^[16-17],这里不一一细述。

(三)肿瘤组织酶组成的“相似性”。

在各种器官中酶的活力不尽相同,各种酶活力的

有机配合组成了各器官代谢的特殊类型,在肿瘤组织中功能性的酶系活力消退,有氧酵解代谢升高,各种肿瘤组织代谢趋向相似类型。根据 Greenstein 的材料^[18],不同来源的肿瘤组织无论原发和继发及转移,其中各种酶活力的比较似乎属于同一类型。图 1、图 2 中

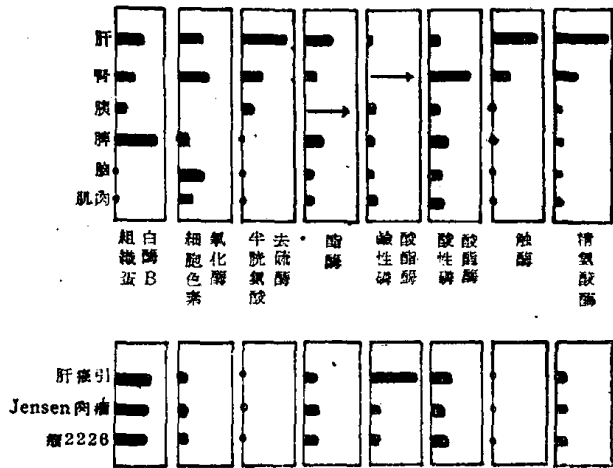


图 1 正常组织与肿瘤酶活力的比较 (根据 Greenstein 材料^[18])

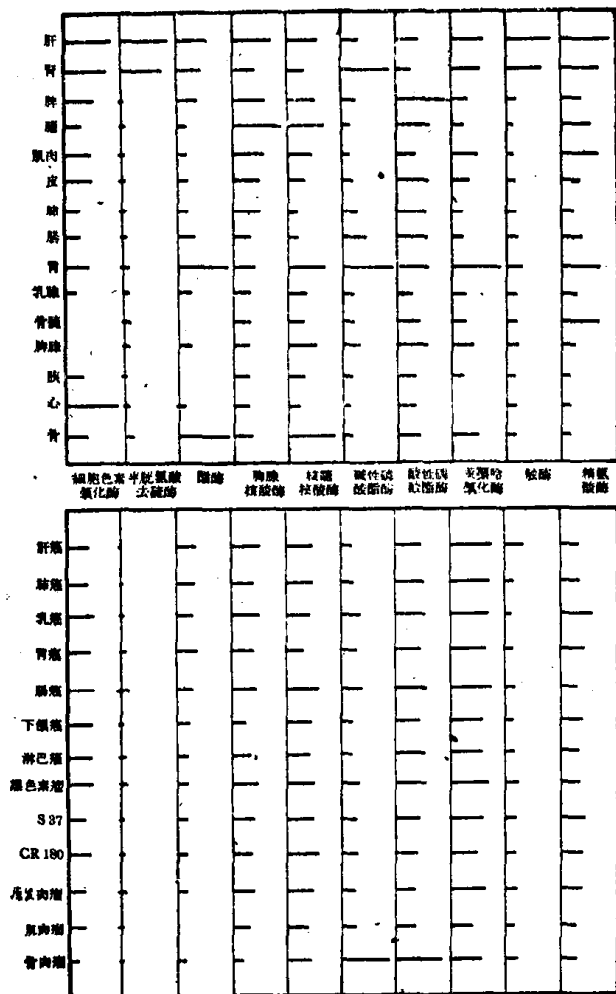


图 2 正常组织与肿瘤酶活力的比较 (据 Greenstein 材料^[18])

提供的材料说明各种来源的肿瘤组织中酶系活力相当接近,但应当指出这种“酶类型”不是肿瘤组织特有的。Greenstein 认为它反映了肿瘤的“反分化现象”^[18]。

根据 Burkl^[19]等的研究,肝癌和胚胎肝的酶型系类相似,这些结果似乎也指出肿瘤组织具有分化较差组织的酶的类型。

肿瘤组织的碳水化合物代谢

强烈的生物合成是肿瘤组织的恶性生长的基础,研究供应这种合成代谢的能量来源是肿瘤生化的中心问题之一。根据现有材料看来,这种能量主要从糖及脂肪酸的分解代谢中取得,而又以糖代谢为主要能源。

(一) 有氧代谢与无氧代谢的能量利用。

正常组织能量来源主要靠氧化作用(表 2),酵解作用只提供极少量的能源。以肝肾为例,酵解只供应总能量的 1/100,而肿瘤细胞能量来源则以酵解为主。从热力学的观点看来,酵解代谢只利用了葡萄糖总能量的 5%,而其中又只有 3% 能量可利用作生物合成之用,每一分子葡萄糖分解只产生二分子 ATP,另一方面氧化代谢每一分子葡萄糖可产生 39 分子 ATP (图 3),由此可以清楚看到,肿瘤组织具有的是一种十分浪费的能量利用形式。代谢产物乳酸通过血流大量排出,部分由肝脏重行合成肝糖元。

(二) 氧化酶系统与氧化磷酸化。

肿瘤细胞中呼吸酶系统活力较低,但与癌变过程及恶性程度似无直接比例关系。有一些肿瘤组织甚至

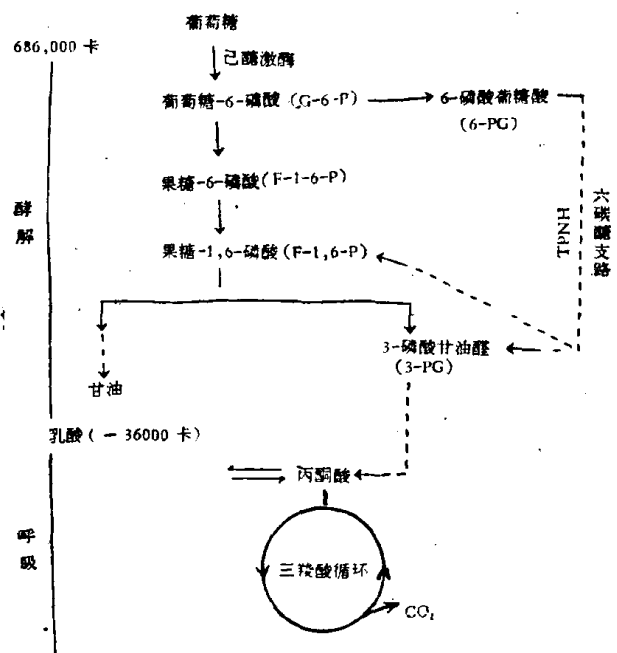


图 3 糖代谢简图

表2 肿瘤细胞与正常细胞的能量来源
(据 Kit 和 Griffin^[20])

	$Q_{ATP}^{O_2}$	$Q_{ATP}^{N_2}$	$Q_{ATP}^{O_2} + Q_{ATP}^{N_2}$
肝	105	1	106
肾	105	1	106
胚胎	105	25	130
癌	49	60	109

具有和原来组织相似的呼吸系统活力。虽然肿瘤组织匀浆氧化某些底料如丙酮酸、草酰乙酸、 β -羟基丁酸等的活力减退^[16]，但是还没有足够资料说明肿瘤组织的呼吸作用是否部分损伤。根据 Potter^[21] 及 Lehninger^[22] 等的研究，肿瘤细胞也具有进行氧化磷酸化的作用，但其效率尚未能确定。最近 Quastel^[23] 等研究艾氏腹水肿瘤中 ^{14}C 标志甘氨酸的参入作用，结果认为艾氏腹水肿瘤中呼吸作用供应参入作用能量的效率是正常的。肿瘤细胞中巴斯德效应不明显，原因尚不明了。

Энгельгардт^[24] 院士利用含同位素 ^{14}C 的葡萄糖研究 ^{14}C 参入蛋白质及脂肪酸的作用来研究肿瘤代谢(图4)，结果认为肿瘤细胞有氧酵解和无氧酵解作用有质的差别，进一步的了解有待深入研究。

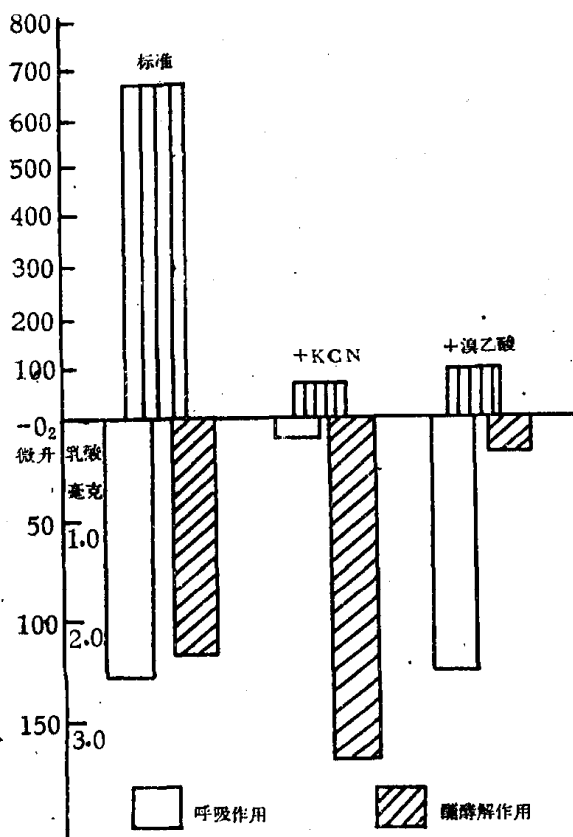


图4 在癌细胞内蛋白质合成过程中需氧糖酵解作用的影响
(根据 Энгельгардт 院士材料^[24]绘制)

(三) 六碳糖支路在肿瘤组织中的地位。

由于同位素示踪技术的发展，现在已广泛利用葡萄糖- $1-^{14}C$ 及葡萄糖- $6-^{14}C$ 的代谢来研究六碳糖支路的作用。根据已有材料看来，在某些肿瘤中，六碳糖支路的作用比正常组织要大一些。Kit曾报告^[25]淋巴瘤肿瘤中由六碳糖支路而产生的五碳糖比正常组织大2—5倍，在肝癌细胞中，六碳糖支路代谢约占糖酵解代谢的25—58%^[25]，和六碳糖支路代谢有关的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活力，在肝癌中比正常肝脏要大五倍^[27](图5)。在支路中，核糖-5-磷酸是中间物之一，过去有人认为它可能是肿瘤细胞中核酸生物合成的原材料，但据最近的报告^[28-29]，肿瘤组织核酸中的核糖主要由2C及3C而来，由六碳糖支路产生的核糖只占很少一部分。支路代谢的增加可能和生物合成需要大量TPNH有联系。

(四) 葡萄糖-6-磷酸的代谢。

在正常肝细胞中葡萄糖-6-磷酸有四种代谢途径(图5)，在肝癌细胞中这四种途径都有了很大变化^[28]，这些变化也都反映了肿瘤组织的强烈生长。反应①反应②与肝脏的储备肝糖元及调节血糖的功能有关，在肝癌中则大大减退而接近消失；相反地，反应③、④与生物合成及能量供应有关，在肝癌中则大大加强。这些变化都反映了肿瘤组织恶性生长的代谢类型。

(五) 肿瘤细胞糖代谢有关酶系的储备问题。

在正常细胞中，与糖代谢有关的酶系的活力都有相当的储备；而在肿瘤细胞中，酶活力的储备较少。根据 Warburg 和 Christian^[30] 的计算，在正常红细胞中，醛缩酶活力为其实际酵解活力需要的18倍，而在 Jensen 肉瘤中，醛缩酶活力据测定 Q 为40，此肉瘤酵解活力 Q 也等于40，因此在 Jensen 肉瘤中，醛缩酶活力没有多余的储备。呼吸系统的酶情况也是如此。Shack^[31] 测定了肝癌细胞和正常肝细胞的呼吸能力，结果相似：在肝细胞中 Q 等于42，细胞色素 C 的最大活力为 $Q = 42$ ，而在肝癌细胞中 Q 等于6，细胞色素 C 活力 $Q = 6$ ，因此说明肝癌细胞中细胞色素 C 必须全部发挥作用，没有剩余储备，而正常肝细胞中酶的储备却很大，这种现象也许和癌细胞对激素控制的敏感性较差^[32]有关。

肿瘤酶学联系实际的探讨

虽然我们还没有找到肿瘤代谢质的特殊性，还谈不到根据代谢特点设计全面制服肿瘤的办法，但是也有不少科学家尝试尽量利用代谢方面量的差异寻找治疗肿瘤的办法，虽然成功的例子不多，但是无疑这应

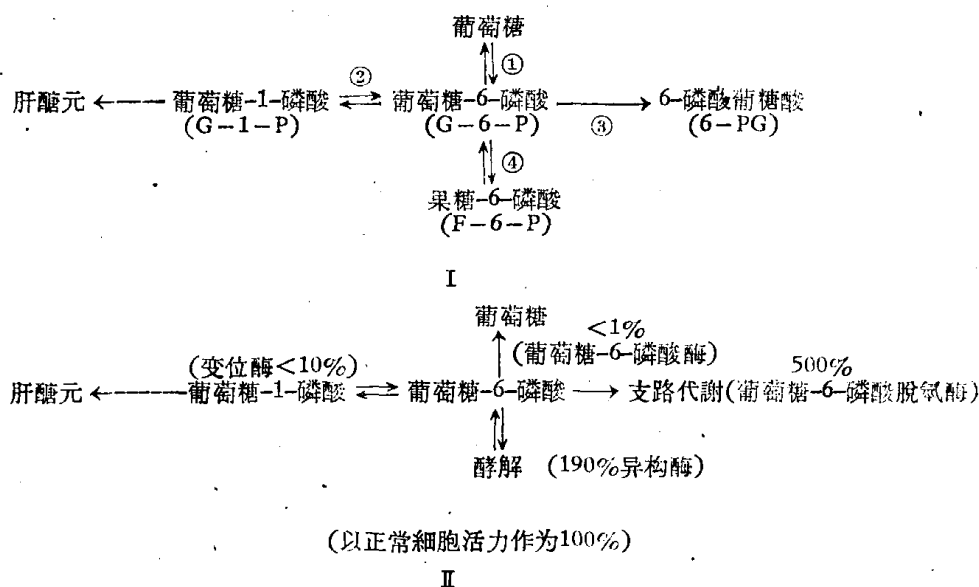


图5 葡萄糖-6-磷酸的代謝

該是肿瘤酶学的重要任务。我們相信不久的将来在这方面一定有重要的发展。茲将若干例子討論如下：

(一) 醣代謝抗代謝物的治癌作用 (抗核酸代謝物另有討論^[33])。

1. 葡萄糖衍生物 由于酵解作用对肿瘤細胞具有很大的重要性，因此很早就有人考虑用酵解抑制物来医治肿瘤^[34]，有人^[35]尝试葡萄糖胺的制癌作用，发现它能抑制肿瘤的酵解代謝，但因葡萄糖胺在动物体内代謝非常迅速，因此无实际临床价值。此外，又有人研究 2-脫氧葡萄糖及脫氧牛乳糖等的制癌作用^[36]，在动物实验中能抑制肿瘤生长，但因肾脏排洩极快，未能应用于临床实际。由于酵解作用在肿瘤細胞中相对的重要性较大，而酵解的酶系統儲备又很少^[36]，如酵解作用部分受抑制，則肿瘤細胞的生长必将相应受损，而正常細胞因有较大的呼吸及酵解儲备，酵解部分受抑制以后細胞生长所受的影响可能要比肿瘤細胞为少。因此，我們认为寻找酵解抑制物以作治癌之用，是值得尝试的。

2. 六碳醣支路抗代謝物的研究 由于六碳醣支路在肿瘤細胞醣代謝中的重要性，可以想象，抑制六碳醣支路，对肿瘤細胞生长的影响将比正常細胞大。Sahasrabudhe^[37]首先提出从六碳醣支路抗代謝物研究肿瘤化学治疗，据报告初步結果頗佳。

(二) 人工不正常代謝的治癌作用。

根据动物实验，人工糖尿病能延长肿瘤小鼠的生存時間^[38]，临床上也有类似报告。Gillman 等^[39]在 12 名晚期原发性肝癌病人身上注射四氧嘧啶使产生人工糖尿病，結果发现 5 名病人肝痛減輕，2 名寿命延长。此类研究有深入的必要。

(三) 根据肿瘤細胞酶系活力的差异設計新的化学治疗藥物。

Seligman 等^[40]根据癌細胞中酯酶活力低、而正常上皮細胞具有活力较强的酯酶这点差异，設計合成 2,2-双(2-氯乙代硫氢)乙酸乙酯，此化合物为一毒性烷化剂，能抑制肿瘤生长，但当进入正常細胞后則受酯酶作用而水解，毒性即降低至 1/12，因此对正常細胞損害較少，較有选择地破坏癌細胞，据初步报告，对何杰金氏病及乳癌有一定疗效。此外，Druckrey 等^[41]會根据前列腺癌具有活力很强的酸性磷酸酯酶的特点，設計出乙烯雌酚二磷酸；Luck^[42]根据黑色素瘤中的二羧苯丙氨酸氧化酶活力很高的特点，設計出苯丙氨酸氮芥，都有一定的疗效。

我們认为根据肿瘤細胞酶系差別設計化学治疗藥物，从实际及理論上来看，都具有重大意义，假如我們能同时利用肿瘤細胞中某些酶活力特別高 (例如磷酸酯酶； β -葡萄糖苷酸酶) 而某些酶活力特別低 (例如酯酶) 的差异，設計出含多基团的化合物，此化合物进入肿瘤細胞后，受酶的有机配合的作用后分解某些基团而保留另一些基团，因而显出毒性，这样我們就有可能得到不損害正常細胞的化学治疗藥物。

- [1] Tung, T. C. and Cohen, P. P., Cancer Research, **10**, 793 (1950).
- [2] Greenstein, J. and Leuthardt, F. M., J. Nat. Cancer Inst., **6**, 211 (1946).
- [3] Dickens, F. and Weil-Malherbe, H., Cancer Research, **3**, 73 (1943).
- [4] Burke, W. T., Fed. Proc., **18**, 200 (1959).
- [5] Claudatus, J. and Ginori, S., Science, **125**, 394 (1957).
- [6] Fiala, S. and Fiala, A. E., Fed. Proc., **18**, 476

- (1959); Ichii, S., Gann, **49**, 125 (1958).
- [7] Rossiter, R. J., Canadian Cancer Conference, p. 273 (1955).
- [8] Greenstein, J. P., Biochemistry of Cancer, p. 362, 2nd Ed. (1954).
- [9] Kutscher, W. and Wolbergs, H., H. S. Z. Physiol. Chem., **236**, 237 (1955).
- [10] Franseen, C. C. and McLean, R., Am., J. Cancer, **24**, 299 (1935).
- [11] Warburg, O., Metabolism of Tumours (1930).
- [12] Warburg, O., Science, **123**, 309 (1956).
- [13] Kidd, J. G., Winzler, R. J. and Burk, D., Cancer Research, **4**, 547 (1944).
- [14] Fodor, P. J., Arch. Biochem. Biophys., **71**, 403 (1957).
- [15] Ebina, T. and Kurosu, M., J. Nat. Cancer Inst., **20**, 1023 (1958).
- [16] Weinhouse, S., Science **124**, 267 (1956), Adv. Cancer Research, III, 269 (1955).
- [17] Boxer, G. E. and Shonk, C. E., Proc. Am. Assoc. Cancer Research, **3**, 8 (1959).
- [18] Greenstein, J. P., Cancer Research, **16**, 641 (1956).
- [19] Burk, D., A Symposium on Respiratory Enzyme, p. 235 (1942).
- [20] Kit, S. and Griffin, A. C., Cancer Research, **18**, 621 (1958).
- [21] Potter, V. R. and Siekevitz, P., Phosphorus Metabolism, II, p. 665 (1952).
- [22] Lehninger, A. L., Acta Unio. Contre Cancerum, **14**, 52 (1958).
- [23] Quastel, J. H. and Bickis, I. J., Nature, **183**, 281 (1959).
- [24] Энгельгардт, В. А., 苏联科学院和平利用原子能会议论文集, 总论, 51 页 (1955).
- [25] Kit, S., Cancer Research, **16**, 10 (1956).
- [26] Abraham, S., Hill, R. and Chaikoff, I. L., ibid., **15**, 177 (1955); Wenner, C. E. and Weinhouse, S., J. Biol. Chem., **222**, 399 (1956).
- [27] Weber, G., Cancer Research, **17**, 995 (1957).
- [28] Ельцина, Н. В. и Энгельгардт, В. А., Бюллетень, **23**, 486 (1958).
- [29] Ashmore, J., Weber, G. and Landau, B. R., Cancer Research, **18**, 947 (1958).
- [30] Warburg, O. und Christian, W., Biochem. Ztschr., **314**, 399 (1943).
- [31] Shack, J., J. Nat. Cancer Inst., **3**, 389 (1943).
- [32] Burk, D., Klin. Wochs., **35**, 1102 (1957).
- [33] 王德宝, 中国科学院上海分院肿瘤会议报告 (1959).
- [34] Warburg, O., Metabolism of Tumours (1930).
- [35] Quastel, J. H. and Cantero, A., Nature, **171**, 252 (1953); Rubin, A., Springer, G. F. and Hogue, M. J., Cancer Research, **14**, 456 (1954).
- [36] Ball, H. A., Wick, A. N. and Sanders, C., ibid., **17**, 235 (1957).
- [37] Sahasrabudhe, M. B., Nature, **182**, 163 (1958).
- [38] Jehl, J. and McKee, R. W., Fed. Proc., **12**, 294, (1952).
- [39] Gillman, T., Nathorn, M. and Lamont, N., Leech, **27**, 19 (1958).
- [40] Seligman, A. M., Stanley, P., Goodman, L. E., Gaby, S. D., Bakal, D., Solomon, R. D., Miller, J. I., Sass, S., Williamson, C. and Witten, B., Proc. Am. Assoc. Cancer Research, **3**, 63 (1959).
- [41] Arnold, V. H., Bourseaux, F. und Brock, N. Naturwissenschaften, **45**, 64 (1958).
- [42] Luck, J. M., Cancer Research, **17**, 1071 (1957).

灌区土壤盐碱化的原因和防治

熊 毅

解放以后,我国即发展水利事业,1958年大跃进后,全国各地普遍展开群众性的水利建设,扩大了灌溉面积,对农业生产及国民经济发挥无比的功效。随着灌溉事业的大发展,灌区内的部分土壤发生了次生盐碱化,也是很难避免的。最近党中央和国务院指示必须采取切实有效的措施,制止灌区盐碱化面积的继续扩大,已经盐碱化的要争取二三年内加以改造。

很多国家在开始发展农业建设的时候,都碰到灌溉引起土壤盐碱化的问题,只是封建社会和资本主义社会对灌区土壤的盐碱化是束手无策,而社会主义国家不仅可以有计划地治理,还可以有计划地防止。

一 灌区土壤盐碱化的原因

灌区土壤发生盐碱化,是土壤得了病,是“水盐不服”,土壤水分太多和盐分太大的病。气候干旱和地形低平是土壤盐碱化的因素,但并不是所有的干旱地区和低平地形都发生土壤盐碱化。所以研究土壤盐碱化问题,特别在灌区内,必须特别重视地下水条件。

(1) 灌区土壤盐碱化的地下水条件。地下水条件有三方面:一是深度,二是矿化度,三是水质。地下水的三个条件对土壤盐碱化都有一个警戒界限,超过这个界限,土壤就会产生盐碱化。地下水警戒深度指地