

生化學領域所認識的癌

董一致 · 廖明徵

癌症是今日醫藥界所面臨的最大敵人，雖然醫學不斷的進步，但癌症仍是醫界久未解決的懸案之一。本文就生化學的觀點，對癌症作一有系統的介紹，諒必可幫助讀者對癌症作更進一步的認識。本篇是本學院副教授董一致先生與講師廖明徵先生所合力撰寫，特此一併致謝。——編者——

一、引言

一般地說，假如可以用實驗的方法產生某種疾病，則這種疾病的原因可以很容易的判定出來，例如將結核菌注射於天竺鼠可以引起實驗的結核病，那麼祇要能尋出對結核菌致死的藥物即能根治結核病。又如維他命的研究已可用實驗的方法使動物產生某種缺乏症，一點發現致病因素，那麼對於缺乏症病因的了解以及治療就不再是一件困難的事了。可是癌就不那麼簡單，現在我們可以用純粹的化學物質毫無疑問的使動物產生癌症，當然這種發癌性化學物質可以說是引起癌症的一種原因，不過癌的發生有兩種意義的原因存在，譬如說以煤焦油 (Coal Tar) 塗敷在兔子耳朵上可以引起皮膚癌，由煤焦油引起癌的原因是第一種意義的原因，而正常細胞受煤焦油影響演變成癌細胞的機構是第二種意義的原因，這也就是癌細胞形成的真正關鍵所在，一旦癌細胞形成了即便再沒有煤焦油的存在也可以繼續不斷地自行增殖下去；這種情形癌細胞的形成雖然以煤焦油為前提，可是形成後的癌細胞其存在與增殖再不和煤焦油發生連帶的關係；所以煤焦油祇是形成癌的表面原因，其真正的原因還是在於細胞癌化的機構，今日我們需要了解的也就是這第二種意義的原因，除非對於已正常細胞轉變為癌細胞的機構獲得滿意的解釋，那麼對於致癌的真正原因無從了解，癌的根本問題，癌的治療也就無法解決，目前我們了解的癌祇能用種種臆測性的學說加以說明而已。

在醫藥界不管是那一個領域，癌向來是被研究得最熱烈的課題，這裡我們願意就在化學方面的研究提供一點資料加以介紹。

二、癌細胞的由來

癌細胞的新陳代謝和正常細胞有一個很顯著的差異，就是癌細胞的能量來源由解糖 (Glycolysis) 得來的和由呼吸 (Respiration) 得來的幾乎相等，但是正常細胞的能量來源由呼吸得來的遠比由解糖得來的為多，例如動物肝臟或腎臟由呼吸所供給的能量約為解糖所供給能量之百倍。由這個事實 Warburg 提出一種假說，他說明癌細胞的形成是經過兩個階段，第一階段是細胞呼吸系部份受到不可逆的破壞，不過這種破壞不能太大，否則細胞祇

有死亡而不能轉變成為癌細胞，這裡可以用很多事實來證明呼吸抑制劑可以導致癌的形成，例如特异性呼吸毒 (Specific Respiratory Poison) 如 Arsenious Acid, Thiourea, Thioacetamide 等化學物質如果長時間的給予老鼠可以引起老鼠的肝癌或膽囊癌，Urethane 是一種非特异性呼吸毒 (Nonspecific Respiratory Poison)，因為 Urethane 的呼吸抑制是由於其麻醉作用而引起，假如 Urethane 給予麻醉作用以下的劑量，那麼在實驗動物可以引起肺癌；Galdblatt 和 Cameron 也報告過單單間歇性的缺氧 (Intermittent Oxygen deficiency) 可以導致癌的形成，他們並且強調缺氧比起呼吸毒對於細胞的癌化更有重大的影響。

細胞的呼吸主要是發生在 Mitochondrial Element 祇有一小部份發生在細胞液 (Fluid-cytoplasm)，發生於 Mitochondria 的呼吸可以被 X-ray 所破壞，不過發生於細胞液者比較不易受 X-ray 的影響，X-ray 的癌化作用很顯然的是由於 Mitochondria 的呼吸系遭受破壞的緣故。又一些有癌化作用的碳氫化合物如 Methyl Cholan Threne, Benzantracene 等在細胞當中大部份積聚在 Mitochondria 上，那麼這些氫化合物所以有癌化作用也很容易明白是由於對 Mitochondria 的呼吸系抑制的結果。

當細胞呼吸系遭受到不可逆的破壞後並不是立刻就變成癌細胞，細胞之變為癌細胞不只是呼吸的破壞同時還有一個特點就是解糖作用 (Glycolysis) 或醱酵 (Fermentation) 的增高，使癌細胞的解糖能力增加到一個相當高的水準這一階段也就是癌細胞形成的第二個階段，癌細胞解糖的增加是為了補償癌細胞因為呼吸的破壞而缺乏的能量供給。實驗上要使動物產生癌症不可能在短時期內達到，換句話說癌細胞的形成必須經過一個相當長的潛伏期，這是因為癌細胞的形成在第二階段必須經過一段很久的淘汰過程才能使癌細胞的解糖能力提高，事實上沒有一種物理的或化學的方法可以直接的使細胞的解糖能力增加，要使細胞的解糖增加一個重要因素就是細胞缺少能量的供給，然後經過一段淘汰過程而使細胞發展成解糖力很高的癌細胞，就是當細胞的呼吸遭受不可逆的破壞之後，本來解糖能

力很低的細胞隨之消滅，不過解糖能力較高的細胞則由於能量供給較為充足而得以殘存下去，再繼續不斷的淘汰以及細胞分裂慢慢地細胞由於呼吸系破壞而能量供給的不足可以由解糖產生的能量補償，到這個時候就已發展而成爲癌細胞了。發癌的潛伏期所以那麼長的原因就是要使細胞的解糖能力達到一個相當高的水準需要很長的時間，假如本來細胞的解糖能力已相當高的話，那麼發癌的潛伏期就無形中縮短了，老鼠發癌的潛伏期比人類爲短就是因爲老鼠細胞的解糖能力比人類細胞爲高，因此我們不難了解爲什麼有些動物癌的產生比較快，而有些則需要很長的時間。

現在我們需要考慮的一點是不管能量的供給發生於呼吸或解糖總是先轉變爲 ATP 然後被細胞所利用，那麼爲什麼癌細胞和正常細胞有差異呢？從化學和能量的觀點看起來兩者所產生的 ATP 應該是相同的，問題是構造上產生的部位不同，呼吸酵素系主要是集中在 Mitochondria 而解糖酵素系則大部份存在於細胞液。由呼吸而合成出來的 ATP 對於細胞構造的維持較有關係，這一點我們可以用一個例子來解釋，酵母在氧的存在下和缺氧的狀態下都可以發育，可是在缺氧的狀態下生長的酵母很難維持其一定的構造，往往會變成奇形怪狀的細胞，再說需要在缺氧的狀態下始能發育的微生物其構造往往是比較下等的，所以細胞一旦不能由呼吸供給能量，那麼細胞的構造也就不能維持下去。癌細胞形成後便是從已分化的正常細胞 (Differentiated Cell) 轉而變成未分化的細胞 (Dedifferentiated cell) 就是這個原因。

關於 Warburg 的這個假說其實還有批判的餘地，Warburg 武斷的說細胞呼吸系的不可逆被破壞是癌細胞形成的先行條件，不過從後來的研究，腫瘤組織的氧消費量也有些和正常組織相等的，就是說腫瘤組織的呼吸不見得一律有降低的現象，這一點實際上還需要加以檢討，儘管如此 Warburg 始終還是堅持呼吸和解糖之間有着因果關係存在。

三、癌的生化學

癌在生化學上的基本研究就是尋求促成癌細胞無限增殖的根源以及其代謝或者酵素的特異性，關於癌的研究在生化學方面已有許多寶貴輝煌的報告，在這裡我們僅希望將癌所具有的共同典型加以介紹。

I、腫瘤組織的碳水化合物代謝

腫瘤組織有很強的解糖作用已是不可否認的事實。普通碳水化合物最先變爲 Hexose Monophosphate 再經過種種 Pathway 而代謝，其中最主要的是 Embden-Myerhof Pathway 解糖酵素系，在缺氧狀態上這個代謝途徑的最終產物爲乳酸 (Lactic Acid)，不過有氧的時候 Pyruvic Acid 不被還原成 Lactic Acid 而直接進入 Krebs Cycle 而氧化成爲二氧化碳與水。腫瘤組織在缺氧時其乳酸的生成量爲正常組織的三倍，在氧的存在下乳生成量的差異更大，約爲正常組織

的七倍，不過像胚胎這種增殖能力很强的組織其解糖能力也比正常休止組織爲強，所以解糖能力高是增殖組織的一般現象，不同的是正常組織包括增殖力很强的胚胎組織其解糖效果假如有氧時可以被呼吸所消除，即是說正常組織的 Aerobic Glycolysis 幾乎是等於零，可是腫瘤組織的 Aerobic Glycolysis 無論如何還是存在着，這種 Pasteur Effet 不能完全出現於腫瘤組織的原因據 Weinhouse 的解釋是因爲腫瘤組織本來就有很高的解糖能力而不能完全被呼吸所消除。

碳水化合物代謝的另一途徑是 Hexose monophosphate Shunt，這是將 Glucose 氧化成 Gluconic acid 而變成 Pentose 的途徑。Agranoff 報告腫瘤組織的 Hexose Monophosphate Shunt 代謝比正常組織者較旺盛，這現象可以反映腫瘤組織有較強的合成能力，因爲由此途徑所產生的 Pentose 是合成核酸的材料，不但如此當 Glucose 氧化成 Gluconic Acid 時 Coenzyme TPN 被還元成 TPNH，而還元型的 TPNH 對於 Crotonyl CoA 的還元以及 α -Ketoglutarate 之變成 Glutamate 爲必需的 Coenzyme，所以對於脂肪酸和蛋白質的合成也有重大的意義，並且 TPNH 對 Steroid 的合成也被證明有關係。腫瘤組織 Hexose Monophosphate Shunt 代謝的旺盛可以幫助我們了解爲什麼腫瘤組織有異常的合成能力。

關於腫瘤組織呼吸減低的現象有種種的解釋，譬如 Warburg 所提的 Mitochondria 呼吸遭受破壞，實際上也有很多學者報告腫瘤組織的 Mitochondria 有減少以及變性的現象，不過一方面 Weinhouse 以 C^{14} labeled Glucose 作實驗發現二氧化碳的產生在腫瘤組織與正常組織之間並沒有有意義的差別，所以以氧消費量的差異來區別腫瘤組織與正常組織倒不如用解糖與呼吸的比率來得有意義，正常組織的此項比率爲 0.7 而腫瘤組織却高達 3.5，這裡我們可以看出兩者有顯著的差別。Weinhouse 對於呼吸減低的解釋是腫瘤組織的 Mitochondria 缺少 DPN 的關係，假如腫瘤組織的 Mitochondria 加入充分的 DPN，則 Krebs Cycle 可以恢復正常 Mitochondria 的酵素活性，而解糖作用以旺盛的進行是因爲 DPN 在細胞溶解部份有較多的分佈，也就是解糖系對於 DPN 有優先的親和性。

II 腫瘤組織酵素活性之變化

① 解糖酵素系——肝癌的腫瘤組織可以發現沒有 Glucose-6-Phosphatase 的活力，Phosphoglucomutase 的活力也減少很多，這種現象在再生肝以及胚生期的肝臟並不可能發現，所以被認爲是腫瘤組織特異性的變化，由於缺乏這些酵素因肝癌動物不能將 Glucose 游離出來，Glycogen 的合成能力也降低很多。又 Fructose-1,6-Diphosphatase 的酵素也被證明不存在，由於缺乏這個酵素，Glucose 祇能分解產生 Pyruvic Acid 而不能由 Pyruvic Acid 合成 Glucose, Pyruvic Acid 則被還元成乳酸而積聚起

來。腫瘍組織的 α -Phosphoglycerin dehydrogenase (GPDH) 的活力與正常組織比較起來顯得很低，這個酵素的缺少和腫瘍組織的解糖增加有連帶的關係，缺氧解糖在正常的組織 Lactic Acid 和 Phosphoglycerin 都能生成，但是腫瘍組織祇有 Lactic Acid 的生成，正常組織 DPNH 的再氧化是依靠 GPDH 這酵素的將 Dihydroxy Acetone Phosphate 還元成 Phosphoglycerin 而使 DPN 再產生出來，由於腫瘍組織缺少這個酵素，DPNH 積聚的結果使 Pyruvic Acid 向 Lactic Acid 還元的方向推進，因此腫瘍組織有多量的 Lactic Acid。

② 肝 Catalase——Catalase 並不一定是腫瘍組織所含有的酵素，不過不管腫瘍發生在那一個部位一般會影響到肝 Catalase 活性的降低，如果剔除 Catalase 則這酵素的活性又可以恢復到正常的水準，對於 Catalase 活性降低的原因，中原等的報告說是由於受到腫瘍組織所產生的 Toxo Hormone 的影響。

③ β -Glucuronidase —— β -Glucuronidase 的活性和細胞的增殖以及核分裂有密切的關係，腫瘍組織這種酵素活力的增加也許對於其旺盛增殖力有關。

其他比較顯明的酵素活力變化被報告的有 Leucine Amino Peptidase 活力的增加以及 Succinic Dehydrogenase 和 Cytochrome

Oxidase 活力的降低。

III、核酸的代謝

癌細胞的 DNA 合成以及核分裂一般比正常細胞旺盛，並且 RNA 的含量也較多，因此腫瘍組織蛋白質的合成也有較強的傾向，不過 RNA 和 DNA 的比率卻可以發生比正常組織有顯著的降低，換句話說腫瘍組織 DNA 合成的增加遠比 RNA 的合成為多；這種核酸合成的增加也就是說明癌細胞有很強的增殖能力。關於核酸在腫瘍組織有較強的合成能力我們可以從許多事實獲得了解，例如前面所說的 Pentose 生成的增加，又葉酸在腫瘍組織中有較多量的存在，對於核酸的合成也有促進的作用；另一方面腫瘍組織缺乏 Xanthine oxidase 和 Uricase 等酵素的活力，所以核酸一旦被合成就很難遭受破壞，這樣無形中又增加了癌細胞中核酸的含量。總之癌細胞有較強的合成能力從許多事實都可得到證明。

四、後記

以上是對於癌在生化學方面的研究作一概括的介紹，希望有助於在醫學上對這問題的了解，更希望能引起各位的興趣，當然癌的研究是絕大的難題，不過科學的研究總是會進步的，儘管進步是慢慢的在進行，可是一點一滴累積的結果到了某一階段會突然的使我們對癌的本態獲得全部的了解，我們希望這個時代會早日到臨，沒有人敢斷言這個黃金時代不可能出現在最近的將來。

"Phthisiologists' drama"

