

食品中亚硝胺类与癌及其预防(综述)

邓秀英 桂林市卫生防疫站 (541001)

亚硝胺是四大食品污染物之一。迄今为止,已发现的亚硝胺有 300 多种,其中 90% 左右可以诱发动物不同器官的肿瘤。^[1]大量的实验证明某些食品中存在一定量的亚硝胺,其中有的是食品中天然形成,有的是生产过程需要添加的,人体可经消化道、呼吸道等途径接触这些致癌物。^[2]也可通过胎盘使子代接触,引起子代的肿瘤,甚至在一次大剂量接触后,经一定潜伏期诱发出肿瘤。^[3]

1 亚硝胺类在食品中的分布情况 烟熏或盐腌的鱼及肉中含有较多的胺类,霉变的食品中有亚硝胺形成。香港曾报道咸鱼内含有较多的二甲基亚硝胺(DMN)。^[1]山东淄博市调查熟肉制品 289 份,亚硝酸盐检出率 98.96%,超标率达 44.98%,最高达 478.0 mg/kg;^[4]河南省新乡市调查卤肉制品 58 份,亚硝酸盐检出率为 98.3%,超标率达 39.7%,最高达 370.7 mg/kg。^[5]广西桂林市调查腊肉制品 53 份,亚硝酸盐检出率 100%,超标率 13.2%,最高达 166.2 mg/kg。日本东京 27 个市售啤酒样中有 25 份(占 93%)检出 DMN,平均含量约 2 μg/kg。^[6]法国与国际癌症研究机构(IARC)合作分析的 268 个酒样的结果,苹果白兰地酒和苹果酒含有 DMN、二乙基亚硝胺(DENA)和二丙基亚硝胺。在麦芽中也发现有 DMN 和 N-亚硝基吡咯烷。^[7]有人在 7 份麦芽中检出亚硝胺,含量在 1.7~76.7 μg/kg,平均为 16.4 μg/kg。^[6]某些食品中的霉菌能促进亚硝胺的合成。在接种白地霉的沙氏培养基中,加入亚硝酸钠与二乙胺或加入硝酸钠与甲基苯胺,经 28 培养数日,即发现有 DENA 或甲基苯基亚硝胺的形成,而未接种白地霉的对照组中未发现有任何亚硝胺类。^[8]在玉米面饼中接种串珠镰孢霉或其它真菌,培养 8 d 后,加入少许硝酸钠,发现有亚硝胺的形成,包括 DMN、DENA、甲基苯基亚硝胺和 N-3 甲基丁基-N-1 甲基丙酮基亚硝胺(MAMBNA)。在玉米面饼接种林县常见的真菌后,经 4 d 培养,其中二级胺的含量增加。^[9]Fong 等在干鱼中检出亚硝胺。^[10]咸肉经油煎后,约 90% 的试样中可测出亚硝基吡咯烷。未加热的咸肉中含有非致癌物脯氨酸亚硝胺,油煎时可转变为致癌的亚硝基吡咯烷。^[11]李国玉等在广东顺德和南澳等地各种食物中均检测到多种亚硝胺,提示体内长期摄入和形成亚硝胺可能是广东各地食管癌、肝癌和鼻咽癌等癌症高发的重要因素。^[12]林县居民主要的食物中发现不挥发性肌氨酸亚硝胺(NSAR)。^[13]

2 亚硝胺类的致突变性及致癌性 有人快速测试了 MAMBNA 的致突变性,结果证明:(1)MAMBNA 是一种前致突变物,经代谢激活后,能诱发 V79 细胞突变;(2)MAMBNA 具有引起微生物和哺乳类细胞的致突变作用;(3)MAMBNA 同已知的强化学致癌物 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍和 DENA 均能使体外培养的金仓鼠肺成纤维细胞发生恶性转化,显示了致癌性,增加了姐妹染色单体交换的频率,表明对哺乳类细胞的 DNA 有作用;(4)MAMBNA 是一种主要作用部位在动物前鳞状上皮的致癌物。^[8]小鼠口服 MAMBNA 后可诱发前胃的乳头状瘤和鳞癌。用林县酸菜的二氯甲烷或乙醚提取物 Roussin 红甲酯的亚硝基化合物灌胃,于 194~269 天内诱发了小鼠前胃上皮增生和乳头状瘤。^[9]Roussin 红甲酯可使小鼠皮肤中皮脂腺数目减少,而表皮厚度增加,有类似于 TPA 等促癌物的作用。^[14]用林县酸菜提取液(含亚硝胺类)喂大鼠,二年后证明可诱发胃癌,而对照组为阴性。^[15]Takakashi 等实验证明林县酸菜的致突变作用比日本类似的酸菜强 6 倍,程书均等实验表明林县酸菜提取物对细胞有致突变、转化与促癌变的作用,林县食物中发现的 NSAR 能诱发实验动物的食管肿瘤。^[9,13]因此,林县食管癌可能与食品中含有亚硝胺类有关。^[16]DENA 诱发昆明种小鼠的肺癌及前胃癌。二甲基十二烷胺和亚硝酸盐喂大鼠可诱发膀胱癌。^[17]DMN 与黄曲霉毒素 B₁ 有协同的致癌作用,给猴每天口服 2~50 mg/kg BW 或总量 1.4~25.7 g/kg BW DMN,2 年后可引起恶性肝肿瘤。^[18]磁县食管癌高发区与饮水中亚硝胺化合物的存在有关。^[19]生化研究证实,人体组织能代谢亚硝胺,产生活性终致癌物,提示人对亚硝胺致癌有敏感性。^[20]大量的研究已提示亚硝基化合物(NNC)对人类有致癌的危险性。其中有的是在体外合成,有的是在体内合成,而后的危害性更大。^[21]有人研究结果表明摄入含有 DMA 较多的食物,上

消化道癌症发生危险性增加 79% ($P=0.037$),常吃熏鱼的人更易发癌(比值比 $OR=3.30$),每天喝啤酒、吃含亚硝酸盐的肉制品的人将增加患食管癌的危险性,他们的 OR 值分别为 2.48 和 1.82。每天饮啤酒者口腔癌发生危险性为不饮酒者的 1.79 倍。^[22]因此可认为在上消化道癌、特别是食管癌的病因学中,亚硝化作用可能是病因之一。邓大君等对山东省胃癌高发区进行研究,发现胃癌高发区人群胃内天然性 N-亚硝酰胺(NAD)总量水平高于低发区,揭示人群胃内的 NAD 暴露水平与胃癌的流行可能存在正相关关系。^[23]还有大量流行病学资料显示人类的肝癌、膀胱癌等与亚硝胺有关,其致癌机理尚无成熟看法,有人提出可能与自由基活性有关,而自由基是肿瘤、衰老、心血管疾病等的病理基础之一。陈起宣等研究了亚硝胺对鼠体自由基及脂质过氧化反应的影响,结果表明,一定剂量的 DMN 可使大鼠体内氧化与抗氧化平衡紊乱,脂质过氧化速率加快,抗氧化酶系的保护功能减弱,引发脂质过氧化作用的自由基生成异常。提示:自由基和脂质过氧化反应可能是 DMN 及其它亚硝胺致癌的途径之一。^[24]

3 抑制食品中亚硝胺类的形成或阻断亚硝胺类的致癌性 维生素 C 在抑制前体物(胺类、酰胺类、亚硝酸盐)形成亚硝胺方面无论体内或体外都有效。^[25]维生素 C 是一种抗氧化剂,可在细胞外阻断致突变物的形成,有抑制肿瘤的作用。^[26]在食品加工或烹调过程中加入维生素 C,可降低食品中亚硝胺含量。摄入新鲜水果和蔬菜,可降低食管、胃和其它几个癌的患癌风险。^[27]猕猴桃汁除含有丰富的维生素 C 外,还有活性物质,均具有阻断亚硝胺的形成作用。^[28]有人认为蔬菜所含的酶能分解亚硝胺,故能消除其致癌性。各种蔬菜汁能抑制 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍或甲基亚硝基胍引起的烷化作用,其有效性顺序为:萝卜 > 圆白菜 > 豌豆 > 黄瓜 > 芹菜 > 牛奶 > 西红柿。^[11,28]菠菜、草莓、花椰菜、莴苣、胡萝卜、土豆、日本萝卜、苹果等果蔬能抑制亚硝化作用。^[25]新鲜胡萝卜、菠菜在哺乳动物体内可抑制环磷酰胺(CP)诱导的染色体断裂。豆制品能抑制 N-亚硝胺的合成,其抑制的能力顺序是:豆浆粉 > 豆瓣酱 > 豆腐 > 豆浆,豆制品降低亚硝酸盐含量或抑制 N-亚硝胺的合成可能是含有脂肪或次要成分即酸的作用,杨文献等研究证明维生素 C 可阻断胃内亚硝胺的合成,降低胃内亚硝胺的暴露水平,表现为胃液内亚硝胺含量减少。这一结果,不仅为证明人类食管癌的亚硝胺病因提供了更充分的流行病学依据,也为开展一级预防提供了科学依据和有效方法,认为每日口服 900 mg 的维生素 C 效果较好。^[29]维生素 A 有阻断亚硝胺的致癌作用,并抑制肿瘤细胞的增殖和生长。^[1]Hill 等认为,维生素 A 可改变致癌物的代谢,增强动物的免疫反应,增强对肿瘤的抵抗力。^[30]Kour 等认为 VA 类的作用是使受激发的细胞停止在基因转化的阶段。这种细胞虽然有转化的基因型,但没有转化的表型,从而达到预防肿瘤的目的。^[31]中美两国科学工作者对河南林县的食管、贲门癌最高发区进行了长达 10 年时间的研究,提示补充 - 胡萝卜素、维生素 E 和硒能降低胃癌的发病和死亡率,VB₂、烟酸能降低食管癌的发病率。^[32]硒对化学致癌有明显的抑制作用。^[33]用大鼠进行 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)的研究,发现高硒组腺癌明显减少($P<0.02$),低硒比高硒摄入者患肿瘤数明显增多($P<0.01$),提示硒具有防癌作用。MNNG 是直接致癌物,不需代谢活化,可见硒能抑制不需代谢活化的诱癌物导致的肿瘤。^[25]大蒜天然提取物二烯丙基硫醚(DAS)具有抑制胃癌的作用。^[3,4]绿茶、咖啡及左旋咪唑对 DENA 的致癌作用均具有不同程度的抑制作用,其中以绿茶的抑制效果最为显著。^[35]常吃大蒜居民胃液中亚硝酸盐含量显著低于少食大蒜者,其原因可能是由于大蒜对胃液中细菌,特别是对硝酸盐还原菌的抑杀作用,提示通过进食大蒜阻断亚硝酸盐产生是预防胃癌的又一可能措施。^[36]

综上所述,亚硝胺是一大类广谱强致癌物,已引起人们的高度重视,有希望用食物中的天然成分以预防突变或癌症的发生。如在预防中应用维生素 A、C 和 E 以及在低硒地区应用硒。最新报导,绿茶及混合茶对 DEN 诱发大鼠肝癌的发生均有明显的预防作用。其作用机理可能和诱导抗氧化酶及某些亚相代谢酶活性,以及抑制脂质过氧化作用有关。茶在机体内所起到抗氧化作用,其途径不是单一的,不仅可以直接消除自由基,还可通过诱导清除自由基酶系活性,抑制致癌物活化及促进活化状态致癌物的降解、排泄等综合过程阻断脂质过氧化反应,抑制氧化损伤,从而起到防癌的作用。^[37]同时,食品卫生监督部门应加强食品中亚硝酸盐的监测,监督食品生产部门严格执行国家食品添加剂使用标准。^[38]控制亚硝酸盐的使用。

4 参考文献

- 1 陆麟芬. 如何防止致癌物亚硝胺在体内的形成. 癌症, 1982, 3: 203
- 2 Fine D H, Walker E A et al. IARC sci pub. (ed) 1978, 19: 267
- 3 张汝. 胃癌病因的研究. 国外医学肿瘤分册, 1979, 3: 107
- 4 刘书奎, 赵锦云, 等. 亚硝酸盐在肉制品中的使用现状调查. 中国食品卫生杂志, 1995, 7(4): 44
- 5 孙瑞贞, 郭建琴, 等. 河南省新乡市熟肉制品中亚硝酸盐残留量调查. 中国食品卫生杂志, 1994, 6(3): 39
- 6 李明元. 啤酒中的亚硝胺及其产生的原因. 国外医学卫生学分册, 1981, 2: 119
- 7 Lakritz et al. Food cosmet. Toxicol, 1980, 18(1): 77
- 8 陆士新, 李铭新, 等. 霉变食品与亚硝胺形成及其致癌性的实验研究概况. 中华肿瘤杂志, 1983, 1: 76
- 9 李铭新. 林县霉变食物致癌作用的研究近况. 营养学报, 1982, 1(4): 39
- 10 Fong, 等. 在肿瘤病原学上细菌和膳食的相关. 国外医学参考资料卫生学分册, 1978, 1: 36
- 11 罗德元. 二乙基亚硝胺灌胃诱发小鼠肺癌及前胃癌的观察. 中华肿瘤杂志, 1980, 1(2): 50
- 12 李国玉, 李铭新, 等. 广东南澳县海产食品及米酒中的亚硝胺及其前体物. 癌症, 1991, 10(4): 279
- 13 李国玉, 李铭新, 等. 林县几种食物中的不挥发性亚硝胺. 中华肿瘤杂志, 1991, 13(3): 177
- 14 梅行, 王美岭, 等. 大蒜与胃癌, 大蒜对胃液亚硝酸盐及硝酸盐含量的影响. 营养学报, 1982, 1(4): 53
- 15 Angsubhakorn S, et al. Int J Cancer. 1981, 28: 621
- 16 李申德. 国际化学致癌机理讨论会. 中华肿瘤杂志, 1983, 1(15): 79
- 17 李铭新, 季川, 等. 林县酸菜中苯并芘的初步分析. 中华肿瘤杂志, 1981, 3(4): 303
- 18 季川, 等. 林县酸菜及玉米中天然存在的亚硝胺. 中国医学科学院肿瘤研究所, 1983, 5(1): 73
- 19 赵玉环, 王玉文, 等. 食管癌高发区饮水亚硝胺的检测. 中华肿瘤杂志, 1983, 3(5): 184
- 20 Hill D L, et al. Cancer Res. 1974, 34: 564
- 21 Kowr R E, et al. Genetic differences in chemical carcinogenesis, 1979, 53: 230
- 22 吴晓敏. 硝酸盐、亚硝酸盐及二甲基亚硝胺与上消化道癌发生的危险性研究. 国外医学卫生学分册, 1995, 22(5): 311
- 23 邓大君, 昌云生, 等. 胃癌高低发区居民空腹胃液中 N - 亚硝胺总含量的比较. 中华肿瘤杂志, 1997, 19(2): 96
- 24 陈起宣, 王身笏, 等. 二甲基亚硝胺对鼠体脂质过氧化的影响. 癌症, 1997, 16(5): 338
- 25 Kurechi T. Food cosmet toxicol. 1981, 19(4): 425
- 26 周红宁. 抑癌研究进展. 癌变, 畸变, 突变, 1992, 4(2): 35
- 27 Steinmetz K A, Potter J D. Vegetables, fruit and cancer: Epidemiology cancer causes control, 1991, 2: 325
- 28 宋圃菊, 等. 大自然探索, 1984, 3: 93
- 29 杨文献, 浦炯, 等. 食管癌高发区居民胃内亚硝胺的暴露水平及其阻断的研究. 中华肿瘤杂志, 1992, 14(6): 407
- 30 Hill D L, et al. Cancer Res, 1974, 34: 564
- 31 Kour R E, et al. Genetic differences in chemical carcinogenesis, 1979, 1: 42
- 32 黎钧耀, 布洛特, 等. 中国林县居民癌症和其它常见病营养预防试验效果初步报告. 中华肿瘤杂志, 1993, 15(3): 165
- 33 IPC. Selenium inhibition of chemical carcinogenesis. Fed pro, 1985, 44: 2573
- 34 胡品津. 大蒜天然提取物二烯丙基硫醚对亚硝基胍诱发的大鼠腺胃粘膜损害的保护作用. 中华肿瘤杂志, 1990, 12(6): 429
- 35 李媛, 严瑞琪, 等. 绿茶对二乙基亚硝胺致大鼠肝癌作用的影响及其与咖啡、左旋咪唑的比较. 中华肿瘤杂志, 1991, 13(3): 193
- 36 梅行, 王美岭, 等. 大蒜与胃癌 - 大蒜对胃液硝酸盐还原菌生长及产生亚硝酸盐的抑制作用. 营养学报, 1985, 7(3): 173
- 37 祁祿, 韩驰. 绿茶及混合茶抑制二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌前期病变的抗氧化机理研究. 卫生研究, 1997, 26(6): 382
- 38 卫生部食品卫生监督检验所. 食品卫生标准使用手册. 北京, 1996, 1: 227