

维胺酸的癌化学预防作用研究

付招娣, 韩 锐

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

[摘要] 维胺酸(R II)是中国医学科学院药物研究所研制的I类新药。多中心临床观察证明,其对口腔白斑,胃和宫颈上皮不典型增生,外阴白色病损等癌前疾病具较好治疗作用。临床前研究证实维胺酸能明显抑制多种致癌物诱发的突变和减轻染色体损伤,可以阻遏TPA类物质对鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性的诱导,降低蛋白激酶C(PKC)活性,具有明显抗致突变、抗促癌作用。在一组由亚硝胺、DMBA诱发的动物口腔、胃、皮肤及膀胱癌及癌前病变的实验中,显示出它有明显抗化学致癌作用。R II可以影响多种肿瘤细胞增殖,显示分化诱导作用。电镜组化、细胞周期分析等方法证实,药物作用后癌细胞在生物化学、形态、生长特性等方面恶性程度明显降低,细胞超微结构变化显著,向正常细胞方向分化。R II对癌细胞运动、侵袭也显示一定的抑制作用。作用机理研究表明,R II主要通过增强c-fos基因表达,抑制c-myc等基因表达,影响细胞增殖的调控。

[关键词] 维胺酸; 癌; 化学预防

癌的化学预防包含未病先防和既病防变两方面。用药物或食物成分阻断癌变的发生及癌前病变的发展,控制、减少恶性肿瘤的发生,分化逆转癌细胞恶性表型,阻断或延缓肿瘤侵袭、转移,都是癌化学预防研究的领域。迄今为止,在众多的化合物和天然产物中研究较为成熟,最有希望的一类癌化学预防与分化诱导剂是维生素甲酸类(维甲类)化合物。

对维甲类应用的探索,国内外已有不少报道,合成的维甲类化合物多因毒性较大,较少能用于临床,目前肿瘤临床应用的只有全反式维甲酸。中国医学科学院药物研究所研制的新维甲类化合物维胺酸[N-(4-carboxyphenyl)retinamide, R II]^[1],经II期临床多中心观察证明对人癌前病变口腔白斑^[2,3],外阴白色病损,胃粘膜不典型增生^[4],子宫颈上皮不典型增生^[5,6]等有明显疗效,且毒性较低,是具有较好应用前景的癌化学预防和癌前疾病治疗药^[7]。

1 对癌前病变和化学致癌的阻断作用

肿瘤可由体外或体内的多种化学及生物因子诱发,其中绝大多数是化学致癌物。在一组由化学致癌物诱发动物不同器官癌前病变或癌变的实验中,维胺酸显示出明显的癌化学预防作用。

小鼠二阶段皮肤乳头状瘤模型是化学致癌研究的经典模型。郭昌月等观察证明DMBA/巴豆油可诱发小鼠皮肤乳头状瘤,对照组从实验第6周开始出现肿瘤,以后肿瘤诱发率和每鼠荷瘤数逐渐增加;口服维胺酸可显著延迟小鼠肿瘤发生潜伏期,减少平均荷瘤数,降低肿瘤诱发率,并呈明显的量效关系^[8]。

蔡海英等用N-Nitrososarcosine ethylester (NSEE)诱发小鼠前胃上皮不典型增生后,以50 mg/kg剂量灌喂维胺酸共20次,用药组小鼠平均前胃及瘤重较对照组减轻,前胃癌前病变与癌变例数较对照组明显减少,癌变抑制率达54.6%^[9]。

[收稿日期] 1999-09-10; **修回日期** 1999-11-24

[基金项目] 国家医药局“七五”攻关课题项目(75-63-01-04)

[作者简介] 付招娣(1950-),女,北京市人,中国医学科学院药物研究所副主任技师

地鼠颊囊是观察口腔癌前病变的理想部位, 采用二甲基苯葱涂抹, 造成金黄色地鼠颊囊癌前病模型后再给予维胺酸治疗, 证实该药对病变发展有明显的阻断效果^[2]。以颊囊粘膜上皮重度异常增生和癌变作为恶变指标, 对照组实验第 8 周时恶变率为 96.2%, 停药 8 周时恶变率达 100%, 用药组恶变率分别为 32.4% 和 47.1%, 二组统计学比较差异显著。局部或口服给药皆有效, 以口服加局部联合用药效果更佳, 如图 1 所示。

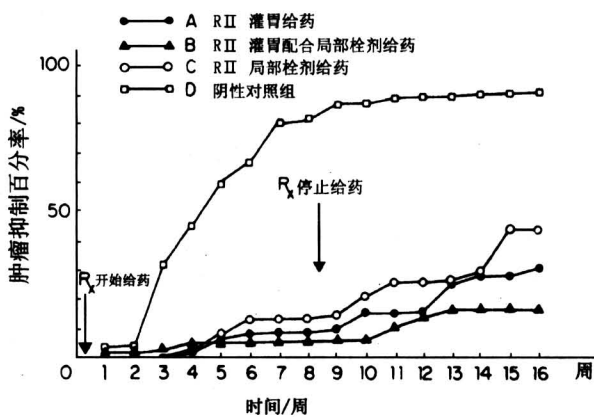


图 1 R II 对 DMBA 诱发金黄地鼠颊囊肿瘤形成的抑制作用

Fig. 1 Inhibition of buccal carcinogenesis caused by DMBA in hamsters with N-4 - (carboxy phenyl) retinamide

王洪伟等利用 N-butyl-N- (4hydroxybutyl) nitrosamine 诱发大鼠膀胱肿瘤, 维胺酸显示显著抑制作用, 给药组发病率比对照组明显降低, 且肿瘤数目少、体积小、浸润轻; 镜下观察显示细胞分化较好, 主要为 I 级, 无 III 级肿瘤, 而对照组以 II 级和 III 级肿瘤为主; 给药组肿瘤均为表浅型, 对照组浸润型占 35.7%, 其中 2 例并已浸润至外膜^[10]。组织学分型, 两组膀胱肿瘤都以移行上皮细胞癌为主, 但对照组鳞状细胞癌较多。电镜观察证实对照组膀胱肿瘤细胞表面和细胞器的超微结构改变均重于维胺酸组。揭示维胺酸不但降低了亚硝胺类化合物对膀胱肿瘤的诱发率, 而且对于降低膀胱肿瘤的恶性程度有重要影响^[10]。

2 抗致突变作用与抗促癌作用

癌化学预防对始发突变进行干预的主要环节是抑制致癌物的代谢活化, 或提高机体解毒酶系活性

以减少致癌物的生成, 抑制致癌物到达靶器官并与 DNA 结合, 减少 DNA 加成物的形成。在抗致突变方面, 付招娣等用 7 种诱变剂对鼠伤寒沙门氏菌 TA97、98、100、102 行回复突变观察, 证明维胺酸对不同诱变物引起的突变均有一定抑制作用, 并呈现剂量-效应关系。曾毅等发现维胺酸对应用巴豆油和丁酸合并处理 Raji 细胞诱发 EB 病毒早期抗原也有较强抑制作用。交链孢酚单甲醚 (AME) 和交链孢酚 (AOH) 二种互隔交链孢霉毒素可能是河南林县食管癌重要致病原因之一, 利用 V₇₉ 细胞 6- 氨基鸟嘌呤抗性突变方法, 臧梦维等观察到维胺酸能降低 AME 诱发 V₇₉ 细胞突变频率, 随剂量加大, 抑制率增高^[11]。维胺酸对 AME 和 AOH 引起的人胚肺 2BS 细胞 DNA 单链断裂有保护作用^[12]。维胺酸并能降低广东食管癌高发区民用鱼露引起的 V₇₉ 细胞微核增高, 显示对染色体损伤的保护作用。动物体内实验也观察到维胺酸可拮抗环磷酰胺诱发的小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成, 提前 4 天给药, 抑制率达 60%。

佛波酯类化合物 TPA 是经典的促癌剂, TPA 的受体是蛋白激酶 C (PKC), 而与细胞增殖和癌变有重要关系的多胺合成的限速酶是鸟胺酸脱羧酶 (ODC)。公认佛波酯类促癌剂对 ODC 的诱导是细胞发生与促癌有关的早期生物化学反应之一。郭昌月等发现维胺酸能显著抑制富含佛波酯的巴豆油对小鼠表皮组织 ODC 的诱导, 提前 2 天给药即能抑制 ODC 活性急剧上升, 100 mg/kg 用药抑制率达 45.4%^[8]。用巴豆油诱发小鼠耳肿胀, 维胺酸组肿胀程度与对照组相比亦明显减轻^[8]。10 μmol/L 的维胺酸作用于 HL-60 细胞 12 h, PKC 活性降低 14%, 作用于细胞 24 h, PKC 活性降低 49%^[13]。郭昌月等报道不同浓度维胺酸对 TPA 刺激大鼠白细胞释放 H₂O₂ 有明显抑制作用, 且呈良好量效关系^[8]。

3 分化诱导作用

恶性细胞通常具有永生性、致瘤性及生长密度依赖性, 其血清依赖性降低, 停泊依赖性丧失, 对外源凝集素的凝集能力增强, 纤维粘连蛋白合成减少以及胞质内 cAMP 水平降低等。

路莹等发现, 经维胺酸作用后的 HL-60 细胞只能在 10% 血清浓度下生长, 与未经药物作用的 HL-60 细胞相比血清依赖性提高^[13]。潘琼婧等用

人食管癌 Eca109 细胞, 观察到维胺酸与细胞接触 6 天, 明显抑制细胞增殖, 随药物作用剂量增大和时间延长抑制作用加强; 维胺酸并可抑制食管癌细胞的双层软琼脂及琼脂板上的集落形成率, 减少集落内的细胞层次^[14]。宁爱兰等通过电镜观察到食管癌细胞的出现退变, 线粒体肿胀、变性, 随维胺酸处理时间延长, 改变逐渐明显; 电镜观察证实维胺酸有促进食管癌上皮细胞分化的作用, 用药 1 天后癌细胞即出现分化, 与正常上皮细胞的特点很接近^[15]。

人早幼粒白血病是细胞分化缺陷的典型代表。在分化诱导剂的作用下人早幼粒白血病细胞 (HL-60) 可被分化为成熟度不同的粒细胞或巨噬细胞, 出现吞噬功能及趋化性, 呈硝基四氮唑 (NBT) 反应阳性。丧失在软琼脂培养基上形成集落及在裸鼠体内移植成瘤的能力。宋争平等观察到 10^{-6} mol/L 维胺酸处理 HL-60 细胞 6 天, NBT 反应显示明显的时间及剂量依赖性, 同时细胞表面出现 C3 补体受体等中性粒细胞的分化特征, 用药第 6 天, C3 补体受体阳性细胞比例由 HL-60 细胞群体的 2.5% 上升到 14.9%; 随药物浓度增加, 处理时间延长, 见到 YC3 玫瑰花结率增高, 每个细胞黏附的酵母菌数量亦增多; 细胞形态观察发现, HL-60 细胞按粒系发育途径趋于成熟^[16]。流式细胞仪对经维胺酸处理的 HL-60 进行细胞周期分析显示, HL-60 细胞被阻断在 G1 期向 S 期移行阶段^[17]。司静懿等用电镜组化方法证实, 维胺酸作用 4 天, HL-60 细胞出现不同程度分化, 如细胞核形状变得不规则, 出现较多的杆状核及分叶核, 核浆比例降低, 核内异染色质增加, 胞浆中出现早幼粒细胞分化至中幼粒细胞的标志之一——特异颗粒 (随细胞成熟分化, 此颗粒数目也增多)。但与正常白细胞分化的形态特点尚有所不同, 表现在分叶核细胞胞核内还存在一个或多个大的核仁, 同时其胞浆内细胞器的发育仍停留在较幼稚的阶段^[18]。

一般认为 c-myc 基因在细胞增殖中起重要作用, 其高水平表达能阻遏细胞分化, 而 c-fos 基因则是细胞分化的标志。路莹等研究证明, 维胺酸在 10^{-5} mol/L 浓度下可使 HL-60 细胞 c-myc 基因表达明显降低, c-fos 表达明显提高^[19]。

曹鉴等在小鼠前胃癌 MFC 细胞同样观察到了相似的细胞周期变化^[20]。MFC 细胞经维胺酸处理 14 天, 细胞生长受到明显抑制, $^3\text{H-TdR}$ 掺入率显

著降低, 几乎丧失了软琼脂中形成集落的能力。癌细胞中期染色体分析表明, 用药组 MFC 细胞较对照组超二倍体相对减少, 二倍体细胞增加, 用药前后染色体众数对比有显著差别。

细胞骨架系统是维持细胞形态和运动的物质基础, 也是与细胞生长和分化有关的信号传递系统的重要组成部分。韩立群等将人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 及其亚系细胞与人胚肺成纤维细胞 2BS 和 CV-1 系非洲绿恒河猴肾上皮细胞胞质骨架比较看到, 肿瘤细胞胞质骨架系统发育不良, 骨架纤维细碎, 排列无规则, 而正常细胞胞质骨架发达, 富有应力纤维束, 排列有极向; 维胺酸作用后, CNE-2Z 细胞中细丝状骨架纤维增多, 并出现应力纤维束样结构, 同时细胞角蛋白有一定增加^[21], 而角蛋白表达增加是公认的上皮细胞分化标志之一。

陈俊霞等应用图象分析、聚丙烯酰胺凝胶同工酶电泳、放射免疫、刀豆球蛋白凝集反应等方法观察了维胺酸对人胃癌细胞系 SGC-7901 的分化诱导作用^[22]。结果发现, 维胺酸对细胞的生长、增殖有抑制作用, 使细胞内 DNA 平均含量下降, 核面积变小, LDH 同工酶谱发生变化, H 型亚基升高, M 型亚基降低, 细胞癌胚抗原 (CEA) 分泌量和 Con-A 凝集反应均显著下降。光镜下, 细胞铺展良好, 排列较有序, 叠堆生长少见, 细胞质嗜碱性降低。显示维胺酸作用于 SGC-7901 细胞后无论从细胞表面、形态结构、生长特性, 还是从生物化学等方面, 均使其恶性程度降低, 并获得相对正常的表型。

4 对癌细胞运动侵袭的影响

侵袭、转移行为是恶性肿瘤最本质的特性, 是区分肿瘤良性或恶性的确切标准。阻断或控制侵袭和转移中的一个或多个关键性环节, 将可有效地控制肿瘤。

高进等报告, 维胺酸作用后小鼠前胃癌细胞球体数明显增多, 12 h 到 60 h 球体运动计算显示, 维胺酸组比对照组向周围主动移动距离小, 说明药物使肿瘤细胞间的同质性粘附能力得到提高, 明显抑制细胞运动性^[21]。但维胺酸对不同癌细胞及其亚系与几种基底膜成分异质性粘附的影响并不一致, 可能与肿瘤细胞亚群的异质性有关。用人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 母系及侵袭能力为高、中、低度的克隆株 L₂、H₂、L₄ 检测, 维胺酸用药 15 天, 4

个细胞株体外侵袭力明显减弱^[23]。用 MFC 细胞进行抗侵袭实验发现, 对照组细胞与器官块接触培养 24 h 即出现 I ~ II 级侵袭, 维胺酸组仅 1 例出现 I 级侵袭, 3 例仍停留在 0 级, 继续培养 3、5、7 天, 用药组的侵袭程度均低于对照组。肾包膜下移植模型上观察到, MFC 细胞移植后 3 天, 维胺酸组仅 1 例出现 I 级侵袭, 4 例为 0 级, 而未用药组侵袭已达 I ~ II 级, 第 5 天, 第 7 天时两组侵袭程度均有显著差别。维胺酸能明显地抑制小鼠前胃癌细胞 MFC 与人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 等细胞系株的体外侵袭能力, 说明维胺酸在肿瘤细胞的侵袭环节有一定的阻断作用。维胺酸作用后细胞形态均出现明显改变, 特别是细胞表面结构变化明显。光镜下 MFC 细胞由多角型为主的上皮细胞型转变为成纤维细胞型, 细胞密度降低, 局部细胞出现极性。扫描电镜观察到药物处理后的细胞微绒毛较丰富, 丝状伪足较多, 且末端常见圆形膨隆状结构。而对肿瘤细胞表面多为褶皱状伪足, 仅有少量微绒毛, 尚可见多量叶状伪足^[19]。人鼻咽癌 CNE-2Z、L₂、L₄ 细胞在维胺酸作用 15 天后光镜下虽未见明显形态学改变, 但透射电镜看到, 细胞胞浆中尽管仍含有大量游离核糖体, 但髓样小体增多, 大部分细胞胞

浆内可见粗大的张力纤维束^[24]。

有关维胺酸抗侵袭、抗转移作用机理, 高进等对具有不同转移潜能的细胞株用药后 v-fos、ras^h、nm²³、Rb 等癌基因、抑癌基因的表达作了观察, 发现维胺酸作用对小鼠前胃癌细胞系 MFC 的 nm²³ 表达明显促进, myc 基因表达受到抑制, fos 基因表达升高, 而在人鼻咽癌细胞母系及高转移克隆株和低转移克隆株的各细胞基因表达却不尽相似^[23]。此种现象如何解释尚待深入研究。刘玉琴等报告小鼠肺腺癌 LA795 母系及克隆株细胞 LA₁、LA₅ 胞内游离 Ca²⁺ 浓度与维胺酸作用有一定相关性^[25]。

5 结 语

大量药理实验表明维胺酸可通过多种途径抑制癌发生的各个阶段, 尽管对维胺酸作用机理还需深入探讨, 但维胺酸的癌化学预防作用在多种动物模型得到了证实。维胺酸与维甲酸等药物比较, 毒性小, 疗效肯定是其特点, 临床试用受到了医生和患者的好评, 其临床试用效果如表 1 所示。相信, 维胺酸的问世将对我国癌化学预防工作的开展起到推动作用。

表 1 维胺酸临床试用效果^[2,4,5,7]

Table 1 Clinical trial of N-4- (carboxyphenyl) retinamide

病 种	组 别	例 数	疗 效				有效率/%
口腔白斑	84.0**	维胺酸	50	显效 15	好转 27	无变化 8	恶化 0
	16.7	安慰剂	30	0	5	25	0
消化道粘膜	维胺酸	103	显效 73	有效 19	无效 11	恶化 0	89.3**
不典型增生	丽珠得乐	30	5	7	18	0	40.0
子 宫 颈	维胺酸	36	消失 21	减轻 4	无变化 11	癌变 0	69.4
	冷冻治疗	80	32	21	26	1	66.3
不典型增生	维胺酸	35	27	0	8	0	77.1**
	消炎药	39	9	0	14	16	24.3
外阴白色病损	维胺酸	130	痊愈 15	显效 105	改善 4	无效 6	95.4*
	5-Fu 涂抹	32	3	19		10	68.8

有效率为“显效+有效”或“显效+好转”; * 统计学比较 $P < 0.05$; ** 统计学比较 $P < 0.01$

致谢: 维胺酸研究过程中承蒙全国很多医、药科研单位和临床医院大力协助, 谨表谢忱!

参考文献

[1] 徐世平, 郭宗儒, 袁占亮等. 防癌药物的研究——

维生素甲酸衍生物的合成 [J]. 药学报, 1981, 16 (9): 678~686

[2] 孙 正, 沈胜利, 刘晓勇, 等. 维胺酸治疗口腔白斑的临床和实验研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 1996, 31 (3): 185~187

- [3] 唐杰清, 凌天牖. 国产维胺酸治疗口腔癌前病变的报告 [J]. 牙病防治杂志, 1994, 2 (9): 23~25
- [4] 赖鼎元, 刘海兰, 李道芬, 等. 维胺酸治疗消化道粘膜非典型增生的研究 [J]. 临床消化病杂志, 1994, 6 (2): 59~60
- [5] 陈瑞娣, 丁爱华, 韩锐. 维胺酸阻断宫颈癌前病变发展的研究 [J]. 中国预防医学杂志, 1994, 28 (2): 75~77
- [6] Han R. Highlights of the cancer chemoprevention studies in China [J]. Preventive Medicine, 1993, 22: 712~722
- [7] 付招娣, 李燕, 韩锐. 癌化学预防药维胺酸临床研究 [J]. 中国肿瘤临床, 1995, 22 (增): 261~263
- [8] 郭昌月, 安兵, 付招娣, 等. 维胺酸对二甲基苯蒽/巴豆油诱发皮肤乳头状瘤的抑制作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8 (4): 284~288
- [9] 蔡海英, 张金生, 崔小邢. 新维生素甲酸衍生物抑制小鼠前胃鳞状上皮癌变的研究 [J]. 药学学报, 1981, 16 (9): 648~653
- [10] 王洪伟, 杨德安, 李慎琴, 等. 维胺酸对膀胱肿瘤的抑制作用 [J]. 中华实验外科杂志, 1996, 13 (2): 101~102
- [11] 臧梦维, 钱玉珍, 刘桂亭, 等. 维胺酸对交链孢醇单甲醚致突变性的抑制作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1991, 7 (6): 617~621
- [12] 祁元明, 刘桂亭, 钱玉珍, 等. 互隔交链孢霉素对人胚肺 2BS 细胞 DNA 的损伤作用及维胺酸 III 号的抑制作用 [J]. 中国病理杂志, 1991, 7 (4): 396~399
- [13] 路莹, 韩锐. 蛋白激酶 C 在维胺酸诱导 HL-60 细胞分化中的作用 [C]. 第四次全国肿瘤学术会议文集, 北京: 万国学术出版社, 1990
- [14] 潘琼婧, 王瑞珍, 薛新华, 等. 维甲酸和维甲类 II 号对体外人癌细胞 Eca109 的增殖与分化的效应 [J]. 中国医学科学院学报, 1984, 6 (2): 100~102
- [15] 宁爱兰, 潘琼婧, 苏树芸, 等. 维胺酸对食管癌上皮细胞株 ECa109-C₃ 作用的研究. 中华肿瘤杂志, 1986, 8 (1): 11~13
- [16] 宋争平, 刘友华, 韩锐, 等. 维胺酯和维胺酸对人早幼粒白血病细胞 (HL-60) 的分化诱导作用 [J]. 药学学报, 1984, 8 (8): 576~581
- [17] 韩锐主编. 抗癌药物研究与实验技术 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997
- [18] 司静懿, 刘青杨, 李昆, 等. 维胺酸和二甲基亚砷联合作用癌细胞疗效原理的电镜组织化学研究 [J]. 中华物理医学杂志, 1990, 12 (1): 43~45
- [19] Han R, Jiao L, Lu Y, et al. Evaluation of N-4 (Hydroxycarbophenyl) retinamide as a cancer prevention agent and as a cancer chemotherapeutic agent [J]. In Vivo, 1991, 4: 153~160
- [20] 曹鉴, 高进. 维胺酸对小鼠前胃癌细胞恶性表型的逆转作用及其机制的研究 [J]. 中国医学科学院学报, 1994, 16 (6): 425~433
- [21] 韩立群, 高进, 董化一, 等. 人鼻咽癌细胞胞质内骨架系统的观察和维胺酸作用后对其影响的研究 [J]. 解剖学报, 1994, 25 (4): 394~397
- [22] 陈俊霞, 杨抚华. 维胺酸对人胃癌细胞 SGC-7901 的分化诱导作用 [J]. 华西医科大学学报, 1996, 27 (3): 286~290
- [23] 高进. 不同转移性癌细胞与其相关因素的相互关系及维胺酸作用后影响的研究 [M]. 肿瘤防治状况与进展, 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995
- [24] 韩立群, 高进, 董化一, 等. 维胺酸对人鼻咽癌细胞形态及部分生物学特性的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 1995, 17 (5): 353~358
- [25] 刘玉琴, 顾蓓, 高进. 不同转移潜能肿瘤细胞内 Ca²⁺ 浓度的测定及维胺酸的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11 (3): 259~263

Studies on Cancer Chemoprevention of Retinamide R II

Fu Zhaodi, Han Rui

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

[Abstract] N-4- (carboxyphenyl) retinamide (R II) is a new drug developed by the Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. The cancer chemopreventive action of R II is reviewed in this paper. The multicenter clinical trials indicated that R II was effective against premalignancies such as oral leukoplakia, vulvar leukoplakia, dysplasia of the uterine cervix and stomach. Preclinical studies demonstrated that R II was a potent anti-mutagenic and anti-promotion agent. It has significant protective effects on chromosome

aberration, and can inhibit ornithine decarboxylase (ODC) activity induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-3-acetate (TPA) and decreases protein kinase C (PKC) activity. In a panel of experimental models including DMBA induced buccal pouch carcinogenesis in hamster, DMBA and croton oil-induced skin papilloma, nitrosamine induced forestomach carcinogenesis in mice, and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) induced bladder carcinogenesis in rats, it was demonstrated that R II was a potent anti-carcinogenic agent. Electron microscopic studies and cell cycle kinetic analysis revealed that R II could decrease malignant degree of tumor cells in terms of cell morphology and growth characteristics, and tumor cells differentiation. Action mechanisms studies indicated that R II inhibited the expression of oncogene c-myc and enhanced the expression of c-fos.

In summary, R II is a promising chemopreventive agent in terms of its anticarcinogenesis activity and clinical efficacy for the treatment of oral leukoplakia and vulvar leukoplakia.

[Key words] retinamide R II; cancer; chemoprevention

我国 SiC 异质外延材料的质量取得突破性进展

[本刊讯] 宽能带隙 SiC 属于第三代半导体材料。SiC 器件具有比硅器件或 GaAs 器件更为突出的优点, 诸如更高工作频率, 更大的功率, 更高的工作温度, 更耐辐照。SiC 外延材料可以在硅衬底上生长, 其优点是硅衬底的价格低廉, 衬底尺寸大 (SiC 单晶一般仅为 $\phi 50$ mm, Si 单晶可达 $\phi 200 \sim 300$ mm) 等优点。在硅衬底上生长的 SiC 为立方结构, 通常用 3C-SiC/Si 来代表。3C-SiC/Si 是制造在高温和恶劣环境下能正常工作的传感器。例如温度传感器、气敏器件、压敏器件、加速度传感器等, 石油钻探要求能耐 300°C 的传感器, 汽车发动机要求耐更高温的传感器。这些要求是硅传感器不能胜任而必需采用 SiC 传感器。此外, 3C-SiC/Si 还可以作另一种宽能隙半导体——GaN 的外延衬底。所以 3C-SiC/Si 材料的生长一直吸引各国的注意。但是 SiC 和 Si 的晶格失配很大, 如果生长条件掌握不好, 则生长的 SiC 异质外延材料的缺陷密度大, 材料性能差, 所以如何生长出完整性好的 SiC 异质外延材料就成为人们追寻的目标。完整性由 X-射线双晶衍射的半高宽 (FWHM) 数值而得知。国际文献发表的 3C-SiC/Si 材料的半高宽值范围由 6037 弧秒到 830 弧秒。相应位错密度为 $10^{10} \sim 10^{11}/\text{cm}^2$ 。唯有美国 CREE 公司的 3C-SiC/Si 材料的 X-射线双晶衍射的 FWHM 达到 300 弧秒, 相应位错密度为 $1 \times 10^9/\text{cm}^2$ 。中国科学院半导体研究所碳化硅材料组在梁骏吾院士的指导下, 全组人员克服了各种困难, 终于掌握了技术诀窍, 在 2000 年第一季度已取得突破性进展。生长出的 3C-SiC/Si 外延材料的 X-射线双晶衍射的半高宽值已降至 480 弧秒, 相应位错密度已降至 $2.6 \times 10^9/\text{cm}^2$, 这是迄今为止最好的双晶衍射半高宽数值, 说明材料质量水平已处于国际最前列, 从而为这种新材料的应用和产业化打下了基础。目前, 用这种材料已生长出 GaN 单晶薄膜。该研究组目前正致力于器件应用和扩大生产的研究。