



真菌致癌问题

吴绍熙 李桓英

(江苏皮肤病防治研究所, 泰州)

真菌广布于自然界,迄今已发现约十万种。以往,在医学界除对少数致病性真菌进行研究外,对真菌的毒素及其对机体的影响则研究不多。自1961年发现黄曲霉毒素有致癌作用后,引起了人们的注意,到目前为止已发现真菌毒素不下一百种,随着肿瘤研究的不断发展,真菌在肿瘤发病学上的关系也日益受到人们的重视。

总的说来,真菌,特别是其毒素及代谢产物对某些肿瘤的发生和发展起着重要作用。但它必须经过一系列重要转变才能引起人体肿瘤:1. 其毒素或代谢产物进入机体;2. 在体内扩散、转化、贮存和排泄;3. 进行无害化代谢和激活代谢作用;4. 进入目标器官的细胞,代谢转化为“最终”的致癌物,并和目标器官细胞的结构相互作用;5. 目标器官细胞转化为肿瘤细胞;6. 转变的细胞发展为肿瘤并转移。因此真菌在复杂的肿瘤发病学中只起外因的作用,外因只是变化的条件,内因才是变化的根据,今天我们讨论真菌致癌问题主要是为了在肿瘤发病学中找出一些规律,从而更好的防治肿瘤。

肿瘤的发生和发展是一个复杂的过程,人体与环境的相互作用决定着肿瘤的发生和发展。根据联合国世界卫生组织的一个专业委员会的报告,至少有50%以上的肿瘤是由于环境因素引起的^[2]。环境中的化学致癌物质种类很多,自从1961年Lancaster^[3]实验证明某些黄曲霉毒素可导致大鼠发生肝癌以来,真菌毒素与癌症的关系已相继有许多报道^[1,4,5]。真菌已成为环境中致癌因素之一,特别是真菌毒素及其代谢产物与化学致癌物质,可能互有辅致癌性^[6]。这里仅对真菌致癌问题,作一简要介绍。

一、常见病原性真菌的致癌问题

就日前所知,不仅黄曲霉毒素,还有许多真

菌代谢致癌物质广布于自然环境中,1963年Blank^[6]及Just^[7]从麦格尼毛菌中分离出一种麦格尼黄素(Xanthomegnin),它是一种内酯类。1966年Blank等^[8]又从其他毛菌中分离得内酯类及羟酸。1967年该作者等^[9]又用近平滑假丝酵母(*Candida parapsilosis*)先以甲醇处理,再用碳酸氢钠提得的提取物注射于16个小鼠,结果6只小鼠于局部注射部位发生肉瘤,而当将近平滑假丝酵母先以石油醚及乙酸乙酯处理,再用甲醇提取,则可在另外3只小鼠皮下注射的部位诱发肉瘤,而且发生时间更早。

1968年Blank等^[10]又将5属13种致病性真菌的各种提取物注射于小鼠,引起肉瘤和促进白血病及肺部肿瘤的发生,其中特别是白色假丝酵母和近平滑假丝酵母,更易引起肿瘤。

1972年,日本岩田和夫也进一步实验证明白色假丝酵母的致癌作用^[11],并将试验动物中常见的致癌真菌毒素归纳如表1。

表1 实验动物常见的致癌真菌毒素

毒 素	实验动物	引 发 肿 瘤
展青霉毒素	大 鼠	肝脏肿瘤
岛青霉毒素	大 鼠	肝脏肿瘤,肝脏肉瘤
岛青霉毒素	小 鼠	肝脏肿瘤,网状内皮细胞瘤
黄米毒素	小 鼠	肝脏肿瘤,网状内皮细胞瘤
黄曲霉毒素	大 鼠	肝脏肿瘤
黄曲霉毒素	鱈 鱼	肝脏肿瘤
黄曲霉毒素	雪 貂	肝脏肿瘤
黄曲霉毒素	豚 鼠	肝脏肿瘤
杂色曲霉毒素	大 鼠	肝脏肿瘤,胆管瘤

除上述这些毒素外,一些青霉菌的产物,如灰黄青霉菌所产生的灰黄霉素,也可致癌。据1967年Epstein等^[32]的实验证明,于小鼠皮下注射灰黄霉素,虽然其量低于人体每日每公斤的服药量(总量2.75—5毫克),但如持续应用6个月以上,很易致癌。病理可见肝正常结构破

坏,细胞浆及核内有包涵体,胞浆嗜碱,细胞多形性变性及坏死等。雄鼠发病率较高,病变与剂量成正比^[33]。DeMetteis 等^[35-37]于小鼠饲料中加入 1.0—2.5% 灰黄霉素,严重者可见大小不等的肝脏肿瘤,大的直径可达 0.5—1 厘米,停药后四个月也不能恢复。同时发现小鼠在长期内服大量灰黄霉素后,不仅发生卟啉代谢障碍,且可出现肝肿大、肝硬化、肝脏肿瘤等。病理可见肿瘤及外观正常的肝组织内均有细胞核及细胞浆异常。肝癌可能是由于:1. 在灰黄霉素影响下,肝内卟啉不断积蓄超过胆汁对其溶解度,而沉积于肝内很多分支胆管中,胆管上皮增生,压迫四周组织,造成坏死,胆汁分泌不畅而造成胆汁性肝硬化;2. 灰黄霉素本身可对细胞有丝分裂直接影响而致癌。有人还发现灰黄霉素能增加甲基胆蒽对皮肤的致癌性。此外,还有一些其他致癌因素的报道。

二、黄曲霉毒素的致癌问题

目前真菌致癌研究得最多。而且在实验动物中比较肯定有致癌作用的,主要是黄曲霉菌所产生的黄曲霉毒素一类物质。

一、致癌部位

1961 年 Lancaster 最先报道霉变花生粉的致癌作用^[3],他用 20% 的巴西霉变花生粉给 11 只刚断奶的大白鼠持续喂饲 7 个月,结果 9 只大鼠发生了肝脏肿瘤,尸检可见肝比正常大二倍,表面有棕黄色结节,并有 1—2 毫米大小的黄色病灶,结节内有肿瘤组织形成。这一结果后来进一步被 Butler^[12] 以及 Barnes 等^[13] 所证实,他们用含 0.7—0.8ppm 黄曲霉毒素的花生喂饲大鼠,相当于每日吃 10 微克,于 89 天后实验鼠都诱发了肝癌,如果按每日每公斤体重 15 微克的黄曲霉毒素 B₁ 连续喂饲,68 周后所有雄大鼠都发生了肝癌,80 周后所有雌大鼠也发生了肝癌,如果每日服 1,400 微克,连续 10 日后即停止服用,则到 35—80 周时只有少数大鼠发生肝癌,这说明性别不同的动物对黄曲霉毒

素的敏感性也不同。

黄曲霉毒素 B₁ 引起的肝脏肿瘤有三种类型:1. 黄色实质瘤,2. 分叶性肝癌,3. 含血液及胆汁的囊肿。用黄曲霉毒素(每天 36.5 或 75 微克)喂饲怀孕母鼠至分娩后 10 天为止,分娩 10 天后幼鼠再喂以正常饲料,观察黄曲霉毒素通过胎盘和奶汁对幼鼠的致癌作用,结果高剂量饲养的因患肺炎死去,存活的幼鼠分别在各系统发生良性、恶性肿瘤和肿瘤样病变,其中垂体肿瘤占 39%,肝脏肿瘤占 11%,但后者占所发生各种恶性肿瘤的 14.9%^[14]。

如果用出生 7 天的雏鸭作实验,当每公斤体重用 700 微克黄曲霉毒素 B₁,连续喂饲 14 个月时杀死,可见肝萎缩,并有 1—2 毫米大小的黄色灶性病变,有的发生 1—3 厘米大小的黄色结节,在灶性病变中有淋巴细胞集聚,大结节则为肝癌组织,雏鸭的肝癌有两种类型:一种为细胞性肝癌,癌细胞很大,胞浆呈泡沫状,有巨大的细胞核及明显的核仁;另一种为胆管细胞性肝癌,其中有增生的小胆管上皮细胞。分化较好,形成团块,外有纤维组织包围。另据 Wogan 报道^[15],用含黄曲霉毒素 30ppb 的饲料喂饲雏鸭,14 个月后,在存活的 11 只鸭中有 8 只发生了胆管细胞性肝癌。我国广西医学院将黄曲霉菌污染的食物掺入饲料喂养大白鼠 200 只,经 6—15 个月,80—100% 出现肝癌,而对对照组无一发病,又将黄曲霉毒素提出喂饲 29 只小鸭,2—3 天全部发生肝坏死出血死亡,对对照组则无一死亡。

1967 年 Lewis 等^[16]发现豚鼠在喂饲霉花生粉三年半后发生细胞性肝癌。在硬头鱒鱼中也发现有肝脏肿瘤、组织学显示肝细胞癌偶可转移到肾脏、鳃及其他部位,并发现其肝病爆发似与某种混合干饲料有关。而后来又发现在非人工饲养的鱒鱼鱼群中几乎不发生肿瘤,即使在老的鱒鱼中也不发生肝脏肿瘤,后来又对有肝癌发生的鱒鱼饲料进行分析,发现与棉籽粉有关。

实验表明,棉籽粉是诱发鱒鱼肝癌的主要因素。经化学分析及生物鉴定,证实上述试验的

棉籽粉中混有黄曲霉毒素,后来又发现棉籽粉适于黄曲霉的生长。这些就对人类的类似肿瘤提供了自然模型。也有报道在饲料中混以黄曲霉毒素 B_1 0.5ppb 喂养 116 条鳊鱼一年后,有 37 条发生肝癌,而用含 0.5ppb 的黄曲霉毒素 G_1 喂养时,则在 114 条中仅 5 条发生肝癌。剂量加大发病率也相应增大。但并不形成比例关系。

喂小狗黄曲霉毒素复合物(含 B_1 37.5%, B_2 5.4%, G_1 17.1%, G_2 1.0%),每日每公斤体重喂 1 微克或 5 微克,每周喂 5 日,10 周后未出现黄曲霉毒素中毒症状,但在每公斤体重喂 50 微克的小狗则出现黄疸,凝血酶原时间延长,病理可见胆管上皮细胞增生,门静脉区有胆色素沉积,在中央及门静脉周围有多数血管形成,在每公斤体重喂以 500 微克的两只小狗中,一只在第二天死去^[17]。两只母猪分别在分娩后第四天喂以每公斤体重 0.234 微克和 0.0077 微克的黄曲霉毒素,高毒组母猪血清酶活力升高,行动懒呆,生下的小猪生长缓慢^[18]。

猴子在急性黄曲霉毒素中毒时血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶活力升高,说明对肝脏有影响,肺中病理变化可见出血、坏死和大量脂肪沉积^[19]。最近 Gopalan 等^[20]报告,雄性猕猴经口服亚急性中毒剂量的黄曲霉毒素(200 微克/日),五年半后两只中有一只发生了巨细胞性肝细胞癌,并有多发性转移,但 Cuthbertson 等^[21]用黄曲霉毒素喂饲狒狒,三年未能诱致肝癌,在存活动物中,只发现有结节性肝硬化。

对黄曲霉毒素 B_2 、 G_1 、 G_2 、 M_1 、 M_2 等的致癌作用,目前了解还不多,从一些资料说明 B_2 比 B_1 致癌性低, G_1 和 B_1 一样,可诱发肝癌,至于 G_2 、 M_1 、 M_2 是否致癌,迄今尚无足够资料, B_2 及 G_2 的相对含量极微,对实验动物的毒性还不甚了解^[30]。

1969 年 Wogan 等^[15]将黄曲霉毒素 B_1 纯品分别以 1ppm、0.3ppm、0.15ppm 加入高度纯化的大鼠饲料中,41 周后 177 个鼠中有 14 个鼠出现肝癌,其余的也有进行性癌变。实验说明黄曲霉毒素致大鼠肝癌作用很强,小剂量反复摄

食,虽然总量仅及大剂量的 1/30,而肝癌出现时间仅比大剂量组推迟一倍。大鼠由高剂量黄曲霉毒素 B_1 诱发的肝癌,对胎甲球蛋白反应,四只大鼠均呈阳性结果,而由低剂量引起的大鼠肝癌对胎甲球蛋白反应阳性率则甚低,甚或出现假阴性反应^[33]。黄曲霉毒素对低蛋白饲养的大鼠比高蛋白饲养的大鼠更易出现肝癌,而且症状也较重。低维生素饲料中(含 0.1ppm 黄曲霉毒素 B_1),连续吃 24 个月后,肝癌发病率比高维生素组低,但低维生素组可出现结肠癌^[22]。

黄曲霉毒素除了可诱发动物的实验性肝癌外,还可偶见其他部位也同时发生肿瘤,其中有些是恶性肿瘤,如肺鳞状上皮细胞癌、结肠粘液性癌、唾液腺癌、胃腺癌、泪腺癌、睾丸间质细胞瘤以及唾液腺良性瘤等,有时黄曲霉毒素还可在大鼠身上诱发各种纤维肉瘤,且可移植成活。

各种黄曲霉毒素在结构上都很相似,都有一个糠酸呋喃(Furofuran)的基本毒性结构和一个香豆素(Coumarin),后者可能具有致癌作用^[23]。从其 LD_{50} 可知其有剧毒,但各种实验动物的敏感性不一,以雏鸭最敏感,豚鼠较大鼠敏感。羊最不敏感。动物中毒部位主要在肝脏,所以是一种肝脏毒,在哺乳动物的细胞培养液中每毫升加入 0.3 微克黄曲霉毒素,即可使细胞死亡,故又是一种细胞毒。

二、黄曲霉毒素在机体代谢中的变化

大鼠口服黄曲霉毒素后易被胃肠道吸收,饭后二小时即在肝及血中达最高峰,并很快在肝中代谢,其产物大部由胆汁及大小便排出。猴的实验证明:黄曲霉毒素能到肝、心、肾等脏器,还可入脑引起脑瘤^[24]。将吃黄曲霉毒素的母牛或母鼠的奶汁喂饲雏鸭,发现奶中含有黄曲霉毒素 B_1 的衍生物 M_1 ,两者对雏鸭的 LD_{50} 相同。

最近又从吃黄曲霉毒素 B_1 动物尿中分离出黄曲霉毒素 P_1 ,是 B_1 经葡萄糖苷酸酶水解去甲基化的产物,黄曲霉毒素 B_1 在尿中排出约为摄入量的 20%,用示踪的黄曲霉毒素 B_1 饲养母牛,发现其在体细胞中代谢形成黄曲霉毒素 M_1

及 G_1 , 母牛如喂以黄曲霉毒素 B_1 5 毫克则在其每升奶中只 3 微克黄曲霉毒素 M_1 被检出。Wogan 等^[25]用 ^{14}C 标记的黄曲霉毒素 B_1 研究其在组织内的分布和排泄情况, 发现不论在黄曲霉毒素 B_1 的环上标记或甲氧基标记, 在 24 小时内排出约 70—80%, 两者主要差别在于甲氧基标记的有 26% 以 CO_2 形式回收, 而环上标记的只 0.5% 以 CO_2 形式被回收。最高的放射活性基在肝中, 约在服用后 30 分钟即可达到, 随后是一个急剧衰减, 但放射性却在肝中持续 24 小时。用 3H 标记的黄曲霉毒素 B_1 作放射自显影, 显示相当大量黄曲霉毒素 B_1 集中于肝的中央小叶区, 但未引起坏死。肝周围区也同样有测得。也有人用 3H 标记的黄曲霉毒素 B_1 掺入肝蛋白、RNA 及 DNA, 发现均可与之结合, 在 6—12 小时累积增至最高峰, 这样的高水平至少可维持 24 小时。值得注意的是, 这种放射性在肝蛋白中可存在一月之久。也有研究证明: 黄曲霉毒素可在体内急速移行, 并与组织成分结合, 不被排出而在体内存在数周, 其与细胞的相互作用还不清楚。

当用 3H 标记黄曲霉毒素 B_1 及 G_1 于大鼠摄入后进行追踪观察, 发现它可进入肝、肾、脾、肠等脏器组织中的 RNA 及 DNA, 并与之结合, 尤其是在肝中, 于摄入 6 小时后, 肝脏蛋白结合的黄曲霉毒素 B_1 可达 10% 左右。

三、黄曲霉毒素的生化作用

黄曲霉毒素首先可使肝 RNA 及 DNA 合成明显受抑制。随后 RNA 及 DNA 的多聚酶也受抑制, 蛋白合成也降低, 其对核酸多聚酶的抑制可能是毒性直接对酶本身作用的结果, 并能间接改变 DNA 模板活性, 随之形成毒物-DNA 复合物。现已了解黄曲霉毒素 B_1 对 DNA 的抑制作用与更生霉素 (Actinomycin D) 对 DNA 的作用相似^[26], 可能是阻断 DNA 和蛋白的合成。

1963 年 Smith 等^[27]研究黄曲霉毒素 B_1 在大鼠中诱发某些生化变化, 在大鼠及雏鸭肝脏切片中证实用 ^{14}C 标记的亮氨酸进入肝的结合被黄曲霉毒素 B_1 所抑制, ^{14}C 标记的乳清酸掺入

RNA 的结合也被黄曲霉毒素 B_1 所抑制, 且先于亮氨酸。此外, 黄曲霉毒素还可使小鸡血浆白蛋白减少。

黄曲霉毒素的致癌作用可被一些条件抑制或促进, 如高蛋白食物可减轻其毒性。有人认为黄曲霉毒素引起的肝脏肿瘤, 是由于它与吡哆酸相拮抗。动物在垂体切除后喂以霉变花生粉 (含黄曲霉毒素 B_1 5ppm), 72 周末能诱致肝癌, 而对照组却发生了肝癌, 这可能是因垂体切除后新陈代谢低下所致, 因此, 认为黄曲霉毒素要经过代谢后才能致癌。一般认为, 反复作肝脏活检或肝部分切除都不能引起动物肝癌, 但在动物肝脏部分切除后再予黄曲霉毒素就能引起肝癌。有人在大鼠肝脏部分切除后 6 小时即给予黄曲霉毒素, 结果甚少引起肝癌, 如在肝部分切除 24 小时后再给黄曲霉毒素则发生肝癌的机会大增。这说明肝脏部分切除后经较长时间当剩余肝脏组织再生活跃时, 黄曲霉毒素发挥了更大作用, 故认为再生过程对黄曲霉毒素的致癌性有特殊意义。

有人发现在某些缺乏亲脂性物质地区, 特别是甲硫氨酸和维生素 B_{12} 缺乏时, 就可能有黄曲霉毒素及肝脏肿瘤并存, 故认为黄曲霉毒素致癌与亲脂性物质的缺乏有关, 再次提示黄曲霉毒素诱发肿瘤, 要通过代谢作用。

在鲑鱼体内还发现黄曲霉毒素能使酸性磷酸酶及碱性磷酸酶活性增强。用每公斤体重 800 微克的黄曲霉毒素喂小鸡 2—6 周后, 发现其肝中琥珀酸脱氢酶降低, 这些酶的活性和黄曲霉毒素的关系还不很清楚。近来有人在鲑鱼饲料中加入极少量的黄曲霉毒素 B_1 时并不致癌, 而同时又加入少量的环丙烯脂肪酸喂养 20 个月, 约 40—50% 的鲑鱼发生了肝癌, 有关环丙烯脂肪酸增加黄曲霉毒素诱癌率的机理, 还有待阐明。

用非洲猕猴肾小管上皮细胞作组织培养, 在加入黄曲霉毒素 B_1 24—48 小时后, 可见其使培养细胞的胞浆发生空泡, 核发生碎裂, 而核分裂减少, 并阻碍染色体分开。对因黄曲霉毒素 B_1 中毒的鼠肝脏进行超微结构研究时, 可见其

对细胞的粗糙内质网发生严重裂解,随后坏死,并诱致形成核仁帽,还损伤了蛋白核糖体,可见到枯否氏细胞也受损伤。这些研究证明:黄曲霉毒素进入有机体后可到达许多重要器官,尤其是在肝中,可与细胞主要成份 RNA、DNA 及蛋白质结合,并受到一些体内外因素的影响。

由于黄曲霉毒素对鱼、鸟及大动物能诱发癌症,同时黄曲霉及其他可产生黄曲霉毒素的真菌,几乎在所有食品尤其是谷类上生长产毒,而且在某些地区和国家中的食物中黄曲霉毒素的含量很高,因而其肝癌发生率也相应增多。对黄曲霉毒素的致癌原理还有许多不了解的地方,有待深入研究。

三、其他真菌致癌问题

除常见的黄曲霉毒素外,还有许多其他真菌毒素可能同时在协同导致癌病发生,在食品中常见的致癌真菌毒素还有以下几种:

1. 岛青霉毒素 (Islanditoxin) 1959 年佐藤首先在黄米中分离得岛青霉菌,后于 1961 年分离并确定了其毒素的化学结构^[28]。此毒素溶于水,曾将其污染的霉米以 1%、10%、30% 和 100% 分别掺入小鼠饲料,终生喂养,结果 100% 组小鼠于 3—8 天内死于急性肝萎缩,而其他较低量组小鼠在晚期 220—600 日内出现肝硬化。大鼠试验也得相似结果。在 1% 组也有少数小鼠肝硬化,说明此毒素可致急性肝萎缩、慢性肝硬变等。最近浦口及上野二人证明实验动物长期用较低量岛青霉毒素也可诱发肝癌,这在另一用有岛青霉毒素的饲料喂养大鼠的实验中得到证实。

2. 黄米毒素又名黄天精 (Luteoskyrin) 也是岛青霉菌所产生,为脂溶性,化学结构也已确定,其毒性比岛青霉毒素低且作用慢,小量长期摄入可致实验动物肝癌^[29]。

3. 杂色曲霉毒素 (Sterigmatocystin) 是杂色曲霉菌、构巢曲霉菌和双极菌所产生的代谢物,已分离并确定化学结构,与黄曲霉毒素很相似,也有糠酸呋喃和一个与香豆素相似的氧杂蒽酮

(Xanthone) 结构,并证明将此毒素注射于大鼠皮下可致癌,另一实验证明此毒素约具 1/250 的黄曲霉毒素 B₁ 及 G₁ 复合物的致癌性,当用胃管灌入此毒素或通过饲料,每鼠每日用 0.15—2.25 毫克历 52 周,50 只大鼠有 39 个生存到 42 周时均已发生肝细胞癌。在南非饲料中曾分离出构巢曲霉菌及两极菌,从这些饲料中也分离得杂色曲霉毒素。此毒素对雏鸭及 Zebra 鱼苗毒性很强,几乎与黄曲霉毒素相同^[23]。Pitout 称^[30]摄入黄曲霉毒素 20 天后大鼠肝脏 DNA 酶 II 活力增加 8.8 倍,但不影响 DNA 酶 I 活力,杂色曲霉毒素则对此二 DNA 酶的活力都没有影响。

4. 红青霉毒素 B (Rubratoxin B) 为红青霉菌的代谢物,化学结构已确定,曾从霉玉米中分离得来,能引起猪及家畜肝和肾充血及出血,对小鼠、豚鼠、家兔及狗也能引起中毒性肝炎。红青霉毒素 B 本身虽然不引起肝癌,但对黄曲霉毒素对实验动物的致癌性有协同作用^[29]。

上述这些只是可能引起癌变的主要真菌毒素,其他如由鲜绿青霉菌 (Penicillium viridicatum) 产生的毒素对豚鼠也可引起肝脏损伤,胆道细胞增生和病灶性肝细胞坏死等^[31],在这些基础上也可能引起癌变。又如环氯霉毒素 (Cyclochlorotin) 和展青霉毒素 (Patulin) 也可致癌。

参 考 资 料

- [1] 孟昭林: 中华医学杂志, 53 (7): 434, 1973.
- [2] Boyland, E.: *Progress in experimental tumor research*, 11:222, 1969.
- [3] Lancaster, M. C. et al.: *Nature*, 192:1095, 1961.
- [4] Kraybill, H. F. and M. B. Shinkin: *Advan. Cancer Res.*, 8:191, 1964.
- [5] Haiver, J. F.: *Mycotoxin in Foodstuff*, 209, Cambridge, Mass. HIT Press, 1965.
- [6] Blank, F. et al.: *J. Invest Dermatol*, 40:133, 1963.
- [7] Just, G. et al.: *Can. J. Chem.*, 41:74, 1963.
- [8] Blank, F. et al.: *Can. J. Chem.*, 44:2873, 1966.
- [9] Blank, F. et al.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 8:5, 1967.
- [10] Blank, F. et al.: *Cancer Res.*, 28:2276, 1968.
- [11] 岩田和夫: 日本细菌学杂志, 27: 1, 1972.
- [12] Butler, W. H.: *Brit. J. Cancer*, 18:756, 1964.
- [13] Barnes, J. M.: *Brit. J. Cancer*, 17:699, 1963.
- [14] Mordie, C. A.: *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 22:

- 332, 1972.
- [15] Wogan, G. N.: Progress in experimental tumor research, 11:134, 1969.
- [16] Lewis, G. et al.: *Vet. Rec.*, 80:312, 1967.
- [17] Amheracht, B. M. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18:579, 1971.
- [18] Cardeillac, P. T. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17:548, 1970.
- [19] Rao, K. S. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19:169, 1971.
- [20] Gopalan, C. et al.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 10:519, 1972.
- [21] Cuthbertson, W. F. J. et al.: *Brit. J. Nutr.*, 21:983, 1967.
- [22] Newberne, P. M. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22:280, 1972.
- [23] Rodricks, J. V.: *J. Agric. Food Chem.*, 17:457, 1969.
- [24] Dalizios, J. I. et al.: *Cancer Res.*, 32:2297, 1972.
- [25] Wogan, G. N. and P. M. Newberne: *Cancer Res.*, 27:2370, 1967.
- [26] Wogan, G. N.: *Cancer Res.*, 28:2282, 1968.
- [27] Smith, R. H. et al.: *Biochem. J.*, 88:50, 1963.
- [28] Bamburg, J. R. et al.: *J. Agric. Food Chem.*, 17:443, 1969.
- [29] Ciegler, A. et al.: *Advance in Appl. Microbiology*, 10:155, 1968.
- [30] Pitout, M. J. et al.: *Chem. Biol. Interact.*, 3:351, 1971.
- [31] Carlton, W. W. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 16:345, 1970.
- [32] Epstein, S. S. et al.: *Cancer Res.*, 28:2463, 1968.
- [33] Newberne, P. M. et al.: *Nature*, 240(5378): 240, 1972.
- [34] Epstein, S. S. et al.: *Cancer Res.*, 27:1960, 1967.
- [35] DeMetteis, F. and S. Remington: *Brit. J. Dermatol.*, 75:91, 1963.
- [36] Hurst, E. W. and G. E. Poget: *Brit. J. Dermatol.*, 75:105, 1963.
- [37] Leechhead, A. C. et al.: *Brit. J. Dermatol.*, 79:96, 1967.
- [38] Goldblatt, L. A.: *Implication of Mycotoxin. Clin. Tex.*, 5:453, 1972.