

加强肿瘤毒理学研究,降低环境致癌风险

姜允申,莫宝庆

关键词: 肿瘤; 毒理学; 环境

Strengthen Research on Tumor Toxicology to Reduce Risks of Environmental Carcinogenesis JIANG Yun-shen, MO Bao-qing (School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China) • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Key Words: tumor; toxicology; environment

据国际癌症研究组织(IARC)报道,2002年全世界新发肿瘤人数为1100万人,当年死亡病例达700万人,2008年全球新发病例和死亡人数分别增至1270万人和760万人,预计到2030年肿瘤死亡人数每年将达1.2亿。肿瘤已是排在全世界死亡率第一位的疾病。近20年来,肿瘤的发病率正以每年3%~5%的速度快速增长,肿瘤已成为影响人类健康的头号问题。

IARC 1970年就指出,80%~90%的人类癌症与环境因素有关,主要是化学因素,约占90%以上。目前,有关肿瘤的病因学研究也显示90%的肿瘤与环境中的致癌因素有关。2012年8月IARC公布了953种有害因素的致癌性评估,其中对人体有致癌作用的为108种(1组);可能对人体有致癌作用的为334种,包括很可能对人类有致癌作用的64种(2A组),有可能使人类致癌的272种(2B组);现有证据表明不能使人类致癌的有害因素为508种(3组);很可能是非致癌物的为1种(4组)^[1]。其中包括物理因素、化学因素及生物因素。毒理学是研究外源性化学物及物理和生物因素对生物有机体的有害作用及其作用机理与预防、救治或改善措施的综合学科。当今在肿瘤学的边缘学科中有肿瘤病理学、肿瘤药理学等,今后还必将出现肿瘤毒理学。应用毒理学的理论与研究方法研究肿瘤即为肿瘤毒理学。

肿瘤毒理学,是研究一切致肿瘤因素(物理、化学及生物因素)与生物机体交互作用,及其导致机体引发肿瘤损伤的临床特点、发病规律、致癌机理、外源化学物致癌效应的检测方法、化学致癌物的识别与评定与防治新措施的科学。它还研究生物标志物为早期诊断提供依据。毒理学与肿瘤医学在某些方面密切相关。

1 致癌因素的致癌作用靶向性研究

4-氨基联苯引发膀胱癌,乙肝病毒致肝癌,幽门螺旋杆菌致胃癌,r-射线致白血病,氯乙烯致肝血管肉瘤,苯致白血病,二恶英、亚硝胺、乙醇致肝癌,3,4-苯丙芘致肺癌、皮肤癌、胃

癌,苯胺染料致膀胱癌,二氧化硅致肺癌。可见,大部分致癌因素都有特定的靶器官,而且有的致癌因素可对多个器官致癌,有的一个器官多种因素均会引发其癌症。上述现象,究竟是什么原因所致,就需要由肿瘤毒理学从器官本身的原因(如解剖位置、入侵部位、血供情况、蓄积与贮留等)和化学致癌物的特点(如特异结构、特异化学性质、特殊的代谢产物、特殊代谢途径和通路以及器官修复能力等)来阐明。对同一种致癌因素,各人的反应也不尽相同,有性别、年龄、个体差异等。

2 探明致癌机理

毒理学工作者可利用毒代动力学、毒效动力学以及现代分子生物学技术来探明致癌机理。如2-乙酰氨基苄在肝脏代谢先形成N-羟化产物,再转变N-硫氧化的氨基苄,对人体器官无致癌作用;但当其被转运到膀胱后,易发生酸水解,成为具有活性的N-羟基氨基苄,则与人类膀胱癌发生有关。肿瘤毒理学工作者可以通过代谢组学了解化学物在体内的代谢链,探明其代谢产物谱,为揭示致癌机理提供依据。

外源性化学物的致癌机理分遗传和非遗传机制二类。目前认为细胞中cAMP/cGMP,离子通道,磷酸肌醇,MAPK及raf-MEK-ERK等信号通路与细胞增殖有关,这些信号通路受影响后,可使AP-1, NF- κ B等激活,引起细胞异常增生。金属镍的致癌机制之一即是通过活化钙调神经磷酸酶/T细胞核因子通路活化后NFAT进入细胞,与AP-1蛋白形成异二聚体,结合到靶基因调控区启动了下游基因表达导致肿瘤形成^[2-4]。

近年来在外源性化学物致癌的非遗传机制上有所突破,外源性化学物与细胞间信号分子结合,细胞缝隙连接通讯被阻断,改变了细胞生长的微环境,使癌前细胞逃避正常细胞对其生长的监控,而进行克隆化生长,最终导致肿瘤形成。细胞缝隙连接通讯,是邻近细胞介导细胞生长的调节通路,它对相邻细胞生长速度起调节作用,有些致癌化学物如苯并(a)芘等可选择性阻断这一通路而导致肿瘤形成。这是非基因毒性致癌作用。另外还有因感染、炎症、内分泌干扰、免疫抑制等非遗传机制影响着肿瘤的形成。

近年来又有端粒酶学说,端粒是染色体末端的DNA重复

[作者简介]姜允申(1940—),男,学士,教授;研究方向:铀毒理学、致癌物鉴定;E-mail: bqmo@njmu.edu.cn

[作者单位]南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166

序列,是染色体末端的一种特殊结构,在正常人体细胞中可随着细胞分裂而缩短,端粒酶可延长缩短的端粒增强细胞的增殖能力.致癌因子影响端粒酶,使合成端粒加速,增强了细胞增殖能力,故端粒酶可作为抗癌治疗的靶点^[5]。

3 致癌病因的探讨——检测和预测化学致癌物

化学致癌物对靶器官的致癌作用鉴定是一项艰巨、耗时、复杂的工作。常用的致癌物鉴定方法有三大类:短期试验、动物致癌试验和人类流行病学调查。对外源化学物的致癌性判断,除了可靠的流行病学调查外,一般在进行长期动物诱癌试验前,先进行致突变试验、恶性转化试验、短期致癌试验或(和)中期致癌试验。据此对该化学物的致癌性作出初步鉴定,结合人群流行病学调查资料,才能最后确定。近年来随着分子生物学技术的发展,转基因动物及替代试验在毒理学中的应用,为快速检测致癌物、促癌物及研究化学致癌机制提供了新的途径。

转基因小鼠模型,可对致癌物进行筛查并了解化学物与基因的相互作用。利用转基因小鼠和基因敲除小鼠建立的肿瘤模型,可使人们对肿瘤的发生、发展有更深入的认识。毒理学工作者可利用上述试验对外源性化学物的致癌性进行检测。随着基因组学技术的发展又为毒理学发展提供了良好机会,化学物与细胞靶点的相互作用会产生一系列先于细胞形态学变化的基因组表达的改变,靶点不同、基因组背景不同,引起基因表达的系列组合不同,呈现特征性“指纹性基因”组合表达,其中必含有毒性反应有价值的信息,据此可推断新化学物的致癌机制。利用基因指纹法可识别人体内一些可代表身份特征的特殊基因,不同人之间、同一人的正常细胞与癌变细胞之间的基因是不相同的,这种差异可像指纹一样具有唯一性,从而发现新的致癌化学物,德国科学家称基因指纹法为癌症治疗开辟了新途径。今后一旦建成强大毒理基因组学数据库,毒理学将变成数字化病理学,能显著提高人们预测使用化学物时所面临毒性的准确率。依据定量构效关系方法建立化学致癌物预测半数中毒剂量的计算模型^[5-6]。

4 寻找早期诊断指标

生物标志物(包括生理、生化、免疫、细胞和遗传方面的物质)在生物体与有害因素接触时发生改变。美国国家科学院将生物标志物分为接触标志物、效应标志物和易感标志物三大类。美国在2006年启动癌症生物标志物项目的研究。生物标志物可用于肿瘤的筛选、早期发现、早期诊断,从而提高治疗效果。崔蓉^[7]2004年对尿中2,5-己二酮作为职业接触正己烷的生物标志物进行了研究。2007年美国密西根大学的研究人员发现二种生物标志物 *hepsin* 和 *pim-1* 二种基因的蛋白表达来预测前列腺癌的预后^[8]。生物标志物不但可用于疾病早期诊断、预后评价,还可用于药物干预效果的评价。肿瘤标志物谱在未来肿瘤的诊治中将发挥重要作用。毒理学工作者对致癌化学物的生物标志物的研究在肿瘤医学中将发挥很大作用。新近发现 miRNA 与恶性肿瘤的发生、转移及进展有关。它在血浆中含量丰富,性质稳当,易于检测,可作为肿瘤诊断、治疗、预后的潜

在生物标志物。

5 肿瘤防治中毒理学的作用

治疗肿瘤药物的筛选离不开毒理学的指导。纳米药物的靶向治疗亦需要毒性鉴定、疗效观察。今后纳米药物可能成为治疗肿瘤的“导弹”。肿瘤纳米药物治疗将会成为肿瘤治疗中的一个热点,我国东南大学公共卫生学院毒理组的研究人员对纳米药物、磁性纳米载体的毒性作过许多研究^[9]。近年来转化毒理学的发展,通过对临床和临床前样本分析,发现毒性生物标志物,可尽早淘汰毒性大的候选药物,缩短新药开发时间和降低成本。另外在肿瘤的生物治疗、免疫、基因治疗等方面毒理学也可作出应有的贡献。

预防上,毒理学工作者可根据人群肿瘤遗传易感性和基因多态性资料,对职业人群工种选择提出建议,美国波士顿哈佛大学公共卫生学院研究人员对宿主易感性与色素膜恶性黑色素瘤之间相关性的研究表明,眼睛颜色浅,肤色白,能晒黑的宿主易患色素膜恶性黑色素瘤,因此这些人不宜长期在阳光照射下工作。

综上所述,在研究环境致癌因子中毒理学的作用不容忽视。加强肿瘤毒理学研究,可降低环境致癌风险。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans[M]. Geneva: WHO Press, 2012.
- [2] WITKIEWICZ-KUCHARCZYK A, BAL W. Damage of zinc finger in DNA repair proteins, a novel mechanism in carcinogenesis[J]. Toxicol Lett, 2006, 162(1): 29-42.
- [3] IRIGARAY P, BÉLÉPOMME D. Basic properties and molecular mechanism of exogenous chemical carcinogens[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(2): 135-148.
- [4] LOEB LA, HARRIS CC. Advances in chemicals carcinogenesis: a historical review and prospective[J]. Cancer Res, 2008, 68(17): 6863-6872.
- [5] BELIVEAU A, YASWEN P. Soothing the watchman: telomerase reduces the p53-dependent cellular stress response[J]. Cell Cycle, 2007, 6(11): 1284-1287.
- [6] VINEIS P, SCHATZKIN A, POTTER JD. Models of carcinogenesis: an overview[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(10): 1703-1709.
- [7] 崔蓉, 常元勋. 尿中2,5-己二酮作为职业接触正己烷的生物标志物的研究[J]. 国外医学: 卫生学分册, 2004, 31(2): 104.
- [8] ANDERSEN ME, AL-ZOUGHLOO M, CROTEAU M, et al. The future of toxicity testing[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2010, 13(2/4): 163-196.
- [9] 唐萌. 氧化铁纳米材料生物效应与安全应用[M]. 北京: 科学出版社, 2010.

(收稿日期: 2012-06-25)

(英文编审: 汪源; 编辑: 徐新春; 校对: 葛宏妍)