

广东地区人群对某些肿瘤的个体敏感性及其有关生物标记的研究

张 桥 胡毅玲 郭菊瑗 高坚瑞 高 扬

致癌作用的效应在不同个体之间的表现有明显的个体差异。在同样致癌因素作用下,个体反应的性质与反应的强度却有所不同,这就是对致癌作用敏感性的个体差异。肿瘤流行病学调查资料的结果表明:在一般地区,人类在多种致癌物的作用下,年肿瘤发生率约为 1‰,表明在人群中得到肿瘤的个体属于少数。吸烟是引起肺癌的重要因素,香烟的成分中有很强的致癌物,但在吸烟者中罹患肺癌者亦只占 10% 左右。可见对于肿瘤的发生,致癌因子固然重要,但个体敏感性的作用亦不容低估^[1]。对于对致癌作用敏感的个体若能及时发现,给予一定的保护措施,将会有效降低肿瘤的危害。有鉴于此,我室在近三年间在广东人群中研究了对肺癌和结肠癌个体敏感性的分子与细胞生物标记。其中部分可望用于实际。

一、细胞色素 P4501A1(CYP1A1)

CYP1A1 基因位于第 15 号染色体(15q22 - qter)。Kawajiri 和 Hayashi(1990)确定了 CYP1A1 基因有两种多态性^[2]。一种是该基因 3'端 PolyA 下游的 T₂₆₄被 C 所取代,形成一个 MspI 酶切位点。按照有无 MspI 位点分为:无 MspI 切点的野生型 A;杂合型 B 和有 MspI 切点的纯合突变型 C。另一种多态性是在第七外显子 5'端 A₄₈₈₉突变为 G,使第 462 编码异亮氨酸(Ile)的密码子 ATT 变为 GTT 编码缬氨酸(Val),形成三种基因型:Ile/Ile(II), Ile/Val(IV), Val/Val(VV)。MspI 的 C 型和 VV 型在西方人群中仅有 1% 左右,比较稀少。而在东方人群则比较高,约在 10%~15% 之间。在日本人群的研究表明:携带这两种基因型的个体患肺癌的危险性高于其他基因型。在吸烟者中若属于这类基因型患肺癌的危险性为其他基因型的 2~5 倍。我室胡毅玲等(1997)^[3]研究了广东地区原发性肺癌 59 例,以 1:1 配对分别与住院非肿瘤病人和健康人两组作对照。

在肺癌病人与对照组之间上述两类基因突变型未见有显著性差异,未能证实日本学者所作的发现。但若以吸烟状况作分层分析,非吸烟组 C 型携带者的比值比(OR)在于 2.43~2.91,显示在非吸烟人群中,C 型可能与肺癌敏感性有关。有肿瘤家族史的研究对象中,肺癌组内 VV 型频率显著高于对照组($P=0.009$)。提示有肿瘤遗传背景的 VV 基因型携带者对肺癌较为敏感,两者可能有协同作用。

二、细胞色素 P4502D6(CYP2D6)

CYP2D6 参与 30 多种药物的代谢过程。根据它代谢异哇胍(Debrisoquine, DB)的能力的差异,即口服 DB 10mg 后几小时内尿中代谢产物 4-异哇胍(4-HD)的数量与 DB 的比值($MR = DB/4-HD$)划分为强代谢型(EM 型, $MR < 12.6$)和弱代谢型(PM 型, $MR > 12.6$)。编码这一位点的基因在 22 号染色体长臂。我室高坚瑞等用 PCR 法(1996)^[4]观察了肺癌病人 55 例和健康人 47 例均属 EM 型。提示 CYP2D6 G→A 突变与肺癌敏感性无关。其后,我室高扬等(1997)^[5]用 PCR-RELP 法检查了 CYP2D6 第 1 外显子上的 C₁₈₈0→T 突变,使第 34 位的脯氨酸被丝氨酸取代,出现 CYP2D6Ch 变异型。在肺癌组(59 例)T₁₈₈/T 为 36%,对照组(73 例)为 48%;肺癌组 C₁₈₈/T 为 30%,对照组为 20%,两组的 C₁₈₈/T 比例基本一致。CYP2D6Ch 基因频率在肺癌组有下降趋势,需进一步样本予以确定。目前关于 CYP2D6 与肺癌敏感性关系研究所得结论是不一致的,有待于扩大观察例数作更多的探讨。

三、谷胱甘肽硫转移酶 M₁(GSTM₁)

GSTM₁ 定位与第 1 号染色体。有三种等位基因变异型,其中 GSTM₁ 缺陷型(0/0)最受注意。这一型表达无活性蛋白,导致 GSTM₁ 解毒能力缺陷。国外已有多量文献报告此种缺陷与肿瘤敏感性有关。我室郭菊瑗等(1995)检查广东籍人群 GSTM₁ 缺陷型出现率为 29.8% (14/47)。大肠癌病人为 33.3% (N=25),对照组为 26.1% (N=25),两组差别 P 值 > 0.05 。GSTM₁ 是否与大肠癌敏感性有关,

作者单位:中山医科大学卫生学院分子毒理学研究室

* 本研究为卫生部 1995 年立项课题

有待进一步确定。高坚瑞等在 33 例吸烟肺癌病人中属 GSTM₁ 0/0 型者有 23 人(69.7%), 吸烟健康对照组 GSTM₁ 0/0 型者为 20% (3/15)。在吸烟组肺癌的 OR 值为 10.45, 不吸烟组 OR 值为 0.41。提示 GSTM₁ 0/0 型者对肺癌敏感性增大。高扬等(1997)发现:若以不同病理分型作比较, 肺癌中腺癌病人组(41 例), 住院非肺癌病人组(59 例)和健康对照组(73 例), GSTM₁ 0/0 型分别为: 78.3%; 49.2% 和 49.3%。P 值分别为 0.017 和 0.015。OR 值分别为 3.72(1.22 - 11.35) 和 3.70(1.24 - 11.03)。表明具有 GSTM₁ 0/0 型者对肺腺癌敏感, 年龄愈低者危险性较大。

四、D15S114 微卫星多态性

在基因座中可出现二核、三核和四核苷酸的简单重复序列(SRS), 称为微卫星标记, 在人群中呈高度多态性, 并遵循孟德尔显性遗传规律。SRS 多位于基因的非编码区, 其功能尚不甚清楚。有认为可能影响基因的转录。D15S114 是位于 CYP1A1 所在染色体 15q22 - 24 上的 SRS, 有 6 个等位基因型, 在人群中杂合性约为 70%。胡毅玲等(1997)^[3]发现: D15S114 的(CA)_n 拷贝数小于 19 的频率在肺癌组为 13.6%, 而在健康对照组是 1.3%, $P = 0.022$, $OR = 5.57(1.028 \sim 29.84)$ 。表明(CA)_n 拷贝数小于 19 时可提高肺癌的危险性。目前文献尚未见有同类报告。

五、对博莱霉素(Bleomycin)诱变作用的敏感性

Hsu^[6]提出的博莱霉素诱变剂敏感性试验, 其结果实质上是反映了机体修复能力的差异。郭菊媛等(1995)^[6]对比了博莱霉素对肠癌病人 25 例, 健康对照组 25 例的诱变试验结果。发现平均每个细胞内染色体的断裂数(b/c)在 0.8 以上者, 肠癌组为 68%, 健康对照组为 20%。 $OR = 8.5$ $P > 0.001$; b/c > 1.0 时, 肠癌组比对照组高出 4 倍。 OR 为 10, $P < 0.001$ 。试验结果反映了肠癌病人修复能力下降,

因而 b/c 数量增多。

这种试验可能利用作为肠癌一个敏感性标记。Hsu 认为诱变剂敏感试验和一些与外环境直接接触的组织、器官部位肿瘤敏感性的关系是密切的^[7]。

肿瘤个体敏感性生物标记的研究是一个很有发展前途的领域。准确判别对某种肿瘤敏感者的存在, 就有可能有针对性地提供保护手段。可望有效地防止肿瘤的发生与发展。当前对于敏感性标记研究仍处于初步阶段。特异性敏感标记仍很少; 单一标记有时难以全面反映敏感性的水平, 需注意研究各个方面因素组合形成的综合敏感性; 对于肿瘤敏感性生成机制的研究有待加强。

参 考 文 献

- 1 Calabrse EJ. Genetic predisposition to occupationally related diseases: current status and future direction. Chap. 2 of Ecogenetics: Genetic predisposition to the toxic effects of chemicals. ED. by Grandjean P, et al. WHO Regional Office OF Europe. Chapman & Hall 1991 pp.21.
- 2 Kaajiri K, et al. Identification of genetically high risk individual to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P4501A1 gene. FEBS Lett, 1990, 263:131.
- 3 胡毅玲, 张桥. 细胞色素 P4501A1 基因及 D15S114 微卫星多态性与肺癌敏感性的研究. 中山医科大学国内访问学者 1997 年论文(待发表).
- 4 高坚瑞, 张桥. CYP2D6, GSTM1 遗传多态性与肺癌敏感性关系研究. 中山医科大学国内访问学者 1996 年论文(待发表).
- 5 高扬, 张桥. CYD2D6 和基因多态性与肺癌敏感性关系. 1997 年硕士论文(待发表).
- 6 郭菊媛, 等. GSTM1 基因多态性及 Bleomycin 综合敏感性与大肠癌易感性研究. 癌变、畸变、突变. 1996, 8:326.
- 7 Hsu TC, et al. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. Int J Cancer, 1989, 43:403.

(收稿:1997-08-10)