

多态、精子 DNA 重组频率等等。虽然在 EMS 成立之时已经在理论上认识了生殖细胞突变的意义,直到 1993 年这仍然是遗传毒理学中的主要挑战课题。

致癌机制的当前认识:遗传毒物与非遗传毒物

印木泉 第二军医大学卫生毒理学教研室 上海 200433

自 Ames 发表“致癌物和致突变物”一文后不久,他建立了用诱导的大鼠肝微粒体组份掺入的致突变试验,以此证实肿瘤是由突变引起的细胞复制的疾病。这种评价接触致癌物危险度的方法是基于“一次击中”理论。即单一分子即可引起突变,从而引起肿瘤。

几年后,在探讨糖精及其代谢产物的遗传毒性时,发现在致突变试验中均为阴性。但当高剂量和长期给予糖精时,可引起膀胱肿瘤。这是由于钠或镁等阳离子所致。从此,提出了糖精是一种非遗传毒性致癌物。美国 NTP 的资料表明,在测试的 301 个化学物中,53%有致癌性,其中 40%为非遗传毒物。该结论与 IARC 的分析形成明显反差。IARC 认为第 1 类化学物(人类致癌物)和 2A 类(可能是人类致癌物)在常规致突变试验中多数为阳性。例如 Ames 试验,当前认为,根据作用机制对致癌物分类,在评定致癌物危险度时更有深远意义,它将影响到动物研究的设计和结果解释。

从定义上说,遗传毒性致癌物是具有使 DNA 编码信息发生改变的原发性生物活性的化学物或代谢产物。而非遗传毒性致癌物则缺乏这种原发性生物活性,可能有多种不同的机制。

流行病学调查和实验研究都支持致癌是一个多阶段过程。包括多个连续而独立的“事件”。在遗传毒性致癌物诱发的肿瘤中,很大比例的良性和恶性肿瘤细胞中有基因特殊位点的突变,从而引起癌基因的活化和抑癌基因功能的丢失。细胞间通讯受抑可使肿瘤细胞逃逸正常细胞对肿瘤表型的抑制。非遗传毒性致癌物的致癌机制可由于激素分泌过度,受体介导(即致癌物活化涉及生长和分化的特异受体)、以及由细胞毒性剂和促细胞分裂剂引起的慢性细胞损伤,导致细胞增殖和增生。还有一些化学物可通过干扰锌排泄、诱导细胞色素 P450 和有丝分裂等机制而致癌。遗传毒物诱发的肿瘤具有组织特异性,非遗传毒性致癌物常影响单一组织和器官,但显示有种属和性别特异性。

基于以上认识,化学致癌物的筛选应从一系列体内和体外遗传毒性研究着手。多数体内遗传毒物是致癌的,故可通过遗传毒性致癌作用机制的研究获取其致癌的证据。然而,非遗传毒物有多种机制,现已提出非遗传致癌物都是促有丝分裂的观点,所以,基于估计非遗传毒性致癌物作用靶器官中细胞增殖的筛选试验是很有希望的。根据这些试验的资料,决定是否需要长期致癌试验。

A-1 支气管上皮细胞癌变及其机理研究^①

程书钧 吕永杰 王虹 徐丽华 孙含笑 童彤 董向阳 郭素萍 韩乃君 白瑾峰

(中国医学科学院 中国协和医科大学肿瘤研究所 北京 100021)

上皮细胞癌变过程中,发生了一系列极其复杂的基因及其表型变化。研究和识别这些与癌变有关的改变,不仅对人类肿瘤发生的机理,而且对临床肿瘤学均有重要意义。大鼠气管上皮细胞转化实验表明,转化生长因子 TGF- α 表达增高和 TGF- β_1 基因扩增及旁分泌在细胞癌变中起重要作用。突变型 P53 基因可增强 TGF- β_1 的表达及旁分泌,促进上皮细胞恶变,而野生型 P53 则抑制生长。人支气管上皮细胞转染 SV40T 基因后,发现有 c-myc 基因异位 t(8;14) 及高表达,以及 TGF- α 和 β_1 的表达或扩增,促使细胞不断增殖以至永生。我们还发现当这些永生细胞趋向恶性转化时,其诱导程序性死亡的敏感性逐渐下降,即显著低于其早期未转化的亲代细胞,而 BCL-2 基因及其相关蛋白的表达却明显增强,与细胞转化程序呈正相关。经典

^① 本研究由“八五”科技攻关及国家自然科学基金资助

的理论认为细胞癌变主要是因为不断增殖的结果,我们的研究表明程序性死亡(Apoptosis,细胞生长的负调控)的抑制同样在细胞癌变中起重要作用。增殖和死亡的平衡失调是细胞发生癌变的重要机理。这一理论将对临床肿瘤学(耐药、治疗及预后判断)有重要指导意义。

A-2 由萘胺的体外生物实验探讨芳胺致癌作用机理^①

崔明珍 项 芒 裴 淑 祝旭景 张丽恒 杨 华 蔡 丽 杨立新 (北京市劳动卫生职业病防治研究所 北京 100020)

关于芳胺致癌作用机制,国内外曾有不同报道。我国戴乾圃提出了双区理论,认为芳香胺致癌,除代谢过程中氨基羟化形成亚氮氧离子外,非氨基取代的芳环环氧化是另一重要环节。两者形成两个活性区,引起DNA横向交联。本文通过一系列生物实验研究,包括不同芳香胺化全物与DNA横向交联的测定、两种萘胺对SHE细胞转化、CHL细胞的染色体畸变及姐妹染色单体互换实验的观察,还分析了2-萘胺的代谢产物来探索芳香胺的致癌作用机理和双区理论的实用意义。结果表明七个不同芳胺化合物(包括两对同分异构体)中,2-萘胺、4-氨基联苯、2-氨基苄及联苯胺的交联测定为阳性并具剂量-反应关系;而1-萘胺、2-氨基联苯及间-氨基甲苯为阴性,与双区理论推导的结果一致。对2-萘胺代谢产物分析,发现有2-氨基-5-萘酚及6,7,8位三个异构体,其相对含量分别为28.5、14.0、4.9及52.6%,其中2-氨基-5-萘酚是在本实验首次发现。此结果与双区理论计算和推导的环氧化应发生的位置完全相符。关于两种萘胺对SHE细胞转化实验结果为:2-萘胺呈明显阳性,并具剂量-反应关系,而1-萘胺为阴性。该实验是体内化学致癌过程最直接的体外模拟,本结果与交联测定和双区理论的推导也都是是一致的。在上述各项结果的启示下,可认为芳香胺的致癌作用除了由于氨基影响外,非氨基取代的异芳环的环氧化也是致癌的重要环节。

A-3 致癌物引起猴肾细胞的遗传不稳定^②

张小山 余应年 (浙江医科大学病理生理学教研室及医学分子生物学实验室 杭州 310031)

本实验室应用穿梭质粒pZ189确认环境致突变物/致癌物可以在哺乳类细胞引起非定标性突变的发生,这提示致突变物/致癌物诱发的突变除了通过对DNA直接攻击引起外,还可通过导致细胞基因组不稳定而发生。为探索细胞遭受致癌物攻击后基因表达的状况,以最终确认决定细胞高突变性的基因,实验以多聚胸苷酸及任意引物(arbitrary primer)作RT-PCR,对甲基硝基亚硝胍(MNNG)及MNNG合并放线菌酮(CHM)处理和未处理的猴肾vero细胞的mRNA进行差异显示分析。结果显示:对照组、MNNG处理组及MNNG合并CHM处理组的逆转录PCR反应产物在聚丙烯酰胺凝胶电泳后在100-400bp范围内共显示了约100个条带,三组间的绝大部分条带无差异,而6个条带显示了明显的差异,其中3个条带在对照组无显示或显示很弱,在MNNG处理组及MNNG合并CHM处理组中则出现或明显增强;一个条带仅在MNNG处理组中出现,对照组及MNNG合并CHM处理组中无此条带;另有2个条带在MNNG处理后消失,其中一条在MNNG合并CHM处理后重现。本研究结果表明:MNNG处理和未处理猴肾vero细胞存在mRNA的差异表达,这些表达改变的基因是否与DNA复制的保真度或DNA修复功能有关,令人关注。

A-4 应用差别PCR检测石蜡包埋乳腺癌组织癌基因扩增时固定剂影响的研究

陈森清 马国建 吴建中 薛开先 (江苏省肿瘤防治研究所 南京 210009)

癌基因扩增在人类肿瘤发生和演进中起着重要的作用,检测C-erbB-2基因扩增对乳腺癌预后具有重要

① 本课题为国家自然科学基金资助项目

② 国家自然科学基金资助项目