

# 毒物代谢酶的多态性与肿瘤易感性

张恒东, 徐锡坤, 王心如

(南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 210029)

**摘要:** 介绍了毒物代谢过程中的两类主要代谢酶, 氧化酶 (CYP)、结合酶 (GST、NAT) 及其多态性。同时对近年来毒物代谢酶的多态性与肿瘤易感性之间关系的研究成果做简要综述。

**关键词:** 代谢酶; 多态性; 肿瘤易感性

**中图分类号:** R99 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2001)04-0223-04

## Polymorphisms of toxic-metabolising enzymes and cancer susceptibility

ZHANG Heng-dong, XU Xi-kun, WANG Xin-ru

(School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** This review is focused on two main types of metabolising enzymes: oxidative enzymes, conjugating enzymes, their polymorphisms are also addressed. It also briefly summarized the relationship between polymorphisms of enzymes and cancer susceptibility studied in recent years.

**Key words:** metabolising enzymes; Polymorphisms; Cancer susceptibility

大多数化学物质常需在代谢酶的代谢活化后才产生致癌效应, 主要的代谢酶有氧化酶 (I 相) 及结合酶 (II 相), 如细胞色素 P450 氧化酶 (CYPs)、谷胱甘肽转移酶 (GSTs)、N-乙酰基转移酶 (NATs) 等。不同的致癌物在不同个体因酶的多态性差异所引发的肿瘤危险度及种类也各不相同<sup>[1]</sup> (见表 1)。本文拟就毒物代谢酶与肿瘤易感性之间的关系作一简要综述。

### 1 细胞色素 P450 氧化酶 (CYPs)

CYPs 在许多外来及内源性化合物的氧化代谢中起着重要的作用, CYPs 基因的多态性与人类肿瘤、环境毒物易感性的关系, 已经受到人们的持续关注。

#### 1.1 CYP1A1 基因

CYP1A1 与芳香烃羟化酶 (AHH) 的活性相关, 在多环芳烃 (PAHs) 的代谢中, 它能催化 PAHs 成为亲电子致癌大分子的第一步反应。CYP1A1 多态性包括 CYP1A1 基因调节及基因结构的差异。基因调节不同在于芳香烃受体 (Ah 受体) 在等位基因的定位不同, 它可能导致个体对某种肿瘤的易感性差异; 大约 10% 的个体具有高亲和力的 Ah 受体表型, 同时伴有高诱导能力的 CYP1A1<sup>[2]</sup>。基因结构的多态性主要源于两个突变, MspI 限制性长度多态性 (RFLP), 决定了 3 个基因型, 即 m1/m1 (A)、m1/m2 (B)、m2/m2 (C)。另一个点突变导致

从异亮氨酸转变成缬氨酸 (Ile→Val), 从而决定了 3 个基因型, Ile/Ile (野生型)、Ile/Val (杂合子)、Val/Val (纯合子)<sup>[3]</sup>。

90 年代初曾报道日本人群中肺癌的易感性与 MspI 及 Ile→Val 基因多态性存在一定的关系, 但在高加索及非洲裔美国人群中的研究没有发现类似的情况, 说明 CYP1A1 突变存在着种族差异<sup>[4,5]</sup>。最近有学者结合纯合子及杂合子的变异进行整体研究, 发现在高加索及日本人群中均存在肺癌危险性增加的现象<sup>[6]</sup>。Nakachi 发现在 CYP1A1 多态性与肿瘤的类型及分级上存在一定的联系, 在日本的肺癌中, CYP1A1 (m2/m2) 及 (Val/Val) 基因型是鳞癌及腺癌的危险因素。已证实直肠癌结肠癌与烟草及食物中含有 PAHs 有关。Sivaraman 等人通过病例对照研究观察了 CYP1A1 多态性在不同种族中是否为直肠癌的危险因子, 发现 MspI 基因型 (C) 在日本及夏威夷的人群中有着显著的联系, 而在日本的人群中 CYP1A1 (Val/Val) 也有引起易感性增加的情况<sup>[7]</sup>。此外在 CYP1A1 多态性与乳腺癌方面, 发现 MspI 基因型 (C) 与乳腺癌在非洲裔美国妇女中有着紧密的联系, 肿瘤的结局不受吸烟情况的影响<sup>[8]</sup>。

#### 1.2 CYP2D6 酶

大多数个体至少具有一个完整的 CYP2D6 基因, 根据功能的缺失或基因本身的情况, 被分为广泛的代谢体 (EMs) 和狭窄的代谢体 (PMs) 二类; PMs 在肝脏中缺少 CYP2D6 蛋白, 因此不能有效地激活致癌物成为亲电子 DNA 反应物, 与功能完好的 CYP2D6 相比可能较少地趋于发生肿瘤<sup>[9]</sup>。CYP2D6 可能存在的几种突变主要是颠换、基因多倍体以及整个基因的缺失<sup>[10]</sup>。

CYP2D6 的多态性影响致癌效应的肿瘤类型及程度。当

收稿日期: 2000-04-17; 修回日期: 2000-10-21

基金项目: 全国卫生标准技术委员会劳动卫生标准分委会资助课题 (93-010); 江苏省科委资助课题 (92-161)

作者简介: 张恒东 (1970-), 男, 江苏扬州人, 硕士, 主要从事化学物质中毒, 致癌的诊断、治疗及科研工作。

CYP2D6 活性较低时毒物积累导致组织坏死, 与此同时 CYP1A1 调节遗传毒物活化, 比如诱导产生 PAHs, CYP2D6 活性过度表达又可以引起硝基胺(如 NNK)的活化, 使之占主导地位。Boucharly 等人发现, 在重度吸烟者中肺癌的发病率与 CYP2D6 活性的增高有显著的相关, 而吸烟量较少或者刚开始吸烟者中, 没有发现肿瘤的危险性增加<sup>[11]</sup>。Kato 等人发现在 CYP2D6 调节烟草中致癌物活化的过程中, 肺部 DNA 加合物随 CYP2D6 活性的功能而增加; CYP2D6、CYP2E1 代谢烟草中 N-硝基胺, 所形成的 DNA 加合物是 7-烷基-脱氧鸟苷<sup>[12]</sup>。有学者在法国人群中具有 PMs 的个体发生肺癌的可能性降低, 其在鳞癌及小细胞癌中 PMs 出现的频率降低, 在腺癌中 PMs 却有过度表达。由此可见, PMs 抵制肺癌的假说只能得到部分支持, 原因在于早期的研究结果是基于生物流行病学参数而没有完全使用基因型分析的方法。London 还研究了 CYP2D6 基因多倍体与肺癌之间的联系, 发现具有两个以上无活性的多倍体等位基因可能是肺癌的危险因子, 腺癌更是如此, 但这个发现很显然还需要进一步的研究证实<sup>[13]</sup>。此外, Christense 等人分析认为, 在小样本中所存在的 CYP2D6 多态性与肺癌的危险性之间的关系, 在样本较大的情况下可能不复存在<sup>[14]</sup>。总之, CYP2D6 与肺癌的关系还不能确定, 特别是吸烟习惯还不能认为是一个协同因素。

### 1.3 CYP2E1 酶

CYP2E1 代谢几种已被确认的致癌物, 如 N-亚硝基芳香胺、苯、苯乙烯、丁二烯及乌拉坦。CYP2E1 基因有 3 种 RFLP: DraI、RsaI 及 TaqI, 显示与人类的肿瘤有关。在日本, 两种 DraI 基因型在肺癌中的分布较对照组有显著的差异, 并且发现在吸烟数量与 DraI 基因型存在着联系, 此外还揭示了多态性等位基因在种族上的差异<sup>[15]</sup>。PstI 和 RsaI 酶提示在 CYP2E1 基因 5' 端区域的多态性, Kato 等人在研究了高加索、日本等地区 3 种多态性的表达情况, 同时结合病例对照研究发现在 RsaI 基因型与肺癌之间没有联系<sup>[26]</sup>。

## 2 谷胱甘肽转移酶 (GSTs)

GSTs 包括 GSTA、GSTM、GSTP 以及 GSTT 等 4 个成员, 每个成员又包含一个或更多的纯和子或杂二聚体结构 (GSTM1-A、GSTM1-B 等)。GSTs 是多功能酶, 在对外来化合物的解毒过程中起着重要的作用, 主要是催化谷胱甘肽与亲电子疏水化合物的几种反应。

### 2.1 GSTM1 基因

GSTM1 基因有 2 种变异型即 GSTM1A、GSTM1B, 主要区别在于单个氨基酸的差异, GSTM1 纯合子被称为 GSTM1 无效基因型。早期的研究发现 GSTM1 缺陷是肺癌的危险因素, 后来又发现 GSTM1 缺陷倾向于引发膀胱癌, 完整的 GSTM1 对机体起着保护性的作用, GSTM1 缺陷引发肺癌危险性增加的原因可能在于解毒过程的缺陷, 许多流行病学研究已经证实了这一点。Salogovic 等人利用 PCR 技术检测了 117 例肺癌、67 例膀胱癌的 GSTM1 纯合子缺失、无效基因的发生情况, 没有发现显著差异, 但在吸烟者中发生肺癌的危险性增加近 1.7 倍, 发生

膀胱癌近 2.5 倍, 提示 GSTM1 无效基因可能依赖于烟草中的致癌物, 而增加对肺癌及膀胱癌的易感性<sup>[17]</sup>。也有学者研究了 GSTM1 无效基因与肺癌的联系, 没有得到阳性的结果, 却发现在肺癌组中野生型等位基因有轻度增高。Sun 等人研究了中国人 GSTM1 与肺癌之间的关系, 肺癌组 GSTM1 缺失有很高的比例 (达 71.0%), 与吸烟没有显著的关联, 且在肺癌组中有很多个体 GSTM1 缺失年龄, 不满 50 岁<sup>[18]</sup>。此外, 在膀胱癌中 GSTM1 活性的降低或缺失可以影响抑癌基因 P53 的获得性突变类型。GSTM1-0 还可能与结肠直肠癌、肝细胞癌、胃癌、食管癌 (与 CYP1A1 相互作用)、头颈及皮肤癌有关<sup>[19]</sup>。

### 2.2 GSTP 基因

GSTP 的多态性能够降低对几种遗传毒性致癌物的环氧化, 并与睾丸、膀胱、肺脏等部位的肿瘤有关。GSTP 在前列腺癌中无表达, 却在正常的前列腺组织有足够的表达, 用免疫组化的方法研究了 69 例正常前列腺、44 例前列腺肿瘤、12 例转移的前列腺肿瘤以及 17 例前列腺表皮新生物 (PIN) 中 GSTP 的表达, 结果提示 GSTP 的表达与上皮细胞的完整性有关<sup>[20]</sup>。Lafuente 发现 GSTP1 在膀胱癌中有过度表达, 并认为可以做为膀胱癌早期诊断指标<sup>[21]</sup>。此外 GSTP 还在肿瘤的治疗中起着重要的作用, 它是抗癌药物顺铂的攻击目标, 能增强机体对顺铂的耐受能力; 用免疫组化的方法检测了放疗前后头颈部的鳞癌中 GSTP 的表达及 C-Jun、C-Fos、G-H-Ras 及 C-Myc 等癌基因情况, 结果发现 C-Jun 与 GSTP 表达情况相一致, 放疗后, 复发癌及残癌中 GSTP 与 C-Jun 的表达比没有复发的肿瘤要高; 此外还发现在复发的喉癌中 GSTP 与 G-H-Ras 有较高的表达, 可作为喉癌复发的危险性检测指标<sup>[22]</sup>。

### 3 N-乙酰基转移酶 (NATs)

NATs 分为 NAT1 及 NAT2, NAT2 是具有双峰活性的多态性乙酰基转移酶, 而 NAT1 则显示遗传多态性。从 NATs 的解毒途径来看, 在人群中可分为快和慢两个主要的乙酰化体, 慢乙酰化体趋向于好发膀胱癌而快乙酰化体则相反。

NATs 的多态性, 特别是 NAT2 被广泛的应用到含胺毒物及对某些疾病易感性的研究中。早在本世纪初, 对氨基联苯、萘胺、联苯胺等与膀胱癌的关系就已经得到证实。根据 Ioannis 等人的研究结果, 快乙酰化体具有较低罹患膀胱癌的能力, 可能是增强了快乙酰化体对芳香胺及其衍生物的解毒作用<sup>[23]</sup>, 而慢乙酰化体则趋向于通过 N-羟化、O-酯化而形成 DNA 加合物, 进一步的代谢通过杂环裂解产生芳香氮离子, 成为潜在致癌物, 其在膀胱内的积蓄, 易使膀胱上皮产生不可逆的改变, 促发肿瘤, 膀胱上皮损伤的可能位点是鸟嘌呤残基<sup>[24]</sup>。

常见的突变等位基因 NAT2 \*5B, 在吸烟的膀胱癌患者中有过度表达, 这个等位基因杂合子携带者形成的慢乙酰化体罹患膀胱癌的危险性增加, 但这种突变等位基因在中国人中是很稀少的<sup>[25]</sup>。NAT2 慢乙酰化体的活性的降低与膀胱癌的危险性相关, 在考虑到基因与环境及基因之间交互作用时, 癌肿的危险性归因于慢 NAT2 显得更有意义。在膀胱癌中, 对

于那些从来不吸烟者, NAT2 不是一个危险因素, 但是对于那些吸烟者, 膀胱癌的危险性则明显增高。对 NAT1 的功能仍有争议<sup>[26]</sup>, 有文献报道在膀胱癌及肠癌中, NAT1 \* 10 有过度表达, 免疫组化发现, 在分化程度低的膀胱癌区域, 具有较

高的 NAT1 表达水平, 支持许多芳香胺在膀胱上皮被 NAT1 代谢。最近, 发现 CYP1A2 杂合子 C/A 多态性具有高诱导能力, 并且在膀胱癌中过度表达, 但它们必须是吸烟者, 而且必须拥有慢 NAT2 基因型<sup>[26]</sup>。

表 1 毒物代谢酶的多态性表达与环境相关性肿瘤的易感性

吸烟相关的肺癌	
CYP1A1 (高诱导性)	腺癌易感性增加 (非日本人群)
CYP1A1Msp I 突变	易感性增加 (日本及高加索)、预后较差、相对危险度增高 (吸烟量较少者)
CYP1A1Msp I 突变+无效 GSTM1	鳞癌易感性增加 (日本及高加索)
CYP1A1Msp I 突变+阳性 GSTM1	保护
无效 GSTM1	肺部 PAHs-DNA 加合物增多 (日本), 腺癌、小细胞癌、鳞癌的易感性增加轻度增高 (高加索), 重度吸烟者相对危险度增加
无效 GSTM1+低活性 GSTP1	肺部芳香/疏水 DNA 加合物增加 (高加索)
低活性 GSTP1	鳞癌易感性增加
高活性 CYP2D6	7MeC-DNA 加合物增高 (吸烟量少)、鳞癌及小细胞原发癌增高、RR 增高 (重度吸烟者)
头颈部肿瘤	
无效 GSTM1	喉部及非喉部肿瘤易感性增加 (吸烟者)
GSTM1A/ B 或 GSTM3B/ B	喉部鳞癌降低
无效 GSTT1	喉部鳞癌易感性增加
膀胱癌	
无效 GSTM1	易感性增加
低活性 GSTP1	易感性增加
GSTM1A	保护
NAT2 (慢)	易感性增加 (吸烟及非吸烟)、芳香胺-血红蛋白加合物增高 (低芳香胺暴露)
NAT1 (快)	膀胱中芳香胺-DNA 加合物增加、肿瘤易感性增加
NAT1 (慢) + NAT2 (快)	保护
胃肠道癌	
CYP1A1Msp I 纯合子突变	结肠直肠癌的易感性增加 (日本及高加索)
无效 GSTM1	胃腺癌及直肠癌易感性增加
NAT2 (慢)	直肠结肠癌易感性增加 (吸烟者)
NAT2 (快)	直肠结肠癌增加 (经常食用过熟的肉制品)
NAT1 (快)	在直肠结肠癌晚期出现
乳腺癌	
CYP1A1Msp I 突变	危险性增加 (18 岁以前吸烟的女性)
无效 GSTM1	危险性增加 (早期绝经妇女)
NAT2 (慢)	危险性增加 (吸烟的绝经妇女)
皮肤基底细胞癌	
野生型 CYP1A1Msp I	各种原发癌易感性增加
CYP1A1 Ile/ Ile	自发性肿瘤易感性降低
CYP2D6EM	自发性肿瘤易感性增加
无效 GSTT1	自发性肿瘤易感性增加且远期损害时间缩短
GSTM1A/ B 或 GSTM3B/ B	保护

总之, 随着分子生物学新技术的发展, 将会有更多酶的多态性被识别, 它们之间的交互作用, 与不同肿瘤的关系也将为人们逐步认识, 最终在肿瘤的诊治中起着重要的作用。

参考文献:

[1] Maurizio Taniguchi, Davide Malacarne, Alberto Izzotti, et al. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility [J]. Mutation Research, 1999, 436: 227-261.

[2] D W Nebert. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk [J]. Mutation Research, 1991, 247: 267-281.

[3] D W Nebert, R A Mc Kinnon, A Puga. Human drug metabolizing enzyme

- polymorphism; effect on risk of toxicity and cancer [ J ]. DNA Cell Biol, 1996, 15: 273-280.
- [ 4 ] K Nakachi, K Imai, S I Hayashi, et al. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose [ J ]. Cancer Res, 1991, 51: 5177-5180.
- [ 5 ] P G Shields, N F Caporaso, R T Falk, et al. Lung cancer: race and CYP1A1 genetic polymorphism [ J ]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993, 2: 481-485.
- [ 6 ] X Xu, K T Kelesy, J K Wiencke, et al. Cytochrome P450 CYP1A1 Msp I polymorphism and lung cancer susceptibility [ J ]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5: 687-692.
- [ 7 ] L Sivaraman, M P Leatham, J Yee, et al. CYP1A1 genetic polymorphisms and in situ colorectal cancer [ J ]. Cancer Res, 1994, 54: 3692-3758.
- [ 8 ] E Taioli, J Trachman, X Chen, et al. A CYP1A1 restriction fragment length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women [ J ]. Cancer Res, 1995, 55: 3757-3758.
- [ 9 ] U A Meyer, U M Zanger. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism [ J ]. Annu Rev Pharmacol toxicol, 1997, 37: 269-296.
- [ 10 ] C Sachse, J Brockmoller, S Bauer, et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population; allele frequencies and phenotypic consequences [ J ]. Am J Hum Genet, 1997, 60: 284-295.
- [ 11 ] C Bouchardy, S Benhamous, P Dayer. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity [ J ]. Cancer Res, 1996, 56: 251-253.
- [ 12 ] S Kato, K D Bowman, A M Harrington, et al. Human lung carcinogen-DNA adduct levels mediated by genetic polymorphisms in vivo [ J ]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 902-907.
- [ 13 ] S J London, A K Daly, J B S Leather, et al. Genetic polymorphism of CYP2D6 and lung cancer risk in African-Americans and Caucasians in Los Angeles County [ J ]. Carcinogenesis, 1997, 18: 1203-1214.
- [ 14 ] P M Christensen, P C Gotsche, K Brosen. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis [ J ]. Eur J Clin Pharmacol, 1997, 51: 389-393.
- [ 15 ] F Uematsu, S Ikawa, H Kikuchi, et al. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450) gene and susceptibility to lung cancer. Possible relevance to low smoking exposure [ J ]. Pharmacogenetics, 1994, 4: 58-63.
- [ 16 ] S Kato, PG Shield, NE Caporaso, et al. Analysis of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms in relation to human lung cancer [ J ]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994, 6: 515-518.
- [ 17 ] J Salagovic, I Kalina, J Stubna, et al. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers [ J ]. Neoplasma, 1998, 45: 312-317.
- [ 18 ] GF Sun, N Shimoto, JB Pi, et al. Gene deficiency of glutathione S-transferase mu isoform associated with susceptibility to lung cancer in a Chinese population [ J ]. Cancer Lett, 1997, 113: 169-172.
- [ 19 ] JG Hengstler, M Arand, ME Herrero, et al. Polymorphisms of N-acetyltransferase, glutathione S-transferase, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases; influence on cancer susceptibility [ J ]. Recent Results Cancer Res, 1998, 154: 47-85.
- [ 20 ] MS Cookson, VE Reuter, I Linkov, et al. Glutathione S-transferase Pi (G-STPi) express by immunohistochemistry in benign and malignant class prostate tissue [ J ]. J Urol, 1997, 157: 673-676.
- [ 21 ] A Lafuente, A Rodriguez, R Gibanel, et al. Limitations in the use of glutathione S-transferase P1 in urine as a marker for bladder cancer [ J ]. Anticancer Res, 1998, 18: 3771-3772.
- [ 22 ] K Miura, S Suzuki, J Tanita, et al. Correlated expression of glutathione S-transferase-pi and c-jun or other oncogene products in human squamous cell carcinomas of the head and neck; relevance to relapse after radiation therapy [ J ]. Jan J Cancer Res, 1997, 88: 143-151.
- [ 23 ] F Ioannis, Filiadis, Ioannis Georgiou, et al. Genotypes of N-acetyltransferase-2 and risk of bladder cancer; a case-control study [ J ]. The Journal of Urology, 1999, 161: 1672-1675.
- [ 24 ] Kadlubar FF. DNA adducts of carcinogenic aromatic amines In: DNA Adducts Identification and Significance [ J ]. IARC Sci Pub, 1994, 125: 199-216.
- [ 25 ] D A Bell, E A Stephens, T C Castranio, et al. Polyadenylation polymorphism in the acetyltransferase 1 gene (NAT1) increases risk of colorectal cancer [ J ]. Cancer Res, 1995, 55: 3537-3542.
- [ 26 ] J Brockmoller, I Cascorbi, R Kerb, et al. Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition [ M ]. Toxicol Lett, 1998, 102-103, 173-183.

## 铸件工人心电图检查应注意清洗皮肤

顾祖球

(太仓市卫生防疫站, 江苏 太仓 215400)

2001年5月, 本站对本市仓庆金属制品有限公司接害职工进行了健康监护。在对接尘工人心电图检查时, 发现有严重的基线漂移干扰问题, 现分析报道如下。

21名铸件工人在FCP-2155自动分析心电图机上都表现为严重的基线漂移干扰, 开启抗交流干扰、抗肌电干扰及抗漂移干扰滤波均无效。换成XDH-3B心电图机检查亦如此。当时

考虑可能是一墙之隔的一台交流电调压器磁场的影响(该调压器为当日临时放置)。次日移去调压器后为其他人群行心电图检查如常。一周后再次为这21名铸件工人做心电图检查, 结果仍如前次。分析可能是铸件工人体表密布金属粉尘导致体表心电图短路紊乱所致。后嘱铸件工人先清洗皮肤, 在上班前进行检查。结果, 清洗彻底的工人心电图检查如常; 清洗不很彻底的工人心电图上仍有一定的基线漂移, 但尚可识别; 2名工人因未认真清洗皮肤仍无法进行心电图检查。上述推测得到证实。

因此在为接触金属粉尘的工人进行心电图检查前, 将彻底清洗皮肤列为常规十分必要。