

- [ 17] Mallick IH Yang W Winslet M C et al Ischemia reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury [ J]. Dig Dis Sci 2004 49 (9): 1359-1377.
- [ 18] 王耀宏, 赵金垣, 崔杰杰, 等. 急性一氧化碳中毒对大鼠脑循环的影响 [ J]. 中国工业医学杂志 2003 16 (5): 257-260.
- [ 19] Mestas J Ley K Monocyte endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis [ J]. Trends Cardiovasc Med 2008 18 (6): 228-232.
- [ 20] Hamon D Lan W Shorten G et al The effect of aprotinin on hypoxia reoxygenation induced changes in neutrophil and endothelial function [ J]. Eur J Anaesthesiol 2004 21 (12): 973-979.
- [ 21] Ge Huaq Gao Chun jin Zhao Limin et al Effect of hyperbaric oxygen on expression of platelet CD61 and polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules CD11b/CD18 of peripheral blood in carbon monoxide poisoned rats [ J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005 9 (35): 156-158.
- [ 22] 吕晓宁, 李金声, 常耀明, 等. 急性 CO中毒大鼠脑内 VCAM-1表达 CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞浸润规律的研究及高压氧干预后的变化. [ J] 中国急救医学, 2007 27 (3): 225-228.
- [ 23] Folsom AR Cushman M Tsai M Y et al A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors [ J]. Blood 2002 99 720-725.
- [ 24] Feinbom D Bauer K A Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events [ J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005 25 2043-2053.
- [ 25] 侯晓敏, 高春锦, 葛环, 等. 急性一氧化碳中毒患者血小板膜糖蛋白 CD63 PAC2I 和 CD62 P的变化 [ J]. 中国航海医学与高压医学杂志, 2005 12 (12): 69-71, 72-74.

## 遗传损伤及修复能力在职业肿瘤筛检中的应用

孙原, 夏昭林\*

(复旦大学劳动卫生与环境卫生学教研室, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032)

**摘要:** 在一级预防措施的基础上, 从遗传损伤以及 DNA修复能力角度进行职业肿瘤的筛检, 有助于早期发现、早期诊断、早期治疗, 对预防和控制职业肿瘤有一定意义。

**关键词:** 职业肿瘤; 筛检; 遗传损伤; DNA修复能力

**中图分类号:** R994.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2010)02-0111-03

Application of genetic damage and DNA repair capacity in screening of occupational tumor

SUN Yuan, XIA Zhao lin\*

(Department of Occupational Health and Toxicology School of Public Health Fudan University Key Laboratory for Public Health and Safety Ministry of Education Shanghai 200032 China)

**Abstract:** From the view of primary prevention, the measurement of genetic damage and DNA repair capacity should be useful for screening occupational tumor and therefore is quite beneficial to its early detection, early diagnosis and early treatment.

**Key words:** occupational tumor; screening; genetic damage; DNA repair capacity

一级预防措施虽然是预防职业肿瘤的理想方法, 但其所需费用较大, 难以完全贯彻, 化学致癌物仍然会危害职业人群。筛检是一种二级预防手段, 其作为一级预防措施的补充, 可以从大量外表健康、无症状人群中, 通过适当的检查方法, 找出可能发生职业肿瘤的个体, 或检出易发生肿瘤或具有潜在肿瘤危险因素的个体 (高危者), 达到早期发现、早期诊断、早期治疗的目的。本文着重从遗传损伤及 DNA修复能力方面进行职业肿瘤的筛检加以综述, 为职业肿瘤防治提供一定的参考。

### 1 遗传损伤与职业肿瘤的筛检

遗传损伤是肿瘤发生发展的起始阶段。虽然遗传损伤的出现并不一定导致肿瘤, 但其作为化学物致癌机制的一部分,

仍不可忽视。倘若工人接触了职业性致癌物, 则该物质导致的基因结构异常改变在自身修复无效的情况下, 可能持续几年、十几年<sup>[1]</sup>, 此时患者尚无自觉症状, 一般的临床检查也无任何发现, 若能针对遗传损伤进行肿瘤的早期检查和筛检, 则争取了宝贵时间来采取措施阻止其进一步发展, 对职业肿瘤的预防与控制有重要意义。

#### 1.1 DNA损伤

从化学致癌物的遗传毒性机制看, 进入体内的致癌物在生物转化酶系统的作用下, 可产生活性氧 (reactive oxygen species ROS), 包括 OH<sup>-</sup>、O<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、O<sub>2</sub><sup>-</sup>等。一旦生物体内的氧化应激负荷超过抗氧化系统所承载的极限, 活性氧便可攻击 DNA, 导致 DNA的损伤, 如碱基错配、修饰、脱嘌呤或脱嘧啶位点形成、DNA断裂以及 DNA蛋白质交联等<sup>[2]</sup>。

DNA加合物是化学毒物经代谢活化后的亲电活性产物与 DNA分子特异位点结合形成的共价结合物, 是 DNA化学损伤的最重要和最普遍形式。许多研究表明 DNA加合物的形成是化学物质致突变、致癌进程中的一个重要起始事件, 是将化学致癌和癌症发生发展联系起来的一个分子桥梁<sup>[3]</sup>。如

收稿日期: 2009-06-15 修回日期: 2009-08-28

基金项目: 上海市劳动卫生学公共卫生重点学科建设项目 (08GWZX0402); 上海市公共卫生体系建设三年计划 (08GWD12)

作者简介: 孙原 (1985-) 女, 硕士在读, 目前从事职业卫生方面的研究。

\*. 通讯作者。

氯乙烯代谢产物可与 DNA等大分子物质结合形成加合物 [1-氯-6-乙基(脱氧)腺嘌呤], 进而出现致突变和致癌效应<sup>[4]</sup>。在各种 DNA加合物中, 8-羟鸟嘌呤(8-hydroxyguanine; 8-OHdG)是形成频率最高、致突变能力最强的加合物, 被认为 DNA氧化损伤和细胞内氧化应激的指示剂, 与肿瘤的发生和发展关系也最为密切, 在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用<sup>[5]</sup>。如 6-价铬在体内代谢的过程中可形成大量的活性氧自由基, 引起 DNA分子的氧化损伤, 形成 8-OHdG 后被机体中的酶切下经尿液排出体外<sup>[6]</sup>, 因此尿液中 8-OHdG 水平就可以作为职业接触可溶性铬盐劳动者 DNA损伤的生物学标志物, 被用于职业接触可溶性铬盐劳动者健康的筛检工作。同时伴随着分子生物学的发展和仪器分析高新技术的应用, 加合物的检测方法越来越灵敏准确, 如<sup>32</sup>P后标记法、免疫学方法、色谱质谱法、序列测定法、碱洗脱法、核磁共振法等, 使 DNA加合物应用于职业肿瘤的筛检逐渐成为可能。

损伤的 DNA在再次复制和分裂时, 可形成突变, DNA突变可激活癌基因或使抑癌基因失活, 从而导致细胞的生长周期紊乱, 进一步激活致癌过程。如苯可以导致骨髓干细胞的 DNA损伤, 通过检测外周血的 GAP基因突变体频率, 可以真实地反映苯所致干细胞基因突变的累积情况。Rotlman等人采用流式细胞术进行 GAP基因突变分析, 发现长期接触一定浓度的苯能够导致苯作业工人的 GAP基因突变频率增加<sup>[7]</sup>。张萍等<sup>[8]</sup>运用聚合酶链式反应-单链构象多态性方法(PCR-SSCP)检测外周血淋巴细胞 P53基因突变的情况, 发现焦炉工人暴露组血淋巴细胞 P53基因突变率显著高于对照组, 且血淋巴细胞 P53基因突变率随外暴露水平升高(对照组<炉底组<炉侧组<炉顶组)而升高。对于突变基因的检测, 多重 PCR、等位基因特异性寡核苷酸(ASO)探针、等位基因特异性扩增(ASA)、SSCP、序列测定等分子生物学的技术手段可直接反映 DNA的突变情况。此外, 通过分析突变基因表达情况的变化, 如 mRNA 所表达蛋白等也可间接达到此目的。

### 1.2 染色体损伤

染色体结构和数量的改变是致癌物对细胞内遗传物质 DNA损伤的另一种表现。致癌物的代谢产物在体内可增强脂质过氧化, 产生大量自由基, 引起染色体畸变率、微核率和染色体交换率升高。国内外的大量研究表明, 氯乙烯接触工人外周血淋巴细胞染色体畸变率、微核率、姊妹染色单体交换率以及 DNA单链断裂率均增高<sup>[9]</sup>。还有研究发现, 高浓度苯接触工人其染色体也发生改变, 期间淋巴细胞第 9 对染色体超二倍体的发生率增加, 且其中以 3 倍体尤为多见。经逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)研究发现, 高浓度的苯接触导致染色体互换<sup>[10]</sup>。此外, 染色单体互换畸变细胞率的增加与接触砷及其浓度密切相关, 砷致染色单体互换畸变分析对于砷所致职业性肿瘤的预测有实际意义<sup>[11]</sup>。通过姊妹染色单体交换实验、彗星实验、微核实验等技术可检测致癌物接触工人染色体水平的改变。随着基因组学的快速发展, 出现了很多新的技术, 如甲基化测定、端粒酶活性测定、微卫星不稳定性检测以及基因芯片等技术, 必定会推动职业肿瘤筛检工

作的进一步发展。

### 2 DNA修复能力与职业肿瘤的筛检

需要明确的是, 工人接触职业性致癌物后即便导致了 DNA损伤, 也不意味着一定会触发肿瘤的发生, 因为机体存在的 DNA修复系统可以将受到损伤的基因修复或直接切除。如苯进入机体后经代谢形成苯氧化物(BO)、苯醌(BQ)等有毒物, 从而造成对 DNA的直接氧化损伤, 并与之形成加合物, 进而导致 DNA链的断裂<sup>[12]</sup>; 而机体可以通过碱基切除修复(BER)、核苷酸切除修复(NER)和双链断裂修复(DSBR)等通路修复苯所致的 DNA损伤。除了一些少见的综合征如着色性干皮病、Fanconi 贫血、毛细血管扩张性运动失调症和遗传性非息肉病性结肠癌外, 人群中不同个体对体内各种因素(如吸烟、饮酒、环境污染、饮食中的有害因素、紫外线、电离辐射等)引起的 DNA损伤的修复能力差异较大<sup>[13]</sup>, 因此, DNA修复能力是影响机体肿瘤易感性的一个重要因素。如果能在工人就业前健康检查时实施遗传易感性方面的测定, 筛选出 DNA修复能力较弱的高危易感工人, 使易感工人避免接触相应的有害物质, 即可能降低其发生肿瘤的风险, 具有第一级预防的功效。

对 DNA修复能力的评价可以通过物理或化学手段造成细胞损伤, 直接观察 DNA修复能力的情况, 主要包括微核实验、诱变剂敏感性实验、单细胞凝胶电泳法(SCGE)、DNA解螺旋荧光分析法(FADU)、修复酶 ADPRT活力的测定、质粒的宿主细胞复活实验(HCR)等。DNA修复能力的基因多态性也决定不同个体对致癌物遗传易感性的不同。Lee等<sup>[14]</sup>就 8-OHdG修复酶 DNA glycosylase 1 基因多态性位点 Ser326Cys与铬盐作业工人 DNA氧化损伤之间的关系进行了探讨, 结果显示该位点与 DNA损伤易感性有关。还有研究发现<sup>[15]</sup>, 对于接触多环芳烃的焦炉作业工人来说, 带有 XPC-PAT+/+和 XPA-A23A基因型的工人其修复能力弱, antiB[a]a PDE-DNA加合物的水平显著升高, 在代谢酶 GSTM1 缺失基因型的工人中, 加合物的水平也是显著升高的。由于加合物的水平与 PAH暴露存在相关关系, 也间接提示 PAH对 DNA的损伤程度, 因此携带有 XPC-PAT+/+和 XPA-A23A基因型和那些 GSTM1 缺失基因型的工人比其他工人患职业肿瘤的风险更大。限制性片段多态(RFLP)、扩增片段多态(AFLP)、变形梯度凝胶电泳法(DGGE)、随机扩增的多态性 DNA(RAPD)等技术均可用于基因多态性分析, 为职业肿瘤遗传易感性的筛检打下基础。

### 3 小结

很明显, 职业致癌物早期所造成的遗传损伤以及工人本身的 DNA修复能力在职业肿瘤的早期筛检上具有潜在应用价值, 但由于职业致癌物在基因水平上的作用机制尚未彻底阐明, 同时生物标志物以及检测方法尚不太完善, 因此对其敏感性、特异性及预示性都有待进一步提高。此外, 在职业肿瘤发生过程的早期阶段, 不仅涉及到基因突变, 同时还会有基因表达的改变、mRNA的改变、蛋白质合成水平的改变<sup>[16-17]</sup>, 甚至细胞水平的改变<sup>[18]</sup>等等, 均可作为职业肿瘤早期检测的指标。应该注意的是, 检测结果阳性的不能说明一定会发生肿瘤, 同时筛检本身并不能起到预防职业肿瘤的作用

用, 检测结果只是一种警示, 提示应针对该职业致癌物以及接触人群采取进一步的控制和预防措施, 才有助于降低肿瘤发病率, 保护职业人群身体健康。

#### 参考文献:

- [1] 贺舜 王贵齐. 基因组学与肿瘤的筛检 [J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2003 23 (6): 561-563.
- [2] 周秀敏, 林菊生. DNA损伤修复与肿瘤的关系 [J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2003 30 (4): 261-263.
- [3] 龙耀庭. 生物大分子 (DNA及蛋白质) 加合物的质谱分析鉴别 [J]. 环境科学, 1995 16 (6): 79
- [4] 缪文彬. 氯乙烯作业工人生物标志物研究 [D]. 复旦大学硕士学位论文, 2008: 21-22
- [5] Balbone F, Bovenzi M, Cavallieri F et al. Cigarette smoking and histological type of lung cancer in men [J]. Chest 1997; 112 (6): 1474-1479
- [6] Bojoux S. The human OGG1 gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics 2000 377: 1-8
- [7] Rothman N, Haad R, Hayes R B et al. Benzene induces gene duplication but not gene inactivating mutations at the Gycophorin A locus in exposed humans [J]. Proc Nat Acad Sci USA 1995 92 4069-4073
- [8] 张萍, 郑金平, 孙建娅, 等. 焦炉工人外周血淋巴细胞 P53基因多态性研究 [J]. 山西医科大学学报, 2008 39 (7): 636-640
- [9] 仇玉兰, 王威, 刘静, 等. 氯乙烯暴露对作业工人染色体的损伤 [J]. 山西医科大学学报, 2008 39 (11): 1003-1005.
- [10] Smith M T, Rothman N. Biomarkers in the molecular epidemiology of benzene exposed workers [J]. J Toxicol Environ Health Part A

- 2000 61 (5/6): 439-445.
- [11] 葛宪民, 陈晓琴, 陈婷婷, 等. 铅镉铝砷苯及 X射线致淋巴细胞染色单体互换畸变的特性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2004 21 (4): 472-475.
- [12] Lee A J, Hodges N J, Chiman J K. Interindividual variability in response to sodium dichromate induced oxidative DNA damage role of the Ser326Cys polymorphism in the DNA-repair protein of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine DNA glycosylase 1 [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 14: 497-505.
- [13] Setlow R B. Variations in DNA repair among humans// Harris CC, Auer HN, ed. Human carcinogenesis [M]. New York: Academic Press 1983: 231-254
- [14] Pavanello Sofia, Puliero Alessandra, Sivrinska Ewa et al. Reduced nucleotide excision repair and GSTM1 null genotypes influence anti-B<sub>1</sub>q FDE-DNA adduct levels in mononuclear white blood cells of highly PAH-exposed coke-oven workers [J]. Carcinogenesis 2005 26 (1): 169-175
- [15] Bodell W J, Levy G, Porciac K. Investigation of benzene DNA adducts and their detection in human bone marrow [J]. Environ Health Perspect 1993 99 241-244
- [16] Paul W, Brandt-Rauf. New Markers for monitoring occupational cancer: The example of oncogene [J]. Journal of Occupational Medicine 1998 30 (5): 399
- [17] Hamm R D. Occupational cancer in the oncogene era [J]. Brit Industr Med 1990 47: 217.
- [18] 黄德寅, 刘琦, 王卉, 等. 尿脱落细胞检查在联苯胺作业工人健康监护中的作用 [J]. 职业卫生与应急救援, 2004 22 (2): 59-60

## 神经毒物生化效应标志物在职业医学中的应用

戎艳<sup>1</sup>, 杨森<sup>1</sup>, 季峰<sup>2</sup>, 貂红<sup>1</sup>, 江俊康<sup>1\*</sup> (审校)

(1 南通大学公共卫生学院职业医学与环境毒理学教研室, 江苏 南通 226007; 2 江苏宝灵化工股份有限公司, 江苏 南通 226006)

**摘要:** 许多化学物质具有神经毒性作用, 通过检测神经毒性效应标志物可望早期有效防治中毒性神经系统疾病。本文就神经毒物生化效应标志物在职业卫生和职业医学中的应用及前景作一综述。

**关键词:** 神经毒性; 生化效应标志物; 职业医学

**中图分类号:** R994.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2010)02-0113-04

Application of biochemical marker for neurotoxic effect in occupational medicine

RONG Yan<sup>1</sup>, YANG Sen<sup>1</sup>, JI Feng<sup>2</sup>, DING Shao-hong<sup>1</sup>, JIANG Jun-kang<sup>1\*</sup>

(1. School of Public Health Nantong University Nantong 226007, China; 2. Jiangsu Baoling Chemicals Co., Ltd, Nantong 226006, China)

**Abstract:** Many chemicals possess neurotoxic effect. Through monitoring the biochemical markers of neurotoxic effect, an early and efficient prevention and treatment against it should be possible. This paper would make a brief review on the applications of the biochemical markers of neurotoxic effect in occupational medicine.

**Key words:** neurotoxicity; biochemical effect marker; occupational medicine

收稿日期: 2009-06-25 修回日期: 2009-10-09

作者简介: 戎艳 (1984-), 女, 硕士研究生, 从事职业卫生研究。

\*: 通讯作者, 男, 副教授, 硕士生导师。