DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.10.034

[5] 朱 刚,吴 南,冯 华,等. GDC血管内栓塞治疗颅内动脉瘤[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(4): 344-346.
[6] 周 椿,邹咏文,杨东虹,等. 血管内栓塞和显微手术联合治疗颅内多发动脉瘤1例[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(7): 652.
[7] Fox A J, Vinuela F, Pelz D M, *et al*. Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms[J]. J Neurosurg, 1987, 66(1): 40-46.
[8] 马廉亭. 脑血管疾病血管内治疗学及图谱[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2002. 123-124.
[9] Russel E J, Goldberg K, Oskin J, *et al*. Ocular ischemic syndrome during carotid balloon occlusion testing[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1994, 15(7): 258-262.
[10] Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients[J]. J Neruosurg, 1997, 86(3): 475-482.
[11] 周 政,刘 俊,杨 辉,等. 74例颅内动脉瘤的显微手术和介入治疗效果分析[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(20): 1812-1814.
[12] Moret J, Cognard C, Weill A, *et al*. Reconstruction techni in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases[J]. J Neuroradiol, 1997, 24(1): 30-44.
[13] Malek A M, Higashida R T, Phatouros C C, *et al*. Treatment of an intracranial aneurysm using a new three-dimensional-shape Guglielmi detachable coil: technical case report[J]. Neurosurgery, 1999, 44(5): 1142-1144.
[14] Hopkins L N, Lanzino G, Guterman L R. Treating complex nervous system vascular disorders through a "needle-stick": origins, evolution, and future of neuroendovascular therapy[J]. Neurosurgery, 2001, 48(3): 463-475.
[15] Horowitz M, Levy E I. Endovascular management of wide-necked aneurysms[J]. Neurosurg, 2001, 23(5): 7-11.
[16] Szikora I, Guterman L R, Standard S C, *et al*. Endovascular treatment of experimental aneurysms with liquid polymers: the protective potential of stents[J]. Neurosurgery, 1996, 38(2): 339-347.
[17] Phatouros C C, Sasaki T Y, Higashida R T, *et al*. Stent-supported coil embolization: the treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudo-aneurysms[J]. Neurosurgery, 2000, 47(3): 107-113.
[18] Mase M, Banno T, Yamada K, *et al*. Endovascular stent placement for multiple aneurysms of the extracranial internal carotid artery: Technical case report[J]. Neurosurgery, 1997, 37(6): 832-835.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号:1000-5404(2004)10-0930-02

FHIT基因、吸烟与肺癌

FHIT gene, smoking and lung cancer

孔令文 综述,吴庆琛 审校 (重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016)

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,每年死于肺癌的患者超过100万[1]。病因学研究显示,与肺癌发生有关的因素主要包括吸烟、职业因素、环境因素、病毒感染、遗传背景以及肺癌的基因易感性等,其中约90%的肺癌与吸烟相关[2]。目前大量文献报道脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因异常与吸烟、肺癌关系密切。现就FHIT基因、吸烟与肺癌的研究进展做一综述。

1 FHIT基因的结构与功能

FHIT基因是Ohta等于1996年用定位克隆技术及外显子捕获法在3p14.2上找到的一种新的抑癌基因。FHIT基因在染色体上占据约2 Mb的位置,包括t(3;8)断裂点、FRA3B及HPV16整合位点。FHIT基因共有10个外显子,其中第5~9外显子(约1.1 kb)编码146个氨基酸组成16.8×10^3的蛋白质。FHIT蛋白质具有Ap3A水解酶(diadenosine 5′, 5′P1, P3-triphosphate hydrolase)活性。其功能的丧失将导致Ap3A水平升高,从而抑制蛋白激酶的活性,增强生长信号传导途径,阻断抑制途径或凋亡通道导致肿瘤的发生。另外,FHIT蛋白质脱帽功能的丧失也可能引起肿瘤的发生。

2 FHIT基因、吸烟与肺癌

2.1 FHIT基因与吸烟

肺癌发生是一个多因素、多步骤的过程。其分子生物学异常主要包括:染色体畸变;myc、cyclin D1和bcl-2基因表达上调;Rb、FHIT基因缺失;p53、Ras基因突变;p16基因异常甲基化等。除p53、Ras、p16等基因与吸烟相关外,FHIT基因异常与吸烟亦有密切的关系[3]。Sozzi等对474例肺癌患者的研究结果显示吸烟者肿瘤FHIT基因表达阴性为75%(336/451),而不吸烟者为39%(9/23)($P<0.05$),认为FHIT基因表达缺失或减少与吸烟相关。Tomizawa等的研究结果也显示肺癌患者中吸烟者肿瘤FHIT基因表达缺失率高于不吸烟者($P=0.013$)。Tseng等检测了大量长期吸烟者支气管上皮活检标本FHIT基因表达情况。结果显示23%(86/372)支气管上皮活检标本FHIT基因表达缺失,其中包括20%(63/323)无化生的支气管上皮和47%

作者简介:孔令文(1973-),男,重庆市人,硕士研究生,医师,主要从事烟草致癌物与肺癌方面的研究。电话:(023)66196526, E-mail: lingwen@cqcnc.com
通信作者:吴庆琛,电话:(023)89011132, E-mail: wuqingchen@msn.com
收稿日期:2004-03-03;修回日期:2004-04-01
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(23/49)有化生的支气管上皮活检标本($P<0.001$)；43%(37/86)的吸烟者有至少一个活检部位的支气管上皮标本 FHIT 基因表达缺失，其中 MI(Metaplasia index)≤15%的吸烟者占 26%(8/31)，MI>15%的吸烟者占 53%(29/55)($P=0.015$)。研究者认为有意义的是：所有支气管上皮化生标本均取自长期吸烟者；FHIT 基因表达缺失的无化生支气管上皮标本中，取自戒烟者标本仅占 7%(4/59)，长期吸烟者标本占 22%(59/264)($P=0.006$，Fisher 精确法)；相比有 47%(23/49)长期吸烟者的支气管上皮化生标本 FHIT 基因表达缺失；长期吸烟者至少有一个部位活检标本 FHIT 基因表达缺失的比例为 49%(35/72)，高于戒烟者(14%，2/14)($P=0.02$，Fisher 精确法)。另外，87 例Ⅰ期 NSCLC 患者标本中有 49%(43/87)的标本 FHIT 基因表达减少或缺失。结论认为：在支气管癌前病变和Ⅰ期 NSCLC 中 FHIT 基因表达缺失是频发、早期事件；FHIT 基因表达缺失与吸烟、支气管上皮化生、高 MI 有相关性。Pylkkanen 等[4]的研究进一步证实了 FHIT 基因在吸烟所致肺癌中的重要作用，并且认为 FHIT 基因表达缺失与肺癌组织病理学类型相关，与 Tomizawa、Sozzi 等的研究结果一致。另外，在非吸烟肺癌患者标本中也可检测到 FHIT 等位基因缺失，推测可能与职业因素、环境因素、病毒感染等有关外，认为 p53 的突变引起基因组不稳定性是 FHIT 等位基因缺失的原因。但现在还不能证明 p53 突变是基因组不稳定的原因而不是结果，因此还需要进一步的研究。

2.2　FHIT 基因在吸烟致肺癌中的作用机制

尼古丁成瘾使人们持续吸烟，卷烟中的致癌物 PAH(polycylic aromatic hydrocarbons，多环芳香烃)、NNK[(4-methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone，4-(甲基亚硝胺基)-1-(3-吡啶)-1-丁酮]等被吸入体内，经 P450 活化酶等活化后，与 DNA 形成加合物，如果持续存在于细胞内，部分细胞因 DNA 编码错误而凋亡，部分细胞因关键基因如 P^{53}、Ras、FHIT 基因突变而最终形成肺癌[2]。其中，FHIT 基因缺失在致癌物诱导肿瘤发生过程中属早期事件。烟草等致癌物作用于正常支气管上皮细胞，导致 FHIT 等位基因缺失及蛋白表达的减少，致使 FHIT 基因表达缺乏的上皮细胞逐渐获得分裂增生的优势，形成癌前病变，最终发展成为肺癌[5]。文献[6]报道 FRA3B 高表达增加 FHIT 基因缺失的危险性，与吸烟成正相关。因此认为 FHIT 基因在肺癌中的频发异常多由于包含易被烟草等致癌物诱导断裂的易碎片段 FRA3B 所致。

2.3　FHIT 基因异常的临床意义

2.3.1　早期诊断与估计预后　　尽管过去 20 年对肺癌的治疗有很大的进展，但在肺癌早期诊断方面的进展甚微。主要原因是由于传统诊断方法只能发现明确的癌变，而不能识别癌前病变中前体细胞的损伤。近年来，人们开始注意到癌前病变中分子生物学异常的重要性，力图寻找一种肺癌早期诊断的指标。大量的研究认为 FHIT 基因异常在肺癌的发生发展过程中是早期事件[5]。在此基础上，Askari 等[7]开发出一种多功能生物芯片，它利用高效荧光检测技术同时检测 FHIT-DNA 及蛋白表达，具有灵敏性、选择性和直接性等优点，在肺癌早期诊断方面迈出了一大步。FHIT 基因异常与肺癌预后方面的研究结论不一。Burke、Tomizawa 等的研究认为 FHIT 等位基因的缺失或蛋白低表达与肺癌低生存率密切相关，然而 Geradts 等[8]认为 FHIT 基因蛋白表达减少与肺癌的 TNM 分期及生存率无关。因此，FHIT 基因异常与肺癌预后之间的关系有待进一步研究。

2.3.2　基因治疗　　有研究表明 FHIT 基因表达阴性的肿瘤细胞 FHIT 基因再表达可以抑制裸鼠成瘤，为肿瘤 FHIT 基因治疗提供了新思路。进一步对肺癌细胞的研究表明，利用腺病毒载体将 FHIT 基因导入肺癌细胞可以抑制细胞分裂增生，促进调亡；且 FHIT 基因蛋白高表达与肿瘤细胞增生减少和调亡增加相关；FHIT 基因表达阳性肿瘤细胞裸鼠成瘤阴性[5]。最近 Fong 等[9]成功饲养出 FHIT 基因表达阴性的小鼠模型。在此基础上，Dumon 等[10]设计实验将 FHIT 杂合子基因小鼠暴露于致癌物 NMBA(N-nitrosomethyl-benzylamine)，然后予以 FHIT-腺病毒载体、FHIT-腺病毒相关载体和对照病毒载体治疗，结果有 92%(11/12)的对照组小鼠成瘤，FHIT-腺病毒载体治疗组及 FHIT-腺病毒相关载体治疗组分别有 50%(4/8)、38%(3/8)成瘤，为肺癌等肿瘤的基因治疗及预防提供了理论依据。

关键词：FHIT 基因；吸烟；肺癌
中图法分类号：R730.231；R734.2　　文献标识码：A

参考文献：

[1] Parkin D M, Bray F I, Devesa S S. Cancer burden in the year 2000. The global picture[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(Suppl 8): S4-66.

[2] Tyczynski J E, Bray F, Parkin D M. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(1): 45-55.

[3] Fong K M, Sekido Y, Gazdar A F, *et al*. Molecular biology of lung cancer: clinical implications[J]. Thorax, 2003, 58(10): 892-900.

[4] Pylkkanen L, Wolff H, Stjernvall T, *et al*. Reduced Fhit protein expression and loss of heterozygosity at FHIT gene in tumours from smoking and asbestos-exposed lung cancer patients[J]. Int J Oncol, 2002, 20(2): 285-290.

[5] Pekarsky Y, Zanesi N, Palamarchuk A, *et al*. FHIT: from gene discovery to cancer treatment and prevention[J]. Lancet Oncol, 2002, 3(12): 748-754.

[6] Stein C K, Glover T W, Palmer J L, *et al*. Direct correlation between FRA3B expression and cigarette smoking[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 34(3): 333-340.

[7] Askari M D, Miller G H, Vo-Dinh T. Simultaneous detection of the tumor suppressor FHIT gene and protein using the multi-functional biochip[J]. Cancer Detect Prev, 2002, 26(5): 331-342.

[8] Geradts J, Fong K M, Zimmerman P V, *et al*. Loss of Fhit expression in non-small-cell lung cancer: correlation with molecular genetic abnormalities and clinicopathological features[J]. Br J Cancer, 2000, 82(6): 1191-1197.

[9] Fong L Y, Fidanza V, Zanesi N, *et al*. Muir-Torre-like syndrome in Fhit-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(9): 4742-4747.

[10] Dumon K R, Ishii H, Fong L Y, *et al*. FHIT gene therapy prevents tumor development in Fhit-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(6): 3346-3351.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net