DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.19.001
第25卷第19期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 19
2003年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2003

文章编号:1000-5404(2003)19-1687-01

专家论坛

加强环境致癌致畸致突变的研究

Enhancing the study of environmental carcinogenesis, teratogenesis and mutagenesis

曹 佳 (第三军医大学军事预防医学院卫生毒理学教研室,重庆 400038)

环境与机体健康的关系,是人类关心和探索的一个永恒主题。人类在进化过程中,不仅具有确保自身基因完整性和连续性的一面(遗传),同时也具有不断调整自身基因以适应环境变化的一面(变异或突变)。而环境中许多有害因素(如射线、化学污染物、生物毒素等)损伤剂量超过机体能耐受和损伤后能修复的程度时,机体就会从健康状态转至亚健康状态,直至发生疾病[1,2]。

环境有害因素作用于机体,可以造成多种形式的损伤或损害,其中比较重要的一类,就是造成机体遗传物质的损害,致机体产生癌变、畸变、突变的严重后果(遗传毒性)。

遗传物质的损害,无论是发生在染色体、基因层面上,还是直接发生在DNA序列上,其本质都是增加了增生性细胞的基因组不稳定性。如果机体的DNA修复机制又有缺陷或无力修复,这种遗传损害或基因组不稳定就会导致细胞和组织异常。因此,生命有机体的DNA修复功能就是机体在与环境有害因素交互作用下不断发展和完善的[3]。

在有关环境与癌变的关系中,目前人们已认识到人类肿瘤中大约只有1%~10%主要由遗传因素决定的,其它绝大部分肿瘤是环境中各种致癌因素与机体基因相互作用的结果。至今为止,机体发生癌变的主流学说仍是体细胞突变学说,即认为外来化学的、物理的、生物的致癌因素,通过引起体细胞的遗传物质发生突变,并且逃避了免疫监视,而且未能被修复回正常状态才导致细胞癌变。这一学说具有大量的事实依据,同时也符合细胞的增殖和分化均受基因调控的基本理论,尤其近10多年来对癌基因和抑癌基因的研究,发现肿瘤的形成均与很多癌基因突变激活和抑癌基因突变失活有不同程度关联,更进一步支持了癌变的体细胞突变学说理论。但环境致癌学说面临的最大问题是环境有害因素种类繁多,致癌机制各不相同,加之多数是以环境混合物接触,研究难度非常大。目前人们已认识到肿瘤形成是一个多因素、多阶段的过程,在这个发生、发展过程中,不仅有遗传毒性致癌物,还有非遗传毒性致癌物。不仅有遗传学的改变,还有很多非遗传学的改变,如激素分泌失调、细胞内基质改变、细胞生长状态改变、间隙连接通讯破坏等基因外因素,非遗传毒性致癌物可能就是通过影响上述因素而发生作用的。最后还有一个机体接触环境有害物时间和空间顺序的问题,只有上述复杂的因素按一定的时空顺序演进,机体才可能最终出现肿瘤。由此可以看出环境与癌变关系的复杂性,也同时可看到加强这一研究的重要性[4,5]。

在环境与畸变的关系中,可以将生殖损害与畸变看成是遗传在生殖细胞的一种特例。只是由于这类损害会导致流产、畸胎、畸形、发育与功能不全和儿童癌症,涉及优生优育和人口质量,涉及社会福利和社会负担,因此尤显出问题的重要性。过去由于研究手段的单一,投入的精力较少,环境与畸变研究进展缓慢。直到20世纪90年代以后,人们才逐步认识到生殖损害是遗传毒理学的主要挑战。因此,深入研究畸变机制,发展相关检测新技术,是我们应抓紧做的工作。

在环境与突变的关系中,一直认为突变是癌变、畸变的基础。因此,近几十年来,人们已发展了100多种短期致突变初筛试验,涉及到微生物、真菌、植物、昆虫及哺乳动物。目前常用的有二十余种。人们认为在这些生物中建立检测其染色体、基因或DNA不同层次初始损伤的检测方法,远比检测癌变、畸变这些终极结果要容易得多,而且经济、简便、快速。但随着成千上万种化合物致突变性评价结果的积累,相互矛盾的资料、假阳性和假阴性的问题越来越多。许多学者甚至对通过突变来反映癌变、畸变丧失了信心。甚至有学者说"氧和某些蔬菜比工业化学物质对遗传损害的危险性更大"。近年来,人们逐步建立了质粒穿梭测试系统、转基因动物模型和DNA原位杂交等分子生物学方法,能使我们获得DNA改变的直接证据。但这仅仅是确切地抓住了"突变"的证据,以有别于原来一些测试系统中的某些表型改变的观察,但仍不能说明突变与癌变、畸变的因果关系[1]。

总之,随着工业化的飞速发展,人们生活在充满大量人工合成化学物的"海洋"里,这些物质会从各种途径进入或作用于机体,引起多种细胞和DNA损伤,使机体的防御功能受到前所未有的挑战,承受着极大的负荷。因此,进一步重视环境——机体应答体系的研究,进一步重视环境致癌、致畸、致突变的研究,将使我们以更加全面的眼光寻找致病因素,更加科学的态度研究环境致癌、致畸、致突变的分子机制。

关键词:环境;癌变;畸变;突变
中图法分类号:R12 文献标识码:A

参考文献:

[1] 曹 佳,程天民. 致癌性评价研究的思维和实践难题[J]. 医学与哲学,1996,17(1):23-24.
[2] 曹 佳,周紫垣,方福德,等. 毒理基因组学及DNA微阵列技术[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2000,14(5):336-340.
[3] Olden K, Wilson S. Environmental health and genomics: visions and implications[J]. Nat Rev Genet, 2000,1(2):149-153.
[4] Hoeijmakers J H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer[J]. Nature, 2001,411(6835):366-374.
[5] Brennan P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it[J]? Carcinogenesis, 2002,23(3):381-387.

基金项目:国家杰出青年基金资助项目(30125037)
作者简介:曹 佳(1962-),男,四川省江油市人,博士,教授,博士生导师,主要从事遗传毒理学与分子毒理学方面的研究,发表论文70余篇。电话:(023)68752271;E-mail:caojia@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2003-05-13;修回日期:2003-08-29

(编辑 薛国文)

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