

- 7 Michael CR et al. J Nat Cancer Inst, 1994; 86 (24): 1829
- 8 Auvinen A et al. J Nat Cancer Inst, 1996; 88 (14): 966
- 9 Kesavan PC. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 111
- 10 Fazeli TZ et al. High levers of natural radiation, Proceedings of ICAHLN R, Ramsar. 1990. IAEA, Vienna, 1993: 459
- 11 Raie RM et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 325
- 12 Chen DQ et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 317
- 13 Jang T et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 301
- 14 Liu SZ. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 341
- 15 Zou JM et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 359
- 16 Wei LX. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 1
- 17 Sugahara T. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 331
- 18 Kato H. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 215

(收稿日期: 1997-06-24)

## 癌的遗传易感性与辐射致癌

中国医学科学院  
放射医学研究所(300192) 贾卫华综述 王继先审校  
中国协和医科大学

**摘要:** 综述了家族性癌基因的种类及其作用机制,并对其与辐射致癌的关系进行了探讨,进而通过流行病学研究资料所获得的证据,认为在人群中存在对特定肿瘤易感的遗传学亚群,该亚群可能对辐射致癌(指上述特定肿瘤)高敏感。

**关键词:** 电离辐射 遗传易感性 癌易感基因 辐射致癌

遗传因素是影响个体辐射致癌敏感性的重要因素,个体的肿瘤遗传易感性不同,其辐射致癌危险也会有所差异。正是人群中的这种差异,使传统危险估计的不确定性较大,赖以制订的防护标准对辐射致癌敏感的高危险亚群未必得到可靠的保护。因此,认识并对此做更深入的研究无疑是一重要的课题。

### 1 家族性癌基因及癌的易感机制

#### 1.1 家族性癌基因的种类<sup>[1]</sup>

家族性癌基因也称癌易感基因,它存在于人的基因组中,由于该基因的种系突变,使个体易于患癌。家族性癌基因不仅与一些家族性肿瘤综合征有关,有些也与一般肿瘤有关。目前,至少有这样的 22 种基因被克隆:包括 10 种肿瘤抑制基因,分别为 RB1 WT1 Tp53 APG NF1 NF2 VHL BRCA1 BRCA2 CDKN2; 11 种 DNA 修复基因,分别为 XPAG XPBC/ERCC3 XPCG XPDC/ERCC2 ERCC4 XPGC/ERCC5 hMSH2

hMLH1 hpMS1 hpMS2 FACC及一种原癌基因 Ret 另外,至少有 7种公认的肿瘤抑制基因 NEN1 NB NBCCS BWS RCC1 TSC1 TSC2和一种与 AT(共济失调毛细血管扩张症)有关的基因被定位

### 1.2 肿瘤抑制基因

**RB1基因:** 是视网膜母细胞瘤发生的决定基因。家族性视网膜母细胞瘤患者在发病前其一条 RB1等位基因已携带了种系突变,当一次打击致使另外一条正常的等位基因缺失或失活时,该基因失去了正常功能,就可使机体致癌。而在散发型病例则需要两次打击才能使一对等位基因失活,这就是 Knudson 提出的经典的“两次打击”模型,解释了家族性 RB的早发性,多发性及二次癌易发性的原因。

**p53基因:** Li-Fraumeni 综合征是一种罕见的常染色体显性癌综合征,它的种系突变基因是 p53基因。但是 p53基因对人肿瘤的相关性,远远超越于 Li-Fraumeni 综合征,该基因直接或间接地至少与 50%的人的肿瘤相关(例如肠癌、肺癌、食管癌、乳腺癌、肝癌、脑癌、网状内皮癌和造血组织癌)<sup>[2~4]</sup>。

**BRCA1和 BRCA2基因:** 为乳腺癌易感基因,国外资料表明近一半的遗传性乳腺癌和 80%以上的遗传性乳腺卵巢癌与 BRCA1突变有关<sup>[5]</sup>。根据人群中突变等位基因的频率,大约 200名妇女中有 1名存在 BRCA1种系突变的杂合子。BRCA2基因也能解释近一半的遗传性乳腺癌,现在认为这两个基因的遗传性突变可解释 90%的家族性乳腺癌。

大量研究表明,肿瘤抑制基因具有转录因子修饰子(p53 WT1 RB),GTP酶活性蛋白(NF1)和胞浆细胞骨架即细胞膜联系(NF2)的功能,它们的正常功能与基因组完整性的维持有关,诸如信号转导、细胞增殖的调控、DNA复制和修复及分化和凋亡等,以这些基因的产物为中介,直接或间接通过一

复杂有时又是重复的检查,控制网络来实现其功能。抑癌基因的突变或失活可能不利地影响以上各方面的功能,从而使细胞趋于癌变<sup>[1]</sup>。

### 1.3 DNA修复基因<sup>[6~8]</sup>

遗传性非息肉性结肠癌(HNPCC)是一种非常普遍的癌易感综合征。HNPCC细胞的表型为微卫星DNA和其它短的DNA重复序列的不稳定性和遍及整个基因组大量的突变的累积。显而易见,决定它的基因与一般意义上的抑癌基因完全不同。它通过提高遗传不稳定性来增加基因组中其它基因突变的机会,并最终导致细胞癌变的。最终研究证实,HNPCC相关基因为DNA碱基错配修复基因,分别命名为 hMSH2, hMLH, hPMS1, hPMS2,这些基因在人类细胞中DNA错配的识别、切除和修复中起着核心作用。毫无疑问,可引起基因组不稳定和高突变率的修复基因突变是继癌基因和抑癌基因之后的又一类肿瘤相关基因突变,它使我们有可能从整个基因组的遗传背景上来把握肿瘤细胞内的癌基因和抑癌基因的结构和功能改变及其相互关系。

## 2 对辐射损伤反应的体内体外研究

p53是近年来研究得最多的抑癌基因。野生型 p53具有多种功能,如对细胞周期的调控,对DNA修复和合成的转录调控,维持基因组的稳定性,参与细胞分化和凋亡。正常的 p53细胞受到电离辐射的照射时,p53基因发挥 G<sub>1</sub>/S检查站的功能,使细胞阻滞于 G<sub>1</sub>期,并得以充分的修复,或者诱导凋亡。但是当 p53突变,辐射后受损的DNA未经修复便进入 S期,可能导致遗传损伤的累积,造成向恶性发展的重要一步。大量的实验研究已证实了以上论点<sup>[9~13]</sup>。

体内研究所获得的资料与体外研究是相互印证的。Kemp等人做了如下研究<sup>[14]</sup>,他们对 7~12周龄的野生型和 p53突变的杂合型

小鼠给予 4Gy 的全身  $\gamma$  射线照射, 结果发现: ① 野生型小鼠受照后, 没有一个发生肿瘤; ② 杂合型小鼠受照后发生肿瘤的平均时间为 40 周, 而未受照小鼠发生肿瘤时间多数大于 70 周; ③ 受照的杂合型小鼠肿瘤中 96% (20/23) 显示野生型 p53 等位基因的缺失, 提示 p53 基因自身可能是辐射诱导野生型等位基因缺失的一个靶。而未受照的杂合型对照 7% (5/7) 显示野生型等位基因的缺失。此外, 他们对 4 天龄和 6 天龄的 p53 缺陷小鼠分别给予 1Gy 和 4Gy 的照射, 发现肿瘤发生的潜伏期缩短, 从平均 21 周降至 14~15 周。

通过大量对辐射损伤的体内、体外研究, 目前得出几点一般看法:

(1) 当细胞、器官受照时, 细胞进程中的一系列基因是处于激活状态的, 其中许多基因的蛋白产物紧密地参与细胞增殖的调控。其中, 信号转导途径中有关 AT p53 GADD45 和 WAF1 基因研究得较为深入。

(2) 对 p53 功能缺失的细胞, 当辐射造成损伤时, 既没有能力对细胞周期 G<sub>1</sub>/S 期阻滞, 也不能进入凋亡, 可能导致遗传损伤的累积, 造成向恶性发展的重要一步。

(3) 一些辐射的细胞效应 (包括突变和染色体畸变), 作为 DNA 损伤的直接后果可能不会升高, 但是成为一种辐射诱导的基因组不稳定的结果, 这种不稳定通过随后的细胞分化而传递, 导致其后代突变的可能性增高。

(4) p53 突变的杂合鼠对辐射诱导肿瘤易感, 而且这种肿瘤的发生可能具有短的潜伏期。

### 3 癌易感性和辐射致癌

依据以上癌易感基因的研究, 癌易感个体很可能具有辐射致癌高的危险性。

(1) 当癌易感个体受到电离辐射作用时, 辐射可诱发基因突变, 该突变基因可能是个体已有种系突变的易感基因, 也可能是以上

所列举的众多家族性癌基因, 也许诱发的突变位于仍待发现的基因。总之, 这些基因都与细胞增殖的调控、凋亡和 DNA 修复等有关, 但是哪一个突变的确由辐射引起, 目前的研究还不能确定。

(2) 辐射诱导的突变率是极低的, 虽然在癌易感基因中辐射诱导的突变率还不清楚, 但是在对生殖细胞突变及体细胞突变 (如 GPA, HPRT) 的研究都证实了这点。如果由辐射诱导的癌易感基因的突变率的确很低, 那么可以断言还有另外一些基因在癌的发展过程中起了很大的作用, 它们可能共同对肿瘤发展过程中其它重要基因的突变发挥了作用。

(3) 以前存在的基因组不稳定性 (作为遗传突变的结果) 及辐射诱导的基因组的不稳定性二者之间相互作用, 可能提供了高突变率和肿瘤发展中必需的突变累积的基础。

### 4 流行病学研究的证据

虽然有关的流行病学研究非常有限, 但是它的结果仍直接或间接地提示癌易感个体的确具有增加的辐射致癌敏感性。

Swift 等人<sup>[15]</sup>做了一项病例对照研究, 他们以 AT 患者血缘亲属中的乳腺癌为病例, 以其亲属中的非乳腺癌女性作为对照, 比较二者的辐射照射情况。研究结果发现, 电离辐射显著地影响乳腺癌的发生危险, 辐射所致的超额危险病例组是对照组的 5~6 倍, 该结果提示 AT 病人的血缘亲属可能对辐射致癌非常敏感。

对原爆幸存者乳腺癌的研究<sup>[16]</sup>最近发现, 在那些 20 岁之前受照的幸存者中, 35 岁以前发病的超额相对危险为 13/Sv, 而 35 岁以后发病的为 2/Sv。可见, 在易感的早发型乳腺癌中, 辐射的致癌效应比相对晚发者要高得多。这个结果提示, 在受照群体中, 可能有一易感的遗传学亚群的存在, 该亚群对辐射致乳腺癌高敏感。

与此相印证的乳腺癌的研究还有 Boice 等人对接受放疗乳腺癌患者对侧癌发生危险的研究<sup>[17]</sup>, Hancock 等人对何杰金氏病患者放疗后乳腺癌发生危险的研究<sup>[18]</sup>。

关于 RB 的研究,也显示出有意义的结论。Schildkraut 等人对双侧 RB 的长期幸存者进行观察<sup>[19]</sup>,比较接受放疗和未接受放疗患者死于二次肿瘤的死亡率,结果显示前者肿瘤的死亡率是后者的 3 倍,提示放疗增加 RB 患者向二次癌发展的危险。

## 5 多基因遗传中的辐射致癌

以上讨论的是单基因遗传下的辐射致癌问题,与单基因遗传不同,多基因遗传的遗传性状或遗传病的遗传基础不是一对基因,而是受多对共显性的微效基因控制。另外,环境因素的影响也非常大,很多常见的肿瘤如肺癌、胃癌、乳腺癌(家族性乳腺癌除外)等都属于这类遗传,这些肿瘤患者的一级亲属中同种癌的发病率要比一般人群为高,可见在患者血缘亲属中具有一定的癌的遗传易感性。这部分人对辐射致癌是否具有比一般人高的敏感性,辐射所致的基因突变能否与决定多基因遗传的微效基因相互作用以促进癌的发生呢?目前有关此方面的研究还很有限。作者在对全国女性医用诊断 X 线工作者乳腺癌危险因素的一项病例对照研究中结果提

示,具有乳腺癌遗传背景的人其辐射致癌敏感性似乎比一般人群为高。

## 参 考 文 献

- 1 Sankaranarayanan K et al. *Radiat Res*, 1995; 143: 121-143
- 2 Hollstein M et al. *Science*, 1991; 253: 49-53
- 3 Levine AJ et al. *Nature*, 1991; 351: 453-456
- 4 Vogelstein B et al. *Cell*, 1992; 70: 523-526
- 5 Easton DF et al. *Am J Hum Genet*, 1993; 52: 678-701
- 6 Altonen LA et al. *Science*, 1993; 260: 812-816
- 7 Peltomaki P et al. *Science*, 1993; 260: 810-812
- 8 Thibodeau SN et al. *Science*, 1993; 260: 816-819
- 9 White E. *Nature*, 1994; 371: 21-22. [news]
- 10 Kastan MB et al. *Cell*, 1992; 71: 587-597
- 11 Little JB et al. *Radiat Res*, 1994; 140: 299-311
- 12 Lowe SW et al. *Nature*, 1993; 362: 847-849
- 13 Clarke AR et al. *Nature*, 1993; 362: 849-852
- 14 Kemp CJ et al. *Nat Genet*, 1994; 8: 66-69
- 15 Swift M et al. *N Engl J Med*, 1991; 326: 1831-1836
- 16 Tokunaga M et al. *Radiat Res*, 1994; 138: 209-223
- 17 Boice JD et al. *N Engl J Med*, 1992; 326: 781-785
- 18 Hancock SL et al. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85: 25-31
- 19 Schildkraut JM et al. *Am J Hum Genet*, 1989; 45: 521-529

(收稿日期: 1997-06-27)

## 辐射流行病学中的可比性研究

中国医学科学院  
放射医学研究所(天津, 300192) 高智伟综述 王继先审校  
中国协和医科大学

**摘 要:** 流行病学的结果是基于比较实验组和对照组的结局指标产生的,比较必须在相同的条件下进行,缺乏可比性的研究可能存在不同程度的偏倚,所以可比性研究对于流行病学研究是非常重要的。本文详细的介绍了辐射流行病学研究中可比性研究的原理及具体应用。

**关键词:** 可比性研究 logistic回归 C-logistic回归