
马兜铃酸只是肝癌“嫌疑犯”之一

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3444.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

马兜铃酸只是肝癌“嫌疑犯”之一。导读 据Alvin W. T. Ng等人2017年报道，马兜铃酸是肝癌的发病原因。中国科学院动物研究所膜生物学国家重点实验室周光飏和赵新春在Frontiers of Medicine上发表《马兜铃酸只是肝癌嫌疑犯之一》(标题原文：Carcinogens that induce the A:T>T:A nucleotide substitutions in the genome)，认为其他致癌物甚至药物也会引起这种基因组突变，所以，马兜铃酸只是肝癌嫌疑犯之一，评估患者致癌物接触史是找出引发A T突变罪魁祸首的关键。详见下文。

最近，Ng等人1对98例来自中国台湾的肝细胞癌病人样本进行全外显子组测序，发现78%病人的基因组发生了腺嘌呤(A)突变为胸腺嘧啶(T)的核苷酸替换(简称A T)，他们认为这是接触马兜铃酸的一种特征性突变。他们又分析了来自不同地域的1400例肝细胞癌病人样本的检测数据，发现中国大陆、东南亚、韩国、日本、北美及欧洲的肝细胞癌病人也带有A T核苷酸替换，比例为47%到1.7%。由此，他们得出结论，马兜铃酸引发了基因组A T核苷酸突变，马兜铃酸是导致肝细胞癌的一大诱因。遗憾的是，他们并没有评估患者接触马兜铃酸的病史和暴露剂量。

马兜铃酸：肾毒性、致癌作用及A T核苷酸突变

在20世纪70年代，马兜铃酸被认为是一种具有肾毒性和致癌性的物质，原因有二：掺有马兜铃属植物铁线莲的种子的面粉中的马兜铃酸被认为与多瑙河沿岸乡村民众的巴尔干地方性肾病有关、比利时布鲁塞尔一家诊所使用的含有马兜铃酸的植物减肥药与肾毒性(后被称为马兜铃酸肾病)和上尿路上皮细胞癌密切相关2。然而，巴尔干地方性肾病流行区只有2%-5%的人口发病，布鲁塞尔诊所服用植物减肥药的病人也只有10%-20%的病人发病3,4。另外，德国已经将马兜铃酸作为一种免疫调节药使用了25年，治疗了数千例病人，但未见病人发生肾病或上尿路上皮肿瘤的报道2。

马兜铃酸可引发实验动物的肾毒性，并使大鼠产生肿瘤3,5。马兜铃酸被认为是引发巴尔干地方性肾病的罪魁祸首，依据是马兜铃酸暴露会诱发肿瘤并引起c-Ha-ras, c-Ki-ras及 N-ras基因产生A T的核苷酸替换5，而地方性肾病和上尿路上皮细胞癌病人TP53基因也带有A T核苷酸替换6。对马兜铃酸相关上尿路上皮细胞癌样本进行全基因组和全外显子组测序，发现其他基因也发生了A T核苷酸替换3。

引发A T核苷酸替换的致癌物

与正常组织样本相比，癌症基因组通常发生六类核苷酸替换或突变：鸟嘌呤(G)变为腺嘌呤(G A)，鸟嘌呤变为胸腺嘧啶(G T)，鸟嘌呤变为胞嘧啶(C; G C)，腺嘌呤变为鸟嘌呤(A G)，

腺嘌呤变为胸腺嘧啶(A→T), 以及腺嘌呤变为胞嘧啶(A→C)。一些环境因子会引起人体基因组发生特征性的变化(即印迹), 例如吸烟产生的或存在于空气细颗粒污染物的多环芳烃可诱使基因组发生G→T的突变⁷。值得注意的是, 一种类型的核苷酸改变可以是多种致癌物的基因组印迹, 而多种致癌物可引起同一类型的基因组印迹。马兜铃酸可引起细胞、动物及病人的基因组产生A→T的替换, 而其他一些致癌物也会引起这种基因组印迹(表1)。例如, 烟草致癌物4-氨基联苯和1,3-丁二烯⁸可引起H-Ras 和 HPRT基因的A→T替换^{9,10}。已被证实与肝癌发生相关的氯乙烯¹¹及其活性代谢物氧化氯乙烯⁸可诱导TP53基因发生A→T的核苷酸替换¹²。抗癌药马法兰(melphalan)和苯丁酸氮芥(chlorambucil)也会引起TP53、N-RAS和 HPRT基因产生A→T替换^{13,14}。

表1 引发A→T核苷酸替换的致癌物

结论

韩泽广等2012年即已报道中国大陆的肝细胞癌患者基因组具有A→T核苷酸替换的特征¹⁸。马兜铃酸会引发基因组A→T核苷酸改变, 然而, 其他致癌剂也会引发这类突变。由于吸烟严重威胁公众健康, 而氯乙烯在世界各地分布广泛, 同时也是台湾地区常见的空气污染物¹⁹。因此, 对患者致癌物接触史的评估是找出引发A→T突变罪魁祸首的关键。显然, 由于缺乏对患者接触史的评估, Ng等人¹的发现既没有新意, 也缺乏说服力。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有, 请勿用于商业用途, [爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发