环境，遗传与肿瘤分子流行病学研究的回顾与展望

胡志斌　沈洪兵

南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

有关癌症的记载可以追溯到公元前470余年，但是直到近100多年来，人们才开始逐步揭示肿瘤的发生机制。上世纪最后50年，肿瘤病因学研究取得了巨大的进展，人们认识了大量的环境致癌物并进行了系统的评价，这在从1971年开始编撰出版的IARC（国际癌症研究署）致癌物专论（Monograph）中有很好的体现。如吸烟与肺癌、头颈部肿瘤、膀胱癌发病的联系，工业环境中石棉、重金属、苯、氯乙烯等物质的致癌性，生活环境中氡元素、紫外线和黄曲霉毒素暴露的致癌效应，以及生物性致癌因素如病毒（HBV、HCV、HPV）和细菌（*H. pylori*）等。在环境污染物致癌的分子机制方面，过去几十年的研究主要涉及的通路和基因包括致癌物代谢和转运，DNA损伤和修复，细胞周期和凋亡调控以及免疫、炎症通路等。

环境污染物可能通过多种机制影响机体的生理病理学反应，从而达到致癌致突变的目的。以基因表达的调控为例，环境污染物可以通过改变基因的转录活性、拷贝数、RNA的剪切、RNA稳定性和翻译效率、基因的甲基化状态（表遗传），甚至是染色体置换和转座子激活等。如多种杀虫剂可以导致暴露人群染色体t（14;18）的置换而增加Non-Hodgkin淋巴瘤的危险性，而苯[a]芘可能通过激活基因组中广泛存在的转座子而导致细胞恶性转化。恶性肿瘤是公认的环境相关疾病，但暴露于相同环境因素的人其发生特异性肿瘤的危险性却显著不同，而且许多恶性肿瘤存在明显的家族聚集性，说明遗传易感性因素在肿瘤的发生中也起着重要作用。对于大多数散发性肿瘤而言，多因素、多基因参与肿瘤发生发展过程的学说已被广泛接受，环境-基因交互作用已经成为基本的病因学作用模式和主攻方向。即使对于高外显的基因突变而言，基因突变的效应比较显著，环境的作用相对微弱，但环境-基因交互作用的经典例子还是可以找到，如XP（着色性干皮症）患者由于DNA修复基因XPA-G的功能性突变，对于紫外线高度敏感，但只有在紫外线暴露下，皮肤癌的发病风险才会增加。

从1982年Perera和Weinstein首次运用“肿瘤分子流行病学”的概念，并将标志物研究系统引入肿瘤分子流行病学研究开始，研究者们在一些较易量化的环境效应如吸烟和相关代谢、修复基因变异的交互作用与常见恶性肿瘤病因学联系方面已经积累了大量的研究数据。尽管这些数据目前被诟病缺乏一致性和可重复性，但它们对于分子流行病学学科的发展和肿瘤病因学研究产生的推动是巨大的，并带来了方法学和技术的巨大变革。在二十多年的发展过程中，复杂性状疾病/表型和多基因多因素的研究逐步代替了基因型与表型接近1:1对应的单一性状的研究；在以遗传家系连锁作图法寻找遗传基因的基础上，大样本病例-对照的连锁不平衡作图取得了长足发展；低外显率常见遗传变异的分析逐步取代了高外显率突变的筛检。尤其是近年来，随着基因组学、蛋白组学、转录组学、代谢组学、生物信息学等大规模高通量技术和理论体系的迅猛发展，多中心合作的全基因组关联研究和基因型-表型相关研究在一些常见肿瘤的研究上已经获得了突破，并将继续扩大应用范围。

然而，随之而来的大量数据也提出了一系列挑战。目前，相关研究大都还停留在遗传变异的主效应分析上，缺乏对修饰基因的阐述和环境暴露因素的准确测量。这一方面是由于高阶基因-基因和环境-基因交互作用网络的分析会导致难以控制的多重比较（multiple test），受生物统计学、计算生物学和生物信息学的制肘；另一方面，不同合作中心研究设计的差异和质量控制的不均衡性也限制了进一步的分析，并且由于人群异质性（包括遗传和环境）的存在，相关结果还需要结合环境暴露的检测，在多个人群中进行细致的求证，并阐述基因及其位点对应于环境暴露的生物学功能。因此，目前高通量“组学”所获得的标志物，大多还处于假设产生（hypothesis-generating）而不是验证的阶段，基于HapMap“作图法”的标签位点研究和基于单核苷酸多态性（SNP）生物学功能的“以序列为基础”的选点策略也将交替进行，从而最终对疾病易感基因/位点及其与主要环境因素的相互关系进行鉴别。

胡志斌　博士

沈洪兵　博士

随着城市化发展和现代工业化进程的加快，环境污染已成为制约我国国民经济发展和威胁人群健康的重大问题。环境污染物种类繁多、成分复杂，很多在环境中可持久存在，具有生物富集性和进入生物体后的持续毒性。以化学污染物为例，每年约有40万种新化学物质出现，500~1000种投入使用，而已证明能诱发人类癌症的化学物质有数十种，还有几百种能在动物身上诱发癌症，上千种能损害细胞中的DNA。由于肿瘤的发生发展具有很长的潜隐期，对于不断变化的环境，除了发展检测和评价的关键技术，我们还需要在人群中大力发展稳定有效的中间态标志物（intermediate marker）来代替以肿瘤发生或死亡为终点的研究，这对于肿瘤发病机制的阐述，肿瘤的早期诊断和防治均有很高的价值。

先前的研究曾开发运用过多种中间态标志物，如染色体畸变，微核，以及通过外周血淋巴细胞直接检测DNA修复动力学的宿主细胞活性试验（HCR）等等。大量研究应用这些表型建立了DNA修复能力与多种肿瘤人群易感性之间的关系，结果表明病例组（如皮肤癌、肺癌、头颈部肿瘤、皮肤恶性黑色素瘤以及乳腺癌等）的DNA修复能力相对于对照组均显著下降。然而，以目前HCR检测所需的技术条件、可重复性和稳定性而言，它离真正的人群应用还有很长的一段路要走。寻求技术的变革或者建立稳定的、可高通量化的基因型预测表型的模型，可能是实现突破的途径。

无论是环境还是遗传，种族和人群特异性都非常突出。一方面，人群间的变异决定了不同种族和地区人群结果的差异性，从而不能简单地将来自一个人群研究的结果推广至另一人群，尤其是不同种族的人群。另一方面，检测技术导致的实验误差和一种标志物人群内变异的相对大小也决定了一项技术应用于人群研究的可能性，这正是以人群为基础的分子流行病学研究手段相对落后于以细胞和动物试验为基础的一般分子生物学研究的原因所在。但是，分子生物学最新理论和技术也将极大地拓宽肿瘤分子流行病学的研究范围和内容，如表观遗传和非编码RNA的研究进展将会对肿瘤的环境-基因交互作用研究带来新的机遇，并最终建立更为完善的病因学网络。

作者简介

沈洪兵，医学博士，南京医科大学特聘教授，博士生导师，南京医科大学公共卫生学院院长，南京医科大学肿瘤研究中心常务副主任（主任空缺）。多年来主要从事肿瘤、糖尿病、高血压等慢性病的流行病学和分子流行病学研究。目前主持国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目、973课题以及教育部重大项目培育资金项目等多个研究项目。

胡志斌，医学博士，美国德州大学安德森癌症中心（University of Texas M. D. Anderson Cancer Center）博士后。南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系讲师。主要致力于恶性肿瘤的分子和遗传流行病学研究。

通讯地址：江苏省南京市汉中路140号，南京医科大学公共卫生学院

邮编：210029 电话：025-86862756