

tering behaviors[D]. University of California, San Francisco,2011.

24 Samuels JF, Bienvenu OJ, Grados MA, et al. Prevalence and correlates of hoarding behavior in a community-based sample[J]. Behav Res Ther,2008,46(7):836-844.

25 Mueller A, Mitchell JE, Crosby RD, et al. The prevalence of compulsive hoarding and its association with compulsive buying in a German population-based sample[J]. Behav Res Ther, 2009,47(8):705-709.

26 Landau D, Iervolino AC, Pertusa A, et al. Stressful life events and material deprivation in hoarding disorder[J]. J Anxiety Disord, 2011,25(2):192-202.

27 Timpano KR, Keough ME, Traeger L, et al. General life stress and hoarding: examining the role of emotional tolerance[J]. Int J Cogn Ther,2011,4(3):263-279.

28 Timpano KR, Schmidt NB, Wheaton MG, et al. Consideration of the BDNF gene in relation to two phenotypes: hoarding and obesity[J]. J Abnorm Psychol,2011,120(3):700-707.

29 Raines AM, Boffa JW, Allan NP, et al. Hoarding and eating pathology: the mediating role of emotion regulation[J]. Compr Psychiatry, 2015,57:29-35.

30 贾小飞,王 玲. 职业高中学生心理健康状况与父母养育方式的关系调查分析[J]. 中国临床新医学,2010,3(4):309-312.

[收稿日期 2016-04-21][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

新进展综述

广西肝癌高发区黄曲霉毒素 B1 与乙肝病毒的协同致癌机制的研究进展

陈可和(综述), 陈甲信(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360368)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院化疗二区
作者简介: 陈可和(1967-),男,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化道肿瘤的基本诊治。E-mail:ckhxy@163.com

[摘要] 黄曲霉毒素 B1 (AFB1)与乙肝病毒 (HBV)是广西肝癌高发的主要危险因素,而且两者的协同诱导的肝癌比单因素 HBV 发生的肝癌高 30~60 倍,但目前对 AFB1/HBV 诱发肝癌的具体作用与分子机制尚未见报道,现将广西肝癌高发区发生的可能相关因素归纳总结,为肝癌的防治提供依据。

[关键词] 肝癌;黄曲霉毒素 B1;乙肝病毒;信号通路

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)08-0759-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.08.32

Research progress of aflatoxin B1 and hepatitis B virus synergistic carcinogenesis mechanism in high incidence area of hepatocellular carcinoma in Guangxi CHEN Ke-he, CHEN Jia-xin. The Second Department of Chemotherapy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Aflatoxin B1 (AFB1) and hepatitis B virus (HBV) are the major high risk factors of hepatocellular carcinoma (HCC) in Guangxi Zhuang Autonomous Region of China. The synergism of AFB1 and HBV inducing HCC is 30~60 times stronger than the induction of HCC by the single factor HBV. However, to date, the role and mechanisms of AFB1/HBV-induced HCC have not been known clear yet. The possible related factors of the occurrence of HCC in the high incidence area of Guangxi are summarized in this paper to provide the basis for the prevention and treatment of HCC.

[Key words] Hepatocellular carcinoma (HCC); Aflatoxin B1; Hepatitis B virus; Signaling pathway

肝癌是一种恶性程度非常高的消化系统肿瘤,它的发病非常隐匿,而且严重危害人类的生命健康。肝癌的发生可能是与生活环境的致病因素、多种生物遗传学因素发生改变相关,而且这种差异性存在着显著的地域分布。在我国,80%以上的肝癌患者都是慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的携带者^[1],因此说明我国大多数肝癌的发生都是与 HBV 的感染有密切相关性的。此外,以黄曲霉毒素

B1 (aflatoxin B1, AFB1) 污染环境从而产生大量有毒致癌物质的暴露也是我国肝癌发生率高于世界其他国家的重要因素之一。广西扶绥地区是我国的肝癌高发区域, 广西潮湿、高温的气候容易导致黄曲霉菌在玉米、水稻等农作物中生长并产生相关的毒素, 因此环境中 AFB1 的大量暴露于食物中也将成为广西肝癌高发区域肝癌发生率高的的重要因素之一。目前对 AFB1、HBV 及两者协同作用诱发肝癌的分子机制尚未完全阐明, 深入研究 AFB1、HBV 诱发肝癌的分子机制, 探讨干预这些信号通路的有效手段可为这一高发地区肝癌的防治提供有力证据。

1 AFB1 暴露量与肝癌发生的关系

黄曲霉素为二氢呋喃香豆素的衍生物, 主要为黄曲霉寄生曲霉产生的次生代谢产物, 目前已经发现 20 种, 其中以 AFB1 最为常见, 而且毒性最强, 是目前已知致癌物质中最强的。目前的流行病学研究表明 AFB1 高暴露区域往往是肝癌的高发区域^[2], 但是由于 AFB1 代谢过程的复杂性, AFB1 的致癌机制迄今仍不明确。近年来有研究^[3]以广西肝癌区域的肝癌高发家族(3 代的近亲中, 必须出现过最少有 2 例肝癌患者的家族) 和非癌对照家族(与高发家族居住在同一区域, 生活水平、饮食条件差不多相同, 而且与高发家族无血缘亲属关系, 并且家族中未曾出现过癌症死亡或现患有癌症亲属的家族) 为研究对象, 用高效液相色谱法来测定两组家族成员血清中游离的 AFB1 的含量并同时检测肝组织中的 AFB1-DNA 加合物表达量。在肝癌高发家族成员的血清中游离的 AFB1 检出率及含量均高于非癌对照家族, 在肝癌患者肝组织中检测出 AFB1-DNA 加合物的检测率也高于非肝癌患者。这些数据^[3]说明广西肝癌高发区域的居民的食物受到 AFB1 普遍严重的污染, 目前 AFB1 暴露的生物标志物指标之一就是检测 AFB1-DNA 加合物的表达, 它不仅能有效地反映在短期时间内 AFB1 暴露量的高低, 同时也能较好地衡量 AFB1 的化学致癌性损伤人体机体内的 DNA 的效应剂量关系的指标, AFB1 暴露量高于其他区域的特殊地域环境因素是广西肝癌发生发展的重要因素, 也说明 AFB1 的暴露量高与广西肝癌的发生发展有密切相关性。

2 AFB1 与 HBV 协同致癌作用

由于肝癌高发区域的 AFB1 污染常伴有 HBV 的流行, 目前有研究^[3]表明这两种危险因素协同致癌导致肝癌的发生及发展, 肝癌的发病率在 AFB1 高暴露的区域中高达 3 倍, 肝癌的发病概率在感染

性高的 HBV 阳性人群中可高达 7 倍, 如两种条件都同时具备则导致肝癌的发病概率可高达 60 倍^[4]。两因素协同致癌的机制可能是两者引起肝脏药物代谢酶基因下调, 也可能是慢性炎性反应产生的诱变物质增加了 AFB1 诱发 p53 等基因的突变, 也可能是 HBV 的慢性感染诱导 P450 将 AFB1 转变为活性形式, 也有可能是 HBx 蛋白抑制肝脏 DNA 损伤的切割的修复能力, 妨碍了 AFB1-DNA 加合物及类似 DNA 损伤修复能力, 从而加速了肝脏细胞发生癌变的过程。但是 AFB1/HBV 致癌的具体机制目前仍未阐明, 近年来有研究^[5]发现广西肝癌高发区域中 AFB1、HBV 两种因素双暴露向性的肝癌患者的染色体发生畸变的生物遗传学特点, 大多数的肝癌患者的染色体都发生不同程度比例的扩增、缺失, 而且每例肝癌的发生染色体缺失及扩增的部位都有显著的差异性, 这也说明广西肝癌高发区域中肝癌患者的染色体发生了复杂的生物遗传学的改变, 广西肝癌高发区域的肝癌患者染色体遗传学畸变的研究发现 19p13. 1-p13. 3 的高频缺失发生率高达 60% 以上^[5], 这点发现与以往研究^[6]表明的 AFB1 与 HBV 高暴露区域上海的肝癌患者的染色体缺失是有所区别, 上海地区肝癌患者的大部分染色体缺失在 4q 和 13q 上。广西肝癌患者的 19p13. 1-p13. 3 的高频缺失现象提示这可能并不是偶然发生在单独个例或者多数肝癌患者中的微小事件^[5], 因此可以推测, 19p13. 1-p13. 3 的高频缺失事件可能将成为广西肝癌高发区域肝癌患者不同于其他高发区域肝癌患者而特有的一种生物遗传学特征。目前有 700 多种与癌症发生、发展的相关基因片段定位于 19p13. 1-p13. 3 染色体区段中, 其中就有 MBD3L1、ZNF(490、564、709)、MRPL4 等基因, 而且这些基因与癌症的发生、发展的密切相关性在蒋明等^[7]对胃癌的研究中已被证明。广西肝癌高发区域的肝癌患者染色体遗传学畸变的研究也发现 13q14. 2 的高频缺失发生率为 46. 9%^[5], 这与 HBV 和 AFB1 高暴露的上海地区的肝癌患者的染色体 13q 高频率缺失^[6]相一致, 提示 13q 的缺失可能是与 HBV、AFB1 两种因素双暴露导致 13 号染色体发生畸变相关, RB1 抑癌基因位于 13q14. 2 区段内, 因此推测 RB1 基因的失活、13q14. 2 的缺失两者将会导致肝癌发生、发展。进一步研究^[8]发现 13q14. 2 的缺失组中 RB1 的 mRNA 表达含量与 13q14. 2 无缺失组的 mRNA 表达含量比较后前者显著低于后者, 因此又可以推测 RB1 表达含量低可能是 13q14. 2 的缺失导致的低表达, 这点与 Yoshida^[9] 和 Satoh 等^[10] 的

研究中发现 RB1 基因表达的下调主要是 HBV 感染因素导致的观点相一致。Aravalli 等^[11]文献中报道 RB1 基因表达的下调因素包括 13q 染色体的杂合性缺失、RB1 基因启动子甲基化以及 RB1 基因的突变等,Ras 通路激活以及凋亡通路被抑制是 RB1 基因的表达失活导致,从而进一步导致肝细胞发展为肝癌。结合目前的研究发现 HBV 与 AFB1 的协同作用可以导致 13q14.2 的高缺失率的发生,这样可以认为 HBV 及 AFB1 双暴露的“病毒、化学协同作用”使得染色体 13q14.2 的区段内的结构发生缺失,进而导致 RB1 基因的失活,而表达失活 RB1 又可以将 Ras 通路激活、凋亡通路被抑制等,从而导致肝癌的进一步发生、发展。因此表明在广西肝癌高发区 HBV 与 AFB1 协同作用下的肝癌人群的染色体发生缺失,而染色体缺失部位又与肿瘤发生基因启动、抑癌基因突变失活相关。

3 肝癌相关的分子信号通路

肝癌的发生涉及到多种分子信号通路,主要有 Hedgehog 信号通路、RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路、EGF/EGFR 信号通路、PI3K/PTEN/AKT/mTOR 信号通路、IL-6/STAT3 炎性相关信号通路、生长因子相关信号通路等。但是近年的研究结果表明,50% 以上的肿瘤发生发展过程中都存在有 mTOR 信号通路的过度激活,mTOR 促进肿瘤发生的分子学机制以及以 mTOR 信号通路成为靶点的分子靶向治疗也将成为近期热点研究基础、临床肿瘤^[12,13]的方向。mTOR 复合物是 mTOR 在细胞内与其他蛋白质形成的活性形式,只有 mTOR 复合物才能参与细胞信号通路。目前已经发现有 mTORC1、mTORC2 两种不同活性形式的 mTOR 复合物,其中 mTORC1 的活性形式是由 mTOR、Raptor、mLST8 和 PRAS40 等基因组成。细胞生长因子、胰岛素等因子信号刺激细胞使得 PI3-K/Akt 处于活化状态,PI3-K/Akt 活化状态能够产生磷酸化并将抑制 TSC1/2 复合物(结节性硬化复合物),进而使得 TSC1/2 复合物抑制小 G 蛋白的能力减弱,使 Rheb 处于某种 GTP 结合的状态,进一步激活 mTORC1 信号通路。mTORC1 信号通路的下游直接底物有 40S 核糖体蛋白 S6 激酶(S6K1)、真核细胞翻译起始因子 4E-结合蛋白 1(4E-BP1)这两种形式。大量核糖体的出现可能是 S6K1 被磷酸化(T389)激活后可通过磷酸化的核糖体蛋白 S6(S235/236)产生的,4E-BP1 磷酸化(T37/46)后抑制了 4E-BP1 的活性形式,将不能再结合其他蛋白并且同时抑制了 eIF4E 促进翻译的能力,两

者底物磷酸化后共同促进细胞内蛋白质大量合成、细胞的生长及增殖。研究发现,超过 50% 的人类肝癌存在 mTOR 通路的过度活化^[14]。肝细胞特异敲除 mTORC1 的上游抑制分子 PTEN 或 TSC1,使 mTORC1 在肝细胞中特异活化,可使小鼠发生肝癌^[15,16]。陈可和等^[17,18]研究发现通过抑制 mTOR 信号通路中 Akt、Rheb 等活性,可以促进肝癌细胞的凋亡,提示该信号传导通路在肝癌发生、发展中的重要作用以及作为治疗靶通路的潜在价值。动物或临床试验^[14,19]中应用 Rapamycin 类似物(Rapalogs)与其他药物联用,或使用 mTOR 激酶抑制剂(同时抑制 mTORC1/2)治疗肝癌,取得一定效果,但总体疗效欠佳,提示应用 mTOR 抑制剂治疗肝癌时可能需考虑多种因素(可能的致病因素、mTOR 通道活性、mTOR 抑制剂种类等),其中,最重要的应是尽早阐明导致 mTOR 信号在肝癌中过度活化的原因。

4 结语

肝癌是我国最常见的恶性消化系统肿瘤之一,在恶性肿瘤中病死率居第 3 位。广西作为我国肝癌的高发区,肝癌病死率居恶性肿瘤之首位。流行病学研究表明,HBV 的慢性感染与 AFB1 的长期暴露是广西高发区肝癌的两个最重要致病因素。由于肝癌发生与演进的复杂性,其发病机制尚未完全阐明,阻碍了肝癌治疗水平的提高。近年的研究发现,多数致癌因素通过改变细胞内调控生长增殖、迁移与存活的重要信号通路促进肿瘤发生与发展。因此,阐明 HBV 与 AFB1 诱发肝癌的关键信号机制,探寻干预这些信号通路的有效手段是防治广西高发区肝癌的关键科学问题。

参考文献

- 1 Liu ZM, Li LQ, Peng MH, et al. Hepatitis B virus infection contributes to oxidative stress in a population exposed to aflatoxin B1 and high-risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2008, 263(2): 212-222.
- 2 张丽生, 刘宗河, 梁干旺, 等. 黄曲霉毒素 B1 与扶绥肝癌关系的流行病学研究[J]. *广西医学院学报*, 1990, 7(3): 12-16.
- 3 涂文升. 广西人群血清中游离黄曲霉毒素 B1 含量、肝组织中黄曲霉毒素 B-DNA 加合物的表达、AFB1 暴露水平与肝癌发生的关系[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(16): 116-117.
- 4 Kensler TW, Qian GS, Chen JG, et al. Translational strategies for cancer prevention in liver[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 321-329.
- 5 齐鲁楠, 陈圆圆, 陈祖舜, 等. 广西地区乙肝病毒/黄曲霉毒素 B1 双暴露相关性肝细胞性肝癌微阵列比较基因组学的研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2013, 5(3): 201-210.
- 6 Wong N, Lai P, Pang E, et al. Genomic aberrations in human hepatocellular carcinomas of differing etiologies[J]. *Clin Cancer Res*, 2000,

- 6(10):4000-4009.
- 7 蒋明,徐龙,赵毅,等. 19号染色体微卫星杂合性缺失与原发性胃癌的临床关系[J]. 中南大学学报(医学版),2007,32(3):455-459.
- 8 齐鲁楠,彭涛,苗志国,等. 乙肝病毒/黄曲霉毒素双暴露因素下肝癌13号染色体畸变以及RB1基因表达的初步研究[J]. 中国癌症防治杂志,2012,4(4):307-311.
- 9 Yoshida T, Hisamoto T, Akiba J, et al. Spreds, inhibitors of the Ras/EBK signal transduction, are dysregulated in human hepatocellular carcinoma and linked to the malignant phenotype of tumors[J]. Oncogene, 2006,25(45):6056-6066.
- 10 Satoh T, Kaziro Y. Ras in signal transduction[J]. Semin Cancer Biol,1992,3(4):169-177.
- 11 Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008,48(6):2047-2063.
- 12 Laplante M, Sabatini D. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012,149(2):274-293.
- 13 Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011,12(1):21-35.
- 14 Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene,2010,29(36):4989-5005.
- 15 Menon S, Yecies JL, Zhang HH, et al. Chronic activation of mTOR complex 1 is sufficient to cause hepatocellular carcinoma in mice[J]. Sci Signal,2012,5(217):ra24.
- 16 Watanabe S, Horie Y, Suzuki A. Hepatocyte-specific Pten-deficient mice as a novel model for nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res,2005,33(2):161-166.
- 17 陈可和,梁博,邹镇洪,等. Rheb 和 Rheb'D60K 突变基因重组慢病毒载体的构建、鉴定及其对肝癌细胞凋亡的影响[J]. 南方医科大学学报,2012,32(3):341-344,348.
- 18 陈可和,韩泽龙,李建军,等. Akt 重组腺病毒载体的构建及其对肝癌细胞生存的影响[J]. 第二军医大学学报,2012,33(3):332-335.
- 19 Thomas HE, Mercer CA, Carnevali LS, et al. mTOR inhibitors synergize on regression, reversal of gene expression, and autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Transl Med,2012,4(139):139ra84.
- [收稿日期 2016-06-20][本文编辑 谭毅 韦所苏]

《中国临床新医学》杂志

基金课题论文和博士硕士研究生毕业论文征稿及奖励启事

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版,由国家卫生和计划生育委员会主管,由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊,国内统一连续出版物号为 CN45-1365/R,国际标准刊号为 ISSN1674-3806,邮发代号为 48-173,国内外公开发行人。办刊宗旨:报道国内外医学科学的最新研究成果,传播医学科学的最新理论和信息,交流医学科学的最新经验,介绍医学科学的最新技术。报道内容包括基础研究、实验研究、临床研究、教学研究中的发明创造、成果报告和学术经验,临床疾病诊疗中的新技术、新项目、新方法等。栏目设置:专家特稿、基金课题报告、博硕论坛、临床研究、技术创新、护理研讨、短篇报道、循证医学、新进展综述等。

本刊征集各级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行快速发表和有关奖励:

- 1 对基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文开辟“快速通道”以最快的速度发表(两个月内)。
- 2 对基金课题论文(作者须提供项目合同书复印件)和博士、硕士研究生毕业论文(须有院校推荐证明信)分别实行以下奖励:

- (1)国家级基金课题论著性论文每篇奖励 2000 元,短篇论著每篇奖励 1500 元。
- (2)省、部级基金课题论著性论文每篇奖励 1500 元,短篇论著每篇奖励 1000 元。
- (3)各省、自治区、直辖市卫生厅(局)重点基金课题论著性论文每篇奖励 1000 元,短篇论著每篇奖励 500 元。
- (4)博士研究生毕业论文(须提供院校推荐证明信)每篇奖励 1000 元,硕士研究生毕业论文(须提供院校推荐证明信)每篇奖励 800 元。

3 投稿要求和注意事项

(1)论文每篇要求在 4000 字以内(不包括图表和参考文献),并附 300 字以内的中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、英文摘要和关键词。

(2)来稿须附单位推荐证明信,推荐信须明确表明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”,来稿请自留底稿。

(3)文稿须(A4 纸打印)寄一份纸质打印稿,并发电子邮件(电子文稿必须是 word 文档)到编辑部。稿件所附照片一律要求使用原始照片。来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,文字应双倍行距打印。要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4)来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称);作者简介(包括姓名、出生年月、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和 E-mail)。

(5)来稿请通过邮箱 zglexyxyz@163.com 发至本刊编辑部。投稿推荐证明和基金课题项目合同书复印件请挂号或快递邮寄至广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。本刊网址: <http://www.zglexyxyz@163.com>, E-mail:zglexyxyz@163.com。邮政编码:530021。电话:0771-2186013。

《中国临床新医学》杂志编辑部