

酒精与相关肿瘤作用机制

王培桦, 赵金扣

王培桦, 赵金扣, 南京医科大学流行病学与卫生统计系
江苏省南京市 210029
江苏省医学 135 工程重点学科(流行病学)资助项目, No. 02-02
江苏省医学重点人才培养资助项目, No. RC2003090
通讯作者: 赵金扣, 210009, 江苏省南京市, 江苏省疾病预防控制中心慢性
非传染病防制科. jkzhao@hotmail.com
电话: 025-83759412 传真: 025-83759411
收稿日期: 2004-12-08 接受日期: 2005-01-08

摘要

长期慢性饮酒是多种肿瘤的危险因素. 酒精本身不是一种致癌物质. 其相关致癌作用涉及多个方面. 本文重点阐述酒精的局部作用和遗传因素在相关肿瘤发生中的作用.

王培桦, 赵金扣. 酒精与相关肿瘤作用机制. 世界华人消化杂志 2005;13(6):
776-778
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/776.asp>

0 引言

长期饮酒是上消化道(the upper digestive tract, UDT, 即口腔、咽、喉、食管)肿瘤较强的危险因素, 也是导致肝癌的病因之一^[1-2], 酒精(乙醇)还会增加结肠直肠癌和乳腺癌的危险. 大量的流行病学研究阐明了乙醇摄入与这些器官肿瘤发生间的病因关联, 表明乙醇本身是产生这种效应的重要化合物. 然而, 乙醇相关致癌作用的确切机制仍然不清楚, 因为乙醇本身并不是一种致癌物质. 乙醇相关肿瘤涉及多项机制, 包括乙醛(acetaldehyde, AA)的作用、细胞色素酶 P4502E1(CYP2E1)的诱导导致活性氧(ROS)的产生、前癌物质活化增强、以及细胞再生的调节和营养缺乏等. 本文就乙醇的局部作用和遗传因素进行综述, 阐述如下.

1 乙醇的局部作用

乙醇作为溶剂可增强致癌化合物向黏膜的渗透, 他可能协助环境致癌物质(特别是烟草)通过乙醇直接损伤导致的破损细胞膜. 慢性乙醇中毒还可导致腮腺和下颌腺软组织萎缩和脂肪瘤的变形, 这些改变引起唾液流动受阻, 粘性增大, 使黏膜表面不能有效冲洗, 暴露于更高浓度的活性致癌物质以及物质与黏膜接触时间也会延长. 其他局部的作用机制包括高浓度乙醇饮料对上皮细胞的直接毒性作用, 因乙醇和增强的胃—食管反流而改变的食管动力学, 他可能导致食管炎及化生. 在过去, 各种乙醇饮料包含致癌化合物比如多环烃、石棉纤维和亚硝胺, 现在基本上都完全去除了. 然而, 与食管癌危险密切相关的苹果白兰地酒含有大量的乙醛.

2 乙醛

2.1 乙醛是实验动物致癌剂 研究证据在不断增多, 表明是乙醛(AA), 而不是乙醇本身, 是乙醇辅助致癌作用的原因. 在胃肠道, 通过黏膜和 / 或细菌性乙醇脱氢酶(ADH), 乙醇可转化成乙醛. 乙醛毒性高、可致突变性和致癌. 乙醛在许多地方可干扰 DNA 合成、修复并导致肿瘤的发生. 大量的体内、体外原核和真核细胞培养实验和动物模型, 已显示乙醛可直接致突变和致癌. 他导致人类淋巴细胞次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核糖基转移酶位点的点突变, 诱导姐妹染色单体互换和总染色体失常. 他诱导呼吸道上皮炎症和化生, 延迟细胞周期进展, 恶化高度再生有关的细胞损伤. 因而, 当乙醛随水喂给啮齿动物时, 观察到的上消化道黏膜损伤类似那些持续慢性饮酒者. 乙醛也干扰 DNA 的修复机制. 乙醛直接抑制 O6 甲基鸟苷转移酶, 他是烷基化物引起的加合物修复的一种重要的酶. 乙醛同时快速结合到细胞蛋白和 DNA 上, 导致形态学改变和细胞功能损伤以至免疫级联反应. 其结合到 DNA 上并形成稳定的加合物代表一种机制, 通过他乙醛能够触发复制错误和 / 或癌基因或抑癌基因的突变发生. 稳定的 DNA 加合物已经在乙醇红啮齿动物的不同组织中和乙醇中毒者的白细胞中被发现. 这些乙醛相关效应发生在乙醛浓度在 40 到 1 000 $\mu\text{mol/L}$, 与饮酒后人类唾液中观察到的浓度相似. 根据国际癌症协会(IARC)的意见, 有足够的证据可以证明乙醛在实验动物中是一种致癌物质.

2.2 编码乙醛产生和解毒的酶基因多态性和 / 或突变 最近的在乙醇相关的上消化道肿瘤形成中乙醛的病因作用结果来自于遗传连锁研究. 因编码乙醛产生和解毒的酶基因的多态性和 / 或突变导致的个体乙醛积聚已显示出肿瘤危险性增加^[3-9]. 在中国和其他亚洲国家如日本, 携带有突变的乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因的人占很高比例(ALDH2 杂合型占 30%, 突变纯合型约 5-10%)^[9]. 在人类, 至少有 4 种 ALDH 同工酶. 线粒体 2 型 ALDH(ALDH2)主要负责乙醛的氧化. 人 ALDH2 酶是多态性的, 拥有两种不同的等位基因 ALDH2*1 和 ALDH2*2. ALDH2*2 突变纯合子完全没有 ALDH 酶活性, 而杂合子 ALDH2*1, 2 基因型仅有正常 ALDH 活性的 30-50% 突变. 纯合子 ALDH2*2 个体血中乙醛浓度高出杂合子 ALDH2*1 的 6-20 倍^[10], 在后者饮酒后血中乙醛很难检测到. 升高的乙醛浓度导致不愉快的副作用(脸红综合征)^[11], 可防止个体乙醇中毒. 然而, 杂合子可能变为中度饮酒者甚至乙醇中毒. Lin *et al*^[12]认为基于 HBV 感染和 ALDH2 基因突变, 中国汉族人不能饮酒. 其发现在 ALDH2 基因突变较高的地区往往与 HBV 感染的地区较

为吻合, 认为在 HBV 流行的地区可能存在 ALDH2 基因突变的进化性调节, 从而产生人类饮酒能力的差异。

Yokoyama *et al*^[13] 最先报道杂合子 ALDH2*1, 2 基因突变在每日饮酒者中和乙醇中毒者中是食管癌较强的危险因素. 在日本乙醇中毒者中 ALDH2 基因型和肿瘤患病的全面研究显示: 失活 ALDH 基因的频率在乙醇中毒者中显著增加其口腔、口咽、喉咽、喉、食管和结直肠癌患病风险. 十分重要的是应注意到这些个体在其唾液中乙醛水平亦很高, 因而直接向上消化道表面黏膜传递乙醛. 除了 ALDH 基因的突变, 乙醇脱氢酶 1B (ADH1B) 和乙醇脱氢酶 1C (ADH1C) 多态性也可能调节乙醛水平^[6, 9, 13]. 乙醇脱氢酶 ADH 转化乙醇至乙醛. 当 ADH1B*2 等位基因编码的酶活性大约超出 ADH1B*1 等位基因编码的酶 40 倍时, ADH1C*1 转录生成的 ADH 同工酶活性超出 ADH1C*2 等位基因编码的酶的 2.5 倍. 然而, ADH1B*2 等位基因频率在亚洲人中高, 在高加索人中低. 他因产生的大量的乙醛和他的毒性副作用, 阻止个体成为乙醇中毒者. 由于在高加索人中 ADH1B*2 等位基因频率低, ALDH2 基因突变少, 因而在高加索人群能够较为理想地观察到 ADH1C 基因的多态性以及乙醇相关致癌作用的意义。

在高加索人中研究 ADH1C 多态性和 UADT 肿瘤的关系呈现出矛盾的结论. 尽管在拥有 ADH1C*1 等位基因的个体中有观察到口咽癌和喉癌的危险增加, 但其他研究者在病例对照研究中未能证实这种联系. 对 107 例乙醇中毒的口咽、喉、喉咽和食管癌患者与 103 例没有肿瘤的年龄匹配的乙醇中毒者进行比较其 ADH1C 基因型, 发现拥有 ADH1C*1 等位基因个体患癌风险显著增加. 这被发现与 ADH1C*1 纯合子个体唾液中显著上升的乙醛水平有关. 这些个体中唾液中乙醛水平增加与失活 ALDH 基因个体相似, 可能可以解释患癌风险的增加, 因为乙醛与黏膜直接接触. 在这种背景下, 很有意思的是乙醛饲养的老鼠呈现上胃肠道黏膜严重的高度再生, 这与慢性饮酒的形态学改变十分相似. 这些变化仅在动物的唾液腺功能完好时才能观察到. 在唾液腺被切除后, 增生现象消失了, 支持唾液中乙醛参与致癌作用的假说. 在这样的背景下, 有研究者指出慢性饮酒转变了唾液腺的形态和功能。

喂养 6 mo 以上的老鼠其形态测量学分析显示口腔黏膜基底细胞核增大, 其与 S 期细胞增加和上皮厚度减少显示黏膜萎缩和高度扩增有关. 在慢性喂养乙醇的老鼠同样发现相似的食管黏膜高度扩增。

2.3 口腔细菌产生乙醛 乙醛同样可以通过口腔细菌产生. 在健康志愿者服用中度剂量的乙醇后, 大量的乙醛可以在其唾液中检测出, 比即使在服用更大剂量的乙醇后全身血液中乙醛水平高出 10–20 倍. 饮酒后唾液中乙醛浓度在饮酒前用洗必太后可显著减少, 这强调了口腔细菌在乙醛产生中的重要作用. 已经发现在乙醇中毒的口咽癌患者中唾液乙醛浓度很高. 这可能因为吸烟和口腔卫生差, 二者在乙醇中毒者中均非常常见, 导致唾液中乙醛浓度高. 晚近发现, 吸烟导致口腔菌群迅速从格兰阴性菌向格兰阳性菌

转变, 相比不吸烟者其乙醛浓度增加 50–60%. 实际上格兰阳性菌比格兰阴性菌产生乙醛的本领大. 另外, 白色假丝酵母常在吸烟者的微生物环境下被发现, 并转化乙醇至乙醛. 上述数据显示吸烟者暴露于中度剂量乙醇下比不吸烟者产生更多的乙醛. 除此之外, 口腔卫生差与细菌过度增生有关, 牙周炎和龋病也可以增加唾液中乙醛浓度. 在这样的背景下, 似乎值得一提的是从口腔中分离的非致病的 *Neisseria* 菌产生了大量的乙醛。

2.4 粪细菌产生乙醛 粪细菌也可产生乙醛. 研究发现每克组织中乙醛的量在结肠黏膜是最高的^[14], 他比身体其他组织均要高. 这主要因为从粪细菌产生的乙醛, 如无菌鼠动物实验显示. 乙醛对结肠黏膜有毒性作用, 导致结肠滤泡功能段细胞数目的减少. 乙醛介导的毒性与后继的补偿性扩增以增加结肠滤泡细胞生产率和向结肠腔延伸扩增片段. 滤泡细胞动力学的改变表明了与结直肠癌危险增加有关的条件. 结肠黏膜乙醇相关的扩增尤其随着年龄而上升. 这可能暗示年龄本身是结直肠癌的危险因素. 动物实验中观察到的结直肠黏膜高度扩增最近在乙醇中毒者中被证实. 再次地观察到直肠滤泡高度扩增部分的显著延伸。

3 细胞色素 P4502E1 酶诱导(CYP2E1)诱导

慢性饮酒导致代谢乙醇至乙醛的细胞色素 P4502E1 酶发生诱导. 这个酶参与各种异生物素的代谢, 包括前致癌剂. 研究显示肝脏中 CYP2E1 浓度与羟甲基自由基再生有关, 因此, 与脂质过氧化反应有关. CYP2E1 诱导导致肝脏损伤增加, CYP2E1 抑制与这些损伤的改进有关. 经推断这主要因为自由基形成的刺激和抑制. CYP2E1 诱导的作用和细胞损伤在肝脏中进行了详细研究. 然而, 在胃肠道 CYP2E1 诱导和乙醇相关肿瘤的数据还很有限. 慢性饮酒导致啮齿动物和男人胃肠道黏膜 CYP2E1 显著诱导. 在人类 CYP2E1 诱导的程度取决于个人, 但在 1 wk 每天摄入乙醇 40 g (相当于 125 mL/L 白酒 400 mL) 时已经显著诱导了. UADT 肿瘤中自由基的作用在动物实验中得以显示. 慢性饮酒增加与自由基产生增加、与应用 α 维生素 E 后抑制有关的经 N-亚硝基甲基苄胺诱导的食管癌发生有关. 有趣的是, 给老鼠慢性饮酒后观察到结直肠癌高度增生 (多数因为乙醛), 在伴随给予 α 维生素 E 后也被削弱。

CYP2E1 的诱导同样增加各种异生物素的转化, 包括前致癌物 (亚硝胺、黄曲霉毒素、乙烯氯化物、多环烃、蒽) 至其最终致癌物质. 上消化道 CYP2E1 的诱导可能尤其与存在于烟草中的前致癌物以及众所周知的吸烟与饮酒协同致癌作用相关. 因此, 在老鼠饮酒后其食管中存在于烟草中的亚硝基吡咯烷从微粒体活化到他的最终致癌作用显著加强了. 乙醇和前致癌物代谢的交互作用是复杂的, 与其他相比, 可能依赖于 CYP2E1 的诱导程度、前致癌物的化学结构以及在前致癌物代谢中乙醇的有无. 如此这些事件在其他综述中可见. 在大多数已发表的研究中, 乙醇和亚硝胺共同给予导致肝外靶器官肿瘤强烈增加. 这些结果与给予 CYP2E1 抑制剂戒酒硫观察的结果十分相似. 发生的

肿瘤如大鼠鼻腔、气管癌, 老鼠肺、肾、前胃癌, 老鼠食管、鼻腔癌. 这已经是一致的、可重复的公认的结果. 其后的机制可能是肝脏中通过乙醇作用亚硝胺第一步代谢抑制, 导致肝外组织暴露于亚硝胺增加.

对肝脏切片和食管上皮的二甲基亚硝胺(DMN)代谢的测量显示食管DNA烷基化的变化可能是肝脏中DMN代谢的选择性抑制的结果. 这与在乙醇喂养的和对照的老鼠中给予放射标记的DMN后肝脏DNA甲基化没有增加的结果是一致的. 然而, 食管DNA标记在饮酒后增加. 此外, 在猴子胃肠道黏膜DNA中给予乙醇也增加源自O6-甲基胍的DMN. 在给予食管致癌剂N-亚硝基甲基苄胺后, 食管中O6-甲基脱氧胍的形成在饮20%乙醇后增加了三倍. 各种乙醇饮料如白兰地、斯考奇、威士忌、白酒、啤酒有相同的效应. 然而, 勃根第红葡萄酒和苹果白兰地酒呈现出十分惊人的DNA烷基化效应.

总之, 慢性饮酒和重度吸烟是上消化道肿瘤包括口咽、喉咽、喉、食管癌的主要危险因素, 乙醇中毒性肝硬化也是癌前病变. 另外, 慢性乙醇摄入即使在中等剂量也会增强其对结直肠和乳腺的致癌作用, 尤其在肿瘤发生易感性增加的个体. 证据积聚表明乙醛是乙醇相关致癌作用的主要原因, 因为乙醛是致癌的、致突变的、可结合DNA和蛋白质、破坏叶酸、导致继发高度再生. 肝脏和胃肠道中各种乙醇脱氢酶以及胃肠道细菌均可产生乙醛. 乙醛的产生与降解可为相关基因编码的酶的多态性和突变所调节. 除此以外, 吸烟和一些乙醇性饮料也含有乙醛. 慢性饮酒也可诱导胃肠道黏膜细胞和肝脏中的细胞色素P4502E1, 导致活性氧元素产生增加和各种饮食和环境如那些存在于烟草中的致癌物质活化增加.

4 参考文献

- 1 Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcoholism* 2004;39:155-165
- 2 Lumeng L, Crabb DW. Alcoholic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:208-218
- 3 Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: A review of genetic evidence from human studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:868-879
- 4 Molina PE, Hoek JB, Nelson S, Guidot DM, Lang CH, Wands JR, Crawford JM. Mechanisms of alcohol-induced tissue injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:563-575
- 5 卿笃信, 凌奇荷. 酒精代谢酶与酒精性肝病的关系研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2003;23:310-313
- 6 张竹梅, 边建超. 乙醇代谢酶基因多态性与肿瘤关系研究进展. 中华医学遗传学杂志 2001;18:62-65
- 7 石井裕正. 酒精依赖症患者的致癌率 - 与ALDH2基因多型的关系. 日本医学介绍 1998;19:512
- 8 吴建中, 丁建华, 高长明, 李苏平, 臧宇, 周建农, 苏平, 刘燕婷, 周学富, 王如鸿, 丁保国. 江苏汉族人乙醇脱氢酶2基因型分布与饮酒习惯的关系. 癌变·畸变·突变 2004;14:90-93
- 9 Crabb DW, Edenberg HK, Bosron WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity--the inactive ALDH2*2 allele is dominant. *J Clin Invest* 1989;83:314-316
- 10 罗怀容, 张亚平. 乙醇脱氢酶2(ALDH2)基因研究进展及其与饮酒行为的关系. 遗传 2004;26:263-266
- 11 Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, Caporaso N, Chen C, Coutelle C, Diehl SR, Hayes RB, Olshan AF, Schwartz SM, Sturgis EM, Wei Q, Zavras AI, Benhamou S. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2004;159:1-16
- 12 Lin YP, Cheng TJ. Why can't Chinese han drink alcohol? Hepatitis B virus infection and the evolution of acetaldehyde dehydrogenase deficiency. *Medical Hypotheses* 2002;59:204-207
- 13 Yokoyama A, Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:111-121
- 14 卿笃信, 凌奇荷. 人胃肠道黏膜乙醇脱氢酶的分布. 新消化病学杂志 1996;4:543-544

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志2005年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003年版): 2002年度世界华人消化杂志总被引频次4151, 影响因子1.926, 即年指标0.424, 他引总引比0.45, 引用刊数173, 扩散因子4.2, 被引半衰期2.99, 地区分布数26, 机构数138, 国际论文比0.03, 基金论文比0.27. 2002年度各学科影响因子较高的3种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子1.926, 临床医学排名第2位. 2002年度总被引频次较高的20种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次4151, 排名第1位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001年度第一届中国百种杰出学术期刊, 2003年度中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从2005年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大16开, 160页, 每月1, 15日出版, 24元/期, 全年24期, 邮发代号82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志2004-06-15)