

# 几种化学物诱导的鼠肝 S-9 组份代谢苯并 [a] 芘对人体 SCE 率的影响

蔡有余 须昌隆<sup>1)</sup> 李淑华 罗会元

(中国医学科学院基础医学研究所,北京)

绝大多数化学致癌物和致突变物进入人体内时,须经肝脏微粒体酶系统 (S-9 组份)的代谢活化生成代谢产物、降解产物或形成络合物,才能直接与靶细胞 DNA 发生作用,引起细胞突变或癌变。本文的目的在于通过对体外人体淋巴细胞 SCE 频率的检测,察知几种 S-9 组份对致癌物苯并[a]芘的代谢活化能力,并从中找出适宜的诱导的 S-9 组份,为检出疑有致癌致突变物以及前体遗传毒物提供较为理想的活化剂。

## 材料和方法

**(一) 各种 S-9 组份的制备** 体重为 200g 左右的雄性 Wister 大鼠 8 只,每只腹腔分别注入二甲基亚砷 (DMSO) 溶解的苯并 [a] 芘 (浓度为 10mg/ml) 0.1ml、20-甲基胆蒽 (浓度为 10mg/ml) 0.5ml、香烟凝结核<sup>[1]</sup> (浓度为 200mg/ml) 0.5ml。香烟凝结核收集及制备方法见前文<sup>[1]</sup>。以玉米油溶解的多氯联苯 (浓度为 200mg/ml) 0.4ml; 二甲基亚砷 0.5ml; 对照各用 1 只动物。每日注射 1 次,连续 4 天,然后饥饿 24 小时,断头放血取出肝脏分离 S-9 组份<sup>[2]</sup>。

**(二) 淋巴细胞培养** 人体外周血 37°C 培养 24 小时后,每瓶加入最终浓度为 10 $\mu$ g/ml 的 BrdU 和 1.2 $\mu$ g/ml 苯并[a]芘。按表 1 分别加入不同诱导物诱导的 S-9 组份及对照 S-9 组份的不同剂量,摇匀后全部置暗处 37°C 培养 48 小时,然后收获细胞,制成染色体标本,计数 SCE<sup>[1]</sup>。

## 结果与讨论

**(一) 不同化合物诱导的 S-9 组份** 烟凝结核、多氯联苯、20-甲基胆蒽、苯并 [a] 芘诱导的 S-9 组份,以不同剂量与苯并 [a] 芘同时加入细胞培养液中观察 SCE 率,分别与单加 S-9 或单加苯并 [a] 芘培养的淋巴细胞为对照的 SCE 率比较,除个别剂量组外, SCE 率均有显著的统计学差异(表 1)。对照组中 DMSO 诱导的 S-9 组份以不同剂量和未处理的 S-9 组份以不同剂量分别与苯并 [a] 芘和淋巴细胞共同培养,其 SCE 率均未见有统计学的差异。而各种化学药物诱导的 S-9 组份诱导的 SCE 率各有不同的剂量反应关系,尤其是烟凝结核和多氯联苯诱导的 S-9 组份的各剂量组代谢苯并 [a] 芘后诱发 SCE 率升高最为明显(参见表 1)。

### **(二) 各种化合物与 S-9 组份的活性**

由于一些化学物质对生殖细胞和体细胞核内或核外遗传物质有毒性作用、致死和遗传学效应,而化学致突变物和致癌物又密切相关,因此这类化合物统称为遗传毒物<sup>[3]</sup>。遗传毒物分为终末遗传毒物和前体遗传毒物,前者如烷化剂和芳香基化剂,有强亲电子性,能直接与靶细胞 DNA 发生作用,导致细胞的突变或癌变;后者

Cai Youyu et al.: The Effects of Various S-9 Mix Induced by Chemicals on SCE Frequencies of Human Lymphocytes *in vitro*

1) 四川省阆中肿瘤防治所。

表 1 不同诱导活化的 S-9 代谢苯并 [a] 芘后对人体 SCE 率的影响

诱导物 (mg/日/动物)	S-9 组份 ( $\mu$ l/瓶)	观察细胞数 (个)	SCE/细胞 $\pm$ S. E.	单加苯并 [a] 芘 与各组 S-9 组份 之比较	单加 S-9 组份 与各组之比较	
烟凝结物 100	5	25	18.3 $\pm$ 1.26	<0.001	<0.001	
	10	25	19.2 $\pm$ 0.93	<0.001	<0.001	
	30	25	20.2 $\pm$ 1.26	<0.001	<0.001	
	单加 S-9 对照	50	25	12.7 $\pm$ 0.76	<0.001	<0.001
多氯联苯 80	5	25	12.1 $\pm$ 0.98	<0.005	<0.05	
	10	25	14.4 $\pm$ 1.07	<0.001	<0.05	
	30	25	16.3 $\pm$ 1.25	<0.001	<0.002	
	单加 S-9 对照	50	25	19.0 $\pm$ 1.10	<0.001	<0.001
	50	25	11.6 $\pm$ 0.51	>0.10	<0.001	
20-甲基胆蒽 5	5	25	12.2 $\pm$ 0.92	>0.05	<0.05	
	10	25	13.6 $\pm$ 0.90	<0.005	<0.002	
	30	25	14.3 $\pm$ 1.14	<0.001	<0.001	
	单加 S-9 对照	50	25	9.6 $\pm$ 0.65	>0.80	<0.001
苯并 [a] 芘 1	5	25	12.1 $\pm$ 1.24	>0.05	<0.05	
	10	25	14.9 $\pm$ 0.70	<0.001	<0.001	
	30	25	16.1 $\pm$ 1.03	<0.001	<0.001	
	单加 S-9 对照	50	25	8.7 $\pm$ 0.66	<0.05	<0.001
二甲基亚砷 0.5	5	25	10.3 $\pm$ 0.63	>0.80	>0.50	
	10	25	9.8 $\pm$ 0.55	>0.50	>0.20	
	30	25	11.4 $\pm$ 0.80	>0.10	>0.80	
	单加 S-9 对照	50	25	12.1 $\pm$ 1.07	>0.10	>0.80
	50	25	11.1 $\pm$ 0.93	>0.50	>0.80	
未处理	5	25	8.6 $\pm$ 0.79	>0.10	>0.50	
	10	25	9.4 $\pm$ 0.72	>0.20	>0.10	
	30	16	9.4 $\pm$ 0.59	>0.20	>0.10	
	单加 S-9 对照	50	20	8.4 $\pm$ 0.80	>0.05	>0.10
单加苯并 [a] 芘	6 $\mu$ g/瓶	192	10.3 $\pm$ 0.44			

注: 1. DMSO 为诱导物的溶剂, 故用为对照之一。

2. 苯并 [a] 芘对照, 说明活化与不活化引起 SCE 率的差别。

本身并不具有遗传毒性作用, 在体内经微粒体酶代谢活化转变成终末遗传毒物, 才能与靶细胞发生作用, 引起细胞突变或癌变。如用 Ames 和 SCE 法对这类化合物加以检测, 常常显示假阴性结果。哺乳动物体内几乎所有的组织均含有微粒体酶系或称 S-9 组份, 但集中存在于肝脏中, 一般雄性高于雌性, 成年又高于幼年。因此我们采用雄性成熟大鼠经药物诱导分离鼠肝 S-9 组份。为了比较各种化合物诱导大鼠肝 S-9 组份的活力, 本文的结果(参见表 1) 显示, 烟凝结物 > 多氯联苯 > 苯并 [a] 芘 > 20-甲基胆蒽, 但均比 DMSO 和未处理的对照组为高,

具有统计学差异 ( $P < 0.05 - P < 0.001$ )。证明烟凝结物 100mg 及多氯联苯是诱导 S-9 组份活性高的较为理想的化合物。

### (三) SCE 率与烟凝结物和癌变的关系

文献报道<sup>[3]</sup>, 从烟草凝结物中至少分离出 3,000 种化合物, 其中不少是有害物质。如苯并 [a] 芘、3-1 甲基胆蒽、二甲基苯并蒽是支气管癌和肺癌的诱导物。这些物质经人体内芳香烃类羟化酶作用, 转变成致癌的环氧化物, 与 DNA 结合, 使体细胞发生癌变。我们在大鼠腹腔内分别注射 100mg (图 1)、80mg、40mg 烟凝结物后所诱导的鼠肝 S-9 组份分别代谢 6 $\mu$ g 苯并 [a] 芘

芘,再与人体外周血淋巴细胞培养,观察 SCE 率,以此来推测此种酶的活性。结果发现(表 2),SCE 率升高与烟凝结核注射的剂量有关。也就类似于人体,吸烟越多,体内烟凝结核积聚亦多,生成致癌致突变的有害物如苯并 [a] 芘

也就越多。同时诱导人 S-9 组份中酶的活性也就增高,对人体的危害性也就越大。此外,有人已证实,吸烟与 SCE 率升高也有明显的正相关<sup>[9]</sup>。充分说明吸烟与肺癌发生有密切相关,这不能不引起人们的重视。

表 2 不同剂量烟凝结核诱导的 S-9 组份代谢苯并 [a] 芘后,对人体 SCE 率的影响

烟凝结核 (mg/日/动物)	S-9 组份 ( $\mu$ l/瓶)	观察细胞数 (个)	SCE/细胞 $\pm$ S. E.	单加苯并 [a] 芘 与各组比较	单加 S-9 组份 与各组比较
100	5	25	18.2 $\pm$ 1.26	<0.001	<0.001
	10	25	19.2 $\pm$ 0.93	<0.001	<0.001
	30	25	20.2 $\pm$ 1.27	<0.001	<0.001
	50	25	12.8 $\pm$ 0.77	<0.001	<0.001
80	5	25	11.3 $\pm$ 0.75	<0.001	<0.05
	10	25	13.5 $\pm$ 1.18	<0.001	<0.005
	30	25	14.2 $\pm$ 1.25	<0.001	<0.005
	50	25	9.3 $\pm$ 0.75	<0.005	<0.005
40	5	25	10.3 $\pm$ 0.59	<0.001	<0.05
	10	25	12.4 $\pm$ 0.88	<0.001	<0.01
	30	25	14.4 $\pm$ 0.92	<0.002	>0.20
	50	25	8.8 $\pm$ 0.91	>0.10	>0.10
单加苯并 [a] 芘	6 $\mu$ g/瓶	25	6.9 $\pm$ 0.66		

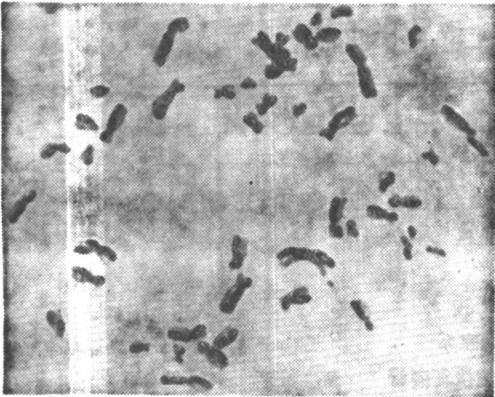


图 1 烟凝结核 100mg 组的一个细胞, SCE 频率有 12 次

### 参 考 文 献

- [1] 蔡有余等: 1981. 中华医学杂志, 6(11): 684—687.
- [2] 蔡有余等: 1983. 中国医学科学院学报, 5(3): 161—164.
- [3] Kier, L. D. et al.: 1974. *PNAS.*, 71: 4159.
- [4] Murthy, P. B.: 1979. *Human Genet.*, 52: 343—345.
- [5] Wright, A. S.: 1980. *Mutation Res.*, 75: 215.

(上接第 21 页)

- [1] 刁福山等: 1980. 辽宁省动物学会会刊, 1(1): 147—149.
- [2] 吴美锡: 1980. 福建师大学报, (1): 75—80.
- [3] 曲韵芳等: 1981. 动物学报, 27(3): 218—227.
- [4] 赖户武司等: 1965. [日]动物学雜誌, 74(4): 241—244.
- [5] Becak, M. L. et al.: 1971, 1973, 1975. *Chromosomes Atlas: fish, Amphibians, Reptiles and Birds*,
- [6] Beçak, W. et al.: 1963. *Am. Naturalist*, 97: 253—Vol. 1, 2, 3 Berlin, Heidelberg, New York.
- [7] Beçak, W. et al.: 1969. *Cytogenetics*, 8: 247—262. 256.
- [8] Itoh, M. et al.: 1970. *Japan. J. Genetics*, 45(2): 121—128.
- [9] John, W. B. et al.: 1976. *Herpetologica*, 92(4): 395—399.