

附件：

项目名称：雌激素受体在砷致肺癌及肺癌高危人群筛查中的应用

主要完成人：车望军、成会荣、文卫华、何越峰、李旭、邱俊、张亮、
熊立

完成单位：云南省疾病预防控制中心、昆明医科大学、昆明市疾病预防控制中心

推荐单位：云南省卫生和计划生育委员会

一、项目简介

在国家自然科学基金等项目资助下，本研究以砷作为具有雌激素活性的肺致癌剂的代表，以性别差异为关注点，以雌激素受体为中心，通过动物实验观察砷对雌激素受体表达的影响及其性别特异性，通过分性别原代培养的 AEC II 细胞实验，对雌激素受体表达变化及可能的致癌机制及其性别特异性进行了探讨，进一步揭示雌激素受体在具有雌激素活性的肺致癌剂致肺癌发生及其性别差异中的作用及机制。同时结合人群流行病学研究对动物和细胞研究的结果进行了观察和佐证。在此基础上,积极将研究成果应用于肺癌高危人群筛查、早诊断与早治疗。通过实验室研究和现场流行病学调查的有机结合,探讨雌激素受体在雌激素样环境致癌物致肺癌中作用及在肺癌高危人群筛查及治疗中的应用。

项目实施以来取得的主要成果如下：

1.在致病机制上发现,砷暴露导致机体内肺组织中的雌激素受体表达增加,也促进雌激素受体介导的信号通路上的关键调节蛋白表达的变化,而雌激素受体增加和信号通路相关蛋白改变均具有性别特异性,这些性别特异性差异进一步导致了雌激素受体信号通路效应的差异,进而导致细胞增殖分化和凋亡等性质的改变,从而最终导致了砷、汽车尾气、香烟烟雾等具有雌激素活性的肺致癌剂致肺癌的性别差异,这也可能是肺癌发生性别差异的原因之一。

2.本研究对理解雌激素受体在环境污染物致肺癌发生性别差异中的作用规律及其机制有重要意义,也可为致肺癌发生性别差异的环境污染物的发现和肺癌的预防及治疗提供新的思路。

3.在肺癌的化疗中,对化疗药物的敏感与否对肺癌的治疗效果起着重要的作用。本课题研究发现,肺癌组织中雌激素受体的表达水平并不相同,检测癌组织中的雌激素受体表达情况,对是否选用雌激素受体阻断剂进行治疗,对化疗药物的选择具有重要的指导作用,在提高化疗的疗效、控制肺癌的发展方面发挥了重要的作用。

4.肺癌组织中雌激素受体表达的性别差异的研究结果,在对肺癌化疗中的化疗药物的个体化选择起到了重要的指导作用。

5.研究成果应用于肺癌高危人群筛查发现,雌激素受体高表达是砷暴露肺癌发生高危人群的重要指标。结合低剂量螺旋 CT 及临床相关指标检查可以发现大量肺癌发病高危人群,进一步进行随访和确证检查,确证肺癌患者和需要进行治疗患者及时进行正规治疗。

6.在个旧等地进行肺癌筛查发现,个旧市等地肺癌早诊早治筛查

工作取得了一定的成绩，处于逐步发展的趋势。早诊早治发现的14mm以下肺结节病例治疗转归情况良好。砷暴露致雌激素表达异常在云南省多地肺癌散在高发中具有重要作用,有长期坑史、冶炼史和吸烟史的人群是肺癌高危人群。

二、候选人及候选单位对项目的贡献情况

（一） 候选人对项目的贡献情况

序号	姓名	工作单位	对项目的贡献情况
1	车望军	云南省疾病预防控制中心	项目的主持人，对项目的选题、设计、实施做出了重要贡献,对本研究的所有科技创新内容均有突出贡献。积极参加云南省肿瘤流行病学调查工作,尤其是肺癌筛查,在肺癌高危人群选择和确定过程种做出了突出贡献。全面负责的研究成果对理解雌激素受体在环境污染物致肺癌发生性别差异中的作用规律及其机制有重要意义，也可为致肺癌发生性别差异的环境污染物的发现和肺癌的预防及治疗提供新的思路。目前以第一作者发表在SCI收录期刊上的3篇文章是本项目的主要技术资料
2	成会荣	云南省疾病预防控制中心	对项目的实施做出了重要贡献,对本研究部分科技创新内容有重要贡献。积极参加了云南省肿瘤流行病学调查工作,尤其是肺癌综合防治工作,对肺癌高危人群的选择和确定做出了突出贡献。长期负责云南省肿瘤登记工作,对云南省肿瘤流行趋势、发展动态和主要影响因素进行过深入和系统研究。在<中华劳动卫生职业病杂志>等核心期刊发表相关论著多篇。广泛调研后发现,职业砷接触与云南省肺癌多地散在高发存在重要关联,砷雌激素样效应可能在肺癌发生过程中具有重要作用。
3	文卫华	云南省疾病预防控制中心	对项目的选题、设计、实施做出了重要贡献,对本研究的所有科技创新内容均有突出贡献。2008年以来,作为项目负责人承担了2项国家自然科学基金,为本项目的实验室研究和流行病学调查打下了很好的基础。
4	何越峰	昆明医科大学	对项目的选题、设计、实施做出了重要贡献,对本研究的部分科技创新内容有突出贡献。

			2012 年以来,作为项目负责人承担了 1 项国家自然科学基金,参与了 4 项国家自然科学基金及多项其他项目,对本项目的多项实验室研究做出了突出贡献。
5	李旭	昆明市疾病预防控制中心	对项目的选题、设计、实施做出了重要贡献,对本研究的部分科技创新内容有重要贡献。参与后期研究方案的进一步完善工作,协助科研成果进一步推广应用。
6	邱俊	昆明市疾病预防控制中心	对本项目申请、实施均有贡献,积极参加流行病学研究的设计和组织实施,参与后期研究方案的进一步完善工作,协助科研成果推广应用。
7	张亮	昆明市疾病预防控制中心	对本项目部分研究内容的实施有贡献,积极参与研究调查、资料整理分析,协助科研成果的推广应用。
8	熊立	云南省疾病预防控制中心	对本项目部分研究内容的实施有贡献,积极参与方案研讨、资料分析,协助科研成果的推广应用。

(二) 候选单位对项目的贡献情况

序号	单位	对项目的贡献情况
1	云南省疾病预防控制中心	为本项目的开展提供了必要的组织、协调和管理,提供了实验设施和设备,配备了相应的人力、财力和物力保障,通过与相关单位的沟通和联系,促进了现场流行病学工作的开展和实施,为本项目科技创新的实现提供了坚实的基础。是本项目承担的国家自然科学基金的依托单位,是主要科技创新点的负责单位。 云南省疾病预防控制中心是云南省肿瘤随访登记和肺癌早诊早治筛查工作的省级项目办公室,负责全省肿瘤随访登记、肺癌早诊早治和癌症综合防治工作的业务和技术管理、指导,有责任和义务开展高质量肿瘤流行病学调查工作。积极制定了<云南省肿瘤随访登记技术方案>等重要文件。近年来积极负责和参与了多种恶性肿瘤筛查、早诊、早治及综合防治工作。肺癌位居云南省肿瘤发病率和死亡率的首位,其防控一直是云南省疾病预防控制中心的主要业务工作。紧密结合多种环境致癌污染物分布和存在特点及厂矿企业类别与分布等确定高危人群是云南省肺癌综合防控工作的重要亮点。
2	昆明医科大学	协助本项目的组织、协调和管理,提供了部分实验设施和设备,补充配备了相应的人力、财力和物力保障,协助促进了现场流行病学工作的开展和实施,为本项目科技创新的实现提供了有力的助力。 昆明医科大学是省属重点大学,在流行病学和毒理学方

		面研究处于国内先进水平。协助通过分性别原代培养的 AEC II 细胞实验,对雌激素受体表达变化及可能的致癌机制及其性别特异性进行了探讨,进一步揭示雌激素受体在具有雌激素活性的肺致癌剂致肺癌发生及其性别差异中的作用及机制。
3	昆明市疾病预防控制中心	大力支持项目的申请、设计和实施,全面配合依托单位,积极完成相关研究任务。

三、知识产权情况

本项目获得 1 项发明专利,在国内外知名期刊发表论著 18 篇,其中 SCI 收录 6 篇。

1. 专利、软件著作权等授权情况

知识产权类别	知识产权具体名称	授权号	授权日期	授权名称	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态	
专利	发明专利	CN105330701B	2017.5.31	一种含砷化合物及其制备方法和应用	2503780	昆明医科大学	何越峰,姚树祥,尚莉,王立萍,平妮娜,张若冰	有效	

2. 主要论文专著目录

序号	论文专著名称/刊名/作者	影响因素	年卷页码(xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间年月日	通讯作者	第一作者	SCI 他引次数	他引总次数	是否国内完成
1	Comparison of Immunotoxic Effects Induced by the Extracts from Methanol and Gasoline Engine Exhausts in vitro./ Toxicology in Vitro/ Che Wangjun, Liu Guiming, Qiu Hong, Zhang Hao, Ran Yun, Zeng Xianggui, Wen	2.866	2010 年 24(4):1119-1125	2010 年 6 月	张浩	车望军	6	8	是

	Weihua, Shu Ya								
2	Compositions and oxidative damage of condensate, particulate and semivolatile organic compounds from gasoline exhausts. /Environmental Toxicology and Pharmacology/ Che Wangjun, Zhang Zunzhen, Zhang Hao, Wu Mei, Liang Ying, Liu Fang, Shu Ya, Li Na	2. 3 1 3	2007 年 24(1):11 -18	2007 年 7 月	张遵 真	车 望 军	6	7	是
3	Oxidative Damage of the Extracts of Condensate, Particulate and Semivolatile Organic Compounds from Gasoline Engine Exhausts on Testicles of Rats/Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology/ Che Wang, Qiu Hong, Liu Guiming, Ran Yun, Zhang Hao, Zhang Li, Wen Weihua	1. 4 1 2	2009 年 83(1):42 -47	2009 年 7 月	张浩	车 望 军	5	7	是
4	采用 EASC-IHSTAT 软件处理职业病危害因素监测数据的方法介绍及探讨/环境与职业医学/车望军;张亮;雷钊普;白云;高婷;汪永忠;耿全;张永健	0. 7 3 6	2013 年 30(5):36 3-365	2013 年 5 月	车望 军	车 望 军	0	2	是
5	汽油尾对大鼠睾丸的氧化损伤和遗传毒性作用/卫生研究/车望军,吴媚,张遵真,张栗,王玲	0. 9 8 0	2008 年 37(4):41 7-420	2008 年 7 月 30 日	张遵 真	车 望 军	0	11	是

6	汽车尾气对大鼠肺脏的氧化应激和遗传毒性作用/环境与职业医学/车望军,张栗,吴媚,张遵真	0.736	2009 年 26(1):30-33	2009 年 2 月 25 日	张遵真	车望军	0	5	是
7	汽油尾气致大鼠肺组织氧化损伤机制的研究/四川大学学报 (医学版)/车望军,王玲,罗擎英,吴媚,张遵真	0.932	2009 年 40(1):11-14	2009 年 1 月 15 日	张遵真	车望军	0	3	是
8	汽油尾气的致突变性和致癌性研究进展/环境与健康/车望军,张遵真	0.734	2008 年 25(4):357-361	2008 年 4 月 20 日	张遵真	车望军	0	2	是
9	汽油尾气诱导的细胞毒性效应涉及氧化应激/卫生研究/车望军,张遵真,吴媚,王玲,张栗	0.980	2008 年 37(5):532-535	2008 年 9 月 30 日	张遵真	车望军	0	0	是
10	云南省 1997-2010 年新型肠道病毒监测研究/中国病毒病杂志/田炳均;丁峥嵘;车望军;汤晶晶;张杰;文卫华;赵智娴	0.719	2013 年 3(2):81-85	2013 年 3 月 15 日	车望军	田炳均	0	5	是
11	《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》若干问题的探讨/中国职业医学/李旭;车望军;邱泓;白云;雷钊普;张亮;高婷	1.253	2012 年 39(1):60-61	2012 年 2 月 20 日	车望军	李旭	0	6	是
12	砷暴露对子代小鼠肺组织 ER α 表达性别差异的初步研究/四川大学学报 (医学版)/石萌萌,陈国建,张洋,车望军,张浩	0.932	2015 年 46(2):197-200	2015 年 3 月 15 日	张浩	石萌萌	0	3	是
13	亚砷酸钠暴露对胎鼠肺泡 II 型上皮细胞雌激素受体 α 表达的差异研究/现代预防医学/熊林森,许文丽,杨梦平,车望军,张浩	1.143	2017 年 44(4):692-705	2017 年 2 月 25 日	张浩	熊林森	0	0	是
14	职业砷接触工人外周血淋巴细胞 p53 及下游相关基因 mRNA 表达变化/中华劳动卫生职业病杂志/文卫华,李瑛,成会荣,	0.738	2015 年 33(12):891-893	2015 年 12 月 20 日	文卫华	文卫华	0	0	是

	王攀,唐艳红								
1 5	Enhanced Sensitivity to DNA Damage Induced by Cooking Oil Fumes in Human OGG1 Deficient Cells/ Environmental Molecular Mutagenesis/ Wu Mei, Che Wangjun, Zhang Zunzhen	3. 5 7 5	2008 年 49(4):26 5-75	2008 年 5 月	张遵 真	吴 媚	11	17	是
1 6	Suppression of a DNA base excision repair gene, hOGG1, increases bleomycin sensitivity of human lung cancer cell line/ Toxicology Applied Pharmacology/ Wu Mei, Zhang Zunzhen, Che Wangjun.	3. 7 9 1	2008 年 228(3):3 95-402	2008 年 5 月	张遵 真	吴 媚	18	22	是
1 7	Comparison of cytotoxicity and genotoxicity induced by the extracts of methanol and gasoline engine exhausts/ Toxicology in Vitro/ Zhang Zunzhen, Che Wangjun, Liang Ying, Wu Mei, Li Na, Shu Ya Liu Fang, Wu Desheng	2. 8 6 6	2007 年 21(6): 1058-10 65	2007 年 9 月	张遵 真	张 遵 真	12	15	是
1 8	纳米 1,3,5-三氨基-2,4,6-三硝基苯的急性毒性和致突变性/中国工业医学杂志/车望军;张遵真;吴媚;冉云;张浩;曾祥贵	0. 3 8 4	2005 年 18(3): 143-14 6	2005 年 6 月 25 日	张遵 真	车 望 军	0	5	是