

·特邀报告·

145~148

# 环境毒理学的现状及展望

R974.6

吴德昌<sup>1)</sup>

以研究外源性环境污染物对人类机体的毒性作用机理及防、诊、治措施为中心,同时对环境质量的危害进行相应评价与管理提出建议与意见的环境毒理学正面临着艰巨的任务与挑战。

## 一、环境污染的特点<sup>[1]</sup>

1. 当前环境污染已成为世界范围内普遍关注的重大问题,这是因为全球的环境状况目前正在急剧地恶化,表现在:全人类每天向大气排放 1 500 万吨 CO<sub>2</sub>, 1998 年地球的平均温度已达到历史最高水平,这种超记录的高温导致水汽蒸发加快,降雨量增加,尤其是助长了灾难性暴风雨。1998 年全球仅洪水和暴风雨就迫使 3 亿人逃离家园。其中包括中国长江洪水,孟加拉地区和印度东部洪水。据统计全世界每年大约有 300 万人死于吸烟,1998 年新艾滋病感染者接近 600 万,死亡 250 万人。据统计我国每年因环境污染和生态破坏造成的经济损失高达 860 亿元。

2. 我国环境污染的另一个特点是随着经济增长而发生的污染。这种污染的特点是:①以煤炭为主的能源结构,全国烟尘排放量的 70%、SO<sub>2</sub> 排放量的 95% 来自煤。②粗放型经济发展方式,资源利用率低、浪费污染严重。③原材料工业发展迅猛,冶金、建材化工工业造成环境大面积污染。④汽车工业现代化,尾气排放致使空气污染。⑤乡镇企业高速发展,技术水平低,污染防治能力低。⑥大量使用氟氯烃对臭氧层的破坏,造成臭氧空洞形成等。这种污染往往容易在“发展经济是首要任务”的前提下被忽略,或放在次要位置,因而在环境污染的治理中走过一些弯路,失去了时机,污染的程度也愈演愈烈。

3. 环境污染对人类造成的影响,大多数是小剂量长期暴露,污染面广,污染对健康的影响难以识别、准确的判定,产生的影响,既有急性效应(大量一次性摄入),但多数为远后效应,其中以随机性效应中的致突、致癌为主,需要大人群、长时期的、通过流行病学的观察、分析才能确认,因此技术难度大。

## 二、环境污染物的种类大致可划分为

1. 化学类:主要的有:重金属;有机染料;农用化学品;食品中毒素,添加剂等;医用、日用污染物;目前日益受到重视的环境类激素(内分泌干扰物)可分 3 类<sup>[2]</sup>:外源性雌激素、外源性雄激素、拟甲状腺激素,特别是前者的作用更引起人

们的关注。它可降低精子数,减少精液量,引发生殖发育异常,促发一些与激素有关的肿瘤如睾丸癌、乳腺癌等,从而引发环境雌性化,如多氯联苯、多环芳烃、二噁英等。

2. 物理类:主要有:滥用医源电离辐射 X、γ 射线,CT、γ 刀、介入放射学等等;环境电离辐射:如氡及其子体,建材中的放射性物质;环境中紫外线的强化;激光与电磁辐射场等。

3. 生物类:细菌、病毒等。现已发现有 150 余种病毒可诱发肿瘤,肿瘤病毒中有 DNA 病毒、RNA 病毒。

## 三、环境与人类健康的关系—生物医学研究的热点<sup>[3]</sup>

1. 健康概念上发生了变化:世界卫生组织(WHO)提出,健康是:“无病无弱,身心健全与环境和谐一致的完善健康概念—健康医学”。

2. 医学模式也随之发生了转变:人的健康、疾病和寿命状况归根结底是由遗传因素、机体的机能状态和环境因素的综合所决定的,因此医学的模式也已由“生物-医学”转变为“生物、社会、心理、工程技术、医学”的模式,对医学提出了新的要求。

3. 研究环境与健康问题的策略:现代社会的种种问题,包括环境、资源、人口、卫生,及其他各种社会问题,极大影响着人们的身心健康和疾病的发生,因此研究这一问题绝不仅仅是医疗卫生部门的事情,它涉及到各个部门、各个行业,社会各界以至每个人。需要采取:大规模;从个体-群体-全社会;深入多层次:从分子(基因)-细胞(组织)-系统-整体;全面的;包括遗传因素,机体机能状态与环境因素(包括自然环境与社会环境)的综合。

## 四、环境污染物对机体作用的医学后果

各类环境污染物可引发各种类型极其复杂的医学后果—生理、心理的损伤。按发生概率可分为:随机性效应:效应发生无剂量阈值,发生概率与剂量相关,严重程度与剂量无关,如致癌效应、遗传效应。确定性效应:效应发生有剂量阈值,效应的严重程度与剂量有关,以躯体效应为主。

概括起来,可引起的致畸、致突、致癌为代表的躯体损伤及遗传变异。

辐射作为环境诱变剂<sup>[4]</sup>,可诱发畸胎效应,如日本原爆幸存者胎内(妊娠 8~15 周)受到照射,可发生严重智力障碍, IQ 值下降、小头症等,这是由于受精卵至器官形成期对辐射敏感而发生畸形。辐射诱发癌症包括白血病和实体癌,根据 1996 年 RERF 统计,一次 1 Sv 的急性照射后死于癌症终生危险为  $11.9 \times 10^{-2} \text{Sv}^{-1}$ 。辐射诱发遗传变异在日本原爆幸存者中不显著。化学诱变剂可对生殖细胞诱发突变传

作者单位:100850 北京放射医学研究所

本文是作者在中华医学会放射医学与防护学会第二次中青年专题研讨会作的特邀报告

递给后代,从而引起遗传病种增多,和发病率增高以及基因库遗传负荷增加。这种损伤大致可分为 3 种:即基因突变:碱基置换、移码、大片段丢失;染色体畸变:染色体型畸变、单体型畸变、染色体分离异常。遗传病种目前已超过 4 000 种,其中多因素疾病(如高血压、糖尿病等)病因复杂,引起学者们更多的重视。

多种医学后果中,以致癌后果最为普遍与严重,①国际癌症研究所(IARC)到 1995 年为止,已出版了 60 多卷专集,共评述了 800 多种化学物质,按其致癌程度,已确证人类致癌物或生产方式约有 600 种,如黄曲霉素、砷、石棉、联苯胺等。但当前人类所接触到的化学物质数以 10 万计,而对其绝大部分物质的致癌性仍缺乏了解。可见今后任务的艰巨性。②辐射致癌研究的历史较久,1945 年在日本原子弹爆炸后,对 10 余万幸存者进行终生观察,发现最主要医学后果是癌症发生。这一结果引起国际学术界广泛重视,从而使人们对环境污染致癌的认识大大加深,推动这一领域的研究。③生物因素中以病毒为主,这些病毒诱发肿瘤亦为主要后果。

因此肿瘤是环境因素、遗传因素和机能因素相互作用所致的多因素作用、多阶段发病和多基因参与的疾病。其中环境因素占肿瘤病因学中的 85% 以上。我国人口死因中,城市中占首位,每年死亡人数 160 万、造成社会负担在 200 亿以上。为此,环境污染对人类健康的作用将以致癌为主要医学后果。

#### 五、环境污染与机体的交互作用

人的疾病/健康状态在本质上是由环境暴露、个体遗传易感性、个体的衰老过程,通过复杂的相互作用而决定的。环境毒物对细胞及大分子的直接或间接作用和损害的信息,可通过信息传递通路传递给细胞基因组,后者通过编码各种功能蛋白对环境因子所造成的应激做出应答,以适应或代偿环境因素对细胞或机体不利影响,使细胞得以恢复。因这种适应是有限的,如负荷越过限度,细胞即会由代偿进入不正常失代偿状态,引起细胞损伤或死亡。另一途径,细胞也可做出错误应答,导致周期调控失常,异常增殖,永生性,产生肿瘤或导致细胞损伤坏死。

美国国家环境卫生科学研究院(NIEHS)1998 年启动环境基因组计划(EGP)<sup>[3]</sup>。EGP 计划的两个主要目标:①促进识别环境暴露后决定疾病危险差异的环境反应基因结构与功能上的多态性。②促进疾病病因学中基因—环境交互作用的流行病学研究。即在强调两者交互作用的基础上,首先研究 10 大类 200 种机体对环境的反应基因。10 类反应基因为:外源性物质代谢与解毒基因、激素代谢基因、受体基因、DNA 修复基因、细胞周期基因、控制细胞死亡基因、免疫及炎症反应传递基因、营养因子传导基因、氧化过程中包含的基因及信号转导系统的基因。通过交互作用研究,最终目标是绘制所有环境反应基因中易感基因的多态性结构变异谱并阐明各自的功能,为疾病危险度的评价、病因学研究及疾病防治提供理论依据。目前研究的部分疾病和缺陷有:癌

症(肺癌、乳腺癌及前列腺癌);呼吸系统疾患(哮喘、纤维囊性肿);退行性神经系统(早发性痴呆、帕金森氏综合症),发育障碍(智力低下和注意力低隐—多功能),先天缺陷(唇裂)、生殖系统疾病(绝育、子宫肌瘤、子宫内膜异位),自身免疫疾病(全身红斑狼疮、多发性硬化)等。

#### 六、基因水平上的研究(切入点)

1、识别环境反应基因结构与功能的多态性—易感基因,阐明个体对环境暴露作出不同反应的遗传学基础,以更好地预测高危人群危险度及易感个体的判定,协助管理机构发展环境保护政策。探究其原因,找出易感基因,是从基因水平上研究的切入点。

毒性作用的易感性形成的原因是多方面的,有:①代谢酶的遗传多态性;②修复能力的差异;③受体因素;④宿主因素等多方面。下面重点讨论前两者。

##### ①代谢酶遗传多态性

外源性化学物质代谢酶都具有遗传多态性,如氧化代谢酶、酯酶、谷胱甘肽转移酶(GST)、乙酰基转移酶等。目前已从表型与敏感性相关观察,深入到基因变异型与敏感性关系。以氧化代谢酶 p450 为例<sup>[6]</sup>。

p450 酶系基因直接参与致癌物的活化代谢,截至 1995 年 10 月为止,已分离鉴定的 p450 基因共 481 个,假基因 22 个,表明了 p450 的多态性(polymorphism)。目前研究较多的主要有 3 种亚型:CYP1A1、CYP2D6、CYP2E1。

CYP1A1 主要催化苯并(a)芘等多环芳烃类氧化成酚类及环氧化物。70 年代已注意到 CYP1A1 诱导的活性与肺癌的关系。正常人(85 例)CYP1A1 高诱导活性表型 9.4%、肺癌病人(50 例)活性表型则可达 30.0%。1985 年克隆了 CYP1A1 基因,定位在 15 号染色体上,1990 年发现了 CYP1A1 的点突变(T<sup>250</sup>→C)产生一个 MspI 切割位点的多态性,形成 3 个不同基因型:纯合型 m1 等位基因-(基因型 I);杂合子-(基因型 β);纯合型罕见的 m2 等位基因-(基因型 C)。观察到在日本人群中基因型 C 者,吸烟引起的肺癌比正常人高 7 倍,但在挪威及瑞典等高加索人群未被证实。

易感性不是由单一代谢酶所能决定的,而应考虑多种不同方面的代谢酶对敏感性产生的综合影响。

##### ②修复功能的个体差异

DNA 损伤的修复是当前对生物大分子修复研究中较为充分的部分。

遗传性修复缺陷:以着色性干皮病(XP)为例。患者由于多种 DNA 修复缺陷(切割修复、光修复、复制后修复等)对紫外线、化学物所产生的 DNA 损伤敏感性增强,XP 纯合子对致癌因素作用的敏感性比正常人高 100 倍。XP 杂合子的敏感性比正常人高 5 倍。修复缺陷综合症的纯合子在人群中出现率为 1/300 000,杂合子的出现率为 1/300,均以常隐性方式遗传。

##### 修复酶的多态性

以 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)为例。烷化作用是 DNA 损伤一种常见而重要的形式。机体为了对抗

这类损伤产生了一种特异性修复酶 MGMT, 它既可介导烷基的转移, 又可作为烷基的受体发挥作用。因此对烷化作用的修复受到体内生成或贮存的 MGMT 的量的影响。一般肺含量最高, 脑含量最低, 个体差异很大。这就意味着不同个体对烷化作用的敏感性会有不同, 90 年代, 观察到一些肿瘤组织中 MGMT 活性很低或  $Mer^-$ 。若将大肠杆菌的转甲基酶基因导入则可见细胞出现对烷化剂的对抗。

### ③ 辐射致癌的遗传易感性<sup>[7]</sup>

对原爆幸存者乳腺癌发病率调查表明, 不同年龄段有不同的超额相对危险度。第一年年龄段 (35 岁以前) 有一高峰  $ERR=13.5$ , 以后下降,  $ERR=2$ , 提示辐射敏感人群的存在。Miki 于 1994 年末克隆并定位乳腺癌易感基因 BRCA I, 它可能具有调节转录因子的功能, 引起学术界很大反响。乳腺

癌易感基因除 BRCA I、BRCA II、雌激素受体基因等, 越来越明确肿瘤在人群中不是随机出现的, 人群中存在辐射敏感人群。ICRP 认为, 具有强表达的抑癌基因突变的显性遗传病的易感家族、辐射致癌的概率绝对增加。幅度因肿瘤类型而不同, 可能增加 5~100 倍。受低剂量照射, 这种增加是很小的, 但当接受高剂量治疗时, 2 次致癌率可能高于一般人。

2. 以癌前病变为主, 寻找相关的标志物, 为癌的早期诊断、早期预测、早期治疗提供依据。

以肺癌为例, 正常细胞经诱癌因子作用发展成癌, 要经历一系列组织病理学变化: 化生、增生、不典型性增生、严重不典型性增生, 发展成癌时间约需 10~30 年。Tockman 1996 年<sup>[8]</sup>对云南锡矿矿工肺癌早期诊断的相关指标, 提出一个颇有启发的模式, 见图 1。

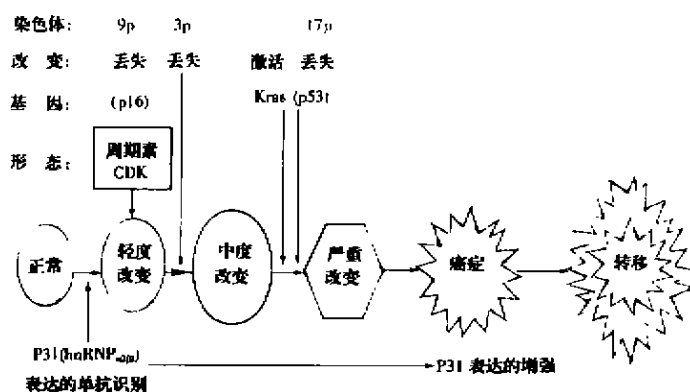


图 1 M. S. Tockman 1996 年对云锡矿工肺癌早期诊断的研究

经分析, 得出以下的初步结果: ① p31(hnRNP $\beta_1$ ) 表达的单抗表达早于痰标本中脱落上皮细胞形态改变, 可能是最早期变化。② 在肺、头、颈及膀胱癌中最早探测到的遗传学事件可能是 9p21 的丢失。③ 上皮细胞形态适度改变时, 激活 K-ras, p53 丢失, 使细胞继续恶变。这一综合分析模式, 对相关标志物在癌早期诊断中的作用与地位做了比较清晰的阐明, 对进一步研究有重要指导意义。

### 七、细胞水平的研究

细胞是有机体结构与生命活动的基本单位, “每一个生物科学问题的关键, 必然在细胞中寻找”, 应抓住以下几个问题深入研究。

#### 1. 细胞增殖与调控

细胞周期运转是沿着  $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$  顺序进行的, 不同时期出现了不同的关键事件是靠 cdc 基因、增殖相关基因 (如癌基因、抑癌基因等) 以及检验点的严格监视和调控来保证。

当外源性污染物作用于机体时, 可引起上述有序事件发生变化, 如高 LET 辐射作用于机体, 靶分子往往是 DNA, 引发 DNA 双链断裂。当这种损伤错配修复时, 经过细胞增殖, 可能发展成为癌启动细胞。这一研究可从两方面着手: 一是从环境中与有机体中寻找控制细胞生长的因子, 探讨其作用机理; 二是探索控制细胞增殖及调控的关键基因。近年来<sup>[9]</sup>

研究发现参与控制细胞增殖的蛋白质有多种, 如周期素依赖激酶 cdk 和周期素, 第一个被鉴定的 cdc 基因是 cdc2, 具有高度保守性, cdc 编码蛋白 p34 cdc2 是一种丝氨酸苏氨酸激酶, cdc2 突变可使细胞增殖停止在某一点上。近已鉴定 11 种 cdc 参与  $G_1-S$  的控制, 具有启动 DNA 复制作用, 周期素与 cdc2 结合并修饰其功能。随着研究的深入, 将会发现 cdc2 和周期蛋白家族更多的成员, 对调控机理有更多的了解, 继而有可能人工促进, 不再分裂细胞 (神经元)、增殖障碍细胞 (再生障碍性贫血) 及增殖失控细胞 (癌) 恢复正常有序的增殖。因此, 研究外源性污染物对机体的损伤作用时, 研究其对细胞周期及其调控的影响是至关重要的一个环节。

#### 2. 细胞信号转导

信号转导的基础研究, 始于本世纪 60 年代受体学的研究。最先被证实的通路如下:

信号  $\rightarrow$  受体  $\rightarrow$  效应酶  $\rightarrow$  第二信使  $\rightarrow$  级联反应  $\rightarrow$  效应

从受体信号转导及生长因子、细胞因子信号转导研究中发现了一些基本规律, 从而大大促进了这一领域研究的进展。

在研究辐射致癌的信号转导中有较好的进展<sup>[10]</sup>。除了 Ras 作为信号转导的分子开关外, 已证实: raf, mil, mos (Ser/Thr), myc, AP-1 (核因子) 参与, 从现有资料分析, 癌基因参与信号的通路如下 (见图 2)。

sis/Int-2/hst→erbB/ro→ras→TPK(ab1, met, erbB2, src, tyr, trk)→第二信使→rat/mos/pk→调节蛋白→myc/fos/jun→  
生长因子 受体 分子开关 效应器 靶酶 转录因子

图 2 辐射致癌的信号转导通路示意图

这在一定程度上说明致癌机理的复杂性、系统性与整体性。通过环境因子-辐射信号转导通路的研究,可以展望:①理论研究上有利于新信号蛋白分子的克隆,信号分子结构、功能的研究。②在应用研究上,为寻找各种蛋白激酶抑制剂,为癌变的逆转、靶标药物的筛选提供重要的思路,因此,信号转导及其通路应是环境因子与机体交互作用中细胞水平研究中的一个热点研究领域。此外,细胞凋亡的研究进展很快,继续深入研究,也有着重要意义。

#### 八、整体水平的研究

长期以来,人们一直探索机体对环境适应的机制。现代文明社会的发展和高科技对人类生存环境全方位的渗透,使人类承受着越来越强烈的应激。应激作为导致机体多方面机能紊乱的重要原因已经得到确认,应激对机体损伤的作用机理和防治措施的研究正在引起越来越广泛的关注。包括极端恶劣生存环境、精神超负荷紧张及过高作业强度等在内,多种军事应激所致机体生理、心理性损伤,直接可使军人失去战斗能力,如“海湾战争原因不明症(PGWUI)”使相当数量的美军造成卫生减员,并留下长期、难以治愈的后遗症,如:认知缺陷、持续疲倦、肌肉关节痛等,但未见客观体征。部队部署时间与疾病发生有明显关系。因此研究整体条件下,环境应激医学势在必行。

总之,环境污染因素对机体健康影响,应从两者交互作用入手,以实现从基因水平上设计,细胞水平上验证,整体水平上实施的目标。

#### 参 考 文 献

- 1 中国的环境保护,中华人民共和国国务院新闻办公室,北京:1996,6.
- 2 Endocrine disruptor: current evidence Risk assessment and public health implications The Occupational and Environmental Medicine Report, 1999, Vol. 3, No 1.
- 3 1997 年世界卫生报告中的 50 要点,“World Health Report 1997—Conquering suffering, enriching humanity”日内瓦:WHO, 1997.
- 4 联合国原子辐射效应科学委员会 1993 年报告 p553. 辐射致癌机理《电离辐射源与效应》附件 E. 北京:原子能出版社,1994.
- 5 Guengerich FP The environmental genome project: functional analysis of polymorphisms. Environ Health Perspect, 1998, 106: 365-368.
- 6 Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, et al P-450 superfamily: update on new sequence, gene mapping accession numbers and nomenclature Pharmacogenetics, 1996, 6: 1-42.
- 7 ICRP publication 79 (Genetic susceptibility of cancer) 1998, 38 Genetic determinant of solid tumor in different organs Pergamon Press
- 8 Tuckman MS. Advances in the early detection of lung cancer, Seminar in respiratory and critical care medicine, 1996, 17: 335-341.
- 9 Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer Science, 1994, 266(5192): 1821-1828.
- 10 Yamasaki H, Mesnil M, Omon Y, et al. Intercellular communication and carcinogenesis Mutat Res, 1995, 333: 181-188.

(收稿日期: 2000-01-21)

## · 消息 ·

### 全国介入放射学放射防护学术交流会征文及介入放射学放射防护继续教育学习班通知

由中华预防医学会放射卫生专业委员会召开的全国介入放射学放射防护学术交流会及全国介入放射学放射防护继续教育学习班将于今年 10 月在浙江省杭州市举行(具体时间另行通知),会期 4 天,现将有关情况通知如下。征文内容为:①介入放射学放射防护国内外最新进展;②工作人员和患者的剂量水平及监测技术;③工作人员和患者健康影响的评价及检测技术;④放射防护设备和器具及效果评价;⑤防护新设备和新器具新方法介绍;⑥管理工作经验和教训;⑦放射防护法规建设意见和建议等。

上述领域的文献综述、论文、工作报告、经验总结、病例报道、述评、建议均可撰写成文,全文 4 000 字以内,附 800 字的摘要,论文一律用 A4 纸,5 号宋体打印,并用 Word 文本录入软盘,征文请于 2000 年 8 月 1 前寄会议筹备组。

征文寄天津市 71 号信箱(邮编 300192),中国医学科学院放射医学研究所赵永成或李本孝。

联系电话:022-23366003 转 8021

传真:022-23366013