



环境中化学物质的致突变、致癌和致畸性的鉴定问题

王 菊 凝

(中国医学科学院卫生研究所)

一、意义和迫切性

随着工业技术的发展,人类的外环境起了很大的变化,进入环境中的化学物质越来越多。环境中化学物质引起癌肿的例子很多,如早在 1775 年 Pott 报导的扫烟囱工人的阴囊癌,1895 年 Rehn 报导的接触化学染料工人的膀胱癌,接触氯乙烯的肝血管肉瘤,接触砷的呼吸道癌等。E. Boyland 在 1969 年根据若干推测提出,人类肿瘤中的 85—90% 是由化学物质所致,近年来的研究和经验多支持这一观点。在癌肿越来越成为人类健康主要威胁的今天,人们很自然地对一些已往沿用的化学物,特别是新的化学物提出一些疑问:它们对人们健康有没有潜在性的危害?有没有致癌性?因此,对一些化学物的致突变性、致癌性和致畸性的鉴定问题已迫切地提到日程上来了。

二、致突变、致癌、致畸三者间的关系

1. 致突变

突变即是遗传上发生的变异,这本是自然界一种正常现象,从进化观点看突变对地球上的生物是有用的,但如果突变是严重的或致死性的,则肯定是有害的。一切活体的遗传基础是基因,而基因的化学成分是脱氧核糖核酸(简称 DNA),因此对 DNA 结构和性能的认识是理解突变的基础。

DNA 是由两根紧密捻在一起的双螺旋分子构成,上面有四个主要成分:腺嘌呤脱氧核糖酸(简称 A);鸟嘌呤脱氧核糖酸(简称 G);胸腺嘧啶脱氧核糖酸(简称 T);胞嘧啶脱氧核糖酸(简称 C)。这些碱基相互间有选择性的组合,如 A—T, C—G, 形成碱基对。DNA 一条链上的所有碱基和另一条链的碱基相应配对。在细胞分裂前两链分离,进行复制。

一个基因平均约含 1000 个核糖酸,即嘌呤、嘧啶碱,排成一定顺序,以三个为一组,如 AAA、GCC、GCA……此种三个为一组的组合体称为三联体或密码。每一密码对应一特定的氨基酸。由于各种氨基酸的排列组合不同而形成各种蛋白质。蛋白质完成细胞的功能,并使细胞具有形态,不仅使个别细胞具有形态,而且使整个机体具有形态。

如果 A、G、C、T 未能和它相应的配偶配成一对,这个错误的匹配可在复制过程中结合到 DNA 上去,这个错误就构成了突变。突变因其大小性质和程度的不同而后果不同。如发生在蛋白质的关键部位,可能造成功能丧失;如发生在不太关键部位,蛋白质能够完成其功能,但能力可能下降。有些突变仅是三联体中之一的碱基发生变化,而三联体密码本身不变,如

GCC、GCA 和 GCG 都能编码为丙氨酸,这种突变称为中性突变。

2. 致癌

致突变物作用于体细胞,引起体细胞突变,在机体无抗御能力的情况下则可发生肿瘤或白血病。癌肿是由体细胞突变而引起的,这种“体变异理论”目前已越来越得到支持。

3. 致畸

当致突变物作用于生殖细胞,使生殖细胞发生了突变则可产生种种后果。突变如发生于生殖细胞受精和着床前,则可能产生不育;突变如发生于胚胎早期,则可能产生畸形或死胎,也可能出现遗传性疾病。畸胎只是生殖细胞发生突变的后果之一。

总之,癌变、畸变的基础可能都是突变,而不同点在于化学物质作用的时机和终点等的不同。突变是更为广义的概念。

关于致突变、致癌、致畸的阈作用问题,从理论上讲,有人认为致突变物没有阈限,是不可逆的反应,甚至认为一个分子的作用即可导致一个毁灭性的后果。这种情况是指当一个分子达到其靶组织时,机体可能表现为无阈的,或称零耐受的。外因必须通过内因起作用,机体并不是一个任凭摆布的客体。生物体在长期演化、发展过程中也形成了一套防御体系,这包括免疫、解毒、修复等。所以为要完成某些致突变物的分子到达靶组织,就需要一定量的分子进入机体和一定的持续时间。而能否造成危害要看其破坏的程度、速度和范围与机体防御体系间相互制约的情况。故从现象上看致突变物、致癌物和致畸物对机体的作用表现出一种时间、剂量效应关系——阈作用现象。当然,即使有阈现象的存在,但对致突变,特别是致畸变的作用阈值比起毒性作用估计是低的。

三、环境中化学物致突变性、致癌性、致畸性的鉴定

要消除环境中致突变物、致癌物和致畸物,首先要识别环境中那些物质是具有此三性的。对环境中化学物三性的鉴定问题就成为面临的迫切问题。对此鉴定的基本要求是:

1. 敏感性、重复性:这是任何一种检测方法的最基本的要求。
2. 简便:人类制造出的化学物已达百万种,并不断涌现新的化学物,故非常需要简便、快速经一次鉴别就可确定的简易测定法。
3. 检测的结果应能直接外推于人。

但目前所有的检测环境中化学物三性的方法完全能满足上述要求的还没有,现在的方法可归纳为两大类:

(一) 短期、快速的体外检测系统

1. 微生物系统检测法

根据目前的了解,从微生物到哺乳动物,即从低等单细胞生物至高等动物,其遗传的信息都是靠遗传物质 DNA 的结构所支配的。近来由于体外活化系统的发展,致突变性和致癌性的相关更为紧密。根据此种推论,利用微生物作为生物材料,用测试其致突变性来推论其致癌性,是最为快速、简易的。现用的有以下几种。

(1) 感受性试验: DNA 受损伤后,一般由于细胞本身具有修复能力而可被修复,此种

DNA 的修复作用是由特定的酶来完成的。利用遗传学方法使微生物变异,变为对 DNA 修复能力缺欠者,此种菌株称为缺陷型。它与其原属未经变异的菌株(称原养型)作为一对,测试化学物。如被测试的化学物能损伤 DNA(认为有致突变性,可能有致癌性),则原养型菌株因对损伤有修复能力而能在培养基上正常生长;缺陷型菌株因 DNA 受损而又缺乏修复能力而不能生长。二者对比,看其受抑的情况与程度来评定所测试的某化学物的致癌性及其强弱。

(2) 回复变异试验: 用遗传学方法分离突变菌株, 选择那些因无特定氨基酸即阻滞生育为特征的菌株。对此类菌株进行培育, 培育中使接触致突变因子, 使其 DNA 起变化, 回复至不需要某特定氨基酸也能生长、繁殖的原养型。此种菌株的特点是在限定培养基(缺乏某种氨基酸)上不能生长, 当培养基中加入致突变物时, 则可诱发该菌株又回复变异, 在该限定培养基上又可生长, 利用此特点来测试化学物的有无致突变性, 从生长的菌落数也可评定其致癌性的强弱。此法用于鉴定致突变物极为简便, 在国外已广为应用。

(3) 酵母、真菌试验法: 酵母和真菌为有核生物, 比起微生物更接近于多细胞的高等生物, 对其生活周期也知道得较为清楚, 特别适合于研究化学物对遗传后果的潜在影响。因此利用酵母和真菌作为化学物的致突变、致癌性测试方法, 近来已很为人们重视。

2. 对 DNA 修复活动的测定

如前述致突变物损伤 DNA, 而在正常有机体内当 DNA 受损后, 即有 DNA 修复活动继而出现, 故可利用 DNA 修复活动的出现作为致突变性、致癌性活动的指标。有的报告认为致癌物之强弱与 DNA 修复合成水平的高低之间有确实的联系。用于测量 DNA 修复合成的技术中认为最有希望的方法是放射自显影法 (auto-radiograph), 此种技术比较敏感, 只要几个细胞就可作定量评价。

3. 体外细胞变形的测定

利用化学诱导的体外细胞变形作为致癌性的指征是很有希望的。现在可以用化学致癌物引起细胞变形。此方法目前存在的问题是细胞本身自发的细胞变形率较高, 体外细胞变形和恶性变形之间还缺乏严格的统一标准。

上述种种短期、快速测定方法均属体外测试。体外测试最初碰到的问题是有些致突变物或致癌物其致癌性物并非其原始物, 而是在体内经代谢后的产物(具有活性)。这样, 一些本来有三性的化学物在体外测试中就会出现假阴性。如多环芳烃中的苯并(a)芘。后来体外活化系统发展了, 即制备肝脏线粒体的酶在体外进行代谢活化。这就使得体外短期、快速测定的准确性和效果大为提高。现在体外活化系统已在体外测试中广为应用。

对体外测试还应提出一些保留看法, 从肝脏中制备的活化剂, 显然不可能包括活化各类型致癌原所需的所有酶系统, 对具有高度特异亲器官性作用的化合物, 只会在到达靶组织时通过器官特异酶系统才能变为有活性的代谢物。所以现在人们又发展了一种在体内活化的短期测定, 称宿主间介试验, 介绍如下:

4. 宿主间介试验

将定量的指标微生物(前述的变异菌株)注于小鼠腹腔, 然后将测试物也注入腹腔, 经一定时间后, 处死动物, 取腹腔冲洗液在特定培养基上进行培养, 假如测试物有致突变性, 即有使指示菌株发生回复变异作用的, 该指示菌就生长, 否则就不生长, 原理同上述。只是代谢活化步骤在体内进行, 比起体外活化似更接近体内真实条件, 是目前认为简单、经济、可行的方法。

体外测试方法节省人力、物力和时间, 但体外测试条件毕竟与体内有所不同, 即使是宿主

间介试验对器官和组织的定位也较困难。况且用微生物或细胞变化的结果直接推论于人也是不能接受的。故现在对短期、快速的体外测试方法一般只适用于对大量化学物的筛选或初筛选。经筛选阳性或可疑的物质还需经过哺乳动物的慢性模拟试验。

(二) 动物慢性模拟试验

1. 致癌试验

一般选择小型哺乳类动物,多用大白鼠和小白鼠。不主张用大动物,因其寿命长,对实验增加困难。一般此种实验需两年时间,对有些可通过胎盘和乳汁传递的物质还需观察其后代。对动物要选择肿瘤自发率低,有抗肿瘤的品种。所用剂量可参考慢性毒性试验结果,既要避免因剂量过高引起其他毒性作用,以致缩短动物寿命,使动物在肿瘤的潜伏期中即死亡,但剂量过低时对动物无影响,也并不能得出“无致癌性”的结论。受检物投给动物的途径一般是经口摄入,但亦可结合受检物与人接触的方式与条件,越接近正常状况越好。试验动物自然死亡或到期处死后,对其各系统器官进行肉眼和显微镜检查,重点是组织增生和肿瘤出现情况,与对照相比作为结论。

2. 致突变试验

常用的是显性致死试验,将受检物给予年幼、初断奶的雄性大白鼠或小白鼠,直至其成熟后,同时并且分批与未经处理的成熟雌鼠交配。然后分阶段剖腹雌鼠(从交配的第3—4天算起,至第12—13天。大白鼠按此时后延1—2天),检查记录黄体素、着床数、早期胚胎死亡数、晚期胚胎死亡数和生存胎儿数,并与对照组相比。更直接的方法是检查染色体,特别是生殖细胞染色体的变化。

3. 致畸试验

致畸试验主要观察化学物对胚胎的影响有严格的时间性,因致畸变物主要在动物胚胎的细胞分化和器官形成期内显现其致畸变作用。过早投给则可能影响受精细胞之着床,过迟则细胞发育已基本成熟,又将不能充分显现其致畸变作用。

流行病学调查

环境中化学物对人健康的危害,特别是对人们致突变、致癌和致畸的潜在性危害的研究主要是来自动物实验。偶然由于事故或特殊条件的职业接触所提供的一些材料,都是极为宝贵的。因此在生活环境条件下用流行病学方法进行人口监测是十分重要而必须的。因为一些潜在的致突变作用是很难在短期内从个体上有所察觉的。

对癌症的流行病学调查应用得较为普遍,如对接触某种可疑致癌物的人群进行回顾性或前瞻性的调查,以便从群体中和动态中发现问题。

主要参考资料

- [1] Bendix, S. Sci., 184, 4133(1974).
- [2] 岩厚繁雄, 食品卫生研究, 23, 1093 (1973).
- [3] Drake, J. W. et al, "Mutagenic Effects of Environmental Contaminants" Academic Press, 1972.
- [4] 麦克尔罗伊(美), 《细胞生理学与生物化学》“蛋白质合成的控制”, 1974.
- [5] Freese, E., Environ Hlth Persp Experi, No. 6, 171 (1973).
- [6] Ames, B. N., et al., Proc. Nat. Acad Sci. 72, 5135 (1975), 73, 950 (1976).
- [7] Eve-E-Slater, et al., Can. Res. 31, 970 (1971).

(下转第48页)

一般环境。古老地理学就是以一般环境以及人和环境之间关系作为研究对象。环境科学是一门新的学科，一定有它研究的特殊对象，有它研究的特殊矛盾。

二、环境科学

在分析环境科学研究对象、内容和任务之前，先讨论一下环境科学是一门自然科学还是一门社会科学；一门基础科学还是技术科学。

环境因人对立而存在，这是一个十分复杂的问题。研究科学必须有所分工，必须有特殊研究对象、内容、任务。一门科学决不能包罗万象，既研究生产斗争，又研究阶级斗争。首先应把研究环境的科学分为两大门：(1) 环境科学是一门自然科学，(2) 环境社会学是一门社会科学。

研究环境是为了保护和改善环境，这中间有基本理论问题，也有技术问题。环境科学应集中力量研究有关环境和环境中出现的基本规律。技术性问题应由环境医学和环境工程学去研究。

环境科学应是一门自然科学、一门基础科学，包括环境地学、环境化学、环境物理学和环境生物学。它研究的对象，即为环境，也

就是人们生活的和从事生产的环境，包括大气圈、水圈和生物圈。研究其中质量及其变化的规律和生物效应。研究内容主要应包括下列几个方面：

(一) 污染物的性质、组成及其浓度在空间上和时间上变化的规律；

(二) 污染物在大气圈和水圈中迁移、扩散及其变化的规律，并研究它们引起大气质量和水质变化的规律；

(三) 污染物及其产物在大气圈、水圈和生物圈之间转移规律；

(四) 污染物在土壤和生物中迁移、降解和累积等的规律，着重研究通过食物链，污染物在动、植物(特别在鱼类、牲畜、家禽和粮食蔬菜、油料等)体内累积的过程及其引起动、植物群体的产量和质量的变化；

(五) 环境质量及其变化的模式。

环境科学主要任务是：

(一) 环境调查；

(二) 环境质量监测；

(三) 环境质量预报；

(四) 为保护和改善环境提供科学依据和制定战略性的计划，如参加制定保护环境的总体规划和模式。

(上接第 30 页)

- [5] Isaac, Peter, C. G., Waste Treatment, 1960.
- [6] Eckenfelder, W. W., Comparative Biological Waste treatment design, Journal of the Sanitary Engineering Division Proceeding of ASCE No. 12, SA 16. 1967.
- [7] McKinney, R. E., Mathematics of Complete Mixing Activated Sludge, Journal Sanitary

Engineering Division Proceeding of ASCE No. 8. 1962.

- [8] Vosloo, P. B. B., Oxygen Requirements in the Design of Activated Sludge Process, Water Pollution Control, No. 2. 1973.
- [9] 国家建委建研院建筑情报所,《废水生物化学处理》, 1974, 9.

(上接第 9 页)

- [8] Daniel, S., Longnecker, et al., Can. Res. 34, 1658 (1974).
- [9] 贺田恒夫, 公害と対策 12, 379 (1976).
- [10] Ames, B. N., Environ. Hlth Persp. No. 6, 115 (1973).
- [11] 出国考察报告《美国分子生物学研究概况》,“致癌的检验”, 科技文献出版社.
- [12] Steltz, D. R., et al., Toxi and Appl., 29, 157 (1974).
- [13] William, D., “Environmental Problems in Medicine”, 1974.
- [14] 上海实验生物所, 王衡文译,《环境与癌》, 上海科学技术情报研究所出版 1976.
- [15] Med. Res. Council. Ann. Rep. 114, 1975.
- [16] WHO Chronicle, 29, 402 (1975).