

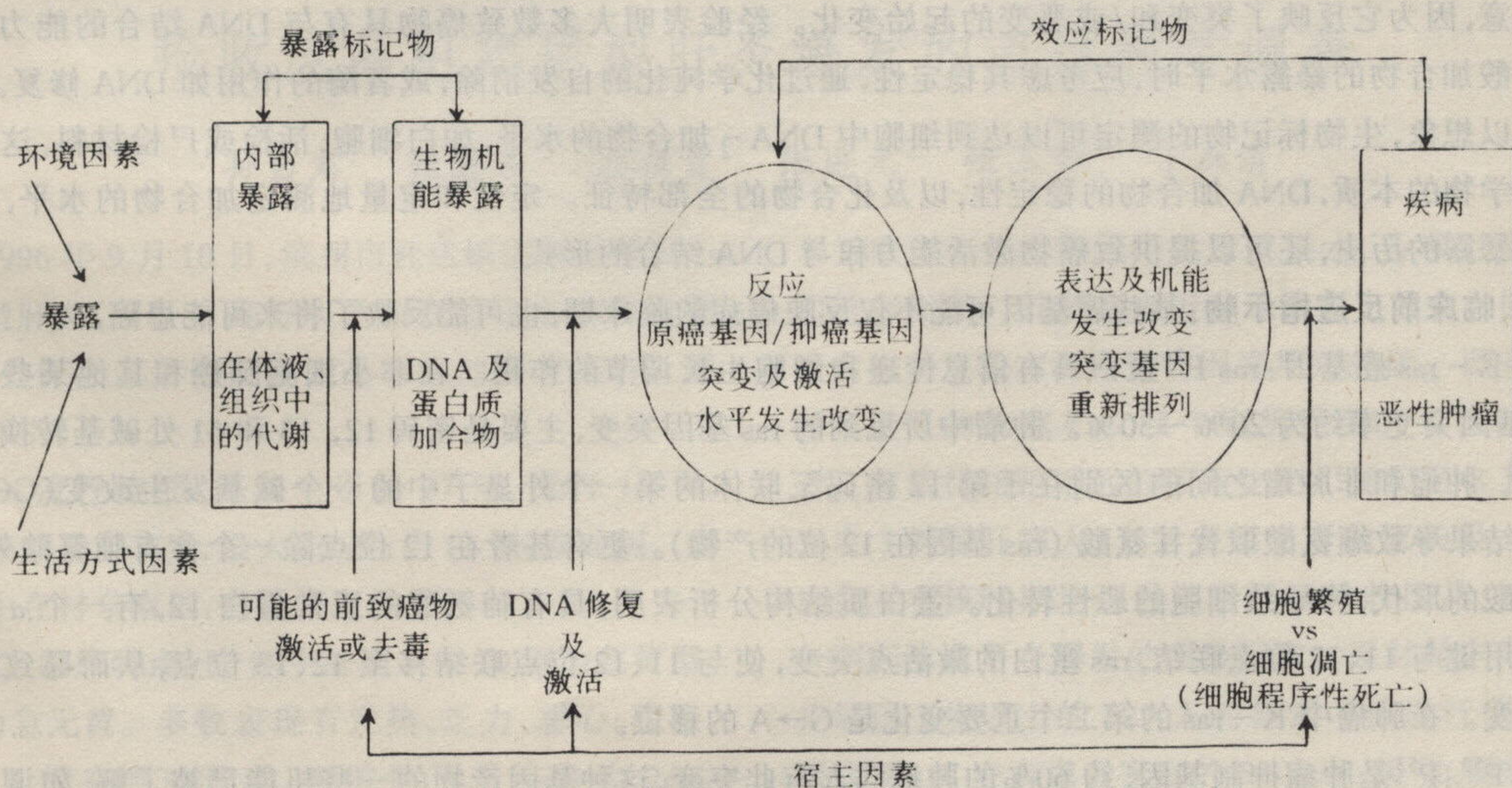
# 流行病学调查中环境化学污染物暴露及饮食保护因素的标记物

Joseph M. Wu Tze Chen Hsieh

好的流行病学实践(Good Epidemiological Practices, GEPs)这一概念,提倡在流行病学研究中要做到对广大调查者进行多方面的训练,处理问题必须经过谨慎的科学审查,最终目的是从研究中获得尽可能多而且可靠的信息。对于慢性疾病来说,危险因素往往不是立即起作用的,从暴露开始至疾病的发生和被诊断(或症状的出现),其期限往往以十年或更长的时间计,这部分是由于观察上的缺陷或医学技术的限制,但也有由于疾病本身的特点。此外,还有许多评价暴露水平和剂量估计上存在未能肯定的问题。证实特殊毒物对某种疾病的危险性,在方法上也有待进一步改进。

环境化学性污染的暴露标记物主要有:

一、**细胞反应**:细胞是有机体的组成单位,所以研究天然的和人工合成的环境污染物的毒作用应在细胞水平中研究。环境因素对生命体系中遗传性原始结构的作用,是生物学的中心重要问题。环境致突变物所引起的遗传物质损伤,可以有即时的和长期效应的两种作用,通过对基因和染色体的修饰可使机体的功能发生变化,突变也可能遗传给其后代而导致生病,如附图所示。



附图 生物标记物在暴露与疾病间的关系

二、**环境暴露标记物**:标记物这一名词含有导向的意思。在环境流行病学中,记录者常用标记物以表示不良的暴露对疾病易感性的情况,或者对疾病的早期警告。原则上,标记物这一词应该能反映:个体是否有在污染环境中暴露,暴露的强度,暴露者的易感性,临床前的某些指征,或者疾病在未达不可逆转的阶段。同时,由于标记物要广泛使用,因此在测定方法上应该容易标准化,在各实验室容易做到质量控制,有足够的灵敏度,有好的重复性,以及在正常的暴露水平就能够做到。

三、**标记物判定依据**:必须考虑标记物的预测性如何? 测定结果能否代表真正暴露情况,在标记物和生物

效应剂量之间的化学计量如何,标记物能存在多久,有无其他因素能影响标记物的量或期限。在进行长期或前瞻性流行病学研究时,还应了解指示物或前体物损伤是否可用回顾性调查来证实。

#### 四、标记物的类型:

1. 敏感性标记物:某些在暴露前机体就已存在且可测量的指示物(即遗传性的、生物化学的和生理学的因子),受暴露影响且有发病的可能性。敏感性标记物必须是可用生物学方法测定,而且是反映先前的暴露而不是当前的暴露。

2. 暴露性标记物:内部剂量的可测量指示物,可作为暴露-疾病联系的独立变量,它的存在和分布指示着生物效应剂量。暴露标记物并不经常与作用有关,因为作用与效应的部位并不完全知道,和/或不能达到这些部位。

3. 效应标记物:这种可测量的指示物,可在疾病过程中或疾病本身中遇到,可以作为暴露-疾病联系的依赖性变量来研究,可以指示出暴露的生物学反应部位(但不一定是最敏感的部位或毒性意义),和/或作为病理过程的临床前的表达。

五、标记代理物:由于机体的靶组织受污染物的影响尚未知道或者难于取样,此时就应考虑标记代理物或者相应细胞的易感性、暴露及效应。这种类似物的应用是以这样的假定为基础:即类似物会引起细胞发生类似的反应,具有同样的生物学及功能意义,虽然它尚缺乏机制上的动力学信息,只可作定性分析。

六、生物标记物:对生物学材料,应谨慎地进行评价标记物是否代表了过去的暴露,包括尸解和活检结果。当血液和尿液被贮存起来作回顾性检查时,应该同样注意这是先前的损伤结果,还是早期暴露的结果。

七、生物标记物的种类:生物标记物如暴露后细胞或组织中的突变,姐妹染色体互换(SCE)等,可以提供化学物的暴露水平,它们的代谢和/或体液中的衍生物,以及毒性反应的信息。有些生物标记物还可以定量测定化学物被激活后与细胞大分子物质(如核酸或蛋白质)共价键结合的信息。近年来对DNA-加合物给予很大的注意,因为它反映了突变和/或恶变的起始变化。经验表明大多数致癌物具有与DNA结合的能力。在测定核酸加合物的暴露水平时,应考虑其稳定性,通过化学纯化的自发消除,或者酶的作用如DNA修复。

可以想象,生物标记物的测定可以达到细胞中DNA-加合物的水平,如白细胞,活检或尸检材料,这就提供了化学物的本质,DNA加合物的稳定性,以及化合物的全部特征。定性和定量地测定加合物的水平,不但可提供暴露的历史,还可以提供致癌物激活能力和与DNA结合的形式。

八、临床前反应指示物:某些癌基因可能不仅反映癌症的临床期,也可能反映了将来可能患癌。

1. K-ras 癌基因:ras P<sup>21</sup>蛋白具有信息传递和细胞生长调节的作用。在非小细胞肺癌和其他某些肺癌的ras基因突变率约为20%~30%。肿瘤中所见到的ras基因突变,主要是密码12,13和61处碱基转换的误译突变。肿瘤和非肿瘤之间的区别在于第12密码三联体的第一个外显子中的一个碱基发生改变(GGG-GTC),结果导致缬氨酸取代甘氨酸(ras基因在12位的产物)。更有甚者在12位点除一个含有脯氨酸外,其他甘氨酸的取代,将导致细胞的恶性转化。蛋白质结构分析表明,具有脯氨酸的正常蛋白12,有一个α螺旋形缺口用键与11、12位点联结,ras蛋白的激活点突变,使与11、12位点联结移至12、13位点,从而导致了细胞的恶变。在肺癌中K-ras的第二个重要变化是G→A的移位。

2. P<sup>53</sup>:P<sup>53</sup>是肿瘤抑制基因,约60%的肿瘤病人有此突变,这种基因产物的一些机能已被了解,如调节细胞的生长和分裂,看来肺癌的P<sup>53</sup>突变比ras突变为高。

九、酶的代谢及去毒:CYP1A1及CYP2是两种研究得最多的生物转移酶,两者都有多种形态和功能表达,在第一期,与个体肿瘤易感性有关。在第二期,酶及其所形成的中间产物有解毒作用,这是有重要意义的。这里包括N-2酰转移酶(NAT2)基因,它具有芳香胺生物转移作用。谷硫-S转移酶M(GSTM1)基因,它对一些致癌物如香烟中的多环芳烃(PAHs)有重要解毒作用。

1. CYP1A1:对几种PAHs的生物激活在开始时模仿多环芳烃(Ah)受体,然后激活CYP1A1,环氧水解酶和其他的酶。芳基烃水解酶(aryl hydrocarbon hydrolase, AHH)是CYP1A1的标记物,最初发现它的可诱导性有很大的个体差异,后来证明AHH的高诱导性者,在吸烟诱发肺癌的危险性上比AHH低诱导性者高很多。

2. CYP2D6:CYP2D6(debrisoquine hydrolase)的多形态性是在人类的酶缺陷中被研究得最多一种,常规是用药物(debrisoquine)法来测定,也可分析尿代谢比率。

3. GSTM1: GSTs 也是一种多形态的酶, 它对谷胱甘肽(GSH), 电子化合物, 包括致癌物和细胞毒药物等有酶促作用。GSTs 对致癌物(包括 PAHs)的去毒作用在饮食和吸烟情况中可以见到。目前数种 GST 的同功酶在人类身上已被证实, 分别命名为 alpha, mu, phi 和 theta。在 mu 类中有一种特殊的同功酶 GSTM1, 人类通常是缺乏的, 约 40%~50% 的高加索人(Caucasians)缺乏 GSTM1 活性。

4. NAT2: 人类乙酰化的多形态性(N-acetylation)可以在机体中对几种底物的代谢不同上得到证明, 即表现在快乙酰化和慢乙酰化上。慢乙酰化者世界上不同地区的人差别很大, 在日本人群为 0.1, 而地中海人民则为 0.9, 通过细胞溶解性芳基氨, N-乙酰化转移酶可使芳基氨 N-乙酰化, 这可能是代谢去活化过程与活化过程的相互竞争。有致癌性的芳基氨比之芳基氨通常有着较好的底物来进一步激活。与此相一致的是慢乙酰化者, 可使暴露于芳基氨化合物的人们中尿的致突变性增加, 然而快乙酰化者则可使除膀胱癌外的其他肿瘤的危险性增加, 原因可能在于它对前致癌物的激活。

在流行病学研究中, 评价环境污染对健康的影响, 如果缺乏定量的数据, 将是一个非常令人感到困扰的问题。生物学监测例如对暴露者的细胞、组织或者体液进行测定, 即所谓“内剂量”和“作用剂量”的测定, 是有重要意义的。这种测定可以确定现在和过去曾经暴露于不可接受的危险性环境, 并可检出在健康受到影响之前的超额暴露。由于机体对环境毒物存在个体的差异性, 因此化学致癌物的危险度评价很难做到精确, 特别是在低剂量暴露时。

(收稿: 1997-04-06 修回: 1997-08-07)

## 捡收废品引起甲型肝炎爆发的流行病学调查

孙自君<sup>1</sup> 张进军<sup>1</sup> 洪福贵<sup>1</sup> 张进元<sup>2</sup> 张玉华<sup>3</sup> 丁淑清<sup>1</sup>

1996 年 9 月 10 日, 滨州市杜店镇湾刘村爆发一起甲型肝炎(甲肝), 流行病学调查排除水源和食物因素, 分析认为是由捡收废品引起的爆发流行。现报告如下。

**一、流行特征:** 共发生甲肝 17 例, 流行 16 天。其中年龄最小 7 岁, 最大 16 岁; 男 11 例、女 6 例。病例集中在村东南区, 其他三区均无。

**二、临床特点:** 17 例甲肝病人中 10 例为急黄型、7 例为急无黄。多数表现有发热、乏力、恶心、腹胀、尿黄, 2 例有呕吐现象, 肝脏肋下最小者为 2cm。GPT(赖氏法)普遍升高, 最高者为 533U/L, 最低者为 200U/L。急性期血清抗-HAV IgM > 1:1 000, 恢复期血清抗-HAV IgG 呈 4 倍以上升高。HBsAg 均为阴性。

**三、流行因素调查:** 本次肝炎爆发突然发生, 病例迅速增多, 显然是由某一共同因素引起。该村饮

水为市自来水公司封闭式管道供水, 各项卫生指标均符合标准。17 例患者近期无聚餐史及食入同一可疑食物史。故水源和食物因素均可排除。调查发现村东南区的家庭妇女及个别男性劳力有捡收废品者。与该村相距不远的滨南化肥厂居民区 8 月份已发生 3 例甲肝病人, 个案查明患者的家长及一些家庭妇女在该时期均到过该居民区捡收废品, 这是唯一引起本次肝炎爆发的明显因素。逐对村东南区 96 户居民 7 岁以上的 327 人的日常习惯进行调查, 结果表明: 17 户有患者家庭的 58 人中, 饭前、便后均有不洗手、常喝生水、瓜果不洗吃、剩饭不热吃, 共用牙杯、牙膏及毛巾, 餐具不去油污即用的习惯。其中患者家庭的餐具不去油污、饭前、饭后不洗手、回家不洗手率分别是无患者家庭的 7.74 倍、3.71 倍、3.82 倍和 3.50 倍; 瓜果不洗吃率之间差异也有非常显著性( $\chi^2 = 7.99 P < 0.01$ ), 共用毛巾率之间差异有显著性( $\chi^2 = 4.59 P < 0.05$ ), 而喝生水、剩饭不热吃、共用牙杯、牙膏不良率之间的差异均无显著性。

(收稿: 1997-10-31)

1 山东省滨州地区卫生防疫站 256618

2 滨州市杜店镇防保站

3 滨州市卫生防疫站