

· 综 述 ·

氯乙烯的遗传毒性

刘汉志 (综述) 史志澄 (审校)

氯乙烯是合成聚氯乙烯塑料或树脂的单体, 全世界使用广泛, 接触人数众多^[1]。动物和职业流行病学的资料表明, 长期接触较高浓度的氯乙烯不仅可引起氯乙烯病, 而且可诱发肝血管肉瘤。据此, IARC于 1982年将氯乙烯列入肯定的人类致癌物。至今全世界报道由氯乙烯所诱发的人肝血管肉瘤病例已有 100多例^[2]; 我国也已有 2例报道^[3]。近年来研究发现, 接触氯乙烯而患其他肿瘤的危险性增高。因而, 国内外学者对氯乙烯研究重点已由对其毒性的研究转向对其遗传毒性的研究。本文拟将有关氯乙烯遗传毒性的研究进展加以综述, 以供参考。

1 基因突变^[1-2]

早在 70年代, 国外的许多学者研究了氯乙烯及其代谢物对微生物、昆虫、哺乳类动物细胞的致突变性。实验研究表明: 氯乙烯本身的致突变活性较低, 但其代谢物则有强烈的致突变作用。在缺乏肝匀浆上清液的培养基中培养的中国仓鼠 V₇₉株细胞, 暴露于 127 811.87~766 871.20mg/m³的氯乙烯 5小时时, 未观察到细胞的 8偶氮鸟嘌呤抗性和哇巴因抗性发生突变, 而在加有肝匀浆上清液时, 具有剂量-效应关系说明氯乙烯是经肝细胞微粒体酶作用后, 其代谢物透过细胞膜弥散到细胞外而起致突变作用的。Elmore等 (1976)用鼠伤寒沙门氏菌 TA1535、TA100株分别检测氯乙烯及其代谢物——氯乙醇、氯乙酸、氯乙醛和氯乙烯氧化物的诱变性也得到相似结果, 且得出只有氯乙醛和氯乙烯氧化物才是引起 TA1535株、TA100株发生回复突变的物质, 尤其以氯乙醛的作用更为明显, 可能是氯乙醛在体内的半衰期较长之故。

也有的学者认为, 氯乙烯的诱变性不仅与其代谢物有关, 且与氯乙烯的处理时间关系密切。Eckardt等 (1981)将酵母 D7RAD株直接暴露于氯乙烯 76 687.12mg/m³ 10小时, 结果阴性, 而将酵母 D7RAD株注入持续暴露 25 560mg/m³氯乙烯 24小时的 Wis-

tar雄性小鼠腹腔内, 24小时以后取出酵母菌, 则发现 30只观察组小鼠平均 TRP 明显高于对照组的平均 TRP ($P < 0.001$)。Peter等 (1980)用小鼠点突变试验检测暴露 12 000mg/m³氯乙烯 5小时的 44只雌性小鼠的诱变性, 也因暴露时间太短, 而未观察到阳性结果。

上述研究表明, 氯乙烯对微生物、哺乳类动物细胞在体内外均有致突变作用。但氯乙烯本身的致突变活性较低, 氯乙烯的致基因突变活性主要依赖于氯乙烯代谢后的化学活性物——氯乙醛和氯乙烯氧化物, 尤其是氯乙醛; 而致突变强度则依赖于测试系统所使用的代谢活性系统的种类和活性。氯乙烯浓度的高低、暴露时间的长短和不同的培养条件可影响致突变试验的测试结果。但是实验中普遍使用的高浓度急性暴露难以代表实际工作中的低剂量长期接触。

2 染色体效应

氯乙烯能否诱发染色体效应, 也与氯乙烯浓度和暴露时间密切相关。在果蝇伴性隐性致死实验中, Foureman等将雄性果蝇分别吸入 76.69~204.50mg/m³的氯乙烯, 9天后, 氯乙烯并不能诱发染色体间的相互易位^[4]; 而Vogel等用雌性果蝇分别吸入 511.25~127 81.19mg/m³的氯乙烯时, 可观察到果蝇眼的形状和颜色发生了变化, 说明氯乙烯引起了果蝇性染色体的损伤或丢失^[5]。

Richardson等将雌雄各半的 40只 C₅₇Bl/6J大鼠暴露于 127 811.87mg/m³的氯乙烯 6小时, 在暴露后 24小时取骨髓检查细胞微核率, 结果暴露组雌雄大鼠的细胞微核率分别与相应的对照组比较, 均有显著性差异 ($P < 0.001$)^[6]。Anderson等也报道: Wistar小鼠每日吸入 3 834.36mg/m³氯乙烯 6小时, 5天/周, 在染毒 3个月后, 骨髓细胞畸变率才有显著性意义 ($P < 0.05$); 而在染毒 1周时, 细胞畸变率则无差异 ($P > 0.05$)^[7]。

De Jong等选择 66名接触 2.56mg/m³氯乙烯 6年的工人, 进行其外周血淋巴细胞畸变分析, 结果细胞畸变率为 $0.82\% \pm 0.1\%$, 并不高于对照组 ($P >$

作者单位: 100093 北京化工医院检验科 (刘汉志), 北

医大三院职业病科 (史志澄)

0.05), 作者分析可能与空气中氯乙烯浓度低有关^[8]。

Füćić等曾调查了一个塑料厂的19名平均工龄为15年的氯乙烯接触者的外周血淋巴细胞的染色体畸变率和微核率,当时车间空气氯乙烯的平均浓度为 $127.81\text{mg}/\text{m}^3$,偶尔可达 $5112.47\text{mg}/\text{m}^3$,同时选择具可比性的非氯乙烯接触者20名工人作为对照,结果暴露组的染色体畸变率和微核率分别为 8.5% 和 12.4% ,均显著高于对照组($P < 0.001$),可观察到染色体断裂、染色单体断裂、双着丝点染色体、断片等畸变类型以及双微核或多微核^[9]。Anderson等发现,当空气中氯乙烯浓度从 $127.81\text{mg}/\text{m}^3$ 下降至 $12.78\text{mg}/\text{m}^3$ 时,人体外周血染色体畸变也随之下降^[7]。Sinuës等将93名男工分为 $3.32\sim 42.66\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $0.77\sim 18.66\text{mg}/\text{m}^3$ 和对照三个组,各组的微核率差异均具有显著性($P < 0.001$)^[10]。

鉴于氯乙烯在较高浓度时可诱发微生物、昆虫、哺乳类动物细胞和人类体细胞突变,因而有的学者研究了氯乙烯对生殖细胞的诱变性。

Purchase等观察了氯乙烯的显性致死作用。给15只雄性小鼠每日吸入 $7\ 668.71\sim 76\ 667.10\text{mg}/\text{m}^3$ 氯乙烯6小时,连续5天后,再与未染毒的雌性小鼠交配,经过8周后发现,暴露组的早期胚胎死亡数并不高于对照组($P > 0.05$)。这个结果说明氯乙烯对生殖细胞无致突变作用^[11]。

Mur等对534名男工进行了其配偶自发流产率的调查,应答率为76%,车间空气氯乙烯浓度为 $2.56\text{mg}/\text{m}^3$,以其配偶怀孕前三个月接触氯乙烯1个月以上的男工为暴露组,共82名,其余为对照组,结果暴露组和非暴露组的自发流产率,在排除其他因素的影响后,分别是 $8.9/100$ 次怀孕和 $8.8/100$ 次怀孕,两组差异无统计学意义($P > 0.05$);再对暴露组进行1974年前后(氯乙烯浓度为数百 mg/m^3)和暴露前后的比较,均无显著性差异($P > 0.05$)。作者认为氯乙烯可能并不因男工的直接接触而引起人生殖细胞损害。即使氯乙烯对生殖细胞有损害,在目前的环境条件下,也可能是甚微的^[11]。

3 DNA损伤及修复

Oesch等给Prewanling小鼠吸入 $1\ 533.74\text{mg}/\text{m}^3$ 的氯乙烯,每天4小时,5天以后,在肝脏内可检测到 $\text{N}_{2,3}$ -乙烯基鸟嘌呤^[12]。Svenberg等重复上述条件也获得了相同的结果,且发现肝脏DNA损伤量比肺、肾高3~8倍^[13]。Fedtke等将出生后10天的Sprague-Dawley幼鼠持续暴露于 $1\ 536.60\text{mg}/\text{m}^3$ 的氯乙

烯4天,可测得肝脏内DNA损伤量为 $(1.8 \pm 0.3)\text{pmol}/\mu\text{mol}$ (乙烯基鸟嘌呤/鸟嘌呤)^[14]。

有的学者在体外实验时则认为,氯乙醛主要诱导DNA单链上的胞嘧啶和腺嘌呤的突变,尤其是胞嘧啶,占80%。受损的胞嘧啶和腺嘌呤则形成环状乙烯基胞嘧啶和环状乙烯基腺嘌呤^[15]。Wallis等给大鼠吸入 $1\ 278.11\text{mg}/\text{m}^3$ 氯乙烯,每天6小时,5天/周,在吸入后1~8天即可发现所有器官中的DNA单链断裂明显增加。在1988年,该作者将雌性大鼠分别暴露于 $255.66, 639.10, 1\ 278.11\text{mg}/\text{m}^3$ 氯乙烯,发现氯乙烯所诱导的DNA断裂具有剂量效应关系^[17]。Du等报道氯乙烯所诱导的DNA单链断裂的80%可在20小时内修复^[18]。

Marion等调查了由氯乙烯所引起的肝血管肉瘤患者,在6个肿瘤患者中有5人在C-Ki-ras-2基因位点的第十三编码区的第二核苷酸存在A.G.C→A.T.C突变^[16]。

姐妹染色单体交换是另一种评价DNA损伤后修复的指标。Sinuës等检查了52名接触 $7.67\sim 42.66\text{mg}/\text{m}^3$ 氯乙烯17.45年的工人外周血淋巴细胞的姐妹染色单体交换率,结果接触组的平均姐妹染色单体交换为 9.73 ± 1.23 细胞,明显高于对照组的 6.01 ± 1.31 细胞($P < 0.001$)^[10]。Füćić等发现外周血淋巴细胞的姐妹染色单体交换在脱离接触后5~10年仍然存在^[19]。

上述表明,氯乙烯及其代谢物可直接与DNA分子发生烷化作用,并使之受损。在所有的碱基中,以鸟嘌呤对氯乙烯氧化物的作用最为敏感;而氯乙醛主要累及胞嘧啶和腺嘌呤。DNA本身对损伤的DNA可进行一定的修复,但目前对受损的DNA修复机制尚不清楚。

4 细胞的恶性转化及其他试验

氯乙烯可致肝血管肉瘤已被各国所公认。近年来,一些学者对氯乙烯的致癌研究时提出氯乙烯尚可能诱发其他肿瘤。有的存在剂量-反应关系。Maltoni等用每组各60只雌雄各半的Sprague-Dawley小鼠,分别每日吸入 $0, 127.81, 639.10, 1\ 278.11, 6\ 390.59, 15\ 337.42, 25\ 562.37\text{mg}/\text{m}^3$ 氯乙烯7小时,每周5天。经过52周后,发现各组均患多种肿瘤,其中以肝血管肉瘤、肾胚胎细胞癌、成神经细胞瘤、乳腺癌、贲门窦乳头状瘤等多见,各组患肿瘤的动物数依次为 $6/58, 10/59, 16/59, 22/59, 32/59, 31/60, 38/60$ ^[20]。

Til等经口染毒小鼠,历时149周,当每日给予

0.13mg/kg 氯乙烯时,无肿瘤发生;如每日给予 1.3mg/kg 氯乙烯时,可见肝血管瘤和肝细胞癌;而每日给予 5mg/kg 氯乙烯时,则有肝血管瘤、肺血管瘤、肝外腹腔血管瘤和 Zymbal 腺腺瘤等发生^[21]。

Smulevich 等对 323 名在 1939~1977 年间接触氯乙烯的工人作队列研究,当时车间空气氯乙烯浓度为 100~800mg/m³。结果以 SMR 为指标,发现全肿瘤为 106.6 肺癌为 134.3 胰腺癌为 142.9 骨和关节肿瘤为 142.9 皮肤癌为 200.0 脑肿瘤为 153.8 白细胞减少性白血病为 500.0,其他淋巴组织和造血组织恶性病变为 416.7;再将人群分为大于 300mg/m³、300~30mg/m³、小于 30mg/m³ 组进行分析时,有剂量-反应关系,尤其在浓度小于 30mg/m³,肿瘤发生率明显下降 ($P < 0.001$)。同时发现男性胰腺癌、肺癌、骨肿瘤和白血病多见;而女性则以胃癌、直肠癌、皮肤癌、脑肿瘤和淋巴瘤高发^[22]。

由此可见,氯乙烯在较高浓度时,尚可能诱发肝血管瘤以外的其他类型的肿瘤,至少增加了这些肿瘤发生的危险性。

Hagmer 等对 2031 名至少从事氯乙烯工作 3 个月以上的男工进行队列研究时却发现虽然呼吸系统肿瘤和脑肿瘤在接触组有所增加,但与对照组比较,却无显著性意义 ($P > 0.05$)^[23]。我国的氯乙烯作业人员恶性肿瘤调查协作组曾对全国 12 个城市的 13 个聚氯乙烯制造厂的 5459 名接触人员和 6461 名对照者进行从投产到 1989 年止的恶性肿瘤发病情况的回顾性和前瞻性队列调查,也发现只有接触组男工的肝癌发病率较高,其 SRR 为 2.097 ($P < 0.05$),平均发病年龄提前 9.6 年 ($P < 0.01$),但未发现肝血管瘤患者^[24]。

Elmore 和 Drevon 等研究发现氯乙烯的代谢物——氯乙醛具有强烈的细胞毒作用,在培养 5 小时最明显,随着氯乙醛浓度增高,细胞死亡率呈直线性增高^[1]。

5 结语

综上所述,氯乙烯本身活性相对较低,但它的代谢物——氯乙醛和氧化氯乙烯具有较强的活性,可以和 DNA 等生物大分子发生烷基化反应,造成 DNA 损伤,对微生物、昆虫、哺乳类动物具有致突变作用。由于不少实验中所使用的浓度过高,与实际工作环境条件相距太大,而且有些影响因素未加以排除,因而多数实验资料所得结论与职业人群的流调资料尚不相符。例如,现有的人群流行病学资料表明氯乙烯对体细胞

具有致突变作用,但是否诱发生殖细胞突变尚需进一步积累资料加以证实。

另外,虽然一些诱癌实验得出氯乙烯可致肝血管瘤以外的其他类型肿瘤,但现有的人群流行病学资料尚不能肯定。因此,目前有必要采用现代分子生物学和免疫生化方法对氯乙烯的遗传毒性,特别是剂量-效应关系进行深入系统地研究。

6 参考文献

- 1 Easter MJ, et al. J. Appl. Toxicol. 1994, 4 (4): 301~307
- 2 Senz C, et al. Occupational Medicine, Third edition. Morby St. Louis Baltimore Boston Chicago London Madrid. 1994, 815.
- 3 王移兰, 刚葆琪. 现代劳动卫生学. 北京: 人民卫生出版社. 1994, 510~515
- 4 Fourman P, et al. Environ. Mol. Mutagen, 1994, 23 (1): 51~63
- 5 Vogel EW, et al. Mutagenesis, 1993, 8 (1): 57
- 6 Richardson CR, et al. Mutation Res 1983, 122~139
- 7 Anderson D, et al. Mutation Res, 1981, 90~261
- 8 De Jong G, et al. Mutation Res, 1988, 204~451~464
- 9 Fucic AD, et al. Mutation Res, 1990, 242~265
- 10 Sinues B, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1991, 108~37
- 11 Mur JM, et al. The Lancet, 1992, 339~127
- 12 Oesch F, et al. Carcinogenesis, 1982, 3~663
- 13 Swenberg JA, et al. Carcinogenesis, 1992, 13 (3): 727
- 14 Fedtke N, et al. Carcinogenesis, 1990, 11~1279
- 15 Jacobsen JS, et al. Biochemistry, 1990, 29~496~504.
- 16 Marion MJ, et al. Mol. Carcinogen, 1991, 4~450
- 17 Walles SA, et al. Induction of single strand breaks in liver DNA of mice after inhalation of vinyl chloride. IARC Sci. Publ. ISS-89, IARC, Lyon. 1988, 227~231
- 18 Du CL, et al. Toxicol Lett, 1995, 77~379
- 19 Fucic A, et al. Mutation Res, 1992, 281~129
- 20 Maltoni C, et al. Environ Health Perspect, 1991, 41~329.
- 21 Til HP, et al. Toxicol, 1991, 29 (1): 713
- 22 Smulevich VB, et al. British Journal of Industrial Medicine, 1988, 45~93
- 23 Hagmer L, et al. Am J Ind Med, 1990, 17 (5): 553
- 24 氯乙烯作业人员恶性肿瘤调查协作组. 中华劳动卫生职业病杂志. 1993, 11 (3): 147

(收稿日期: 1996-07-02)