

氯乙烯的致突变及致癌作用

蒋晓红 王民生

氯乙烯 (Vinyl Chloride monomer, VCM) 在常温下是一种无色无味的挥发性气体, 是生产聚氯乙烯的基础材料。1974年首次报道职业性接触 VCM 能引起人肝血管肉瘤以来, 人们对它的毒性、特别是致癌性进行了研究。VCM 的急性毒性主要是麻醉作用, 慢性作用是多系统的, 可有肢端溶骨症等, 但其致突变致癌作用最为人们关注, 已被列为人类肯定致癌物^[1]。

1 VCM的致突变作用

VCM 体内外致突变测试结果表明, 它是一种间接的致突变物。VCM 气体在有活化系统存在条件下可引起鼠伤寒沙门氏菌的点突变, 而且其致突变性的强弱取决于它的代谢转化产物, 加入混合功能氧化酶和 NADPH 可显著增加其致突变能力。VCM 可使果蝇的隐性致死率增加, 最低有效浓度为 $850\text{ppm} \times 2$ 天和 $30\text{ppm} \times 17$ 天, 突变频率随着暴露浓度的增加而升高, 在 $10\,000\text{ppm}$ 时达到平台, 这表明其代谢已达饱和状态^[2]。VCM 可致仓鼠骨髓细胞的染色体畸变和 SCE 率增加, 并可通过血睾屏障进入睾丸, 因为动物试验中发现在染毒动物的睾丸中检测到 VCM 的代谢中间产物。VCM 还可引起小鼠肝、肾、脾等多个器官的 DNA 损伤, 可形成多种环状或直链的碱基加合物, 如 $3, N^4\text{-ethenocytidine}$ 和 $1, N^6\text{-ethenoadenosine}$ 等^[3]。职业人群暴露 VCM, 浓度 $50\sim 2\,000\text{ppm}$ 时, 可致外周血淋巴细胞染色体畸变、微核率和 SCE 率增加^[4,5]。综合上述实验结果, 说明 VCM 是一种间接的致突变物, 一定要经过活化代谢, 其活性的代谢产物的量决定着它致突变能力的强度。

2 VCM对啮齿类动物的致癌作用

大量的动物试验研究表明 VCM 对动物可引起多种肿瘤 (表 1), 分析这些试验发现 VCM 的致癌作用有以下特点: (1) VCM 对动物既可引起罕见的肿瘤如肝及肝外组织的血管肉瘤, 也可引起普通肿瘤如 Zymbal's 腺瘤、肺腺瘤和腺癌、乳腺癌、肾母细胞瘤等。(2) VCM 致癌作用存在剂量-反应关系, 在上述 VCM 致癌试验中, 除肝外血管肉瘤外, 其他肿瘤的发生率与 VCM 之间均存在明显的剂量-反应关系。吸入 VCM

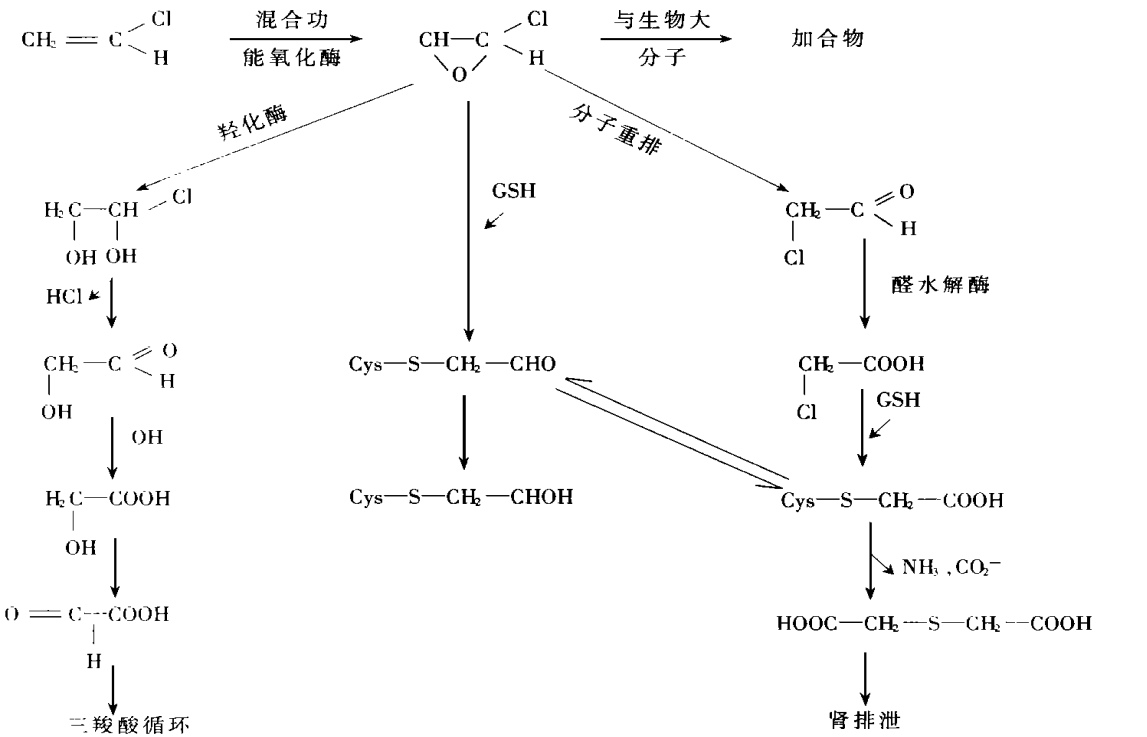
引起肿瘤的最小剂量在大鼠为 10ppm , 小鼠 50ppm , 仓鼠 500ppm 。在 VCM 达到某一剂量范围时, 肿瘤发生至少增加 3 个数量级, 这种类型的剂量-反应关系属典型的遗传毒性致癌物类型, 与非遗传毒性致癌物引起的肿瘤的剂量-反应关系是不同的, 后者即使达到相当高的剂量 (这时可产生其他毒性效应) 时, 肿瘤发生率仍仅限在一个较窄的范围内^[2]。(3) 上述肿瘤的发生需要一定的暴露时间 (52 周), 大多数是每天只染毒 4 小时, 而非每天 6~8 小时。(4) VCM 其致癌性和亚硝酸胺类似, 属多致癌性化学物质, 但是 VCM 只在少数几个器官引起的肿瘤存在剂量-反应关系, 其他器官肿瘤发生与对照组动物并无明显差别, 这就提醒人们, 在进行一个未知化学物致癌性研究时, 不应只注意总的肿瘤数目的增加, 更应注意特殊部位 (靶器官) 肿瘤发生的剂量-反应关系。(5) 性别差异, 除肝内肿瘤外, 其他器官由 VCM 引发的肿瘤性别差异不大。肝血管肉瘤在雌性大鼠和小鼠中远高于雄性; 相反, 肝细胞肿瘤则在雄性远高于雌性; 在小鼠 VCM 所致乳腺癌雌性发生较高。

3 VCM致癌机理的研究

VCM 在体内的代谢过程已基本搞清楚, 当浓度较低时通过肝乙醇脱氢酶活化; 浓度较高时, 由肝微粒体中 P_{450} 酶系参与活化代谢, 其在体内主要代谢途径如图所示。这些活性代谢物, 尤其是具有亲电子性的代谢物如氯乙烯环氧化物、氯乙醛等, 前者具有强烈的 DNA 烷化作用, 是所有代谢产物中致突变作用最强, 他可与 DNA 分子形成多种加合物, 其中最主要的是 $7\text{-(2-oxoethyl) guanine}$, (70EG), 占有加合物的 98% ^[6], 该加合物的生物半衰期约 62 小时, 其他加合物如 $N_{2,3}\text{-Ethenoguanine}$ 和 $3, N_4\text{-etheno-2'-deoxycytidine}$ 1, $N_6\text{-ethenoadenine}$ 等只占 1% , 但半衰期却很长, 约 30 天, 且不易被修复。这表明, 这些环状加合物不能被肝脏 DNA 修复酶所识别, 而且在慢性暴露中有积累趋势。点突变, 特别是 $GC \rightarrow AT$ 的转变在 VCM 致癌作用中占重要地位, 因为在职业性接触 VCM 所致的 6 例肝血管肉瘤患者中, 有 5 例在肉瘤中发现这种转变^[7]。

表 1 氯乙烯所致动物肿瘤类型

染毒途径 及动物品系	Zym bal 腺瘤	血管肉瘤		肝肉瘤	肾母细胞瘤	肺肿瘤	黑色素瘤	乳腺癌	前胃肿瘤
		肝	肝外组织						
SD大鼠, 吸入	+	+	+	+	+				+
Wistar大鼠, 吸入	+	+		+	+				
Wistar大鼠, 经口	+	+		+		+			
SD大鼠, 经口	+	+	+		+				
SD新生大鼠, 吸入	+	+	+	+					
Swiss小鼠, 吸入		+	+			+		+	
CD-1小鼠, 吸入		+				+		+	
金黄地鼠 (雄性) 吸入	+	+					+		



氯乙烯的主要代谢途径 (引自 ECETOC报告 [2])

上述机理研究表明, VCM 是一种间接致突变、致癌物, 我们的研究也发现, VCM 对不具有活化能力的肝非实质性细胞 (如内皮细胞、枯否氏细胞) 的 DNA 损伤作用并不明显, 只有借助于肝实质性细胞 (肝细胞) 的酶活化代谢后, 活性代谢产物可传递至非实质性细胞而引起 DNA 的损伤 [8]。

4 VCM 对人的致癌性

职业流行病学研究表明, 长期暴露于较高浓度的 VCM 可引起肝血管肉瘤和其他系统的肿瘤 [1]。1974年

美国首先报告了在 Kentucky 州 Louisville 的 Goodrich 公司化学工厂的氯乙烯聚合过程工作的 3 名工人, 因肝血管肉瘤死亡的情况, 其中最早的一例死于 1961 年 [2]。肝血管肉瘤是一种人类罕见的肿瘤, 在正常人群中中年发病死亡病例为 0.25 百万。所以职业因素显得尤为重要, 根据四个大规模的 VCM 致肝血管肉瘤危险性流行病学调查结果, 职业性接触 VCM 引起肝血管肉瘤的相对危险度 1:335 国内于 80 年代末期开展了大规模的 VCM 职业危害调查 [9]。199 年报道首例

VCM引起肝血管肉瘤的病例^[10]。有关氯乙烯与肝血管肉瘤的关系作者曾专门讨论过^[11]。总之,目前国内对VCM的研究已积累了许多有益资料^[12-15],并提出了应该修订我国VCM的卫生标准。我国现行的VCM的MAC为30mg/m³,显然偏高,欧美等国家于70年代后期即将VCM的卫生标准降至1ppm(2.52mg/m³),这是摆在劳动卫生工作者面前急待解决的问题。

5 参考文献

- 1 IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. IARC monographs suppl 4. Lyon, 1982. 7~22
- 2 ECETOC. The mutagenicity and carcinogenicity of vinyl chloride: a historical review and assessment. Technical Report No 31, Brussels, Belgium 1988, 1~146
- 3 Dosanjh M K, et al. All four known cyclic adducts formed in DNA by vinyl chloride metabolite chloroacetaldehyde are released by a human DNA glycosylase. Proc. Natl. Acad. Sci, 1994, 91 (3): 1024~1028
- 4 Fucic A, et al. X-rays, microwaves and vinyl chloride monomer: their clastogenic and aneuploid activity, using the micronucleus assay on human lymphocytes. Mut. Res. 1992, 282 (4): 265~271
- 5 Sinues B, et al. Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. Toxicol. Appl 1991, 108 (1): 37~45
- 6 Swenberg JA, et al. Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. Carcinogenesis, 1992, 13 (4): 727~729
- 7 Schonfeld J, Breuer N. Vinyl chloride and hemangiosarcoma of the liver. Medizinische Klinik, 1991, 86 (9): 482~484
- 8 王民生,等. 氯乙烯致大鼠肝细胞DNA损伤的实验研究. 中国环境诱变剂学会第八届全国学术年会论文集, 上海 1997.
- 9 全国化工系统氯乙烯职业危害科研协作组. 氯乙烯慢性职业危害的调查. 中华劳动卫生职业病杂志, 1995, 13 (6): 343~344
- 10 王炳森,等. 氯乙烯接触者并发肝癌和肝血管肉瘤的首例报告. 中华劳动卫生职业病杂志, 1991, 9 (3): 178
- 11 蒋晓红,王民生. 氯乙烯与肝血管肉瘤. 江苏职业卫生, 1995, 7 (1): 41~45
- 12 黄美媛. 氯乙烯致肿瘤作用的文献报道综述. 中国肿瘤, 1995, 4 (4): 32~33
- 13 于维松,杨素峰. 氯乙烯作业人员患肝癌 例报告. 工业卫生与职业病, 1996, 22 (2): 108
- 14 王玲安,等. 例氯乙烯接触者出现肝血管瘤的 5年随访报告. 中国工业医学杂志, 1995, 8 (3): 137~138
- 15 黄开莲,等. 氯乙烯对作业工人健康的影响. 中国工业医学杂志, 1995, 8 (4): 221~222

(收稿: 1997-06-27 修回: 1997-10-14)

(上接 362页) PO₂ 9.7kPa为轻度低氧血症。肺功能: VC 0.74L, %VC 29.02%, FVC 0.58L, FEV_{1.0} 0.49L, FEV_{1.0}/FVC 84.48%, MMF 14.3%, V₅₀ 0.72L/s, V₂₅ 0.44L/s 提示重度限制性通气功能障碍。X线胸片报告, 1994年8月两肺门影基本正常, 两肺野内中带纹理增多且散在砂粒状阴影, 以两下肺区明显, 两肺未见浸润性病变。1995年6月与1994年8月胸片基本相同, 其右第一前肋间内带呈条索状阴影聚集, 两隔面光滑。1996年8月两肺野不规则小阴影明显增多, 两肺体积缩小, 两隔面模糊, 右下肺肺气肿, 同年9月左侧自发性气胸压缩面积约50%。1997年4月两肺门影增密增大, 两肺广泛散在中等大小不规则影及小结节状阴影, 以右上肺区较为密集, 两侧横隔面上移呈幕状粘连, 纵隔增宽, 两肺体积缩小, 气管右偏, 心影边缘模糊, 与1996年胸片比较两肺间质性纤维化影增多。1998年6月与1997年4月胸片相比无明显变化。

讨论 患者职业史明确, 既往体健, 临床症状典型, 血气示低氧血症, 肺功能提示重度限制性通气功能障碍, X线胸片动态观察主要表现为两肺间质性纤维化且随接尘时间延长而增多, 症状也随之加重; X线胸片、痰涂片结果及抗结核治疗无效, 可排除肺结核, 而用激素治疗症状明显减轻等均支持诊断 OEAA。本病发病机理尚不清楚, 多数人认为与III型及IV型变态反应有关, 近年来强调非免疫机制或巨噬细胞作用。有调查结果显示陈旧蔗渣与新鲜蔗渣放线菌含量差异有非常显著性意义, 认为蔗渣尘所致 OEAA与其受放线菌污染有关; 还发现接触旧蔗渣尘时间与发病无一致关系。本例接触大量陈旧蔗渣粉尘 2年10个月首次发病与之相符。系列 X线胸片报告说明发病后如不能及时诊治并脱离原工种, 可导致病情进行性恶化, 应引以为戒。

(收稿: 1998-09-18 修回: 1998-10-10)