

童 建 冯致英 编著

环境化学物 的联合毒作用

HUANJIING HUAXUEWU
DE LIANHE DUZUOYONG

上海科学技术文献出版社

环境化学物的联合毒作用

童 建 冯致英 编著

K608/20



上海科学技术文献出版社

(沪)新登字301号

环境化学物的联合毒作用

童 建 冯致英 编著

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

上海市印刷十二厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 8.25 字数 222,000

1994年3月第1版 1994年3月第1次印刷

印数: 1—1,250

ISBN 7-5439-0320-2/R·156

定价: 8.50 元

科技新书目> 305-266

内 容 提 要

本书从多学科、多层次来论述环境化学物对机体联合作用的最新进展动态,参考文献主要是依据近年来的书刊报道。书中内容包括常见化学物联合作用的性质、危害、剂量—反应关系、作用机理、评价和在管理工作中的应用等。

本书可作为医药卫生、环境科学、劳动保护等领域中的工作人员和医药院校师生的参考书籍。

前 言

随着我国经济建设的发展,各种各样的化学产品正以前所未有的速度涌入商品市场。然而,正像任何一类经济发展都有其正、负两方面的效应一样,大量的混合化学物制品进入人类的生存环境,在扩大生产和生活品种范围的同时,也使人群遭受化学物联合暴露的危险性与日俱增。这不仅对于公众的健康构成了新的潜在威胁,而且对于诸如医疗保健、职业卫生 and 环境保护等有关领域的管理和专业工作者来说,显然要面临越来越大的挑战。

长期以来,不管是在毒理学的基础研究中,还是从健康保护和预防管理的角度,多化学物对机体的联合毒作用一直是个尚未完全解决的难题。这一方面是由于新化学产品产生的速率不断加快,已大大超过了现有的评价速度和处理能力;另一方面是因为在理论研究和实际工作中,仍然存在着某些根本性的限制因素。因此,对于环境化学物联合毒作用的研究,目前还是处于缓慢渐进、而形势又要求急需快速发展的一种矛盾状态。

经过多年的资料积累和理论探索,国际上(主要是美国和西欧国家)已经建立了一些专业研究与管理机构,并且在现有的认识水平上制定了相应的研究对策和管理法规。相对来说,我国在这些方面还只是刚刚起步。考虑到社会发展的迫切需要和学科发展的今后趋势,我们在参考了至 90 年代初国内外各方面资料的基础上,向国内读者系统地介绍涉及有关领域的研究现状、历史和动态,特别是近 30 年来的工作成果,目的是使读者对可能感兴趣的相关问题,能够得到较为全面的了解和有益的参考,并对我国今后相应的研究发展,提供信息资源和经验借鉴。

在本书的编写过程中,得到了美国纽约州立大学 L. N. Edmunds 教授的全力支持和建设性的帮助;南京医学院杨永年、翟为

雷、洪立基等教授提供了许多宝贵的意见；童斌、耿美菊、梁琬章等同志做了大量的文字誊写与校对工作，在此一并致以深切的谢意。

编 者

1993年5月

目 录

前言

第一章	(1)
第一节 研究化学物联合作用的重要意义	(1)
第二节 近20年来有关化学物联合作用研究的主要动态	(2)
第三节 化学物联合作用研究的方向及内容	(3)
参考文献	(4)
第二章 化学物联合作用及其评价方法	(5)
第一节 联合作用的概念及分类	(5)
第二节 联合作用的评价	(7)
一, 联合作用分析	(8)
二, 联合作用的理论模型及其评价方法	(11)
第三节 评价化学物联合作用时应考虑的问题	(21)
参考文献	(28)
第三章 化学物在体内代谢中的相互作用	(29)
第一节 化学物代谢动力学过程中的联合作用	(29)
第二节 细胞色素 P ₄₅₀ 酶系(Cytochrome P ₄₅₀ System)	(32)
第三节 外源性化学物酶促代谢的修饰	(33)
第四节 前列腺素H合成酶参与的多化学物代谢	(36)
第五节 谷胱甘肽对多化学物毒性的保护作用	(44)
参考文献	(49)
第四章 环境致癌物的联合作用	(50)
第一节 致癌物联合作用的类型及其定量分析	(50)
第二节 化学物联合致癌作用	(55)
一, 化学溶剂与致突变物和致癌物联合作用	(55)
二, 吸烟与环境致癌物的联合作用	(57)
第三节 亚硝胺类致癌物的联合作用	(60)

一, 二甲基亚硝胺(DMN)和二乙基亚硝胺(DEN)与其它化学物的 联合作用	(60)
二, N-丁基-N-(4-羟丁基)亚硝胺(BBN)/亚硝基脲(NMU)与其它化 学物的联合作用	(63)
三, 与N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍 (N-methyl-N-nitro-N-ni- trosoguanidine, MNNG) 的联合作用	(64)
第四节 放射性辐射与环境化学物的联合致癌作用	(65)
一, 联合致癌类型	(65)
二, 放射性辐射与环境化学物联合作用机理	(67)
参考文献	(71)
第五章 环境致畸物的联合作用	(73)
第一节 营养物与致畸化学物的联合作用	(73)
第二节 环境污染物的联合致畸作用	(74)
第三节 咖啡因及代谢抑制剂与致畸化学物的联合作用	(75)
第四节 化学溶剂与致畸化学物的联合作用	(76)
第五节 其它类型的联合致畸作用	(77)
第六节 化学物联合致畸作用研究小结	(77)
参考文献	(83)
第六章 无机化学物的联合作用	(84)
第一节 金属毒物的联合作用	(84)
一、铝与磷、氟的联合作用	(84)
二、砷与一些化学物的联合作用	(85)
三、镉	(85)
四、钴与酯氮酚的联合作用	(88)
五、氟化物与一些化学物的联合作用	(89)
六、氟与中枢神经系统毒物的联合作用	(90)
七、铅与一些化学物的联合作用	(90)
八、锂与碘的联合作用	(93)
九、镍与锰的联合作用	(94)
十、络合剂与重金属的联合作用	(94)
第二节 呼吸道刺激性化学物的联合作用	(95)
一, 二氧化氮与 SO ₂ /O ₃ 的联合作用	(95)
二, 二氧化硫与 O ₃ 的联合作用	(96)
三, 臭氧与 CO/PAN 的联合作用	(97)

四、吸烟与粉尘的联合作用·····	(98)
五、其它·····	(99)
参考文献·····	(101)
第七章 有机化学物的联合作用·····	(104)
第一节 多环芳烃类化学物·····	(104)
第二节 多氯联苯类化学物(PCB)·····	(110)
第三节 农药及其增效剂·····	(112)
参考文献·····	(119)
第八章 乙醇、吸烟及药物与外源性化学物的联合作用·····	(121)
第一节 乙醇与环境毒物的联合作用·····	(121)
第二节 吸烟与药物的联合作用·····	(140)
第三节 药物与某些外源性化学物的联合作用·····	(145)
参考文献·····	(148)
第九章 肝脏毒物的联合作用·····	(151)
第一节 肝脏代谢性毒物的联合作用·····	(151)
第二节 挥发性麻醉剂与其它化学物对肝脏的联合作用·····	(155)
第三节 根据化学物联合作用的机理预防化学性肝损伤·····	(158)
参考文献·····	(167)
第十章 肾脏毒物的联合作用·····	(169)
第一节 肾脏毒物在体内的活化·····	(169)
第二节 化学物在肾脏中生物转化的有关酶系·····	(175)
第三节 化学物致肾脏损伤的机理·····	(180)
第四节 肾脏毒物或致肾癌化学物的联合作用·····	(183)
参考文献·····	(191)
第十一章 呼吸道毒物的联合作用·····	(192)
第一节 空气中污染物的联合作用·····	(193)
第二节 空气中致癌物与粉尘颗粒的联合作用·····	(195)
第三节 空气中化学物与血液或组织中外源性化学物以及生 物大分子的相互作用·····	(196)
第四节 多化学物致肺损伤的联合作用机理·····	(199)
第五节 多化学物的联合致肺癌作用·····	(203)
参考文献·····	(206)

第十二章	化学物的联合心脏毒性	(208)
第一节	钙在化学物致心脏毒性中的作用.....	(208)
第二节	心脏毒物的毒性机理.....	(210)
第三节	心脏毒物的联合作用.....	(212)
	参考文献.....	(216)
第十三章	遗传毒物的毒性修饰	(217)
第一节	遗传毒物的类型及其代谢.....	(217)
第二节	遗传毒物的毒性修饰	(218)
第三节	抗突变作用(antimutagenesis AT)	(223)
	参考文献.....	(227)
第十四章	化学物联合作用危险性的评价与管理	(229)
第一节	目前采用的评价管理方法.....	(229)
第二节	水中多化学物联合毒性的评价.....	(237)
第三节	EPA 的混合化学物毒性资料库及危险性评价大纲	(238)
	参考文献.....	(246)

第一章

第一节 研究化学物联合作用的重要意义

人类在生产和生活活动中,往往同时或先后与多种化学的、物理的或生物的外界因素相接触,这些外源性因素可与人类本身的精神和心理因素相互作用,造成对健康危害的复杂性和多样化。在极少数的情况下,多因素的相互作用反而比单一因素的危害性要小,这是多因素联合作用的另一方面。

本书从外源性化学物的联合作用这一角度,阐述各种常见化学物联合作用的危害性质、类型、剂量—反应关系以及作用机理等,目的是为化学物联合毒性的治疗、预防和卫生标准的制定提供可靠的科学依据。

人类日常接触的各种外源性化学物,有职业性的,也有非职业性的。除了每一类化学物内部的相互作用外,这两类化学物之间也会发生相互作用,其结果表现为各种效应的总和。多年以来,动物实验和人群流行病学调查都已证实化学物联合毒性的存在。如在工业生产中,冶炼工人同时接触一氧化碳和金属烟雾,对呼吸道的危害要比单一接触更为严重;化学工人及油漆工人同时接触多种有机溶剂,会导致更明显的行为改变和周围神经传导速度降低;农业生产中,常使用不同的混配农药,如马拉硫磷与三邻甲酚磷酸酯等,从而使毒性增强。在日常生活中,吸烟、饮酒和药物的使用常常与同时存在的外源性化学物联合作用于人体,引起各种类型的中毒、致敏、致畸和致癌效应。

尽管对化学物的各种毒性作了大量的研究,但对其联合作用的探讨仍处于资料积累阶段。因此,研究化学物的联合作用,对于

许多学科的科学和管理学家来说，都将是一个新的挑战。随着生活和生产实践的不断发展，化学物的联合作用研究将在理论和应用两个方面，具有越来越重要的实际价值。

第二节 近20年来有关化学物联合作用研究的主要动态

70年代末，美国海岸救援队(U.S.Coast Guard)要求美国科学院(U.S.National Academy of Sciences, NAS)提供能够准确预测不同工作环境中多种职业性危害因素联合作用的评价方法，但美国科学院当时所能提供的仅仅是一些基础性的资料，无法从根本上解决问题。直到1988年，美国科学院又重新提出和讨论多化学物毒性的评价，特别是有关实验和采样方法的一些问题。NAS下属的安全饮用水委员会(Safe Drinking Water Committee, SDWC)在一个文件中，提出了对饮用水中多化学物暴露危险性的评价方法。在整个80年代中，美国环境保护局(EPA)的环境标准和评价机构一直在从事着基础理论和技术方面的研究。1985年1月，EPA在联邦登记录(Federal Register)上发表了工作指导纲要，1986年根据研究的结果对指导纲要作了修改，1988年作为正式的评价化学物联合作用的技术文件发表。

在80年代中，曾围绕环境有害因素联合作用这一专题举行过一系列的学术会议。世界卫生组织(WHO)于1980年召开了关于工作环境中多危害接触的联合作用的讨论会。1986年，WHO的一个专家委员会在日内瓦讨论了致癌物联合作用的评价问题。同一年，美国统计学会(Statistical Association)和EPA联合举办了预测多化学物毒性统计方法的会议。1987年，EPA又召开了预测混合化学物毒性作用的国际会议。1988年，荷兰国家卫生部也主办了有关这一问题的讨论会。

在上述的一系列会议录或文件中，都反复强调了一个现实，即人类是暴露在一个复杂的多元介质中。在我们日常的生活和生产

环境内,已知常见的化学物至少有12000种,假定其中约有2.5%可发生两两联合作用,则配对后可有 $N(N-1)/2 \approx 180$ 万对。对如此巨大的配对数量一一进行研究显然是难以实现的。采用现有的对单一化学物的卫生标准进行联合作用的评价当然也是不合理的。鉴于这种情况,建立一种能有效地预测联合毒性的方法系统,已经成为环境科学、医学和其它相关学科的当务之急。

第三节 化学物联合作用研究的方向及内容

从我国的现时情况出发,参照世界卫生组织专家委员会1980年报告中的意见,在化学物联合作用的研究中,首先应当考虑解决对职业人群和公众危害最大的联合毒性问题。以这一认识为基本出发点,研究的范围应包括以下主要内容:

(1) 化学物联合作用对健康影响,尤其是对免疫系统、生殖功能和致癌潜在危险的评价。

(2) 用于实验设计和分析化学物联合作用的可行性模型。

(3) 化学物联合作用引起的健康危害的早期检测方法。

(4) 常见的金属之间、溶剂之间和杀虫剂之间的联合作用。

(5) 阐明多种化学物在体内的代谢和排泄过程。

(6) 流行病学调查研究,包括短期高浓度联合暴露,化学物与吸烟、饮酒的联合作用以及职业性化学接触与药物的联合效应。

(7) 反映化学物联合作用综合性指标的研究,包括神经行为反应、内分泌系统紊乱、能量代谢等的改变。

(8) 化学物联合毒性的发生机理。

(9) 化学物联合毒性的卫生标准。

第二章 化学物联合作用及其评价方法

第一节 联合作用的概念及分类

近 30 年来,人们对于许多外源性化学物的毒性已经有了相当多的了解。长期的毒理学研究已揭示出大量单一化学物的物理化学性质,进入途径,暴露条件,体内吸收、转化和排泄过程,剂量—反应关系,临床表现与防治,以及安全浓度标准等。但是,对于人类环境中实际存在的多种危害的联合作用及其机理则认识的还不多。在绝大多数情况下,两种或多种化学物同时或先后顺序作用于机体时,会引起与各化学物分别单独作用时完全不同的毒性反应。

在不同的时期和不同的学科中,联合作用一词具有不同的含义。早期曾认为联合作用就是不同效应的增加,并以“超额危险”作为效应的表达。Rothman 等(1988)提出四种不同的联合作用概念,即统计学的、生物学的、公共卫生学的和个体判别的联合作用。统计学上的联合作用是用数学模型描述两个或多个因素的相互关系。数学模型越符合生物学过程,预测的联合作用越准确。生物学上的相互作用是指两个或多个致病因子的交互效应。在一个多步骤的致病过程中,各因子可在同一阶段共同作用,也可分别在不同的阶段交替轮流地作用。公共卫生学中的联合作用,涉及人群中某一疾病发生的例数和每一有害因子的作用大小。例如,研究吸烟与石棉的联合作用,需要了解人群中同时接触这两种因素者的比例。假定对照人群(不接触石棉也不吸烟者)的肺癌发病率为 $1/1000$,吸烟人群的肺癌率为 $10/1000$;在接触石棉的人群中不吸烟者的肺癌率为 $3/1000$,吸烟者的为 $80/1000$ 。看上去似

乎两个因子的致癌危险性基本相同，因此有人会认为两者为独立作用。但是从公共卫生的角度来看，吸烟引起的肺癌的发病数同时取决于石棉暴露人群数。同样，石棉接触者的肺癌率也与群体中的吸烟人数有关。因此，总的肺癌发生率同时与这两个致癌因素相关。与公共卫生学的联合作用相对应，个体判别的联合作用是指在个体水平上，两个危险因素并存时的相互作用。例如，高血压患者服用避孕药，危险性会大得多。Rothman 等认为，在认识和评价联合作用的方法上存在分歧，原因之一是由于未能将这四种概念加以区分。

最早提出联合作用理论的是 Bliss，他于 1939 年提出三种联合作用类型，即相似联合作用（又称相加联合作用）、独立联合作用、协同和拮抗联合作用。相似联合作用是假定两种化学物可作用于同一受体系统，其效应为两者分别作用时的总和。独立联合作用是多种化学物作用于机体的不同靶部位，产生互不相同的效应。协同和拮抗联合作用是指两种化合物的效应分别大于或小于相加作用。

70 年代在研究水生物毒理学时，引入了浓度相加和反应相加的概念。前者是指混合物中各化学物均作用于同一生理系统并产生相同的效应时，所引起的剂量—效应关系。后者是指混合物中各化学物作用于不同的生物系统时，所产生的反应总和的相加。

目前相当多的文献中采用相加(addition)、超相加(supra-addition)和亚相加(infra-addition)的分类方法。超相加，即加强，反映两个相加的因素中有一个是活跃的($0+1=3$)，或两个都是活跃的($1+1=3$)。亚相加，即拮抗，指联合效应小于各化学物单独效应之和。

有的学者提出，按照联合作用的性质和程度，可以进行再分类。加强作用可再分为单向加强、双向加强和反应加强。拮抗作用可再分为单向拮抗、双向拮抗和反应拮抗。单向是指一种无活性化学物影响另一种活性化学物的效应，双向则是指两种活性化学物之间互相影响对方的效应。在相加作用中，又可再分为剂量相加

和反应相加。

世界卫生组织专家委员会 1981 年技术报告中所提出的分类法,仍是当前公认和普遍应用的方法。该报告认为,当有害因素危害机体时,可发生三类作用:

(1) 独立作用(Independent effect)——同时存在的有害因素以不同的作用方式产生效应。

(2) 协同作用(Synergistic effect)——总效应等于或大于各有害因素单独作用时的总和。它又分为:

(A)相加作用(addition)——总效应等于各有害因素单独作用时的总和;

(B)加强作用(potentiation)——总效应大于各有害因素单独作用时的总和。

(3) 拮抗作用(Antagonistic effect)——总效应小于各有害因素单独作用时的总和。

应当指出的是,分类术语通常是描述实际效应与预期效果之间的关系,而效应的性质往往与所暴露的剂量有关。在一个剂量水平上出现的某种联合作用,在另一剂量水平上不一定能见到。因此,无论是在实验中还是在流行病学调查中,必须设定和说明发生联合作用的具体条件。例如,在一种 Dorset 绵羊模型中,当血液内乙醇的浓度为 1~5% 时,可以加强亚硝酸胺和 α -萘酚等化学物的血液毒性;而在血液中浓度为 0.1~0.5% 时,却出现拮抗作用。许多致癌物的联合作用,在低剂量时多为相加作用,在高剂量时则为加强作用。此外,在目前情况下,分类及其亚分类尚未能在危害评价和实际管理工作中得到全面的应用。尽管如此,现行的分类方法及术语概念,对今后进一步研究多化学物联合作用的理论和防治工作,仍然是重要的和必需的基础。

第二节 联合作用的评价

对联合作用的定量评价可分为两大类:① 利用一定的概率

公式和剂量—反应关系进行分析;② 采用各种形式的理论模型和作图法进行评价,例如,等效线图解法。

一、联合作用分析

1. 独立作用

如果 A、B 两种化学物作用方式不同,联合作用时,可独立发挥作用。两者的联合阳性反应率是 A 与 B 分别原来反应率的相加,但不包括两者共同引起反应的重复部分,即

$$P_o = P_1 + P_2 - P_1 P_2 \quad \text{式(1)}$$

上式中 P_1 及 P_2 分别代表化学物 A 及化学物 B 单独作用时的阳性反应率, P_o 代表 A、B 同时或先后暴露时的预计阳性反应率。这一公式是由 Finney(1961)提出的。例如,化学物 A 的小鼠 LD_{50} 与化学物 B 的小鼠 LD_{50} 合并应用,如果 A 与 B 的作用机理不同,各自独立发挥作用,则 A 与 B 联合作用所致小鼠死亡率可预期为

$$P_o = 0.5 + 0.5 - (0.5)(0.5) = 0.75$$

如果有几种化学物各自独立地作用于机体时,它们联合作用所呈现的阳性反应率应当是

$$P_o = 1 - (1 - P_1)(1 - P_2) \cdots (1 - P_n) \quad \text{式(2)}$$

2. 协同作用

(1) 相加作用

假定 A、B 两个化学物的对数剂量—反应呈直线关系,A、B 的对数剂量—反应回归直线分别为

$$Y = a_1 + b \log X_1 \quad \text{式(3)}$$

$$Y = a_2 + b \log X_2 \quad \text{式(4)}$$

式中 Y 是反应率的概率单位, X 是化学物的剂量。如果以 R 表示 B 化学物对 A 化学物的相对效力,则 $R = \frac{X_1}{X_2}$, $RX_2 = X_1$,式(3)可改写成:

$$Y = a_1 + b \log(RX_2) \quad \text{式(5)}$$