

Biological Monitoring and Biomarker:
Basic Theory and Practice

生物监测和生物标志物

—— 理论基础及应用

(第二版)

主 编 沈惠麒 顾祖维 吴宜群

副主编 郑玉新 贾 光

北京大学医学出版社

X835

SHQ

C.2

生物监测和生物标志物

——理论基础及应用

(第二版)

Biological Monitoring and Biomarker: Basic Theory and Practice

主 编 沈惠麒 顾祖维 吴宜群

副主编 郑玉新 贾 光

北京大学医学出版社

SHENGWU JIANCE HE SHENGWU BIAOZHIWU
——LILUN JICHU JI YINGYONG

图书在版编目 (CIP) 数据

生物监测和生物标志物: 理论基础及应用/沈惠麒,
顾祖维, 吴宜群主编. —2 版. —北京: 北京大学医学
出版社, 2006. 11

ISBN 7-81116-069-2

I. 生... II. ①沈... ②顾... ③吴... III. ①生物
监测—研究生—教材②生物标志物—研究生—教材
IV. X835

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 117899 号

生物监测和生物标志物——理论基础及应用 (第二版)

主 编: 沈惠麒 顾祖维 吴宜群

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 暴海燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 26.25 字数: 669 千字

版 次: 2006 年 11 月第 1 版 2006 年 11 月第 1 次印刷 印数: 1-2000 册

书 号: ISBN 7-81116-069-2/R·069

定 价: 49.90 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

作者名单

(按撰写篇章顺序)

- 沈惠麒 北京大学公共卫生学院 教授
- 贾 光 北京大学公共卫生学院 教授
- 郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 研究员
- 吕姝清 北京大学公共卫生学院 教授
- 顾祖维 上海市疾病预防控制中心 研究员
- 吴宜群 中国疾病预防控制中心 研究员
- 冷曙光 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 副研究员
- 黄金祥 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 研究员
- 马文军 北京大学公共卫生学院 副教授
- 戴宇飞 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 副研究员
- 赵宗群 北京大学公共卫生学院 教授
- 李 斌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 副研究员
- 范雪云 华北煤炭医学院 教授
- 张 星 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 副研究员
- 李海山 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 博士研究生
- 周树森 北京大学公共卫生学院 教授
- 王天成 北京大学第三医院检验科 副教授
- 张雪艳 北京大学公共卫生学院 硕士研究生
- 殷浩文 上海市检测中心生物检测和生物技术实验室 教授级高级工程师
- 王慧安 上海市疾病预防控制中心 副主任医师
- 王 翔 北京大学公共卫生学院 博士研究生

序

翻阅了《生物监测和生物标志物——理论基础及应用》一书，我很爽快地答应了主编的邀请，欣然为之作序，理由如下：

该书的内容丰富多彩，理论知识深入浅出，实践指导详尽实用。既符合我国国情，又反映了国际前沿动态。不仅很好地把握住了科学前沿和发展趋势，适应预防医学生物监测的实际需求，有利于人才培养；同时创造了宽松自由的学术环境，比如增添了环境生态学方面生物监测的内容，旨在抛砖引玉，引来百家争鸣，更好地促进生物监测与生物标志物的发展，促进多学科的发展及更加广泛的应用。

主编沈惠麒教授、顾祖维研究员和吴宜群研究员，他们是我国劳动卫生生物监测和生物标志物研究的开拓者，至今依然潜心于该领域的研究，关注着该领域的发展。他们之所以点燃红烛精神，克服各种困难，再版这本书，一是学科发展的需要，二是我国开展该领域实际工作的需要。新版本的问世，是我国预防医学的一件大事。我对主编对事业执著的追求，参与再版的作者和工作者对工作高度的负责和辛勤劳动表示敬意，对他们所得成果表示衷心祝贺！特别令我感动的是顾祖维教授撰写的部分章节是在病重期间在病床上完成的。顾教授的这种敬业精神之珍贵是不能用笔墨描绘的。虽然新中国成立以来，我国卫生事业有了很大发展，国民的健康水平有了一定的提高，但是，在学科发展以及科技对决策的技术支撑方面尚不尽人意，与我们奋斗目标还有很大的差距。我国环境污染比较严重，慢性病、地方病、职业病、营养相关疾病的发病率、死亡率还比较高。生物监测与生物标志物的应用应该是一个新的技术增长点，也是学科发展的一个重要方面。相信该书新版本，能为促进上述问题的解决起到推动作用。也相信读者一定能从书中学习到自己感兴趣的知识，会发现这本书对自己的工作实践很有益，会有启发。

最后，我愿再次向参与该书再版的同志表示感谢，因为他们又做了一件有益于人民的事情。

中国工程院院士

中国疾病预防控制中心研究员

陈君石

2006年5月16日星期日于北京

前 言

我们编著的《生物监测理论基础及应用》一书问世已 10 年，由于该书内容新颖、写作严谨，深受同行们的欢迎，并由于内容实用而成为备受青睐的工具书。由于印数有限，无法满足需求，我们决定在原版的基础上增添更多更新的内容和技术手段而再版本书。

再版另一个更重要的动因是在这 10 余年里，生物监测无论在理论和实践方面都有很大的进展，特别是在生物标志物的理论和应用方面的发展尤为迅速。在第一版中我们主要围绕着劳动卫生工作领域，介绍了职业人群的生物监测。如今生物监测已扩展应用于与人民健康相关的许多领域，如维生素和微量元素的补给、地方病的防治、肿瘤的早期诊断、药物的安全使用等。环境保护领域中环境污染的监测、环境治理的评价和生态系统中的生物监测更是异军突起。仅考虑到上述罗列的生物监测的进展，本书有必要充实新的内容，进行修订再版。

在北京大学医学出版社的积极支持下，我们于 2005 年初启动了修订工作。再版时增添了生物标志物的基本概念和生物监测分子生物学基础新的理论知识，又开辟了生物监测与健康监护，生物监测与环境保护，生物标志物与药物和营养素的合理使用的新篇章。在化学物方面增添了近 10 年来受到重视的环境内分泌干扰物、各种新的农药等。使全书扩增为 7 篇 35 章及三个附录。原有章节也均充实了国内外的最新进展和实践经验，最后第七篇反映了我国生物监测标准研究的经验和成果，使全书更具系统性和实用性。

对修订的章节我们基本上聘请第一版执笔的专家教授负责，增补的部分聘请了年富力强从事生物监测的中青年专家教授承担并增设 2 名年轻的副主编，我们期望此书每隔一定时间能继续再版，愿他们通过参与本次的修订工作，将接力棒接过去。

先前第一版序作者为我国德高望重的预防医学专家刘世杰教授，不幸因病于 2002 年逝世，我们将以较高质量写好此书作为缅怀敬意。今次再版我们请到了学识渊博的陈君石院士在百忙中作序，他充分肯定了本书再版的作用和意义，使编者备受鼓舞。在此我们由衷地表示感谢。在编写过程中我们还得到了多方关怀。应特别感谢的是武汉科技大学医学院叶方力教授，他无私地提供了美国和德国最新版生物监测标准资料。感谢中国疾病预防控制中心的黄金祥研究员及时提供了我国最新的职业卫生生物监测质量保证规范，同时我们还感谢上海疾病预防控制中心的丁瑾瑜主任医师和洪琪老师，他们提供了大量有价值的信息和帮助。

由于国内外生物监测发展迅猛，虽然作者们尽力收集了有关最新文献，但难免还会挂一漏万。在本书完稿之际，我们愿与全国同道一起回顾过去，展望未来，为发展我国的生物监测而共同奋斗。生物监测涉及的学科面广，要求编者有渊博的知识、丰富的经验，但我们的水平有限，有不足之处恳请同行专家和广大读者批评指正。

（沈惠麒 顾祖维 吴宜群）

2006年6月15日于北京

一 版 序

由沈惠麒教授、顾祖维教授、吴宜群研究员等主编的《生物监测理论基础及应用》一书终于与读者见面了，作为一名老的预防医学工作者对于本书的出版深感欢欣鼓舞，在此特表衷心的祝贺。

生物监测工作在我国 50 年代初期业已开始，如铅中毒的最早诊断还没有尿铅标准值，当时除了依据临床症状外，主要用理疗用的紫外线灯照射接铅工人的尿样，在暗室里看粪卟啉排出的有无和多少，作为是否有铅中毒可能的重要参考指征，当时这只是作为职业中毒辅助诊断的特殊指标之一，还没有认识到这是“生物监测”。50 年代后期开始尿铅等的测定，但也是为诊断服务的。到 60 年代前半期，对苯接触者进行尿酚测定，开始了初期的生物监测，明确了尿酚测定只是反映苯的接触程度而与诊断无关。此后，1979 年和 1983 年两次全国劳动卫生与职业病学术会议召开时，不少专家根据国际上的发展趋势和我国实际工作需要，呼吁要大力加强和加速发展我国的生物监测工作。经过酝酿、筹备于 1985 年 10 月在劳动卫生与职业病学会下正式成立了生物监测学组。从成立学组以来的 10 年间，我国的生物监测工作有了十分明显的发展，工作的范围扩大了，对生物监测重要性的认识加深了，参加这一行列的人员增多了，因而广大的生物监测工作者也就必然要求有一本可供学习和参考应用的专门著作问世，缘于此，沈惠麒、顾祖维、吴宜群等同志就组织了 13 位老、中、青三结合的班子，编写了这本简明实用并有最新理论指导和可操作性的专著以满足广大读者的愿望。

本书共分五篇。第一篇生物监测概论是全书的理论基础，是阐述生物监测的许多基本概念、定义、范围和其他学科，工作之间的关系与联系以及如何获得可信、可靠的数据保证和在实际实施卫生监督中的应用。第二篇毒物的生物监测包括金属，非金属，芳香烃和芳香烃的硝基、氨基化合物，卤代烃，农药共六大类 21 种毒物，每种毒物又都按其理化性质、可能的职业和非职业接触、监测指标及测定方法、评估等项的介绍，对实际应用有重要的参考作用。第三篇是过去不太被看重的接触粉尘及物理因素人员的生物监测，内容包括测定指标、方法及评估，相信这对我国为数众多的接尘和接触物理因素的劳动者，进行生物监测会有新的启示和帮助的。第四篇职业危害特殊效应的生物监测是近十几年来新纳入生物监测范围的项目，本篇内容包括遗传、生殖、免疫三类毒性效应生物监测和 DNA、蛋白加合物，还有巯基尿酸以及对某些毒物易感性的生物监测。将这些新项目集中于此，有助于对这方面工作应用的开展起到有利的推动作用，相信随着今后新技术的不断开发，本篇内容还会进一

步增加与充实。第五篇生物监测标准是实施卫生监督的重要依据，无论是检测方法或职业接触生物监测限值的研制都必须遵从一定的法定程序，在参照国外标准的同时，还必须考虑我国国情和可行性，因此这种研制就更具有重要的理论与实践意义。

本书不仅对于卫生专业和从事临床医疗（包括职业病临床及其他各科）以及基础研究等医学领域的同志有所裨益，同时对于相邻学科如劳动安全技术、企业管理等专业人员也都有参考价值，故愿在此做一推荐。

北京医科大学公共卫生学院 名誉院长、教授
中 华 预 防 医 学 会 副 会 长

刘世杰

中国劳动保护科学技术学会 名誉理事长
中华劳动卫生与职业病学会 名誉主任委员

一 版 前 言

传统上通过制订职业环境空气中有毒物质的最高容许浓度预防化学物的过度接触，以保护职工健康。因此，长期以来监测空气中化学物的浓度作为评价职工接触化学物的主要手段。这种监测方法只考虑了呼吸道接触，即使对呼吸道为主侵入机体的化学物，它也不能反映接触者真实的摄入量。这些缺陷激励人们寻求评价接触的生物学方法，这是生物监测应用于劳动卫生的起因。最早仅用于少数毒物如铅和一氧化碳。在 60 年代初，国际上生物监测受到普遍重视，发展到 80 年代初它已成为独立的学科。我国生物监测在劳动卫生中的应用的研究也迅猛发展。近 10 多年来，生物监测的概念不断更新、工作范围逐渐扩大、内容日益丰富、方法推陈出新，因此很有必要对其近期进展加以归纳总结，编写一本生物监测的专著已成为学科发展的需要。

我们约请北京医科大学公共卫生学院、中国预防医学科学院劳动卫生研究所和上海市劳动卫生职业病防治研究所长期从事生物监测的 13 位专家教授为本书撰稿。全书分为五篇 22 章及三个附录，系统论述了生物监测的基本理论和概念，阐述了质量保证问题，介绍了我国常见毒物的生物监测，对粉尘、物理因素和职业危害特殊效应的生物监测也作了专门讨论，最后两章反映了我国生物监测标准研究的经验。本书可作为高等医学院校生物监测的培训教材，也是卫生防疫机构、劳动保护、环境保护等专业人员进修的必备读物。

在编写过程中得到了上述编写单位领导的大力支持。我国德高望重的预防医学专家刘世杰教授为本书作序。刘世杰教授是 1985 年成立我国劳动卫生职业病学会生物监测学组的发起人之一，他主张化学检验专业人员与卫生医师应密切结合共同发展生物监测，我国生物监测工作者正朝着这个方向努力。著名的领导卫生学专家张书珍教授不辞辛劳地对本书的主要章节作了认真审阅，我们在此一并表示衷心感谢。本书在编写和出版过程中曾得到北京医科大学协和医科大学联合出版社的同志们热情指导和帮助，特此致谢。

吴家豪主任技师和鲁长豪教授为发展我国的生物监测方面作出了一定的贡献，他们不幸因病逝世，对我们的事业是个重大损失，同道们将永远缅怀他们。

由于国内外生物监测文献之多，虽然作者尽力收集有关文献，但难免还会挂一漏万。鉴于线引林研究员主编的《生物材料中有毒物质分析方法手册》一书对许多生物监测指标的检测方法已作详细介绍，因此本书中涉及有关检测方法请参阅该书，本书不再重述，对其他有

些检测方法也采取了请读者参见原始文献的办法以节省篇幅，这样可能会给读者带来一定的不便。在本书完稿之际，我们愿与全国同道一起回顾过去，展望未来，为发展我国的生物监测而共同奋斗，期望本书对此能起到促进作用。生物监测涉及的学科面广，要求编者有渊博的知识、丰富的经验，但我们的水平有限，有不足之处恳请同行专家和广大读者批评指正。

本书为国家自然科学基金、教委博士点基金科研资助项目。

(沈惠麒 顾祖维 吴宜群)

1996 年 春节

目 录

第一篇 生物监测与生物标志物理论基础

1	生物监测的基本概念	(3)
1.1	基本概念与任务	(3)
1.2	生物监测的目的和定义	(3)
1.3	生物监测的特点及重要性	(6)
1.4	生物监测的类别	(8)
1.5	进行生物监测所必备的基础知识	(8)
1.6	生物监测程序	(10)
1.7	结果的评价	(10)
1.8	生物监测标准	(10)
1.9	结语	(12)
2	生物标志物的基本概念	(14)
2.1	生物标志物的定义	(14)
2.2	生物标志物的分类和应用	(15)
2.3	生物标志物的选择	(17)
3	生物监测的化学基础	(19)
3.1	水溶液的酸碱性和 pH 值	(19)
3.2	化学键和分子	(21)
3.3	催化剂和酶	(24)
3.4	氧化和还原	(26)
3.5	自由基的概念	(27)
4	生物监测的生物学基础	(29)
4.1	概述	(29)
4.2	毒物的吸收、分布、代谢和排泄	(29)
4.3	毒物动力学	(33)
4.4	毒物对机体的作用	(34)
4.5	正常参比值	(36)
4.6	动物实验资料的应用	(36)

4.7	结语	(37)
5	生物监测的分子生物学基础	(38)
5.1	遗传易感性分子生物学标志物	(38)
5.2	遗传效应修饰的实例	(42)
5.3	基因多态性在健康效应研究中的价值	(43)
5.4	职业有害因素和遗传效应修饰研究的建议	(44)
5.5	环境基因组研究在我国职业医学中的概况	(45)
5.6	蛋白质组学及其研究技术的应用	(47)
6	生物监测的质量保证	(49)
6.1	样品的采集	(49)
6.2	实验室的基本要求	(50)
6.3	实验室内质量控制	(52)
6.4	实验室间质量控制—能力验证	(55)
6.5	数据处理与结果报告	(55)
7	生物监测的数据库和生物样品库	(59)
7.1	数据库	(59)
7.2	生物样品库	(60)
7.3	标准物质数据库	(60)
7.4	人群血清或尿中环境污染物含量参考	(61)

第二篇 环境与职业危害特殊效应的生物监测及生物标志物

8	遗传毒性效应	(65)
8.1	常用的遗传毒性效应监测方法	(65)
8.2	可能用作遗传毒性效应监测的方法概述	(74)
8.3	监测遗传毒性效应时的注意事项	(75)
9	癌基因、抑癌基因突变和抑癌基因启动子区甲基化	(78)
9.1	概述	(78)
9.2	癌基因和抑癌基因突变	(78)
9.3	抑癌基因启动子区甲基化的改变	(81)
9.4	癌基因和抑癌基因突变和抑癌基因甲基化与肿瘤危险度评价	(83)
10	DNA 加合物	(86)
10.1	DNA 加合物测定方法概述	(86)
10.2	DNA 加合物作为生物监测的指标	(87)

10.3	尿中 DNA 加合物的监测	(90)
10.4	应用中须注意和尚待研究的问题	(90)
11	蛋白加合物	(92)
11.1	血红蛋白加合物	(92)
11.2	白蛋白加合物	(96)
12	巯基尿酸	(98)
12.1	概述	(98)
12.2	硫醚	(100)
12.3	巯基尿酸	(101)

第三篇 生物监测在环境医学与职业医学中的应用

13	生物监测在环境与职业医学中的应用概述	(111)
13.1	生物监测在环境医学中的应用	(111)
13.2	生物监测在职业医学中的应用	(112)
14	无机化合物的生物监测	(115)
14.1	铅	(115)
14.2	汞	(119)
14.3	镉	(123)
14.4	铬	(126)
14.5	非金属的生物监测	(128)
14.6	一氧化碳	(133)
14.7	二硫化碳	(136)
14.8	氟及其无机化合物	(139)
15	有机化合物的生物监测	(143)
15.1	正己烷	(143)
15.2	苯	(145)
15.3	甲苯	(150)
15.4	二甲苯	(153)
15.5	苯乙烯	(155)
15.6	萘	(159)
15.7	硝基苯	(160)
15.8	三硝基甲苯	(162)
15.9	甲醇	(165)

15.10	乙醇	(167)
15.11	三氯甲烷	(169)
15.12	三氯乙烯	(171)
15.13	氯乙烯	(175)
15.14	甲苯二异氰酸酯	(180)
15.15	甲醛	(181)
15.16	二甲基甲酰胺	(183)
16	农药的生物监测	(190)
16.1	有机磷酸酯类	(190)
16.2	氨基甲酸酯类	(195)
16.3	拟除虫菊酯类	(197)
16.4	五氯酚	(198)
16.5	二硝基邻甲酚	(200)
17	环境内分泌干扰物的生物标志物	(203)
17.1	DDT	(203)
17.2	多氯联苯	(204)
17.3	二噁英类物质	(206)
17.4	己烯雌酚	(208)
18	物理因素的生物监测	(210)
18.1	高温	(210)
18.2	噪声	(212)
18.3	局部振动	(215)
18.4	射频辐射与微波	(217)
18.5	电离辐射	(218)

第四篇 生物标志物与健康监护

19	健康监护的基本概念	(223)
19.1	定义	(223)
19.2	健康监护的目的和作用	(223)
19.3	健康监护的主要内容	(223)
19.4	我国对职业性健康监护的要求	(224)
20	神经系统的生物标志物	(226)
20.1	概述	(226)

20.2	神经系统生物标志物·····	(228)
20.3	结语·····	(234)
21	呼吸系统毒性生物标志物·····	(237)
21.1	概述·····	(237)
21.2	呼吸系统常见损伤·····	(237)
21.3	呼吸系统生物标志物·····	(237)
22	血液系统生物标志物·····	(244)
22.1	概述·····	(244)
22.2	血常规分析·····	(245)
22.3	贫血生物标志物·····	(246)
22.4	白细胞毒性生物标志物·····	(249)
22.5	出血性疾病生物标志物·····	(249)
22.6	恶性变生物标志物·····	(250)
23	肝脏毒性生物标志物·····	(251)
23.1	概述·····	(251)
23.2	肝细胞损害标志物·····	(251)
23.3	分泌和排泄功能标志物·····	(253)
23.4	合成功能标志物·····	(255)
23.5	代谢功能标志物·····	(256)
23.6	肝纤维化和硬化标志物·····	(257)
23.7	结语·····	(258)
24	肾脏毒性生物标志物·····	(259)
24.1	概述·····	(259)
24.2	尿常规分析·····	(259)
24.3	肾小球滤过功能标志物·····	(260)
24.4	尿蛋白标志物·····	(261)
24.5	尿酶标志物·····	(264)
24.6	其他标志物·····	(266)
25	生殖系统毒性作用生物标志物·····	(268)
25.1	生殖系统毒性作用的概念·····	(268)
25.2	男性生殖毒性作用的生物标志物·····	(268)
25.3	女性生殖毒性作用的生物标志物·····	(276)