

HUANJING ZHIAIWU WEIHAI DE
YUFANG YU GANYU

环境致癌物危害的 预防与干预

张积仁 李纪强 主编



化学工业出版社

TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系 (E)

环境致癌物危害的 预防与干预

张积仁 李纪强 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书由浅入深地对环境致癌物及危害进行了系统阐述,并提出科学、实用的防护干预方案,以供广大读者及科研工作者参阅。本书主要内容如下:环境致癌物的发现、分类、认定、检测、作用机制、暴露因素及生物标记物等;环境致癌物危害的零级防护及其他具体措施简介;环境致癌物对人体健康的危害及治疗方案,包括组织器官和生命大分子损伤、急性中毒诊断及治疗、低剂量暴露对慢性疾病发生发展的影响等;接触环境致癌物后的干预方案研究,包括生活方式干预、双膜靶向干预排毒技术、中医药干预方式等;环境致癌物及危害相关数据库的简介。

本书可供从事环境医学和预防医疗的读者参考,还可作为相关专业学生的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

环境致癌物危害的预防与干预/张积仁,李纪强主编.—北京:化学工业出版社,2018.5

ISBN 978-7-122-31841-1

I. ①环… II. ①张… ②李… III. ①致癌因素-致病环境因素-研究 IV. ①R730.231

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第058936号

责任编辑:杨燕玲 王金生

文字编辑:向东

责任校对:宋夏

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:中煤(北京)印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张24³/₄ 字数631千字 2018年8月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888

售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:128.00元

版权所有 违者必究

主编简介

张积仁

南方医科大学教授、博士生导师，广东省靶向肿瘤干预与防控研究院院长。主要从事肿瘤分子免疫与靶向防治的研究与临床。曾在国内率先开展氩氦刀经皮靶向治疗肿瘤技术，提出 TE-PEMIC 慢病绿色预防新理念和技术体系。研究的成果曾经获得国家、军队和广东省科技进步二等奖，获得国家发明专利 60 余项。为“全国百名医学中青年科技之星”“解放军科技新星”和政府特殊津贴获得者。担任国际冷冻外科学会理事，国际肿瘤标志学会科学委员会顾问，国际靶向治疗学会副主席，第 1~5 届国际靶向治疗大会主席，第 6 届解放军肿瘤学会主任委员，中华医学会第 6 届肿瘤学分会常务理事，中国细胞生物学学会第 8 届常务理事，第 1~2 届中国生物医学工程学会理事、肿瘤靶向治疗分会主任委员，第 1~2 届中国抗癌协会微创专业委员会副主任委员，中华预防医学会肿瘤与控制委员会委员，第 1~2 届广东省细胞生物学学会理事长，中华冷冻治疗学会理事长，第一届中国医学促进会分子保健分会主任委员，全国卫生产业企业管理协会预防医疗分会主任委员，中国民间中医药研究开发协会肿瘤靶向防治分会主任委员，广东省肿瘤靶向干预与防控学会理事长。



李纪强

南方医科大学珠江医院肿瘤中心副主任医师。南方医科大学肿瘤学博士。广东省肿瘤靶向干预与防控学会副秘书长；广州抗癌协会头颈肿瘤专业委员会委员；中国医学促进会分子保健分会营养医疗专业委员会副主任委员。2015 年在台湾中山医科大学进修学习。主持或参加国家自然科学基金、广东省自然科学基金等多项课题，在国内外杂志上发表论文近 20 篇。



编写人员名单

主 编

张积仁 李纪强

副主编

彭志通 张维森 岑东芝 蔡 睿 Karin Voit Bak

编写人员

(排名不分前后)

Karin Voit Bak Enedelia Flora Castillo Iryna Pustynnikava Marco Palapia Richard Ptraule

蔡 睿	岑东芝	常承瑜	陈 洁	董欣敏	傅世林	黄 莉	黄东兰
黄俊鹏	李纪强	李许锋	廖 阳	卢苏萍	彭志通	任来阳	孙 瑶
唐 明	王建宇	王金婷	王进京	王兴国	王雄文	吴 婧	吴晓聪
阳 帆	张积仁	张洁霞	张玲燕	张维森	张园园	赵乙木	郑海清

前言

环境污染可能引发全球性的健康危机是近些年来人们一直持续关注的公共议题。随之，环境医学、预防医学、分子医学、生物技术和公共健康管理不断进步，各种环境污染物及其在人体内残留、蓄积可能引发的代谢、功能、生理病理机制的研究越来越深入。其中环境中致癌物质的研究，已经成为各国环境医学和预防医学研究的重点。控制环境污染，提高人民健康水平是世界卫生组织及各国政府积极倡导和推动的卫生战略任务。因而科学认识和理解环境中的致癌物质的危害，积极推广应用环境污染物预防干预的先进技术，是目前大健康产业关注的重点。

如何预防和干预环境致癌物对人体的危害，让生命远离疾病？在广东腾湃健康产业集团总裁郑静芬女士的资助和推动下，广东省靶向肿瘤干预与防控研究院在国内外积极倡导和提出 TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系，并将环境致癌物的检测、评估和干预作为慢病预防医疗的重大任务推动实施。

为更好地普及环境污染致病物质的预防和干预技术，服务于癌症预防，广东省靶向肿瘤干预与防控研究院组织专家学者，结合国内外文献，在本书中对环境致癌物的发现、分类、认定、检测、作用机制、暴露因素及生物标志物等进行了初步阐述；对环境致癌物急慢性暴露对人体的损害及对疾病发生发展的影响进行了相关综述分析；特别提出和强调了环境致癌物零级预防的重要意义；介绍了相关环境致癌物干预技术及其进展；汇集了部分环境致癌物相关数据库资料。

由于编著时间仓促，加之环境医学、预防医学和慢病风险防控生物技术发展迅速，书中难免存在不足之处，敬请读者批评指正。

编者

2017.10

目 录

第一章 环境致癌物概述 / 1

第一节 简述	1
一、化学致癌物的发现历史	1
二、物理致癌物的发现历史	2
三、生物致癌物的发现历史	4
第二节 IARC 发布的致癌物分级	6

第二章 环境致癌物的分类 / 9

第一节 按活化需要不同分类	9
一、直接致癌物	9
二、间接致癌物	10
第二节 按致癌危险性不同分类	12
第三节 按遗传毒性不同分类	12
一、遗传毒性致癌物	12
二、非遗传毒性致癌物	12
三、未确定遗传毒性致癌物	13
第四节 其他分类	13

第三章 环境致癌物的认定程序 / 15

第一节 动物试验	15
一、哺乳动物短期致癌试验	15
二、哺乳动物长期致癌试验	17
三、转基因动物的致癌研究	19
第二节 流行病学调查	20
一、研究目的	20

二、基本组成	20
--------------	----

第四章 环境致癌物的检测方法及标准 / 23

第一节 辐射的检测方法及标准	23
一、个人剂量检测	23
二、X- γ 辐射剂量测量	23
三、 γ 能谱测量	24
四、氡及其子体测量	25
五、中子活化分析原理	25
六、样品总 α 总 β 放射性的测量	26
七、工作场所表面污染监测	28
第二节 重金属的检测方法及标准	29
一、重金属检测方法简介	29
二、环境中重金属的检测	30
三、食品中重金属的检测	39
第三节 化合物的检测方法及标准	46
一、三氧化硫和硫酸	46
二、苯	47
三、氯乙烯	50
四、甲醛	51
第四节 农药的检测方法及标准	54
一、农药在农业生产中的应用地位及农药检测的必要性	54
二、农药的主要检测方法	54
三、国内外对农药的检测方法	60
四、我国农药的检测方法及标准	73
第五节 大气微粒的检测方法及标准	87
第六节 生物致癌物的检测方法及标准	88

第七节 检测技术	90
一、原子吸收光谱法	90
二、原子荧光光谱法	92
三、色谱法	92

第五章 环境致癌物致癌的分子机制 / 95

第一节 癌基因	95
第二节 抑癌基因	100
第三节 DNA 修复	102
第四节 细胞凋亡	104
第五节 信号转导	106
第六节 细胞周期	108
第七节 遗传学与表观遗传学、 DNA 甲基化	110
第八节 DNA 加合物及检测方法	112
第九节 重金属暴露及其致癌的分子机制	115
第十节 农药暴露导致细胞损伤的分子机制	121

第六章 环境致癌物的暴露因素 / 127

第一节 辐射暴露因素	127
一、紫外线	127
二、电磁辐射	130
三、电离辐射	132
第二节 重金属暴露因素	134
一、砷	134
二、汞	136
三、镉	137
四、铅	140
五、铬	142
六、镍	144
七、其他	146
第三节 致癌化合物暴露因素	148
一、亚硝胺类	148
二、氨基偶氮类	156
三、植物毒素类	158
四、其他	159
第四节 农药暴露因素	160
一、农药的特性及危害	160
二、农药暴露的途径	162
三、农药暴露评估	163
四、农药暴露的致癌性	164
第五节 生物致癌物暴露因素	165
一、病毒	165

二、幽门螺杆菌	181
三、黄曲霉毒素	185
四、寄生虫	188

第七章 环境致癌物生物标志物及检测技术 / 191

第一节 生物标志物概述	191
一、生物标志物的定义	191
二、生物标志物分类：暴露标志物、效应 标志物、易感标志物	191
三、环境致癌物生物标志物监测的意义	192
第二节 生物标志物检测技术	192
一、环境致癌物易感标志物检测技术	192
二、环境致癌物效应标志物检测技术	197

第八章 环境致癌物的零级预防 / 201

第一节 环境污染的挑战与零级预防的意义	201
第二节 法律体系	206
第三节 行政监管	211
第四节 儿童防护	230
第五节 环境医学与预防医疗教育	232
第六节 公众环保意识和责任感	233
第七节 绿色环保组织	233

第九章 环境致癌物的防护 / 237

第一节 环境致癌物知识普及	237
第二节 致癌物质检测民用化	238
第三节 具体防护措施	238
一、电离辐射暴露的防护	238
二、重金属暴露的防护	239
三、致癌化合物暴露的防护	239
四、农药暴露的防护	240
五、大气微粒暴露的防护	241
六、生物致癌物暴露的防护	241

第十章 环境致癌物对人体功能的影响 / 245

第一节 生理代谢功能分析	245
--------------------	-----

一、骨代谢及调节因素检测	245
二、代谢综合征评估	246
三、肝脏功能分析	247
第二节 内分泌系统分析	249
一、精神激素健康评估	249
二、促肾上腺皮质激素及相关肽测定	249
三、肾上腺皮质压力分析	250
四、性腺激素检测	250
五、甲状腺激素检测	251
六、生长激素分析	251
第三节 营养状况分析	251
一、氨基酸平衡性分析	251
二、抗氧化维生素分析	252
第四节 免疫系统分析	252
第五节 食品添加物过敏原分析	253
第六节 肾脏功能检测	254
一、肾小球功能检测	254
二、近端肾小管功能检测	254
三、肾小管排泌功能检测	255
四、远端肾小管功能检测	255
五、肾小管性酸中毒检测	255
第七节 抗氧化功能分析	255
一、抗氧化酶检测	255
二、DNA/RNA 损伤	255
三、蛋白质氧化损伤	256
第八节 环境毒素系统检测	256
一、环境激素系列：增塑剂/防腐 剂/清洁剂	256
二、重金属离子检测	256
三、致癌物大分子螯合物的检测	258
第九节 恶性肿瘤的实验检测	258
一、肿瘤标志物的检测	258
二、恶性肿瘤的常用基因检测	258

第十一章 环境致癌物急性暴露相关疾病的诊断与治疗 / 261

第一节 放射性损伤的诊断与治疗	261
第二节 重金属中毒的诊断与治疗	265
第三节 致癌化合物中毒的诊断与治疗	268
第四节 农药中毒的诊断与治疗	269
第五节 硅沉着病等职业病的诊断与治疗	273

第六节 生物致癌物导致疾病的诊断与治疗	274
---------------------------	-----

第十二章 低剂量环境致癌物暴露可以引发多种疾病 / 281

第一节 低剂量重金属暴露可引发慢性病	281
一、重金属暴露与肥胖	281
二、重金属暴露与心血管系统疾病	281
三、重金属暴露与糖尿病	283
四、重金属暴露与神经系统疾病	284
五、重金属暴露对妇女儿童的影响	285
六、重金属暴露与自身免疫病、皮肤疾病	286
第二节 低剂量农药暴露可引发多种慢病	287
一、农药暴露可导致神经退行性病变 及神经行为障碍	287
二、环境中超微农药颗粒是心肌梗死 等心脑血管疾病的隐形杀手	288
三、农药可导致自身免疫性疾病的发生	290
四、农药可导致糖尿病等内分泌疾病 的发生发展	290

第十三章 接触致癌物质后的干预方法 / 293

第一节 营养干预	293
第二节 免疫功能干预	295
第三节 代谢解毒功能干预	302
第四节 抗氧化功能干预	304
第五节 肠屏障功能障碍干预	306
第六节 双膜靶向干预排毒技术	306
一、双膜靶向干预排毒技术的原理	306
二、双膜靶向干预排毒技术的作用	308
三、双膜靶向干预排毒技术在环境医学中的 应用	308
四、双膜靶向干预排毒技术在其 他疾病上的应用	309
五、双膜靶向干预排毒技术的适 应证与禁忌征	309

第十四章 环境致癌物中医药干预 / 313

第一节 中医肿瘤病因学	313
-------------------	-----

一、内伤病因	313	五、毒性物质与健康和环境数据库	323
二、外源病因	314	六、急性毒性数据库	323
第二节 中医肿瘤发病学	314	七、化学品材料安全数据表 (MSDS)	323
一、邪正与发病	315	八、化合物结构-毒性数据库 (TOPKAT)	324
二、体质与发病	315	第二节 环境致癌物高危人群数据库	325
三、精神情志与肿瘤发病	315	一、美国国家肿瘤研究所 (NCI)	325
四、自然环境与肿瘤发病	315	二、我国台湾省建成全球首个单一癌症 的基因变异数据库	325
第三节 中医治法治则与环境致癌物 中医药干预	316	三、加利福尼亚大学开放了肿瘤 基因组数据库	325
一、中医防病治病的原则	316	四、英国将建立世界最大的肿瘤 患者数据库	326
二、环境致癌物中医药干预	316	五、肿瘤基因表达谱项目	326
第十五章 环境致癌物信息网络数据库 构建 / 319		六、基因表达 NCBI 的基因表达数据库	326
第一节 环境致癌物数据库	319	七、癌症基因组剖析计划 (CGAP)	327
一、国际癌症研究机构 (IARC)	319	八、癌症生物医学信息网络 (caBIG)	328
二、化合物毒性相关系列数据库	320	九、中国肿瘤防治数据库	329
三、致癌潜因数据库 (CPDB)	322	第三节 国外组织标本库发展的启示	329
四、中国食品安全资源数据库	322		

各章节参考文献 / 333

附件 1 IARC 公布的致癌物分级分类表	357
附件 2 TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系	378

第一章

环境致癌物概述

第一节 简 述

20 世纪 50 年代早期, 约翰·希金森 (John Higginson) 医生提出不同于以往的癌症发病观点, 认为大多数癌症的病因不是遗传因素, 而是环境因素^[1]。他使用“环境”一词, 意思是指总的环境: 环境是指周围的环境, 而且是一切作用于人的环境, 包括呼吸的空气、居住的条件、所在社区的农业劳动习惯、社会文化活动、社会上的条件、接触到的化学物质以及饮食等。他的观点使人们认识到大多数癌症的发生是由环境引起的, 而不是遗传的, 因此, 使预防癌症成为可能。

1960 年, 伦敦大学的 E. Boyland 教授根据当时的流行病学资料, 观察到在 1960 年挪威男性肺癌是苏格兰的 1/5, 而苏格兰人和挪威人在遗传上极为相近, 因此, 推测癌症发病的差别在于环境因素, 提出“人类癌症 80% 是由环境致癌物引起的”观点。纽约医学院病理科研究组教授威斯伯格 (J. H. Weisburger) 认为, “从流行病学、对移民的研究及从职业卫生中得到的数据表明, 80%~90% 的人癌是由环境因素引起的”。正是因为强调了环境是大多数癌的病因, 所以环境致癌论者认为改善环境或者避免接触环境致癌物能够减少癌症的发生。

环境致癌物 (environmental carcinogen, environmental carcinogenic substance) 指环境中有致癌作用的物质, 主要是被国际癌症研究机构 (IARC) 认证的, 在环境中广泛存在着的对癌症发病有诱发和诱导作用的物质。环境致癌物的确认和发现是一个动态过程, 和人们的认识过程密切相关。按照致癌物的性质, 目前一般把环境致癌物分为化学致癌物、物理致癌物以及生物致癌物。

一、化学致癌物的发现历史

化学致癌物指能引起动物和人类肿瘤、增加其发病率或死亡率的化合物。现在已知诱发癌症的化学物质已有一千多种, 包括天然的和人工合成的, 日常所见的有以下几种。

① 多环烃类。如煤焦油、沥青、粗石蜡、杂酚油、葱油等, 这些物质中含有 3,4-苯并芘, 是一种重要的致癌物质, 烟草中的含量也不少。

② 染料。如偶氮染料、乙苯胺、联苯胺等, 均有较强的致癌作用。

③ 亚硝胺。在自然界存在的数量较少, 但通过细菌的作用, 在人体内可以合成大量的亚硝胺, 是消化系统癌症的重要致癌物质。

④ 霉菌毒素。是某些霉菌的代谢产物，可以致癌，如黄曲霉毒素等。

⑤ 其他无机物。如镉、铅、砷、铬、镍等及其相关化合物等均有致癌作用。

人类对化学致癌物的认识，伴随着近代化学工业的迅速发展而逐步深入。数以万计的化学合成品（诸如农药、医药、食品添加剂、塑料制品等）如潮水般地涌入人类生活的各个方面，在给人类社会带来了巨大的物质财富和生活便利的同时，也给人类健康带来了意想不到的威胁。

18 世纪后期，人类首次发现接触外源化学物可以致癌。1774 年，英国外科医师 Pott 注意到从童年起就从事打扫烟囱工助手工作的少年，其中一些人成年后在阴囊部常发生经久不愈的溃疡，病理证实为癌变，从而提出了阴囊癌与职业化学物质接触的关系^[2]。后来的研究又发现，接触非精制矿物油的纺纱工人易患阴囊癌，接触用作抗氧化剂的芳香胺的纺织染料和橡胶业从业男性易患膀胱癌。1895 年，德国莱恩（Rehn）报道了染料生产工人由于接触芳香胺类化学物质而致膀胱癌。1918 年，Yamagiwa 和 Ichikawa 首次详细报道了有实验依据的化学物致癌，反复将煤焦油用于家兔的耳朵可导致皮肤癌^[3]。几年后，Kennaway 和 Leitch 验证了这个发现，并证实了将煤灰、其他类别的焦油（如乙炔或异戊二烯）和某些热的矿物油用于小鼠和家兔有类似的致癌作用。但因为大鼠皮肤对煤焦油致癌不敏感，不少学者用大鼠做实验均未成功。到 1938 年黑潘（Heuper）才成功地在狗的实验中证实了乙萘胺致膀胱癌。芳香胺在鼠中只引起肝癌、肠癌和皮肤癌，而不是膀胱癌。1953 年，英国凯思通过大规模的流行病学调查，确定了联苯胺、乙萘胺、甲萘胺是人的致癌物。20 世纪中期，人们越来越关注人类癌症发病与接触化学物质的相关性。

截至 20 世纪 50 年代，为人所知的癌症病因都与工作场所接触的化学物质有关。这使人们相信大多数人类癌症都是由环境中的化学物质引起的。例如，Hueper 观察到肺癌的增长率与工业和机动化运输的显著增长相吻合，且与工业致癌产品以及它们排出的污物和废气释放到工作场所和大气中有关^[4,5]。然而，Wynder 和 Doll 稍后证明肺癌在男性中明显增加的主要原因是长期吸烟和接触香烟烟雾^[6]。美国 1989 年的资料表明，90% 的男性肺癌死亡归因于吸烟。35~64 岁吸烟者与非吸烟者相比，肺癌死亡的相对危险性：经常吸烟者男性 22.36、女性 11.94，曾经吸烟者男性 9.36，女性 4.69。这就是说，对男性经常吸烟者而言，其患肺癌死亡的危险程度比非吸烟者要高出 22.36 倍，女性危险性较低的主要原因是吸烟史较短^[7]。进一步研究发现，吸烟不仅同肺癌相关，而且与口腔癌、喉癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌等密切相关。

与此同时，随着工业发展和环境致癌物暴露状况加重，预防医学开始专注于化学致癌物致病机制的研究。以重金属与肿瘤发生的相关性研究为例，生物医学数据库文献检索统计数据显示，自 20 世纪 70 年代到 2016 年 5 月，重金属与肿瘤相关研究显著增多，尤其是在 1991 年之后，相关研究在逐年地迅速增加（图 1-1）。

二、物理致癌物的发现历史

人类对某些物理因素致癌的认识已有近百年的历史。到目前为止，已经肯定的物理致癌因素主要有电离辐射、紫外线辐射和某些矿物纤维等。各种形式的辐射已成为最主要的威胁，包括来自日光、电力线、家用电器、移动电话和自然发生的放射性气体的辐射。研究认为，辐射所致癌症大约占全部癌症死亡的 2%。就人类肿瘤的总负荷而言，物理致癌因素的重要性可能远远小于与生活方式有关的化学因素，如吸烟等。这些物理因素之所以成为与人类癌症有关的危险因素，常常是由于人民不适当的生活和生产活动所造成的。

物理性致癌物的发现同样是一个逐步的过程。1895 年 11 月，德国物理学家伦琴在实验

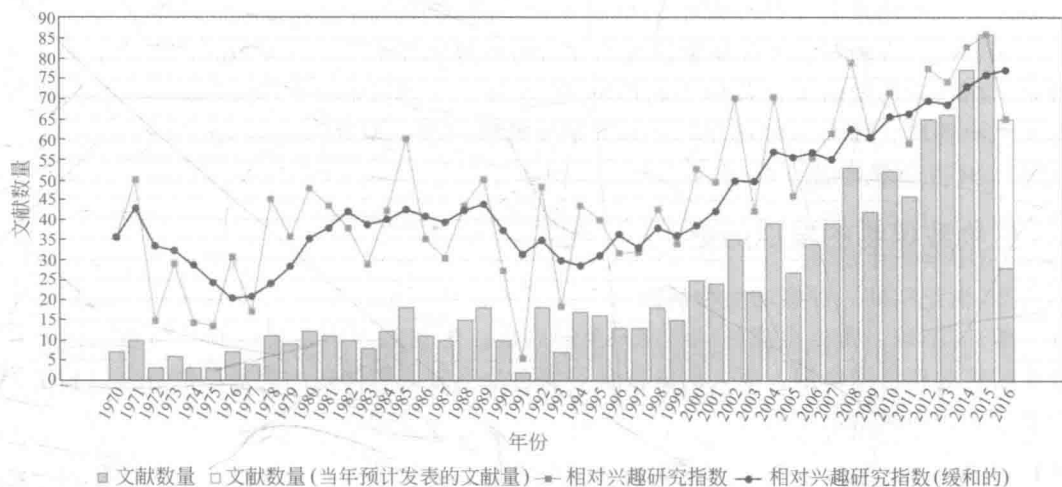


图 1-1 生物医学数据库 1970~2016 年间重金属与肿瘤相关研究文献统计

中偶然发现了具有穿透能力的 X 射线。3 年之后，居里夫妇首次从沥青矿中提炼出天然放射性元素镭。科学家的伟大发现为人类开辟了科学史的新纪元，放射医学家开始用 X 射线诊断疾病，用镭盒、 ^{60}Co 来治疗肿瘤，从而挽救了成千上万患者的生命。不幸的是，就在 1899 年，由于当时对射线损伤及防护知之甚少，研究放射的一位科学家手部发生了放射性皮肤癌，并于 1902 年做了截肢手术，自此人们对放射致癌有所认识。同样不幸的是，被誉为“镭的母亲”并两度获诺贝尔奖的居里夫人因长期接触放射性元素，在 60 多岁便因患白血病而辞世。这些事实促使人们去探索肿瘤的物理病因，并进一步认识到电离辐射的致癌作用。

1945 年 8 月，被称为“小男孩”和“胖子”的两颗原子弹袭击了日本广岛和长崎两座城市，直接死亡人数达 20 余万，幸存者中至今肿瘤发生率和死亡率仍比对照组高。1950~1978 年对 28 万幸存者进行了随访，结果显示，幸存者在 28 年间死于白血病的 387 例，比对照人群多 101 例；死于其他肿瘤的 10421 例，比对照人群多 336 例，每年死于肿瘤者增加 6.6 例/10 万。白血病发生率在原子弹袭击 3 年后开始增加，1951 年达到高峰。而后相继证明甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、骨癌、肠癌、皮肤癌的发病率增高与原子弹辐射有明确的关系。1997 年，Shintani 在《柳叶刀》杂志上报道^[8]，广岛原子弹爆炸幸存者的脑膜瘤发病率从 1975 年起逐年升高，而且离爆炸中心 1km 以内的幸存者的脑膜瘤发病率比未受照射者高 6 倍。在对原子弹爆炸幸存者的研究中，脑膜瘤是第 8 个被证明与辐射有明确关系的肿瘤。

1986 年 4 月 26 日，切尔诺贝利核电站 4 号反应堆发生了一场震惊世界的核事故，造成人员伤亡和大量放射性核污染。这是自广岛、长崎受原子弹灾害以来全球最大的一次核灾难。切尔诺贝利核事故中除近 500 人受到高剂量照射而出现急性放射病外，其余包括污染清理人员、附近居民等承受了放射性的远期危害。目前，生活在污染区的居民中甲状腺癌患者明显增加，尤其是儿童。在事故后 6~10 年的随访检查中发现，参与清理事故现场的工作人员淋巴细胞染色体畸变率保持在较高水平，其远期效应尚不十分明确。参加事故处理的人员超过 80 万，其中 1/3 受辐射的剂量超过 200mGy，目前有报告认为上述人群肿瘤的发病率和死亡率有上升趋势^[9,10]。

紫外线与皮肤癌的关系在 18 世纪开始被人们所发现。当时，不列颠人和爱尔兰人兴起了涌向澳大利亚的移民潮。澳大利亚白种人因持续暴露于强烈的日光下，皮肤癌的发病率在世界上最高，但这些人的英国亲属们比他们幸运得多，罹患这些恶性疾病的人数很少。另外，澳大利亚原住民作为有色人种也很少患有这些强烈阳光引起的皮肤癌。人们由此认识到

强烈阳光和皮肤色素是皮肤癌发生的重要因素。皮肤中的黑色素对紫外线有屏障作用,因此,不同肤色的人种对紫外线辐射诱发的皮肤癌的敏感性不同。在夏威夷的研究表明,紫外线致癌,白种人的发病率是黄种人发病率的40倍。我国目前还没有皮肤癌的发病率资料,只有死亡率资料。1990~1992年,中国人的皮肤癌(包括恶性黑色素瘤)死亡率为0.7例/10万人,只占全部死因的0.6%。

三、生物致癌物的发现历史

自20世纪初期,肿瘤的生物病因已引起了人们的注意。现在已经知道,一些病毒、霉菌(真菌)、细菌、寄生虫都可以引起人类的癌症。生物致癌因素可以和化学致癌因素、物理致癌因素起到协同作用,而人们的饮食习惯、生活方式和体内的免疫功能等可以和生物致癌因素起到协同或拮抗作用。

1. 病毒

1908年,埃勒曼(Ellermann)和彭氏(Bang)用鸡白血病无细胞滤液注射健康鸡诱发了白血病,为病毒致肿瘤的理论奠定了实验基础。后来,他们又发现了柔斯(Rous)鸡肉瘤病毒(1911年)、兔纤维瘤病毒(1932年)、兔乳头状瘤病毒(1933年)、蛙肾腺瘤病毒(1934年)和小鼠乳腺肿瘤病毒(1936年)等。1951年,格罗斯(Gross)应用AKR近交系小鼠自发性白血病组织的无细胞滤液,注射给C₃H近交系乳鼠诱发白血病,并可在小鼠连续地传代。该结果的报道对肿瘤的病毒病因研究起了有力的推动作用。1970年,特敏(Temin)和巴尔的摩(Baltimore)在肿瘤病毒中发现逆转录酶(RT),解释了肿瘤病毒RNA(核糖核酸)经RT的逆转录合成DNA(脱氧核糖核酸)的过程。动物的白血病、淋巴瘤、肉瘤以及人类T细胞白血病的发生与病毒的病因关系已获得公认。

20世纪50年代,Burkitt在非洲发现儿童中流行的一种主要侵犯颌部的疾病,命名为伯吉特(Burkitt)淋巴瘤,该病在我国也有少量报道。世界卫生组织在非洲乌干达曾对42000名儿童进行血清流行病学调查,发现大多数儿童在3~5岁时皆已感染EB病毒,并产生了病毒壳抗原(VCA)。所有Burkitt淋巴瘤的儿童在出现症状前2年,其血清即已有高滴度的VCA抗体。抗体高滴度的儿童较一般抗体滴度的儿童发生Burkitt淋巴瘤的危险性高30倍。对Burkitt淋巴瘤的机制尚需深入研究。

自1963年勃伦(Blumberg)发现乙型肝炎病毒抗原后,肝癌的病毒病因研究取得了很大进展,HBV感染是肝癌的主要病因,几乎已成共识。大量的文献报道显示,肝癌患者的HBV感染高于其他患者。发展中国家肝癌患者HBV感染率均大于50%,有的达90%以上。前瞻调查结果显示,HBV感染者的肝癌发病率显著高于其他人群。因此,专家们指出,HBV与肝癌有一个持续特定的因果关系,两者的相关性高达80%。HBV与肝癌流行的地理分布大多一致,且有明显的聚集现象。用土拨鼠、地松鼠、鸭子做实验模型,均看到持续性肝炎病毒感染会引起肝癌的发生。许多病理、细胞、基因的研究结果也都揭示了两者的密切相关性。1983年,世界卫生组织肝癌预防会议指出HBV仅次于烟草(与肺癌),是已知的第二位的人类致癌因素。1987年,世界卫生组织第三次病毒性肝炎技术咨询组会议指出,40%以上的持续感染者成年后,会因HBV导致的肝硬化或肝癌而死亡。

20世纪80年代以来,人类T细胞白血病的病毒病因学研究有了新突破,该病毒是人类RNA肿瘤病毒。1977年,日本学者报道一种具有特殊细胞形态和临床表现的新型白血病,具有T淋巴细胞的特征,常见于成人,命名为成人T细胞白血病(ATL)。1980年,盖洛(Gallo)实验室首先用人草样霉菌病和皮肤型T细胞白血病患者血液和淋巴结标本进行研

究,实验结果提示,从这些标本的成熟 T 淋巴细胞中均可分离出逆转录酶阳性的 C 型病毒,该病毒被命名为人类 T 细胞白血病病毒 (HTLV)。同年,日本的 Miyoshi 应用 ATL 患者的外周液白血病细胞做研究,也分离出 C 型逆转录病毒,称为成人 T 细胞白血病病毒 (ATLV)。后来的研究证明,美国发现的病例和日本的 ATL 病例以及南美加勒比地区的淋巴肉瘤细胞白血病 (LCL) 属于同一类性质的疾病。从人类体内分离到的嗜 T 细胞逆转录病毒是一个复杂的病毒族,目前已知包括 5 个亚型,相关研究仍在不断深入进行中。

其他的病毒致癌物包括 EB 病毒、HIV、HBV、HPV 等,在以后章节有详细论述。

2. 细菌

幽门螺杆菌 (HP) 感染与胃癌发生之间的关系已引起国内外重视。幽门螺杆菌感染是胃癌发生的重要危险因素,该观点已被人们所接受。世界卫生组织也已将幽门螺杆菌定为人類胃癌发生的一级致癌物。在不同国家和地区开展的关于 HP 感染与胃癌发生关系的调查普遍显示,两者有一定的相关性,HP 细菌的菌型差异可导致发生胃癌的差异。HP 诱发胃癌的原因包括干扰体内正常生理机制,间接损伤 DNA,抑制抑癌基因表达,促进细胞增殖,激活其他致癌物等。1994 年,英国牛津大学福曼 (Forman) 指出,35% 的发达国家胃癌病例、85% 的发展中国家胃癌病例与 HP 感染有关。

3. 寄生虫

1955 年,病理学家侯宝璋指出,中华分支睾吸虫在肝内小胆管及胰管中引起疾病,包括炎性反应、增生、鳞状细胞化生、胆管梗阻、胆汁瘀滞及结石形成。在严重感染病例中,可诱发胆管上皮腺瘤及多灶性腺癌。1965 年,他又报告中华分支睾吸虫感染的猫和狗亦有相似的改变。一组尸体检查报告显示,46 例胆管癌中,67% 伴有中华分支睾吸虫感染,胆管癌占肝癌总数的 5%。预防中华分支睾吸虫感染的办法主要是淡水鱼要彻底煮熟后再吃,对流行区粪便加以卫生处理。

1979 年,庄 (Chuang) 等比较了 289 例有血吸虫感染的结直肠癌患者和 165 例不伴有血吸虫感染的患者,有血吸虫病的患者平均年龄轻 6.5 岁,而且有许多增生性息肉、假性息肉和多中心癌。1976 年,Shind Q 检查了 15 名日本学者和 2 名中国学者的调查研究,认为日本血吸虫导致结直肠癌的发生。在我国,日本血吸虫病结直肠癌的发病率比较高。另外,埃及血吸虫与膀胱癌的发病密切相关。

4. 霉菌

霉菌种类繁多,分布极广,自然界有不少霉菌的代谢产物。在我们日常生活中接触霉菌及其代谢产物的机会很多。关于霉菌及其产物可以引起肿瘤,直到 20 世纪 60 年代才引起人们的注意。在 1960 年,英国的东部和南部的火鸡群中暴发了一场严重的灾难,这场灾难死了约十万只火鸡,后来,用相同饲料饲养的鸡、鸭、牛、猪、鱼等动物也大批死亡。因此,有人怀疑是饲料中的花生粉发霉而引起的问题。于是,研究人员用发霉花生粉饲养大鼠进行实验,历时 6 个月,部分大鼠发生了肝癌。对花生粉进一步分析,确定了其中的黄曲霉毒素是大批动物死亡的原因。同年,美国有一只运载孵育鳟鱼的轮船,运输途中无数鳟鱼死亡。经过解剖检查,这些鱼多数死于肝癌。科学家在鱼饲料籽中也分离出了黄曲霉毒素。日本曾在从国外进口的大米中发现有冰岛青霉菌污染,这种被称为“黄变米”的大米使许多人死亡,从黄变米中提取的黄米毒素诱发了实验动物肝癌。

1990 年,维尔特 (Wild) 在泰国、冈比亚、肯尼亚和法国测定了这些地区人血清中黄曲霉毒素-白蛋白加合物水平。结果显示,黄曲霉毒素与肝癌的发生有密切的关系。在肝癌

高发区,对粮食与食品采取防霉去毒措施是预防肝癌的重要措施。鉴于霉菌生长需要适宜的温度和湿度,我国学者根据玉米、花生中黄曲霉毒素 B₁ (AFB₁) 检测数据绘成地图,竟发现全国黄曲霉污染分布与肝癌地理分布趋势基本一致,AFB₁ 在人肝脏中代谢,影响正常肝细胞的结构功能,并抑制免疫系统。1991 年,美国学者 Hsu 发现,AFB 是致人肝癌的致癌剂,引起人们的高度关注。国际癌症研究机构 (IARC) 在 1979 年发表的文集中已评定黄曲霉毒素是具有足够证据的人的致癌物。1994 年 1 月,《健康报》登载上海市学者高玉堂、钱耕荪等进行的黄曲霉毒素暴露与乙型肝炎感染对肝癌发生协同作用的前瞻性研究。结果发现,被研究者尿液中黄曲霉毒素 (AF) -DNA 加合物等标志物与肝癌发生呈正相关,AF-DNA 使乙肝表面抗原阴性者的肝癌相对危险度增高 2.4 倍,而对乙肝表面阳性者的肝癌相对危险度增高 7.1 倍,这就证明了乙肝病毒的感染与黄曲霉毒素的摄入对诱导肝癌发生存在明显的协同作用。经常进食被黄曲霉毒素污染的食物,将大大增加肝癌发生的危险。另外,霉菌同食管癌和胃癌的发生密切相关。

第二节 IARC 发布的致癌物分级

国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 是世界卫生组织下属的一个跨政府机构,办公地点设在法国的里昂。该机构的主要任务是进行和促进对癌症病因的研究,也进行世界范围内的癌症流行病学调查和研究工作。从 1971 年起, IARC 组织专家组收集和评价世界各国有关化学物质对人类致癌危险性的资料,编辑出版《IARC 关于化学物质致人类癌症危险性评价专题论文集》,并于 1979 年、1982 年和 1987 年三次组织专家组对上述专题论文集所评价的环境因子和类别、混合物及暴露环境对人类的致癌性进行再评价,并出版报告。自 1987 年专题论文集改名为《IARC 关于致人类癌症危险性评价专题论文集》,并扩展到物理因子、生物因子致人类癌症危险性评价。

IARC 关于化学物质致人类癌症危险性分类只与一种化学物致癌性证据的充分性 (证据权重) 有关,而并不涉及其致癌活性大小及其机制。IARC 将化学物对人类致癌性资料 (流行病学调查和病例报告) 和对实验动物致癌性资料分为四级:致癌性证据充分、致癌性证据有限、致癌性证据不足及证据提示缺乏致癌性。对人致癌性证据充分是指在致癌物和人癌症发生之间有因果关系。致癌性证据有限是指因果关系的解释是可信的,但其他的解释如偶然性、偏倚、混杂因素不能完全排除。致癌性证据不足是指资料的性质、一致性或统计学把握度不足以判断因果关系或没有对人致癌性的资料。证据提示缺乏致癌性是指在已知人类充分暴露水平范围内的研究表明暴露水平与所研究的癌症无关联。

分类为人致癌物 (组 1) 必须要有流行病学证据的支持。流行病学研究 (队列研究和病例对照研究) 试图为化学品接触与人群癌症发生 (或死亡) 增加的因果关系提供证据。癌症流行病学研究是比较困难的,一般是在人群接触某种化学品多年之后进行的,可能有很多混杂因素,并往往受到经费和时间的限制。为治疗目的给以化学品 (药品) 和职业性接触,较易控制接触条件,但个体数和接触期限也往往受到限制。因此,对于很多化学品需要由动物致癌试验、短期试验等为接触此化学品的致癌危险性提供论据 (主要用于危害鉴定)。

对于致癌物的分类,虽然各国之间或有些差异,但联合国辖下的国际癌症研究所 (IARC) 的分类表,是目前国际上最重要、也最常被引用的一项分类标准。根据 IARC 的分类,致癌性是筛选优先污染物的重要依据之一,致癌物共可分为四级 (5 类)。

① 第一级 (Group 1) 致癌物。现有 88 类物质 (如马兜铃酸、苯、黄曲霉毒素、放射性物质、石棉、戴奥辛等), 对人类为确定的致癌物。确证人类致癌物的要求是: a. 有设计严格、方法可靠、能排除混杂因素的流行病学调查; b. 有剂量-反应关系; c. 另有调查资料验证, 或动物实验支持。

② 第二级 A 类 (Group 2A) 致癌物。现有 64 类物质 (如氯霉素、甲醛、多氯联苯、丁二烯、硫酸二甲酯、环氧氯丙烷、苯乙烯、三氯乙烯、四氯乙烯、柴油引擎废气等), 对人类为很可能致癌物, 对动物则为确定之致癌物。

③ 第二级 B 类 (Group 2B) 致癌物。现有 236 类物质 (如黄樟素、四氯化碳、电磁波、抗甲状腺药物 Propylthiouracil、二异氰酸甲苯、抗艾滋病药物 Zidovudine、汽油引擎废气、干洗剂等), 对人类为有可能致癌物, 对动物为很可能也是致癌物。

④ 第三级 (Group 3) 致癌物。现有 496 类物质 (如 Furazolidone、咖啡因、食用色素等), 目前尚无足够的动物或人体的资料, 以供分类该物质是否为人类致癌物。

⑤ 第四级 (Group 4) 致癌物。现有 1 类物质 (Caprolactam, 为一种化学原料), 根据已有的资料, 足以认为该物质并非致癌物。

(李纪强 张积仁)