



中国生命科学研究

基因与环境的交互作用： 健康危险评定与预警

周宗灿 李 涛 主编
魏庆义 印木泉 主审

上海科学技术出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

· — · — · — · — · — ·

图书在版编目(CIP)数据

基因与环境的交互作用:健康危险评定与预警 / 周宗
灿, 李涛主编. —上海:上海科学技术出版社, 2009.12
(中国生命科学研究)
ISBN 978-7-5323-9845-4

I. 基… II. ①周…②李… III. 预防医学-卫生学
IV. R1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 114548 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)
新华书店上海发行所经销
常熟市兴达印刷有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 28.5 插页 4
字数: 404 千字
2009 年 12 月第 1 版 2009 年 12 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-5323-9845-4/R·2690
定价: 112.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内 容 提 要

保障健康和保护环境是公众关注的重大问题,也是我国的既定国策。国家保障健康和保护的决策需要以环境化学污染物致健康危险的评定作为依据;随着化学品的大量、广泛应用,为积极应对各种突发性化学公共卫生事件,也需要建立健康危险预警体系。

本书探讨了基因和环境的交互作用、环境化学污染物引起的细胞应激及其机制,较全面介绍了美国环境保护局、欧共体、世界卫生组织/国际化学品安全规划署、国际生命科学学会等国际组织和国家关于危险评定的相关进展,特别是关于毒作用模式、模型拟合和外推、暴露范围等新概念,以及暴露评定和全球化学品统一分类和标签制度。同时,本书阐明了对化学致癌物、神经毒物、生殖毒物和混合物危险评定的基本要求,还报告了我国对苯和镉危险评定的最新成果。

结合 973 项目的研究结果,本书介绍了健康危险评定方法的新进展,并且提出以生物学标志为基础的健康危险预警体系,包括结构预警、外暴露预警、内暴露预警、毒效应预警和易感性预警。

本书适用于预防医学和环境保护工作者、政策和标准的制定部门、有关的研究人员和研究生参考,也有助于与关注环境和健康危险问题的公众进行交流。

本书编辑委员会

主 编	周宗灿	李 涛			
编 委	么鸿雁	王忠旭	王增珍	张 敏	
	李桂兰	李 涛	陈 峰	周宗灿	
	金泰虞	钱 玲	童 建		
主 审	魏庆义	印木泉			

前 言

健康危险评定与预警,是预防医学和环境科学的关键问题。保障健康和保护环境是公众关注的重大问题,也是我国的既定国策。国家保障健康和保护环境的决策,需要以环境化学污染物致健康危险评定作为依据;随着化学品的大量、广泛应用,为积极应对各种突发性化学公共卫生事件,也需要建立健康危险预警体系。

直觉的危险评定和危险管理是人类生存和进化的基础。能识别危险的人更有可能生存,而不能识别危险的人则有可能死于环境的危害。自从美国国家科学理事会于1983年提出危险评定的现代概念和框架以来,健康危险评定一直是预防医学和环境科学的重要课题。特别是近十几年来,各国际组织力图通过交流和协调以达成共识,同时也发展了很多新的概念和方法。

我国于20世纪90年代以来,北京、上海等多个大专院校和科研单位在健康危险评定方面做了很多工作,也曾有相关专著出版(如童建,郭裕中. 公众健康危险性评价. 北京:原子能出版社,1994)。以魏庆义研究员(中国疾病预防控制中心)和金力教授(复旦大学)为首席科学家的973项目“环境化学污染物(ECP)致机体损伤及其防御的基础研究(2002CB512900)”,以环境-机体应答体系为核心,着重研究化学污染物与机体在基因、蛋白质与细胞水平以及整体和群体水平上交互作用的重要机制和规律,也对建立以生物标志物为基础的环境化学污染物危险评价模式和预警系统进行了研究。作为973项目“环境化学污染物致机体损伤及其防御的基础研究”成果的一部分,我们邀请国内部分学者编写了本书。

本书讨论了基因和环境的交互作用、环境化学污染物引起细胞应激及其机制。本书较全面介绍了美国环境保护局(EPA)、欧盟、世界卫生组织(WHO)/国际化学品安全规划署(IPCS)、国际生命科学学会(ILSI)

等国际组织和国家的危险评定研究的新进展,特别是关于毒性测试策略、毒作用模式(MOA)、模型拟合和外推、暴露范围(MOE)等新概念和暴露评定方法,并作为定性的危险评定的一部分,介绍了全球化学品统一分类和标签制度(GHS)的基本内容。本书阐明了对化学致癌物、神经毒物、生殖毒物和混合物的危险评定的基本要求,还报告了有关我国苯(致癌)和镉(非致癌)危险评定的最新成果。

对于健康危险评定方法,我们提出利用定量结构性质/活性相关(QSPR/QSAR)预测毒效应和关注的优先性,并提出利用毒作用模式进行实验动物→一般人群→易感人群外推的框架。并提出以机制和生物学标志为基础的健康危险预警体系,包括:结构预警、外暴露预警、内暴露预警、毒效应预警、易感性预警。本书介绍了有关的新进展,并具有创新性。

我们希望通过本书的出版,能推动我国预防医学和环境科学对于健康危险评定的研究,加强与国际学术界的交流和接轨。

我们以此书纪念何凤生院士,并感谢印木泉教授和陈学敏教授多年的支持,感谢本项目各课题组的合作。我们还感谢傅娟玲老师为本书所做的大量工作。本书的各位作者,姓名分别见于他们所写的章的末尾,在此一并致谢。

本书适用于预防医学和环境保护工作者、政策和相关标准的制定部门、有关的研究人员和研究生参考,也有助于与关注环境和健康危险问题的公众进行交流。

限于我们的水平,书中缺点和疏漏在所难免,敬请各位同道和读者批评指正。

周宗灿 李 涛

2009年4月15日

目 录

前言

第 1 章 基因与环境的交互作用	1
§ 1.1 人类疾病的遗传病因与环境病因	1
§ 1.2 机体与环境有害因素的交互作用	8
§ 1.3 环境化学污染物的机体应答体系——细胞应激.....	11
参考文献	31
第 2 章 健康危险评定基本概念和步骤	33
§ 2.1 健康危险评定的基本概念.....	33
§ 2.2 危害识别.....	37
§ 2.3 危害表征.....	40
§ 2.4 暴露评定.....	52
§ 2.5 危险表征.....	59
§ 2.6 全球化学品统一分类和标签制度.....	69
参考文献	73
第 3 章 危害识别和表征的进展	76
§ 3.1 化学物毒性测试的策略及评价.....	76
§ 3.2 对化学物毒理学测试现行指南的评价.....	87
§ 3.3 测试策略的展望.....	92
参考文献.....	101
第 4 章 毒作用模式和人关联性	103
§ 4.1 毒作用从动物外推到人	103

§ 4.2 建立实验动物的毒作用模式	109
§ 4.3 毒作用模式的人关联性框架	113
§ 4.4 框架的使用和案例	117
§ 4.5 进一步的考虑	125
参考文献	126
第 5 章 剂量-反应关系建模	129
§ 5.1 数据	130
§ 5.2 模型与分布	132
参考文献	154
第 6 章 暴露评定	156
§ 6.1 定义暴露	156
§ 6.2 暴露评定的策略和设计	163
§ 6.3 暴露定量方法	172
§ 6.4 人体暴露测量	173
§ 6.5 暴露研究的质量保证	179
§ 6.6 暴露评定的统计学方法	179
§ 6.7 人体暴露和剂量模拟	180
§ 6.8 变异性和不确定性	191
§ 6.9 暴露评定的小结	192
参考文献	195
第 7 章 致癌危险评定	196
§ 7.1 世界卫生组织/国际癌症研究机构的环境因子对人致癌的 危险评定	196
§ 7.2 化学致癌的机制和毒作用模式	202
§ 7.3 危害表征	206
§ 7.4 暴露评定	212
§ 7.5 致癌危险表征	214

§ 7.6 多环芳烃的致癌危险评定	219
参考文献	230
第 8 章 神经毒性危险评定	233
§ 8.1 神经毒性的危害识别	233
§ 8.2 危害表征	257
§ 8.3 暴露评定	259
§ 8.4 危险表征	260
参考文献	264
第 9 章 生殖毒性危险评定	266
§ 9.1 生殖毒性的危害识别	266
§ 9.2 危害表征	279
§ 9.3 暴露评定	280
§ 9.4 危险表征	281
§ 9.5 总结	289
参考文献	289
第 10 章 镉暴露的危险评定	291
§ 10.1 镉暴露的特征	292
§ 10.2 镉暴露引起的肾功能损伤	300
§ 10.3 镉暴露引起的骨效应	307
§ 10.4 镉暴露对前列腺的毒效应	317
参考文献	324
第 11 章 苯暴露的多发致癌危险及生物学标志研究	327
§ 11.1 苯多发致癌危险的流行病学研究	328
§ 11.2 苯相关的生物学标志研究	339
§ 11.3 结论	351
参考文献	352

第 12 章 化学混合物的危险评定	355
§ 12.1 基于整体化学混合物资料的危险度评价	356
§ 12.2 基于化学混合物组分资料的危险度评价	362
§ 12.3 累积危险评定	375
§ 12.4 评价相加作用和交互作用的统计学背景	376
参考文献	383
 第 13 章 健康危险预警和评定的展望	 385
§ 13.1 健康危险预警的概念框架	385
§ 13.2 生物学标志的概念和验证	389
§ 13.3 内暴露预警	397
§ 13.4 效应预警	401
§ 13.5 易感性预警	405
§ 13.6 外暴露预警	407
§ 13.7 结构预警	408
13.8 健康危险评定的展望	419
参考文献	423
 附录 国际化学品安全规划署/经济合作与发展组织危险评定术语 (中英文对照)	 425
索引	438

第 1 章 基因与环境的交互作用

§ 1.1 人类疾病的遗传病因与环境病因

1.1.1 基因和环境决定个人特征,包括疾病

在《物种起源》第 1 章的第 1 页上,达尔文(Charles Darwin)阐释有两个因素在驱使着生物的变异——“生物的性质和条件的性质”,这是 19 世纪达尔文对“遗传和环境”的思索和表述。基因和环境的交互作用决定了我们的个人特征。

个体性状可分为孟德尔性状和多基因性状。孟德尔性状也就是单一基因性状;多基因性状至少受一对基因的控制,每对基因彼此之间没有显性与隐性的区分,而是共显性。如果这些基因对该遗传性状形成的作用是微小的,则称为微效基因。但是若干对基因的作用累积起来,可形成明显的表型效应,称为加性效应(additive effect)。而且控制多基因性状的基因可能存在主基因,其外显度较高并对此性状有实质性贡献。孟德尔性状和多基因性状都可能是多因子的,即除了基因,还有环境的影响。多因子性状也称为复杂性状。不受环境影响的纯粹多基因性状非常罕见。多因子性状包括通常的特性,如身高、皮肤颜色、疾病罹患和个体行为等。

疾病是在致病因素的损伤与机体的抗损伤作用下,因机体稳态调节紊乱而发生的异常生命活动过程。凡是能引起疾病发生并决定疾病特异性的体内外因素均称为致病因素。致病因素是引起疾病发生的必不可少的因素,并且决定该疾病的特异性。像传染病那样用单一因素来解释其他疾病的发生已不能满足今天对致病因素的认识,许多疾病的发生是遗传因素和环境因素综合作用的结果。因此,认识和消除致病因素,对疾病的预防、诊断和治疗具有重要意义。

随着人类基因组计划的完成,生物学研究正向着功能基因组学的方

向深入发展。对人类近4万个基因的生物学功能进行研究,进一步揭示了它们的改变在疾病发生中的意义,使人们对健康与疾病的认识更加深入。基因在有序调控机制下的正常表达是健康的基础。某个或某些基因的突变、缺失或调控障碍,使相应的蛋白质结构或功能发生变异,导致细胞对环境改变的应答反应失常并引起疾病发生。

1) 遗传变异:遗传变异几乎与所有的疾病发生有关,甚至所谓的单基因病实际上也是由于遗传因素和环境因素交互作用才发病的。例如,苯丙酮尿症(PKU)起因于一个遗传变异导致苯丙氨酸(PA)代谢障碍,其特征是在正常的蛋白质摄取后,苯丙氨酸累积并导致中枢神经系统的损伤。然而,只有当遗传变异[苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺乏]和环境的暴露(饮食的苯丙氨酸)同时存在时,苯丙酮尿症才会发生。

由遗传基础决定个体患病的危险,称为遗传易感性(susceptibility),而由环境因素决定个体患病的危险,称为获得易感性。也有将遗传易感性和获得易感性总称为易患性(liability)。遗传易感性是多基因遗传中使用的一个特定概念。易感性高,患病的可能性就大;易感性低,患病的可能性就小。易感性的变异像一般多基因遗传性状那样,在群体中呈正态分布。一个群体中大部分个体的易感性都接近于平均值,易感性很高和很低的个体数量都很少。当一个个体的易感性达到一定的限度后,这个个体就将患病,易感性的此限度称为阈值(threshold)。在一定的环境条件下,阈值即代表患病所需的致病基因的最低数量。

2) 环境因素:遗传变异本身不引起疾病,但影响一个人对环境因素的易感性。换句话说,疾病本身并不遗传,而是遗传对环境因素某效应的一组易感因素产生了影响,因此遗传因素可影响某疾病的发生危险。此概念也解释受相同环境因素影响的个体为什么有不同的患病风险。例如,有“可接受的”胆固醇水平的一些健康个体在40岁易罹患心肌梗死,而其他个体尽管还抽烟,饮食又差,又有肥胖,但仍不易患心脏病。遗传变异至少部分解释了对暴露于同样环境因素之后的这种患病危险的个体差别。

3) 基因-环境交互作用(gene-environment interaction):事实上人类的所有疾病起因于遗传易感性因素和可修饰的环境因素的交互作用。广义的环境因素,包括生物性的、化学的和物理的、营养的和行为的因素。对于疾病而言,遗传因素是内因,环境因素是外因,外因通过内因起作用。

在理解疾病发生中遗传和环境的作用时,这也许是最重要的事实。一些罕见的疾病,例如亨廷顿(Huntington)病或泰-萨克斯(Tay-Sachs)病,可能是单一基因产物缺乏的结果。但是这些疾病占人类所有疾病的比例非常小。而一些常见病,例如糖尿病或癌,是遗传因素和环境因素复杂的交互作用的结果(图 1-1)。例如,一项北欧人双生子癌症病因学的研究^[1]对瑞典、芬兰和丹麦双生子登记数据进行了综合分析,其目的是提供经年龄修正后常见部位癌的遗传因素和环境因素效应的可靠估计。该研究应用 90 000 对双生子的合并数据来确定 28 个部位罹癌的危险,发现至少在 9 512 对双生子中有 10 803 名个体患恶性肿瘤,癌症危险增加的部位包括胃、结肠、直肠、肺、乳房和前列腺。应用数理统计模型确定遗传和环境效应在 11 个部位癌中的相对重要性时,发现胃癌遗传效应为 28%,共有环境效应为 10%,非共有环境效应为 62%;而遗传效应估计值相应为结

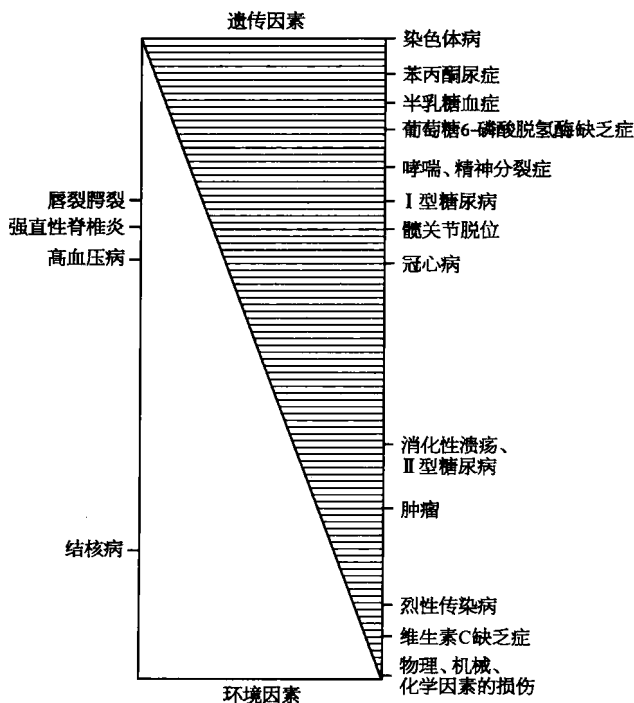


图 1-1 基因和环境对一些疾病相对贡献的连续谱
 上端是 100% 遗传因素的贡献,下端是 100% 环境因素的贡献。各种疾病在图中的纵轴位置表示基因和环境的相对贡献。

肠直肠癌 35%、乳房癌 27%和前列腺癌 42%。共有环境中双生子共同的家庭经历和习惯占病因的 0%~24%，但此比例没有统计学显著性。共有环境效果的估计范围为 0%~20%，但均没有统计学显著性。对不同的癌症而言，非共有环境效应在 58%~82%。非共有环境是双生子非遗传和非共有癌症散发的原因。结论是在这些双生子人群中，致癌的压倒性因素是非共有环境，可解释所有癌风险的 74%。表 1-1 列举了一些基因-环境交互作用的例子(至少有两项研究观察)^[2]。

表 1-1 基因-环境交互作用

基因符号	变异体	环境暴露	交互作用的结果和性质
皮肤色素沉着的基因(如 MC1R)	皮肤颜色的变异体	日光或紫外线 B	浅色皮肤者于较高强度的日光暴露后，患皮肤癌的危险性较高。
CCR5	Δ-32 缺失	HIV	受体缺失的携带者有较低比率的艾滋病毒感染和疾病进展。
MTHFR	Ala222Val 多态	叶酸摄取	低活性 Ala222Val 变异体的纯合子，如果叶酸营养状态低，对结肠癌和腺瘤有不同危险。
NAT2	快乙酰化对慢乙酰化的 SNP	烹调肉的杂环胺	快乙酰化者在摄取红色肉与结肠癌之间有更强的关联。
F5	莱顿凝血酶原变异体	激素替换	摄取外源性类固醇激素的因素 V 的莱顿携带者的静脉的血栓栓塞危险增加。
UGT1A6	慢代谢 SNP	阿司匹林	慢代谢变异体携带者使用预防性阿司匹林的效益增加。
APOE	E4 等位基因	胆固醇摄取	APOE4 携带者血清胆固醇对饮食的胆固醇变化的反应增大。
ADH1C	γ-2 等位基因	酒精摄取	在乙醇摄取和心肌梗死之间的负关联；慢氧化 γ-2 等位基因携带者的危险性较高。
PPARG2	Pro12Ala	饮食的脂肪摄取	Pro12Ala 等位基因携带者在饮食的脂肪摄取和肥胖之间有较强的关联。
HLA-DPB1	Glu69	职业性敏	是 Glu69 等位基因携带者的暴露工人，更可能发生慢性敏肺。
TPMT	Ala154Thr 和 Tyr240Cys	巯基嘌呤药物	当暴露于巯基嘌呤，TPMT 低活性等位基因的纯合子可能有严重的毒性。
ADRB2	Arg16Gly	哮喘药物	Arg16Gly 纯合子的气道对沙丁胺醇有较强的反应。

注：ADH1C:醇脱氢酶 1C(1 组),γ-多肽;ADRB2:肾上腺素能 β-2-受体表面;CCR5:趋化因子(C-C模体)受体 5; APOE:载脂蛋白 E; F5:凝固因子 V; HIV:艾滋病病毒;HLA-DPB1:主要组织相容性复合物 2 组 DP β-1; MC1R:黑素皮质素受体 1; MTHFR: 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(NADPH); NAT2; N-乙酰转移酶 2; PPARG2:过氧化物酶体增生激活受体-γ2; TPMT:巯基嘌呤 S-甲基转移酶;UGT1A6:UDP 糖基转移酶 1 家族多肽 A6。

基因-环境交互作用研究的意义包括:①通过解释基因-环境的交互作用,获得人群归因于遗传因素和环境因素的危险估计;②通过对个体的这些遗传因素的检查,加强在环境因素和疾病之间的关联;③通过利用易感(和抵抗)基因的信息分析,在人类疾病机制中将重心放在与疾病最相关的生物学途径和与途径最相关的环境因素上;④确定在人暴露(如饮食或空气污染)的复杂混合物中引起疾病的特定化合物;⑤应用关于生物学途径的信息,设计新的预防和治疗策略;⑥基于易感(和抵抗)等位基因的个体信息,提出特定的预防策略。

4) 干预策略:我们都携带一些增加疾病易感性的遗传变异,这种遗传信息可以用来鉴定和判断干预疾病发生的靶,即通过识别和表征基因-环境交互作用,我们将有更多的机会有效地制定靶向干预策略。但是,迄今为止许多疾病的遗传危险因子尚未被识别,而且基因与其他基因、基因与环境因素之间的复杂交互作用仍未阐明。为进一步描述这些因素和它们的交互作用,必须进行针对性的流行病学病因研究和临床研究。随着对遗传变异理解的深入,我们必然也增加对环境因素的认识。最终,遗传信息必将用于制定对高危个体和群体的适当的干预策略。

1.1.2 基因-环境交互作用的定义、分类和研究方法

基因-环境交互作用被定义为“一个环境暴露在不同基因型的人群中对于疾病风险的不同效应”,或者“基因型对暴露于不同环境的人的疾病风险的不同效应”^[3, 4]。Ottman 描述了 5 种可能的基因-环境交互作用的生物学模型,对根据高风险基因型或者环境暴露的存在和缺乏分类个体,每种疾病风险都导致一组不同的预测。如果要验证疾病易感性的生物学标志,那么它与疾病和暴露的关系都需要确定。基因-环境交互作用的有效评价需要准确测定遗传因素和环境因素。暴露评价误差可能会导致交互作用参数的有偏估计,这就需要增加样本量加以校正。

1) 基因型及环境暴露之间关系的模型

Ottman^[3]根据疾病危险效应描述了遗传因素和环境暴露之间关系的 5 种生物学模型(图 1-2)。每一个模型对个体按有或无高风险的遗传因素和环境暴露分类,给出疾病危险的不同预测(表 1-2)。在表中,“>1”表示比较的危险超过 1.0,“>>1”表示危险的更多增加。