

环境污染物致突变性

致癌性

致畸性

主 编 袁宇珊
梁超利

HJ
WRW TBX
ZAXZJX

兰州大学出版社

96
K363.1
1
Z

环境污染物致突变性 致癌性致畸性

主 编 袁宝珊 梁超軒

副主编 冯三畏 赵晓红

兰州大学出版社



C

288066

(甘)新登字第08号

环境污染物致突变性致癌性致畸性

袁宝珊 梁超轲 主编

兰州大学出版社出版

兰州市天水路216号 电话: 8887156 邮编: 730000

兰州大学印刷厂印刷 甘肃省新华书店发行

开本: 850×1168毫米1/32 印张: 19

1995年4月第1版 1995年4月第1次印刷

字数: 507千字 印数: 1—1500册

ISBN 7-311-00863-8/R·39 定价: 12.50元(平)

18.50元(精)

《环境污染物致突变性致癌性 致畸性》编辑委员会

主任委员 袁宝珊 梁超轩
副主任委员 董月仙 张健儒 卢希恒
张英铠 吴彩霞 王福来

委员 (以姓氏笔划为序)

于季男	王福来	田寰学	卢希恒	冯三畏
李树森	刘增荣	吴彩霞	郑贵森	张健儒
张英铠	周伶芝	茹世联	赵晓红	袁宝珊
梁超轩	董月仙			

参加本书编写人员 (以姓氏笔划为序)

丁国武	万国生	于 华	马如星	孔祥俊
牛静萍	田寰学	田昭凤	冯三畏	朱俐冰
李树森	李九菊	沈 波	张若鹏	周抒钢
周 群	周伶芝	杨东焱	赵晓红	袁宝珊
梁超轩				

前 言

环境污染(包括生活环境和生产环境的污染)对人类健康的影响,特别是对人类遗传性疾病、癌症和畸形等远期影响的问题,正日益受到人们重视。近20多年来,世界各国在环境污染物的遗传毒性、致癌性和致畸性方面作了大量实验室和流行病学研究,发现具有致突变性、致癌性或致畸性的环境污染物的种类和数量日益增多。为了适应环境保护和卫生事业飞速发展的需要,由兰州医学院、中国预防医学科学院环境卫生与卫生工程研究所、兰化职工医院、兰炼职工医院、甘肃省卫生防疫站、甘肃省环境保护研究所和甘肃省劳动卫生职业病防治研究所等单位的同道携手合作,共同编写了此书。

全书共分六章,第一章总论介绍了环境污染物致突变、致癌和致畸作用的机理及其主要检测方法。第二章至第六章分别介绍了金属污染物、非金属污染物、有机污染物、农药污染物以及物理性污染物(如紫外线、电磁波、电离辐射等)的理化性质、污染来源、环境水平和毒理学特征,重点阐述了每种(或每类)环境污染物的致突变性、致癌性、致畸性的实验研究和流行病学调查研究的成果和现状。编写本书的目的是为广大环境保护、卫生防疫、职业病防治工作者和科研人员,以及为卫生行政和环境管理工作提供环境污染物“三致”作用方面的比较新颖、比较全面、比较系统的科学资料。以期对环境保护和卫生工作有所裨益。本书亦可供大专院校有关专业(如预防医学、环境科学、环境医学、环境卫生、环境工程等专业)的广大师生在教学中参考。

该书在编写过程中，得到了甘肃省卫生厅、甘肃省环保局和兰州医学院领导的大力支持和帮助，得到了兰州大学出版社领导及本书责任编辑张爱民先生的大力支持和帮助，在此表示衷心感谢。

在编写过程中曾先后召开过两次编委会，但是，由于编写时间较短，编者水平有限，书中的不足或错误之处在所难免，希望同道和广大读者予以批评指正，以便再版时进一步修改补充。

编者

1994年9月28日

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 环境致突变作用的机理、危害和检测.....	(1)
一、DNA的结构和功能.....	(1)
二、突变的概念和分类.....	(4)
三、环境致突变作用的机理.....	(8)
四、环境诱变剂对健康的危害.....	(14)
五、环境污染物致突变性检测.....	(15)
第二节 环境致癌作用的机理和检测.....	(22)
一、体细胞突变与化学致癌机理.....	(23)
二、癌基因学说与化学致癌机理.....	(30)
三、化学致癌的两阶段学说.....	(32)
四、自由基与致癌学说.....	(33)
五、化学致癌物的分类.....	(36)
六、环境污染物致癌性检测.....	(38)
七、PCR扩增技术的应用.....	(40)
第三节 环境致畸作用的机理和检测.....	(42)
一、先天畸形的定义和分类.....	(42)
二、环境致畸作用的机理.....	(44)
三、环境致畸物的检测.....	(50)
第二章 金属污染物	(53)
第一节 铅及铅化物.....	(53)
第二节 汞及汞化物.....	(58)
第三节 镍及镍化物.....	(64)
第四节 镉及镉化物.....	(70)
第五节 砷及砷化物.....	(75)
第六节 铬及铬化物.....	(80)
第七节 钴及钴化物.....	(84)

第八节 铍及铍化物·····	(93)
第九节 钒及钒化物·····	(98)
第十节 铁及铁化物·····	(102)
第三章 非金属污染物 ·····	(105)
第一节 臭氧·····	(105)
第二节 二氧化硫·····	(119)
第三节 氟及氟化物·····	(121)
第四节 硝酸盐、亚硝酸盐和N-亚硝基化合物·····	(127)
第五节 石棉和石棉纤维样矿物·····	(133)
第六节 硒及硒化物·····	(142)
第四章 有机污染物 ·····	(147)
第一节 脂肪烃及其卤代化合物·····	(147)
丁二烯 (147) 氯丁二烯 (149) 氯乙烯 (153) 1, 1-二氯乙烯 (159) 六氯丁二烯 (168) 二氯甲烷 (173) 1, 2-二氯乙烷 (176) 氯仿 (182) 四氯化碳 (187) 1, 1, 1-三氯乙烷 (191) 三氯乙烯 (194) 四氯乙烯 (198) 1, 2-二氯丙烷 (202) 1, 3-二氯丙烷 (205) 二溴氯丙烷 (213)	
第二节 醇、醛、酚、醚、酯及其卤代化合物·····	(217)
1-丁醇 (217) 异丁醇 (219) 叔丁醇 (221) 甲醛 (223) 丙烯醛 (232) 硫酸二甲酯 (238) 氯酚 (243) 五氯酚和五氯酚钠 (252) 氯甲甲醚 (257) 2, 2'-二氯二甲醚 (259)	
第三节 肼、胺、腈类化合物·····	(261)
肼 (261) 丙烯酰胺 (263) 二甲基甲酰胺 (267) 3, 3'-二氯联苯胺 (272) 乙腈 (277) 丙烯腈 (280)	
第四节 芳烃及多环芳烃类化合物·····	(283)
甲苯二异氰酸酯 (283) 苯 (286) 甲苯 (292) 苯乙烯 (296) 多环芳烃 (300) 苯并(a)芘 (325) 硝基多环芳烃 (331) 多氯联苯 (339) 多氯三联苯 (358) 多溴联苯 (362) 多氯二苯并-对-二噁英 (372)	

第五节 环氧化物·····	(381)
环氧乙烷 (381) 环氧丙烷 (384) 环氧氯丙烷 (388)	
第六节 其它有机化合物·····	(392)
2-硝基丙烷 (392) 氢醌 (396) 吡啶及其衍生物	
(401) 吡咯双烷类生物碱 (428) 黄曲霉毒素 (445)	
赭曲霉毒素 (453) 杂色曲霉毒素 (458) 单端孢霉素	
(461) 糖精 (469)	
第五章 农药污染物·····	(485)
第一节 有机氯杀虫剂·····	(485)
滴滴涕 (485) 甲氧滴滴涕 (490) 林丹 (492) 狄氏剂	
(500) 艾氏剂和异艾氏剂 (504) 氯丹 (507) 七氯	
(512) 毒杀芬 (514) 开蓬 (516) 灭蚁灵 (520)	
第二节 有机磷杀虫剂·····	(524)
甲基对硫磷 (524) 敌敌畏 (527)	
第三节 氨基甲酸酯类杀虫剂·····	(530)
西维因 (530) 苯诺米尔 (535)	
第六章 其它污染物·····	(542)
第一节 煤烟和颗粒物·····	(542)
煤烟 (542) 柴油发动机烟尘 (547)	
第二节 煤焦油、矿物油、沥青·····	(551)
煤焦油 (551) 矿物油 (554) 沥青 (558)	
第三节 水中有机污染物·····	(561)
第四节 物理因素污染物·····	(572)
紫外线 (572) 电磁波 (576) 电离辐射 (585)	

第一章 总 论

自1927年Muller发现X线诱发生物细胞基因突变，以及20年后（1947年）Auerbach, Oehlkers和Rapoport等又分别发现芥子气等化学物质能够引起染色体损伤和基因突变以来，人们日益关注环境因素对人类遗传可能带来的危害。因为，一些研究表明，某些化学物质在低剂量时，虽不引起机体的明显毒性作用，但可以表现出明显的致突变、致癌和致畸形作用。随着生产飞速发展，人口剧增和城市不断扩大，环境污染日益加重。生产和生活中接触的化学物质和物理因素（电离辐射、电磁辐射、激光等）的种类愈来愈多，强度愈来愈大。据统计，在美国化学会登记注册的化学物质有4 039 907种，在工农业生产和生活中使用的化学物质有63 000种，其中农药1 500种，食品添加剂5 500种，药物6000种（Maugh, 1978）。并且每年有1 000余种新化学物质进入生产和生活环境。对此，一些著名的学者（Muller HJ, Hollaender A, Fleck RA等）早在40年前就注意到环境污染对人类健康可能产生远期危害的问题。近年的研究结果进一步证明了环境污染对人类癌症、畸形和某些遗传性疾病的作用。本章重点阐述环境致突变、致癌和致畸作用的机理及其主要检测方法。

第一节 环境致突变作用的机理、危害和检测

一、DNA的结构和功能

为了阐明基因突变的机理，首先需要简要地说明DNA的结

构和功能。现已证明，除少数病毒外，生物界最基本的遗传物质是DNA。基因则是DNA上的一个片段。DNA是一种结构复杂的生物大分子物质，是由许多核苷酸聚合而成的。其基本结构单位是核苷酸，每个核苷酸含有三种化学成分，即磷酸、脱氧核糖（dioxynbose）和碱基（base）。DNA的碱基一般有四：（1）腺嘌呤（adenine，简称A），（2）鸟嘌呤（guanine，简称G），（3）胞嘧啶（cytosine，简称C），（4）胸腺嘧啶（thymine，简称T）。前两种碱基叫嘌呤碱，后两种碱基叫嘧啶碱。

DNA分子是由两条双螺旋结构的多聚核苷酸的长链组成的，每一条链都是以核糖—磷酸酯为主链（back bone），位于DNA分子链的外侧，碱基排列在主链的内侧（图1—1）。

据研究，一个基因平均含有1000个碱基。DNA分子中的四种核苷酸的排列顺序是完全随机的。因此一个基因的碱基排列组合方式可多达 4^{1000} 种。DNA分子中碱基排列顺序蕴藏着遗传信息，也就是说，可以携带 4^{1000} 种遗传信息，这正是生物界多种多样遗传性状的分子基础。

DNA双螺旋结构的两条多聚核苷酸链是通过彼此互补配对的碱基上的氢键连接起来的。所谓碱基互补配对，就是DNA双螺旋结构中碱基之间的配对不是随意的，而是按一定的固定规律互相匹配的。嘌呤碱总是与嘧啶碱匹配，而嘌呤碱之间或嘧啶碱之间是绝不匹配的。碱基配对的固定规律是A与T配对，G与C配对。具体地说，就是DNA分子中一条链上的G必定与另一条链上的C配对，一条链上的T必定与另一条链上的A配对。反之亦然。这种碱基配对的方式就是互补配对。只要其中一条核苷酸链上的碱基顺序确定以后，按照互补原则即可决定另一条链上的碱基顺序。因此，DNA分子中的腺嘌呤分子数与胸腺嘧啶的分子数是相等的，鸟嘌呤与胞嘧啶的分子数也是相等的。但DNA分子中AT碱基对与GC碱基对之比值，各种生物是不相同的。碱基互补规律具有重要的生物学意义，因为它不仅与DNA的结构有关，

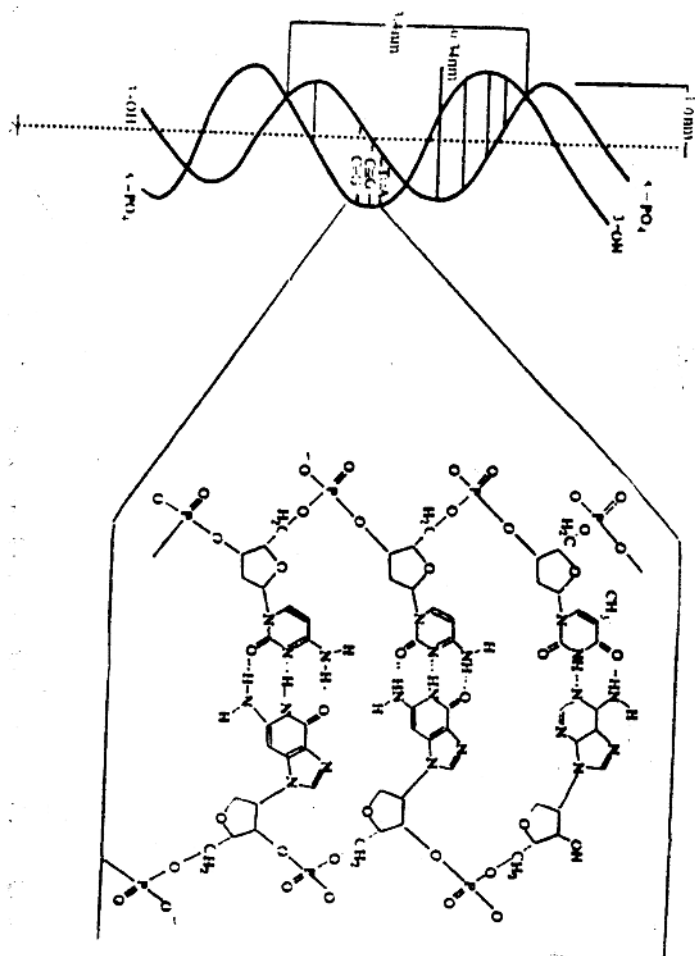


图 1-1 DNA分子结构模式图

而且与DNA的复制、转录及遗传信息的传递有密切关系。

根据碱基之间连接结构的研究，确定了腺嘌呤与胸腺嘧啶的结合，其间形成两个氢键；而鸟嘌呤与胞嘧啶的结合，其间形成三个氢键。因此，鸟嘌呤与胞嘧啶的结合要比腺嘌呤与胸腺嘧啶的结合稳定得多。DNA双螺旋分子的直径为 2nm ，长度与直径的比值一般在1000以上。DNA的螺距为 3.4nm ，其中包括10对碱基，每个碱基对之间的距离为 0.34nm 。

DNA的主要功能是贮存和传递遗传信息。DNA的复制是遗传信息传递的基础，也是细胞分裂繁殖的基础。亲本DNA通过半保留复制产生与自己结构完全相同的子代DNA，从而将亲本的遗传信息传递下去。并且通过转录将遗传信息传递给RNA，指导蛋白质的合成。

DNA控制各和肽链的生成必需通过mRNA（信息RNA）实现。mRNA能准确地按照DNA所贮存的遗传信息指导蛋白质的合成。蛋白质的基本组成单位是氨基酸，它的一级结构是肽链。生物体内共有20种氨基酸。各种蛋白质都是由几种——20种氨基酸组成的。由于每种蛋白质中氨基酸的种类、数目或排列顺序的不同，形成了多种多样的蛋白质。mRNA指导各种蛋白质的合成是通过其分子中三个相邻的碱基所组成的遗传密码。这种密码叫三联体密码（triplet code），或简称为“三联体”（triplet），或称为密码子（codon）。遗传密码具有统一性，即各种生物的密码体系都是相同的。一个氨基酸至少有一个遗传密码，多则可有几个遗传密码，例如亮氨酸就有六个遗传密码。有的遗传密码不是指导氨基酸的，而是指导蛋白质合成的起始和终止的，如AUG、GUG指示蛋白质合成开始，而UAG、UAA和UGA则指示蛋白质合成终止的。

二、突变的概念和分类

（一）概念

生物遗传信息通过DNA的复制一代一代地传递下去。但

是，DNA的复制不是完美无缺的，在自然情况下，有时也会出现错误。因此，遗传物质的稳定性是相对的，而不是绝对的。遗传学上把遗传物质的变化及其所引起的生物表型（形态或生理、生化）的改变叫做突变。广义的突变包括基因突变（gene mutation）和染色体畸变（chromosome aberration）。基因突变是染色体上某一座位发生改变，这种改变只涉及染色体上较小的区域，在显微镜下是很难发现的，所以也叫点突变（point mutation）。染色体畸变累及染色体的较大片段，使染色体的结构，甚至数目发生变化。这种改变在显微镜下是可以辨认的。不管哪种突变，就其本质而言，都是由于组成基因的核苷酸的顺序、结构或数目发生改变所致。

基因突变普遍存在于生物界，从病毒、细菌到人的基因都在不断地发生突变。这种自然的突变叫自发突变或自然突变（spontaneous mutation）。由于人为的原因而引起的突变叫诱变（induced mutation）或叫致突变。能够引起诱变的物质叫诱变物（mutagen）或叫致突变物，其中包括环境中的物理（各种电离辐射、紫外线等）、化学和生物学（病毒或细菌毒素）因素。常见环境诱变物列于表1—1。

突变可以发生在生殖细胞里，也可以发生在体细胞里。发生在生殖细胞里的突变可以传给子代，发生在体细胞的突变不能传给子代。具有某种突变基因，从而表现出某种表型的细胞或个体叫突变体（mutant）。突变引起表型的改变是多种多样的，从表型特征来看，大致有如下四种类型：

1、形态突变型 指形态结构或外形改变。如生物大小或高矮，器官大小和颜色等。

2、致死突变型 指引起个体死亡或生活力明显下降的突变型。

3、条件致死突变型 指在一定条件下表现致死效应，而在另一条件下能成活的类型。如噬菌体T₄的温度敏感突变型，在25℃时能够在大肠杆菌上正常生活，而在42℃时则死亡。

4、生化突变型 没有形态效应，但导致某种生化特性的改变
表 1—1 常见的环境诱变物（举例）

诱变物	来 源
紫外线	日光，紫外线灯
电离辐射	宇宙线，X线，γ线
黄曲霉毒素B ₁	受霉菌污染的花生和谷物
氯仿	氯消毒的饮水，医疗
亚硝酸	腌制食品（鱼、肉、蔬菜），啤酒
镍	不锈钢制品，采矿及冶炼
糖精	甜味剂
烟	吸烟，火箭燃料
苯并(a)蒽	吸烟，燃煤
氯乙烯	塑料制品
联苯胺	染料，皮革和纸的生产
2-萘胺	染料，皮革和纸的生产
氟芥	抗癌药
环磷酰胺	抗癌药

变。如微生物的营养缺陷突变型。

衡量突变发生强度的指标叫突变率。突变率指在一个世代中，在特定的条件下，一个细胞发生某一突变的频率。在自然条件下，人群中自发突变是比较低的，而且是比较稳定的，一般约为 10^{-4} — 10^{-6} 生殖细胞/代。生物自发突变是生物进化的物质基础。但是，诱发突变可大大提高人群突变率。如果人群中突变率增高，就会加重人群的遗传负荷，从而可能造成有害的影响。

（二）染色体畸变

染色体的结构改变是染色体或染色单体断裂和再连结而形成各种类型重组的结果。断裂后产生两个或多个断片（segment）。无着丝粒的断片不参加新的胞核的形成，故逐渐消失。但断裂面有粘合的倾向，各个断片之间可以不同的方式相互结合，形成各种类型畸变的染色体。染色体畸变的原因可以是自发的，也可以是人为的。能引起染色体断裂的物质，叫断裂剂（clastogen）。

染色体断裂可以发生在细胞周期的任何一个阶段。但由于细胞大部分时间均处于间期，有丝分裂期所占时间很短，故绝大多数畸变都发生于间期。断裂发生在G₁期时（即在染色体复制之前），则断裂和再联结常常涉及到两条染色单体。如果断裂发生在S期和G₂期，则断裂和再联结往往只涉及一个染色单体。

染色体畸变的传统分类方法是按照畸变形成的时间与细胞周期的关系确定的。染色体畸变的基本类型如下：

1、缺失 (deletion, 符号del) 染色体断裂后，无着丝粒的游离断片在细胞质内逐渐消失，只剩下有着丝粒的断片。

2、重复 (duplication, 符号dup) 染色体断裂后，断片插入到同源染色体或染色单体之中，结果染色体出现重复节段。

3、倒位 (inversion, 符号inv) 一个染色体有两处断裂，形成三个断片，中间断片作180°的倒转后又重新接合到原来的位置。结果使染色体上基因的顺序发生改变。

4、易位 (translocation, 符号t) 指染色体断裂后，断片连接到同源染色体或非同源染色体上。

染色体数目的改变一般是因为一个或一组染色体不分离而引起的。它可以导致非整倍体、单倍体或三倍体的出现，对机体造成严重的影响。例如，人类先天愚型，就是由于染色体数目改变所致。

在遗传毒理学试验中，不能只靠细胞遗传学方法鉴定诱变物。因为，不是所有的诱变物引起的DNA损伤，都能导致染色体畸变。有些引起碱基对置换的诱变物（如羟胺），以及一些引起碱基对插入而诱发移码突变的诱变物（如吡啶），一般并不造成染色体畸变。相反，有些多功能的烷化剂（如氮芥）常常引起DNA的两股核苷酸链发生交联（cross-linking），这种诱变物常常是染色体的断裂剂。

（三）基因突变

基因突变主要包括碱基对置换（base-pair substitution）和移码突变。碱基对置换是由于一个遗传密码中的核苷酸的种类发

生改变所致。例如,遗传密码 5'GAG 3'本来是译制谷氨酸的,如果将其中一个碱基加以置换而变为 5'AAG 3',则将译制赖氨酸。如果赖氨酸代替了基因产物(多肽)中的谷氨酸,就使其丧失了正常功能。各种类型的碱基对置换都可能发生。嘌呤碱之间或嘧啶碱之间的置换叫做转换(transition);嘌呤碱与嘧啶碱之间的置换,叫做颠换(transversion)。

由于碱基对的增加或缺失造成的突变,叫做移码突变(frame shift mutation)。组成某种基因的核苷酸序列中增加或缺失了一个或几个核苷酸,则原来密码发生移位,致使在增加或缺失碱基部位以下的编码发生改变,基因产物中氨基酸的顺序也随之发生了相应的改变。多肽链的长短,则取决于移码后终止密码的推迟或提前的情况而定。如果在DNA链中丢失或增加了一个或几个密码子,则合成的多肽链将增加或减少几个氨基酸。

碱基对置换突变和移码突变是由两类完全不同的化学诱变物引起的,其诱变机理也有所不同。

突变可分为正向突变(forward mutation)和回复突变(back or reverse mutation)。生物由野生型(即自然界存在的一般类型)基因A突变为突变型基因a,叫正向突变。如果突变型基因a突变为野生型基因A,则称为回复突变。正向突变的频率一般远远超过回复突变的频率。例如,大肠杆菌野生型突变为组氨酸缺陷型的频率为 2×10^{-6} ,而组氨酸缺陷型回复突变为野生型的频率只有 4×10^{-8} ,即50次正向突变中仅出现一次回复突变。

三、环境致突变作用的机理

(一) 控制DNA精确复制的机制

据研究至少有三种机制调控DNA的精确复制:

1、DNA聚合酶在DNA新链合成过程中能准确地识别和选择正确的碱基,通过碱基对互补和半保留复制精确地复制DNA新链,即所谓聚合酶保真性(polymerase fidelity)。如果聚