

华/中/师/范/大/学/出/版/基/金/丛/书

遗传毒理 与环境检测

YICHUAN DULI YU HUANJING JIANCE

金波 陈光荣 编著

华中师范大学出版社



华 / 中 / 师 / 范 / 大 / 学 / 出 / 版 / 基 / 金 / 丛 / 书

遗传毒理 与环境检测

YICHUAN DULI YU HUANJING JIANCE

金波 陈光荣 编著

华中师范大学出版社

(鄂) 新登字 11 号

图书在版编目 (CIP) 数据

遗传毒理与环境检测/金波 陈光荣编著. —武汉: 华中师范大学出版社, 1998. 12

ISBN 7-5622-1720-3/R · 25

I. 遗… I. ①金…②陈… III. ①遗传学: 毒理学-基本知识②毒理学-环境监测 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 24702 号

遗传毒理与环境检测

©金波 陈光荣 编著

华中师范大学出版社出版发行

(武昌桂子山 邮编: 430079)

新华书店湖北发行所经销

武汉工业大学印刷厂印刷

责任编辑: 吴柏春

责任校对: 崔毅然

封面设计: 甘 英

督 印: 方汉江

开本: 850×1168 1/32

版次: 1998 年 12 月第 1 版

印数: 1—1 000

印张: 9.5 字数: 246 千字

1998 年 12 月第 1 次印刷

定价: 15.00 元

本书如有印装质量问题, 可向承印厂调换。

遗传毒理与环境检测

金波 陈光荣 编著

YX86/02

华中师范大学出版社

1998年·武汉

内容提要

该书将遗传毒理学的基本原理与环境诱变剂检测和环境生物监测紧密结合，简要地介绍了遗传毒理学基础知识，系统地阐述了环境遗传毒物的类别及其遗传毒性效应对人类基因库的影响；环境致癌物与人类癌症发生的关系；遗传毒性检测的种类和原理；遗传毒性检测指标的评价；遗传毒理学在环境诱变剂检测及环境污染监测方面的应用。本书最后介绍了几种常用的遗传毒理学测试方法。

该书可作为高等院校生物学系、环境卫生学系及有关专业研究生、大学生教学用书，也可供医药卫生、劳动保护、环境监测等部门的科技工作者参考。

前 言

人类社会科学技术的进步和工农业现代化建设的发展，大大提高了人类的物质文化生活，但同时也给人类生存的环境带来了污染和潜在的危险。特别是工业“三废”和人造诱变剂，不仅给当代人类健康带来严重危害，而且对人类的基因库可能造成不良影响，危及子孙后代。努力提高人们对自身和环境保护的认识，增加人们遗传毒理及环境检测的知识，保护人类健康，造福于子孙后代，是我们义不容辞的任务。作者在多年教学和科研的基础上，力图将遗传毒理学的基本原理和基础知识与环境诱变剂检测和环境生物监测有机地结合起来，根据其内在联系，注重其科学性、先进性和应用性，首次尝试编著了这本书，以期对从事有关教学、科研、卫生防疫、环境监测和环境保护工作的同志们有一点参考意义。

本书共分八章，第二、三、四、五、八章由金波编写；第一、六、七章由陈光荣编写。在编写过程中，作者试图编进近期遗传毒理学与环境遗传毒性检测相关的内容，但由于作者手头资料有限，特别是遗传毒理学与环境检测的学科内容和其他学科有许多交叉，学科水平发展很快，加之作者工作经验和理论水平有限，因而错误和不妥之处在所难免，恳请读者予以指正。

本书编写过程中得到院、系领导的支持和教研室同志们的帮助，并得到我校化学系朱传芳老师在有关内容上的指教；书中的插图由我院孙永斌同志绘制。我们在此对上述同志谨表衷心谢意。

编著者
1996年10月于华中师范大学

目 录

第 1 章	绪论	(1)
1.1	遗传毒理学的建立和发展	(2)
1.2	遗传毒理学与人类基因库的保护	(5)
1.3	遗传毒理学与环境检测研究的应用前景	(6)
第 2 章	遗传毒理学基础知识	(9)
2.1	原核细胞和真核细胞	(9)
2.2	染色体的形态结构和核型	(14)
2.3	细胞分裂	(25)
2.4	基因的结构和功能	(37)
2.5	遗传物质的损伤	(43)
2.6	遗传物质损伤的修复	(60)
第 3 章	遗传毒物的类别及其遗传学效应	(71)
3.1	遗传毒物的概念	(71)
3.2	遗传毒物的类别	(72)
3.3	遗传毒物对人类基因库的影响	(85)
3.4	人类遗传性疾病	(91)
3.5	遗传物质损伤与先天性畸形、衰老、心血管病 的关系	(100)
第 4 章	环境致癌物与人类癌症	(104)
4.1	癌的概念及癌细胞的特性	(104)
4.2	环境化学致癌物的发现	(106)
4.3	常见的几类致癌物	(109)
4.4	化学致癌的理论和学说	(115)

4.5	化学致癌物的分类	(126)
4.6	其他致癌因素及学说	(132)
4.7	抗突变剂、抗癌剂与癌症的预防	(137)
第5章	遗传毒性短期检测的种类和原理	(145)
5.1	遗传毒性短期检测的意义和目的	(145)
5.2	遗传毒性短期检测的基本类型	(146)
5.3	几种常用短期检测法的原理与评价	(147)
5.4	各种检测法联测的应用	(167)
5.5	离体和活体检测中常用的对照	(172)
5.6	遗传毒性检测试验中有关的几个问题	(176)
第6章	遗传毒性检测指标的评价	(183)
6.1	环境遗传毒物致突变、致畸、致癌的关系	(183)
6.2	对非致癌性诱变剂的解释和谨慎评价	(188)
6.3	遗传负荷的基线值或本底值	(191)
6.4	体细胞和性细胞受害指标评价的关系	(192)
6.5	遗传毒性危害评价的表达方法	(194)
6.6	遗传毒理学检测指标与其它毒理学指标的关系	(197)
6.7	短期遗传毒性检测指标和人体效应的预测	(199)
第7章	遗传毒理学在环境诱变剂检测及环境监测 方面的应用	(204)
7.1	遗传毒理学检测（或监测）应用的意义	(204)
7.2	受试物剂量的选择和处理方式	(208)
7.3	遗传毒理学在环境化学物“三致”效应检测方面 的应用	(211)
7.4	农副产品、畜产品等食品遗传毒性的检测	(216)
7.5	遗传毒理学在环境（水、土、气）污染监测和评价 方面的应用	(219)

7.6	遗传毒理学对特定环境中人类健康的监测	(231)
7.7	遗传毒性检测策略的进展	(233)
第8章	遗传毒理学实验方法介绍	(236)
8.1	Ames 试验	(236)
8.2	小鼠骨髓细胞染色体畸变分析	(246)
8.3	小鼠骨髓嗜多染红细胞和外周血红细胞微核试验.....	(251)
8.4	啮齿类动物显性致死试验	(254)
8.5	人体淋巴细胞染色体畸变分析	(258)
8.6	人体淋巴细胞姊妹染色单体交换 (SCE) 分析 ...	(262)
8.7	程序外 DNA 合成试验 (UDS 试验)	(265)
8.8	紫露草微核试验	(270)
8.9	蚕豆 (<i>Vicia faba</i>) 根尖细胞微核监测技术 ...	(275)
8.10	蚕豆 (<i>Vicia faba</i>) 叶尖细胞微核监测技术.....	(281)
8.11	一种简便的实验数据统计方法——Wilcoxon 秩 和检验 (rank-sum test) 方法介绍	(285)

第 1 章 绪 论

遗传毒理学 (genetic toxicology) 或称毒理遗传学 (toxicogenetics), 是用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损伤及其毒理效应的遗传学分支学科; 是由研究化学诱变作用和现代毒理学而产生的一门新学科。遗传毒理学是建立在 100 多年来遗传学实验技术的完善、发展与积累的基础上的, 因此, 它又可以说是遗传学实验技术在毒理学中的应用。

随着世界物质文明的发展, 人类在各个领域的活动加强。人工合成的新的化学物质迅猛增加, 并且未经 (或者来不及进行) 遗传毒性的检测和研究就直接进入了人类的生存环境, 致使环境 (水、土、气) 中有毒污染物日益增多。尤其严重的是, 这些有毒物质通过食物链进入人体, 影响了人类的健康。其中更为有害的是遗传毒物, 它不仅损伤当代人体的遗传物质或干扰遗传物质的表达而致癌, 而且还能通过生殖细胞垂直传递而危害着人类的基因库, 增加了人类的遗传负荷。近年来, 人们愈来愈深刻地认识到, 这些大量新合成的化学物质虽然丰富了人们的物质生活, 但同时又给环境带来严重污染, 破坏生态平衡, 给人类社会造成了一定的危害。因此, 继 1972 年瑞典斯德哥尔摩举行的联合国“人类环境会议”之后, 1992 年 6 月 3 日—14 日又在巴西里约热内卢“里约中心”召开了“联合国环境与发展大会”。来自 170 多个联合国成员国的代表团、102 位国家元首和政府首脑以及联合国机构和国际组织的代表, 共同商讨了如何解决世界环境与发展中的

难题。会议通过了《里约热内卢环境与发展宣言》和《二十一世纪议程》两个纲领性文件以及关于森林问题的原则声明，签署了《气候变化框架公约》和《保护生物多样性公约》。这是联合国成立以来规模最大、级别最高、人数最多、筹备时间最长、影响深远的一次国际会议，是人类发展史上环境问题的一次盛会。大会起到了进一步动员全球关心世界环境问题的作用，提出了开展国际环保与发展合作的基本指导原则，全面规划了跨世纪的全球环保工作，对 90 年代以至下一世纪相当长的一段时期的国际环保与发展合作将产生深远的影响。遗传毒理学从它诞生的那一天起就与环境保护紧密结合在一起，因此，遗传毒理与环境检测是本书论述的两个重要主题。

1.1 遗传毒理学的建立和发展

近几十年来，在工业化、化学合成、电能和核能技术等方面都出现了巨大的进展。这些科技成果的应用给人类带来了好处，但也不可避免地带来了潜在的危險。有些危險正是直接来源于这些化学因素和物理因素，它们可致生物发生突变 (mutation)，其中人造诱变剂 (mutagen) 的影响更引起人们的高度重视。所谓诱变剂即能够引起生物体遗传物质发生突然的或根本的改变，使基因突变或染色体畸变超出自然水平的物质。这些在环境中存在的诱变因素可改变人类的基因库。由于突变和各种类型的重组，使细胞的基因数目和结构发生改变。人类基因库的组成决定了人种这一物种的遗传整体性和对环境的适应性，我们这一代人只是这个基因库的暂时“保管者”，所有未来的人类都将来自这个基因库。基因库并不是完美无疵的，许多突变的基因会引起人类的遗传疾病。所以，我们有责任尽量防止遗传毒物诱发新的突变，以免增加新的遗传病。因此遗传毒理学的建立和发展，对人类的生存质

量和这一物种的正常延续具有重要而深远的意义。

早在遗传毒理学诞生之前的1927年, Muller H J用X射线处理果蝇精子, 证明了X射线可诱发果蝇精子突变, 成为第一次验证基因突变的实验。1943年Auerbach C等用芥子气诱发了果蝇基因突变, 他们证明了化学物质也可引起X射线诱发的类似效应。1953年Watson和Crick提出了DNA双螺旋结构模型, 阐明了基因——遗传物质的自体复制, 从而开创了分子遗传学这一新的科学领域; 也为研究突变机制开辟了新的途径。本世纪50年代到60年代, Cattanaeh B M和橡树岭的Russell W L用哺乳动物作为试验材料, 进一步证实了射线和化学物质同样能引起哺乳动物的遗传变化。使人们认识到高能辐射(high-energy radiation)和相当数目的化学物质, 不仅对直接接触的人造成伤害, 而且对他们的后代也有潜在的危险。因此人群中观察到的某些“遗传”病可能是环境引起的。从1953年到1968年随着分子遗传学的发展, 人们得到了有关DNA的结构和复制、遗传密码、蛋白质合成机制和DNA修复等过程的许多基础研究资料, 这就进一步推动了有关基因突变和表达机理的研究, 为遗传毒理学的诞生打下了基础。1969年杰出的放射生物学家、美国科学院院士Hollaender A博士(1889—1986)为首的一批科学家, 率先在美国成立了环境诱变剂学会(Environmental Mutagen Society, EMS)。这个学术团体开始时是由一些知名的遗传学家组成, 他们对环境中人工合成化学品的激增所带来的潜在的遗传危害表示了强烈的关注。他们提出, 应对环境中污染物质和新化学产品进行遗传毒性的检测, 对人群中的遗传性疾病进行流行病学的调查, 从而使遗传毒理学概念和当时人们对环境保护的强烈关注结合起来。因此, 1969年可以被认为是遗传毒理学作为一门学科诞生的一年。随后欧洲和日本分别于1971年和1972年成立了各自的环境诱变剂学会。1973年在美国加州的Asilomar召开了第一届国际环境诱变剂学会联合会

(International Association of Environmental Mutagen Societies, IAEMS)。此后 IAEMS 规模越来越庞大, 目前已有美国、日本、印度、澳大利亚、新西兰、中国、菲律宾、泰国、韩国以及欧洲、拉丁美洲、泛非的诸国等。

随着遗传毒理学的建立和发展, Bridges B A (1976)、Brusick D J (1978)、Ames B N (1979) 等几个研究组报告了哺乳动物的致癌剂和诱变剂有相关性。由于使用了小鼠肝脏匀浆 (S9 微粒体活化系统) 处理, 从而克服了早期遗传测试法的局限性。从此, 遗传毒理学起着双重作用: 一个是作为测试工具和危险性的评价方法, 以确定环境中的遗传毒物对人类基因库完整性的影响; 另一个是阐明遗传毒性和癌形成的启动作用之间的关系。

运用基础学科的方法论去解决实际问题, 对遗传毒理学的发展是必不可少的。许多用于检测遗传毒物的方法, 最初是其它学科为其它目的而建立的。例如, Ames *Salmonella* (沙门氏菌) / 微粒体试验是从 *Salmonella typhimurium* (鼠伤寒沙门氏菌) 组氨酸生物合成的早期生化研究演化而来的; 用来测定促进 DNA 修复过程 (非程序性 DNA 合成) 的方法, 原来是用来阐明 DNA 修复途径研究的一部分。因此, 遗传毒理学的发展, 与运用其它学科较为成熟的实验技术是分不开的。

遗传毒理学是传统毒理学发展的一个新的分支学科, 其它如行为毒理学、免疫毒理学、畸胎学和肿瘤发生学等也是毒理学的分支学科。它们都需要测定毒理学终点, 据此揭示并分析细胞及遗传分子的变化。传统的毒理学是一门动物测试科学, 多停留在描述性阶段。由于动物实验费用昂贵, 而待评价的化学物质又与日俱增, 因此, 遗传毒理学研究提出了一些快速而经济的测试方法。例如, 黑腹果蝇是经典遗传学的重要试验材料, 把它作为遗传毒性的检测系统有很多优点, 如有自己的代谢活化系统、便于筛选基因效应和染色体效应。目前遗传毒理学的测试方法极为广

泛，如小鼠精细胞测试，植物鸭跖草雄蕊毛的突变诱发实验，蚕豆及洋葱细胞染色体和微核试验，人体淋巴细胞姊妹染色单体交换（SCE）试验等。当前，欲将其它学科的实验技术引入到遗传毒理学测试系统中去，应注意对其检测诱变剂的适合性先作出评价；否则一般不能作为遗传毒理学的可靠指标。

一种新的测试方法的建立，一般都要按照一定研究程序，它包括：测试材料的遗传学纯洁性、检测物谱、剂量一效应曲线、规范化的实验方法等。另外，还要经过一段推广应用的验证。总之，一个新建立的测试系统从方法学到结果评价的标准要尽可能得到专业科学团体的认可。

随着遗传毒理学的建立和发展，各国也相应建立了环境诱变剂信息中心，积累了丰富的资料。近 20 年来，在环境致突变研究领域发生了许多重大的转折，对突变和肿瘤之间的关系有了新认识。对性细胞突变及其造成的遗传效应后果，至少在实验系统上已取得了新的进展。研究体细胞突变和肿瘤之间的关系已成为当今生物学研究领域中一个特别重要的方面。我们相信遗传毒理学和环境检测研究将会有有一个很大的发展。

1.2 遗传毒理学与人类基因库的保护

从 50 年代至今，工业“三废”、农药化肥残毒、交通车辆尾气、城市垃圾等，造成了环境的严重污染。这些有毒污染物通过食物链急剧富集，对植物、动物产生严重污染，发生公害病，危及人类生命安全，甚至可能造成人类基因库产生突变。遗传毒理学检测系统就是要对这些环境污染物进行监测，以防止新的突变增加人类的遗传负荷。

当前，虽然对环境中遗传毒物引起突变率的增量和自发突变率共同作用对人类健康的影响尚不能很好地区别开来，但近几十

年来，随着环境中遗传毒物的增加，人类的遗传疾病和癌症发生率增高却是肯定的。遗传毒理学要围绕着保护人类基因库，建立切实可行的检测方法和监测系统，制定合理的防护标准，并尽可能把健康配子的基因组传给我们的后代。

1.3 遗传毒理学与环境检测研究的应用前景

前面提到遗传毒理学的两大任务是：监测环境中遗传毒物对人类基因库的影响；初筛对体细胞突变有可能致癌的化学物质。显然，它们都离不开对环境中遗传毒物的检测。

根据诱变与致癌存在相关性这一理论基础，联合国有关部门估计，目前人类 80% 的癌症由环境因素促成。近几十年来，随着社会物质生产的发展，化纤衣料、塑料、合成洗涤剂、化妆品、食品防腐剂、着色剂、农药、化肥、医药等等，确实在不断地丰富着人们的物质生活。根据美国《时代》杂志的统计，人工合成的化学物质迄今全世界已超过 200 万种，而新的化学物质还在以每年大约 25 万种的速度不断问世，其中大批量用于生活消费的化学物质，每年多达 500 种。人工合成的化学物质的种类和数量爆炸性地增长，它们通过各种渠道到达用户手中，用于工、农业生产及人民群众的日常生活之中，最终进入环境（水、土、气）和食物等。这些化学产品的慢性毒性作用，特别是致突变、致癌、致畸作用（简称“三致”作用）未经或者来不及进行研究和检测就投放市场，直接进入人们生活和劳动的环境中。它们对人类是福？是祸？会不会对人体带来生理上和病理上的影响？会不会产生“三致”作用（或称三种危害）？会不会对人类子孙后代的基因库带来影响……这些都是引起人们思考和警觉的重大问题。

1968 年，日本上野制药公司成功地合成了一种具有高效杀菌效果的新型硝基类化合物 AF_2 ，据称为划时代的食品防腐剂。经当

时大阪大学医学系病理学教研室通过急、慢性毒性试验,结果得到了厚生省的批准,AF₂很快商品化,进入市场广泛应用,可使鱼、肉制品几个月不会腐败,AF₂“豆腐乐”能保存豆腐几天不坏。这样,AF₂的广泛应用持续了几年。在1973年9月召开的第二次日本环境诱变剂讨论会上,许多论文揭示了食品防腐剂AF₂实际上存在遗传毒性,批评了过去对AF₂安全数据的评价。他们用细菌、酵母、果蝇等作材料检查AF₂的作用,并用食品中的AF₂处理人的细胞染色体,全部实验都证明了AF₂具有强烈的诱变作用。各报对此都作了报道,引起了日本社会的极大震动。1974年8月,日本国立卫生试验所证实了AF₂的致癌性后,终于下决心禁止AF₂的使用。通过这一事件专家们推测禁止使用AF₂后的10年,日本人消化器官的癌症仍将大大增加;子孙后代的遗传病也将大大增加。AF₂造成的危害已无法挽回,但它的教训即必须对食品添加剂进行遗传毒性检测,应引起世界各国的高度重视。

在人类社会的漫长历史中,人工制造非天然物质,实际上只有100年左右的历史,人类是突然被淹没在生物效应不明的化学物质的海洋中。只要我们从保护基因库出发,世界各国都来保护人类唯一生存的地球环境,就能从根本上造福于人类社会和子孙后代。所以,测定进入环境的污染物的遗传毒性是遗传毒理学研究的重要内容,而保护人类基因库,造福人类社会是推动本学科发展的动力和应用前景。由此可见,遗传毒理学就是用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损害及其毒理效应的科学。

本书主要论述遗传毒理与环境检测的基础理论,介绍环境遗传毒物的检测和监测的原理、方法及结果评价。此外,结合作者的研究成果,特别是已被国家环境保护局编入“生物监测技术规范”的检测系统,介绍本领域的研究进展和应用前景。

随着我国工农业生产的发展,许多单位都相继开展了遗传毒物的检测工作。作者深信,本书对推动遗传毒理和环境监测的教

学、研究，以及为推动在环境（水、土、气）监测，食品卫生检验，医药、化妆品遗传毒性测试，工业产品及所排放“三废”的监控，农田生态环境的监测和保护等战线的实际应用与工作进展具有重要意义。