

第五节 环境污染引起的慢性毒性危害

环境中有毒、有害污染物低浓度、长期、反复对机体作用所产生的危害称为慢性危害。慢性危害是由于毒物本身在体内的蓄积(物质蓄积)或由于毒物对机体微小损害的逐次累积(功能蓄积)所致。

一、环境污染引起的特异性及非特异性损害

环境污染物的慢性危害除了可以引起机体的特异性中毒损害(如慢性甲基汞中毒引起的水俣病,长期吸入二氧化硫污染严重的空气导致的慢性阻塞性肺部疾患等)以外,还可以对人群产生一些非特异性的损害。如人群长期在低浓度的污染环境生活中,儿童的生长发育迟滞,免疫功能降低,人群中慢性疾病的发病率和死亡率将会增高。

由于大气受到污染,人们经常不断地呼吸有害气体,长期作用下使呼吸道表面粘液分泌增加,粘液层变厚、变稠,使纤毛运动受阻,甚至使纤毛部分消失,从而导致呼吸道抵抗力减弱而诱发各种呼吸道炎症。大量调查资料表明,城市大气污染是慢性支气管炎、肺气肿和支气管哮喘等呼吸器官疾病的直接原因或诱发原因。例如日本四日市哮喘病,是由于大气污染引起的公害病,患者达2000人以上,死亡几十人。第二次世界大战后日本四日市已发展成为日本石油工业基地之一,工厂每年排出SO₂以及各种粉尘13万吨,大气中SO₂浓度高达0.75~1ppm,居民长期吸入这种污染空气,造成慢性呼吸系统疾病的患病率增加。调查证明,大气中降尘、SO₂浓度与人群支气管哮喘、感冒、上呼吸道炎症发病率有显著相关。

二、环境污染引起持续性蓄积危害

某些污染物,特别是有机污染物,由于其自身性质的稳定性,环境对其难以降解,它们即使以很低浓度甚至微量的水平污染环境,也可通过各种环境因素,特别是食物链的富集作用,在体内达到相当数量。例如在世界上没有有机氯农药时,人体脂肪中是没有农药残留的。当世界各国普遍大量使用有机氯农药后,有机氯通过水、大气、食物进入体内蓄积起来,使各国人体脂肪中有机氯残留量逐渐升高,印度人体脂肪中总DDT残留量高达27.8mg/kg。美国妇女体内DDE(DDT的体内代谢产物)的含量,随血清胆固醇的浓度每增加10mg/dl而增加0.20ppb,同时也随年龄的增长而逐渐增加,平均增长速度分别为每年0.17ppb。而且有机氯杀虫剂在胎儿和新生婴儿的脂肪中也发现存在,这显然是母亲通过胎盘和乳汁传给下一代的。某些重金属元素如铅、汞等随着外界环境中污染程度的增加也可在机体内蓄积。目前国际上将在环境中难以降解、易于在机体组织中富集的有机物称为持续性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs),目前对环境污染比较严重的除了有机氯农药及其衍生物外,还有多聚卤化工业产物多氯联苯(PCBs)、多溴联苯(PBBs)、多氯二苯二恶英(dioxin)等,对于它们在人类及动物机体中的蓄积及潜在危害的研究正在成为国际环境及毒理学界的热点问题。

三、环境污染引起致癌作用

癌症已成为严重威胁人类健康和生命的疾病之一。据 WHO 估计，全世界每年有癌症患者 600 万人，每年因癌症死亡约 500 万人，约占每年死亡总人数的 1/10。我国每年癌症的新发病人数约 150 万，每年因癌症死亡的约 110 万，已成为我国城市第一位、农村第三位死亡原因，是我国劳动年龄人口，尤其是最佳劳动年龄人口的首要死亡原因。在 35 岁—59 岁年龄人口中，所有年龄组(每 5 岁一个年龄组)的第一位死亡原因都是癌症，只有到了 60 岁以后脑血管疾病或心血管疾病才上升为第一位死亡原因。

目前认为，肿瘤的发生是一种宿主与环境之间复杂的、动态的相互作用过程。重要的宿主因素包括遗传构成和健康状况，而主要的环境因素包括食物、环境污染物、职业和生活方式(如饮食习惯和吸烟等)。一般估计，80%~90%的人类癌症与环境因素有关，其中主要是化学因素，约占 80%~85%。因此要降低癌症发生率，首先必须识别、鉴定化学致癌物，然后采取措施加以预防。

1. 化学致癌物的分类

化学致癌作用(chemical carcinogenesis)是指化学物质引起正常细胞发生恶性转化并发展成肿瘤的过程。具有这种作用的化学物质称为化学致癌物(chemical carcinogen)。化学致癌物的种类很多，其分类方法也有多种，现介绍几种常用的分类方法。

1) 按作用方式分类：根据致癌物在体内发挥作用的情况，可分为两大类：

A. 直接致癌物(direct carcinogen) 化学物本身直接具有致癌作用，在体内不需经过代谢活化即可致癌。该类物质一般是烷化剂，其化学性质较为活泼，一般在环境中维持不久。它们在体内能释放出亲电子物，同大分子受体结合。如 β -丙内酯、硫酸二甲酯、甲烷硫酸甲酯、氮芥、二氯甲醚等。

B. 间接致癌物(indirect carcinogen) 化学物本身不直接致癌，必须是在体内形成的代谢产物才具有致癌作用。大多数致癌物为间接致癌物，在环境中相对稳定，进入机体后才代谢活化，所以污染环境后的危险性较大。根据间接致癌物在体内代谢变化情况，又可将其分为前致癌物(precarcinogen)、近致癌物(proximate carcinogen)和终致癌物(ultimate carcinogen)。通常将间接致癌物经代谢活化所形成的具有致癌作用的代谢物和不需经代谢活化的直接致癌物统称为终致癌物。将需经代谢活化才具有致癌作用的间接致癌物称为前致癌物。而前致癌物经代谢活化所形成的中间代谢产物称为近致癌物。近致癌物虽经代谢转化，并可能已具有一定的致癌作用，但必须经进一步代谢才能成为终致癌物，具有更明显的致癌作用。

2) 按作用机理分类：根据化学致癌物的作用机理可将致癌物分为以下两类：

(1) 遗传毒性致癌物(genotoxic carcinogen) 主要由亲电子的致癌物组成,能与DNA产生相互化学作用而引起DNA损伤。因此通常用化学试验,³²P-后标记法等方法检出其与DNA的加合物而鉴定之,在缺乏这方面资料时,也可用短期遗传毒性试验间接评价。金属致癌物中,有些能与DNA相互作用;而另一些可能通过与亲电子剂不同的机理,如影响DNA聚合酶的保真性而产生异常DNA。

(2) 非遗传毒性致癌物(non-genotoxic carcinogen) 通常没有与遗传物质相互作用的证据,但从其它生物学效应揭示可以作为致癌物的证据。这类物质中很多能增加DNA合成、有丝分裂和细胞复制。

3) 按对人类和动物的致癌性分类

国际癌症研究所(IARC)根据化学物对人类和实验动物的致癌性资料,以及在实验系统和人类其它有关的资料进行综合评价,将化学物质及其类别,以及生产过程与人类癌症的关系分为下列四类:

第一类,对人类是致癌物,即对人类致癌性证据充分。

第二类,对人类很可能或可能是致癌物,又分为以下两组:

A组:对人类很可能是致癌物,即对人类致癌性证据有限,对实验动物致癌性证据充分。

B组:对人类可能是致癌物,即对人类致癌性证据有限,对实验动物致癌性证据并不充分;或对人类致癌性证据不足,对实验动物致癌性证据充分。

第三类,现有证据未能对人类致癌性进行分级评价。

第四类,对人类很可能是非致癌物。

根据IARC专家组1987年对628种化学物质、化学物质类别及生产过程与人类癌症关系的总评结果,其中50种为第一类,37种为第二类A组,162种为第二类B组,378种为第三类,1种属第四类。

2. 多阶段致癌学说

化学致癌作用机理的研究已有多年的历史,形成了许多理论和学派。此处主要介绍目前得到多数人公认的多阶段致癌理论。

化学物质对人体和动物的致癌作用是一个复杂的、多阶段过程,涉及基因表达、细胞生理和生化的多种变化。这一概念得到多方面证据的支持。如病理学家很早就认识到可以通过组织学和生化技术鉴定癌症的中间阶段,而且癌前损伤有可能发展为肿瘤;流行病学调查结果也显示,致癌物可以作用于人体致癌过程的早期和后期;特别是化学致癌的体内外实验研究,建立了不同化学物影响致癌过程不同阶段的模型,如肿瘤发生的两阶段模型已在皮肤、肝脏、乳腺、结肠、食

管、胰腺、胃、肺、膀胱和转基因小鼠中见到。肿瘤的发展过程通常分启动、促进和进展三个阶段：

启动阶段(initiating stage) 是指致癌物与某一组织相互作用导致“启动细胞”产生的过程，常常可看作是一次突变事件。尽管形态学改变不明显，但与周围正常细胞相比，其 DNA 受到损伤，正常细胞迅速向不可逆的癌前细胞转变，即形成转化细胞。一般认为该阶段历时很短，是不可逆的，但还不具备肿瘤发展的充分条件。具有启动作用的化学物质称为启动剂，其剂量—反应关系显示没有易于测定的阈剂量，其作用是累积性的。

促进阶段(promoting stage) 是指促进启动细胞的表型在组织水平表达的过程。促进作用可能是由于化学物质对启动细胞或其所在整个组织影响的结果。具有促进作用的化学物质称为促进剂或促癌物，促进剂单独使用无致癌性，必须在给予启动剂后才发挥作用；其作用是非累积性的，必须持续作用，剂量—反应关系显示有可测定的阈剂量，通常认为该阶段早期是可逆的，晚期是不可逆的。

进展阶段(progressing stage) 是指启动细胞群进一步的表型改变，包括恶性前型转变为恶性型细胞等变化的过程。该阶段以基因组结构或活性的生化或形态学改变为特征，可能由于断裂剂或完全致癌物所致。与启动作用类似，该阶段是不可逆的。有人将良性肿瘤转变为恶性肿瘤的过程称为转化(conversion)，而将肿瘤的浸润转移称为进展(progression)。

3. 环境污染物与癌症

1) 空气污染与癌症

近数十年来，随着城市工业的迅猛发展，大量排放废气污染空气，工业发达国家肺癌死亡率急剧上升。根据英国 1974 年癌症死因统计分析，男女死于肺癌的平均占 31.2%，占癌症死因首位。我国肺癌死亡率上升亦很快，如上海肺癌死亡率从 1960 年至 1975 年 15 年间增加了 5 倍，重庆从 1973 年至 1983 年肺癌死亡率增加了 1.1 倍。

许多学者认为大气污染与致癌作用有密切关系，大气污染愈严重的地区肺癌死亡率也愈高。美国进行过一次较大规模调查，证明降尘量、煤烟浓度、二氧化硫浓度与肺癌死亡率有非常显著相关。我国 26 个城市调查表明，市区大气污染浓度较对照区严重，市区居民肺癌死亡率高于对照区，一般离开大城市愈远，肺癌死亡率愈低，说明大气污染与肺癌密切相关

污染大气中的致癌物主要是多环芳烃，其中以苯并(a)芘含量最多，认为大气中的苯并(a)芘是引起肺癌的主要原因。近年对云南宣威肺癌高发区进行流行病学调查和实验室研究表明空气中苯并(a)芘浓度与肺癌有关。该地区使用低质烟煤，炉灶为没有烟囱的火塘，室内空气中苯并(a)芘含量为 $131.28 \mu\text{g}/100\text{m}^3$ ，为大气中苯并(a)芘最高允许浓度的 1 万多倍，肺癌死亡率为 105.27/10 万，远远高于其他城市。

2) 水污染与癌症

一些流行病学调查资料证明水污染与肝癌有密切关系。七十年代以来美国新奥尔良市自来水中检测出多种微量可疑致癌物如卤代甲烷后,引起各国学者的广泛关注,美国对俄亥俄州 83 个县进行调查,发现所有地面水中氯代甲烷的浓度高于地下水,饮用地面水各县白种男性的肝癌、胃癌、膀胱癌死亡率都高于饮用地下水的县。源水中含有的腐植质、丙酮、乙醛等在加氯消毒时可形成氯代甲烷,后者在动物试验中证明是致癌的。美国环保局将氯仿的卫生标准订为 $100 \mu\text{g/L}$ 。我国各大城市自来水中也检测出氯仿,且实验室研究表明城市自来水具有一定的致突变性。1986 年我国卫生部颁布的《生活饮用水卫生标准》,也将氯仿订为 $60 \mu\text{g/L}$,列为试行标准。

四、环境污染引起致突变作用

1. 突变的概念

污染物引起细胞遗传物质发生可遗传改变的现象,称为污染物的致突变作用(mutagenesis)。通过突变而形成的不同于亲代性状的生物体,称为突变体(mutant)。凡能引起生物体发生突变的物质,称为致突变物或诱变物(mutagen)。有些化学物质具有很高的化学活性,其原型就可引起生物体的突变,称为直接致突变物(direct mutagen)。有些化学物质本身不引起突变,必须在体内或体外代谢活化后,才具有致突变作用,称为间接致突变物(indirect mutagen)。还有一些化学物质不以 DNA 为靶,但可作用于纺锤体、中心粒或其他核细胞器,干扰有丝分裂,从而间接地引起染色体数目异常,产生遗传毒性。环境中常见的致突变物主要是化学物质,但某些物理因素和生物因素如电离辐射和某些病毒也具有致突变作用。

突变本来是自然界的一种正常现象,在自然条件下发生的突变,称为自发突变(spontaneous mutation)。从生物进化的观点看,突变对生物体是有利的,新种的出现,生物的进化,与突变有密切关系。但迄今为止,我们尚不能控制突变只向有利方向发展。现已发现环境中的常见污染物如亚硝胺类、三卤甲烷、苯并(a)芘、氯乙烯、甲醛、苯、镍、砷、铅、烷基汞化合物、DDT、敌敌畏、甲基对硫磷、谷硫磷、2,4,5-T、百草枯等,经测试都具有致突变作用。随着环境致突变物种类和数量的增加,对人类健康产生的潜在危害也日趋严重。因此,从保护环境和人类健康的角度看,不论突变的后果如何,都应将其视为一种特殊毒作用。环境卫生工作者应尽早发现和减少人类接触环境致突变物的机会,探讨其作用机理,为采取防治对策提供科学依据,以达到保护人群健康的目的。 2.

致突变作用的类型

2. 致突变作用的分类:

致突变作用按其改变的终点分为两大类：一是分子水平上微损伤，即基因突变(gene mutation)；二是染色体水平的损伤，即染色体畸变(chromosome aberration)。

1) 基因突变

基因突变是 DNA 在分子水平上的改变，此种突变只限于染色体内特定的位点，故又称点突变(point mutation)。基因突变主要有两种，即碱基置换(base-pair substitution)和移码突变(frameshift mutation)。碱基置换是 DNA 多核苷酸链上某个碱基对(如 G:C)为另一个碱基对(如 A:T)所取代，引起错误配对。碱基置换又分转换和颠换两种不同形式。转换(transition)是指 DNA 的多核苷酸链上同类碱基之间的取代，即一个嘧啶为另一个嘧啶所取代，或一个嘌呤为另一个嘌呤所取代，例如：A:T \leftrightarrow G:C。颠换(transversion)是指不同类碱基之间的取代，即一个嘌呤为一个嘧啶所取代，或一个嘧啶为另一个嘌呤所取代，例如：A:T \leftrightarrow C:G。移码突变是指由于某些化学致突变物的作用使 DNA 碱基序列中，插入或缺失一对或几对碱基而引起密码编组的变动，按照三联密码连续阅读的原则，损伤部位以后的整个遗传密码顺序完全改变，细胞即可突变。

2) 染色体畸变

细胞中的染色体受到致突变物作用后，发生了较严重的损伤或破坏，以致出现了可用显微镜直接观察到的结构和数目的改变，称为染色体畸变。

(1) 染色体结构异常

在诱变剂作用下，DNA 结构的完整性遭到破坏，发生染色体断裂，并可出现以下情况

- A. 缺失，染色体断片未与断裂端连接，因此失去一个片断及其所携带的遗传密码。
- B. 重复，即断片与同源染色体连接，使一部分遗传密码重复出现。
- C. 倒位，断片位置作 180° 倒转后，再接到断端上。
- D. 易位，两条非同源染色体同时发生断裂，两个断片交换位置后相接。

(2) 染色体数目异常

正常的生殖细胞染色体为单倍体，体细胞为双倍体。在突变细胞中，染色体可以成整倍地发生变化，以致形成三倍体或四倍体，或染色体不成整倍地增减而形成非整倍体，例如染色体数目超过二倍体，即为超二倍体，如少于二倍体，即为亚二倍体。

3. 致突变作用的机理

污染物可引起 DNA 结构的改变和损伤，进而导致突变。DNA 损伤的类型可包括碱基损伤、链断裂、链交链、链间嵌入等，主要取决于化学物的性质及其代谢产物的活性。详细内容请参考毒理学有关专著。

4. 致突变作用的后果

突变发生在体细胞时，只影响接触者个体本身，如引起肿瘤、畸胎、高血压、动脉硬化等，但不影响下一代。当生殖细胞发生突变时，则可影响后代，引起显性致死、生育能力障碍或遗传性疾病，还可影响人类基因库，增加遗传负荷。

①体细胞突变

体细胞突变的后果中令人最关心的是致癌问题。现已认识到致突变和致癌之间存在着显著的相关关系。癌症的体细胞突变学说已为很多实验研究所支持。许多癌症与 DNA 修复缺陷和染色体畸变有密切关系。肿瘤是由各个转化细胞的克隆引起的。最近对癌基因的研究为突变和癌症的关系提供了更直接的支持。前面所述，原癌基因突变后形成癌基因可导致细胞的恶性转化。除癌基因外，显性或隐性突变基因也能引起癌症，如成视网膜细胞瘤和肾胚胎瘤。

现有研究表明致突变和致畸之间也有较好的相关性。化学物质作用于胚胎细胞引起突变，可导致胎儿发育异常、功能障碍和结构畸形。

②生殖细胞突变

化学物质引起生殖细胞突变的类型和性质与体细胞突变大致相同，但其后果不一，可传至后代。按突变不同的表达类型，可导致不同的后果。

(1) 显性致死突变 它在生殖细胞合子阶段或胚胎发育的早期即行表达。其后果是突变的细胞不能与异性细胞结合，或即使结合，合子也在发育成为成熟胎儿前死亡。因其发生在子 1 代为显性，故称为显性致死突变。

(2) 隐性致死突变 它是指子代从亲代那里各得一个隐性突变基因，成为可表达的纯合子而引起生殖障碍或死亡的事件，一般说来由污染物诱导这类突变的频率较低。

(3) 存活突变 显性或隐性存活突变如不引起胚胎死亡，则可能在后代表达，并可存活到成年，可导致各种可遗传危害。隐性存活突变，常以突变基因的杂合子传给后代，引起子代的遗传病，可能引起肿瘤，特别是发生在儿童时期的肿瘤。

5. 环境污染物的致突变作用

环境污染造成遗传影响的实例归纳如下：

1) 胎儿性水俣病事件 在日本水俣病流行区，有时母亲很少或没有出现水俣病症状，而婴儿却患有先天性麻痹性痴呆，或出现了其它畸形怪胎。据动物试验和人体观察，烷基汞化合物能通过胎盘进入胎儿，胎儿血和脑中的含量可比母体高 20%，孕妇接触大量烷基汞化合物其婴儿可出现智力发育迟缓，以至痴呆，有的伴有惊厥性脑瘫痪等胎儿性水俣病症状。

2) 2, 4, 5-T 事件 美国在越南战争期间曾大量施用了落叶剂 2, 4, 5-T。调查表明，曾在撒布 2, 4, 5-T 的地区生活 2 个月以上的一组人中，除有急性及慢性症状外，成年女子中 4 个母亲有 3 个生产了畸形儿，畸形儿中的 2 名明显地表现出染色体异常(21 三体)。染色体断裂和丢失等异常现象的发生率对照组为 1.14%，被撒布者为 5.88%，畸形儿为 13.55%。

3) 氟化物问题 据美国调查，氟化物可使儿童先天愚型发病率增高，母亲饮用氟化物浓度为 0~0.1ppm 的水，其所生孩子先天愚型发病率为 23.6/10 万；而饮水中氟化物浓度为 1~2.6ppm，儿童先天愚型发病率为 71.6/10 万，两者差别有显著意义。

4) 氯乙烯问题 氯乙烯是聚氯乙烯塑料的单体,除能引发人和动物肝血管肉瘤外,还可引起致畸胎作用。美国对俄亥俄州三个氯乙烯聚合车间附近居民在1970~1973年间出现婴儿的先天缺陷进行调查,证明该处居民先天缺陷与全州或同地区的预期数相比有极显著意义的差别。在先天缺陷中,各器官与系统均可累及,其中以中枢神经系统的畸型,唇裂、腭裂和生殖器畸形的增加尤为明显。

五、环境污染引起致畸作用

1. 致畸的概念

新生儿中属于畸胎或先天性畸形者,仅指解剖结构上可见的形态发育缺陷。广义的畸胎应包括生理生化功能或精神活动的发育缺陷。有两类因素可引起胎儿畸形,即遗传因素和环境因素。凡具有致畸胎作用的环境因素,统称为致畸物,包括化学性、物理性(如放射线)和生物性的(如病毒)。

在胚胎发育过程中,可因受到各种因素的影响,使胚胎细胞分化、器官形成和正常发育不能正常进行,以致出现器官的器质性缺陷,造成形态结构的异常,称为畸形。具有畸形的胚胎称为畸胎(terate)。因此,畸胎学(teratology)是研究胚胎、胎儿和未成熟个体发育异常的原因、机理及表现的科学。凡能透过母体胚胎屏障,直接作用于胚胎细胞,引起胚胎发育障碍而直接导致先天性畸胎的化学物,称为化学致畸物(chemical teratogen)。化学致畸物通过母体作用于胚胎,引起胎儿畸形的这种现象称为致畸作用(teratogenic effect)或致畸性(teratogenicity)。

某些化学物在一定剂量时仅引起胚胎(或胎儿)中毒而不引起母体中毒,这一特性称为胚胎毒性(embryo toxicity)。胚胎毒性可表现为四种情况:胚胎死亡,胚胎生长迟缓,胎儿畸形,功能不全。功能发育缺陷在出生时常不被觉察,要在数月或更长时间后才显示出来。动物实验证明,许多化学物质在一定条件下不引起母体中毒,而对胚胎能产生毒作用,但一般不造成畸胎。因此,具有胚胎毒性的化学物并非都是致畸物。

2. 致畸作用机理

化学物致畸作用机理尚未完全明了,一般认为与基因突变、染色体畸变、核酸和蛋白质合成障碍、细胞分化及器官生长发育过程中重要酶的抑制、细胞增殖和凋亡的异常以及胚胎细胞代谢障碍等情况有关,也可能是各种情况的综合性作用。详细内容请参考有关专著。

3. 影响化学物致畸性的因素

发育中的胚胎或胎儿对致畸物的感受性是一个复杂的过程,取决于多方面的因素:

1) 致畸物的理化性质 母体中的外来化学物或其代谢产物,如果分子量小、极性小、未电离、脂溶性高以及未与母体血浆蛋白结合,均易透过胎盘屏障到达胎儿体内。因此,有时侵入母体的化学物,其量虽不足以引起母体中毒,但处于子宫内的胚胎或胎儿对此可能就特别敏感而成为受害者。但如母体接受的化学物剂量很大,并在血中产生足够高的浓度时,即使是脂溶性低和离子状态的也能到达胎儿血中;某些化学物可迅速透过胎盘进入胎儿血中,达到比母体中还高的浓度,如氨苄青霉素在胎儿体内的浓度可达母体中的7倍。

2) 作用剂量 致畸物引起的胚胎发育异常基本符合剂量 效应关系。在同一发育阶段里, 增大致畸物剂量可提高畸形发生率, 增加畸形种类, 加剧畸形严重程度以及扩大胚胎感受致畸作用时间。

每种致畸物都有其引发致畸的阈作用剂量, 它是指对胚胎的最敏感器官在其高度易感期内给予此种剂量致畸物时才发生致畸作用。而在高度易感期前后 1~2 天, 都必须加大剂量才能引发畸形, 即加大剂量可扩大易感期。

凡是高于引发致畸的阈作用剂量时, 在一定范围内, 畸胎发生率与剂量成正比, 这可能与受损伤的细胞数目有关, 当致畸物剂量增大时, 受损伤的细胞数也增多, 则越有可能超过胚胎的修复能力, 从而更易导致有关的组织、器官、系统的发育障碍。如继续增加致畸物剂量, 则可能引起胚胎死亡, 从而掩盖了致畸胎作用的显现, 致畸率反而下降。因此, 致畸物引起胚胎发育异常的剂量反应关系不能单独按畸形率计算, 而应将畸形率加上胚胎死亡率计算。

3) 作用时间 胚胎发育要经历组织分化前期、器官发生、组织发生和功能形成等几个阶段, 一般在器官发生期中对致畸物最为敏感, 这时期称为致畸的“敏感期”。在胚胎敏感期中的不同时间给予致畸物, 会产生不同的器官畸形。一旦器官、系统已经形成, 则不会再造成肉眼可见的畸形, 但在组织分化尚未结束前同时又处于功能成熟阶段, 仍可能引起次要的不明显的结构缺陷, 且易造成功能不全。

4) 染毒途径 给药途径也对有效剂量水平和实验结果影响很大。Kimmel 报道, 于大鼠受孕后第 7~14 天经口给予 EDTA, 未引起母鼠死亡, 但可产生强烈的母体毒作用及 70% 的胎鼠畸形; 而皮下注射时, 对母体毒性更大, 但未见明显的胎鼠畸形。

5) 种属差异和个体差异 不同种属动物和同种动物的不同品系, 对某些致畸物的敏感性不同, 表明致畸与遗传因素有直接关系。如皮质类固醇易诱发小鼠腭裂, 而对大多哺乳动物无此作用; 人和灵长类对反应停极为敏感, 易诱发胎儿短肢畸形, 而兔和小鼠需接受很大剂量才能诱发轻度畸形, 其他大多数哺乳动物则不敏感。个体间的敏感性差异也很大, 如许多孕妇使用链霉素, 仅造成少数新生儿第八对脑神经损害。上述差异可能由于化学物在胚胎体内代谢不同, 但在本质上反映了遗传基因表现型的差别。

4. 环境污染的致畸危害

1941 年 Gregg 首次报道了受风疹病毒感染的孕妇其胎儿出生缺陷率明显增加, 而且出现的畸形类型与受感染的时间(孕期)有联系。在风疹流行期由于孕妇感染风疹病毒而致新生儿出生缺陷率增加对该地区总畸形率尚无影响, 故未受到足够的重视。真正引起人们关注化学物的致畸作用是六十年代初发生的“反应停”事件。反应停是一种有效镇静药, 在欧洲和日本广为销售。首先于西德报告了新生儿肢体畸形数明显增加, 如汉堡大学医学院从 1949-1958 年均未发现过短肢畸形, 1959 年仅 1 例, 1960 年达 30 例, 1961 年为 154 例。其它使用过反应停药物的国家和地区也出现了类似情况。受该药物影响的儿童约为 1 万人, 除肢体畸形外, 也见到心血管、肠及泌尿系统畸形。流行病学调查表明这些畸形儿的母亲在孕期均服用过反应停。反应停事件揭开了人类研究外来化学物致畸作用的序幕。

在人类生存环境中存在着成千上万的化学物, 要确证某种化学物是致畸物特别是人类致畸物是相当困难的。人类致畸资料(包括临床个案报告、致畸或出生缺陷监测以及致畸流行病学调查), 由于混杂因素、不稳定因素(孕妇流动和环境

变异) 和调查中可能出现的资料偏倚很难得到可靠的具有因果关系的结论。因此, 动物致畸实验有着重要的作用。但由于人与动物在种系发育上差异很大, 不仅解剖生理结构、代谢过程不同外, 胚胎发育过程、胎盘结构以及化学物在体内动力学变化也有很大差异, 因而如何分析和处理动物实验资料并结合人群暴露条件进行致畸危险度评估是十分重要的。由于上述原因, 目前能确证为人类致畸物的化学物并不多。以人群调查资料结合动物实验资料, 对引发人类出生缺陷的污染物进行了分类评价。主要根据对人类致畸资料的充分程度, 将其分为四类

论据充分: 酒精, 甲基汞, 多氯联苯

论据有限: 麻醉气体, 一氧化碳

论据不充分: 咖啡, 六氯酚, 麦角酰二乙胺, 氧化亚氮

论据不适当: 2, 4, 5-T, 氟化物, 汽油, 氟烷, 铅, 喷雾粘合剂, 大麻, TCDD, 氯乙烯

现对已知人类致畸或可能对人类产生致畸效应的主要环境污染物评述如下:

1) 甲基汞 在日本报道过由于甲基汞污染环境并通过水生生物(鱼、贝类)或污染的粮食而导致人群甲基汞中毒(又称为水俣病)。当地人群中孕妇因摄入甲基汞而发生先天性胎儿甲基汞中毒症(即胎儿性水俣病)。患儿血、尿、头发内汞含量明显高于对照区儿童, 但从未直接摄入过受甲基汞污染的食品, 而母亲在孕期则摄入过污染甲基汞的食物, 但多数未出现明显症状或体征。伊拉克甲基汞污染粮食事件发生于 1972 年。至少有 32 位孕妇摄入了甲基汞污染的粮食而影响了胚胎发育。有 10 名存活婴儿在一周内出现大脑麻痹症状。从伊拉克和日本水俣地区患儿母亲妊娠摄入甲基汞推算, 总摄入量 1~1.2mg/kg。类似情况在苏联、瑞典和英国也曾报道。

动物实验结果表明甲基汞有明显致畸效应。对大鼠、小鼠、地鼠孕期经口或皮下注射染毒都可诱发出多种结构畸形, 胎鼠脑重量明显减轻, 脑组织出现病理性损伤, 诱发畸形作用剂量与人类先天畸形诱发剂量处于同一数量级范围, 大约为 1mg/kg。近年来对于甲基汞影响子代发育脑的研究很多, 主要观察了染毒孕鼠后, 存活子鼠神经细胞病理学改变, 神经递质和脑细胞膜神经受体发育和功能受到明显影响, 这些可能是诱发行为畸形的基础。

2) 酒精(乙醇) 许多调查均表明孕期过量饮酒可诱发胎儿畸形, 主要表现为发育迟缓, 小头, 精神障碍以及特有的眼睑皱摺, 近视, 上睑下垂, 斜视, 耳部异常及上颌发育不全等, 称为胎儿酒精综合征。胎儿发育迟缓多表现为身长不足, 另外还发现骨化异常, 心脏缺陷, 手掌出现摺痕, 女婴大阴唇发育不全等。据法国、瑞士和英国调查, 饮酒孕妇所产存活婴儿中约有 1/600—1/1000 患有酒精综合征(FAS)。

3) 多氯联苯 1968 年日本曾报道发生一次因食用米糠油受多氯联苯污染而引起的中毒事件。受害者中有 13 名孕妇食用污染的食油(0.3~3.6kg, 多氯联苯浓度为 200mg/kg), 共存活 11 胎, 死亡 2 胎。13 个胎儿均有皮肤和粘膜暗棕色色素沉着, 并表现出发育迟缓, 齿龈发育不良, 颅骨钙化异常等。而死胎还发现皮肤过度角化、皱缩和毛发滤泡囊性膨大。

4) 一氧化碳 曾有 8 例母亲在孕期因煤气中毒而影响后代发育的报道。主要表现为儿童心理和发育障碍, 其中 3 例死后解剖发现基底神经节软化, 大脑萎缩, 脑积水等改变。另外还有报道一氧化碳导致胎儿各类脑病发生, 基底神经节损伤和小头畸形者。

5)吸烟 研究报道吸烟孕妇中胎儿先天性心脏缺陷发生率增加,吸烟与不吸烟者相对危险度比值为 1.5;每日吸烟大于 20 支的孕妇胎儿总出生缺陷率与不吸烟者的危险度比值分别为 1.6 和 1.2;现吸烟和不吸烟之间唇腭裂发生率危险度比值为 1.7。但某些调查资料认为孕妇吸烟与胎儿出生缺陷间没有实质联系。

目前,环境因素与人类出生缺陷关系的研究愈来愈多。特别对于化学因素暴露的影响尤为关注。许多国家相继建立了人类出生缺陷监测中心;制订的法规或条例中对新药、新农药、化妆品、食品添加剂等的致畸性作了严格的要求。化学物致畸性筛选试验(包括各种体内和体外短期致畸试验)迅速发展,对人类出生缺陷的环境病因学研究正在成为世界性关注的课题。