生物标志物/生物监测与环境健康研究

郑玉新
中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

郑玉新

生物监测是指定期有计划检测和评价人体接触化学物质的负荷水平以及可能的健康影响。它强调检测的系统性和连续性，不是单纯的一次对生物材料的测定，是贯穿于检测-干预-评价的系列活动。由于生物监测可直接测定人体内化学物的水平，因此可反映从各种途径摄入体内的化学物的总量，在环境与健康的暴露评价中占有十分重要的地位。

美国全国科学理事会将生物标志物描述为反映生物系统或样本中所发生事件的指标，并将其视为研究接触外源化学物与健康损害之间关系的工具。生物标志物应用于职业与环境卫生的生物监测和危险度评价，需要经过充分的验证。美国德克萨斯州大学公共卫生学院教授、国际暴露分析学会前主席Ken Sexton博士指出：对人体生物材料中化学物的测定，是评价暴露污染物水平的金标准[1]。

我国的生物监测工作始于20世纪50年代初，当时应用简单的定性方法测定接触铅作业工人的尿中粪卟啉，用于铅中毒的辅助诊断，弥补当时没有血铅和尿铅测定的不足，作为铅中毒诊断的辅助指标。20世纪50年代后期开始了尿铅的测定，为铅中毒诊断服务。20世纪60年代中期，开始了对苯作业工人进行尿酚的测定，为生物监测的雏形，研究发现尿酚仅可以反映苯暴露程度，但是不能应用于苯中毒诊断。对碳氧血红蛋白的研究发现，这个指标可以作为一氧化碳中毒急性期病人的诊断的证据，也可作为接触一氧化碳的生物监测指标。1977年WHO组织了全球生物监测研究规划，中国预防医学科学院环境卫生与卫生工程研究所参加了此项研究。监测了铅、镉和有机氯化合物，选择的生物材料是血、乳汁等。并依据国际通行的理念进行生物监测中质量保证与控制，报告了我国城市居民血铅水平和血镉水平[2]。在职业卫生领域，我国学者对职业性接触铅、汞、镉、有机磷农药、三硝基甲苯和甲苯等多种职业人群开展生物监测研究工作。研究了生物材料的采集、处理和分析方法，制定了质量控制方法。对血、尿、呼出气等多种生物材料应用于生物监测的可行性进行了研究，并探讨了应用于人群健康监护和职业病辅助诊断的作用。在吸收国外经验的基础上，结合我国的生物监测研究成果，提出生物组织中毒物或其代谢产物的最高耐受界限值。1999年推荐职业接触甲苯、铅、镉、三氯乙烯和有机磷酸酯农药6种生物监测指标和生物接触限值；2004年颁布了职业接触二硫化碳、氟、苯乙烯、三硝基甲苯和正己烷5个限值；2006年颁布了职业接触五氯酚、铬、汞和酚4个生物接触限值标准。目前我国共颁布了15个生物接触限值标准。其中，除引进和参考国外标准外，也不乏通过我国学者自主研究而制定的限值标准。2009年，在“十一五”科技支撑项目和卫生公益性行业科研专项的支持下，在8个省市开展人群中重要环境化学物负荷水平研究，该调查采集了18000多名6~60岁一般人群的生物样本，报告了我国一般人群中重金属、农药、有机物等共60种化学物的负荷水平，提出了现阶段我国人群中化学物负荷水平的基础性数据[3]。

分析检测技术的进步为生物监测提供了发展的机遇。气相色谱-质谱联用仪（GC-MS）、液相色谱-质谱/质谱（LC-MS/MS）、电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）以及核磁共振（NMR）光谱等高分辨高灵敏的分析技术的普及和应用，它们具有可同时进行多种物质定性和定量分析对多种物质，在以及检测生物材料中多种化学物质和生物大分子的优势，它们的普及和应用为职业卫生和环境卫生研究提供了新的手段。

基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学，以及表观遗传学研究的迅猛发展,使得我们可以在DNA、RNA、蛋白大分子、代谢小分子、DNA甲基化，以及其它表观遗传水平上筛选多个与环境暴露以及疾病相关的生物标志物，为生物监测的发展提供了前所未有的手段。例如人类基因组计划使得检测数以千计的基因变异成为可能，可筛选疾病相关的易感性标志物。随之启动的环境基因组计划在探索环境基因交互作用致疾病的方面做出诸多的探索。在这些研究中，常用的检测指标是单核苷酸多态性（SNP）和基因拷贝数变异（CNV）。SNP作为疾病易感性标志物，经历了早期的候选基因研究策略到目前的全基因组关联研究，发现了大量与慢性病相关的易感性标志物。但是,研究发现这些标志物的效应都比较弱，OR值多在1.2~1.5之间。由此也引发了研究中忽视多基因相互作用以及环境因素作用的讨论[4]。目前多数GWAS的研究中，除涉及对吸烟和饮酒两个因素外，很多对饮食、生活和职业环境因素都没有进行分析和测定。由于职业和特殊环境人群暴露具有明确和可以测量的特点，在有针对性地研究易感性标志物更有其独特的优势。在对接触苯[5]、PAHs[6]、三氯乙烯[7]暴露工人展开的探索工作成效显著。

生物监测生物样本中环境化学物质是评价的暴露水平直接证据，在研究环境与健康（疾病）关系中起关键枢纽作用。在制定和修改卫生标准，甄别和保护高危人群发挥重要作用。在流行病

研究中，一般可以获得外环境暴露-疾病（反映）资料。如若有相应的反映内暴露和早期效应的生物监测数据，并进行综合分析，则有可能获得外暴露-内暴露剂量-不同阶段健康效应–疾病的系列证据，这些结合了人体生物材料中化学物定性与定量的测定数据和相关效应的研究结果，在解释环境与疾病的关系、提供预防干预策略具有重要意义。由于技术手段的限制，目前还鲜见这类在同一人群中多层次生物标志物的系统研究。

大样本的生物监测样本研究可以获得稳定人群统计学数据，受偶然因素影响较小代表性强。美国疾病预防控制中心的生物监测实验室结合全美国全国健康和营养调查项目采集的血和尿样本，对目标物水平进行分析测定，综合了6000多名美国一般人群血和尿中化学物的基础数据，发布《人体暴露环境化学物国家报告》，该报告迄今已经发布4版[8]。实践表明，这些资料对评价人群体内化学物的种类和负荷水平、建立生物接触限值，为临床医生和公共卫生医师用于判断某个个体或者群体是否存在异常的暴露，并进一步寻找暴露来源，以及确定高危险人群有重要意义。长期的系列生物监测研究，可获得人群污染负荷的动态变化趋势，与历史数据相比较，或者作为参照与未来的数据比较，评价针对特定化学物的控制效果。

除了事故暴露外，多数情况下人体暴露于多种污染物，表现为多种化学物质的低浓度混合暴露的弱效应。很多的生物监测和暴露生物标志物研究中，一般仅对几个化学物质进行测定，会产生以偏概全的错误。因此，迫切需要引用暴露组的理念指导生物监测研究。即在对生物样本中的化学物进行特征谱的全面分析之后，结合定量测定的结果、健康效应和毒理学信息，选择有代表性的指标进一步验证和研究。此外，还需要关注终身暴露情况以及生命关键时期的监测[9]。

涉及生物监测和生物标志物的人群观察研究设计必须要考虑其本身的生物学特性。例如，转录组、蛋白组、代谢组以及表观遗传标志物都存在器官组织特异性和随暴露时间和疾病进程的动态变化。因此，对收集样本的种类和采样时机的要求十分严格，需要控制若干可能的混杂因素。目前广泛使用的病例-对照研究设计不具有优势，而以特殊暴露人群的随访研究设计更适合这类指标的研究，尤其是可以动态连续观察变化规律。基因分型指标由于不受组织类型、暴露环境和疾病过程的影响，适用于横断面研究、回顾性病例-对照研究和队列研究。

生物监测和生物标志物在环境健康领域的应用还面临着挑战，首先是在理论上仍需要有重大突破，尤其是在暴露谱和暴露指纹谱与环境和健康结局的相关方面；其次，高通量超痕量的定性和定量检测分析技术以及大数据分析软件需要进一步提高和改善，以满足研发的需求。最后，研究成果的应用转化亟待加强，加快研究成果的转化和应用还有很多工作要做。

环境与健康问题正在成为公众和政府关注的热点，研究环境污染与疾病的关系以及对健康影响的规律是公共卫生领域的重要课题。生物监测技术的进步，为认识和研究环境与健康的关系提供了前所未有的契机。随着对人群生物监测和暴露评价的重要性的认识的深刻，这一领域的发展将迎来新的机遇。

作者简介

郑玉新，中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所副所长、WHO职业卫生合作中心（北京）主任，中国疾病预防控制中心化学安全与健康重点实验室主任。研究员，博士生导师，国家杰出青年基金获得者。现任中国毒理学会副理事长、中国毒理学会工业毒理专业委员会主任委员、中华预防医学会卫生毒理学专业委员会主任委员、IPCS/WHO危险度评价咨询专家，WHO纳米健康工作组专家、国家职业卫生标准委员会副主任委员。任中华预防医学杂志副主编和*Toxicology and Applied Pharmacology*等杂志编委。兼任北京大学医学部兼职教授。主要研究方向为职业卫生、工业毒理学等生物标志物。主持“十一五”和“十二五”国家科技支撑计划课题、卫生公益性行业科研专项重点项目、973项目课题以及国家自然科学重点项目和NCI合作项目多项，目前主要研究职业暴露柴油机对健康影响以及生物标志物。

E-mail：yxzheng@163bj.com

参考文献

1. Ken Sexton, Larry L. Needham, et al. Human biomonitoring of environmental chemicals[J]. American Scientist 2004, 92(1): 38–45.
2. 沈惠麒, 顾祖维, 吴宜群.《生物监测和生物标志物的理论基础及应用》[M]. 北京: 北京大学医学出版社 2006.
3. 闫慧芳，朱宝立，黄汉林，等. 中国一般人群血尿重金属和有机溶剂负荷水平调查方法和实验室质量控制[J]. 中华预防医学杂志 2014, 48(2): 147–150.
4. Vlaanderen J, Moore LE, Smith MT, et al. Application of OMICS technologies in occupational and environmental health research; current status and projections[J]. Occup Environ Med 2010, 67(2): 136–143.
5. Lan Q, Zhang L, Li G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. Science 2004, 306(5702): 1774–1776.
6. Yang X, Zheng J, Bai Y, et al. Using lymphocyte and plasma Hsp70 as biomarkers for assessing coke oven exposure among steel workers[J]. Environ Health Perspect 2007, 115(11): 1573–1577.
7. Li H, Dai Y, Huang H, et al. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitive dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China[J]. Environ Health Perspect 2007, 115(11): 1553–1556.
8. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environment chemicals [EB/OL]. [2013-11-11]. http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Sep2013.pdf.
9. Rappaport SM. Biomarkers intersect with the exposome[J]. Biomarkers 2012, 17 (6): 483–489.