

参考文献

1. Rudak E, Jacobs PA, Yanagimachi R, et al. Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa. *Nature*, 1978, 274 : 911.
2. 黄天华, 高晓平, 漆著, 等. 人精子染色体研究: 一种稳定的人精子染色体制备技术. *遗传与疾病*, 1987, 4(3) : 174.
3. 黄天华. 男性单倍体遗传学研究进展. *国外医学遗传学分册*, 1992, 15(3) : 113.
4. 黄天华, 漆著, 姓丹, 等. 中国正常男性324个精子染色体核型分析. *癌变·畸变·突变*, 1991, 3(2) : 36.
5. Kamiguchi Y, Mikamo K. An improved, efficient method for analyzing human sperm chromosomes using zona-free hamster ova. *Am J Hum Genet*, 1986, 38 : 72.
4. Santalo J, Estop AM, Egozcue J, et al. The chromosome complement of first-cleavage mouse embryos after in vitro fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*, 1986, 3 : 99.
7. Benet J, Genesca A, Navarro J, et al. G-banding of human sperm chromosomes. *Hum Genet*, 1986, 73 : 181-182.
8. Brandriff B, Gordon L, Ashworth L, et al. Chromosomal abnormalities in human sperm: Comparison among four healthy men. *Hum Genet*, 1984, 66 : 193.
9. Templado C, Benet J, Genesca A, et al. Human sperm chromosomes. *Human Reproduction*, 1988, 3(2) : 133.



职业接触抗癌药物的诱变效应

陈少华 侯锐桦 秦 莲
空军福州医院遗传学研究室 福州 350002

摘 要 对 15 例职业接触抗癌药物的护士进行外周血淋巴细胞检测, 结果表明, 其微核千分率显著高于献血员, 差异极其显著 (P<0.01); 其 SCE 率亦高于献血员, 差异显著 (P<0.05)。作者呼吁, 职业接触抗癌药物者应重视自身防护、严格遵守操作规程, 将污染危害降到最低限度。

关键词 抗癌药; 微核; 姊妹染色单体交换

THE MUTAGENIC EFFECT OF PROFESSIONALLY EXPOSE TO ANTICANCER DRUGS

Chen Shaohua, Hou Ruihua, Qin Lian
Laboratory of Medical Genetics, Air Force Fuzhou Hospital, Fuzhou 350002

Abstract The frequencies of micronucleus and sister chromatid exchange (SCE) in peripheral lymphocytes of 15 nurses professionally expose to anticancer drugs have been examined, the result shows that the micronucleus frequency of the

nurses significantly higher than the blood donors ($P < 0.01$), and the SCE frequency of the former is higher than the later too ($P < 0.05$). It is appealed that those professionally expose to anticancer drugs should pay attention to protect themselves, operating, should be standardized, lower the contamination to the minimum.

Key words anticancer drugs; micronucleus; sister chromatid exchange.

长期, 少量接触抗癌药物, 对职业接触者有潜在诱变作用⁽¹⁾。通过短期生物学监测诱变剂的暴露程度, 采取有效的防护措施是非常必要的。本文对本院长期接触抗癌药物的护士进行了外周血淋巴细胞培养检测微核和姊妹染色单体交换(SCE)的实验, 以阐明在现行防护条件下职业接触抗癌药物的诱变效应。

材料和方法

1. 对象

本院肿瘤科、老年病科护士15名, 全部女性, 平均年龄 28.7 岁, 每日接触抗癌药物, 接触时间为 0.5~20 年。由受试者填写统一调查表, 排除抗癌药物以外非职业暴露的可能诱变因素。调查项目有吸烟、口服避孕药的使用、近期的病毒性疾病、过去 2 年接种史和 X 射线检查史。主要接触的抗癌药物有丝裂霉素 C、阿霉素、环磷酰胺、顺铂、长铂和 5-氧尿嘧啶。对照组 15 名全为健康献血员, 与实验组的全部受试人员进行年龄和性别配对。

2. 方法 抽取外周血 2ml, 肝素抗凝, 以 0.5ml 全血入 4.5ml RPMI 1640 培养液中, 内含 20% 小牛血清, PHA 终浓度为 300 μ g/ml。每例接种 3 瓶, 1 瓶做培养微核检测, 余 2 瓶于接种的同时加入终浓度为 20 μ g/ml 的 BrdU(5-溴脱氧尿苷, Fluka 试剂), 黑纸包裹以避光。接种毕置 37 $^{\circ}$ C 恒温培养 72h, 常规制片。微核实检测法见作者另文⁽²⁾。SCE 标本制作与计数标准按 Lass 方法⁽³⁾加以改良, 60 $^{\circ}$ C 烤片 8h, 56 $^{\circ}$ C 2 \times

SSC 水浴外加紫外线照射 40min, Giemsa-磷酸缓冲液(1:4)染色 10min。

统计处理按 Poisson 分布单测 u 检验。

结果

1. 职业接触抗癌药物的护士的微核率明显高于献血员(表 1), 差异极其显著($P < 0.01$)。接触抗癌药物的年限和诱发的微核率不呈相关关系($r = -0.0547, P > 0.05$)。

表 1 职业接触抗癌药物的护士的微核率(% $_{00}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	淋巴细胞数	微核细胞数	微核率
献血员	15	30000	91	3.03 \pm 1.14
护士	15	30000	202	6.73 \pm 3.06**

** $P < 0.01$

2. 职业接触抗癌药物护士的 SCE 率亦高于献血员(表 2), 差异显著($u = 1.8035, P < 0.05$)。对测试结果进行比较表明, SCE 和微核的发生率并不呈直线相关关系($r = -0.23705, P > 0.05$), 再次证实 SCE 和微核的发生机制是相互独立的⁽⁴⁾。

表 2 职业接触抗癌药物的护士的 SCE 率

组别	n	分裂相数	SCE 总数	SCE 数/细胞
献血员	15	375	2704	7.21 \pm 1.17
护士	15	375	3409	9.09 \pm 1.90*

* $P < 0.05$

讨论

多数抗癌药物对细胞有较强烈的诱变效

应。进行化疗的恶性肿瘤患者，其淋巴细胞染色体畸变率、SCE率和微核率都特异性的增加⁽⁵⁻⁷⁾。

采用外周血淋巴细胞微核和SCE检测，可精确指示环境诱变剂的暴露效应。微核发生与染色体畸变呈直线相关⁽⁸⁾，常用于诱变剂的测试筛选以及环境监测的研究。SCE频率是检测诱变剂的敏感指标，能检出常规染色体畸变分析无法检测到的DNA变化⁽³⁾。但也有较高的假阳性率。SCE主要在DNA合成期形成，SCE频率可指示细胞DNA在S期受损伤后修复的程度，与基因突变可能有关⁽⁹⁾。由于染色体断裂和SCE的发生机制是相互独立的⁽⁴⁾。在进行环境监测时，通常可同时进行⁽¹⁰⁾。

本组实验结果表明，职业接触少量的抗癌药物，可引起淋巴细胞微核和SCE率的增高，差异有显著性($P < 0.05$)。受试护士周围环境中空气的诱变剂水平可能不高于正常，又由于临床使用的抗癌药物的种类繁多，品种多变，因而对空气中抗癌药物浓度进行监测显得十分困难，但可以通过生物学监测，以了解致变剂和(或)致癌剂的环境暴露情况。诱变剂和致癌剂可通过改变DNA蕴存的信息顺序对癌变起到引发和促进作用。受到引发而未表达的恶变细胞，其表型特征仍需经过长期的观察。当环境中的诱变因子足以改变体内DNA结构时，就必须采取防止畸变和癌变的各项措施。初步估计，我国职业性接触抗癌药物的生产、科研以及医护人员已达数万人之巨，国内外对其危害已有研究，但仍未引起足够的重视。

经调查，本院护士在进行肿瘤化疗药物注射操作时只戴有口罩，很少戴手套操作。抗癌药物可能主要经呼吸道和皮肤吸收。一些护士虽接触抗癌药物的时间不长，但可能由于操作不当造成污染，使淋巴细胞微核率和SCE率上升，因而在本文中接触药物的时间和诱发的指标不呈相关的关系。受检护

士接触的几种主要抗癌药物多为染色体断裂剂、DNA损伤剂、DNA，RNA合成抑制剂，均可使实验动物产生致突变或致癌作用。抗癌药物的暴露对生育期妇女危害极大，可引起自发流产率和胎儿畸形率的增加。笔者认为，抗癌药物污染对每位职业接触者都要引起足够的重视，应严格按照肿瘤化疗药物注射操作法⁽¹¹⁾进行操作。如穿隔离衣，戴厚口罩及橡皮手套；操作过程中防止药液或药物粉尘的外溢或喷撒；剩余药物及污染物要集中收集处理；脱手套后用皂水洗手，皮肤接触药物后用硫代硫酸钠擦洗等等，都是个人防护和防止科室和病房环境污染的重要措施。

(本院老年病科饶凤秀，肿瘤科蒋述均、王家平同志协助完成部份工作，谨致谢意)

参考文献

1. Milkovic-Kraus S, et al. Environmental effects on chromosomes in oncology and radiology department personnel. *Preventive Medicine*. 1992, 21(4): 498.
2. 陈少华. 淋巴细胞微核制片改良法. 福建医学院学报, 1992, 26(4): 365.
3. Latt SA. Sister chromatid exchanges, induces of human chromosome damage and repair: detection by fluorescence and induction by mitomycin C. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1974; 71: 3162.
4. Lin MS, et al. Evidence that sister chromatid exchanges and chromatid breaks are two independent events. *Chromosoma*, 1982; 85: 413.
5. Sarto F, et al. Evaluation of chromosome aberrations in lymphocytes and micronuclei in lymphocytes, oral mucosa and hair root cells of patients under antitumour therapy. *Mutat Res*, 1990; 228(2): 157.
6. Ohtsuru M, et al. SCE in lymphocytes of cancer patients receiving MMC treatment. *Cancer Res*, 1980, 40: 477.
7. 杨克政, 等. 肝癌病人化疗时外周血淋巴细胞微核的变化与疗效和骨髓抑制的关系. 中国肿瘤临

床, 1987, 14(4): 229.

8. Wandl EO, et al. Linear correlation between surviving fraction and the micronucleus frequency. *Int Radiat Biol* 1989 56(5): 771.

9. 陈少华. 小鼠体内染色体畸变、微核和 SCE 试验在评价诱变剂/致癌剂中的地位。福建医学院

学报, 1991, 25(1): 88.

10. 陈少华, 等. 福州地区老年人外周血淋巴细胞微核的观察. *中华老年医学杂志*, 1993, 12(3): 179.

11. 周家梁, 王菊香. 肿瘤化疗药物注射操作法. 见: 周家梁, 王菊香主编. 实习护士手册. 韶关: 广东科技出版社, 1990: 53-55.

会议消息:

7th ICEM MEETING

September 7-12, 1997 Toulouse, France.

Preliminary Topics

- Biotransformation of mutagens and carcinogens
- Chemical structures and genotoxic activity
- Mechanism and regulation of DNA repair
- Inducible responses to DNA damage
- DNA repair, cell cycle and mutagenesis
- DNA recombination
- Molecular mechanism of mutagenesis
- Molecular basis of chromosomal aberrations
- Molecular mechanism of carcinogens
- Mechanism and consequences of aneuploidy
- DNA repair diseases
- Genetic predisposition to cancer
- Germinal mutations in mammals
- Identification and quantification of mutagens in environment
- Evaluation of test systems and new testing

pproaches:

- Human biomonitoring (methodology)
 - Environmental mutagens and human health (epidemiology)
 - Diet, free radicals, mutagenicity and cancer
 - Regulatory requirements and risk assessment
- Organizing committee

A. Sarasin (President), B. Salles (Vice-President), P. Beaune (Secretary), D. Marzin (Secretary), P.

Calsou (Treasurer), C. Beaubestre and B. Vannier

Scientific committee

E. Moustacchi (President)

For further information contact: Dr. C. Beaubestre

Lab. Hygiene de la Ville de Paris 11, rue G. Eastman, 75013 Paris-France Fax: (33)1-44237220

25th ANNUAL MEETING OF EUROPEAN ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY

June 18-24, 1995

Noordwijkkerhout, The Netherlands

Preliminary topics:

1. Mechanisms of mutagenesis (DNA lesion, DNA repair, structure-activity relationships, inter and intra-species, variations in response, mutation spectra)
2. Detection of mutagens in the environment (water pollution, air pollution, waste dumps, occupational exposures, detection techniques, biomarkers)
3. Risk assessment (somatic versus germ cells, low dose and low dose rate effects,

indirect of risk parallelogram and rad equivalent concepts)

Other areas of research will be considered in poster sessions.

Further information & mailing address:

EEMS '95

c/o Leids Congres Bureau P.O. Box 16065

2301 GB Leiden

THE NETHERLANDS

Tel: 31-71275299

Fax: 31-71275264

Telex: 39427 burul nl