

有机氯农药暴露与乳腺癌发生关系*

杨景哲 胡大为 王芳

摘要:目的 研究有机氯农药暴露与乳腺癌发生关系。方法 运用病例对照研究,留取患者的清晨空腹血标本 1 份约 5 mL 和术后脂肪组织标本约 10 g 标本经处理后,运用气相色谱仪检测病例组(98 例)和对照组(79 例)血清和乳腺脂肪组织中有机氯农药残留。结果 患者的居住地在病例组与对照组之间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.70$, $P = 0.03$)。城市和农村患者血清中 β -六氯环己烷(β -HCH)和甲基五氯苯硫醚(PCTA)暴露在病例组与对照组之间差异有统计学意义(OR 值分别为 2.04、2.07、3.06、3.05, $P = 0.00$);脂肪组织中 β -HCH、PCTA 和 PP'-滴滴伊(PP'-DDE)暴露在病例组和对照组之间差异有统计学意义(OR 值分别为 3.59、3.62、2.67、2.74、6.68、7.01, $P = 0.00$);雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者血清和脂肪组织中 β -HCH、PCTA 暴露在病例组和对照组之间差异有统计学意义($OR > 1$, $P < 0.05$)。结论 有机氯农药暴露可能与乳腺癌发生有关,尤其促使 ER 阳性乳腺癌的发生。

关键词: 乳腺癌;有机氯农药;气相色谱;六六六;滴滴涕(DDT);多氯联二苯(PCNB)

中图分类号: R 181.3⁴

文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2012)09-1153-03

Relationship between organochlorine pesticides exposure and incidence of breast cancer

YANG Jing-zhe, HU Da-wei, WANG Fang (Department of Burn and Orthopedic Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei Province 067000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between organochlorine pesticides exposure and the incidence of breast cancer. **Methods** A case-control study was conducted with 98 cases and 79 controls. Fasting blood sample (5 mL) and breast adipose tissue specimens (10 g) were collected from every subject. The organochlorine residue level in the serum and fat were measured with gas chromatography. **Results** There were significant differences in the residence between the cases and the controls ($\chi^2 = 4.70$, $P < 0.05$). For urban and rural patients, serum beta-hexachlorocyclohexane (β -HCH) and pentachloroanisole (PCTA) levels were significantly different between cases and controls ($P < 0.05$). Fat β -HCH, PCTA and dichloro-diphenyl dichloroethane (PP'-DDE) levels were significantly different between cases and controls ($P < 0.05$). Serum and fat β -HCH and PCTA levels were significantly different between cases and controls for estrogen receptor positive breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** There may be a relationship between organochlorine pesticides exposure and the incidence of breast cancer, especially for estrogen receptor positive breast cancer patients.

Key words: breast cancer; organochlorine pesticide; gas chromatography; hexachlorocyclohexane (HCH); polychlorinated biphenyl (PCNB); dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在中国占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%,并且每年以 2% 的速度递增^[1],但是乳腺癌的病因尚不清楚。1993 年 Mary Smith Wolff 和 Nancy Kieger 在乳腺癌妇女的血液中检测到了高浓度的滴滴涕(dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT)和多氯联二苯(polychlorinated biphenyl, PCNB),继而引发了将有机氯农药作为环境致癌物与乳腺癌发生关系的研究。中国关于有机氯农药暴露与乳腺癌发生关系的研究较少,本研究收集 2005 年 3 月—2006 年 10 月在承德医学院附属医院就诊的 177 例乳腺疾病患者资料,探讨乳腺癌的病因,就有机氯暴露与乳腺癌发生关

系进行探讨。结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2005 年 3 月—2006 年 10 月在承德医学院附属医院就诊的 177 例乳腺疾病患者资料,所有患者主要来源于承德地区、内蒙古赤峰地区、辽宁省凌源地区及秦皇岛青龙地区,设定乳腺癌患者为病例组(98 例),乳腺良性疾病患者为对照组(79 例)(以病理诊断报告为准)。确保患者在现居住地区居住时间 > 25 年,年龄 25~70 岁,近 3 个月内无激素使用史,近 1 年内无口服避孕药史,患者无其他恶性肿瘤病史,排除职业接触有机氯农药患者、乳腺癌有远处转移患者和乳腺癌晚期临终患者。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器与试剂 气相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司, Hewlett Packard 6890N), Olympus

* 基金项目: 河北省科学技术研究指导计划项目(98276176)

作者单位: 承德医学院附属医院烧伤整形科 河北承德 067000

作者简介: 杨景哲(1980-),男,河北承德人,主治医师,硕士,主要从事烧伤整形工作。

通讯作者: 胡大为 E-mail: sanyue_1@yahoo.com.cn

显微照相系统(日本奥林巴斯株式会社,CHK-B145)农药残留标准品(中国天津农业部环境保护科研监测所):六氯环己烷(α -1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane, HCH) 4 种同分异构体 α -HCH (GSB G23001-92)、 β -HCH (GSB G23002-92)、 γ -HCH (GSB G23003-92)、 δ -HCH (GSB G23004-92), PCNB (GSB 05-1845-2005) 及其代谢产物五氯苯胺 (pentachloroaniline, PCA, GSB 05-1846-2005) 和甲基五氯苯硫醚 (pentachloroanisole, PCTA, GSB 05-1847-2005), 滴滴涕 4 种代谢产物 PP'-DDD (GSB G23007-92)、PP'-DDT (GSB G23008-92)、PP'-DDE (GSB G23007-92)、OP'-DDT (GSB G23005-92) MaxVision™ 试剂盒(福州迈新生物开发有限公司,批号:060907407J), DAB 显色试剂盒(福州迈新生物开发有限公司,批号:060713412C)。

1.2.2 标本处理 向患者本人及家属告知本研究的目的和意义,在征得患者本人同意前提下签署知情同意书。登记患者的基本病历资料,对患者进行问卷式调查。留取患者清晨空腹血标本 1 份约 5 mL;手术后大体标本,在距原发病灶 5 cm 处留取乳腺脂肪组织约 10 g。HCH、DDT 和 PCNB 检测采用气相色谱法,运用 HP-6890N 气相色谱仪进行测定。血清标本的处理参照《中国药典》附录 IX Q 农药残留测定法^[2]进行;乳腺脂肪组织标本的处理参照文献^[3]进行。乳腺癌患者脂肪组织标本进行免疫组化检测,按照 S-P 法进行。

1.3 统计分析 运用 SPSS 13.0 软件进行分析,运用 *t* 检验分析各有机氯暴露水平在病例组和对照组的差异, χ^2 检验分析病例组和对照组个体混杂影响因素,logistic 回归分析有机氯农药暴露在乳腺癌发生中的作用。

2 结果

2.1 不同特征对象在病例组和对照组间分布(表 1)

患者的居住地在病例组和对照组间差异有统计学意义,年龄、初潮年龄、体质指数、初产年龄、绝经年龄、哺乳史、家族肿瘤史在病例组和对照组间差异无统计学意义。

2.2 病例组和对照组有机氯暴露水平 HCH、PCNB 和 DDT 及其代谢产物在病例组和对照组的血清和脂肪组织标本中,主要可以检测到 β -HCH、PCTA 和 PP'-DDE,其他仅少部分标本中可以检测到,但因其含量比较低,未进行统计分析,数据分析主要考虑 β -HCH、PCTA 和 PP'-DDE。

2.2.1 血清中有机氯暴露水平(表 2) 血清中可以检测到 β -HCH 和 PCTA,并且 PCTA 在血清中的

含量明显高于 β -HCH。城市和农村患者血清标本中的 β -HCH 和 PCTA 含量,病例组分别明显高于对照组,差异有统计学意义($OR > 2, P < 0.05$)。

表 1 不同特征对象在病例组和对照组间分布(例)

特征	病例组	对照组	合计	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					
25~29	2	3	5	7.73	0.10
30~39	28	28	56		
40~49	30	24	54		
50~59	27	14	41		
≥60	11	10	21		
初潮年龄(岁)					
≤13	36	33	69	0.47	0.50
>13	62	46	108		
居住地					
城市	41	46	87	4.70	0.03
农村	57	33	90		
体质指数(kg/cm ²)					
≤23.03	37	24	61	4.38	0.11
23.04~27.01	48	50	98		
≥27.02	13	5	18		
初产年龄(岁)					
≤23	34	28	62	0.17	0.928
24~26	29	25	54		
≥27	35	26	61		
绝经年龄(岁)					
<50	23	25	48	1.48	0.22
≥50	75	54	129		
哺乳史					
未哺乳	16	8	24	3.94	0.14
<3个月	14	6	20		
≥3个月	68	65	133		
家族肿瘤史					
有	60	45	105	0.33	0.57
无	38	34	72		

表 2 血清中有机氯在病例组和对照组中的残留含量分析($\mu\text{g/L}$)

有机氯	病例组	对照组	OR 值	<i>t</i> 值	P 值
β -HCH					
城市	3.20 ± 1.57	0.36 ± 0.27	2.04	10.68	0.00
农村	3.59 ± 0.93	0.41 ± 0.17	2.07	26.28	0.00
PCTA					
城市	6.43 ± 2.81	1.70 ± 0.79	3.06	9.69	0.00
农村	7.13 ± 2.97	1.78 ± 0.62	3.05	13.75	0.00

2.2.2 脂肪组织中有机氯暴露水平(表 3) 脂肪组织中可以检测到高浓度的 β -HCH、PCTA 和 PP'-

DDE, 其残留含量顺序为 β -HCH > PP'-DDE > PCTA。城市和农村患者脂肪组织标本中的 β -HCH、PCTA 和 PP'-DDE 含量, 病例组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR > 2, P < 0.05$)。

表 3 脂肪组织中有机氯在病例组和对照组中的残留含量分析 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

有机氯	病例组	对照组	OR 值	t 值	P 值
β -HCH					
城市	203.20 \pm 97.90	28.42 \pm 64.38	3.59	8.83	0.00
农村	232.17 \pm 103.20	35.22 \pm 48.77	3.62	13.03	0.00
PCTA					
城市	5.98 \pm 6.47	0.49 \pm 0.31	2.67	5.08	0.00
农村	6.15 \pm 4.78	1.20 \pm 0.23	2.74	8.14	0.00
PP'-DDE					
城市	154.51 \pm 64.38	30.29 \pm 10.19	6.68	10.95	0.00
农村	168.43 \pm 67.38	35.74 \pm 9.26	7.01	15.29	0.00

2.3 有机氯暴露水平、雌激素受体 (ER) 与乳腺癌结合免疫组化结果 检测所有乳腺癌患者的雌激素受体状态, 将乳腺癌患者分为 ER 阳性组和 ER 阴性组。ER 阳性乳腺癌患者所检测到的有机氯残留含量是 ER 阴性乳腺癌患者的 1.5 倍。城市和农村 ER 阳性乳腺癌患者血清中 β -HCH、PCTA 含量高于对照组, 差异有统计学意义 (城市患者: OR 值分别为 1.63、1.26, $P < 0.05$; 农村患者: OR 值分别为 1.81、1.34, $P < 0.05$)。城市和农村 ER 阳性乳腺癌患者脂肪组织中 β -HCH、PCTA 含量高于对照组, 差异有统计学意义 (城市患者: OR 值分别为 3.16、7.82, $P < 0.05$; 农村患者: OR 值分别为 3.20、7.19, $P < 0.05$)。PP'-DDE 含量在病例组和对照组差异无统计学意义 ($OR < 1, P > 0.05$)。城市和农村 ER 阴性乳腺癌患者血清、脂肪组织中 β -HCH、PCTA 和 PP'-DDE 暴露水平均较低, 病例组和对照组差异无统计学意义 ($OR < 1, P > 0.05$)。

3 讨论

有机氯化合物在体内大量蓄积, 可能与以前大量使用有机氯类杀虫剂和除草剂后土壤、水源等的蓄积有关。自 1983 年中国禁止有机氯农药的生产, 并且在 1984 年禁止有机氯农药的使用, 但目前在中国大部分地区土壤、食物和水果中仍可以检测到有机氯, 虽然检测值均远低于国家残留限量标准, 但是由于有机氯代谢缓慢, 在人体仍可以检测到。本研究结果脂肪组织中有机氯含量高于血清, 主要与有机氯农药亲脂性有关。血清中 β -HCH、PCTA 与乳腺癌发病呈正相关关系, 与李君等^[4]的研究结果一致, 但与李佳圆等^[5]的研究结果不同, 提示 PP'-DDD、PP'-DDT、 δ -HCH 暴露与乳腺癌的发生呈正相关, 可能与

研究区域不同, 使用有机氯农药种类不同有关。

乳腺癌是激素依赖性肿瘤, 发病受激素状态的影响。正常女性体内激素代谢处于动态平衡状态, 乳腺癌的发生与内分泌激素紊乱有直接关系, 而雌激素中的雌酮及雌二醇对乳腺癌的发生有促进作用。王晓华等^[6]研究表明, ER 阳性乳腺癌患者乳腺脂肪组织中 DDT 浓度是 ER 阴性患者的 3.6 倍, 是非恶性乳腺肿瘤患者的 4.0 倍。本研究结果提示 ER 阳性乳腺癌患者中有机氯含量是 ER 阴性患者的 1.5 倍, 脂肪组织中 PCTA 含量病例组是对照组的 2.5 倍。血清及脂肪组织中的 β -HCH 和 PCTA 与 ER 阳性乳腺癌的发生呈正相关, 脂肪组织中的 PP'-DDE 与 ER 阳性乳腺癌关系不明确。有机氯农药具有类雌激素效应, 进入人体后与内源性雌二醇竞争与 ER 相结合, 从而抑制雌二醇与 ER 特异性结合, 且随着剂量的增加, 呈现出剂量-反应关系^[7], 乳腺作为雌激素的靶器官, 其肿瘤组织与正常乳腺小叶组织存在 ER, 主要分布于细胞核, 胞浆亦有少量分布, 具有低含量、高亲和力的理化性质, 是一种真正的受体蛋白。正常乳腺小叶 ER 的存在, 与雌激素调节细胞的分化成熟有关, 有机氯与人体 ER 结合, 可发挥拟雌激素作用, 增大原有激素的生物学效应, 此复合物结合在 DNA 结合区的 DNA 反应元件上, 从而诱导或抑制靶基因的转录和翻译, 介导基因转录, 并呈剂量-效应关系, 引起乳腺小叶的增生和异质化, 最终导致乳腺腺体的癌变。

综上所述, 本研究表明有机氯农药暴露与乳腺癌的发生呈正相关, 为探索乳腺癌的病因提供了线索。但是由于所采集的病例数有限, 标本采集尤其是脂肪组织标本的采集有一定的局限性, 且缺乏流行病学调查资料, 有机氯农药的致病机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 朱建华. 我国乳腺癌发病率死亡率持续上升[J]. 中国医药导报 2005(10): 11.
- [2] 国家药典委员会编. 中国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 IX Q.
- [3] Muñoz-de-Toro M, Beldoménico HR, García SR, et al. Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina[J]. Environmental Research 2006, 102(1): 108-109.
- [4] 李君, 常永丽, 蒋守芳, 等. 有机氯农药残留及 GSTM1 基因与女性乳腺癌关系[J]. 中国公共卫生 2010, 26(5): 560.
- [5] 李佳圆, 李卉, 陶苹, 等. 有机氯农药非职业暴露与乳腺癌患病风险的病例-对照研究[J]. 卫生研究, 2006, 35(4): 393-394.
- [6] 王晓华, 尹元琴, 张卫东, 等. 环境中有机氯农药残留与女性乳腺癌[J]. 农药 2005, 44(12): 556.
- [7] 富英群, 单晓英, 李宝强, 等. 杀螟硫磷体外环境雌激素活性及机制研究[J]. 中国公共卫生 2006, 22(7): 848.