首届室内环境安全与可持续发展国际论坛论文集

Proceedings of The 1st International Forum on Indoor Environment Safety and Sustainability

www.ChinaHVACR.com/IAQforum

主办单位：联合国环境规划署
中国国家环保总局
湖南省人民政府
中国科学技术协会

组织单位：中国环境科学学会
湖南大学
中国建筑学会建筑热能动力分会
中国疾病预防控制中心
国家安全生产监督管理局
北京大学

承办单位：湖南大学土木工程学院
中国环境科学学会室内环境与健康研究中心

支持单位：远大空调有限公司

中国环境科学学会
cses.65.com.cn

湖南大学
HUNAN UNIVERSITY

BROAD AIR CONDITIONING
远大空调有限公司

室内气态甲醛的毒性作用及其生物标志物

杨旭* 李睿 丁书茂 刘杰 陈茂林 童志前 刘宏亮 鲁志松 康彦勇
曾春娥 严彦 乔琰 王光学 刘军 何胡军 牛丹丹 于非非 吴江 朱燕
(华中师范大学 环境科学实验室，武汉 430079)

摘 要 本文就室内气态甲醛的遗传毒性和致癌作用、免疫系统毒性反应、眼部和气道刺激作用、细胞的氧化损伤、神经毒性和生殖毒性等六个方面的作用进行简介，并简要介绍本实验室针对上述六方面所从事的相关研究工作。
关键词 室内空气质量 甲醛 毒性作用 生物标志物

Toxicity Effects of Indoor Air Formaldehyde and their Biomarkers

Yang Xu, Li Rui, Ding Shumao et al,
(Laboratory of Environmental Science, College of Life Science, Central China Normal University, Wuhan 430079, P. R. China)

Abstract: The six effects of genetic and cancerogenic toxicity, immunotoxicity, irritation and inflammation on eye and airway, cell oxidative injury, neurotoxicity and gonotoxicity of indoor air formaldehyde on bodies are briefly introduced in this paper. Then the experimental studies related to the six aspects carried out in our laboratory are outlined after.
Key words: IAQ Formaldehyde Toxicity effect Biomarker

甲醛（formaldehyde, FA ）是一种常见的装修型化学性室内空气污染物。无色、强烈嗅味、具有强氧化性的刺激性气体，比重为 1.06，沸点为-21℃、极易挥发、溶点为-91℃，易溶于水，其 30%～40%的水溶液称为福尔马林，固态甲醛为三聚甲醛结晶。自然界甲醛背景值很低（几个μg/m），城市空气甲醛年平均浓度约为 0.005～0.01mg/m3，一般不超过 0.03mg/m3。室内甲醛可来源于室外的大气污染，但主要来源于室内的建筑装饰材料、家具和生活用品、家用燃料和烟叶的不完全燃烧。

随着我国经济的快速发展，人民生活水平的提高，室内装修已经成为新的时尚。但是由于不适当地使用了含有污染物的劣质建筑装饰材料，使目前我国城市室内空气污染，特别是室内甲醛污染十分严重，对广大人民群众的健康造成了很大的危害。根据近期调查[A1-A3]，我国城市 60-94%新装修的房间内甲醛浓度超过国家标准，且平均浓度为国家居室内甲醛的卫生标准（0.08mg/m^3）3-10 倍，不但远远高于西方发达国家水平，也高于发展中国家水平。

室内空气甲醛污染的主要特征有：(1) 污染范围广：在绝大多数新装修家庭和办公室都存在，其主要原因是广泛使用了含有尿醛树脂的木质人造板材，而尿醛树脂是由甲醛与尿素聚合反应生成的一种粘合剂，其中所含的游离甲醛和降解时产生的甲醛都可以释放出来，污染室内空气。(2) 污染时间长：可以持续数年之久。这是因为聚合尿醛树脂的降解是一个长期不间断过程，且甲醛释放量随环境温度和湿度等变化。(3) 污染浓度高：在所有因室内装修引起的有机类空气污染物中，例如苯、二甲苯、其他的醛、酮、酚、烷等，甲醛的污染水平常可以高达 0.1-4 mg/m^3，这样的浓度水平不但远远高于其他单个污染物的水平，有时甚至高于其他挥发性有机化合物的总量。所占的比重，其他污染物难以相比。(4) 生物毒性大：根据美国政府的化学性致癌物分类标准[A4]，甲醛属于 A2 类化合物(可疑的人类致癌物 Suspected human carcinogen)；同时根据 WHO 文件[A5]，空气甲醛环境阈限值仅为 0.1mg/m^3，二者均说明甲醛有较大的生物毒性。(5) 毒性作用的分子机理不清楚：在甲醛的三大毒性之中，目前国际上[A5]仅对甲醛的遗传毒性作用的分子机理有部分的

基金项目：国家“十五”科技攻关课题 （2001BA704B01）
*杨旭：通讯作者 （Email: dryangxu@public.wh.hb.cn）

了解，而对致敏作用（导致过敏性哮喘和过敏性鼻炎等）和刺激作用（导致不良建筑物综合征）的分子机理并不清楚，也未能提出合适的反映毒性作用的生物标志物。

近年来，关于室内空气甲醛的研究日益深入广泛。本实验室也于 2001 年以来开展了“室内空气甲醛健康危害评价技术研究”（“十五”国家科技攻关课题：室内空气重点污染物健康危害评价技术研究 2001BA704B01 的子课题）。众多研究证实，室内气态甲醛对人体健康的影响涉及：遗传毒性和致癌作用、免疫系统毒性反应、眼部和气道刺激作用、细胞的氧化损伤、神经毒性和生殖毒性等。本文将就气态甲醛上述六个方面的毒性作用进行简介，并向大家简要介绍本实验室所从事的相关研究工作。在这些研究中，我们主要采用的仿真式气态甲醛灌流染毒技术[B1]，染毒浓度分组多为 0，1，3 mg/m^3 或 0，1，3ppm (1ppm=1.2 mg/m^3)。

1. 遗传毒性和致癌作用

1.1 毒性简介

遗传毒性和癌症是气态甲醛对人体健康的主要危害之一。遗传毒性是细胞水平的描述；癌症则是整体水平的描述。目前国际上一般认为，非工业性室内环境甲醛浓度水平还不至于导致人体的肿瘤和癌症；但是在我国来自医院的报道反映，家庭室内装修与肿瘤和癌症的发生有密切的联系，其原因可能是我国新装修的房间室内气态甲醛水平比发达国家职业暴露水平还要高：例如，美国职业卫生标准中甲醛的阈限值（threshold limit values, TLVs）为 0.37mg/m^3[A4]，但是我们家居的室内甲醛污染水平有时高达 0.1-4 mg/m^3。

气态甲醛的遗传毒性主要作用于甲醛接触部位和代谢器官：例如口腔颊黏膜细胞、鼻黏膜细胞和肝细胞等，靶分子为核 DNA（nDNA）和线粒体 DNA（mtDNA）。根据相关文献报道和我们的实验结果，表明气态甲醛的遗传毒性至少存在三类分子机理：第一类是细胞分裂期染色体断裂和姐妹染色单体交换[A5]；第二类是甲醛作为强氧化剂对 DNA 分子的直接氧化[A6]，形成 8 羟脱氧鸟苷[A7]，直接引起 DNA 碱基突变或者造成 DNA 断裂损伤和 DNA-DNA, DNA-蛋白质分子交联；第三类是甲醛作为酶类抑制剂，对 DNA 分子的间接氧化损伤[B2]。例如我们的研究发现，甲醛可以抑制超氧化物歧化酶（SOD），使细胞内氧自由基的清除不力，在组织中的含量增高，间接导致 DNA 分子的氧化损伤，引起 DNA 碱基突变。

1.2 本实验室的工作

1.2.1 已开展的研究

2000 年以来，我们开展的甲醛遗传毒性的研究包括：

- 针对第一类分子机理：细胞分裂期染色体断裂

(1) 植物实验/气态甲醛 24 小时灌流染毒/蚕豆根尖细胞微核实验：阳性结果[B3]；

(2) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/小白鼠骨髓细胞微核实验：阳性结果[B4]。

- 针对第二类分子机理：DNA 断裂和 DNA-DNA, DNA-蛋白质分子交联

(3) 体外实验/气态甲醛 1 小时灌流染毒/大白鼠肝细胞彗星实验：阳性结果[B4]；

(4) 体外实验/气态甲醛 1 小时灌流染毒/人血淋巴细胞彗星实验：阳性结果[B4]；

(5) 体外实验/气态甲醛 1 小时灌流染毒/人口腔颊黏膜细胞彗星实验：阳性结果[B5]；

(6) 体外实验/液态甲醛 0.5 小时浸泡染毒/人口腔颊黏膜细胞彗星实验：阳性结果[B6-B8]。

- 针对第三类分子机理：DNA 分子的间接氧化损伤

(7) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流/小白鼠脑肺心肝肾 SOD 活性：部分阳性结果[B2]；

(8) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑肺心肝肾睾丸的 SOD 活性、过氧化氢酶（Catalase, CAT）活性、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH peroxidase, GSH-PX）活性和还原型谷胱甘肽（glutathione-SH, GSH）含量：部分阳性结果[B9-B11]。

1.2.2 拟继续开展的研究

(9) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/颊黏膜细胞微核实验（针对第一类分子机理）；

(10) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/颊黏膜细胞慧星实验（针对第二类分子机理）；
(11) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/血液红细胞 SOD 活性（针对第三类分子机理）；
(12) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/全血 GSH 含量测量（针对第三类分子机理）。

1.2.3 生物标志物

我们之所以特别看重人体颊黏膜细胞作为研究对象，其中主要原因包括：① 是甲醛遗传毒性的靶细胞；② 是人体细胞（不用外推）；③ 即可用于体外实验，又可用于流行病学监测；④ 无痛性采样，操作简单。同时我们也认为：人体颊黏膜细胞微核率和慧星实验的 Tail Moment 和 Tail DNA%这 3 种指标是反映人群甲醛遗传毒性较好的生物标志物。

2. 免疫系统毒性反应

2.1 毒性简介

免疫系统作为化学物质攻击的靶部位，其毒性反应可以使免疫活性改变：免疫活性降低表现为免疫抑制，可以增加对疾病的易感性；免疫活性增加可致使超敏反应和自身免疫疾病发生。免疫毒性也是气态甲醛对人体健康的主要危害之一。室内气态甲醛的免疫毒性主要表现为免疫活性的增加，高浓度气态甲醛时可以诱发过敏性鼻炎和支气管哮喘。特别是甲醛诱导型哮喘，发作严重时可以致人死亡。是室内装修型空气污染造成的最严重的健康危害之一。

甲醛免疫毒性可能作用机理主要是：① I 型超敏反应；② 获得性过敏体质现象。

- 致敏作用—I 型超敏反应

传统观点认为，气态甲醛的致敏作用主要是基于甲醛所致的气道 I 型超敏反应，主要表现为哮喘和过敏性鼻炎。甲醛是一种半抗原，可以与血浆中清蛋白或皮肤角蛋白形成完全抗原，导致机体气道（鼻腔和支气管）黏膜产生甲醛特异性 IgE，它可以作为肥大细胞膜上的结合态免疫球蛋白而存在，当人体再次接触抗原时，这些免疫球蛋白互相之间发生桥联，导致肥大细胞膜通透性发生变化，释放组织胺等生物活性介质，导致局部产生过敏性水肿和炎症[A8]。但是 I 型过敏反应的机理不能全面解释气态甲醛所致哮喘发作的机理。有关的研究指出，在气态甲醛所致哮喘的病例中，只有部分的个体可以在体内检出甲醛特异性 IgE（FA-IgE），多数个体体内没有发现 FA-IgE。为什么甲醛可以引起非致敏个体发生哮喘？这可能涉及获得性过敏体质的现象。

- 获得性过敏体质现象

过敏体质表现为个体体内的 IgE 总水平和活化能力高于正常人的情况。过敏体质的本质和发生机制至今仍然不清楚。传统的观点认为，过敏体质是一种遗传现象，与外界环境因素的关系不大。近年来关于哮喘的研究发现，过敏体质个体中有相当数量的一些人不是先天遗传的，而是后天获得的，过敏体质的形成与所接触的环境有关。这项发现可以有力地解释，为什么在过去数十年中世界各地哮喘发病率一直持续上升，而不是维持在某一恒定水平。气态甲醛是目前已知的为数不多可以导致获得性过敏体质的化学物质之一。例如，WHO 文献报道[A5]，用 2.0mg/m^3 的气态甲醛预处理 BALB/c 小白鼠，10 天，每天 6 小时，使小白鼠产生的血清白蛋白（其它过敏原）特异性 IgE 含量提高三倍。气态甲醛为什么可以导致获得性过敏体质，机理不清楚。

我们实验室[B12]于 2002 年 4 月提出一项解释“获得性过敏体质”现象的分子机理假说：吸入气道的甲醛分子可以作为类香草素受体（VR）的配子体：它不但可以激活（由气道神经末梢启动的）第一类 VR 信号传递系统（FA/VR/Ca^{2+}/SP/NKR/NO），产生气道刺激作用；而且可以激活（由气道黏膜中肥大细胞启动的）第二类 VR 信号传递系统（FA/VR/Ca^{2+}/IL4/IgE），使机体产生“获得性过敏体质”状态。具体表现为体内 IL4 分子合成增加，体内合成 IgE 能力的提高。在外来的过敏原和/或刺激原（气态甲醛本身就是一种强刺激原）协同作用的情况下，诱发哮喘和过敏性鼻炎[B13-B14]。

2.2 本实验室的工作

2.2.1 已开展的研究

已开展的研究包括：

针对 I 型超敏反应

(1) 分子流行病学研究/气态甲醛暴露组/血浆甲醛特异性 IgE 定量：初步阳性结果[B15]；

(2) 分子流行病学研究/固态甲醛暴露组/血浆甲醛特异性 IgE 定量：初步阳性结果[B15]。

针对获得性过敏体质现象

目前还没有开始进行实验。

2.2.2 拟继续开展的研究

具体的研究方案已在本实验室今年提交的国家自然基金项目申请书“室内空气甲醛污染诱发支气管哮喘分子机理研究”中详述。

2.2.3 生物标志物

虽然血浆甲醛特异性 IgE 与甲醛诱导型哮喘的关系并不十分密切，可能并不是气态甲醛免疫毒性的很好的生物标志物，但是血浆甲醛特异性 IgE 且可以充当气态甲醛污染优秀的潜在“暴露生物标志物”，因为：① 它具有高度的特异性；② 可能具有剂量/效应关系；③ 或许还是甲醛诱导“获得性过敏体质”的必要条件之一。

关于反映人体甲醛暴露潜在的“暴露生物标志物”，我们在此还推荐另外两种生物大分子：① 血浆甲醛特异性 IgG；② 血浆甲醛特异性 IgM。在有关文献中报道，它们在同等的甲醛暴露水平下可能的阳性检出率更高。同时，分子的生成数量可能更大，因而更容易定量、检测。但是，它们可能不会具有甲醛特异性 IgE 可能具有的“效应生物标志物”的功能。

除了血液作为甲醛特异性 IgE，IgG 和 IgM 的检测生物材料之外，我们还将探讨采用鼻腔冲洗液、痰液等作为检测它们的生物材料。以便克服抽血这种不受欢迎的创伤性采样方法。

3.气道和眼部刺激作用

3.1 毒性简介

气道和眼部刺激作用也是甲醛三大毒性之一。虽然不至于引起死亡，但是在人群中造成的危害范围且十分广泛。甲醛是一种典型的气道和眼部的刺激性气态污染物。传统理论认为气道刺激作用是刺激性气体对气道粘膜和肺组织细胞的直接破坏和损伤。1991 年丹麦学者 G.D.Nielson 首先提出假说[A9]：气道刺激作用是一种受体介导的病理学过程。分布于气道粘膜的三叉感觉神经末梢（C 纤维和 A_δ 纤维）上的类香草素受体（Vanilloid receptor，VR）不仅是一种感受器（Affector），也是一种效应器（Effector）。受到低浓度的刺激性“空气化学物”（包括甲醛）激活后，它能介导产生气道刺激作用。气道刺激作用包括“气道刺激感觉”和“气道神经源性炎症”两种病理学过程：一方面 VR 作为感受器，将刺激信息传至中枢神经系统，中枢神经系统出现对吸入性刺激的感知，此即“气道刺激感觉”；另一方面 VR 作为效应器，通过类香草素受体信息传递系统（VR messaging system）（FA/VR/Ca^{2+}/SP/NKR/NO）介导引起局部炎症，称为“气道神经源性炎症”。后者是不良建筑物综合征（Sick building syndrome, SBS）和多重化学物质敏感症（Multiple chemical sensitivity，MCS）等多种室内空气质量相关疾病的病理学基础之一。因此，对 G.D. Nielson 假说的实验研究和证明，是阐明甲醛刺激作用分子机理的重要基础性研究。眼部和皮肤刺激作用的发生机理与气道刺激作用的机理类似，因此也可以进行相应的探索性研究。

3.2 本实验室的工作

3.2.1 已开展的研究

我们已经开展的研究包括：

- 针对第一方面病理变化：气道刺激感觉

(1) 人体实验/气态甲醛 5min 眼部暴露/眼刺激强度+眨眼频率测量：阳性结果 [B16]；

(2) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流/SD 大鼠幼鼠脑组织 VR-mRNA 测量：阳性结果[B17]。

● 针对第二方面病理变化：气道神经源性炎症

(3) 人体实验/气态甲醛 5min 眼部暴露/鼻腔灌洗液 SP 含量测量：部分阳性结果[B18]；

(4) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/小白鼠肺组织 SP 含量测量：部分阳性结果[B19]；

(5) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流/SD 大鼠幼鼠肺组织 VR-mRNA 测量：阳性结果[B20]；

(6) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/小白鼠肺组织 NO 合酶测量：阳性结果[B21]。

(7) 体外实验/液态甲醛即时灌流染毒/重组非洲爪蟾卵母细胞 r-VR 离子通道激活实验（电压钳实验）：初步阳性结果[B22]。

3.2.2 拟继续开展的研究

(8) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/SD 大鼠幼鼠脑组织 VR-Protein 测量（针对第一方面病理变化）。

(9) 体外实验/液态甲醛即时灌流染毒/重组 HEK293 细胞 r-VR 离子通道激活实验（膜片钳实验）（针对第二方面病理变化）；

(10) 体外实验/液态甲醛即时灌流染毒/重组非洲爪蟾卵母细胞 NMDA（N-甲基-D 天冬氨酸）离子通道激活实验（电压钳实验）（针对第二方面病理变化）；

(11) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/呼出气 NO 浓度测量（NOA™280i 测量仪）+肺功能（针对第二方面病理变化：气道神经源性炎症）。

3.2.3 生物标志物

● 用于人群流行病学研究/控制暴露人体实验，可以考虑的生物标志物包括：

① 人体眼刺激强度和眨眼频率：优点：是反映刺激感觉的指标，无创痛、敏感、简易；缺点：功能性指标，特异性差，易受主观因素影响。

② 鼻腔灌洗液 SP 含量：优点：能特异性反映气道神经源性炎症，是分子生物标志物，敏感、无创痛，有利于探讨分子机理；缺点：测试费昂贵，平行样重现性较差。

③ 呼出气 NO 含量：优点：是气道神经源性炎症的分子生物标志物，十分敏感、无创痛，平行样重现行好，有利于探讨分子机理；缺点：呼出气 NO 测试仪十分昂贵（30 万人民币）。

● 用于动物毒理学实验，可以考虑的生物标志物包括：

④ 肺组织 SP 含量：优点：能特异性反映气道神经源性炎症，是分子生物标志物，敏感，有利于探讨分子机理；缺点：测试费昂贵，平行样重现性不是太好。

⑤ 肺组织 NOS 含量：优点：是气道神经源性炎症的分子生物标志物，敏感，平行样重现行好，有利于探讨分子机理；缺点：进口试剂盒太贵（40-50 样，400-450 美元）；而所采用的南京建成公司生产的 NOS 试剂盒（50 样，350 元）没有经过国际论证。

⑥ 肺组织 VR-mRNA 定量（RT-PCR）+VR-protein 定量：优点：可能是甲醛刺激作用的触发性生物靶分子，有利于探讨分子机理；缺点：本实验室正在探讨测量方法，十分昂贵（引物+RT-PCR 试剂盒：40T，2000 元）。

4. 细胞氧化损伤作用

4.1 毒性简介

关于气态甲醛对细胞的氧化损伤机理的研究论文十分罕见。在此先根据细胞氧化损伤的一般原理进行介绍，然后依据本实验室所做的研究工作对气态甲醛对不同器官的氧化损伤作用进行介绍。

4.1.1 细胞氧化损伤作用的一般机理[A6, A10]

细胞的正常生理生化过程会产生一系列活性氧，它们构成细胞的助氧化系统。另一方面，细胞还存在着抗氧化系统，其中包括抗氧化酶：超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）、过氧化氢酶（Catalase, CAT）、谷胱甘肽还

原酶（Glutathione reductase, GR）等；还包括抗氧化物质：还原型谷胱甘肽（glutathione-SH, GSH）等。在正常情况下，助氧化和抗氧化系统保持动态平衡，使细胞内的活性氧维持在较低水平。具有细胞氧化损伤作用外源性化学物质进入体内后，其原形和生成的活性中间产物均可能破坏这一平衡。一方面，产生的活性中间产物能增强助氧化系统；另一方面，这些化学物质或者它们的代谢产物直接抑制或耗竭机体的抗氧化系统。在这两方面的共同作用下，细胞会发生氧化损伤。长期作用，轻者会导致人体老化，重者可以造成细胞的遗传毒性。

4.1.2 气态甲醛细胞的氧化损伤作用[B2, B9]

根据我们实验室的研究结果，在所研究的器官（脑、心、肝、肺、肾、睾丸）中，气态甲醛氧化损伤最严重的为肝脏细胞；其次分别心、肺、肾细胞；而脑和睾丸细胞的氧化损伤比较轻微。

4.2 本实验室的工作

4.2.1 已开展的研究

我们已经开展的研究包括：

(1) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑肺心肝肾睾丸的 SOD 活性：酶活性降低，部分结果（肝、肺、肾）差别有显著性[B9-B10]；

(2) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑肺心肝肾睾丸的 CAT 活性：酶活性均降低，但是测量结果差别没有显著性[B9-B10]；

(3) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑肺心肝肾睾丸的 GSH-Px 活性：酶活性降低，部分结果（心、肺）差别有显著性[B9-B10]；

(4) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑肺心肝肾睾丸的还原型谷胱甘肽（glutathione-SH, GSH）含量：部分结果（肝、心、肺、肾）阳性结果[B11]。

4.2.2 拟继续开展的研究

(5) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/血液红细胞 SOD 活性；

(6) 分子流行病学研究/甲醛暴露组/全血 GSH 含量。

4.2.3 生物标志物

我们认为：用于动物毒理学实验研究，基本的生物标志物应该包括上述四种指标。如果研究经费和人手较充分，可以在上述指标的基础之上加上谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase, GR）和丙二醛（malondialdehyde, MDA）等；如果想简化，至少应该包括 SOD 和 GSH 两个指标。特别是亲电子性的甲醛可与 GSH 结合生成硫代半缩醛，进而耗竭 GSH。

用于人群流行病学研究，我们认为 ① 血液红细胞 SOD 活性，② 全血 GSH 含量 是两项非常有潜力的生物标志物。我们将为验证这两项生物标志物开展进一步的工作。

5. 神经毒性

5.1 毒性简介

有关的文献指出[A6]甲醛是一种神经毒物，它可以引起人体的神经行为紊乱，且发现甲醛会导致失眠，精力不集中，失忆，情绪和平衡的改变，食欲不振等症状，但是很少有能令人信服的分子生物标志物证实甲醛具有神经毒性[A5]。在我们的研究中发现，低浓度气态甲醛（3mg/m^3）可以下调小白鼠的学习和空间记忆能力[B23]。此外，低浓度气态甲醛还可以诱导 SD 大鼠幼鼠脑组织 VR-mRNA 的代偿性过量表达，间接反映了神经元可能已经受到损伤[B17, B23]。目前这些毒性作用的分子机理和生物学意义并不清楚。

5.2 本实验室的工作

5.2.1 已开展的研究

我们已经开展的研究包括：

(1) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠水迷宫实验：阳性结果[B23]。

(2) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠脑组织 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 GSH 含量：阴性结果[B23]

(3) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/ SD 大鼠幼鼠脑组织 VR-mRNA 测量：阳性结果[B17]。

5.2.2 拟继续开展的研究

(4) 体外实验/液态甲醛即时灌流染毒/重组非洲爪蟾卵母细胞 NMDAR（N-甲基-D 天冬氨酸受体）离子通道激活实验（电压钳实验）；

(5) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/SD 大鼠幼鼠脑组织 NMDAR-mRNA 测量(RT-PCR);

(6) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/SD 大鼠幼鼠脑组织 NMDAR-Protein 测量。

5.2.3 生物标志物

用于人群流行病学研究，我们认为可以考虑采用“学习认知心理量表”和“记忆心理量表”的相应指标作为生物标志物。对于动物毒理学实验生物标志物的选择，我们认为 SD 大鼠幼鼠脑组织 VR-mRNA 的代偿性过量表达可能是一项非常有潜力的分子生物标志物。如果将来的实验能够证明 SD 大鼠幼鼠脑组织 NMDAR-mRNA 也可以发生代偿性过量表达，则其反映神经毒性的价值会更大。

6. 生殖毒性

6.1 毒性简介

从分子水平对甲醛生殖毒性机理的研究还较为少见。根据流行病学研究，低浓度气态甲醛的暴露可能与孕妇的自发性流产有关[A5]，使月经紊乱人数增加[A11]，并使不孕率升高。动物毒理学研究也表明甲醛是一种生殖毒物。对雄性动物的实验表明，甲醛能使小白鼠精子计数显著减少，并使精子畸形率显著增加[A12]。高浓度气态甲醛（42 和 84 mg/m^3）20 小时染毒（2h×10d），造成大鼠睾丸脂质过氧化损伤。对雌性动物的实验表明，低浓度气态甲醛（0.012 和 1.0 mg/m^3），可以使雌性大白鼠孕期延长 14-15%。我国学者王伟等的研究表明，甲醛能对雌性小鼠的动情周期及卵巢造成不良影响[A13]。对胚胎和幼仔的实验表明，高浓度气态甲醛染毒（40ppm），84 小时染毒（6h×14d）甲醛组胎儿体重平均减少 20%；另一项实验表明，甲醛能使胎仔肝脏的 DNA 含量减少。

6.2 本实验室的工作

6.2.1 已开展的研究

我们已经开展的研究包括：

(1) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠睾丸组织 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 GSH 含量：阴性结果[B9, B24]；

(2) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流染毒/小白鼠睾丸切片：部分阳性结果[B24]；

(3) 体内实验/气态甲醛 42 小时（6h×7d）灌流/小白鼠精子计数和畸形：阳性结果[B24]。

6.2.2 拟继续开展的研究

(4) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/小白鼠精子细胞彗星实验（DNA 损伤）；

(5) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流/小白鼠睾丸匀浆中 8-OHdG 含量（试剂盒法）[A6]；

(6) 体内实验/气态甲醛 72 小时灌流染毒/小白鼠精子染色体非整倍体率测量[A6]。

6.2.3 关于生物标志物

生殖毒性的分子流行病学研究有赖于特殊样品的收集，这项工作在一般实验室中并不容易开展。动物毒理学研究中，传统的指标，例如精子计数和精子畸形率，还是十分有效的生物标志物；新的分子生物标志物包括[A6]：动物精液和睾丸匀浆中 8-OHdG 含量和精子染色体非整倍体率，后者需采用所谓的荧光原位杂交（Fluorescence in-site hybridization, FISH）技术。本实验室目前尚未

采用上述两种生物标志物开展生殖毒性的研究，但预计不久之后将要开展有关动物毒理学研究。

致 谢

本实验室在华中师范大学引进人才启动基金，校自然科学基金的资助下，已开展了一系列的相关研究，12 篇学术论文在第一届全国室内空气质量与健康学术研讨会上（北京 2002 年 4 月）得到国内同行专家的好评。此后，本实验室被正式接纳参加了国家科技部十五科技攻关项目“室内空气重点污染物健康危害评价技术研究”（项目编号:2001BA704B01），特此感谢中国疾病控制中心戚其平研究员和徐东群博士对本研究组的信任和支持。

参考文献

A：一般参考文献

[A1] 徐家颖，等，广州地区室内空气污染特征初探，国家环境保护总局科技标准司编，室内环境与健康，47-51 页，中国环境科学出版社，北京，2002 年 10 月第 1 版.

[A2] 陆海涛，等，沈阳市装修后室内空气质量现状调查分析，国家环保局科技标准司编，室内环境与健康，278-280 页，中国环境科学出版社，北京，2002 年 10 月第 1 版.

[A3] 李君，等，南京市 128 家室内空气中甲醛浓度水平，国家环保局科技标准司编，室内环境与健康，388-389 页，中国环境科学出版社，北京，2002 年 10 月第 1 版.

[A4] American Conference of Governmental Industrial Hygienists, TLVs and BEIs, p69, 1330 Kemper Meadow Drive, Cincinnati, OH 45240-1634, USA, 2002.

[A5] WHO, Formaldehyde, Concise International Chemical Assessment Document 40, World Health Organization, Geneva, 2002

[A6] 夏世钧、吴中亮主编，分子毒理学基础[M]， 105 页，181 页，湖北科学技术出版社，武汉，2001 年 5 月第 1 版

[A7] 裘著革、晁福寰、孙咏梅、等，高效液相色谱-电化学检测法测定脱氧核糖核酸分子氧化损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷，[J]分析化学，29（7）：765-767，2001 年

[A8] 李明华，殷凯生，朱栓立主编，哮喘病学，人民卫生出版社，1998 年 11 月出版 Nielsen GD, Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals, Toxicology. 21(3): 183-208,1991.

[A9] 崔香丽，等，甲醛对大鼠的氧化损伤，中国公共卫生学报，14 卷 5 期，287-289 页，1995

[A10] 谢颖、唐明德，甲醛的生殖毒性，工业卫生与职业病，28 卷 2 期，118-120 页，2002

[A11] 黄玉兰，等，甲醛对精子影响的实验研究，中国现代医学杂志，12 卷 16 期，78-79 页，2002

[A12] 王伟，等，甲醛对雌性小鼠动情周期及卵巢的影响，实用预防医学，9 卷 6 期，641-643 页，2002

B：本实验室发表和待发表论文

[B1] 李睿、杨旭 、陈茂林、刘宏亮、王光学、严彦、童志前、吴江、何胡军、鲁志松、童志前、乔琰，用
[B2] 于体内和体外实验的动态气体灌流染毒装置，中国卫生工程学杂志，2 卷 1 期 33-34 页，2003 年
[B3] 刘杰、刘宏亮、王光学、严彦、李睿、杨旭，气态甲醛对小白鼠不同组织器官的氧化损伤作用，环境
[B4] 与健康杂志，20 卷 2 期，58-60 页，2003 年
[B5] 王光学、王芸、严彦、郭君毅、杨旭，木质人造板材所释放的甲醛气体对蚕豆根尖细胞微核率影响的
[B6] 研究，中国环境科学，23 卷 1 期，38-41 页，2003 年
[B7] 刘杰、姚汉超、陈茂林、刘宏亮、王光学、严彦、杨旭，人造板材释放的甲醛所致遗传毒性的研究，
[B8] 环境科学学报，23 卷 5 期，704-708 页，2003
[B9] 鲁志松、严彦、乔琰、姚汉超、杨旭，气态甲醛对人体颊黏膜细胞遗传毒性的研究，中国环境科学（正
[B10] 在排版之中）“首届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(2)
[B11] 鲁志松、李睿、乔琰、姚汉超、于非非、杨旭，口腔颊黏膜细胞彗星实验对甲醛遗传毒性的检测，“首
[B12] 届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(3)
[B13] 鲁志松、乔琰、严彦、康彦勇、杨旭，人体颊黏膜细胞彗星实验方法学研究，环境科学研究（正在排
[B14] 版之中）“首届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(5)
[B15] 乔琰、鲁志松、姚汉超、杨旭，彗星试验分析指标的进展和应用，卫生毒理学杂志（正在排版之中）“首
[B16] 届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(6)
[B17] 乔琰、张伟、鲁志松、甘耀坤、牛丹丹、何胡军、严彦、杨旭，吸入甲醛对小鼠不同组织器官的氧化
[B18] 损伤作用， “首届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(7)
[B19] 乔琰、何胡军、牛丹丹、鲁志松、严彦、甘耀坤、杨旭，吸入甲醛对小鼠不同组织器官谷胱甘肽水平
[B20] 的影响，首届中国可持续生产与消费国际论坛—室内环境与健康专题论坛”投稿论文(8)