吸入甲醛远距离毒性可能机制*

华中师范大学生命科学学院 (430079)　王　昆　周砚青[1]　曹　毅　杨　旭

甲醛是一种常见空气污染物。在 2004年,甲醛被确认为人类致癌物[1]。但是,关于吸入甲醛是否具有致使远离暴露器官发挥毒性作用能力 (简称“远距离毒性 ”,下同)还有争议,主要是因为有部分专家认为甲醛会在暴露的局部组织迅速代谢和清除。远距离毒性是揭示“甲醛是否能够引起白血病 ”的关键问题,如果甲醛具有远距离的遗传毒性,并且能够作用到骨髓组织中的造血细胞,则可以从分子水平解释甲醛吸入与白血病的关系。本文写作目的是针对甲醛远距离毒性争论。由于争论双方都有大量的证据,我们认为甲醛远距离毒性有特殊的发生机制。我们总结了关于内源性甲醛产生和体内生物转化的相关数据,并提出了可能的机制。

一、支持和反对甲醛远距离毒性的证据

1. 支持远距离毒性的证据:流行病学调查报告和试验数据支持甲醛具有远距离毒性,甲醛暴露和白血病和其他癌症的发生有可能的联系。两项最近的在工人之间进行的流行病学调查认为甲醛暴露与白血病,特别是骨髓白血病有联系[2,3]。结合早期流行病学调查结果,这些作者认为尽管吸入甲醛在接触位点迅速降解,甲醛仍有可能被运输并导致远距离癌症。

Shaham等检测了甲醛暴露工人外周血淋巴细胞 DPC含量和 p53蛋白突变,并发现甲醛暴露和 p53突变和 DPC含量有显著的正相关[4]。在他们先前的工作中,他们发现暴露年限和 DPC含量有近直线的关系[5]。结合某些试验数据,他们认为 DPC和 p53突变可以作为甲醛引起的癌症发生的生物标志物。

2. 反对远距离毒性的证据:但是,关于甲醛生物转化和代谢的研究反对甲醛具有远距离毒性。Heck和 Casanova总结了相关数据,提出甲醛不可能具有远距离毒性,主要原因总结如下:①甲醛化学性质活波,高度水溶性,吸入甲醛在鼻腔和气管大量积累;②由于甲醛解毒酶系的作用,甲醛在机体中迅速清除。甲醛主要通过甲醛脱氢酶解毒,后者在机体内广泛分布,包括接触位点;③甲醛与体内分子的反应可以降低自由甲醛浓度;④研究也证实血液中甲醛浓度在暴露之后不变,提示血液是吸入甲醛的屏障。在上述事实基础上,很难说吸入甲醛可以引起远距离毒性,以及白血病的发生[6]。

Franks发展了一个评估甲醛在人体吸收和代谢的数学模型。他用这个模型预测了暴露后血液中甲醛浓度的增加,结果表明这种增加不显著,提示鼻腔组织可迅速清除甲醛。Collins等综述了关于甲醛生殖和发育毒性的报告,发现报告可能存在偏倚。如果把这些偏倚考虑进来,很难从人群、动物研究和流行病学调查的结果中得到可靠的结论。

根据以上信息,国际癌症研究署 (IARC)得出结论,现在关于甲醛诱导白血病的调查依据充分,但理论依据不足,需要做进一步的研究以得到确定的结论[1]。由于目前支持和反对甲醛远距离毒性的证据都很多,我们认为甲醛远距离毒性的发生可能有特殊机制。

二、甲醛在体内的传输和转移

由于甲醛与细胞内分子高反应性,体内甲醛的 50%～80%都以结合物的形式存在。吸入型甲醛也不例外,吸入之后,除了被脱氢酶水解一部分之外,可能有相当数量的甲醛能与其他生物活性分子结合,生成结合态甲醛。结合态进入血液循环系统之后,可以传输到全身各处,其后又释放出游离态甲醛,进一步产生毒性作用。

1. 结合态甲醛生成系统:需要注意的是,甲醛是正常细胞的一种生物活性分子。作为单碳源供体,细胞内需要保持一定数量的内源性甲醛,其主要的保存方式是结合态甲醛。图 1总结了已知的结合反应。

我们认为,在呼吸系统吸入的外源性甲醛同样可以在局部与这些生物活性成分结合,并且进入血液循环系统,同时使整个机体的结合态甲醛超出正常水平。这可能就是甲醛远距离毒性的基础。

2. 游离态甲醛释放系统:从结合态甲醛中释放游离甲醛的酶其实就是生成内源性甲醛的酶类。我们把已知的甲醛产生酶类分以下几类:丝氨酸羟甲基转移酶 (SHMT),甲基氨基酸脱氢酶,甲基氨基酸氧化酶,胺氧化酶。需要注意的是,我们关注的是甲醛在正常情况下的产生,因此,只催化外源性化合物产生甲醛的酶,例如谷胱甘肽 -S转移酶,不在我们的讨论范围内。(1)丝氨酸羟甲基转移酶:SHMT是一种广泛分布和高度保守的酶。SHMT可逆的催化丝氨酸产生甘氨酸,并将羟甲基基团转移给 THF产生 5,10亚甲基 THF。后者被认为是活性甲醛,可逆释放甲醛,是单碳池的组成成分。SHMT已经被认为是癌症化学治疗的靶酶。(2)甲基氨基酸脱氢酶:二甲基氨基酸脱氢酶 (DMGDH)和肌氨酸脱氢酶 (SDH)是这类酶的代表。他们存在于线粒体基质中,使用 FAD为电子传递蛋白。DMGHD转化二甲基甘氨酸为肌氨酸,后者被 SDH进一步代谢为甘氨酸。THF是单碳基团接受者,并形成活性甲醛。

* 国家自然科学基金资助项目 (30570799)

1. 新加坡发展管理学院
通讯作者:杨旭,E-mail: yangxu@mail.ccnu.edu.cn

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

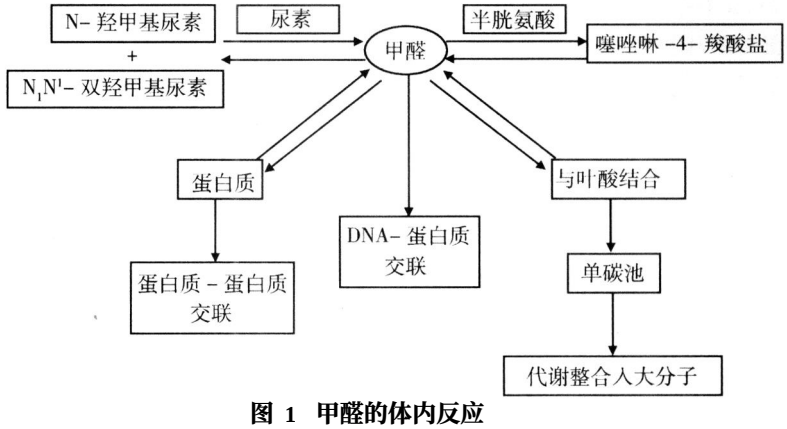

图 1　甲醛的体内反应

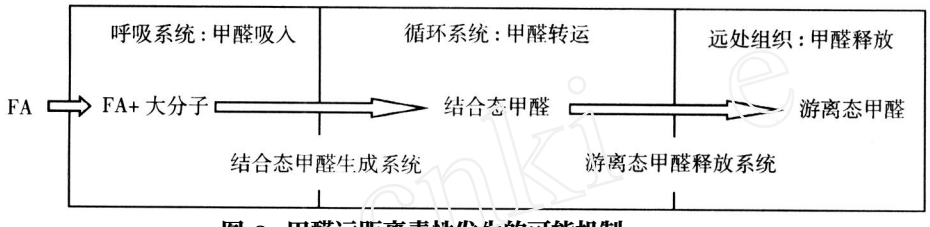

图 2　甲醛远距离毒性发生的可能机制

(3)甲基氨基酸氧化酶:肌氨酸也可以在过氧化物酶体中被肌氨酸氧化酶代谢。肌氨酸也是一种过氧化氢产生酶。在氧化过程中,肌氨酸氧化酶可以与 THF结合,产生活性甲醛。当 THF缺乏时,甲醛是最终产物。(4)胺氧化酶:胺氧化酶是一组酶的总称,包括单胺氧化酶,氨基脲敏感性胺氧化酶,多胺氧化酶。他们将生物胺转化为醛和过氧化氢。其中氨基脲敏感性胺氧化酶(SSAO)介导甲胺脱氨基,产生甲醛。SSAO引起的甲醛产生可以导致蛋白质交联,该作用可以被 SSAO抑制剂抑制。(5)赖氨酸特异性去甲基化酶 1:最近的工作表明 LSD1,一种核内胺氧化酶类似物,是一种组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶。LSD1介导组蛋白去甲基化,并产生甲醛。LSD1进化上保守。总之,这些表明机体内存在一个广泛甲醛产生酶系。

三、假　说

尽管有人提出吸入甲醛可以转运到远距离组织,并引起癌症,但机制不清楚[2~4]。Thrasher进行了文献综述,并提出暴露后血液中形成的甲醛介导的加合物可能在远距离毒性中起重要作用,因为甲醛的产生者在肿瘤形成中起重要作用。由于许多酶都可以产生甲醛,我们认为甲醛可能以中间形成转运,并在远距离释放。许多甲醛产生酶类都可以形成过氧化氢,后者可能耗竭 GSH,并可能导致甲醛积累。我们认为当讨论远距离毒性的时候,甲醛与分子的反应需要重新考虑(图 2)。

参考文献

1　World Health Organization (WHO). IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, Geneva. 2004.

2　Coggon, et al. Extended follow - up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 1608 - 1615.

3　Hauptmann, M, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 1615 - 1623.

4　Shaham, et al. DNA - protein crosslinks and p53protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. Occup Environ Med, 2003, 60: 403 - 409.

5　Shaham, J, et al. DNA - protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde - in vitro and in vivo studies. Carcinogenesis, 1996, 17: 121 - 125.

6　Heck, H. d'A. and Casanova M., The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant - site toxicity. Regul Toxicol Pharmacol, 2004, 40: 92 - 106.

(收稿: 2006 - 05 - 15)

启事　来稿请注明第 1作者联系电话、电子信箱。投稿请务必附电子文档,请附中英文摘要,文章名、作者名及作者单位均需译成英文。

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net