

有机氯农药暴露与乳腺癌

胡大为, 杨景哲

(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

摘要: [目的] 研究有机氯农药暴露与乳腺癌发生的关系。[方法] 运用病例对照研究, 收集 177 例乳腺疾病患者的血液 (5ml) 和脂肪组织 (10g) 标本, 运用气相色谱仪检测病例组 (乳腺癌患者) 和对照组 (乳腺良性疾病患者) 血清和脂肪组织中的有机氯农药残留。[结果] 患者的居住地在病例组和对照组之间有差异 ($\chi^2=4.70, P=0.03$), 将城市与农村患者分层。城市和农村患者, 血清中 β -HCH 和 PCTA 暴露水平在病例组和对照组之间差异有统计学意义 ($P<0.001$); 脂肪组织中 β -HCH、PCTA 和 PP'-DDE 暴露水平在病例组和对照组之间亦差异有统计学意义 ($P<0.001$)。血清和脂肪组织中, 有机氯农药暴露增加乳腺癌的患病风险, OR 值均大于 2。[结论] 有机氯农药暴露可能与乳腺癌的发生有关。

关键词: 乳腺肿瘤; 有机氯农药; 气相色谱; 六六六; 滴滴涕

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)04-0286-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B005

Organochlorine Pesticides Exposure and Breast Cancer

HU Da-wei, YANG Jing-zhe

(Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

Abstract: [Purpose] To explore the relationship between organochlorine pesticides exposure and the incidence of breast cancer. [Methods] A case-control study was conducted in 177 cases of breast diseases. Fasting blood sample (5ml) and breast adipose tissue specimens (10g) were collected from every subject. The organochlorine residue level in serum and fat were measured by gas chromatography. [Results] The residence was significant different between case group and control group ($\chi^2=4.70, P=0.03$). City and county patients were stratified. In city and county patients, serum β -HCH and PCTA level were significant different between case group and control group ($P<0.001$). Fat β -HCH, PCTA and PP'-DDE level were significant different between case group and control group ($P<0.001$). Exposure of organochlorine pesticides was a risk factor of breast cancer. In serum and fat, the ORs were all more than 2. [Conclusions] Organochlorine pesticides exposure might correlate to carcinogenesis of breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; organochlorine pesticides; gas chromatography; hexachlorocyclohexane (HCH); dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率占女性恶性肿瘤的 26%^[1], 并且年轻乳腺癌患者的发病率近年来有明显上升的趋势^[2], 但是乳腺癌的病因尚不清楚。1993 年 Mary smith Wolff 和 Namcy 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。而我国目前的研究主要集中在环境流行病学,

或是乳汁、血液、脂肪组织中单一因素有机氯农药暴露与乳腺癌发生的关系。现收集 2005 年 3 月至 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, 探讨有机氯农药暴露与乳腺癌发生的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2005 年 3 月至 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 (乳腺癌患者 98 例, 乳腺良性疾病患者 79 例), 所有患者

基金项目: 河北省科学技术研究指导计划项目 (98276176)

通讯作者: 杨景哲, 主治医师, 硕士; 承德医学院附属医院烧伤整形科, 河北省承德市双桥区南营子大街 36 号 (067000); E-mail: sanyue_1@sina.com

收稿日期: 2013-11-14; **修回日期:** 2013-11-27

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,乳腺良性疾病患者为对照组(以病理诊断报告为准)。向患者本人及家属告知本实验的目的和意义,在征得患者本人同意前提下签署知情同意书。登记患者的基本资料,对患者进行问卷式调查,确保患者在现居住地区居住时间>25年,年龄在25~70岁之间,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,美国安捷伦科技有限公司, Hewlett Packard 6890N), Olympus 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)四种同分异构体 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(Pentachloroani- line PCA, GSB 05-1846-2005)和甲基五氯苯硫醚(Pentachlorothioanisole PCTA, GSB 05-184,7-2005),滴滴涕四种代谢产物PP'-DDD(GSB G23005-92)、PP'-DDT(GSB G23006-92)、PP'-DDE(GSB G23007-92)、OP'-DDT(GSB G23006-92)。MaxVision™试剂盒(中国福州,福州迈新生物开发有限公司,批号:060907407J),DAB显色试剂盒(中国福州,福州迈新生物开发有限公司,批号:060713412C)。

1.2.2 标本处理

留取患者清晨空腹血标本一份约5ml;手术后大体标本,在距原发病灶5cm处留取乳腺脂肪组织约10g。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,由作者杨景哲在天津中医药大学中医药研究中心完成。血标本离心后取血清2ml,-20℃保存待测;乳腺脂肪组织标本中加入无水硫酸钠研碎,加入浓硫酸净化,转移上清液-20℃保存待测。血清和脂肪组织待测样品气相色谱检测处理方法:0.1ml甲酸与0.5ml样品充分混匀,加入2.5ml正己烷充分振摇,超声波萃取

10min,取上层有机层萃取液过无水硫酸钠脱水,并用正己烷定容至2.5ml,脱水的萃取液加入0.2ml浓硫酸,静置30min磺化,取磺化后的萃取液1ml用氮气吹干保存于-20℃待检测,检测时加入0.1ml正己烷充分溶解。气相色谱条件:DB-1毛细管柱(15.0m×530μm×0.5μm),进样口温度220℃,检测器温度300℃,载气为氮气2.0ml/min,柱温80℃维持1min,再由8℃/min升至210℃,维持5min,再由7℃/min升至240℃,维持5min。待检样品进样5μl,根据波峰面积计算样品中有机氯农药的含量。

1.2.3 统计学处理

运用SPSS13.0进行统计学分析。 t 检验分析各有机氯农药暴露水平在病例组和对照组有无差异, 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。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组和对照组间乳腺癌的各种危险因素分析

患者的居住地在病例组和对照组之间差异有统计学意义($P=0.03$),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之间差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 病例组和对照组有机氯农药暴露水平

HCH、PCNB和DDT三种有机氯农药其代谢产物,在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,所以数据分析主要考虑 β -HCH、PCTA和PP'-DDE。

2.2.1 血清中有机氯农药暴露水平

血清中可以检测到 β -HCH和PCTA,城市和农村患者血清标本中 β -HCH和PCTA含量,病例组均高于对照组,有统计学差异($P<0.001$)(Table 2)。

2.2.2 脂肪组织中有机氯农药暴露水平

脂肪组织中可以检测到 β -HCH、PCTA和PP'-DDE,城市和农村患者脂肪组织标本中 β -HCH、PCTA和PP'-DDE含量,病例组均高于对照组,有统计学差异($P<0.001$)(Table 3)。

2.3 有机氯农药暴露水平与乳腺癌发生关系

将居住地作为控制变量,按照对照组血清和脂

Table 1 Analysis of risk factors of breast cancer between case group and control group

Parameters	N	Case group (n=98)	Control group (n=79)	χ^2	P
Age (years)					
25~29	5	2	3	7.73	0.10
30~39	56	28	28		
40~49	54	30	24		
50~59	41	27	14		
≥60	21	11	10		
Age of menarche (years)					
≤13	69	36	33	0.47	0.50
>13	108	62	46		
Residence					
City	87	41	46	4.70	0.03
County	90	57	33		
BMI (kg/cm ²)					
<24	57	30	27	0.41	0.52
24~28	87	40	47		
≥28	10	5	5		
Age at first birth (years)					
≤23	62	34	28	0.17	0.92
24~26	54	29	25		
≥27	61	35	26		
Age at menopause (years)					
<50	39	23	16	0.39	0.82
≥50	81	43	38		
Non-menopause	57	32	25		
Lactation					
Not lactation	24	16	8	3.94	0.14
<3 months	20	14	6		
≥3 months	133	68	65		
Family history of cancer					
Yes	105	60	45	0.33	0.57
No	72	38	34		

Table 2 Serum levels of organochlorine residuals in case group and control group (μg/L)

Groups	β-HCH		PCTA	
	City	County	City	County
Case group	3.20±1.57	3.59±0.93	6.43±2.81	7.13±2.97
Control group	0.36±0.27	0.41±0.17	1.70±0.79	1.78±0.62
t	10.68*	26.28*	9.69*	13.75*

*:P<0.001

Table 3 Fat levels of organochlorine residuals in case group and control group (μg/kg)

Groups	β-HCH		PCTA		PP'-DDE	
	City	County	City	County	City	County
Case group	203.20±97.90	232.17±103.20	5.98±6.47	6.15±4.78	154.51±64.38	168.43±67.38
Control group	28.42±64.38	35.22±48.77	0.49±0.31	1.20±0.23	30.29±10.19	35.74±9.26
t	8.83*	13.03*	5.08*	8.14*	10.95*	15.29*

*:P<0.001

肪组织中 β-HCH、PCTA 和 PP'-DDE 暴露水平的中位数作为划分依据,分别对病例组有机氯暴露水平赋值,运用 Logistic 回归分析,结果提示有机氯农药暴露增加乳腺癌的患病风险,β-HCH、PCTA 和 PP'-DDE,在血清和脂肪组织中,OR 值均大于 2 (Table 4)。

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。乳腺癌发病其中 73% 归于环境因素,而其中环境因素从 20 世纪 80 年代才被大家认识。我国自 20 世纪 80 年代禁止有机氯农药的生产和使用,三氯杀螨醇是我国未被禁止的有机氯农药,目前仍然被用来预防疟疾,其以 DDT 为原料生产,产品中可含有 3.54%~10.8% 的 DDT。有机氯化合物代谢缓慢,半衰期长达数年,通过食物链在人体内蓄积,长期存留。

研究结果提示,在城市和农村患者,血清中 β-HCH、PCTA 暴露均与乳腺癌发病有关,与李君等^[3]的研究结果相一致,但是与李佳圆等^[4]的研究结果不同,其研究结果提示血清中 PP'-DDD、PP'-DDT、δ-HCH 暴露与乳腺癌的发生有关,可能与研究区域不同,使用有机氯农药种类不同有关。有机氯农药具有亲脂性,脂肪组织中 β-HCH、PCTA、PP'-DDE 与乳腺癌发病均相关,而荣素英等^[5]的研究结果提示 PP'-DDE、PP'-DDT 与乳腺癌的发生有关联,未发现体内 β-HCH 暴露水平与乳腺癌的关联性,同时按残留

Table 4 The relationship between organochlorine residuals and breast cancer risk

	Serum		Fat	
	β	OR(95%CI)	β	OR(95%CI)
β -HCH				
City	0.78	2.04(1.04~4.10)	1.38	3.59(2.38~9.31)
County	0.83	2.07(1.10~4.28)	1.39	3.62(2.41~8.87)
PCTA				
City	1.16	3.06(1.08~8.69)	0.95	2.67(1.16~6.18)
County	1.14	3.05(1.08~8.43)	1.02	2.74(1.21~7.14)
PP'-DDE				
City			1.89	6.68(2.35~9.97)
County			1.95	7.01(3.10~10.25)

水平分层研究发现,HCH 高残留增加乳腺癌的患病风险,而DDE 高残留与乳腺癌的发病无关^[6]。同时国外有流行病学研究并不支持有机氯农药暴露增加乳腺癌患病的风险^[7]。

Logistic 分析提示,血清中 β -HCH、PCTA 及脂肪组织中 β -HCH、PCTA、PP'-DDE 均与乳腺癌相关,Boada 等^[8]研究结果提示,艾氏剂、DDE、DDD 的混合物与乳腺癌发生密切相关。有机氯农药致乳腺癌的发生,一方面是其与雌激素有着类似的化学构象,又称内分泌干扰物,如 PCNB 及其代谢产物 PCTA,可竞争结合雌激素受体,另一方面,具有类雌激素样作用^[9],如 β -HCH 和 PP'-DDE,相当于提高了体内雌激素水平,而高雌激素水平与乳腺癌的发生有关^[10],两类效应均干扰内源性雌激素的生物学作用,并增加雌激素不良代谢产物苯醌或半苯醌的水平。雌激素中的雌酮及雌二醇对乳腺癌的发生有促进作用,研究发现,应用芳香化酶抑制剂能阻断雄激素转化为雌激素,从而阻断肿瘤上皮细胞局部雌激素的促肿瘤生长作用^[11]。目前,芳香化酶抑制剂是乳腺癌内分泌治疗的热点^[12],主要有阿那曲唑、来曲唑及依西美坦。雌激素主要通过雌激素受体介导的基因转录促使癌细胞增殖,它通过影响垂体和其他内分泌器官分泌多肽激素或其他因子而间接影响乳腺癌生长^[13],有机氯农药利用自身的类雌激素效应,诱导或抑制靶基因的转录和翻译,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,有机氯农药暴露与乳腺癌的发生有关,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,脂肪组织标本的采集有一定的局限性,另外缺乏流行病学调查资料,有机氯农药的

致病机理有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2):74.
- [2] Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, et al. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(22):1643-1644.
- [3] Li J, Chang YL, Jiang SF, et al. Relationship between serum organochlorine residues, genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1, and breast cancer in women[J]. Chinese Journal of Public Health, 2010, 26 (5):560. [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.]
- [4] Li JY, Li H, Tao P, et al. Serum organochlorine pesticides level of non-occupational exposure women and risk of breast cancer: a case-control study[J]. Journal of Hygiene Research, 2006, 35(4):393-394. [李佳圆, 李卉, 陶萍, 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.]
- [5] Rong SY, Wang Q, Li J, et al. Relationship between organochlorine pesticides exposure after tangshan earthquake and breast cancer: a case-control study[J]. Journal of Environment and Health, 2010, 27(2):134. [荣素英, 王茜, 李君, 等. 唐山震后有机氯农药暴露与乳腺癌关系的病例对照研究[J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(2):134.]
- [6] Rong SY, Li J, Niu FL, et al. Study on the relationship between organochlorine pesticides residues after tangshan earthquake and breast cancer[J]. Modern Preventive Medicine, 2007, 34(11): 2080-2081. [荣素英, 李君, 牛风铃, 等. 唐山震后有机氯农药残留与乳腺癌的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2007, 34(11):2080-2081.]
- [7] Farooq U, Joshi M, Nookala V, et al. Self-reported exposure to pesticides in residential settings and risk of breast cancer: a case-control study [J]. Environ Health, 2010, 9(30):4-8.
- [8] Boada LD, Zumbado M, Henríquez-Hernández LA, et al. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain) [J]. Environ Health, 2012, 11(28):6-7.
- [9] Zhang H, Liu L, Zhang PJ, et al. A case-control study on the relationship between organochlorine and female breast cancer[J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(1):47-48. [张宏, 刘兰, 张鹏举, 等. 有机氯化合物与女性乳腺癌关系的病例-对照研究[J]. 卫生研究, 2013, 42(1):47-48.]
- [10] Shi Y, Feng M, Huang YC. Applied study of peripheral blood Th1/Th2 and estrogen among breast cancer survivors [J]. The Journal of Practical medicine, 2012, 28(2): 280-281. [时瑛, 封敏, 黄艳春. 乳腺癌患者外周血 Th1/Th2 与雌激素水平相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(2):280-281.]
- [11] Feng T, Chai Y, Zhou JH. Expression of P450Arom and estrogen receptor α in serous ovarian cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(7):570-571. [冯婷, 柴芸, 周坚红. P450Arom、雌激素受体 α 在浆液性卵巢癌中的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(7):570-571.]
- [12] Lin J, Wang YZ. Research progress in endocrine treatment for women with breast cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(11):889. [林娟, 王跃珍. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(11):889.]
- [13] Gu SC, Guan XQ, Wu J, et al. Study on the influence of newly auxiliary CMF and the TA plan chemotherapy on ER expression in the breast cancer [J]. Chongqing Medicine, 2011, 40(25):2541-2542. [顾书成, 管小青, 吴骥, 等. 乳腺癌新辅助 CMF 与 TA 方案化疗对 ER 不同表达的临床研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(25):2541-2542.]