

环境雌激素问题概述

An Outlook on the Problem of Environmental Estrogens

窦大营¹ 赵红卫¹ 姚思德²

(中国科学院上海原子核研究所, 博士生¹; 博士生导师² 上海 201800)

“环境雌激素问题”是近几年出现的世界热门环保话题之一。我国有关部门应从生态环境战略的高度重视“环境雌激素问题”,有序推进相关工农业产品生产工艺的升级改造,治理、改善环境污染,保障人民生命健康。

一、背景简介

1. 20世纪60年代,乳腺癌在美国女性一生中发生机会仅为1/20,而90年代升为1/8,成为妇女恶性肿瘤中的“头号杀手”;近50年来男性的睾丸癌发病率增加3倍,前列腺癌增加2倍。

2. 男性生殖能力下降:1940~1990年50年间,欧美男性精液量减少25%,精液中精子浓度从1.1~1.2亿个/mL降为5000~6000万个/mL,年均减少1.5%;1981~1996年16年间,中国京、津、沪等地被调查的万余名健康男性精液量、精子浓度、精子活动率3项指标分别下降10%、18.6%和10.4%;目前西方发达国家约有20%夫妇苦于没有孩子。

3. 青少年发育异常:女孩性早熟,美国48.3%黑人女孩和14.7%白人女孩在8岁以前就有月经初潮,波多黎各至少有70%~80%的女童年龄在6~24个月就出现乳房发育的早熟特征;与之对照,男孩也出现女性化,身体、心理素质均呈下降趋势。

4. 珍稀动物,特别是水生动物,随着环境污染的加剧,雄性出现雌性化,繁育困难,出现加速灭绝的态势。

上述残酷的事实背后,都有“环境雌激素”在作祟。

在日本,对于人类合成的千万种物质中,目前已有67种物质已被直接或间接确认能增强或阻断动物和人体内雌激素生理效应,即所谓的“环境雌激素”(EEs, Environmental Estrogens),又名“雌激素类似物”(Estrogen Mimics, Oestrogen Chemicals)或“外源性雌激素”(Xenoestrogens),属当前全球性环境污染“内分泌干扰物”(EDCs, Endocrine Disrupt Chemicals或EDs, Endocrine Disruptors)中重要的一类。EDCs在日本又称“环境ホルモン”(环境激素, Environmental Hormones)。

环境激素除了环境雌激素,还包括环境雄激素、环境甲状腺素等,由于目前对环境雌激素研究

最多,故“环境雌激素”又常简称为“环境激素”。1927年德国人A. F. J. Butenandt因从孕妇尿中提取出雌甾酮(Oestron)并从事其它甾类性激素睾酮、孕酮的研究而与L. S. Ruzicka分享1939年Nobel化学奖。而在1936年Dodds E. C.就发现一种橡胶防老剂DOD P, P'-联苯双酚也具有增强雌性特征的效应。如今塑料、农药、洗涤剂等合成化学品在给人类带来了便利的同时,大量环境激素如二英、多氯联苯、DDT、双酚A、烷基酚、邻苯二甲酸二异辛酯等也随之散布环境之中,对动物和人类生殖、免疫、神经等系统造成触目惊心的危害。

1996年Theo Colborn女士、Dionne Dumanoski女士及John Peterson Myers先生3位美国环保人士出的书*Our Stolen Future*,全面深刻揭示了环境激素对地球环境的危害。该书由美国前副总统Al Gore作序,不仅畅销美国,而且已被译为15种语言在世界销售(中文版只有台湾繁体字版)。《Our Stolen Future》是继1962年Rachel L. Carson女士的*Silent Spring*、1979年Norman Myers的*The Sinking Ark*和1992年Al Gore的*Earth in the Balance*之后又一部环保主义经典著作,引起世界范围对环境激素污染的重视,有学者认为:“环境激素”已成为继“温室效应全球变暖”和“臭氧层破坏”之后又一全球性严重环境公害问题。

2000年12月11日,122个国家在瑞典郑重签署国际POP公约,严禁生产、储存、使用“持久性有机污染物”(POPs, Permanent Organic Pollutants),其中包括多氯联苯、DDT、六六六这些环境激素。

二、环境激素种类及其危害

1. 多氯联苯(PCBs, Polychlorinated Biphenyls)

多氯联苯为无色或淡黄色液体,同系物理论上多达210种,已有102种确定结构,其中最常见的是3,3',4,4'-四氯联苯。PCBs除一氯和二氯代物,均不可燃,且沸点很高,绝缘性能优良,化学性质稳定,曾广泛用于电力变压器、电容器、绝缘漆、油墨等。PCBs是一类极难降解、代谢的脂溶性环境激素,人体对PCBs每日容许摄入量为5~20μg(按每公斤体重计算)。

历史上有著名的“米糠油事件”。1968年日本出现“油症”恐慌,患者食用受污染的米糠油(含PCBs

高达 2 000~ 3 000mg/kg, 出现痤疮样皮疹、眼睑浮肿、黄疸、四肢麻木、胃肠紊乱、畸胎、癌症发病率激增。至 1978 年全日本 28 个县出现 1 684 名患者, 30 余人死于此症。1973 年各国开始减少或停止生产使用 PCBs。不幸的是我国台湾于 1979 年再次爆发“米糠油事件”, 2 000 余人受害。由于母体 PCBs 能通过胎盘转移到胎儿体内, 胎儿肝肾中 PCBs 含量往往大于母体。2000 年 10 月, Y. L. Guo 等人发现: 时隔 20 年, 选取当年台湾 Yu Cheng 地区的 PCBs 暴露受害者生育的 17 岁性成熟儿子作为试验组, 他们的精子活力仍明显低于父辈未暴露的同龄对照组。

虽然 PCBs 已被列为 POPs 禁用物质, 但人类已生产的 PCBs 估计有数百万吨, 大部分封存且极难处理, 其余 25~ 30 万吨遍布于地球环境中, 从北极海豹到南极海鸟蛋均可检测出 PCBs。令人痛心的是, 1999 年中国中央电视台曾报道不法分子内外勾结, 走私进口了含有大量 PCBs 的“洋垃圾”。

2. 二 英类 (Dioxinlike Chemicals)

二 英 (Dioxin, 1, 4-二氧杂环己二烯) 是一种易挥发液体, 具有极强的致癌致畸特性。聚乙烯、聚氯乙烯等高分子材料在焚烧、降解、再生过程中会产生 Dioxin 及其衍生物, 机动车燃油在燃烧过程中也会产生微量 Dioxin。有人认为氧杂六环和氧杂五环类化合物都是 Dioxin 样物质 (Dioxinlike Chemicals), 甚至连 PCBs、有机氯农药也应属于 Dioxin 样物质。

2, 3, 7, 8-四氯二苯并二 英, 即 TCDD (2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin), 是已知最毒的 Dioxin 衍生物, TCDD 及其类似物多氯代二英 (PCDDs) 对土壤鼠口摄毒性指标 LD_{50} 为 $0.6\mu\text{g/kg}$, 比 NaCN 毒性还大 10 000 倍! 生产除草剂 2, 4-滴的副产物和焚烧聚氯乙烯的烟气中均含有 TCDD。农田牧场喷洒 2, 4-滴除草剂, TCDD 有可能通过污染饮水和食物链富集而危害人体。美国环保局严格规定了饮用水中的 TCDD 含量标准, 最高不得超过 $3\times 10^{-8}\text{mg/L}$ 。

最有名的 Dioxin 公害事件发生在比利时。1999 年 6 月在比利时发现鸡肉和牛奶受到 TCDD 污染, 成千上万吨鸡肉和牛奶不得不高温焚烧销毁; 祸不单行, 同年夏天可口可乐在比利时的分厂生产的饮料塑料瓶中又受到 Dioxin 污染, 该厂被迫关闭数月, 销毁被污染的饮料。该事件严重影响了可口可乐在欧洲乃至全球的销售, 公司总裁 Douglas Ivester 被迫引咎辞职。

其实 TCDD 污染早在 1976 年意大利 Seveso 就发生过。当时一家生产除草剂的化工厂发生爆炸, 数千当地居民受污染。估计当时居民血液中 TCDD 浓度达到 40~ 60ppt。由于 TCDD 在人体内能稳定存在几十年, 能永久扰乱男子的某些生殖遗传机能, 事故后至 1998 年, 当地出生的婴儿男女性别比由正常的 106: 100 降为 62: 100。

3. 农用化学品类 (Agricultural Chemicals)

已知部分杀虫剂、除草剂、动植物生长调节剂具有环境雌激素效应, 它们可通过食物链对动物和人类产生危害。

最典型的当数有机氯农药中的 DDT 及其降解产物 DDE, 以及六六六 (HCH, 常用的为丙体六六六, 又名林丹)。

DDT 是有广谱杀灭作用的农药, 由于有很强的脂溶性且很难降解 (一般 95% 分解需 10 年), DDT 极易残留并沿着食物链富集, 食物链末端的生物 (如人、鹰) 体内的 DDT 蓄积浓度可达最初环境施药浓度的数百万倍。不仅是人, 食物链上其它动物也非常危险。Calson 曾在她的 *Silent Spring* 一书中虚构描述了滥用农药、动物灭绝的可怕后果。

较低浓度 DDT 对高等动物无急性毒害, 但能在动物体内终生蓄积, 干扰雌激素的生理效应, 产生慢性的致畸致癌作用。60 年代中期, 美国国徽上的国鸟白头鹰繁殖力急剧下降, 80% 失去生育能力, 所生鹰蛋壳软难以孵化; 80 年代佛罗里达州短吻鳄孵化率大幅下降, 幸存的鳄鱼阴茎短小、生殖力低下……, 这些公害的罪魁祸首都是 DDT。

除了 DDT, 有机氯农药还包括三氯杀螨醇、狄氏剂、艾氏剂、硫丹、十氯丹等, 也都是环境激素。早在国际 POPs 条约前就已逐步禁用 DDT, 但已有数百万吨残留在地球环境中, 一些非洲穷国至今仍在继续生产、施用包括 DDT 在内的有机氯农药用于消灭蚊蝇。

拟除虫菊酯是近 20 年广泛使用的农用、家用杀虫剂, 现已证实它能刺激 MCF-7 乳腺癌细胞增殖和 p52 基因表达。

吲哚乙酸、2, 4-滴 (又名 2, 4-D) 和赤霉素是常用植物生长调节剂, 广泛用于水果、蔬菜的催长和催熟。高浓度的 2, 4-滴还可用于某些杂草的除草剂。盐酸克伦特罗又名“瘦肉精”, 曾广泛用于养猪配合饲料添加剂, 对生猪有催长、提高瘦肉率的效果。

科学实验和生活经验都表明: 施用激素的蔬果和肉类无论是口感还是营养都较差, 并且对人体健康有害, 如食用过多含“瘦肉精”猪肉的人常会感到头晕乏力、易疲劳。不仅如此, 这些生长调节剂还是高活性、易残留的环境激素。我国自 2001 年始严禁销售含“瘦肉精”的配合饲料和肉类。

4. 双酚类 (BPs, Bisphenols) 和烷基酚类

常用双酚类化合物除已烯雌酚 (Diethylstilbestrol, DES), 多数雌激素效应很弱。

人工合成的已烯雌酚 (DES) 极易与体内雌激素受体蛋白结合, 具有比天然雌激素更强的基因表达。在 20 世纪 70 年代曾广泛用 DES 作避孕药。后来发现使用妇女新生儿畸形、子宫内膜癌等病例猛增, 连生育的后代癌症原发率也显著升高。1979 年, 美国食物与药品管理局 (USFDA) 开始禁用 DES; 而我国还曾有报道添加 DES 能改善饲养牲畜肉质, 加快水产品鱼类生长。后来我国才在国家标准中规定肉制品中 DES 含量和检测标准。

双酚 A (Bisphenol A) 和其他大多数双酚化合物常用于高分子材料的合成原料或抗氧化添加剂。聚碳酸酯、环氧树脂等采用双酚 A 单体的工程塑料, 以其物理性能优良、“绝对无毒无害”而广泛用于生产、生活领域, 如今甚至连医用齿科材料、一次性注射器、输液器也大量使用这些材料。日本东京大学堤治教授对 36 名不孕妇女进行检查, 发现这些妇女卵巢卵泡液都有环境激素双酚 A, 平均 2.38ng/mL , 最高的达 4.15ng/mL 。目前人类科技还很难找到替代双酚 A 的化工原料, 有关政府和民间机构对双酚

A 的功过是非存在争议 ,www.bisphenol_A.org 网站曾专门讨论过此类问题。“三角研究所”www.rti.org 认为双酚 A 无生殖毒害。

t-辛基酚(4-t-Octylphenol)和壬基酚(4-Nonylphenol)是 Triton 型非离子表面活性剂辛基酚聚乙二醇和壬基酚聚乙二醇的水解产物 ,常见于印染、造纸及生活污水(洗洁精、洗衣粉等)中。英国学者 J.E. Harries 等人用成对饲养的胖头鲱鱼(Pimephales promelas)实验 ,发现用含壬基酚(NP)的水饲养的雄鱼体内出现卵黄蛋白原(VTG ,正常为雌鱼特有) ,第二性征显著变异。

5. 邻苯二甲酸酯类 (又名酞酸酯类 ,PAEs,Phthalates)

PAEs 是一类粘稠的液体 ,常见的包括邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP 或 DIOP)、苯基丁基酯(BBP)、二丁酯(DBP)等。目前全球每年生产消耗的 PAEs 估计达 300~400 万吨 ,广泛应用于有机化学品 ,如在化妆品、涂料、农药中用作溶剂等 ,其中约 95%用做各种塑料、橡胶的增塑剂。聚乙烯、聚氯乙烯塑料制品中必须加入约 30%~40%的 PAEs ,否则塑料又硬又脆 ,无法使用。

尽管 PAEs 的雌激素效应只是天然雌激素的 1/2 万~1/3 万 ,但由于人类接触 PAEs 的机会特别多 ,人体内的 PAEs 浓度可远远超过 17 β -雌二醇(低于 ppb 级)。Puerto Rico 大学的 Osvaldo Rosarlo 对当地 41 名早熟女童与 35 名发育正常女童对照检测 ,排除其他环境激素干扰 ,68%早熟女童血液中可检出 DEHP(平均 450ppb) ;与之对照 ,17%的正常女童可检出 DEHP(平均 70ppb)。从当地婴儿食品成份中也可检出 PAEs。

一些毒性较大的 PAEs 如 BBP 如今已被普遍禁用。欧盟从 1999 年底开始在 3 岁以下儿童玩具中禁用各种 PAEs。尽管 PAEs 对哺乳动物的生殖毒性早已为人所知 ,但目前在美国包括输血袋在内的塑料袋还是无法立即用上不含 DEHP 的替代品(DEHP-free IV bags)。虽然有公司已开发出替代品 ,但由于成本太高无法投入实用。美国疾病控制中心(CDC)认为目前美国的塑料商品中 PAEs 含量水平对人体无害。

6. 金属类

过去使用的含铅汽油中防爆添加剂四乙基铅($(C_2H_5)_4Pb$)具有很强的生殖毒性 ,如今已被禁用(被无铅汽油代替)。目前此类环境激素研究的热点是有机锡类化合物。以三丁基锡($(C_4H_9)_3SnCl$)为代表的有机锡主要应用于海洋船舶和海岸设施的防腐涂料中 ,具有良好的防锈、防贝类藻类寄生等功效。有调查表明溶入海水的三丁基锡对日本近海水生物特别是贝类的繁育造成了严重危害。除此之外 ,汞、镍、镉、铀等金属也是很毒的环境激素。

7. 其它环境激素

许多中药植物和蔬菜瓜果中含有天然植物激素(PEs,Planetary Estrogens)。大豆等豆科植物中含有大量豆异黄酮 (包括大豆苷元和染料木黄酮) ,十字花科植物如白菜、萝卜等中含有吲哚-3-卡宾醇(I3C,Indole-3-carbinol)。PEs 易于代谢 ,是包括绝经期妇女在内大多数入理想的保健食品 ,但超量滥用亦有危险 ,如 ,二战时期荷兰妇女食用大量郁金香

充饥而出现月经不调、子宫出血 ;1946 年澳大利亚绵羊食用含有大量刺芒柄花素 (在胃中转化为染料木黄酮) 的三叶草而绝育。大豆制品富含大量异黄酮 ,在中国、日本等地广受欢迎 ,但英国、新西兰对某些食品要求限制其大豆成份。

有学者还把具有干扰激素内分泌的其它因素如多环芳烃(PAHs)、滥用激素药物、抽烟酗酒吸毒等不良生活习惯、环境辐射射线等也包括进去 ,统称为“环境激素”。

需要指出的是 ,大部分环境雌激素具有与天然雌激素 17 β -雌二醇(17 β -estradiol)相似的结构 ,与动物体内雌激素受体(ER)结合。也有例外 ,如 TCDD 主要通过干扰芳烃介导的酶(AhR)发挥其环境雌激素效应。原则上说 ,能干扰下丘脑-垂体-性腺轴内分泌调控系统任一环节的因素都有可能是“环境激素” 。某些环境激素本身效应很弱 ,但与其他环境激素在一起有明显的协同作用 (可增强 1 000 倍)。TCDD 等除干扰雌激素 ,还可干扰甲状腺素等其它激素。一些环境激素在低浓度时表现为雌激素激动效应 ,高浓度表现为抗雌激素效应 ,如染料木黄酮和乳腺癌激素治疗药物三苯氧胺(Tamoxifen) ;还有一些则相反 ,低浓度时抗雌激素 ,高浓度时表现为雌激素效应 ,如吲哚-3-卡宾醇。虽然目前环境激素研究已到分子基因水平 ,但仍有许多未解之谜 ,有待深入研究。

三、我国现状及对策

我国对环境激素研究起步较晚 ,基础研究、科普宣传的力度还很不够。从 Internet 上来看 ,国外对我国的 EDCs 污染是比较关注的。美国环保局认为我国 EDCs 污染严重 ,没有一个国际承认的研究团体。osf-facts.org 曾在其首页上表示耽心中国等亚洲国家 POPs 污染颗粒会随风飘过太平洋到美国本土。

令人欣喜的是 ,近年我国各界对环境激素问题逐渐重视起来。2001 年公布的国家自然科学基金“十五”重大项目中 ,华西医科大学吴德生教授主持的“环境激素污染物对人类健康影响及其作用机理研究”项目被列入“生命科学部”重大项目(经费 105 万)。面对百姓餐桌上一些被环境激素等污染的农副产品 ,姜德明等 38 名人大代表 ,在 2001 年 3 月召开的全国人大九届四次会议上联名提出要求“立法保障农副产品安全” ,呼吁尽早制定“农副产品安全保障法” 。2001 年中国消费者协会主题活动是“绿色消费” 。2001 年上海 APEC 会议已定为“绿色 APEC” 。这些都是良好的开端。

面对我们身边几乎无处不在的环境激素 ,极度恐慌或无所谓都是不正确的。综合信息可知 :目前除二英、多氯联苯、DDT 等公认的剧毒环境激素是公认的 POPs 禁用物质外 ,许多弱环境激素如双酚 A 的激素效应还存在很多争议。我们应采用辩证的、发展的态度 ,认清实质 ,妥善有序地处理好环境激素问题。当前 ,应从以下方面努力。

1. 开展科普宣传工作。应加强包括 Internet 网络在内多种新闻媒体在内的科普宣传。全面公正地

自然选择质疑

A Query of Natural Selection

彭新武

(中国人民大学哲学系 北京 100872)

当代对达尔文进化论的争论几乎是全方位的,尽管当今达尔文主义者的立场和论调与原先的达尔文的进化论已有很大出入,比如:现代综合进化论对自然选择的创造性作用的突出强调、间断平衡论对达尔文随机渐变理论的重新解释,等等,但现代达尔文主义者对作为达尔文进化论核心的自然选择理论一般都是坚持的。本文试图立足于现代自然科学发展的前沿,对这一理论做出再反思。

一、人工类比之误与“创造性”虚设

达尔文的进化机制实质上可以概括为两个过程,第一步是随机的遗传变异。即进化根源于个体中随机的遗传性变异(突变)的积累。这些随机突变被看作是左右生物存在的生命的物理决定因素,也被看作是所有进化新特性的源泉。后来的新达尔文主义者从孟德尔的遗传学中找到这一立论的基础。孟德尔表明,某种可遗传的性状的确由亲本传

对外宣传我国环境激素调查研究情况,有利于树立良好的国际形象。近来我国有一些报刊发表涉及环境激素的文章,但难见一部系统介绍的科普书。出版社可考虑购买版权翻译出版 *Our Stolen Future* 等国外环保经典著作。另外,各地搞“五个一工程”时,应考虑创作、放映一些有关环保的作品,如反映全球变暖的美国影片《未来水世界》。

2.加强环境激素的基础研究。过去我国对环境激素缺少系统全面的研究。在环境激素作用于生物体内分泌系统的分子生物学机理等关键性基础研究上,我国与发达国家存在巨大差距。需要指出的是,环境激素科研需要贵重的仪器材料,宜根据我国国情“有所为有所不为”,汲取过去“一哄而上”的教训,量力而行,避免损失。

3.正确对待环境激素问题,医疗卫生部门责无旁贷。人类生活在环境激素包围之中,既不能不当回事,也不必恐慌。只要采取健康的生活方式加以预防,凭借机体自身代谢调节功能,也可以大大减少甚至避免环境激素危害。如:慎用避孕药和激素治疗药物;儿童、孕妇等敏感人群的食品、用品要严格监控其环境激素成份;健康成人不要毫无选择地滥服营养品、滥用化妆品;不要长期用塑料容器在

给后代,并且在这一过程中,这种性状的遗传没有受到其它任何干扰。但是,正如英国分子生物学家加百利·多弗尔指出的,“真正孟德尔意义上的基因是不大可能存在的,这种基因不包含任何内在的复制品,而且它们的突变等位基因仅仅依赖于选择或群体当中朝向增加了的表达的漂变。”^[1]这样,新达尔文主义的这种假设便不堪一击。第二步是自然选择。对此,达尔文的表述很散漫,定义的陈述也很简单:“我把这种有利的个体差异和变异的保存,以及那些有害变异的毁灭,叫做‘自然选择’或‘最适者生存’。”^[2]应当承认,在自然界中,自然选择无疑是存在着的,但问题是,达尔文主义者所坚持的自然选择却有着更为广泛的涵义。在达尔文那里,自然选择不仅仅是指通过生存斗争淘汰不适者,更重要的是在于使生物产生适应:一方面是通过“有利于个体差异和变异的保存”,另一方面是对于一些具有预适应结构的保存。

不过在达尔文写《物种起源》时,他并不能提出

微波炉内加热或盛装油脂。

4.环保、经贸部门共同努力,保障我国经济可持续发展。环境激素的污染治理研究亟待加强,例如,怎样减少垃圾中塑料、橡胶成份在焚烧、填埋中产生二英等,过去生产封存的大量 DDT、PCBs 等有毒物质如何妥善销毁;生产、生活污水中大量烷基酚类如何处理才能避免环境激素的危害。

如今欧、美、日等发达国家已开始怀疑一些常用“无毒”物质为环境激素,不同国家、部门的规定尚未统一。我国出口货物中,玩具、纺织品等使用添加剂的塑料、化纤制品占了相当大比例。建议我国注意搜集信息,认真分析各外贸对象国的现存环保规定及其发展趋势。特别是对一些在部分国家被禁用或限用的物质成份,要按照国际惯例换用替代品,减少我国因“绿色”贸易壁垒而造成的出口损失。各边境口岸要严防打着各种经贸幌子进口“洋垃圾”、转移境外生产污染源等破坏我国生存环境的犯罪活动。各部门齐心协力,重视环保,保障人民的优生优育和身体健康,保障我国的可持续发展。

(删去参考文献中文 4 篇、外文 6 篇)

(责任编辑 王宏章)