

1,3-丁二烯致染色体损伤的遗传易感性与 *CYP2E1* 和 *GSTs* 基因多态性关系

谭红汕¹, 王琪¹, 王爱红², 冯楠楠¹, 叶云杰¹, 冯晓青³, 郑玉新⁴, 夏昭林^{1*}

摘要: [目的] 探讨代谢酶基因 *CYP2E1* 和 *GSTs* 的基因多态性与 1,3-丁二烯致外周血淋巴细胞染色体损伤易感性的关系。[方法] 采用胞质分裂阻滞微核试验方法 (CBMN) 评价 166 名丁二烯接触工人和 41 名对照组染色体损伤水平, 应用 PCR-RFLP 测 *CYP2E1 c1c2* 基因多态, PCR 法测 *GSTT1* 和 *GSTM1* 缺失情况。[结果] 接触组和对照组的微核发生率分别为 $(3.23 \pm 2.49)\%$ 和 $(1.22 \pm 1.19)\%$, 差别有统计学意义 ($P < 0.01$)。多因素 Poisson 回归分析发现 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型和 *GSTM1* 非缺失型与染色体损伤相关 (分别为 $\chi^2 = 14.39$, $P < 0.01$ 和 $\chi^2 = 4.23$, $P < 0.05$)。没有发现年龄、工龄、性别、吸烟和饮酒等与微核率之间的关系。[结论] 双核淋巴细胞微核数可以作为 1,3-丁二烯接触早期健康损害的指标。 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型、*GSTM1* 非缺失型与 1,3-丁二烯诱导的染色体损伤有关。

关键词: 1,3-丁二烯; 染色体损伤; 细胞色素 P450 2E1 基因; 谷胱甘肽 S-转移酶基因; 基因多态

Study on the Relationship between Chromosomal Damage and Polymorphisms of Metabolizing Enzymes in 1,3-butadiene-exposed Workers TAN Hong-shan¹, WANG Qi¹, WANG Ai-hong², FENG Nan-nan¹, YE Yun-jie¹, FENG Xiao-qing³, ZHENG Yu-xin⁴, XIA Zhao-lin^{1*} (1. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Ningbo Center for Disease Control and Prevention, Ningbo, Zhejiang 315834, China; 3. School of Public Health, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 4. Institute for Occupational Health and Poisoning Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100000, China). *Address correspondence to XIA Zhao-lin; E-mail: zlxia@shmu.edu.cn

Abstract: [Objective] To explore the relationship between chromosomal damage induced by 1,3-butadiene (BD) and polymorphisms of metabolizing enzymes of *CYP2E1* and *GSTs*. [Methods] Cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay was used to detect chromosomal damage in peripheral lymphocytes of 166 1,3-butadiene exposed workers and 41 controls. PCR-RFLP technique was applied to detect polymorphisms in *CYP2E1 c1c2*. Null genotypes of *GSTT1* and *GSTM1* were detected by PCR. [Results] Compared the CBMN frequencies of the two groups we found that the frequency in exposed workers was higher than that in control group ($P < 0.01$). Individuals with the *CYP2E1 c1c2/c2c2* and *GSTM1* positive genotype were observed to have significantly higher CBMN frequencies than individuals with more common genotypes ($\chi^2 = 14.39$, $P < 0.01$ and $\chi^2 = 4.23$, $P < 0.05$). Sex, age, duration of work, smoking and drinking habit had no relationship with CBMN frequencies. [Conclusion] BD-exposed workers had higher risk of chromosomal damage compared with control. Cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay can be used to evaluate the early damage of butadiene-exposed workers. *CYP2E1 c1c2/c2c2* and *GSTM1* positive genotype showed higher average CBMN frequencies than those with more common genotypes.

Key Words: 1,3-butadiene; chromosomal damage; *CYP2E1*; *GSTs*; polymorphisms

1,3-丁二烯 (1, 3-butadiene: BD) 在常温下为无色、有淡淡香味的挥发性气体, 是一种重要的有机化工原料, 大量用于

生产各种用途广泛的合成树脂如顺丁橡胶、丁苯橡胶、丁腈橡胶, 也用于生产丙烯腈-丁二烯-苯乙烯 (ABS) 树脂等合成树脂材料。BD 作为一种确定的人类致癌物^[1], 其活性中间代谢产物^[2-3]—1,2-环氧丁烯 (EB)、3,4-环氧-1,2-丁烯二醇 (EBD) 和 1,2:3,4-二环氧丁烯 (DEB), 可直接与体内大分子物质共价结合, 可形成多种 DNA 加合物, 导致遗传物质发生损伤。已有研究证实 BD 接触者姐妹染色单体交换 (SCE) 率、染色体畸变 (CA) 率高于对照组人群。BD 在体内的代谢主要涉及到细胞色素 P450 2E1 (*CYP2E1*)、谷胱甘肽 S-转移酶 (*GSTs*) 和微粒体环氧化物水解酶 (mEH) 等代谢酶。这些毒物代谢酶 *CYP2E1*、*GSTs* 和 mEH 存在基因多态性。已知基因型不同可导致氨基酸

[基金项目] 科技部十一五支撑计划 (编号: 2006BAI06B02); 上海市公共卫生重点学科建设计划 (编号: 08GW2X0402)

[作者简介] 谭红汕 (1983-), 男, 硕士生; 研究方向: 环境卫生与职业卫生; E-mail: ths_sam@163.com

[*通信作者] 夏昭林教授; E-mail: zlxia@shmu.edu.cn

[作者单位] 1. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 2. 浙江省宁波市疾病预防控制中心, 浙江 宁波 315834; 3. 苏州大学公共卫生学院, 江苏 苏州 215000; 4. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100000

组成发生变化,从而影响蛋白功能。本研究旨在探讨BD接触工人 *CYP2E1*、*GSTs* 基因多态性和染色体损伤易感性的关系,以期对相关学科研究和保护BD暴露人群的健康提供一定的科学依据。

1 对象与方法

1.1 工艺流程和研究对象

宁波某化工厂的生产流程主要包括4部分:1,3-丁二烯单体制成聚丁二烯胶乳(PBL);苯乙烯(SM)、丙烯腈(AN)与聚丁二烯颗粒(PBL)制得丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)接枝基料;制备苯乙烯-丙烯腈共聚物(SAN),用于掺配生产ABS树脂;ABS接枝基料和SAN粒料经过混炼成ABS成品。工人每周工作5~6个工作日,分为昼夜3班。根据该厂生产流程和岗位布局,选择检测点。空气中BD浓度的检测依据为GBZ/T 160.39—2007 工作场所空气有毒物质测定(烯烃类化合物)。由于生产过程中包括了苯乙烯和丙烯腈,所以同时检测空气中苯乙烯和丙烯腈的浓度。检测数据由当地疾病预防控制中心提供。

接触组:选择该厂(2009年)BD接触工龄超过1年,完整填写调查表和抽取血样并成功完成胞质分裂阻滞微核试验的工人166例,年龄(29.13 ± 5.89)岁,工龄(4.64 ± 3.28)年。对照组:选择不接触BD的健康志愿者41名,进行胞质分裂阻滞微核试验,年龄(35.3 ± 11.1)岁。

1.2 主要仪器和试剂

细胞松弛素B(美国Sigma公司),CO₂培养箱(美国REVCOR HABITAT™),9600型PCR仪(美国PE公司),EPS1000型电泳仪(美国Pharmacia Biotech),凝胶成像仪(美国Bio-RAD公司),2×PCR mix(北京TIANGEN公司),限制性内切酶和引物(上海Sangon公司),DNA提取试剂盒(北京TIANGEN公司)。

1.3 血样采集和DNA提取制备

研究对象均经知情同意采集静脉血样3 mL,装入肝素抗凝无菌管内混匀,置冰盒中,尽快运回实验室。其中0.5 mL血样用于双核淋巴细胞微核试验。其余血样利用DNA提取试剂盒提取DNA,分光光度法在260 nm和280 nm处测定样本的光密度值,浓度和纯度合格后待用。提取的DNA在-80℃保存备用。

1.4 问卷调查与体检

采取统一的健康体检表,对每个研究对象的一般情况、生活习惯以及家族史、个人既往病史和职业史等情况进行调查。体检包括常规项目和肝B超。体检结果从该厂管理部门获得。

1.5 胞质分裂阻滞微核试验方法

参考FENECH^[4]方法并略加改进。0.5 mL肝素抗凝血加入到4.5 mL RPMI 1640培养基中,于37℃、5%CO₂培养箱中培养44 h,然后加入细胞松弛素(Cyt-B, Sigma)使终浓度为6 μg/mL,继续培养至72 h收获,制片,10%Giemsa染色。油镜下观察1000个双核淋巴细胞,记录其中微核细胞数(一个双核淋巴细胞中如有一个或多个微核按具体微核数计),求出微核发生率(%)。

1.6 基因型多态检测方法

PCR-RFLP检测 *CYP2E1* 多态,引物序列为: F: 5'-TTCATT

CTGTCTTCTAAC TG-3' 和 R: 5'-CAGTCGAGTCTACATTGTC-3', 反应条件是首先95℃变性3 min, 然后30个循环: 94℃变性30 s, 58℃退火45 s, 72℃延伸30 s, 循环结束后72℃延伸10 min。PCR扩增产物与限制性内切酶RasI在37℃、16 h条件消化后,2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,紫外灯下拍照。其中野生纯合型 *CYP2E1 c1c1* 仅单条片段410 bp; 杂合基因型 *CYP2E1 c1c2* 为410、290、120 bp 3条片段; 突变纯合型 *CYP2E1 c2c2* 为290和120 bp 2条片段。

PCR法检测 *GSTT1* 和 *GSTM1* 缺失基因型,引物序列为: *GSTT1*: F: 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' 和 R: 5'-TCCACCGGATCATGGCCAGCA-3'; *GSTM1*: F: 5'-GAACTCCCTGAAAGCTAAAGC-3' 和 R: 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'。反应条件是首先95℃变性3 min, 然后30个循环: 94℃变性30 s, 58℃退火45 s, 72℃延伸30 s, 循环结束后72℃延伸10 min。PCR产物直接进行2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,紫外灯下拍照,若不显示 *GSTT1* (459 bp) 或 *GSTM1* (219 bp) 片段,而出现内对照β白蛋白(ALB) (350 bp) 片段,表示PCR扩增成功,其基因型为缺失型。由于DNA提取损失以及部分DNA样本未成功酶切,实际酶切成功获得基因分型的样本数为138例。

1.7 统计分析方法

SPSS 15.0 建立数据库, SAS 8.0 软件包进行统计分析。微核率符合Poisson分布,采用Poisson回归分析,结果用FR及其95%可信限表示。 $FR = e^{\beta}$ ($e = 2.71828$, β = 回归系数), 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 空气中BD浓度监测结果

对4个主要生产流程所在的车间、仓库、行政管理处、污水处理处进行了环境监测。检测时间从2002至2008年,每年1次。检测结果显示,各监测点苯乙烯(0.0540~33.0 mg/m³)和丙烯腈(0.082~4.48 mg/m³)浓度大部分低于国家标准(苯乙烯容许浓度50 mg/m³, 丙烯腈1 mg/m³),并且绝大多数监测点苯乙烯和丙烯腈低于检测下限。BD在上述所有检测点均检测到,但浓度较低(<20 mg/m³); PBL车间的BD浓度要高于其他车间,其中2002年至2007年间的监测数据显示PBL车间的储罐区(182.53 mg/m³)以及操作中的聚合区(1985.99 mg/m³)和振动筛区(153.35 mg/m³)最高检测BD浓度高于国家标准(BD容许浓度5 mg/m³)。2008年上述各点均未检测到BD。根据上述检测数据可以认为被调查企业的化学物危害主要来源于BD。

2.2 一般健康情况

对138例同时成功完成淋巴细胞双核微核实验和基因多态的BD接触工人体检资料分析: 女性13例(占9.4%), 吸烟61例(占44.2%), 饮酒114例(占82.6%)。体检异常的有54例(占39.1%), 其中心电图异常8例、血压升高4例、白细胞或中性淋巴细胞减少7例、听力下降10例、肝B超异常18例、肾B超异常8例以及胆囊B超异常6例。对体检异常、肝B超检查异常分别与年龄、工龄进行单因素分析,发现年龄越大、工龄越长,职业工人健康损伤越严重。对照组: 女性21例(占51.2%), 吸烟3例(占7.3%), 饮酒5例(占12.2%)。

2.3 接触组和对照组染色体损伤情况

接触组和对照组淋巴细胞微核发生率分别为 $(3.23 \pm 2.49)‰$ 和 $(1.22 \pm 1.19)‰$, 利用 Poisson 回归分析, 在调整了性别、年龄、吸烟和饮酒等因素后, 差别具有统计学意义 ($P < 0.01$), 接触组微核发生率比对照组高, 提示 BD 接触可能会导致职业接触工人遗传损伤。

2.4 各基因型频率和等位基因频率分布以及遗传平衡分析

多态性检测结果: *GSTT1* 和 *GSTM1* 非缺失基因型频率分别为 52.2% 和 45.0%, 缺失基因型频率分别为 47.8% 和 55.0%。*CYP2E1* (*c1c1*、*c1c2*、*c2c2*) 三种基因型的频率分别为 72.2%、24.9% 和 2.9%, *c1* 和 *c2* 等位基因频率分别为 84.7% 和 15.3%。各基因多态位点 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验的 $\chi^2 = 0.285$, $P = 0.593$, 符合遗传平衡法则 ($P > 0.05$)。

2.5 接触组染色体损伤与 *GSTs* 和 *CYP2E1* 基因多态的单因素分析

由表 1 可见, *CYP2E1* 三种基因型其微核率分别为 *CYP2E1 c1c1*: $(2.90 \pm 2.29)‰$ 、*CYP2E1 c1c2*: $(3.79 \pm 2.89)‰$ 和 *CYP2E1 c2c2*: $(4.25 \pm 4.03)‰$ 。其中, 具有 *CYP2E1 c1c2* 基因型的个体, 其微核发生率比 *CYP2E1 c1c1* 基因型个体高 ($\chi^2 = 6.44$, $P < 0.05$); 但 *CYP2E1 c2c2* 基因型个体与 *CYP2E1 c1c1* 基因型个体相比, 其差异不具有统计学意义, 可能是因为 BD 代谢酶 *CYP2E1* 突变纯合型发生率较低, 只有 4 例。因此, 将杂合型和突变纯合型合并, 仍发现 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型个体其微核发生率比 *CYP2E1 c1c1* 基因型个体高 ($\chi^2 = 7.68$, $P < 0.01$)。

表 1 染色体损伤与各基因型的单因素分析

Table 1 Association between Genetic polymorphism and MN Frequency							
基因 Genes	基因型 Genotypes	例数 Number	微核率(‰) MN(‰)	β	χ^2	<i>P</i>	FR(95%CI)
<i>GSTT1</i>	非缺失型 Positive	72	3.33 ± 2.46	1			1
	缺失型 Null	66	3.02 ± 2.61	0.095	0.99	0.32	1.10(0.91~1.33)
<i>GSTM1</i> *	非缺失型 Positive	59	3.51 ± 2.54	1			1
	缺失型 Null	72	2.95 ± 2.52	0.17	3.30	0.069	1.19(0.99~1.43)
<i>CYP2E1</i> *	<i>c1c1</i>	99	2.90 ± 2.29	1			1
	<i>c1c2</i>	34	3.79 ± 2.89	0.27	6.44	0.011	1.31(1.06~1.61)
	<i>c2c2</i>	4	4.25 ± 4.03	0.38	2.35	0.13	1.47(0.87~2.32)
	<i>c1c2/c2c2</i>	38	3.84 ± 2.96	0.28	7.68	0.0056	1.33(1.08~1.61)

[注]*: 由于在 PCR 扩增过程中有些样本有损失, 导致各组人数之和与样本总数不同 (Several samples were missed in PCR assay, so that the number of each group is different)。

2.6 接触组染色体损伤有关因素的 Poisson 回归分析

由于 *CYP2E1* 突变纯合型发生率较低 (4 例), 故将杂合型和突变纯合型合并分析。Poisson 回归分析结果 (见表 2), *CYP2E1 c1c2/c2c2* 个体微核率比野生型高 ($\chi^2 = 14.39$, $P < 0.01$), *GSTM1* 非缺失型个体其微核率比 *GSTM1* 缺失型高 ($\chi^2 = 4.23$, $P < 0.05$), 说明 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 和 *GSTM1* 非缺失型与微核率有关, 易导致职业工人遗传损伤。虽然 *GSTT1* 非缺失型微核率比 *GSTT1* 缺失型个体高, 但差别不具有统计学意义。没有发现年龄、性别、工龄、饮酒和吸烟与微核率之间的关系。

表 2 多元 Poisson 回归分析微核率影响因素

Table 2 Multivariate Poisson Regression Analysis for Association between Genetic Polymorphism and MN Frequency

因素 (Factors)	β	χ^2	<i>P</i>	FR(95%CI)
常数 (intercept)	1.641	43.71	< 0.001	—
性别 (男:女) Gender (male:female)	-0.325	2.61	0.106	0.723(0.049~1.083)
年龄 (<30 岁: ≥ 30 岁) Age (<30 years: ≥ 30 years)	0.161	0.62	0.431	1.175(0.0787~1.752)
工龄 (<6 年: ≥ 6 年) Duration of work (<6 years: ≥ 6 years)	-0.187	0.86	0.353	0.830(0.560~1.232)
饮酒 (饮:不饮) Drinking (Yes:No)	-0.136	0.84	0.358	0.873(0.656~1.175)
吸烟 (吸:不吸) Smoking (Yes:No)	0.115	0.92	0.339	1.122(0.887~1.420)
<i>GSTT1</i> (非缺失型:缺失型) <i>GSTT1</i> (Positive:Null)	0.253	2.71	0.100	1.287(0.953~1.740)
<i>GSTM1</i> (非缺失型:缺失型) <i>GSTM1</i> (Positive:Null)	0.343	4.23	0.040	1.409(1.013~1.948)
<i>CYP2E1</i> (<i>c1c1</i> : <i>c1c2/c2c2</i>)	-0.447	14.39	< 0.001	0.639(0.509~0.808)

3 讨论

BD 接触可以引起职业人群健康损害, 且由于在汽车尾气、香烟烟雾中广泛存在, 对环境和普通人群也会产生影响。最近研究发现 BD 易引起造血系统白血病, 故 IARC 将 BD 提升为 1A 类致癌物, 因此各国对其研究日益重视。

胞质分裂阻滞微核试验是一种常规的遗传毒性监测方法。由于该方法简便、快速、灵敏且重复性好, 目前已广泛用于环境中致突变物的筛选。动物实验^[5]发现 BD 染毒小鼠可以诱导其微核率 (MN) 的升高, 但在人群流行病学调查中少见 BD 致 MN 升高的报道。本研究通过对 BD 接触工人微核率的研究, 探讨低剂量暴露浓度下 BD 暴露生物标志物, 结果发现, BD 接触组与对照组之间微核发生率分别为 $(3.23 \pm 2.49)‰$ 和 $(1.22 \pm 1.19)‰$, 在调整了年龄、性别、吸烟和饮酒等混杂因素作用后, 差异存在统计学意义 ($P < 0.01$), 说明职业接触 BD 毒物可能会导致接触工人遗传学损伤。提示外周血淋巴细胞微核发生率可以作为职业性接触 BD 工人健康监护的一种早期监测指标。但由于对照组相对难获取, 本次研究只获得 41 例, 因此对于丁二烯致遗传损伤仍需进一步探讨和验证。

毒物代谢酶 *CYP2E1*、*GSTs* 和 *mEH* 参与 BD 体内代谢解毒, 本次研究 *GSTT1* 和 *GSTM1* 非缺失基因型频率分别为 52.5% 和 45.0%, 与相关文献报道相符^[6]。*CYP2E1* (*c1c1*、*c1c2*、*c2c2*) 三种基因型的频率分别为 73.1%、24.0% 和 2.9%, *c1* 和 *c2* 等位基因频率分别为 84.7% 和 15.3%, 与相关报道基本一致^[7]。

CYP2E1 位于肝微粒体, 它能代谢活化包括 BD 在内的许多低分子量的有潜在致癌性的化学物质。据报道^[8]*CYP2E1* 存在 *PstI*、*RsaI*、*DraI* 和 *TagI* 等多态。其中, *PstI* 多态有三种不同的基因型 *CYP2E1 c1/c1*、*CYP2E1 c1/c2* 和 *CYP2E1 c2/c2*。进入人体内的 BD 首先在 *CYP2E1* 作用下代谢为 EB, 这是 BD 进入体内代谢的第一步, 接着 EB 又可被 *CYP2E1* 代谢为 DEB, 如果该代谢酶基因发生突变, 则酶活性将下降, 最终影响 BD 体内代谢速度。以往研究^[8-9]发现, *CYP2E1 c1/c2* 杂合子个体的姐妹染色单体交换 (SCE) 步骤和染色体畸变 (CA) 频率比野生纯合型 *CYP2E1 c1c1* 高, 产生遗传学损伤。但这仅是针对 BD 环氧化代谢产物的研究, 而较少研究 BD 致作业工人遗传

损伤与 *CYP2E1* 基因多态性的关系。本次研究通过单因素和多因素 Poisson 分析均发现 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 畸变基因型微核发生率比野生型 *CYP2E1 c1c1* 高,提示 *CYP2E1* 基因畸变会导致 BD 职业接触工人遗传损伤。提示对 BD 接触工人具有 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型者,应提高监护水平,及早发现染色体损伤和采取预防措施,或调离丁二烯接触岗位。

GSTs^[9-10] 主要分为 4 个亚家族: α 、 θ 、 μ 和 π 。其中, μ 型即 *GSTM1*, θ 型即 *GSTT1*。*GSTM1* 和 *GSTT1* 的主要功能是催化外源性化合物和谷胱甘肽结合生成非毒性的易溶于水的硫醇尿酸,经肾脏排出体外,从而达到解毒作用。有研究表明 *GSTs* 基因畸变会导致代谢毒物致机体遗传损伤增加。*GSTs* 参与 BD 体内的代谢解毒, BD 中间代谢产物 (EB、DEB 和 EBD) 与谷胱甘肽结合,形成巯基尿酸代谢产物排出体外,因此当它发生基因畸变时,有可能影响 BD 体内代谢。我们在进行单因素分析时没有发现 *GSTT1* 和 *GSTM1* 多态位点与微核率 (MN) 之间的直接关系。而在进行多因素 Poisson 回归分析时,排除年龄、性别、吸烟和饮酒等因素作用后,发现 *GSTM1* 非缺失型个体具有更高的微核率,易发生染色体损伤。虽然 *GSTT1* 非缺失型微核率比缺失型高,但差别不具有统计学意义,可能是因为 *GSTs* 体内存在多个多态位点,相互影响所致。但以往研究报道 *GSTs* 缺失型个体接触 BD 后,易发生点突变^[11]、CA 和 SCE^[8]。体内 BD 具有两种解毒途径,一是在 *GSTs* 作用下与谷胱甘肽结合,其次是被微粒体换氧化物水解酶 (mEH) 水解^[8],以往研究发现人体内后者为主要解毒途径。因此对于 *GSTs* 代谢酶基因多态性仍有待进一步研究。

综上所述, BD 接触可能导致职业接触工人遗传学损伤,胞质分裂阻滞微核试验可以作为低浓度 BD 接触早期健康损害的敏感指标。*CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型、*GSTM1* 非缺失型与 BD 诱导的染色体损伤有关。提示具有 *CYP2E1 c1c2/c2c2* 基因型和 *GSTM1* 非缺失型者为致染色体损伤的易感人群,应加强对这部分人群的健康监护,及早发现健康损害并采取有效预防措施。

参考文献:

[1] GROSSE Y, BAAN R, STRAIF K, et al. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(8): 679-680.

- [2] PENN A, SNYDER C.A. 1,3-Butadiene exposure and cardiovascular disease[J]. Mutat Res, 2007, 621(1/2): 42-49.
- [3] LIU S, AO L, DU B, et al. HPRT mutations in lymphocytes from 1,3-butadiene-exposed workers in China[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(2): 203-208.
- [4] FENECH M. The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations[J]. Mutat Res, 1993, 285(1): 35-44.
- [5] VODICKA P, STETINA R, SMERAK P, et al. Micronuclei, DNA single-strand breaks and DNA-repair activity in mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation[J]. Mutat Res, 2006, 608(1): 49-57.
- [6] MURATA M, WATANABE M, YAMANAKA M, et al. Genetic polymorphisms in cytochrome P450(CYP)1A1, CYP1A2, CYP2E1, glutathione S-transferase (GST)M1 and GSTT1 and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population[J]. Cancer Lett, 2001, 165(2): 171-177.
- [7] LI Y, MARION M.J, HO R, et al. Polymorphisms for vinyl chloride metabolism in French vinyl chloride workers[J]. Int J Occup Med Environ Health, 2003, 16(1): 55-59.
- [8] SCHLADE-BARTUSIAK K, ROZIK K, LACZMANSKA I, et al. Influence of GSTT1, mEH, CYP2E1 and RAD51 polymorphisms on diepoxybutane-induced SCE frequency in cultured human lymphocytes[J]. Mutat Res, 2004, 558(1/2): 121-130.
- [9] FUSTINONI S, SOLEO L, WARHOLM M, et al. Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(10 Pt 1): 1082-1090.
- [10] WAN J, SHI J, HUI L, et al. Association of genetic polymorphisms in CYP2E1, MPO, NQO1, GSTM1, and GSTT1 genes with benzene poisoning[J]. Environ Health Perspect, 2002, 110(12): 1213-1218.
- [11] CHI L, NIXON E, SPENCER F. Uterine-ovarian biochemical and developmental interactions to the postimplantation treatment with a butadiene metabolite, diepoxybutane, in pregnant rats[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2002, 16(4): 147-153.

(收稿日期: 2009-08-10)

(编辑: 丁瑾瑜; 校对: 徐新春)

更正: 本刊 2010 年第 4 期封三“专家风采”栏目,“吴振球主任医师”一文第 2 段第 1 行“有机氟中毒”系“有机氯中毒”之误,特此更正,并致歉意。

本刊编辑部
2010 年 5 月 1 日