

TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR

[Date...Place...Event...Sponsor...Organizer]

生物标记物与人类生物监测

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

学习目标

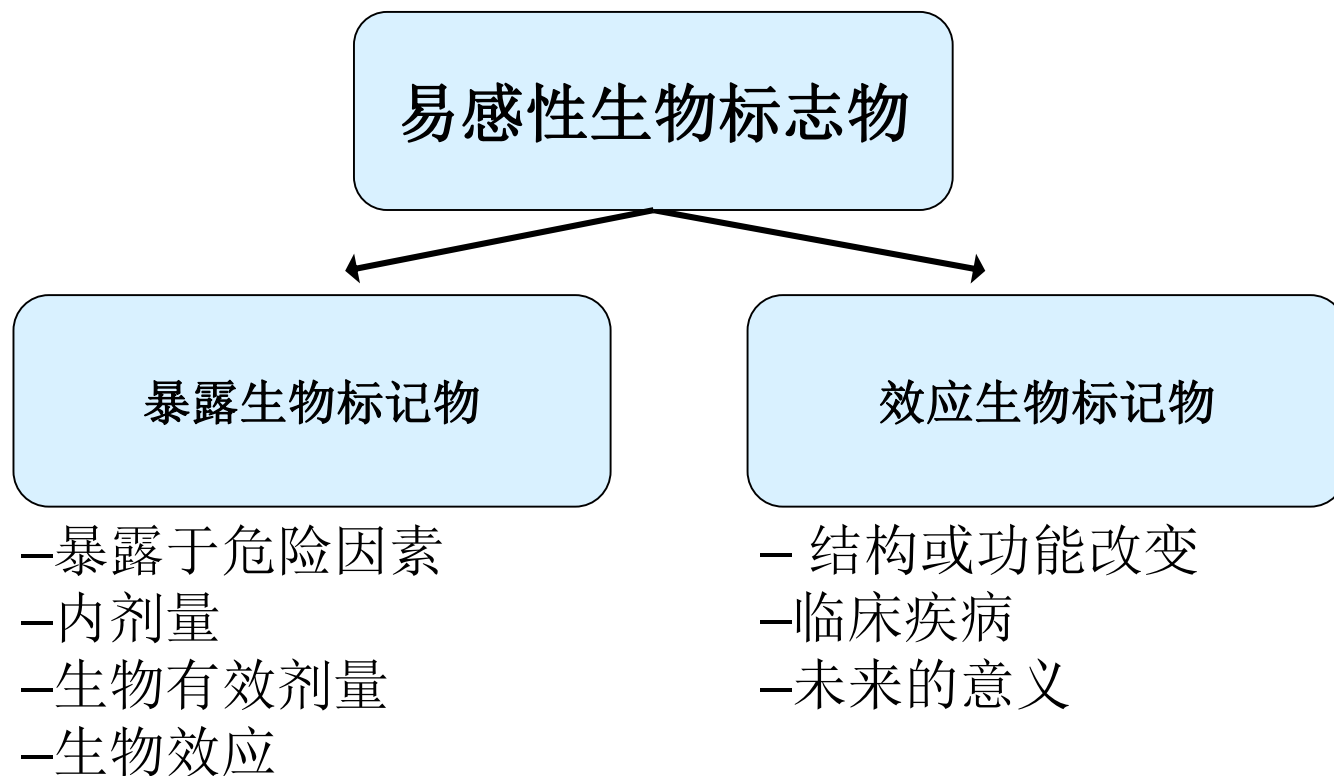
- ❖ 了解如何应用生物标记物评估环境暴露
- ❖ 了解在特定情况下何时及为什么应用生物标记物
- ❖ 了解生物监测的优势、局限和挑战
- ❖ 给出实例，展现生物监测如何高效促进环境公卫政策

定义

- ❖ 生物标记物：是一种化学物质，它的代谢产物，或与一些靶分子或细胞反应的产物在人体中是可以测定的。
- ❖ 环境监测：对媒介中污染物浓度进行测定（比如，空气、土壤、水或者食物）
- ❖ 人类生物监测：通过测定人类标本（比如，血液和尿液）中的某种物质或其代谢物，对人类在环境中暴露于有毒物质直接进行测定。

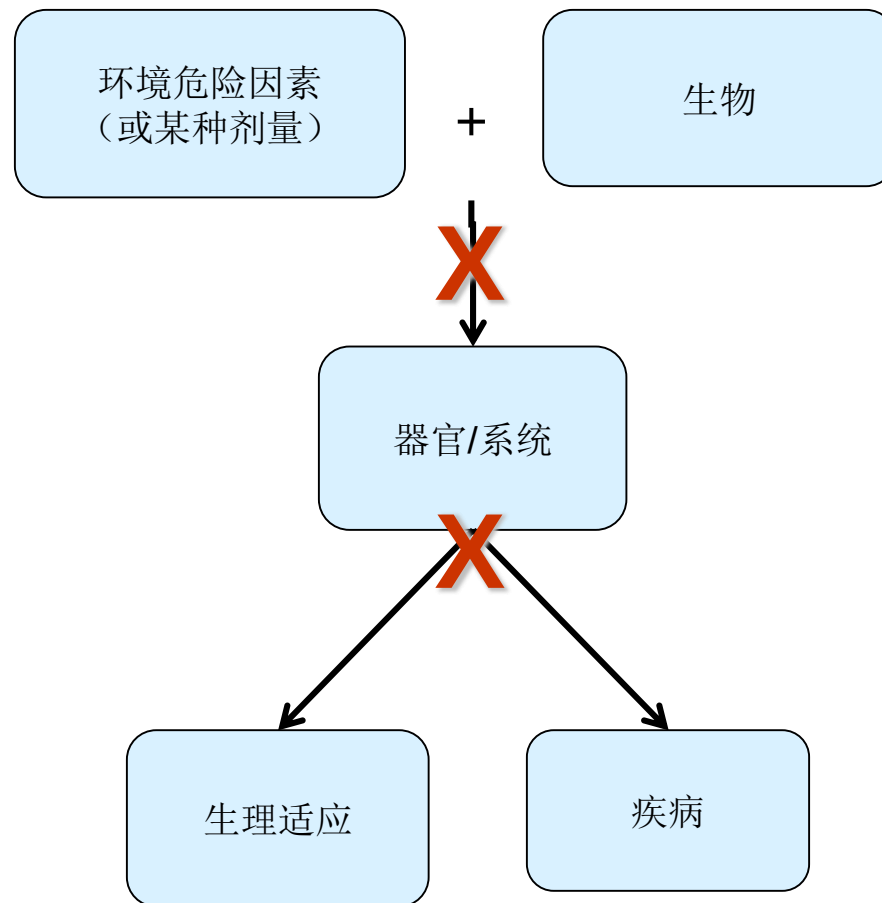
Biomarkers and human biomonitoring

生物标记物：是一种化学物质，它的代谢产物，或与一些靶分子或细胞反应的产物在人体中可以测量

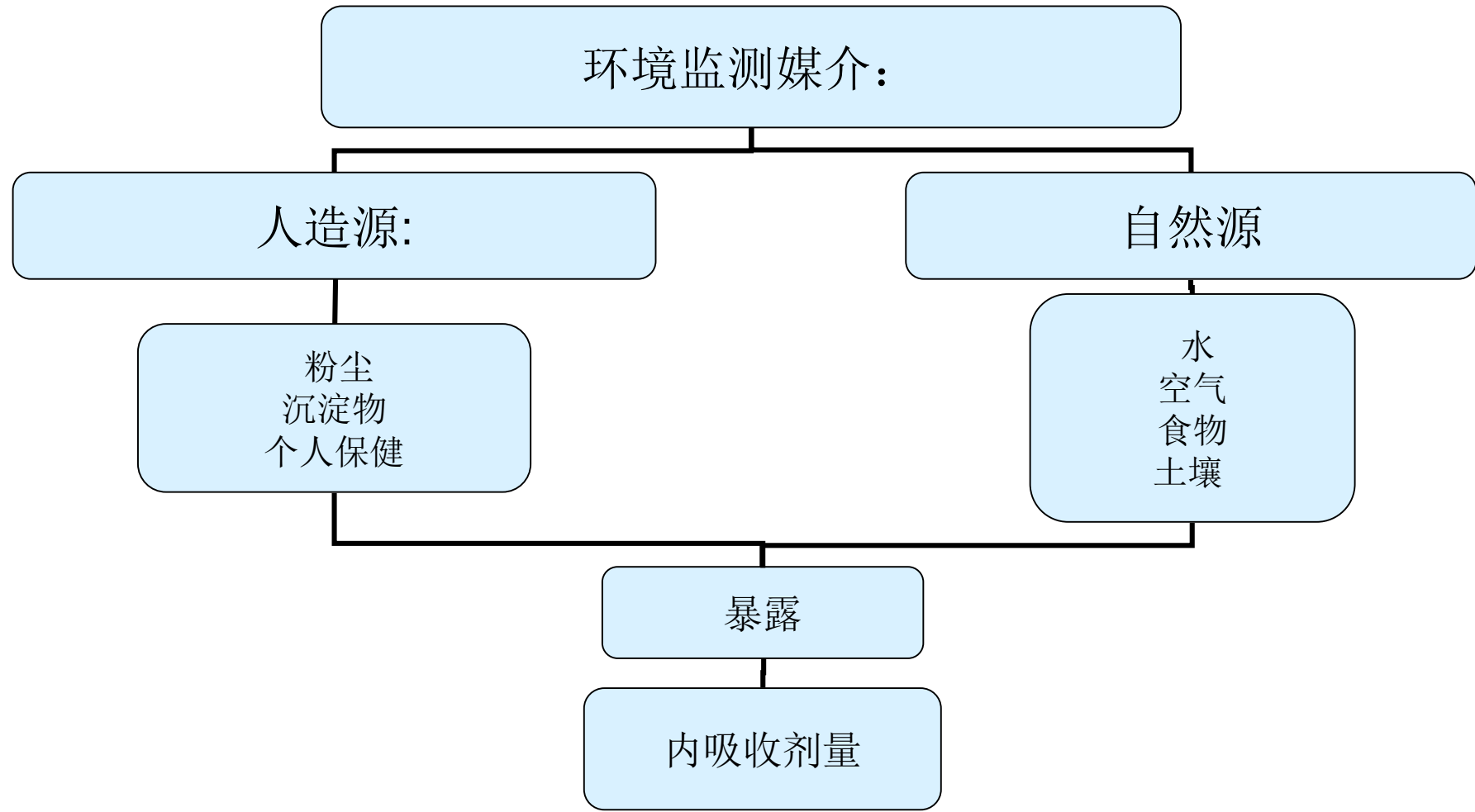


环境疾病

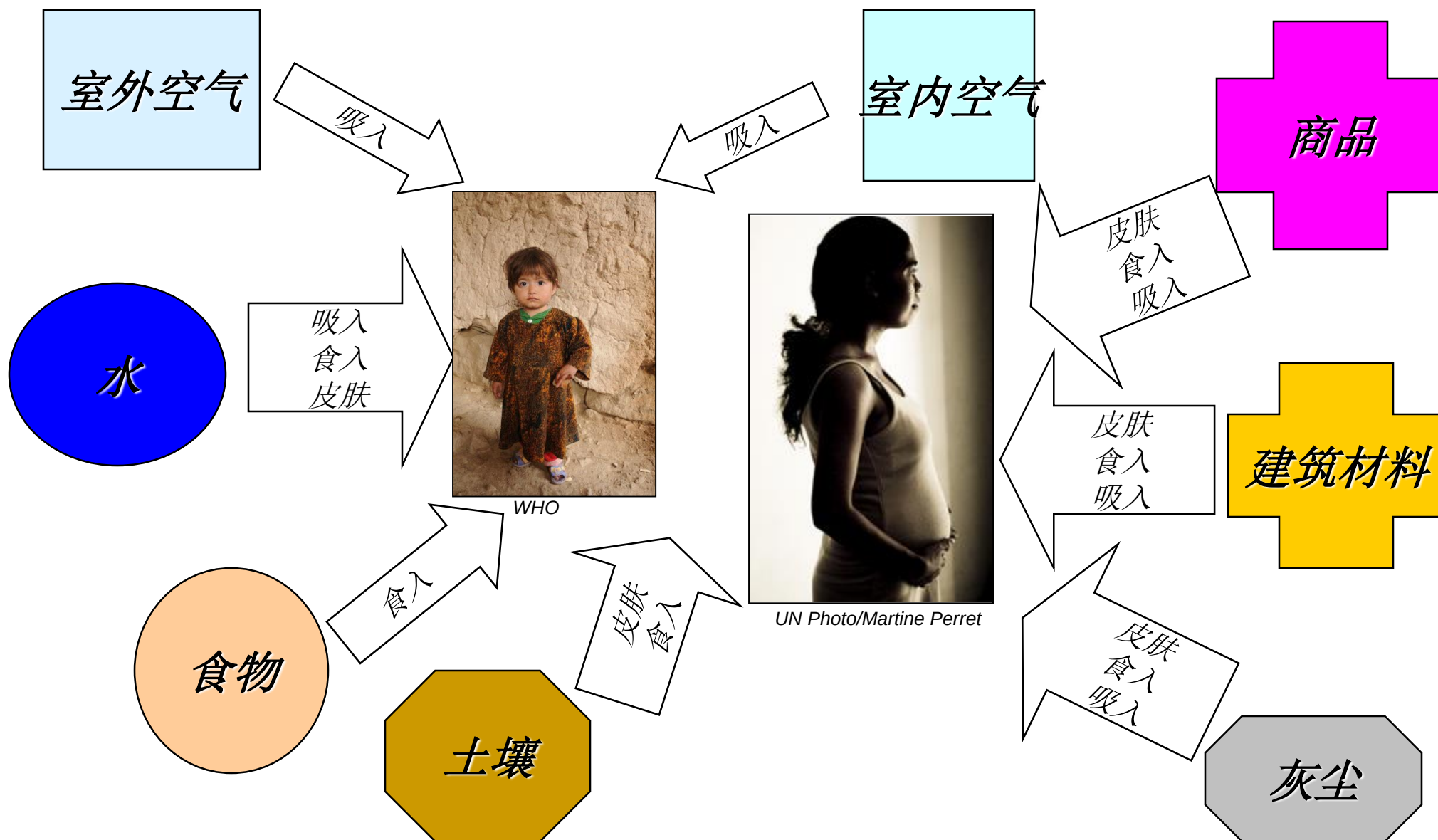
- ❖ 定义暴露的范围和作用了解环境疾病的关键
- ❖ 没有暴露就没有伤害
- ❖ 暴露并不总是意味着伤害



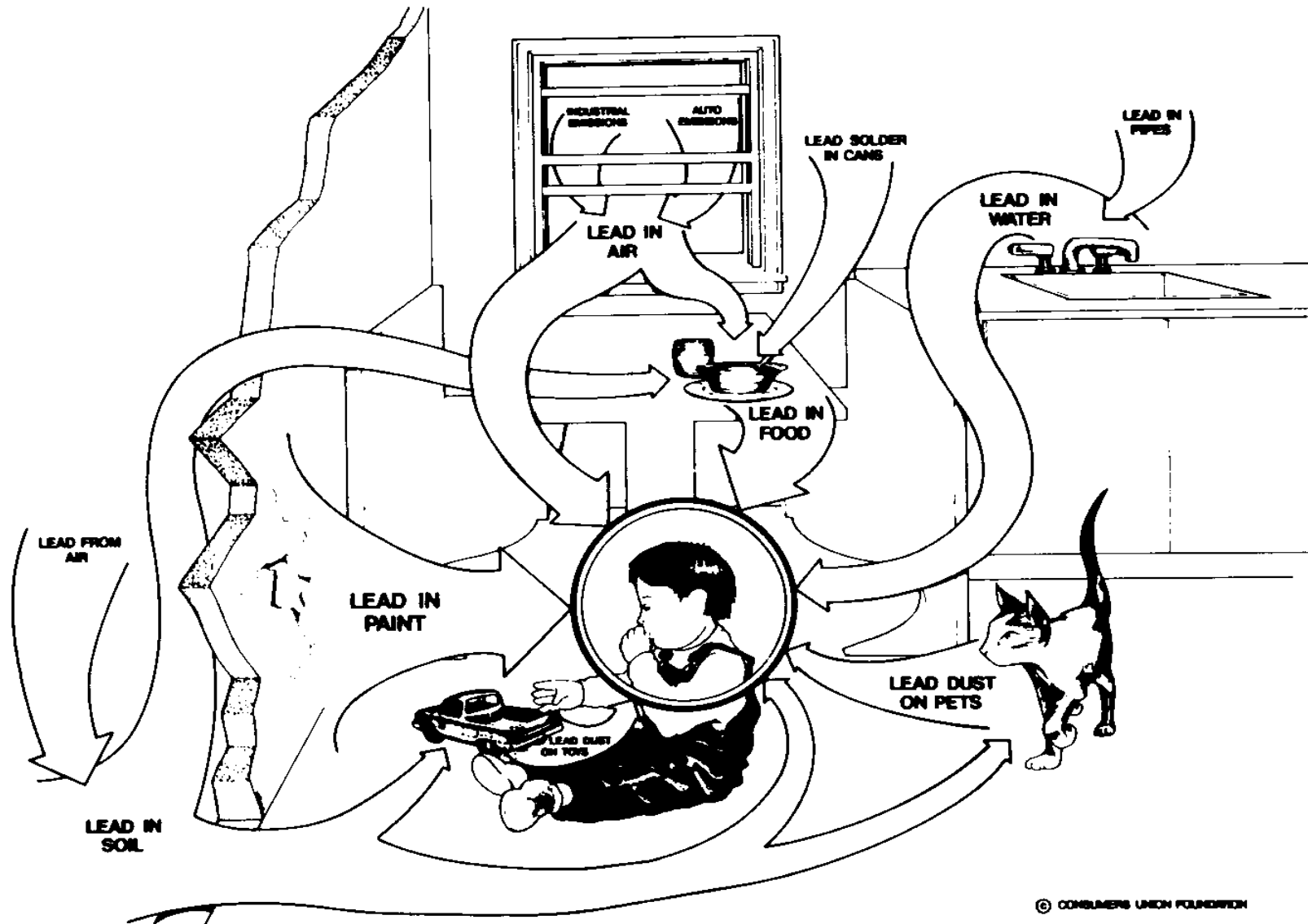
Biomarkers and human biomonitoring



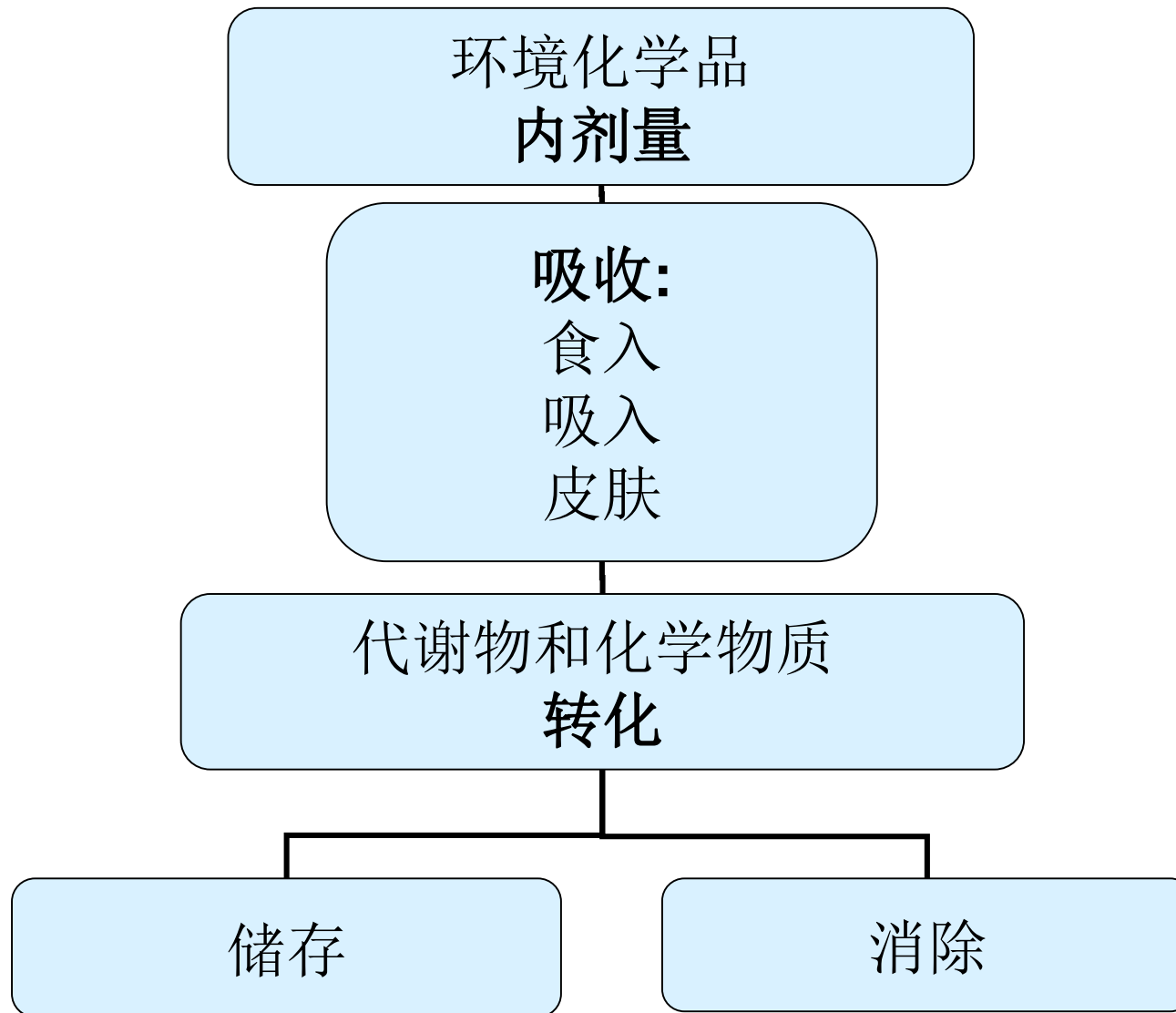
Biomarkers and human biomonitoring



Biomarkers and human biomonitoring



Biomarkers and human biomonitoring



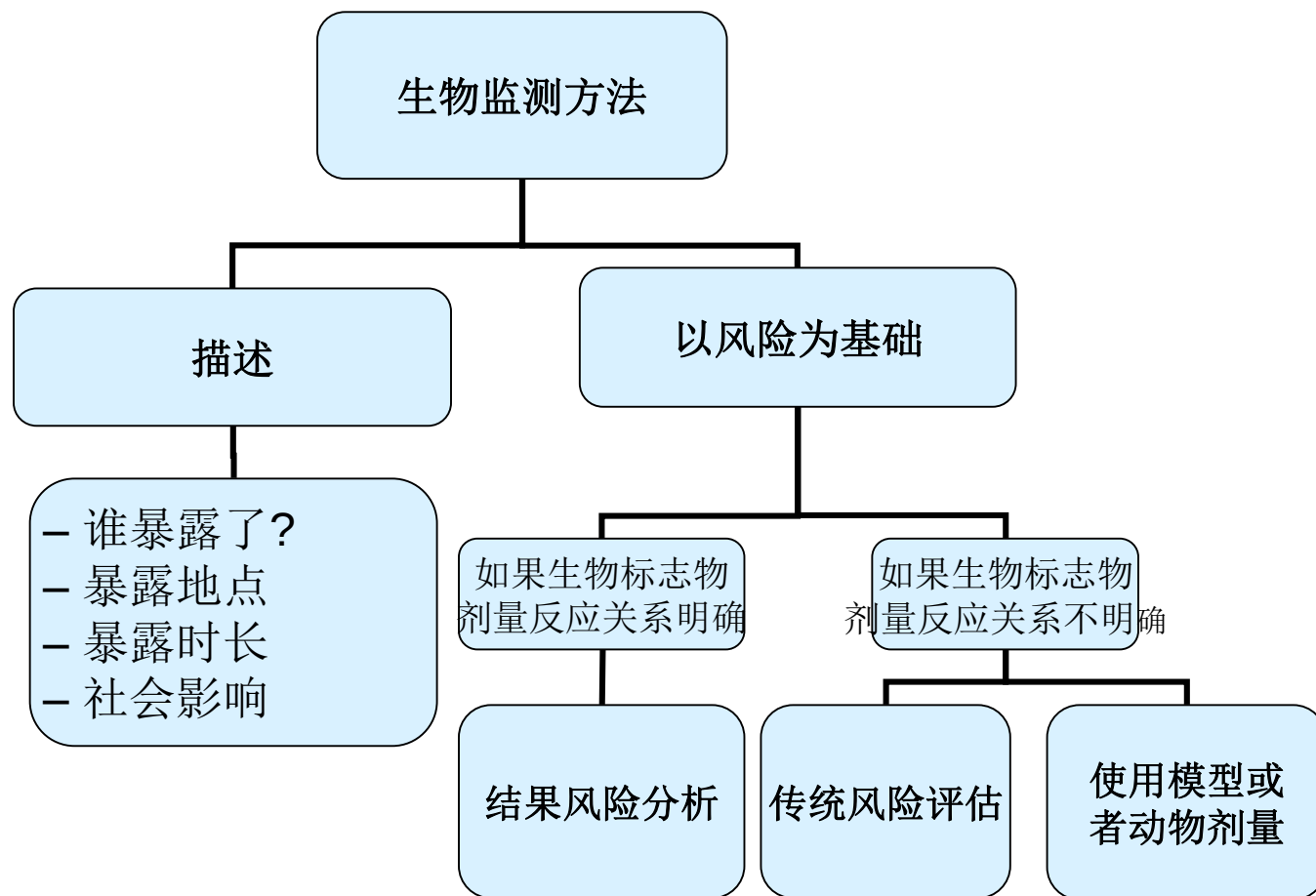
为什么使用生物标志物？

❖ 临床

❖ 研究

❖ 公共卫生

❖ 政策



“矩阵”

- ❖ 血液
- ❖ 尿液
- ❖ 母乳
- ❖ 排出的气

- ❖ 头发
- ❖ 支架
- ❖ 唾液
- ❖ 牙齿
- ❖ 胎便
- ❖ 羊水
- ❖ 脂肪组织
- ❖ 其他组织和体液



Biomarkers and human biomonitoring

化学品	生物标记物	一些解释选项
多溴联苯(PBDE)	在血液和母乳中的PBDE	确定暴露人群、关键信息差距、新毒物的需求和暴露数据
铅	血铅	追踪人群随时间的暴露状况
有机磷酸盐	母体化合物、一级和二级代谢物、血液和尿液	发育参考范围、评估暴露人群、评估公共卫生干预措施
邻苯二甲酸盐	一级和二级尿液代谢物	发育参考范围、确定和跟踪暴露人群
二恶英	血液和脂类中的二恶英	应用药物动力学模型估计身体负担

Biomarkers and human biomonitoring

化学品	生物标志物	临床相关应用
铅	血铅	确诊和管理铅中毒个人患者-临床上非常有用
砷	尿砷	确定近期砷中毒-临床上有些用处
有机磷酸盐	血清或红细胞胆碱酯酶水平	个体内和个体间高度变异，与有毒水平重叠，结果不能及时得到，经常出现实验室误差，临床上没有价值
硝酸盐和亚硝酸盐	高铁血红蛋白	非特异并且用总血红蛋白百分比表达，结果必须联系完整的暴露史和身体测试进行解释-临床上有一些用处
苯	血液中的苯或呼吸急促	半衰期短，所以只有在高水平暴露后的几小时内有效-职业场所外没有临床应用价值

现在环境和身体中的化学品可探察水平(**LOD**)很低

- ❖ PPM (parts per million) mg/L or mg/kg
- ❖ PPB (parts per billion) $\mu\text{g/L}$ or $\mu\text{g/kg}$
- ❖ PPT (parts per trillion) ng/L or ng/kg
- ❖ PPQ (parts per quadrillion) pg/L or pg/kg

1 milligram (mg) = 1/1,000 gram = 0.001 gram

1 microgram (μg) = 1/1,000,000 gram = 0.000001 gram

1 nanogram (ng) = 1/1,000,000,000 gram = 0.000000001 gram

1 picogram (pg) = 1/1,000,000,000,000 gram = 0.000000000001 gram

Biomarkers and human biomonitoring

一些生物标记物可探索水平数量级举例

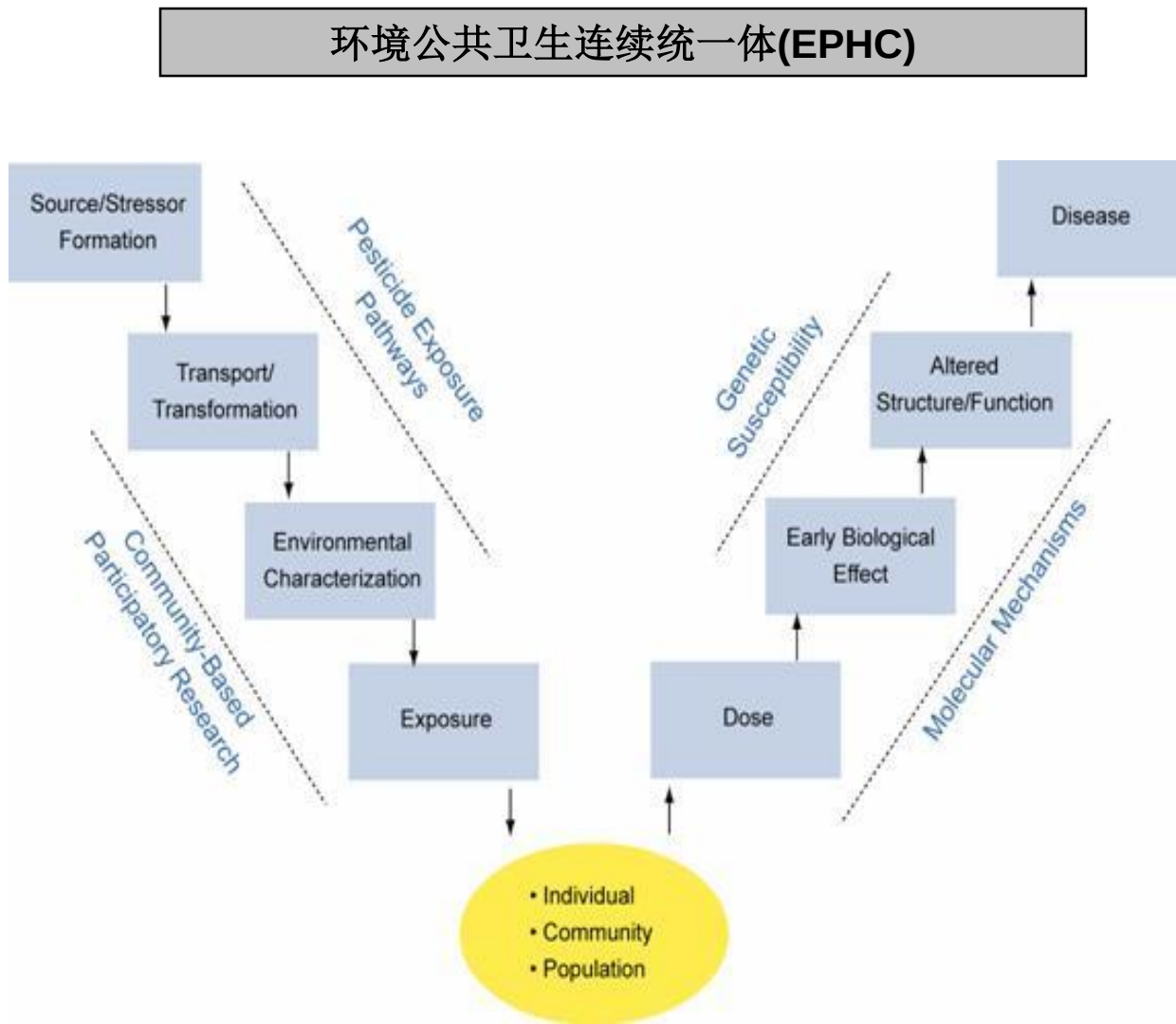
化学物质	基质	单位
多环芳烃	尿液	ng/L
可替宁	血清	ng/mL
苯	血液	ng/mL
有机磷代谢产物	尿液	μg/L
砷	尿液	μg/L
双酚A	尿液	μg/L
铅	血液	μg/dL
多溴联苯醚	血清	ng/g lipid
二恶英	血清	pg/g lipid

Chart abstracted from www.cdc.gov/exposurereport/data_tables/appendix_d.html

Biomarkers and human biomonitoring

在“上游”和“下游”的知识都清楚了之后，生物标记物起到的作用才最大

- ❖ 了解环境污染的首要源头
- ❖ 了解暴露途径
- ❖ 人类暴露与动物毒理研究相关
- ❖ 了解暴露-剂量关系
- ❖ 了解暴露的时间和时长



生物标记物的优势

- ❖ 证实吸收入人体内
- ❖ 衡量综合暴露
- ❖ 非常低的水平下也能检测到
- ❖ 帮助检测和验证暴露模型
- ❖ 帮助追踪暴露趋势
- ❖ 帮助评价公共卫生干预措施

生物标记物的局限

- ❖ 不能确定暴露源、暴露途径和暴露时长
- ❖ 不能确定暴露剂量
- ❖ 容易受到较差或者不道德实验室的影响
- ❖ 缺乏有意义的参考值
- ❖ 缺少大都数环境化学物质的毒理学和流行病学信息

方法学问题

- ❖ 分析技术
- ❖ 环境污染和控制
- ❖ 实验室污染和质量保证
- ❖ 研究设计和问题提出的生物标志物的正确选择
- ❖ 选择感兴趣的环境化学物质的基本原理
- ❖ 与相关研究进行合作-流行病学、毒理学、药物动力学模型、暴露评估



风险沟通问题

哪些人出现了问题，为什么？

- 暴露需要相关信息
 - 暴露源和途径
 - 生物利用度
 - 毒性

处于危险中的地区可能有着不切实际的期望

- 干预滞后于研究

为什么生物标志物不是总起作用的？

- 毒理学知识不完全了解
- 临床上不合理使用



WHO

伦理问题

- ❖ 知情同意
- ❖ 有能力告知危险暴露或有风险的个体
- ❖ 保存遗传资料的生物银行
- ❖ 研究者和社区之间的伦理标准不同
 - 个人价值与社会价值
 - 工业化国家和发展中国家
- ❖ 利益冲突



Centers for Disease Control and Prevention



WHO



WHO

存在很多国家和地区生物监测项目

- ❖ 美国，几十年的生物监测
- ❖ 监测的环境化学物数量上升
- ❖ 包含的项目和媒介数量上升



WHO

生物监测项目举例

美国

- ❖ **HEI:** Human Exposure Initiative
- ❖ **HHANES:** Hispanic Health & Nutrition Examination Survey
- ❖ **NHATS:** National Human Adipose Tissue Survey
- ❖ **NHANES:** National Health & Nutrition Examination Survey
- ❖ **NHEXAS:** National Human Exposure Assessment Survey

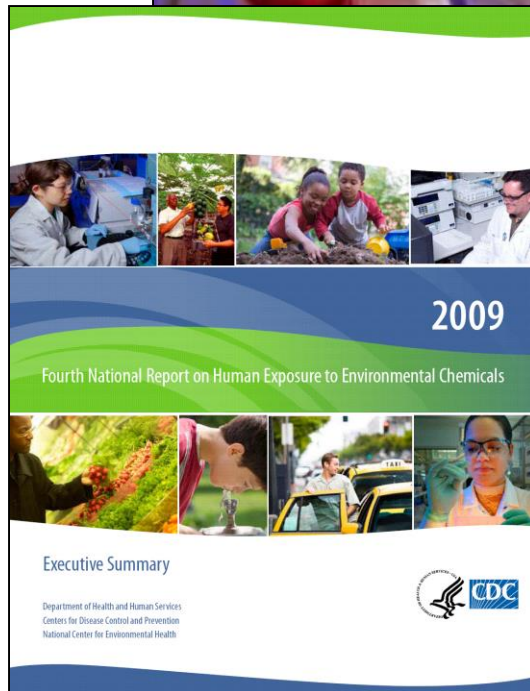
欧洲和加拿大

- ❖ 加拿大: Health Canada's biomonitoring initiatives
- ❖ 欧盟: European Human Biomonitoring
- ❖ 德国: Human Biomonitoring Commission
- ❖ 瑞典: Swedish Environmental Protection Agency on Environmental Pollutants

Biomarkers and human biomonitoring



US CDC



US CDC

❖ NHANES

- 1971年开始，大规模代表国家层面取样
 - 问诊和体检
 - 小部分生物监测
- 深入探讨并发现了人群暴露及其趋势

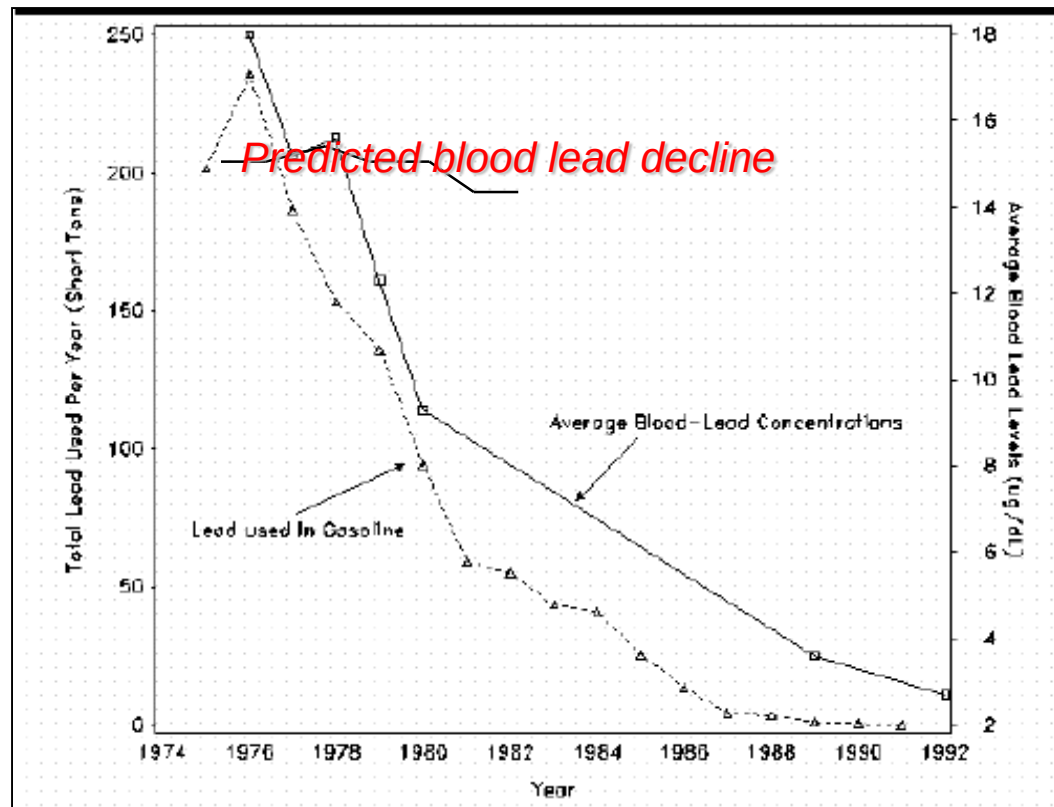
❖ National Biomonitoring Program

- 国家暴露报告
 - 一年2次，代表性样本
 - 不同年龄、性别、种族分别取样

案例分析

案例分析：铅、汽油，血铅水平-美国

- ❖ 消除汽油中的铅
 - 技术标准
 - 保护汽车的催化转换器
 - 卫生标准
- ❖ 血铅水平与空气中的铅并行下降
 - 比模型预测变化的更多
- ❖ 重新理解儿童铅暴露的重要来源



案例分析：铅与汽油

世界上许多国家移
除了汽油中的铅，
导致人群暴露减少



www.free-stockphotos.com/images/pumping-gas.jpg.

案例分析：可替宁&二手烟

❖ 儿童体内的可替宁水平高于成人

■ 有证据证明危害健康

❖ 推广公共场所禁烟

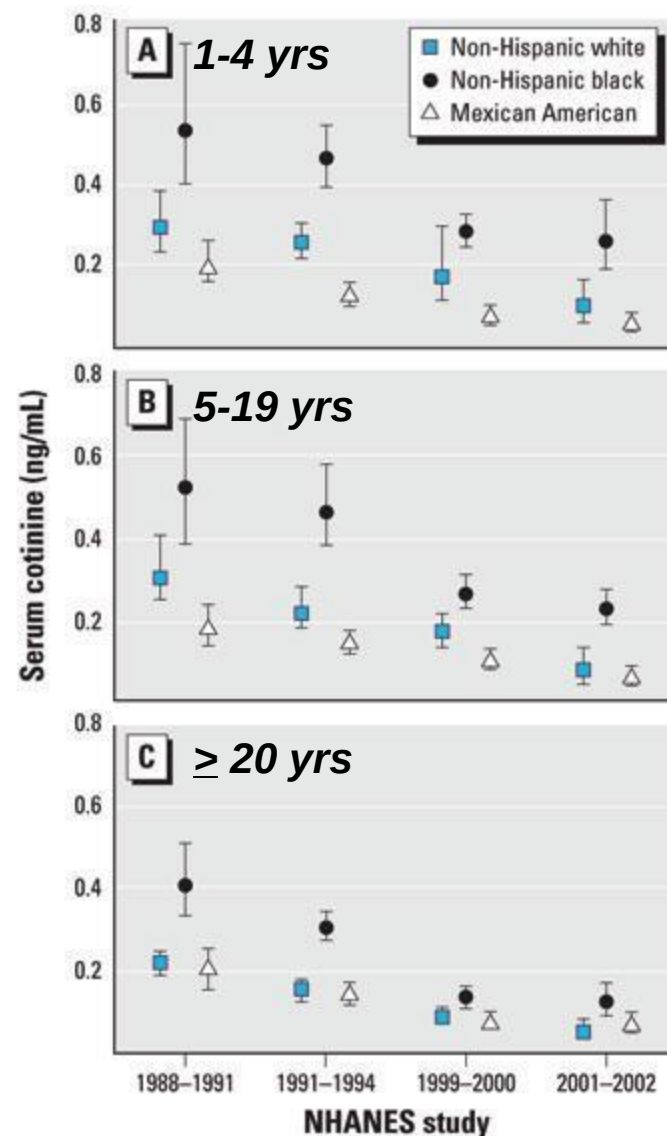
■ 人群暴露下降70%

❖ 生物监测确定不同危险中的人群

■ 儿童，非西班牙裔黑人

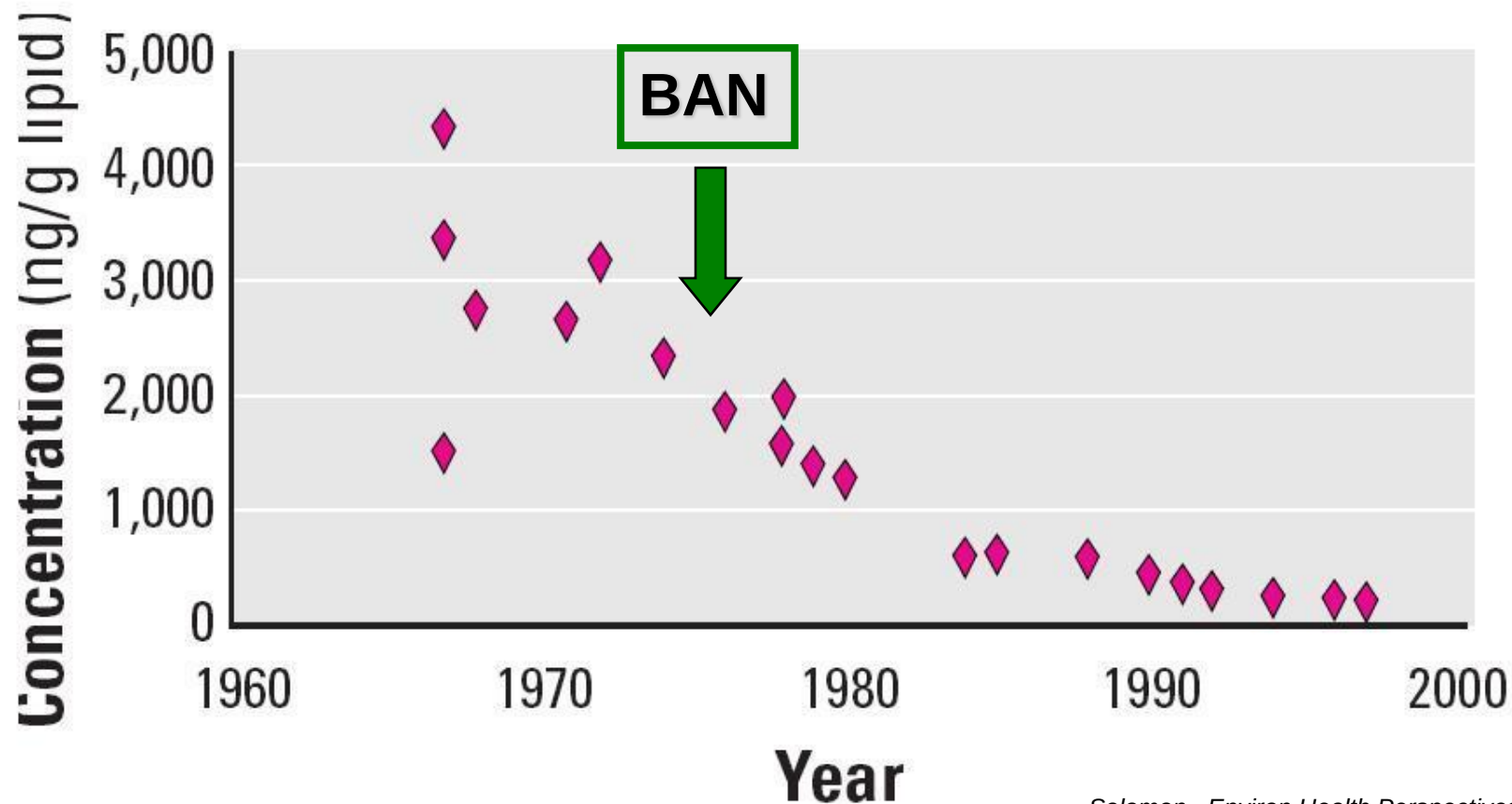
■ 创造机会提供有针对性的干预

❖ 在公共场所禁烟十分有效



案例分析：母乳中的DDT – 瑞典

禁用在减少人类暴露方面是有效的

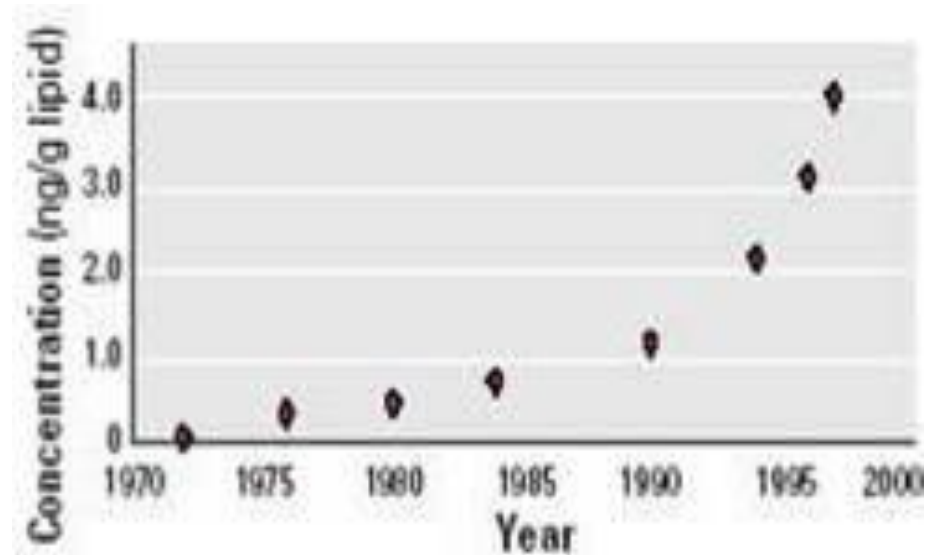


Solomon. *Environ Health Perspectives* 2002

案例分析：母乳中的 多溴联苯醚（PBDEs）-瑞典

生物监测显示：

- ❖ PBDEs 可能影响激素功能并且可能有脑发育毒性
- ❖ 儿童可能在心理和生理发育测试中得到低分
- ❖ 确定人群不明暴露的关键
- ❖ 证明限制措施有效性的关键



Solomon. *Environ Health Perspectives*, 2002

案例分析：改善室内空气质量-墨西哥

- ❖ 燃烧原木进行烹饪使得妇女和儿童暴露于危险的室内空气污染
- ❖ 干预前后研究了**10名成人**和**10名儿童**
- ❖ 干预措施：清理烟灰、铺地、带有金属烟囱的炉子
- ❖ 证明暴露和伤害降低的生物标记物
 - 降低的一氧化碳血红蛋白(COHb) 和DNA损伤

	碳氧血红蛋白水平	
	项目之间	项目之后
Mean (% COHb)	4.9*	1.0
S.D. (% COHb)	4.3	0.14
%<2.5%	45	100
%>2.5%	55	0.0
Range (%COHb)	1.05-13.88	0.65-1.30

Exposure Marker (* $p < 0.05$,)

案例分析：毒死蜱，毒性&敏感性

❖ 263名城内孕妇母血和脐血生物监测

- 在98%的母亲血和94%的脐血中发现毒死蜱（CPF）
暴露来自于标准的方式使用
- 出生体重、出生身长显著降低，（但临床上没有表现出预防）
CPF成为一种独立的决定性因素

Perera, 2003

❖ 404 对城内母婴

- 在对氧磷酶缺乏的母亲体内检测到的CPF与婴儿头围的轻微降低显著相关

Berkowitz, 2004

案例分析：新生儿身体负荷、污染物

- ❖ 2004年8月-9月在美国医院出生的10名新生儿
- ❖ 对413 种工业和消费化学产品进行检测
 - 发现287 种, 平均每个脐血样本中发现200种
 - 180 种致癌物, 217 种神经毒素, 208种发育毒素
 - 大多数处于万亿分之几的水平
- ❖ 私人资助, 由非政府组织执行, 认可的实验室/技术
- ❖ 有害或有益?

工业污染从子宫开始
成百上千的化学毒物在新生儿身体中被检测到



总结

- ❖ 了解暴露是理解环境疾病的关键
- ❖ 环境监测结合暴露模型是估计暴露的一种方法，但会导致错误和不确定性
- ❖ 生物监测可以衡量人类体内的综合暴露量，但不能解释暴露的来源、暴露的产生及暴露的潜在毒性
- ❖ 为完全理解环境疾病，需要连续的统一的数据类型的综合方式

Biomarkers and human biomonitoring

ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience. Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

Prepared by Katherine M. Shea MD, MPH (USA)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

**WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc**

Latest update: October 2011 (L. Tempesta)

Biomarkers and human biomonitoring

DISCLAIMER

- ❖ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❖ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❖ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❖ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❖ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❖ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

姚弥 校对

2014年8月