

生产环境接触联合因素 对健康的影响

世界卫生组织专家委员会的报告
世界卫生组织，日内瓦



技术报告丛书 662

人民卫生出版社

生产环境接触联合因素 对健康的影响

世界卫生组织 编

牛 胜 田 译

姚 佩 佩 校

世界卫生组织技术报告丛书第622号

人 民 卫 生 出 版 社

ISBN 92 4 120662 4

© 世界卫生组织 1981

根据《全世界版权公约》第二条规定，世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利，应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料，并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位，或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品，并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较，已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏，专利产品第一个字母均用大写字母，以示区别。

生产环境接触联合因素对健康的影响

世 界 卫 生 组 织 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里 10 号)

北 京 印 刷 一 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 3印张 61千字

1984年3月第1版 1984年3月第1版第1次印刷

印数：1—6,300

统一书号：14048·4592 定价：0.48元

[科技新书目 66—73]

世界卫生组织是联合国的一个专门机构，主要负责国际卫生事务与公共卫生。该机构创建于1948年，大约有150个国家的卫生专业人员通过世界卫生组织交流他们的看法和经验，期望在全世界达到尽可能高的健康水平。

世界卫生组织，通过与该组织会员国的直接技术合作以及促进会员国之间的这种合作，进而促进综合卫生事业的发展。预防与控制疾病，改善环境条件，开发卫生人力，协调与发展生物医学和卫生事业研究以及制订与落实卫生计划等。

这些多方面的努力包括多种多样的活动，譬如：制订影响会员国人口的初级卫生保健制度；促进妇幼卫生；与营养不良做斗争；在全世界范围内根除天花；控制疟疾并控制包括肺结核和麻风病在内的其他传染病；促进群众性免疫运动以预防一些可以预防的疾病；改善精神卫生；提供安全给水；培训各类卫生工作人员等。

朝着全世界更加卫生而迈进，这还需要国际上的合作，如：制订生物制品、杀虫剂和药物的国际标准；推荐国际非专利药品的名称；执行国际法规；修订疾病和死因国际分类法以及收集与散发卫生统计资料等方面。

有关世界卫生组织很多方面工作的详细情报刊载在该组织的出版物中。

* * *

世界卫生组织技术报告丛书报道各国际专家组所提供范围广泛的医疗和公共卫生方面的最新科技消息。这些专家组成员并不代表各政府或其他机构，而是不计报酬地竭尽个人所能地工作。报告丛书每年出15~20种，售价：60瑞士法郎。

有关这些技术报告以及世界卫生组织的全部出版物的简介，定期刊载于《世界卫生组织月报》，此刊物是世界卫生组织活动的月评，用中文、英文、法文、俄文和西班牙文出版。预订价（全年共6期）：20瑞士法郎。

2495/32 山

生产环境接触联合因素对健康的影响

世界卫生组织专家委员会

日内瓦, 1980年12月9~14日

成员

Professor Kyu Sang Cho, Director, Catholic Industrial Medical Center, Catholic Medical College, Seoul, Republic of Korea

Dr L. K. A. Derban, Chief Medical Officer, Volta River Authority, Accra, Ghana

Professor J. F. Finklea, Department of Public Health, Division of Environmental Health, Schools of Medicine and Community & Allied Health, The University of Alabama, Birmingham, AL, USA (*Rapporteur*)

Professor Yu. Kundiev, Director, Kiev Research Institute of Labour Hygiene and Occupational Diseases, Kiev, Ukrainian Soviet Socialist Republic (*Vice-Chairman*)

Dr Y. Osman, Director-General, Occupational Health Department, Ministry of Health and Social Welfare, Khartoum, Sudan

Professor J. Corbett McDonald, Director, TUC Centenary Institute of Occupational Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, England (*Chairman*)

Professor Gu Xuechi, Chief, Faculty of Industrial Health, Shanghai First Medical College, Shanghai, China

其他组织的代表

United Nations Environment Programme

Dr J. W. Huismans, Director, UNEP/IRPTC Office,
Geneva, Switzerland

United Nations Industrial Development Organization

Mr S. Padolecchia, Assistant to the Special Representative of the Executive Director at Geneva, Switzerland

International Labour Organisation

Dr N. Gavrilescu, Occupational Safety and Health Branch, ILO, Geneva, Switzerland

Permanent Commission and International Association on Occupational Health

Dr R. Murray, Secretary, London, England

秘书处

Dr D. Djuric, Chief, Department of Biochemistry and Toxicology, Institute of Occupational and Radiological Health, Belgrade, Yugoslavia (*Temporary Adviser*)

Dr M. A. El Batawi, Chief Medical Officer, Office of Occupational Health, WHO, Geneva (*Secretary*)

Dr S. Tarkowski, Head, Industrial Toxicology Branch, Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland (*Temporary Adviser*)

Dr M. Tolonen, Senior Occupational Toxicologist, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland (*Temporary Adviser*)

Dr T. Viergeva, Institute of Hygiene and Occupational Health, Sofia, Bulgaria (*Temporary Adviser*)

目 录

1. 引言	1
2. 理论根据	3
2.1 联合作用的类型	3
2.2 联合作用的定量评价	5
3. 联合作用的机理	6
3.1 环境中的相互作用	6
3.2 化学物质的生物学反应	6
3.3 化学因素与物理因素间的相互作用	12
4. 有关研究的综述	13
4.1 动物实验	13
4.2 人体观察	23
5. 职业接触联合因素的反应中个人特性起的作用	30
5.1 遗传因素	31
5.2 在有重要疾病存在的车间接触联合因素	32
5.3 营养对化学毒性的影响	34
5.4 常用药物	38
5.5 饮酒与接触化学物质	40
5.6 吸烟与职业环境	43
6. 接触联合因素与职业癌	45
7. 流行病学方法	49
7.1 某些流行病学调查的综述	49
7.2 对未来流行病学的意义	52
8. 接触联合因素的实际意义	54
8.1 劳动卫生实践方面	54
8.2 制订标准方面	57

8.3 研究方面	60
9. 摘要与结论	62
10. 建议	65
参考资料	68
致谢	87

生产环境接触联合因素 对健康的影响

世界卫生组织专家委员会报告

1. 引言

研究生产环境中接触联合因素对健康影响的世界卫生组织专家委员会于1980年12月9~15日在日内瓦召开了会议。M. A. El Batawi 博士代表总干事主持了这次会议。他发言说, 召开此次会议的目的是研究一些有关情报资料, 即作业时各种有害因素的联合作用以及吸烟、饮食、服药和饮酒诸因素对人在接触各种职业危害因素时产生的影响。他要求委员会就此专题拟订进一步工作的行动步骤, 并就有关职业接触限值以及在劳动卫生工作与研究的其他方面提出建议。

联合健康效应的研究之所以重要, 是因为工人在劳动中往往同时或相继接触物理、化学、生物和社会心理等方面的多种因素。此外, 可能影响个体在职业接触方面敏感性的因素还有药物治疗、吸烟、饮酒和当时所患的疾病。在许多工业和农业生产工艺中都有一些接触联合因素的实际例子。如在铸造厂工作的工人同时接触高温、噪声、振动、一氧化碳、金属烟雾和呼吸道刺激物质; 炼油厂工人同时接触多种溶剂; 水泥厂工人同时接触粉尘和高温; 焊接工人则同时接触金属烟雾和许多其他物质; 而农业生产工人则接触农药、其

他化学物质和寄生虫病。对于接触各种单一因素对健康的影响业已进行了研究，而对于接触联合因素对健康的影响，却还没有统一的研究手段。

生产环境中各种内外因素的联合作用，可能与接触某一项因素的作用大不相同。El Batawi^[56]认为，人类接触有害因素时会产生特异性和非特异性两种效应，前者对可疑因素是特异的，而后者对各种刺激因素都是共同的。世界卫生组织最近的一个报告^[256]指出：“对于接触各种联合因素，如生物、化学、物理和社会心理等因素，与对健康的影响之间的关系了解甚少。迄今为止，关于各种与生产有关的因素的相互作用以及与生产无关的因素间的相互作用所产生的协同反应只有很少资料。因此，环境卫生和劳动卫生学家在了解和预测两种或两种以上的环境因素协同或相继作用对人体健康的影响方面，面临新的困难。

药理学和毒理学文献中有大量关于生化反应的资料。这些化学与生物化学原理同样适用于人体和动物体内存在的工业化学物质。从动物毒理学实验所得的资料数据基本可以说明在一定条件下接触工业化学物质可能导致的后果。因此，要更深刻地理解这些机理和劳动中潜在的健康危害，必需对外源性化学物质在生物体系中的代谢结果进行初步研究。然而，从毒理学资料推论到人时必须慎重，因为即使是从人的接触-反应关系看，也是可能受到实际生产条件影响的。劳动卫生学研究必需提供各种情报资料，用以保障健康、安全作业、并帮助管理机关制订保护工人的一些环境标准。

接触多因素的研究是劳动卫生学中一个探索极少的领域。因此有必要首先对现有知识进行综述，以确定在接触联合的理化因素时对健康产生的有害影响，是比分别单独接触这些

因素时大呢？还是小？若确实有所不同，是否有令人满意的关于接触-反应关系的情报资料。

职业接触一般可区分为化学、物理和生物性的。因此，在探讨联合接触问题时，按这些因素的排列组合的方式考虑是合乎逻辑的。这样我们可以设想两种化学因素在一起起作用，或一种化学因素与一种物理因素在一起起作用，或甚至是各种因素的任意排列或组合在一起起作用。

本报告旨在分析职业联合作用理论方面的问题以及有关该问题的现有情报资料，包括动物实验、人体实验研究和流行病学现场调查的结果；然后评述有关劳动卫生工作，并且为有关科学研究提出建议。本报告并非各个主要劳动卫生问题的深入综述，然而却恰当地论述了接触联合因素在劳动心理卫生、慢性中毒、寄生虫病、呼吸道疾病、癌症和生殖机能障碍等方面的作用。

2. 理 论 根 据

2.1 联合作用的类型

当机体同时接触各种有害因素时，可能出现三种类型的效应^[57]：

(1) 无关作用——同时存在的各种有害因素因作用模式不同而作用各异。

(2) 协同作用——联合作用大于混合有害因素中每个单项因素的作用。协同作用可分为两种：

(a) 相加作用——联合作用的值等于各有害因素分别产生的作用之和（相加作用，累积作用）；

(b) 加强作用——联合作用大于相加作用（加强作用，

相乘作用)。

(3) 拮抗作用——联合作用小于相加作用。从另一观点来看,至少有四种不同相互作用的概念^[182]。

(a) 统计学概念的相互作用:各种因素在表示危害的数学模式范围内有相互依存的关系。数学模式越是接近生物学过程,便越能提出准确的预测。

(b) 生物学概念的相互作用:指两种或两种以上因素在致病过程中的相互依存关系。其中具有普遍意义的有两种类型,即几种病因在多步骤的发病过程中的同一步上交替作用或在此过程的不同步骤中交替作用。

(c) 公共卫生学概念的相互作用与人群中发生的病例数有关,也与各种因素在这一事例中所占的比重有关。例如,吸烟和石棉作用在公共卫生上的意义取决于同时接触这两种因素人群的比例数,而公共卫生的作用则是直接与病例数成正比。

(d) 单项因素为主导的相互作用:这与公共卫生为主导的相互作用是平行的。假如一项因素已经存在,如高血压,那么再接触另一因素(如口服避孕药)的危害便远远大于被调查的人群中此两项因素同时存在时统计学上的平均危害值。

Rothman 等^[182]的结论是:“由于未能将这四种作用区分开,因此对评价相互作用的一些分类原则在看法上有分歧。在统计学方面,以一种随机方式即可确定是否存在相互作用。在生物学方面,一旦阐明特异病因,就无须再确定各因素之间的相互作用或协同作用,因为这些术语对于理解一个已经详细确定了机理并无裨益。”他们认为:“在公共卫生方面,通常应该把协同作用和拮抗作用解释为对于不同发病率相加性的偏离。同样,在单项因素起主导作用的相互作用中,通常

应该把协同作用和拮抗作用解释为对于不同危险相加性的偏离。”

2.2 联合作用的定量评价

一般来说，毒理学评价往往只涉及单一物质的不同剂量对实验动物急性或慢性中毒的效应。由于在评价一种以上物质同时中毒的效应时遇到实验上的困难，从而使联合作用的研究受到限制。使用适当的研究手段检验化学物质已成为公认的办法，而且多数工业国都有现行的或暂行的法规，要求对上市商品作售前检验。致癌物的各种修饰因子广为存在，包括膳食^[157]、致癌物的非致癌性类似物、其他化学物质、致白血病物质、电离辐射、一些类固醇等。这些物质有的可增强、有的可降低对致癌物的反应^[120]。就联合作用的效应而言，研究最为广泛的大概要算致癌作用了。致突变性和致畸性研究可以广泛进行，用以鉴定强化因子和干扰因子。

联合作用的定量方法一般分为两大类，即(1)等量图示法^[74,123]：绘制等强度接触效应曲线或等强度给药剂量效应曲线；(2)应用各种类型的概率单位分析法和剂量-效应法^[21,61,102]。这些方法并非总是普遍可行的。多元回归法和多因素分析法的运用可适用于某些种类化学物质的其他实验^[123,125,262]，不过没有一种单一方法是普遍适用的。还有一些其他模式可用来预测有机溶剂混合物的联合作用^[262]、农药混合物的联合作用^[112,232]、温度与一些化学物质的联合作用^[70]、以及噪声与一些化学物质的联合作用^[89,222]。显然，评价联合作用的方法的选择取决于所用物质的性质，并且只能在特定模式的所限范围内进行考虑。

为确定理化因素长期联合作用的职业性接触的推荐限值，

制订某些定量方法十分重要^[50]。在这方面，各种联合作用（尤其是加强作用）的定量概率评价法是极为重要的^[51,231]。

3. 联合作用的机理

研究接触化学物质的联合作用，应识别三类总的相互作用，即周围环境中的相互作用、涉及接触工人的相互作用以及理化因素之间的相互作用。

3.1 环境中的相互作用

环境中存在化学物质的混合物时，车间内或一般周围环境中的各种成份之间的相互的理化作用会导致性质和强度上的改变，这样，有时便会影响人最终接触到的这些混合物的性质。这种理化相互作用产物的毒性可能比单纯的化学物质的小，也可能大。例如，一种酸和一种碱能反应生成中性盐，而工人可能接触浓度不定的酸、碱和它们的盐。同样，当酸与含砷或锑的矿石、锈皮或各种金属接触时，便会产生有毒气体砷化氢和锑化氢；一些氯代烃热裂解可产生光气；塑料热裂解可伴随产生许多有毒的烟雾和气体。就职业接触水平看，接触溶剂、金属和其它物质过程中最常见的决定性物理因素为环境温度和生产工艺中的温度与压力。认识这些相互作用是必要的，而且有助于评价各种职业性接触与危害的联合作用。

3.2 化学物质的生物学反应

要适当评价职业性接触联合因素对工人健康的可能影响，需要具备有关机体内相互作用的机理与类型方面的知识。这类知识在计划与贯彻执行预防疾病和保持个人健康的规划方

面尤为重要。在不同工作职务和生产过程中，可接触许许多多不同的单个化学物质或化学混合物，并同时伴有各种物理因素。幸而体外实验、动物实验以及人体观察的现有证据已表明，对于大多数已知的重要生物学相互作用来说，只存在为数有限的作用过程。这些作用过程已在论述药物相互作用的药理学研究中予以充分的描述和论证。在劳动卫生学方面，化学和/或物理因素相互作用的现有资料很少。

3.2.1 干扰吸收

一般说来，有毒物质可由三条主要途径进入机体：呼吸道、皮肤和胃肠道。生产环境中前两种途径是主要的，而第三种途径则次要得多。经生物膜吸收的速度取决于化学物质的理化特性，而吸收过程中化学物质的相互作用可增加或降低吸收速度或吸收量。由于影响局部pH物质的存在而使胃肠道内的吸收发生变化便是一个很好的范例^[90,91]。众所周知，离子态的分子不易溶于脂肪，因此它们通过生物膜的转运也就减弱了。所以，低pH值有利于酸类通过生物膜转运，而高pH值^[4]则有利于碱类的转运。

3.2.2 干扰分布

被吸收的化学物质分布于各种组织。有下述几种因素主管这一过程：通往组织的血流量、组织本身的质量、组织与化学物质的亲合力。化学物质与各种组织、血浆蛋白和受体呈可逆性结合，而游离型与结合型（与上述各部位）之比则取决于化学物质的特性以及其他物质存在的情况。一种化学物质可能改变另一化学物质的分布，从而改变这一活性化学物质在其作用部位上的浓度。

许多化学物质都以与血浆白蛋白结合的形式在血液中循环。由于对同一结合部位的竞争一种化学物质可能会取代另一种化学物质，不过这种竞争取决于它们在血浆中的浓度和特异的结合性质^[115]。一种与血浆蛋白结合的化学物质被取代后会使它在血浆中游离型的浓度增加，由此扩散到组织各受体的量也就增加，导致生物学效应增强。预先给实验动物使用三邻甲酚基磷酸酯(TOCP)可阻止有机磷酸酯对氧磷^[126]和沙林(甲氟磷酸异丙酯)^[177]与各种组织蛋白的结合。这就增强了乙酰胆碱酯酶受抑制的程度，从而增加了毒性。已发现，职业性接触浓度为50mg/l的三氯乙烯，一周后可引起三氯醋酸(TCA)的蓄积，血液中的浓度可达150 $\mu\text{g/l}$ ^[111]。在这样的血液三氯醋酸浓度下，常规治疗剂量的保泰松或双香豆素则具有毒性作用^[201]。这可能是由于药物的游离型从血浆蛋白上被置换之故。

对载体蛋白的竞争会影响金属离子的转运。可用竞争血浆白蛋白上的结合位点部分地解释铜离子与锌离子之间的相互作用^[59]。

3.2.3 生物转化的改变

各种外源性化学物质被吸收进入体内后要经历一系列涉及氧化、还原和结合机理的生物转化过程，如羟化作用、脱羟作用、脱乙酰作用和结合作用等等。这些生物转化反应产生的代谢产物极性较大，易于排出，他们的毒性可能变得更大，也可能变小或没有改变。无数化学物质对吸收进入体内的各种化学物质代谢过程中的酶系有影响，从而导致毒物动力学上的改变。一种化学物质的毒性主要取决于机体如何有效地完成生物转化和清除作用，因此对代谢的任何干扰都可能降

低或增强毒性。

化学物质对代谢酶系可能产生两种类型的作用：

(i) 活性增加（激发作用，诱导作用）；

(ii) 抑制作用。

下面引用几个例子论证这些现象。此外，表1列举了影响微粒体活性的某些工业化学物质。该表引自Lotti和Brighenti^[132]的一篇有关该问题的全面性综述文章。

(1) 酶诱导作用。已经一再证明，许多外源性化学物质可诱导内质网酶，因而加快了许多化学物质的生物转化速率^[41,43]。

用诱导微粒体酶合成的有机氯农药艾氏剂预先处理动物，加快了对硫磷的失活速度^[4]，但相同作用机制下狄氏剂却增强了乐果的急性毒性^[143]。酶诱导剂，如苯巴比妥和3,4-苯并芘可诱导许多化学物质的生物转化，其他的酶诱导剂还有苯、甲苯^[97]、苯乙烯^[164]和苯胺。

(2) 生物转化的抑制。同一个微粒体酶系可被一些化学物质诱导，也可被另外一些化学物质所抑制，从而使生物转化速率减低。这些抑制剂通过各种机理发生作用：例如抑制酶的合成（例如，抑制细胞色素P-450——微粒体酶系中的末端酶），由于酶与抑制剂结合或内质网的膜结构间接受到破坏使酶活性受到抑制。一氧化碳抑制外源性化学物质的代谢是由于细胞色素P-450与这一气体有很强的亲和力。大鼠吸入含2%一氧化碳的空气时，苯胺或氨基安替比林的代谢约降低50%^[110]。而四氯化碳引起的微粒体代谢酶的抑制却与内质网受损有关^[213]。

同时接触镉时可使肝微粒体对外源性化学物质的生物转化受到强烈抑制。镉的这一抑制作用是由于细胞色素P-450