

# 中国预防医学科学院年报

ANNUAL REPORT

CHINESE ACADEMY OF PREVENTIVE MEDICINE

( 1995 )



中国预防医学科学院

中国预防医学科学院

年 报

1995

# 目 录

## 第一部分 成果

- 社会经济及人的行为因素对海南山区疟疾流行和控制影响的研究 ..... (1)
- 成人腹泻轮状病毒基因组克隆及主要基因的分子生物学研究 ..... (2)
- 我国丁型肝炎病毒分子生物学和血清流行病学的研究 ..... (3)
- 我国斑点热群立克次体生物学特性和分子流行病学研究 ..... (4)
- 人体接触环境污染物的评价研究 ..... (6)
- 新药砂宁治疗矽肺的临床疗效观察 ..... (8)
- 劳动卫生毒物监测环境与生物材料标准物质的研制 ..... (8)
- 苯中毒与白血病的流行病学及发病机理研究 ..... (9)
- 石棉改性后对大鼠致癌影响的研究 ..... (10)
- 矽肺治疗措施及效果评价研究 ..... (10)
- 新灭螺药  $\beta$ -溴乙酰胺的毒性研究 ..... (12)
- 都兰利什曼原虫(*Leishmania turanica*)在我国的发现和研究 ..... (12)
- ## 第二部分 论著及其他 ..... (14)

## CONTENTS

### Part 1. Scientific achievements

Study on Human Behaviour and Socioeconomic Factors Affecting Malaria Transmission and Control in Hainan Province.....	( 1 )
Molecular Characterization of Adult Diarrhea Rotavirus.....	( 2 )
Study on the Molecular Biology and Seroepidemiology of Chinese Hepatitis D Virus..	( 3 )
Studies on Biological Character and Molecular Epidemiology of Spotted Fever Group Rickettsia Isolated from China.....	( 4 )
Studies on Human Exposure Assessment of Pollutants.....	( 7 )
Clinical Observation of the Therapeutic Effects of Xinin on Patients with Silicosis.....	( 8 )
Development of Certified Reference Materials for Workplace Air Monitoring and Biological Monitoring.....	( 10 )
Study on Epidemiology and Mechanism of Benzene Poisoning and Leukemia.....	( 11 )
An Experimental Study of Carcinogenic Effect of Modified Asbestos on Rats.....	( 11 )
Evaluation of Therapeutic Effects of Drug Treatments in Silicotic Patients.....	( 12 )
The Toxicity of a New Molluscicide , $\beta$ -Bromoacetamide.....	( 13 )
The Discovery and Study of <i>Leishmania turanica</i> -A New Record in China.....	( 14 )
<b>Part 2. Treatise and others.....</b>	<b>( 15 )</b>

# 第一部分 成果

## 社会经济及人的行为因素对海南山区 疟疾流行和控制影响的研究

寄生虫病研究所 耶 达 汤林华 吴开琛 顾政诚  
海南省热带病防治研究所 陈文江 蔡贤锋 司有忠 兰昌雄 何貽基 杜建伟

本课题是 WHO/TDR 资助的项目 (Project ID910384), 以社会学和流行病学相结合的方法进行“社会经济因素对海南疟疾流行及控制影响的调查研究”。自 1991 年提出申请(并预调查), 1992~1993 年获准按修订的计划实施和 1994 年扩大调查, 前后 4 年对海南省 12 个县市的 13 个乡镇进行抽样调查研究, 共调查 70 个居民点 1473 户 7428 人。问卷调查包括经济收入, 文化程度, 住房结构, 疟疾知识, 蚊帐数及防蚊行为, 上山种植和住宿行为, 患疟史和求医行为, 乡村医生队伍及其疟疾专业知识等。流行病学调查包括寄生虫学(疟原虫率)、血清学(抗体阳性率)等。全部数据用 SPSS 软件进行统计处理, 除常用统计分析外, 还通过灰色关联度及 Logistic 多元回归方法等进行定性分析与定量分析, 以确定相关危险因素及其相对危险度。

寄生虫学和血清学调查表明, 调查地区处于较高的流行水平, 平均疟原虫率 6.6%, 疟疾 IFA 抗体阳性率为 29.9%, 由血清学资料估算的平均疟疾年感染概率约为 6~8%。黎苗族年人均收入约 400 元, 瓦房住户率为 40%。表明该地黎苗族仍较贫困。平均文化程度相当于小学程度。具有一般疟疾知识的户主仅占 50% 左右。人均蚊帐数 0.43 顶, 约 10% 的家庭没有蚊帐, 人群用蚊帐率约 70%。上山种植并住宿较为普遍。定性和定量分析显示, 与疟疾显著相关的因素有: 上山住宿、蚊帐占有数及蚊帐使用、户主疟疾知识和房屋结构。其中上山住宿是最危险因素。定群研究显示, 黎苗族未上山住宿、曾上山住宿和正在山上住宿入群的疟原虫率分别为 6.5%、27.4% 和 42.1%, 恶性疟原虫率分别为 0.5%、8.8% 和 18.4%; 上山住宿者的患疟相对危险度为未上山住宿者的 4.2~6.5 倍, 患恶性疟相对危险度则高达 19.6~36.3 倍。患疟后就医率及服抗疟药率较高, 就医也较及时, 但治疗依从性差, 按规定服药 4 天者不到 20%。乡村医生队伍仍较薄弱, 业务水平偏低, 却负担 70% 以上发热病人的血片采集和疟疾病人的诊疗。

本研究第一次较全面和系统地向国内外报道了我国疟疾社会经济研究结果, 探索和积累了有关社会经济因素进行多因素定量统计分析的方法和经验, 填补了疟疾社会经济研究领域的空白, 使我国在这方面的研究达到国际先进水平。本课题对海南省高疟山区的疟疾控制具有实际指导意义, 对我国的疟疾研究也具有理论和参考意义, 并可为其它寄生虫病开展这方面研究提供参考。

[全文刊登于 *Acta Tropica* 59(1), 49-53, 1995

中国寄生虫学与寄生虫病杂志 14(1), 46-49, 1996

13(2), 89-93, 1995

13(4), 255-259, 1995

11(2), 108-111, 1993

中国寄生虫病防治杂志 9(1), 4-6, 1996

9(1):7-9,1996

8(3):161-164,1995

中国社会医学(3):19-21,1995

海南医学 3(4):3-6,1992

中国预防医学科学院寄生虫病研究所年报 13-14,1994

(本研究于 1995 年 11 月通过专家成果鉴定,上报卫生部)

# 成人腹泻轮状病毒基因组克隆 及主要基因的分子生物学研究

病毒学研究所 陈广牧 洪涛 王长安 赵同兴 赵姜勤

轮状病毒是引起人和动物腹泻的主要病因。一九七三年澳大利亚的 Bishop 等人首先发现了 A 组轮状病毒,它主要感染 3 岁以下的婴幼儿,也称做婴幼儿腹泻轮状病毒。自一九八二年以来,在我国二十多个省区陆续暴发了大规模的成人流行性腹泻,洪涛等首先从病人中发现了“成人腹泻轮状病毒(ADRV)”,这种病毒在抗原性、基因结构等方面都与 A 组轮状病毒不同,因而将它归类于 B 组轮状病毒,并被世界病毒学界验证和公认。

成人腹泻轮状病毒(ADRV)传播广泛,对人类危害大,但尚不能在体外培养,这给深入研究和防治带来巨大困难。因此,在阐明该病毒的一些基本生物学特性之后,从 1985 年起,采用国际上先进的分子生物学技术,对成人腹泻轮状病毒(ADRV)基因组的分子生物学进行了深入而系统的研究,取得以下成果:

(一)首次直接从病人粪便中纯化病毒,提取了病毒核酸(RNA),运用逆转录技术克隆了全基因组 11 个基因,构建了 ADRV 全基因文库,为中国和世界上其他国家深入研究 B 组轮状病毒提供了成人腹泻轮状病毒(ADRV)全基因文库和系统研究文献。

(二)采用自动核苷酸测序仪对 ADRV 大部分基因(2、4、5、9、10、11)首次进行了序列分析,为研究 ADRV 的基因结构与功能之间的关系提供了丰富的理论基础。

(三)用杆状病毒和痘苗病毒为载体,对 ADRV 的组特异性抗原(VP6)和保护性抗原(VP4),首次进行了表达,并对其基因产物进行了功能定位研究。为进一步研制成人腹泻轮状病毒(ADRV)基因工程亚单位疫苗奠定了深厚的基础,为开发 B 组轮状病毒诊断和检测试剂提供了关键性原材料。

以上研究使我国在人类 B 组轮状病毒研究领域处于国际领先地位。

(获 1994 年卫生部医药卫生科技进步二等奖)

1996 年报国家技术进步二等奖)

# 我国丁型肝炎病毒分子生物学和血清流行病学研究

本课题属国家 863 研究项目(863-102-14-3)

病毒学研究所 詹美云 刘善虑 谭文杰 易炎杰 汤少华  
邵立军 马虹 张文英 丛旭 田瑞光 苗季

丁型肝炎病毒是缺陷型单股环状负链 RNA 病毒,它需要乙型肝炎病毒的辅助才能感染人体引起疾病。丁型肝炎病毒与乙型肝炎病毒合作感染的急性肝炎与暴发性肝炎相关。乙型肝炎病人或乙肝病毒携带者重叠感染丁肝病毒易形成慢性肝炎、肝硬化。丁型肝炎病毒基因链和抗基因链上存在数个可编码 100 个氨基酸以上的开放读码框架(ORF),只有抗基因链上一个 ORF 可编码具有丁肝病毒抗原(HDAg)活性的 195/214 个氨基酸的多肽,是目前公认的 HDV 唯一结构蛋白。其中 HDAg(195aa, 24kd)可反式激活 HDVRNA 的复制,而大的 HDAg(214aaa, 27kd)则通过反式显性失活的调节机制抑制 HDVRNA 的复制,但大 HDAg 与 HDV 的包装相关。丁型肝炎病毒全序列世界上已分离到 8 株它们是北美 1 株、意大利 2 株、法国 1 株、黎巴嫩 1 株、我国台湾 1 株、日本株和南太平洋岛国的 Naurn 株。根据这些株之间抗原编码区核苷酸的同源性 1993 年 Casey 等将它们分为 3 个基因型(I、II、III),I 型中又分为 IA 型和 IB 型两个亚型。

丁型肝炎病毒感染呈全球分布。特别是在南美的一些地区如委内瑞拉,亚马逊盆地,哥伦比亚的北部,曾发生高发病率,高死亡率的 HDV 的暴发流行,我国是乙型肝炎病毒感染高发区,人群中 HBV 感染率达 58.4%,而据国外报导我国和整个东南亚 HDV 感染却很低,属于非常低发区。为了摸清我国 HDV 感染状况研究我国 HDV 基因组特征以及是否存在 HDV 亚型,1988 年我们承担了国家 863 课题“丁型肝炎病毒基因组分子克隆的研究。”

七年来对我国 HDV 进行了系统全面的研究:

1. 在国内首先建立诊断 HDV 感染的四种方法,其中检测抗体和抗原的 ELISA 方法和试剂 1989 年提供社会,为在我国开展 HDV 研究,临床诊断,流行病学调查提供了手段,节省了外汇,取得较好的社会和经济效益。

2. 应用三种方法完成我国 25 省市 16 个民族近 1 万乙肝感染者的 HDV 感染调查,不仅摸清了我国 HDV 感染状况,为国家防治策略的制订提供了依据,而且为克隆不同 HDV 株提供了线索和标本来源。

3. 为了研究分析我国不同地区 HDV 抗原特征建立了六株分泌抗 HDV 抗体的杂交瘤细胞系,填补了国内外空白。

4. 在国内率先成功克隆我国河南 1 株全基因组,并进行了序列分析比较,将其输入欧洲分子生物实验室基因库(EMBL/GenBank),达到国际先进水平,具有重要社会意义和应用潜力。

5. 完成我国不同地区 10 株 HDV 抗原编码区的基因克隆,序列分析比较,首次证明我国 HDV 属基因 I 型,但存在 IA 和 IB 两个亚型。

6. 分析比较了不同临床型的 HDV 毒株的基因结构,发现病人与携带者相比,基因结构上存在特殊性变异,为 HDV 的致病机理研究提供了线索。

7. 为了研究比较不同亚型株抗原特征,在原核系统高效表达了 IA(河南株)和 IB(四川株)抗

原,用 McAbs 对其抗原表位进行了分析比较,证明河南株抗原不仅 C 端少 19 个氨基酸,而且失去与 McAb1G2 反应能力,可能与其 N 端空间结构有关。用这两种重组抗原检测不同来源血清抗体,没有区别,证明我国 HDV 属同一血清型。

此外,我们的研究还证明 HDV 基因亚型分布与 HBV 表面抗原亚型无关。

(获 1995 年卫生部科学技术进步二等奖)

## 我国斑点热群立克次体生物学特性和 分子流行病学研究

军事医学科学院微生物学流行病学研究所 陈香蕊 张永国 胥照平

汪民 周方

流行病学微生物学研究所 范明远 张健之 毕德增 张晓峰

在我国,1958 年发现人群斑点热群立克次体抗体、1962 年从野鼠中分离到斑点热群立克次体 (spotted fever group rickettsias, sfgr)。由于该群立克次体复杂和缺少行之有效的分类鉴定及流行病学研究方法,致使我国斑点热的流行病学和国内分离的 SFGR 株的分类地位一直没有明确结果。为此,我们自 1984 年到 1994 年的十年间建立了一系列分子立克次体学方法,对我国的 SFGR 株的生物学性状的流行病学进行了较系统和全面的研究。

### 一、我国 SFGR 的分类学鉴定及遗传学关系的研究

1、自 1984 年以来,我国自黑龙江、内蒙、新疆、北京地区的病人、蜱及动物中分离到十余株 SFGR,我们以国际上的标准株为参照,用 DNA 同源杂交、酶切图谱、多聚酶链反应、DNA 片段长度多态性 (PCR/RFLP) 等方法,对 14 株国内分离株 (An-84, FT-84, MT-84, SE-85, TO-85, W-88, BJ-90, Hulín-84, Ha-91, JH-74, HL-93, BJ-91, BJ-93, HLJ-054) 进行了分类鉴定,结果表明,HLJ-054 和 Ha-91 株的酶切图谱及 PCR/RFLP 多态性与所有参照株和国内株不同,同源程度较低,各具有特有的核酸带型,而其余各株与西伯利亚种(下称北亚)的 232 株、246 株的酶切图谱和 PCR/RFLP 图谱一致,同源率高达 90.95-99.0%。

2、抗原性分析我们分别研制了北亚热 (232, 246), 黑龙江 054 (HJ-054), Ha-91 和康氏等斑点热群立克次体的单克隆抗体,获得各株分泌种特异单克隆抗体的杂交瘤细胞株,应用单克隆抗体或多克隆抗体,用蛋白免疫印迹方法 (Westernblot) 分析抗原蛋白,同时用荧光抗体染色方法分析血清型,其结果是 HLJ-054 和 Ha-91 各自具有独立的抗原蛋白带和血清型,其余国内株均与北亚立克次体一致,此结果支持上述核酸分析结果。

3、在 PCR/RELP 的分析比较中,发现康氏立克次体株间存在着差异性,PCR 的扩增带有三种不同分子量 (427, 563 和 550bp), 其 RFLP 的长度多肽性各株间也不同,这一发现国际上未见报道。

4、遗传学关系的研究我们用光学法测定部分斑点热立克次体的碱基成份 (G+CMoL%) 发现 HLJ-054 的 G+CMoL% 为 30.6%, 其它斑点热群立克次体的 G+CMoL% 含量为 32~33% 之间,气相色谱-质谱联用分析 13 株斑点热群立克次体的脂肪酸的聚类分析表明:康氏立克次体接近北



亚,北亚中 JH-74 株与 246 株接近,而 232 株(人株)与 246(蜱株)并非密切。从 PCR/RELP 的聚类分析看,HLJ-054 与北亚种更为接近。如上分析有待进一步研究,但其结果对斑点热群内的种间亲缘关系的研究方面有一定价值。

这样,在国内首先明确我国斑点热群立克次体存在四个种:HLJ-054,Ha-91 和北亚热及其亚种和一个未定种。在国际上首次发现康氏立克次体株间差异性,从而在斑点热立克次体种的水平上鉴定获得成功。国外方法单一尚无一套行之有效的在种的水平上分类鉴定方法。

二、扫描电镜、透射电镜观察斑点热立克次体感染细胞后,由吸附于宿主表面、钻入、繁殖直至释放到宿主细胞外的全过程,了解了其繁殖周期,同时观察了立克次体和宿主细胞的形态变化,并观察到了 SFG 立克次体的细胞外的亚晶格结构状表层蛋白(S 蛋白)。这些对研究立克次体毒力和感染有重要意义。

三、我国在国内首先建立了立克次体细胞免疫学的研究方法,即用斑点热群立克次体抗原刺激感染小鼠时,脾细胞发生明显的增殖反应,增殖的细胞为 T 淋巴细胞。此为免疫学研究提供了一种简便的方法,可作为现场调查手段,亦有助于宿主感染方面的研究。

#### 四、流行病学研究

1、PCR 直接用于流行病学研究。选用于立克次体 190KD 蛋白基因(Rr. 190)序列片段设计引物 Rr. 19070p-602n,从黑龙江、河北、北京、海南等地区采集的森林革蜱、嗜群血蜱、中华革蜱、长角血蜱、微小牛蜱、蜱卵、蜱粪和东方田鼠、小家鼠脏器中证实斑点热群立克次体特异的 DNA 片段(532bp),与同期病原分离和蜱血淋巴检测结果一致。从内蒙古呼盟陈旗的草原革蜱卵中分离到 1 株北亚热立克次体(TO-85),提出蜱同是传播媒介和贮存宿主的可能性。上述发现国际上尚无报道。

2、在国内首先从新疆精河县、内蒙古呼盟陈旗的哲盟通辽市病人中先后分离到三株北亚热立克次体(An-84,Se-85,W-88)从病原学证实了当地居民被蜱叮咬后的“不明热”为北亚热。呈流行或散发形式。临床表现以中、轻型为主。至此,在我国新发现了一个病种北亚热,为斑点热的诊断和防治提供了科学的依据。

3、本研究从传染源,传播媒介和易感人群三个环节阐明了我国蜱传斑点热分布在东经 80~135°、北纬 40~50°的地理范围内,主要在黑龙江、内蒙、新疆、河北及北京等地区,其中 HLJ-054 种分布在黑龙江,Ha-91 分布在内蒙古,而北亚种在上述地理范围内均可证实,但北亚种内的各株未发现因地域或宿主不同分离株间有明显差异。

五、方法学的研究本研究所采用分子生物学方法之系统和应用国际标准株之广泛是国内外没有的。

1、在国内最早将分子生物学引入立克次体学研究中,如:G+C 测定、核酸杂交、酶切图谱、PCR 及蛋白分析等。

2、方法改进和创新(1)纯化立克次体,我们首先用国产泛影葡胺替代进口 Renografin 获得成功,进而用简化的高盐乙醚差速离心纯化立克次体,用于核酸蛋白分析,不影响分析结果。(2)气相色谱-质谱联用对斑点热群立克次体脂肪酸进行定性和定量分析的方法,国内外未见报道,可用于斑点热群立克次体的微量、快速检测。(3)在国内最早将 PCR/RFLP 与微机联用,用于微生物 DNA 多态性分析,在种水平鉴定上起到关键作用。(4)研究中获得单抗、抗原、引物等试剂以及所有方法均可提供实验室研究,病原分类、鉴定,临床诊断及流行病学调查应用,鉴于斑点热为自然疫源性疾,其病原性立克次体国外列为生物试剂,故该研究方法和结果对军事医学防护具有重要的理论和实际应用价值。达到国际先进水平。

说明:Ha-91 和 HLJ-054 两个新种的综合鉴定是在法国马赛的 WHO 立克次体研究中心协作完成的。

(论文刊登于

J. Clin. Microbiol.	25(4):628,1987;31(1):83,1993;
Am. J. Trop. Med. Hyg	36(3):615,1987;39(5):497,1988;
中国微生物学和免疫学杂志	9(5):318,1989;10(4):260,1990;
	11(5):302,1991;11(5):305,1991;
	13(2):89,1993;13(4):255,1993;
	13(5):313,1993;
中国人兽共患病杂志	6(1):5,1990;6(2):7,1990;
	7(1):6,1991;11(6):5,1995;
中国公共卫生学报	9(6):336,1990;(2):67,1992;
微生物学报	33(4):290,1993;
中华流行病学杂志	16(1):25,1995;
Acta Virologica	38(1):35,1994;39(5-6):263,
	1995)

(获总后卫生部 1995 年度科技进步二等奖)

## 人体接触环境污染物的评价研究

环境卫生监测所 郑星泉 宋瑞金 蔡士林 刘建荣  
北京市卫生防疫站 宋华琴 高 辉 姜丽娟 于惠芳  
江苏省卫生防疫站 陈守建 江夕夫

环境污染物通过空气、饮水、食物和皮肤接触等途径进入人体从而对健康产生影响。为了制定有关卫生标准及相应的环境治理对策,必须了解环境污染物浓度,污染物进入人体的总量、各途径的分量、其在人体内蓄积水平及对健康造成的危害的性质和程度并据此作出全面系统的评价。世界卫生组织与联合国环境规划署于近年开展了将大气、水质、食品和生物监测等各种监测集中于一体的人体接触环境污染物评价监测。在卫生部卫生监督司的支持下,我们在严格的全过程的质量保证下,就铅镉、有机氯化物和二氧化氮等三种不同类型的环境污染物开展了接触量评价研究。这三类环境污染物在当今具有世界意义,我国不仅也普遍存在,并且在某些地区或某些时间这些污染物的问题还是十分严重的。这些污染物的综合监测和评价研究的结果,对制定有关卫生标准和环境治理对策、发展环境卫生科学具有重大意义。

### 一、铅、镉

以北京市区的不吸烟成年女性和城区及村镇幼儿园的 5-6.5 岁的儿童为实验对象,采集了他们居住地区的空气、水、食品、灰尘等环境样品和他们的呼吸空气、膳食和血液样本,测定了其中的铅镉和血液中红血球原卟啉(FEP)的含量,并对儿童进行了神经功能的检测,结果表明 1)成人铅镉的总摄入量不高,仅占 WHO/FAO 推荐的最大摄入量(PTWD 的 12%,在吸收的铅镉中分别有 86%和 98%来自饮食。成人血铅和血镉含量均显著低于生物阈值;2)儿童镉的总摄入量为 PTWI

的30%，其中99%来自饮食。3)第一次获得我国儿童血镉和B-微球蛋白水平的资料，表明儿童血镉含量很低，接近测定方法的定量下限。4)北京市区和两个村镇的儿童铅的平均总摄入量分别为PTWI的43%、121%和69%，在吸收的铅中90%以上来自饮食。儿童血铅分别为0.38、0.59和1.33 $\mu\text{mol/L}$ 。5)儿童铅的摄入量超过PTWI的人数分别为0、55.5和20.7%，血铅超过安全水平(0.48 $\mu\text{mol/L}$ )的人数分别为16.8、74.7和72.5%，血中FEP的超标率分别为32.5、53.5和53.5%。村镇儿童铅的摄入量、血铅浓度和FEP超标率均高于城区儿童，表明村镇环境铅污染较市区严重，村镇儿童健康已受到铅的危害。村镇环境铅的污染及防治应提上日程。6)所测的116件环境食品的铅含量全部都低于我国食品铅的卫生标准，而村镇儿童中已有21-56%的儿童总摄入量超过PTWI值，表明国家食品铅的卫生标准不能保证儿童铅的摄入量满足WHO/FAO的PTWI值。7)儿童总摄入量超过PTWI的人数远低于血铅和FEP超标的人数，表明WHO/FAO制定的PTWI值太宽，不能保证儿童安全。

## 二、有机氯化物 DDT、六六六、六氯苯

DDT、六六六、六氯苯的理化性质稳定，在环境中不易分解，至今仍是世界公认的重要环境污染物之一。以无锡市乳母为实验对象，采集母乳及膳食，并同时采集了相应的环境食品，测定其有机氯化物的含量。结果表明1)无锡市饮用水及主要食品中六六六、DDT较1980年已明显下降。其中水和植物性食品下降94%以上，动物性食品也下降了56-97%。2)乳母日平均摄入量DDT、六六六、六氯苯分别仅为23.6、5.77和0.334 $\mu\text{g}$ 。其中90%以上来自动物性食品和油脂。3)母乳中总DDT、 $\beta$ -六六六、六氯苯的含量，以乳脂计分别为25.5、2.3和32.6 $\text{mg/kg}$ 。根据日摄入量和体负荷量(残存量)，无锡市乳母人乳中DDT和六六六主要不是来源于环境接触，而是体内残留物的代谢。这种状况将在相当长的时期内维持。用这种母乳喂养婴儿，将使婴儿每天摄入的DDT、六六六、六氯苯分别达到FAO/WHO建议的婴儿每天允许的最大摄入量的30、145和0.3倍，其中的DDT和六六六将对婴儿健康形成潜在危害。这类地区提倡母乳喂养应持谨慎态度。

## 三、二氧化氮

以北京市家庭妇女和工作妇女为对象，进行了 $\text{NO}_2$ 个体接触量评价，测定了实验对象的居室内外、个体接触量和环境中的 $\text{NO}_2$ 污染浓度。通过调查对北京市妇女的 $\text{NO}_2$ 个体接触水平，接触来源、及室内空气污染物对个体接触量的影响。结果如下：1)北京市家庭妇女的 $\text{NO}_2$ 个体接触水平为夏季7-42 $\text{ppb}$ ，平均 $20 \pm 5\text{ppb}$ ；冬季10-75 $\text{ppb}$ ，平均 $22 \pm 10\text{ppb}$ 。煤气灶家庭的个体接触水平略高于液化气和燃煤家庭。2)个体接触水平与室内二氧化氮浓度的相关性大于室外的相关性。这与实验对象一天活动时间分配有关：90%的时间在室内渡过，10%的时间在室外。在家的时间夏季75%，冬季85%。3) $\text{NO}_2$ 污染主要来自厨房，尤其燃煤气的家庭更为严重。冬季高于夏季，而燃液化气的家庭季节差别不明显。4)由于家庭妇女在家里时间比工作妇女更长些(前者83%，后者67%)，所以，家庭妇女的 $\text{NO}_2$ 个体接触水平略高于工作妇女，前者22 $\text{ppb}$ ，后者18 $\text{ppb}$ 。5)间接法和直接法测定的结果比较接近，相关系数0.70以上。

〔部分发表在卫生研究 19(3)17,1990;〕

23(增1),1994;〕

23(增4)1,1994;〕

环境与健康杂志9(1),1992)〕

〔获卫生部1995年科技进步三等奖〕

# 新药矽宁治疗矽肺的临床疗效观察

劳动卫生与职业病研究所 程玉海 李德鸿 何其能  
上海市劳动卫生职业病研究所 陈丽娟  
浙江医科大学 胡迪生  
大连市劳动卫生研究所 刘桂苓

为了寻找高效低毒的抗矽肺新药,在合成的一些梯络龙衍生物中,矽宁对实验性矽肺具有明显疗效,而且毒性较低,无致畸及致突作用。本文旨在观察矽宁治疗矽肺的临床试治效果。

选择近 3-4 年内矽肺病变有肯定进展的矽肺患者 245 例,随机分为 2 组,治疗组患者 157 例,对照组 88 例。治疗组患者每日口服矽宁 300mg,每周服药 6 天,3 个月为 1 个疗程,共进行 4 个疗程治疗。对照组患者服用安慰剂,每日口服剂量及疗程与对照组相同。

临床观察结果矽宁治疗后,患者的咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难等症状有明显改善,其有效率分别为 62%、67%、73% 及 70%,与同期对照组患者相比均有明显差异。治疗组患者的感冒及支气管肺部感染频度明显减少,其有效率分别为 80% 及 67%,与对照组患者相比有明显差异,矽宁治疗后,患者肺通气功能(FVC 及 FEV<sub>1.0</sub>)比对照组患者有明显增加,具有显著差异。治疗后患者血清铜兰蛋白含量均较疗前有明显下降。矽宁治疗后,X 线胸片病变好转的有 3 例(2%),病变稳定的有 137 例(87.3%),病变进展的 17 例(10.8%),而对照组稳定的有 67 例(76.1%),进展的为 21 例(23.9%),提示治疗组病变比对照组病变有减缓发展的趋势。

少数患者在服药初期出现胃部不适、恶心、腹胀等消化系统症状,这些症状持续数小时至数日即自行缓解消失。

综上所述,矽宁具有明显改善矽肺患者的临床症状,提高机体免疫力,增强肺通气功能,并具有阻止和延缓矽肺病变进展的治疗作用。

(通过部级科技成果鉴定)

## 劳动卫生毒物监测环境与生物材料 标准物质的研制

劳动卫生与职业病研究所 吴宜群 王敬峰 鲁雁飞  
黄雪祥 徐伯洪  
西安市中心医院 张基美

环境与生物监测是评价卫生法规执行情况的主要手段之一,同时也是评价劳动人群接触有害物质危险程度的重要手段。为确保监测数据的可靠性和可比性,需要进行严格的质量控制,标准物质是准确度传递的基准物质,在监测中用标准物质对参加监测的个体或实验室以及所用仪器进行

考核或校准,便可保证测定数据的准确性、可靠性和可比性。

根据国家标准物质研制技术规范(JJG1006-94)的要求,研制出了环境与生物监测迫切需要的8个品种(14种成份)的标准物质,包括冻干血原卟啉、冻干尿铅、冻干尿氟、冻干血铅和镉、冻干血硒、血锌卟啉、滤膜上金属、炭管上苯系物标准物质。所研制的标准物质在均匀性、稳定性及特性量值的准确度等均符合国家标准物质的要求,所以前5种被国家技术监督局批准为一级标准物质,后3种批准为二级标准物质。

所研制的标准物质的基体成份和特性量值与被测样品相同或相近。环境标准物质选用滤料和固体吸附剂(活性炭)为基质,生物材料标准物质选用正常人尿和牛血为基质。根据国家颁布的卫生标准和测定方法的要求,所有标准物质均分为高低2种浓度,其既可用于接触人群的监测或医学监护,亦可用于非接触人群的正常水平监测。血锌卟啉标准物质还可以用于缺铁性贫血的筛选,尿氟及血硒标准物质亦可用于地方病的监测。

在1994年卫生部开展的劳动卫生毒物监测水平考核中,全国有125个省、地、县的劳动卫生监测实验室使用了上述标准物质。通过考核,看出了目前劳动卫生监测实验室的监测水平,为卫生部决策部门提供了大量有价值的信息。

(获1995年卫生部科技进步三等奖)

## 苯中毒与白血病的流行病学及发病机理研究

劳动卫生与职业病研究所 尹松年 李桂兰 黄明芳 田凤调 富振英  
金 萍 王耀祖 叶培正 王春光 尹午山  
蒋钟链 张万友 戴弹蓉 曹心杰 张西川  
寇庆瑞 孟娟菲 周捷森 林霞芳 丁澄宇  
刘育英 王心麓 胡以棠

本项目在1972-1981年原队列基础上进行深入的研究,采用高技术,扩大队列,严格质量控制的方法进行定量评价。共调查苯作业工74914人,非苯工35805人,总计11万人,120万人年。随访年限1972年-1987年。对每个苯工人的平均和累积接触量进行了计算。全部血液淋巴瘤病例资料经过中美血液学家的审阅和确认,共发现苯组白血病49例,对照白血病9例。全部苯作业工人累积接触量5-1000ppm-years。证明苯与白血病在200ppm-years以下,呈明显的剂量反应关系,苯累积剂量在40ppm-years(约132mg/m<sup>3</sup>)以上者,RR值在2.0以上,发病危险性明显增高。

对苯白血病及其亚型进行统计分析,证明全白血病RR=2.6,粒系白血病RR=3.0(1.2-7.9),急性非淋巴白血病RR=3.1(1.2-10.7),但急淋及慢粒无显著差异。并且证明苯白血病是在苯中毒基础上发展起来的(苯白血病在苯中毒患者中的发病率为苯接触工人的50倍)。证明苯的多发致癌性,苯组恶性淋巴瘤20例,非苯组3例,RR=3.5(1.2-14.9)显著高于对照组。苯组男工肺癌109例,RR=1.5(1.0-2.2)苯组女工肺癌16例,RR=1.0(0.4-2.9),表明接苯男工肺癌显著高发。

基于现代血液学理论,我们用活体动物骨髓微循环实验法观察苯染毒小鼠骨髓微循环及脂肪粒的变化,用电镜观察骨髓内皮细胞等超微结构的变化,同时用于细胞集落形成实验(CFU-S),观察慢性苯染毒小鼠骨髓干细胞的变化与外周血细胞的关系。发现苯较早地对骨髓微循环产生损害,继而导致干细胞增殖与成熟障碍。并证明干细胞的减少与外周血细胞下降平行,阐明了苯中毒白血

胞减少或全血性贫血的根源在于苯对干细胞的抑制。干细胞是苯作用的靶细胞。

对苯与 DNA 形成加合物的研究,我们于 1990 年率先在国内建立了<sup>32</sup>P 标记方法,这是当前国际上最灵敏的方法,可检出 1/10<sup>9</sup> 核苷酸的加合物。证明苯与 DNA 在 LACA 小鼠及大鼠体内形成加合物,加合物量以骨髓为高,肝及白细胞次之;证明苯的代谢物醌类,酚及儿茶酚也可与 DNA 形成加合物;加合物与苯染毒剂量呈线性相关,苯与 DNA 加合物影响 DNA 合成代谢;抑制造血干细胞的增殖,又可引起细胞突变,进而发生转化,为解释苯的毒性与致癌性的分子机理提供了新的依据。1994 年得到美国学者的证实。从动物体内检测出苯-DNA 加合物,这一结果为接触苯的人群进行生物学监测奠定了基础。

参加本项目的协作单位有:黑龙江省劳动卫生职业病研究所,上海市卫生防疫站,天津市职业病防治院,四川省劳动卫生职业病防治所,成都市卫生防疫站,重庆市卫生防疫站,河南省职业病防治所,沈阳市劳动卫生职业病研究所,江西省劳动卫生职业病研究所,南昌市职业病防治所,广州市职业病防治院,锦州市职业病防治所,军事医学科学院放射所,安徽省劳动卫生职业病研究所,合肥市防疫站。

国外协作单位:美国国家癌症研究所,日本东北大学医学部

(获 1995 年卫生部科技进步一等奖)

## 石棉改性后对大鼠致癌影响的研究

劳动卫生与职业病研究所 朱惠兰 邢康吉 杨贵春 杜庆成  
清华大学材料科学与工程系 邓海金 李明 白新佳

本文初步探讨了采用氯化铵(NH<sub>4</sub>Cl)水溶液和聚醚砜(PES)对川棉和茫棉两种温石棉样品进行化学和物理改性,对实验大鼠胸膜内染尘产生的影响。结果表明,与未改性组比,各石棉改性组大鼠胸膜间皮瘤诱发率均有降低,尤其是川棉化学改性组有非常显著性差异(P<0.01)。作者认为,化学改性使石棉中 Mg<sup>++</sup>等金属离子量降低,这可能是导致间皮瘤诱发率降低的一个重要原因。

(通过部级科技成果鉴定)

## 矽肺治疗措施及效果评价研究

“八·五”矽肺治疗措施及效果评价研究课题组

劳动卫生与职业病研究所 邹昌洪 李德鸿

本研究采用联合用药和双肺大容量灌洗两种方法,对不同期别的 540 例(I 期 175 例、II 期 268

例、Ⅲ期 97 例)矽肺患者按统一的病例选择标准和临床评价指标,进行了治疗效果的观察研究,治疗组与对照组病例按 2:1 匹配。

1. 联合用药共治疗 440 例(治疗组 296 例,对照组 144 例),根据不同抗矽肺药物的治疗机理,采用互相配伍、联合用药治疗,分为汉防己甲素和磷酸羟基喹啉组(152 例)、克矽平和汉防己甲素(53 例)及磷酸羟基喹啉和柠檬酸铝组(91 组)三个组,分别治疗二年共六个疗程。结果表明三组不同联合用药方案均有明显改善病人症状(咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难等)作用,症状改善总好转率为 64.8%-80.8%,与口服安慰剂对照组的总好转率 9.1%-14.8%比较,有显著性差异;X 线胸片显示治疗组中共有 28 例病人好转(好转率为 5.5%-11.8%),对照组无好转病例,相反其进展率(20.5%-33.3%)明显高于治疗组(3.3%-13.2%)。在 100 例高暴露粉尘病例中,经治疗的 67 例病人只有 6 例进展(进展率 0%-17.6%),而 33 例对照病例中有 18 例进展(进展率 30.0%-66.7%),治疗组有 17.7%-35.7%病例好转,对照组无一例好转,显示治疗后治疗组 X 线胸片的改变与对照组有明显差别;治疗后患者各项肺功能指标(FVC、FEV<sub>1.0</sub>)有不同程度改善;治疗后患者的血清铜蓝蛋白(CP)、SOD、IgG 低于疗前水平和对照组;用药组病人的毒副反应应较单独用药时明显减少。以上表明联合用药可抑制矽肺病变的进展,具有明显的治疗作用,其中以汉防己甲素及磷酸羟基喹啉组疗效较好。

联合用药方案对大鼠实验性矽肺不同时间的预防性(30 天、90 天)和病后(30 天、90 天)治疗以及停药后再治疗的结果表明,联合用药组动物在给药剂量降低到各单一用药组有效剂量的 1/2 或 1/4 时均显示有明显的治疗效果。

2. 100 例(治疗 59 例,对照 41 例)矽肺病人双肺大容量灌洗治疗观察,其中一组(39 例)采用生理盐水灌洗,另一组(20 例)用 0.04%克矽平加入生理盐水灌洗,经一次灌洗后二年观察结果表明治疗组病人症状有一定改善,但 X 线胸片变化与对照组无差别。

本研究还总结了临床和实验性矽肺疗效的综合评价方法以及矽肺生化诊断指标:血清铜蓝蛋白 ELISA 法及 I 型、III 型胶原 cDNA 探针在矽肺诊断中的意义。

\* 课题组参加单位:

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所

北京医科大学公共卫生学院

上海市劳动卫生研究所

沈阳市劳动卫生职业病研究所

上海市杨浦区中心医院职业病科

鞍钢劳研所

武汉市职防所

无锡市广益矽肺康复中心

大连市劳研所

本溪市职防院

北京市劳动卫生职业病防治研究所

(通过部级科技成果鉴定)

# 新灭螺药 $\beta$ -溴乙酰胺的毒性研究

劳动卫生与职业病研究所 姚佩佩 邢康吉 徐根林  
寄生虫病研究所 朱达培 陈 昌

$\beta$ -溴乙酰胺( $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$ )为水溶性白色针状结晶,在低浓度(1.0ppm-1.5ppm)时已具有良好杀灭钉螺和螺卵的作用,由于对鱼和植物的毒性很低,是一种可推广使用的新灭螺药。

$\beta$ -溴乙酰胺对大鼠和小鼠的经口  $\text{LD}_{50}$ 分别为 100mg/Kgbw-121mg/Kgbw 和 123mg/Kgbw,对大鼠的经皮  $\text{LD}_{50}$ 较低,为 3160mg/Kgbw。

本研究表明,该药无致畸和致突变作用,对繁殖无不良影响,但高剂量时对母鼠和幼鼠有一定毒作用。

$^3\text{H}$ - $\beta$ -溴乙酰胺的大鼠经口试验表明,该药吸收快,主要于 24 小时内经尿排出,但体内仍有蓄积,给药 4 天后,经尿粪排出总量分别为 60%和 2%,组织脏器和血液内仍残留 5%-10%的放射性,静脉给药时,12 小时经胆汁排出量可达 11%-13%。尿中可检出两个主要代谢物。

两年大鼠慢性毒性、致癌试验的无作用剂量为 10ppm。18 个月小鼠致癌试验的无作用剂量为 40ppm,均未见致肿瘤和致癌作用。

(通过科技成果鉴定)

## 都兰利什曼原虫(*Leishmania turanica*) 在我国的发现和研究

寄生虫病研究所 管立人 杨元清 许永潮 瞿靖琦  
新疆地方病防治研究所 左新平

在新疆克拉玛依荒漠,人群中有皮肤利什曼病的流行,在大沙鼠的耳皮下组织也查见了利什曼原虫,为探讨该种原虫的生物学特性以及它对人的致病力,进行了一系列研究。大沙鼠的耳皮下组织的利什曼原虫在光镜下大小为  $4.71 \pm 0.71 \mu\text{m} \times 2.35 \pm 0.44 \mu\text{m}$ ,大小指数为  $11.09 \pm 2.92$ ,与已报道的从大沙鼠体内查见的硕大利什曼原虫和沙鼠利什曼原虫有明显差异,超微结构显示无鞭毛体的周长平均为  $9.98 \pm 2.01 \mu\text{m}$ ,膜下微管数平均为  $92 \pm 13$ ,各种细胞器均清晰可见。

经用利什曼原虫 McAb 的 dot-ELISA 法检测,表明它与杜氏利什曼原虫、硕大利什曼原虫、热带利什曼原虫均不相同,nDNA 基因分型也与沙鼠利什曼迥异。最后经英国伦敦大学医学寄生虫学系作同工酶(ALAT, GPT, 6PGD, SOD)基因位点检测,证实为都兰利什曼原虫,为我国利什曼原虫的新记录。

实验感染表明,这种原虫对 BALB/c 小鼠有很强的致病力,引起严重的皮肤损害,最后发生全身性感染致死,小鼠皮肤的组织病理学变化与文献报道的致病性的皮肤利什曼原虫对人导致的皮肤损害颇为一致。用都兰利什曼原虫接种到长爪沙鼠的耳皮下后,局部皮肤产生溃疡,皮损至少可



持续 14 个月。在黑线仓鼠的睾丸组织内,这种原虫主要寄生在睾丸间质的巨噬细胞内,使 Leydig's 细胞破坏殆尽。猴经皮下接种原虫后,产生含虫的皮肤溃疡,皮损持续 3-4 个月后愈合,但在接种处的皮下组织内,一年后仍可查见原虫。

都兰利什曼原虫对人有致病力,皮下接种原虫后,能产生迟发性皮肤溃疡。研究了都兰利什曼原虫前鞭毛体 8 种组织化学成份的存在部位和含量、活力,表明都兰利什曼原虫的 AcP 活力与有致病力的杜氏利什曼原虫和硕大利什曼原虫相仿,但远较不致病的沙鼠利什曼原虫的为强。

根据对克拉玛依荒漠内白蛉的种类组成、数量、吸血及亲人性,白蛉与利什曼原虫的相容性等方面的研究,以及时白蛉自然感染前鞭毛体的鉴定(包括原虫对实验动物所致的病变,利什曼原虫 McAb 的 dot-ELISA 法检测和 nDNA 基因分型等方法),确认蒙古白蛉和安氏白蛉是都兰利什曼原虫的主要媒介。硕大白蛉吴氏亚种自然感染的是婴儿利什曼原虫,且与大沙鼠的生态联系并不密切,故它在传播都兰利什曼原虫上作用很小。

与前苏联对都兰利什曼原虫的研究工作相比较,本研究在许多方面深化了对都兰利什曼原虫的认识。至于都兰利什曼原虫与婴儿利什曼原虫在新疆克拉玛依以及天山北部皮肤利什曼病的流行病学地位究以何者更为重要,需进一步研究。

(本研究发表的论文:

地方病通报:

4(2):70,4(4):56,1989

5(3):54,1990

6(1):35,6(2):55,6(3):17,1991

7(1):23,7(2):64,7(3):9,1992

8(3):11,8(3):15,8(3):18,1993

9(4):7,1994

中国寄生虫学与寄生虫病杂志

10(4):263,1992

11(1):69,1993

12(4):257,1994

中国寄生虫病防治杂志

5(1):44,1992

Amer. J. Trop. Med & Hyg., 50(6):763,1994

Bulletin of WHO, 73(5):687,1995]

(本项研究于 1994 年 10 月通过科研成果鉴定,1995 年获卫生部医药卫生科技进步三等奖)