

职业与癌瘤

吴逸人 编

人民卫生出版社

职业与癌瘤

吳逸人 编

人民卫生出版社

职业与癌症

吴逸人 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 8 $\frac{1}{2}$ 印张 176千字

1983年3月第1版 1983年3月第1版第1次印刷

印数：00,001—8,900

统一书号：14048·4340 定价：0.84元

[科技新书目 41 — 84]

序

职业性癌为环境致癌的重要组成部分。自环境致癌理论被确认之后，职业与癌症的关系已引起广泛的重视。目前论述职业性癌瘤问题的资料国外逐年在增多，但国内报道尚不多，更缺乏较系统的专著。这与我国预防医学事业的发展是很不相适应的。

为了给卫生工作者和其他有关人员参考，达到普及预防职业性癌的知识，并推动这一问题的研究，作者以抛砖引玉的心情，在参阅国内外有关资料的基础上，编写了本书。书内对职业性癌的研究简史、理论基础、研究方法作了扼要叙述，重点介绍劳动场所中存在的物理和化学性致癌因素，一些工业的癌症发病情况以及职业性癌的预防措施。由于职业性癌瘤涉及的知识面广，作者才疏学浅，错误和不当之处在所难免。尚望同志们批评指正。

本书在编写过程中，曾得到院内领导关怀和院内外同志们的支持，不少同志在国内刊物上发表的卓越的综述资料也给了我许多帮助，在此一并表示谢意。

吳逸人

于重庆医学院

目 录

一、绪言	1
二、职业性癌研究简史	5
三、职业性癌研究的主要理论依据	11
【环境致癌学说】	11
【化学致癌学说】	15
(一) 物理病因	15
(二) 病毒病因	15
(三) 寄生虫病因	17
(四) 细菌病因	18
四、致癌机理的几种主要学说	22
【体细胞突变】	22
【基因调控失常】	24
【电子转移系统缺失】	25
【致癌病毒】	26
(一) 前病毒理论	26
(二) 致癌基因活化理论	26
(三) 原生病毒的理论	26
【免疫监视系统缺陷】	26
五、职业性物理致癌因素	29
【电离辐射】	29
(一) 电离辐射对 DNA 的影响	33
(二) 射线引起细胞突变	33
(三) 免疫功能降低	35
(四) 射线直接激活内源性病毒	35

(五) 辐射与化学物复合促癌作用·····	35
【日光和紫外线】·····	36
【损伤】·····	37
【强电流】·····	39
六、职业性化学致癌物 ·····	41
【基本知识】·····	41
【化学致癌的生化机理】·····	44
【主要的化学致癌物】·····	48
(一) 多环芳烃·····	50
(二) 芳香胺·····	62
(三) 生物烷化剂·····	72
(四) 石棉·····	88
(五) 金属、类金属及其化合物·····	93
(六) 苯·····	111
(七) 木屑·····	119
(八) 亚硝酸胺·····	121
(九) 农药·····	124
(十) 药物·····	130
(十一) 吸烟与职业因子的联合作用·····	136
(十二) 其他·····	139
七、职业性癌的识别 ·····	156
【特点】·····	156
(一) 好发部位·····	156
(二) 与职业的关系·····	156
(三) 潜伏期和发病年龄·····	157
(四) 性别·····	157
(五) 恶性程度·····	158
【常见部位】·····	159

(一) 职业性呼吸道癌·····	160
(二) 职业性皮肤病·····	162
(三) 职业性膀胱癌·····	165
(四) 其他职业性癌·····	166
八、一些工业癌症发病或死亡情况的资料·····	171
【化学工业】·····	171
(一) 染料工·····	172
(二) 橡胶工·····	173
(三) 炼油工·····	177
【冶金工业】·····	178
(一) 钢铁工·····	178
(二) 炼焦工·····	179
【采矿工业】·····	184
(一) 铀矿工·····	184
(二) 锡矿工·····	184
(三) 铁矿工·····	186
【金属工业】·····	186
(一) 金属工·····	186
(二) 日本金属材料工肺癌·····	187
(三) 铅工·····	192
【纺织工业】·····	193
【木材和造纸工业】·····	195
九、职业性癌的研究方法·····	203
【流行病学调查】·····	203
(一) 回顾性调查·····	204
(二) 前瞻性调查·····	205
【动物实验】·····	206
(一) 确认致癌物·····	211

(二) 可疑致癌物·····	211
(三) 潜在致癌物·····	212
【体外快速筛测试验】·····	213
(一) 回复变异试验·····	213
(二) DNA 修复合成试验·····	215
(三) 细胞转化试验·····	216
(四) 染色体畸变和姐妹染色单体交换试验·····	216
(五) 与核酸的反应试验·····	217
(六) 引发致畸试验·····	218
(七) 其他·····	218
十、职业性癌的预防 ·····	222
【控制或消除与致癌原接触】·····	222
(一) 制订最高容许浓度颁布致癌物的管理法令·····	223
(二) 卫生技术措施改进和工艺流程改革·····	225
(三) 加强环境保护防止致癌物扩散·····	226
(四) 其他措施·····	227
【定期体检】·····	227
【做好癌肿的发病和死亡登记的统计工作】·····	229
(一) 肿瘤登记报告制度·····	229
(二) 肿瘤统计分析中的常用指标·····	230
【药物预防】·····	234
(一) 维生素甲类·····	234
(二) 维生素丙·····	237
(三) 阿司匹林和消炎痛·····	238
附录 1 一些国家对致癌化学物的预防条例规定 ·····	241
附录 2 肿瘤病例报告卡和死亡病例报告卡式样(上海市) ·····	247
附录 3 国际通用的疾病分类表(世界卫生组织第九次修订表, 1975) 中的肿瘤分类 ·····	248

一、绪 言

癌症是当前严重威胁人类生命的一个大敌，与癌症作斗争是保障人类健康和延长寿命的一件大事。据世界卫生组织1975年估计，全世界每年有癌症患者600万，死亡人数每年500万左右。按照我国近年普查资料推算，全国每年新发病例约有100万，而死亡约有70万。不少国家，现正汇集医学和非医学的有关各方面的专家，运用最新技术，从病因、病理、流行病学、诊断和治疗等不同领域和角度，对癌症展开广泛而深入的研究，虽已取得了一些有成效的进展，但至今发病率仍在继续上升。目前一些主要工业国家，如美、英、法、日等癌症的死亡率在各种死因中，仅次于心血管疾病，居第二位；另有一些国家，如捷克、挪威等甚至已列为各种疾病死亡率的首位。我国根据1973~1975年调查，恶性肿瘤死亡率为死因中的第三位，上海市已居第一位。恶性肿瘤对不同年龄人群的危害程度是不同的，在35~55岁壮年期为人口死因的第一位^[9]。

据美国报道，1975年癌症新发病例达665,000例，死亡病例为355,000例，癌症死亡率以十万人口计，1971年为161.4，1972年为166.8，1973年为168.1，1974年为169.4，每年约以1.5%左右的数字向上递增^[8]。我国有的工业城市，根据1971年统计，癌症发病率也已达到148.12/10万这样高的数字。目前世界一些国家的癌症死亡率，见表1-1^[2]。

有人估计，若最近防治癌症办法无较大突破的话，则美国二亿多人口中约有五千万人将要发生癌症，其中三千四百

表 1-1 1970~1977 年 44 个国家和地区
癌症年龄校正死亡率

国 家 或 地 区	癌症年龄校正死亡率 (10 万人口)	
	男	女
美 国	156.07 (19)	106.58 (18)
澳 大 利 亚	154.33 (20)	101.46 (21)
奥 地 利	192.24 (5)	126.28 (3)
巴 巴 多 斯	114.25 (34)	88.30 (30)
比 利 时	187.54 (6)	116.96 (10)
保 加 利 亚	126.91 (30)	80.13 (35)
加 拿 大	153.82 (21)	108.28 (16)
哥 斯 达 黎 加	109.04 (36)	96.22 (27)
捷 克 斯 洛 伐 克	200.07 (3)	116.74 (11)
丹 麦	163.61 (16)	133.68 (1)
埃 及	42.19 (42)	20.51 (43)
萨 尔 瓦 多	22.67 (44)	39.38 (41)
英 格 兰 和 威 尔 士	185.81 (7)	118.89 (8)
芬 兰	192.25 (4)	102.22 (20)
法 国	178.20 (9)	96.80 (25)
德 意 志 联 邦 共 和 国	176.38 (11)	123.42 (4)
希 腊	121.14 (32)	72.76 (37)
香 港	167.43 (13)	96.39 (26)
匈 牙 利	178.07 (10)	123.09 (5)
爱 尔 兰	153.62 (22)	121.92 (6)
以 色 列	127.18 (29)	120.06 (7)
意 大 利	166.75 (14)	101.02 (23)
日 本	140.06 (24)	91.13 (28)
卢 森 堡	211.94 (1)	115.34 (13)

国家或地区	癌症年龄校正死亡率 (10 万人口)	
	男	女
马耳他	129.98 (28)	84.95 (34)
毛里求斯	72.55 (40)	52.37 (40)
墨西哥	72.85 (39)	55.10 (39)
荷兰	183.09 (8)	117.05 (9)
新西兰	158.13 (17)	107.50 (17)
北爱尔兰	164.08 (15)	115.78 (12)
挪威	135.80 (25)	100.18 (24)
巴拿马	76.07 (38)	72.10 (38)
菲律宾	42.23 (41)	37.64 (42)
波兰	153.12 (23)	101.09 (22)
葡萄牙	120.77 (33)	86.32 (33)
罗马尼亚	121.53 (31)	86.81 (31)
苏格兰	204.15 (2)	128.43 (2)
新加坡	156.77 (18)	90.79 (29)
西班牙	134.09 (27)	86.50 (32)
瑞典	135.18 (26)	108.52 (15)
瑞士	171.93 (12)	109.22 (14)
泰国	24.61 (43)	16.58 (44)
委内瑞拉	107.81 (37)	105.24 (19)
南斯拉夫	112.12 (35)	74.36 (36)

(引自世界卫生组织统计年报1976)

括号内数字表示死亡率高低次序

万人将会死于此类疾病^[1,7]。故癌症问题是一个与人类切身有关的紧迫问题，已引起人们的关注。鉴于当今对癌症的诊断和治疗还很不理想，控制癌症较有希望的途径，莫过于在预防医学领域中作出努力，找出癌症的病因，并尽力消除

这些因素^[3]。在病因研究这个领域里，近年虽有一定成绩，但还十分有限。因人类癌症致病原因是一个复杂的问题，其病源、发病机理大多还不很明确。从现有的一些资料来看，某些职业性因素（包括物理、化学和生物的）与癌症的发生之间，确实存在着一定关系^[4,5,6]。由于职业性接触致癌因素的范围比较恒定和集中，易于调查和发现，故当前职业性癌症已成为肿瘤病因研究的一项重要内容，并广泛地引起人们的重视。

主要参考资料

1. Braun AC: The Biology of Cancer., Addison Wesley Publishing Co., 1974
2. Ca —A Cancer J. for Clinicians 26(1):14, 1976
3. Cairns J, Sci. Amer., 233:64~79, 1975
4. Hueper WC & Conway WD: Chemical Carcinogenesis and Cancers, Publishing by Thomas C. C., 1964
5. Hunter D: The Diseases of Occupation, English Universities press Ltd., 1957
6. Johnstone & Miller: Occupational Diseases and Industrial Medicine, Saunders WB. Co., p. 322-336, 1960
7. Murray JL & Lillian MA: J. Nat. Cancer Inst., 52(1):3~7, 1974
8. 符文琛等: 国外劳动卫生与职业病, 14 页, 1979 年
9. 李冰等: 中华肿瘤杂志, (1) 1 页, 1980 年

二、职业性癌研究简史

职业性癌是伴随着工业的发展而发生。十八世纪(1775)英国一名外科医生名叫 Percival Pott, 他首先揭示出职业与癌瘤的关系^[6]。他注意到伦敦地区扫烟囱的童工因接触煤烟渣, 在年龄到 30~40 岁间, 于阴囊部好发皮肤癌这一现象, 至今已有 200 余年历史。再早可追溯至 1531 年, 德国 Paracelsus 发现 Schneeberg 矿工中有一种“致死性肺病”流行, 现在已知是肺癌, 但他当时未作为癌症来认识^[8]。以后至十九世纪陆续出现的报道有: 接触煤焦油的工人易患皮肤癌; 应用放射性物质人员多发肺癌、白血病; 生产品红染料的工人好发膀胱癌等例子^[8]。由于实验肿瘤学的发展和肿瘤流行病学调查方法的应用, 近数十年来发现的职业性致癌因子急剧增加, 有关这方面的报道越来越多。目前已证实有上千种职业性毒物可诱发实验动物的各种肿瘤, 同时了解到其中一些职业因子与人类肿瘤发病有密切关系。Johnstone 等至 1952 年为止收集到的职业性癌的历史资料, 有 10 余种致癌物, 见表 2-1^[8]。

各国丰富资料证实, 职业与癌瘤有明显关系。如 Gerhardt (1969) 介绍一个拥有三万职工的石油化工厂, 该厂主要用石油制成汽油、塑料、溶剂和其他一些有机物质, 发现化工生产车间工人肿瘤发病率三倍于科室人员, 机修车间工人则介于两者之间, 生产氨的车间发病较其他高 5~6 倍, 为全厂发病率 15 倍^[10]。当前世界癌症发病率是明显地随工业的发展而不断上升。美国癌症死亡人数, 1960 年为 8 万至

表 2-1 职业性癌的历史资料

首次报告年份	报告者	致癌物	致癌部位	已报告数
1775	Pott	煤烟灰	阴囊	190
1822	Paris	砷	皮肤	>25
1875	Volkman	原石蜡	皮肤	254
1876	Volkman	煤焦油	皮肤	>3,000
1876	Bell	页岩油	皮肤	>200
1879	Harting & Hesse	电离辐射	肺	>300
1894	Unna	紫外线	皮肤	不 详
1895	Rehn	芳香胺	膀胱	>1,200
1898	Mackenzie	杂酚油	皮肤	20
1906	Friebe	X线	皮肤	>125
1910	Wilson	页岩油和矿物油滑润剂	皮肤	2,000
1911	Pfeil	铬生产	肺	140
1917	Leymann	粗蒽 (煤焦油?)	皮肤	20
1926	Prunes	硝石	皮肤	17
* 1928	Delore	苯	血液 (白血病)	>200
1929	Martland	辐射	骨骼	9
1932	Grenfell	镍(冶炼)	肺、鼻窦	135
1935	Lynch & Smith	石棉	肺	59
1952	Weil 等	异丙醇	鼻窦	10
* 1956	Eckardt	芥子气	肺、喉	不 详
* 1974	Block	氯乙烯	肝	>64
* 1974	Beavers	氯甲甲醚	肺	>20

* 编者增补

1974年已上升到35万，十四年中增加三倍多。现以职业性癌症中占有重要地位的呼吸道癌瘤，特别是肺癌为例，不少国家都有数据说明，肺癌发病率与工业发展速度大致平行。城市高于农村，工业区较一般城市高，接触某些职业因子的人员比非直接接触的科室人员高，如苏联列宁格勒的肺癌发病率，工人明显高于一般居民，该市肺癌病例的职业分布为：产业工人42%，职员29.5%，农民18.5%，其他10%^[12]。我国也相同，根据1974年和1975年恶性肿瘤死因统计，11个大城市肺癌年平均死亡率为19.89/10万和21.03/10万明显高于农村11.50/10万和12.49/10万。近几十年来，在一些工业发达的国家，增加得特别迅速，以美国的肺癌死亡率而言，近四十年来，男性增加了十八倍，女性增加六倍，平均增加将近十四倍，1969年死于肺癌者有59,000人，死亡数约占美国全部癌症死亡的三分之一。其他如英、法、西德等十多个国家，肺癌的发病和死亡均居癌症的首位。拿我国来说，也不例外，北京医学院通过对某市工业比较集中的某区的调查，发现某些工种1969~1975年肺癌平均患病率为164/10万，平均死亡率为109/10万与对照区男性20~69岁居民肺癌死亡资料比较，高7.5倍，发病特点是集中在某些专业工种，一般在工作13~25年发病，发病年龄在33~50岁。大量资料说明，肺癌发病率的明显增长，除与吸烟有关外，主要是由于职业性接触某些致癌因素和工业的大气污染有密切关联^[13]。

按照职业性癌历史发展，一般可分为四个阶段^[11]：

第一阶段 随着资本主义工业兴起，人们逐渐认识到某些职业有发生癌肿的危险。这时主要是从职业肿瘤病人的接触物中来寻找工业致癌物的。这个阶段是以Pott发现扫烟囱

童工多患阴囊癌开始，和以后 1895 年 Rehn 报告 3 例接触芳香胺染料工人的膀胱癌为代表，前后经历了一百余年。

第二阶段 鉴于从扫烟囱童工频发阴囊癌这一事实，疑及他们所接触烟囱中的煤烟灰存在有致癌物。1915~1918 年日本人山极等使用煤焦油在兔耳上成功地诱发了皮肤癌，开创了实验肿瘤的先例。

第三阶段 二十世纪三十年代，英国化学家 Kenneway 和 Cook 从沥青中分离提纯出致癌物——3,4 苯并芘，认为这是一项有划时代意义的工作成就。此外，在这一阶段中，由于另一些职业性癌的发现，开始对不同职业人群的肿瘤发病情况进行了统计、分析、比较，逐渐了解到一些肿瘤发病较高的职业。在一系列动物实验的基础上，提出了化学致癌过程的“两阶段学说”。

第四阶段 指第二次世界大战后开始至今，研究的范围更加扩大，动物致癌筛选做得愈来愈多，发现阳性结果者已有千余种化学物。有些职业肿瘤，如巯基镍和铬酸盐引起的肺癌，页岩油制品引起皮肤癌，因采取措施而有所减少。但也不断发现一些新的职业致癌源，例如日本生产战争毒剂芥子气的工人中发生了肺癌；发现青石棉和铬、铬酸盐引起胸膜间皮瘤；最近美国一些化工厂职工中报导发生氯甲甲醚引起肺癌和氯乙烯致肝血管肉瘤等^[3,4]例子。通过流行病学调查研究，肯定了吸烟和肺癌的关系，并且发现吸烟是职业致癌的一个重要协同因子^[7]。弄清楚职业性膀胱癌，主要病因是 2-萘胺、联苯胺和 1-萘胺，而不是苯胺。此外，在原理研究方面，明确了芳香胺类致膀胱癌时必须先经过羟化和酯化的机理以及在体内的活化过程^[5]；提出了致癌烷化剂与细胞中大分子化合物——DNA 作用的模式^[9]；解释了致癌和突变

之间的关系，并逐步探明肺癌发病的个体差异的原因可能与体内多环芳烃的羟化酶活力水平以及维生素 A 的水平有关^[2]。

近年来，为了满足不断涌现的新化学物及早鉴定它们是否有致突变和致癌性问题，发现了用微生物快速筛测化学物质致突变性的方法——Ames 试验^[1]，这是一个很大的进步。由于系统而全面地登记和统计肿瘤发病与死亡数字，对职业中存在的可能致癌因子，不断提供了新的线索。同时对严格地检测、控制环境致癌物问题也日益受到重视，有些致癌源一经发现明确后，就受到严格控制或被迫停止生产，故其危害有所减少。

我国职业癌症的研究工作，解放前无任何成绩可言。解放后，党和政府非常重视肿瘤的防治研究工作，多次举办全国性的各种肿瘤专业会议，职业癌肿的防治研究工作也积极开展进行。六十年代就开展了病毒等实验动物肿瘤的研究工作，化学物实验动物肿瘤的研究工作在七十年代已屡有报导。目前在全国基本上都已建立了肿瘤防治网，多数省市开展了恶性肿瘤的普查工作，并进行流行病学和病因学的研究。在一些高发区，如河南林县食管癌、江苏启东肝癌、云南某锡矿的肺癌等建立了高发病因研究点，同时不少工业城市已对某些职业与肿瘤的关系进行了一系列调查和研究工作，例如上海市 1972 年组织了八个工业局所属的 89 个工厂，包括 14 万多职工进行肿瘤普查，调查结果发现接触煤焦油、沥青的工人和铺路的柏油工，恶性肿瘤发病率显著增高；染化、橡胶行业发病率也较高。对某橡胶厂在动物实验肿瘤研究基础上，开展现场暴露动物实验研究，取得了阳性结果，进一步掌握了橡胶工业防老剂 D 的致癌意义。近年来，