

世界卫生组织技术资料译丛

苏联制订 有毒物质生物安全水平的方法

人民卫生出版社

世界卫生组织技术资料译丛

苏联制订有毒物质 生物安全水平的方法

一九七二年十二月十二日至十九日在莫斯科召开的
世界卫生组织会议的论文集

铁道部劳动卫生研究所童和 译
中国医学科学院卫生研究所吕伯钦 校

(限国内发行)

人民卫生出版社

METHODS USED IN THE USSR FOR ESTABLISHING BIOLOGICALLY SAFE LEVELS OF TOXIC SUBSTANCES

Papers presented at a WHO meeting held in
Moscow from 12 to 19 December 1972

WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA

1975

苏联制订有毒物质生物安全水平的方法

铁道部劳动卫生研究所童和 译
中国医学科学院卫生研究所吕伯钦 校

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
北 京 通 县 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

(限国内发行)

787×1092 毫米 32 开本 5 $\frac{1}{4}$ 印张 1 插页 115 千字

1979 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 1—10,100

统一书号: 14048·3688 定价: 0.52 元

前 言

化学工业的发展和化学工艺的革新几乎渗透到所有的经济部门和日常生活中,以致生物界不断出现许多新化学物质。

环境的化学污染严重影响人们的健康,并引起生态方面的巨大损失。为了防止继续破坏生物界,需要进行国际间的协作,旨在保护自然界和合理使用自然资源。

如果不了解测定化合物毒性和评价危害健康的基本指标,就无法解决保护生物界的问题。从实践的观点看,制订环境中有害物质的卫生标准是首要的。苏联的最高容许浓度与美国的阈限值之间存在相当大的差异。这是由于研究的方法不同所造成的。国际间有成效的合作,要求研究出统一的方法来制订环境中有害物质的卫生标准。

1972年11月12日至19日,世界卫生组织在莫斯科的苏联医学科学院劳动卫生和职业病研究所组织了一次会议,讨论了上述问题。

在苏联,科学家制订车间空气中有害物质的容许浓度时,所采用的主要原则之一,就是优先考虑健康,而不是考虑工艺上是否可行以及经济状况等其它问题。苏联毒理学家同意各种类型的有害作用,其中包括致癌和致畸作用,都有一个相应阈值的观点。他们也认为,所有国家不论其经济发展的水平如何,卫生标准必须具有法律的效力,而不应该只是一种建议。

我们希望出版这次会议的论文集,将会促进发展制订环境中有害物质容许浓度的共同原则和方法,并有助于在这一领域中取得国际性统一的意见。

目 录

前言

新化学物质的研究：容许浓度和有害作用阈

——I. V. Sanockij..... 1

化学结构、物理化学性质和生物活性

——E. I. Ljublina和V.A.Filov12

毒性测定和预防毒理学

——I. P. Ulanova.....44

环境中化学物质作用的蓄积和适应过程

——Ju. S. Kagan54

接触有毒物质的远期作用

——V. N. Fomenko72

毒理实验中研究中枢神经系统的方法

——S. M. Pavlenko81

毒物敏感性在种族和性别上的差异

——G. N. Krasovskij..... 103

环境卫生中化学物质安全浓度的制订方法

——G. I. Sidorenko 和 M. A. Pinigin 121

工业厂房空气和大气中接触化学物质的生物安全水平

——K. A. Buštueva 和 A. V. Roščin 133

致纤维化气溶胶的安全浓度

——B. T. Veličkovskij 和 B. A. Kacnel'son 142

人类健康和环境条件资料的应用

——Z. A. Volkova..... 156

新化学物质的研究：

容许浓度和有害作用阈

I. V. Sanockij

廿世纪中叶，在人们生活的环境，如工作地点、家庭、大气、水以及土壤中，也就是整个生物界中，可见到化学污染的迅速增加。“生态危害”(ecocide)一语，在苏联以外的国家以一种相当公正的态度，正越来越多地被应用了。

环境的状态是共同关心的问题，但是在不同的国家里，已采用不同的保护办法去解决化学污染的问题。

苏联所采用的方法

在苏联，国家卫生检查员的工作是依据可靠的法律条文进行的，其中有保护自然的法令，全苏和加盟共和国关于卫生的基本法令，关于土地使用的法令，饮用水的法规等等。现已制订一些补充法令：保护矿物资源的法令，保护环境的法令等等。

在新化学物质未作出必要的初步毒理学评价以前，这些法令禁止它们的生产和使用。评价的内容视新化合物生产不同的阶段而异。

在苏联的计划经济中，当物质还处在试验阶段时，就可能着手研究。因此，不仅能防护对居民健康产生的任何危害，而且也能防止因延误应用卫生学措施所造成的大量物质损失。从卫生防疫站毒理室到与特殊卫生问题有关的主要研究所等各类科学机关，都能分配到研究任务，这是分期研究

的更多有利条件。

第一阶段研究（相当于化合物在实验室研制阶段）是筛选潜在的有害物质，以使用工艺性能相同的低毒物质来代替高毒物质。该阶段可分为二部分：（1）预试验（理论上的）；（2）正式实验。

在某些化合物的结构、理化性质与生物作用间的关系方面，积累了许多资料。根据这些关系，可大约估计毒物的致死量、一般的作用性质以及接触的安全剂量即最高容许浓度。

关于实验部分，研究的第一阶段要对化合物进行初步的毒理学评价（熟练的卫生学试验）：在动物身上测定其毒性（ LD_{50} ， LC_{50} ），研究对机体的一般作用性质，考虑特殊作用（包括远期作用）的可能性，特别要注意研究其局部作用和致敏作用。

目前大多数实验室的设备，至少可进行合适的功能性、形态学研究和生物材料各种水平（包括细胞和分子水平）的其它各种研究。

第一阶段研究的实用效果如下：研究部分原料和产品的卫生标准；从卫生学角度筛选工艺过程；仪器的设计与制造；决定防护措施的种类，以及制订作业场所物质的最高容许浓度，这是根据同系物的理化特性及其致死浓度来计算的。

第二阶段研究（与实验工厂的阶段试验和设计相一致的）需作广范围的亚急性（多次）动物实验，以便测定毒物的蓄积作用，并要更精确地测定各种急性作用阈〔动物整体指标的急性作用阈（ $Lim_{ac\ int}$ ）和特异指标的急性作用阈（ $Lim_{ac\ sp}$ ），人的慢性作用阈（ Lim_{ch} ）^①、反射作用阈（ Lim_{ref} ）

① 译者注：慢性作用阈可能系时值阈等之误。

和刺激作用阈 (Lim_{ir})。在评价物质的危害时,各种毒性测定指标的比值具有很大价值;它们亦可用来预测可能发生的远期作用,以及制订接触的安全水平。

现已证实,特别是可用一次染毒的整体指标作用阈与特异指标的相应作用阈之比值,来表示该作用(刺激作用、致性腺毒作用、致癌作用等)的特异性;整体指标是指整个机体水平的反应,如精神和身体的工作能力、强迫性活动、对附加的化学、物理、生物和精神性负荷等的耐力;特异指标是指染色体畸变或上呼吸道粘膜、肺的状态(由生物物理和生化试验测得)。

$$\text{特异作用带} = \frac{\text{急性特异作用阈}}{\text{急性整体作用阈}}$$

特异作用带越宽,毒物的特异性越明显,而且急性特异作用阈与慢性作用阈(作为环境中化学物质容许浓度的依据)也越接近(举例于后)。遗憾的是,在预防毒理学的一些分科中,忽视了以整体指标为依据的急性作用阈(苏联以外的国家常采用的一种方法),这就大大降低了研究结果的价值。

第二阶段的研究,基本上可认为是物质的“一般毒理学鉴定”的详细补充。

第三阶段的研究(与工厂生产计划或新物质的使用相一致)包括动物慢性实验;从卫生学观点看,这是最繁重而又最有价值的阶段。在预防毒理学中,由于慢性实验的目的不同,实验时间也有相当大的差异,由连续吸入3个月到间断染毒1~2年之久。现在要同时选用不同种的动物作实验,从动物实验得出的结论很重要,如果容许浓度(MAC)值订得太高,就会对健康带来不可估量的危害,但若订得太

低，又会造成不合理的经济损失。

就此而论，从动物实验的结果外推到人的问题，显得特别重要。现已证实，致死量(浓度)间相差三倍是属于正常的实验误差范围，因此不能作为评价种间敏感性差异的指标。文献综述表明，当实验用的四种啮齿类动物对某一毒物的敏感性非常近似时，会有三分之二的人具有同等的敏感性。然而根据种间代谢方面差异的比较，就可能得出更为可靠的结论(Tijunov, 1967)。按体重、体表面积和氧化速率加以考虑，可提供十分理想的结果(Krasovskij, 1970)。可是，毒物敏感性的种间差异问题，亦即把动物实验的结果应用到卫生学实践中去的问题，迄今仍未完全解决。

第三阶段的研究是在具有高度训练的人员和设备良好的研究所中进行的。在研究劳动和环境卫生问题上，将不同期限的慢性实验相互结合，可节约大量时间和物质。除了上述项目外，这些研究的实用成果还有最高容许浓度的近似值和定期体检的计划等(表1)。

第四阶段的研究是在工业、农业和日常生活中开始应用这一物质时进行的。本阶段研究和评价环境化学物质的方法，主要是临床的(毒理学)对照和流行病学的(统计学的)调查。同时，对毒物的代谢需继续作深入的实验研究，其中包括急性和慢性中毒的病因学研究。

第四阶段研究环境化学物质的实际问题，包括批准安全浓度(MAC)、研究对接触者的检查方法、治疗和预防措施(例如饮食的)、早期诊断、急救和治疗。

如果缺乏原始统计学指标的说明，又没有应用计算机和相应的数学工具(多因素分析)，要对劳动和生活环境中的化学因素作综合的和分别的评价是不可能的。在一些研究所

中，已设立了医用控制论 (cybernetics) 实验室。

评价环境中化学物质的主要步骤和研究方法如下：

(1) 根据物质的化学结构，物理化学性质与其生物作用的强度和特性之相关规律，作出理论上的预测；

(2) 多阶段的实验研究 (熟练的毒理学评价，毒理学检定，全面的毒理学研究)；

(3) 临床的 (毒理学的) 对照和流行病学的 (统计学的) 调查。

在安排上述各阶段的研究中，对相同的和不同问题的工作应取得较好的协作。然而，要在不同问题的研究中做到有效协作，这不仅取决于健全的组织机构，而且也取决于基础理论问题的解决。

基 本 概 念

作者认为，对预防毒理学的基本概念有一个统一的认识是非常重要的。这些概念是：

(1) 适用于所有环境 (medium 是指车间空气、大气、水、食品等——译者注) 最高容许浓度的概念；

(2) 有害作用阈的概念。

容许浓度

苏联采用法定的最高容许浓度的定义：“工作地点空气中有害物质的最高容许浓度是指整个工作年限每天接触八小时，不论在工作期间还是长期不引起任何疾病，或用现代检查方法找不出有异于正常健康状况的变化”。

为了比较，现介绍一下美国政府工业卫生会议所采用的

阈限值 (TLV) 定义：阈限值规定的条件是：“几乎所有工人每天反复接触，不产生有害反应。由于个体敏感性差异很大，少数工人对一些物质的阈限值或低于阈限值时觉得不适；极少数人可受到更严重的影响，使原来健康状况恶化或发展成职业病。”

这二个定义之间的根本区别，需要作较精确的分析。

美国政府工业卫生会议所采用的阈限值定义，容许对个别工人有不良作用，甚至患有职业病。而苏联采用最高容许浓度的定义，是完全同意世界卫生组织在其条例中所作出的关于健康概念的定义：健康是指“身体、精神和社会福利的完美状态，而不只是无病或体弱”。

各个物质容许浓度值的差别，与对其性质理解上的不同有着密切的关系。苏联所采用的容许浓度多数比美国低。在卤烃（40 种以上）和金属（5 种或 5 种以上）方面，这些差异更大。

即使苏联和美国容许浓度的绝对值相同，但仍不意味着完全一致。因美国政府工业卫生会议认为，阈限值应是一个作业班工作地点空气中有害物质的平均浓度（除少数刺激物外）(Magnuson, 1965)。根据苏联的官方文件，最高容许浓度应理解为，在一个作业班内不得超过的最高浓度 (Letavet, 1962)。通过这种途径，最高容许浓度就能充分保护工人的身体健康。

支持需要平均浓度的人们常常主张，生物作用要根据进入身体的毒物量来决定。这些作者认为，蓄积性毒物的浓度波动是不那么重要的，因为毒物是均匀分布在机体内的。然而，环境中致病因素的间断作用较连续、均匀的作用引起的损害要严重，这种事实与上述论点是矛盾的。其他作者认为，目

前使用的监测方法，无法测得高峰浓度。因为仪器灵敏度不够，必须延长空气采样，所以测得的结果是平均浓度，而不是真正的高峰浓度。这一看法较为合理。但是，现代的物理化学分析方法是十分灵敏的，可大大缩短空气采样的时间。问题的关键在于能否广泛应用这些方法，支付经费以及企业方面能否自愿进行监测。

在苏联，作者提出了最高容许浓度的新定义，现正在讨论中；归纳如下：环境中化学物质的最高容许浓度是这样一种浓度，化学物质定期的或终生的、直接的或间接的经生态系统，亦可能有经济上的损失而作用于人体时，不会引起身体和精神疾患的发生（包括潜伏的和暂时性代偿状态），或者以现代的检查方法在当时或后期、在当代或下代查不出健康状况超出适应性生理反应限度的改变。

有害作用阈

关于有害作用阈的概念，是一个非常复杂的问题，它与测定化学物质有害作用（各种不同的接触条件）的指标有关。作者的意见，只要对环境状况发生变化而产生的真正生理适应期与接触毒物最小作用量所产生潜在的（一时性代偿的）病理期之间划一界限，上述问题即能解决。

一种化学物质的有害作用阈，是指环境中该物质引起下述变化的最小浓度，即在该种浓度（物质进入身体的特定条件）下，使接触者引起超出生理性适应反应限度的变化，或潜在的（一时性代偿的）病理状态。作者认为，这一定义不仅适用于职业性接触，而且也适用于日常生活中的接触。探索区分真、假适应性（即代偿性）的途径，其基础是遵循还是违反生物学的总规律：（1）许多种属的保存；（2）维护机体和

机体生活的环境统一性；(3)维护机体生物系统的统一性 (Sanockij 等, 1971)。

已表明应用生理性和病理性应激，能测出在不同浓度的毒物作用时，机体内环境平衡失调的程度，这取决于功能应激的选择性程度及其强度。对应激的瞬即反应和长时间反应，必须予以考虑。需用各种方法（定量的、形态学的、功能的、生物学的和其它方法）对毒物的局部和全身作用进行综合性研究；如果只用一种方法来评价毒物作用过程的特性，可引起错误（例如，用呼吸率和呼吸量作为刺激性毒物的“适应”指标，这与形态研究的同一结果是不一致的）(Pozdnjakov, 1971; Ginčeva, 1972)。

在上述一系列的主要研究中，要特别重视小剂量的化合物引起远期作用的问题。这些作用包括神经系统的损害（精神障碍、局部麻痹、瘫痪），心血管系统的病理状态（冠状循环功能不全，动脉粥样硬化等），恶性细胞的生长等。近来已注意化合物对繁殖后代的影响，特别是研究毒物对遗传的危害。卫生实验工作者的任务与其它许多科学领域里工作者的任务相反，要对不合适的刺激作用进行定量，找出其作用阈，以便作为预防措施的依据。

评价化合物对人类的潜在危害，主要问题是研究其对后代的影响。现已知道，不仅癌而且心血管疾病，多半可有遗传基础。迄今为止，化学物质对人的遗传危害几乎没有进行研究，这仍是要讨论的一件大事。研究化合物致突变性质的主要困难，在于缺乏合适的实验模型（见接触有毒物质的远期作用一章）。

已经证明，许多化合物致突变和致癌的作用与剂量相关，因此有可能得到这种接触浓度，使实验组的突变和肿瘤

发生率不超过对照组。如果这种物质不能从人类生活环境中完全消除，那么上述浓度可作为制订安全浓度的指标。虽然这一方法是最根本的，但要很快禁用具有致突变活性的所有化合物是不现实的。目前已制订厂房空气中典型致癌物苯并芘的最高容许浓度（15 微克/100 米³）；因此，这一方法亦可用于其它类似的化合物，制订其安全浓度。

毒物致性腺和致胚胎作用的问题较简单。多数情况中，相应的阈浓度是较明确的。在某些情况下，现行的最高容许浓度，直到最近才被证实是不合适的（例如氯丁二烯、二甲基二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺和锰化合物的最高容许浓度）。在另一些情况下，以前制订的最高容许浓度则证明是安全满意的（如甲萘氟丙嗪，氮杂环己烷等）。

测定生产性毒物影响生殖过程的特殊作用阈所要求的定量方法，目前是适用的。近年来已积累了许多实验依据，证实了某些化合物，特别是农药的特殊致性腺、致胚胎毒作用、致畸和致癌的性质。从这一观点出发，对许多化合物进行了研究。

研究接触小剂量和低浓度毒物的远期作用，是完全属于对人们日常生活中化学物质进行多阶段综合性评价的计划范围之内的。研究的问题和上级之间，如其它所有的研究一样，需同样的协作。国际间的协作，也是十分必要的。

卫生标准在工艺上的可行性

总之，需要考虑卫生标准（MAC）在“工艺上的可行性”问题。目前 WHO 正在拟定发展中国家卫生标准的科学建议，所以无论是法律上有效的或只是一种建议性的卫生标准，其“工艺上的可行性”问题是非常重要的。由于经济、技

术和其它方面的困难，在受到外环境的毒害时，一些毒理学家主张减少各种活动以保障健康的工作条件。例如，Magnuson(1965)写道：“虽然我也认识到高毒化合物的最高容许浓度应很低，可是过分强调化合物的有害作用，对人类资源是一种不必要的浪费，这可能有碍于化学物质的应用，有碍于化学物质对我们社会、经济和身体健康方面所起的巨大进步作用。”从Magnuson教授叙述的这番话中，很容易看出这一矛盾。如果不提供保护健康和增强身体的基本条件，又不能从环境中消除有毒物质，却指望健康水平明显提高是不可能的；在化学飞速发展的同时，环境中有毒物质是影响健康的主要因素之一。

苏联在制订最高容许浓度时，优先考虑医学的论据这是压倒一切其它问题并“包括工艺上的可行性”，长期来这已成为一种制度。Letavet(1962)指出，在技术迅速发展的情况下，今天出现难以克服的困难到明天就能顺利地克服了。有科学依据的容许浓度，必定会促进新的工程技术的应用，其目的是建立较健全的工艺过程和设备。可列举苏联工程师和医师之间许多富有成果的合作事例。信服的例子是过去认为“工艺上不能实现”的许多矿山，产生矽肺危害的粉尘浓度降至最高容许浓度的水平；在石油、化学和其它工业的工厂里，有毒蒸气和气体的浓度也降低了。

目前试图通过毒物作用的严重度分类（把其分为从无作用类、中间作用类、至致死作用类），来代替最高容许浓度的概念。这种分类可为制订国家最高容许浓度提供基础，而这种最高容许浓度是取决于具体的经济、技术和其它的因素。因此，最高容许浓度与“工艺上的可行性”概念，尽管形式不同，又再次出现了。可是另一个认为改善劳动条件无

需化费特殊资金貌似“公正”的概念，是美国学者的“应急限值”：允许缺乏个人防护用具的工人，在高浓度有害气体污染区短时间停留。显然，在大多数情况下，测定紧急事故中呼吸带毒物的真正浓度是非常困难的，所以要估计个人在毒气污染的空气中容许停留的时间也是非常困难的。因此，“应急限值”犹如“作用严重度分类”一样，实际上只能作为参考资料，例如为了初步计算添加的事故通风等；而决不能作为不良劳动条件的“理论”依据。在苏联，只有佩戴个人防护用具时，才允许进行任何种类的抢救工作。“社会上允许的危险性”概念，“（工艺上可行性”问题的另一侧面）是要受到公开批评的。

化学结构、物理化学性质和生物活性

E. I. Ljublina 和 V. A. Filov

研究工作者研究化合物的结构与其毒性之间的关系至今已有一百多年的历史。十九世纪中期，俄国最早的毒理学家之一，E. V. Pelikan (1854) 证实了毒性与毒物的化学成分有关。1869 年，Richardson 证明了脂肪族醇的麻醉作用随碳原子数的增加而增强。1904~1905 年，Fühner 以定量方法表示化合物的麻醉作用在同系列中按顺序递增。生物活性的强度和特性与化学结构（主要是有机化合物）之间的关系，在以后几年中才为许多作者所注意。

物质的化学结构可直接决定其物理、化学和物理化学的性质；这可从部分事实清楚地说明，即有机化合物的许多性质实际上可由其结构式推算而得。化合物的物理和物理化学性质是如此密切相关，因而实际上所有性质并存于一个化合物中是不存在的。例如，大分子量不能与低沸点并存，所以不存在大分子的气体；同样，分子量很小的固体也是不可能存在的。由于物理和理化性质之间相互有关，至少在某种程度上可根据一种物质来预测另一物质的理化性质 (Golubev, 1963; Ljublina, 1970)。

一种物质分子的化学结构不仅决定物质的理化性质，而且也决定它参与各种化学反应的能力；物质的理化性质及其化学活性，同样也决定着化合物的生物活性，并在某种程度上决定其毒性。Lazarev (1963) 用图解形式把这一关系表示如下：