

# 环境致癌物质及其 卫生学标准

〔苏〕Н. Я. 雅内舍娃 等著

张利伯等译  
周崑校

50.23

人民卫生出版社

# 环境致癌物质及其 卫生学标准

(苏) H.Я.雅内舍娃 N.A.契尔尼钦科 著  
H.B.巴连科 И.С.基列耶娃

张利伯 康瀛源 译  
车显信 李俊

周 昆 校

人民卫生出版社

---

## 内 容 提 要

本书对环境致癌物质的一些基本问题作了系统地阐述,对由于环境污染引起癌症增多的控制与预防有重要参考价值。本书适用于广大医务工作者和从事环保工作的人员阅读。

# КАНЦЕРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И ИХ ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Н.Я.Янышева И.А.Черниченко  
Н.В.Баленко И.С.Киреева

КИЕВ «ЗДОРОВ'Я»

1977

环境致癌物质及其卫生学标准

〔苏〕Н.Я.雅内舍娃 等著

张 利 伯 等译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

内蒙古蒙文印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本4<sup>1</sup>/<sub>4</sub>印张 93千字

1984年2月第1版 1984年2月第1版第1次印刷

印数: 00,001—8,800

统一书号: 14048·4481 定价: 0.67元

〔科技新书目57—66〕

## 译 序

我们看到 Н.Я.Янышева 等人著的 “Кнцерогенные вещества и их гигиеническое нормирование в окружающей среде” 一书后，感到内容很好，对癌症预防有重要的参考价值，在国内类似书籍还不多，有必要译成中文，介绍给广大读者。于是我们组织了几个人对本书进行了翻译。本书字数虽不多，但内容涉及面广泛，因此，有关病理学、生物化学等专业知识，曾得到辽宁省基础医学研究所任宏造研究员和中国医科大学生化教研组吴志诚副教授等同志的大力协助，我们在此表示深切谢意。

限于译者水平，译文中不恰之处，一定不少，希广大读者多予指正。

译 者

一九八二年

# 目 录

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 致读者·····           | ( 1 )   |
| 化学致癌物质概述·····      | ( 3 )   |
| 制订致癌物质标准的当代观点····· | ( 16 )  |
| 致癌物质对机体的作用特点·····  | ( 21 )  |
| 环境致癌物质的卫生学标准·····  | ( 90 )  |
| 参考文献·····          | ( 120 ) |

## 致 读 者

科学技术的进步和随之而来的整个国民经济的技术改造，要求加强对环境有害物质标准的制订工作。卫生学标准是监督空气、水、土壤和其它环境因素质量的最有效的手段，借助卫生学标准不但能获得有关环境污染所造成的可能危害的信息，而且还能获得在预防危害方面的信息。

化学致癌物质对人的居住环境的污染，随着工业生产、能源和交通的发展而日趋严重。

在苏联，制订致癌物质卫生学标准的任务，最初是在第十三次全苏卫生学家、流行病学家、微生物学家和传染病学家会议上由А.Н.Сысин, Л.А.Зильбер, В.А.Рязанов 及Л.М.Шабад (1959) 提出来的。从那时起，有关这个问题的不同观点不断地在各种会议（大会、代表会、讨论会）上和刊物上进行过讨论。所讨论的问题引起了国际上的广泛注意。这个问题引起人们如此严重关切，是因为在癌症病因学上的许多基本问题的极其复杂和困难，因此，直至不久以前，在全世界范围内关于致癌物质最大容许浓度的制订问题还未得到解决。

许多学者认为化学致癌物质是不存在阈作用值的，所以，应将它们从环境中完全除掉。

最近15~20年，人们所进行的卫生学研究表明，致癌物质的《零》水平，特别是对于象由于工艺过程所发生的多环芳烃化合物来说是不现实的。

虽然，在制订标准上有很大困难，可是卫生工作的实

际对这方面的要求还很强烈。在60年代初，由于进行了广泛的意见交流和进行了专门的研究，制订标准的观点发生了转变，现在不是争论应不应制订的问题，而是探讨通过什么途径去制订的问题了。

但是，就化学致癌物质而言，关于具有法律性质的制订标准的大纲和方法还远远未能解决，另外关于在指标上和方法上的观点互有分歧，从而使这个问题变得复杂了。

从苏美合作项目的《环境卫生学》的题目之一中选出制订致癌物质标准基础这一课题，充分表明专家们和社会公众对此问题的关心（Г·И·Сидоренко，1975）。在这方面，作者对于给苯并(a)芘制订标准的原则与方法寄与了极大的兴趣。经过多年的工作，提出了苯并(a)芘在大气和地面水中的标准。利用我们的研究成果制订出了厂房空气中苯并(a)芘的标准。

撰写本书的基本任务之一就是要介绍一些个人资料和观点，并将有关文献系统化，以期对解决此复杂问题有所帮助。

## 化学致癌物质概述

致癌物质在今天系指来源于自然界和人类社会，在一定的条件下，能诱发人类和动物癌瘤的化学的、物理的和生物的因素。化学致癌物质分布最广，它以单一化合物的形式或以组分比较复杂的化学产品的形式作用于机体。致癌物质的来源、化学结构和对人类的作用期限，及分布广度，是千差万别的。“天然”致癌物质种类虽然繁多，但是其分布空间是有限的（例如水及土壤中砷含量较高的地方性流行区，在外界环境中，其含量是比较低的）。

随着工业的发展，外界环境受致癌物质如多环芳烃化合物的污染日趋严重。它们普遍存在燃料燃烧和热解处理的过程中，并且成为大气、水体和土壤的经常成分（Л.М. Шабад 1973）。这类化合物大约有二百种，熟知的有苯并（a）芘；7,12-二甲苯并（a）蒽；苯并（a,h）蒽；3,4-苯并酚酞；11,12-苯并蒽等一些强致癌物质，而苯并（a）芘是一种最强的广泛存在于外界中的致癌物质，可以把它看作多环芳烃族化合物的代表（Л.М.Шабад, П.П.Дикун, 1959; Л.М.Шабад, 1973; Falk, Kotin, Miller, 1960, 及其它）。

### 化学致癌物质的主要来源、种类、 重要代表物、应用或分布范围

#### 1. 天然致癌物质

某些天然金属和矿物质（石棉、铅、铬、镍、砷），放射性物质及



其它。

多环芳烃化合物，其中包括苯并(a)芘，它们生成于森林火灾，火山爆发等自然过程。

动植物合成产物：

真菌毒素（黄曲霉毒素、镰刀菌毒素、以利亚毒素）；

生物硷（狗舌草吡咯烷硷）；

甙（棕树叶和果的苏铁素）；

某些鹿角叉菜属（Chondrus Crespus）和羊齿类植物中含有的物质；

由水和土壤微生物，低级和高级植物合成的包括苯并(a)芘在内的多环芳烃化合物；

动物和人类激素（与人工合成的雌性激素相似）。

## 2. 在原料加工过程中生成的致癌物质

在开采、加工和工、农业及日常生活里使用的过程中，污染大气、土壤和水体的某些金属、无机物及其氧化物和盐类（砷、铬、镍、石棉、铅、镉、钴、铍）、放射性物质等。

多环芳烃化合物（包括苯并(a)芘）可产生于：供暖系统燃料燃烧时，燃料的工业高温处理和使用热解性致癌产品时；汽车、铁路、航空和水路运输时的燃料燃烧；食品热加工和吸烟时。

## 3. 人工合成的致癌物质

芳香胺（ $\beta$ -萘酚，联苯胺，4-二苯胺），用于苯胺印染工业。

偶氮化合物（对氨基偶氮甲苯、4-二甲氨基偶氮苯、奶油黄、苏丹及其它）食品工业用作染料。

亚硝胺和硝胺化合物（二甲基硝胺、二乙基亚硝胺、甲基亚硝酸脲及其它），用于塑料和橡胶等生产中；有派生的氨基离子和亚硝酸离子存在时，它们可在外界环境中和机体内生成。

有机酸化合物：内脂类（丙烯亚胺、 $\beta$ -丙内酯、丙烷-内酯）用于医学；卤代烃类（二氯二甲基酯、二甲基氨基羰基氯、溴醋酸乙酯，2, 3-二氯-对-二噁烷），氯乙烯，它们是化工原料，中间体或商品。

氨基甲酸酯：医学上使用的氨基甲酸乙酯，农业上用作除莠剂的

代森锌盐。

氯化烃 (DDT、艾氏剂、狄氏剂及其它)，农用杀虫剂。

在医学上应用的各种化学物质 (二氧化钍、萘胺芥、异烟肼、乙烯雌酚、衍生肼及其它)。

由于有色冶金工业的广泛发展，它们之中的一些金属如砷化物被用作杀虫剂等，以致无机致癌物质在外界环境中的含量日趋增高。

上述两类物质属于所谓古典致癌物质，它们为害于人类的时间颇久，而其危害程度特别是百年来无比地增强了。

第三类属合成化合物，近几十年来，它们开始被应用于工业、农业、医学和日常生活等方面。根据结构它们属多级结构化合物，其中许多化合物在实验肿瘤学方面，尤其在卫生学方面研究得还很不够。

近些年来，Druckrey(1967)对许多亚硝基化合物的研究，引起了人们的极大兴趣。这类化合物具有强致癌性，可在实验动物的不同器官和组织上形成局限性肿瘤。

因此，致癌物质虽具有能引起特异肿瘤反应的共同性质，但在它们诱发肿瘤的部位和类型上有区别。例如，多环芳烃化合物 (包括苯并 (a) 芘) 的特点是能在施用部位诱发肿瘤 (皮肤贴敷可引起皮肤扁平癌，皮下注射可引起肉瘤，气管内注入可引起肺、支气管肿瘤，经口输入可引起胃肠道肿瘤)，在极少情况下，可在远离致癌物质最初作用点的器官上和组织上诱发肿瘤 (如将致癌物涂抹在皮肤上和注入腹腔内时，可引起肺腺瘤、乳腺癌)(Л.М.Шабал, 1970)。

致癌化合物具有明显的器官亲和作用，例如 $\beta$ -萘胺(不依经口、皮下或皮上输入途径为转移)可诱发膀胱肿瘤，邻氨基偶氮甲苯可诱发肝肿瘤 (Л.М.Шабал, 1970)。氨基甲酸乙脂

也一样,通过各种输入途径都可引起致肿瘤效应,表现为发生肺腺瘤 (Л.А. Трицүте, 1975)。亚硝氨类化合物的代表, N-乙基-N-亚硝胺选择性地作用于神经系统,给妊娠末期的大白鼠一次输入较少量的这种化合物,能使其后代100%地发生脑、脊髓或末梢神经肿瘤 (Searle, 1972)。

2-酰氨去水酚酞和亚硝胺类的一些代表不论输入途径如何,都能引起定位在各种器官和组织的多发瘤 (Wilson, De Eds cox, 1941; Druckrey, 1967)。

Л.М.Шабад (1973) 根据致癌物质的作用特点,建议将其分为:以局部作用为主的物质;远隔有选择性的器官亲和性的和多种作用的物质。这种分类法是有条件的。正如实验肿瘤学的实验所证明的那样,致癌物质的作用性质可因动物种类、新陈代谢特点以及化合物的投予途径和剂量的不同而改变。例如,能引起工人膀胱肿瘤的熟知的职业性致癌物的联苯胺,只能在狗身上诱发出类似肿瘤,如果将它输给小白鼠则发生肝脏肿瘤 (Л.М.Шабад, 1973)。把以苯并(a)芘为基本有效成分并以局部作用为主的煤焦油大量地涂于皮肤时可引起皮肤肿瘤,而涂以少量时,虽不足以引起皮肤肿瘤(在12小块皮肤上轮流涂抹),但可引起肺腺瘤 (Murph, Sturm, 1925)。

致癌物质可以直接地对器官和组织发挥其作用(一次的),或是通过在体内形成的代谢产物发挥作用(二次的)。第二类物质Weisburger (1967) 称它为“前致癌物质”,其代表化合物是 $\beta$ -萘酚, 2-氨基-1-萘酚磷酸盐是其最终代谢产物,此化合物曾在人、犬和小白鼠尿内检出。

尽管致癌物质在实验动物和人身上(在职业性危害条件下)引起的肿瘤效应是各式各样的,但仍可看出为其作用所特

有的一般特征。首先，在致癌物质作用下，肿瘤不是即刻出现的，要在致癌物质作用后，经过相当长的时间才能发生，其作用属于远期效应型。潜伏期的长短取决于动物种类和寿命长短。例如，强致癌物质的潜伏期对啮齿类（小白鼠、大白鼠）为几个月，在狗身上要几年，在猴身上要5~10年。既或是同种动物，潜伏期也不是固定不变的，它随着致癌物活性的增强而缩短或因剂量减少而延长。癌症，甚至在致癌物作用停止了很长一段时间后还会发生，例如，在同职业性危害环境的接触间断了20~40年后，癌症还可能发生(Hueper, 1971)。

致癌物质作用的另一特点反映在反应频度上。实验肿瘤学资料表明，仅少数强致癌性物质，例如，苯并(a)芘，7, 12-二苯并蒽等，长时间投以大剂量时能使几乎100%的动物发生新生物(Л.М.Шабад, 1970)，可是，即使在这样条件下，通常也会发现有的动物对其作用的反应是迟钝的。人类的高度受累（大约100%）可见于长期不间断地同煤沥青、芳香胺类这一类职业性强致癌物质的接触(Deutschlaender, 1929; Hueper, 1971)。在大多数情况下，肿瘤反应并非在所有的人身上都出现，只是在受到影响的人群中的一部分人身上发病，其出现带有一定的概率性质（躯体随机反应）。

长期进入机体小剂量的效应积累是致癌物质作用的特点(Л.М.Шабад, П.П.ДИКУН, 1959; И.М.Нейман, 1961, Druckrey, 1961)。譬如 Druckrey(1961)以4-二甲基偶氮苯和4-二甲氨基二苯乙烯为例指出，致癌物的作用与其它类型药理学反应不同，它不取决于物质的日剂量，而取决于在整个期间内进入体内的总剂量，而诱发出肿瘤的

时间与日剂量成反比。根据这些研究，作者提出了受到肿瘤学家普遍赞同的致癌物质每一次剂量作用的不可逆性和作用的累加性的观点。

然而，在今天，这种观点已被视为关于致癌物质作用特性观点的极端说法。

通过化学致癌物质领域内的大量研究，以及对职业癌病例的观察结果证明了，一方面，致癌物质具有高度蓄积性；另一方面，说明致癌物质的任意剂量特别是非常小的剂量作用的可逆性。如后所述，我们的观察资料也证明了此点。

正常细胞变异成肿瘤细胞是致癌物质与细胞最初相互作用的结果，阐明相互作用的机理对于理解肿瘤形成过程的本质具有十分重要的意义。

迄今，曾进行过探索各类致癌物质的共同化学基础的尝试，但尚未找到化学物质的分子结构与其致癌活性之间的合理联系。在这方面，电子结构领域里的研究是卓有成效的。

A. Pullman, B. Pullman(1955)认为芳香烃类致癌活性与存在于K-区的反应双键有关(1, 2-苯并蒽 $C_3-C_4$ 分子)，K-区是致癌物质与细胞成分发生反应的始点。以后的研究结果，对此假说没能提供出令人信服的论据(Shou-Sin Sung, 1971)。Cavalieri和Calvin(1971)在否定K-区的作用时指出，在苯并(a)芘与细胞成分的结合过程中，能被体内水解酶系统中的氧原子所激活的致癌物质分子的嗜电中心起着重要作用。

Е.П. Сидорик(1967)应用核磁共振方法确定，多环芳烃化合物、芳香胺、氨基偶氮化合物及其它致癌性化合物具有能同分子间电子传递体结合成强复合体的能力，而非致癌性同类物质不具有这种特性。

这就产生这样一个问题，哪些细胞成分是电子的受体，或者更确切地说，致癌物质的最初反应是与细胞何种成分发生作用的。

J. Miller, E. Miller (1955), Sorot 及其同事 (1963), Heidelberger (1965) 指出，能诱发各型肿瘤的各类化学致癌物质（氨基偶氮染料，2-乙酰胺氟化物）可同细胞质里的可溶性蛋白质构成牢固的共价键。对此，作者看到结合量同物质的致癌活性间存在着直接的量的相关性，并且看到能与致癌物质结合构成复合物的蛋白质（h-组分，据 Sorot 及其同事的资料，1963）呈现出类似电泳移动所见，以及看到在由上述化合物诱发出的肿瘤中这类蛋白质的丧失。这些实验结果构成了 J. Miller, E. Miller (1955) 提出的“丢失”或“遮断”理论的基础。根据这个理论，致癌物质同组织蛋白结合导致控制细胞生长的特种蛋白质的丧失，造成无控制增殖，即导致癌变。

然而，近年来，虽然在分子生物学领域里，尤其在遗传信息传递的研究方面取得了重大成就，但仍难以提出是怎样因细胞块的脱落，发生不可逆的遗传性变化的。

实验证明，致癌物质特别是烷基化合物能同细胞基本遗传物质脱氧核糖核酸 (DNA) 发生牢固结合。但是，正象 Л. А. Андрианов, Г. А. Беличкий, Ю. М. Васцльев 及其同事 (1971) 和其它一些研究者们所认为的那样，致癌物质原发地作用于核酸，抑或因细胞分裂调节功能失调续发地出现这些变化，目前尚不清楚。

阐明什么样的细胞内结构与致癌物质，尤其是研究致癌物质和细胞膜、核、线粒体的脂蛋白膜，特别是和粗面内质网膜的相互作用的尝试有着重要意义。粗面内质网是由脂蛋白

膜和核糖体构成，是直接合成蛋白质的地方（А.А.Хаджиолов, 1965; Ю.М.Василев, 1965; Р.Е.Кавецкий, 1970 及其它）。А.А.Хаджиолов (1965) 综合电子显微镜、细胞化学、生物化学和免疫学的研究结果指出，恶性变的过程同细胞脂蛋白膜，特别是同粗面内质网脂蛋白膜的损伤程度以及细胞质核糖体的释放有关。此过程的进展程度直接与肿瘤细胞的恶变程度相一致。如作者所证明，粗面内质网脂蛋白膜的损伤可导致：酶（尤其与使细胞分化的特殊功能有关的酶）的生物合成过程的严重失调；抗原结构的改变；与细胞转录系统活性有关的DNA和RNA的蛋白质生物合成过程的改变（DNA 具有合成某些蛋白质的特殊信息，RNA——信息RNA，可将信息传递给能合成蛋白质的细胞结构）。

转入讨论致癌的一般机理的当代观点时，首先我们应当注意到肿瘤细胞的重要特性是无止境的、失去控制的增殖能力和丧失分化能力以及将这些特性传给细胞后代的能力。它们在肿瘤《进行性》的概念中得到了反映。这一概念的涵义是肿瘤疾患发展的多阶段性，每一后续过程都是肿瘤细胞某些性质的出现与增强（不受机体控制系统的制约而独立自主地生长、退行发育、侵袭性生长、转移等倾向）。

最近，肿瘤的《进行性》概念又补充了以肿瘤生长为基础的《可控制性》的概念，它取决于可调节的体内环境自稳性机理，首先取决于免疫代偿系统的功能状态。肿瘤的“进行性”很可能取决于两个相对立的发展过程。一个是使肿瘤细胞发展、不分化、摆脱机体控制的倾向，另一个是使机体发现肿瘤细胞并消除其危害的倾向（Р.Е.Кавецкий, 1976）。

构成正常细胞转变成肿瘤细胞基础的细胞生长与分化过

程的失常,可能和蛋白质合成调节障碍有关,而这种调节是受遗传装置——核酸控制的,从当代遗传学观点看,如Р.Е.Кавецкий(1970)所指出的那样,这种转变可通过如下两个途径:1)由于致癌物质直接作用于细胞基因使得构成DNA的核甙酸的组成与顺序发生了改变;2)通过渐成的改变并同基因功能调节机理失调有关。

因为许多致癌物质(亚硝胺,烷基化合物,某些多环芳烃化合物)具有致突变作用,它们很可能诱导出能破坏分化机理的突变(Н.П.Беляева, Ю.М.Васильев,1971)。然而,根据Ю.М.Оленов(1975)的意见,在细胞培养中能引起恶性细胞系(克隆)突变条件的频率是不高的(0.01~0.001%)。

Temin和Baltimore于1970年发现借助从属RNA酶的DNA聚合酶(反向转录酶)在RNA模板上可合成DNA,从而证实了由RNA向DNA传递遗传信息的可能性。这可使由于致癌物质作用在核糖核酸水平而发生细胞遗传装置里的变化能在遗传上得到加强。

有利于证明肿瘤发生的渐成机理,肿瘤细胞常和它的发源组织相似。按Р.Е.Кавецкий(1970)所下的定义,肿瘤细胞只不过是一定组织在分化过程中出现的《错误》。

然而,在承认正常细胞转为肿瘤细胞过程中发生变化的渐成特性的同时,重要之点是要弄清楚为什么这种现象稳定,为什么癌细胞从不逆转。В.С.Шапот(1962)。А.А.Хаджиолов(1965), Heidelberg(1965), 基于Jacob和Mono(1964)提出的关于细胞密码系统功能与调节的观点,创立了癌症发生的调节机理假说。根据А.А.Хаджиолов(1965)的意见,肿瘤细胞的稳定性质可以在下述情况下出



现：假如一个系统，例如，细胞分裂系统的基因调节装置控制另一个分化系统的基因操纵装置或者存在着《交叉反联结》，而一个系统的代谢产物是另一系统的抑制物时。

根据这种观点和前述事实，致癌物质能损伤脂蛋白膜和同它密切相关的抑制装置以及能损及司蛋白质合成的信息RNA，从而能损及细胞分裂过程，此种损伤首先通过交叉联结抑制分化操纵装置(Р.Е.Кавецкий, 1970)。

致癌物质对细胞遗传性的影响，也可通过具有抗致癌毒性作用非正常细胞成分的选择和育种来实现(Ю.М.Васц-льев, В.И.Гельштейн, 1963; Л.А.Андрцанов. Г. А.Белцкий, Ю.М.Васильев及其同事, 1971)，还可通过细胞适应性改造，获得在组织结构被破坏的条件下适应生存的能力来实现(Л.Ф.Ларионов, 1959; Ю.М.Васильев及其同事, 1968)。

为了理解癌症的发病机理，不仅应当知道致癌物质的作用机理，还应当知道机体对致癌物质的作用以及对肿瘤细胞的出现所表现的复杂反应。

Р. Е. Кавецкий (1970) 根据 А.А.Богомольц 提出的《癌只能在机体反应性，特别是机体中结缔组织反应性受到抑制的条件下才能发生》的观点，对肿瘤细胞的命运做了三种推测：1) 如果机体的保护性反应十分活跃，则肿瘤细胞将会死亡；2) 可能处于“潜伏”状态，如肿瘤细胞同周围组织之间保持着一定的平衡；3) 保护性反应低下的情况下，开始出现进行性的肿瘤生长。

现在已经判明，化学致癌物质能使结缔组织的免疫防卫机能受到抑制，从而造成单个的完全变异的细胞成为肿瘤胚芽的有利条件，进而发展成生长的癌瘤(Р.Е.Кавецкий