

石棉与健康

● 孟昭阁 主编



5.2

津新登字(90)003号

责任编辑: 袁向东

石棉与健康

孟昭国 主编

天津科学技术出版社出版

天津出版业登记证出字第145号 印张360(28)

天津市武清县永兴印刷厂印刷

新华书店天津发行所发行

开本787×1092毫米 1/32 印张3.25 插页8 字数65 000

1993年5月第1版

1993年5月第1次印刷

0101: 1 - 25140

ISBN 7-5308-1222-X/R·310 定价: 3.90元

编著者名单

(依姓氏笔划为序)

- 王明贵** 沈阳市劳动卫生职业病防治研究所
王懋华 上海市冶金职业病防治研究所
张澍晴 北京市劳动卫生职业病防治研究所
张冀梅 天津市劳动卫生职业病防治院
孟昭阁 天津市劳动卫生职业病防治院

助 编

- 孟宪文** 天津医药卫生学会联合办公室

前 言

石棉肺是我国重要的职业病，全国全肺流行病学调查结果表明，截至1986年底全国累积石棉肺患者4289例，死亡622例，病死率为14.50%，死于并发症者169例，占死因的27.17%。这说明石棉对人体健康危害的严重情况。目前国内对石棉危害的重视还很不够，迄今为止，国内尚无一本石棉危害的专著问世。作者有鉴于此，组织了北京、上海、沈阳及天津的从事职业病防治工作多年，实践经验丰富并有一定科研能力的专家，共同编写“石棉与健康”这本专著。本书从石棉引起的病理改变、X线表现和肺功能损害等三个重要侧面，较深入地论述石棉对人体健康的危害。本书实用性强，可供临床、教学和科研工作的参考。希望本书的出版能为减少石棉对人体健康的危害方面做些微薄贡献。由于编写水平所限，欠妥之处敬请读者赐教。

孟昭阁

1992年5月于天津

目 录

第一章 石棉肺病理	(1)
第一节 肺组织内石棉纤维的检测	(1)
一、偏光显微镜.....	(1)
二、X线光谱分析.....	(2)
三、样品处理.....	(4)
四、石棉小体分析.....	(5)
五、石棉裸纤维分析.....	(5)
第二节 石棉肺病理	(8)
一、石棉肺的发病机理.....	(9)
二、病理改变.....	(10)
三、石棉肺的病理诊断与分期.....	(12)
四、石棉小体和裸纤维.....	(13)
五、胸膜斑.....	(17)
第三节 与石棉有关的呼吸系统肿瘤	(22)
一、肺癌.....	(22)
二、胸膜间皮瘤.....	(24)
第二章 石棉肺的X线表现	(35)
第一节 肺部的X线表现	(35)
一、石棉肺X线影像的历史.....	(35)
二、石棉肺的X线表现.....	(38)
三、我国尘肺胸片质量标准 and 诊断标准.....	(40)

四、石棉肺的常见并发症·····	(44)
五、鉴别诊断·····	(45)
第二节 胸膜病变的X线表现·····	(51)
一、石棉胸膜炎·····	(51)
二、叶间胸膜增厚·····	(52)
三、胸膜斑·····	(53)
四、石棉胸膜病变的鉴别诊断·····	(57)
第三节 胸膜间皮瘤的X线表现·····	(60)
一、病因·····	(61)
二、病理·····	(63)
三、胸膜间皮瘤的X线表现及X线诊断要点·····	(65)
四、鉴别诊断·····	(67)
第四节 肺癌的X线表现·····	(68)
一、X线检查方法·····	(70)
二、早期肺癌的X线表现·····	(72)
三、鉴别诊断·····	(77)
第三章 石棉肺患者的肺功能 ·····	(82)
第一节 肺功能改变早于X线改变·····	(82)
第二节 肺功能改变和接尘量间的关系·····	(83)
第三节 肺功能改变特征·····	(84)
一、通气功能障碍类型·····	(84)
二、弥散功能改变·····	(84)
三、肺顺应性、通气-灌注比率 ($\dot{V}/\dot{Q}$)、运动 试验及血气改变·····	(85)
第四节 胸膜增厚与肺功能的关系·····	(86)
第五节 吸烟对石棉肺患者肺功能改变的影响·····	(87)

第六节	石棉肺致肺功能改变和病理学改变之间的 关系.....	(88)
第七节	呼吸困难与通气功能、血气分析的关系	(89)
一、	资料来源与分析方法.....	(89)
二、	研究结果.....	(90)
三、	讨论.....	(92)

第一章 石棉肺病理

第一节 肺组织内石棉纤维的检测

为了明确肺内病变的病因或病变程度与石棉的种类及数量之间的关系等问题，往往要进行组织内石棉及其含量的分析。偏光显微镜和X线光谱分析是最常用的检测手段。分析操作比较简单，按仪器操作规程进行即可得到结果。关键在于样品处理，处理不当将直接影响结果的准确性。由于检测目的不同，样品不同，处理方法也不一致。常用的检测方法和样品处理分述如下。

一、偏光显微镜

肺内无机粉尘的检测中，偏光显微镜是应用较久而又快简便的工具。Wang Binshen等⁽¹⁾在用偏光显微镜观测肺内无机粉尘方面做了大量研究工作。偏光显微镜不但可以观察到粉尘的多少，还可看到粉尘在组织内的分布以及与病变的关系（图1）。结合职业史，根据双折射粉尘的形态初步判定粉尘的种类。如为颗粒状可能是矽尘，纤维状可能是石棉。偏光显微镜观察的缺点是只能由双折射尘粒的形态和偏光性的强弱进行推断，不能得出矿物学的确切结论。当粉尘颗粒过小的时候则失去了偏光性，因此也有一定限度。Kleinerman等⁽²⁾则认为偏光显微镜不能查出常规切片上的可吸入的石英尘粒。石棉纤维的直径较细，双折射性很弱，因此，偏光显微镜在石棉的检测中也有一定限度。不同种类

的石棉双折射性也不一致，温石棉呈中等度双折射，青石棉则较弱。常规切片中的石棉小体的核心纤维和部分裸纤维不具偏光性。反之，某些组织纤维，如胶原纤维、肌纤维也呈偏光性，植物纤维则有更强的偏光性。这些现象在进行偏光显微镜检查时必须注意。切片制做过程中也务必注意避免具有偏光性物质的污染。为了得到更理想的检查结果，须对切片进行灰化处理，以除去其他一些干扰物质。

灰化的方法有高温灰化和低温灰化两种。高温灰化是在电炉内进行的。把切片放入电炉中，10分钟使温度升到200℃，然后逐渐升高，每5分钟分别升到280、380、480、580℃，再用3~5分钟升到650℃。断电，冷却10分钟，取出，封片，镜检。也可将切片置550~600℃下灰化2~3小时，再用浓盐酸洗30分钟，水洗、干燥、封片。

低温灰化是在特殊的低温灰化装置内进行，温度控制在200℃以下，不断向炉内通入氧气。优点是可以保存组织结构的轮廓，但设备昂贵，不易广泛使用。

二、X线光谱分析

电子技术的开发和应用，为肺内粉尘的检测提供了许多有力手段。这些技术在职业医学的研究中，尤其是尘肺，得到广泛应用。X线光谱分析就是广为利用的技术。按特征X线色散方式将X线光谱分析分成能量色散和波长色散两大类。前者的分析方法称为能量色散X线光谱分析，后者分析方法称为波长色散X线光谱分析，有X线荧光光谱分析和X线衍射分析两种。

（一）能量色散X线光谱分析

能量色散X线光谱分析又简称为能谱分析。原理是当样

品受到X线轰击时，其所含的各种元素都发射出相应的次级X线，用探测器把试样中所有元素的X线光子加以接收，把每个元素的X线光子变成一个幅度与其能量成正比的电流脉冲，由于光量子的能量不同，脉冲高度也不同。放大后输入脉冲分析器，再把光量子的能量和数目加以区分，使不同能量的光子在多道分析器的不同道址上出现，最后在记录仪或显像管上把脉冲数和脉冲高度显示出来。横坐标是道址数，也就是光量子的能量，以此将试样中的各种元素加以区分和识别。纵坐标是与脉冲数相对应的光量子数，即该元素的相对含量（图2）。也可借助电子计算机进行各种处理。把电子显微镜与能谱仪联结使用，可以对微小区域进行分析。由于能谱分析具有许多优点，在70年代初已应用于尘肺研究，以后迅速普及。国内在这方面的进展也很快。赵金铎等⁽³⁾在1978年首先将电子探针技术引用钙化型矽肺的研究。1979年郑志仁等⁽⁴⁾在矽肺活检的误诊分析中也应用了能谱分析。近几年来对比技术的利用逐渐增多。

（二）波长色散X线光谱分析

因为X线荧光光谱分析只能测出组织内各种元素的成分和含量，在石棉肺的研究中很少应用，在此不做介绍。X线衍射分析则可以直接得到结晶物质的矿物学结论，不仅在地质部门应用较广，而且在肺内粉尘分析中也有多年历史，尤其对肺内游离二氧化硅和其他结晶物质的分析上是一种准确而有效的技术。但是，X线衍射在石棉肺的研究中应用的报导却不多。Sasaki⁽⁵⁾用X线衍射方法对7例石棉肺尸检的肺组织进行分析，尽管肺内都有明显的纤维化和石棉小体，现场粉尘样品也检出了石棉，但是肺组织中却只检出了石英和

滑石，而没能查到石棉。该作者认为这种现象可能是由于组织内石棉的含量太少或石棉的衍射作用较差的缘故。虽然这样，X线衍射技术仍然是检测组织内石棉的有效方法。

三、样品处理

无论是分析组织中的石棉或其他无机粉尘，都要先把组织进行一系列处理，然后才能进行各种分析。常见的样品处理方法如下。

(一) 化学消化

用各种消化剂在一定的条件下把组织完全消化，再经过滤提萃，进行分析。因为组织经过消化处理，破坏了组织结构，不能直接观察石棉与病变之间的关系。这种方法对肺内石棉含较少的病例以及为了达到计数的目的的研究尤为适用。常用的消化剂是KOH和次氯酸钠。氢氧化钾消化方法是1967年Gold⁽⁶⁾提出。将一定量的肺组织用40% KOH煮沸15分钟，或者置于60℃恒温箱内消化2~3小时。然后再离心，洗涤沉淀，除去剩余的KOH，涂片检查。因为这种消化处理的沉渣内还残留其它有机物质或碳粒，不适用于电镜观察。Polley⁽⁷⁾把消化的沉渣再经灰化处理，得到理想的结果。次氯酸钠消化法是由Gross⁽⁸⁾倡导，用来提取肺内石棉小体。以后，Smith⁽⁹⁾对这一方法进行系统描述。取定量肺组织（2~3克），吸去水分，称重，剪碎，置入离心管内，加入5.25%次氯酸钠液，震荡，在室温下静置24小时左右。组织完全消化后，离心，弃去上清液，沉淀用氯仿和50%乙醇等量混合液洗涤，再离心，将沉渣过滤到微孔滤膜上，最后进行观察。为防止消化过程中组织块发生凝集，Churg⁽¹⁰⁾向消化剂中加入少量Tween 80，又将消化后的沉

渣用30% H_2O_2 于40℃恒温箱内处理4小时，除去残留的有机物质。Dodson(11)把沉渣中的石棉小体用草酸再行处理，除去石棉小体外层的铁蛋白。这样处理后，也除去了石棉纤维表层上一些附加的元素，提高了分析结果的准确性。

(二) 组织切片或组织块法

郑志仁等(12)用石蜡包埋块切成20~40 μ m厚的切片，贴附于碳座上，再脱蜡、干燥、喷镀，置扫描电镜下观察形貌及能谱分析。也可把切片后的蜡块脱蜡，干燥后喷镀，在观察形貌的同时进行粉尘的原位分析。

四、石棉小体分析

石棉小体的计数。可以用光学显微镜进行。按前述方法把组织消化后，沉渣过滤到微孔滤膜上，干燥后，将滤膜固定到载物玻片上。放大450倍，沿滤膜的两个垂直直径计数典型的石棉小体数，再换算成滤膜总面积上的石棉小体总数。计数时须不停地上下调节焦距，使小体不被漏掉。也可取定量沉渣用血细胞计数器进行计数。计数的结果以石棉小体数/每克干肺表示。

石棉小体核心纤维的分析。滤膜干燥喷镀后，在扫描电镜下观察形貌的同时，选取石棉小体核心纤维的裸露部分（无蛋白包裹）进行能谱的点分析。按所得元素的组成百分比，与UICC标准石棉的数值进行比较，判定石棉的种类（图3a、b、c）若把沉渣转移到附有Formvar膜的电镜网上，就可透射电镜进行观察与分析。

五、石棉裸纤维分析

肺内裸石棉纤维的分析可用光镜或电镜进行。

(一) 光镜

Asheroft⁽¹³⁾用血细胞计数器计数石棉小体的同时进行裸石棉纤维的计数。先将沉渣混悬液在计数器内沉降30分钟,再用40倍物镜计数裸纤维。该作者强调必须用相差显微镜进行。他把用光镜和电镜两种计数方法的结果加以比较,认为光镜只能测得12~13%的裸纤维。由于体内各种长度的石棉纤维的分布是稳定的,所以,光镜测出的数值可反映出体内石棉的相对含量。也有人持相反的意见,认为光镜测出的数值不稳定,应该用电镜进行。

(二) 电镜

把消化后的沉渣移到电镜网上,计数至少20个格内的纤维数,最后计算出裸纤维的总数,也可在计数的同时进行能谱分析,确定石棉的种类及各类石棉的数量。在进行能谱分析时,网架质材的选择有一定意义。金网优越于铜网。因为金的 $M\alpha$ 线位于硫和磷的 $K\alpha$ 线之间,而铜的 $K\alpha$ 线与钠的 $K\alpha$ 线非常接近,对结果有一定干扰作用。

参 考 文 献

1. Wang binshen, et al. Application of the polarized microscope and electron microscope (EDAX) in pneumoconiosis pathologic examination. Abstracts international symposium on pneumoconiosis ISP'88 Shenyang, P.R.CHINA. poster-session, 27.
2. Kleinerman J, et al. The pathology standards for coal workers' pneumoconiosis. Arch Pathol Lab Med. 1979; 103:375.
3. 赵金铎, 等. 钙化型矽肺的特征. 中华医学杂志 1987; 3:111.
4. 郑志仁, 等. 病理活检所见的矽肺误诊问题13例报告. 四川医学院学报 1979; 10:82.

5. Sasaki M. Pneumoconiosis; Quantitative and qualitative analysis of dust by X-ray diffraction, chemical analysis of collagen content and histopathological study. Med J Osaka Univers. 1965; 16: 181.
6. Gold CL. A simple method for detecting asbestos in tissue. J Clin Pathol; 1967; 20: 674.
7. Polley FD, et al. The detection of asbestos in tissue, in Pneumoconiosis, proceedings of the international conference Johannesburg, 1969, ed. by Shapiro HA. Oxford. 1970: 109.
8. Gross P, et al. Pulmonary ferruginous bodies. Arch Path, 1968; 85: 539.
9. Smith MJ. A method for extracting ferruginous bodies from sputum and pulmonary tissue. Am J Clin Path, 1972; 58: 250.
10. Churg A, et al. Asbestos fibres in the general population. Am Rev Respir Dis, 1980; 122: 669.
11. Dodson RF, et al. Method for removing the ferruginous coating from asbestos bodies. J Environ Path Toxic Oncol, 1985; 6: 117.
12. 郑志仁等: 50例煤矿工人尸检病理分析. 中华预防医学杂志 1985; 19: 157.
13. Ashcroft T, et al. The optical and electron microscopic determination of pulmonary asbestos fibre concentration and its relation to the human pathological reaction. J Clin Path, 1973; 26: 224.

第二节 石棉肺病理

对石棉肺的认识到现在已经有80多年的历史。国外发表了大量病例报导和研究结果，对石棉肺病理学的认识日臻深入。我国有关石棉肺的病理报告虽然晚于国外，但进展却很迅速。1977年郑志仁等⁽¹⁾在第一次全国矽（尘）肺病理与X线诊断座谈会上详细地报导了四例石棉肺的病理改变。1979年王明贵等⁽²⁾在第二次全国劳动卫生职业病学术会议上报告了4例石棉作业工人的肺脏病理改变，将石棉肺的主要病变，如肺间质弥漫纤维化、胸膜斑形成以及石棉小体或裸纤维的检出等进行描述。以后，有关报导不断增加^(3、4)，尤其1984年以来，又发表了一系列关于石棉肺的病理、诊断分期、胸膜斑、恶性肿瘤等的报导⁽⁵⁻⁸⁾。同时，在实验研究方面也取得很大进展。

石棉肺的发病时间和病变的严重程度由于受作业卫生条件、接触时间以及石棉的种类等许多因素的影响，个体之间差异很大。作业环境中石棉纤维的浓度很高，防护不好时，短者1~2年即可发病。一般情况下是20~40年。虽然各种石棉都有致病力，由于它们的溶解度和纤维的大小，尤其直径的不同，生物学效应也不一致。关于各种商品石棉的致纤维化的差异问题尚未定论。闪石石棉由于在肺内贮留时间较长，它们的致纤维化能力似乎大于温石棉。但是，Davis⁽⁹⁾的动物实验得出了相反的结论，用温石棉、青石棉和铁石棉进行大鼠吸入染尘，在纤维的数量相似的情况下，温石棉的致纤维化作用最明显。石棉纤维能否进入肺内，它们的长度和直径是非常重要的因素，长度在200 μm 以下，直径

小于 $3\mu\text{m}$ 的石棉纤维最易进入肺组织深部⁽¹⁰⁾。工人在生产中接触的粉尘都是各种石棉的混合物，虽然以某种石棉为主要成分，但都混杂不同数量的其他种类的石棉，或混有其他硅酸盐尘或硅尘。这些都是造成病变程度不同、类型不一的重要因素，在观察和分析病变时须加注意。

一、石棉肺的发病机理

如同其他尘肺一样，石棉肺的发病机理仍然是有待阐明的问题。早期的理论是机械刺激学说和化学中毒学说。

机械刺激学说的理论根据是长纤维石棉 ($>15\mu\text{m}$) 引起肺组织广泛而明显的纤维化，短纤维 ($<3\mu\text{m}$) 则反应轻微，甚至不具致纤维化作用。如果按化学中毒理论来推断，短纤维溶解更快，也应出现更明显的纤维化。

1934年Beger根据对肺内石棉纤维的测定结果提出化学中毒学说⁽¹¹⁾：石棉纤维被吸入时的早期虽然具有刺激作用，但并不产生纤维化，以后，石棉纤维被蛋白包裹形成石棉小体，这种刺激作用就可能被减弱。所以，决定致纤维化作用的并非是石棉的刺激作用，而是石棉缓慢溶解出的硅酸。肺内必须具有一定量的石棉纤维，产生足够的硅酸才能形成纤维化。

近年来，对巨噬细胞在石棉肺发病中的作用受到广泛注意。巨噬细胞的溶酶体可能是石棉毒作用的靶细胞器⁽¹²⁾。Kagan⁽¹³⁾也认为巨噬细胞在石棉致纤维化中起主要作用，巨噬细胞释放的化学趋向物质可能是一个重要因子。此外，巨噬细胞也含有溶酶体酶、前列腺素、成纤维细胞生长因子等。免疫机制也有可能参与石棉肺的发病过程。

自由氧基 ($\bar{\text{O}}_2$) 在石棉肺发病中的作用也受重视。mossmann⁽¹⁴⁾发现向体外培养的气管上皮或肺泡巨噬细胞中加入

青石棉或温石棉可产生出自由氧基,对细胞产生毒作用,其他一些能产生自由基的物质也可对气管上皮直接造成损伤。自由基清除剂 (scavenger)可以预防石棉对气管上皮的毒作用。该作者认为石棉纤维与肺泡巨噬细胞、多形核白细胞、炎症反应中的各种细胞相作用产生自由氧基,直接引起上皮细胞、间皮细胞、纤维母细胞的损伤,导致这些细胞的死亡和再生性增生。较长的石棉纤维由于不能被完全吞噬似乎可以增加自由基的释放。其他一些研究也发现自由氧基可引起DNA断裂、脂质过氧化、化学致癌剂的生物活化等作用。在与石棉有关的疾病过程中,究竟那些因素是主要的,还有待进一步研究。

二、病理改变

(一) 大体所见

由于病变的严重程度不同,肉眼所见很不一致。疾病早期,改变并不明显,肺组织柔软,体积和重量都在正常范围,只是表面散在少量尘斑,胸膜略微失去透明性。随着病变的进展,病变逐渐突出。两肺下叶,尤其外周部分出现纤细的纤维条纹,交织成网,有的病例胸膜下纤维增生比较明显。肺组织硬度略有增加,除非因其他器官系统的疾病引起肺淤血外,通常肺脏为浅灰色,呈含血量减少的状态。壁层胸膜可有纤维化斑块形成。病变严重时,上述病变更加明显。两肺出现弥漫性改变,肺切面可见较粗大的纤维条索(图4),胸膜下纤维化也更加突出。此时肺脏体积缩小,硬度增加。有些病例出现蜂窝样改变,多见于两肺下叶,囊泡直径一般在3 mm以下。也可见团块状纤维化,也多发生于下叶。石棉肺时很少出现矽结节性病变。肺门淋巴结轻度增