

冶金防护译丛

(16)

湖南冶金防护研究所

1982.12

目 录

铍病	1
铍病控制标准的由来	9
对烟草中某些成分的诱突变性测试	17
停止职业性铅接触之后效应和接触指标的情况	21
接锡工人经肾排泄的蛋白质及酶类	32
采用苯基荧光酮和溴代十二烷基三甲基氨分光 光度法定量锆	33
关于污水化学沉淀试验工作概述	37
采矿女工夏季工作服的卫生学评价	46
过滤/分离技术的发展和开发	48
帝国铅锌冶炼法中粉尘排放的控制	50
布袋过滤的静电强化	63

铍病

(Homayoun Kazemi)

铍病为一全身性、多脏器、主要特点侵犯呼吸道的疾病，因接触过多的氧化铍、无机盐形式及铍合金，可致出现急性或慢性铍病。

历史背景：1933年在德国最早认识到铍的致病性，美国则在四十年代早期流行于马萨诸塞州及俄亥俄州。最初描述急性铍病为结膜炎、鼻炎、皮炎、急性支气管炎及肺炎。1946年所描述的慢性铍病侵犯呼吸道，有时在停止接触后出现症状，美国1952年成立铍病登记处，以研究铍病的历史、流行病学及管理。

一、铍病

1. 临床所见：铍病可分为急性或慢性，除直接接触皮肤或结膜外，多为吸入所致，无迹象表明胃肠道食入铍致铍病。

急性铍病与接触程度有关，通常是短期大剂量接触，表现为皮肤、眼、鼻和咽喉刺激，停止接触后通常这些症状就消失。重度接触也可发生急性支气管炎及肺炎，除脱离接触来源外，还可能需其它方式的治疗。侵犯下呼吸道的急性铍病所见，与其它型式的“化学性”肺炎很相类似。胸部X线可显示局部或弥漫性模糊浸润。有时开始接触后长达1周才出现上述症状和所见。

几乎所有报导的病例都发生在钨冶炼厂。

慢性铍病的表现变化多端，其定义是急性铍病发病后病程长于1年，或全部停止铍接触后6-8周发病，许多病例系仍在接触时发现。潜伏期变化很大，可在开始接触后25-30年发病，平均潜伏期为10-15年。接触的时间可短至1或2天，虽然多数病例接触超过数月或数年。无性别差异，美国早期病例多为女性，反映了四十年代荧光灯厂劳动力的情况。

2、临床表现：慢性铍病系吸入铍所致，其主要表现总是侵犯呼吸道。症状包括呼吸困难、咳嗽、疲劳、体重减轻及胸痛，也可能发生关节痛、发热、端坐呼吸、食欲缺乏、咯血、心悸、惊厥、哮喘、恶心、呕吐及声嘶。一组病例中肾结石发生率达7%，另一组胆石症占2.6%。在完全无症状的人群中由于评价其工作场所或职业史也偶有铍病病例发现。

3、体格检查：体格检查可能完全正常或显示某些异常例如近期内或慢性体重减轻、皮肤损害及淋巴结肿大。在进行性病例中都可闻呼吸音异常，肺动脉第二音亢进（肺性高血压）、紫绀及杵状指。

4、放射线片改变：胸部X线改变由肉芽肿（至1mm）、结节（1-5mm）及线状阴影单独发生或混合发生。多偏于侵犯上叶，有些病例中胸部X线可能完全正常。

5、肺功能异常：最初描述慢性铍病的肺功能异常为限制性障碍及一氧化碳弥散量降低，呼气流速相对地维持较好。当气流速降低时也可见阻塞性肺功能障碍，肺功能减退的三类生理学分类见表1。

表1. 铍病时肺功能测验的分类依据

障碍类型	肺功能分组依据
间质性	1. 通气功能和肺容量正常 2. CO 弥散量低于80% 予期值
限制性	1. 肺活量低于80% 予期值 2. 第1秒时间肺活量 (FEV ₁) 正常 3. 肺总容量 (TLC) 低于80% 予期值
阻塞性	1. FEV ₁ < 70% 2. 最大呼气流速 < 80% 予期值 3. 最大通气量 < 80% 予期值 4. 残气量/肺总容量 (RV/TLC 比) 5. 氮平衡时间 > 2.5 分

虽然在所有类型中都可可见低氧血症和弥散量降低,但无一项肺功能减退是铍病所特有的。

6. 病理学改变:铍病时主要的病理学改变是非干酪样肉芽肿,有时(20%)与结节病难以鉴别。非干酪样肉芽肿可发生在皮肤、淋巴结、肝、中枢神经系统及肺,虽然可能经常存在其它伴有弥漫性细胞浸润和炎症反应缺乏或附有肉芽肿的组织学改变。在进行性铍病中可见弥漫的肺间质纤维化,与其它病因所致间质性肺疾患的晚期肺纤维化相似。慢性铍病时侵犯其它器官包括全身或局部淋巴结病,伴有肝功能异常的肝脾肿大,接触性皮炎或散在的伴有非干酪样肉芽肿的皮下结节,极少数可能发生腮腺肿大,中枢神经系统肉芽肿或心肌病。曾见到伴有肾结石和肾病及高尿酸血症的肾脏侵犯,如果有高钙血和高钙尿。钙代谢异常的

机制尚不清楚，但很可能类似结节病的钙吸收增加。

7. 实验室异常：慢性铍病弥漫性侵犯全身，可能有许多实验室异常如见，例如血球沉降率加快、红细胞增多症、 γ 球蛋白升高，血清和/或尿钙及尿酸升高以及反映肝细胞受损的肝功能异常。

二. 发病机制：

几种途径包括静脉内、腹膜内、吸入、皮下及口服授予铍的动物模型已明确了铍的毒性。在人体中，铍病几乎多为吸入所致。已经叙述了铍可能作为直接的有毒物质引起组织反应。此外，铍与免疫球蛋白结合起半抗原作用，然后释放体液物质而依次引起组织反应。铍为网状内皮系统所获，运经全身，最终在尿中排出。铍的运行可能10—20年。不论铍病形成的正确机制如何，都必须有足够量的铍到达靶组织使开始反应而致病。

三. 铍病诊断标准：

和其它职业病一样，铍病诊断时详细而广泛的医疗史和职业史是最重要的因素。职业史及详细工作、操作的物质列一年代表是重要的。要提醒内科医师、工业卫生医师或公共卫生工作者铍病的可能性及其表现，接触和发病之间有很长的间隔时间，以及接触时间颇短也是重要的。由于铍病是全身性疾病，其表现可能包括除呼吸系统以外的其它系统，慢性铍病诊断标准见表2。

表2. 铍病诊断标准

1. 根据可靠的流行病学史而确定的铍接触史
2. 下呼吸道的客观指征以及与铍病相符的临床病程
3. 胸部X线呈间质性纤维化所见
4. 肺功能生理学检查呈限制性或阻塞性障碍伴有一氧化碳弥散量减少
5. 肺组织和/或淋巴结检查符合铍病病理学所见
6. 肺组织或胸部淋巴结或其它组织(如肝)中测出铍

上述6条标准中必须具备4条,而且第1条或第5、6条两者中必须具备1项,该内容是必不可少的,因为没有这些就不能被证明接触铍,并且铍病组织学所见在其他疾病(如结节病)时也能见到。确定铍接触史可能是困难的,特别是假如接触时间短暂,时间间隔长而忘记。用测定尿铍含量可能获得曾接触过铍的依据,接触后约20年尿中还可能出现铍。相反地,可能很多铍病病例尿中未测出铍,因此尿中测出铍仅表明曾接触铍,不能表明铍病,而尿中未测出铍,并不意味着无铍病。作为诊断的某些临床症状体征如气急、咳嗽及呼吸道疾病的其它症状,在作出诊断时必须具有胸部X线改变,虽然这些改变不是特异性的,而且有的病例其胸部X线正常。

慢性铍病几乎常伴有肺功能减退,组织中存在铍在诊断时也是重要的,虽然并不是必需的。组织中铍常用化学法测定:最好的方法之一是羰基色素荧光法,在铍病常可能发现组织铍含量超过0.02微克/克组织(肺或胸部淋巴结),而正常人或结节病者则否。

慢性铍病的诊断标准是十分严格的,且必需对病人谨慎地综

合性评价。假如职业史是充分可靠的，则不需活检的方法即可作出诊断。结节病最易与之混淆，可用Kveim试验、组织含铍及职业史加以鉴别。

四、铍病和恶性肿瘤

铍化合物对大鼠、猴和家兔致癌，诱发骨瘤。ManCUSO研究认为铍作业工人肺癌增加，尤其是曾患过急性肺炎者。铍病登记处也报告铍病患者的肺癌发生率高于予期值。虽然作为肯定统计学的结论仍很有限。

五、治疗

铍病者停止接触铍是必需的。铍厂作业工人中的长期研究表明降低空气中铍浓度至容许浓度以下可以改善肺部病变的放射学和生理学的表现。因此，限制接触是治疗必需的。

六、控制接触的防护措施

美国原子能委员会专门会议制定工作场所空气中8小时平均允许浓度为不超过 $2 \mu\text{g Be}/\text{m}^3$ ，任何瞬间值不超过 $5 \mu\text{g Be}/\text{m}^3$ 。这些推荐值为美国现采用的标准。这些控制标准适用于所有工作场所，包括铍及其化合物或合金的生产、包装、重新包装、贮存、应用或运输。（要求对应用铍工作场所作业工人精确测定其接触量）。监督执行部门是职业安全卫生管理局（OSHA）。空气采样或用工人呼吸带个人采样器，或用作业场所全面空气采样，再计算空气中8小时工作日加权铍浓度。目前的工业卫生和工程技术措施能十分容易地达到这些允许接触量。虽然铍接触标准订于1949年，但直到最近这些规定才被实行。大多数迹象表明假如符合现行铍标准，出现铍病的机会显著降低，甚至消失。复习全部有关资料，

美国职业安全与卫生研究所 (NIOSH) 职业健康工作部
1975 年推荐 8 小时工作日平均铍接触允许浓度自 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 降为
 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，该推荐标准还未被批准。

七、医学监护和安全措施

采取控制措施以降低空气铍浓度至允许浓度以下是任何方式应用铍工人的卫生保健措施的第一步。此外，铍厂中全部人员——工人、办公室人员以及管理人员都必须定期医学检查。目前推荐方法是每年检查一次包括 (1) 医学史询问特别是呼吸道方面 (2) 胸部 X 线片 (3) 测肺活量及第 1 秒时间肺活量 (FEV₁)。此外每三年必须检查一次肺气体交换，例如 CO 弥散量或动脉血气。这些测验中若发现任何异常，则需要进行更广泛的医学检查。

已证明该方法在检查空气含铍浓度高的铍生产厂的铍接触对象，查出早期铍病是有价值的。追踪观察约 3—6 年，发现当工程措施已将空气含铍浓度降至允许标准以下时，早期肺功能异常工人中显示有所改善。这些现象表明该卫生监护方法对查明万一发生的铍病是足够灵敏的，并且意味着是预防铍病中首要的控制措施的辅助措施。

八、铍病登记处和目前铍病情况

医学职业前辈 Harriet Hardy 的努力，且认识到铍为铍病的病因，美国于 1952 年成立铍病登记处。该登记处的目的是搜集铍病的临床和流行病学资料。自 1960 年以后，慢性铍病每年继续平均报告 10—12 例。其中约一半病例系在 1950 年以前接触的。1950 年以前接触的病例很少符合这些推荐标准，因工作场所铍最大容许浓度的推荐标准是在 1949 年制订的。不久前的某些接触及目前的接触来源均可能是电子、计算机和宇航工业。

[杨 敏节译自 Maxcy-Rosenau Public Health
and Preventive Medicine, Eleventh Ed.
Appleton-Century-Croft/New York, 1930,
pp 662-667]

铍病控制标准的由来

(Merril Eisenbud)

1947年9月在纽约Saranac Lake举行的座谈会上第一次全面地讨论了铍病；当时美国已报道了慢性病例总数40例，包括死亡7例以上，急性病例约500例，死亡约12例。

Saranac座谈会在铍病历史的两个重要方面是个转折点：

- (1) 第一次在学术性会议上报告了该病的复杂性，
- (2) 对空气和组织样品已发现了某些最新的化学分析方法，使能在现场和实验室开始进行定量研究。

Saranac座谈会的重要性还在于在该会议后，由新成立的原子能委员会接着马上开始集中于现场和实验室的研究。现场研究主要由纽约的以后属原子能委员会的卫生与安全实验室工作人员承担。Leonard Goldwater博士，接着是哥伦比亚大学公共卫生学院支持AEC发起的在俄亥俄州和宾夕文尼亚州（该两处有三个铍生产厂）进行的病例追踪计划；Rochester大学在AEC所倡议的动物研究中也起了重要作用，以后继续发展分析方法，并成为临床研究中心。AEC的研究很快地集中在俄亥俄州的两个厂完成得最好，一个是Lorain市的Brush铍公司所在地，一个是以前的Clifton公司的Painesville；此外还有荧光灯厂的资料及位于宾夕文尼亚州的最大的铍生产厂的资料也被应用。

AEC开始现场研究时认为铍生产工人中仅出现急性铍病形

式，1947年年底才出现慢性铍病，但俄亥俄州的慢性铍病与已被报道的大量的急性病例相比，仍然是少的。相反地在荧光灯制造厂的作业工人中未见发生致命的急性化学性肺炎，其慢性病例的流行病学所见如Sterner和Eisenbud (1951)所述。

急性铍病的研究

开始几个星期的现场研究，发现急性呼吸道反应，发生在接触氧化铍和氢氧化铍以及酸性铍盐如硫酸铍、氟化铍及氯化铍者，但是出现了资料的不一致性：Lorain的Brush铍公司工人接触高浓度Beo，未出现急性铍病，而许多急性铍病发生在Painesville的Clifton公司的接触Beo工人，两个公司均生产高纯氧化铍，初始时它们的性质无明显的不同。调查美国应用氧化铍工人中所报告的急性病例，除1例外，全部急性病例都曾接触过Clifton公司生产的Beo，该例外的1例系发生在制造电子元件的实验室内，其Beo通常购自Brush公司，可是出现了一例急性病例死亡病例，该公司的工业卫生工作者检查了采购记录，发现在发生急性病例期间，曾短时间采用过Clifton的氧化铍。进一步比较两种氧化铍的性质，揭示出Clifton氧化铍的比表面积大于Brush的产品，测知是由于Clifton的Beo系在较低温度制得，颗粒直径较小，比表面积较大，化学上反应较强而具有较大毒性。进一步的研究表明1540°C以上制得的Beo未出现急性毒性。该发现也有助于阐明实验室中的一个谜，Rochester大学研究工作者曾报告Beo不引起大鼠急性中毒，其所采用的是Brush产品，随后大鼠接触Clifton的Beo (Hall, 1950)发生化学性肺炎。美国自1948年以来不再生产

“低温燃烧”氧化铍。

和工人及管理人员谈话积累的资料，提供的迹象即肺炎病例常与大量的意外接触有关，也为详细的病例的历史所支持，我们进行工厂调查过程中偶然地证实，当一次熔炼炉室内试验时，突然大量逸出一阵不均匀的由氧化铍、钼和镁组成的烟气，在该短期内采集空气样品，使可能推测该室内正在接触的8名工人的接触浓度，3天内有3名工人出现呼吸系统症状，其中一个发展为肺炎。瞬间高浓度接触的重要性使认识到必需制订两个允许限值（TLVs），因为以日加权平均限值，不足以保护短时瞬时间接触可能引起的急性铍病。因为认为硫酸铍是剧毒的铍盐之一，特别注意长期接触硫酸铍工人的病史，但他们无任何呼吸系统疾病史，这些工人从事作业于良好的稳定的工作条件，根据我们的测定，空气浓度未超过 $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而我们所研究的病例接触浓度都大于 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，因此决定为了控制急性铍病，建议TLV $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 作为接触的最大容许峰值，必须指出这是作为最大峰值，而不是允许平均浓度。

“磷型”病例

迟至1947年以前一直未了解慢性铍病已在俄亥俄的工厂中发生，迅速累积的依据证实工人在Lorain厂附近的居民两者中均出现病例，1例在1944年出现症状，1946年死亡，诊断为Beck氏肉瘤，后内科医师回顾了该病例历史，1947年改变诊断为铍肺，并且学习了国内其它部门关于该病的知识，AEC会同地方部门医师详细讨论了这些病例，至1948年7月已知在以往工人中曾有5例慢性铍病，无职业接触史的附近居民中至

少有8例。Brush 铍公司创始，与 Charles, Porterfield 博士商议，决定对 Lorain 居民作X线检查，大群的X线检查在 Thomas Mancuso 博士指导下进行，6,000名以上的Lorain 居民作了X线检查，另外诊断了3例铍肺，已知鳞型病例上升为11例。

1948年1月开始在Lorain厂周围进行空气采样，第一次监测用流动采样装置以测得工厂正常生产条件下风向大气中铍浓度，发现在距烟囱0.25哩时铍浓度为 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，距5哩时降至 $0.003 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。在工厂正常生产10周期间内，于该厂周围设立几个固定监测站采集空气样品，4个监测站设在工厂周围700呎处，第5个监测站设在距厂7000呎处作对照。10周采样结果表明接触铍是出人意外地低，由于没有先例使相信如此低的铍浓度能够造成严重的肺部疾患，我们的意见是重新构成过去条件时可能会出现明显的较高浓度，为此，进行该厂生产历史的研究，以估测过去几年内可能出现浓度，其浓度变化可能由于其下几要素所致：(1) 铍生产量 (2) 车间空气通风净化方法的变化 (3) 生产过程中的其它变化。Lorain 厂是在1941年开始生产，经产品记录发现，7年期间生产量没有大的变化，战前年代高峰时产量比当时测定时不超过2倍。在研究期间，烟囱排出主要是高于街道水平面的185呎烟囱及一些高约33呎的屋顶烟囱。由于33呎排放源的形状远大于185呎排放源，显然地病例发生最多的即紧接工厂周围大气污染增加是屋顶（约33呎）烟囱的排放，而不是从185呎烟囱。1944年以前测得屋顶排放总量为5,000g/天，185呎烟囱为1700g/天，1948年初屋顶排放量降至1200g/天，185呎烟囱排放量为2300g/天，以该资料为基础，结论认为过去的浓度更高，但与10周空气采样期间测得的浓度相比，其系数不大于5。

1948年末共诊断非职业性病例 11 例，其居住地区列于表 1。

表 1. 1948 年磷型病例的分布

与工厂的距离(哩)	病 例 数
0 — 1/4	5
1/4 — 1/2	3
1/2 — 3/4	2
3/4 — 1	0
1 — 1 1/2	0
1 1/2 — 2	1
> 2	0

下一步是重新调查 11 例病例的 7 年接触史，访问存活者及其家属，了解到其中 10 例均居住于距厂 0.75 哩之内，且他们家人中无 1 人曾在该厂工作过，第 11 例住于距厂约 1.75 哩，其丈夫曾在该厂工作 3 个月，工作期间每天带工作服回家，由他妻子洗濯，模拟家庭洗濯方法的接触，取该厂工人 100 套工作服，采集空气样品，当时尚未用现代的机口洗濯，而是振荡衣服，手搓洗，晾干，再拍打，然后折叠，发现工人妻子的平均接触量大于紧邻工厂居住的居民空气污染的联系量。由此结论，居住在 0.75 哩内的 10 例系由空气污染所致，而居住离厂 1.75 哩的病例，则由于洗濯污染工作服。根据这个假设，估测距厂 0.75 哩处人群的平均接触浓度变得重要了。因为它能作为制订大气质量标准的依据。

整个工厂生产期间的风向及风速资料取自邻近海岸警卫站是合用的。我们研究开始时就装备测量垂直温度变化曲线。采集样品期间估测了 33 呎和 185 呎烟囱的排放量，发现所观察到的浓度与予期的扩散理论相一致，这就使可能生距烟囱 7000 呎的监测点与距烟囱 700 呎内三个监测点之间内推。用该方法在 10 周试验期间内测得距离 0.75 哩的平均镍浓度范围为 0.004 及 0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 之间。结论认为 0.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 为该试验期间 0.75 哩平均浓度的符合要求的近似值。当考虑到以往生产量较大，从 33 呎水平排放镍可能大大增加，估计过去空气中镍浓度较高，粗略的系数为 10。根据这个理由，结论认为引起镍病的最低接触浓度可能是大于 0.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，小于 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。鉴于工厂的生产历史，系数为 10 是合理的，系数为 100 是不可能的，因为那样的话，排放至大气中的镍量就大大超过镍的产量。

根据这些研究结果，推荐大气中镍的浓度维持在 0.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下。该推荐标准被制订规章部门广泛采用，目前也为美国环境保护部门采纳作为空气质量标准，它是约 25 年来先于其它的一个大气质量标准。

职业性容许限值 (TLV)

直到 1948 年年中为止在 Brush 公司工人中发现 1 例慢性镍病，但已知急性镍病发病率高的 Painesville 工厂中未报道出现慢性病例^{*}。已知多数急性镍病病例多发生于马省荧光灯厂，但缺乏合用的空气分析资料。（※原作者注：本文写作时约在 Painesville 厂关闭后 30 年，未曾见发生 1 例慢性镍病，最近熟悉该厂的内科医生，透露可能发生 1 例，但缺乏详细情况）。

在1961年评论制订控制性铍病标准时，我叙述了1949年时进退两难的情况如下：

“无论是那时还是今天都缺乏实质性的环境与职业性铍肺相关的资料，并且出现的情况是令人费解的。Lorain 厂邻近地区人群，接触的严重程度与慢性铍病发病率之间的关系是明确的，即居住距工厂近的居民慢性铍病发病率高于距工厂远的居民，且超出一定距离以外者则未发生病例；可是在厂内，接触浓度明显较高的人群，发病率却较低，并且奇怪的是，这些病例中有些是半职业性接触，包括秘书和一些偶然接触铍者。”

以后 Willard Machle 在欧光灯厂进行铍的研究，可惜资料未发表保存下来。由于缺乏制订 TLV 的流行病学基础，1948年末与他商量，我们决定假设铍的毒性与某些重金属如砷、铅和汞一样。可是重金属的原子量约为200，而铍原子量为9，TLV 值将比重金属降低系数约为20，当时重金属的 TLVs 约 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，若按此比例按相同的质量浓度，铍的 TLV 应该是 $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 左右，可是，由于铍肺的严重性和明显的不可逆性，提醒需要另外考虑安全系数，故我们决定暂时推荐 TLV 为 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

討 論

以上研究总共约2年。该三个推荐标准于1949年末为AEC采纳，作为暂时使用。召集了AEC顾问委员会顾问评议该推荐标准所依据的推理，支持该推荐标准，但认为这些推荐标准在6个月末时应该撤销和重新评价。六个月后，重新评价了全部可用的资料，在这个基础上，暂行标准延长至1年。该顾问委员会几