

冶金防护译丛

(15)

湖南冶金防护研究所

1982·11

目 录

安大略铀矿矿工中原发性肺癌的流行病学	1
无机金屑盐诱致人及叙利亚地鼠细胞株的姐妹染色单体交换和染色体畸变	9
镍所诱发的姊妹染色单体交换	10
金屑尘肺	23
氟化物作业停止后的影响	29
Varanasi附近某地区的氟中毒流行情况	35
牙齦氟中毒的分类	40
死亡冶炼工人的肺、肝及肾组织中的砷与硒	42
电浮选处理工业废液	45

安大略铀矿矿工中肺癌的流行病学

(Chovil, A, et al)

本文复习了北安大略铀矿矿工中肺癌的流行病学。该矿矿工暴露累积剂量相当低，且仅有短期接触。根据其“流行”发展趋势表明为“急性”的及为“慢性”的。在短期和较长期的潜伏期之间显示出明显的差别。在所有剂量水平时都显示了剂量—反应作用。肿瘤类型的分析认为两种主要类型之间可能存在不同的剂量—反应关系。论述了接触的地理位置与最终死亡时居住地的关系。

关于接触氡衰变产物的铀矿工发生肺癌的危险因素中仍存留许多问题未能答复。大多数研究都是关于大剂量接触，用工作水平同来估计累积剂量则属于重度接触。曾经着重强调分析死亡登记资料，以便制订安全允许值限值。组织学类型调查难以阐明，部分原因是由于难以分类。在安大略存在着独特的情况，该处工人在相当短时间内广泛接触显著的辐射水平，而累积剂量则大大低于科罗拉多及别处的报告。大部分病例曾经安大略工人赔偿委员会研究，具备准确诊断。

本文依据“流行”的特征、某些危险因素及肿瘤组织学进行详述。本资料的性质不涉及有关阈值问题。

历史：铀矿开始于1954年安大略省的两个区域 Elliot 湖及

Bancroft 开采。发展迅速，最高峰时有15个以上的矿山开采，作业工人超过11,000人。Bancroft 于1964年完全停产，Elliot 湖于1965年作业工人降至1,351人。在高峰的几年所有矿山几乎都暴露于辐射中，直到1968年5个保留下来的矿山，有两个矿山仍持续高剂量照射，虽然那时真正处于危险的矿工为数甚少，这两个采矿不同，Elliot 湖矿化作用具有高含铀量，以及在这些矿中主要危险是矽肺；但 Bancroft 则否。

铀矿工中死亡的研究1970年由安大略卫生部推动。在安大略要求所有硬岩石矿工都进行健康登记，因之可能掌握该省某铀矿井下接触1个月以上的每个矿工的名单，并采用计算机与加拿大统计局死亡登记处复核验证，该工作是及时的，且以后为 James Ham 教授为首的及安大略政府委任的矿工卫生安全皇家委员会评论。Hewitt 从该研究资料的统计评论中证实了癌症危险性和辐射暴露累积剂量工作水平月之间的关系，他未能确定阈值，但曾表明假如存在阈值，则不能大于0.1个工作水平月。截至1978年为止的最近死亡登记调查及结合确定影响作用的辐射暴露的进一步研究正在进行中。

方法和材料

根据有关的医学知识发展的标准诊断为职业病的工人，安大略工人赔偿委员会 (WCBC) 可以补偿。第一个领取补偿金的矿工是在1970年，1974年调查的根据死亡登记诊断为原发性肺癌的新病例，以及其它某些可能的病例，由 WCBC 追踪确定诊断及提出要求权利。从1970年起曾报告某些其它病例及要求确诊及调查。直到1974年的资料，有理由认为是完全的，以后几年中似乎并未报告全部病例，可能由于 (1) 有些矿工已调离，虽然已经公布，可能仍不了解他们可以有利权；(2) 矿工暴露低。

水平，可能未达到值得提出要求。

病例：从UICBO的记录，作者能够确定154名工人有铀接触史及可能诊断为肺癌，19个病例被排除，因缺乏真正的井下接触史或原发性肺癌的诊断，其余的135例病例，或由于组织学记录证实，或有非常具有说服力的临床依据（124例），或根据死亡登记的诊断（11例），追踪死亡登记诊断原发性肺癌的57例，除1例外全部由临床记录证实，由此证明了死亡登记诊断的准确性。细分采矿的历史，包括作业工龄、地县以及工作水平月（WLM）为表示的辐射暴露总剂量，全部对象都由安大略劳动部矿山工程局提供的资料。曾对这些资料提出疑问，特别是早年的资料，但似乎还未发生重大的差异或错误。

危险人群：危险人群可认为即名单中确定的铀矿工队列，尚未获得该组的全部资料，但Howitt研究时按年令、登记年份和接触资料，随机取出1%样本。认为该样本能够代表限于比较目的的全部队列。由于1962年以后开始作业的矿工中无确诊病例，以及由于这个日期也代表矿山作业的分界线，因此样本仅限于在1962年或1962年以前开始作业的134名矿工。

结果

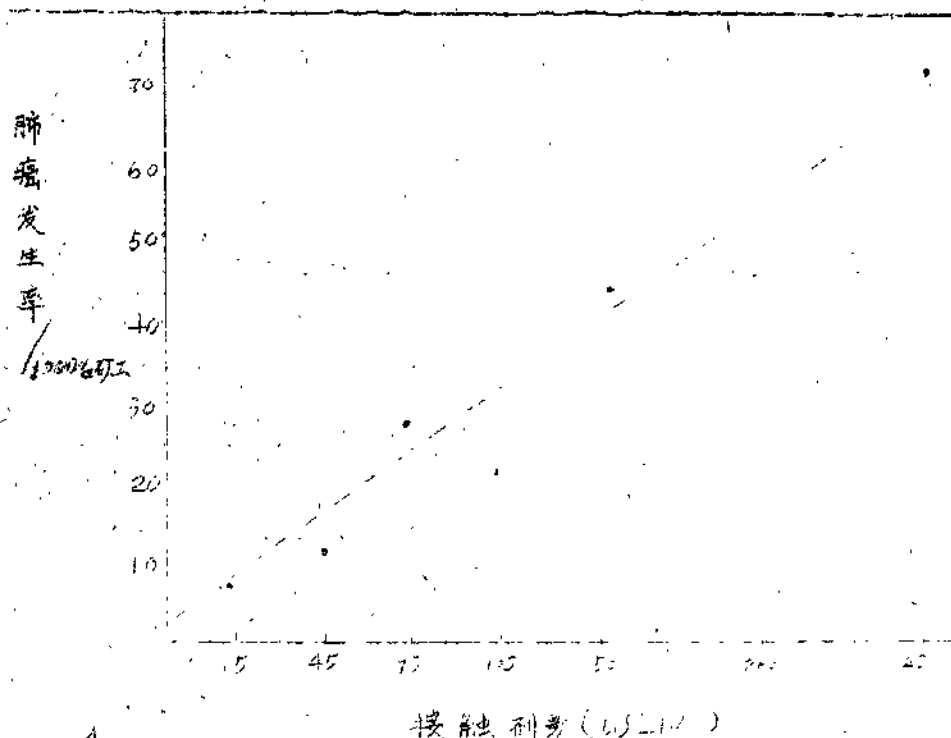
对象按死亡（或存活首诊断）的年份的分布见图2（略）。显示了每五年间隔的“预期”死亡值的估计。采用安大略地区年令别和年份别五年平均专率（除最后的阶段系采用1976年率）的改良生命表法计算这些估计。假定年令分配类似1%样本，并依全部死因调查每一间隔时间人群多少。这个估计认为1974年以后报告的病例有相当的漏报，依赖于真实漏报的范围，可能其流行高峰已经过去而处于下降。

对象及1%样本队列可以分入不同接触剂量组，在1%样本

中的数字太少而不能求得这些分组的年龄别“预期”率或SMR。但可得利用1%样本作为基本人群代表的二十年期间的粗率。回顾样本的分组中年令的分布后，未能提出任何大的不同。发病率情况见表1及图1。在发病率及直到接触剂之前具有明显的线性关系。最小二乘法回归式得出相关系数为0.95。

表1 不同接触剂时肺癌病例数及样本人群

	接触工作水平月 (WLM)					
	0-30	31-60	61-90	91-120	121-180	181+
病例	38	23	20	12	21	21
样本人群	88	23	8	7	5	3
病例/ 1000名1960 ~1980接触人群	4.3	10	25	17.1	42	70



对象可以分为(1)来自Bancroft或Elliot湖的于1965年以前停止接触者(2)目前在Elliot湖继续接触者,如果除外了1965年前诊断的病例,这些组可以互相比较。两组病例按潜伏期(定义是从首次接触到发病之间的时间)比较列于图4(墓)。潜伏期的最简单的概念缺乏关于当在不同程度及不同期限的接触中,确实存在诱发肿瘤的过程。因对象可在不同时间进入接触,较诸真实的年代学发展,潜伏期可能是在比较各分组间流行情况的更好的度量。图4提示第二组的病例在流行病学包括潜伏期及存活比例方面不同于第一组,第二组的年龄略小于第一组,但未能于潜伏期与首次接触年龄或剂量之间发现任何相关。

据资料可以认为短潜伏期是可能的。1960-1964年间12名病例死于原发性肺癌,根据队列样本计算的同期预期值为4.6,该组潜伏期中位数为5年,看来在某些条件下如此短的潜伏期是可能的。

肿瘤类型——91例具有组织学资料,显然地各病理学家的判断不尽一致,然而,可将肿瘤类型分为三组:(1)燕麦细胞间变型小细胞未分化型;(2)鳞癌,大细胞分化不良型,及(3)腺癌。肿瘤类型的分布在连续接触者及仅有短期接触史者之间表现有所不同,见表2。(如限于接触剂量超过60 WLM者,其可比性更大,第一组的A/B变为2,而第二组不变)。表3列云不同接触水平时每类肿瘤的粗发生率,表明每类肿瘤均有明显的剂量反应关系,但水平有所不同。

表2 短期或持续接触组不同组织学类型肿瘤的比例

	肿 瘤 类 型			
	A	B	C	A/B比
第一组	31(10)	21(8)	5(2)	1.5(2)
第二组	16(16)	16(16)	2(1)	1(1)

表3 各接触组A类及B类肿瘤发生率(采用样本人群的率)

	接 触 剂 量: WLM			
	0-30	31-60	61-120	121+
A类肿瘤				
例数	6	9	11	21
率	0.68	3.2	7.3	26.3
B类肿瘤				
例数	6	7	12	12
率	0.68	3.0	8	15.0

死亡地类——已知加拿大矿工的流动性很大，补入Bancroft及Elliott湖的新工人大部分都是曾在安大略其它地类(主要是金矿)或加拿大国内其它地类作业史的熟练矿工。患者死亡时居住地类的分析，符合关于在安大略金矿地区居住的矿工的死亡率高于预期值的见解。这可能正确地反映了在其它地类的接触水平。仅有42%的矿工在其死亡时仍居住在该矿区。13%回到了安

大暑金矿区。21%离开了安大略省。

吸烟——仅在64份档案中记载了吸烟史。没有矿工原于非吸烟者。7名列为戒烟者，57名列为例吸烟者。当时安大暑北部男性中吸烟者比率极高。直到1975年以前，在铀矿井下吸烟是许可的。为流行病学方面的实际目的，最好把吸烟看作是一个普遍共存的危险因素，并认为是从事辐射对吸烟与工作用的研究（这对于许多其它职业的研究也同样适用）。

讨论：

本文中认为大多数矿工具有从吸烟导致肺癌的某些潜在危险性，某些具有在其它省的铀矿作业史，许多人可能已主安大暑某些其它硬岩层矿区接受了低水平（估计每年少于1WLM）的辐射。由于并非报道了全部病例，而且对所有接触人群的最长追踪时间仅为24年，故资料是不完全的。虽然较早已提到辐射资料的准确性问题，尽管由于这些因素而使本底资料受到影响，可能引起对研究中单个原因作用的忽视，而某些变化是肯定的。

虽然不到一半的病例超过了“预期值”显示了高度明显的剂量—反应，医生及所报道病例中的工人的促动因素，可能对资料造成偏性，而病例包括最大剂量的很可能伴随辐射的病例，可能说明比预计更为肯定的剂量—反应。对象被分为短期接触及继续长期接触组时，在潜伏期和存活情况及不同肿瘤类型的比例方面，有着同样明显的不同。同样存在着某些提示，虽然鳞癌及燕麦细胞癌类型都显示剂量—反应关系，而在反应程度上有着明显的不同。这些发现看来是支持捷克King的关于剂量率及接触期限都与总累计剂量同样重要的报道。

通常（特别在法医学目的方面）认为某些工人的肿瘤是辐射所致的，而在另些人中是自发的。这两类对近来关于突变致癌的

理论及促癌和联合致癌作用过程的理论不甚符合的。看来更为可能的是联合致癌反应的整个谱象被看作辐射作用于最小到最大剂量范围之间。此类和其余剂量水平上显示出明显的剂量—反应关系是符合的。

已被理论化了的是肺癌的不同组织学类型起自不同基础的细胞系。值得注意的是在铀矿工中所发现的细胞类型的比例，明显不同于作者在镍冶炼厂工人中的所见：43例中有39例鳞癌，2例燕麦细胞癌，2例腺癌。资料提示短期接触与长期持续接触具有某些不同的潜伏期的肿瘤比较，在组织学类型的比例上可能有所不同。

可以假设辐射可在不同途径影响不同基础的细胞，而促癌物与诱癌（引癌）物之间的区别是相当模糊的，解释也是不明确的。认为辐射可能主要作为一个诱癌（引癌）物，在相对较短的时间里引起燕麦细胞等肿瘤，而对主要由吸烟所引起的鳞癌，更可能为一促癌物。此促癌作用可以缩短由于吸烟致癌的一般潜伏期。此种模式看来是符合于大多数有关肿瘤类型及潜伏期方面所见到的区别。同样也符合一部分由于自然环境中存在天然辐射所致的“自发性”致癌。另外一个假设认为持续性小剂量辐射对已经处于恶性影响下而有明显长潜伏期的细胞，特别具有致死作用，看来更为受到支持。

[JOM, 23(6):417-421, 1981.]

杨敏译 翟政光校]

无机金属盐诱致人及叙利亚地鼠细胞株的姐妹染色单体交换和染色体畸变

(I. L. Laviamendy, et al)

提要:

测定了几种无机金属盐所致姐妹染色单体交换 (SCE) 及染色体畸变。砷、镍及铍盐在较高浓度时有效地引起叙利亚地鼠细胞的转形变异, 导致地鼠胚胎细胞 (HEC) 及人淋巴细胞 (HLC) 的 SCE 及染色体畸变, 而无转形变异的化合物锡酸钠则否。正常的人和地鼠细胞诱导 SCE 具有相同的敏感性; 非中毒浓度的亚砷酸钠、硫酸铍和硫酸镍引起比对照值增高 8-10 SCE/细胞。亚砷酸钠 (三价砷) 及砷酸钠 (五价砷) 可致 SCE 增加, 但前者在较低浓度时即显示作用。两种砷酸盐在人全血中诱致 SCE 的作用, 比在纯化淋巴细胞培养物中为小。亚砷酸钠、砷酸钠、硫酸镍及硫酸铍也引起主要是染色单体畸变的损害。叙利亚地鼠中随着剂量诱致 SCE 明显增加, 所有四种金属均产生 16-21% 细胞畸变。人淋巴细胞经亚砷酸钠和砷酸钠作用后, 分别有 34% 及 30% 细胞的染色体受损, 而硫酸铍或硫酸镍则使约 10% 细胞受损。金属所致 SCE 及染色体畸变再一次强调细胞学检定的敏感性及其在测定由致癌物所致遗传损害中的重要性。

导言

已知某些无机和有机金属化合物为致癌物。叙利亚地鼠胚胎细胞 (HEC) 直接暴露于镍、钨、镉、铬和砷的无机盐可致形态学变异；铁、钛、锡、锌、铝盐及无定形硫化镍则否。镍、钨、铬酸盐及镉四种金属当在动物宿主间介的离体检定时，也有被地引起转形变异。这些金属除镉外，流行病学表明其对人的致癌性是明显的。

染色体畸变及特异的 SCE 诱导对测定遗传损害都是敏感的检定方法。某些研究曾证实 SCE 检定方法对测定环境有害物所致遗传损伤是适用的。大多数致癌物增加姐妹染色单体交换率，诱导 SCE 及致突变或转形变异之间的阳性线性相关支持这样一个概念，即 SCE 诱导对致突变作用及致癌作用是有效的指标。

本研究中，测定了某些曾作过对地鼠胚胎细胞 (HEC) 中转形变异检验的无机金属盐所致的 SCE 率和染色体畸变率。在正常的 HEC 和人淋巴细胞培养中，只有那些能在 HEC 中产生形态学转形变异的金属，才引起 SCE 和染色体畸变增加。

结果：

引起 HEC 转形变异的非中毒浓度的无机金属盐，在人淋巴细胞及 HEC 中增加 SCE 率及染色体畸变率。这些金属在人和地鼠细胞中导致类似的 SCE 率，其增加程度都取决于剂量。人和地鼠细胞对照样品中 SCE 的范围分别为 5-18 及 7-20/细胞。用有效增加 SCE 率的浓度的金属，处理培养的人和地鼠细胞，SCE 范围是 10-35/细胞。在人纯化淋巴细胞培养中最有效的是亚砷酸钠，用 0.1 及 0.25 微克/毫升培养物处理时，SCE 值分别由对照时的 11.30 ± 0.60 提高到 19.20 ± 0.64 及 20.60 ± 1.32

(表I)。较高浓度的砷酸钠、硫酸铍及硫酸镍，相类似地增加 SCE 率，但浓度要求增高 10—100 倍(表I)。

以亚砷酸钠 ($0.1 \mu\text{g}/\text{毫升}$ 介质) 及砷酸钠 ($1 \mu\text{g}/\text{毫升}$ 介质) 与对照比较，使人在血培养物由 $215 \pm 1.5 \text{ SCE}/\text{计印细胞}$ 分别提高到 14.0 ± 1.16 和 $13.15 \pm 1.23 \text{ SCE}/\text{细胞}$ (表I)。镍酸钠在

表I 无机金属盐在人体纯外周淋巴细胞培养物中所致 SCE 率*

处 理	M ($\mu\text{g}/\text{毫升}$)	SCE/每中期相 $\pm \text{SE}^a$
Brd Urd	—	1130 ± 0.60
NaAsO ₂	$7.7 \times 10^{-7} (0.1)$	19.20 ± 0.84
	$1.9 \times 10^{-6} (0.25)$	20.60 ± 1.32
Na ₂ HAsO ₄ ·7H ₂ O	$1.6 \times 10^{-5} (5.0)$	14.40 ± 1.59
	$3.2 \times 10^{-5} (10.0)$	18.45 ± 1.48
BeSO ₄ ·4H ₂ O	$5.6 \times 10^{-6} (1.0)$	17.75 ± 1.10
	$1.41 \times 10^{-5} (2.5)$	18.15 ± 1.73
	$2.82 \times 10^{-5} (5.0)$	20.70 ± 1.01
NiSO ₄ ·6H ₂ O	$9.5 \times 10^{-6} (2.5)$	17.20 ± 0.90
	$1.9 \times 10^{-5} (5.0)$	18.95 ± 1.52

* 开始培养后一天，细胞用无机金属盐处理，然后立即用

~~Brd Urd~~再培养48小时。

每中期相计数30个中期相。

表II 无机金原盐在人全血培养物中所致SCE率*

处 理	M (微克/毫升)	SCE/中期相 $\pm$ SE ^a
BrdUrd	—	9.15 $\pm$ 0.59
Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1.52 $\times 10^{-5}$ (5.0)	9.85 $\pm$ 0.94
NaAsO ₂	7.7 $\times 10^{-7}$ (0.1)	14.00 $\pm$ 1.16
Na ₂ HAsO ₄ ·7H ₂ O	3.2 $\times 10^{-6}$ (1.0)	13.15 $\pm$ 1.23

* 开始培养后一天, 细胞用无机金原盐处理, 然后用BrdUrd, 并在48小时后收获

a 至少测定30个中期相

这些培养物中不增加SCE率。无机金原盐除锡酸钠在任何浓度都不增加SCE率外, 也同样在HEC中引起SCE率升高, 约比对照增加8—10 SCE/细胞(表III)

在人及地鼠细胞中, 对增加SCE率最有效的浓度也引起染色体畸变的明显增加(表IV及表V)。金原主要导致染色单体畸变。由于测定了处理后第二次分裂中期相, 因此所观察到的某些染色体型畸变, 可能代表转换了的金原盐处理后第一周期中引起的染色单体型畸变。未处理的人和地鼠培养物中有1—2%细胞具有染色单体裂隙及断裂。亚砷酸钠处理后, 人淋巴细胞培养中34%细胞有染色体和染色单体畸变, 平均0.64 $\pm$ 0.1畸变/细胞。砷酸钠可致20%细胞受损, 而硫酸镍及硝酸镍各损伤10%细胞(表IV)。

表Ⅲ 叙利亚地鼠胚胎细胞中不同无机金属所致SCE率

处 理	M (微克/毫升)	SCE/每中期相 $\pm$ SE ^a
Brd Urd	—	11.55 $\pm$ 0.84
$\begin{matrix} \uparrow & & \uparrow \\ \text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^b \end{matrix}$	3.03×10^{-6} (1.0)	11.10 $\pm$ 0.76
	1.52×10^{-5} (5.0)	11.35 $\pm$ 0.86
	3.03×10^{-5} (10.0)	10.90 $\pm$ 0.96
NaAsO ₂	3.8×10^{-7} (0.05)	15.65 $\pm$ 1.23
	3.8×10^{-6} (0.5)	19.50 $\pm$ 1.42
	7.7×10^{-6} (1.0)	21.05 $\pm$ 0.98
Na ₂ HAsO ₄ ·H ₂ O	3.2×10^{-6} (1.0)	13.65 $\pm$ 1.08
	8×10^{-6} (2.5)	14.20 $\pm$ 0.74
	1.6×10^{-5} (5.0)	16.60 $\pm$ 0.99
	3.2×10^{-5} (10.0)	19.20 $\pm$ 1.25
BeSO ₄ ·4H ₂ O	5.6×10^{-6} (1.0)	16.75 $\pm$ 1.52
	1.41×10^{-5} (2.5)	18.40 $\pm$ 1.49
	2.82×10^{-5} (5.0)	20.50 $\pm$ 0.98
NiSO ₄ ·6H ₂ O	3.8×10^{-6} (1.0)	15.95 $\pm$ 0.92
	9.5×10^{-6} (2.5)	17.25 $\pm$ 1.44
	1.9×10^{-5} (5.0)	21.25 $\pm$ 1.13

米 接种后一天继续培养，用无机金属盐处理，然后用Brd Urd，并培养4小时，直至染色体固定。

(c) 至少测定30个中期相

(d) 浓度大于10.0微克/毫升时抑制细胞分裂

表IV 无机金尿盐对人纯化淋巴细胞所致染色体畸变*

处 理	M (微克/毫升)	畸变细胞 (细胞)	畸变细胞 (%)	染色体畸变(A)		染色体畸变(B)	环 形	细胞 缺失	总数 A+B	畸变数 每细胞±SE (平均数)
				刻痕	断裂	缺失				
—		3	1.50	3	—	—	—	—	3	0.01±0.01
Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	5.3×10 ⁻⁵ (10.0)	2	1.00	1	—	—	—	—	2	0.01±0.01
NaAsO ₂	7.7×10 ⁻⁶ (10.0)	49	34.03	25	55	—	—	6	93	0.64±0.10
Na ₂ HAsO ₄ ·7H ₂ O	3.2×10 ⁻⁵ (10.0)	40	20.00	10	26	1	4	5	54	0.26±0.04
FeSO ₄ ·4H ₂ O	2.82×10 ⁻⁵ (5.0)	19	9.50	2	11	1	1	2	20	0.10±0.02
NiSO ₄ ·6H ₂ O	1.9×10 ⁻⁵ (5.0)	14	11.20	3	5	—	—	3	14	0.07±0.02

* 开始培养细胞后1天用无机金尿盐处理。每样品至少测定200个中期相, NaAsO₂

及NiSO₄·6H₂O处理者分别测定144个和125个中期相

a 染色体交换, 双着丝点

表 V 无机金尿盐对叙利亚地鼠胚胎细胞所致染色体畸变

处 理	M (微克/毫升)	畸变细胞 (总数) (%)	畸变细胞 (%)	染色体畸变 (A)		染色体畸变 (B)		环 形	细微 缺失	总数 A+B	畸变数 / 每中期相 SCE (平均数)
				断裂	断裂 Exch	断裂	断裂 Exch				
—	—	3	1.50	2	1	—	—	—	—	3	0.01 ± 0.01
$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3.3×10^{-3} (10.0)	4	2.00	3	—	—	—	—	1	4	0.02 ± 0.01
NaAsO_2	7.7×10^{-6} (1.0)	42	21.00	13	18	8	—	—	8	52	0.27 ± 0.04
$\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	3.2×10^{-5} (100)	39	19.50	15	15	3	2	2.5	5	47	0.24 ± 0.04
$\text{BeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	2.82×10^{-5} (50)	38	19.00	16	14	3	—	1	2	42	0.21 ± 0.03
$\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1.9×10^{-5} (5.0)	33	16.50	10	14	1	—	2	3	32	0.16 ± 0.03

※ 细胞培养一天后, 用无机金尿盐处理, 处理后固定 24 小时, 并测定 200 个中期相/每样品

a 染色体交换; 双着丝点