

职业医学进展

第一卷

顾祖维 张胜年 王莹 邵静安 主编

人民卫生出版社

1-53

职业医学进展

第一卷

顾祖维 张胜年 主 编
王 莹 邵静安

编 委(按姓氏笔画为序)
王 莹 王簪兰 任财鸿 邵静安
张胜年 胡天锡 顾祖维

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

职业医学进展 第一卷 / 顾祖维等主编. —北京: 人民卫生出版社, 1998
ISBN 7-117-02954-4

I. 职… II. 顾… III. 职业病-研究 IV. R135

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 07310 号

职业医学进展

第一卷

顾祖维 等 主编

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

机械工业出版社京丰印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 12 印张 277 千字

1998 年 6 月第 1 版 1998 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00 001—3 000

ISBN 7-117-02954-4/R · 2955 定价: 16.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

全国从事职业医学工作的百余位专家教授合作的成果——《现代职业医学》于 1996 年出版后,深受广大同道和读者的欢迎,这对编著者是个极大的鼓舞。考虑到科学在前进,技术在发展,为了满足从事与职业医学有关的广大医务卫生和教学科研人员的迫切需要,上海市劳动卫生职业病防治研究所和上海市化工职业病防治研究所再次联合筹划《职业医学进展》的编写,邀请专家、教授就当前职业医学领域中理论和实践的热点问题,结合我国情况撰写《进展》。作者对所撰写的专题都掌握大量资料和富有实践经验。我们期望《职业医学进展》能连续不断地反映本学科的新观念、新理论、新技术、新方法和新进展,为促进我国职业医学的发展和保障职业人群的身心健康作出贡献。

由于职业医学涉及面广和篇幅有限,在本《进展》中无法包罗万象,我们希望读者通过阅读本《进展》能举一反三,洞察职业医学发展的趋势,探索解决问题新途径、手段,拓宽自己的工作领域并获得好成绩,达到开卷有益。

我们深深感谢作者及所在单位的领导对本《进展》给予的大力支持和合作。本书承蒙人民卫生出版社领导和编辑们的热情指导,在此谨致诚挚的谢意。因编者的水平有限,在选题和内容等方面,可能存在不当之处,敬请广大专家和读者批评指正。

《职业医学进展》编委会
1997 年春节于上海

目 录

职业医学的进展与展望	顾祖维	1
自由基与职业医学	王 莹	11
职业性损害与细胞凋亡	蒋学之 杨建明	22
职业肿瘤调查研究中的一些问题	刘玉堂	30
环境有害因素对机体衰老过程影响的研究进展	郭贵文 梁友信	37
职业性免疫损伤的现状与展望	乔赐彬	45
单个细胞凝胶电泳技术检测 DNA 损伤	庾旌生 庄志雄	51
外来化合物与 DNA-蛋白质交联物	庄志雄 雷毅雄	59
膜片钳技术在毒理学中的应用	姜允申	64
职业与生殖	王蓂兰 曲延蓉	69
职业有害因素致女性生殖的损害	刘卓宝	76
锰对雄(男)性生殖功能危害的研究进展	罗圣庆 李玉贵	82
职业与心血管病的流行病学研究	韩向午	87
职业紧张研究的现在与未来	余善法	94
职业精神卫生研究现状	陈 力	102
职业性哮喘的研究现况	刘镜愉	108
支气管肺泡灌洗治疗尘肺现状和展望	毛国根 张琪凤	114
职业性接触无机粉尘与气道阻塞性疾病的研究进展	王美琳 Banks DE	121
不锈钢电焊烟尘毒作用研究进展	胡宗连	127
肝脏 Kupffer 细胞功能与肝脏毒物毒性间的关系	常元勋	132
职业性肌肉骨骼疾患研究进展	杨 磊	137
苯中毒研究现状与展望	胡迪生	144
我国镍作业职业医学问题研究进展	刚葆琪	153
氯乙烯职业危害研究进展之一	王敬钦	161
氯乙烯职业危害研究进展之二	顾祖维	166
稀土的毒理学研究进展	郭新彪	174
工频电磁场的生物物理和剂量学研究进展	姚耿东	179
附录:近期职业医学及其相关的中文参考书目		185

职业医学的进展与展望

顾祖维

(上海市劳动卫生职业病防治研究所, 上海 200003)

随着科学技术和生产的迅猛发展,世界各国包括中国的职业医学都获得飞速进展。在本《职业医学进展》中由 20 多位专家教授对职业医学中的诸多热点问题作了深入讨论,本文拟从更广的角度考察本领域的进展并同时作一简要展望以供参考。现按以下分题加以叙述。

1 现代职业医学发展的特点

1.1 法制和规划的进一步健全

西方工业发达的国家对有毒化学物的管理和控制主要依靠立法与严格的执法。80 年代后期我国国务院颁发了《化学危险品安全管理条例》、《女职工劳动保护规定》、《中华人民共和国尘肺防治条例》等;卫生部会同其他部门颁发了《乡镇企业劳动卫生管理办法》、《职业病范围和职业病患者处理办法的规定》等,对促进我国职业医学工作的开展起着重要作用。由于全国职业病防治法尚未出台,至今我国已有 10 多个省市颁发了地方性职业病防治法规,例如《上海市职业病防治条例》、《广东省劳动卫生许可证发放管理办法》等,这虽然是权宜之计,但其作用不可低估,预计在全国各省市地方性法规形成后,全国性职业病防治的有关立法也会随之而水到渠成。规划是一定期限内的工作纲要,奋斗目标。目前根据国家“九五”经济发展规划,制订好各省、市职业医学的发展规划是当务之急,也是专业机构和学术团体的重任。

1.2 职业有害因素及其危害的变迁

当前我国预防尘肺、急性和慢性中毒仍然是重要的任务,但不再是唯一的任务。据预测,21 世纪是信息时代,是分子生物学时代。因此脑力劳动人口比例会增高,精神、心理紧张因素和工效学问题也会显得重要,室内空气质量和电磁场对人体的影响值得注意。据上海市调查,“大楼综合征”、“空调病”一类问题正在日益增多,不合格的移动式电话(大哥大)发射电磁波的危害受到重视。分子生物学的发展至今虽无重大的职业危害事故报道,但在西方经济发达的国家已制订相关实验室的严格的安全卫生管理条例,有的比放射性同位素应用还要严格。显然如果通过基因突变或其他改变而产生新的致病性菌株或病毒,其危害不可设想,而基因工程产品对人的安全性评价将是毒理学新的课题。当前我国还存在一些落后的工矿企业,职工还可受到急性中毒的威胁,但总的趋势是劳动条件在逐渐改善,慢性中毒发生率逐年下降,因此工业毒物低浓度长期作用的评价和预防显得重要了。

哮喘在世界各国的发病率和死亡率均有明显增长,主要可能致敏原在通风不良的室内增多,人在室内工作时间延长,环境污染物包括被动吸烟成为哮喘的加重因素。动物实验表明臭氧刺激支气管使过敏原容易透过支气管上皮细胞到达参与过敏反应的淋巴细胞及其他细胞。

与工作有关疾病多数是慢性疾病,造成劳动力损失,对职工生活质量影响很大,目前重点研究职业有害因素对心血管系统、肌肉骨骼系统和消化系统疾病发病的影响。其难点在于影响因素多,职业有害因素在发病中作用的比重不易确定。此外,现有的调查报告中一般对职业有害因素无定量评价的资料,这是有待改进的方面,只有提供了这部分资料,研究才能深入和提出有效的预防措施。

职业医学研究人类从事职业相关的医学理论和实践问题,服务于所有从事职业的个体和群体,除了产业工人外,职业医学服务的覆盖面随国家经济水平的提高和职业医学的发达程度而日益扩大。目前我国对公交系统司售人员、交通警察、电脑操作人员、医务人员、办公室人员已开始提供职业医学服务,今后对科研人员、教师、售货员、美发美容师等,可根据各地具体条件拓宽工作领域。

1.3 其他学科的理论与新技术的加速引进

过量自由基在疾病的发生中起重要作用,自由基医学理论引入职业医学对阐明职业中毒、矽肺等的发病机制和应用抗氧化系统包括抗氧化酶、抗氧化蛋白质、抗氧化剂治疗职业性病损提供了有效的手段。氧自由基及其衍生物的形成和随之而诱发脂质过氧化已在职业医学领域中得到广泛重视和研究。新一类细胞间气体信使分子和类神经递质 NO 和 CO 是近年来的发现,其合成、分布、分子生物学和在神经系统中作用已有大量研究。这些成果应用于研究职业医学,可为阐明神经毒性化学物的作用机制开创全新的领域。郑国庆等综述了上述信使分子在铅神经毒性机制方面的最新成果。国内学者已开始研究农药等对 NO 合成酶和 CO 合成酶的影响。

细胞凋亡是 90 年代重新受到重视的细胞的生命现象。国内学者纷纷撰写综述加以介绍(周红宁等 1996,陈铁河等 1996)。国外对细胞凋亡的基因调控过程作了大量研究,在职业有害因素对细胞凋亡的影响方面也有少量研究,主要偏重于形态学研究,观察凋亡小体形成在量方面的改变或根据凋亡细胞 DNA 在凝胶电泳上产生“梯型”DNA 降解的特征判断细胞凋亡的存在并作出定量评价。实验方法的建立并不难,而可能难在确定其评价标准,阐明其增高及减低的生物学意义和人体外周血淋巴细胞的正常细胞凋亡率究竟多大,均是迫切需要研究的问题。

分子生物学在职业医学中的应用已结出丰硕成果。癌基因蛋白作为监测职业肿瘤高危人群的指标介绍到国内后,曾晓非等对氯甲醚工人血清中 ras 癌基因产物 p21 蛋白进行了检测,观察到 2 人 p21 蛋白表达过度。贾定武等对 11 名焦炉工和 11 名沥青工染色体畸变和血清 p21 蛋白进行检测,发现接触组染色体畸变和血清 p21 蛋白水平均显著高于对照组,有 2 名沥青工人血清 p21 蛋白阳性。贾定武等报道了 p21 蛋白的 Western 印迹测定方法。韩松对快速斑点免疫结合的进展作了介绍。最近韦星、吴自荣等用免疫-PCR 检测橡胶行业 121 名工人血液中突变型 p53 蛋白,发现肿瘤高发工种的受检人群中有一定的阳性反应,而一般工种的人群中未发现阳性者。免疫-PCR 方法在检测抗原抗体的灵敏

度方面比 ELISA 高 10^5 倍(陈阜东等,1996)。

Brandt-Rauf(1992)对职业癌症发病过程中癌基因和癌基因蛋白的作用进行了综述。他指出 ras 癌基因及其 p21 蛋白和 neu 癌基因及其 p185 蛋白常被常见的职业性致癌物激活而呈现过度表达。将研究过的癌基因蛋白分为 5 类:①生长因子;②膜受体;③信号传导 G 蛋白;④蛋白激酶;⑤核蛋白,并分别对它们的作用作了阐述。他认为癌基因和癌基因蛋白作为接触职业性致癌物的工人分子流行病学监护的有用的生物标志物,而且指出癌基因活化和癌基因蛋白的结构及其功能的认识可导致癌症治疗和化学预防新途径的发现。但也有人认为癌基因蛋白的检测作为生物监测指标可能太晚了一点,对致癌物作用的监测终点似乎还应提早(Legator,1994)。

职业有害因素对癌基因的影响在动物实验和人群的观察在国内也已开展,如青石棉与苯并(a)芘联合诱发大鼠肺 Ki-ras 癌基因点突变(杨青等,1995),接触苯工人白细胞癌基因激活的研究(夏俊杰等,1994)。施玮等(1996)综述了环境诱变物通过影响癌基因和抑癌基因的表达而导致动脉粥样硬化的资料,解释了砷和氯乙烯同时引起血管肉瘤和动脉粥样硬化的机制。总之,掌握相关学科的新理论和新技术,将它们移植到职业医学领域的研究中,已为职业医学开拓了不少新的领域,其重要性已显示在我们面前。

1.4 职业医学与环境医学的相互渗透和融合

传统上劳动卫生与环境卫生是以厂内与厂外的卫生问题作为分界线。当今随着工作场所毒物浓度的下降,环境污染的加重,研究职业人群的健康必须考虑环境有害因素的联合作用。例如国外有些大城市大气的臭氧浓度已超过或接近车间空气中臭氧的接触限值。交通警察、办公室人员的职业医学问题与城市大气污染和室内环境污染直接有关,而吸烟对健康的危害则无法确定其归属。体外毒性试验广泛应用也促使了两门学科的融合。不少国际专业期刊名称改为“Occupational and Environmental Medicine”即反映了这种趋势。这为我国职业医学工作者拓宽自己的工作提供了新的思路。

1.5 国际间和全国性合作的趋势增强

按流行病学标准确定因果关系有很高的要求,不是对一个部门一个地区的调查所提供的证据即可下结论,职业肿瘤的调查更是如此。例如全国 15 个省市联合调查的结果,沥青作业油毡工人肺癌标化死亡率是对照人群的 3 倍(巩德田等,1996)。氯乙烯慢性职业危害的调查、乡镇企业职业卫生服务需求的调查、矽肺治疗的“八五”、“九五”攻关课题均是全国合作的典范。苯致白血病的危险度和职业性膀胱癌生物监测的标志物研究是中美多年合作的课题。当今要乐于合作,善于合作开展跨学科跨部门的合作,发挥合作各方的优势,是取得成功的关键。

2 尘肺防治

解决尘肺的根本问题是防尘,这是无需争辩的。由于世界各国作业场所的粉尘浓度难以控制到不再发生尘肺的程度,因此尘肺一般仍是多数国家危害最大的职业病。矽肺治疗的研究,我国一直处于国际领先地位。汉防己甲素、磷酸喹啉、磷酸羟基喹啉、柠檬酸铝、矽宁、克矽平(P204)是常用的药物,用于保护巨噬细胞,调节免疫反应和抑制肺组织纤维化

过程。上述几种药物的不同组合的联合用药常可减少用药量,减轻副作用,提高疗效(李德鸿等,1996;周泽深等,1996)。药物治疗可减缓病程进展、改善症状是肯定的,但尚不能阻断病变,因此必须长期甚至终生用药,这为治疗带来一定困难。防痨、抗感染、呼吸体操、心理治疗都有重要意义。

肺灌洗在治疗尘肺方面,国内已积累大量经验。它可改善患者症状、通气功能、清除少量粉尘和尘细胞及与促进肺纤维化相关的细胞因子,因此作为治疗措施有一定的理论根据。但也有人指出灌洗可导致肺表面活性物质大量丢失,可能会造成肺不张。此外,目前普遍开展尚受条件限制,患者应每年进行肺灌洗或相隔较长时期再进行治疗,远期的效果如何等问题均有待解决(刘秀臣等,1996;张敏轩等,1996;郭肅等,1994)。

尘肺治疗效果的评价是个难题。刘世杰等(1996)提出的综合评价方法,简便易行,对每个患者的疗效可作出可靠的定量评价,值得推广,为不同治疗方法效果的比较提供了实用的方法,当然使用中还可不断完善。

“二氧化硅、矽肺与癌”的第二次国际讨论会于1993年10月27~30日在美国旧金山召开(主要论文发表于Scan J Work Environ Health 1995年21卷增刊2)。会上7篇文章指出在无X线诊断为矽肺的工人中肺癌发病率增高,仅1篇报道未见增高。Saffiotti等给大鼠气管注入石英粉尘后诱发了肺肿瘤,以腺癌为主,肿瘤与矽结节相邻接,并见肺泡Ⅰ型上皮细胞进行性增生。但矽尘引起癌变的反应仅在大鼠中观察到,在其他啮齿类动物中未见到。会上也有人提到矽尘通过对免疫功能的影响而引起致癌。顾祖维(1992)从遗传毒理学和矽尘对DNA的损伤角度分析了矽尘具有致癌性的可能。工人接触矽尘与肺癌的联系争论预计仍将继续,尤其是流行病学调查中排除氩、吸烟和接触其他致癌物的混杂作用非常重要。Castranova等主编(1996)的Silica and Silica-Induced Lung Diseases一书较全面地反映了矽肺研究的进展。

国内便携式数字测尘仪已试制成功,测尘范围为 $0.01 \sim 100 \text{mg}/\text{m}^3$,灵敏度为 $0.01 \text{mg}/\text{m}^3$,并可配电脑数据处理器,大大改善了测尘的条件。

3 职业流行病学

Axelsson(1994)对职业流行病学近期进展作过综述。文章指出分子流行病学的引入提高了职业流行病学研究的灵敏度,调查人群的样本可缩小。不仅DNA加合物、血红蛋白和其他蛋白加合物作为接触或效应的生物标志物,而且应用代谢的多态性鉴定遗传上易感的个体均受到重视。激活的癌基因和失活的抑癌基因在职业肿瘤调查中已广泛应用。

职业肿瘤流行病学调查近年来新肯定的人类致癌物不多。除了工作难度大以外,发展中国家多数围绕着已知致癌物在进行调查,中国也如此。今后拟从IARC提出的人类可疑致癌物着手调查可能会有所突破。

多因素分析方法的进展,如多变量数学模型的发展,提高了统计效率,同时可控制多个变量的混杂作用,合理地评价因素之间的交互影响。计算机统计软件的应用提高了工作效率,有关的应用可参见耿贯一主编的《流行病学》第一卷(1995)。

Meta分析是近年来推广的一种定量综合评价方法,将收集的同类研究报告的结果,通过统计处理得出一个最后的结论,可避免单个研究的偶然性(洪明晃,1992)。

4 生物监测

《劳动医学》1994年11卷第1期编辑了生物监测专辑,反映了国内外生物监测的进展。特别介绍研制我国生物监测卫生标准的方法、接触烷基化物和遗传毒物的生物监测。Aitio(1994)在“生物监测的今天与明天”一文中指出,目前仅有少量化学物的生物监测资料能可靠地用于对健康危险度的评价,然而对于大多数化学物仅指示摄入量或接触水平。生物监测结果需要贮存起来积累到一定数量才能用于解释或评价对健康的危害。国内在这方面还注意不够。

生物监测中质量控制十分重要。测血铅时易受环境铅的污染,则可选用红细胞原卟啉或锌卟啉的测定。接触镉尿中 β_2 -微球蛋白增高,但它在酸性尿中不稳定,测定结果会偏低,而测定尿中视黄醇结合球蛋白无此问题。随着接触毒物的浓度降低,研制新的生物监测指标成为新的课题。

热休克蛋白(HSPs)是一组应激蛋白,在机体受热和毒物等作用下体内合成量会增加,国内已作为监测职业人群的生物标志物。按蛋白的分子量(kD),HSP分别加以标记为HSP24,HSP70,HSP100等。邬堂春等(1995)对接触高温、CO工人血浆中的HSPs抗体水平用Western Blot方法检测,结果血浆中HSP27和HSP70抗体阳性检出率以有CO接触史者最高,有高温接触史者次之,对照组最低。HSP60抗体仅在有接触史者中检出,HSP70抗体两接触组与对照组无差异,而HSP89 α 和HSP89 β 在3组人群中均未检出。HSP27和HSP70抗体的检出,作者认为是机体受到损伤的结果。国外动物实验资料较多。Flanagan等(1995)给SD大鼠全身受热的作用,停止热暴露后4h处死动物测肝、肾、小肠、肌肉和大脑中的HSP72。结果发现HSP72在肝中最多,其次是小肠和肾,其他组织中未见升高,且发现体温高于40.4℃的持续时间与HSP72蓄积量呈负相关。Goering等(1993)给SD大鼠静脉注射镉后2~24h取肝和肾测HSP70、90和110,发现镉染毒后2~4h肝中上述3种蛋白一过性增高,其增高与镉剂量有关,而肾中上述蛋白的含量未见改变。作者指出上述热休克蛋白的改变明显早于其他肝损害指标的增高,因此它们可用作肝损害的早期生物标志物。Mirkes等(1994)用HSP72的诱导作为化学致畸物胚胎毒性的生物标志物进行体外试验,结果发现HSP72不能作为化学致畸物的生物标志物。从现有资料可知,HSPs的合成在受外界刺激后在数小时后即有反应,体内量的消长速度较快,反应具有组织和器官的特异性,不同分子量的HSP的反应存在差异,在一定范围内热休克蛋白的增加对机体有保护作用,过多可能会增加发生自身免疫疾病的危险性。目前已可肯定HSPs不能作为职业有害因素的通用的生物监测指标,HSPs测定结果的生物学意义也有待正确判断。

慧星试验用于监测职业人群外周血淋巴细胞DNA损伤,国内已有报道(袁野等1996)。它与其他遗传毒理学效应监测指标一样是非特异性的,其混杂因素和评价标准均有待研究。

5 职业中毒

国内化学物急性中毒应急救援网络系统正在建立。至1990年底有毒化学物数据库已建立21个,近年内可望完成联网提供检索服务。建立和健全救援案例随访制度,对积累经

验十分重要。

任引津(1994)对急性化学物质中毒临床工作提出了展望,尤其对隐匿式中毒、猝死等问题具有指导性意义。1996年11月在昆明召开的中国预防医学会职业病专业委员会第十次学术交流会上张基美报告了急性钡中毒抢救经验,采用了在心电监护下超常规剂量高浓度补钾,成功地救活了患者,实属创举(参见会议的论文汇编)。急性硫化氢中毒虽无特殊解毒方法,但采用积极纠正缺氧、维持心肺脑的功能是抢救成功的关键。近几年来注意到抢救中必须重视可能发生的心肌炎(魏文增等,1996)。苯中毒致急性再生障碍性贫血的救治中采用人基因重组粒细胞单核巨噬细胞集落刺激因子和人基因重组粒细胞集落刺激因子,它们具有刺激骨髓造血祖细胞增殖与分化的功能,配合输血、雄性激素等治疗,对挽救重症病人的生命有重要作用(夏玫等,1996;张桂芳等,1996)。国内新的高铁血红蛋白形成剂用于氰化物解毒,动物实验表明有效,副反应小,其中4-二甲基氨基苯酚(4-DMAP)已用于临床,10% 4-DMAP 2ml 肌肉注射代替亚硝酸异戊酯或亚硝酸钠。对氨基水杨酸钠治疗慢性锰中毒机制的研究获重大进展(纪淑琴等,1995)。心理治疗在职业中毒治疗中得到了重视,尤其对作为中毒后遗症的神经衰弱综合征的治疗更为重要。

6 毒理学

6.1 转基因动物和细胞的应用

国外 MutaTM Mouse 和 Big BlueTM 转基因小鼠已商品化,主要用于细胞突变试验,以导入的 LacZ 和 LacI 基因作为靶基因,它们存在于全身的所有细胞中,故可以在体内测试化学物的细胞基因突变作用,比较各组织器官的敏感性确定靶器官。导入的基因容易分离提取便于作突变谱的分析。国内第二军医大学制成了 LacI/XylE 基因的转基因动物,为我国开展测试致突变物提供了有利条件(陆敦、印木泉,1995)。黎怀星、傅继梁(1996)介绍了转基因动物在遗传毒理学中的应用。应用分子基因技术在受精卵的基因组中导入特定的功能基因、改变了参与疾病过程的某些特殊基因,对研究基因的表达及基因间的相互影响,疾病发生机制,阐明对毒物的易感性和疾病的治疗开辟了广阔的前景。但是用转基因动物实验结果如何说明非转基因动物的反应,如何应用于对人健康危害的预测将是十分严峻的问题。例如 Tsunamatsu 等(1994)用携带人 c-H-ras 原癌基因的转基因小鼠和非转基因小鼠静脉注射四氯化碳,每周2次,历时20周,结果发现转基因小鼠中肝脏肿瘤明显多于非转基因小鼠。

G12 细胞是 V79 细胞导入 gpt 基因而缺失 hprt 基因的转基因细胞,用于细胞基因突变试验、SCE 和微核试验,对柴油机废气颗粒标准品的反应敏感(顾祖维,1995)。G12 细胞已由北京医科大学林慰慈教授引进。浙江医科大学建立的稳定表达 Cyt P450 1A1 转基因细胞株 CHL-1A1,对多环芳烃类诱变物具有代谢活化能力,因此在体外试验中可免加外源性代谢活化系统,具有重要的应用价值(蔡朱男等,1996)。

6.2 遗传毒理

为纪念 Sobels FH 教授, Mutation Research 杂志 1994 年 307 卷 1 期出版了“突变过程的基础和分子机制”专辑。中国环境诱变剂学会第八届学术会议论文摘要发表于《癌变

畸变突变》1997;9 卷第 6 期,综合反映和检阅了国内三致研究的进展。Legator 博士为纪念美国环境诱变剂学会成立 25 周年著文“遗传毒理学:过去的教训和将来的方向”,高度概括了遗传毒理学发展概况和趋势。他强调在致癌物鉴定方面要以整体动物实验为主,体外测试系统在这方面能起的作用不大;在鉴定生殖细胞突变方面,虽已建立了些方法,但环境诱变物对生殖细胞损伤的研究基本上属于有待开拓的领域;还强调对人群遗传毒性的监测,重点应放在基因突变和染色体改变方面等。

彗星试验又称单个细胞凝胶电泳试验,经历 10 余年的应用,业已证明该方法在测试完整细胞 DNA 损伤方面简便又快捷,自 1993 年起国外期刊上有关文献猛增,预计在国内也将获得广泛应用,其前景非常广阔,主要决定于研究人员能否提出设想(王民生等,1996;顾祖维等,1996)。

染色体荧光原位杂交技术的发展,使染色体畸变和核型的分析变得容易和准确,并已可全部自动化操作。业已显示传统的染色体分带染色技术包括高分辨分带技术即将被淘汰。

6.3 生殖毒理

生殖毒理和人群的生殖健康涉及到保护子孙后代的健康,深受社会各界的关注。保毓书(1996)对妇女职业卫生的国际动态作了详尽的综述,反映了生殖健康问题的研究进展,如 VDT 作业是否导致不良妊娠结局,多数报告是否定的,仅少数发现自然流产和子代先天性缺陷的危险性增高;介绍了芬兰提出的影响基因、胚胎和生殖的有害因子名单。王移兰报道了在芬兰(1994)召开的第 3 次国际职业危害与生殖研讨会概况,重点涉及国际上关于生殖毒性化学物分类的准则等。

男(雄)性生殖毒理近 10 年深受重视。有资料表明人类精子密度近 50 年来呈下降趋势,由 40 年代的 $113 \times 10^6/\text{ml}$ 降至 $66 \times 10^6/\text{ml}$ (1990),每次射精精液量由 3.4ml 降至 2.75ml。精子数量和质量是反映环境有害因素危害十分敏感的指标。虽然人类精子数在下降的观点尚有争论,但是这是警告信号,务必引起重视。据美国资料,1965~1988 年间继发性不育下降,而原发性不育在增高(Olsen,1994)。

环境雌激素和抗雌激素(anti-estrogens)是一类具有性激素样作用的化学物或其代谢产物如 DDT 等,它们除了其他毒作用外,还具有生殖毒性作用。环境雌激素还存在于植物中。它们可能会造成精子数下降,诱发男性生殖系统疾病,使女性比例增高而导致人口性比例失调(Sharpe 等,1993;Kelce,1994,1995),这是值得注意的。

体外致畸试验系统有一定发展,国内应用较为成功的要推大鼠胚胎神经细胞微团培养法。陈婉蓉等(1994)研究了金属化合物的致畸作用,并提出了实验结果判断标准。

7 其他

贺涵贞(1995)对我国高温研究近况作了概述,介绍了热应激、热适应和热损伤的机制并指出要加强对慢性热影响的研究。我国人口老龄化问题日趋突出,研究职业和环境因素对衰老的影响,延缓职工衰老使之健康长寿,提高老年职工生活质量具有重大的现实意义(周彤等,1996)。如何准确定量评价职业有害因素,包括检测方法和综合评价测定结果一直是职业医学研究的中心问题,其中社会精神因素和工效学因素强度的评价更有待研究。

最后要强调的是开展健康教育和健康促进,改变职工的不良生活方式,开展防肿瘤、防高血压和冠心病等慢性病,提高职业医学工作者素质包括技术和知识的更新,是保证我国职业医学持续发展的另一个重要问题。

参 考 文 献

1. 上海市职业病防治条例. 劳动医学,1996;13(2): 65
2. 广东省劳动卫生许可证发放管理办法. 职业医学,1996;23(6): 59
3. 侯福忠 鲍子平 宁大同. 室内空气污染对人体健康的影响. 环境与健康杂志,1994;11(6): 285
4. 郑国庆 常元勋 符绍莲. 信使分子 NO 与铅神经毒性研究进展. 职业医学,1996;23(6): 41
5. 陈铁河 印木泉. 细胞凋谢的研究进展. 癌变畸变突变,1996;8(2): 121
6. 周红宁 王 琪 高凤鸣. 细胞凋亡研究近况. 癌变畸变突变,1996;8(4): 243
7. 顾祖维. 癌基因蛋白——监测职业肿瘤高危人群的新指标. 职业医学,1992;19(2): 110
8. 曾晓非 蒋学之 王蓁兰. 职业接触氯甲醚工人血清中 ras 癌基因产物 p21 蛋白的检测. 中华劳动卫生职业病杂志,1993;11(5): 273
9. 贾定武 吴逸明 陈 琛,等. 沥青工和焦炉工染色体畸变及血清 p21 蛋白水平的研究. 癌变畸变突变,1996;8(2): 74
10. 贾定武 吴逸明 陈 琛,等. 人血清 p21 蛋白的 Western 印迹测定. 河南医科大学学报,1995;30(1): 17
11. 韩松. 快速斑点免疫结合的进展. 中华医学检验杂志,1994;17(4): 249
12. 陈阜东 吴自荣 戚蓓静,等. 几种免疫-PCR 方法的建立及其应用研究. 中华流行病学杂志,1996;17(1-A): 102
13. 杨青 罗素琼 刘学泽,等. 青石棉与苯并(a)芘联合诱发大鼠肺癌 Ki-ras 癌基因点突变. 中华劳动卫生职业病杂志,1995;13(6): 327
14. 夏俊杰 张国高 毕勇毅,等. 接触苯工人白细胞癌基因激活的研究. 中华劳动卫生职业病杂志,1994;12(2): 79
15. 施玮 宋伟民. 环境致突变物,原癌基因与动脉粥样硬化. 中国公共卫生学报,1996;15(3): 183
16. 陆志英 顾祖维. 臭氧对健康的影响及其卫生标准. 劳动医学,1995;12(3): 45
17. 巩德田 韩晓艳 巩显艳,等. 接触不同沥青类型工人的肺癌流行病学研究. 中国工业医学杂志,1996;9(1): 10
18. 王敬钦执笔. 氯乙烯慢性职业危害的调查. 中华劳动卫生职业病杂志,1995;13(6): 343
19. 李德鸿执笔. 矽肺治疗临床研究及效果评价. 中华劳动卫生职业病杂志,1996;14(3): 130
20. 周泽琛 王飞云 胡一本,等. 汉防己甲素和克矽平联合治疗矽肺疗效研究. 劳动医学,1996;13(1): 1
21. 刘秉慈 何玉先 缪 庆,等. 汉防己甲素及克矽平对小鼠胶原 mRNA 的影响. 中华劳动卫生职业病杂志,1994;12(6): 258
22. 刘秀臣 秦祥忠 刘尚军. 肺灌洗术在尘肺诊疗中的应用. 中国工业医学杂志,1996;9(4): 237
23. 张敏轩 吴植恩 宫智勇,等. 大容量全肺灌洗治疗煤工尘肺的疗效观察. 中国工业医学杂志,1996;9(3): 155
24. 郭鼎 田琳 张慧峰. 肺灌洗治疗尘肺的现状与刍见. 中华劳动卫生职业病杂志,1994;12(4): 194
25. 刘世杰 秦孝发 张侠. 尘肺治疗效果综合评价研究. 中华劳动卫生职业病杂志,1996;14(2): 65
26. 顾祖维. 二氧化硅粉尘的遗传毒性. 职业医学,1994;21(4): 35

27. 杨柯 崔涛 吕京,等. DNA 加合物的³²P 后标记法的应用及质量控制. 中华预防医学杂志,1993; 27(5): 302
28. 顾祖维. DNA 加合物检测在职业医学中的应用. 职业医学,1994;21(3): 50
29. 刘玉瑛 李学琴 姚明,等. 三硝基甲苯血红蛋白加合物与接触剂量的关系. 中华劳动卫生职业病杂志,1995;13(5): 257
30. 洪明晃. Meta analysis 简介. 中国卫生统计,1992;9(1): 57
31. 郭堂春 吴扬 冯家德,等. 接触高温、CO 工人血浆中 HSPs 的抗体水平. 中华劳动卫生职业病杂志,1995;13(1): 1
32. 叶天星. 热休克/应激蛋白的特性及生理与免疫病理作用. 国外医学免疫学分册,1993;(4): 169
33. 袁野 郭堂春 陈胜,等. 苯作业工人淋巴细胞 DNA 损伤的研究. 工业卫生与职业病,1996;22(2): 80
34. 任引津. 急性化学物质中毒临床工作展望. 劳动医学,1994;11(3): 16
35. 魏文增 韩俊起. 急性硫化氢中毒的抢救体会. 中国工业医学杂志,1996;9(11): 218
36. 夏玫 姚程 崔克义,等. 苯中毒致急性再生障碍性贫血救治体会. 中国工业医学杂志,1996; 9(6): 350
37. 张桂芳 余慧珠 顾祖维,等. 促红细胞生成素在治疗苯中毒所致再障中的作用:附病例报告及再障治疗进展. 职业医学,1996;23(2): 33
38. 纪淑琴 胡万达 姜岳明,等. 对氨基水杨酸钠治疗慢性锰中毒机制的研究. 广西医科大学学报, 1995;12(4): 477
39. 陆敦 印木泉. 转基因动物在毒理学研究中的应用. 癌变畸变突变,1995;7(6): 381
40. 黎怀星 傅继梁. 转基因动物突变研究模型及其遗传毒理学中的应用. 癌变畸变突变,1996; 8(4): 246
41. 顾祖维. 柴油机废气颗粒标准品(SRM1650)诱发 V79 和 G12 细胞微核、SCE 和基因突变的研究. 癌变畸变突变,1995;7(5): 260
42. 蔡朱男 董海涛 余应年. 转染了细胞色素 P450 1A1 基因重组表达质粒的 CHL 细胞(CHL-1A1) 可代谢活化多环芳烃化合物. 癌变畸变突变,1996;8(3): 136
43. 王民生 Schmezer P. 碱性单细胞微量凝胶电泳测试技术简介. 癌变畸变突变,1996;8(2): 112
44. 顾祖维 项翠琴 沈孝英,等. 慧星试验——DNA 损伤的简便快捷测试方法. 劳动医学,1996;15(4): 246
45. 保毓书. 妇女职业卫生的国际动态和研究进展. 中华劳动卫生职业病杂志,1996;14(6): 371
46. 王稼兰. 职业危害与生殖国际研讨会概况. 中华劳动卫生职业病杂志,1996;14(6): 366
47. 陈婉蓉 傅中滇 端礼荣. 金属致畸的体外系统研究. 环境与健康杂志,1994;11(1): 14
48. 贺涵贞. 我国高温研究近况. 中华劳动卫生与职业病杂志,1995;13(6): 374
49. 周彤 金锡鹏. 职业与衰老. 中华劳动卫生职业病杂志,1996;14(3): 170
50. Axelson O. Some recent developments in occupational epidemiology. Scan J Work Environ Health, 1994; 20 (Special Issue): 9
51. Brant-Rauf PW. Oncogenes and oncoproteins in occupational carcinogenesis. Scan J Work Environ Health, 1992; 18(Suppl): 27
52. Goering PL, Fisher BR, Kish CL. Stress protein synthesis induced in rat liver by cadmium precedes hepatotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol, 1993; 122(1): 139
53. Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE. Silica and Silica-Induced Lung Diseases. New York, CRC Press, 1996
54. Daniel LN, Mao Y, Saffiotti U. Oxidative DNA damage by crystalline silica. Free Radical Biology

and Medicine, 1993; 14(5) : 463

55. Fairbairn DW, Olive PL, O'Neil KL. The comet assay: a comprehensive review. *Mutation Res*, 1995; 339 : 37
56. Flanagan SW, Rayn AJ, Gisolfi CV, et al. Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress. *Am J Physiology*, 1995; 268(1) Part2 : R28
57. Friebele E. The attack of asthma. *Environ Health Perspect*, 1996; 104(1) : 2
58. Kelce WR, Monosson E, Gamssik MP, et al. Environmental hormone disruptors; evidence that vinclosolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994; 126 : 276
59. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, et al. Persistent DDT metabolite p, p, η -DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 1995; 375 : 581
60. Legator MS. Genetic toxicology: lessons from the past, directions for the future. *Environ Molec Mutag*, 1994; 23(suppl 24) : 3
61. Mirkes PE, Doggett B, Cornel L. Induction of a heat shock response (HSP72) in rat embryos exposed to selected chemical teratogens. *Teratology*, 1994; 49(2) : 135
62. Mirsalis JC, Monforte JA, Winegar RA. Transgenic Animal models for detection of in vivo mutations. *An Rev Pharm Toxic*, 1995; 35 : 145
63. Olsen J. In human fecundity declining, does occupational exposures play a role in such a decline if it exists? *J Work Environ Health*, 1994; 20(Special Issue) : 72
64. Ovelgonne JH, Sowen JEM, Wiegant FAC, et al. Relationship between cadmium-induced expression of heat shock genes, inhibition of protein synthesis. *Toxicology*, 1995; 99(1/2) : 19
65. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 1993; 341 : 1392
66. Tsunematsu S, Saito H, Kagawa T, et al. Hepatic tumours induced by carbon tetrachloride in transgenic mice carrying a human c-H-ras proto-oncogene without mutations. *Int J Cancer*, 1994; 59(4) : 554

自由基与职业医学

王 莹

(上海市化工职业病防治研究所, 上海 200041)

自由基(free radical)是指具体独立存在的含有一个或一个以上不配对电子的任何原子或原子团,其性质活泼,大多数均不能稳定存在,很多自行结合成较稳定的分子或通过连锁反应生成新的自由基(如 O_2^- 、 $H^\cdot$ 、 $HO^\cdot$)。活性氧是指处于比大气中常见的本底状态氧更具活性的羟自由基($HO^\cdot$)、过氧化氢(H_2O_2)、单线态氧(1O_2)以及各种氧自由基等。

近年来,自由基在生物体系中的作用已成为许多学科感兴趣的研究课题,因为自由基与抗衰老及各种疾病有关。其内容丰富,一般可归纳为三个方面:①在生物体内既有产生自由基的体系,又有清除自由基的体系;②自由基既可给机体造成损害,过多可引起有关疾病,但在某些条件下,机体又可利用自由基去防治某些疾病;③自由基在体内的生成与清除必须保持平衡,很多疾病都与其失调有关。

职业医学是临床医学与预防医学交叉的一个学科。不少职业性疾病的发生是与有毒有害物质进入体内产生大量活性氧导致脏器病变有关。活性氧多以自由基形式存在,但也有非自由基型的活性氧,多数自由基的活性较强,一旦形成即能迅速地攻击组成生物膜的脂类、糖、蛋白质及细胞内的核酸,使其遭受损伤。

活性氧是氧在还原时接受电子不足所产生的一类高能态不稳定物质,包括超氧阴离子自由基(O_2^-)和单线态氧(1O_2),其分子外轨道存在不成对的电子,化学性质活泼,具有强氧化性。正常情况下,氧自由基虽可在体内产生,但因体内同时存在一系列清除自由基的酶系统,例如超氧阴离子经超氧化物歧化酶(SOD)转变为过氧化氢,再经过氧化氢酶(CAT)作用转化为 H_2O 和 O_2 而去除其毒性;再如谷胱甘肽过氧化氢酶可使过氧化氢及脂过氧化物($ROOH$)还原,而从阻断细胞毒性的羟自由基形成。一般情况下体内氧自由基的产生与清除保持平衡。当氧自由基产生过量与抗氧化酶系统功能低下时,过量的氧自由基不仅可直接损伤细胞和间质成分,强化炎症反应,还可促成脂质过氧化反应,由此引起细胞继发效应是生物膜受损的重要因素。

自由基和活性氧可在各种不同的情况和场合下生成,其中典型的方式归纳如下表:

诱发人体损伤的各种自由基、活性氧

自由基、活性氧	生成反应
超氧阴离子自由基 (氢过氧化物自由基)	基底氧(3O_2)的酶促单电子还原及非酶促单电子转移 (缺血一再供血、吞噬作用及应激等):
$O_2^- \xrightarrow{H^+} O_2H(pK=4.8)$	$O_2 + e \longrightarrow O_2^{\cdot-} \xrightarrow{H^+} HO_2^\cdot$
羟自由基 $HO^\cdot$	射线照射下水的分解及金属作用下过氧化氢的分解: $H_2O_2 + M^{n+} \longrightarrow HO^\cdot + ^-OH + M^{(n+1)+}$

自由基、活性氧	生成反应
	超氧阴离子自由基与 NO 反应： $O_2^{\cdot -} + NO \longrightarrow ONOO^{\cdot -} \xrightarrow{H^+} HO^{\cdot} + NO_2$
铁-氧络合物 $Fe=O$	光敏反应、过氧化物自由基的双分子反应及次氯酸与过氧化氢反应：
单线态氧 1O_2	$S \xrightarrow{Rv} S^{\cdot} \xrightarrow{O_2} S + ^1O_2$ $2LO_2^{\cdot} \longrightarrow \text{醇} + \text{酮} + ^1O_2$ $H_2O_2 + ^-OCl \longrightarrow ^1O_2 + Cl^- + H_2O$
过氧化氢 H_2O_2	超氧阴离子自由基的歧化： $2O_2^{\cdot -} \xrightarrow{2H^+} H_2O_2 + O_2$
脂氢过氧化物 LOOH	脂类的过氧化或脂类的酶促加氧： $LH \longrightarrow L^{\cdot} \longrightarrow LO_2^{\cdot} \longrightarrow LOOH$
烷氧自由基 $LO^{\cdot}$	金属离子作用下氢过氧化物的分解：
过氧化物自由基 $LO_2^{\cdot}$	$LOOH + M^{N+} \longrightarrow LO^{\cdot} + ^-OH + M^{(N+1)+}$ $LOOH + M^{(N+1)+} \longrightarrow LO_2^{\cdot} + H^+ + M^{N+}$
	脂自由基与氧反应： $L^{\cdot} + O_2 \longrightarrow LO_2^{\cdot}$
二氧化氮 NO_2	大气污染物的摄取或通过吸烟吸入，体内产生的过氧化物自由基与 NO 反应： $LO^{\cdot} + NO \longrightarrow LO^{\cdot} + NO_2$
一氧化氮 NO	EDRF(血管内皮性血管扩张因子)
硫自由基 $RS^{\cdot}$	巯基的脱氮反应

(引自：日本医学介绍，1994；15(7)：289)

1 氧自由基的产生

1.1 内源性

①线粒体、微粒体、叶绿体的电子运输链中有自由基生成；②氧化酶如黄嘌呤氧化酶在再灌注时催化次黄嘌呤转化为尿酸，并产生 $O_2^{\cdot -}$ 和 H_2O_2 ，另外色氨酸氧化酶、半乳糖氧化酶、环氧酶脂氧化酶、单胺氧化酶催化的化学反应过程中也有自由基产生；③吞噬细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸细胞、内皮细胞被激活后，经“呼吸爆发”产生大量自由基；④自动氧化反应：铁、铜等金属离子参与 Haber-Weiss 反应产生 $O_2^{\cdot -}$ 、 H_2O_2 、 $HO^{\cdot}$ ，加速肾上腺素、谷胱甘肽等分子经非酶氧化作用产生 $O_2^{\cdot -}$ 等。

1.2 外源性

进行氧化还原循环的物质(如百草枯等)，毒物药物氧化作用，离子辐射，吸烟，阳光，热休克，氧化谷胱甘肽的物质均可产生自由基。

2 氧自由基的毒性作用

2.1 脂质过氧化作用

自由基与细胞膜不饱和脂肪酸发生反应形成过氧化脂质(LPO)，LPO 通过链式反应