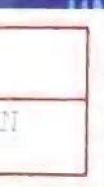
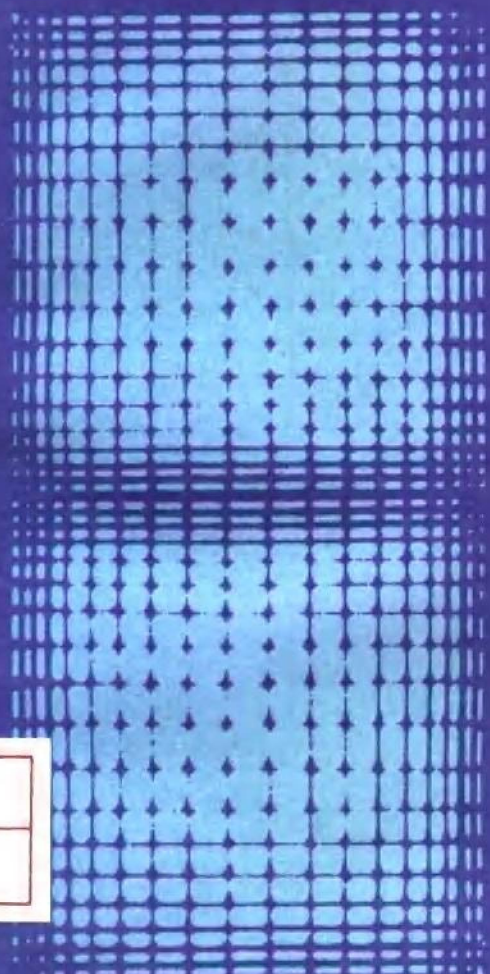


职业性肿瘤及其预防

● 主编 程慰南 主审 王正伦
● 中国医药科技出版社



职业性癌瘤及其预防

主 编 程慰南

编 著 王正伦 刘志敏

白成江 程慰南

主 审 王正伦

中国医药科技出版社

登记证号: (京)075号

内 容 提 要

本书主要介绍职业性癌瘤及其预防知识。全书共分8章,约12万字。内容包括:绪论、职业性癌瘤研究概况及研究的基本概念、与职业有关的物理性致癌原与化学性致癌原、化学性致癌物质的检测方法、职业流行病学调查方法、儿童肿瘤、畸形、流产与职业性癌原,以及职业性癌的预防等。

此书可以作为医学院校医疗系、卫生系学生的补充教材,也可作为广大劳动卫生及职业病防治人员、环境监测部门人员及卫生管理人员参考。

职业性癌瘤及其预防

主 编 程慰南

编 著 王正伦 刘志敏

白成江 程慰南

主 审 王正伦

中国医药科技出版社 出版

(北京西直门外北礼士路甲38号)

(邮政编码 100810)

北京市卫顺印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

开本787×1092mm^{1/32} 印张4^{5/8}

字数 99 千字 印数 1—2050

1992年12月第1版 1992年12月第1次印刷

ISBN 7-5067-0653-9/R·0581

定价: 3.50元

前 言

近20年来职业性癌已成为国内外预防医学中的一个热点。有关这方面的资料很多。

目前我国也开始重视这方面的工作，并开展了环境与癌瘤的研究。我们在为一些单位举办职业癌的讲座过程中，许多搞实际防治工作的同志提出，希望能有一本内容比较新颖，结合国内实际的职业性癌的参考书。一些有关业务部门和高等医学院校的师生也有相同的意见。在他们的鼓励和敦促下，我们编写了这本小册子，希望能不负众望。

本书系统扼要地介绍了职业性癌。主要内容有：职业性癌的研究概况；职业性癌的种类；确立职业性癌的流行病学方法；化学物质致癌的检测方法以及职业性癌的预防等。

职业性癌对广大读者来讲是个新领域；其原因是随着生产技术的发展，新材料的应用，癌瘤检测手段的不断完善和创新，而对致癌因素的认识也在不断发展，因此，本书一定有不少缺点和错误，望广大读者提出批评和指正。

本书在编写过程中，参考并引用了国内外有关论著。从中受到了很大的教益，谨此表示衷心地感谢！

编著者

1992.2 于天津医学院

目 录

第一章 绪论	1
一、癌在疾病中的地位	1
二、癌的病因与职业性癌	2
第二章 职业性癌瘤研究的概况	5
一、职业性癌研究历史	5
二、临床报告和流行病学调查在确定职业性 致癌原的重要意义	6
三、目前已确定的人类化学性致癌原	7
四、职业性癌原的靶器官	13
五、职业性癌的特征	15
第三章 职业性癌的基本概念	19
一、癌与职业性癌	19
二、致癌机理	19
三、癌瘤形成的阶段	21
四、致癌原的种类	22
五、影响癌瘤形成的诸因素	24
六、儿童肿瘤、畸形、流产与职业癌	26
第四章 物理性致癌原	32
一、热线、紫外线	32
二、X射线和放射线	32
三、放射性粉尘	33
第五章 化学性致癌原	35

一、多环芳烃.....	35
二、芳香胺类.....	42
三、烷化剂.....	46
四、矿物性粉尘.....	51
五、木尘.....	58
六、金属与类金属化合物.....	59
七、苯.....	65
八、亚硝胺及亚硝酰胺.....	67
九、农药.....	68
第六章 化学物质致癌性的检测方法.....	70
一、长期动物致癌实验.....	70
二、短期快速检测方法.....	75
第七章 职业流行病学方法.....	93
一、职业流行病学的基本概念.....	93
二、确定为职业性癌的流行病学方法.....	117
第八章 职业性肿瘤的预防.....	132
一、确定职业性致癌原.....	132
二、建立必要管理制度和预防条例.....	137
三、职业性癌瘤病人早期检出及早期治疗.....	137
四、职业性癌瘤高危人群中宣传戒烟、戒酒 的重要意义.....	138
五、合理膳食.....	140

第一章 绪 论

一、癌在疾病中的地位

癌是一种古老疾病，古病理学家曾经在恐龙骨骼上发现癌损害的残迹。早在公元前在一本象形文字的古书中就有关于肿瘤的记载，从发掘出的纪元前埃及人的头盖骨上就曾发现过因患癌而导致变化的残迹。我国古代文献中也有癌瘤的记载，《黄帝内经》中对癌瘤更有详细记载。但是，以前癌瘤的发病率远远没有今天这样高，发病范围也没有今天这样广泛。根据世界卫生组织统计及世界人口统计资料估计，近年来癌症在全世界已逐渐上升为死因的第2位。如英国每5个死者中有一个死于癌瘤，其癌瘤的部位多集中于肺癌、结肠癌和乳腺癌。美国1976年统计癌症的新病人数将近65万人，死亡人数约达37万人。在经济上也有很大的损失，1976年医院费用达15亿美元，生产力损失以劳动补偿社会福利金支出计算，每年经济损失可高达150~250亿美元。1982年美国统计每4个死者中有一个死于癌症，平均每3个家庭中有两家患有癌瘤病人。平均每2分钟有一人死于癌症。在日本每4分钟有一人死于癌症。

我国几个大城市1973~1975年调查的人口资料中，如上海、天津等地，癌瘤已上升为死因的第2位。在我国，胃癌、食道癌、肝癌、宫颈癌、肺癌、肠癌、白血病、鼻咽癌等的

死亡率最高。这些癌瘤已列为我国重点防治的疾病。天津市已将癌瘤、高血压、冠心病、脑卒中4种主要慢性病进行重点观察和防治。

二、癌的病因与职业性癌

癌瘤的逐年增高，每年各国都组织一定的人力和物力去攻克癌症，企图提高癌症治愈率。但是到目前为止，很多治疗癌瘤的手段，如X线照射、抗癌药物等，由于它们治疗的机理是损伤DNA来达到抑制癌细胞生长的目的，因此治疗本身又有可能引起癌瘤。事实上有很多癌瘤病人经过这些治疗又发生另一部位另一种性质的癌瘤。目前，单靠早期诊断和治疗癌瘤难以降低癌瘤的死亡率。而癌瘤的预防随着对癌瘤病因研究的深入，逐渐树立环境病因的概念。因此对癌瘤预防充满了信心。

过去在癌瘤的发生原因上常归咎于遗传的原因或胚胎的原因。胚胎假说是由科恩海姆首先创立的，认为癌症是由原始的“静止的”胚胎细胞发展而成的。在这些思想支配下，癌瘤就成为不能预防的疾病，而今天大量事实说明癌瘤的发生与环境有关，也就是和人周围自然环境，以及人体内环境有关，其根据如下：

(一) 世界各地各种癌瘤的发生率不同 如美国的肺癌为英国的一半，在日本和中国，妇女乳腺癌发病率远远低于欧洲的妇女，伊朗北部和中国林县食管癌发病率很高。不发达国家中肝癌、胃癌发病率高。相反结肠癌在发达国家中有高的发病率，这可能由于食物种类不同所致。其次由于生活习惯、职业不同等可造成癌的不同发病率。

(二) 移民中癌症的发病率的变化 70 年代日本人胃癌发病率高, 但是当他们移民到美国后, 他们的第 2 代或第 3 代逐渐与美国人一样, 胃癌的发病率降低, 相反结肠癌、乳腺癌增加。而中国的广东人患鼻咽癌多, 当他们移居到国外, 他们中若仍以自己的生活方式群居在一起, 则维持了这一组人群鼻咽癌的高发病率。

(三) 当找出病因可以预防癌症发病率 如 β -萘胺在染料工业中的禁用就消除了这部分职业人群中的膀胱癌。其次如戒烟可以降低肺癌。

国际癌症研究机构 (IARC) 认为 90% 癌瘤是由于外界环境因素引起的, 也是可以预防的。

癌在近年来如此升高是由于人类健康水平提高, 医疗水平提高, 使多数传染病已经得到控制, 某些慢性疾病也得到控制, 因此人的寿命加倍延长, 使癌瘤的发展有足够时间的基础 (肿瘤的潜伏期长)。更重要的是随着人们生活习惯的改变, 工业的发展环境污染, 使癌瘤的发病率逐年升高。在生活习惯改变方面, 如抽烟引起肺癌是世界公认的, 当然抽烟也可以引起口腔和咽喉、食管及膀胱等癌瘤。饮酒与口腔、食管等癌瘤有关。~~膳食种类和癌瘤的关系甚大。~~有的食物在自然状态下可以致癌, 如在关岛及太平洋诸岛的居民, 常嗜食苏铁果实, 其中含苏铁素, 食之可致肠、胃、肝等癌症。食物在烹调过程中可以使蛋白质、脂肪、碳氢化合物生成 3,4-苯并芘 (3,4-Benzpyrene)。因此, 自古以来许多喜食煎烤鱼类、肉类的人种多发生胃癌。当食物用霉菌处理或者食物在储藏中霉变等可以产生黄曲霉毒素、真菌毒素、黄变米菌毒素而引起肝癌。目前食物添加剂的应用, 如奶油黄 (batten yellow) 食品保存剂 2-(2-呋喃) -3-(5-硝基-呋喃)

-丙烯酰胺 (AF-2) 都是致癌剂。生活因素中尚有某些医药为致癌剂, 如异烟肼、阿司匹林、类固醇和性激素类的药物, 女性激素二乙基己烯雌酚 (DES) 及一系列的抗癌剂 (环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)。除生活因素以外, 由于工业的发达造成一定数量的职业性肿瘤。随着工业的发展, 新的物理化学致癌源源不断地呈现在人们面前, 如石棉使用量的增加 (石棉制成绝缘材料、建筑材料) 引起工人间皮癌、肺癌死亡率增高, 而且影响到工人家属 (石棉随衣服、鞋) 带回家中造成家庭成员肿瘤发病率升高, 石棉废弃物对居民周围的污染而造成污染区癌瘤发生率升高。又如氯乙烯引起肝血管肉瘤, 新农药 2, 4, 5-丁苯氧乙酸除草剂在制备时还可能因副反应而产生 TCDD 四氯二苯二氧芑引起癌症等。

根据各专家的统计资料, 职业因素所引起的癌瘤占全癌瘤的百分比约占 6~20%。

1979 年在纽约各有关专家举行了癌瘤病因讨论会, 结果职业因素占 9%, 其他为抽烟、喝酒、营养、药物等生活因素造成约占 70%。其中营养占 30%, 抽烟占 25~35%。其他 21% 为遗传基因、免疫缺陷及病毒等因素造成。

职业环境因素在癌瘤的直接发生上虽然占的比重不大, 但是由于职业性接触致癌因素的范围比较恒定和集中, 易于调查和发现, 并且由于职业造成环境污染使接触者大大增加。故当前职业性癌症已成为肿瘤病因研究的一项重要内容。

(程慰南)

第二章 职业性癌瘤研究的概况

一、职业性癌研究简史

1775年英国外科医生 Pott 发现扫烟囱工人中由于在青少年时接触了煤烟油，首先在接触最多的阴囊皮肤皱间处发生阴囊皮肤癌，从此认识了职业环境中接触某些物质可以引起恶性肿瘤。1778年开始要求这些清扫烟囱的工人于每日工作结束后，必须淋浴以减少煤烟油对皮肤的长期接触。1915年两名日本科学家在兔耳上涂抹了煤焦油后产生了肿瘤。复制了人类肿瘤的模型，从动物实验进一步证实了煤焦油类物质是扫烟囱工人患阴囊皮肤癌的病因。这些煤焦油的化学成分由英国学者于 1920 年分离出来，它们是多环芳烃化合物，如二苯醌、苯并芘等。同一个时期于 1875 年德国学者发现纺纱工接触机械润滑油时皮肤可以产生癌症，也是由于润滑油中可以热解出多环芳烃的物质。这些多环芳烃中以苯并芘为代表。在美国的空气中可以测得约 1300 吨/年。

历史上跟随职业阴囊皮肤癌的另一发现为吸入芳香胺类化合物所引起的膀胱癌。1895年 Rehn 发现在染料制造工业中，主要在苯胺制造过程中的中间体，如 β -萘胺、联苯胺可以引起膀胱癌。在橡胶工业中，用芳香胺作为抗氧化剂也可引起膀胱癌。

偶氮合成染料的使用，如猩红染料中的邻位氨基偶氮甲

苯可以引起肝脏肿瘤。

1900年铜冶炼工吸入无机砷后很多工人死于肺和淋巴系统的肿瘤。1948年人们确认杀虫剂中的无机砷是职业性皮肤病的原因。

19世纪40年代,石棉也被认识到是一种致癌原,很多从事过石棉作业的工人死于癌症。大约有 $\frac{1}{5}$ 的人患肺癌, $\frac{1}{10}$ 人患消化道癌症, $\frac{1}{20}$ 的人患间皮瘤。根据目前资料,很多石棉工人的家属或邻近石棉厂的居民患间皮瘤而死亡。

近40年来,人们认识到氯乙烯是一种肝脏致癌原,已被动物实验所证明。

1971年中欧 Erz 铀矿山中工人吸入放射性氡气,大量人群死于肺癌。

人们从大量的事例中认识到,很多职业中的化学因素或物理因素可以造成肿瘤的发生。以肺癌为例,很多资料表明,肺癌发病率与工业发展速度相一致,城市高于农村,工业区高于非工业区。如原苏联圣彼得堡(列宁格勒)的肺癌发病率,工人明显高于一般居民,肺癌病例的职业分布为:产业工人42%,职员29.5%,农民18.5%,其他10%。我国根据1974年和1975年恶性肿瘤死因统计分析结果,11个大城市中肺癌每年平均死亡率为19.89/10万~21.03/10万,而农村为11.5/10万~12.49/10万。城市明显高于农村。分析其原因除与吸烟有关外,主要和职业性接触某些致癌因素,以及工业所造成的大气污染有关。

二、临床报告和流行病学调查在确定 职业性致癌原的重要意义

从职业性癌瘤研究史上发现，职业性癌瘤的研究，主要通过临床观察、流行病学调查和实验研究，多数能引起癌的职业性因素已得到确认，如扫烟囱工人的阴囊癌，接触芳香胺染料工人的膀胱癌，接触氯乙烯工人的肝血管肉瘤等。实验研究证明用烟囱中煤焦油在兔耳上成功地诱发了皮肤癌。并且进一步从沥青中分离和提纯致癌物，这些实验肿瘤研究的成就，进一步说明这些化学物质与癌瘤的因果关系，但砷和苯目前仍然缺乏实验的证据。

从第二次世界大战到现在除了用动物实验来预测各种新化学物质的致癌性外，还发展了很多快速筛选的方法来进行预测。如用微生物快速筛选化学物质致突变性的方法- A_{m+} ，试验是一个很好的筛选方法，这种方法经济、简便、快速，根据测定结果对一些新的化学物质进行初步筛选，避免了这种物质投入生产后造成人类的悲剧。但也要注意即使筛选后认为可以安全投产的物质，也仍需进行人群流行病学研究。观察接触人群中癌瘤发病率是否高于一般人群，才能进一步综合确定该化学物质是否安全。如砷 A_{m+} 测定为阴性，而人群中已证实为阳性致癌物。同时也要认识到 A_{m+} 或其他快速方法测定的结果是阳性的，但是人群中不一定由于这种因素而造成癌瘤率增加。如甲醛是个明显致突变的物质，但是在使用甲醛多年的人群目前尚不能得出致癌的结论。

由此可知，确定一个化学物质对人类是否具有致癌性相当困难，必须进行大量的流行病学调查研究，实验研究和临床观察从中获得资料进行分析结论。

三、目前已确定的人类化学性致癌原

根据世界卫生组织 (WHO) 发表的资料, 人类癌症有 90% 与环境因素有关, 其中大多数与化学因素有关。人类环境中已有的化学物质的数量十分庞大 (已登记的有构造式的化合物约为 400 万种), 新的化学物质每年又在源源不断大量增加 (现在每年约增加 30 万种)。要鉴定一个化学物质对人类的致癌性又很复杂。因此任何一个研究人员, 一个研究单位乃至一个国家都不可能对人类所接触的大量化学物质逐一进行研究和鉴定。各国的有关研究都是互为参照的。

国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, 简写 IARC) 从 1971 年开始组织了几个专门工作组收集世界各国的资料以期分析和评价某些化学物质致癌的危险性的资料, 并编辑出版了 IARC 关于化学物质致人癌危险性的评价专题论文集。至 1979 年初共编出 20 卷, 对 442 种化学物质进行了评价, 如 1972 年出版了无机化合物、氯化碳氢化合物、芳香胺类、亚硝基化合物等的致癌性。1973 年出版了无机和有机金属化合物, 某些多环芳烃和杂环化合物的致癌性。1974 年出版了芳胺、联氨、亚硝基化合物以及各种烷化剂的致癌性, 某些有机氯农药等致癌性。1975 年出版了某些芳香族偶氮化合物、某些氮丙啶、氮-硫-和氧-芥子气和硒等致癌性。1976 年出版了镉、镍和某些环氧化物、各种工业化学物以及挥发性麻醉剂、某些氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯等的致癌性。1979 年出版了某些药物、石棉、某些薰蒸剂、除锈剂、2,4-D 和 2,4,5-T 的致癌性。1978 年出版了某些芳胺和有关硝基化合物——染发药水、着色剂和其他工业化学物及某些亚硝基化合物的致癌性, 并出版了多氯联苯、某些单体、塑料、丙烯醛等的致癌性。1979 年初出版了某些卤化烃的致癌性。1979 年 1 月 15 日至 17 日 IARC 组

织了一个国际癌症研究专家特别工作组，在法国里昂 IARC 总部举行了会议，对《IARC 专题论文集》1~20 卷中所提出的 442 种化学物质进行了审查。根据人群资料及动物实验来评定致癌性。

人类的材料可来自于临床报告，或者来自于描述流行病学研究，即人群中癌症的发病率，在空间和时间上随暴露于这些物质的情况不同的变化。也可来自于病例对照研究或队列研究说明暴露于该种化学物质而引起患癌症危险性升高的分析性流行病学研究。

根据人群流行病学材料可将致癌性分为四级。如果该项化学物质与致癌性高低有因果相关，则为证据充足定为一级致癌。如果因果关系的解释可信，但是如从另一些方面看，偏倚或干扰未能充分排除定为证据有限，此时为二级致癌。如果因果关系解释可信，但是不能排除机遇，偏倚或干扰的作用，或者一致性的资料很少，即有些地区发现该化学物质与致癌有因果关系，而有些地区却否，此时为证据不足，定为三级致癌。第四种情况为无证据，即在设计和进行得很好的分析性流行病学调研中未发现接触和癌瘤危险度增高之间的联系。

根据动物实验所获致癌性证据的评定可分为 5 类：

1. 证据充足 在下列情况中癌瘤发生率增高：
 - (1) 多种动物或多品系动物实验中。
 - (2) 多个实验中，使用不同途径与剂量的实验。
 - (3) 癌瘤发生部位、类型有特异性。
2. 证据有限 实验研究仅涉及单一种系的动物，或单一的实验，或由于动物数量太少或记录不完全。
3. 证据不足 资料在数量或质量方面有重要缺陷，以致

不能解释为致癌作用存在与否。

4. 致癌证据阴性 在不同种系动物实验中,至少有二项当设计和进行得很好的实验中未能显示癌瘤者,属证据阴性。

5. 没有可用资料 IARC 综合人群流行病学和动物实验材料,确定 54 种对人致癌的化学物质,基本分为 3 类:

第一类称为人致癌物,称为 A 组。该类仅指已经从流行

表 2-1 流行病学研究提出职业性接触致癌物

致 癌 因 素	证 据 程 度	
	在人类	在实验动物
1. 4-氨基联苯	充分	充分
2. 砷和某些砷化合物	充分	不足
3. 石棉	充分	充分
4. 金胺制造过程	充分	无可用资料
5. 苯	充分	不足
6. 联苯胺	充分	充分
7. N,N-双(2-氯乙基)-2-苯胺(氯苯吡啉)	充分	有限
8. 双氯甲醚和工业品级氯甲甲醚	充分	充分
9. 铬和某些铬化合物	充分	充分
10. 己烯雌酚	充分	充分
11. 地下赤铁矿开采过程	充分	无可用资料
12. 用强酸法制造异丙醇过程	充分	无可用资料
13. 左旋苯丙氨酸氮芥(米尔法兰)	充分	充分
14. 芥子气	充分	有限
15. 2-萘胺	充分	充分
16. 铈的精炼过程	充分	无可用资料
17. 烟炷、焦油和矿物油类	充分	充分
18. 氯乙烯	充分	充分

病学调研中获得充足的证据,支持接触和癌瘤之间因果联系的致癌因素。共有 18 种(见表2-1)。

第二类称为可能的人致癌物 (probable human Carcinogen) 称为B组。该类中包括了从流行病学材料中得到人致癌性证据为“有限”到“不足”的广泛范围, 在此范围内又划分为B₁和B₂两组。B₁组是指在人致癌材料至少划分为证据有限。当人致癌材料为证据不足, 而动物实验的致癌证据为充足时, 通常归入B₂组。已列入B组中为 18 种 (见表2-2)。

表 2-2 可能的人致癌物

致 癌 因 素	证 据 程 度	
	在人类	在实验动物
B₁组		
1. 黄曲霉毒素类	有限	充分
2. 镉和某些镉化合物	有限	充分
3. 苯丁酸氮芥	有限	充分
4. 环磷酰胺	有限	充分
5. 镍和某些镍化合物	有限	充分
6. 三乙烯硫代磷酰胺(噻替哌)	有限	充分
B₂组		
1. 丙烯腈	有限	充分
2. 阿米脱(氨基三唑)	不足	充分
3. 金胺	有限	有限
4. 铍和某些铍化合物	有限	充分
5. 四氯化碳	不足	充分
6. 二甲基氨基甲酰氯	不足	充分
7. 硫酸二甲酯	不足	充分
8. 环氧化烷	有限	不足
9. 右旋糖酐铁	不足	充分
10. 康复龙	有限	无资料
11. 非那西丁	有限	有限
12. 多氯联苯类	不足	充分