

DOI:10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2017.01.006

·综述·

# 温石棉致病性及相关流行病学研究进展

高子清<sup>1,2</sup>

1. 中国安全生产科学研究院,北京 100029; 2. 国家安全监管总局尘毒危害预防与控制技术重点实验室,北京 100029

**摘要:**石棉分为温石棉和角闪石类石棉两类。目前对于温石棉潜在致癌、致纤维化的能力还存在争议。为了全面归纳和提炼温石棉的致病性情况,对温石棉的致癌和致纤维化机制、温石棉致病影响因素(包括空气中温石棉浓度、形态、可溶性以及工人吸烟与否)、温石棉所致职业性肿瘤流行病学研究、温石棉同角闪石类石棉致病性差异的流行病学研究、温石棉致病机制的研究方向及展望进行了分析。

**关键词:**温石棉;致癌性;致病性;角闪石

**中图分类号:** R135.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1007-1326(2017)01-0019-04

**Carcinogenicity of chrysotile: Pathogenesis and epidemiologic studies** GAO Ziqing<sup>1,2</sup> (1. China Academy of Safety Science and Technology, Beijing 100029, China; 2. Key Laboratory for Work Safety against Toxic and Dust Hazards, SAWS, Beijing 100029, China)

**Abstract:** Chrysotile is one type of asbestos. The potential pathogenicity of chrysotile is currently a controversial issue. This article discussed the carcinogenic and fibrotic mechanisms of chrysotile, its etiological factors (including fiber concentration, form, durability and so on) and the epidemiologic study results, so that we can understand clearly the health hazards of chrysotile.

**Key words:** chrysotile; carcinogenicity; pathogenicity; amphibole

石棉分为蛇纹石石棉(温石棉)和角闪石类石棉(青石棉、阳起石石棉、直闪石石棉、铁石棉、透闪石石棉)两类。中国石棉资源绝大部分为温石棉矿,温石棉占石棉总产量的95%以上。石棉使用的安全性是矿物工业产业一个具有争议性的话题。石棉所致职业病中对人体危害最严重的是石棉肺、肺癌以及间皮瘤<sup>[1]</sup>。在所有种类石棉中,致病能力最强的是青石棉,对于温石棉潜在致癌、致纤维化的能力还存在争议。本文拟归纳整理国内外有关温石棉致病方面的研究成果,以期全面阐述温石棉致病性问题,为我国温石棉安全开采和使用相关政策的制定提供科学依据。

## 1 温石棉的致癌和致纤维化机制

温石棉同其他种类石棉的致病机制大致相同,其危害来自加工时产生的粉尘纤维<sup>[2]</sup>。这些细小的纤维通过呼吸进入肺内,大部分经呼吸道的廓清体系(黏液纤毛廓清机制和有效的咳嗽)排出体外,如果不能排出,可被肺泡巨噬细胞所吞噬或穿透上皮细胞而进入肺间质,从而在体内持续停留很长时间<sup>[2]</sup>。滞留的温石棉纤维

引发炎症反应和氧化应激反应,这是石棉致细胞损伤的重要机制<sup>[3-5]</sup>。目前温石棉致纤维化和致癌的机制仍未充分阐明,主要认为包含以下机制<sup>[6]</sup>:1)机械损伤:温石棉多数以无纤维的形态侵入人体,这类纤维为结晶态,锐利并有尖刺,可以刺破肺泡上皮细胞和胸膜间皮细胞,对染色体和DNA造成机械干扰和损伤,导致肺癌和间皮瘤发生<sup>[7-8]</sup>。2)自由基和细胞因子介导的损伤<sup>[2-6,9-14]</sup>:温石棉纤维基于自身的化学特性和通过激活肺泡巨噬细胞,可以诱导过氧化氢、超氧化物阴离子和氢氧根离子等活性氧的产生,导致DNA损伤和纤维化<sup>[15]</sup>。一方面温石棉纤维表面存在的饱和O-Si-O、Si-O-Si和Mg-O键等,具有很强的表面活性,含氧自由基引起细胞膜自由基的链式反应;另一方面温石棉还可通过刺激巨噬细胞发生呼吸爆发及崩解死亡,释放一系列溶酶体酶、炎性细胞因子及活性氧自由基。在两种机制作用下,细胞膜上多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,引起细胞和基质损伤。温石棉纤维通过对巨噬细胞和成纤维细胞的细胞膜的脂质过氧化作用,引起细胞和基质成分损伤,促进成纤维细胞增殖和胶原合成,导致整个肺泡结构单位破坏,形成不可逆的纤维化,即石棉肺等肺部纤维化疾病<sup>[2-14]</sup>。温石棉纤维

**基金项目:**十三五国家科技支撑计划课题(编号:2016YFC0801706)

**作者简介:**高子清(1986—),女,博士,高级工程师

所致遗传毒性早期改变主要通过 DNA 损伤和染色体改变途径。在 DNA 层面,主要通过 DNA 单链、双链断裂、氧化损伤等途径引起细胞致突变性。在染色体层面,主要通过使染色体或染色体单体发生断裂、缺失、倒位以及姐妹染色体单体互换等,引起染色体畸变或数目改变,从而产生致突变作用<sup>[10,16]</sup>。3) 原癌基因激活和抑癌基因失活:温石棉可以改变细胞信号传导系统,激活原癌基因并导致抑癌基因失活,进而影响细胞的增殖和分化,引起肺癌和间皮瘤的发生<sup>[18,17]</sup>。

## 2 温石棉致病性的影响因素

### 2.1 浓度对温石棉致病性的影响

国内外研究认为作业环境空气中温石棉粉尘质量浓度(以下简称浓度)与石棉肺发病有明显的剂量反应关系<sup>[18-19]</sup>,它在空气中的含量必须达到一定程度,才会对人体健康造成危害<sup>[20]</sup>。各研究分别按 1% ~ 3% 石棉肺患病率、30 ~ 40 年工作年限计算,预测石棉粉尘容许浓度应低于 2.71 ~ 3.90 mg/m<sup>3</sup> 或石棉纤维容许浓度应低于 1.15 ~ 2.00 f/mL<sup>[19,21-24]</sup>(f 为纤维根数),说明中国现行工作场所石棉粉尘职业接触限值 0.8 mg/m<sup>3</sup> 或 0.8 f/mL 是合理的,温石棉纤维的浓度可以被控制在安全范围内。同时也有学者认为在温石棉接触水平低的人群中一直观察到致癌风险的增加,因此温石棉没有一定的安全阈值<sup>[25]</sup>。这是部分研究人员认为温石棉没有安全阈值的原因。

### 2.2 形态对温石棉致病性的影响

纤维尺寸影响生物残存性,进而影响肺的呼吸、沉淀和清除<sup>[26]</sup>。主要从两个方面考虑尺寸的影响:1) 纤维是否可吸入;2) 如果它处于可吸入的尺寸,吸入肺后仍需考虑纤维尺寸的影响。大多数温石棉纤维和粉尘可被气管—支气管树的黏液逐步向上运移并随咳嗽排出,据病理学标本电镜检测,肺部没有发现过长度大于 200 μm 的纤维,多数短于 50 μm<sup>[27]</sup>。进入肺部后,尺寸很短的纤维,尤其那些短于 5 μm 的纤维和粉尘,能够被巨噬细胞完全吞噬,通过类似非纤维颗粒物的清除机制被清除,较长的纤维不能被巨噬细胞完全吞没,长时间存在肺内将导致疾病<sup>[17,27]</sup>。而更长的,长于 20 μm 的温石棉纤维可以迅速从肺部被清除,不转移到胸膜腔,不启动纤维诱发的反应。特别短的可以吞食溶解,比较长的可被清除,致病的纤维集中于中间长度。对人体致癌危险性最大的石棉纤维是长度大于 5 ~ 8 μm、直径小于 1.5 μm 或大于 0.25 μm 的纤维<sup>[28]</sup>。

除了长度,纤维形状也影响其致病性。角闪石石棉纤维是链状结构,而温石棉纤维是一种褶皱型的或是卷成空心小卷的页硅酸盐,卷曲的纤维形状不易于吸

入呼吸道<sup>[26]</sup>。此外,薄而短的纤维质量更小,比厚而长的纤维在空气中悬浮的时间更长。而大多数的石棉纤维比目前正在开发的新的纳米纤维更厚,说明其悬浮时间更短,吸入可能性更小<sup>[26]</sup>。

### 2.3 可溶性与温石棉致病性的影响

在肺内沉积时,一些纤维能够直接完全溶解,另一些纤维不能溶解,但可以断裂成短片后被成功吞噬和清除。可溶性高的纤维表现较低的致病性,而可溶性不佳的纤维致病性较强<sup>[26]</sup>。温石棉可以被强酸(比如巨噬细胞吞噬时产生的酸)分解,有更好的可溶解性以及更小的生物残存性,这将减低其对身体的致病性。而角闪石类石棉更顽固,在多数情况下都不会被破坏,因此有更强的致癌性<sup>[29]</sup>。

温石棉是一种片状硅酸盐,呈薄层而卷曲的形态,约 0.8 nm 厚,是由镁和二氧化硅组成的夹层结构。肺巨噬细胞提供的酸性环境可以快速破坏这种片状结构,将温石棉纤维分解成小片,随后这些碎片可以很容易地从肺部清除。如图 1<sup>[26]</sup>所示。



图1 温石棉纤维形态和降解示意图

角闪石类石棉是实心棒状双链的四面体硅酸盐纤维,这使得它非常结实耐用,如图 2<sup>[26]</sup>所示。角闪石类石棉晶体结构的外表面像石英一样,并且具有类似石英的耐化学性。角闪石类石棉纤维在任何 pH 值下都不会溶解<sup>[26]</sup>。



图2 角闪石类石棉纤维形态示意图

### 2.4 吸烟对温石棉致病性的影响

烟草和石棉都是国际抗癌联盟(IARC)宣布的人类致癌物,吸烟会对温石棉接触者肺癌的发生起协同作用<sup>[30-31]</sup>。吸烟降低机体清除温石棉纤维和粉尘的功能,使石棉尘易沉积于呼吸系统中,同时烟溶液抑制了巨噬细胞的吞噬功能,使巨噬细胞不能有效地防御侵袭,从而使温石棉直接作用于靶细胞,加剧自由基的生成,进而导致 DNA 损伤,产生更为严重的损害<sup>[31-32]</sup>。有调查表明,不接触温石棉的吸烟者肺癌相对危险度(RR)为 2.6,不吸烟的温石棉接触者肺癌 RR 为 12.2,而接触温石棉的吸烟者肺癌 RR 高达 32.1,吸烟和温石棉接触协同指数为 2.2<sup>[30]</sup>。

## 2.5 降低温石棉致病性的研究

有研究发现经柠檬酸铝、混合稀土或亚硒酸钠3种化合物预处理的温石棉纤维表面元素的构成和含量均发生变化,导致相比未预处理的温石棉,该类温石棉作用于细胞时,细胞的酸性磷酸酶活性降低,人胚肺细胞存活率提高及超微结构改变,癌基因转录水平降低,最终减轻了温石棉的细胞毒性<sup>[17,33-35]</sup>。另有研究发现大蒜提取物能有效减少温石棉对外周血淋巴细胞的基因毒性<sup>[36]</sup>。

## 3 温石棉所致职业性肿瘤流行病学研究

国内大量流行病学调查研究提示温石棉粉尘在接触浓度超标条件下具有显著的致病性。对重庆石棉厂接触纯温石棉工人的25年纵向队列研究显示,生料间和纺织间的粉尘浓度分别为7.6 f/mL和4.5 f/mL,接尘组的肺癌发病率是不接尘组的8.1倍<sup>[37]</sup>。对中国另一大型石棉厂515名单纯接触温石棉的工人进行27年的追踪研究发现,其20世纪60年代前温石棉粉尘平均浓度为146.2 mg/m<sup>3</sup>,20世纪90年代后降低到10 mg/m<sup>3</sup>,单纯接触温石棉工人的肺癌发生率显著超高( $P < 0.05$ )<sup>[30]</sup>。另有长达41年调查浙江家庭温石棉手工纺织业的研究发现,其20世纪60年代作业环境的温石棉粉尘浓度38.00~73.00 mg/m<sup>3</sup>,20世纪70年代降低到平均为1.25 mg/m<sup>3</sup>,但仍超标,作业女工5 681人中累计死亡858例,其中213人死于癌症,肺癌居首位(87例,占40.85%),肺癌标准化死亡比3.88,明显高于当地女性年龄别标准化死亡比<sup>[38]</sup>。对某大型温石棉矿研究发现,接触温石棉可以提高矿工肺癌、石棉肺等疾病的死亡率<sup>[39]</sup>。

而国外研究认为,低于限值浓度的温石棉纤维粉尘不会造成健康风险。毒理学博士David Bernstein的研究表明,温石棉和角闪石在动力和病理上都存在差异,其他类似研究也展示出对温石棉的低程度接触不会导致可被检测的安全风险<sup>[29]</sup>。有证据表明,高浓度和长时间接触温石棉可以产生肺癌,低浓度温石棉不存在可检测的健康风险,即使短时间接触高浓度温石棉,发生健康风险的概率也不高<sup>[29]</sup>。希腊持续39年的关于接触纯温石棉的水泥工人的研究表明,对纯净温石棉在允许范围内的职业接触与肺癌以及间皮瘤的显著增长无关<sup>[40]</sup>。而有巴西的研究发现,减少石棉接触可以显著降低石棉肺、实质和/或良性胸膜疾病的发病率<sup>[41-42]</sup>。

## 4 温石棉同角闪石类石棉致病性差异的流行病学研究

温石棉和角闪石石棉在吸入毒性和致病性上存在

差异。David Bernstein认为,在化学特性和矿物学特性方面,温石棉与其他角闪石石棉差异明显,可以从肺中更快速地被清除<sup>[29]</sup>。6个中欧、东欧国家和英国的多中心对照研究发现,职业接触石棉似乎并不促进男性肺癌的发病,温石棉诱发肺癌的概率小于温石棉合并角闪石石棉<sup>[43]</sup>。另有研究计数133名间皮瘤患者和262名肺癌患者的肺组织标本中长度超过5 μm的石棉纤维数目,发现温石棉纤维仅占2%<sup>[44]</sup>。英国健康安全理事会的研究表明温石棉和其他两类角闪石石棉在间皮瘤风险上的差异为1:100:500<sup>[45]</sup>。总结71个石棉群体的广泛的流行病学研究表明,没有任何证据支持未被角闪石污染的石棉会导致间皮瘤的这种假设<sup>[46]</sup>。

## 5 温石棉致病机制的研究方向及展望

温石棉致癌和致纤维化的机制十分复杂,至今仍然存在很多尚未研究清楚之处。比如温石棉在细胞信号传导层面的完整致病机制如何;不同产地的温石棉成分有所不同,对温石棉的致病性影响如何;温石棉同时具有致癌性和致纤维化性,温石棉有哪些较其他致癌物或致纤维化物质不同之处;在细胞层面,温石棉和其他种类石棉的致病机制存在哪些区别;是否存在有效降低温石棉致病性的方法及其应用等。对温石棉致病机制、影响因素及降低毒性方法的完整研究,可以帮助人们更全面地认识温石棉的危害,并在此基础上研发适宜的防护措施和防护手段,以更安全、健康地应用温石棉。

## 参考文献

- [1] 王胜. 石棉的危害 [J]. 现代职业安全, 2010(2): 87.
- [2] LI M Y, FUKAGAWA N K. THP-1 cells exposed to chrysotile asbestos (CHRY) and libby amphiboles (LIB) induce inflammation in bronchial epithelial cells (BEAS-2B) via IL-1 $\beta$  and oxidative stress [J]. Free Radical Bio Med, 2010, 49 (supplement 1): S133.
- [3] 周韶炜. 石棉致癌机制研究进展 [J]. 中国职业医学, 2009, 36(2): 156-158.
- [4] UPADHYAY D, KAMP D W. Asbestos-induced pulmonary toxicity: Role of DNA damage and apoptosis [J]. Exp Biol Med, 2003, 228(6): 650-659.
- [5] 张敏. 温石棉和石棉替代品致 BEAS-2B 和 Met-5A 细胞的损伤作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [6] 王洪州, 王利民. 温石棉及其人工代用品致癌性研究 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(7): 1223-1224, 1226.
- [7] 杨海峰, 李俊芳, 闫妍, 等. 石棉类物质的危害及其监管 [J]. 检验检疫学刊, 2013, 23(3): 71-76.
- [8] 叶薇. 温石棉及人工代用品遗传毒性的体外研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [9] 梁友信. 劳动卫生与职业病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 147-154.

- [10] 张艳淑, 姚林, ARTHUR H K, et al. Oncolyn 对温石棉所致大鼠氧化损伤影响的实验研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18(4): 196-198.
- [11] MARTINA D, ANNE-MARIE A, RAINER K, et al. Dual role of inducible nitric oxide synthase in acute asbestos-induced lung injury [J]. *Free Radical Bio Med*, 2002, 33(4): 491-501.
- [12] DAVID W K. Asbestos-induced lung diseases: An update [J]. *Transl Res*, 2009, 153(4): 143-152.
- [13] YANG H, BOCCHETTA M, KROCZYNSKA B, et al. TNF- $\alpha$  inhibits asbestos induced cytotoxicity via a NF- $\kappa$ B dependent pathway: A possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis [J]. *Lung Cancer*, 2006, 103(27): 10397-10402.
- [14] KUNAL B, ELKE D, POONAM K, et al. Biomarkers in risk assessment of asbestos exposure [J]. *Mutat Res-Fund Mol M*, 2005, 579(1): 6-21.
- [15] 刘洪波, 宋译庆. 石棉引起肺上皮细胞凋亡机制的研究进展 [J]. 海南医学, 2011, 22(10): 141-143.
- [16] 叶薇, 霍婷婷, 邓建军, 等. 四种温石棉致突变性研究 [J]. 毒理学杂志, 2015, 29(5): 369-372.
- [17] 樊晶光, 王起恩. 石棉表面改性对石棉所致人胚肺细胞内游离钙离子浓度改变的抑制作用 [J]. 中国安全生产科学技术, 2006, 2(4): 12-15.
- [18] BERRY G, GILSON F C, HOLMES S, et al. Asbestosis: A study of dose-response relationship in an asbestos textile factory [J]. *Br J Ind Med*, 1979, 36(2): 98-112.
- [19] 邓茜, 兰亚佳, 王绵珍. 30年队列研究: 接触石棉粉尘与石棉肺发病的剂量-反应关系 [J]. 现代预防医学, 2009, 36(11): 2027-2028.
- [20] 徐小茗, 高源, 李艳秋, 等. 石棉纤维检测的现状与未来研究方向 [J]. 中国矿业, 2012, 21(3): 119-122.
- [21] 孙统达, 朱胜军. 接触石棉尘量与石棉肺发病的剂量-反应关系研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14(3): 148-150.
- [22] 周建华, 周立人, 杨永生, 等. 石棉接触工人石棉肺发病趋势预测及控制对策研究 [J]. 工业卫生与职业病, 1999, 25(3): 152-156.
- [23] 姚建华, 赵秀萍, 周建华, 等. 石棉接尘量与石棉肺发病率剂量反应关系的研究 [J]. 职业医学, 1998, 25(4): 10-13.
- [24] 黄建权, 忻吉玲, 杨顺英. 石棉工人接尘量与石棉肺患病的剂量-反应关系 [J]. 工业卫生与职业病, 1989, 15(6): 335-339.
- [25] The International Program on Chemical Safety (IPCS). Chrysotile asbestos. Environmental Health Criteria 203 [R]. Geneva: World Health Organization, 1998.
- [26] Chrysotile Institute. Review of the differences between chrysotile and amphibole asbestos [EB/OL]. [2016-06-04]. [http://www.chrysotile.com/data/encart\\_an\\_final.pdf](http://www.chrysotile.com/data/encart_an_final.pdf).
- [27] 万朴. 石棉与健康问题研究现状及石棉工业前景 [J]. 四川建材学院学报, 1988, 3(2): 17-22.
- [28] 熊豫麟, 贾贤杰, 周薇, 等. 1990—2009年我国石棉研究文献计量学分析 [J]. 中国职业医学, 2011, 38(2): 142-144.
- [29] BERNSTEIN D, DUNNIGAN J, HESTERBERG T, et al. Health risk of chrysotile revisited [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2013, 43(2): 154-183.
- [30] 王治明, 王绵珍, 兰亚佳. 温石棉与肺癌——27年追踪研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001, 19(2): 105-107.
- [31] 兰亚佳, 王治明, 王绵珍. 石棉工人吸烟量与石棉肺严重程度的相关分析 [G]// 石棉和人造矿物纤维健康危害与安全使用国际研讨会资料汇编, 北京: 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 2008: 207-209.
- [32] 王起恩, 樊晶光, 吴卫东, 等. 温石棉与吸烟对肺泡巨噬细胞产生一氧化氮的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15(1): 6-8.
- [33] 樊晶光. 温石棉致豚鼠肺泡巨噬细胞酸性磷酸酶释放的干预效应研究 [J]. 中国安全生产科学技术, 2006, 2(1): 31-34.
- [34] 樊晶光, 王起恩. 石棉表面改性对石棉所致人胚肺细胞毒性及超微结构改变的影响 [J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26(4): 196-199.
- [35] 樊晶光, 王起恩. 三种化合物对温石棉生物学活性抑制作用的机制探讨 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2008, 26(10): 592-595.
- [36] BHATTACHARYA K, YADAVA S, PAPP T, et al. Reduction of chrysotile asbestos-induced genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes by garlic extract [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 153(3): 327-332.
- [37] YANO E, WANG Z M, WANG X R, et al. Cancer mortality among workers exposed to amphibole-free chrysotile asbestos [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(6): 538-543.
- [38] 孙统达, 李鲁, 施南峰, 等. 手纺温石棉女工肿瘤死亡的41年队列研究 [J]. 卫生研究, 2003, 32(6): 511-513.
- [39] 杜利利, 兰亚佳, 王绵珍. 温石棉矿工死因分析 [J]. 预防医学情报杂志, 2014, 30(6): 446-450.
- [40] SICHLETIDIS L, CHLOROS D, SPYRATOS D, et al. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: A 39-Year Study [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 63-68.
- [41] BAGATIN E, NEDER J A, NERY L E, et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills [J]. *Occup Environ Med*, 2005, 62(6): 381-389.
- [42] TERRA-FILHO M, BAGATIN E, NERY L E, et al. Screening of miners and millers at decreasing levels of asbestos exposure: Comparison of chest radiography and thin-section computed tomography [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118585.
- [43] CAREL R, OLSSON A C, ZARIDZE D, et al. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: A multicenter case-control in Europe [J]. *Occup Environ Med*, 2007, 64(8): 502-508.
- [44] GILHAM C, RAKE C, BURDETT G, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden [J]. *Occup Environ Med*, 2016, 73(5): 290-299.
- [45] HODGSON J T, DARNTON A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure [J]. *Ann Occup Hyg*, 2000, 44(8): 565-601.
- [46] YARBOROUGH C M. Chrysotile as a cause of mesothelioma: An assessment based on epidemiology [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2006, 36(2): 165-187.

收稿日期: 2016-08-19