

## 钨及其合金健康影响的研究进展

张雪艳, 王忠旭

### 摘要:

钨及其合金的主要成分包括钨、钴和碳化钨,是制造硬质合金的主要原料。本文介绍了钨及其合金的接触水平及主要健康影响,总结了钨及其合金的剂量反应关系和遗传易感性研究结果,认为钨及其合金的外接触剂量与内接触剂量(如尿、血等生物样本)或某些生物标志存在一定的相关性,但其健康影响具有一定的个体差异。在我国进行钨及其合金的健康影响评估研究,是防治新增法定职业病——硬金属肺病的迫切需求。

**关键词:** 钨及其合金; 健康影响; 钴

**引用:** 张雪艳, 王忠旭. 钨及其合金健康影响的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(5): 464-468. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16494

**Progress on health effects of tungsten and its alloys** ZHANG Xue-yan, WANG Zhong-xu (Occupational Protection and Ergonomics Research Lab, National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China). Address correspondence to WANG Zhong-xu, E-mail: wangzhongxu2003@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

### Abstract:

The main compositions of tungsten and its alloys include tungsten, cobalt, and tungsten carbide, which are the raw materials of hard alloys. This paper introduced the exposure levels and major health effects of tungsten and its alloys, and summarized research results on related dose-response relationship and genetic susceptibility. It could be concluded that there were relationships between external exposure dose and internal exposure dose (such as urine or blood sample) or between external exposure dose and selected biomarkers. Meanwhile, individual variance also played an important role in the health effects of tungsten and its alloys. It is urgent to conduct health impact assessment research on tungsten and its alloys in order to control a new statutory occupational disease, hard metal lung disease, in China.

**Keywords:** tungsten and its alloys; health effect; cobalt

**Citation:** ZHANG Xue-yan, WANG Zhong-xu. Progress on health effects of tungsten and its alloys[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(5): 464-468. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16494

钨(CAS号: 7440-33-7)及其合金是以钨为基础,加入其他元素组成的合金,主要成分为碳化钨(占80%以上)和少量钴,同时含有少量的钛、钼、钽、钒或铬,钨及其合金的强度可达到钻石的90%~95%,具有良好的耐热性,广泛应用于电子、电光源工业、航天、铸造、武器制造等领域,如制造火箭喷管、压铸模具、穿甲弹芯、触点、发热体和隔热屏等。吸入钨及

其合金粉尘会导致限制性通气障碍和肺间质纤维化,最终发展为硬金属肺病。2013年我国将硬金属肺病列为新增法定职业病,但国内有关钨及其合金的生物效应、接触水平和致病风险评估等研究并不充分,本文就钨及其合金的接触情况、健康影响、生物标志物等进行综述,以期今后钨及其合金的深入研究及其职业健康危害的预防控制提供参考。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家公益性行业科研专项(编号: 201402021)

[作者简介] 张雪艳(1981—),女,硕士,副研究员;研究方向: 职业卫生; E-mail: zhangxueyan001@126.com

[通信作者] 王忠旭, E-mail: wangzhongxu2003@163.com

[作者单位] 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所防护与工效学研究室,北京 100050

### 1 钨及其合金的接触水平

在生产硬质合金过程中,球磨、混合、压制和成型过程以及加工使用中的研磨、切削过程均可使空气中的碳化钨和钴浓度增高,作业场所中的碳化钨和钴粒子直径通常小于 $2\mu\text{m}^{[1]}$ 。美国某调查显示,碳化钨生产

工厂混料区域的钴、钨接触水平最高<sup>[2]</sup>。Broding等<sup>[3]</sup>对一家硬金属加工企业的监测结果显示,作业场所钴质量浓度(简称浓度,下同)范围为1.9~74.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ,钨浓度范围为12~21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。Gunasekar等<sup>[4]</sup>在作业场所开启工程防护设施的情况下监测钨及其合金颗粒物的浓度,9h班制内工人呼吸带的颗粒物浓度低于阈值(threshold limit value, TLV),当工人正确佩戴适当的个体防护装备(如高效空气过滤器)时,个体接触的粉尘浓度会更低。如不开启通风设施,作业场所钴浓度可达 $(137.72 \pm 173.07) \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,高于接触限值。接触钨及其合金工人的钴接触水平受作业方式与生产工艺的影响,如湿式打磨作业工人在每班结束后的尿钴水平 $[(21.38 \pm 23.66) \mu\text{g}/\text{L}]$ 高于干式打磨作业工人尿钴水平 $[(5.00 \pm 6.99) \mu\text{g}/\text{L}]$ 。无任何通风设施的小型企业或作坊,作业场所空气中钴的浓度普遍高于50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ;但在大型企业,在具有负压式通风设施的车间,钴的浓度则低于该水平<sup>[5]</sup>。

我国车间空气中钨及碳化钨的最高容许浓度(maximum allowable concentration, MAC)为6 $\text{mg}/\text{m}^3$ <sup>[6]</sup>,钴及其氧化物的MAC为0.1 $\text{mg}/\text{m}^3$ <sup>[7]</sup>。英国、美国、意大利等国家对钨的卫生标准采用TLV为5 $\text{mg}/\text{m}^3$ 和短时最高限值为10 $\text{mg}/\text{m}^3$ 两种<sup>[8]</sup>,美国推荐钴的时间加权平均阈限值为0.05 $\text{mg}/\text{m}^3$ 。我国的钨标准既保障工人健康,也有利于和国际卫生标准接轨,钴标准稍高于美国,是否应制定新的标准,需要今后的大量研究作为依据。

## 2 钨及其合金的健康危害

自欧洲开始使用钨及其合金后,接触工人的咳嗽、咳痰、喘鸣、气喘、胸部紧束感等症状和肺功能障碍、胸部X线异常表现引起了人们的注意。人们将这些症状统称为硬金属肺病,包括两种疾病范畴,即职业性哮喘和巨细胞间质性肺炎。硬金属肺病的发病机理尚未明确,临床表现类似于过敏性肺炎,患者可出现干咳、活动后气喘、反复的呼吸困难、体重减少、偶有发热、肺功能严重损害等<sup>[9]</sup>,如非特异性支气管激发试验阳性、通气受限<sup>[10]</sup>、第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最大呼气流速下降和气道阻力增加<sup>[11]</sup>,某些病例脱离接触后肺功能可迅速恢复。CT检查显示为淋巴细胞肺炎及肺间质纤维化。硬金属肺病的临床诊断标准<sup>[12]</sup>如下:(1)详尽

完整的硬金属粉尘职业接触史是诊断的前提,但需注意,有时硬金属粉尘接触史不明确;(2)胸部高分辨率CT征象,特别是小叶中央性结节影,符合硬金属肺病;(3)支气管肺泡灌洗液中可见多核巨细胞,和(或)肺组织病理为巨细胞间质性肺炎;(4)肺组织标本或多核巨细胞经元素分析检出钨和(或)钴元素。硬金属肺病的诊断手段通常为支气管肺泡灌洗或肺组织活检。由于临床表现差异巨大,除病理学改变外,钴接触史成为诊断的必要条件之一<sup>[13]</sup>,即职业接触史、胸片显示为间质性肺炎、支气管肺泡灌洗显示为巨细胞肺炎(必要时进行)<sup>[14]</sup>。当X射线检查与临床表现无法确诊硬金属肺病时,组织活检如出现多核朗格汉斯巨细胞,便可确诊<sup>[15]</sup>。工人一旦被诊断为硬金属肺病,须立即停止接触,呼吸功能能够逐渐得到恢复,胸片表现能够得到改善<sup>[16]</sup>。

多项研究表明,钨及其合金中的钴是引起间质性肺炎和哮喘的主要成分,钴可以对皮肤、呼吸系统、甲状腺、心血管系统、神经系统产生损害,此外,钴还具有致突变性、致癌性和生殖发育毒性<sup>[17]</sup>。钴的主要毒作用靶器官是肺和胃肠道,吸入含金属钴的颗粒可引起非特异性呼吸道黏膜刺激症状,导致鼻炎、鼻窦炎、咽炎、气管及支气管炎<sup>[18-19]</sup>。金属钴、氧化钴及钴盐可引起支气管哮喘<sup>[20]</sup>。生产硬质合金的工人吸入碳化钨钴粉尘后,可出现肺间质纤维化和限制性通气障碍<sup>[21-23]</sup>。钴能够引起人类变态反应导致哮喘,特别是在硬质合金生产中,作为粘结剂的钴能够使接触工人发生过敏反应<sup>[24]</sup>。人体中的钴主要经过尿与粪便排泄。血、尿中的钴反映个体近期接触水平,但钴在尿中的代谢速度非常快,仅当日高水平接触时才能由尿钴反映个体接触水平。生产碳化钨的工人是接触钨及其合金的重点职业人群,研究发现,该类工人易出现间质性肺纤维化或阻塞性肺病,与空气中钴的峰值升高有关<sup>[25]</sup>,生产过程中接触的钴可能是关键的致病因素。给大鼠气管道内注入钴金属粉末时,能引起肺部刺激和液体渗出、出血和肺毛细血管变化;而吸入或由支气管注入钨和纯碳化钨则不产生类似症状<sup>[1]</sup>。氧化钴具有细胞毒性和致肺纤维化特性,其致肺纤维化的能力与体外细胞毒性具有相关性。然而,碳化钨并非对健康无任何负面作用,碳化钨与钴具有协同作用,碳化钨能够增加钴的溶解性和细胞毒性,还能提高钴的吸收率。碳化钨钴粉尘相对于钴粉尘对巨噬细胞的细胞毒性更强,而纯碳化钨则未见细胞毒

性效应,甚至无细胞刺激作用<sup>[26]</sup>。钨及其合金粒子的直径对其毒性也具有影响,纳米级碳化钨钼粒子相对于微米级碳化钨钼粒子而言,对肺泡上皮细胞产生毒性所需的作用时间更短、浓度更低<sup>[27]</sup>。

除钨之外,钨是钨及其合金中的另一主要成分,对人体无害。钨尘属于微毒粉尘,未见致肺纤维化作用,无明显细胞毒性,单纯接触钨尘工人X线胸片未见尘肺样改变。钨尘对小气道功能影响较轻微,高浓度钨尘可致鼻腔及皮肤瘙痒<sup>[28]</sup>。动物实验表明,经气管给尘后,钨尘的致慢性纤维化能力在低剂量组、高剂量组和对照组未见明显差异<sup>[29]</sup>。生产碳化钨的工人进行吸入激发试验后可发生哮喘,吸入钨则无异常表现。Delahant等<sup>[30]</sup>将150 mg金属钨尘分3次注入豚鼠气管内,未引起肺部明显病理改变。

钨、钼必须和某些金属成分共同作用时,才能导致肺部损伤。Roedel等<sup>[31]</sup>用钨镍钼合金(92%钨、5%镍和3%钼)和钨镍铁合金(92%钨、5%镍和3%铁)颗粒物对大鼠进行气管滴注,吸入这两种颗粒后,大鼠肺部均出现炎症反应,与氧化、代谢应激和毒作用相关的基因表达异常。钨和钼二者也具有协同作用,混合吸入要比单纯吸入钼毒性大<sup>[1]</sup>。除碳化钨、钨之外,铁、金刚石均能加大钼的生物活性,例如钼和碳化钨共同接触,能够增加工人患癌症的风险<sup>[32]</sup>。钨及其合金可能具有潜在的致癌风险,镍和钼能够增加这一风险的水平<sup>[33]</sup>。除了某些具有协同作用的金属外,锌与钼具有拮抗作用,钼在浓度为1.5~5.5 nmol/L的范围内能够诱导大鼠肝脏脂质过氧化,锌可以作为拮抗剂,使钼对脂质过氧化的诱导作用有所下降<sup>[34]</sup>。

### 3 钨及其合金的剂量反应关系

硬金属肺病的发病率在2%~18%之间,在美国碳化钨加工工人中,2.6%的工人存在胸片异常,发病率存在个体差异,与工作性质和工作环境有关。

钨尘对大气道没有明显损伤作用,累积钨尘接触对小气道功能有轻微影响。接触极高浓度钨尘的作业工人,如最高浓度达36.9 mg/m<sup>3</sup>时,会偶发鼻腔及皮肤瘙痒,而接触浓度平均值为6.7 mg/m<sup>3</sup>时,工人未见任何健康损害<sup>[8]</sup>。Broding等<sup>[3]</sup>监测结果显示,当作业场所钨、钼浓度分别为12~21 μg/m<sup>3</sup>和1.9~74.0 μg/m<sup>3</sup>时,工人尿钨、钼浓度的中位数分别为30.50 mg/L和0.81 mg/L,呼出气凝聚液中钨、钼浓度的中位数分别为8.8 mg/L和8.4 mg/L。说明尿钨和尿钼浓度与作业场

所空气中钨、钼浓度具有较强的相关性,而呼出气凝聚液中钨、钼浓度与尿中、作业场所空气中钨、钼浓度均无明显的相关性。丹麦一项监测研究显示,空气中钼水平与接触人群尿钼水平呈正相关,当作业场所空气中钼水平从1 356 nmol/m<sup>3</sup>降至454 nmol/m<sup>3</sup>时,接触人群的尿钼水平从高于非接触人群尿钼中位数的100倍降至10倍,尿钼可用于评估钼的职业接触水平<sup>[35]</sup>。尽管血钨、血钼均分别与空气中钨、钼浓度存在相关性,但钨的相关性强于钼<sup>[36]</sup>。

钼接触工人的第1秒用力呼气量与肺活量之比(FEV1/FVC)下降程度与接触水平(尿钼浓度)呈剂量效应关系<sup>[37]</sup>。在碳化钨制品加工工人中,间质性肺炎的患病率为0%~13%。一项研究对2家碳化钨生产厂进行了测试,碳化钨生产中钼的浓度峰值可达500 mg/m<sup>3</sup>以上,在290名接触钼的碳化钨生产工人中,11人出现间质性肺浸润现象<sup>[38]</sup>,工人肺部损伤与钼接触水平可能具有相关性。一项对1 039名碳化钨生产工人的调查显示,职业性哮喘的患病率为10.9%,磨工相对于其他工种而言,肺功能损伤更为严重,当钼的接触限值为50 mg/m<sup>3</sup>时,接触水平高于此值时,发生职业性哮喘的风险是低于或等于此值时的2.1倍<sup>[39]</sup>。对112名使用碳化钨工具的工人进行调查,结果显示作业场所钼的平均浓度为5 μg/m<sup>3</sup>时,这一浓度低于调查当时的钼8 h允许接触浓度(20 μg/m<sup>3</sup>),但接触工人FEV1和FVC显著降低<sup>[40]</sup>,提示低剂量钼接触即可致肺功能损伤,应降低钼的接触限值。

### 4 钨及其合金接触的遗传易感性

不同个体对钼所致损伤的易感性存在差异<sup>[41]</sup>,作业类型或遗传特征也可能导致硬金属肺病出现不同的病理表现<sup>[16]</sup>。因此,作业场所中钼、钨或钨的浓度与硬金属肺病的发生或转归不存在必然的剂量反应关系<sup>[42]</sup>。Montero等<sup>[43]</sup>认为在硬金属肺病的发生发展过程中,个人易感性相对于接触的累积效应发挥了更为重要的作用,硬金属肺病的发病具有遗传易感性。Poticchio等<sup>[44]</sup>通过对接触人群的检测分析发现,人类白细胞抗原-DP(human leukocyte antigen DP, HLA-DP)的β链谷氨酸69(glutamic acid 69, Glu-69)与硬金属肺病发病明显相关,HLA-DP抗原在免疫反应的遗传过程中具有重要作用,其β链上的Glu-69蛋白通常存在于T细胞中,并影响人体对某些自身免疫疾病的易感性<sup>[45]</sup>,而硬金属肺病患者肺部炎症部位常会有T细

胞出现。因此,通过HLA-DP $\beta$ 链Glu-69的检测,可以评估接触人群的发病风险,筛选硬金属肺病的高危人群。

## 5 钨及其合金职业危害的预防

我国车间空气中钴及其氧化物的浓度应低于 $0.1\text{ mg/m}^3$ ,但钴接触浓度低于该值时仍可造成工人的健康损害。因此,加强钨及其合金的标准限值研究,制定合理的卫生标准是保护接触工人健康的首要工作。在某些工序,如提纯、回收时,应利用工程防护措施,包括加强作业场所局部通风,改进工艺,选择使用对钴溶解度小的冷却剂<sup>[1]</sup>;在混料等工序中,通过个体防护手段,降低钴接触。凡有变态性疾病及呼吸系统疾病既往史的工人,不应从事钨及其合金生产和使用相关工作。上岗前应对从事此项工作的工人进行X线检查,每两年复查一次,包括碳化钨磨削工。有些国家已建议将常规肺功能检查纳入职业健康体检范围,但目前尚未被普遍采纳<sup>[24]</sup>。钨及其合金所致的硬金属肺病在欧洲是一种较为古老的职业病,但在我国,其被列为法定职业病的时间尚短,尤其是近年来,相关的流行病学和风险评估研究尚不够充分。因此,预防钨及其合金的危害,防治硬金属肺病,迫切需要对钨及其合金所致的健康影响进行深入研究。

## 参考文献

- [1] 李弥图. 硬质合金肺病[J]. 职业医学, 1987, 14(6): 46-48.
- [2] Stefaniak AB, Virji MA, Day GA. Characterization of exposures among cemented tungsten carbide workers. Part I: size-fractionated exposures to airborne cobalt and tungsten particles [J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2009, 19(5): 475-491.
- [3] Broding HC, Michalke B, Göen T, et al. Comparison between exhaled breath condensate analysis as a marker for cobalt and tungsten exposure and biomonitoring in workers of a hard metal alloy processing plant [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2009, 82(5): 565-573.
- [4] Gunasekar PG, Stanek LW. Advances in exposure and toxicity assessment of particulate matter: an overview of presentations at the 2009 Toxicology and Risk Assessment Conference [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 254(2): 141-144.
- [5] Imbrogno P, Alborghetti F. Evaluation and comparison of the levels of occupational exposure to cobalt during dry and/or wet hard metal sharpening. Environmental and biological monitoring [J]. Sci Total Environ, 1994, 150(1/2/3): 259-262.
- [6] 车间空气中钨卫生标准: GB 16229—1996[S]. 北京: 国家技术监督局, 中华人民共和国卫生部, 1996.
- [7] 车间空气中钴及其氧化物卫生标准: GB11529—1989[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1990.
- [8] 贾如宝. 钨(W)对人体健康的双向影响[J]. 金属世界, 1995(4): 27, 23.
- [9] Migliori M, Mosconi G, Michetti G, et al. Hard metal disease: eight workers with interstitial lung fibrosis due to cobalt exposure [J]. Sci Total Environ, 1994, 150(1/2/3): 187-196.
- [10] Rivolta G, Nicoli E, Ferretti G, et al. Hard metal lung disorders: analysis of a group of exposed workers [J]. Sci Total Environ, 1994, 150(1/2/3): 161-165.
- [11] 刘钊, 李宝平, 徐应军, 等. 硬金属肺病(钨、钽、钴等)的研究进展[J]. 职业与健康, 2014, 30(22): 3326-3328.
- [12] Huang YC, Ghio AJ, Maier LA. A Clinical Guide to Occupational and Environmental Lung Diseases [M]. New York: Springer, 2012: 217-230.
- [13] Maier LA, Barnes T. OCCUPATIONAL DISEASES Hard metal diseases-berylliosis and others [M]//Laurent GJ, Shapiro SD. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Denver: Academic Press, 2006: 201-208.
- [14] Davison AG, Haslam PL, Corrin B, et al. Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation test [J]. Thorax, 1983, 38(2): 119-128.
- [15] James DG, Williams WJ. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders [M]. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 17-20.
- [16] Terui H, Konno S, Kaga K, et al. Two cases of hard metal lung disease showing gradual improvement in pulmonary function after avoiding dust exposure [J]. J Occup Med Toxicol, 2015, 10: 29.
- [17] 刘武忠, 王剑明, 张红, 等. 钴及其化合物对人体健康的影响[J]. 职业卫生与应急救援, 2016, 34(2): 111-113.
- [18] Lison D. Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease) [J]. Crit Rev Toxicol, 1996, 26(6): 585-616.
- [19] Nemery B, Verbeken EK, Demedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung) [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2001, 22(4): 435-448.

- [20] Linna A, Oksa P, Palmroos P, et al. Respiratory health of cobalt production workers[J]. *Am J Ind Med*, 2003, 44(2): 124-132.
- [21] 张忠义, 刚葆琪. 钴及其化合物的生物学作用[J]. *工业卫生与职业病*, 1995, 21(2): 121-125.
- [22] 孟凡青, 蔡后荣, 樊祥山, 等. 巨细胞间质性肺炎2例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(2): 163-167.
- [23] Naqvi A H, Hunt A, Burnett B R, et al. Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia( hard metal disease/cobalt pneumonitis ): review of 100 cases[J]. *Arch Environ Occup Health*, 2008, 63(2): 51-70.
- [24] 叶平. 金属粉末对健康的危害[J]. *冶金劳动卫生*, 1981(5): 312-313.
- [25] 谢万力. 碳化钨生产工人的呼吸道疾病[J]. *中国职业医学*, 1987, 14(2): 62.
- [26] Lison D, Lauwerys R. Biological responses of isolated macrophages to cobalt metal and tungsten carbide-cobalt powders[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1991, 69(4): 282-285.
- [27] Armstead A L, Arena C B, Li B. Exploring the potential role of tungsten carbide cobalt (WC-Co) nanoparticle internalization in observed toxicity toward lung epithelial cells invitro[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 278(1): 1-8.
- [28] 张天圆, 陈新民. 钨尘的毒性及职业危害[J]. *环境与开发*, 1997, 12(2): 49-50.
- [29] 杨美玉, 房德华, 赵秀清, 等. 几种粉尘对肺巨噬细胞作用和对大鼠肺脏致纤维化作用的比较研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1986, 4(2): 94-98, 128.
- [30] Delahant A B. An experimental study of the effects of rare metals on animal lungs[J]. *AMA Arch Ind Health*, 1955, 12(2): 116-120.
- [31] Roedel E Q, Cafasso D E, Lee K W M, et al. Pulmonary toxicity after exposure to military-relevant heavy metal tungsten alloy particles[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259(1): 74-86.
- [32] Lauwerys R, Lison D. Health risks associated with cobalt exposure-an overview[J]. *Sci Total Environ*, 1994, 150(1/2/3): 1-6.
- [33] van der Voet G B, Todorov T I, Centeno J A, et al. Metals and health: a clinical toxicological perspective on tungsten and review of the literature[J]. *Mil Med*, 2007, 172(9): 1002-1005.
- [34] 黄燕军, 潘志霞, 李姝, 等. 钴、锡、镉单独或钴锌协同作用对大鼠肝脏脂质过氧化的影响[J]. *现代预防医学*, 2006, 33(11): 2036-2037.
- [35] Christensen J M, Poulsen O M. A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes[J]. *Sci Total Environ*, 1994, 150(1/2/3): 95-104.
- [36] De Palma G, Manini P, Sarnico M, et al. Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of a hard metal alloy industry[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2010, 83(2): 173-181.
- [37] Swennen B, Buchet J P, Stănescu D, et al. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal[J]. *Br J Ind Med*, 1993, 50(9): 835-842.
- [38] Sprince N L, Chamberlin R I, Hales C A, et al. Respiratory disease in tungsten carbide production workers[J]. *Chest*, 1984, 86(4): 549-557.
- [39] Sprince N L, Oliver L C, Eisen E A, et al. Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production: a cross-sectional study of current workers[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(5): 1220-1226.
- [40] Kennedy S M, Chan-Yeung M, Marion S, et al. Maintenance of stellite and tungsten carbide saw tips: respiratory health and exposure-response evaluations[J]. *Occup Environ Med*, 1995, 52(3): 185-191.
- [41] Sprince N L, Oliver L C, Chamberlin R I, et al. Etiology and pathogenesis of hard metal disease[J]. *Sci Total Environ*, 1994, 150(1/2/3): 55.
- [42] Rizzato G, Fraioli P, Sabbioni E, et al. The differential diagnosis of hard metal lung disease[J]. *Sci Total Environ*, 1994, 150(1/2/3): 77-83.
- [43] Montero M A, de Gracia J, Morell F. Hard metal interstitial lung disease[J]. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46(9): 489-491.
- [44] Potolicchio I, Mosconi G, Forni A, et al. Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DPβ chain[J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27(10): 2741-2743.
- [45] Arroyo J, Álvarez A M, Nombela C, et al. The role of HLA-DPβ residue 69 in the definition of antibody binding epitopes[J]. *Hum Immunol*, 1995, 43(3): 219-226.

(收稿日期: 2016-07-05; 录用日期: 2016-08-25)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 葛宏妍; 校对: 陶黎纳)