

耐火陶瓷纤维流行病学和毒理学研究进展

张敏, 张幸

摘要: 石棉的主要替代品——耐火陶瓷纤维 (refractory ceramic fibers, RCF), 常被用作高温绝缘材料, 在其生产或使用过程中, 一些 RCF 是可吸入的, 然而在欧洲和美国职业接触人群的流行病学研究中未证明其可致肺部疾病的发生。RCF 比闪石石棉生物耐受性短, 但比其他人造矿物纤维 (man-made mineral fibers, MMMF) 生物耐受性长。因此, 使用不同毒理学方法研究的结果均表明, RCF 可导致肺纤维化、肺癌和间皮瘤。本文综述报道 RCF 的流行病学研究和毒理学研究的进展, 并对相关研究的前景加以展望。

关键词: 耐火陶瓷纤维; 流行病学; 毒理学

Research Advance in Toxicology and Epidemiology of Refractory Ceramic Fibers ZHANG Min, ZHANG Xing (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310013, China). Address correspondence to Zhang Xing, E-mail: xingyou@mail.hz.zj.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Refractory ceramic fibers (RCF), a substitute for asbestos, are often used as high-temperature insulation applications, but can be inhaled during production and using. However, epidemiological studies in Europe and the United States have not shown that occupational RCF exposure has association with the occurrence of lung diseases. The tolerance of RCF is less than amphibole asbestos, but more than other man-made mineral fibers (MMMF). Toxicology studies with various exposure methods have shown that RCF can cause pulmonary fibrosis, lung cancer, and mesothelioma. This article provided a comprehensive and integrated review of the epidemiology toxicology of RCF, and illustrated perspectives for the further research.

Key Words: refractory ceramic fiber; epidemiology; toxicology

耐火陶瓷纤维 (refractory ceramic fibers, RCF) 作为石棉的主要替代品之一, 具有良好的电、声、热绝缘性能, 在保温、隔热等领域应用广泛, 节能效果特别明显。我国 RCF 的生产虽然起步较晚 (始于 20 世纪 70 年代初), 但发展迅速, 据统计目前 RCF 的年生产能力约达 5.5 万 t, 已成为世界 RCF 的生产大国^[1]。RCF 主要由三氧化二铝 (Al_2O_3) 和二氧化硅 (SiO_2) 为原料, 通过 1500℃ 以上的高温人工合成, 生产生活中产生的 RCF, 在形状、直径、长度分布上, 多数为可吸入性纤维粉尘, 即纤维直径小于 3 μm , 长度超过 5 μm , 且长度与直径比大于 3。RCF 在人造矿物纤维 (man-made mineral fibers, MMMF) 中直径较小, 为 1.2~3.5 μm , 与其它 MMMF 一样, 被人体吸入肺部的可能性较大^[2]。2004 年国际癌症研究会 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 把 RCF 归为 2B 类, 即对人类可能具有致癌危险性的物质^[3]。现在国际上建立了 RCF 产品管

理服务机构 (product stewardship programme, PSP), 和其他职业卫生机构一起制定 RCF 接触工人的时间加权暴露限值等, 推广 RCF 控制为主的观念。RCF 虽然与石棉有相似的理化性质, 但 RCF 暴露能否引发肺癌和间皮瘤目前仍有争议。

1 流行病学研究

欧美各国开展 RCF 暴露人群的研究已有 20 多年。美国大约有 3.0 万工人暴露于 RCF^[4], 暴露浓度标准从 20 世纪 90 年代开始下降到每毫升 1 根纤维以下, 但 RICE 等^[5]10 年来对 RCF 相关作业场所进行了调查, 发现工人作业环境中 RCF 浓度有超过 WHO 规定的安全浓度的趋势, 大约 40% 的 RCF 职业接触量超过了美国政府工业卫生学会议 (ACGIH) 规定的安全浓度 (0.2 f/mL)。PSP 基于可行性的基础上规定暴露限值为 0.5 f/mL^[4]。LEMASTERS 等^[6]追溯美国 1987—1989 年 RCF 接触工人 1 030 例, 发现工人最常见的呼吸道症状为呼吸困难, 与非 RCF 暴露工人之间差异有统计学意义, 合并一个或多个呼吸道症状人数比例分别为 29.6% 和 11.3%, OR 值为 2.9 (95% CI 1.4~6.2)。COWIE 等^[7]分析了 774 例 RCF 工人慢性支气管炎、呼吸困难与 RCF 累积暴露相关 [OR=1.48 (95% CI 1.11~1.96)]。

1.1 RCF 暴露工人肿瘤患病率调查

LEMASTERS 等^[8]对 1952 年到 2000 年 2 个 RCF 生产厂的 RCF 暴露大于 21 年的男性工人, 进行呼吸系统肿瘤死亡率研

[基金项目] 浙江省科技厅重大与高发疾病防治专项 (编号: 2008C13029-2); 浙江省卫生厅支撑学科建设基金 (编号: 11-ZC02); 浙江省自然科学基金资助项目 (编号: Y2090518)

[作者简介] 张敏 (1978—), 女, 硕士生, 助理研究员; 研究方向: 劳动卫生与环境卫生学; E-mail: zm@tohz.com

[通信作者] 张幸研究员, E-mail: xingyou@mail.hz.zj.cn

[作者单位] 浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013

究,发现呼吸系统疾病死亡率没有增加,标准化死亡比(SMR)为106.8。也有许多研究结果表明,RCF暴露没有提高呼吸道肿瘤与其他肿瘤的发病率^[5,9]。WALKER等^[10]通过队列研究,比较RCF接触工人和石棉接触工人的肺癌死亡率,发现RCF接触工人的死亡率低于温石棉接触工人,差异没有统计意义,其不排除RCF接触工人与温石棉工人具有相同的患病率。以上这些研究大多数存在人数少和对对象相对年轻的局限性,尚需要继续观察。

1.2 RCF暴露工人胸片研究

许多研究表明,RCF接触工人胸膜有改变,特别是胸膜斑改变。LOCKEY等^[11]对1008名RCF接触工人胸片按照国际劳工组织(ILO)分级标准诊断,RCF暴露工人1/0+小阴影密集度增加,但没有统计意义,当RCF接触工龄大于20年,累积暴露水平大于135根纤维/月·cm³,胸膜改变的OR值为6.0(95%可信区间为1.4~31.0),其中胸膜斑的改变有统计学意义。COWIE等^[12]发现胸片1/0+小阴影密集度与累积暴露量之间没有关系,0/1+小阴影密集度与累积暴露之间有弱关联性。姜惠馨等^[13]对90例RCF接触工人6年动态观察发现0+的q/s小阴影尘肺7例,胸膜增厚者达35.6%。国内外胸片观察结果表明,RCF暴露未见引起肺间质纤维化等疾病,结合临床观察,也没肺癌和间皮瘤发生。因为RCF暴露工人有胸膜斑发生,这些胸膜斑是否预示着间皮瘤的风险尚未确定,大部分专家提出胸膜斑是无害的,而且不会导致呼吸困难和肺活量降低^[14]。也有研究通过接触石棉后患有肺癌和间皮瘤工人的胸片和尸检结果分析出胸膜斑与肺癌^[15]和间皮瘤^[16]有关系。

1.3 RCF暴露工人肺功能研究

RCF暴露工人的肺功能检测主要采用时间肺活量的方法来检测,检测方法简单,易于现场操作。肺功能和性别、种族、身高及社会经济状态等因素有关,所以各地都有不同时间肺活量预计值公式^[17]。美国肺功能横断面研究报告,RCF暴露的吸烟男性工人(包括戒烟者)用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)下降,过去和现在仍然吸烟的男性FEV₁分别每年下降52 mL和55 mL,因此,建议RCF生产工人戒烟^[6]。在欧洲,TRETHOWAN等^[18]1995年发现非吸烟RCF工人的肺功能和暴露之间没有联系,然而吸烟者累积暴露量和FEV₁之间有关联。COWIE等^[7]研究发现,2000年FVC和FEV₁数值略小于1987年,男性吸烟者的FVC和FEV₁与累计暴露量有关。从这些研究结果推测RCF本身不直接改变气道气流,而是香烟的烟雾可以影响气道气流。也有接触RCF7年的男性工人的队列研究发现,工人肺活量没有下降^[19],MCKAY等^[20]经过RCF暴露工人肺功能17年随访也发现肺功能没有变化,推测原因可能是与1980年后粉尘暴露浓度明显降低有关。

2 动物毒理学研究

动物研究,包括吸入、支气管注入、腔内注射纤维等动物实验发现,RCF在高剂量暴露的条件下对啮齿类动物有致癌效应。大鼠吸入高剂量RCF纤维后有肺纤维化和间皮瘤的发生,其他相同浓度的MMMF没有发生肺纤维化和肿瘤^[21]。小鼠腹

膜腔注入较大剂量RCF可引起腹腔间皮瘤的发生^[22],大鼠气管里滴入小剂量RCF6个月后支气管肺泡灌洗液观察到,淋巴细胞、多核细胞和未成熟的巨噬细胞(AM)比例增加,AM细胞活力下降,有炎症和细胞毒性的表现,这些提示疾病先兆^[23]。一些吸入和灌洗的动物研究中,RCF未引起肺癌与间皮瘤发病率升高^[24-25],可能是因为在这些研究中使用了较短的纤维和低剂量有关,这些研究也表明有可能低于某个反应剂量,存在可逆转的呼吸系统损伤。而且不同种类的动物对肿瘤的易感性不同,吸入方式、沉积清理机制也略有不同,将结果外推到人有困难,RODELSPERGER等^[26]通过大鼠肺对纤维的清除率推测青石棉和RCF使鼠患间皮瘤的危险性为3.2:1,由于人肺清除纤维的速度是大鼠的17倍,再考虑实际的暴露情况,外推青石棉和RCF引起人患间皮瘤的比是4750:1。

大量动物实验的结果证明,RCF的病理学反应与3个变量,即剂量、纤维尺寸和肺内滞留时间有关。剂量可以选择,纤维的大小可以测试,但都只能粗略控制。纤维在肺组织中蓄积与致癌的关系密切,体内试验研究表明,长度大于5 μm的纤维在体内蓄积,就可导致肺部炎症,引起肺纤维化和肺部肿瘤的发生,故而推测,矿物纤维在组织中的溶解性越低,其致癌性则越强^[2,21]。由于RCF比其他MMMF在肺内蓄积相对持久且RCF的主要成分Al₂O₃能大大降低纤维的溶解速率,被吸入后长久滞留的可能性大,慢性炎症、纤维化形成的可能会出现,对人体健康可能有潜在的危害^[21,27]。

3 细胞毒理学研究

体外实验可通过相对较短时间的实验来评价受试物对细胞的毒性、致突变性和致癌性。DIKA等^[28]研究结果表明,MMMF大于20 μm时引起大量细胞凋亡和细胞活力下降,KIM等^[29]研究表明,RCF被肺泡巨噬细胞(AM)吞噬后,细胞活力下降,乳酸脱氢酶(LDH)释放增加,细胞生长受阻,JENSEN等^[30]发现,猴上皮细胞和人间皮细胞具有吞噬青石棉、温石棉、玻璃纤维和RCF等的的能力,但是15~80 μm长度的RCF不能完全被吞噬,需要几个细胞共同吞噬,致使细胞胞质部分或完全裂开,细胞生长受阻,这一点也得到了其他研究的证实^[31]。石棉替代品纤维可以诱导外周血单核细胞(PBMC) *Flice* 和 *Apaf-1* 基因高水平表达, *TNF* 受体1和 *Bid* 基因低水平表达,诱导细胞凋亡是通过 *Fas*-介导的细胞凋亡途径及线粒体途径^[32]。

DNA损伤导致遗传突变和致癌效应,是遗传毒理学研究的一个重要方面。CAVALLO等^[31]研究发现,低剂量RCF引起人间皮细胞DNA损伤。DOPP等^[33]研究结果显示,RCF和石棉一样可以引起人类羊水细胞染色体1和染色体9的畸变断裂,微核增多等遗传信息改变。有报道RCF引起DNA损伤,与纤维表面铁离子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)有关^[34]。BROWN等^[35]报道,RCF1可以诱导产生ROS,尽管RCF1含铁量少,但通过试验证明RCF1与石棉一样是通过Fenton化学反应产生羟自由基(·OH)的,RCF能诱导人多核粒细胞产生ROS,其诱导作用大于其它人造矿物纤维^[36]。ROS经脂质过氧化作用可损害细胞膜和DNA,引起DNA链断裂、碱基改变、DNA分子解

聚及分子交联等,以上研究初步证实 RCF 诱导细胞凋亡、细胞 DNA 损伤可能与 RCF 诱导细胞产生 ROS 有关。

4 关于 RCF 进一步研究的展望

4.1 流行病学与毒理学研究互补

流行病学调查显示,目前尚未发现 RCF 致尘肺病的原因可能与接尘史短、浓度偏低、随访病例数少有一定关系,但硅铝耐火纤维与石棉有类似形状和理化性质,其致肺纤维化的作用和诱发肺癌的潜在危险是存在的,长期随访研究可能在未来 10 年或者 20 年将有所答案^[4-5]。流行病学研究存在耗时、费力等问题,有必要进行毒理学机制研究,和流行病学研究起到互相补充作用。

4.2 毒理学研究重点和策略

RCF 的主要成分 Al_2O_3 具有抗侵蚀力,比其他的石棉替代品纤维在肺内蓄积相对持久,化学稳定性很好,一旦它被吸入人体肺部深处,2.5 μm 的 RCF 在肺内完全溶解需要 5 年时间,被吸入后长久滞留可能会引起慢性炎症、纤维化形成等,将对人体健康构成潜在危险^[14,30]。因此,动物毒理实验,应该侧重研究呼吸道及肺内的沉积、耐受性、清除力等慢性实验。体外毒性实验,应该侧重可能的致病机制研究,以便快速、可靠地对 RCF 有无毒性及毒性作用位点做出明确的判断。

RCF 的毒性和安全性有进一步深入研究的必要性,同时加强对生产接尘工人的保护也至关重要。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 崔之开. 加入 WTO 后我国耐火纤维工业发展形势分析[J]. 保温材料与节能技术, 2002, 2(1): 5-10.
- [2] 曾天卷. 玻璃纤维、玻璃棉等人造矿物纤维与人体健康[J]. 玻璃纤维, 2002(4): 8-15.
- [3] BAAN R A, GROSSE Y. Man-made mineral (vitreous) fibres: evaluations of cancer hazards by the IARC Monographs Programme[J]. Mutat Res, 2004, 553(1/2): 43-58.
- [4] MAXIM L D, ALLSHOUSE J, FAIRFAX R E, et al. Workplace monitoring of occupational exposure to refractory ceramic fiber—a 17-year retrospective[J]. Inhal Toxicol, 2008, 20(3): 289-309.
- [5] RICE C H, LEVIN L S, BORTON E K, et al. Exposures to refractory ceramic fibers in manufacturing and related operations: a 10-year update[J]. Occup Environ Hyg, 2005, 2(9): 462-473.
- [6] LEMASTERS G K, LOCKEY J E, LEVIN L S, et al. An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers[J]. Am J Epidemiol, 1998, 148(9): 910-919.
- [7] COWIE H A, WILD P, BECK J, et al. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry[J]. Occup Environ Med, 2001, 58(12): 800-810.
- [8] LEMASTERS K, LOCKEY J E, YIIN J H, et al. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers[J]. Occup Environ Med, 2003, 45(4): 440-450.
- [9] MILLER B G, CHERRIE J W, GROAT S, et al. Changes in workplace concentrations of airborne respirable fibres in the European ceramic fibre industry 1987-1996[J]. Ann Occup Hyg, 2007, 51(6): 501-507.
- [10] WALKER A M, MAXIM L D, UTELL M. Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2002, 35(1): 95-104.
- [11] LOCKEY J E, LEMASTERS G K, LEVIN L, et al. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry[J]. Chest, 2002, 121(6): 2044-2051.
- [12] COWIE H A, WILD P, BECK J, et al. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry[J]. Occup Environ Med, 2001, 58(12): 800-810.
- [13] 姜蕙馨, 李微影, 彭葆新, 等. 硅铝耐火纤维对工人健康的影响[J]. 环境与职业医学, 1993, 10(1): 6-9.
- [14] REID A, DE KLERK N, AMBROSINI G, et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis[J]. Occup Environ Med, 2005, 62(10): 665-669.
- [15] CULLEN M R, BARNETT M J, BALMES J R, et al. Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the β -carotene and retinol efficacy trial[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(3): 260-270.
- [16] BIANCHI C, BROLLO A, RAMANI L, et al. Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study[J]. Am J Ind Med, 1997, 32(5): 445-449.
- [17] 吴永会, 张忠义, 刚葆琪, 等. 我国北方职业人群肺通气功能指标预计值及其影响因素[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(5): 321-325.
- [18] TRETOWAN W N, BURGE P S, ROSSITER C E, et al. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres[J]. Occup Environ Med, 1995, 52(2): 97-104.
- [19] LOCKEY J E, LEVIN L S, LEMASTERS G K, et al. Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber manufacturing workers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(4 Pt 1): 1226-1233.
- [20] MCKAY R T, LEMASTERS G K, HILBERT T J, et al. A long term study of pulmonary function among US refractory ceramic fibre workers[J]. Occup Environ Med, 2011, 68(2): 89-95.
- [21] BROWN R C, BELLMANN B, MUHLE H, et al. Survey of the biological effects of refractory ceramic fibres: overload and its possible consequences[J]. Ann Occup Hyg, 2005, 49(4): 295-307.
- [22] ANDUJAR P, LECOMTE C, RENIER A, et al. Clinico-pathological features and somatic gene alterations in refractory ceramic fibre-induced murine mesothelioma reveal mineral fibre-induced mesothelioma identities[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(7): 1599-1605.
- [23] HURBANKOVA M, CERNA S, GERGELOVA P, et al. Influence of refractory ceramic fibres-asbestos substitute on the selected parameters of bronchoalveolar lavage 6 months after intratracheal instillation to W-rats[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech

- Repub, 2005, 149(2): 367-371.
- [24] BELLMANN B, MUHLE H, CREUTZENBERG O, et al. Calibration study on subchronic inhalation toxicity of man-made vitreous fibers in rats[J]. *Inhal Toxicol*, 2003, 15(12): 1147-1177.
- [25] TATRAI E, KOVACIKOVA Z, BROZIK M, et al. The influence of refractory ceramic fibres on pulmonary morphology, redox and immune system in rats[J]. *Appl Toxicol*, 2006, 26(6): 500-508.
- [26] RODELSPERGER K. Extrapolation of the carcinogenic potency of fibers from rats to humans[J]. *Inhal Toxicol*, 2004, 16(11/12): 801-807.
- [27] DUFRESNE A, PERRAULT G, YAMATO H, et al. Clearance of man made mineral fibres from the lungs of sheep[J]. *Occup Environ Med*, 1999, 56(10): 684-690.
- [28] DIKA NH, RIHN B, MAHON D, et al. Effects of various man-made mineral fibers on cell apoptosis and viability[J]. *Arch Toxicol*, 2005, 79(9): 487-492.
- [29] KIM KA, LEE WK, KIM JK, et al. Mechanism of refractory ceramic fiber-and rock wool-induced cytotoxicity in alveolar macrophages[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001, 74(1): 9-15.
- [30] JENSEN CG, WATSON M. Inhibition of cytokinesis by asbestos and synthetic fibres[J]. *Cell Biol Int*, 1999, 23(12): 829-840.
- [31] CAVALLO D, CAMPOPIANO A, CARDINALI G, et al. Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibers (MMVFs) in a human mesothelial cell line[J]. *Toxicology*, 2004, 201(1/3): 219-229.
- [32] MA Z, OTSUKI T, TOMOKUNI A, et al. Man-made mineral fibers induce apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells similarly to chrysotile B[J]. *Int J Mol Med*, 1999, 4(6): 633-637.
- [33] DOPP E, SCHULER M, SCHIFFMANN D, et al. Induction of micronuclei, hyperdiploidy and chromosomal breakage affecting the centric/pericentric regions of chromosomes 1 and 9 in human amniotic fluid cells after treatment with asbestos and ceramic fibers[J]. *Mutat Res*, 1997, 377(1): 77-87.
- [34] DONALDSON K, GILMOUR PS, BESWICK PH. Supercoiled plasmid DNA as a model target for assessing the generation of free radicals at the surface of fibres[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1995, 47(4): 235-237.
- [35] BROWN DM, FISHER C, DONALDSON K. Free radical activity of synthetic vitreous fibers: iron chelation inhibits hydroxyl radical generation by refractory ceramic fiber[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1998, 53(7): 545-561.
- [36] RUOTSALAINEN M, HIRVONEN MR, LUOTO K, et al. Production of reactive oxygen species by man-made vitreous fibres in human polymorphonuclear leukocytes[J]. *Hum Exp Toxicol*, 1999, 18(6): 354-362.

(收稿日期: 2012-05-22)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 郭薇薇; 校对: 张晶)

【精彩预告】

2006—2010 年湖南省新报告尘肺患者的流行特征分析

聂云峰, 胡建安, 董吉良, 等

为了解湖南省 2006—2010 年新报告尘肺患者的流行特征, 为制定尘肺防治对策提供科学依据。研究人员将湖南省尘肺数据信息库中 2006—2010 年尘肺病个案报告卡的基本信息、工种、尘肺种类、接尘工龄、发病年龄、期别等内容由职业病网上直报系统导入 Excel 2007 电子表格, 得到新报告尘肺患者信息, 然后运用 SPSS 16.0 统计软件进行 LSD-*t* 检验和单向分类方差分析 (one-way classification ANOVA)。结果显示, I 期、II 期、III 期尘肺平均发病接尘工龄分别为 (16.9±8.6)、(16.3±8.0)、(17.7±8.3) 年; 平均发病年龄 (50.0±9.7)、(48.5±8.3)、(51.1±8.5) 岁。尘肺发病年龄主要集中在 40~60 岁之间, 占 73.41%, 发病年龄最小的为铸工尘肺 (47.5±8.8) 岁, 最大的为水泥尘肺 (51.2±10.5) 岁, 平均发病年龄为 (49.9±9.4) 岁; 接尘工龄主要集中在 10~25 年之间, 占 60.19%, 以矽肺接尘工龄最短 (13.9±8.7) 年, 水泥尘肺接尘工龄最长 (20.9±7.5) 年, 平均发病接尘工龄 (16.8±8.3) 年。平均发病接尘工龄在不同尘肺期别、不同工种和不同尘肺种类之间的差异均具有统计学意义, 平均发病年龄在不同工种和不同尘肺种类之间的差异无统计学意义, 在不同尘肺期别差异具有统计学意义。由此可见, 2006—2010 年所报告的尘肺患者中, 尘肺发病接尘工龄以 10~25 年最多, 平均发病年龄以 40~60 岁最多。因此, 接尘在 10~25 年、年龄在 40~60 岁为尘肺发病高峰期, 应重视这阶段的尘肺防治工作。

此文将于近期刊出, 敬请关注!