

## · 综述 ·

## 职业性农业有机粉尘危害的研究现状

北京医科大学第三医院职业病研究中心 刘镜愉

农业有机粉尘危害随近代农业技术的发展,特别是大规模集约经营和专业化生产,带来许多新的卫生问题,日益引起人们广泛注意。在一些发达国家,农业人口中的职业病比重,职业危害人数,均有日渐增多的趋势。如美国,农业生产已成为最有危害的职业,特别是呼吸疾病的发病率最为突出,占有职业的首位<sup>[1]</sup>。

传统的农业环境危害仅涉及常见的有机粉尘如棉、麻、谷物、霉草、木尘等。近年来的农业环境及粉尘危害更为复杂。如出现了猪及家禽养殖舍的环境危害问题,各种奶制品生产以及污物处理站等新的有机粉尘危害问题。这些粉尘多属混合性粉尘,至少涉及(1)混合性植物颗粒或断片;(2)微生物、霉菌及其毒性产物;(3)昆虫及其断片;(4)毒性化学物及其残毒物;(5)饲料及其添加剂,如动物粉及抗菌素等;(6)鸟及啮齿动物的蛋白成分;(7)非有机颗粒,如二氧化硅等<sup>[2]</sup>。

由于农业有机粉尘的复杂性,其致病性也较复杂。同样的农业环境,常引起人体不同类型的反应,其中最为常见的有四种,即:呼吸道炎,包括急、慢性咽喉炎及支气管炎;外源性变应性肺炎或过敏性肺炎(EAA或HP);支气管哮喘(BA);有机粉尘毒性综合征(ODTS)。

## 呼吸道炎症

急性炎症如鼻炎、咽炎、支气管炎等常出现于谷物业工人以及猪养殖、禽类养殖的作业者。表现为接触后的气道粘膜分泌物增多,咳嗽、咳痰等,脱离作业后可自愈。支气管的病理表现为中性多形核细胞集聚,局部吞噬细胞趋化性增加,急性支气管收缩等。

长期持久的接触有机粉尘可导致慢性支气管炎,表现为持续性咳嗽、咳痰,易于上呼吸道感染,冬季加重,并出现进行性的通气功能减退。一般认为其诊断标准应是慢性进行性咳嗽、咳痰,每年持续超过3个月,并且应连续超过2年<sup>[2]</sup>。

农业有机粉尘对呼吸道的慢性损害,类似于吸烟危害,其病理生理特征是:(1)气道组织的非特异性炎症反应;(2)炎症带来的蛋白水解酶释放,气道

上皮细胞接合点的破坏以及由其导致的渗出,分泌物增多,气道反应性增高;(3)呼吸道杯状细胞数增加,上皮下腺体及平滑肌的肥大,以及刺激性受体敏感度增高等。

## 外源性变应性肺炎

目前认为是有机粉尘导致的另一种特殊形式的急、慢性炎症。常于接触有机粉尘后4小时左右出现发作性呼吸道症状,伴有咳嗽、发热、胸闷、疲乏无力等。可有肺功能下降,胸部X线出现小结节状浸润影。血中出现特异性沉淀素抗体。急性期的病理变化主要为肺泡壁的中性细胞浸润及巨噬细胞集聚、水肿;慢性期形成肺间质纤维化。本病患者约占农业人口的1%<sup>[3]</sup>。主要病原为异种蛋白成分及霉菌、细菌,如小多芽孢菌及嗜热放线菌,其致病浓度约为 $10^8 \sim 10^{10}$ 个/ $m^3$ 。

本病的致病机理至今看法尚未一致。多数人认为与Ⅲ型及Ⅳ型变态反应有关。近年来有人更强调非免疫机制或巨噬细胞的作用。但无论是免疫或非免疫机制均可激活巨噬细胞,且释放溶酶体酶,导致组织炎症及肉芽肿反应。

近年来通过肺泡灌洗技术(BAL)的研究,发现EAA灌洗液表现为:(1)细胞总数增高;(2)淋巴细胞百分数增高;(3)淋巴细胞中多数为T淋巴细胞;(4)巨噬细胞中可存在放线菌孢子;(5)各种蛋白成分如IgA、IgG、IgM等均增高。以上说明了免疫机制特别是细胞免疫占有重要地位。但EAA的细胞学变化并不是恒定不变的。Costabel(1988)<sup>[4]</sup>曾提出EAA的早期变化为嗜中性细胞肺炎。抗原吸入后,首先的变化是免疫复合物反应。BAL表现为中性细胞趋化因子(NCF)活力增高,多形粒细胞增多。而继续接触抗原数天后,则逐渐转变为细胞介导的免疫反应,成为亚急性或慢性淋巴细胞性肺炎,淋巴细胞显著增高。组织学表现为单核细胞包括淋巴、浆细胞浸润,形成肉芽肿变化,并进而发展成肺间质纤维化。

## 支气管哮喘

农业有机粉尘是引起职业性哮喘的重要原因。由于有机粉尘较之其它物质具有更为突出的抗原作用,

常有有机粉尘作业效率后发生症状,其发作与粉尘接触密切相关。患者常具有特应质,常见于谷物操作工人,也见于多种类型的有机粉尘接触者。其急性发作期的主要病理生理变化为:支气管平滑肌痉挛,粘膜水肿,混合性细胞浸润,粘液分泌增多以及气道上皮细胞脱落,一般均有气道高反应性。其发病机理常涉及变态反应及介质作用,药理物质作用,刺激及炎症反应等。

近年来,介质与哮喘的关系是研究的重要方面,并已取得明显的进展<sup>[5]</sup>。变态反应中的许多细胞如肥大细胞、嗜碱细胞、嗜酸细胞以及中性细胞等,在抗原作用下,均可产生许多介质,并产生相应的生物学作用。如肥大细胞即可存在两类介质,即:(1)预先形成的颗粒伴随介质(Prefomed, granule-associated),包括组织胺,嗜酸细胞趋化因子(ECFA),高分子量中性细胞趋化因子(HMW-NCF),各种中性蛋白酶(Neutral proteases),酸性水解酶(Acid hydrolases)以及肝素糖蛋白(Proteoglycan)等。其生物学作用为平滑肌收缩,粘液分泌,嗜酸细胞及嗜中性细胞浸润,毛细血管渗出,粘膜水肿,上皮脱落以及组织损伤等病理变化。(2)新形成的膜衍生介质(Newly formed, membrane derived),较前者更为强大,主要包括花生四烯酸代谢产物——如白三烯(Leukotrienes, LTs),前列腺素(Prostaglandins, PGs),血栓素(Thromboxans, TX)以及血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF)等。以上物质对肺组织及平滑肌均有强大的收缩作用、炎症作用以及增加毛细血管通透性。如LTC及LTD对支气管肌肉的收缩力较组织胺强1000倍,较前列腺素(PGF<sub>2α</sub>)强500倍。有关哮喘的其它方面如抗原特异性抗体IgE、IgG<sub>4</sub>的研究,抗变态反应药物的研究等方面均取得相当进展。

#### 有机粉尘毒性综合征(ODTS)

农业生产及加工过程中接触高浓度的有机粉尘可导致一种流感样症候,以往有人称为肺霉菌毒素病(Pulmonary mycotoxicosis)或毒热(Toxin fever)、地窖装卸工综合征(Silounloaders syndrom)。症状通常出现于工作后4~6小时,表现为发热、发冷、关节痛、头痛等,伴有白细胞增多症,血清中很少存在特殊抗体。经验证明,其病原物多为霉菌、细菌及内毒素等。霉菌毒素并非本病致病原因;但近年来证明人体吸入0.2~3μg的内毒素可引起同样典型的症状,并在短期内自愈。1985年在瑞典召开的农业环境有机粉尘卫生国际会议,正式称本病为有机粉尘

毒性综合征<sup>[6]</sup>。

ODTS的发病机理并非免疫反应,而是有机粉尘的非特异性作用,即与激活肺泡巨噬细胞并释放白介素I有关。此外,也可能与有机粉尘直接激活补体C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,引起巨噬细胞非特异性释放水解酶及花生四烯酸有关。

本病不同于EAA,主要理由为:(1)多为一次高浓度接触后发病;(2)一次接触中的罹患率甚高;(3)非进行性,有自愈倾向;(4)多数患者血清中沉淀素抗体阴性;(5)支气管灌洗液细胞分析为中性粒细胞优势;(6)肺病理为急性炎症而非肉芽肿。

#### 几种常见的农业有机粉尘危害

##### 一、谷物粉尘

一般为包括有机及无机成分的混合性粉尘。无机成分主要为二氧化硅,含量可有不同,陈学原等<sup>[7]</sup>报告国内谷物粉尘SiO<sub>2</sub>含量约为13.42~38.5%。有机成分则十分复杂,根据谷物不同类型而有明显的区别,这些包括植物果实、种子、叶茎和一些非植物成分如化学残存物、细菌、真菌、昆虫以及动物蛋白成分等。谷物粉尘成分也受地区、收割、储存、加工等方面因素所影响。

多数谷物粉尘颗粒具有明显的生物活性,有些具有刺激性,如硬质小麦、大麦粉尘。不同类型的谷物粉尘可引起相同的生物学反应;而单一类型的谷物粉尘也可引起多种不同的生物反应。这些反应包括急性鼻咽炎,急、慢性支气管炎,慢性阻塞性肺病,支气管哮喘以及刺激性眼病等。do Pico(1980)<sup>[8]</sup>观察300名谷物工人,发现存在眼、鼻刺激症状者各占77%及64%,有76%的人主诉咳嗽,诊为慢性支气管炎者占37%。Dosman(1980)<sup>[9]</sup>观察90名非吸烟谷物工人,并与90名非吸烟正常人对照,发现慢支的患病率分别为23.1%及3.3%(P<0.001),并随接触年限的增加而增加。陈萍等<sup>[10]</sup>对沈阳市面粉加工厂的12414名工人调查,发现其哮喘发病率0.21~0.74%(平均0.42%),慢支发病率3.7~6%(平均4.63%)。

人体对谷物粉尘的反应有明显的个体差异,这依据年龄、接触时间长短、劳动类型、吸烟状况等有所差别,其有害成分尚不十分清楚。某些成分如谷物中象鼻虫,可产生变应性哮喘;细菌内毒素可致ODTS;微生物产生的蛋白水解酶可引致EAA;此外,浓度较高的粉尘环境(>5mg/m<sup>3</sup>)可直接引起呼吸道炎症。

##### 二、发霉的谷物、稻草、干草、青饲料

农业工人在制备、储存、翻晒动物饲料及铺垫草料时,从地窖中铲除发霉的青饲料时,处理霉变玉米壳以及从谷仓中翻晒霉变的谷物时均可能接触大量霉菌及其孢子以及其它有机物。这些霉菌主要有小多芽孢菌、嗜热放线菌、链丝菌以及曲霉菌等。其它有机物可能有细菌及内毒素、微生物蛋白酶等。对人的有害作用是引起 EAA、ODTS 及哮喘。

Malmberg<sup>(11)</sup>研究瑞典农民霉菌粉尘吸入后对人体的影响,经对 3197 人的调查,发现有 2% 有哮喘,4% 有气道阻塞症状,6% 有发热反应,后者多为高浓度接触后发生。最常见的作业是翻晒霉变谷物。呼吸带样品分析,证实空气中微生物浓度  $>10^9/m^3$ 。May<sup>(12)</sup>认为农民中的某些作业易于发生 ODTS。这些作业环境如饲料商店、玉米或谷物仓(或围栏)以及牲畜棚等,但最为重要的是发生于贮藏青饲料的窖,特别是当打开密封的贮藏窖进行装卸时,其呼吸带粉尘范围可达  $0.2\sim 24mg/m^3$ ,细菌数  $10^5\sim 10^9/m^3$ ,多数为嗜热菌,而霉菌毒素浓度非常之低或不存在。Terho<sup>(13)</sup>报告芬兰的农民中发生 EAA 多在牲畜的室内饲养期,即每年 4 月份。以 1980~1981 年计,发生了 339 名新病例,其年发病占全部农业人口的 44/10 万。我国陶炳根<sup>(14)</sup>等曾在江苏省调查 1054 名霉草饲料作业农民,发现农民肺 120 例,发病率 8.3%,再接触的再发率 56.3%,病原菌以高温放线菌为主。

### 三、牲畜养殖设施

50~60 年代后,西欧、北美等地区农民扩大专业化牲畜生产技术,采用半自动化养殖设施。在这些建筑中,由于存在大量谷物,草料,饲料;加之尿、便的浸渍,有较高的温度及湿度,成为微生物滋生的良好环境,对人则带来严重的健康危害问题。问题较为突出的是猪及家禽养殖业,其次尚有牛羊等奶制品业及污物处理业。如美国<sup>(15)</sup>约有 70 万人从事于这种作业。在农业发达的 Iowa 州,估计约有 53% 或 8 万人,在养猪的环境中工作。

在以上环境中主要存在混合性有机粉尘。主要来自粪便及谷物饲料,伴有较多的 G 阴性细菌及内毒素,以及氨、硫化氢、一氧化碳等有害气体。据调查,由于细菌对废物的分解作用,致使产生 40 多种有害气体。该环境中的有机粉尘浓度也可达  $2\sim 20mg/m^3$ ,以冬季更为严重。粉尘中含有 25% 的蛋白成分,颗粒直径为  $5\sim 50\mu m$ ,50% 的颗粒  $<18\mu m$ ,对人产生不同的有害作用。其中主要的危害是产生急、慢性支气管炎。据调查 (Donham, KJ)<sup>(16)</sup>在该环境下工

作者 60% 的人咳嗽,40% 的人有咳嗽、咳痰;眼、鼻、咽刺激症状者分别为 28%、41% 及 34%;胸闷者占 21%;部分人也可发生哮喘。müllers<sup>(17)</sup>调查 339 名家禽饲养工人,发现 22% 的人存在不同的沉淀素抗体,有 20% 的人主诉咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难等,有 5% 的人存在 EAA。

### 结 论

1. 农业有机粉尘多为一种混合性粉尘,包括各种有机物,如动、植物颗粒,断片,蛋白成分;微生物及其毒素;化学成分如农药残毒、抗菌素以及各种饲料添加剂等。

2. 吸入这种粉尘后可引起一种或几种危害,主要包括呼吸道的急、慢性炎症,外源性变应性肺炎,以及有机粉尘毒性综合征。

3. 呼吸道的急、慢性炎症是混合性有机粉尘各种成分的综合作用。哮喘是粉尘成分中特异性变应原所致的变态反应。肺炎多是接触高浓度霉菌及孢子后的一种特殊炎症反应及变态反应。而吸入高浓度的细菌内毒素则是产生有机粉尘毒性综合征的重要原因。

4. 现代农业技术出现的新的环境污染如谷物贮藏、加工,牲畜用发霉谷物及草料、饲料的加工、贮存、搬运、喂养,以及自动化或半自动化家畜及禽类养殖设施等。它们均可造成人体各种有机粉尘危害。

### 参 考 文 献

1. Merchant JA. Agricultural respiratory diseases. *Semi R, esp Med* 1986; 7:211.
2. Barnhart S. Occupational bronchitis, a marker for irritant exposure. *Semi Resp Med* 1986; 7: 249.
3. Rylander R. Lung diseases caused by organic dusts in the farm environment. *Am J Indust Med* 1986; 10:221.
4. Costabel U. The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Resp J* 1988; 1:5.
5. Kay AB. The pathogenesis of bronchial asthma. In: *Current Perspectives in the Immunology of Respiratory Disease*. Ed by Kay AB. First Published. CHURCHILL LIVINGSTONE 1985.
6. Donham KJ, Rylander R. Health effects of organic dust in the farm environment. *Am J Indust Med* 1986; 10:339.
7. 陈学原,等. 谷物粉尘对工人健康影响. *中华劳卫职业病杂志* 1986; 4:14.
8. do Pico, et al. Respiratory abnormalities

- among grain handlers. In: Dosman JA, (ed) Occupational Pulmonary Disease. New York, ACADEMIC PRESS, 1980.
9. Dosman JA, et al. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime nonsmoking grainworkers. Am Rev Respir Dis 1980; 121:11, 1980.
  10. Chen P, et al. An asthmatic epidemiologic survey of grain mill workers in Shenyang. Collection of First International Conference on Bronchial Asthma. 1988, p 8.
  11. Malmberg P. Relationship between symptoms and exposure to mold dust in Swedish farmers. Am J Indust Med 1986; 10:316.
  12. May JJ, et al. A study of silo unloading; the work environment and its physiologic effects. Am J Indust Med 1986; 10:318.
  13. Terho EO, et al. Incidence of Clinically confirmed farmers lung disease in Finland. Am J Indust Med 1986; 10:330.
  14. 陶炳根, 等. 江苏大丰县农民肺流行病学调查. 中华劳卫职业病杂志 1984; 2:3A.
  15. Doham KJ. Hazardous agents in agriculture dusts and methods of evaluation. Am J Indust Med 1986; 10:205.
  16. Doham KJ, et al. Environmental and Health studies in swine confinement buildings. Am J Indust Med 1986; 10:289.
  17. Müller S, et al. Sensitization, Clinical symptoms and lung function disturbances among poultry farm workers in the German Democratic Republic. Am J Indust Med 1986; 10:281.

## 二硫化碳对生殖功能的影响

上海医科大学劳动卫生学教研室 周少英 梁友信

二硫化碳为多亲和性毒物, 对神经及心血管等系统的作用, 已有较多研究, 但对生殖系统的影响仅近年才引起注意。本文拟就国内外对二硫化碳生殖毒性研究的近况作一综述, 着重讨论对男、女生殖功能及其子代的影响和有关机理。

### 一、二硫化碳对女性生殖功能的影响

女性生殖系统具有明显的周期性变化, 任一环节受损均可导致周期异常。故这一变化成了反映生殖功能受损的敏感指标。人群调查表明, 接触二硫化碳可影响女性生殖系统周期, 表现为月经异常。Bezversenko(1967年)调查了280名25~38岁, 接触二硫化碳浓度为30~80mg/m<sup>3</sup>, 接触时间平均低于10年的女工及120名非接触女工。发现月经过多及过少的患病率是对照组的2~3倍<sup>(1)</sup>。蔡世雄调查183名粘胶厂纺丝女工及197名非接触者, 二硫化碳浓度为37~56mg/m<sup>3</sup>, 最长接触工龄6年, 两组工作年限、婚姻状况等条件相近。经详细询问以往月经史, 调查近期月经卡, 发现接触组中月经异常率高达41.6%, 非常显著地高于对照组 (P<0.01)。周期异常(经期延长、缩短、紊乱)最多, 发生率为34.4%, 其次是痛经12%。18岁前就开始接触者更容易出现异常, 达58.9%, 也显著高于18岁后才开始接触的女工(33.3%, P<0.01), 提示成年前机体调节机制尚不稳定, 易受各种因素的影响<sup>(2)</sup>。二硫化碳对月经的影响在接触浓度相当低时

即可出现, Agardzhanova 询问过 177 名接触浓度 ≤10mg/m<sup>3</sup> 的女工, 月经异常率为11%, 对照组仅 1.3%<sup>(3)</sup>。在321名年龄为20~40岁, 接触浓度同样小于10mg/m<sup>3</sup>, 工作年限短于3年的女工中, 有11.8%患有经血过多或过少, 385名对照中只2.8%发生, 差别显著<sup>(4)</sup>。作者近期对上海5个化纤厂接触二硫化碳浓度为1.7~14.8mg/m<sup>3</sup>的女工月经情况进行了调查, 接触者自接触后发生月经异常的达35.9%, 而对照仅18.2%, 差别明显, 且随着二硫化碳浓度的增加, 女工月经异常的发生率也增加。异常以周期紊乱及经量异常居多。被调查者接触前均为月经正常女工, 调查中还控制了生育及节育措施不一可能产生的影响<sup>(4)</sup>。

二硫化碳降低机体内妊娠特殊生理的调节能力, 使孕妇并发妊娠中毒症的机会增加。曾比较过79名接触二硫化碳浓度为37~56mg/m<sup>3</sup>的女工及84名非接触者, 两组以往妊娠发生妊娠中毒症的机率分别为12.7%和3.6%, P<0.01, 这些女工妊娠年龄相近, 排除了高龄妊娠使妊娠中毒症发生率上升的可能<sup>(2)</sup>。Petrov 调查接触浓度为30mg/m<sup>3</sup>的二硫化碳女工妊娠情况, 也得出同样的结论<sup>(5)</sup>。34名接触二硫化碳浓度 ≤10mg/m<sup>3</sup> 的女工其妊娠中毒症的发病率达25%, 比相同数目的非接触者(13%)高近一倍<sup>(1)</sup>。

### 二、二硫化碳对男性生殖功能的影响

二硫化碳对男性生殖功能的影响主要表现在有关