

锡尘对肺部健康危害的研究进展

王博深¹, 韩磊², 刘静³, 朱宝立²

(1. 南通大学公共卫生学院, 江苏 南通 226019; 2. 江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009; 3. 南京市职业病防治院, 江苏 南京 210042)

摘要: 多数学者认为锡尘引起的肺部病变是良性的。近年来, 锡尘对肺部健康危害的相关研究渐渐成为领域内热点课题。本文将从理化性质、生物特性等方面, 综述锡尘对动物和人群的影响, 结合其他国家的锡及其无机化合物的职业接触限值, 为我国制定相关的职业接触限值以及减少锡尘引起的健康危害提供资料。

关键词: 锡; 锡尘; 尘肺; 毒性

中图分类号: R135 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2016)05-0359-03 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2016.05.014

Research progress of lung effect caused by tin dust

WANG Bo-shen*, HAN Lei, LIU Jing, ZHU Bao-li

(* . Department of Occupational and Environmental, School of Public Health, Nan Tong University, Nantong 226019, China)

Abstract: Many researchers thought the pulmonary lesions induced by tin dust was mild, however, the tin dust induced pneumoconiosis had become a hot of research topic. This article will give a brief review to the effect of tin dusts on animal and human body on the basis of its physical and chemical properties, biological characteristics, the occupational exposure limit of tin and its inorganic compounds of other countries. Thereby, this article offer some data for reducing health risk of tin dust and formulating the occupational tin exposure limit in our country.

Key words: tin; tin dust; pneumoconiosis; toxicity

我国锡矿资源十分丰富, 工业上大量使用的同时也带来巨大污染。2013年颁布的《职业病危害因素分类与目录》中, 明确了粉尘中包含锡及其无机化合物粉尘。本文综述锡尘对职业人群肺部损伤的研究进展, 为我国制定锡及其无机化合物职业接触限值提供参考依据。

1 锡及其理化性质

锡, 碳族元素, 是一种柔软、银白色的金属, 相对原子质量为118.69, 相对密度7.31, 熔点231.9℃, 沸点2507℃, 200℃时易脆, -40℃时为灰色无定形粉末。金属锡可氧化为二价锡和较稳定的四价锡, 在空气中易与氧气发生氧化反应, 表面形成一层带有金属光泽的致密氧化膜(SnO₂), 在加热条件下氧化反应加快。锡尘主要由SnO₂、SiO₂、Sn、SnS等物质组成^[1]。

2 锡尘毒理学实验研究

对锡尘引起的肺组织损伤, 国内外学者有着不同的见解。部分研究者认为锡尘在实验动物肺脏中不会造成明显的纤维化病变, 而只是产生锡末沉着^[2]。林宜平^[3]认为由于实验染尘量少、时间短、锡尘对组织的刺激作用较石英尘小等特点, 致锡尘纤维化作用不明显, 但绝不等于“不导致纤维性变”, 若增加染尘量, 延长暴露时间, 必然会导致纤维化出现。韦树娇^[4]采用锡冶炼生产性粉尘染毒大鼠, 于第30天观察肺组织表现为轻微炎症反应, 粉尘颗粒沉着和锡尘局灶性病变形

成, 尘灶内出现少量巨噬细胞、纤维母细胞增生, 未见纤维化病变; 至第90天时, 可见尘细胞肉芽肿, 尘肺早期病变形成, 但尚需进一步观察研究。廖妮妮等^[5]采用成年SD大鼠44只, 将粉尘用生理盐水制成50 mg/ml的悬浮液, 采用非暴露式气管染尘法, 于染锡尘180 d时镜下可见肺泡周围和两肺部分细小支气管具有折光性强的粉尘颗粒沉着, 呈现散在尘灶、炎性肉芽肿和细胞结节分布; 肺组织纤维化程度为I~III级; 染尘第270天时两肺呈灰黑色, 镜下观察可见在肺内细小支气管周围有散在的粉尘颗粒沉着, 并有少量尘灶、炎性肉芽肿和细胞结节形成, 结节内发现零星纤维组织增生和胶原纤维形成, 少量尘灶表现为明显的纤维性结节, VG染色结果呈阳性, 纤维化程度仍为I~III级。提示锡尘可导致SD大鼠特异性肺损伤, 出现尘灶结节内纤维组织增生和肺组织肉芽肿病变。

3 锡尘对职业人群的影响

对于锡尘造成肺部损伤存在着两种意见: 有的学者^[2]认为在短期内吸入锡及无机锡化合物可引起呼吸道机械性的刺激, 通常临床症状相对轻微, 肺功能改变不明显, 只存在特定的X线胸片改变, 并不发生纤维化, 所以有“良性氧化锡尘肺”之称。也有人认为锡尘可以致纤维化, 但其致病作用较轻, 一旦混入石英, 由于石英的理化性质, 可能会加强锡尘的致纤维化作用^[3]。

3.1 锡尘对肺功能的影响

Schuler^[6]等学者对19名氧化锡尘暴露工人进行临床研究, 其中10例确诊为锡肺沉着症患者, 无一例有肺功能损

收稿日期: 2015-11-13; 修回日期: 2016-03-22

作者简介: 王博深(1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 环境卫生与职业卫生。

通讯作者: 朱宝立, 主任医师, E-mail: zhubl@jscdc.cn。

伤。李小萍等^[1]收集某企业锡冶炼车间历年来的职业健康体检、尘肺病诊断及工作场所粉尘浓度资料,评价锡冶炼工尘肺的剂量-反应关系。1999—2010 年间共对粗炼车间 512 名和精炼车间 273 名工作 1 年以上的作业工人进行了职业健康体检,确诊尘肺病 9 例(粗炼车间 7 例,占 77.78%),平均发病年龄(39.0±5.1)岁,平均发病工龄(15.7±3.0)年,仅 1 例有限制型肺通气功能轻度障碍。

3.2 锡尘致肺器质上的改变

大量调查研究发现,锡尘对肺基本无致纤维化作用,但 X 线胸片中可看到明显改变。Yilmaz 等^[7]报道了 2 例锡肺沉着症的病人,由于职业接触氧化锡粉尘而发病,胸片显示无纤维化改变,全肺有多个致密小结节,CT 片上显示蜂窝状改变,伴随非典型性尘肺临床症状加重。Sluis 等^[8]发现某些病例可以看到 Kerley B 线,继续接触锡尘,结节可增多但仍可无临床症状。李小萍等^[1]发现,锡冶炼工人尘肺小阴影形态以 q 影为主,总体密集度 1 级,分布范围达 2~4 个肺区。锡尘属于一种脱离接触后可自愈性的粉尘。王锐^[9]对 117 例锡尘肺患者的临床表现、胸部 X 线征、转归与自净等特点进行分析,认为锡尘肺可能是一种不致肺部纤维化的金属尘肺,其主要特点是特殊的胸部 X 线表现,临床症状较轻微,对肺功能影响甚小,胸部 X 线类圆影可以通过“自净”逆转,预后良好。

3.3 锡尘与其他物质间的相互作用

当锡尘中混有二氧化硅可能会加重粉尘的致纤维化作用。人体吸入 SiO₂ 粉尘,可激活相应的肺泡巨噬细胞释放多种细胞因子、生长因子和血管活性物质等,刺激肺成纤维细胞的增殖,使生成胶原等细胞外基质成分增加,从而导致肺纤维化的发生^[10]。罗学昌^[11]收集了云锡冶炼厂上世纪 60~90 年代中发生的 104 例尘肺病例资料,个别作业场所粉尘浓度最高可达 809.56 mg/m³,最低为 1.05 mg/m³,全厂年平均浓度 14.71~3.75 mg/m³,粉尘中游离 SiO₂ 平均含量可达 21.37%;二氧化锡含量 39.84%,认为引起锡冶炼工尘肺病发生的主要因素可能是 SiO₂ 和二氧化锡的双重作用。李小萍^[12]调查广西有色金属冶炼行业 1957—2007 年间累计尘肺 164 例,发现锡冶炼工生产环境中粉尘、气溶胶中二氧化锡含量很高,并含有多种其他有害成分,故可将锡冶炼工所患尘肺称为“混合尘肺”。

陈卫红^[13]等认为锡矿作业工人累积粉尘接触与肺癌死亡存在剂量-反应关系,可能与粉尘中高含量的砷和游离 SiO₂ 相关。锡矿的生产环境空气监测资料显示,粉尘中游离 SiO₂ 含量 10%~40%,锡矿的砷含量为 3.5~10.2 μg/m³。锡矿井下作业场所空气中的矿尘砷、氢及氡子体浓度相对较高。锡矿作业人员暴露程度与矿工职业性肺癌存在正相关关系。井下工作的年限越长,发生职业性肺癌的几率越大^[14]。国际癌症研究机构(IARC)于 1987 年将砷和含砷化合物认定为人类致癌物。研究认为环境中砷能够诱导活性氧(包括过氧化氢)的产生,增加肺癌患病风险^[15]。

4 锡尘的体外实验研究

刘敬东^[16]等进行的粉尘溶血试验表明,锡尘基本属于“惰性”粉尘,硅锡混合性粉尘中锡尘可增加硅尘的毒性作用,冶炼

作业工人接触锡硅粉尘所致的尘肺属混合性尘肺。目前,人们对锡尘增加硅尘的毒作用机制尚不清楚,有待进一步探讨。

4.1 锡尘的致癌作用

在对锡矿粉尘的研究中发现,肺上皮细胞是矿粉诱癌的主要靶细胞^[17]。在矿粉诱导细胞转化的过程中脆性组氨酸三位体(FHIT)的表达下降并促进上皮细胞的增殖^[18],FHIT 基因异常见于多种肿瘤。正常肺组织的支气管上皮细胞中 Caveolin-1 呈阴性表达,而在肺癌组织中呈阳性表达,提示 Caveolin-1 可能为一致癌基因,在云锡矿工肺癌中 Caveolin-1 的表达水平强度高于其他地区肺癌^[19]。

4.2 锡尘的致纤维化

Chen W 等^[20]采用体外细胞实验评估锡矿含石英粉尘的生物特性和毒性,锡矿粉尘的细胞毒性低于纯石英 DQ12(标准颗粒)但高于氧化铝粉尘。诱导巨噬细胞分泌 TNF-α 的能力接近或超过纯石英,高于氧化铝;而锡矿粉尘诱导肺泡巨噬细胞(PAM)产生活性氧的能力远高于纯石英和氧化铝。锡矿粉尘可以归为氧化活性高的粉尘,作用于 PAM 诱导分泌 TNF-α 的量显著高于氧化铝,表明锡矿粉尘有很强的致纤维化作用。

4.3 锡尘对免疫系统的影响

郭建霞等^[21]发现锡矿暴露组人群 CD₃⁺ 细胞数及其亚群 CD₄⁺ 细胞数均随着暴露时间的延长而明显降低,提示长期暴露于锡矿尘环境中可对机体的细胞免疫产生抑制作用。T 淋巴细胞亚群分析可作为锡矿尘暴露人群健康损害的早期敏感指标。

5 关于锡尘职业接触限值的制订

为了减少含锡粉尘引起的锡肺沉着症的发病风险,2004 年,美国政府工业卫生学家会议(ACGIH)和职业安全与卫生条例[管理局](OSHA)推荐锡的氧化物和其它无机化合物(SnH₄ 除外,按锡计)的时间加权平均阈限值(TLV-TWA)为 2 mg/m³。欧盟(2004)职业接触无机锡化合物的时间加权平均阈限值为 2mg/m³(以锡计)。瑞典(2005)职业接触无机锡化合物的总粉尘浓度长时间接触限值为 0.1 mg/m³,短时间接触值为 0.2 mg/m³。英国(2005)长时间接触限值为 2 mg/m³(8 h-TWA),短时期暴露限值为 4 mg/m³(15 min)。新西兰职业接触无机锡化合物的时间加权平均阈限值为 2 mg/m³,皮肤接触时间加权平均阈限值为 0.1 mg/m³,短时期暴露限值为 0.2 mg/m³。马来西亚职业接触无机锡化合物的时间加权平均阈限值为 2 mg/m³。王定国等^[22]依据 ACGIH 和 OSHA 推荐的锡无机化合物时间加权平均阈限值,结合我国现有经济和技术条件以及锡生产和使用的实际情况,建议车间空气中二氧化锡(以锡计)的最高容许浓度(PC-TWA)为 2 mg/m³(GBZ 2.1—2007)。除了二氧化锡之外,国内尚无推荐其他锡无机化合物的接触限值。

近几年对锡的毒性研究发现,其毒性与锡原子上基团的种类、数量有关。人体内各个器官都含有锡,其易与蛋白质结合,并且参与蛋白质的代谢,从而抑制了蛋白质水解消化锡的作用。一直以来锡尘被认为是惰性粉尘,锡肺沉着症被认为是良性尘肺,且锡肺沉着症病例报道并不多见,无法同矽肺那样引起人们的重视。锡冶炼生产环境中常合并其他有

害因素,对接触锡尘的工人健康有着多重的影响。锡肺沉着症可能会呈现进展性的改变。我国于 2002 年颁发的《职业病目录》中除原来的 12 种尘肺病外,增加了“根据《尘肺病诊断标准》和《尘肺病理诊断标准》可以诊断的其他尘肺”,2013 年最新颁发的《职业病分类与目录》中将其归为其他呼吸系统疾病。锡肺沉着症虽列入国家法定尘肺范畴,但仅有二氧化锡的接触限值,建议应结合国外已有的接触限值和我国现有的实际情况,尽早制定锡及其无机化合物的接触限值,以加强对接触锡尘工人的劳动保护。

参考文献:

- [1] 李小萍,麦志丹,梁启荣,等. 锡冶炼工尘肺发病情况及工作场所粉尘职业危害调查 [A]. 全国劳动卫生与职业病学术会议论文集 [C]. 2012: 250-256.
- [2] 谢汝能,魏鹏程,葛春元. 实验性锡尘沉着症的初步观察 [J]. 冶金劳动卫生, 1980, 6 (2): 15-19.
- [3] 林宜平.《实验性锡尘沉着症的初步观察》读后——与谢汝能等同志商榷 [J]. 冶金劳动卫生, 1981, 7 (3): 181-182.
- [4] 韦树娇. 锡冶炼生产性粉尘致大鼠肺组织损伤的实验研究 [D]. 广西医科大学, 2012.
- [5] 廖妮妮,葛宪民,李小萍,等. 锡冶炼生产性粉尘致 SD 大鼠肺组织损伤的病理观察 [J]. 广西医学, 2013, 35 (10): 1275-1279.
- [6] Schuler P, Cruz E, Guijon C, *et al.* Stannosis: benign pneumoconiosis owing to inhalation of tin dust and fume. II. Clinical study [J]. Ind Med Surg, 1958, 27 (9): 432-435.
- [7] Yilmaz A, Gocmen O S, Doruk S, *et al.* Is tin fume exposure benign or not: Two case reports [J]. Tuberk Toraks, 2009, 57 (4): 422-426.
- [8] Sluis-Cremer G K, Thomas R G, Goldstein B, *et al.* Stannosis: A report of 2 cases [J]. S Afr Med J, 1989, 75 (3): 124-126.
- [9] 王锐. 锡尘肺 (附 117 例分析) [J]. 工业卫生与职业病, 1994, 20 (6): 338-341.
- [10] Wang W, Liu H, Dai X, *et al.* p53/PUMA expression in human pulmonary fibroblasts mediates cell activation and migration in silicosis [J]. Sci Rep, 2015, 18 (5): 16900.
- [11] 罗学昌,王剑波,付强,等. 云锡冶炼工尘肺发病情况调查 [J]. 工业卫生与职业病, 2000, 26 (3): 164-165.
- [12] 李小萍,葛宪民,陈长发,等. 广西有色金属冶炼行业尘肺流行病学调查 [J]. 中国职业医学, 2009, 36 (2): 117-118.
- [13] 陈卫红,张小康,王海椒,等. 锡矿作业工人粉尘接触和队列死因分析 [J]. 环境与职业医学, 2007, 24 (1): 9-11.
- [14] 姚树祥,晋萍,范亚光,等. 云南锡矿工人肺癌高发的流行病学调查 (1954~2002 年) [J]. 环境与职业医学, 2007, 24 (5): 465-468.
- [15] Bower J J, Leonard S S, Chen F, *et al.* As (III) transcriptionally activates the gadd45a gene via the formation of H₂O₂ [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41 (2): 285-294.
- [16] 刘敬东,邱书明. 锡硅混合性粉尘溶血作用研究 [J]. 工业卫生与职业病, 1990, 16 (1): 54-56.
- [17] 边莉,何永文,阮永华,等. 锡矿粉诱导人肺上皮细胞转化和成纤维细胞活化过程中的相互作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27 (7): 405-410.
- [18] 边莉,何永文,付红梅,等. 锡矿粉诱导人肺上皮细胞转化过程中 FHT 蛋白和 Ki-67 抗原的表达及意义 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (12): 895-899.
- [19] 华海蓉,金克炜,阮永华,等. 锡矿工肺癌及其他地区肺癌窖蛋白-1 表达变化 [J]. 中国职业医学, 2009, 36 (3): 187-189.
- [20] Chen W, Stempelmann K, Rehn S, *et al.* Biological responses of workplace particles and their association with adverse health effects on miners [J]. J Environ Monit, 2004, 6 (12): 967-972.
- [21] 郭建霞,胡万达,杨达培,等. 锰和锡矿尘对机体 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 广西预防医学, 1995, 1 (4): 204-206.
- [22] 王定国,吴增树,刘敬东. 车间空气中二氧化锡卫生标准的制订依据 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (1): 60-61.

(上接第 342 页)

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2014 年全国职业病报告 [Z]. www.moh.gov.cn. 2015-12-3.
- [2] 郝海燕,李建国,刘惠田,等. 河北省 2001 至 2012 年尘肺病发病特征与流行趋势 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33 (5): 342-347.
- [3] 曾光. 现代流行病学方法与应用 [M]. 北京:北京医科大学与中国协和医科大学联合出版社, 1994: 250-257.
- [4] 韦余东,张人杰,张新卫,等. 应用德尔菲法构建疾控机构应急能力评价指标体系 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28 (1): 32-36.
- [5] 王春枝,斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其应用研究 [J]. 内蒙古财经学院学报 (综合版), 2011, 9 (4): 92-96.
- [6] 刘贵浩,杨云滨,耿庆山,等. 孕产妇就医行为综合评价指标体系构建 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25 (1): 55-59.
- [7] 郭静艳,杨泉森,石其昌,等. 县级公立医院综合服务能力评价指标体系研究 [J]. 中国医院, 2016, 20 (2): 4-7.
- [8] Sandford B A, Hsu C C. The Delphi technique: making sense of consensus [J]. Practical Assessment Research & Evaluation, 2007, 26 (10): 289-304.
- [9] Giannarou L, Zervas E. Using delphi technique to build consensus in practice [J] J Bus Sci And Appl Manage, 2014, 9 (2): 66-82.
- [10] 胡志,朱敦荣,秦侠. 特尔非方法在筛选中国农村初级卫生保健指标体系中的应用 [J]. 中国卫生统计, 1990, 7 (6): 6-9.
- [11] 胡志,周达生. 软科学直观预测技术特尔非方法 [J]. 医学与哲学, 1989, 10 (10): 26-29.
- [12] 王冬,邢晓辉,陈清. Delphi 法在筛选大学生健康生活方式评价条目中的应用研究 [J]. 中国全科医学, 2010, 13 (22): 2499-2501.
- [13] 李银河,编译. 社会研究方法 [M]. 成都:四川人民出版社, 1987: 20.
- [14] 徐倩,徐丹,李凤森. 应用德尔菲法研究慢性阻塞性肺疾病发展“快”“慢”评价标准问卷分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34 (3): 181-184.
- [15] 赵霞,汪受传,李德·德尔菲 (Delphi) 法的中医药治疗小儿病毒性肺炎疗效评价方法专家问卷调查分析 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 2 (5): 281-284.