

## 关于环境毒理学的若干方法问题

王 达 王 蓁 文

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

### 一、流行病学调查的意义

流行病学调查是通过分析记载所发生的一切现象,经过综合归纳、提出假设,并对所提出的假设病因或流行因素进一步在选择的人群中寻找疾病发生的条件和规律,验证所提出的假设。所用方法主要是回顾性和前瞻性调查。

#### 1. 调查的重要性

(1) 通过对某些特定区域、特定环境的回顾性调查,可以掌握其疾病或癌症的发病动态,为寻找和确定致癌物提供线索和依据。

(2) 通过对某些特定因素的前瞻性调查,可以确证被调查因素同疾病或肿瘤的关系,为防治提供情报。

我们从1970年6月起进行了上海市职业性癌的调查研究,对全市八个工业局所属89个工厂、14万职工进行了调查,内容包括从1961—1970年恶性肿瘤发生的例数、肿瘤部位、性质和工人的性别、年龄、工种等。另外,还调查了工厂生产的特点、生产规模的变化。以上海郊区奉贤县20岁以上农民,市区部分街道20岁以上居民,财贸和邮电系统职工作为对照,调查他们在十年中恶性肿瘤发病的情况。对照人口共42万人。通过调查分析发现:接触煤焦油,沥青工厂的工人和铺马路的柏油工,恶性肿瘤的发病率明显高于其它工种。染化、橡胶行业职工中恶性肿瘤的发病率也比较高。纺织、机械等行业职工的发病率则不高。

为了检查生产环境中存在致癌或促癌因子的可能性,对不同行业1961—1965年和1966—1970年平均每年发病率(未标化)作了初步比较。结果发现:居民和财贸、邮电职工后五年发病率高出前5年20—50%,而另一些行业职工发病率则增长2—5倍。这不能简单地用平均年龄增长来解释。其中沥青、橡胶、化工行业职工增加倍数最多。如果把工厂工人、职员和市区居民恶性肿瘤发生最多的年龄进行比较,则可见居民、职员的肿瘤高发年龄在60岁以上,而工厂工人高发年龄在40—49岁组或50—59岁组。鉴于工厂工人肿瘤发病率有增高的趋势,肿瘤发生年龄有提前的趋势,我们认为应该在某一些工厂查出并控制可能存在的致癌或促癌因子。考虑到上海的橡胶行业规模较大、历史悠久、工艺和工人分工比较稳定,故首先选择其为调查研究的对象。

我们对上海橡胶公司所属36个工厂的恶性肿瘤平均年发病率进行了比较,调查了1972年以前十二年的肿瘤发病情况并进行分析,发现在同一橡胶行业中的不同工厂、肿瘤发病率有相当大的差别。其中有两个厂厂龄均在40年以上。厂的规模、工人的性别年龄组成、产品性质、工艺流程都较相似并且稳定,但是两个厂按年龄标化的癌症平均年发病率分别为3.1‰和1.8‰,并且高发病的厂近几年来恶性肿瘤发病率显著增多(1966—1970年和1961—1965年发病比是1.70),而低发病的厂并不增多(1966—1970年和1961—1965年发病比是0.77)。这种差

异提示,高发厂可能存在环境致癌因子,因此决定将它作为我们研究职业性癌症的工作对象。

我们在这两个厂进一步做了流行病学调查,按车间和肿瘤发病的部位进行了比较,发现两个厂的第一车间的肿瘤发病率最高,高发厂尤甚,发病部位都以肺和消化道的癌症较多。高发厂的胃、肝、肺癌的发病率是低发厂的2—3倍。

为了探讨两个厂恶性肿瘤发生中的差异原因,比较了各车间常见病多发病的患病率,发现低发厂的车间改建、技术革新都较好,卫生工作也较好,常见病的患病率都较低。而高发厂工人患消化道溃疡、肝炎、肝肿大和咽炎的病人都远较低发厂为多。

对两个厂的炼胶排胶温度、车间粉尘浓度进行了比较,高发厂一车间厂房低矮、通风不良。由于密炼机的操作工艺不同,高发厂大多数胶料的排胶温度都比低发厂的高,温差在统计学上是很显著的。两个厂的粉尘浓度同样超过国家标准,但两个厂的一车间的粉尘浓度远比配料间的粉尘浓度低,而癌症则较多。以高发厂为例,一车间密炼机工段94个工人(900人年)中先后有17人在十年内患了恶性肿瘤,而配料间先后有20个工人(70人年)中十年内无恶性肿瘤病人。这一现象提示,一车间密炼机环境中可能有非粉尘状态的致癌或促癌因子。工厂和车间癌症流行病学为我们进一步研究提供了重要的线索。

## 2. 调查中存在的困难

上海市的工厂都有较完整的劳保制度,职工死亡原因记载较清楚,对生存的癌症病人也有医院病史可查。这样,我们在1970年做面上调查时,很快得到了癌症发病的基本情况,但在蹲点工厂做仔细调查后,发现数据的可靠性是有限的,存在的问题是:

### (1) 调查人群的大小和工种的变动

在流行病学调查中人群过小,往往不能得出可靠的结果,有时会得到一些假象,经不起统计学上的处理。

我们调查的工厂多半在千人以下,为了解一个行业是否存在问题,往往不得不把多个工厂的统计数字合并计算。但有些工厂建立尚不足20年,癌症数据不足反映问题,少数小厂发病率高,又难肯定其统计学上的意义。有些厂癌症似乎集中在个别工种或车间,但人数少,不易找到与其它厂类似的人群合并计算。因此统计的敏感度和精确度都受客观条件的影响,而最大的困难在于难找适当的对照数字。

(2) 工种的更动也给调查带来很大困难。例如很多勤杂、门卫人员原在车间工作,因体弱有病才被调动。有些工厂的产品、原材料工艺多变,也影响分析结果。所以对工厂生产细节和病人职业史应仔细调查和登记。

(3) 不同地区比较对照的问题、包括数字的完全性及诊断的可靠性。

根据调查,我们曾怀疑轮胎行业可能存在职业性致癌因子。为了取得更多的数据,1973年我们到东北某大轮胎厂进行调查,但该厂无癌症发病率和死亡率的统计,我们只好增加调查街道居民的癌症发病率和死亡率作为对照。

另外,癌症的漏诊和误诊率取决于工厂卫生工作的水平和该地的医疗条件。例如1973年在东北某厂的调查,发现历年来癌症死亡很少。1974年复查时,发现癌症死亡突然增多,其原因是1973年后当地医务人员对肿瘤发病较为注意的结果。由此可见,不同地区的流行病学资料很难比较。

## 二、环境污染的监测

### 1. 环境污染监测的重要性

环境监测是掌握环境污染动向和预防污染危害的重要环节。所以环境监测在环境毒

理研究和环境保护工作中占有重要地位。

## 2. 环境污染监测中的困难

监测工作采取的方法和应用的技術,对监测数据的正确值和反映污染状况的及时性,有着重要的关系。目前采取的方法和监测往往局限在少数的气体或毒物。

(1) 应测的污染物包括多种物理状态的混合物质,并非少数单项测定能够解决。

(2) 应测的污染物包括性质尚不明了、或测定方法尚需探索的物质。在我们蹲点的工厂中,可疑工段的密炼机释放混合性气体及气溶胶,而后根据动物实验确定防老剂 D 为一个致癌物并建立了微克水平的测定技术,比较了癌症高发和低发的两个厂有关工段空气中防老剂 D 的浓度和工厂其它地点防老剂 D 的浓度。结果证实,在职工癌症较多、现场饲养动物癌症也较多的工段,空气中防老剂 D 的浓度也较高,但在另一密炼机旁,现场动物实验也是阳性。说明现场环境中存在致癌物质。但这里并不存在防老剂 D。苯并(a)芘的含量也不高。经上海有机化学所进行气相色谱质谱检查,发现这一空气中至少有 60 种气体,但尚未弄清是什么气体,也未在其它地点进行比较性检测,研究就此中断。

(3) 工作人员缺乏必要的保护给工作进展带来障碍。

## 三、动物实验

### 1. 现场动物实验的价值和条件上的限制

现场动物实验的结果最能反映操作工人的生产环境被污染的程度。它可用于不易模拟的复合的可疑环境。在这种现场做动物实验若得到明确的结果,可以去除其危险性或帮助继续寻找致癌因子。在化学检测不易进行的地方,这是一种值得进行的初步调查方法。我们在三个可疑工段做了现场动物实验,各为期二年,并在研究所饲养对照组。结

果在两个密炼机工段,动物生癌率明显增高,尤以肺癌为多。这说明在密炼机炼胶过程中可能释放出致癌或促癌的因子。

### 2. 单项物质的动物实验

可疑的单项材料需用动物实验来最后证实其作用。我们选了最可疑的一种工业用防老剂 D 进行单项的致癌实验。

防老剂 D 的化学名称是 N-苯基-2-萘胺,易溶于醇、醚、酮等有机溶剂,不溶于水、汽油,加热易挥发形成气溶胶逸散于空气中,遇冷即凝结附于物体表面。

#### (1) 小鼠吸入 D 防挥发物实验<sup>[1]</sup>

这一实验由协作单位上海劳动卫生研究所承担。主要模拟炼胶的温度及毒物侵入机体的途径而设计。

#### (2) D 防麻油溶液喂大鼠实验<sup>[2]</sup>;

(3) D 防混于饲料中长期饲喂小鼠实验<sup>[3]</sup>;

(4) 四氯化碳引起肝损伤与 D 防协同作用研究<sup>[4]</sup>;

以上实验的细节或已发表或正在发表中,其结果是一致的。防老剂 D 能引起比对照显著多的肿瘤,其中以肺癌为主。最近的小鼠皮下注射纯 D 防的实验进一步证明防老剂 D 的主要成分 N-苯基-2-萘胺能致肺癌。

## 四、结 论

1. 环境毒理学的研究方法具有高度的综合性。从流行病学调查到化学检测、以至动物实验,都需要严格控制,也需要专业人员和设备。

2. 在工矿癌症调查研究中证实了恰当的流行病学调查的重要性。

3. 鉴于工业的蓬勃发展似引起环境性癌的增多,建议大力促进工业生产的环境监测及环境保护。

4. 现场暴露的动物实验对检查复杂的可疑环境、提示预防关键有重要的作用。

5. 我们的调查和动物实验证实了防老剂 D 的致癌性。最近的实验证明其主要成份 N-苯基-2-萘胺对小鼠致癌, 这澄清了国际上的争论。<sup>[6,7]</sup>

## 参 考 文 献

- [1] 犹学筠等, 实验生物学报, 14, 139—144(1981).  
 [2] 王衢文等, 实验生物学报, 14, 79—86(1981).  
 [3] 王衢文等, 实验生物学报, 14, 129—138(1981).  
 [4] 王衢文等, 四氯化碳和防老剂 D 的协同致肝硬变及肝癌作用实验生物学报(待发表).

- [5] Innes, J. R. M. et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 42, 1101—1114 (1969).  
 [6] NTIS (National Technical Information Service), *Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemicals*, Vol. I, Washington DC, US Dept. of Commerce, 1968. See also: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man.*, Vol. 16, 325—341, 1978.  
 [7] Green, U. et al. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 95, 51—55 (1979).

## 病毒治虫的安全问题与环境保护\*

梁 东 瑞

(武汉大学病毒研究所)

四十年代以来,以 Balch 和 Bird (1944) 等人利用核型多角体病毒防治欧洲云杉叶蜂 (*Diorion hercyniae*) 获得成功, 世界各国利用病毒治虫蓬勃兴起, 至 1977 年已发现近 1,000 种无脊椎动物病毒, 50 多种被用于大面积害虫防治。至少 6 种以上病毒杀虫剂已工业化生产, 进入商品农药阶段, 成为一种通常的防治手段<sup>[1]</sup>。

昆虫病毒作为害虫生物防治的重要手段, 已日益受到人们的重视。至 1980 年我国已从农、林、果、茶、蔬等作物害虫中发现近 80 种病毒。1973 年, 以桑毛虫核型多角体病毒成功地进行大田防治以来, 至今已有 20 多种病毒用于较大规模的田间试验。四种以上病毒被研制成为病毒杀虫剂 (如菜粉蝶 GV(W1-78)、棉铃虫 NPV、小菜蛾 GV、大尺蠖 NPV)。病毒治虫面积约数十万亩, 效果显著。

随着病毒治虫日益广泛的应用, 人们自然会提出这样一个问题: 在自然环境中大量散布高浓度的病毒, 在研究和生产病毒制

剂的过程中又长期地接触病毒, 它究竟给人和环境带来怎样的影响和后果? 这是引人关注的问题。在病毒的分类系统中, 除杆状病毒科外, 其它种类的昆虫病毒在形态学和生物化学上具有某些相同之处<sup>[2]</sup>。尽管这些病毒, 用于防治害虫数量极少, 也必须考虑它们与环境保护的关系。

理想的杀虫剂应当是对害虫防治有显著效果, 对人、家畜、家禽、水生生物、害虫天敌、经济昆虫及植物等无害, 且不污染环境。如果某种杀虫剂对害虫防治效果很好, 对人畜等也有毒性和致病性或污染环境, 这种制剂则是不能使用的。

关于病毒杀虫剂的安全性问题, 国外比较重视。如 Ignoff 和 Heimpel (1965) 用美洲棉铃虫 (*Heliothis zea*) 和烟夜蛾 (*Heliothis virescens*) 核型多角体病毒感染小白鼠和豚鼠, 未发现病变<sup>[3]</sup>。Ignoff (1975) 用 51 种病毒对 20 种脊椎动物, 36 种无脊椎动物, 24 种

\* 本文撰写中得到刘年翠教授的指导与修改, 特此致谢。