

Occupational Health Risk Assessment

职业健康风险评估

2015



# 矽 尘

Silica



主编：叶萌 牛勇 张璘 朱钰玲 张文翠

项目执行时间：2015年1月--2015年12月

中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目

项目编号：1311400010903

# **Occupational Health Risk Assessment**

## **职业健康风险评估**

**矽尘**

**Silica**

主编：叶萌 牛勇 张璘 朱钰玲 张文翠

# 职业健康风险评估

(2015年)

## 编委会

郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王忠旭 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王焕强 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
叶 萌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
李 斌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
陈永青 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
胡伟江 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
段化伟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
侯粉霞 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
俞文兰 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
程 娟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

## 专家咨询委员会

李 涛 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
倪 方 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
孙承业 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
孙 新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王晓云 山东省医学科学院  
王培玉 北京大学  
皮静波 中国医科大学  
刘洪涛 军事医学科学院  
汤乃军 天津医科大学  
庄志雄 深圳市疾病预防控制中心  
余善法 河南省职业病防治研究院  
张作文 国家自然科学基金委员会  
李 宁 国家食品安全风险评估中心  
李建国 河北省疾病预防控制中心  
邵 华 山东省职业卫生与职业病防治研究院  
陈 雯 中山大学  
周志俊 复旦大学  
屈卫东 复旦大学  
徐海滨 国家食品安全风险评估中心  
贾 光 北京大学  
钱亚玲 浙江省医学科学院  
黄汉林 广东省职业病防治院

## 秘书组

吴智君 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
沈美丽 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

# 因素名称：矽尘

(2015年)

## 矽尘的职业健康风险评估编委会

叶 萌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
牛 勇 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
张 璘 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
朱钰玲 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
张文翠 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

## 矽尘的职业健康风险评估专家咨询委员会（按姓氏笔画排序）

张恒东 江苏省疾病预防控制中心  
陈永青 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
胡伟江 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
梅良英 湖北省疾病预防控制中心

## 本册序言

尘肺病是全球分布范围最广、不能治愈但完全可以预防和控制的职业病。1995年4月，国际劳工组织（ILO）和世界卫生组织（WHO）在国际职业卫生联合会（ICOH）的建议下发出“全球消除矽肺国际规划”的号召，目的是提供一个广泛的国际合作领域，号召世界各国积极参与，为在全球消灭矽肺而奋斗。我国是世界上受矽尘影响最为严重的国家。

近年来有关矽尘的理化性质、毒理学机制、致肺纤维化致癌机制、防护监测等方面的研究层出不穷。我国拥有大量各种矽尘接触人群的流行病学调查和劳动卫生学调查资料。本书收集了近年来有关矽尘危害的毒理学资料、流行病学资料、防治政策及矽尘性质的检测技术的国内、外最新进展，并进行分析、整理，将国内外粉尘危害研究的最新进展应用于我国的矽尘风险评估工作中。在参考英国职业健康安全管理体系、美国职业接触的评估和管理策略及国际采矿与金属委员会（ICMM）职业健康风险评估方法的基础上，结合我国的国情和特点，提出两个矽尘风险评估模型，并选取两个典型行业对模型进行了验证。

鉴于篇幅所限及时间关系，文字内容、处理和编排上存在不足之处，敬请批评指正，并提出宝贵意见。

本书的作者们通过研讨、共议的方式，对所有章节进行了审校。大家相得益彰、情乐无穷。感谢风险评估项目予以的资助。感谢专家咨询组给予的无私帮助，感谢“煤尘风险评估组”的全体同事，感谢编写组牛勇、张璘、朱钰玲和张文翠同志的热情支持和默默奉献。

叶 萌

二〇一五年十二月三十一日

# 矽尘职业健康风险评估摘要

矽尘是我国最严重的职业有害因素之一，我国接触矽尘的人数、新发矽肺数、现患矽肺人数均居世界首位，矽尘危害严重制约着我国工业和经济的发展。2006-2014年我国职业病报告新报告的矽肺病患者71673人。矽尘存在于多个行业或岗位，如有色金属矿、铁矿等矿山的采掘、爆破、装卸、运输、破碎、筛选、碾磨等作业；又如石英粉厂、玻璃厂、耐火材料厂、建材厂等生产中的原料破碎、碾磨、筛选、拌料等加工作业；再如在机械制造工业中，型砂的准备和铸件的清砂、喷砂等生产过程，均可接触矽尘。除了矽肺病外，矽尘还可能导致肺癌、慢性肾病、系统性脉管炎等疾病。近年来涌现大量有关矽尘的表面性质、毒理学和流行病学等方面的新的研究结果，在矽尘致病机制、防护和致各种健康危害方面取得长足的进步。本次风险评估主要是通过总结分析国内外研究进展，并与我国具体现场调研情况相结合，应用相关的数学模型，初步提出了我国矽尘的风险管理的方法。

评估报告从矽尘的理化性质出发，分析了国内外在矽尘的表面性质、新鲜程度、细胞因子、新的致病机制学说等方面的研究结果。对矽尘危害的流行情况进行了分析，包括一些发达国家在制定矽尘接触限值标准和评价矽尘危害时已经考虑了矽尘性质对其毒性的影响，以及我国防尘工作的重要性和特点，我国不同行业和工种间矽尘危害分布的不均衡性。结合我国的具体情况，分析总结了矽尘的采样方法及风险评估的现状。

鉴于我国的具体国情和矽尘危害的特殊性，报告在收集整理国外矽尘现场调查数据、分析矽尘流行病学资料和汇总国内以往调查数据的基础上，以国内非煤矿山井下金矿、露天磷矿及露天采石场为试点，进行了矽尘的定点和个体采样，将现场数据与既往数据进行比较。分析近十年来的矽肺发病率，进一步验证和完善符合我国国情的风险评估模型，并选取金矿及采石场各一个，对不同矽尘暴露岗位，用所选择的两个模型进行了验证，以期达到对各行业中的矽尘接触工种进行风险分析管理的目标。

综上所述，通过本次矽尘职业健康风险评估，我们得出如下结论：

1) 我国职业性矽尘暴露情况依然严峻，接尘工人人数众多，各接尘行业、

岗位矽尘超标情况普遍存在。

2) 在考虑游离二氧化硅浓度及矽尘颗粒大小的条件下, 不同浓度的矽尘引起的矽肺病的风险不同。

3) 初步探索了适用于我国国情的矽尘风险评估模型。利用这些模型, 根据不同接尘岗位的不同矽尘浓度, 计算出接尘工人矽肺病发病的风险度, 为我国矽尘的分级管理提供依据, 也为涉尘企业开展减尘减排、改善工艺、增强防护及接尘工人增强防护意识、提高个体防护用品的使用等提供理论依据和现场指导。

并对政府、标准制定者、职业人群及企业提出如下建议:

#### 1) 对政府的建议

加强对存在矽尘危害企业的监管, 包括矽尘浓度的监测、防尘降尘设备和措施的使用、矽尘浓度超标的处罚力度等。在存在矽尘暴露的职业人群中大力开展矽尘的危害及防治宣传工作。进一步提高对确诊的职业性尘肺病患者的赔偿及日常生活补助, 减免相关医疗费用。加强尘肺病预防、治疗、发病机制等科学研究项目的投入, 鼓励相关科学研究成果的转化。

#### 2) 对标准制定者的建议

仅仅考虑矽尘的颗粒大小和所含游离二氧化硅含量对其毒性的影响已经远远不能满足我国矽尘防治工作的需要, 建议采用表面性质活跃的呼吸性矽尘(简称活性呼吸性矽尘)的含量作为矽尘接触限值的标准。对新鲜矽尘的标准应比陈旧粉尘严格; 亲水性矽尘偏重考虑其炎症反应的影响, 疏水性矽尘偏重考虑其引起纤维化和致癌作用; 制定金属矿的矽尘允许暴露值时, 应根据其表面金属离子的种类和分布加以调整。

#### 3) 对职业人群的建议

在工作中接触矽尘的职业人群首先要与企业签订正式的劳动用工合同, 确保自身的职业经历完整。充分认识到矽尘的危害, 从自身的身体健康角度出发, 做好个体防护工作。要充分发挥主人翁精神, 对作业环境进行充分的了解, 监督企业的矽尘浓度监测、防尘降尘设备的使用情况等。如果发现身体不适, 及早进行正规医疗检查。

#### 4) 对企业的建议

与职工签订合法的、正式的劳动用工合同，做好入厂前及出厂前职工体检工作。每年定期对接尘工人进行正规职业体检。做好矽尘浓度的监测，正确使用防尘降尘设备和措施。加强矽尘危害的宣传力度，让职工充分认识到其危害性及可预防性。对已经出现的尘肺病患者要积极治疗，做好赔偿工作。

本次评估以我国现行的矽尘国家标准为基础，初步探索了适用于我国国情的矽尘风险评估模型。利用这些模型，根据不同接尘岗位的不同矽尘浓度，计算出接尘工人矽肺病发病的风险度，为我国矽尘的分级管理提供依据，也为涉尘企业开展减尘减排、改善工艺、增强防护及接尘工人增强防护意识、提高个体防护用品的使用等提供理论依据和现场指导。

# 目 录

1 前言.....	1
1.1 矽尘的风险评估现状 .....	1
1.2 重点说明本次风险评估的目的 .....	4
1.3 描述该物质的健康危害特征 .....	4
1.4 开展本次风险评估的评估方案、流程 .....	5
1.5 本报告的数据和资料主要来源 .....	6
2 物质的基本信息.....	7
2.1 物理化学性质 .....	7
2.2 分析方法 .....	12
2.2.1 采样方法.....	12
2.2.2 样品测量方法.....	19
3 毒性资料.....	20
3.1 矽尘诱导的纤维化及细胞因子改变的体外实验和动物试验研究 .....	20
3.1.1 自由基在肺纤维化过程中的作用.....	20
3.1.2 矽肺纤维化的细胞机制.....	21
3.1.3 其它机制.....	22
3.1.4 白细胞介素-1 (IL-1) .....	23
3.1.5 白细胞介素-6 (IL-6) .....	23
3.1.6 白细胞介素-8 (IL-8) .....	24
3.1.7 干扰素 (IFN- $\gamma$ ) .....	24
3.1.8 转化生长因子 (TCF) .....	25
3.1.9 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	26
3.1.10 血小板衍生生长因子 (PDGF) .....	27
3.1.11 克拉拉细胞蛋白 (CC16) 和表面活性蛋白 D (SP-D) .....	27
3.1.12 单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ ) .....	29
3.2 矽尘相关的遗传毒性的体外实验和动物试验的研究 .....	31

3.3 人群流行病学资料 .....	33
3.3.1 中毒.....	33
3.3.2 肺纤维化.....	33
3.3.3 致癌性.....	36
3.3.4 其它致病性.....	36
3.4 各国的接触 .....	36
4 职业暴露评价.....	38
4.1 职业现状和职业健康危害 .....	38
4.2.职业环境监测 .....	38
4.2.1 概述.....	38
4.2.2 监测对象.....	38
4.2.3 空气样品的采集.....	39
4.3 职业卫生调查 .....	39
4.3.1 职业卫生基本情况调查.....	39
4.3.2 职业卫生专题调查.....	41
4.3.3 调查案例.....	49
5 职业暴露的剂量反应关系评价.....	52
6 职业健康风险评估.....	54
6.1 可容忍的摄取量和可容忍的浓度的判断标准 .....	54
6.2 根据机制学说等因素建立职业健康风险评估模型 .....	54
6.3 进行职业健康风险评估 .....	56
6.3.1 选用风险指数法计算的矽尘的风险: .....	56
6.3.2 按照 ICMM 定量法计算的矽尘的风险: .....	58
7 不确定因素分析.....	60
8 结论.....	61
9 建议.....	62
9.1 对政府的建议.....	62

9.2 对标准制定者的建议 .....	62
9.3 对职业人群的建议 .....	62
9.4 对企业的建议 .....	62
10 编制说明.....	63
参考文献.....	64
附录.....	74

# 矽尘职业健康风险评估

## 1 前言

### 1.1 矽尘的风险评估现状

含游离二氧化硅（ $\text{SiO}_2$ ）10%以上的粉尘，俗称矽尘，广泛存在于自然界中。游离二氧化硅是自然界中以自由状态存在的硅与氧的化合物，呈结晶型或无定型两种形式。结晶型游离二氧化硅有石英、鳞石英、方石英等三种异构体，但后两者很少见。我国国家标准《作业环境空气中粉尘测定方法》中的游离二氧化硅测定，指对结晶型二氧化硅的测定。无定型二氧化硅是自然界存在的硅藻土等低等水生植物硅藻的遗体，为白色固体或粉末状，多孔、质轻、松软的固体，吸附性强，化学性质很稳定。属于酸性氧化物，不跟一般酸反应，不溶于水，也不与水反应。矽尘存在于多个行业或岗位，如有色金属矿、铁矿等矿山的采掘、爆破、装卸、运输、破碎、筛选、碾磨等作业；石英粉厂、玻璃厂、耐火材料厂、建材厂等生产中的原料破碎、碾磨、筛选、拌料等加工作业；机械制造工业中，型砂的准备和铸件的清砂、喷砂等生产过程，均可接触矽尘。矽尘是我国主要职业病危害因素之一，不仅引起我国危害最大的职业病尘肺等高发，而且是危害大众健康的空气污染的主要来源。

美国目前有大约 170 万工人接触矽尘，历年的矽肺发病情况由美国职业安全卫生研究所（NIOSH）收集整理，其结果定期公布在 NIOSH 的网站上。粉尘和矽肺资料主要来源为：(1) 作业环境粉尘浓度常规监测；(2) 矽肺死亡资料；(3) 医院出院记录；(4) 职业危害的哨点通知系统，这些数据的来源各有其特点和局限性<sup>[1]</sup>。

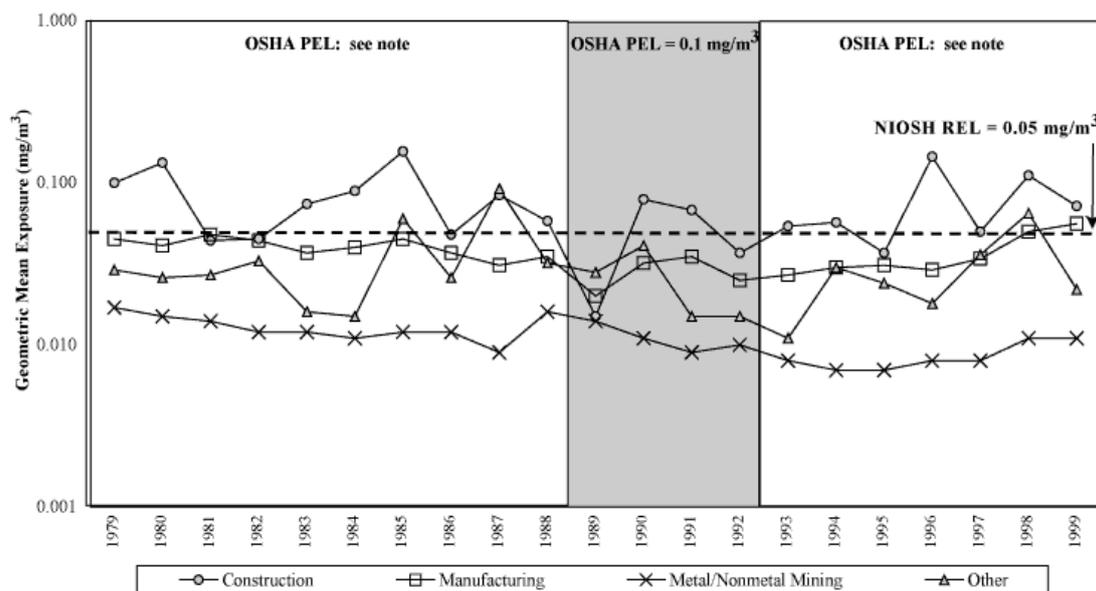


图 1 美国 1979 年-1999 年主要工业组织呼吸性矽尘的浓度

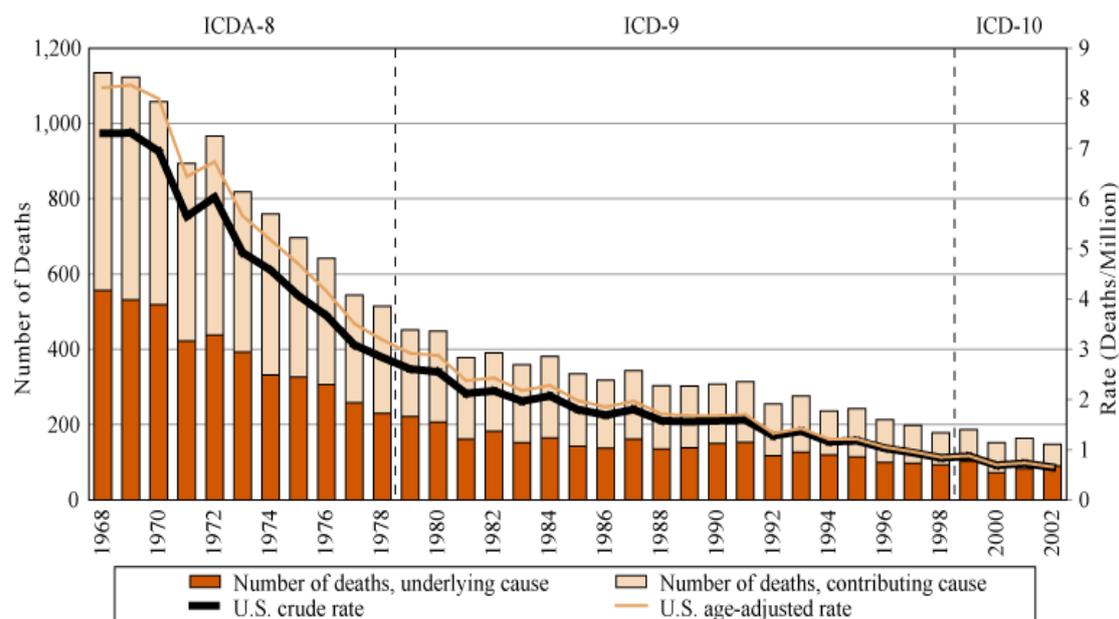


图 2 美国 1968 年-2002 年矽肺病死亡数及死亡率

生产性粉尘也是德国主要职业危害因素之一。据专家估计，目前德国工业界约有 15 万工人从事接尘工作。近几十年来，德国大力发展机械化作业，积极推行职业卫生预防措施，减少了工人直接接触粉尘的机会，每年新发尘肺患者不足 1000 例，发病率已经降至 0.6% 以下。德国建有一套完善的从粉尘限值标准、粉尘浓度的测量、粉尘的分析到作业场所粉尘危险评价的分析评价体系，

用于及时了解和评价生产场所粉尘危害程度<sup>[2,3,4,5]</sup>。

但在广大发展中国家，接尘工人矽肺和肺结核的发病情况仍然十分严重。泰国卫生部全国调查的结果表明 1995-2001 年该国磨石工人矽肺的发病率波动在 13.2‰-20.2‰；其中南部地区情况最严重，2001 年该地区磨石工人矽肺的发病率高达 56.3‰；同年磨石行业肺结核发病率为 3.72‰，最高的东北部地区达 15.1‰。根据南非津巴布韦职业卫生安全研究署的统计，1945-2002 年全国矿工（以铜矿为主）中的新发矽肺病例数呈现波动上升的趋势，尤其在 1965-1970、1981-1985 和 1991-1995 三个五年期间，矿工中的新发矽肺病例数明显增加；90 年代以来每年矿工矽肺发病率基本上稳定在 1.5‰-2.0‰。该国矿工的肺结核新病例数自 1945 年以来一直呈快速增长趋势，主要是因为矽尘暴露和艾滋病流行的影响，直到 90 年代末才略有下降<sup>[6]</sup>。

2005 年我国尘肺发病人数累计已超过 60 万，现患病例超过 47 万，显示尘肺病仍是我国最主要的职业病。2002 年全国有 10 个省份的尘肺新病例数超过 500 例，其中既包括北京、江苏、福建等经济较发达的省份，也有经济相对落后的河南、内蒙等省；湖南和湖北尘肺新病例数最多，分别为 1430 例和 1331 例，均超过了全国总数的 10%；除了上海、广东、浙江和贵州外，其它省份职业病中尘肺病的比例均超过 50%；在职业病发病最多的湖南、湖北和辽宁省，超过 90% 的新发职业病例为尘肺病。

我国大多数尘肺病例均与矽尘有关。截至 2002 年底，矽肺病人约占我国尘肺患者总数的 43%；而煤工尘肺中矽肺占 11.4%，煤矽肺占 87.6%，煤肺占 1.0%。2005 年我国 30 个省市报告的 9173 例新发尘肺病例中，矽肺所占比例高达 47.5%。我国部分省份尘肺的主要类别，从地域上看，大多数省份矽肺在总尘肺中的构成比均超过 50%；南方省份的尘肺病例中矽肺所占比例较高，如广西 2001 年和 2002 年新发的尘肺病例中有 77.19% 为矽肺，浙江的矽肺占总尘肺的 71.84%，而北方省份矽肺的比例相对较低，最低的天津和河南分别为 30.81% 和 19.33%。

由于几乎各种矿物和岩石中均含有不同程度的游离二氧化硅，所以矽尘的职业性接触机会十分广泛。我国与矽尘作业有关的行业包括采矿业，开山筑路，挖掘隧道，采石业，耐火材料，石英加工业，钢铁冶金业，石料加工业，玻璃、

搪瓷业，陶瓷行业，造船业和机械制造业等。全国的尘肺病例主要集中在煤炭、冶金、有色金属、机械、化工、建材六大行业。各省尘肺的行业分布因地制宜：大多数省份（安徽、福建、甘肃、河南；湖南、江苏、辽宁和山东）煤炭行业受粉尘影响最重，占报道的新发尘肺病例数的 25.98%-89.8%；有色金属行业也是尘肺重灾区，两广的新尘肺病例 40% 以上集中在有色金属行业，安徽、河南和青海三省有色金属行业所占尘肺新病例构成比位居第二；其它尘肺病例较多的行业包括冶金、建材、机械、建设等行业；在经济较发达的江苏和浙江两省，乡镇企业已成为尘肺的主要来源之一。

## 1.2 重点说明本次风险评估的目的

了解国内外对矽尘的危害评估的现状，收集分析我国接尘行业和暴露工人的暴露特征及相关健康危害资料，确定不同行业或暴露浓度下矽尘的风险评估分级标准。初步掌握矽尘的理化性质、毒理学及人群健康危害资料，探索进一步确定用于科学评估矽尘暴露危害的现场环境监测指标及相应的检测方法。分析不同暴露程度下接触人群的健康危害特征，从而获得不同行业、工种暴露条件下职业人群对于矽尘的致癌风险分级。

## 1.3 描述该物质的健康危害特征

已报道的与接触矽尘有关的疾病包括矽肺、肺癌、慢性肾病、肺部感染、慢性阻塞性肺病、自身免疫性疾病、肺泡蛋白沉积症和肝细胞癌等。尘肺以肺组织渐进性纤维化为特征的全身性疾病，无特异的临床表现，其临床表现多与合并症有关。尘肺病早期没有明显自觉症状，或只有很轻微的自觉症状，往往通过职业健康检查才会被发现。病情严重或有并发症时，由于呼吸和循环功能受到明显损害，患者会出现胸闷、气短，咳嗽、咳痰，胸痛、呼吸困难，还可能有咯血、无力、消瘦、失眠、食欲减退等临床表现。通过职业性健康检查拍摄后前位 X 光片，可早期发现肺部损伤。目前尚无根治办法。因此，不仅造成劳动力大量丧失，而且还带来巨大疾病负担。国际癌症研究机构（IARC）于 1997 年宣布石英、方石英形式的结晶型二氧化硅为人类致癌物。

尘肺的发病一般较缓慢，多在接触矽尘 5-10 年才发病，有的长达 15-20 年。在缺少防尘措施的情况下，持续吸入浓度严重超标、游离二氧化硅含量高的粉

尘，在 1-2 年内也可发病。尘肺是一种进行性的疾病，一旦发生，即使调离矽尘作业，仍可继续发展。个体因素也可影响尘肺的发生与发展，如未成年工健康状况较差者易患尘肺；呼吸系统感染，尤其是肺结核，能促使尘肺病程迅速发展和加剧。

#### 1.4 开展本次风险评估的评估方案、流程

本次风险评估主要是评估矽尘对职业接触人群的健康危害风险，目前国际上不同国家对风险评估的基本理论相似，按步骤依次分为，危害识别、剂量-反应关系评估、暴露评估和风险评估分析，并且均以危害程度分级、暴露分级和发生概率为基础。关键技术是危险因素造成人体伤害的风险水平的确定。评价方法一般分为定性、定量与半定量等。

具体评估流程包括：1. 进行职业病危害因素识别与分级；2. 暴露评估，根据环境监测确定接触人群的矽尘的暴露水平、工人暴露频率、暴露时间及不同暴露途径来估计暴露程度，根据时间暴露水平或者暴露指数来确定暴露等级；3. 风险评估，对矽尘暴露的风险进行评定，确定风险等级，根据风险等级提出更正措施。

按照评估流程各个环节具体内容包括：

##### (1) 危害识别与分级：

通过从矽尘的理化性质、职业流行病学资料、动物实验资料、体外实验研究等方面收集矽尘的健康危害资料，通过分析确定矽尘的危害等级。

##### (2) 剂量反应关系评估：

根据毒理学资料、动物致癌实验数据和职业暴露人群的流行病学调查数据，确定暴露剂量与矽尘致纤维化、致癌等发病概率间的关系。利用多阶段模型建立剂量-反应关系模型，为健康风险提供定量依据。

##### (3) 暴露评估

用三种方法进行暴露评估：暴露史问卷调查、环境监测和健康体检监测。

暴露史问卷调查：调查内容包括吸烟史（是否吸烟、每天吸烟量，吸烟年限）、职业史（开始从事矽尘生产活动的年限、停止年限、工作年限、每日工作时间、工作内容、工作班制、工种类别、个体防护情况、防护措施情况等）、个体及家族健康史、医疗史、饮酒史、个体信息（年龄、体重、身高、体重指数

(BMI) 等)。

环境监测：工作环境现场的定点空气采样、操作工人的个体吸入采样等，以提供工人外暴露、暴露途径、暴露频率、暴露时间、个体防护等资料。监测对象为金属矿山的矽尘暴露工人。对产生矽尘的工作场所进行工作场所空气中短时间粉尘浓度检测和劳动者接触粉尘时间加权平均浓度检测，并对各采样点粉尘的游离二氧化硅含量进行检测，最终确定接尘工人的粉尘暴露水平。上述两种类型的浓度检测包括总粉尘浓度和呼吸性粉尘浓度检测。

根据劳动者工作方式的不同，选取相应的采样方式，针对工作地点相对固定的劳动者，采用测定工作场所短时间浓度，再对其工作时间进行调查，最后计算劳动者的粉尘暴露浓度；针对工作流动性较大的劳动者，采用个体采样的方式，测得结果即为劳动者粉尘暴露浓度。短时间粉尘浓度检测采用大流量的采样器，在劳动者经常工作的地点的呼吸带高度进行采样，采样时间为 15 分钟，并对采样前后的滤膜进行称重，按照采样体积计算粉尘短时间浓度；劳动者接触粉尘时间加权平均浓度采用由劳动者佩戴个体采样器进行采样，将采样头佩戴在劳动者的前胸上部，进行 1-8 小时的采样，并对采样前后的滤膜进行称重，按照采样体积计算劳动者接触粉尘的时间加权平均浓度。粉尘中游离二氧化硅含量的测定采用国家标准中的焦磷酸法进行测定。

健康体检监测：包括接尘工人的身高、体重等一般情况体检、肺功能、胸部 X 线检查、血常规、血生化检测等。

#### (4) 风险评估

结合我国矽尘暴露现状，采用改良的风险评估指数模型及 ICMM 职业健康风险评估模型，以评估接尘人员的职业暴露。

#### 1.5 本报告的数据和资料主要来源

本报告采用的数据主要通过检索已有的、与评估相关的国际权威机构出具的相关技术报告或通告、国内外重要刊物上发表的学术论文及相关领域的权威论著和书籍所获得。人群研究和作业环境监测数据优先引用国内权威杂志报告的结果。

文献检索库主要有：中国知网 CNKI、维普中文科技期刊数据库、万方数据资源系统、Pub Med / Medline 数据库、OECD、EPA 等。

## 2 物质的基本信息

### 2.1 物理化学性质

游离二氧化硅以结晶型和无定型存在于自然界中。结晶型二氧化硅主要包括天然的石英、方石英、鳞石英、柯石英、超石英和石灰石。无定型二氧化硅主要是生物源性的硅藻土、火山岩形成的透明石英、人工合成的硅石和石英玻璃。

不同的石英的物理化学性质如颗粒大小和形状、粉尘新鲜程度、颗粒包裹物、粉尘产生的机械原因、粉尘颗粒释放的活性氧、颗粒表面的氢键和共价键、硅烷醇集团、亲水性和疏水性、表面电荷、铝铁等金属离子情况不同。

影响矽尘毒性的因素还包括以下两类：一类是由于矽尘的来源而决定的内部特征，包括颗粒大小、微观形态和表面状态（如新鲜程度、亲水性等）；另一类为变化多端的外部影响因素，包括金属离子（如铁、铝等）、相关的矿物质（粘土）、加工过程中混入的杂质和高分子聚合物。不同来源的矽尘往往具有不同的理化性质。目前的研究热点主要集中在矽尘的新鲜程度、金属离子的作用和粘土的污染三方面，而对其它理化性质如矽尘表面粗糙程度、亲水性、表面电荷等的研究多局限于实验室<sup>[7]</sup>。

#### （1）矽尘的新鲜程度：

新鲜断裂的矽尘表面有众多的高能位点，在物理环境和生物环境中更易与其他物质反应。顺磁共振（ESR）光谱证明在新鲜粉尘的断裂面由于 S-O 的断裂形成硅载自由基，它们还可与氧反应生成二氧化硅和三氧化硅。新鲜矽尘比陈旧矽尘更易刺激自由基的产生。在水中，硅载自由基还可促使氢氧自由基的生成。这些自由基在矽尘的毒性机制中起着关键作用。新鲜矽尘表面的硅载自由基在空气中的半衰期为 30 小时。随时间推移，石英颗粒生成自由基的能力逐渐降低。新鲜断裂的矽尘在空气中存放 24 小时后，促使氢氧自由基生成的能力即下降一半；4 天后，产生硅载自由基的能力将减弱一半以上。新鲜矽尘在体外肺细胞中表现出比陈旧矽尘更强的细胞毒性（脂质过氧化，膜损伤）。

新鲜矽尘在鼠上皮细胞 JB6 P<sup>+</sup>中引起 ERKs 和 p38 磷酸化的能力比陈旧石英强。有研究证实：新鲜矽尘（粒径<5 μm）在 JB6 P<sup>+</sup>细胞中引起 AP-1 活化的能力比在空气中放置一年的陈旧矽尘（粒径<5 μm）高 4.75 倍。新鲜断裂的矽尘

表面含有水溶性的硫酸盐、氯化物和氟化物，因此其表面呈酸性，对气道的腐蚀性增强。动物实验结果显示新鲜矽尘比陈旧矽尘更易引起肺炎，致病性更强。Saffiotti 等<sup>[8]</sup>报道对雄性 Fischer 大鼠而言，接触新鲜矽尘比接触陈旧矽尘更易导致肺部渗出液的形成，肺部损伤的生化改变，脂质过氧化和肺部巨噬细胞释放自由基。在接触新鲜矽尘组的大鼠肺灌洗液中，巨噬细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞和血红细胞的数目均高于接触陈旧矽尘组。

新鲜矽尘常见来源包括石头、砂砾、粘土、砖块和混凝土，在研磨、抛光、切割、钻孔、清理和粉碎这些材料的过程中会产生大量的新鲜矽尘。急进型矽肺（接尘后 5-10 年发生矽肺）往往发生在接触高浓度新鲜矽尘的工人中。如近年来我国多次报道的宝石加工工人急进型矽肺和切割、抛光石英石有关；乡镇石英砂厂采用干式作业，工人在粉碎石英砂石接触大量新鲜矽尘造成矽肺病暴发。九十年代，对国内铸造粉尘表面成分进行分析，结果表明清理、造型、配砂、制芯、熔化和落砂等工序产生的矽尘表面没有铝的包裹，是新鲜矽尘，致病性强。

## （2）金属离子：

多种金属离子均可以和矽尘表面的硅烷醇基络合，从而影响矽尘的毒性。铁是矽尘中最常见的金属元素，它既可以作为一种主要成分存在，也可以是一种污染成分。铁的氧化状态是决定矽尘活性的一个关键因素。铁离子能保护红细胞膜不被矽尘损伤；金属铁可削弱矽尘诱发大鼠肺炎的能力；有研究利用尘肺死亡病例资料证明铁尘肺病例确诊后生存时间较法定尘肺明显延长，接尘史也相对较长，说明铁尘肺病程进展缓慢。但由亚铁离子催化的自由基生成不仅与急性肺炎有关，也可能是矽尘致癌性的一个主要因素。C-H 断裂和由过氧化氢生成羟自由基是两种自由基形成的机制，C-H 的断裂与  $Fe^{2+}$  的数量及位置有关，而羟自由基的释放依赖于铁的氧化状态。有研究表明含有痕量铁的一种商业石英在这两种机制中均起作用，用去铁敏除去铁后毒性下降。

铝离子可通过与矽尘表面的活性位点结合来抑制石英的细胞毒性。使用柠檬酸铝治疗大鼠早期实验性矽肺，大鼠的全肺湿重、干重及胶原蛋白含量均比对照组低；150 天后，柠檬酸铝预防制疗组病变多为细胞性矽结节，对照组主要病变是纤维性结节。HSC 认为如果矽尘表面被含铝的矿物质污染，接尘工人

中发生矽肺的风险将降低。一些国家曾试图通过在矽尘作业场所散布金属铝或氢氧化铝粉末来防止矽肺，但由于铝尘肺病例的出现而中止了这一尝试。

钙离子通道在 DNA 损伤过程中起重要作用，而细胞内钙增加的主要途径是通过细胞膜上特异性钙通道内流。研究表明低剂量的  $\text{SiO}_2$  ( $<100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 可使  $\text{Ca}^{2+}$  以剂量依赖的方式瞬时增加，较高剂量的  $\text{SiO}_2$  ( $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 作用时， $\text{Ca}^{2+}$  则持续增加。持续的  $\text{Ca}^{2+}$  增加可通过  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  途径调节细胞内多种酶类，如磷脂酶、磷酸化酶等。引起细胞正常生理功能的一系列改变，这可能是引起细胞 DNA 链断裂或碱不定位点增加的原因。利用彗星实验证明去铁胺 (DFx) 和钙拮抗剂盐酸维拉帕米 (Ver) 均可明显减轻  $\text{SiO}_2$  引起的中国仓鼠肺成纤维细胞 (CtLF) DNA 链断裂作用。

粉尘表面存在的镁、铜等过渡金属元素，能催化氧化石英尘表面吸附的生物基质形成自由基。雄性 Wistar 大鼠在接受石英粉尘刺激后，脾脏、肺脏锌、镁含量下降，铜含量上升。有报道认为锌能提高实验大鼠肺巨噬细胞 ATP 的含量，增强细胞活性和拮抗粉尘的细胞毒性。在大鼠矽肺模型研究中发现葡萄糖酸锌和氯化锰对降低矽尘毒性有协同作用。镉和汞也可吸附于矽尘表面，随着矽尘表面所带负电荷增加，镉的毒性增强，汞的毒性变化不大。矽肺病患者头发中的微量元素 Cu、Zn、Fe、Mn 的含量均有不同程度的下降，下降程度随着病情的加重有增加的趋势，而且 I 期矽肺患者 Fe/Cu 比值明显降低，提示 Cu、Zn、Fe、Mn 几可能影响矽尘在体内的毒性。江西和湖南七个瓷厂 12218 名工人 17 年的队列研究证明同时接触滑石和矽尘不仅对尘肺的发病有协同作用，而且使肺癌死亡危险度明显增高。在岩尘元素含量与矽肺患病率的相关分析中观察到：用各种方法处理岩尘，均得出岩尘中钡元素含量与患病率呈高度显著性正相关，说明钡在矽肺形成过程中可能起重要作用。对钨矿、锡矿、瓷厂接尘工人的队列研究证明在吸入的粉尘量及其游离二氧化硅含量大致相等的情况下，钨矿矿尘致矽肺能力比锡矿矿尘和瓷厂粉尘强，但钨矿工人中肺癌死亡的标化死亡比低于全国居民水平。我国对含游离二氧化硅超过 10% 的钨矿规定其空气中最高容许浓度 (MAC) 是  $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ ，相当于矿呼吸性二氧化硅尘  $0.041 \text{ mg}/\text{m}^3$ ，比 NIOSH 推荐的接触限值 ( $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) 还低，但在钨矿仍然有矽肺病例发生，提示钨可以增强矽尘毒性。

### (3) 粘土的污染:

粘土指具备由氧化铝和二氧化硅交替形成的规则晶体结构的铝矽酸盐矿物。在陶瓷、耐火材料、建筑材料等行业中接触的矽尘中往往含有大量的粘土。一些煤矿和金属矿的矽尘中也混有粘土。粘土结合阳离子的能力很强，其中铝的含量与这一性质有关。粘土可以和呼吸性矽尘的表面结合，在显微镜下可见粘土覆盖在石英表面，将整个石英颗粒封闭起来。动物模型实验证明含有粘土的矽尘导致尘肺的能力较弱，可能是因为粘土对石英的细胞毒性和致纤维化能力有抑制作用。用强酸消化矽尘表面覆盖的粘土后，矽尘致纤维化能力迅速增强。

美国煤矿工人中矽肺发病率较低的原因之一在于许多煤尘表面为粘土所覆盖，Harrison 等<sup>[9]</sup>人分析了 12 份无烟煤尘和生煤尘样本中的 20 个二氧化硅含量超过 75% 的矽尘颗粒后，发现生煤尘中的二氧化硅颗粒表面的活性位点更易为铝矽酸盐所封闭，生物活性也较低。华中科技大学同济医学院对数万名锡/钨矿和瓷厂接尘工人的队列研究显示在累计暴露呼吸性石英的总量相同的情况下，瓷厂工人罹患矽肺的风险比锡/钨矿工人明显降低；对相应工作场所采集到的 47 份矽尘样本的 3982 个矽尘颗粒进行分析，结果显示瓷厂，锡矿和钨矿的矽尘表面铝矽酸盐的覆盖区域占矽尘总表面积的比例分别为 45%、18% 和 13%，瓷厂矽尘所带的表面电荷较锡 / 钨矿矽尘低。这些研究说明粘土对矽尘表面覆盖降低了矽尘表面的活性，是瓷厂工人的低矽肺发病风险的主要原因之一。如果去除矽尘表面性质差异的影响，采用有具备生物活性表面积的呼吸性石英作为暴露标准，即用矽尘表面活性的比例 55%、82% 和 87% 来调整矽尘暴露量后，瓷厂工人矽肺发生的风险与锡、钨矿工人持平。

矽肺病人的接尘工龄和发病年龄可以从另一方面反映矽尘毒性的大小。鞍钢铁矿、其它金属矿、粘土矿和其它非金属矿四类矿山的 2675 名尘肺工人中，粘土矿工人的平均接尘工龄最长，平均发病年龄最高；接下来依次是其它非金属矿、铁矿、其它金属矿。各组之间的差别均有统计学意义，说明粘土在一定程度上抑制了矽尘的生物活性，也提示铁和其它金属离子对矽尘致矽肺作用的影响不同。

### (4) 亲水性:

亲水性矽尘表面含有较多的硅烷醇基，这些硅烷醇基以单体、双聚体，与氢键结合三种形式存在。硅烷醇基作为载氢体，在水中可解离产生  $\text{SiO}^-$ ，能与金属阳离子（铝、镁、铁、钛等）络合，改变矽尘的离子化状态和产生自由基的能力。 $\text{SiO}^-$ 还可与水反应，形成羟自由基。在自然环境中，硅烷醇基与粘土结合最常见；在生物体内，硅烷醇基与铁离子络合最常见。硅烷醇基与铁离子络合不稳定，铁离子可参与电子转移，从而导致活性氧族的形成。

由于生物分子多为极性分子或带有电荷，容易产生电子转移，所以亲水性矽尘与生物分子发生的交互作用强，溶血能力强。矽尘的亲水性表面不仅有利于蛋白质的吸附与变性，而且有利于矽尘与细胞膜结合。细胞膜是由极性磷脂分子、蛋白质和类固醇形成的双分子层，外表面的亲水基团带有负电荷，容易与矽尘表面的阳离子剧烈反应，改变细胞膜的结构和动力学，导致细胞膜破裂。通过傅立叶变换红外光谱（IR）可观察到石英颗粒表面的硅烷醇基与 DNA 的核苷酸骨架间形成大量氢键，从而使 DNA 与石英颗粒表面的  $\text{SiO}^-$ 结合。形成 DNA-矽尘附加物，定位于 DNA 上接近氧自由基产生的部位，进而干预复制、修复和/或 DNA 表达以及改变有丝分裂过程，产生突变效应而致癌。热处理可使矽尘表面的硅烷醇基脱水形成稳定或扭曲的硅氧烷键，降低体内对肺部矽尘的清除能力，导致矽尘在胸腺及相关纵膈淋巴结的富集，最终引起肺部纤维化和肺癌。极度疏水的矽尘颗粒表面通过疏水交互作用对蛋白质也有较强的吸附作用，但工作场所中很少有这类矽尘。无论在体内还是体外，任何表面覆盖剂包括传统的抗矽肺药物克矽平和乳酸铝，通过作用于硅烷醇基和/或选择性封闭矽尘表面活性位点，不仅能抑制绝大多数其在活体内引起的不良反应，而且降低活性氧族（ROS）的产生和 DNA 的损伤。

#### （5）矽尘的表面电荷：

有些矽尘表面可带电荷，这种情况会导致矽尘颗粒表面粘附能力的改变（库伦作用）。研磨所得矽尘的硅氧共价键极性断裂产生表面电荷  $\text{Si}^+$ 和  $\text{SiO}^-$ ，可与阳离子、阴离子、有机分子和无机分子特异反应形成化学键。 $\text{Si}^+$ 和  $\text{SiO}^-$ 还可重新结合成过氧化桥，过氧化桥能释放  $\text{H}_2\text{O}_2$ 及自由基，导致肺部纤维化和肺泡上皮细胞增殖损伤。在体内，矽尘表面电荷可能调控矽尘和肺泡巨噬细胞的结合，从而影响矽尘对肺泡巨噬细胞的刺激作用、肺泡巨噬细胞对矽尘的吞噬作用和

肺泡巨噬细胞的凋亡。在水悬浮液中，矽尘表面电荷与溶液的 pH 值有关。矽尘悬浮液的等电点在 pH 1-3 之间，处于等电点的矽尘表面电荷为零，电泳速度迁移率为零，矽尘浓缩的速度最慢。弱碱性到中等酸性的矽尘悬浮液中含有较多的  $\text{SiO}^-$ ，提高了矽尘浓缩的速度，形成的高分枝硅胶颗粒直径可达 100 nm 以上，孔隙 2-50 nm，表面带有大量电荷，互相排斥，分散度高。强酸性的矽尘悬浮液中硅烷醇基质子化形成  $\text{SiOH}^{2+}$ ，提高了矽尘浓缩的速度，形成的硅胶颗粒直径 2-4 nm，表面带电少，常聚合形成网状结构。

工作场所中的结晶型  $\text{SiO}_2$  包括石英、方石英和鳞石英，石英的结构比方石英和鳞石英更为紧凑，在一定的温度与压力的条件下。三者的形态结构均可能改变。石英是自然界中也是工作场所中最为常见的结晶型  $\text{SiO}_2$ ；工作场所中的方石英则多由石英经高温处理（如铸造、煅烧等作业）转化而来，毒性也发生了改变；鳞石英毒性最强，但比较罕见。

矽尘的表面粗糙程度与矽尘颗粒间的粘附能力密切相关，从而影响矽尘在体内的分布，发生炎症刺激和化学反应的能力。矽尘在体内的分布主要取决于矽尘的粗糙程度和有效接触面积。颗粒大小相同的情况下，粗糙矽尘的有效接触面积比光滑矽尘大，表面的活性位点也多。表面粗糙的矽尘颗粒之间粘附能力弱，不易形成大的聚合物，在体内的分布较广，影响的组织器官也较多。此外，矽尘表面粗糙程度也影响了其表面的带电状态，从而影响矽尘的化学反应能力。

这些研究资料表明除游离二氧化硅含量和颗粒大小外，矽尘毒性的影响因素还有很多，包括新鲜程度、亲水性、粗糙程度、同分异构体、金属离子和外界污染物（如粘土）等，在分级管理时需加以考虑。但目前针对这些新发现的影响因素的研究多局限于实验室研究，且多为定性研究，还需进一步加强流行病学调查和定量分析它们影响作用的大小。

## 2.2 分析方法

### 2.2.1 采样方法

现场样品采集按 GBZ 159 执行，总尘采样方法按 GBZ/T 192.1、呼吸性粉尘采样方法按 GBZ/T 192.2 执行。

现场采样方法包括定点采样和个体采样，具体方法如下：

### (1) 定点采样

#### 1) 采样点的选择原则

① 选择有代表性的工作地点，其中应包括空气中有害物质浓度最高、劳动者接触时间最长的工作地点。

② 在不影响劳动者工作的情况下，采样点尽可能靠近劳动者；空气收集器应尽量接近劳动者工作时的呼吸带。

③ 在评价工作场所防护设备或措施的防护效果时，应根据设备的情况选定采样点，在工作地点劳动者工作时的呼吸带进行采样。

④ 采样点应设在工作地点的下风向，应远离排气口和可能产生涡流的地点。

#### 2) 采样点数目的确定

① 工作场所按产品的生产工艺流程，凡逸散或存在有害物质的工作地点，至少应设置 1 个采样点。

② 一个有代表性的工作场所内有多台同类生产设备时，1-3 台设置 1 个采样点；4-10 台设置 2 个采样点；10 台以上，至少设置 3 个采样点。

③ 一个有代表性的工作场所内有 2 台以上不同类型的生产设备，逸散同一种有害物质时，采样点应设置在逸散有害物质浓度大的设备附近的工作地点；逸散不同种有害物质时，将采样点设置在逸散待测有害物质设备的工作地点，采样点的数目参照②确定。

④ 劳动者在多个工作地点工作时，在每个工作地点设置 1 个采样点。

⑤ 劳动者工作是流动的时，在流动的范围内，一般每 10 米设置 1 个采样点。

⑥ 仪表控制室和劳动者休息室，至少设置 1 个采样点。

#### 3) 采样时段的选择

① 采样必须在正常工作状态和环境下进行，避免人为因素的影响。

② 空气中有害物质浓度随季节发生变化的工作场所，应将空气中有害物质浓度最高的季节选择为重点采样季节。

③ 在工作周内，应将空气中有害物质浓度最高的工作日选择为重点采样

日。

④ 在工作日内，应将空气中有害物质浓度最高的时段选择为重点采样时段。

(2) 个体采样

1) 采样对象的选定

① 要在现场调查的基础上，根据检测的目的和要求，选择采样对象。

② 在工作过程中，凡接触和可能接触有害物质的劳动者都列为采样对象范围。

③ 采样对象中必须包括不同工作岗位的、接触有害物质浓度最高和接触时间最长的劳动者，其余的采样对象应随机选择。

2) 采样对象数量的确定

① 在采样对象范围内，能够确定接触有害物质浓度最高和接触时间最长的劳动者时，每种工作岗位按下表选定采样对象的数量，其中应包括接触有害物质浓度最高和接触时间最长的劳动者。每种工作岗位劳动者数不足 3 名时，全部选为采样对象。

劳动者数	采样对象数
3~5	2
6~10	3
>10	4

② 在采样对象范围内，不能确定接触有害物质浓度最高和接触时间最长的劳动者时，每种工作岗位按下表选定采样对象的数量。每种工作岗位劳动者数不足 6 名时，全部选为采样对象。

劳动者数	采样对象数
6	5
7~9	6
10~14	7
15~26	8
27~50	9
>50	11

总尘采样方法中，包括样本的采集、运输、计算及注意事项等。具体方法如下：

### (1) 样本的采集

#### 1) 滤膜的准备

① 干燥：称量前，将滤膜置于干燥器内 2 h 以上。

② 称量：用镊子取下滤膜的衬纸，将滤膜通过除静电器，除去滤膜的静电，在分析天平上准确称量。在衬纸上和记录表上记录滤膜的质量和编号。将滤膜和衬纸放入相应容器中备用，或将滤膜直接安装在采样头上。

③ 安装：滤膜毛面应朝进气方向，滤膜放置应平整，不能有裂隙或褶皱。用直径 75 mm 的滤膜时，做成漏斗状装入采样夹。

#### 2) 采样：现场采样按照 GBZ 159 执行。

① 定点采样：根据粉尘检测的目的和要求，可以采用短时间采样或长时间采样。短时间采样时，在采样点，将装好滤膜的粉尘采样夹，在呼吸带高度以 15 L/min-40 L/min 流量采集 15 min 空气样品。长时间采样时，在采样点，将装好滤膜的粉尘采样夹，在呼吸带高度以 1 L/min-5 L/min 流量采集 1-8 h 空气样品

(由采样现场的粉尘浓度和采样器的性能等确定)。

#### ② 个体采样

将装好滤膜的小型塑料采样夹，佩戴在采样对象的前胸上部，进气口尽量接近呼吸带，以 1 L/min-5 L/min 流量采集 1-8 h 空气样品（由采样现场的粉尘浓度和采样器的性能等确定）。

#### 3) 滤膜上总粉尘的增量 ( $\Delta m$ ) 要求：

无论定点采样或个体采样，要根据现场空气中粉尘的浓度、使用采样夹的大小和采样流量及采样时间，估算滤膜上总粉尘的增量 ( $\Delta m$ )。使用直径  $\leq 37$  mm 的滤膜时， $\Delta m$  不得大于 5 mg；直径为 40 mm 的滤膜时， $\Delta m$  不得大于 10 mg；直径为 75 mm 的滤膜时， $\Delta m$  不限。采样前，要通过调节使用的采样流量和采样时间，防止滤膜上粉尘增量超过上述要求（即过载）。采样过程中，若有过载可能，应及时更换采样夹。

### (2) 样本的运输和保存

采样后，取出滤膜，将滤膜的接尘面朝里对折两次，置于清洁容器内。或将滤膜或滤膜夹取下，放入原来的滤膜盒中。室温下运输和保存。携带运输过程中应防止粉尘脱落或二次污染。

### (3) 样品的称量

1) 称量前，将采样后的滤膜置于干燥器内 2 h 以上，除静电后，在分析天平上准确称量。

2) 滤膜增量 ( $\Delta m$ )  $\geq 1$  mg 时，可用感量为 0.1 mg 分析天平称量；滤膜增量 ( $\Delta m$ )  $\leq 1$  mg 时，应用感量为 0.01 mg 分析天平称量。

### (4) 浓度的计算

1) 按如下公式计算空气中总粉尘的浓度：

$$C = \frac{m_2 - m_1}{Q \times t} \times 1000$$

式中：C—空气中总粉尘的浓度， $\text{mg}/\text{m}^3$ ；

$m_2$ —采样后的滤膜质量，mg；

$m_1$ —采样前的滤膜质量，mg；

Q—采样流量，L/min；

t—采样时间，min。

2) 空气中总粉尘时间加权平均浓度按 GBZ 159 规定计算。

### (5) 注意事项

1) 本法为基本方法，如果用其他仪器或方法测定粉尘质量浓度时，必须以本法为基准。

2) 本法的最低检出浓度为  $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ （以 0.01 mg 天平，采集 500 L 空气样品计）。

3) 当过氯乙烯滤膜不适用时(如在高温情况下采样)，可用超细玻璃纤维滤纸。

4) 长时间采样和个体采样主要用于 PC-TWA 评价时采样。短时间采样主要用于超限倍数评价时采样；也可在以下情况下，用于 PC-TWA 评价时采样：

- ① 工作日内，空气中粉尘浓度比较稳定，没有大的浓度波动，可用短时间采样方法采集 1 个或数个样品；
- ② 工作日内，空气中粉尘浓度变化有一定规律，即

有几个浓度不同但稳定的时段时，可在不同浓度时段内，用短时间采样，并记录劳动者在此浓度下接触的时间。

5) 采样前后，滤膜称量应使用同一台分析天平。

6) 测尘滤膜通常带有静电，影响称量的准确性，因此，应在每次称量前除去静电。

呼吸性粉尘采样方法，也包含了样本的采集、运输、计算及注意事项等。具体方法如下：

#### (1) 样品的采集

##### 1) 滤膜的准备

① 干燥：称量前，将滤膜置于干燥器内 2 h 以上。

② 称量：用镊子取下滤膜的衬纸，除去滤膜的静电；在分析天平上准确称量。在衬纸上和记录表上记录滤膜的质量和编号；将滤膜和衬纸放入相应容器中备用，或将滤膜直接安装在采样夹上。

③ 安装：安装时，滤膜毛面应朝进气方向，滤膜放置应平整，不能有裂隙或褶皱。

##### 2) 采样

现场采样按照 GBZ159，并参照 GBZ/T 192.1 执行。

##### ① 定点采样：

根据粉尘检测的目的和要求，可以采用短时间采样或长时间采样。短时间采样在采样点，将装好滤膜的呼吸性粉尘采样器，在呼吸带高度以固定流量采集 15 min 空气样品。长时间采样在采样点，将装好滤膜的呼吸性粉尘采样器，在呼吸带高度以固定流量采集 1-8 h 空气样品（由采样现场的粉尘浓度和采样器的性能等确定）。

##### ② 个体采样：

将装好滤膜的呼吸性粉尘采样器，佩戴在采样对象的前胸上部，进气口尽量接近呼吸带，以固定流量采 1-8 h 空气样品（由采样现场的粉尘浓度和采样器的性能等确定）。

##### ③ 滤膜上总粉尘的增量 ( $\Delta m$ ) 要求：

无论定点采样或个体采样，要根据现场空气中粉尘的浓度、使用采样夹的大小和采样流量及采样时间，估算滤膜上总粉尘的增量（ $\Delta m$ ）。 $\Delta m$  不得小于 0.1 mg，不得大于 5 mg。采样前，要通过调节采样时间，防止滤膜上粉尘增量超过上述要求。采样过程中，若有过载可能，应及时更换预分离器。

#### （2）样品的运输和保存

采样后，取出滤膜，将滤膜的接尘面朝里对折两次，置于清洁容器内。或将滤膜或滤膜夹取下，放入原来的滤膜盒中。室温下运输和保存。携带运输过程中应防止粉尘脱落或二次污染。

#### （3）样品的称量

称量前，将采样后的滤膜置于干燥器内 2 h 以上，除静电后，在分析天平上准确称量。

#### （4）浓度的计算

1) 按如下公式计算空气中呼吸性粉尘的浓度：

$$C = \frac{m_2 - m_1}{Q \times t} \times 1000$$

式中：C — 空气中呼吸性粉尘的浓度， $\text{mg}/\text{m}^3$ ；

$m_2$ —采样后的滤膜质量，mg；

$m_1$ —采样前的滤膜质量，mg；

Q—采样流量，L/min；

t—采样时间，min。

2) 空气中呼吸性粉尘时间加权平均浓度按 GBZ159 规定计算。

#### （5）注意事项

1) 本法为基本方法，如果用其他仪器或方法测定粉尘质量浓度时，必须以本法为基准。

2) 本法的最低检出浓度为 0.2 mg/m（以 0.01 mg 天平，采集 500 L 空气样品计）。

3) 长时间采样和个体采样主要用于 PC-TWA 评价时采样。短时间采样主要用于超限倍数评价时采样；也可在以下情况下，用于 PC-TWA 评价时采样：

① 工作日内，空气中粉尘浓度比较稳定，没有大的浓度波动，可用短时间采样

方法采集 1 个或数个样品；② 工作日内，空气中粉尘浓度变化有一定规律，即有几个浓度不同但稳定的时段时，可在不同浓度时段内，用短时间采样，并记录劳动者在此浓度下接触的时间。

4) 采样前后，滤膜称量应使用同一台分析天平。

5) 测尘滤膜通常带有静电，影响称量的准确性，因此，应在每次称量前除去静电。

### 2.2.2 样品测量方法

参照国家职业卫生标准 GBZ/T 192.4-2007 《工作场所空气中粉尘测定第 4 部分：游离二氧化硅含量》，有三种测量方法：

① 焦磷酸法：将粉尘中的硅酸盐及金属氧化物溶于加热到 245 °C- 250 °C 的焦磷酸中，因游离二氧化硅几乎不溶而实现分离。称量分离出的游离二氧化硅，计算其在粉尘中的百分含量。

② 红外分光光度法：α-石英在红外光谱中于 12.5 μm、12.8 μm 和 14.4 μm 处出现特异性强的吸收带，在一定范围内，其吸光度值与 α-石英成线性关系。通过测量吸光度进行定量测定。

③ X 线衍射法：当 X 线照射游离二氧化硅结晶时，将产生 X 线衍射；在一定条件下，衍射线的强度与被照射的游离二氧化硅的质量成正比。利用测量衍射线强度，对粉尘中游离二氧化硅进行定性和定量测定。首先测定样品（101）面网的衍射强度，再测定标准硅（111）面网的衍射强度，测定结果按下列计算公式计算：

$$I_B = I_t \times \frac{I_s}{I} \dots\dots\dots$$

式中：

$I_B$ ——粉尘中石英的衍射强度；

$I_t$ ——采尘滤膜上石英的衍射强度；

$I_s$ ——在制定石英标准曲线时，标准硅(111)面网的衍射强度；

$I$ ——在测定采尘滤膜上石英的衍射强度时，测得的标准硅(111)面网衍射强度。

如仪器配件没有配标准硅，可使用标准石英(101)面网的衍射强度表示  $I$  值。

由计算得到的  $I_B$  值，从标准曲线查出滤膜上粉尘中 α-石英的质量。

### 3 毒性资料

#### 3.1 矽尘诱导的纤维化及细胞因子改变的体外实验和动物试验研究

矽肺是由于在生产过程中长期吸入游离二氧化硅含量较高的粉尘达一定量后所引起的以肺组织纤维化为主的全身性疾病，肺组织纤维化以成纤维细胞增殖和细胞外基质（extracellular matrix, ECM）在肺组织内沉积过多为特征，在此过程中游离二氧化硅  $\text{SiO}_2$  刺激机体免疫系统产生的细胞因子起到了重要作用。

矽肺导致纤维化的发病机制较为复杂，是一个持续性的炎症反应与纤维化反应交织进行的过程，早期主要表现为炎症反应。进入肺部的矽尘绝大部分可以被人体以痰液形式排出，但当生产环境中矽尘浓度过高，工人接尘时间过长，进入呼吸道的尘粒超过机体清除能力时，尘粒便会在肺内蓄积。目前矽肺纤维化的发病机制尚无定论，但大多数研究者认为矽肺患者肺部纤维化是  $\text{SiO}_2$  粉尘与机体反应（细胞、细胞因子网络）持续相互作用的结果。

##### 3.1.1 自由基在肺纤维化过程中的作用

自由基是导致矽尘致肺纤维化的重要物质。自由基是指那些外层电子轨道上具有不配对电子的原子、分子或基团。它主要通过共价键化合物的均裂或电子俘获而产生，其性质不稳定，反应活性强。矽肺发生过程中自由基的来源主要有三部分：(1) 石英在被加工、粉碎过程中自身可产生自由基；(2) 肺泡巨噬细胞（AM）吞噬矽尘并游走时，由于氧代谢突然增加而出现呼吸爆发现象，可产生大量的自由基；(3) 髓单核细胞和在肺中转化为 AM 的细胞中都含有 NO 合成酶，在髓单核细胞向 AM 转化过程中也可产生氮氧自由基。在  $\text{SiO}_2$  作用下，自由基可启动膜脂质过氧化的链式反应，造成细胞膜流动性及通透性发生改变、导致一些酶的失活、蛋白质合成能力丧失、线粒体能量代谢失调等后果。 $\text{SiO}_2$  诱导的自由基主要损伤对象是肺泡巨噬细胞，其改变细胞膜通透性，促使细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流，当其内流超过  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶及其他途径排钙能力时，胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高，也可造成巨噬细胞损伤甚至发生死亡。肺泡巨噬细胞吞噬矽尘粒子后崩解死亡，所释放的  $\text{SiO}_2$  再被其他巨噬细胞吞噬，如此形成的肺泡巨噬细胞吞噬和死亡的恶性循环过程是矽肺发病的主要起因<sup>[10,11]</sup>。

近年来,矽肺纤维化发生发展过程中的脂质过氧化引起了人们的广泛关注,脂质过氧化作用被引入了矽肺发病机制<sup>[12]</sup>。游离二氧化硅粉尘对以肺泡巨噬细胞膜为主的生物膜的损伤是矽肺发病的主要起因,而 SiO<sub>2</sub> 引起膜脂质过氧化增加被认为是导致膜损伤的主要原因。有研究利用电子自旋共振 (ESR) 技术首次检测 SiO<sub>2</sub> 悬液中 ROS 的生成,证明 SiO<sub>2</sub> 粉尘可激发肺泡巨噬细胞产生羟自由基,并引起细胞膜脂质过氧化,最终导致细胞损伤。在染矽尘大鼠肺纤维化过程中,肺泡巨噬细胞吞噬进入肺部而不能被排除的大量游离 SiO<sub>2</sub>,因呼吸爆发和坏死崩解产生大量的超氧阴离子和羟自由基等氧自由基,羟自由基可直接与脂类反应,夺取一个氢原子形成基团,在有氧情况下引发脂质过氧化链反应,产生脂质过氧基和脂氢过氧化物,抗氧化损伤指标如丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力等下降。由于巨噬细胞膜脂质过氧化损伤而激活了巨噬细胞,触发其释放大量细胞因子促进肺纤维化发生。

### 3.1.2 矽肺纤维化的细胞机制

肺泡巨噬细胞是矽尘作用的主要靶细胞。除了自由基造成肺泡巨噬细胞损伤,引起分泌等一系列生物活性介质参与矽肺纤维化外,近年来研究表明其细胞凋亡在矽肺炎症/纤维化发生发展中也具有重要的意义<sup>[13]</sup>。在矽肺病变早期,肺泡巨噬细胞凋亡有利于清除受损细胞,消除炎症,重塑肺组织结构以及维持肺功能;但晚期阶段,随着巨噬细胞凋亡的增多,又不利于这一保护过程。对矽肺病变中肺巨噬细胞凋亡机制的研究发现,IL-1 $\beta$ 、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 基因敲除鼠暴露于矽尘,其肺细胞(包括肺巨噬细胞)凋亡数量、炎症反应程度与野生型鼠相比明显减轻;体外培养的巨噬细胞系 (IC-21)、IL-1 $\beta$  抗体和 iNOS 抑制剂 (左旋精氨酸甲酯) 均能抑制矽尘诱导的细胞凋亡,提示 IL-1 $\beta$ 、NO 对矽肺病变中的细胞凋亡起重要的调控作用。同时也证实了肺泡巨噬细胞参与了矽肺炎症/纤维化发生发展过程。肺泡上皮细胞的损伤也是矽尘引起矽肺纤维化的关键。SiO<sub>2</sub> 粉尘损伤 I 型上皮细胞的作用可分为两个方面<sup>[14]</sup>。一方面,作为异物矽尘粒子可引起沉积部位的炎性反应,多种炎性介质和细胞因子均可对 I 型上皮细胞造成损伤;另一方面,有研究发现,矽尘粒子所含的痕量铁元素 (尤其是 Fe<sup>2+</sup>) 能通过 Fenton 反应生成自由基,其与矽尘粒子表面固有的羟基活性基团共同作用,促使胞膜上多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化

反应，损伤 I 型上皮细胞。以上两方面，使 I 型上皮细胞发生水肿、坏死、脱落。当此类损伤超过 II 型上皮细胞的及时修复能力时，肺间质暴露，肺泡间隔内成纤维细胞向外移动，与矽尘直接接触，并在一些生物活性物质的刺激下产生大量胶原纤维。胶原纤维的产生为矽结节的形成提供了物质条件。

矽尘的吸入引起矽肺纤维化乃至矽结节形成，最根本的反应是肺成纤维细胞的大量增殖和胶原合成。 $\text{SiO}_2$  刺激肺泡巨噬细胞产生的自由基及相当数量的细胞因子是矽肺纤维化最直接的原因，正是这些自由基和细胞因子可能导致肺成纤维细胞活化异常，产生大量的细胞外基质 (ECM)，促使肺纤维化的形成<sup>[15]</sup>。 $\text{SiO}_2$  也可直接作用于肺成纤维细胞。当  $\text{SiO}_2$  粉尘与人肺成纤维细胞系 (WI-1003) 共培养时，细胞吞噬粉尘，细胞内 IL-1 $\alpha$  mRNA 水平上调。成纤维细胞间隙连接细胞间通讯 (GJIC) 功能的下调也可促使肺成纤维细胞合成大量胶原。GJIC 是细胞增殖与分化的重要调节机制，其功能下调可以明显地促进细胞的增殖和诱导细胞的转化。关于  $\text{SiO}_2$  刺激肺成纤维细胞间隙连接功能下调实验表明，在正常生理状态下，肺泡巨噬细胞对肺成纤维细胞的 GJIC 功能具有调节作用，而  $\text{SiO}_2$  则可通过对肺泡巨噬细胞的作用，抑制肺成纤维细胞的 GJIC 功能，进而诱导成纤维细胞大量增生。由此可见，在矽肺纤维化发生过程中，肺成纤维细胞 GJIC 功能的下调可能发挥了重要的作用。

### 3.1.3 其它机制

游离型  $\text{SiO}_2$  以四面体结晶形式存在，其表面存在羟基活性基团，即硅烷醇基团。这些羟基活性基团可与尘细胞膜构成氢键，产生氢的交换和电子传递，造成细胞膜通透性升高，流动性降低，功能改变，最终导致细胞破裂。有研究表明，若矽尘粒子表面羟基活性基团含量水平很高，还可直接导致细胞内大分子、脂类、蛋白质、核酸的氧化，进而引起细胞损伤。另外，矽尘还可通过影响人肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 的表达促进纤维化的产生。人 AM 能产生多种 MMPs 和 TIMPs，其中 MMP-9 是 AM 的主要产物，其主要作用是降解 IV 型胶原 (基底膜的主要成分)，而 TIMP-1 是其抑制物。实验表明，MMP-9 在矽肺患者 AM 中有一定量的基础表达，经矽尘体外刺激后，AM 中 MMP-9 的表达量进一步增高，与博莱霉素体外刺激的结果相似，从而揭示了 AM 产生的 MMP-9 在初始的基质破坏

方面发挥作用;经矽尘刺激的 AM TIMP-1 的表达量尽管在几个时间点上比对照组略有增加,但差异无统计学意义,还需作进一步研究<sup>[16,17,18]</sup>。

### 3.1.4 白细胞介素-1 (IL-1)

IL-1 是单核细胞合成的结缔组织调节因子,可以分为 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两型,且二者都可与成纤维细胞受体结合,作为有丝分裂原发挥作用。IL-1 在许多免疫和炎症疾病的发病过程中都发挥了重要作用,是炎症形成和急性发作的主要诱导物,可趋化肺泡巨噬细胞 (AM)、肺泡中性粒细胞 (PMN) 等,同时刺激成纤维细胞合成前列腺素和胶原酶。在肺纤维化过程中,IL-1 可调节辅助 T 淋巴细胞的活性,趋化粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的积聚,促进炎症反应,同时又可促进修复及过度修复,引起间质纤维化。它还可上调黏附分子的分泌,促进肺成纤维细胞 (FB) 产生胶原和氨基多糖。在肺纤维化的动物模型和特发性肺间质纤维化患者的肺泡巨噬细胞和支气管肺泡灌洗液中,均可检测出高水平的 IL-1;在体外细胞培养中,IL-1 也可刺激 FB 合成胶原纤维。在进行博莱霉素刺激小鼠肺纤维化的实验中发现,肺泡巨噬细胞在博莱霉素的作用下可释放 IL-1,同时肺泡间质巨噬细胞在受到博莱霉素刺激第一天后出现短暂的 IL-1 分泌高峰。因此,推断肺内巨噬细胞在受到外界环境刺激后通过 IL-1 引起肺纤维化。在对特发性肺纤维化 (IPF)、矽肺、石棉肺等患者的研究中 IL-1 分泌是否增加尚无一致结论<sup>[19]</sup>。有研究了巨噬细胞条件培养上清对人胚胎纤维细胞生长的调节作用,但 IL-1 含量较低;经脂多糖刺激的肺泡巨噬细胞上清液中 IL-1 含量虽高,但促进成纤维细胞增殖活性较弱。IL-1 与促成纤维细胞增殖作用不成平行关系,因此不能把 IL-1 作为衡量致纤维化能力的指标。

### 3.1.5 白细胞介素-6 (IL-6)

IL-6 是一种具有广泛生物活性的多功能细胞因子,可作用于多种靶细胞而参与免疫和炎症过程。有报道,肺泡巨噬细胞在体内被激活后,可通过释放 IL-6、TNF- $\alpha$  参与早期肺泡炎和后期肺纤维化。IL-6 可诱导肝细胞及肺内的 FB 合成释放 C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白-A 等急性期蛋白,以促进非特异性的炎症反应。在博莱霉素诱导的肺纤维化模型中,肺泡巨噬细胞分泌 IL-6 水平明显增高,用抗 IL-6 抗体可明显抑制大鼠肺泡炎向肺纤维化的进程<sup>[20,21]</sup>。结果表明,肺泡

巨噬细胞在体内被激活后可能通过分泌 IL-6 而参与早期肺泡炎和后期肺纤维化的形成。用抗 IL-6 抗体明显抑制了大鼠肺泡炎的纤维化。这一结果表明，肺泡巨噬细胞在体内被激活后可能通过分泌 IL-6 而参与早期肺泡炎和后期肺纤维化的形成<sup>[22]</sup>。应用 Northern 杂交发现经博莱霉素刺激后的肺泡巨噬细胞或其他有核细胞中 IL-6 基因编码 mRNA 含量明显增多，细胞外的 IL-6 浓度增加。这表明肺泡巨噬细胞在受到外界刺激后可释放 IL-6。同时，IL-6 诱导 B 淋巴细胞生长、分化并产生免疫球蛋白，形成免疫复合物，造成肺损伤。

### 3.1.6 白细胞介素-8 (IL-8)

IL-8 是在炎症刺激因子 IL-1、TNF 或 LPS 作用下，由多种细胞表达（内皮细胞、T 淋巴细胞、肺泡巨噬细胞）产生。IL-8 具有很强的趋化中性粒细胞及 T 淋巴细胞的能力，有研究表明，IL-8 可诱导中性粒细胞聚集于气道并活化中性粒细胞脱颗粒，释放氧自由基、白三烯类、前列腺素类等介质引发中性粒细胞炎症。多数炎症情况下，IL-8 介导的肺泡中性粒细胞在肺部的聚集是机体的正常防御反应，对机体有保护作用。当炎症反应过强时，IL-8 可通过介导肺泡中性粒细胞在肺部大量、持续聚集并伴有广泛而强烈的激活损伤肺部。对成人呼吸窘迫综合征（ARDS）危重病人的外周血与支气管肺泡液（BAL）的 IL-8 进行检测。进展期 ARDS 病人 BAL 的 IL-8 水平明显高于非 ARDS 病人。免疫组化分析证明在 ARDS 进展早期，BAL 的 IL-8 主要来自巨噬细胞<sup>[23]</sup>。

TNF- $\alpha$  和 IL-1 诱导的中性粒细胞活化主要通过 IL-8 所引起<sup>[24]</sup>。IL-8 引起炎症细胞趋化，产生炎症反应，引起氧化反应，释放出氧自由基，损伤肺上皮结构，并促进肺泡巨噬细胞释放细胞因子和纤维连接蛋白，PGE<sub>2</sub> 进入间质刺激肺成纤维细胞增殖、胶原合成和细胞外基质沉积。

### 3.1.7 干扰素 (IFN- $\gamma$ )

矽尘所致的肺部纤维化是一个漫长的过程，包括了肺组织反复的损伤与修复，其中 IFN- $\gamma$  在肺组织的修复过程中发挥了重要作用。IFN- $\gamma$  主要由活化的 T 淋巴细胞产生，部分由自然杀伤细胞分泌，又称免疫干扰素或 II 型干扰素。其作用主要表现在激活单核吞噬细胞，使之杀伤并吞噬微生物；诱导和增加主要组织相容性复合物（MHC）分子表达；促进 T 细胞分化；促进 IgG2 $\alpha$  和 IgG3

类别转换而抑制 IgG1 和 IgE 转类；激活中性粒细胞；促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞黏附和形态改变，有利于淋巴细胞穿过血管。目前在 IFN- $\gamma$  抗纤维化方面做了大量的研究，证实 IFN- $\gamma$  无论在体内还是体外均能抑制纤维化的形成，并能显著降低肺纤维化的死亡率。其机制是 IFN- $\gamma$  通过提高肝细胞生长因子受体(C-Met)原癌基因的转录，上调肺泡上皮细胞中的 C-Met 蛋白和 mRNA 的表达，在肺损伤后的修复过程中发挥了抗纤维化的作用<sup>[25]</sup>。

另外，IFN- $\gamma$  还可以通过对抗 TNF- $\alpha$  的促纤维化作用，减少纤维形成。IFN- $\gamma$  对抗 TNF- $\alpha$  的作用途径，目前尚未明确。但已证实 IFN- $\gamma$  可增强可溶性 TNF- $\alpha$  受体 (sTNFR) 的表达，而 sTNFR 可通过抑制 TNF- $\alpha$  与靶细胞 TNFR 结合，抑制 TNF- $\alpha$  活性；还可以通过与 TNF- $\alpha$  结合，阻止 TNF- $\alpha$  由三聚体分解为单聚体，从而失去活性。可以推测，IFN- $\gamma$  通过增强 sTNFR 的表达，抑制 TNF- $\alpha$  对肺部成纤维细胞的促增殖作用，发挥抗肺纤维化作用。

### 3.1.8 转化生长因子 (TCF)

TGF 是于 1978 年在小鼠肉瘤病毒转化的细胞株条件培养基中鉴定出的具有促进细胞生长和转化特性的物质。它包括 TGF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  两种成分，是在分子组成、受体结构、生物学效应上都具有很大差异的两种不同蛋白家族。目前研究表明，TGF- $\alpha$  具有细胞转化作用，TGF- $\beta$  是 1983 年自人血小板中成功提取出来的，它是一个含 30 种以上蛋白成分的庞大家族 TGF- $\beta$  超家族。TGF- $\beta$  是一种多功能的多肽类细胞因子，几乎体内所有细胞都能分泌 TGF- $\beta$  并存在其受体，在细胞的生长调节中起重要作用。

TGF- $\beta$  在肺纤维化疾病中发挥重要作用，被大多数学者公认为是肺纤维化形成与发展的关键性细胞因子。很多研究表明，TGF- $\beta$  可以促进成纤维细胞增殖和聚集，而应用 TGF- $\beta$  单克隆抗体则可抑制其增殖。TGF- $\beta$  还可以促进成纤维细胞表型向成肌纤维细胞表型转化，而成肌纤维细胞参与 ECM 沉积，在肺纤维化发病机制中起重要作用。另外，TGF- $\beta$  也能促进成纤维细胞自身合成 TGF- $\beta$  成纤维细胞的这种自分泌作用也是导致肺纤维化进展的重要原因之一<sup>[26]</sup>。TGF- $\beta$  可活化蛋白激酶 C- $\sigma$  (PKC- $\sigma$ )。用特定的 siRNA 阻断 PKC- $\sigma$ ，可以恢复 TGF- $\beta$  诱导的 Smad-7 的水平，并能减少 TGF- $\beta$  介导的胶原纤维的合成。因此，PKC- $\sigma$  可能在肺纤维化发生中起关键性作用。

TGF- $\beta$  至少可分为 6 种异构体, TGF- $\beta_1$ -TGF- $\beta_6$ , 其中前 3 种异构体具有刺激成纤维细胞合成胶原的作用, 研究表明 TGF- $\beta_1$  在肺纤维化中起主要作用。TGF- $\beta_1$  可以在转录和翻译水平上对胶原蛋白产生影响。一方面通过上调胶原 mRNA 表达水平, 使胶原蛋白合成增加; 另一方面通过选择性抑制胶原酶合成, 诱导胶原酶抑制物-基质金属蛋白酶 (MMP) 合成, 抑制组织金属蛋白酶抑制剂 (7nMP) 的表达和激活, 使胶原蛋白降解减少。TGF- $\beta_1$  还通过受体 (T $\beta$ RI、T $\beta$ RII) 作用于肌成纤维细胞、炎症细胞、免疫细胞和结构细胞。该受体表达增加则提高肺组织对 TGF- $\beta_1$  的反应性, 加速肺纤维化形成。在损伤部位出现的 TGF- $\beta_1$ 。募集成纤维细胞并能刺激其生长、分化, 提示 TGF- $\beta_1$ 。在组织修复中对成纤维细胞的胶原合成起重要作用<sup>[27]</sup>。

### 3.1.9 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是具有多种生物活性的细胞因子, 在许多生理和疾病过程中起重要作用。TNF- $\alpha$  主要由 LPS 激活的单核巨噬细胞和活化的 T 淋巴细胞产生, 是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的细胞因子, 具有广泛的生物学活性。TNF- $\alpha$  是一种细胞毒细胞因子, 作为前炎症细胞因子可增加中性粒细胞和嗜酸粒细胞的功能, 并刺激其产生超氧化物, 释放溶酶体酶, 对其周围细胞产生毒性作用。它还介导其他细胞因子和炎症因子的表达, 并能刺激成纤维细胞增殖。

在病毒转染 TNF- $\alpha$  的 cDNA 后, 小鼠肺内炎症明显增强, 中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞聚集增加, 接着成纤维细胞聚集且 ECM 沉积, TGF- $\beta$  明显增高, 最后导致肺纤维化。在矽尘致纤维化的动物模型的病程早期, 肺内 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达也明显增高, 且抗 TNF- $\alpha$  抗体可阻止肺病变的发生。应用重组可溶性 TNF 受体 (rsTNFR) 可预防和治疗由石英所致的小鼠肺纤维化。

对 TNF- $\alpha$  拮抗剂的研究逐渐深入, 国外已将 TNF- $\alpha$  克隆抗体试用于临床研究。体内存在的内源性可溶性 TNF- $\alpha$  受体 (sTNFar) 可与细胞上的受体竞争性结合 TNF, 动物试验证实, 重组 sTNF 受体可减轻博莱霉素或二氧化硅诱发的肺纤维化。此外有关 TNF- $\alpha$  受体的抗体也正在研究中<sup>[28]</sup>。

### 3.1.10 血小板衍生生长因子 (PDGF)

PDGF是一种强效的丝裂原和趋化因子，它在早期发育、组织修复和创伤愈合中起着重要作用，主要由血小板的前体骨髓巨核细胞产生，还可由多种血细胞、组织细胞和某些肿瘤细胞产生。PDGF在肺纤维化的早、中期发挥重要作用。PDGF在TGF- $\beta$ 1的作用下促进FB增殖。PDGF是FB增殖的获能因子，也可调节ECM的合成和降解，刺激FB产生胶原酶，造成间质胶原断裂，从而导致胶原排列紊乱。PDGF不仅能促进分离的大鼠FB增殖，而且使其I、III、V型前胶原合成增加；PDGF还能趋化中性粒细胞、FB及淋巴细胞，促进各种细胞因子和炎症介质的释放，加重炎症反应与细胞过度增殖，促进肺纤维化形成。PDGF还是血清中致有丝分裂作用的主要来源，肺局部PDGF生成失控，将促进成纤维细胞增殖。胶原沉积，以及肺组织结构改变。肺泡II型上皮细胞分泌的PDGF对于博莱霉素致肺纤维化模型早期阶段肺损伤-修复作用的启动起着重要作用。Northern杂交结果显示，肺组织纤维化早期，II型上皮细胞内的PDGF基因表达mRNA明显增加<sup>[29,30]</sup>。

与矽尘混合培养的肺泡巨噬细胞上清液能促进II型上皮细胞DNA的合成，并使细胞数增加，加入抗PDGF、抗IGF-1或抗FGF抗体均明显降低这种作用。这说明肺泡上皮细胞经刺激后能分泌PDGF等II型上皮细胞分裂原。在肺纤维化形成过程中，肺泡巨噬细胞释放大量TNF- $\alpha$ 、PDGF这两种细胞因子可能联合作用于肺内纤维结缔组织细胞，共同对成纤维细胞产生影响，促进其分裂、增殖，并增加胶原合成，从而造成肺纤维化<sup>[31,32]</sup>。

### 3.1.11 克拉拉细胞蛋白 (CC16) 和表面活性蛋白 D (SP-D)

目前关于矽肺的形成存在各种不同的学说，其中细胞因子学说的观点是矽尘进入肺泡以后，矽尘颗粒被肺泡巨噬细胞所吞噬，细胞被活化后产生大量的炎性因子和导致肺纤维化的因子，各种因子相互作用，导致肺部纤维化<sup>[33,34]</sup>。克拉拉细胞蛋白 (CC16) 和表面活性蛋白 D (SP-D) 的表达量在肺部发生炎症时会随着发生变化，对肺部疾病的早发现早诊断有十分重要的意义。

染矽尘大鼠肺组织病理学观察证实，染尘后早期肺组织以炎症反应为主，炎症反应程度随染尘剂量的增加而加重。而由此可以推断，矽尘进入肺内，尘粒、效应细胞、活性分子等之间相互作用、互相影响，构成了复杂的细胞分子网络，并通过各种信号转导途径，来激活胞内的转录因子，达到调控肺纤维化

进程的目的。Clara 细胞是排列在细支气管黏膜上的无纤毛立方上皮细胞，克拉拉细胞蛋白 CC16 是其分泌的主要蛋白之一，因其相对分子质量为 15.8 KDa 而得名。CC16 的生物学作用有免疫抑制、抗炎、抗纤维化、抗肿瘤、清除沉积在呼吸道中的有害物质及抑止肺表面活性物质降解等。有研究显示多种原因导致的气道炎症均有 Clara 细胞数量的减少和 CC16 的表达减少，如 LPS 诱发的大鼠急性气道炎症。染矽尘大鼠肺组织免疫组化分析显示 CC16 的表达从 3 d 开始下降，7 d 就明显下降，随时间延长逐渐减少，呈负相关关系 ( $r=-0.953$ ,  $P<0.01$ )。BALF 中 CC16 含量的检测结果也证实了逐渐减少的规律，这不仅与之前研究提出的气道炎症可以使 Clara 细胞及 CC16 含量减少、急性肺损伤患 BALF 及血清中 CC16 含量低于对照组的结论一致<sup>[35]</sup>，还与矽肺患者血清中 CC16 含量较对照组中减少的结论相吻合<sup>[36]</sup>。导致产生这一结果的原因可能有：矽尘毒性及表面自由基损伤肺上皮细胞，而细支气管上皮细胞更新的干细胞是 Clara 细胞，肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AM) 因吞噬矽尘颗粒被活化，其释放的细胞毒素也可对 Clara 细胞造成损伤，加上矽尘又可直接损伤 Clara 细胞，综上 3 种原因导致染矽尘大鼠 Clara 细胞的数量将大量减少，其所分泌的 CC16 也就会长期的处于较低的水平。同时认为大鼠染毒以后，肺功能发生改变，供氧量随着发生变化，会启动对氧敏感的启动子元件，导致 Clara 细胞转录成 CC16 的功能降低，CC16 分泌下降；肺上皮细胞的通过率发生变化，染毒后通过率增大，理论上通过的 CC16 蛋白量应该增加，但其比其他白蛋白和分子量更大的蛋白的通过率低，导致进入 BALF 的含量相对减少。同时有研究发现其表达量的改变可以反映二氧化硅对呼吸道上皮细胞的早期损伤作用，由此提示 CC16 可间接反应肺损伤的严重程度，作为矽肺早期诊断或筛检的指标。认为大鼠染毒以后，肺功能发生改变，供氧量随着发生变化，会启动对氧敏感的启动子元件，导致 Clara 细胞转录成 CC16 的功能降低，CC16 分泌下降；肺上皮细胞的通过率发生变化，染毒后通过率增大，理论上通过的 CC16 蛋白量应该增加，但其比其他白蛋白和分子量更大的蛋白的通过率低，导致进入 BALF 的含量相对减少。其表达量的改变可以反映二氧化硅对呼吸道上皮细胞的早期损伤作用，由此提示 CC16 可间接反应肺损伤的严重程度，作为矽肺早期诊断或筛检的指标<sup>[37]</sup>。

SP-D 是一种分子量为 43 KDa 的糖蛋白,是肺组织表面活性蛋白中的一种。SP-D 作为免疫活性物质可增强呼吸道的抵抗能力、防御微生物和灰尘的侵袭。有研究指出特发性肺纤维化患者 BALF 中 SP-D 的含量升高,其可作为疾病良好的指示指标; Crouch E 指出肺泡蛋白沉着症患者 BALF 中 SP-D 的含量明显高于对照组,可以作为疾病的诊断指标;哮喘患者 BALF 中 SP-D 水平比对照组高<sup>[38,39]</sup>。SP-D 含量开始升高的原因可能是由于矽尘进入肺部后炎症发生,机体为了修复肺损伤,肺部结构变化并重塑,上皮和内皮组织损伤,血管生成,导致了肺泡膜完整性受损和通透性增加,矽尘毒性和表面自由基对肺泡 II 型细胞直接造成损伤,使得肺泡 II 型细胞损伤后增生,致 SP-D 表达增加,并分泌进入肺泡腔,同时炎症过程中 SP-D 的多聚体形式发生硝基化生成有三个多肽链组成的单体,比多聚体形式更容易进入血液与肺泡, BALF 中 SP-D 含量随之增加,但随着损伤程度的不断增加,病理结果显示肺泡结构大部分也被破坏,肺泡壁受损严重,所以肺泡分泌 SP-D 的功能降低,SP-D 的含量也随着下降,当肺部病变进一步进展时,肺组织内的正常细胞被胶原纤维和成纤维细胞所取代,导致肺组织广泛纤维化,并形成矽结节,肺组织 SP-D 的表达随之严重下降,28 d、60 d 表达明显减少,所以 SP-D 含量出现先增加后降低的趋势。

### 3.1.12 单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )

在矽肺发生发展形成的整个进程中,趋化因子参与了免疫细胞向病灶部位的浸润。可见趋化因子在病灶出现较强烈的炎症反应前便已存在,因此对肺内某些趋化因子含量的观察对预防矽肺的发生具有重要意义。通过不同剂量染矽尘大鼠建立矽肺模型,研究支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) 变化规律与炎性细胞及矽肺的关系,为矽肺的早期预防提供参考。他们将 168 只 Wistar 大鼠随机分为对照组、低、中、高剂量组,每组 42 只,染尘剂量分别为 15、30、60 mg/ml。一次性气管内注入染尘建立大鼠矽肺模型,每组分 6 个时间点 (第 1、3、7、14、21、28 天) 分别取 7 只大鼠处死,收集支气管肺泡灌洗液,采用 ELISA 试剂盒测定 MCP-1、MIP-1 $\alpha$  浓度。

结果显示,不同染尘剂量间 MCP-1、MIP-1 $\alpha$  差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。在各时间点剂量组与对照组相比较,2 种因子的浓度均有不同程度的升高,差

异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。总体观察染尘第 28 天显示, MCP-1 浓度在早期高于后期, MIP-1 $\alpha$  在第 14 天出现高峰, 并且 MIP-1 $\alpha$  与 MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、TGF- $\beta$  均呈正相关 ( $P<0.01$ )。BALF 中巨噬细胞和中性粒细胞与 MCP-1 均呈正相关 ( $P<0.05$ )。

由此可见, 矽肺纤维化过程中, 在某些致炎因子的作用下, 肺内炎性细胞激活并释放趋化因子。趋化因子可分为 C-C 家族和 CXC 家族, 它们是通过吸引特定的炎性细胞与炎症部位参与炎症反应, 其作用的发挥通过与受体结合来完成。MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$  是 C-C 家族成员, 它们对免疫/炎症反应细胞有明显的趋化活性, 主要趋化单核/巨噬细胞、树突细胞、T 淋巴细胞和 NK 细胞等, 还能上调 T 淋巴细胞分泌基质金属蛋白酶, 促进纤维化的形成; 作为前炎症因子 MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$  可以显著刺激肺成纤维细胞合成胶原, 并可导致具有成纤维特征的细胞因子或介质产生, 是调控肺损伤、肺的免疫功能和与之有关的细胞因子网络的重要成员。有关研究认为, 大鼠血浆中 MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$  水平可以反映肺纤维化严重程度并可能成为检测肺纤维化进展的早期、灵敏的指标。MCP-1 是单核细胞和巨噬细胞的激活剂和趋化剂, 可趋化单核细胞、巨噬细胞进入气道、肺泡间隔和肺泡腔内、激活单核巨噬细胞使其分泌各种因子, 参与炎症反应, 造成肺组织的损伤, MCP-1 也对巨噬细胞的激活起着重要作用, 活化的巨噬细胞可释放一系列前炎症介质造成急慢性肺损伤, MCP-1 能诱导单核细胞胞液中游离  $Ca^{2+}$  浓度的增加和呼吸爆发, 产生并释放超氧阴离子和溶酶体酶引起组织损伤。MCP-1 可以募集淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞到肺泡间隔和肺泡腔内, 这些细胞可分泌生长因子等从而上调胶原纤维的合成和成纤维细胞的增生, 在肺组织的发生发展中起重要作用。推断在 MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$  趋化因子的作用下, 肺组织炎性细胞和细胞因子发生相应改变, 加快了纤维化进程。因此, MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$  作为矽肺早期检测生物标志物具有可行性, 结合矽肺患者早期改变可进一步探讨<sup>[40]</sup>。

总之, 矽尘进入肺内, 自由基、效应细胞、细胞因子等之间彼此相互影响, 构成复杂的细胞分子网络。细胞内信号分子通过多种信号传导途径, 最终激活细胞内转录因子, 调控肺炎症(纤维化)进程, 从而促进成纤维细胞分泌胶原蛋白和细胞外基质的沉积。矽肺的形成机制目前还不十分清楚, 但二氧化硅在肺内对

肺泡巨噬细胞、肺泡间质巨噬细胞、肺泡Ⅱ型上皮细胞产生刺激是比较肯定的。这些细胞分泌的多种细胞因子，起到致肺组织纤维化的作用。如果能够早期检测到这些细胞因子的质、量变化，并找到某个或某些细胞因子作为相对特异的观察指标，将对矽肺的早期监测及接尘人群的普查具有重要意义。肺纤维化是病原因素与机体反应（细胞、细胞因子网络）持续相互作用的结果发病机制尚需要进一步探索；尤其要在更深层次上研究其发病的分子机制，探索通过干预信号转导通路治疗肺纤维化的可能性。同时，对不同的病原因素，采取有效的预防措施，降低发病率仍是重中之重。

### 3.2 矽尘相关的遗传毒性的体外实验和动物试验的研究

仅有一例接触含有结晶二氧化硅粉尘的人类实验，但未能对暴露等级分级。该试验发现受试者的外周血淋巴细胞发生姊妹染色单体交换以及染色体畸变。

石英试剂用于结晶二氧化硅诱发细胞遗传毒性的研究，一些研究结果是积极的，但大多数研究结果是负面的。在某些石英试剂试验中，石英会诱导叙利亚仓鼠胚胎细胞、中国仓鼠肺部 V79 细胞以及人类胚胎肺部细胞产生微核，但在相同类型的细胞中均未发现染色体畸变<sup>[41]</sup>。

对叙利亚仓鼠胚胎细胞进行两种石英试剂的体外实验，导致其形态改变，另外，五种石英试剂导致 BALB/C 细胞发生转化。对小鼠的体内石英实验未诱发微核产生，对大鼠气管进行石英暴露，大鼠肺部的上皮细胞发生了 HPRT 基因突变<sup>[42]</sup>。

对大鼠肺部的体外实验中，经过石英暴露实验，大鼠肺部的炎症细胞的上皮细胞发生突变，体外实验中，用石英对上皮细胞进行直接处理未诱发 HPRT 突变。

仅有一项研究对磷石英进行了实验，磷石英诱发人类淋巴细胞和单核细胞共培养中的姊妹染色单体互换。

越来越多的体内和体外证据表明结晶二氧化硅暴露诱发明显而持续的炎症以及上皮细胞增殖，从而诱发大鼠肺部肿瘤。但该结论未排除结晶二氧化硅诱发氧化剂表面聚集及直接遗传毒性作用，然而，目前并没有可靠证据证明这些交替作用（途径）的存在。

相对于结晶二氧化硅，关于无定形氧化硅的研究较少，其毒性也相对较小，

并能较快地从肺部净化。

对小鼠进行皮肤接触生物硅纤维后，小鼠表皮细胞诱发鸟氨酸脱羧酶活化。而关于无定形氧化硅微粒的基因毒性，工作组未能得出有效数据。

对多种结晶二氧化硅试剂进行试验以检测其在不同暴露环境下的致癌性<sup>[43,44,45]</sup>。

用八组大鼠来试验不同种类的可吸入石英颗粒试剂，其中四组大鼠进行吸入试验，另外四组进行气管滴注试验。八组试验中，恶性腺癌和肺部鳞状细胞癌的发病率显著增长，严重的肺纤维化是试验中生物学反应的显著特点。

在三组石英粉剂试验中，对仓鼠进行反复气管滴注试验，仓鼠出现肺部肉芽肿性炎症以及肺泡隔膜的轻中度纤维化的症状，但未发现肺部肿瘤症状。

对小鼠进行一类石英试剂诱发肺部腺瘤试验，同时对小鼠进行另一类石英试剂的限制性吸入试验。该试验中，肺部肿瘤的发病率未见增长。石英试验下的小鼠肺部气道周围的淋巴病变成套状，并诱发肺部矽肺性肉芽肿，但未见肺部纤维化症状<sup>[46,47]</sup>。

对大鼠的一些研究表明单一胸膜或腹腔内注射几类石英悬浮液诱发胸和腹的以组织细胞为主的恶性淋巴瘤。对大鼠进行胸膜注射可吸入颗粒的方石英和鳞石英会诱发以组织细胞为主的恶性淋巴瘤<sup>[48,49,50,51]</sup>。

大鼠吸入性肺癌试验中，石英和胶质二氧化钍（一种 $\alpha$ 放射性造影剂）产生了显著的良性互动效应。苯并芘残留可诱发呼吸道癌症，一项仓鼠气管滴注试验中，两种不同的石英样本则加速了该癌症的发病。

石英和氧化铁 1:1 的混合剂用于仓鼠的气管滴注试验中，经过两次试验，均未诱发肺部肿瘤。

在硅藻土试验中，对大鼠进行口服试验，对小鼠进行皮下和腹腔注射试验。口服和皮下注射试验中，肿瘤发病率未见增长；腹腔注射试验中，腹腔肿瘤的发病率有较小增长。

一次对大鼠进行腹腔注射生物硅纤维的试验中，试验未发现硅纤维的青石棉对其肿瘤产生影响。对动物注射生物硅纤维为主的 15、16 双氧 11 甲基环戊二烯（a）菲醌 17，少量胸膜间皮瘤病例产生。

分别对小鼠和大鼠进行口服食品级微粒的人造氧化硅试验，试验未发现肿

瘤的发病率有所增长。一项大鼠试验中，对其进行胸膜植入两种不同氧化硅试剂，未见其肿瘤发病率的增长。

综上所述，矽尘的致癌作用在不同细胞系、不同种属的实验动物中得到的实验结果不尽相同，不同类型的矽尘及不同表面性质的矽尘的致癌作用也存在差异。且矽尘致癌的机制也存在多种不同的学说。因此，虽然 IARC 确认石英为致癌物，但矽尘的致癌性在体外和动物试验中尚无定论。

### 3.3 人群流行病学资料

#### 3.3.1 中毒

在金属、类金属矿山开采和冶炼过程中产生的矽尘中可能还有铅、铬、砷等有毒物质，长时间接触可能导致职业性慢性铅中毒、镉中毒、砷中毒等。此类研究较少，主要在各类金属中毒中论述。

#### 3.3.2 肺纤维化

矽尘致肺纤维化有多种致病学说，主要涉及基因异常、信号转导通路异常、表观遗传修饰、炎性细胞因子以及一些未明机制等参与了纤维化的发病过程。

##### 1) 肺纤维化和基因突变

目前肺纤维化发生过程中涉及到的基因主要集中在编码表面活性蛋白 C (SP-C)、表面活性蛋白 A2 (SP-A2)、端粒酶即 SFTPC、SFTPA2、TERT 和 TERC 这四种基因。Thomas AQ 等人对一肺纤维化家族分析发现 SP-C188 位的基因突变导致亮氨酸变为谷氨酰胺，这种突变不利于 SP-C 前蛋白的折叠<sup>[52]</sup>。研究已发现 SP-A2 基因突变导致的 SP-A2 蛋白 231 位甘氨酸变成缬氨酸(G231V) 和 198 位苯丙氨酸变成丝氨酸(F198S)在家族性肺纤维化中是有意义的。Maitra 等人发现 A549 细胞和 II 型肺泡上皮细胞中 SP-A2 的突变体蛋白 G231V 和 F198S 能增加内质网应激标志物的表达，与野生型相比，G231V 增加 5.6 倍，F198S 增加 8.4 倍<sup>[53]</sup>。这与 Wang 等人在 2009 年的报道是一致的<sup>[54]</sup>。关于端粒酶的研究 Tsakiri 等人对 46 个肺纤维化家族基因分析发现了发生在端粒酶上有意义的有两处移码删除 (V747fs 和 E1116fs) 和 5 处错义突变 (P33S、V144M、R486C、R865C/R865H 和 r.37a>g) <sup>[55]</sup>。

##### 2) 肺纤维化和细胞因子

目前研究认为肺泡上皮细胞能分泌多种细胞因子，细胞因子一方面能促进炎性细胞的分化成熟，另一方面也能促进炎性细胞因子的进一步分泌和表达，形成复杂的细胞因子与炎症反应网路，参与纤维化的发生发展。炎症反应是有害因素作用于机体后机体发生的应激反应，过去肺纤维化一直被认为是有害因素反复刺激或持续存在所致的和慢性炎症相关的损伤反应；但是在二氧化硅诱导的小鼠肺纤维化模型中出现的是急性炎症反应<sup>[56]</sup>。

在众多细胞因子中，TGF- $\beta$  是目前认为与纤维化的发生关系最密切的一种细胞因子。TGF- $\beta$  除了目前人们已知的一些生物学作用，比如促进成纤维细胞的生长、增加细胞外基质的表达和对单核细胞成纤维细胞的趋化作用等，在纤维化的发生过程中还参与信号通路。比如，Akhmetshina A 等人发现 TGF- $\beta$  通过减少 Wnt 拮抗剂 DKK 的表达来激活 Wnt 通路促进纤维化的发生<sup>[57]</sup>。

### 3) 肺纤维化和信号通路

在纤维化的发生过程中涉及到信号通路异常，目前主要的有磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol triphosphate, PI3K) /AKT 通路、Smads 通路、Wnt 通路，其中研究较多的是 PI3K/AKT 通路。

PI3K 能够激活苏氨酸激酶 AKT，AKT 参与细胞周期的调控<sup>[58]</sup>。肺纤维化和肿瘤都涉及到细胞的异常增殖和凋亡异常，在射线诱发的肺纤维化模型中发现该通路参与 NADPH 氧化酶 4 的产生<sup>[59]</sup>，在博来霉素诱导的肺纤维化模型中发现该通路能诱导活性氧的产生<sup>[60]</sup>。该通路目前已经作为许多肿瘤治疗的靶点。PI3K 参与细胞外信号调控 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的激活<sup>[61]</sup>，ERK 是一种丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)，MAPKs 主要有 3 条信号转导途径：ERK 通路、c-jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路和 p38-MAPK 通路。以往的研究应用显性失活突变体技术、化学抑制剂等方法证明石英暴露后引起的肺纤维化，是由 ERK，JNK/AP-1/cyclin D1-CDK4 信号通路介导的细胞周期的紊乱<sup>[62]</sup>。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中也证实了 ERK 的活化是与纤维化的发生有关的<sup>[63]</sup>。

### 4) 表观遗传和纤维化

表观遗传主要包括 DNA 的甲基化和组蛋白修饰，来调节基因的功能。DNA 甲基化使基因处于失活状态。Sanders YY 发现在纤维化的发生过程中存在着 870

个基因有差异甲基化改变，其中 406 个处于低甲基化状态，464 个处于高甲基化状态<sup>[64]</sup>。在低氧诱发的人肺纤维化模型中发现在缺氧性成纤维细胞中存在广泛的高甲基化，并且 Thy-1 基因的启动子区处于高度甲基化状态（Thy-1 被认为是纤维化抑制剂）<sup>[65]</sup>。在另一项研究中也发现编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 STK17b 和 STK3 基因以及与核小体合成有关的 HIST1H2AH 基因在 IPF 患者中处于低甲基化状态<sup>[66]</sup>。所以说，DNA 甲基化在肺纤维化中有着重要的作用，纤维化的发生取决于基因的去甲基化和甲基化状态之间的失衡。

组蛋白修饰最常见的是甲基化和乙酰化，组蛋白乙酰化使基因处于转录活化状态，去乙酰化的基因转录则处于失活状态<sup>[67]</sup>；组蛋白 H3K4、H3K36、H3K79 位赖氨酸的三甲基化促进基因的表达，组蛋白 H3K9、H3K27、H4K20 上赖氨酸的甲基化会抑制基因的表达<sup>[68]</sup>。Sanders YY 发现用组蛋白去乙酰酶抑制剂处理 Thy-1 (-) 大鼠肺成纤维细胞后能够发现 Thy-1 的重新表达，并且也会引起 Thy-1 (-) 大鼠某些 CpG 岛的甲基化减少以及整个基因组甲基化的改变<sup>[69]</sup>。组蛋白修饰作用和 DNA 甲基化作用之间不是孤立存在的，两种作用之间存在着一定的联系，但是先前的研究发现在同时使用组蛋白去乙酰酶抑制剂和去甲基化试剂时不能使 Thy-1 的表达水平和 Thy-1 (+) 细胞中的等同<sup>[70]</sup>。另有研究发现组蛋白去乙酰酶通过调控 Akt 的磷酸化来参与 TGF- $\beta$  诱导的肺成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化<sup>[71]</sup>。IPF 患者中环氧酶 2 (COX-2) 表达的减少是与其基因启动子区组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化减少<sup>[72]</sup>。

### 5) 其他

以上只是从几方面简单的阐述了肺纤维化发生过程中可能涉及到的机制，另外还有一些机制并未提及到，比如氧化应激以及成纤维细胞与肌成纤维细胞之间的转化<sup>[73,74]</sup>。即使是上面提及到的机制也不是单独发挥作用的，纤维化的发生过程中会涉及到几种，Huang SK 等人发现抑制 PI3K/AKT 信号通路能引起 DNA 的甲基化改变减少，并且也参与 PTGER2 基因的甲基化<sup>[75]</sup>。当然也还有许多尚未被认识到的机制。

Vancheri C 等人对以往的研究进行归纳，从基因改变、表观遗传学改变、细胞增殖失控、组织渗透以及信号转导 5 个方面总结了 IPF 和癌症之间的相似性变化<sup>[76]</sup>。并且随后也有研究发现 IPF 患者 CpG 岛的甲基化介于对照组和肺

癌组间，但是 LINE-1 的甲基化在两组人群中是有区别的<sup>[66]</sup>。所以肺纤维化和肿瘤之间的关系还有待于我们进一步研究。

### 3.3.3 致癌性

1934 年，首先提出石英致癌的假说，该假说引发了一场持续数十年、激烈的国际争论和广泛深入的调查与研究。1982 年提出了 3 种可能的假说：① 矽尘直接致癌；② 矽尘协同致癌；③ 矽尘通过矽肺致癌。IARC 于 1997 年宣布石英、方石英形式的结晶型二氧化硅为人类致癌物。然而，这并没有解决长期以来的争论，反而使争论越来越激烈和深入。一直有研究对矽尘可以致癌的观点不认同，认为 IARC 所据流行病学研究存在太多的混杂因素或者设计不合理，同时，能较好地控制混杂和偏倚的流行病学研究也在不断进行<sup>[77,78,79,80,81]</sup>。

无充分证据表明无定型二氧化硅会诱发人类癌症。

有充分证据显示石英和方石英会诱发实验中动物的癌症。

有少量证据表明鳞石英可诱发试验中动物的癌症。

无充分证据表明未经煅烧的微颗粒硅藻土可诱发试验中动物的癌症。

无充分证据表明无定形氧化硅可诱发试验中动物的癌症。

做综合评价时，工作组注意到在工业环境研究中均未提及人类癌症。癌症的发病可能由结晶二氧化硅固有特性诱发的，也可能是由它的生物活性或多晶型分布等外部特性所诱发。

因职业环境原因，吸入石英或方石英的结晶矽尘会诱发人类癌症（Group 1）。

无定型氧化硅不具备对人类的致癌性（Group 3）。

### 3.3.4 其它致病性

矽尘引起的其它系统的疾患研究的较少。多为由于矽尘表面粘附其它物质间接诱发或联合诱发，如：矽尘致纤维化合并结核、粘附金属物质致过敏等等。

## 3.4 各国的接触

表 1 各国矽尘接触限值

国家	八小时(eight hours) mg/m <sup>3</sup>	短期 (short-term) mg/m <sup>3</sup>	备注(remarks)
澳大利亚	0.1 (1)		(1) 呼吸性部分
奥地利	0.15 呼吸性气溶胶		
比利时	0.1		
加拿大-安大略	0.1 (1)		(1) 呼吸性气溶胶
加拿大-魁北克	0.1		
丹麦	0.3 吸入性气溶胶 0.1 呼吸性气溶胶	0.6 吸入性气溶胶 0.2 呼吸性气溶胶	
芬兰	0.05 (1)		(1) 呼吸性部分
法国	0.1 呼吸性气溶胶		
匈牙利	0.15 呼吸性气溶胶		
爱尔兰	0.1 (1)		(1) 呼吸性部分
新西兰	0.2 (1)		(1) 呼吸性气溶胶
中国	0.7 (1) (2) 0.3 (1) (3) 0.2 (1) (4)		(1) 吸入性部分 (2) 10% ≤ 游离 SiO <sub>2</sub> ≤ 50% (3) 50% < 游离 SiO <sub>2</sub> ≤ 80% (4) free SiO <sub>2</sub> < 80%
新加坡	0.1 呼吸性气溶胶		
韩国	0.05		
西班牙	0.1 (1)		(1) 呼吸性部分
瑞典	0.1 呼吸性气溶胶		
瑞士	0.15 呼吸性气溶胶		
荷兰	0.075 呼吸性气溶胶		
美国-NIOSH	0.05		
美国-OSHA	30/(矽尘%+2) 总尘 10/(矽尘%+2) 呼尘		
德国	0.15		

## 4 职业暴露评价

### 4.1 职业现状和职业健康危害

矽尘（游离二氧化硅）排在《职业病危害因素分类目录》粉尘类之首，在工业界广泛存在，涉及 28 个行业，包括煤炭、石油天然气、黑色金属、非金属、建筑材料等采选；橡胶、玻璃、陶瓷、砖瓦、石灰等制品；工美、碱产品、无机盐、化学肥料等制造；炼钢、冶金、机械等行业。

长期吸入矽尘可导致以肺组织弥漫性纤维化为主的全身性疾病-矽肺，此外还与慢性阻塞性肺疾病、肺结核、自身免疫性疾病等存在直接或间接的关系。1997 年，国际 IRAC 将矽尘确定为人类肯定致癌物，但指出矽尘并非在所有作业环境中都具有致癌性，而是可能与游离二氧化硅的固有特性有关以及受外在因素对其的影响。矽尘的固有特性是指矽尘的颗粒大小、结构、表面状态、新鲜程度和化学功能等，外在因素指与游离二氧化硅接触、关联或沾染的物质如金属离子、黏土（主要成分为铝硅酸盐）、大分子聚合体等。

### 4.2 职业环境监测

#### 4.2.1 概述

评价劳动者矽尘暴露水平是评估矽尘职业健康危害风险的重要指标，这需要通过对接触矽尘的劳动者的暴露浓度和游离二氧化硅含量检测，结合劳动者的个体防护水平，评估劳动者实际接触矽尘的水平。劳动者暴露水平可通过劳动者佩戴个体采样方式，或通过对各工作场所的矽尘浓度进行，结合对劳动者的工作日写实，计算劳动者接触矽尘的时间加权平均接触浓度。游离二氧化硅含量的检测可通过采集飘尘或使用采样泵采集的粉尘进行。

#### 4.2.2 监测对象

通过个体采样方式检测暴露浓度的方式即让劳动者佩戴个体采样泵，采集劳动者一个班的工作时间，通过称量计算暴露浓度，通过工作场所定点检测的方式即将采样设备置于工作场所，检测劳动者工作的每个工作场所的粉尘浓度，通过对每位劳动者的工作日写实，计算劳动者时间加权平均接触浓度。

### 4.2.3 空气样品的采集

现场样品采集按GBZ 159执行，总尘采样方法按GBZ/T 192.1、呼吸性粉尘采样方法按GBZ/T 192.2执行。

## 4.3 职业卫生调查

### 4.3.1 职业卫生基本情况调查

#### (1) 采石场职业卫生基本情况

我国目前正在开展大量的基础设施建设，对石料的需求量很大，目前国内有各类规模的采石场上万家，从业人员数十万，但由于这类企业的规模较小，职业防护水平较低，劳动者的个体防护意识较差，导致劳动者受到矽尘危害的情况较为严重，通过对文献资料的收集和分析，并对产生矽尘的采石场的现场调查，采石场的工艺及危害现状如下。

采石场的主要工艺流程包括剥离覆土、凿岩爆破、铲装运输、破碎筛分和成品运输五个环节，具体流程见图 3。

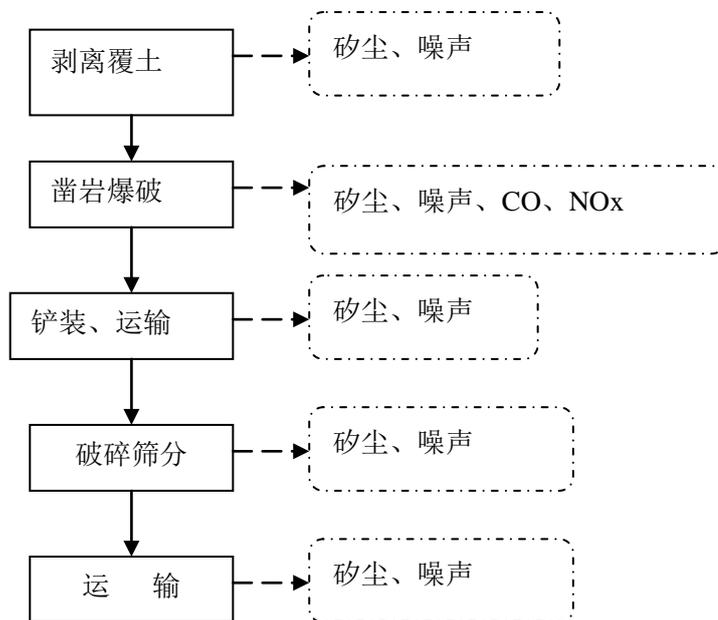


图 3 采石场工艺流程简图

#### 1) 剥离覆土

由挖掘机将矿区表土覆盖层剥离。该环节在挖掘机作业时产生其它粉尘。

#### 2) 凿岩爆破

采用潜孔钻机进行凿岩，呈排布孔，相邻两排炮孔交错布置。部分采石场采用手持式凿岩机。炸药爆炸后，待炮烟散去（约 15 分钟后）再进入开采工作面。

该环节在潜孔钻进行穿孔凿岩作业时可产生矽尘危害。

### 3) 铲装及运输

根据采石场工作面布置、生产能力，采用挖掘机完成矿石装载和出矿平台清理等作业。采石场运输矿石及废石均采用载重自卸汽车。大块矿岩采用液压锤进行破碎后装车。

该环节在挖掘机、液压破碎锤、装载机、自卸汽车在作业时产生矽尘危害。

### 4) 破碎筛分系统

目前部分采石场破碎筛分系统基本实现全自动化，被运输车送到的碎石由振动给料机送入破碎传送带，经过颚式破碎机粗破、圆锥破碎机细破后落入下方的振动筛，筛分为不同规格的碎石输送到各自的堆放点，破碎巡检工位于破碎站控制室，监管整个系统运作情况，定时巡查。部分采石场的自动化程度较低，在各作业点仍需人工作业。

该环节在各类破碎机、振动筛等设备运转时产生矽尘危害。

## (2) 金矿职业卫生基本情况

根据各省（区、市）调查摸底统计，目前全国共有金矿开采企业 809 家，其中地下开采企业 678 家，约占 84%，露天开采企业 131 家，约占 16%；共有职工总数 15.7 万人，其中一线职工人数 9.96 万人，接触粉尘危害人数 5.2 万人。从企业分布来看，除了北京、天津、上海、江苏、重庆、西藏、宁夏、兵团外，其他地区均有分布。

金矿企业从开采方式上分为地下开采和露天开采两种。地下开采生产工艺一般为：凿岩-爆破-运输-提升等，产生的职业危害主要有粉尘、毒物（爆破产生的氮氧化物、一氧化碳等）、噪声、高温等，其中涉及粉尘危害的主要在凿岩、爆破和运搬环节；露天开采生产工艺一般为：穿孔-爆破-铲装-运输，产生的职业危害主要为粉尘、噪声；大多数矿山企业还建有选矿厂，生产工艺一般为：原矿-破碎-磨矿-浮选，产生的职业危害主要有粉尘、噪声、毒物（浮选剂的使用），其中涉及粉尘危害的主要在矿石破碎环节；少数企业有冶炼厂。

## (3) 石材加工企业职业卫生基本状况

根据各省（自治区、直辖市）石材加工企业调查摸底统计，目前全国有石材加工企业 1.9 万余家，各省（自治区、直辖市）均有分布，职工总数约 25 万人，接触粉尘人数约 10 万人。从规模上看，大中型企业 50 家，仅占 0.3%，微型企业 18986 家，占 99.7%。

石材加工主要工艺为：切割加工→研磨抛光→异型加工（包括雕刻、磨边、倒角）→检验修补等。

各环节均有可能产生矽尘危害。重点调查打磨、雕刻、切割破碎等 4 个岗位。工艺以干式加工为主。石材加工作业过程中很少安装除尘设施，个体防护用品配备与佩戴情况不规范，以纱布口罩为主。

#### 4.3.2 职业卫生专题调查

1) 全国调查情况：2001 年-2010 年间，共报告矽肺新发病例 48636 例，其中男性占 96.72%。各年度矽肺新发病例报告数总体呈上升趋势；四川省报告矽肺病例最多，占 15.40%；煤炭、有色金属和冶金行业报告矽肺病例数占 49.38%。矽肺发病工龄中位数为 14.00 年，总体呈缩短趋势；发病年龄中位数为 53.00 岁，总体呈现缓慢增长趋势。

##### ①发病情况

按年度新发矽肺病例报告分析，2003 年报告的矽肺病例最少，从 2008 年起大幅增加，2010 年报告最多，为 8556 例，总体上呈平稳至急剧上升趋势，见图 4。

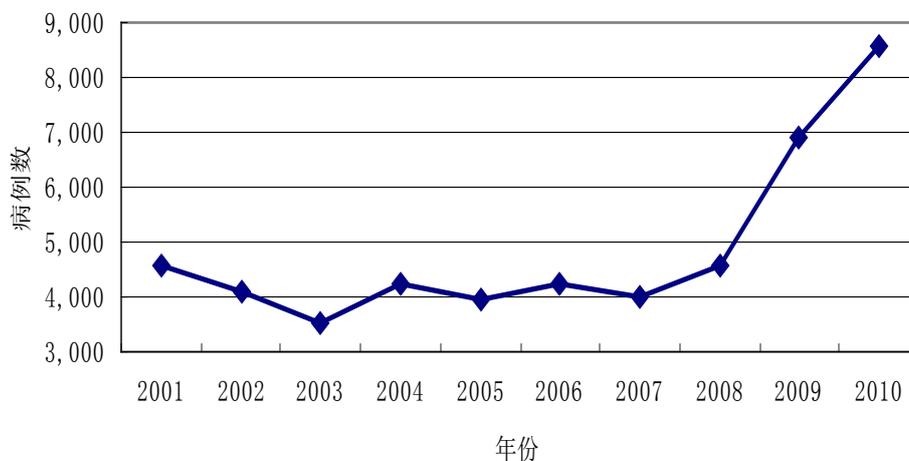


图 4 2001 年-2010 年矽肺新发病例的年度分布

按职业病报告地区分析，四川省报告 7489 例矽肺新发病例数，占 15.40%，位居首位。其次为湖南、山东、江苏和辽宁省，分别占 10.15%、8.52%、8.33% 和 6.83%，见图 5。

按报告职业病所属行业分析，煤炭、有色金属和冶金行业报告的矽肺病例数分列前三位，分别占 20.01%、18.77%和 10.60%。

按性别分析，男、女矽肺病例数分别为 47041 例和 1595 例，男性占 96.72%。

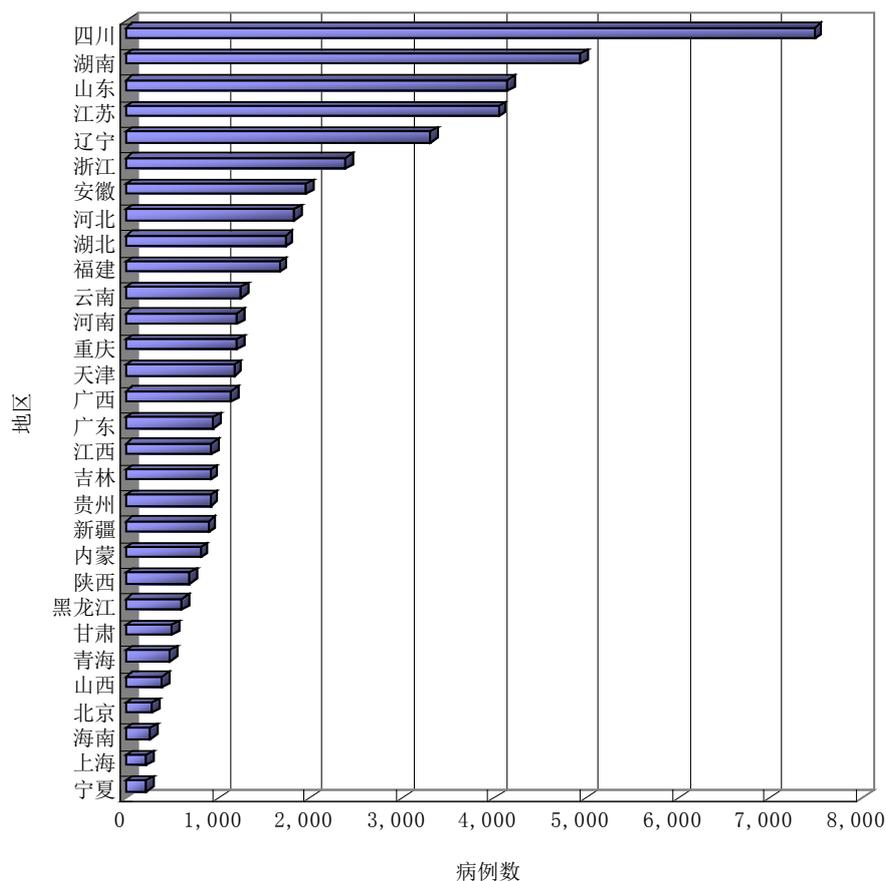


图 5 2001 年-2010 年矽肺新发病例的地区分布

## ②发病工龄

按年度职业病报告分析，10 年期间所报告的矽肺新发病例的发病工龄中位数为 14.00 年，各年度矽肺新发病例的发病工龄中位数总体呈缩短趋势，见图 6。

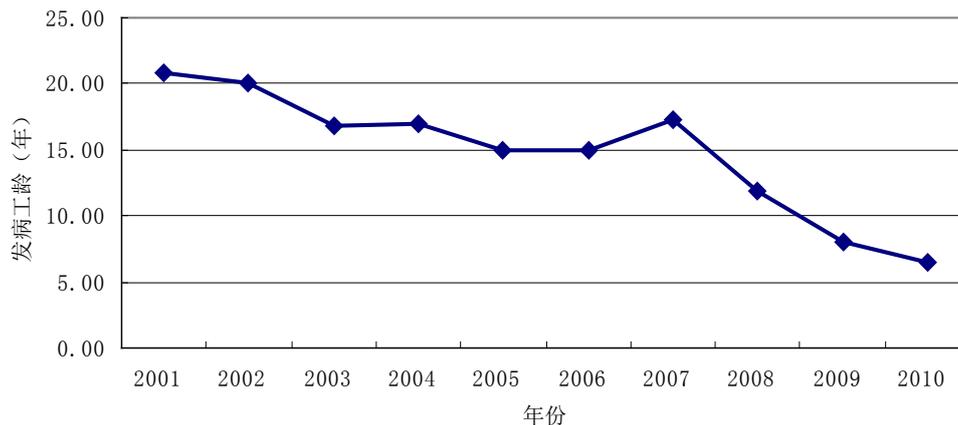


图6 2001年-2010年矽肺发病工龄中位数

在矽肺新发病例发病工龄中位数的地区分布上，以青海省报告的矽肺新发病例的发病工龄中位数最短，为 2.33 年；其次为四川和海南省，分别为 3.25 年和 7.00 年。

矽肺新发病例发病工龄中位数的行业分布以建设行业矽肺新发病例的发病工龄中位数最短，为 2.83 年；其次为铁道和交通系统，分别为 2.92 年和 4.17 年。

按性别分析，男、女矽肺病例发病工龄中位数分别为 14.00 年和 15.17 年。

### ③发病年龄

按年度职业病报告分析，2003 年报告的矽肺新发病例的发病年龄中位数最小，为 49.00 岁，但各年度矽肺新发病例的发病年龄中位数总体呈现缓慢增长趋势，10 年期间所报告的矽肺新发病例的发病年龄中位数为 53.00 岁，见图 7。

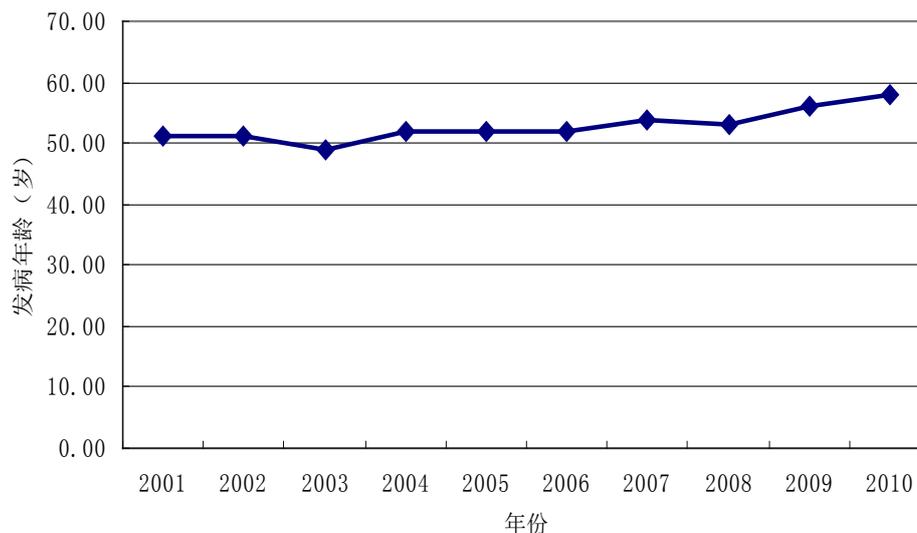


图7 2001年-2010年矽肺发病年龄中位数

按地区分析，青海省报告的矽肺新发病例的发病工龄中位数最短，为 2.33 年；其次为四川和海南省，分别为 3.25 年和 7.00 年。

按行业分析，建设行业矽肺新发病例的发病工龄中位数最短，为 2.83 年；其次为铁道和交通系统，分别为 2.92 年和 4.17 年。

按性别分析，男、女矽肺病例发病工龄中位数分别为 14.00 年和 15.17 年。

## 2) 各行业调查情况：

北京市丰台区疾病预防控制中心的卢玲、张龙连、崔云杰等人通过调查矽尘作业工人职业暴露浓度及体内血清超氧化物歧化酶 (SOD)、脂质过氧化产物-丙二醛 (MDA) 的水平，来探讨矽尘对人体抗氧化系统的影响<sup>[82]</sup>。首先，她们随机抽取北京某单位从事耐火砖生产的工人 42 人 (男性 37 人，女性 5 人) 作为暴露组，平均年龄为 (43.48±3.89) 岁，平均工龄为 15.88 年 (1-33) 年；另外选择与暴露条件一致的该厂后勤及管理人员 42 人 (男性 32 人，女性 10 人) 作为对照组，平均年龄为 (43.52±9.49) 岁；暴露组与对照组在年龄、性别上的差异均无统计学意义。此外，所选择对象均未患过肺部疾病且目前无炎症反应或其他毒物接触史。2 组工人的年龄、性别、居住地、社会经济状况、文化程度几乎相近。采集了所有调查对象空腹时的静脉血，以黄嘌呤氧化酶法测定血清中的 SOD 活性，以硫代巴比妥酸法测定血清中 MDA 的含量。并对接触矽尘作业岗位的呼吸带范围内的总粉尘、呼吸性粉尘浓度及粉尘中游离 SiO<sub>2</sub> 含量进行测定。结果显示，正常操作时，工作场所呼吸带空气中总粉尘的短间接接触浓度 C<sub>STEL</sub> 是国家标准的 1-2.2 倍；8h 时间加权平均容许浓度 C<sub>TWA</sub> 也超过国家标准限值 1.2-2.8 倍。呼吸性粉尘的 C<sub>STEL</sub> 是国家标准的 1.3-2.0 倍；8h C<sub>TWA</sub> 除碾泥成型作业场所稍微低于国家职业接触限值以外，均超过国家标准的 1.27-1.91 倍。血清结果显示，暴露组 MDA 的结果为 (3.20±1.47) nmol/ml，对照组为 (2.60±0.99) nmol/ml，暴露组的水平明显高于对照组，且具有统计学差异 (P=0.033)。暴露组 SOD 结果为 (83.49±21.08) U/ml，对照组为 (98.57±23.46) U/ml，暴露组明显低于对照组且具有统计学差异 (P=0.003)。

研究的结果表明，工作场所中总粉尘、呼吸性粉尘的浓度水平与暴露组人群血清中 SOD、MDA 相比与对照组的增高有明显相关性。大量体外动物实验也表明，游离 SiO<sub>2</sub> 具有引发和启动细胞肺组织自由基损伤的作用，随之发生脂

质过氧化过程，导致 SOD 大量消耗为机体抵御自由基造成的脂质过氧化损伤。

2003 年对某乡办玛瑙石加工厂进行空气中粉尘浓度测定，未装风筒前粉尘浓度范围在 21.7-83.3 mg/m<sup>3</sup>，粉尘中游离二氧化硅含量为 35%-60%；安装风筒后浓度范围在 10.0-12.5 mg/m<sup>3</sup>，安装简易风筒前后作业场所浓度相差 2-8 倍，有一定的防护效果。2005 年初 2 个玛瑙加工点测试粉尘浓度结果：切割岗位 4-10 mg/m<sup>3</sup>，抛光岗位 3 mg/m<sup>3</sup>。加工点的粉尘浓度最高超过国家标准 9 倍，平均超 3-4 倍，且 60%-90% 的粉尘为 2 μm 以下<sup>[83]</sup>。

2013 年连云港 6 家石英加工企业矽尘作业场所粉尘浓度调查表明，在 103 个监测点（岗位）206 个粉尘样品监测数据中，工作场所粉尘的游离二氧化硅含量为 80.3%-83.6%，粉尘总尘 8 h 时间加权平均浓度（C<sub>TWA</sub>）均值为 3.439 mg/m<sup>3</sup>，呼吸性粉尘（C<sub>TWA</sub>）均值为 1.263 mg/m<sup>3</sup>。矽尘作业工人健康体检情况调查显示，1005 名工人中，呼吸系统自觉症状阳性 98 人，阳性率为 9.8%，主要表现为咳嗽 58 人，咳痰 20 人，气短 17 人，胸闷 15 人，胸痛 14 人，呼吸困难 8 人；X 线胸片异常 457 人，异常率为 45.5%，主要表现为肺纹理增多增粗或紊乱 450 人，肺部小阴影表现 7 人；肺功能异常 325 人，异常率为 32.3%，主要表现为 FVC% 异常 14 人，FEV<sub>1.0</sub>% 异常 32 人，FEV<sub>1.0</sub>/FVC% 异常 260 人，PEF% 异常 51 人；疑似尘肺病 7 人，检出率为 0.7%。7 例疑似尘肺病患者中拣砂岗位 5 人，破碎岗位 2 人<sup>[84]</sup>。

2005 年某玻璃厂矽尘对作业工人呼吸系统危害调查显示，不同接尘岗位矽尘浓度在 0.9 mg/m<sup>3</sup>-10.7 mg/m<sup>3</sup> 之间，矽尘中游离二氧化硅含量为 24.0%-60.6%，超标最高为 4.4 倍<sup>[85]</sup>。

2006 年某不粘锅制造厂急进型矽肺的调查显示，研磨、喷砂工序积尘的游离二氧化硅含量为 81.5%，清洁工序积尘游离二氧化硅含量为 11.3%；3 个工序矽尘浓度均超过职业接触限值，喷砂工序矽尘浓度超标最严重，最高者超过 20.4 倍。受检矽尘作业工人 20 例，诊断结果为无尘肺（0）15 例，无尘肺（0+）1 例，I 期矽肺（I）1 例，II 期矽肺（II+）3 例，其中 1 例合并双侧气胸，1 例合并浸润性肺结核。矽肺检出时年龄 20-35（27.0±1.5）岁，接尘工龄 1.5-4.0（2.2±1.0）年。研磨喷砂工种中 4 人发病，清洁工未见发病<sup>[86]</sup>。

某铸造厂 1987 至 2010 年作业环境中职业性有害因素动态监测与分析表明，

矽尘平均浓度较高 ( $3.6 \text{ mg/m}^3$ ), 其中 1987 至 1992 年最高 ( $5.2 \text{ mg/m}^3$ )。不同工种矽尘平均浓度不同, 以清理( $4.8 \text{ mg/m}^3$ )、天车( $4.3 \text{ mg/m}^3$ )、配砂( $4.2 \text{ mg/m}^3$ )较严重。不同工种在不同阶段矽尘平均浓度的变化趋势不同, 配砂、清理、造型、制芯工种矽尘平均浓度呈下降趋势; 浇注、熔炼工种矽尘平均浓度在 1999 至 2004 年达到最高, 之后浓度下降; 天车工种矽尘平均浓度从 1987 至 1992 年、1993 至 1998 年, 大幅下降至 1999 至 2004 年, 之后略有升高。不同车间矽尘平均浓度不同, 以清理车间 ( $5.8 \text{ mg/m}^3$ )、四车间 ( $3.7 \text{ mg/m}^3$ )、机模车间 ( $3.6 \text{ mg/m}^3$ ) 和二车间 ( $3.5 \text{ mg/m}^3$ ) 较严重<sup>[87]</sup>。

2014 年对 20 家石材加工行业尘肺病危害风险评估研究表明, 石材加工企业的打磨、雕刻、切割、破碎等 4 个岗位的总粉尘浓度和呼吸性粉尘浓度均超过职业接触限值, 最高超限倍数分别达到 85 倍和 63.3 倍, 游离二氧化硅含量超过 10%, 粉尘检测点超标率 100%, 说明石材加工行业的粉尘危害非常严重。张玉燕等报道吉林市 106 家个体石材加工企业的总尘浓度范围为 7.8-27.3  $\text{mg/m}^3$ , 粉尘检测点超标率为 40%。有报道招远市 60 家石材加工企业打眼、切割等岗位平均总尘浓度为  $3.7 \text{ mg/m}^3$ , 平均游离二氧化硅含量 83.6%, 检测点超标率为 53%。杨双喜等对宁波江东区 37 石材加工场所进行检测, 发现粉尘最高浓度达  $4.86 \text{ mg/m}^3$ , 游离二氧化硅含量 19.3%-48.2%, 检测点超标率为 34.2%<sup>[88]</sup>。

2013 年武鸣县两陶瓷厂作业场所职业危害因素检测结果分析表明, 陶瓷生产过程的各个环节, 均可产生大量的粉尘, 尤其以原料磨粉 (球磨)、干燥、送粉、压制环节为甚, 粉尘性质以矽尘为主; 除尘系统出灰过程中及清扫地面或机器设备过程中也伴有粉尘产生。选择有代表性的监测点分别进行粉尘浓度检测, 甲厂共检测 12 个工作岗位, 有 9 个岗位的粉尘时间加权平均浓度(PC-TWA) 超过国家标准, 超标率 75%, 粉尘浓度超过国家标准的 1.5-19.2 倍, 平均 3.0 倍; 乙厂共检测 12 个工作岗位, 有 11 个岗位的粉尘时间加权平均浓度 (PC-TWA) 超过国家标准, 超标率 91.7%, 粉尘浓度超过国家标准的 1.2-18.3 倍, 平均 5.5 倍。两厂粉尘均以矽尘为主, 甲厂矽尘的二氧化硅含量水平 28.3%-39.7%, 平均 33.9%; 乙厂为 23.2%-36.0%, 平均 32.02%。有文献报道, 陶工尘肺患者发病工龄多在 20 年以上。有报道民营陶瓷厂陶工尘肺发病工龄 0.3-12 年。陶瓷厂粉尘浓度  $3-28 \text{ mg/m}^3$  (即粉尘浓度超过国家标准 3-28 倍),

陶工尘肺检出率 4.6%-11.87%<sup>[89]</sup>。

从 2011 年 4 月上旬至 2011 年 7 月初,对黑龙江、吉林、江西、山东、河南、陕西、甘肃、新疆 8 个省(区、市)的 41 家金矿开采企业进行了现场检测和调研,并对全国金矿开采企业职业健康基本情况进行了普查统计。此次抽样检测主要以粉尘为主,采样布点分别设在采掘、破碎、球磨、浮选等环节,测定作业现场的粉尘浓度和粉尘中游离二氧化硅含量等,采用的检测方法主要是现场快速检测和取样实验室分析两种方式。具体检测结果如下:1)作业场所粉尘浓度大部分超标。此次检测的 41 家金矿中,95%的企业作业场所粉尘浓度超过了国家标准。其中采掘环节总尘浓度在 0.085-28.578 mg/m<sup>3</sup>,最高超标 57 倍,呼尘浓度在 0.1-3.9,最高超标 13 倍;破碎环节总尘浓度在 0.095-13.618 mg/m<sup>3</sup>,最高超标 27 倍;球磨环节总尘浓度在 0.144-3.964 mg/m<sup>3</sup>,最高超标 8 倍;浮选环节总尘浓度在 0.114-2.456 mg/m<sup>3</sup>,最高超标 5 倍。从检测结果看,问题较为严重的主要在采掘和破碎环节。尽管大部分企业粉尘浓度超标,但比检测之前预期的要好,生产现场也很少出现工人在粉尘弥漫环境下作业的情景,分析其原因:一是由于此次检测由总局组织,省局配合,地方所安排抽检的企业规模相对较大,管理相对规范,所检测的作业点作业环境也相对较好;二是近年来总局在非煤矿山领域持续开展了专项整治和标准化建设,整顿关闭落后小矿山,强制淘汰没有捕尘装置的干式凿岩,推广湿式凿岩,强制机械通风,矿山作业环境和条件得到一定改善。2)粉尘中游离二氧化硅含量高。金矿绝大多数矿体一般赋存于含金次生石英岩中,因此金矿开采产生的粉尘中游离二氧化硅含量很高。从检测结果看,41 家企业作业场所粉尘中游离二氧化硅含量均超过 50%,最低为 55%,最高为 95.5%,平均含量 70.1%。由此导致的职业病人数不在少数,如某金矿经过近五十年的累计,矽肺病发病人数高达 900 人,其中在岗 198 人;又如某金矿 2010 年组织从事粉尘作业的 163 人进行了体检,发现肺功能异常的有 32 人,占 20%。3)国有大型金矿粉尘浓度低于其他小型金矿。所检测的企业中,粉尘浓度超标较为严重的一般为民营小型金矿,远远高于国有大型企业。国有大型企业管理相对规范,在贯彻落实国家相关法律法规方面比较自觉,在职业危害治理及资金投入上力度较大。如山东黄金玲珑矿业公司采用风水联动喷雾降尘、溜井自动喷雾降尘以及防尘水幕等,使粉尘浓度得到有效控

制。招金矿业夏甸金矿采取对井下通风系统实施改造、凿岩及铲运出渣采用湿式作业、矿石卸载站设置吸尘风机、主要运输巷设置防尘水幕、井下溜井口安装防尘帘等措施，改善了井下作业环境。

2013年5月至8月，对6个省的20家石材加工企业调研和现场检测。其中以干法异型石材加工企业为主（20家企业中，19家为干法加工企业），粉尘浓度检测项目为三种：一是作业场所总粉尘浓度（简称总尘浓度），二是呼吸性粉尘浓度（简称呼尘浓度，即可以进入肺部的粉尘），三是粉尘中游离二氧化硅含量（粉尘中对人体危害最大的成分）。检测结果如下：1）工作场所粉尘浓度全部超标。此次检测发现20家石材加工企业粉尘中游离二氧化硅含量在2.62%-42.12%之间，其中3家石材加工企业（占15%）工作场所粉尘中游离二氧化硅含量在10%以下，其余17家企业（占85%）粉尘中游离二氧化硅含量均高于10%，粉尘属于矽尘。所有加工岗位粉尘浓度均超过了国家标准。其中，总尘浓度在 $1.50\text{ mg/m}^3$ - $852.00\text{ mg/m}^3$ ，最高超标852.00倍；呼尘浓度在 $1.20\text{ mg/m}^3$ - $124.33\text{ mg/m}^3$ ，最高超标177.61倍。2）干法异型石材加工工艺粉尘危害大。从检测结果看，湿法加工岗位总尘浓度平均值只有 $1.5\text{ mg/m}^3$ ，呼尘浓度平均值只有 $1.4\text{ mg/m}^3$ ；而干法异型石材加工岗位总尘浓度平均值高达 $56.44\text{ mg/m}^3$ ，呼尘浓度平均值达 $17.56\text{ mg/m}^3$ ，分别为湿法作业岗位的37.63倍和12.54倍。

广东省职业病防治院的丘创逸、张东辉等人于2003年对该省内11家宝石加工厂的90例矽肺工人的临床资料进行收集，并对11家企业中产生粉尘的108个作业点对空气中的粉尘进行短时间浓度测定<sup>[90]</sup>。

从临床资料收集结果来看，确诊矽肺年龄平均 $(27.99\pm 4.86)$ 岁（20.00-48.67岁）。首次接尘年龄平均 $(21.24\pm 3.55)$ 岁（15.00-34.67岁）。18岁以上者70例（77.78%）；未满18岁者20例（22.22%），其中2例小于16岁；接尘工种为切石工87例（96.67%）、打磨工3例（3.33%）。接尘工龄平均 $(5.54\pm 1.92)$ 年（1.33-12.58年）。90例患者均有不同程度的自觉症状。以呼吸系统症状为主，咳嗽74例（82.22%），咯痰48例（53.33%），气促72例（80.00%），胸闷67例（74.44%），胸痛38例（42.22%）。其他症状有全身乏力21例（23.33%），体重减轻16例（17.78%），食欲不振16例（17.78%），失眠14例（14.56%），

头晕 8 例 (8.89%), 易感冒 10 例 (11.11%)。体征不多, 主要有肺部呼吸音增粗 28 例 (28.89%), 呼吸音减弱 9 例 (10.00%), 肺部湿性音 4 例 (4.44%), 干性音 3 例 (3.33%)。根据 X 射线胸片改变、临床表现和 Tb-Ab (结核菌抗体)、PPD (纯蛋白衍化物)、血沉、痰菌涂片和培养 (仅 1 例痰菌培养检出结核杆菌) 的检验结果, 11 例患者确诊合并肺结核。

宝石加工工人矽肺报道不多, 但一般认为宝石粉尘中游离  $\text{SiO}_2$  高, 可发生急进型矽肺。90 例宝石加工工人矽肺具有如下特征: 1) 接尘工龄短, 发病年龄小。本组患者首次接尘年龄较小 (未满 18 岁占 22.22%), 确诊矽肺年龄平均 (27.99±4.86) 岁。由于首次接尘年龄小, 接尘工龄短, 所以发病年龄也较小。2867 例尘肺死亡病例分析表明, 接尘工龄越短, 预后越差, 平均死亡年龄越低。这表明宝石粉尘对工人健康的危害较大。2) 呼吸系统症状明显。一般认为, 矽肺早期可以没有自觉症状, 即使有也很轻微, 但本组 90 例患者均有不同程度的呼吸系统症状, 如咳嗽、咯痰、胸痛、气促等。3) 并发症多。本组病例并发肺结核占 12.22%, 自发性气胸占 7.78%, 肺气肿占 36.67%。4) 误诊率高。入院前误诊率达 47.78%, 主要误诊为肺结核。5) 肺通气功能损害明显。由于矽肺病的广泛肺间质纤维化, 可造成肺通气功能的损害。近半数 (47.78%) 患者肺通气功能出现损害。宝石加工工人矽肺致残特征矽肺是患者在生产过程中吸入游离  $\text{SiO}_2$  粉尘所致的以肺部弥漫性纤维化为主的全身性疾病, 即使脱离粉尘作业, 其病变仍会进展。本组患者较早出现肺通气功能损害和呼吸困难, 直接影响到患者的劳动能力。经致残程度鉴定, 本组病例完全丧失劳动能力者占 61.11%, 可见宝石粉尘对工人健康的危害是相当严重的。

### 4.3.3 调查案例

1997 年 7 月, 重庆万州区石龙乡的农民吴某来到浙江省温州市龙湾区永昌矿石研磨厂打工。他们的工作就是将制陶瓷的原料腊石粉碎成粉, 然后进行包装。据称, 工作场地弥漫着雾一样的粉尘, 头发、眉毛就沾满了粉尘。车间里没有任何防尘措施。2001 年, 一个年仅 27 岁的工人死了, 医院诊断的死因是尘肺病。对此, 其他工人并不知情, 车间的劳动条件也没有任何改善, 工人们依旧在粉尘弥漫的环境中工作。2004 年初, 吴某总是咳嗽, 开始没在意, 后来咳嗽越来越厉害, 身子也没力气, 干点活就上气不接下气。其他在永昌矿石研

磨厂工作的老乡也出现了这种症状，2004年3月，于温州市第二人民医院进行检查，拍肺部X光片后，确诊为尘肺病。吴某立即把自己患病的情况告诉了在永昌矿石研磨厂工作过的老乡，老乡们一个个去医院检查，许多人都患了尘肺病。2004年据调查龙湾区有近600家企业存在职业病安全隐患。

2003年数十名贵州等地到福建省仙游务工的农民，被发现患有严重的职业病。经调查，仙游县东湖村有63户石英粉（砂）加工作坊，加工设备简陋、工艺落后，除2户是手工湿式作业外，其他61户均为干式生产。加工作业场所不具备基本的通风防尘设施，出料、筛粉、包装过程中扬尘严重；个人粉尘防护用品质量不合格，无法起到有效的防护作用；除经业主进行简单口头交代外，务工人员没有经过任何职业卫生培训。调查组对其中4个作业场所的抽样测试结果表明，除1个湿式作业场所外，3个干式作业场所的9个采样点中有8个粉尘严重超标，最高超标361倍，且60%的粉尘为极易吸入细微粉尘颗粒，10个沉降标本游离二氧化硅含量均超过70%。此类粉尘吸入对人体危害极大。根据对18个曾在东湖村务工的贵州籍农民工死亡案例进行调查，其中9人被确认为矽尘病患者，1人为典型矽肺并发症。对从东湖村务工返乡的89名贵州籍农民工进行身体检查，其中46人确诊为患矽肺病。对东湖村现有的201名外来农民工进行身体检查，发现14人患有矽肺病。

张海超，河南省新密市刘寨镇老寨村村民，2004年8月至2007年10月在郑州振东耐磨有限公司打工，做过杂工、破碎工，其间接触到大量粉尘。2007年8月开始咳嗽，当感冒久治未愈，医院做了胸片检查，发现双肺有阴影，诊断为尘肺病，但企业拒绝为其提供相关资料，在向上级主管部门多次投诉后他得以被鉴定，郑州职业病防治所却为其作出了“肺结核”的诊断。随后到郑大一附院，不顾医生劝阻进行了“开胸验肺”。2012年12月，张海超被取消低保。2013年张海超因尘肺患上气胸，换肺可能是唯一的希望，同年6月28日在无锡成功换肺。

2008年甘肃古浪县300多名农民集体患上矽肺病，这些农民工都曾经在一个金矿工作，但由于没有劳动合同，他们的维权之路陷入了困境，该事件被媒体报道后受到社会广泛关注。2011年1月，在媒体的推动下，问题初步得到解决，首批16名适宜实施大容量全肺灌洗术的农民工2月22日抵达秦皇岛北戴

河，在中国煤矿工人北戴河疗养院接受专业治疗。

2010年9月，在深圳爆破公司打工的百余名张家界籍风钻民工赴深维权，要求检查身体。第一批42人中15人确诊患有职业病。另外50余名民工体检结果也已出，41人查出肺部有问题，他们仍留在深圳进一步维权。这些民工于9月18日前往深圳相关部门申请工伤鉴定，希望尽快拿到赔偿。11月9日开始的检查行动，共检查了60多家爆破公司，最后只留下了39家。被取缔的爆破公司有的是因为年审过期，有的没有证照。

## 5 职业暴露的剂量反应关系评价

20 世纪 70-80 年代, 随着流行病学研究方法的不断深入, 尘肺职业流行病学调查研究广泛开展, 至 90 年代左右, 国外在职业流行病学研究的基础上开展了矽肺的定量危险度评价, 试图找出矽肺的剂量-效应关系, 从而估算和推断在多大粉尘或矽尘接触剂量以及何种条件下可能造成损害的概率和程度。目前在这方面的研究, 国外均是以 CRE 作为接尘剂量指标来分析其与矽肺患病率或罹患矽肺危险性之间的关系。CRE =  $\sum (C_j \cdot T_j)$ , 其中,  $j$ -工人在观察期间所经历的工种数,  $C_j$ -第  $j$  个工种期间的平均呼吸性矽尘浓度,  $T_j$ -第  $j$  个工种的工作时间(单位: 年)。加拿大 Ontario 金矿和铀矿(含游离 SiO<sub>2</sub> 6 %- 8 %) 2109 名接尘工人的回顾性队列 16 年研究, 用 Weibull 分布统计 CRE 与矽肺出现的关系, 当 CRE 为 4 mg·a/m<sup>3</sup> 时, 矽肺累积危险度只有 1.2%, CRE 增至 12 mg·a/m<sup>3</sup> 时为 15%。1993 年, Hnizdo 等<sup>[33]</sup>对南非金矿(含游离 SiO<sub>2</sub> 30 %) 1940-1980 年期间作业的 2235 名接尘工人的回顾性队列研究, 追访到 1991 年, 结果有 313 例(14 %) 罹患矽肺, 用 Loglogistic 分布拟合该生存时间资料, 结果表明, 累积危险度随 CRE 呈指数增加, 当 CRE 低于 0.09 mg·a/m<sup>3</sup> 时无矽肺, 2.7 mg·a/m<sup>3</sup> 时累积危险度为 25%, 15 mg·a/m<sup>3</sup> 时则为 77 %。1994 年对 1967-1985 年在香港某大理石矿(含游离 SiO<sub>2</sub> 27%) 至少作业 1 年以上的 338 名接尘工人的横断面调查, 当 CRE ≤ 3.1 mg·a/m<sup>3</sup> 时, 矽肺的患病率为 13%, CRE 为 3.1-7.1 mg·a/m<sup>3</sup> 和 7.1-17.6 mg·a/m<sup>3</sup> 时则分别为 25 % 和 22 %, 他们没有计算矽肺的累积患病率。

1995 年, Steenland 等<sup>[91]</sup>对南连科塔金矿(含游离 SiO<sub>2</sub> 13 %) 1940-1965 年至少作业 1 年以上的 3330 多名接尘工人进行的回顾性队列研究, 追访至 1994 年, 确诊为矽肺的 170 例, CRE 在 0.5 mg·a/m<sup>3</sup> 时, 累积危险度小于 1%, 而当 CRE 大于 4 mg·a/m<sup>3</sup> 时, 累积危险度增加到 68% -84%。1996 年, Kreiss 等对科罗拉多采石矿(含游离 SiO<sub>2</sub> 35 %) 工人的定群横断面进行调查, 对象为 100 名矿工和 34 名对照。结果表明, CRE ≤ 2 mg·a/m<sup>3</sup> 时患病率为 20%, CRE > 2 mg·a/m<sup>3</sup> 时患病率为 63 %。同年, Rosenman 等<sup>[92]</sup>对美国中西部某铸造厂工人的队列研究, 队列成员 1072 名, 均在该厂作业 5 年以上, 其中约一半的工人年龄在 20 年以上, 追访至 1991 年, 用 Logistic 模型统计 CRE 与矽肺的剂量-反应关系, 当 CRE ≤ 2 mg·a/m<sup>3</sup> 时患病率为 0.4%, CRE 在 2-6 mg·a/m<sup>3</sup> 时患病率为 2.7%, CRE

$>6 \text{ mg}\cdot\text{a}/\text{m}^3$  时患病率则为 10%。1998 年，加利福尼亚某硅藻土矿 1809 名矿工的 11 年回顾性队列研究表明，在平均游离  $\text{SiO}_2$   $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$  浓度下，当 CRE 为  $2.0 \text{ mg}\cdot\text{a}/\text{m}^3$  时，累积危险度为 1.1%，在平均游离  $\text{SiO}_2$   $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$  浓度下，其相应的累积危险度为 3.7%。

从以上的研究可以看出，评价结果基本上可分为 2 组，即低危险度组和高危险度组。1999 年，陈卫红等以总尘累积接触量 [CTE，即粉尘浓度与该粉尘浓度下作业工龄（年）的乘积] 作为接尘剂量指标，对广西 4 个锡矿（含游离  $\text{SiO}_2$  35%）1960-1965 年间作业 1 年以上的 3010 名接尘工人的回顾性队列研究，追访至 1994 年底，检出矽肺 1015 例（33.7%）。拟合生存分析模型表明，矽肺累积危险度与 CTE 的关系服从 Weibull 分布，结果 CTE 低于  $10 \text{ mg}\cdot\text{a}/\text{m}^3$  时，矽肺累积危险度  $<1\%$ ，CTE  $>20 \text{ mg}\cdot\text{a}/\text{m}^3$  时，矽肺累积危险度升高加快，当达到  $150 \text{ mg}\cdot\text{a}/\text{m}^3$  时，矽肺累积危险度超过 68%。

## 6 职业健康风险评估

### 6.1 可容忍的摄取量和可容忍的浓度的判断标准

我国矽尘的标准为：总尘：游离二氧化硅浓度在 10%-50%时，限值为 1 mg/m<sup>3</sup>；游离二氧化硅浓度在 50%-80%时，限值为 0.5 mg/m<sup>3</sup>；游离二氧化硅浓度在 >80%时，限值为 0.3 mg/m<sup>3</sup>。呼吸性粉尘：游离二氧化硅浓度在 10%-50%时，限值为 0.7 mg/m<sup>3</sup>；游离二氧化硅浓度在 50%-80%时，限值为 0.3 mg/m<sup>3</sup>；游离二氧化硅浓度在 >80%时，限值为 0.2 mg/m<sup>3</sup>。

### 6.2 根据机制学说等因素建立职业健康风险评估模型

1) 在职业卫生现状评价过程中，通过对企业现场职业病危害因素的识别，结合工艺流程生产情况和劳动定员的调查，评价人员需要综合考虑职业危害的可能性（接触时间和接触强度）、危害的严重性（健康效应）以及接触人数和防护措施的情况。在参考英国职业健康安全管理体系和美国职业接触的评估和管理策略的基础上，结合自身的实际特点，建立了工作场所职业健康风险评估公式<sup>[93]</sup>：

$$\text{风险指数} = 2^{\text{健康效应等级}} \times 2^{\text{暴露比值}} \times \text{作业条件等级}$$

其中健康效应等级划分标准见表 2；暴露比值=平均实测值/职业接触限值；作业条件等级=(暴露时间等级×暴露人数等级×工程防护措施等级×个体防护措施等级)<sup>1/4</sup>，等式右边各项划分标准见表 3。职业危害风险指数大小划分为 5 级，分别是无危害（~6）、轻度危害（~11）、中毒危害（~23）、高度危害（~80）和极度危害（>80）。企业现场职业危害风险级别以风险指数最高的为准。

表 2 职业危害因素健康效应等级划分标准

等级	毒物	粉尘	噪声
3	极度危害	≥70% 或石棉	
2	高度危害	40% ~ 70%	脉冲
1	中毒危害	10% ~ 40%	稳态
0	轻度危害	10%	

表 3 作业条件各项等级划分标准

等级	暴露人数(h/工作班)	暴露时间	工程控制措施等级	个体防护措施等级(使用率 PPE%)
5	>50	>12	无	~20
4	26~50	~12	整体控制(整体防护、消噪或防尘)	~50
3	16~25	~8	局部控制,有运转,但效果不确定	~80
2	6~15	~5	局部控制,效果明显	~90
1	0~5	~2	密闭设施	>90

2) 国际采矿与金属委员会 (International council on mining and metals, ICMM) 职业健康风险评估方法包括定量法<sup>[94]</sup>:

定量法:  $RR = C \times PrE \times PeE \times U$

原文式中各项赋值如下: RR 为风险等级 ( $\geq 400$  为不可容忍, 200-399 非常高, 70-199 高, 20-69 潜在,  $< 20$  可容忍); C 为后果 (赋值见表 4); PrE 为暴露概率 (根据超过暴露限值的可能性赋值, 低: 3; 中: 6; 高: 10); PeE 为暴露时间 (赋值, 每年一次: 0.5; 一年几次: 1; 每月几次: 2; 每个班次连续暴露 2-4 h: 6; 每个班次连续暴露 8 h: 10); U: 不确定性 (危害风险和暴露评估的不确定性赋值, 确定: 1; 不确定: 2; 非常不确定: 3)。

表 4 健康后果等级数值

后果	等级
该暴露水平不太可能对健康造成影响	1
不危及生命的可逆健康影响	15
永久性不良健康影响,但不会显著影响生命质量和寿命。健康影响可能是导致职业和生活方式变化的轻度功能受限或残疾	50
不良健康影响一般是永久性的,并可能导致生活质量和(或)寿命的显著下降。持续暴露通常可能导致永久性的生理或精神障碍,或长期功能障碍性疾病	100

结合我国矽尘暴露的特点及暴露现场实际情况，对该模型赋值条件和赋值数值进行了适当调整，具体如下：

对 C 健康危害后果按照接触限值及 2 倍超限量进行了调整，低于限值的，等级为 1；高于限值，低于 2 倍限值的，等级为 15；高于 2 倍限值，低于 4 倍限值的，等级为 50；高于 4 倍限值的，等级为 100。考虑到矽尘个人防护用品的使用，PrE 暴露概率调整为：低：2，低于接触限值；中：3，高于限值，低于 4 倍限值；高：5，高于 4 倍限值。

### 6.3 进行职业健康风险评估

#### 6.3.1 选用风险指数法计算的矽尘的风险：

1) 某采石场矽尘风险指数计算：

表 5 某采石场工种接触粉尘(呼尘)检测结果(mg/m<sup>3</sup>)

工种	评价子单元	工作地点	粉尘种类	C <sub>TWA</sub>	C <sub>15min</sub> 最大值	C <sub>15min</sub> /PC-TWA	结果判定
挖掘机司机	剥离覆土、铲装运输	挖掘机驾驶室	矽尘	0.14	0.40	0.57	合格
装载机/自卸汽车司机	铲装运输	汽车驾驶室	矽尘	0.18	0.40	0.57	合格
凿岩工	凿岩	潜孔钻机操作位	矽尘	0.17	0.40	0.57	合格
破碎巡检工	破碎筛分	破碎控制室	矽尘	0.20	0.33	0.47	合格

按照风险指数法计算：

表 6 某采石场接触粉尘工种风险指数

工种	C <sub>TWA</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	风险等级	暴露比值	作业条件等级	风险指数
挖掘机司机	0.14	1	0.20	3	6.9
装载机/自卸汽车司机	0.18	1	0.26	3	7.2
凿岩工	0.17	1	0.24	3	7.08
破碎巡查工	0.20	1	0.29	3	7.32

风险指数在在 6-11 之间，属于轻度危害。

## 2) 某金矿矽尘风险指数计算:

表 7 主要岗位呼吸性粉尘时间加权平均容许浓度检测结果

样品编号	岗位名称	粉尘种类	C-TWA (mg/m <sup>3</sup> )
1	-420m 层采场风钻工	矽尘	1.66
2	-420m 层掘进风钻工	矽尘	5.89
3	-420m 层采场风钻工	矽尘	0.26
4	-420m 层掘进风钻工	矽尘	2.34
5	-420m 层铲车司机	矽尘	0.78
6	-420m 层中段运输工	矽尘	2.35
7	-420m 层掘进风钻工	矽尘	0.47
8	-520m 层采场风钻工	矽尘	4.90
9	-520m 层掘进风钻工	矽尘	1.93
10	-520m 层中段运输工	矽尘	3.07
11	-520m 层铲车司机	矽尘	1.04
12	-220m 层中段运输工	矽尘	3.33
13	-220m 层掘进风钻工	矽尘	1.61
14	-220m 层中段运输工	矽尘	1.98
15	-270m 层采场风钻工	矽尘	3.85
16	-220m 层中段运输工	矽尘	5.42
17	选矿车间老虎口破碎工	矽尘	3.85
18	-220m 层掘进风钻工	矽尘	21.04
19	-270m 层采场风钻工	矽尘	14.84
20	-270m 层采场风钻工	矽尘	1.72
21	-270m 层采场风钻工	矽尘	0.63

按照风险指数法计算：

**表 8 某金矿接尘工种风险指数**

样品编号	C-TWA (mg/m <sup>3</sup> )	风险等级	暴露比值	工作条件等级	风险指数
1	1.66	1	2.37	2	20.68
2	5.89	1	8.41	2	>80
3	0.26	1	0.37	2	5.16
4	2.34	1	3.34	2	40.48
5	0.78	1	1.11	2	8.64
6	2.35	1	3.36	2	41.04
7	0.47	1	0.67	2	6.36
8	4.90	1	7.00	2	>80
9	1.93	1	2.76	2	25.44
10	3.07	1	4.39	2	>80
11	1.04	1	1.49	2	11.24
12	3.33	1	4.76	2	>80
13	1.61	1	2.30	2	19.68
14	1.98	1	2.83	2	56.88
15	3.85	1	5.50	2	>80
16	5.42	1	7.74	2	>80
17	3.85	1	5.50	2	>80
18	21.04	1	30.06	2	>80
19	14.84	1	21.20	2	>80
20	1.72	1	2.46	2	22.00
21	0.63	1	0.90	2	7.48

根据计算结果可以看出，有部分层段岗位的接尘工人处于高度危险及极度危险状态的岗位分别有：6 个岗位和 9 个岗位；无危害和轻度危害的岗位有 4 个。

### 6.3.2 按照 ICMM 定量法计算的矽尘的风险：

1) 某采石场矽尘风险等级：

**表 9 某采石场接尘工种风险等级**

工种	C <sub>TWA</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	健康危害	暴露概率	暴露时间	不确定性	风险等级
挖掘机司机	0.14	1	2	10	1	20
装载机/自卸汽车司机	0.18	1	2	10	1	20
凿岩工	0.17	1	2	10	1	20
破碎巡查工	0.20	1	2	10	1	20

由风险分类表可以看出，在风险等级为 20 时，接尘工人具有潜在的风险，要求采取措施并进行监测。

2) 某金矿矽尘风险等级：

表 10 某金矿接尘工种风险等级

样品编号	$C_{TWA}$ ( $mg/m^3$ )	健康危害	暴露概率	暴露时间	不确定性	风险等级
1	1.66	50	3	6	1	900
2	5.89	100	5	6	1	3000
3	0.26	1	2	6	1	12
4	2.34	50	3	6	1	900
5	0.78	15	2	6	1	180
6	2.35	50	3	6	1	900
7	0.47	1	2	6	1	12
8	4.90	100	5	6	1	3000
9	1.93	50	3	6	1	900
10	3.07	100	5	6	1	3000
11	1.04	15	2	6	1	180
12	3.33	100	5	6	1	3000
13	1.61	50	3	6	1	900
14	1.98	50	3	6	1	900
15	3.85	100	5	6	1	3000
16	5.42	100	5	6	1	3000
17	3.85	100	5	6	1	3000
18	21.04	100	5	6	1	3000
19	14.84	100	5	6	1	3000
20	1.72	50	3	6	1	900
21	0.63	1	2	6	1	12

由计算结果可知，处于高度危险和不可容忍危险度的岗位分别是：2 个和 16 个岗位；可容忍危害度的岗位有 3 个。

综上所述比较两种评估模型，其结果基本一致。ICMM 风险等级相对于指数法更加严格一些，其给出的高度危险和不可容忍危险的岗位数相对于指数法更多，一定程度上更能够保护接尘工人。

## 7 不确定因素分析

1) 随访时间。大多数矽肺是在停止接尘后几年、十几年、甚至更长的时间内才发生、发展，并逐步恶化的。Finskelstein 等在对 Ontario 矿工调查时发现，只有 20% 的矽肺诊断于初次接尘 20 年内，而 80% 的矽肺均诊断于初次接尘 20 年后。Kreiss 的研究结果也表明，停止接尘后继续随访 20 年的一组工人其矽肺累积危险度要明显高于未继续随访组，两者差异有显著性。Muir 和 Rosenman 等在研究时仅随访在职工人，Hughes 也仅随访部分停止接尘后的工人，从而低估了矽肺的真实危险度。目前，随访时间过短被普遍认为是低危险度组与高危险度组之间评价结果差异悬殊的主要原因。

2)  $\text{SiO}_2$  晶体的种类和形态。绝大多数的晶体态石英“新鲜”时的表面活性比“陈旧”时对肺更具毒性，方石英和磷石英比石英对肺更具毒性。同时，矽尘表面因素的影响，如其他成分的包裹或  $\text{SiO}_2$  颗粒表面不同的化学特性等，都可能影响矽尘的毒性，使其致矽肺能力不一样。 $\text{SiO}_2$  晶体的种类和形态不同，也会影响评价结果。

3) 吸烟。吸烟可降低呼吸系统对外界因子的抵抗力，影响各种呼吸系疾病甚至全身性疾病的发生与发展，矽肺也不例外。有资料报道，吸烟与矽肺发病有高度的相关性，且能缩短矽肺发病的潜伏期，多项研究均证实吸烟能明显增加接尘工人罹患矽肺的危险度。然而由于工作性质的特殊性，接尘工人吸烟比例相对于非接尘行业相对高一些，导致其矽肺发病的风险进一步增加。

另外，由于监测资料的不完整，对部分时段、部分工种的工人接尘量估计，呼吸性矽尘在总尘中比重的估计以及其他一些不确定因素，也会影响对矽肺危险度的客观评价。

## 8 结论

1) 我国职业性矽尘暴露情况依然严峻，接尘工人人数众多，各接尘行业、岗位矽尘超标情况普遍存在。

2) 在考虑游离二氧化硅浓度及矽尘颗粒大小的条件下，不同浓度的矽尘引起的矽肺病的风险不同。

3) 初步探索了适用于我国国情的矽尘风险评估模型。利用这些模型，根据不同接尘岗位的不同矽尘浓度，计算出接尘工人矽肺病发病的风险度，为我国矽尘的分级管理提供依据，也为涉尘企业开展减尘减排、改善工艺、增强防护及接尘工人增强防护意识、提高个体防护用品的使用等提供理论依据和现场指导。

## 9 建议

### 9.1 对政府的建议

加强对存在矽尘危害企业的监管，包括矽尘浓度的监测、防尘降尘设备和措施的使用、矽尘浓度超标的处罚力度等。在存在矽尘暴露的职业人群中大力开展矽尘的危害及防治宣传工作。进一步提高对确诊的职业性尘肺病患者的赔偿及日常生活补助，减免相关医疗费用。加强尘肺病预防、治疗、发病机制等科学研究项目的投入，鼓励相关科学研究成果的转化。

### 9.2 对标准制定者的建议

仅仅考虑矽尘的颗粒大小和所含游离二氧化硅含量对其毒性的影响已经远远不能满足我国矽尘防治工作的需要，建议采用表面性质活跃的呼吸性矽尘（简称活性呼吸性矽尘）的含量作为矽尘接触限值的标准。对新鲜矽尘的标准应比陈旧粉尘严格；亲水性矽尘偏重考虑其炎症反应的影响，疏水性矽尘偏重考虑其引起纤维化和致癌作用；制定金属矿的矽尘允许暴露值时，应根据其表面金属离子的种类和分布加以调整。

### 9.3 对职业人群的建议

在工作中接触矽尘的职业人群首先要与企业签订正式的劳动用工合同，确保自身的职业经历完整。充分认识到矽尘的危害，从自身的身体健康角度出发，做好个体防护工作。要充分发挥主人翁精神，对作业环境进行充分的了解，监督企业的矽尘浓度监测、防尘降尘设备的使用情况等。如果发现身体不适，及早进行正规医疗检查。

### 9.4 对企业的建议

与职工签订合法的、正式的劳动用工合同，做好入厂前及出厂前职工体检工作。每年定期对接尘工人进行正规职业体检。做好矽尘浓度的监测，正确使用防尘降尘设备和措施。加强矽尘危害的宣传力度，让职工充分认识到其危害性及可预防性。对已经出现的尘肺病患者要积极治疗，做好赔偿工作。

## 10 编制说明

本次风险评估任务由专家组和工作组共同完成，专家组的成员包括郑玉新、陈永青、胡伟江、张恒东、梅良英，工作组的成员包括叶萌、牛勇、张璘、朱钰玲、张文翠。专家组主要负责审核评估方案，提供工作建议，工作的中期审核，讨论评估报告草案等工作；工作组主要负责起草评估方案，收集评估所需数据，开展风险评估，起草评估报告，征集评议意见等工作，并与煤尘风险评估组进行了交流与探讨。

## 参考文献

1. 王海椒, Hnizdo, 郭雁飞 (2008) 美国矽尘危害监测和接触人群流行病学资料分析, 中华劳动卫生职业病杂志, 1: 58-60.
2. Bochmann F, Nold A, Arndt V, Mohrning D (2001) Silica and lung cancer: a summary of epidemiological studies. BIA Report 2/2001. Hrsg: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Sankt Augustin (www.hvbg.de).
3. Bolm-Audorff U, Mhner M, Morfeld P, Ahrens W, Brske-Hohlfeld I, Jckel KH, Pohlabein H, Wichmann HE (1998) Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition - Quarzstube. In: Jckel K-H, Brske-Hohlfeld I, Wichmann HE (Hrsg) Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition. Fortschritte in der Epidemiologie. Landsberg/Lech: Ecomed Verlags-Gesellschaft, Seiten 186-209.
4. Brske-Hohlfeld I, Mhner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kreienbrock L, Kreuzer M, Jahn I, Wichmann H-E, Jckel K-H (2000) Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. Am J Epidemiol, 151: 384-395.
5. Klaus Ponto, 谭皓, 陈卫红 (2006) 德国金属行业接矽尘工人的职业卫生与医学监护原则, 中华劳动卫生职业病杂志, 9: 572-573.
6. Raju B, Rom W N (1998) Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-aramid Fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Cancer Causes & Control, 9: 351-353.
7. 林春芳, 刘秉慈, 李涛 (2006) 我国矽尘防治中对矽尘表面性质重视的必要性, 中华劳动卫生职业病杂志, 24: 311-314.
8. Saffiotti U, Williams AO, Daniel LN, Kaighn ME, Mao Y, Shi X (1996) Carcinogenesis by cristalline silica: animal, cellular, and molecular studies. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE (eds): Silica and silica induced lung diseases, Boca Raton, CRC Press, 345-381.

9. Chen W, Zhuang Z, Attfield MD, Chen BT, Gao P, Harrison JC, Fu C, Chen J- Q, Wallace WE (2001) Exposure-response analyses and risk assessment, *Occup Environ Med*, 58: 31-37.
10. Bruch J, Seiler F, Rehn B (2000) DNA damage and inflammation in the rat quartz model: Differences in inflammatory response and formation of oxidative DNA adducts to high and low dose of DQ 12 quartz, *Inhalation Toxicol*, 12: 205-213.
11. Chan CK, Leung CC, Tam, CM, Yu TS, Wong TW (2000) Lung cancer mortality among a cohort of men in a silicotic register, *J Occup Environ Med*, 42: 69-75.
12. 张中兴, 吴开国, 杨莉 (2006) 矽尘染毒大鼠体内脂质过氧化与抗氧化的水平, *Industrial Health and Occupational Diseases*, 2: 74-75.
13. 高衍新, 王瑞 (2008) 矽尘致肺纤维化机制及细胞因子在矽肺纤维化中的作用, *中国工业医学杂志*, 21: 31-35.
14. Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Bertram TA (1997) Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells, *Carcinogenesis*, 18: 423-430.
15. 卢玲, 张龙连, 崔云杰 (2006) 矽尘职业暴露及对作业工人抗氧化系统的影响, *中国公共卫生*, 12: 1503-1503.
16. 魏茂提, 王世鑫, 张国辉 (2001) 染矽尘大鼠肺脏器系数和肺胶原含量的变化, *工业卫生与职业病*, 27: 351-353.
17. 李宏伟, 高秀霞, 杜海科 (2005) 染矽尘大鼠肺组织 I、III 型胶原表达的变化, *武警后勤学院学报: 医学版*, 14: 457-460.
18. 张海鹏, 王瑞, 王辉 (2013) 染矽尘大鼠克拉拉细胞蛋白和表面活性蛋白 D 表达变化的研究, *中国职业安全健康协会 2013 年学术年会论文集*.
19. Wesch H, Spiethoff A (1990) Experimentelle Lungentumorentstehung durch Thorotrast und Quarz, In: AGF (Arbeitsgemeinschaft der

- Groforschungseinrichtungen, Hrsg.) Umwelt und Krebs, Proceedings der Tagung der AGF vom 13. bis 14. Dezember 1990 im Wissenschaftszentrum Bonn-Bad Godesberg, 60-63.
20. Greim H (Hrsg) (1999) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK- Werten, 29. Lieferung. Siliciumdioxid, kristallin: Quarz, Cristobalit, Tridymitstaub ( Alveolengngiger Anteil). Wiley-VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim.
  21. Heuchert G (1999) Bewertung epidemiologischer Studien zur Analyse der Beziehungen zwischen silikoseinduzierenden Feinstaubexpositionen und Lungenkrebs. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, S 57. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW.
  22. Johnston CJ, Driscoll KE, Finkelstein JN, Baggs R, O'Reilly MA, Carter J, Gelein R, Oberdrster G (2000) Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica, *Toxicol Sci*, 56: 405-413.
  23. Jckel KH, Brske-Hohlfeld I, Wichmann HE (1998) Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition. In: Wichmann HE, Jckel KH, Robra BP (Hrsg) Fortschritte in der Epidemio-logie, Landsberg/Lech: Ecomed Verlags-Gesellschaft.
  24. 徐峥嵘, 杜海科, 王世鑫 (2005) 染矽尘大鼠早期肺组织肿瘤坏死因子的表达, *工业卫生与职业病*, 4: 193-196.
  25. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1997) Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 68.
  26. Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, Liu N, Okubo T, Goldsmith DF (1999) Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dust, *Am J Ind Med*, 35: 272-280.

27. Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, Welp EAE, Demers PA, Hughes JM, Weill H (1997) Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry, *Am J Epidemiol*, 145: 680-688.
28. Checkoway H, Franzblau A (2000) Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med*, 37: 252-259.
29. 魏茂提, 王世鑫, 周蔚 (2002) 染矽尘大鼠血浆一氧化氮、一氧化氮合酶的变化, *中国工业医学杂志*, 2: 80-81.
30. 姬文捷, 杨磊, 丁嘉顺 (2003) 染矽尘小鼠肺组织中转化生长因子  $\beta 1$  表达的免疫组织化学检测, *中华劳动卫生职业病杂志*, 3: 182-184.
31. 刘萍, 陈蕾, 刘伟 (2011) 染矽尘大鼠毒理效应相关差异基因表达谱的研究, *中华劳动卫生职业病杂志*, 29: 806-811.
32. 邹伟明, 张海英, 廖瑞庆 (2007) 矽尘对人血铜蓝蛋白水平和碱性磷酸酶活力的影响, *中国职业医学*, 2:164-165.
33. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK (1991) Silica exposure, silicosis, and lung cancer: A mortality study of South African gold miners, *Br J Ind Med*, 48: 53-60.
34. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK (1993) Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners, *Am J Ind Med*, 24: 447-457.
35. Holland LM, Wilson JS, Tillery MI, Smith DM (1986) Lung cancer in rats exposed to fibrogenic dusts. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg) *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine. Cancer Research Monographs, Vol 2*, Praeger, New York, 267-279.
36. Leigh J, Bonin A, Wang H (2000) In vivo genotoxicity of crystalline silica as evidenced by micronuclei in pulmonary alveolar macrophages: Low dose study. *Inhalation Toxicol*, 12: 199-204.
37. Holland LM, Gonzales M, Wilson JS, Tillery MI (1983) Pulmonary effects of

- shale dust in experimental animals. In: Wagner WL, Rom WN, Merchant JA (Hrsg.): Health issues related to metal and nonmetallic mining, Butterworths, Boston, 485-496.
38. McNeill DA, Chrisp CE, Fisher GL (1990) Pulmonary adenomas in A/J mice treated with silica, *Drug chem Toxicol*, 13: 87-92。
39. Morfeld P, Lampert K, Ziegler H, Stegmaier C, Dhom G, Piekarski C (1997) Lngsschnitt-studie zum Einfluss der Bergarbeiterpneumokoniose auf die Lungenkrebsmortalitt von unter Tage ttigen Bergleuten im Deutschen Steinkohlenbergbau. In: Borsch-Galetke E, Struwe F (Hrsg) Dokumentationsband ber die 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Wiesbaden 12.-15.05.1997, Fulda: Rindt-Druck, S. 133-137.
40. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR (1995) Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics, *Epidemiology*, 6: 617-624.
41. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA (1999) Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers, *Thorax*, 54: 56-59.
42. Dagle GE, Wehner AP, Clark ML, Buschbom RL (1986) Chronic inhalation exposure of rats to quartz. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg) Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine, *Cancer Research Monographs*, Vol 2, Praeger, New York, 255-266.
43. 蒋春梅, 易继湖 (2008) 矽尘、矽肺与肺癌关系的 Meta 分析, *中国职业医学*, 3: 203-206.
44. Finkelstein MM (2000) Silica, silicosis, and lung cancer: A risk assessment, *Am J Ind Med*, 38: 8-18.
45. Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG (1993) Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: An autopsy population based study, *Am J Ind Med*, 24: 427-445.

46. Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R (1991) Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats, *Fundam Appl Toxicol*, 17: 280-299.
47. Muhle H, Kittel B, Ernst H, Mohr U, Mermelstein R (1995) Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica, *Scand J Work Environ Health*, 21: 27-29.
48. Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Schwebig A, Nuss H (1999) Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study, *Thorax*, 54: 347-351.
49. Rice FL, Park R, Stayner LT, Smith R, Gilbert S, Checkoway H (2001) Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: A quantitative risk assessment, *Occup Environ Med*, 58: 38-45.
50. Seiler F, Rehn B, Rehn S, Bruch J (2001) Evidence of a no-effect level in silica-induced rat lung mutagenicity but not in fibrogenicity, *Arch Toxicol*, 74: 716-719.
51. Niemeier RW, Mulligan LT, Rowland J (1986) Cocarcinogenicity of foundry silica sand in hamsters. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg.): *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine. Cancer research Monographs*, Vol. 2, Praeger, New York, 215-227.
52. Thomas AQ, Lane K, Phillips J (2002) Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred, *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 1322-1328.
53. Maitra M, Wang Y, Gerard RD (2010) Surfactant protein A2 mutations associated with pulmonary fibrosis lead to protein instability and endoplasmic reticulum stress, *J Biol Chem*, 285: 22103-22113.

54. Wang Y, Kuan PJ, Xing C (2009) Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer, *Am J Hum Genet*, 84: 52-59.
55. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ (2007) Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase, *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 7552-7557.
56. Rabolli V, Lo Re S, Uwambayinema F (2011) Lung fibrosis induced by crystalline silica particles is uncoupled from lung inflammation in NMRI mice, *Toxicol Lett*, 203: 127-134.
57. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C (2012) Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-beta-mediated fibrosis, *Nat Commun*, 3: 735.
58. Kandel ES, Skeen J, Majewski N (2002) Activation of Akt/protein kinase B overcomes a G(2)/m cell cycle checkpoint induced by DNA damage, *Mol Cell Biol*, 22: 7831-7841.
59. Park S, Ahn JY, Lim MJ (2010) Sustained expression of NADPH oxidase 4 by p38 MAPK-Akt signaling potentiates radiation-induced differentiation of lung fibroblasts, *J Mol Med*, 88: 807-816.
60. Lu Y, Azad N, Wang L (2010) Phosphatidylinositol-3-kinase/akt regulates bleomycin-induced fibroblast proliferation and collagen production, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 42: 432-441.
61. King WG, Mattaliano MD, Chan TO (1997) Phosphatidylinositol 3-kinase is required for integrin-stimulated AKT and Raf-1/mitogen-activated protein kinase pathway activation, *Mol Cell Biol*, 17: 4406-4418.
62. Jia X, Liu B, Shi X (2011) Roles of the ERK, JNK/AP-1/cyclin D1-CDK4 pathway in silica-induced cell cycle changes in human embryo lung fibroblast cells, *Cell Biol Int*, 35: 697-704.
63. Galuppo M, Esposito E, Mazzon E (2011) MEK inhibition suppresses the development of lung fibrosis in the bleomycin model, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 384: 21-37.

64. Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B (2012) Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med*, 186: 525-535.
65. Robinson CM, Neary R, Levendale A (2012) Hypoxia-induced dna hypermethylation in human pulmonary fibroblasts is ssociated with thy-1 promoter methylation and the development of a pro-fibrotic Phenotype, *Respir Res*, 13: 74.
66. Rabinovich EI, Kapetanaki MG, Steinfeld I (2012) Global methylation patterns in idiopathic pulmonary fibrosis, *PLoS One*, 7: e33770.
67. Grant PA (2001) A tale of histone modifications, *Genome Biol*, 2: REVIEWS 0003.
68. Alelu-Paz R, Ashour N, Gonzalez-Corpas A (2012) DNA Methylation, Histone Modifications, and Signal Transduction Pathways: A Close Relationship in Malignant Gliomas Pathophysiology, *J Signal Transduct* 2012: 956-958.
69. Sanders YY, Tollefsbol TO, Varisco BM (2011) Epigenetic regulation of thy-1 by histone deacetylase inhibitor in rat lung fibroblasts, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 45: 16-23.
70. Sanders YY, Pardo A, Selman M (2008) Thy-1 promoter hypermethylation: a novel epigenetic pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 39: 610-618.
71. Guo W, Shan B, Klingsberg RC (2009) Abrogation of TGF-beta1-induced fibroblast-myofibroblast differentiation by histone deacetylase inhibition, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 297: L864-870.
72. Coward WR, Watts K, Feghali-Bostwick CA (2009) Defective histone acetylation is responsible for the diminished expression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis, *Mol Cell Biol*, 29: 4325-4339.
73. Kasai H, Allen JT, Mason RM (2005) TGF-beta1 induces human alveolar

- epithelial to mesenchymal cell transition (EMT), *Respir Res*, 6: 56.
74. Daniil ZD, Papageorgiou E, Koutsokera A (2008) Serum levels of oxidative stress as a marker of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis, *Pulm Pharmacol Ther*, 21: 26-31.
75. Huang SK, Fisher AS, Scruggs AM (2010) Hypermethylation of PTGER2 confers prostaglandin E2 resistance in fibrotic fibroblasts from humans and mice, *Am J Pathol*, 177: 2245-2255.
76. Vancheri C, Failla M, Crimi N (2010) Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology, *Eur Respir J*, 35: 496-504.
77. Rice FL, Stayner LT (1995) An assessment for silicosis risk for occupational exposure to crystalline silica, *Scan J Work Environ Health*, 21: 87-90.
78. Robertson A (1999) The danger of ultra fine dusts, *The Saf Pract*, 17: 52-53.
79. Steenland K, Sanderson W (2001) Lung Cancer among Industrial Sand Workers Exposed to Crystalline Silica, *Am J Epidemiol*, 153: 695-703.
80. Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J (2000) Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: Factors in scientific judgement, *Ann Occup Hyg*, 44: 3-14.
81. Winter PD, Gardner MJ, Fletcher AC, Jones RD (1990) A mortality follow-up study of pottery workers: Preliminary findings on lung cancer. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Hrsg) Occupational exposure to silica and cancer risk, *IARC Sci Publ*, 97: 83-94.
82. 卢玲, 张龙连, 崔云杰, 郭海军, 郭凤英, 潘颖 (2006) 矽尘职业暴露及对作业工人抗氧化系统的影响, *中国公共卫生*, 22: 1503.
83. 刘丽艳 (2007) 某乡镇玛瑙加工业矽尘危害情况及管理对策, *海峡预防医学杂志*, 13: 69-70.
84. 霍亚平, 周日辉, 孙波 (2013) 连云港市 6 家石英加工业企业矽尘作业工人

- 职业健康状况, 中华劳动卫生职业病杂志, 31: 849-850.
85. 张庆年, 吴木生, 钟东明 (2005) 某玻璃厂矽尘对作业工人呼吸系统危害的调查, 国际医药卫生导报, 11: 121-122.
86. 文小勇, 卢启冰 (2007) 某不粘锅制造厂急进型矽肺的调查, 中国职业医学, 34: 345-346.
87. 鲁洋, 张敏, 陈卫红, 祁成 (2013) 某铸造厂 1987 至 2010 年作业环境中职业性有害因素动态监测与分析, 中华劳动卫生职业病杂志, 31: 568-575.
88. 高子清. 石材加工行业尘肺病危害风险评估研究, 中国安全生产科学技术, 2014, 8(8): 52-57.
89. 李莲珍, 梁强清, 黄超明, 李江 (2013) 武鸣县两陶瓷厂作业场所职业危害因素检测结果分析, 职业卫生与伤病, 4: 65-68.
90. 张东辉, 丘创逸, 李焕英, 谢万力 (2003) 宝石加工工人矽肺的流行病学调查, 中华劳动卫生职业病杂志, 21: 166-168.
91. Steenland, K, Brown D (1995) Silicosis among gold miners: exposure-response analyses and risk assessment, Am J Publ Health, 85: 1372-1377.
92. Rosenman KD, Reilly MJ, Rice C, Hertzberg V, Tseng CY, Anderson HA (1996) Silicosis among foundry workers, Am J epidemiol, 144: 890-900.
93. 朱博, 王新, 孙明伟, 孙贵范 (2013) 职业病危害现状评价中风险评估方法的概述, 中国卫生工程学, 12: 147-149.
94. Herag: Health Risk Assessment Guidance for Metals, International Council on Mining and Metals, 2007.

## 附录

### 1. 职业健康风险评估项目介绍

风险评估（Risk Assessment）是指在风险事件发生之前或之后，对该事件给人们的生活、生命、财产等各个方面造成的影响和损失的可能性进行量化评估的过程，是量化测评某一事件或事物带来的影响或损失的可能程度。风险评估和风险管理作为现代社会治理的重要手段，已经被政府和学术界广泛采纳和接受。

健康风险评估（Human Health Risk Assessment）是评估暴露于环境中的物理、化学和生物有害因素产生的有健康损害的性质和概率的过程。一般情况下，健康风险评估需要回答以下 5 个问题：1) 环境有害因素引起什么类型的健康损害？2) 在不同的暴露水平下发生该损害的概率？3) 什么环境因素以及暴露的时间和强度？4) 是否有敏感人群？如年龄、性别、遗传、健康状态等。5) 是否有特殊暴露人群？例如职业人群、特殊的饮食和生活环境等。

职业健康风险评估（Occupational Health Risk Assessment）是在一般人群健康风险评估的基础上，针对职业人群暴露的特殊职业有害因素、生产环境、生产组织方式导致的健康危害的性质以及概率进行评价的过程。它主要回答职业人群在工作场所暴露于职业有害因素产生健康损害的种类及其可能性这一问题。基于不同的风险评估结果，在职业卫生管理中需要采取相应的行动水平。与一般的健康风险评估相比，职业健康风险评估关注的是职业人群在工作环境中暴露有害因素及其健康损害。

在环境与职业卫生领域，国际上已经开展了一些风险评估工作，积累了较为成熟的经验。世界卫生组织、国际劳工组织和联合国环境规划署支持的国际化学品安全署（IPCS）组织开展了大量化学品的风险评估。发表了著名系列报告，包括环境卫生基准（Environmental Health Criteria, EHC）和国际化学品风险评估概要文本（Concise International Chemical Assessment Documents，

CICADS)。迄今，已经完成 300 多种公众关注的环境中化学和物理因素的风险评估工作。基于此，IPCS 还提出 100 多种化学健康安全使用指南（Health and Safety Guides, HSG）。此外，WHO 的国际癌症研究署（IARC）也对 200 多种因素进行了致癌性的评价。由丹麦、挪威、芬兰、瑞典和冰岛组成的北欧政府间合作体的专家组，对一些他们关注的化学物的健康风险进行评价，发表了评价报告（KemI-Riskline）。一些国家的政府部门或职业卫生专业机构也提出职业和环境风险评估的方法，例如英国 BS8800 五级风险水平分析简表、美国环境保护署（USEPA）风险评估模型、新加坡化学毒物职业暴露半定量风险评估方法、美国工业卫生协会的风险评估方法等。我国环境保护部在新化学物质的管理和登记中，也要求进行环境和健康风险评估报告。

国际组织的评估报告主要在全球范围内收集待评价物质已有的毒理学、暴露评价和人群研究文献，并进行系统地资料评估，对每一种物质发表风险评估单行本。职业卫生专业机构提出的风险评估方法，一般包括：1) 确定危害与工作的关系；2) 确定暴露的对象以及损害的特性；3) 估计损害发生的概率；4) 确定如何做其它事情降低风险至可接受水平；5) 以及明确监测和执行的责任、评估检查的效率和改进方法的资料等。这类方法或指南更适于特定的作业场所进行的风险评估和管理工作。

依据各部门职业病防治工作的职能分工，以及主要职责调整后卫生部门的职能，在李涛所长的倡导下，所里组织申请了职业健康风险评估项目，并获得财政经费的支持。2015 年，启动了职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目（编号 1311400010903），职业健康风险评估项目为该项目的一部分。本项目拟针对重点关注的职业有害因素，开展健康风险评估工作，编写风险评估报告。其结果将指导职业卫生决策和管理、为标准的研制提供依据、指导相关企业采取措施进行风险控制和管理、为接触职业有害因素工人提供防护指导，并提出需要进一步开展科学研究的问题。

本项目的工作思路是遵循国际公认的健康风险评估原则和规范开展评估工

作，以职业暴露有害因素为主，基于中国人群暴露数据和资料开展风险评估，并力争评估涵盖全国范围。评估工作充分利用已有的文献和资料，并对文献资料进行分析、考证和确认，必要时收集补充资料和暴露评估资料。重点使用我国的暴露数据，针对职业人群开展健康风险评估，为本项目重点强调的两个主要方面。我们期望产出的风险评估报告可以弥补国际组织的报告中缺乏中国暴露数据的不足，并可以针对我国职业人群的暴露水平和特点对健康影响的风险进行评估。

在提出优先评估物质和因素时，广泛征求专家和管理部门的意见，提出本年度拟开展评估的名单。在讨论重点关注名单时，专家和管理者依据职业病防治工作需求、现有毒理学资料、暴露资料、尤其是中国的职业暴露资料是否足以完成评估工作等方面来确定评估因素名单。通过广泛动员、自愿报名、专家择优选择的原则在全所范围内遴选任务承担负责人。要求负责人在全国范围内开展广泛合作，增强项目的辐射力和影响力。

为保障风险评估项目的完成，首先成立了专家组（名单见附件）。由专家组提出风险评估的主要原则、范围、框架，在充分讨论的基础上，对优先评估的因素进行遴选。在征求管理部门领导意见后，提出了 15 个拟进行风险评估的因素。在自愿报名的基础上，由项目专家组会议选出 10 个项目负责人，分布于 6 个科室，有近百人参加此项工作。

由于财政经费项目管理规定的限制，需要在本年度完成全部工作。从 4 月份各负责人完成经费预算书和任务书到 12 月份项目总结，其实际执行期仅有 7 个月时间。各项目负责人带领团队克服困难、努力认真工作，广泛收集文献资料并进行仔细论证和梳理，辅以现场调查研究收集资料，不断解决工作遇到的难题。根据大家的要求，项目组多次召开工作研讨会，群策群力寻找解决问题的办法和途径。截止 12 月底，按照计划完成了经费预算的执行，并提交了报告。

这是我们第一次在职业卫生领域开展职业健康风险评估工作。我们遇到了

经费使用的时间和范围的限制、文献资料缺乏、尤其是中国的资料缺乏等困难，通过大家的努力，我们完成了任务。虽然还没有实现理想的目标，但是我们通过学习和实践中的摸索，积累了一些有益的经验。希望通过公开发布技术报告文本，在为职业卫生管理、企业、工人服务的同时，收集并积累各界的修改意见和建议反馈。也希望通过开展风险评估，提出需要进一步开展研究的内容与方向，不断完善与提高。

感谢项目专家组的支持和帮助，你们在项目执行的各个阶段给予了我们鼎力支持和精准的专业指导，使得我们能克服困难，顺利完成。

感谢各级领导在执行中的建议和帮助。

感谢各负责人和全体参加者的辛勤付出。

感谢项目秘书组的服务。

郑玉新

二〇一六年一月二日

## 2. 项目执行大事记

2015年3月17日 项目组在北京召开职业健康风险评估第一次会议。参会人员有职业卫生所所领导和12位项目组专家。会议内容为提出拟开展的风险评估的因素名单，以及风险评估框架和要求。专家初步建议进行风险评估的因素包括，粉尘3种，气体4种，金属7种，有机溶剂13种和物理因素8种。经投票，按照得票数遴选出13种因素，分别为：1、矽尘，2、电焊烟尘，3、铅，4、铬，5、苯，6、正己烷，7、三氯乙烯，8、二氯乙烷，9、丙烯酰胺，10、多环芳烃，11、二甲基甲酰胺，12、煤焦油沥青，13、噪声。

2015年3月27日 结合项目专家组会议遴选的因素，征求卫生计生委疾控局职放处意见，增加3种因素，确定15种职业健康危害因素，分别为：1、矽尘，2、煤尘，3、苯，4、铅，5、镉，6、正己烷，7、电焊烟尘，8、铬，9、三氯乙烯，10、二氯乙烷，11、丙烯酰胺，12、多环芳烃，13、二甲基甲酰胺，14、煤焦油沥青，15、肌肉骨骼损伤工效学因素。

2015年3月29日 项目秘书组根据项目组的意见修改风险评估报告的框架。

2015年3月30日 职业卫生所发文，征集职业健康风险评估工作任务承担人，共收到11份申请书。

2015年4月8日 于北京召开职业健康风险评估第二次会议。参会人员包括职业卫生所所领导和11位项目组专家，以及项目申请人。专家组听取申请人汇报，遴选各因素任务负责人。经申请人汇报，专家投票，选出10位任务负责人。拟开展的评估因素为：1、矽尘，2、煤尘，3、煤焦油沥青，4、肌肉骨骼损伤工效学因素，5、铅，6、电焊烟尘，7、铬，8、丙烯酰胺，9、多环芳烃，10、二甲基甲酰胺。

2015年4月14日-17日 10位项目负责人撰写并提交项目任务书和预算书。

2015年6月15日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015年9月18日 召开项目负责人交流会，负责人详细汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015年12月2日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，取得的成果，经费使用情况，上交风险评估报告初稿。向各项目负责人征集风险评估报告建议部分的内容。

2016年1月6日 召开职业健康风险评估项目验收会，参会人员有职业卫生所领导、8位项目组专家和10位项目负责人。会议内容：对职业健康风险评估项目进行验收，根据纸质报告和答辩情况，对项目评分。专家针对风险评估报告提出了修改意见，该项目顺利通过验收。

### 3. 项目咨询专家组名单（按姓氏笔画排序）

王晓云、王培玉、皮静波、庄志雄、刘洪涛、汤乃军、孙 新、孙承业、李 宁、李 涛、李建国、余善法、张作文、陈 雯、邵 华、周志俊、屈卫东、贾 光、钱亚玲、倪 方、徐海滨、黄汉林

#### 4. 各项目负责人

序号	姓名	因素
1	叶萌	矽尘
2	陈永青	煤尘
3	胡伟江	煤焦油沥青
4	王忠旭	肌肉骨骼损伤工效学因素
5	俞文兰	铅
6	王焕强	电焊烟尘
7	侯粉霞	铬
8	李斌	丙烯酰胺
9	段化伟	多环芳烃
10	程娟	二甲基甲酰胺