

## 纤维矿物粉尘环境矿物学 与环境医学研究的新进展\*

董发勤<sup>1)</sup> 万朴<sup>1)</sup> 彭同江<sup>1)</sup> 吴逢春<sup>2)</sup> 庄稼<sup>1)</sup>  
冯启明<sup>1)</sup> 宋功保<sup>1)</sup> 李国武<sup>1)</sup> 邓建军<sup>2)</sup> 赵世泉<sup>2)</sup>

(1—西南工学院, 四川绵阳 621002; 2—四川省绵阳市第四人民医院, 四川绵阳 621000)

**主题词** 矿物纤维 表面特性 生物活性 生物/矿物表面物理化学作用

**提要** 本文全面评述了纤维矿物粉尘在环境安全性方面的研究成果与目前存在的主要不足, 提出除应注重纤维间的特性差异(纤维剂量、长度、细度)的要求外, 还应注意制样方法、样品产地、成因、成分等方面的影响, 强调纤维断键、活性自由基、活性中心、纤维电荷、催化性质、氧化-还原强度、“表面介体”等因素的作用, 阐明从表面活性及矿物-生物化学作用方面揭示纤维粉尘致病机理的重要性, 即从矿物表面官能团、表面综合性状来探讨天然纤维材料的表面化学活性——生物活性——生物持久性——生物毒性——环境安全性, 寻求从工业矿物、环境医学、材料价值的多角度联合评估的一种应用属性。

环境矿物学研究领域中目前较为活跃的主要有以下三个方面的内容: 一是利用矿物本身的物理化学特性治理环境污染, 这是环境矿物学目前最活跃的方面; 二是研究在天然或人工利用矿物的过程中矿物对环境和人体的污染和危害, 这是在矿物利用双重性的认识的基础上逐渐引起重视的; 三是从矿物自身所携带和残存的信息来研究古环境及其演化, 并在保护文物和古建筑上进行应用<sup>[1]</sup>。

与矿物有关的环境医学主要讨论与微量元素有关的地方病, 与矿物粉尘有关的职业病, 以及与(矿物)材料如人造器官有关的医学问题。

天然矿物能显示广泛的生物化学特性。矿物的生物活性是指矿物纤维在生物体内的细胞或体液中产生的较强的生物化学作用, 生物活性高的矿物粉尘常有可能导致恶性疾病而对人体健康造成危害。矿物的生物活性与矿物本身的活性基、活性域分布、催化反应、生物持久性等生物/矿物表面物理化学性质有着密切的关系。IARC(国际癌症研究委员会)(1987)审定了对人类肯定有致癌作用的化学物质, 其中包括的天然矿物有石棉、毛沸石及纤维状滑石; 石英、硅灰石、坡缕石、海泡石、水镁石等被列为潜在致癌物或具有较强的生物活性。80年代以前, 有关矿物纤维生物活性的实验研究主要是动物试验, 近年来已深入到细胞学及分子生物学领域。研究较多的矿物主要是颗粒状石英和纤维状石棉<sup>[2]</sup>。

\* 国家自然科学基金资助项目(编号: 49502025)

第一作者简介 董发勤, 男, 1963年生, 教授, 主要从事矿物材料和环境矿物学研究和教学工作。

收稿日期 2000-03-07, 改回日期 2000-07-11

## 1 石棉矿物

### 1.1 动物实验

石棉是最早被认为有害的天然矿物种之一,它不仅能引起石棉肺,而且还能诱发间皮瘤、肺癌、肠癌等多种癌瘤。因此,角闪石类石棉已被禁用,温石棉也被严格控制环境浓度。

重要的吸入试验是 Wangner 等(1974)进行的,他们将 839 只 Wistar SPF 大鼠进行动物试验,结果发现除罗得亚温石棉外,所有类型的石棉均诱发恶性肿瘤,病理类型为腺癌、鳞状细胞癌和间皮瘤。Donna 用胸腔内染尘法做动物试验,结果青石棉组 1/3 温石棉组 2/12 生发了间皮瘤。Reeves(1973)用腹腔内染尘做的试验表明,温石棉组 3/11,青石棉组 3/13 生发了间皮瘤。温石棉与苯并芘有协同致癌作用(气管内注入法)<sup>[3]</sup>。国内有人用温石棉、青石棉、阳起石、透闪石做气管注入染尘试验,结果表明,四种石棉都不同程度地引发了肺恶性肿瘤,发病时间为染尘后 15~27 个月,病理类型为纤维肉瘤、腺癌、鳞状细胞癌;发病率从大到小依次为温石棉、青石棉、阳起石、透闪石<sup>[4,5]</sup>。

### 1.2 粉尘细胞生物学研究

60 年代,体外细胞开始用于探索矿物粉尘的毒性。近年来细胞培养方法中靶细胞多选用巨噬细胞、间质细胞、肺泡上皮细胞、成纤维细胞和红细胞。研究粉尘对细胞的作用主要是考察细胞毒性、致纤维化能力、致癌潜力和遗传毒性等。

**细胞毒性** 它是粉尘对生物体产生危害的直接例证,通常用以下指标来进行检验:细胞形态学观察,反映细胞膜、细胞质及细胞核的形态学改变;细胞生理或生物化学改变,细胞存活率,细胞代谢活性,胞浆和溶酶体酶类的释放,细胞耗氧量,胞内钾钙含量, TTC 性以及细胞功能的改变,吞噬活性观察和克隆形成的抑制作用等<sup>[6]</sup>。Reiss 等人(1980)所作的细胞毒性克隆形成的抑制作用,所得细胞毒性大小顺序为纤蛇纹石石棉>铁石棉>青石棉。体外研究还显示石棉可以破坏巨噬细胞(AM)膜结构的完整性,抑制细胞的正常功能,降低细胞的生存能力<sup>[7]</sup>。

**致纤维化能力** 石棉纤维可引起肺纤维化,这一点已为大量研究所证实。肺纤维化是由肺成纤维细胞的增生,进而胶原合成增加所致。原因是:(1)温石棉与 RNA 结合导致胞浆 RNA 缺少,核受刺激, RNA 合成增加,也增加了蛋白或糖的合成,此效应连同酶体的损伤,就可能导致纤维化;(2)当巨噬细胞吞噬石棉纤维后即被激活,分泌出无数产物,这些产物刺激肺纤维细胞,致使合成原胶原分子的功能亢进,使肺组织中积蓄过多的胶原纤维,最终导致肺纤维化<sup>[8]</sup>。

**遗传毒性** 近年来,大量实验表明,石棉等矿物纤维可导致染色体及 DNA 的损伤。Lavappa(1975), Kodama, Popescu(1988)等分别进行的实验表明,温石棉、青石棉都能导致细胞染色体出现非整倍体和多倍体的改变。矿物纤维导致染色体数量改变与纤维在细胞分裂时干扰染色体的运动有关, Hesterberg 观察到石棉长纤维直接损伤分裂期细胞纺锤体的微管及其他结构,认为这是导致染色体数量改变的原因之一。温石棉、青石棉不仅能导致染色体数量的改变,而且是一种极强的染色体诱裂剂,它能诱发 CHO 细胞系的染色体断裂、环状断裂及双着丝点与粉碎化结构畸变,其机理目前认为可能是 O<sub>2</sub> 或 OH<sup>-</sup> 自由基的作用或纤维对染色体的直接物理损伤。矿物纤维对 DNA 的损伤也被大量的实验所证实,具体表

现为 DNA 中的鸟嘌呤第八位碳原子(C-8 位点)发生羟基化和 DNA 键断裂。有人认为,前者是由于石棉刺激产生  $\text{OH}^-$  所致,后者则是石棉纤维刺激细胞产生  $\text{O}_2^-$  造成的<sup>[9]</sup>。

## 2 其他矿物

对于沸石、硅灰石、海泡石、水镁石有一些研究报道。常见的沸石有斜发沸石、丝光沸石及毛沸石等,其中毛沸石比石棉纤维有更大的致癌性,间皮瘤统计表明,毛沸石的潜在危害性是纤蛇纹石石棉的 80 倍。沸石的溶血率与其所含游离  $\text{SiO}_2$  量成正比,其溶血毒性大小依次为:丝光沸石>混合沸石>斜发沸石。沸石也同样对巨噬细胞表现出较强的细胞毒性,巨噬细胞在接尘后 20 h 的死亡率可达 8%~16%,并有乳酸脱氢酶释放<sup>[10]</sup>。硅灰石对细胞显示毒性,且随着浓度的增高而加强,可诱发 SHE 细胞明显转化,并对细胞形态造成影响,伴有扭曲、核膜增厚、细胞器不发达、核糖体相对丰富等细胞形态变化<sup>[11]</sup>。有关海泡石的流行病学调查结果(如西班牙 Madrid 地区)显示,海泡石粘土不会引起任何危害;用注射法和吸入法进行的动物实验结果也表明,海泡石粉尘的接触不会产生纤维化。但值得注意的是,由日本劳动部工业研究所的 Kohyama 及合作者进行的其他体内外实验表明,不同种类的海泡石具有不同的生物活性,这取决于它的地质成因,如中国非沉积型海泡石有强的细胞毒性和基因毒性,经动物实验在鼠胸腔内引起恶性间皮瘤<sup>[3]</sup>。对坡缕石的生物活性研究很少。纤维水镁石的最新研究表明,水镁石虽被认为是一种低毒天然矿物纤维,但细胞实验显示水镁石对肺泡巨噬细胞仍具有细胞毒性,其毒性较石棉为低<sup>[12]</sup>。

总之,自认识到矿物纤维粉尘对生物体有害性的半个多世纪以来,人们对纤维矿物(特别是石棉)粉尘的生物危害性进行了大量的研究工作,并取得了相当的成果,主要表现在:通过流行病学调查,基本查明了纤维矿物粉尘与肿瘤发病率的关系;通过动物实验和生物解剖研究证明了纤维引起肿瘤的病理类型及特点;细胞系统的体外实验在研究纤维毒性及利用粉尘诱导染色体改变和基因重组数据来评价矿物的致癌潜力和遗传毒性方面取得了新的认识;在组织体液系统的体外实验研究中,通过研究矿物粉尘的纤维特性和溶解性,特别是通过模拟人体体液 Gamble 溶液的溶解性,来研究矿物粉尘在生物体内的持久性,并通过纤维性、持久性和剂量上的生理作用了解矿物的毒性,进而相继提出了不同的矿物纤维致病的假说。

## 3 矿物纤维粉尘环境安全性评估

最早研究石棉安全性问题并以生物解剖学和粉尘动力学为理论基础的“纤维形态(Stanton)”学说,强调纤维的形态特征和机械刺入作用,即“纤维效应”<sup>[1]</sup>。它不能解释不同物质在同一长度和直径下潜在致癌性或生物效应的变化以及大小接近的不同纤维之间生物活性效应差异甚远的原因。不同的可被吸入生物体内的纤维物质在生物体内的存留时间差异很大,从很短的停留时间(弱耐久性)到无限期停留(很强的耐久性),各种纤维的生物持久性有一个连续分布的范围。虽然大量的动物实验研究已充分证明:那些既长又细的纤维(一般长度大于 5  $\mu\text{m}$ )与病理现象有关<sup>[13,14]</sup>,但起作用的并不是纤维长短这一因素,而是多种因素。据 WHO 和 IARC 1992 年的研究,最有力的证据是非耐久性纤维,包括温石棉和玻璃

纤维在内,如果它们在肺部被部分溶解,尽管它们还保留了纤维的形态,但它们在体内是没有任何致癌效应的。因此,有必要重新认识矿物与生物体之间的相互作用,特别是纤维矿物表面/细胞物理化学作用。

### 3.1 矿物纤维的健康危害性评估方法及其不足

如何评估一种矿物纤维或产品的安全性是一个比较复杂而重要的问题。目前有流行性病学调查、动物实验和体外实验三种方法用于评估,但这些方法对矿物纤维自身在环境安全性方面所起作用的评估存在严重不足。

**流行性病学调查** 它是评估矿物纤维安全性首先应考虑的方法,通常是对某一个职业行为的人群展开调查。它的特点是调查人群数量大(5000人),调查时间跨度长(几十年),注重危害规模(避免调查结果的不确定性和假阴性结果)。

**动物实验** 在缺少流行性病学调查数据时常用到该法。依据实验方式又分为吸入粉尘、体内注射和体腔(胸膜和腹膜)注射。吸入法的触尘生理途径及相关病变与人的职业触尘相似,是最令人满意的评估纤维在人体内产生生理效应的方法。但此法复杂、昂贵、费时,且不能确定肺部的沉积剂量及沉积纤维的粒度分布。体内气管法是评估体内持久性的较为经济的短期实验,可评估体内有毒物或炎症反应。体壁注射是展示潜在危害性的精确实验,非常灵敏,但它的触尘方式和剂量是非生理性的,它忽视了纤维的可吸入性和持久性及人体的自然免疫过程<sup>[10]</sup>,这种方式得到的“阳性”结果(可能是假的)不能作为对人体危害的依据。因此,不同的动物实验所得出的结果是变化的(甚至有时是相互矛盾的),建立和评估实验的适用性及其结果的真实性是非常必要的。故而,引用和对比数据时要特别注意实验的方法和条件。

**体外实验** 常用于较快地获得矿物粉尘的潜在生物活性信息,此方法成本低、周期短,但其效果较难与生物效应直接联系。

尽管上述三种方法在评估纤维材料的安全性时都被不同程度地采用,但它们都是从医学的角度出发,只注重生物体或细胞的变化结果,忽视了引起这种变化的矿物纤维的特性与影响因素。流行性病学调查只注重职业病的结果,不能分析纤维致病的全过程;动物体内实验没有注意纤维间的特性差异,除了纤维剂量、长度、细度有一定要求外,在样品的产地、制样方法、成因、成分等方面则没有规定;体外实验结果往往与体内实验结果差异很大,同时,也没有与纤维的表面特性联系起来。总之,各种实验方法对矿物纤维表面(内、外表面)的生物物理化学作用注意不够。

### 3.2 矿物纤维致病机理研究的困境

纤维的生物效应机理虽仍不十分清楚,但吸入纤维均能引起不同程度的非恶性或恶性疾病。因此,没有严格的“惰性粉尘”,即使“一般粉尘”也能引起肺部的细胞反应。引发肺部疾病的因素有多种,如粉尘在呼吸道中的沉积、滞留动力学和清除方式,与特殊固定细胞的相互作用,刺激介质释放的能力以及影响细胞间物质传递的能力等。石棉矿物的生物活性一般要高于非石棉矿物纤维,后者又高于片粒状矿物<sup>[14]</sup>。也有例外,如非石棉的毛沸石的生物活性高出温石棉近80倍<sup>[1]</sup>;又如据Kohyama(1992)的研究,沉积型海泡石和热液型海泡石的生物活性也有较大差异。这些都是用“Stanton假说”和“Pott假说”(强调生物持久性与生物效应的关系)难以解释的现象。

最新的有机分子毒性机制——“基因受亲电子物质侵袭”的观点,以及“体内癌基因活

化”学说和抗癌基因的发现<sup>[15]</sup>,促使笔者重新认识矿物纤维与生物效应(生物活性)、生物持久性的关系。因为矿物纤维表面存在大量亲电子物质,或集团,或核素,所以,在矿物纤维的总毒性构成上除应重视纤维性、持久性和剂量参数外,还应强调纤维断键、活性自由基、活性中心、纤维电荷、催化性质、氧化-还原强度“表面介体”等因素的作用,从表面活性及矿物-生物化学作用方面揭示纤维病变的机理。

#### 4 几点影响矿物纤维安全性评价的争论

尽管对纤维材料的安全性与健康问题的研究已开展了20余年,但在几个关键问题上仍存在争议,至今尚未解决。

(1) 纤维的定义。究竟以长/宽、长度、长度/横截面积等哪个值为标准来定义纤维,因为纤维的形态特征差异是很大的。

(2) 石棉的界定。石棉是一个商业名词,美国列出了6种石棉矿物禁用或限制使用,矿物学界正试图明确石棉矿物的界线。显然,把石棉(包含矿物纤维产品)的范围无限扩大的作法是缺乏依据的,如把纤维水镁石归入石棉类显然是不妥当的。因此,石棉的定义需要在工业、经济、环境、医学和矿物学上均有明确的含义。

(3) 标准样品的表面状态。这是由几种样品之间在许多方面差异较大而引起的。一个重要的原因是矿物纤维均存在广泛的主元素类质同象和多种微量元素,使一种矿物纤维演变为性质有较大差异的系列纤维特性族,最具代表性的是蓝石棉类。另外,还有地质成因等因素对表面的影响。从这个意义上说,相对于单纯化学物质而言,矿物种是不严格的一类物质的代名词,环境矿物学应建立适应安全评价需要的矿物(纤维)粉尘分类体系。

(4) 实验方法的不统一。如体外和体内实验没有统一标准,而且对剂量、等重纤维直径、耐久性、污染度等参数没有标定,其结果不能横向比较。

上述争议对矿物纤维安全性评价的结论有很大影响,往往导致相互矛盾的结论或不一致的结果。

#### 5 最新研究成果与进展

由笔者组成的合作研究组,在国家自然科学基金支持下,从矿物表面特征和体外实验相结合的角度进行了多年的研究,取得了如下成果和进展:在动物体内纤维上开展了纤维矿物表面介体的研究,提出了表面介体并初步验证了它的存在。①首次从矿物表面官能团、表面综合性状来探讨天然纤维材料的表面化学活性——生物活性——生物持久性——生物毒性——环境安全性,寻求工业矿物、环境医学、材料价值的联合评估,初步建立了矿物粉尘安全评估指标体系和矿物环境分类体系;②首次从矿物界面体系、生物膜体系建立新的界/膜体系来研究矿物产生生物毒性的过程和所依存的条件,认为表面介体是界/膜体系的中间产物;③首次开展了矿物粉尘在Gamble溶液中的行为和血清与生物大分子中的行为及在人体有机酸、氨基酸、维生素以及动物体内的行为的研究,对生物大分子静电配合物和阳离子配合物形成带电粉尘及其出溶阳离子的行为,粉尘及其衍生物与体液、细胞膜、胞内物质作用方式与细胞代谢有重要意义,也为粉尘毒性的可改造性以及工业矿物纤维的安全处

理提供了有效的途径;对阐明氨基酸/蛋白质/膜功能与结构以及含有外露蛋白质的其他机体单元的粉尘溶解、反应、配合与破坏,粉尘中的硅成分在体内的残留、溶解、运移方式,硅肺的治疗和康复及在植物体内的硅循环和代谢,粉尘选择性吸附脂类-醇类物质、红细胞及其残片,解释粉尘与体内物质交换、与细胞相互作用过程以及矿物的杀菌、治病过程有重要的指导作用。

### 参 考 文 献

- 1 曾荣树,雷加锦.环境科学新的生长点——环境矿物学.见:孙枢主编《地质环境系统研究》.北京:海洋出版社,1998,39~46.
- 2 Guthrie G D, Mossman B T. Health effects of Mineral dusts. *Reviews in Mineralogy*, 28, Mineralogical Society of America, 1993, 185~225.
- 3 Santaren J, Alvaraz A. Assessment of the health effects of mineral dusts. *Industrial Minerals*, 1994, 319: 101~119.
- 4 李国武,董发勤,庄稼,等.纤维矿物生物活性研究新进展.四川地质学报,1998,18(1):48~52.
- 5 杨美玉,许贵华,等.四种石棉纤维对大鼠肺脏的作用.工业卫生与职业病,1992,18(5):268~271.
- 6 刘京跃.矿物纤维致突变及致癌的细胞学和分子生物学研究进展.国外医学(卫生学分册),1991,(3):129~133.
- 7 郭晓芳.肺泡巨噬细胞体外培养及其在环境医学方面的应用.医学研究通讯,1986,(5):133~137.
- 8 陈亚萍.对石棉致肺纤维化作用的细胞生物学研究.国外医学(卫生学分册),1990,(1):1~4.
- 9 王福深.矿物粉尘所致生物学危害作用的实验室研究进展.国外医学(卫生学分册),1989,16(6):332~335.
- 10 吴卫东.沸石粉尘体外细胞毒性研究.职业医学,1992,(2):76~77.
- 11 刘京跃.硅灰石对金仓鼠胚胎细胞转化作用的研究.中国医学科学院学报,1993,(2):132~136.
- 12 郭纯刚,刘世杰,尹宏.纤维水镁石与经铝剂处理的温石棉对巨噬细胞毒性比较.中华预防医学杂志,1995,29(4):219~221.
- 13 Elme P C. Fibrous mineral and health. *S. Geol. Soc. London*, 1980, 137: 525~535.
- 14 Anton O. A reasonable method on health of minerals. *Industrial Minerals*, 1989, 266: 91~93.
- 15 Murpay E J, Robert F. Aluminum silicate toxicity in cell culture. *Neroscience(Oxford)*, 1993, 5(2): 597~605.
- 16 董发勤,万朴,宋功保,等.矿物纤维粉尘的表面特性及对生物活性的影响.地质科技情报,1997,16(3):77~81.

## New Advances in the Study of Environmental Mineralogy and Environmental Medicine of the Fibrous Mineral Dusts

Dong Faqin<sup>1</sup>, Wan Pu<sup>1</sup>, Peng Tongjiang<sup>1</sup>, Wu Fengchun<sup>2</sup>, Zhuang Jia<sup>1</sup>,  
Feng Qiming<sup>1</sup>, Song Gongbao<sup>1</sup>, Li Guowu<sup>1</sup>, Deng Jianjun<sup>2</sup>, Zhao Shiquan<sup>2</sup>

(1 Southwest Institute of Technology, Mianyang 621000;

(2 The Fourth People's Hospital of Mianyang City, Mianyang 621000)

**Key words:** mineral fiber; surface feature; biological activity; biological/mineral surface physico\_chemical processes

### Abstract

This paper reviews the fruitful results and main shortcomings in the study of the environmental safety of fibrous mineral dusts, and proposes that attention should be paid not only to

(下转第211页)(to be continued on p.211)

www.yskw.ac.cn

(上接第 198 页)(Continued from p. 198)

the requirements of characteristic divergences in fiber dose, length and fineness but also to the impacts of the method of sample preparation, sample locality, origin, composition etc. Emphasis is put on the effects of the broken bonds of fiber, active free radicals, activity center, fiber charge, catalysis, oxidization\_reduction, "surface media" etc. The authors explain the importance of revealing the disease\_causing mechanism of fiber dusts from the surface activity and mineral\_bio\_chemical processes, i. e. discuss the surface chemical activity\_biological activity\_biological toxicity\_bio\_resistibility environmental safety of natural fiber material from the surface groups and total features of minerals, and seek to assess an attribute of mineral application from a combination of industrial minerals, environmental medicine and material value. Finally, the authors suggest that consensus should be reached on the definition of fibers, sample surface and test method, and that the types of asbestos minerals should be strictly distinguished.