

### 第三节 关于致癌物质卫生标准

由于癌症病因学上的许多基本问题的复杂性和困难性,在世界范围内关于是否需要制订致癌物质卫生标准(最大容许浓度)问题,意见不一。有的学者认为,一个体细胞受到一种化学物质的诱变作用,可以成为一个癌细胞,这个癌细胞经过复制,最后会发展成癌,因此不存在剂量-效应关系和阈值,因此不应该制订其卫生标准,而应将它们从环境中完全除掉。另一些学者则从分子生物学的观点出发,认为细胞DNA具有修复能力,机体对肿瘤的发生发展亦具有免疫抑制能力;只有当其量超过某一个水平时,才发展成为癌,存在一个阈值,故主张制订致癌物最高容许浓度。而且致癌物质最高容许浓度乃是工程技术措施的具体目标,如果不规定其卫生标准,实际上等于容许致癌物质在环境中的任何浓度都可以存在。近20年来,人们所进行的卫生学研究表明,致癌物质的“零”水平,特别是对于象由于工艺过程发生的多环芳烃化合物来说是不现实的。直到近来,对待制订致癌物质卫生标准的观点逐渐发生了转变,现在不是争论应不应该制订标准的问题,而是要探讨通过什么途径去制订卫生标准。

前苏联是世界上第一个制订苯并(a)芘(B(a)P)最高容许浓度的国家。  
Я н в п л е в а。通过大鼠致癌试验,得出B(a)P致肺癌的阈剂量为0.1mg,最大无作用阈值为0.02mg,据此算出大气中B(a)P的最高容许浓度为 $0.1\mu\text{g}/100\text{m}^3$ 。从理论上讲,这个浓度将在一个人结束预期的正常寿命之后开始产生效应(患癌),因此是安全的。

前苏联从卫生学基本原则出发,必须对化学物质制订无害标准。他们推荐的环境致癌物质的最高容许浓度是作用于人类终生,但又不引起肿瘤反应的浓度。他们制订致癌物质卫生标准的基本程序是先将肿瘤实验条件下的剂量效应定量关系模型化,然后,再将所得结果对人进行有条件的“换算”。其方法如下:

(1) 在动物终生观察的条件下,被试致癌物质各种剂量的范围,从最适剂量到最小作用剂量和最大作用剂量。

(2) 建立致癌物质剂量、致癌效应以及效应出现时间关系和数学模型。

(3) 预测小量致癌物质的可能危险性和根据致癌物质剂量和效应出现时间的关系评价致癌危险。

(4) 把动物的致癌物质允许剂量用外推法换算成人类的剂量,然后将它算成在相应环境要素中的最高容许浓度。

关于诱发癌瘤的实验方法,可按实验肿瘤的一般要求进行。但是肿瘤实验中动物的选择、被试致癌物质的投入途径和致癌物质的蓄积等问题是诱发实验肿瘤的关键,应予以重点考虑:

### (1) 肿瘤实验动物的选择

应根据任务决定动物品种的选择,例如,在制订空气致癌性污染物的标准时,污染物主要是具有局部作用的物质,最好选择能在呼吸器官复制出肿瘤的动物。根据前苏联学者资料认为大鼠是合适的动物;而 Saffiotti 等(1968)认为叙利亚金黄色地鼠适合这方面要求;Nettsheim 等(1974)认为小鼠也可获得气管原发性肺癌。尹先仁等,用 KM 小鼠和 Wistar 大鼠诱发出实验性肺癌。在评价水和食品因素的作用时,利用大鼠和小鼠可诱发胃肠道肿瘤。研究芳香胺类致癌物质时,选用狗是合适的动物。另外,实验中还必须区别动物的不同肿瘤自发水平。总之,对于肿瘤实验动物的选择,主要是在一定的染毒条件下,根据致癌物质在人与动物体内代谢过程上的相似程度而定。

### (2) 被试致癌物的投入途径

在进行环境污染物致癌性的实验研究时,重要之点是要使实验条件接近自然状况,首先要遵从致癌物质进入机体途径上的同一性。虽然各种类型和不同定位的恶性肿瘤都属于同一病理过程,但每种独立疾病的形态都有自己的特点。此外,各器官和组织对致癌物质的作用的反应是不相同的。致癌物质侵入途径决定着肿瘤效应的特点。例如小鼠皮肤对致癌性碳氢化合物有高度易感性,但其癌症模型还不能用来评价大气污染。

另外一个问题是实验模型和人类肿瘤的同源性问题。正如 Ша́ а л 所指出的,今天,没有一个器官和组织,通过各种办法而不能引起肿瘤的,但不是所有的肿瘤都和人类的肿瘤相似,而且不是都能充当实验模型来加以利用。

此外,许多研究还指出,肿瘤的形态和定位不仅和实验动物种系、致癌物质在体内转变机制有关,在很大程度上还取决于致癌物质投入剂量、方式、条件、器官和组织与致癌物质的接触时间。

### (3) 致癌物质的蓄积在诱发肿瘤上的作用

能促使致癌物质侵入机体、蓄积和排泄的各种因素,对于被试剂量的致癌物质实现其致癌效应上具有重要的意义。这些因素包括:

a. 能破坏气管上皮防卫和排泄机能的大气非致癌物质的污染(粉尘、树脂性物质和各种化学物质);

b. 能促进致癌物质溶解和侵入机体、组织和各种化学物质;

c. 具有吸附致癌物质能力的物质(多种形态的粉尘和烟尘); 吸附物的分散度对于蓄积作用有特殊意义;

d. 能造成组织和细胞的早期改变,能使反复侵入体内的致癌物质在体内长期滞留的因素。

直至不久前,人们企图在动物上复制出和人肺癌相同的实验肺癌的试验未成功。经过反复研究发现,墨汁、烟尘(П ъ д л е в, 1961; Ш а ъ а л, 1962)、氧化铁粒尘(Saffiotle, 1973)、炭粒、氧化铝粒(Henry, Kaufman, 1973)以及大气气溶胶(Pott, 1973)等都能促使 B(a)P 在肺内蓄积,从而诱发出实验性肺癌。

在制订致癌物质卫生标准时,对遭受致癌物质不同程度污染的区域,采用流行病学调查的方法应当予以充分注意。致癌物质,做为一种因素,其作用的结果是导致恶性肿瘤患病率增高,在评价这种作用时必须阐明致癌物质在环境空间和时间上的分布特点,这在计算致癌物质对各居民健康的总影响甚为重要。我国在制订大气中B(a)P卫生标准时,就是采用流行病学调查方法,并提出我国大气中苯并(a)芘的卫生标准为  $0.5 \mu\text{g} / 100\text{m}^3$  的建议值。

近来,在开展化学物质危险度评价中,将化学物质分为具有零阈(亦称无阈)或非零阈(亦称有阈)的两大类:即 a. 致癌物质都有遗传毒性,并有零阈剂量-反应关系。b. 致突变物具有零阈剂量-反应关系。c. 发育毒物具有非零阈的剂量-反应关系。d. 器官/组织毒物具有非零阈的剂量-反应关系。当前科学界一致的意见认为所有致癌物质都有遗传毒性,都对基因有毒作用,并具有零阈(无阈)剂量-反应关系。因此,必须用危险度分析方法来确定这些化学物质在空气、水及食物中的可接受浓度。