

# 金属粉尘致肺纤维化的研究

赵金铎<sup>1</sup> 邹昌洪<sup>2</sup> 邹世渠<sup>3</sup> 杨美玉<sup>1</sup>

我国矿源丰富、从事各种金属及其氧化物开采、生产、使用的接尘工人为数众多。长期以来对金属粉尘的生物学作用，特别是致肺纤维化作用是争论的难点，有必要进行系统研究，提供阐明这一问题的论据，以便为确定我国职业病名单及制定相应的卫生标准和诊断标准等卫生立法服务。

## 一、现场劳动卫生和流行病学调查

3个分课题组，分别对具有代表性的工厂进行了现场劳动卫生学调查和人群流行病学调查。内容包括环境空气中粉尘浓度、分散度及游离 SiO<sub>2</sub> 含量及体检、X线胸片检查和肺功能测定等，诊断了尘肺患者，估算了发病率、发病工龄。

氧化铝共观察3个工厂，粉尘浓度在4.6~182.6 mg/m<sup>3</sup>，分散度<5μ占75~98%，游离 SiO<sub>2</sub>占0.3~0.6%；氧化铁共观察2个工厂，粉尘浓度215~1558 mg/m<sup>3</sup>，分散度<5μ者占39.4%，游离SiO<sub>2</sub>除个别较高外（铁锈尘3.0%），其他各工种均未测出；硬质合金共观察3个工厂，粉尘浓度3.3~39 mg/m<sup>3</sup>，分散度<5μ者占70~86%，游离 SiO<sub>2</sub>占1.2~19.7%

尘肺患者检出情况：氧化铝接尘者1423人，调查1327人，患者51人，患病率3.84%，发病工龄平均26.4年（11~36.1年）；氧化铁调查880人中，患病人数39人，患病率4.84%，发病工龄平均17.3年（7~28年）；硬质合金接尘者调查1629人，检查1544人，患病人数8人，患病率0.64%，发病工龄平均25.6年（23.5~29年）。

## 二、三种金属粉尘成份和特性研究

1. 氧化铝 四种生产用氧化铝（铝氧粉、白刚玉、铝矾土、棕刚玉）其 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 含量均在91%以上，游离 SiO<sub>2</sub> 含量在0.6~1.37%之间。

晶型及理化特性分析，铝氧粉以γ型 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 为主（70%），比表面积较大（<35 m<sup>2</sup>/g），化学性质不稳定，其它三种氧化铝均以α型 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 为主（68~98%），比表面积较小（<10 m<sup>2</sup>/g），稳定性好。

扫描电镜下，各种氧化铝均呈颗粒状，γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 表面呈“雾状”，密度不均；α-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 密度较浓且均匀一致。

2. 氧化铁 含铁量，铁锈尘为24.9%，电焊烟尘为44.7%，此外含有少量的 Mn、Cr、Ni、Cd等。纯氧化铁尘含铁量为99.5%

扫描电镜下纯氧化铁为分枝的链状排列，电焊尘和铁锈尘为类圆形，常聚集呈团块状。

游离 SiO<sub>2</sub> 含量，铁锈尘为8%，纯氧化铁和电焊尘未测出。

晶体结构，纯氧化铁为 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，电焊烟尘中的铁为 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>（FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>），锰为 Mn<sub>1.5</sub>Cr<sub>1.5</sub>O<sub>4</sub>；铁锈尘中的铁为 FeOOH 及 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，Mn 为 NiMn<sub>2</sub>O<sub>4</sub>。

3. 硬质合金 以碳化钨(WC)为主要成分，粉尘中钨(W)含量随工种而异。原料配制为37.9%，压型为32.8%，研磨为8%，烧结为3.9%，检修为1.2%。钴含量压型最高3.3%，原料配制2.2%，检修1.3%，烧结0.6%，研磨0.4%。游离 SiO<sub>2</sub> 含量检修最高为19.7%，其它依次为研磨 4.6%，烧结 3.4%，压型 1.60%，原料配制 1.25%

## 三、临床表现

共检出尘肺患者98名，其中氧化铝尘肺51名（I：49名，I<sup>+</sup>：2名）；氧化铁尘肺39名（I：27名，II：12名），硬质合金尘肺8名均为I期（另有0<sup>+</sup>41名），几种尘肺发病工龄约在20年左右，病情较轻，进展缓慢。

临床症状主要为咳嗽、咯痰、气短、胸闷等。

X线特征：氧化铝、硬质合金粉尘所致尘肺主要表现为肺间质纤维化。胸片所见，以不规则小阴影（s/t）为主，间以类圆形小阴影，多分布在两侧中下肺区，密集度1~2级；氧化铁尘肺以类圆形小阴影（p）为主，少数病例为不规则小阴影（s），多分布在中下肺区，密集度较高1~3级，只有一例氧化铁尘肺出现斑片状影，未发现团块影。

肺功能测定：三种金属粉尘所致肺功能改变均以小气道功能受损害为主，接触硬质合金粉尘的工人，中央气道肺功能异常率较对照组明显增加，尘肺患者肺功能降低较接尘者明显。

其它检查：100名除锈工和24例铁尘肺病人（I期14人，II期10人）的肺磁图检查结果表明：随尘肺病进展，X线诊断期别增高，而肺磁场强度递增。（肺磁场强度：正常人9.95nt，0<sup>+</sup>11.33nt，I期17.63nt，II期26.12nt）。

1. 沈阳市劳动卫生职业病研究所
2. 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
3. 北京医科大学公共卫生学院

#### 四、动物实验研究

##### (一) 体内实验

采用气管内注入染尘和自然吸入染尘两种方法。染尘剂量四种氧化铝各分别为 100mg、50mg；氧化铁粉尘气管注入剂量为50、80、100mg/只，自然吸入浓度为 385.3~426.5mg/m<sup>3</sup>。各种硬质合金粉尘均为 50mg，气管注入。结果：

1. 氧化铝 染尘后各时期氧化铝组肺湿重、肺干重均较对照组增加，铝氧粉组尤为显著。不同时期各氧化铝组的肺胶原蛋白含量也普遍增加，同对照组比差异显著或非常显著。肺组织 I、Ⅲ型胶原比值，6个月时，对照组为4.9，铝氧粉组为9.2，其余各氧化铝组为7.0左右。肺功能测定各时期各实验组较同期对照组呈不同程度增加，每分通气量多数差异显著或非常显著。

病理形态学改变，四种氧化铝均能引起不同程度肺纤维化。支气管肺泡灌洗液 (BALF) 分析，铝氧粉、棕刚玉细胞总数明显增加，同时，LDH、白蛋白、总蛋白含量普遍增高。

2. 氧化铁 自然吸入组大鼠肺干重、脂类、肺胶原蛋白含量均明显高于对照组，病理检查肺内有大量铁尘沉着，并见胶原纤维轻度增生。

气管注入组染尘后各时期实验组肺干重及全肺胶原含量普遍较对照组增高。电镜下Ⅱ型细胞、巨噬细胞增生活跃，染尘6个月尘斑或肺间质可见成纤维细胞增多、活跃，有胶原纤维出现。光镜下染尘6个月尘灶出现少量网状纤维，9个月后可见尘灶边缘有少量增生的胶原纤维呈环状包绕。铁锈尘组和电焊烟尘组病变较纯氧化铁组明显。

3. 硬质合金 染尘各组动物肺组织均出现不同程度的纤维化病变，肺胶原含量普遍增加。按动物体重增长率、死亡率、肺重、血清铜蓝蛋白、全肺胶原蛋白含量等7项指标计分评价的相对危险度，以生理盐水组为1.0，WC为2.6，1033为3.68，3008为4.2，6409为4.36，SiO<sub>2</sub>为5.0。实验证明WC粉尘有致肺纤维化的作用。

##### (二) 体外实验

1. 氧化铝 1.5小时肺泡巨噬细胞存活率各氧化铝组均较对照组明显降低；培养液中LDH含量较对照组明显增加。在扫描电镜下各氧化铝组巨噬细胞呈多形态变化：胞膜广泛内凹，皱褶增宽增大，胞体光滑及泡状结构、缺损样变等。

2. 氧化铁 三种氧化铁粉尘均使溶血率增加，红细胞发生形态改变，并使大鼠肺泡巨噬细胞存活率

明显降低，其毒性作用仍以铁锈尘最明显，纯氧化铁尘较轻。

3. 硬质合金 用豚鼠肺泡巨噬细胞，加入硬质合金、钨、钴粉尘，并以生理盐水及 SiO<sub>2</sub> 尘作对照，观察细胞死亡率、LDH、ACP、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>、Ca<sup>++</sup> 等指标，以及粉尘对人胚肺成纤维细胞 3H-TdR掺入 DNA 等实验，观察结果，硬质合金粉尘均具有一定细胞毒性。

#### 五、尸检或肺活组织检查结果

本课题组收集了氧化铝作业工人的尸检一例，手术切除的肺叶一例；临床诊断为铁尘肺的氧化铁作业工人的尸检3例；硬质合金作业工人的尸检或活体肺组织目前尚未获得。

氧化铝、氧化铁尘肺的病理学特征均为尘斑型尘肺，病变沿小支气管及其肺泡群、小血管周围分布。尘性病灶(尘斑或结节)直径：氧化铝尘肺<1.5mm，氧化铁尘肺<1.0mm。粉尘纤维灶呈圆形、椭圆形或星芒状；由大量黑色或棕褐色粉尘、尘细胞、单核细胞和不等量的网状纤维或胶原纤维组成。除肺间质粉尘沉着和轻度纤维化外，并可见灶周肺气肿(小叶中心型)，正常肺组织受到破坏。X线衍射分析，氧化铝尘肺可检出  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及少量  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，SiO<sub>2</sub> 含量与非接尘者相近。氧化铁尘肺尘性病灶较小，扫描能谱、X射线衍射、肺组织原子吸收光谱分析证实铁尘肺病人肺 Fe、Mn 含量高于非接尘者10~100倍，而游离 SiO<sub>2</sub> 含量较矽肺、硅酸盐肺低10倍。

#### 六、结论

通过现场劳动卫生学、流行病学调查和临床、动物实验以及人体病理学的研究，对氧化铝、氧化铁及硬质合金粉尘的致肺纤维化作用给予了肯定的结论。

1. 致肺纤维化作用 氧化铝、氧化铁及硬质合金粉尘对呼吸系统有肯定的损害，并具有尘肺的临床特征。

2. 临床特征 除呼吸系统慢性损害的症状以外，其X线表现：氧化铝、硬质合金尘肺以不规则小阴影为主，氧化铁尘肺以类圆形小阴影为主。分布范围以两肺中下肺区首先受累，随病情发展，上肺区亦可发现改变，密集度早期多为1级，亦可达2级。进展缓慢，仅个别病例出现斑片状阴影(氧化铁尘肺Ⅱ<sup>+</sup>)，未见团块状影像，肺门或胸膜少受累及，可出现肺气肿征像，极少合并肺结核。发病工龄多在20年上下(氧化铝26.4年，氧化铁17.3年，硬质合金25.6年)。这些病例多为50年代从事粉尘作业工人，60年代后参加工作的工人发病较少。

3. 病理特征 氧化铝或氧化铁尘肺的病理特征为尘斑型尘肺, 尘灶较小, 直径小于 1~1.5mm, 病变常沿小支气管、伴随的血管周围及其支气管肺泡群分布。在这些纤维化病灶或结节中可有网状纤维和不等量胶原纤维增生。还可见肺间质纤维化及小叶中心型肺气肿。

4. 病因认定 肺组织原子吸收光谱、扫描能谱、X线衍射分析等均证明有病因粉尘元素或其氧化物 ( $Al_2O_3$ 、Al、Fe、Mn等) 存在, 并显著高于非接尘者 (如氧化铁高 10~100倍), 肺组织中游离  $SiO_2$  含量与非接尘者相近, 明显低于矽肺、矽酸盐肺患者。

研究证明不仅  $\gamma-Al_2O_3$  可致肺纤维化,  $\alpha-Al_2O_3$

(如棕刚玉) 也有轻度致纤维化作用; 氧化铁尘肺可能含粉尘中含有大量的氧化铁及其它金属元素 (Mn等) 的存在有关; 硬质合金粉尘的致纤维化作用是该粉尘中碳化钨、钴粉等的综合作用, 不能证明游离  $SiO_2$  在病因中的直接作用。这些论点均为国内外首次提出。

此外, 为控制各种尘肺的发病, 本研究分别提出了车间空气中上述三种粉尘的最高容许浓度的建议值。

本研究所提出的论点均为国内外首次报道。基于这项研究结果, 必将对金属尘肺的认识有所突破, 对今后有关金属粉尘的致纤维化作用的深入研究有所启示; 为制定我国职业病名单及制定相应的卫生标准和诊断标准等立法提供一定的科学依据, 具有一定的理论价值和实际意义。

## Etiological Study on Pneumoconioses due to Metallic Dusts

Zhao Jinduo, et al

Along with the development of modernized industries, the metallic dust and its oxide were used widely so that great attention should be paid to the biological effects and occupational hazards of the metallic dusts to the workers. The fibrogenic effects of metallic dusts remains a problem in dispute, an investigation to focus on the fibrogenic effects of aluminum oxides, ferrum oxide and hard metal dusts by industrial hygiene and epidemiological investigation, clinical examination, experimental studies and human histopathological observation were done in the recent 5 years.

The results and conclusions were as follows,

The biological effects of three metallic dusts (aluminum oxide, ferrum oxide, hard metal) were investigated.

Studies were done on industrial hygiene, epidemiological investigation and clinical examination, animal experiments and autopsy study, the results shown as follows,

Dust concentration and quartz content of the three metallic dust (aluminum oxide, ferrum oxide, hard metal) were 4.6~182.6, 215~1558

and 3.3~39mg/m<sup>3</sup>, and 0.3~0.6, 3.0 and 1.2~19.7% respectively; the prevalences were 3.84%, 4.84% and 0.64% separately; the latency time were 26.4, 17.3 and 25.6 years.

Clinical aspects:

Symptoms. In 98 patients with pneumoconioses (aluminum oxide, 51, ferrum oxide, 39, hard metal, 8), cough, expectoration, shortness of breathe and stuffiness sensation in the chest, usually developed. X-ray appearance, irregular small opacities in aluminum oxide and hard metal pneumoconioses and rounded small opacities in ferrum oxide pneumoconioses involving the middle and lower zones and then the upper zones, profusion 1~2 grade, without large shadow or pleural plaques in all cases, some of them showed emphysematous signs. None of the patients were complicated pneumoconioses.

Animal experiments in vivo 50, 80, 100 mg/rat intratracheally instillation, lung dry weight and collagen content in experimental groups were evidently higher than control group. Reticular and collagenic fibers were seen in the lung interstitial tissue; in vitro, survival rate of macrophages more reduced than

control group, LDH in incubation fluid and hemolytic rate were higher than control group.

Autopsy study: The human pathological study was done in 2 cases of aluminum oxide pneumoconiosis and 3 cases of ferrum oxide pneumoconiosis. The histopathological feature is dust macular type.

Etiological dust identified, aluminum oxide, Al, Fe, Mn and so on were identified in the lung tissue by Atomic absorption spectrophotometer, EDXA, X-ray diffraction, the metal dust in lung tissue of workers exposed to those metal dusts were higher than that of unexposed (for example, ferrum oxide increased 10~100 fold). The content of quartz dust was somewhat similar to that of unexposed workers and lower than that of patients with silicosis or silicatosis. Besides  $\gamma$ -aluminum oxide

dust has the fibrogenic effect, the  $\alpha$ -aluminum oxide dust (for example, brown corundum) also has mild fibrogenic effect in aluminium oxidized pneumoconiosis; ferrum oxide and Mn found in lung tissue of ferrum oxide pneumoconiosis, tungsten carbide takes effect in combination with cobalt in hard metal pneumoconiosis, the effect of quartz have not been proven in all cases.

The new notions about the fibrogenic effect of these three metallic dusts were the first report in the literature. It has to break through in the level of understanding of the metallic pneumoconioses and it will certainly enlighten deeply study on fibrogenic effect of metallic dusts, and could provide more useful information for setting up the hygienic standards and diagnostic criteria of pneumoconioses.

## 硅酸钠蒸气灼伤致死 1 例报告

大连化学工业公司医院 王怀善

硅酸钠属低毒类化合物, 呈弱碱性, 很少引起慢性中毒, 而引起肺泡性肺水肿、气胸、纵膈气肿及皮下气肿, 最后致死者更为罕见, 现报告 1 例。

患者, 男, 18岁, 住院号9609。1987年12月3日晚10时于工作中因意外事故, 硅酸钠蒸气大量逸出, 造成呼吸道、头面部、颈部、前胸、后背及四肢灼伤。16小时后转入我院。

体检: T<sub>35.5</sub>°C, 脉搏扪不清, 但股动脉可扪及微弱搏动, P140次/分, R34次/分, BP测不清。烦躁不安, 意识不清。中度呼吸困难。面部肿胀青紫。双鼻腔及口腔粘膜均有较重灼伤, 并有部分粘膜坏死、剥脱。颈前部及双腋下确诊有握雪感。头面部、颈部、前胸、后背及四肢均有Ⅱ°灼伤, 总面积29.1%。

听诊双肺底可闻及细小水泡音。心音不清。心电图示窦性心动过速, 136次/分。

实验室检查: 白细胞 $12.6 \times 10^9/L$ , 中性分叶0.83, 淋巴0.14, 单核0.03, 血色素120g/L, CO<sub>2</sub>结合力16.1mmol/L。

X线检查: 右肺中下野内中带可见密度很低类似于磨玻璃样的均匀、边缘模糊不清的大片状阴影。左肺外带可见气胸线, 肺组织被压缩约为10%。左肺中

上野亦可见密度低而均匀的大片状阴影。左肺底可见一11cm×4.7cm的肺大泡。双侧纵膈、颈部及两腋部均可见少量气体。肋骨无骨折等异常改变。

X线诊断: 1. 双肺肺泡性肺水肿; 2. 左气胸合并纵膈及皮下气肿; 3. 左肺肺大泡。

该患入院后, 立即进行吸氧, 抗休克等治疗, 但因病情笃重, 最后出现呼吸、循环衰竭而死亡。

讨论: 硅酸钠属低毒类化合物, 呈弱碱性。以往认为, 几乎不溶于水, 皮肤接触可发生皮炎。只有大量误服才能使消化道产生机械性损伤或轻度碱性灼伤。但后藤 稠等认为, 硅酸钠可溶于水, 有急性局部作用, 对皮肤和粘膜有刺激和腐蚀性作用。此例患者由于吸入了大量硅酸钠蒸气, 使呼吸道粘膜产生较广泛损伤, 出现肿胀和坏死, 造成呼吸困难和机体缺氧。缺氧可使毛细血管痉挛, 增加肺毛细血管压力, 从而导致血浆外渗, 出现肺泡性肺水肿。另外, 硅酸钠蒸气的毒性作用, 使之肺泡壁和肺毛细血管的通透性增加, 也是肺气肿形成的重要原因。

曾有报道, 氮气、氮氧化物中毒者, 有的出现气胸、纵膈气肿和皮下气肿。而硅酸钠蒸气吸入灼伤也可造成肺大泡、气胸、纵膈气肿及皮下气肿。