

## · 综 述 ·

## 石棉致癌机理的研究

华西医科大学公共卫生学院 (610041) 杨 青(综述) 刘学泽 詹承烈(审校)

## 1 概述

石棉纤维在人和动物体内可导致两种肿瘤: 间皮瘤和肺癌。接触石棉而引发肿瘤的机理仍在继续研究。石棉纤维可被炎细胞吞噬引起各种炎性介质的释放, 介导细胞的生长和分化; 石棉纤维可通过各种途径引发体内氧自由基反应增加, 脂质过氧化反应提高, 造成一系列病理生理改变; 石棉纤维可直接作用于靶细胞; 也可导致基因改变, 使癌基因激活和抗癌基因失活。石棉纤维与靶细胞的作用, 到肿瘤的发生存在多步致癌机理。

## 2 石棉固有特性对致癌的作用

石棉的固有特性可能影响它的致癌性, 包括纤维直径和长度, 纤维耐久性和纤维的表面特性<sup>[1]</sup>。Stanton 等报道长径 $>4\mu\text{m}$ , 直径 $<0.25\mu\text{m}$ 纤维的致间皮瘤能力远远大于短粗纤维<sup>[2]</sup>。纤维的耐久性也显示其重要性, 体外实验表明一些纤维溶解后, 其纤维的生物学作用降低<sup>[3]</sup>。温石棉因富含氧化镁, 在肺内易溶解, 因而自肺内消除比青石棉和铁石棉快。从肺内回收的石棉纤维也多为闪石类, 温石棉纤维很难找到。石棉纤维因品种不同而化学组成和粗细不一, 其直径依次为青石棉 $<$ 温石棉 $<$ 铁石棉 $<$ 直闪石, 其中以青石棉最细。直径愈小, 则沉积在肺内的量愈多, 对肺组织的穿透力也愈强, 故青石棉致纤维化和致癌作用最强。

## 3 活性氧自由基在石棉致癌过程中的作用

## 3.1 活性氧自由基的作用

氧自由基代谢是细胞需氧代谢途径的正常产物。这类具有生物活性的氧自由基的共同特点是含有孤立的不成对的电子, 其化学活性高, 能直接损伤靶细胞或激发其他途径导致肺的病理生理改变。

石棉作为一种硅酸盐纤维, 它的物理化学特性可诱发产生氧自由基。蛇纹石和闪石类石棉通过直接或间接作用引发氧的代谢。在无细胞体系, 各种石棉可催化 $\text{H}_2\text{O}_2$ 形成 $\text{OH}\cdot$ 和 $\text{O}_2\cdot^-$ 。 $\text{H}_2\text{O}_2$ 的 $\text{O}-\text{O}$ 键在加入一个电子时被打断, 产生无数 $\text{OH}\cdot$ 和 $\text{O}_2\cdot^-$ 。金属离子, 特别是铁离子是 $\text{H}_2\text{O}_2$ 中 $\text{O}-\text{O}$ 键最好电子来源, 通过Fenton反应, 产生大量 $\text{OH}\cdot$ <sup>[4]</sup>。

氧自由基产生的潜在途径之一为石棉纤维与中性粒细胞和巨噬细胞的作用。温石棉、青石棉可刺激肺泡

多形核白细胞 (PMN)、巨噬细胞释放大量的 $\text{O}_2\cdot^-$ , 而非纤维状的玻璃颗粒在相同浓度下反应较轻。这些吞噬细胞和石棉纤维的作用在肺和间皮上均可见到明显的病理改变。

## 3.2 氧自由基捕获剂的作用

石棉纤维可使上皮细胞 $\text{O}_2\cdot^-$ 生成增多, 而相同浓度的非纤维颗粒则不引起 $\text{O}_2\cdot^-$ 生成反应。与小于 $2\mu\text{m}$ 的短纤维相比,  $>10\mu\text{m}$ 的温石棉长纤维可引发大量 $\text{O}_2\cdot^-$ 产生。超氧化物歧化酶 (SOD)、甘露醇、二甲基硫脲等可抑制 $>10\mu\text{m}$ 的长纤维对细胞的毒作用, 而 $\leq 2\mu\text{m}$ 的温石棉短纤维或玻璃纤维引发的上皮细胞损伤不能被SOD等阻止。上皮细胞和巨噬细胞对长纤维不能成功地吞噬, 而产生氧自由基, 试图用以解释长纤维的致病能力<sup>[5]</sup>。吞噬细胞悬液中, 加入石棉纤维时, 染色体畸变增加, 加入SOD时可抑制石棉的毒作用<sup>[6]</sup>。应用去铁胺 (desferrioxamine) 也可改善青石棉作用于 $\text{C}_3\text{H}_10\text{T}_1/2$ 细胞引起DNA链断裂的毒作用。

## 3.3 脂质过氧化反应

生物膜脂质和膜蛋白是自由基攻击的靶子, 石棉能诱导巨噬细胞和微粒体产生脂质过氧化反应, 引发脂质过氧化物 (LPO) 含量增高, 其中温石棉最强、青石棉次之。这种LPO增高反应可被去铁胺抑制<sup>[7]</sup>。体外巨噬细胞暴露于青石棉, LPO的生成与青石棉存在剂量-反应关系。应用SOD等可防止青石棉引起的LPO增高。青石棉中的铁离子对DNA损伤起重要作用, 铁离子可催化脂质过氧化反应, 若体外细胞被预先加去铁胺时, 可改善青石棉引发的DNA链断裂<sup>[8]</sup>。

## 4 石棉与吸烟的联合作用

## 4.1 流行病学调查和动物实验

1968年Selikoff报道接触石棉又吸烟人群肺癌发生的危险度是既不吸烟又不接触石棉人群的92倍<sup>[9]</sup>。而接触石棉又吸烟人群肺癌发生的危险度是单纯接触石棉人群的11.8倍, 提示石棉与吸烟存在联合致癌作用。由于烟雾中化学成份有三千余种, 其中已明确的致癌物有苯并(a)芘、亚硝胺等。用温石棉和苯并(a)芘联合诱发金黄地鼠肺癌, 显示出联合致癌作用。用青石棉与苯并(a)芘联合气管染尘诱发大鼠肺癌实验结果表明, 联合染尘组肺癌发生率明显高于单纯青石棉

或苯并(a)芘组<sup>[10]</sup>。

#### 4.2 体外实验研究

用石棉与苯并(a)芘联合作用,结果表明叙利亚仓鼠胚胎(SHE)转化率明显增高,以青石棉+苯并(a)芘作用最强,提示青石棉+苯并(a)芘存在协同作用<sup>[11]</sup>。石棉催化苯并(a)芘的代谢中间体6-OH-B(a)p氧化形成6-O-B(a)p自由基,引起细胞毒作用和DNA改变,表明石棉和苯并(a)芘联合作用时有自由基参与。用荧光光谱分析石棉和石英对苯并(a)芘的吸附能力和运转致癌物进入人工膜的能力,所用石棉的表面积虽比石英的表面积小60倍,但石棉吸附苯并(a)芘的能力却远大于石英,且吸附在石棉上的苯并(a)芘转运进入人工膜的速度也远快于石英。由于石棉吸附和运转致癌物进入细胞的能力提高,可能存在联合致癌作用。

从噬菌体PM2分离DNA,暴露于香烟烟雾和石棉中,检测DNA链的断裂。DNA暴露于石棉和烟雾时,DNA链断裂率为 $78 \pm 12\%$ ,而单纯暴露于石棉或烟雾中,DNA断裂率分别为 $4.3 \pm 3.3\%$ , $9.8 \pm 7.0\%$ 。在烟雾和石棉联合作用于DNA时,用电子顺磁共振(EPR)检测到大量 $\text{OH}^{\cdot}$ ,而单纯石棉或烟雾作用于DNA时,检测不出 $\text{OH}^{\cdot}$ 。加 $\text{OH}^{\cdot}$ 捕获剂如二甲亚砜、甘露醇等,能降低DNA链断裂率, $\text{OH}^{\cdot}$ 含量也降低<sup>[12]</sup>。对人的末梢血淋巴细胞进行姐妹染色单体交换(SCE)试验,结果显示接触石棉工人或非石棉暴露但吸烟工人的本底SCE增高;接触石棉又吸烟工人的淋巴细胞体外暴露于苯并(a)芘,SCE诱发率明显高于单纯接触石棉工人的诱发率。

石棉和吸烟的联合作用在间皮瘤上未显示出。

#### 5 体外石棉诱导细胞转化

石棉在三个不同的模型系统中被证明能引发遗传物质的改变,这三个模型系统为大鼠间皮细胞、人间皮细胞和叙利亚仓鼠胚胎(SHE)细胞。所有这些系统均用双倍体正常细胞作为靶细胞,而不是其他转化模型中建立的非整倍体细胞系。在非整倍体细胞系中,石棉基本上不起作用。

石棉在体外可引发大鼠间皮细胞发生转化和染色体改变,并可出现锚着非依赖性增加和细胞恶变。人间皮细胞对石棉的毒作用敏感性比正常人支气管上皮细胞或成纤维细胞分别高10倍和100倍。间皮细胞与石棉培养,导致特定染色体的缺失而出现非整倍体<sup>[13]</sup>。

石棉诱发SHE细胞形态学转化与其他致癌物引发的细胞转化没有区别。细胞转化率与石棉剂量存在

线性关系。平均长度为 $9.5\mu\text{m}$ 的玻璃纤维与相同长度的青石棉作用一样。将玻璃纤维的长度研磨到 $2.2\mu\text{m}$ 时,其转化能力降低10到20倍,而长度降至 $<1\mu\text{m}$ 时则无转化能力,表明纤维长度与细胞转化有关<sup>[14]</sup>。

将石棉暴露于SHE细胞,提取正常或恶性转化细胞中DNA,转染NIH3T3细胞。恶性转化细胞DNA诱发转化灶形成率是正常SHE细胞的15倍。将恶性转化的细胞DNA再次注入NIH3T3细胞时,转化灶较第一次转化时高50倍<sup>[15]</sup>。

#### 6 石棉的遗传毒作用和间皮瘤细胞的遗传学改变

##### 6.1 石棉的遗传毒作用

在诱导细胞转化时,石棉纤维导致染色体畸变,且与细胞转化活性相关。染色体数目改变包括非整倍体和多倍体。染色体结构也可发生改变,非整倍体出现于染色体明显改变之时<sup>[16]</sup>。石棉诱发非整倍体出现的可能机制是个别染色体的缺失或获得。超微结构分析,大鼠间皮细胞系与石棉培养时,可见石棉纤维与有丝分裂中期染色体的相互作用。推测石棉纤维与染色体或纺锤体结构蛋白的物理作用,导致有丝分裂时染色体的错误分裂,出现非整倍体。人和大鼠恶性间皮瘤中出现大量非整倍体,表明在体内、体外,石棉均可导致细胞非整倍体产生<sup>[17]</sup>。

##### 6.2 间皮瘤中细胞的遗传学改变

对人间皮瘤核型分析显示多发的染色体改变。在1,2,3,5,6,11,17和22号染色体发生了数量或结构的改变<sup>[18]</sup>。在人间皮瘤细胞中1号染色体的缺失或重排多有报道,染色体畸变率 $>60\%$ 。一个重要的细胞衰老基因位于人1号染色体上,在细胞永生上该基因的改变起着重要的作用,可能在肿瘤的表现型发生和进展中起关键作用<sup>[18]</sup>。

#### 7 与石棉有关的癌基因活化和抗癌基因的改变

##### 7.1 癌基因活化

在致癌物作用下,细胞的恶变过程至少有三个遗传学的变化:诱导形成永生性,癌基因的活化,抗癌基因的失活。恶性转化的多步过程是基于发现两个癌基因(ras和myc)与小鼠细胞恶性转化有关。推测这两个癌基因分别影响其永生性和恶性转化。对石棉诱发的叙利亚仓鼠肿瘤细胞分析,约50%的肿瘤衍生细胞系含有H-ras癌基因活化,而非癌变的永生性细胞系则无H-ras癌基因活化。ras基因由于发生点突变而活化,使永生性的癌前病变细胞进入癌变状态<sup>[19]</sup>。将含有活化的C-Ha-ras癌基因的质粒转染正常人间皮细胞系细胞,然后将转染细胞注入裸鼠体内诱发出肿瘤,

而未经 ras 癌基因质粒转染的细胞系,并不引起裸鼠发生肿瘤<sup>[20]</sup>,提示在恶性转化中,活化的癌基因起重要作用。

### 7.2 抗癌基因的改变

在 ras 和 myc 癌基因活化的同时,资料表明抗癌基因也参与了恶性转化过程。抗癌基因又称抑癌基因,是正常的细胞基因,在体内抑制肿瘤细胞的增生。在肿瘤细胞内可发现该基因丢失或失活。石棉诱发 SHE 细胞永生时,在早代仍保留抗癌基因的功能,在晚代一些细胞失去这种功能。用活化 H-ras 癌基因转染失去抗癌基因功能的亚克隆时,亚克隆对恶变转化的敏感性提高 1 000 倍<sup>[21]</sup>。支持抗癌基因缺失在肿瘤发生中作用的理论。

综上所述,石棉的致癌是一个多步致癌机理。石棉在体内通过各种途径引发生活性氧自由基反应增强,脂质过氧化增加,抗氧化能力降低;石棉可直接与染色体作用,导致染色体数量和结构改变;使癌基因激活,抗癌基因失活等多步致癌机理。

### 8 参考文献

- 1 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 14, Asbestos. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1977.
- 2 Stanton MF, et al. J Natl Canc Inst 1970, 48 : 797-821.
- 3 Jaurand MC. IARC Sci Publ 1989, 90 : 54-73.
- 4 Mossman BT, et al. Mechanisms of toxic injury by asbestos fibers; Role of oxygen free radicals. In: In Vitro Effects of Mineral Dusts. Third International Workshop, NATO ASI Series Vol. G3 (Beck EG et al eds), Springer-Verlag, Berlin, 1985. pp. 66-74.
- 5 Mossman BT, et al. IARC Sci Publ 1989, 90 : 81-92.

- 6 Durnev AD, et al. Eksp Onkol 1990, 12 (2) : 21-24.
- 7 Weitzman SA, et al. Biochem J 1985, 225 : 259-262.
- 8 Turver DJ, et al. Br J Canar 1987, 56 : 133-136.
- 9 Selikoff IJ, et al. Asbestos exposure, smoking, and neoplasia JAMA 1968, 204 : 106-110.
- 10 罗素琼,等. 华西医科大学学报, 1995, 26 : 11
- 11 Dipaolo JA, et al. Pharmacolgy 1983, 27 : 65-73.
- 12 Jackson JH, et al. J Clin Invest 1987, 84 (4) : 1090-1095.
- 13 Lechner JF, et al. Asbestos-associated chromosomal changes in human mesothelial cells. In: In Vitro Effects of Mineral Dusts. Third International Workshop, NATO ASI Series, Vol. G3 (EG Beck, and et al eds), Springer-verlag, Berlin. 1985, pp. 197-202.
- 14 Hesterberg TW, et al. Cancer Res 1984, 44 : 2170-2180.
- 15 Gilmer TM, et al. Mol Carcinog 1988, 1 (3) : 180-188.
- 16 Oshimura M, et al. Cancer Res. 1984, 44 : 5017-5022.
- 17 Wang NS, et al. Am J Pathol 1987, 126 : 343-349.
- 18 Gibas Z, et al. Cancer Genet Cytogenet 1986, 20 : 191-201.
- 19 Barrett JC, et al. Cellular and molecular mechanisms of multistep carcinogenesis in cell culture models. In: Mechanisms of Environmental Carcinogenesis; Multistep Models of Carcino-genesis. Vol. 2, JC Barrett Ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1987, pp. 73-116.
- 20 Reddel RR, et al. J Natl Cancer Inst 1989, 81 (12) : 945-948.
- 21 Koi M, et al. Loss of tumor-suppression function during chemically induced neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells. 1986, 83 : 5992-5996.

(收稿: 1995-04-29 修回: 1995-10-31)

(上接第 111 页)

1992 年南充地区职业病漏报情况

病名	应报数	实报数	漏报数	漏报原因
矽肺	72	72	0	
煤工尘肺	14	14	0	
慢性苯中毒	2	2	0	
氨中毒	1	1	0	
CO 中毒	2	1	1	厂矿未报
氯气中毒	1	0	1	县医院未报
接触性皮炎	2	0	2	医院、厂矿均未报
中暑	1	0	1	厂矿医院未报
合计	95	90	5	

### 3 讨论

准确的职业病报告资料是及时掌握劳动卫生监督监测和职业病发病情况,制定防治对策的依据。本次调

查结果我区职业病总漏报率 5.26%,与省外如贵州省(9.5%)、省内如重庆市(44.1%)、自贡市(43.0%)、德阳市(49.5%)相比较低,这与我区职业病多为慢性,且诊断组有专人负责不易漏报有关。而急性职业病和尘肺死亡病例漏报率高,主要是基层法定报告人未报。其原因有:职报宣传不够,最初接诊的医疗机构从领导到医生及疾病统计人员均不知国家有职报规定及内容程序;厂矿卫生机构职报制度不健全,人员变动频繁致业务不熟,个别责任心不强;企业怕影响安全评比或升级,隐瞒不报或报轻不报重;职报经费紧缺,表卡未解决等。建议针对上述原因切实采取有效措施,提高职报工作质量。

(收稿: 1995-03-13 修回: 1995-05-04)