·综 述·

二氧化硅致癌作用研究进展

彭娟娟, 周泽深

(上海市肺科医院, 上海市职业病医院, 上海 200433)

摘要: 石英粉尘是一种危害较为严重的粉尘, 可导致肺组织损伤和纤维化。石英近年被 IARC 宣布由动物致癌物升级为人类致癌物, 同时指出尚需人类 DNA 水平的直接证据。本文将从动物实验、人群流行病学调查及可能的致癌机制几个方面对石英致癌作用的研究进展作一综述。

关键词: 二氧化硅; 癌症; 致癌机制

中图分类号: O613. 72 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2002)03-0158-03

Review on carcinogenicity of silicon dioxide

PENG Juan-juan, ZHOU Ze-shen

(*Shanghai Pneumonology Hospital, Shanghai Occupational Diseases Hospital, Shanghai, 200433, China*)

Abstract: Quartz is a harmful dust which can induce lung injuries and fibrosis. Recently it was proclaimed by IARC as a human carcinogen (from group 2 to group 1). But more direct evidences on DNA level of human beings are still required. The authors will make a review on the carcinogenicity of quartz from the researches of animal experiments, epidemiological surveys and possible carcinogenic mechanisms.

Key words: Silicon dioxide; Cancer; Carcinogenic mechanisms

二氧化硅与肺癌关系的研究由来以久, 1934 年 Dible 博士首先提出石英致癌的假说。1984 年在第一届国际石英、矽肺、肺癌学术会议上, 与会者激烈讨论了石英致癌性的问题。1986 年 Goldsmith 等出版了《二氧化硅、矽肺与癌症》一书, 列举了实验室和流行病学调查资料, 说明二氧化硅可能与肺癌有一定的联系。1986 年世界卫生组织的国际癌症研究机构 (International Agency For Research on Cancer, IARC) 的一个工作组在里昂开会, 总结并发表了有关这一主题的研究结果, 并最终评价有足够的证据证明石英为动物致癌物, 为人类可疑致癌物。1993 年 10 月, 第二届国际石英、矽肺、肺癌学术会议在旧金山召开, 大多数学者认为, 已有充分的证据证明石英为人类致癌物。会后, IARC 组成了专题工作组, 对石英人类的致癌性进行了全面的论证和评价。1996 年宣布有充分证据证明石英为人类致癌物[1]。二氧化硅致癌性及其致癌机制一直成为重要研究内容, 本文就这一国内外研究热点作一述评。

1 动物实验研究

具有代表性的动物二氧化硅致癌实验是多项大鼠吸入或气管内注入不同剂量石英粉尘后导致大鼠肺癌发生率显著升高, 胸膜或腹腔内注入石英粉尘后出现了恶性淋巴瘤。Muhle[2,3] 分别在 1989 年及 1995 年每天 6 小时, 每周 5 天, 连续 2 年给大鼠吸入低剂量 1 mg/m^3 SiO_2, 结果 100 只大鼠中有 18~19 只发生良、恶性肿瘤, 病理学检查以腺癌为主。而未处理组及二氧化钛对照处理组只有 2 例。作者认为该实验说明二氧化硅对动物有致癌性。实验动物种属间存有差异, SiO_2 对仓鼠及小鼠炎性反应和致癌性弱于大鼠, 在大鼠中, 石英粉尘诱发的由 II 型肺泡细胞起源的腺癌的比例很高, 癌变往往分布在矽结节周围, 但在小鼠和仓鼠中几乎不能发现上述病理改变。很多体内体外动物实验证明二氧化硅具有遗传毒性, 能与 DNA 和染色体发生直接或间接的相互作用, 从而引起遗传物质的改变或损伤。Price Jones[4] 等用中国仓鼠肺成纤维 V79 细胞作实验, 观察到石英可以使 V79 细胞的微核形成, 且与 SiO_2 呈剂量依赖性, 另外还有染色体畸变和非整倍体出现。细胞暴露于硅酸后用碱性解链试验曾检出 DNA 链的断裂。大鼠气管内注入 SiO_2 粉尘 1~5 d 后, 肺组织中遗传损伤重要标志物 8-OH-dG 水平显著增加 2.24~2.86 倍[5]。Pairon[6] 等用石英和磷石英对人单核细胞和淋巴细胞进行处理, 观察其姐妹染色单体交换 (SCE) 情况, 当分别用 100 μg/ml 浓度石英和磷石英处理混合培养的单核细胞和淋巴细胞时, 结果显示, SCE 明显增高, 但对单独培养的淋巴细胞进行处理未见 SCE 明显增高。这可能是人类细胞中染色体损害的发生及程度依赖细胞类型, 人淋巴细胞不能吞噬粉尘颗粒, 所以其结果是阴性的。在细胞转化方面, Hesterberg、翁炯满都发现[7,8] SiO_2 能使仓鼠胚胎细胞 (SHE) 和 BALB/C-3T3 细胞转化率明显增高。

2 对人类致癌作用的流行病学调查

近年来流行病学研究的结果显示石英粉尘作业工人的消化系统肿瘤、皮肤癌、淋巴系统癌症发病率都有不同程度的变化。我国已有报告表明, 接触石英导致唾液腺癌、食道癌发病率上升。有关石英与肺癌的关联的研究有如下报道: Finkelstein MM[9] 等对有关已报道的文献综述计算机处理分析

收稿日期: 2001-11-05; 修回日期: 2002-01-08

作者简介: 彭娟娟 (1966-), 女, 副主任医师, 主要从事职业卫生和尘肺临床研究。

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

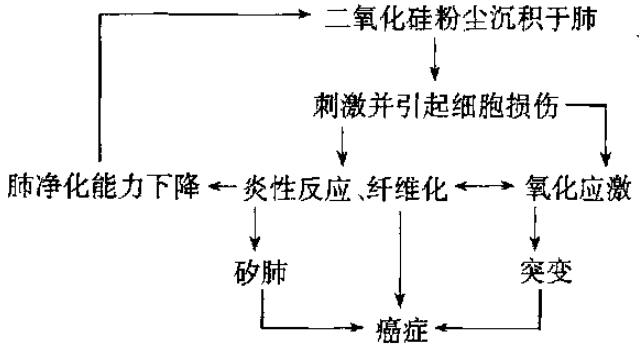
后得出结论：一生暴露在OSHA标准0.1 mg/m^3，其患肺癌的风险可能要增加30%或更高。Cherry NM[10]在一项5 115名1916～1945年出生接尘工人的队列研究中发现肺癌的标化死亡比（SMR）显著升高。IARC为探明矽尘、矽肺与肺癌的关系和发病的规律，曾与多个国家联合进行了大样本职业流行病学研究。不少研究报告[11]支持二氧化硅、矽肺与肺癌的相关性，而煤尘或铝尘的人类致癌性证据不足，并且煤尘、铝尘有减少二氧化硅毒性的可能性。Costello等[12]通过对美国1940～1980年间3 246名碎石工人的死亡调查，20年以上工龄花岗岩碎石工肺癌SMR为3.35；95%CI为1.34～6.90，其结果符合以往认为二氧化硅是肺癌患病的一个危险因素的假设。但流行病调查中由于存在样本量小，观察时间短，接触粉尘成分性质不一，被调查者的种族、生活方式（如吸烟），接触组对照组非研究因素未配对以及个体易感性等因素所造成的混杂与偏倚，也存有不一致的结论。Ulm KA[13]在对1 042名从事采矿、制陶工业工人（矽肺患者除外）病例对照研究后发现，肺癌的发生与接触石英没有关联。Miller[14]的一项对英国煤矿工的调查也没得出二氧化硅与肺癌有意义的关联。但他研究的这一职业人群虽然接触二氧化硅较高，同时也混合了高浓度煤尘和其他矿尘，使得二氧化硅含量在总的呼吸性粉尘中低于10%，从而可能削弱了某种关联。值得注意的是许多以矽肺患者为调查对象的流行病学研究易得到一致意见。芬兰961名1935～1975年诊断的矽肺患者中肺癌危险比为3.12（99%CI：2.30，4.14），其中采矿工人为4.36（99%CI：2.46，6.70）[15]。瑞典登记的712例矽肺患者中采矿和隧道工人的SMR为5.38（$P<0.01$）[16]。较为典型是董德甫[17]等对1962年以前参加工作接触二氧化硅至1985年的6 266名粘土工人的调查发现工人肺癌相对危险度为1.49（$P<0.01$），而矽肺病人不吸烟与吸烟组肺癌相对危险度均增高（2.13～2.34），且随着矽肺的期别上升而增加。IARC通过对相对严格的流行病学调查资料进行的综合，证明石英吸入引起的肺癌发病率上升不能被吸烟等因素所解释。

我国学者刘秉慈[18,19]等用PCR-SSCP、PCR-RFLP方法及DNA测序分析对36例矽尘相关肺癌组织石蜡包埋物中提取的DNA进行研究发现，p53基因的第8外显子突变率高达43.8%，而在非职业性肺癌中，第8外显子的突变率介于17.5%～23.5%。k-ras基因的研究结果更具明显特征。石英肺癌的k-ras突变未见一例发生于普通肺癌突变热点区第12密码子上，相反发现多处非热点突变，突变类型以G→C突变为主，而不是普通肺癌的G→T突变。基因突变谱的不同，提示矽尘可能有特异的致癌机制。从某一侧面为石英的人类致癌性提供了人类DNA水平的直接证据。

3 石英致癌的可能机制

3.1 氧化应激在二氧化硅毒性和致癌中的作用

体内活性氧系统（Reactive oxygen species，ROS）包括有正常生物化学反应产生的自由基、过氧化物和单线态氧等活性氧类及消除这些活性氧细胞抗氧化防卫体系组成。外源性或内源性因素引起ROS产生增强或抗氧化能力减弱，过度的活性氧自由基攻击靶器官造成组织器官和生物大分子如DNA、RNA、蛋白质、脂肪的损伤，从而为后来的癌症启动和促进提供了基础。近年来较多研究显示ROS参与尘肺、肺癌的致病机理[20]。研磨二氧化硅颗粒产生Si和SiO_2自由基，这些硅和硅氧类自由基在含二氧化硅的水的介质中，与金属离子作用可产生高度反应性自由基。Vallyathan等发现[21]，石英粉尘与人多形核白细胞体外培养，检测到活性氧自由基的生成量增加。石英还能启动巨噬细胞脂质过氧化反应，使抗氧化剂GSH和GSH-Px在巨噬细胞内降低，细胞抗氧化能力下降，导致ROS积聚。有趣的是在研究石英毒性与自由基的关系的过程中，动物实验与体外细胞培养都发现新鲜的石英粉尘相对陈旧的石英粉尘更具有较强的细胞毒性和炎性反应，增加肺损伤和脂质过氧化能力，导致更多的ROS产生。ROS不但作用于脂质、蛋白质等分子，而且还可作用于核酸、糖类等，使其结构和功能发生变化，其中对核酸的损伤可导致DNA主链或单链断裂、碱基降解以及氢键断裂等多种损伤，诱发突变。此外，ROS还可以在致癌过程的促进阶段，通过影响细胞分化和生长基因而调控启动细胞基因，如ROS中的OH·在SiO_2诱导的细胞内转录因子NF-kB（nuclear factor kappa B）和AP-1的激活中起重要作用，AP-1的过度表达伴有原癌基因c-jun，jun-B，fra-1和c-fos的增高，继而在进展阶段激发细胞快速生长和恶化[22,23]。所以吞噬细胞的呼吸爆发，石英晶体表面的硅载自由基，生物膜脂质过氧化级联反应，线粒体代谢紊乱及过渡金属的催化作用等因素的共同作用促使ROS及ROS的其他自由基产物大量增加，通过直接或间接途径发挥致癌或促癌作用，其致病机制假设如下［引自Ann Occup Hyg，1998，42（5）：287-294.］：



3.2 细胞间隙连接通讯（GJIC）在氧化应激及二氧化硅毒性和致癌中的作用

细胞间隙连接通讯（the gap junctional intercellular communication，GJIC）是细胞通讯的重要内容，通过细胞间离子和分子的共享传递生长抑制/增殖信息，在维持组织自身稳定性和细胞社会性上起着关键性的作用。Ruch[24]总结了大量研究资料提出，正常细胞向肿瘤细胞的转化中，随着肿瘤细胞向恶性方向的进一发展，GJIC功能进一步丧失，因此GJIC功能的抑制与细胞癌变密切相关。Mesnil[25]对6组人来源的癌细胞、2组鼠来源的癌细胞、2组猴来源的正常细胞的GJIC功能进行

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

了研究，发现所有瘤细胞的GJIC 低下，而非瘤细胞的 GJIC 相对较强，认为 GJIC 功能下调或缺失是瘤细胞无限增殖的重要因素。目前研究表明促癌剂、致癌物、癌基因和细胞生长因子都可通过介导GJIC 功能下调，在细胞增生、转化畸变中发挥效应。毛国根等[26]研究发现，SiO_2 刺激的SD 大鼠肺泡巨噬细胞（PAM）和具有肺泡巨噬细胞特性的人血单核细胞株（pTHP-1）上清液，可以诱导肺成纤维细胞增殖和 GJIC 功能下调，并呈良好剂量反应关系，为与矽肺相关肺癌的相关性提供一个有力的依据。因此，SiO_2 抑制细胞 GJIC 功能是其可能的非遗传致癌机制。

尽管 IARC 已将石英定为人类致癌物，但由于流行病资料结果的不一致以及其作用机制尚未阐明，国内外学者对此仍存有争议。所以，在今后的流行病学调查中有必要选择接触游离二氧化硅含量在 10%以上的职业人群作为研究对象，排除煤尘、铝尘及放射性物质等混杂因素的影响；小心选择对照人群，使两组人群在种族、地区、社会地位、经济情况、生活习惯等方面具有可比性，并对年龄、性别和吸烟情况作分层分析，控制混杂与偏颇，以期结果更令人信服；进一步鉴别肺癌究竟是由石英粉尘直接引起还是继发于矽肺，剂量-反应（效应）关系如何，更有必要在分子水平上研究并阐明石英的毒作用机制以及开展能够适用于现场人群简便可行又敏感的癌症流行病生物标志物研究。而尘肺作为全世界第一大职业病及可赔偿疾病，如何在实际工作中判别评定二氧化硅与肺癌、尘肺与肺癌的关系则是政策制定者和广大职业卫生工作者共同面临并期待解决的问题。

参考文献：

[1] IARC. Monographs on the evaluation of chemicals to humans. Lyon, IARC, 1996, 10.

[2] Muhle H, et al. Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica [J]. Am J Ind Med, 1989, 15 (3): 343-346.

[3] Muhle H, et al. Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica [J]. Scand J Work Environ Health, 1995, 21 Suppl 2: 27-29.

[4] Price-Jones MJ, et al. The genetic effect of crocidolite asbestos: comparision of chromosome exchanges [J]. Mut Res, 1980, 79: 331.

[5] Yamaon, Y, et al. Oxidative DNA damage induced by silica in vivo [J]. Environ Res, 1995, 69 (2): 102-107.

[6] Pairon JC, et al. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with silica [J]. Br J Ind Med, 1990, 47 (2): 110-115.

[7] Hesterberg TW, et al. Dependence of asbestos— and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension [J]. Cancer Res, 1984, 44 (5): 2170-2180.

[8] 顾祖维. 二氧化硅粉尘的遗传毒性 [J]. 职业医学, 1994, 21 (4): 35-36.

[9] Finkelstein MM. Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment [J]. Am J Ind Med, 2000, 38 (1): 8-18.

[10] Cherry NM. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries [J]. Occup Environ Med, 1998, 55 (11): 779-785.

[11] Soutar CA, et al. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement [J]. Ann occup Hyg, 2000, 44 (1): 3-14.

[12] Costello, et al. Mortality of a cohort of U S workers employed in the crushed stone industry, 1940～1980 [J]. Am J Ind Med, 1995, 27 (5): 625-640.

[13] Ulm K. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study [J]. Thorax, 1999, 54 (4):

[14] Miller BG, et al. Risks of silicosis in coalworkers exposed to unusual concentrations of respirable quartz [J]. Occup Environ Med, 1998, 55: 52-58.

[15] Kuppa K, et al. Lung cancer among silicosis in Finland [A]. In: Goldsmith DF, et al. eds Silica, Silicosis, and Cancer [M], New York: Praeger, 1986: 311.

[16] Westerbolm P, et al. Silicosis and lung cancer-a cohort study. In: Goldsmith DF et al. eds. Silica Silicosis and Cancer. New York: Praeger: 1986.

[17] Dong D, et al. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants [J]. Scand J Work Environ Health, 1995, 21 (suppl 2): 69-72.

[18] 刘秉慈, 等. 接触矽尘及电焊烟尘工人肺癌组织中 P53 基因的初步研究 [J]. 中华预防医学杂志, 1997, 31 (3): 153-156.

[19] 刘秉慈, 等. 石英的人类致癌性在 DNA 分子水平的证据 [J]. 卫生研究, 1999, 28 (5): 257-258.

[20] Shi X, et al. Reactive oxygen species and silica-induced carcinogenesis [J]. J Toxicol Environ Health Part B, 1998, 1: 181-197.

[21] Vallyathan, et al. Reactive oxygen species: their relation to pneumoconiosis and carcinogenesis [J]. Environ Health Perspect, 1998, 106 (Suppl 5): 1151-1155.

[22] Shukla A, et al. Silica-induced activation of c-Jun-NH_2-terminal amino kinases, protracted expression of the activator protein-1 proto-oncogene, fra-1, and S-phase alterations are medicated via oxidative stress [J]. Cancer Res, 2001, 61 (5): 1791-1795.

[23] Floyd RA, et al. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain is chemia [J]. FASEB J, 1990, 4 (9): 2587-2597.

[24] Ruch RJ, et al. The role of gap junctional intercellular communication in neoplasia [J]. Ann Clin Lab Sci, 1994, 24 (3): 216-231.

[25] Mesnil M, et al. Non-communicating human and murine carcinoma cells produce alpha 1 gap junction mRNA [J]. Carcinogenesis, 1994, 15 (8): 1541-1547.

[26] 毛国根, 等. 二氧化硅刺激肺成纤维细胞间隙连接功能下调的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001, 19 (1): 30-33.

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net