·动 态·

职业毒理学评价资料的获取与应用

邓海，魏一大

（中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所，北京 100050）

职业毒理学评价是根据具体项目的发展目标而展开的，而且在产品研发、工艺论证的全过程发挥作用。职业毒理学资料必须全面透彻、清楚简明、形式适合其对象及包括结论和建议，且应利于读者理解和掌握。在制定职业健康监护政策时，多数化学物质的安全性评价资料需要根据具体的职业环境加以整理，有时需要补充职业毒理学试验。本文现就职业毒理学评价资料的上述问题作一详细阐述。

1 职业毒理学评价是产品研发不可忽视的环节

职业毒理学是毒理学的一个分支，其职能属于职业卫生范畴，并涉及职工健康监护和医疗服务等诸方面。在一些经济发达国家，职业毒理学及其危害评价的应用已渗入到产品和工艺的研发中。在产品开发和审批程序中，不仅评估产品的生产程序或其工艺活动，也要进行职业危害评价，也就是不能忽略探讨新化学物质及其合成中间产物的毒理学资料。为此，职业毒理学者应与职业卫生、安全技术和医疗服务等部门进行交流与合作，分析和评估其产品研发中的毒理学资料及潜在健康危害的解决方案或途径。毒理学者通过与研发、工艺和安全技术部门的交流和探讨，能够增加对工程学背景的了解，并更深入地理解特定项目的职业毒理学资料需求。

从更广泛的角度来看，在产品研发企业具有专职或兼职的职业毒理学者或具有多种专业背景知识的管理人员或主要负责人参与管理，则有利于产品开发以及对所获毒理学资料的评估与应用。总之，对产品毒理学的职业危害评价是产品开发中不可忽视的环节。

2 职业毒理学评价应该针对具体项目

现有化学物质的安全性评价往往缺少职业接触的资料，不利于制定健康监护政策、采取预防措施和对职工的培训。由于化学物质种类繁多，性质差别很大，仅凭职业接触限值的监控[1]，不能有效地达到预防职业危害的目的。化学品生产的工艺流程确定下来就很难更改，这时才发现职业危害往往会付出较大的代价。在项目研发、工艺论证过程中全面深入地研究职业毒理学资料，采取确保满足接触限值的措施，便可以避免可能的职业危害。

职业毒理学评价所需资料的范围取决于项目的内容、可利用的资源和社团文化。在分析毒理学资料时，最重要的是明确使用对象和如何利用这些资料。在目前的安全性评价中，毒理学资料一般提供给评价机构和管理部门用于评价职业接触人群和/或社会人群接触化学品的潜在危害与风险。职业卫生学者或安全专家可利用这些资料，用以评价工作场所环境的质量和防护设备（包括个体防护设备）的适用性。职业病医师利用这些资料评价某种物质的接触与劳动者主诉症状的潜在关系。

3 职业毒理学资料的特点

职业毒理学评价具有全面透彻、清楚简明、形式适合其对象及包括结论和建议等特点。

“全面透彻”可以通过使用计算机化的数据库，详尽地检索正式发表的文献来达到。彻底检索并不意味着列出所报告的所有有害反应，而是要突出有关的职业毒理学信息。无重点地全面罗列可能会使读者混淆，因而忽略重要的职业危险。所以“全面透彻”必须围绕职业环境的目的。正因为现有毒理学资料中大多没有明确职业环境的信息，职业毒理学者必须从中分析出对职业毒理学评价有用的资料。例如皮肤染毒试验、吸入染毒试验、致敏性试验等资料。“全面透彻”的另一个重要要求是在规定的基础上及时更新已有资料。职业毒理学者应该及时地查阅数据库中的新毒理学资料，以了解以前未能发现的有害反应，为职业毒理学评价提供新线索。

“清楚简明”和“形式适合其对象”要求在向技术人员提供资料时，最好不使用专业术语。有时，这些术语反而导致非专业读者因不理解而过少掌握这些资料，甚至可能引起不必要的恐慌。如果某种生物学作用需要大量普通的语言才可以解释清楚而且对职业环境无关或不重要，最好不涉及这方面问题。例如，某些有机聚合物的单体具有较大的毒性，而接触聚合体非常安全，在向只接触聚合体而不可能接触单体的职工提供该化学物质的毒性资料时，应将单体和聚合体的毒性介绍清楚，不宜过多渲染。为了让读者合理地掌握相关资料，提倡在文献中使用图解和实例。

在作出结论时，毒理学者应该用简明的语言表达所有必要的资料，给读者一个简单明了的结论。在评价资料不直接与工作环境有关，毒理学者难以作出明确结论时，则应提出劝告性建议，指出何种接触会增加危险，或在大量接触时最有可能发生的效应，这样可以给职业卫生学者或医师提供有用的参考信息。同时，向读者表明评价结论固有的局限性也很重要。

必要的职业毒理学信息交流应该让非毒理学专业人士能够正确地理解，根据接受信息人群的受教育水平和业务素质采用适当的信息传媒和交流形式。首先，在企业中发布“毒理学评论”一类的文件或栏目，可以提供给安全技术、医疗服务和职业卫生人员阅读，还可提供给受过相应培训的研发人员。对生产一线的劳动者以通俗的语言或图示告之其风险、具体的操作步骤和规避危险的方法。警示标识、语音或影像警示培训都是与普通劳动者交流的良好方式。其次，利用计算机数据库和网络技术也是信息沟通的良好方法。第三，与

收稿日期：2008－03－10 修回日期：2008－07－24

作者简介：邓海（1948－），男，研究员，从事毒理学研究。

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

职业卫生部门共同提出一些简短的安全操作建议，强调化合物的特定危险。第四，“材料安全数据单（MSDS）”应由技术管理机构审核认可。毒理学者可参与生产一线劳动者的上岗培训，讲解有关化学物质的危险性及其防护等内容。

对企业而言，哪种方式更适当取决于其可利用的资源和社团文化。毒理学信息的交流可能约占职业毒理学者责任的50%，单以MSDS与劳动者交流健康危险信息是不够的。所以职业毒理学者应当通过讨论和交流来了解所提供资料的内容和形式是否达到预期效果。

4 补充职业毒理学试验

开展职业健康危险评价的毒理学试验项目应考虑以下几个方面：（1）被试验的化学物质，（2）完成试验的场所，（3）要进行的特定试验，（4）资助方式，这4个方面相互关联。

一般来说，开发中化学品的毒理学试验不一定包含必要的职业毒理学资料，而要针对工作环境的具体情况进行补充试验。合成中间产物虽然一般不需进行其安全性评价，但也需要评价其能否对劳动者产生接触危害。这些评价应该包括潜在的接触方式和可能引起的不良作用。评价中最好包括化学研究人员、职业卫生学者和安全技术专家。因为他们能够具体判断劳动者的潜在接触源，确保在研发或工艺设计时仔细考虑职业接触的实际情况。

职业毒理学评价的时间在很大程度上取决于试验化合物的开发过程。在开发过程早期发现一种单独的中间产物构成明显的健康危险，可以提示改变化学合成成分或程序，也可以落实工程学控制措施或个体防护设备，这是早期阶段试验中间产物的突出优点。从另一个角度看，开发早期阶段试验的中间产物可能因为工艺、法规限制或成本的原因有很大一部分在最终生产程序中被替换。而在开发晚期阶段进行毒理学评价的化合物虽然更有可能投入大批量生产，但是发现潜在的职业危害时，对工艺路线进行根本性调整的可能性却大大减小。因此较晚进行职业毒理学评价具有更大的风险，可能导致浪费更多的开发成本，或因设置必要的防护设施而增加生产成本。

职业毒理学的试验可以根据研发的进展分阶段进行。急性经口毒性试验在第一阶段化学品安全性评价中使用最多，也可同时增加急性经皮毒性和皮肤刺激性试验以及眼刺激试验。致敏试验则需要更长的时限，且涉及更多的化合物，所以致敏性试验通常是在掌握第一阶段毒性试验资料的基础上，根据需要来决定该化合物是否应纳入下一阶段开发程序时再实施。

在进行职业毒理学试验项目时，实际的试验项目和周期必须与该化合物的应用特点相适应。另外，减少实验动物的使用数量也可以减少试验成本。

根据上述四方面的要求，目前在职业毒理学评价中应用最多的组合方案见表1[2]。有人对该方案进行了改进，其中包括减少眼刺激试验的染毒剂量[3]，用家兔评定急性经皮毒性以及皮肤刺激性的联合方案，用阶梯步进方式确定急性经口毒性而不用经典的半数致死剂量检测（LD_{50}）等[4~6]。

表1中列出的试验组合能够提供有用的信息来完成工作场所危险评价。但是它们并不是可以用来确定工作场所潜在有毒物质的唯一方法，也有不少问题尚未解决。毒理学者还在不断提出新方法来补充动物试验，例如职业接触化合物的吸收和生物利用率测定，计算机定量结构活性关系（QSAR）评价等。

表1 组合方案中总结的试验方法

试验	动物	方法	剂量	结果用途	补充资料
急性经口毒性	大鼠或小鼠	N=5/性别/剂量，观察14 d，剖检，组织病理检查不限	选择0.5或5 g/kg极限量或LD_{50}	将化合物分类为有害/有毒/高毒	
急性经皮毒性	家兔	N=5/性别/剂量，皮肤封闭染毒24 h，观察14 d，剖检，组织病理检查不限，皮肤刺激性评分	选择2 g/kg极限量或LD_{50}	将化合物分类为有害/有毒/高毒，选择保护设备	刺激性分级，靶器官资料
急性吸入毒性	大鼠或小鼠	N=5/性别/剂量，4 h鼻吸入或整体染毒，观察14 d，剖检，组织病理检查不限	选择2.2 g/m³极限浓度或LC_{50}	将化合物分类为有害/有毒/高毒，选择保护设备	潜在的呼吸刺激性，靶器官资料
皮肤刺激性	家兔	N=3，用擦破或完好皮肤半封闭固定染毒，于1/2、1、24、48和72 h进行刺激性评分	500 mg/部位	刺激性分级	
眼刺激性	家兔	N=3~6/组，滴入右侧眼，与未染毒眼对照；仅试验pH<11或>2的化合物，于1、24、48和72 h评分，检查角膜不透明、结膜炎、虹膜炎可延长到21 d，对某些动物可冲洗	标准法：100 mg或0.1 ml 低量法：10 mg或0.01 ml	眼刺激性分级，选择保护设备	评价最有帮助的方法，视觉毒性
致敏试验 （1）Buehler法	豚鼠	N=10~15，局部诱导1~3次/周，共3周，之后2周则在天然皮肤激发，同时设阴性/媒介物和阳性对照	单剂量可达500 mg或0.5 ml	大多将致敏物分为中度致敏物到强致敏物，选择防护设备，评价过敏反应。	重复的经皮染毒，额外皮肤刺激性和皮肤吸收资料
（2）最大值法	豚鼠	N=10~15，2处皮内注射（含或不含辅助剂）和1处局部涂药封盖联合诱导，之后2周于未处理皮肤激发，同时设阳性和阴性或媒介物对照	0.1 ml化合物溶液诱导；非刺激浓度激发	对轻微致敏剂反应，但也可能过度敏感	
（3）局部淋巴结法	小鼠（雌性）	N=5，耳皮肤联合染毒，第6天用氚标记的甲基胸苷尾静脉注射激发	25 μl化合物溶液处理耳部3 d	确实会产生某些假阳性	不可能再激发

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

参考文献:

[1] Cook W A. Occupational Exposure Limits—Worldwide [M]. American Industrial Hygiene Association, Cincinnati, OH, 1987.

[2] Gad S C, Chengelis C P. Acute Toxicology Testing [M]. 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, 1998.

[3] Griffith J F, Yam J. The low-volume eye irritation test: Current status of use and acceptance [J]. J Amer Coll Toxicol, 1989, 8: 1215.

[4] Gaeler D M. A testing battery for evaluating occupational health hazards [J]. J Amer Coll Toxicol, 1989, 8: 1215.

[5] Hatoum N S, Leach C L, Tajmsa D M, et al. A statistical basis for using fewer rabbits in dermal irritation testing [J]. J Amer Coll Toxicol, 1990, 9: 49-59.

[6] Society and Toxicology. SOT Position Paper: comments on the LD_{50} and acute eye and skin irritation test [J]. Fundam Appl Toxicol, 1989, 13: 621-623.

我国职业中毒危害及作业场所高危毒物管理

冀芳, 夏昭林

(复旦大学公共卫生学院劳动卫生教研室 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032)

化学品已经成为人类生产和生活不可缺少的一部分。《鹿特丹公约》[1]对“化学品”的定义为它是指一种物质, 无论是该物质本身还是其混合物或制剂的一部分, 无论是人工制造的还是取自大自然的, 但不包括任何生物体。它由以下类别组成: 农药 (包括极为危险的农药制剂) 和工业用化学品。据美国《化学文摘》社发布的资料, 截至 2008年 3月 10日, 已登记化学物种类达到34 155 289种, 其中实现商业用途的有 19 211 642种[2]。每年还有成千上万种新化学品问世。随着化学工业的迅速发展, 生产性毒物所造成的环境和健康的危害问题越来越受到各界的关注。

我国有毒作业众多, 工人在生产过程接触到的原料、成品、半成品、中间体、反应副产物和杂质等可在操作时经呼吸道、皮肤或经口进入人体并对健康产生危害, 这些化学物均是作业场所中的毒物, 其中作业场所中的高危毒物对环境及人体的不良影响尤为严重。在传统的职业危害尚未得到完全控制的同时, 随着对外开放、外资和先进技术的引进, 新的职业危害也在不断的产生, 目前职业相关疾病仍然是影响劳动者健康的主要因素。为了保证作业场所安全使用有毒物品, 预防、控制和消除职业中毒危害, 保护劳动者的生命安全、身体健康及相关权益, 必须按照有毒物品产生的职业中毒危害程度制订作业场所高危毒物分类目录, 对作业场所使用高危毒物实行特殊管理。

1 我国职业卫生形势

目前我国国有企业、外资企业、私营企业等各类企业的总数接近 1亿, 根据《劳动普及年鉴》显示, 目前我国 13亿人口中, 劳动力人口占到 7.6亿。据卫生部发布的《2006年工业部门职业病发病及死亡情况》统计[3], 全国 29个省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团 (不包括陕西、西藏数据) 共诊断各类职业病 11 519例, 其中尘肺病 8 783例, 占诊断职业病病例总数的 76.25%, 急、慢性职业中毒分别为 467例和 1 083例, 各占诊断职业病病例总数的 4.05%和 9.40%。其中主要是尘肺病检出率显著回升。我国接触职业危害人数、职业病患者累计数量、死亡数量及新发病人数均居世界首位。我国职业卫生形势严峻, 职业病危害已经成为影响我国劳动者健康和劳动力素质的主要卫生问题。我国的职业危害呈现以下特点。

1.1 接触职业病危害的人数多, 患病数量大。近 10年来职业病发病情况呈现明显的凹形反弹倾向。发病人数从上世纪 90年代初逐年下降, 1997年降至最低后又呈反弹趋势。据卫生部通报的 2006年全国职业病危害情况称[4], 截至 2006年, 全国累计报告职业病 676 562例, 其中尘肺病累计发病 616 442例, 死亡 146 195例, 现患 470 247例; 近 15年平均每年新发尘肺病人近 1万例。1991年至 2006年累计发生中毒 38 412例, 其中急性中毒 21 482例, 慢性中毒 16 930例, 其他职业病 21 708例。中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所的专家们估计, 在今后若干年我国的职业病发病总数还将呈继续上升趋势。

1.2 职业危害分布行业广, 中小企业危害重。从传统工业到新兴产业以及第三产业, 都存在一定的职业病危害, 接触职业病危害因素人群数以亿计, 职业病防治工作涉及 30多个行业, 我国职业病名单规定的职业病涉及粉尘、急慢性化学中毒、职业肿瘤、职业传染病等 10大类 115种。我国各类企业中, 中小企业占 90%以上, 职业病危害突出地反映在中小企业, 尤其是一些个体私营企业。

1.3 职业危害流动性大、危害转移严重。伴随着中小乡镇企业的无序发展和外资企业的大量涌入, 一些具有风险性的产品由境外向境内转移, 从城市和工业区向农村迅速转移, 从经济发达地区向欠发达地区转移, 从大中型企业向中小型企业转移。另外, 农村剩余劳动力大量涌入城市, 构成流动劳动力大军, 其流动性、不稳定性, 以及接触职业危害的多样性、复杂性, 也导致了目前的职业病报告不能反映职业病发病的实际情况。

1.4 职业病难以治愈, 易产生连锁不良影响。作业场所的有毒有害物质对人体的危害达到一定程度可导致职业病, 职业病虽可预防, 但很难治愈, 一旦患上职业病, 患者很容易丧失劳动能力, 甚至致残、致死, 将严重侵害劳动者的身心健

收稿日期: 2008—07—02

基金项目: 国家科技支撑计划 (2006BAK05B01-02)

作者简介: 冀芳 (1979—), 女, 博士研究生, 主要从事职业分子毒理研究, E-mail: jifang_1212@163.com。

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