

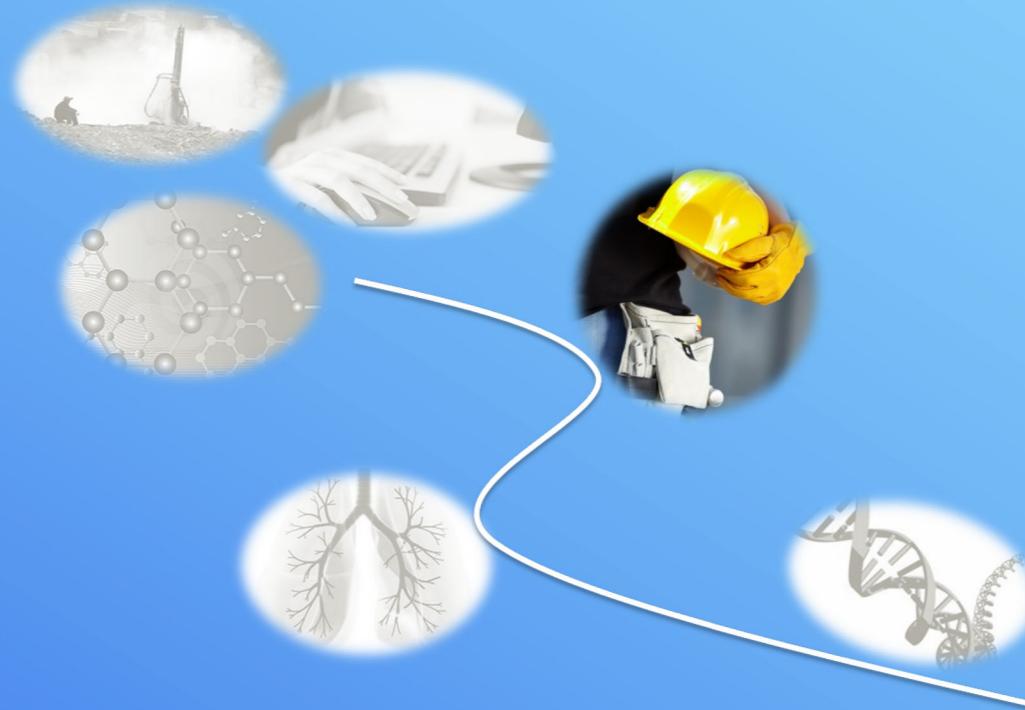
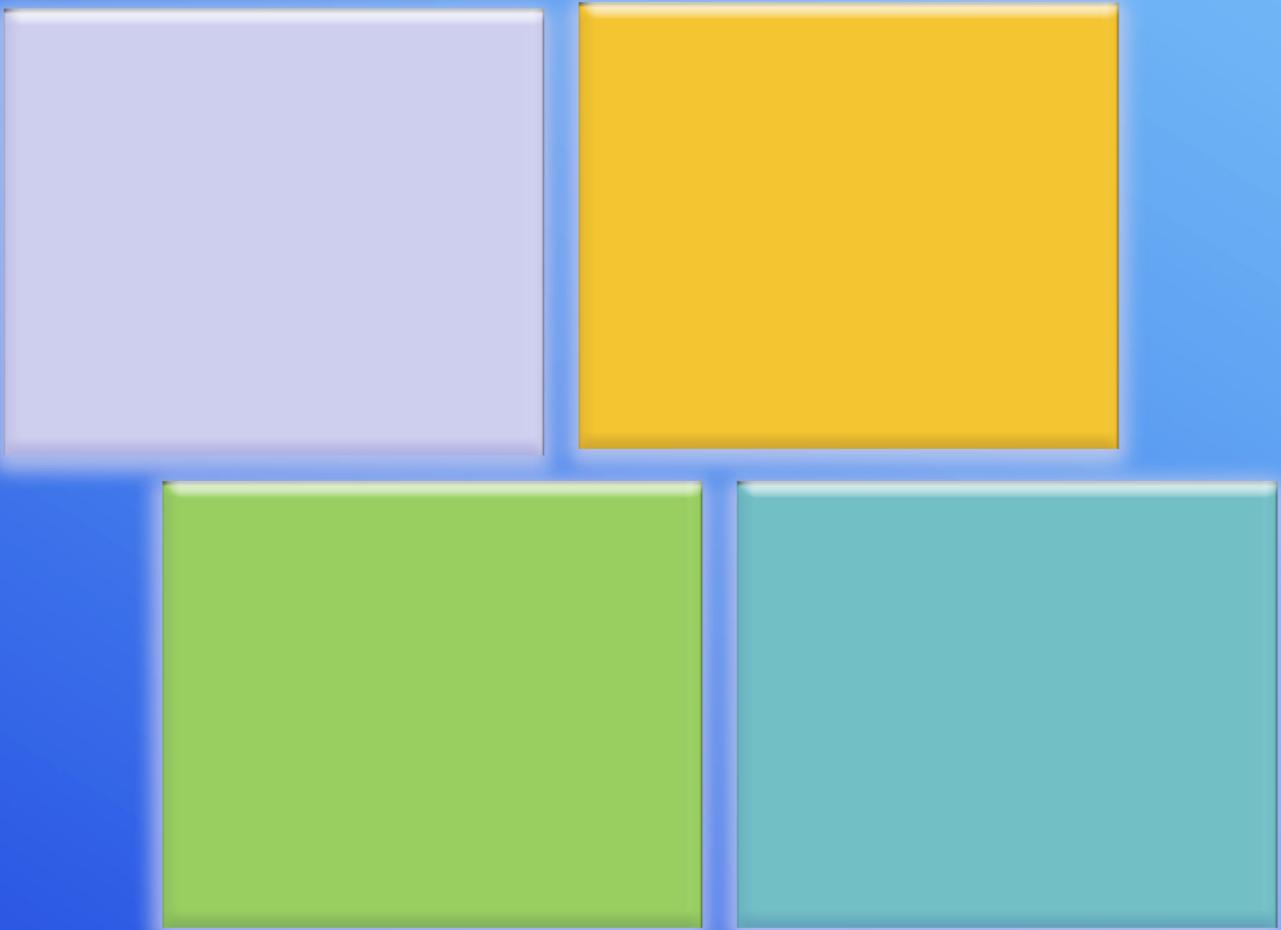
Occupational Health Risk Assessment

职业健康风险评估

2015

六价铬化合物

Hexavalent Chromium Compounds



主编: 侯粉霞 梅良英 孙强国 张林媛 乔佩环

项目执行时间: 2015年1月--2015年12月

中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目

项目编号：1311400010903

Occupational Health Risk Assessment
职业健康风险评估

六价铬化合物
Hexavalent Chromium Compounds

主编：侯粉霞 梅良英 孙强国 张林媛 乔佩环

职业健康风险评估

(2015年)

编委会

郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
王忠旭 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
王焕强 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
叶 萌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
李 斌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
陈永青 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
胡伟江 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
段化伟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
侯粉霞 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
俞文兰 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
程 娟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

专家咨询委员会

李 涛 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
倪 方 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
孙承业 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
孙 新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
王晓云 山东省医学科学院
王培玉 北京大学
皮静波 中国医科大学
刘洪涛 军事医学科学院
汤乃军 天津医科大学
庄志雄 深圳市疾病预防控制中心
余善法 河南省职业病防治研究院
张作文 国家自然科学基金委员会
李 宁 国家食品安全风险评估中心
李建国 河北省疾病预防控制中心
邵 华 山东省职业卫生与职业病防治研究院
陈 雯 中山大学
周志俊 复旦大学
屈卫东 复旦大学
徐海滨 国家食品安全风险评估中心
贾 光 北京大学
钱亚玲 浙江省医学科学院
黄汉林 广东省职业病防治院

秘书组

吴智君 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
沈美丽 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

因素名称：六价铬化合物

(2015 年)

六价铬化合物的职业健康风险评估编委会

侯粉霞 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
梅良英 湖北省疾病预防控制中心
孙强国 黄石市疾病预防控制中心
张林媛 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
乔佩环 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
徐颖 河北省疾病预防控制中心
寇振霞 甘肃省疾病预防控制中心
周学文 湖北省疾病预防控制中心
马奎 湖北省疾病预防控制中心
张海英 湖北省疾病预防控制中心
彭哲 湖北省疾病预防控制中心
乔雪 黄石市疾病预防控制中心
陈海莲 黄石市疾病预防控制中心
许月霞 石家庄市职业病防治院
邢彩虹 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
丁春光 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
王健 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

六价铬化合物的职业健康风险评估专家咨询委员会

李 涛 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
倪 方 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
孙承业 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
孙 新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所
王培玉 北京大学
刘洪涛 军事医学科学院
汤乃军 天津医科大学
余善法 河南省职业病防治研究院
李 宁 国家食品安全风险评估中心
陈 雯 中山大学
周志俊 复旦大学
屈卫东 复旦大学
徐海滨 国家食品安全风险评估中心
贾 光 北京大学

本册序言

六价铬化合物是我国主要的职业危害因素，其职业危害主要表现为引起作业工人肺癌、铬鼻病、皮炎、皮肤溃疡等，六价铬引起的这些健康危害已经被列为我国的法定职业病。本评估重点通过对六价铬暴露相关职业人群流行病学研究资料进行分析，对职业暴露六价铬引起的肺癌、铬鼻病、皮炎、皮肤溃疡等危害进行了剂量-反应关系分析，估计了工作场所六价铬引起工人肺癌、铬鼻病、皮炎、皮肤溃疡等危害的浓度阈限值，分别采用线性模型和非线性阈值方法对六价铬的这些危害进行了定量风险评估，还采用风险指数法和风险等级法对我国职业暴露六价铬的肺癌风险进行了半定量评估。本项目编委会的各位成员积极参与本项目的实施及本报告的编写过程，在前期注重充分收集、阅读和筛选资料，认真汲取郑所长、项目咨询专家组各位专家以及一些同事和老师对本项目提出的宝贵意见和建议，在报告编写过程中注重根据风险评估的核心要素对资料进行组织和编写；通过项目组各位成员的通力合作和努力，按时、较好地完成了本项目。同时，我和项目组成员对职业健康风险评估相关的知识和技术获得了学习和提高；也希望该报告可为相关科技人员开展职业健康风险评估提供参考；重要的是，希望该报告可为我国六价铬的职业卫生管理提供有用的参考。由于时间和能力有限，报告中不足之处在所难免，敬请各位同行批评指正！

最后，感谢郑所长、项目咨询专家组各位专家和各位所领导对本项目的指导，我们在工作中得到了学习和提高！感谢项目组各位成员的辛苦工作和付出！感谢吴智君和沈美丽周到、高效率的服务！

侯粉霞
二〇一六年一月二十六日

六价铬化合物职业健康风险评估摘要

六价铬[Cr(VI)]化合物是我国主要的职业危害因素，主要用于电镀、金属表面处理、防腐剂、颜料、涂料、皮革鞣制等行业，生产和应用六价铬化合物的工人主要经呼吸道途径接触，其职业危害主要表现为引起作业工人肺癌、铬鼻病、皮炎、皮肤溃疡等，这些健康危害已经被列为我国的法定职业病。

采用不同的方法对我国六价铬化合物职业暴露的这些健康风险进行了定量和半定量评估。(1) 采用线性模型，对六价铬暴露工人的肺癌死亡风险进行定量估计：美国国家职业安全与卫生研究院（NIOSH）采用线性模型定量评估了累计六价铬暴露量与肺癌死亡风险的大小，得出工人终生工作暴露于 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 1 人，并据此在 2013 年将空气六价铬的职业接触限值由原来的 $1\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 修订为现在的 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 。根据 NIOSH 这一风险评估结果，工人暴露于我国现行工作场所空气六价铬限值浓度 ($0.05\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$)，每日工作 8h、每周工作 40h，在 45 年的终生工作时间内肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 255 人。我国六价铬作业工人人数多，估计有数十万人；某些作业工种空气六价铬浓度尚没有被控制在我国的六价铬职业接触限值 ($0.05\text{ Cr(VI) mg/m}^3$) 之下，有的甚至高出限值很多倍（见“暴露评价”部分）。由此可见，我国六价铬作业工人面临的潜在的肺癌风险是很高的。此外，根据 NIOSH 的这一风险评估结果，可得出在一定的浓度范围内，六价铬终生暴露浓度与肺癌死亡风险的线性斜率因子 (SF) 为 6.2 (浓度以 Cr 计)。由此可计算终生职业暴露六价铬患肺癌风险的大小，即，超额肺癌死亡风险 (肺癌死亡数 /1000 工人) = 暴露浓度 ($\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) $\times 6.2$ (斜率因子)；还可计算一定范围人群的超额肺癌死亡数，即，超额肺癌死亡数 = 工人人数 \times 暴露浓度 ($\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) $\times 6.2$ (斜率因子) $\div 1000$ 。据此可计算我国不同工种、不同企业、不同行业、不同地区、不同省份以及全国六价铬暴露的肺癌风险。报告中举例计算了某些暴露情况下工人肺癌死亡风险的大小。(2) 根据六价铬致肺癌的毒性作用模式，采用非线性阈值方法，估计了六价铬致肺癌的阈值为 $6.6\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (见 6.2.2 部分)，我国现行职业接触限值高出该阈值 7.5 倍。(3) 铬鼻病及皮肤溃疡风险的定量评估：在 3.4.1.3 部分，估计了六价铬暴露工人患铬鼻病的浓

度阈值为 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，由此可计算工人暴露于我国现行职业接触限值（ 0.05 Cr(VI) mg/m^3 ）水平六价铬的铬鼻病风险= $0.05\text{mg}/0.2\mu\text{g}=50\mu\text{g}/0.2\mu\text{g}=250$ ，即，风险增高了 250 倍。此外，有研究（见 3.3.1.1.3 部分）表明，空气 CrO_3 浓度每增高 $0.1\text{ mg}/\text{m}^3$ （相当于 Cr(VI) 浓度增高 $0.05\text{ mg}/\text{m}^3$ ），工人患鼻中隔溃疡的相对风险为 1.20，患皮肤溃疡的相对风险为 1.11。由此可计算出工人患铬鼻病的相对风险= $1.2^{\frac{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)/0.05}{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)/0.05}}$ ，患皮肤溃疡的相对风险= $1.11^{\frac{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)/0.05}{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)/0.05}}$ 。（4）

半定量评估：其一，采用计算风险指数方法，进行六价铬职业健康风险半定量评估，风险指数= $2^{\frac{\text{健康效应等级}}{\text{暴露比值}}} \times 2^{\frac{\text{暴露比值}}{\text{作业条件等级}}}$ 。其二，采用计算风险等级方法，进行六价铬职业健康风险的半定量评估，风险等级（risk）=[危害等级（HR） \times 暴露等级（ER）] $^{1/2}$ 。这两种半定量评估结果均表明，我国六价铬化合物暴露的职业健康风险等级为高和极高风险。

上述风险评估结果表明，我国六价铬作业工人目前仍然面临很高的健康风险。为了进一步改善我国六价铬作业工人的职业卫生状况，主要提出如下建议。

（1）修订空气六价铬职业接触限值的建议。我国现行的工作场所空气六价铬浓度限值为 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ ，是 NIOSH 限值 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的 250 倍，根据 NIOSH 开展的定量风险评估，工人终生工作（45 年）暴露于我国六价铬限值浓度（ $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ ）的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 255 人。由此可见，我国六价铬暴露工人面临很大的肺癌风险。从科学角度，降低我国现行的工作场所空气六价铬浓度限值的必要性是不言而喻的。本评估为修订我国工作场所空气六价铬职业接触限值提供了科学依据。同时，建议建立新的分析方法来测定更低浓度六价铬。更低的浓度限值在我国的一些工作场所可能难以达到，但是可以通过使用呼吸保护设施来减少工人六价铬暴露量。

（2）对企业的建议。企业应重视六价铬相关职业病的防治工作，建立、健全、并充分落实各项职业卫生管理制度，落实并做好三级综合预防工作，最大程度地保护六价铬化合物作业工人的健康；在技术和资金条件允许时，优先采用改革工艺流程、寻找六价铬替代物、及加强工程控制等一级防护措施。另外，对六价铬暴露浓度高的作业特别提出如下建议以引起重视和落实。铬酸盐生产企业六价铬暴露浓度高的工作主要为焙烧、制造、铬酐及铬酸盐车间，电镀企业六价铬暴露浓度高的工作主要为电镀槽附近的操作，建议在这些工作地点合

理配备并充分利用局部密闭和局部抽出式通风的工程控制措施来降低局部作业点的六价铬暴露浓度；对于暴露浓度高的工种，企业可以通过改变用工制度，缩短工人在每个工作班的工作时间，或实行岗位轮换，可以在一定程度上减低工人暴露六价铬的风险；企业应为六价铬暴露工人配发六价铬专用防护口罩、面罩、手套等个体防护用具，并督促这些个体防护用具被工人充分使用，从而进一步减少工人对六价铬的暴露风险。

（3）对职业人群的建议

六价铬暴露工人应充分认识六价铬化合物的职业危害，在工作中主动采取必要的个人防护措施以减少经呼吸道和皮肤接触六价铬化合物。工人应根据工作环境和暴露情况，佩戴必要的手套、防护服、防护口罩或防毒面具。此外，应养成良好的个人卫生习惯，下班后及时淋浴，不把工作服穿回家，注意饮食营养搭配，饮食中要有足够的蛋白质，多吃绿色蔬菜和水果以补偿机体必要的维生素 C 和其它抗氧化成分。

（4）对政府部分的建议：政府部门应在全国范围内加强我国的职业卫生管理，加强监督检查，督促六价铬暴露企业落实各项职业卫生管理制度和控制措施。考虑到六价铬化合物在我国总体的暴露水平、暴露企业的行业分布及暴露水平、暴露人数、六价铬作业工人肺癌、铬鼻病的发病率及患病率水平、六价铬暴露企业的职业卫生情况等尚没有全国性的、系统性的数据支持，政府应建立和完善职业病和职业卫生相关信息的登记和申报制度，为更好地开展六价铬职业健康管理提供必要的信息和数据支持。

（5）对学术界的建议。需要开展调查研究来论证更低的六价铬职业接触限值在我国的可行性。同时，可行性研究结果反过来可为限值定在什么水平提供佐证。

（6）媒体等社会沟通。我国《职业病防治法》中规定了企业应对工人进行职业病危害告知、对工人开展必要的职业卫生教育培训，但企业不一定做到尽善尽美，因此，疾控部门应通过电视、广播、网络等媒体普及六价铬化合物暴露相关行业和工作、六价铬化合物的职业危害及相关预防控制措施，使这些知识在广泛的范围内得到宣传，提高公众对六价铬职业危害及防控知识的认识，促使作业工人认识、重视、并主动参与六价铬职业危害的预防控制。

目录

1 前言	1
1.1 六价铬化合物的健康危害特征、职业病危害现状以及本次风险评估的目的	1
1.2 开展六价铬评估的评估方案、流程、数据和资料来源	3
1.2.1 评估方案	3
1.2.2 评估流程	3
1.2.3 数据和资料来源	4
1.2.4 资料的筛选	5
2 六价铬化合物的基本信息	7
2.1 物理化学性质	7
2.2 主要用途	8
2.3 职业暴露来源和行业	10
2.3.1 铬酸盐生产	10
2.3.2 经空气暴露六价铬化合物的行业	10
2.3.3 经皮肤暴露六价铬的行业	11
2.3.4 暴露六价铬化合物主要行业的生产工艺流程	11
3 毒性资料	12
3.1 人群和实验动物的代谢动力学资料	12
3.1.1 吸收	12
3.1.1.1 经呼吸道	12
3.1.1.2 经消化道	13
3.1.1.3 经皮肤	14
3.1.2 分布	14
3.1.3 代谢	16
3.1.4 消除和排泄	19
3.2 体外试验以及实验动物研究的资料	20
3.2.1 体外试验的研究资料	20

3.2.1.1 中毒机制及相关的体外实验.....	20
3.2.1.2 体外皮肤实验.....	23
3.2.2 动物试验的研究资料.....	24
3.2.2.1 急性吸入毒性试验.....	24
3.2.2.2 亚慢性吸入实验.....	24
3.2.2.3 慢性吸入实验.....	26
3.2.2.4 气管内注入实验.....	26
3.2.2.5 支气管内染毒研究.....	27
3.2.2.6 生殖毒性实验.....	27
3.2.2.7 动物经皮染毒实验(刺激性和致敏性).....	28
3.2.2.8 遗传毒性.....	28
3.2.2.9 动物实验小结.....	29
3.3 人群流行病学资料.....	29
3.3.1 中毒.....	30
3.3.1.1 对呼吸系统的影响.....	30
3.3.1.2 哮喘.....	45
3.3.1.3 对皮肤的影响.....	45
3.3.1.4 对生殖系统的影响.....	47
3.3.2 内分泌干扰和其它系统毒性.....	48
3.3.2.1 内分泌干扰毒性.....	48
3.3.2.2 其他系统毒性.....	48
3.3.3 刺激性和致敏性.....	49
3.3.4 致癌性.....	49
3.3.4.1 肺癌.....	49
3.3.4.2 鼻窦癌.....	56
3.3.4.3 非呼吸系统癌症.....	56
3.3.4.4 癌症的 Meta 分析.....	57
3.3.4.5 六价铬化合物暴露与癌症：小结.....	58
3.3.5 易感人群、特殊人群.....	59

3.4 根据毒性资料的数据(比如 NOAEL)提出限值,并比较国内外的限值....	59
3.4.1 根据毒性资料的数据(比如 NOAEL)提出限值.....	59
3.4.1.1 根据六价铬致肺癌的线性模型定量风险评估结果, 提出 作业场所空气六价铬暴露浓度限值.....	59
3.4.1.2 采用非线性阈值方法, 评估作业场所空气六价铬致肺癌的浓 度阈限值.....	59
3.4.1.3 作业场所空气六价铬致铬鼻病的浓度阈限值估计.....	60
3.4.2 国内外限值的比较.....	60
4 职业暴露评价.....	62
4.1 职业接触现状和职业健康危害.....	62
4.1.1 美国工作场所六价铬的暴露情况.....	62
4.1.1.1 美国工作场所暴露六价铬的人数.....	62
4.1.1.2 美国工作场所六价铬暴露水平.....	63
4.1.2 我国工作场所六价铬暴露情况.....	64
4.1.2.1 我国暴露六价铬的主要行业 (行业分布)	65
4.1.2.2 我国暴露六价铬企业的地区分布.....	65
4.1.2.3 我国工作场所暴露六价铬人数估计.....	66
4.1.2.4 我国六价铬暴露水平.....	67
4.1.2.5 我国六价铬的职业危害和防治现状.....	69
4.2 职业环境监测.....	70
4.2.1 概述.....	70
4.2.2 监测对象.....	70
4.2.3 空气样品的采集.....	70
4.2.3.1 NIOSH 等国外方法中的空气样品采集.....	71
4.2.3.2 我国测定方法中的空气样品采集.....	72
4.2.4 采样与分析方式.....	72
4.2.4.1 NIOSH 等国外方法的分析方式.....	72
4.2.4.2 我国工作场所空气中铬及其 化合物的测定方法的分析方式.....	73

4.2.5 监测策略与方法.....	73
4.3 生物监测.....	74
4.3.1 生物监测样品的选择.....	74
4.3.2 生物标志物筛查与验证.....	74
4.3.2.1 暴露生物标志物.....	74
4.3.2.2 效应生物标志物.....	77
4.3.2.3 生物标志物筛选.....	80
4.3.3 生物接触限值.....	80
4.3.4 生物监测结果的解释和局限性.....	80
5 职业暴露的剂量反应关系评价——定量风险分析.....	82
5.1 概述.....	82
5.2 对美国马里兰州巴尔地摩市铬酸盐生产厂工人队列的 剂量-反应关系进行评估.....	82
5.3 对美国俄亥俄州裴恩斯维尔铬酸盐生产厂工人队列的 剂量反应关系进行评估.....	86
5.4 其他癌症风险评估.....	88
5.5 小结.....	89
6 职业健康风险评估.....	91
6.1 可接触的强度（如噪声）、可容忍的摄取量、可容忍浓度的 判断标准及理由.....	91
6.1.1 介绍 NIOSH 新修订的工作场所空气六价铬 REL 及其制定依据.....	91
6.1.1.1 NIOSH 提出的工作场所空气六价铬化合物 REL.....	91
6.1.1.2 NIOSH REL 建立的基础.....	92
6.1.1.3 六价铬化合物致癌的证据.....	93
6.1.1.4 NIOSH REL 提出的依据.....	96
6.1.1.5 将提出的 REL 应用于所有六价铬化合物.....	99
6.1.1.6 新修订的 REL 所采用的分析方法的可行性.....	100
6.1.1.7 对工作场所暴露水平的控制.....	100

6.1.1.8 预防经皮肤暴露.....	101
6.1.1.9 小结.....	101
6.1.2 六价铬致肺癌的阈值估计.....	102
6.1.3 六价铬致铬鼻病的阈值估计.....	102
6.2 根据机制学说等因素选择或建立职业健康风险评估模型.....	102
6.2.1 根据六价铬致肺癌的无阈值机制, 采用线性模型.....	102
6.2.2 六价铬化合物致肺癌风险评估的非线性阈值方法.....	103
6.2.2.1 六价铬化合物致肺癌非线性阈值相关的 MOA	103
6.2.2.2 六价铬化合物致肺癌风险阈值的估计	106
6.3 进行职业健康风险评估(风险表征).....	108
6.3.1 我国六价铬作业工人肺癌风险的定量评估.....	108
6.3.2 我国六价铬作业工人患铬鼻病风险的定量评估.....	109
6.3.3 我国六价铬作业工人患皮肤溃疡风险的定量评估.....	110
6.3.4 采用计算风险指数方法, 进行六价铬职业健康半定量风险评估..	110
6.3.5 采用计算风险等级方法, 进行六价铬职业健康风险半定量评估...	111
6.3.6 小结.....	112
7 不确定因素分析.....	113
8 建议.....	114
8.1 对政府的建议	114
8.2 对职业人群的建议	114
8.3 对标准制定者的建议	114
8.4 对企业的建议	115
8.5 对学术界的建议	116
8.6 媒体等社会沟通	116
9 编制说明	117
参考文献	118
附录	125

六价铬化合物职业健康风险评估

1 前言

1.1 六价铬化合物的健康危害特征、职业病危害现状以及本次风险评估的目的

铬（**Chromium, Cr**）为银白色的硬性金属，质硬而脆，具有抗腐蚀作用。作为一种金属元素，铬有几种价态，包括 Cr^{+4} 、 Cr^{+2} 一直到 Cr^{+6} 。铬及其化合物在地壳中分布很广，常见铬的价态有二价 [Cr^{+2} , $\text{Cr}(\text{II})$]、三价 [Cr^{+3} , $\text{Cr}(\text{III})$] 和六价 [(Cr^{+6}) , $\text{Cr}(\text{VI})$]，铬的二价化合物都不稳定，三价铬化合物在空气中氧的氧化下会慢慢地转变为六价铬化合物，因此，在自然界，铬以三价铬和六价铬的氧化态存在。其中三价铬是人体必需的微量元素之一，与镁离子等可激活磷酸葡萄糖变位酶、红细胞色素体系、琥珀酸脱氢酶、凝乳酶、胰蛋白酶，具有重要的生理功能，只有在大剂量下才可产生有害效应，而且其毒性要远低于六价铬（低大约 100 倍）。

六价铬化合物是我国主要的职业危害因素。六价铬化合物有铬酸酐 (CrO_3)、铬酸 (H_2CrO_4)、铬酸盐 (CrO_4) $^{2-}$ 和重铬酸盐 (Cr_2O_7) $^{2-}$ ，其中铬酸盐和重铬酸盐主要为钾、钠、锂、铜、镁、锌、钙、钡、锶等金属的铬酸盐和重铬酸盐。工人在生产和使用六价铬化合物的过程中可暴露六价铬。我国可能暴露六价铬化合物的作业主要有铬矿的开采、冶炼、铬盐的制造、电镀、金属加工、制革、油漆、颜料、皮革鞣制、印染工业等。职业暴露六价铬化合物的途径主要是通过呼吸道途径吸收，经皮肤途径有一定的吸收、且可引起局部皮肤的损害，经消化道途径主要是由于沉积在呼吸道的铬经咽部吞咽进入消化道，但被吸收的量很小。

六价铬对工人健康的影响主要表现为致癌效应和非致癌效应。六价铬化合物为人类确认致癌物，可引起肺癌，铬酸盐生产工人肺癌为我国法定职业病^[1]。非致癌作用主要包括如下方面：（1）对呼吸系统的刺激、腐蚀作用：可表现为鼻出血、流涕、鼻痒、鼻酸、鼻粘膜萎缩、鼻中隔穿孔和溃疡、气管炎、尘肺、呼吸功能减低、肺炎等。铬鼻病是指由于职业暴露六价铬化合物而引起的鼻中隔及鼻甲粘膜糜烂、溃疡、鼻中隔软骨部穿孔等改变，是我国的法定职业病^[2]。

(2) 对皮肤的刺激、腐蚀、致敏作用：六价铬化合物为皮肤刺激物和皮肤致敏物，可引起刺激性皮炎和过敏性皮炎，六价铬化合物引起的皮炎是我国的法定职业病^[3]；由于皮炎而引起的皮肤溃疡称作铬溃疡，也是我国的法定职业病^[4]。

(3) 对肝脏和肾脏的急、慢性损伤：可引起肝、肾功能的异常，急性中毒时可引起肾脏功能衰竭。(4) 遗传损伤：可引起作业工人外周血淋巴细胞微核率增高、染色体畸变发生率增高、血或尿液中 8-羟基脱氧鸟嘌呤 (8-OH dG) 含量增高。(5) 氧化应激损伤：作业工人外周血丙二醛、超氧化物歧化酶 (SOD) 等改变。

我国工作场所空气中铬浓度的标准为：金属铬及其三价化合物的 PC-TWA 为 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ ；三氧化铬、铬酸盐、重铬酸盐的 PC-TWA 为 $0.05\text{mgCr}/\text{m}^3$ ；生物接触限值 (Biological Exposure Indices, BEIs) 为工作周末的班末尿中尿总铬不超过 $65\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐 ($30\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐)。

2013 年，美国国家职业安全与卫生研究院 (The National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) 修订了工作场所空气六价铬化合物的浓度限值 (Recommended Exposure Limit, REL)，由原来的 $1\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$ 修订为 $0.2\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$ ，该限值的提出是基于对六价铬暴露与肺癌死亡剂量-反应关系的定量风险评估的结果^[5]。我国六价铬化合物的职业接触限值为 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ (8h-TWA)，远高于 NIOSH 新修订的 REL，说明我国暴露六价铬化合物的工人尚存在较大的肺癌风险。此外，我国职业病报告系统的数据显示，自 2006 年至 2014 年，我国累计报告 13 例铬酸盐工人肺癌、256 例铬鼻病，其中在最近的 2014 年报告了 33 例铬鼻病和 5 例肺癌；而且，国内有大量文献报道了我国六价铬作业工人发生肺癌、铬鼻病、皮肤损害、肝脏及肾脏功能损害、某些生殖影响等情况；其中最近几年的文献还报道了低浓度六价铬 (低于限值) 暴露可引起铬鼻病、呼吸系统损伤、铬皮肤损伤、以及其他敏感效应标志改变。这些情况说明六价铬的职业危害在我国仍然广泛存在，同时也说明我国六价铬作业工人存在较大的潜在的肺癌及某些慢性损伤等远期健康效应的风险，但目前并不了解这些职业健康影响的风险有多大，是否在可接受的水平。因此，需要通过全面收集、综述和评价六价铬的职业危害、暴露水平以及剂量反应关系等方面的最新资料，对我国目前职业暴露六价铬的健康风险水平做出定量评价，

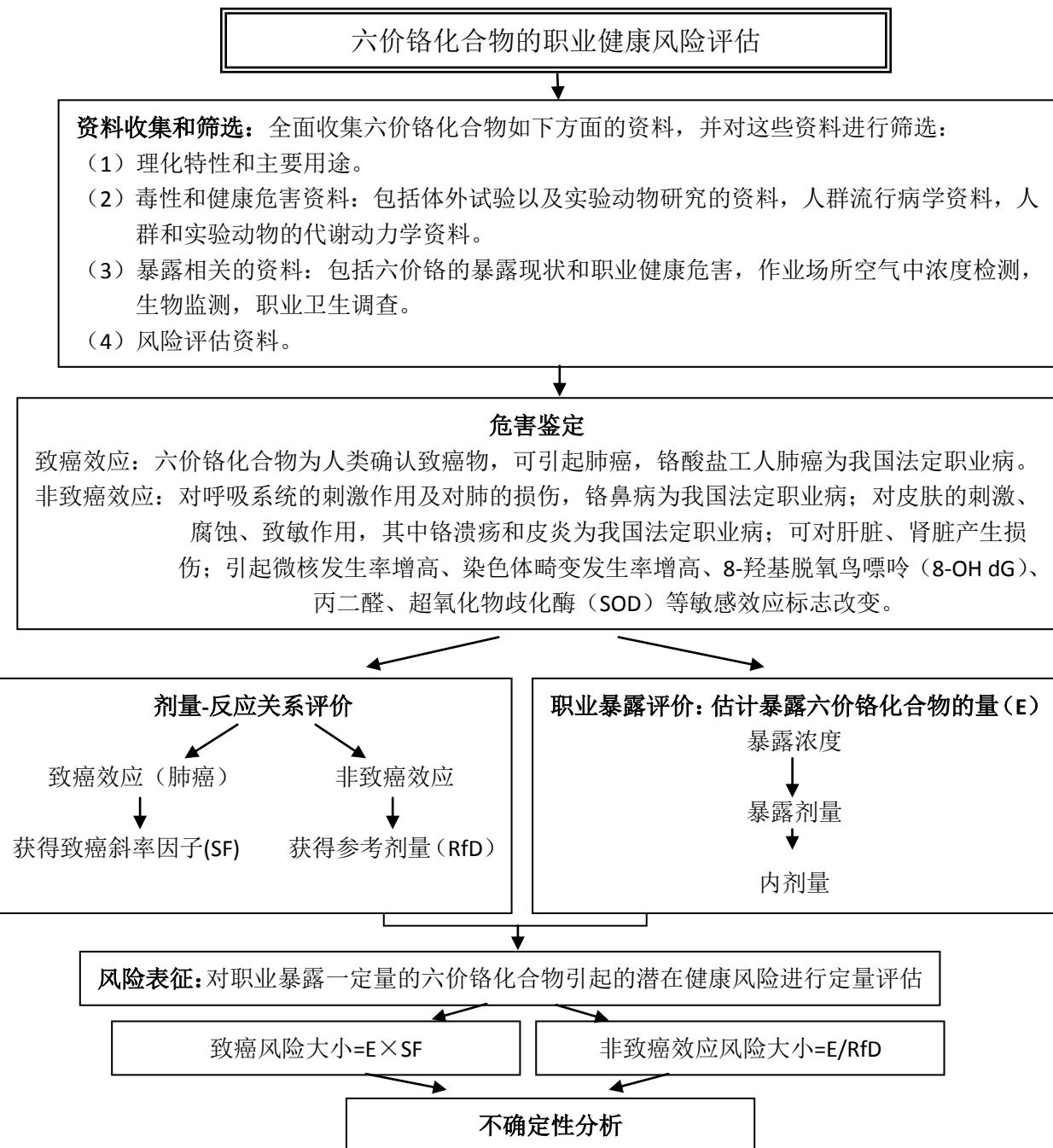
并据此制定职业六价铬暴露风险管理的关键控制点以及风险管理级别，为我国制定六价铬的职业病防治政策提供科学依据。

1.2 开展六价铬评估的评估方案、流程、数据和资料来源

1.2.1 评估方案

六价铬化合物是我国主要的职业危害因素，迄今为止，国内外有大量的职业暴露六价铬化合物相关的健康影响的研究资料。对这些资料进行全面的搜集、筛选，选择具有明确暴露-效应关系的资料建立定量风险评估模型。然后，根据我国职业暴露六价铬的水平，来定量评估我国职业暴露六价铬的风险大小。

1.2.2 评估流程（见下图）



1.2.3 数据和资料来源

充分查阅国内外专业数据库及某些机构网站数据。

国内资料查询：主要查询中国知网数据库，以及卫计委、环保局、安监局、农业部等机构网站。

国外资料查询：主要查询 Pubmed、Sciencedirect 科学数据库，以及世界卫生组织国际化学品安全规划（International Programme on Chemical Safety, IPCS）

及环境健康标准 (Environmental Health Criteria, EHC)、美国环境保护局 (United States Environmental Protection Agency, EPA)、NIOSH、美国职业健康安全局 (Occupational Safety and Health Administration, OHSA)、国际癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer, IARC)、美国有毒物质和疾病登记局 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)、美国德克萨斯州环境质量委员会 (Texas Commission on Environmental Quality, TCEQ) 等机构网站。

查询内容：全面收集六价铬化合物如下方面的资料：（1）理化特性和主要用途。（2）毒性和健康危害资料：包括体外试验以及实验动物研究的资料，人群流行病学资料，人群和实验动物的代谢动力学资料。（3）暴露相关的资料：包括六价铬的暴露现状和职业健康危害，作业场所空气中浓度检测，生物监测，职业卫生调查。（4）健康风险评估资料。

1.2.4 资料的筛选

对所收集的资料进行了较全面的阅读。总的来说，国内外六价铬化合物相关的资料非常多，这是因为六价铬化合物不仅是主要的职业危害因素，也是重点关注的环境污染物。其中作为环境和食品污染物，水、土壤、食品中铬污染相关健康危害、剂量-反应关系、暴露评估及风险评估资料主要为经口或消化系统途径的资料，这些资料不作为本评估的参考资料；主要筛选吸入途径或职业暴露相关的六价铬化合物的危害、剂量-反应关系、暴露评估及风险评估资料，进行我国六价铬化合物职业健康风险评估。其中六价铬化合物的危害资料主要参考 NIOSH^[5]、美国 ATSDR^[6]和 WHO^[7]的综述，NIOSH 和 ATSDR 的资料对六价铬的危害进行了最近的更新。暴露评估主要参考中国知网数据库查询的 50 余篇我国六价铬暴露与健康危害的职业流行病学调查资料（见表 6），这些文献中报告了我国某些行业、某些工种工人暴露的六价铬水平以及对工人的健康影响；此外，还对我国一家大型铬酸盐生产厂进行了工作场所空气铬浓度采样和检测，以了解并验证我国铬酸盐生产工人六价铬暴露现状。剂量-反应关系和风险评估资料主要参考 NIOSH^[5]的资料，NIOSH 筛选和分析了人群六价铬暴露与肺癌发生的职业流行病学研究资料，认为 Gibb 的资料^[8]是目前可用于定量风险

评估的最好的流行病学资料，并根据该资料中六价铬累计暴露量与肺癌死亡比之间的剂量-反应关系，进行了六价铬暴露与肺癌死亡的线性模型定量风险评估，本评估报告中对 NIOSH 的这一定量风险评估进行了重点介绍。此外，Haney^[9]通过分析六价铬暴露与肺癌发生的人群流行病学资料，选择无超额肺癌风险的剂量确定为肺癌风险的起始点（points of departure, POD），进行了六价铬化合物致肺癌的非线性阈值分析。最后，ATSDR^[6]的资料中分析了六价铬引起工人铬鼻病的最低有作用剂量（LOAEL）；Gibb 的资料^[10]中分析了工人患鼻中隔溃疡和患皮肤溃疡的相对风险。

2 六价铬化合物的基本信息

2.1 物理化学性质^[5]

六价铬化合物包括很多化学物质，包括铬酸酐（CrO₃）、铬酸（H₂CrO₄）以及钾、钠、锂、铜、镁、锌、钙、钡、锶等金属的铬酸盐（(CrO₄)²⁻）和重铬酸盐（(Cr₂O₇)²⁻）。这些化合物的理化性质不同，其水溶性的大小可影响其在肺组织的吸收及潜在的致肺癌能力。某些六价铬化合物的物理和化学特性见表1。

表 1. 某些六价铬化合物的理化特性

化合物	分子量	沸点	熔点	溶解性		其他
				冷水 g/100ml	℃	
铬酸铵	152.07	-	在 180℃分解	40.5	30	酒精中不溶；在 NH ₃ 及丙酮中微溶
重铬酸铵	252.06	-	在 170℃分解	30.8	15	在乙醇中可溶；在丙酮中不溶
铬酸钡	253.32	-	-	0.00034	160	溶于矿物酸
铬酸钙 (去水)	156.07	-	-H ₂ O, 200℃	16.3	20	在酸及乙醇中可溶
Cr ⁺⁶ 的氧化物 (铬酸)	99.99	分解	196℃	67.45	100	溶于乙醇、醚、硫酸、硝酸
铬酸铅	323.19	分解	844	0.0000058	25	溶于酸、碱；不溶于乙酸
铬酸铅 氧化物	546.39	-	-	不溶	-	可溶于酸和碱
铬酸钾	194.19	-	968.3 975	62.9 36	20 20	不溶于乙醇

评估因素：六价铬化合物

重铬酸钾	294.18	在500℃分解	三斜晶系在241.6℃转变 为单斜晶系； 熔点为398℃	4.9	0	不溶于乙醇
铬酸银	331.73	-	分解	0.0014	-	可溶于 NH_4OH 及 KCN
铬酸钠	161.97	-	19.92	87.3	30	微溶于乙 醇；可溶于 甲醇
重铬酸钠	261.97	在400℃分解(无水 的)	-	238(无水 的) 180	0 20	不溶于乙醇
铬酸锶	203.61	-	-	0.12	15	可溶于盐 酸、硝酸、 乙酸、铵盐
铬酸锌	181.36	-	-	不溶	不溶	可溶于酸、 液氨、不溶 于丙酮

2.2 主要用途^[11]

六价铬化合物具有抗腐蚀、耐久、硬度高等特性，主要被用于电镀、金属表面处理、防腐剂、颜料、涂料、皮革鞣制等。六价铬化合物的主要用途见表2。

表 2. 六价铬化合物的主要用途

中文名称	英文名称	CAS 号码	化学分子式	主要指定用途
六价铬	Chromium, Hexavalent	18540-29-9	Cr	
三氧化铬、氧 化铬(六价)、 酐化铬、铬酐	Chromium(VI) oxide; chromium trioxide	1333-82-0	CrO_3	颜料、催化剂、电 镀、鞣皮
铬酸锂	Lithium chromate	14307-35-8	Li_2CrO_4	防腐剂

铬酸钠	Sodium chromate	7775-11-3	Na ₂ CrO ₄	防锈、鞣皮
铬酸钾	Potassium chromate	7789-00-6	K ₂ CrO ₄	颜料、油墨、鞣皮
氯铬酸钾	Potassium chlorochromate	16037-50-6	K[CrO ₃ Cl]	
铬酸铵	Ammonium chromate	7788-98-9	(NH ₄) ₂ CrO ₄	相片、催化剂
铬酸铜	Copper chromate	13548-42-0	CuCrO ₄	媒染剂
铬酸镁	Magnesium chromate	13423-61-5	MgCrO ₄	防锈、表面处理
铬酸钙	Calcium chromate	13765-19-0	CaCrO ₄	颜料、油墨、鞣皮
铬酸锶	Strontium chromate	7789-06-2	SrCrO ₄	颜料、防锈
铬酸钡	Barium chromate	10294-40-3	BaCrO ₄	防腐、颜料、陶瓷着色剂
铬酸铅、铬黄	Lead chromate; Chrome yellow	1344-37-2	PbCrO ₄	颜料、涂料、油墨
铬酸锌	Zinc chromate	12018-19-8; 13530-65-9; 14018-95-2	ZnCrO ₄	颜料、防腐剂
重铬酸钠	Sodium dichromate	10588-01-9	Na ₂ Cr ₂ O ₇	颜料、防腐、相片、鞣皮
重铬酸钠水合物	Sodium dichromate dihydrate	7789-12-0	Na ₂ Cr ₂ O ₇ ·2H ₂ O	制造其它铬产品，涂料 颜料， 金属表面处理
重铬酸钾	Potassium dichromate	7778-50-9	K ₂ Cr ₂ O ₇	颜料、相片、电镀、电池、鞣皮
重铬酸铵	Ammonium dichromate	7789-09-5	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇	颜料、相片、催化剂
重铬酸钙	Calcium dichromate	14307-33-6	CaCr ₂ O ₇	防腐、催化剂

重铬酸锌	Zinc dichromate	14018-95-2	ZnCr ₂ O ₇	颜料
醋酸铬	Chromic acetate	1066-30-4	C ₂ H ₄ O ₂ · 1/3Cr	
其它六价铬化合物	Other hexavalent Chromium compounds			

2.3 职业暴露来源和行业^[5]

2.3.1 铬酸盐生产

重铬酸钠是生产其他六价铬化合物的主要物质。尽管生产过程可以有不同，下面是生产六价铬化合物的一般过程。开始的步骤是将铬酸盐矿石与苏打灰及不同量的石灰在很高的温度下焙烤以形成铬酸钠。之后，通过一系列的 pH 值调整以及过滤去除杂质。铬酸钠经硫酸酸化后形成重铬酸钠。浓缩的重铬酸钠与硫酸反应可形成铬酸。其他六价铬化合物的产生可通过调整重铬酸钠的 pH 值并加入其他的化合物来形成。由此形成的六价铬化合物的溶液之后可以被结晶、提纯、包装、销售。被生产的六价铬化合物一般包括铬酸钠、重铬酸钾、铬酸钾、重铬酸铵以及六价铬的氧化物。生产的其他的六价铬化合物包括各种涂料和色素前体、图形艺术用品、杀菌剂、以及腐蚀抑制剂。

2.3.2 经空气暴露六价铬化合物的行业

很多行业的工人具有潜在暴露于空气中六价铬化合物的机会，这些行业包括铬金属以及铬合金的生产、电镀、焊接以及六价铬化合物生产和使用过程中。其中，经空气暴露六价铬机会大的行业主要有焊接、喷涂、电镀、轧钢、钢铁厂、木料保存、涂料生产、铬催化剂生产、塑料着色剂生产和使用者、由铬酸盐矿石生产铬酸盐以及相关化合物、涂料生产者、金属铬生产、铬酸盐色素生产以及铬化砷酸铜生产者。仅有有限的潜在职业暴露六价铬化合物的行业有二氧化铬、铬染料以及硫酸铬的生产；化工销售；纺织印染；玻璃生产；印刷；皮革鞣制；铬催化剂应用；耐火砖生产；木工；固体废物焚烧；油气钻井；硅酸盐水泥生产；有色超合金生产及应用；建筑业；混凝土制品生产者。

2.3.3 经皮肤暴露六价铬的行业

建筑行业经皮暴露六价铬化合物的人数最多，因为工人在工作中使用水泥。工人皮肤可接触含有水泥的各种建筑材料，包括水泥、砂浆、灰泥和水磨石。工人接触湿水泥的例子有瓦工、泥瓦工、混凝土工、建筑手工劳动者、小工、水泥匠、水磨石工人以及砖瓦工。

很多其他行业的工人，如果六价铬化合物可以溅出、溢出到皮肤上或其他方式污染皮肤，也存在经皮暴露的风险。

2.3.4 暴露六价铬化合物主要行业的生产工艺流程

铬酸盐生产：矿料(铬铁矿、白云石、石灰石、纯碱等)→球磨→配料→煅烧→浸取→中和去铝→预酸化→酸化→1次蒸发→2次蒸发→结晶→成品包装。

电镀：镀件毛坯装夹→喷砂→清洗→镀铬→出槽→清洗→退磁→去氢→检验。

金属铬生产：铬矿、纯碱、白云石、铬渣部分返回→原料加工→氧化焙烧→浸泡→还原→煅烧→冶炼→成品入库。

皮革鞣制：铬盐鞣制（重革）→复鞣→中和→染色→加油→伸展→干燥→回湿→拉软→压光→烫平→成革（轻革）。

电焊：准备焊件→调整焊机→起弧施焊→清除焊渣。

3 毒性资料

3.1 人群和实验动物的代谢动力学资料

3.1.1 吸收^[6]

3.1.1.1 经呼吸道

经吸入途径染毒六价铬化合物来测定其吸收的动物实验很少。一项早期的实验中，小鼠和大鼠在染毒柜中染毒铬的颗粒物，采用了各种染毒时间。小鼠染毒可溶性铬（CrO₃）的浓度为 1 mg/m³ 和 2 mg/m³、大鼠染毒可溶性铬（CrO₃）的浓度为 2 mg/m³ 和 3 mg/m³。小鼠肺组织内可溶性铬与不溶性铬浓度变化很大。染毒 100 周后，肺脏干组织中可溶性铬浓度为 4.3 μg/kg 至 10.7 μg/kg。

经吸入途径吸收的铬的量依赖于铬化合物颗粒或雾滴的大小、在体液中的溶解性、巨噬细胞的活性、与呼吸道粘膜的反应。空气动力学直径大于 5 μm 的颗粒沉积在鼻、气管和支气管粘膜的表面，在粘膜纤毛的带动下到达咽部并被吞咽。较小的颗粒和雾滴，特别是小于 2 μm 的，可进入肺泡。可溶性六价铬的颗粒或雾滴很快被吸收进入血液。不溶性颗粒由巨噬细胞吞噬被慢慢清除。可与肺组织的某些成分反应的可溶性六价铬化合物也被慢慢清除。Baetjer 首先描述了经气管内注入方式染毒可溶性铬酸盐和氯化铬后清除率的差异。六价的铬酸盐比三价的氯化铬从肺组织转移到其他组织的速度快。染毒后 10 分钟，六价铬在肺内仅剩余 15%、而三价铬还剩余 70%。染毒 60 天后，剩余的量分别为 1.7% 和 13%。红细胞吸收的六价铬的量比吸收三价铬的量多很多。这一结果在 Wiegand 的研究中得到了证实。仓鼠染毒 0.5-1 mg/m³ 的氧化铬粉尘 4 小时，证明了不溶性铬酸盐是由巨噬细胞吸收的；颗粒的平均直径为 0.17 μm。染毒的氧化铬有 90% 进入了巨噬细胞。

大鼠染毒浓度为 2.1 mg/m³ 铬酸锌，6 h/d，染毒 4 天后在血液中的浓度达到稳定。大鼠在空气浓度为 3.18 mg/m³ 的电镀环境中一次吸入 CrO₃ 30 分钟，铬

在肺内很快被吸收。肺内铬的含量由染毒后的 13mg 减少到 4 周后的 1.1mg，总的半衰期为 5 天。

来自美国不同地方的人肺组织中铬的平均浓度为 0.22mg/kg 肺湿重，但肺内铬含量与空气中铬浓度无相关性。

3.1.1.2 经消化道

经口摄入的铬化合物可由尿中铬的含量来测量，因为几乎所有静脉注射的铬都经尿液排出。胃肠道是排泄外源性铬的主要器官。三价铬经口摄入后很难被吸收，其吸收率一般小于 1%。经口摄入六价铬化合物，被吸收的量一般不超过染毒剂量的 5%。尚不了解铬吸收调控的生理机制。

研究表明，经口摄入三价铬和六价铬，其吸收率分别为 0.13% 和 6.9%；六价铬与橙汁一起摄入，其吸收率仅为 0.6%，这是因为六价铬被还原为三价铬，而且可能与橙汁的成分形成了复合物。直接经十二指肠染毒铬酸钠的吸收率为大约 10%，比经口染毒的吸收率（大约 1.2%）高很多，这说明六价铬在胃液中被还原成三价铬。

在 4 名男性和 2 名女性志愿者（年龄在 25-39 岁）测量了经口给予 0.005mg/kg/d 铬酸钾，吸收率为 3.4%（0.69-11.9%）。此外，5 名男性志愿者在三天内分三次饮入浓度为 0.1-10mg/L 的六价铬去离子水共 1L（大约为 0.001-0.1mg Cr/kg/d），其吸收率为<2-8%。

3 名健康成年人连续 3 天在饮水中摄入 5mg/d 的六价铬。每天间隔约 6 小时饮 1 次、每次喝 5-15min 来完成每天的总摄入量。3 天结束后停止 2 天，然后再连续 3 天喝 10mg/d 的六价铬。估计摄入的量为 0.05 和 0.1mg/kg/d，吸收率分别为 1.7%（0.5-2.7%）和 3.4%（0.8-8.0%）。

一名男士每天喝 8mg 六价铬，每天喝 5 次，连续 17 天。7 天后血铬浓度达到稳定，铬的吸收率为 2%，血浆清除半衰期为 36 小时。

经口给予 6 名住院的志愿者病人微小剂量的 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ ，通过测定粪便和尿液中的放射强度来研究胃肠道吸收六价铬的量。尿液中排出的量的均值，表示为吸收效率，为给予剂量的 $2.1 \pm 1.5\%$ 。四名志愿者经空肠灌注给予 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ ，

吸收效率增高，说明铬酸盐被胃液中的酸性成分还原成三价化合物。该作者还报道了给予 $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，三价铬的吸收效率仅为 $0.5 \pm 0.3\%$ ，范围为 $0.1\text{-}1.2\%$ 。

六价铬是否只有在胃肠道还原能力丧失的时候才可被吸收，这是在评价和解释动物和人经口染毒的研究结果时需要考虑的问题。在唾液和胃液还原能力丧失后可促进肿瘤发生。这很可能出现在相对高浓度六价铬染毒的动物实验中。然而，在人的铬吸收实验中尚未发现由于还原能力对铬吸收的影响。

3.1.1.3 经皮肤

三价铬和六价铬经皮肤都有一定的吸收，特别是当皮肤有损伤的时候。人皮肤染毒铬化合物后出现了全身毒性说明铬可以经皮肤吸收。某人为了治疗疥疮，皮肤涂抹含铬酸钾的药膏 14 天后，在其血液、尿液、粪便和胃中发现了一定量的铬。疥疮及铬酸钾引起的坏死可能促进了铬酸钾经皮肤的吸收。经皮肤吸收硫酸铬（三价铬）的水溶液的量几乎可以忽略不计。4 名志愿者浸入浓度为 22mg/L 六价铬的水中至肩膀部位，持续 3 小时，经皮吸收速率为 $1.5 \times 10^4 \mu\text{g/cm}^2\text{-h}$ 。

将重铬酸钾的石油溶液或水溶液涂覆在用滤纸做的圆形贴片上并贴敷在人的皮肤上来研究溶剂对重铬酸钾经皮吸收的影响。结果表明，水中的重铬酸钾可透过表皮，5 小时后吸收达到稳定状态，这时淋巴结和血管内有吸收。皮肤透过石油中的铬比透过水中的铬多大约 10 倍。而皮肤透过三氯甘氨酸复合物中溶解的铬比透过水中的铬多大约 5 倍。铬酸钠在志愿者前臂皮肤的吸收速率随贴敷浓度的增加而增加。贴敷溶液浓度为 0.01、0.1 和 0.2M 时吸收速率分别为 1.1、6.4 和 $10 \mu\text{g Cr/cm}^2\text{/h}$ 。

豚鼠皮肤对六价铬的吸收比三价铬稍高些，但差别不怎么明显。在较高的染毒浓度（0.261-0.398M），铬酸钠的吸收显著高于三氯化铬。染毒 0.261-0.398M 的铬酸钠的吸收速率峰值为 $690\text{-}725\text{nmol/h/cm}^2$ ，染毒 0.239-0.261M 的三氯化铬的吸收速率峰值为 $315\text{-}330 \text{ nmol/h/cm}^2$ 。铬酸钠在 $\text{pH} \geq 6.5$ 时的吸收高于在 $\text{pH} \leq 5.6$ 时的吸收。

3.1.2 分布^[6]

日本镀铬工人和铬酸盐冶炼精制工人尸体解剖发现,与正常健康男性相比,这些工人肝门淋巴结、肺脏、脾脏、肝脏、肾脏和心脏内铬含量较高。一名在铬酸盐生产厂工作 30 年的工人,在退休后 10 年死于肺癌,尸体解剖发现其脑、咽壁、肺脏、肝脏、主动脉、肾脏、直肠肌、肾上腺、胸骨骨髓和腹部皮肤等器官和组织内都可测出六价铬。这些含量显著高于 5 名无职业铬暴露对照者的铬含量。对来自瑞典北部冶炼和精炼厂的 21 名工人尸体解剖,发现肺内铬含量高于 8 名对照组的含量,而肝脏和肾脏内的含量并不高于对照组。3 名肺癌患者曾经在工作中暴露铬。其中一人做了 15 年焊工,第二人和第三人分别在选矿和锅炉作业工作了 10.2 年和 31.8 年。三人累计铬暴露量为 3.45、4.59 和 $11.38\text{mg}/\text{m}^3\cdot\text{年限}$ 。三人分别于在末次暴露后 3.5 年、18 年、0.6 年测定。除神经组织外,三人各组织中铬含量都增高;肺内的含量比其他组织高出几个数量级。三人肺铬最高含量分别为 456、178 和 $1920\text{mg}/10\text{ 克肺组织}$ 。第二名工人虽然时隔 18 年没有暴露铬,其肺组织内铬含量也相当高。德国鲁尔和多特蒙德地区空气铬浓度较高,来自这一地区的人尸检肺组织内铬含量是来自明斯特及周边地区的人的尸检肺组织内铬含量的 5 倍。肺内铬含量虽年龄的增加而增加,男性是女性的 2 倍。

铬可通过胎盘进入胎儿体内、通过乳汁进入婴儿体内。俄罗斯重铬酸盐生产厂女工在妊娠期血铬和尿铬含量、婴儿出生时脐带血、胎盘及乳汁内铬含量、及 12 周流产的胎儿体内铬含量等,显著高于无六价铬暴露的对照组。该研究的可靠性得到了怀疑,因为所报告的对照组的血和尿中铬浓度比本底浓度高很多,可能是分析方法存在问题。

大鼠气管内给予 ^{51}Cr 标记的重铬酸钠后通过放射自显影和闪烁计数方法测定放射活性的分布。染毒 $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ 放射性重铬酸钠后 3 天,铬在组织中的分布情况为肺脏>肾脏>胃肠道>红细胞>肝脏>血清>睾丸>皮肤。染毒 25 天后,铬在组织中的分布情况为肺脏>肾脏>红细胞>睾丸>肝脏>血清>皮肤>胃肠道。肾脏、红细胞和睾丸内铬的含量可维持 10-15 天后才开始降低。豚鼠气管内滴注染毒重铬酸钾后 24h,有 11% 存留肺内、8% 分布在红细胞内、1% 在血浆内、3% 在肾脏内、4% 在肝脏内。肌肉、皮肤、肾上腺内仅含有微量的

铬。140 天后，除肺脏和脾脏外，所有组织内的铬浓度降低到了低的或测不出的水平。

3.1.3 代谢^[6]

六价铬在体内不稳定，在各种还原剂的作用下最终被还原成三价铬。五价铬和四价铬是六价铬还原过程中的产物。

大鼠体内和体外实验表明，六价铬在肺内可被抗坏血酸还原成三价铬。抗坏血酸对六价铬的还原减少了铬在肺内的存留时间，从而形成了对抗氧化剂的第一道防线。当肺内的抗坏血酸用完时，谷胱甘肽也可被用于还原六价铬。成人肺内抗坏血酸的含量大约为 10mg/100g 肺湿重。与抗坏血酸比，谷胱甘肽还原六价铬的速度慢，使得铬在肺内存留的时间延长。支气管灌洗得到的肺上皮衬液（ELF）也可将六价铬还原成三价铬。ELF 的平均还原能力为 0.6 μg Cr(VI)/mg ELF 蛋白。此外，从 5 名健康志愿者肺泡巨噬细胞获得的细胞提取成分还原六价铬的能力为 4.8 μg Cr(VI)/10⁶ 细胞或 14.4 μg Cr(VI)/mg 蛋白。进行 Ames 试验时，用这些细胞提取成分将六价铬还原为三价铬可显著减低铬致突变的能力。从人肺细胞（肺周边实质组织和支气管）制备的线粒体后成分（S12）可将六价铬还原成三价铬。而且，个体间的还原能力有很大不同，吸烟者肺泡巨噬细胞提取成分比不吸烟者可将更多的六价铬还原为三价铬。由于三价铬不易进入细胞，这些资料表明 ELF 还原六价铬可能形成了抵抗吸入的六价铬化合物毒性的第一道防线。其次，肺泡巨噬细胞吸收和还原六价铬化合物可能形成了抵抗六价铬化合物肺脏毒性的第二道防线。肺组织内微粒体还原六价铬与肝组织内相同，这在下面进行讨论。

在红细胞内还原六价铬是由谷胱甘肽的作用完成的。由于六价铬可透过红细胞膜而三价铬不能，红细胞内六价铬由谷胱甘肽还原成形成的三价铬被示踪来了解在红细胞内的过程。发现每天有 1% 的铬从红细胞内消失。最终，六价铬在细胞内散开、被还原成三价铬、并与核酸和蛋白质结合形成复合物，这减低了细胞内的铬浓度，从而使更多的六价铬进入红细胞。因此，存在一种生理性延迟，使得进入细胞的铬更多、细胞内铬浓度更高。似乎红细胞吸收六价铬的速度超不过其在细胞内被还原成三价铬的速度。体外实验中，红细胞与过量的

铬酸钠 (10mM) 孵育使得谷胱甘肽含量减低了 10%。上述吸收和还原六价铬的过程在其它细胞也适用。

应用中国仓鼠 V-79 细胞染毒铬酸钠, 研究了谷胱甘肽减少试剂对细胞三价铬和六价铬含量的影响。25 μ M 的丁硫堇 (buthionine sulfoximine) 使谷胱甘肽水平减低了 1%、使五价铬水平增加了 67%。吸收的总铬水平减低了 20%、三价铬减低了 20%。1mM 马来酸二乙酯 (diethylmaleate) 使谷胱甘肽水平减低小于 1%、使五价铬水平增加了 27%、三价铬减低了 31%，而细胞吸收的总铬水平减低了 46%。原因是马来酸二乙酯阻止六价铬还原成三价铬和五价铬不是由于减少了吸收, 而是抑制了细胞内的铬酸盐还原酶。

除了抗坏血酸及谷胱甘肽还原六价铬, 体外实验表明微粒体酶可还原六价铬。雄性 SD 大鼠预先染毒六价铬, 其肝脏微粒体蛋白可以将六价铬还原为三价铬。还原的速率随着微粒体蛋白的浓度及还原型辅酶 II (NADPH) 浓度的不同而不同。在超过 24h 观察期内, NADPH 缺乏时, 微粒体不能使六价铬显著减少。因此, 大鼠肝脏微粒体还原六价铬是 NADPH 依赖性的。另外一项实验中, 诱导细胞色素 P448 酶对六价铬的代谢过程无影响, 而诱导细胞色素 P450 和 NADPH-细胞色素 P450 还原酶引起了铬酸盐-酶分离系数明显减低、次级速率常数明显增高、对转化数没有影响。抑制 NADPH-细胞色素 P450 还原酶和 NADH-细胞色素 b₅ 还原酶可抑制微粒体还原六价铬的速率, 添加细胞色素 P450 特异性抑制剂也可产生这样的作用。这些结果表明了大鼠肝脏微粒体还原铬酸盐涉及到细胞色素 P450、依赖 NADPH 的细胞色素 P450 还原酶、在较小的程度上涉及到细胞色素 b₅ 和依赖 NADH 的细胞色素 b₅ 还原酶。大鼠体内六价铬向三价铬的转换是通过细胞色素 P450 和细胞色素 b₅ 还原酶的电子转移发生的。发现氧和一氧化碳在体外可抑制细胞色素 P450 和细胞色素 b₅ 对六价铬的还原。细胞色素 P450 参与六价铬还原过程的认识在下面实验中得到了进一步强调: 诱导细胞色素 P450 酶活性, 可增加由染毒大鼠肝脏和肺脏制备的 S-9 对六价铬的还原。另外, 发现六价铬可诱导肺的细胞色素 P450 酶活性, 从而诱导其自身在肺脏的还原。六价铬可显著改变制备的大鼠微粒体中细胞色素 P450 酶活性。染毒六价铬的雄性大鼠肝脏微粒体可引起睾酮在 6 β 、16 β 和 2 α 位置的羟基化作用减低, 表明 P4503A1 和 3A2 活性被减低。在肺组织微粒体, 在 16 α 和 16 β 位置

的羟基化作用增高，表明 P450 II B1 活性被增高。而在雌性大鼠，则在 6 β 位置睾酮羟基化作用增高 4-5 倍，表明雄性和雌性的铬代谢存在差异。

两项实验研究了微粒体还原六价铬能力的种属间差异。六价铬还原是酶和 NADPH 依赖性的，被还原的速率与添加的微粒体的量成比例。人体的 K_m 比大鼠的 K_m 低 1-3 个数量级，尽管两者的 V_{max} 大小类似。这说明人的肝脏还原六价铬的能力比大鼠的肝脏高很多。而且，与大鼠的资料相反，氧和细胞色素 P450 抑制剂（一氧化碳、胡椒基丁醚、甲吡酮、氨基比林）不能抑制六价铬的还原。这些差异表明，在人体内，细胞色素 P450 在六价铬还原过程中并不起显著作用，而其他的微粒体黄素蛋白在六价铬还原中起作用。抑制黄素蛋白可使六价铬还原减少 96-100%，而抑制细胞色素 c 还原酶（P450 还原酶）使六价铬还原减少了 80-85%。总之，这些研究表明人体微粒体内还原六价铬起主要作用的是 P450 还原酶，其作用独立于细胞色素 P450。这些结果表明，啮齿动物六价铬的代谢结果不可轻易外推到人。

微粒体还原六价铬可形成五价铬，从微粒体细胞色素 P450 系统转移了一个电子。五价铬具有不稳定和反应性，中间产物五价铬在体外实验中可存在 1h，因此易与 DNA 结合，最终引起癌症发生。由于五价铬形成的复合物不稳定和易反应，染毒六价铬的体外实验中测定五价铬在过去是困难的。最近，有研究应用低频电子顺磁共振分光光度计证明了在小鼠体内可形成五价铬。小鼠尾静脉注射重铬酸钠，10 分钟后测定的五价铬水平最高，之后逐渐减低直至消失，整个过程大约 37 分钟。五价铬水平达到最高所需的时间随重铬酸钠染毒剂量的减低而减少，两者之间具有线性关系。五价铬的组织分布表明，肝脏中最多，在血液中要少得多；在肾脏、脾脏、心脏、肺脏中未测出。如果小鼠经金属离子络合剂预先处理，则形成的五价铬被抑制。六价铬与谷胱甘肽反应产生两种五价铬复合物和一个谷胱甘肽硫自由基。在谷胱甘肽存在的情况下，六价铬与 DNA 反应形成铬-DNA 加合物。形成的加合物的多少与形成的五价铬有关。六价铬与过氧化氢反应产生羟自由基。在高浓度过氧化氢存在的情况下（ μM 级浓度，细胞内的浓度为 10^{-7} - $10^{-9} M$ ），六价铬与 DNA 反应产生明显的 DNA 链断裂和 8-OH 鸟苷加合物，这与羟自由基产生有关。很少量的五价铬是经这一途径产生的。认为六价铬与过氧化氢反应产生五价铬的四过氧化自由基，它作为

Fenton 型反应的催化剂产生羟自由基，这一过程中五价铬被持续地再生为六价铬。六价铬在细胞内最终被还原成三价铬。三价铬可与 DNA 和蛋白形成稳定的复合物。

3.1.4 消除和排泄^[6]

有报道表明，人尿铬水平为 0.22-1.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ (0.00024-0.0018mg/L)，中位数为 0.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。人暴露 0.05-1.7mg Cr(III)/ m^3 (硫酸铬) (8-h TWA) 和 0.01-0.1 mg Cr(VI)/ m^3 (重铬酸钾)(8-h TWA)，测定的尿铬水平为 0.0247-0.037 mg Cr(III)/L。尿中未测出六价铬，说明六价铬在排除前很快被还原。工人吸入三价铬化合物后很快由尿液排出。工人吸入 0.005-0.23 mg Cr(III)/ m^3 ，其尿铬浓度为 0.011-0.017 mg Cr(III)/L。铬由尿排出的半衰期是短的，为 4-10 小时。与对照组相比，制革工人周五下午班末尿和周一班前尿的尿铬浓度增高。这些工人头发中也存在铬，且与尿铬水平有关。其车间空气中六价铬浓度未测出、三价铬浓度为 0.0017mg/ m^3 。研究了 5 名男性制革工人停止工作后 9 个月三价铬从头发、血清、及尿液中的排出情况。与工作期间相比，头发中铬的平均浓度由 28.5 $\mu\text{mol}/\text{g}$ 减少到 2.9 $\mu\text{mol}/\text{g}$ 、血清铬平均浓度由 9.4nmol/L 减少到 3.8nmol/L，这一浓度水平在一般人群血清铬的浓度水平范围内。尿铬浓度未改变（工作时为 13.8nmol/L，停止工作 9 个月后为 14.4 nmol/L）。作者认为这可能与工人在采样前晚上喝啤酒有关。尸体解剖有关研究表明，工人停止职业暴露几十年后其肺脏内仍有铬存在。

但是经气管内染毒 0.44mg /kg 三价铬 (醋酸铬) 或六价铬 (重铬酸钠)，尿铬浓度减低得很快，醋酸铬由 6h 时的 4535 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐减低至 72h 时的 148 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐，重铬酸钠由 6h 时的 2947 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐减低至 72h 时的 339 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐。

大鼠染毒 2.1 mg Cr(VI)/ m^3 (铬酸锌)、6h/d、共 4 天，铬的排出是很慢的。染毒后 4 天内尿铬水平几乎保持不变，说明与红细胞结合的铬释放速度很慢。

NIOSH^[5]对六价铬吸收、分布、代谢和排泄进行了如下简要综述：六价铬的吸收依赖于化合物的氧化状态、颗粒大小和溶解性。吸入的大的六价铬化合物颗粒 (>10 μm) 沉积在上呼吸道；较小的颗粒可到达呼吸道的较低位置。吸入的六价铬一部分在支气管树的上皮和间质衬液中被还原成三价铬。在细胞外

六价铬被还原成三价铬减少了细胞对铬的摄取，这是因为三价铬不像六价铬那样容易进入细胞，在生理 pH 值状态下，大多数六价铬化合物为四面体含氧阴离子，可穿过细胞膜，三价铬化合物主要为八面体结构，实际上是不能透过细胞膜的，三价铬仅可通过胞饮作用进入细胞。穿过了细胞膜的六价铬离子成为了细胞内还原剂的目标。六价铬浓度随着与进入点距离的增加而降低，这是因为六价铬被还原成了三价铬。三价铬离子被转运到肾脏并被排出。吸入的六价铬如果在肺内没有被吸收可随着粘膜纤毛的清除作用进入胃肠道。这些六价铬在唾液和胃液中很快被还原成三价铬并经粪便排除。剩余的 3-10% 的六价铬经小肠吸收进入血液、分布全身、被转移到肾脏并经尿液排除。

3.2 体外试验以及实验动物研究的资料

3.2.1 体外试验的研究资料^[5]

3.2.1.1 中毒机制及相关的体外实验

已经有综述报道了六价铬化合物遗传毒性和致癌性的可能的机制。然而，尚未完全了解六价铬化合物中毒和致癌作用的精确机制。一些重要的研究结果说明六价铬致癌是由六价铬还原产物引起的，这包括中间产物 (Cr^{5+} 和 Cr^{4+})、活性氧 (ROS) 和终产物三价铬。可影响铬化合物毒性的因素包括生物利用度、氧化特性和溶解性。

细胞内的六价铬在微粒体、线粒体内、或在细胞内还原剂（如抗坏血酸、硫辛酸、谷胱甘肽、半胱氨酸、还原型辅酶 II (NADPH)、核糖、果糖、树胶醛糖、含二醇和巯基的分子、以及 NADPH/黄素酶）的作用下代谢还原为三价铬。尽管六价铬在细胞外还原为三价铬是一种解毒机制，因为这可减少六价铬离子进入细胞，但是其在细胞内被还原则可能是细胞内六价铬毒性机制的一个必要部分。

细胞内六价铬还原过程产生包括 Cr(V) 、 Cr(IV) 、 Cr(III) 分子氧自由基和其他的自由基。分子氧被还原成超氧自由基、进一步在超氧化物岐化酶 (SOD) 的作用下被还原成过氧化氢。过氧化氢与 Cr(V) 、 Cr(IV) 或 Cr(III) 反应通过

Fenton 样反应产生羟自由基，然后进行还原-氧化循环。六价铬还原过程中产生的高浓度的氧自由基和其他自由基可引起核染色质的很多损伤，导致突变及可能的癌变。

六价铬在细胞内还原体系存在的情况下，产生的铬中间产物和羟自由基，可引起各种类型的 DNA 损伤，可能是由于现有的共价键断裂或分子间形成了新的共价键，如，DNA 链间交联、DNA-蛋白交联、DNA 双链断裂、和去嘌呤化。这些损伤可引起突变和最终的癌变。氧化损伤可能是由于反应性六价铬中间产物直接与 DNA 结合、或由于 ROS 与核染色质的不直接作用引起的，这取决于其在细胞内的位置和与 DNA 是否接近。体外实验中，在没有微粒体还原体系的情况下，六价铬不能与 DNA 发生不可逆的结合，不产生 DNA 损伤。

除氧化特性外，六价铬化合物的溶解性是其致癌机制的另外一个重要因素。动物实验说明不溶性和难溶性六价铬化合物比可溶性铬化合物致癌性更强。

铬酸铅颗粒是不太易溶解的六价铬化合物，将其直接加入到培养的哺乳动物细胞，可引起细胞转化。将其注射给动物，可引起注射部位发生肿瘤。提出了几种假设来解释不溶性六价铬的作用。一种假设认为在其细胞外溶解、引起慢性的、局部暴露于铬酸盐离子。该假设与铬酸铅引起染色体畸变需要在细胞外溶解的试验结果相一致。Xie 的研究表明铬酸铅引起人支气管细胞染色体畸变需要通过细胞外溶解而不是通过将其摄入细胞内。

另一个假设认为在细胞通过吞噬方式来摄入六价铬盐颗粒的过程中，在细胞内局部产生了一个高的六价铬浓度。

细胞内局部高六价铬浓度产生了细胞内高的 ROS 浓度，这有可能超过了局部 ROS 清除体系的能力，从而引起细胞毒性和遗传毒性。溶解性高的化合物不会产生如此高的局部六价铬浓度。然而，一旦进入细胞，可溶性（铬酸钠）和不溶性（铬酸铅）六价铬都可引起培养的哺乳动物细胞发生数量和类型类似的、浓度依赖的染色体损伤。用 ROS 清除剂，如，维生素 E 或维生素 C，预处理这些细胞，可预防铬酸钠和铬酸铅的毒性作用。

很多研究都报道了细胞染毒六价铬后的很多反应。这些细胞毒性和遗传毒性反应与发生癌症的机制事件相一致。人肺细胞的研究提供了许多六价铬化合物引起遗传毒性的资料。六价铬化合物可引起包括支气管上皮细胞在内的人类

细胞发生转化。

人肺细胞染毒铬酸钡 24h 可引起浓度依赖性染色质和染色体损伤。人支气管成纤维细胞染毒铬酸铅和可溶性铬酸钠 24h 可引起浓度依赖性染色体畸变。细胞与维生素 C 共培养可阻断铬酸盐引起的毒性。铬酸钙可引起 3 个细胞株发生剂量依赖性 DNA 单链断裂和 DNA-蛋白质交联。人肺细胞体外染毒铬酸铅引起了包括中心粒增殖和非整倍体化和纺锤体组装扳机旁路 (spindle assembly checkpoint bypass) 在内的染色体不稳定。铬酸钠产生的 ROS 引起了人类肺上皮细胞 p53 蛋白水平及活性增高。在正常细胞, p53 蛋白通常是不活化的。其活化常常是为了保护细胞不发生由于氧化应激和其他像紫外线或 γ 射线而引起的癌变。羟自由基浓度增高可活化 p53 蛋白; 应用过氧化氢清除剂清除羟自由基可抑制 p53 蛋白的活化。

在人 DU145 前列腺癌细胞中铬酸钾还原过程中形成的 ROS (主要为过氧化氢) 可引起血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和低氧形成因子 1 (hypoxia-induced factor 1, HIF-1) 的表达。VEGF 是肿瘤血管形成的必要蛋白。HIF-1 是一种转录因子, 可调节包括 VEGF 在内的很多基因的表达, 细胞内 HIF-1 的活性水平与裸鼠肿瘤形成和肿瘤血管形成有关, 是由各种癌基因表达引起的, 在人类的很多癌症中过度表达。

人肺上皮细胞体外染毒铬酸钾引起了凋亡的早期改变。ROS 清除剂, 如过氧化氢酶、阿司匹林、和 N-乙酰-L-半胱氨酸, 可减少六价铬引起的凋亡; 还原剂, 如 NADPH 和谷胱甘肽可促进凋亡。氧化应激可引起凋亡。促进或抑制凋亡的试剂可改变细胞分裂的速率, 并使细胞发生肿瘤转化。

小鼠巨噬细胞体外染毒铬酸钠引起了剂量依赖性的转录促进因子 NF- κ B 和 AP-1 活化。这些因子活化代表了细胞内主要的氧化应激反应。这些因子可促进很多基因转录和癌基因表达增加。

铬酸钠增加人上皮细胞酪氨酸磷酸化。抗氧化剂可抑制这种磷酸化。酪氨酸磷酸化对于很多细胞功能调节是必须的, 包括肿瘤的发展。

人肺上皮细胞 A549 体外染毒重铬酸钾产生的 ROS, 在较低浓度引起了细胞周期停滞在 G2/M 期、在高浓度引起了凋亡。细胞损伤、特别是 DNA 损伤常常引起增殖过程中断。细胞停滞在特别的细胞周期相直至损伤被修复。如果损

伤得不到修复，可引起突变、细胞死亡或癌变等结果。

基因表达组学分析表明，人肺上皮细胞体外染毒重铬酸钾可引起 150 个基因表达上调、70 个基因表达下调。该基因表达组学分析表明六价铬染毒与细胞氧化应激、蛋白合成、细胞周期调控和癌生成有关。

贾光报道了人支气管上皮细胞株（16HBE 细胞）染毒铬酸钠，减低了细胞内 miR-3940-5p 水平，miR-3940-5p 下调了 XRCC2 的表达水平，因此，抑制了 Rad51 灶的形成、延迟了染色体双链断裂的修复。这一结果说明，miR-3940-5p 对于六价铬引起的 DNA 损伤具有保护作用^[12]。

这些体外研究不是在人体内进行，因而具有局限性，因为它们不能解释在完整生理系统中发生的解毒机制。然而，这些研究提供的细胞内对六价铬的反应提供了关于六价铬化合物遗传毒性机制的重要信息。这些化合物引起的细胞损伤与致癌的机制相一致

3.2.1.2 体外皮肤实验

Gammelgaard 应用体外扩散细胞系统研究了铬穿透全厚度人类皮肤的实验。皮肤染毒浓度为 0.034M 的铬酸钾溶液，表皮和真皮中的铬含量要高于染毒硝酸铬（三价铬）和氯化铬（三价铬）后表皮和真皮中的铬含量。随着染毒浓度增加到 0.034M 铬，表皮和真皮中铬含量随之增加。皮肤中铬含量随铬酸钾溶液 pH 值的增高而增高。皮肤中六价铬转化为三价铬的百分比在低总铬染毒浓度时最大，随着染毒的总铬浓度的增高而降低，说明皮肤还原六价铬的能力有限。

Van Lierde 应用 Franz 静态扩散池开展了人和猪的皮肤渗透铬的研究。在人和猪的皮肤染毒重铬酸钾后 168 小时测定到了透过皮肤的重铬酸钾，而三价铬染毒未测出透过皮肤。与染毒浓度为 0.25% 的重铬酸钾相比，染毒浓度为 5% 的重铬酸钾引起了皮肤中总铬浓度的非线性增加；与染毒 2.5% 的重铬酸钾相比，皮肤中重铬酸钾浓度未见明显增高，说明皮肤结合铬的能力可能是有限的。染毒前将铬盐与模拟汗液一起孵育，发现与皮肤结合的铬更少。与染毒三价铬化合物相比，染毒重铬酸钾后皮肤内蓄积的铬更多。

Rudolf 报道了培养的人皮肤组织染毒 1.5-45 μM 的铬酸钾，对皮肤的成纤

维细胞的形状和活动能力产生了明显的影响；对细胞萎缩、细胞骨架的重组及成纤维细胞的活动能力产生了时间和浓度依赖性影响。各浓度组在染毒 8h 后对成纤维细胞活动能力产生了抑制；较高浓度染毒组在染毒后 4h 就出现了这种抑制。六价铬染毒还引起了皮肤成纤维细胞的氧化应激、线粒体功能改变及线粒体依赖性凋亡。

3.2.2 动物试验的研究资料

3.2.2.1 急性吸入毒性试验^[6]

几个六价铬化合物（铬酸钠、重铬酸钠、重铬酸钾、和重铬酸铵）的大鼠急性吸入毒性试验的结果表明，雌性大鼠的 LC₅₀ 的范围为 29-45mg Cr(VI)/m³，雄性大鼠的 LC₅₀ 的范围为 33-82mg Cr(VI)/m³；雌性和雄性大鼠急性吸入三氧化铬的 LC₅₀ 值分别为 87 和 137 Cr(VI)/m³；除铬酸钠为，大多数六价铬化合物的致死效应表现为雌性大鼠比雄性大鼠更敏感，铬酸钠的急性吸入 LC₅₀ 值在雄性和雌性大鼠是一致的。急性毒性效应表现为呼吸困难、呼吸系统刺激表现以及体重减低。

3.2.2.2 亚慢性吸入实验^[5]

Glaser 的实验中，雄性 Wistar 大鼠采用全身染毒方式经吸入染毒浓度分别为 0、25、50、100 或 200 μg Cr(VI)/m³ 的重铬酸钠气溶胶，22 h/d、7 d/w，连续染毒 28 天或 90 天，每组大鼠 20 只。另外 10 只大鼠染毒 50 μg Cr(VI)/m³ 的浓度 90 天，然后不染毒观察 2 个月，之后处死。气溶胶颗粒的质量中值直径 (Mass median diameter, MMD) 均值为 0.2 μm 。200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、染毒 90 天组的血清甘油三酯、磷脂含量、经有丝分裂原刺激的脾脏 T 淋巴细胞数量均值显著增高 ($P < 0.05$)。50 和 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组的血清总免疫球蛋白显著增高 ($P < 0.01$)。

为了进一步研究对体液免疫的影响，每组中的一半动物在处死前 4 天用绵羊红细胞进行免疫。25 μg Cr(VI)/m³ 和更高剂量组的 B 淋巴细胞 IgM 初级抗体反应显著增高 ($P < 0.05$)。与对照组相比，90 天、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组的 Con A 刺激的 T 淋巴细胞增殖反应显著增高 ($P < 0.05$)。与对照组相比，仅 50 和 200 μg

Cr(VI)/m³ 染毒浓度、90 天染毒组的巨噬细胞数显著减低。50 μg mg/m³ 浓度、28 天染毒组和 25 和 50 μg mg/m³ Cr(VI)染毒浓度、90 天染毒组的肺泡巨噬细胞吞噬作用显著增加 ($P < 0.001$)。与对照组相比, 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、90 天组的吞噬作用显著减低。

一组动物染毒 200 μg Cr(VI)/m³ 共 42 天、对照组大鼠应用氧化铁颗粒进行急性攻击来研究在攻击后不染毒 49 天后肺的清除速率。与对照组相比, 氧化铁的清除速率以双指数的方式显著地、逐渐地减低。

Glaser 研究了动物染毒重铬酸钠气溶胶后的肺脏毒性。每组 30 只雄性大鼠, 分别染毒浓度为 0、50、100、200 或 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的六价铬, 22 h/d、7 d/w、染毒 30 天或 90 天, 之后是 30 天的不染毒的恢复期。空气质量动力学直径中位数 (MMAD) 为 0.28-0.39 μm 。分别在实验的 30、90 和 120 天处死 10 只动物。仅有的毒性表现是 200 和 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组出现了阻塞性呼吸困难。200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组在 30 天时体重增长显著减低, 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组在 30、90、120 天的间隔内体重也有类似改变。4 个染毒组在 30 和 90 天的时间间隔内白细胞数显著增加, 但白细胞数在 30 的无染毒恢复后有回到了对照组水平。肺脏参数在 30 天和 90 天的吸入染毒后都有剂量依赖性显著增高。未获得无可见有害作用水平 (NOAEL)。

支气管肺泡灌洗 (BAL) 可提供这些大鼠重铬酸钠染毒后肺刺激的信息。在 30 天时增高的总蛋白水平在 90 天和 120 天内逐渐减低, 但仍然高于对照组水平。肺泡的血管完整性受到了损害, 这是因为所有染毒组的白蛋白水平都增高, 在恢复期后只有 200 和 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组的白蛋白水平还维持在对照组水平之上。通过测定胞浆乳酸脱氢酶和溶酶体 β -葡萄糖醛酸酶来测定肺细胞毒性, 发现重铬酸盐染毒后细胞毒性增加、但在染毒后观察期恢复到了正常。单核巨噬细胞占总 BAL 细胞的 90%, 两个最高剂量组在染毒期间均最高、但在恢复期恢复到了正常。与对照组细胞相比, 这些巨噬细胞具有较高的细胞分裂速率、有时是多个核且个儿更大。重铬酸钠染毒在包括恢复期在内的实验过程中引起了 100、200 和 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 组动物的肺脏重量显著增加。肺组织的组织病理学检查表明在 30 天时各染毒组出现了支气管肺泡早期增生, 仅 200 和 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 染毒组在 120 天时仍然有较低的增生。50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上剂量组的有些动物在 30 天观察到了早期的肺纤维化改变, 这在实验后期未观察到。各染毒组在整个实验期间组织细胞

增生持续存在。

3.2.2.3 慢性吸入实验^[5]

Adachi 的研究中，50 只雌性 ICR/JcI 小鼠染毒浓度为 $3.63 \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的铬酸雾（85%的粒径小于 $5\mu\text{m}$ ），30 min/d、2d/w、共染毒 12 个月，之后是 6 个月的无染毒的恢复期。染毒 26 周后呼吸道出现了增殖性改变。染毒 39 周后鼻中隔出现了针孔大小的穿孔。将染毒动物在实验连续各阶段的下列所述的组织病理学改变的发生率进行比较，除了在 78 周处死时出现了 2 例肺腺瘤外，其在 40-61 周的改变与 62-78 周基本类似。48 只染毒动物的病理改变的发生率如下：鼻中隔穿孔 6 例、气管上皮增生 43 例、支气管上皮增生 19 例、肺气肿 11 例、腺瘤上皮化生 3 例、腺瘤 5 例、肺腺癌 2 例。20 只对照组动物病变发生率为：肺气肿 1 例、腺瘤上皮化生 1 例、腺瘤 2 例。

Adachi 的实验中，43 只雌性 C57BL 小鼠染毒浓度为 $1.81 \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的铬酸雾（85%的粒径小于 $5\mu\text{m}$ ），120 min/d、2d/w、共染毒 12 个月，之后是 6 个月的无染毒的恢复期。在 12 个月时处死 23 只动物，观察到了如下非肿瘤组织病理学改变：鼻腔穿孔 3 例、气管增生 1 例、肺气肿 9 例、肺腺瘤化生 4 例。剩余的 20 只动物最后在 18 个月时处死，出现了如下改变：鼻中隔穿孔 3 例、乳头状瘤 6 例、喉/气管增生 4 例、肺气肿 11 例、腺瘤化生 5 例、肺腺瘤 1 例。对照组动物在 78 周处死时仅出现了 2 例肺气肿和 1 例肺化生。

Glaser 的实验中，雄性 Wistar 大鼠染毒浓度为 25、50 或 $102 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的重铬酸钠气溶胶，22-23h/d、7d/w、共染毒 18 个月，之后是 12 个月不染毒的恢复期，每组 20 只动物。重铬酸钠气溶胶的质量中值直径为 $0.36\mu\text{m}$ 。各染毒组未观察到六价铬引起的刺激表现。 $102 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 组在染毒 30 个月肝脏重量显著增加（增加了 26%）。 $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 组动物的肺组织出现了负载了颜料的巨噬细胞的轻微蓄积；在 50 和 $102 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 组则出现了中等程度的巨噬细胞蓄积。 $102 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 组出现了 3 例肺常见肿瘤，即，2 例腺瘤和 1 例腺癌。作者的结论指出，浓度为 $102 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的重铬酸钠在本实验条件下对大鼠具有轻微的致肺癌作用。

3.2.2.4 气管内注入实验^[5]

Steinhoff 的实验中, Sprague-Dawley 大鼠每周气管内滴注等剂量的重铬酸钠: 或者以 0.01、0.05 或 0.25 mg/kg 的剂量每周连续 5 天滴注, 或者以 0.05、0.25 或 1.25 mg/kg 的剂量每周滴注 1 次。每组有雄性和雌性大鼠各 40 只。未染毒或滴注生理盐水的组为阴性对照组。1.25 mg/kg、每周滴注 1 次组雄性大鼠的体重增长被抑制。染毒引起的非肿瘤性和肿瘤性病变仅见于肺脏。非肿瘤性病变主要见于最大耐受刺激浓度的高剂量组、而不是依赖于总染毒剂量。非肿瘤性肺部病变主要发生于最高剂量组, 表现为纤维化区域内含有残存的、变形的支气管腔或含有肺泡巨噬细胞的细胞炎性灶、增生的上皮、慢性炎症性肺泡隔增厚及肺不张。肿瘤性病变为非致命的肺肿瘤。1.25 mg/kg、每周滴注 1 次组的 14 只大鼠的肿瘤发生数明显增多 ($P<0.01$), 包括 12 例良性支气管肺泡腺瘤和 8 例恶性肿瘤 (2 例支气管肺泡腺癌和 6 例鳞状细胞癌)。在 0.25 mg/kg、每周滴注 1 次组仅发现 1 例另外的肿瘤、1 例支气管肺泡腺癌。

3.2.2.5 支气管内染毒研究^[5]

Levy 开展了一项在 Porton-Wistar 大鼠支气管内植入 20 种含铬物质的为期 2 年的实验。染毒组含雄性和雌性大鼠各 50 只。将一个小的含有 2mg 胆固醇和受试物的带钩的不锈钢金属网筐插入每只动物的左侧支气管内。2 个阳性对照组植入 20-甲基胆蒽或铬酸钙丸剂。阴性对照组植入胆固醇丸剂。肺组织病理学是主要的观察指标。肺和支气管出现了炎性和化生改变, 仅植入筐的空白组发现了支气管的高度刺激。整个实验共发生了 172 例肿瘤, 其中在最后处死时仅发现了 18 例肿瘤。几乎所有肿瘤都是大支气管角质化鳞状细胞癌, 发生在左肺的大部分区域, 是大多数肿瘤动物死亡的原因。作者指出, 在 500 例实验室的历史对照中, 未发现有鳞状细胞癌发生。

Levi 的研究通过计算引起一例支气管鳞状细胞癌所需要的六价铬的平均 μg 数, 被 NIOSH 用于对受试物的潜在致瘤能力进行分级。根据这些结果, 对可引起肿瘤的六价铬化合物的潜在致瘤能力进行了如下分级: 镍>钙>锌>铅, 铬酸>重铬酸钠>钡。这些物质的溶解性在致瘤中的作用并不一致, 不能做出结论。

3.2.2.6 生殖毒性实验^[5]

已有报道对六价铬化合物动物实验的生殖毒性进行了综述和分析。已经有经口染毒的动物实验报道了对生殖器官、精子、生育能力、生殖结局的影响，以及对生殖和发育系统其他方面的有害作用。也有阴性结果的报道；重铬酸钾经饲料染毒小鼠和大鼠未引起有害的生殖作用和结局。雄性和雌性大鼠经吸入染毒未引起有害的生殖作用。

加利福尼亚环境保护局（EPA）环境健康危害评估办公室（OEHHA）认为六价铬化合物“已经被通过符合规范要求的实验而得出的科学有效的实验结果证明了可引起发育毒性、雄性生殖毒性和雌性生殖毒性”。荷兰健康理事会下属的生殖有毒化合物委员会推荐将六价铬化合物分类为“引起关注的人类生育物质”（类别 3）和“似乎可损害人类生育的物质”（分类 2）。OSHA 在其生殖研究的评估的结论中指出，没有足够的证据将六价铬化合物分类为常规工作环境中的生殖毒物。

3.2.2.7 动物经皮染毒实验（刺激性和致敏性）^[5]

Mali 的实验表明，15 只豚鼠皮下注射 0.5mg 重铬酸钾/弗氏佐剂，注射 2 次，之间间隔 1 周，其中 13 只豚鼠出现了皮肤过敏。

Gad 应用新西兰白兔开展规范的经皮 LD₅₀ 实验来评价铬酸钠、重铬酸钠、重铬酸钾和重铬酸氨的急性毒性。除铬酸钠染毒剂量为两个较高剂量 1.5 和 2.0 g/kg 外，所有受试物的染毒剂量均为 1.0、1.5 和 2.0 g/kg。雄性动物的经皮 LD₅₀ 为从重铬酸钠的均值为 1.03 g/kg (SD = 0.15) 到铬酸钠的均值为 1.73 g/kg (SD = 0.28)。四种受试物中的每一种受试物，都用盐水弄湿后涂覆在皮肤上 4h，均引起了明显的刺激作用。将每种受试物涂覆在兔子背部皮肤 24h，引起了不可逆的皮肤损伤。

Liu 应用顺磁共振光谱学证明了重铬酸钠水溶液在 Wistar 大鼠皮肤的还原反应。在染毒重铬酸钠之前，用医用胶带擦拭 10 次以去除角质层，可增加六价铬形成和还原的速率。

3.2.2.8 遗传毒性^[7]

很多短期致突变试验的结果已经表明，六价铬可引起各种类型的遗传损伤，

这包括对 DNA 产生损伤、以及在 DNA 转录过程中结合到核酸序列中。在缺乏外源性代谢活化系统的情况下，六价铬可引起细菌发生突变。在体外和体内哺乳动物细胞试验中，六价铬也具有致突变作用。六价铬可引起体外哺乳动物细胞发生染色体畸变和姐妹染色单体交换，但这些作用仅出现在很高的染毒剂量，可能属于非特异性毒性作用。六价铬可引起小鼠体内形成微核。重铬酸钾可在小鼠体内引起显性致死突变。

3.2.2.9 动物实验小结^[5]

应用很多不同的染毒条件和染毒途径，开展了六价铬化合物的动物实验。尽管实验条件常常与职业暴露有所不同，这些实验提供了评价六价铬化合物致癌性的资料。

已有的几个慢性吸入实验证明了六价铬化合物对小鼠和大鼠具有致癌作用。呼吸系统以其它方式染毒六价铬化合物的动物实验也获得了阳性结果。支气管内植入铬酸锌和铬酸钙的栓剂产生了支气管肿瘤发生数的显著增加 ($P<0.05$)。应用该方法也研究了具有一定溶解性的六价铬化合物。尽管可溶性六价铬化合物引起了肿瘤的发生，但无统计学显著性差异。有些铬酸铅化合物引起了鳞状细胞癌，尽管没有统计学显著性差异，可能具有生物学显著性，这是因为历史对照组中未发生这种肿瘤。

Steinhoff 给大鼠气管内滴注重铬酸钠、每周一次或每周五次，染毒的总剂量相同。每周染毒 5 次的动物的肺癌发生率无明显增高。然而，每周染毒 1 次的 1.25 mg/kg 组的肿瘤发生率显著提高 ($P<0.01$)。该实验表明了剂量与发生率的关系，说明染毒高剂量的六价铬对于癌症的发生是重要的。然而，将这些动物实验结果外推到人暴露的情况是困难的。

IARC 的结论指出“有充分的动物实验的证据证明六价铬化合物具有致癌作用”。

分子毒理学实验提供了将六价铬化合物分类为职业致癌物的支持。这些实验证明了六价铬化合物的细胞毒性和遗传毒性。

3.3 人群流行病学资料

3.3.1 中毒^[5]

六价铬化合物暴露可引起接触性皮炎、皮肤溃疡、鼻粘膜刺激和溃疡及鼻中隔穿孔。文献中报道了肾脏损害、肝脏损害、肺充血和水肿、上腹痛、牙齿腐蚀和变色、骨膜穿孔等，NIOSH 得出的结论指出，充分暴露任何六价铬化合物都可以引起这些改变。下面对六价铬暴露量与这些效应发生的有关人群调查资料进行总结和分析。

3.3.1.1 对呼吸系统的影响^[5]

对呼吸系统的影响是六价铬化合物主要的非癌症效应，工人主要有如下表现：鼻出血、慢性流涕、鼻痒、鼻酸、鼻粘膜萎缩、鼻中隔穿孔和溃疡、气管炎、尘肺、呼吸功能减低、肺炎。铬鼻病是指六价铬作业工人出现的鼻中隔及鼻甲粘膜糜烂、溃疡、鼻中隔软骨部穿孔等改变，是我国的法定职业病。国内外关于职业六价铬暴露与呼吸系统影响的研究资料很多。ATSDR 对铬的 peer review^[6]和 WHO 的综述^[7]中包括了很多在 1939-1991 年发表的关于中期到长期六价铬暴露对呼吸系统影响的研究资料。下面重点介绍 3 个有较好剂量-效应关系的研究资料以及我国的研究资料。

3.3.1.1.1 Lindberg 与 Hedenstierna 的研究

在瑞典一家镀铬厂对工人开展了一项针对呼吸系统症状、鼻粘膜改变、及肺功能改变的横断面调查。调查人数 43 人，男性 37 人中有 16 人抽烟，女性 6 人中有 3 人抽烟。在 3 个工厂的 5 个铬浴车间共调查了 19 个工作日。办公室人员（共 19 人，13 名男性；14 人不抽烟）和汽车修理工（共 119 名男性；52 人不抽烟）分别作为鼻、喉效应调查和肺功能调查的对照组。为了分析主观症状及鼻的情况，43 名工人被分为 2 个组：低暴露组（19 名工人，铬酸的 8h 平均浓度小于 $1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）和高暴露组（24 名工人，铬酸浓度为 $2-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）。六价铬平均浓度为从小于 1.9 到 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ；平均工龄为 2.5 年（0.2-23.6 年）。采用个体空气采样器和放置在铬酸浴附近的静态设备进行了空气浓度测定。与对照组相比，低暴露组工人的鼻中隔粘膜粘腻、结痂显著增加（11/19 人；对照组为 5/19 人； $P<0.05$ ）。低暴露组无鼻中隔穿孔或溃疡。与对照组相比，高暴露组的

鼻粘膜萎缩发生率显著增高 (8/24 人; 对照组 0/19 人; $P<0.05$)。高暴露组鼻粘膜溃疡和/或鼻中隔穿孔的发生率也增高 (8 名工人有溃疡, 其中 2 人还有穿孔; 5 名工人有穿孔, 其中 2 人还有溃疡; $P<0.01$; 未报道对照组的情况)。14 名工人在铬浴旁工作时可临时暴露于峰值浓度的六价铬 ($20\text{-}46 \mu\text{g}/\text{m}^3$); 其中 10 人有鼻粘膜溃疡、有或没有穿孔, 或仅有穿孔。低暴露组工人的肺功能无明显改变。高暴露组工人在工作周末, 其最大肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积 (forced expired volume in one second, FEV1) 及用力呼气中期流速 (forced mid-expiratory flow) 有轻微的、短暂的减低。

3.3.1.1.2 Huvinen 的研究

1993 年在不锈钢生产工人中开展的横断面研究中, 未发现呼吸系统症状、肺功能减低或尘肺的表现 (即胸片上有小阴影) 等改变的发生率增高。1987 年在熔钢车间测定的个体采样的六价铬浓度的中位数为 $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ (即, $0.0005 \text{ mg}/\text{m}^3$) (未报道采样时间及其他工作地点的六价铬浓度的中位数)。调查人群包括在同一部门的 221 名工龄至少为 8 年的生产工人和 95 名来自冷轧钢厂和其他区域、没有或有很少的铬暴露的对照组人员。铬暴露工人被分为 3 组: 六价铬暴露组 ($n=109$), 三价铬暴露组 ($n=76$) 和铬酸盐暴露组 ($n=36$)。对 37 名以前的工人进行了健康症状问卷调查; 这些工人中没有人是由于疾病而离开公司。有一人主诉有慢性支气管炎、2 人主诉有支气管哮喘、以前的工人没有人主诉有其他的肺部疾病、过敏性关节炎或肿瘤。对照组和暴露六价铬的工人具有类似的平均工龄 (暴露组: 16.0 年; 对照组 14.4 年)、吸烟习惯、及其他特点。控制了混杂因素的 Logistic 回归分析未发现六价铬暴露组工人与对照组工人的症状、肺功能损伤 (除外呼气最大流速)、或胸片肺小阴影等发生率的明显不同。

5 年后对同一队列开展的一项类似的研究得到了类似的结果。1999 年测定的熔钢车间的个人采样的六价铬浓度的中位数 (采样时间未报道) 已经降低到 $0.0003 \text{ mg}/\text{m}^3$ (最高为 $0.0007 \text{ mg}/\text{m}^3$), 作者将此归功于生产过程的技术改造。(文中和表中报告的暴露浓度不同; 这里报告了表中的测定值)。六价铬暴露工人 ($n=104$; 平均工龄为 21.0 年) 和对照组 ($n=81$; 平均工龄为 19.4

年) 在呼吸系统症状或肺功能减低的发生率无显著不同。3 名工人的胸片上有小阴影增多, 其中 1 人有六价铬暴露。基于上述 2 项研究, 作者的结论指出, 暴露于上述浓度的六价铬化合物未产生肺纤维化。对来自熔钢车间的 29 名暴露六价铬的工人的体检, 未发现鼻部肿瘤、慢性溃疡、或鼻中隔穿孔 (平均工龄为 21.4 年)。

3.3.1.1.3 Gibb 的研究

一项对 1950 年至 1974 年间最初在一家铬酸盐生产厂工作的 2357 名男性的工人的回顾性调查中, 对内科医生做的鼻刺激、溃疡、穿孔; 出血、皮肤刺激和溃疡、皮炎、灼伤、关节炎和鼓膜穿孔等临床和急救记录进行了综述。测定了按工种测量的每年的六价铬浓度的均值和中位数值和自受雇开始到首次出现各种临床表现的人数。大约 40% 的人 (990 人) 受雇时间少于 90 天。队列中包含了这些工作时间短的工人以增加低暴露水平工人的人数。2307 人 (占总人数的 97.9%) 有体检记录。对这些记录进行检查, 发现超过 60% 的人有鼻中隔刺激症状 (68.1%) 或鼻中隔溃疡 (62.9%)。这些症状或所有其它症状 (即, 鼻中隔穿孔、鼻中隔出血、皮肤刺激、皮肤溃疡、皮炎、皮肤灼伤、关节炎、和鼓膜穿孔) 初次被诊断时六价铬浓度的中位数 (以 CrO_3 计) 为 $0.020\text{-}0.028 \text{ mg/m}^3$ ($20\text{-}28 \text{ }\mu\text{g/m}^3$)。三种症状从受雇开始到首次被诊断的时间的中位数小于 1 个月: 鼻中隔刺激为 20 天、鼻中隔溃疡为 22 天、鼻中隔穿孔为 10 天。从受雇开始到每种症状首次被诊断的时间的均值为: 鼻中隔刺激为 89 天、鼻中隔溃疡为 86 天、鼓膜穿孔为 235 天。应用比例危害模型评价了六价铬暴露与首次出现每种临床症状之间关系。结果表明, 空气六价铬暴露与鼻中隔溃疡 ($P=0.0001$)、皮肤溃疡 ($P=0.004$)、和鼓膜穿孔 ($P=0.03$) 之间具有明显的联系。 CrO_3 每增加 0.1 mg/m^3 的相对风险为: 鼻中隔溃疡为 1.20、皮肤溃疡为 1.11、鼓膜穿孔为 1.35。受雇佣年限与每种症状 (除外关节炎和皮肤刺激) 之间具有联系; 工作时间越靠近现在、风险越低。作者认为这可能是由于自 1950 至 1985 年间空气六价铬暴露浓度减低、或工厂条件的改变, 如使用了防毒面具和个人卫生措施。作者还认为, 比例危害模型发现六价铬暴露并不是与所有症状有联系, 这是因为六价铬浓度是基于每年测量的平均值而不是短时间的、更近期的平均暴露浓

度，后者可能更具相关性。

3.3.1.1.4 我国六价铬作业工人职业危害调查

表 6 “我国不同行业工作场所六价铬暴露水平及对工人的健康影响”中收集了中国知网数据库查阅的我国铬作业工人职业危害调查的相关报道 50 余篇。总结了不同的六价铬暴露浓度对我国六价铬作业工人的健康影响。对工人的健康影响包括对工人鼻及上呼吸道产生刺激作用、铬鼻病、接触性过敏性皮炎、皮肤铬溃疡、肺癌、肝肾功能损伤、遗传损伤、氧化应激、血常规及尿常规某些指标的改变等，引起这些改变的六价铬浓度均值为 $0.0015-5.58 \text{ mg/m}^3$ ^[13-64]，其中具有健康影响的最低暴露水平是 0.0015 mg/m^3 ，引起了工人发生铬鼻病和铬溃疡^[40]。

表 6. 我国不同行业工作场所六价铬暴露水平及对工人的健康影响

行业	作业场所空气中铬浓度 均值（浓度范围） (mg/m^3)	健康影响	参考文献
铬酸盐 生产	浸洗车间: 0.061 铬酐车间: 0.0232 转炉车间: 0.015 蒸发车间: 0.0095	外周血淋巴细胞染色体畸变率增高，与对照组相比，具有统计学显著性差异。	尹元汉, 1983 ^[13]
铬酸盐 生产	工厂 1986 年资料， 平均值（以 CrO_3 计）: 粉碎: 0.018 转炉: 0.069 压滤: 0.172 包装: 0.264 喂料: 0.012 浸取: 17.110	肿瘤死亡率增高	赵宽顺, 1989 ^[14]

铬酸盐 生产	4.04 (0.12-16.67)	铬损伤调查。未设立对照组。	张建余, 1989 ^[15]
铬酸盐 生产	0.03-0.25	外周血淋巴细胞微核率显著高于对照组。但未提供暴露浓度均值及微核率的值。	王凤荣, 1992 ^[16]
铬酸盐 生产	全国 6 个地区的铬酸盐生产厂的 240 个样品: 0.835 (0.000-28.300)	肺癌死亡率显著增高	全国铬酸盐生产工人恶性肿瘤发病情况调查协作组, 1994 ^[17]
铬酸盐 生产	全国 6 个地区的铬酸盐生产厂, 浓度均值分别为: 0.107、0.191、0.203、0.302、0.440 和 4.042	男工妻子的自然流产率显著高于对照组	铬酸盐生产工人生殖结局调查协作组, 1996 ^[18]
铬酸盐 生产	0.28 尿铬均值: 0.75 μ mol/L	表现为铬鼻病、心率不齐、心动过缓。未设立对照组。	柏银海, 1997 ^[19]
铬酸盐 生产	0.012-0.066	肺功能指标 FVC、FEV1.0 减低, 与对照组相比, 具有显著差异	于素芳, 1997 ^[20]
铬酸盐 生产	1989 年: 0.32 (0.041-1.76) CrO ₃ 2003 年:	鼻阻、鼻干、灼痛、鼻出血、流涕、嗅觉下降、鼻充血、肿胀、干燥、萎缩、糜烂、	刘江风, 2003 ^[21]

0.083 (0.048-0.612)	CrO ₃	溃疡、穿孔等患病率增高，与对照组相比有统计学显著性差异。	
铬酸盐	煅烧车间:	鼻粘膜充血、糜烂、萎缩等	李梅莉,
生产	操作位 0.208、休息室 0.015	患病率显著高于对照组。	2004 ^[22]
铬酸盐车间:			
	操作位 0.394、休息室 0.024		
铬酐车间:			
	操作位 0.294、休息室 0.018		
铬酸盐	2000 年不同工段:	表现为鼻干、鼻痛，其患病	张文新,
生产	铬酸 0.769、转窑 0.018、红 矾钾 0.009、红矾钠 0.016、 还原 0.003	率未与对照组进行比较；肝 脏肿大、血清 ALT 升高显 著高于对照组。	2004 ^[23]
铬酸盐	煅烧车间: 0.208	鼻粘膜充血、糜烂、萎缩的	朱立海,
生产	铬酸盐车间: 0.394	发生率增高，与对照组比较	2005 ^[24]
	铬酐车间: 0.294	有统计学显著性差异。	
铬酸盐	0.2248 (0.004-0.726)	血浆还原势能减低、血浆中	李桂荣,
生产	26 份超标 21 份	总维生素 C 和还原型维生 素 C 含量增高。这些改变	2005 ^[25]
		与对照组相比有统计学显 著性差异。	
铬酸盐	0.017-0.179 (0.0001-0.287)	空气铬浓度与尿铬具有相	闫蕾,
生产	尿铬: 1.14-79.07 μ g/g 肌酐	关性	2006 ^[26]

铬酸盐	(0.0003-0.2496)	空气铬和血铬浓度与鼻中隔损伤具有相关性,有统计学意义,但未分析剂量反应关系。	杜仙梅, 2009 ^[27]
生产	个体采样超标率 18.6%		
铬酸盐	18 个接触铬酸盐的工种的浓度均低于 0.05mg/m ³ 。范围为 0.001-0.040。		程广超, 2009 ^[28]
生产			
铬酸盐	铬酸盐生产厂	铬鼻病患病率显著高于对照组。	刘擎芝, 2010 ^[29]
生产	铬一车间		
	铬二车间		
	原料车间		
	2007 年		
	0.052 (0.018-0.069)		
	0.053 (0.016-0.083)		
	0.056 (0.024-0.081)		
	2008 年		
	0.051 (0.012-0.063)		
	0.055 (0.015-0.090)		
	0.055 (0.019-0.079)		
	2009 年		
	0.056 (0.019-0.076)		
	0.051 (0.015-0.087)		
	0.054 (0.018-0.069)		
铬酸盐	0.030 (0.0003-0.229)	血清ALT、AST、C- GT、GDH 、OCT、Arg、GST 活	刘瑛, 2010 ^[30]
生产			

力升高, ADA

活力降低, 差异有统计学
意义。这些改变主要发生在
红矾钠、铬酸、和转窑工段。

铬酸盐 2009 年各车间均低于限 告 20 例铬鼻病。

生产 值。

校广录,

2010^[31]

铬酸盐 0.06 (0.002-0.266)

生产

尿隐血及尿蛋白异常发生
率、鼻损伤患病率增高, 与
对照组相比具有统计学显
著性差异; 肝功异常发生率
无差异。尿隐血及蛋白、肝
功能、鼻腔损伤的异常检查
率随尿铬浓度增高而增高,
但未报告尿铬均值, 各尿铬
水平组的异常率未与对照
组比较。

吴锐,

2011^[32]

铬酸盐 0.0275±0.0332

生产

白细胞、血红蛋白、中间细
胞等血常规指标高于对照
组, 有统计学显著性差异。

钱琴,

2011^[33]

铬酸盐 2009 年: 0.02-0.04

生产

流涕、鼻塞、鼻灼痛、嗅觉
减退、鼻粘膜充血肿胀、鼻
粘膜干燥萎缩、鼻中隔穿孔
等的患病率增高, 与对照组
相比具有统计学显著性差
异。

吴杨帆,

2012^[34]

铬酸盐	2010 年	肺功能减低, 与对照组相比	巴特,
生产	固液分离: 0.027 氢还原: 0.017 液相氧化: 0.01 溶解制备: 0.079	具有统计学显著差异。	2012 ^[35]
	2011 年		
	固液分离: 0.031 氢还原: 0.015 液相氧化: 0.006 溶解制备: 0.005		
铬酸盐	90% 工人的接触浓度低于 生产 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。	红细胞MDA、血清胱抑素 C、尿 β 2-微球蛋白增高,	宋艳双,
	全 血 铬 中 位 数 为 15.68ng/ml	血清GSH-Px、SOD活性下 降, 尿8-OHdG、DNA链断	2012 ^[36]
	对照组全血铬中位数为 3.03ng/ml。	裂程度、外周血淋巴细胞微 核率升高, 这些改变与对照 组相比具有统计学显著性 差异。	
电镀	自行车配件电镀厂 2.81 (0-15.78) 电镀车间 5.58 环流水线 0.65 直流水线 0.15 钝化车间 0.03 30 例样本中 11 例超标	铬鼻病患病率调查, 未设立 对照组。	徐汇仁, 1987 ^[37]

电镀	7 家乡镇企业电镀厂 0.046 (0-0.44) 中位数 0.0075 共 60 例样本, 14 例超标, 超标率 23.3%	鼻刺激、铬鼻病患病率显著 高于对照组	苏才清, 1987 ^[38]
电镀	1981 年: 0.0623 (0-0.5640) 合格率 74.68% 1985 年: 0.024 (0-0.3485) 合格率 90.56%	鼻刺激、铬鼻病检出率, 未设立对照组。铬损害检出 率随空气铬浓度增高而增 高,但未报告各浓度范围的 均值。	刘纯华, 1988 ^[39]
电镀	镀铬车间改进工艺后 1989:0.002 1990:0.0025 1991:0.0015	铬鼻病和铬溃疡的患病率 调查。未设立对照组。	尤太彬, 1992 ^[40]
电镀	0.0016-0.0081 尿铬: 4-46mg/L		宋森炎, 1991 ^[41]
电镀	崇明县 15 家电镀厂 1990 年: 0-0.41 1991 年: 0-0.33	铬鼻病及皮炎的患病率调 查, 未设立对照组。	唐成章, 1993 ^[42]
电镀	0.043 (0.001-0.125) 电镀槽旁 0.387	淋巴细胞微核率增高, 随工 龄延长而增高, 但未报告工 龄的均值。	孟平, 1996 ^[43]

电镀	0.97 (0.14-4.13)	鼻塞、多涕、鼻干燥、鼻灼痛、鼻中隔糜烂等的患病率显著高于对照组。	封永康, 1997 ^[44]
电镀	防护设施齐全: 0.016±0.01 点合格率 100%	铬鼻病患病率显著高于对照组。	刘秉正, 1998 ^[45]
	防护设施差: 0.0502±0.09 点合格率 60%。		
电镀	8 个电镀厂的测定 操作位 0.018 (0.011-0.022)	铬鼻病检出率。 未设立对照组。	薛娅, 1998 ^[46]
	休息位 0.016 (0.011-0.022)		
电镀	0.0195 (0.001-0.086) 样本数 18, 超标 4 个, 超标率 22.2% 电镀组: 0.235 (0.0012-0.8597) 样本数 8, 超标 3 个, 超标率 37.5% 配料喷砂组: 0.0172 (0.0190-0.0720) 样本数 10, 超标 1 个, 超标率 10%	生精上皮受损、精子生成减少、精子畸形率增高, 黄体生成激素增加, 与对照组相比有统计学显著性差异。配料喷砂男工各项检测指标与对照组比较差异无显著性。	李洪, 1999 ^[47]

电镀	0.065±0.0236	血浆和尿液中 MDA 浓度 增高, 与对照组相比, 有统计学显著性差异	孙菲, 2000 ^[48]
	全血铬: 5.98±3.17μg/L		
	尿铬: 5.25±3.03μmol/g		
电镀	铬缸旁: 0.028 (0.001-0.857) 76 例样本中超标 21 例 钝化: 0.002 (0.001-0.058) 20 例样本中超标 1 例 清洗: 0.015 (0.001-0.018) 15 例样本无超标。	鼻中隔粘膜糜烂、鼻中隔穿孔、慢性鼻炎、接触性皮肤损害等患病率增加, 与对照组相比, 有统计学显著性差别。铬鼻病有随作业场所空气中铬浓度升高而升高的趋势, 但未报告各组的浓度均值, 各组中未包含对照组, 故难以进行剂量-反应关系分析。	彭文彬, 2004 ^[49]
电镀	电镀槽电镀时: 0.355 (0.016-0.929) 电镀槽下槽时: 0.836 (0.031-1.780) 电镀槽取槽时: 1.336 (0.059-2.332) 装配岗位: 0.0087 (0-0.018) 清洗槽: 0.0173 (0-0.037) 休息处: 0.0038 (0-0.008)	鼻咽部刺激、铬鼻病等患病率增加, 与对照组相比, 有统计学显著性差异。	曹信金, 2005 ^[50]

总的浓度范围 0-2.332, 作
业点 14 个, 测定点合格率
35.7%。

电镀	0.198 (0.086-0.422)	铬鼻病调查。未设立对照组。	王兴刚, 2006 ^[51]
电镀	电镀厂镀铬车间 2003 年: 0.0082 (0.007-0.010) 2004 年: 0.0035 (0.002-0.0057) 2005 年: <0.01 2006 年: 0.0218 (0.001-0.07) 2007 年: 0.01	鼻塞、流涕、鼻灼痛、嗅觉 减退、皮肤痒、鼻粘膜充血、 鼻中隔粘膜糜烂、鼻中隔粘 膜溃疡、鼻中隔穿孔等的患 病率显著高于对照组。	张峻, 2009 ^[52]
电镀	10 家电镀厂的平均值 STEL: 0.024 TWA: 0.012	鼻损伤及血铬浓度调查。未 设立对照组。	赵小颖, 2009 ^[53]
电镀	27 家电镀企业: 0.026 (<0.01-0.56) 镀铬 作业 135 个样品, 合格率 85.93%。	铬鼻病及职业卫生情况调 查。未设立对照组。	彭文彬, 2010 ^[54]
电镀	0.146 (0.075-0.23) CrO ₃	铬鼻病及职业卫生调查。未 设立对照组。	刘星和, 2011 ^[55]

电镀	0.017 (0.006-0.049)	红细胞内铬含量: 4.546 μ g/L (1.103-12.273)	李少旦, 2011 ^[56]
电镀	0.016 (0.005-0.048)	红细胞铬含量 红细胞铬含量: 5.95 (0.74-15.85) μ mol/L	罗洁, 2012 ^[57]
电镀	6 家镀铬企业 2010: <0.01 2011: <0.01 2012: <0.01-0.024	鼻损伤调查。未设立对照组。	李娜, 2014 ^[58]
金属冶炼	铬铁合金生产 配料:0.46(0.31-0.60)CrO ₃ 加料:0.43(0.23-0.66)CrO ₃ 浇铸:0.65(0.10-1.43)CrO ₃ 炉前:0.24(0.20-0.28)CrO ₃ 血清铬(μ mol/L):接触组和对照组分别为 9.04 和 4.62	微核率与血清铬浓度呈非常显著正相关 ($P=0.006$)。	孙谷兰, 1995 ^[59]
金属冶炼	0.046-0.154 CrO ₃ , 不同工段浓度的超标率为 29%-67%。	铬鼻病、铬疮、过敏、肝肾损伤的发生显著高于对照组。血清酶活性变化似乎存在一定的接触水平-反应关系, 而不存在剂量反应关系。未报告各组血铬水平均值。	王心如, 1996 ^[60]
金属冶	原料加工:	鼻中隔穿孔、过敏性鼻炎、	廖雍玲,

炼	0.019 (0.001-0.043)	接触性皮炎、皮肤铬溃疡等	2001 ^[61]
焙烧:		的患病率增高,与对照组比	
0.245 (0.052-0.620)		较具有统计学显著性差异。	
浸泡:			
0.39 (0.095-0.685)			
离心:			
0.198 (0.087-0.412)			
还原: 0.008			
煅烧: 0.531			
尿铬:			
0.152±0.048mg/L			
皮革	接触组 0.0235 (0.012-0.046) 高接触组: 0.0355 低接触组: 0.0180	接触组子女的智力发育水平减低,表现为儿童智力发育各项指标(应人能、应物能、言语能和动作能)的迟长率显著高于对照组,具有统计学显著性差异;高接触组(空气铬浓度均值为0.0355 mg/m ³)这些指标的迟长率均显著高于对照组($P<0.01$),低接触组(空气铬浓度均值为0.0180 mg/m ³)仅应物能迟长率与对照组相比差异有显著性($P<0.05$)	陈琼宇, 1998 ^[62]
机械制 造	纺织机械厂 0.03	微核率显著高于对照组。	李志远, 1997 ^[63]

不明确 0.0135 (0.008-0.8597)	精子存活率、精子数、精浆 中乳酸脱氢酶、精浆锌含量 等减低, 与对照组比较有统 计学显著性差异。	李洪, 1997 ^[64]
---------------------------	---	-----------------------------

3.3.1.1.5 对呼吸系统影响的研究及调查小结

上述 Lindberg 与 Hedenstierna 的研究中镀铬工人在六价铬平均浓度为 2-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (高暴露组) 时出现了鼻溃疡和/或鼻中隔穿孔及短暂的肺功能减低, 而低暴露组 (六价铬平均浓度小于 1.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 未出现鼻中隔穿孔或溃疡, 由此可得出铬酸平均浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 是引起工人铬鼻病的最低有作用剂量 (LOAEL)。

我国报道的文献中, 引起工人呼吸系统影响的最低空气铬浓度均值是 0.0015 mg/m^3 , 即 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 该浓度引起了工人发生铬鼻病和铬溃疡。未发现铬暴露与呼吸系统健康效应损害之间有明确的剂量-反应关系 (见表 6)。

上述 Gibb 的研究被 NIOSH 认为是迄今为止最好的暴露-反应关系资料。该资料应用比例危害模型预测出了六价铬非癌症效应的相对风险值为: 空气 CrO_3 浓度每增高 0.1 mg/m^3 , 鼻中隔溃疡的相对风险为 1.20、皮肤溃疡的相对风险为 1.11、鼓膜穿孔的相对风险为 1.35。

3.3.1.2 哮喘^[6]

与接触性过敏性皮炎相比, 职业六价铬化合物暴露引起的哮喘并不多发, 而且, 引起职业哮喘的暴露浓度阈限值是不得而知的。此外, 阈限值浓度很可能低于最初引起工人过敏的浓度。已报道了一系列哮喘病例, 包括英国电镀工人、芬兰不锈钢焊工、俄罗斯铝厂工人; 韩国金属镀膜厂、建筑材料和水泥生产工人、以及英国电镀工人的横断面研究。然而, 没有职业六价铬暴露与哮喘之间定量暴露-反应相关性评估的资料, 需要开展进一步的研究。

3.3.1.3 对皮肤的影响^[6]

六价铬化合物可引起皮肤刺激、皮肤溃疡、皮肤致敏和接触性过敏性皮炎。六价铬引起的接触性刺激性皮炎、接触性过敏性皮炎、铬溃疡是我国的法定职业病。1975 年，NIOSH 建议采取防护衣和其他措施防止六价铬职业暴露。由于六价铬的皮肤危害、潜在的眼睛接触、或其他的非呼吸系统危害，“无论空气六价铬浓度高低”，都应采取保护措施。

职业暴露铬化合物有很多来源。对皮肤的影响（主要为接触性过敏性皮炎）在暴露于水泥、水泥硬化剂、清洗、冲洗、漂泊材料、印染、皮革和用金属铬鞣制人造皮革、铬浴、铬矿、铬颜料和染料、肥皂色素、底漆涂料、防腐剂、切割液、机油、润滑油和润滑脂、胶水、树脂硬化剂、木质保存剂、锅炉衬里、铸造用砂、火柴、电焊烟尘、和其他来源都有报道。

Gibb 评价了六价铬暴露浓度与从首次受雇到诊断几种皮肤或粘膜刺激（皮肤刺激、皮肤溃疡、皮炎、皮肤灼伤、和关节炎（见 3.3.1.1.3 部分）之间时间平均值和时间中位数的关系。队列中超过 30% 的工人有皮肤溃疡和皮肤灼伤。初次诊断这 5 个效应时的六价铬浓度的平均值为从 0.049 mg/m^3 到 0.058 mg/m^3 。工作开始到初次诊断的平均天数为从 373 到 719 天（中位数为 110-221 天）。 CrO_3 浓度每增加 0.1 mg/m^3 ，工人患皮肤溃疡的相对风险为 1.11。

廖雍玲^[61]的研究中，以某金属冶炼厂铬作业工人 233 人为铬接触组，铬作业工龄 2-31 年；以不接触铬的人事、食品卫生、医务、财会、资料管理等工种的 211 人为对照组。不同工种接触的六价铬的浓度均值范围为 $0.008-0.531 \text{ mg/m}^3$ 。铬接触组工人接触性皮炎的患病率为 9.44%（对照组为 0），皮肤铬溃疡的患病率为 6.44%（对照组为 0）；铬接触组接触性皮炎及皮肤铬溃疡的患病率显著高于对照组（ $P<0.01$ ）。工龄小于 10 年组与工龄大于 10 年组的接触性皮炎及皮肤铬溃疡的患病率无统计学显著差异。

王心如^[60]的研究中，以某铁合金厂铬铁生产车间 5 个主要工段铬作业工人 122 人为铬接触组，铬作业工龄 2-27 年；以该厂无铬和其他重金属暴露史的健康的机关和后勤工作人员 62 人为对照组。不同生产工段车间空气铬浓度为 $0.046-0.154 \text{ mg/m}^3$ ，超标率为 29%-67%。铬接触组铬疮铬疮患病率为 25.4%（对照组为 0），铬性皮炎的患病率为 9.84%（对照组为 0），铬接触组铬疮铬疮及铬性皮炎的患病率显著高于对照组（ $P<0.01$ 、 $P<0.05$ ）。

彭文彬的研究中，以电镀厂六价铬作业工人 357 人为接触组，工人铬作业工龄为 1-18 年，平均工龄 10.2 年；以不接触铬的行政管理人员、饮食服务人员等工种 321 人为对照组。车间空气铬浓度测定结果表明，铬缸旁、钝化、清洗三个工作地点的浓度均值分别为 0.028、0.002、0.015 mg/m³。接触组接触性皮肤损害的患病率为 21.01%，显著高于对照组（0%）（ $P<0.01$ ）^[49]。

上述研究中没有对六价铬暴露与这些有害皮肤效应的发生（如接触性过敏性皮炎）进行定量的暴露-反应关系分析；因此，尚未建立这种暴露-反应关系，需要开展进一步的研究。

3.3.1.4 对生殖发育系统的影响

我国铬酸盐生产工人生殖结局调查协作组应用回顾性队列研究方法，对我国 6 个地区 645 名已婚铬酸盐生产工人和 1594 名已婚对照工人的生殖结局进行了调查^[18]。结果表明，铬酸盐生产男工妻子的自然流产发生率（4.92%）显著高于对照组（2.67%）（ $P<0.05$ ），但不孕、死胎死产、早产、过期产、低体重儿、子代出生缺陷、新生儿死亡、和围产儿死亡的发生率与对照组相比，差异均无显著性；6 个地区铬酸盐生产厂的浓度均值分别为：0.107、0.191、0.203、0.302、0.440 和 4.042 mg/m³。

李洪的研究中，以六价铬作业男工 21 人为接触组，以无毒物接触史的男工 22 人为对照组；铬作业工段空气六价铬浓度均值为 0.01353 mg/m³ CrO₃；接触组的精子活率及精子数显著低于对照组（ $P<0.05$ ）^[64]。李洪^[47]还报道了铬作业工人（空气铬浓度均值为 0.0195 mg/m³ CrO₃）的精子生成减少、精浆锌含量减低、促卵泡成熟激素增高，与对照组相比有统计学显著性差异；高暴露组（浓度均值为 0.235 mg/m³ CrO₃）工人的精子畸形率、黄体生成激素、和促卵泡成熟激素增高，与对照组比较有统计学显著性差异；低暴露组（浓度均值为 0.0172 mg/m³ CrO₃）男工各项检测指标与对照组比较差异无显著性。从该研究中可得出六价铬暴露对男性生殖系统影响的有作用浓度为 0.235 mg/m³ CrO₃，无作用浓度为 0.0172 mg/m³ CrO₃。

陈琼宇^[62]报道了皮革鞣制工人接触六价铬（空气铬浓度均值为 0.0235 mg/m³），其子女智力发育水平减低，表现为儿童智力发育各项指标（应人能、

应物能、言语能和动作能)的迟长率显著高于对照组, 具有统计学显著性差异; 高接触组(空气铬浓度均值为 0.0355 mg/m^3)这些指标的迟长率均显著高于对照组($P<0.01$), 低接触组(空气铬浓度均值为 0.0180 mg/m^3)仅应物能迟长率与对照组相比差异有显著性($P<0.05$)。从该研究中可得出六价铬暴露对子女智力发育影响的最低有作用浓度为 0.0180 mg/m^3 。

六项关于女性铬生产工人妊娠发生、妊娠过程、或妊娠结局的研究中很少或没有报告铬或六价铬浓度的信息或男性焊工也是配偶的暴露信息。缺乏一致的研究结果和暴露-反应关系, 因此不能得出职业六价铬化合物暴露引起妊娠和生育的有害影响的结论。需要开展进一步的研究^[5]。

3.3.2 内分泌干扰和其它系统毒性

3.3.2.1 内分泌干扰毒性

未见六价铬化合物内分泌干扰毒性作用资料。

3.3.2.2 其他系统毒性

3.3.2.2.1 死亡研究^[5]

有超过 30 项的研究分析了各种在工作中由于潜在铬暴露而引起的非癌症性死亡, 这些工作有: 铬酸盐生产、铬酸盐颜料生产、镀铬、铁铬生产、皮革鞣制、电焊、金属抛光、水泥整理、不锈钢打磨或生产、气体生产使用工作、和涂料生产或喷涂。

大多数的研究未发现死于非肿瘤性呼吸系统疾病、心血管疾病、事故, 或任何其他非癌症原因的死亡的发生率有统计学显著增高。然而, 这些研究没有对未明显改变的结果进行进一步的研究, 因而不能肯定两者之间是否缺少联系。

有些研究确实发现了各种死因死亡率的明显增高。然而, 那些结果并不一致。在至少 5 项研究中未发现非癌症死因的死亡率显著增加。而且, 其他研究结果也没有分析暴露-反应关系。因此, 这些研究结果不支持六价铬化合物暴露与非癌症疾病死亡之间的因果关系。

3.3.2.2 其他的健康影响

六价铬化合物可引起其他的健康影响，如，肾脏损害、肝脏损害、遗传损伤、氧化应激损伤等，这些方面的改变见 4.3.2.2 “效应生物标志物”部分。

3.3.3 刺激性和致敏性

见 3.3.1.1 “对呼吸系统的影响”部分、3.3.1.2 “哮喘”部分和 3.3.1.3 “对皮肤的影响”部分。

3.3.4 致癌性

3.3.4.1 肺癌^[5]

六价铬化合物是已知的职业致癌物，可引起肺癌和鼻、鼻窦癌。1989 年，国际癌症研究组织 (IARC) 挑剔地评价了已经发表的关于六价铬在内的铬化合物的流行病学研究资料，得出了结论：有充足的人的证据证明铬酸盐生产、铬酸盐颜料生产及铬电镀工业中接触的六价铬化合物为致癌物。2009 年，六价铬化合物被 IARC 再次确认为人类致癌物。关于六价铬化合物暴露与肺癌发生的流行病学研究的详细资料和综述在 IARC 专论^[65]、NIOSH 六价铬 REL 制定依据^[5]和其他来源的资料可以找到。尽管这些研究建立了职业暴露铬与肺癌之间的联系，但不能确定是由哪一种类型的铬引起的，而且也常常不考虑吸烟的影响。然而，观察到的呼吸系统癌症超额发生（即，铬生产工人增高了 2-50 倍），由于增高的程度太高以至于不可能完全是由吸烟引起的。

3.3.4.1.1 六价铬暴露与肺癌的职业人群流行病学研究

3.3.4.1.1.1 美国北卡罗莱纳州铬酸盐生产工人队列研究

一项回顾性队列研究对含有 398 名于 1971-1989 年期间在北卡罗来纳州的海恩堡市的一家铬酸盐生产厂工作、工龄至少 1 年的现有工人和原厂的工人进行了调查。该厂于 1971 年开始生产，是为了减少原来设在俄亥俄州和新泽西州的原厂的高水平铬暴露而建立的。该研究是为了调查是否存在癌症发生或死亡

风险增高的早期证据，并调查增高的风险是否与暴露六价铬的水平和时间长短有关。1974 至 1989 年期间工厂的记录中共有超过 398 名工人中 352 名工人的 5000 个个体呼吸道水平采样。六价铬浓度从低于检测限值到 $289 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8-hour TWA)，其中超过 99% 的结果小于 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。应用定点采样浓度来估计 1971 至 1972 年间的个体暴露浓度。曾在原厂工作的 45 名工人中有 42 名工人从在俄亥俄州的佩恩斯维尔的工厂转入了现在在海恩堡的工厂。估计旧厂生产工人暴露的空气铬浓度为 $0.05\text{--}1.45 \text{ mg 总铬}/\text{m}^3$ ，维护工暴露的最大浓度为 $5.67 \text{ mg}/\text{m}^3$ (未提供均值)。

新厂 311 名白人男性的全因死亡 ($n=16$)、癌症死亡 ($n=6$) 或肺癌死亡 ($n=2$) 情况与北卡罗来纳县周围的 8 个县或美国白人男性的死亡情况无明显不同。采用内部比较说明了队列中明显存在的“健康工人”效应。六价铬暴露水平高的工人 (即六价铬浓度 $\geq 10 \mu\text{g-年限}$) 与暴露水平低 (即六价铬 $< 10 \mu\text{g-年限}$) 的工人相比，在考虑了年龄、以前的接触和吸烟的影响后，两组的癌症风险无明显不同。从旧厂转入新厂的工人 (占队列的 11%) 的死亡风险和包括肺癌在内的癌症风险明显增高 (在旧厂每暴露 3 年的死亡 $OR=1.27$, 90% CI = 1.07–1.51；在旧厂每暴露 3 年的癌症 $OR=1.22$, 90% CI = 1.03–1.45，控制了年龄、以前暴露年限、抽烟情况的影响，包含了活着的、人数减少了的工人的恶性肿瘤的情况)。(作者报道的是 90% 而不是 95% 可信区间。未报道对除转入新厂工人之外的工人的回归分析)。该研究的缺陷是观察例数少、死亡数少、随访时间短，作者指出“仅识别了大的、早期作用的癌症风险”。从最早在任何一家铬酸盐生产厂工作到死亡的平均暴露年限为 15.2 年；最长暴露年限是 35.3 年。

3.3.4.1.1.2 美国马里兰州铬酸盐生产工人

Gibb 对最初由 Hayes 研究的美国马里兰州铬酸盐生产厂工人队列进行了肺癌死亡率的回顾性分析。Hayes 研究的队列由 2010 名工资工人和小时工资工人组成 (小时工资工人 1803 人)、在 1945 年 1 月 1 日至 1974 年 12 月 31 日期间至少工作 90 天、并且曾经在新厂和/或旧厂工作。Gibb 识别的研究队列有 2357 名男性工人，开始受雇时间在 1950 年至 1974 年。1950 年 8 月 1 日之前开始受

雇的工人被排除在外，因为在这一天新厂建成，自此开始有了全面的暴露信息。在这一天之后参加工作的工人、但受雇时间短（即，小于 90 天）被收入队列中以增加低暴露人群的数量。Hayes 的研究观察死亡直至 1977 年 7 月。Gibb 延伸随访时间直至 1992 年底，并且包括了六价铬暴露的详细的回顾性评价和大多数工人的吸烟习惯。白人工人的平均工作年限为 3.3 年 (n=1205)，非白人工人的平均工作年限为 3.7 年 (n=848)，种族不详工人的平均工作年限为 0.6 年 (n=304)，总队列的平均工作年限为 3.1 年 (n=2357)。平均随访时间为 26-32 年，观察人年数为 70736。累计铬暴露剂量的平均值为：非白人工人 $0.18 \text{ mg/m}^3\text{-年限}$ (n=848)、白人工人 $0.13 \text{ mg/m}^3\text{-年限}$ (n=1205)。暴露浓度平均值为 $43 \mu\text{g/m}^3$ 。

肺癌死亡比随着六价铬累计暴露剂量（即， $\text{mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的增加而增加，累积暴露剂量的最低的四分位数组（浓度均值为 $0.00045 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 0.96 (95% CI 为 0.63–1.38)、第二个四分位数组（浓度均值为 $0.0042 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 1.42 (95% CI 为 0.95–2.01)、次高的四分位数组（浓度均值为 $0.030 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）肺癌死亡比为 1.57 (95% CI 为 1.07–2.20)、最高四分位数组（浓度均值为 $0.449 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 2.24 (95% CI 为 1.60–3.03)，其中第二个四分位数组死亡比的增高无统计学显著性差异。肺癌死亡期望值是基于马里兰州的年龄、种族、不同年限的死亡率计算的。比例危害模型 (Proportional hazards models) 控制了吸烟的影响，可预测由于六价铬暴露剂量增加而引起的肺癌风险增加（相对风险：与第一个暴露四分位数值相比，第二个暴露四分位数值对应的相对风险为 1.83，第三个暴露四分位数值对应的相对风险为 2.48，第四个暴露四分位数值对应的相对风险为 3.32，未报告可信区间）。

3.3.4.1.1.3 美国俄亥俄州铬酸盐生产厂

Luippold 开展了一项肺癌死亡率的回顾性队列研究。482 名铬酸盐生产工人（包括 4 名女性工人），自 1940 年至 1972 年在美国俄亥俄裴恩斯维尔一家工厂工作一年以上，该调查最早由 Mancuso 开展。Luippold 目前的研究所包含的队列与 Mancuso 的队列并不重叠。这些工人在公司其他应用和生产六价铬化合物的生产未被雇佣过。然而，后来在北卡罗来纳工厂工作的工人被包含在该研

究中，他们有六价铬暴露的定量估计资料。未说明这些人人数的多少，Proctor 指出转入北卡罗来纳工厂的工人中有 17 名工人有暴露资料。1941-1997 年间，对这些工人进行了死亡情况随访，并与美国及俄亥俄州的死亡率相比较。队列中接近半数（45%）的工人接触年限为 1-4 年；16% 的工人工作年限超过 20 年。平均随访时间为 30 年，从 1 年到 58 年不等。然而，在死于肺癌（n=51）的工人中，43% 的工人工作年限为 20 年或更长时间，82% 的工人在 1955 年之前开始工作。他们的随访时间平均为 31.6 年，从 7 到 52 年不等，共 14048 人年。有来自 21 个工业卫生监测部门的超过 800 份的定点空气六价铬采样，形成了工作-暴露矩阵图。这些监测是在 1943 年、1945 年、1948 年开展的，1955 -1971 年间每年监测一次。采用撞击滤尘器（impingers）进行采样、分光光度计法进行六价铬分析。测定浓度有随时间而减低的趋势。19 世纪 40 年代，工厂的室内操作区域空气六价铬平均浓度为 0.72 mg/m^3 ，1957 -1964 年的平均浓度为 0.27 mg/m^3 ，1965-1972 年的平均浓度为 0.039 mg/m^3 。引起肺癌死亡的累计六价铬暴露浓度的平均值为 $1.58 \text{ mg/m}^3\text{-年}$ （范围: $0.003\text{--}23 \text{ mg/m}^3\text{-年}$ ）。由于没有充足的资料，未评价吸烟的影响。

为了每一分类中可获得基本一致的死于气管、支气管、肺脏癌症的期望人数，累计六价铬暴露水平被分为 5 类: 0.00-0.19、0.20-0.48、0.49-1.04、1.05-2.69 和 $2.70\text{--}23.0 \text{ mg/m}^3\text{-年限}$ 。每类中的人年数为 2369-3220 人，死于气管、支气管、肺脏癌症的人数在暴露级别最低的分类为 3 人，暴露级别最高的分类（n=51）为 20 人。标准化死亡比（SMRs）在两个最高的累计暴露级别分类中明显增高（分别为 3.65[95% CI 2.08-5.92] 和 4.63[95% CI 2.83-7.16]）。1960 年之前开始工作或工作年限超过 20 年或参加工作超过 20 年的工人的 SMRs 也明显增高。根据六价铬暴露水平、受雇年限和工作年限进行的趋势分析证明具有明显的增高趋势 ($P\leq 0.005$)。数据线性偏离检测结果无明显统计学差异 (χ^2 线性模型拟合优度； $P=0.23$)。

3.3.4.1.1.4 美国铬酸盐生产工人

Luippold 开展了一项由 617 名男性和女性铬酸盐生产工人组成的队列的回顾性研究，工人在美国的 2 家工厂中的一家工作至少 1 年，其中 430 人来自

Pastides 研究的北卡罗来纳工厂（即，工厂 1），187 人来自 1980 实施了减低暴露水平工程后的工厂 2。该研究的主要目的是研究在生产过程改变、工业卫生控制措施改善（即，改变后的环境条件）后六价铬暴露水平与肺癌死亡之间可能的联系。在工厂 2 工作少于 1 年或工厂使用高石灰生产过程的工人不进入队列。工厂 1 自 1974-1988 年、工厂 2 自 1981-1998 年有个体空气采样浓度，两个工厂大多数年份的六价铬浓度几何均值总体来说小于 $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，定点位置个体空气采样浓度的均值总体来说小于 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

队列的死亡情况一直被随访到 1998 年。工厂 1 工人的平均暴露时间是 20.1 年、工厂 2 是 10.1 年。只有 27 人（占 4%）失访，根据个体暴露水平估计和获得的吸烟情况未进行分层分析，这是因为死亡人数太少。以州死亡率作为参比，全死因死亡数低于期望死亡数，说明具有很强的健康工人影响（SMR 0.59；95% CI 0.39-0.85；死亡 27 人）。肺癌死亡率也低于期望值（与州死亡率相比）（SMR 0.84；95% CI 0.17-2.44；死亡 3 人）。然而，该研究的缺陷是死亡人数少、随访时间短。作者指出“肺癌风险未提高可能是新厂环境改善的最好反映”，但是这一结论有待于延长随访时间、使队列中所有工人有足够的潜伏期后进行确认。

3.3.4.1.1.5 德国铬酸盐生产工人

Birk 应用尿铬作为六价铬化合物职业暴露的生物标志开展了一项肺癌死亡的回顾性队列研究。工人为男性，来自两个德国铬酸盐生产厂，这两个厂都采用了无石灰生产过程，这种生产过程被认为产生的粉尘中含有的六价铬浓度较低。厂 A 和厂 B 暴露六价铬的平均年限是 9-11 年，自首次暴露的平均时间为 16-19 年。从常规体检中获得了两个工厂超过 90% 队列工人的吸烟情况、收集了超过 12000 个尿铬测定结果。

工人的死亡情况随访到 1998 年；工人工龄至少 1 年、未在生产过程转变为无石灰生产之前的工厂工作过，901 名工人中有 130 人死亡（22 人死于气管、支气管或肺的癌症）。人年数为 14684。与德国的死亡率相比，尽管全死因死亡数明显低于期望值，但死于气管、支气管或肺的癌症的人数却高于期望值（SMR = 1.48；死亡 22 人；期望死亡数为 14.83 人；95% CI 0.93-2.25）。应用区域死亡率（德国北莱茵-威斯特法伦州）做参比，则 SMRs 较低一些（死于气管、支

气管或肺的癌症的 SMR=1.22; 95% CI 0.76-1.85)。

尿铬的几何均值根据工作地点、工厂、时间段以及这些年来工厂暴露水平减低的趋势（两个工厂目前均已关闭）而有所改变。统计分析表明，尿铬累计暴露最高的工人的肺癌 SMRs 大于 2.00，这些工人分为无暴露、10 年和 20 年的分级暴露（例如，最高分级为尿铬大于 200 $\mu\text{g}/\text{L}\cdot\text{年限}$ ，其 SMR 也最高，为 2.09，具有统计学差异；肺癌死亡数为 12，95% CI 为 1.08-3.65；区域死亡率为参比；无暴露分级）。然而，只有几名工人在研究结束前有 20 年或更长时间的累计暴露。累计尿铬浓度 $\geq 200 \mu\text{g}/\text{L}\cdot\text{年限}$ 与 $< 200 \mu\text{g}/\text{L}\cdot\text{年限}$ 的工人相比，肺癌死亡风险明显增高（OR = 6.9；95% CI 为 2.6-18.2），控制了吸烟因素的影响后肺癌风险未改变。

应用尿铬作为六价铬化合物接触的标志物有缺陷，主要是因为它测定的是六价铬、三价铬或两者都有。另外，尿铬水平可能反映喝啤酒量或抽烟。然而，作者指出“工作场所接触六价铬对总尿铬水平的影响要比由于饮食和代谢差异而造成的正常的个体差异的影响大得多”。

3.3.4.1.1.6 欧洲焊工

IARC 的研究人员开展了一项大规模的肺癌研究，调查对象为 11092 名男性焊工（164077 人年），来自欧洲的 9 个国家、135 个公司。不锈钢焊工暴露的电焊烟尘中含有六价铬化合物及其它致癌物，如，镍。按照死亡原因、自首次暴露至死亡的时间、工龄、估计的累计暴露总烟尘、六价铬、三价铬和镍的量，对死亡率进行分析。观察期限和纳入焊工的标准在不同国家有不同。全队列的工人都没有吸烟习惯的信息，因此，不能进行资料校正。尽管全死因死亡明显低于德国国家水平的死亡率，而肺癌死亡数（死亡 116 人；期望死亡数为 86.81 人；SMR 为 1.34；95% CI 为 1.10-1.60）及膀胱恶性肿瘤死亡数（死亡 15 人；期望死亡人数为 7.86 人；SMR 为 1.91；95% CI 为 1.07-3.15）却明显增高。不锈钢焊工和碳钢厂焊工在首次暴露后随着暴露年限延长肺癌的 SMRs 有增大的趋势；其中不锈钢焊工的趋势有统计学显著性（ $P<0.05$ ）。不锈钢厂中至少 5 年工龄、自首次暴露有 20 年暴露史、及六价铬或镍的暴露浓度高（即， $\geq 0.5 \text{ mg}\cdot\text{年限}/\text{m}^3$ ）的工人与低暴露水平工人相比，SMRs 无显著增高。

IARC 将电焊烟尘和气体分类为 2B 类致癌物，即，仅有有限的人类证据可证明其致癌性。在 2009 年的一项综述中，IARC 发现了焊工眼黑色素瘤的充足证据。NIOSH 推荐“接触任何电焊烟尘都应通过采用最先进的工程控制措施尽可能减低其浓度”。

3.3.4.1.1.7 我国的人群研究

我国在 1982 年根据由卫生部、化工部、冶金部和总工会联合下达的“关于开展职业性肿瘤调查工作的通知”的精神，成立了全国铬酸盐生产工人恶性肿瘤发病情况调查协作组，对天津、苏州、青岛、上海、重庆、济南、锦州等 7 个地区铬酸盐制造厂的 2545 工人及上述 7 个地区的 5197 名对照工人自投产以来至 1984 年 6 月 30 日期间的全死因死亡、全恶性肿瘤、肺癌的发病和死亡情况进行了回顾性调查研究^[17]。结果表明，铬酸盐生产工人肺癌高发。其男工肺癌的发病和死亡分别占全恶性肿瘤发病和死亡的 35.63% 和 37.50%；其肺癌的发病率和死亡率分别高达 82.08/10 万和 79.43/10 万，均显著高于对照男工 ($P < 0.001$)；其肺癌的 SMR 为 1.967 和 2.571，表明其肺癌死亡率显著高于全国大城市和中等城市男性同年龄组人群的肺癌死亡率；暴露铬化合物较多的转炉和制造两种工种肺癌的发病率分别高达 131.21/10 万和 77.23/10 万，均显著高于对照男工；吸烟与暴露铬化合物有明显的协同致肺癌作用。所调查的铬酸盐生产厂对车间空气中铬浓度没有进行定期测定，仅有零星的测定资料。根据六个地区的 240 个样品的测定，铬酸盐生产车间空气中铬浓度的平均值为 $0.835\text{mg}/\text{m}^3$ (范围为 $0.000\text{-}28.300\text{mg}/\text{m}^3$)。按接触程度分成高、中、低三个组，高接触组的肺癌发生率 (26.03%) 显著高于中接触组 (8.00%) ($P < 0.01$) 和低接触组 ($P < 0.05$)，但未报道各组的暴露浓度，因此，难以根据该研究结果进行剂量-反应关系分析。

我国陶人初^[66]对某化工厂 497 名铬酸盐生产工人的恶性肿瘤死亡情况进行了调查，以某机械厂 1138 名工人为对照组。结果表明，男性铬酸盐生产工人的全肿瘤的发病率的相对危险度及肺癌死亡率的相对危险度显著高于对照组，有统计学显著性差异。该调查未报道铬酸盐工人暴露铬化合物浓度的情况。

赵宽顺^[14]对某化工厂铬作业工人 27 年来的肿瘤发病情况进行了调查。主要

是以全厂及铬酸车间 1959 年 1 月 1 日至 1986 年 2 月 3 日期间、工龄满 1 年以上的在册职工健康档案为资料，逐一核对死亡登记，以市级以上医院诊断证明为准。以本厂同期各种肿瘤人年死亡率为标准对铬酸盐车间肿瘤死亡进行标化，计算标准化死亡比（SMR）。1986 年测定的车间空气中六价铬（CrO₃）浓度为 0.018-17.110mg/m³，浸取作业浓度最高达 17.110mg/m³。结果表明，肝癌的 SMR 为 750、胃癌的 SMR 为 313，均有显著差异（ $P<0.05$ ），肺癌的 SMR 为 86.3，但无统计学差异。未叙述六价铬暴露水平与肿瘤发生的剂量-反应关系。

3.3.4.2 鼻窦癌^[5]

鼻窦癌及鼻窦癌死亡病例在 IARC 的综述中有报道。IARC 的结论指出“这些结果说明了这些罕见肿瘤有超额发生的风险”，在 2009 年提出结论：接触六价铬化合物引起人类鼻窦癌的证据有限。

之后开展的对美国新泽西州自 1937 至 1971 年和英国自 1950 至 1976 年铬或铬酸盐生产工人的死亡研究，报道了鼻窦癌超额死亡的明显增加（白人男性的癌症相对死亡率比（proportionate cancer mortality ratio, PCMR）为 5.18, $P<0.05$ ，死亡 6 人，黑人男性无死亡；校准了社会级别和区域后的 SMR 为 1.538, $P<0.05$ ，死亡 4 人）。未报道六价铬暴露浓度。然而，一项对英国 3 个铬酸盐生产厂的监测资料表明在生产的不同过程，空气六价铬平均浓度为 0.002-0.88 mg/m³。描述了发生在日本一家铬酸盐生产厂、工龄为 19-32 年的男性工人中的 4 例鼻部肿瘤，未报告暴露浓度。

尽管在瑞典和意大利的制革工人或皮革鞣制工人的病例-对照或发病率研究中，报道了鼻窦癌病例数增加或增加有统计学显著性，但一项在美国开展的死亡研究未发现鼻腔癌的超额死亡。该研究未报告六价铬暴露浓度资料，也不能确定引起鼻癌超额死亡的物质是什么。皮革鞣制工人可能暴露于包括甲醛在内的几种其他的职业致癌物。

3.3.4.3 非呼吸系统癌症^[5]

IARC 的一些综述中报道了发生在口腔、肝脏、食管的癌症及这些部位癌症总和的统计学显著增加。IARC 的结论指出“工人暴露于六价铬化合物引起

除肺脏和鼻窦肿瘤之外的肿瘤的风险尚无一致的结果”。由其他机构做的更近期的综述也未发现工人暴露六价铬化合物发生非呼吸道肿瘤的一致结果。IARC 的结论指出“没有多少证据证明暴露六价铬化合物可引起腹部或其他癌症”。

3.3.4.4 癌症的 Meta 分析^[5]

Meta 分析及其他文献系统分析方法是从多个研究总结暴露风险估计的有用工具。Meta 分析或对流行病学研究的总结性综述已经被用于研究六价铬暴露工人的癌症风险。

Steenland 报道了包括铬在内的某些职业性致肺癌物。作者选择了 10 个流行病学研究资料，是关于铬生产工人、铬酸盐颜料生产工人、铬电镀工人的规模最大、设计最优的流行病学研究。10 个研究的总的相对危险度为 2.78 (95% CI 为 2.47-3.52; 随机效应模型)，在被总结的 8 个致癌物中铬的相对危险度为第二高。

Cole 和 Rodu 对 1950 及之后发表的流行病学研究进行 Meta 分析来了解铬暴露与全因死亡、死于恶性肿瘤之间的联系 (即，各种癌症之和、肺癌、胃癌、中枢神经系统癌症、肾癌、前列腺癌、白血病、霍奇金病及其他淋巴造血系统癌症)。114 篇文献由两名作者根据 8 个评价研究质量的标准进行独立评价。另外，关于肺癌的文献要评价是否控制了吸烟因素、关于胃癌的文献要评价经济状态的影响。关于铬暴露引起肺癌和胃癌为阴性或实际上是阴性、但控制了吸烟和经济状态的文献被纳入进来。该 Meta 分析应用了 84 篇已发表的论文报道的 49 个流行病学研究资料。

每项 Meta 分析中的流行病学研究个数从霍奇金病的 9 项研究到肺癌的 47 项研究。大多数研究是关于职业铬暴露的。因果联系强度由作者定义的 SMR 表示，它包括比值比、相对死亡率比、更多时候使用的是标准化死亡率比。95% 可信区间由作者计算。大多数死因 (即，全死因、死于前列腺癌、死于肾癌、死于中枢神经系统癌、死于白血病、死于霍奇金病、或其他的淋巴造血系统癌症) 的死亡风险无明显增高。然而，在所有肺癌的 Meta 风险中，SMRs 明显增高 (控制了吸烟的影响的研究：26 项研究；死亡 1325 人；SMR=118；95% CI 为 112-125) (未控制吸烟的影响的研究：21 项研究；死亡 1129 人；SMR=181；

95% CI 为 171-192) (全部肺癌研究: 共 47 项; 死亡 2454 人; SMR=141; 95% CI 为 135-147)。胃癌死亡风险明显增加仅见于未控制经济状态影响的研究中 (未控制经济状态影响的研究: 18 项; 死亡 324 人; SMR=137; 95% CI 为 123-153)。作者指出, 所有癌症死亡率的 SMRs 有统计学显著性改变主要是由于肺癌 (所有癌症的 Meta 分析: 40 项; 死亡 6011 人; SMR=112; 95% CI 为 109-115)。Meta 分析中很多有贡献的研究没有解决来自健康工人效应 (healthy worker effect) 的偏倚、因而, 其结果有可能低估了癌症的死亡风险。这些 Meta 分析的其他局限性包括: (1) 缺乏对人群的暴露评估, 如暴露途径 (是经空气暴露还是经口摄入) (2) 缺乏详细的标准来排除那些基于“没有或仅有很少铬暴露”或“没有可用的资料”的研究资料。

Paddle 对在美国、英国、德国的 4 个铬酸盐生产厂工人的研究资料开展了一项 Meta 分析, 这些工厂已经采取了改善措施来减少铬暴露水平。其中大多数的改善措施是在 1960 年前后采取的。该项肺癌的 Meta 分析是在采取改善措施后开展的, 未发现肺癌超额风险有统计学显著性增加 (死亡人数 30 人; 期望死亡人数 27.2 人; 未报道风险大小及其可信区间)。作者在总结中指出, 该 Meta 分析中选择的每项研究或该 Meta 分析本身都没有足够的统计学强度来检测出中度规模的肺癌风险, 这是因为需要将工厂改善措施实施之前的工人去除、需要考虑到潜伏期, 因此实际观察的死亡人数和期望的死亡人数都很少。作者认为对胃肠道癌症、喉癌、或其他非肺脏的癌症的 Meta 分析是不合适的, 这是因为资料报道存在偏倚、对癌症部位的描述存在不一致性。

Sjögren 简要报道了其对 5 项关于加拿大和欧洲接触不锈钢电焊烟尘的电焊工肺癌研究开展的 Meta 分析。该分析估计出的相对风险为 1.94 (95% CI 为 1.28-2.93), 并考虑了吸烟和石棉暴露的影响。

3.3.4.5 六价铬暴露与癌症: 小结^[5]

职业暴露六价铬化合物可引起鼻窦癌和肺、气管、支气管癌症。六价铬化合物引起非呼吸系统肿瘤尚无一致的认识。

我国及国外关于六价铬暴露与肺癌的职业流行病学研究资料中, 没有几个研究在控制了其他的致肺癌物 (如, 抽烟) 的影响后能够充分的证明六价铬化

合物暴露与肺癌之间定量的相关关系。其中的一项研究^[8]发现了累计六价铬暴露（以 CrO₃ 计）与肺癌死亡比之间的明显的相关关系；该资料被 NIOSH 重新分析来研究六价铬与肺癌的暴露-反应关系。

三项 Meta 分析和对流行病资料的总结性综述，以足够的统计学强度证明六价铬暴露可显著增加肺癌风险。

3.3.5 易感人群、特殊人群

老年人和儿童、患有呼吸、胃肠、血液、免疫等系统疾病、敏感体质、营养状况差、吸烟的人群应为易感人群。

3.4 根据毒性资料的数据（比如 NOAEL）提出限值，并比较国内外的限值。

3.4.1 根据毒性资料的数据（比如 NOAEL）提出限值

3.4.1.1 根据六价铬致肺癌的线性模型定量风险评估结果，提出作业场所空气六价铬暴露浓度限值

3.3.4.1.1.2 部分中介绍的 Gibb^[8]报道的美国马里兰州铬酸盐生产工人队列研究被 NIOSH 认为是目前可用于定量风险评估的最好的资料。该研究包括了六价铬暴露详细的回顾性评价和大多数工人的吸烟习惯。Park^[67]在 2004 年利用该资料定量评估了铬酸盐生产工人的肺癌风险（见 5.2 部分“对美国马里兰州巴尔地摩市铬酸盐生产厂工人队列的剂量-反应关系进行评估”）。NIOSH 基于 Park 的定量风险评估资料在 2013 年推出了新的六价铬化合物的职业接触限值为 0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[5]。该限值是首次根据定量评估铬酸盐工人暴露六价铬化合物的肺癌风险的结果来制定的。制定该限值依据的详细信息见 6.1.1 部分“介绍 NIOSH 新修订的工作场所空气六价铬 REL 及其制定依据”。

3.4.1.2 采用非线性阈值方法，评估作业场所空气六价铬致肺癌的浓度阈限值

Haney^[9]的资料分析了职业人群六价铬暴露与肺癌发生的流行病学资料，选择无超额肺癌风险的剂量确定为潜在的 POD。最终选择的 POD 为 19.9 μg

Cr(VI)/m³。本评估中根据该 POD 值，采用阈值方法，对工作场所空气六价铬化合物致肺癌的浓度限值进行了推算，计算出作业场所空气六价铬致肺癌的浓度限值为 6.6μgCr(VI)/m³。详细信息见 6.2.2 部分。

3.4.1.3 作业场所空气六价铬致铬鼻病的浓度阈限值估计

如 3.3.1.1.1 部分中所述，Lindberg 与 Hedenstierna 的研究中镀铬工人在六价铬平均浓度为 2-20μg/m³（高暴露组）时出现了鼻溃疡和/或鼻中隔穿孔及短暂的肺功能减低，而低暴露组（六价铬平均浓度小于 1.9 μg/m³）未出现鼻中隔穿孔或溃疡，由此可得出铬酸平均浓度为 2 μg/m³ 是引起工人铬鼻病的最低有作用剂量（LOAEL）。ATSDR 在对铬的 peer review^[6] 中，通过分析人群流行病学资料，将由 Lindberg 与 Hedenstierna 的研究中获得的 2μg/m³ 的 LOAEL 值作为起始值（POD）来推算可溶性六价铬慢性吸入的 MRL（Minimal Risk Levels）。由于 2μg/m³ 的 POD 值来自职业人群，需要将其转换为环境人群的 POD，按下列式进行转换：POD_{环境}=POD_{职业} × (8h/24h) × (5 天/7 天) =0.5μg/m³。不确定因子为 100=10×10，其中 10 为环境人群的个体差异的不确定因子，10 为从 LOAEL 向 NOAEL（最高无作用剂量）外推的不确定因子。因此，可溶性六价铬慢性吸入 MRL= POD_{环境} ÷ 不确定因子=0.5μg/m³ ÷100=5×10⁻⁶ mg/m³。

同样，该 POD 值可被用于推算工作场所空气六价铬化合物致铬鼻病的浓度限值，而且，该值来自职业人群，在计算职业接触限值时不需要进行转换，不确定因子也不需要考虑人群个体差异，仅需考虑由 LOAEL 外推 NOAEL 时的不确定性（默认的不确定因子为 10），由此可推算出工作场所空气六价铬化合物致铬鼻病的浓度限值为 2μg/m³ ÷10=0.2μg/m³。计算出的这一浓度限值与 NIOSH 以肺癌为健康损害效应、通过线性模型进行定量风险评估提出的 0.2μg/m³ 的空气六价铬浓度限值相一致。

3.4.2 国内外限值的比较^[5]

国内外一些国家和机构制定的工作场所空气六价铬职业接触限值见表 3。其中最小的限值 0.0002 mg/m³，即 0.2μg/m³，是美国 NIOSH 于 2013 年根据六价铬累积暴露剂量与肺癌死亡定量风险评估结果提出的新工作场所空气六价

铬浓度限值。6.1.1 部分对该限值的制定依据进行了详细介绍。

表 3. 一些国家和机构工作场所空气六价铬职业接触限值比较

国家	机构或省份	不溶性六价铬	可溶性六价铬	所有六价铬
		化合物 TWA (Cr(VI) mg/m ³)	化合物 TWA (Cr(VI) mg/m ³)	化合物 TWA (Cr(VI) mg/m ³)
中国				0.05
美国	NIOSH			0.0002
	OSHA			0.005
	ACGIH	0.01	0.05	
澳大利亚		0.05	0.05	
加拿大	亚伯达省	0.01	0.05	
	不列颠哥伦比亚省	0.01	0.02	
	魁北克省	0.01	0.05	
香港		0.01	0.05	
爱尔兰		0.05	0.05	
日本		0.01	0.01	
墨西哥		0.01	0.05	
荷兰		0.01	0.025	
波兰		0.1	0.1	
瑞典		0.02	0.02	
英国		0.05	0.05	

4 职业暴露评价

4.1 职业接触现状和职业健康危害

4.1.1 美国工作场所六价铬的暴露情况^[5]

4.1.1.1 美国工作场所暴露六价铬的人数

2006 年，据 OSHA 估计，美国国内有超过 558000 工人暴露六价铬。暴露人数最多的人群为：碳钢焊接 (>141000 人)、不锈钢焊接 (>127000 人)、喷漆 (>82000 人)、电镀 (>66000 人)、轧钢 (>39000 人)、钢铁铸造 (>30000 人)、纺织印染 (>25000 人)。在焊接人群中，暴露人数最多的是在建筑行业 (>140000 人) 和普通工业 (>105000 人)。在喷漆人群中，暴露人数最多的是在一般工业 (>37000 人) 和建筑行业 (>33000 人)。表 4 列出了美国各行业六价铬暴露工人的估计人数。

表 4. 美国各行业暴露六价铬的估计人数

行业	暴露工人人数
焊接（不锈钢和碳钢焊接）	269379
喷漆	82253
电镀	66859
轧钢	39720
钢铁铸造	30222
纺织印染	25341
木工	14780
印刷	6600
玻璃生产	5384
建筑	4069
化学物播散	3572
油漆和涂料生产	2569

固体废物焚烧	2391
有色金属应用	2164
含铬催化剂应用	949
塑料着色剂生产和应用	492
含铬催化剂生产	313
铬酸盐生产	150
电镀混合物生产	118
印刷墨水生产	112
铬染料生产	104
耐火砖生产	90
铁铬合金生产	63
铬酸盐颜料生产	52
砷酸铜铬酸盐生产	27
硫酸铬生产	11
合计	558431

除了经空气暴露六价铬化合物外，美国估计有 1045500 数量的工人暴露于水泥。这些工人多数是暴露于湿水泥。

4.1.1.2 美国工作场所六价铬暴露水平

表 5 中不同行业的工人整个工作班的暴露信息来自 OSHA 和 NIOSH 网站、NIOSH 工业卫生调查、NIOSH 健康危害评价 (HHEs)、OSHA 综合管理信息系统 (Integrated Management Information System, IMIS)，美国海军以及其他政府的和私人信息来源。这些行业中工人暴露水平超过修订后的 REL 人数最多的有：焊接、喷漆、电镀、轧钢以及钢铁铸造，这些行业暴露六价铬化合物的工人的人数也最多。

表 5. 美国主要工业行业工人全工作班六价铬的暴露水平 (8-h TWA)

行业	暴露工 人总数	低于检	检测限-0.25	0.25-0.5	0.5-1	≥1
		测限	μg/m ³	μg/m ³	μg/m ³	μg/m ³
焊接	247269	47361	12588	50709	75722	77307

评估因素：六价铬化合物

喷涂	82254	11283	20120	17766	12876	20209
电镀	66857	0	21410	27470	2028	16149
轧钢厂	39720	10038	9390	6417	8456	5419
钢铁铸造厂	30222	4184	11875	3481	4578	6104
油漆和涂料	2569	400	1443	38	38	650
塑料着色剂生产和使用者	492	37	15	15	0	425
含铬催化剂生产	313	0	127	25	31	130
铬酸盐化合物生产	150	1	89	24	24	12
电镀混合物生产厂	118	0	16	80	0	22
印刷墨水生产	112	27	4	3	17	61
金属铬生产	63	16	8	9	17	13
铬酸盐颜料生产	52	0	0	0	1	51
CCA 生产	27	0	12	0	5	10

注：CCA=砷酸铜铬酸盐（chromated copper arsenate）

4.1.2 我国工作场所六价铬暴露情况

2.3 部分叙述了职业暴露六价铬化合物的行业，估计有 80 余种行业在生产中存在六价铬化合物暴露，这些行业在我国也普遍存在。4.1.1 部分介绍了美国各行业在工作场所暴露六价铬化合物的人数和暴露水平。但是我国目前没有这

方面资料的全国性的和系统性的数据来源。本项目采用多种途径对六价铬化合物的暴露情况进行了调查和分析。

4.1.2.1 我国暴露六价铬的主要行业（行业分布）

铬鼻病和铬酸盐生产工人肺癌是我国职业六价铬暴露的法定职业病。有职业病病例报告的企业一般生产规模较大，暴露情况较严重。这些企业对于我国六价铬的暴露情况具有代表性。我国职业病报告系统的数据显示，自 2006 年至 2014 年，我国累计报告 13 例铬酸盐工人肺癌、256 例铬鼻病。对这些有铬鼻病和肺癌报告的企业的行业分布情况进行了分析，发现这些企业的行业分布主要包括：铬酸盐化合物生产(报告 86 例铬鼻病、5 例肺癌)、机械、通用或专业设备制造（报告 112 例铬鼻病）、电镀（报告 33 例铬鼻病）、金属表面处理（报告 2 例铬鼻病、3 例肺癌）、金属冶炼（报告 3 例铬鼻病、2 例肺癌）、交通运输设备制造（报告 15 例铬鼻病）、计算机及其它电子设备制造（报告 1 例肺癌）、污水处理及再生利用（报告 1 例肺癌）、家具制造（报告 1 例肺癌）、皮革（报告 1 例铬鼻病）、其它（报告 4 例铬鼻病）等行业。

此外，通过分析我国的文献资料，发现文献中报道的六价铬暴露企业主要为铬酸盐生产、电镀以及金属冶炼行业（见表 6）。

4.1.2.2 我国暴露六价铬企业的地区分布

通过分析我国职业病报告系统中有铬鼻病和肺癌报告企业的地区分布情况，发现这些企业的地区分布主要包括：江苏省及南京市（报告 76 例铬鼻病、3 例肺癌）、山东省（报告 49 例铬鼻病）、四川省及重庆市(报告 22 例铬鼻病、1 例肺癌)、青海省（报告 17 例铬鼻病、1 例肺癌）、湖北省（报告 3 例铬鼻病、4 例肺癌）、广东省（报告 2 例肺癌）、辽宁省（报告 2 例肺癌）、云南省（报告 24 例铬鼻病）、浙江省（报告 15 例铬鼻病）、湖南省（报告 14 例铬鼻病）、上海市(报告 11 例铬鼻病)、北京市(报告 8 例铬鼻病)、河北省(报告 6 例铬鼻病)、甘肃省（报告 4 例铬鼻病）、安徽省（报告 3 例铬鼻病）、河南省（报告 1 例铬鼻病）、山西省（报告 1 例铬鼻病）、黑龙江省（报告 1 例铬鼻病）、新疆（报告 1 例铬鼻病）等，报告病例数最多的是江苏省，其次四川省及重庆市、山东省、

青海省和云南省报告病例数也较多。

电镀和金属表面处理行业是暴露六价铬化合物的主要行业，通过在百度高德地图上搜索，分析了电镀和金属表面处理行业在我国的地区分布情况。

在高德地图上搜索“电镀厂”查出的我国电镀厂的地区分布为：北京地区 18 家、河北 14 家、山东 14 家、江苏 139 家、浙江 232 家、广东 281 家、河南 1 家、湖北 2 家、湖南 3 家、山西 1 家、四川 2 家、安徽 3 家、江西 1 家、甘肃 1 家、黑龙江 1 家、辽宁 1 家、吉林 0 家、福建 12 家、贵州 1 家、宁夏 1 家、陕西 0 家、天津市 1 家、上海市 55 家，合计 751 家。由此可见，我国的电镀企业主要分布在江苏省、广东省、浙江省和上海市。

在高德地图上搜索“表面处理”查出的我国表面处理厂的地区分布为：北京地区 2 家、河北 11 家、山东 34 家、江苏 113 家、浙江 67 家、广东 172 家、河南 1 家、湖北 12 家、湖南 10 家、山西 0 家、四川 5 家、安徽 20 家、江西 7 家、甘肃 0 家、黑龙江 4 家、辽宁 14 家、吉林 0 家、福建 7 家、贵州 0 家、宁夏 1 家、陕西 2 家、天津市 16 家、上海市 42 家，合计 540 家。由此可见，我国的金属表面处理企业也主要分布在江苏省、广东省、浙江省和上海市。

4.1.2.3 我国工作场所暴露六价铬人数估计

如前所述，在高德地图上搜索“电镀厂”查出我国电镀厂共计 751 家，据此估计我国有电镀工人有数万人。

在高德地图上搜索“表面处理”查出我国表面处理厂共计 540 家，据此估计我国有镀铬和铬颜料喷涂工人数万人。

据不完全了解，我国铬酸盐生产厂家大约有十多家，估计有生产工人近万人。

此外，金属冶炼、金属焊接、金属切割、机械制造、通用或专业设备制造、电子设备和电子元件制造、印刷、耐火砖生产、有色玻璃生产、水泥生产、涂料和涂层的生产、打印墨水的生产、塑料着色剂的生产和使用者、镀层混合物的生产、木材保存等诸多行业都可能暴露六价铬化合物，这些行业广泛存在但难以确切估计企业的数量和暴露工人人数。

如前所述，2006 年 OSHA 估计美国暴露六价铬化合物的人数为 55.8 万人。

我国目前是世界上的制造大国，上述可能暴露六价铬化合物的行业在我国广泛存在，因此，估计我国六价铬化合物暴露人数也有大约数十万人。

4.1.2.4 我国六价铬暴露水平

表 6 按行业归纳了文献报道的我国六价铬暴露工人的六价铬暴露水平，这些资料均来自中国知网数据库公开报道的文献资料。文献中报道的工作场所空气中六价铬浓度范围为 $0\text{-}28.3\text{mg/m}^3$ ，浓度均值范围为 $0.001\text{-}5.58\text{ mg/m}^3$ ，这些文献主要是关于铬酸盐生产和电镀行业工人暴露和健康效应的报道。

4.1.2.4.1 铬酸盐生产

铬酸盐生产工人肺癌是我国的法定职业病，说明铬酸盐生产行业是职业暴露六价铬化合物的主要来源。表 6 中列举了文献中报道的铬酸盐生产行业的六价铬暴露水平，共有 24 份文献报告了铬酸盐生产工人暴露六价铬化合物的水平，其中仅有 4 份文献报道的暴露水平低于限值 (0.05mg/m^3)，其它 20 份文献中均存在某些作业点超限的情况。24 份文献中六价铬化合物暴露浓度的范围为 $0\text{-}28.3\text{mg/m}^3$ ，浓度均值范围为 $0.001\text{-}4.04\text{ mg/m}^3$ ，报道的最高浓度 28.3mg/m^3 超标了 566 倍；暴露六价铬浓度高的车间主要为煅烧车间、制造车间、铬酐车间及铬酸盐车间。暴露六价铬浓度较高的工种主要为浸取、转炉、压滤和包装等。报道的空气六价铬浓度有随报道时间接近而减低的趋势，4 份六价铬暴露水平低于限值的文献均为 2009 年以后的文献，但是，2009 年以后的文献中仍然有某些作业工种暴露的六价铬浓度超出限值若干倍的情况，但是文献中仅报告了浓度范围，而未报告哪些工种的暴露浓度超出了限值。这些情况说明，我国铬酸盐生产工人暴露六价铬的情况自 80 年代至今有了很大的改善，但某些工种的暴露浓度仍然比较高。

除了总结和分析文献资料外，为了了解并验证我国铬酸盐生产工人的暴露现状，本项目于今年 7 月份还对我国一家大型铬酸盐生产厂进行了工作场所空气铬浓度检测。该厂暴露六价铬的车间主要是煅烧车间、铬酐车间、制造车间和动修车间，对这些车间 11 个工作地点进行了定点采样，测定结果显示，这 11 工作地点空气铬浓度范围为 $<0.013\text{-}0.173\text{ mg/m}^3$ ，11 个测定点中有 4 个点超

限，超限率为 36.4%，超限的作业点浓度分别为焙烧车间窑头巡检作业 $0.077\text{mg}/\text{m}^3$ 、铬酐车间包装作业 $0.079\text{mg}/\text{m}^3$ 、铬酐车间放料作业 $0.173\text{mg}/\text{m}^3$ 、和动修车间解毒窑作业 $0.068\text{mg}/\text{m}^3$ 。重点对铬酐车间的工人进行了个体采样，测定结果显示，工人暴露的空气铬浓度范围为 <0.013 (检测限) - $0.130\text{ mg}/\text{m}^3$ ，28 名工人中仅有 1 名工人的暴露浓度超限，超限率为 3.6%，浓度的平均值为 $0.022\text{ mg}/\text{m}^3$ 。对该厂空气铬定点和个体采样的浓度测定的这些结果与最近几年文献报道的铬酸盐生产工人的暴露水平基本一致，即，目前我国铬酸盐生产企业接触六价铬的工作地点中，大多数工作地点所接触的空气六价铬浓度符合我国标准的要求，但某些工种或工作地点六价铬暴露水平仍然存在超出限值的情况。

4.1.2.4.2 电镀

表 6 中列举了文献中报道的电镀行业的六价铬暴露水平，共有 22 份文献报告了电镀工人暴露六价铬化合物的水平，其中仅有 8 份文献报道的暴露水平低于限值 ($0.05\text{mg}/\text{m}^3$)，其它 14 份文献中均存在某些作业点超限的情况。22 份文献中工人暴露的空气铬浓度的范围为 $0-15.78\text{mg}/\text{m}^3$ ，浓度均值范围为 $0.0015-5.58\text{ mg}/\text{m}^3$ ，报道的最高浓度 $15.78\text{mg}/\text{m}^3$ 超限了 316 倍。暴露六价铬浓度较高的工种主要为在镀铬槽旁边进行下槽和取槽的操作工。文献报道的空气六价铬浓度有随报道时间接近而减低的趋势，2009 年以后报道的文献中，电镀企业暴露的六价铬浓度基本符合我国的六价铬职业接触限值，符合率大约接近 90%^[54]，但有些企业电镀车间和电镀槽旁工作的工人暴露的六价铬浓度仍然可能会超限几倍或十几倍^[54,55]。这些情况说明，我国电镀工人暴露六价铬的情况自 80 年代至今有了一定的改善，但电镀车间和电镀槽旁操作工种的暴露浓度仍然比较高。

4.1.2.4.3 金属冶炼

金属冶炼行业主要是铬铁合金的生产，该行业的很多作业点六价铬的暴露水平也普遍存在超标的情况。浓度的测定值范围为 $0.001-1.51\text{ mg}/\text{m}^3$ 、均值范围在 $0.019-0.39\text{ mg}/\text{m}^3$ ，最高浓度 $1.51\text{ mg}/\text{m}^3$ 超限了 30 倍。但这些文献报道时间

是在 2001 年之前，最近几年未查到相关文献。

4.1.2.4.4 皮革行业

我国 1998 年的一份文献^[62]中报道了某村办皮革厂车间及周围环境空气中的铬浓度，共采集 6 个样品，测定出的浓度范围为 0.012-0.046mg/m³，浓度均值为 0.0235mg/m³，未超过我国工作场所空气六价铬职业接触限值。

4.1.2.4.5 机械制造

我国 1997 年的一份文献中报道了某纺织机械厂工人暴露铬酸雾的浓度均值为 0.03 mg/m³。

4.1.2.4.6 其它行业

通用或专业设备制造、电子设备和电子元件制造、金属焊接、金属切割等行业也是我国暴露六价铬的主要行业，但是未查询到这些行业六价铬暴露水平的相关资料。

印刷、耐火砖生产、有色玻璃生产、水泥生产、涂料和涂层的生产、打印墨水的生产、塑料着色剂的生产和使用者、镀层混合物的生产、木材保存等行业是暴露六价铬机会相对较少的行业，未查询到这些行业六价铬暴露水平的相关资料。

4.1.2.5 我国六价铬的职业危害和防治现状

如表 6 所示，我国文献主要报道了铬酸盐生产和电镀行业工人六价铬的暴露水平及其对工人健康的影响。对工人健康的影响主要表现为肺癌、铬鼻病、对鼻和上呼吸道的刺激作用、对肺脏的非肿瘤效应主要表现为对肺的刺激作用（肺功能减低、肺炎等）、皮肤刺激和过敏反应、肝脏功能损伤、肾脏功能损伤、对心血管的影响（心率不齐、心动过缓）、遗传毒性（外周血淋巴细胞微核率和染色体畸变率增高）、生殖系统影响（生精上皮受损、精子生成减少、精子畸形率增高、子女的智力水平减低）、氧化应激损伤（外周血丙二醛浓度增高）等；其中最近几年的文献还报道了低浓度六价铬（低于限值）暴露可引起铬鼻病、

呼吸系统损伤、铬皮肤损伤、以及其他敏感效应标志改变。此外，我国职业病报告系统的数据显示，自 2006 年至 2014 年，我国累计报告 13 例铬酸盐工人肺癌、256 例铬鼻病，其中在最近的 2014 年报告了 33 例铬鼻病和 5 例肺癌。上述情况说明六价铬的职业危害在我国仍然广泛存在，同时也说明目前我国六价铬职业危害的防治现状不容乐观。而且，这些情况也提示六价铬接触工人还存在潜在的远期健康风险，特别是发生肺癌的风险。

4.2 职业环境监测

4.2.1 概述

职业环境监测是对工人作业环境进行有计划、系统的检测，分析作业环境中有毒有害因素的性质、强度及其在时间、空间的分布及消长规律。我国《职业病防治法》明确规定，用人单位工作场所职业病危害因素的强度或者浓度必须符合国家职业卫生标准，并定期对工作场所进行职业病危害因素检测、评价。国家安全监管总局职业健康司发布的《用人单位职业病危害因素日常监测和定期检测管理规范》（征求意见稿）中对职业环境监测提出了明确的要求，指出用人单位应将职业病危害因素日常监测和定期检测纳入年度职业病防治计划和实施方案，明确责任部门或责任人、监测周期、监测地点、监测岗位、监测时段以及定期检测委托单位、检测时间等内容。日常监测要求用人单位每月至少应对工作场所职业病危害因素进行一次监测（实时监测职业病危害因素除外）；工作场所劳动者人数较多、化学有害因素浓度或物理危害因素强度较高的，用人单位应加大监测频次，确保能够及时发现并处置工作场所存在的职业病危害。定期检测要求每年至少委托职业卫生技术服务机构对所有作业场所存在的职业病危害因素进行一次全面检测。

4.2.2 监测对象

有潜在六价铬化合物暴露的工作场所。

4.2.3 空气样品的采集

4.2.3.1 NIOSH 等国外方法中的空气样品采集^[5]

NIOSH 及国外其它机构发展的几种工作场所中空气六价铬浓度测定方法中都指明了特定的空气采样程序，如，采样气流速度、推荐的空气样品采集体积，但具有类似的样品采集原理。所有方法都适合于长时间、整合时间的采样以计算整个工作班的、个人呼吸带水平、时间加权平均浓度（TWA）。

每个呼吸带水平采样应用一种电池供电的空气采样泵、以定量的空气流速带动空气通过一个装有根据特定采样方法及上述的某些考虑所选择的滤膜的塑料盒。每个空气采样泵的空气流速在每个工作班被使用前、后都应进行校准。通常，在测定呼吸带水平浓度时，将滤膜盒用夹子固定在工人的衣领上、从而使滤膜盒的空气进口位于呼吸带水平，采样泵被夹在工人的皮带上，滤膜盒和采样泵之间用可弯曲的塑料管连接。空气进口应位于工人佩戴的防毒口罩或其他个人保护装置（PPE）的外面。

采集电焊烟尘时，滤膜盒应放在电焊头盔的里面以准确评价工人的暴露水平。在 PPE 内采样仅适用于非呼吸道保护作用的 PPE，如电焊头盔或面罩。如果 PPE 有空气供应，如，电焊头罩或喷砂罩，那么空气进口应位于 PPE 的外面。

定点空气样品采集时，整套采样装置（泵、管、滤膜盒）可放置于一个位置不动。这种方法也适用于短时间（15min）样品采集（如果空气中浓度足够高，在短的采样时间内采集少量体积的空气就可含有超出检测限值的足够量的六价铬）。应认真遵守各种测定方法中规定的关于样品如何保存、在现场进行测定或运送到分析实验室测定时样品如何准备等要求，这包括应有方法中要求的合适数量的现场空白和介质空白样品。

测定工作场所空气中六价铬浓度时需要考虑到在采样和样品制备过程中六价铬有可能还原成三价铬，在样品制备过程中三价铬也有可能被氧化成六价铬。影响六价铬还原或三价铬氧化的因素包括：采样的工作地点中存在其他化合物、存在可能影响还原或氧化的因素（主要是铁，特别是 Fe[II]）、样品中六价铬与三价铬浓度的比率、溶液 pH 值。溶液 pH 值是一个重要的影响因素，因为在酸性条件下最适合六价铬还原，而其在碱性环境中是稳定的。现有的测定工作场所六价铬的采样和分析方法尽力应使这些氧化还原反应的影响最小化，以便对六价铬进行准确测定。在现场应用 NIOSH 方法 7703 进行现场测定，可使在样

品运输和储存过程中六价铬的还原最小化。

选择滤膜的材质不与六价铬反应是很重要的。采样所用的各种类型的滤膜在使用前应进行测试，但一般推荐使用聚氯乙烯（polyvinyl chloride, PVC）滤膜。其他的普遍接受的适合于采集空气中六价铬的滤膜有：聚氟乙烯（PVF）滤膜、聚四氟乙烯（PTFE）滤膜、PVC-丙烯酸共聚体、PVF-丙烯酸共聚体、石英纤维滤膜。

4.2.3.2 我国测定方法中的空气样品采集

我国工作场所空气采样按照《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》^[68]执行。

我国《工作场所空气中铬及其化合物的测定方法》^[69]中火焰原子吸收光谱法需要使用微孔滤膜进行采样，具体的采样要求为：（1）短时间采样：在采样点，将装好微孔滤膜的采样夹，以5L/min 流量采集15min 空气样品；（2）长时间采样：在采样点，将装好微孔滤膜的小型塑料采样夹，以1L/min 流量采集2~8h 空气样品；（3）个体采样：将装好微孔滤膜的小型塑料采样夹佩戴在监测对象的前胸上部，进气口尽量接近呼吸带，以1L/min 流量采集2~8h 空气样品；（4）采样后，将滤膜的接尘面朝里对折2 次，放入清洁塑料袋或纸袋内，置于清洁的容器内运输和保存。在室温下样品可长期保存。二苯碳酰二肼分光光度法需要使用冲击式吸收管进行采样，具体的采样要求为：在采样点，用一只装有10.0ml 水的冲击式吸收管，以3L/min 的流量采集15min 空气样品。采样后，封闭吸收管的进、出气口，置清洁容器内运输和保存。样品尽快测定。

4.2.4 采样与分析方式

4.2.4.1 NIOSH 等国外方法的分析方式^[5]

NIOSH 和其他机构发展了几种定量测定空气中六价铬水平的方法。NIOSH 方法 7605 采用离子色谱法测定工作场所空气中的六价铬，该方法是对 NIOSH 的原来测定方法 7604 和 7600 的修订，应用了 7604 方法中的热盘萃取和离子色谱分离方法以及 7600 方法中的分光光度检测技术，而且将超声萃取作为备选的样品制备方法；该方法的检测限是 0.02 μ g；应用超声和/或氮气层来防止三价铬

氧化为六价铬。

OSHA ID-215 方法也是应用离子色谱来分离六价铬，应用一种沉淀试剂来防止三价铬氧化成六价铬。

NIOSH 方法 7703 采用现场便携式分光光度计来测定六价铬水平。该方法的设备可携带，可用于现场测定，但也可在实验室的固定位置使用。它是一种相对简单、快速、敏感的测定六价铬的方法。该方法应用超声萃取而不是应用热盘 (hotplate extraction) 萃取，采用的是固相萃取而不是离子色谱萃取来分离六价铬。其最低检测限是 $0.08\mu\text{g}$ 。该方法已经被修订以便可以测定可溶性六价铬化合物。

国际上现有的测定工作场所空气中六价铬的标准方法可准确测定 REL 水平的六价铬。ASTM (American Society for Testing and Materials) 的方法 D6832-02 “应用 1,5-二苯卡巴肼、离子色谱和分光光度法测定工作场所空气中六价铬标准方法”可测定空气中的六价铬。国际标准化组织 (ISO) 方法 16740, “工作场所空气-测定空气中颗粒状六价铬-应用二苯卡巴肼离子色谱和分光光度法”提供了一种提取不同溶解性六价铬化合物的方法。可应用硫酸缓冲液从可溶性和难溶性化合物中提取六价铬，而碳酸缓冲液提取时需要先将六价铬从不溶性铬酸盐化合物中分离出来。几个其他的验证过的工作场所六价铬测定的测定方法在英国、法国和德国已有发表。

4.2.4.2 我国工作场所空气中铬及其化合物的测定方法的分析方式

我国的标准测定方法《工作场所空气中铬及其化合物的测定方法》^[69]中包含了两种分析方式，即火焰原子吸收光谱法和二苯碳酰二肼分光光度法。前者需要使用微孔滤膜进行采样，检测限为 $0.013\text{mg}/\text{m}^3$ ；后者需要使用冲击式吸收管进行采样，检测限为 $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ ；其中二苯碳酰二肼分光光度法可测定六价铬的浓度。我国测定方法的检测限尚达不到 NIOSH 制定的工作场所空气中六价铬的 REL ($0.2\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 8-hr TWA) 水平。

4.2.5 监测策略与方法

监测策略与方法按照我国《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》^[68]

中的要求，其中规定了对于评价监测、日常监测、监督监测以及事故性监测的采样方法和要求。国家安全监管总局职业健康司发布的《用人单位职业病危害因素日常监测和定期检测管理规范》（征求意见稿）中对职业环境监测提出了明确和具体的要求。

4.3 生物监测

4.3.1 生物监测样品的选择

吸入是职业暴露六价铬的主要途径。被吸入的六价铬进入呼吸系统，它可停留在呼吸系统、或在那里被还原、或进入血液。六价铬在肺脏或血浆内可被还原，以三价铬由尿液排出。在血浆中没有被还原的六价铬可进入红细胞和淋巴细胞。被吸收的六价铬的这种分布使得可以对暴露六价铬的工人的尿液、全血、血浆和血细胞内的铬进行生物监测。

4.3.2 生物标志物筛查与验证

4.3.2.1 暴露生物标志物

4.3.2.1.1 尿铬

尿铬水平测定的是接触的总铬量，这是因为六价铬在体内被还原为三价铬。ACGIH 发布了接触水溶性六价铬烟气的 BEIs，工人工作周末的班末尿中总铬的 BEIs 是 $25\mu\text{g}/\text{L}$ 。一个班末尿中总铬增加的 BEI 是 $10\mu\text{g}/\text{L}$ 。Gylseth 等报道了 5 个合金钢焊接工人在工作场所暴露铬与工作后尿中铬浓度之间的明显的关系，并假设主要暴露于可溶性六价铬。 $40\text{--}50\mu\text{g Cr/L}$ 尿对应的工作场所空气铬的浓度大约为 $50\mu\text{g Cr/m}^3$ ^[5]。

Lindberg 和 Vesterberg 通过个体空气采样测定 8 个铬电镀工人的六价铬暴露水平，并检测尿铬浓度。尿铬浓度从周一至周二下午上升，然后直至工作周末一直维持在一定的水平不变。还测定了由 90 个铬电镀工人组成的更大人群的周一和周二班前及班后尿铬及空气铬水平。空气铬与周二班后尿铬水平的关系

为：暴露于空气中 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 相当于 $\leq 100\text{nmol Cr/L}$ 尿液^[5]。

Angerer 测定了 103 个 MMA 焊工和/或金属惰性气体 (metal inert gas, MIG) 焊工的红细胞、血浆和尿液中的铬浓度；也检测了个体空气采样浓度；三氧化铬浓度为 $1\text{-}50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。尿铬浓度为 $5.40\text{-}229.4\mu\text{g}/\text{l}$ ，约是非暴露人群的 5 到 200 倍。红细胞内铬、血浆内铬及尿铬水平具有高度相关性 ($P < 0.0001$)。作者指出，大约 $10\mu\text{g}/\text{l}$ 的血浆铬水平和 $40\mu\text{g}/\text{l}$ 的尿铬水平相当于外暴露水平为 $100\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ 。而红细胞内铬浓度大于 $0.6\mu\text{g}/\text{l}$ 说明外暴露水平大于 $100\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ ^[5]。

Minoia and Cavalleri 测定了主要接触六价铬或三价铬的生产重铬酸盐工人的尿铬水平。结果表明个体采样外暴露水平与班后尿铬水平有相关性。尿液样品中未检测出六价铬，说明六价铬在体内被还原为三价铬^[5]。

贾光对铬酸盐生产工人职业接触可溶性铬盐个体暴露与尿铬水平的相关性进行了研究^[26]。选择 83 名铬盐接触工人为研究对象，10 名非铬盐接触的农民为对照。发现尿铬与空气铬浓度的相关系数 $r=0.976$ ，回归方程为尿铬浓度 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐) $= 4.16 + 236.86 \times$ 空气中铬的浓度 (mg/m^3)；表明职业接触可溶性六价铬工人班末尿铬含量可以用来评价工作场所铬盐的接触情况，并提出了我国尿铬的接触限值为连续工作 5 个工作日的工作周末班末尿不超过 $65.1\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐 ($30\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐)。

Liu 报道了硬铬电镀工人、镍铬电镀工人和铝阳极氧化厂工人空气铬与尿铬之间的关系。重铬电镀工人接触的空气铬和尿铬浓度最高，空气铬浓度的几何均数为 $4.2\mu\text{g Cr}/\text{m}^3$ TWA，尿铬浓度为 $2.44\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐^[5]。

Chen 报道了水泥厂工人皮肤疾病和/或抽烟与尿铬增长之间的联系。吸烟可平均增加尿铬 $25\mu\text{g}/\text{L}$ 。手部湿疹增加尿铬水平超过 $30\mu\text{g}/\text{L}$ 。有皮肤疾病又有抽烟的工人的尿铬水平高于仅有皮肤疾病或仅抽烟的工人。不常规佩戴 PPE 的工人尿铬水平较高，戴手套者和不戴手套者之间的尿铬浓度的区别最大 ($P < 0.001$)^[5]。

4.3.2.1.2 血液、血浆和血细胞中铬^[5]

血浆或全血铬水平反映了暴露的总铬量，因为六价铬在血浆中可内还原成三价铬。细胞内铬水平反映了暴露六价铬的量，因为六价铬通过细胞膜，而三

价铬不能通过细胞膜。红细胞内六价铬浓度反映了大约 120 天细胞生命周期内六价铬的暴露水平。与尿铬相比，检测红细胞内六价铬有 2 个优点：(1) 采样时间可能不依赖于暴露时间；(2) 测定的是六价铬而不是吸收的总铬。

很多因素可影响血液中的铬水平，包括，饮食、个体还原六价铬的能力以及职业暴露的类型。Corbett 报道了与禁食个体相比，进食个体体外还原六价铬的能力增高。有报道表明铬在红细胞和血浆中的分布是浓度依赖性的。六价铬浓度高则红细胞内铬浓度也高、由此引起总铬在血浆和红细胞内含量的比率减低。

已经报道了不同个体还原六价铬的能力也不同。与还原六价铬能力很强的人相比，还原六价铬能力低的人血浆六价铬水平增高。因此，血浆六价铬水平增高可以反映铬暴露水平高和/或血浆还原六价铬能力低。

六价铬进入红细胞也可能依赖于六价铬颗粒的大小。较小的颗粒，如暴露于电焊烟尘，比较大的颗粒，如暴露于铬酸盐尘 ($>10\mu\text{m}$)，在肺内被还原的效率更高。

Minoai and Cavalleri 测定了主要暴露于六价铬化合物（三氧化铬或重铬酸钾）或三价铬化合物（碱性硫酸铬）的重铬酸盐生产工人的血清和红细胞内铬浓度。与主要暴露三价铬的工人相比，主要暴露于六价铬的工人血清铬水平较低而红细胞内铬水平较高，说明六价铬进入红细胞的能力比三价铬强。

李少旦^[56]测定了某电镀厂 86 名工人红细胞内铬含量。工人的六价铬空气暴露浓度低于限值，测定的红细胞内铬浓度为 $1.103\text{-}12.273\mu\text{g/L}$ ，均值为 $4.546\mu\text{g/L}$ 。对照组红细胞内铬浓度为 $0.137\text{-}1.175\mu\text{g/L}$ ，均值为 $0.526\mu\text{g/L}$ 。

罗洁^[57]测定了某市 16 家电镀企业 99 名接铬作业工人的红细胞铬浓度，以 56 名非接铬工人作为对照。接铬工人暴露的空气铬浓度低于限值。结果表明，接铬工人红细胞铬浓度为 $0.021\text{-}0.22\mu\text{mol/L}$ ，平均值为 $0.086\mu\text{mol/L}$ ；对照组工人红细胞铬浓度为 $0.003\text{-}0.023\mu\text{mol/L}$ ，平均值为 $0.013\mu\text{mol/L}$ 。

Angerer 测定了 103 个 MMA 和/或 MIG 焊工红细胞、血浆和尿液中铬浓度，也进行了个体空气采样测定。MMA 焊工接触的空气三氧化铬浓度为 $1\text{-}50\mu\text{g/m}^3$ ，其中 50% 小于 $4\mu\text{g/m}^3$ 。MIG 焊工接触的空气三氧化铬浓度为 $1\text{-}80\mu\text{g/m}^3$ ，中位数为 $10\mu\text{g/m}^3$ 。超过半数 (54%) 的红细胞铬浓度低于 $0.6\mu\text{g/l}$ 的检测限。红细

胞铬浓度特异性好但是敏感性差。所有焊工的血浆中都检测到了铬，浓度为 2.2 - 68.5 $\mu\text{g/l}$ ，大约是非暴露人群的 2-50 倍。血浆铬浓度被推荐为敏感指标，但具有缺乏特异性的局限。红细胞、血浆和尿铬水平互相之间具有高度的相关性 ($P<0.0001$)。

4.3.2.2 效应生物标志物

4.3.2.2.1 肾脏生物标志物

工人尿液中某些蛋白和酶浓度的改变可能说明铬暴露的早期效应。Liu 测定了 34 名重铬电镀工人、98 名镍铬电镀工人、46 名铝阳极氧化工人尿中 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (*N*-acetyl- β -glucosaminidase, NAG)、 β 2-微球蛋白、总蛋白以及微白蛋白水平，其中铝阳极氧化工人未接触金属，是作为对照组测定的。结果表明，重铬电镀工人接触的空气铬浓度最高(几何均值为 $4.20 \mu\text{g Cr/m}^3$ TWA)，其尿中 NAG 浓度也明显增高；而测定的其他指标无明显改变。NAG 水平与年龄 ($P<0.05$)、和性别 ($P<0.01$) 具有明显联系，与工作年限无明显联系^[5]。

贾光报道了工人接触低浓度铬 (90% 工人的接触浓度低于 $50 \mu\text{g/m}^3$ 。全血铬中位数 15.68ng/ml)，工人尿中 β 2-微球蛋白显著增高 ($P<0.05$)，且与铬接触水平显著相关^[36]

铬铁生产工人接触 CrO_3 的几何平均浓度波动在 $0.046-0.154 \text{mg/m}^3$ ，工人血浆中 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (*N*-acetyl- β -glucosaminidase, NAG) 含量增高^[60]。

4.3.2.2.2 遗传毒性标志物

Gao 测定了人淋巴细胞体外与重铬酸钠孵育 3h、及雄性 Wistar 大鼠气管灌注淋巴细胞重铬酸钠 24h 后淋巴细胞 DNA 链断裂。六价铬暴露引起的 DNA 损伤依赖于所产生的反应性中间产物^[5]。

Gao 研究了六价铬暴露工人淋巴细胞 DNA 的损伤。与对照组相比，暴露工人淋巴细胞的 DNA 链断裂和 8-OHdG 水平未见明显增高。暴露组的暴露水平为大约 $0.01 \text{ mg Cr}^{6+}/\text{m}^3$ ^[5]。

Gambelunghe 评价了铬电镀工人外周血淋巴细胞 DNA 链断裂和凋亡。该厂之前测定的空气铬浓度为 $0.4\text{-}4.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。六价铬暴露工人的尿液、红细胞、和淋巴细胞中铬水平高于未暴露的对照组。彗星试验表明六价铬暴露工人的 DNA 损伤增加。暴露组与对照组之间的凋亡性细胞核的百分比无明显不同。尿铬浓度与红细胞铬浓度具有相关性，而淋巴细胞内铬浓度与表示 DNA 损伤的彗星尾距 (comet tail moment) 有相关性^[5]。

贾光报道了铬酸盐生产工人暴露低浓度铬 (90% 工人的接触浓度低于 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$)。全血铬中位数 $15.68\text{ng}/\text{ml}$ ，工人尿中 8-OHdG、DNA 链断裂程度及外周血淋巴细胞微核率显著升高，而全基因组 DNA 甲基化程度下降 ($P<0.001$)，这些改变与铬暴露水平显著相关^[36]，这些改变可能是由血清中叶酸缺乏引起的^[70]。在血铬浓度分别低于 9.10 和 $10.50\mu\text{g}/\text{L}$ 时，工人外周血淋巴细胞微核率和尿中 8-OHdG 可以作为六价铬暴露的效应标志物，可以作为工人早期健康检测指标^[71,72]。

Kuo 在对 50 名电镀工人的研究中报道了尿中 8-OHdG 浓度与尿铬浓度 ($P<0.01$) 和空气铬浓度 ($P<0.1$) 具有正相关关系^[5]。

李志远^[63]报道了某纺织机械厂低浓度铬暴露 (均值为 $0.03\text{mg}/\text{m}^3$) 工人外周血淋巴细胞微核率 (0.54‰) 明显高于对照组 (0.25‰)，微核率与工龄和尿铬浓度具有相关性。孟平^[43]报道了电镀厂 37 名工人的铬暴露水平为 $0.001\text{-}0.125\text{ mg}/\text{m}^3$ ，均值为 $0.043\text{ mg}/\text{m}^3$ ，对照组工人 66 名无铬暴露。暴露组微核率 (0.54‰) 显著高于对照组 (0.14‰)，且微核率与工龄具有正相关关系。王凤荣^[16]。报道了工人接触平均浓度为 $0.03\text{-}0.25\text{ mg}/\text{m}^3$ 的铬，微核率显著高于不接触的对照组 ($P<0.01$)

尹元汉^[13]报道了暴露三价铬的化工厂工人的染色体畸变率 (0.05%) 低于暴露六价铬的化工厂工人染色体畸变率 (1.47%) ($P<0.01$)，但属于人自然畸变率范围。三价铬两个车间的暴露浓度为 0.399 和 $0.409\text{mg}/\text{m}^3$ ；六价铬四个车间的暴露浓度分别为 0.0095 、 0.015 、 0.061 和 $0.0232\text{ mg}/\text{m}^3$ 。

4.3.2.2.3 肝脏生物标志物

刘瑛^[30]报道了工人暴露铬的浓度为 $0.0003\text{-}0.229\text{ mg}/\text{m}^3$ ，均值为 $0.030\text{ mg}/\text{m}^3$ ，

暴露组工人的血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、C-谷氨酰转移酶 (C-GT)、谷氨酸脱氢酶 (GDH)、鸟氨酸氨基甲酰转移酶 (OCT)、精氨酸酶 (Arg)、谷胱甘肽硫转酶 (GST) 等酶的活力增高 ($P<0.05$)，腺苷脱氨酶 (ADA) 的活力减低 ($P<0.05$)。

张文新^[23]报道了铬酸盐生产工人暴露在1988-2000年期间所暴露的车间空气铬浓度均值为 $0.103\text{mg}/\text{m}^3$ ，超限了1倍多，而红矾钠、铬酸、转窑工段暴露的空气铬浓度超限了5倍以上。363名铬盐车间工人中，B超检查肝脏肿大57人，检查率为15.7%，血清ALT升高49人，检查率13.5%，与对照组（附近机床厂的181名工人）相比，差异具有显著性 ($P<0.01$)。

王心如^[60]的报道中，铬铁生产工人接触 CrO_3 的几何平均浓度波动在 $0.046\text{--}0.154\text{mg}/\text{m}^3$ ，当工人血铬水平大于 $100\mu\text{g}/\text{L}$ 、接触时间大于10年时，工人血浆中 γ -谷氨酰转换酶、乳酸脱氢酶和谷丙转氨酶活性显著高于对照组 ($P<0.05$)，提示在一定程度上肝细胞已受到了损伤。

4.3.2.2.4 氧化应激生物标志物

王心如^[60]的报道中，铬铁生产工人接触 CrO_3 的几何平均浓度波动在 $0.046\text{--}0.154\text{mg}/\text{m}^3$ ，工人血浆中超氧化物岐化酶活性显著高于对照组 ($P<0.05$)。

贾光^[36]报道了工人低浓度铬暴露工人（90%工人的接触浓度低于 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。全血铬中位数 $15.68\text{ng}/\text{ml}$ ）红细胞丙二醛含量增高 ($P<0.05$)，血清谷胱甘肽过氧化物酶及超氧化物岐化酶活性显著下降。这些改变与铬接触水平显著相关。但超氧化物岐化酶活性显著下降的结果与王心如^[60]报道的超氧化物岐化酶活性显著增高结果不一致。

孙菲^[48]报道了男工暴露浓度为 $0.065\pm0.0236\text{ mg}/\text{m}^3$ 的铬，全血铬浓度为 $5.98\pm3.17\mu\text{g}/\text{L}$ ，尿铬浓度为 $5.25\pm3.03\mu\text{mol}/\text{g}$ 肌酐。血浆和尿中MDA浓度均高于对照组 ($P<0.05$)；相关分析发现暴露组全血铬浓度与血浆MDA之间 ($r=0.60$, $P<0.01$)、尿铬与尿MDA之间 ($r=0.73$, $P<0.01$) 以及血铬和尿铬之间均呈极显著正相关 ($r=0.83$, $P<0.01$)。暴露组与对照组SOD、GPX 和CAT三种抗氧化酶的活性无显著差异。吸烟和饮酒对血和尿中铬及MDA的浓度无影响。

4.3.2.2.5 生殖、发育系统生物标志物

见 3.3.1.4 部分，对生殖发育系统的影响。

4.3.2.2.6 其他效应生物标志物

贾光报道了男性铬酸盐生产工人血清叶酸含量减低，血浆中肿瘤标记物总同型半胱氨酸 (tHcy)、癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、鳞状细胞癌抗原 (SCC)、细胞角蛋白片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、癌抗原 72-4 (CA72-4) 和 α -甲胎蛋白 (AFP) 浓度增高，其中 CEA、NSE 和 SCC 与血清叶酸含量具有负相关^[73]。铬酸盐生产工人血浆 miR-3940-5p 水平与血铬水平具有相关性^[74]。

4.3.2.3 生物标志物筛选

我国、美国以及其他一些国家已经建立了尿铬的 BEI，认为尿铬可反映工人近期铬暴露的水平。血浆或全血铬水平反映了暴露的总铬量，细胞内铬水平反映了暴露六价铬的量，但国内外尚未建立血浆铬、全血铬、红细胞铬的 BEI。

4.3.2.2 部分中介绍的六价铬效应标志物与六价铬暴露之间具有明确的相关性，但这些资料中缺少六价铬暴露与有关效应标志物之间明确的、充分的剂量-反应关系，因此，尚难以应用这些效应标志物进行健康风险评估。

4.3.3 生物接触限值

ACGIH 发布了接触水溶性六价铬烟气的 BEIs，工人工作周末的班末尿中总铬的 BEIs 是 $25\mu\text{g}/\text{L}$ 。

我国职业接触可溶性铬盐的 BEI 为工作周末的班末尿中尿总铬不应超过 $65\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐 ($30\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐)。

4.3.4 生物监测结果的解释和局限性

尿铬含量可受饮食中的铬含量、吸烟、饮酒等因素影响，也受个体还原六价铬能力的影响。与还原六价铬能力很强的工人相比，还原六价铬能力较低的工人尿铬水平也较低。因此，仅分析尿铬水平可能不能提供准确的职业暴露风

险和健康危害。我国《职业接触可溶性铬盐的生物限值》^[75]中指出，尿铬测定结果应与工作场所空气中铬盐浓度结合起来，可以更全面地评价工作场所职业卫生条件和工人的接触水平。

5 职业暴露的剂量反应关系评价——定量风险分析^[5]

5.1 概述

NIOSH^[5]筛选和分析了多例职业暴露六价铬引起肺癌的超额终生风险的定量分析资料，这些资料是目前可查到的最好的六价铬暴露与肺癌的定量风险分析资料。超额终生风险是指终生的风险超过了本底水平。这些风险分析是基于描述工人六价铬暴露水平与肺癌死亡比之间关系的数学模型。暴露-反应模型需要对工人终生工作时间的暴露水平及暴露-反应关系的数学模型进行假设。提供了与工作场所暴露各种水平六价铬有关的一系列终生工作时间超额风险估计。

5.2 对美国马里兰州巴尔地摩市铬酸盐生产厂工人队列的剂量-反应关系进行评估^[5]

NIOSH^[5]应用 3.3.4.1.1.2 部分介绍的 Gibb^[8]报道的美国马里兰州巴尔地摩市铬酸盐生产厂工人队列资料，计算了职业暴露含铬的雾和粉尘引起的肺癌死亡终生超额风险的估计值。NIOSH 认为 Gibb 的资料是现有的可用于定量风险评估的最好资料，这是因为该资料有充分的暴露评估数据和吸烟信息、统计学显著性强度大、潜在的混合暴露因素少、死亡病例多。对暴露-反应关系的几个方面进行进行了分析。评价所用的所有模型都能较好地拟合数据。主要选择线性（相加）相对发生率模型来进行风险评估。它属于较好-拟合模型、从生物学角度考虑也是最好的模型，这是因为线性低剂量外推是致癌效应的默认假设。

模型中提示存在一些负的剂量-比率关系（在低暴露水平大于比例超额风险、在高暴露水平小于比例超额风险），但是这种关系是弱的。暴露评估出现了与种族相关的某些错误分类，但是，有或没有暴露-种族相互影响的模型都产生了明确的暴露反应。总之，这些分析提供了铬致癌风险的强有力的评估资料。

Gibb 研究的队列由 2357 名在 1950-1974 年期间开始受雇佣的男性工人组成、随访这些工人的主要情况直至 1992 年。队列的种族组成为白人 1205 人（51%）、非白人 848 人（36%）、种族未知者 304 人（13%）。工人有详细的回顾性暴露评估资料、可用于估计工人目前的和从前至今的累计六价铬暴露量。

自 1950 年开始至 1985 年工厂关闭为止，工厂共收集和分析了针对典型暴露工种的、包括定点采样和个体空气采样在内的六价铬浓度测定共计大约 7 万份。这些空气浓度测定结果被用于按每年的连续年份对工厂划定的暴露区域的平均暴露水平进行计算。这些被估计了暴露水平的工种、结合每个工人工作史，来计算队列中每个工人的六价铬暴露水平。

可获得队列中占 91% 的工人在受雇期间的吸烟情况、70% 的工人每天吸烟的包数。该队列基本上无其他的潜在混杂暴露因素存在。队列中工人的平均受雇年限为 3.1 年，年限的中位数为 0.39 年。

Gibb 采用了比例危害模型 (Proportional hazards models)，评价了铬累计暴露量与肺癌死亡比之间的相关性，模型中控制了吸烟的影响，可预测由于六价铬累计暴露剂量增加而引起的肺癌风险增加。结果表明，肺癌死亡比随着六价铬累计暴露剂量 (即， $\text{mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$) 的增加而增加，累积暴露剂量的最低的四分位数组 (浓度均值为 $0.00045 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$) 的肺癌死亡比为 0.96 (95% CI 为 0.63–1.38)、第二个四分位数组 (浓度均值为 $0.0042 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$) 的肺癌死亡比为 1.42 (95% CI 为 0.95–2.01)、次高的四分位数组 (浓度均值为 $0.030 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$) 肺癌死亡比为 1.57 (95% CI 为 1.07–2.20)、最高四分位数组 (浓度均值为 $0.449 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$) 的肺癌死亡比为 2.24 (95% CI 为 1.60–3.03)，其中第二个四分位数组死亡比的增高无统计学显著性差异。肺癌期望死亡值是根据马里兰州分年龄、种族、年份的死亡率计算的。控制了吸烟影响的比例危害模型估计的肺癌风险随六价铬累计暴露量的增加而增加 (相对风险：与累计暴露量的第一个四分位数相比，第二个四分位数暴露水平的相对风险为 1.83、第三个和第四个四分位数暴露水平的相对风险分别为 2.48 和 3.32；未报道可信区间)。

在该 2357 人的队列研究中，有 122 例肺癌死亡。Park^[67]应用泊松回归方法 (Poisson regression methods) 对死亡率进行了分析。采用多种模型、通过比较偏差 (deviances) 和检测立方样条 (cubic splines)，评价了六价铬的暴露-反应关系。应用吸烟量 (以线性样条 (linear spline) 表示) 进行估计的模型较应用简单的类别分类 (受雇期间吸烟：吸烟、不吸烟、不清楚) 进行估计的模型能更好地拟合数据。基于此，尽管缺少详细的吸烟史，在最后的模型中，将根据

在受雇期间的吸烟情况估算的累计吸烟量作为预测变量 (predictor)。通过应用精算计算，在考虑了引起死亡的竞争因素外，估计了六价铬暴露的终生肺癌死亡风险的大小。

选择了相加相对率模型 (additive relative rate model)，该模型拟合数据很好，很便于解释终生超额风险的计算。

$$\text{相对率} = \exp(\hat{\alpha} + \hat{\alpha}_1 \text{Smk1} + \hat{\alpha}_2 \text{Smk2}) \times (1 + \hat{\alpha}_3 X)$$

上式中 Smk1 和 Smk2 是吸烟术语 (Smk1 代表累计吸烟包数不超过 30 包；Smk2 表示累计吸烟包数大于 30 包)，X 为累计铬暴露量。该模型通过加入美国全国的死亡率，对年龄、种族及年份进行了调整。在最后的模型中，六价铬累计暴露量为 1 mg/m^3 -年限时，估计出的死亡率比 (RR) 为 2.44，95% 可信区间为 1.54-3.83 ($\Delta[-2 \ln L] = 15.1$)。在首选的线性相对率模型 (linear relative rate model) 中加入种族-铬相互作用的术语，使得偏差进一步减少了 10.6、统计学更显著 ($P=0.001$)、非白人工人的铬效应 ($RR = 5.31$ ，95% CI 为 2.78-10.1) 大于所有工人的总和。白人工人超额风险仅表现出与测量的累计暴露量的微弱联系。分析中所有数据拟合良好的模型都有强的种族-铬暴露的相互作用。无论经分层 (内调整) 还是应用外部人口发生率进行调整后，这种相互作用都可观察到。未发现其他的重要的相互作用。

六价铬暴露与肺癌风险的评估结果见表 7。根据该结果，OSH 修订前的六价铬 PEL 为 $100 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ (该水平相当于我国工作场所空气六价铬接触限值 0.05 mg/m^3)，按照终生工作时间 45 年计，相当于累计暴露量为 4.5 mg/m^3 -年。该暴露水平暴露六价铬的终生超额肺癌死亡风险的估计值为 255 人/1000 人 (95% CI 为 109-416)。NIOSH 修订前的六价铬 REL 为 $1 \mu\text{g Cr/m}^3$ ，45 年职业暴露该水平六价铬发生肺癌死亡的风险的估计值为死亡 6 人/1000 个工人 (95% CI 为 3-12)。

表 7. 对美国马里兰州巴尔的摩队列的风险评估，

每 1000 工人的超额肺癌死亡的估计值

六价铬暴露水平 ($\mu\text{g/m}^3$)	Gibb 等 [1986]	KS Crump [1995]	Park 等 [2004] 线性模型	Park 等 [2004] 对数-线性模 型 [斜率因子 (SF) 为 6.2]

0.25	0.34	0.45	1.5	
0.5		0.90	3 (1-6) ^a	3 (1-4)
1.0 ^b	1.4	1.8	6 (3-12)	5 (3-8)
2.5	3.4	4.5	16 (6-30)	14 (7-20)
5.0	6.8	9.0	31 (12-59)	28 (13-43)
10			60 (23-113)	57 (25-93)
52.0 ^c	70.2	88.0	255 (109-416)	281 (96-516)

注: *, 假设终生工作时间持续暴露; b, NIOSH 修订前的六价铬 REL; c, OSHA 修订前的六价铬 PEL; a, 95% 可信区间。

根据分类分析 (categorical analysis) 的结果, 铬暴露-种族之间的相互作用主要是由于白人工人中肺癌死亡率的逆向趋势: 在铬累计暴露量为 0.03-0.09 mg/m³-年限, 肺癌死亡有超额发生, 在累计暴露量为 0.37-1.1 mg/m³-年限肺癌死亡却没有超额发生。Park 由此认为, 铬暴露与种族间相互作用的生物学基础不太可能存在, 更合理的解释包括 (但不限于): 对吸烟情况的错误分类、对铬暴露的错误分类、或者出于偶然的因素。其中混杂因素起重要作用的可能性不大, 这是因为不可能存在另外的致肺癌因素与铬暴露和种族之间存在强的、共同的联系。工作中存在石棉暴露在当时是一种普遍的、典型的情况。某些暴露铬的生产过程可能与某些石棉暴露有关, 这些工人不能代表各种族工人的全部。为此, 为了解释非白人工人暴露六价铬而发生的超额肺癌死亡, 需要相对高的石棉暴露。这不能解释暴露高水平六价铬的白人工人发生的肺癌死亡数少的情况。另外, 未发现死于间皮瘤的病例、而且发生的超额肺癌死亡应发生在仅在石棉生产或合成工作中所暴露的石棉浓度。

另一方面, 考虑到众所周知的在工作场所中不同种族人群的暴露水平存在差别, 暴露水平的错误分类似乎可以解释。该研究中, 不同的暴露区域都有平均的暴露水平, 这些暴露水平本身可能就具有由于种族不同而引起的差异, 由此个体暴露水平也不同, 将不可避免地出现种族-铬暴露之间的相互作用。如果种族差异是由暴露水平的错误分类引起的, 那么, 没有种族-铬相互作用术语的模型将提供无偏差的暴露-反应评估, 尽管不像在处理空气采样结果和在划分暴露地点平均水平时考虑了种族的影响那样准确。

Crump KS 对由 Hayes 报道的巴尔地摩老厂队列研究的资料进行了分析。在分析中还应用了 Braver 估计的累计暴露水平。采用泊松回归模型，得到的 β 的最大似然估计值（即，单位风险）为 $7.5 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-年限}$ 。在 OSHA 修订前的六价铬 PEL 浓度下，职业暴露六价铬 45 年估计的结果为每 1000 工人有 88 例超额肺癌死亡；在 NIOSH 修订前的六价铬 REL 浓度下，风险为每 1000 工人有 1.8 例超额肺癌死亡（见表 7）。

Gibb 对由 Hayes 报道的巴尔地摩生产厂的资料进行了定量评估，其中的暴露评估是由 Braver 重新建立的。该队列根据工人的受雇阶段和期限被分为 6 个亚队列。Gibb 计算了 4 个亚队列的终生呼吸系统癌症死亡风险的估计值，这 4 个亚队列在 1960 年之前开始工作，曾经在旧工厂工作过。这些亚队列的斜率为从 $5.1 \times 10^{-3}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 到 $2.0 \times 10^{-2}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，斜率的几何均值为 $9.4 \times 10^{-3}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

5.3 对美国俄亥俄州裴恩斯维尔铬酸盐生产厂工人队列的剂量反应关系进行评估

Crump 定量评估了铬酸盐生产厂工人经职业或环境暴露六价铬的终生肺癌死亡风险。采用相对风险模型和相加风险模型得出的职业暴露浓度为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (NIOSH 修订前的 REL) 的六价铬引起的终生 (45 年) 肺癌死亡风险都为每 1000 工人大约死亡 2 人。

所分析的队列为由 Luippold 报道的美国俄亥俄州裴恩斯维尔市的生产工人（见 3.3.4.1.1.3 部分）。该队列由 493 名工人组成，这些工人满足下列标准：开始受雇时间自 1940-1972 年间、至少工作 1 年、除了北卡罗莱纳州的工厂外未在同一公司所拥有的任何其他六价铬工厂工作过。队列一直被随访到 1997 年。

队列中除 4 名工人外都为男性。除了死亡证明上的种族信息外，对队列中工人的种族信息了解很少。吸烟和其他的职业暴露等潜在的混杂因素的信息也很有限，因此，这些因素未包括在死亡分析中。有 303 例死亡，其中 51 例死于肺癌。下列死因的 SMRs 显著增高：所有死因死亡、所有肿瘤死亡、肺癌死亡、1960 年之前开始受雇工人的死亡、暴露工作年限在 20 年或超过 20 年。趋势分析结果表明，肺癌死亡与六价铬暴露量之间具有很强的相关关系。六价铬暴露浓度超过或等于 $1.05 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-年限}$ 组的工人肺癌死亡率显著增高。

该队列的暴露水平是由 Proctor 评估的。获得了超过 800 份的六价铬空气浓度测定结果，是来自于 21 项工业卫生调查。这些浓度是空气定点采样浓度，包括工厂 22 个工作地点、自 1940 年 1 月至 1972 年 4 月间每个月的测定结果。每名工人六价铬暴露量估算根据其工种和工作地点每月的暴露浓度算出来的。计算每个工人的累计暴露量和最高月平均暴露量。

K.S. Crump 在分析 Mancuso 的资料时计算了职业暴露六价铬的风险。应用来自美国俄亥俄州裴恩斯维尔工厂的三价铬和六价铬的数据获得的转化因子 0.4 来计算由总铬浓度计算六价铬浓度。分析中应用工人六价铬的累计暴露量进行分析。分析中应用了 Mancuso 提供的所有的暴露水平分类，其中包括累计暴露量最高的组。应用不同的均值对这些暴露分类进行了敏感性分析。应用美国 1956、1967 和 1971 的统计资料来计算肺癌死亡的期望值。估计出了暴露于 NIOSH 修订前的六价铬 REL 浓度水平产生的超额肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡 5.8-8.9 人。估计出了工人暴露于 OSHA 修订前的六价铬 PEL 浓度水平产生的超额肺癌风险为每 1000 工人有 246-342 人死亡（见表 8）。

DECOS 应用了 EPA 的环境风险评估资料，该资料是根据 Mancuso 的数据来计算职业暴露六价铬的超额肺癌死亡风险。EPA 估计出的风险是：职业暴露浓度为 $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的总尘产生的超额肺癌死亡风险为 1.4×10^{-2} ，被用于计算职业暴露风险。由于粉尘的空气动力学直径小，因此假设总尘浓度与可吸入尘的浓度类似。计算出了职业暴露可吸入性粉尘 40 年的超额癌症风险为： $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 六价铬的风险为 4×10^{-3} 。

EPA 应用 Mancuso 的资料来计算六价铬的单位风险值。单位风险值是指在假设的一个人群中，每个人终生都持续吸入空气中浓度为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的物质，由此而引起的终生癌症风险超过了本底癌症风险的超额风险。该单位风险值计算了六价铬作为环境污染物的环境暴露六价铬的风险大小。根据 Mancuso 的资料，美国 EPA 计算出环境暴露六价铬的单位风险值为 1.2×10^{-2} 。如果将该终生单位风险值调整为假设的终生工作时间六价铬暴露（8-h 工作日、每年 250 天、45 年）风险，则修订前的 OSHA PEL 浓度 ($52 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 引起的肺癌超额死亡风险为每 1000 工人预期死亡 92.5 人；NIOSH 修订前的 REL 浓度 ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 引起的风险为每 1000 工人预期死亡 1.8 人（见表 8）。

表 8. 对美国俄亥俄州佩恩斯维尔队列的风险评估，
每 1000 工人的超额肺癌死亡的估计值

六价铬暴露水平 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ [*])	EPA(1984)	Crump[1995] ^a	Crump等[2003]
0.25	0.44	1.4-2.2	
0.5		2.9-4.4	
1.0 ^b	1.8	5.8-8.9	2.1 (1.3-2.9) ^d ; 2.2 (1.4-3.0) ^d
2.5	4.4	14.0-22.0	
5.0	8.8	28.0-43.0	
52.0 ^c	91.5	246-342	

注：*，假设在终生工作时间内持续暴露；b，NIOSH 修订前的六价铬 REL；
c，OSHA 修订前的六价铬 PEL；a，不同处理的高暴露组的结果范围；d，分别为相对风险模型和相加风险模型的结果（95% 可信区间）。

5.4 其他癌症风险评估

国际铬发展协会应用来自 10 项六价铬研究的总 SMR 来估计职业暴露各种水平六价铬的风险。这 10 项研究是被 Steenland 选出的认为是在铬生产、铬酸盐颜料生产和铬电镀工业中人数最多、设计最好的研究。假设所有工人的平均受雇年限为 15 年。尽管这一假设对有些队列是合适的，但对另外一些队列则不合适：裴恩斯维尔队列的平均受雇年限少于 10 年，而巴尔地摩队列的平均受雇年限不足 4 年。职业暴露六价铬的浓度被假设为 $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、或 $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ TWA。这些不可能是六价铬的暴露浓度。裴恩斯维尔队列在 1942 年之后的平均暴露浓度被假设为小于 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ；巴尔地摩队列的平均暴露浓度被假设为 $45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。对于这些暴露浓度，验证了 3 种不同的假设：(1) 超额 SMR 仅是由六价铬暴露引起的，(2) 六价铬暴露的混杂因素为吸烟或其他的职业暴露因素，因此本底 SMR 应为 130，或者，(3) 混杂因素使本底 SMR 为 160。研究者未对分析中可能出现的健康工人效应进行调整。根据其他工业队列调查的结果，80 或 90 的本底 SMR 可能是合适的、它已经区分了工人人群与国家参考人

群间的吸烟情况。计算期望死亡率所使用的参考人群的死亡率来自英格兰和威尔士男性 1981 年的寿命表。暴露浓度为 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的六价铬，估计的肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡 5-28 人；暴露浓度为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的六价铬，肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡 0.1-0.6 人。与那些在特定的工厂中工人的暴露资料与肺癌发生率有相关性的风险评估相比，该风险评估中所做的假设和使用的方法使得该评估要弱于前者。如果假设了受雇期限（因子为 1.5-2.0）、暴露水平（因子为 10-20）、健康工人偏倚（因子为 1.1-1.2），那么肺癌超额死亡可能被低估了至少 10 个因子。

5.5 小结

美国俄亥俄州裴恩斯维尔和马里兰州巴尔地摩的铬酸盐生产厂工人的资料提供了定量评估职业暴露六价铬引起超额肺癌死亡风险的数据。1975 年，Mancuso 首次提供了俄亥俄州裴恩斯维尔工人的资料，该资料被用于定量风险评估。它的不足之处在于：暴露资料很有限、仅有总铬浓度资料、未报告肺癌死亡的期望数。Proctor 提供了超过 800 个空气六价铬结果，这些数据是来自于后来找到的该厂在 1943-1971 年间开展的 23 项调查资料。这些暴露资料和 Luippold 的死亡研究资料提供了裴恩斯维尔工厂工人肺癌风险增高的资料。

1979 年，Hayes 首次提供了马里兰州巴尔地摩工厂工人的资料，该资料后来被用于定量风险评估。2000 年，Gibb 和他的同事为了提高巴尔地摩工厂工人的癌症风险评估水平，提供了另外的暴露资料。NIOSH 选择了 Gibb 的资料进行定量风险评估而没有选择裴恩斯维尔的队列资料，这是因为前者的肺癌死亡人数较多、吸烟史更详细、回顾性暴露资料更全面。

尽管使用了不同的资料、不同的假设、不同的模型和计算方式，这些风险评估在各自的风险水平上评估了超额肺癌风险（见表 7、8）。所有这些风险评估都表明工人暴露浓度为 OSHA 修订前的 PEL 和 NIOSH 修订前的 REL 水平的六价铬化合物有很大的超额肺癌死亡风险。Crump 的风险评估和 Park 的风险评估对现有的最完全的六价铬暴露资料进行了分析。这两项风险评估估计出的终生工作时间暴露浓度为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的六价铬引起的超额肺癌死亡风险分别为每 1000 工人死亡 2 人和每 1000 工人死亡 6 人。Park 的评估中，工人在工作场所

持续 45 年暴露浓度为 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的六价铬的超额肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡大约 1 人。

6 职业健康风险评估

6.1 可接触的强度、可容忍的摄取量、可容忍浓度的判断标准及理由

6.1.1 介绍 NIOSH 新修订的工作场所空气六价铬 REL 及其制定依据^[5]

NIOSH 是在 OSHA 的要求下,发展和推荐用于识别和控制工作场所可引起职业疾病和损伤的标准。NIOSH 在 2013 年新修订的工作场所空气六价铬 REL 为 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, NIOSH 评价了六价铬化合物相关的资料, 这包括定量风险评估、流行病学、毒理学和工业卫生调查方面的资料, 来提出职业暴露六价铬化合物的暴露限值。下面对与 NIOSH 提出六价铬 REL 相关的信息以及获得并支持新 REL 的科学数据进行总结。

6.1.1.1 NIOSH 提出的工作场所空气六价铬化合物 REL

NIOSH 提出, 对于所有六价铬化合物, 在 40h 工作周中、空气中暴露六价铬的 8h-TWA 浓度限值为 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 。推荐了测定六价铬的方法为 NIOSH 7605 方法 (或经验证的同等方法)。所推荐的 REL 为每个工人在每个工作班暴露浓度的上限值。由于在所推荐 REL 下, 仍有剩余的肺癌风险, NIOSH 进一步提出应采取所有可能的措施使六价铬暴露水平低于 REL。现有的科学证据支持该 REL 适用于所有的六价铬化合物。该 REL 是为了减少工人终生工作时间职业暴露六价铬化合物所引起的肺癌风险。该 REL 还期望减少工作场所空气暴露浓度也可减少六价铬化合物引起的呼吸系统非癌症效应的发生, 这包括鼻中隔刺激、溃疡后穿孔, 以及其他潜在健康危害。如果暴露监测计划没有多大的信心来预测将有高百分比的每日 8-h TWA 暴露水平低于 REL, 那么, 应采取另外的控制措施或政府行动。

除了限制六价铬化合物的空气浓度, NIOSH 还指出, 工作场所应控制经皮肤暴露六价铬化合物以减少有害健康效应发生的风险, 这包括皮肤的刺激、溃疡和过敏反应、以及过敏性接触性皮炎。

6.1.1.2 NIOSH REL 建立的基础

在 1973 年的标准“职业暴露铬酸”中，NIOSH 提出美联储铬酸的标准为：0.1mg/m³、15-min 峰值浓度，制定该标准的依据是在稍高于此浓度下出现了鼻溃疡。此外，NIOSH 提出了可保护包括肺癌和肝损伤在内的潜在的慢性效应的8h-TWA 为 0.05 mg/m³ 来补充上述峰值浓度。当时铬酸暴露是否引起这些慢性效应还未得到证明，但不能排除其相关性。

在 1975 年的标准“职业暴露六价铬”中，NIOSH 支持六价铬化合物两个完全不同的标准。当时，有些六价铬化合物被认为是非致癌物，这包括氢、锂、钠、钾、铷、铯和氨的铬酸盐和重铬酸盐化合物以及铬酸酐。这些六价铬化合物在水中溶解度相对较好。提出的这些化合物的 10h-TWA 为 25 μg Cr(VI)/m³、15min 峰值浓度为 50 μg Cr(VI)/m³。所有其它的六价铬化合物被认为是致癌物。这些六价铬化合物相对不溶于水。当时，NIOSH 对致癌物有一项政策被称为“致癌物应控制在检测不出来的水平”。基于此，提出的致癌性六价铬化合物的 REL 为 1 μg Cr(VI)/m³ TWA，该浓度是当时测定工作场所六价铬所采用的分析方法的检测限。

NIOSH 在 1988 年的“Testimony to OSHA on the Proposed Rule on Air Contaminants”中修订了六价铬化合物的政策。NIOSH 指出，尽管不溶性六价铬化合物以前被证明为致癌物，现在有充分的证据证明可溶性六价铬化合物也具有致癌作用。NIOSH 提出，所有的六价铬化合物，无论可溶性还是不溶性，都被分类为潜在的职业致癌物。NIOSH 推荐 OSHA 采纳最具保护作用的标准，即 NIOSH RELs。基于 NIOSH 给 OSHA 的推荐意见，后来 NIOSH 对所有六价铬化合物采用了 1 μg Cr(VI)/m³ TWA 的 REL。

NIOSH 新提出的（2013 年）六价铬化合物的 REL 的编制说明中叙述了 NIOSH 对职业暴露六价铬化合物的最新科学评价，包括证明了通过应用当前的定量风险评估方法对人类健康资料进行定量风险评估，从而得到一个修订的 REL 的合理性。获得的 REL 是依据 NIOSH 在 1995 建立的标准，其中规定，制定包括致癌物在内的物质的 RELs，应基于对人群和动物健康效应资料的风险评估，并评价工程控制措施可控制到什么水平以及分析方法可测出什么水平。

6.1.1.3 六价铬化合物致癌的证据

六价铬化合物是确认的职业致癌物，可引起肺癌和鼻窦癌。毒理学实验、流行病学研究和肺癌的 meta 分析提供了六价铬化合物致癌的证据。

6.1.1.3.1 肺癌的流行病学研究

在 1989 年，IARC^[65]批判性地评价了已经发表的包括六价铬在内的铬化合物的流行病学研究资料，并得出结论指出“有充分的人类证据证明在铬酸盐生产、铬酸盐颜料生产和铬电镀工业”暴露的六价铬具有致癌性。两项最近开展的铬酸盐生产工人肺癌死亡研究结果支持这一结论。

Gibb 在美国马里兰州铬酸盐生产工人开展了回顾性肺癌死亡队列研究。队列中有 2357 名男性工人在 1950 年至 1974 年间开始工作，被随访至 1992 年。该研究中包含了雇佣期限短（小于 90 天）的工人以增加低水平暴露组的人数。平均工作年限为 3.1 年。对六价铬暴露水平的详细的回顾性评估是基于超过 7 万份的个体和定点采样（短期的和全工作班的）测定结果以及大多数工人在工作期间的吸烟信息。

肺癌死亡比随着六价铬累计暴露剂量（即， $\text{mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的增加而增加，累积暴露剂量的最低的四分位数组（浓度均值为 $0.00045 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 0.96（95% CI 为 0.63–1.38）、第二个四分位数组（浓度均值为 $0.0042 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 1.42（95% CI 为 0.95–2.01）、次高的四分位数组（浓度均值为 $0.030 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）肺癌死亡比为 1.57（95% CI 为 1.07–2.20）、最高四分位数组（浓度均值为 $0.449 \text{ mg CrO}_3/\text{m}^3\text{-年限}$ ）的肺癌死亡比为 2.24（95% CI 为 1.60–3.03），其中第二个四分位数组死亡比的增高无统计学显著性差异。肺癌期望死亡值是根据马里兰州分年龄、种族、年份的死亡率计算的。控制了吸烟影响的比例危害模型估计的肺癌风险随六价铬累计暴露量的增加而增加（相对风险：与累计暴露量的第一个四分位数相比，第二个四分位数暴露水平的相对风险为 1.83、第三个和第四个四分位数暴露水平的相对风险分别为 2.48 和 3.32；未报道可信区间）。

Luippold 对在 1940 年至 1972 年间在俄亥俄州裴恩斯维尔市铬酸盐生产厂工作的 493 名工人进行了回顾性队列研究。其死亡情况从 1941 年随访到 1997

年底，死亡率与美国和俄亥俄州的死亡率进行比较。由于资料有限，未能评价吸烟的影响。来自 21 个工业卫生调查的超过 800 个空气六价铬定点采样测定结果形成了工作-暴露矩阵。六价铬累计暴露水平被分为 5 个级别：0.00-0.19、0.20-0.48、0.49-1.04、1.05-2.69 和 2.70-23.0 mg/m³-年限。每个暴露级别的人年数从 2369 到 3220。死于气管癌、支气管癌或肺癌的死亡数从最低暴露水平组死亡 3 例到最高暴露水平组 (n=51) 死亡 20 例。在两个最高累计暴露组，其 SMRs (分别为 3.65 [95% CI 为 2.08-5.92] 和 4.63 [2.83-7.16]) 有统计学显著性增高。在 1960 年之前开始工作、工作年限等于或超过 20 年、以及自首次暴露至今已等于或超过 20 年工人的 SMRs 也显著增高。对随累计暴露浓度和工作期限增高而发生的死亡趋势的检验也具有统计学显著性 ($P \leq 0.005$)。对数据偏离线性的检验未见统计学显著性 (线性模型的 χ^2 拟合优度； $P = 0.23$)。

6.1.1.3.2 肺癌 meta 分析

已经有研究对流行病学研究资料进行 meta 分析来研究铬暴露工人的癌症风险。这些研究中大多数也提供了将六价铬化合物分类为职业致肺癌物的支持证据。

Sjögren 报道了对暴露于不锈钢电焊烟尘的加拿大和欧洲的电焊工 5 项肺癌研究的 meta 分析。该分析发现的相对风险的估计值为 1.94 (95% CI 为 1.28-2.93)，考虑了吸烟和石棉暴露的影响。

Steenland 报道了 IARC 识别的包括铬在内的特殊的职业性致肺癌致癌物的总的相对风险。选择了 10 个认为在铬生产工人、铬酸盐颜料生产工人、和铬电镀工人中人数最多和设计最好的流行病学研究。10 个研究的总的相对风险为 2.7 (95%CI 为 2.47-3.52；随机效应模型)，在总结的 8 个致癌物中铬的相对风险为第二高。

Cole 和 Rodu 对发表在 1950 年或之后的流行病学研究资料进行 meta 分析来研究铬暴露与全死因死亡、癌症死亡 (即，所有癌症死亡之和、肺癌死亡、胃癌死亡、中枢神经系统癌症死亡、肾癌死亡、前列腺癌死亡、白血病死亡、霍奇金病死亡以及其他淋巴造血系统死亡) 之间的联系。供分析的 114 篇文献由 2 位作者按照判断文献质量的 8 个标准进行独立地评价，关于肺癌的文献

要评价是否控制了吸烟的影响，关于胃癌的文献要评价其经济状况。Meta 分析中采用了基于 84 篇文献的 49 项流行病学研究资料。每个 meta 分析中包含的流行病学研究数从霍奇金病 9 项到肺癌 47 项。铬暴露与死亡之间的联系由作者自定义的 SMR 进行测量，这包括比值比、比例死亡率比和用的最多的标准化死亡率比。其中大多数死因的死亡风险无显著性增高。然而，所有肺癌的 meta 分析中，其 SMRs 显著增高（控制了吸烟的影响：26 项流行病学研究；有 1325 例死亡； $SMR = 118$ ；95% CI 为 112-125）（未控制吸烟的影响：26 项流行病学研究；1129 例死亡； $SMR = 181$ ；95% CI 为 171-192）（肺癌-所有：47 项流行病学研究；2454 例死亡； $SMR = 141$ ；95% CI 为 135-147）。胃癌死亡风险显著增加仅见于未控制经济状况影响的 meta 分析中（未控制经济状况：18 项流行病学研究；324 例死亡； $SMR = 137$ ；95% CI 为 123-153）。作者指出，全癌症死亡的 SMRs 有统计学显著性增加主要是由于肺癌（全癌症死亡：40 项流行病学研究；6011 例死亡； $SMR = 112$ ；95% CI 为 109-115）。Meta 分析中采用的流行病学研究中有很多未处理来自健康工人效应（the healthy worker effect）产生的偏倚，因此，所获得的结果很可能低估了肺癌死亡的风险。这些 meta 分析其他的局限性包括：（1）缺少工人的暴露说明，如，暴露途径（经空气吸入还是经口摄入）；（2）缺少依据“无或很少有铬暴露”或“无可用资料”对流行病学研究资料进行排除的详细标准。

6.1.1.3.3 动物实验资料

应用很多不同的实验条件和染毒条件进行了六价铬化合物的动物实验。尽管实验条件常常有别于职业暴露，这些动物实验提供了评价受试化合物致癌性的另外的资料。慢性吸入实验的结果支持将六价铬化合物分类为职业致癌物。

已经开展的慢性吸入实验证明了六价铬化合物对小鼠和大鼠的致癌作用。与对照组相比，雌性小鼠染毒 1.8 mg/m^3 的铬酸雾（2h/d、2d/w，共染毒 12 个月）引起了鼻乳头状瘤增多。雌性小鼠染毒较高剂量的、浓度为 3.6 mg/m^3 的铬酸雾（30min/d、2d/w、共染毒 12 个月）后肺腺瘤发生数增加、但无统计学显著性。Glaser 报道了雄性大鼠染毒浓度为 100 \mu g/m^3 的重铬酸钠 18 个月，肺肿瘤发生数有统计学显著性增高；在较低的剂量未发生肿瘤。

某些六价铬化合物其他染毒途径开展的动物实验也产生了有害健康效应。大鼠支气管内植入铬酸锌和铬酸钙栓剂，引起支气管癌发生数有统计学显著性增高($P<0.05$)。采用该染毒方式也对有一定溶解性的六价铬化合物进行了实验。尽管有些可溶性六价铬化合物确实产生了支气管癌，但这些结果无统计学显著性。有些铬酸铅化合物产生了支气管鳞状细胞癌，尽管无统计学显著性差异，由于在对照组大鼠中未发生这种肿瘤，认为其发生具有生物学显著性。

Steinhoff 对雄性和雌性大鼠经气管内滴注相同总剂量的重铬酸钠，每周 1 次或每周 5 次。每周 5 次染毒的动物未观察到有肺肿瘤发生增加。然而，每周染毒 1 次的大鼠，在 1.25 mg/kg 组肿瘤发生率具有统计学显著性增高。该实验证明了在一定的实验设计限制内剂量-发生率之间的效应关系。然而，将这些动物实验资料定量外推到人暴露的情况是困难的。

经非呼吸道途径染毒开展的动物实验在有些六价铬化合物的注射部位也引起了肿瘤发生。这些实验为危害识别提供了另外的资料。

IARC 的结论指出“有充分的动物实验的证据证明六价铬化合物具有致癌性”。

6.1.1.4 NIOSH REL 提出的依据

NIOSH 提出 REL 的主要依据是 Park^[67]根据 Gibb 提供的马里兰州铬酸盐生产工人的研究结果开展的肺癌死亡定量风险评估结果。NIOSH 指出这是可供分析的最好的关于六价铬的资料，因为它的暴露评估和吸烟信息很充分、统计学强度强、相对来说缺少潜在的混杂暴露。如前所述，NIOSH 风险评估的结果也得到了其他六价铬定量风险评估结果的支持。

NIOSH 根据 Park^[67]的结果，将职业暴露六价铬的 REL 定在引起 1000 工人超额肺癌死亡风险大约为 1 人的暴露浓度。表 9 提供了六价铬暴露工人从每 500 人死亡 1 人到每 10 万人死亡 1 人的肺癌死亡风险水平。每 1000 人死亡 1 人的风险水平被 OSHA 认为具有显著性并值得采取干预措施。这一风险水平与 OSHA 最近的规章中对其他致癌物要求的风险水平相一致。NIOSH 将该风险水平应用于很多情况下，包括将该水平作为依据来为标准文件及风险评估同行评议书提出行政建议。

NIOSH 修订前的六价铬 REL 为 $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ，暴露于该浓度的六价铬可引起肺癌死亡风险显著增高。这些结果说明应将 NIOSH REL 降低以减低六价铬化合物暴露工人的肺癌风险。

表 9.45 年终生工作暴露六价铬与不同水平肺癌死亡超额风险的联系

45 年终生工作时间暴露 的超额风险	六价铬化合物暴露水平 ($\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$)	六价铬化合物暴露水平 ($\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$)
	斜率因子 (SF) 为 6.2	斜率因子 (SF) 为 3.1
500 人死亡 1 人	0.32	0.64
1000 人死亡 1 人	0.16	0.32
2000 人死亡 1 人	0.08	0.16
5000 人死亡 1 人	0.032	0.064
10000 人死亡 1 人	0.016	0.032
100000 人死亡 1 人	0.0016	0.0032

*, 来自 Park^[67]的风险评估

建立 REL 时需要考虑的另外的因素包括分析方法是否可行、是否可以将工作场所的暴露浓度控制到制定的 REL 水平。六价铬化合物的 REL 是为了减少工人在 45 年的终生工作时间内发生肺癌的风险。尽管定量风险评估是基于肺癌死亡的资料，期望工作场所空气暴露浓度也可减少六价铬引起的呼吸系统非癌症效应，这包括鼻中隔的刺激、溃疡或穿孔，和其他的潜在有害健康效应。

现有的科学证据支持该限值应用于所有六价铬化合物暴露的工人。被研究的所有的六价铬化合物在动物实验、体外实验和人群研究中都被证明了具有潜在的致癌作用。分子毒理学研究提供了将六价铬化合物分类为职业致癌物的另外的支持。

目前，还没有足够的资料对每一种单独的六价铬化合物制定不同的 REL。尽管没有足够的流行病学资料来对人暴露不溶性六价铬化合物进行定量风险评估，已有的动物实验的结果表明，如果不大于暴露可溶性六价铬化合物的风险，也有可能与暴露可溶性六价铬化合物的风险一样大。由于可溶性六价铬化合物与不溶性六价铬化合物作用的机制是类似的，而且，对终生职业暴露六价铬化合物的定量风险评估的结果表明了明显的肺癌风险，因此，NIOSH 提出其制定

的 REL 适用于所有的六价铬化合物。

目前，还没有足够的资料用于对不是铬酸盐生产工人的六价铬化合物暴露工人进行定量风险评估。然而，流行病学研究资料表明，空气暴露六价铬化合物引起的健康影响在不同的工作场所和生产过程是类似的。因此，NIOSH 对铬酸盐生产工人开展的定量风险评估被用作提出工作场所暴露所有六价铬化合物 REL 的依据。

6.1.1.4.1 Park 开展的风险评估

NIOSH 定量评估了职业暴露含水溶性铬的雾和粉尘的马里兰州巴尔地摩铬酸盐生产厂工人队列的终生肺癌死亡超额风险。该队列研究最早是由 Gibb 开展的研究，由 2357 名自 1950 年至 1974 年间开始工作的男性工人组成，工人被随访到 1992 年。队列中工人的平均雇佣期限为 3.1 年，其中位数为 0.39 年。

该队列研究有大约 7 万份详细的回顾性暴露评估资料，这被用于估计每个工人目前的和工作以来的六价铬暴露水平。91% 的工人在受雇期间的吸烟情况可从医疗记录中获得，70% 的工人可了解到每天吸烟的包数。在这个由 2357 人组成的队列研究中，死于肺癌的有 122 人。

应用线性风险模型对职业暴露水溶性六价铬化合物引起的终生工作时间肺癌死亡超额风险为：暴露浓度为 $52 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 时，每 1000 工人死亡 255 人 (95% CI 为 109-416)；暴露浓度为 $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 时，每 1000 工人死亡 6 人 (95% CI 为 3-12)；暴露浓度为 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 时，每 1000 工人死亡大约 1 人。

6.1.1.4.2 Crump 开展的风险评估

Crump 对由 Luippold 描述的美国俄亥俄州、佩恩斯菲尔市的铬酸盐生产工人队列资料进行了分析。该队列有 493 名工人，满足下列标准：在 1940 至 1972 年期间开始参加工作、工作至少 1 年、未在同一公司拥有的除北卡罗来纳工厂之外的六价铬工厂工作过。工人被随访到 1997 年。

对潜在的混杂因素（如，吸烟）和其他的职业暴露因素的信息了解的很有限，这些因素未包含在死亡分析中。报道了 303 例死亡，其中 51 例死于肺癌。下列死因的 SMRs 显著增高：所有死因之和、所有癌症死亡之和、死于肺癌、

1960 年之前参加工作、暴露年限等于或大于 20 年、潜伏期等于或大于 20 年。趋势分析表明六价铬暴露量与肺癌死亡之间有很强的关系。暴露量大于或等于 1.05 mg/m^3 -年限时肺癌死亡增高。

应用相对风险模型对职业暴露水溶性六价铬化合物引起的终生工作时间肺癌死亡超额风险为：暴露浓度为 $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 时，每 1000 工人死亡大约 2 人（由相对风险模型得出风险为 0.00205，90% CI 为 0.00134-0.00291；应用相加风险模型得出的风险为 0.00216，90% CI 为 0.00143-0.00302，假设累计暴露的剂量反应关系为线性）。

6.1.1.4.3 风险评估小结

对美国马里兰州巴尔地摩工厂和俄亥俄州佩恩斯菲尔工厂生产工人开展的定量风险评估的结果都表明，NIOSH 修订前的 REL 为 $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ，暴露于该浓度的六价铬可引起肺癌死亡风险显著增高。这些结果说明应将 NIOSH REL 降低以减低暴露六价铬工人的肺癌风险。NIOSH 以 Park 所做的风险评估的结果作为提出新 REL 的依据，这是因为该风险评估分析了最充分的工作场所暴露水平的数据，包括大多数工人的吸烟信息。

6.1.1.5 将提出的 REL 应用于所有六价铬化合物

NIOSH 提出将 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的 REL 应用于所有六价铬化合物。目前，还没有足够的资料支持任何一种六价铬化合物可以不使用该 REL。IARC 的结论指出“有充足的人类证据证明六价铬化合物具有致癌作用”。

流行病学研究常常不能区分是哪一种六价铬化合物引起了超额癌症风险。然而，这些研究证明了职业暴露可溶性六价铬化合物的致癌风险。Gibb 及 Luippold 报道了主要暴露重铬酸钠的铬酸盐生产厂工人的健康效应。这些研究以及对这些资料的风险评估结果证明了这一水溶性六价铬化合物的致癌作用。NIOSH 开展的风险评估评价了暴露重铬酸钠的风险，并据此提出了新的 REL。

尽管没有足够的流行病学资料用于对人暴露不溶性六价铬化合物进行定量风险评估，已有的动物实验的结果表明，如果不大于暴露可溶性六价铬化合物的风险，也有可能与暴露可溶性六价铬化合物的风险一样大。已有的动物实验

和人群研究已经证明了不溶性六价铬化合物的致癌性。动物实验已经证明了不溶性六价铬化合物和可行性六价铬化合物的致癌性。IARC 的结论指出“有充足的动物实验的证据证明六价铬化合物具有致癌性”。基于目前的科学证据，NIOSH 指出，其所修订的 REL 适用于所有六价铬化合物。没有足够的资料支持任何一种六价铬化合物可以不使用该 REL。

6.1.1.6 新修订的 REL 所采用的分析方法的可行性

几个经过验证的方法可用来测定工作场所空气中的六价铬浓度。NIOSH 7605 方法、OSHA ID-215 方法以及国际认可的标准分析方法可测定出工人暴露六价铬为 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的浓度水平。NIOSH 7605 方法的最低检测限为每个样品 $0.02 \mu\text{g}$ 。

6.1.1.7 对工作场所暴露水平的控制

去除或取代六价铬化合物、工作场所使用 GWP (good work practices) 和工程控制措施等是控制六价铬暴露的最优先措施。控制措施，如，封闭污染来源（即，将产生六价铬化合物的来源与工人分开）和局部抽出式通风（LEV）是预防工人暴露空气六价铬化合物的最好方法。OSHA 指出，减少工人暴露空气六价铬化合物的最有效的、主要的工程控制措施包括 LEV、生产过程封闭、生产过程改善、及改善常用的稀释通风设施。

NIOSH REL 是关于健康影响的限值。其他需要考虑的方面包括分析方法的可行性以及工程控制措施是否可以将暴露水平控制到 REL。根据对工作场所暴露资料的定性评估，NIOSH 承认在有些工作场所应用现有的技术可以将暴露浓度控制到 REL 以下，但是在其他的工作场所控制暴露水平更加困难。包括重铬电镀、铬酸盐涂料喷涂、雾化合金喷涂、和电焊在内的一些工种通过使用 GWP 和工程控制措施将暴露浓度控制在 REL 或之下水平可能有困难。OSHA 在政策制定过程中开展的针对全产业的工作场所暴露水平测定支持 NIOSH 做出的评估（即，有些工作场所可以将暴露控制到 REL 水平，但在有些工作场所却难以达到 REL 水平）。六价铬化合物的 REL 是为了促进现有控制措施被正确使用、鼓励开发控制工作场所六价铬化合物水平的新的控制技术。持续和正确使用控

制技术将继续减少工作场所六价铬的暴露水平。

NIOSH 指出,对于在即使采用了各种控制措施仍不能将浓度控制在 REL 之下的环境中工作的工人,可能应常使用包括防护面罩在内的个人防护装置(PPE)。在完成下列工作时常常要求佩戴 PPE: (1) 空气中六价铬浓度总是很高,(2) 不了解或预测不出空气中六价铬的浓度,(3) 由于环境条件或工作方式,工作中的空气浓度变化很大。

6.1.1.8 预防经皮肤暴露

NIOSH 指出,应通过去除或替代六价铬化合物来预防经皮肤暴露六价铬化合物。当去除或替代措施不能实现时,应采取适当的环境卫生措施和卫生程序、并佩戴合适的 PPE。预防皮肤暴露对于减少皮肤有害健康效应的风险是重要的,这些有害效应包括皮肤刺激、皮肤溃疡、皮肤过敏以及过敏性接触性皮炎。预防皮肤暴露六价铬化合物对于防止六价铬化合物相关的皮肤疾病是重要的。

6.1.1.9 小结

NIOSH 指出 Gibb 的资料是评估职业暴露六价铬化合物健康风险的最充分的资料,它有工人全面的暴露评估资料和吸烟资料。修订后的 REL 是基于健康的限值,是在 NIOSH 对这些健康效应资料进行定量风险评估的基础上得出的限值。得出该限值需要考虑的其他因素包括分析方法的可行性和工程控制措施是否可以将暴露浓度控制到制定的 REL 之下。

NIOSH 指出,每日工作 8h、每周工作 40h,暴露所有六价铬化合物的 REL 为 0.2 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (8h-TWA)。该限值是为了减少工人在 45 年的终生工作时间内发生肺癌的风险。在修订后的 REL 水平,肺癌死亡的超额风险为每 1000 工人大约死亡 1 人。NIOSH 已将该风险水平应用于其他的标准制定中。流行病学和毒理学研究资料提供的科学证据,可以将六价铬化合物分类为职业致癌物;这些证据还支持所有的六价铬化合物使用同一个 REL。

由于六价铬化合物潜在的致癌作用,在可能的情况下应将工作场所中暴露的六价铬化合物去除。可能的情况下,应使用毒性较小的化合物来代替六价铬化合物。当去除和替代六价铬化合物不能实现时,应采取措施尽力使工作场所

的暴露水平低于 REL。有些工厂和有些工种暴露的六价铬可被控制到 REL 水平；但包括焊接、电镀、喷涂、和雾化合金喷涂在内的有些工种则难以控制到 REL 水平。应用现有的工程控制和 GWP 措施不能将空气六价铬水平控制到 REL 之下时，应使用呼吸保护设施。

修订后的 REL 可能并不能完全保护终生暴露六价铬化合物的工人不发生肺癌和其他的健康有害效应。因此，NIOSH 提出，工人在每个工作班暴露的浓度如果可以被控制在 REL 以下水平，应尽可能将浓度控制到可以达到的更低水平。NIOSH 还指出应执行全面的安全和健康程序，这包括对工人的教育、培训、暴露监测和医学监护。

除了将空气浓度控制在 REL，NIOSH 还指出应预防经皮暴露六价铬化合物来减少产生皮肤有害健康效应的风险，这包括皮肤刺激、皮肤溃疡、皮肤过敏和过敏性接触性皮炎。

6.1.2 六价铬致肺癌的阈值估计

详细信息见 6.2.2 部分。根据六价铬暴露的职业流行病学研究资料，估计出了工作场所空气六价铬致肺癌的阈限值为 $6.6\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 。

6.1.3 六价铬致铬鼻病的阈值估计

详细信息见 3.4.1.3 部分。根据人群流行病学资料，估计出了工作场所空气六价铬化合物引起工人铬鼻病的阈限值为 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 。

6.2 根据机制学说等因素选择或建立职业健康风险评估模型

6.2.1 根据六价铬致肺癌的无阈值机制，采用线性模型

致癌作用被默认为是无阈值的，线性低剂量外推是致癌效应的默认假设。此外，下列六价铬的致癌机制也支持六价铬致肺癌作用的无阈值性：六价铬是致突变物，其还原产物 Cr(V)、Cr(IV)、Cr(III)、活性氧 (ROS) 可引起核染色质的很多损伤，如，DNA 链间交联、DNA-蛋白交联、DNA 双链断裂、去嘌呤化，由于 DNA 双链断裂引起了 G2 期阻滞、产生基因组不稳定，这些改变可导

致基因突变及可能的癌变，有学者认为突变是六价铬致癌的最初的步骤。

如 5.2 部分和 6.1.1.4.1 部分所述，Park 报道的六价铬暴露与肺癌风险的定量评估中，应用泊松回归方法（Poisson regression methods）对死亡比进行了分析。主要选择线性（相加）相对发生率模型（additive relative rate model）来进行风险评估。该模型拟合数据很好，很便于解释终生超额风险的计算。

$$\text{相对率} = \exp(\alpha + \beta_1 \text{Smk1} + \beta_2 \text{Smk2}) \times (1 + \beta_3 X)$$

上式中 Smk1 和 Smk2 是吸烟术语（Smk1 代表累计吸烟包数不超过 30 包；Smk2 表示累计吸烟包数大于 30 包），X 为累计铬暴露量。该模型通过加入美国全国的死亡率，对年龄、种族及年份进行了调整。

该风险评估计算出了六价铬化合物暴露的不同暴露量所对应的肺癌风险（见表 7、9）。根据该结果，NIOSH 将工作场所空气六价铬 REL 定在引起 1000 工人超额肺癌死亡风险大约为 1 人的暴露浓度，即， $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (8h-TWA)，这是因为每 1000 人死亡 1 人的风险水平被 OSHA 认为具有显著性并值得采取干预措施。此外，由该结果可以得出在一定的浓度范围内，六价铬终生暴露浓度与肺癌死亡风险的线性斜率因子（SF）为 6.2（浓度以 Cr 计）。由此可计算职业暴露六价铬化合物肺癌风险的大小，即，超额肺癌死亡风险（肺癌死亡数/1000 工人）=暴露浓度（ $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ） $\times 6.2$ （斜率因子）。还可计算一定范围人群的超额肺癌死亡数：超额肺癌死亡数=工人人数 \times 暴露浓度（ $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ） $\times 6.2$ （斜率因子） $\div 1000$ 。

6.2.2 六价铬化合物致肺癌风险评估的非线性阈值方法^[9]

6.2.2.1 六价铬化合物致肺癌非线性阈值相关的 MOA

六价铬在细胞外被还原成三价铬是体内六价铬解毒的重要机制，可阻止六价铬引起的癌症的发生。（1）铬化合物的生物可利用度和潜在的致癌/毒性作用依赖于铬的氧化状态：六价铬容易通过细胞膜、诱发癌症发生，而三价铬则不可以。（2）六价铬的致癌及毒性作用是由其在细胞内被还原成三价铬的过程中产生的反应性中间产物（例如，四价铬、五价铬、氧自由基）以及终产物三价铬介导的，它们可与染色体和蛋白质结合，引起染色体畸变或形成复合物（例

如，铬-DNA 加合物、DNA 链断裂、DNA-DNA 交联及 DNA-蛋白质交联）；（3）人体具有相当程度的将六价铬还原成三价铬的能力，无论是在细胞内、细胞外还是在靶组织内。

此外，主要的流行病学研究资料和动物实验的资料也证明了一定的低的累计剂量和/或浓度的六价铬没有引起肺癌的超额风险。这些资料与六价铬致癌的 MOA 相关，并且与六价铬致癌的 MOA 中第一个关键事件相一致，即六价铬的量超过了体内有效还原六价铬的能力以及解毒六价铬致癌作用的能力，特别是在细胞外（即，在六价铬具有相当的机会进入靶组织前以及细胞内的还原产物有机会与 DNA 发生潜在的相互作用之前）。因此，六价铬的量超过了肝脏细胞外还原六价铬的能力，被认为是六价铬致肺癌的 MOA 的第一个关键事件。

MOA 中六价铬还原的作用。溶解性低或不溶性的六价铬化合物颗粒的致癌被认为是由于其沉积在呼吸道内壁，局部沉积的颗粒被清除很慢，从而对肺组织产生慢性遗传毒性，引起染色体损伤，产生大多数肺癌中所见到的非整倍染色体。然而，在六价铬被肺组织吸收前，可在细胞外被还原，主要是被肺泡巨噬细胞和/或终末气道的上皮细胞衬液中的成分还原。吞噬细胞也可吞噬中等大小的可溶性颗粒使其进入细胞内环境。上皮衬液中含有大量的抗氧化剂，如抗坏血酸、谷胱甘肽、尿酸、 α -生育酚等；在大鼠体内抗坏血酸含量较高，在人体内，谷胱甘肽、尿酸和 α -生育酚含量较高。有研究表明上皮衬液中的抗坏血酸还原六价铬的能力较强，是组织内还原六价铬的最快的和最主要的生物还原剂。六价铬浓度过高时可能超过了暴露部位（肝脏）局部环境中强大的细胞外保护机制（即细胞外还原），使其成为遗传毒物和致癌物。例如，剂量足够高时可引起炎性反应从而引起微环境不能有效还原六价铬。细胞外还原能力失去后，六价铬（铬酸盐阴离子 CrO_4^{2-} ）可穿过细胞膜进入靶细胞，并在细胞内的不同部位（例如，细胞浆、内质网、线粒体、细胞核）通过一种与还原分子（例如 GSH、抗坏血酸、半胱氨酸、核黄素）和酶促反应（例如，细胞色素 P-450、醛氧化酶、DT 黄递酶）相关的复杂的作用网络，被还原成五价铬、四价铬和三价铬。肺组织内抗坏血酸的含量相当高，对于还原六价铬具有重要作用，形成的抗坏血酸-铬-DNA 交联可能是人肺脏细胞吸收了六价铬后经还原活化的遗传毒性和致突变作用（例如，双链断裂、微核、Hprt 基因）的主要来源。此外，

GSH 在细胞内含量很丰富，也参与六价铬还原。细胞内被还原产生的三价铬比六价铬可更有效地与 DNA 结合；中间产物（五价铬、四价铬）也可通过直接的和不直接（如，产生羟基自由基等活性氧自由基）的作用产生遗传毒性和致癌作用。细胞内反应性产物（例如，三价铬、ROS）与 DNA 接近决定了接下来是被解毒（被细胞内的亲核物质和抗氧化剂）还是产生 DNA 损伤（例如，单链断裂、DNA-DNA 交联、DNA-蛋白质交联、铬-DNA 加合物、染色体畸变、氧化性核酸改变）。因此，六价铬属于前致癌物，如果在细胞外没有被还原，则可被吸收并在细胞内被还原并活化为可产生 DNA 损伤的活性产物。肺刺激/损伤后继发的细胞增殖周期延长可能促进了六价铬的致癌过程。

相反，六价铬在细胞外被还原成三价铬可看作是解毒过程，把被还原的产物留在了细胞外，从而消除了与 DNA 反应的能力。有研究表明，六价铬的遗传毒性在很多短期的体内研究中具有明显的剂量依赖性，由于在被吸收前在细胞外被还原成三价铬而被解毒，从而表现出很强的阈值效应。六价铬进入细胞内后在细胞核外也可与各种细胞成分（例如蛋白质、低分子重量底物）结合而被还原。六价铬致癌 MOA 中由于还原六价铬的能力而产生的阈值效应表现在如下方面：（1）在大鼠的慢性试验中，气管内滴注较低剂量的六价铬和将每周 1 次的气管内染毒较大剂量分成较小的剂量每天染毒均没有引起癌症发生；（2）在远离染毒部位未发现系统性癌症发生。如果染毒剂量没有超过机体自身的将六价铬还原成三价铬的能力，特别是没有超过靶组织细胞外的还原能力，就可以阻止六价铬穿过细胞膜以及产生部位特异性（例如，肝脏）遗传毒性和致癌作用。

机体的体液（例如，肝脏上皮衬液、胃液）、组织（例如，肺的周边组织）、寿命长的非靶细胞（例如，肺泡巨噬细胞、红细胞）和机体其它部位（例如肝脏、小肠细菌）都具有很强的还原六价铬的能力。这些还原能力：（1）当通过环境相关的途径（如吸入、经口摄入）暴露、从而不能绕过这些重要的解毒屏障时，可限制六价铬对一些靶器官的致癌（例如，经吸入途径暴露六价铬不能引起呼吸系统之外的癌症发生）；（2）在很大程度上可减少六价铬潜在的毒性和遗传毒性；（3）由此可知，六价铬在足够低的剂量（例如，染毒剂量未超过靶组织的还原能力、低于很多铬酸盐工人暴露的历史数据但高于典型的环境暴露

水平)下其致癌作用的剂量反应关系具有非线性阈值特点,这样来说癌症仅发生在超过了六价铬还原能力这一重要保护屏障的足够高的剂量。

因此,避免六价铬剂量超过靶组织的还原能力(是六价铬致癌 MOA 中的一个关键步骤)对于考虑采用非线性阈值进行风险评价可能提供了生物学基础。因此, Haney^[9]开展了六价铬非线性致癌评价以获得六价铬致癌的慢性吸入参考剂量,这是因为六价铬致癌作用确实存在一个阈值、某些职业环境空气的暴露水平和/或环境相关的长期暴露剂量可能低于该阈值的认识是合理的。

6.2.2.2 六价铬化合物致肺癌风险阈值的估计

6.2.2.2.1 根据人群流行病学资料确定肺癌超额风险的起始点 (points of departure, POD)

Haney分析了几个有较好剂量-反应关系的人群六价铬暴露与肺癌发生的流行病学资料,从这些资料的剂量-反应关系中选择无超额肺癌风险的剂量确定为潜在的POD。(1) Birk的资料^[76]对3.3.4.1.1.5部分叙述的德国铬酸盐生产工人队列研究资料进行了剂量反应关系分析, Haney对该资料进行分析后得出的POD为累计暴露剂量 $0.195\text{mg}/\text{m}^3\text{-年限}$ (平均暴露年限为9.8年),相当于工作场所空气中六价铬的浓度为 $19.9\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$;(2) Park 的资料^[77]对3.3.4.1.1.2部分叙述的美国马里兰州巴尔地摩市铬酸盐生产工人队列研究资料进行了剂量反应关系研究, Haney对该资料进行分析后得出的POD为累计暴露剂量 $0.26\text{mg}/\text{m}^3\text{-年限}$ (平均暴露年限为3.1年),相当于工作场所空气中六价铬的浓度为 $83.9\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$;(3) Crump的资料^[78]对3.3.4.1.1.3部分叙述的美国俄亥俄州裴恩斯维尔市铬酸盐生产工人队列研究资料进行了剂量反应关系研究, Haney对该资料进行分析后得出的POD为累计暴露剂量 $0.817\text{mg}/\text{m}^3\text{-年限}$ (平均暴露年限为9.2年),相当于工作场所空气中六价铬的浓度为 $88.8\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$ 。

如上所述, Haney通过分析铬酸盐生产工人六价铬暴露与肺癌发生的流行病学资料,确定了肺癌超额风险的3个PODs,即 19.9 、 83.9 和 $88.8\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$ 。最终选择了 $19.9\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 作为计算六价铬化合物慢性吸入致肺癌风险参考值(reference value, ReV)的POD。这是因为该POD最保守、最具保护作用,而且

动物实验的资料也支持该POD值,通过粗略估计不同暴露水平下肺组织六价铬的还原能力,该暴露水平也未达到肺组织六价铬还原能力。

Haney在估算六价铬化合物慢性吸入致肺癌风险ReV时,将该POD值(职业人群)转换为环境人群的POD值($POD_{HEC} = 19.9\mu\text{g}/\text{m}^3 \times (12/20) \times (5/7) = 7.1\mu\text{g}/\text{m}^3$),不确定因子(UF) $=10 \times 3=30$,其中10为环境人群的个体差异,3为资料的不确定性。 $ReV = POD_{HEC}/UF = 7.1/30 = 0.24\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。根据阈值学说得出的该六价铬致肺癌的ReV高于美国EPA根据单位风险因子制定的慢性吸入ReV(即,六价铬引起每10万人中1人发生肺癌的超额风险的浓度为 $8 \times 10^{-4}\mu\text{g}/\text{m}^3$)300倍。

同样,该POD值($19.9\mu\text{g}/\text{m}^3$)可用于估算工作场所空气六价铬化合物致肺癌风险的参考值(即工作场所空气六价铬化合物职业接触限值)。目前尚未见工作场所空气六价铬致肺癌阈值估计的报道资料。本项目利用该POD值,计算了工作场所空气六价铬致肺癌的阈值(即REL)。下面是不确定因子的选择及计算方法。

6.2.2.2.2 不确定因子的计算

不确定因子(UFs)的确定见表10

表10. 不确定因子的来源及计算

不确定因子来源	不确定因子
由LOAEL推导出NOAEL	不存在
由亚慢性推导出慢性POD	不存在
种属间差异	不存在
人群的个体差异	1
资料的不确定性	3
合计	$3=1 \times 3$

人群间个体差异的不确定因子默认是10,但由于职业人群不包含老年人、儿童、病患者等易感人群,一般选择安全系数为1。

资料的不确定因子的选择是考虑到流行病学资料在低暴露水平检测超额风险时的统计学强度有限、以及缺乏准确的肺还原六价铬能力的资料,如果有了准确的肺还原六价铬能力的资料,就可以将由非线性阈值估计中获得的POD与肺组

织还原六价铬的能力进行比较，从而进一步确认POD的合理性。

6.2.2.2.3 工作场所空气六价铬化合物致癌风险参考值（ReV或REL）的计算

$$REL=POD\div UFs=19.9\mu gCr(VI)/m^3\div 3=6.6\mu gCr(VI)/m^3。$$

根据阈值方法得出的该 REL 高于 NIOSH 根据线性模型定量风险评估得出的 REL（即， $0.2\mu gCr(VI)/m^3$ ，每 1000 人死亡 1 人的风险水平）33 倍，但低于我国现行职业接触限值（ $0.05mg/m^3$ ）7.5 倍。

6.3 进行职业健康风险评估（风险表征）

6.3.1 我国六价铬作业工人肺癌风险的定量评估

如前所述，美国 NIOSH 根据六价铬累计暴露量与肺癌死亡之间的剂量-反应关系，采用线性模型，定量评估了六价铬暴露引起的肺癌死亡风险的大小，获得了工人六价铬累计暴露量与肺癌死亡风险（相对率）之间的函数关系。根据该风险评估结果，工人暴露于浓度为 $0.2\mu g /m^3$ 的六价铬，每日工作 8h、每周工作 40h，在 45 年的终生工作时间内肺癌死亡风险为每 1000 人死亡大约 1 人，而每 1000 人死亡 1 人的风险水平被 OSHA 认为具有显著性并值得采取干预措施，因此，NIOSH 将六价铬的工作场所空气职业接触限值由原来的 $1\mu g Cr(VI)/m^3$ 修订为 $0.2\mu g Cr(VI)/m^3$ ，以进一步减低工人的肺癌风险。工人暴露于 $1\mu g Cr(VI)/m^3$ （即修订前 NIOSH 限值浓度）时，肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡 6 人。工人暴露于 $0.05 mg Cr(VI) /m^3$ （我国现行六价铬职业接触限值）的肺癌死亡风险为每 1000 工人死亡 255 人。而且，根据该风险评估结果，可以推算出在一定的浓度范围内，六价铬终生暴露浓度与肺癌死亡风险的线性斜率因子（SF）为 6.2（浓度以 Cr 计）。由此可对六价铬作业工人超额肺癌死亡风险进行计算：超额肺癌死亡风险（肺癌死亡数/1000 工人）=暴露浓度（ $\mu g Cr(VI)/m^3$ ） $\times 6.2$ （斜率因子）。还可计算一定范围人群的超额肺癌死亡数：超额肺癌死亡数 = 工人人数 \times 暴露浓度（ $\mu g Cr(VI)/m^3$ ） $\times 6.2$ （斜率因子） $\div 1000$ 。

NIOSH 开展的这一的定量风险评估结果可用于定量评估我国六价铬作业工人的肺癌风险，即，可根据超额肺癌死亡风险（肺癌死亡数/1000 工人）=暴

露浓度 ($\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) $\times 6.2$ (斜率因子), 来计算出我国各种六价铬暴露水平工人的肺癌风险, 如, 计算我国不同工种、不同企业、不同行业、不同地区、不同省份以及全国六价铬暴露的肺癌风险。

铬酸盐生产和电镀是我国暴露六价铬最主要的两个行业, 这两个行业职业病报告人数多、工人暴露情况较严重。下面举例对这两个行业暴露六价铬的肺癌死亡风险进行定量估计。(1) 举例 1: 某铬酸盐生产厂铬酐车间空气六价铬平均浓度为 $0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$, 则该车间工人每天工作 8h、每周工作 40h、45 年终生工作的超额肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 186 人 ($30\mu\text{g}/\text{m}^3 \times 6.2 = 186$); 该车间工人人数为 50 人, 则可计算出这 50 人中将有 9 人 ($50 \div 1000 \times 186 = 9.3$ 人) 死于肺癌 (假设这 50 人每天工作 8h、每周工作 40h、45 年终生工作)。(2) 举例 2: 如果我国铬酸盐生产企业六价铬平均暴露水平为我国目前的职业接触限值水平, 即 $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$, 则工人终生工作的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 255 人; 如果我国铬酸盐生产工人人数有 12000 人, 可计算出这 12000 人终生工作将有 3060 人 ($12000 \div 1000 \times 255 = 3060$ 人) 死于肺癌。(3) 举例 3: 假设我国电镀企业开展了全面有效的工程控制措施、或生产工艺流程升级改造后, 工作场所空气六价铬浓度显著减低, 如果平均六价铬暴露水平为 $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ (限值为 $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$), 该暴露水平工人终生工作的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 62 人 ($10\mu\text{g}/\text{m}^3 \times 6.2 = 62$); 假设我国电镀企业工人人数有 150000 人, 可计算出这 150000 人终生工作将有 9300 人 ($150000 \div 1000 \times 62 = 9300$ 人) 死于肺癌。

4.1.2 部分对我国工作场所六价铬化合物暴露情况进行了较全面的分析和估计。总的来说, 我国六价铬作业工人人数多, 估计有数十万人; 一些六价铬暴露企业作业场所空气六价铬浓度尚没有被控制在我国的六价铬职业接触限值 ($0.05 \text{ Cr(VI)mg}/\text{m}^3$) 之下, 有些作业工种的暴露浓度甚至高出限值很多倍; 铬鼻病多发, 铬酸盐生产工人肺癌也有报告。由此可见, 我国六价铬作业工人面临的潜在的肺癌风险是很高的。

6.3.2 我国六价铬作业工人患铬鼻病风险的定量评估

首先, 本评估在 3.4.1.3 部分和 6.1.3 部分采用阈值方法, 对六价铬化合物致铬鼻病的阈值进行了估计, 推算出工作场所空气六价铬化合物致铬鼻病的浓

度限值为 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，这一浓度限值与 NIOSH 以肺癌为健康损害效应、通过线性模型进行定量风险评估提出的 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的空气六价铬浓度限值相一致。根据非致癌效应（阈值效应）风险大小=实际暴露浓度/职业接触限值，工人暴露于我国目前职业接触限值（ $0.05\text{ Cr(VI)mg}/\text{m}^3$ ）水平六价铬的铬鼻病风险= $0.05\text{mg}/0.2\mu\text{g}=500/2=250$ ，即，风险增高了 250 倍。

此外，Gibb 的研究（见 3.3.1.1.3 部分）表明，空气 CrO_3 浓度每增高 $0.1\text{ mg}/\text{m}^3$ （相当于 Cr(VI) 增高 $0.05\text{ mg}/\text{m}^3$ ），工人患鼻中隔溃疡的相对风险为 1.20。由此可计算出工人患铬鼻病的相对风险= $1.2^{\frac{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)}{0.05}}$ ，因此，可根据工人六价铬暴露水平来计算工人患铬鼻病的相对风险。例如，某电镀厂电镀槽取槽工的六价铬暴露浓度为 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ ，那么工人患铬鼻病的相对风险= $1.2^{0.1/0.05}=1.2^2=1.44$ 。

6.3.3 我国六价铬作业工人患皮肤溃疡风险的定量评估

Gibb 的研究（见 3.3.1.1.3 部分）表明，空气 CrO_3 浓度每增高 $0.1\text{ mg}/\text{m}^3$ （相当于 Cr(VI) 增高 $0.05\text{ mg}/\text{m}^3$ ），工人患皮肤溃疡的相对风险为 1.11。由此可计算出工人患皮肤溃疡的相对风险= $1.11^{\frac{\text{空气六价铬浓度}(\text{mg}/\text{m}^3)}{0.05}}$ ，因此，可根据工人六价铬的暴露水平来计算工人患皮肤溃疡的相对风险。

6.3.4 采用计算风险指数方法^[79]，进行六价铬职业健康半定量风险评估

风险指数= $2^{\text{健康效应等级}} \times 2^{\text{暴露比值}} \times \text{作业条件等级}$

健康效应等级=3，这是因为六价铬为明确人类致癌物，为极度危害。

暴露比值=实测值/职业接触限值。

作业条件等级=（暴露时间等级×暴露人数等级×工程防护措施等级×个体防护措施等级） $^{1/4}$ 。我国暴露人数等级为 5（因为暴露人数大于 50 人），并假设我国暴露时间等级为 3（每工作班工作时间为 5-8h）、我国工程控制措施的平均等级为 3（局部控制，有运转但效果不确定）、我国个体防护措施的平均等级为 4（PPE 使用率 50%）。

因此，风险指数= $2^3 \times 2^{\text{暴露比值}} \times (3 \times 5 \times 3 \times 4)^{1/4} = 8 \times 2^{\text{暴露比值}} \times 3.66 = 29.28 \times 2^{\text{暴露比值}}$

如果以 NIOSH REL（ $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ）为职业接触限值，以我国现行六

价铬的职业接触限值 $0.05\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 为实测值，则暴露比值=50÷0.2=250。因此，风险指数= $29.28 \times 2^{\frac{\text{暴露比值}}{250}} = 29.28 \times 2^{250}$ ，所得的风险指数远高于 80，为极高度风险。

如果以我国六价铬的职业接触限值 $0.05\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 为职业接触限值，并假设我国六价铬暴露水平为该限值水平，则暴露比值=0.05÷0.05=1。因此，风险指数= $29.28 \times 2^1 = 29.28 \times 2 = 58.56$ ，所得的风险指数大于 23 但小于 80，为高度风险。

如果以我国六价铬的职业接触限值 $0.05\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 为职业接触限值，并假设我国六价铬暴露水平为该限值水平的 2 倍，则暴露比值=0.10÷0.05=2。因此，风险指数= $29.28 \times 2^2 = 29.28 \times 4 = 117.12$ ，所得的风险指数大于 80，为极高度风险。

如果以我国六价铬的职业接触限值 $0.05\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ 为职业接触限值，并假设我国六价铬暴露水平为该限值水平的一半，则暴露比值=0.025÷0.05=0.5。因此，风险指数= $29.28 \times 2^{0.5} = 29.28 \times 1.4 = 41.00$ ，所得的风险指数大于 23 但小于 80，为高度风险。

根据该评估方法，高度风险作业必须采取措施减少职业危害风险；极高度风险作业应停止作业，尽可能寻找新的方法（包括新的替代品或改革工艺流程）或加强工程控制等综合措施来降低危害风险^[79]。

6.3.5 采用计算风险等级方法^[80]，进行六价铬职业健康半定量风险评估

风险等级（risk）=[危害等级（HR）×暴露等级（ER）]^{1/2}

HR=5，这是因为六价铬化合物为人类致癌物；

ER=[EI₁×EI₂×EI₃×EI₄]^{1/4}。其中 EI₁=5 为反映颗粒大小的暴露指数，因为六价铬对作业工人呼吸系统的影响说明工作场所六价铬化合物可进入呼吸道，由此判断吸入的六价铬化合物的部分颗粒粒径小于 $10\text{ }\mu\text{m}$ ；EI₂=5 为反映暴露浓度水平的暴露指数，因为我国尚有不少六价铬作业场所空气浓度高出我国职业接触限值的 2 倍，而且，与 NIOSH REL 相比，我国工作场所六价铬空气浓度高出几百倍。EI₃=2 为反映危害控制措施的暴露指数，认为该指数水平（适当的工程控制措施和不定期的维护、较完善的应急救援预案、有职业卫生管理体系但

有缺陷、健康监护个别项目不规范)与我国六价铬作业全国范围内的危害控制措施情况接近; $EI4=5$ 为反映每周累计暴露时间的暴露指数, 因为我国实行的是每日 8h、每周 40h 工作制。因此, $ER=[5\times5\times5]^{1/4}=3.98$, 四舍五入后为 4。

因此, 风险等级= $[HR\times ER]^{1/2}=[5\times4]^{1/2}=4.47$, 四舍五入后风险等级为 4.5。

根据风险等级矩阵图, 确定我国六价铬作业的风险等级为极高风险。

根据该评估方法, 极高风险水平应采取的风险控制行动为: 该风险水平是不可控制的, 必须立即改进或重新设计工艺和设备, 重新设计工程技术控制措施, 或用低毒物质代替高毒物质, 必要时采取封闭措施隔离操作, 改进后需要对这类风险重新进行评价, 必要时应进行定量分析^[80]。

6.3.6 小结

采用不同的方法对我国六价铬化合物暴露作业的健康风险进行了定量和半定量评估。总的来说, 由于我国六价铬化合物暴露工人人数多、有数十万人, 六价铬化合物引起的肺癌是严重的职业危害、是我国的法定职业病, 我国目前的空气六价铬浓度限值高出美国 NIOSH 限值 250 倍, 工人暴露于该限值浓度 ($0.05\text{mg}/\text{m}^3$) 的六价铬, 每日工作 8h、每周工作 40h, 在 45 年的终生工作时间内肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 255 人, 而且, 我国有些工作场所空气六价铬浓度尚高于我国目前的职业接触限值, 有的甚至高出很多倍。因此, 我国六价铬作业工人面临的潜在的肺癌风险是很高的, 同时也存在高的铬鼻病、铬皮肤损伤及其他健康损害的风险。根据 NIOSH 线性模型定量风险评估结果, 可得出在一定的浓度范围内, 六价铬终生工作暴露浓度与肺癌死亡风险的线性斜率因子 (SF) 为 6.2 (浓度以 Cr 计)。由此可计算职业暴露六价铬患肺癌风险的大小, 即, 超额肺癌死亡风险 (肺癌死亡数/1000 工人)=暴露浓度 ($\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) $\times 6.2$ (线性斜率因子), 据此可计算我国不同工种、不同企业、不同行业、不同地区、不同省份以及全国六价铬暴露的肺癌风险。此外, 计算风险指数和计算风险等级两种半定量风险评估的结果也表明, 我国六价铬化合物暴露的职业健康风险等级为高和极高风险。

7 不确定因素分析

本评估在进行六价铬职业健康危害阈值估计时根据资料的具体情况，采用了不同的不确定因子（见 6.2.2.2 和 3.4.1.3 部分）分析了所做估计的不确定性。这里对本评估的不确定性进行概括分析。

为了开展六价铬化合物职业健康风险评估，本项目首先对职业暴露六价铬化合物的暴露水平及健康影响的资料进行了充分的搜集和筛选。在本报告各章的内容可见，本报告中叙述的风险评估内容所依据的资料主要是职业人群六价铬暴露与健康影响的流行病学研究资料。

应用人群流行病学研究资料的剂量-反应关系进行定量风险评估，与应用动物实验的研究资料进行定量风险评估相比，可以避免由高剂量向低剂量外推、由动物向人的外推、以及有些情况需要由 LOAEL 向 NOAEL 外推和由亚慢性 NOAEL 向慢性 NOAEL 外推而产生的不确定性，从而使评估结果具有更大程度的可信性。然而，应用人群流行病学研究资料进行风险评估仍然存在一定的不确定性，这主要表现在如下方面：（1）人群流行病学研究资料中剂量-反应关系的不确定性：不同的流行病学资料在选择暴露人群、暴露水平估计误差、人群样本大小、统计学强度、混杂因素调整等方面的不同，可造成所获得的剂量-反应关系不一致，从而得到不同大小的风险值或不一致的 POD。（2）评价工人暴露水平时存在的潜在的不正确的可能性以及同时暴露于其他化合物的可能性。（3）六价铬化合物致肺癌 MOA 中关键事件的不确定性：关于六价铬化合物致肺癌属于无阈值还是有阈值，目前的文献对双方都有支持，这同时也说明了六价铬化合物致肺癌 MOA 的不确定性。因此，目前尚不能确立六价铬致癌 MOA 及其关键事件，这有待于被清楚地阐明和获得科学团体的一致认可和接受。（4）采用阈值方法进行风险评估时，估计肺组织六价铬还原能力尚存在不确定性。

8 建议

8.1 对政府的建议

政府部门应在全国范围内加强我国六价铬作业的职业卫生管理，加强监督检查，督促六价铬暴露企业落实各项职业卫生管理制度和控制措施。此外，六价铬化合物在我国总体的暴露水平、暴露企业的行业分布及暴露水平、暴露人数、六价铬作业工人肺癌、铬鼻病的发病率及患病率水平、六价铬暴露企业的职业卫生情况等尚没有全国性的、系统性的数据支持，政府应建立和完善职业病和职业卫生相关信息的登记和申报制度，为更好地开展六价铬职业健康风险评估和管理提供必要的信息和数据支持。

8.2 对职业人群的建议

六价铬作业工人应充分认识六价铬化合物的职业危害，在工作中积极主动地采取必要的个人防护措施以减少经呼吸道和皮肤接触六价铬化合物。工人应根据工作环境和接触情况，佩戴必要的手套、防护服、防护口罩或防毒面具。此外，应养成良好的个人卫生习惯，下班后及时淋浴，不把工作服穿回家，注意饮食营养搭配，饮食中要有足够的蛋白质，多吃绿色蔬菜和水果以补偿机体必要的维生素 C 和其它抗氧化成分。

8.3 对标准制定者的建议

我国现行的工作场所空气六价铬浓度限值为 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ ，估计在该限值浓度六价铬作业工人的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 255 人；NIOSH 六价铬的 REL 为 $0.2\text{ }\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ，估计在该限值浓度六价铬作业工人的肺癌死亡风险为每 1000 人死亡 1 人；我国现行的工作场所空气六价铬职业接触限值高于 NIOSH REL 250 倍。由此可见，我国六价铬作业工人面临很大的肺癌风险。从科学角度考虑，降低我国目前的工作场所空气六价铬浓度限值标准的必要性是不言而喻的。本评估中介绍的 NIOSH 开展的六价铬暴露与肺癌死亡定量风险评估结果为制定工作场所空气六价铬职业接触限值提供了科学依据。

修订我国现行工作场所空气六价铬职业接触限值时，除了考虑限值建立依据的科学性，还需要考虑更低的限值在实际执行过程中的可行性。NIOSH 根据定量风险评估结果提出了 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的限值水平，然而 NIOSH 的调查表明，现有的控制措施尚难以将包括焊接、电镀、喷涂、和雾化合金喷涂在内的一些六价铬暴露工种的暴露水平控制到 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 水平；尽管如此，NIOSH 仍然采用了 $0.2\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的限值水平；这说明 NIOSH 在制定六价铬职业接触限值时考虑更多的是风险评估的结果（即，限值的科学依据），并未完全照顾到限值的可行性。同时，NIOSH 强调了在目前的控制技术难以将六价铬暴露水平控制在限值以下时，应采用包括使用呼吸保护设施在内的个体防护措施。

根据我国的文献资料（见 3.3.1.1.4 部分和 4.1.2.4 部分），我国暴露六价铬的最低浓度均值为 $0.001\text{mg}/\text{m}^3$ ，我国工作场所六价铬暴露水平普遍高于 NIOSH 提出的 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ （即， $0.0002 \text{ mg}/\text{m}^3$ ）的限值水平，说明 NIOSH 提出的 $0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ 的接触限值在我国是不具有可行性的。尽管如此，本评估为修订我国六价铬职业接触限值提供了科学依据（见 6.1 部分）。如果考虑修订现行的限值，那么新限值定在什么水平、在制定新限值时是更多地考虑科学依据还是更多地考虑限值的可行性、以及限制定在什么水平可行性更好等问题需要管理部门在该评估结果的基础上进一步进行考虑或进行专家评议、并对可行性进一步开展调查研究。

空气六价铬浓度分析方法及其可行性也是在修订限值时需要考虑的问题。我国目前工作场所空气中铬及其化合物的测定方法^[69]中火焰原子吸收光谱法的检测限为 $0.013\text{mg}/\text{m}^3$ ，二苯碳酰二肼分光光度法的检测限为 $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ ，因此，如果修订现行六价铬职业接触限值，还需要建立新的分析方法来测定更低浓度六价铬。

8.4 对企业的建议

本风险评估说明了我国六价铬作业工人在目前仍面临很高的肺癌、铬鼻病及其他健康影响的风险，因此，六价铬暴露企业应采取各种措施来进一步减低工人的接触水平。总的来说，企业应重视六价铬相关职业病的防治工作，建立、健全、并充分落实各项职业卫生管理制度，落实并做好三级综合预防工作，最

大程度地保护六价铬化合物作业工人的健康；在技术和资金条件允许时，优先采用改革工艺流程、寻找六价铬替代物、及加强工程控制等一级防护措施。另外，对六价铬暴露浓度高的作业特别提出如下建议以引起重视和落实。铬酸盐生产企业六价铬暴露浓度高的工作主要为焙烧、制造、铬酐及铬酸盐车间，电镀企业六价铬暴露浓度高的工作主要为电镀槽附近的操作，建议在这些工作地点合理配备并充分利用局部密闭和局部通风的工程控制措施来降低局部作业点的六价铬暴露浓度；对于暴露浓度高的工种，企业可以通过改变用工制度，缩短工人在每个工作班的工作时间，或实行岗位轮换，可以在一定程度上减低工人暴露六价铬的风险；企业应为在六价铬暴露浓度高的地点工作的工人配发六价铬专用防护口罩、面罩等个体防护用具，并督促这些个体防护用具被工人充分使用，从而进一步减少工人对六价铬的暴露风险。

8.5 对学术界的建议

如 8.3 部分所述，本评估为修订我国六价铬职业接触限值提供了科学依据。然而，修订限值时除了获得科学依据外，还需要考虑其可行性，即，现有的控制措施是否可以将工作场所空气六价铬浓度控制在限值水平。因此，需要开展调查研究来论证更低的六价铬职业接触限值在我国的可行性。同时，可行性研究结果反过来可为限值定在什么水平提供佐证。

8.6 媒体等社会沟通

虽然我国职业病防治法中规定了企业应对工人进行职业病危害告知、对工人开展必要的职业卫生教育培训，但企业不一定做到尽善尽美，因此，疾控部门应加强六价铬化合物职业危害的健康教育，通过电视、广播、网络等媒体普及六价铬化合物暴露相关行业和工作、六价铬化合物的职业危害及预防控制措施，使这些知识在广泛的范围内得到宣传，提高公众对六价铬职业危害及防控知识的认识，促使六价铬化合物作业工人认识、重视、并积极参与六价铬职业危害的预防控制。

9 编制说明

本次风险评估任务由专家组和工作组共同完成，专家组的成员包括李涛、郑玉新、倪方、孙承业、孙新、王培玉、刘洪涛、汤乃军、余善法、李宁、陈雯、周志俊、屈卫东、徐海滨、贾光，工作组的成员包括侯粉霞、梅良英、孙强国、张林媛、乔佩环、徐颖、寇振霞、周学文、马奎、张海英、彭哲、乔雪、陈海莲、许月霞、邢彩虹、丁春光、王健。专家组主要负责审核评估方案，提供工作建议，工作的中期审核，讨论评估报告草案等工作；工作组主要负责起草评估方案，收集评估所需数据，开展风险评估，起草评估报告，征集评议意见等工作。

参考文献

1. GBZ94(2014) 职业性肿瘤的诊断.
2. GBZ12(2014) 职业性铬鼻病诊断标准.
3. GBZ20(2002) 职业性接触性皮炎诊断标准.
4. GBZ62(2002) 职业性皮肤溃疡诊断标准.
5. NIOSH (2013) *Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium*. DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-128.
6. ATSDR (2012) *Toxicological profile for chromium*. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
7. WHO IPCS (1988) *Environmental Health Criteria 61: Chromium*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS) [<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm>].
8. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC (2000a) Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American journal of industrial medicine*, 38(2):115–126.
9. Haney JT Jr, Erraguntla N, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C (2012) Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 64(3):466-480.
10. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC (2000b) Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *American journal of industrial medicine*, 38(2):127-31.
11. 百度百科 六价铬.
http://baike.baidu.com/link?url=tKB9TWFf8Xc--VU3oylm5S-67mATwgL_VyuSRPdiFSPvldfQenIGuPYM7FxhXEMT5B-Pm02o9Xi_3YUdbADnBa.
12. Li Y, Hu G, Li P, Tang S, Zhang J, Jia G (2016) miR-3940-5p enhances homologous recombination after DSB in Cr(VI) exposed 16HBE cell. *Toxicology*, 344:1-6.

13. 尹元汉, 方文贤, 崔山田, 李永烈, 李莲姬, 申英爱, 吴国用 (1983) 关于铬化合物对动物骨髓细胞及人外周血淋巴细胞染色体畸变的研究, *延边医学院学报*, 6 (1): 13-17.
14. 赵宽顺, 段佩洁 (1989) 铬酸盐生产工人恶性肿瘤调查, *化工劳保护 (工业卫生与职业病分册)*, 10(3): 93.
15. 张建余 (1989) 198 名铬酸盐生产工人鼻部损害调查, *职业卫生与病伤*, 4 (4): 59.
16. 王凤荣, 管树立, 张玉洁, 黄德寅 (1992) 铬酸盐作业工人外周血淋巴细胞微核的研究分析, *化工劳动保护*, 13 (5): 223.
17. 全国铬酸盐生产工人恶性肿瘤发病情况调查协作组 (1994) 铬酸盐生产工人肺癌发病情况的流行病学调查研究, *中国工业医学杂志*, 7 (6): 321-324、370.
18. 铬酸盐生产工人生殖结局调查协作组 (1996) 铬酸盐对生产工人生殖结局影响的研究. *中华劳动卫生职业病杂志*, 14 (1): 22-24.
19. 柏银海, 李建国, 贺建刚 (1997) 重铬酸钠作业职工监护分析, *职业卫生与病伤*, 12 (1): 9.
20. 于素芳, 于素芝, 周克昌, 蔡章金 (1997) 铬酸盐生产工人肺功能配对分析, *中国公共卫生*, 13 (4): 236.
21. 刘江风, 唐玉樵 (2003) 铬盐作业工人鼻腔损害动态观察, *职业卫生与病伤*, 18 (2): 99-100.
22. 李梅莉, 郎胜喜 (2004) 某厂铬酸盐对作业工人健康的影响, *职业与健康*, 20 (4): 26-27.
23. 张文新, 张华磊 (2004) 铬盐生产对工人健康危害的调查, *工业卫生与职业病*, 30 (4): 232-233.
24. 朱立海 (2005) 天津市某铬酸盐厂职业危害调查, *职业与健康*, 21 (11): 1713-1714.
25. 李桂荣, 阎蕾, 刘素华, 叶秀亭, 王建瓴, 王翔, 王丽 (2005) 职业接触六价铬工人血浆还原能力的研究, *环境与职业医学*, 22 (2): 109-111, 148.
26. 阎蕾, 贾光, 张济, 何平平, 王天成, 张宁, 刘岚铮, 李桂荣, 王翔, 王丽

- (2006) 职业接触可溶性铬盐个体暴露与尿铬水平的相关性研究, *中华预防医学杂志*, 40 (6): 386-389.
27. 杜仙梅, 张济, 马衍辉, 张宁, 刘岚铮, 周敬文, 贾光, 闫蕾, 马文军, 王天成, 王翔, 张雪艳 (2009) 呼吸系统损伤与铬盐职业接触水平评价指标间的相关性研究, *中国职业医学*, 36 (2): 91-94.
28. 程广超, 王思华, 孟成名 (2009) 某铬酸盐生产工作场所主要职业病危害因素检测, *郑州大学学报 (医学版)*, 44 (5): 1115-1116.
29. 刘擎芝 (2010) 某铬酸盐厂接触铬及其化合物职工铬鼻病患病情况, *职业与健康*, 26 (13): 1469-1470.
30. 刘瑛, 李溥, 黎从飞, 黄月那, 高丽, 王小林 (2010) 职业接触铬酸盐导致血清酶活力的变化, *工业卫生与职业病*, 36 (6) 337-340.
31. 校广录, 姬红蓉, 拉雪莲, 赵雪梅, 吴锐, 马少元, 校丽宁 (2010) 高原地区某铬盐厂职业性铬鼻病 20 例临床报告, *中国职业医学*, 37 (3): 239-240.
32. 吴锐, 姬红蓉, 沈国平 (2011) 铬对接触人群健康的影响, *环境与职业医学*, 28 (5): 304-305.
33. 钱琴, 宋艳双, 王天成, 杜仙梅, 张济, 马衍辉, 刘岚铮, 张宁, 闫蕾, 贾光 (2011) 铬酸盐职业接触对血常规指标影响初步研究, *中国职业医学*, 38 (3): 229-231.
34. 吴杨帆, 马晓明, 刘治华, 贺建刚, 康海丽 (2012) 高海拔地区低浓度高价铬致铬鼻病的调查, *中国工业医学杂志*, 25 (5): 367-368.
35. 巴特, 顾永恩, 余善法, 程广超, 王晶, 陈田, 宋艳双, 杨敬林, 钱琴, 王云, 李雨铮, 贾光 (2012) 铬酸盐接触工人肺通气功能的动态观察, *北京大学学报*, 44 (3) 444-447.
36. 宋艳双, 王天成, 贾光 (2012) 职业接触铬酸盐对机体氧化损伤及其与叶酸等物质代谢的关系, *预防医学会自由基预防医学专业委员会 2012 年夏季学术交流会议*, 110.
37. 徐汇仁, 杨国瑾, 陈国华, 朱月田, 唐正熙 (1987) 无锡市自行车电镀厂铬职业危害卫生学调查, *劳动医学*, (4): 40-41.
38. 苏才清, 施寿康, 王美琳, 尹圣广 (1987) 乡镇电镀厂铬作业者职业危害

- 调查, 上海医科大学学报, (suppl.2): 72-75.
39. 刘纯华, 薛灿群 (1988) 武进县乡镇镀铬职业危害调查, 工业卫生与职业病, 12 (4): 243-245.
40. 尤太彬, 黄锡强 (1992) 低浓度铬的职业危害, 职业医学, (4): 201.
41. 宋森炎 (1991) 某厂电镀车间职业危害调查, 工业卫生与职业病, 17 (3): 148.
42. 唐成章 (1993) 崇明县镀铬行业铬职业危害, 工业卫生与职业病, 19 (3): 192.
43. 孟平 (1996) 镀铬工人外周血淋巴细胞微核观察, 化工劳动保护, 17 (6): 251.
44. 封永康, 王宏芦 (1997) 某自行车厂镀铬作业工人鼻损害调查, 安徽预防医学杂志, 3 (4): 22-23.
45. 刘秉正, 许革新, 杨立伟, 李晓军, 董秀聘 (1998) 镀铬工人尿铬及车间空气铬的测定, 职业卫生与病伤, 13 (3): 174-175.
46. 薛娅 (1998) 常州市乡镇电镀行业职业危害调查及防治对策, 上海预防医学杂志, 10 (6): 265-267.
47. 李洪, 陈琼宇, 李时恩, 徐玉宝, 姚武, 陈琛, Erik Erist (1999) 六价铬男性生殖毒性的初步探讨, 中华预防医学杂志, 33 (6): 351-353.
48. 孙菲, 常元勋 (2000) 接触六价铬工人脂质过氧化水平, 国外医学卫生学分册, 27 (2): 128.
49. 彭文彬, 刘晓虎, 王琴芳, 马金兴, 张菊兰 (2004) 常州市武进区乡镇企业电镀业铬职业危害的调查, 职业与健康, 20 (12): 29-30.
50. 曹信金, 谢德兴 (2005) 某电镀厂铬作业危害调查, 职业与健康, 21 (7): 992-993.
51. 王兴刚, 孟凡伟 (2006) 镀铬工的铬鼻病调查, 中华预防医学杂志, 40 (3): 148.
52. 张峻, 韩磊, 曹文东 (2009) 某电镀厂低浓度铬对作业工人职业危害调查分析, 工业卫生与职业病, 35 (2): 94-96.
53. 赵小颖, 何继亮 (2009) 嵊州市电镀业铬作业工人职业暴露状况调查, 浙

- 江预防医学, 21 (7): 33.
54. 彭文彬, 陈丹, 李全 (2010) 铬作业工人 248 名鼻部职业疾患现状调查, 职业与健康, 26 (14): 1572-1573.
55. 刘星和, 王永义, 夏安丽 (2011) 某厂镀铬作业重度铬鼻病调查, 中国工业医学杂志, 24 (2): 137-138.
56. 李少旦, 彭卫芳 (2011) 某市电镀行业作业工人体内铬水平调查分析, 光谱实验室, 28 (5): 2651-2654.
57. 罗洁 (2012) 柳州市电镀行业作业工人红细胞铬水平调查分析, 中国职业医学, 39 (5): 430-431.
58. 李娜, 肖卫, 邹玉华, 孙震, 严志宏 (2014) 2010-2012 年江苏某市铬接触作业环境铬浓度与工人鼻检查异常调查, 环境与职业医学, 31 (11): 855-857.
59. 孙谷兰, 顾祖维, 忻佩君, 余慧珠 (1996) 铬铁合金生产工人外周血淋巴细胞微核率的研究, 职业卫生与应急救援, 14 (3): 7-8.
60. 王心如, 邱清, 徐锡坤, 许娟华, 黄声达, 翟为雷 (1996) 铬铁生产工人职业危害调查与早期生物学监测, 卫生研究, 25 (6): 321-324.
61. 廖雍玲, 周旭, 何春兰, 唐耀远, 邹伦伶, 陈志莲, 朱爱军 (2001) 233 名铬作业工人皮肤、鼻咽部职业性疾患的调查研究, 职业与健康, 17 (2): 2-4.
62. 陈琼宇, 李洪, 李时恩, 徐玉宝, 姚武, 陈琛 (1998) 六价铬对接触工人子代智力发育影响的研究, 中国公共卫生学报, 17 (6): 356-357.
63. 李志远, 孟爱民, 李洪, 马玉英 (1997) 接触低剂量铬工人外周血淋巴细胞微核率的研究, 预防医学情报杂志, 13 (3): 134-135.
64. 李洪, 陈琛, 陈琼宇, 李时恩, 姚武, 许玉宝, 孟爱民, Erik Erist (1997) 六价铬对男工精子的影响, 癌变 畸变 突变, 9 (1): 35-37.
65. IARC (1990) *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: chromium, nickel, and welding*. Vol. 49. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, pp. 49-256.
66. 淘人初, 许家民, 张庆嘉, 周慧芬, 周恩华, 刘淑萍 (1986) 铬酸盐生产工人恶性肿瘤的流行病学调查, 工业卫生与职业病, 12 (3): 163-164.
67. Park RM, Bena JF, Stayner LT, Smith RJ, Gibb HJ, Lees PS (2004) Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment.

- Risk Analysis*, 24(5):1099–1108.
68. GBZ159 (2004) 工作场所空气中有害物质监测的采样规范.
69. GBZ/T160.7 (2004) 工作场所空气中铬及其化合物的测定方法.
70. Wang TC, Song YS, Wang H, Zhang J, Yu SF, Gu YE, Chen T, Wang Y, Shen HQ, JIA G (2012) Oxidative DNA damage and global DNA hypomethylation are related to folate deficiency in chromate manufacturing workers. *Journal of Hazardous Materials*, 213-214:440-446.
71. Li P, Gu Y, Yu S, Li Y, Yang J, Jia G (2014) Assessing the suitability of 8-OHdG and micronuclei as genotoxic biomarkers in chromate-exposed workers: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 4(e005979):1-7.
72. Xiaohua L, Yanshuang S, Li W, Yuhui L, Ji Z, Yanhui Ma, Yun W, Wenjun M, Lei Y, Guang J (2012) Evaluation of the Correlation Between Genetic Damage and Occupational Chromate Exposure Through BNMN Frequencies. *JOEM*, 54(2):166-170.
73. Wang TC, Song YS, Yu SF, Zhang J, Wang H, Gu Y-E, Chen T, Jia G (2014) Association of folate deficiency and selected tumor marker concentrations in long-term hexavalent chromium exposed population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217:88-94.
74. Li Y, Li P, Yu S, Zhang J, Wang T, Jia G (2014) miR-3940-5p associated with genetic damage in workers exposed to hexavalent chromium. *Toxicology Letters*, 229:319-326.
75. WS/T266 (2006) 职业接触可溶性铬盐的生物限值.
76. Birk T, Mundt KA, Dell LD, Luippold RS, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, Mundt DJ (2006) Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958–1998. *Journal of occupational and environmental medicine*, 48 (4): 426–433.
77. Park RM, Stayner LT (2006) A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk analysis*, 26 (1):79–88.
78. Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E, Panko J,

- austenbach D, Proctor D (2003). Dose-response and risk-assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk analysis*, 23 (6): 1147–1163.
79. 林嗣豪, 王治明, 唐文娟, 王绵珍, 兰亚佳, 王培席 (2006) 职业危害风险指数评估方法的初步研究, *中华劳动卫生职业病杂志*, 24 (12): 769-771.
80. 黄德寅, 薄亚莉, 管树利, 陈会祥, 王卉 (2009) 化学物质职业暴露健康风险分级方法的研究及应用, *中国工业医学杂志*, 22 (1): 69-72.

参考文献格式按照IPCS网站中的格式:

<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad31.htm>

附录

1. 职业健康风险评估项目介绍

风险评估（Risk Assessment）是指在风险事件发生之前或之后，对该事件给人们的生活、生命、财产等各个方面造成的影响和损失的可能性进行量化评估的过程，是量化测评某一事件或事物带来的影响或损失的可能程度。风险评估和风险管理作为现代社会治理的重要手段，已经被政府和学术界广泛采纳和接受。

健康风险评估（Human Health Risk Assessment）是评估暴露于环境中的物理、化学和生物有害因素产生的有健康损害的性质和概率的过程。一般情况下，健康风险评估需要回答以下5个问题：1)环境有害因素引起什么类型的健康损害？2)在不同的暴露水平下发生该损害的概率？3)什么环境因素以及暴露的时间和强度？4)是否有敏感人群？如年龄、性别、遗传、健康状态等。5)是否有特殊暴露人群？例如职业人群、特殊的饮食和生活环境等。

职业健康风险评估（Occupational Health Risk Assessment）是在一般人群健康风险评估的基础上，针对职业人群暴露的特殊职业有害因素、生产环境、生产组织方式导致的健康危害的性质以及概率进行评价的过程。它主要回答职业人群在工作场所暴露于职业有害因素产生健康损害的种类及其可能性这一问题。基于不同的风险评估结果，在职业卫生管理中需要采取相应的行动水平。与一般的健康风险评估相比，职业健康风险评估关注的是职业人群在工作环境中暴露有害因素及其健康损害。

在环境与职业卫生领域，国际上已经开展了一些风险评估工作，积累了较为成熟的经验。世界卫生组织、国际劳工组织和联合国环境规划署支持的国际化学品安全署（IPCS）组织开展了大量化学品的风险评估。发表了著名系列报告，包括环境卫生基准（Environmental Health Criteria, EHC）和国际化学品风险评价概要文本（Concise International Chemical Assessment Documents，

CICADS)。迄今，已经完成300多种公众关注的环境中化学和物理因素的风险评估工作。基于此，IPCS还提出100多种化学健康安全使用指南(Health and Safety Guides, HSG)。此外，WHO的国际癌症研究署(IARC)也对200多种因素进行了致癌性的评价。由丹麦、挪威、芬兰、瑞典和冰岛组成的北欧政府间合作体的专家组，对一些他们关注的化学物的健康风险进行评价，发表了评价报告(KemI-Riskline)。一些国家的政府部门或职业卫生专业机构也提出职业和环境风险评估的方法，例如英国BS8800五级风险水平分析简表、美国环境保护署(USEPA)风险评估模型、新加坡化学毒物职业暴露半定量风险评估方法、美国工业卫生协会的风险评估方法等。我国环境保护部在新化学物质的管理和登记中，也要求进行环境和健康风险评估报告。

国际组织的评估报告主要在全球范围内收集待评价物质已有的毒理学、暴露评价和人群研究文献，并进行系统地资料评估，对每一种物质发表风险评估单行本。职业卫生专业机构提出的风险评估方法，一般包括：1) 确定危害与工作的关系；2) 确定暴露的对象以及损害的特性；3) 估计损害发生的概率；4) 确定如何做其它事情降低风险至可接受水平；5) 以及明确监测和执行的责任、评估检查的效率和改进方法的资料等。这类方法或指南更适于特定的作业场所进行的风险评估和管理工作。

依据各部门职业病防治工作的职能分工，以及主要职责调整后卫生部门的职能，在李涛所长的倡导下，所里组织申请了职业健康风险评估项目，并获得财政经费的支持。2015年，启动了职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目(编号1311400010903)，职业健康风险评估项目为该项目的一部分。本项目拟针对重点关注的职业有害因素，开展健康风险评估工作，编写风险评估报告。其结果将指导职业卫生决策和管理、为标准的研制提供依据、指导相关企业采取措施进行风险控制和管理、为接触职业有害因素工人提供防护指导，并提出需要进一步开展科学的研究问题。

本项目的工作思路是遵循国际公认的健康风险评估原则和规范开展评估工

作，以职业暴露有害因素为主，基于中国人群暴露数据和资料开展风险评估，并力争评估涵盖全国范围。评估工作充分利用已有的文献和资料，并对文献资料进行分析、考证和确认，必要时收集补充资料和暴露评估资料。重点使用我国的暴露数据，针对职业人群开展健康风险评估，为本项目重点强调的两个主要方面。我们期望产出的风险评估报告可以弥补国际组织的报告中缺乏中国暴露数据的不足，并可以针对我国职业人群的暴露水平和特点对健康影响的风险进行评估。

在提出优先评估物质和因素时，广泛征求专家和管理部门的意见，提出本年度拟开展评估的名单。在讨论重点关注名单时，专家和管理者依据职业病防治工作需求、现有毒理学资料、暴露资料、尤其是中国的职业暴露资料是否足以完成评估工作等方面来确定评估因素名单。通过广泛动员、自愿报名、专家择优选择的原则在全所范围内遴选任务承担负责人。要求负责人在全国范围内开展广泛合作，增强项目的辐射力和影响力。

为保障风险评估项目的完成，首先成立了专家组（名单见附件）。由专家组提出风险评估的主要原则、范围、框架，在充分讨论的基础上，对优先评估的因素进行遴选。在征求管理部门领导意见后，提出了15个拟进行风险评估的因素。在自愿报名的基础上，由项目专家组会议选出10个项目负责人，分布于6个科室，有近百人参加此项工作。

由于财政经费项目管理规定的限制，需要在本年度完成全部工作。从4月份各负责人完成经费预算书和任务书到12月份项目总结，其实际执行期仅有7个月时间。各项目负责人带领团队克服困难、努力认真工作，广泛收集文献资料并进行仔细论证和梳理，辅以现场调查研究收集资料，不断解决工作遇到的难题。根据大家的要求，项目组多次召开工作研讨会，群策群力寻找解决问题的办法和途径。截止12月底，按照计划完成了经费预算的执行，并提交了报告。

这是我们第一次在职业卫生领域开展职业健康风险评估工作。我们遇到了

经费使用的时间和范围的限制、文献资料缺乏、尤其是中国的资料缺乏等困难，通过大家的努力，我们完成了任务。虽然还没有实现理想的目标，但是我们通过学习和实践中的摸索，积累了一些有益的经验。希望通过公开发布技术报告文本，在为职业卫生管理、企业、工人服务的同时，收集并积累各界的修改意见和建议反馈。也希望通过开展风险评估，提出需要进一步开展研究的内容与方向，不断完善与提高。

感谢项目专家组的支持和帮助，你们在项目执行的各个阶段给予了我们鼎力支持和精准的专业指导，使得我们能克服困难，顺利完成。

感谢各级领导在执行中的建议和帮助。

感谢各负责人和全体参加者的辛勤付出。

感谢项目秘书组的服务。

郑玉新

二〇一六年一月二日

2. 项目执行大事记

2015年3月17日 项目组在北京召开职业健康风险评估第一次会议。参会人员有职业卫生所所领导和12位项目组专家。会议内容为提出拟开展的风险评估的因素名单，以及风险评估框架和要求。专家初步建议进行风险评估的因素包括，粉尘3种，气体4种，金属7种，有机溶剂13种和物理因素8种。经投票，按照得票数遴选出13种因素，分别为：1、矽尘，2、电焊烟尘，3、铅，4、铬，5、苯，6、正己烷，7、三氯乙烯，8、二氯乙烷，9、丙烯酰胺，10、多环芳烃，11、二甲基甲酰胺，12、煤焦油沥青，13、噪声。

2015年3月27日 结合项目专家组会议遴选的因素，征求卫生计生委疾控局职放处意见，增加3种因素，确定15种职业健康危害因素，分别为：1、矽尘，2、煤尘，3、苯，4、铅，5、镉，6、正己烷，7、电焊烟尘，8、铬，9、三氯乙烯，10、二氯乙烷，11、丙烯酰胺，12、多环芳烃，13、二甲基甲酰胺，14、煤焦油沥青，15、肌肉骨骼损伤工效学因素。

2015年3月29日 项目秘书组根据项目组专家的意见修改风险评估报告的框架。

2015年3月30日 职业卫生所发文，征集职业健康风险评估工作任务承担人，共收到11份申请书。

2015年4月8日 于北京召开职业健康风险评估第二次会议。参会人员包括职业卫生所所领导和11位项目组专家，以及项目申请人。专家组听取申请人汇报，遴选各因素任务负责人。经申请人汇报，专家投票，选出10位任务负责人。拟开展的评估因素为：1、矽尘，2、煤尘，3、煤焦油沥青，4、肌肉骨骼损伤工效学因素，5、铅，6、电焊烟尘，7、铬，8、丙烯酰胺，9、多环芳烃，10、二甲基甲酰胺。

2015 年 4 月 14 日-17 日 10 位项目负责人撰写并提交项目任务书和预算书。

2015 年 6 月 15 日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015 年 9 月 18 日 召开项目负责人交流会，负责人详细汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015 年 12 月 2 日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，取得的成果，经费使用情况，上交风险评估报告初稿。向各项目负责人征集风险评估报告建议部分的内容。

2016 年 1 月 6 日 召开职业健康风险评估项目验收会，参会人员有职业卫生所所领导、8 位项目组专家和 10 位项目负责人。会议内容：对职业健康风险评估项目进行验收，根据纸质报告和答辩情况，对项目评分。专家针对风险评估报告提出了修改意见，该项目顺利通过验收。

3. 项目咨询专家组名单（按姓氏笔画排序）

王晓云、王培玉、皮静波、庄志雄、刘洪涛、汤乃军、孙 新、孙承业、李 宁、李 涛、李建国、余善法、张作文、陈 雯、邵 华、周志俊、屈卫东、贾 光、钱亚玲、倪 方、徐海滨、黄汉林

4. 各项目负责人

序号	姓名	因素
1	叶萌	矽尘
2	陈永青	煤尘
3	胡伟江	煤焦油沥青
4	王忠旭	肌肉骨骼损伤工效学因素
5	俞文兰	铅
6	王焕强	电焊烟尘
7	侯粉霞	铬
8	李斌	丙烯酰胺
9	段化伟	多环芳烃
10	程娟	二甲基甲酰胺