

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20131124001

石小飞, 陈瑞, 霍玲玲, 等. 打印机使用过程中颗粒物等有害因素释放及其毒理学效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2014, 9(2): 339-352

Peng L L, Yang Y J, Wang X L, et al. Research progress on printer particle emission and toxicological assessment [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2014, 9(2): 339-352 (in Chinese)

打印机使用过程中颗粒物等有害因素释放及其毒理学效应研究进展

石小飞^{1,2}, 陈瑞^{1#}, 霍玲玲^{1,3}, 赵琳^{1,2}, 白茹¹, 让蔚清^{2,*}, 陈春英¹

1. 国家纳米科学中心 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室 北京 100190

2. 南华大学公共卫生学院 衡阳 421001

3. 河北师范大学生命科学院 石家庄 050016

收稿日期: 2013-11-24 录用日期: 2013-12-23

摘要: 打印机的应用日趋广泛, 其释放的颗粒物尤其是纳米颗粒引起人们的高度关注。现有研究已经证明纳米级颗粒物更容易进入呼吸系统, 穿越气血屏障, 随之引起机体的氧化损伤、炎症反应和遗传毒性等。打印机释放颗粒的暴露水平评价及其毒理学效应识别是评估打印机健康风险的基础。本文综述了打印机工作场所颗粒暴露水平的监测结果、实验室模拟研究进展、人体采样评价、流行病学调查、体外细胞或整体动物水平毒理学效应评价方法及结果, 并提出了打印机危害评估过程的标准化方案建议, 以利于不同研究间的比较和总结。

关键词: 打印机; 颗粒物; 现场监测; 细胞毒性; 炎症反应; 基因毒性; 氧化损伤

文章编号: 1673-5897(2014)2-339-14 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress on Printer Particle Emission and Toxicological Assessment

Shi Xiaofei^{1,2}, Chen Rui^{1#}, Huo Lingling^{1,3}, Zhao Lin^{1,2}, Bai Ru¹, Rang Weiqing^{2,*}, Chen Chunying¹

1. CAS Key Laboratory for Biological Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for Nanoscience & Technology, Beijing 100190, China

2. School of Public Health, University of South China, Hengyang 421001, China

3. College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China

Received 24 November 2013 accepted 23 December 2013

Abstract: Printer is widely used in our daily life, and the emitted particulate matters especially nanoparticles raised great concerns. It has been demonstrated that nanoparticles can cross the blood-air barrier when entering the lung by inhalation, which has the possibility to induce oxidative damage, inflammatory reaction and genotoxicity in the body. Exposure level of emitted particles and associated toxicological effects were the foundation of health risk assessment of

基金项目: 科技部“973”项目(2011CB933401, 2012CB934003); “863”项目(2012AA063501); 国家自然科学基金(21277080); 湖南省重点学科(公共卫生与预防医学)建设项目

作者简介: 石小飞(1989-) 男, 硕士研究生, 研究方向为纳米毒理学, E-mail: ynausxf@126.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: nhurwq@126.com;

共同通讯作者: (Co-corresponding author), E-mail: chenr@nanoctr.cn

this kind of photocopying equipment. In this paper, we thoroughly reviewed the progress of field monitoring of the printer emission levels in workplaces, simulation test in the laboratory environment, biological sample analysis, epidemiological study and particle-related *in vitro* or *in vivo* evaluation. Furthermore, standard processes were suggested to assess the hazard risk of printers with the purpose of having a good comparability within different source studies.

Keywords: printer; particulate matter; field monitoring; cytotoxicity; inflammatory reaction; genotoxicity; oxidative damage

人们大部分时间是在室内度过的,所以室内空气质量直接影响人们的身体健康。病态建筑综合征(sick building syndrome, SBS)是由于通风不足、室内外化学污染物(如挥发性有机溶剂)或生物污染物(如细菌、霉菌、病毒)等多种因素联合作用下导致的人群非特异症候群,其主要表现为眼鼻喉皮肤不适、咳嗽、疲劳、胸闷、头痛等。室外空气污染如机动车尾气也是间接造成 SBS 的诱因^[1]。现在打印机(或复印机)日趋广泛地应用于我们的生活,逐渐成为重要的室内空气污染源之一^[2],并构成 SBS 的诱因,对人体形成潜在危害。与打印机相关的职业病案例已屡见报道,早在 1979 年就有因长期使用湿墨粉造成邮局职员眼部瘙痒、皮肤红斑等症状的报道^[3]。表 1 总结了打印机相关职业病案例报道,从已有的案例中可以看出,患者与打印机接触时间较长时,常见症状有皮肤、眼部和上呼吸道不适等。而且,随着打印机职业暴露时间的增加,可能出现更加严重的症状如尘肺病^[4]、血栓^[5]、碳纳米颗粒腹膜沉积^[6]等。本文就近年来打印机使用过程中颗粒释放及其毒理学效应研究进行了综述。

1 打印机使用过程中颗粒释放监测

按照所采用的技术,打印机一般可分为热敏式、激光式、喷墨式、静电式、磁式、发光二极管式、分柱形、球形等,以激光打印最为常见,其工作原理为:打印机感光鼓上充满正电荷,打印控制器中光栅位图图像数据转换为激光扫描器的激光束信息,通过反射棱镜对感光鼓“曝光”,感光鼓表面形成以正电荷表示的与打印图像完全相同的图像信息,然后吸附碳粉盒中的碳粉颗粒,形成感光鼓表面的碳粉图像,打印纸在与感光鼓接触前被充满负电荷,当打印纸通过感光鼓时,正负电荷相互吸引使感光鼓的碳粉图像转印到打印纸上,热转印单元加热使碳粉颗粒与纸张纤维吸附,最终形成图像。墨粉是打印/复印过程中的重要的参与元素,颗粒大小介于 2~10 μm ^[7],是具有热塑性的颗粒,主要成分为苯乙烯丙

烯酸酯聚合物,可通过加热固定在纸上。黑色墨粉含有炭黑或氧化铁,彩色墨粉含有有机色素。此外,墨粉还含有其他添加剂,如充电控制因子(Ba, Cr, Al, B, Fe, Zn, Sn, Zr)、显影剂(碱性物质)、添加剂(NaCl)、载体(Fe^{2+} , Fe^{3+})、硒鼓覆盖层(As_2Se_3 , SeTe 作为光感受器)^[8]。

打印/复印过程会产生许多对人体有害的因子,包括紫外线、臭氧、金属氧化物^[5]、挥发性/半挥发性有机物(volatile organic compounds/semi-volatile organic compounds, VOC/SVOC)、元素碳等^[9]。打印机释放的颗粒物是一种混合物,包括有机颗粒物和无机金属氧化物颗粒,它们可能来自墨粉或纸张,所以这些颗粒物的成分通常随着墨粉成分的变化而变化。评价打印机的危害首先应该对实际工作环境下颗粒释放情况进行评估,继而在实验室中详细研究打印机使用中释放颗粒的特征及机制。

1.1 工作现场监测

打印机使用过程中释放物质的危害逐渐呈现在人们面前,越来越多的研究者开始关注颗粒的释放^[10-11]。真实环境下打印机颗粒暴露水平的评估对于危害评价至关重要,办公场所或复印中心是比较理想的监测地点。空气颗粒质量浓度是评价空气质量的一个常用标准,对台湾 12 家复印中心进行颗粒物监测发现 8 h 平均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度从 10 到 83 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 不等,这些差别主要因打印机型号、打印量、空间换气速率、其他颗粒释放源等的差异造成,其中 2 家复印中心 24 h $\text{PM}_{2.5}$ 平均浓度超过台湾环境保护署设定的 100 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 浓度限值^[7]。Bello 等^[9]监测到某复印中心 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度为 12.1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,该值低于美国日均浓度标准 35 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。Tang 等^[2]监测到办公室颗粒质量浓度从 19.1 到 231 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 不等,这些监测结果相比超细 TiO_2 限值 300 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH, 2011) 要低。

表 1 打印机/复印机释放暴露相关病例总结

Table 1 Case report summary of particle release exposure from printer/copier

年份 Year	年龄 Age	性别 Gender	职业 Occupation	暴露时长 Exposure time	症状 Symptom	原因 Cause	参考文献 Reference
2010	33	女 Female	公司职员 Office worker	-	腹痛、体重减轻、腹泻、腹膜间质碳纳米颗粒沉积、结肠组织炎症 Abdominal pain, weight loss, diarrhea, submesothelial deposition of carbon nanoparticles (CNP), inflammatory bowel disease	打印机释放颗粒经呼吸系统由淋巴结和血管进入腹膜 Toner dust exposure from laser printers and transportation of dust via lymphatic and blood vessels after inhalation leading to submesothelial deposition of CNP in the peritoneum	[6]
2008	35	男 Male	复印机技师 Copying machine technician	11 年 11 years	静脉/动脉血栓、抗磷脂综合征 Thromboembolic phenomena, antiphospholipid syndrome	打印机/复印机产生的紫外线辐照、臭氧、金属氧化物 Ultraviolet irradiation, ozone emission, metal oxides from printers/photocopiers	[5]
2008	30	男 Male	复印店经理 Printer shop manager	9 年 9 years	静脉/动脉血栓、抗磷脂综合征 Thromboembolic phenomena, antiphospholipid syndrome	打印机/复印机产生的紫外线辐照、臭氧、金属氧化物 Ultraviolet irradiation, ozone emission, metal oxides from printers/photocopiers	[5]
2007	35	女 Female	公司职员 Office worker	1.5 年 1.5 years	声带功能紊乱、呼吸困难、胸闷、喘鸣 Vocal cord dysfunction, dyspnea, chest tightness, wheezing	静电复印墨粉 Xerographic toner	[51]
2003	44	女 Female	小学秘书 Secretary	2 年 2 years	咳嗽、呼吸困难、哮喘、鼻炎 Cough attacks, dyspnea, asthma, rhinitis	静电影印机使用的墨粉含有甲基丙烯酸甲酯 Methyl methacrylate in the black xerographic toner	[52]
2000	30	男 Male	司机兼复印员 Driver and printer worker	-	瘙痒、接触性皮炎 Pruritus, contact dermatitis	墨粉中甲醛和季铵盐 - 15 Quaternium - 15 and formaldehyde from the toner	[53]
1996	39	男 Male	报社数据员 Data collection specialist	1.5 年 1.5 years	肉芽肿肺炎、纵隔淋巴结病、咳嗽、呼吸障碍 Granulomatous pneumonitis, mediastinal lymphadenopathy, dry cough, dyspnoea	复印机墨粉、粉尘 Photocopier toner dust	[54]
1994	44	女 Female	复印店员工 Photocopying shop worker	6 年 6 years	铁硅尘肺、咳嗽、头痛、呼吸障碍、间质结节扩散 Siderosilicosis, cough, headache, dyspnoea, interstitial micronodular diffusion	复印机墨粉、粉尘 Photocopier toner dust	[4]
1990	51	男 Male	公司职员 Office worker	6 周 6 weeks	鼻塞、头痛、胸骨腹部不适、皮肤灼烧感 Nasal stuffiness, headaches, retrosternal and epigastric discomfort, burning sensation on skin	激光打印机产生的物质 Emissions from laser printers and photocopying machines	[55]
1988	25	男 Male	复印机修理工 Photocopier repairman	1 年 1 year	眼部红肿、鼻塞气短 Periorbital redness, swelling, nasal congestion, shortness of breath	复印机中的墨粉和清洗用的异丙醇 Photocopier toner, isopropyl alcohol	[56]
1983	53	女 Female	图书管理员 Librarian	3 月 3 months	腿和踝关节复发性紫癜 Recurrent palpable purpura on ankles and legs	加热打印纸释放的二十二烷酸 Behenic acid from heat-activated photocopy paper	[57]
1979	-	-	邮局职员 Post office worker	2 年 2 years	眼部瘙痒、皮肤红斑 Eye itching and erythema	复印机墨粉 Wet toner from photocopying machine	[3]

但其中部分结果高于我国日均浓度标准 $75 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。打印机使用时释放的颗粒主要以纳米级颗粒直径 ($D_p < 100 \text{ nm}$) 为主^[12-14], 而颗粒越小, 质量占比就越小, 所以在超细颗粒物 ($\text{PM}_{0.1}$) 为主要成分时, 仅用颗粒质量浓度来评价打印机的危害并不全面。空气颗粒个数是评价空气质量的另一常用指标, 选用 63 台打印机, 每台打印 500 页, 监测到室内空气纳米颗粒平均浓度由打印前的 $6\ 503 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$ 增加到打印时的 $18\ 060 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$ (最高值为 $1.9 \times 10^5 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$)^[2]。而德国职业安全与健康研究所 (IFA 2012) 设定当物质密度小于 $6\ 000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ 时, 其暴露推荐阈值限值仅为 $4 \times 10^4 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$, McGarry 等^[12] 也提出以当地背景值 $4 \times 10^3 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的 5 倍 $2 \times 10^4 \text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$ 作为打印机使用时颗粒释放限值, 他们研究了 107 台打印机使用过程中的颗粒释放, 发现颗粒数量浓度最高值比当地背景值高出 2 个数量级。

大部分打印机在刚开始打印时颗粒数量浓度迅速增加, 即发生“首峰”(initial burst) 现象^[2], “首峰”产生的原因并不十分清楚, 但有研究表明热辊温度变化与颗粒数量浓度有一定的关系, 推测是因为所检测到的颗粒由不同物质的冷凝物和微团聚体组成(如硅树脂、VOC 和 SVOC 等)^[15-16]。部分打印机在“首峰”后就几乎不再释放颗粒, 而有些则可持续释放颗粒物 (constant emission), 后者具有更大的危害性。相同

型号的打印机的监测结果通常也会存在较大差异, 原因来自于打印机使用年限、纸张、房间换气速率、背景值浓度、环境温湿度^[17]、热辊温控^[15]、硒鼓新旧^[13]等的不同。为了对打印机使用过程中颗粒释放的水平有较为直观的判断, 可根据打印 1 页纸所释放的颗粒数目浓度与大气背景值的比值 α 的大小, 将打印机分为非颗粒源 ($\alpha \leq 1$), 低颗粒源 ($1 < \alpha \leq 5$), 中颗粒源 ($5 < \alpha \leq 10$) 和高颗粒源 ($\alpha > 10$)^[13]。除了监测颗粒质量浓度和数量浓度, 分析空气颗粒的物理化学性质及颗粒形态特征同样有助于分析颗粒产生的源头和机制, 并为其毒理学评价提供依据。打印机使用时释放的颗粒成分十分复杂, 墨粉中添加的纳米材料也会经打印释放到空气中^[9]。表 2 总结了现场颗粒监测文献, 这些数据表明, 无论从颗粒质量浓度还是数量浓度来看, 打印机使用中的颗粒释放情况都十分显著, 会对人体构成危害。

1.2 实验室模拟研究

为了深入分析打印机使用过程中颗粒产生的特征, 有必要进行实验室模拟研究。实验室模拟研究通常将打印机放置于 1 m^3 不锈钢箱或玻璃箱中, 温度 $21 \sim 23 \text{ }^\circ\text{C}$, 相对湿度 $45\% \sim 55\%$ ^[11], 也可以置于特定房间。图 1 为实验室测定颗粒释放的示意图, 包含了推荐的检测内容及常用仪器。为了提高不同研究结果的可比性, 欧洲计算机制造商协会 (European

表 2 已有打印机颗粒物释放的现场监测结果总结

Table 2 Summary on the reported field survey of printer particle emission

年份 Year	国家/地区 Country/Area	场所 Location	打印机数量 Number of printers	当地背景数量	所检测最高个数	当地背景质量	所检测最高质量	空气质量标准	参考文献 Reference
				浓度/ $(\text{p}\cdot\text{cm}^{-3})$	浓度/ $(\text{p}\cdot\text{cm}^{-3})$	浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})$	日均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度 / $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})$ Air quality standards of average daily $\text{PM}_{2.5}$ concentration/ $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})$	
2012	德国 Germany	普通办公室 Common offices	63	1.0×10^4	1.9×10^5	-	231.0	25	[2]
2012	美国 America	复印中心(1个) Photocopy center ($n=1$)	2	2.0×10^3	2.0×10^5	-	17.5	35	[9, 49]
2011	澳大利亚 Australia	普通办公室 Common offices	107	$1.5 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^4$	$> 1.0 \times 10^5$	-	-	25	[12]
2007	澳大利亚 Australia	普通办公室 Common offices	62	$1.2 \times 10^3 \sim 1.1 \times 10^4$	3.8×10^4	-	-	-	[13]
2007	中国台湾地区 Taiwan China	复印中心(12个) Photocopy centers ($n=12$)	77	-	1.0×10^8	30 ~ 77	156.0	100	[7]

Computer Manufacturers Association , ECMA) 提出了一个比较详细的测试流程^[18] 这个测试流程可作为评价颗粒释放的标准流程。实验室模拟能最大限度地避免周围环境的影响 ,可较为全面深入地测定打印机使用过程中所释放的颗粒、有机物、臭氧^[19] 温度变化 ,颗粒释放速率和颗粒损失效率等诸多问题 进而研究热辊温度对打印机颗粒释放的影响^[16]、打印机对真实环境的影响、过滤附件的过滤效果等^[20]。

有研究者指出 ,打印机工作时产生的颗粒是由于墨粉末完全粘附到感光鼓上 ,进而散发到空气中的^[21-22];但更多研究表明释放的颗粒形成于墨粉定影阶段 这一阶段涉及到热辊加热及墨粉粘附 ,并由所释放的 VOC 凝聚而成^[15,19,23-24]。将墨粉加热到 110 ℃ ,墨粉失重 0.064% ,这个过程可用于评估 VOC/SVOC 的释放量^[24]。Barthel 等^[20] 计算出某 2 台打印机每打印 1 张纸释放的颗粒数为 1.6×10^9 个

和 1.5×10^{10} 个 ,而将这些颗粒加热到 400 ℃ 后 颗粒数变为 6.7×10^6 个和 4.5×10^7 个 ,所剩颗粒只占原来的 0.2% 和 1.9% ,可见可挥发性成分占很大比例。Castellano 等^[8] 发现随着热辊温度升高 ,打印机释放的颗粒中有机物含量增加 ,并且打印机刚开始打印时颗粒大小集中在 10 nm 左右;随着打印时间推移 ,颗粒逐渐变大到 30 ~ 40 nm ,进一步形成 100 ~ 200 nm 大小的颗粒 ,这主要是由颗粒团聚、有机溶剂吸附和大颗粒吸附小颗粒造成的。颗粒释放速率也是评价打印机的重要指标 ,Koivisto 等^[25] 检测 3 台打印机最高释放颗粒速率为 4.1×10^9 个·s⁻¹ ,最高数量浓度分布为 1.15×10^6 个·cm⁻³、 2.02×10^6 个·cm⁻³ 和 5.30×10^5 个·cm⁻³;在模拟办公环境中纳米颗粒最高浓度达 2.6×10^5 个·cm⁻³ 6 h 加权平均数量浓度超过背景值 11 倍 ,由此可见打印机确实能显著增加环境空气中纳米颗粒的数量浓度。颗粒释放监测结果可以用多种

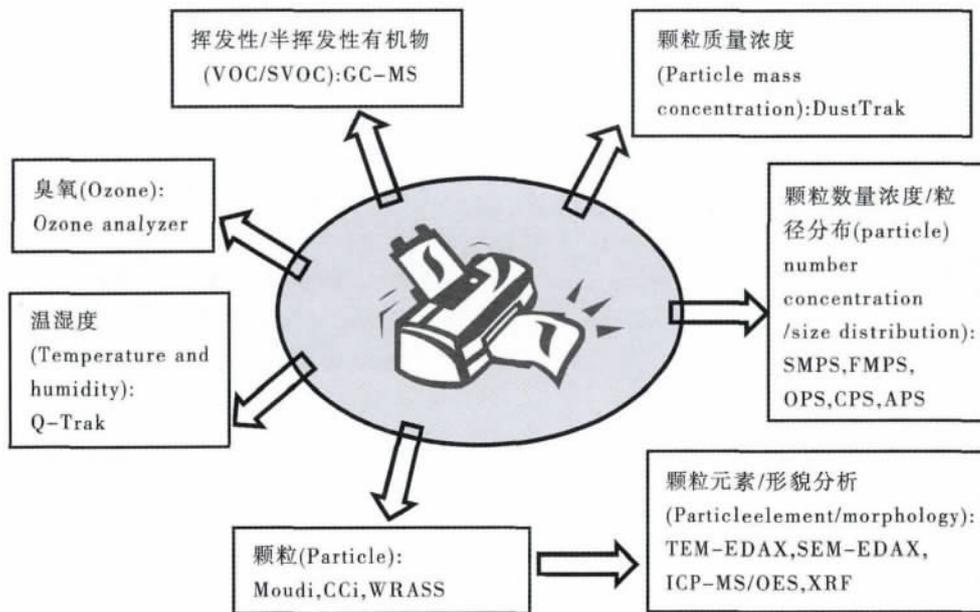


图 1 实验室模拟测定打印机颗粒释放示意图

注: GC-MS , DustTrak , SMPS , FMPS , OPS , CPC , APS , TEM-EDAX , SEM-EDAX , ICP-MS/OES , XRF , Moudi , CCI , WRASS , Q-Trak 分别表示气相色谱-质谱仪、粉尘测定仪、扫描电迁移率粒径谱仪、快速电迁移率粒径谱仪、光学粒径谱仪、凝聚核粒子计数器、空气动力学粒径谱仪、能谱仪-透射电镜联用、能谱仪-扫描电镜联用、电感耦合等离子体质谱/光谱、X 射线荧光光谱仪、旋转式纳米微孔均匀沉积式碰撞采样器、洁净室多级碰撞采样器、宽范围气溶胶采样系统、室内空气质量监测仪。

Fig. 1 Schematic diagram of the laboratory simulation test on printer particle emission

Note: GC-MS , DustTrak , SMPS , FMPS , OPS , CPC , APS , TEM-EDAX , SEM-EDAX , ICP-MS/OES , XRF , Moudi , CCI , WRASS , Q-Trak are Gas chromatography-mass spectrometer , DustTrak aerosol monitor , Scanning mobility particle sizer , Fast mobility particle sizer , Optical particle sizer , Condensation particle counter , Aerodynamic particle sizer , Transmission electron microscope-energy dispersive spectroscopy , Scanning electron microscope-energy dispersive spectroscopy , Inductively coupled plasma mass spectrometer/optical emission spectrometer , X-ray fluorescence spectrometer , Micro-orifice uniform-deposit impactor , Compact cascade impactor , Wide range aerosol sampling system , Q-TRAK indoor air quality monitor.

形式表示,如颗粒数量浓度、质量浓度、颗粒释放速率等。颗粒损失率系数 β 可用于描述相关测试条件;时间-浓度曲线下的面积 F 可以比较不同打印测试释放颗粒的绝对量^[26];分形理论也可以很好的用于分析颗粒释放的监测结果^[14]。

2 毒理学评价研究

通常情况下,打印机使用中释放颗粒相关毒理学评价指标包括基因毒性、细胞毒性、氧化损伤、炎症反应、细胞凋亡、肺纤维化等。评价方法包括个案研究、人体采样评价、流行病学调查、细菌共培养实验、细胞共培养实验、动物实验等。表3对这些方法进行了比较。以下从常见的人体采样评价、流行病学调查、细菌及细胞水平研究、动物水平研究4个方面进行详细论述。

2.1 人体采样评价

对血液、尿液和唾液等人体样本进行分析是职业危害评估的常用手段,也适用于打印机相关职业危害评估。Elango等^[27]评价了81名打印机操作人员外周血中胞间粘附分子(ICAM-1)、白三烯B4(LTB4)、嗜酸性阳离子蛋白(ECP)、克拉拉细胞蛋白(CC-16)、白细胞介素8(IL-8)、C反应蛋白(CRP)、脂质过氧化-血清硫代巴比土酸(TBARS)、总抗氧化能力(FRAC)、异前列烷等检测指标,与正常组相比,TBARS、FRAC、IL-8、LTB4、ICAM-1和ECP明显升高,提示打印机使用过程中释放的物质可诱发机体氧化应激和炎症反应。Khatri等^[28]将9名健康个体暴露于某复印中心6h后,分析尿液中8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和鼻腔灌洗液中14种细胞因子、总蛋白变化,结果显示健康个体短期暴露于纳米颗粒(日均浓度5000~30000个 $\cdot\text{cm}^{-3}$)同样可诱发上呼吸道炎症和氧化应激。Kleinsorge等^[29]评价了26名复印工作人员外周血中谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)、过氧化氢酶(CAT)、脂质过氧化和淋巴细胞的损伤后得出了相似的结论。除诱发机体氧化应激和炎症反应外,研究还发现复印工作人员外周血淋巴细胞染色体畸变(CAs)频率、DNA断裂均显著增加^[30-31]。Goud等^[32]对98名复印机工作人员进行口腔上皮细胞微核试验、外周血单核胞质分裂阻滞分析、染色体畸变分析,结果提示打印机颗粒物存在基因毒性。人体采样评价结果在一定程度上是可信的,但因其样本量小,且通常无法确认实验组和对照组的暴露历史、暴露剂量等关键信息,

所以辅助采用其他评价方法是必不可少的。

2.2 流行病学调查

横断面研究(cross-sectional study)是用于打印机相关职业病研究的主要流行病学调查方法,横断面研究结果可以反映特定时间内相关从业人员的疾病分布及特征与疾病之间的关联。Nakadate等^[33]对600名墨粉密切接触的男性工人进行横断面研究,选取常见的呼吸系统健康评价指标(咳嗽、痰、气喘、气短、肺活量、第1秒用力呼气容量、平均最大呼气流量等)和胸片检查,结果显示工人呼吸道症状与其墨粉暴露情况并无相关性。Yang等^[34]采用同样的方法对台湾74名复印店工作人员进行慢性呼吸道症状及急性刺激反应调查,结果同样表明暴露于打印机有关的工作环境与症状并无关联。Terunuma等^[35]在对803名墨粉密切接触的工人调查后发现,30~40岁组群的咳嗽/吐痰症状与墨粉暴露具有很高的关联性,其中4人轻度肺纤维化并伴有变态反应性疾病。该研究小组同时研究了工人的肺功能(肺活量、第1秒用力呼气容量、平均最大呼气流量等),血细胞指标如红细胞(RBC)、红细胞压积(HCT)、血红蛋白(HB)、白细胞(WBC),血液生化指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -三磷酸鸟苷(γ -GTP)、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白E(IgE)和尿中8-OHdG等,并未发现异常^[36]。横断面研究属于描述性研究,与队列研究相比,其验证因果关联的能力较弱,为了确定打印机相关职业暴露与相关职业病症状之间的关系,有必要进行队列研究。在2013年Terunuma研究小组在已有研究^[35-36]的基础上首次报道了打印机职业病相关的队列研究成果^[37]。在此次研究中,历经5年,针对墨粉暴露组718名和正常对照组648名样本,研究了机体炎症反应标志物的变化,结果显示血液中白细胞介素4(IL-4)、IL-8、干扰素 γ (IFN- γ)、CRP、IgE和尿中8-OHdG均无明显变化。虽然目前已有的流行病学调查结果未能明确显示打印机/复印机相关从业人员健康受到工作环境的直接影响,但现有体内体外实验结果却已经明确提示打印机使用过程中释放的颗粒能对机体健康造成危害。

2.3 细菌及细胞水平研究

在体外实验中,一般将墨粉、墨粉萃取物或打印机工作场所颗粒采集物与细菌或细胞共培养,检测细菌或细胞相关指标的变化来评价其毒性效应。通常采用沙门氏菌评价其致突变作用或基因毒性

表 1 打印机使用过程中产生有害因素的毒理学评价相关文献总结与方法比较
Table 1 Summary and comparison on the toxicological study on printer particle emission

研究方法 Research method	年份 Year	实验对象 Experimental models	评价指标 Evaluation endpoints	参考文献 Reference	不同评价方式利弊比较 Comparisons on the used evaluation methods
细菌共培养 Co-culture with bacteria	1980	沙门氏菌 Salmonella	基因毒性: Ames 试验 Genotoxicity: Ames test	[8]	细菌共培养是常规的致突变检测测方法。 This way (co-culture with bacteria) is a conventional method to test mutagenicity.
	2013	THP-1、原代人鼻上皮细胞、原代人气管上皮细胞 THP-1, primary human nasal and small airway epithelial cells	基因毒性: 彗星实验 炎症反应: EGF, G-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , MCP-1, VEGF 凋亡: 流式细胞术 Genotoxicity: comet assay Inflammatory response: EGF, G-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , MCP-1, VEGF Apoptosis: flow cytometer	[41]	
	2013	THP-1、原代人鼻上皮细胞、原代人气管上皮细胞 THP-1, primary human nasal and small airway epithelial cells	基因毒性: 彗星实验 炎症反应: EGF, G-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , MCP-1, VEGF 凋亡: 流式细胞术 凋亡相关基因: P53, CASP3, CASP8 DNA 损伤相关基因: KU70, RADD51 氧化损伤相关基因: HO1, SOD1, GPX1 Genotoxicity: comet assay Inflammatory response: EGF, G-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , MCP-1, VEGF, CX3 Apoptosis: flow cytometer Apoptosis-related genes: P53, CASP3, CASP8 DNA damage-related genes: KU70, RADD51 Oxidative damage-related genes: HO1, SOD1, GPX1	[40]	细胞共培养花费少, 周期短, 操作方便, 可用于短期暴露研究, 在一定程度上可以反映颗粒物对机体的效应。但细胞共培养并不能完全准确反映机体的暴露情形。 This way (co-culture with cell) is low-cost, short term exposure research. It can to some extent reflect the biological effect of subjects, but not present the real exposure situation.
细胞共培养 Co-culture with cell	2013	人肺腺癌细胞 A549 Human epithelial A549 lung cells	炎症反应: NF- κ B, IL-6, IL-8 细胞毒性: WST-1, Neutral Red 氧化应激: DCFH-DA Inflammatory response: NF- κ B, IL-6, IL-8 Cytotoxicity: WST-1, Neutral Red Oxidative stress: DCFH-DA	[39]	
	2012	人肺腺癌细胞 A549 Human epithelial A549 lung cells	基因毒性: 微核试验 细胞毒性: WST-1 Genotoxicity: micronucleus test Cytotoxicity: WST-1	[42]	
	2011	人肺腺癌细胞 A549 Human epithelial A549 lung cells	基因毒性: 彗星实验、微核试验 细胞毒性: 赤藓红 B 分析 Genotoxicity: Comet assay, micronucleus test Cytotoxicity: Erythroisine B analysis	[38]	

附表1

研究方法 Research method	年份 Year	实验对象 Experimental models	评价指标 Evaluation endpoints	参考文献 Reference	不同评价方式利弊比较 Comparisons on the used evaluation methods
细胞共培养 Co-culture with cell	2002	肺泡巨噬细胞 AM Alveolar macrophages	细胞磁测量术 胞内酶释放:LDH 凋亡:DNA Ladder,TUNEL Cell magnetometry/Release of intracellular LDH enzyme Apoptosis: DNA Ladder, TUNEL	[59]	
	1999	小鼠淋巴瘤细胞, BALB/c 3T3, hamster ovarian cells	基因毒性:小鼠淋巴瘤 TK 基因突变试验,姐妹染色单体交换试验, BALB/c 3T3 细胞转化实验 Genotoxicity: mouse lymphoma assay, sister chromatid exchange assay, BALB/c 3T3 cell transformation assay	[48]	
	2013	81 名 81 persons	炎症反应: ICAM - 1, LTb4, ECP, CC - 16, IL - 8, CRP 氧化应激: TBARS, FRAC, isoprostanes Inflammatory response: ICAM - 1, LTb4, ECP, CC - 16, IL - 8, CRP Oxidative stress: TBARS, FRAC, isoprostanes	[27]	
	2012	9 名 9 persons	DNA 氧化损伤: 尿液 8 - OHdG 炎症反应: 鼻腔灌洗液 14 种细胞因子, 总蛋白, 炎症细胞 DNA oxidative damage: 8 - OHdG in urine Inflammatory response: 14 cytokines, total protein, inflammatory cells in nasal lavage	[28]	
人体采样 Analyzing biological samples from human body	2011	26 名 26 persons	氧化损伤: GSH, CSSG, CAT, 脂质过氧化 基因毒性: 彗星实验, 微核试验 Genotoxicity: comet assay, micronucleus test	[29]	人体采样属于分子流行病学范畴, 在一定程度上反映了真实条件下打印机对工人健康的影响。但相关研究并未对工人的暴露历史、暴露量进行详细评估, 存在一定的缺陷。
	2010	66 名 66 persons	基因毒性: 外周血淋巴细胞染色体畸变(CAs) Genotoxicity: chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes	[30]	Analyzing biological samples from human body belongs to molecular epidemiology, and it to some extent can reflect biological effects of printer emissions. However, it lack such information as exposure history, exposure dose and etc.
	2010	74 名 74 persons	DNA 损伤: 彗星实验 DNA damage: comet assay	[31]	
	2005	12 名 12 persons	基因毒性: CAs, 姐妹染色单体交换频率(SCTs) 炎症反应: 红细胞/白细胞 Genotoxicity: CAs, sister chromatid exchange frequencies Inflammatory response: red/white blood cell	[60]	
	2004	98 名 98 persons	基因毒性: 口腔上皮细胞微核试验, 外周血单核细胞质分裂阻滞分析, 染色体畸变分析 Genotoxicity: micronucleus test on buccal epithelial cells, cytobinesis block micronucleus assay, chromosomal aberration analysis on peripheral blood mononuclear cells	[32]	
2001	29 名 29 persons	基因毒性: 外周血白细胞彗星实验 Genotoxicity: comet assay on peripheral blood leukocytes	[61]		

附表 1

研究方法 Research method	年份 Year	实验对象 Experimental models	评价指标 Evaluation endpoints	参考文献 Reference	不同评价方式利弊比较 Comparisons on the used evaluation methods
	2013	小鼠-气管滴注 02, 06, 20 mg·kg ⁻¹ bw Mouse-intratracheally instilled 02, 06, 20 mg·kg ⁻¹ bw	炎症反应: Eotaxin, G-CSF, IL-1α, IL-3, IP-10, KC, MIG, VEGF, M-CSF 细胞膜损伤: LDH, 白蛋白 Inflammatory response: Eotaxin, G-CSF, IL-1α, IL-3, IP-10, KC, MIG, VEGF, M-CSF Cell membrane damage: LDH, albumin	[43]	
	2010	小鼠-气管滴注 40 mg·kg ⁻¹ bw Mouse-intratracheally instilled 40 mg·kg ⁻¹ bw	炎症反应: 白细胞数, IL-1β, IL-6, NOS 细胞膜损伤: LDH, 酸性磷酸酶 氧化损伤: 丙二醛 Inflammatory response: white blood cell count, IL-1β, IL-6, NOS Cell membrane damage: LDH, acid phosphatase Oxidative damage: malondialdehyde	[44]	
	2009	大鼠-慢性呼吸暴露 1 年或 2 年 16, 44, 163 mg·m ⁻³ Rat-chronic inhalation 1 year or 2 years 16, 44, 163 mg·m ⁻³	肺纤维化: MMP-2, TIMP-2, I 型胶原蛋白 DNA 氧化损伤: 8-OHdG Fibrosis: MMP-2, TIMP-2, type I collagen DNA oxidative damage: 8-OHdG	[47]	动物实验花费大, 操作相对复杂, 常用于慢性暴露研究; 与细胞培养相比更接近人体暴露的情形。但现有研究主要是将实验动物暴露于墨粉, 而不是采用打印机工作时产生的物质直接进行暴露研究。 Animal experiment costs much, and is relatively complex to conduct. Compared with the cell co-culture method, it is closer to real human exposure situation. While in the existing researches, experimental animals were mainly exposed to toner rather than printer emissions.
动物实验 Animal experiment	2005	大鼠-慢性呼吸暴露 1 年或 2 年 55, 152 mg·m ⁻³ Rat-chronic inhalation 1 year or 2 years 55, 152 mg·m ⁻³	肺纤维化: MMP-2, TIMP-2, I 型胶原蛋白 DNA 氧化损伤: 8-OHdG Fibrosis: MMP-2, TIMP-2, type I collagen DNA oxidative damage: 8-OHdG	[45-46]	
	1999	大鼠/兔/仓鼠/猪 Rats/rabbits/hamsters/ pigs	大鼠急性经口: 10 g·kg ⁻¹ bw, 灌胃 大鼠急性呼吸: 49 g·m ⁻³ , 4 h 兔急性皮肤: 10% 背部皮肤, 2 g·kg ⁻¹ bw 兔眼部刺激: 100 mg 单眼滴注 兔皮肤刺激: 05 g 猪皮肤过敏: 04 g, 贴敷 6 h 大鼠致畸吸入: 20, 100, 1 000 mg·m ⁻³ 大鼠亚慢性吸入: 25, 453, 1 343 mg·m ⁻³ , 13 周 Rats-acute oral toxicity: 10 g·kg ⁻¹ bw by gavage Rats-acute inhalation toxicity: 49 g·m ⁻³ , 4 h Rabbits -acute skin toxicity: 10% back skin, 2 g·kg ⁻¹ bw Rabbits-primary eye irritation test: 100 mg, directly instilled in one eye Rabbits-primary dermal irritation test: 05 g Pigs-skin sensitization test: 04 g, 6 h Rats-inhalation teratology study: 20, 100, 1 000 mg·m ⁻³ Rats-subchronic inhalation study: 25, 453, 1 343 mg·m ⁻³ , 13 weeks	[48]	

注: THP-1 为单核巨噬细胞, EGF 为表皮细胞生长因子, G-CSF 为粒细胞集落刺激因子, GM-CSF 为粒细胞巨噬细胞集落刺激因子, IL-6 为白细胞介素-6, IL-8 为白细胞介素-8, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , IL-1 α 为白细胞介素-1 α , IL-3 为白细胞介素-3, TNF- α 为肿瘤坏死因子, IFN- γ 为干扰素- γ , MCP-1 为单核细胞趋化蛋白, VEGF 为血管内皮生长因子, NF- κ B 为细胞核因子 κ B, WST-1 为细胞增殖/细胞毒性检测试剂盒, Neutral Red 为中性红细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒, DCFH-DA 为二氯二氢荧光素-乙酰乙酸酯, LDH 为乳酸脱氢酶, TUNEL 为末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导 dUTP 缺口末端标记测定法, ICAM-1 为细胞间黏附分子-1, LTB4 为人白三烯 B4, ECP 为嗜酸粒细胞阳离子蛋白, CC-16 为克拉拉细胞分泌蛋白, CRP C 为反应蛋白, TBARS 为硫代巴比妥酸反应物, FRAC 为三价铁还原抗氧化能力, GSH 为谷胱甘肽, GSSG 为氧化型谷胱甘肽, CAT 为过氧化氢酶活性, IP-10 γ 为干扰素诱导蛋白 10, KC 为角质细胞诱导因子, MIG γ 为干扰素诱导单核因子, M-CSF 为巨噬细胞集落刺激因子, NOS 为一氧化氮合成酶, MMP-2 为基质金属蛋白酶-2, TIMP-2 为金属蛋白酶抑制因子 2。

Note: THP-1 is for human monocytic leukemia cell line, EGF for epidermal growth factor, G-CSF for granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL-6 for interleukin-6, IL-8 for interleukin-8, IL-1 β for interleukin-1 β , IL-1 α for interleukin-1 α , IL-3 for interleukin-3, TNF- α for tumor necrosis factor α , IFN- γ for interferon- γ , MCP-1 for monocyte chemotactic protein 1, VEGF for vascular endothelial growth factor, NF- κ B for nuclear factor kappa B, WST-1 for cell proliferation and cytotoxicity assay kit, Neutral Red for neutral red cell proliferation and cytotoxicity assay kit, DCFH-DA for 2',7'-dichloro-fluorescein diacetate, LDH for lactate dehydrogenase, TUNEL for terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, ICAM-1 for intercellular cell adhesion molecule-1, LTB4 for human leukotriene B4, ECP for eosinophilic cationic protein, CC-16 for clara cell protein, CRP for C reactive protein, TBARS for thio-barbituric acid reactive substances, FRAC for ferric reducing antioxidant capacity, GSH for glutathione, GSSG for oxidized glutathione, CAT for catalase activity, IP-10 for interferon gamma induced protein 10, KC for keratinocyte chemoattractant, MIG for monokine-induced by gamma interferon, M-CSF for macrophage-colony stimulating factor, NOS for nitric oxide synthase, MMP-2 for matrix metalloproteinase-2, TIMP-2 for tissue inhibitors of metalloproteinase-2.

(Ames 实验); 采用呼吸系统或免疫系统相关细胞研究颗粒的相关生物学效应, 这些细胞包括原代人鼻上皮细胞、原代人气管上皮细胞、人肺腺癌细胞 A549, 及单核巨噬细胞 THP-1、肺泡巨噬细胞 AM 等。Gminski 等^[38-39] 将 A549 暴露于 3 种墨粉悬浮液及其二甲基亚砜(DMSO) 萃取物, 结果显示墨粉中金属成份磁性氧化铁、非金属、多环芳烃(PAHs) 造成 DNA 损伤并形成微核, 提示墨粉及其 DMSO 萃取物具有基因毒性; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3/7 (Caspase 3/7) 活性增加, 且活性氧基团或分子(ROS) 与墨粉悬浮液浓度正相关, ROS 增多会引起细胞的基因毒性并激活促炎因子通路引起炎症反应。Khatri 等^[40-41] 采集复印中心空气中的颗粒物, 纳米颗粒重悬浮后与细胞共培养, 可使 THP-1、原代人鼻上皮细胞、原代人气管上皮细胞的炎症因子和细胞因子表达上调, 伴有中度凋亡情况发生, THP-1 的炎症相关基因(TNF- α)、凋亡相关基因(CASP8, p53) 和氧化应激相关基因(HO1) 的上调与之相吻合, 并证明是纳米颗粒直接引起健康人群呼吸道的炎症反应; 研究表明, PM_{0.25-2.0} 的生物效应与 Khatri 等^[40-41] 提及的纳米颗粒有差异: THP-1 的白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表达上调, 而原代人鼻上皮细胞和原代人气管上皮细胞只有 IL-8 升高, 伴有凋亡 2 种大小的颗粒均未造成明显 DNA 损伤。墨粉与细胞共培养的研究结果能比较准确地反映墨粉的生物学效应, 但墨粉的物理化学性质与打印机使用过程释放的颗粒不同, 引起

的生物效应也有很大差异, 所以墨粉-细胞共培养并不能准确评价其危害。Tang 等^[42] 将打印机置于实验箱并与气/液暴露系统直接相连, 实现 A549 直接暴露于打印机使用时所释放的物质, 实验评价 5 台打印机, 这 5 台的打印机释放的 VOC 从 95 到 280 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 不等, 颗粒物质量浓度小于 2.4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 颗粒数目浓度最高为 2.9×10^5 个 $\cdot\text{cm}^{-3}$, 实验结果表明来自这 5 台打印机的物质均无细胞毒性, 2 台有基因毒性, 该暴露系统是研究打印机使用过程中释放的所有物质成分对细胞的复合作用, 比起墨粉-细胞共培养的实验结果更接近于实际暴露情况。

2.4 动物水平研究

动物实验是评价打印机使用过程中释放物质毒性必不可少的方法, 暴露方式包括气管滴注、慢性呼吸、皮肤涂抹、喂食等。Pirela 等^[43] 分粒径采集复印中心空气颗粒(PM_{0.1}, PM_{0.1-2.5}) 重悬浮, 以 0.2、0.6、2.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (以单位体重计) 的剂量对 Balb/c 小鼠进行气管滴注, 24 h 后肺泡灌洗, 分析肺泡灌洗液中总细胞数、肺损伤标志物、炎症标志物, 结果发现 PM_{0.1} (2.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组) 可引起嗜中性粒细胞、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白增多; 嗜酸细胞活化趋化因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、白细胞介素-3(IL-3)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、角质化细胞趋化物(KC)、 γ 干扰素、诱导性单核因子(MIG)、血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF) 升高, 这一结果结合细胞实验^[40] 证实复印中心纳米颗粒具有毒性, 能引起肺

部炎症。Bai 等^[44]采集打印机使用中释放的颗粒后重悬浮,以 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以单位体重计)隔天气管滴注,共4次,然后在第9天、第28天、第56天、第84天4个时间点处死小鼠,发现颗粒能够长期沉积于肺部,并造成小鼠肺部损伤,并伴有炎症反应,同时小鼠体重增长受到明显抑制。Morimoto 等^[45]将大鼠长时间(1年或2年)于墨粉中($15.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 或 $5.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$)进行呼吸暴露,大鼠肺纤维化程度呈时间剂量依赖性,肺纤维化相关基因金属蛋白酶2(MMP-2)和金属蛋白酶抑制因子2(TIMP-2)表达失调造成胶原质积累引发肺纤维化,但无8-OHdG产生,无肿瘤形成^[46]。当大鼠慢性吸入另一种新型聚合型墨粉1年或2年后,得出了类似的结果^[47]。在此之前,也有研究者对某一种墨粉进行了比较全面的初步评价^[48],评价方法包括大鼠经口毒性实验、兔急性皮肤实验、大鼠急性呼吸实验、兔眼部刺激实验、兔皮肤刺激实验、猪皮肤过敏实验、大鼠致畸实验、大鼠亚慢性吸入毒性实验、小鼠淋巴瘤细胞TK基因突变试验、姐妹染色单体交换试验等,研究表明此种墨粉并无明显毒性。为了对此种墨粉进行全面评价,作者考虑到了人体接触墨粉的可能途径,包括经口、皮肤、呼吸、眼睛等,进行了急性和慢性实验,为我们提供了一种全面进行评价的方案^[48]。但作者所选择的指标相对简单,如在亚慢性吸入实验中,仅选择脏器系数、白细胞计数、肺部形态变化和骨髓微核等作为评价指标^[48],后续研究中,可以充分利用现代分子生物学技术深入研究墨粉及打印机使用过程中产生生物物质的生物学效应及发生机制。

3 研究展望

打印机有关的工作场所环境质量监控和流行病学调查对职业病防护至关重要,今后应继续深入这两方面的研究。对打印机使用过程中释放物质的生物效应评价方法各有利弊,很难选取单一评价方式来判断所释放物质的生物学效应,所以在进行相关评估时应该结合人体采样评价、流行病学调查、细菌及细胞水平研究、动物水平研究等几个方面进行综合考虑,以期得出更准确全面的结论。在现有的研究中,有些研究关注打印机使用中释放的颗粒物^[9,49]的影响,而有些研究则关注的是其中的有机物成份^[38,50]的作用,而真实环境中打印机对机体的影响是一个复合效应,需要对多种因素进行充分考虑。在文献[42]中使用气/液暴露系统研究打印机使用过程中所释放物质对细胞的复合影响是一个很好的

例子,能够比较全面的反映颗粒暴露产生的危害性。总之,今后的研究重点应是利用体内实验,评价打印机使用过程中所释放物质的复合生物学效应,从而科学地界定与评估打印机使用中释放的物质对人体所形成的危害。

通讯作者简介:陈瑞(1976—),男,博士,助理研究员,主要从事生物体系纳米颗粒暴露和效应标志物研究,及易感人群环境污染长期暴露的分子毒理学研究。

让蔚清(1963—),女,博士,教授,硕士生导师,主要从事食物药物毒理及安全性评价、分子药理等方面的研究。

参考文献:

- [1] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Indoor Air Facts No. 4 (revised) Sick Building Syndrome [R]. Washington D C: US EPA, 2009
- [2] Tang T, Hurra J, Gminski R, et al. Fine and ultrafine particles emitted from laser printers as indoor air contaminants in German offices [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2012, 19(9): 3840–3849
- [3] Jensen M, Rold-Petersen J. Itching erythema among post office workers caused by a photocopying machine with wet toner [J]. Contact Dermatitis, 1979, 5(6): 389–391
- [4] Gallardo M, Romero P, Sanchez Q M, et al. Siderosilicosis due to photocopier toner dust [J]. The Lancet, 1994, 344(8919): 412–413
- [5] Bar-Sela S, Shoenfeld Y. Photocopy machines and occupational antiphospholipid syndrome [J]. The Israel Medical Association Journal, 2008, 10(1): 52–54
- [6] Theegarten D, Boukercha S, Philippou S, et al. Submesothelial deposition of carbon nanoparticles after toner exposure: Case report [J]. Diagnostic Pathology, 2010, 5(1): 77–81
- [7] Lee C W, Hsu D J. Measurements of fine and ultrafine particles formation in photocopy centers in Taiwan [J]. Atmospheric Environment, 2007, 41(31): 6598–6609
- [8] Castellano P, Canepari S, Ferrante R, et al. Multiparametric approach for an exemplary study of laser printer emissions [J]. Journal of Environmental Monitoring, 2012, 14(2): 446–454
- [9] Bello D, Martin J, Santeufemio C, et al. Physicochemical and morphological characterisation of nanoparticles from photocopiers: Implications for environmental health [J]. Nanotoxicology, 2013, 7(5): 989–1003
- [10] Hänninen O, Bräske H I, Loh M, et al. Occupational and consumer risk estimates for nanoparticles emitted by laser printers [J]. Journal of Nanoparticle Research,

- 2010, 12(1): 91–99
- [11] Destailats H, Maddalena R L, Singer B C, et al. Indoor pollutants emitted by office equipment: A review of reported data and information needs [J]. *Atmospheric Environment*, 2008, 42(7): 1371–1388
- [12] McGarry P, Morawska L, He C, et al. Exposure to particles from laser printers operating within office workplaces [J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(15): 6444–6452
- [13] He C, Morawska L, Taplin L. Particle emission characteristics of office printers [J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(17): 6039–6045
- [14] 朱维斌, 胡楠, 尹招琴. 室内打印机颗粒污染物特性的测量与分析 [J]. *环境科学与技术*, 2011, 34(5): 104–107
Zhu W B, Hu N, Yi Z Q. Measurement and analysis on indoor particle pollution characteristics from printer [J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 34(5): 104–107 (in Chinese)
- [15] Morawska L, He C, Johnson G, et al. An investigation into the characteristics and formation mechanisms of particles originating from the operation of laser printers [J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(4): 1015–1022
- [16] He C, Morawska L, Wang H, et al. Quantification of the relationship between fuser roller temperature and laser printer emissions [J]. *Journal of Aerosol Science*, 2010, 41(6): 523–530
- [17] Schripp T, Mulakampilly S, Delius W, et al. Comparison of ultrafine particle release from hardcopy devices in emission test chambers and office rooms [J]. *Gefahrstoffe-Reinhalung der Luft*, 2009, 69(3): 71–76
- [18] European Computer Manufacturers Association (ECMA). Determination of Chemical Emission Rates from Electronic Equipment, ECMA-328, 5th Edition [S]. Geneva: ECMA, 2010
- [19] Wang H, He C, Morawska L, et al. Ozone-initiated particle formation, particle aging, and precursors in a laser printer [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(2): 704–712
- [20] Barthel M, Pedan V, Hahn O, et al. XRF-analysis of fine and ultrafine particles emitted from laser printing devices [J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(18): 7819–7825
- [21] Lee S, Lam S, Kin Fai H. Characterization of VOCs, ozone, and PM10 emissions from office equipment in an environmental chamber [J]. *Building and Environment*, 2001, 36(7): 837–842
- [22] Wolkoff P. Photocopiers and indoor air pollution [J]. *Atmospheric Environment*, 1999, 33(13): 2129–2130
- [23] Wensing M, Schripp T, Uhde E, et al. Ultra-fine particles release from hardcopy devices: Sources, real-room measurements and efficiency of filter accessories [J]. *Science of the Total Environment*, 2008, 407(1): 418–427
- [24] Wang Z M, Wagner J, Wall S. Characterization of laser printer nanoparticle and VOC emissions, formation mechanisms, and strategies to reduce airborne exposures [J]. *Aerosol Science and Technology*, 2011, 45(9): 1060–1068
- [25] Koivisto A J, Hussein T, Niemelä R, et al. Impact of particle emissions of new laser printers on modeled office room [J]. *Atmospheric Environment*, 2010, 44(17): 2140–2146
- [26] Schripp T, Wensing M, Uhde E, et al. Evaluation of ultrafine particle emissions from laser printers using emission test chambers [J]. *Environmental Science & Technology*, 2008, 42(12): 4338–4343
- [27] Elango N, Kasi V, Vembhu B, et al. Chronic exposure to emissions from photocopiers in copy shops causes oxidative stress and systematic inflammation among photocopier operators in India [J]. *Environmental Health*, 2013, 12(1): 78–90
- [28] Khatri M, Bello D, Gaines P, et al. Nanoparticles from photocopiers induce oxidative stress and upper respiratory tract inflammation in healthy volunteers [J]. *Nanotoxicology*, 2013, 7(5): 1014–1027
- [29] Kleinsorge E C, Erben M, Galan M G, et al. Assessment of oxidative status and genotoxicity in photocopier operators: A pilot study [J]. *Biomarkers*, 2011, 16(8): 642–648
- [30] Balakrishnan M, Das A. Chromosomal aberration of workers occupationally exposed to photocopying machines in Sullur, South India [J]. *International Journal of Pharmacy and Bio Sciences*, 2010, 1(4): B303–B307
- [31] Manikantan P, Balachandar V, Sasikala K, et al. DNA damage in workers occupationally exposed to photocopying machines in Coimbatore South India, using comet assay [J]. *Internet Journal of Toxicology*, 2010, 7(2): 1–9
- [32] Goud K I, Hasan Q, Balakrishna N, et al. Genotoxicity evaluation of individuals working with photocopying machines [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2004, 563(2): 151–158
- [33] Nakadate T, Yamano Y, Adachi C, et al. A cross sectional study of the respiratory health of workers handling

- printing toner dust [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2006, 63(4): 244–249
- [34] Yang C Y, Haung Y C. A cross-sectional study of respiratory and irritant health symptoms in photocopier workers in Taiwan [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2008, 71(19): 1314–1317
- [35] Terunuma N, Kurosaki S, Kitamura H, et al. Cross-sectional study on respiratory effect of toner exposure [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2009, 28(6-7): 325–330
- [36] Kitamura H, Terunuma N, Kurosaki S, et al. Cross-sectional study on respiratory effect of toner-exposed work in manufacturing plants, Japan: Pulmonary function, blood cells, and biochemical markers [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2009, 28(6-7): 331–338
- [37] Murase T, Kitamura H, Kochi T, et al. Distributions and ranges of values of blood and urinary biomarker of inflammation and oxidative stress in the workers engaged in office machine manufactures: Evaluation of reference values [J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2013, 51(2): 421–428
- [38] Gminski R, Decker K, Heinz C, et al. Genotoxic effects of three selected black toner powders and their dimethyl sulfoxide extracts in cultured human epithelial A549 lung cells in vitro [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2011, 52(4): 296–309
- [39] Konczol M, Weiss A, Gminski R, et al. Oxidative stress and inflammatory response to printer toner particles in human epithelial A549 lung cells [J]. *Toxicology Letters*, 2013, 216(2-3): 171–180
- [40] Khatri M, Bello D, Pal A K, et al. Evaluation of cytotoxic, genotoxic and inflammatory responses of nanoparticles from photocopiers in three human cell lines [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2013, 10(1): 1–22
- [41] Khatri M, Bello D, Pal A K, et al. Toxicological effects of PM_{0.25-2.0} particles collected from a photocopy center in three human cell lines [J]. *Inhalation Toxicology*, 2013, 25(11): 621–632
- [42] Tang T, Gminski R, Könczöl M, et al. Investigations on cytotoxic and genotoxic effects of laser printer emissions in human epithelial A549 lung cells using an air/liquid exposure system [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2012, 53(2): 125–135
- [43] Pirela S, Molina R, Watson C, et al. Effects of copy center particles on the lungs: A toxicological characterization using a Balb/c mouse model [J]. *Inhalation Toxicology*, 2013, 25(9): 498–508
- [44] Bai R, Zhang L, Liu Y, et al. Pulmonary responses to printer toner particles in mice after intratracheal instillation [J]. *Toxicology Letters*, 2010, 199(3): 288–300
- [45] Morimoto Y, Kim H, Oyabu T, et al. Effect of long-term inhalation of toner on extracellular matrix in the lungs of rats in vivo [J]. *Inhalation Toxicology*, 2005, 17(3): 153–159
- [46] Morimoto Y, Kim H, Oyabu T, et al. Negative effect of long-term inhalation of toner on formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA in the lungs of rats in vivo [J]. *Inhalation Toxicology*, 2005, 17(13): 749–753
- [47] Morimoto Y, Hirohashi M, Kasai T, et al. Effect of polymerized toner on rat lung in chronic inhalation study [J]. *Inhalation Toxicology*, 2009, 21(11): 898–905
- [48] Lin G H, Wilson J C. Toxicological studies of a representative Xerox reprographic toner [J]. *International Journal of Toxicology*, 1999, 18(1): 23–34
- [49] 王宗爽, 武婷, 车飞, 等. 中外环境空气质量标准比较 [J]. *环境科学研究*, 2010, 23(3): 253–260
- Wang Z S, Wu T, Che F, et al. Comparison between domestic and international ambient air quality standards [J]. *Research of Environmental Sciences*, 2010, 23(3): 253–260 (in Chinese)
- [50] Mullins B J, Bertolatti D, Mead-Hunter R. Assessment of polyaromatic hydrocarbon emissions from laser printers [J]. *Atmospheric Environment*, 2013, 79: 428–432
- [51] Muñoz X, Roger A, De la Rosa D, et al. Occupational vocal cord dysfunction due to exposure to wood dust and xerographic toner [J]. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 2007, 33(2): 153–158
- [52] Wittczak T, Walusiak J, Ruta U, et al. Occupational asthma and allergic rhinitis due to xerographic toner [J]. *Allergy*, 2003, 58(9): 957–957
- [53] Zina A M, Fanan E, Bundino S. Allergic contact dermatitis from formaldehyde and quaternium-15 in photocopier toner [J]. *Contact Dermatitis*, 2000, 43(4): 241–242
- [54] Armbruster C, Dekan G, Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust [J]. *The Lancet*, 1996, 348(9028): 690
- [55] Skoner D P, Hodgson M J, Doyle W J. Laser-printer rhinitis [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1990, 322(18): 1323
- [56] Yassi A, Warrington R J. Allergic eye reaction to photocopier chemicals [J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1988, 30(5): 457–458

- [57] Tencati J R , Novey H S. Hypersensitivity angitis caused by fumes from heat-activated photocopy paper [J]. *Annals of Internal Medicine* , 1983 , 98(3) : 320 - 322
- [58] Lofroth G , Hefner E , Alheim I , et al. Mutagenic activity in photocopies [J]. *Science* , 1980 , 209 (4460) : 1037 - 1039
- [59] Furukawa Y , Aizawa Y , Okada M , et al. Negative effect of photocopier toner on alveolar macrophages determined by in vitro magnetometric evaluation [J]. *Industrial Health* , 2002 , 40(2) : 214 - 221
- [60] Gadhia P , Patel D , Solanki K , et al. A preliminary cytogenetic and hematological study of photocopying machine operators [J]. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine* , 2005 , 9(1) : 22 - 25
- [61] Goud K I , Shankarappa K , Vijayashree B , et al. DNA damage and repair studies in individuals working with photocopying machines [J]. *International Journal of Human Genetics* , 2001 , 1(2) : 139 - 143

替代试验会议就跟踪替代试验方法的审查系统达成一致

2014 年 4 月 14 日 来源: 欧盟委员会

欧盟委员会联合研究中心的欧盟动物试验替代方案参考实验室(EURLECVAM) 发布了该实验室与替代试验方法国际合作(ICATM) 工作组于 2013 年 11 月 26 - 27 日举行的一次会议的记录概要。

替代试验方法国际合作(ICATM) 工作组伙伴方在这次会议上就多项提议达成一致。这些提议包括选择和确定优先试验方法 , 以及使用 EURL Ecvam 的" 欧盟化学品规范替代方法审查 , 验证和批准跟踪系统" (Tsar) 作为一项通用发布工具的主要标准。

2013 年 12 月 , 各国主管部门同意进一步开发 Tsar 系统 , 以便 ICATM 工作组可以将它用作一个信息平台。

与会者还决定 , 合作活动应当包括基于一项审查目标的验证 , 以及研究和开发。

与会者还就近期在局部毒性、皮肤致敏性、内分泌扰乱物质、生物动力学以及遗传毒性方面开展合作达成一致。

引自《化学品安全信息周报》2014 年第 17 期总第 281 期(中国检验检疫科学研究院化学品安全研究所编译)