

接触苯的氨基和硝基化合物工人 安替比林及灭滴灵代谢活性的改变*

仲崇福¹ 赵继和¹ 叶建新¹ 马秀兰¹ 栾凤君¹

赵文华² 马雪松³ 于中金³ 孙秀兰⁴ 夏元洵¹

提 要 61名接触二硝基氯苯、硝基氯苯、二硝基甲苯及二氨基甲苯工人唾液安替比林和灭滴灵清除率明显低于对照组(62人)。表明肝微粒体酶活性被抑制。吸烟和饮酒者两药清除率增高,似可认为吸烟和饮酒是微粒体酶活性的诱导因素。血清 GPT 及 MAO 未见明显变化。血清铜蓝蛋白显著下降,而血清脂质过氧化产物 MDA 明显增高。作者认为,无损伤药物清除率试验以及血清铜蓝蛋白和血清MDA可望作为对接触工人进行医学监护的敏感指标。

关键词 苯的氨基和硝基化合物 安替比林 灭滴灵 清除率 肝脏 微粒体酶

长期接触苯的氨基和硝基化合物工人可出现乏力、腹胀、食欲不振等症状和肝脏肿大。但迄今还没有检测肝脏受累的敏感、客观指标,以致对接触工人的医学监护存在很大困难。长期接触苯的氨基和硝基化合物而致慢性肝损害的机理目前尚不清楚。近年来的研究发现,这类化合物在肝脏中可经微粒体酶系统催化而氧化或还原活化^(1,2),因此肝微粒体酶活性可能发生改变。但有关接触这类化合物对工人肝微粒体酶影响的报道,迄今尚未见到。

安替比林清除率试验是当今职业医学中最广泛使用的无损伤检测微粒体酶活性的指标⁽³⁾。最近Loft等提出,灭滴灵也可作为模型药物,用于检测肝微粒体酶活性⁽⁴⁾。本文的目的在于,通过一次采集唾液同时检测安替比林和灭滴灵清除率,以评价接触苯的氨基和硝基化合物工人肝微粒体酶活性,并与某些血清生化指标进行比较。

对象和方法

检查对象为染料厂某车间接触二硝基氯苯、硝基氯苯、二硝基甲苯和二氨基甲苯工人61名,平均工龄为13年,范围1~38年。不接触任何有毒化学物的62名工人作为对照,某些指标的对照组多于或少于62人。

该车间空气中四种化学物浓度的测定采用国内统一的方法⁽⁵⁾。1988年多次测定的平均浓度及范围如表1所示。

表1 车间空气中二硝基氯苯、硝基氯苯、二硝基甲苯和二氨基甲苯平均浓度(1988年)

化合物	样品数	空气中浓度 (mg/m ³)	最高容许浓度 (mg/m ³)
二硝基氯苯	167	0.465 (0~6.81)	1
硝基氯苯	24	0.454 (0~2.36)	1
二硝基甲苯	48	0.47 (0~0.87)	1
二氨基甲苯	80	0.12 (0~0.60)	5

注: () 内数值为范围。

全部对象均未患过乙型肝炎或其他肝病,近期内未服用过安替比林或灭滴灵。对照组和接触组工人的年龄、性别、体重、身高以及吸烟和饮酒量见表2。

全部对象于早饭后至少3h时口服1g安替比林和0.6g灭滴灵。服药后16~24h收集一次唾液,于-40℃贮存,待测定。唾液中安替比林的含量用比色沉淀法测定⁽⁶⁾。唾液中灭滴灵含量用高压液相色谱法测定⁽⁷⁾。安替比林及灭

注: * 本研究由“七五”国家重点科技攻关项目提供经费,课题编号75-62-03-29-06。

1. 大连医学院毒理研究室; 2. 大连市劳动卫生研究所, 3. 大连染料厂; 4. 大连低压开关厂。

表2 对照组和接触组工人的个体资料

	年龄 (年)	人数 (女性/男性)	体重 (kg)	身高 (cm)	吸烟量*	饮酒量**
对照组	32 (20~59)	9/53	74 (50~85)	172 (152~185)	161 (0~760)	465 (0~4750)
接触组	31 (18~53)	25/36	64 (44~86)	169 (150~185)	93 (0~600)	487 (0~6000)

注: () 内数值为范围, *每天吸烟支数×年数, **每天饮酒量(g)×年数, 吸烟、饮酒人数见表4、5。

滴灵清除率的计算公式如下^[4]:

$$\text{清除率} = \frac{\ln(D/V_d) - \ln C_t}{t} \cdot V_d$$

式中D是药物剂量; C_t 为采样时间t时唾液中药浓度; V_d 是表观分布容积, 相当于总体水, 可根据年龄、性别、体重和身高估算。计算 V_d 的多元线性回归方程如下^[4]:

$$V_d = 0.297 \times \text{体重 (kg)} + 0.273 \times \text{身高 (cm)} - 0.1 \times \text{年龄 (年)} - 14.6 (\text{男性}) \text{ 或 } 19.2 (\text{女性})$$

于采集唾液的同日, 采空腹静脉血, 测定血清谷丙转氨酶(GPT)、单胺氧化酶(MAO)、铜蓝蛋白和脂质过氧化产物丙二醛(MDA)。

结 果

本文结果显示, 接触4种化合物的工人安替比林和灭滴灵清除率均非常显著地低于对照组($P < 0.01$), 表明肝微粒体酶的活性可能被抑制。两药清除率比较, 安替比林清除率下降约36%, 灭滴灵清除率则下降12%左右(见表3)。

比较对照组和接触组中吸烟与不吸烟者两

表3 接触组和对照组安替比林与灭滴灵清除率(ml/min)

	对照组 (62)	接触组 (61)
安替比林清除率	57.54 ± 29.09	36.90 ± 18.14**
灭滴灵清除率	107.96 ± 25.89	94.53 ± 21.92**

注: 表中数值为 $\bar{X} \pm SD$, () 内数值为观察人数, ** $P < 0.01$, 以下表相同。

药清除率的差别则可见, 两组中吸烟者两药清除率均不同程度地高于不吸烟者(见表4)。对照组中吸烟者安替比林清除率显著地高于非吸烟者($P < 0.05$); 接触组中吸烟者灭滴灵清除率非常显著地高于非吸烟者($P < 0.01$), 唯对接触组安替比林清除率的影响则不甚明显。饮酒对两药清除率的影响见表5。结果显示, 接触组中饮酒者灭滴灵清除率以及对照组中饮酒者两药清除率均非常显著地高于不饮酒者($P < 0.01$), 而对接触组安替比林清除率的影响也不明显。两药清除率的性别间均无显著性差别($P > 0.05$)。

表4 接触组和对照组中吸烟者与不吸烟者安替比林及灭滴灵清除率(ml/min)比较

	对 照 组		接 触 组	
	安替比林清除率	灭滴灵清除率	安替比林清除率	灭滴灵清除率
吸烟者	63.55 ± 27.07* (43)	111.03 ± 23.66 (43)	40.31 ± 18.28 (29)	105.22 ± 21.97** (29)
不吸烟者	45.42 ± 29.91 (19)	99.69 ± 29.43 (19)	34.29 ± 17.55 (32)	86.59 ± 20.18 (32)

表5 接触组和对照组中饮酒者与不饮酒者安替比林及灭滴灵清除率 (ml/min) 比较

	对 照 组		接 触 组	
	安替比林清除率	灭滴灵清除率	安替比林清除率	灭滴灵清除率
饮酒者	68.06 ± 27.93** (30)	117.60 ± 23.05** (30)	39.75 ± 17.82 (28)	106.92 ± 21.31** (28)
不饮酒者	49.18 ± 26.18 (32)	104.49 ± 20.79 (32)	35.39 ± 18.37 (33)	85.93 ± 20.30 (33)

表6 接触组和对照组血清生化指标的改变

	GPT (U)	MAO (U)	铜蓝蛋白 (mg/L)	MDA (nmol/L)
对照组	11.41 ± 11.12 (35)	38.80 ± 13.63 (52)	178.1 ± 55.7 (62)	2590 ± 960 (79)
接触组	8.15 ± 5.60 (59)	42.46 ± 14.07 (61)	90.8 ± 33.0** (61)	3390 ± 1030** (61)

接触4种化合物工人血清生化指标的改变如表6所示。GPT和MAO两组间无显著性差别($P>0.05$)。接触组血清铜蓝蛋白含量非常显著地低于对照组($P<0.01$)。接触组血清MDA含量则非常显著地高于对照组($P<0.01$)。

讨 论

本文发现,长期接触平均浓度低于最高容许浓度的二硝基氯苯、硝基氯苯、二硝基甲苯和二氨基甲苯工人安替比林清除率明显降低。表明参与安替比林氧化作用的肝微粒体细胞色素P-450同功酶的活性被抑制。用灭滴灵清除率评价接触化学物对肝微粒体酶活性的影响迄今仅见Døssing等的报告⁽⁸⁾。灭滴灵代谢的动力学特征与安替比林很相似,如迅速且完全经胃肠道吸收,可迅速分布到总体水,按对数-线性动力学过程从体内消除,血浆与唾液浓度相近等,但催化两药代谢的肝微粒体酶却不同⁽⁴⁾。本文发现,同一接触组工人灭滴灵清除率也明显降低。提示参与灭滴灵羟化作用的肝微粒体细胞色素P-450同功酶的活性也被抑制。本文研究对象同时接触4种化合物,致使多种肝微粒体酶活性被抑制。当然,某一种化合物也能抑制多种酶活性。据报导,同时服用

这两种药物后没有相互作用,因此可同时研究它们的代谢⁽⁹⁾。我们认为,建立一组同时服用多种模型药物,以检测多种微粒体酶活性的清除率试验,可望提高这一试验的效率。

本文结果显示,吸烟和饮酒可增高两药清除率,但对接触组安替比林清除率却都不产生明显影响。这表明吸烟和饮酒可能是肝微粒体酶的诱导因素。同时又提示,它们对安替比林代谢酶的诱导作用,似有可能受到所接触的苯的氨基和硝基化合物的拮抗;而它们对灭滴灵代谢酶的诱导作用则不受所接触化合物的影响。而Loft等对非职业接触者的研究发现,安替比林清除率与吸烟量呈正相关,与饮酒量呈负相关;灭滴灵清除率与饮酒量呈正相关,与吸烟量无关^(4,10)。本文观察对象中既吸烟又饮酒者较多,两因素间可能发生联合作用,还可能与职业性接触的毒物发生联合作用,从而使本文结果与文献报告的不一致。吸烟、饮酒对微粒体酶活性的影响可能十分复杂,有待进一步研究。

接触组工人血清生化指标显示,反映肝功能的常用血清酶学指标GPT以及MAO均无明显改变。血清铜蓝蛋白明显下降,而血清MDA显著增高。前者又称铜氧化酶,具有清

除活性中间物的效能^[11]，后者为脂质过氧化产物。似可认为，苯的氨基和硝基化合物在肝脏经氧化或还原活化而生成的活性中间物，致使铜蓝蛋白氧化，进而引起脂质过氧化作用增强。因而这两项指标的改变可能与苯的氨基和硝基化合物致肝损伤的氧化应激机理有关。

综上，同时服用安替比林和灭滴灵后采集一次唾液，即可检测多种微粒体同功酶活性；两药清除率试验还具有简便、敏感、无损伤而易被工人接受等优点。反映氧化应激状态的血清铜蓝蛋白和MDA也为早期敏感指标。均有可能成为对接触苯的氨基和硝基化合物工人进行医学监护的指标。

(参加本研究工作的有张瑾岗、宋淑云、张敏同志。)

参 考 文 献

1. WHO. Environmental Health Criteria 74: Diaminotoluenes, WHO, 1987; 28~32.
2. NIOSH. Current Intelligence Bulletin 44;

Dinitrotoluenes (DNT), DHHS, 1985; 4~5.

3. Døssing M. Int Arch Occup Environ Health 1984; 53: 205.
4. Loft S, et al. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 420.
5. 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所. 车间空气监测检验方法. 第二版. 人民卫生出版社 1988; 361, 368~371.
6. Brodie B, et al. J Biol Chem 1949; 179: 25.
7. Merques RA, et al. J Chromatogr 1978; 146: 163.
8. Døssing M, et al. Int Arch Occup Environ Health 1988; 60: 115.
9. Loft S, et al. Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 35.
10. Loft S, et al. Human Toxicol 1988; 7: 277.
11. Reed RG, et al. Plasma Proteins. In: Gaddberg DM (ed) Clinical Biochemistry Reviews, Vol 3, John Wiley & Sons, New York, 1982; 435~464.

制鞋厂粘合剂对工人健康危害的调查

黄乃清¹ 陈惠钦¹ 陈友枢¹ 潘泓¹ 周济省² 郑红珊² 高贤章² 吴国栋³

我们对某市四个制鞋厂粘合剂配制药和使用车间工人进行了职业性危害的调查, 体检278人(男37人、女241人), 年龄16~37岁, 平均26.2岁, 工龄一个月~20年, 平均3.3年。对照组为服装厂缝纫工300人(男92人、女208人), 年龄15~34岁, 平均26.5岁, 工龄最短5天, 最长20年, 平均4.9年。

结 果

四个厂虽是半自动生产, 但通风设备较差, 且有毒、无毒工种混杂, 工人每天工作10小时, 无个人防护用品。粘合剂有烟酸、氯丁胶、白胶、南宝树脂、大东树脂、远东树脂、英全树脂、强力接着剂、J-818胶等。主要成分为汽油、甲苯、丁酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯等, 不含苯。用量最多的是南宝树脂、氯丁胶和烟酸, 每天用量50~70kg。车间空气中汽油和甲苯的平均浓度分别超标2倍和0.7~1.9倍, 其它成分有的在容许浓度内, 有的未测出。

接触组有神衰综合征19例, 呼吸道刺激症状48例, 齿龈出血27例, 而对照组则分别为6例, 32例和20例。两组神衰综合征和呼吸道症状, 经 χ^2 检验, $P < 0.05$, 有显著性差异; 齿龈出血, 白细胞、血红蛋白和血小

板化验结果, 均无显著性差异。白细胞减少与甲苯浓度关系, 经趋势检验, $P > 0.05$, 甲苯浓度升高, 白细胞细无下降趋势。接触组按不同工龄分组, 与神衰综合征和呼吸道刺激症状及白细胞减少相应的发生率进行比较, 经趋势检验, 前者 $P < 0.05$, 有随工龄增加而增长, 而后两者与工龄无关。

小 结

本次调查基本摸清了我省常用的几种粘合剂及其主要成分(不含苯), 毒性低, 除对工人的神衰综合征和呼吸道刺激症状有关外, 尚未发现其他有害影响。据Kollner's认为有机溶剂可致工人眼色觉障碍, 本次接触组与对照组相比, 经 χ^2 检验, 两者无显著性差异, 有待今后继续观察。

(参加本工作的还有: 林丽颖、王锦芳、吴秋萍、陈殊英、王增珠、陈月香、林美玉、黄桂英、林兴、林雅珍、陈银珠、谢星云等同志)

1. 福建省职业病防治院
2. 福建省劳动卫生职业病研究所
3. 福州市二轻局

Abstracts of Original Articles

Effects of Combined Exposure to Pyrethroids and Methamidophos on Spraymen

Zhang Zuowen, et al

Effects of exposure to pyrethroids combined with methamidophos were studied in 524 spraymen and compared with that of 1480 farmers spraying only pyrethroids. The results showed neither significant difference in the prevalence of adverse effects and acute intoxication between two groups, nor inhibition of blood cholinesterase in spraymen [with combined exposures. However, there was a tendency of increase of urinary deltamethrin or fenvalerate in the combined exposed groups without an increase of deltamethrin metabolite Br₂A in the urine. This might indicate an inhibitory effect of organophosphate on the metabolism of pyrethroids in man which is similar to that found in animals.

Key words: combined effects deltamethrin fenvalerate methamidophos

Study on the Causes of Death in Different Kinds of Metals Mines

Zhang Yirui, et al

The causes of death were studied by using the retrospective follow-up study in three kinds (Zinc and Lead, Wolfram and Gold) metals mine in Hunan province in a period of 20 years. It showed that the victims and the causes of death are different in local population. The mortality of lung cancer in three kind mines, especially in the multiple metals mine (SMR = 25.18) are high. The reason for that need to be further investigated. The respiratory system disorders especially in silicotics and the accident were 2 important causes of death of the miners, so in the mine measures of ventilation and dust control should

be taken.

Key words: causes of death lung cancer miner's life

Change of Antipyrine and Metronidazole Metabolic Activities in Workers Occupationally exposed to Amino and Nitro Compounds of Benzene

Zhong Laifu, et al

Antipyrine and metronidazole clearances were studied by single sample saliva method in workers (61) occupationally exposed to chloro-dinitrobenzene, chloronitrobenzene, dinitrotoluene and diaminotoluene. Some biochemical parameters in serum were studied simultaneously. The antipyrine and metronidazole clearances in exposed group were significantly less than that in control group, suggesting that the hepatic microsomal enzyme activities may be inhibited. The antipyrine and metronidazole clearances in smokers and drinkers in exposed and control groups were higher than that in nonsmokers and nondrinkers, respectively. Thus, smoking and drinking may be inducing factors of microsomal enzyme activities. There was no difference in GPT and monoamino oxidase (MAD) levels between exposed and control groups. The marked decreased ceruloplasmin and increased malondialdehyde (MDA) levels in serum were found as compared with control group. It suggested that the drug clearance tests of noninvasive assessment of microsomal enzyme activities and the ceruloplasmin and MDA levels in serum may be used as sensitive indexes of medical surveillance for workers exposed to amino and nitro compounds of benzene.

Key words: benzene compounds occupational exposure metabolism antipyrine metronidazole