

甲苯接触者生物监测指标研究

——尿中马尿酸和邻甲酚浓度

王光祖¹ 汪严华² 王倩³ 张如午² 金锡鹏²

提 要 对32名职业接触甲苯、18名志愿受试者和77名非职业接触甲苯者的尿中马尿酸及邻甲酚的测定,发现在非接触者中,尿中马尿酸存在日间波动,邻甲酚排出量极少。工人和志愿者接触甲苯后,尿中马尿酸即开始上升,到脱离时达高峰,以后迅速下降,4小时左右降到正常本底水平,班末尿中马尿酸浓度与空气浓度相关(工人: $r=0.64$,志愿者: $r=0.78$)。尿中邻甲酚在低浓度接触者中,难以检出,但在高浓度接触时,班末尿中邻甲酚与空气浓度相关(工人: $r=0.63$,志愿者: $r=0.65$)。马尿酸和邻甲酚作为甲苯生物监测指标可结合使用。

关键词 马尿酸 邻甲酚 空气时间加权平均浓度 生物监测

甲苯是一种应用广泛的有机溶剂,对其毒性及健康的影响已有大量的研究^[1],有关其生物监测指标,国内研究较多的是尿中马尿酸,但其受食物中苯甲酸等因素的影响较大,故特异性较差。近年来国外一些学者提出对甲苯的另一代谢产物邻甲酚浓度的测定,亦可用于甲苯接触的生物监测指标,且较特异。探讨尿中马尿酸及邻甲酚作为生物监测指标的可行性及其优缺点,有利于对甲苯接触水平进行合理的评价。为此,本文对不同浓度的职业性甲苯接触者及志愿者进行了研究。

对象和方法

1. 对照组:无甲苯接触史的大学生77名(男47、女30),年龄20~25岁,收集一次晨尿。对其中13名(男6、女7)受检者统一膳食,连续观察3天,定时收集尿样。

2. 职业性甲苯接触者:工人32名(男14、女18),年龄25~40岁,接触甲苯工龄均在5年以上,每天接触2~8小时,所用溶剂甲苯占90~95%,观察4~5天。

3. 志愿受试者:志愿者18名(男女各9名),依据接触甲苯的地点,将志愿者分三组,Ⅰ组为涂胶现场;Ⅱ组主要为喷漆现场,少数为涂漆现场,因浓度较为接近而归为一组;Ⅲ组为在基本密闭的实验室接触甲苯,在工厂或基本密闭的实验室接触甲苯2~8小

时,连续3~4天。

以个体采样器(南京GC-1型)、活性炭管(日本SIBATA)采集整个接触时间空气并定时收集工人和志愿者观察期间全部尿样,尿样置于-20℃冰箱保存,同批尿样同时分析测定,以肌酐含量校正尿中马尿酸和邻甲酚浓度。

分析方法:空气中甲苯测定采用气相色谱法,岛津GC-9A型色谱仪;活性炭管采样,以CS₂洗脱后分析。马尿酸用吡啶-苯磺酰氯比色法测定;邻甲酚以气相色谱法分析;尿中肌酐以Jaffe's法分析。

结 果

一、非甲苯接触者尿中马尿酸、邻甲酚排出量(表1,图1)

表1 非甲苯接触者尿中马尿酸(g/g Cr)和邻甲酚(mg/g Cr)

对 象	N	GM	GSD	GM的95%可信限
男 马尿酸	47	0.198	1.59	0.173~0.227
男 邻甲酚		0.10	2.63	0.08~0.13
女 马尿酸	30	0.286	1.57	0.243~0.342
女 邻甲酚		0.14	4.17	0.08~0.24
合计 马尿酸	77	0.232	1.63	0.207~0.260
合计 邻甲酚		0.11	3.23	0.09~0.15

GM:几何均数 GSD:几何标准差
邻甲酚0值以0.05代入(1/2检测下限)

1. 现在同济医科大学劳动卫生教研室
2. 上海医科大学劳动卫生教研室
3. 现在华山医院

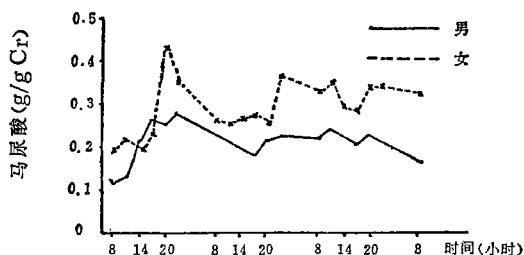


图1 非甲苯接触者尿中马尿酸昼夜变化

常人女性尿中马尿酸浓度高于男性($P < 0.05$), 男:女 $\approx 1:1.4$, 邻甲酚水平接近检测下限(0.1mg/g Cr), 男女间差异无显著性($P > 0.05$)。马尿酸的排出在24小时内有波动, 在第

表3 工人和志愿者班前、班后马尿酸和邻甲酚浓度GM(GSD)

对象	N	马尿酸(g/g Cr)		邻甲酚(mg/g Cr)	
		班前	班末	班前	班末
涂胶工	12	0.54(2.47)	0.49(3.29)	0	0.02(2.38)
涂漆工	30	0.42(1.71)	0.71(1.88)**	0	0.08(1.58)*
喷漆工	34	0.40(1.83)	1.15(1.87)**	0	0.62(3.66)**
志愿者 I	16	0.33(1.58)	0.58(1.66)**	0.02(3.28)	0.01(2.13)
志愿者 II	17	0.30(1.80)	0.97(2.27)**	0.04(2.89)	0.20(4.19)
志愿者 III	21	0.28(1.58)	1.07(1.38)**	0	0.40(2.57)**

配对 t 检验

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

尿中马尿酸量除接触低浓度甲苯的涂胶工组外, 班前、后排出均有差异, 而邻甲酚只在较高浓度的志愿者和工人组中出现差异, 工人班后的马尿酸和邻甲酚量均较志愿者为高。将班前马尿酸量对数转换进行方差分析, 涂胶工高于志愿者 III ($P < 0.05$), 其他各组差异无显著性, 邻甲酚班前排出量很少, 各组均数均在检测下限(0.1mg/g Cr)以下。

工人上班接触甲苯后, 尿中马尿酸和邻甲酚量即开始上升, 至班末或班后2小时左右达峰值, 脱离接触后迅速下降, 一般于4小时左右降至本底值上下波动。志愿者的变化规律基本同工人(图2, 图3)。

接触甲苯浓度在 50mg/m^3 (TWA) 以上的三组尿中马尿酸、邻甲酚与空气中甲苯浓度相关性比较好, 在较低浓度时, 邻甲酚似不及马尿酸好。

20~23小时多出现一高峰, 但不规则, 最高值达 $429.4 \pm 138\text{mg/g Cr}$ 。

二、接触甲苯后尿中马尿酸和邻甲酚的含量(表2, 表3)

表2 工人和志愿者接触甲苯的浓度(TWA—8h mg/m^3)

对象	N	GM	GSD	GM的95%可信限
涂胶工	12	13.51	2.13	8.73~20.90
涂漆工	30	31.47	2.33	23.10~42.96
喷漆工	34	82.78	1.51	71.87~95.35
志愿者 I	16	5.98	1.54	4.82~7.42
志愿者 II	24	55.58	2.24	39.99~77.25
志愿者 III	21	168.80	1.85	129.05~220.79

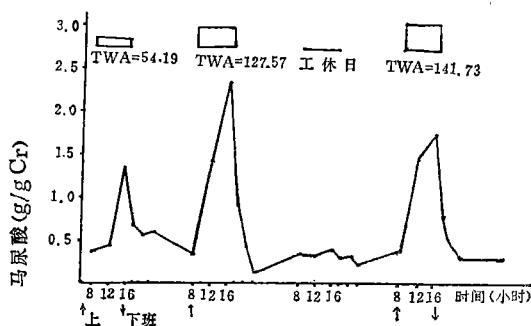


图2 甲苯接触工人尿中马尿酸排泄

马尿酸与邻甲酚相关, 但结果不稳定。马尿酸班前、后差值亦与空气中甲苯浓度相关(表4)。

讨论

甲苯的生物监测指标有其在生物材料(尿、血、乳汁及呼出气)中代谢产物或原形。研究

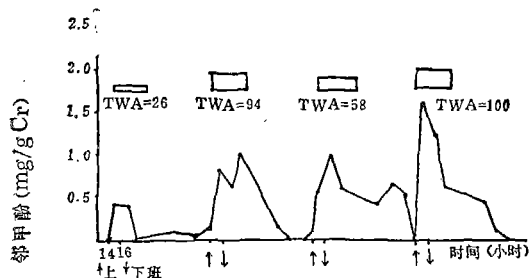


图3 甲苯接触工人尿中邻甲酚排泄

表4 尿中代谢物与空气中甲苯浓度相关系数(r)

对象	TWA 马尿酸	TWA 邻甲酚	马尿酸 邻甲酚	TWA 马尿酸差值
涂漆工	0.64	0.36	0.72	0.15
喷漆工	0.56	0.63	0.33	0.56
志愿者Ⅰ	0.78	0.65	0.46	0.82
志愿者Ⅱ	0.66	0.58	0.68	0.72

和应用较多的是尿中马尿酸和邻甲酚及呼出气中甲苯。

一、尿中马尿酸

尿中马尿酸作为甲苯接触的经典监测指标沿用已久⁽²⁾，并被美国ACGIH所推荐，其优点为简便易行，同时因进入体内的甲苯大部分由此形式排出（约67%），故较敏感；但特异性不强，易受膳食中苯甲酸的含量影响⁽³⁾，并受年龄、性别、肝功能、劳动强度、烟酒及其他非甲苯化学物接触的影响。

本研究结果显示非接触甲苯人群，在统一膳食情况下，尿中马尿酸量虽有波动，但水平较低。表3显示除较低浓度接触组（涂胶13.51mg/m³）外，其余各组在接触甲苯后，尿中马尿酸排出量均有增高；志愿受试者，在很低浓度组（5.98mg/m³）班前、后的马尿酸排出量也有显著不同，这可能因为其首次接触甲苯，本底值低，变异性小。同时，结果还表明有一定剂量-效应关系。从图2马尿酸的变化趋势，可见其排出较快，无明显蓄积性，应在班末或班后两小时其排泄高峰时采集尿样为妥。

相关分析结果表明，在较高浓度时，涂漆和喷漆工以及志愿者Ⅰ、Ⅱ组，马尿酸与空

气中甲苯浓度、尿中邻甲酚有相关。

二、尿中邻甲酚

甲苯在肝内经氧化酶转化为邻甲酚，这种可能性首先由Laham(1970)提出⁽⁴⁾，并由Angerer等(1979)得到验证⁽⁵⁾，其本底值低，较特异，而且普遍认为其前身物质为环氧化物可能对人体有害，因此邻甲酚作为生物监测指标有独特的优点⁽⁶⁾。然而，甲苯进入体内，只有0.1%转化为邻甲酚，因此其排泄量少⁽⁷⁾，敏感度受到影响，测定方法也较繁琐。结果中：邻甲酚在非接触甲苯者以及接触组班前均值大多在检测下限以下；在较高浓度组，邻甲酚班末浓度显著高于班前，其变化趋势与马尿酸接近，但班后第一次尿（2小时）出现峰值的较马尿酸多；邻甲酚与空气中甲苯浓度及马尿酸浓度有相关。

综上，在本研究中看到，接触浓度在TWA100mg/m³左右时，尿中马尿酸和邻甲酚均为较好的生物监测指标。

根据工人和志愿者结果，从已建立的空气中甲苯浓度与尿中代谢物的回归方程推算初步的生物阈限值的建议值如下：当接触甲苯空气浓度为100mg/m³（TWA-8h）时，相应的班末尿中马尿酸浓度为1.40g/g Cr；班前、后尿中马尿酸差值（增加值）为1.20g/g Cr；班末尿中邻甲酚浓度1.80mg/g Cr。

（致谢：本工作得到上海市卢湾区卫生防疫站王奕芬、孙文琦、刘庆宪医师及南市区卫生防疫站陈震炎、徐敏医师的协助和支持。）

参 考 文 献

1. Szalkowski D, et al. Excretion of hippuric acid depending on circadian rhythm and nutritional effects. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 141~152.
2. Campell L, et al. Towards a biological monitoring strategy for toluene. *Ann Occup Hyg* 1987; 31(2): 121~133.
3. Anderson R, et al. Urinary excretion of hippuric acid and o-cresol after laboratory exposure of human to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 101~108.
4. De Rosa E, et al. Hippuric acid and ortho-

（下转第9页）

~30天后,淋巴细胞 NTE 活性抑制达 40%~60%,并未出现周围神经受损的症状和体征。因此,诱发 OPIDN 的淋巴细胞 NTE 抑制的阈限值很可能大于60%。本次调查中,最严重者淋巴细胞 NTE 活性抑制达 57.7%,虽然有数人出现了周围神经受损的症状和体征,但难以排除是由于既往接触过量TOCP导致NTE活性严重下降而发生的周围神经性损害。因为同等程度的 NTE活性抑制,有人并未出现周围神经损害。但是Lotti⁽¹⁾认为,淋巴细胞NTE抑制达到60%应该视为接近于中毒的危险征象,并应该引起警惕。本研究中淋巴细胞 NTE 活性抑制最严重者达到57.7%,这至少说明,目前的TOCP 接触水平仍将对工人健康状况构成威胁,因此,早期防止 OPIDN 的发生仍然是必要的。(3) OPIDN 所致周围神经损伤的恢复是一个相当缓慢的过程,而淋巴细胞 NTE 活性有可能随着脱离毒物接触时间的延长得到恢复。本研究调查的 5 名 OPIDN 患者,3 年前均有不同程度的肢端麻木、下肢体弱和轻度肌肉萎缩,最严重的两例甚至不能够骑车或上楼梯。本次调查时,5 名患者中仍有 4 人遗留有肢端麻木、下肢体弱、四肢远端针刺觉减退及失神经样肌电图改变,但是5人中无一例出现淋巴细胞 NTE 活性降低。此种现象说明,淋巴细胞 NTE 活性抑制主要与近期 TOCP 接触有关,一旦停止接触,淋巴细胞 NTE 活性有可能恢复正常。这一点已在动物实验中得到了证实。因而在进行淋巴细胞 NTE 活性测定时,应该考虑到受试者的工作岗位变迁等因素对检查结果的影响。

有关人体淋巴细胞 NTE 活性抑制的研

究目前国内外均罕见报道,对这一指标的实际应用价值尚待更多的临床实践加以验证。我们认为,如能对急性有机磷中毒的病人进行淋巴细胞 NTE 活性动态测定,则对研究诱发人体 OPIDN 的淋巴细胞 NTE 抑制的阈限值及探讨人体淋巴细胞 NTE 的抑制和恢复规律有十分重要的意义。

参 考 文 献

1. Lotti M, et al. Occupational exposure to the cotton defoliants DEF and Merphos. J Occup Med 1983; 25:517.
2. Johnson MK. Improved assay of neurotoxic esterase for screening organophosphates for delayed neurotoxicity potential. Arch Toxicol 1977; 37:113.
3. Schwab BW and Richardson RJ. Lymphocyte and brain neurotoxic esterase: dose and time dependence of inhibition in the hen examined with three organophosphorus esters. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 83:1.
4. Earl CS, Thompson RHS. The inhibition of tri-o-cresyl phosphate on cholinesterases. Brit J Pharmacol 1952; 7:261.
5. Cavanagh JB. The significance of the 'dying-back' process in experimental and human neurotoxicological disease. Int Rev Exp Pathol 1964; 3:219.
6. Johnson MK. The primary biochemical lesion leading to the delayed neurotoxic effects of some organophosphorus esters. J Neurochem 1974; 23: 785.
7. Dudek BR, Richardson RJ. Evidence for the existence of neurotoxic esterase in neural and lymphatic tissue of the adult hen. Biochem Pharmacol 1982; 31:1117.
8. 赵金铎. 磷酸三甲苯酯中毒. 中国医学百科全书劳动卫生与职业病学分册. 上海科学技术出版社 1988; 113.
9. Carlsson A, et al. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. Scand J Work Environ Health 1982; 8: 43~55.
10. Andersen, et al. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scand J Work Environ Health 1983; 9: 405~418.
11. ACGIH. Documentation of threshold limit values and the biological exposure indices. American Committee of Governmental Industrial Hygienists. 1986. Cincinnati, Ohio.

(上接第22页)

cresol as biological indicators of occupational exposure to toluene. Am J Ind Med 1987; 11: 529~537.

of history of exposure to dusts, radiograph of chest, hands and feet as well as positive RF. Some of the cases showed increase of immunoglobulin and presence of subcutaneous nodules.

Key words: pneumoconiosis rheumatoid anthrasillicosis report of cases

A Study on 20 Years of Yellow Phosphorus Poisoning and An Inquiry into its Diagnostic Criterion

Teng Hegin, et al

It was found, after four consecutive years of physical checkups on 189 workers of yellow phosphorus production, that the incidences of tooth disease and periodontal disease in workers of four years of service were 58.2% and 37.6% respectively. They were significant ($P < 0.01$) compared with workers of three years of service and those on the control group. X-ray pictures showed that 56.9% of workers with 3 to 5 years of service had mandibular injuries. A striking feature was that the patient had at once osteoporosis and local calcification (accounting for 93.9%), and the incidence was positive in correlation with years of service ($r = 0.965$, $P < 0.01$).

Follow-up visits were paid to 31 patients who had not contact yellow phosphorus production for 15 years. Among them, 11 developed from stage I to stage II, and 8 to stage III. 3 cases showed porosity-or abscess-like changes in mandibular X-ray pictures, which

were rather rare.

This article attempted to discuss on the diagnostic criterion of chronic yellow phosphorus poisoning and suggested a classification of 3 stages according to the range and degree of mandibular injury, on the basis of X-ray findings.

Key words: yellow phosphorus poisoning mandibular injury

Study on the biomonitoring indices of toluene exposure

Wang Guangzu, et al

The correlation of the excretion of urinary hippuric acid (HA) and o-cresol (o-c) with the exposed air concentration were studied in workers and volunteers exposed to toluene. Excretion of urinary HA in non-exposurers fluctuated in the day time. No or only trace in amount of o-cresol was detected in the urine samples of non-exposures.

The urinary HA raised significantly at the mid of shift. It reached the maximum by the end of shift and declined to the base level 4 hours after stopping of exposure. The urinary HA at the shift-end correlated well with TWA in air concentration (worker, $r = 0.64$, volunteer, $r = 0.78$). Exposure of high, the o-cresol level were correlated with TWA of air concentration (worker, $r = 0.63$, volunteer, $r = 0.65$) very well.

Key words: hippuric acid o-cresol TWA biomonitoring

欢迎补订《中国工业医学杂志》

《中国工业医学杂志》自1988年10月创刊以来,以其丰富的内容、精炼的文字、活泼的形式和浓郁的特色,博得了各级劳动卫生职业病工作者及厂矿工卫、安技人员的厚爱,发行数量逐年上升。应广大读者完整地保存资料的要求,本刊特办理补订各期存刊,欲购从速。

本刊为季刊,1988(只创刊号1本)~1990年各期按定价均为1.2元(含邮挂费),汇款即寄报销单据和杂志。

订购办法 邮局汇款:沈阳市铁西区南十一西路18号(110024)《中国工业医学杂志》编辑部

银行汇款:户头《中国工业医学杂志》编辑部 开户行 交通银行沈阳分行中心医院代办处

帐号 0149201500—20