

• 综述 •

铅接触的某些酶学监测指标

沈阳市劳动卫生职业病研究所 彭珊苗 (综述) 刘宝勤 (审校)

铅(Pb)是一种作用于全身的多亲和性毒物,主要损害神经、造血、消化及心血管等系统。铅还可以与酶或蛋白质中的许多带负电荷的基团如巯基、羧基、咪唑基等结合,使细胞内许多代谢途径受到影响,如能量的生成,蛋白质和核酸的合成等,从而使体内某些酶的活性发生变化。目前用酶活性的变化来监测铅的吸收水平的工作已经开展,本文就近年来对铅的酶学监测指标的研究进展综述如下。

一、 δ -氨基酮戊酸脱水酶

δ -氨基酮戊酸脱水酶(ALAD)是催化 δ -ALA生成卟胆原的一种酶,故又称红细胞卟胆原生成酶(Erythrocyte porphobilinogen synthetase)。Wada等人通过对53名健康人的调查,发现正常红细胞ALAD活性均数是 175 ± 38 单位^[1]。Nikknanen等指出,当血铅浓度为 $70 \mu\text{g}/\text{dl}$ 时,该酶活性抑制已达99%,血铅浓度在 $5 \sim 95 \mu\text{g}/\text{dl}$ 范围内,ALAD活性与血铅浓度存在明显负相关,而尿 δ -ALA与血铅只有在血铅浓度超出 $50 \mu\text{g}/\text{dl}$ 时才出现相关^[2]。这说明ALAD比 δ -ALA要敏感,ALAD活性测定目前认为是对铅敏感性最高的一种指标^[3]。Mitchell主张在急诊病人中ALAD是唯一适用的诊断铅中毒的方法^[4]。Danica认为鉴于ALAD的活力对铅的敏感性太高,不仅在铅中毒出现症状期,而且在接触的早期即明显降低^[5],故目前多主张用于评价环境铅污染或作为就业前健康监测指标较为适宜^[6],不主张作为铅中毒的早期诊断指标用。

二、精氨酸酶

精氨酸酶(Arginase)是催化精氨酸水解为鸟氨酸的酶。Chmielnicka^[7]报道,职业接触铅的工人其血清精氨酸酶活性升高。他将铅接触的工人分为两组,一组血铅浓度高于 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$,另一组血铅浓度低于 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 。结果发现,在高于 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 组,其血铅浓度与血清精氨酸酶活性是明显相关($r = 0.77$)。两组之间血清精氨酸酶活性差异亦非常显著($P < 0.01$)。他认为可以把血清精氨酸酶活性作为铅损害肝脏的指标。1983年Fukumoto^[8]等人发现了一种干燥血斑片测定红细胞精氨酸酶的半自动方法,这种方法简

单,采样量小,便于在工作现场采取大批样品后带回实验室分析。研究结果表明,对照组平均红细胞精氨酸酶活性为 $44.6 \pm 11.6 \text{ IU}/\text{g} \cdot \text{Hb}$,职业接触组的酶活性为 $62.9 \pm 14.4 \text{ IU}/\text{g} \cdot \text{Hb}$,明显高于对照组($P < 0.001$)。血铅与红细胞精氨酸酶的活性明显相关($r = 0.67$);体内各种铅接触指标与血铅的相关程度依次排列为尿 δ -ALA > 红细胞精氨酸酶 > 尿铅 > 尿粪卟啉;体内各种铅指标与红细胞精氨酸酶活性的相关程度依次排列为血铅 > 尿 δ -ALA > 尿铅 > 尿粪卟啉。即红细胞精氨酸酶活性可反映体内铅量的剂量-反应关系。利用这种方法可有效地粗筛接触者。他们提出粗筛接触铅的红细胞精氨酸酶活性为 $52.2 \text{ IU}/\text{g} \cdot \text{Hb}$ 。这种方法简便易行,对偏远或不便做其它铅检验指标的地区以及大量人群的流行病学调查提供了有效的方法。

三、超氧化物歧化酶

超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase 简称SOD)广泛存在于各种生物体内,它能特异地清除超氧自由基(O_2^-)的损害作用,从而对机体产生防护、抗衰老、抗炎、抗肿瘤、抗辐射以及抗自身免疫性疾病及抗氧中毒等作用^[9,10]。实验证明铅使得SOD活性下降,金属铜原子和锌原子位于SOD的活性中心,当铅在体内达到一定浓度时,它可以取代活性中心的锌,进而使SOD失活。1985年Yoshinori等人测定了职业接触铅工人的全血SOD活性,结果表明,当血铅浓度高于 $30 \mu\text{g}/\text{dl}$ 时,血中SOD活性明显下降。目前认为SOD是评价铅作业环境的有用指标^[11]。

四、红细胞嘧啶5'-核苷酸酶

红细胞嘧啶5'-核苷酸酶(Pyrimidine nucleosidase简称P5N)是一种催化嘧啶5'-核糖-磷酸(即尿嘧啶和胞嘧啶5'-磷酸UMP和CMP)水解脱磷酸的酶。最近Mohammed-Brahim^[12]发现铅可抑制P5N的活性,研究结果表明,铅接触工人红细胞P5N活性范围为 $2.7 \sim 14.4 \mu\text{mol}$ 尿嘧啶/h/g·Hb(平均8.4),而血铅范围为 $16 \sim 96 \mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 $42 \mu\text{g}/\text{dl}$)。对照组红细胞P5N活性范围为 $8.0 \sim 17.4 \mu\text{mol}$ 尿嘧啶/h/g·Hb(平均11.9),而血铅范围为 $2 \sim 20 \mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 $6 \mu\text{g}/\text{dl}$)。铅接触工人红细胞P5N活性对数与血铅浓

度呈负相关 ($r = -0.85$)。同时 P5N 活性与 ALAD、原卟啉和尿 ALA 均有较高的相关性 (r 分别为 0.74、-0.74 和 -0.72)。在职业接触铅和汞的工人中,该酶活性并没有受到抑制,提示红细胞 P5N 可以作为铅接触的特异性指标。

五、其它几种酶指标

激肽释放酶 (kallikrein) 水解 α_2 -球蛋白 (激肽原) 生成舒缓激肽。Boscolo 等发现在铅接触工人中尿激肽释放酶活性非常低^[13]。1981 年 Chmielnicka^[7] 的研究结果表明,铅接触工人激肽释放酶活性为 $16.7 \pm 4.5 \text{ U/L}$, 而对照组该酶活性为 $24.8 \pm 2.3 \text{ U/L}$, 二者差异显著。在尿铅浓度大于 $80 \mu\text{g/L}$ 时 (相当于血铅浓度为 $40 \mu\text{g/dl}$), 尿激肽释放酶活性与尿铅浓度呈显著负相关 (r 为 -0.74), 与尿 δ -ALA 相关系数为 -0.64。作者认为尿激肽释放酶活性的降低可以作为铅损伤肾脏的指标。

钠钾三磷酸腺苷酶 ($\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$) 存在于红细胞膜中,对阳离子的运转起调节作用。铅对 $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ 有抑制作用^[14,15],WHO 提出体内血铅浓度在 $1.5 \sim 1.9 \mu\text{mol/L}$ 时开始抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ ^[16]。但也有学者报道职业铅接触工人的红细胞膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ 活性增高^[17]。由于报道结果不同,目前 $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ 活性一般不作为生物监测指标。

此外也有人报道,腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的活性变化也可以作为急性慢性铅接触的指标^[18]。

六、结束语

近年来,国内外在用酶指标监测铅吸收水平和铅中毒诊断方面做了大量工作,取得了很大的进展,尤其是精氨酸酶、超氧化物歧化酶和红细胞噤啉 5'-核苷酸酶的应用,使得监测手段趋于简便、精确、灵敏和特异;同时根据酶活性的变化,可以阐明铅在体内的某些代谢及中毒机理,对于临床治疗有很大帮助。相信,酶指标将会越来越广泛地应用于铅的生物监测、中毒诊断和治疗中去。

参考文献

1. Wada O, et al. A simple method for the quantitative analysis of urinary delta aminolevulinic acid to evaluate lead absorption. Br J Ind Med 1969; 26:240.
2. Nikkanen, et al. Modifications of the δ -aminolevulinic acid dehydratase test and their significance for assessing different intensities of lead exposure. Work Environ Health 1972; 9:46.
3. Tola S, et al. Parameters indicative of

absorption and biological effect in new lead exposure: a prospective study. Br J Ind Med 1973; 30:134.

4. Hernberg S, et al. Erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase in new lead exposure: A longitudinal study. Arch Environ Health 1972; 25:109.
5. Danica PM, et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) stability in Ruman blood. Am Ind Hyg Assoc J 1973; 34:315.
6. Tomokun K, et al. Delta aminolevulinic acid dehydratase test for lead exposure. Arch Environ Health 1975; 30:588.
7. Chmielnicka J, et al. Arginase and kallikrein activities as biochemical indices of occupational exposure to lead. Br J Ind Med 1981; 38:175.
8. Fukumoto K, et al. Erythrocyte arginase activity as an indicator of lead exposure. Br J Ind Med 1983; 40:106.
9. McCord JM, et al. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). J Biol Chem 1969; 244:6049.
10. 袁勤生, 等. 邻苯三酚自氧化法测定超氧化物歧化酶的活性. 医药工业 1983; 1:16.
11. Yoshinori HO, et al. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. Int Arch Occup Environ Health 1985; 56:119.
12. Ichiba M, et al. 铅的特异性接触指标——红细胞噤啉 5'-核苷酸酶. 国外医学卫生学分册 1989; 2:118.
13. Bascolo P, et al. Effects of environmental lead levels on the urinary kallikrein excretion of exposed workers. Life Sci 1977; 20:1715.
14. Nechay BR, et al. Inhibitory characteristics of lead chloride in sodium and potassium dependent adenosinetriphosphatase derived from kidney, brain and heart of several species. J Toxicol Environ Health 1978; 4:147.
15. Hasan J, et al. Deficient red cell membrane $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ in lead poisoning. Arch Environ Health 1967; 14:319.
16. 王德青. 机体铅代谢及毒性检测. 国外医学卫生学分册 1985; 5:277.
17. Karai I, et al. An increase in $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ activity of erythrocyte membranes in workers employed in a lead refining factory. Br J Ind Med 1982; 39:290.
18. Ewers U, et al. Toxicol Lett 1980; 16:227.