

# 氯丁二烯所致接触工人不良健康效应的生物标记研究

大连医科大学毒理研究室 (116027) 张睿 仲来福 马秀兰 叶建新 刘晓芳

**提要** 本研究对 68 例氯丁二烯(CBD)接触工人和 49 例健康人进行了调查。结果显示,CBD 接触组血清中甘胆酸(CG)含量明显升高,而血清中丙氨酸转氨酶、硫酸锌浊度试验和麝香草酚浊度试验无明显改变;全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和血清铜蓝蛋白(CP)含量明显降低,这与动物实验结果基本一致,即 CBD 在体内生成的活性中间物可导致氧化性损害。血清 CG 含量、全血 GSH-Px 活性及血清 CP 可能是接触 CBD 所致不良健康效应的生物标记。

**关键词** 氯丁二烯 肝损害 生物标记

氯丁二烯(CBD)为聚氯乙烯的单体,可引起哺乳动物及人类的肝损害<sup>[1~3]</sup>。我们对 CBD 所致大鼠肝损害的实验研究表明,CBD 致大鼠肝损害与氧化应激有关,抗氧化的维生素 E 可预防 CBD 的肝毒性<sup>[4~6]</sup>。

本研究旨在探索 CBD 所致接触工人不良健康效应的生物标记,为接触 CBD 工人的健康监测提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

观察对象为 68 例接触 CBD 工人(CBD 接触组),其中男 56 人,女 12 人,年龄 23~56 岁,CBD 接触作业工龄 7~42 年(平均 14 年)。以 49 例不接触任何有毒化学物的健康工人为对照组,其中男 32 人,女 17 人,年龄 27~57 岁。对两组工人按常规进行详细体检。均排除乙型病毒性肝炎。

### 1.2 检查内容与方法

检测指标包括:(1)常规肝功能检查:丙氨酸转氨酶(ALT)、硫酸锌浊度试验

(ZnTT)、麝香草酚浊度试验(TTT);(2)血清甘胆酸(CG)含量测定:采用 CG 放免分析试剂盒(北京原子能研究所);(3)血清铜蓝蛋白(CP)含量测定,氧化对苯二胺法<sup>[7]</sup>;(4)全血 GSH-Px 活性测定:DTNB 直接法<sup>[8]</sup>;(5)血清丙二醛(MDA)含量测定:TBA 荧光法<sup>[9]</sup>。

空气中 CBD 浓度测定采用气相色谱法<sup>[10]</sup>。以 *t* 检验分析两组数据间差异的显著性水平。

## 2 结果

### 2.1 空气中 CBD 浓度

该厂每年定期对车间空气中 CBD 浓度进行测定。年平均浓度波动在 11~59mg/m<sup>3</sup> 之间(最高容许浓度为 2mg/m<sup>3</sup>)。

### 2.2 症状与体征

由表 1 可见,CBD 接触组神经衰弱症状、消化道症状、肝大、脱发及指甲变色的发生率均略高于对照组,但两组间差异无显著性( $P > 0.05$ )。

表 1 CBD 接触组与对照组间症状与体征比较

组别	例数	神衰症状		消化道症状		肝大		脱发		指甲变色	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
对照组	49	0	0	1	1.4	0	0	0	0	0	0
CBD 接触组	68	2	2.8	4	5.6	3	4.2	4	5.6	1	1.4

## 2.3 接触 CBD 工人血中抗氧化物和脂质过氧化物的变化

由表 2 可见,与对照组相比,CBD 接触组全血 GSH-Px 活性约下降 63% ( $P < 0.01$ ),血清中 CP 含量约下降 14% ( $P < 0.05$ ),血清中 MDA 含量两组间则无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

### 2. 4 接触 CBD 工人肝功能的 变化

表 2 CBD 接触组与对照组全血 GSH-Px, 血清 CP 含量及血清中 MDA 含量的比较

组 别	例 数	全血 GSH-Px 活性 (nmolGSH/min. mgHb)	血清 CP 含量 (mg/dl)	血清 MDA 含量 (nmol/ml)
对照组	49	93±28	20±7	5.3±1.6
CBD 接触组	68	34±20**	17±5*	5.6±1.8

与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

### 3 讨论

长期吸入 CBD 蒸气所致慢性中毒以肝损害和神经衰弱综合征为主,多数病例尚有脱发。本次调查结果表明,CBD 接触组工人未呈现明显肝损害、神经衰弱综合征及脱皮等慢性中毒征象;但是,作为体内抗氧化物质的全血 GSH-Px 活性和血清中 CP 含量明显下降,而反映肝功能的血清 CG 含量明显升高。

我们用大鼠进行的实验研究发现,CBD 经肝脏混合功能氧化酶系统催化而生成的活性中间物,可导致体内助氧化系统与抗氧化系统之间的平衡破坏,从而使抗氧化物质全血 GSH-Px 活性,红细胞超氧化物歧化酶活性、血清 CP 含量及肝细胞线粒体与微粒体维生素 E 含量下降,而肝匀浆与线粒体中脂质过氧化物 MDA 含量明显升高;病理组织学检查显示肝脏呈灶性坏死,伴有肝细胞变性,常用血清酶学指标均无明显变化,而血清 CG 含量明显升高,提示 CBD 中毒与氧化性损害有关,CG 可能是反映肝脏受损的敏感指标<sup>[4~6]</sup>。本次调查的结果与上述实验结果基本一致。GSH-Px 是体内重要的预防性抗氧化物之一,该酶可分解活性中间物过氧化氢和脂质过氧化物。CP 为一主要的急性期蛋白,它能清除活性中间物,也是体内重要的抗氧化物。CBD 接触组两物质含量均减少,提示体内抗氧化能力下降,两物质在肝脏与血清之间平衡失调。CG 含量

CBD 接触组血清 CG 含量 ( $282 \pm 229 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) 与对照组 ( $214 \pm 161 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) 相比,约升高 0.32 倍,两组间具有显著性差别 ( $P < 0.05$ )。CBD 接触组与对照组相比,血清 ALT、ZnTT 和 TTT 则无显著性差别 ( $P > 0.05$ ) (数据未列出)。

可反映胆汁酸代谢,CBD 接触组 CG 含量升高则表明肝细胞摄取能力下降。

在本次调查所用的反映肝功能的指标中,CG 比常用血清酶学指标更为敏感。

效应生物标记 (Biomarker of effect) 是接触化学物而引起的,机体内可测定的生化、生理、行为或其他改变,它可能与明确的或可能的健康损害或疾病有关<sup>[11]</sup>。本次调查发现的全血 GSH-Px 活性与血清中 CP 含量降低及血清中 CG 含量升高,可能为接触 CBD 所致不良健康效应的生物标记。目前对接触 CBD 工人进行健康检查项目主要包括肝功能 (ZnTT、TTT、ALT) 及血清蛋白电泳等,旨在早期诊断中毒,而我们在本次调查中发现的效应生物标记,可用于危险度评价及健康监测。

### 4 参考文献

- 1 Von Oettingen WF, et al. 2-chlorobutadiene (chloroprene): Its toxicity and pathology and the mechanism of its action. J Ind Hyg Toxicol 1936; 18 (4): 240
- 2 Clary JJ, et al. Toxicity of  $\beta$ -chloroprene: acute and subacute toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 46: 375
- 3 于建梅,等. 氯丁二烯对人体慢性危害的调查. 化工劳动保护工业卫生与职业病分册 1985; 3: 11
- 4 仲来福,等. 氯丁二烯致大鼠肝损害机理研究. 卫生毒理学杂志 1992; 6 (2): 126
- 5 刘晓芳,等. 氯丁二烯致大鼠肝损害的机理及维生素 E 的预防作用. 卫生毒理学杂志 1992; 6 (2): 128
- 6 张睿,等. 维生素 E 对氯丁二烯染毒所致大鼠肝损害的保护作

(下转第 74 页)

大阴影。在尘肺诊断工作中仔细辨别,认真填写阴影形态和大小,对于以后观察尘肺发生发展规律及抗尘肺药物疗效具有重要的意义。一般对于大阴影的判别比较容易,对小阴影则比较困难。小阴影中类圆形小阴影由于各病灶之间密度一致、边缘比较清楚而比不规则小阴影判断准确率高,而不规则小阴影由于各阴影间交叉重叠而很容易误判为类圆形小阴影。本资料中类圆形小阴影判定准确率为75.95%,不规则小阴影为31.58%,其中误判为类圆形小阴影的高达29.82%。

其他直接影响尘肺诊断结果的附加情况如小阴影聚集、斑片条、局限性胸膜斑的例数较少,由于比较典型,判断基本正确。

本资料提供的胸片质量优良,可以排除胸片质量问题。在实际工作中我们感到胸片质量的好坏直接影响尘肺的诊断,一张曝光条件不符或暗室技术欠缺的胸片都会影响小阴影的显示效果,从而导致误诊或漏诊。因此尘肺诊断首先应该抓好胸片的质量关。

使用高千伏摄影技术拍摄尘肺胸片是继《尘肺X线诊断标准》颁布以来的一项技术革新。我省使用该技术已有数年,并且已在全省范围内逐步推广。尘肺高电压胸片不仅减少了肋骨和周围软组织的影响,增加了肺野的可视面积,而且可以清楚地显示深部肺组织病变,对于提高尘肺诊断结果的准确性起了很大的

作用,因此在我省已明文规定今后凡非高电压尘肺胸片将不予诊断。

为了提高尘肺诊断工作的准确性和一致性,根据本资料分析结果和实际工作经验,我们同意以下观点。

(1) 尘肺诊断组必须由从事放射专业、肺科临床和劳动卫生专业且热心于尘肺诊断工作的人员参加<sup>(4)</sup>,这样在尘肺诊断时考虑比较全面,可以避免许多误差。

(2) 必须保证胸片质量,最好使用“良”以上胸片,尽量拍摄尘肺高电压胸片进行诊断。

(3) 在判定密集度时除参考《标准片》外,更要注意肺纹理的改变,在标准中将肺纹理的改变分成四个档次:清晰、尚可、部分消失和完全消失,对密集度的判定很有帮助。

(4) 对尘肺诊断人员进行定期培训考核,有助于提高总体诊断水平。

(本文承蒙浙江医科大学裘茗芳教授指导,特此致谢!)

#### 4 参考文献

- 1 中国预防医学科学院卫生研究所. GB5906-86《尘肺X线诊断标准及处理原则》. 1986; 2
- 2 中国预防医学科学院国家职业病诊断组. 《尘肺诊断标准学习》. 1986
- 3 管世民. 1986年《尘肺X线诊断标准》在实际应用中的体会. 铁道劳动安全卫生与环保. 1991; 1: 18
- 4 陈怀道. 尘肺X线诊断群体差异分析. 中华劳动卫生职业病杂志 1991; 9(2): 72

(收稿: 1995-06-07 修回: 1995-10-26)

(上接第80页)

- 用研究. 卫生毒理学杂志 1992; 6(12): 128
- 7 湖南医学院第二附属医院检验科. 临床生化检验. 第一版. 长沙: 湖南科学技术出版社. 1981: 278~279
- 8 夏荣明, 等. 血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶活力的测试方法. 卫生研究 1987; 16(4): 29
- 9 马旋, 等. 血脂与血清过氧化脂质产物间关系的调查研究. 大连医学院学报 1989; 11(1): 40

- 10 中国预防医学科学院卫生研究所. 车间空气监测检验方法. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 316~317
- 11 WHO. IPCS Environmental Health Criteria 155; Biomarkers and risk assessment: Concepts and principles. Geneva, World Health Organization 1993: 13.

(收稿: 1995-05-11 修回: 1995-06-30)

---

Clinical observations on combined treatment with Aluminum Citrate and Hydroxypiperazine Phosphate in pneumoconiosis Third hospital B. M. U. et al .....	(65)
A Match study on lung functions in male talc workers Liu Yang, et al .....	(69)
Analysis on individual difference in X-ray chest film diagnosis of pneumoconiosis He Xiaoping, et al .....	(72)
Epidemiological survey on malignant tumors in workers of factories synthesizing oil from coal Wang Jinghe, et al .....	(75)
Study on biomarkers of adverse health effects in 2-chloro-1,3-butadiene(CBD) workers Zhang Rui, et al .....	(79)

---

pational exposure, showing a clear exposure degree-response relationship. The SMR of leukemia in maintenance of oil refining factory and the SMR of brain tumor in the workers of fueloil workplace were significantly high. But because of the less cases, it is still needed further study in the future.

Key words: synthetic oil from coal, tumor, epidemiological survey

### Study on Biomarkers of Adverse Health Effects in to 2-Chloro-1, 3-Butadiene (CBD) Workers

Zhang Rui, et al

The biomarkers of adverse health effects of exposure to 2-chloro-1, 3-butadiene (CBD) were studied both in 68 CBD workers and in 49 health volunteers. The results showed that

the level of serum cholyglycine (CG) in exposure group was markedly higher than that in control group, with no differences in serum alanine aminotransferase (ALT) level, zinc sulfate turbidity test (ZnTT) and thymol turbidity test (TTT). Meanwhile the activity of erythrocytic glutathione peroxidase (GSH-Px) and content of serum ceruloplasmin (CP) in exposed group were markedly lower than that in control group. The results from present study are similar to that from previous animal experiments conducted in our laboratory. It suggests that CBD may induce oxidative damage, and serum CG, CP and erythrocytic GSH-Px may be the biomarkers of adverse health effects for exposure to CBD.

Key words: 2-chloro-1, 3-butadiene, biomarkers, adverse health effect