

职业人群的金属生物监测进展

张忠义, 肖 芸

(哈尔滨医科大学公共卫生学院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 人类接触金属的机会很多, 一些金属的有害作用颇受关注。开展生物监测是评价人体接触金属和受金属影响的重要途径。本文从生物监测技术的发展、指标的应用和影响因素诸方面综述金属生物监测的最新进展。

关键词: 金属; 职业人群; 生物监测; 影响因素

中图分类号: R34; R135. 1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2001)01-0039-04

Progress on metal biomonitoring in occupational population

ZHANG Zhong-yi, XIAO Yun

(School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Human body is involved in variety of environmental exposures to metals. Harmful effects due to certain metals have been deeply concerned. Metal biomonitoring is an important route to assessment of the exposure and effect. Present article reviews current knowledge in metal biomonitoring with emphasis on technique development, index application, and influence factors.

Key words: Metals; Occupational population; Biomonitoring; Influence factors

金属广泛分布在自然界中, 如岩石、土壤、原油中都含有金属, 金属也是某些动植物组织、血红蛋白、色素、酶等的化学成分。由于金属在工业生产和生活中应用很广, 从而可导致金属在自然界中的化学平衡发生改变; 大量的金属释放到空气中, 可使生物体内的金属含量大大增高。有的报道指出, 某些金属在生物体内的含量可高出自然界 3~4 个数量级^[1]。虽然某些金属是人体的必需元素, 但过多进入体内, 则可导致机体发生生理性、病理性变化, 直至导致疾病。监测机体组织中金属的量, 是目前开展生物监测的重要方面。

近 10 年间, 由于新的医学生物学技术的问世, 生物材料中金属的监测工作有了迅速发展。本文仅就金属生物监测的进展和影响监测结果的因素加以综述。

1 金属生物监测概况

接触金属及其化合物作业的类型很多, 作业者血和尿中金属及其代谢产物含量的一些监测指标, 经证实仍然具有很高的实用价值。随着医学新方法、新技术的进展, 特别是对金属致癌性的认识及许多关于致癌性的生物监测指标已被学者们采用。将近 10 年间国内外开展金属生物监测概况归纳在

表 1 国内外金属生物监测概况

作业类型	金属	生物监测指标
各种焊接作业	铬、镍、锰	红细胞镍, 血浆镍, 尿镍, 血铬, 尿铬, 尿锰, 血清锰, 鼻、鼻窦组织铬和镍含量, 尿液致突变性, 培养的外周血淋巴细胞分裂速率, 外周血淋巴细胞染色体畸变, 姊妹染色单体交换, 程序外 DNA 合成, 抗 6TG 的外周血淋巴细胞突变, 外周血淋巴细胞 DNA 链断裂, 外周血白细胞、淋巴细胞 DNA-蛋白交联
镍精炼	镍	尿镍, 发镍, 鼻腔刷片细胞影像学分析, 鼻活检材料癌前组织学变化, 鼻活检材料 p53 蛋白表达, 鼻、鼻窦组织铬和镍含量
镍电解	镍	尿镍, 血镍, 口腔粘膜细胞微核形成
铜冶炼	砷、铜	淋巴细胞 HPRT 突变体频率
含镍催化剂生产	镍	尿镍
镍生产	镍、钴	发镍, 发钴, α -2 巨球蛋白 (A2M); 转铁球蛋白 (TRF), α -1-抗胰蛋白酶 (AIAT), 血清蛋白, 血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、IgE, 血浆铜蓝蛋白, 溶菌酶, α -1-糖蛋白

收稿日期: 2000-07-10; 修回日期: 2000-08-25

作者简介: 张忠义 (1949-), 男, 天津人, 教授, 从事劳动卫生教学工作。

续表 1

作业类型	金属	生物监测指标
镍—镉电池制造	镍、镉	血镉, 尿镉, 低分子尿蛋白 B2U, 指甲镉, N-乙酰-D-葡萄糖胺酶 (NAG), β_2 -微球蛋白, α_1 -微球蛋白
铜冶炼	铜	全血超氧化物歧化酶 (SOD), 谷胱甘肽 (GSH), 血清丙二醛 (MDA)
汽车工业	镍	尿镍, DNA 共价镍加合物
蓄电池制造	铅	尿铅, 血铅, 发铅
电子工业	镍	尿镍, DNA 共价镍加合物
废弃物焚烧	铅、镉、汞、铬、钒、砷	血铅, 血镉, 血汞, 红细胞铬, 尿砷, 尿镍, 尿钒
陶瓷涂釉	钴	尿钴, 血钴, 肺功能损害, 甲状腺激素代谢改变 (T_3 、 T_4)
电镀	铬、镍	血清MDA, N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶
电阻制造	氧化镍	尿镍
玉石雕刻	铝、铍	尿铝, 尿铍

2 金属生物监测的某些进展

2.1 遗传毒理学检测

目前, 遗传毒理学技术在金属生物监测上的应用十分普遍。庄志雄^[2]用单细胞凝胶电泳技术检测接触镍和铬化合物的人外周血淋巴细胞, 发现有 DNA 断裂。Harrington-Brock 等^[3]检测智利铜冶炼工外周血淋巴细胞次黄嘌呤转磷酸核糖基酶突变体频率增高, 并证明其增高与接触砷有关。镉接触工人染色体损伤的发生率显著增高, 这种细胞遗传性改变较肾脏毒性发生的还早^[4]。Knudsen 等^[5]对不锈钢电焊工外周血淋巴细胞遗传毒性检测结果显示, 染色体畸变频率高于非焊工, 姊妹染色单体交换频率从事手工电弧焊和惰性气体焊的工人低于参比人群, 在非吸烟者中, N-乙氧基-N-乙酰氨基苄 (NA-AAF) 诱导的程序外 DNA 合成焊工组低于非焊工组。Myslak 和 Kosmider 的研究, 虽未看到不锈钢焊接烟尘对周围血淋巴细胞分裂速率有显著影响, 但对于吸烟的电焊工, 培养 70 小时后处于第三次有丝分裂期的淋巴细胞数比吸烟的对照组工人减少^[6]。曾晓非等^[7]为探讨焊接烟尘的致突变效应, 应用人外周血淋巴细胞抗 6-TG 试验检测的结果表明, 接触组突变体数显著高于对照组。金属导致的遗传学变化可能存在比较固定的突变谱。如 Harty 等人^[8]对肺癌组织 p53 基因突变的检测发现, 金属接触工人多发生编码链的 G:C→T:A 颠换, 而石油化工工人肺癌多发生 G:C→A:T 转换。

Toniolo 等^[9]用 DNA 蛋白交联检测技术检测了 21 名男性金属氩弧焊工外周血白细胞的变化, 并与年龄、种族相一致的 26 名非焊工进行对照。发现四分之一的焊工 DNA-蛋白交联水平高于对照组的上限。两组的交联值分别为 $1.85\% \pm 1.14\%$ 和 $1.17\% \pm 0.46\%$, 具有统计学意义。Popp 等^[10]用碱性滤膜洗提法检测 39 名电焊工和 18 名对照的淋巴细胞的 DNA-蛋白交联水平, 采用聚碳酸酯和聚偏氟乙烯氯化物两种滤膜, 电焊工组从这两种滤膜提取的 DNA 量都比对照组少, 提示存在 DNA-蛋白交联。

端粒酶活性是反映细胞增生的生物标志物, 在许多癌组

织, 端粒酶活性明显增高, 而正常细胞则为阴性。端粒是染色体两端的染色粒, 有了端粒, 正常染色体的端点之间就不会发生融合, 而端粒酶则调控端粒的合成。目前已知, 该酶失活是发生肿瘤的重要一步。在生物监测方面, 端粒酶活性已用于对尿和痰中脱落细胞、子宫涂片等材料的检测^[11]。在开展金属致癌性的人群生物监测中不失为一理想指标。

2.2 过氧化损伤检测

许多金属, 如镍、镉、铜、铁、钒等可诱发体内脂质过氧化反应。如镍使血清和骨髓细胞谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性、骨髓细胞 α -生育酚含量降低^[12]。接触六价铬的电镀工人, 血和尿中的脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 显著高于参比人群^[13]。从事锰铁合金生产的工人周围血红细胞中 MDA 含量明显增高^[14]。

2.3 生殖毒性检测

接触铅和镉可影响男性生殖功能, 导致精液质量改变, 出现精子数量减少, 活动度下降, 形态异常; 血清中睾酮和雌二醇含量降低, 但对精液中乳酸脱氢酶的同工酶 LDH-C (4) 活性及血清中促乳素、促黄体激素和促滤泡素无显著影响^[15]。另有报道, 血镉浓度越高, 精液量越少, 精子密度越低, 呈高度负相关^[16]。Roels 等人^[17]的研究发现, 尿汞与尿中前列腺素 E2 水平有很好的相关性, 尿汞含量达 $35\mu\text{g/g}$ 肌酐时即可引起前列腺素 E2 分泌减少。

2.4 金属硫蛋白检测

金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 是一类低分子量蛋白, 其 20 个半胱氨酸的硫分子能与金属络合。正常细胞内 MT 含量不高, 但在细胞接触金属时升高。因此, MT 在细胞或组织内的量可以反映机体与金属的接触程度, 是生物体与金属接触的一个生化指标。最能诱导 MT 产生的是金属镉, 其诱导量可成倍增加。汞、砷、银、锌、铜等金属也可诱导 MT 产生, 但其量较少^[18]。然而, 近来发现, 接触某些非金属化合物 (如 CCl_4 、甲萘酚等), 也能诱导组织产生 MT^[19]。

2.5 肾脏损伤检测

肾脏是金属镉的靶器官, 金属镉又是具有肾脏毒性的典型金属。欲了解镉在体内的负荷以及对机体的有害效应, 可以检测尿中的一些标志物。除传统的尿镉外, 尿中低分子蛋白以及氨基葡萄糖聚糖含量是较好反映镉对肾小球和肾小管损害的效应性指标^[20]。此外, 具有肾脏毒性的金属还有汞和铅等。当尿汞含量大于 50^μg/g 肌酐时即可引起肾小球和肾小管的结构和功能性改变, 尿汞含量在该值以下所导致的肾脏损害被认为是可逆性的, 并可作为预防肾脏损害的阈值。

2.6 免疫组织化学检测

目前主要用这种技术探讨细胞的增殖和癌基因蛋白的表达。由于免疫组织化学试剂盒迅速的商品化, 为这种技术的普及带来了十分便利的条件。反映细胞增生的指标有 PCNA、Ki67 等, 反映癌基因蛋白表达的指标有 p53、p16、p21 等。这些指标均适用于组织材料。Zhang 等^[21]采用免疫组织化学技术检测了挪威一家镍精炼厂从事镍熔炼和镍电解的工人鼻粘膜上皮细胞 p53 蛋白的表达, 结果近半数工人呈现阳性。但对某些指标的特异性和敏感性等问题还需进一步研究。此外, 对于人体的一些器官或组织(如皮肤、上消化道与上呼吸道粘膜), 由于长期暴露于外界环境, 或由于吸烟等生活因素的影响, 难免会出现假阳性。此时应严密控制各种混杂因素。同时采用胎儿的对应组织进行对照, 不失为一种理想的选择。

2.7 病理组织学检查

生物监测的组织材料应当具备无创性和容易采取等优点。在这当中, 采集皮肤、口腔、鼻腔少量的活体组织进行检查是完全可以办到的。Boysen 等^[22]对挪威一家镍精炼厂的镍工进行鼻腔活检, 从中鼻甲(镍工鼻癌高发部位)处采集少量组织, 进行组织学观察, 发现出现癌前病变(dysplasia)的例数明显增多。目前鼻活体组织检查已成为对该厂接镍工人进行健康监护的一项主要指标。

2.8 细胞影像测定

细胞影像测定(imaging cytometry)是定量研究细胞微细结构的一种新技术, 它是用影像(染色后)密度的高低判定细胞内待测物质的含量。该法需要显微摄像和计算机自动分析技术。Reith 等^[23]用这项技术测定了接镍工人鼻腔刷片细胞 DNA 的影像密度, 从而可早期发现鼻腔的癌前病变。作者还发现, DNA 影像密度与病理变化具有很好的相关性, 发生不典型增生的组织比正常组织的 DNA 影像密度明显增高。这种技术也适用于病理切片, 但在开展对比性研究时, 对切片的厚度标准要严加控制。

3 金属生物监测结果的变动因素

关于生物监测中血液和尿液的采样时机和分析方法等方面的问题, 国内外学者已经进行大量研究, 摸索出许多成功经验。美国的 ACGIH、德国、芬兰和前捷克斯洛伐克等国都颁布了一些生物监测指标的限值或试行限值, 在这些限值中同时对采样和分析方法提出了要求。这些是保证生物监测结果准确可靠的基本条件。除此之外, 在分析和应用这些监测结果时还要考虑以下因素。

3.1 地区

有充分的证据指出, 不同地区的人群因在生活、工作中接触金属上的差异, 体内金属的负荷程度可能存在极大差别。除了环境空气中金属污染外, 土壤、水源和饮食中金属含量是导致人体金属负荷的主要因素。这在应用生物接触限值及评价对人体健康的影响时, 是必须考虑的因素。

3.2 性别

生活在相同环境下的男性和女性, 生物材料中金属的含量可能是相同的。由于就业和所从事作业种类上的差别, 男性生物材料中金属含量往往高于女性^[24]。然而由于生理上的差别, 一些金属的含量也可能是女性高于男性。如男性和女性摄入同等量的可溶性钴化合物, 尿钴和血钴含量女性显著高于男性^[25]。

3.3 年龄

年龄对尿砷、尿镉、尿钴和尿铅含量有较大的影响^[24]。Knudsen^[5]的研究显示, 外周血淋巴细胞染色体畸变、姊妹染色单体交换、NA-AAF 与 DNA 的结合以及程序外 DNA 合成均随着年龄的增长而增高。年龄对这些金属含量的影响, 可能与年龄大往住工龄亦有关。

3.4 吸烟

吸烟对人体组织内金属含量的影响其说不一, 但多数报道证实, 吸烟确是导致体液或组织中金属含量增高的因素。如: 在同样的接触条件下, 不锈钢电焊工吸烟者体内铬的含量高于不吸烟者^[26]。在遗传毒性方面, 吸烟与金属接触具有协同作用^[27, 28]。

3.5 组织差异

某些组织对个别金属具有特殊的亲和力, 从而可导致这些组织中某些金属的含量增高, 如 Reichrtova 等^[29]采用组织化学技术分析了胎盘中不同组织结构中铅和镍的含量发现, 在检测的 3 种组织结构中, 合体滋养层(placental syncytiotrophoblast)是这两种金属蓄积最多的部位。有的金属的蓄积虽然没表现出明显的组织趋向性, 但对组织的功能却有影响。Christensen 和 Poulsen^[25]对陶瓷油彩工的调查发现, 低浓度钴接触, 就可以影响甲状腺激素代谢, 引起 T₃ 和 T₄ 的比值增高。

目前, 大多数金属生物监测指标还属非常规性指标, 对影响这些指标发生变动的因素尚缺乏充分认识。因此, 在分析生物监测结果或应用外来的生物接触限值时, 需对各种影响因素综合考虑。

参考文献:

- [1] Villanueva SF and Botello AV. Metal pollution in coastal areas of Mexico [J]. Rev Environ Contam Toxicol, 1998, 157: 53-94.
- [2] 庄志雄. 单细胞凝胶电泳检测铬和镍引起的 DNA 损害 [J]. 卫生毒理学杂志, 1996, 10 (3): 180.
- [3] Hamington-Brock K, Cabrera M, Collart DD, et al. Effects of arsenic exposure on the frequency of HPR1-mutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile: a pilot study [J]. Mutat Res, 1999, 431 (2): 247-257.
- [4] Fu JY, Huang XS, Zhu XQ. Study on peripheral blood lymphocytes chr-

- mosome abnormality of people exposed to cadmium in environment [J]. *Biomed Environ Sci*, 1999, 12 (1): 15-19.
- [5] Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, et al. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders [J]. *Mutat Res*, 1992, 16; 279 (2): 129-131.
- [6] Myslak M, Kosmider K. Kinetics of cell division in peripheral blood lymphocytes of stainless steel welders [J]. *Med Pr*, 1997, 48 (3): 261-264.
- [7] 曾晓非, 顾祖维, 蒋学之, 等. 焊接工人抗 6-TG 的外周血淋巴细胞突变率的检测 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1996, 14 (4): 197-199.
- [8] Harty LG, Guinee DG Jr, Travis WD, et al. p53 mutations and occupational exposures in a surgical series of lung cancers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5 (12): 997-1003.
- [9] Toniolo P, Zhitkovich A, Costa M. Development and utilization of a new simple assay for DNA-protein crosslinks as a biomarker of exposure to welding fumes [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993, 65 (1 Suppl): S87-S89.
- [10] Popp W, Vahrenholz C, Schmieding W, et al. Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange in the lymphocytes of electric welders exposed to chromium and nickel-containing fumes [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1991, 63 (2): 115-120.
- [11] Belair CD, Yeager TR, Lopez PM, et al. Telomerase activity: A biomarker of cell proliferation, not malignant transformation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 13677-13682.
- [12] Chen CY, Shen JY, Lin TH. Oxidative effects of nickel on bone marrow and blood of rats [J]. *J Toxicol Environ Health*, 1999, 58 (8): 475-483.
- [13] Huang YL, Chen CY, Shen JY, et al. Lipid peroxidation in workers exposed to hexavalent chromium [J]. *Toxicol Environ Health*, 1999, 56 (4): 235-247.
- [14] Misiewicz A, Radwan K, Misiewicz A, et al. Malonyl dialdehyde concentration in red blood cells of workers engaged in the production of iron-manganese alloys [J]. *Med Pr*, 1999, 50 (4): 277-281.
- [15] Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (1): 45-53.
- [16] 杨建明, 蒋学之, 金泰虞. 镉的男(雄)性生殖毒性研究进展 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1999, 17 (6): 375-377.
- [17] Roels HA, Hoet P, Lison D. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity [J]. *Ren Fail*, 1999, 21 (3-4): 251-262.
- [18] 杨斯敏. 金属硫蛋白能否成为生物与金属接触的生化指标 [J]. *中国毒理学通讯*, 1999, 3 (1): 4-5.
- [19] 庄志雄. 分子毒理学研究的现状与展望 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2000, 18 (1): 12-15.
- [20] Fels IM. Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium [J]. *Ren Fail*, 1999, 21 (3-4): 275-281.
- [21] Zhang Z, Suo Z, Sudbo J, et al. Diagnostic implications of p53 protein reactivity in nasal mucosa of nickel workers [J]. *Analyt Quant Cytol Histol*, 1997, 19: 345-350.
- [22] Boysen M, Solberg LA, Andersen I, et al. Nasal histology and nickel concentration in plasma and urine after improvements in the work environment at a nickel refinery in Norway [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1982, 8 (4): 283-289.
- [23] Reith AK, Reichborn-Kjennerud S, Aubele M, et al. Biological monitoring of chemical exposure in nickel workers by imaging cytometry (ICM) of nasal smears [J]. *Anal Cell Pathol*, 1994, 6 (1): 9-21.
- [24] Christensen JM. Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results [J]. *Sci Total Environ*, 1995, 166: 89-135.
- [25] Christensen JM, Poulsen OM. A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes [J]. *Sci Total Environ*, 1994, 150 (1-3): 95-104.
- [26] Stridsklev IC, Hemmingsen B, Karlson JT, et al. Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the manual metal arc method [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993, 65 (4): 209-219.
- [27] Wu F, Tsai F, Kuo H, et al. Cytogenetic study of workers exposed to chromium compounds [J]. *Mutat Res*, 2000, 464 (2): 289-296.
- [28] Myslak M, Kosmider K. Frequency of sister chromatid exchanges (SCE) in peripheral blood lymphocytes from stainless steel welders [J]. *Med Pr*, 1997, 48 (4): 399-406.
- [29] Reichtova E, Dorociak F, Palkovicova L. Sites of lead and nickel accumulation in the placental tissue [J]. *Hum Exp Toxicol*, 1998, 17 (3): 176-181.

《中国工业医学杂志》已成为众多信息源收录的主要刊物

《中国工业医学杂志》创刊十几年来,在各级领导、专家及编委会和编辑部的共同努力下,刊物质量不断提高,影响面日益扩大,现已成为国内外众多信息源收录的主要刊物之一。目前,《中国工业医学杂志》被《中国学术期刊(光盘版)》、《中国期刊网》全文收录,被国家科技部列为“中国科技论文统计源期刊”,2000年被确定为预防医学、卫生学类中文核心期刊,同时还被认定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊和《中国科学引文数据库》来源期刊等。此外,《中国工业医学杂志》文章还被美国《科学文献索引》(SCI)及《化学文摘》(CA)收录。

(本刊编辑部)