

镉作业工人尿低分子质量蛋白的研究

王文玲¹, 黄金祥¹, 张贵成², 郝大情², 张毅³, 刘仁章³, 任振斌³

(1. 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所, 北京 100050; 2. 新乡市职业病防治研究所, 河南 新乡 453003; 3. 株洲冶炼厂职工医院, 湖南 株洲 412004)

摘要: 目的 探索职业性慢性镉中毒性肾病的诊断指标。方法 以职业接触镉工人 139 例(现职工人 109 名, 已脱离镉作业工人 30 名)和无毒物接触史的健康成人 100 例为研究对象, 分别测定血镉和尿镉以及尿 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白、 α_1 -微球蛋白和白蛋白含量, 并统计分析测定结果。结果 现职工人尿 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白和 α_1 -微球蛋白异常增高者分别为 18、16 和 13 例, 脱离镉工人分别为 7、6 和 7 例; 3 项指标的异常增高检出率经配对卡方检验, 两两之间差异均无显著性($P>0.05$), 尿视黄醇结合蛋白和 α_1 -微球蛋白在检测镉中毒性肾损害上与尿 β_2 -微球蛋白几乎具有相同的灵敏性。结论 尿 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白和 α_1 -微球蛋白均可作职业性镉中毒所引起肾功能障碍的诊断指标。

关键词: 职业接触; 镉; β_2 -微球蛋白; 视黄醇结合蛋白; α_1 -微球蛋白

中图分类号: O614.242 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2001)04-0193-04

Study on urinary low molecular weight proteins in workers occupationally exposed to cadmium

WANG Wen-ling¹, HUANG Jin-xiang¹, ZHANG Gui-cheng², HAO Da-qing², ZHANG Yi³, LIU Ren-zhang³, REN Zhen-bin³

(1. Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing 100050, China; 2. Xinxiang Municipal Institute of Occupational Medicine, Xinxiang 453003, China; 3. Staff and Workers Hospital of Zhuzhou Smeltery, Zhuzhou 412004, China)

Abstract Objective To explore the diagnostic indicators for detecting cadmium-induced chronic nephropathy in occupational population. **Methods** One hundred and thirty-nine workers occupationally exposed to cadmium (109 workers currently still exposed to cadmium and 30 workers removed from exposure) and 100 nonexposed healthy adults were selected as study subjects. Levels of cadmium in blood and urine as well as concentrations of urinary β_2 -microglobulin (β_2 -M), retinol-binding protein (RBP), α_1 -microglobulin (α_1 -M) and albumin (A1b) were all determined. The data of determinations were analyzed statistically. **Results** The number of currently exposed workers with increased urinary excretion of β_2 -M, RBP and α_1 -M was 18, 16 and 13 respectively; the corresponding number among the workers removed from exposure was 7, 6 and 7 respectively. There was no significant difference between the prevalence of increased urinary excretion of β_2 -M, RBP and α_1 -M after tested by paired chi square, and urinary RBP and α_1 -M for detecting renal tubular dysfunction caused by cadmium was almost the same sensitivity as urinary β_2 -M. **Conclusion** Urinary β_2 -M, RBP and α_1 -M all can be used as diagnostic indicators for chronic cadmium poisoning.

Key words: Occupational exposure; Cadmium; β_2 -microglobulin; Retinol-binding protein; α_1 -microglobulin

近年来国外在慢性镉中毒性肾病的调研中, 除测定尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)外, 已优先推荐测定尿中视黄醇结合蛋白(RBP), 并对尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -M)等进行了研究^[1~4]。国内受实验条件的限制, 绝大多数调研和临床观察中主要测定尿 β_2 -M, 尿 RBP 测定用于职业接触镉危害的报道较少, 尿 α_1 -M 至今尚无应用。为探索职业性慢性镉中毒性肾损害的诊断指

标, 本文对职业接触镉工人进行了尿 β_2 -M、RBP、 α_1 -M 和白蛋白(A1b)测定的研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 对照组 共 100 人, 其中男 68 人, 女 32 人, 平均年龄 37.2 (19~64) 岁。为无镉、铬、铅等重金属接触史, 无肾脏疾病、高血压和糖尿病的医务及科技人员。

1.1.2 镉接触组 共检查镉作业工人 159 人, 剔除高血压和糖尿病患者以及尿标本过稀(肌酐 <0.3 g/

收稿日期: 2001-02-22; 修回日期: 2001-03-21

作者简介: 王文玲(1973-), 女, 山西临汾人, 硕士, 从事职业中毒的研究。

L) 和过浓 (肌酐 $> 3.0 \text{ g/L}$) 受检者 20 人后, 统计的 139 人按检查时接触镉情况, 分为现职和脱镉两组: 现职组 109 人, 其中男 92 人, 女 17 人, 平均年龄 33.8 (18~53) 岁, 平均接镉工龄 10.6 (0.1~31.5) 年, 系镍-镉电池和镉冶炼生产的工人和技术人员; 脱镉组 30 人, 曾参加镉冶炼生产, 其中男 22 人, 女 8 人, 平均年龄 49.5 (30~65) 岁, 平均接镉工龄为 17.7 (3~36) 年, 平均脱镉时间为 7.0 (0.5~20.5) 年。

1.2 检查项目

详细询问职业史、既往病史, 体检。实验室检查包括: 镉接触标志物血镉 (CdB) 和尿镉 (CdU) 以及肾损害效应标志物尿 $\beta_2\text{-M}$ 、RBP、 $\alpha_1\text{-M}$ 和 A1b。尿定量分析项目均以肌酐 (Cr) 测定值进行校正。

1.3 标本收集

血标本采自空腹静脉血。尿标本为上午随意尿样。收集尿样后分装成 5 管, 分别用于尿 $\beta_2\text{-M}$ 、RBP、 $\alpha_1\text{-M}$ 和 A1b 及尿镉测定, 其中供 $\beta_2\text{-M}$ 测定的尿液如 $\text{pH} < 6.0$, 则用 1.0 mol/L 的 NaOH 溶液将 pH 调至 $6.0 \sim 8.0$ 。收集的血、尿标本均冷冻保存 (-20°C) 直至分析。

1.4 分析方法

1.4.1 血镉和尿镉 均用石墨炉原子吸收分光光度法测定。血镉和尿镉质控标准物质分别由中国预防医学科学院环境卫生监测所和北京医科大学提供。

1.4.2 尿 $\beta_2\text{-M}$ 、RBP、 $\alpha_1\text{-M}$ 和 A1b 均用酶联免疫吸附分析法 (ELISA) 测定, 试剂盒为上海德波生物技术有限公司产品, 具体操作按照试剂盒说明进行。

1.4.3 尿肌酐 苦味酸分光光度法 [尿中肌酐分光光度测定方法 (中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 97—1996)] 测定。

1.5 统计分析

全部调查和测定数据均输入计算机, 以 Excel 建立数据库, 以 SAS 软件包进行分析。除年龄、工龄、脱离时间外, 各生物标志物测定值均进行对数转换, 然后进行计算。

2 结果

2.1 对照组和镉接触组各项生物标志物的测定结果

2.1.1 对照组 各项生物标志物的测定结果汇总于表 1。除尿 $\alpha_1\text{-M}$ 测定值男女之间存在性别差异分别计算正常参考值上限 (95%容许上限) 外, 其余均不分别计算。

表 1 对照组各项生物标志物的测定结果

生物标志物	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>s</i>	范围	参考值上限	异常增高人数
CdB (nmol/L)	100	12.5	1.70	2.7~27.6	32.0	0
CdU ($\mu\text{mol/mol Cr}$)	100	0.5	2.17	0.1~2.4	2.2	1
$\beta_2\text{-MU}$ ($\mu\text{mol/mol Cr}$)	100	0.72	2.07	0.06~5.06	2.87	3
RBP ($\mu\text{mol/mol Cr}$)	100	0.43	1.69	$< 0.06 \sim 1.40$	1.16	1
$\alpha_1\text{-MU}$ ($\mu\text{mol/mol Cr}$)	68 (男)	16.6	1.94	2.3~95.7	58.4	1
	32 (女)	9.0	2.25	1.1~38.8	49.0	0
A1b ($\mu\text{mol/mol Cr}$)	65	7.5	1.91	1.5~59.2	33.2	2

注: *G* 为几何均数, *s* 为几何标准差, 以下各表同。

2.1.2 镉接触组 不论是现职组 (表 2) 还是脱镉组 (表 3), 血镉和尿镉几何均数均显著高于对照组; 现职组尿 $\beta_2\text{-M}$ 和 RBP 几何均数显著高于对照组, 脱镉组尿 $\beta_2\text{-M}$ 、RBP 和 $\alpha_1\text{-M}$ 几何均数显著高于对照组 ($P < 0.01$); 镉接触组与对照组之间尿 A1b 含量无显

著差异 ($P > 0.05$)。现职组有 7 名工人尿 $\beta_2\text{-M} > 9.58 \mu\text{mol/mol Cr}$ ($1.000 \mu\text{g/gCr}$) 和 (或) RBP $> 5.28 \mu\text{mol/mol Cr}$ ($1.000 \mu\text{g/gCr}$)。脱镉组有 3 名工人尿 $\beta_2\text{-M} > 9.58 \mu\text{mol/mol Cr}$ 。

表 2 现职组各项生物标志物测定结果

生物标志物	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>s</i>	范围	异常增高人数
CdB (nmol/L)	109	99.7	2.02	15.8~588.3	31 [*] , 63 ^{**}
CdU (μmol/mol Cr)	108	3.8	3.39	0.3~178.2	17 [△] , 16 ^{△△}
β ₂ -MU (μmol/mol Cr)	109	1.13	3.14	0.05~27.48	18 [#] (16.5%)
RBP (μmol/mol Cr)	109	0.58	2.24	0.05~12.18	16 [#] (14.8%)
α ₁ -MU (μmol/mol Cr)	92 (男)	19.2	2.64	2.3~195.9	11 [#] (11.9%)
	17 (女)	5.6	4.08	0.38~71.2	2 [#]
A1bU (μmol/mol Cr)	108	5.8	2.52	0.66~46.0	4 [#] (3.7%)

* CdB 44.5~89.0nmol/L 的人数, ** CdB>89.0nmol/L 的人数。
△CdU5~10μmol/mol Cr 的人数, △△CdU>10μmol/mol Cr 的人数。
#超过正常参考值上限的人数。

表 3 脱镉组各项生物标志物的测定结果

生物标志物	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>s</i>	范围	异常增高人数
CdB (nmol/L)	29	93.3	1.72	34.7~259.9	10 [*] , 17 ^{**}
CdU (μmol/mol Cr)	29	4.6	1.69	1.0~12.4	14 [△] , 1 ^{△△}
β ₂ -MU (μmol/mol Cr)	30	1.57	3.02	0.27~25.0	7 [#] (23.3%)
RBP (μmol/mol Cr)	30	0.73	1.69	0.37~2.18	6 [#] (20.0%)
α ₁ -MU (μmol/mol Cr)	22 (男)	42.2	1.83	14.7~104.0	7 [#] (23.3%)
	8 (女)	20.3	1.60	10.9~41.8	0
A1bU (μmol/mol Cr)	30	7.8	1.76	2.2~28.6	0

注: 同表 2.

2.2 镉作业工人接触标志物与效应标志物之间的关系

2.2.1 镉作业工人各项生物标志物之间的相关关系
镉作业工人血镉与尿镉测定值之间显著相关 ($r=0.548, P<0.0001$); 尿β₂-M、RBP、α₁-M 和 A1b 排出量均与血镉 ($r=0.243\sim0.417, P\leq0.0001\sim0.0112$) 及尿镉 ($r=0.288\sim0.516, P\leq0.0001\sim0.0025$) 显著相关; 尿β₂-M、RBP、α₁-M 和 A1b 排出量两两之间均显著相关 ($r=0.403\sim0.718, P\leq0.0001$)。

2.2.2 现职组 将现职工人效应标志物测定值超过正常参考值上限者列入异常组, 其余为正常组, 比较两组之间血镉和尿镉的差异。尿β₂-M、RBP、α₂-M 和 A1b 异常组血镉 (188.7、179.8、189.6 和 243.9nmol/L) 和尿镉 (12.9、15.3、18.5 和 38.4μmol/mol Cr) 几何均数均显著高于正常组血镉 (88.1、89.9、90.8 和 95.2nmol/L) 和尿镉 (3.0、3.0、3.1 和 3.5μmol/mol Cr) 均数, *P* 值均小于 0.01。

将现职工人按不同血镉水平分为 3 组, 比较各组

效应标志物的测定结果。从群体分析, 血镉>89.0 nmol/L 组尿 RBP 和 α₁-M 均数显著高于血镉<44.5nmol/L 和 44.5~89.0nmol/L 两组 ($P<0.01$), 尿 A1b 均数显著高于 44.5~89.0nmol/L 组 ($P=0.021$), 尿β₂-M 在 3 组之间无明显差异; 从超过正常上限例数看, 仅尿β₂-M 异常增高检出率血镉>89.0nmol/L 组显著高于其他两组 ($P<0.05$), 而其他 3 项标志物异常增高检出率在 3 组之间无明显差异 ($P=0.083\sim0.214$)。按尿镉<2μmol/mol Cr、2~5μmol/mol Cr、>5μmol/mol Cr 分为 3 组看, 尿镉>5μmol/mol Cr 组尿β₂-M、RBP 和 α₁-M 无论均数 ($P=0.042\sim0.0001$) 还是异常增高检出率 ($P=0.01\sim0.005$) 均显著高于其他两组, 尿 A1b 仅均数显著高于其他两组 ($P<0.01$), 异常增高检出率无明显差异 ($P>0.05$)。由此看来, 尿β₂-M、RBP 和 α₁-M 与尿镉的剂量-反应 (效应) 关系要优于与血镉的关系。

2.2.3 脱镉组 脱镉组工人尿 A1b 均在正常范围, 按不同的血镉和尿镉水平分组后, 经方差分析和卡方检验仅见到尿 α₁-M 均值随血镉浓度升高而增高, 而

其他效应标志物测定均数和异常增高检出率在3组之间均无显著差异。脱镉组工人未见到与现职组工人相一致的剂量-反应(效应)关系。

2.3 镉接触组尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M异常增高检出率的比较 现职和脱镉工人尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M异常增高检出率(见表2和表3)经配对卡方检验,两两之间差异均无显著意义, P 值均大于0.05。

3 讨论

3.1 镉作业工人肾损害效应标志物与接触标志物之间的关系

近年来国内外对镉作业工人的肾损害已进行了不少调查研究^[4~10]。虽然各调研选用的生物标志物不尽相同,但结论基本是一致的。我们对139名镉作业工人的检测结果显示,现职组血镉 $>44.5\text{nmol/L}$ 工人占86.2%,尿镉 $>5\mu\text{mol/mol Cr}$ 占31.7%,尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M异常增高的工人分别占16.5%、14.7%和11.9%,尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M异常者血镉和尿镉排出量显著高于正常者。以上表明尿低分子质量蛋白(β_2 -M、RBP和 α_1 -M)排出增加与过量接触镉有关。按不同尿镉水平分组后,尿镉 $>5\mu\text{mol/mol Cr}$ 组尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M排出量及异常增高检出率均显著高于尿镉 $<2\mu\text{mol/mol Cr}$ 组和 $2\sim5\mu\text{mol/mol Cr}$ 组,这与Nortier等^[5]及Verschoor等^[6]的观察结果相同。而血镉按不同水平分组后,未见上述一致性关系。与现职组相比,脱镉组工人血镉均值略为降低,尿镉均值相差不大,尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M异常增高检出率仍高达23.3%、20%和23.3%,说明脱镉工人肾小管功能损害依然存在。

本次调查现职组有4人尿A1b超过正常参考值上限,但与对照组相比,异常增高检出率并无显著性($P>0.05$)。4例A1b增高者中,3例尿 β_2 -M和RBP同时增高。究竟这3例患者同时存在镉引起的轻度肾小管和肾小球功能障碍、1例单独存在肾小球功能障碍,还是其他原因,尚待继续观察。从脱镉工人尿A1b全部正常而尿低分子质量蛋白异常增高检出率仍达20%左右看,长期接触镉工人的肾损害以肾小管重吸收功能障碍为主,单独肾小球功能障碍即使也可发生,为数亦很少。

3.2 尿 β_2 -M、RBP和 α_1 -M是诊断镉中毒性肾小管功能障碍的指标

本研究结果再次证明过量接触镉可引起尿 β_2 -M排出增加,尿 β_2 -M测定是诊断慢性镉中毒性肾小管

损害的敏感指标。由于 β_2 -M在 $\text{pH}<5.6$ 时会发生降解,产生假阴性,因此,受尿 pH 影响小的RBP(相对分子质量21 400)得到国外一些学者的推崇^[1,2]。本次研究中,镉作业工人尿RBP与尿 β_2 -M测定值之间存在显著的正相关关系($r=0.718$, $P<0.001$),而两者异常增高检出率差异并无显著性,证实尿RBP与尿 β_2 -M在检测镉中毒性肾小管功能障碍上几乎具有相同的灵敏性。

国外学者^[3,4]在环境和职业接触镉引起肾功能损害的调研中,尚发现尿 α_1 -M排出量显著增加。 α_1 -M系相对分子质量约为30 000的糖蛋白,可以抗酸性蛋白酶的分解,其在尿中浓度较 β_2 -M和RBP要高^[2]。本研究中,镉作业工人尿 α_1 -M与尿 β_2 -M和RBP测定值之间均存在显著的正相关关系($r=0.656$ 和 0.641 , P 均 <0.001),且无论现职工人还是脱镉工人尿 α_1 -M与尿 β_2 -M和RBP异常增高检出率之间差异并无显著意义,表明尿 α_1 -M亦可作为诊断职业性慢性镉中毒性肾功能障碍的指标。

本调研提示,尿RBP和 α_1 -M与 β_2 -M一样均可用作检测肾小管重吸收功能障碍的指标,但前两者在酸性尿中较稳定,集尿相对方便,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Bernard A, Lauwerys RR. Proteinuria: Changes and mechanisms in toxic nephropathies [J]. *Toxicology*, 1991, 21 (5): 373-405.
- [2] WHO. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace [Z]. Geneva: WHO, 1996. Vol 1. 82-86.
- [3] Kido T, Honda R, Yamada Y, et al. Alpha-microglobulin determination in urine of renal tubular dysfunction caused by exposure to cadmium [J]. *Toxicol Lett*, 1985, 24: 195-201.
- [4] Jung K, Pergande M, Graubau HJ, et al. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium [J]. *Clin Chem*, 1993, 39 (5): 757-765.
- [5] Nortier J, Bernard A, Roels H, et al. Urinary neutral endopeptidase in workers exposed to cadmium: interaction with cigarette smoking [J]. *Occup Environ Med*, 1997, 54 (6): 432-436.
- [6] Verschoor M, Herber R, Hemmen JV, et al. Renal function of workers with low-level cadmium exposure [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1987, 13: 232-238.
- [7] 阿拉塔, 韩玉花, 陈寿芳. 慢性镉中毒早期肾损害指标的探讨 [J]. *中国工业医学杂志*, 1992, 5 (1): 8-9.
- [8] 黄波, 吴训伟, 金泰康. 职业性镉接触与肾小管功能障碍的剂量效应关系 [J]. *劳动医学*, 2000, 17 (2): 78-80.
- [9] WHO. IPCS Environ Health Criteria 134. Cadmium [Z]. Geneva: WHO, 1992.
- [10] 王文玲, 黄金祥. 视黄醇结合蛋白测定在中毒性肾病中的应用 [J]. *国外医学卫生学分册*, 2000, 27 (6): 341-345.