

铅作业工人肾损害早期指标研究

赵立强, 游全程, 顾华强, 王仁仪
(四川大学华西第四医院, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 探讨铅作业工人肾脏损害的早期指标及其临床意义。方法 80名铅作业工人分为铅接触正常组、铅吸收组、慢性轻度铅中毒组, 并以无铅接触史的43名健康成人作为对照组。分别测定血铅(PbB)、尿铅(PbU)、血红蛋白游离原卟啉(FEP)、尿 δ -氨基酮戊酸(δ -ALA)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)。结果 铅作业工人PbB、PbU、FEP、 δ -ALA、NAG、RBP均显著高于对照组; β_2 -MG虽亦高于对照组, 但差别无显著性。结论 长期职业性铅接触可造成肾功能损害, 尿NAG、RBP可作为铅中毒肾损害早期敏感的监测指标。

关键词: 铅; 肾损害; 早期指标

中图分类号: R135.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)02-0082-03

Study on the early indices of renal damage in lead exposed workers

ZHAO Li-qiang, YOU Quan-cheng, GU Hua-qiang, WANG Ren-yi

(The Fourth Hospital, West China Medical Center of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To study the early indices of renal damage in lead workers and its clinical significance. **Method** 80 lead workers were divided into the exposure group, the lead-absorption group and the chronic mild poisoning group, another 43 persons without lead exposure were the controls. The results of PbB, PbU, FEP levels and the urinary contents of δ -ALA, NAG and RBP were all analyzed. **Result** The levels the PbB, PbU, FEP, δ -ALA, β_2 -MG, NAG and RBP in lead workers were significantly higher than that of the control, but β_2 -MG levels had no significant difference. **Conclusion** Long-term exposure to lead could cause renal functional damage, and the levels of NAG, RBP might be sensitive indicators for early renal functional damage.

Key words: Lead; Renal damage; Early signs

铅是常见的工业毒物和重要的环境污染物, 也是一种肾毒物质^[1-3], 主要损害近曲肾小管, 临床表现隐匿, 早期不易发现。铅引起肾小管功能障碍主要表现为低分子蛋白的排泄增加^[6,7], 有研究证明, N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)是职业性接触重金属后肾损害的敏感指标。本文通过对80名铅作业工人的尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、NAG和视黄醇结合蛋白(RBP)测定, 对铅引起作业工人早期肾损害的指标进行了探讨。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选自某冶炼厂80名从事铅冶炼、浇铸、电解工作的接铅工人, 无肾病史。其中男69人, 女11人, 年龄16~38岁, 平均24岁。接触铅烟质量浓度为0.013~0.558 mg/m³, 平均0.232 mg/m³。

对照组来自同地区某厂不接触铅的行政、财务、后勤人员43人, 其中男36人, 女7人, 年龄19~

32, 平均26岁, 排除肾病史及近期用含铅药物史, 与接铅工人比较性别和年龄差异无显著性。

1.2 方法

采用原子吸收光谱石墨炉法测定所有受检人员的血铅(PbB), 用双硫脲法测定晨尿铅(PbU), 用荧光光度法(GB11504-89附录C)测定血中游离原卟啉(FEP-B), 乙酰乙酯萃取比色法(GB11504-89附录E)测定尿中 δ -氨基乙酰丙酸。收集所有受检人员一次尿, 测定 β_2 -MG(放射免疫法, 天津九鼎公司试剂盒, 国产FJ2008r测定仪)、NAG(终点法, 上海二医大科技中心实验室试剂, ISP半自动生化仪)和RBP(ELISA法, 上海二医大科技中心实验室试剂, 美国产ECL300酶标仪)。

2 结果

2.1 铅作业工人和对照组人员的血铅、尿铅、尿 δ -ALA和血FEP、尿 β_2 -MG、NAG、RBP测定结果

由表1可见, 铅作业工人的尿 δ -ALA较对照组显著增高($P<0.05$), PbB、PbU、FEP、NAG、RBP也非常显著高于对照组($P<0.01$), β_2 -MG与对照组差异无显著性。

收稿日期: 2002-11-05; 修回日期: 2002-12-16

作者简介: 赵立强(1971-), 男, 江苏扬州人, 主治医师。

表 1 铅作业工人与对照组人员的 PbB、PbU、 δ ALA、FEP 和尿 β_2 -MG、NAG、RBP 水平比较

组别	人数	PbB (μ mol/L)	PbU (μ mol/mmol Cr)	δ ALA-U (μ mol/mmol Cr)	FEP-B (μ mol/L)	β_2 -MG (μ g/mmol Cr)	NAG (U/mmol Cr)	RBP (μ g/mmol Cr)
铅作业组	80	3.32 $\pm$ 1.19**	0.042 0 $\pm$ 0.017 3**	7.41 $\pm$ 3.58*	4.51 $\pm$ 2.80**	10.68 $\pm$ 8.89	1.73 $\pm$ 0.90**	25.07 $\pm$ 16.70**
对照组	43	0.35 $\pm$ 0.21	0.004 9 $\pm$ 0.003 7	3.05 $\pm$ 0.92	0.45 $\pm$ 0.14	8.67 $\pm$ 4.97	1.19 $\pm$ 0.76	14.74 $\pm$ 13.39

与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下表同。

2.2 诊断

根据铅作业工人的 PbB、PbU、AIA 和 FEP, 按 GB11504—89《职业性铅中毒诊断标准及处理原则》对 80 名工人进行诊断, 结果正常 16 人, 铅吸收 41

表 2 3组接铅工人与对照组人员的 PbB、PbU、 δ ALA、FEP 和尿 β_2 -MG、NAG、RBP 水平比较

组别	人数	PbB (μ mol/L)	PbU (μ mol/mmol Cr)	δ ALA-U (μ mol/mmol Cr)	FEP-B (μ mol/L)	β_2 -MG (μ g/mmol Cr)	NAG (U/mmol Cr)	RBP (μ g/mmol Cr)
接铅正常组	16	1.81 $\pm$ 0.40**	0.033 3 $\pm$ 0.011 1*	4.52 $\pm$ 2.53*	3.72 $\pm$ 2.39	14.20 $\pm$ 13.87	1.75 $\pm$ 1.02*	26.93 $\pm$ 22.88*
铅吸收组	41	3.56 $\pm$ 1.09**	0.043 9 $\pm$ 0.019 5**	7.07 $\pm$ 3.58*	4.14 $\pm$ 2.56*	8.69 $\pm$ 8.02	1.64 $\pm$ 0.81*	22.91 $\pm$ 10.14**
轻度铅中毒组	23	3.90 $\pm$ 1.08**	0.044 6 $\pm$ 0.015 7**	10.29 $\pm$ 4.47**	5.67 $\pm$ 3.45**	11.07 $\pm$ 10.68	2.02 $\pm$ 0.72**	27.82 $\pm$ 20.54**
对照组	43	0.35 $\pm$ 0.21	0.004 9 $\pm$ 0.003 7	3.05 $\pm$ 0.92	0.45 $\pm$ 0.14	8.67 $\pm$ 4.97	1.19 $\pm$ 0.76	14.74 $\pm$ 13.39

由表 2 可以看出, 接铅正常组、铅吸收组、轻度铅中毒组的 PbB 均非常显著的高于对照组 ($P < 0.01$)。接铅正常组的 PbU 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而铅吸收组、轻度铅中毒组的 PbU 非常显著高于对照组 ($P < 0.01$)。接铅正常组和铅吸收组的 δ ALA、铅吸收组的 FEP 分别显著的高于对照组 ($P < 0.05$), 而轻度铅中毒组 δ ALA、FEP 非常显著高于对照组 ($P < 0.01$)。接铅正常组、铅吸收组、轻度铅中毒组的 NAG、RBP 均显著或非常显著的高于对照组, 而 β_2 -MG 较对照组差异无显著意义。

3 讨论

NAG 是一种细胞内溶酶体酶, 相对分子质量约 130 000~140 000, 肾组织特别是肾小管上皮细胞含有丰富的 NAG。测定尿 NAG 有助于早期发现可能的肾毒作用, 可作为临床判断肾脏早期受累的敏感检测指标之一^[8~11]。动物实验和流行病学资料表明, 铅中毒性肾损害早期病变为在近曲小管上皮细胞形成包涵体, 并使尿 NAG 活性增加^[11]。

β_2 -MG 是一种低分子蛋白, 相对分子质量为 11 800, 可从肾小球自由滤过, 但 99.9% 被肾近曲小管重吸收。当肾小管重吸收功能下降时, 尿中 β_2 -MG 增高, 所以, 尿 β_2 -MG 测定是反映近曲肾小管重吸收功能受损的灵敏而特异的指标。其缺点是在酸性尿液 ($\text{pH} \leq 6$) 中很不稳定^[12~14]。

RBP 属低分子蛋白, 相对分子质量 21 400, 正常

人, 慢性轻度铅中毒 23 人。

2.3 铅作业各组及对照组的 PbB、PbU、 δ ALA、FEP 和尿 β_2 -MG、NAG、RBP 测定结果 (见表 2)

尿中 RBP 排出量甚微, 当近曲小管受损时 RBP 排出量增加。近年已有不少文献报道用 RBP 作为肾小管损害标记物, 不受尿液 pH、温度变化影响, 是肾小管功能的敏感指标^[15,16]。尿 RBP 的改变不仅能反映肾小管功能受损程度及病情转归, 而且比 β_2 -MG 更敏感^[16,17]。

本次调查中铅作业 (接铅正常组、铅吸收组、轻度铅中毒组) 工人的血铅、尿铅含量较对照组显著升高, δ ALA、FEP 也显著升高, 提示铅作业工人体内铅负荷高并引起卟啉代谢紊乱。其中部分病例已经成为慢性轻度铅中毒。

虽然 β_2 -MG 也是反映近曲小管损伤的指标, 而本次研究结果显示 β_2 -MG 较对照组并无明显差异。铅作业工人中的铅接触正常、铅吸收、轻度铅中毒各组的 NAG、RBP 均显著地高于对照组, 提示在反映铅作业工人的肾脏损害方面, NAG、RBP 两指标较尿 β_2 -MG 更为敏感, 且在铅影响的不同程度时, 均可发生显著变化, 这与有关文献报道是一致的^[16,17]。

进入机体的铅主要随尿排出体外, 铅致肾脏损害的早期临床表现隐匿, 难以做到早期发现, 探索早期诊断指标尤为重要。本次研究证明尿 NAG、RBP 是铅肾毒性早期敏感指标, 其灵敏性优于 β_2 -MG 的测定。尿 NAG 和 RBP 的测定为铅接触人群的健康监护和预防铅中毒人群进展到明显的肾损伤有重要的价值。

(下转第 86 页)

定空腔内气体中的NO体积分数而反映其在该组织或器官的含量。有人认为健康状态下, NO主要源于上呼吸道的粘膜组织, 而在运动、感染等因素刺激下, 气道内生成的NO量会发生改变^[5,6]。

本次研究用集气袋收集12个志愿者口呼气, 分别于0h和2h检测NO平均体积分数。2hNO平均体积分数有少量减少, 但差异无显著意义 $[(14.6 \pm 5.2) \times 10^{-9}, (13.5 \pm 4.8) \times 10^{-9}, P > 0.05]$ 。上述结论与以往的报道一致^[1]。

本研究结果显示, 哮喘口呼NO平均体积分数增高, 对于哮喘缓解期患者, 虽然其临床症状和肺功能已有改善, 但是口呼NO平均体积分数仍高, 提示口呼NO平均体积分数作为一种非侵袭性的检查用于哮喘监测的潜在可能性。引起职业性哮喘的已知化学性致喘物质, 可引起气道损伤和气道炎症, 表明急性气道炎症可能是职业性哮喘的发病机制。曾有报道^[7,8], 特异性吸入激发试验(SBPT)可使可疑职业性哮喘患者呼出气NO体积分数增高。本研究显示可疑职业性哮喘患者和其他哮喘患者一样, 口呼NO平均体积分数增高, 无论是有或无职业性哮喘物接触史, 口呼NO平均体积分数在评价哮喘气道炎症方面均有良好的参考意义, 应进一步深入观察研究。而鼻

呼NO平均体积分数各组之间差异无显著性, 临床应用前景不如口呼NO平均体积分数。

参考文献:

- [1] Robbins RA, Floreani AA, Von Essen SG, et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1631-1635.
- [2] 中华医学会呼吸系病学会. 支气管哮喘防治指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20: 261-267.
- [3] 中华医学会呼吸系病学会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20: 199-203.
- [4] Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients [J]. *Lancet*, 1994, 343: 133-135.
- [5] Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics [J]. *Eur Respir J*, 1993, 6: 1368-1370.
- [6] Bauer J A, Wald JA, Doran S, et al. Endogenous nitric oxide in expired air: effects of acute exercise in humans [J]. *Life Sciences*, 1994, 55 (24): 1903-1909.
- [7] Allmers H, Chen Z, Babinova L, et al. Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4, 4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges] [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 73 (3): 181-186.
- [8] Piipari R, Piirila P, Keskinen H, et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20 (6): 1532-1537.

(上接第83页)

参考文献:

- [1] Wedee R P. Occupational lead nephropath [J]. *Am J Med*, 1975, 59: 630.
- [2] Lilis R. Kidney function and lead: Relationship in several occupational groups with different levels of exposure [J]. *Am J Med*, 1980 (1): 405.
- [3] 夏元洵. 化学物质毒性全书 [M]. 上海: 上海科技文献出版社, 1991. 123-129.
- [4] Curtis D Klaassen, Mary O Amdur, John Doull. Casarett and Doull's Toxicology [M]. Third edition. New York: Macmillan Publishing Company, 1986. 598-605.
- [5] Rosenstock L, Cullen MR. Clinical Occupational Medicine [M]. Philadelphia W. b Saunders Company, 1986. 80-90.
- [6] Buche J P. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead Cadmium and mercury vapour [J]. *J Occup Med*, 1980, 22: 741-750.
- [7] 陈敏珍, 尹相根, 曹和坪等. 铅冶炼工人尿 β_2 -微球蛋白的改变 [J]. *中国工业医学杂志*, 1994, 7 (2): 84-85.
- [8] 韩青, 邱阳, 曹华军, 等. NAG及mALB在肾病早期诊断中的应用 [J]. *大连医科大学学报*, 2002, 24 (2): 77-78.
- [9] Meyer B R, Fischbein A, Rosenman K, et al. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals [J]. *American Journal of Medicine*, 1984, 76: 989-998.
- [10] Chia K S, Ong C N, Ong H Y, et al. Renal tubular function of workers exposed to low levels of Cadmium [J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1989, 46: 165-170.
- [11] 安云飞等. 铅中毒肾损害检测的实验研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1990, 8: 209.
- [12] HC Schardijn. β_2 -Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function [J]. *Kidney International*, 1987, 32 (5): 635-641.
- [13] 梅长林, 徐洪实. 血、尿 β_2 -微球蛋白测定的临床意义及其评价 [J]. *中国实用内科杂志*, 1999, 19 (4): 200-202.
- [14] 程之田, 贾兆通, 张学才. 血清 β_2 -微球蛋白放射免疫分析在肾脏疾病的临床应用 [J]. *综合临床医学*, 1998, 14 (2): 188.
- [15] Bernard A M, Roels H, Cardenas A, et al. Assessment of urinary protein and transferrin as early markers of Cadmium nephrotoxicity [J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990, 47: 559-565.
- [16] Ng T P, Ong S G, Lam W K, et al. Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1990, 62: 43-46.
- [17] 毛建华, 黄永坤, 程时珏, 等. 尿视黄醇结合蛋白检测对肾小管功能的评估 [J]. *昆明医学院学报*, 1996, 17 (3): 51-53.