

应用基准剂量法评价砷接触人群肾功能损害风险

王凯, 彭珊茁

(沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘要: 目的 以职业砷接触人群为研究对象, 采用基准剂量 (BMD) 方法, 通过分析尿中砷含量与各种效应指标异常率之间的剂量-反应关系, 探讨砷接触的基准剂量, 为职业性慢性砷中毒诊断标准的修订提供可靠依据。方法

选取某冶炼厂铜冶炼车间 173 名工人为砷暴露组, 同时选取同厂区机械加工车间 62 名工人作为对照组; 通过问卷调查, 了解工人的一般健康情况、有害因素的接触史、生活方式及疾病史等, 排除有肾脏疾患的工人。在标本采集前, 要求所有调查对象在 3 d 内不得摄入任何海产品。现场收集清晨随意尿标本。采用氢化物发生-原子荧光光谱法测定尿中总砷含量, 用放射免疫法测定尿中 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 含量; 用速率法测定尿中 *N*-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 和 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GT) 活性。结果 砷暴露组工人尿中砷含量 19.42 ~ 451.60 $\mu\text{g/L}$, 平均值为 140.33 $\mu\text{g/L}$; 对照组工人尿中砷含量 8.90 ~ 89.00 $\mu\text{g/L}$, 均值 35.60 $\mu\text{g/L}$, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。砷暴露组工人尿中 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性均明显高于对照组工人, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。砷暴露组工人尿中 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性均随尿中砷含量的增加而升高, 有明显的剂量-效应关系, 经线性趋势卡方检验具有统计学意义。应用基准剂量统计软件 (BMDS) 计算各检测指标的 BMD 和基准剂量下限值 (BMDL)。当基准剂量反应 (BMR) 取 10% 时, γ -GT 为 132.65 $\mu\text{g/L}$ 和 107.73 $\mu\text{g/L}$, β_2 -MG 为 123.87 $\mu\text{g/L}$ 和 99.76 $\mu\text{g/L}$, NAG 为 114.72 $\mu\text{g/L}$ 和 92.22 $\mu\text{g/L}$ 。结论 尿中砷含量达到 114.72 $\mu\text{g/L}$ 可作为砷接触引起肾功能损伤的判定标准, 92.22 $\mu\text{g/L}$ 可作为砷接触的正常参考上限值。

关键词: 尿砷含量; 基准剂量; 危险性评估; 肾损伤

中图分类号: R446.12; O613.63

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)06-0416-03

Risk assessment on renal dysfunction induced by arsenic exposure using benchmark dose method

WANG Kai, PENG Shan-zhuo

(Shenyang Ninth People's Hospital, Shenyang 110024, China)

Abstract: **Objective** The purpose of this study is to explore the renal dysfunction and its biological exposure limit in occupational arsenic exposure workers using benchmark dose method (BMD). **Methods** 173 copper smelting workers were selected as arsenic exposed subjects, and 62 mechanical processing workers in same factory were selected as controls group. Investigate the general health status, exposure situation to harmful factors, life style and illness history through questionnaire, thereby ruled out those with renal disease in the investigation. All subjects in the study were asked fasting any seafood for 3 days before examination, then the morning urine samples of all subjects were collected for arsenic β_2 -MG, NAG and γ -GT detection by hydride generation-atomic fluorescence spectrometry, RIA assay, and automatic biochemical analyzer, respectively. **Results** Mean level of urinary arsenic in exposure group was 140.33 $\mu\text{g/L}$, (19.42—451.60 $\mu\text{g/L}$) vs control group 35.60 $\mu\text{g/L}$, (8.90—89.00 $\mu\text{g/L}$), the difference was significant ($P < 0.01$). Levels of β_2 -MG, NAG and γ -GT in urine of exposure group were all significantly higher than those of control group ($P < 0.01$), and were positively correlated to the level of urinary arsenic. This dose-response relationship was used to estimate the BMD and BMDL of these parameters of renal dysfunction. If the BMR was 10%, the estimated BMD and BMDL of urinary arsenic levels were 132.65 $\mu\text{g/L}$ and 107.73 $\mu\text{g/L}$ for γ -GT, 123.87 $\mu\text{g/L}$ and 99.76 $\mu\text{g/L}$ for β_2 -MG, 114.72 $\mu\text{g/L}$ and 92.22 $\mu\text{g/L}$ for NAG, respectively. **Conclusion** The results suggested that 114.72 $\mu\text{g/L}$ or urinary arsenic might be consider as the limit of renal dysfunction induced by arsenic exposure, and 92.22 $\mu\text{g/L}$ was the normal reference value arsenic exposure.

Key words: urinary arsenic level; benchmark dose (BMD); risk assessment; renal dysfunction

长期职业砷接触而引起的砷中毒是我国的主要职业病之一。职业与环境砷接触对机体的多个部位具有损伤作用, 包括对肾脏的损伤^[1]。基准剂量法 (BMD) 是由 Crump^[2] 于 1984 年最先提出的, 美国

国家环境保护局 (EPA) 在 1995 年的 BMD 专题讨论会上, 明确了 BMD 法代替无明显损害作用剂量 (NOAEL) 法的可行性和实用性。本研究拟将 BMD 法引入到生物接触限值的估测中, 以期更准确地制定砷的生物接触限值。

1 对象与方法

收稿日期: 2012-11-12; 修回日期: 2012-12-23
作者简介: 王凯 (1979—), 男, 主管技师。

1.1 研究对象

选取某冶炼厂铜冶炼车间 173 名工人为砷暴露组,选取同厂区机械加工车间 62 名工人作为对照组,通过问卷调查,了解工人的一般健康情况,有害因素接触史、生活方式和疾病史等,排除患有肾脏疾患的工人。在标本采集前,要求所有调查对象在 3 d 内不得摄入任何海产品。

1.2 样品采集

收集尿液标本 50 ml,均为清晨随意尿。收集尿样的容器在使用前用 30% 硝酸浸泡过夜,再用去离子水冲洗干净,自然干燥。尿液采集后立即测定尿比重(参考范围:1.015~1.025),不合格的样品弃去不用。合格尿样于 4℃ 冰箱中保存。尿中各生化指标的检测在 2 d 内完成。测定尿砷的样品经分装后,保存在 -20℃ 冰箱直至测定。

1.3 测定方法

1.3.1 尿样的前处理 取尿样 5 ml 于 250 ml 锥形瓶中加入混合酸 2 ml ($\text{HNO}_3:\text{HClO}_4:\text{H}_2\text{SO}_4=3:1:1$) 混匀后,在电热板上 140℃ 消化直至尿样为无色透明,瓶底残留少量液体或微干,冷却后加入少许 5% 盐酸溶解,移至 25 ml 比色管中,加入 1 ml 5% 硫脲和 5% 抗坏血酸的混合液,用 5% 盐酸定容至刻度。

1.3.2 尿砷及肾功能指标测定 采用氢化物发生-原子荧光光谱法测定尿总砷含量,仪器为北京海光仪器公司的 AFS-230E 双道原子荧光光度计。尿中 β_2 -MG 含量采用放射免疫法测定,仪器为西安核仪器厂生产的 FJ-2008PS γ 放射免疫记数仪。尿中 NAG 活性采用速率法测定,仪器为日本东芝医疗器械制造公司生产的 TBA-120FR 全自动生化分析仪。尿中 γ -谷氨酰基转移酶(γ -Glutamyl-transferase, γ -GT) 活性采用连续监测法-速率法测定,仪器为日本东芝医疗器械制造公司生产的 TBA-120FR 全自动生化分析仪。

1.4 主要试剂与药品

砷标准液(1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$),国家标准物质研究中心;硝酸(优级纯)、高氯酸(优级纯),北京化工厂;盐酸(优级纯),哈尔滨化学化工厂;硼氢化钾(优级纯)、氢氧化钾(优级纯)、硫脲(优级纯)、抗坏血酸(优级纯),国药集团化学试剂有限公司。 β_2 -MG 放免分析试剂盒、NAG 试剂盒均为潍坊三维生物工程有限公司生产, γ -GT 试剂盒为法国 ELITECH DIAGNOSTICS 生产。

1.5 统计分析

实验数据用 SPSS11.5 统计分析软件分别进行 t 检验和线性趋势卡方检验。用基准剂量统计分析软件

(BMDS 1.3.2) 进行各检测指标 BMD 的计算。

2 结果

2.1 尿中砷含量测定结果

表 1 可见,砷暴露组工人的尿砷含量明显高于对照组,组间差异有统计学意义。

表 1 不同砷接触人群尿中砷含量的比较 (mean $\pm$ SD)

组别	人数	尿砷含量 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
对照组	62	35.60 $\pm$ 18.09
砷暴露组	173	140.33 $\pm$ 68.65*

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

2.2 尿中反映肾功能的指标测定结果

砷暴露组工人尿中 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性均高于对照组,差异有统计学意义。见表 2。

表 2 不同砷接触人群尿中 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性的比较 (mean $\pm$ SD)

组别	人数	β_2 -MG (ng/ml)	NAG (U/L)	GGT (U/L)
对照组	62	107.46 $\pm$ 58.21	19.80 $\pm$ 13.70	31.34 $\pm$ 17.02
砷暴露组	173	314.09 $\pm$ 132.29*	47.94 $\pm$ 23.48*	61.66 $\pm$ 32.08*

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

2.3 不同尿砷含量与肾功能指标异常发生率的关系

以对照组工人尿中 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性的 95% 上限为正常值上限,其分别为 223.11 ng/ml 、51.82 U/L 和 81.57 U/L。暴露组工人的各检测指标大于该值时,判定为异常。计算各检测指标在不同尿砷含量的砷接触人群中的异常发生率。由表 3 可见,不同尿砷含量与各反映肾功能指标的异常发生率之间存在明显的正相关关系,并经线性趋势卡方检验均有统计学意义。

表 3 砷接触者 β_2 -MG 含量及 NAG 和 γ -GT 活性与尿砷含量的关系 ($n=173$)

尿砷含量 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	β_2 -MG		NAG		GGT	
	+ / -	%	+ / -	%	+ / -	%
0 ~	1/34	2.86	2/33	5.71	1/34	2.86
50 ~	3/31	8.82	2/32	5.88	1/33	2.84
100 ~	8/58	12.12	10/56	15.15	8/58	12.12
200 ~	6/15	28.57	8/13	38.10	4/17	19.05
300 ~	5/6	45.45	3/8	27.27	5/6	45.45
400 ~	4/2	66.67	5/1	83.33	5/1	83.33
χ^2 值	28.113		31.933		41.006	
P 值	0.000		0.000		0.000	

线性趋势卡方检验

χ^2 值	23.603	22.790	30.117
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 BMD 和 BMDL 值的计算

使用 BMDS 1.3.2 软件计算不同肾功能检测指标的尿砷 BMD 和 BMDL 值。表 4 可见,NAG 的尿砷 BMD 和 BMDL 值最低,分别为 114.72、92.22 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。

表 4 不同肾功能指标的尿砷基准剂量和
基准剂量值可信下限

肾功能指标	10% 反应率		P 值
	基准剂量	基准剂量可信下限	
β_2 -MG	123.87	99.76	0.97
NAG	114.72	92.22	0.38
γ -GT	132.65	107.73	0.81

注: Pearson 拟和卡方检验, $P > 0.05$ 表明方程拟和好。

3 讨论

本研究以对照组效应指标的 95% 上限为正常值上限, 求得不同尿砷含量的各效应指标异常的发生率。本研究中接触生物标记物的尿砷含量与各效应指标的异常发生率均有剂量-反应关系, 符合 BMD 的计算条件。本研究选择 10% 的 BMR, 因为 10% 的反应率达到或接近大多数癌症或非癌症生物鉴定的敏感度限值, 这样会增强所得的 BEL 的安全性。BMR 取 10% 计算 BMD 和 BMDL, 可见各肾脏损害指标的 BMDL 值不同, 大小依次为 γ -GT、 β_2 -MG 和 NAG, 即砷接触人群的肾功能指标中 NAG 的敏感性最高, 因此, 推荐以 NAG 作为砷接触的效应指标来制定肾

损伤生物接触限值。芬兰规定的尿中砷生物接触限值为 $45 \mu\text{g/L}$ ^[3], 美国 ACGIH 规定的尿总砷生物接触限值为 $35 \mu\text{g/L}$ ^[4], 而中国目前并没有制定相关的标准^[5]。本研究中我们以砷接触人群的肾功能损伤指标作为制定砷生物接触限值的依据, 结果提示, 尿砷含量达到 $114.72 \mu\text{g/L}$ 时为肾功能损伤的接触限值, $92.22 \mu\text{g/L}$ 作为砷接触的安全限值。

参考文献:

- [1] 顾学箕. 中国医学百科全书毒理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1982: 28-30.
- [2] Crump K S. A new method for determining allowable daily intakes [J]. Fundam Appl Toxicol, 1984, 4: 854-871.
- [3] 沈惠麒, 顾祖维, 吴宜群. 生物监测理论基础及应用 [M]. 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1996: 114-115.
- [4] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Biological exposure indices adopted by ACGIH with intended changes for 2004 [S].
- [5] 黄金祥. 我国颁布首批职业接触生物限值 [J]. 中国工业医学杂志, 2000, 13 (2): 46-48.

• 护理园地 •

17 例慢性铅中毒病人合并 周围神经病的观察及护理

贾芸玲, 常桂玲, 孙杰

(淄博市职业病防治院, 山东 淄博 255000)

慢性铅中毒患者可出现周围神经障碍。现就我院近 3 年内收治的 17 例铅中毒合并周围神经病的护理介绍如下。

1 临床资料

我院于近 3 年内收治的 58 例因铅接触住院病人, 既往无周围及中枢神经系统疾病史, 其中 17 例按照《职业性急性化学物中毒性神经系统疾病诊断标准》(GBZ76—2002) 诊断为中毒性周围神经病。患者均为男性, 年龄 42~73 岁, 接铅工龄 5~33 年, 存有程度不同的周围性神经性病变。11 例病人尚无明显的临床神经症状, 仅在肌电图上表现为上肢正中神经、尺神经及桡神经出现感觉和运动的传导速度减慢, 末端潜伏期延长, 肌电图改变符合神经原性损害。另 6 例中 5 例有明显的四肢远端对称性手套、袜套样分布的痛觉、触觉、音叉振动觉障碍, 同时有跟腱反射消失, 伴有痛觉过敏。1 例四肢末端感觉异常, 有蚁走感, 四肢运动情况尚正常。6 例病人肌电图表现为尺神经、正中神经、腓肠神经和胫后神经出现感觉和运动传导速度减慢, 感觉和运动电位波幅下降, 符合神经原性损害。

2 护理方法

2.1 指导患者正确留取尿标本

驱铅治疗过程中需多次留 24 h 尿标本, 以检测尿铅含量,

指导临床用药。使用非金属清洁专用容器盛放 (本院检验科配发), 向患者及家属交待清楚留尿方法和起止时间, 注射依地酸钙钠前先排尿, 然后开始留尿至 24h, 所排尿液全部留置在专用容器内。炎热季节放置在阴凉处, 必要时按每 100 ml 尿液加 1 ml 硝酸防腐, 留尿后须及时送检, 以免影响检测结果。同时避免饮浓茶或食过咸的食物, 保持正常的饮水量, 使尿铅含量检验准确。

2.2 饮食护理

嘱患者多食富含维生素、高蛋白和纤维丰富的食物, 多吃新鲜蔬菜水果, 以防止便秘。控制脂肪的摄入量, 忌烟酒、浓茶、咖啡等, 为神经细胞的恢复供给足够的营养物质。

2.3 心理护理

做好心理护理, 提高患者的心理适应能力。周围神经疾病的治疗、好转需较长时间, 患者的角色和行为因受到限制, 加之原发病症状的存在, 多表现出烦躁、焦虑。本组 17 例中有 10 例存在自主神经紊乱表现, 故做好心理护理, 使患者进入良好的疾病康复期。

2.4 驱铅治疗的护理

长期大量应用依地酸钙钠驱铅, 可致微量元素如锌、锰、铜排出增加, 特别容易造成锌缺乏; 患者出现恶心、头痛、呕吐、乏力、肌肉酸痛、食欲差、心率加快等反应, 停药数天后症状消失。应做好解释, 并及时记录报告医生作相应处理。

2.5 结合理疗, 缩短病程

针灸、按摩、穴位注射以及红外线、微波照射等对神经恢复均有可靠的治疗效果, 护理人员应监督和帮助患者, 定时完成物理治疗。保持四肢的温度, 促进血液循环, 可适当安排循序渐进的肢体活动, 但要避免摔伤和过度劳累。

17 例慢性铅中毒合并周围神经病的病人, 经 3~5 个驱铅疗程, 配合积极有效的对症治疗和护理, 临床症状明显减轻, 病情好转出院。

收稿日期: 2013-04-02; 修回日期: 2013-05-10