

铅中毒实验室检查指标的应用和探讨

Application and discussion on lead poisoning laboratory examination index

梁嘉斌, 麦剑平, 郭嘉明, 张晋蔚, 蔡洁燕, 刘移民

(广州市第十二人民医院, 广东广州 510620)

摘要: 对110例在我院同时进行血铅、尿铅、诊断性驱铅试验、尿 δ -氨基- γ -酮戊酸和锌原卟啉等检查的病例检查结果进行比较和分析。结果显示, 观察对象筛查中血铅的灵敏度为73.77%, 尿铅为37.70%, 诊断性驱铅试验80.33%; 轻度铅中毒病人筛查中ZPP灵敏度最高(81.82%), 诊断性驱铅试验特异度、准确度和阳性预测值均最高(分别为100%、88.18%和100%)。提示只采用单项检测指标筛查观察对象或诊断铅中毒, 容易出现漏诊或误诊, 应将几项指标联合应用。

关键词: 血铅; 尿铅; 尿 δ -氨基- γ -酮戊酸; 锌原卟啉; 铅中毒

中图分类号: R135.11 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2020)01-0081-03

DOI:10.13631/j.cnki.zgggxyx.2020.01.027

早期、准确发现铅观察对象或中毒患者是预防和治疗铅中毒的关键。不同的铅中毒检查指标在灵敏度、特异度和重现性方面有着很大的差异, 对不同的铅接触人群和不同目的的检查应该使用不同的实验室检查指标。若使用指标不正确, 或单纯使用一种指标, 可能会导致假阳性和假阴性, 或在不同时期和不同检测机构获得的检测结果差异很大, 易引起患者的误会、质疑和矛盾加剧。鉴于此, 本文比较不同铅中毒实验室检查指标在筛查观察对象和轻度中毒中的灵敏度、特异度和阳性预测值, 分析这些指标在铅中毒筛查和诊断中的作用, 为在诊疗过程中正确使用铅中毒实验室检查指标提供实践经验和理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 近年来在我院进行血铅(PbB)、尿铅(PbU)、诊断性驱铅试验、锌原卟啉(ZPP)和尿 δ -

氨基- γ -酮戊酸(δ -ALA)等检查的110例患者。

1.2 仪器和试剂 Z-5000型原子吸收分光光度仪(日本日立公司), 实验操作台(上海东和电器技术有限公司), 离心机、ZPP-7230G可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司), BP211D电子分析天平(德国Sartorius), 硝酸(分析纯, 广州化学试剂厂), 铅标准液(北京捷特澳科贸有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 PbB 采集一次血样约10 ml, 将血样取出恢复到室温, 用漩涡混和器混匀, 加样枪量取0.1 ml血放置到已加入0.9 ml PbB机体改进剂的进样杯中, 按照仪器操作条件(干燥: 80~120℃, 30 s, 120~200℃, 20 s; 灰化: 600~1 000℃, 35 s; 原子化: 2 500℃, 5 s, 停气; 清除: 2 700℃, 2 s)将原子吸收分光光度计调整到最佳测定状态。设置10 μ l进样量, 测定各标准管的吸光度, 通过标准曲线得稀释血样中铅的浓度(μ g/L)。

1.3.2 PbU 用具盖聚乙烯塑料瓶收集一次尿样约100 ml, 测量尿相对密度后, 吸取尿样0.4 ml于具塞塑料离心管中, 加入0.4 ml的基体改进剂。按照仪器操作条件(干燥: 80~120℃, 30 s, 120~200℃, 20 s; 灰化: 600~1 000℃, 35 s; 原子化: 2 500℃, 5 s, 停气; 清除: 2 700℃, 2 s)将原子吸收分光光度计调整到最佳测定状态。设置10 μ l进样量, 测定各标准管的吸光度, 通过标准曲线得稀释尿样中铅的浓度(μ g/L)。

1.3.3 诊断性驱铅试验 病例均以第一个疗程第1次驱铅治疗后留取的尿液测得的尿铅浓度作为诊断性驱铅试验结果。

1.3.4 血ZPP 用血色素吸管吸取20 μ l末梢血, 盖于盖玻片上, 血液荧光计进行测定。

1.3.5 尿 δ -ALA 用聚乙烯塑料瓶收集尿样50 ml, 尽快测量尿相对密度后, 冷藏运输, 置于具塞比色管中, 加入2 ml冰乙酸缓冲溶液, 混匀, 再加入0.4

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(编号: A2019426); 广州市医学重点学科建设项目(编号: 穗卫科教[2016]27号); 广州市高水平临床重点专科建设项目(编号: 穗卫函[2019]1555号); 广州市“121人才梯队工程”后备人才项目

作者简介: 梁嘉斌(1980—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事职业卫生检测和评价工作。

通信作者: 刘移民, 教授, 主任医师, E-mail: ymliu61@163.com

ml 乙酰乙酸乙酯,充分摇匀,于沸水浴中加热 12 min,取出冷却至室温,加入 4 ml 乙酸乙酯,加塞振摇 100 次,离心 5 min,静置分层。取出 2 ml 乙酸乙酯层,加入 2 ml 显色剂,混匀,静置 10 min。在 554 nm 波长处,测量吸光度,由标准曲线得样品中的 δ -ALA 的含量。

1.4 评价依据 本研究观察对象和轻度铅中毒的判断参照《职业接触铅及其化合物的生物限值》(WS/T 112—1999)、《职业性慢性铅中毒的诊断标准》(GBZ 37—2015)和《职业健康监护技术规范》(GBZ 188—2014)。观察对象: PbB 400~600 $\mu\text{g/L}$ 或 PbU 70~120 $\mu\text{g/L}$ 或驱铅试验 300~800 $\mu\text{g/L}$ 。轻度铅中毒: (1) PbB $\geq 600 \mu\text{g/L}$ 或 PbU $\geq 120 \mu\text{g/L}$, 且具有下列一项表现者, a) 尿 δ -ALA $\geq 8 \text{ mg/L}$; b) ZPP $\geq 2.91 \mu\text{mol/L}$; (2) 驱铅试验后 PbU $\geq 800 \mu\text{g/L}$ 。

1.5 统计分析 以 GBZ 37—2015 为金标准,评价铅中毒实验室检查各指标。灵敏度是指实际为阳性的

样本中,判断为阳性的比例。特异度指实际为阴性的样本中,判断为阴性的比例。阳性预测值是指真阳性人数占试验结果阳性人数的百分比,表示试验结果阳性者属于真病例的概率。阴性预测值是指真阴性人数占试验结果阴性人数的百分比,表示试验结果阴性者属于非病例的概率。准确度也称效率,用真阳性与真阴性人数之和占受试人数的百分率表示。使用 Excel 录入所有数据,统计分析采用诊断实验评估指标。

2 结果

2.1 各项指标测定结果 正常组、观察对象组和轻度铅中毒组的 PbB、PbU、驱铅试验后 PbU、尿 δ -ALA 和 ZPP 等各项指标测定结果见表 1。应用方差分析对 3 个组的指标进行分析, PbB、PbU、诊断性驱铅试验、尿 δ -ALA 和 ZPP 在正常组、观察对象组和轻度铅中毒组的均数差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 不同组别各项指标测定结果

检测指标	正常组			观察对象			轻度铅中毒		
	例数	\bar{x}	s	例数	\bar{x}	s	例数	\bar{x}	s
PbB ($\mu\text{g/L}$)	27	108.75	105.69	61	488.65	174.59	22	781.63	365.93
PbU ($\mu\text{g/L}$)	27	22.84	16.52	61	93.17	124.20	22	323.79	412.50
驱铅试验后 PbU ($\mu\text{g/L}$)	27	80.29	76.29	61	419.21	173.10	22	955.53	509.02
ZPP ($\mu\text{mol/L}$)	27	1.13	1.25	61	1.83	1.99	22	5.33	3.15
尿 δ -ALA (mg/L)	27	2.62	3.33	61	2.20	2.93	22	5.01	3.82

2.2 观察对象筛查的灵敏度 分别以 PbU $\geq 70 \mu\text{g/L}$ 、PbB $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、诊断性驱铅试验后 PbU $\geq 300 \mu\text{g/L}$ 做为铅观察对象阳性筛查标准,统计各筛查指标的灵敏度,结果显示 PbB 为 73.77%、PbU 为 37.70%、诊断性驱铅试验 80.33%。

2.3 轻度铅中毒病人的灵敏度、特异度、准确度、阳性和阴性预测值 分别以 PbU $\geq 120 \mu\text{g/L}$ 、PbB $\geq 600 \mu\text{g/L}$ 、诊断性驱铅试验后 PbU $\geq 800 \mu\text{g/L}$ 、尿 δ -ALA $\geq 8 \text{ mg/L}$ 和 ZPP $\geq 2.91 \mu\text{mol/L}$ 做为轻度铅中毒筛查标准,统计其灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值。结果显示,ZPP 灵敏度、阴性预测值最高,分别为 81.82%、95.12%; 驱铅试验后 PbU 特异度、准确度、阳性预测值均最高,分别为 100%、88.18%、100%。详见表 2。

表 2 轻度铅中毒不同筛查指标的灵敏度、特异度、准确度和阴性、阳性预测值情况 %

检测指标	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
PbB	59.09	86.36	80.91	52.00	89.41
PbU	63.64	85.23	80.91	51.85	90.36
驱铅试验后 PbU	40.91	100.00	88.18	100.00	87.13
ZPP	81.82	88.64	87.27	64.29	95.12
尿 δ -ALA	27.27	95.45	81.82	60.00	84.00

3 讨论

GBZ 37—2002 中规定, PbB 400~600 $\mu\text{g/L}$ 或 PbU 70~120 $\mu\text{g/L}$ 或驱铅试验后 PbU 300~800 $\mu\text{g/L}$ 属于观察对象。为了避免法律定义不明确而导致的纠纷, GBZ 37—2015 根据 2011 年修订的《中华人民共和国职业病防治法》取消了观察对象这一分组,但

观察对象在临床实践及职业健康监护日常工作中仍然使用。GBZ188—2014规定该组人群需每3个月复查PbB或PbU 1次,因此本研究依然使用观察对象这一概念对该类人群进行分组。

铅中毒常用的实验室检查指标可分为两类:

(1) 直接反映机体接触量和/或贮存在体内软组织中的量,例如PbB、PbU和应用螯合剂后的PbU排泄量等;(2) 反映接触铅引起的早期生物学效应,例如红细胞游离原卟啉(FEP)和ZPP、红细胞 δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶(ALAD)、 δ -ALA等^[1]。

3.1 PbB PbB为接触铅的首选检测指标,主要反映近期接触铅量和软组织中铅含量。铅引起的生物效应,如FEP、ZPP、尿 δ -ALA、周围神经传导速度和神经行为学改变等与PbB浓度有较密切的关系^[1]。PbB浓度在职业接触铅后很快升高,在接触数周至数月后逐渐达到并保持一定水平。本次调查可见,PbB筛查铅中毒观察对象的灵敏度远高于PbU,但筛查轻度铅中毒的灵敏度反而略低于PbU,提示PbB适合应用于早期铅接触人群中筛查观察对象。

3.2 PbU PbU是反映近期铅接触水平的敏感指标,由于取样方便,成为环境铅污染时受影响人群自发到医疗机构检测的首选指标,因其受液体摄入量和肾功能等因素的影响,比PbB波动范围要大。人在接触尚可耐受的浓度时,铅排泄量并不立刻明显增高,有约10d的延迟期,其后PbU逐渐增高,在接触1个月达到一定水平。因此,同一个患者可能在不同时期和检测机构获得的PbU检测结果差异很大,如无专业的解释和引导,容易引起患者的误会和质疑。本次调查可见,PbU筛查铅中毒观察对象的灵敏度较低,但筛查轻度铅中毒的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值均较好甚至优于PbB。由于PbU具有取样方便、无创等优点,特别适合用于铅中毒病人的跟踪治疗和随访。

3.3 驱铅试验 驱铅试验是目前较好地反映体内铅负荷的检测方法,能一定程度上反映体内可螯合铅的负荷量,PbU是观测驱铅效果的良好指标。驱铅试验一般在怀疑而不能确诊铅中毒时进行,尤其对已脱离铅接触的人员驱铅试验往往较其他检查指标更有诊断价值。本次调查发现驱铅试验筛查轻度铅中毒的灵

敏度不高,但特异度、准确度和阳性预测值均为各项指标中最高,与已报道资料一致^[2]。提示驱铅试验不适合发现铅中毒患者,但适合作为铅中毒诊断的重要依据。

3.4 ZPP 血液中的ZPP显示过去一段时间接触铅的水平。ZPP作为一种生物学效应指标,与体内铅负荷量的关系比PbB及PbU密切,能更好地反映铅对机体的损害;同时ZPP采样时不存在污染问题,能更好地避免假阳性的出现。本次调查发现,ZPP筛查轻度铅中毒患者的灵敏度、特异度、准确度和阳性预测值均明显好于PbB和PbU,可见ZPP是一种很好的筛查、诊断和评价铅中毒健康效应的指标。需要特别注意的是轻度缺铁性贫血、遗传性红细胞生成性原卟啉症也可使ZPP增高,诊断时应加以鉴别^[1]。

3.5 尿 δ -ALA 尿 δ -ALA排出量增加是铅抑制ALAD后,造成过多的 δ -ALA在组织蓄积的结果,也反映铅对血红蛋白合成的干扰,是铅引起的生物效应指标之一。以往多项研究发现 δ -ALA敏感性较差^[3],本次调查也发现尿 δ -ALA筛查轻度铅中毒病人的灵敏度很低(27.27%),观察对象的尿 δ -ALA平均值竟然低于正常组,可见 δ -ALA对较低的铅负荷不敏感。但由于尿 δ -ALA有着很高的特异度,可作为诊断轻度铅中毒的辅助指标。

3.6 合理应用各项检测指标 本次研究发现各组内不同指标的标准差都比较大,一方面是组内人群中中毒程度差异较大;另一方面是即使铅中毒程度相似,个体间的单一指标也可能会有较大差异。本次研究结果提示,仅凭某一单项检测指标筛查观察对象或诊断铅中毒,可能会有漏诊或误诊,应联合应用几项指标,综合评估涉铅作业工人的铅负荷水平和铅中毒程度,以确保铅中毒病人的正确诊断。

参考文献

- [1] 黄金祥. 铅中毒的实验室检查指标 [J]. 中国医刊, 2000, 35 (7): 12-14.
- [2] 周锦英, 段志, 陈梅榕, 等. 职业性慢性铅中毒诊断标准临床应用的探讨 [J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26 (1): 49-50.
- [3] 葛利辉, 刘晓军, 覃竞亮, 等. 空气铅浓度降低后血ZPP、尿Pb和 δ -ALA的变化 [J]. 中国职业医学, 2001, 28 (3): 50-51.

(收稿日期: 2019-10-01; 修回日期: 2019-11-04)

健康工人, 健康企业, 健康中国