

铅 毒 性 肾 损 害 的 早 期 检 测 指 标 的 研 究

湖南医科大学

劳动卫生职业病教研室

1994年10月

目 录

1. 铅毒性肾损伤的早期检测指标的研究(成果简介)。
2. 铅中毒肾损害早期检测的实验研究。 中华劳动卫生职业病杂志, 1990; 8(4): 209-211。
3. 铅作业工人肾功能的调查研究。 中华劳动卫生职业病杂志, 1991; 9(5): 297-299。
4. 铅作业工人尿中三种酶及低分子蛋白的变化。 湖南医科大学学报, 1992; 17: 54-57。
5. 铅作业工人尿中N-乙酰- β -D葡萄糖苷酶活性研究。 中华劳动卫生职业病杂志, 1993; 11(4): 217-218。
6. 铅作业工人尿中 γ -谷氨酰转移酶活性的研究。 中华劳动卫生职业病杂志, 1993; 11(4): 214-216。
7. 铅接触工人尿溶菌酶的变化。 职业医学, 1994; 21(2): 24-25。
8. 附录:
 - (1). 1992年中华预防医学会第六次全国职业病学术会议论文汇编。
 - (2). 在1992年中华预防医学会第六次全国职业病学术会议上, 本课题“铅作业工人尿中NAG活性研究”列为大会发言证明。
 - (3). 国外C. A. 收录。
 - (4). 中国医学文摘(卫生学)引用。

铅毒性肾损害的早期检测指标的研究

Study on the Early Detection
of Lead-induced Renal Damage

成 果 简 介

铅中毒是最常见的职业病之一，肾脏是铅作用的重要靶器官。职业性接触铅，可发生进行性间质性肾炎为特征的铅性肾病。由于肾脏有较强的代偿功能，常用的一些肾功能的检测，不能揭示早期和轻微的肾损害，一旦这些指标出现异常时，病变往往到了比较严重的程度。故探讨、筛选新的能反映肾脏病变的早期检测指标，是一个急需解决的研究问题，此对预防铅毒性肾损害以及铅中毒防治具有十分重要的意义。对于保护工人健康，将产生很大的社会和经济效益。为今后修订我国劳动卫生标准提供科学依据。

80年代以来，重金属慢性中毒性肾损伤问题受到国内外研究者的重视，并在监测手段、研究方法、各种重金属肾脏毒性机制等方面进行了一些研究探讨，特别是镉和汞所致的肾脏毒性研究报道较多。目前国外对铅接触者肾功能早期检测指标的研究，报道不多且调查人群较少。国内报道较多是镉和汞所致的肾脏毒性的研究，铅对肾脏早期损害的实验研究尚未见报道；铅接触者早期监测指标的研究报道不多，如覃国杰等曾报道“尿 γ -GT测定对铅接触肾损害的应用价值”。本课题对铅毒性早期肾损伤进行了动物实验的研究，并对人群进行了职业流行病学调查，探讨了铅毒性肾损害早期检测指标及其变化特点，分析了工龄、铅吸收、铅中毒与肾损害的关系。分析了铅接触者尿中各项指标的变化规律。

一、专题研究、研究内容全面、深入、难度大，选用指标先进，本课题既有动物实验的研究又有对人群的职业流行病学调查，共调查了三个有代表性的工厂，500余名铅作业工人。采用能反映肾功能的有10项指标，反映铅中毒有6项指标；选用灵敏度较高的尿酶和低分子蛋白作为铅性肾损伤早期监测指标。用放射免疫法测定了 β_2 -微球蛋白；用原子吸收分光光度法和荧光法分别测定了血铅和红细胞锌原卟啉。

二、在国内首次对铅毒性肾损害进行了早期监测的实验研究，并探讨了铅作业工人肾损伤早期生物学监测指标及其变化特点。结果表明铅所致肾损伤显示尿中NAG及 β_2 -微球蛋白活性增高，而 γ -GT活性下降，尿溶菌酶变化不明显。此与镉、汞所致的肾损伤有所不同。因此我们认为不能单凭某一项尿酶的检测来反映肾脏损伤情况，应结合其它指标的变化，才能作出正确的判断。

三、分析了不同工龄及铅吸收、铅中毒与尿中各项指标的关系：发现铅作业工人工龄在5年左右或铅吸收者可有肾小管功能损害，而作业工龄在5-10年左右或铅中毒者肾小管、肾小球功能均可受到损害。

本课题共总结论文6篇，其中4篇被中华劳动卫生职业病杂志刊登，1篇为湖南医科大学学报刊登，一篇为职业医学刊登。有3篇在1992年中华预防医学会第六届全国职业病学术会议交流并列入汇编，本课题“铅作业工人尿中NAG活性的研究”一文在大会发言，受到好评。有3篇论文被国外C. A. 收录，有2篇为中国医学文摘(卫生学)录用。

主 要 论 文

1. 铅中毒肾损害早期检测的实验研究。中华劳动卫生职业病杂志, 1990; 8(4): 209-211。
2. 铅作业工人肾功能的调查研究。中华劳动卫生职业病杂志, 1991; 9(5): 297-299。
3. 铅作业工人尿中三种酶及低分子蛋白的变化。湖南医科大学学报, 1992; 17: 54-57。
4. 铅作业工人尿中N-乙酰- β -D葡萄糖苷酶活性研究。中华劳动卫生职业病杂志, 1993; 11(4): 217-219。
5. 铅作业工人尿中 γ -谷氨酰移换酶活性的研究。中华劳动卫生职业病杂志, 1993; 11(4): 214-216。
6. 铅接触工人尿溶菌酶的变化。职业医学, 1994; 21(2): 24-25。

铅中毒肾损害早期检测的实验研究

湖南医科大学环境医学研究室 安飞云 王翔朴

慢性铅接触引起肾脏形态和功能改变已有报道^[1,2], 但铅中毒肾损害早期检测等问题, 至今尚未得到满意的答案。本实验旨在利用亚急性铅中毒肾损害动物模型, 观察肾脏出现的形态和功能改变, 从而探索铅中毒肾损害早期的检测指标。

材料和方法

健康雄性 Wistar 大鼠 60 只, 体重 246 ± 29 (g), 随机分为两组, 各 30 只。铅组经腹腔注射醋酸铅 5mg/kg 体重, 每周 5 次、连续 12 周; 对照组注射等体积的生理盐水。实验前和实验期间定期收集血尿标本, 检测下述指标: 尿蛋白^[3]、尿糖^[4]、肾小球滤过率 (GFR) 根据内生肌酐清除计算、肌酐测定用苦味酸直接比色法^[5]和肾脏病理组织学检查 (光镜、HE 染色); 血、尿中 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 活性测定^[6, 7]。

实验结果

一、肾脏损害指标: 各项肾脏损害指标的检测结果列于表 1。

1. 尿蛋白: 染毒 5 周后, 铅组动物尿蛋白明显高于对照组, 到第 12 周高出对照组 1 倍多。

2. 尿糖: 从第 8 周起, 铅组动物尿糖明显增加, 随染毒时间延长, 增加更甚。

3. GFR: 染毒 10 周后, 铅组动物 GFR 开始降低, 到第 12 周约为对照组的 77%。

4. 肾脏病理组织学改变: 染毒 5 周后, 铅组大鼠均可见到不同程度的肾近曲小管上皮细胞水肿和核内包涵体形成。且随染毒时

间延长, 水肿更加明显, 核内包涵体数量增多、体积增大。在第 12 周时, 4 只大鼠中有 3 只可见到小灶性肾小管坏死, 其中 2 只还可见到肾间质内小灶性纤维组织增生和小灶性肾小管萎缩。

二、血清酶和尿酶: 铅组动物尿 γ -GT 活性在染毒第 2 周后明显降低, 此后一直处于较低水平, 到第 12 周时仅为对照组的 60%。而血 γ -GT 活性在染毒 10 周后明显高于对照组。染毒 9 周时, 铅组动物尿 NAG 活性明显高于对照组, 血 NAG 活性在整个实验期间无明显改变 (表 2)。

三、肾脏损害指标与尿酶比较:

若以对照组动物各指标的均值加减 2 个标准差作为正常值范围, 超出此范围视为阳性。由表 3 可见, 尿 γ -GT 阳性检出率较尿蛋白、尿糖和 GFR 的阳性检出率为高; 而尿 NAG 阳性检出率较尿蛋白、尿糖低, 而与 GFR 阳性检出率大致相同。

讨 论

在本实验的染毒剂量下, 铅中毒大鼠肾脏出现明显的形态和功能异常。首先表现为尿 γ -GT 活性降低, 继之尿蛋白、尿糖排出增多, 尿 NAG 活性增高。在实验后期, 肾小球滤过功能亦受到明显影响。尿 γ -GT 活性降低是最早出现的改变, 且阳性检出率远较尿蛋白、尿糖为高, 似可作为铅中毒肾损害早期检测指标。尿 γ -GT 活性降低的机理, 目前尚未完全阐明。为观察尿铅是否直接影响 γ -GT 的活性, 我们将不同浓度的铅直接加入对照组动物尿液中 (最大浓度为 100mg/dl), 观察铅对 γ -GT 的抑制作用; 或者将两组动物尿液透析去除大部分铅

表 1 肾脏损害主要检测指标的测定结果

		染毒前	染 毒 后 (周)		
			1	2	3
尿蛋白	对照组	1.15 ± 0.29	1.08 ± 0.50	1.17 ± 0.51	1.12 ± 0.36
(mg / mgcr)	铅 组	1.14 ± 0.29	1.19 ± 0.56	1.23 ± 0.65	1.38 ± 0.62
尿糖	对照组	199 ± 25	193 ± 31	195 ± 29	194 ± 29
(mg / gcr)	铅 组	208 ± 34	194 ± 24	221 ± 36	189 ± 35
CFR	对照组	0.53 ± 0.07	0.53 ± 0.07	0.53 ± 0.07	0.52 ± 0.08
(ml / 分)	铅 组	0.51 ± 0.08	0.51 ± 0.06	0.54 ± 0.10	0.53 ± 0.06

染 毒 后 (周)				
5	6	8	10	12
1.07±0.48	1.17±0.58	1.19±0.46	1.14±0.28	1.06±0.40
1.54±0.69*	1.66±0.72*	1.85±0.65**	1.96±0.73**	2.24±0.90**
203±26	201±39	186±36	166±32	176±29
137±27	196±33	234±59*	328±15**	363±60**
	0.51±0.07	0.52±0.08	0.54±0.09	0.54±0.10
	0.49±0.06	0.48±0.07	0.46±0.07*	0.41±0.06**

* P<0.05 ** P<0.01

表 2 尿 γ -GT、NAG 活性的变化

		染毒前	染 毒 后 (周)		
			1	2	4
尿 γ -GT	对照组	0.33 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.04	0.32 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.06
(u. mgcr)	铅 组	0.32 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.03 *	0.23 $\pm$ 0.06 **
尿 NAG	对照组	41.2 $\pm$ 6.76	41.4 $\pm$ 5.69	42.2 $\pm$ 5.07	41.5 $\pm$ 8.29
(mu. mgcr)	铅 组	43.4 $\pm$ 8.44	42.5 $\pm$ 7.20	40.9 $\pm$ 8.06	43.0 $\pm$ 7.09

染 毒 后 (周)				
6	8	9	10	12
0.32±0.05	0.31±0.06	0.32±0.05	0.32±0.06	0.32±0.05
0.23±0.03**	0.23±0.05**	0.20±0.05**	0.19±0.05**	0.19±0.05**
40.6±8.09	41.0±8.07	39.5±9.17	38.1±5.93	40.26±6.47
44.8±10.1	45.2±10.4	49.6±12.4*	49.4±12.9*	54.2±18.6*

* P<0.05 ** P<0.01

后,观察 γ -GT 活性的恢复情况。结果表明, γ -GT 活性不受尿铅浓度的影响,因此尿 γ -GT 活性降低应从铅引起的肾损害中求得解释。Nicholls 等^[8,9]在实验中发现,铅染毒动物肾刷状缘超微结构、蛋白和磷脂含

量尚无变化时,肾刷状缘 γ -GT 活性已明显降低,作者认为 γ -GT 活性降低可能与铅抑制肾脏 γ -GT 的生物合成等有关。Huguet 等^[10]报道,大鼠腹腔注射醋酸铅(62mg/kg 体重)后尿 γ -GT 活性增高。

这种差异可能与不同的实验条件导致肾小管 损伤的程度不同有关。在急性高剂量作用
表 3 肾脏损害指标与尿酶阳性检出率(%)的比较

染毒后(周)	尿 γ -GT 活性	尿蛋白	尿糖	尿 NAG 活性	GFE
1	0	0	0	0	0
2	20.0	0	0	0	0
3	46.7	6.7	0	6.7	0
4	53.3	13.3	0	0	0
5	46.7	20	0	0	0
6	66.7	26.7	6.7	0	0
7	73.3	33.3	6.7	6.7	0
8	66.7	46.7	20.0	13.3	6.7
9	73.3	46.7	26.7	20.0	13.3
10	80.0	53.3	33.3	26.7	13.3
11	86.7	50.0	53.3	33.3	26.7
12	78.6	66.7	71.4	35.7	35.7

下, 铅引起明显的肾小管损伤, 导致大量的肾近曲小管细胞刷状缘脱落, 尿 γ -GT 活性可升高。但在低剂量实验条件下, 并未引起明显的肾小管上皮细胞坏死、脱落, 而是抑制了肾脏 γ -GT 的生物合成, 从而使尿 γ -GT 活性降低。

尿 NAG 主要存在于肾近曲小管上皮细胞溶酶体中, 小管上皮细胞损伤时, 尿中 NAG 活性可增高。本实验观察到尿 NAG 活性增高出现较晚, 且阳性检出率较尿蛋白、尿糖为低, 表明尿 NAG 对铅中毒肾损害的诊断有一定意义, 但作为早期检测指标尚嫌不足。

参考文献

1. Wedeen RP, et al: Occupational lead nephropathy, Am J Med 1975 59: 630
2. Lilis R, et al: Kidney function and lead: Relationships in several occupational groups with different lev-

els of exposure, Am J Ind Med 1980 1: 405

3. 王翔朴, 等: 待发表
4. 崔福生: 医学生化检验手册, 天津科学技术出版社, 1982 P102-105
5. 陆柏江: 血清肌酐直接定量法, 中华医学检验杂志 1980 2: 230
6. 郭卫星, 等: 待发表
7. 杨振修, 等: 唾液和尿液N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶的测定方法, 上海医学 1983 6: 228
8. Nicholls DM, et al: The activity of membrane in homogenate fraction of rat kidney after administration of lead, Toxicol Appl Pharmacol 1983 67: 193
9. Teichert-Kulizewska K, et al: Rat kidney brush border enzyme activity following subchronic oral lead exposure, Toxicol Appl Pharmacol 1985 77: 210
10. Huguet JM, et al: Acute kidney disturbance by lead acetate in the rat, Toxicol Let 1982 10: 395

Wang Ya & Liu Xue tong / Tumor Induction in Rat Lung Following Thoracic X-ray Irradiation / / Chinese J Ind Hyg and Occup Dise 1990; 8(4): 212

Carcinogenic effect of a single dose of 10-30 GY X-ray irradiation to rat thorax was studied histologically one month after treatment. Results of the study showed that in the 10 GY group, the epithelium in some of the bronchioles changed partly to stratified squamous, with the incidence of squamous metaplasia increases in a dose related manner, and reached to a maximum of 100% at 24-26 GY. In the 18 GY group, squamous cell carcinoma appeared and reached to a maximum of 67% in the 26GY group. Squamous metaplasia and squamous cell carcinoma were closely correlated with the carcinoma developing from the site of squamous metaplasia. These results indicated that the development of carcinoma may follow the following sequence: (1) bronchiole epithelium injury and scaling, (2) inflammation, (3) squamous metaplasia and finally, (4) multiple squamous cell carcinoma.

Irradiation Squamous cell carcinoma Rat lung

Guo Si-xiao, et al / Investigation Report on occupational Hazard to workers in Phosphate Fertilizer Production / / Chinese J Ind Hyg and Occup Dise 1990; 8(4): 206

The sectional investigation towards a phosphate fertilizer factory in Henan Province has further proved that symptoms of neurasthenia, sour and pain in joints of one's trunk and back, chronic inflammation in upper respiratory tract are common and frequently occurring diseases among workers engaged in phosphate fertilizer production. The detectable rate of enamel fluorosis, 21.7% is much higher than those in Guangxi and other provinces which is only 3.1%. The causes have been traced back and analyzed. The diagnosis of industrial fluorosis is determined chiefly on the basis of skeleton X-rays, while the result of urofluorine test is of no value for clinical diagnosis.

Inorganic fluorine Fluorine work Industrial fluorosis Enamel fluorosis

Zhao Bao-chang, et al / Studies on the Activities of Ca^{2+} -ATPase and Phosphorylase a in the Liver of CCl_4 -poisoned Rats / / Chinese J Ind Hyg and Occup Dise 1990; 8(4): 215

Carbon tetrachloride was administered to male Sprague-Dawley rats in a single hepatotoxic dose of 2.2ml / kg. The activity of liver-microsomal Ca^{2+} -ATPase and liver-cytosol phosphorylase a was measured at 13, 24 and 48hr postadministration. The results were that the activity of Ca^{2+} -ATPase was remarkably decreased, while of phosphorylase a was highly increased. These data demonstrated that the ability of hepatic endoplasmic reticulum to sequester calcium is destroyed during CCl_4 poisoning, causing calcium to accumulate in liver-cytosol. This experiment has certain significance in revealing the mechanism of hepatosis induced by CCl_4 poisoning.

Ca^{2+} -ATPase Phosphorylase a CCl_4 poisoning Ca^{2+} homeostasis

An Fei-yun & Wang Xiang-pu / Experimental Study on the Early Detection of Lead-induced Renal Damage / / Chinese J Ind Hyg and Occup Dise 1990; 8(4): 209

Male rats were injected ip. with lead acetate 5mg / kg body weight five times a week for a period of twelve weeks. Morphological and functional disorders were revealed in the kidney of the treated animals. Decrease of the activity of r-glutamyl transpeptidase (r-GT) in urine was the earliest sign, and its positive rate was higher than of proteinuria and glycosuria. These results indicated that the urinary activity of r-GT may be used as a valuable indicator for early detection of lead-induced renal damage, but further study is necessary to assert its specificity.

Lead acetate Renal damage Urinary r-GT

铅作业工人肾功能的调查研究

湖南医科大学劳动卫生与职业教研室(长沙 410078)

陈广湘 凌之琰 胡建安 罗莎菲 陈安朝 吴未生 向 秋

铅接触引起肾脏功能和形态学的改变,国外在动物实验和职业流行病学调查方面已有不少报道^[1-4],国内目前的报道主要集中在动物实验方面^[5-6]。Richard.P 认为动物实验引起的肾损害往往出现急性可逆的范可尼氏综合症,而铅作业工人的肾损害是一个长期慢性的变化过程,两者之间的关系目前仍不清楚^[4]。为此,我们对铅作业工人的肾功能进行调查,以了解铅对作业工人肾功能的影响信及其损害特征。

对象与方法

按空气铅浓度将铅作业工人分为二组:高浓度组为某冶炼厂工人 47 名,其中男 30 人女 17 人;低浓度组为某印刷厂铅接触工人 92 名,其中男 54 人女 38 人。对照组为 51 名无职业性铅接触史的城市居民,其中男 30 名女 21 人(见表 1)。

铅作业常规检测:车间空气铅浓度滤膜采样双硫脲比色法。尿铅、尿 ALA、血 ALAD 均采用常规检测法测定。

表 3

铅接触组常规检测指标的比较

组别	尿铅(mg/L*)			尿 ALA(mg/L)			血 ALA(u)		
	n	x	S	n	x	S	n	x	S
高浓度组	31	0.166	0.125	40	4.22	2.49	43	53	29.5
低浓度组	91	0.036**	0.023	91	2.34**	1.34	88	87**	60.9

** : 两组之间差别有高度显著性 ($P < 0.01$)

由表 3 可见,高浓度组与低浓度组比较,尿铅和尿 ALA 显著增高 ($P < 0.01$),血 ALAD 显著下降 ($P < 0.01$)。

(三) 各组肾功能的比较(见表 4)

1) 尿蛋白各组间无显著差别。

2) 尿糖低浓度组显著高于对照组 ($P < 0.01$)。

肾功能检测:血和尿肌酐含量用碱性苦味酸法^[7]。尿糖用邻甲苯胺比色法^[8]。尿蛋白用考马斯亮兰比色法^[9]。血和尿中溶菌酶用改良微量比色法^[9]。

血标本由静脉抽取,立即离心取血清备检。尿标本为 24 小时尿,尿液各测定值均以肌酐校正。

表 1 各组人数、年龄及工龄的构成

组别	人数	年龄(岁)	工龄(岁)
		X(范围)	X(范围)
某冶炼厂	47	34(19-50)	10.8(1-30)
某印刷厂	92	30(19-53)	10.9(2-32)
对照组	51	35(18-52)	—

结 果

(一) 车间空气铅浓度(见表 2)。

表 2 车间空气铅浓度

组 别	样品数	浓度(mg/M ³)	S
某冶炼厂	4	0.5015(0.047-0.939)	0.51
某印刷厂	14	0.1330(0.006-0.355)	0.109

(二) 铅作业常规检测指标(见表 3)

3) 血溶菌酶(LYS)低浓度组较对照组显著降低 ($P < 0.01$)。尿 LYS 各组间无显著差别。

4) 血肌酐高浓度组显著高于低浓度组 ($P < 0.01$),低浓度组又稍高于对照组。尿肌酐铅作业组较对照组减少 ($P < 0.01$),高

低浓度组之间无显著差别。

组。

5) 血尿素氮高浓度组显著高于低浓度组 ($P < 0.01$), 而低浓度组又显著高于对照

(四) 不同性别间肾功能的比较 (见表 5)

表 4 各组肾功能比较

组别	尿蛋白($\mu\text{g/gCr}$)			尿糖(mg/gCr)			尿肌酐(g/dL)		
	n	x	S	n	x	S	n	x	S
高浓度组	32	129.2	108.2	30	1.99	1.83	40	0.118 *	0.059
低浓度组	92	121.7	105.4	81	3.98 **	2.87	92	0.104 *	0.057
对照组	47	156.9	94.3	47	2.39	1.87	48	0.151	0.069

血肌酐(mg/dL)			血尿素氮(mg/dL)			尿 Lys($\mu\text{g/gCr}$)			血 Lys($\mu\text{g/ml}$)		
n	x	S	n	x	S	n	x	S	n	x	S
42	2.41 **	0.73	44	12.8 **	2.4	34	111.5	161.0	45	10.2	2.8
87	1.96	0.62	80	10.9 **	3.1	92	105.9	138.0	84	6.9 **	1.8
49	1.84	0.44	48	6.9	2.5	39	103.5	121.0	51	11.0	4.3

* 与对照组比较差别有高度显著性($P < 0.01$)

** 与其它两组比较差别有高度显著性($P < 0.01$)

表 5 不同性别肾功能比较

肾功能指标	男			女			
	n	x	S	n	x	S	
尿糖(mg/gCr)	47	3.71	2.69	34	3.92	2.89	$p > 0.05$
尿蛋白($\mu\text{g/gCr}$)	54	108.9	111.3	38	104.62	103.4	$p > 0.05$
血 Lys($\mu\text{g/ml}$)	47	7.34	1.64	37	6.44	1.97	$p > 0.05$
尿 Lys($\mu\text{g/gCr}$)	54	67.5	78.3	37	163.27	195.6	$p < 0.01$
肌酐(B)(mg/dL)	49	1.72	0.48	38	2.21	0.71	$p < 0.01$

以低浓度组为例, 分析不同性别间肾功能的差异, 结果尿 Lys, 血肌酐女性均显著高于男性 ($P < 0.01$)。

(五) 肾功能与尿 ALA 的相互关系 (见表 6)。

表 6 尿 ALA 与肾功能的关系

肾功能指标	尿 ALA(mg/L)		
	n	r	
血肌酐	75	0.811	$p > 0.05$
尿肌酐	77	-0.365	$p < 0.001$
尿蛋白	75	0.08	$p > 0.1$
尿 Lys	84	0.507	$p < 0.0005$
尿糖	77	0.037	$p > 0.5$

以低浓度组为例, 分析肾功能各指标与

尿 ALA 的相互关系, 发现尿溶菌酶含量与尿 ALA 呈显著正相关, 尿中肌酐与尿 ALA 呈显著负相关。

讨 论

本次调查表明长期铅接触可引起尿中铅和 ALA 排出增加, 血中 ALAD 含量减少。这些变化与空气铅存在着浓度—效应关系 (见表 3)。尿铅超过正常值上限 (0.08mg/L) 的高浓度组有 19 人占 61.3%, 低浓度组有 4 人占 4.3%; 尿 ALA 含量超过正常值 (6mg/L) 的高浓度组有 9 人占 22.5%, 低浓度组 4 人占 4.3%; 血中 ALAD 低于正常值下限的 (126.4 单位) 高浓度组有 42 人占 97%, 低浓度组有 61 人占 69%; 有理由认为高、低浓度组均

存在铅的过量吸收和中毒表现,高浓度组较低浓度组更为严重。

关于铅性肾损害,长期慢性铅接触引起的肾损害没有明显的特征改变,且存在许多争论^[4]。本次调查表明,长期慢性职业性铅接触可引起尿肌酐排出减少,血肌酐含量增加,血尿素氮含量增加,尿糖排出增加,血溶菌酶含量减少,尿溶菌酶排出有增加趋势。Richard.P 等也报道铅中毒和铅吸收以及铅接触工人尿中肌酐和尿素氮排出减少,血中肌酐和尿素氮含量增加^[4,10]。我们认为职业性铅接触可引起肾脏的损害。

铅接触与铅性肾损害,由表 4 可见,高浓度组肾功能改变以尿肌酐排出减少,血肌酐和血尿素氮含量增加;低浓度组以尿糖排出增加,血中溶菌酶含量和血尿素氮含量增加为主要表现。尿 ALA 是目前公认的反映铅接触和中毒程度的指标,分析肾功能与尿 ALA 的关系,可看出低浓度组尿肌酐、尿溶菌酶与尿 ALA 显著相关。提示随着铅接触程度的增加,尿 ALA 亦增加,间接说明铅性肾损害的程度也增加。但表 4 中,除血尿素氮含量,高、低浓度组间存在显著差别外,尿肌酐、尿溶菌酶之间无显著差别,又不能很好说明肾损害与铅接触程度的关系,值得进一步研究。

性别与铅性肾损害,表 5 可见,铅接触工人血肌酐和尿溶菌酶存在明显的性别差异,但正常人这二项指标均无显著的性别差

异。我们认为这是由于铅毒性肾损害女性较男性易感所致,这对女工劳动保护具有一定的参考价值。

参考文献

- 1.王穆兰,工业铅中毒研究三十三年,中华劳动卫生职业病杂志 1983;1(3):178.
 2. Goetz W. et al. Another look at lead inclusion bodies. Amer. J. Path, 1986;53(2):198.
 3. David L. B. The ultrastructure of the kidney in lead intoxication with Particular reference to intranuclear inclusions. Amer. J. Path. 1961;39:195.
 4. Richard P. et al. Occupational lead nephropathy. Amer. J. Path. 1975;59:630.
 5. 安飞云,等。铅中毒性肾损害及其早期检测指标的实验研究,中华劳动卫生职业病杂志 1990;8(4):209.
 6. 朱士雅,等。实验性铅中毒肾脏的病理形态观察,中华劳动卫生职业病杂志 1986;3(4):170.
 7. 崔福生,医学生化检验手册,天津科学出版社 1980; p139.
 8. 上海市医学化验所主编,临床生化检验(下册)。上海科学技术出版社 1982;p99.
 9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of proteins utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976;72:248.
 10. 郭卫星等,微量溶菌酶比色测定法,湖南医科大学学报 1986;11(1):91.
 11. Lillis R. et al. Assessment of lead health hazards in a body shop of an automobile assembly plant. Amer. J. Ind. Med. 1980;1:405
- * 本文现场调查工作得到了长沙市职防所李同春医生的大力支持在此表示感谢。
- (收稿日期:1991-04-17,修回日期:1991-07-10)

(上接第 293 页)

6. 杨杏芬等:黄磷肝损害的酶组织化学和电镜研究卫生毒理学杂志 1990;4(4):206
7. 马潭庚:大鼠肝微粒体制备(钙沉淀法)。见刘毓谷主编,卫生毒理学,北京:人民卫生出版。1987:181
8. Estabrook R.W. et al The Measurement of Difference Spectra: Application to the Cytochromes of Microsomes, In: Sidney F & Lester P eds. Methods in Enzymology Vol 52 New York: Academic Press, 1978; 212-220

9. Sato C, et al: Increased Hepatotoxicity of Acetaminophen After Chronic Ethanol Consumption in the Rats Gastroenterology 1981;80(3):140
 10. 姚佩佩综述:药物和毒物代谢的进展 国外医学参考资料卫生学分册 1978;5(1):1
 11. Ribotta P.B, et al: Na⁺-K⁺-ATPase and 5'-Nucleotidase Activities in rat liver plasma-membranes after white phosphorus poisoning Boll Soc Ital Biol Sper 1982;58(23):1589
- (收稿日期:1990-01-22,修回日期:1991-07-06)

Wang Li-li, et al / Study on Reproductive Function and Sperm Ultrastructure of Men Occupationally Exposed to Lead / Chinese J Ind Hyg and Occup Dis 1991;9(5):294

The reproductive function and spermatid ultrastructure of 25 men occupationally exposed to lead and 24 men unexposed to lead were studied. Results showed that the concentration of lead in urine, the rate of abnormal sperm and prevalence of congenital epilepsy and heart disease of their children in men occupationally exposed to lead is higher than that of the unexposed controls. But, the sperm counts of men exposed to lead is lower than that of the unexposed controls. In addition, nucleus, mitochondria, and tail of sperm in men exposed to lead were found to have pathological changes in ultrastructure.

Lead Sperm counts Abnormal sperm
Congenital disease Spermatid ultrastructure

Chen Guang-siang, et al; / Investigation on Renal Functions of Workers Exposed to Lead / Chinese J Ind Hyg and Occup Dis 1991; 9(5):297

139 lead-exposed workers and 51 non-exposed healthy persons as controls were investigated. Results showed that urine lead, ALA, BUN and glucose were increased in the exposed workers, and serum creatinine (Cr) was increased as a result of decreased urine Cr clearance. Urine lyszyme (Lys) and ALAD were also found to be increased. There was a negative correlation between urine Cr and ALA and a positive correlation between urine Lys and ALA. There was significant difference in blood Cr & urine Lys between men & women. It is suggested that occupational lead exposure can induce nephropathy which exist sex difference.

Lead-exposed lesion Lead intoxication Renal
Lysozyme

Zhou Hong-ci et al. / Three Year Longitudinal Study of Workers Exposed To Toluene Diisocyanate (TDI) / Chinese J Ind Hyg and Occup Dis 1991; 9 (5):285

A three year longitudinal study on the health effects of 106 TDI exposed workers and 125 non-exposed controls in 4 plants were conducted. The environmental concentrations of TDI were monitored during the period of observation. An excess of respiratory and neurological manifestations, a slight enhancement of cell mediated immunity and an inhibition of blood cholinesterase activity were revealed among TDI exposed groups compared with those in control group. An annual decline in pulmonary functions and a dose-effect relationship between changes and TDI exposure levels were also manifested. The feasibility of the current national air standard for occupational exposure to TDI was here discussed.

Toluene Diisocyanate (TDI) Health effects
Pulmonary functions cholinesterase activity.

Mo Zi-yao, et al / Changes of the Role of Hepatic MFOs Functions in Yellow Phosphorus Poisoned Rats / Chinese J Ind Hyg and Occup Dis 1991; 9 (5): 290

Male SD rats were fed orally with 1.3 or 6mg/kg of yellow phosphorus(P), which resulted, after 24 h, in a decrease of liver P₄₅₀-b₅ and aniline hydroxylase (AH) in the 3 and 6mg/kg groups, but increased peroxidically in the 1mg/kg group. When fed with a dose of 2mg/kg for five weeks, Aminopyrine-N-demethylase was elevated in the earlier stage, whereas AH was elevated and lowered in the later stage. No evident change of P₄₅₀ was observed. Pretreatment with phenobarbital enhanced while CoCl₂ alleviated the toxicity of P. These results suggested that P could produce more injuries to hepatocytes after metabolized by MFOs. Repetitive scanning of different spectra from 550nm to 350nm during P oxidation by rat liver microsomes showed that λ_{max} was as still

at the same level of the base line and λ_{min} was at 415nm. Yellow phosphorus Liver injury MFO system

铅作业工人尿中三种酶及低分子蛋白的变化

劳动卫生学教研室 凌之琰 胡建安 陈广湘 何兴轩
罗莎菲 陈安朝 向秋 吴维生

提要 报道 350 名铅作业工人尿中 3 种酶及 β_2 -微球蛋白排出的变化。结果表明,铅作业工人尿 r-GT 活性减少,而尿 NAG 活性和 β_2 -微球蛋白增加。提示长期接触铅可导致慢性肾小管功能障碍。认为尿 r-GT、NAG 和 β_2 -微球蛋白是反映铅性肾损害较敏感的指标。

关键词 铅; 肾功能试验; β_2 -微球蛋白; r-谷氨酰转移酶类

近年来,国内外有不少关于重金属中毒性肾损伤时尿酶活性变化的研究^[1~3],尿酶及低分子蛋白的测定已在实验室及临床应用用于肾病变的检测^[4~5],但应用于铅作业工人,国内外报道不多。本研究旨在探讨铅作业工人尿中 N-乙酰-B-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、r-谷氨酰转移酶(r-GT)、溶菌酶(LyS)及 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)的变化及其应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 铅作业组为某冶炼厂工人 350 名,其中男 270 人,女 80 人;年龄 20 岁~56 岁,平均 33.2 岁;作业工龄 1 年~30 年,平均 9.7 年。对照组为 119 名无职业性铅接触史及肾脏疾患工人,其中男 79 人,女 40 人;年龄 18 岁~55 岁,平均 30 岁;工龄 1 年~30 年。

1.2 测定方法 尿 NAG 用对硝基比色法^[7]。尿 r-

GT 用 r-L-谷氨酰-a-萘胺作基质比色法^[3]。尿 LyS 用微量比色法^[8]。 β_2 -MG 用放射免疫测定。尿蛋白用考马斯亮兰比色法。尿糖用邻甲苯胺比色法。尿肌酐用碱性苦味酸法。

详细询问职业史及体检,按常规方法测定空气铅浓度、尿铅、血铅、尿 δ -ALA、Hb 等。将空气铅浓度分高、低浓度和对照组。根据铅中毒诊断标准,将铅作业工人分为铅吸收、铅中毒组并分别与对照组比较。血样本取静脉血。尿样为一次性晨尿,部分测定值用肌酐校正。

2 结果

2.1 铅作业工人尿铅、血铅含量与空气铅浓度的关系 见表 1。

高、低浓度组铅作业工人的尿铅、血铅含量均明显高于对照组($P < 0.01$)。血铅、尿铅含量与空气铅浓度显示浓度一效应关系。以上结果表明本次调查铅作业工人体内铅负荷较高。

2.2 铅作业工人尿中生化指标测定结果 见表 2。

表 1 空气铅浓度与血铅、尿铅的关系

	空气铅浓度(mg/M³)			血铅(μmol/L)		尿铅(μmol/L)	
	n	$\bar{X}$	全 距	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$
高浓度组	112	6.59 (0.100~43.690)		100	3664.33±941.60 ^①	110	0.72±0.31 ^①
低浓度组	60	0.33 (0.026~1.200)		36	2725.48±781.90 ^①	240	0.67±0.50 ^①
对照组	15	0.01 (0.000~0.027)		119	301.72±151.73	119	0.01±0.02

与对照组比较 ①P<0.01

表 2 尿中各项生化指标的变化

项 目	铅 作 业 组		对 照 组	
	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$
NAG(u/g·cr)	340	9.38±1.64 ^①	119	7.38±1.04
r-GT(u/g·cr)	218	42.15±25.19 ^②	119	74.65±38.72
Lys(ug/L)	350	194.00±182.00	119	242.00±164.00
β ₂ -MG(u/g·cr)	214	121±.12±3.60 ^②	116	88.60±2.30
尿蛋白(g/L)	350	0.63±0.74 ^②	119	0.21±0.15
尿 糖(mg/g·cr)	210	3.98±2.45 ^②	114	2.39±1.87
尿 铅(μmol/L)	350	0.14±0.09 ^②	119	0.01±0.02

与对照组比较 ①P<0.05 ②P<0.01

铅作业工人组尿 NAG、β₂-MG 的活性、尿蛋白、Lys 活性虽低于对照组,但无显著性差异(P>0.05)。尿糖及尿铅含量均明显高于对照组(P<0.05 或 P<0.01);尿 r-GT 活性明显低于对照组(P<0.01);尿

2.3 工龄与尿中各项指标的关系 见表 3。

表 3 工龄与尿中各项指标的关系

项 目	<5 年	5~ 年	10~ 年	15~30 年	对照组
NAG(u/g·cr)	8.77±0.63(96)①	10.24±0.64(92)②	9.28±0.71(65)①	9.18±0.59(88)①	7.38±1.04(119)
r-GT(u/g·cr)	47.07±28.39(69)②	49.17±32.52(63)②	49.17±40.81(37)②	36.66±14.01(49)②	75.65±38.37(118)
Lys(ug/g·cr)	0.094±0.101(69)	0.095±0.088(63)	0.089±0.064(31)	0.081±0.077(47)	0.106±0.092(118)
β ₂ -MG(μ/g·cr)	116.9±3.5(67)②	121.1±3.3(66)②	120.5±3.7(46)②	130.3±3.9(70)②	86.8±2.3(118)
尿蛋白(mg/g·cr)	0.012±0.013(59)	0.028±0.033(49)①	0.016±0.013(36)	0.023±0.040(74)①	0.017±0.011(118)
尿铅(mg/g·cr)	0.133±0.096(69)②	0.148±0.111(63)②	0.135±0.137(37)②	0.113±0.121(49)②	0.003±0.006(118)

表内数字为 $\bar{X} \pm S(n)$ 与对照组比较①P<0.05 ②P<0.01

从表 3 可见,工龄<5 组除尿蛋白、尿 Lys 与对照组无明显差异外(P>0.05),NAG、r-GT、β₂-MG 与对照组均有显著差异。5 组除尿 Lys 外,其他各项指标与对照组均有显著差异(P<0.05 或 P<0.01)。β₂-MG、NAG 的活性有随工龄增长而增加的趋势;r-GT 的活性则随工龄增长而下降,呈现时间一效应关系。尿 Lys 各工龄组与对照组间均无明显差异(P>0.05)。各工龄组尿铅均显著高于对照组,但与工龄无明显平行关系。

2.4 铅吸收、铅中毒者尿中指标的变化 见表 4。

表 4

铅吸收、铅中毒者各项指标的变化

	NAG(u/g · cr)		r-GT(u/g · cr)		β_2 -MG(u/g · cr)		Lys(ug/g · cr)		尿蛋白(mg/g · cr)	
	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$	n	$\bar{X} \pm S$
铅吸收	123	9.16 ± 0.59 ^②	85	43.93 ± 20.20 ^②	91	124.7 ± 3.8 ^②	85	0.078 ± 0.069	85	0.020 ± 0.025
铅中毒	125	9.29 ± 0.73 ^②	60	51.81 ± 43.43 ^②	97	120.1 ± 3.6 ^②	60	0.110 ± 0.090	60	0.027 ± 0.034 ^②
对 照	119	7.28 ± 1.04	118	75.65 ± 38.37	118	88.6 ± 2.3	119	0.106 ± 0.092	119	0.017 ± 0.011

与对照组比较 ① $P < 0.05$ ② $P < 0.01$

从表 4 可见,铅吸收组尿中 NAG、 β_2 -MG、活性明显高于对照组($P < 0.01$),r-GT 活性下降明显低于对照组($P < 0.01$),尿 Lys 活性和尿蛋白含量与对照组无明显改变($P > 0.05$)。铅中毒组除尿 Lys 活性与对照组比较无明显差异外($P > 0.05$),其他各项指标与对照组均有明显差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨 论

由于肾脏有较强的代偿功能,常用一些肾功能检测往往不能揭示早期和轻微的肾损害。据报道尿酶及低分子量蛋白的测定是评价重金属肾损害的一种较灵敏的早期指标。本次调查 350 名铅作业工人血铅、尿铅含量均明显高于对照组($P < 0.01$),且与空气铅浓度存在浓度——效应关系,表明本次调查铅作业工人体内铅负荷较高。本次调查铅作业工人尿中 NAG、 β_2 -MG、活性、尿蛋白和尿糖含量均明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 r-GT 活性明显低于对照组($P < 0.01$),提示本次调查铅作业工人存在不同程度的肾损害。

NAG、r-GT 主要富含于肾近曲小管,当近曲小管受损时,一般可出现 NAG、r-GT 的活性增加。安飞云等在实验性铅中毒肾损害早期检测研究中,显示铅中毒肾损害早期病变在近曲小管上皮细胞——形成包涵体,出现尿中 NAG 活性增加和 r-GT 活性下降^[6],本次在人群中调查结果与此类似。但铅导致尿 r-GT 活性下降的机理,有待进一步研究。

本调查发现铅作业工龄在 5 年以下或铅吸收者,尿中 NAG、 β_2 -MG 的活性增加,r-GT 的活性下降与对照组有明显差异,而尿蛋白含量与尿 Lys 活性的

变化,尚无统计学差异,表明铅作业工龄在 5 年以下或铅吸收者即有肾小管功能损害。作业工龄在 5~10 年或铅中毒者尿中出现 NAG、 β_2 -MG 活性增加和尿蛋白含量增加,r-GT 活性下降与对照组有明显差异,表明此时肾小管、肾小球均受到损害。尿中 NAG、 β_2 -MG 活性有随工龄增长而增加的趋势,r-GT 活性则呈随工龄增长而下降的趋势,显示接触时间——效应关系。综上所述,作者认为,尿 NAG、 β_2 -MG 活性的增加,r-GT 活性下降,可作为铅性肾损害的早期检测指标。

参 考 文 献

1. Price R G. Vrinary enzymes nephrotoxicity and renal disease. Toxicology, 1982;23:99-101
2. 王翔朴,郭卫星,陈本美.尿溶菌酶测定对镉毒性肾损害早期检测的价值.中华劳动卫生职业病杂志,1989;7(1):12-15
3. Miller SP. Studies of human kidney r-glutamyl transpetase. J Biol Chem, 1976;251:2271-2237
4. 林霞芳,覃国杰,朱建富.尿 r-GT 测定对铅、汞接触者的临床观察.职业医学,1989;16(3):23-24
5. 黄金祥,刘荫曾,王博英,等.尿 β_2 -微球蛋白测定对慢性镉中毒的诊断价值.中华劳动卫生职业病杂志,1984;2(2):106-110
6. 安飞云,王翔朴.铅中毒肾损害早期检测的实验研究.中华劳动卫生职业病杂志,1990;8(4):209-211
7. 杨振修.唾液和尿液 N-乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶的测定方法.上海医学,1983;6(4):278-281
8. 郭卫星,王翔朴.微量溶菌酶比色测定法.湖南医科大学学报,1986;11(1):91-94

CHANGES OF THREE URINARY ENZYMES AND LOW MOLECULAR PROTEIN IN WORKERS EXPOSED TO LEAD

Ling Zhiyan Hu Jian-an Chen Guangxiang He Xingxuan

Luo Shafei Chen Anchao Xiang Qiu Wu Weisheng

Department of Labour Hygiene, Hunan Medical University

Changes of three urinary enzymes and β_2 -Microglobulin in 350 workers exposed to lead were presented in this paper. The results showed that the decrease of urinary γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT) activities and the increase of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), β_2 -Microglobulin activities were statistically significant ($p < 0.01$) in workers exposed to lead, as compared with the controls. The results implied that lead may cause chronic renal tubular dysfunction after long-term exposure. The results suggest that lead poisoned renal damage was occurred in those with working age of 5-10 years. The γ -GT, NAG and β_2 -MG determinations can be regarded as the three most sensitive parameters among all other nephrotoxicity induced by lead and may be used as a noninvasive test for renal function.

Key words lead; kidney function tests; beta 2 microglobulin; gamma-glutamyltransferase