

职业性铝接触工人轻度认知功能障碍及分型研究

宋斐翡, 杨晓娟, 殷金珠, 胡佳丽, 贾晓芳, 王昊, 李瑞, 牛侨, 路小婷

摘要: [目的] 通过现况调查研究铝职业接触人群的认知功能变化, 筛选轻度认知功能障碍(MCI)患者并分型, 探讨铝致MCI亚型分布特点。[方法] 选择某铝厂电解工人及铝矿工人等共172例职业性铝接触工人, 采用简易精神状态量表(MMSE)、画钟试验(CDT)、数字广度测验(DS)、物体记忆测验(FOM)、言语流畅性测验(RVR)等问卷测试工人的认知功能。采用石墨炉原子吸收分光光度法检测血铝含量。[结果] 以工人血铝含量均数($41.86\mu\text{g/L}$)为界点将研究对象分为高血铝组[(72.45 ± 9.25) $\mu\text{g/L}$]与低血铝组[(19.90 ± 10.65) $\mu\text{g/L}$], 各组人数分别为70例、102例。高血铝组MMSE、CDT、DP、FOM及RVR实验得分明显低于低血铝组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。高血铝组MCI检出率(28.6%)明显高于低血铝组(14.7%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。高血铝组MCI患者中遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)18例, 低血铝组aMCI 8例, 高血铝组aMCI占MCI的构成比(90.0%)明显高于低血铝组(53.3%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic回归分析显示, 工人年龄、铝接触工龄及血铝含量等因素是aMCI主要影响因素。[结论] 长期职业性铝接触是MCI发病的危险因素, 且职业性铝接触引起的MCI亚型以aMCI为主。

关键词: 职业性铝接触; 轻度认知功能障碍; 遗忘型轻度认知功能障碍; 血铝; 影响因素

Characteristics and Subtypes of Mild Cognitive Impairment Caused by Occupational Aluminum Exposure
SONG Fei-fei, YANG Xiao-juan, YIN Jin-zhu, HU Jia-li, JIA Xiao-fang, WANG Hao, LI Rui, NIU Qiao, LU Xiao-ting (Department of Occupational Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China). Address correspondence to NIU Qiao, E-mail: niuqiao55@163.com; LU Xiao-ting, E-mail: luxiaoting76@sina.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To describe the changes in cognitive function of an occupational population with exposure to aluminum, screen for mild cognitive impairment (MCI) patients, and probe into the subtype distributions. [Methods] Workers occupationally exposed to aluminum ($n=172$) including electrolysis and mining workers from an aluminum plant were enrolled to the present study. Questionnaires consisted of mini mental state examination (MMSE), clock drawing test (CDT), digit span (DS), full object memory (FOM), and rapid verbal retrieve (RVR), and were distributed to the workers for cognitive function evaluation. Graphite furnace atomic absorption spectrometry was used to detect blood aluminum content. [Results] A high [$n=70$, (72.45 ± 9.25) $\mu\text{g/L}$] and a low [$n=102$, (19.90 ± 10.65) $\mu\text{g/L}$] blood aluminum groups were divided by the mean level of blood aluminum ($41.86\mu\text{g/L}$) of all workers' samples. The high blood aluminum group significantly scored higher in MMSE, CDT, DS, FOM, and RVR tests than the low blood aluminum group ($P<0.05$). The high blood aluminum group also reported a higher MCI detection rate (28.6%) than the low blood aluminum group (14.7%) ($P<0.05$). In this regard, the number of workers with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) was 18 cases versus 8 cases in the high and the low blood aluminum groups respectively, and the aMCI/MCI ratio was also statistically higher in the high blood aluminum group than in the low group (90.0% versus 53.3%) ($P<0.05$). The results of logistic regression analysis showed that the main influencing factors leading to aMCI included age, length of exposure, and aluminum content in blood. [Conclusion] Long-term occupational exposure to aluminum is a risk factor for MCI, and aMCI is the predominant subtype.

Key Words: occupational aluminum exposure; mild cognitive impairment; amnesic mild cognitive impairment; blood aluminum; influencing factor

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0060

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81001241, 81372698, 30972512)

[作者简介] 宋斐翡(1988—), 女, 硕士生; 研究方向: 化学物的神经毒性; E-mail: sissi619@sina.com

[通信作者] 牛侨, E-mail: niuqiao55@163.com; 路小婷, E-mail: luxiaoting76@sina.com

[作者单位] 山西医科大学公共卫生学院劳动卫生学教研室, 山西 030001

课题组前期研究表明, 长期铝接触可以引起工人认知功能障碍^[1]。认知功能障碍是轻度认知功能障碍(MCI)患者的主要临床表现, MCI被认为是痴呆的前期状态, 是介于正常衰老和痴呆之间的一种认知缺损状态, 被认为是阿尔茨海默病(AD)进行预防性干预的最佳阶段^[2]。根据MCI转归的不同, 以是否有记忆损害为主, 分为遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)与

非遗忘型轻度认知功能障碍(non-aMCI), aMCI 更容易进展为 AD^[3-4]。本研究采用流行病学方法调查了铝职业接触人群的认知功能变化, 筛选 MCI 患者并探讨其在铝职业接触人群中的亚型分布特点。

1 对象与方法

1.1 对象

某铝厂电解车间工人及铝矿工人等共 172 名铝职业接触工人, 年龄 32~61 岁, 平均年龄 46 岁, 平均工龄为 26 年。采集其 5 mL 空腹静脉血液, 置入抗凝采血管, 冻存后带回实验室进行分析。

1.2 血铝测定

采用石墨炉原子吸收分光光度法测定血铝, 将采集的血样静置待其分层后 2 000 r/min(离心半径 13.5 cm)离心 5 min, 采集上层血浆进行实验分析。Thermo iCE 3500 型高性能原子吸收光谱仪、Thermo 铝空心阴极灯、Thermo 热解涂层石墨管(美国赛默飞世尔科技公司)。工作波长 309.3 nm, 灯电流 80 μ A, 光谱通带 0.5 nm, 高纯氮载气流量 0.2 L/s。测量方式: 峰面积积分吸收, 背景校正为氘灯(D2)。操作步骤: 干燥, 100℃ 15 s, 110℃ 1 s; 灰化, 600℃ 5 s; 原子化, 1 400℃ 5 s, 2 600℃ 3 s; 清洗, 2 750℃ 3 s^[5]。铝标准贮备液(钢铁研究总院分析测试研究所北京纳克分析仪器有限公司, 批号: 12072472), 浓度为 100 μ g/mL。铝标准应用液: 临用时将铝标准贮备液用超纯水稀释成 20 μ g/L。

1.3 问卷调查

采用自行设计的问卷进行基本情况调查, 采用简易精神状态量表(MMSE)、画钟试验(CDT)、数字广度测验(DS)、物体记忆测验(FOM)、言语流畅性测验(RVR)问卷测试工人认知功能。其中 MMSE 和 CDT 客观评价总体认知功能, DS、FOM 及 RVR 可以全面考察受试者记忆能力。调查人员经过统一培训, 严格按照测试指南要求进行测试。

1.4 MCI 筛选标准

MMSE 得分: 文化程度初中及以上者 $\leq$ 26 分, 小学 $\leq$ 22 分, 文盲 $\leq$ 19 分; 并且 CDT $\leq$ 2 为 MCI^[6]。

1.5 MCI 分型标准

参考 PETERSEN^[7]分型标准。

1.5.1 aMCI 主观的认知功能改变; 能够独立完成日常生活活动; 记忆领域的损害水平超出与其年龄和教育水平相匹配的正常平均水平减 1.0 倍标准差。

1.5.2 non-aMCI 主观的认知功能改变; 能够独立完成日常生活活动; 除记忆领域外的其他认知领域受损(包括定向力、计算力、语言词汇运用力、语言词汇理解力及视空间能力), 损害水平超出与其年龄和教育水平相匹配的正常平均水平减 1.0 倍标准差。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 计算均数, 作 *t* 检验、 χ^2 检验和 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血铝浓度

以测得的工人血铝含量均数(41.86 μ g/L)为界点将受试者划分为高血铝组与低血铝组, 两组血铝浓度有明显差异, 且有统计学意义($P<0.001$), 见表 1。

2.2 认知功能测定得分情况

高血铝组 MMSE 总分低于低血铝组($P<0.05$)。MMSE 分项指标中时间和地点定向力两组无差异($P>0.05$); 短时记忆力、注意力和计算力高血铝组低于低血铝组($P<0.05$); 回忆能力、语言能力高血铝组也低于低血铝组($P<0.01$)。高血铝组 CDT 得分低于低血铝组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 高低两血铝组认知功能测定得分情况($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Cognitive function test battery scores of high and low blood aluminum groups

测试项 Test	高血铝组(<i>n</i> =70) High blood aluminum group	低血铝组(<i>n</i> =102) Low blood aluminum group	<i>t</i>	<i>P</i>
血铝含量(μ g/L) Content of blood aluminum	72.45 $\pm$ 7.4	19.9 $\pm$ 10.65	-33.544	<0.001
简易精神状态量表总分 Total scores of mini mental state examination	26.89 $\pm$ 2.15	27.55 $\pm$ 1.82	2.178	0.031
定向力 Place orientation	9.90 $\pm$ 0.30	9.95 $\pm$ 0.29	1.098	0.274
短时记忆力 Short-term memory	2.95 $\pm$ 0.33	2.99 $\pm$ 0.09	1.188	0.017
注意力和计算力 Attention and calculation ability	3.87 $\pm$ 1.38	4.28 $\pm$ 1.26	2.028	0.044
回忆能力 Recall ability	1.80 $\pm$ 0.60	2.05 $\pm$ 0.69	3.215	0.002
语言能力 Language application	8.14 $\pm$ 0.75	8.47 $\pm$ 0.59	3.201	0.002
画钟试验 Clock drawing test	2.50 $\pm$ 0.65	2.73 $\pm$ 0.60	2.335	0.021

2.3 记忆能力测试结果

高血铝组 DS、FOM 得分低于低血铝组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。高血铝组 RVR 得分也低于低

血铝组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 高低血铝两组记忆能力测定得分情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Memory ability test battery scores of high and low blood aluminum groups

测试项 Test	高血铝组 (n=70) High blood aluminum group	低血铝组 (n=102) Low blood aluminum group	t	P
数字广度测验 (DS)	7.43 ± 1.83	8.16 ± 2.13	2.328	0.021
物体记忆测验 (FOM)	22.01 ± 3.41	23.35 ± 3.42	2.527	0.012
言语流畅性测验 (RVR)	32.28 ± 6.52	36.10 ± 6.74	3.258	0.001

2.4 两组人群 MCI 检出率

172 例研究对象中共检出 MCI 35 例 (20.3%); 其中高血铝组 20 例 (28.6%), 低血铝组 15 例 (14.7%), 高血铝组 MCI 检出率明显高于低血铝组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 轻度认知功能障碍患者在高低血铝两组间的分布情况

Table 3 Distribution of patients with mild cognitive impairment in high and low blood aluminum groups

分组 Group	例数 n	轻度认知功能障碍 Mild cognitive impairment		χ^2	P
		阳性 Positive	阴性 Negative		
高血铝组 High blood aluminum group	70	20	50	4.924	0.026
低血铝组 Low blood aluminum group	102	15	87		
合计 (Total)	172	35	137	—	—

2.5 MCI 分型

铝接触工人 MCI 患者中遗忘型轻度认知功能障碍 (aMCI) 26 例 (74.3%), 其中高血铝组 18 例 (90.0%), 低血铝组 8 例 (53.3%); 非遗忘型轻度认知功能障碍 (non-aMCI) 9 例 (25.7%), 高血铝组 2 例 (10.0%), 低血铝组 7 例 (46.7%)。高血铝组 aMCI 构成比明显高于低血铝组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 遗忘型轻度认知功能障碍患者在高低血铝两组间的分布情况

Table 4 Distribution of patients with amnesic mild cognitive impairment in high and low blood aluminum groups

分组 Group	例数 n	轻度认知功能障碍 Mild cognitive impairment		χ^2	P
		遗忘型 Amnesic	非遗忘型 Non-amnesic		
高血铝组 High blood aluminum group	20	18	2	6.033	0.014
低血铝组 Low blood aluminum group	15	8	7		
合计 (Total)	35	26	9	—	—

2.6 aMCI 影响因素

以是否是 aMCI 为应变量, 性别、年龄、工龄、吸烟、饮酒、血铝含量等可能的影响因素作为自变量进行 logistic 回归分析。排除其他因素的混杂作用, 影响 aMCI 发病的危险因素有年龄 ($OR = 4.952$)、工龄 ($OR = 3.944$)、血铝含量 ($OR = 4.790$), 见表 5。

表 5 aMCI 发病危险因素 logistic 回归分析结果

Table 5 Risk factors of amnesic mild cognitive impairment

因素 (Factor)	Wald 检验 (Wald test)				
	b	S _b	Wald χ^2	P	OR
常数项 (Constant)	-11.711	2.690	18.950	<0.001	—
年龄 (Age)	1.600	0.537	8.879	0.003	4.952
工龄 (Length of service)	1.372	0.596	5.292	0.021	3.944
血铝 (Blood aluminum)	1.566	0.779	4.046	0.044	4.790

3 讨论

血铝含量一直被认为是反映工人体内铝负荷较为合适的生物监测指标, 郭智勇等^[8]选取电解铝工人 65 人和对照工人 52 人测定血液中铝含量, 暴露组血清铝含量明显增高, 认为血清铝浓度可以较清晰地反映机体铝负荷情况。POLIZZI^[9]对铝冶炼厂工人进行研究, 以已退休 10 年的职业人群为实验组测得血铝含量仍高于对照人群近 3 倍。由于个体差异及个人防护措施的影响, 环境暴露水平不能真实反映工人自身的真实接触状况, 本研究以在职铝接触工人血中铝含量反应工人的铝接触水平, 更加科学, 便于流行病学调查及临床推广应用。

职业性铝接触人群数量倍增, 铝的安全问题越来越引起人们的重视, 大量的实验动物研究及人群流行病学研究均表明, 铝对神经系统具有毒性作用。长期铝染毒可影响大鼠的神经系统和记忆功能^[10], 导致小鼠认知功能障碍^[11]。MOORE^[12]及 CAMPBELL^[13]等的研究认为, 铝的过量接触和蓄积可能是阿尔茨海默病 (AD) 的原因之一; 透析性脑病患者长期接受含有大剂量铝的药物治疗, 出现 AD 样病变, 并伴有视觉、记忆力和注意力下降等神经功能障碍。另外, 研究表明, 长期职业性接触高浓度铝的工人出现感知与运动速度下降、记忆损伤^[14-15]。有研究表明, 电解铝作业对中枢神经系统高级功能损害明显, 影响工人的认知功能和运动功能, 尤其表现在注意力、听记忆、运动敏捷度与准确性下降及情感状态异常^[8]。铝在体内的蓄积可以导致动物与人为行为能力和学习记忆能力下降, 出现认知功能障碍。MMSE、CDT 涵盖的认知项目较为广泛, 敏感度较高, 操作简单方便, 能够快速对

受试者的认知状况进行测定,本研究联合使用MMSE及CDT测定接触工人的认知功能,DS、FOM、RVR测定其记忆能力。高血铝组MMSE、CDT、DS、FOM及RVR测试得分均低于低血铝组,提示高剂量铝接触对工人的认知功能和记忆能力有损伤,与上述文献研究结果一致。

POLIZZI等通过对铝冶炼厂退休工人进行认知功能检测时发现,职业性铝接触引起AD临床前期的病变即MCI的发生^[9]。本课题组前期对某铝厂退休工人认知功能研究发现,长期铝接触可导致工人认知功能障碍,可能是MCI发病的危险因素之一。本研究172例对象中检出35例MCI患者,其中高血铝组20例(28.6%),低血铝组15例(14.7%);高血铝组MCI检出率明显高于低血铝组,提示长期铝接触可引起工人的认知功能障碍,对于铝作业人员来说铝接触可能是MCI发病的危险因素之一,与前期研究结果相吻合。aMCI以记忆损伤为主;相反,非aMCI记忆损害不严重,存在其他如语言、执行功能、视空间技能等领域的认知损害^[16]。本研究中aMCI 26例占MCI总数的74.3%,其中高血铝组占90.0%,低血铝组占53.3%;非aMCI 9例占MCI总数的25.7%。两组aMCI构成比均高于非aMCI,与铝的神经毒性以学习记忆损伤为主相符合,提示长期铝接触更易导致aMCI的发生。MCI中aMCI更易转化为AD,提示铝接触增加了MCI转化为AD的风险。

应用logistic回归分析发现,aMCI患者MMSE得分的主要影响因素是年龄、工龄及血铝含量,说明年龄越大,工龄越长,血铝水平越高,aMCI的患病概率就越大。

综上所述,长期职业性铝接触是MCI发病的危险因素,且职业性铝接触引起的MCI亚型以aMCI为主。应加强对职业场所中铝浓度的控制,定期对铝职业性接触人群进行健康体检,筛查认知功能障碍者脱离铝接触岗位以保护职业人群的健康。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

[1] 路小婷,梁瑞峰,贾志建,等.铝接触对电解工人认知功能的影响及其影响因素[J].中华劳动卫生职业病杂志,2013,31(2): 113-116.

[2] PETERSEN RC, ROBERTS RO, KNOPMAN DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later[J]. Arch Neurol,

2009, 66: 1447-1455.

- [3] FELLOWS L, BERGMAN H, WOLFSON C, et al. Can clinical data predict progression to dementia in amnesic mild cognitive impairment?[J]. Can J Neurol Sci, 2008, 35(3): 314-322.
- [4] KIM KR, LEE KS, CHEONG HK, et al. Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in different subtypes of mild cognitive impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 27(3): 278-285.
- [5] 王军明,宋力伟,史立新,等.塞曼石墨炉原子吸收光谱法直接测定职业接触者血液中铝[J].中国卫生检验杂志,2006,16(2): 210-211.
- [6] 傅传威,吕军,张云,等.老年期痴呆筛查评估量表分析[J].中国康复理论与实践,2010,16(6): 505-508.
- [7] PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [8] 郭智勇.电解铝工人生物监测指标的研究[D].安徽:安徽医科大学,2001.
- [9] POLIZZI S, PIRA E, FERRARA M, et al. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease[J]. Neurotoxicology, 2002, 23(6): 761-774.
- [10] DAVID KR, SYAL AR, KATYARE SS. Effect of long-term aluminum feeding on kinetics attributes of tissue cholinesterases[J]. Brain Res Bull, 2002, 58(2): 225-233.
- [11] 贾志建,路小婷,潘宝龙.慢性铝暴露对小鼠学习记忆及tau蛋白磷酸化的影响[J].环境与职业医学,2012,29(4): 203-205,209.
- [12] MOORE PB, DAY JP, TAYLOR GA, et al. Absorption of aluminium 26 in Alzheimer's disease, measured using accelerator mass spectrometry[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2000, 11(2): 66-69.
- [13] CAMPBELL A, HAMAI D, BONDY SC. Differential toxicity of aluminum salts in human cell lines of neural origin: implications for neurodegeneration[J]. Neurotoxicology, 2001, 22(1): 63-71.
- [14] HOSOVSKI E, MASTELICA Z, SUNDERIĆ D. Mental abilities of workers exposed to aluminium[J]. Med Lav, 1990, 81(2): 119-123.
- [15] WHITE RF, DIAMOND R, KRENGEL M, et al. Validation of the NES2 in patients with neurologic disorders[J]. Neurotoxicol Teratol, 1996, 18(4): 441-448.
- [16] 毕莉珠,何迎春,张如富.轻度认知功能障碍的研究进展[J].国际老年医学杂志,2010,31(3): 113-117.

(收稿日期:2014-01-08)

(英文编辑:汪源;编辑:何蓉;校对:丁瑾瑜)