文章编号：1006-3617(2014)08-0587-04　　中图分类号：R134　　文献标志码：A

【论著】

煤制甲醇作业人员神经行为功能及血清中代谢型谷氨酸受体1含量的改变

陈楠[a]，王洁[b]，刘贺荣[a]，刘秀英[b]

摘要：［目的］探讨煤制甲醇作业工人神经行为功能与血清中代谢型谷氨酸受体1（metabotropic glutamate receptor 1，mGluR1）含量的变化。［方法］采用整群抽样的方法，选取某煤化工分公司甲醇厂95名脱硫泵房作业工人为暴露组，另选该厂管理人员122名为对照组。采用世界卫生组织推荐的神经行为核心测试方法进行神经行为功能测试，采取酶联免疫吸附法（ELISA）测定血清中mGluR1的表达水平。［结果］暴露组紧张－焦虑、有力－好动标准分中位数分别为52.75、49.92，均高于对照组中位数（50.73、45.77），而愤怒－敌意、疲劳－惰性、困惑－迷茫标准分中位数分别为49.88、49.17、51.13，均低于对照组（52.96、51.47、51.13）（$P<0.01$）。暴露组打点数、正确打点数、数字译码、顺序总分、倒序总分、数字跨度标准分中位数分别为51.93、51.92、50.06、48.01、54.51、52.92，均高于对照组（51.52、50.21、47.66、41.60、48.24、50.34）；错误打点数标准分中位数为49.24，低于对照组（51.52）。暴露组mGluR1含量为2.11 ng/L，低于对照组2.24 ng/L，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。神经功能测定与mGluR1含量之间有相关性，打点数、正确打点数、错误打点数、数字译码、顺序总分、倒序总分、数字跨度与mGluR1含量相关系数分别为0.180、0.193、−0.071、0.025、−0.167、−0.031、−0.080（P均<0.01）。［结论］煤制甲醇作业环境可导致作业人员的神经行为改变，使得mGluR1含量降低。

关键词：煤制甲醇；神经行为功能；代谢型谷氨酸受体1；作业工人；整群抽样

Alterations of Neurobehavioral Function and Expression of mGluR1 in Coal-Methanol Industry Workers

CHEN Nan[a], *WANG Jie*[b], *LIU He-rong*[a], *LIU Xiu-ying*[b] (a.*School of Public Health* b.*Science and Technology Center*, *Ningxia Medical University*, *Ningxia* 750004, *China*)

· *The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.*

Abstract:［Objective］To assess the changes of neurobehavioral function and metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) expression in workers currently employed in a coal-methanol plant.［Methods］A total of 95 workers in a desulphurization work station of a coal-methanol plant were selected as an exposure group, and 122 administration staff as a control group. The neurobehavioral function of all participants were evaluated according to the Neurobehavioral Core Test Battery (NCTB) recommended by the World Health Organization, and mGluR1 expression was determined by ELISA method.［Results］The median scores of tension-anxiety and vigor-activity in the exposure group were 52.75 and 49.92, respectively, both higher than those of the control group (50.73 and 45.77), but the median scores of anger-hostility, fatigue-inertia, and confusion-bewilderment were 49.88, 49.17, and 51.13, respectively, all lower than those of the control group (52.96, 51.47, and 51.13) ($P<0.01$). The medians of hit number, correct hit number, digit symbol, forward total, backward total, and digit span in the exposure group were 1.93, 51.92, 50.06, 48.01, 54.51, and 52.92, respectively, all higher than those of the control group (51.52, 50.21, 47.66, 41.60, 48.24, and 50.34); however, the median of wrong hit number in the exposure group (49.24) was lower than that of the control group (51.52) (all $P<0.01$). The mGluR1 content in the exposure group was 2.11 ng/L, also statistically lower than that of the control group (2.24 ng/L) ($P<0.01$). Associations were found between neurobehavioral function with mGluR1 content. The correlation coefficients of mGluR1 content with hit number, correct hit number, digit symbol, forward total, backward total, and digit span were 0.180, 0.193, −0.071, 0.025, −0.167, −0.031, and −0.080, respectively (all $P<0.01$).［Conclusion］The working environment of coal-methanol production may influence workers' neurobehavioral function and reduce mGluR1 contents.

Key Words: coal-methanol; neurobehavioral function; metabotropic glutamate receptor 1; worker; cluster sampling

煤制甲醇工艺为煤炭→加压气化→合成气净化→合成反应→甲醇→甲醇精制，其作业人员在作业环境中会接触到一氧化碳、苯、甲苯、二甲苯、氨、硫酸、萘、焦炉逸散物、煤焦油沥青挥发物等职业病危害因素[1]。中枢神经系统的许多部位都有调控免疫作用，无论是大脑皮质、下丘脑、神经肽，还是自主神经系统，均可调控免疫功能。中枢神经系统调控免疫的一个重要途径是通过神经内分泌作用于免疫细胞的质膜受体，协调T细胞和B细胞的增生。因此采用血清

DOI：10.13213/j.cnki.jeom.2014.0137
[基金项目]宁夏自然科学基金项目（编号：NZ12166）
[作者简介]陈楠（1981—），女，硕士，副教授；研究方向：职业与健康；E-mail：chennan0106@163.com
[作者单位]宁夏医科大学 a.公共卫生学院 b.科技中心，宁夏 750004

中代谢型谷氨酸受体 1（metabotropic glutamate receptor 1，mGluR1）含量的变化来反映中枢神经系统 mGluRs 的变化。mGluRs 在哺乳动物的中枢神经系统介导兴奋性神经传导，与学习记忆中的突触传递、可塑性改变、神经递质的调节等生理过程以及脑缺血、脑创伤、癫痫发作、神经元变性疾病等病理过程均有密切的关系[2]。本研究拟对煤制甲醇作业工人进行神经行为功能测试，并检测其血清中 mGluR1 含量，观察煤化工企业多种职业病危害因素暴露工人神经行为功能及 mGluR1 含量的改变，探讨煤制甲醇作业工人职业暴露的早期损害标志。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用整群抽样的方法，选取某煤化工分公司甲醇厂 95 名脱硫泵房巡检工为暴露组，另选该厂 122 名管理人员为对照组。研究对象均无长期服用镇静剂史，无神经系统、视觉、听觉及手部运动障碍疾患，受试前 24 h 内未服镇静剂。

1.2 现场卫生学调查与车间空气检测

该甲醇厂工艺流程为原料焦炉气[主要成分为一氧化碳（CO）、氢（H_2）、二氧化碳（CO_2）、氧化氢（H_2O）、甲烷（CH_4）、氨（NH_4）、氢氧化钠（NaOH）、苯系物、氰化氢（HCN）、二氧化氮（NO_2）、含硫化合物等]进入压缩工段压缩后再进入非催化转化工段，经转化反应生成转化气（其主要成分为含硫化合物、CO、H_2、CO_2、H_2O、NH_4、NaOH 等）；转化气进入脱硫工段；经脱硫工段脱硫后，混合气送往甲醇合成工段，合成甲醇后，粗甲醇（主要成分为甲醇、CO、H_2、CO_2、H_2O、NO_2 等）再经甲醇精馏制成合格产品——甲醇，送罐区储存。本次调查对甲醇厂脱硫泵房按 GBZ 159—2004《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》，进行现场采样；对可能接触的职业病危害因素按照 GBZ/T 160—2004《工作场所空气有毒物质测定》方法进行检测。在装置满负荷生产和职业病防护设施正常运行状态下选择工人经常操作或定时停留的地点连续进行 3 d 采样，在每一个工作日内空气中有害物质浓度最高的时段（根据工艺流程等识别职业性有害因素及判断何时为浓度最高的时段）采样 15 min。

1.3 神经行为测定

严格按照世界卫生组织（WHO）推荐的神经行为核心测试方法（NCTB）[3]和顺序进行神经行为功能测试。所有受试者按要求认真填写情感状态问卷，情感状态问卷调查内容有愤怒－敌意、困惑－迷茫、忧郁－沮丧、疲惫－惰性、紧张－焦虑和有力－好动。神经行为测试项目为：①数字广度，包括顺序数字广度和倒序数字广度；②数字译码；③目标追踪 II，包括正确打点数和打点总数。

打点数的测验材料为一张印有许多圆圈的试卷，和一支铅笔。测验时，让受试者（坐位）按“试卷”标明的走向，用铅笔逐个地在圆圈中心打个点，越快越好，以测试手运动的速度和准确度，共测验 2 次，每次测 60 s。评分时计算两次测验：①正确点圈数；②不正确点圈数（点在圆周线上或圈外）；③两次测验试图点的圆圈数（正确＋不正确）。在测试中其手运动的速度较快，但准确度较差，可能造成正确打点数和错误打点数都较多的结果。测试在安静的房间进行，统一导语，受试者能够完全理解导语并合作。NCTB 中每一分测验直接所得分数为粗分，将粗分转变为标准分[3]。情感状态各项除了有力－好动外，其余情感状态均为粗分越低，标准分越高，情感状态越佳；行为功能各项除了错误打点数，其余均为粗分越高，标准分越低，行为功能越好。

1.4 mGluR1 含量测定

全部被调查者晨起空腹，抽取静脉血 5 mL 于真空管中，标本于室温静置 0.5~1 h 后，3 000 r/min（离心半径 20 cm）离心 10 min，分离血清后待测定。采用购自北京博奥森生物技术有限公司酶联免疫分析试剂盒测定血清中 mGluR1 含量。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 18.0 分析软件建立数据库并进行分析。作业场所空气中有害物质检测结果以中位数（M）及最大、最小值表示。两组间经正态性检验，不符合正态性，暴露组与对照组之间比较采用 Wilcoxon 秩和检验，统计量用中位数和四分位数间距（QR）表示。相关分析采用 Spearman 相关。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 两组基本情况

两组年龄、性别、工龄、文化程度相比较，差异无统计学意义（P>0.05）（表 1）。

2.2 职业病危害因素现场调查结果

该作业场所车间内职业病危害因素主要为甲醇、苯系物、CO、硫化氢、二氧化硫（SO_2）、NO_2、NaOH、HCN、NH_4、氯等，在每一个工作日内空气中有害物质浓度最高的时段采样 15 min，结果见表 2。

表 1　研究对象年龄、性别、文化程度比较

Table 1　Age，gender，and education level of the participants

组别 Group	人数 n	年龄（岁） Age（Years）	工龄（年） Length of service（Years）	性别 Gender		受教育年数（年） Education（Years）
				男 Male	女 Female	
暴露组 Exposure group	95	24.20 ± 4.59	2.56 ± 1.35	53	42	14.38 ± 2.16
对照组 Control group	122	24.90 ± 3.14	2.48 ± 1.38	71	51	15.11 ± 2.09

表 2　作业场所车间空气检测结果（n=3，mg/m^3）

Table 2　Test results of major air hazards in the selected work station

职业病危害因素 Occupational hazard	浓度（M） Content	最小值 Min	最大值 Max
甲醇（Methanol）	4.29	3.54	5.04
苯（Benzene）	0.39	0.27	0.51
甲苯（Methylbenzene）	0.16	0.08	0.26
二甲苯（Xylene）	0.06	0.05	0.07
一氧化碳（Carbon monoxide）	12.78	10.19	15.37
硫化氢（Hydrogen sulfide）	0.53	0.32	0.74
氢氧化钠（Sodium hydroxide）	0.45	0.19	0.71
二氧化氮（Nitrogen dioxide）	0.03	0.01	0.05
二氧化硫（Sulfur dioxide）	0.32	0.23	0.41
氰化氢（Hydrogen cyanide）	0.10	0.05	0.15
氨（Ammonia）	0.09	0.04	0.13
氯（Chlorine）	0.43	0.41	0.45

2.3　神经行为功能

2.3.1　情感状态测试结果　六类情感要素中，两组“抑郁－沮丧”项比较，差异无统计学意义（P>0.05）；除此，其余项差异均有统计学意义（P<0.01）。其中，紧张－焦虑，有力－好动为暴露组高于对照组，余反之。见表 3。

表 3　两组情感状态比较

Table 3　Comparison of mood state between the two groups

测试项目 Item	暴露组（n=95） Exposure group		对照组（n=122） Control group		Z	P
	中位数 M	四分位数间距 QR	中位数 M	四分位数间距 QR		
紧张－焦虑 Tension-anxiety	52.75	18.18	50.73	16.16	−4.343	0.000
抑郁－沮丧 depression-dejection	52.50	14.75	53.63	17.03	−1.593	0.111
愤怒－敌意 Anger-hostility	49.88	13.89	52.96	15.43	−5.839	0.000
有力－好动 Vigor-activity	49.92	20.75	45.77	12.45	−21.247	0.000
疲劳－惰性 Fatigue-inertia	49.17	13.79	51.47	16.09	−6.730	0.000
困惑－迷茫 Confusion-bewilderment	51.13	11.56	51.13	14.45	−6.733	0.000

2.3.2　行为功能测试结果　经 Wilcoxon 秩和检验得知，两组行为功能测试比较，除错误打点数外，其余项目暴露组得分均高于对照组，差异具有统计学意义（P<0.01），见表 4。

表 4　两组行为功能测试比较

Table 4　Comparison of behavior functions between the two groups

测试项目 Item	暴露组（n=95） Exposure group		对照组（n=122） Control group		Z	P
	中位数 M	四分位数间距 QR	中位数 M	四分位数间距 QR		
打点数 Hit number	51.93	3.96	51.52	4.66	−4.327	0.000
正确打点数 Correct hit number	51.92	6.94	50.21	5.69	−36.962	0.000
错误打点数 Wrong hit number	49.24	4.57	51.52	6.33	−24.630	0.000
数字译码 Digit symbol	50.06	8.79	47.66	11.98	−20.916	0.000
顺序总分 Forward total	48.01	12.82	41.60	12.82	−21.988	0.000
倒序总分 Backward total	54.51	6.27	48.24	18.81	−34.988	0.000
数字跨度 Digital span	52.92	7.75	50.34	15.5	−34.255	0.000

2.4　mGluR1 含量

经 Wilcoxon 秩和检验得知，两组 mGluR1 含量差异有统计学意义（Z=−18.513，P<0.01）。暴露组与对照组 mGluR1 含量［中位数（四分位数间距）］分别为 2.11（0.59）、2.24（0.60）ng/L。

2.5　神经功能测定分值与 mGluR1 含量的相关性

将两组数据一起进行相关分析，结果显示神经功能测试项目中打点数、正确打点数、错误打点数、顺序总分、倒序总分、数字译码、数字跨度分值与 mGluR1 含量均具有相关性（P<0.01），其中打点数、正确打点数、数字译码分值与 mGluR1 含量呈正相关（P<0.01），其余神经功能测试项目与 mGluR1 含量呈负相关（P<0.01），见表 5。

表 5　神经功能测定与 mGluR1 含量之间的关系

Table 5　Association between neurobavioral function items and mGluR1 content

测试项目（Item）	r	P
打点数（Hit number）	0.180	0.000
正确打点数（Correct hit number）	0.193	0.000
错误打点数（Wrong hit number）	−0.071	0.000
数字译码（Digit symbol）	0.025	0.000
顺序总分（Forward total）	−0.167	0.000
倒序总分（Backward total）	−0.031	0.000
数字跨度（Digital span）	−0.080	0.000

3　讨论

本调查发现，在煤制甲醇作业环境中存在的有害因素主要是甲醇、苯系物、CO、硫化氢等[4]。经国内外多项调查研究证明苯、甲苯、二甲苯等可导致动物平衡、运动、认知能力下降，学习记忆能力明显受损，并对动物中枢神经的发育和子代学习记忆能力以及海马的突触可塑性有明显影响[4-9]；人群流行病学研究也发现，苯的接触人群出现神经行为异常症状[10]。甲醇可抑制细胞色素氧化酶导致细胞缺氧，而脑细胞对缺氧最为敏感，因此出现神经系统损害[11]。CO 对健康的影响包括缺氧、神经功能障碍和神经行为的变化[12]。长期低水平接触有害因素所致慢性潜隐性影响，即亚临床损害问题在受患机体尚未出现明显的症状、体征及病理学改变时，常首先表现为行为功能或主观认识感觉上的异常，神经行为功能是机体适应心理环境和生态环境的本能，它支配和协调机体的正常活动，而又受机体各器官系统功能状态的影响和制约。因此，神经行为功能常被视为最敏感最复杂的功能，在评价环境中有害因素对机体的不良作用时常首先评价对神经行为功能的影响[13-15]。

本研究表明，情感要素的得分除有力－好动、紧张－焦虑外，其余项目标准分暴露组均低于对照组；神经行为功能的测定表明，除错误打点数外，其余各项暴露组工人标准分均高于对照组。说明在从事煤制甲醇作业过程中接受甲醇、苯系物等长期低浓度暴露，神经行为功能已有所损害。

谷氨酸受体被激活后除参与快速的兴奋性突触传递外，还可以调节神经递质的释放、突触的可塑性、学习和记忆以及突触长时程增强和长时程抑制等中枢神经系统正常的生理功能[13]。近些年来，越来越多的研究证实，谷氨酸参与了神经系统的发育，通常认为，mGluRs 能够影响神经元变性过程，激活后可以导致神经毒性作用，也可以发挥神经保护性作用[16]。本次研究长时间低浓度甲醇、苯系物等暴露后 mGluR1 水平的变化，暴露组 mGluR1 含量低于对照组，神经行为功能与 mGluR1 含量之间具有相关性，说明在从事煤化工作业过程中接受甲醇、苯系物等长期低浓度暴露，mGluR1 含量出现改变，提示 mGluR1 可能在多种毒物对神经功能的影响过程中起着重要作用。据此推测，长时间低浓度甲醇、苯系物暴露造成的神经行为能力损害可能与 mG1uR1 含量下降有关，可以考虑将其作为煤制甲醇多种职业病危害因素暴露对工人神经早期损害的标志。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献：

[1]阮凤鸣，林海明，刘振川.某煤化工厂职业性危害因素调查[J].中国冶金工业医学杂志，2010，27(3)：335-336.
[2]张军峰，刘勇.代谢型谷氨酸受体与神经发生的关系[J].医学综述，2009，15(22)：3386-3389.
[3]梁友信.介绍WHO推荐的神经行为核心测验组合[J].工业卫生与职业病，1987，13(6)：331-339.
[4]FORKMAN B A，LJUNGBERG T，JOHNSON A C，et al. Long-term effects of toluene inhalation on rat behavior[J]. Neurotoxicol Teratol，1991，5(13)：475-481.
[5]MADINA R G，LAUREN C，ABBIE F，et al. Toluene inhalation produces a conditioned place preference in rats[J]. Eur J Pharmacol，2003，477(1)：45-52.
[6]FOO S C，JEYARATNAM J，KOH D. Chronic neurobehavioral effects of toluene[J]. Br J and Med，1990，47：480-484.
[7]DAVID M，ANDRE V，IH C，et al. Pharmacokinetics of Benzo(a)pyrene in the rat[J]. J Toxicol Environ Health A，1998，53(7)：507-530.
[8]SAUNDERS C R，SHOCKLEY D C，KNUCKLES M E. Behavioral effects in-duced by acute exposure to benzo(a)pyrene in F-344rats[J]. J Appl Toxicol，2006，26(5)：427-438.
[9]涂白杰，胡雪原，韩令力. 苯并(a)芘和铅对小鼠大脑神经元损伤的研究[J]. 环境与职业医学，2005，22(2)：127-129.
[10]MAJCHRZAK R，SROCZYŃSKI J，CHELMECKA E. Evaluation of the nervous system in workers in the furnace and coal divisions of the coke-producing plants[J]. Med Pr，1990，41(2)：108-113.
[11]金泰廙.职业卫生与职业医学[M].6版.北京：人民卫生出版社，2007：136-139.
[12]赵坚，陈世惠，张建民，等. CO作业工人神经行为功能的研究[J].中华劳动卫生职业病，1999，17(4)：225.
[13]MELDRUM B S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain：review of physiology and pathology[J]. J Nutr，2000，130，1007S-1015S.
[14]王簃兰，刚葆琪.现代劳动卫生学[M].北京：人民卫生出版社，1994：600-603，585-590.
[15]张春山，金克峙，梁友信.计算机化神经行为测试组合的表达与参数设定[J].工业卫生与职业病，2002，28(6)：378-381.
[16]范文娟，李瑞玲，邓锦波.谷氨酸受体与神经退行性疾病[J].医学研究杂志，2009，2(2)：18-24.

（**收稿日期**：2013-12-25）

（英文编辑：汪源；编辑：张晶；校对：丁瑾瑜）