

职业性锰暴露电焊工唾液锰和尿高香草酸水平的研究

叶开友, 徐瑞芳, 顾春, 徐惠芳, 陆辰汝

摘要: [目的] 通过研究不同锰暴露水平电焊工唾液锰和尿高香草酸水平的差异, 探索职业性锰暴露的早期生物标志。[方法] 选择青浦区 24 家锰电焊企业的 234 名电焊工人为暴露组, 采用个体长时间采样采集工作场所空气锰, 时间加权平均浓度(TWA) $\geq 0.15 \text{ mg/m}^3$ 者为高暴露组共 121 人, TWA $< 0.15 \text{ mg/m}^3$ 者为低暴露组共 113 人, 选取不接触锰工人 135 人为对照组, 测定各组唾液锰和尿高香草酸浓度, 分析各组间两指标的差异及其影响因素。[结果] 暴露组和高暴露组唾液锰浓度分别为 $(7.65 \pm 5.57) \mu\text{g/L}$ 和 $(13.38 \pm 15.36) \mu\text{g/L}$, 暴露组与对照组以及高暴露组与低暴露组比较, 唾液锰浓度差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 高暴露组接锰工龄 5 年以上组唾液锰均值为 $(16.94 \pm 19.81) \mu\text{g/L}$, 较接锰工龄 5 年以下组差异有统计学意义($P < 0.05$); 暴露组和高暴露组尿高香草酸浓度均值分别为 $(6.79 \pm 1.01) \mu\text{g/L}$ 和 $(7.58 \pm 0.92) \mu\text{g/L}$, 暴露组与对照组以及高暴露组与低暴露组比较尿高香草酸差异有统计学意义($P < 0.01$)。[结论] 唾液锰可以考虑作为职业性锰暴露的生物标志; 尿高香草酸可以作为职业性锰暴露早期的效应标志。

关键词: 锰; 唾液; 尿液; 高香草酸; 生物标志物

Saliva Concentrations of Manganese and Urine Concentrations of Homovanillic Acid in Welders with Occupational Exposure to Manganese YE Kai-you, XU Rui-fang, GU Chun, XU Hui-fang, LU Chen-ru (Qingpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201700, China) · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To identify the biomarkers of early occupational manganese exposure by analyzing the alterations of saliva concentrations of manganese and urine concentrations of homovanillic acid among welders exposed to different levels of manganese. [Methods] Welders ($n=234$) from 24 manganese enterprises in Qingpu District were selected as the exposure group. Samples of air manganese were collected by personal long-time sampling techniques. Further subgrouping was conducted according to the air manganese levels, workers were assigned to the low concentration group (TWA $< 0.15 \text{ mg/m}^3$, $n=113$) and the high concentration group (TWA $\geq 0.15 \text{ mg/m}^3$, $n=121$), and those without manganese exposure history were selected as the control group ($n=135$). Saliva manganese and urine homovanillic acid of each group were measured. [Results] The average saliva manganese concentration of the exposure group was $(7.65 \pm 5.57) \mu\text{g/L}$, higher than that of the control group ($P < 0.01$). The average saliva manganese concentration of the high concentration group was $(13.38 \pm 15.36) \mu\text{g/L}$, higher than that of the low concentration group ($P < 0.01$). The average saliva manganese concentration of those exposed to manganese for more than 5 years in the high concentration group was $(16.94 \pm 19.81) \mu\text{g/L}$, which was higher than those exposed to manganese for less than 5 years in this group ($P < 0.05$). The average urine concentration of homovanillic acid of the exposure group was $(6.79 \pm 1.01) \mu\text{g/L}$, higher than that of the control group ($P < 0.01$). The average urine concentration of homovanillic acid of the high concentration group was $(7.58 \pm 0.92) \mu\text{g/L}$, higher than that of the low concentration group ($P < 0.01$). [Conclusion] Saliva manganese could be a potential biomarker of occupational manganese exposure. Urine homovanillic could be a potential effect biomarker of occupational manganese exposure, and its concentration is increased in early exposure stage.

Key Words: manganese; saliva; urine; homovanillic acid; biomarker

锰是机体正常代谢必须的微量元素, 但过量摄入将对机体产生损伤作用。生产中过量吸入锰烟或锰尘可引起职业性锰中毒^[1], 长期职业性锰暴露对神经系统的毒作用最明显, 可以导致严重、不可逆的神经系统损伤, 表现为中枢神经系统锥体外

系受损和震颤麻痹症状。出现神经系统临床症状表明已进入锰中毒早期, 但是神经系统临床症状不能作为早期诊断指标, 若在机体出现损伤前就能通过一些生物指标变化作出锰中毒的早期诊断, 则可以避免过量暴露造成神经系统的进一步损伤, 对降低锰中毒的发生意义重大。因此, 职业性锰暴露生物标志的研究对锰中毒早期识别十分重要。锰暴露传统检测指标诸如血锰、尿锰、发锰等的研究较多, 但尚不能作为锰中毒早期诊断的有效标志物, 限于国人传统观念, 采血易受抵触, 唾液和尿液在日常职业健康检查中是最易被接受的采集样品,

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0176

[基金项目] 青浦区区科委资助项目(编号: 青科发 2011-20)

[作者简介] 叶开友(1983—), 男, 本科, 医师; 研究方向: 职业卫生与职业中毒; E-mail: 567231586@139.com

[作者单位] 上海市青浦区疾病预防控制中心, 上海 201700

唾液检测在多种疾病诊断中都有应用^[2],国内外有很多针对尿高香草酸和唾液锰能否作为职业性锰暴露生物标志物的研究^[3-8],但相关研究的样本量较小,且职业性锰暴露尿高香草酸水平是升高还是降低结果不同,本项目主要对尿高香草酸和唾液锰能否作为职业性锰暴露有效生物标志物开展研究。

1 对象与方法

1.1 调查对象

根据企业规模进行分层随机抽样,选择青浦区 24 家涉锰电焊企业,将选取企业从事电焊作业 3 个月以上的 234 名电焊工人为暴露组,采用个体长时间采样采集工作场所空气锰,并根据时间加权平均浓度(TWA)进行分组:TWA≥0.15 mg/m³者为高暴露组,共 121 人;TWA<0.15 mg/m³者为低暴露组,共 113 人;选择 135 名与暴露组工龄、年龄相当但不接触锰的工人作为对照组。

1.2 试剂与仪器

便携式个体空气采样器(Gilair5 型,美国 Sensidyne),空气采样流量校正仪(Gilibrator-2 型,美国 Sensidyne),石墨炉原子吸收分光光度计(AAnalyst800 型,PE,PerkinElmer 公司,美国),火焰原子吸收仪(AA240FS 型,Varian 公司,澳大利亚),HH-4 数显恒温水浴锅(国华牌,HH-4 型,国华电器有限公司,中国常州),华东电子 DG5033A 酶标仪(DG5033A 型,南京华东电子集团医疗装备有限责任公司,南京);锰标准编号 GBW(E)080505(浓度 1.000 g/L,上海市计量测试技术研究院)。

1.3 问卷调查

由经过统一培训具有丰富经验的职业卫生工作人员,采用面对面询问方式填写调查问卷,收集工人基本信息(年龄、工龄、职业史等)。

1.4 样品的采集

1.4.1 空气样本 工人 4h(一个班次上午 2h,下午 2h)佩戴个体空气采样器,以滤膜阻流法获得空气样本。

1.4.2 尿样 收集 10mL 工人早晨中段尿液,置于 4℃冰箱中备检。

1.4.3 唾液 工人漱口后,通过咀嚼棉签采集唾液样本约 1.5mL 于 EP 管中,置于 4℃冰箱中备检。

1.5 样品的测定

1.5.1 空气样品 空气锰用火焰原子吸收光谱法测定^[9]。

1.5.2 尿高香草酸 尿液直接取样 40 μL,用酶联免疫吸附测定法,酶标仪 450nm 处测定。

1.5.3 唾液锰 样品经 10min 离心(2000 r/min,离心半径 8.5cm),取上清液 0.5 mL 于 2 mL 小烧杯,加入 2 mL 优级纯硝酸过夜消

解,电热板 120℃加热至近干,用体积分数为 0.2% 稀硝酸定容至 2 mL,用石墨炉原子分光光度法检测。锰及其无机化合物的检测按照 GBZ/T 160.13—2004《工作场所空气中锰及其无机化合物的测定方法》^[9]测定其浓度(以 MnO₂ 计),并计算 8 h 时间加权平均容许浓度。

1.6 统计学分析

采用 Epinfo 7.0 进行数据录入,使用 SPSS 19.0 软件进行统计处理和分析。均数比较用 *t* 检验,资料经方差齐性检验和正态性检验后呈正态性分布且方差齐者,采用两独立样本 *t* 检验进行均数比较。

2 结果

2.1 工人基本情况及工作场所空气锰浓度

135 名对照组工人年龄(35.61±9.41)岁,113 名低暴露组工人年龄(35.27±9.15)岁,接锰工龄(4.24±3.56)年,121 名高暴露组工人年龄(34.36±7.82)岁,接锰工龄(4.74±4.21)年。

各组工人作业场所空气中锰浓度检测结果表明,高暴露组接触空气浓度 TWA 为(0.30±0.13)mg/m³,与低暴露组(0.03±0.03)mg/m³比较,差异有统计学意义(*t*=-13.02, *P*<0.01)。

2.2 不同暴露组和不同工龄组工人唾液锰浓度检测结果

113 名低暴露组工人唾液锰浓度均值为(7.68±6.98)μg/L,121 名高暴露组工人唾液锰浓度均值(13.38±15.36)μg/L,两组均值差异有统计学意义(*t*=-5.70, *P*<0.01);135 名对照组工人唾液锰浓度均值为(7.65±5.57)μg/L,234 名暴露组工人唾液锰浓度均值为(10.63±12.37)μg/L,两组唾液锰均值差异有统计学意义(*t*=-4.748, *P*<0.01)。见表 1。

表 1 不同浓度暴露组工人唾液锰含量

组别	例数 (人)	最小值 (μg/L)	最大值 (μg/L)	均值 (μg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	135	0.4	23.2	7.65±5.57	—	—
暴露组	234	0.4	76.0	10.63±12.37	-4.748	0.000*
低暴露组	113	0.4	35.2	7.68±6.98	0.040	0.968
高暴露组	121	0.4	76.0	13.38±15.36	-5.700	0.000*

[注]高暴露与低暴露组比较,暴露组与对照组比较,*:*P*<0.01。

高暴露组接锰工龄低于 5 年者,其唾液锰均值为(10.77±1.27)μg/L,接锰工龄 5 年以上者,其唾液锰均值为(16.94±19.81)μg/L,两者均值间差异有统计学意义(*t*=-2.52, *P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同暴露组不同接锰工龄工人唾液锰含量

接锰工龄 (年)	低暴露组				高暴露组			
	例数	最小值(μg/L)	最大值(μg/L)	均值(μg/L)	例数	最小值(μg/L)	最大值(μg/L)	均值(μg/L)
0~	76	0.4	35.2	7.51±7.21	72	0.4	53.2	10.77±1.27
5~	37	0.8	32.0	8.03±6.53	49	0.4	76.0	16.94±19.81
<i>t</i>		-0.464					-2.520	
<i>P</i>		0.644					0.013	

2.3 不同暴露组和不同工龄组工人尿高香草酸检测结果

113 名低暴露组工人尿高香草酸浓度均值为 $(6.06 \pm 0.53) \mu\text{g/L}$, 121 名高暴露组工人尿高香草酸浓度均值为 $(7.58 \pm 0.92) \mu\text{g/L}$, 两组均值差异有统计学意义 ($t=-25.47$, $P<0.01$); 135 名对照组工人尿高香草酸浓度均值为 $(4.37 \pm 0.99) \mu\text{g/L}$, 234 名暴露组工人尿高香草酸含量均值 $(6.79 \pm 1.01) \mu\text{g/L}$, 两组工人尿高香草酸均值差异有统计学意义 ($t=-26.26$, $P<0.01$), 见表 3。

低暴露组不同接锰工龄工人尿高香草酸含量差异无统计学意义 ($t=0.39$, $P>0.05$), 高暴露组不同接锰工龄组尿高香草

酸含量检测结果差异无统计学意义 ($t=1.38$, $P>0.05$)。见表 4。

表 3 对照组与不同暴露浓度组尿高香草酸含量

组别	例数	最小值 ($\mu\text{g/L}$)	最大值 ($\mu\text{g/L}$)	均值 ($\mu\text{g/L}$)	t	P
对照组	135	2.59	7.19	4.41 ± 1.00	—	—
暴露组	234	4.83	10.54	6.84 ± 1.06	-26.26	0.000*
低暴露组	113	4.83	8.50	6.06 ± 0.53	-17.77	0.000*
高暴露组	121	5.15	10.54	7.58 ± 0.92	-25.47	0.000*

[注] 低暴露组与对照组比较, 高暴露组与低暴露组以及暴露组与对照组比较, *: $P<0.01$ 。

表 4 不同暴露组不同接锰工龄工人尿高香草酸含量

接锰工龄 (年)	低暴露组				高暴露组			
	例数	最小值($\mu\text{g/L}$)	最大值($\mu\text{g/L}$)	均值($\mu\text{g/L}$)	例数	最小值($\mu\text{g/L}$)	最大值($\mu\text{g/L}$)	均值($\mu\text{g/L}$)
0~5	76	4.87	8.50	6.07 ± 0.53	72	5.98	10.54	7.67 ± 0.90
5~	37	4.83	10.46	6.04 ± 0.53	49	5.15	10.46	7.41 ± 0.87
t			0.39				1.69	
P			0.70				0.09	

3 讨论

本次研究结果显示, 高暴露组唾液锰浓度明显高于低暴露组, 提示唾液锰可以作为锰暴露工人内暴露较好的接触标志物, 与杜旭芹等^[8]研究结果一致; 随着锰暴露工龄增加, 唾液锰浓度升高, 提示唾液锰不仅可以反映近期锰接触状况, 同时可以较好地反映历史接触情况, 与周远忠等^[3]研究结果一致。因此可以认为, 唾液锰可考虑作为锰暴露对工人健康危害的生物标志。

尿高香草酸为儿茶酚胺的代谢产物, 尿高香草酸浓度的升高, 间接反映脑内多巴胺含量的升高, 近年对其作为职业性锰暴露生物标志的研究颇多。本次研究结果显示, 暴露组尿高香草酸浓度明显高于对照组, 高暴露组明显高于低暴露组, 与栗学军等^[5]和张文静等^[6]的研究结果不一致, 但与 BUCHET 等^[7]研究结果一致。同时得到不同暴露组都呈现随工龄增加而浓度降低。对此结果, 可能是锰初期暴露会引起尿高香草酸浓度的升高。动物实验锰中毒早期多巴胺在脑中转化激活现象可以解释这一现象, 神经元内的多巴胺主要由单胺氧化酶(MAO)转化为二羟基苯乙酸(DOPAC), 它既可在神经元内又可在神经元外形成, 在细胞外儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)的作用下, DOPAC 转化为高香草酸^[10]; 本研究认为尿高香草酸在职业性锰暴露早期, 尤其是未达到锰中毒初期时, 浓度是升高的, 但随着锰暴露时间的延长, 尤其是达到锰中毒早期, 该指标是否会降低还有待于进一步研究。

(志谢: 在本项目开展过程中承遵义医学院周远忠老师给予实验方法指导和帮助, 谨致谢忱。)

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 金泰虞. 职业卫生与职业医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 93-93.
- [2] 陈英剑, 胡成进, 杨道理. 唾液检测在疾病诊断中的应用进展[J]. 遵义医学院学报, 2002, 42(15): 61.
- [3] 周远忠, 陈健, 史秀娟, 等. 人群锰接触水平的早期生物标志物探索[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(9): 645-647.
- [4] 隋典朋, 邓妍, 许洁, 等. 锰暴露早期生物标志物探索[J]. 遵义医学院学报, 2011, 34(6): 583-587.
- [5] 栗学军, 金敬淑. 测定尿高香草酸含量对早期诊断锰中毒的意义[J]. 工业卫生与职业病, 1992, 18(3): 163-164.
- [6] 张文静, 刘正亮, 邵华, 等. 锰职业接触工人生物标志物的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(12): 926-928.
- [7] BUCHET JP, MAGOS C, ROELS H, et al. Urinary excretion of homovanillic acid in workers exposed to manganese[J]. Int Arch Occup Environ Health, 1993, 65(2): 131-133.
- [8] 杜旭芹, 王涤新, 牛立君, 等. 电焊工人唾液锰和血清锰及尿锰的改变[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(12): 744-746.
- [9] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T 160.13—2004 工作场所空气中锰及其化合物浓度的测定方法[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [10] 刘玉和, 王树新, 程东源, 等. 多巴胺作用机制及代谢[J]. 实用医药杂志, 2003, 20(6): 473-474.

(收稿日期: 2014-01-09)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)