

职业人群血清丙氨酸氨基转移酶参考区间的探讨

梁婧, 于贵新, 罗虎, 常晓燕

摘要: [目的] 探讨职业性有害因素接触人群的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)的参考区间, 为相应卫生标准的制定提供基础数据。[方法] 选取2013年1月1日—2013年12月31日至北京市预防医学研究中心职业卫生所进行职业健康检查、接触职业性肝损伤有害因素的2023名在岗工人的职业健康检查资料进行回顾性研究。采用全自动生化分析仪进行血清ALT检测, 采用腹部B超常规检查探查肝脏实质及肝内血管疾患情况, 并进行统计分析。[结果] 目标人群血清ALT水平为18 U/L(17 U/L, 216 U/L), 不同性别和年龄之间的血清ALT值差异具有统计学意义($P < 0.05$)。排除肝脏器质性疾患的个体后, 该职业人群中男性工人血清ALT值的单侧95%范围为5.0~62.2 U/L, 高于现行标准(2013-08-01之前)(5~40 U/L)。血清ALT水平在41~60 U/L之间的男性工人的肝脏B超检查阳性率同血清ALT值>61 U/L的男性工人相比较, 差异无统计学意义。[结论] 职业人群中男性血清ALT值的参考区间可参考卫生部制定的新标准。

关键词: 职业健康监护; 职业有害因素; 丙氨酸氨基转移酶; 参考区间; 职业卫生标准

Reference Range of Serum Alanine Aminotransferase in Occupational Populations LIANG Jing, YU Gui-xin, LUO Hu, CHANG Xiao-yan (Institute of Occupational Health, Beijing Center for Diseases Prevention and Control & Centers of Preventive Medical Research, Beijing 100020, China) • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To explore the reference range of serum alanine aminotransferase (ALT) in populations with exposure to occupational hazards, and to provide theoretical basis for the development of related hygienic standards. [Methods] Occupational physical examination records of 2023 workers exposed to occupational hazards having hepatotoxic potentials and ordered occupational health examinations in Institute of Occupational Health, Beijing Center for Diseases Prevention and Control from 1 January to 31 December 2013 were retrieved for retrospective analysis. Serum ALT was measured by automatic biochemistry analyzer. Liver and intrahepatic vascular diseases were detected by abdomen B-ultrasound examination. Then statistical analysis was applied. [Results] The average serum ALT value was 18 U/L (17 U/L, 216 U/L) in the population, and there were significant differences among different genders and ages. Excluding those having organic liver diseases, the unilateral 95% range for male serum ALT value was 5.0-62.2 U/L, higher than the current standard (before 1 August 2013) (5-40 U/L). However, the positive rate of B-ultrasound examination in the male workers with serum ALT values within 41-60 U/L versus greater than 61 U/L was not significantly different. [Conclusion] The reference range of serum ALT in the male occupational population may refer to the new standard publicized by Ministry of Health.

Key Words: occupational health surveillance; occupational hazard; alanine aminotransferase; reference range; occupational health standard

血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平是肝细胞损伤的敏感性指标, 是临床常用的检验项目, 其在职业健康监护中也发挥着重要作用。对接触具有损伤肝功能作用的职业有害因素的人群来说, 血清ALT值的参考区间直接影响职业病及职

业相关疾患的筛查、职业防护的预防效果评价及在岗工人健康程度评价。

中华人民共和国卫生部于2012年12月25日发布了新的行业标准WS/T 404.1—2012《临床常用生化检验项目参考区间第一部分: 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰基转移酶》^[1]。该标准中首次对中国成年人群血清ALT的参考区间做出较大的调整: 男性由5~40 U/L调整为9~60 U/L, 女性由5~35 U/L调整为7~45 U/L(试剂中含5'-磷酸吡哆醛), 并于2013年8月1日开始实施。随着

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14164

[作者简介] 梁婧(1985—), 女, 硕士, 实习研究员; 研究方向: 职业卫生检验方法; E-mail: liangjing_bjcdc@sina.com

[作者单位] 北京市疾病预防控制中心, 北京市预防医学研究中心职业卫生所, 北京 100020

新的临床标准的颁布,职业卫生相应标准也应进行重新考虑。本项调查拟针对新标准的参考区间是否适用于职业性有害因素接触人群这一问题进行探讨,旨在为职业卫生相应标准的制定和调整提供基础数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2013年1月1日—2013年12月31日至北京市预防医学研究中心职业卫生所进行职业健康检查的在岗工人2023人,分别来自药物研发、汽车制造和电子制造行业,所从事的岗位和工种接触有机化合物、重金属等职业性肝损伤有害因素。

1.2 研究方法

1.2.1 血清ALT测定 用含有分离胶和促凝剂的真空采血管(黄头管)采集空腹静脉血液3 mL,待血液完全凝固后以4000 r/min(离心半径8 cm)分离血清10 min,采集后4 h内完成ALT检测。剩余血清-20℃保存,以备重复测定。采用日本OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪及其配套试剂(试剂中含5'-磷酸吡哆醛)测定血清ALT值。测前对仪器进行保养和调试,并应用低值和高值质控血清对每一批分析样本进行质量控制,保证仪器在控状态。

1.2.2 腹部B超检查 采用二维超声常规检查,探头频率为3.5~4.0 MHz。受检者取仰卧位,如情况需要,则取右侧卧位或深呼吸,对腹部受检部位做多切面扫描,并记录肝脏实质及肝内血管疾患情况。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.5统计软件进行分析。采用单样本Kolmogorov-Smirnov方法进行正态性检验。对于不服从正态分布的计量数据以中位数(P_{25} , P_{75})表示,用非参数检验Mann-Whitney Test进行两组间差异的比较及Kruskal-Wallis Test进行多组间差异的比较。分类资料统计推断中两个构成比的比较采用Pearson卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同性别职业人群血清ALT水平

本研究所选取的职业人群为2023人,根据单样本Kolmogorov-Smirnov方法检验血清ALT值呈偏态分布($P<0.05$),人群血清ALT水平为18 U/L(17 U/L, 216 U/L),且95%的目标人群血清ALT值低于61 U/L。所选取的职业人群中男性1660人,占总人数的

82.06%;女性363人,占17.94%。进一步用非参数检验比较得出,不同性别之间血清ALT水平差异有统计学意义($Z=-18.625$, $P<0.05$),男性ALT水平高于女性(表1)。

表1 不同性别职业人群血清ALT水平(U/L)

性别	例数	中位数*	P_{25}	P_{75}	P_{95}
男	1660	21	14	32	63
女	363	11	9	14	27
合计	2023	18	12	29	61

[注]*: 组间比较, $Z=-18.625$, $P<0.05$ 。

2.2 不同年龄职业人群血清ALT水平

本研究所选取的职业人群年龄以21~30岁为主,共1410人,占总人数的69.70%。同样,正态性检验得出各年龄组ALT值也呈偏态分布,非参数检验得出各年龄组之间血清ALT水平差异有统计学意义($H=68.847$, $P<0.05$),30岁以上人群的血清ALT值高于30岁及以下的人群(表2)。

表2 不同年龄职业人群血清ALT水平(U/L)

年龄(岁)	例数	中位数*	P_{25}	P_{75}	P_{95}
≤20	79	12	9	18	51
21~	1404	17	12	27	59
31~	421	21	14	34	68
41~	95	22	14	34	51
51~60	24	23	17	33	57
合计	2023	18	12	29	61

[注]*: 组间比较, $H=68.847$, $P<0.05$ 。

2.3 排除肝脏疾患人群血清ALT水平

结合B超检查,排除肝脏疾患的受检者共1463人,其血清ALT水平为18 U/L(18 U/L, 187 U/L),95%的目标人群血清ALT值低于59.8 U/L。其中男性1174人,男性工人血清ALT值的单侧95%范围为5.0~62.2 U/L,与卫生部临床检验中心推荐的新标准上限(60 U/L)接近;女性289人,95%的女性血清ALT值低于26 U/L,低于新标准的参考值上限(45 U/L)(表3)。

表3 排除肝脏疾病的职业人群不同性别血清ALT水平(U/L)

性别	例数	中位数	P_{25}	P_{75}	P_{95}
男	1174	21	14	33	62.2
女	289	11	9	14	26.0
合计	1463	18	12	30	59.8

2.4 男性职业人群不同血清 ALT 水平肝脏 B 超检查结果

进一步对男性职业人群(1660人)的血清 ALT 水平进行分析得出,血清 ALT 值低于 40 U/L 的男性工人占有所有男性工人的 85.9%,其肝脏 B 超检查的结果与 ALT 值一致性较好。血清 ALT 水平在 41~60 U/L 之间的男性工人所占的比例不高,仅为 8.3%,但通过卡方检验分析得出,这一人群的肝脏 B 超检查阳性率同血清 ALT 值>61 U/L 的男性工人相比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.011$, $P=0.916$)(表 4)。

表 4 男性职业人群不同血清 ALT 水平肝脏 B 超检查结果

血清 ALT 水平 (U/L)	例数	构成比 (%)	B 超检查		
			正常人数	异常人数	正常率(%)
<40	1426	85.9	1076	350	75.5
41~	137	8.3	39	98	28.5
61~	97	5.8	27	70	27.8

3 讨论

ALT 在人体中主要存在于肝脏细胞中,其次为心肌、脑和肾脏组织。正常时人体血清中 ALT 含量很低,当肝细胞损伤时,血清中 ALT 水平就会急剧上升。只要有 1% 的肝细胞坏死,就足以使血清中酶活性增高 1 倍;即使肝细胞无坏死,只是细胞膜通透性增加,ALT 也可自肝细胞内逸出,使血清 ALT 值升高。因此血清 ALT 值是肝脏损伤的敏感指标。虽然血清 ALT 的检测不是临床疾病诊断的金标准,但其在疾病筛查、人群健康检查以及预防效果评价中发挥重要作用。

血清 ALT 值采用国际单位制表示,即每秒钟氨基转移酶反应的底物量(1 U=16.67 nmol/s)。参考区间是根据健康人群血清 ALT 水平 ± 2 倍标准差(SD)而制定。以往血清 ALT 参考区间男性为 5~40 U/L,女性为 5~35 U/L,北京市预防医学研究中心职业卫生所在实际工作中判定血清 ALT ≤ 40 U/L 为正常。这一参考区间存在下述问题:(1)目前应用的血清 ALT 参考区间是 20 世纪 70 年代根据手工方法测得后沿用至今,而现在均已采用自动生化分析仪进行检测,检测结果更为灵敏和准确;(2)几十年来、人体营养与健康状况、环境状况、疾病本身以及疾病诊治研究都发生了巨大的变化和发展;(3)许多实验室使用的参考区间并未考虑性别差异,而实际上不同性别人群血清 ALT 水平差异较大^[2]。以往,临床医生通常将血清 ALT 值

高于正常值上限的 1.5 倍,持续时间>2 周考虑肝脏疾患。因此,卫生部临床检验标准委员会经过评估和验证,提出上调我国成年人群血清 ALT 参考区间至男性 9~60 U/L、女性 7~45 U/L(试剂中含 5'-磷酸吡哆醛),这一标准已于 2013 年 8 月 1 日开始实施^[1]。

接触职业性有害因素的劳动者多长期暴露于各种有毒有害物质,工作条件较差以及昼夜节律不规律^[3-4],因此职业人群的生物效应标志参考区间的确立应充分考虑以下几个方面:(1)能早期发现职业病或疑似职业病患者或劳动者的其他健康异常改变;(2)能及时发现有职业禁忌证的劳动者;(3)能通过生物效应标志的变化,反映所暴露职业性有害因素的健康效应。

工业生产活动中,危害人体肝脏功能的职业性有害因素很多,包括(但不限于):砷、磷及其化合物、有机锡化物、铊及其无机化合物、四氯化碳、二氯乙烷、苯的氨基和硝基化合物、三硝基甲苯、氯乙烯、三氯乙烯、氯丁二烯、二甲基甲酰胺、氰及腈类化合物、布鲁菌等。本研究所选取的调查对象主要来自药物研发、汽车制造和电子制造行业,接触上述职业性有害因素,其血清 ALT 水平为 18 U/L(17 U/L, 216 U/L),不同性别和年龄之间的血清 ALT 值存在差异,男性 ALT 水平高于女性,30 岁以上人群的血清 ALT 值高于 30 岁及以下的人群。

结合 B 超检查,排除肝脏疾患的受检者的血清 ALT 水平为 18 U/L(18 U/L, 187 U/L),其中男性工人血清 ALT 值的单侧 95% 范围为 5.0~62.2 U/L,其上限与卫生部临床检验中心推荐的新标准上限(60 U/L)接近,提示新标准在职业人群中具有参考价值。95% 的女性血清 ALT 值低于 26 U/L,低于推荐的参考区间(45 U/L),这一结果同我国乌鲁木齐^[5]、青岛^[6]、济宁^[7]等地区健康成人血清 ALT 水平相似,高于海口地区^[8]的统计数据,提示职业人群中男性和女性的血清 ALT 值有较大差异,参考区间应按性别分别确立。

本研究为回顾性研究,局限之处在于,研究表明血清 ALT 水平与糖尿病^[9]、肥胖^[10]以及代谢综合征^[11-12]有关,而本研究仅以 B 超检查排除肝脏器质性疾患,但排除肝脏疾患的职业人群不能代表完全健康的职业人群;同时,也应考虑职业性肝损伤有害因素同代谢性疾病^[13]和不良生活习惯^[14]的联合作用,职业人群血清 ALT 参考区间的上限仍需要严格的评估和验证。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404.1—2012 临床常用生化检验项目参考区间第一部分: 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰基转移酶[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [2] 王春艳. 正常人群中ALT、AST血清水平及PLT水平的参考值评估[D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [3] Liu X, Zhao LY, Chen HL, et al. Effect of exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields on liver function of workers[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2013, 31(8): 599-601.
- [4] Lin YC, Hsieh IC, Chen PC. Long-term day-and-night rotating shift work poses a barrier to the normalization of alanine transaminase[J]. Chronobiol Int, 2014, 31(4): 487-495.
- [5] 刘萍丽, 张峰波, 朱有森. 乌鲁木齐市汉族健康人群丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶参考区间的初步调查[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 808-810.
- [6] 栾琳. 健康人群丙氨酸氨基转移酶参考值调查[J]. 中国实用医药, 2009, 4(19): 231-232.
- [7] 董海新, 程盼盼. 济宁市区健康成人血清ALT、AST参考区间研究[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(1): 37-38, 45.
- [8] 李春芸, 唐爱国, 姚敏. 海口地区健康成年人血清ALT正常值参考区间调查[J]. 海南医学, 2013, 24(10): 1478-1479.
- [9] Yueh CY, Yang YH, Sung YT, et al. Abdominal obesity validates the association between elevated alanine aminotransferase and newly diagnosed diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2013, 61(2): 177-183.
- [10] Purcell M, Flores YN, Zhang ZF, et al. Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico[J]. J Dig Dis, 2013, 14(9): 491-499.
- [11] Liu Z, Que S, Ning H, et al. Elevated alanine aminotransferase is strongly associated with incident metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e80596.
- [12] Hyun HJ, Shim JJ, Kim JW, et al. The prevalence of elevated alanine transaminase and its possible causes in the general Korean population[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(6): 534-539.
- [13] Deng Q, Liu J, Li Q, et al. Interaction of occupational manganese exposure and alcohol drinking aggravates the increase of liver enzyme concentrations from a cross-sectional study in China[J]. Environ Health, 2013, 12: 30.
- [14] Breitling LP, Arndt V, Drath C, et al. Liver enzymes: interaction analysis of smoking with alcohol consumption or BMI, comparing AST and ALT to gamma-GT[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27951.

(收稿日期: 2014-01-30)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶; 校对: 洪琪)