

·综述·

生物监测研究近况

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 黄金祥

评价工人接触化学物剂量的手段有环境监测 (environmental monitoring, 下称EM) 和生物监测 (biological monitoring, 下称BM)。由于BM可更确切反映机体实际接触化学物的剂量, 有EM不具备的许多优点, 近年来受到职业医学界各类人员的重视, 进展迅速。现将研究近况介绍如下。

一、BM的基本概念

(一) 定义、内容和目的: 1977年CEC-WHO-EPA联合会议上给BM的定义为“系统地收集生物样品, 分析其污染物的浓度”⁽¹⁾。1980年CEC-NIOSH-OSHA专家讨论会上⁽²⁾, 在首先明确“监测”为“与健康有关的系统连续或重复活动”的前提下, 分别对EM、BM和健康监护 (health surveillance, 下称HS) 下了定义。其中BM定义是“测量和评定工作场所危害物或其代谢产物在组织、分泌物、排泄物、呼出气中的含量, 并与合适的参考标准相比较, 来估价接触量和健康危险度”。BM定义逐步发展、完善和科学化的过程表明, 当其作为独立分支存在时, 通常需具备以下3个要素: ①生物材料的检测; ②系统连续或重复的活动; ③评判结果的标准。

根据化学物在体内的代谢及对机体的作用, BM的内容可分为两类: ①测定生物材料中化学物(或)其经体内生物转化后的代谢产物含量; ②测定生物材料中由化学物引起的无损性效应 (no-adverse effect)。绝大多数化学物的BM属于前一类, 后一类所占的比例很小。

将BM结果与规定或建议的生物接触限值比较, 以评价个体和(或)群体接触化学物的剂量及健康危险度, 则是BM目的。

(二) BM、EM和HS^(2,3): 生产EM是通过系统地采集和分析工作场所空气样品, 评价接触体外环境化学物的剂量和健康危险度。HS则是通过定期的医学-生理学检查, 以保护工人健康和预防与职业有关的疾病。EM与BM的区别是外部与内部剂量, 即可能要进入体内的量与实际进入量的区别, 两者只能估测健康危险度 (health risk), 不能肯定健康或不健康。HS可判断机体的健康状态 (health state)。虽

然, BM、EM和HS的概念和工作侧重点不同, 但三者之间存在着不可分割的有机联系。环境中化学物的浓度直接影响机体内部剂量和生物效应; 生物效应则是机体内、外部剂量作用的结果。在实际工作中, 三者常联合应用。有些监测指标既可用于BM, 又可用于HS, 两者有连续性和临界线⁽⁴⁾。

(三) BM的优点和局限性^(5~7): BM与EM相比, 有以下几个主要优点: ①反映机体从各种途径 (呼吸道、消化道和皮肤) 和来源 (职业和非职业性) 的总接触量; ②反映个体代谢等差异; ③有助于检出易感者; ④与生物效应的关系更密切和直接, 可更真实反映健康危险度。

尽管有上述优点, 但BM并非完美无缺。目前真正有价值反映实际接触量, 尤其是可用于建立生物接触限值的指标并不多, 由于采样困难或分析技术的限制, 某些理论上可作BM的指标仍不能在实际中应用; BM不能用于主要产生呼吸道局部作用或几乎不被吸收的化学物; 也不能反映工作场所瞬间化学物的最大接触量。因此, BM不能取代EM, 两者只能互补。

(四) BM指标和接触限值^(2,6~10): BM指标表示机体对化学物的接触量或化学物在体内的吸收或蓄积量, 或表示机体产生生物效应的程度。其意义取决于所用的指标及化学物或其代谢产物的生物半减期。短半减期 (<1天) 或引起短期作用化学物的BM指标, 仅表示近几小时或近日的接触量, 如血、尿中某些有机溶剂含量等; 中等长半减期 (1~2个月) 则表示近几个月的接触量, 如尿汞等; 较长半减期 (数月), 如脂肪组织中有机氯含量, 可反映长期低剂量的接触状况; 长半减期或引起持续生物效应的, 例如骨骼铅和肾皮质镉等, 反映体内的负荷量。

生物接触限值表示接触工人对化学物发生生物反应的警戒值, 或组织、体液、呼出气中化学物或其代谢产物的警戒值, 不管该化学物是经呼吸道或消化道还是经皮肤吸收而进入体内的。它是生产环境中有害物质接触限值的补充和发展, 也是为保护工人健康而制订的一种卫生标准。迄今WHO建议的职业性生物接触限值的化学物共有10种 (铅、镉、汞、三氯乙烯、

甲苯、二甲苯、马拉硫磷、西维因、林丹和二硝基邻甲酚)⁽¹⁰⁾,ACGIH规定和拟制订的有16种⁽¹¹⁾,联邦德国建议的有23种⁽⁹⁾。我国尚未建立生物接触限值的卫生标准,正在加紧研讨。应当指出,生物接触限值与职业病临床上的正常值不同,与诊断值涵义也不同,不能混淆。

二、BM的研究^(2,6,11)

(一) 研究领域和参加人员:BM的研究包括常规BM和寻找BM指标、建立接触限值两类。

1. 常规BM,一般将已建立BM指标和接触限值的BM,列入日常的卫生监督内容之一。它不仅可评价工人接触化学物剂量的水平与动态变化,还可为验证及修订卫生标准提供依据。这方面研究的主要任务是提高监测质量,在原有基础上研制出一套更切实可行、简易可靠的规范化监测方法(包括采样、分析、监测次数、质量保证报告程序和接触剂量估算等)及统一判断解释监测结果的准则,使各次和各家的监测数据有可比性。这类研究以监测检验人员为主。

2. 制订生物接触限值,通常包括3个内容:①化学物在体内代谢的研究;②生物材料中化学物或其代谢产物或机体生物效应测定方法学的研究;③机体内外部接触剂量、剂量-反应、剂量-效应关系的研究。这类研究必须有毒理学、监测检验、劳动卫生、职业病、流行病学和统计学等多学科人员参加,协同工作。

(二) 研究对象和方法:研究对象有人和动物,方法有现场劳动卫生与流行病学调查以及人类志愿者实验和动物实验。其中职业流行病学调查和人类志愿者实验研究所获得的内外部剂量、剂量-反应、剂量-效应关系的资料是建立生物接触限值最主要的依据。

(三) 研究设计和过程:研究设计需遵循制订卫生标准的基本原则。Zeilhuis⁽²⁾曾提出在设计中需考虑到以下5个问题:①谁(who)?即研究对象,包括受检组和对照组的选择、受检者接触化学物的性质和种类等;②什么(what)?即检查项目、取什么生物材料及用何种分析方法等;③地点(where)?即研究对象所处的地理状况和影响因素,如气候、营养、经济条件和文化程度等;④时间(when)?即研究期限、进度、检查对象的采样时间等;⑤为什么(why)?明确研究目的和检查项目的理由。

研究过程一般是先实验室,后现场。根据化学物的理化性质和代谢特点,对认为可做监测的生物参数先作探索性的研究,然后在群体基础上分析生物参数对估价接触量与健康危险度的意义,找出内外剂量或

剂量-反应、剂量-效应关系以及影响因素,最后在个体基础上评价生物参数的意义,并提出生物接触限值。

三、BM的分析技术

开展BM的基础是化学物的代谢和毒代动力学知识,完成BM的工具则是分析技术。无疑分析技术在BM中占举足轻重的地位。BM的分析技术包括样品的采集、运输、保存、分析方法和质量保证措施等。

(一) 采样:尿、血和呼出气为最常用的生物材料,其次为毛发、唾液和指甲。有时尚可分析骨骼、牙齿、肝脏和肾脏中化学物的含量。采样时间取决于接触情况和化学物在体内的代谢,同时还要考虑实际情况。对蓄积性化学物通常在接触一段时间后采样;对生物半减期短的化学物往往在工作班末或工作班最后几小时采样,有些可在工作班前采样。采样量和次数需根据分析方法和接触水平等因素决定。采样及样品的运输和保存过程中,必须注意避免污染、挥发和吸附等引起检测物浓度的增加和降低。

(二) 分析方法:除少数监测项目可用光电比色法和分光光度法外,多数需用比较昂贵的仪器分析。金属和类金属的分析主要用原子吸收分光光度法。低价离子(如氟等)的测定用离子选择电极法。有机物的分析多用气相色谱法、高效液相色谱法和色谱-质谱联用。某些生化指标的测定尚用荧光分析法、酶免疫法和放射免疫分析法等。用无创伤性方法直接测定机体某部位或靶器官中化学物含量为国外BM分析方法的发展动向⁽⁵⁾。如用X线荧光分析法测定活体骨骼或牙齿中的铅含量,用中子活化分析法测定肾脏中的镉含量等。

(三) 质量保证⁽²⁾:BM结果的准确性与可信性完全取决于分析质量。在建立规范化的监测方法时,需伴有整套的质量保证措施。质量保证必须贯穿监测过程的每个环节。从样品的选择、采集、运输、保存、预处理、分析、实验记录、结果计算和报告等步骤都要有质量把关。否则单有分析检验的质量控制,测定结果仍可不正确。

四、BM的实际应用⁽⁷⁻¹⁰⁾

(一) 无机物:现公认接触铅首选的BM指标是血铅、红细胞原卟啉或锌卟啉和尿 δ -ALA,我国仍广泛应用尿铅。镉的BM指标为血镉和尿镉,有条件单位尚可测定肾皮质镉及血、尿中金属硫蛋白的含量。估价汞接触量的指标有血汞和尿汞,一般要多次反复测定,才可较好评价个体汞接触量。尿中砷、镍和铬含量可反映它们中某些化合物的近期接触量。Lauwe-

rys⁽⁷⁾认为尿中总无机砷、甲砷酸和二甲次砷酸作为无机砷作业工人的BM指标,可排除食物中有机砷的影响。尿氟含量在群体基础上与空气氟浓度相关,是反映机体无机氟接触量的指标。一氧化碳的BM指标有碳氧血红蛋白和呼出气中一氧化碳含量。在应用时,要注意机体内源性产物、吸烟及同时接触二甲甲烷等的影响。

(二) 有机溶剂: 测定血液和呼出气中溶剂原形含量主要反映采样即刻的接触量。尿中溶剂代谢产物含量在一定程度上反映工作班或近几天蓄积性接触量。如尿总酚、马尿酸、甲基马尿酸含量可分别作为接触苯、甲苯、二甲苯的指标;尿扁桃酸含量可作为接触乙苯或苯乙烯的指标;尿三氯乙酸或三氯乙烷与三氯乙醇总量可用于监测三氯乙烯的接触。接触正己烷和二硫化碳可分别测定尿中2,5-己二酮和2-硫代噻唑烷-4-羧酸等。意大利某些学者经研究发现⁽¹²⁾,尿中甲苯、苯乙烯、正己烷、丙酮、甲基乙基甲酮、环己烷、1,1,1-三氯乙烷、四氯乙烯和1,2-二氯丙烷原形含量与这些溶剂在空气中的浓度密切相关。虽然溶剂原形在尿中含量很低,但特异性高。他们建议这些溶剂的BM指标和接触限值可增加测定尿中原形含量。由于绝大多数溶剂在体内代谢迅速,生物半减期短,对溶剂的BM必须严格规定采样时间。

(三) 农药: 血液中胆碱酯酶活性测定是接触有机磷和氨基甲酸酯类农药的BM指标。有机磷和氨基甲酸酯类的代谢产物,例如,尿中对硝基酚和1-萘酚含量可分别作为接触对硫磷和西维因的指标。WHO建议血液中林丹和二硝基邻甲酚含量可作为接触这两个农药的BM指标。

上述无机物、有机溶剂和农药的生物接触限值可参考WHO⁽¹⁰⁾、ACGIH⁽⁸⁾和联邦德国⁽⁹⁾资料及Lauwerys专著⁽⁷⁾。

参 考 文 献

1. Berlin A, et al. The Use of Biological Specimens for the Assessment of Human Exposure

to Environmental Pollutants. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.

2. Berlin A, et al. Assessment of Toxic Agents at the Workplace: Roles of Ambient and Biological Monitoring. The Hague, Martinus Nijhoff, 1984.

3. Zeilhuis RL, et al. Definition of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. Int Arch Occup Environ Health 1986; 57:249~257.

4. 薛寿征,等. 发展职业卫生生物监测的指导思想 and 策略. 中华劳动卫生职业病杂志1986;4:134~137.

5. Bernard A, et al. Present status and trends in biological monitoring of exposure to industrial chemicals. J Occup Med 1986; 28:558~562.

6. Aitio A, et al. Biological Monitoring and Surveillance of Workers Exposed to Chemicals. Washington, Hemisphere, 1984.

7. Lauwerys RR. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. Davis, Biomed Pub, 1983.

8. ACGIH. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1986~1987, Cincinnati, ACGIH, 1986;55~83.

9. 陈炎磐. 联邦德国作业场所化学物质卫生标准三年来修订演变概述. 卫生标准年刊1986;(3):157~164.

10. Batawi MA, et al. Internationally recommended health-based occupational exposure limits: A programme in the World Health Organization. Ann Am Conf Hyg 1985; 12:49~57.

11. Thomas V, et al. Development of biological exposure indices (BEIs). Ann Am Cong Ind Hyg 1985; 12:19~25.

12. Ghittori S, et al. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: Proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. Am Ind Hyg Assoc J 1987; 48:786~790.

(上接29页)

在2年的观察过程中发现接触聚氯乙烯粉尘作业工人由网状结构进展为小结节状阴影者有3例,肺纹理增重进展为小结节状阴影者2例。

讨 论

Szende 等于1970年最先提出“聚氯乙烯尘肺”的概念,其对肺活体标本超微结构的研究情况也证实聚

氯乙烯尘肺轻度的肺纤维化,伴有肉芽肿反应。我们在对聚氯乙烯粉尘作业工人57例观察中发现肺部X线异常者38例,其中有网状结构及出现小结节阴影者20例,这表明聚氯乙烯粉尘对肺部有一定程度的损害。值得注意的是在2年观察对比过程中有5例由轻转重。这说明聚氯乙烯作业工人肺部一旦出现损害,会随着接触时间的增加而加重。