

• 综 述 •

铅中毒实验室诊断指标研究进展

西安市中心医院(710003) 张基美

随着铅中毒防治工作的开展,铅中毒发病率较前降低,重症铅中毒已很少见,过去认为的一些典型临床表现亦逐渐减少。因此,更需要重视亚临床影响及改进实验室诊断指标。现将近年来有关铅中毒实验室指标的研究进展作一综述。

1 “三值”的提出

国内过去对铅中毒实验室指标进行了不少调查研究与评价工作,取得了不少经验。但有的问题概念不清,如各地区报告了不少“正常值”,是否一超过“正常值”就可以作诊断?也就是说正常值上限是否等于诊断值下限?比如血铅,在不接触铅的正常人群中可能很低,是否超过正常值就可以诊断?事实上在接触低浓度铅时,血铅(PbB)就可能超过正常值,但并未引起铅中毒,而此种PbB水平是可以接受的。究竟机体PbB达到多高的水平尚不至于引起中毒,需确定一界限值,此即“生物接触限值”(Biological Exposure Limit, BEL),美国称“生物接触指数”(Biological Exposure Indices, BEI)^[1],德国称“生物学耐受量”(BAT),有人称“可接受上限值”^[2];另外还需确定达到多高的水平可诊断为中毒。这样就提出了三值概念,即正常参考值(正常值)、可接受上限值与诊断下限值(诊断值)。三值的确定需在有代表性的地区进行较大数量的调查,需在统一质控的规范化措施下进行,以使得出的数据有代表性、科学性和实用性;而三值的应用和推广也需要有全国性的质量控制规范和管理监督措施,在执行中才能得到充分的质量保证。

2 尿铅(PbU)与驱铅试验

尿铅是反映近期铅接触水平的敏感指标之一。收集标本方便,临床已应用多年。但因尿铅波动较大,操作较麻烦,且影响因素较多,因而对其褒贬不一。国外对空白尿铅的诊断价值不太重视,但认为作为生物监测指标还是有用的^[3,4]。国内近年来在尿铅检测方面作了大量工作,积累了丰富的经验,多数认为它与空气中铅浓度、血铅、尿ALA、红细胞原卟啉(EP)与锌原卟啉(ZPP)均呈显著相关,与症状也有一定相关,是观察驱铅效果的最好指标,且对机体无损伤

性。但测定方法、留尿时间、污染等因素可直接影响测定结果,单独以空白尿铅作为诊断指标并不可靠。

关于尿铅正常值问题,60年代 Goldwater 等曾报告,15个国家529份正常人尿铅测定值95%在 $0.31\mu\text{mol/L}$ (0.065mg/L)以下;目前国外一般认为尿铅正常值 $<0.5\mu\text{mol/d}$ ($<100\mu\text{g/d}$);美国ACGIH建议尿铅生物接触限值为 $150\mu\text{g/g}$ 肌酐^[1]。国内一直沿用的 $0.39\mu\text{mol/L}$ (0.08mg/L),究竟属于正常值还是诊断值,概念含混不清。近年报道多认为尿铅的正常参考值达不到 $0.39\mu\text{mol/L}$;我们在全性协作调研中亦发现尿铅正常值远远达不到此值;有的报道认为,尿铅的症状阈浓度为 $0.19\sim 0.22\mu\text{mol/L}$ ($0.04\sim 0.045\text{mg/L}$),故以尿铅 $0.39\mu\text{mol/L}$ 为诊断值漏诊率较高。尿铅受尿液的浓缩或稀释影响较大,用比重或肌酐校正,结果会好些,但也并非理想^[5]。由于尿铅受近期接铅量的影响较大,脱离现场一段时间后再采尿,结果可靠性较大^[6]。

对驱铅试验的评价,国内外比较一致,认为是目前能较好反映体内铅负荷的检查方法,尤其对已脱离铅接触的人员,更较其他方法为优。驱铅试验的方法和判定标准目前尚未统一。美国CDC规定小儿铅中毒诊断性驱铅试验用 500mg/M^2 $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 静滴或加普鲁卡因肌注,测定注射后8h尿排铅量,8h排铅量(μg)/EDTA(mg) ≥ 0.6 为阳性。对成人驱铅试验,国外一般以24h排铅量 $\geq 600\mu\text{g}$ 为阳性标准^[7]。近年对驱铅试验中缩短留尿时间进行了探索,发现驱铅试验3h、6h尿铅与24h尿铅相比,其特异性与敏感性无大差异,轻度肾脏损害亦不影响三者的相关性。但对3h、6h的排铅量,测量结果尚不一致。有人认为6h排铅量为24h的60.7%,3h为30%;有人则认为6h约排35%,3h约排18%。此可能与EDTA用量不同有关,因前者EDTA 24h用量为1g,后者每12h用1g,24h共用2g。有人认为3h较方便,以165mg为阳性值,其灵敏度、特异性均较好^[7,8]。国内对驱铅试验也作过不少研究^[5,6]。根据国内外经验,1989年公布的铅中毒诊断标准中对驱铅试验的方法与判断标准已有明确规定。

3 血铅(PbB)

血铅是反映近期铅接触的敏感指标,血铅与空气

铅浓度密切相关。当然,过去曾长期接触高浓度铅的工人,现在从事低浓度铅作业,其血铅高可能受过去高浓度铅接触的影响^[9]。PbB 与其他指标相关性较好,评价其他指标时常以PbB为准。但 PbB 易受污染、测定条件等影响,过去质控问题一直未能很好解决,70年代初期时血铅测定的可靠性仍很差。70年代后期,由于广泛使用了灵敏可靠的无焰原子吸收光谱法,并进行了严格的质控,使血铅测定的灵敏度与精确度趋于稳定。近年来西方一些国家报告的血铅本底值(正常值)均较过去为低,则可能与此有关^[10]。过去我国一些地区报道的血铅正常值偏高,近几年由于重视了质控,测出的正常值也较过去低得多。尽管各国对血铅测定的质控问题作了很大努力,但由于地理环境、生活习惯、社会与经济条件不同,各国报道的正常值仍有不同。如1982年在严格的质控条件下进行了全球性血铅监测,世界十大城市教师血铅值几何均数,北京为 $0.31\mu\text{mol/L}$ ($6.4\mu\text{g/dl}$),墨西哥城则为 $1.09\mu\text{mol/L}$ ($22.5\mu\text{g/dl}$)^[11]。近年国外出版的专著中认为PbB正常值为 $5\sim 15\mu\text{g/dl}$ 。农村居民PbB略低于城市。各国提出的生物接触限值亦有较大差异,看来此值亦有逐渐减低趋向。见下表^[1,12,13]。

国内对血铅的可接受上限值已有零星报道,较大范围的调研工作正在进行。

一些国家与机构提出的血铅生物接触限值
 $\mu\text{mol/L}(\mu\text{g/dl})$

国家与机构	男 性	育龄妇女	儿 童
WHO(1980)	1.9 (40)	1.45 (30)	
英国(1981)	3.86 (80)	1.9 (40)	
英国(1986)	3.38 (70)	1.9 (40)	
德国(1984)	3.38 (70)	2.17 (45)	
欧共体(1982)	3.38 (70)	3.38 (70)	
南斯拉夫(1986)	2.9 (60)	2.41 (50)	
美国(1978)	3.38 (70)	2.41 (50)	
美国OSHA(1978)	1.9 (40)	1.9 (40)	
美国ACGIH(1991)	2.41 (50)	2.41 (50)	
美国CDC(1985)			1.2 (25)
美国CDC(1992)			0.48 (10)

血铅的诊断值国外目前尚无统一标准,一般认为血铅 $\geq 3.86\mu\text{mol/L}$ ($80\mu\text{g/dl}$)时可出现明显铅中毒表现。看来这不是诊断值的下限。目前国外多采用分层次解决办法。如美国OSHA规定血铅 $>1.9\mu\text{mol/L}$ ($40\mu\text{g/dl}$)时每年查体一次,并每两月测血铅一次,直至连续两次均 $<1.9\mu\text{mol/L}$ 为止;如血铅 $>2.9\mu\text{mol/L}$ ($60\mu\text{g/dl}$),必须脱离接触,直至最后一次血铅

$<1.9\mu\text{mol/L}$ 为止,如近6个月内血铅连续3次均 $>2.4\mu\text{mol/L}$ ($50\mu\text{g/dl}$),亦需脱离接触。英国卫生与安全委员会在预防职业性铅中毒实施规范中规定:A级, $\text{PbB} <1.9\mu\text{mol/L}$ ($40\mu\text{g/dl}$),代表非职业接铅人群PbB上限;B级, $\text{PbB} 1.9\sim 2.84\mu\text{mol/L}$,提示职业性铅接触者有铅吸收,其他指标如EP、尿ALA、粪卟啉(CP)等亦应选用,每年至少测一次PbB;C级, $\text{PbB} 2.9\sim 3.38\mu\text{mol/L}$,应严密进行医学监护与临床观察,进行其他有关指标检查;D级, $\text{PbB} >3.38\mu\text{mol/L}$,必须脱离接触。育龄妇女 $\text{PbB} >1.9\mu\text{mol/L}$ 即应脱离接触^[12]。目前国内血铅采用 $2.41\mu\text{mol/L}$ 作为诊断值是否合适,有待更多的实践验证。

红细胞原卟啉(EP)与锌原卟啉(ZPP)

红细胞游离原卟啉(FEP)测定已应用多年,已经证明在铅中毒或缺铁性贫血时,红细胞内增加的原卟啉不是游离的,主要是以ZPP形式存在,但用乙酸乙酯和冰醋酸混合液破坏血中红细胞时可使ZPP转变为EP,所以用萃取法测定时称为EP较妥。用ZPP 血液荧光计测得的ZPP和用萃取法测得的EP,基本上是相同的物质,用ZPP仪所测结果可能较萃取法测得的EP值低些,特别在高浓度时^[14],不过在 $35\mu\text{g/dl}$ 以下时,两种方法所得结果相似。由于用ZPP仪测定快速、稳定、简便、经济,更便于现场筛检,目前已成为现场筛检铅中毒的首选指标^[15,16]。尽管 EP与 ZPP 的增高程度与病情严重程度不一定平行^[17],但对铅中毒有诊断价值,且对判断是否治愈也有帮助:如铅中毒已治愈,则驱铅后4个月,ZPP应恢复正常^[18,19]。EP已应用多年,正常值资料积累较多,上限为 $0.72\sim 1.78\mu\text{mol/L}$ ($40\sim 100\mu\text{g/dl}$)。近几年由于国产 ZPP 仪的推广应用,各地已积累了大量 ZPP 的正常值数据,其上限为 $0.9\sim 1.79\mu\text{mol/L}$ ($4.0\sim 8.0\mu\text{g/gHb}$),与国外报告 $0.72\sim 1.6\mu\text{mol/L}$ 相近^[15,20]。研究表明,无论 EP 或 ZPP 正常值,女性均高于男性。

EP与ZPP的“三值”,目前尚无统一标准。美国ACGIH建议ZPP的生物接触限值为 $1.6\mu\text{mol/L}$ ($100\mu\text{g/dl}$),南斯拉夫Popov等提出EP筛检值为 $2.7\mu\text{mol/L}$ 。瑞典Wildt等建议,就业前测ZPP若大于 $0.72\mu\text{mol/L}$ ($45\mu\text{g/dl}$),应禁忌从事铅作业;接触后3个月内,每两周测一次,如 $\text{ZPP} >1.2\mu\text{mol/L}$ ($75\mu\text{g/dl}$),需调离铅作业;长期接铅工每月测一次,如 $\text{ZPP} >1.44\mu\text{mol/L}$ ($90\mu\text{g/dl}$),则需每月测 PbB,若 $\text{ZPP} >2.4\mu\text{mol/L}$ ($150\mu\text{g/dl}$)或 $\text{PbB} >2.9\mu\text{mol/L}$ 均需调离^[15]。国内孙谷兰等建议 EP 可接受上限值

与诊断值, 男性分别为1.44、2.7 $\mu\text{mol/L}$, 女性分别为1.8、2.7 $\mu\text{mol/L}$; ZPP则男性分别为1.34、2.24 $\mu\text{mol/L}$, 女性分别为1.68、2.58 $\mu\text{mol/L}$ ^[2]。王明川认为, 当EP>3.2 $\mu\text{mol/L}$ 时可作为诊断铅中毒的参考, EP>2.16 $\mu\text{mol/L}$ 时可作为诊断铅吸收的参考^[21]。1989年公布的诊断标准中, 将EP与ZPP的诊断值均定为130 $\mu\text{g/dl}$, 但换算成 $\mu\text{mol/L}$ 时则EP与ZPP值分别为2.34、2.08 $\mu\text{mol/L}$, 此值是否恰当, 亦有待于实践验证。

5 其他指标

尿ALA与CP测定, 因敏感性差些, 对早期诊断尚不够理想, 国外在铅中毒筛查中已较少应用^[12]。但我国在基层普查中应用仍多, 鉴于我国国情, 1989年标准中仍保留。

国外对齿铅与发铅作过一些研究, 认为对铅中毒的诊断价值目前尚难肯定。但近来国内报道认为发铅对铅中毒早期诊断有一定价值, 其与血铅呈高度显著性相关^[22]。

近年来国外研究无损性活体骨铅测定, 用X线荧光法或同位素测定活体胫骨部位的含铅量, 并可用公式推算出全身骨铅总量, 认为对铅中毒诊断很有价值^[23-24]。

神经肌电检查与神经行为学检查报道很多。已知神经传导速度在PbB 1.45~1.9 $\mu\text{mol/L}$ (30~40 $\mu\text{g/dl}$)时即有减慢, 神经行为学改变可发生在PbB 1.9~2.9 $\mu\text{mol/L}$ 时^[25]。此类指标在流调过程中对判断铅的神经毒性方面很有意义, 但对个体诊断尚缺乏特异性。

有关酶学监测指标也有不少报道。ALAD的敏感性太高, 接触早期即明显减低, 不适于作诊断指标, 可作为环境评价与就业前体检指标。超氧化物歧化酶(SOD), 在PbB>1.45 $\mu\text{mol/L}$ 时该酶活性即减低, 但并非特异指标, 只能用于环境评价, 不适用于个体诊断。红细胞精氨酸酶和嘧啶5'-核苷酸酶, 有报告显示与血铅、ZPP相关, 值得进一步探索。

铅对肾脏损害的早期监测指标, 如尿 γ -谷氨酰转肽酶活性测定(γ -GT), 尿中N-乙酰-B-D氨基葡萄糖苷酸(NAG)测定, 尿激肽释放酶测定, 尿微量蛋白酶联免疫吸附测定(ELISA)及 β_2 -微球蛋白等, 对判断铅对肾脏的早期损害有一定价值, 但对铅中毒诊断均缺乏特异性。

6 参考文献

1 ACGIH. Threshold limit values and biolo-

- gical exposure indices for 1991~1992, Cincinnati, ACGIH, 1991; 58~70
- 2 孙谷兰, 等. 血铅、红细胞游离原卟啉及锌原卟啉对铅中毒诊断价值的探讨. 劳动医学1990; 7(2): 1~3
- 3 Ong CN, et al. Lead exposure in PVC stabilizer production. Appl Ind Hyg 1989; 4(2): 39
- 4 Gerhardsson L, et al. Kidney effects in long term exposed lead smelter workers. Brit J Ind Med 1992; 49: 186
- 5 倪为民, 蒋国正. 有关尿铅和驱铅试验的文献综述. 职业医学1990; 17(3): 175
- 6 丁敏, 等. 铅接触工人中过量铅负荷的检测. 中国工业医学杂志1989; 2(2): 25
- 7 Sokas RK, et al. Shortened forms of provocative lead chelation. JOM 1988; 30(5): 420
- 8 Apostoli P, et al. Significance and validity of a shortened lead chelation test. JOM 1990; 32(11): 1124
- 9 Hodgkins DG, et al. Influence of high past lead-in-air exposures on the lead-in-blood levels of lead-acid battery workers with continuing exposure. JOM 1991; 33(7): 397
- 10 Ducoffre G, et al. Lowering time trend of blood lead levels in Belgium since 1978. Environ Research 1990; 51(1): 25
- 11 Friberg L, et al. Assessment of exposure to lead and cadmium biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. Environ Res 1983; 30(1): 95
- 12 Braithwaite RA, et al. Clinical and subclinical lead poisoning: A laboratory perspective. Human Toxicol 1988; 7: 503
- 13 Flegal AR, et al. Lead levels in preindustrial humans. New Eng J Med 1992; 326(19): 1293
- 14 Mitchell DG, et al. Effect of bias in hematofluorometer measurement of protoporphyrin in screening programs for lead poisoning. Clin Chem 1985; 31(3): 386
- 15 Wildt K, et al. Monitoring of zinc protoporphyrin levels in blood following occupational lead exposure. Am J Ind Med 1987; 12: 385
- 16 Kononen DW. First-year changes in blood lead and zinc protoporphyrin levels within two groups of occupational lead workers. Am Ind Hyg Assoc J 1991; 52(4): 177.
- 17 薛汉麟. 红细胞游离原卟啉与锌原卟啉对铅中毒临床诊断价值的研究. 中国工业医学杂志1989; 2(4): 8

(下转第290页)

2.4.2 腰背疼痛与作业状况关系

对各种作业姿势的每天弯腰时间(向前弯腰大于30度角)、搬抬工件重量、每班搬抬次数和搬抬距离等与腰背损伤的关系进行了分析,结果见表6。

表6 各种姿势作业状况分析					
作业姿势	调查人数	腰背损伤 (人数) 无/有	每天弯腰时间 (分钟、平均) 无/有	每件工件重量 (平均kg) 无/有	每天搬抬次 (平均次数) 无/有
工人静立	60	24/36	192/245	9.0/15.2	123/173
工人动立	60	17/43	62/153	20.0/29.1	52/76
工人坐立交替	28	8/20	120/157	16.1/21.7	41/77
工人静坐	48	13/35	183/230	6.7/7.4	61/229
行政管理坐立交替	18	12/6	69/147	0/1.4	0/4
行政管理静坐	88	31/57	141/208	0.1/0.3	2/17

结果表明,无论哪种作业姿势,发生腰背损伤的工人每日平均弯腰时间、搬抬工件重量和搬抬次数均明显高于未患腰背损伤的工人,差异明显($P<0.05$)。可见,弯腰时间、工件重量和搬运次数,是诱发腰背损伤的重要原因。

3 讨论

3.1 各种作业姿势工人腰背损伤的流行和预防

国内外很多研究表明职业性腰背损伤已成为当今世界最常见的职业相关疾病,其严重性已越来越引起人们的关注。欧美各国因职业性腰背痛,每年约丧失上千万工作日,严重地影响了生产效率,每年还耗费上亿美元的补贴支出。根据国内调查,电子行业腰背痛的发生率高达75.0%,邮局分拣工人达40.0%。我们这次调查研究表明,坐姿作业工人腰背疼痛发生率高达72.9%,且压痛点明显,坐立交替姿和动立姿疼痛达71.7%,压痛点也比较明显,这都与坐姿和弯腰负重有关。静立姿相对疼痛较少为60.0%,这与不负重有关。同时看到作业工人组坐姿和坐立交替姿腰背疼痛的发生率明显高于行政管理坐姿和坐立姿工作人员,差异显著($P<0.05$)。这种差异也与作业中重量负荷不同有关,提示坐姿作业应该使用舒适的座椅,

同时要有工间的休息和活动。立姿作业和坐立交替姿作业下背部活动受限的比例较高(32.4%和30.0%),表明立位姿态作业应该注意下背部的活动,提示工间休息和工间操的活动重点在腰部。

3.2 腰背损伤原因分析

我们的研究表明,长时间固定姿势作业是造成腰背损伤的主要因素,特别是工人组固定坐姿作业在四种原因构成中占94.1%,行政管理人员坐姿工作在四种原因构成中也高达85.7%,提示坐姿作业人员必须建立良好的休息活动时间和工间保健操制度。

作业过程中体力负荷、弯腰作业时间和搬抬次数也是腰背损伤的重要因素,我们的调查表明,在各种作业姿势中,患腰背损伤的工人的体力负荷重量和弯腰作业时间均高于未患腰背损伤的工人,差异显著($P<0.05$)。因此,减少工人体力负荷和弯腰时间是预防腰背损伤的重要措施。

3.3 预防腰背损伤措施

根据以上讨论分析,拟出以下预防措施。(1)减少工人体力负荷和持续弯腰时间;(2)尽量缩短同一动作的持续工作时间,增加工中休息时间,以减轻持续劳动强度,促进工人疲劳的消除;(3)有计划地开展“坐位工人保健操”活动以减轻肌肉骨骼不适症状。

(上接第284页)

18 Hryhorezuk DO, et al. The fall of zinc protoporphyrin levels in workers treated for chronic lead intoxication. JOM 1985; 27: 816

23 Batuman V, et al. Reducing bone lead content by chelation treatment in chronic lead poisoning: an in vivo X-ray fluorescence and bone biopsy study. Environ Res 1989; 48: 70

19 张基美,李增民. 铅中毒患者驱铅过程中锌原卟啉变化的观察. 中华劳动卫生职业病杂志1985; 3(3): 161

24 Wittmers LE. Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. Arch Environ Health 1988; 43: 381

20 潘金城. 我国成人红细胞锌原卟啉正常值问题. 职业医学1992; 19(6): 358

25 Landrigan PJ. Editorial, Toxicity of lead at low dose. Brit J Ind Med 1989; 46: 593

21 王明川. 红细胞游离原卟啉与驱铅试验时尿铅的相关性. 职业医学1989; 16(4): 51

22 邵书元,等. 发铅作为职业性铅接触生物检测指标的研

究. 中国工业医学杂志1992; 5(4): 215