

· 论 著 ·

# 二硫化碳作业工人尿中皮质激素及代谢产物的检测及生物监测价值初探

杨杏芬 庄志雄 谭炳炎 吴珏 汤丽芬 张越华 邓丽霞 钟小明 何玉莺

**摘 要** 为了解二硫化碳 ( $CS_2$ ) 对肾上腺皮质功能的影响, 探讨其作为  $CS_2$  暴露生物监测指标的可行性及价值, 采用 HPLC 法检测尿中皮质激素水平, 并调查一组长期接触  $CS_2$  的化纤生产工人血、尿中皮质激素及代谢产物的变化。结果表明接触超标浓度  $CS_2$  的工人出现血、尿液皮质激素及代谢产物的减少。多元逐步回归分析表明肾上腺皮质激素的改变与空气  $CS_2$  浓度密切相关。尿中皮质激素 (游离皮质醇、可的松和醛固酮) 以及代谢产物 17 酮类固醇可望成为反映肾上腺皮质功能状况的无损性生物监测指标。

**关键词** 肾上腺皮质功能 二硫化碳 生物监测

**Preliminary Studies on Detection of Corticosteroid Hormones and Their Metabolites in Urine and Blood of Workers Exposed to Carbon Disulfide and Its Application in Biological Monitoring** Yang Xingfen, Zhuang Zhixiong, Tan Bingyan, et al. Department of Occupational Health School of Public Health, Sun Yat-sen University of Medical Sciences. Guangzhou 510089

**Abstract** In order to study the effects of carbon disulfide ( $CS_2$ ) on the function of adrenal glands and the feasibility of its application in biological monitoring, urine and blood levels and corticosteroid hormones and their metabolites and their changes were detected with high performance liquid chromatography and radioimmunoassay for the workers exposed to  $CS_2$  for long term in a synthetic fiber works. Results showed that blood and urine levels of corticosteroid hormones and their metabolites declined in the workers exposed to  $CS_2$  at the air concentrations in the workplace exceeding the national hygienic standard. Analysis with multiple step-wise regression revealed that changes in adrenal corticosteroid hormones correlated with  $CS_2$  concentrations in workplace air. It suggests that urine levels of corticosteroid hormones, including free cortisol, cortisone and aldosterone which reflect the functional status of adrenal glands, and their metabolites can be used as indicators for non-traumatic effects in biological monitoring.

**Key words** Function of adrenal glands, Carbon disulfide, Biological monitoring

关于  $CS_2$  对神经系统、心血管系统和行为功能的损害, 已有大量翔实的报道。 $CS_2$  对肾上腺皮质激素的影响, 曾受到一些学者的关注, 有报道  $CS_2$  导致尿 17 酮类固醇和 17 羟皮质

类固醇的排泄减少, 但  $CS_2$  对肾上腺皮质功能的影响一直未得到深入的研究证实。本研究调查一组长期接触  $CS_2$  的化纤工人皮质激素及代谢产物的变化特点, 了解  $CS_2$  对肾上腺皮质功能的影响, 探讨其作为  $CS_2$  暴露生物监测指标的可行性及价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

中华医学基金会 (CMB, N. Y.) 资助项目

作者单位: 510089 广州 中山医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室 (杨杏芬、庄志雄、张越华、邓丽霞、钟小明、何玉莺), 中山医科大学中心实验室 (谭炳炎、吴珏、汤丽芬)

选择某化纤厂 65名连续接触  $CS_2$  超过 2 年的工人作为接触组, 年龄 21~ 56 岁, 平均年龄 36.0 岁, 接触  $CS_2$  工龄 2~ 25 年, 平均工龄 13.6 年。按接触  $CS_2$  浓度分为 (1) 低浓度组: 主要为浓度低于  $70mg/m^3$  的二硫化碳制备车间及原液车间部分工段工人; (2) 高浓度组: 为  $CS_2$  浓度在  $70mg/m^3$  以上的纺丝、集束、酸回收、熟成等工段的工人。对照组选择 67 名商业机关工作人员, 平均年龄 33.6 岁, 平均工龄 13.2 年。均无  $CS_2$  及其他有机溶剂接触史。全部研究对象均排除孕妇、高血压、心脏病、神经系统疾病、住院病人及酗酒者。

## 1.2 $CS_2$ 浓度资料

按工作岗位收集 1990 年 4 月至 1995 年 4 月的环境监测数据 (共 682 个), 分别计算平均浓度;  $CS_2$  监测约每月一次, 采用二乙铜铵复合物比色法测定。接触组暴露于  $CS_2$  的浓度为 ( $73.1 \pm 42.30$ )  $mg/m^3$  ( $23.88 \sim 130.97mg/m^3$ )。

## 1.3 研究指标

于休息日后第一个工作日早晨 8~ 9 时收集血清、尿液。血皮质醇测定: 采用北京北方免疫试剂研究所提供的  $^{125}I$  标记的皮质醇放免测定盒 (PK-8607) 进行检测。尿 17 酮类固醇测定: 临床化学比色法, 结果用肌酐校正, 以  $\mu g/gCr$  表示; 尿肌酐测定选用意大利试剂盒, 速率法检测。尿游离皮质醇 (cortisol)、可的松 (cortisone, 17 羟-11 脱氧皮质酮) 和醛固酮 (aldosterone) 测定 (HPLC 法): 取 10ml 尿液, 加入浓度为 1mol/L 的 NaOH 溶液 0.5ml, 混匀, 加入 5.5ml 抽提液 (二氯甲烷: 异丙醇 = 10: 1), 漩涡振荡 3 分钟, 3 000 $r/min$  离心 10

分钟, 抽提两次, 合并有机相,  $N_2$  吹干, 以 300 $\mu l$  流动相溶解残渣, 过滤后以 100 $\mu l$  进样, 采用 Nova-Pak C18 分析柱 (ID4.  $\phi$  150mm, 5 $\mu m$ ); 流动相为 0.1M 磷酸缓冲液: 甲醇 = 55: 45, Waters 高效液相色谱仪, 510 高压移液泵, 486 紫外检测器 (UV), 检测峰面积, 外标法定量。结果采用尿肌酐浓度加以校正, 以  $\mu g/gCr$  表示。回收率达 85%。

## 1.4 统计分析

采用 SPSS for windows (6.0) 进行各参数的  $t$  检验、方差分析、直线相关及多元逐步回归分析。

## 2 结果

### 2.1 血清皮质醇的变化

与对照组比较, 低浓度组和高浓度组工人血清皮质醇水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 呈现随接触浓度增加而减少的趋势, 但两个浓度组间差异无显著意义 ( $P > 0.05$ ), 见图

### 2.2 尿中皮质激素及代谢产物的变化

表 1 显示  $CS_2$  接触组尿中游离皮质醇、可

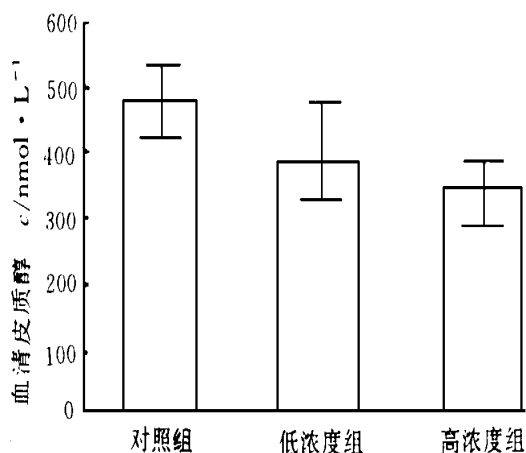


图  $CS_2$  作业工人血清皮质醇的变化

表 1  $CS_2$  作业工人尿中皮质激素代谢产物的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	游离皮质醇 ( $\mu g/gCr$ )	可的松 ( $\mu g/gCr$ )	醛固酮 ( $\mu g/gCr$ )	17-KS ( $\mu mol/gCr$ )
对照组	53	285.75 ± 260.61	212.0 ± 152.37	242.87 ± 151.99	178.48 ± 114.65
低浓度组	34	98.79 ± 94.66	91.90 ± 82.65	111.93 ± 89.07	33.54 ± 25.82
高浓度组	26	86.53 ± 76.73	104.49 ± 112.45	149.6 ± 197.82	32.98 ± 25.89

\* 与对照组比较  $P < 0.05$

的松、醛固酮及 17-酮类固醇均比对照组明显降低, 差异有显著意义 ( $P < 0.05$ ), 并且尿游离皮质醇及 17-KS 呈现剂量-反应关系的趋势, 但各指标在两接触组间差别无显著意义 ( $P > 0.05$ ).

### 2.3 各项皮质功能指标影响因素分析

为了深入了解影响皮质功能指标改变的各种因素, 本研究对接触  $CS_2$  浓度、年龄、工龄、性别等可能影响因素进行了多元逐步回归

分析, 见表 2。结果提示肾上腺皮质功能各项指标的回归方程均具有统计学意义, 其中血皮质醇和尿游离皮质醇及可的松所得回归方程, 自变量中只有  $CS_2$  浓度进入方程。在尿醛固酮和 17-KS, 虽有年龄或性别的影响, 但仍以  $CS_2$  浓度所占权重最大。所有肾上腺皮质功能指标均与  $CS_2$  浓度呈负相关, 即随  $CS_2$  浓度增加, 皮质功能指标水平下降。

表 2 皮质功能指标影响因素的多元逐步回归分析

影响因素	血皮质醇	尿 液			
		游离皮质醇	可的松	醛固酮	17-KS
$CS_2$ 浓度	- 0.3776	- 0.3397	- 0.2985	- 0.2632	- 0.4916
年 龄	-	-	-	-	- 0.2195
工 龄	-	-	-	-	-
性 别	-	-	-	0.2145	-
复相关系数 (R)	0.3776	0.3397	0.2985	0.3176	0.5461
决定因子 ( $R^2$ )	0.1426	0.1154	0.0891	0.1009	0.2982
F 值	17.6234	14.4820	10.8607	6.1705	21.4593
P 值	0.0001	0.0002	0.0013	0.0029	0.0000

注: “-”表示未进入方程;  $PIN$  0.0500,  $POUT$  0.1000

### 3 讨论

研究结果表明长期接触超标浓度二硫化碳的工人出现血、尿液皮质激素及其代谢产物的减少。多元逐步回归分析表明肾上腺皮质功能指标的变化与空气  $CS_2$  浓度密切相关。

由于人体内皮质激素及代谢物几乎完全自尿中排泄, 因此尿中代谢物水平可作为估计皮质激素分泌的依据。文献报道  $CS_2$  引起皮质激素代谢产物排泄减少, 这在本研究中得到证实。 $CS_2$  可能通过干扰合成、分泌环节引起皮质激素分泌减少。由于主要受肾素-血管紧张素调控的盐皮质激素——醛固酮分泌也呈现降低, 推测  $CS_2$  可能原发影响肾上腺皮质机能不足, 而非主要作用于垂体。至于有无通过影响垂体轴产生继发性皮质机能减低, 有待进一步检测 ACTH 加以证实。

血皮质醇、尿游离皮质醇、可的松和醛固酮以及 17-酮类固醇都不失为反映肾上腺皮质功能损害的良好生物效应指标, 尤其是无损伤性的尿液检测指标。如能对方法学加以简化

及在更低浓度接触人群中加以验证, 可望为应用于  $CS_2$  作业工人生物监测, 开展早期防治提供更充分的依据。

### 4 参考文献

- 1 Ruth Lilis. Carbon disulfide. Environmental and occupational medicine. Second edition. Boston: Little brown and company, 1992
- 2 H Dreler, et al. Carbon disulphide. Int Arch Occup Environ Health 1994, 65: 359
- 3 L. Van Poucke, et al. Accumulation of carbon disulphide metabolites. Int Arch Occup Environ Health 1990, 62 (6): 479
- 4 Olaf, Aaserude. Carbon disulfide exposure and neurotoxic sequelae among viscose rayon workers. Am J Ind Med 1990, 18 (1): 25
- 5 X F Yang, BL Lee, et al. Urinary homovanillic acid and vanillylmandelic acid in workers exposed to carbon disulfide. Am J Ind Med 1996, 29: 269
- 6 BL Lee, X F Yang, et al. Liquid chromatographic determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid, an urinary metabolite after exposed to carbon disulphide. J Chromatography B 1995, 668: 265

(收稿: 1996-10-10 修回: 1997-02-17)