对苯二甲酸作业人群尿液离子水平的变化

龚　楠　徐锡坤　王心如　何冬宁　李祖荣　张长来　王　楷　吴仲华　朱道明　曹晋柱

摘　要　目的　探讨对苯二甲酸(TPA)作业人群尿液离子水平的变化。方法　留取224名TPA作业工人和114名对照组工人当日工前工后尿样。对尿pH、Na^+、Cl^-、Ca^{2+}、NH_4^+、PO_4^{3-}和SO_4^{2-}进行测定分析。结果　接触组尿Na^+、Cl^-、Ca^{2+}和SO_4^{2-}离子浓度显著高于对照组($P<0.01$)，同时NH_4^+与尿TPA负荷存在明显的剂量依赖关系；指标聚类分析表明，尿TPA水平与尿NH_4^+水平相关系数最大($r=0.2405$, $P<0.01$)，提示TPA可能是导致尿NH_4^+离子排泄增加的原因。结论　由于NH_4^+长期排泄过多，会导致机体负氮平衡，因此似可以尿NH_4^+作为接触TPA的早期生物学监测指标。

关键词　对苯二甲酸　尿液　离子

Changes in Urine Levels of Ions in Workers Exposed to Terephthalic Acid *Gong Nan, Xu Xikun, Wang Xinru, et al. School of Public Health, Nanjing Medical University. Nanjing* 210029

Abstract Objective　To explore the changes in urine levels of ions in workers exposed to terephthalic acid(TPA). **Methods** Urine specimens were collected from 224 workers exposed to terephthalic acid and 114 controls before and after their shift and pH, Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, NH_4^+, PO_4^{3-} and SO_4^{2-} in the urine were determined. **Results** Urine levels of Na^+, Cl^-, Ca^{2+} and SO_4^{2-} were significantly elevated in the exposed than in the controls($P<0.01$). Urine NH_4^+ excretion correlated with urine TPA load with a significant dose-dependent relationship. Cluster analysis of these indicators showed the largest correlation coefficient of 0.2405($P<0.01$) between urine TPA load and NH_4^+, indicating that TPA was the cause leading to increasing urine excretion of NH_4^+. **Conclusion** Because long-term excessive excretion of NH_4^+ in urine could cause negative nitrogen balance in the body, urine NH_4^+ level could be used as an early indicator in biological monitoring.

Key words　Terephthalic acid,　Urine,　Ion

对苯二甲酸(TPA)是世界上生产和使用最为普遍的化学物之一，长期接触大剂量TPA可诱导动物的膀胱结石、肾炎、肾组织萎缩，结石所致的慢性损伤可引发膀胱上皮增生，进而可发展为肿瘤[1]。然而，目前国内外针对TPA所致泌尿系统早期生物学效应的动物实验以及职业人群流行病学调查报道甚少。为此，我们对TPA作业工人尿中离子浓度进行了测定分析，研究尿液离子的组成与结石形成的关系，评价TPA对职业人群泌尿系统影响的早期生物学效应。

1　对象与方法

1.1　对象

选择某特大型企业中无泌尿系统疾患的TPA作业工人224名，其中男143名，女81名，年龄范围18～50岁，平均为31.9岁，TPA粉尘作业工龄1～14年，平均为6.7年。对照组选取无职业危害因素接触史的同一地区的工人114名，其中男73名，女41名，年龄20～49岁，平均32.7岁。接触组与对照组文化程度、婚姻状况及经济收入等影响因素经统计学检验差异无显著意义。

1.2　方法

1.2.1　按统一培训后的标准方法询问调查对象的职业史、疾病史，进行一般内外科检查及膀胱B超检查。

1.2.2　作业工人TPA暴露量的测定　留取调查对象工前和工后尿样，对尿样进行前处理[2]，以美国WATERS公司HPLC对处理后样品进行分析。进样量为10μl，流动相流速1.5ml/min，出峰时间约为8分钟[3]。以美国TECHICON公司RA-XT全自动生化分析仪测定每份尿样肌酐(Cr)值，以Cr校正尿量的影响。将工前工后尿TPA的平均值作为作业工人TPA的体内负荷。

1.2.3　尿液离子浓度测定　调查对象工前和工后尿

本课题由国家卫生部和江苏省科委自然科学基金资助(基金编号3-92-109; 92033)

作者单位：210029　南京医科大学公共卫生学院(龚楠、徐锡坤、王心如、何冬宁)，仪化集团公司医院预防保健中心(李祖荣、张长来、王楷)，扬子石化公司医院职防所(吴仲华、朱道明、曹晋柱)

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

液离体后立即用精密 pH 试纸测定 pH 值；离心后的尿液在 24 小时内完成以下测定：以美国 BECKMAN 公司 E4A™ 型电解质分析仪测定尿中 Na^+ 和 Cl^-，所用试剂均由 BECKMAN 公司生产；以常规方法测定 NH_4^+[4]；以钼蓝比色法测定 PO_4^{3-}[5]；以 $BaCl_2$ 沉淀法测定 SO_4^{2-}[6]。各项指标均以肌酐校正尿量的影响，所有参数取调查对象工前工后两次尿样测定结果的平均值进行统计分析，Na^+、Cl^-、Ca^{2+}、NH_4^+、PO_4^{3-}、SO_4^{2-} 单位为 mol/molCr。

1.3　数据处理

以 FOXBASE＋建立数据库，所有数据用 SAS 统计软件进行正态性检验，然后进行 t 检验、方差分析、相关分析以及指标 R 型聚类分析。

2　结果

2.1　TPA 作业人群尿液离子水平

表 1 显示，接触组尿液 Na^+、Cl^-、Ca^{2+} 和 SO_4^{2-} 离子浓度显著高于对照组。

表 1　TPA 作业人群尿液离子水平

组别	例数	Na^+	Cl^-	Ca^{2+}	NH_4^+	PO_4^{3-}	SO_4^{2-}	pH
接触组	224	21.67±9.88**	23.96±11.12**	0.28±0.14**	1.40±0.93	0.57±0.31	1.27±0.59**	5.80±0.31
对照组	114	18.15±9.24	19.97±9.83	0.17±0.09	1.28±0.70	0.59±0.28	0.93±0.51	5.74±0.39

** 与对照组比较 $P<0.01$。

2.2　尿 TPA 负荷对尿液离子水平的影响

结果显示，随着尿 TPA 负荷的增加，Na^+、Cl^-、Ca^{2+}、NH_4^+ 和 SO_4^{2-} 离子浓度逐渐升高，其中 NH_4^+ 浓度与尿 TPA 负荷呈现明显的剂量依赖关系，见表 2。

2.3　各项指标之间的相关系数及聚类分析

表 3 结果表明，几种离子中，尿 NH_4^+ 水平与尿

表 2　TPA 作业人群尿 TPA 负荷对尿液离子水平的影响

	对照组 (n=114)	接触组尿 TPA 负荷(mmol/molCr)			
		0～ (n=61)	0.5～ (n=40)	1.0～ (n=89)	5.0～ (n=34)
Na^+	18.15±9.24	20.07±8.57	19.31±9.24	21.67±9.95*	27.75±10.85**
Cl^-	19.97±9.83	22.27±9.96	20.90±10.19	24.09±11.15**	30.29±11.99**
Ca^{2+}	0.17±0.09	0.24±0.09**	0.27±0.12**	0.30±0.17**	0.33±0.15**
NH_4^+	1.28±0.70	1.17±0.55	1.29±0.58	1.44±0.81	1.84±1.69**
PO_4^{3-}	0.59±0.28	0.53±0.24	0.57±0.35	0.56±0.27	0.67±0.42
SO_4^{2-}	0.93±0.51	1.06±0.38	1.10±0.54	1.30±0.67*	1.43±0.69**
pH	5.74±0.39	5.76±0.93	5.80±0.41	5.83±0.50	5.77±0.63

** 与对照组比较 $P<0.01$。

表 3　TPA 作业人群尿液离子浓度之间的相关系数

	TPA	Na^+	Cl^-	Ca^{2+}	NH_4^+	PO_4^{3-}	SO_4^{2-}
TPA		0.1675*	0.1874**	0.1262	0.2405**	0.1448*	0.0486
Na^+			0.9703**	0.6425**	0.0172	0.2626**	0.4205**
Cl^-				0.6029**	0.0597	0.2388**	0.3472**
Ca^{2+}					0.0069	0.1511*	0.4641**
NH_4^+						0.1262	0.0717
PO_4^{3-}							0.0604

* $P<0.05$，** $P<0.01$。

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

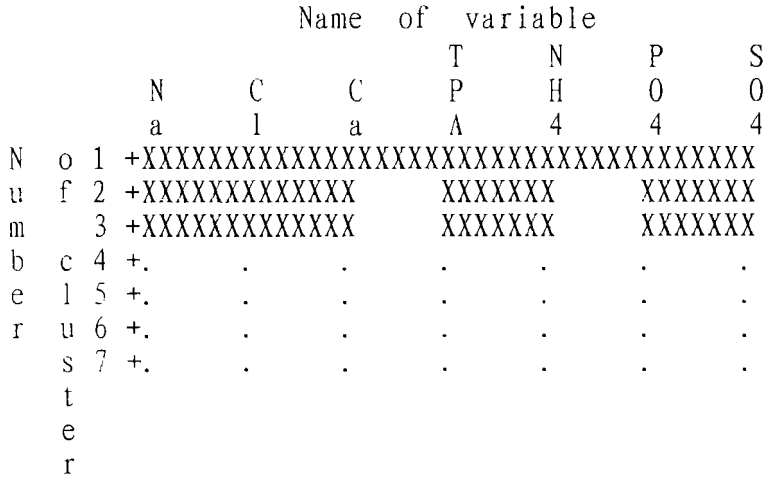

图 1　尿液离子分析指标的 R 型聚类分析树形图

TPA 相关系数最大（$r=0.2405$，$P<0.01$）。以相关系数作为衡量指标进行 R 型聚类分析，图 1 显示的 SAS 软件分析树形图表明，Na^+、Cl^- 和 Ca^{2+} 聚为一类，PO_4^{3-} 和 SO_4^{2-} 聚为一类，其中 NH_4^+ 与尿 TPA 相关关系最大，被聚为一类，从上面两类统计分析结果可见，尿 NH_4^+ 的变化可能是接触 TPA 的特异性变化。

3　讨论

TPA 被机体吸收后，大部分经肾脏以原形从尿中排泄，尿 TPA 负荷与空气 TPA 接触浓度之间存在相关关系[7]。本次研究发现，TPA 从肾脏排泄过程中可影响尿液多种离子的浓度。

我们有代表性地测定工前工后两份尿样 NH_4^+ 浓度（统计检验工前工后无明显差异），以其平均值较为客观地反映 NH_4^+ 水平。近曲小管是 NH_4^+ 生成的主要部位，由肾小管上皮细胞中谷氨酰胺脱氨生成。动物实验发现，NH_4^+ 消耗过多使体内非必需氨基酸减少，机体有可能产生负氮平衡[8]。TPA 是一种弱酸，可降低肾小管周围 pH 值而增加尿 NH_4^+ 的排泄。本次人群调查和 Heck[3]（Heck 的研究对象对苯二甲酯——DMT 可在肝脏代谢为 TPA 排出体外）的动物实验都发现，浓度与尿 TPA 负荷呈现明显的剂量依赖关系。聚类分析表明，尿 NH_4^+ 与尿 TPA 相关系数最大，聚为一类。当尿 TPA 大于 5mmol/molCr 时，尿 NH_4^+ 水平显著高于对照组，5mmol/molCr 的尿 TPA 浓度似可作为 TPA 的接触限值。鉴于尿 TPA 测定中样品的前处理繁琐，检测设备（HPLC）要求高，基层单位不易开展，因此作者认为，尿 NH_4^+ 有可能成为更为便捷实用的早期生物学监测指标。但是，本次调查人群平均工龄仅 6 年左右，因而，尿 NH_4^+ 作为生物学监测指标的特异性以及 NH_4^+ 长期排泄增加对机体损害效应的特点和程度还有待进一步研究。

人群调查和动物实验都证实，接触组尿 Ca^{2+} 明显高于对照组，但与尿 TPA 负荷之间的剂量依赖关系不明显，两者亦无相关关系。Heck 认为这不是 TPA 所致的特征性变化，机体接触大多数使尿液呈酸性的物质都可致尿 Ca^{2+} 升高[3]。Na、Cl 和 Ca 离子排泄增加并未影响血清离子浓度，还不会对身体产生严重危害（有关内容另文发表），但其变化机制仍待明确。

尿离子浓度的变化与尿结石的形成有一定关系。TPA 诱导的动物结石的主要成分是 TPA、Ca、磷酸和蛋白质，以 $CaHPO_4$ 和 CaTPA 化合物形式存在[1]。尿 Ca^{2+} 浓度增加是尿结石的高危因素之一[9]。氯噻嗪可通过降低尿 Ca^{2+} 浓度使得 TPA 诱导的结石发生率明显下降[10]。尿 SO_4^{2-} 离子增加，可降低尿 pH 值，低 pH 值也是尿结石产生的危险因素之一[9]。根据人体尿液的组成成分、离子强度和每天的饮水量，则每天吸收入机体的 TPA 需达 2.0g[11] 以上才可能形成结石，这似乎是不可能的。本次调查测得尿 TPA 浓度远低于其饱和浓度，膀胱 B 超也未检出泌尿道结石。但是接触 TPA 粉尘人群尿液中离子浓度的这些变化是膀胱结石形成的危险因素。长期接触 TPA 是否诱发磷酸钙或草酸钙结石，甚至于进一步发展为肿瘤，还需动态观察研究。

4　参考文献

1　Chin TY, Tyl RW and Popp JA. Chemical urolithiosis 1. Characteristic bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephalate in weanling Fischer-344 rats. Toxicol Appl Pharmacol, 1981, 58: 307～321

2　姚宏伟，邱清，顾立铭，等. 紫外分光光度法测定尿中对苯二甲酸含量. 中华劳动卫生与职业病杂志，1995，13: 367～368

（下转 208 页）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

平之间的关系。

各自变量按 α= 0. 10 水平采用逐步回归法分别与 NCTB 各测试项目（因变量）进行回归分析，结果表明，NCTB 与文化水平（x_3）呈正相关，与年龄（x_1）、性别（x_2）、累计接尘量（x_4，即毫克年值）均呈负相关关系（表 3）。对吸烟、饮酒因素的分析，未见显著相关。

表 3　NCTB 测试与个体因素及职业因素的逐步回归分析

$y_3 = 50.5803 - 0.0064x_4$

$y_4 = 55.2507 - 0.1884x_1$

$y_6 = 53.7024 - 0.0990x_1 - 0.0106x_4$

$y_7 = 48.9693 - 0.0182x_4$

$y_8 = 45.8937 + 1.1107x_3 - 0.0152x_4$

$y_9 = 45.8308 + 1.1273x_3 - 0.0125x_4$

$y_{10} = 47.0555 - 0.1918x_1 + 3.4921x_3 - 0.0122x_4$

$y_{11} = 46.9733 + 1.3322x_3 - 10.0135x_4$

$y_{12} = 50.5713 - 0.0136x_4$

$y_{13} = 55.6960 - 0.0493x_1 + 3.8063x_3 - 0.0093x_4$

$y_{14} = 55.2813 - 0.3723x_1 - 4.0634x_2 + 3.5420x_3$

$y_{16} = 54.8938 - 0.2767x_1 - 3.9443x_2 + 2.9334x_3 - 0.0104x_4$

$y_{17} = 45.5937 - 0.1248x_1 + 3.5149x_3 - 0.0134x_4$

3　讨论

铝对神经系统的毒性早已被人们关注，自从 Alzheimer 于 1907 年首次描述了老年性痴呆病人脑部神经病理改变以来，不少学者研究发现其病变以皮层及海马区最显著，病变神经元中铝含量显著增加，并在分子水平证实铝影响脑的生化过程。病人早期临床表现为学习及记忆进行性衰退，最终导致判断力、语言及运动功能严重衰退[3]。

长期过量接触铝可致中枢神经系统损害，在神经心理和神经行为方面已有报道[4,5]。但多存在着样本量偏小、难以证实接触水平-效应/反应的关系。本文采用整群抽样、大样本调查方法，弥补了分层分析样本量较少的不足，对由此造成的性别等在两组间的不平衡，采用多元协方差分析的方法，最大程度地降低了个体因素对 NCTB 测试结果的影响。在整个 NCTB 测试项目结果中，情感状态（除精力充沛项外）敏感性较差。其他测试项目在接触组与对照组间差异均有显著性，提示铝作业对中枢神经系统高级功能损害明显，尤其表现在听觉记忆、视感知-记忆、运动及其敏感性方面。

对接铝工龄进行分析表明，随工龄延长，NCTB 测试改变愈显著，存在明显的接触水平-效应/反应关系，提示铝对中枢神经系统的损害存在累积性，特别是工龄超过 15 年者，行为功能损害更为严重。

NCTB 测试与个体因素和职业因素的逐步回归分析表明，NCTB 测试除与年龄、性别、个体生理因素直接有关外，与累计接尘量存在显著负相关，即接触水平-效应关系。因此，切实降低车间空气中铝粉尘浓度和减少接铝作业时间，是减轻铝作业对神经行为功能损害的重要途径。神经行为功能测试可以成为铝作业工人健康监护早期敏感指标之一。

4　参考文献

1　梁友信. 介绍 WHO 推荐的神经行为核心测试组合. 工业卫生与职业病，1987，13（6）：331

2　陈自强，于纪慧，曹素华. 世界卫生组织神经行为核心指标参比值研究. 工业卫生与职业病，1989，15（1）：4

3　吴廷　. 铝对神经系统的毒性及防治. 药物流行病学杂志，1994，3（3）：141

4　Bast-Pettersen R，Drablos PA，Goffeng LO，et al. Neuropsychological deficit among elderly workers in Aluminum production. Am J Ind Med，1994，25：649

5　郑玉新，梁友信，杨红光，等. 铝熔铸作业工人神经行为功能的研究. 中华劳动卫生职业病杂志，1997，15（1）：18

（收稿：1999-01-11　修回：1999-04-01）

（上接 205 页）

3　Heck H d'A and Kluwe CT. Microanalysis of urinary electrolytes and metabolites in rats ingesting dimethyl terephthalate. J Anal Toxicol，1980，4：222～226

4　崔福生，主编. 医学生化检验手册. 第 1 版. 天津：天津科学技术出版社，1982. 451～452

5　郑永章，秦荣大，孟广政，等. 编译. 卫生检验方法手册. 第 1 版. 北京：北京大学出版社，1990. 58～59

6　Fresenius W，Quentin KE，Schneider W. 张曼平，译. 水质分析. 第 1 版. 北京：北京大学出版社，1991. 141～142

7　龚楠，王心如. 对苯二甲酸的毒性与生物学效应. 国外医学卫生学分册，1997，24：223～226

8　邱清，徐锡坤，王心如，等. 对苯二甲酸经口染毒大鼠早期生物学效应的探讨. 南京医科大学学报，1994，14：133～136

9　丁荣施. 肾钙结石的病因学和预防. 国外医学泌尿系统分册，1987，3：1～3

10　Tyl RW and Chin TY. Effects of selected therapeutic agents on urolithiasis induced by terephthalic acid in the male weanling fischer 344 rats. Fund Appl Toxicol，1983，3：552～558

11　Heck H d'A. Chemical Urolithiasis 2. Thermodynamic aspects of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling fischer －344 rats. Fund Appl Toxicol，1981，1：299～308

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net