镉接触工人尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶结果分析

吴训伟, 黄波, 金泰虞

(上海医科大学劳动卫生教研室, 上海 200032)

摘要: 对某锌品厂接触不同水平镉的两组工人进行镉摄入量、尿镉、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 的调查分析。结果显示: 接触组工人镉摄入量、尿镉、尿 NAG 水平显著高于对照组。尿 NAG 的水平随着镉摄入量、尿镉排泄的增高而升高, 并存在着明显的剂量-反应关系。当镉摄入量大于 50mg 或尿镉的水平为 $2\mu\text{g/gCr}$ 时, 尿中 NAG 就显著增加。说明尿 NAG 活性可作为镉接触肾损害的早期监测指标, 如这项指标经实践验证, 稳定可靠, 建议作为职业性镉中毒的诊断参考指标, 而尿镉的阈限值应低于 $5\mu\text{g/gCr}$ 。

关键词: 镉; 职业接触; N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶

中图分类号: O614.242 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2000)04-0193-03

Urinary excretion of N-Acetyl-β-D-glucosaminidase as an earlier biomarker of occupational cadmium poisoning

WU Xun-wei, HUANG Bo, JIN Tai-yi

(Department of Occupational Health, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Total cadmium uptake, urinary cadmium level and urinary N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity were measured in cadmium exposed workers (two exposure levels) and control workers. The results showed that total cadmium uptake, urinary cadmium and NAG in two cadmium-exposed groups were statistically higher than those in control group. There was a significant dose-response relationship between urinary NAG and total cadmium uptake, the similar results also appeared on the relationship between urinary cadmium and urinary NAG. The significant increase of urinary NAG was found in the workers with high urinary cadmium level ($2\mu\text{g/gCr}$) or high total cadmium uptake ($> 50\text{mg}$). It was suggested that urinary NAG could be used as an earlier biomarker of renal dysfunction in cadmium exposed workers. If urinary NAG is proved stable and feasible in research investigation and health surveillance, it should be a sensitive reference index for diagnosis of cadmium poisoning. The threshold limit of urinary cadmium should be lower than $5\mu\text{g/gCr}$.

Key words: Cadmium; Occupational exposure; N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)

镉是重要的肾性毒物, 它主要的损害部位是肾近曲小管。在采矿、蓄电池、冶炼等职业中都有接触镉的机会, 进入人体的镉累积到一定剂量, 即可发生职业性镉中毒。寻找职业性镉中毒的早期诊断指标具有重要意义。在现行的国家标准中职业性镉中毒的诊断指标主要是尿蛋白 (如尿 β_2 -微球蛋白, β_2 -MG), 还未将尿酶列入诊断指标。尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 是一种溶酶体酶, 大量存在于肾小管上皮细胞中, 肾脏损伤时尿中 NAG 排泄增加。许多研究显示, 镉性肾损害早期可见尿中 NAG 酶排泄升高。本文对职业性镉接触工人进行镉摄入量估测, 同时观察

尿镉和尿 NAG、尿 β_2 -MG 情况, 来评价尿 NAG 作为职业性镉肾损伤指标的意义及探讨尿镉和镉摄入量的阈限值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

以广西某锌品厂硫酸车间 (空气镉浓度为 0.61mg/m^3) 68 名工人和电解车间 (空气镉浓度为 3.54mg/m^3) 42 名工人为两组不同水平镉接触组。以当地 111 名年龄性别与接触组相匹配的商业人员为对照组。统计分析各组之间性别、年龄、教育程度、经济状况等差异均无显著性。

1.2 研究方法

1.2.1 镉接触剂量的估计 镉的摄入量按 $\text{Ca}^{[1]}$ 等描述的方法进行估算: 镉摄入量 = 生产场所镉摄入量 + 生活环境镉摄入量 = 生产场所镉摄入量 + 食物

收稿日期: 1999-09-15; 修回日期: 1999-11-01

作者简介: 吴训伟 (1971-), 男, 浙江人, 博士研究生, 研究方向: 金属毒理。

(米) 镉摄入量+吸烟镉摄入量。

其中：工作场所镉摄入量=工作场所空气中镉浓度 (mg/m³) × 每小时有效通气量 (m³/h) × 每年工作时间 (40h/周×50周/年) × 工龄 (年) × 吸收系数 (0.03)。

米镉摄入量=大米平均镉含量 (mg/kg) × 每天消耗大米量 (kg/d) × 年龄系数 × 接触年数 × 365 × 吸收系数 (0.05)。

吸烟镉摄入量=卷烟平均镉含量 (mg/stick) × 每天吸烟量 (sticks/d) × 吸烟年数 × 365 × 吸收系数 (0.03)。

工作场所镉浓度按各车间内不同工段采集粉尘样品中镉浓度的均值计。每小时有效通气量=(潮气量-解剖无效腔) × 呼吸频率。年龄系数 (0~9岁: 0.413; 10~19岁: 0.885; 20~59岁: 1.000; 60岁以上: 0.823)。

经测定该地区米镉平均浓度为 0.069mg/kg, 香烟中镉平均浓度为 0.002mg/支。这样对每个个体按以上公式计算镉摄入量。

1. 2. 2 尿样收集和分析 收集调查对象的时间尿。塑料样品管用 1:1 硝酸浸泡过夜, 用双蒸水冲洗后烘干, 抽样未检测到镉后使用。尿样置 -20℃ 贮存待分析 (测定尿镉的样品经酸化处理, 测定其他指标的尿样不作预处理进行保存)。尿镉用原子吸收光谱法测定^[2]。尿 NAG 的测定采用荧光分析法^[3], 底物 (MUMBYL) 和标准液 (MUMBONE) 购于 SIGMA 公司。尿 β₂-MG 用 ELISA 法测定^[4]。尿肌酐采用碱性苦味酸法测定^[5]。尿 β₂-MG、尿 NAG、尿镉均用尿肌酐校正。

1. 3 统计分析

数据用 Epi-Info 及 SPSS 软件处理分析。经检验, 数据呈对数正态分布, 采用几何均数进行比较。

2 结果

2. 1 镉接触工人尿镉、镉摄入量、尿 NAG 的水平

不同车间组尿镉、估计镉摄入量和尿 NAG 情况见表 1, 不同组别各指标的几何均数依次为电解车间 > 硫酸车间 > 对照组。并且具有显著的统计学意义。

2. 2 镉摄入量、尿镉与尿 NAG 的相关分析

对全部样本作 3 个指标的相关关系分析。尿镉、镉摄入量与尿 NAG 的相关系数分别为: 0.452 4, 0.227 4, P 值均小于 0.001, 表明尿 NAG 与尿镉、镉摄入量显著相关, 并且具有统计学意义。

2. 3 镉接触工人不同镉摄入量组中尿 NAG 的变化

根据不同镉摄入量, 将接触工人分为 4 组, 见表 2, 尿 NAG 和尿 β₂-MG 的水平随镉摄入量的上升而上升。并且在 50 mg 剂量组就开始上升, 与 0 mg 剂量组相比有统计学意义。

表 1 不同车间组镉摄入量、尿镉、尿 NAG 的比较

Table with 4 columns: 组别, n, 镉摄入量 (mg), 尿镉 (μg/gCr), 尿 NAG (U/gCr). Rows include 对照组, 硫酸车间组, 电解车间组.

* 与对照组相比, P < 0.05 ** 与其他两组相比, P < 0.05.

表 2 镉摄入量和尿 NAG 及 β₂-MG 的变化

Table with 3 columns: 镉摄入量 (mg), n, 尿 NAG (U/gCr), 尿 β₂-MG (μg/gCr). Rows include 0~, 50~, 100~, 200~.

* 与 0~ 组比较 P < 0.05.

2. 4 接触工人中不同尿镉水平的尿 NAG 变化

把 110 例职业工人根据尿镉分组, 见表 3。可见尿 NAG 水平随着尿镉的增高而增高。尿镉大于 2μg/gCr 时, 尿 NAG 上升, 与 0 组比较有统计学意义。而尿 β₂-MG, 在尿镉大于 5μg/gCr 时, 升高显著。

表 3 不同尿镉组中尿 NAG 水平

Table with 3 columns: 尿镉 (μg/gCr), 例数, 尿 NAG (U/gCr), 尿 β₂-MG (μg/gCr). Rows include 0~, 2~, 5~, 10~, 20~.

* 与 0~ 组比较 P < 0.05.

2. 5 尿镉与尿 NAG 的剂量-反应关系

以对照组尿 NAG、尿 β₂-MG 的第 90 百分位数作为正常值上限, 当接触工人尿 NAG、尿 β₂-MG 大于该值时, 则判为异常 (+), 否则为正常 (-)。尿 NAG、尿 β₂-MG 正常上限值分别为: 40U/gCr, 800μg/gCr。从而计算出各自的异常率, 见表 4。表中可见, 尿 NAG、尿 β₂-MG 的异常率随尿镉的增高而增高并且存在着明显的剂量-反应关系。当尿镉大于 2μg/gCr 时, 尿 NAG 比 0 组上升 1 倍且具有显著的统计学意义。

义。

表4 不同尿镉浓度的NAG异常率情况

尿镉 ($\mu\text{g/gCr}$)	NAG			$\beta_2\text{-MG}$		
	-	+	%	-	+	%
0~	13	1	7.1	13	1	7.1
2~	10	2	16.7*	11	1	8.3
5~	8	4	33.3*	9	3	25.0*
10~	22	10	31.3*	17	15	46.9*
20~	25	15	37.5*	19	21	52.5*

趋势卡方检验 $\chi^2=6.8, P<0.05$ $\chi^2=14.2, P<0.05$

3 讨论

NAG是细胞溶酶体的水解酶之一。尿中NAG主要来源于肾小管上皮细胞,因而尿NAG被称为肾小管标志性酶。正常时尿中NAG活性极低。当肾脏受到损伤时尿中NAG活性显著上升并随着肾小管上皮细胞损伤程度的加重而增加。慢性镉肾损伤是从肾小管开始的,最早受损的是肾小管上皮细胞^[6~8],从而导致肾损伤的早期出现NAG在尿中的排泄增加。因此尿NAG可以早期敏感地反映镉性肾损伤,作者在环境镉接触人群中也有报道^[9,10]。本文对职业镉接触工人的调查中,显示:当尿镉大于 $2\mu\text{g/gCr}$ 时,尿NAG的异常率有显著上升,而且有统计学意义,而尿 $\beta_2\text{-MG}$ 在尿镉大于 $5\mu\text{g/gCr}$ 时,升高才有统计学意义。表明当尿镉接触处于低水平时,尿NAG就已经有明显的变化,与环境接触情况相一致。提示尿NAG是职业性镉接触的早期敏感指标。

在现行的国家标准中职业性镉中毒诊断指标主要以尿 $\beta_2\text{-MG}$ 为主^[11]。还没有尿酶如尿NAG的指标。尿 $\beta_2\text{-MG}$ 指标有其一定的局限性,如要受到年龄、肝脏疾病、尿pH值等的影响。而尿NAG对尿样收集无特殊要求,而且目前测定方法简单,稳定性好。但由于目前尿NAG作为肾小管损伤的指标应用较少,且尿NAG的阈值还有待于进一步研究。鉴于此,建议先将NAG试用在科研调查和健康监护中,待条件成熟时,进一步将尿NAG纳入职业性镉中毒的诊断指标,以补充尿蛋白作为镉中毒诊断指标的不足。另有研究表明镉中毒的肾脏损伤时,尿NAG的变化在肾小管重吸收功能障碍之前。所以尿NAG活性上升时,有可能损伤还局限在上皮细胞。至于此时的损伤是否处于可逆阶段有待于进一步研究。

WHO建议尿镉的生物阈限值为 $5\mu\text{g/gCr}^{[12]}$ 。现行的职业性镉中毒诊断标准中把“尿镉测定至少2次以上在 $5\mu\text{g/gCr}$ 以上,尚无镉中毒的临床表现”的镉接触工人作为职业性镉中毒观察对象^[10]。但从本文结果来看,当尿镉高于 $2\mu\text{g/gCr}$ 时,尿NAG活性和尿NAG异常率就有明显改变,这提示尿镉阈限值低于 $5\mu\text{g/gCr}$ 比较合理。

对于镉累积接触量与肾脏损害的关系,从本文结果来看,当镉累积接触量达到50mg时,尿NAG排泄就有明显上升。目前WHO推荐的镉职业接触阈限值为 $10\mu\text{g/m}^3$,用此浓度再按方法描述的公式计算,则需100年工龄后,才能达到50mg。因而提示该接触阈限值合理。这与Thun等报道一致^[13]。

(上海医科大学94级预防医学专业实习生罗剑锋、张涛参与本研究,表示感谢。)

参考文献:

- [1] Cai S, Yue L, Jin T and Nordberg G. Renal dysfunction from Cadmium contamination of irrigation water: dose response analysis in a Chinese population [J]. Bull World Health Organization, 1998, 76 (2): 153-159.
- [2] Nordberg GF, et al. Distribution of cadmium among protein fractions of mouse liver [J]. Acta Pharmacol Toxicol, 1971, 29: 456-462.
- [3] Tucher SM, et al. Automated assay of N-acetyl- β -glucosaminidase in normal and pathological human urine [J]. Clin Chim Acta, 1975, 62: 333-339.
- [4] Hemmingsen L, Skaarup P. Beta 2-microglobulin in urine and serum determined by ELISA technique [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1985, 45 (4): 367-371.
- [5] Hare R S. Endogenous creatinine serum and urine [J]. Proc Soc Exp Biol, 1950, 74: 148.
- [6] Goyer R A, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1974, 29: 141.
- [7] Janup L, et al. Int Arch Occup Environ Health, 1986, 60: 223.
- [8] Kajikawa K, et al. J Juzen Med Soc (in Japanese), 1974, 83: 309.
- [9] 吴训伟, 金泰康, 叶葶葶, 等. 环境镉接触人群尿NAG和蛋白白的变化 [J]. 中国公共卫生学报, 1997, 16 (2): 99-101.
- [10] T Jin, Nordberg GF, X Wu, et al. Urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population [J]. Environ Res, 1999, A81: 167-173.
- [11] GB 7803-87, 职业性镉中毒诊断标准及处理原则 [S].
- [12] WHO. Cadmium-Environmental Aspects; Environmental Health Criteria 135 [Z]. WHO, Geneva 1992.
- [13] Thun M J, Osorio AM, Schber S. Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure [J]. Br J Ind Med, 1989, 46: 689-697.