

低浓度 MDI、TDI 对作业工人部分免疫功能影响的研究

王宗惠, 杜欢永, 苏 英, 宋景平, 庞新民, 刘怡娜, 陶永娴

(北京市预防医学研究中心, 北京 100020)

摘要: 目的 观察低浓度二苯基甲烷二异氰酸酯 (MDI)、甲苯二异氰酸酯 (TDI) 对机体免疫系统的作用。方法 将接触 MDI 或 TDI 的工人分为 MDI 接触组 (I、II)、TDI 接触组 (III), 未接触过 MDI、TDI 的工人作为对照组。各组均测定血清 IgG、IgA、IgM、IgE 和白介素-2 受体 (IL-2R) 浓度。同时 MDI 组、对照组测定血清中 MDI 特异性 IgG、IgE 水平和尿中 MDA 浓度。结果 MDI (I) 组的 IgG、IgA 均值明显低于对照组 ($P < 0.01$)。TDI (III) 组的 IgG、IgA、IgM 均值明显高于对照组, 且 IL-2R 水平明显升高 ($P < 0.01$)。MDI 接触组 (I、II) 血清中 MDI 特异性 IgG、IgE 的阳性率随作业工龄的延长而增高, 尿中 MDA 含量与血清中 MDI 特异性 IgG 水平有很好的相关性。结论 长期接触低浓度的 MDI、TDI, 多数人虽无明显的过敏症状, 但机体免疫功能受到不同影响。血清 MDI 特异性 IgG 是接触人群的敏感生物标志物。

关键词: 二苯基甲烷二异氰酸酯; 甲苯二异氰酸酯; 免疫功能; 特异性抗体

中图分类号: O623.624; R446.62 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2002)03-0144-03

Effects of low-dose methylenediphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate on immune function in exposed workers

WANG Zong-hui, DU Huan-yong, SU Ying, SONG Jing-ping, PANG Xin-min, LIU Yi-na, TAO Jong-xian

(Beijing Municipal Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100020, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of low-dose exposure to methylenediphenyl diisocyanate (MDI) and toluene diisocyanate (TDI) on body's immune function. **Methods** The workers were divided into Group I and II exposed to MDI, Group III exposed to TDI and control Group unexposed to MDI or TDI. Their serum concentrations of IgG, IgA, IgM, IgE and interleukin-2 receptor (IL-2R) were determined. Serum levels of IgG and IgE against MDI and urine level of MDA in the Groups I and II exposed to MDI and in controls were determined. **Results** Serum levels of IgG and IgA in the Group I exposed to MDI were significantly lower than those in controls ($P < 0.01$). Serum levels of IgG, IgA and IgM in the Group III exposed to TDI than those in controls, and serum level of IL-2R in the Group III increased significantly ($P < 0.01$). Positivity of serum IgG and IgE against MDI increased with length of employment and urine level of MDA correlated well with serum level of IgG against MDI. **Conclusion** No obvious allergic symptoms were caused in the exposed workers by long-term exposure to low-dose MDI and TDI, but their immune function was affected to varied extent. Serum IgG against MDI is a sensitive biomarker indicating exposure.

Key words: Methylenediphenyl diisocyanate (MDI); Toluene diisocyanate (TDI); Immune function; Specific antibody

二苯基甲烷二异氰酸酯 (MDI)、甲苯二异氰酸酯 (TDI) 是合成聚氨酯的重要原料, 均具有明显的致敏性, 其引发的哮喘、肺部损伤国内外研究较多。随着生产自动化程度的提高, 劳动安全措施的完善, 工人接触 MDI 或 TDI 如出现哮喘症状, 均能及时调离。目前在岗工人是长期接触低浓度 MDI、TDI 无明显过敏症状者, 我们对该人群进行免疫学观察, 分析低浓度 MDI、TDI 长期作用对免疫系统的影响及其在

免疫毒性方面的差异。

1 对象和方法

1.1 对象

MDI 接触组 (I 组), 36 人, 男性, 平均年龄 32.0 岁, 专业平均工龄 5.9 (1~16) 年; MDI 接触组 (II 组), 33 人, 男性, 平均年龄 35.6 岁, 专业平均工龄 14.3 (1~20) 年; TDI 接触组 (III 组), 33 人, 男性, 平均年龄 30.0 岁, 专业平均工龄 7.4 (1~17) 年; 对照组, 厂内管理人员及未从事 TDI、MDI 作业的工人, 35 人, 男性, 平均年龄 33.0 岁, 平均工龄 10.3 (1~24) 年。

1.2 检测内容及方法

收稿日期: 2001-07-05; 修回日期: 2001-09-26

基金项目: 北京市自然科学基金资助 (编号: 7002014)

作者简介: 王宗惠 (1947-), 女, 重庆人, 研究员, 研究方向:

1.2.1 抗原制备 参考 Zeiss^[1] 介绍的方法, 将 MDI 溶于二恶烷与人血清白蛋白 (HSA) 偶联, 纯化后, MDI-HSA 偶联物的 OD₂₄₀与 OD₂₈₀比值为 3.5, 达到文献要求。

1.2.2 特异性 IgE (S-IgE-MDI)、IgG (S-IgG-MDI) 测定 用 HSA-MDI 抗原 (100 μg/孔), 包被 96 孔酶标板, 采用 ELISA 间接法, 在 492 nm 处测定, 参考波段为 620 nm, 超过对照组平均 OD 值加两个标准差者为阳性。

1.2.3 血清总 IgE、IgG、IgA、IgM 测定 总 IgE 采用 ELISA 法, 试剂盒购于邦定公司, 法国进口。参考值: 成人 < 150 IU/ml。总 IgG、IgA、IgM 采用单向免疫扩散法, 试剂盒来源同上。

1.2.4 血清白介素-2 受体 (SIL-2R) 测定 采用 ELISA 法, 试剂盒来源同上。

1.2.5 尿中 MDA 浓度测定 采用气相色谱方法, 测定 22 名 MDI 作业工人和 15 名对照组工人班后尿样中 MDA 含量。

1.2.6 车间空气中 MDI、TDI 浓度测定 在工人呼

吸带进行采样, 每个作业点 5~8 个样品, 分 3 天采集, 用气相色谱方法测定。

2 结果

2.1 车间空气中 MDI、TDI 浓度测定结果

I 组 MDI 平均空气浓度为 31.2×10^{-3} mg/m³, 范围 $7 \times 10^{-3} \sim 93.5 \times 10^{-3}$ mg/m³; II 组 MDI 平均空气浓度为 8×10^{-3} mg/m³, 范围 $3 \times 10^{-3} \sim 12 \times 10^{-3}$ mg/m³; III 组 TDI 平均空气浓度为 19×10^{-3} mg/m³, 范围 $0.3 \times 10^{-3} \sim 47 \times 10^{-3}$ mg/m³。美国 MDI 空气标准: 55×10^{-3} mg/m³。国内 TDI 空气标准: 20×10^{-2} mg/m³。

2.2 血清中总 IgE、IgG、IgA、IgM、SIL-2R 测定结果

各观察组 IgE 与对照组, 差异无显著性。I 组的 IgA、IgG 均值明显低于对照组, III 组的 IgG、IgA、IgM 的均值明显高于对照组, II 组的 SIL-2R 的均值含量明显高于对照组, 提示在现车间空气浓度条件下, TDI、MDI 对机体免疫球蛋白水平和血清 IL-2R 的影响不同 (表 1)。

表 1 TDI、MDI 作业工人血清总 IgE、IgG、IgA、IgM、SIL-2R 水平比较

组别	人数	IgE (IU/L)	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	SIL-2R
I 组	36	202.46±266.75	9.19±1.78 **	1.28±0.56 **	0.94±0.23	298.14±119.67
II 组	33	203.30±280.92	12.13±2.48	1.87±0.90	1.04±0.28	341.54±123.33
III 组	33	132.47±130.43	21.06±8.34 **	3.07±1.93 **	1.44±0.68 *	564.94±310.35 **
对照组	35	96.21±123.13	11.72±3.95	1.87±0.86	1.13±0.68	328.50±109.86

与对照组比较 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

2.3 MDI 作业工人血清中 S-IgE-MDI、S-IgG-MDI 检测

对照组 S-IgE-MDI 平均 OD₄₉₂ 值为 0.076 ± 0.0148。S-IgG-MDI 平均 OD₄₉₂ 值为 0.142 ± 0.074。超过对照组均值两个标准差者为阳性结果, I 组 S-IgE-MDI、S-IgG-MDI 阳性率均为 19%, II 组 S-IgE-MDI 阳性率为 42%, S-IgG-MDI 为 27%。对照组分别与 I、II 组比较, 经 χ^2 分析, P 值均小于 0.05。

2.4 尿中 MDA 浓度检测结果

MDI 接触者尿中 MDA 浓度 0.005~0.191 μmol/L, S-IgG-MDI 平均 OD₄₉₂ 值为 0.347 ± 0.18。对照组尿中 MDA 浓度均在 0.004 μmol/L (最低检出线), S-IgG-MDI 平均 OD₄₉₂ 值为 0.129 ± 0.005。尿中 MDA 水平与 S-IgG-MDI 水平有较好的相关性, $r = 0.5808$, $P < 0.01$ 。

3 讨论

调查结果提示: 虽然各车间的 MDI 平均空气浓

度在美国卫生标准范围内 (我国未制定自己的标准), 但 I 组 MDI 平均空气浓度是 II 组的 3.8 倍, 随着车间 MDI 平均空气浓度的增高, 工人的总 IgG、IgA 平均浓度值低于正常参考值下限, 其水平受到明显抑制 ($P < 0.01$), 与文献报道一致^[3]。如果工人长期接触 MDI, 其车间 MDI 空气浓度标准应考虑控制在一个更低的范围内。TDI、MDI 同属异氰酸酯类物质, 但化学结构存在差异, TDI 更易与蛋白类物质结合, 致敏性强于 MDI, 本次调查中发现 TDI 接触组 (III 组) 的总 IgG、IgA、IgM 及水平明显高于对照组及 MDI 组 (I 组、II 组)。显然 MDI、TDI 接触组 (I、III 组) 对免疫球蛋白水平的影响截然相反, 该现象在今后的调查研究中应加以重视。

MDI 接触工人血清中存在 S-IgG-MDI 得到证实, 过去认为该抗体仅出现在少数哮喘症状的个体中 (Baur 1994 年)^[3], 而 Lushniar B D^[4] 1998 年观察 MDI 接触工人职业性哮喘情况时, 认为 S-IgG-MDI 是接触

人群的敏感生物标志物, 但与职业性哮喘无明显相关性。本次调查发现随工人接触 MDI 时间的延长 (I 组作业工龄为 5.9 年, II 组为 14.2 年), S-IgG-MDI 异常例数增加 8% (I 组 7+/36, II 组 9+/33), S-IgG-MDI 平均 OD 值增高 1 倍 (I 组 $\chi^2=0.16$, II 组 $\chi^2=0.364$), 两组均值比较差异有显著性。个别人脱离接触 MDI 4~6 年后, 血清中仍可检出 S-IgG-MDI。提示长期接触小剂量 MDI 可以使体内 S-IgG-MDI 增高, 其生物学意义值得探讨。在防止化学中毒研究中, 人们观察到长期低剂量慢性中毒模型中, 适量浓度的特异性抗体可以使相应毒物化为非毒性的复合物, 血清中适量的特异性抗体对防止相应化学品中毒有益^[5]。II 组工人长期接触较低浓度的 MDI, 特异 IgG 水平增高, 总 Ig 水平没有受到抑制, 是否得益于适度 S-IgG-MDI 的存在, 是值得进一步探讨的问题。

MDA 是 MDI 在尿中的代谢产物, 是 MDI 接触标志物, 2000 年 Littorin M^[6] 用气相色谱法测定 152 名工人血浆 (P)、尿 (U) 中的 MDI 代谢产物, 后发现

65% 的接触者中有 P-MDX, P-MDX 与 S-IgG-MDI 有很好的相关性 ($r=0.21$)。我们也采用气相色谱法, 并提高其检出灵敏度, 结果表明 U-MDA 与 S-IgG-MDI 有很好的相关性 ($r=0.581$), 这为无创伤监测工人接触 MDI 的内剂量情况提供了较好的手段。

参考文献:

- [1] Zeiss C R, Fanellakes T M. IgE-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to MDI exposure [J]. J Allergy Clin Imm, 1988, 65 (5): 346-352.
- [2] 马瑞露, 朱百年. MDI 作业工人血清中抗原特异性 IgG 抗体水平的研究 [J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12 (3): 146-148.
- [3] Baur X, Marek W. Respiratory and other hazards of isocyanates [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1994, 66: 141-152.
- [4] Lushniak BD, Reh CM. Indirect assessment of MDI exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin [J]. Am J Ind Med, 1998, 33 (5): 471-477.
- [5] 丁伯良, 黄金海. 免疫预防在防止化学药品中毒和致癌中的作用 [J]. 中国毒理学通讯, 2001, 5 (1): 3-5.
- [6] Littorin M, Rylander L. Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms [J]. Occup Environ Med, 2000, 57 (6): 396-405.

·短篇报道·

针刺治疗作业工人耳鸣 45 例临床观察

侯 率

(沈阳市第九人民医院, 110024)

在临床工作中我们对 45 例作业工人耳鸣患者进行中医辨证分型, 施以针刺治疗, 取得了比较满意的效果, 现总结如下。

1 一般资料

本组共 45 例耳鸣患者。职业分布: 铣床作业 14 例, 铸造作业 8 例, 石材作业 7 例, 风动作业 6 例, 木材作业 5 例, 其他 5 例。患者男性 37 例, 女性 8 例。年龄最大 71 岁, 最小 32 岁。病程最长 19 年, 最短 2 个月。

2 辨证分型

实证: 突发耳鸣或耳中鸣声不断, 按之不减, 脉弦或滑数。虚证: 久病耳鸣或耳鸣声细调低, 过劳则加重, 按之鸣声减弱, 脉细弱。

3 治疗方法

主穴: 取双侧翳风、听会、耳门。配穴, 实证: 肝胆火旺加取太冲、丘墟、侠溪; 痰热郁结加取丰隆、足三里、三阴交; 热盛加取曲池、大椎。虚证: 加取太溪、关元、肾俞、足三里。实证针刺各穴位用泻法, 虚证用补法。针刺后留针 30 分钟, 每日 1 次, 10 次为一疗程。疗程间休息 1 日, 3 个

疗程统计疗效。针刺期间停用一切治疗耳鸣药物。

4 疗效标准

痊愈: 治疗后耳鸣消失, 随访 1 年未见复发。显效: 治疗后症状明显减轻, 随访 1 年未见加重。好转: 治疗后症状有所缓解, 随访 1 年未见加重。无效: 治疗后症状无改善。

5 治疗结果

本组 45 例耳鸣患者中, 痊愈 31 例, 显效 7 例, 好转 5 例, 无效 2 例, 总有效率约为 95%。

6 讨论与分析

耳鸣, 中医学认为该病多由肝胆风火上逆少阳经气闭阻或肝热痰壅, 阻闭耳窍或肾气衰亏, 精气不能上充于耳, 耳窍失养所致。现代医学认为耳鸣多由人体耳部局部微循环障碍, 耳部神经、内分泌功能紊乱导致。临床上我们对耳鸣进行中医辨证施治, 疏导经脉, 调和耳部气血平衡, 所以取得比较满意的疗效。此外, 作业工人平时加强耳部防护, 减少噪声刺激, 注意避免过劳, 保持良好睡眠等对耳部的保健和康复也有重要的临床意义。