

氧化损伤对煤工尘肺筛检价值探讨

邱红燕^{1,2}, 王卓¹, 任京雪¹, 隋宏¹, 周铁锋³, 刘尚军⁴, 袁聚祥^{1*}, 范红敏¹

(1 华北煤炭医学院, 河北唐山 063000; 2 青海医学院公共卫生系, 青海西宁 800001; 3 平顶山矿业集团职业病防治所, 河南平顶山 458003; 4 枣庄矿业集团职业病防治所, 山东枣庄 277000)

摘要: 目的 探讨一氧化氮 (NO)、丙二醛 (MDA) 等氧化损伤生化指标在筛检煤工尘肺中的价值, 为早期发现可疑患者和煤工尘肺的防治提供可能的线索。方法 分别采用硝酸还原酶法、硫代巴比妥酸显色法、亚硝酸盐形成法、改良 Haffeman氏法、尿酸酶-过氧化物酶偶联法、对苯二胺盐酸盐法及化学比色法测定 112例煤工尘肺患者和 144例健康接尘对照血浆氧化损伤指标 NO、MDA、CuZn-SOD、GSH-Px、UA、CP、NOS及 T-AOC的含量和活力。结果 病例组与对照组氧化损伤 8项指标分别进行比较, 发现两组 CP差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其他各项指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC曲线下面积比较, MDA、T-AOC、NO和 NOS的曲线下面积大于基准线的面积, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 煤工尘肺患者体内氧自由基反应异常, 血浆氧化损伤指标 T-AOC、NOS、MDA及 NO可以作为煤工尘肺的筛检指标和早期辅助诊断指标, 其中以 T-AOC和 NOS最佳。

关键词: 煤工尘肺; 氧化损伤; 筛检; ROC曲线

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)04-0219-04

Oxidative damage and its possible role in screening of coal worker's pneumoconiosis

QIU Hong-yan^{1,2}, WANG Zhuo¹, REN Jing-xue¹, SHUI Hong¹, ZHOU Tie-feng³, LIU Shang-jun⁴, YUAN Juxiang^{1*}, FAN Hong-min¹

(1 North China Coal Medical University Tangshan 063000 China; 2 Public Health Department of Qinghai Medical College Xining 800001 China; 3 Occupational Disease Prophylactic Therapeutic Institution of Pingdingshan Mining Industry Group Pingdingshan 458003 China; 4 Occupational Disease Prophylactic Therapeutic Institution of Zaozhuang Mining Industry Group Zaozhuang 277000 China)

Abstract: Objective To study the significance of oxidative injury in screening of coal worker's pneumoconiosis (CWP). Methods With the chemical methods, the contents of NO, MDA and other various peroxidation indices in plasma were detected in 112 patients with coal worker's pneumoconiosis and 144 healthy coal workers. Results The results shown that there were statistical significances between two groups ($P < 0.05$) in the contents or activities of MDA, CuZn-SOD, GSH-Px, T-AOC, UA, NO and NOS except CP. Conclusions There are some abnormal oxygen free radical generation and unbalanced oxidation/antioxidation state in the patients with coal worker's pneumoconiosis and the indices of peroxidation such as T-AOC, MDA, NOS and NO might be the early screening indices of CWP.

Key words: Coal workers' pneumoconiosis (CWP); Oxidative injury; Screening; ROC curve

煤工尘肺的发生是一个连续的过程, 一旦发生不可逆转, 其确诊依据 X线影像的表现, 而胸片的变化只有在病变达到一定程度后才能反映出来。患者早期肺功能变化不明显, 可在相当长时间内无明显自觉症状, 且影像学表现与症状、体征及肺功能变化并不一致^[1]。因此, 能否找到一些简便迅速的方法用于尘肺普查或用于 X线胸片变化发生前的早期筛检及辅助诊断, 是目前的一个新任务^[2]。本研究希望探索筛检煤工尘肺的氧化损伤生化指标, 以期及早发

现可疑患者及煤工尘肺的防治提供可能的线索。

1 对象与方法

1.1 病例的选择

严格按照病例纳入和排除标准, 选择河南平顶山和山东枣庄煤炭(集团)有限责任公司各矿全部有前后位 X线胸片, 确诊为 I 期尘肺的患者 112 人作为病例组。入选标准: (1) 职业史明确; (2) 符合我国《尘肺病诊断标准》(GBZ70-2002), 经由职业病执业医师组成的尘肺诊断专家组诊断, 确诊为 I 期尘肺; (3) 男性, 年龄 46~74 (57.7±6.3) 岁, 排除明显心、脑、肝、肾等主要脏器疾病以及糖尿病、冠心病和肿瘤等可能与氧化损伤有关疾病者, 且近期无明显感染。

收稿日期: 2008-01-21 修回日期: 2008-04-02

作者简介: 邱红燕 (1980-) 女, 硕士研究生, 主要从事卫生统计学、卫生学等教研工作。

* 通讯作者, 教授, 博士生导师, 研究方向: 职业流行病学。

1.2 对照的选择

严格按照对照组纳入标准, 选择与病例同煤矿的健康接尘工人 144人, 入选标准为: (1) 男性; (2) 年龄 34~79 (56.1±7.2) 岁; (3) 经详细体检排除肺部及上述疾病且近期无明显感染。

1.3 调查方法及标本采集

采用统一自行设计的调查问卷, 对调查员进行统一培训, 由调查员对调查对象面对面采访后填写调查表。全部被调查者晨起空腹抽取静脉血 5 ml 加入已含有 EDTA的试管中, 标本室温静置 0.5~1 h后, 2 000 r/min 离心 10 min 分离血浆, 置于 -70℃ 贮存待一次性测定。严防溶血和凝固, 溶血标本弃去。

1.4 氧化损伤指标的检测

将待测血浆样本置于室温下复融, 在室温下进行氧化损伤指标的测定。血浆 NO的测定采用硝酸还原酶法, MDA采用硫代巴比妥酸法 (TBA), CuZn-SOD采用亚硝酸盐形成法^[3], GSH-Px测定采用改良 Hafeman氏法, UA测定为尿酸酶-过氧化物酶偶联法, NOS测定采用化学比色法 (一氧化氮合酶分型试剂盒), CP测定为对苯二胺盐酸盐法, T-AOC用化学

比色法, 以上指标的检测试剂盒均由南京建成生物制品研究所提供。

1.5 统计学分析

所获数据采用 SPSS3.0 软件包进行分析处理。两组均数间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验进行分析, 筛检效力的优劣比较采用 ROC曲线下面积比较。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 一般情况

本研究在体检基础上随机选取汉族男性 I 期尘肺患者 112人作为病例组, 平均年龄 (57.7±6.3) 岁, 平均累积接尘工龄 28.5 (11~43) 年; 接尘工人对照组 144人, 平均年龄 (56.1±7.2) 岁, 平均累积接尘工龄 28.3 (9~48) 年。病例组与对照组年龄分布、累积接尘工龄等主要混杂变量均衡, 差异无统计学意义 ($t=1.965, 0.897, P>0.05$)。

2.2 病例组与对照组氧化损伤程度比较

病例组与对照组除 CP含量比较差异无统计学意义外 ($t=1.33, P>0.05$), 其他各项指标差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组氧化损伤指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	MDA (nmol/L)	CuZn-SOD (NU/ml)	GSH-Px (μ mol/L)	T-AOC (U/ml)	CP (U/L)	UA (mg/L)	NO (μ mol/L)	NOS (U/ml)
病例组	7.39±1.17*	118.40±5.80*	162.44±6.14*	73.16±5.56*	102.98±9.41	10.33±8.49*	11.54±6.86*	38.61±10.23*
对照组	5.34±0.94	178.91±7.11	179.99±10.08	37.05±4.18	88.07±7.38	14.79±9.43	8.05±3.17	29.73±9.31

与对照组比较, * $P<0.05$

2.3 各指标对筛检尘肺的价值

以尘肺患者实际 X线诊断为金标准, 依据 8项指标的不同水平判定尘肺, 可有不同的灵敏度和特异度, 分别构建 ROC曲线 (图 1)。

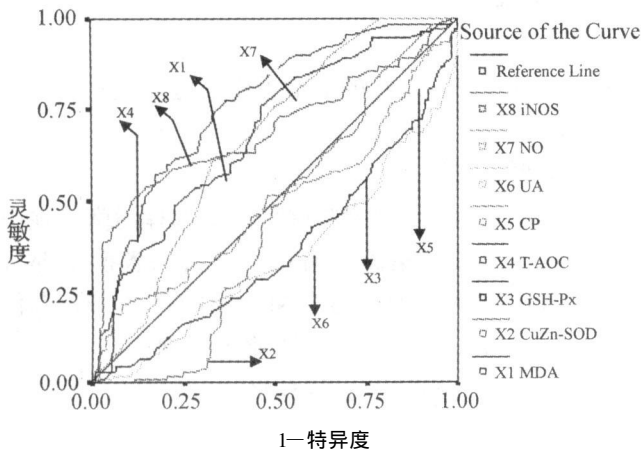


图 1 尘肺患者 8项氧化损伤筛检指标的 ROC曲线图

结果表明, MDA等氧化损伤指标作为尘肺筛检的指标时, 只有 MDA, T-AOC, NO和 NOS的曲线

下面积大于基准线下面积 (0.5), 见图 2 且有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。曲线下面积由大到小依次为 T-AOC, NOS, MDA和 NO, 说明这 4项指标可以作为尘肺筛检和早期辅助诊断的指标, 其中 T-AOC和 NOS最佳, MDA和 NO次之。

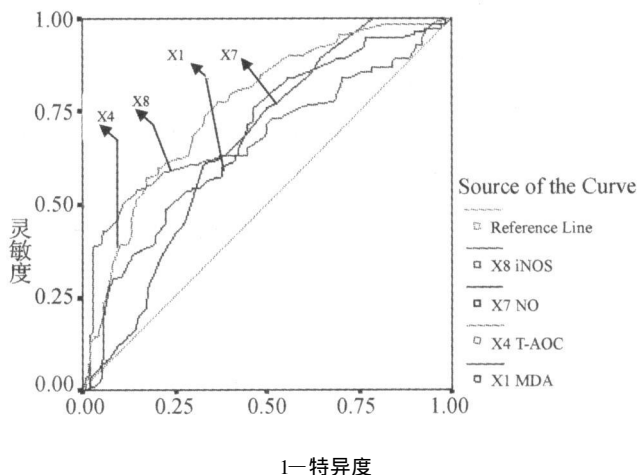


图 2 尘肺患者有意义的 4项氧化损伤筛检指标 ROC曲线图

表 2 尘肺患者有意义的 4项氧化损伤筛检指标 ROC曲线下面积及检验结果

4项指标	曲线下面积	标准误	P值	95%可信区间	
				低限	高限
T-AOC	0.762	0.030	<0.05	0.703	0.821
NOS	0.693	0.035	<0.05	0.624	0.762
MDA	0.679	0.034	<0.05	0.613	0.746
NO	0.663	0.034	<0.05	0.596	0.730

结合其灵敏度及特异度, 可以得出 T-AOC、NOS、MDA和 NO 4项指标筛检尘肺时的最佳临界值: T-AOC为 39.405 U/m,l NOS为 32.478 U/m,l MDA为 5.308 mmol/L, NO为 7.000 μmol/L。以 4项指标分别筛检的结果见表 3。

表 3 4种方法筛检尘肺结果

筛检方法	灵敏度	特异度	筛检结果	金标准诊断		阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
				病例	对照		
T-AOC	70.5	68.1	+	79	44	64.2	74.1
			-	33	94		
NOS	62.5	62.5	+	70	52	57.4	67.2
			-	42	86		
MDA	61.6	58.7	+	69	57	54.8	65.3
			-	43	81		
NO	62.5	62.5	+	70	52	57.4	67.2
			-	42	86		

2.4 4项氧化损伤指标筛检尘肺的预测准确度比较

分别以上述 4项指标的界值, 对所有入选研究对象进行筛检预测分析 (见表 4), 可见 T-AOC、NOS、MDA和 NO通过界值预测煤工尘肺患者的准确度比较差异有统计学意义 (P<0.05), 进一步根据误判秩次推断, T-AOC筛检预测尘肺的效果最好, 其次为 NOS和 NO, MDA。

表 4 4项氧化损伤指标筛检尘肺的预测准确度比较

指标	准确	误判	χ ² 值	P值
MDA	150	100	114.98	<0.05
T-AOC	173	77		
NO	156	94		
NOS	156	94		

3 讨论

分子毒理学研究表明, 由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引发的生物膜氧化应激损伤是多种毒物毒性作用的启动点^[4,5]。游离 S₂作为引发矽肺的毒物, 近年研究显示其所诱导的 ROS生成和氧化应激在致肺部损伤过程中发挥重要作用^[6-8]。正常情况下, 肺组织内活性氧的生成与抗氧化防御体系处于平衡状态。任何原因致 ROS产生过多或抗氧化防御体系受损, 均可诱导氧化应激导致的细胞损伤^[9-10]。

肺泡吞噬细胞在吞噬大量游离 S₂后因呼吸爆发和坏死、崩解而产生的大量超氧阴离子, 引发了一系列自由基反应^[11-13]。机体为清除过量的自由基, 必然消耗大量 SOD、GSH-Px等抗氧化物酶, 导致其含量显著降低。同时, 肺部损伤区发生明显炎症反应和白细胞浸润, 多种炎症细胞, 特别是多形核白细胞, 迅速激活诱导一氧化氮合酶 (NOS), 催化 NO大量产生^[13], 导致血浆 NO含量显著升高, 在肺组织内形成一个“NO自由基库”, 不断释放出 NO并扩散到邻近细胞而致细胞死亡。

本次研究从氧化损伤方面, 在以往研究的基础上选择有意义的 MDA、SOD、GSH-Px、T-AOC、CRP、UA、NO及 NOS等 8项指标进行研究。在严格控制主要混杂因素的情况下, 分析病例和对照人群各指标的水平, 比较其筛检效率, 探讨可作为尘肺筛检的指标。

在煤工尘肺患者的血清中可检测到 T-AOC、MDA等指标的异常, 提示脂质过氧化物的发生以及抗氧化能力的降低, 表明氧化损伤可能与尘肺的发生发展有关。通过 ROC及筛检预测准确度比较, 说明 T-AOC、NOS、MDA及 NO 4项指标可以作为尘肺筛检和早期辅助诊断的指标, 其中以 T-AOC最佳, NOS和 NO次之, 最后为 MDA。因此, 检测 T-AOC等对于发现尘肺可疑人群、早期诊断及提供预防措施具有重要的价值。

参考文献:

- [1] 金泰虞. 职业卫生与职业医学 [M]. 第 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 203-205.
- [2] 张文生. 尘肺的生化指标 [J]. 职业与健康, 2001, 17 (10): 12-15.
- [3] Oyanagi Y. Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity [J]. Anal Biochem, 1984, 142: 290-294.
- [4] Slater F. Free radical mechanism in tissue injury [J]. Biochem J, 1984, 222: 1-8.
- [5] 胡大林, 廖建坤, 吴校连, 等. 自由基与 DNA的氧化损伤 [J]. 国外医学卫生学分册, 2002, 29 (5): 2612-2613.
- [6] ValPathan V, Shi XL. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases [J]. Environ Health Perspect, 1997, 105: 165-177.
- [7] Mastrozzo C, Crimi N, Vancheri C. Role of oxidative stress in pulmonary fibrosis [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2002, 57: 173-176.
- [8] Schins R P, Bom P J. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review [J]. Ann Occup Hyg, 1999, 43: 7-33.
- [9] 阚泉, 高俊玲. 氧自由基及其与矽肺纤维化的关系 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2005, 7 (1): 40-42.

(下转第 274 页)

2.2 生产工艺及设备布局

该技改项目生产过程均为机械化、自动化生产,生产工艺和设备先进。工艺流程:原料→电渣重熔→锻造→热处理→机加工→检验→包装入库。电渣重熔炉布置在天窗下面,利于热量和有害气体排出室外;热处理厂房淬火回火炉布置在厂房西侧,机加工等布置在厂房东侧,该地区夏季主导风向为东风、东北、东南,可以减少高温对机加工等工序劳动者的影响。

2.3 职业病危害因素的识别 (见表 1)

表 1 生产过程或生产环境中产生或存在的职业病危害因素

评价单元	主要职业病危害因素		存在部位或岗位
	接触工种		
电渣重熔	粉尘、金属烟尘、氟化物、高温热辐射	炉前工、电工、钳工、配电工、电极准备工、天车工	炉前、配电室、电渣焊机、电弧焊机、天车、休息室
	一氧化碳、二氧化硫、氮氧化物、噪声、高温热辐射	炉工、天车工、钳工、锻机操作工、仪表工、校直工、维修工	加热炉、控制室、退火炉、锻机操作岗位
	总烃、噪声	机床操作工、天车工	机加工、天车

2.4 职业病危害防护措施

2.4.1 防毒设施 该建设项目散发有害气体的设备或工作地点均安装局部通风设施。车间设有侧窗和避风天窗,可将有害气体通过自然通风排出室外。

2.4.2 防尘设施 对产生粉尘的装置或区域,安装集尘设施和局部通风设施。电渣重熔炉结晶器入口处在生产过程中可逸散大量的粉尘和毒物,拟在结晶器入口处设置一个活动的除尘器吸尘罩,烟气除尘后由排气筒高空排放。

2.4.3 隔声降噪设施 对产生噪声的设备或声源均拟设置减振基础、消声器和隔音装置等降噪设施。

2.4.4 防暑降温设施 车间控制室安装分体式空调器、热处理操作岗设有落地扇供夏季防暑降温之用。厂房均设有可活动的侧窗、天窗以调节车间的空气温度。接触高温热辐射的岗位采取远离热源或巡视作业,以减轻高温热辐射对劳动者的危害。

2.4.5 医疗资源情况 该厂提供资料中未见到职业病危害事故应急救援预案,也未见到拟采取的应急救援措施如报警装置、现场急救用品、急救场所、防护装备、警示标识等。该厂有职工医院,有常用应急救援设施,但距生产区较远。宜在厂区设置卫生室,安排医护人员跟班负责职工急病诊治和职业病应急救援工作,卫生室应配置氧气瓶、氧气袋、常用

和急救药品、担架等,一旦发生紧急事故或职业中毒,先由卫生室医务人员进行现场处理,然后送职工医院医疗救护。

2.5 类比分析

2.5.1 类比项目主要职业病危害因素检测结果 萤石混合性粉尘中游离二氧化硅含量占 6%,检测 6 个工种中有 5 个工种接触萤石粉尘的时间加权平均浓度超过国家职业卫生限值,表明萤石混合性粉尘危害不容忽视;其他各作业点职业病危害因素浓度(强度)符合国家卫生标准。检测结果见表 2.3

表 2 类比项目粉尘测定结果 mg/m³

工种	TWA	PC-TWA	判定结果
配电工	1.1 (0.8~1.5)	1	超标
天车工	1.8 (0.3~2.7)	1	超标
电工	0.8 (0.3~1.0)	1	合格
炉前工	3.2 (1.0~3.8)	1	超标
钳工	1.2 (1.0~2.0)	1	超标
电极准备工	2.2 (0.9~5.4)	1	超标

表 3 类比项目毒物测定结果 mg/m³

名称	TWA	PC-TWA	判定结果
锰	0.0042 (0.0018~0.0086)	0.05	合格
镍	9.1 × 10 ⁻⁴ (4.1 × 10 ⁻⁴ ~2.62 × 10 ⁻³)	1	合格
铬	< 0.01	0.05	合格
氟化物	0.046 (0.013~0.11)	2	合格
一氧化碳	0.74 (0.4~1.2)	20	合格
一氧化氮	0.060 (0.008~0.13)	15	合格
二氧化氮	0.047 (0.027~0.077)	10	合格
二氧化硫	0.415 (< 0.02~1.8)	10	合格

注: TWA为时间加权平均浓度; PC-TWA为时间加权平均容许浓度。金属及氟化物采样体积按 120 L计算;其他毒物采样体积按 7.5 L计算;铬的最低检出浓度为 0.01mg/m³;二氧化硫的最低检出浓度为 0.02mg/m³。

2.5.2 类比项目职业病发病情况 类比项目按照当地政府的有关规定,进行职工上岗前、在岗期间职业健康检查,未发现职业病、疑似职业病患者。投产以来,未发生职业急性中毒事故,也未见职业性肿瘤病例。

3 结论与建议

通过对该厂提供的资料分析和类比项目职业卫生调查,综合分析认为,该限动芯棒技改项目属职业病危害一般的建设项目。该技改项目生产工艺和设备布局基本符合《工业企业设计卫生标准》(GBZ1-2002)。类比项目粉尘检测结果表明,萤石混合性粉尘危害不容忽视。建议对产生粉尘的装置或区域,安装集尘设施和局部通风设施,以提高防尘效果,保护劳动者健康。医疗救护方面,应在厂区设置卫生室,安排医护人员并配备相关辅助设施以应对紧急事故和/或职业中毒的发生。

(上接第 221页)

[10] Nemerly B, Bast A, Behr J et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility [J]. Eur Respir J 2001; 18: 30-42

[11] 王世俊. 临床职业病学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994. 111-117.

[12] Blackford JA, Jones W, DeYR D et al. Comparison of inducible nitric oxide synthase gene expression and lung inflammation following intratracheal instillation of silica, coal, carbonyl iron, or titanium dioxide in rats [J]. Toxicol Environ Health 1997; 27: 203-218

[13] 孙明山. 自由基反应与矽肺 [J]. 国外医学卫生学分册, 1990; 17: 426