

职业性汞中毒诊断及驱汞治疗进展

Progress in diagnosis and mercury removal therapy of occupational mercury poisoning

姜霞, 战景明, 周文明, 古晓娜, 王秀琴, 刘占旗

(中国辐射防护研究院, 山西 太原 030006)

关键词: 汞中毒; miRNA; 同步辐射 X 射线荧光分析 (SR-XRF); 驱汞药物

中图分类号: R135.13 **文献标识码:** C

文章编号: 1002-221X(2018)06-0469-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zgggyx.2018.06.029

在贵金属制造、水银温度计、血压计生产行业中, 金属汞是最主要的职业病危害因素。近年来, 职业人群接汞剂量逐步减小, 并且随着《职业病防治法》的两次修订, 国家对职业人群健康的重视程度日益提高, 明确低浓度长期接汞量效关系, 对职业接触汞危害的人群进行预防、诊断与治疗, 具有参考价值。

1 职业性汞中毒诊断研究进展

1.1 确定职业性汞暴露的量效关系

明确汞毒性效应的量效关系是汞中毒诊断的前提。尽管国内外学者进行了大量的动物实验和流行病学调查, 但其观察对象多是实验动物和高浓度暴露的职业人群, 对低浓度汞暴露的职业人群报道不多。《汞蒸气接触的急性暴露指导标准》^[1]中已经对汞蒸气急性暴露的人类和动物毒性数据进行了阐述, 但是, 对于长期慢性接触的毒性数据尚未阐明。随着职业人群接汞浓度的逐步降低, 低浓度汞长期慢性暴露的剂量与损伤程度之间的量效关系是今后研究的重点。

1.2 汞暴露水平研究的新技术

同步辐射 X 射线荧光分析 (SR-XRF) 是基于使用同步辐射 X 射线源做激发源的 X 线荧光光谱分析技术, 已发展成为一种完善的多元素同时分析技术, 可实现原位、无损、微区和痕量分析, 在生物医学、环境资源、材料科学及其他众多领域得到了越来越多的应用。近年来, 聚焦技术的巨大进展使得 XRF 的空间分辨率达到了纳米尺度, 可对单细胞内的元素分布进行分析^[2]。

毛发经常被用作机体汞暴露的生物标志物, 存在外源性汞污染问题。Shimojo 等^[3]利用 XRF 研究表明, 外源性和内源性汞在头发中的分布位置不同; 进一步对不同时间点的头发切片中汞的荧光强度进行分析, 并与 FAAS 法所测定的结果相比较, 发现二者相关性很好 (相关系数达到 0.929)。这表明有可能采用 XRF 方法, 利用 1 根头发分析机体内不同时期内汞暴露水平, 而 XRF 可作为研究机体汞暴露史和暴露程度的

有力工具。

1.3 实验室检查新指标

目前, 《职业性汞中毒诊断标准》(GBZ89—2007) 规定, 汞中毒诊断的实验室检查指标主要是尿汞, 其次是尿 β_2 -微球蛋白、尿 α_1 -微球蛋白、肾功能、血氧饱和度等。随着分子生物学新技术、新理论的发展, 识别 miRNA 表达与人类疾病状态的关联性已经成为 miRNA 研究领域的焦点, 尤其在肿瘤研究方面已经较为成熟。细胞外 miRNA 作为潜在生物标志指示疾病状态和生理过程已经引起学术界的关注, 但是有关汞作业引起血浆 miRNA 表达谱的变化鲜有报道。

miRNA 作为汞作业人群临床早期生物标志物已有相关研究。丁恩民等^[4,5]通过 miRNA 芯片和实时荧光定量 PCR 技术筛选并验证与职业性汞暴露相关的血浆 miRNA 分子, 发现在汞吸收组中 miR-16、miR-451a 的表达量显著下降, 在慢性汞中毒和汞吸收组中 miR-92a 和 miR-486 的表达量上调, 血浆 miRNA-16、miRNA-451a、miR-92a 和 miR-486 具有作为职业性汞作业工人分子标志物的潜质。但该次研究只纳入女性工人, 所得数据也仅说明在女性中的发现。由于汞作业人群资料有限, 因此, 其引起血浆 miRNA 表达谱研究很少, 说服力不足。关于汞作业男性工人 miRNA 是否有类似的表达, 表达水平如何, 尚需深入研究。

2 驱汞治疗研究进展

2.1 驱汞药物的研究进展

二巯基丙磺酸钠 (DMPS) 为目前首选驱汞治疗药物。DMPS 为一种人工合成的广谱重金属络合剂, 水溶性好、高效低毒、无蓄积作用; 但是在驱汞治疗中, 由于 DMPS 对重金属的广谱络合作用, 其在排出有毒重金属的同时可导致尿中微量元素排出增多。为避免微量元素丢失引起的生理功能紊乱, 建议在驱汞治疗过程中, 尤其是在多个疗程和/或使用药物剂量大时应及时补充微量元素^[6]。

由于疗程或次数的增加、药量累积等因素, 驱汞治疗会出现较重的不良反应, 包括药疹^[7]、鼻腔和牙龈少量出血、颜面潮红、球结膜充血^[8]、血小板及白细胞下降、胆红素升高、肝功能酶增高、窦性心动过缓、I 度房室传导阻滞、窦性心动过速^[9]等, 甚至发生剥脱性皮炎、过敏性休克^[10]。目前, 对于驱汞治疗的不良反应只是进行对症治疗, 未从源头解决根本问题, 应改善驱汞药物的疗效, 缩短疗程, 以防止副作用的出现。

重金属促排目标是提高当前促排方法的疗效以及找到无毒副作用的新促排药物。壳聚糖 (chitosan, CTS) 及其衍生物可作为重金属离子的螯合吸附剂。目前研究证明 CTS 是一类新的天然高分子螯合剂, 无毒、无副作用, 具有广泛的应用价值。纳米级的物质具有特殊的物理和生物学特征, 纳米颗

收稿日期: 2018-06-07; 修回日期: 2018-07-27

作者简介: 姜霞 (1982—), 女, 助理研究员, 研究方向: 职业卫生。

通信作者: 战景明, 研究员, 从事职业卫生研究工作, E-mail: zhanjingming@163.com。

粒与生物细胞膜的化作用很强,容易穿过生物膜屏障进入细胞内。张刘珍^[11]通过N-酞化反应连接CTS与乙二胺四乙酸,即CTS与EDTA,并将N-酞化反应产物通过特定的方法形成纳米粒,促进体内甚至细胞内的放射性核素⁸⁹Sr的排出。同理,驱汞药物与CTS结合,促排作用联合增强,再制备成纳米级颗粒增加穿透能力,成为研发新型驱汞药物的方向。

2.2 驱汞药物疗效评价新方法

人们通常需要将实验动物处死后分别测定不同脏器内汞的含量以确定汞在机体内的分布情况^[12]。Korbas等^[13]利用SR-XRF对暴露于甲基汞的斑马鱼幼鱼体内汞分布进行研究,该方法可以原位直接对汞在体内的分布情况进行分析,无需处死并分离各个脏器,为药物代谢动力学的评价提供了新的方法。

3 展望

近年来随着职业人群接汞剂量的减小,低浓度汞引起的机体损伤越来越引起人们的重视,寻找机体接汞后最早期、特异的健康损害指标,以及建立稳定的剂量-效应关系,为早期发现汞损害,及时阻断不可逆性损伤提供科学依据,已经成为今后研究的重点。

同步辐射技术应用表明,汞可导致头发衍射花样的改变,这一技术为研究汞暴露的生物标志物提供了新途径。纳米级的新型联合驱汞药物的研制受到关注,SR-XRF也为药物代谢动力学的评价提供了新的方法。

参考文献:

[1] Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for Mercury Vapor (Hgo) [S]. 2010.
[2] Kenner KM, Kelly SD, Lai B, *et al.* Elemental and redox analysis of single bacterial cells by X-ray microbeam analysis [J]. *Science*, 2004 (306): 686-687.

[3] Shimojo N, Homma-Takeda S, Ohuchi K, *et al.* Mercury by dynamics in hair of rats exposed to methylmercury by synchrotron radiation X-ray fluorescence imaging [J]. *Life Sci*, 1997 (60): 2129-2137.
[4] 丁恩民, 赵秋妮, 潘丽萍, 等. 汞作业工人血浆差异表达microRNA研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2015, 28 (6): 410-413.
[5] Ding E. MiR-92a and mir-486 are potential diagnostic biomarkers for mercury poisoning and jointly sustain NF- κ B activity in mercury toxicity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 15980.
[6] 秦少珍, 李小萍, 葛宪民, 等. 小剂量二巯基丙磺钠驱汞单次疗程对机体微量元素的影响 [J]. *中国职业医学*, 2009, 36 (2): 146-148.
[7] 储蕙. 二巯基丙磺酸钠驱汞治疗引起药疹反应199例分析 [J]. *环境与职业医学*, 2010, 27 (3): 158-159.
[8] 任明山, 杨任民, 张波, 等. 二巯丙磺钠与二巯丁二酸或青霉胺治疗肝豆状核变性的比较 [J]. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17 (1): 23-25.
[9] 陈松林, 杨任民. 二巯基丙磺酸钠对肝豆状核变性临床疗效及相关元素影响的研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 1999, 12 (3): 53-54.
[10] 高玉龙. 注射用二巯基丙磺酸钠致过敏性休克1例报告 [J]. *中国工业医学杂志*, 2014, 27 (3): 195.
[11] 张刘珍. 新型内污染纳米型促排药物的研制 [D]. 苏州大学, 2009.
[12] Rodrigues JL, Serpeloni JM, Batista BL, *et al.* Identification and distribution of mercury species *vi rat* tissues following administration of thimerosal or methylmercury [J]. *Arch Toxicol*, 2010 (84): 891-896.
[13] Korbas M, Blechinger SR, Krone PH, *et al.* Localizing organo mercury uptake and accumulation in zebrafish larvae at the tissue and cellular level [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 (105): 12108-12112.

· 讯 息 ·

《中国工业医学杂志》山东特约编辑部2018年工作会议暨中国泰山高峰论坛第三届灾难医学与应急救援学术大会召开

《中国工业医学杂志》山东特约编辑部2018年工作会议于12月13—16日在山东济南召开。山东特约编辑部主任管向东教授作了2018年特约编辑部工作总结及2019年工作规划的报告。编辑部原丽欣编审对2018年期刊组织重点专题的选题策划、完善官网建设,尤其对举办创刊三十周年系列刊庆活动等重要事项向与会代表做了详细的汇报;对山东特约编辑部自创建以来,在扩大期刊受众面、提升学术影响力等方面发挥的重要作用予以了充分的肯定,对特约编辑部广大编委的辛勤付出和传扬致以诚挚的谢意。

会议同期,特约编辑部与山东省医师协会、山东大学齐鲁医院共同主办中国泰山高峰论坛第三届灾难医学与应急救援学术大会。来自全国从事灾难医学、创伤、急诊急救、中毒与职业病专业的近百位专家学者及300多位国内各大医院代表参加了本次大会。在此次论坛上中国泰山灾难医学与应急救援联盟宣告成立。由山东省医师协会灾难医学与应急救援分会管理,联盟发起人、特约编辑部主任委员管向东教授当选首届联盟共同主席,联盟各成员将从灾难预防应急方针、方略和方法等多维度进行合作,达到共赢。

本次大会主题是“灾难救援,未雨绸缪”,结合当前国内外灾难医学与应急救援的最新进展,特别邀请国内知名专家围绕国际灾难救援新动向海陆空联合救援、重大中毒事故救援、批量伤员救治、交通事故救援、灾难医学大数据与信息化、急诊急救与灾难医学新技术、灾难医学人才培养、重大灾难救援等进行专题讲座和学术交流。这次大会的举办,为山东乃至全国防灾、减灾、灾难救治水平的提高带来了先进的经验,对于政府部门、医疗机构和医务工作者提升保障民生和为人民服务的能力具有重要的意义。

(中国工业医学杂志山东特约编辑部)