

- [D]. 重庆医科大学, 2013: 1-72.
- [33] 黎燕, 卢伟. 纳米材料生物安全性评价的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2007, 34 (3): 346-349.
- [34] Zhang H, Peng C, Yang JZ, *et al.* Uniform ultrasmall graphene oxide nanosheets with low cytotoxicity and high cellular uptake [J]. ACS Appl Mater Int, 2013 (5): 1761-1767.
- [35] Hu WB, Peng C, Luo W, *et al.* Graphene-based antibacterial paper [J]. ACS Nano, 2010 (4): 4317-4323.
- [36] Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants [J]. Experimental Physiology, 1997, 82 (2): 291-295.
- [37] 彭辉, 周绮云, 刘璇, 等. 大气可吸入颗粒物造成肺损伤的 NF- κ B 研究进展 [J]. 生命科学, 2009, 21 (2): 259-263.
- [38] Park EJ, Lee GH, Han BS, *et al.* Toxic response of graphene nanoplatelets in vivo and in vitro [J]. Archives of toxicology, 2015, 89 (9): 1557-1568.
- [39] Lim B, Xia Y. Metal nanocrystals with highly branched morphologies [J]. Angew Chem Int Ed, 2011, 50 (1): 76-85.
- [40] Markovic ZM, Harhaji-Trajkovic LM, Todorovic-Markovic BM, *et al.* In vitro comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes [J]. Biomaterials, 2011, 32 (4): 1121-1129.
- [41] Ryoo SR, Kim YK, Kim MH, *et al.* Behaviors of NIH3T3 fibroblasts on graphene/carbon nanotubes: Proliferation, focal adhesion, and gene transfection studies [J]. ACS Nano, 2010, 4 (11): 6587.
- [42] Liopo AV, Stewart MP, Hudson J, *et al.* Biocompatibility of native and functionalized single-walled carbon nanotubes for neuronal interface [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2006, 6 (5): 1365-1374.
- [43] 周国强, 陈春英, 李玉锋, 等. 纳米材料生物效应研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35 (9): 998-1006.

砷的职业接触生物监测指标

覃利梅, 李小萍

(广西壮族自治区职业病防治研究院, 广西 南宁 530021)

摘要: 砷是一种自然界中多以化合物形式存在的常见类金属元素, 在生产中应用广泛。随着职业接触人群越来越多, 砷中毒越来越受到人们的重视。环境中的砷主要通过消化道、呼吸道和皮肤黏膜等进入人体, 长期暴露于无机砷环境中可引起人体多种脏器损伤及其功能障碍, 严重时可引发癌前病变。本文将对职业接触人群有关砷的生物监测指标予以综述。

关键词: 砷; 砷毒性; 生物监测

中图分类号: R995; O613.63 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2019)03-0195-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2019.03.011

Biological monitoring indices of occupational exposure to arsenic

QIN Li-mei, LI Xiao-ping

(Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute of Occupational Disease Prevention and Treatment, Nanning 530021, China)

Abstract: Arsenic is a common metal-like element, most of them in nature exists in the form of compound which are widely used in production, with the increase of occupational exposure population, more and more attention has been paid to arsenic poisoning. Environmental arsenic enters to human body mainly through digestive tract, respiratory tract and skin mucous membrane, therefore, long term exposure to inorganic arsenic environment can cause multiple organs damage and dysfunction, and even induces cancer. This paper will make a brief review on the biological monitoring indicators of occupational exposure to arsenic.

Key words: arsenic; arsenic toxicity; biological monitoring

砷及其化合物在生产中应用广泛, 作为合金添加剂用于生产铅制弹丸、蓄电池栅板、高强度结构钢及耐蚀钢等, 同时也是生产半导体二极管、红外线发射器、激光器的原料, 还可用于制造农药、防腐剂、染料和医药等。世界卫生组织 (WHO) 和联合国环境规划署等机构联合确定砷是毒性极高的环境污染物, 砷中毒可引起人体多种脏器及其功能的损害, 严重时可引发癌前病变^[1,2]。环境中的砷主要通过消化道、呼吸道和皮肤黏膜等进入人体^[3]。职业接触生物监测能体现人体对污染物的吸收情况及反映暴露个体间的差异, 在职业有害因素致病机制方面有着特殊的科学价值和实用价值。目前

用于评价砷对人体健康损害的生物监测指标主要包括暴露生物标志物、效应生物标志物和易感生物标志物。

1 砷在人体的代谢

人们通常因职业暴露、食用受污染的水或食品、环境污染等摄入过量的砷及其化合物, 在酶的作用下通过一系列氧化甲基化反应, 砷及甲基化产物进入胆管系统的经消化道排出体外, 进入血液循环系统的经肾脏排出体外。职业接触砷作业工人吸收 iAs^{5+} 和砷化氢在体内先转变为 iAs^{3+} , 再与直接吸收的 iAs^{3+} 进入肝脏进行甲基化。甲基化是砷在人体内最重要的解毒途径, 主要在肝脏内完成, 其速率主要决定于三价砷甲基转移酶的活性。职业性砷中毒主要为呼吸道大量吸入砷及其化合物所致的急性或慢性中毒, 吸收进入血液的砷化合物绝大部分与细胞内血红蛋白结合, 随血液分布到全身的皮肤、毛发、指甲以及骨骼中, 形成稳定的储存库^[4,5]。

收稿日期: 2018-07-04; 修回日期: 2018-12-08

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发项目 (S201412-02)

作者简介: 覃利梅 (1978—), 女, 副主任技师, 主要从事职业卫生检测工作。

2 砷生物监测指标的测定

2.1 尿砷

人体的砷主要是从尿液中排出,砷及其化合物过量接触者尿中砷的含量明显增高,尿砷与环境中的个体砷暴露量相关性更好。通过对不同行业接触砷的工人砷暴露量与尿各形态砷及总砷量关系的研究,表明尿砷总量的测定是用来评价职业暴露的一个重要指标,尿砷水平反映了个体近期无机砷的吸收剂量水平,但应注意排除食物中摄取的有机砷^[6]。测定尿砷含量可直接反映人体砷接触的情况,这为砷污染导致砷中毒的防治提供可靠依据,尿砷被认为是近期砷暴露最可靠的生物监测指标^[7,8]。有资料显示^[9-11],尿砷含量与砷中毒患者临床病变之间存在着明显的正相关关系($P < 0.05$)。我国颁布实施的《职业性砷中毒的诊断》(GBZ 83—2013)中尿砷含量超过当地正常参考值是诊断职业性砷中毒的必备指标之一,在《职业健康监护技术规范》(GBZ 188—2014)中尿砷被列为砷作业工人在岗期间和离岗职业健康体检时的必检生物监测指标。

2.2 血砷

通过各种途径吸收进入人体的砷随血流分布并贮存于全身各种组织器官中。对于低剂量砷接触吸收进入人体几小时内从血液中清除,在慢性砷接触后血砷水平达到稳态水平,故血砷不是低剂量砷暴露慢性砷中毒的可靠生物标志物,仅能作为近期接触的辅助观察指标。对于近期高剂量砷接触后血砷可反映体内砷的水平,血砷测定是近期高水平砷接触的最佳选择^[12]。有研究报道^[13],急性砷中毒时血砷浓度高于正常人群的血砷水平($0.13 \sim 8.5 \mu\text{mol/L}$)。血液是一种比尿液更难处理的基质,含有大量的生物细胞和蛋白,这增加了血砷测定的难度。在血液采集研究中,受试者较少,所以血砷测定时应先考虑适应性,进行暴露分析,并采取一致的采样及样品处理策略。

2.3 发砷

人体毛发中含有较多的角蛋白和大量的含硫氨基酸,而砷与角蛋白及含硫氨基酸结合比较牢固,因此砷在毛发中能稳定存在^[14]。人发是砷重要贮留排泄组织之一,人体吸收砷30 h后可以从头发中检测出来,发砷含量可反映人体近几个月的砷蓄积程度^[15]。WHO、美国环保局(EPA)和国际原子能机构(IAEA)一致推荐发砷作为世界范围内环境监测的重要生物指标^[16]。国内有学者提出,对采用标准实验室测定的已有数据进行统计处理,并参照国内文献值及国际临床实验室资料,人体头发中砷元素的正常参考值上限为 $1.03 \mu\text{g/g}$ ^[17]。职业性砷中毒工人多是间断性接触砷作业,较少有短时间高强度砷接触,长期间断而连续性地砷接触作业仍然可以导致发砷超标^[18]。血砷、尿砷、发砷的含量均可判断砷在体内的负荷情况,在职业性砷中毒的诊断和治疗上具有指导性意义^[19]。头发作为暴露生物标志物的一个主要问题是发砷检测采集时被检者有排斥情绪,且容易吸附外部来源砷。在湿法消解生物样品砷含量的检测中,头发比血液、尿液等生物样品消解时间更长,受酸雾影响更大,发砷清洗和消化过程存在一定的困难。

2.4 指(趾)甲砷

指(趾)甲和毛发一样富含含硫氨基酸角蛋白,三价砷易与硫

基结合,可长期蓄积于富含巯基的毛发及指(趾)甲中,因为它们生长缓慢可作为以往砷接触的指征。有文献报道^[12],指(趾)甲砷的范围为 $1.5 \sim 7.7 \mu\text{g/g}$ 。尿和血中砷一般认为可用于个体即时接触水平评价,尿砷比血砷代表的接触时间更长,而头发和指(趾)甲中的砷反映的是过去很长一段时间的砷平均接触剂量。研究表明^[20,21],指(趾)甲砷含量与外界暴露浓度有较好相关性,特别是在慢性砷中毒中可以作为职业接触砷有意义的生物标志物。指(趾)甲砷与慢性砷中毒病情更相关,且不易受外界环境污染的干扰,是砷暴露较好的生物标志物。

2.5 唾液砷

机体吸收砷及其化合物在血液中通过被动扩散、主动运输和超滤等方式输送至产生唾液的腺体,伴随唾液一同排出^[22]。唾液受外部干扰较小,其砷含量比较稳定,能够较准确地反映出砷及其代谢产物在体内的含量^[23]。研究发现^[24],唾液中砷的浓度与饮水、尿样中砷的浓度显著相关,因此唾液也可以作为砷暴露标志物。唾液砷与砷暴露浓度有明显的正相关关系,呈剂量-反应关系,与血砷、尿砷、发砷和指(趾)甲砷也有良好的正相关关系。且唾液的基质较为简单,主要成分是水,前处理简单,更适用砷的形态分析。

2.6 砷代谢物

无机砷及其代谢物的排泄是一个非常复杂的过程,包括肾小球过滤分泌和近端小管的重吸收等。一般认为,亚砷酸盐毒性大于砷酸盐,无机砷比有机砷毒害更大,无机砷的甲基化被认为是一种解毒作用。职业性砷暴露主要通过呼吸道途径进入人体,约80%在肝脏进行生物转化(甲基化)为一甲基砷酸盐(MMA)和二甲基砷酸盐(DMA),并主要通过肾脏由尿排出,砷的毒性很大程度上取决于它的氧化作用、状态和化学成分^[25,26]。有学者分析职业性吸入无机砷的工人,平均尿砷形态分布范围11%~14%为 As^{3+} 、1%~6%为 As^{5+} 、14%~18%为MMA、63%~70%为DMA^[27],所以对不同形态的砷化物进行测定尤为重要。目前砷常用的生物监测指标为尿中代谢产物单甲基砷和二甲基砷。

2.7 其它

在砷的生物监测指标中,砷暴露改变人体尿液中卟啉的排泄,血红素生物的合成受到抑制,暴露组尿砷水平与卟啉浓度呈正相关,提示卟啉有可能成为慢性砷暴露早期危害的生物标志物^[28]。

3 展望

尿砷是一种较理想的反映近期砷接触的生物标志物,代谢产物单甲基砷和二甲基砷是评价环境和职业接触无机砷的常见生物标志物。血砷和发砷测定虽然在有关职业接触砷及其化合物生物监测指标的研究中取得一定成果,但是血砷的检测要有适应性,而发砷采样要求严格、样品收集及样品前处理困难等诸多不利因素导致不能广泛应用于职业健康体检。目前指(趾)甲砷和唾液砷作为生物标志物尚有不稳定因素,需要进一步深入研究和完善。在职业性接触砷及其化合物生物监测指标的研究中要考虑多种因素的干扰,比如砷的理化性质及存在状态、劳动者个体代谢差异、职业性和非职业性接触因素、个人防护用品的应用、样品采集时间和检测方法学因素等影响。因此,在砷职业接触生物监测指标中,

关键问题是找到一种采样简易、含量稳定、适用于职业卫生检测的暴露标志物,能够迅速定量了解职业接触人群体内砷的水平,进行砷中毒早期诊断和治疗,以保护劳动者的职业健康。

参考文献:

[1] Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, *et al.* Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005 (206): 198-206.

[2] 王秀红. 砷与人体健康 [J]. *中国地方病学杂志*, 2005, 24 (6): 201.

[3] 张宛筑, 肖婷婷. ICP-OES、HG-ICP-OES、DDC-Ag 测定总砷含量的方法比较 [J]. *贵州医药*, 2009, 33 (4): 346.

[4] Zhang AH, Feng H, Yang GX, *et al.* Unventilated indoor coal-fired stoves in Guizhou province, China: Cellular and genetic damage in villagers exposed to arsenic in food and air [J]. *Environ Health Perspect*, 2007 (115): 653-658.

[5] Wen WH, Che WJ, Lin L, *et al.* Increased damage of exon5 of p53 gene in workers from an arsenic plant [J]. *Mutat Res*, 2008 (643): 36-40.

[6] Farmer G, Johnson LR. Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based on urinary concentrations and speciation of arsenic [J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990, 47 (5): 342-348.

[7] 彭珊苗, 蔡原. 砷的生物学指标研究进展 [J]. *中国工业医学杂志*, 2006, 19 (3): 168-171.

[8] Mushak P, Crocetti AF. Risk and revisionism in arsenic cancer risk assessment [J]. *Environ Health Perspect*, 1995 (103): 684-689.

[9] 郑来义, 白广禄, 刘慧兰, 等. 尿和头发砷含量与地方性砷中毒相关性研究 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2008, 23 (3): 168-169.

[10] 农康, 葛宪民, 苏素花, 等. 亚急性砷中毒 452 例的临床表现与尿砷值关系的探讨 [J]. *中国临床新医学*, 2010, 3 (3): 212-215.

[11] 和芳, 甘虚, 王小云, 等. 慢性砷中毒患者尿砷含量与皮肤改变的相关性研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10 (5): 97-98.

[12] Hughes MF. Biomarkers of exposure: A case study with inorganic arsenic [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (11): 1790-1796.

[13] 何凤生. *中华职业医学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 337-342.

[14] 苗美荣, 李小萍, 葛宪民, 等. 神接触生物学指标与检测方法选择 [J]. *中国职业医学*, 2011, 38 (4): 346-348.

[15] Akagi H, Malm O, Kinjo Y, *et al.* Methylmercury pollution in the Amazon Brazil [J]. *Science of the Total Environment*, 1995, 175 (2): 85-95.

[16] 汪旻, 束长亮, 夏玉婷, 等. 江苏省泗洪县高砷区尿砷和发砷含量调查 [J]. *环境卫生学杂志*, 2012, 2 (5): 208-210.

[17] 秦俊法. 中国居民的头发铅、镉、砷、汞正常值上限 [J]. *广东微量元素科学*, 2004, 11 (4): 29-37.

[18] 吴振华, 刘钢, 廖新明, 等. 某冶炼企业接触工人尿砷、发砷检测结果分析 [J]. *中国工业医学杂志*, 2017, 30 (5): 390-392.

[19] 马栓柱, 许秀举, 罗绥兰, 等. 饮水型砷中毒大鼠尿砷、血砷和毛发砷含量变化及其相关性研究 [J]. *现代预防医学*, 2007, 34 (1): 40-41.

[20] Agahian B, Lee JS, Nelson JH, *et al.* Arsenic levels in fingernails as a biological indicator of exposure to arsenic [J]. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1990, 51 (12): 646-653.

[21] Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC-inductively coupled argon plasma mass spectrometry [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 189 (2): 73-83.

[22] Hold KM, De Boer D, Zuidema J, *et al.* Saliva as an analytical tool in toxicology [J]. *Int J Drug Test*, 1995 (1): 1-36.

[23] 王大朋, 刘建, 安艳, 等. 一种新的砷暴露标志物——唾液砷 [J]. *环境与健康杂志*, 2011, 28 (6): 561-563.

[24] Lew K, Yuan CG, Acker JP, *et al.* Salivary arsenic as a biomarker for arsenic exposure [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2008 (24): 367-371.

[25] 陆景坤, 陈朝, 刘小雷, 等. 不同砷化合物对人胚肾细胞系 HEK-293 细胞的毒性研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2011, 28 (1): 25-28.

[26] Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation [J]. *Toxicology*, 2002 (181-182): 211-217.

[27] Farmer JG, Johnson LR. Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based on urinary concentrations and speciation of arsenic [J]. *Br J Ind Med*, 1990 (47): 342-348.

[28] 邓国栋, 郑宝山, 翟城, 等. 卟啉作为人体早期砷暴露生物标志物的研究 [J]. *环境科学*, 2007, 28 (5): 1147-1152.

(上接第 191 页)

3 讨论

AOPP 呼吸衰竭的主要原因包括呼吸中枢麻痹 (中枢性)、呼吸肌麻痹 (周围性)、肺水肿以及阿托品中毒所致呼吸中枢抑制等^[2]。本组病例中重度中毒 33 例,呼吸衰竭死亡 1 例,属中枢性呼吸衰竭。早期、足量、反复应用阿托品,并快速达到阿托品化是防止 AOPP 中枢性呼吸衰竭的关键。本组病例尽管迅速达到阿托品化,在 AOPP 20~128 h 仍有 6 例发生 IMS,在患者呼吸困难加重时迅速建立有效的人工呼吸,辅以合理的综合治疗,经机械通气 4~20 d,全部治愈,避免了呼吸肌麻痹致周围性呼吸衰竭死亡。

OPIDN 是在急性重度中毒症状消失后 2~3 周出现感觉、运动型周围神经病。2 例 OPIDN 患者,均为在敌敌畏中毒第 16 天、第 23 天出现下肢麻木、痛觉减退、运动受限,并有不

同程度的共济失调等表现,经予营养神经、改善微循环、针灸、理疗、康复锻炼治疗,随访 3~6 个月,基本康复。

AOPP 病情急、发展快,病情变化复杂,在内科综合治疗的基础上行血液灌流或联合血液透析^[3],合理应用阿托品和胆碱酯酶复能剂,严密观察 IMS 的发生,及时机械辅助通气是提高临床治愈率的关键。

参考文献:

[1] 赵金垣. *临床职业医学* [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 384-393.

[2] 郑雪冰, 孙晓莉, 李苹. 急性有机磷杀虫剂中毒肺水肿及其治疗 [J]. *中国工业医学杂志*, 2008, 21 (1): 35-37.

[3] 闫永建, 李秀菊, 宁国英, 等. 急性有机磷农药中毒规范化治疗研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28 (5): 321-324.