

放射作业工人肝功能与染色体损伤水平的关联性研究

张璟, 何金铜, 李佩珠, 吴耀英, 吴少虹, 黄东兴, 徐郁, 叶浩森, 李晓亮

(珠海市慢性病防治中心, 广东 珠海 519000)

摘要: **目的** 探讨放射作业人员肝功能与染色体损伤水平的关联性。**方法** 选取2017年12月至2018年7月珠海市443名无肝脏病史、工龄 ≥ 1 年的在职放射人员作为观察组, 202名拟接触放射性作业的工作人员作为对照组; 收集一般信息并采集外周静脉血5 ml, 应用比色法和胞质分裂阻滞试验分别检测血清肝功能指标和外周血淋巴细胞微核率, 采用腹部B超进行肝脏疾病筛查, 并计算频率比(FR)及其95%CI值。**结果** 观察组中, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)升高者(>50 U/L)微核率[(0.76 ± 1.43)‰]也显著升高($FR=2.59$, 95%CI为1.66~4.05, $P<0.001$), 两者有明显的剂量-效应关系($P_{趋势}<0.001$); 而ALT升高者(>40 U/L)微核率[(0.35 ± 0.70)‰]显著降低($FR=0.54$, 95%CI 0.31~0.94, $P=0.030$), 两者也呈明显的剂量-效应关系($P_{趋势}=0.005$); 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)与微核率则未见有明显的剂量-效应关系($P_{趋势}$ 均 >0.05)。对照组中未发现各肝功能指标与微核率的关联性。**结论** γ -GGT和ALT升高与放射人员染色体损伤水平有关联, 放射人员肝功能异常与染色体损伤有一定相关性。

关键词: 放射人员; γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT); 丙氨酸氨基转移酶(ALT); 染色体损伤; 外周血淋巴细胞微核率(LMF); 肝功能

中图分类号: R146 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2019)06-0443-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2019.06.003

Study on relationship between liver function and chromosome damage in radiation workers

ZHANG Jing, HE Jin-tong, LI Pei-zhu, WU Yao-ying, WU Shao-hong, HUANG Dong-xing, XU Yu, YE Hao-sen, LI Xiao-liang
(Zhuhai Municipal Center for Prevention and Control of Chronic Diseases, Zhuhai 519000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relatedness between liver function and chromosome damage in radiation workers. **Methods** 443 radiation workers had one or more working age, but without liver diseases from Zhuhai city were selected as observation subjects, and other 202 workers without radiation exposure as controls. Then, the serum liver function indeices and peripheral blood lymphocytic micronucleus frequencies (LMF) for each individual were detected by colorimetry and cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay, respectively, the liver diseases were screened by abdominal B-ultrasound examination. All analyses were analyzed using SPSS 16.0 software. **Results** It was showed that in radiation workers with higher γ -GGT level also had higher lymphocytic MN frequencies than those with normal γ -GGT level ($FR=2.59$, 95%CI: 1.66~4.05, $P<0.001$); while, comparing with subjects with higher ALT, those radiation workers with normal ALT level had lower level of MN frequencies ($FR=0.54$, 95%CI: 0.31~0.94, $P=0.030$). However, no significant associations among above variants was found in controls, there was no significant association among AST, TBil, TP, ALB and LMF. **Conclusion** The results suggested that there were some relationship between increased chromosome damage (LMF) and high γ -GGT level or low ALT level in radiation workers.

Key words: radiation workers; γ -glutamyl transpeptidase (γ -GGT); alanine aminotransferase (ALT); chromosome damage; peripheral blood lymphocytic micronucleus frequency (LMF); liver function

电离辐射在细胞内最主要的靶物质是DNA和蛋白质, 在放射生物剂量学领域应用最广泛的是染色体畸变和微核。外周血淋巴细胞染色体畸变和微核分析是放射工作人员健康监护和评价慢性小剂量受照人员远期医学效应的重要观察指标, 对于放射损伤的诊断具有重要价值^[1]。大量流行病学研究显示, 放射人员的肿瘤发病率, 随着电离辐射接触剂量、时间的增加而增加^[2~4]。然而, 即使在相似的电离辐射暴露强度下,

不同个体发生肿瘤的风险也不尽相同, 这可能与个体的代谢能力不同有关。研究显示, 氧化应激水平高的个体恶性肿瘤发病风险显著增高^[5]。 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)是反映肝细胞损伤水平的重要指标。本研究以珠海市645名无肝脏病史的放射作业人员为研究对象, 探讨肝功能指标与放射作业工人染色体损伤的关联性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年12月—2018年7月珠海市慢性病防

收稿日期: 2018-10-19; 修回日期: 2018-12-10

作者简介: 张璟 (1971—), 女, 副主任医师, 从事职业病防治工作。

通信作者: 李晓亮, 主治医师, E-mail: lxlstudent@163.com。

治中心体检科检查无肝脏疾病史的 645 名已从事或拟从事放射作业人员为调查对象。其中,以 443 名工龄 ≥ 1 年的在职放射作业人员作为观察组,202 名拟从事放射作业的人员作为对照组。调查对象均为汉族,无任何肝脏疾病家族史,均知晓本项研究意义并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查 采用自行设计的放射人员职业健康体检信息采集表,由经过统一培训合格后上岗的调查员进行面对面访谈式问卷调查,内容包括一般人口学特征(年龄、工种、工龄、吸烟和饮酒等)、个人疾病史、家族遗传史和职业史等。

1.2.2 肝功能及细胞微核率检测 检测前一晚禁食,检测当日上午抽取空腹静脉血 5 ml,使用肝素钠抗凝。其中,1 ml 血立即用于细胞阻滞微核实验,剩余血液通过比色法检测肝功能。

1.3 胞质阻滞微核试验 (cytokinesis-block micronucleus, CBMN assay)

主要试剂和仪器:RPMI1640 培养基、胎牛血清 (Gibco 公司,美国),植物血凝素、细胞松弛素 B、Giemsa 溶液 (Sigma-aldrich 公司,美国),二氧化碳培养箱 (Thermo scientific forma 公司,美国),光学显微镜 (Olympus-CX21, Olympus-CX31)。详细操作步骤参见文献 [6]。

1.4 统计分析

所有问卷资料均由经过统一培训的录入人员双份平行录入至 EpiData 软件中,并导入 SPSS 16.0 建库。采用 1-sample K-S 检验进行连续性变量的正态性检验, χ^2 检验分析分类资料的统计学意义,Student's *t* 检验比较定量资料(年龄、工龄)的统计学意义,单因素 Poisson 回归模型检验外周淋巴细胞的微核率的统计学意义。在校正工龄、年龄、性别和职业类型后,采用多元 Poisson 回归模型分析基因型及调查对象各特征与微核率之间的关系。所有统计检验均为双

侧检验, $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

观察组的外周血淋巴细胞微核率显著高于对照组 ($P=0.003$),两组肝功能指标差异无统计学意义。详见表 1。

表 1 两组作业人员基本情况 ($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组	观察组	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	29.42±6.96	32.85±8.33	<0.001
性别[男,例(%)]	122 (60.4)	285 (64.3)	0.336
ALT (U/L)	22.22±26.01	23.79±15.23	0.340
AST (U/L)	20.00±11.23	20.21±7.30	0.784
γ -GGT (U/L)	25.65±19.15	29.41±25.71	0.054
TP (g/L)	76.30±3.82	76.18±3.89	0.722
ALB (g/L)	49.26±2.25	49.15±2.19	0.545
TBiL (μ mol/L)	15.51±6.77	15.56±6.58	0.940
微核率 (‰)	0.31±0.73	0.48±0.91	0.003

2.2 γ -GGT、ALT 与外周血淋巴细胞微核率的关联性分析

γ -GGT、ALT 和微核有效测定率均为 100%。观察组中, γ -GGT 正常者微核率 (0.45 ± 0.84)‰, γ -GGT 异常者 (>50 U/L) 外周血淋巴细胞微核率 [(0.76 ± 1.43) ‰] 显著升高 ($FR=2.59$, 95%CI 为 1.66~4.05, $P<0.001$),且 γ -GGT 升高与微核率升高有明显的剂量-效应关系 ($P_{趋势}<0.001$)。ALT 正常者微核率 (0.49 ± 0.94)‰,ALT 异常者 (>40 U/L) 外周血淋巴细胞微核率 [(0.35 ± 0.70) ‰] 显著降低 ($FR=0.54$, 95%CI 为 0.31~0.94, $P=0.030$),且 ALT 升高与微核率降低有明显的剂量-效应关系 ($P_{趋势}=0.005$)。天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB) 未发现与微核率有明显的剂量-效应关系 ($P_{趋势}$ 均 >0.05)。对照组中未发现肝功能指标与微核率的关联性。见表 2。

表 2 两组人群肝功能指标与外周血淋巴细胞微核率的 Poisson 回归分析结果

肝功能指标		对照组				观察组				<i>P</i> 值 ^b
		人数	微核率 (‰)	<i>FR</i> (95%CI)	<i>P</i> 值 ^a	人数	微核率 (‰)	<i>FR</i> (95%CI)	<i>P</i> 值 ^a	
ALT	正常	186	0.33±0.75	1		395	0.49±0.94	1		0.037
	异常	16	0.13±0.50	0.79 (0.15~4.14)	0.781	48	0.35±0.70	0.54 (0.31~0.94)	0.030	0.231
<i>P</i> 趋势					0.797				0.005	
γ -GGT	正常	190	0.33±0.75	1		402	0.45±0.84	1		0.090
	异常	12	0.08±0.29	0.39 (0.04~3.91)	0.420	41	0.76±1.43	2.59 (1.66~4.05)	<0.001	0.113
<i>P</i> 趋势					0.692				<0.001	

注:多元 Poisson 回归模型分析,a,校正年龄、工龄、吸烟、饮酒、性别与岗位;b,校正年龄、吸烟、饮酒、性别与岗位

2.3 ALT 与 γ -GGT 的联合作用及交互作用分析

以外周血淋巴细胞微核率为因变量,将肝功能指标 ALT 与 γ -GGT 是否异常纳入多元 Poisson 回归模型,同时将年龄、工龄、性别与岗位等因素做为协变量进行分析。结果显示,将观察组人群按照 γ -GGT 异常与否分层后,在 γ -GGT 正常者中,ALT 异常与正常人群相比,微

核率较低,差异无统计学意义 ($P=0.627$);在 γ -GGT 异常者中,ALT 异常与正常人群相比,微核率较低,且差异有统计学意义 ($P=0.014$)。此外,ALT 正常和 γ -GGT 异常的人群微核率增加最多。但未发现 ALT、 γ -GGT 之间与作业人员染色体损伤水平关联的交互作用 ($P_{交互}=0.130$)。见表 3。

表 3 观察组 ALT 和 γ -GGT 的联合及交互作用分析

联合交互作用	人数	微核率	FR (95%CI)	P 值 ^a	FR (95%CI)	P 值 ^a	$P_{交互}$ 值 ^a
ALT 正常, γ -GGT 正常	375	0.46±0.86	1.00		1.00		0.130
ALT 异常, γ -GGT 正常	27	0.30±0.47	0.84 (0.41~1.72)	0.627	0.84 (0.41~1.72)	0.627	
ALT 正常, γ -GGT 异常	20	1.10±1.77	1.00		2.99 (1.88~4.77)	<0.001	
ALT 异常, γ -GGT 异常	21	0.43±0.93	0.37 (0.17~0.82)	0.014	1.09 (0.55~2.17)	0.810	

注: a, 多元 Poisson 回归模型分析,校正年龄、工龄、吸烟、饮酒、性别与岗位

3 讨论

研究发现,肝脏在人体代谢物质转化尤其是氧化物质的去氧化作用方面起重要的作用^[7]。本研究结果显示, γ -GGT 和 ALT 升高分别与放射人员染色体损伤水平增加和降低有一定关联。与之前报道肝功能异常与 DNA 损伤的动物实验和人群研究结果类似^[8,9]。本研究还发现 ALT 异常者外周血淋巴细胞微核率显著降低,这可能与 ALT 反映肝脏急性损伤,而 γ -GGT 反映肝细胞慢性损伤有关,一些短期因素如饮酒、熬夜等亦会引起 ALT 的轻度异常。

本次研究中未发现 ALT 和 γ -GGT 两个指标之间在影响放射人员的染色体损伤水平上存在交互作用,也未发现其他肝功能指标与放射人员的染色体损伤水平上存在统计学关联。原因可能是本研究为横断面研究,微核的形成是一个长期的过程,本次调查并未按饮酒、吸烟时间进行分类,也未调查不同时段 BMI 值和饮食状况。肝功能不同指标之间易受到吸烟、饮酒、BMI 和饮食的影响,因此无法排除不同肝功能指标之间对微核的交互作用。本研究也并未对吸烟、饮酒、BMI 和饮食与不同肝功能指标对微核的交互作用进行分析,有待今后在不同放射强度人群中进一步验证并做更深入细致的研究。

参考文献:

[1] 邢艳. 南京市放射工作人员外周血淋巴细胞染色体畸变和微核率

分析 [J]. 中国辐射卫生, 2010, 19 (2): 176-178.
[2] 滕建华, 刘美华, 刘淑英, 等. 原子能院放射工作人员恶性肿瘤死亡调查 [J]. 中国原子能科学研究院年报, 1990 (1): 314-315
[3] Elgart SR, Little MP, Chappell LJ, *et al.* Radiation exposure and mortality from cardiovascular disease and cancer in early NASA astronauts [J]. Scientific Reports, 2018, 8 (1): 8480.
[4] Fournier L, Cléro E, Samson E, *et al.* Impact of considering non-occupational radiation exposure on the association between occupational dose and solid cancer among French nuclear workers [J]. Occup Environ Med, 2018, 75 (3): 199-204.
[5] Gupta RK, Patel AK, Shah N, *et al.* Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15 (11): 4405-4409.
[6] 王甜, 邓棋霏, 张笑, 等. miR-146a 和 miR-196a2 前体区遗传多态性与焦炉工人遗传损伤的关系 [J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47 (8): 741-746.
[7] Moreno-Sánchez R, Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, *et al.* Control of the NADPH supply and GSH recycling for oxidative stress management in hepatoma and liver mitochondria [J]. Biochim Biophys Acta, 2018, pii: S0005-2728 (18): 30219-30226.
[8] Das JK, Sarkar S, Hossain SU, *et al.* Diphenylmethyl selenocyanate attenuates malachite green induced oxidative injury through antioxidation & inhibition of DNA damage in mice [J]. Indian J Med Res, 2013, 137 (6): 1163-1173.
[9] 李琴. 甲基叔丁基醚暴露对加油站工人健康及遗传损伤的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.

(上接第 442 页)

[20] 张娜, 韩新飞, 张帆, 等. 重组人对氧磷酶 K192 亚型对毒死蜱中毒所致肺损伤的保护作用 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18 (12): 2-6.
[21] Bajaj P, Tripathy RK, Aggarwal G, *et al.* Refolded recombinant human paraoxonase 1 variant exhibits prophylactic activity against organophosphate poisoning [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2016, 180 (1): 165-176.

[22] Goldsmith M, Ashani Y, Margalit R, *et al.* A new post-intoxication treatment of paraoxon and parathion poisonings using an evolved PON1 variant and recombinant GOT1 [J]. Chem Biol Interact, 2016, 259 (Pt B): 242-251.
[23] 滕霞, 朱洁, 武军华, 等. Q 型人血清对氧磷酶在杆状病毒感染的昆虫细胞中的表达 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17 (2): 131-135.