

尿常规和尿酶在慢性职业铬盐暴露工人肾损伤评价中的应用*

吴永华¹, 冯慧敏², 张 济³, 崔丽艳¹, 王天成¹, 贾 光^{2△}

(1. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 北京 100191; 3. 济南市疾病预防控制中心, 济南 250001)

摘要:目的 分析铬盐暴露工人尿铬(U-Cr)水平及尿常规、尿沉渣、尿酶,探讨尿常规、自动尿沉渣分析和尿酶测定在职业铬盐暴露工人肾损伤检查中的意义,为铬盐职业接触人群的监测提供辅助方法。方法 选择 115 名职业铬暴露工人和 60 名非铬盐接触者,分别测定尿铬、尿干化学、尿沉渣、尿 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性。结果 铬盐暴露工人平均 U-Cr 水平为 17.41 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,显著高于对照组的 1.52 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,铬盐暴露工人尿干化学检查无显著差异,尿沉渣分析显示其尿中小圆形上皮细胞(SRC)、上皮细胞(EC)和结晶(X'TAL)较对照组明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$),而红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、管型(Cast)、病理管型(Path)、细菌数(Bact)差异无统计学意义($P > 0.05$);尿酶检测显示铬盐暴露工人尿 GGT 和尿 NAG 活性较对照组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但尿 AST、LDH 和 ALP 活性与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关分析表明铬盐暴露组 U-Cr 与尿 X'TAL、尿比重(SG)和 RBC 呈显著正相关,但与尿 WBC、EC、SRC、Bact、Cast 等指标无显著相关性;U-Cr 水平与尿 NAG、AST、LDH 活性显著相关,但与尿 GGT 和 ALP 活性无显著相关性。结论 长期职业铬暴露工人尿 EC、SRC 和 X'TAL 和尿 NAG、GGT 酶活性增加,尿 X'TAL 和尿 SG 增高可能与尿中铬盐水平升高有关;尿 NAG 和 GGT 酶活性增加显示可能有某种程度的肾小管损伤。尿常规分析和尿 NAG 酶活性测定对职业铬盐暴露工人肾损伤的监测具有一定辅助作用。

关键词: 铬盐; 工人; 尿铬; 尿沉渣

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.002

中图法分类号:R446.12

文章编号:1673-4130(2018)14-1668-04

文献标识码:A

Urinary routine and enzymes in the evaluation of renal injury in occupational workers chronically exposed to chromate*

WU Yonghua¹, FENG Huimin², ZHANG Ji³, CUI Liyan¹,
WANG Tiancheng¹, JIA Guang^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

2. Department of Occupational & Environmental Health Sciences, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. the Center for Disease Prevention and Control of Jinan, Jinan, Shandong 250001, China)

Abstract: Objective To analyze the levels of urine chromium (U-Cr), urine routine, urine sediment and urine enzyme in workers exposed to chromate salt, and to explore the significance of urine routine, automatic urine sediment analysis and urine enzyme determination in the examination of renal injury in occupational chromium salt exposed workers, and provide an auxiliary method for monitoring the occupational exposure of chromate salts. **Methods** 115 occupational chromium exposed workers and 60 people without chromate salt contact were enrolled in the study, the activity of urine chromium, urine dry chemistry, urine sediment, urine gamma glutamyl transaminopeptidase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransaminase (AST) and N-acetyl-beta aminoglucosidase (NAG) were determined. **Results** The average U-Cr level of occupational chromate exposed workers group was significantly higher than that of control

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30571550, 81273043, 81673118)。

作者简介: 吴永华, 男, 助理研究员, 主要从事临床生化研究。 △ 通信作者, E-mail: Jiaguangjia@bjmu.edu.cn。

本文引用格式: 吴永华, 冯慧敏, 张济, 等. 尿常规和尿酶在慢性职业铬盐暴露工人肾损伤评价中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1668-1671.

group (17.41 mg/g Cre *vs.* 1.52 mg/g Cre, $P < 0.05$); the urinary sediment analysis showed that the small and medium round epithelial cells (SRC), the epithelial cells (EC) and the crystallization (X'TAL) in chromate exposed workers were significantly higher than those in control group, and differences were statistically significant ($P < 0.05$), while there were no significant difference in urine erythrocyte (RBC), leukocyte (WBC), tube type (Cast), pathological tube type (Path) and bacterial count (Bact) ($P > 0.05$). The urine gamma glutamyl transaminopeptidase (GGT) and urine N- acetyl - beta aminoglucosidase (NAG) activities in chromate exposed workers were also significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in urine aspartate amino acid transfer enzyme (AST), lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALP) activity between the two groups ($P > 0.05$). The correlation analysis showed that U-Cr in chromate exposure group was positively correlated with urine X'TAL, urine specific gravity (SG) and RBC account, but had no significant correlation with urine WBC, EC, SRC, Bact, Cast. The level of U-Cr was significantly correlated with the activity of NAG, AST and LDH in urine, but it had no significant correlation with urinary GGT and ALP activity. **Conclusion** The activity of urine EC, SRC, X'TAL and urine NAG and GGT increased in urine of occupational workers exposed to chromium for a long time. The increase of urine X'TAL and urinary SG may be related to the increase of chromite level in urine, and the increase of urinary NAG and GGT enzyme activity may show some degree of renal tubule injury. Urine routine analysis and urine NAG enzyme activity measurement have some auxiliary effect on monitoring the renal injury of workers exposed to occupational chromium salt.

Key words: chromate; worker; urine chromate; urinary sediment

铬及其相关产品是基本化工原料。肾是铬毒性的主要靶器官之一^[1]。文献报道,长期六价铬[Cr(VI)]暴露可引起肾损伤^[2-3]。目前我国在铬盐生产中每年约产生 75~90 万吨含铬废渣,进而形成环境污染,危害人群健康。另外,由于铬材料的广泛应用^[4-5],在铬原料应用相关产业操作工人可能暴露于较高水平的 Cr(VI)环境中,从而对职业接触人群产生危害。随着对 Cr(VI)健康危害效应的广泛认识,人们更加关注接触低浓度 Cr(VI)的劳动者和一般人群的健康监护。寻找更快捷、简便的方法检测铬暴露诱导早期肾损害效应有助于监控和预防 Cr(VI)暴露诱导的肾损伤。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取济南某化工厂重铬酸钾生产车间铬盐暴露工人 115 名作为暴露组,其中男 86 名,女 29 名;年龄 25~54 岁,平均 37.96 岁;工龄 1~33 年,平均 12.86 年;选取来自同一城市远离铬盐污染区非铬盐接触农民 60 名作为对照组,其中男 45 名,女 15 名;年龄 24~62 岁,平均 38.77 岁。两组年龄、性别、吸烟和饮酒状况差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。暴露组和对照组均参与体检、临床常规化验分析及胸部 X 线检查。排除孕期妇女、肝肾功能异常和其他慢性病患者;所有研究对象都知情同意并签字。

1.2 仪器与试剂 中生生物科技控股有限公司试剂盒,日本和光纯药工业株式会社试剂盒。奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司),迪瑞 H-500 型尿干化学分析仪及尿 10 项检测试纸条(长春迪瑞实业有限公司),SYSMEX UF-100 自动尿

沉渣分析仪(日本 SYSMEX 公司),M6 型火焰原子吸收谱仪(美国热电公司)。

1.3 方法

1.3.1 样品采集 尿液样品的收集:采集铬盐接触者班末尿样 50 mL(即工作期间膀胱中至少已存留 2 h 以上的尿)尿样,采集并分装于经优级纯硝酸清洗过的广口聚乙烯瓶中(不加任何防腐剂)。尿样采集后尽快进行尿常规(干化学)、自动尿沉渣分析。用于尿铬、尿肌酐和尿酶分析的尿样储存于-70℃冰箱直至检测。

1.3.2 检测指标和方法 采用石墨炉原子吸收分光光度法进行尿铬浓度的测定^[1,4-5]。尿常规检查(干化学分析)包括:尿样外观、颜色、比密(SG)、蛋白、葡萄糖、尿胆原、胆红素、酮体、亚硝酸盐、白细胞脂酶、血红蛋白;尿沉渣分析项目包括:红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、细菌(Bact)、管型(Cast)、病理管型(Path Cast)、上皮细胞(EC)、小圆形上皮细胞(SRC)、酵母样细胞(YLC)、结晶(X'TAL)、未溶解红细胞数和未溶解红细胞百分比。尿肌酐(Cre)采用苦味酸法测定,尿 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用酶速率法测定,尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)采用酶速率法检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行处理。两组间数据比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验和相关性采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 暴露组和对照组尿铬水平比较 暴露组尿铬

(U-Cr)水平为 0.2~83.3 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,平均 17.41 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,对照组为 0.14~10.47 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,平均 1.52 $\mu\text{g/g}$ 肌酐,暴露组尿铬(U-Cr)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 暴露组和对照组尿常规和尿沉渣分析结果 尿常规检查结果显示,暴露组工人尿常规检测与对照组比较无显著差异,自动尿沉渣分析显示暴露组工人尿中的 RBC、WBC、Bact、Cast、Path Cast、YLC、X'TAL、未溶解红细胞数、未溶解红细胞百分比与对

照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),但其尿中的 EC、SRC 和 X'TAL 数较对照组有显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 暴露组和对照组尿酶分析结果 职业铬盐暴露工人尿酶检测结果显示其尿 GGT 和 NAG 活性较对照组有显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$),但暴露组尿 AST、LDH 和 ALP 活性与对照组相比无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

表 1 暴露组和对照组尿常规和尿沉渣分析结果

项目	暴露组			对照组			P
	平均值	中位数	范围	平均值	中位数	范围	
SG	1.02	1.00	1.01~1.03	1.02	1.00	1.01~1.03	0.291
pH	6.4	6.50	5.00~8.00	6.30	6.50	5.50~7.00	0.104
RBC(个/ μL)	7.17	2.90	0.10~74.00	5.33	3.40	0.30~28.90	0.338
WBC(个/ μL)	10.28	2.80	0.10~317.30	7.57	2.80	0.30~86.40	0.629
EC(个/ μL)	5.76	1.40	0.00~86.20	1.85	0.90	0.00~16.40	0.008
Cast(个/ μL)	0.29	0.00	0.00~17.00	0.08	0.00	0.00~0.80	0.424
Bact(个/ μL)	1 782.60	1 215.30	89.00~13 617.40	2 688.50	1 298.60	193.50~82 029.00	0.827
Path Cast(个/ μL)	0.06	0.00	0.00~5.00	0.03	0.00	0.00~0.40	0.553
SRC(个/ μL)	0.66	0.40	0.00~4.40	0.33	0.30	0.00~1.40	0.000
X'TAL(个/ μL)	62.95	5.90	0.60~1 118.90	19.13	3.60	0.20~274.10	0.012
未溶解红细胞数(个/ μL)	5.11	2.00	0.00~45.40	3.37	2.30	0.30~16.00	0.587
未溶解红细胞百分比(%)	74.65	80.10	8.80~100.00	71.80	77.0	10.00~100.00	0.289

表 2 暴露组和对照组尿酶分析结果(U/g 肌酐)

项目	暴露组			对照组			P
	平均值	中位数	范围	平均值	中位数	范围	
AST	3.74	2.68	0.00~16.68	3.33	2.03	0.00~25.79	0.090
LDH	4.97	5.07	0.00~9.55	4.59	4.34	0.00~12.82	0.177
GGT	12.87	7.90	0.00~60.67	7.74	4.24	0.00~87.74	0.016
ALP	5.79	4.66	0.00~25.43	5.07	3.94	0.00~21.47	0.102
NAG	4.49	4.64	0.00~14.75	3.91	3.94	0.00~9.50	0.022

2.4 职业铬盐暴露工人铬暴露水平与尿酶和尿沉渣检查结果的相关分析 U-Cr 水平与尿 NAG、AST 和 LDH 的活性显著相关($r=0.197, P=0.046; r=0.250, P=0.011; r=0.198, P=0.014$),但与尿 GGT 和 ALP 活性无显著相关性($P>0.05$)。U-Cr 与尿 X'TAL、尿 SG 和尿 RBC 呈正相关($r=0.139, P=0.049; r=0.278, P=0.038; r=0.286, P=0.038$),与尿 WBC、EC、SRC、Bact、Cast 等指标无显著相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

尿液分析是分析肾损伤的常规检查手段。目前

尿沉渣分析仍然是临床肾脏疾病诊断中的一个重要指标。由于以前的尿沉渣检查一般采用手工显微镜检查方法,除了其工作强度较大外,其检查结果易受主观因素和经验的影响,因此经常造成尿沉渣检查结果存在精密度不佳、重复性较差等诸多缺陷,以上问题极大地限制了其在临床和职业医学方面的应用和对肾脏疾病的诊断价值^[6-7]。目前采用流式细胞仪技术对尿沉渣进行定量自动化分析的尿沉渣自动分析仪已广泛应用于临床,因此可以通过标准化模式分析尿样,自动、准确和定量分析尿沉渣,改善尿沉渣的检测分析精度。文献报道,自动尿沉渣分析的检测精度和效率明显高于手工显微镜检测法^[8]。以上仪器的使用使尿沉渣分析应用于职业医学和生物监测筛查工具成为可能。

尿道 EC 大部分来源于尿道上皮, SRC 可能来自肾小管上皮或尿路移行上皮细胞。尿脱落细胞形态的确定可能有助于确定肾脏损害的部位;当肾脏损伤时如感染、炎症和肿瘤等可能出现尿中 EC、特别是 SRC 明显增多,尿结晶(多为无定形磷酸盐或草酸盐结晶)与尿液 pH 值、尿饱和度相关;存在高浓度盐类的尿液其结晶可增高,铬盐暴露工人尿 X'TAL 水平

增高可能是由于含有较高铬盐尿液的盐饱和度较高,这有助于晶体形成^[6-8]。尿沉渣分析表明,铬盐暴露工人尿 RBC、WBC、Bact 数量等与对照组相比无显著差异,但尿中 EC、SRC 数和 X'TAL 水平明显升高,表明较高水平的尿铬可造成肾损伤,自动尿沉渣分析方法可用于提供铬盐暴露工人肾损伤监测的辅助指标。

目前尿酶活性分析已经广泛应用于肾损伤的评价,有文献报道铬盐暴露工人尿中 NAG、AST、LDH、GGT 和 ALP 活性会升高,并认为这是肾小管损伤的早期敏感指标^[2-3]。本实验中,与对照组相比,暴露组中尿 AST、LDH、ALP 活性无显著升高,可能与铬盐暴露工人的暴露剂量差异有关^[9-10]。本实验结果显示,铬盐暴露工人尿中 NAG 活力显著升高,并与 U-Cr 水平显著相关,提示尿 NAG 是评价早期肾损伤的指标之一。

4 结 论

尿沉渣自动分析和尿 NAG 酶活性测定对职业铬盐暴露工人健康监测具有一定的辅助作用。

参考文献

[1] 闫蕾,贾光,张济,等. 职业接触可溶性铬盐个体暴露与尿铬水平的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志,2006,40(6):386-389.

[2] HU G, LI P, LI Y, et al. Methylation levels of P16 and TP53 that are involved in DNA strand breakage of 16HBE cells treated by hexavalent chromium[J]. Toxicol Lett, 2016, 249:15-21.

(上接第 1667 页)

[21] GUTIERREZ O, ISAKOVA T, RHEE E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease [J]. Journal of the Am Soc Nephrol, 2005, 16(7):2205-2215.

[22] TSUJIKAWA H, KUROTAKE Y, FUJIMORI T, et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system[J]. Mol Endocrinol, 2003, 17(12):2393-2403.

[23] KURO-O M. Klotho and the aging process[J]. Korean J Intern Med, 2011, 26(2):113-122.

[24] VERVLOET M, COZZOLINO M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? [J]. Kidney Int, 2017, 91(4):808-817.

[25] PROUDFOOT D, SKEPPER J N, HEGYI L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies [J]. Circulation research, 2000, 87(11):1055-

[3] LI Y, LI P, YU S, et al. miR-3940-5p associated with genetic damage in workers exposed to hexavalent chromium [J]. Toxicol Lett, 2014, 229(1):319-326.

[4] 李桂荣, 张济, 闫蕾, 等. 可溶性铬盐职业接触者 DNA 链断裂的研究[J]. 中华预防医学杂志, 2006, 40(6):395-399.

[5] 刘素华, 刘岚铮, 张瑛, 等. 石墨炉原子吸收法直接测定红细胞中铬[J]. 预防医学论坛, 2005, 11(4):428-429.

[6] DELANGHE J R, KOURI T T, HUBER A R, et al. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice[J]. Clin Chim Acta, 2000, 301(1/2):1-18.

[7] REINE N J, LANGSTON C E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample[J]. Clin Tech Small Anim Pract, 2005, 20(1):2-10.

[8] OTTIGER C, HUBER A R. Quantitative urine particle analysis: integrative approach for the optimal combination of automation with UF-100 and microscopic review with KOVA cell chamber[J]. Clin Chem, 2003, 49(4):617-623.

[9] WANG X, QIN Q, XU X, et al. Chromium-induced early changes in renal function among ferrochromium-producing workers[J]. Toxicology, 1994, 90(1/2):93-101.

[10] WANG T, JIA G, ZHANG J, et al. Renal impairment caused by chronic occupational chromate exposure[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2011, 84(4):393-401.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-04-08)

1062.

[26] SHANAHAN C M, CROUTHAMEL M H, KAPUSTIN A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate [J]. Circ Res, 2011, 109(6):697-711.

[27] HU M C, SHI M, ZHANG J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1):124-136.

[28] LAU W L, LEAF E M, HU M C, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet [J]. Kidney Int, 2012, 82(12):1261-1270.

[29] KURO O M. Phosphate and klotho [J]. Kidney Int Suppl, 2011, 38(121):S20-23.

[30] HU M C, KURO-O M, MOE O W. Klotho and kidney disease [J]. J Nephrol, 2010, 23 Suppl 16:S136-144.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-03-11)