

接触 1-溴丙烷尿代谢指标动态变化特征分析

马争, 彭建梅, 钟明浩, 王治华, 陈满连, 蔡木蔚, 董晓蕾

东莞市第六人民医院, 广东 东莞 523008

摘要: **目的** 研究员工接触 1-溴丙烷 (1-bromopropane, 1-BP) 后, 尿总溴、N-乙酰-S-(正丙基)-L-半胱氨酸 [N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, AcPrCys] 的动态变化特征。 **方法** 检测一家光学玻璃制品公司清洗车间和对照车间员工一周内工作第 1 d (W1)、第 2 d (W2)、第 4 d (W4)、第 6 d (W6) 班前和班后尿总溴和 AcPrCys 浓度, 运用秩和检验方法进行统计分析, 并绘制时间-浓度曲线图。 **结果** 工作场所空气中 1-BP 浓度为 45.6 mg/m^3 情况下, 尿总溴检测浓度, 对照组在 $32.8 \sim 948.1 \text{ } \mu\text{g/L}$ 之间, 清洗组在 $127.6 \sim 3\ 937.0 \text{ } \mu\text{g/L}$ 之间。除 W1 班前, 清洗组和对照组在不同时间班前和班后尿总溴浓度组间差异均有统计学意义 ($P > 0.05$)。尿 AcPrCys 检测浓度, 对照组在 $4.0 \sim 12.8 \text{ } \mu\text{g/L}$ 之间, 清洗组在 $15.0 \sim 3\ 823.1 \text{ } \mu\text{g/L}$ 之间, 清洗组和对照组在不同时间班前和班后尿 AcPrCys 浓度组间差异均有统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组尿总溴浓度检测范围较宽, 清洗组尿总溴水平 W4、W6 班前浓度低, 班后浓度高趋势明显, 两者波幅最高达 2.9 倍。对照组尿 AcPrCys 浓度检测范围窄, 清洗组波动较大, 自 W2 开始班前班后浓度基本趋于稳定, 两者波幅最高达 1.6 倍。 **结论** 尿总溴、AcPrCys 均可反映 1-BP 体内代谢情况, 尿 AcPrCys 作为 1-BP 内接触生物性标志物更有特异性和敏感性。

关键词: 1-溴丙烷 (1-BP); 溴; N-乙酰-S-(正丙基)-L-半胱氨酸 (AcPrCys); 生物标志物

中图分类号: R135.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)07-0810-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.07.012

Characteristics of dynamic changes on metabolic indexes of urine exposed to 1-bromopropane

MA Zheng, PENG Jian-mei, ZHONG Ming-hao, WANG Zhi-hua, CHEN Man-lian, CAI Mu-wei, DONG Xiao-lei

The Sixth People's Hospital of Dongguan City, Dongguan, Guangdong 523008, China

Abstract: **Objective** To study the characteristics of dynamic changes on total bromine and N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine (AcPrCys) in urine of employees after exposure to 1-bromopropane (1-BP). **Methods** We selected employees from a cleaning workshop and a control workshop of an optical glass product company, and then detected the concentration of total bromine and AcPrCys in urine of the employees before and after the shift on Monday (W1), Tuesday (W2), Thursday (W4) and Saturday

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(201610510114); 东莞市市属公立医院院长专项资金重点专科建设项目(东医管[2016]10号)

作者简介: 马争(1971-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事职业卫生工作与研究工作。

2022 年)》要求以及龙岗区老年男性艾滋病疫情概况, 龙岗区应尽快将老年男性纳入艾滋病防控的重点人群, 扩大知识普及, 快速提高知晓率, 践行安全性行为, 同时开展对老年人的心理支持和关心关怀项目^[10]。

参考文献

- [1] 谢龙, 李江博. 2011—2015 年西安市 ≥ 50 岁人群 HIV 感染者/AIDS 病人流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(23): 4248-4250.
- [2] 江光霏, 吴国辉, 裴迎新, 等. 中国老年人群 HIV 感染现状及行为学特征研究进展[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 510-512.
- [3] 阙金财, 陈杰雄, 廖文兰, 等. 龙岩市 2005—2017 年老年人艾滋病疫情分析[J]. 华南预防医学, 2018, 44(5): 439-441.
- [4] 张宏, 刘梅艳, 陈传刚. 2011—2018 年福州市 50 岁及以上 HIV/AIDS 患者疫情分析[J]. 预防医学论坛, 2019, 25(6): 444-449.
- [5] 陈鹏, 李丰, 朱三梅, 等. 湖南省株洲市 2008—2018 年报告的老年

HIV/AIDS 病例流行特征[J]. 中国热带医学, 2019, 19(9): 868-880.

- [6] 叶振森, 陈晟, 姚晓秋, 等. 温州市 ≥ 60 岁 HIV/AIDS 病例行为特征和感染来源[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(10): 1033-1036, 1046.
- [7] 笪琴, 彭国平, 汤恒, 等. 湖北省 2014—2016 年艾滋病感染者/艾滋病患者晚发现情况分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3): 268-270.
- [8] 车晓文, 梅林, 韩红, 等. 2007—2018 年太原市老年人艾滋病感染流行特征分析[J]. 预防医学论坛, 2019, 25(10): 761-766.
- [9] 崔兰梅, 马仲慧, 阙震, 等. 2004—2018 年房山区 HIV/AIDS 病例流行病学特征分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(12): 1453-1457.
- [10] 李玉伶, 王浪, 庞晓丽, 等. 我国老年人艾滋病防治文献计量学分析[J]. 职业与健康, 2018, 34(5): 693-697.

收稿日期: 2020-01-13

(W6) in one week. The rank sum test was used for statistical analysis, and the time-concentration curve was drawn. **Results**

In the case of exposing to 45.6 mg/m^3 of 1-BP in the air of workplace, the level of total urinary bromine was $32.8\text{--}948.1 \text{ }\mu\text{g/L}$ in the control group and $127.6\text{--}3,937.0 \text{ }\mu\text{g/L}$ in the cleaning group. Total urinary bromine concentration before and after the shift in all above-mentioned working days between the cleaning group and the control group showed statistically significant differences ($P>0.05$) except W1 before the shift. The level of urinary AcPrCys was $4.0\text{--}12.8 \text{ }\mu\text{g/L}$ in the control group and $15.0\text{--}3,823.1 \text{ }\mu\text{g/L}$ in the cleaning group. There were statistically significant differences in urinary AcPrCys concentration before and after the shift in all above-mentioned working days between the cleaning group and the control group ($P>0.05$). The detection range of total urinary bromine concentration in the control group was wide. The cleaning group was found to have an obvious trend regarding a low level of total urinary bromine before the shift but a high level after the shift on W4 and W6, with the maximum amplitude of the two fluctuations reaching 2.9 times. The detection range of urinary AcPrCys concentration in the control group was narrow, yet fluctuated greatly, and the concentration before and after the shift was stable since W2, with the maximum amplitude of the two fluctuations reaching 1.6 times. **Conclusions** Total urinary bromine and AcPrCys can both reflect the metabolic characteristics of 1-BP *in vivo*, but urinary AcPrCys is more specific and sensitive as a biological marker of 1-BP internal exposure.

Key words: 1-bromopropane (1-BP); bromine; N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine; biomarker

1-溴丙烷(1-bromopropane, 1-BP)密度 1.35, 微溶于水。作为三氯乙烯、四氯乙烯和二氯甲烷的快干型溶剂替代品,在脱脂清洗方面逐步得到较广泛应用^[1]。1-BP 有明确的神经、生殖和血液毒性^[2-3],国内已见病例报道^[4],但对 1-BP 的毒性评估仍具有不确定性,我国职业卫生接触限值为 21 mg/m^3 ^[5],美国政府工业卫生学会议(ACGIH, 2019 版)推荐 1-BP 接触限值已下调至 0.1 ppm (0.5 mg/m^3)^[2],当前 1-BP 生物标志物研究集中在尿中的总溴、1-BP、1-溴-2-丙醇和 N-乙酰-S-(n-丙基)-L-半胱氨酸[N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, AcPrCys]等指标的探讨^[6],但均为动物实验和 1-BP 接触人员的现状资料研究。本研究主要表达在一个工作周内员工尿总溴、AcPrCys 的班前和班后波动动态特征,探讨其作为内接触性生物标志物的意义。

1 对象与方法

1.1 对象 选择东莞市一家光学玻璃制造公司清洗车间工作场所和员工作为研究对象。该公司清洗车间使用纯品 1-BP 清洗玻璃制品,1-BP 清洗槽采用薄层水封防止挥发,作业时员工将玻璃制品放于提篮、手工静置于清洗槽内 30 s,提出后经 NaOH 稀碱液槽、纯水槽等梯度手工清洗,其过程无化学反应,清洗车间空气中仅检测出 1-BP,时间加权浓度(C_{TWA})在 $29.7\sim 63.4 \text{ mg/m}^3$ 之间,平均浓度为 45.6 mg/m^3 ,超过国家职业接触限值 2.2 倍。清洗车间单独设置轴流风机外排风,车间微负压,与其他车间无交叉污染,员工无有效呼吸防护。

清洗车间共计 15 人,一班制,工作 8 h/d、加班 2 h/d、6 d/w、星期日休息。选择该公司同样无抽烟、

酗酒史,饮食、作息等生活方式相同,但不接触 1-BP 的水泥浆研磨车间员工作为对照组。以性别分层,再按工龄排序,根据随机数字表随机抽取两车间各 10 人(男女各半)作为研究对象,所有纳入研究对象年龄在 44~48 岁之间,平均工龄(5.7 ± 2.2)年。研究对象无其他致多发性周围神经病等职业病危害因素接触史,无神经系统疾病、血液原发性或代谢性疾病史。收集一周内 W1(工作第 1 d)、W2、W4 和 W6 的班前(上班前 20 min 内)和班后(下班后 10 min 内)尿样,周日为休息日。

1.2 仪器和试剂 测尿总 Br 使用的 Br 标准溶液购自中国计量科学研究院,调谐液、内标溶液均购自美国安捷伦(Agilent)公司;AcPrCys 标准品购自加拿大 TRC 公司;电感耦合等离子体质谱仪为美国安捷伦公司 7500Ce 型;超高效液相色谱/串联质谱联用仪为美国应用生物系统(ABI)公司 SCIEX QTRAP5500 型;液相色谱柱为北京迪马(Dikma)科技 Endeavorsil C18 ($1.8 \text{ }\mu\text{m}$, $50 \text{ mm}\times 2.1 \text{ mm i. d.}$)型;固相萃取柱为美国安捷伦(Agilent)公司 AccuBOND II ODS-C18 Cartridges($3 \text{ ml}/500 \text{ mg}$)型。

1.3 方法 使用电感耦合等离子体质谱法检测尿总溴,用 1%硝酸保存和稀释尿样,其余条件和检测步骤参考文献^[7]。使用高效液相色谱-质谱法检测尿 AcPrCys,检测质谱实验条件为电喷雾离子源,用负离子模式,采用多反应监测方式定量,利用保留时间和定性与定量离子丰度比值进行定性,定量串联分析母离子(m/z)为 204.1,定量离子(m/z)为 84.0,其余条件与检测步骤参考文献^[8]。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 24.0 建立数据库,并对数据进行统计分析。采用中位数和四分位数

$[M(P_{25}, P_{75})]$ 对偏态分布资料描述分析, 成组间数据比较采用秩和检验的 Kruskal-Wallis H 法检验, 两组数据比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 不同时间员工班前、班后尿总溴水平 尿总溴检测浓度范围, 对照组在 32.8~948.1 $\mu\text{g/L}$ 之间, 清洗组在 127.6~3 937.0 $\mu\text{g/L}$ 之间。除 W1 班前, 清洗组

表 1 不同时间尿总溴浓度水平 [$\mu\text{g/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 人数 | W1 | | W2 | | W4 | | W6 | |
|-----|----|--------------------|---------------------|------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 |
| 清洗 | 10 | 257.8(195.2~501.0) | 979.8(576.5~2292.2) | 1 248.3(562.5~2 159.0) | 257.8(195.2~501.0) | 1 414.9(668.8~2 474.5) | 2 298.6(813.1~2 828.2) | 833.3(594.5~3 605.3) | 2 451.2(745.9~3 189.9) |
| 对照 | 10 | 121.6(76.6~243.5) | 188.5(69.3~269.5) | 143.8(55.9~437.7) | 403.7(63.5~459.3) | 106.7(63.8~404.8) | 279.3(86.5~417.3) | 100.9(75.9~369.6) | 215.5(98.7~473.9) |
| Z 值 | | 0.30 | 3.33 | 3.09 | 3.55 | 3.32 | 3.62 | 3.17 | 3.40 |
| P 值 | | 0.76 | 0.001 | 0.001 | <0.001 | 0.001 | <0.001 | 0.001 | 0.001 |

2.2 不同时间员工班前、班后尿 AcPrCys 水平 尿 AcPrCys 检测浓度范围, 对照组在 4.0~12.8 $\mu\text{g/L}$ 之间, 清洗组在 15.0~3 823.1 $\mu\text{g/L}$ 之间。清洗组和对照组在不同时间班前和班后尿 AcPrCys 浓度组间差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。清洗和对照两组各自合计尿 AcPrCys 浓度组间差异有统计学意义 ($Z=10.9$, $P<$

表 2 不同时间尿 AcPrCys 浓度水平 [$\mu\text{g/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 人数 | W1 | | W2 | | W4 | | W6 | |
|-----|----|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 | 班前 | 班后 |
| 清洗 | | 26.3(20.7~81.9) | 237.7(147.5~420.6) | 204.6(149.4~389.4) | 373.2(189.9~470.5) | 419.3(183.9~465.4) | 258.7(195.0~417.3) | 262.4(121.1~461.9) | 374.7(221.3~374.7) |
| 对照 | | 6.3(4.5~8.6) | 7.1(5.7~8.2) | 6.5(4.8~9.1) | 5.8(4.2~9.7) | 6.3(4.7~9.0) | 6.1(5.0~8.7) | 6.7(5.1~8.5) | 6.0(4.5~9.5) |
| Z 值 | | 3.78 | 3.78 | 3.78 | 3.78 | 3.78 | 3.78 | 3.78 | 3.78 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

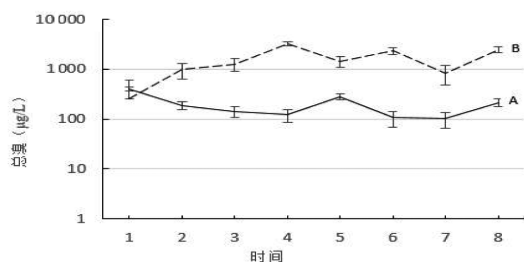
2.3 尿总溴、AcPrCys 浓度变化动态特征分析 对照组尿总溴浓度检测范围较宽, 检测浓度高, 班前与班后浓度改变特征也不明显; 清洗组尿总溴水平波动较大, W1、W2 尿总溴均呈上升趋势, W4、W6 班前浓度低, 班后浓度高规律明显, 两者波幅最高达 2.9 倍, 见图 1。

对照组尿 AcPrCys 浓度检测范围较窄, 水平低, 班

和对照组在不同时间班前和班后尿总溴浓度两组间差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。清洗和对照两组各自合计尿总溴浓度组间差异有统计学意义 ($Z=8.81$, $P<0.01$); 对照组不同时间的总溴浓度差异无统计学意义 ($\chi^2=2.85$, $P=0.89$); 清洗组不同时间的尿总溴浓度差异有统计学意义 ($\chi^2=22.5$, $P=0.002$); 清洗组班前各组尿总溴浓度组间差异有统计学意义 ($\chi^2=13.5$, $P=0.003$); 清洗组班后各组尿总溴浓度组间差异无统计学意义 ($\chi^2=4.3$, $P=0.23$), 见表 1。

0.001); 对照组不同时间的尿 AcPrCys 浓度差异无统计学意义 ($\chi^2=0.51$, $P=0.99$); 清洗组不同时间的尿 AcPrCys 浓度差异有统计学意义 ($\chi^2=27.0$, $P<0.001$); 清洗组班前各组尿 AcPrCys 浓度组间差异有统计学意义 ($\chi^2=19.5$, $P<0.001$); 清洗组班后各组尿 AcPrCys 浓度组间差异无统计学意义 ($\chi^2=2.15$, $P=0.54$), 见表 2。

前与班后浓度变化近似同一水平; 清洗组尿 AcPrCys 波动较大, 自 W1 班后迅速达到高水平后, 后续时间班前浓度低, 班后浓度高的规律明显, 其波幅明显小于总溴情况, 且在 W1 之后, 班前班后尿 AcPrCys 浓度基本趋于稳定, 两者波幅最高达 1.6 倍, 见图 2。



注: 两图横坐标 1、3、5、7 分别表示 W1、W2、W4、W6 班前, 2、4、6、8 分别表示 W1、W2、W4、W6 班后; A 为对照组, B 为清洗组。

图 1 各组尿总溴 M 值随时间变化半对数图

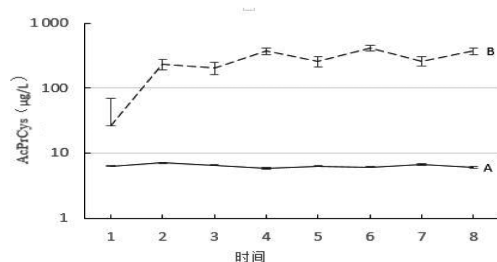


图 2 各组尿 AcPrCys M 值随时间变化半对数图

3 讨论

1-BP 主要经过泌尿系统代谢^[9],根据本研究,接触 1-BP 平均浓度为 45.6 mg/m³(超出国家职业接触限值^[5] 2.2 倍)情况下,在休息 1 d 后工作第 1 d(W1)班前和班后尿溴可达 4 倍左右差距,工作周末 W6 班前和班后尿溴可达 3 倍左右差距;另有研究表明,当接触 1-BP 达 507.3 mg/m³(超美国国家环境保护局推荐限值 4.6 倍)^[1,10],工作周内尿总溴几何均值最高达 229 mg/kg·Cr,较工作周班前浓度高 2.2 倍^[9],可见接触 1-BP 明显影响尿总溴的代谢,从本研究工作第 1 d 班前班后浓度变化幅度可提示 1-BP 在体内代谢较快,虽然清洗组与对照组尿总溴浓度整体差距明显,但对照组总溴基础浓度也维持在较高水平,这与总溴中的溴离子组分代谢较慢^[11],饮食、药物和其他溴化物的暴露等因素影响有关。

1-BP 在体内经氧化、羟化和脱溴后,参与 AcPrCys 合成与代谢^[12],在本研究的外接触 1-BP 浓度水平下,休息 1 d 后 W1 班前和班后尿 AcPrCys 可达 9 倍左右差距;另有研究,当接触 1-BP 达 507.3 mg/m³情况下,工作周第 1 d 班前班后浓度高达 13 倍左右差距^[1],同样支持说明 AcPrCys 在体内代谢较快,半衰期更短。本研究对照组尿 AcPrCys 检测值较低,张峰等^[13]检测 66 名对照组成员尿 AcPrCys 检测值 [$M(P_{25}, P_{75})$]也仅为 8.19(1.72, 12.18) mg/kg·Cr,周长美等^[7]检测 42 名对照组成员尿 AcPrCys 值甚至均为未检出水平,提示非 1-BP 接触者 AcPrCys 基础浓度较低。结合接触 1-BP 人群尿 AcPrCys 浓度数据,并与尿总溴的班前班后浓度波幅比较,说明接触 1-BP 对体内 AcPrCys 的代谢影响更明显,且受其他因素影响较小。

综上,尿总溴和 AcPrCys 改变趋势相似,均可反映 1-BP 体内代谢情况,但尿 AcPrCys 变化的特异性更高,其作为 1-BP 内接触生物性标志物更有意义^[10,14-15]。但尿 AcPrCys 检测的样品前处理、萃取和分析过程相对复杂,检测稳定性仍需进一步探索研究。

志谢: 本文得到广东省职业病防治院、深圳市疾病预防控制中心和深圳市宝安区疾病预防控制中心大力支持

参考文献

- [1] Kevin W, Martin R, Kenneth L, et al. N-Acetyl-S-(n-Propyl)-L-Cysteine in urine from workers exposed to 1-bromopropane in foam cushion spray adhesives[J]. Ann Occup Hyg, 2009, 53(7):759-769.
- [2] American Conference of Government Industrial Hygienists. 2019 TLVs and BEIs[M]. Cincinnati: ACGIH, 2019:16.
- [3] Ichihara G. Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2005, 78(2):79-96.
- [4] 余新天, 缪荣明, 张健杰, 等. 职业接触 1-溴丙烷致周围神经损伤 4 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(4):294-295.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GBZ 2.1-2019 工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分:化学有害因素[S]. 北京:人民卫生出版社, 2019:34.
- [6] 姬泽薇, 缪荣明, 朱宝立. 溴丙烷生物接触限值的研究现状[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(5):398-400.
- [7] 张爱华, 董明, 潘巧裕, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定尿中溴的含量[J]. 中国工业医学杂志, 2016, 29(3):224-225.
- [8] 周长美, 朱航桦, 刘华良, 等. 尿中 N-乙酰基-S-(正丙基)-L-半胱氨酸测定的高效液相色谱-质谱法[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(5):394-396.
- [9] Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment[J]. Pediatric Neurol, 1999, 21(2):523-528.
- [10] Environmental Protection Agency. Final and proposed regulations for n-propyl bromide[EB/OL]. (2015-06-16) [2020-03-19]. <http://www.epa.gov/snap>.
- [11] Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y et al. Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion[J]. Biomarkers. 2001, 6(5):303-312.
- [12] Garner CE, Yu X. Species and sex-dependent toxicokinetics of 1-bromopropane: the role of hepatic cytochrome P450 oxidation and glutathione(GSH)[J]. Xenobiotica, 2014, 44(7):644-656.
- [13] 张锋, 许忠杰, 徐光, 等. 职业性接触 1-溴丙烷工人尿中生物标志物水平分析[J]. 中国职业医学, 2018, 45(2):252-255.
- [14] Valentine H, Amarnath K, Ichihara G, et al. Globin S-Propyl Cysteine and urinary N-Acetyl-S-propylcysteine as internal biomarkers of 1-bromopropane exposure[J]. Toxicol Sci, 2007, 98(2):427-435.
- [15] Hanley KW, Petersen M, Curwin BD, et al. Urinary bromide and breathing zone concentrations of 1-bromopropane from workers exposed to flexible foam spray adhesives[J]. Ann Occup Hyg, 2006, 50(6):599-607.

收稿日期:2020-03-20