

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2022.04.010

·调查与研究·

某塑胶企业工人尿三甲基氯化锡水平与血钾水平相关性研究

Association between urinary trimethyltin chloride level and serum potassium level of workers in a plastic enterprise

刘文娟, 张丽华, 杨爱初, 王恰

LIU Wenjuan, ZHANG Lihua, YANG Aichu, WANG Qia

广东省职业病防治院, 广东 广州 510300

摘要:目的 测定聚氯乙烯塑料(polyvinylchloride, PVC)制品工厂工人尿中三甲基氯化锡(trimethyltin chloride, TMT)水平, 探讨尿 TMT 水平与血钾水平的剂量-效应关系。方法 采取整群抽样的方式选取某市一塑料制品有限公司 98 名接触 TMT 的工人为接触组, 该企业不接触职业病危害因素的 107 名行政人员为对照组。检测作业现场空气中 TMT 浓度, 对调查对象进行职业健康体检和尿 TMT 检测, 分析尿 TMT 与血钾水平的关系。结果 现场定点采集 21 份空气样品, TMT 浓度范围 $0 \sim 0.0463 \text{ mg/m}^3$, 中位数为 0.0064 mg/m^3 ; 58 名 TMT 接触工人个体采样的 TMT 浓度范围 $0.0070 \sim 0.0474 \text{ mg/m}^3$, 中位数为 0.0130 mg/m^3 。98 名接触工人 TMT 检出率为 82.65% (81/98)。工人尿 TMT 浓度最高值达 112.6220 g/mol (以 Cr 计), 中位数为 3.5750 g/mol (以 Cr 计)。接触组有 6.1% 的人员 (6/98) 出现不适症状。接触组低钾血症患病率为 35.71% (35/98), 高 TMT 接触组的低钾血症患病率为 55.10% (27/49), 低接触组低钾血症患病率为 16.33% (8/49), 对照组低钾血症患病率为 7.48% (8/107), 3 组人员低钾血症发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。接触组尿 TMT 水平与血钾浓度存在负相关关系 ($r_s = -0.892, P < 0.05$)。结论 尿 TMT 水平与血钾水平存在剂量-效应关系, TMT 在体内的代谢物可能会更有效地评估近期职业接触水平。尿 TMT 是潜在的接触 TMT 的生物标志物。

关键词: 三甲基氯化锡; PVC 塑料; 低钾血症; 相关性分析; 生物标志物

中图分类号: R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326 (2022)04-0437-04

引用: 刘文娟, 张丽华, 杨爱初, 等. 某塑胶企业工人尿三甲基氯化锡水平与血钾水平相关性研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2022, 40(4): 437-440.

三甲基氯化锡(trimethyltin chloride, TMT)是有机锡热稳定剂生产合成过程中产生的一种剧毒副产物, 而有机锡热稳定剂是目前聚氯乙烯塑料(polyvinyl chloride, PVC)生产中应用最广的一类热稳定剂。TMT 遇热易挥发, 既溶于水, 又溶于脂, 可经消化道、皮肤、呼吸道完全吸收, 从而引起中毒甚至死亡。中毒事故主要发生于有机锡稳定剂生产、PVC 塑料加工和废旧塑料回收等生产过程。有机锡热稳定剂是近年来消费增长最快的 PVC 稳定剂之一, 国内有机锡热稳定剂年生产能力超过 3 万 t。TMT 对人体的急性毒性主要是神经系统损害和引起电解质代谢紊乱, 主要表现为头晕、头痛、乏力、记忆力下降、情感障碍、中毒性脑病及低钾血症等^[1-2]。

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2019069)

作者简介: 刘文娟(1980—), 女, 大学本科, 副主任医师

血钾是 TMT 接触的早期敏感效应指标^[3], 比神经系统损害早期的表现更直观、便捷。TMT 在体内主要以原形经尿排泄, 排泄缓慢且排泄量较恒定^[4]。血钾水平变化与尿 TMT 剂量-效应关系仍有待深入研究。本研究旨在探讨尿 TMT 水平与血钾水平的剂量-效应关系, 为进一步探索引发低钾血症的最低 TMT 接触浓度提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2020 年 7 月, 采取整群抽样的方式选取广东省某市一塑料制品有限公司使用有机锡热稳定剂原料的 98 名接触 TMT 的车间工人作为暴露组, 暴露组纳入标准: 工龄 > 3 月, 未接触其他可引起低钾血症的毒物, 如钡、铋化合物及其他有机锡等。同时

选择该企业不接触职业病危害因素的 107 名办公室人员作为对照组。肝、肾、心、肺等脏器有严重疾病者,患有糖尿病、急慢性消化系统疾病、癫痫、精神分裂等精神疾病患者,长期服用任何药物者均不参与本次研究。

接触组男性 57 人,女性 41 人,平均年龄(36.3 ± 5.1)岁,接触 TMT 工龄的中位数(P_{25}, P_{75})为 6.5 (3.3, 13.00)年;对照组男性 52 人,女性 55 人,平均年龄(35.1 ± 4.6)岁。两组平均年龄、性别分布差异无统计学意义($t_{\text{年龄}} = 2.130, \chi^2_{\text{性别}} = 1.880, P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 空气采样

采集有机锡热稳定剂原料进行有机锡含量分析。以定点采样和个体采样相结合的方式进行现场空气采样。采样前对采样管(OVS 管, OSHA Versatile Sampler, 美国 SKC)进行编号,各监测点以 500 mL/min 的流量采集 4 ~ 6 h 的空气样品。按照 GBZ 159—2004《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》^[5]的规定进行采样操作。

1.2.2 健康体检

全面告知被调查者本项目的研究目的、被调查者需要配合的项目,被调查者签署知情同意书。按照 GBZ 188—2014《职业健康监护技术规范》^[6]的要求,对调查对象进行职业健康体检。

1.2.3 尿 TMT 检测

对接触组和对照组人员进行尿 TMT 检测。指导两组人员于体检当天早晨使用 50 mL 聚乙烯螺口离心管收集约 50 mL 尿液。由课题组人员在体检现场分装 10 mL 尿液用于尿常规检测,剩余尿液置于 4 °C 冷藏箱内送检尿 TMT 和尿肌酐。

职业健康体检中,24 h 尿中代谢产物浓度多与接触物有较好的正相关,能较准确地反映毒物在体内的蓄积状态。但在实际操作中很难收集 24 h 全部尿样进行分析,尿中检测物浓度易受饮水量、运动等因素的影响而发生较大波动,但尿肌酐仅经肾小球过滤而不被肾小管重吸收,故其排泄较为稳定,可作为尿中其他排泄物浓度的校正参数。使用尿 TMT/尿肌酐比值进行尿的 TMT 定量,校正了因尿液浓度的变化造成的误差,是目前尿 TMT 定量较简易、精确的方法。肌酐校正尿 TMT 公式:肌酐校正尿 TMT (以下简称尿 TMT) 浓度 = 尿 TMT 实测值($\mu\text{g/mL}$)/尿肌酐浓度(mmol/L),其单位即 g/mol (以 Cr 计)。

1.2.4 血钾检测

采用一次性真空采血器无抗凝管(5 mL 全血)采血做血钾检测。血液样品采集后置于冷藏箱内,填写样本送检单,及时送检。血钾检查采用 7080 型全自动生化仪进行检测。按照人体血钾正常参考值为 3.5 ~ 5.5 mmol/L 的标准,血清钾低于 3.5 mmol/L 定为低钾血症:3.0 ~ 3.5 mmol/L 为轻度缺钾,2.5 ~ < 3.0 mmol/L 为中度缺钾,2.0 ~ < 2.5 mmol/L 为重度缺钾^[7]。据此把接触组分三组:血钾正常组、轻度缺钾组、中度缺钾组(接触组无重度缺钾人员)。

1.2.5 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的,采用中位数和第 25、75 百分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两变量间相关性采用 Spearman 秩相关分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

TMT 接触工人均来自某塑胶制品有限公司,该公司是一家台商独资集团式企业,生产窗帘、窗饰零配件及室内装饰材料。公司从 1998 年开始使用有机锡作为热稳定剂,曾经发生过 TMT 中毒死亡事故。该厂设备较为陈旧,通风条件较差。调查过程发现工人防护意识较差,仅个别工人佩戴口罩。PVC 塑料生产工艺流程主要包括混料→制粒→押出成型→叶片裁孔→包装等几个步骤。由于 TMT 遇热易挥发,在制粒、叶片押出、破碎岗位存在高温条件,导致这些岗位空气中 TMT 浓度较高。

2.2 工作场所 TMT 浓度

2.2.1 定点采样结果

本次现场调查共定点采集了 21 份空气样品,其中制粒岗位 10 份、押出岗位 3 份、包装岗位 8 份,受现场条件所限,未做破碎岗位的定点采样。TMT 浓度范围为 0 ~ 0.046 3 mg/m^3 ,中位数为 0.006 4 (0.000 1, 0.011 1) mg/m^3 ,在 3 个主要岗位中,以中位数计,浓度最低的岗位是包装岗位,浓度最高的是押出岗位;定点采样 TMT 检出率为 76.19%(16/21),有 1 个制粒岗位、1 个押出岗位和 3 个包装岗位的空气样品 TMT 浓度低于最低检出限 0.000 2 mg/m^3 。见表 1。对照组工人工作环境空气中无 TMT 检出。

2.2.2 个体采样结果

本次共对 58 名 TMT 接触工人进行了个体采样。TMT 浓度范围是 0.007 0 ~ 0.047 4 mg/m^3 ,中位

表 1 TMT 空气浓度定点采样检测结果 (mg/m³)

岗位	样品数	最高值	中位数	(P ₂₅ , P ₇₅)
制粒	10	0.046 3	0.007 3	(0.000 5, 0.025 8)
押出	3	0.011 5	0.009 6	(0.004 8, 0.010 6)
包装	8	0.010 7	0.000 5	(< 0.000 2, 0.006 7)

数为 0.013 0 mg/m³, 中位数浓度最低的岗位是押出岗位, 中位数浓度最高的是制粒岗位。个体采样 TMT 检出率为 100%。由于加料混合、制粒、破碎岗位存在高温条件, 个体采样空气 TMT 浓度明显高于其他岗位。见表 2。

表 2 TMT 空气浓度个体采样检测结果 (mg/m³)

岗位	样品数	最低值	最高值	中位数	(P ₂₅ , P ₇₅)
加料混合	15	0.010 8	0.035 2	0.019 0	(0.013 6, 0.0217)
制粒	10	0.012 7	0.047 4	0.019 7	(0.013 6, 0.027 7)
押出	25	0.007 0	0.014 6	0.009 4	(0.008 6, 0.010 6)
破碎	8	0.007 1	0.029 4	0.016 6	(0.010 5, 0.023 7)
合计	58	0.007 0	0.047 4	0.013 0	(0.009 3, 0.020 3)

2.3 尿中 TMT 检出结果

98 名 TMT 接触工人中, TMT 检出率为 82.65% (81/98), 有 17 份尿液样品低于检出限(尿 TMT 浓度最低检出限为 0.001 μg/mL)。对照组工人尿样均未检出 TMT。包装岗位工人尿样 TMT 检出率较低, 其余岗位的人员尿样 TMT 检出率均在 80.0% 以上。见表 3。

工人尿中 TMT 浓度最高值达 112.622 0 g/mol (以 Cr 计), 中位数为 3.575 0 g/mol (以 Cr 计)。工人尿 TMT 浓度按中位数从高到低排序, 所在岗位依次为: 破碎 > 制粒 > 加料混合 > 押出 > 包装。见表 3。

表 3 各岗位工人尿 TMT 浓度 [g/mol (以 Cr 计)]

岗位	检测人数	检出人数 (检出率 /%)	最小值	最大值	中位数	(P ₂₅ , P ₇₅)
加料混合	13	12(92.3)	—	112.622 0	14.068 0	(10.398 4, 46.401 6)
制粒	11	9(81.8)	—	61.969 6	18.410 5	(0.959 6, 22.980 3)
押出	16	16(100)	3.266 5	28.848 5	8.139 6	(5.067 2, 12.497 7)
破碎	8	7(87.5)	—	53.451 7	18.592 3	(12.706 2, 43.246 8)
包装	50	38(76.0)	—	13.266 7	1.453 2	(0.132 7, 2.895 9)
合计	98	82(83.7)	—	112.622 0	3.575 0	(0.874 0, 13.591 2)

注: “—”为低于检出限值。

2.4 体检结果

接触组有 6.1% 的工人 (6/98) 出现不适症状, 对照组均未出现不适临床表现, 两组不适症状出现率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较, 血钾 < 3.0 mmol/L 组不适症状的发生率高于对照组 (P

< 0.01), 其余各组的不适症状发生率与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同血钾水平组与对照组健康检查结果

血钾浓度/ (mmol/L)	受检 人数	乏力	头晕	便秘	腱反射 减弱	心电图异常 (心动过速)	合计
< 3.0	6	2	0	1	1	1	5
3.0 ~ 3.5	29	1	0	0	0	0	1
> 3.5	63	1	0	0	0	0	1
对照组	107	0	0	0	0	0	0

2.5 接触组与对照组低钾血症患病率比较

接触组中, 有 35 人患低血钾症, 患病率为 35.71% (35/98)。按照尿 TMT 水平对调查对象再次分组, 低于尿 TMT 浓度中位数 3.575 0 g/mol (以 Cr 计) 者为低接触组, 共 49 人; 高于该值者为高接触组, 共 49 人。高接触组的低钾血症患病率为 55.10% (27/49), 低接触组的低钾血症患病率为 16.33% (8/49), 对照组低钾血症患病率为 7.48% (8/107)。3 组人员低钾血患病率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 46.829$, $P < 0.05$), 以高接触组最高, 对照组最低。

2.6 尿 TMT 浓度与血钾浓度的相关关系

经正态性检验, 接触组工人尿 TMT 水平 ($W = 0.186$, $P < 0.05$) 和血钾浓度 ($W = 0.0316$, $P < 0.05$) 均不呈正态分布。采用 Spearman 秩相关分析尿 TMT 水平与血钾浓度的相关性, 结果显示两者存在负相关关系 ($r_s = -0.892$, $P < 0.05$), 即尿 TMT 浓度越高, 血钾浓度越低。

3 讨论

以往含铅稳定剂是 PVC 塑料制造业中常用的热稳定剂, 但随着含铅稳定剂危害的不断报道, 含铅稳定剂逐渐退出市场。有机锡热稳定剂由于具有良好的热稳定性、初期着色性、透明性等优异性能被广泛应用于塑料生产中, TMT 职业接触人群的数量也逐年增加。我们亟须通过职业接触人群的流行病学调查, 分析 TMT 职业接触水平与生物效应指标的相关关系, 提早预警 TMT 接触人群的职业健康损害情况。

TMT 进入人体后, 首先进入血液, 可通过血脑屏障进入大脑^[8]。小鼠经腹腔注射 TMT 后, 达血液高峰时间为 1 h, 半衰期为 1.5 d^[9]。睢罡^[10]对 TMT 的代谢研究发现, SD 大鼠经口 TMT 灌胃染毒后, 在胃肠道吸收较快, 主要分布在红细胞中, 心、肝、脾、肾浓度次之; 体内清除较慢, 在红细胞中的半衰期长达 16 d; TMT 主要以原形经尿排泄^[9], 排泄缓慢且排泄量较恒定。尿 TMT 含量第 6 天最高, 第 28 天

约为高峰值的 1/8, 第 90 天仍可检测到 TMT 的存在。故以尿 TMT 作为职业接触 TMT 的生物标志物, 具有较好的稳定性。

TMT 在体内吸收快、排泄慢, 且具有较强的蓄积性^[11-12], 如果长期低剂量接触 TMT, 则可出现慢性毒性作用, 主要表现为神经系统和肾脏的损害。由于早期的症状不明显, 极易引起误诊、漏诊。肾脏作为损害的靶器官, 主要表现为低钾血症。随着 TMT 中毒病例的逐渐增多, 关于 TMT 中毒患者出现低钾血症的报道越来越多, 80% 以上的 TMT 中毒患者有低钾血症的表现^[13], 症状可持续一周以上。低钾血症是造成中毒患者死亡的原因之一。

本次调查不同岗位 21 份定点采样空气样品中 TMT 检出率为 76.19%, 中位数浓度最低的岗位是包装岗位, 浓度最高的是押出岗位。58 份个体空气采样的 TMT 检出率为 100%, 浓度最低的岗位是押出岗位, 浓度最高的是制粒岗位。由于加料混合、破碎、制粒岗位存在高温条件, 导致 TMT 浓度较高, 而包装属于物理作业岗位, 不存在高温条件, 因此 TMT 浓度相对较低。

破碎、制粒、加料岗位由于工作场所温度较高, 其空气采样 TMT 浓度结果明显高于押出、包装岗位; 工人尿 TMT 浓度也呈现该趋势。说明尿 TMT 浓度能较好地反映工作场所 TMT 实际接触水平。

98 名 TMT 接触工人低钾血症患病率为 35.71%, 高接触组的低钾血症患病率高于低接触组 ($P < 0.05$)。肌酐校正后尿样 TMT 浓度与血钾浓度存在负相关关系 ($P < 0.05$)。以上结果提示如果能及时监测接触工人血钾水平, 可间接反映工作场所 TMT 的污染情况, 有助于及时发现 TMT 过量接触人群, 避免发生 TMT 中毒事故。

尿中 TMT 浓度间接地反映了劳动者所接触的 TMT 水平, 是空气监测评估职业接触的一种补充。由于劳动者的个体差异, 接触 TMT 的持续时间和劳动强度不同, 个体防护装置的效果不同, 体外的空气监测结果不一定能真实反映劳动者的接触程度。也许 TMT 在体内的代谢物含量能更有效地评估机体毒物负荷及近期职业接触水平。选取尿 TMT 作为职业接触 TMT 的生物标志物, 能充分发挥生物标志物在健康危险预警方面的作用。理由如下: (1) 尿 TMT 在尿样采集后的运输和储存过程中比较稳定; 尿液标本采集具有无创性, 更易为受检者接受, 便于现场人群的筛查。(2) 尿 TMT 在反映 TMT 实际

接触水平方面具有灵敏性和特异性。有学者对塑料制品企业调查结果显示 TMT 接触工人全血 TMT 检出率为 27.3%, 尿液 TMT 检出率为 84.7%^[14], 可见尿液 TMT 的检出率远高于全血 TMT 的检出率。在严格控制采样条件下, 尿 TMT 与血钾之间具有负相关性, 尿 TMT 浓度越高, 血钾越低。(3) 尿 TMT 的测定方法采用气相色谱-质谱法, 该方法灵敏度高, 检测限低, 重复性好, 各种指标均符合《尿样中毒物检测方法的研究规范》的要求^[15]。但如何参照职业卫生标准制定尿 TMT 的推荐性参考值, 还有待今后实际工作中积累更多的剂量-效应关系来补充和完善。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 刘天明. 48 例急性有机锡中毒性脑病临床分析[J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24(6): 184-185.
- [2] 陈朝东, 唐小江, 刘焕珍, 等. 三甲基氯化锡职业接触者血钾水平的调查[J]. 中国热带医学, 2006, 6(7): 1287-1288.
- [3] 唐小江, 黄建勋, 李来玉, 等. 三甲基氯化锡引发低血钾症动物模型的研究[J]. 中国职业医学, 2001, 28(1): 6-8.
- [4] 武昕, 谢玉璇, 李颖超, 等. 三甲基氯化锡在 SD 大鼠体内的吸收、分布、排泄研究[J]. 中国工业医学杂志, 2013, 26(6): 409-411.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 工作场所空气中有害物质监测的采样规范: GBZ 159—2004[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 职业健康监护技术规范: GBZ 188—2014[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [7] 叶任高. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [8] 唐小江, 李来玉. 三甲基锡毒性的研究进展[J]. 中国职业医学, 1999, 26(6): 46-48.
- [9] 唐小江, 李来玉, 夏昭林. 临床毒理学[M]. 北京: 北京化学工业出版社, 2004: 258-263.
- [10] 睢罡. 三甲基氯化锡的蓄积毒性及亚慢性毒性实验研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2010.
- [11] LIPSCOMB J C, PANLE M G, SLIKKER W J. The disposition of 14C-trimethyltin in the pregnant rat and fetus [J]. Neurotoxicol Teratol, 1989, 11(2): 185-191.
- [12] BESSER R, KRAMER G, THUMLER R, et al. Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome [J]. Neurology, 1987, 37(6): 945-950.
- [13] TANG X, WU X, DUBOIS A M, et al. Toxicity of trimethyltin and dimethyltin in rats and mice [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2013, 90(5): 626-633.
- [14] 张舸, 徐秋萍, 黄海英. 急性三甲基氯化锡中毒 45 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(5): 308-309.
- [15] 吴邦华, 张子群, 吴川, 等. 尿样中三甲基氯化锡测定方法的研究[J]. 中国职业医学, 2007, 34(2): 134-136.

收稿日期: 2022-03-02