

论著 DOI: 10.16369/j.oh.er.issn.1007-1326.2023.04.004

· 调查研究 ·

低浓度接触异氰酸酯作业人员 呼出气一氧化氮和肺功能研究

侯强, 谢敏, 邵月婷, 郝勇强, 张雪涛

上海市化工职业病防治院, 上海 200041

摘要: **目的** 研究低浓度异氰酸酯接触对气道炎症水平和肺功能的影响, 探讨呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 在接触异氰酸酯作业人员职业健康检查中的应用。**方法** 2016—2017 年, 选择接触异氰酸酯的 192 名作业工人为研究对象, 另选不接触职业病危害因素的 91 名年龄、性别构成相近的办公、后勤人员作为对照组。收集人员基本信息和近 5 年作业场所空气中异氰酸酯检测结果, 对研究对象行肺功能检查、FeNO 测定和沙丁胺醇支气管舒张试验, 比较不同特征人群的各项指标的差异。**结果** 近 5 年工作场所空气中异氰酸酯检测结果远低于国家职业卫生标准。接触组的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV₁) 均高于对照组, FEV₁/FVC 低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。接触组和对照组 FeNO 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。接触异氰酸酯 < 7 年组 FEV₁/FVC 高于 ≥ 7 年组 ($P < 0.05$), 但两组 FeNO 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 FeNO 水平下肺功能各项指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。192 名接触组工人中, 有 13 名人员 FeNO 高于 50 ppb (1 ppb = 1×10^{-9}), 有 9 人行支气管舒张试验, 其中 3 人阳性。**结论** FEV₁/FVC 能更好地反映异氰酸酯类致喘物对肺功能的影响。FeNO 水平并不能反映低浓度异氰酸酯的职业接触情况, 但接触人群支气管舒张试验显示的阳性改变早于肺功能改变。FeNO 联合支气管舒张试验对职业性哮喘的诊断与筛查有一定的预测价值。

关键词: 异氰酸酯; 低浓度接触; 呼出气一氧化氮; 肺功能; 职业性哮喘

中图分类号: R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326 (2023) 04-0409-06

引用: 侯强, 谢敏, 邵月婷, 等. 低浓度接触异氰酸酯作业人员呼出气一氧化氮和肺功能研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41 (4): 409-413; 420.

Study on fractional exhaled nitric oxide and lung function in workers exposed to isocyanate at low concentration HOU Qiang, XIE Min, SHAO Yueting, HAO Yongqiang, ZHANG Xuetao (Shanghai Institute of Occupational Disease for Chemical Industry, Shanghai 200041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the adverse effects of low-concentration isocyanate exposure on airway inflammation and lung function and to explore the application of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in occupational health examinations of isocyanate-exposed workers. **Methods** From 2016 to 2017, a total of 192 workers exposed to isocyanates were selected as the exposure group, and 91 with similar age and gender composition (office and/or logistics personnel) without any exposure to occupational hazards (as references) were studied. Monitoring data of airborne isocyanate concentration in workplaces in the past 5 years were collected. The basic information of all workers was collected, and their lung function, FeNO, and salbutamol bronchial dilation tests were performed. The differences in various indicators among these two groups of workers were compared. **Results** The airborne isocyanate concentration in workplaces over the past 5 years was significantly lower than the national occupational exposure limit. The forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in first second (FEV₁) of the exposed workers were higher than those of the reference group, while FEV₁/FVC was lower than that of the reference group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). There was no significant difference in FeNO levels between the exposed workers and the reference workers ($P > 0.05$). The FEV₁/FVC ratio was higher in the exposed workers with exposure time < 7 years than workers with exposure time ≥ 7 years ($P < 0.05$), while there was no significant difference in FeNO levels between these two groups ($P > 0.05$). There

基金项目: 上海市第四轮公共卫生三年行动计划-环境卫生与劳动卫生重点学科建设项目 (15GWZK0201)

作者简介: 侯强 (1973—), 男, 大学本科, 副主任医师

was no significant difference in various indicators of lung function among different workers grouped according to the FeNO levels ($P > 0.05$). Among 192 exposed workers, 13 had FeNO levels higher than 50 ppb ($1 \text{ ppb} = 1 \times 10^{-9}$), and among 9 workers receiving bronchial dilation tests 3 workers were positive. **Conclusions** FEV₁/FVC could better reflect the adverse effect of isocyanate, a type of asthmagens, on lung function. FeNO levels cannot indicate the occupational low-level isocyanate exposure, while positive changes shown by bronchial dilation tests in exposed populations occur earlier than changes in lung function. The combination of FeNO measurement and bronchial dilation tests could have certain predictive value for diagnosing and screening occupational asthma.

Keywords: isocyanate; low-concentration exposure; fractional exhaled nitric oxide; lung function; occupational asthma

职业性哮喘(occupational asthma, OA)是由于接触职业环境中的致喘物质后引起的支气管哮喘,其发病率占哮喘总人数的 2% ~ 15%^[1]。异氰酸酯类化合物是有机合成的重要中间体,是最常见的一种致喘物,异氰酸酯所致哮喘可发生于接触后数周到数年后,哮喘反应可呈速发、迟发或双相反应,但在哮喘发作前,部分研究对象呈现隐匿状态。目前在接触致喘物的作业人员职业健康监护中,以胸部 X 线摄片和肺功能检测为主要检查手段,但这些方法并不能早期发现职业性哮喘,尤其是对于肺功能正常、临床症状不典型的哮喘病人,更加难以识别。因此探讨如何早期筛查出职业性哮喘是非常有必要的。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是人体内重要的生理递质,能够反映呼吸系统疾病炎症反应及氧化应激变化程度,尤其是嗜酸性粒细胞气道炎症。有研究^[2]表明,呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)浓度与支气管高反应性、支气管舒张可逆性有良好的相关性,能反映气道炎症水平。《全球哮喘管理和预防策略》(Global Initiative for Asthma, GINA)^[3]及我国《支气管哮喘防治指南》^[4]也把 FeNO 与痰液炎症细胞检测一起列入哮喘气道炎症的无创标志物。FeNO 检测是一种无创检查且操作简单、可重复性好、有较高的特异性及灵敏度。本研究旨在通过检测 FeNO 水平,研究异氰酸酯接触人员呼吸道炎症水平,分析 FeNO 与肺功能的关系,探讨 FeNO 在职业健康监护和职业性哮喘早期诊断中的应用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2016 年 1 月—2017 年 12 月,选择上海市某两家新型材料生产企业接触异氰酸酯的 192 名作业工人为接触组,接触组纳入的研究对象接触异氰酸酯作业工龄均超过 1 年。另选择某家物流企业不接触职业病危害因素的 91 名年龄、性别构成相近的

办公、后勤人员作为对照组。研究对象排除标准:(1)除哮喘外合并有其他呼吸系统疾病;(2)有其他系统的严重疾病(如心肌梗死、恶性肿瘤等);(3)服用过硝酸酯类相关药物;(4)近期有上呼吸道感染者;(5)吸烟者。本研究经上海市化工职业病防治院医学伦理委员会审查通过,并得到研究对象知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集研究对象基本信息,包括姓名、性别、年龄、职业接触史、既往史、相关疾病家族史、吸烟史。职业健康检查:包括问诊、体格检查、血和尿常规、嗜酸性粒细胞计数、肝功能、心电图、肺功能、胸部 X 线摄片以及 FeNO 测定。

1.2.2 FeNO 测定

采用无锡尚沃医疗电子股份有限公司生产的纳库仑呼出气一氧化氮检测系统仪 P100,由经过专业技术培训、具有仪器操作资格的专业技术人员负责操作,按照美国胸科学会/欧洲呼吸学会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)2005 年提出的关于 NO 测定技术和测定程序标准的推荐意见,要求研究对象在平静的状态下,先尽量呼出肺内气体,再用口唇包紧口含器用力吸气 5 s,然后以 50 mL/s 的流速平稳呼出肺内气体,排气时间持续 10 s,系统自动分析读取数值,测定结果以 ppb($1 \text{ ppb} = 1 \times 10^{-9}$)为计量单位。测试前 1 h 内禁烟、禁食。FeNO 检测在肺功能之前,两者间隔 0.5 h。异氰酸酯接触组作业人员以班前检测 FeNO 为准。

FeNO 值选取:根据 2011 年美国胸科学会发表的呼出气一氧化氮临床应用指南,FeNO < 25 ppb 为非嗜酸性炎症,25 ~ 50 ppb 为可疑嗜酸性炎症,> 50 ppb 为嗜酸性炎症^[2]。

1.2.3 肺功能测定

采用意大利 MIR 公司 spirolab III 型肺功能仪,由经过专业技术培训、具有仪器操作资格的专业技

术人员负责操作,严格掌握质量控制标准,减少人为误差因素。操作重复测试 3 次,每次数值变化不超过 5%,取最佳值。主要检测指标为用力肺活量(forced vital capacity,FVC)、第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in first second,FEV₁)、第一秒用力呼气量占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)。测定结果以实测值占预计值的百分比表示,已校正性别、年龄、身高、体质量等因素的影响。

1.2.4 沙丁胺醇支气管舒张试验

对 FeNO 测定值 > 50 ppb 者,参考肺功能结果行支气管舒张试验。参照中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组制定的支气管舒张试验指南要求^[5]进行沙丁胺醇支气管舒张试验。支气管舒张药物为 400 μg 沙丁胺醇气雾剂。先测定基础肺功能,然后吸入沙丁胺醇气雾剂 400 μg,15 min 后测定 FEV₁,如果吸入沙丁胺醇后 FEV₁ 改善率超过 12%或以上,或 FEV₁ 绝对值增加 > 200 mL,则判断为支气管舒张试验阳性。

1.2.5 作业场所危害因素检测

通过查阅企业作业场所环境检测报告,收集工作场所基础资料:工艺流程、近 5 年作业场所职业病危害因素检测结果、作业人员接触时间和防护措施等。职业病危害因素超标与否按照 GBZ 2.1—2019《工作场所所有害因素职业接触限值 第 1 部分:化学有害因素》^[6]判定。

1.2.6 统计学分析

应用 EpiData 3.1 软件进行数据录入,用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。计数资料以率表示;符合正态分布的计量资料采用均数 ± 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。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

接触组研究对象主要接触甲苯-2,4-二异氰酸酯(toluene diisocyanate,TDI)、二苯基甲烷二异氰酸酯(4,4'-diphenylmethane diisocyanate,MDI)和 1,6-己二异氰酸酯(1,6-diisocyanatohexane,HDI),接触组男 73 人,女 119 人,平均年龄(35.61 ± 6.84)岁,平均接害工龄(5.29 ± 3.99)年;对照组男 28 人,女 63 人,平均年龄(34.32 ± 4.59)岁。两组性别差异无统计学意义($\chi^2 = 1.415, P > 0.05$),年龄差异亦无统计学意义($t = 1.863, P > 0.05$)。

2.2 作业场所异氰酸酯检测结果

接触组接触的 TDI 时间加权平均容许浓度

(PC-TWA)为 0.1 mg/m³,MDI 为 0.05 mg/m³,HDI 为 0.03 mg/m³。用人单位按照规定开展作业场所职业病危害因素定期检测,收集近 5 年的作业场所检测报告显示 TDI 的时间加权平均浓度(*C*_{TWA})为 0.002 ~ 0.044 mg/m³,MDI 的 *C*_{TWA} 均 < 0.015 mg/m³,HDI 的 *C*_{TWA} 均 < 0.004 mg/m³,合格率为 100%。工人日常工作中均穿戴防毒口罩、防护手套和工作服。

2.3 肺功能与异氰酸酯接触的关系

2.3.1 两组人员肺功能比较

比较接触组和对照组的肺功能的各项指标(均以占预计值的百分比计),结果显示接触组的 FVC、FEV₁ 检测值均高于对照组,FEV₁/FVC 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 接触组和对照组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	FVC/%	FEV ₁ /%	FEV ₁ /FVC/%
接触组	192	97.30 ± 15.26	98.60 ± 14.34	86.77 ± 6.21
对照组	91	89.24 ± 9.72	93.24 ± 10.04	89.60 ± 4.98
<i>t</i> 值		5.375	3.633	- 4.110
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3.2 不同接害工龄工人肺功能情况

将接触组人员按接害工龄分成 ≥ 7 年组和 < 7 年组,观察两组人员肺功能指标的差异。两组人员 FVC、FEV₁ 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),< 7 年组 FEV₁/FVC 高于 ≥ 7 年组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 接触组不同接害工龄工人肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

接害工龄/年	人数	FVC/%	FEV ₁ /%	FEV ₁ /FVC/%
< 7	146	97.76 ± 14.98	98.75 ± 13.62	87.46 ± 5.52
≥ 7	46	95.86 ± 16.18	98.13 ± 16.56	85.53 ± 4.05
<i>t</i> 值		0.736	0.256	2.567
<i>P</i> 值		0.463	0.798	0.012

2.4 不同特征研究对象 FeNO 检测结果

2.4.1 FeNO 与性别、年龄的关系

两组研究对象中,男性合计 101 人,女性 182 人。男性 FeNO 检测值为(22.39 ± 12.01)ppb,高于女性的(17.10 ± 8.98)ppb,差异有统计学意义($t = 3.771, P < 0.01$)。进一步按照年龄分成 3 组,不同年龄研究对象 FeNO 检测值差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同年龄研究对象 FeNO 检测值比较 ($\bar{x} \pm s$)

年龄/岁	人数	FeNO/ppb
≤ 29	57	18.68 ± 10.40
30 ~ 39	150	18.34 ± 10.10
≥ 40	76	20.50 ± 11.72
<i>F</i> 值		1.067
<i>P</i> 值		0.345

2.4.2 异氰酸酯接触与 FeNO 检测结果的关系

接触组 FeNO 检测值为 (19.39 ± 9.49) ppb, 对照组为 (18.16 ± 12.70) ppb, 差异无统计学意义 ($t = 0.815, P > 0.05$)。将接触组按接害工龄分成 ≥ 7 年组和 < 7 年组, 结果显示: ≥ 7 年组 FeNO 检测值为 (19.87 ± 9.49) ppb, < 7 年组为 (18.16 ± 12.70) ppb, 差异无统计学意义 ($t = 0.815, P > 0.05$)。

2.5 FeNO 与肺功能的关系

以 FeNO 检测值 25 ppb 为分界点, 将所有人分成两组, 分析不同 FeNO 水平下肺功能的差异情况, 结果显示两组人群肺功能各项指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同 FeNO 水平的研究对象肺功能比较

FeNO/ppb	人数	FVC/%	FEV ₁ /%	FEV ₁ /FVC/%
< 25	219	94.91 \pm 14.39	97.43 \pm 13.68	87.63 \pm 6.01
≥ 25	64	94.03 \pm 13.67	95.01 \pm 11.96	86.17 \pm 5.66
<i>t</i> 值		- 0.204	0.159	1.732
<i>P</i> 值		0.838	0.874	0.084

2.6 支气管舒张试验

192 名接触组工人中, 有 13 名人员 FeNO 检测值高于 50 ppb, 这 13 人中, 除 3 人检测期间有感冒咳嗽、1 人肺功能高于预测值而无法行支气管舒张试验外, 余下 9 人中肺功能正常 8 人, 1 人有轻度阻塞性通气功能障碍。虽然常规支气管舒张试验的指征是肺功能异常 (FEV₁ $< 70\%$ 或 FEV₁/FVC $< 70\%$), 但研究显示支气管舒张试验有助于肺通气功能异常疑似研究对象的诊断^[7], 因此 9 人均行支气管舒张试验, 其中 1 人证实已诊断为支气管哮喘, 剩余 8 人中 2 人支气管舒张试验阳性, 6 人阴性, 阳性率 33.3%。

3 讨论

职业性哮喘是由于接触职业病危害因素而引起的哮喘, 异氰酸酯是职业性哮喘中最常见的致喘物之一, 其所致哮喘存在接触剂量-反应关系, 低浓度接触也可导致哮喘发生^[1]。本次研究中接触组作业人员接触的 TDI、MDI 和 HDI 均远低于我国职业接触限值, 为低浓度接触人群。1989 年 NOISH 建议将工作场所 TDI 控制在尽可能低的水平^[8], 美国工业卫生协会 2015 年将工作场所 TDI 的 PC-TWA 规定为 0.007 mg/m^3 ^[9], 探讨低浓度接触异氰酸酯作业人员气道炎症水平及肺功能状况, 有助于为接触异氰酸酯作业人员职业病防治提供科学依据。

既往研究表明, 长期接触低浓度 TDI 可导致肺功能下降^[10], 本研究结果显示接触低浓度 TDI、MDI、HDI 的作业人员肺功能各项指标与对照组有

显著差异, 但是与以往结果不同的是, 接触组 FVC、FEV₁ 高于对照组 ($P < 0.01$), 可能与接触组为体力劳动者而对照组为非体力劳动者有关, 有研究^[11]表明体力劳动者用力肺活量较非体力劳动者高。而接触组 FEV₁/FVC 明显低于对照组, 且随接害工龄的延长有降低的趋势 ($P < 0.01$), 由此可见, 在长期低浓度接触下, FEV₁/FVC 这一指标能更好地反映异氰酸酯类致喘物对肺功能的影响。

《全球哮喘管理和预防策略》和我国《支气管哮喘防治指南》定义支气管哮喘是一种过敏性疾病, 是由多种细胞 (包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞以及细胞组分) 参与引起的气道慢性炎症性疾病。FeNO 作为反映支气管过敏性炎症水平的指标, 被作为治疗、观察支气管哮喘的指标。而目前国内有关 FeNO 在职业性哮喘的诊断治疗中的应用的研究较少。本次研究结果显示: 接触低浓度异氰酸酯的作业人员 FeNO 水平和对照组差异并无统计学意义 ($P > 0.05$); 接触组人员随着接害工龄的增加, FeNO 水平也未见增高 ($P > 0.05$)。提示低浓度接触异氰酸酯并不会影响作业人员的 FeNO 水平, 与国外多项研究结果^[12-14]基本一致。根据 Jonaid 等^[15]的研究, FeNO 水平更可能与个体特异质有关, 尤其是异氰酸酯特异性 IgE (sIgE) 阳性的观察对象的 FeNO 水平明显升高 ($P < 0.05$), 而与异氰酸酯 sIgG 阳性无关。由此可见, 低浓度接触时 FeNO 不能反映支气管哮喘发病情况也是完全有可能的。

对于 FeNO 水平与肺功能的关系, Olivieri 等^[16]的研究表明 FeNO 水平与肺功能无关。Malmberg 等^[17]对 114 名健康的非特异质学龄儿童进行了一项研究, 表明 FeNO 水平与 FEV₁ 和 FVC 绝对值有关, 但当肺功能按预测百分比表示时则无相关性。Kovesi 等^[18]也注意到, 肺功能绝对值与对数转化的 FeNO 有相关性。本研究按照美国胸科学会 (ATS) 发表的 FeNO 临床应用指南的分级, 将 FeNO 水平按照 ≥ 25 ppb 和 < 25 ppb 分为两组, 结果发现两组间的肺功能各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示低浓度接触异氰酸酯作业人员的 FeNO 水平与肺功能占预计值的百分比无相关性。另外本研究在检出的 FeNO > 50 ppb 的 9 人中, 只有 1 人 FEV₁ 低于 80%, 其余均为正常, 表明 FeNO 水平升高与肺功能改变并不平行。

对于 FeNO 作为职业接触致喘物作业人员职业健康筛查指标的探讨, 近年来国内外的研究人员做了大量研究。Florentin 等^[19]使用 FeNO 筛查面包师、

糕点制造师和理发师中的 OA 的高风险人群,发现 FeNO 单独使用时敏感性为 78.9%, 特异性为 42.8%, 而结合呼吸系统调查问卷可使特异性提升为 80.5%, 而敏感性保持不变, 所以认为 FeNO 检测结合呼吸系统调查问卷有助于 OA 的筛查。Barbinova 等^[20]通过研究与吸入异氰酸酯激发试验相关的特异性哮喘反应和非特异性支气管高反应性(bronchial hyperresponsiveness, BHR)者的 FeNO 水平变化(Δ FeNO), 来预测异氰酸酯接触人员临床和亚临床反应, 结果认为 FeNO 测定结果受多种因素的影响, Δ FeNO 比基线 FeNO 具有更高的预测价值, 尤其对于亚临床表现者, 支气管气道高反应阳性合并吸入异氰酸酯激发试验后 Δ FeNO 升高大于 50% 为职业接触异氰酸酯致哮喘的高危因素。相似的研究^[21-22]显示吸入异氰酸酯激发试验后 Δ FeNO 升高 > 13 ppb 或 17.5 ppb 对 OA 有很高的预测价值。国内杜丽艳等^[23]对 93 例慢性咳嗽研究对象的研究发现 FeNO 水平 > 34 ppb 时, 对疑似哮喘的研究对象进行支气管舒张试验, 可以更全面地反映气道阻塞的可逆性, 也有利于慢性咳嗽病因的筛查。由于条件限制, 本研究未能对 FeNO 在 25 ~ 50 ppb 之间的研究对象进行支气管舒张试验, 只对 FeNO > 50 ppb 的 9 人进行了支气管舒张试验, 其中 1 例已诊断支气管哮喘, 2 例支气管舒张试验阳性, 检出率为 33.3%, 而 9 人中只有 1 例肺功能异常。由此可以看出, FeNO 水平升高要早于肺功能改变。由于 FeNO 水平升高受较多因素影响, 因此 FeNO 不适宜单独用作诊断指标, 但作为筛查指标, 联合支气管舒张试验来诊断与筛查职业性哮喘, 它比肺功能有更好的预测价值。

综上所述, 长期接触低浓度异氰酸酯类致喘物仍可引起肺功能指标 ($FEV_1/FVC\%$) 的改变; 而 FeNO 水平并不能反映异氰酸酯类致喘物的低水平接触, 与肺功能占预计值的百分比也无相关性, 但接触异氰酸酯人群支气管舒张试验显示的阳性改变早于肺功能改变。由于 FeNO 水平升高受较多因素影响, 因此 FeNO 不适宜单独用作诊断指标, 有必要进一步研究 FeNO 联合支气管舒张试验对职业性哮喘的诊断与筛查的应用价值。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 何凤生. 中华职业医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 912.
- [2] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, et al. An official

ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 602-615.

- [3] GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2022 update) [EB/OL]. (2022-05-25) [2023-01-1]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-MainReport-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南 (第四部分)——支气管舒张试验 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(9): 655-658.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分: 化学有害因素: GBZ 2.1—2019 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
- [7] 王远征. 支气管舒张试验在肺通气功能正常的疑似支气管哮喘中的应用 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2012, 52(12): 78-79.
- [8] National Institute for Occupational Safety and Health. Toluene-2,4-diisocyanate [EB/OL]. (2015-02-13) [2023-01-21]. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd/0621.html>.
- [9] National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing asthma and death from diisocyanate exposure DHHS [EB/OL]. (2014-06-06) [2023-01-21]. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/96-111/default.html>.
- [10] 张静波, 赵兰, 孙道远, 等. 甲苯二异氰酸酯作业工人肺功能和血清 S-IgE 的变化 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2014, 35(1): 90-93.
- [11] 张永亮, 杨天启, 叶骏, 等. 体力活动水平对中国男性人群肺功能指标的影响 [J]. 体育与科学, 2017, 38(5): 109-114.
- [12] SAKWARI G, MAMUYA S H, BRÅTVEIT M, et al. Respiratory symptoms, exhaled nitric oxide, and lung function among workers in Tanzanian coffee factories [J]. J Occup Environ Med, 2013, 55(5): 544-551.
- [13] TUNNICLIFFE W S, HARRISON R M, KELLY F J, et al. The effect of sulphurous air pollutant exposures on symptoms, lung function, exhaled nitric oxide, and nasal epithelial lining fluid antioxidant concentrations in normal and asthmatic adults [J]. Occup Environ Med, 2003, 60(11): e15.
- [14] PRONK A, PRELLER L, DOEKES G, et al. Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters [J]. Eur Respir J, 2009, 33(3): 494-501.
- [15] JONAI D B S, PRONK A, DOEKES G, et al. Exhaled nitric oxide in spray painters exposed to isocyanates: effect modification by atopy and smoking [J]. Occup Environ Med, 2014, 71(6): 415-422.
- [16] OLIVIERI M, TALAMINI G, CORRADI M, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study [J]. Respir Res, 2006, 7(1): 94.
- [17] MALMBERG L P, PETYS T, HAAHTELA T, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values [J]. Pediatr Pulm, 2006, 41(7): 635-642.

(下转第 420 页)

- [2022-12-10]. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
- [8] GBD 2019 Diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [9] DEVLEESSCHAUWER B, HAVELAAR AH, MAERTENS DE NOORDHOUT C, et al. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease [J]. *Int J Public Health*. 2014, 59(3): 565–569.
- [10] YANG X, MAN J, CHEN H, et al. Temporal trends of the lung cancer mortality attributable to smoking from 1990 to 2017: a global, regional and national analysis [J]. *Lung Cancer*, 2021, 152: 49–57.
- [11] SHAN GAO, WAN – SHUI YANG, FREDDIE BRAY, et al. Declining rates of hepatocellular carcinoma in urban Shanghai: incidence trends in 1976–2005 [J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(1): 39–46.
- [12] LIU Z, JIANG Y, YUAN H, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the global burden of disease study 2016 and implications for liver cancer prevention[J]. *J Hepatol*, 2019, 70: 674–683.
- [13] MAN J, CHEN H, ZHANG T, et al. Global, regional, and national burden of age-related hearing loss from 1990 to 2019 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(24): 25944–25959.
- [14] 杨晓雨, 陈东宇, 王红心, 等. 1990—2019 年中国疾病负担趋势分析[J]. *医学新知*, 2022, 32(5): 321–332.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 工业企业职工听力保护规范: 卫法监发[1999]第 620 号[A]. 1999–12–24.
- [16] 李欣欣, 柳安琪, 王丹, 等. 2020 年中国工业企业接触噪声劳动者听力损失流行病学特征分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(8): 882–887.
- [17] AISLYN ORJI, KALOYAN KAMENOV, MAE DIRAC, et al. Global and regional needs, unmet needs and access to hearing aids[J]. *Int J Audiol*, 2020, 59(3): 166–172.
- [18] THARPE A M. Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives [J]. *Trends Amplif*, 2008, 12(1): 7–15.
- [19] DAVIS A, SMITH P, FERGUSON M, et al. Acceptability, benefit and costs of early screening for hearing disability: a study of potential screening tests and models[J]. *Health Technol Assess*, 2007, 11(42): 1–294.
- [20] SOUTHALL K, GAGNE J P, JENNINGS M B. Stigma: a negative and a positive influence on help-seeking for adults with acquired hearing loss[J]. *Int J Audiol*, 2010, 49(11): 804–814.
- [21] TUCCI D, MERSON M H, WILSON B S. A summary of the literature on global hearing impairment: current status and priorities for action[J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(1): 31–41.
- [22] EMMETT S D, FRANCIS H W. The socioeconomic impact of hearing loss in US adults [J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(3): 545–550.
- [23] BROWN C S, EMMETT S D, ROBLER S K, et al. Global hearing loss prevention[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2018, 51(3): 575–592.

收稿日期: 2023–07–06

(上接第 413 页)

- [18] KOVESI T, KULKA R, DALES R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-year-old children[J]. *Chest*, 2008, 133(1): 169–175.
- [19] FLORENTIN A, ACOUETÉY DS, REMEN T, et al. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(6): 744–750.
- [20] BARBINOVA L, BAUR X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006, 79(5): 387–395.
- [21] ENGEL J, VAN KAMPEN V, LOTZ A, et al. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2018, 91(7): 799–809.
- [22] LEMIERE C, NGUYEN S, SAVA F, et al. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(5): 1063–1067.
- [23] 杜丽艳, 庞桂芬, 于国云, 等. 呼出气一氧化氮与肺功能联合检测对于慢性咳嗽病因的诊断价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(6): 1081–1084.

收稿日期: 2023–02–23