

铝的毒性研究(Ⅲ)——铝暴露的高危人群探讨

徐格晟 孙增荣 张振文 天津医学院 (300070)
任大林 黄国伟 张万起

摘要 用病例、对照的流行病学调查方法,对122例慢性肾功能不全患者及27例老年性痴呆患者进行铝与此两种疾病关系的研究。结果显示慢性肾功能不全及老年性痴呆患者的体内铝负荷较高,反映铝是慢性肾功能不全患者早期大脑功能减退的危险因素之一,也反映血铝增高与老年性痴呆症关系密切。初步认为慢性肾功能不全及老年性痴呆患者是环境铝暴露的高危人群,应注意限制他们的高铝食品摄入。

动物实验证实神经系统是铝毒作用的靶器官。近20年来许多研究还表明铝和人类一些神经系统疾患,如老年性痴呆(阿茨海默型痴呆、简称SDAT)和慢性肾功能不全(CRF)的透析性脑病(DE)的发生可能有关。^[1、2、3]因此SDAT及CRF患者就有可能是日常生活中铝暴露的高危人群。所以从早期预防这类疾病的发生或发展考虑,研究该人群机体铝负荷状况、探讨其与铝的关系是很有必要的。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 铝对慢性肾功能不全患者的影响

病例组 病例由天津市市级医院提供,总计122例。以血尿素氮(BUN)及血肌酐(CR)水平作为诊断标准。其中非透析(ND)治疗51例,血液透析(HD)45例,长期腹膜透析(CAPD)26例。患者年龄22—69岁(平均 42.98 ± 10.4 岁),无肝、胃、神经系统器质性疾病及颅外伤史,

无职业性铝及其它毒物暴露史。

对照组 为与病例同期在天津住院的痔瘘患者,共44例。要求无急、慢性肾功能障碍。年龄与居住地区在构成上与病例组相匹配,年龄22—73岁(平均 41.1 ± 11.9 岁)。

1.1.2 铝与老年性痴呆症的关系

病例组 病例由天津市市级医院神经科提供,总计27例。诊断依据神经科检验、化验室检验、脑CT检查,排除其它内科和精神科的障碍,并按改良长谷川痴呆量表^[4]将患者痴呆程度分为轻、中、重三等级。

对照组 按1:1配对的病例对照研究方法从同期在天津市住院的痔、症患者中选择。以性别、年龄、文化水平、居住地区为配比条件。

1.2 流行病学调查

1.2.1 铝对慢性肾功能不全患者的影响

由1人采用调查表对病例和对照进行询问调查。内容包括:个人人口统计学特征、

疾病史、服用高铝药物及高铝食品（如油条）等情况。

1.2.2 铝与老年性痴呆症的关系

由2人以统一询问方法对与病例和对照长期共同生活的亲属进行调查。主要内容：个人人口统计学特征、疾病史、服用高铝药物史、膳食史及烟、酒、茶等嗜好。

1.3 检测指标及方法

血、发铝 石墨炉原子吸收光谱法。血铝回收率99.0%—113.4%，变异系数6.1%，发铝回收率106.8%±4.88%，变异系数4.6%。

智商测定用中国修订韦氏成人智力量表。^{〔5〕}

2 结果和讨论

2.1 铝对CRF患者的影响

CRF患者通过医源性暴露增加机体铝负荷已有证实；然而在一般生活环境铝暴露下能否增加其铝负荷，并对神经系统产生早期功能损害则至今在流行病学上很少有探讨。本研究结果可见122例CRF患者的血铝为 $68.51 \pm 1.36 \mu\text{g/L}$ ，显著高于对照组的 $31.41 \pm 1.28 \mu\text{g/L}$ （均为几何均数）；发铝患者为 $4.60 \pm 1.68\text{mg/kg}$ ，也明显高于对照的 $3.35 \pm 1.68\text{mg/kg}$ （几何均数），反映CRF患者体内有铝蓄积。在此CRF患者中有107例从未使用过含铝药物。虽然如此，这些患者不论临床治疗方法如何，其血发铝含量仍均高于对照组（表1）。由此可见CRF患者体内铝负荷的增高并非全来自治疗中的药物或透析液（患者透析液铝含量均在国际公认安全量 $5 \mu\text{g/L}$ 以下^{〔6〕}），而是生活环境铝暴露（即饮食）为其铝负荷的主要来源。经多元逐步回归分析表明，此122例患者血铝水平与年龄（ X_1 ）、药物铝摄入量

（ X_2 ）、肾功能（ X_3 ）有正相关关系（ P 均小于0.05），与其它因素（如高铝食物、饮茶量等）则无相关性（ $P>0.05$ ）。回归方程为： $Y = 41.778 + 0.460X_1 + 0.874X_2 + 6.248X_3$ ， $F=7.048, P<0.01$ 。至于发铝，经检验未见各影响因素与其有关。

表1 不用含铝药物的CRF组与对照组的血、发铝含量比较

组别	N	血铝 $\mu\text{g/L}^\Delta$	N	发铝 mg/kg^Δ
对照组	44	31.41 ± 1.28	41	3.35 ± 1.68
CRF组	107	$66.49 \pm 1.36^{**}$	97	$4.44 \pm 1.59^*$
ND	43	$58.44 \pm 1.26^{**}$	38	$4.56 \pm 1.62^*$
HD	43	$67.56 \pm 1.31^{**}$	41	$4.22 \pm 1.58^*$
CAPD	21	$84.02 \pm 1.44^{**}$	18	$4.72 \pm 1.57^*$

Δ 为几何均数

*及**为与对照组比 $P<0.05$ 及 <0.01

表2 CRF患者中各种治疗组的肾功能状态

组别	N	血尿素氮 mmol/L	血肌酐 $\mu\text{mol/L}$
ND	51	20.2 ± 4.7	645.3 ± 380.1
HD	45	$22.2 \pm 4.4^*$	$822.1 \pm 380.1^*$
CAPD	26	$31.9 \pm 10.2^{\circ}$	$831.0 \pm 353.6^*$
CRF	122	23.5 ± 7.6	751.4 ± 380.1

为与ND组比 $P<0.05$ $\circ$ 为与HD组比 $P<0.05$

从肾功能损害程度分析，患者3个不同治疗方法小组（ND、HD、CAPD）的肾功能有显著差别，其中以CAPD组患者的肾功能损害程度最严重（表2），而血铝也是该组最高（ $P<0.05$ ），由于此3组患者年龄分布无明显差异，铝暴露量也近似，故可认为此3组血铝水平差别的主要影响因素是肾功能损害程度。至于含铝药物摄入量影响问题，在病例组中有8人每日口服10%氢氧化铝凝胶30ml，连续口服1—3个月以降血磷。铝摄入总量为35.0—70.0g。服药前患者血铝为 $74.3 \pm 17.2 \mu\text{g/L}$ ，服药后，在停药一周内血铝明显上升为 $149.9 \pm 46.8 \mu\text{g/L}$ 。

($P < 0.0025$), 患者血铝与药物铝摄入量呈正相关关系 ($r = 0.743$ $P < 0.05$)。关于血铝水平与年龄的正相关关系, 分析可能是年长者环境铝暴露年限较长, 并且不能排除年长者肾脏排泄铝的能力降低的可能性, 这种观点在国内也有研究提出。〔7〕

据文献报导, 长期进行血透、腹膜透及使用大量含铝降血磷药物的 CRF 患者中可发生透析性脑病。本研究中虽未见 CRF 患者有透析性脑病的典型临床症状与体征, 但是否存在亚临床损伤、有早期大脑功能减退, 是很值得探讨的。因此本课题对 66 名 CRF 患者用 WAIS—RC 成人智力量表进行智商 (IQ) 测定。检查发现患者全智商 (FIQ)、言语智商 (VIQ) 及操作智商 (PIQ) 均非常显著低于常模 (表 3)。用多元逐步回归分析可见影响 IQ 的因素有文化程度与血铝水平。文化程度与 FIQ 间为正相关关系 ($P < 0.01$)。从本研究对象的文化程度构成与常模比较, 患者接受高等教育者较多, 故由于抽样误差造成低估受试者 IQ 的可能性小 (表 4)。至于血铝与 FIQ 间则为负相关关系 ($P < 0.01$)。如将血铝按不同水平分为 4 组, 经方差分析, 各组间 IQ 差别很显著 (表 5), 并在血清铝与 FIQ 间有良好的剂量反应关系 ($r = -0.975$ $P < 0.01$ $Y = 118.84 - 0.390 X$)。因而从以上分析可认为, 血铝增高是 CRF 患者大脑功能减退的危险因素之一。

表 3 CRF 患者 IQ 与常模比较				
组别	N	FIQ	VIQ	PIQ
ND	30	92.0 ± 14.7**	93.8 ± 16.4*	92.0 ± 12.9**
HD	36	89.5 ± 12.4**	91.5 ± 13.4**	88.2 ± 10.3**
合计	66	90.6 ± 13.5**	92.6 ± 15.1**	90.0 ± 11.6**

* 及 ** 为与常模 (100 ± 15) 比。 $P < 0.05$ 及 < 0.01

2.2 铝与老年性痴呆症的关系

SDAT 是一种以进行性认知功能减退为特征的痴呆症, 病因迄今不明, 对铝是否为该病的危险因素尚有争议, 多数认为铝与本病的因果关系不能肯定。〔8〕一般报告 SDAT 患者脑脊液、血液、头发中铝含量不高, 〔8〕而本研究却观察到患者血铝水平极显著高于对照组 (表 6), 并似有随病程度严重性而增加的趋势, 但方差分析未见差异有显著性 (表 7)。进一步用条件 Logistic 回归模型分析, 初步显示出血铝与 SDAT 的关系密切, 并且随血铝升高, SDAT 的危险性也增加 (表 8)。

表 4 CRF 患者与常模样本文化程度构成 %		
文化程度	CRF 患者	常模
文盲	6.06	5.32
小学	10.67	22.77
中学	63.60	62.84
大学	19.67	9.07
合计	100	100

表 5 不同血清铝组的 IQ 比较		
血清铝 $\mu\text{g/L}$	N	FIQ
<50	7	105.7 ± 8.9**
50 —	26	92.1 ± 11.4*
70 —	25	87.6 ± 13.7
90 —	8	81.6 ± 12.0

** 与其它各组比 $P < 0.01$ * 与血铝 >90 组比 $P < 0.05$

表 6 病例与对照血、发铝含量比较▲				
组别	N	血清铝 $\mu\text{g/L}$	N	发铝 mg/kg
病例	27	52.41 ± 1.32*	26	5.57 ± 1.66
对照	27	33.89 ± 1.51	26	3.70 ± 1.95

▲几何均数 * 为配对 t 检验 $t = 3.069$ $P = 0.005$

表 7 不同痴呆程度患者血、发铝含量 ▲			
痴呆分级	N	血清铝 $\mu\text{g/L}$	发铝 mg/kg
轻	5	46.74 ± 1.20	6.39 ± 1.79
中	7	51.56 ± 1.31	5.26 ± 1.85
重	15	54.52 ± 1.39	5.51 ± 1.63

▲ 几何均数

表8 血、发铝含量与SDAT关系

	OR	95% CI	χ^2	P
发铝	1.11	0.95 — 1.3	1.84	>0.05
血铝	1.01	1.01 — 1.08	5.76	<0.05
血铝分水平变量 Δ	2.52	1.26 — 5.05	6.83	<0.01

Δ 分水平变量: 0=<30, 1=30~,

2=50~, 3=70~

诚然反映机体铝负荷的最佳指标应是机体组织(如骨骼)中铝的蓄积量,而血铝并非为最理想的指标,它主要反映的是机体铝暴露的变化水平。由于实际工作中不可能随意获取组织样本,故不少学者认为在一定程度上,血铝仍然是反映机体铝吸收和体内铝负荷的重要指标。^{〔9〕}至于发铝,应可作为反映机体铝负荷的指标,但由于易受洗发、染发等因素干扰,不易获得正确数值。^{〔10〕}在本研究中未见发铝与SDAT间有相关。有关正常人血清铝含量的数值,据报导,往往因测定方法而有差异。近年来多用石墨炉原子吸收光谱法分析,提出正常人血清铝在30 μ g/L以下,也有认为应在10 μ g/L以下。^{〔11〕}在本课题实验室条件下,不论SDAT或CRF对照组人群的血铝水平都在30 μ g/L左右。与CRF患者组相比较,SDAT患者血铝水平较低,这可能与肾脏是吸收后铝的主要排泄通道有关。本研究中虽观察到血铝增高可能与SDAT有关。但不能由此反映铝与SDAT的因果关系。由于从动物实验已证实铝有神经毒性,故对SDAT患者如有高铝负荷,即使不是病因,也会更具有危害性,所以一些反对铝是SDAT病因的研究者也认为SDAT患者有可能对铝的毒作用更为敏感。^{〔8〕}至于SDAT患者机体铝负荷增高的由来,从本次研究结果未显示出与膳食铝摄入量的关系(表9),

但值得注意的是,膳食中铝的实际含量及机体对铝的吸收率等受很多因素影响,如烹调用具中铝的溶出量及膳食中乳糖、低钙等摄入会促进机体的铝吸收和蓄积,^{〔12〕}故机体铝负荷的来源只简单地用一般膳食计算方法,有时难以获得确切的结论。由于已有流行病学研究发现地区SDAT发病率与该地区饮水中铝含量有关,^{〔13〕}动物实验又证实长期高铝摄入可使脑组织发生病变,因此对SDAT患者仍应注意膳食铝的摄入量。

表9 SDAT病例与对照组的日均铝摄入量 mg/L

	膳食铝摄入量	经高铝食品摄入铝量
病例	12.83 $\pm$ 7.21	5.33 $\pm$ 5.15
对照	12.12 $\pm$ 6.53	3.99 $\pm$ 3.73

总之,通过以上研究显示CRF及SDAT患者体内铝负荷较高,血铝的增高与CRF患者大脑功能减退有关,也与SDAT关系密切;因而可认为CRF及SDAT患者是环境铝暴露的高危人群,应对他们限制含高铝食品的摄入。

3 参考文献

- 1 Perl DP. Aluminum Neurotoxicity—Potential Role in The Pathogenesis of Neurofibrillary Tangles Formation. Can J Neurol Sci 1986;13(4):441
- 2 Crapper-McLachlan DR, et al. Aluminum in Human Brain Disease. Neurotoxicology 1980;1:3
- 3 Rovelli E, et al. Correlation Between Serum Aluminum Concentration and Signs of Encephalopathy in a Large Population of Patients Dialyzed with Aluminum-free Fluids. Clin Nephrol 1988; 29 (6): 294
- 4 王新德,老年神经病学,北京:人民卫生出版社,1989:161
- 5 龚耀光,等,修订韦氏成人智力量表手册,湖南:湖南医学院出版社,1982 (下接第41页)

一起由司法拘留强制执行食品卫生行政处罚的案例报告

沈明飞 上海市奉贤县卫生防疫站 (201400)

1991年12月2日奉贤县卫生防疫站食品卫生监督员在执法检查时,查实四因乡新桥村×××烟杂店有苍蝇污染食品等违反《食品卫生法(试行)》的事实,根据《食品卫生法(试行)》及《上海市食品卫生监督处罚办法》的规定,以(奉)食监罚字(91)第129号行政处罚决定书,作出了对×××烟杂店罚款人民币200元的行政处罚决定。户主×××不服“处罚决定”,于1991年12月19日诉诸于奉贤县人民法院。

奉贤县人民法院于1992年1月30日下午开庭审理了此案。经过法庭调查,听取了原、被告双方的法庭辩论后,由合议庭作出一审判决,宣判维持奉贤县卫生防疫站对×××烟杂店的行政处罚决定,诉讼费100元由原告承担。

×××烟杂店在规定的期限内未向上海市中级人民法院提起申诉,3月19日在多次催缴罚款拒付的情况下,奉贤县卫生防疫站申请人民法院强制执行。

×××对法院的判决置若罔闻,法院发出传票也不予理睬,无视已生效的法律文书,拒不履行罚款。6月26日奉贤县人民法院派出执行人员前往该店采取查封、扣押的强制措施,×××非但不协助执行,反而大肆挑逗大喊大叫,诬说人民法院依法采取强制措施是抢东西,叫嚷要把店门关起来,不让执法人员出门,在×××的怂恿、唆使下,其丈夫用锁将法院执行人员锁在店中,并肆意谩骂,严重妨碍公务。被奉贤县人民法院各处司法拘留十五天。

7月7日×××将食品卫生罚款200元和强制执行费50元缴到卫生防疫站,(奉)食监罚字(91)第129号行政处罚案终于结案。

(上接第10页)

- 6 Lion A. Aluminum Toxicology and Aluminum-Containing Medications. Pharmac Ther 1985; 29:255
- 7 刘凤贞,等. 国人铝日允许摄入量研究. 环境与健康杂志 1991;4:49
- 8 Hutton JT. Senile Dementia of the Alzheimer's Type. Neurol and Neurobiol 1984; 18:188
- 9 Alfrey AC. Aluminum. In:Mertz W. Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Vol 2. ed 5. New York: Academic Press, 1986:409
- 10 Yokel RA. Hair as an Indicator of Excessive Aluminum Exposure. Clin Chem 1982; 28:662
- 11 Oster O. The Aluminum Content of Human Serum Determined by Atomic Absorption Spectroscopy with a Graphite Furnace. Clin Chem Acta 1981; 14:53
- 12 Anthony J, et al. Absorption, Deposition and Distribution of Dietary Aluminum in Immature Rats: Effect of Dietary Vit. D and Food-borne Chelating Agent. Environ Sci Health (B) 1986;21(2):191
- 13 Martyn CN, et al. Geographical Relation Between Alzheimer's Disease and Aluminum in Drinking Water. Lancet 1989;1:59

ABSTRACTS

A PILOT STUDY ON IMPROVING THE SAFETY OF URBAN STREET FOODS IN CHINA

In 1991–1993, Institute of Food Safety Control and Inspection of the Ministry of Public Health has conducted a pilot study on improving the safety of urban street food which was sponsored by FAO and cooperated with the Health and Anti-epidemic Stations of Shanxi, Zhejiang and Liaoning provinces. 908 street food stalls and 2009 street food vendors in Xi'an, Hangzhou, Baoji, Dalian and Yiwu were selected as study subjects. The major problems existed in street food have been identified and the appropriate control measures have been implemented. A satisfactory impact of control measures has been made by the pilot study.

STUDY ON TOXICITY OF ALUMINUM:(III) HIGH RISK POPULATION EXPOSED TO ALUMINIUM

The case/control study method was used in this Epidemiological survey. This study included 122 cases from chronic renal insufficiency and 27 cases suffer from senile dementia. The results showed that high levels of Aluminum was demonstrated in the blood & hair of those patients. It was concluded that Aluminum is one of risk factors of early stage of brain hypo-function and high content of Aluminum in blood is closely related to senile dementia. We preliminary consider that the high risk population exposed to Aluminum in environment are these suffering from chronic renal insufficiency and senile dementia.

STUDY ON TREMELLA FUNCIFORMIS BERK AND CHLOROMYCETIN IN RICHED MEDIUM USED TO CULTURE OF *PSEUDOMONAS COCOVENENAMS SUBSP FARINOFERMENTANS*

Most bacteria other than *Pseudomonas cocovenenans Subsp farinofermentans* in maize flour samples can be inhibited by chloromycetin (2.5 μ g/ml) in Tremella funciformis Berk (1%) riched medium effectively, of 57 maize flour samples *Pseudomonas cocovenenans subsp farinofermentans* were detected in 34 samples (59.63%). *Pseudomonas cocovenenans subsp farinofermentans* was found in non-chloromycetin Tremella funciformis Berk riched medium.

SURVEY OF FOOD HYGIENE IN SOME AREAS OF CHINA IN 1992

Institute of Food Safety Control and Inspection(IFSCI), Ministry of Public Health conducted a survey of 724 food samples on 9 catagories at 293 plants in 19 provinces and/or cities. This was the collaborative program of this Institute and 19 provincial and municipal IFSCI. It included vegetable oils,milk and dairy products, cold drinks, meats and meat products, moon cakes, pastries, Flavourings, biscuits (includ bakery), and preserved fruits. 7815 tests data were made available. The average value of compliance rate of 9 kind foods were 82.32%. The rate of compliance of vegetable oils was 96.60%, Cold drinks 90.46%, biscuits (include bakery) 84.41%,meats and meat products 74.28%, moon cakes 66.67%,preserved fruits 60.00%, flavourings 57.89%, milk and dairy products 54.05%, pastries 30.00% separately.

DEVELOPMENT OF LEADERS' THOUGHT OF FOOD HYGIENE

Leaders' thought of food hygiene is very important for the work of food safety control. There are 3 ways to enhance their thought of food hygiene. 1. Influenced by leaders at higher levels. 2. Claim of the public. 3. great attention of the administrative department on the work.

— II —