

社区人群晨尿 1-溴丙烷代谢产物与外周血液参数的关联

梁如意, 樊烈阳, 杨世杰, 刘伟, 余林玲, 王彬, 陈卫红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 劳动卫生与环境卫生学系/环境与健康教育重点实验室/国家环境保护环境与健康重点实验室, 湖北 武汉 430030



DOI 10.11836/JEOM21601

摘要:

[背景] 环境污染物 1-溴丙烷广泛存在于生活环境中, 但其对一般人群的健康影响仍不明确。

[目的] 评估社区人群尿 1-溴丙烷代谢产物与血常规指标的关联。

[方法] 以武汉-珠海队列基线的 3 512 名 18~80 岁社区成年居民为研究对象, 通过问卷调查收集人口学基本特征、疾病史以及生活习惯等相关信息, 体格检查测定身高、体重和血压等指标, 使用全自动血液分析仪测定血常规指标, 并应用超高效液相色谱-电喷雾串联质谱仪检测晨尿中 1-溴丙烷代谢产物 *N*-乙酰基-*S*-(正丙基)-*L*-半胱氨酸 (BPMA)。采用广义线性模型和 logistic 回归模型分析尿 BPMA 浓度与血常规指标及其异常情况的关联, 进一步按照个体因素和生活方式分层, 分析不同亚组尿 BPMA 浓度与血常规指标的关联, 并且探究各分层变量对上述关联的效应修饰作用。所有模型均校正了性别和年龄等混杂因素。

[结果] 研究对象年龄为 (52.78±12.77) 岁, 男性占 30.1%。尿 BPMA 经尿肌酐校正后的中位数 (*M*) 及第 25、75 百分位数 (P_{25} , P_{75}) 浓度为 0.90 (0.50, 1.73) $\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。连续性数据分析显示, 尿 BPMA 浓度自然对数转换值每增加 1 个单位, 白细胞数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比、平均血红蛋白浓度和血小板数分别减少 $0.078\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、 $0.031\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、0.307%、 $3.518\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $2.469\times 10^9\text{ L}^{-1}$ (均 $P<0.05$); 红细胞比容和平均红细胞体积水平分别增加 0.440% 和 1.140 fL (均 $P<0.05$); 平均血小板体积和平均血小板体积与血小板计数比值的自然对数转换值分别增加 0.014 fL 和 0.020 (均 $P<0.05$)。以 BPMA 为四分位等级变量分析发现, 尿 BPMA 与淋巴细胞百分比、平均血红蛋白浓度和血小板数呈负向剂量-效应关系 (均 $P_{\text{trend}}<0.05$); 与红细胞比容、平均红细胞体积、平均血小板体积和平均血小板体积与血小板计数比值呈现正向剂量-效应关系 (均 $P_{\text{trend}}<0.05$)。体重指数、吸烟和饮酒修饰了尿 BPMA 浓度与红细胞数、平均血红蛋白浓度、淋巴细胞百分比和血红蛋白等部分血常规指标的关联 (均 $P<0.05$)。此外, 尿 BPMA 与平均红细胞体积和红细胞体积分布宽度异常上升以及平均血红蛋白浓度异常下降的风险增加相关, *OR* 及其 95%*CI* 分别为 1.316 (1.171~1.478)、1.255 (1.030~1.528) 和 1.200 (1.035~1.392)。

[结论] 一般社区人群 1-BP 的暴露与白细胞和血小板计数的降低以及血细胞形态或功能发生异常变化有关。

关键词: 1-溴丙烷; *N*-乙酰基-*S*-(正丙基)-*L*-半胱氨酸; 血常规指标; 血液毒性; 横断面研究

Associations of morning urinary 1-bromopropane metabolite with peripheral blood parameters in a community-based population LIANG Ruyi, FAN Lieyang, YANG Shijie, LIU Wei, YU Linling, WANG Bin, CHEN Weihong (Department of Occupational and Environmental Health/Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education & Ministry of Environmental Protection/State Key Laboratory of Environmental Health (Incubating), School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030)

Abstract:

[Background] As an environmental pollutant, 1-bromopropane (1-BP) is ubiquitous in the living environment. However, its health effects on the general population are still unclear.

[Objective] To assess the associations between urinary 1-BP metabolite and blood routine indices in a Chinese community population.

基金项目

国家自然科学基金重大研究计划集成项目 (91843302); 中国博士后科学基金 (2021 M691131)

作者简介

梁如意 (1997—), 男, 硕士生;
E-mail: Liang_RY@126.com

通信作者

王彬, E-mail: gentwong@163.com
陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-12-23

录用日期 2022-05-26

文章编号 2095-9982(2022)07-0737-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21601

►引用

梁如意, 樊烈阳, 杨世杰, 等. 社区人群晨尿 1-溴丙烷代谢产物与外周血液参数的关联 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(7): 737-744.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21601

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Bin, E-mail: gentwong@163.com
CHEN Weihong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-12-23

Accepted 2022-05-26

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21601

► To cite

LIANG Ruyi, FAN Lieyang, YANG Shijie, et al. Associations of morning urinary 1-bromopropane metabolite with peripheral blood parameters in a community-based population[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(7): 737-744.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21601

[Methods] A total of 3 512 community residents aged 18-80 years from the baseline of the Wuhan-Zhuhai cohort were included in our study. The demographic characteristics, disease history, and lifestyles of the participants were collected through questionnaires. Height, weight, blood pressure, and other anthropometrics were collected through physical examination. Blood routine indicators were tested using an automated hematology analyzer. Urinary 1-BP metabolite *N*-Acetyl-*S*-(*n*-propyl)-*L*-cysteine (BPMA) was measured by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. Generalized linear models and logistic regression models were used to assess the associations of urinary BPMA with blood routine indices and the risks of abnormal blood routine indices, respectively. Besides, stratified analysis and effect modification analysis were further conducted to investigate the effects of individual characteristics and lifestyles on the associations of urinary BPMA with blood routine indices. All models were adjusted for gender, age, and other potential confounders.

[Results] The mean age of the study population (30.1% male) was (52.78±12.77) years. The median (P_{25} , P_{75}) level of urinary BPMA adjusted for urinary creatinine was 0.90 (0.50, 1.73) $\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$. In the analysis with target indicator as continuous variable, each 1-unit increase in natural logarithm-transformed urinary BPMA level was associated with a $0.078\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $0.031\times 10^9\text{ L}^{-1}$, 0.307%, 3.518 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, and $2.469\times 10^9\text{ L}^{-1}$ decrease in white blood cell, lymphocyte, lymphocyte percentage, mean corpuscular hemoglobin concentration, and platelet levels, respectively (all $P_s < 0.05$); and with a 0.440%, 1.140 fL, 0.014 fL, and 0.020 increase in hematocrit, mean corpuscular volume, and natural logarithm-transformed levels of mean platelet volume and mean platelet volume/platelet, respectively (all $P_s < 0.05$). The categorical analysis across quartiles of BPMA level showed that BPMA was inversely associated with lymphocyte percentage, mean corpuscular hemoglobin concentration, and platelet levels in a dose-dependent manner (all $P_{\text{trend}} < 0.05$), and positively related to hematocrit, mean corpuscular volume, mean platelet volume, and mean platelet volume/platelet levels in a dose-dependent manner (all $P_{\text{trend}} < 0.05$). Body mass index, smoking, and drinking modified the associations of urinary BPMA level with red blood cell, mean corpuscular hemoglobin concentration lymphocyte percentage, and hemoglobin (all $P_s < 0.05$). In addition, urinary BPMA was associated with an increased risk of abnormal increase in mean corpuscular volume ($OR=1.316$, 95% CI : 1.171-1.478) and red blood cell volume distribution width ($OR=1.255$, 95% CI : 1.030-1.528), and abnormal decrease in mean corpuscular hemoglobin concentration ($OR=1.200$, 95% CI : 1.035-1.392).

[Conclusion] Exposure to 1-BP of the general population is associated with decreased white blood cells and platelets, as well as abnormal change of blood cell morphology or function.

Keywords: 1-bromopropane; *N*-Acetyl-*S*-(*n*-propyl)-*L*-cysteine; blood routine index; hematotoxicity; cross-sectional study

1-溴丙烷(1-bromopropane, 1-BP), 亦称溴代正丙烷, 是一种挥发性有机物。1-BP 因具有低毒、性质稳定和对臭氧层破坏小等优点, 逐渐替代了氟氯烃等易破坏臭氧层的有机物, 被广泛应用于金属、精密仪器、电子和光学仪器等的清洗, 以及黏合剂、干洗剂、药品和农药的生产中^[1-2], 已造成严重的大气环境污染^[3]。一般人群主要通过大气污染和接触含 1-BP 相关日化用品而暴露于 1-BP^[4]。

1-BP 主要通过呼吸道吸入和皮肤接触等途径进入机体, 再经过脱溴和细胞色素氧化酶氧化, 以及与谷胱甘肽共价结合等过程, 最终形成溴离子、3-溴丙酸和硫醇尿酸衍合物如 *N*-乙酰基-*S*-(正丙基)-*L*-半胱氨酸 [*N*-Acetyl-*S*-(*n*-propyl)-*L*-cysteine, BPMA] 等代谢产物并随尿液排出, 少部分以原型直接随尿排出^[5]。既往研究表明尿 BPMA 是一种相对稳定且特异的 1-BP 内暴露生物标志, 在 1-BP 各代谢产物中占比较大, 并具有检出干扰因素少和检出率高等优点, 在流行病学研究中被广泛用于评估 1-BP 内暴露水平^[4-6]。

已有大量动物实验和流行病学研究发现 1-BP 可能具有神经毒性、生殖发育毒性、肝脏毒性甚至致癌

性^[1-2, 7-8]。然而, 作为具有明显血液毒性的 2-溴丙烷的同分异构体^[9], 1-BP 血液健康损害的相关研究较少且结果存在争议^[9-10]。李卫华等^[9]对国内 4 家较大的 1-BP 生产工厂进行职业卫生调查发现, 与非暴露者相比, 1-BP 暴露工人的白细胞、红细胞和血红蛋白均明显降低。然而徐甫等^[10]对某 1-BP 生产企业 21 名工人职业卫生调查中发现, 血常规指标在不同 1-BP 暴露浓度间差异无统计学意义。随着近年来 1-BP 的大量使用, 其对一般人群的血液健康影响也应受到关注, 但尚缺乏相关人群研究的结果报道。血常规指标是一类评估血细胞数量变化及形态分布最基本的临床指标, 可以初步反映血液状况和机体健康情况^[11]。因此, 本研究以武汉-珠海队列基线社区人群为研究对象, 探讨社区人群尿 1-BP 代谢产物 BPMA 与血常规指标的关联, 旨在为评估 1-BP 的一般人群健康风险提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究以武汉-珠海队列的基线社区人群为研究对象。武汉-珠海队列建于 2011—2012 年, 采用整群随

机抽样方法分别在武汉市和珠海市招募已于当地居住不少于 5 年,年龄在 18~80 岁的志愿者共 4812 人^[12]。队列建立时通过问卷收集研究对象的人口学基本特征(如年龄、性别和受教育年限等)、职业史、生活方式(包括吸烟、饮酒和体育活动情况等)和用药史(近两周是否使用包括激素类、抗生素类、降压药、降脂药或降糖药等药物),以及个人和家族疾病史等基本信息;由专科医生或经专业培训的医学专业人员进行常规体格检查获取身高、体重、血压和血常规等指标;并于调查当天收集研究对象空腹外周静脉血和晨尿样本,分别置于-80℃和-20℃冰箱中保存至检测分析。本研究在武汉-珠海队列基线 4812 名社区人群的基础上,进一步排除 1300 名研究对象(其中 1009 名无足够尿样用于 1-BP 代谢产物 BPMA 检测,77 名完全缺失血常规检测结果,40 名患有肾病,161 名近一个月内患过急性发热性疾病和 13 名自报患有血液系统疾病)后,最终共有 3512 名研究对象被纳入分析。纳入与排除的研究对象在年龄、受教育年限、职业、规律性锻炼、体重指数(body mass index, BMI)和用药等基本特征的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。研究方案已通过华中科技大学同济医学院伦理委员会的批准(批号:2011-17),所有参与者均被告知研究详情并签署知情同意书。

1.2 尿 1-BP 代谢产物测定

采用超高效液相色谱(Agilent 1290 Infinity II, 安捷伦科技有限公司, 美国)耦合电喷雾串联质谱仪(QTRAP 6500, 应用生物系统公司, 美国)(UPLC-ESI/MSMS)检测尿液样本中 1-BP 代谢产物 BPMA^[4]。室温融化的晨尿样本经过 1:10 稀释(尿液 100 μL +内标 50 μL +15 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙酸铵 850 μL)离心处理后转移至进样瓶中待测。每批检测样品中含有空白样、重复样、不加标质控样、低浓度加标质控样和高浓度加标质控样各 1 个,用于该批次待测样品的质量控制。最终本研究对所有参与者尿 BPMA 浓度进行准确定量,标准曲线 $R^2>0.998$,检测结果变异系数 $<10\%$,加标回收率介于 85%~111%。BPMA 的检出限为 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,本研究人群尿 BPMA 检出率为 99.5%,低于检出限的浓度值用检出限除以 $\sqrt{2}$ 代替。尿 BPMA 浓度用尿肌酐校正后,其浓度单位最终表示为 $\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ (以尿肌酐计,后同)。

1.3 血常规指标测定

采集研究对象空腹外周血样,于 2 h 内送往临床实验室,并由专业检验人员采用全自动血液分析仪(XS-1000i, Sysmex 公司, 日本)测定研究人群的白细胞

相关指标,包括:白细胞数、淋巴细胞数和淋巴细胞百分比;红细胞相关指标,包括:红细胞数、血红蛋白、红细胞比容、平均红细胞体积、平均血红蛋白浓度和红细胞体积分布宽度;以及血小板相关指标,包括:血小板数和平均血小板体积^[12]。并据此计算平均血小板体积与血小板计数比值(mean platelet volume/platelet, MPVP)。

1.4 统计分析

采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验。分别采用 $\bar{x}\pm s$ 、中位数(M)及第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})和人数(%)表示正态分布、偏态分布的连续变量和分类变量资料的分布特征。按照尿 BPMA 浓度四分位水平由低到高将研究人群划分为四组(等级分组),并分别采用方差分析和 Kruskal-Wallis 检验比较各组血常规指标的分布差异。由于尿 BPMA 浓度以及血常规指标中的平均血小板体积和 MPVP 的数值均呈右偏态分布,因此将其经自然对数转换后用于后续回归分析。应用广义线性模型分析尿 BPMA 浓度与各血常规指标之间的关联。尿 BPMA 浓度分别作为连续型变量和四分类等级变量(以最低四分位浓度组作为参照组)进行分析。上述模型均校正了性别、年龄、BMI、受教育年限、就业状况、吸烟、饮酒、是否规律性锻炼、不同城市以及自报高血压、心血管疾病、用药和过敏情况。本研究还按性别(男/女)、年龄(<45 岁/45~59 岁/ ≥ 60 岁)、BMI($<24\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ / $\geq 24\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)、吸烟情况[吸烟(包括现在吸烟和过去吸烟)/从不吸烟]和饮酒情况[饮酒(包括现在饮酒和过去饮酒)/从不饮酒]进行分层分析,探讨不同人群特征和生活方式对尿 BPMA 浓度与各血常规指标之间关联的影响,并将上述分层变量与尿 BPMA 浓度的乘积项纳入模型中计算这些变量对尿 BPMA 浓度与血常规指标关联的效应修饰作用。此外,本研究根据血常规参考范围^[13],评估研究对象血常规异常情况,并使用 logistic 回归模型探讨尿 BPMA 与血常规异常情况的关联。统计分析均采用 SAS 9.4 软件进行,双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究人群基本特征

3 512 名研究对象的年龄为(52.78 ± 12.77)岁,男性占 30.1%,BMI 为(23.97 ± 3.46) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$,研究对象现在吸烟和饮酒者分别占 15.3%和 12.9%,规律性锻炼者占 48.5%,自报高血压、心血管疾病、用药和过敏者分别占 40.7%、6.8%、43.6%和 16.1%。见表 1。研究对象

尿 BPMA 经尿肌酐校正后的 $M(P_{25}, P_{75})$ 浓度为 $0.90(0.50, 1.73) \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$, 几何均值为 $0.94 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

表 1 研究人群的基本特征 ($n=3\ 512$)
Table 1 Basic characteristics of study participants ($n=3\ 512$)

变量(Variable)		人数(构成比/%) Number (Proportion/%)
城市(City)	武汉(Wuhan)	2 114(60.2)
	珠海(Zhuhai)	1 398(39.8)
性别(Gender)	男性(Male)	1 058(30.1)
	女性(Female)	2 454(69.9)
年龄/岁(Age/years)($\bar{x}\pm s$)		52.78 $\pm$ 12.77
年龄/岁(Age/years)	<45	928(26.4)
	45~59	1 543(43.9)
	≥ 60	1 041(29.6)
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)($\bar{x}\pm s$)		23.97 $\pm$ 3.46
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	<24	1 875(53.4)
	≥ 24	1 637(46.6)
受教育年限(Schooling years)	≤ 9	2 110(60.1)
	10~12	968(27.6)
	≥ 13	434(12.4)
就业(Employment)		1 278(36.4)
吸烟情况(Smoking status)	从不(Never)	2 805(79.9)
	过去(Ever)	171(4.9)
	现在(Currently)	536(15.3)
饮酒情况(Drinking status)	从不(Never)	2 965(84.4)
	过去(Ever)	93(2.6)
	现在(Currently)	454(12.9)
规律性锻炼(Regular exercise)		1 705(48.5)
自报高血压(Self-reported hypertension)		1 431(40.7)
自报心血管疾病(Self-reported cardiovascular diseases)		239(6.8)
自报用药(Self-reported taking medicine)		1 532(43.6)
自报过敏(Self-reported allergy)		564(16.1)

2.2 血常规指标特征

研究人群的血常规指标特征见表 2。白细胞数、红细胞数和血小板数均值分别为 $(5.92\pm 2.13)\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、 $(4.52\pm 0.67)\times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ 和 $(222.20\pm 64.55)\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。除了白细胞数、淋巴细胞数和红细胞体积分布宽度外,其余血常规指标异常率均大于 10%(见补充材料表 S1)。在不校正任何混杂因素情况下,白细胞数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比、平均血红蛋白浓度和血小板数随着

尿 BPMA 浓度升高而降低($P_{\text{trend}} < 0.05$),而红细胞比容、平均红细胞体积、平均血小板体积和 MPVP 水平随着尿 BPMA 浓度升高而升高($P_{\text{trend}} < 0.05$)。见表 2。

2.3 尿 1-BP 代谢产物与血常规指标的关联

校正混杂因素后,研究人群尿 BPMA 浓度与血常规指标的关联见表 3。白细胞相关指标中,尿 BPMA 与白细胞数和淋巴细胞数及百分比呈负向关联(均 $P < 0.05$);尿 BPMA 浓度自然对数转换值每增加 1 个单位,白细胞数和淋巴细胞数及百分比分别减少 $0.078\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、 $0.031\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 和 0.307%,并且尿 BPMA 与淋巴细胞百分比呈负向剂量-效应关系($P_{\text{trend}} < 0.05$)。红细胞相关指标中,尿 BPMA 与红细胞比容和平均红细胞体积呈正向剂量-效应关系,与平均血红蛋白浓度呈负向剂量-效应关系;尿 BPMA 浓度自然对数转换值每增加 1 个单位,红细胞比容和平均红细胞体积分别增加 0.440%和 1.140 fL,平均血红蛋白浓度减少 $3.518 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (均 $P < 0.05$ 和 $P_{\text{trend}} < 0.05$)。血小板相关指标中,尿 BPMA 与血小板数之间呈负向剂量-效应关系,与平均血小板体积和 MPVP 之间呈正向剂量-效应关系;尿 BPMA 浓度自然对数转换值每增加 1 个单位,血小板数减少 $2.469\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,平均血小板体积和 MPVP 的自然对数转换值分别增加 0.014 fL 和 0.020(均 $P < 0.05$ 和 $P_{\text{trend}} < 0.05$)。

进一步分析发现,尿 BPMA 与平均红细胞体积和红细胞体积分布宽度二者的异常上升以及平均血红蛋白浓度的异常下降的风险增加相关,相应的 OR 及其 95%CI 分别为 1.316(1.171~1.478), 1.255(1.030~1.528) 和 1.200(1.035~1.392),见补充材料表 S2。

2.4 尿 1-BP 代谢产物与血常规指标关联的分层分析

分层分析结果显示(图 1),性别和年龄对尿 BPMA 与血常规指标关联的修饰作用无统计学意义(均 $P > 0.05$)。BMI 对尿 BPMA 浓度与红细胞数的关联具有效应修饰作用($P < 0.05$),BMI $< 24 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 人群中红细胞水平下降更为明显。吸烟对尿 BPMA 浓度与红细胞比容、平均红细胞体积和平均血红蛋白浓度的关联均具有效应修饰作用(均 $P < 0.05$),吸烟人群中红细胞比容和平均红细胞体积上升及平均血红蛋白浓度下降更为明显。饮酒对尿 BPMA 浓度与淋巴细胞数及百分比、血红蛋白、平均红细胞体积、平均血红蛋白浓度、平均血小板体积和 MPVP 的关联均具有效应修饰作用(均 $P < 0.05$),饮酒人群中淋巴细胞百分比、血红蛋白和平均血红蛋白浓度水平下降及平均红细胞体积、平均血小板体积和 MPVP 水平上升更为明显。

表 2 研究人群的血常规指标特征 (n=3 512)
Table 2 Blood routine profiles of study participants (n=3 512)

变量(Variable)	总人群 All participants	尿BPMA四分位水平分组 (Quartiles of urinary BPMA level)				$P_{\text{趋势}}$ P_{trend}
		Q1 ($<0.50 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q2 ($0.50\sim0.89 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q3 ($0.90\sim1.73 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q4 ($>1.73 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	
白细胞相关指标(Leukocyte-related index)						
白细胞数(WBC)/(10^9 L^{-1}) ^a	5.92±2.13	6.01±3.18	5.95±1.69	5.85±1.71	5.86±1.53	0.025
淋巴细胞数(LYM)/(10^9 L^{-1}) ^a	2.16±0.70	2.18±0.64	2.20±0.87	2.16±0.62	2.08±0.61	<0.001
淋巴细胞百分比(LYMPER)/% ^a	37.21±8.21	37.68±8.19	37.52±8.34	37.49±8.01	36.14±8.23	<0.001
红细胞相关指标(Erythrocyte-related index)						
红细胞数(RBC)/(10^{12} L^{-1}) ^a	4.52±0.67	4.55±0.74	4.53±0.62	4.51±0.64	4.50±0.67	0.104
血红蛋白(HGB)/(g·L ⁻¹) ^a	137.28±18.86	137.73±18.97	137.33±18.31	137.16±19.97	136.89±18.15	0.221
红细胞比容(HCT)/% ^a	41.10±9.65	40.37±10.57	40.08±8.44	41.29±9.50	42.68±9.80	<0.001
平均红细胞体积(MCV)/fL ^a	91.27±16.63	89.04±15.89	88.95±15.98	91.81±16.23	95.27±17.58	<0.001
平均血红蛋白浓度(MCHC)/(g·L ⁻¹) ^a	337.88±52.21	342.98±48.43	343.68±45.82	337.83±62.80	327.08±48.59	<0.001
红细胞体积分布宽度(RDW-CV)/% ^a	13.14±2.70	13.21±4.47	13.13±1.77	12.99±1.61	13.24±1.86	0.612
血小板相关指标(Platelet-related index)						
血小板数(PLT)/(10^9 L^{-1}) ^a	222.20±64.55	227.67±64.26	224.52±69.58	219.07±61.94	217.58±61.67	<0.001
平均血小板体积(MPV)/fL ^b	8.70(7.42, 11.40)	8.70(7.30, 10.00)	8.60(7.30, 9.65)	8.70(7.42, 11.50)	8.90(7.80, 12.00)	<0.001
平均血小板体积与血小板计数比值(MPVP) ^b	0.04(0.03, 0.05)	0.04(0.03, 0.05)	0.04(0.03, 0.05)	0.04(0.03, 0.05)	0.04(0.03, 0.06)	<0.001

[注] a: 变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示; b: 变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

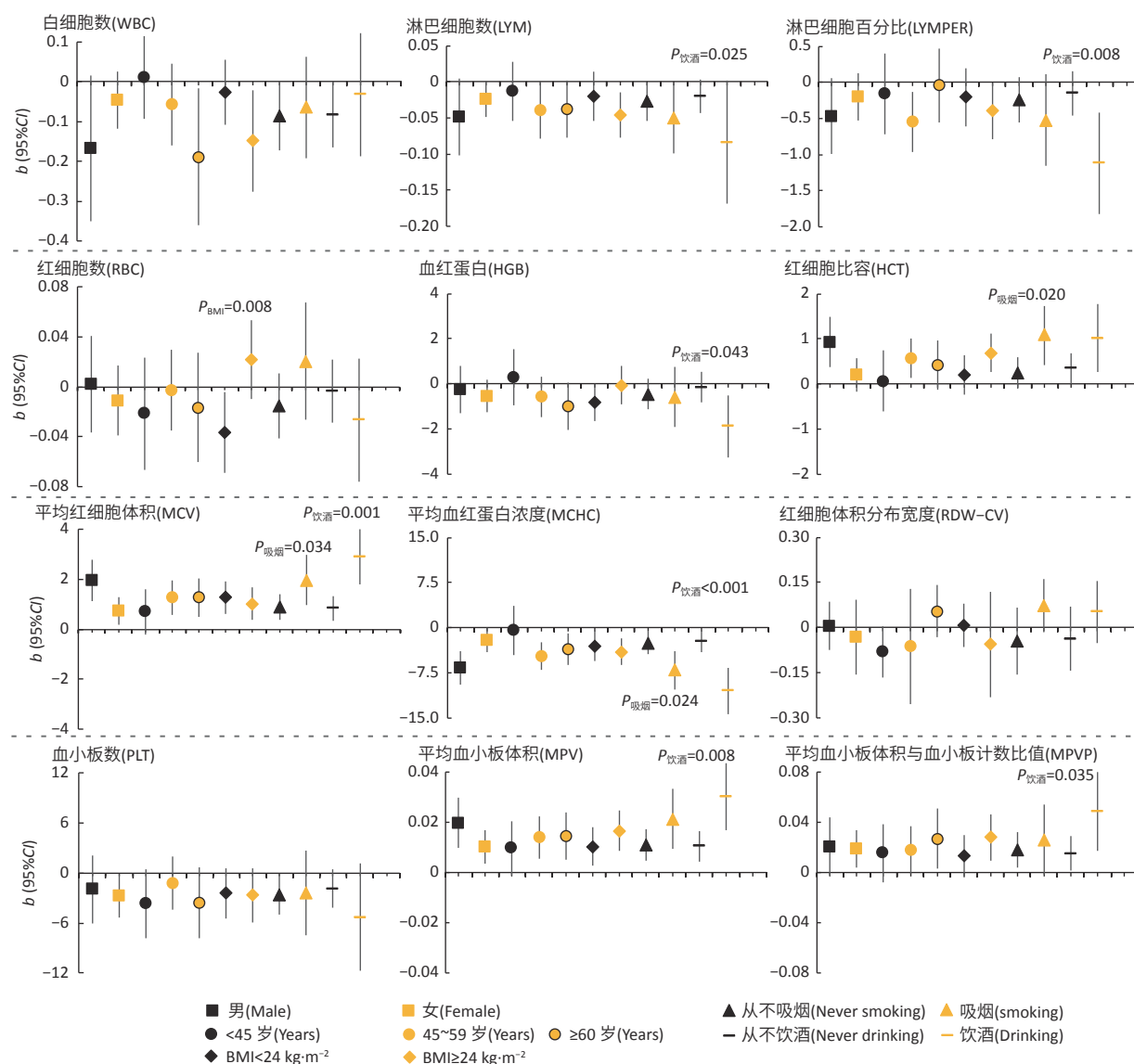
[Note] WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; LYMPER: Lymphocyte percentage; RBC: Red blood cell count; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV: Red blood cell volume distribution width; PLT: Platelet count; MPV: Mean platelet volume; MPVP: Mean platelet volume/platelet. a: Expressed as $\bar{x}\pm s$; b: Expressed as median (P_{25}, P_{75}).

表 3 研究人群尿 BPMA 与血常规指标的关联 (n=3 512)
Table 3 Associations of urinary BPMA with blood routine indices among study population (n=3 512)

变量(Variable)	血常规指标的变化及95%CI Estimated change (95%CI) by continuous urinary BPMA	尿BPMA四分位水平分组的血常规指标变化及95%CI Estimated change (95%CI) by quartiles of urinary BPMA				$P_{\text{趋势}}$ P_{trend}
		Q1 ($<0.50\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q2 ($0.50\sim0.89\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q3 ($0.90\sim1.73\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Q4 ($>1.73\text{mg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	
白细胞相关指标(Leukocyte-related index)						
白细胞数(WBC)/(10^9 L^{-1})	-0.078(-0.152~-0.004) [*]	0(ref.)	-0.035(-0.234~0.164)	-0.140(-0.341~0.060)	-0.118(-0.320~0.084)	0.159
淋巴细胞数(LYM)/(10^9 L^{-1})	-0.031(-0.055~-0.008) [*]	0(ref.)	0.028(-0.035~0.090)	-0.005(-0.068~0.059)	-0.046(-0.109~0.018)	0.100
淋巴细胞百分比(LYMPER)/%	-0.307(-0.587~-0.026) [*]	0(ref.)	-0.212(-0.962~0.539)	-0.023(-0.780~0.734)	-0.928(-1.689~-0.168) [*]	0.035
红细胞相关指标(Erythrocyte-related index)						
红细胞数(RBC)/(10^{12} L^{-1})	-0.007(-0.030~0.015)	0(ref.)	-0.018(-0.079~0.043)	-0.033(-0.094~0.028)	-0.019(-0.081~0.042)	0.461
血红蛋白(HGB)/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	-0.443(-1.045~0.158)	0(ref.)	0.362(-1.244~1.968)	0.238(-1.384~1.859)	-1.055(-2.685~0.574)	0.212
红细胞比容(HCT)/%	0.440(0.130~0.750) [*]	0(ref.)	-0.182(-1.011~0.647)	0.570(-0.265~1.406)	1.198(0.359~2.038) [*]	0.001
平均红细胞体积(MCV)/fL	1.140(0.685~1.596) [*]	0(ref.)	-0.020(-1.239~1.199)	1.730(0.502~2.959) [*]	3.095(1.861~4.329) [*]	<0.001
平均血红蛋白浓度MCHC/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	-3.518(-5.200~-1.836) [*]	0(ref.)	1.293(-3.208~5.793)	-1.591(-6.128~2.945)	-9.139(-13.697~-4.581) [*]	<0.001
红细胞体积分布宽度 RDW-CV/%	-0.022(-0.113~0.069)	0(ref.)	-0.048(-0.291~0.195)	-0.215(-0.460~0.030)	-0.114(-0.360~0.132)	0.201
血小板相关指标(Platelet-related index)						
血小板数(PLT)/(10^9 L^{-1})	-2.469(-4.666~-0.272) [*]	0(ref.)	-2.788(-8.672~3.096)	-6.891(-12.822~-0.961) [*]	-5.113(-11.071~0.846)	0.044
平均血小板体积(MPV)/fL ^a	0.014(0.008~0.019) [*]	0(ref.)	0(-0.015~0.015)	0.022(0.007~0.037) [*]	0.037(0.022~0.052) [*]	<0.001
平均血小板体积与血小板计数比值(MPVP) ^a	0.020(0.008~0.033) [*]	0(ref.)	0.018(-0.016~0.052)	0.048(0.014~0.082) [*]	0.055(0.021~0.089) [*]	<0.001

[注] 模型校正性别、年龄、BMI、受教育年限、就业状况、吸烟情况、饮酒情况、规律性锻炼、城市以及自报高血压、心血管疾病、用药和过敏。ref.: 参照; a: MPV 和 MPVP 经自然对数转换; *: $P<0.05$ 。

[Note] The models are adjusted for gender, age, BMI, schooling years, employment, smoking status, drinking status, regular exercise, city, and self-reported hypertension, cardiovascular diseases, taking medicine, and allergy. WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; LYMPER: Lymphocyte percentage; RBC: Red blood cell count; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV: Red blood cell volume distribution width; PLT: Platelet count; MPV: Mean platelet volume; MPVP: Mean platelet volume/platelet. ref.: Reference; a: MPV and MPVP are natural logarithm-transformed; *: $P<0.05$.



[注] 各模型校正了除分层变量外的混杂因素,包括:性别、年龄、BMI、受教育年限、就业状况、吸烟情况、饮酒情况、规律性锻炼、不同城市以及自报高血压、心血管疾病、用药和过敏;MPV和MPVP经自然对数转换; P :将BPMA与分层变量的乘积项纳入模型中得到的效应修饰 P 值。

[Note] The models are adjusted for gender, age, BMI, schooling years, employment, smoking status, drinking status, regular exercise, city, and self-reported hypertension, cardiovascular diseases, taking medicine, and allergy, excluding stratified variables; MPV and MPVP are natural logarithm-transformed; P for modification is calculated by including a product term of urinary BPMA with each stratified characteristic in the models. WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; LYMPER: Lymphocyte percentage; RBC: Red blood cell count; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV: Red blood cell volume distribution width; PLT: Platelet count; MPV: Mean platelet volume; MPVP: Mean platelet volume/platelet.

图1 研究人群尿BPMA与血常规指标关联的分层分析($n=3\ 512$)

Figure 1 Stratified analyses for associations of urinary BPMA with blood routine indices among study population ($n=3\ 512$)

3 讨论

本研究在武汉-珠海队列基线3 512名社区居民中探讨了1-BP暴露与血常规指标的关联。研究人群尿1-BP代谢产物BPMA浓度中位数和几何均值分别为 $0.90\text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ (即 $10.89\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和 $0.94\text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ (即 $10.58\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),高于美国一般人群尿BPMA水平(几何均值: $5.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[6]。研究结果提示,尿BPMA浓度与部分血常规指标之间的关联具有统计学意义,其中尿

BPMA浓度与白细胞数、淋巴细胞数及百分比、平均血红蛋白浓度和血小板数呈负向关联,与红细胞比容、平均红细胞体积、平均血小板体积和MPVP呈正向关联。

白细胞相关指标可反映机体感染、免疫、炎症变化或血液系统疾病等情况。本研究发现尿BPMA浓度与白细胞数和淋巴细胞数及百分比呈负向关联,提示1-BP暴露可能影响免疫水平。与本研究结果类似,日

本 Ichihara 等^[14]研究长期暴露于 1-BP 的职业人群发现, 男性工人中高剂量 1-BP 暴露者白细胞数减少, 与低剂量暴露者相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Toraason 等^[15]通过体外细胞实验和职业工人研究发现, 1-BP 暴露可导致白细胞 DNA 损伤, 从而降低白细胞数。既往动物实验研究表明, 雌性 B6C3F1 小鼠和 Fisher 344/N 大鼠 1-BP 吸入染毒 4 周后, 总脾脏细胞和 T 细胞在绵羊红细胞抗原免疫应答反应中明显减少, 提示 1-BP 对免疫系统具有毒性作用^[16]。

红细胞相关指标与贫血诊断有关。红细胞比容、平均红细胞体积、红细胞体积分布宽度反映了红细胞的形态体积分布情况, 对贫血鉴别诊断具有重要临床意义^[17]。李宏玲等^[7]的动物实验发现, 高剂量 1-BP 染毒组中大鼠的红细胞数和血红蛋白水平下降, 平均红细胞体积上升, 提示高剂量染毒可能引起贫血。与上述结果相似, 本研究发现尿 BPMA 浓度与红细胞比容和平均红细胞体积呈正向关联, 与平均血红蛋白浓度呈负向关联, 而且尿 BPMA 与平均红细胞体积和红细胞体积分布宽度异常增高及平均血红蛋白浓度异常降低风险增加相关联, 说明 1-BP 暴露可能影响红细胞形态及功能, 引起贫血。研究显示, 1-BP 在体内代谢时消耗还原型物质如谷胱甘肽、蛋白结合型巯基和非蛋白结合型巯基等^[18], 后者与铁代谢密切相关, 其水平下降可影响血红素的合成^[19], 导致红细胞形态或功能异常。本研究发现 1-BP 暴露与红细胞数和血红蛋白的负向关联无统计学意义, 可能与研究对象是社区人群, 1-BP 暴露水平较低有关。此外, 吸烟和饮酒人群中 1-BP 与红细胞形态变异关联更明显, 可能与吸烟或饮酒增强机体氧化应激水平^[20-21], 进而影响血红素合成和代谢有关。

血小板主要参与机体的止血和凝血作用, 多种环境污染物如多氯联苯暴露与血小板数下降密切相关^[13]。与彭四盟等^[22]和李宏玲等^[7]的研究结果相似, 本研究发现 1-BP 暴露与血小板下降相关。值得注意的是, 本研究还发现尿 BPMA 浓度与平均血小板体积和 MPVP 呈正向关联, 而且在饮酒人群中关联更明显。平均血小板体积和 MPVP 直接反映了血小板体积形态, 并且可作为心血管疾病的早期预测因子, 与心血管疾病发病风险升高密切相关^[23-24]。职业人群研究发现 1-BP 暴露可能与血浆心肌酶升高有关^[9]。Huang 等^[25]动物研究发现亚急性吸入 1-BP 可使雄性 F344 和 Wistar 大鼠血压升高。综合这些研究, 提示 1-BP 暴露可能与心血管疾病风险增加有关。

本研究在一个较大样本的一般社区人群中探讨了 1-BP 与血常规指标的关联。研究存在以下不足: ①本研究为横断面研究, 无法推断因果关系。②研究仅采用单次的血常规指标和尿 BPMA 的测定, 可能存在测量误差, 导致结果的过高或过低估计。但本研究人群较大, 所得结论较为可信。③干扰血常规指标的因素较多, 虽然本研究已尽可能地校正了潜在混杂因素, 并进行了分层分析, 但不能完全排除其他未测量因素的潜在干扰。④研究人群平均年龄较大, 多为中老年人群, 血常规指标异常率较高, 本研究结果推广至其他人群需要慎重。

综上所述, 本研究发现社区人群尿 BPMA 浓度与部分血常规指标之间具有一定关联, 提示一般社区人群 1-BP 的暴露与白细胞和血小板计数的降低以及血细胞形态或功能发生异常变化有关。本研究结果为探讨 1-BP 对一般人群健康损害提供了基础数据。

参考文献

- [1] ICHIHARA G, KITO H, LI W, et al. Neurotoxicity of 1-bromopropane: evidence from animal experiments and human studies[J]. *J Adv Res*, 2012, 3(2): 91-98.
- [2] NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction Bromopropanes Expert Panel. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of 1-bromopropane[J]. *Reprod Toxicol*, 2004, 18(2): 157-187.
- [3] YEAGER R, RIGGS DW, DEJARNETT N, et al. Association between residential greenness and exposure to volatile organic compounds[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 707: 135435.
- [4] YANG S, ZHOU M, WANG B, et al. Lipid peroxidation mediated the association of urinary 1-bromopropane metabolites with plasma glucose and the risk of diabetes: a cross-sectional study of urban adults in China[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 389: 121889.
- [5] MATHIAS PI, CHEEVER KL, HANLEY KW, et al. Comparison and evaluation of urinary biomarkers for occupational exposure to spray adhesives containing 1-bromopropane[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(7): 526-532.
- [6] JAIN RB. Distributions of selected urinary metabolites of volatile organic compounds by age, gender, race/ethnicity, and smoking status in a representative sample of U. S. adults[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(2): 471-479.
- [7] 李宏玲, 宋向荣, 蒋柳权, 等. 1-溴丙烷吸入对大鼠肝和血液毒性研究[J]. *中国职业医学*, 2014, 41(4): 367-373.
LI HL, SONG XR, JIANG LQ, et al. Study on hepatotoxicity and hematological toxicity induced by 1-bromopropane inhalation in rats[J]. *China Occup Med*, 2014, 41(4): 367-373.
- [8] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, some industrial chemicals[R]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018: 37-67.
- [9] 李卫华, 周志俊, 王强毅, 等. 职业接触1-溴丙烷对女工神经系统和血液及生化学的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28(5): 339-344.

- LI W H, ZHOU Z J, WANG Q Y, et al. Effects of 1-bromopropane on neurological and hematological changes of female exposed workers[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2010, 28(5): 339-344.
- [10] 徐甫, 丁道正, 秦宏, 等. 某1-溴丙烷生产企业职业卫生调查[J]. *环境与职业医学*, 2013, 30(7): 532-535.
- XU F, DING DZ, QIN H, et al. Occupational health in a 1-bromopropane manufacturing plant[J]. *J Environ Occup Med*, 2013, 30(7): 532-535.
- [11] 王万州, 陈俏, 李宏宇, 等. 大气气态污染物对北京市某社区中老年人血常规指标的影响[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(7): 664-671.
- WANG WZ, CHEN Q, LI HY, et al. Effects of gaseous air pollutants on blood routine indicators in elders from a community in Beijing[J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(7): 664-671.
- [12] SONG Y, HOU J, HUANG X, et al. The Wuhan-Zhuhai(WHZH) cohort study of environmental air particulate matter and the pathogenesis of cardiopulmonary diseases: study design, methods and baseline characteristics of the cohort[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14(1): 994.
- [13] 赵惠涓, 潘臣伟, 郑唯韩. 江苏省某社区老年人多氯联苯内暴露水平与血常规指标的关联[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(10): 1126-1133.
- ZHAO HJ, PAN CW, ZHENG WW. Association of plasma polychlorinated biphenyls concentrations and blood routine indicators in community-dwelling older adults in a city in Jiangsu Province[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(10): 1126-1133.
- [14] ICHIHARA G, LI W, DING X, et al. A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane[J]. *Am J Ind Med*, 2004, 45(1): 63-75.
- [15] TORAASON M, LYNCH DW, DEBORD DG, et al. DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane[J]. *Mutat Res*, 2006, 603(1): 1-14.
- [16] ANDERSON SE, MUNSON AE, BUTTERWORTH LF, et al. Whole-body inhalation exposure to 1-bromopropane suppresses the IgM response to sheep red blood cells in female B6 C3 F1 mice and Fisher 344/N rats[J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22(2): 125-132.
- [17] YAVORKOVSKY LL. Mean corpuscular volume, hematocrit and polycythemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 881-884.
- [18] WANG H, ICHIHARA G, ITO H, et al. Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane[J]. *NeuroToxicology*, 2003, 24(2): 199-206.
- [19] BERNDT C, LILLIG CH. Glutathione, glutaredoxins, and iron[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(15): 1235-1251.
- [20] YANBAEVA DG, DENTENER MA, CREUTZBERG EC, et al. Systemic effects of smoking[J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1557-1566.
- [21] GLADE MJ, MEGUID MM. A glance at . ethanol consumption, GSH suppression, and oxidative liver damage[J]. *Nutrition*, 2017, 33: 199-203.
- [22] 彭四盟, 李卫华, 范奇元, 等. 1-溴丙烷工厂工人健康状况调查及接触生物标记物的研究[J]. *职业与健康*, 2003, 19(1): 4-6.
- PENG SM, LI WH, FAN QY, et al. Subject survey on the physical condition of workers in 1-bromopropane producing factory and study on biological markers exposure[J]. *Occup Health*, 2003, 19(1): 4-6.
- [23] CHU SG, BECKER RC, BERGER PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 148-156.
- [24] YUAN C, HOU J, ZHOU Y, et al. Dose-response relationships between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and platelet indices[J]. *Environ Pollut*, 2019, 245: 183-198.
- [25] HUANG F, ICHIHARA S, YAMADA Y, et al. Effect of 4-week inhalation exposure to 1-bromopropane on blood pressure in rats[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(3): 331-338.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)

· 告知栏 ·

关于假冒《环境与职业医学》编辑相关诈骗邮件和微信的声明

近期发现有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《环境与职业医学》编辑身份,以组稿或确认稿件信息名义,请求添加作者的微信;以稿件转让为由,广发邮件进行诈骗,涉及学术不端行为。此类行为严重侵犯本刊的学术声誉,我们对此表示深恶痛绝。本刊严正声明,《环境与职业医学》杂志是一本优秀的学术期刊,绝无此类买卖稿件等有损学术声誉的行为。希望广大作者和专家不要上当受骗。

另外,我们也特此郑重声明:本刊编辑不会以私人微信添加作者帐号,所有编辑均使用以 scdc.sh.cn 为后缀的邮箱,请作者务必注意甄别。

本刊网址: www.jeom.org; 微信公众号: 环境与职业医学; E-mail: jeom@scdc.sh.cn; 电话: 021-62084529!

提醒: 不要轻易点开网址链接,不要扫码或添加来路不明的微信号,不要向假冒个人或机构转账或发送稿件。如有疑问,请及时与编辑部沟通确认。

《环境与职业医学》编辑部

2022 年 7 月 25 日