

## 长期低浓度苯接触的遗传损伤作用

熊晓芸, 姜秋霞, 韩磊, 朱宝立

**摘要:** [目的] 探讨长期低浓度苯接触的遗传损伤作用。[方法] 采用气相色谱法检测和评价工作场所空气中苯浓度; 对苯接触组 116 人和对照组 62 人进行血常规检测、外周血淋巴细胞染色体畸变分析以及微核率检测。[结果] 工作场所空气中苯浓度为  $<0.033\sim 1.898\text{ mg/m}^3$ , 低于我国苯职业接触限值[时间加权平均容许浓度(PC-TWA)= $6\text{ mg/m}^3$ ; 短时间接触容许浓度(PC-STEL)= $10\text{ mg/m}^3$ ]。苯接触组白细胞计数为  $(4.70 \pm 1.02) \times 10^9/\text{L}$ , 低于对照组  $(6.58 \pm 1.61) \times 10^9/\text{L}$ , 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 且与苯接触工龄呈负相关( $r = -0.993$ ,  $P < 0.01$ ); 苯接触组和对照组染色体畸变率和微核率相比, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且均与苯接触工龄呈正相关( $r = 0.289$ ,  $0.616$ ,  $P < 0.01$ ), 与白细胞计数呈负相关( $r = -0.306$ ,  $-0.645$ ,  $P < 0.01$ )。[结论] 长期低浓度苯接触可造成细胞遗传损伤。

**关键词:** 苯; 白细胞计数; 染色体畸变; 微核率; 遗传损伤

**Genetic Damage by Long-Term Exposure to Low Concentrations of Benzene** XIONG Xiao-yun, JIANG Qiu-xia, HAN Lei, ZHU Bao-li (Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control, Jiangsu 210028, China). Address correspondence to ZHU Bao-li, E-mail: zhuhl@jscdc.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** [Objective] To investigate the genetic damage of long-term low concentrations of benzene exposure. [Methods] The air concentrations of benzene at workplaces were measured and evaluated by gas chromatography. Blood routine test, chromosomal aberration, and micronucleus assays of peripheral blood lymphocyte in an exposed group ( $n=116$ ) and a control group ( $n=62$ ) were performed. [Results] The air concentrations of benzene in the selected workplaces were  $<0.033\sim 1.898\text{ mg/m}^3$ , lower than the national occupational exposure limit of benzene (permissible concentration-time weighted average, PC-TWA= $6\text{ mg/m}^3$ ; permissible concentration-short term exposure limit, PC-STEL= $10\text{ mg/m}^3$ ). The average white blood cell (WBC) count in the exposed group was  $(4.70 \pm 1.02) \times 10^9/\text{L}$ , lower than that of the control group [ $(6.58 \pm 1.61) \times 10^9/\text{L}$ ] ( $P < 0.01$ ), and also negatively correlated with length of service ( $r = -0.993$ ,  $P < 0.01$ ). The chromosomal aberration rate and the micronucleus rate in the exposed group and the control group showed significant differences ( $P < 0.05$ ), and were positively correlated with length of service ( $r = 0.289$ ,  $0.616$ ;  $P < 0.01$ ) and negatively correlated with WBC count ( $r = -0.306$ ,  $-0.645$ ;  $P < 0.01$ ). [Conclusion] Long-term exposure to low concentrations of benzene at work can cause cytogenetic damage effect in exposed workers.

**Key Words:** benzene; white blood cell count; chromosomal aberration; micronucleus rate; genetic damage

苯由煤焦油提炼或石油裂解重整所得, 主要用作有机溶剂和有机合成原料, 在苯的生产和使用过程中均会接触到苯。苯的急性毒作用主要是损伤神经系统, 慢性毒作用的靶器官主要是造血系统, 表现为外周血白细胞(WBC)计数下降, 严重者可引起再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征, 甚至白血病<sup>[1]</sup>, 国

际癌症研究机构已将其列入 I 类化学致癌物<sup>[2]</sup>。对职业性苯中毒的遗传性损伤国内外已有大量研究, 而且已经深入到基因水平<sup>[3]</sup>。非显带染色体畸变分析和微核试验目前已经成为监测接触致癌物或潜在致癌物人群的成熟手段, 而且简便易行, 与其他方法相比, 更适用于人群研究, 其中染色体畸变作为预测苯白血病危险性的生物标志物, 是很有前途的<sup>[4]</sup>。因此, 本研究拟选取某芳烃厂低浓度苯暴露工人为研究对象, 对其外周血淋巴细胞染色体畸变及微核率进行分析, 旨在探讨长期低浓度苯接触对工人的慢性遗传毒性作用, 为职业性苯接触工人的职业危害评价提供更多的实验依据, 以利早期预防苯白血病的发生, 保护工

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0027

[基金项目] 卫生部卫生行业科研专项(编号: 200902006); 江苏省医学领军人才与创新团队(编号: LJ201130)

[作者简介] 熊晓芸(1979—), 女, 学士, 主管技师; 研究方向: 临床检验; E-mail: xiaoxiao79@163.com

[通信作者] 朱宝立, E-mail: zhuhl@jscdc.cn

[作者单位] 江苏省疾病预防控制中心, 江苏 210028

人的健康。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择某大型石化企业芳烃厂的制苯车间、二甲苯车间和储运车间为调查现场,因为这3个车间的主要有害物质是苯、甲苯和二甲苯。选取接触苯工龄在1年以上(含1年)的工人116人[男性71人(61.2%),女性45人(38.8%)]；平均年龄( $41.8 \pm 12.0$ )岁,平均接触苯工龄( $21.8 \pm 13.0$ )年,平均每天工作时间为8h。选取同一地区某有机硅厂工人62名为对照组[男性44人(71.0%),女性18人(29.0%)]；平均年龄( $40.3 \pm 9.3$ )岁。全部研究对象无血液系统疾病临床表现,无癌症史、放疗史及化疗史,无其他骨髓毒性化学物接触史和射线照射史。

### 1.2 方法

1.2.1 研究对象分组 按苯接触工龄的长短将苯作业工人分成3组,Ⅰ组:苯接触工龄 $\leq 15$ 年;Ⅱ组:15<苯接触工龄 $<25$ 年;Ⅲ组:苯接触工龄 $\geq 25$ 年。

1.2.2 苯接触评价 根据《工作场所有毒有害因素采样规范》(GBZ 159—2004)对工作场所进行定点采样,采用气相色谱法测定苯的浓度,并根据《工作场所空气有毒物质测定 芳香烃类化合物》(GBZ/T 160.42—2007),实验室苯、甲苯以及二甲苯的检出限分别为0.033、0.067、0.13 mg/m<sup>3</sup>,以时间加权平均浓度(TWA)评估作业工人苯接触情况。

1.2.3 血常规检测 每个受试对象常规无菌静脉采血1~2 mL置于乙二胺四乙酸钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝管中充分混匀,用希森美康KX-21全自动血细胞分析仪进行血常规分析,取得WBC、中性粒细胞(GRAN)、淋巴细胞(LYM)及血小板(PLT)计数等指标。评价异常的标准是:WBC $<4.0 \times 10^9$ /L, GRAN $<2.0 \times 10^9$ /L, LYM $<0.8 \times 10^9$ /L, PLT $<100 \times 10^9$ /L。

1.2.4 染色体标本的制备 对每位受试对象常规无菌静脉采血,采用培养前加秋水仙素法<sup>[5]</sup>,接种0.4 mL静脉血到RPMI 1640培养基中,同时加入秋水仙素,使终浓度为0.002  $\mu$ g/mL,于37℃恒温培养箱中静置培养50h。培养结束后去掉上清液,加入低渗液(0.075 mol/L KCL)5 mL并转移至离心管中,于37℃水浴中低渗15 min,加入新鲜配制的固定液(甲醛:冰醋酸=3:1)2 mL预固定,1 000 r/min离心(离心半径13 cm)10 min,后弃上清,再加入固定液5 mL,静置固定30 min,重复固定

2次离心后滴片,空气中晾干;吉姆萨染液染色。

1.2.5 微核试验 采用常规培养法<sup>[5]</sup>接种0.4 mL静脉血到RPMI 1640培养基中,于37℃恒温培养箱中静置培养72 h,培养结束后去上清液,加入低渗液(0.075 mol/L KCL)5 mL并转移至离心管中,立即加入新鲜配制的固定液(甲醛:冰醋酸=3:1)2 mL预固定,1 000 r/min离心(离心半径13 cm)10 min,后弃上清,再加入固定液5 mL,静置固定30 min,重复固定2次离心后滴片,空气中晾干;吉姆萨染液染色。

### 1.3 阅片分析

严格遵循盲法阅片,10×100倍油镜下计数100个分裂中期细胞,观察染色体结构畸变,染色体畸变的判断标准参照《人类细胞遗传学国际命名体制》(ISCN1995),结果以染色体畸变率[(染色体畸变数/100)×100%]表示,>2%为异常。

微核则是严格遵循盲法阅片,选择细胞分布均匀重叠率低染色良好的区域,10×100倍油镜下计数1 000个有完整胞浆的转化淋巴细胞,计数微核数,以‰表示,>8‰为异常。

微核判定标准:在转化淋巴细胞中,微核位于胞质中,多为圆形或椭圆形,直径为主核的1/16~1/3,不折光,微核与主核不连接不重叠,染色深浅与主核相同,偶尔比主核略深或略浅。

### 1.4 统计学分析

应用Excel建立数据库,运用 $t$ 检验、方差分析及Spearman相关分析进行数据的统计和分析;因为染色体畸变和微核指标不服从正态分布,采用Wilcoxon秩和检验分析苯接触组与对照组之间两种指标有无统计学意义。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

苯接触组和对照组人群的性别构成比、年龄构成及吸烟状况比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 生产作业环境苯浓度

采集制苯车间空气样本27份,其苯浓度在2009—2011年分别为 $<0.033$ ~0.282、 $<0.033$ ~0.256、 $<0.033$ ~0.148 mg/m<sup>3</sup>;采集二甲苯车间空气中样本45份,其苯浓度在2009—2011年分别为 $<0.033$ 、 $<0.033$ ~0.110、 $<0.033$ ~0.145 mg/m<sup>3</sup>;采集储运车间空气样本9份,其苯浓度在2009—2011年分别为 $<0.033$ ~1.898、 $<0.033$ ~0.072、 $<0.033$ ~0.328 mg/m<sup>3</sup>,均低于我国大陆苯职业

接触限值(PC-TWA=6 mg/m<sup>3</sup>; PC-STEL=10 mg/m<sup>3</sup>), 见表1。工作场所中甲苯浓度3年均显示<0.067 mg/m<sup>3</sup>, 二甲苯的浓度则均显示<0.13 mg/m<sup>3</sup>, 低于实验室的检出限。查阅历年工作场所监测数据, 苯浓度均低于我国大陆苯职业接触限值。

表1 2009—2011年作业场所苯浓度(mg/m<sup>3</sup>)

Table 1 Benzene concentrations in selected workplaces, 2009–2011

| 年度<br>Year | 车间<br>Workshop           | 样本数<br>Sample size | 范围<br>Range  | 时间加权平均容许浓度<br>PC-TWA | 短时间接触容许浓度<br>PC-STEL |
|------------|--------------------------|--------------------|--------------|----------------------|----------------------|
| 2009       | 制苯车间<br>Benzene workshop | 27                 | <0.033~0.282 | 6                    | 10                   |
|            | 二甲苯车间<br>Xylene workshop | 45                 | <0.033       | 6                    | 10                   |
|            | 储运车间<br>Storage workshop | 9                  | <0.033~1.898 | 6                    | 10                   |
| 2010       | 制苯车间<br>Benzene workshop | 27                 | <0.033~0.256 | 6                    | 10                   |
|            | 二甲苯车间<br>Xylene workshop | 45                 | <0.033~0.110 | 6                    | 10                   |
|            | 储运车间<br>Storage workshop | 9                  | <0.033~0.072 | 6                    | 10                   |
| 2011       | 制苯车间<br>Benzene workshop | 27                 | <0.033~0.148 | 6                    | 10                   |
|            | 二甲苯车间<br>Xylene workshop | 45                 | <0.033~0.145 | 6                    | 10                   |
|            | 储运车间<br>Storage workshop | 9                  | <0.033~0.328 | 6                    | 10                   |

## 2.3 苯接触组与对照组血常规比较

两组的WBC、GRAN、LYM均数比较, 经*t*检验, 其中WBC和GRAN苯接触组低于对照组( $P<0.01$ ); 而两组LYM差异无统计意义( $P>0.05$ )。苯接触组PLT均数高于对照组( $P<0.05$ )。

从低工龄组到高工龄组, 工人4项指标均呈递减趋势, 与对照组比较, 经方差分析及两两比较, I组的WBC和GRAN均数与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 而LYM、PLT均数高于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。II组和III组的WBC、GRAN和III组的LYM均数均比对照组低( $P<0.01$ 或 $0.05$ ); 而II组的PLT均数比对照组高( $P<0.05$ ), 见表2。

## 2.4 苯接触组与对照组WBC、染色体畸变及微核异常率比较

经卡方检验, 苯接触组的WBC、染色体畸变及微核异常率均比对照组高( $P<0.01$ ); 从低工龄组到高工龄组, 工人3项指标异常率有递增趋势。分别与对照组两两比较结果显示, I组3种指标在两组之间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); II组的染色体畸变及微核异常率均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 而WBC计数差异无统计学意义( $P>0.05$ ); III组WBC计数异常率、染色体畸变率及微核异常率均数均比对照组高( $P<0.01$ ), 见表3。

表2 苯接触组与对照组血常规指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of routine blood test results between the benzene exposure groups and the control group

| 组别<br>Group           | 人数<br>Number | WBC<br>( $10^9/L$ ) | <i>P</i> | GRAN<br>( $10^9/L$ ) | <i>P</i> | LYM<br>( $10^9/L$ ) | <i>P</i> | PLT<br>( $10^{12}/L$ ) | <i>P</i> |
|-----------------------|--------------|---------------------|----------|----------------------|----------|---------------------|----------|------------------------|----------|
| 对照组(Control group)    | 62           | 6.58 ± 1.61         | —        | 4.52 ± 1.43          | —        | 1.75 ± 0.51         | —        | 160 ± 41               | —        |
| 苯接触组(Exposure groups) | 116          | 4.70 ± 1.02         | <0.001   | 2.73 ± 0.83          | <0.001   | 1.71 ± 0.38         | 0.564    | 177 ± 43               | 0.013    |
| I                     | 16           | 6.43 ± 0.57         | 0.619    | 4.04 ± 0.69          | 0.070    | 2.01 ± 0.35         | 0.023    | 213 ± 36               | <0.001   |
| II                    | 53           | 4.93 ± 0.70         | <0.001   | 2.90 ± 0.62          | <0.001   | 1.74 ± 0.70         | 0.988    | 176 ± 37               | 0.029    |
| III                   | 47           | 3.86 ± 0.37         | <0.001   | 2.10 ± 0.33          | <0.001   | 1.56 ± 0.26         | 0.031    | 168 ± 49               | 0.329    |

[注] WBC: 白细胞; GRAN: 中性粒细胞; LYM: 淋巴细胞; PLT: 血小板。

[Note] WBC: white blood cell; GRAN: neutrophilic granulocyte; LYM: lymphocyte; PLT: platelet.

表3 苯接触组与对照组血常规、染色体畸变率和微核异常率比较(%)

Table 3 The abnormal rates of micronucleus, chromosomal aberration, and routine blood test results compared between the benzene exposure groups and the control group

| 组别<br>Group           | 人数<br>Number | WBC异常率<br>Abnormal rate of WBC | <i>P</i> | 染色体总畸变异常率<br>Abnormal rate of overall aberration indicators | <i>P</i> | 微核异常率<br>Abnormal rate of micronucleus | <i>P</i> |
|-----------------------|--------------|--------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| 对照组(Control group)    | 62           | 0.00                           | —        | 3.23                                                        | —        | 6.45                                   | —        |
| 苯接触组(Exposure groups) | 116          | 19.82                          | <0.001   | 18.97                                                       | 0.003    | 27.58                                  | <0.001   |
| I                     | 16           | 0.00                           | —        | 6.25                                                        | 0.575    | 12.50                                  | 0.418    |
| II                    | 53           | 3.77                           | 0.123    | 16.98                                                       | 0.012    | 22.64                                  | 0.012    |
| III                   | 47           | 44.68                          | <0.001   | 25.53                                                       | <0.001   | 38.29                                  | <0.001   |

2.5 苯接触组与对照组的染色体畸变比较

在分析的 62 名对照组 6 200 个细胞中,观察到 8 个结构畸变,染色单体型和染色体型畸变所占比例分别为 62.5% 和 37.5%; 在分析的 116 名苯接触工人的 11 600 个细胞中,共观察到 66 个结构畸变,染色单体型和染色体型畸变所占比例分别为 66.7% 和 33.3%,染色单体裂隙、染色单体断裂、无着丝粒断片和微小体是多见的结构畸变类型。苯接触组结构畸变率、单体型畸变率和体型畸变率均高于对照组( $P<0.01$ )。从低工龄组到高工龄组,3 项指标均呈递增趋势,每

组与对照组相比,Ⅱ组和Ⅲ组的结构畸变率、单体型畸变率和体型畸变率均高于对照组( $P<0.05$ ); 而Ⅰ组 3 种指标与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

2.6 苯接触组与对照组微核率比较

苯接触组微核率高于对照组( $P<0.01$ ),从低工龄组到高工龄组,微核发生率均呈递增趋势,每组与对照组相比,Ⅱ组和Ⅲ组微核率均高于对照组( $P<0.05$ ),而Ⅰ组微核率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 苯接触组与对照组染色体单体型和体型畸变率及微核率比较

Table 4 The rates of chromatid-type aberration, chromosome-type aberration, and micronucleus compared between the benzene exposure groups and the control group

| 组别<br>Group           | 人数<br>Number | 单体型畸变(范围%)<br>Range of chromatid-type<br>aberration rates | <i>P</i> | 体型畸变(范围%)<br>Range of chromosome-type<br>aberration rates | <i>P</i> | 结构畸变(范围%)<br>Range of structural<br>aberration rates | <i>P</i> | 微核率(范围%)<br>Range of micronucleus<br>rates | <i>P</i> |
|-----------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------|----------|
| 对照组(Control group)    | 62           | 0~1                                                       | —        | 0~2                                                       | —        | 0~2                                                  | —        | 0~9                                        | —        |
| 苯接触组(Exposure groups) | 116          | 0~2                                                       | 0.001    | 0~2                                                       | 0.006    | 0~3                                                  | <0.001   | 0~11                                       | <0.001   |
| Ⅰ                     | 16           | 0~2                                                       | 0.541    | 0~1                                                       | 0.590    | 0~2                                                  | 0.315    | 0~9                                        | 0.924    |
| Ⅱ                     | 53           | 0~2                                                       | 0.002    | 0~1                                                       | 0.028    | 0~3                                                  | 0.002    | 0~10                                       | 0.025    |
| Ⅲ                     | 47           | 0~2                                                       | <0.001   | 0~2                                                       | 0.001    | 0~3                                                  | <0.001   | 0~11                                       | <0.001   |

2.7 相关分析

苯接触组 WBC 计数与苯接触工龄呈负相关( $r=-0.993$ ,  $P<0.01$ ); 染色体总畸变率、染色体单体型畸变率和染色体型畸变率及微核率均与苯接触工龄呈正

相关( $r=0.289$ 、 $0.264$ 、 $0.270$ 、 $0.616$ ,  $P<0.01$ ),见表 5。苯接触组染色体总畸变率、染色体单体型畸变率和染色体型畸变率及微核率均与 WBC 呈负相关( $r=-0.306$ 、 $-0.270$ 、 $-0.298$ 、 $-0.645$ ,  $P<0.01$ ),见表 6。

表 5 苯接触工龄与 WBC 及遗传指标的相关性分析

Table 5 Correlation of length of service in the benzene exposure groups with white blood cell count and genetic indicators

| 相关性<br>Correlation                               | WBC    | 染色单体型畸变<br>Chromatid-type aberrations | 染色体型畸变<br>Chromosome-type aberrations | 总畸变率<br>Overall aberration rate | 微核率<br>Micronucleus rate |
|--------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Spearman 相关系数 <i>r</i> (Correlation coefficient) | -0.993 | 0.264                                 | 0.270                                 | 0.289                           | 0.616                    |
| <i>P</i>                                         | 0.000  | 0.004                                 | 0.003                                 | 0.002                           | 0.000                    |

表 6 WBC 与遗传指标的相关性分析

Table 6 Correlation between white blood cell count and genetic indicators

| 相关性<br>Correlation                               | 总畸变率<br>Overall aberration rate | 染色单体型畸变<br>Chromatid-type aberrations | 染色体型畸变<br>Chromosome-type aberrations | 微核率<br>Micronucleus rate |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Spearman 相关系数 <i>r</i> (Correlation coefficient) | -0.306                          | -0.270                                | -0.298                                | -0.645                   |
| <i>P</i>                                         | 0.001                           | 0.003                                 | 0.001                                 | 0.000                    |

3 讨论

芳烃经石油裂解重整所得,苯是芳烃生产中最重要的产品之一,呈芳香味,易挥发,所以苯中毒主要以蒸气形式经呼吸道吸入体内,短期内吸入大量苯蒸气会造成以神经系统损害为主的急性中毒,而长期低剂量苯接触主要损害造血系统,进而引起慢性中毒。随着国家对职业健康监护工作的不断改善,

目前大多数企业工作场所的苯浓度都控制在国家规定的职业接触苯的接触限值内<sup>[6]</sup>,加之企业工人的劳动保障意识增强,企业里的保障措施日趋完备,现在很少发生苯的急性中毒事件,苯的职业危害主要是慢性积累毒性。

本研究选择某芳烃厂以苯为主要有害物质的 3 个车间,作业场所空气中的苯浓度低于国家规定的职



业接触限值(PC-TWA=6 mg/m<sup>3</sup>; PC-STEL=10 mg/m<sup>3</sup>), 按工人苯接触工龄分成 3 组, 各项指标分别与对照组进行比较。

血象异常是慢性苯中毒的特征, 根据《职业性苯中毒的诊断》(GBZ 68—2013) 中血常规指标, 本研究进行了苯接触工人的 WBC、GRAN、LYM 和 PLT 计数 4 个指标的分析。结果发现, 苯接触组的 WBC、GRAN 均数均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 随工龄增加有降低的趋势, 但在 II 组和 III 组差异才有统计学意义, 可能是第 I 组样本量比较少的原因, 本研究没有检测到异常值; PLT 计数却高于对照组, 可能是苯接触工人产生了应急性 PLT 升高, 但随工龄的增加有降低的趋势; 而 LYM 经统计显示没有意义 ( $P > 0.05$ ), 所以 LYM 不能作为评价慢性苯中毒的一个指标; 从 WBC 异常率来看, 苯接触组显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 由于 WBC 降低的工人主要集中在 III 组, 所以只有这组的 WBC 异常率显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。苯接触组 WBC 与苯接触工龄呈负相关 ( $r = -0.993$ ,  $P < 0.01$ ), 说明长期低浓度苯接触引起的造血毒性随接触时间延长而加重。以上结果表明, 长期低浓度苯接触可引起作业工人外周血细胞计数降低, 导致造血毒性, 这与国内学者研究的结果相一致<sup>[7-8]</sup>。

有文献报道, 苯通过肝脏细胞代谢成苯环氧化物、苯酚, 再进一步代谢成氢醌、苯三酚等物质, 苯在体内的这些代谢产物可引起 DNA 断裂、造血细胞凋亡、骨髓抑制等遗传损伤结果<sup>[9]</sup>, 这在体外动物实验中已经得到证实。当细胞凋亡时, 内切酶激活, DNA 被切割, 形成细胞核碎片, 进一步形成微核, 同时流行病学研究也表明, 外周血淋巴细胞染色体畸变与血液淋巴系统肿瘤发生率具有高度相关性<sup>[10]</sup>。我国 1979 至 2009 年学术期刊上发表的苯致白血病病例中, 所接触的苯浓度范围以 100~300 mg/m<sup>3</sup> 最多见, 但也有接触苯浓度 <10 mg/m<sup>3</sup> 接触限值<sup>[11]</sup>, 说明长期低浓度苯接触确实存在严重的遗传损伤作用。

本研究发现, 苯接触人群染色体畸变及微核异常率均比对照组高 ( $P < 0.01$ ), II 组和 III 组的染色体畸变及微核异常率均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 结构畸变率、单体型畸变率和体型畸变率均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 对于不同工龄组, II 组和 III 组的结构畸变率、单体型畸变率和体型畸变率均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 I 组 3 项指标与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 染色体总畸变率、染色体单体型

畸变率和染色体型畸变率均与苯接触工龄呈正相关 ( $r = 0.289$ 、 $0.264$ 、 $0.270$ 、 $0.616$ ,  $P < 0.01$ ), 与 WBC 呈负相关 ( $r = -0.306$ 、 $-0.270$ 、 $-0.298$ 、 $-0.645$ ,  $P < 0.01$ )。本研究中的苯接触工人的结构畸变率在接触 15 年后有了异常表达, 由于第 I 组样本量不是很多, 也有可能结构畸变率在接触 15 年之前就有了异常表达, 并且与 WBC 呈负相关, 而 WBC 已经是确定的职业性苯中毒较为敏感的效应指标, 可见低剂量苯经过长期慢性积累对人类遗传物质确实是有损害。某些研究在观察慢性苯中毒患者、苯导致的白血病前期疾病患者和确诊苯白血病病患时, 发现其外周血淋巴细胞染色体畸变率均高于正常人<sup>[12]</sup>。目前, 对于裂隙的生物学意义各有说辞, 大多数学者认为裂隙是 DNA 解螺旋或是染色体未着色所致<sup>[13]</sup>, 不是染色体损伤的表现。因此本研究不将裂隙作为染色体畸变范畴。染色单体型畸变以单体型断裂为主; 体型畸变以无着丝粒断片、微小体为主, 偶见双着丝粒体。目前的研究结果显示, 无论是苯中毒、苯致白血病, 还是苯致白血病前疾病患者的染色体畸变都没有规律, 甚至正常的苯接触工人也是如此。目前还没有发现具有针对性的特异性畸变, 但无疑这些人群中的染色体畸变都是升高的<sup>[4]</sup>, 这就可以说明染色体畸变在寻找苯白血病的发病原因上有重大意义, 在预测苯白血病危险性时, 可以考虑将外周血染色体畸变率作为有效的生物标志物之一。但是从众多人类白血病的染色体畸变表现来看, 可以从染色体畸变的变化来判断群体水平上苯白血病的高危性, 至于在个体水平上预测苯白血病的危险性, 还需进一步的摸索和探讨。

另外, 苯接触组微核率高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 从低工龄组到高工龄组, 微核发生率均呈递增趋势, II 组和 III 组微核率高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 I 组微核率与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 微核率与苯接触工龄呈正相关 ( $r = 0.616$ ,  $P < 0.01$ ) 与 WBC 呈负相关 ( $r = -0.645$ ,  $P < 0.01$ ), 这跟染色体畸变分析的结果相一致, 因此可以考虑将外周血淋巴细胞微核率作为长期低浓度苯接触的遗传损伤效应标志物之一。

本研究缺乏工人苯的接触标志物如反-反式粘糠酸 (tt-MA) 等资料, 只是按照苯接触工龄进行分组分析统计, 没有更准确更具体地反映苯在体内的蓄积毒性带来的遗传损伤效应, 需要完善更多相关因素来阐述苯的职业性危害。

长期低浓度苯接触对工人有遗传损伤作用, 在苯

的危害评价中,工人的染色体畸变分析和微核检测目前来说并不是特异性的,必须结合工人现场接触状况才有意义。因此建议在开展对苯接触工人健康监护时,增加这两项遗传物质损伤指标,特别是接触苯的工龄达一定年限后,做到对工人疾病的早预防、早发现、早诊断、早治疗,保护工人的健康,当然企业在工艺流程上的改进,企业和个人在防护措施意识和执行力度的进一步加强也必不可少。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] KHALADE A, JAAKKOLA MS, PUKKALA E, et al. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Health, 2010, 9: 31.
- [2] SNYDER R. Recent developments meats in the understanding of benzene toxicity and leukemogenesis[J]. Drug Chem Toxicol, 2000, 23(1): 13-25.
- [3] 叶云杰, 吕建萍, 周莉莉, 等. 混苯接触工人遗传损伤和代谢酶基因多态性的关系[J]. 环境与职业医学, 2013, 30(2): 81-87.
- [4] 纪之莹, 李桂兰, 尹松年. 染色体畸变与苯白血病危险性[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(1): 66-68.
- [5] 白玉书, 陈德清. 人类辐射细胞遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 22-24, 125.
- [6] 陈金茹, 钟海盛, 赵转地. 长期低浓度苯系物接触的早期职业健康损害[J]. 职业与健康, 2010, 26(1): 24-26.
- [7] LAN Q, ZHANG L, LI G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene[J]. Science, 2004, 306(5702): 1774-1776.
- [8] 夏昭林, 孙品, 张忠彬. 苯的职业健康危害研究的回顾与展望[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(4): 241-243.
- [9] DONGGEUN S, LEE D, IM H, et al. Single strand DNA break in T-and B-lymphocytes and granulocytes in workers exposed to benzene[J]. Toxicol Lett, 2002, 134(1/2/3): 87-95.
- [10] SMERHOVSKY Z, LANDAU K, ROSSNER P, et al. Risk of cancer inane occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations[J]. Environ Health Prospect, 2001, 109: 41-45.
- [11] 万伟国, 邹和建. 国内期刊报道苯相关白血病病例及诊断分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(11): 844-847.
- [12] ZHANG L, EASTMOND DA, SMITH MT. The nature of chromosomal aberrations detected in humans exposed to benzene[J]. Crit Rev Toxicol, 2002, 32(1): 1-42.
- [13] PAZ-Y-MIÑO C, DÁVALOS MV, SÁNCHEZ ME, et al. Should gaps be included in chromosomal aberration analysis? Evidence based on the comet assay[J]. Mutate Res, 2002, 516(1/2): 57-61.

(收稿日期: 2013-07-26)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶; 校对: 丁瑾瑜)

#### 【EHP 专栏】

## 小鼠生命早期砷暴露与 A 型流感病毒感染的急性和长期反应

Kathryn A. Ramsey, Rachel E. Foong, Peter D. Sly, Alexander N. Larcombe, Graeme R. Zosky

**摘要:** [背景] 砷是一个重要的全球环境健康问题。已有研究显示,生命早期砷暴露会导致婴儿期呼吸道感染发生率增加、儿童期肺功能下降、成年早期支气管扩张发生率增加。[目的] 确定小鼠在生命早期的砷暴露是否会加剧其生命早期流感病毒感染的反应性。[方法] 在宫内与整个产后生活中均使 C57BL/6 小鼠处于砷暴露状态。在 1 周龄时,令小鼠的一个亚组感染 A 型流感,然后评估砷暴露对病毒的清除、炎症、肺部结构和肺功能的急性和长期影响。[结果] 生命早期的砷暴露使得小鼠对 A 型流感病毒的清除率下降、炎症反应加剧,并导致呼吸力学和气道结构的急性和长期性改变。[结论] 在整个生命早期,砷暴露群体呼吸道感染的易感性增加合并炎症反应加剧可能会导致支气管扩张。

原文详见 *Environmental Health Perspective*, 2013, 121(10): 1187-1193.