

低浓度苯暴露男性工人尿 8-OHdG 水平的影响因素

王爱红¹, 李晓海¹, 冷朋波¹, 方兰云¹, 王群利¹, 高国生²

1. 宁波市疾病预防控制中心环境与职业卫生所, 浙江省微量有毒化学物健康风险评估技术研究重点实验室, 浙江 宁波 315010

2. 中国科学院大学宁波华美医院 (宁波市第二医院) 检验科, 浙江 宁波 315010

摘要:

[背景] 随着各国工作场所中苯浓度的逐步控制, 低浓度苯暴露的职业健康危害研究已经成为当前关注的焦点。DNA 氧化损伤被认为是苯致骨髓细胞毒性的基础, 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 是当前公认的评价 DNA 氧化损伤的指标, 也是苯暴露的早期效应指标。在工作场所苯浓度远低于职业接触限值的前提下, 8-OHdG 水平的变化及其可能的影响因素, 值得开展更多深入的研究。

[目的] 调查低浓度苯暴露男性工人尿 8-OHdG 水平的影响因素, 探讨基于美国环境保护署 (EPA) 吸入风险评估非致癌模型得出的苯累积暴露浓度与尿 8-OHdG 水平的关系。

[方法] 采用横断面调查法, 于 2018 年 7—10 月调查 4 家企业 11 个涉苯岗位的 200 名男性工人 (暴露组) 和同期参加健康体检的同一企业的 200 名男性行政管理人员和后勤人员 (对照组)。通过职业卫生现场调查和检测获得苯作业工人暴露浓度, 通过问卷调查获得研究对象一般情况, 在工人健康体检时采集晨尿及检测血常规指标。应用美国 EPA 吸入风险评估的非致癌模型计算工人苯累积暴露浓度 (EC)。以高效液相色谱串联质谱 (HPLC-MS-MS) 方法进行尿中 8-OHdG 水平的测定。用非参数检验比较两组人群尿 8-OHdG 的中位水平, 以有序多分类 logistic 回归分析尿中 8-OHdG 水平的可能影响因素。

[结果] 苯暴露组工人接触苯的 8h 时间加权平均浓度 (C_{TWA}) 均符合现行职业接触限值的要求, 各岗位工人基于 EPA 吸入风险评估非致癌模型的苯累积 EC 在 $1.43 \sim 82.19 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 之间。苯暴露组和对照组人群年龄、体重指数、饮酒情况可比; 对照组吸烟量大于暴露组 ($P=0.007$)。两组人群白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白含量异常率差异均无统计学意义。暴露组工人尿 8-OHdG 水平的中位数 (P_{25} , P_{75}) [7.29 (4.65 , 11.82) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ (以每克尿肌酐计, 下同)] 高于对照组 [5.50 (3.80 , 8.13) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$] ($P=0.016$)。相对于苯累积 EC $< 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 者, 苯累积 EC $\geq 10.0 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 者尿 8-OHdG 水平升高, 其 OR (95% CI) 为 1.85 ($1.18 \sim 2.91$); 相对于年龄小于 35 岁者, 45 岁及以上人群的尿 8-OHdG 水平升高, OR (95% CI) 为 2.13 ($1.12 \sim 4.07$); 相对于不染发人群, 经常染发 (至少每年 1 次) 者的尿 8-OHdG 水平也较高, 其 OR (95% CI) 为 4.07 ($1.03 \sim 16.05$)。

[结论] 低浓度苯暴露工人尿 8-OHdG 水平升高发生在血常规改变之前; 苯累积 EC 在 $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 以上时苯暴露工人尿 8-OHdG 水平升高。

关键词: 苯; 男性工人; 尿 8-OHdG; 风险评估

Influencing factors of urinary 8-OHdG concentration in male workers exposed to low levels of benzene WANG Ai-hong¹, LI Xiao-hai¹, LENG Peng-bo¹, FANG Lan-yun¹, WANG Qun-li¹, GAO Guo-Sheng² (1. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Health Risk Appraisal for Trace Toxic Chemicals, Department of Environmental and Occupational Health, Ningbo Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 2. Laboratory Department, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences (Ningbo No.2 Hospital), Ningbo, Zhejiang 315010, China)

Abstract:

[Background] Occupational health hazards of low-concentration benzene exposure have become a research focus as the benzene concentration in the workplace has been under control

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19550

基金项目

宁波市科技局自然基金项目 (2017A610272); 宁波市市级医疗卫生品牌学科 (PPXK2018-10); 宁波市医学科技计划项目 (2019Y29)

作者简介

王爱红 (1977—), 女, 硕士, 主任医师; E-mail: 77828079@qq.com

通信作者

王爱红, E-mail: 77828079@qq.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-08-09

录用日期 2020-01-12

文章编号 2095-9982(2020)03-0243-06

中图分类号 R135

文献标志码 A

►引用

王爱红, 李晓海, 冷朋波, 等. 低浓度苯暴露男性工人尿 8-OHdG 水平的影响因素 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (3): 243-248.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19550

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Ai-hong, E-mail: 77828079@qq.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-08-09

Accepted 2020-01-12

►To cite

WANG Ai-hong, LI Xiao-hai, LENG Peng-bo, et al. Influencing factors of urinary 8-OHdG concentration in male workers exposed to low levels of benzene [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(3): 243-248.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19550

in various countries. DNA oxidative damage is considered to be the basis of benzene-induced cytotoxicity of bone marrow cells, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) is recognized as an indicator for evaluating oxidative damage of DNA, as well as an early effect indicator of benzene exposure. There needs more research to describe the concentration changes of 8-OHdG and relevant influencing factors in workers change under low-level benzene exposure.

[Objective] The current study investigates the influencing factors of urinary 8-OHdG concentration in male workers exposed to low levels of benzene, and analyze the relationship between urinary 8-OHdG concentration and cumulative exposure level of benzene based on the US Environmental Protection Agency (EPA) model of noncarcinogenic inhalation risk assessment.

[Methods] In four enterprises, 200 male exposure workers serving at 11 benzene exposed positions and 200 male control workers serving at administrative and logistic positions who underwent physical examinations during the same period were investigated through a cross-sectional study in July to August 2018. An occupational health field survey was carried out to detect the concentration of benzene exposure in workplace. A questionnaire survey was conducted to collected the general information of the study subjects, and their morning urine samples and blood samples were collected in health examination. US EPA noncarcinogenic inhalation risk assessment model was applied to obtained the cumulative benzene exposure concentration (EC) of workers. Urinary 8-OHdG concentrations were detected using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (HPLC-MS-MS). Non-parametric test was used to compare the median concentration of 8-OHdG between two groups, and multiple logistic regression model was used to analyze the influencing factors of 8-OHdG concentration.

[Results] The concentration of 8 h time weighted average (C_{TWA}) of benzene of the benzene exposure workers was under current national occupational exposure limit. The cumulative benzene EC, based on the EPA noncarcinogenic inhalation risk assessment model, of the workers at different positions were 1.43-82.19 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. The two groups were comparable in age, body mass index, and alcohol consumption, except that the control group smoked more cigarettes than the exposure group ($P=0.007$). No differences were found between the two groups in the abnormal rates of white blood cells, neutrophils, and haemoglobin. The median (P_{25} , P_{75}) concentration of urinary 8-OHdG in the exposure group [7.29 (4.65, 11.82) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, in per gram of creatinine, thereafter] was higher than that in the control group [5.50 (3.80, 8.13) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$] ($P=0.016$). The concentration of urinary 8-OHdG significantly increased when the concentration of cumulative benzene exposure was higher in the workers with cumulative benzene $EC \geq 10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ versus those $< 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($OR=1.85$, 95% CI : 1.18-2.91), higher in the workers aged 45 years and above versus those aged below 35 years ($OR=2.13$, 95% CI : 1.12-4.07), and higher in the workers with frequent hair dying (at least once a year) versus those without ($OR=4.07$, 95% CI : 1.03-16.05).

[Conclusion] The increase of urinary 8-OHdG concentration in workers exposed to low concentrations of benzene occurs before the change of blood routine examination indicators. A cumulative benzene $EC > 10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ would increase urinary 8-OHdG concentration.

Keywords: benzene; male worker; urinary 8-OHdG; risk assessment

苯是工业上用途广泛的化学原料,也是已知的人类肯定致癌物^[1-2]。低浓度苯($<1 \text{ ppm}$, 即 $3.25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$)主要由在肝微粒体细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 的作用下发生代谢活化^[3], 苯的活性代谢产物引发氧化应激, 从而对 DNA 造成氧化损伤, 后者被认为是苯致骨髓细胞毒性和致白血病的基础。8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) 是活性氧自由基 (如羟自由基、单线态氧等) 攻击 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子而产生的一种氧化性加合物^[4], 是目前比较公认的评价 DNA 氧化损伤的指标^[5-6], 也被认为可能是苯活性代谢致白血病的早期效应标志物^[7]。

随着苯的毒性被广泛关注, 工作场所的苯浓度已经普遍控制在职业接触限值以下, 但苯作为一种工业上广泛使用的有机溶剂, 仍无法被完全替代, 低浓度苯对生产环境和生活环境污染造成的压力仍长期存在。目前我国苯的时间加权平均容许浓度 (permissible concentration-time weighted average, PC-

TWA) 为 $6 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, 而美国劳工部职业安全卫生管理局 (Occupational and Safety Health Administration, OSHA) 和欧盟推荐的时间加权平均浓度 (time weighted average, C_{TWA}) 为 $3.25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, 美国政府工业卫生学家协会 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) 推荐的 C_{TWA} 为 $1.65 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 。有研究发现, 暴露在低浓度苯 ($C_{TWA} < 3.25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$) 环境中的工人白细胞计数和血小板计数仍低于对照组^[8]。因此, 低浓度苯暴露的血液毒性需引起足够重视。

为了预测和评估低浓度苯暴露的职业健康风险, 有学者用美国环境保护署 (Environmental Protection Agency, EPA) 吸入风险评估模型对接触苯的职业健康风险进行了评估, 发现工人在苯的 C_{TWA} 低至 $0.3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 的工作场所暴露 2 年, 即有淋巴细胞下降和致白血病的风险, 并同时发现日暴露时间短的工人的职业健康风险下降^[9-10]。这些研究结果提示, 在工作场所低浓度苯无法有效控制的前提下, 缩短暴露时间从而减少苯的累积暴露是控制苯职业健康危害的手段。EPA 吸

入风险评估模型中计算暴露浓度的方法为评估累积暴露提供了借鉴。本研究基于美国EPA吸入非致癌风险评估模型计算暴露浓度,探讨尿8-OHdG水平升高的危险因素,从而为低浓度苯累积暴露的控制提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于2018年7—10月在宁波市近10年报告职业中毒较多的地区中,选择2家小型金属制品企业和2家中型化学原料和化学制品制造企业作为典型企业,以其中接触苯系物的工人为暴露组,并拟同期参加健康体检的同一企业行政管理人员和后勤人员为对照组,各200人。被调查的人员无相关原发性疾病,半年内未接触X线,1月内无服药史,近期无感染史,无心血管系统疾病。本研究已获宁波市疾病预防控制中心伦理审查委员会审批(编号:201901)。

1.2 现场调查和采样

自制调查问卷,收集暴露组和对照组一般情况,疾病史、用药史、职业史以及居住周围环境、近6个月房屋装修、经常染发等生活环境情况。问卷用EpiData 3.1建库。按照GBZ 159—2004《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》^[11]在现场劳动卫生学调查基础上开展个体采样,按各岗位工人数量结合作业性质确定采样对象,用腰包固定佩戴采样器,采集管固定在工人领口使进气口尽量接近呼吸带,以50 mL·min⁻¹流量采样2 h,代表其1个工作日的TWA。按GBZ/T 300.66—2017《工作场所空气有毒物质测定第66部分:苯、甲苯、二甲苯》^[12]开展苯浓度检测。

1.3 暴露浓度计算

参考美国EPA吸入风险评估模型中暴露浓度(exposure concentration, EC)的计算方法获得工人苯暴露情况。该模型根据美国EPA《超级基金风险评估指南第一卷人类健康评估手册(F部分:吸入风险评估补充指南)》^[13],将人类吸入化学品所致健康风险分为癌症风险和非癌症风险,后者通过人类对化学品的EC和相应化学品的“参考浓度(RfC)”进行估算,该方法也被借鉴应用于GBZ/T 298—2017《工作场所化学有害因素职业健康风险评估技术导则》的定量评估中,其长期EC的计算公式如式(1)。本次研究关注长期低浓度苯暴露的非致癌效应,且工作场所中苯暴露的主要途径为吸入途径,因此选择该方法获得累积

苯暴露情况。

$$EC = (CA \times ET \times EF \times ED) / AT \quad \text{式(1)}$$

其中,EC:暴露浓度,μg·m⁻³;CA:空气中污染物浓度,μg·m⁻³;ET:暴露时间,h·d⁻¹;EF:暴露天数,d·a⁻¹;ED:暴露年数,a;AT:平均时间,h,AT=ED×365×24。

1.4 主要仪器和试剂

采用液相色谱串联质谱仪(岛津,日本)测定尿中8-OHdG水平,HLB固相萃取柱(Waters,美国)规格为60 mg/3 mL,人尿8-羟基脱氧鸟苷标准品(Sigma,美国)纯度≥99.5%。尿肌酐(creatinine, Cr)用全自动生化分析仪(西门子,德国)测定,采用肌氨酸氧化酶法(宁波普瑞柏生物技术有限公司,中国),8-OHdG水平用同一份尿样的Cr浓度校正,结果以μg·g⁻¹(以每克Cr计,后同)表示。

1.5 尿样采集和尿8-OHdG检测

在知情同意的前提下,在工人健康体检时采集晨尿10 mL,4 h内运回实验室分装成2份,于-80℃冰箱中保存。HLB固相萃取柱依次用3 mL甲醇、3 mL去离子水活化。尿样常温解冻,离心,移取3 mL尿样以2~3 mL·min⁻¹的速度过柱,弃去滤液,用3 mL水淋洗,弃去淋洗液,抽干,再用3 mL甲醇洗脱并收集洗脱液。洗脱液用N₂吹干,用纯水定容到1 mL,漩涡混合后过0.22 μm滤膜,用高效液相色谱串联质谱(high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometers, HPLC-MS-MS)方法进行检测。该法线性范围为2.0~50.0 μg·L⁻¹,检出限为0.06 μg·L⁻¹,相对标准偏差低于5%,加标回收率为85%~101%。

1.6 血常规指标获取

收集健康体检机构出具的血常规指标,具体包括白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数和血红蛋白含量。根据GBZ 188—2014《职业健康监护技术规范》^[14]和WS/T 405—2012《血细胞分析参考区间》^[15],将白细胞<4.0×10⁹ L⁻¹、中性粒细胞<2.0×10⁹ L⁻¹、血小板<80.0×10⁹ L⁻¹和血红蛋白含量<120 g·L⁻¹定义为异常。

1.7 统计学分析

本研究采用横断面调查研究设计。用SPSS 19.0软件进行统计分析,以Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性检验,连续性变量数据为正态分布时用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布时用 P_{50} (P_{25} , P_{75})表示。正态分布资料用单因素方差分析(F检验)比较均值,偏态分布资料用非参数检验比较中位数;成组设计分类资料采用交叉表卡方(χ^2)检验。对于8-OHdG水平的影响因素,在

单因素分析基础上, 将 $P < 0.25$ 的变量作为自变量, 以工人 8-OHdG 水平的四分位数分组结果作为应变量, 进行有序多分类 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 企业基本情况

4 家企业中, 2 家小型金属制品企业为喷涂代加工企业, 涉低浓度苯系物的岗位分别为调漆和喷漆岗位,

手工作业, 日工作时间会因订单量而变化。2 家化工原料和化学制品制造企业为中型企业, 生产自动化和密闭化程度高, 均为巡检作业; 其主要产品分别为苯乙烯和石油、混苯, 苯乙烯接苯岗位主要为罐区巡检、反应区外操、精馏装置、分馏装置外操, 石油、混苯接苯岗位主要为重整反应、脱烷烃和加氢外操。4 家企业涉苯岗位职业卫生调查情况见表 1, 各岗位工人接触苯的 C_{TWA-8h} 均符合现行职业接触限值的要求。根据式 (1) 计算得到不同岗位接触苯的 EC, 范围为 $1.43 \sim 82.19 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。

表 1 宁波市 2018 年 4 家企业涉苯岗位职业卫生调查结果一览表

企业	主要产品	涉苯岗位	暴露人数	采样人数	作业方式	防护设施	ET/h·d ⁻¹	EF/d·a ⁻¹	C _{TWA} /mg·m ⁻³	EC/ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
A	喷漆件	调漆	4	2	手工操作	局部抽风罩	6~10	300、350	0.15	30.82~59.93
		喷漆	15	4	手工操作	水帘式通风柜	6~10	300、350	0.15	30.82~59.93
B	喷漆件	调漆	6	3	手工操作	局部抽风罩	1、8	300	0.05~0.30	1.71~82.19
		喷漆	21	4	手工操作	水帘式通风柜	3~8	300、350	0.15~0.30	26.97~47.95
C	苯乙烯	罐区外操	6	3	巡检	密闭、自然通风	1.5~2.5	250	<0.1	2.14~3.85
		乙苯精馏	26	4	巡检	密闭、自然通风	2~4	270	<0.1	3.08~6.16
		反应区外操	21	4	巡检	密闭、自然通风	1~3	270	<0.1	1.43~4.69
		分馏外操	25	4	巡检	密闭、自然通风	2~3.5	270	<0.1	3.08~5.39
D	石油、混苯	加氢外操	24	4	巡检	密闭、自然通风	1.5~3	270	<0.1	2.31~4.69
		重整反应	29	4	巡检	密闭、自然通风	2~4	270	<0.1	3.08~6.16
		脱烷烃外操	23	4	巡检	密闭、自然通风	1~4	270	<0.1	1.54~6.16

2.2 研究对象一般情况、血常规和尿 8-OHdG 水平比较

暴露组和对照组各 200 人, 均为男性。暴露组工龄 $0.6 \sim 17.6$ 年, 平均 (5.76 ± 0.31) 年。年龄: 暴露组 (31.93 ± 8.73) 岁, 对照组 (33.04 ± 6.90) 岁; 对照组吸烟量大于暴露组 $(P = 0.007)$, 其余一般情况均可比。血常规检测结果显示, 两组人群白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白含量异常率差异均无统计学意义。暴露组和对照组尿 8-OHdG 水平的 P_{50} (P_{25} , P_{75}) 分别为 7.29 (4.65, 11.82)、5.50 (3.80, 8.13) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 暴露组高于对照组 $(P = 0.016)$ 。见表 2、表 3。

2.3 研究对象尿 8-OHdG 水平的影响因素

为进一步明确调查对象尿 8-OHdG 水平改变的影响因素, 分别比较了不同组别人群的 8-OHdG 水平, 发现不同苯 EC 组 $(P = 0.022)$ 、不同年龄组 $(P = 0.032)$ 人群尿 8-OHdG 水平的中位数差异有统计学意义。具体赋值和分析结果见表 4。以 8-OHdG 水平的四分位数分组 (从低到高依次以 1、2、3、4 赋值) 作为应变量, 纳入苯 EC、年龄、吸烟、使用空气消毒剂、染发作为自变量, 采用有序多分类 logistic 回归分析发现, 相对于苯 $EC < 1.00 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 的人群, 苯 $EC \geq 10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 的人群尿

8-OHdG 升高, OR (95% CI) 为 1.85 (1.18~2.91); 相对于年龄小于 35 岁者, 45 岁及以上人群的尿 8-OHdG 水平升高, OR (95% CI) 为 2.13 (1.12~4.07); 相对于不染发人群, 经常染发 (至少每年 1 次) 者的尿 8-OHdG 水平也较高, 其 OR (95% CI) 为 4.07 (1.03~16.05)。见表 5。

表 2 暴露组和对照组人群一般情况

组别	年龄 / 岁	吸烟		吸烟量 / 支·d ⁻¹	饮酒		体重指数 / $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$
		人数	%		人数	%	
对照组 ($n=200$)	33.04±6.90	82	41.0	12.30±5.74	47	23.5	23.31±1.13
暴露组 ($n=200$)	31.93±8.73	63	31.5	9.65±6.02	49	24.5	23.24±3.03
统计量	$F=1.97$	$\chi^2=3.51$		$F=7.53$	$\chi^2=0.01$		$F=0.05$
P	0.161	0.061		0.007	0.907		0.831

[注] 吸烟: 指每天至少 1 支, 连续半年及以上; 饮酒: 指饮用任何酒每周至少 1 次, 持续 1 年及以上。

表 3 暴露组和对照组人群血常规异常及尿 8-OHdG 水平

组别	白细胞计数异常		中性粒细胞计数异常		血红蛋白含量异常		8-OHdG 水平 / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以 Cr 计)
	人数	率/%	人数	率/%	人数	率/%	P_{50} (P_{25} , P_{75})
对照组 ($n=200$)	7	3.5	5	2.5	6	3.0	5.50 (3.80, 8.13)
暴露组 ($n=200$)	9	4.5	3	1.5	2	1.0	7.29 (4.65, 11.82)
统计量	$\chi^2=0.26$		$\chi^2=0.51$		$\chi^2=2.04$		$Z=5.76$
P	0.622		0.724		0.284		0.016

表4 影响研究对象尿8-OHdG水平的单因素分析

因素	分组	赋值	8-OHdG水平/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以Cr计) P_{50} (P_{25} , P_{75})	Z	P
苯EC/ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	<1.00	1	5.50 (3.80, 8.13)	7.604	0.022
	1.00~	2	6.67 (4.67, 10.97)		
	10.0~	3	9.12 (4.63, 16.13)		
年龄/岁	<35	1	5.91 (4.01, 8.89)	6.857	0.032
	35~	2	5.84 (3.92, 11.43)		
	45~	3	9.63 (5.29, 15.32)		
体重指数/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	<18.5	1	7.72 (3.38, 9.29)	0.502	0.778
	18.5~	2	5.95 (4.32, 9.97)		
	24~	3	6.71 (4.02, 10.10)		
吸烟	否	1	5.84 (4.00, 8.96)	2.434	0.119
	是	2	6.67 (4.37, 10.95)		
饮酒	否	1	6.07 (4.28, 9.65)	0.001	1.000
	是	2	6.04 (4.01, 10.51)		
居住区污染	否	1	6.03 (4.01, 9.68)	0.040	0.842
	是	2	6.16 (4.79, 10.22)		
近半年装修	否	1	6.11 (4.08, 9.84)	0.020	0.888
	是	2	5.89 (4.07, 9.66)		
使用空气消毒剂	否	1	5.97 (4.10, 9.64)	1.628	0.202
	是	2	8.68 (3.43, 14.17)		
经常染发	否	1	5.97 (4.02, 9.64)	3.692	0.055
	是	2	12.13 (8.15, 14.00)		

表5 研究对象尿8-OHdG水平影响因素的有序多分类logistic回归分析

因素	分组	b	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
苯EC/ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	<1.00	—	—	—	1.00
	1.00~	0.580	3.698	0.054	1.79 (0.98~3.22)
	10.0~	0.617	7.247	0.007	1.85 (1.18~2.91)
年龄/岁	<35	—	—	—	1.00
	35~	0.626	3.140	0.076	1.87 (0.94~3.73)
	45~	0.758	5.292	0.021	2.13 (1.12~4.07)
吸烟	否	—	—	—	1.00
	是	0.263	1.914	0.167	1.30 (0.90~1.88)
使用空气消毒剂	否	—	—	—	1.00
	是	-0.134	0.117	0.733	0.87 (0.40~1.89)
经常染发	否	—	—	—	1.00
	是	1.403	4.014	0.045	4.07 (1.03~16.05)

3 讨论

本研究通过问卷调查、职业病危害因素检测、健康监护资料分析和实验室检测,分析比较了苯暴露工人和对照组相关健康指标的差别,发现苯暴露工人尿8-OHdG水平高于对照组,且该改变发生在工人血常规异常前。进一步分析发现,苯累积EC在 $10\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 以上时会增加尿8-OHdG水平升高的风险。

苯可导致多器官和系统的慢性毒作用,长期接触苯系物对造血系统有明显的损害。众多的研究表明,苯及苯系物接触可以引起血象改变,但在不同研究中不同职业人群白细胞异常率从2.38%~16.67%不等,除

了检查方法不同可能带来的差异外,还可能与报道年代不同、工作场所苯及苯系物浓度水平不一致有关^[16-17]。本研究显示,4家企业涉苯岗位 C_{TWA} 均低于职业接触限值,苯暴露组白细胞计数异常率(4.50%)虽与对照组相比差异无统计学意义,但与前述文献报道相比处于较低水平。

如前所述,8-OHdG是活性氧自由基攻击DNA分子中的鸟嘌呤碱基第8位碳原子而产生的一种氧化性加合物,体内8-OHdG如不能被及时清除,则提示氧化损伤的存在。苯进入机体后代谢产生羟基自由基,后者可以进一步与细胞中各类有机物如糖、磷脂、核苷酸等发生反应,对细胞造成损伤^[18]。虽然,8-OHdG不是苯致氧化损伤的特异性指标,但可以通过8-OHdG反映DNA损伤情况,间接评价苯暴露情况,8-OHdG也是目前公认的评价DNA氧化损伤的指标^[19-20]。Buthbumrung等^[20]对泰国曼谷城市小学生和农村小学生的苯暴露和DNA氧化损伤情况进行比较,发现苯暴露水平和细胞中8-OHdG水平存在统计学上的关联。本研究用HPLC-MS-MS的方法检测了工人尿中8-OHdG的水平,结果发现苯暴露组的尿8-OHdG水平(中位数 $7.29\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,以Cr计)低于刘仁平等^[21]报道的结果($17.58\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,以Cr计),这可能与两个研究的苯暴露水平不同有关。有研究表明,高年龄、超重和饮酒对一般人群尿中8-OHdG的水平有影响^[7]。本次调查显示,体重指数和饮酒不是工人尿8-OHdG水平升高的影响因素,但高年龄增加尿8-OHdG水平升高的风险。此外,经常染发也增加尿8-OHdG水平升高的风险。研究表明染发和血液系统肿瘤存在流行病学关联^[22],染发剂中有害成分可能与苯有类似毒效应,从而引起尿8-OHdG水平升高。本次研究发现,暴露组尿中8-OHdG的水平高于对照组,且工人尿8-OHdG水平升高发生在血常规异常前,提示尿8-OHdG可能是苯健康损害的早期敏感效应指标。苯EC是引起8-OHdG水平升高的独立危险因素。根据美国EPA非致癌风险评估模型的计算,当苯EC高于 $10\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (相当于 C_{TWA} 为 $50\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 的条件下暴露1752h)时,尿8-OHdG水平升高的风险增加,提示长期暴露于远低于职业接触限值的苯浓度下,机体仍有氧化损伤的风险。

因选择的企业类型问题,本次研究的对象仅纳入了男性工人,在结论外推上可能存在一定局限性;此外,应用美国EPA风险评估模型,仅考虑了通过吸入途径进入机体的苯暴露水平,可能低估了机体实际的

暴露水平,从而高估尿8-OHdG和EC的关联,需要在今后的研究中评估苯暴露标志物(如尿反-反黏糠酸、苯巯基尿酸)和尿8-OHdG变化的关系。本研究显示,低浓度苯接触可以引起工人尿8-OHdG水平升高,尿8-OHdG水平改变早于血常规异常;苯EC高于 $10\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 时即可引发机体氧化损伤的发生,提示需采取有效措施减少职业性苯接触对工人的职业健康损害。

参考文献

- [1] SNYDER R, WITZ G, GOLDSTEIN B D. The toxicology of benzene [J]. Environ Health Perspect, 1993, 100: 293-306.
- [2] HUFF J. Benzene-induced cancers: abridged history and occupational health impact [J]. Int J Occup Environ Health, 2007, 13 (2): 213-221.
- [3] RAPPAPORT SM, KIM S, LAN Q, et al. Evidence that humans metabolize benzene via two pathways [J]. Environ Health Perspect, 2009, 117 (6): 946-952.
- [4] KIM JH, MOON JY, PARK EY, et al. Changes in oxidative stress biomarker and gene expression levels in workers exposed to volatile organic compounds [J]. Ind Health, 2011, 49 (1): 8-14.
- [5] CHANG FK, MAO IF, CHEN ML, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to ethylbenzene [J]. Ann Occup Hyg, 2011, 55 (5): 519-525.
- [6] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27 (2): 120-139.
- [7] 王艳华, 李红丽, 解秋艳, 等. 一般人群尿中8-羟基脱氧鸟苷水平及其影响因素 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (4): 334-339.
- [8] LAN Q, ZHANG L, LI G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene [J]. Science, 2004, 306 (5702): 1774-1776.
- [9] 冷朋波, 边国林, 王爱红, 等. 美国EPA吸入风险模型在木质家具制造企业职业健康风险评估中的应用 [J]. 环境与职业医学, 2014, 31 (11): 858-862.
- [10] 冷朋波, 李晓海, 王群利, 等. 低浓度苯暴露工人的职业健康风险评估 [J]. 环境与职业医学, 2018, 35 (11): 985-989.
- [11] 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 湖北省疾病预防控制中心. 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, 2004.
- [12] 国家卫生健康委. 工作场所空气有毒物质测定第66部分: 苯、甲苯、二甲苯和乙苯: GBZ/T 300.66—2017 [S/OL]. (2017-12-04) [2019-08-08]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/12/20171204151406693.pdf>.
- [13] Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund volume I: human health evaluation manual (Part F, supplemental guidance for inhalation risk assessment, EPA540-R-070-002) [R]. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 2009: 22-24.
- [14] 国家卫生健康委. 职业健康监护技术规范: GBZ 188—2014 [S/OL]. (2014-06-10) [2019-12-23]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2014/06/20140610113111925.PDF>.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 血细胞分析参考区间: WS/T 405—2012 [S/OL]. (2013-01-09) [2019-12-23]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2013/01/20130109171100186.pdf>.
- [16] 李敏. 低浓度混苯暴露对作业工人外周血象影响的调查 [J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24 (3): 92-93.
- [17] 李晓海, 冷朋波, 毛国传, 等. 2017年宁波市苯接触工人血常规结果分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2018, 38 (10): 1322-1324.
- [18] NISHIKAWA T, MIYAHARA E, HORIUCHI M, et al. Benzene metabolite 1, 2, 4-benzenetriol induces halogenated DNA and tyrosines representing halogenative stress in the HL-60 human myeloid cell line [J]. Environ Health Perspect, 2012, 120 (1): 62-67.
- [19] FENG C, GANGEMI S, TEODORO M, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to low-dose benzene [J]. Toxicol Rep, 2017, 4: 291-295.
- [20] BUTHBUMRUNG N, MAHIDOL C, NAVASUMRIT P, et al. Oxidative DNA damage and influence of genetic polymorphisms among urban and rural schoolchildren exposed to benzene [J]. Chem Biol Interact, 2008, 172 (3): 185-194.
- [21] 刘仁平, 周建华, 朱宝立, 等. 低浓度苯系物作业人员尿中反-反式黏糠酸和苯巯基尿酸与8-羟基脱氧鸟苷的关系 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (12): 918-922.
- [22] 浦跃朴, 尹立红, 袁慧. 使用染发剂与血液系统肿瘤关系的病例-对照研究 [J]. 环境与职业医学, 2003, 20 (6): 415-417.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 汪源)