

· 专题研究 ·

# 苯、甲苯、二甲苯及其联合作用对暴露工人的遗传毒性

陈 锦 邓丽霞 郑覆康

苯、甲苯、二甲苯是目前工业上应用较广的有机溶剂和化工原料。对其遗传毒性的研究已成为人们日益关注的课题,但以往的研究多集中于探讨苯的作用<sup>[1-5]</sup>,对甲苯、二甲苯的研究尚少。本文拟通过对混苯暴露工人口腔颊粘膜上皮脱落细胞和外周血淋巴细胞微核的检测,经多元协方差分析,探讨苯、甲苯、二甲苯及其联合对暴露工人的遗传毒性。

## 1 对象与方法

### 1.1 观察对象

选择某厂接触混苯的油漆、喷漆两工种的 37 名(男 28 名,女 9 名)工人为研究对象,年龄 21~46 岁,平均 31 岁;工龄 1.1~18.3 年,平均 5.4 年;吸烟指数(即每天吸烟支数×吸烟的年数)为 0~200,平均 33.5;饮酒率为 35.1%。另选择同一地区不接触混苯及其他毒物的 54 名(男 30,女 24 名)工人为对照,其年龄 17~46 岁,平均 27 岁;吸烟指数 0~600,平均 33.1;饮酒率为 25.9%。两组在吸烟、饮酒上基本均衡,且均剔除有家族遗传史、半年内接触 X 射线史、服用避孕药、抗生素等药史及近期患病毒性感染如感冒、肝炎等影响观察指标的疾病患者。

### 1.2 方法

1.2.1 暴露环境中苯、甲苯、二甲苯浓度 采用 GC-II 型个体采样器(碳膜由天津市劳动卫生与职业病研究所提供)采样,气相色谱法测定苯、甲苯、二甲苯含量,并计算时间加权平均浓度。

1.2.2 外周血淋巴细胞微核(BMN) 取静脉血 0.3

毫升,常规培养,低渗制片,Giemsa 染色,油镜下读取每例 2 000 个胞浆细胞膜完整的已转化淋巴细胞,记录微核数。微核确认标准:微核呈圆或椭圆形,大小为核的 1/20~1/3,边界完整平滑,折光性、染色与主核一致或稍浅,居于胞浆内并与主核完全分开,周围无其他碎片、杂质。

1.2.3 口腔颊粘膜上皮脱落细胞微核(OMN) 按 Stich 法<sup>[6]</sup>,令受检者清水漱口,用消毒木制压舌板侧面刮取颊粘膜上皮细胞,左右侧分别进行涂片,风干,甲醇固定,Giemsa 染色,高倍镜下读取每片 1 000 个胞膜、核膜完整的颊粘膜上皮细胞,记录微核细胞数,微核确认标准同上。计算左右两侧平均微核率作为该受检者的微核率。

1.2.4 统计处理 所有数据用 FOX PLUS 建立数据库,用 SPSS V4.0 和 SAS V6.0 软件包在微机上进行分析。

## 2 结果

2.1 暴露环境中苯、甲苯、二甲苯浓度个体采样分析表明,暴露环境中苯的时间平均浓度范围为 3.44~347.33 mg/m<sup>3</sup>,算术平均 91.40 mg/m<sup>3</sup>;甲苯为 4.28~545.12 mg/m<sup>3</sup>,算术平均 93.96 mg/m<sup>3</sup>;二甲苯为 0~460 mg/m<sup>3</sup>,算术平均 28.87 mg/m<sup>3</sup>。

### 2.2 混苯暴露对工人 BMN 和 OMN 的影响

为排除年龄、性别、吸烟、饮酒等因素对混苯引起的 BMN、OMN 的干扰,本文用多元协方差分析校正上述因素,结果见表 1,混苯暴露工人的 BMN、OMN 值在校正前、后均显著高于对照组。

表 1 混苯暴露对工人 BMN、OMN 的影响

组 别	n	BMN (%)		OMN (%)	
		观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}$ )	观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}$ )
接触组	37	2.584 ± 0.348 *	2.549 *	2.409 ± 0.924	2.483
对照组	54	1.970 ± 0.376	2.005	1.963 ± 0.829	1.889

注:因 BMN、OMN 不服从正态分布,故表中所列数据均为原始数据经平方根转换后的值,以下表格均同此

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

### 2.3 苯、二甲苯、甲苯对暴露工人 BMN、OMN 的影响

接触组分别按暴露于苯、甲苯、二甲苯浓度的高低

本文承美国中华医学基金会(CMB)资助

作者单位:350004 福州 福建医科大学卫生学教研室(陈锦),中山医科大学遗传毒理研究室(邓丽霞、郑覆康)

进行分组,在组间用多元协方差校正年龄、性别、工龄、吸烟、饮酒及混苯中其余两种苯的干扰,分析苯、甲苯、

二甲苯对暴露工人 BMN、OMN 的作用,结果见表 2-4

表 2 苯对暴露工人 BMN、OMN 的影响

苯 (mg/m <sup>3</sup> )	n	BMN (‰)		OMN (‰)	
		观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}^*$ )	观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}$ )
0~	8	2.743±0.188	2.274	2.766±0.419	2.250
40~	12	2.556±0.355	2.766	2.42±0.378	2.412
100~	7	2.480±0.207	2.739	2.510±0.537	3.035

\* 组间比较  $P < 0.05$ , 下同

表 3 二甲苯对暴露工人 BMN、OMN 的影响

二甲苯 (mg/m <sup>3</sup> )	n	BMN (‰)		OMN (‰)	
		观察值 ( $\bar{x} \pm s$ ) <sup>*</sup>	调整值 ( $\bar{x}$ )	观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}$ )
0	11	2.768±0.353	2.643	2.610±1.041	2.499
< 50	12	2.546±0.256	2.466	2.640±0.756	2.633
> 50	4	2.247±0.317	2.452	2.296±1.027	2.415

表 4 甲苯对暴露工人 BMN、OMN 的影响

甲苯 (mg/m <sup>3</sup> )	n	BMN (‰)		OMN (‰)	
		观察值 ( $\bar{x} \pm s$ ) <sup>*</sup>	调整值 ( $\bar{x}$ )	观察值 ( $\bar{x} \pm s$ )	调整值 ( $\bar{x}$ )
0~	6	2.76±0.235	2.608	2.705±1.148	2.732
20~	6	2.819±0.405	2.881	2.558±0.806	3.001
50~	9	2.50±0.298	2.665	2.609±0.727	2.986
100~	6	2.333±0.264	2.260	2.28±1.075	1.435

校正前, BMN 在二甲苯组间和甲苯组间有差异,在苯组间无差异,而 OMN 在三组内均无差异;校正后,则显示苯组间 BMN 有显著差异,OMN 虽无差异,但有随苯浓度的增高而增加的趋势。在二甲苯组间和甲苯组间 BMN、OMN 均无差别,但在甲苯组中有随甲苯浓度的增加而呈先升高后降低的趋势。

### 3 讨论

#### 3.1 影响 BMN、OMN 的因素

目前关于年龄、性别、吸烟、饮酒等因素对 BMN、OMN 的影响的研究结果尚不一致。本文为确保排除上述因素的干扰,单纯分析某一研究因素对 BMN、OMN 的作用,采用了多元协方差分析方法,从校正前、后的 BMN、OMN 的差异上看,上述诸因素及苯、甲苯、二甲苯对 BMN、OMN 存在一定影响。

#### 3.2 混苯暴露的遗传损害

微核试验是一种快速、简便、灵敏的遗传毒性常规监测方法,但以往的试验多采用骨髓细胞和外周血细胞。1985年 Stich 等<sup>[6]</sup>提出用脱落上皮细胞进行微核试验,并认为脱落上皮细胞微核率可作为对致癌物或遗传毒物所作用的靶器官和发生癌变组织的一种监测

指标,能提供致癌物和分裂源暴露及遗传损害程度的证据。本调查表明,混苯暴露工人 BMN、OMN 均显著增高,提示混苯不仅引起工人血液系统、骨髓等组织的损害,口腔上皮细胞也可能成为其遗传毒作用的又一靶细胞。美国毒理学研究机构的报告<sup>[1]</sup>也显示苯染毒的大、小鼠 Zymbal 唾液腺瘤及皮肤、口腔恶性肿瘤发生率增高,高剂量大鼠还见到扁平细胞乳头癌、皮肤癌和口腔癌。

#### 3.3 苯的遗传毒性

体外培养、动物及人群资料<sup>[2-5]</sup>都支持苯具有一定的遗传毒性,且认为其遗传损害可能与其代谢产物抑制微管蛋白的多聚作用,从而引起中期相滞留、核分裂不规则及其他的染色体异常有关。本研究显示:BMN 在苯组间有差异,OMN 也有随苯浓度增高而增加趋势。这进一步表明苯具有遗传损害作用,且此损害作用呈现一定剂量-反应关系。

#### 3.4 二甲苯的遗传毒性

以往的资料如 Ames 试验、人淋巴细胞体外培养、大鼠实验<sup>[5]</sup>及暴露工人 SCE 检测<sup>[7]</sup>均表明二甲苯有致突变性,但近来也有的实验<sup>[8]</sup>发现二甲苯能使雄性

小鼠生殖细胞染色体畸变率、SCE增高,这可能与剂量及作用的器官不同有关。本文结果 BMN、OMN 在二甲苯组间无差异,提示二甲苯对暴露工人无明显遗传损害,且其不影响苯、甲苯的遗传毒作用。

### 3.5 甲苯的作用

目前关于甲苯遗传毒性研究的结论尚不一致<sup>[6,7]</sup>。离体实验、动物及人群资料<sup>[6,9]</sup>表明,甲苯与苯间能通过竞争混合功能氧化酶 P<sub>450</sub>而相互抑制。本实验结果 BMN、OMN 在各甲苯组间无差别,但均有随甲苯浓度增加而先升高后降低的趋势,提示:(1)甲苯无遗传毒性或者低遗传毒性,在混苯中由于与苯相互抑制而未明显表现。(2)甲苯在较低剂量时对苯的抑制不显著,但随着甲苯浓度的增加,其对苯的抑制作用有增强的趋势,这与文献报道一致<sup>[2,9]</sup>。故当混苯中甲苯的浓度较低时,其联合的遗传损害似应引起注意。

### 4 参考文献

1 李桂兰. 苯的遗传毒理和致癌性研究进展. 国外医学卫生学分册, 1987, 14 (6): 388

- 2 Snyder R, et al. The toxicology of benzene. Environ. Health Persp, 1993, 100: 293
- 3 Huff JE, et al. Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mice. Environ Health Persp, 1989, 82: 125
- 4 石笑春. 苯及其代谢产物的血液学毒性和遗传毒性研究. 卫生毒理学杂志, 1992, 6 (1): 52
- 5 Dean BJ. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. Mutat. Res, 1985, 154: 153
- 6 Stich HF, et al. Basic and applied mutagenesis. New York and London. Plenum Press, 1985, 337
- 7 黄厚今,等. 细胞遗传学方法在监测职业危害中的应用. 遗传与疾病, 1985, 2 (3): 167
- 8 王小芬. 二甲苯对雄性小鼠生殖细胞遗传损伤作用的研究. 卫生研究, 1993, 22 (6): 324
- 9 周彤,金锡鹏. 苯的毒性作用的影响因素研究. 中国工业医学杂志, 1991; 7 (1): 31

(收稿: 1996-05-08 修回: 1996-11-28)

## 铝电解工接氟剂量与发病关系的研究

褚连富 满 璞 王永进 陈荣安 章孟本

在铝电解生产过程中,可产生大量氟化氢气体和氟化物粉尘,长期处在高浓度氟环境下作业可引起工业性氟病。为探讨铝电解作业工人的接氟剂量与发病关系,推算氟的容许浓度估计值和预测工业性氟病的发病趋势,我们对某铝业公司电解铝厂的动态观察资料和工业性氟病的患病情况进行了系统调查,并采用寿命表直线相关回归法对调查资料进行统计分析。

### 1 材料与方法

#### 1.1 车间氟化物测定资料

收集该厂铝电解车间自 1960 年投产至 1990 年历年定期和不定期车间氟化氢测定数据计 973 个,最低浓度为 0.15mg/m<sup>3</sup>,最高浓度 4.00mg/m<sup>3</sup>,平均浓度为 1.20mg/m<sup>3</sup>。个别年份测定数据缺少者采用内插外推法补充。车间空气氟含量采用氟离子选择电极(长沙半导体材料厂生产)法测定。

#### 1.2 调查对象

选择该厂自 1960 年投产到 1990 年期间工龄满 1

年以上且有较完整的健康体检资料和 X 线骨骼系列查体片的 866 名铝电解车间作业工人作为调查对象。全部受检者职业史清楚,均排除非职业性接氟和地氟病的影响。

#### 1.3 工业性氟病诊断

按国家工业性氟病的诊断要求,每个调查对象在每次查体中均拍 X 线骨盆正位片(含 4-5 腰椎),胫腓骨正、侧位片(含膝关节),尺桡骨正位片(含肘关节),在多次查体中共确诊工业性氟病 I 期 14 例,II 期 1 例。发病工龄最短 13 年,最长 29 年,平均为 20.13 年。15 例氟病患者均由市职防院职业病诊断组按国家工业性氟病诊断标准确诊。

#### 1.4 累积接氟量计算

根据每个观察对象每年实际接氟时间( $T_i$ )和各年度该车间氟化氢气体时间加权平均浓度( $C_i$ )计算累积接氟量( $D$ ), $D = \sum C_i \cdot T_i$  (mg·a),已确诊为工业性氟病者,其累积接氟量只计算到确诊为 I 期氟病时为止。

### 2 结果

#### 2.1 校正累积患病概率计算

作者单位: 255067 淄博 山东铝业公司医院(褚连富、满璞、王永进), 同济医科大学预防医学院(陈荣安、章孟本)