

毒物代谢酶 *CYP2E1* 基因多态性与慢性苯中毒易感性的关系

叶 榕¹, 管继如¹, 谢晓敏², 夏昭林³, 罗建红⁴, 张国军⁵, 潘劲草¹, 万俊香³, HAN Chen-long⁶

(1. 杭州市疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310006; 2. 杭州市红十字会医院, 浙江 杭州 310004; 3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 4. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310006; 5. 杭州市卫生监督所, 浙江 杭州 310004; 6. Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA)

摘要: 目的 探讨 *CYP2E1* 基因多态性与苯中毒遗传易感性的关系。方法 选取苯中毒组和苯接触组工人共 142 名, 进行健康及生活方式 (吸烟、饮酒等) 调查、内科体检、外周血常规检验; PCR 扩增基因 DNA *CYP2E1* 5' 端上游调节区 *RsaI*、*PstI* 位点以及第六内含子区 *DraI* 位点片断, 限制性内切酶检测基因多态性; 现场空气苯浓度测定。结果 苯中毒组男性携带 c1/c2 基因型者患慢性苯中毒的危险性为 c1/c1 型的 3.5 倍 (95% CI 1.010~12.382), 携带 CD 基因型者患慢性苯中毒的危险性是 DD 基因型的 4.0 倍 (95% CI 1.704~15.374)。男性携带 c1/c2 或 CD 联合基因型患慢性苯中毒的危险性为 c1/c1+DD 联合基因型的 7.8~13 倍。苯中毒组接苯工龄高于苯接触组, 防护措施状况差于接触组, 差异有显著性。饮酒、吸烟对 *CYP2E1* 有诱导或促进作用, 本次观察尚未发现两组差异有显著性。结论 慢性苯中毒发生是基因-环境等多种因素作用的结果, 男性携带 c1/c2 和 CD 基因型者发生慢性苯中毒的相对危险度增大, 可能与性别、遗传、生理状况及生活方式等多种因素有关。苯作业场所的防护措施对工人的保护作用相当重要, 接苯工龄越长, 发生慢性苯中毒的危险性将增加。

关键词: *CYP2E1*; 基因多态性; 易感性; 苯中毒

中图分类号: R135.12; R114 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)03-0143-05

The relationship between gene polymorphism of toxin metabolic enzyme

CYP2E1 and susceptibility to chronic benzene poisoning

YE Rong¹, GUAN Ji-ru¹, XIE Xiao-min², XIA Zhao-lin³, LUO Jian-hong⁴, ZHANG Guo-jun⁵,
PAN Jin-cai¹, WAN Jun-xiang³, HAN Chen-long⁶

(1. Hangzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310006, China; 2. Hangzhou Municipal Red Cross Hospital, Hangzhou 310004, China; 3. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 5. Hangzhou Municipal Institute for Hygienic Supervision, Hangzhou 310004, China; 6. Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between gene polymorphism of *CYP2E1* and individual susceptibility to benzene poisoning. **Method** 142 subjects were investigated, including benzene intoxication group and benzene exposed group. Except routine physical examination and blood routine test, analysis on gene polymorphism of *CYP2E1* at 5'-flanking region *RsaI*/*PstI* and intron-6 *DraI*, concentrations of benzene in the air of workplace were also measured. **Result** Gender stratification analysis showed that male worker with c1/c2 genotype showed 2.5 (95% CI 1.010~12.382) fold higher risk suffering from benzene poisoning than that of male with c1/c1 genotype; and male workers with CD genotype had a 3.0 (95% CI 1.704~15.374) fold higher risk for benzene intoxication than that of those with DD genotype. Male workers with either c1/c2 or CD genotypes showed a 6.8~12 fold higher risk for benzene intoxication than that with c1/c1+DD genotype. **Conclusion** The occurrence of chronic benzene poisoning is the result from various agents including gene polymorphism of metabolic enzymes, working environment, benzene exposure level, exposure time, gender and life-styles etc. Male with either c1/c2 or CD genotypes might have higher risk suffering from benzene poisoning than others.

Key words: *CYP2E1*; Genetic polymorphism; Susceptibility; Benzene poisoning

苯是重要的工业溶剂, 也存在于汽油和烟草中^[1]。长期接触苯可引起机体白细胞、血红蛋白、血

小板减少, 再生障碍性贫血, 甚至发生白血病。许多观察迹象表明, 人们对苯毒性作用存在不同的反应。随着基因-环境相互作用研究的开展, 了解到机体的损伤反应不仅与有害环境暴露的程度有关, 同时还与遗传易感性有着密切联系, 因此目前对苯毒性机制的

收稿日期: 2002-12-30; 修回日期: 2003-02-14

作者简介: 叶榕 (1955-), 女, 副主任技师, 从事职业医学实验

室工作

探讨也结合了其代谢酶基因多态性的研究。

现已证实在 P450 超家族中, CYP2E1 亚型是苯的主要代谢活化酶^[2,3], 它能使众多的环境化学物具有细胞毒性, 并激活前毒物和前致癌物。实验发现人的肝微粒体 CYP2E1 催化能力有较大 (8~19 倍) 差异^[3], 认为主要是来源于基因的 5' 端上游调节区、G-1259C (PstI)、C-1019T (RsaI)^[4]、第六内含子区 T₇₆₆₈A (DraI) 的多态^[5], 影响了基因转录表达的调控。本研究旨在探讨 CYP2E1 基因多态性以及环境暴露、生活方式 (吸烟、饮酒等) 对慢性苯中毒的影响, 为探索苯中毒机制、建立健全苯作业工人的健康监护制度及就业前易感人群筛选等提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 对象

调查对象来自杭州市各厂矿苯作业工人。(1) 苯中毒组: 1980~2000 年间, 依据国家颁布的职业性苯中毒诊断标准, 经市职业病防治院诊断为慢性苯中毒的住院或门诊病人 83 人, 剔除有缺项、试验失败的病例, 列入慢性苯中毒组为 71 人 (其中观察对象 14 名, 慢性轻度苯中毒 45 名, 慢性中度苯中毒 5 名和慢性重度苯中毒 7 名), 男 19 名, 女 52 名, 平均起始接苯年龄 27 (18~48) 岁, 平均接苯工龄 10.6 (0.5~43) 年。接苯工种分类为油漆、喷漆、制鞋及其他。(2) 苯接触组: 部分来自与苯中毒组病人同车间工人, 部分为根据工种分类和接苯浓度选取的苯作业工人, 经职业性健康监护体检, 未发现异常指标者 86 人, 剔除有缺项、试验失败等样本, 列入接触组共 71 人, 男 25 名, 女 46 名, 平均起始接苯年龄 25 (18~38) 岁, 平均接苯工龄 7.7 (0.5~31) 年。

1.2 方法

1.2.1 受试人员在知情情况下, 配合职业病医师, 详细填写健康调查表。调查表内容包括基本情况、专业工龄、接苯浓度、吸烟、饮酒等; 进行血常规、肝功能检验及内科检查, 需要时进一步做 B 超、心电图、胸透等特殊检查。

1.2.2 车间空气苯浓度测定 参照 GB/T16044—1995 方法操作, 活性炭管自制, 现场根据岗位布点, XQC-15B 大气采样仪采样, GC-9A 色谱仪分析。苯中毒组工人空测苯浓度为病人诊断时记录的空测浓度, 苯接触组为现场调查时的空测浓度。空测浓度×实际工作小时/日×实际工作日/年×实际接苯工龄=接苯总浓度。

1.2.3 外周血白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb) 测

定 采静脉血 2 ml 置于 EDTA-K₂ 抗凝干管内, 轻轻混匀, 置 MEK-5108K 型血球计数仪测定。

1.2.4 基因组 DNA 的提取 参照文献 [6], 取 1 ml ACD 液抗凝血, 用缓冲液 A [1 L 内含有: 1 mol/L Sucrose 320 ml, Triton-X-100 10 ml (上海生工公司进口分装), 2 mol/L Tris-HCl 5 ml, 2 mol/L MgCl₂ 2.5 ml] 洗涤, BECKMAN Model J2-21 高速冷冻离心机离心, 重复 2~3 次去除血红蛋白, 加核溶解液 [200 ml 内含有: 5 mol/L NaCl 16 ml, 0.5 mol/L EDTA (pH8.0) 0.8 ml, 2 mol/L Tris-HCl (pH8.0) 1 ml] 重溶沉淀, ProteinK 溶液 [1 000 μl 内含有: ProteinK (上海生工公司进口分装, 10 mg/ml) 100 μl, 质量浓度 10% SDS 100 μl, 0.4 mol/L EDTA 5 μl] 完全消化蛋白质后, 用饱和氯化钠沉淀蛋白离心后, 取上清液用无水乙醇抽提 DNA, 体积分数 75% 乙醇洗涤后, 置 Savant SC110A-230 冷冻真空干燥离心机内离心干燥。

1.2.5 PCR 以及限制性内切酶检测 参照文献 [4, 5] 操作。PstI/RsaI (G-1259C, C-1019T) 引物: 5'-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA-3' 和 5'-TTCATTCTGTCT-TCTAACITGG-3' (J8-J9) 由上海生工公司合成; DraI (T₇₆₆₈A) 引物: 5'-AGTCGACATGTGATGGATCCA-3' 和 5'-GACAGGGTTTCATCATGTTGG-3' 由 TaKaRa (大连) 公司合成; PCR 反应试剂购自 TaKaRa (大连) 公司。PCR 扩增: 50 μl 反应体积内含 10× Buffer (Mg²⁺ Plus) 5 μl, 各 2.5 mmol/L dNTP Mixture 4 μl, 20 μmol/L 引物 1.1 μl, 20 μmol/L 引物 2.1 μl, 5 U/μl TaKaRa Taq 酶 0.25 μl, 模板 DNA 1~5 μl (<1 μg), 置 Biometra Tgradient 梯度 PCR 仪内。PCR 扩增条件: 94 °C 变性 1 min, 58 °C 退火 1 min, 72 °C 延伸 1 min, 经 35 个循环, 循环前 94 °C 5 min, 循环后 72 °C 10 min。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖电泳确定, Bio-RAD Geldoc 2000™ 凝胶图像分析系统图像保存。酶切: 限制性内切酶 PstI、RsaI、DraI 购自上海生工公司进口分装, 20 μl 反应体积内含 PCR 产物 10 μl, 相应酶 Buffer (Buffer O⁺ 或 Buffer B⁺) 2 μl, 10 U/μl 酶 1 μl (PstI 或 RsaI、DraI), 37 °C 水浴, 3 h 至过夜。1.8% 琼脂糖电泳, 以 100 bp Ladder 作 Marker, 图像保存。

1.2.6 统计分析 用 Excel 建立数据库, 以 SAS V6.12 软件包进行统计分析, 统计方法采用 *t* 检验、秩和检验、方差分析、卡方检验。

2 结果

2.1 基本情况

两组人员的性别、身高、体重、接苯起始年龄、

接苯工龄、车间空气苯浓度、接苯总浓度、吸烟、饮酒、外周血 WBC 和 Hb 基本情况比较见表 1。

表 1 两组人员基本情况比较

组别	性 别		身高 (cm, $\bar{x}\pm s$)	体重 (kg, $\bar{x}\pm s$)	接苯起始年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	接苯工龄 (年, $\bar{x}\pm s$)	车间空气苯浓度 (mg/m ³ , $\bar{x}\pm s$)	接苯总浓度 (g/m ³ , $\bar{x}\pm s$)
	男 %	女 %						
苯中毒	19 26.8	52 73.2	162 63±6.55	57.95±9.02	27.4±9.8	10.7±8.8	133.83±242.07	2 981.32±5 843.77
苯接触	25 35.2	46 64.8	164 05±6.07	58.38±8.19	25.3±6.4	7.8±6.8	171.72±137.70	2 864.06±3 375.93
P 值	0.276 ^a		0.109 ^b	0.768 ^b	0.472 ^b	0.045 ^{b△}	0.949 ^b	0.773 ^b

组别	防护措施 (n)			吸烟 (n)			饮酒 (n)			WBC (×10 ⁹ /L, $\bar{x}\pm s$)	Hb (g/L, $\bar{x}\pm s$)
	差 (%)	一般 (%)	较好 (%)	不吸 (%)	偶吸 (%)	常吸 (%)	不饮 (%)	偶饮 (%)	常饮 (%)		
苯中毒	40(56.3)	29(40.9)	2(2.8)	63(88.8)	4(5.6)	4(5.6)	58(81.6)	7(9.9)	6(8.5)	4.0±1.1	129.0±23.0
苯接触	1(1.4)	15(21.1)	55(77.5)	54(76.1)	4(5.6)	13(18.3)	56(78.9)	4(5.6)	11(15.5)	6.1±1.6	146.2±18.0
P 值	0.001 ^{d△△}			0.071 ^d			0.360 ^d			0.000 1 ^{c**}	0.000 1 ^{c**}

注：a—卡方检验，b—秩和检验，c—t 检验，d—单向有序列联表 χ^2 检验。
△秩和检验 $P<0.05$ △△单向有序列联表 χ^2 检验 $P<0.01$ **t 检验 $P<0.01$

从表 1 可见两组的性别、接苯起始年龄、身高、体重差异无显著性；慢性苯中毒组的防护措施差于接触组，接苯工龄长于接触组，外周血 WBC、Hb 低于接触组，差异有显著性。两组的车间空气苯浓度、接苯总浓度以及吸烟、饮酒等差异未见有统计学意义。

2.2 CYP2E1 PstI/RsaI、DraI 酶切结果 (见图 1、图 2)

2.3 两组 CYP2E1 PstI/RsaI、DraI 位点基因型比较

从表 2 可见，两组的 CYP2E1 PstI/RsaI、DraI 位点基因型比较差异无显著性；按性别分层统计，男性携带 c1/c2、CD 型，基因型发生慢性苯中毒的危险性大大增加，分别是 c1/c1 型的 3.5 倍，DD 型的 4.0 倍。将 PstI/RsaI+DraI 基因型联合统计，男性携带 c1/c2+DD、c1/c2+CD、c1/c1+CD 型，发生慢性苯中毒的危险性分别是 c1/c1+DD 型的 13.0 倍、9.8 倍、7.8 倍。

3 讨论

本次研究调查了苯作业工人（苯中毒及苯接触）毒物代谢酶 CYP2E1 5' 端上游区 PstI/RsaI 和 DraI 位点基因多态、接苯工龄、工作环境、防护措施以及个人生活方式（饮酒、吸烟）等因素对发生慢性苯中毒的相对危险度。结果显示：男性携带 c1/c2、CD 基因型发生慢性苯中毒的危险性明显增加，分别是其他基因型的 3.5、4.0 倍（95%CI 1.010~12.382，1.704~15.374）；接苯工龄、防护措施对慢性苯中毒影响有显著统计学意义；而车间空气苯浓度、工人接苯总浓度以及个人的饮酒和吸烟生活方式与慢性苯中毒发生未显示有相关性。

CYP2E1 5' 端上游区 G-1259 C (PstI 位点) 和 C-1019 T (RsaI 位点) 突变可以导致 CYP2E1 对苯代谢的速率差异明显，杂合子突变型 c1/c2 的代谢活性是野生型 c1/c1 的转录活性的 8~19 倍。据报道 PstI/RsaI 多态性在中国人群的分布频率达 25%，有较高的转录活性，是苯性白血病和其他一些血液系统疾病

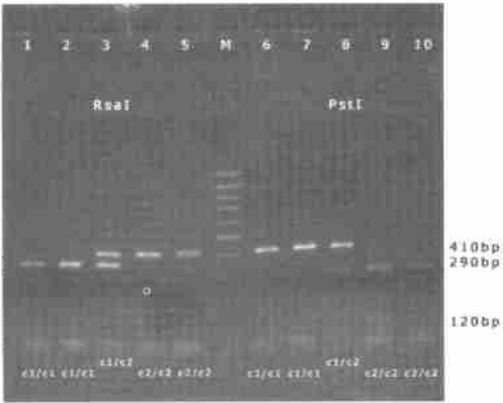


图 1 CYP2E1 PstI/RsaI 酶切结果



图 2 DraI 酶切结果

表 2 两组的 CYP2E1 PstI/ RsaI、 DraI 位点基因型比较

酶切位点	基因型	苯中毒组		苯接触组		OR (95%CI)	P 值
		n	%	n	%		
PstI/ RsaI							
total	c1/ c1	43	60.6	51	71.8	1.00	
	c1/ c2+ c2/ c2	28	39.4	20	28.2	1.660 (0.822~3.353)	0.153
Male	c1/ c1	8	42.1	18	72.0	1.00	
	c1/ c2	11	57.9	7	28.0	3.536 (1.010~12.382)	0.048 [△]
Female	c1/ c1	35	67.3	33	71.7	1.00	
	c1/ c2+ c2/ c2	17	32.7	13	28.3	1.233 (0.517~2.939)	0.635
DraI							
total	DD	31	43.7	38	53.5	1.00	
	CD+CC	40	56.3	33	46.5	1.486 (0.766~2.882)	0.240
Male	DD	4	21.1	13	52.0	1.00	
	CD+CC	15	78.9	12	48.0	4.063 (1.704~15.374)	0.037 [△]
Female	DD	27	51.9	25	54.3	1.00	
	CD+CC	25	48.1	21	45.7	1.102 (0.496~2.452)	0.817
PstI/ RsaI + DraI							
Male	c1/ c1+ DD	2	10.5	13	52.0	1.00	
	c1/ c1+ CD	6	31.6	5	20.0	7.8 (1.257~48.393)	0.027 [△]
	c1/ c2+ DD	2	10.5	1	4.0	13.0 (1.015~166.542)	0.049 [△]
	c1/ c2+ CD	9	47.4	6	24.0	9.8 (1.760~54.001)	0.009 ^{△△}
Female	c1/ c1+ DD	21	40.4	21	45.7	1.00	
	c1/ c1+ CD	14	26.9	12	26.1	1.167 (0.435~3.130)	0.760
	c1/ c2+ DD	5	9.6	4	8.7	1.250 (0.290~5.385)	0.765
	c1/ c2+ CD	12	23.1	9	19.5	1.332 (0.461~3.857)	0.596

Fisher 精确检验 [Fisher's Exact Test (2-Tail)], [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01

的可能致病因素之一^[7]。本次调查的工人中，有来自同一工厂、相同工种的工人，分列在慢性苯中毒组和苯接触组中，这种对苯的不同敏感性的个体差异，除了与环境暴露、生活方式等因素有关外，可能与苯代谢酶 CYP2E1 基因多态性有关。通过对慢性苯中毒组和苯接触组 PstI/ RsaI 位点的基因多态性调查分析，未发现两组间差异有显著性，与 Rothman N 曾经报道过 CYP2E1 RsaI/ PstI 多态与苯中毒间相关无显著性结果一致^[8]。CYP2E1 第六内含子区 T₇₆₈A (DraI 位点) 多态也影响转录调节，在癌症尤其是肺癌的研究中较为普遍^[5]，对苯的研究报道仍以体外实验为主。本次对两组的 DraI 位点调查结果，也未显示差异有显著性。但是将两组的各基因型按性别分层进行统计，结果发现一个有趣的现象，男性携带杂合子突变型 c1/ c2 发生慢性苯中毒的危险性是野生型 c1/ c1 型的 3.5 倍 (95% CI 1.010 ~ 12.382)，携带 CD 型基因是 DD 型的 4.0 倍 (95% CI 1.704 ~ 15.374)。分别将各联合基因型 c1/ c1+ DD、c1/ c1+ CD、c1/ c2+ DD、c1/ c2+ CD 进行比较，男性携带 c1/ c2 或 CD 联合基

因型，其发生慢性苯中毒的危险性较 c1/ c1+ DD 型大大增加，分别是 7.8 倍 (95% CI 1.257 ~ 48.393)、13.0 倍 (95% CI 1.015 ~ 166.542)、9.8 倍 (95% CI 1.760 ~ 54.001)。而女性的 PstI/ RsaI 和 DraI 各基因型或联合基因型在两组间差异无显著性。乙醇是 CYP2E1 的诱导剂，烟草被认为对苯中毒有协同作用，男性携带 c1/ c2 和 CD 基因型显示发生慢性苯中毒相对危险度增大的结果，可能与性别、遗传、生理状况以及生活方式 (如吸烟、饮酒等) 不同等多种因素有关。据报道日本的肺癌病人中，等位基因 c2 和 C 突变率较对照组人群高^[9]。体外实验表明：肝脏微粒体样本携带 c1/ c1+ DD 基因型，其对苯的氧化速率 (Km) 高于 c1/ c2+ CD 基因型的，而 c1/ c1+ CD 型 Km 值最小^[10]。有人在 CYP2E1 特异性探药氯唑沙宗代谢率 (CHZ-MR) 实验中，发现女性 CHZ-MR 低于男性^[3]。对此现象需扩大样本，进一步研究。最近有报道认为，苯的血液和细胞毒性不仅与 CYP2E1 有关，还与 NADPH-quinone oxidoreductase (NQO1) 杂合子突变导致 NQO1 表达缺乏以及芳香烃受体 (AhR)

的基因型有关^[11, 12]。总之慢性苯中毒的发生是多基因联合作用的结果。

本次调查显示工人的防护措施、接苯工龄与慢性苯中毒发生相关有显著性, 车间空气苯浓度及接苯总浓度与慢性苯中毒间相关无显著性。推测接触组实际进入机体内的苯浓度可能低于慢性苯中毒组。此外接触苯工龄越长, 在苯慢性侵入的刺激下, 肝脏中的 *CYP2E1* 保持着相对较高活性状态, 滞留在骨髓中的苯代谢产物, 不能及时地进入 II 相代谢酶系统解毒, 将转变为危害性更大的苯醌, 破坏蛋白质、DNA 等细胞大分子, 引起造血系统功能受抑制, 严重的可导致再生障碍性贫血甚至发生白血病。本次调查未发现饮酒、吸烟与 *CYP2E1* 的各基因型对慢性苯中毒的发生有联系。

综上所述, 慢性苯中毒的发生是基因-环境暴露等多种因素联合作用的结果。避免易感人群从事苯作业, 进一步改善工作环境, 降低空气苯浓度, 增加个人的有效防护措施, 是预防和杜绝职业性苯中毒发生的重要措施。对于毒物代谢酶 *CYP2E1* 基因多态性在慢性苯中毒发生的过程中所起的作用, 以及工作环境、最低接苯阈值、接苯工龄、性别差异和生活方式等多种因素与慢性苯中毒发生的关系仍需深入研究。

参考文献:

- [1] Medinsky MA, Kenyon EM, S Eaton MJ, et al. Mechanistic considerations in benzene physiological model development [J]. *Environ Health Perspect*, 1996, 104 (Suppl 6): 1399-1404.
- [2] Valentine JL, Lee SS, Seaton MJ, et al. Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack *CYP2E1* expression [J]. *Toxicol*

Appl Pharmacol, 1996, 141: 205-213.

- [3] Vessela N, Ivan G, Pavel S, et al. Metabolism of benzene in human liver microsomes: individual variations in relation to *CYP2E1* expression [J]. *Arch Toxicol*, 1999, 73: 33-40.
- [4] Shin-ichi H, Junko W, Kaname K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P45011E1 Gene [J]. *Biochem*, 1991, 110: 559-565.
- [5] Ari H, Kirsti HP, Sisko A, et al. The human *CYP2E1* gene and lung cancer: *DraI* and *RsaI* restriction fragment length polymorphisms in a finnish study population [J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14: 85-88.
- [6] Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis. 分子克隆[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 1998. 465-466.
- [7] 吴玉鑫, 万俊香, 夏昭林. 苯血液毒性的分子生物标志物研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2002, 19: 267-269.
- [8] Rothman N, Smith MT, Hayes RB, et al. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1⁶⁹C→T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone [J]. *Cancer Res*, 1997, 157: 2839-2842.
- [9] Christoph M, Ulrike B, Volker J, et al. Polymorphism in cytochrome P450 *CYP2D6*, *CYP1A1*, *CYP2E1* and glutathione S-transferase, *GSTM1*, *GSTM3*, *GSTT1* and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers [J]. *Pharmacogenetics*, 1998, 8: 91-100.
- [10] Lucas D, Ferrara R, Gonzalez E, et al. Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping *CYP2E1* in humans [J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9: 377-388.
- [11] Yoon BL, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene-induced hematotoxicity [J]. *Toxicol Sci*, 2002, 70 (1): 150-156.
- [12] Nebert DW, Roe AL, Vandale SE, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase(NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: a HuGE review [J]. *Genet Med*, 2002, 4(2): 62-70.

(上接第 142 页)

综上, WAI-R 量表的社会功能分量表已能够较好地反映社会功能状况, 在扩大使用后将不断作进一步修改。

参考文献:

- [1] Ilmarinen J, Tuomi K. Work ability index for aging workers. *Aging and work* [M]. Haikko, 1992. 142-147.
- [2] Ilmarinen J. Aging workers in the European Union—Status and promotion of work ability, employability and employment [M]. Finnish institute of occupational health, 1999. 58-75.
- [3] Tuomi K, Ilmarinen J, Antti Jähkola, et al. Work Ability Index [M]. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1994. 1-10.
- [4] Tuomi K, Ilmarinen J, Eskelinen L, et al. Prevalence and incidence

rates of diseases and work ability in different work categories of municipal work occupations [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1991, 17 (Suppl 1): 67-74.

- [5] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册 (增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999. 1-21.
- [6] 卢纹岱. SPSS FOR WINDOWS 统计分析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 409-429.
- [7] 陈峰. 现代医学统计方法与 Stata 的应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 140-152.
- [8] 郑延平. 量表研究的策略 [J]. *国外医学精神卫生分册*, 1987, (2): 144-148.
- [9] 连志浩. 流行病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 9.
- [10] Carl Zenz. *Occupation Medicine* [M]. 3rd Edition. Mosby-year Book Inc. St Louis, 1994. 945.