

职业社会心理因素及 $\beta 1$ -AR A \uparrow 89G \downarrow 基因多态性与原发性高血压的交互作用

郑能雄¹, 沈波¹, 钟萍¹, 刘宝英^{2*}

(1. 福州市疾病预防控制中心, 福建 福州 350004 2. 福建医科大学公共卫生学院, 福建 福州 350004)

摘要: 目的 探讨 $\beta 1$ -肾上腺素能受体 ($\beta 1$ -AR) A \uparrow 89G \downarrow 多态性及与职业社会心理因素的交互作用对原发性高血压的影响。方法 采用以职业紧张高暴露的男性列车车人群为基础的 1:1 配对病例对照研究 (115 对), 通过问卷调查职业紧张、焦虑、抑郁、A 型行为等职业社会心理因素及高血压的常见危险因素, 应用 PCR-RFLP 技术检测 $\beta 1$ -AR A \uparrow 89G \downarrow 多态性, 通过多因素 Logistic 回归模型方法进行基因-环境的交互作用危险性分析。结果 携带 (A \uparrow G \downarrow /G \downarrow /G \downarrow) 基因型者与 A \uparrow /A \uparrow 基因型相比, 其调整后 OR 达 1.35; A 型行为、特质焦虑、高“紧张反应”与 A \uparrow 89G \downarrow 易感基因型同时存在的调整后 OR 分别达 8.120、5.627 和 2.733。结论 $\beta 1$ -AR A \uparrow 89G \downarrow 可能是 EH 的遗传易感因素, 但不是本研究人群 EH 的主要危险因素; 职业社会心理因素与 $\beta 1$ -AR A \uparrow 89G \downarrow 遗传因素间的环境-基因交互作用可能在 EH 的发病中发挥重要作用, 且与职业人群的职业特点及个性、情绪因素密切相关。

关键词: 职业社会心理因素; $\beta 1$ -肾上腺素能受体; 原发性高血压; 交互作用分析

中图分类号: R135 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2010)04-0253-05

Analysis on effect of interaction between $\beta 1$ -AR A \uparrow 89G \downarrow polymorphism and occupational social psychic factors on pathogenesis of essential hypertension

ZHENG Neng-xiong, SHEN Bo, ZHONG Ping, LIU Bao-ying*

(1. Fuzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention Fuzhou 350004 China 2. School of Public Health Fujian Medical University Fuzhou 350004 China)

Abstract: Objective To explore the effect of interaction between adrenergic receptor ($\beta 1$ -AR) A \uparrow 89G \downarrow polymorphism and occupational social psychic factors on the pathogenesis of essential hypertension (EH). Methods Case-control study with 1:1 matched subject was performed in the study. One hundred and fifteen couples from the high occupational stress exposed male conductors working in the train, were selected as the objects. The occupational social psychic factors such as occupational stress, anxiety, depression, type A behavior etc. were evaluated by a proper questionnaire, meanwhile, the polymorphism of the adrenergic receptor A \uparrow 89G \downarrow was detected by PCR-RFLP. The interaction between the occupational social psychic factors and gene polymorphism was analyzed by multiple factor logistic regression model. Results Compared to A \uparrow /A \uparrow genotype, persons with A \uparrow /G \downarrow or G \downarrow /G \downarrow genotype showed an increased risk of EH, and the adjusted OR was 1.351. The adjusted OR of persons with the mutational genotype of A \uparrow 89G \downarrow and simultaneously possessed type A behavior, trait anxiety or high stress reaction were 8.120, 5.627 or 2.733, respectively. Conclusions The results showed that the polymorphism of A \uparrow 89G \downarrow of $\beta 1$ -AR might be one of the crucial risk factor of EH, while the occupational social psychic factors could potentiate this effect of gene on EH. There may be an interaction between $\beta 1$ -adrenergic receptor polymorphisms and occupational social psychic factors in EH.

Key words: Essential hypertension; occupational social psychic factors; $\beta 1$ -adrenergic receptor; analysis of interaction

随着人们对职业紧张 (occupational stress) 的认识加深和重视度提高, 对其以及焦虑、抑郁、A 型行为等职业社会心理因素所共同构成的反馈控制系统与原发性高血压 (essential hypertension, EH) 的关系研究亦逐步开展^[1-5]。研究表明^[5], $\beta 1$ 肾上腺素能受体 ($\beta 1$ -AR) 作为交感神经——肾上腺髓质系统这一 EH 重要的发病机制之一的主要靶受体而被广泛关

注, 对其基因多态性进行研究有助于从遗传的角度阐明 EH 的病因。其中较常见的多态性位点为 1165 G-C (A \uparrow 89G \downarrow), 因与 $\beta 1$ -AR 受体功能密切而成为研究热点。目前, 国内外对于职业社会心理因素、基因易感性与 EH 三者之间关系已进行了初步探索, 发现某些位点的基因多态性在心血管系统对紧张的反应有影响, 可通过改变中枢神经-内分泌系统的功能而导致心血管应激反应。但对于职业社会心理因素、 $\beta 1$ -AR 基因多态性与 EH 关系的研究仍十分有限。除了职业社会心理因素的外在刺激外, EH 易感基因这一内因与外因的交互作用是否在其中发挥效应, 其作用机制

收稿日期: 2009-07-31 修回日期: 2010-03-26

基金项目: 福建省医学创新课题 (NO. 2007-CX-8), 福建医科大学公共卫生学院“环境与健康”重点学科发展基金项目 (GW09)

作者简介: 郑能雄 (1951-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师。

* 通讯作者, 教授, Email: LUBY5@126.com

如何,是探讨这三者关系的关键所在。本研究在前期研究的基础上,进一步对 $\beta 1$ -AR 基因多态性与 EH 关联及其与职业紧张交互作用对 EH 的影响进行研究,为预测及预防和治疗原发性高血压提供新的线索。

1 对象与方法

1.1 对象

整群抽取某铁路分局 2007 年在册、工龄 ≥ 3 年、年龄 ≥ 40 岁的男性行车人员,要求纳入研究对象的成员工种稳定、年龄以及工龄均较长。去除调查期间出车及信息缺失资料后,实际进入资料分析者 467 人,调查率 93.2%。研究对象中确诊 EH 患者 124 人,患病率 26.6%。高血压病例组:来源上述研究对象的现患病人中血样未溶血且满足配对条件的 115 人,原发性高血压的诊断标准同前^[6]。对照组:按 1:1 配对选择同性别、年龄相差 ± 3 岁、相同职业的行车人员。所有受试者均无血缘关系,且知情同意。

1.2 现场流行病学调查

采用统一设计的调查问卷,由被调查者自行填写,并经调查员当场核对。研究内容包括:(1)一般人口学资料与 EH 传统的危险因素。(2)检测血压、血糖、血脂(甘油三酯,胆固醇,高密度脂蛋白),测定方法与判断标准见参考文献[7]。(3)职业社会心理因素,包括①职业紧张的评价,采用 Osipow 等研制的职业紧张量表(OSLR 1998),该量表包括 3 个分量表 14 个子项,共计 140 个条目,分析研究对象的职业任务和紧张反应;② A 型行为,采用英国著名学者 Cooper 教授研制的《A 型行为量表》共 14 个条目,根据问卷的评分将被测试者分为 A、B 型行为;③ 焦虑情况调查,采用状态/特质焦虑调查表(state trait anxiety inventory SIAI),包括状态和特质焦虑,即当前(状态)的焦虑和一贯(特性)的焦虑,共 40 个条目;④ 抑郁情况调查,采用抑郁自评量表(self rating depression scale SDS),该量表于 1965 年由 Zung 编制,含有 20 个项目,使用简便,应用较广。以上量表在使用前均进行了同质性检验,Cronbach α 在 0.72~0.86 之间,符合心理测量学对量表的同质性要求。

1.3 实验室检测

运用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测研究对象 A β 89G β 基因型。引物参照 Maqbool A^[8] 的报道,并与 GeneBank 核对,序列为:上游:5'-CGCTCTG CTGGCTGCCCTCTTCC-3';下游:5'-TGGGCTTCGAGTTCACCTIG CTATC-3'(TaKaRa 生物工程有限公司合成)。PCR 扩增片段长

度为 530 bp 取 10 μ l PCR 产物经 0.5 μ l BclI 酶(10 U/ μ l) 酶切后,2% 的溴化乙锭琼脂糖凝胶于 0.5 \times TBE 缓冲液中 120 V 电泳 30 min 凝胶显像仪(Pharmacia Biotech 公司)下观察酶切条带,确定被研究者基因型。

1.4 统计分析

采用 SPSS15.0 软件进行资料统计分析,计算 A β 89G β 基因的基因型和等位基因分布频率,经 Hardy-Weinberg 平衡定律,检测样本基因型的分布符合遗传平衡,具有群体代表性(病例组 $\chi^2=2.14$ $P=0.14$ 对照组 $\chi^2=1.16$ $P=0.28$)。各组的一般情况比较采用配对 χ^2 检验和 χ^2 检验;应用条件 Logistic 多元回归模型分析 A β 89G β 基因多态性危险性[OR(95% CI)]及其与职业社会心理因素的交互作用危险度分析。

2 结果

2.1 一般情况

本次研究有 115 对病例对照样本,其中病例组平均年龄(46.4 \pm 5.9)岁、平均工龄(25.5 \pm 7.3)年,对照组的平均年龄为(46.2 \pm 5.7)岁、平均工龄为(24.7 \pm 7.1)年,经配对 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。相比对照组,EH 组除抑郁评分较低外,在体质指数(BMI)、平均收缩压、舒张压、血糖、特质焦虑和 A 型行为上都明显增高,其差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 电泳结果

$\beta 1$ -AR A β 89G β 经内切酶 BclI 消化后,进行琼脂糖凝胶电泳,呈现 3 种基因型,如图 1 所示,第 1 泳道为 DNA Marker 第 2 泳道为杂合子型 A β 89G β 530 bp 342 bp 和 154 bp 3 个条带,第 3 泳道为野生纯合子型 A β 89A β 342 bp 和 154 bp 2 个条带,第 4 泳道为突变纯合子型 G β 89G β 530 bp 1 个条带。

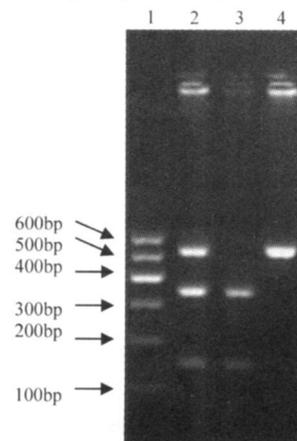


图 1 $\beta 1$ -AR A β 89G β 的基因分型酶切电泳结果

2.3 Ar^s89G^l多态性与 EH 关联分析

调整性别、年龄、工龄、职业紧张、A型行为、吸烟、饮酒、肥胖因素的影响后,携带 (Ar^s/G^l+G^l/G^l) 基因型者与 Ar^s/Ar^s基因型相比,其 OR 达 1.351 (95% CI 0.743~2.454),见表 1。

表 1 Ar^s89G^l基因型在病例对照组中的分布及其对 EH 的危险性

基因型	病例数 (%)	对照人数 (%)	OR (95% CI)	OR* (95% CI)
Ar ^s /Ar ^s	61 (53.0)	77 (66.9)	1.000	1.000
Ar ^s /G ^l	41 (35.7)	32 (27.8)	1.617 (0.913~2.864)	1.387 (0.748~2.569)
G ^l /G ^l	13 (11.3)	6 (5.3)	2.735 (0.982~7.615)	2.504 (0.824~7.611)
A ₁ /G ⁺	54 (47.0)	38 (33.1)	1.794 (1.052~3.060)	1.351 (0.743~2.454)
G/G				

注: *为调整性别、年龄、工龄、职业紧张、A型行为、吸烟、饮酒、BMI 表 2同。

2.4 Ar^s89G^l多态性与职业社会心理因素间的交互作用

野生型纯合子为参照基因型 (-),而突变型纯合子和杂合子为易感基因型 (+),分析职业紧张、抑郁、焦虑、A型行为等职业社会心理因素与 Ar^s89G^l基因型间的交互作用。调整 BMI 血脂、血糖、吸烟、饮酒影响后,A型行为、特质焦虑、高“紧张反应”与易感基因型同时存在的 OR 分别达 8.120、5.627和 2.733,见表 2。

表 2 Ar^s89G^l基因型与职业社会心理因素间的交互作用

职业社会心理因素	β1-AR 基因型	EH (人数 = 115)	NH (人数 = 115)	OR (95% CI)	OR* (95% CI)
职业紧张	- -	47	57	1.000	1.000
	+ -	14	20	0.849 (0.387~1.860)	0.765 (0.325~1.798)
	- +	35	27	1.572 (0.834~2.962)	1.172 (0.593~2.318)
	+ +	19	11	2.095 (0.907~4.838)	2.066 (0.839~5.085)
职业任务	- -	47	48	1.000	1.000
	+ -	14	29	0.493 (0.232~1.048)	0.421 (0.184~0.963)
	- +	37	27	1.400 (0.739~2.651)	1.058 (0.531~2.108)
	+ +	17	11	1.578 (0.669~3.724)	1.404 (0.553~3.560)
紧张反应	- -	42	59	1.000	1.000
	+ -	19	18	1.483 (0.696~3.159)	1.358 (0.598~3.084)
	- +	36	29	1.744 (0.930~3.271)	1.335 (0.678~2.627)
	+ +	18	9	2.810 (1.151~6.860)	2.733 (1.060~7.050)
抑郁	- -	53	62	1.000	1.000
	+ -	8	15	0.624 (0.245~1.586)	0.644 (0.241~1.722)
	- +	48	30	1.872 (1.042~3.361)	1.570 (0.839~2.036)
	+ +	6	8	0.877 (0.286~2.690)	0.722 (0.216~2.418)

续表 2

职业社会心理因素	β1-AR 基因型	EH (人数 = 115)	NH (人数 = 115)	OR (95% CI)	OR* (95% CI)
状态焦虑	- -	42	61	1.000	1.000
	+ -	19	16	1.896 (0.658~5.459)	2.116 (0.930~4.816)
	- +	41	28	3.250 (1.018~10.375)	1.947 (1.005~3.774)
	+ +	13	10	2.250 (0.667~7.591)	1.522 (0.563~4.113)
特质焦虑	- -	42	69	1.000	1.000
	+ -	19	8	3.902 (1.569~9.701)	3.791 (1.426~10.078)
	- +	27	31	1.431 (0.752~2.722)	1.180 (0.592~2.350)
	+ +	27	7	6.337 (2.537~15.830)	5.627 (2.123~14.912)
A型行为	- -	36	60	1.000	1.000
	+ -	25	17	2.451 (1.167~5.147)	3.116 (1.390~6.984)
	- +	25	32	1.302 (0.669~2.536)	1.033 (0.499~2.138)
	+ +	29	6	8.056 (3.050~21.278)	8.120 (2.933~22.484)

3 讨论

β1肾上腺素能受体主要存在于心肌细胞上,受儿茶酚胺激活后可通过耦联至 G_s蛋白,激活腺苷酸环化酶,引起 L型 Ca²⁺通道开放而使心脏产生正性变时和变力效应,从而导致心输出量增加而致外周血压升高,在介导肾素血管紧张素醛固酮系统信号转导中发挥着重要作用。大量流行病学调查和实验室证据显示 Ar^s89G^l突变可改变受体功能^[9],与 EH 发病有关。本研究中高血压组和对照组的 Ar^s89G^l基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,具有群体代表性。全体研究对象 Ar^s等位基因频率为 75.8%,与国内李俊萍等人^[10]研究中国汉族人群的 Ar^s等位基因频率 72.37%接近 (P>0.05),且与其他研究报道^[11]的中国人 Ar^s等位基因频率相接近。病例组和对照组 Ar^s等位基因频率和 G^l等位基因频率分别为 70.9%、80.9%和 29.1%、19.1%,组间差异具有统计学意义 (P<0.05);高血压组 G^l/g^l基因型和 G^l等位基因频率均明显高于对照组,携带易感基因型与参照基因型相比,其 OR 为 1.351,患病风险增高。虽由于本研究样本量较小其患病风险比未能达到统计学意义,仍提示 Ar^s89G^l突变基因型可能是 EH 的遗传易感因素,但非本研究人群 EH 的主要危险因素。此结果与 McCaffery 等^[12]的研究一致,Shoji^[13]等的研究也发现 G^l389 与男性高血压的患病危险升高有关。国内此方面的研究较少,李俊萍^[10]等在汉族人群中的病例对照研究发现 Ar^s89G^l多态性可能与原发性高血压发病有关,其 Ar^s等位基因携

带者更容易发展为原发性高血压。上述结果提示 $\beta 1$ -AR 与 EH 的相关性可能与 G^D 等位基因的正性变时效应有关, 使心输出量增加所致。

本研究结果提示 A 型行为、特质焦虑和职业紧张反应是本研究人群中主要的职业社会心理因素, 且特质焦虑、A 型行为对 EH 的影响大于遗传因素的影响。这些因素与 A^{89G} 易感基因型的交互作用可能在 EH 的发病中发挥着重要的作用, 与职业人群的职业特点及个性、情绪因素密切相关。

A 型行为作为反映人格特征的重要社会心理因素, 不仅更容易感受应激源的作用, 研究还证实是高血压的重要危险因素。列车行车人员工作内容单一、机械, 定点、定时, 通常工作岗位地点仅局限于某节车厢。本次调查也证实乘务员普遍认为工作枯燥无味, 当面对不配合工作的旅客时, 常感觉到恼火和不耐烦。而相对于乘务员, 乘警的工作性质容易导致各种心理障碍。当个体具有 A 型行为倾向或焦虑特质时, 对外界环境的紧张易感性上升, 促发了 EH 的发生。Thomas 等^[14] 的研究认为, 具有 A 型行为的人更容易感受较大的心理应激, 使交感神经过度兴奋, 血管活性物质升高, 诱发原发性高血压。而长期持久、强烈的焦虑等消极情绪的作用, 会使神经、体液、内分泌等的血压调节机制遭到破坏而导致数月乃至数年的血压反复波动, 最终形成持续的血压增高。有流行病学研究表明, 焦虑与 EH 之间存在的密切关系, 焦虑程度的加重进而加剧了紧张反应, 促使 EH 的发展。若同时兼具 β -AR 基因突变而影响受体功能, 更能促发 EH。此外, A 型行为与特质焦虑之间可能存在某些关联。国内袁勇贵等^[15] 研究发现在焦虑症患者中, A 型人占到了 60%~70%; 杨菊贤等^[16] 人研究报道具有 A 型行为的 EH 患者中焦虑情绪常见, 在 A 型行为的 EH 患者中焦虑情绪比非 A 型者增加 6 倍左右。相关问题有待进一步研究。本研究中特质焦虑和 A 型行为对 EH 的影响作用大于基因的作用, 此结果说明在本研究人群中, 行为与个性特征作用是影响高血压的主要原因, 且与携带 $\beta 1$ -AR A^{89G} 易感基因型存在交互作用, 其危险性明显增加, 表明具有该位点易感基因型的行车人员在兼具有焦虑等不良情绪或为 A 型行为者时, 增加患 EH 的危险性。

职业紧张作为职业人群中最重要职业社会心理因素, 被多数研究证实, 在高血压发生、发展中起重要作用。我们的前期研究结果提示, 职业紧张是男性列车行车人员中最主要的危险因素, 且主要体现在“心理紧张反应”。许多研究证实, 反复应激刺激,

交感神经及血压的反应性和敏感性增加且会随应激程度的增加而增加。 $\beta 1$ -AR 基因突变可能通过影响机体心血管应激反应水平而出现“异稳态负荷”, 在个体处于长期、高负荷的职业紧张时使得该人群对 EH 危险因素的敏感性倍数放大。相似的结论可见于国外对血清素转导受体基因 (5HT_{1A}PR) 的启动子多态性与应激的交互作用对 EH 影响的研究。不同强度的精神紧张可导致机体中枢神经系统不同程度的普遍应激反应, 若同时存在个体易感素质, 就可能共同作用或多途径叠加作用导致疾病的发生^[17]。

本次结果显示, 职业紧张、特质焦虑、A 型行为等职业社会心理因素与高血压联系强度很高, 其可信区区间距较大, 尽管 OR 值不稳定, 但在一定程度上已能够说明其对高血压的影响, 可进一步扩大样本量进行深入探讨。

本研究是针对 EH 高发行车人员的横断面研究, 在研究方法上克服了外部工作环境、生活环境、性别、生活规律对 EH 的影响, 具有一定的优势, 但也存在着不足。对于职业社会心理因素的评价, 本研究应用了自陈式量表评分方法, 参考国内开发的常模进行职业应激、焦虑、抑郁和 A 型行为的暴露分类, 研究对象的主观因素影响较大, 客观性不强。为尽量减小这一偏倚, 我们在广泛阅读文献以及前期研究的基础上, 通过跟随列车, 观察工作环境和访谈分析, 归纳研究人群 (乘警和列车员) 工作环境中的常见应激源, 再采用专家咨询法对调查问卷的结构、内容及表述进行论证和修改。此外, 在调查结束后的 1 个月内, 抽取 10% 的人群进行主要危险因素的二次调查, 比较两次调查的一致性, 检验信息的可靠性, 其 κ 值达 0.88 说明一致性好。此外, EH 是多个易感遗传的单核苷酸多态 (SNP) 微效作用的累加, 并与环境因素共同作用后的结果, 单个基因、单个 SNP 作用甚微。因此, 多个 EH 易感基因、多 SNP 与环境影响因素的交互作用对 EH 的发生、发展影响的研究值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] Sheps DS, Sheffield D. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective [J]. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (8): 12-16.
- [2] Thomas M, Begley Cynthia Lee. The relational of type A behavior and optimism with job performance and blood pressure [J]. *Journal of Business and Psychology* 2000; 15 (2): 215-227.
- [3] 姜乾金. 心理应激 [M] // 医学心理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 82.

(下转第 261 页)

年来,许多学者发现,苯的活性代谢产物 HQ 苯醌 (BQ),不仅是苯血液毒性的“元凶”,还是强烈的半抗原,通过抑制 T_H1 辅助细胞 (Th1) 生成干扰素 (IFN) γ ,来增强机体对 Th2 介导的抗原抗体反应。苯作业工人 BQ HQ 的特异性 IgG 抗体水平增高,并存在剂量-效应关系^[12-13]。因此,是否可以提出假设,苯吸收入人体以后,经 CYP2E1、MPO 等 I 相代谢酶转化为活性代谢产物,同时作为强烈半抗原,在机体内与血小板糖蛋白结合,并刺激 PAIg 产生。本研究中,PAIg 与 PLT 无明显相关,可能由于 PAIg 包括 3 种成分:真正的抗血小板抗体,循环免疫复合物,非特异性吸附于血小板表面的血浆免疫球蛋白,因此 PAIg 灵敏度相对高,特异性相对低,针对血小板膜糖蛋白 (GPII b/III a 或 GPI a/II b) 的抗体特异性相对高^[8],今后可进一步研究。

苯造血系统毒性机制复杂,至今尚未完全阐明,本文通过职业流行病学研究发现,PAIg 异常可能是苯血液毒性的早期表现之一,而对苯作业人员,除了控制作业环境中的苯浓度,改变吸烟、饮酒等生活方式也至关重要。

参考文献:

[1] Yoon B I, Li G X, Kitada K et al. Mechanism of benzene induced hematotoxicity and leukemogenicity cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue [J]. *Environ Health Perspect* 2003 111: 1411-1420

[2] Verakli A, Constantini A S, Bolejack V et al. Immunotoxic effects of chemicals: A matrix for occupational and environmental epidemiological studies [J]. *Am J Ind Med* 2006 49 (12): 1046-1055

(上接第 256 页)

[4] Schall P L, Landsbergis P A, Baker Q. Job strain and cardiovascular disease [J]. *Annu Rev Public Health* 1994 15: 381-411

[5] Gonzalo A C, Louis D, Van de Kar. Neuroendocrine pharmacology of stress [J]. *European Journal of Pharmacology* 2003 463: 235-272

[6] 刘宝英,周权,钟萍,等. 行车人员 β 2 肾上腺素能受体基因多态性及与职业精神紧张交互作用对原发性高血压发生的影响 [J]. *卫生研究*, 2009 38 (4): 445-448

[7] 刘宝英,张文昌,杨华,等. 职业紧张与高血压发病及其与血压值关系的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2002 20 (5): 376-380

[8] Maqbool A, Hall A S, Ball S G et al. Common polymorphisms of β 1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay [J]. *Lancet* 1999 353 (9156): 897

[9] Bruck H, Leineweber K, Timme T et al. The 389A/G beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effect on plasma renin activity [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005 46 2111-2115

[10] 李俊萍. β 1 肾上腺素能受体 G1389A 多态性与原发性高血压的关系 [J]. *国际心血管病杂志*, 2006 33 (4): 275-277

[11] 关丽华. 北方满族人 β 1 肾上腺素能受体基因 A1389G 多态性

[3] 孙道远,谢兰兰,张玲,等. 高浓度接苯工人血小板减少 17 例的临床分析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2006 24 (11): 688-699

[4] Gu S Y, Zhang Z B, Wan J X et al. Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A7 and SUL1A1 genes and correlation with benzene exposure in a Chinese occupational population [J]. *J Toxicol Environ Health A* 2007 70 (11): 916-924

[5] Glass D C, Adams G G, Manuell R W et al. Retrospective exposure assessment for benzene in the Australian petroleum industry [J]. *Ann Occup Hyg* 2000 44 (4): 301-320

[6] Moerjose K B, Pauwels R A, Joos G F. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 172 (2): 168-172

[7] Daker D H, Shih B K, Schoenfeld H A et al. Effect of CYP2E1 induction by ethanol on the immunotoxicity and genotoxicity of extended low-level benzene exposure [J]. *J Toxicol Environ Health A* 2000 59 (3): 181-196

[8] 马印图,李振奇,王全立. 血小板抗体检测技术进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006 29 (11): 1041-1044

[9] 陈嘉榆,余卫,刘薇薇,等. 长期苯作业工人外周血 T 细胞亚群的变化特点 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007 25 (4): 224-229

[10] Hsieh G C, Shama R P, Parker R D R. Subclinical effects of groundwater contaminants: a alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice [J]. *Arch Environ Contam Toxicol* 1988 17: 151-158

[11] 张红斌,张春燕,岳维,等. 接触苯、甲苯工人血清免疫球蛋白的变化及意义 [J]. *中国实用医学*, 2007 33 (2): 27-30

[12] Cho J Y. Suppressive effect of hydroquinone, a benzene metabolite on in vitro inflammatory responses mediated by macrophages, monocytes and lymphocytes [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 172 (2): 168-172

[13] Dimitrova N D, Kostadinova R Y, Marinova S N et al. Specific immune responses in workers exposed to benzene [J]. *Int Immunopharmacol* 2005 5 (10): 1554-1559.

分布 [J]. *基础医学与临床杂志*, 2007 27 (2): 204-205

[12] McCaffery J M, Pogue-Geile M F, Ferrel R E et al. Variability within α and β -adrenoceptor genes as a predictor of cardiovascular function at rest and in response to mental challenge [J]. *J Hypertens* 2002 20 (6): 1105-1114

[13] Shoji K, Kokubo Y, Mannami T et al. Association between hypertension and the aducin, β 1-adrenergic receptor, and G protein β 3 subunit genes in the Japanese population: the Suita study [J]. *Hypertens Res* 2004 27 (1): 31-37

[14] Thomas Pickering. Mental Stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease [J]. *Secondary Hypertension* 2001, 3: 249-254

[15] 袁勇贵,张心保,吴爱勤. 焦虑和抑郁障碍共病的临床现象学及心理社会因素和生物学研究 [J]. *中国临床康复*, 2005 9 (4): 231-235.

[16] 杨菊贤. A 型行为、心理应激与心身疾病 [J]. *美国中华健康卫生杂志*, 1998 1 (7): 181-182

[17] 李凌江. 精神应激的生物学致病机制研究——I: 几个基本观点 [J]. *中国行为医学科学杂志*, 2005 14 (1): 4-6