

苯作业人员血小板相关抗体水平变化规律探讨

黄简抒^{1,3}, 王朋¹, 刘添沅², 顾尹瑛², 周元陵¹, 吕玲³, 邹和建^{3*}

(1. 复旦大学附属金山医院职业病科, 上海 200540 2. 上海石化股份有限公司, 上海 200540 3. 复旦大学附属华山医院职业病科, 上海 200040)

摘要: 目的 探讨苯作业人员血小板相关抗体的变化规律。方法 设计统一问卷调查表, 对 121 名苯作业人员和 110 名健康工人进行职业流行病学调查, 获得研究对象的一般资料, 利用 ELISA 法检测血小板相关抗体 PAIgG、PAIgA、PAIgM。结果 本组研究对象作业环境空气中苯浓度 0.25~15.70 mg/m³, 个体累积接苯浓度 1.71~74.20 mg/(m³·年)。接触组 PAIgG、PAIgA、PAIgM 增高, PAIgA 异常检出率升高, 随累积接苯浓度增加, PAIgA、PAIgM 有升高趋势, 存在剂量-效应关系。吸烟、饮酒苯作业工人 PAIgM 明显高于对照组, 而非吸烟以及非饮酒苯作业工人 PAIgG、PAIgM 异常不显著。结论 接触低浓度苯时, 血小板相关抗体改变可能出现于外周血常规异常以前, 吸烟、饮酒等因素可能起到协同作用。

关键词: 苯作业人员; 血小板相关抗体; 吸烟; 饮酒

中图分类号: R135.12 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2010)04-0257-05

Study on levels of platelet associated antibodies in benzene exposed workers

HUANG Jian.shu^{1,3}, WANG Peng¹, LIU Tian.yuan², GU Yin.ying², ZHOU Yuan.ling¹, LV Ling³, ZOU He.jian^{3*}

(1. Dept. of Occupational Disease, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China; 2. Shanghai Petrochemical Company Ltd., Shanghai 200540, China; 3. Dept. of Occupational Disease, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To explore the change pattern of platelet associated antibodies levels in benzene exposed workers. Methods One hundred and twenty-one benzene exposed workers and 110 workers without benzene exposure were enrolled in this study. The general information of subjects was obtained by questionnaire. Levels of platelet associated antibodies such as PAIgG, PAIgA, PAIgM were analysed using ELISA. Results The air concentrations of benzene in workplaces varied from 0.25 mg/m³ to 15.70 mg/m³, the individual cumulative exposure doses of benzene in benzene workers were 1.71 mg/(m³·a) to 74.20 mg/(m³·a). Levels of PAIgG, PAIgA, PAIgM and the abnormal detection rate of PAIgA were obviously risen in benzene exposed workers ($P < 0.05$) compared to those of the controls, and the rise of PAIgA, PAIgM levels was cumulative exposure dose dependent. Besides, the PAIgM level in benzene workers with smoking or drinking habit was obviously higher than that of the controls. Conclusion The results suggested that the levels of platelet associated antibodies may be the early and sensitive biomarker in workers exposed to low concentration of benzene. Smoking and drinking habits may have joint effect with these toxicity of benzene.

Key words: benzene exposed worker; platelet associated antibodies; smoking and drinking habits

苯是良好的有机溶剂, 应用广泛, 苯所致造血系统毒性机制复杂, 涉及氧化应激、DNA 损伤、细胞周期调控异常、程序性细胞死亡等多种途径^[1]。近年来, 大量动物实验、体外实验、流行病学研究表明免疫功能紊乱是苯血液毒性的可能机制之一, 除了干扰非特异性免疫、体液免疫、细胞免疫, 苯中毒患者可出现自身抗体(+)如血小板抗体, 并启动自身细胞的免疫学破坏^[2,3]。本文利用职业流行病学研究

方法, 观察在低浓度苯接触水平下, 苯作业人员血小板相关抗体 (PAIg) 水平的变化规律, 并探讨吸烟、饮酒等混杂因素与 PAIg 的交互作用。

1 对象与方法

1.1 调查对象

选择某国有石化企业接触纯苯的 121 名工人为接触组, 同时选择无有毒有害作业史的 110 名健康人群为对照组。两组人群既往无血液病、风湿性疾病、传染病等病史, 无服用影响血细胞药物超过 1 个月的用药史。采用统一的问卷调查表, 经知情同意后, 逐项询问问卷内容, 获得调查对象资料。每日吸烟 1 支或以上、至少持续 1 年定义为吸烟, 每周饮用至少 7 个标准当量酒精 (1 个标准当量酒精等于 10 g 酒精, 或

收稿日期: 2010-01-05 修回日期: 2010-03-29

作者简介: 黄简抒 (1978-), 女, 硕士, 从事职业病临床工作。

*: 通讯作者, 博士生导师, 从事职业病临床教学、科研工作。

330 m啤酒、40 m白酒、150 m米酒、120 m葡萄酒)超过6个月定义为饮酒^[4]

1.2 作业场所空气苯浓度监测

本次研究收集了该厂自2004年1月至2008年6月各装置苯定点采样的全部浓度资料,车间空气苯浓度由厂方的安全和环境保护部根据国家标准进行定点和定时测定,均为短间接接触容许浓度(PC-SIEL)。其中重整装置设1个点,环丁砜抽提装置3个点,吗啡抽提装置2个点,歧化异构化装置1个点,分析方法为热解吸气相色谱分析。每月采样1次,共420个数据。

1.3 血常规及PAI测定

空腹采血选在该公司职业病体检当日进行,于上午7:00~9:00经静脉抽取2 m血液,EDTA-K₂抗凝后,在XE-2100血细胞测定仪上测定血常规各参数。另用离心管抽取静脉血5 m,l EDTA-Na₂抗凝后,利用ELISA法对血小板相关抗体PAIg、PAIgA、PAIgM进行检测,试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司,具体步骤参见试剂说明,每个抗体的酶标包被板做2条标准曲线,取其平均值。

1.4 统计学方法

采用SPSS11.5软件进行数据录入和统计,计量数据符合正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布数据进行对数转化以后呈正态分布,采用两个独立样本t检验,单因素方差分析(ANOVA)或LSD法检验,计数数据进行 χ^2 检验。对数据进行多因素方差分析和一元线性相关分析。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况

对照组男性84人、女性26人,年龄(37.66±9.90)岁,体重指数(22.97±3.28) kg/m²,吸烟40人(36.36%)、非吸烟70人(63.64%),饮酒25人(22.73%)、非饮酒85人(77.27%)。接触组

苯作业工龄1~36年,男性98人(80.99%)、女性23人(19.01%),年龄(36.56±8.47)岁,体重指数(23.00±3.28) kg/m²,吸烟59人(48.76%)、非吸烟62人(51.24%),饮酒27人(22.31%)、非饮酒94人(77.69%)。两组人员在性别构成比、年龄、体重指数、吸烟、饮酒等方面差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 各装置平均接苯浓度

现场调查发现,该企业以原油为原料,经重整、抽提、歧化异构化生成苯,抽提溶剂包括环丁砜和吗啡,工人在重整、环丁砜抽提、吗啡抽提、歧化异构化装置可接触到释放到空气中的苯,工人主要通过呼吸道吸收苯,不通过皮肤吸收。各装置近5年的空气苯浓度测定值(SIEL)为0.25~15.70 mg/m³,其中1.4%测定值高于2007年国家卫生标准(10 mg/m³)。各装置近5年空气苯浓度呈正态分布,因此取各装置近5年苯浓度的算术平均数作为各装置平均接苯浓度(mg/m³),依次为重整装置:2.24(mg/m³),环丁砜抽提装置:1.83(mg/m³),歧化异构化装置:2.65(mg/m³),吗啡抽提装置:1.71(mg/m³),各装置苯浓度经比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 苯作业工人累积接苯浓度估算

累积接苯浓度以平均接苯浓度与苯作业工龄的乘积表示^[5],接触组苯作业工人累积接苯浓度为1.71~74.2 mg/(m³·年),中位数17.92 mg/(m³·年)。按照累积接苯浓度将接触组分为3组,<6 mg/(m³·年),共40人,列为低浓度组;6~40 mg/(m³·年),共40人,列为中浓度组;>40 mg/(m³·年),共41人,列为高浓度组。

2.4 两组人群血常规、PAI比较

由表1可见,接触组WBC、Hb、PLT与对照组差异无统计学意义,接触组PAIg、PAIgA、PAIgM显著高于对照组(P<0.05)。

表1 两组人群血常规、PAI比较

组别	人数	WBC (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	PLT (×10 ¹² /L)	PAIg (G)	PAIgA ($\bar{x} \pm s$)	PAIgM ($\bar{x} \pm s$)
对照组	110	6.10 ±1.63	151.23 ±12.31	203.13 ±44.43	1.52	16.99 ±6.41	13.18 ±4.86
接触组	121	5.96 ±1.35	154.13 ±14.61	196.50 ±49.50	1.62*	19.48 ±8.84*	14.95 ±6.51*
P值		0.450	0.106	0.287	0.020	0.016	0.021

注:经两个独立样本t检验,与对照组比较,*P<0.05 G:几何均数。

2.5 两组人群PAI异常检出率比较

PAIg、PAIgA、PAIgM正常值分别为0~108 ng/10⁷ PA、0~22 ng/10⁷ PA、0~40 ng/10⁷ PA,高于上述正常值定义为PAI异常,计数两组人员PAI异常的人数,与两组人数的比值定义为PAI异常检出

率。由表2可见,接触组PAIgA异常检出率显著高于对照组(P<0.05),PAIg、PAIgM异常检出率差异无统计学意义。

2.6 吸烟分层后两组人群血常规、PAI比较

由表3可见,经吸烟分层以后,吸烟人群中,接

触组 WBC、Hb、PLT与对照组差异无统计学意义, PAIG、PAIA、PAIM显著高于对照组 ($P<0.05$), 非吸烟人群中, 接触组与对照组相比, WBC、Hb、PLT、PAIG、PAIA、PAIM差异均无统计学意义。

表 2 两组人群 PAI异常检出率比较 例 (%)

组别	人数	PAIG	PAIA	PAIM
对照组	110	5 (4.5%)	11 (10.0%)	0 (0.0%)
接触组	121	12 (9.9%)	25 (16.6%)	1 (0.8%)
P值		0.136	0.030	1.000

注: 经 χ^2 检验, 与对照组比较, * $P<0.05$

表 3 吸烟分层后两组人群血常规、PAI比较

组别	人数	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^{12}/L$)	PAIG (G)	PAIA ($\bar{x}\pm s$)	PAIM ($\bar{x}\pm s$)
吸烟人群							
对照组	40	6.38 $\pm$ 1.64	156.72 $\pm$ 9.98	209.80 $\pm$ 52.11	1.44	16.87 $\pm$ 8.70	12.52 $\pm$ 4.61
接触组	59	6.43 $\pm$ 1.20	160.53 $\pm$ 8.95	204.31 $\pm$ 49.36	1.57*	21.29 $\pm$ 7.30*	15.58 $\pm$ 5.79*
P值		0.870	0.051	0.596	0.042	0.016	0.023
非吸烟人群							
对照组	70	5.95 $\pm$ 1.61	148.10 $\pm$ 12.48	199.31 $\pm$ 39.27	1.56	16.77 $\pm$ 5.04	13.27 $\pm$ 4.75
接触组	62	5.51 $\pm$ 1.34	148.05 $\pm$ 16.32	189.08 $\pm$ 48.87	1.67	17.76 $\pm$ 7.08	14.35 $\pm$ 7.13
P值		0.094	0.984	0.185	0.079	0.351	0.301

注: 经两个独立样本 t 检验, 与对照组比较, * $P<0.05$ G 几何均数。

2.7 饮酒分层后两组人群血常规、PAI比较

由表 4 可见, 经饮酒分层以后, 饮酒人群中, 接触组 WBC、Hb、PLT 与对照组差异无统计学意义, PAIG、PAIA、PAIM 显著高于对照组 ($P<0.05$)。

非饮酒人群中, 接触组 PAIA 显著高于对照组 ($P<0.05$), WBC、Hb、PLT、PAIG、PAIM 差异无统计学意义。

表 4 饮酒分层后两组人群血常规、PAI比较

组别	人数	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^{12}/L$)	PAIG (G)	PAIA ($\bar{x}\pm s$)	PAIM ($\bar{x}\pm s$)
饮酒人群							
对照组	25	6.06 $\pm$ 1.70	156.56 $\pm$ 9.54	204.08 $\pm$ 44.59	1.38	13.93 $\pm$ 3.70	10.78 $\pm$ 3.59
接触组	27	6.13 $\pm$ 1.43	160.67 $\pm$ 9.15	197.41 $\pm$ 43.84	1.60*	17.77 $\pm$ 8.62*	14.32 $\pm$ 7.56*
P值		0.881	0.119	0.589	0.019	0.045	0.038
非饮酒人群							
对照组	85	6.12 $\pm$ 1.62	149.67 $\pm$ 12.64	202.85 $\pm$ 44.64	1.56	17.89 $\pm$ 6.81	13.89 $\pm$ 4.96
接触组	94	5.91 $\pm$ 1.32	152.26 $\pm$ 15.36	196.24 $\pm$ 51.23	1.63	19.97 $\pm$ 6.95*	15.13 $\pm$ 6.21
P值		0.341	0.223	0.361	0.171	0.044	0.143

注: 经两个独立样本 t 检验, 与对照组比较, * $P<0.05$ G 几何均数。

2.8 不同累积接苯浓度血常规、PAI比较

按不同累积接苯浓度分组, 进一步对血常规、PAI 进行比较。由表 5 可见, 随累积接苯浓度增加, WBC、Hb、PLT、PAIG 差异无统计学意义, PAIA、PAIM 有上升趋势, 中浓度组 PAIA 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 高浓度组 PAIA

中、高浓度组 PAIM 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。此外, 中浓度组 PAIA 高于低浓度组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 高浓度组 PAIA 及中、高浓度组 PAIM 明显高于低浓度组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 5 不同累积接苯浓度的血常规、PAI比较

组别	人数	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^{12}/L$)	PAIG (G)	PAIA ($\bar{x}\pm s$)	PAIM ($\bar{x}\pm s$)
对照组	110	6.10 $\pm$ 1.63	151.23 $\pm$ 12.31	203.13 $\pm$ 44.43	1.52	16.99 $\pm$ 6.41	13.18 $\pm$ 4.86
接触组							
低浓度组	40	5.95 $\pm$ 1.32	149.75 $\pm$ 18.59	193.55 $\pm$ 42.32	1.61	16.86 $\pm$ 8.50	12.01 $\pm$ 5.91
中浓度组	40	5.82 $\pm$ 1.39	155.52 $\pm$ 12.96	196.33 $\pm$ 54.62	1.64	20.42 $\pm$ 6.55* Δ	16.36 $\pm$ 7.15** $\Delta\Delta$
高浓度组	41	6.10 $\pm$ 1.35	157.05 $\pm$ 10.47	199.56 $\pm$ 51.74	1.61	21.12 $\pm$ 6.07** $\Delta\Delta$	16.44 $\pm$ 5.50** $\Delta\Delta$
F值		0.430	2.887	0.485	1.926	5.619	7.392
P值		0.731	0.060	0.693	0.126	0.001	0.000

注: 经 ANOVA 方差分析及 LSD 法检验, 与对照组比较, * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 与低浓度组比较, Δ $P<0.05$ $\Delta\Delta$ $P<0.01$ G 几何均数。

2.9 不同装置血常规、PAIg比较

由表 6 可见, 各装置的 WBC Hb PLT PAIg 经比较差异无统计学意义。

2.10 吸烟、饮酒、累积接苯浓度对接触组 PAIg 的影响

表 6 接触组不同装置的血常规、PAIg比较

岗位	人数	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ¹² /L)	Hb (g/L)	PAIg (G)	PAIgA (x±s)	PAIgM (x±s)
重整	42	5.73±1.50	194.05±54.08	154.90±14.61	1.65	19.17±8.06	15.25±7.33
环丁酮抽提	22	5.78±0.32	178.45±29.22	146.72±17.06	1.74	16.37±9.40	12.79±6.53
歧化异构化	30	6.19±0.95	208.60±49.38	157.37±12.12	1.55	21.74±5.13	15.78±5.36
吗味啉抽提	27	6.21±1.32	201.59±52.98	155.37±15.56	1.55	20.00±5.75	15.32±6.28
F值		1.155	1.733	2.577	2.318	2.395	1.026
P值		0.330	0.164	0.057	0.079	0.072	0.384

表 7 吸烟、饮酒、累积接苯浓度对接触组 PAIg 的影响

观察值		影响因素		
		吸烟	饮酒	累积接苯浓度分组
PAIg	F值	2.716	0.030	0.075
	P值	0.102	0.864	0.928
PAIgA	F值	10.410	7.422	3.835
	P值	0.002**	0.007**	0.024*
PAIgM	F值	0.977	1.386	6.436
	P值	0.325	0.241	0.002**

注: 经多因素方差分析, * P<0.05 ** P<0.01

2.11 接触组 PAIg 与 PLT 的相关性

由表 8 可见, 接触组 PAIg PAIgA PAIgM 与 PLT 的相关性无统计学意义。

表 8 接触组 PAIg 与 PLT 的相关性

因变量	PLT	
PAIg	值	-0.010
	P值	0.917
PAIgA	值	-0.037
	P值	0.573
PAIgM	值	-0.038
	P值	0.564

3 讨论

增加单纯血小板下降为诊断指标是《职业性苯中毒诊断标准 GBZ68—2008》修订内容之一, 但具体机制目前尚未完全清楚。据报道, 当作业环境空气中苯浓度达 187.3~230.8 mg/m³ 时, 短期接触可致苯中毒^[3], 出现血小板相关抗体升高, 并导致单纯血小板下降, 提示免疫破坏在苯中毒所致血细胞减少中的重要作用, 也可以解释《GBZ68—2008》中新修订的内容。但有关低剂量苯接触时, 苯作业人员血小板相关抗体水平的变化规律, 目前研究不多, 这是本文力图探讨的问题。

本组研究对象苯接触水平相对较低, 作业环境空气中苯浓度 0.25~15.70 mg/m³, 个体累积接苯浓度 1.71~74.2 mg/(m³·年)。在该接触条件下, 虽然

由表 7 可见, 吸烟、饮酒对 PAIg PAIgM 的影响无统计学意义, 对 PAIgA 的影响非常显著 (P<0.01); 累积接苯浓度对 PAIgA PAIgM 的影响有统计学意义 (P<0.05), 对 PAIg 的影响无统计学意义。

外周血 WBC Hb PLT 与对照组差异无统计学意义, 却出现血小板相关抗体异常, 包括 PAIg PAIgA PAIgM 升高, PAIgA 异常检出率增高, 随累积接苯浓度增加, PAIgA PAIgM 有升高趋势, 存在剂量-效应关系。提示, 免疫功能紊乱、自身抗体形成可能出现在外周血常规异常以前, 如果累积接苯浓度进一步增加, PAIg 水平进一步增高, 可能会导致大量 PAIg 作用于血小板糖蛋白, 单核吞噬细胞吞噬增加, 血小板破坏加速并引起 PLT 下降。

既往研究发现, 香烟烟雾中含有苯的活性代谢产物氢醌 (HQ), 酒精是肝脏细胞色素氧化酶 (CYP2E1) 的诱导剂, 吸烟、饮酒对慢性苯中毒发生有协同作用^[6-7]。本研究发现吸烟、饮酒苯作业工人 PAIg 明显高于对照组, 而非吸烟工人 PAIg 以及非饮酒苯作业工人 PAIg PAIgM 异常不显著。在本研究中, 由于 PAIg 异常主要存在于吸烟、饮酒人群中, 为了明确这种异常是源于苯接触还是生活方式, 我们以吸烟、饮酒、累积接苯浓度为影响因素, 对接触组 PAIg 进行了多因素方差分析, 结果提示累积接苯浓度对 PAIgA PAIgM 有影响 (P<0.05, P<0.01); 吸烟、饮酒对 PAIgA 有影响 (P<0.01), 对 PAIgM 无影响; 3 种因素对 PAIg 均无影响。提示吸烟、饮酒等混杂因素对苯所致 PAIg 异常可能存在协同作用。

血小板相关抗体 (PAIg) 是由机体对血小板表面 HLA 抗原产生的自身抗体, 多数是由依赖辅助性 T 细胞 (Th) 的 B 淋巴细胞活化生成, 病毒作为半抗原, 可以与某些血小板糖蛋白结合形成抗原, 是特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 发生的机制之一^[8]。免疫毒性是苯慢性毒作用之一, 苯染毒小鼠脾脏淋巴细胞增生, 苯作业工人血清免疫球蛋白 IgA IgG IgM 增高, 外周血 CD3⁺ 细胞减少, CD4⁺/CD8⁺ 比例下降, 提示存在体液免疫和细胞免疫异常^[9-11]。近

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 L, Li G X, Kiwada 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, Costantini 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

[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, Manuelli 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

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

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

[16] 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与职业精神紧张的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

[17] 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

[18] 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

[19] Bruck H, Leineweber K, Tammie T, et al. The 389A/G β 1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma renin activity [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005 46: 2111-2115

[20] 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

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

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

[12] McCaffrey J M, Pogue-Geile M F, Ferrel R E, et al. Variability within α and β -adrenoreceptor 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 adducin- β 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

(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与职业精神紧张的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, Tammie T, et al. The 389A/G β 1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects 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

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

[12] McCaffrey J M, Pogue-Geile M F, Ferrel R E, et al. Variability within α and β -adrenoreceptor 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 adducin- β 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