

职业性苯暴露对工人外周血白细胞减少影响的 Meta 分析

谭强¹, 顾春晖², 郭垚¹, 霍少雪¹, 骆春霞¹, 陈松根¹, 王茂³

(1. 佛山市职业病防治所, 广东 佛山 528000; 2. 佛山市疾病预防控制中心, 广东 佛山 528000; 3. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080)

关键词: 苯; 暴露; 白细胞减少; Meta 分析

中图分类号: R135 **文献标识码:** C

文章编号: 1002-221X(2015)03-0229-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zgggyx.2015.03.030

我国开展了大量关于苯对工人健康影响的流行病学调查研究,然而不同文献报道的研究结论受地区、时间、仪器设备、单个研究统计效力及样本含量等因素影响存有误差。为进一步探讨职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量的影响,本文收集 1990 至 2013 年关于职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量影响的文献进行 Meta 分析,为预防控制其职业性损害提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1990 至 2013 年国内生物医学期刊公开发表有关职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量影响的相关原始文献,通过计算机检索《维普中文科技期刊数据库》《中国知网》《万方数字化期刊数据库》,检索主题词和关键词为“苯”、“白细胞”,检索语种为中文。根据纳入和剔除标准最终有 17 篇原始文献入选,末次检索日期为 2014 年 1 月 27 日。

1.2 文献纳入标准

(1) 公开发表的原始研究文献,有职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量减少影响的原始数据,数据全面,无重复性发表。(2) 研究至少分有两个组别(暴露组、对照组)。(3) 终点观察包括总调查人数、外周血白细胞数量减少受影响人数或有 OR 值以及能换算为 OR 值等。(4) 各组研究对象外周血白细胞数异常均以《职业性苯中毒诊断标准》(GBZ68—2002、2008、2013)中规定的白细胞数为判定标准。(5) 各组研究对象除接触苯之外,均未接触对血象有影响的其他职业有害因素。(6) 研究对象年龄 18~60 岁,工龄 6 个月以上,无其他基础性疾病,剔除职业禁忌证者及血液系统相关病例等。严格评定纳入文献,暴露组和对对照组研究对象在年龄、性别、工龄、吸烟等组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 文献剔除标准

(1) Meta 分析、综述、评论、讲座、重复报告、非原始研究报告。(2) 文献中不能获得职业性苯暴露分组信息或不

能提取数据的研究。(3) 非职业性苯暴露及其他不符合纳入标准文献。

1.4 质量评估

(1) 样本量是否充分;(2) 白细胞减少判断标准交待是否清楚;(3) 分组匹配情况;(4) 对照组是否与暴露组具有可比性;(5) 考虑并校正潜在的混杂因素。

1.5 统计学分析

采用 Stata 10.0 软件整理全部入选文献相关数据,并进行异质性检验,检验统计量为 Q 和 P 值。文献无异质性数据采用固定效应模型进行合并,反之则采用随机效应模型,并根据检验结果对各研究的效应进行加权合并。统计合并 OR 值,估计综合效应(95%置信区间,95%CI)、总体效应检验(Z 值、 P 值)等。选用敏感性分析评价结果稳定性。累计 Meta 分析观察合并 OR 值随研究文献样本量的增多而变化的趋势。使用 Egger 和 Begg 检验判断发表偏倚。未特殊说明的统计学检验均为双侧,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献基本情况及方法学质量评估

根据主题词与关键词共检索到 42 篇中文文献,按照文献纳入、剔除标准,排除重复文献后,共有 17 篇文献进入 Meta 分析。17 篇纳入文献均设对照组,累计对照组 6242 例、暴露组 7815 例,同时考虑并校正潜在的混杂因素(年龄、性别和工龄等),对照组与暴露组具有较强可比性。《职业性苯中毒诊断标准》(GBZ68—2008)第 4 款将观察对象定义为白细胞计数波动于 $(4.0\sim4.5)\times 10^9/L$ 。纳入文献诊断标准描述明确。入选文献^[1-17]基本特征及苯接触水平情况见表 1,职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量影响基本情况见表 2。

2.2 Meta 分析结果

异质性检验结果显示,各项研究之间具有异质性($Q=32.56$, $P=0.01$; $I^2=46.7\%$, $P=0.02$, 属中度异质性)。根据异质性使用随机效应模型进行分析,职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量减少影响的合并 OR 值为 3.44 (95%CI: 2.84~4.05),假设检验 $Z=11.19$, $P<0.01$,表明职业性苯暴露工人外周血白细胞数量减少的风险是对照组的 3.44 倍。

2.3 异质性影响因素的 Meta 回归分析

利用回归方程反映解释变量与结果变量的关系,筛出异质性影响因素。从可能导致异质性,如研究时间、地区、样本量、职业性苯暴露强度等因素筛出样本量为异质因素($P=0.03$)、职业性苯暴露强度为可能异质性因素($P=0.05$),研究时间、研究地区等均无统计学意义($P_{\text{时间}}=0.28$, $P_{\text{地区}}=0.65$)。大部分文献通过多因素回归分析等方法控制了年龄、性别、工龄、吸烟等因素对结果的影响。

收稿日期: 2014-07-30; 修回日期: 2014-09-09

基金项目: 国家安全监管总局 2013 年度安全生产重大事故防治关键技术科技项目; 佛山市医学科技研究计划项目(2014158); 佛山市医学类科技攻关项目(2014AB00386、201308112); 佛山市安全生产科技项目(FSAQZ01)

作者简介: 谭强(1982—),男,医学硕士,主管医师,研究方向: 职业病防治、职业流行病学。

通讯作者: 王茂,医学博士,副教授, E-mail: psxwangmao@163.com。

表 1 入选文献基本特征及苯接触水平情况

入选文献	研究地区	研究对象（例）		平均年龄（岁）		白细胞减少判定 标准(×10 ⁹ /L)	暴露组苯接触水平(mg/m ³)		
		对照组	暴露组	对照组	暴露组		浓度类型	标准限值	均值或范围
夏昭林（1994）	上海	236	326	40.2	38.4	<4.5	MC	40	18.7±3.6
高梅（1995）	内蒙包头	188	190	32	32	未提及	MC	40	0.6~164.6
史玉刚（1997）	辽宁锦州	415	449	—	—	<4.0	MC	40	13.4~82.4
魏广建（2001）	河南许昌	162	178	—	—	<4.0	MC	40	9.8~53.6
周华（2002）	江苏盐城	68	71	32.6	32.2	<4.0	MC	40	21.0~120.3
段小燕（2003）	河南郑州	150	467	42.6	40.5	<4.0	MC	40	0.4~5.8
伍郁静（2004）	广东广州	180	124	40.5	42.6	<4.5	MC	40	0.9~338.7
张新华（2006）	福建龙岩	106	186	—	—	<4.0	MC	40	0.4~5.8
倪春苗（2007）	浙江海盐	114	131	—	—	<4.0	MC	40	20.4~55.2
徐宏伟（2007）	山东淄博	534	952	未提及	36.5	<4.0	MC	40	有检出
周红妹（2008）	海南海口	150	183	27.5	26	<4.5	TWA	6	2.46
							STEL	10	4.9
郭集军（2008）	广东茂名	841	1049	—	—	<4.5	/	/	低于限值
查建溪（2010）	福建漳州	106	186	19.6	22.5	<4.0	STEL	10	2.2
段穗芳（2010）	广东佛山	1797	2295	未提及	未提及	<4.5	STEL	10	—
孙金艳（2012）	天津	87	162	—	—	<4.5	TWA	6	0.8~2.6
							STEL	10	677.5
蔡培（2013）	江苏南京	423	323	—	—	<4.0	STEL	10	0.1~28.3
王胜利（2013）	江苏苏州	610	618	30.8	29.8	<4.0	/	/	≤0.6

注：—，文献研究中对照组与暴露组年龄差异无统计学意义；/，文献中未有明确数值。

表 2 职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量减少影响基本情况

入选文献	总例 数	对照组(例)		暴露组(例)		OR 值	95%CI
		异常	正常	异常	正常		
夏昭林(1994)	562	30	206	120	206	2.90	2.01~4.16
高梅(1995)	378	6	182	12	178	1.98	0.76~5.16
史玉刚(1997)	864	28	387	73	376	2.41	1.59~3.65
魏广建(2001)	340	6	156	17	161	2.58	1.04~6.38
周华(2002)	139	4	64	19	52	4.55	1.63~12.69
段小燕(2003)	617	1	149	20	447	6.42	0.87~47.46
伍郁静(2004)	304	2	178	13	111	9.44	2.17~41.08
张新华(2006)	292	1	105	8	178	4.56	0.58~35.96
倪春苗(2007)	245	5	109	16	115	2.79	1.05~7.36
徐宏伟(2007)	1486	47	487	258	694	3.08	2.30~4.12
周红妹(2008)	333	1	149	15	168	12.30	1.64~92.01
郭集军(2008)	1890	48	793	88	961	1.47	1.05~2.07
查建溪(2010)	292	1	105	10	176	5.70	0.74~43.91
段穗芳(2010)	4092	69	1728	145	2150	1.65	1.24~2.18
孙金艳(2012)	249	6	156	12	75	3.72	1.45~9.58
蔡培(2013)	746	14	409	21	302	1.96	1.02~3.80
王胜利(2013)	1228	3	607	4	614	1.32	0.30~5.86

2.4 Meta 累积分析

将入选文献视为连续性研究，即每次研究结束后便可进行一次 Meta 分析，可突出研究结论的动态变化趋势，用以反映各研究对综合结论的影响^[18]。按研究年代顺序累积分析显示，OR (95%CI) 趋于稳定并有较好变化趋势，合并 OR 估计值随研究时间的接近精确度提高了，且具有统计学意义。见图 1。

2.5 敏感性分析及文献发表偏倚

为发现该研究对合并效应量的影响程度及可靠性，对比、评价排除结果异常的 Meta 分析结果。去除权重最大入选文献

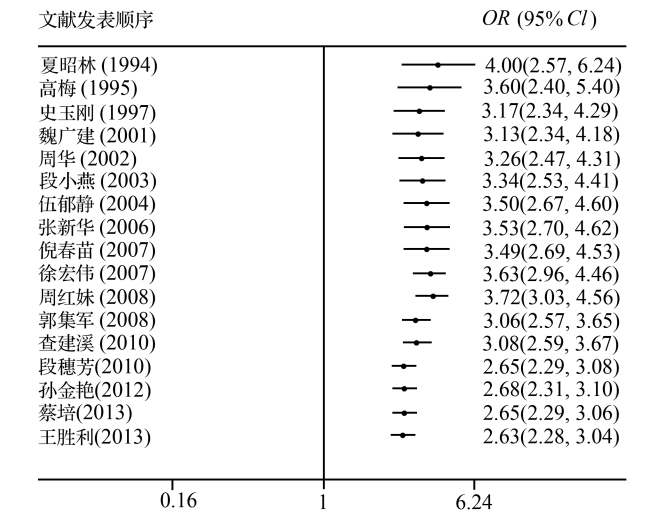


图 1 累积 Meta 分析森林图

后，合并 OR 值结论类似 ($I^2 = 35.0\%$, $P = 0.08$; $Q = 30.19$, $P = 0.01$; 使用随机效应模型)，结果稳定可信（合并 OR 为 3.35, 95%CI: 2.73~3.96, 假设检验 $Z = 10.59$, $P < 0.01$ ）。

Begg 检验显示 $Z = 1.57$, $P = 0.12$; Egger 检验显示, $t = 0.78$, $P = 0.45$ (95%CI: -0.85~1.83)，即说明该分析不存在明显偏倚。

3 讨论

外周血白细胞计数作为苯暴露劳动者在职业健康监护中的必检项目，其受影响的研究结果不尽相同。Meta 分析可对不同文献研究结果进行整理与统计，通过对多项研究结果综合分析，提高原始研究结果统计效能，改进效应估计值。本次研究共纳入 17 篇国内有关职业性苯暴露对工人外周血白细

胞数量减少影响的研究, 并采用 Meta 分析方法探讨了职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量减少的风险, 纳入文献样本含量大, 能克服研究者因研究对象的选择、方法和设计等不同而导致的研究结果差异, 可定量全面评估职业性苯暴露对工人外周血白细胞数量减少的影响, 采用可靠的统计分析方法, 获取较可信的推断。

本次 Meta 研究显示纳入文献存在异质性, 通过随机效应模型分析, 显示职业性苯暴露工人白细胞数量减少的风险是对照组的 3.44 倍, 敏感性分析显示了此次研究结果具有较好稳定性, 并用 Begg 和 Egger 法检验排除了纳入的 17 篇文献具有明显发表偏倚。在执行我国现行国家职业卫生标准的前提下, 建议涉苯用人单位及接触工人加强预防保健措施, 保护接苯工人的身体健康; 改进生产工艺、改善工作场所环境、以低毒无毒物料代替苯, 并使生产过程密闭化或自动化, 避免苯的直接暴露, 从源头消除苯的健康危害, 加强工作场所空气中苯的日常监测; 加强工人职业卫生和个人防护培训, 提高自我保护意识; 积极开展职业健康监护, 以期早发现、早诊断、早治疗苯中毒。

此次 Meta 分析亦有局限性, 虽对文献进行了严格筛选, 但纳入文献质量不尽相同, 研究跨越年限较长, 因此, 其研究结果不排除会受到一些未知因素的影响。另外, 涉苯行业的工作场所可能会有少量甲苯、乙苯或二甲苯的存在, 其对苯暴露工人健康产生直接或间接影响, 难免产生一定程度偏倚。且本次研究只检索了中文文献, 未就苯职业性暴露与工人外周血白细胞数量减少分析剂量-反应关系。

参考文献:

- [1] 夏昭林, 陈千平, 洪宁, 等. 苯作业工人白细胞降低者的总估校正现患率 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12 (5): 375-376.
- [2] 高梅, 章娅琳, 闻凤霞. 苯、苯酚对作业工人健康影响的调查 [J]. 工业卫生与职业病杂志, 1995, 21 (5): 286-287.
- [3] 史玉刚, 姚玉春, 刘秀华. 混苯作业工人血白细胞 10 年动态观察 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10 (1): 27-28.

(上接第 226 页)

比较了工作曲线法和标准加入法测定同一个样品的差别, 发现标准加入法测定结果更准确, 这可能是因为虽然基体改进剂对于复杂的尿样基质进行了改善, 但是每一个尿样本身还是存在一定的差别, 由一条曲线进行大批量样品的分析还是会存在一定的误差。而标准加入法, 只针对单一尿样进行测定, 准确度更高也是合理的; 但是, 测定大批量样品时标准加入法又太复杂, 工作量太大。在可以满足要求的情况下批量样品仍采用工作曲线法来检测。

近几年参加的尿镉检测能力考核, 以工作曲线法和标准加入法进行分析测定的结果均在合格范围内, 说明两种方法均可以满足要求, 根据样品量大小可自行选择。

实际工作中有时工作曲线的线性会很差, 排除标准的问

- [4] 魏广建, 郑丽莉, 王俊明. 苯作业工人 178 名健康检查结果分析 [J]. 职业与健康, 2001, 17 (11): 19-21.
- [5] 周华. 苯作业工人血象检查结果分析 [J]. 职业与健康, 2002, 18 (2): 33-34.
- [6] 段小燕, 余善法, 杨金龙, 等. 长期接触低浓度苯、甲苯、二甲苯对作业工人健康影响的调查 [J]. 工业卫生与职业病, 2003, 29 (1): 45-49.
- [7] 伍郁静, 杜伟佳. 某皮鞋厂制鞋工人血象改变的原因分析 [J]. 华南预防医学杂志, 2004, 30 (1): 54-56.
- [8] 张新化, 杨龙强. 长期接触低浓度混苯对作业工人健康的影响 [J]. 职业与健康, 2006, 22 (18): 1447-1450.
- [9] 倪春苗, 周晓红, 戴燕卫. 某油漆厂工人血象改变情况调查 [J]. 环境与职业医学, 2007, 24 (2): 236-237.
- [10] 徐宏伟, 侯淑媛. 苯及苯系物接触人员白细胞减少影响因素分析 [J]. 职业卫生与应急救援, 2007, 25 (3): 129-132.
- [11] 周红妹, 黄小虎. 胶黏剂对作业工人血液系统影响的调查 [J]. 中国职业医学, 2008, 35 (5): 445-449.
- [12] 郭集军, 梁晓阳, 邓慈喜. 职业性苯暴露工人外周血白细胞的变化 [J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26 (3): 149-151.
- [13] 查建溪, 林惠芳, 张巧红, 等. 低浓度苯系物对作业工人的健康影响 [J]. 职业与健康, 2010, 26 (16): 1828-1829.
- [14] 段穗芳, 董勤, 曹晓鸥, 等. 50 家制鞋企业工人白细胞计数和血红蛋白定量检查结果分析 [J]. 工业卫生与职业病, 2010, 36 (1): 35-37.
- [15] 孙金艳, 黄德寅. 石化企业质检工人苯职业暴露的健康效应 [J]. 环境与健康杂志, 2012, 29 (12): 1132-1133.
- [16] 蔡培. 某石化企业苯作业岗位员工血细胞情况分析 [J]. 中外医疗, 2013, 32 (25): 41-42.
- [17] 王胜利, 刘仁平, 茅辉军, 等. 某工业园区接触工业用混苯工人健康状况及接触水平 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31 (11): 846-848.
- [18] 刘弢, 张传会, 张鹏. 苯系物与噪声联合暴露对听力影响的 Meta 分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (10): 769-772.

题之后可能是遭到了镉污染; 样品空白吸光度值很高, 可能是进样杯或是微量移液器吸头被污染; 因此, 实验中使用的任何器具都要预先用 1:1 硝酸溶液浸泡过夜, 再用自来水、去离子水清洗干净; 实验中使用的硝酸、尿杯等每个批次都要进行空白检验, 检验合格方能使用。

参考文献:

- [1] 李凭建, 汪再娟. 石墨炉原子吸收光谱法测定尿镉 4 种方法的探讨 [J]. 中国公共卫生, 2000, 16 (9): 838.
- [2] 韦义拢, 欧松. 石墨炉原子吸收法测定尿中镉的基体改进剂优化 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23 (6): 1611-1612.
- [3] 梁启荣, 黄才千, 黄家乐, 等. 某金属冶炼厂作业工人尿镉水平及其相关因素分析 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29 (14): 2233-2234.