

本研究通过抗人球蛋白凝柱凝胶卡法对 RhD 阴性献血者进行抗体筛查,共检出 14 例意外抗体,其中抗-D 抗体 12 例,全部为女性,因 Rh 系统的 D 抗原具有极强的免疫原性,RhD 阴性个体因输血或妊娠接触 D 抗原,极易产生抗-D 抗体<sup>[11]</sup>,是引起胎儿或新生儿溶血病的主要抗原,因此,RhD 阴性女性在孕前及孕期需定期进行不规则抗体监测<sup>[12]</sup>。对存在意外抗体的血液,其供应时必须选择适宜的成分血品种,以规避这些意外抗体输入患者体内,血浆可报废处理,红细胞可制成洗涤红细胞或冰冻解冻去甘油红细胞供应于临床。

综上所述,RhD 阴性血液是稀有资源,本血站实施对 RhD 阴性献血者的表型检测和不规则抗体筛查,建立 RhD 阴性献血者血型信息数据库,旨在搭建输血安全信息共享平台,对于实施精准输血,增强输血安全性与有效性,帮助临床在紧急情况下能快速找到合适的血液具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 赵同茂. 人类血型遗传学[M]. 北京:科学出版社,1987:102-122.
- [2] 胡丽华. 临床输血学检验技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:20.
- [3] 张薇薇,左琴琴,吴大洲,等. 西安地区 Rh 阴性献血者抗原分布及 D 变异型分子机制的研究[J]. 中国输血杂志, 2018,31(11):1223-1225.

- [4] 闫芳,张磊,张烨,等. 北京地区 RhD 阴性献血人群 Rh 血型研究[J]. 中国输血杂志,2017,30(1):56-57.
- [5] 杨松,张伶,邹韬,等. 南充市 Rh 阴性献血者血清学表型和不规则抗体调查[J]. 检验医学与临床,2015,12(8):1040-1041.
- [6] 王连友,毕星秀,曹红荣,等. 徐州地区 RhD 阴性献血者血清学表型和不规则抗体的研究[J]. 临床血液学杂志,2015,28(2):142-144.
- [7] 王照军,李丹慧,曹红荣,等. RhD 阴性献血者血清学表型分型及抗体筛选调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(11):1487-1488.
- [8] 周娜,潘英芳,邵静茹,等. 山东省济南市 RhD 阴性无偿献血者表型分布调查及不规则抗体筛查的临床意义[J]. 山东大学学报(医学版),2022,60(7):98-101.
- [9] 刘丽丽,马艳梅,黄占华,等. RhD 阴性无偿献血者抗原表型及抗体筛查情况调查[J]. 北京医学,2021,43(6):560-563.
- [10] 熊莉,周小英,何华庆,等. RhD 阴性献血者表型调查在临床输血安全中的作用分析[J]. 实验与检验医学,2017,35(1):126-127.
- [11] 郭伟,徐群,邵超鹏. 304 例 Rh 阴性孕产妇的 RhD 同种免疫分析[J]. 山东大学学报(医学版),2010,48(11):94-97.
- [12] 马玲,刘衍春,吴敏慧,等. RhD 阴性孕妇产前意外抗体筛查回顾性分析[J]. 临床检验杂志,2020,38(1):34-36.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-05-22)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.035

# 苯中毒患者肝功能相关指标和血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平及临床意义

樊冬梅,雷娜,房怡君<sup>△</sup>

西安市中心医院职业病科,陕西西安 710003

**摘要:**目的 探讨苯中毒患者肝功能相关指标[直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]和血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2(IL-2)水平及临床意义。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 9 月在该院诊治的 80 例慢性苯中毒患者作为观察组,另选取同期该院 40 例健康体检者作为对照组,依据《职业性苯中毒诊断标准及处理原则:GB3230-82》将观察组分为轻度苯中毒组( $n=42$ )、中度苯中毒组( $n=18$ )和重度苯中毒组( $n=20$ )。比较观察组和对照组肝功能相关指标及 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平;比较不同病情程度苯中毒患者基线资料、肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平;分析肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与苯中毒患者病情程度的关系。**结果** 观察组血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。不同病情程度组年龄、性别、体质量指数、职业占比等比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );重度苯中毒组工龄及血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于轻、中度苯中毒组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );中度苯中毒组工龄及血清 TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于轻度苯中毒组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示,血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与苯中毒患者病情程度均呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** 苯中毒患者肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均明显升高,并且与苯中毒患者病情程度存在明显相关性。

**关键词:**苯中毒; 肝功能指标; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-2

**中图分类号:**R135.1;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)14-2126-04

苯是有毒致癌物,长期接触苯会引起细胞核分裂 受到抑制,导致细胞突变影响骨髓造血功能,进而引

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:28255356@qq.com。

发一系列血液系统病变<sup>[1]</sup>。有研究表明,长期苯接触或苯中毒患者存在白细胞计数及血小板计数减少,目前我国仍然以此作为判断苯中毒的依据,但是患者一旦存在白细胞计数减少,就意味着病情已不是早期,在防治上会存在一定的困难<sup>[2]</sup>。慢性苯中毒是白血病发病的高危因素,因此,研究慢性苯中毒患者血液学变化对其导致血液系统疾病的机制及防治有积极意义<sup>[3]</sup>。近年来有研究发现,苯对人体血液系统损伤之一是通过影响机体免疫功能而发病,骨髓造血功能降低与免疫功能紊乱有密切关系<sup>[4-5]</sup>。血清白细胞介素-2(IL-2)具有调节造血干细胞分化的作用,而肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )具有抑制作用<sup>[6]</sup>。本研究探讨苯中毒患者肝功能相关指标和血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平及临床意义,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 9 月在本院诊治的 80 例慢性苯中毒患者作为观察组,男 45 例,女 35 例;平均年龄(40.08±2.57)岁;平均体质量指数(BMI)为(24.23±3.42)kg/m<sup>2</sup>。另选取同期本院 40 例健康体检者作为对照组,男 20 例,女 20 例;平均年龄(39.15±2.83)岁;平均 BMI 为(23.46±3.52)kg/m<sup>2</sup>。两组年龄、性别、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)观察组均经《职业性苯中毒的简介及防治建议》<sup>[7]</sup>确诊为慢性苯中毒;(2)年龄 21~55 岁。排除标准:(1)合并恶性肿瘤的患者;(2)伴有严重肝肾功能障碍的患者;(3)近 1 个月内有慢性疾病感染史的患者;(4)近 3 个月内使用过影响免疫功能药物的患者;(5)近 2 周内接受过对症治疗的患者;(6)合并自身免疫性疾病的患者;(7)伴有血液系统疾病的患者;(8)吸烟、酗酒及药物依赖的患者;(9)伴有遗传性疾病或家族史的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审

核通过。

**1.2 方法** (1)分组方式:依据《职业性苯中毒诊断标准及处理原则:GB3230-82》<sup>[8]</sup>将观察组分为轻度苯中毒组(42 例)、中度苯中毒组(18 例)和重度苯中毒组(20 例)。基线资料:收集轻度苯中毒组、中度苯中毒组和重度苯中毒组年龄、性别、职业、工龄、身高、体质量,并计算 BMI。(2)血清指标:采集患者入院时及健康体检者体检时晨起空腹肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液采用全自动生化分析仪(罗氏,型号:C501)检测肝功能相关指标水平,包括直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),所有试剂均为罗氏原装试剂盒;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,ELISA 试剂盒由上海威奥生物科技有限公司生产。操作过程严格按照试剂盒和仪器说明书进行。

**1.3 观察指标** (1)比较观察组和对照组肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平;(2)比较不同病情程度苯中毒患者基线资料、肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平;(3)分析肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与苯中毒患者病情程度的关系。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 观察组和对照组肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平比较** 观察组血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组和对照组肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	DBIL( $\mu$ mol/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TNF- $\alpha$ (mIU/mL)	IL-2(pg/mL)
观察组	80	4.25±0.65	17.59±2.43	30.99±5.43	36.69±3.57	2.56±0.47	1.10±0.27
对照组	40	3.28±0.86	13.14±1.13	21.07±5.73	20.16±2.28	1.73±0.32	0.42±0.11
<i>t</i>		6.898	10.986	9.262	26.661	10.054	15.281
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同病情程度组基线资料、肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平比较** 不同病情程度组年龄、性别、BMI、职业占比等比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );重度苯中毒组工龄及血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于轻、中度苯中毒

组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );中度苯中毒组工龄及血清 TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于轻度苯中毒组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与病**

情程度的相关性分析 血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与病情程度均呈正相关( $r = 0.389, 0.493, 0.514, 0.526, 0.508, 0.521, P < 0.05$ )。

表 2 不同病情程度组基线资料、肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平比较 [ $n$  (%) 或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	工龄 (年)
		男	女			
轻度苯中毒组	42	22(52.38)	20(47.62)	41.57±2.53	24.15±3.61	14.87±2.14
中度苯中毒组	18	10(55.56)	8(44.44)	40.42±2.74	23.65±3.53	19.03±2.73 <sup>a</sup>
重度苯中毒组	20	13(65.00)	7(35.00)	40.86±2.64	23.54±3.48	22.04±2.58 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$		0.881		1.375	18.500	64.971
P		0.644		0.259	>0.05	<0.001

  

组别	n	职业				DBIL ( $\mu$ mol/L)	TBIL ( $\mu$ mol/L)
		刷胶工	喷漆工	油漆工	制药工		
轻度苯中毒组	42	8(19.05)	17(40.48)	12(28.57)	5(11.90)	4.28±0.86	14.56±2.54
中度苯中毒组	18	3(16.67)	8(44.44)	5(27.78)	2(11.11)	5.16±0.93 <sup>a</sup>	17.48±3.14 <sup>a</sup>
重度苯中毒组	20	2(10.00)	5(25.00)	4(20.00)	9(45.00)	5.54±0.76 <sup>a</sup>	20.63±2.25 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$		0.254				16.938	37.318
P		0.702				<0.001	<0.001

  

组别	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	TNF- $\alpha$ (mIU/mL)	IL-2(pg/mL)
轻度苯中毒组	42	25.18±4.37	28.43±4.34	1.77±0.10	0.71±0.15
中度苯中毒组	18	28.16±5.47 <sup>a</sup>	36.28±5.42 <sup>a</sup>	2.25±0.65 <sup>a</sup>	1.22±0.34 <sup>a</sup>
重度苯中毒组	20	39.46±6.14 <sup>ab</sup>	45.18±6.11 <sup>ab</sup>	3.91±1.01 <sup>ab</sup>	1.82±0.74 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$		53.681	75.499	112.041	49.283
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度苯中毒组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度苯中毒组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

苯是重要的化工原料之一,具有致癌作用,但作用机制尚不明确。苯主要以蒸汽的形式进入人体,损伤的主要靶器官是造血系统<sup>[9]</sup>。有研究认为,苯进入人体后可能会损伤细胞染色体 DNA,从而导致血液系统损伤及恶性改变<sup>[10]</sup>。苯除了会引起血液系统损伤外,还会引起机体其他器官功能损害,肝和肾是主要的解毒器官,也是毒性物质损伤的靶向器官<sup>[11]</sup>。我国《职业性苯中毒诊断标准及处理原则:GB3230-82》<sup>[8]</sup>中将白细胞计数 $<4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $<2.0 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $<60 \times 10^9/L$ 等作为诊断苯中毒的重要实验室指标,但此时苯对血液系统的损害已经很明显,因此,寻找苯中毒早期敏感指标对慢性苯中毒早期防治有重要意义。

本研究结果显示,观察组肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均高于对照组,提示苯中毒患者存在肝功能受损和免疫功能损伤。低水平苯接触情况下,苯可经过呼吸系统呼出,体内残留的毒物可经过血液循环广泛分布于各脏器,由于肝、肾是主要的解毒器官,故毒物在其中储蓄时间更长,水平相对更高,

更容易对其造成损伤<sup>[12]</sup>。胡思思等<sup>[13]</sup>研究结果显示,苯中毒患者血清 TBIL、DBIL 水平与健康人群存在明显差异,慢性苯中毒患者存在一定肝损伤及代谢异常,与本研究结果相似。细胞因子是中、重度苯中毒患者治疗必不可少的支柱,免疫功能受损会让异常活化的 T 细胞作用于造血组织,抑制造血细胞功能, TNF- $\alpha$ 、IL-2 是辅助 T 淋巴细胞早期 Th1 细胞分泌的因子, TNF- $\alpha$  为造血细胞间接作用因子,具有负性调节作用<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示,不同病情程度苯中毒患者肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平均存在明显差异,提示苯中毒能够引起肝脏细胞损伤,并且随着中毒程度加重而加重。相关性分析结果显示,肝功能相关指标及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与苯中毒患者病情程度均呈正相关,即 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平升高,意味着患者病情加重。分析原因可能是因为苯中毒后机体氧化应激反应导致红细胞破裂溶血,血红蛋白及含铁血黄素大量产生,肝脏对其代谢能力有限,致使其沉积在肝脏中,造成继发性损伤,此时 ALT、AST 释放入血,水平升高,同时肝脏摄取、

结合和排泄胆红素的能力下降,导致血清 TBIL 水平升高<sup>[16-17]</sup>。从本研究结果可以看出,苯中毒确实对肝功能指标存在一定影响,且与苯中毒患者中毒程度存在相关性,但关于苯中毒患者肝功能相关指标的临床研究较少,因此,肝功能相关指标能否作为早期诊断苯中毒的指标,尚需继续探讨。本研究结果中不同病情程度苯中毒患者工龄存在明显差异,且随着工龄增加,患者病情越重,可能是因为随着接触苯的时间延长,患者肝、肾等解毒器官中毒物储存变多,水平持续升高,患者肝、肾功能损伤持续加重,导致患者病情加重。另外,肝脏是脂质代谢的重要器官,肝功能损伤可能会造成总胆固醇、甘油三酯合成障碍,致使血液中总胆固醇、甘油三酯水平降低<sup>[18]</sup>,但本研究并未对脂代谢指标进行研究。因此,在今后的研究中应进行多项指标检测,探讨苯中毒患者血液中脂代谢指标是否有助于判断其中毒程度及预后价值。

综上所述,血清 DBIL、TBIL、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平在苯中毒患者和健康对照者中均存在明显差异,在不同病情程度苯中毒患者中也存在明显差异,并且与苯中毒患者病情程度均呈正相关,为临床对苯中毒患者病情程度的判断提供了依据。

## 参考文献

[1] TIAN W, WANG T S, FANG Y, et al. Aberrant lncRNA profiles are associated with chronic benzene poisoning and acute myelocytic leukemia[J]. J Occup Environ Med, 2020, 62(7): 308-317.

[2] WANG D P, CAI D Y, YANG X L, et al. Study of methylation of mitochondrial MT-COI of benzene poisoning[J]. Chin J Lab Hyg Occup Dis, 2020, 38(9): 664-668.

[3] FANG Y, GUO K, HUANG M, et al. Analyzing micronucleus test in patients with occupational chronic benzene poisoning[J]. China Occup Med, 2017, 44(5): 572-575.

[4] 晁敏, 邢静, 贾丽媛. 慢性苯中毒致儿童再生障碍性贫血免疫功能及家庭管理方式的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2020, 46(3): 196-199.

[5] 刘欣, 周硕, 王永义, 等. 慢性苯中毒与假性白细胞减少症的相关性研究[J]. 中国工业医学杂志, 2018, 31(3): 168-171.

[6] 沈作佳, 毛建华, 徐广, 等. 白细胞介素-7 对巨噬细胞分化形成破骨细胞的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27

(7): 6-9.

[7] 李若晗. 职业性苯中毒的简介及防治建议[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(32): 155-156.

[8] 全国卫生标准技术委员会职业病诊断标准分会. 职业性苯中毒诊断及处理原则: GB3230-82[S]. 北京: 中国标准出版社, 1983.

[9] ZHOU J, HAN L, ZHAO J, et al. Characteristics in the distribution of chronic benzene poisoning associated industries -6 PLADs, China, 2005 - 2019[J]. China CDC Wkly, 2020, 2(47): 891-896.

[10] ZELKO I N, DASSANAYAKA S, MALOVICHKO M V, et al. Chronic benzene exposure aggravates pressure overload-induced cardiac dysfunction[J]. Toxicol Sci, 2021, 185(1): 64-76.

[11] HE J, ZANG S, LIU N, et al. Epimedium polysaccharides attenuates hematotoxicity by reducing oxidative stress and enhancing immune function in mice model of benzene-induced bone marrow failure[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125(5): 1548-1554.

[12] 姜紫怡, 伍波, 崔师伟, 等. 低浓度苯接触工人尿中代谢产物与苯暴露浓度相关性分析[J]. 职业与健康, 2022, 38(19): 2593-2597.

[13] 胡思思, 陈博. 慢性苯中毒患者外周血中淋巴细胞损伤及生化指标分析[J]. 工业卫生与职业病, 2019, 45(5): 366-369.

[14] 艾国, 雒真龙, 张志成, 等. 炎症相关细胞因子及趋化因子在小鼠自身免疫性肝损伤不同时期的表达及作用[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2): 20-24.

[15] 隋念含, 蒙国懿, 杨金凤, 等. 甲基苯丙胺中毒大鼠纹状体 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及星形胶质细胞与小胶质细胞的变化[J]. 中国药物依赖性杂志, 2018, 27(2): 99-103.

[16] 吴丽美, 农慧琪, 刘雪辉, 等. 肝功能指标在早期慢性苯中毒机体损伤中的价值研究[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(1): 99-102.

[17] 吴含恬, 郭孔荣, 方延, 等. 慢性苯中毒患者脱离苯接触后外周血淋巴细胞微核率与血常规指标变化特征[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(5): 392-397.

[18] 李孟, 陈芳芳, 宋桂荣, 等. 大连市体检人群总胆固醇、甘油三酯及其动态变化与代谢综合征关系的研究[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(2): 200-203.

(收稿日期: 2022-09-18 修回日期: 2023-03-20)