

## • 论 著 •

苯致白血病患者外周血细胞和生化指标的分析<sup>\*</sup>杨祥丽,王佃鹏,周 飞,张艳芳<sup>△</sup>,李培茂,张志敏,邓丽丹,罗 磊

(广东省深圳市职业病防治院检验科 518001)

**摘要:**目的 分析职业性苯致慢性粒细胞白血病外周血象及肝功能、肾功能、血糖、血脂参数变化规律。方法 选取61例健康体检者作为对照组,10例苯致慢性粒细胞白血病患者作为病例组,对两组研究对象进行外周血细胞计数分析和血清生化(肝功能、肾功能、葡萄糖、血脂)参数检测分析。结果 病例组的红细胞、血红蛋白、红细胞压积、红细胞分布宽度、平均红细胞体积、白细胞、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、嗜碱性细胞绝对值、血小板比积、大血小板比率、总蛋白、清蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、葡萄糖、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸和对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 苯致慢性粒细胞白血病患者血细胞参数异常,肝肾功能、血脂及存在异常,定期监测这些指标具有重要意义。

**关键词:**苯致白血病; 血常规; 生化指标**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.008**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)18-2526-03Analysis of peripheral blood cells and biochemical parameters of benzene-induced leukemia<sup>\*</sup>YANG Xiangli, WANG Dianpeng, ZHOU Fei, ZHANG Yanfang<sup>△</sup>, LI Peimao, ZHANG Zhimin, DENG Lidan, LUO Bin

(Department of Laboratory, Shenzhen Occupational Disease Prevention Hospital, Shenzhen 518001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the liver function, kidney function, glucose, lipids and blood cell sparameter changes of benzene-induced chronic myeloid leukemia cases in peripheral blood. **Methods** 61 normal healthy volunteers as the control groups, 10 benzene-induced chronic myeloid leukemia patients as the case groups. Peripheral blood cell were counted and serum biochemical parameter(liver function, kidney function, glucose, blood lipids) wer detected. **Results** The parameters including of RBC, hemoglobin, hematocrit, red blood cell distribution width, mean corpuscular volume, leukocytes, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte, basophils, platelet hematocrit, large platelet ratio, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, alkaline phosphatase, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, creatinine, uric acid, creatine kinase, lactate dehydrogenase,  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase glucose between patients group and the control group were compared, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** The parameters including of blood cell, liver and kidney function, blood lipids were obvious abnormalities among benzene-induced chronic myeloid leukemia patients and regular monitoring of these parameters is important.

**Key words:** benzene-induced chronic myelogenous leukemia; routine blood test; biochemical indicator

苯及其同系化合物甲苯、二甲苯均为无色、有芳香气味易挥发、易燃的液体。在现代工业中运用广泛,主要应用在油漆、塑料制品、印刷、皮革制品、石油化工、家用化学品等行业。从事这些行业的工人长期低剂量接触苯及其化合物,长期累积很可能引起造血系统损害,严重者可发展为慢性苯中毒,甚至还可发展为再生障碍性贫血、慢性粒细胞白血病<sup>[1]</sup>。有报道显示,我国近年来发生苯中毒诊断病例有逐年增高的趋势<sup>[2]</sup>。苯暴露后导致的最严重后果是白血病,其中慢性粒细胞白血病占比较高。文献报道主要是针对苯致慢性粒细胞白血病患者血细胞特征的研究,未见苯致慢性粒细胞白血病患者的血细胞详细参数、肝功能、肾功能、葡萄糖和血脂等参数的综合分析<sup>[3]</sup>。因此,本研究通过对比健康人群和苯致慢性粒细胞白血病患者的血细胞参数、肝功能、肾功能、葡萄糖和血脂相关参数变化的分析,探讨苯致慢性粒细胞白血病患者的外周血细胞和生化参数特征。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 对照组:选取在深圳市职业病防治院健康体

检人群61例。其中女性37例,男性24例,年龄23~56岁,中位年龄34岁。病例组:苯致慢性粒细胞白血病者为在深圳市职业病防治院进行规范治疗的10例住院患者,女性7例,男性3例,年龄25~49岁,中位年龄38岁。对照组纳入标准:无职业性苯接触史;不吸烟,不饮酒;无遗传疾病或家族史;近3个月内无感染史、服药史;近3个月内无X射线或其他放射线接触史。对照组排除标准:血常规或生化检测结果严重异常者。病例组纳入标准:确诊为苯致慢性粒细胞白血病病例;病程为慢性期;Ph染色体(费城染色体)阳性且Bcrabl融合基因阳性。经由培训的专业人员对研究对象进行中毒史、职业史、遗传病史以及患者诊断证明的相关资料进行统计收集。病例组与对照组在年龄、性别方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。病例组排除标准:非苯致白血病患者。

**1.2 仪器与试剂** 日本希森美康XE-5000型全自动血细胞分析仪(日本SYSMEX公司),配套试剂、质控品采用原装进口试剂(日本SYSMEX公司)。美国贝克曼DxC800型全自动生化分析仪(美国BECKMAN COULTER公司),配套试剂、标

\* 基金项目:广东省深圳市卫生计生系统科研项目(201402103、201607059);广东省深圳市科技计划项目(JCYJ20160429090813380、JCYJ201404110951757)。

作者简介:杨祥丽,女,主管技师,主要从事分子生物诊断研究。

△ 通讯作者,E-mail:13923431511@139.com。

准品采用原装进口试剂(美国 BECKMAN COULTER 公司);质控品采用第三方伯乐冷冻干粉两水平质控品(美国伯乐)。湘仪 CTK120 自动脱盖离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝采血管和分离胶采血管购自上海科华生物有限公司。

**1.3 样本采集和保存** 血样采集:对照组和病例组均严格按照试验要求空腹静息状态于上午 8:00~9:00 进行上肢静脉采血,一共采取两管血液样品,一管为抗凝血管 2.0 mL,一管为分离胶管 5.0 mL。

**1.4 方法** 抗凝血管在采集完成后于 1 h 内采用全自动血细胞分析仪进行血细胞分类和计数。分离胶管在采集完成后用自动脱盖离心机进行离心,将血细胞和血清分离,2 h 内采用全自动生化分析仪对血清肝功能参数(总蛋白、清蛋白、总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶)、肾功能参数(尿素氮、肌酐、尿酸)、葡萄糖、血脂参数(总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)进行检测。球蛋白、间接胆红素经计算可得出结果。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,所有统计结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示。选择 *t* 检验分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 病例组与对照组外周血细胞计数检测结果**,见表 1。病例组外周血细胞计数中红系、粒系和血小板参数发生明显改变,红细胞、白细胞和血小板计数较对照组明显减低,病例组的红细胞、血红蛋白、红细胞压积、红细胞分布宽度、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白含量、白细胞、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、嗜碱性细胞绝对值、血小板比积、大血小板比率和对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );病例组的平均红细胞血红蛋白浓度、嗜酸性细胞绝对值、血小板、血小板分布宽度、血小板平均体积和对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 病例组与对照组生化指标检测结果**,见表 2。病例组的总蛋白、清蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、葡萄糖、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸和对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );病例组的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶、尿素氮、肌酐、三酰甘油和对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 病例组与对照组外周血细胞计数检测结果

指标	病例组	对照组	P
红细胞( $\times 10^{12}/L$ )	3.66 $\pm$ 0.47	4.82 $\pm$ 0.48	0.000*
血红蛋白(g/L)	117.10 $\pm$ 16.20	144.49 $\pm$ 15.15	0.000*
红细胞压积	0.03 $\pm$ 0.04	0.42 $\pm$ 0.04	0.000*
红细胞分布宽度(%)	14.11 $\pm$ 1.08	13.03 $\pm$ 0.60	0.001*
平均红细胞体积(fL)	93.80 $\pm$ 4.54	86.17 $\pm$ 3.24	0.042*
平均红细胞血红蛋白含量(pg)	32.05 $\pm$ 1.81	29.99 $\pm$ 1.29	0.118
平均红细胞血红蛋白浓度(g/L)	341.70 $\pm$ 8.60	348.10 $\pm$ 10.70	0.820
白细胞( $\times 10^9/L$ )	4.05 $\pm$ 1.14	6.06 $\pm$ 1.39	0.011*
中性粒细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	2.27 $\pm$ 0.76	3.44 $\pm$ 1.13	0.004*
淋巴细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	1.39 $\pm$ 0.45	2.17 $\pm$ 0.51	0.002*

续表 1 病例组与对照组外周血细胞计数检测结果

指标	病例组	对照组	P
单核细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.22 $\pm$ 0.14	0.27 $\pm$ 0.08	0.111
嗜酸性细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.16 $\pm$ 0.17	0.15 $\pm$ 0.14	0.232
嗜碱性细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.01 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.02	0.006*
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	178.20 $\pm$ 40.51	236.28 $\pm$ 53.50	0.053
血小板比积(%)	0.18 $\pm$ 0.04	0.25 $\pm$ 0.05	0.005*
血小板分布宽度(%)	11.63 $\pm$ 1.43	12.84 $\pm$ 1.66	0.051
血小板平均体积(fL)	10.00 $\pm$ 0.75	10.79 $\pm$ 0.81	0.116
大血小板比率(%)	25.02 $\pm$ 6.53	31.27 $\pm$ 6.75	0.033*

注: \*  $P < 0.05$ 。

表 2 病例组与对照组生化指标检测结果

组别	病例组	对照组	P
总蛋白(g/L)	63.23 $\pm$ 5.23	73.20 $\pm$ 3.83	0.000*
清蛋白(g/L)	39.86 $\pm$ 3.56	44.91 $\pm$ 3.14	0.001*
球蛋白(g/L)	23.37 $\pm$ 2.92	28.28 $\pm$ 2.80	0.000*
总胆红素( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	8.19 $\pm$ 3.53	13.08 $\pm$ 5.85	0.002*
直接胆红素( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	2.82 $\pm$ 1.15	4.88 $\pm$ 2.02	0.000*
间接胆红素( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	5.41 $\pm$ 3.03	8.21 $\pm$ 3.93	0.021*
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	14.00 $\pm$ 6.11	17.90 $\pm$ 10.26	0.112
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	20.40 $\pm$ 8.30	20.75 $\pm$ 6.29	0.900
谷氨酰转移酶(U/L)	18.00 $\pm$ 21.16	20.87 $\pm$ 11.32	0.684
碱性磷酸酶(U/L)	74.60 $\pm$ 47.53	75.57 $\pm$ 19.80	0.950
尿素氮( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.23 $\pm$ 1.08	4.36 $\pm$ 1.10	0.738
肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	71.55 $\pm$ 18.65	68.44 $\pm$ 16.47	0.629
尿酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	242.37 $\pm$ 60.24	320.16 $\pm$ 86.98	0.005*
葡萄糖( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.22 $\pm$ 0.29	4.88 $\pm$ 0.41	0.006*
总胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.47 $\pm$ 0.70	4.53 $\pm$ 0.82	0.001*
三酰甘油( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.28 $\pm$ 0.93	1.52 $\pm$ 3.33	0.644
高密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.16 $\pm$ 0.37	1.43 $\pm$ 0.36	0.030*
低密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.65 $\pm$ 0.56	2.39 $\pm$ 0.68	0.002*

注: \*  $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

慢性粒细胞白血病的病因包括遗传和环境等因素,国际癌症研究署(IARC)已确认苯为人类致癌物<sup>[4]</sup>。苯暴露可致白血病,其中主要以慢性粒细胞白血病为主,本文分析了苯致慢性粒细胞白血病人群血细胞和生化参数的特征。

苯作为脂溶性物质,在脂肪含量丰富的神经系统和骨髓含量高,其代谢产物酚类对干细胞有明显的毒性作用,对骨髓造血系统存在高危害风险<sup>[5]</sup>。苯致慢性粒细胞白血病是骨髓恶性肿瘤之一,主要表现为骨髓恶性增生,外周血细胞增加明显,以粒系各期幼稚和成熟细胞为主<sup>[6]</sup>。本研究发现,经规范治疗后的苯致慢性粒细胞白血病患者外周血血小板低于对照组,红细胞、血红蛋白、红细胞压积、白细胞、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、嗜碱性细胞绝对值、血小板比积及大血小板比率均低于对照组,红细胞分布宽度、平均红细胞体积高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。苯致慢性粒细胞白血病患者

经系统规范治疗后粒系功能有所改善,白细胞达到正常参考水平,但是中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值降低,可能是与造血功能暂时性改善,造血微环境仍未完全恢复等因素有关。病例组外周血红细胞参数、血小板参数均低于对照组,可能是苯的代谢产物进入机体抑制红系祖细胞和巨核细胞的分裂,使红细胞、血小板的再生受到抑制。因此,实时监测血细胞参数对于了解苯致慢性粒细胞白血病的病情和骨髓系统损害状况具有重要的意义。

苯及其苯系物主要以蒸汽的形式进入人体,大部分经由肺呼出,少部分进入机体代谢产生酚类物质,毒物经血液循环分布全身各器官,肝、肾是人体毒物转化和排泄的主要器官,因此毒物在这2个器官蓄积浓度最高,持续时间最长,长期高浓度毒物的蓄积必定会损害肝肾功能<sup>[7]</sup>。本研究发现,病例组总蛋白、清蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、碱性磷酸酶、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均低于对照组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。有报道显示,随着人们的生活水平和卫生保健水平不断提高,血清总蛋白、清蛋白水平均有不同程度升高,而本研究病例组的血清总蛋白、清蛋白、球蛋白均低于对照组水平,这一变化可能与肝脏功能受损有关<sup>[8]</sup>。肝脏是人体合成蛋白的主要场所,当肝脏受损,其合成代谢功能可能会受到影响,病例组蛋白合成功能障碍,血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶并没有明显变化,说明病例组肝实质细胞没有受到明显破坏。病例组的总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇显著降低,可能与脂肪代谢异常有关<sup>[9]</sup>。脂肪的吸收、运转、分泌、调节由胆汁酸来调控,肝脏在脂肪的吸收代谢扮演重要角色。苯的代谢产物产生的毒物不断刺激肝脏,引起胆汁酸分泌发生改变,从而导致脂肪代谢的紊乱和胆固醇合成转运能力下降。病例组的脂类物质降低也印证了这点。有报道称,低浓度苯及其化合物作业工人肝脏超声影像、肝中静脉频谱有不同程度的损害改变<sup>[10]</sup>。综合本次的研究,病例组在肝脏的合成、代谢功能方面改变明显,肝功能和血脂的动态观察对于病情监测具有重要的临床指导意义。

肾脏的主要功能是滤过和重吸收,及清除体内代谢产物及某些废物、毒物,肾功能损害可以通过血清肌酐、尿素氮和尿酸来监测。一些慢性化学中毒可造成肾脏的损伤<sup>[11]</sup>。病例组血清肌酐和尿素氮改变不明显。病例组的血清尿酸低于对照组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肌酐是肌肉代谢产物,尿酸是核酸代谢产物,这些代谢产物均经肾小球滤过排出,再经过肾小管重吸收回血液。尿酸是嘌呤类的终末代谢产物,尿酸的生成和排泄基本处于动态平衡,病例组的血清尿酸明显减低,可能是本身生成减少,导致排泄和重吸收也减少。慢性粒细胞白血病多导致造血干细胞的恶性增生。在增生的细胞中,旺盛的细胞合成与分解引起核酸分解亢进,从而核酸与尿酸增多。血清肌酐升高提示肾小球功能受损,病例组血清肌酐升高不明显,是由于肾脏有着强大的储备功能,在肾损伤早期血肌酐和尿素氮可在正常范围,当肾小球滤过功能损伤严重时,肌酐才会增高迅速。但作为苯及其化合物的代谢毒物经肾脏排除,必

定会不断刺激肾脏,使得肾小球发生损害概率增高。肾功能的监测对于苯致慢性粒细胞白血病患者的病情监测和指导临床治疗有一定意义。

文献检索发现苯致白血病的调查研究多聚焦在外周血白细胞、红细胞和血小板计数方面,而肝功能、肾功能、血糖、血脂方面研究少见,本研究对该类患者血细胞参数和生化指标进行了全面的分析。由于苯致白血病病例比较稀缺,本研究的样本量较少,患者检测结果的对比存在局限性,今后有待扩大样本量作进一步临床验证。血液系统承担运输、体液调节、保持内环境稳态和防御功能,苯中毒致慢性粒细胞白血病对血液系统造成严重不可逆损害。本文对苯致慢性粒细胞白血病的血液参数的各项指标研究发现,苯致慢性粒细胞白血病患者全身多个系统受到持续损害,苯致慢性粒细胞白血病患者血细胞参数、肝功能、肾功能和血脂参数均存在异常,这些指标的联合检测在监测、判断该病的进展有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] 胡世杰,郑倩玲,黄振烈,等.广东省职业性苯所致白血病发病特征与防治对策[J].中国职业医学,2013,40(6):511-514.
- [2] 汪亚松,林炳杰,陈伟武.深圳市宝安区近10年职业性慢性苯中毒分析[J].职业卫生与应急救援,2013,31(5):262-264.
- [3] 韩雪英,王树叶,侯宇航,等.苯中毒患者的血液学分析[J].哈尔滨医科大学学报,2013,47(6):529-531.
- [4] 张敏,石春兰,杜燮伟,等.美国NIOSH《危险化学品职业安全与卫生指南》之四十九——苯(人类潜在致癌物)[J].中国卫生监督杂志,2009,16(2):173-178.
- [5] 贺冠强,刘文勋,孙汉英,等.苯致骨髓造血功能损伤的研究进展[J].中国工业医学杂志,2008,21(4):244-247.
- [6] 刘征宇,杨祥丽,张志敏,等.慢性苯中毒患者60例周围血象及骨髓象特点分析[J].中国现代医学杂志,2012,22(21):83-85.
- [7] 穆景利,王新红,林建清,等.苯并[a]芘对黑鲷肝脏GST活性的影响及其与肝脏代谢酶和胆汁代谢产物之间的变化关系[J].生态毒理学报,2009,4(4):516-523.
- [8] 罗俊生,黄龙,郑定容,等.健康体检者总蛋白、白蛋白、球蛋白浓度及A/G分析[J].中国热带医学,2006,6(5):909-910.
- [9] 朱合,胡莉,付小红,等.慢性粒细胞白血病血脂变化分析[J].检验医学与临床,2007,4(3):206-207.
- [10] 宁芬,何炳欣,江国光,等.低浓度混苯作业工人肝损害的超声影像学和血清生化研究[J].职业与健康,2015,31(5):598-600.
- [11] 刘迎春,郑徽,康家琦,等.慢性汞暴露对人群肾脏功能的影响[J].环境与健康杂志,2011,28(3):242-244.