· 综 述 ·

职业性苯暴露氧化损伤机制及其生物标志物研究进展

王爱红，李晓海 综述；金米聪 审校

宁波市疾病预防控制中心，浙江 宁波 315010

摘要：随着我国加强苯的源头管控，工作场所苯暴露逐渐向长期低浓度转变，长期低浓度职业性苯暴露所致的慢性毒性，尤其是血液毒性与致癌效应，已成为职业健康领域的核心关注问题。苯是人类致癌物，其健康危害和毒理学机制研究备受重视。苯在体内经细胞色素P450酶系代谢生成氢醌、苯醌等活性产物，通过诱导活性氧蓄积引发氧化应激，进而导致脂质过氧化、蛋白质氧化调控异常、DNA损伤和表观遗传修饰，最终介导慢性毒性效应。本文针对长期低浓度职业性苯暴露，系统综述其氧化损伤的关键机制，如铁死亡介导的脂质过氧化、p53/核因子κB通路的氧化调控和DNA氧化损伤修复障碍等，重点梳理与氧化应激相关的生物标志物，如8-羟基脱氧鸟苷、外泌体miR-34a和热休克蛋白90α，并总结当前低浓度暴露生物标志物特异性不足的问题。未来研究需聚焦多组学联合标志物开发、氧化损伤干预技术及可穿戴监测设备应用，为低浓度苯暴露的早期预警与职业健康保护提供依据。

关键词：苯；职业暴露；氧化损伤；生物标志物

中图分类号：R134 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-5087（2026）02-0149-07

Research progress of the oxidative damage mechanism and its biomarkers caused by occupational benzene exposure

WANG Aihong, LI Xiaohai, JIN Micong

Ningbo Center for Disease Control and Prevention, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract: With the strengthening of source control of benzene in China, occupational benzene exposure in workplaces has gradually shifted to long-term low-concentration exposure. The chronic toxicity caused by long-term low-concentration occupational benzene exposure, especially hematotoxicity and carcinogenic effects, has become a core concern in the field of occupational health. Benzene is a human carcinogen, and its health hazards and toxicological mechanisms have received much attention. Studies have shown that benzene is metabolized in vivo by cytochrome P450 enzyme system to generate active products such as hydroquinone and benzoquinone, which induce reactive oxygen species (ROS) accumulation and trigger oxidative stress, leading to lipid peroxidation, abnormal protein oxidative regulation, DNA damage, and epigenetic modifications, ultimately mediating chronic toxic effects. This paper systematically reviewed the key mechanisms of oxidative damage caused by long-term low-concentration occupational benzene exposure, such as ferroptosis-mediated lipid peroxidation, p53/nuclear factor-κB pathway oxidative regulation, and DNA oxidative damage repair disfunction, focused on summarizing oxidative stress-related biomarkers such as 8-hydroxydeoxyguanosine, exosomal miR-34a, and heat shock proteins 90α, and summarized the current problem of insufficient specificity of biomarkers for low-concentration exposure. Future research needs to focus on multi-omics combined biomarker development, oxidative damage intervention technology, and wearable monitoring equipment application, so as to provide the evidence for early warning and occupational health protection against low-concentration benzene exposure.

Keywords: benzene; occupational exposure; oxidative damage; biomarkers

DOI：10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2026.02.009

基金项目：宁波市市级医疗卫生品牌学科建设项目（PPXK2024-09）；浙江省疾病预防控制科技计划项目（2026JKY022）

作者简介：王爱红，硕士，主任医师，主要从事职业卫生监测和职业健康风险评估工作

通信作者：金米聪，E-mail：jmcjc@163.com

苯是重要的基础化工原料，广泛应用于合成高分子材料（如塑料、橡胶）、医药和农药等领域，短期内难以被完全替代。苯是人类致癌物[1]，其健康危害备受重视。尽管我国已通过法规和标准体系的制定及修订[2-3]、产业结构调整和生产管控等综合治理措施加强苯的源头控制，但长期低浓度苯暴露的血液毒性、远期致癌等慢性损伤仍不容忽视[4-5]。与高浓度苯暴露的急性毒性不同，低浓度苯暴露的毒性效应具有潜伏期长、损伤机制隐匿和早期症状不典型等特点，因此需探究早期敏感生物标志物。苯可引起多器官和系统的慢性毒性，其作用机制尚不完全明确，但核心通路已逐步清晰：苯的血液毒性和遗传毒性主要由其体内代谢产物介导，其中活性代谢物（如苯醌）与DNA形成加合物，活性氧（reactive oxygen species，ROS）引发DNA氧化损伤是关键机制之一[6]。本文检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed等中英文数据库和官方网站截至2025年发表的相关文献，围绕长期低浓度职业性苯暴露，从氧化损伤的特异性机制、氧化应激相关生物标志物、机制与标志物的应用转化3个方面展开系统综述，并提出低浓度苯暴露下的研究方向，为低浓度苯暴露的早期预警与职业健康保护提供依据。

1　职业性苯暴露致氧化损伤的机制

1.1　苯的代谢

苯在生产环境中主要以蒸气形式由呼吸道进入人体，其次是皮肤。苯进入体内后，约有50%以原形由呼吸道排出，约10%以原形贮存于脂肪、肝脏等含脂质丰富的组织，40%左右在肝脏代谢[6]。这一过程在低浓度苯暴露下呈现低速率、持续蓄积的特征：肝微粒体上的细胞色素P450 2E1（cytochrome P450 2E1，CYP2E1）[7]，肺微粒体CYP2A和CYP2F亚家族是主要代谢酶[8]，低浓度苯可诱导CYP2E1持续表达。AMIR-ATA等[7]证实，苯暴露后小鼠肝脏CYP2E1的信使RNA与蛋白表达水平均随暴露时间延长而升高，且低浓度组（50 mg/kg）的表达增幅虽低于高浓度组（200 mg/kg），但持续暴露4周后仍显著高于对照组，这一结果解释了低浓度苯代谢产物缓慢蓄积的分子基础。苯在CYP2E1作用下生成环氧化苯，后者可自发重排为苯酚，再经羟化形成氢醌或邻苯二酚；环氧化苯也可在微粒体环氧化物水解酶作用下生成邻苯二酚；氢醌和邻苯二酚可进一步羟化则形成1,2,4-三羟基苯。这些代谢物可与谷胱甘肽（glutathione，GSH）结合形成苯巯基尿酸（s-Phenylmercapturic acid，SPMA），部分经醛脱氢酶代谢为反反式黏糠酸（*trans,trans*-Muconic acid，t,t-MA），最终随尿液排出。

1.2　苯诱导ROS蓄积的路径

低浓度苯通过分步激活、持续产生活性物质导致ROS蓄积，主要包括3条路径。（1）CYP2E1介导的电子泄露[9]。苯在肝脏中被CYP2E1氧化时需要传递电子以激活氧分子（O_2），部分电子会泄露到O_2上，直接生成超氧阴离子（O_2^-），后者可被超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）转化为过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）。这一过程无明显的爆发期，但在长期低浓度苯暴露下，ROS会逐步累积。（2）氢醌的氧化还原循环。氢醌一旦难以被GSH快速清除，可在H_2O_2和O_2^-作用下，通过酶促（髓过氧化物酶）和非酶促反应转化为苯醌。苯醌作为苯代谢过程中最具毒性的中间产物，可通过氧化还原循环持续生成ROS[10]，导致活性物质循环产生。（3）线粒体电子传递链干扰。氢醌、苯醌可缓慢进入线粒体，直接捕获电子传递链的电子生成O_2^-，进一步加剧ROS蓄积。在持续低浓度苯暴露下，如果上述途径生成的O_2^-和H_2O_2难以被抗氧化防御系统及时清除，可进一步转化为更活跃的羟基自由基（·OH），最终导致ROS蓄积，这是低浓度苯氧化损伤的核心启动环节。

1.3　氧化应激介导的损伤效应

氧化应激是指生物体内ROS和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）的产生与抗氧化防御系统间的失衡状态，低浓度苯诱导的氧化应激具有低强度、持续性的特点，低水平ROS/RNS初期可激活细胞信号传导，参与细胞增殖、分化和凋亡等生理过程，而高水平的ROS/RNS则可能破坏细胞结构和功能，呈现出双重功能的特点[11]。长期苯暴露使ROS/RNS持续超过抗氧化系统的清除能力时，可导致DNA、蛋白质和脂质等生物大分子结构和功能的不可逆性破坏，即发生氧化损伤，且损伤效应随暴露时间呈累积性加重，与多种疾病的发生发展密切相关[12]。职业性苯暴露致氧化损伤机制如下。

1.3.1　脂质过氧化

ROS（尤其是·OH）可攻击多不饱和脂肪酸形成脂质自由基，后者和O_2反应生成脂质过氧自由基；脂质过氧自由基进一步夺取其他多不饱和脂肪酸的氢，形成脂质氢过氧化物和新的脂质自由基，引发过氧化的链式反应[13]，最终自由基相互结合生成丙二醛（malondialdehyde，MDA）、4-羟基壬烯醛等稳定

的终产物。高浓度苯可快速引发大量脂质过氧化，直接导致细胞膜破裂和功能障碍[14]，而低浓度苯则通过“铁代谢紊乱-脂质过氧化”通路缓慢损伤细胞。骨髓、肝脏等脂质丰富的组织对该损伤更加敏感，研究显示，低浓度苯代谢产物氢醌在骨髓中持续累积，导致铁离子释放增加，结合脂质过氧化产物形成铁-脂质过氧化物复合物，后者进一步抑制 GSH 过氧化物酶 4 活性，加剧铁死亡[15]。苯暴露大鼠实验发现，暴露组大鼠骨髓细胞中与自噬、铁死亡相关的蛋白表达增加，铁死亡信号激活；且体外实验发现氢醌可引起细胞铁死亡，并破坏自噬功能[16]。铁死亡介导的氧化损伤是低浓度苯暴露致骨髓造血功能隐匿性损伤的关键机制。

1.3.2　蛋白质氧化调控异常

低浓度苯通过 ROS 缓慢修饰关键蛋白影响信号通路，而非高浓度下的蛋白变性失活，主要涉及 2 个核心通路。（1）p53 蛋白的氧化修饰。p53 蛋白在人类细胞中广泛存在，由 *p53* 基因编码而得名，参与细胞周期调控、DNA 修复和细胞凋亡等生物学过程，发挥抑癌作用。苯代谢中产生的 ROS（如 H_2O_2）或氢醌与 p53 蛋白的半胱氨酸残基发生共价结合，直接发生共价修饰，导致分子内/分子间二硫键形成，破坏 p53 四聚体结构，抑制其转录活性[17]。此外，氢醌的亲电子性使其易与 p53 蛋白的巯基结合，导致 p53 构象改变，影响 DNA 结合能力。ROS 还通过氧化应激敏感的信号分子（如激酶、磷酸酶）调控 p53 的磷酸化、乙酰化等修饰，间接抑制其活性[18]，导致 p53 蛋白功能渐进性丧失，为细胞突变积累提供时间。（2）核因子 κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）异常激活。NF-κB 通常以非活性二聚体形式存在于胞质，低浓度 ROS 可缓慢激活 NF-κB 并使其进入细胞核，上调肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6 等促炎因子的表达，D'SOUZA 等[19]在果蝇幼虫低浓度苯暴露模型中进一步证实，苯可通过造血微环境中双氧化酶依赖的 ROS 生成，特异性激活 Toll/NF-κB 通路，进而引发异常血细胞生成与淋巴腺分散，提示该激活机制在低浓度苯暴露致造血系统慢性损伤中具有保守性。低浓度苯暴露下 NF-κB 呈现低水平持续激活，导致慢性炎症状态，为造血毒性的发生奠定基础。

1.3.3　炎症反应

丝裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）是细胞外信号从细胞表面传导至细胞核内部的重要传递者，可被氧化应激及多种促炎因子激活，低浓度苯诱导的炎症反应具有慢性、低强度特征，核心机制是 ROS 介导的 MAPK 与 NF-κB 通路协同激活。ROS 首先激活 MAPK 家族，如氨基末端激酶、p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶，这些酶作为信号传递者将氧化应激信号从细胞表面传递至细胞核[20-21]；激活的 MAPK 进一步促进激活蛋白-1 等转录因子的活化，协同 NF-κB 增强炎症因子的表达，导致巨噬细胞、中性粒细胞缓慢浸润，形成慢性炎症。苯诱导的骨髓衰竭小鼠模型研究表明，MAPK 氧化应激途径相关基因 *Mapk11*、*Fgf3* 与苯血液毒性密切相关[22]，而慢性炎症反应和细胞因子的失调进一步促进 ROS 生成，形成“炎症-ROS”正反馈循环，是低浓度苯暴露诱导急性髓系白血病的重要环节[23]。

1.3.4　DNA 损伤

低浓度苯暴露致 DNA 损伤的核心为氧化损伤修复不及时，导致 DNA 氧化损伤持续存在[24]，主要包括 2 个方面机制。（1）碱基氧化与突变，ROS 可直接氧化鸟嘌呤（G）生成 8-氧代鸟嘌呤（8-oxoG）。低浓度苯暴露下，8-oxoG 的生成速率低于高浓度组，但因修复酶的清除能力有限，易出现长期缓慢积累。PILIA 等[24]对低浓度苯暴露儿童的研究发现，其尿中 8-oxoG 代谢产物水平为高浓度暴露人群的 1/3~1/2，但与非暴露组相比仍显著升高，且暴露时间超过 6 个月的儿童尿 8-oxoG 水平与暴露浓度呈对数正相关，提示低浓度苯暴露可引起生成和清除失衡的累积效应，从而导致复制时 8-oxoG 易与腺嘌呤（A）错配，而非胞嘧啶（C），最终引发 G:C→T:A 突变（G→T 突变）。赵岩等[25]在肿瘤细胞模型中验证了这一突变类型与苯代谢产物氢醌暴露的剂量依赖性，证实其是低浓度苯暴露致细胞突变累积的主要原因。（2）DNA 双链断裂与易错修复。动物实验和体外实验均表明，低浓度苯及其代谢产物（如氢醌）可引起 DNA 双链断裂，且断裂频率随暴露时间延长而增加[26-27]。HOLMES 等[26]对孕鼠进行低浓度苯暴露（10 mg/m^2）实验，发现胎鼠骨髓细胞的 DNA 双链断裂频率在暴露第 7 d 开始升高，第 14 d 达峰值，且这一过程伴随非同源末端链接（non-homologous end joining，NHEJ）修复通路关键蛋白的表达下调；而 ZHU 等[27]通过体外实验进一步证实，氢醌浓度在 5 μmol/L 时，即可通过抑制 DNA 连接酶Ⅳ活性降低 NHEJ 修复效率，导致碱基插入/缺失错误率增加

30%~40%。这种缓慢发生的断裂与易错修复，使基因组不稳定性逐步累积，成为低浓度苯暴露致远期致癌风险的关键机制。

1.3.5　表观遗传修饰

低浓度苯通过 ROS 或苯醌抑制表观调控，导致基因表达异常，主要包括以下 2 类修饰。（1）DNA 甲基化异常。苯醌、ROS 可抑制 DNA 甲基转移酶（DNA methyltransferase，DNMT）活性，导致基因组全局低甲基化，低浓度下 DNMT 活性呈渐进性下降，特定 CpG 位点甲基化水平缓慢改变。例如，中山大学公共卫生学院一项研究表明，低浓度（中位浓度为 0.120 mg/m^3）苯暴露男性工人的外周血淋巴细胞特定 CpG 位点甲基化与血液毒性显著相关[28]。（2）微小 RNA（microRNA，miRNA）表达改变。低浓度苯暴露可通过 ROS 调控 miRNA 表达，进而影响细胞凋亡、增殖和 DNA 修复。例如，王爱红等[29]研究表明，低浓度苯暴露工人外周血淋巴细胞 miR-223 表达显著下调，且 miR-223、miR-155 表达与 DNA 氧化损伤指标 8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2'-deoxyguanosine，8-OHdG）呈负相关；研究发现，miR-451a、miR-486-5p 表达与苯致血液毒性相关[30]，且 miR-451a 可通过调控 GSH 过氧化物酶 1 基因影响 ROS 清除[31]。

2　职业性苯暴露致氧化损伤的生物标志物

生物标志物的研究和机制密切相关，低浓度苯通过“CYP2E1-ROS-铁死亡/p53/NF-κB/表观修饰”机制导致氧化应激与损伤，而生物标志物正是这些机制的“分子信号”，形成机制驱动生物标志物产生、生物标志物反应机制活性的闭环。例如，铁死亡机制导致 MDA 升高，p53 氧化修饰导致 miR-223 表达改变，DNA 氧化断裂导致 8-OHdG 与 γ-组蛋白 H2AX（γ-H2AX）增加。因此，将机制研究与生物标志物监测结合，可实现从分子机制解析到早期预警应用的转化，进而推动低浓度苯暴露的隐匿性损伤监测。

2.1　氧化应激直接相关生物标志物

与氧化应激直接相关的生物标志物可反映 ROS 生成与抗氧化系统的平衡，是低浓度苯暴露氧化损伤的早期信息，主要包括抗氧化酶与氧化产物、热休克蛋白 90α（heat shock proteins 90α，Hsp90α）。

2.1.1　抗氧化酶与氧化产物

抗氧化酶与氧化产物主要可分为以下 3 类：（1）SOD、GSH 过氧化物酶，低浓度苯暴露下，ROS 持续消耗 SOD 与 GSH 过氧化物酶，导致其活性渐进性下降，而球孢家蚕、生半夏等抗氧化物可通过提高 GSH 和 SOD 活性，从而缓解苯诱导的氧化应激[32]。（2）脂质过氧化终产物 MDA，低浓度苯暴露下，MDA 呈缓慢累积特征，与 SOD 活性呈负相关。研究表明，低浓度苯暴露工人血清 MDA 水平升高，且与高血压的发生密切相关，提示 MDA 不仅是氧化损伤标志物，还与远期健康效应存在关联[33]。（3）总抗氧化能力（total antioxidant capacity，T-AOC），低浓度苯暴露导致 T-AOC 渐进性下降，反映了机体整体抗氧化能力的降低[34]，是氧化应激的综合指标。

2.1.2　Hsp90α

Hsp90α 是应激蛋白，低浓度苯暴露下 ROS 缓慢诱导其表达。段丹萍等[35]发现，低浓度苯暴露工人血浆 Hsp90α 水平显著升高，且与 SOD 活性呈负相关，提示 Hsp90α 可作为低浓度苯暴露早期氧化应激效应标志物，其对低水平 ROS 敏感，且无明显个体差异，早期预警价值较高。

2.2　遗传损伤相关生物标志物

遗传损伤相关的生物标志物直接反映 ROS 介导的 DNA 损伤，但需要排除非氧化因素（如直接的化学损伤）导致的遗传改变，主要包括 8-OHdG、彗星实验指标、γ-H2AX 和微核率。

2.2.1　8-OHdG

8-OHdG 是 ROS 攻击 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子而产生的特异性产物，为苯暴露 DNA 氧化损伤的标志物。研究显示，低浓度苯暴露男性工人尿 8-OHdG 水平显著升高，且与苯暴露浓度（0.05~0.2 mg/m^3）呈正相关[36]，证明其可用于低浓度苯致 DNA 氧化损伤的监测。

2.2.2　彗星实验指标

彗星实验是用于检测外周血淋巴细胞 DNA 单链与双链断裂的常用技术。ROS 介导的 DNA 断裂导致彗星实验尾部密度、尾部长度和尾部矩均显著增加，ELKAMA 等[37]对加油工人低浓度苯暴露研究结果显示，暴露组彗星实验指标显著高于非暴露组，且与尿 SPMA 呈正相关。

2.2.3　γ-H2AX

DNA 双链断裂后，组蛋白 H2AX 在断裂位点磷酸化形成 γ-H2AX，是 DNA 双链断裂的早期敏感指标，低浓度苯暴露下，γ-H2AX 焦点数量随暴露时间延长而增加，且与 8-OHdG 水平正相关[38]，可用于监测低浓度下 DNA 氧化断裂的早期事件。

2.2.4　微核率

苯暴露氧化应激引起的 DNA 双链断裂致染色体

断片，或纺锤体功能障碍致染色体丢失，均可能形成微核。胞质分裂阻滞微核实验具有方法标准化，灵敏、成本低等优势，被广泛应用于苯暴露人群的监测，且微核率与MDA、8-OHdG呈正相关[39]。，证明其与氧化损伤的关联性

2.3 表观遗传相关生物标志物

表观遗传相关的生物标志物反映ROS介导的表观遗传改变，是低浓度苯暴露氧化损伤的潜在早期预警指标，主要包括特定CpG位点甲基化改变和氧化相关miRNA等。

2.3.1 特定CpG位点甲基化改变

低浓度苯暴露下，ROS或苯醌抑制DNMT活性，导致特定CpG位点甲基化改变。WANG等[28]发现，低浓度苯暴露工人外周血淋巴细胞的细胞周期调控基因 *CDKN2B* 的CpG位点低甲基化，且与8-OHdG水平负相关，提示该位点甲基化可作为氧化损伤相关的表观标志物。

2.3.2 氧化相关miRNA

miRNA通常需要与苯暴露指标联合应用，以明确其与苯暴露引起的氧化损伤存在关联。（1）miR-223、miR-155，低浓度苯暴露工人miR-223表达下调、miR-155表达上调，且两者均与8-OHdG水平相关[29]。miR-223可靶向调控ROS生成相关酶NADPH氧化酶2（NADPH oxidase 2，NOX2），miR-223下调导致NOX2表达上调，进而促进ROS生成；而miR-155可抑制细胞因子信号抑制因子1，其上调加剧炎症-ROS循环[29]。（2）miR-34a-3p/5p，ZHANG等[40]发现，苯醌（10 μmol/L）处理细胞的外泌体miR-34a-3p/5p富集，且抑制外泌体释放后，细胞内ROS水平升高，提示这2种miRNA可通过外泌体传递抑制ROS介导的细胞损伤，可与苯的内剂量标志物、DNA损伤标志物联合应用，是低浓度苯暴露氧化损伤标志物的潜在标志物。（3）let-7e-5p，研究显示，发挥抑癌作用的miRNA let-7e-5p在苯暴露工人中呈现低表达，且与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3（cysteinyl aspartate specific proteinase-3，Caspase-3）活性、8-OHdG水平相关[5]。let-7e-5p低表达导致Caspase-3活性下降，抑制ROS诱导的凋亡，使受损细胞存活并累积突变，因此let-7e-5p与氧化损伤的关联在于调控损伤细胞的清除效率，可作为苯暴露致氧化损伤的间接标志物。

2.4 其他氧化损伤相关生物标志物

2.4.1 炎症因子

低浓度苯暴露下，ROS激活MAPK-NF-κB通路，导致促炎因子IL-6、TNF-α渐进性升高，抗炎因子IL-10下降[41]，这些因子水平与MDA、8-OHdG呈正相关，反映氧化应激介导的慢性炎症状态，可作为苯暴露致氧化损伤的间接标志物。

2.4.2 裂解式Caspase-3

Caspase-3参与DNA裂解、促进细胞程序性死亡，是凋亡关键蛋白酶。低浓度苯暴露下，ROS缓慢激活Caspase-3，使其裂解为具有活性的裂解式Caspase-3，徐守香[42]等研究结果显示，低浓度苯暴露工人白细胞中裂解式Caspase-3表达增加，且与let-7e-5p表达负相关，与苯内暴露浓度、8-OHdG呈正相关，证明其与氧化损伤介导的凋亡相关联。

2.4.3 外泌体

外泌体是一类直径约30~150 nm的多囊泡物质，广泛存在于人体体液中，具有潜在生物标志物的良好基础。低浓度苯暴露下，细胞释放的外泌体中不仅含有miR-34a-3p/5p，还含有氧化应激相关蛋白（如Hsp90α片段）。外泌体标志物可从尿液等体液中无创检测，且对于低浓度苯暴露敏感，是未来低浓度苯暴露氧化损伤标志物的重要研究方向。

3 总结与展望

低浓度苯主要通过CYP2E1电子泄漏、氢醌氧化还原循环和线粒体电子链干扰3条途径持续产生ROS，当ROS突破机体抗氧化系统的清除能力时，即引发氧化应激。氧化应激介导的损伤效应核心机制包括ROS通过铁死亡介导脂质过氧化、氧化修饰p53蛋白、MAPK与NF-κB通路的协同激活、DNA氧化损伤和表观遗传修饰异常。这些机制多维度协同，共同导致苯的慢性毒性。针对上述机制，目前已筛选4类与氧化应激直接关联的生物标志物，包括（1）氧化应激直接指标，用于反映早期抗氧化失衡；（2）遗传损伤指标，特异性指示DNA氧化断裂；（3）表观遗传指标，用于捕捉早期分子调控异常；（4）下游效应指标，反映炎症-凋亡效应。其中，外泌体miR-34a-3p/5p、Hsp90α因在低浓度苯暴露下敏感度高且检测无创，已成为潜在的早期预警优选标志物。

未来发展研究聚焦于应用转化，可从以下方面寻求突破：一是多组学联合标志物开发，整合代谢组、表观组和蛋白组数据，构建低浓度苯暴露氧化损伤多标志物组合，如SPMA（内剂量）+8-OHdG（DNA损伤）+miR-34a（氧化调控）的组合模型，提升低浓度苯暴露监测的特异性与敏感性；二是研发机制导

向的干预技术，基于铁死亡、ROS清除等机制，开发针对性的干预手段，如铁单原子催化高效清除ROS、光催化技术降解苯代谢产物等新型防护手段；三是推动智能监测技术应用，结合物联网与人工智能技术，开发可穿戴苯暴露监测设备与标志物快速检测设备，通过实时监测苯暴露浓度与标志物水平构建人工智能预警模型，实现低浓度苯暴露的动态风险评估与早期预警，推动职业健康保护关口前移。

参考文献

[1] SNYDER R, WITZ G, GOLDSTEIN B D.The toxicology of benzene [J] .Environ Health Perspect, 1993, 100: 293-306.

[2] 中华人民共和国生态环境部 . 关于印发《重点行业挥发性有机物综合治理方案》的通知 [EB/OL] . [2025-11-16] .https://www.mee.gov.cn/xxgk2018/xxgk/xxgk03/201907/t20190703_708395.html.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 . 工作场所有害因素职业接触限值第1部分：化学有害因素：GBZ 2.1—2019 [S] .2020.

[4] 彭艳，张磊，朱媛媛，等 . 杭州市苯接触作业在岗工人血常规异常及影响因素分析 [J] . 预防医学，2020，32 (10)：1059-1061，1065.

[5] WANG B S, XU S X, SUN Q Y, et al.Let-7e-5p, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in benzene-induced hematopoietic toxicity through targeting caspase-3 and p21 [J/OL] . Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 246 [2025-11-16] . https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114142.

[6] 邬堂春 . 职业卫生与职业医学 [M] .8版 . 北京：人民卫生出版社，2017.

[7] AMIR-ATA J S, MOHAMMAD-REZA V, MALEKINEJAD H. The benzene-induced hepatic cytochrome P450 2E1 expression and activity are reduced by quercetin administration in mice [J] . Curr Pharm Des, 2024, 30 (9): 676-682.

[8] THOMAS R, KIM S, LAN Q, et al.Benzene metabolism is dominated by a high-affinity pathway at ambient exposures with implications for cancer risks [J/OL] . Int J Mol Sci, 2025, 26 (17) [2025-11-16] .https://doi.org/10.3390/ijms26178550.

[9] HARJUMÄKI R, PRIDGEON C S, INGELMAN-SUNDBERG M. CYP2E1 in alcoholic and non-alcoholic liver injury.roles of ROS, reactive intermediates and lipid overload [J/OL] .Int J Mol Sci, 2021, 22 (15) [2025-11-16] . https://doi. org / 10.3390 / ijms22158221.

[10] MATHIALAGAN R D, ABD HAMID Z, NG Q M, et al. Bone marrow oxidative stress and acquired lineage-specific genotoxicity in hematopoietic stem/progenitor cells exposed to 1, 4-benzoquinone [J/OL] .Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (16) [2025-11-16] .https://doi.org/10.3390/ijerph17165865.

[11] YOSHIKAWA T, YOU F.Oxidative stress and bio-regulation [J/OL] .Int J Mol Sci, 2024, 25 (6) [2025-11-16] .https://doi.org/10.3390/ijms25063360.

[12] HIRAKU Y.Oxidative and nitrative DNA damage induced by industrial chemicals in relation to carcinogenesis [J/OL] .J Occup Health, 2025, 67 (1) [2025-11-16] .https://doi.org/10.1093/joccuh/uiaf003.

[13] 王镜岩 . 生物化学 [M] .3版 . 北京：高等教育出版社，2002.

[14] XIANG Q Q, WANG D, ZHANG J L, et al. Effect of silver nanoparticles on gill membranes of common carp: Modification of fatty acid profile, lipid peroxidation and membrane fluidity [J/OL] .Environ Pollut, 2020, 256 [2025-11-16] .https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113504.

[15] WANG B Q, WANG Y, ZHANG J, et al.ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J] .Arch Toxicol, 2023, 97 (6): 1439-1451.

[16] YANG X H, DONG S Y, XING C H, et al. Ferroptosis is involved in the benzene-induced hematotoxicity via mitochondrial ROS-ferritinophagy pathway [J/OL] .Environ Pollut, 2025, 376 [2025-11-16] .https://doi.org/10.1016/j.envpol.2025.126379.

[17] BOUTELLE A M, ATTARDI L D.p53 and tumor suppression: it takes a network [J] .Trends Cell Biol, 2021, 31 (4): 298-310.

[18] 刘啸岚，阎新龙，郑晓飞 .ATM氧化激活及其在氧化应激中的作用 [J] . 军事医学，2023，47 (1)：71-74，80.

[19] D'SOUZA L C, KURIAKOSE N, RAGHU S V, et al.ROS-directed activation of Toll/NF-κB in the hematopoietic niche triggers benzene-induced emergency hematopoiesis [J] . Free Radic Biol Med, 2022, 193 (1): 190-201.

[20] NIGDELIOGLU DOLANBAY S, ŞIRIN S, ASLIM B. Allocryptopine attenuates inflammatory responses in microglial cells via TLR4-dependent NF-κB and p38 MAPK pathways [J] . Mol Neurobiol, 2025, 62 (3): 3833-3847.

[21] 李彦霖，郁叶，郭婷莉，等 . 氧化应激和炎症反应中Nrf2/HO-1与MAPK的相关性 [J] . 医学综述，2021，27 (1)：8-13.

[22] HE J, PENG C, YANG X H, et al.Identification of critical genes associated with oxidative stress pathways in benzene-induced hematotoxicity [J/OL] .Heliyon, 2024, 10 (15) [2025-11-16] . https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35427.

[23] GUO H, AHN S, ZHANG L P. Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review [J/OL] . Occup Environ Med, 2020 [2025-11-16] . https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106517.

[24] PILIA I, CAMPAGNA M, MARCIAS G, et al.Biomarkers of low-level environmental exposure to benzene and oxidative DNA damage in primary school children in Sardinia, Italy [J/OL] .Int J Environ Res Public Health, 2021, 18 (9) [2025-11-16] .https://doi.org/10.3390/ijerph18094644.

[25] 赵岩，王晨鑫，杨天明，等 .DNA氧化损伤8-羟鸟嘌呤与肿瘤的发生发展 [J] . 遗传，2022，44 (6)：466-477.

[26] HOLMES T H, WINN L M.DNA damage, DNA repair gene expression, and topoisomerase Ⅱα activity in CD-1 mice following in utero benzene exposure [J] .Toxicol Lett, 2022, 368: 47-55.

[27] ZHU B Z, TANG M, HUANG C H, et al. Mechanistic study on oxidative DNA damage and modifications by haloquinoid carcinogenic intermediates and disinfection byproducts [J] . Chem Res Toxicol, 2021, 34 (7): 1701-1712.

[28] WANG F E, YE L Z, JIANG X H, et al.Specific CpG sites methylation is associated with hematotoxicity in low-dose benzene-exposed workers [J/OL] .Environ Int, 2024, 186 [2025-11-16] . https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108645.
[29] 王爱红，李晓海，冷朋波，等 . 低浓度苯暴露与外周血淋巴细胞 miR-223 和 miR-155 表达的关联研究 [J] . 预防医学，2022，34 (1)：11-16.
[30] LV Y R, LI Z X, CHEN Y C, et al.miR-451a and miR-486-5p: biomarkers for benzene-induced hematotoxicity [J] .Arch Toxicol, 2025, 99 (2)：717-728.
[31] 许蕾，杨蕾，吴凡，等 . 小鼠 miR-144/451 降低红细胞活性氧簇水平抑制 AKT 蛋白磷酸化的实验研究 [J] . 实用临床医药杂志，2020，24 (2)：29-32，37.
[32] QIAO Y M, ZHAO Y Y, WANG G, et al.Protection from benzene-induced immune dysfunction in mice [J/OL] .Toxicology, 2022, 468 [2025-11-16] . https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153103.
[33] ZHOU B X, WU Q S, FAN S H, et al.Mediating effect of oxidative stress on blood pressure elevation in workers exposed to low concentrations of benzene, toluene, and xylene (BTX) [J/OL] . Sci Rep, 2024, 14 (1) [2025-11-16] .https://doi.org/10.1038/s41598-024-77689-9.
[34] JELIC M D, MANDIC A D, MARICIC S M, et al. Oxidative stress and its role in cancer [J] .J Cancer Res Ther, 2021, 17 (1)：22-28.
[35] 段丹萍，李艳，陈琳，等 . 低浓度职业性苯接触工人热休克蛋白 90α 水平及氧化应激效应研究 [J] . 职业卫生与应急救援，2024，42 (2)：181-185.
[36] 王爱红，李晓海，冷朋波，等 . 低浓度苯暴露男性工人尿 8-OHdG 水平的影响因素 [J] . 环境与职业医学，2020，37 (3)：243-248.
[37] ELKAMA A, ŞENTÜRK K, KARAHALIL B.Assessment of genotoxicity biomarkers in gasoline station attendants due to occupational exposure [J] .Toxicol Ind Health, 2024, 40 (6)：337-351.
[38] JAFARI ROSHAN S, MANSOORI Y, HOSSEINI S R, et al.Genetic variations in ATM and H2AX loci contribute to risk of hematological abnormalities in individuals exposed to BTEX chemicals [J/OL] .J Clin Lab Anal, 2022, 36 (4) [2025-11-16] .https://doi.org/10.1002/jcla.24321.
[39] LOVREGLIO P, STUFANO A, ANDREOLI R, et al.Urinary biomarkers of nucleic acid oxidation and methylation in workers exposed to low concentrations of benzene [J] .Toxicol Lett, 2020, 331：235-241.
[40] ZHANG Q Q, LU F F, ZHANG C X, et al.Blocking exosomal secretion aggravated 1, 4-benzoquinone-induced cytotoxicity [J] . Environ Toxicol, 2024, 39 (3)：1099-1106.
[41] 张宁 . 雾霾暴露对室内外工作人员外周血炎症、氧化、凋亡指标的影响以及 IL-10 改善 $PM_{2.5}$ 诱导的肺损伤作用和机制研究 [D] . 石家庄：河北医科大学，2021.
[42] 徐守香 .MicroRNA let-7e-5p 靶向调控 p21 和 Caspase-3 在苯致造血毒性中的作用与机制研究 [D] . 南京：东南大学，2021.

收稿日期：2025-08-26 **修回日期**：2025-11-16 **本文编辑**：高碧玲

(上接第148页)

multi-sensor device to detect distress in swimmers [J/OL] . Sensors, 2022, 22 (3) [2025-12-04] .https://doi.org/10.3390/s22031059.
[28] JOHN S N, GODSWILL I, OSEMWEGIE O, et al. Design of a drowning rescue alert system [J] . International Journal of Mechanical Engineering and Technology (IJMET), 2019, 10 (1)：1987-1995.
[29] KAŁAMAJSKA E, MISIUREWICZ J, WEREMCZUK J.Wearable pulse oximeter for swimming pool safety [J/OL] .Sensors, 2022, 22 (10) [2025-12-04] .https://dpi.org/10.3390/s22103823.
[30] KULKARNI A, LAKHANI K, LOKHANDE S.A sensor based low cost drowning detection system for human life safety [C] //2016 5th International Conference on Reliability, Infocom Technologies and Optimization (Trends and Future Directions) (ICRITO) .September 7-9, 2016, Noida, India.IEEE, 2016：301-306.
[31] ZHU T X, NI Y M, ZHAO K Y, et al.A breathable knitted fabric-based smart system with enhanced superhydrophobicity for drowning alarming [J] .ACS Nano, 2022, 16 (11)：18018-18026.
[32] HUNSUCKER J L, DAVISON S J.Analysis of rescue and drowning history from a lifeguarded waterpark environment [J] . Int J Inj Contr Saf Promot, 2011, 18 (4)：277-284.
[33] DANH L V Q, HOAN T N K, VAN PHA H, et al.An early drowning detection system capable of locating swimmers in real time [C] //Impact of Artificial Intelligence, and the Fourth Industrial Revolution on Business Success.Cham：Springer, 2023：175-186.
[34] ZHU Y C, JIANG X, LI H, et al.Mortality among drowning rescuers in China, 2013：a review of 225 rescue incidents from the press [J/OL] .BMC Public Health, 2015, 15 [2025-12-04] . https://doi.org/10.1186/s12889-015-2010-0.
[35] JOSE A, UDUPA G.Gantry robot system for preventing drowning accidents in swimming pools [J] .Mater Today Proc, 2021, 46：4975-4981.
[36] ZHAO W W, YU D Y. AI-powered drowning prevention system launched to enhance water safety [EB/OL] . Heifei Institues of Physical Sciences, Chinese Academy of Sciences [2025-12-04] . http://english.hf.cas.cn/nr/bth/202411/t20241101_693467.html.
[37] ZHOU T Y, YANG J, LONG Q, et al.Design of an intelligent water-rescue life jacket system based on satellite positioning [C] // 2023 13th International Conference on Information Technology in Medicine and Education (ITME) .November 24-26, 2023, Wuyishan, China.IEEE, 2024：510-514.

收稿日期：2025-09-12 **修回日期**：2025-12-04 **本文编辑**：高碧玲