090 环境苯暴露与儿童白血病

吴玉霞
(复旦大学公共卫生学院劳动卫生教研室,上海 200032)

摘要: 慢性苯暴露对血液系统的毒性作用已引起普遍关注。流行病学资料显示环境中的苯是引起儿童白血病发病率日益上升的重要因素之一。本文从流行病学研究、儿童的个体易感性和与苯代谢有关的酶的基因多态性等方面对环境苯致儿童白血病的作用进行综述。

关键词: 苯; 儿童白血病; 易感性; 基因多态性
中图分类号: O625.11; R733.7 文献标识码: A 文章编号: 1001-1226(2002)04-0225-03

苯是一种略带芳香味的有机溶剂,在工业中有着广泛的用途,长期接触低浓度苯能导致慢性苯中毒、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征(MDS)甚至白血病。职业接触苯是白血病的重要发病原因,年接苯浓度为667mg/m^3 的工人患急性髓母细胞性白血病(AML)的危险性比一般人群高 20 倍[1];苯作业工人急性成淋巴细胞性白血病(ALL)的发病率高于其它人群;同时苯也可能与淋巴瘤有关,我国接苯工人发生非霍奇金淋巴瘤(NHL)的危险性与对照组相比平均增加 3 倍,工龄为 10 年或 10 年以上的工人患该病的危险性增加 4 倍[2]。

近年来,儿童白血病的发病率呈日益上升趋势。与白血病有关的病因学因素有:遗传因素、电离辐射、某些类型的化学物质,尤其是有机溶剂(苯),以及病毒(如人类T 细胞性白血病病毒-Ⅰ,即HTLV-Ⅰ和 EB 病毒)感染等。随着工业化程度的提高,人们在工业生产和日常生活(如居室装修)中都可能接触苯,苯对环境的污染和人群健康的影响已引起国内外学者的普遍关注,大量流行病学资料显示环境中的苯可能是引起儿童白血病的重要因素之一。因此,本文就环境苯暴露与儿童白血病之间的关系予以综述。

1 苯致儿童白血病的可能性

儿童所患白血病大多是 ALL,尽管儿童白血病不可能由职业接触苯引起,但是环境中的苯浓度日益增加可能是儿童白血病的病因之一。英国学者研究发现,居住在交通要道或加油站周围 100m 以内的儿童接触苯和其它碳氢化合物的浓度比其它地区的儿童高,儿童发生白血病的危险度比其它地区略有增加[3]。Wolff[4] 的研究表明,AML、ALL、慢性淋巴样白血病(chronic lymphoid leukemia, CLL)、NHL、淋巴组织增生性疾病(lymphoproliferative disease)都与家庭拥有的汽车数明显相关,推断汽油中的苯暴露可能是其中原因。Knox 和 Gilman[5] 研究发现儿童白血病和实体癌与住宅附近的工厂有关,两种主要的工业大气排放物即石油挥发物和锅炉或内燃机排放的烟雾与其危险度增加有关。然而,Alexander 等[6] 则认为并没有证据表明在家庭拥有汽车数量多的地区儿童急性白血病的发病危险度升高。

我国临床医生对儿童白血病的研究发现,在一些大气污染严重的地方,白血病的患儿数量较多。调查发现 90% 的白血病患儿家庭在半年至一年内曾经进行过装修,而且大部分都曾用了豪华石料和时尚型装修材料。同样,对 1000 多名白血病患儿的研究结果发现,有 46% 的家庭在半年之内进行过装修[7]。在儿童出生前 12 个月内进行家庭油

审校者: 夏昭林
收稿日期: 2002-03-26; 修回日期: 2002-04-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.c

漆装修与 ALL 总危险度增加无显著相关性，而出生后居住在油漆过的房屋中的儿童发生 ALL 的危险度比对照组略有增加，且随油漆房屋数量的增加危险度呈逐渐增加趋势。病例-对照研究显示：父母使用有机溶剂进行艺术工作，其子女患白血病的危险度明显高于对照组，其中最高浓度暴露组的 OR 值为 4.1（95%CI=1.1～15.1），且危险度也随着暴露剂量的增加而增加（趋势检验 $P=0.07$）[8]。这些研究结果表明儿童 ALL 的危险度的增加与某些室内活动和儿童出生后居室内的油漆暴露有关。

2 儿童的个体易感性

婴儿和儿童是肿瘤的易感人群，在相同暴露条件下，年龄越小发生癌症的危险性越高[9]。母亲怀孕期间从事与接触苯有关的职业与儿童白血病的危险度升高有关，尤其是急性非淋巴细胞性白血病，因此可以推断苯或代谢产物能通过胎盘传给婴儿[10]。由于生理上的不成熟，婴儿和儿童患癌危险性比成人大得多，可能机制包括对毒物的吸收和蓄积程度较大、解毒功能及 DNA 修复能力相对较小、极强的细胞分化和增殖能力。分子流行病学研究表明，在相同暴露剂量的条件下，香烟烟雾或苯并芘在胎儿和儿童体内产生的毒物剂量比成人高、遗传损害也更明显。分娩时脐带血中的尼古丁和多环芳烃-DNA 加合物的水平分别比母亲血中高 70%和 30%，如果按胎儿的 PAH 暴露量大约是母亲的 10%估计，那么这一结果表明外界化合物对胎儿的遗传损害至少比母亲高 10 倍[11]。此外，青少年也被视为易感人群，因为他们某些器官的上皮细胞也具有相当高的分化增殖能力[12]。

3 毒物代谢酶基因多态性

细胞色素 P450 2E1（CYP2E1）和髓过氧化物酶（MPO）在苯最终代谢成为具有血液毒性和遗传毒性的苯醌类代谢产物中起着关键作用。相反，还原型辅酶Ⅰ醌类氧化还原酶（NQO1）和谷胱甘肽硫转移酶（GSTs）在苯醌和苯的活性氧化产物的解毒过程中起着重要作用。从理论上讲，CYP2E1、MPO、GSTs 和 NQO1 在体内的表达水平将影响苯在体内的代谢，具有 CYP2E1 酶高活性和 GSTs 及 NQO1 酶低活性的个体发生苯中毒的危险性较高，但该推论尚待进一步研究证实。

GSTs 是体内重要的Ⅱ相解毒酶，GSTT1 和 GSTM1 是 GSTs 的多态性基因型，在它们的基因缺失的纯合子中，该酶就失去了对致癌物的解毒能力，从而增加机体发生癌症的危险度。患 AML 和 MDS 儿童中 GSTM1 缺失型的频率明显高于对照组，尤其按 FAB 分型时 M3 和 M4 型中更为突出，而 GSTT1 缺失型未见明显差异[13]。Chen 等[14]的研究表明，美国黑人儿童 ALL 患者中 GSTM1 和 GSTT1 同时缺失的比例明显高于对照组，而在白人儿童中无明显差异，此研究结果表明 GST 基因型和其它危险因素一起在美国黑人儿童 ALL 中发挥着一定作用。因此，从上述研究可知外源性致癌物的代谢酶的多态性在儿童 AML 发生的原因中起着重要作用。

除 GST 外，与苯代谢有关的代谢酶的多态性仅限于对职业人群的研究。例如职业苯中毒的研究结果表明 $NQO1^{609}$ C-T 突变的纯合子个体发生苯中毒的危险性增加 7.6 倍（95%CI=1.8～31.2）[15]，而苯中毒与前白血病和白血病又密切相关。CYP2E1、NQO1、MPO 基因多态性可能也与儿童白血病的发生有一定的关联，值得深入探讨和研究。

4 基因突变与染色体变异

患白血病儿童体内存在固有的基因缺陷，这是他们在同样环境中容易发生白血病的内在因素。肿瘤抑制基因 p53 的功能障碍或改变在儿童白血病的完全缓解或复发中起一定作用，一旦 p53 基因发生突变，细胞内就会聚集大量半减期较长的 P53 异常蛋白；突变的 p53 基因也会引起非功能性的 P53 蛋白

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.c

的过度表达。p53 发生突变和非功能性 P53 蛋白的过度表达两种途径都能破坏人类正常的细胞循环。绝大多数预后不良白血病儿童的细胞中 p53 基因都呈阳性,表明对 p53 基因依赖型细胞生长抑制的功能障碍可能在高危白血病的发生中起一定作用[16,17]。

约 3/4 的婴儿急性白血病患者有 11q23 和其它染色体置换,包括位于 11q23 染色体上的 MLL 基因与位于 4q21 染色体上的 AF4 基因发生的基因融合。研究显示,如果在新生儿血液中能监测出 MLL-AF4 基因的融合序列,那么在 5 个月到 2 岁间便可诊断出白血病[18]。强烈抑制拓扑异构酶-Ⅱ活性的化疗药物可以导致 11q23 染色体与其它染色体发生置换,拓扑异构酶-Ⅱ抑制剂与其它化学物质(如苯的代谢产物 1,4-苯醌)共同的结构特征是它们都具有苯醌的类似结构[19],表明其生理活性上的相关性。

白血病的全球发病率为平均每年 8~9/10 万左右,新增病例约为 250000 人/年。尽管儿童白血病仅占所有白血病病例的 12%,但癌症是儿童的第二大杀手,仅次于意外事故,而儿童白血病又是儿童最常见的恶性肿瘤,近年来发病率还有逐渐上升趋势,严重地危害了儿童的身心健康。ALL 发病率大约上升了 20%左右,其中大多数是 0~4 岁儿童[20]。虽然在白血病的治疗方面已取得一定成效,尤其是儿童白血病;但是该病的致死率仍相当高,75%的白血病患者的最终结局是死亡。因此努力了解白血病的发病原因及其发病机制是公共卫生领域亟待解决的问题,也是最终预防、控制和消灭该病的前提和基础。

参考文献:

[1] Wong O. [J]. Occup Environ Med, 1995, 52: 380-384.
[2] Hayes RB, et al. [J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89: 1065-1071.
[3] Harrison RM, et al. [J]. Occup Environ Med, 1999, 56: 774-780.
[4] Wolf SP. [J]. Experientia, 1992, 48: 301-304.
[5] Knox EG, Gilman EA. [J]. J Epidemiol Community Health, 1997, 51: 151-159.
[6] Alexander FE, et al. [J]. Paediatric Perinatal Epidemiol, 1996, 10: 411-417.
[7] 王述洋. [J]. 中国安全科学学报, 2002, 12(1): 1-4.
[8] Freedman DM, et al. [J]. Am J Public Health, 2001, 91(4): 564-567.
[9] Feychting M, et al. [J]. Scand J Work Environ Health, 1998, 24(14): 8-11.
[10] Shou XO, et al. [J]. Cancer, 1988, 1: 635-644.
[11] Perera FP, et al. [J]. Environ Health Perspect, 1999, 107(S3): 451-460.
[12] Shimizu Y, et al. [J]. J Radiat Res, 1993, 4: 444-448.
[13] Davies SM, et al. [J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers Prev, 2000, 9(6): 563-566.
[14] Chen CI, et al. [J]. Blood, 1997, 89(5): 1701-1707.
[15] Rothman N, et al. [J]. Cancer Res, 1997, 57(14): 2839-2842.
[16] Gustafsson B, et al. [J]. Medical Pediatric Oncology, 2000, 34(2): 117-124.
[17] Gustafsson B, et al. [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2001, 18(8): 497-508.
[18] Perera FP. [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(8): 602-612.
[19] Hilden JM, et al. [J]. Leuk Lymphoma, 1997, 25: 191-199.
[20] Sandler DP, Ross JA. [J]. Semin Oncol, 1997, 24: 3-16.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.c