

环境化学物暴露与儿童急性淋巴细胞白血病风险的关联研究

蒋伟超 吴思英 柯跃斌

【摘要】 目的 探讨环境化学物暴露与儿童急性淋巴细胞白血病(cALL)之间的关联性。**方法** 采用病例-对照研究的方法,收集2015年1月—2016年1月深圳市儿童医院就诊于血液肿瘤科的儿童病例,按年龄和性别进行1:2匹配,招募就诊于骨科的调查对象作为对照组。通过问卷调查获取儿童及其家长的基本信息资料以及环境暴露特征,并采集儿童的血液、尿液标本。采用ELISA测定血清中甲醛的内暴露物(人-甲醛白蛋白结合物)的浓度;采用高效液相色谱法(HPLC)测定尿液中苯、甲苯、二甲苯的内暴露物(反-反式黏糠酸、马尿酸、2-、3-、4-甲基马尿酸)的浓度。采用多因素logistic回归模型分析儿童及其父母暴露因素与cALL发病的关系。**结果** 共收集新发cALL病例71例,年龄为(6.08±3.61)岁,对照142名,年龄为(5.91±3.57)岁。环境化学暴露因素的问卷调查结果显示,10年内居所油漆($OR=4.39, 95\%CI: 1.87\sim 10.31$)、母亲孕期暴露化学物($OR=11.78, 95\%CI: 1.65\sim 83.88$)、父亲暴露柴油/汽油($OR=8.15, 95\%CI: 2.68\sim 24.83$)、父亲暴露染发剂等染料($OR=7.77, 95\%CI: 1.52\sim 39.67$)、垃圾焚烧($OR=6.08, 95\%CI: 1.17\sim 31.66$)是cALL的危险因素;化学物内暴露方面,病例组中苯的内暴露物检出率(91%, 40/44)高于对照组(73%, 81/111),差异有统计学意义($\chi^2=5.92, P=0.021$)。病例组中甲醛、苯的内暴露浓度的 P_{50} (分别为32.120 pg/ml和2.505 $\mu\text{g/g}$ 肌酐)高于对照组(分别为18.705 pg/ml和0.672 $\mu\text{g/g}$ 肌酐),差异有统计学意义(Z 值分别为-1.98和-3.95, P 值分别为0.047、 < 0.001)。多因素logistic回归模型分析结果显示,苯暴露($OR=1.09, 95\%CI: 1.00\sim 1.19$)、10年内居所油漆暴露($OR=3.56, 95\%CI: 1.20\sim 10.53$)、父亲汽油/柴油暴露($OR=3.75, 95\%CI: 1.06\sim 13.22$)是cALL发病的危险因素。**结论** 苯等多种环境化学因素的暴露可能增加cALL的发病风险。

【关键词】 苯; 甲醛; 内暴露; 急性淋巴细胞白血病; 环境化学物

基金项目:国家自然科学基金(81072323);广东省科技计划(2013B021800032)

Association of exposure to environmental chemicals with risk of childhood acute lymphocytic leukemia Jiang Weichao^{*}, Wu Siying[†], Ke Yuebin. ^{*}Key Laboratory of Genetics & Molecular Medicine of Shenzhen, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518055, China; [†]Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 35018, China
Jiang Weichao and Wu Siying contributed equally to the article

Corresponding author: Ke Yuebin, Email: keyke@szu.edu.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to investigate the association between exposure to environmental chemicals and the risk of childhood acute lymphocytic leukemia (cALL). **Methods** A case-controlled study was conducted in Shenzhen Children's Hospital, China from January 2015 to January 2016. The cases were selected from the section of Hematology and Oncology, and the controls were selected from Orthopedics by 1:2 matching of cases according to sex and age. A questionnaire including population data and chemical exposure characteristics was conducted on the children's parents, and urine and EDTA-blood were collected from the children. Then, we quantitatively measured the internal dose of formaldehyde (i.e., formaldehyde-human serum albumin) by enzyme-linked immunosorbent assay and the doses of metabolites benzene, toluene, and xylene (i.e., trans-muconic acid, hippuric acid, and methylhippuric acid) by high-performance liquid chromatography. Logistic regression models were used to

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.10.011

作者单位: 518055 深圳市疾病预防控制中心医学分子生物学重点实验室(蒋伟超、柯跃斌); 福建医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(蒋伟超、吴思英)

前两位作者对本文有同等贡献

通信作者: 柯跃斌, Email: keyke@szu.edu.cn

analyze the relationships between exposure factors measured from children and their parents and cALL. **Results** In the study, 71 cases (average age: 6.08 ± 3.61 years), and 142 controls (average age: 5.91 ± 3.57 years) were assessed; there were no differences in general demographics between two groups. The self-reported results showed that living in a home that had been painted in the past 10 years ($OR=4.39$, 95% CI : 1.87–10.31), maternal chemical exposure during pregnancy ($OR=11.78$, 95% CI : 1.65–83.88), paternal diesel or gasoline exposure ($OR=8.15$, 95% CI : 2.68–24.83), paternal dye exposure ($OR=7.77$, 95% CI : 1.52–39.67) and trash burning near the child's residence ($OR=6.08$, 95% CI : 1.17–31.66) were associated with increased risk of cALL. The positive detection rates of only benzene metabolites were significantly higher in cases (40/44) than controls (81/111) ($\chi^2=5.92$, $P=0.021$). The median formaldehyde and benzene concentrations in cases (32.120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.505 $\mu\text{g}/\text{gCr}$) were significantly higher than those in controls (18.705 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.672 $\mu\text{g}/\text{gCr}$; Z values: -1.98 and -3.95 , P values: 0.047 and <0.001 , respectively). Multiple logistic regression analysis showed that benzene exposure ($OR=1.09$, 95% CI : 1.00–1.19), home painting in the past 10 years ($OR=3.56$, 95% CI : 1.20–10.53) and paternal diesel or gasoline exposure ($OR=3.75$, 95% CI : 1.06–13.22) were associated with increased risk of cALL. **Conclusion** A variety of environmental chemistry factors, such as benzene exposure, increase the risk of cALL, and further studies are warranted to explore their specific roles.

【Key words】 Benzene; Formaldehyde; Internal exposure; Acute lymphocytic leukemia; Environmental chemicals

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81072323); Guangdong Provincial Science and Technology Project (2013B021800032)

白血病为儿童最常见的恶性肿瘤,发病率居儿童恶性肿瘤的第一位。据上海市 CDC 的 2002—2004 年数据显示,白血病发病患者占有恶性肿瘤 30.9%,发病率为 3.47/10 万^[1]。德国癌症中心 1998—2007 年数据显示,白血病发病患者占有恶性肿瘤 34.1%,发病率为 4.37/10 万^[2];不同分型白血病中,以急性淋巴细胞白血病在儿童中最多,占 66.7%,且占比逐年增加^[1]。儿童急性淋巴细胞白血病 (childhood acute lymphocytic leukemia, cALL) 恶性程度高,危害大,虽然目前 cALL 通过治疗生存率达 80% 以上,但生存者存在很高的复发风险,加之治疗费用高,不仅给患儿家庭带来巨大精神创伤,还增加了社会经济负担^[3]。

cALL 的发病机制尚不明确,环境因素是一个研究热点。据 WHO 报道,在所有疾病中,高达 24% 是由于环境因素引起的,环境因素每年可导致超过 1 300 万人死亡。环境化学物易浓集于有限的空间内,导致室内的浓度高于室外^[4],且儿童每日有超过 80% 的时间处于室内^[5]。

甲醛通过氧化损伤引起组织细胞癌变,还具有遗传毒性^[6],因其具有范围广、水平高、持续时间长、毒性大^[6]等特点,已成为重大公共卫生问题。苯作为有机溶剂被广泛运用于生产、生活中,国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 已确认苯是人类的 I 类化学致癌物。甲苯、二甲苯亦是重要的工业原料,常与苯等有机溶剂混合使用,其致病效应鲜有报道,人群调查显示,甲苯、二甲苯对血液系统具有一定的影响,

研究其相关致病机制具有实际意义。

本研究通过问卷调查和环境内暴露物的检测,初步探讨 cALL 发病与环境化学物暴露的关联,为 cALL 的一级预防提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:本研究采用以医院为基础的病例-对照研究。研究对象来源于 2015 年 1 月至 2016 年 1 月就诊于深圳市儿童医院血液肿瘤科、骨科的患者。本研究通过深圳市 CDC 伦理委员会审批 (批号: 201406)。所有调查对象及其监护人均签署了知情同意书。(1) 病例组纳入标准:调查对象年龄为 0~14 岁;依据儿科血液系统疾病诊疗规范诊断,研究期间新发的 cALL 病例,以骨髓活检结果确诊为准^[7];对于尚未确诊的病例,先对其进行调查取样,等确诊后再决定是否纳入;无 HIV 感染;对儿童性别、户籍不做限制;病例组织病理学分期无限制。(2) 病例组排除标准:合并其他血液病患儿;其他肿瘤的患儿;疑似 cALL 或白血病前期患儿,在研究结束时,仍未确诊为 cALL。对照组根据病例组患儿的性别和年龄 (± 1 岁) 特征进行匹配,病例、对照组匹配比例为 1:2。(3) 对照组纳入标准:因意外 (非先天或自身疾病所致) 如跌倒、烫伤、坠落等导致的外伤入院治疗且无 HIV 感染。(4) 对照组排除标准:因腹股沟斜疝等先天性疾病入院治疗患儿;因骨骼畸形、并趾 (指) 或多趾 (指) 等先天异常入院治疗患

儿;其他因非意外因素就诊的患儿;患有其他造血系统疾病(如营养不良性贫血和骨髓炎)或肿瘤。

2. 问卷调查:由儿童父母填写统一自编的流行病学调查问卷。调查内容包括:(1)儿童情况:基本情况(包括年龄、性别、学历、民族、胎次等人口学指标)、学校修建和装修情况、儿童暴露日常化学因素情况;(2)父母情况:父母基本情况,吸烟、饮酒等行为因素特征,父母孕前及母亲孕期暴露化学因素情况,暴露工作环境情况;(3)儿童居住环境:居住条件、居所特征、居所家装史(如是否暴露于油漆、装修时间、装修后入住时间)、室外环境相关因素(如是否有工业废物、高压变电器、公路、附近工厂等);(4)家族史:亲属中白血病史、遗传病史、家族肿瘤病史等。其中,暴露指对某种化学物质每年暴露天数 ≥ 30 d,或由于某种意外原因一次大剂量暴露某种化学物质。

3. 尿液采集及处理:收集患儿入院后尿液,取 2 ml 用于测定环境化学物内暴露检测,0.1 ml 用于肌酐检测,4 °C 保存并于 2 周内完成测定。(1)尿液前处理:在 2 ml 尿液加入 0.2 ml HCl(浓度 2 mmol/L),混匀,震荡 1 min。加入 4 ml 乙酸乙酯,混匀,震荡 1 min;2 500 \times g 离心 10 min,取 3 ml 上清,氮吹仪中于 45 °C 水浴中吹干;加 0.375 ml 流动相,震荡 5 min 充分溶解;经针头式过滤器(孔径 13 mm \times 0.45 μ m,尼龙材质,购自天津希波士公司)过滤后注入 2 ml 进样瓶待测。(2)肌酐测定:在 0.1 ml 尿液的离心管中加入 2.9 ml 水、2 ml 碱性苦味酸溶液,放置 20 min 待显色稳定后,每管加入 5 ml 水,震荡混匀 1 min,将液体加入 5 mm 石英比色杯中,置于可见分光光度计(型号 UV-1700,购自日本 Shimadzu 公司),在 490 nm 处比色。每批测定浓度为 0.0、0.2、0.4、0.8、1.6 g/L 的肌酐标准品,记录各标准品溶液的吸光度,绘制标准曲线,计算各样品的肌酐浓度。

4. 尿中代谢产物的测定:依据既往研究,分别以苯、甲苯、二甲苯的代谢产物反式黏糠酸(trans,trans-muconic acid, tt-MA)、马尿酸(hippuric acid, HA)、2,3,4-甲基马尿酸(methylhippuric, MHA)作为苯、甲苯、二甲苯的内暴露物^[8-11],并根据既往测定条件对 tt-MA、HA、MHA 进行测定^[8-9],改进各流动相的配比、进样体积及流动相流速,寻求出峰时间短、峰面积狭窄的最佳条件。与标准品比较,空白对照和阴性对照的图谱中均无目标峰出现,表明没有其他对目标组分产生干扰的物质存在。最终设定条件:进样体积 10 μ l,流速 0.7 ml/min,¹⁸C 柱色谱柱(型号 XbridgeTM,规格 5 μ m \times 4.6 mm \times

250 mm,购自美国 Waters 公司),柱温 25 °C,流动相为甲醇和体积浓度为 0.4% 醋酸水溶液(体积比 33:67),检测波长设置为 225、275 nm,保留时间 25 min。分别上机测定 0、5、10、20、100 μ g/ml 标准品和待测样品,各目标峰分离效果,各峰之间没有干扰。绘制各物质标准曲线,根据出峰顺序、出峰时间和特征峰形比对,确定各物质所对应的峰。将峰面积带入各物质的标准曲线,并经肌酐校正,具体公式为:物质代谢产物量= $\frac{\text{物质峰面积} \times b}{4 \times \text{肌酐浓度}}$ (μ g/g 肌酐), b 为标准曲线斜率,获得校正后的各样品中各物质代谢产物量。日内精密度变异系数 $< 2.5\%$,日间精密度变异系数 $< 3.2\%$ 。tt-MA、HA、2,3,4-MHA 的检出限分别为:0.023、0.045、0.095、0.073 和 0.063 μ g/g 肌酐。tt-MA 回收率分别是 96.38%、98.61% 和 101.12%;HA 回收率分别是 95.91%、98.32% 和 100.08%;2-MHA 回收率分别是 91.54%、98.22% 和 99.71%;3-MHA 回收率分别是 92.07%、94.15% 和 100.39%;4-MHA 回收率分别是 94.35%、97.38% 和 105.24%,实验条件的重复性和稳定性较好。

5. 血液采集及甲醛内暴露测定:采集病例和对照入院后首管 EDTA 抗凝血液。按上海远慕生物公司人甲醛-血清白蛋白结合物(human formaldehydel-serum albumin complexes, FA-HSA)ELISA 试剂盒的说明,测定 FA-HSA 的含量。

6. 统计学分析:数据录入采用 EpiData 3.1 软件。应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。年龄、产龄呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验进行组间差异分析,两组间一般人口学特征差异分析采用 χ^2 检验;条件 logistic 回归模型用于分析儿童及其父母的环境暴露因素(包括单因素、多因素)与 cALL 发病的相关性,采用基于偏最大似然估计算法的前进法,入选变量 ≤ 0.05 ,剔除变量 > 0.10 ,并计算 OR(95%CI)值;内暴露检出率采用 χ^2 检验进行分析;环境化学物内暴露中位浓度属于偏态分布,采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析,检验值为 Z 值;以 P_{75} 为界值暴露将分为两个水平^[10],以 $< P_{75}$ 为参照组,化学物内暴露及环境因素的分析采用多因素 logistic 回归模型,入选变量 ≤ 0.05 ,剔除变量 > 0.10 ,并计算 OR(95%CI)值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:共收集新发病例 71 例,年龄为(6.08 \pm 3.61)岁,其中男性 45 名,占 63%;对照组

142 名, 年龄为(5.91±3.57)岁, 由表 1 可见, 病例组和对照组中儿童在性别、年龄、确诊年龄、早产情况、胎次、父母年龄、生育年龄、民族、籍贯、学历和收入等因素的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 病例、对照组中儿童及其父母的一般人口学特征比较

| 因素 | 病例组 (n=71) | 对照组 (n=142) | 统计 检验值 | P 值 |
|---------------------------|---------------|----------------|-------------------|-------|
| 儿童 | | | | |
| 性别[n(%)] | | | 0.00 | 1.000 |
| 男 | 45(63) | 90(63) | | |
| 女 | 26(37) | 52(37) | | |
| 早产情况[n(%)] | | | 0.65 | 0.419 |
| 否 | 68(96) | 132(93) | | |
| 是 | 3(4) | 10(7) | | |
| 胎次[n(%)] | | | 0.03 | 0.872 |
| 第一胎 | 48(68) | 89(63) | | |
| 第二胎 | 17(24) | 46(32) | | |
| 三胎及以上 | 6(8) | 7(5) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 6.08±3.61 | 5.91±3.57 | 0.32 ^a | 0.748 |
| 母亲 | | | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 32.99±5.29 | 32.43±5.48 | 0.71 ^a | 0.481 |
| 产龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 26.91±4.78 | 26.52±4.65 | 0.57 ^a | 0.569 |
| 民族[n(%)] | | | 0.40 | 0.525 |
| 汉族 | 68(96) | 133(92) | | |
| 非汉族 | 3(4) | 9(8) | | |
| 籍贯[n(%)] | | | 2.79 | 0.095 |
| 广东省 | 39(55) | 61(43) | | |
| 非广东省 | 32(45) | 81(57) | | |
| 学历[n(%)] | | | 0.20 | 0.653 |
| 未知 | 4(6) | 4(3) | | |
| 小学 | 33(46) | 65(46) | | |
| 中学 | 19(27) | 40(28) | | |
| 大学以上 | 15(21) | 33(23) | | |
| 年收入[n(%)] | | | 7.69 | 0.104 |
| 未知 | 20(28) | 55(39) | | |
| <3 万元 | 28(39) | 32(23) | | |
| 3 万~<5 万元 | 11(15) | 30(21) | | |
| 5 万~<10 万元 | 9(13) | 15(11) | | |
| ≥10 万元 | 3(4) | 10(7) | | |
| 父亲 | | | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 35.61±6.19 | 35.13±6.10 | 0.54 ^a | 0.591 |
| 生育年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 29.53±5.48 | 29.22±5.05 | 0.42 ^a | 0.681 |
| 民族[n(%)] | | | 0.48 | 0.485 |
| 汉族 | 69(97) | 135(95) | | |
| 非汉族 | 2(3) | 7(5) | | |
| 籍贯[n(%)] | | | 3.47 | 0.062 |
| 广东省 | 39(55) | 59(42) | | |
| 非广东省 | 32(45) | 83(58) | | |

续表 1

| 因素 | 病例组 (n=71) | 对照组 (n=142) | 统计 检验值 | P 值 |
|------------|---------------|----------------|-----------|-------|
| 父亲 | | | | |
| 学历[n(%)] | | | 0.03 | 0.857 |
| 未知 | 0(0) | 1(1) | | |
| 小学 | 27(38) | 59(42) | | |
| 中学 | 28(39) | 43(27) | | |
| 大学以上 | 16(23) | 39(27) | | |
| 年收入[n(%)] | | | 0.77 | 0.382 |
| 未知 | 11(15) | 45(31) | | |
| <3 万元 | 17(24) | 17(12) | | |
| 3 万~<5 万元 | 17(24) | 26(18) | | |
| 5 万~<10 万元 | 11(15) | 25(18) | | |
| ≥10 万元 | 15(21) | 29(20) | | |

注:^a为 t 值, 其余为 χ^2 值

2. 影响 cALL 发病相关的单因素分析: 对环境暴露因素中各环境因素、遗传因素进行分析, 结果如表 2 所示。儿童暴露化学物、油漆、杀虫剂/灭蚊剂, 父亲吸烟史以及暴露化学物、柴油/汽油、油漆、染发剂等染料, 母亲孕前暴露化学物、柴油/汽油、油漆、染发剂等染料、化学物, 以及母亲孕期暴露油漆, 儿童居所周围有垃圾焚烧、10 年内居住于新刷油漆居所, 以及家族白血病史、家族恶性肿瘤史等因素在病

表 2 影响儿童急性淋巴细胞白血病发病的单因素分析

| 因素 | 病例组 (n=71) | 对照组 (n=142) | OR (95%CI)值 |
|------------------|---------------|----------------|------------------|
| 儿童 | | | |
| 暴露化学物 | | | |
| 否 | 62(87) | 137(96) | 1.00 |
| 是 | 9(13) | 5(4) | 3.60(1.21~10.74) |
| 暴露油漆 | | | |
| 否 | 52(73) | 126(89) | 1.00 |
| 是 | 19(27) | 16(11) | 6.00(1.62~22.16) |
| 暴露杀虫剂/灭蚊剂 | | | |
| 否 | 63(89) | 137(96) | 1.00 |
| 是 | 8(11) | 5(4) | 2.87(1.35~6.14) |
| 父亲 | | | |
| 吸烟史 | | | |
| 否 | 29(41) | 80(56) | 1.00 |
| 是 | 42(59) | 62(44) | 1.76(1.01~3.06) |
| 暴露化学物 | | | |
| 否 | 62(87) | 136(96) | 1.00 |
| 是 | 9(13) | 6(4) | 3.0(1.07~8.43) |
| 暴露柴油/汽油 | | | |
| 否 | 50(70) | 129(91) | 1.00 |
| 是 | 21(30) | 13(9) | 4.84(2.02~11.55) |

续表 2

| 因素 | 病例组 (n=71) | 对照组 (n=142) | OR (95%CI)值 |
|---------------|---------------|----------------|-------------------|
| 父亲 | | | |
| 暴露油漆 | | | |
| 否 | 60(85) | 134(95) | 1.00 |
| 是 | 11(15) | 8(5) | 3.61(1.22~10.61) |
| 暴露染发剂等染料 | | | |
| 否 | 63(89) | 139(98) | 1.00 |
| 是 | 8(11) | 3(2) | 4.00(1.00~15.99) |
| 母亲 | | | |
| 孕前暴露 | | | |
| 暴露化学物 | | | |
| 否 | 63(89) | 139(98) | 1.00 |
| 是 | 8(11) | 3(2) | 5.33(1.42~20.10) |
| 暴露柴油/汽油 | | | |
| 否 | 63(89) | 138(97) | 1.00 |
| 是 | 8(11) | 4(3) | 4.22(1.08~16.54) |
| 暴露油漆 | | | |
| 否 | 62(87) | 137(96) | 1.00 |
| 是 | 9(13) | 5(4) | 3.67(1.09~12.33) |
| 暴露染发剂等染料 | | | |
| 否 | 58(82) | 130(92) | 1.00 |
| 是 | 13(18) | 12(8) | 2.47(1.04~5.88) |
| 孕期暴露 | | | |
| 暴露化学物 | | | |
| 否 | 65(92) | 140(99) | 1.00 |
| 是 | 6(8) | 2(1) | 6.00(1.21~29.73) |
| 暴露油漆 | | | |
| 否 | 64(90.14) | 138(97) | 1.00 |
| 是 | 7(9.86) | 4(3) | 3.50(1.025~11.96) |
| 儿童居所环境 | | | |
| 周围焚烧垃圾 | | | |
| 否 | 64(90) | 138(97) | 1.00 |
| 是 | 7(10) | 4(3) | 4.22(1.08~16.54) |
| 10年内居住于新刷油漆居所 | | | |
| 否 | 42(59) | 122(86) | 1.00 |
| 是 | 29(41) | 20(14) | 3.95(1.99~7.81) |
| 家族史 | | | |
| 家族白血病史 | | | |
| 否 | 65(92) | 141(99) | 1.00 |
| 是 | 6(8) | 1(1) | 12.00(1.45~99.67) |
| 家族恶性肿瘤史 | | | |
| 否 | 57(80) | 133(94) | 1.00 |
| 是 | 14(20) | 9(6) | 5.29(1.70~16.44) |

例组的比例较对照组高,差异有统计学意义。

3. 影响cALL发病的多因素条件logistic回归分析:如表3所示,10年内居住于新刷油漆居所,母亲

孕期化学物暴露,父亲暴露柴油/汽油、染发剂等染料,儿童居所周围焚烧垃圾等是cALL发病的主要环境危险因素。

4. 病例与对照组环境化合物的内暴露情况:病例组儿童tt-MA检出率高于对照组,差异有统计学意义,其余内暴露物检出率差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。病例组中甲醛、苯的中位数浓度值大于对照组,差异有统计学意义。详见表5。

5. 化学物内暴露与cALL患病风险比较:将环境暴露因素及内暴露情况共同纳入多因素logistic回归分析。结果显示:苯暴露水平高($OR=1.09,95\%CI:1.00\sim1.19$)、10年内居所油漆暴露($OR=3.56,95\%CI:1.20\sim10.53$)、父亲汽油/柴油暴露高($OR=3.75,95\%CI:1.06\sim13.22$)是cALL发病的危险因素。

讨 论

本研究调查了环境化学物暴露与cALL风险的关联性,结果显示,10年内居所油漆暴露、母亲孕期化学物暴露、父亲柴油/汽油暴露、父亲染发剂等染料暴露、垃圾焚烧、苯的暴露是cALL发病的主要环境危险因素。

分析发现,近10年内居住于新刷油漆居所是cALL发病的独立危险因素,与国内外研究结果相一致^[12]。Meta分析结果显示,暴露于室内装修的儿童患白血病风险是非暴露儿童的2.77倍^[13],装修材料和油漆能够释放甲醛、苯、二甲苯等挥发性有机物,且均具有很长的残留期^[4]。儿童主要的活动空间是在室内,加之正处在身体快速生长阶段,对环境化学物质十分敏感。本研究的结果表明甲醛、苯、二甲苯等的持续存在,可能增加cALL患病的风险。

化学物暴露指被调查者主观感觉在生活中暴露于甲醛、苯、甲苯、二甲苯等化学物,研究结果说明,较多的暴露该类化学物可能会增加患病的风险。国外也有研究显示相似的结果:母亲较多使用溶剂类化学物质,其子女患急性白血病发病风险增高;母亲孕期、儿童暴露于化学物,可增加儿童白血病的患病风险^[14]。

父亲暴露柴油/汽油是cALL的危险因素,这与以往的研究结论相一致,父亲与石油类产品接触史可使子女患病风险高于非暴露儿童^[15]。考虑到当前城市车流密集,人群有较高的暴露柴油和汽油的机会,应加强这方面的防控措施。

表 3 影响儿童急性淋巴细胞白血病发病的多因素条件 logistic 回归分析

| 因素 | β值 | s _e 值 | Waldχ ² 值 | P值 | OR(95% CI)值 |
|---------------|------|------------------|----------------------|--------|-------------------|
| 10年内居住于新刷油漆居所 | | | | | |
| 否 | | | | | 1.00 |
| 是 | 1.48 | 0.44 | 11.51 | 0.001 | 4.39(1.87~10.31) |
| 母亲孕期暴露化学物 | | | | | |
| 否 | | | | | 1.00 |
| 是 | 2.47 | 1.00 | 6.06 | 0.014 | 11.78(1.65~83.88) |
| 父亲暴露柴油/汽油 | | | | | |
| 否 | | | | | 1.00 |
| 是 | 2.10 | 0.57 | 13.63 | <0.001 | 8.15(2.68~24.83) |
| 父亲暴露染发剂等染料 | | | | | |
| 否 | | | | | 1.00 |
| 是 | 2.05 | 0.83 | 6.08 | 0.014 | 7.77(1.52~39.67) |
| 儿童居所周围焚烧垃圾 | | | | | |
| 否 | | | | | 1.00 |
| 是 | 1.81 | 0.84 | 4.59 | 0.032 | 6.08(1.17~31.66) |

表 4 病例与对照组儿童生物标本中环境化学物内暴露物及检出情况

| 检测内暴露物质 | 来源 | 外暴露物质 | 病例组 | | | 对照组 | | | χ ² 值 | P值 |
|---------------------|----|-------|------|------|--------|------|------|--------|------------------|-------|
| | | | 调查人数 | 检出人数 | 检出率(%) | 调查人数 | 检出人数 | 检出率(%) | | |
| FA-HAS ^a | 血清 | 甲醛 | 85 | 85 | 100 | 112 | 112 | 100 | 0.00 | 1.000 |
| tt-MA ^b | 尿液 | 苯 | 44 | 40 | 91 | 111 | 81 | 73 | 5.92 | 0.015 |
| HA ^c | 尿液 | 甲苯 | 44 | 43 | 98 | 111 | 105 | 94 | 0.18 | 0.676 |
| 2-MHA ^d | 尿液 | 2-二甲苯 | 44 | 38 | 86 | 111 | 99 | 89 | 0.25 | 0.621 |
| 3-MHA ^d | 尿液 | 3-二甲苯 | 44 | 38 | 86 | 111 | 98 | 88 | 0.11 | 0.742 |
| 4-MHA ^d | 尿液 | 4-二甲苯 | 44 | 38 | 86 | 111 | 98 | 88 | 0.11 | 0.742 |

注:^a可为衡量甲醛暴露水平的内暴露物质^[11];^b可为衡量苯暴露水平的内暴露物质^[9];^c可为衡量甲苯暴露水平的内暴露物质^[9];^d可为衡量二甲苯暴露水平的内暴露物质^[9];FA-HAS:人甲醛-血清白蛋白结合物;tt-MA:反式黏糠酸;HA:马尿酸;2-MHA:2-甲基马尿酸;3-MHA:3-甲基马尿酸;4-MHA:4-甲基马尿酸

表 5 病例与对照组儿童环境化学物内暴露浓度比较

| 内暴露物质 | 病例组 | | | | 对照组 | | | | Z值 ^a | P值 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| | P ₂₅ | P ₅₀ | P ₇₅ | P ₉₅ | P ₂₅ | P ₅₀ | P ₇₅ | P ₉₅ | | |
| FA-HSA(pg/ml) | 17.32 | 32.12 | 77.55 | 143.98 | 10.86 | 18.71 | 54.13 | 164.43 | -1.98 | 0.047 |
| tt-MA(μg/g肌酐) | 0.86 | 2.51 | 5.31 | 35.56 | 0.00 | 0.67 | 1.96 | 14.93 | -3.95 | <0.001 |
| HA(μg/g肌酐) | 22.65 | 71.33 | 267.31 | 995.44 | 14.70 | 72.48 | 194.30 | 500.82 | -0.59 | 0.556 |
| 2-MHA(μg/g肌酐) | 2.36 | 5.51 | 17.57 | 94.27 | 2.60 | 8.42 | 26.31 | 87.24 | -1.03 | 0.306 |
| 3-MHA(μg/g肌酐) | 1.00 | 2.70 | 8.43 | 26.03 | 0.67 | 2.93 | 10.52 | 50.29 | -0.55 | 0.584 |
| 4-MHA(μg/g肌酐) | 0.71 | 1.86 | 6.95 | 21.79 | 0.64 | 2.69 | 9.40 | 45.20 | -0.83 | 0.409 |

注:^a病例组与对照组之间内暴露P₅₀浓度采用Wilcoxon秩和检验进行比较;FA-HAS:人甲醛-血清白蛋白结合物;tt-MA:反式黏糠酸;HA:马尿酸;2-MHA:2-甲基马尿酸;3-MHA:3-甲基马尿酸;4-MHA:4-甲基马尿酸

研究还发现,父亲染发剂等染料暴露是cALL的危险因素。经实验证明,染发剂中含有致突变和致癌物质的苯二胺,既往流行病学调查研究发现,频繁使用或长期使用氧化型染发剂是血液系统肿瘤发生的环境危险因素之一^[16];嵇红等^[17]对染发剂与成年人白血病的关系做了Meta分析,结论并不

支持染发剂是成年人白血病发生的危险因素。儿童对化学物的敏感性大于成年人,染发剂作为cALL的危险因素既往鲜有提及,需进一步深入探讨。

居所周边的污染物容易进入室内,同时,居所周边也是儿童经常出没的地方。垃圾焚烧的主要污染物有粉尘、SO₂、HCl、HF、NO_x、CO、二噁英类、

重金属等,这些污染物会对人体的各个系统产生不同程度的损害。既往未见居住环境周边垃圾焚烧可增加 cALL 的报道,可能是由于垃圾焚烧后的污染物成分复杂,各成分之间的单独、交互致病机制不够明确^[18-20]。本次研究也仅对有无周边垃圾焚烧做一调查分析,尚未对垃圾焚烧的种类、频率、污染物成分等做具体研究,需在今后的研究中进一步阐明。

本研究发现,病例组尿液中苯的检出率较对照组高。这提示,相比于对照儿童,病例组患儿具有较高的苯暴露率。与 Gao 等^[10]的研究结论一致:该研究通过年龄与性别 1:1 匹配的病例对照研究,比较在上海的 cALL 与对照环境中挥发性有机化合物等室内污染的暴露情况,病例组和对照组所得苯的检出率分别为 80% 和 55%,相比于本次研究的结果,暴露率较低。这个差异可能是由于环境化学物暴露的检测方法不同所致。

苯、甲醛已证实为成年人的确定的致癌物。鉴于儿童与成年人生理特征不同,苯和甲醛的暴露是否是 cALL 的致病因素,目前在国际上尚无定论。本研究结果显示苯可增加 cALL 的发病风险,该结论与近期研究结论相一致^[10]。Filippini 等^[20]认为,苯的暴露主要表现在急性髓细胞性白血病 ($OR=2.28$, $95\% CI: 1.09\sim 4.75$) 的关联,而与 cALL ($OR=1.09$, $95\% CI: 0.67\sim 1.41$) 的关联性尚不可证。Carlos-Wallace 等^[19]的 Meta 分析认为儿童早期苯的暴露与 cALL ($RR=1.57$, $95\% CI: 1.21\sim 2.05$) 有关联。

综上,苯等多种环境化学因素的暴露可能增加 cALL 的发病风险,具体机制有待进一步研究。

志谢 感谢深圳市儿童医院在本次研究中给予的支持与帮助

参 考 文 献

- [1] 鲍萍萍,郑莹,王春芳,等. 2002~2004 年上海市儿童恶性肿瘤发病特征[J]. 中国肿瘤,2009,18(2):119-122.
- [2] Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2010,36(4):277-285. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
- [3] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer[J]. N Engl J Med, 2006,355(15):1572-1582. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
- [4] de Gennaro G, Farella G, Marzocca A, et al. Indoor and outdoor monitoring of volatile organic compounds in school buildings: indicators based on health risk assessment to single out critical issues[J]. Int J Environ Res Public Health, 2013,10(12):6273-6291. DOI: 10.3390/ijerph10126273.
- [5] Aguilera I, Garcia-Esteban R, Iñiguez C, et al. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and ultrasound measures of fetal growth in the INMA Sabadell cohort[J]. Environ Health Perspect, 2010,118(5):705-711. DOI: 10.1289/ehp.0901228.
- [6] Schmid O, Speit G. Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies[J]. Mutagenesis, 2007, 22(1):69-74. DOI: 10.1093/mutage/gel053.
- [7] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9):641-644. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001.
- [8] 刘黎文,宋世震,胡霞敏,等. 高效液相色谱法测定尿中苯的代谢物反,反-粘糠酸[J]. 色谱,2006,24(3):260-262. DOI: 10.3321/j.issn:1000-8713.2006.03.011.
- [9] 卢丽明,黄诚. 尿中马尿酸、甲基马尿酸的高效液相色谱测定法[J]. 职业与健康,2008,24(17):1777-1778. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2008.17.021.
- [10] Gao Y, Zhang Y, Kamijima M, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai[J]. Environ Pollut, 2014,187:81-89. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.12.029.
- [11] 张华明,胡宇,潘选平,等. 接触甲醛的生物标志物研究进展[J]. 公共卫生与预防医学,2010,21(6):60-62.
- [12] 方拥军,仝娜,肖继好,等. 儿童急性淋巴细胞白血病危险因素病例对照分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010,30(4):522-524.
- [13] 犹忆,吕行,范肖肖,等. 遗传与环境因素与儿童白血病的 Meta 分析[J]. 预防医学情报杂志,2012,28(8):601-604.
- [14] 陈迪迪,张妍,田英,等. 儿童、父母的行为生活方式及室内环境暴露与儿童急性白血病发病的关系[J]. 中华预防医学杂志, 2015,49(9):792-799. DOI: 10.3760/j.issn.0253-9624.2015.09.007.
- [15] 俞燕,陈可可,康睿,等. 小儿白血病危险因素调查[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(11):827-829.
- [16] Zemleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2008,3(6): 715-724. DOI: 10.1586/17446651.3.6.715.
- [17] 嵇红,朴松林,蓝绍颖. 染发剂的使用与成人白血病关系的 Meta 分析[J]. 现代预防医学,2008,35(15):2844-2845,2854. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2008.15.009.
- [18] 李清海,李文革,张衍国,等. 垃圾焚烧的主要污染物毒性分析[J]. 环境科学与管理,2006,31(3):144-147. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1212.2006.03.049.
- [19] Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, et al. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis[J]. Am J Epidemiol, 2016,183(1):1-14. DOI: 10.1093/aje/kwv120.
- [20] Filippini T, Heck JE, Malagoli C, et al. A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2015,33(1):36-66. DOI: 10.1080/10590501.2015.1002999.

(收稿日期:2016-05-20)

(本文编辑:郑洋)