

电磁场暴露与老年痴呆的流行病学研究进展

解恒革 王鲁宁

随着现代通讯的高速发展,生活环境中电磁场辐射强度日益增强,频谱不断拓宽,大大增加了人类接触电磁能量的可能性,并对生物体尤其是人体产生严重和复杂的影响^[1]。自 1995 年 Sobel 等^[2]首次报道电磁场暴露可能为阿尔茨海默病(Alzheimer, AD)的危险因素以来,有关电磁场暴露对中枢神经系统的潜在危害研究成为当今的热点问题。本文拟对近年来有关电磁场暴露与老年痴呆关系的流行病学研究进展作一综述与评价,其次对其可能的机理作一简要分析,最后对今后的研究作一展望。

1. 流行病学研究:电磁场职业暴露者常有头昏、乏力、抑郁、失眠、记忆力减退等神经衰弱症候群,并可伴有缓脉、血压减低等植物神经功能紊乱症状^[3,4],已被诸多职业流行病学调查所证实。近年来也有研究报告显示,手机使用者也会出现头痛、失眠、记忆力减退等症状^[5,6]。但这些症状是电磁场暴露后近期效应的临床表现,当脱离暴露环境相当长的时间后,这些效应是否会持续存在或进一步演化(如痴呆)却鲜有报道。

1995 年 Sobel 等^[2]就电磁场暴露与 AD 发病的关系,对芬兰和美国三个医疗中心的散发性 AD 患者(分别为 53、198、136 例)进行了首次病例对照研究。电磁场暴露水平的估计主要依据其病前所从事的原始职业(primary occupation)进行分析,未考虑从业时间长短对电磁场暴露水平的影响,也未考虑发病前电磁场暴露的早晚。所设三个对照组分别为血管性痴呆(88 例)、长期住院的老年患者(299 例)和来自同一街区的正常老年人(106 名)。结果发现,中度和高度工频电磁场暴露者患 AD 的优势比(OR)在三组患者分别为 2.9、3.1、3.0,合并后 OR = 3.0[95% 可信区间(CI):1.6~5.4],其中女性 OR = 3.8(95% CI:1.7~8.6)。随后该研究组^[7]按同样方法对另外一组 326 例(74% 为女性)临床诊断为很可能 AD 的患者与 152 例(50% 为女性)由其他类型痴呆(但不包括血管性痴呆和混合性痴呆)和年龄相关的记忆力损伤患者构成的对照,再次进行了病例对照研究,经性别、年龄和发病年龄等因素校正的 OR = 3.9(95% CI:1.5~10.6, P = 0.006),其中男性 OR = 4.90(95% CI:1.3~7.9),女性 OR = 3.4(95% CI:0.8~16.0),进一步验证了先前的研究结果。Feychting 等^[8]以孪生子为研究对象,对 77 例痴呆患者(其中 AD 有 55 例)进行了病例对照研究。该研究共设立了两个对照组(分别为 228、238 例),如果一对孪生子被选为对

照,则二人被分别放在两个对照组;如果其中一方被诊断为痴呆,则另一方不能作对照。为更准确地评价电磁场暴露水平,研究中所涉及职业的作业环境电磁场辐射状况均经实地测量,建立了工种-电磁场暴露剂量矩阵。并根据调查对象的职业经历,对其电磁场辐射水平分别按三种方法进行评估:一是所从事的原始职业;二是研究截断点前最后所从事的职业;三是所从事的电磁场暴露水平最高的职业。结果发现,经年龄、性别和文化水平校正后,在最后所从事的职业中,电磁场暴露水平 $\geq 0.2 \mu\text{T}$,相对于两个对照组患痴呆的 OR 分别为 3.3(95% CI:1.3~8.6)和 3.8(95% CI:1.4~10.2),患 AD 的 OR 分别为 2.4(95% CI:0.8~6.9)和 2.7(95% CI:0.9~7.8)。进一步分析发现,上述关系主要与 75 岁(含)以前发病有关,其中患痴呆的 OR 分别为 5.8(95% CI:1.4~23.8)和 5.9(95% CI:1.4~24.5),患 AD 的 OR 分别为 4.8(95% CI:1.1~21.0)和 5.0(95% CI:1.1~21.8),但按照原始职业的电磁场暴露水平进行分析时,并未发现与痴呆或 AD 发病相关,与 Sobel 等^[2,7]的研究结果不完全一致。在按照电磁辐射最高的职业进行分析时也未发现电磁场暴露与痴呆或 AD 发病相关。

Schulte 等^[9]对美国 27 个州 1982~1991 年间登记的中枢神经系统变性病的比例死亡比(proportional mortality ratio)进行了分析,发现电业工作与老年痴呆和 AD 均相关,有电磁场暴露史者 AD 的比例死亡比升高。Johansen^[10]对丹麦 1900 和 1993 年间 30 631 名职业电磁场暴露的电力工人中枢神经系统疾病发生情况的研究发现,老年痴呆的发病危险性增加(标化发生率为 1.16,95% CI:0.96~1.39);经对 24 850 名男性的 Poisson 回归分析,结果显示随着电磁场暴露剂量的增加,老年痴呆发病的相对危险度(RR)也相应增加,表现出量效关系,但并未观察到 AD 发病与电磁场暴露存在相关性。在对军队离退休老干部的痴呆流行病学调查研究中^[11],发现早年长期从事通信工作者中 AD 的患病率为一般群体的 2.5 倍(P < 0.05)。

Savitz 等^[12]对职业电磁场暴露的电力工人进行了电磁场暴露与神经系统变性病死亡率的队列研究,虽然发现电磁场累积暴露(RR = 2.0,95% CI:0.6~7.0)以及 20 年前的高剂量暴露(RR = 2.7,95% CI:0.8~8.9)与 AD 的死亡率存在量效关系,但只是潜在的死亡因素,并无显著性意义。Graves 等^[13]1999 年从 130 例 AD 和 166 例对照中选出 89 例 AD 患者,进行了年龄、性别匹配的 1:1 配对病例对照研究。经条件 logistic 回归分析结果显示,年龄和文化校正后,有电磁场暴露史者患 AD 的 OR 分别为 0.74(95% CI:

0.29~1.92)和0.95(95% CI 0.27~2.43),未发现电磁场暴露与AD之间的关联。Li等^[14]对来自于2 198名65岁以上老年人群中的290例认知损伤患者进行1:2配比,结果发现,不论是先前的职业暴露(OR=1.3,95% CI 0.7~2.3),居住区高暴露(OR=0.9,95% CI 0.3~2.6),还是二者结合(OR=1.0,95% CI 0.2~4.6),均未发现工频电磁场暴露与认知损伤之间的相关性。Noonan等^[15]病例对照研究结果显示,尽管高磁场暴露职业与帕金森病相关(OR=1.50,95% CI 1.02~2.19)职业暴露史与肌萎缩侧索硬化相关(OR=2.30,95% CI 1.29~4.09),但未发现与AD的相关性。

综上所述,目前的流行病学研究结果仍不能肯定或否定电磁场暴露作为痴呆或AD的危险因素。造成研究结果相互矛盾的因素是复杂的,其中主要的因素^[5]包括:①研究人群的界定(包括病例的设立与对照的选择)不一致;②暴露环境复杂,缺少对电磁场特性定量、定性的描述指标;③职业暴露者,对暴露剂量的评估各不相同,缺少对暴露强度、时程以及暴露年龄的综合评估;④其他混杂因素的影响(包括其他的环境因素)等。但值得一提的是,Feychting等^[8]发现晚期电磁场暴露与痴呆或AD早期发病(75岁以前)有关,尤其是暴露与发病时间间隔不超过10年时意义更大,说明一生中电磁场辐射的累积对痴呆的发病可能并不重要,关键是晚期暴露可能会直接促进痴呆的发生。相反Savitz等^[12]的研究却发现20年前的高剂量电磁场暴露具有潜在的增加AD死亡率的危险,但都提示电磁场长期暴露对中枢神经系统可能存在滞后效应。有关电磁场与中枢神经系统原发性退行性疾病,如AD、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等关系的深入研究也被列入WHO于1997年设立的为期5年的国际电磁场研究项目中^[16]。

2. 可能的机制与实验研究发现:有关高强度电磁场的生物效应的机制研究已有很多,但要回答有关长期暴露于低强度电磁场对中枢神经系统的可能作用机制,尚需收集更多的研究证据,并且涉及到电磁场的非热效应研究。有研究认为电穿孔可能是低强度电磁场非热效应的作用机制^[17,18],但这些变化是否与老年痴呆的神经元变性构成病因学关系,仍需大量的实验研究进一步证实。Sobel,Davanipour^[19]曾设想电磁场暴露可能通过钙离子调节障碍使钙过度内流,导致淀粉样前体蛋白分解产生过多的可溶性 β 淀粉样蛋白(sA β),在载脂蛋白E或J的协助下sA β 穿过血脑屏障转运至脑内,当脑内出现足够数量的sA β 后,在其他因素的协同作用下,sA β 会进一步形成不溶性的 β 折叠片段,进而形成淀粉样丝、老年斑,并最终导致AD。但这些设想仍未得到实验室的进一步证实。在实验研究中,射频电磁场和极低频电磁场暴露均可以导致大脑松果体素分泌减少、节律紊乱,从而导致一系列临床征象。也有研究发现射频电磁场造成血脑屏障通透性和功能的受损、额叶胆碱能活性的改变以及脑电改变^[5,20-23],引起实验动物空间定向力的下降等。虽然这些实验发现均与老年痴呆的病理生理基础有一定的关联,但由于

各实验间条件不一致,结果重复性较差,仍需收集更多的就不同的生物系统在不同的暴露状况下的研究证据。

中枢神经系统有一定的可塑性,一方面适应外界信息对中枢神经系统的刺激,另一方面在一定程度上对损伤进行修复,这种可塑性随着机体的衰老而逐渐下降,因此可推测衰老期电磁场暴露对中枢神经系统的危害可能会更大,更容易造成持久的或迟发性的影响。其次,一定条件下的长期低强度电磁场暴露对中枢神经系统的损伤研究中,应关注脑组织中是否存在对电磁场相对敏感的靶组织、结构或靶区,是以胶质细胞反应为主?还是神经细胞或血管反应为主?何种递质系统最易紊乱?损伤效应会持续多久?有无递呈关系?是否存在迟发性影响?因此,基于上述两点,电磁场暴露与神经系统退行性变的关系,仍需更多、更详尽的基于人群的流行病学资料(尤其是老年期暴露)的验证,而基础研究中应更注重阐明电磁场暴露的时效性研究。阐明与人类生活休戚相关的电磁场环境与中枢神经系统原发性退行性疾病的关系,不但为低强度电磁场的非热效应研究,也为进一步探讨中枢神经系统原发性退行性疾病的发病机理开辟了一条新思路。

参 考 文 献

- 1 联合国环境规划署,世界卫生组织,国际辐射防护协会合编. 射频和微波. 北京:中国环境科学出版社,1992.
- 2 Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, et al. Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*, 1995, 142: 515-524.
- 3 李振杰, 乐秀鸿, 杨军, 等. 长波脉冲电磁场对职业人群健康的影响: 三年跟踪观察. *海军军事医学*, 1996, 17: 20-25.
- 4 段骊, 单永乐, 于夕山. 高频作业工人神经行为功能改变的观察. *中华预防医学杂志*, 1998, 32: 109-111.
- 5 Repacholi MH. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics*, 1998, 19: 1-19.
- 6 Hladky A, Musil J, Roth Z, et al. Acute effects of using a mobile phone on CNS functions. *Cent Eur J Public Health*, 1999, 7: 165-167.
- 7 Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, et al. Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. *Neurology*, 1996, 47: 1477-1481.
- 8 Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, et al. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health*, 1998, 24: 46-53.
- 9 Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, et al. Neurodegenerative disease: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*, 1996, 86: 1281-1288.
- 10 Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology*, 2000, 11: 539-543.
- 11 解恒革, 王晓红, 王鲁宁, 等. 军队离退休干部痴呆患病率及危险因素初步研究. *解放军医学杂志*, 2000, 25: 365-367.
- 12 Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of US mortality data. *Arch Environ Health*, 1998, 53: 71-74.
- 13 Graves AB, Rosner D, Echeverria D, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1999, 13: 165-170.

14 Li CY, Sung FC, Wu SC. Risk of cognitive impairment in relation to elevated exposure to electromagnetic fields. *J Occup Environ Med* 2002 44:66-72.

15 Noonan CW, Reif JS, Yost M, et al. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 2002 28:42-48.

16 世界卫生组织. 电磁场的健康影响. 世界卫生组织简报, 1998, 3 (165):7-9.

17 王保义, 刘长军, 郭庆功, 等. 电穿孔——解释生物体非热生物效应的关键机理. *四川大学学报(自然科学版)*, 1997, 34:310.

18 刘长军, 王保义, 张弘, 等. 低强度快速电磁脉冲导致细胞电穿孔的研究. *科学通报*, 1999, 44:1157-1160.

19 Sobel E, Davanipour Z. Electromagnetic field exposure may cause increased production of amyloid beta and eventually lead to Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, 47:1594-1600.

20 Freude G, Ullsperger P, Eggert S, et al. Microwaves emitted by cellular telephones affect human slow brain potentials. *Eur J Appl Physiol*, 2000 81:18-27.

21 Fritze K, Sommer C, Schmitz B, et al. Effect of global system for mobile communication (GSM) microwave exposure on blood-brain barrier permeability in rat. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1997, 94:465-470.

22 Kemerov S, Marinkev M, Getova D. Effects of low-intensity electromagnetic fields on behavioral activity of rats. *Folia Med (Poldiv)*, 1999 41:75-80.

23 Wang B, Lai H. Acute exposure to pulsed 2 450-MHz microwaves affects water-maze performance of rats. *Bioelectromagnetics*, 2000, 21:52-56.

(收稿日期: 2002-11-07)
(本文编辑: 尹廉)

· 疾病控制 ·

中国鼠疫菌耐链霉素菌株的监测

戴瑞霞 李敏 赵海红 金泳 席亚芳 金星 李存香 辛有全 杨晓艳 冯建萍

鼠疫是自然疫源性传染病, 是危害人类最严重的烈性传染病, 它以发病急、传播快、病死率高为特点。长期以来, 我国对鼠疫患者的特效治疗多以链霉素为首选药物, 但是, 近年来有关于鼠疫菌耐链霉素菌株的报道, 为此, 我们对 20 世纪 80 年代以来分离的 889 株鼠疫菌进行了链霉素耐药性监测, 试图了解我国是否存在耐链霉素菌株。

1. 材料与方 法: ①被试菌株 889 株, 系 1980~2000 年间分离自全国各鼠疫疫源县不同宿主, 由鼠疫菌专业实验室提供。标准质控株大肠埃希菌 ATCC25922(ATCC25922), 由卫生部医学临床检验中心提供。②选用 Mueller-Hinton 培养基, 由青海省地方病预防控制所培养基室提供。③链霉素纸片, 由北京天坛药物技术开发公司提供(批号 99-9, 纸片含量 10 μg/片)。④细菌比浊管: 7×10^9 /ml, 由卫生部生物药品鉴定所提供(批号 99-1)。⑤游标卡尺: 级别 0.02 mm, 规格 0~150 mm, 由无锡量具刀具厂生产。⑥方法: 采用纸片琼脂扩散法(K-B 法), 按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)法规(1995 年版)进行。将被试验菌株于 28℃ 培养 24 h 用灭菌生理盐水制成菌悬液, 然后稀释比浊成 7×10^9 /ml, 以无菌棉拭子蘸取菌液, 在管壁上旋转挤压以去掉过多的菌液, 再用棉拭子均匀涂布于培养基表面, 反复 3 次, 每次将平板旋转 60 度, 最后沿周边绕两圈保持均匀。待培养基水分吸收后, 15 min 内贴上纸片, 放入 35℃ 温箱培养 24 h 观察结果, 用游标卡尺测量抑菌环直径, 并以美国 NCCLS 药敏试验纸片扩散法法规判定标准, 即链霉素对标准质控株 ATCC25922 抑菌环直径界值为 12~20 mm, 链霉素对细菌的抑菌环直径耐药 ≤ 11 mm, 中度敏感 12~14 mm, 敏感 ≥ 15 mm 为监测标准。

2. 结果: ①不同地区鼠疫菌对链霉素耐药性观察: 于全国不同地区分离的 889 株鼠疫菌对链霉素最小抑菌环直径为 19 mm, 最大抑菌环直径为 36 mm, 且 ATCC25922 在质控范围内, 鼠疫菌对链霉素高度敏感, 其敏感株为 100%。②1980~2000 年分离的 889 株鼠疫菌经链霉素耐药性监测, 未发现耐链霉素菌株和中度敏感株, 对链霉素都是高度敏感株, 各年代之间未见明显差异。③不同鼠疫疫源地分离鼠疫菌对链霉素的耐药性观察: 从各疫源地内不同宿主、媒介昆虫和鼠疫患者及尸体体内分离 889 株鼠疫菌对链霉素均敏感, 未见明显差异。④各生态型鼠疫菌对链霉素均敏感, 各生态型之间抑菌环直径未见明显差异。

3. 结论: 众所周知, 临床上治疗鼠疫患者以链霉素作为首选特效药物。本次实验结果表明, 我国主要是 80 年代以后从不同地区、不同疫源地、不同时间分离的 889 株鼠疫菌经链霉素的耐药性监测, 对链霉素的抑菌环直径都 > 15 mm, 抑菌环直径在 19~36 mm 之间, 鼠疫菌对链霉素均敏感, 未发现耐链霉素菌株。中国鼠疫疫源地面积广大, 宿主多样, 几乎年年有动物间疫情和人间疫情流行, 因此, 鼠疫对人民健康和我国的改革开放及现代化建设仍构成不可忽视的威胁, 故早期诊断和早期治疗鼠疫患者仍是重要环节, 临床上以链霉素作为首选药物, 治疗鼠疫患者是合理的。但是, 近年来国外已有关于鼠疫抗链霉素菌株和多重耐药株报道, 它的出现已经对鼠疫治疗构成了严重影响。尽管我国目前未发现耐链霉素菌株, 但是鼠疫菌耐链霉素菌株监测仍是一项经常性的工作, 值得注意的是, 在治疗鼠疫患者时链霉素的剂量要适当, 既要避免过大剂量的应用造成药物毒性反应出现, 又要注意剂量不足造成耐药性产生。

(收稿日期: 2003-05-15)
(本文编辑: 尹廉)