

## 职业性极低频电磁场暴露与神经退行性疾病发病关联的研究进展

苏丽玲 金明娟 许正平 陈光弟

**【关键词】** 神经退行性疾病; 极低频电磁场; 职业性暴露; 发病风险

**The association of occupational exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of neurodegenerative diseases** Su Liling<sup>1</sup>, Jin Mingjuan<sup>2</sup>, Xu Zhengping<sup>1</sup>, Chen Guangdi<sup>1</sup>. 1 Key Laboratory of Bioelectromagnetics, School of Medicine, 2 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding author: Chen Guangdi, Email: chenguangdi@zju.edu.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81102094), Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20110101120100) and the Qianjiang Talents Program of Zhejiang Province (No. 2013R10041).

**【Key words】** Neurodegenerative diseases; Extremely low frequency electromagnetic fields; Occupational exposure; Risk

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是一类由大脑和脊髓神经元发生退行性病变而导致的疾病,包括阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)等。神经退行性疾病的发病机制十分复杂。研究显示,基因突变、蛋白质错误折叠聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、免疫功能缺陷等均可导致神经退行性疾病的发生<sup>[1-4]</sup>。一般认为,年龄、遗传易感因素和异常的环境暴露与神经退行性疾病的发生正相关。近年来,多项流行病学研究显示职业性极低频电磁场(主要是50或60 Hz的工频电磁场)暴露是神经退行性疾病(AD、ALS、PD等)发生的一个可能危险因素,但也有研究认为两者不相关,故存在较大争议。本文将系统回顾职业性极低频电磁场暴露与神经退行性疾病发病关联的报道,分析以往研究中存在的问题,并提出后续研究的方向。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.020

基金项目:国家自然科学基金(81102094);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20110101120100);浙江省钱江人才计划(2013R10041)

作者单位:310058 杭州,浙江大学医学院浙江省生物电磁学重点实验室(苏丽玲、许正平、陈光弟),公共卫生学院流行病与卫生统计学系(金明娟)

通信作者:陈光弟, Email: chenguangdi@zju.edu.cn

1. 职业性极低频电磁场暴露与AD: AD是痴呆最主要(约占50%~60%)类型,也是导致老年人记忆功能障碍的主要原因之一。调查显示,在<65岁人群中AD发病率不足1%,而≥65岁人群则迅速上升至5%~10%,>85岁人群则高达24%~33%。因此,老龄化是AD发病的主要影响因素。大量研究还显示,遗传因素(如载脂蛋白E基因多态性和唐氏综合征)、吸烟、脑外伤、重金属接触史对AD发生也具有危险效应<sup>[2]</sup>。

职业性极低频电磁场暴露与AD发生的相关性一直受到科学界关注。1995年Sobel等<sup>[5]</sup>收集3个城市3个时间段AD患者具体职业暴露信息,并由职业卫生师采用盲法评估各职业磁场暴露水平,将平均磁场暴露>1.0 μT(10.0 mG)或者间断暴露>10.0 μT的定义为高强度暴露,平均磁场暴露0.2~1.0 μT或间断暴露>1.0 μT定义为中强度暴露,其他归为低暴露,结果显示中、高强度的极低频电磁场暴露会使AD发病风险显著升高(OR=3.0, 95%CI: 1.6~5.4),其后在增加样本量基础上的研究也得到一致的结论<sup>[6]</sup>。然而,这两项研究均为医院病例对照研究,对照组中含其他类型痴呆病例,故存在选择偏倚<sup>[5,6]</sup>。在Sobel等暴露评估方法基础上, Harmanci等<sup>[7]</sup>以人群为基础的病例对照研究也提示职业性极低频电磁场暴露使AD发生的风险增加,但由于病例数很少,其结果有待于进一步验证。此外,也有研究显示职业性极低频电磁场暴露与AD发生风险不存在相关性<sup>[8,9]</sup>。Noonan等<sup>[8]</sup>用3种方法对极低频电磁场暴露进行分类[分别按工种分为电力工人和非电力工人2个组,结合职业信息和工厂种类分为明确暴露、可能暴露和未暴露人群3个组及根据工种暴露矩阵(job exposure matrix)将极低频电磁场暴露水平分为<0.1 μT、0.1~0.19 μT、0.20~0.29 μT和≥0.3 μT 4个组],该分类方法的研究结果均提示工种或极低频电磁场暴露水平与AD不存在相关性。Noonan等研究报道与Sobel等系列报道研究结果不一致,可能与极低频电磁场暴露水平的评估方法及分组不同有关。

在队列研究方面, Sorahan和Kheifets<sup>[10]</sup>对英国雇佣>6个月的83 997名发电和输电工人随访30年,累计10.0~19.9 μT-y暴露量的工人AD死亡率是累计0~2.4 μT-y暴露量工人的1.93(95%CI: 1.14~3.26)倍。Håkansson等<sup>[11]</sup>研究提示高暴露(>0.53 μT)电焊工人AD死亡率是对照组(<0.164 μT)的4(95%CI: 1.4~11.7)倍, Qiu等<sup>[12]</sup>也发现暴露量≥0.2 μT的男性其AD发病风险是低暴露量(<0.2 μT)男性的2.3(95%CI: 1.0~5.1)倍。此外, Rööslä等<sup>[13]</sup>对20 141名

铁路工人随访31年,结果提示火车司机AD发病风险是车站站长的3.15(95%CI: 0.90~11.04)倍。上述研究结果提示,职业性极低频电磁场暴露可能是AD发病和死亡的高风险因素。

Vergara等<sup>[14]</sup>对以往研究报道做系统综述和Meta分析,显示职业性极低频电磁场暴露与AD发病风险存在一定正关联,合并RR值为1.27(95%CI: 1.15~1.40)。但由于纳入分析的研究之间存在较多的异质性和较大的发表偏移,作者认为该研究结果还有待进一步验证。

需要指出的是,在AD相关的流行病学研究中,疾病的误分类是导致偏倚的重要来源。在病例对照研究中,纳入研究的大部分病例采用NINCDS-ADRDA诊断标准,但约有20%~40%非典型AD病例不伴有精神错乱症状,NINCDS-ADRDA诊断标准不能将其识别。在队列研究中,大部分研究以AD死亡为结局事件,死亡信息来自死亡登记中心,但由于AD的诊断需要神经病理学证据支持,很多AD病例直到死亡也未能确诊。

2. 职业性极低频电磁场暴露与ALS: ALS是一种以运动神经元退化和肌肉麻痹为典型特征的致死性神经退化疾病,90%的ALS病例呈散发性,只有小部分呈家族遗传性<sup>[3]</sup>。目前认为,ALS是一类与遗传、环境等多因素相关的疾病<sup>[15,16]</sup>。研究显示,仅10%的ALS在40岁以前发病,5%为30岁以前发病,发病数随年龄增加而增多,但至80岁后呈下降趋势<sup>[3]</sup>。已有研究显示,工作场所的各种暴露,如铅、铝、农药和电击,与运动神经元变性有关<sup>[17-20]</sup>。Deapen和Henderson<sup>[21]</sup>首次报道了电力行业从业者ALS患病风险高于非电力工作者。此后,多个研究小组对职业性极低频电磁场暴露和ALS的发病关联进行了大量流行病学研究<sup>[22]</sup>。2000年以前的研究报道多显示工频磁场职业暴露对ALS发病具有危险效应,但最近10年的研究报道多支持两者间不存在关联性<sup>[8,11,23,24]</sup>。

职业环境中极低频电磁场暴露水平评估方式分为极低频电磁场作业工种和JEM两类。作业工种类的研究结果较为一致,如Noonan等<sup>[8]</sup>研究提示电力工作者ALS患病风险显著高于非电力工作者;Johansen和Olsen<sup>[25]</sup>也报道电力工作者的ALS死亡风险更高。但以工种(电力工作者)作为分类方法的研究不能排除其他暴露因素如电击和多氯联苯等对研究结果产生的偏倚影响。此外以JEM评估极低频电磁场暴露水平的相关研究结果则缺乏一致性<sup>[8,11,24]</sup>。Håkansson等<sup>[11]</sup>采用JEM评估电焊工人极低频电磁场的暴露水平,并根据暴露水平分为4个组,经过12年随访分析,发现极低频电磁场最高暴露组ALS发病率是对照人群的2.2(95%CI: 1.01~4.66)倍。Feychting等<sup>[24]</sup>根据极低频电磁场暴露水平将自然人群分成5个组,随访15年后分析发现,尽管电焊工ALS死亡发生风险呈有统计学意义的增加(RR=1.6, 95%CI: 1.1~2.4),但极低频电磁场暴露水平与ALS死亡发生风险不存在相关性。本课题组对既往研究报道进行Meta分析发现,极低频电磁场作业工种与ALS发病风险相关,而采用JEM评估的

极低频电磁场暴露水平与ALS发病风险不相关<sup>[26]</sup>。

职业环境中其他危险因素(如电击、多氯联苯)影响是ALS与职业性极低频电磁场暴露关联研究的一个主要偏倚来源,也是导致工种或JEM与ALS发病、死亡关联结果不一致的重要原因。ALS疾病的错误分类是另一个重要的偏倚来源,如临床诊断的病例对照研究的效应合并值高于以死亡证明确定病例的效应合并值<sup>[26]</sup>。此外,ALS的潜伏期很长,极低频电磁场暴露起始时间到ALS的确诊存在时间差,难以避免信息偏倚。

3. 职业性极低频电磁场暴露与其他神经退行性疾病: 职业性极低频电磁场暴露相关的神经退行性疾病还包括MS和PD。MS发病年龄高峰介于20~30岁间,极少发病于<10岁或>60岁<sup>[27]</sup>。有关职业性极低频电磁场暴露与MS发病关联的流行病学研究结果提示两者不存在相关性<sup>[11,13,28,29]</sup>。由于MS通常出现于30岁成年人,而多数队列研究随访人群的平均年龄约在40岁,因此研究人群的年龄可影响极低频电磁场暴露与MS发病的关联。PD在>60岁人群患病率>1%,>80岁者高达4%<sup>[30]</sup>。有关职业性极低频电磁场暴露(主要是电焊工人)与PD发病风险研究中,2篇病例对照研究提示职业性极低频电磁场暴露与PD发病或死亡风险存在关联<sup>[8,31]</sup>,Park等<sup>[31]</sup>研究表明,在<65岁工人中,60 Hz工频磁场暴露与PD死亡风险存在正相关(OR=2.23, 95%CI: 1.47~3.26);Noonan等<sup>[8]</sup>提示高暴露剂量( $\geq 0.30 \mu\text{T}$ )的工人患PD的风险是对照人群(<0.10  $\mu\text{T}$ )的1.50(95%CI: 1.02~2.19)倍。然而,绝大多数流行病学研究均支持两者无相关性<sup>[11,13,23,24,32-38]</sup>,如Vergara等<sup>[14]</sup>开展的Meta分析结果并不支持PD与职业性极低频电磁场暴露存在关联。

4. 职业性极低频电磁场暴露诱导神经退行性疾病发生的可能机制: 一般认为,炎症是神经退行性疾病发生的一个重要原因<sup>[39]</sup>。研究显示,长期的氧自由基(reactive oxygen species, ROS)刺激可引起炎症反应进而引发AD等神经退行性疾病<sup>[40]</sup>。在生物电磁学研究领域,体外(in vitro)研究显示极低频电磁场暴露诱导胞内产生ROS<sup>[41-43]</sup>、激活下游信号通路进而影响细胞的活力;体内(in vivo)研究则显示极低频电磁场暴露使大鼠体内氧化应激水平提高、抗氧化能力降低<sup>[44,45]</sup>;因此,有学者提出极低频电磁场暴露致神经退行性疾病的“氧化应激诱导炎症假说”<sup>[46]</sup>。然而,目前还缺乏支持这一假说的实验证据,极低频电磁场暴露致神经退行性疾病发生的机制还有待于进一步研究。值得一提的是,以往研究采用极低频电磁场短期暴露模式,而AD等神经退行性疾病是慢性疾病。今后的实验室研究应重点分析极低频电磁场长期暴露对神经退行性疾病相关生物学指标的影响,并探索其可能机制。

5. 研究缺陷及改进建议: 尽管有不少的流行病学研究结果提示职业性极低频电磁场暴露可能与AD、ALS等相关,但也有相反结论(表1、2)。笔者认为,这与以往研究的设计和具体实施过程中存在的缺陷有关。

首先,最主要的原因是个人暴露剂量难以正确评估。目

表 1 目前有关职业性极低频电磁场暴露与 AD 相关性的研究

第一作者 (发表年份)	研究类型	研究人群 <sup>a</sup>	国家	诊断依据	暴露评估方法	RR/OR/HR 值(95%CI)
Sobel(1995) <sup>[5]</sup>	病例对照	53/70	芬兰	临床检查	工种	M:0.7(0.1~8.9)、F:10.2(1.1~95.3)
		198/299	芬兰			M:2.7(0.7~9.8)、F:3.5(1.3~9.6)
		136/106	美国			M:1.7(0.3~10.3)、F:3.7(0.4~33.6)
Sobel(1996) <sup>[6]</sup>	病例对照	326/- <sup>b</sup>	美国	临床检查	工种	M:4.9(1.3~7.9)、F:3.4(0.8~16.0)
Savitz(1998) <sup>[37]</sup>	病例对照	256/768	美国	死亡记录	工种	M:1.2(1.0~1.4)
Savitz(1998) <sup>[38]</sup>	队列	139 905/80	美国	死亡记录	工作场所暴露测量	M:2.0(0.6~7.0)
Graves(1999) <sup>[9]</sup>	病例对照	89/- <sup>b</sup>	美国	临床检查	职业卫生师评估	M+F:0.7(0.3~1.9)
Johansen(2000) <sup>[23]</sup>	队列	30 631/30	丹麦	临床检查	JEM <sup>c</sup>	M:0.9(0.3~3.4)、F:1.3(0.4~3.4)
Noonan(2002) <sup>[8]</sup>	病例对照	1 556/1 556	美国	死亡记录	JEM	M:1.0(0.7~1.5)
Håkansson(2003) <sup>[11]</sup>	队列	M:537 692;F:180 529/40	瑞典	死亡记录	JEM	M:2.7(0.9~8.3)、F:22.7(1.3~390.8)
Harmanci(2003) <sup>[7]</sup>	病例对照	57/127	土耳其	临床检查	工种	M+F:4.0(1.0~15.8)
Feychting(2003) <sup>[24]</sup>	队列	4 812 646/2 000	瑞典	死亡记录	JEM 分组( $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ ): >0.3、>0.5	M+F:1.5(1.1~2.1)、2.3(1.6~3.3)
Qiu(2004) <sup>[12]</sup>	队列	931/202	瑞典	临床检查	JEM	M:2.3(1.0~5.1)、F:0.8(0.5~1.1)
Park(2005) <sup>[31]</sup>	病例对照	47 783/- <sup>b</sup>	美国	死亡记录	JEM	F+M:1.12(1.05~1.20)
Sorahan(2007) <sup>[10]</sup>	队列	79 972/99	英国	死亡记录	工种结合工作地点分组( $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ ): 0~、.25~、.50~、100~、>200	分别 1、1.55(0.80~3.00)、1.15(0.63~2.13)、1.91(1.11~3.30)、1.02(0.40~2.64)
Röösli(2007) <sup>[13]</sup>	队列	20 141/25	瑞士	死亡记录	- <sup>b</sup>	M+F:3.15(0.90~11.04)

注:<sup>a</sup> 研究人群:病例对照研究为病例/对照,队列研究为随访人群/发病(或死亡)例数;<sup>b</sup> 数据缺失;<sup>c</sup> JEM:工种暴露矩阵;M:男性;F:女性;M+F:男性和女性

表 2 目前有关电磁场职业暴露与 ALS 相关性的研究

第一作者 (发表年份)	研究类型	研究人群 <sup>a</sup>	国家	诊断依据	暴露评估方法	RR/OR/HR 值(95%CI)
Deapen(1986) <sup>[21]</sup>	病例对照	518/518	美国	临床检查	电力行业	M+F:3.8(1.4~13.0)
Gunnarsson(1991) <sup>[47]</sup>	病例对照	1 961/2 245	瑞典	死亡记录	电力行业	M+F:1.5(0.9~2.6)
Gunnarsson(1992) <sup>[48]</sup>	病例对照	92/372	瑞典	临床检查	电力行业	M+F:6.7(1.0~32.1)
Davanipour(1997) <sup>[49]</sup>	病例对照	28/32	美国	临床检查	JEM <sup>c</sup>	M+F:1.5(0.9~2.5)
Savitz(1998) <sup>[37]</sup>	病例对照	114/228	美国	死亡记录	电力行业	M+F:1.3(1.1~1.6)
Savitz(1998) <sup>[38]</sup>	队列	139 905/33	美国	死亡记录	工种	M+F:2.4(0.8~6.7)
					JEM(>1.1 $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ )	1.2(0.5~3.0)
Johansen(2000) <sup>[23]</sup>	队列	30 631/20	丹麦	临床检查	JEM(>1.0 $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ )	M+F:1.56(0.29~8.53)
Noonan(2002) <sup>[8]</sup>	病例对照	312/1 248	美国	死亡记录	电力行业	M+F:2.3(1.29~4.09)
					JEM( $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ ): <0.1、0.1~、0.2~、 $\geq 0.3$	1、0.79(0.54~1.15)、1.21(0.75~1.93)、0.77(0.37~1.59)
Håkansson(2003) <sup>[11]</sup>	队列	M:537 692 F:180 529/97	瑞典	死亡记录	JEM( $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ ): <0.164、0.164~、0.250~、>0.530	M+F:1、1.58(0.88~2.81)、1.95(0.97~3.92)、2.16(1.01~4.66)
Feychting(2003) <sup>[24]</sup>	队列	4 812 646/1 965	瑞典	死亡记录	电力行业	M+F:1.4(1.0~1.8)
					JEM(>0.5 $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ )	M+F:0.6(0.4~1.0)
Park(2005) <sup>[31]</sup>	病例对照	6 347/- <sup>b</sup>	美国	死亡记录	JEM(0.9~0.99 $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ )	M+F:0.94(0.73~1.20)
Sorahan(2007) <sup>[10]</sup>	队列	79 972/78	英国	死亡记录	工种结合地点的累积暴露分组( $\mu\text{T}\cdot\text{y}$ ): 0~、2.5~、5.0~、10.0~、>20.0	M+F:1、2.43(1.29~4.58)、1.51(0.80~2.85)、1.05(0.50~2.19)、1.45(0.60~3.55)
Röösli(2007) <sup>[13]</sup>	队列	20 141/15	瑞士	死亡记录	火车司机	M+F:1.31(0.31~5.59)
					JEM	2.32(0.70~7.73)
Fang(2009) <sup>[20]</sup>	病例对照	109/253	英国	临床检查	工种	M+F:1.4(0.9~2.3)
Parlett(2011) <sup>[50]</sup>	队列	307 012/40	美国	死亡记录	JEM:>0.27 $\mu\text{T}\cdot\text{y}$	M+F:0.98(0.39~2.50)

注:同表 1

前的研究一般采用 JEM 或者简单按工种评估极低频电磁场的暴露强度。JEM 根据标准职业分类系统(Standard Occupational Classification system)提供的职业信息评估各职业类别的工频磁场水平,但磁场暴露水平并非直接由职业决

定,而取决于工作岗位的磁场来源、磁场强度及其暴露时间。因此,以该模型评估职业性极低频电磁场暴露存在偏差。另一方面,虽然以工种分类评估职业性极低频电磁场暴露偏差相对较小,但该方法不能区分可能存在的其他危险因

素,其结果并不能完全归因于极低频电磁场暴露。目前,有研究者根据工程设计以及工人操作情况等对JEM做了改进,减少了JEM评估极低频电磁场暴露水平的偏差<sup>[51,52]</sup>。笔者认为,后续研究可从以下方面完善暴露评估:①收集暴露人群的详细信息,包括不同设备的低频电磁场来源及其平均强度和工人的工作时间;②评估电场、触点电流,排除电击等因素造成的偏倚;③排除工作环境中其他化学物理因素可能产生的混杂效应。

其次,疾病诊断和分类也是一个重要的偏倚来源。病例对照研究中的病例主要基于临床诊断,而队列研究中的病例主要来源于死亡记录。在神经退行性疾病中,ALS病死率高,采用该病死亡率代替发病率可行性强,而对于病死率低的神经退行性疾病(如AD和PD)则是临床诊断优于死亡记录。因此,可根据不同的疾病类型选择不同的病例来源。在具体疾病(如AD)的临床诊断方面,病理分析结合临床检查(如MRI)及临床症状作为诊断分类依据比较可靠。

再次,发病时间是另一个重要的偏倚来源。AD和ALS潜伏期长,病例在接触极低频电磁场暴露之前可能已有神经退行性疾病的早期病理改变,或者已有其他危险因素的时间暴露。因此,建议后续研究应将“暴露”定义为暴露极低频电磁场时限>2年或3年,以减少发病时间偏倚。

最后,病例对照研究往往无法避免选择偏倚和回忆偏倚,而以医院为基础的病例对照研究更易发生选择偏倚,后续研究应更多考虑以人群为基础的病例对照研究设计。此外大多数神经变性疾病可影响记忆和认知功能,回顾性访谈研究更易产生回忆偏倚。因此建议,应该建立更系统的研究对象资料库,并加以有效的利用。

6. 结语:综上所述,尽管流行病学研究提示职业性极低频电磁场暴露与AD或ALS可能存在关联,但由于以往研究设计、人群选择、暴露评估等存在缺陷,职业性极低频电磁场暴露是否增加AD或ALS发病风险还需进一步验证。今后研究应针对职业性极低频电磁场暴露的复杂性和神经退行性疾病的特殊性,优化病例对照研究和队列研究的设计,建立研究人群,完善极低频电磁场暴露的评估,有效控制偏倚,以验证职业性极低频电磁场暴露与神经退行性疾病发病的风险。

### 参 考 文 献

- [1] Olanow CW, WG T. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Ann Rev Neurosci*, 1999, 22: 123-144.
- [2] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 387-403.
- [3] Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2009, 4: 3.
- [4] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2002, 359(9313): 1221-1231.
- [5] Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, et al. Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(5): 515-524.
- [6] Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, et al. Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure[J]. *Neurology*, 1996, 47(6): 1477-1481.

- [7] Harmanci H, Emre M, Gurvit H, et al. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003, 17(3): 139-145.
- [8] Noonan CW, Reif JS, Yost M, et al. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2002, 28(1): 42-48.
- [9] Graves AB, Rosner D, Echeverria D, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and Alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, 13(3): 165-170.
- [10] Sorahan T, Kheifets L. Mortality from Alzheimer's, motor neuron and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004 [J]. *Occup Environ Med*, 2007, 64(12): 820-826.
- [11] Håkansson N, Gustavsson P, Johansen C, et al. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields[J]. *Epidemiology*, 2003, 14(4): 420-426.
- [12] Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease [J]. *Epidemiology*, 2004, 15(6): 687-694.
- [13] Rööslä M, Lörtscher M, Egger M, et al. Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees[J]. *Neuroepidemiology*, 2007, 28(4): 197-206.
- [14] Vergara X, Kheifets L, Greenland S, et al. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a Meta-analysis[J]. *J Occup Environ Med*, 2013, 55(2): 135-146.
- [15] Morahan JM, Yu B, Trent RJ, et al. Genetic susceptibility to environmental toxicants in ALS [J]. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(7): 885-890.
- [16] Simpson CL, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis as a complex genetic disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(11/12): 973-985.
- [17] McGuire V, Longstreth WT, Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145(12): 1076-1088.
- [18] Mitchell J. Amyotrophic lateral sclerosis: toxins and environment [J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2000, 1(4): 235-250.
- [19] Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS [J]. *Neurology*, 2007, 69(15): 1508-1514.
- [20] Fang F, Quinlan P, Ye W, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(9): 1387-1392.
- [21] Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 1986, 123(5): 790-799.
- [22] Li CY, Sung FC. Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review[J]. *Am J Indust Med*, 2003, 43(2): 212-220.
- [23] Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(5): 539-543.
- [24] Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, et al. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease [J].

- Epidemiology, 2003, 14(4):413-419.
- [25] Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers [J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(4):362-368.
- [26] Zhou H, Chen G, Chen C, et al. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48354.
- [27] Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(5): A387-394.
- [28] Li X, Hemminki K, Sundquist K. Regional, socioeconomic and occupational groups and risk of hospital admission for multiple sclerosis: a cohort study in Sweden [J]. *Multipl Scler*, 2008, 14(4):522-529.
- [29] Johansen C, Koch-Henriksen N, Rasmussen S, et al. Multiple sclerosis among utility workers [J]. *Neurology*, 1999, 52: 1279-1282.
- [30] de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6):525-535.
- [31] Park RM, Schulte PA, Bowman JD, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases [J]. *Am J Indust Med*, 2005, 48(1):63-77.
- [32] Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: a population-based case-control study [J]. *Am J Indust Med*, 2010, 53(3):217-223.
- [33] Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2009, 82(2):235-241.
- [34] Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(9):1106-1113.
- [35] Stampfer MJ. Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999 [J]. *J Occup Environ Hyg*, 2009, 6(5): 267-272.
- [36] Fryzek JP, Hansen J, Cohen S, et al. A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish Welders [J]. *J Occup Environ Med*, 2005, 47(5):466-472.
- [37] Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data [J]. *Arch Environ Health*, 1998, 53(1):71-74.
- [38] Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers [J]. *Epidemiology*, 1998, 9(4):398-404.
- [39] Amor S, Puentes F, Baker D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Immunology*, 2010, 129(2):154-169.
- [40] Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7(1):65-74.
- [41] Wolf FI, Torsello A, Tedesco B, et al. 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1743(1/2):120-129.
- [42] Simko M. Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(10):1141-1152.
- [43] Morabito C, Guarnieri S, Fano G, et al. Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(6):947-958.
- [44] Falone S, Mirabilio A, Carbone MC, et al. Chronic exposure to 50 Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(12):2762-2770.
- [45] Martinez-Samano J, Torres-Duran PV, Juarez-Oropeza MA, et al. Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidant status and lipid levels in rat brain [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(3):183-189.
- [46] Mattsson MO, Simkó M. Is there a relation between extremely low frequency magnetic field exposure, inflammation and neurodegenerative diseases? A review of in vivo and in vitro experimental evidence [J]. *Toxicology*, 2012, 301(1/3):1-12.
- [47] Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation [J]. *Acta Neurol Scand*, 1991, 83(6):394-398.
- [48] Gunnarsson LG, Bodin L, Söderfeldt B, et al. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents [J]. *Br J Indust Med*, 1992, 49(11):791-798.
- [49] Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields [J]. *Bioelectromagnetics*, 1997, 18(1):28-35.
- [50] Parlett LE, Bowman JD, van Wijngaarden E. Evaluation of occupational exposure to magnetic fields and motor neuron disease mortality in a population-based cohort [J]. *J Occup Environ Med*, 2011, 53(12):1447-1451.
- [51] Renew DC, Cook RF, Ball MC. A method for assessing occupational exposure to power-frequency magnetic fields for electricity generation and transmission workers [J]. *J Radiol Protect*, 2003, 23(3):279-303.
- [52] Coble JB, Dosemeci M, Stewart PA, et al. Occupational exposure to magnetic fields and the risk of brain tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(3):242-249.

(收稿日期:2014-02-18)

(本文编辑:张林东)