

孕期父母环境危险因素暴露与儿童急性淋巴细胞性白血病风险关系分析

张经纬 曾强 赵亮 张明 张丽 顾清

300070 天津医科大学研究生院(张经纬); 300011 天津市疾病预防控制中心(曾强、赵亮、张明、张丽、顾清)

通信作者:顾清, Email: guqing315@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.10.019

【摘要】 目的 探讨孕期父母接触可能引起儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)的环境危险因素。方法 选取2015年在天津市血液病医院就诊的179例ALL儿童为病例,同时选取136例正常儿童作为对照,进行病例对照研究;设计ALL发病的危险因素调查表,对所得的资料进行单因素和多因素非条件logistic回归分析。结果 单因素非条件logistic回归分析发现,儿童ALL发病与性别($OR=1.934$, 95% CI : 1.225 ~ 3.054, $P=0.005$)、母亲既往流产史($OR=2.378$, 95% CI : 1.437 ~ 3.934, $P=0.001$)、孕期二手烟暴露史($OR=1.837$, 95% CI : 1.098 ~ 3.071, $P=0.020$)、患感冒($OR=1.728$, 95% CI : 1.082 ~ 2.762, $P=0.022$)、服用解热镇痛药($OR=4.858$, 95% CI : 1.824 ~ 12.944, $P=0.002$)、接触空气净化剂($OR=1.731$, 95% CI : 0.972 ~ 3.082, $P=0.043$)、父亲职业性接触石油类产品($OR=2.007$, 95% CI : 1.110 ~ 3.629, $P=0.021$)、怀孕期间居所装修($OR=2.506$, 95% CI : 1.414 ~ 4.439, $P=0.002$)有关;多因素非条件logistic回归分析, ALL发病与性别($OR=2.037$, 95% CI : 1.254 ~ 3.308, $P=0.004$)、母亲既往流产史($OR=2.078$, 95% CI : 1.232 ~ 3.503, $P=0.006$)、怀孕期间居所装修($OR=1.689$, 95% CI : 1.046 ~ 2.726, $P=0.032$)、母亲孕期感冒($OR=1.677$, 95% CI : 1.018 ~ 2.764, $P=0.043$)、父亲职业性接触石油类产品($OR=1.988$, 95% CI : 1.069 ~ 3.696, $P=0.030$)有关。结论 性别、母亲孕前流产史、怀孕期间装修史、母亲孕期感冒史、父亲职业性石油类产品接触史5项指标可能为引起儿童ALL的危险因素。

【关键词】 急性淋巴细胞性白血病; 孕期环境危险因素

基金项目:天津市卫生计生委科技基金重点项目(2014KR12);天津市疾病预防控制中心科技基金(CDCKY1406)

Association between parental exposure to environmental risk factors and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia Zhang Jingwei, Zeng Qiang, Zhao Liang, Zhang Ming, Zhang Li, Gu Qing

Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Zhang JW); Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China (Zeng Q, Zhao L, Zhang M, Zhang L, Gu Q)

Corresponding author: Gu Qing, Email: guqing315@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between parental environmental risk factors exposure and the risk for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 179 ALL children cases were selected in Tianjin Blood Disease Hospital and 136 healthy children matched by age, gender and living place were selected in 2015 for a case control study. The data were analyzed with univariate and multivariate non conditional logistic regression models. **Results** The results of multivariate logistic regression analysis indicated that sex, history of abortion, exposure in a smoking environment during pregnancy, catching a cold, taking antipyretic analgesics, maternal exposure to air purifying agent, father's occupational exposure to petroleum products and home decoration during pregnancy were associated with the risk of childhood ALL ($P<0.05$) and the results of multivariate logistic regression analysis indicated that sex, history of abortion, catching a cold, father's occupational exposure to petroleum products and home decoration during pregnancy were associated with the risk of childhood ALL ($P<0.05$). **Conclusion** The five factors including sex, history of abortion, catching a cold, father's occupational exposure to petroleum products and home

decoration during pregnancy were risk factors for childhood ALL.

【Key words】 Acute lymphoblastic leukemia; Pregnancy environmental risk factors

Fund programs: Science and Technology Foundation of Tianjin Health and Family Planning Commission (2014KR12); Science and Technology Foundation of Tianjin Center for Disease Control and Prevention (CDCKY1406)

急性白血病病死率高,直接危害儿童生命健康,其中急性淋巴细胞性白血病(ALL)所占比例相对较高^[1]。目前较为公认的引起儿童ALL的环境有害因素有苯、有机溶剂、吸烟、电磁场、电离辐射等^[1-3]。但在国内外研究中,关于孕期所接触的危险因素与ALL发病的报道相对较少。为此本研究采用病例对照研究方法,通过问卷调查方式,综合分析孕期父母环境危险因素暴露与儿童ALL发生风险关系。

对象与方法

1. 研究对象:采用病例对照研究方法,选取2015年在天津市血液病医院就诊的儿童ALL病例,所有病例均经临床诊断和骨髓细胞形态学确诊为ALL,对照组选取同期住院非ALL且排除其他血液系统疾病或恶性肿瘤的儿童病例。

2. 问卷调查:通过查阅目前国内外文献发现可能与儿童ALL发病相关的环境因素包括杀虫剂、有机溶剂和石油制品、居室装修、父母吸烟、室外大气环境污染^[4-8],设计父母孕期可能影响儿童ALL发病的环境有害因素调查表,主要包括儿童一般情况(年龄、性别、哺乳方式、生产方式、父母文化程度、家庭经济情况等)、母亲职业有害因素暴露(有机粉尘、石油类产品、有机溶剂接触史)、母亲既往流产史、母亲生活环境有害因素暴露(孕期感冒史、二手烟暴露史、解热镇痛药和避孕药服用史、染发剂和空气清新剂接触史、居所装修史及居住地附近高压电缆或高压电站、电视发射台、化工厂、农药厂、加油站设置情况);父亲职业有害因素暴露(有机粉尘、石油类产品、有机溶剂接触史)。变量赋值见表1。

3. 质量控制:采用病例对照研究方法控制混杂因素;使用单因素、多因素非条件logistic回归分析控制混杂因素;对调查员统一培训考核,根据预调查结果修订调查表,并分析信度和效度;采用平行双录入方法建立数据库。

4. 统计学分析:非正态分布的定量数据采用M(Q_r)描述,组间比较采用Mann-Whitney U检验;利用 χ^2 检验进行分类变量数据如性别、哺乳方式、生产方式等的组间比较,用单、多因素非条件logistic回归分析等方法分析各孕期环境危险因素与ALL发

表1 主要研究因素及赋值方法

研究因素	赋值方法
患儿性别	男=1,女=2
患儿年龄	数值变量
哺乳方式	母乳喂养=1,人工喂养=2
生产方式	自然分娩=1,剖宫产=2
家庭人均月收入(元)	<1 000=1,1 000~2,3 000~3,5 000~10 000=4,>10 000=5
母亲文化程度	小学及以下=1,中学=2,高中及大专=3,本科及以上=4
父亲文化程度	小学及以下=1,中学=2,高中及大专=3,本科及以上=4
母亲有机溶剂接触史	有=1,无=2
母亲石油类产品接触史	有=1,无=2
母亲有机粉尘接触史	有=1,无=2
母亲孕期感冒史	有=1,无=2
母亲放射治疗史	有=1,无=2
母亲孕期空气净化剂接触史	有=1,无=2
母亲孕期二手烟暴露史	有=1,无=2
母亲孕期染发史	有=1,无=2
母亲孕期服解热镇痛药史	有=1,无=2
母亲孕前服避孕药史	有=1,无=2
母亲既往流产史	有=1,无=2
孕期居所装修史	有=1,无=2
居住地附近高压电缆、 电站或信号发射塔	有=1,无=2
居住地附近化工厂	有=1,无=2
居住地附近农药厂	有=1,无=2
居住地附近加油站	有=1,无=2
父亲石油类产品接触史	有=1,无=2
父亲有机溶剂接触史	有=1,无=2
父亲有机粉尘接触史	有=1,无=2

病风险的关系,并计算各环境因素的OR值及其95%CI。数据库建立和数据录入使用EpiData 3.1软件,数据分析使用SPSS 19.0软件。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征:病例组纳入179例(56.8%),对照组纳入136例(43.2%),共315例。两组儿童年龄、哺乳方式、生产方式及其父母文化程度、家庭经济情况的比较,差异均无统计学意义,但性别比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.102, P=0.004$)。见表2。

2. 儿童ALL危险因素分析:

(1)单因素分析:将父母的职业、生活环境有害因素进行单因素logistic回归分析,在 $\alpha=0.05$ 水平,共筛选出8个有统计学意义的危险因素:性别、母亲

表2 儿童ALL病例组与对照组特征比较

因素	病例组 (n=179)	对照组 (n=136)	统计量	P值
年龄(岁)	5(5.0) ^a	6(7.0) ^a	Z=0.643	0.520
性别			$\chi^2=8.102$	0.004
男	118(65.9)	68(50.0)		
女	61(34.1)	68(50.0)		
哺乳方式			$\chi^2=0.002$	0.968
母乳喂养	159(88.8)	121(89.0)		
人工喂养	20(11.2)	15(11.0)		
生产方式			$\chi^2=0.292$	0.589
自然分娩	84(46.9)	68(50.0)		
剖宫产	95(53.1)	68(50.0)		
母亲文化程度			$\chi^2=0.421$	0.925
小学及以下	10(5.6)	6(4.4)		
中学	83(46.4)	66(48.5)		
高中及大专	55(30.7)	43(31.6)		
本科及以上	21(15.4)	31(17.3)		
父亲文化程度			$\chi^2=2.768$	0.429
小学及以下	6(3.4)	5(3.7)		
中学	68(50.0)	77(43.0)		
高中及大专	47(34.6)	64(35.8)		
本科及以上	16(11.8)	32(17.9)		
家庭人均月收入(元)			$\chi^2=7.383$	0.117
<1 000	30(16.8)	21(15.4)		
1 000~	94(52.5)	54(39.8)		
3 000~	39(21.7)	41(30.1)		
5 000~	10(5.6)	14(10.3)		
10 000~	6(3.4)	6(4.4)		

注:^aM(Q_R);括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

既往流产史、孕期二手烟暴露史、感冒史、解热镇痛药服用史、空气净化剂接触史、居所装修史和孕期父亲有石油类产品接触史(表3)。

(2)多因素分析:对调查表中所有的环境危险因素进行多因素非条件logistic回归分析,选择相应的筛选变量的方法(向后:Wald)进行变量的筛选。在 $\alpha=0.05$ 水平上,共筛选出5个有统计学意义的危险因素:性别($OR=2.037$, $95\%CI:1.254 \sim 3.308$)、母亲既往流产史($OR=2.078$, $95\%CI:1.232 \sim 3.503$)、孕期装修史($OR=1.689$, $95\%CI:1.046 \sim 2.726$)、感冒史($OR=1.677$, $95\%CI:1.018 \sim 2.764$)、父亲职业性石油类产品接触史($OR=1.988$, $95\%CI:1.069 \sim 3.696$)。见表4。

讨 论

本研究中单因素和多因素分析均得出母亲既往流产史为ALL发病的危险因素,与Figueroa等^[4]发现的结果一

致。有研究认为细小病毒、葡萄球菌、人乳头瘤病毒、柯萨奇病毒感染可能导致流产的发生^[9]。关于病毒感染导致ALL发生的机制,有研究发现^[10-11]:感染产生的炎症反应会使人体TET基因、AID基因和APOBEC基因表达异常,造成5-甲基胞嘧啶(5-mC)无法转化为5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC),使B、T淋巴祖细胞发生基因突变(C转换成T)或者甲基化,从而导致ALL的发生。但本研究中危险因素“既往流产史”是否由病毒感染引起,还需进一步调查证实。

近些年来,随着室内装潢材料的广泛使用,其中含有甲醛等挥发性有机化合物(VOCs)超标严重,导致ALL的高发^[5]。Gentry等^[12]发现甲醛暴露与儿童ALL可能存在一定关联,并会引起染色体畸变和DNA蛋白质的交联,造成靶细胞突变,并最终导致ALL的发生。新装修的室内也会产生大量的二氧化氮(NO₂)气体,有流行病学研究证实长期接触NO₂与ALL存在相关关系^[13]。此外,胎儿仅依赖于母体脐带血维持生命,导致对于一些有害化学物质更加敏感^[14]。本研究通过单、多因素非条件logistic回归分析发现:孕期居所装修史为ALL发病的危险因

表3 儿童ALL危险因素的单因素非条件logistic回归分析

因素	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
人口学特征						
性别	0.660	0.233	8.020	0.005	1.934	1.225 ~ 3.054
年龄	-0.044	0.029	2.241	0.134	0.957	0.904 ~ 1.014
哺乳方式	0.015	0.362	0.002	0.968	1.015	0.499 ~ 2.064
生产方式	0.123	0.228	0.292	0.589	1.131	0.724 ~ 1.767
母亲职业有害因素暴露						
有机溶剂	0.248	0.529	0.220	0.639	1.282	0.454 ~ 3.619
石油类产品	0.306	0.459	0.444	0.505	1.358	0.553 ~ 3.335
有机粉尘	0.180	0.443	0.165	0.685	1.197	0.502 ~ 2.854
母亲既往流产史	0.866	0.257	11.365	0.001	2.378	1.437 ~ 3.934
母亲生活环境有害因素暴露						
孕期感冒	0.547	0.239	5.238	0.022	1.728	1.082 ~ 2.762
放射治疗史	0.026	0.376	0.005	0.945	0.974	0.466 ~ 2.036
孕期接触空气净化剂	0.549	0.295	3.467	0.043	1.731	0.972 ~ 3.082
孕期二手烟暴露	0.608	0.262	5.373	0.020	1.837	1.098 ~ 3.071
孕期染发	0.072	0.318	0.051	0.821	0.931	0.499 ~ 1.737
孕期服用解热镇痛药	1.581	0.500	9.995	0.002	4.858	1.824 ~ 12.944
孕前服避孕药	0.101	0.409	0.061	0.805	1.107	0.496 ~ 2.469
孕期居所装修史	0.919	0.292	9.910	0.002	2.506	1.414 ~ 4.439
居住地附近有高压电缆、 电站或信号发射塔	0.288	0.272	1.119	0.290	1.334	0.782 ~ 2.276
居住地附近有化工厂	0.343	0.307	1.253	0.263	1.410	0.773 ~ 2.572
居住地附近有农药厂	0.426	0.874	0.238	0.626	1.531	0.276 ~ 8.486
居住地附近有加油站	0.385	0.267	2.084	0.149	1.470	0.871 ~ 2.481
父亲职业有害因素暴露						
石油类产品	0.697	0.302	5.315	0.021	2.007	1.110 ~ 3.629
有机溶剂	0.226	0.464	0.236	0.627	1.253	0.504 ~ 3.114
有机粉尘	0.640	0.343	3.484	0.062	1.897	0.968 ~ 3.716

表 4 儿童 ALL 危险因素的多因素非条件 logistic 回归分析

危险因素	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
母亲孕期感冒	0.517	0.255	4.115	0.043	1.677	1.018 ~ 2.764
母亲既往流产史	0.731	0.267	7.526	0.006	2.078	1.232 ~ 3.503
父亲职业性接触石油类产品	0.687	0.316	4.719	0.030	1.988	1.069 ~ 3.696
母亲孕期居所装修	0.524	0.244	4.602	0.032	1.689	1.046 ~ 2.726
性别	0.711	0.247	8.262	0.004	2.037	1.254 ~ 3.308

素。因此,应引起高度重视。

目前关于母亲孕期的感冒史与 ALL 发病关系的研究报道不多。美国一项病例对照研究显示,母亲孕期患流感会增加其 ALL 患儿死亡率^[16]。本研究通过单、多因素分析发现,母亲孕期感冒均为 ALL 发生的危险因素,与吴丕六等^[15]的报道一致。Iacobucci 等^[16]发现:一些病毒性感冒病例其特异性表达的病毒蛋白会增加 c-myc 的转录,同时还会修饰 c-myc 产生病毒编码的 v-myc,使 DNA 发生甲基化,致使发生 ALL。因此应注重预防孕期感冒。

有关研究已证实,石油中含有大量的苯和甲苯等有害物质。D'Andrea 和 Reddy^[7]发现,父亲长期接触石油制品会增加儿童 ALL 发病风险。本研究单、多因素非条件 logistic 回归分析显示:孕期中父亲接触石油类产品为 ALL 发病的危险因素。Mohrin 等^[17]发现:苯的代谢产物可以引起造血干细胞 DNA 发生易错修复,使干细胞容易被苯转化为白血病细胞,导致 ALL。但孕期中父亲接触石油类产品对其子女发生 ALL 的机制尚不明确,仍需进一步研究。

本研究存在缺陷。因以医院为基础的病例对照研究,大部分信息源自患者回忆,存在回忆偏倚;且 ALL 的发病机制复杂,本研究仅局限于针对父母孕期这一时期,未包括儿童出生后可能接触环境危险因素的高危时期。为此今后研究将根据本文得出的环境危险因素进行定量测量,进一步分析这些危险因素与 ALL 发生的关系。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Tabrizi MM, Hosseini SA. Role of electromagnetic field exposure in childhood acute lymphoblastic leukemia and no impact of urinary alpha-amylase—a case control study in Tehran, Iran [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (17) : 7613–7618. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.17.7613.

[2] Bailey HD, Metayer C, Milne E, et al. Home paint exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the Childhood Leukemia International Consortium [J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(9) : 1257–1270. DOI: 10.1007/s10552-015-0618-0.

[3] Metayer C, Zhang LP, Wiemels JL, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and

myeloidleukemias by cytogenetic subtype [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(9) : 1600–1611. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0350.

[4] Figueroa ME, Chen SC, Andersson AK, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Invest, 2013, 123(7) : 3099–3111. DOI: 10.1172/JCI66203.

[5] Schwilk E, Zhang LM, Smith MT, et al. Formaldehyde and leukemia: an updated meta-analysis and evaluation of bias [J]. J Occup Environ Med, 2010, 52(9) : 878–886. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181ef7e31.

[6] Lee GE, Fisher BT, Xiao R, et al. Burden of influenza-related hospitalizations and attributable mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. J Ped Infect Dis, 2015, 4(4) : 290–296. DOI: 10.1093/jpids/piu066.

[7] D'Andrea MA, Reddy GK. Adverse Health effects of benzene exposure among children following a flaring incident at the British petroleum refinery in Texas city [J]. Clin Pediatr, 2016, 55(3) : 219–227. DOI: 10.1177/0009922815594358.

[8] Milne E, Greenop KR, Scott RJ, et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Am J Epidemiol, 2012, 175(1) : 43–53. DOI: 10.1093/aje/kwr275.

[9] Shabani Z, Esghaei M, Keyvani H, et al. Relation between parvovirus B19 infection and fetal mortality and spontaneous abortion [J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 197.

[10] Solary E, Bernard OA, Tefferi A, et al. Thet2-eleven translocation-2 (TET2) gene in hematopoiesis and hematopoietic diseases [J]. Leukemia, 2014, 28(3) : 485–496. DOI: 10.1038/leu.2013.337.

[11] Burns MB, Temiz NA, Harris RS. Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers [J]. Nat Genet, 2013, 45(9) : 977–983. DOI: 10.1038/ng.2701.

[12] Gentry PR, Rodricks JV, Tumbull D, et al. Formaldehyde exposure and leukemia: critical review and reevaluation of the results from a study that is the focus for evidence of biological plausibility [J]. Crit Rev Toxicol, 2013, 43(8) : 661–670. DOI: 10.3109/10408444.2013.818618.

[13] Ghosh JKC, Heck JE, Cockburn M, et al. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers [J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(8) : 1233–1239. DOI: 10.1093/aje/kwt129.

[14] Bateson TF, Schwartz J. Children's response to air pollutants [J]. J Toxicol Environ Health A, 2008, 71(3) : 238–243. DOI: 10.1080/15287390701598234.

[15] 吴丕六,戴碧涛,余忠红,等. 儿童白血病致病危险因素分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(9) : 1037–1040. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.09.007.

Wu PL, Dai BT, Yu ZH, et al. Dependability investigation of the risk factors of childhood leukaemia [J]. Chin J Evid-based Med, 2010, 10(9) : 1037–1040. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.09.007.

[16] Iacobucci I, Lonetti A, Messa F, et al. Different isoforms of the B-cell mutator activation-induced cytidine deaminase are aberrantly expressed in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Leukemia, 2010, 24(1) : 66–73. DOI: 10.1038/leu.2009.197.

[17] Mohrin M, Bourke E, Alexander D, et al. Hematopoietic stem cell quiescence promotes error-prone DNA repair and mutagenesis [J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(2) : 174–185. DOI: 10.1016/j.stem.2010.06.014.

(收稿日期: 2016-03-18)

(本文编辑: 张林东)