

儿童白血病的病例对照研究

吕嘉春¹ 施侣元²

摘要 为了探讨儿童白血病的主要病因,进行 1:1 配对病例对照研究,结果发现 5 个危险因素:住家附近有三废污染 OR (95%CI) 为 2.84 (1.14~7.10),极低频电磁场暴露 OR 为 2.01 (1.18~3.42),儿童 X 线暴露 OR 为 4.53 (1.68~12.21),儿童服用氯霉素 OR 为 3.60 (1.62~8.01),服解热镇痛类药物 OR 为 1.93 (1.09~3.42); 1 个保护因素:母亲孕期经常食用鱼、肉类食品 OR 为 0.33 (0.18~0.59)。总人群归因危险度表明人群中 91% 的病例可归因于上述危险因素; X 线暴露与氯霉素对儿童白血病的发生有正的交互作用,其相对超额危险度为 3.04。

关键词 白血病, 儿童病例对照研究

A Case—Control Study of Childhood Leukemia Lu Jia-chun, Shi Lu-yuan. Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182

Abstract A 1:1 matched case—control study was conducted to investigate the etiological factors of childhood leukemia. It was found that there were five risk factors: (1) children living in the environmental pollution area, OR (95% CI) = 2.84 (1.14—7.10); (2) exposure to extreme low frequency electromagnetic field (ELF), OR (95% CI) = 2.01 (1.18—3.42); (3) history of postnatal X-ray exposure, OR (95% CI) = 4.53 (1.68—12.21); (4) history of taking chloramphenicol, OR (95% CI) = 3.60 (1.62—8.01); (5) history of taking antipyretic or analgesic drugs, OR (95% CI) = 1.93 (1.09—3.42). A protective factor was also discovered. Mothers often eating fish, pork and other meat foods, OR (95% CI) = 0.33 (0.18—0.59). The analysis of the population attributable risk showed that 91% of the childhood leukemia cases might attribute to these five risk factors. The interaction among these etiological factors was estimated. Results showed that there was a positive interaction between the X-ray exposure and chloramphenicol on additive model, the relative excess risk due to interaction (RERI) of childhood leukemia was 3.04.

Key words Childhood leukemia Case—control study

儿童白血病是儿童最常见的恶性肿瘤,是儿童恶性肿瘤的首位死因,已经严重地危害儿童的健康^[1],其病因学机制至今仍未明确,普遍认为与电离辐射、化学毒物与药物、病毒感染、遗传及生活方式等暴露因素有关,是多因素综合作用的结果。为了进一步探讨儿童白血病的病因及其危险性,我们进行了 1:1 配对病例对照研究。

材料与方法

一、调查对象:病例组为 1991 年 9 月~1994 年 3 月武汉地区新诊断的 0~14 岁儿童白血病病例,皆经骨髓组织病理学确诊:急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 52 例,急性粒细胞性白血病 (AML) 39 例,慢性及无明确分型白血病 13 例。对照组为按住院号随机抽取与病例同期住同一医院的非血液病、非肿瘤患者,性别相同,年龄相差±0.5 岁,1:1 配对,共 104 对,男性 63 对,女性 41 对。

二、调查内容:儿童及父母对物理、化学、生物因素的暴露情况、生活环境的污染

1 广州医学院化学致癌研究所 广州 510182

2 同济医科大学流行病学教研室

状况、家庭恶性肿瘤史及医疗保健情况等 130 项。

三、资料收集：记录病历中的诊断依据和一般情况，由经过统一培训的调查员对病例、对照的父母进行直接询问调查，填写调查表。

四、资料分析：建立 FOX base 数据库，利用 EPI5.0、SPSS/PC4.0 等软件在 IBM/PC486 微机上完成。全部 130 个项目进行单因素分析，再选择其中有意义 ($P \leq 0.05$) 的

因素进行多因素分析。对主要危险因素，计算调整人群归因危险度 PAR 和总人群归因危险度 GPAR^[2]；并按文献^[3,4]的方法估计因素间的交互作用。

结 果

一、单因素分析：用单因素条件 logistic 回归模型，在 $\alpha = 0.05$ 水平，共筛选出有显著意义的因子 19 个，结果见表 1。

表 1 变量编码及单因素分析结果

变 量	编 码	β	OR	95%CI	P 值
X ₁ 住家附近“三废”污染	有 (1) 无 (0)	1.7817	5.94	2.01~18.84	0.0001
X ₂ 极低频电磁场 (ELF) 暴露 *	高 (1) 低 (0)	0.7885	2.20	1.19~4.06	0.0066
X ₃ 儿童 X 线暴露	有 (1) 无 (0)	0.6206	1.86	1.01~3.51	0.0385
X ₄ 儿童服用氯霉素	有 (1) 无 (0)	0.9670	2.63	1.33~5.20	0.0023
X ₅ 儿童服用解热镇痛类药物	有 (1) 无 (0)	0.9858	2.68	1.04~7.08	0.0232
X ₆ 儿童服用鱼肝油等维生素	有 (1) 无 (0)	-1.0788	0.34	0.12~0.93	0.0190
X ₇ 儿童接触农药化肥	有 (1) 无 (0)	0.7514	2.12	1.83~2.46	0.0007
X ₈ 儿童接触苯等溶剂类	有 (1) 无 (0)	1.4469	4.25	0.80~30.17	0.0518
X ₉ 儿童养动物	有 (1) 无 (0)	1.2060	3.34	1.38~8.30	0.0028
X ₁₀ 儿童感冒 (次/年)	实际数	0.4253	1.53	1.05~3.12	0.0230
X ₁₁ 母亲职业接触苯等溶剂类	有 (1) 无 (0)	2.1494	8.58	1.06~186.3	0.0171
X ₁₂ 母亲职业接触农药、化肥	有 (1) 无 (0)	0.9821	2.67	1.13~6.42	0.0136
X ₁₃ 母亲孕期 X 线暴露	有 (1) 无 (0)	1.3584	3.89	1.13~14.73	0.0137
X ₁₄ 母亲孕期服解热镇痛药	有 (1) 无 (0)	2.1506	8.59	1.05~189.5	0.0171
X ₁₅ 哺乳期母亲服用药物史	有 (1) 无 (0)	1.5872	4.89	1.45~18.10	0.0028
X ₁₆ 母亲怀孕前 10 年 X 线暴露	实际次数	0.5247	1.69	1.12~4.07	0.0450
X ₁₇ 怀孕前 10 年父亲 X 线暴露	实际次数	0.2700	1.31	1.01~3.78	0.0435
X ₁₈ 母亲孕期食鱼肉类 (天/周)	≥ 4 (1) 0~3 (0)	-0.9943	0.37	0.20~0.69	0.0006
X ₁₉ 母亲孕期食腌酸菜 (天/周)	≥ 4 (1) 0~3 (0)	0.6523	1.92	0.97~3.81	0.0415

* ELF 高暴露水平指儿童居住在高压变电站、变压器及超高压 (>1KV) 线路 150 米内，或高压 (>220V) 线路 100 米内；其余为 ELF 低暴露水平。

二、多因素分析：对单因素分析有显著意义的 19 个因素进行多因素条件 logistic 回归分析，在 $\alpha = 0.05$ 水平，最终能进入多因素回归模型的变量共六个；X 线暴露的 OR 及 PAR 最大，氯霉素次之，五个主要危险因素 GPAR 为 91%。

三、交互作用分析：加法模型分析发现儿童 X 线暴露与服用氯霉素对白血病的发生有交互作用 ($\chi^2 = 4.24, df = 1, P < 0.05$)；交互作用相对超额危险度估计值 $RERI = 4.09 - 0.84 - 1.21 + 1 = 3.04$ 。在多因素回归模型的基础上，乘法模型分析发现

服用氯霉

表 2 多因素条件 logistic 回归模型的主要参数及人群归因危险度

入选变量	参数估计 (β_k)	方差 ($\text{Var}\beta_k$)	标准误 ($\text{SE}\beta_k$)	标准化参数 ($\text{STD}\beta_k$)	OR (95%CI)	P 值	PAR(%)
住家附近三废污染	1.0457	0.2178	0.4666	2.2408	2.8453 (1.1400~7.1013)	<0.05	14.97
母亲孕期食鱼肉类	-1.1155	0.0906	0.3009	-3.7067	0.3277 (0.1817~0.5912)	<0.01	—
儿童 X 线暴露	1.5103	0.2563	0.5063	2.9833	4.5280 (1.6787~12.2135)	<0.01	57.69
儿童服用氯霉素	1.2810	0.1665	0.4081	3.1392	3.6002 (1.6180~8.0108)	<0.01	27.78
极低频电磁场暴露	0.7003	0.0733	0.2706	2.5875	2.0144 (1.1851~3.4239)	<0.01	23.73
儿童服解热镇痛药	0.6579	0.0848	0.2911	2.2596	1.9307 (1.0912~3.4162)	<0.05	5.56

最大对数似然函数值 $\ln L = -35.3466$; $GPAR = 91.02\%$

素与 ELF 暴露 ($\ln L = -32.99$, $G = 4.69$, $P < 0.05$) 及服用氯霉素与解热镇痛药 ($\ln L = -29.48$, $G = 11.73$, $P < 0.01$) 对儿童白血病的发生有正交互作用, 其它因素间的交互作用无显著性意义。

讨 论

环境污染已被证实是人类多种肿瘤的主要病因, 儿童白血病的发生也可能与环境因素有关^[5]。本次调查, 住家附近有三废污染, 儿童发生白血病的危险度增加, OR 为 2.84。

极低频电磁场(ELF)与儿童白血病的关系, 已引起人们的关注, 本次调查 OR 为 2.01。对国内外九个研究进行 Meta 分析, 其结果也支持 ELF 与儿童白血病的病因学联系^[6]。

大剂量电离辐射与儿童白血病的病因学关系已经明确, 而小剂量的电离辐射(如诊断性 X 线照射)与儿童白血病的关系尚无定论。本次调查, X 线暴露 OR 为 4.53。有研究认为小剂量的 X 线照射导致儿童 DNA 的损伤, 机体对其它致癌物质的敏感度增加, 当 X 线照射与化学致癌物、病毒感染等同时存在时, 可使儿童白血病发生的危险度增加^[7]。

氯霉素是儿童常用的一种广谱抗生素, 具有强烈的骨髓抑制作用, 能造成染色体断裂、空泡样变等^[8]。文献报道服用氯霉素可导致儿童发生白血病的危险度增加, 本次调查,

其 OR 为 3.60, 上海的报道与此相同^[9]。儿童服用各种解热镇痛药, 对造血系统有一定的危害, 发生白血病的相对危险度为 1.93。

通过对病例、对照饮食史的调查, 推测某些可疑食物或营养成分与儿童白血病的关系, 结果发现母亲孕期经常食用鱼、肉类动物食品, 对儿童有保护作用, OR 为 0.33 (0.18~0.59), 提示, 加强母亲孕期营养, 增加鱼、肉类动物食品摄入可能有利于预防儿童白血病。营养因素与儿童白血病的关系有待进一步探讨。

交互作用分析有两种方法: 加法模型和乘法模型。流行病学家认为用加法模型评价交互作用, 解释病因学关系比较恰当^[3,4]。我们用加法模型发现 X 线暴露与服用氯霉素对儿童白血病的发生有正交互作用, 交互作用相对超额危险度估计值为 3.04, 提示儿童 X 线照射与服用氯霉素在儿童白血病的发病机制上可能存在生物学协同作用, 对此必须引起高度重视, 采取措施避免 X 线暴露, 严格控制氯霉素的使用。

上述五个主要危险因素的总人群归因危险度为 91%, 即人群中 91% 的儿童白血病病例可归因于这五个因素, 如果控制其暴露, 则有可能预防人群中绝大部分的儿童白血病病例。

病例对照研究常存在着偏倚。本文通过单因素分层分析和多因素条件 logistic 回归

模型控制混杂偏倚,但由于本次调查的病例和对照来源于医院病人,而不是社区人群,有可能存在某些选择偏倚,如 Berkson 偏倚等。

(本次调查得到了武汉市儿童医院、武汉市卫生防疫站等单位的大力支持,谢军、梁军同志参加了部分现场工作,谨此感谢)

参 考 文 献

- 1 Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukemia. *Br J Cancer*, 1991, 63 : 424.
- 2 Bruzzi P, SB. Green, DP Byar. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*, 1985, 122 : 904.

- 3 王天爵. 交互作用的估计及其应用(一、二). *中国卫生统计*, 1989, 6 : 56; 1990, 7 : 62.
- 4 Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston, Little, Brown and Company. 1986, 311 : 327.
- 5 Laval G, Tuyns AJ. Environmental factors in childhood leukaemia. *Br J Ind Med*, 1988, 45 : 843.
- 6 吕嘉春, 施侣元. Meta-analysis 及其在流行病学中的应用. *中华流行病学杂志*, 1994, 15 : 363.
- 7 Bross IDL. Leukemia from low-level radiation. *New Engl J Med*, 1972, 287 : 103.
- 8 God K. Chloramphenicol use and chromosomal morphology. *J Med*, 1979, 10 : 159.

(收稿: 1995-11-01 修回: 1996-02-15)

滕州市 0~14 岁儿童意外伤害流行病学调查

邱厚兴 赵崇华

我们在 1994 年 1~12 月对滕州市 0~14 岁儿童意外伤害进行流行病学调查。结果报告如下。

一、资料和方法: 将全市 22 个乡镇根据地理环境、经济条件的不同,分为城区、平原、山区三个组。然后每组随机抽取一个乡镇为调查点。调查对象为抽样乡镇 0~14 岁全部儿童。人口资料以 1994 年各乡镇上报数据统计。

二、结果: 共调查 14 岁内儿童 44256 人,发现意外伤害患儿 2334 例,发病率为 5.3%。其中城区发生意外伤害 643 例,发病率为 3.9%。山区发病 1050 例,发病率为 6.1%。平原发病 641 例,发病率为 6.0%。山区和平原发病率明显高于城区。本次调查发现意外伤害男性 1752 例,女性 582 例,男女之比为 3:1。0~3 岁发病 484 例,发病率为 3.29%; ~7 岁儿童发病 963 例,发病率为 8.12%; ~10 岁儿童发病 420 例,发病率为 6.40%; ~14 岁发病 467 例,发病率 4.20%。以~7 岁组儿童意外伤害发病率最高。将致伤原因分为 14 类,其中前六位原因是坠落伤 580 例,占全部意外伤害患儿的 24.9%; 切割伤 419 例占 18.0%; 砸伤 252 例占 10.8%; 自行车

致伤 235 例占 10.1%; 烫伤 130 例占 5.6%; 动物致伤 126 例占 5.4%。城区和农村致伤原因不尽相同。动物致伤城区仅 4 例,发病率 0.2%,平原和山区发病 122 例,发病率 4.4%。切割伤城区 52 例,发病率 3.1%,平原和山区发病 367 例,发病率 13.3%。此 2 种致伤原因城区和农村发病率不同,与农村和城区儿童所处的环境及经常接触事物不同有关。本次调查死亡 10 例,死亡率为 22.60/10 万,其中车祸死亡 4 例; 溺水死亡 4 例; 电击死亡 1 例; 元宵灯会踩死 1 例。

三、讨论: 本次调查表明意外伤害已成为威胁我国农村儿童生命和健康的重要原因之一。应引起有关部门的高度重视。农村发病率明显高于城区,这与农村多子女、对小儿看护不当、安全教育不足有关。~7 岁组儿童发病率最高为 8.12%。因为此年龄组儿童室外活动增加,受生理条件的限制,当危险发生时识别及应变能力差,极易受到意外事故的伤害,是予以重点保护的人群。致伤原因位于首位的是坠落伤,但就损伤的严重程度仍以车祸、溺水对儿童的损伤严重危害较大。

(收稿: 1996-03-04 修回: 1996-04-03)