专家论坛 · 儿童血液肿瘤

儿童急性白血病环境危险因素研究

伍巧微，　甘文婷，　朱　璐，　毛碧涛，　钟淑玲，　胡政斌，　任晓娟，　王　玲，　张　辉，　孙　新

基金项目：广州市科技计划项目（编号：201300000090）；国家自然科学基金资助项目（编号：81300401）

作者单位：510623　广东，广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心血液肿瘤科（伍巧微，甘文婷，朱　璐，毛碧涛，钟淑玲，胡政斌，任晓娟，王　玲，张　辉，孙　新）；200092　上海，上海交通大学医学院附属新华医院（孙　新）

作者简介：伍巧微（1994 - ），女，在读硕士研究生，研究方向：儿童白血病的诊治。E-mail：15622195970@163.com

通讯作者：孙　新（1966 - ），男，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：儿童白血病的诊治。E-mail：doctorsunxin@hotmail.com

孙　新，儿科学硕士，主任医师，广州医科大学硕士研究生导师；现任上海交通大学医学院附属新华儿童医院副院长。学术任职：广东省医院协会医务管理委员会副主任委员，广东省医疗安全协会质量与安全管理委员会副主任委员，广东省优生优育协会地中海贫血委员会副主任委员，广州市医学会儿科学分会第十一届委员会主任委员等。任《中国小儿血液与肿瘤杂志》、《国际医药卫生导报》杂志和《广州医科大学学报》杂志编委，长期从事儿童恶性血液病诊治与造血干细胞移植。参与编写《儿童恶性血液病脐带血移植专家共识》（中华医学会儿科学分会血液学组）。2016 年组建血友病多学科治疗团队和基因检测实验室，开展血友病综合治疗模式。先后以项目负责人主持国家重点研发计划项目 1 项，省级课题 1 项，市级课题 1 项，作为骨干参与各级课题 8 项，早期建设完成广东省、广州市重大课题“广州脐带血库的建立与临床应用”的脐带血库。近年承担广州市重大民生项目，建立了广州地区儿童白血病生物样本库。共发表学术论文 70 余篇（其中 SCI 收录 14 篇）。副主编专著 2 部，副主译专著 1 部。曾获广州市青年科技创新奖，青年科技成果二等奖，广州市科技进步一等奖，广东省科技进步二等奖。

［**摘要**］　**目的**　探讨潜在环境危险因素与儿童急性白血病发病的关系。**方法**　以 2014-04 ~ 2020-08 在广州市妇女儿童医疗中心就诊的 532 例初发急性白血病患儿为病例组，选取广州市妇女儿童医疗中心儿内科及儿外科门诊就诊的 500 例非肿瘤、非遗传性免疫/内分泌疾病患儿作为对照组，进行病例对照研究。通过问卷调查的方式记录两组儿童及其父母的基本特征、日常行为生活方式及环境暴露、父母孕期暴露情况和家庭室内外环境暴露情况等信息。采用单因素 χ^2 检验及多因素 logistic 回归模型进行统计分析，并计算 *OR*（95% *CI*）值。**结果**　按时预防接种（*OR* = 0.085，95% *CI*：0.033 ~ 0.218）是儿童患急性白血病的保护因素，而儿童患传染病（*OR* = 3.989，95% *CI*：2.082 ~ 7.640）、感冒次数增加（*OR* = 2.662，95% *CI*：1.662 ~ 4.265）、农药/杀虫剂接触（*OR* = 8.166，95% *CI*：2.304 ~ 28.938）以及母亲孕期挥发性物质接触（*OR* = 1.874，95% *CI*：1.206 ~ 2.913）是儿童患急性白血病的危险因素。**结论**　儿童传染病史、感冒次数增加、农药/杀虫剂接触以及母亲孕期挥发性物质接触可能与儿童急性白血病发病有关。

［**关键词**］　儿童；　急性白血病；　环境暴露；　危险因素

［**中图分类号**］　R 733.71　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674 - 3806（2021）02 - 0127 - 07

doi：10.3969/j.issn.1674 - 3806.2021.02.03

A study on the environmental risk factors of childhood acute leukemia　*WU Qiao-wei*, *GAN Wen-ting*, *ZHU Lu*, *et al*. *Department of Hematology and Oncology*, *Guangzhou Women and Children's Medical Center*, *Guangzhou Medical University*, *Guangdong* 510623, *China*

［**Abstract**］　**Objective**　To investigate the relationship between potential environmental risk factors and the development of childhood acute leukemia. **Methods**　A total of 532 children with newly diagnosed acute leukemia treated in Guangzhou Women and Children's Medical Center from April 2014 to August 2020 were selected as the

case group, and 500 children with non-tumor and non-genetic immune/endocrine diseases treated in the Department of Pediatrics and the Department of Pediatric Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center were selected as the control group for a case-control study. The basic characteristics, daily behaviors and lifestyles, environmental exposures, and family indoor and outdoor environmental exposures of the children and their parents, and the parents' exposures during pregnancy in the two groups were recorded by questionnaire survey. Univariate χ^2 test and multivariate logistic regression model were used for statistical analysis, and *OR*(95% *CI*) values were calculated. **Results** Timely vaccination(*OR* = 0.085, 95% *CI*: 0.033-0.218) was a protective factor for the children with acute leukemia, and children suffering from infectious diseases(*OR* = 3.989, 95% *CI*: 2.082-7.640), increased frequency of colds(*OR* = 2.662, 95% *CI*: 1.662-4.265), exposure to pesticides/ insecticides(*OR* = 8.166, 95% *CI*: 2.304-28.938), and maternal exposure to volatile materials during pregnancy(*OR* = 1.874, 95% *CI*: 1.206-2.913) were the risk factors for the children with acute leukemia. **Conclusion** A history of childhood infection, increased frequency of colds, exposure to pesticides/ insecticides and maternal exposure to volatile materials during pregnancy may be associated with childhood acute leukemia.

[**Key words**] Children; Acute leukemia; Environmental exposure; Risk factors

急性白血病是最常见的儿童恶性肿瘤,严重影响儿童的生命健康[1,2]。随着诊疗技术的进展,儿童白血病的病死率逐渐降低,然而其发病率却逐年增高[3]。儿童白血病的发病,除了与感染因素以及遗传易感性有关,环境因素也同样重要,如新型材料及各种化学制品的暴露。目前研究较多的白血病环境危险因素包括电离及非电离辐射、苯等化学制剂、农药、杀虫剂、吸烟、病毒感染等[4]。本研究重点关注上述环境因素,利用问卷调查的方式收集数据,并分析其与儿童急性白血病发病的相关性。

1　对象与方法

1.1　研究对象　采用病例对照研究的方法,以2014-04~2020-08本中心收治的初发急性白血病患儿532例作为病例组,诊断年龄为0~16岁,经骨髓组织病理学、免疫分型、细胞遗传学明确诊断。同时期选取本中心儿内科及儿外科门诊就诊的500例非肿瘤、非遗传性免疫/内分泌疾病患儿作为对照组。对照组儿童就诊的主要疾病包括:常见的呼吸道及消化道疾病、斜颈、骨折以及健康体查。两组儿童均排除其他血液系统疾病、免疫/内分泌相关性疾病及先天性疾病。

1.2　调查内容与方法　采用自行编制的调查问卷,由统一培训并合格的调查员对符合纳入标准的病例组与对照组儿童的父母或监护人进行面对面访谈式调查或线上问卷调查。调查表主要包括儿童及其父母的基本特征、患儿及父母日常生活方式及环境暴露、父母孕期暴露情况、家族肿瘤或其他疾病史以及家庭室内室外暴露情况。其中,基本特征包括儿童性别、年龄、出生体重、分娩方式、出生孕周和父母的生育年龄、民族、平均月收入及文化程度等;儿童及父母日常行为生活方式主要包括传染病史(麻疹、水痘、腮腺炎、结核、肝炎等)、按时预防接种、喂养方式、农药/杀虫剂接触、放射性检查、父母吸烟史、饮酒史等;父母孕期暴露情况主要包括母亲流产史及死胎/死产史、母亲孕期疾病史(哮喘、中重度贫血、高血脂、先兆流产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病及其他妊娠期异常)、母亲孕期被动吸烟、母亲孕期服药史、母亲孕期挥发性物质接触(喷雾杀虫剂、香烟味、烧香味、蚊香味)、父母孕期放射性检查、烫/染发情况;家庭室内室外暴露情况主要包括人均居住面积、室内装修、近1年有新添置家具、患儿卧室有电器、住宅周围有高压电线、住宅周围有工厂。变量赋值见表1。

表1　主要调查项目的赋值方法

调查项目	赋值方法
喂养方式	1 = 母乳喂养;2 = 混合喂养;3 = 人工喂养
分娩方式	1 = 顺产;2 = 产钳助产;3 = 剖宫产
出生孕周	1 = <37 周;2 = 37~42 周;3 = >42 周
儿童感冒次数	1 = ≤5 次/年;2 = >5 次/年
儿童传染病史	0 = 无;1 = 有
儿童按时预防接种疫苗	0 = 无;1 = 有
儿童放射性检查	0 = 无;1 = 有
儿童农药/杀虫剂接触	0 = 无;1 = 有
父母的生育年龄	1 = <25 岁;2 = 25~35 岁;3 = >35 岁
父母的文化程度	1 = 小学及以下;2 = 初中及中专;3 = 高中及大专;4 = 本科及以上
父母的平均月收入	1 = <4 500 元;2 = 4 501~9 000 元;3 = >9 001;4 = 无工作
父母的民族	1 = 汉族;2 = 其他民族
母亲流产史	0 = 无;1 = 有

续表 1

调查项目	赋值方法
母亲死胎/死产史	0 = 无;1 = 有
母亲孕期用药史	0 = 无;1 = 解热镇痛药;2 = 避孕药;3 = 中成药/中药;4 = 其他或不知道
母亲孕期挥发性物质接触	0 = 无;1 = 有;2 = 不清楚
父母饮酒史	0 = 无;1 = 有
父母吸烟史	0 = 无;1 = 有
母亲孕期被动吸烟	0 = 无;1 = 有
父母孕期 X 线检查	0 = 无;1 = 有
父母孕期/孕前烫/染发	0 = 否;1 = 有
家族血液/肿瘤病史	0 = 无;1 = 有
家族中其他疾病史	0 = 无;1 = 有
人均居住面积	1 = <15 m^2;2 = 15 ~ 30 m^2;3 = >30 m^2
家庭室内装修	0 = 无;1 = 有
近 1 年有新添置家具	0 = 无;1 = 有
儿童卧室有电器	0 = 无;1 = 有
住宅周围有高压电线	0 = 无;1 = 有
住宅周围有工厂	0 = 无;1 = 有

1.3　统计学方法　应用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理,采用单因素χ^2 检验和多因素 logistic 回归模型分析影响儿童急性白血病发病的环境危险因素,并计算 *OR*(95% *CI*)值。由于不同项目缺失人数不同,各调查项目总例数有所差异,缺失数据不参与相应的统计分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组儿童及父母的基本特征比较　在病例组中,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)有 419 例(78.76%),急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)有 113 例(21.24%)。两组儿童在性别、年龄、出生体重以及母亲民族的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而两组儿童在分娩方式、出生孕周、喂养方式差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,病例组儿童父亲为少数民族的比例较对照组高,而对照组儿童父母的平均生育年龄、文化水平以及平均月收入均高于病例组($P<0.05$)。见表 2。

2.2　两组儿童日常行为方式及环境暴露情况比较　采用单因素χ^2 检验进行分析,结果显示,对照组儿童按时接种疫苗的比例明显高于病例组($P<0.05$)。而病例组儿童感冒及常见传染病的患病率较对照组高,且更多地接触到农药/杀虫剂($P<0.05$)。两组儿童在放射性检查方面也存在差异,但对照组儿童的放射性检查率高于病例组($P<0.05$)。见表 3。

表 2　两组儿童及父母的基本特征比较[%(*n*/*n*)]

组　别	性别		年龄(岁)		出生体重(kg)			喂养方式		
	男	女	≤5	>5	<2.5	2.5 ~ 4	>4	母乳喂养	混合喂养	人工喂养
病例组	59.77 (318/532)	40.23 (214/532)	63.50 (334/526)	36.50 (192/526)	6.27 (33/526)	89.92 (473/526)	3.80 (20/526)	55.18 (293/531)	30.32 (161/531)	14.50 (77/531)
对照组	54.91 (274/499)	45.09 (225/499)	68.40 (342/500)	31.60 (158/500)	8.62 (43/499)	87.58 (437/499)	3.81 (19/499)	53.80 (269/500)	37.60 (188/500)	8.60 (43/500)
χ^2	2.492		2.740		2.056			11.826		
P	0.114		0.098		0.358			0.003		

组　别	分娩方式			出生孕周(周)			母亲生育年龄(岁)		
	顺产	产钳助产	剖宫产	<37	37 ~ 42	>42	<25	25 ~ 35	>35
病例组	71.83 (380/529)	0.38 (2/529)	27.79 (147/529)	5.85 (31/530)	93.58 (496/530)	0.57 (3/530)	33.20 (170/512)	59.77 (306/512)	7.03 (36/512)
对照组	57.80 (289/500)	1.20 (6/500)	41.00 (205/500)	7.41 (37/499)	89.38 (446/499)	3.21 (16/499)	21.80 (109/500)	64.40 (322/500)	13.80 (69/500)
χ^2	23.146			11.154			23.977		
P	0.000			0.004			0.000		

组　别	父亲生育年龄(岁)			母亲民族		父亲民族	
	<25	25 ~ 35	>35	汉族	其他民族	汉族	其他民族
病例组	18.74 (95/507)	68.05 (345/507)	13.21 (67/507)	95.81 (503/525)	4.19 (22/525)	96.57 (507/525)	3.43 (18/525)
对照组	11.80 (59/500)	65.00 (325/500)	23.20 (116/500)	97.18 (482/496)	2.82 (14/496)	98.59 (489/496)	1.41 (7/496)
χ^2	22.085			1.403		4.345	
P	0.000			0.236		0.037	

续表 2

组　别	母亲的文化程度				父亲的文化程度			
	小学及以下	初中及中专	高中及大专	本科及以上	小学及以下	初中及中专	高中及大专	本科及以上
病例组	12.38 (65/525)	53.71 (282/525)	21.52 (113/525)	12.38 (65/525)	8.00 (42/525)	51.24 (269/525)	24.76 (130/525)	16.00 (84/525)
对照组	0.20 (1/500)	22.60 (113/500)	36.40 (182/500)	40.80 (204/500)	1.20 (6/500)	23.00 (115/500)	34.40 (172/500)	41.40 (207/500)
χ^2	221.853				146.068			
P	0.000				0.000			

组　别	母亲平均月收入(元)				父亲平均月收入(元)			
	<4 500	4 501 ~ 9 000	>9 000	无工作	<4 500	4 501 ~9 000	>9 000	无工作
病例组	57.89 (286/494)	16.19 (80/494)	10.53 (52/494)	15.38 (76/494)	53.02 (263/496)	30.24 (150/496)	15.73 (78/496)	1.01 (5/496)
对照组	18.40 (92/500)	33.60 (168/500)	29.60 (148/500)	18.40 (92/500)	10.60 (53/500)	38.80 (194/500)	49.60 (248/500)	1.00 (5/500)
χ^2	178.366				233.823			
P	0.000				0.000			

表 3　两组儿童日常行为方式及环境暴露情况比较[%(n/n)]

组　别	感冒次数(次/年)		传染病史		按时预防接种史		放射性检查		农药/杀虫剂接触	
	≤5	>5	有	无	有	无	有	无	有	无
病例组	65.79 (350/532)	34.21 (182/532)	13.35 (71/532)	86.65 (461/532)	83.93 (444/529)	16.07 (85/529)	23.58 (125/530)	76.42 (405/530)	6.45 (34/527)	93.55 (493/527)
对照组	85.00 (425/500)	15.00 (75/500)	5.80 (29/500)	94.20 (471/500)	98.60 (493/500)	1.40 (7/500)	43.60 (218/500)	56.40 (282/500)	1.00 (5/500)	99.00 (495/500)
χ^2	50.863		16.771		67.930		46.403		20.873	
P	0.000		0.000		0.000		0.000		0.000	

2.3　两组儿童父母日常生活方式及孕期暴露情况比较　单因素分析显示，病例组患儿父亲的吸烟率及饮酒率高于对照组($P<0.05$)，而两组儿童母亲的吸烟率、饮酒率、既往的流产、死胎/死产情况比例差异无统计学意义($P>0.05$)。关于父母孕期的暴露情况，病例组母亲在孕期较对照组接触挥发性物质的机会高，差异有统计学意义($P<0.05$)，而两组儿童的母亲孕期用药、被动吸烟以及父母孕期/孕前烫/染发、父亲孕前 X 线接触情况差异无统计学意义($P>0.05$)。然而，病例组儿童母亲孕期 X 线检查以及母亲孕期患病的比例低于对照组，两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4　两组儿童父母日常生活方式及孕期暴露情况比较[%(n/n)]

组　别	母亲流产史		母亲死胎/死产史		母亲孕期用药史					母亲孕期疾病史	
	有	无	有	无	解热镇痛药	避孕药	中成药/中药	其他或不知道	无	有	无
病例组	27.60 (146/529)	72.40 (383/529)	4.41 (23/522)	95.59 (499/522)	1.79 (7/390)	0.26 (1/390)	2.82 (11/390)	4.87 (19/390)	90.26 (352/390)	12.62 (67/531)	87.38 (464/531)
对照组	30.40 (152/500)	69.60 (348/500)	4.80 (24/500)	95.20 (476/500)	0.60 (3/500)	0.00 (0/500)	0.00 (19/500)	4.80 (24/500)	90.80 (454/500)	22.00 (110/500)	78.00 (390/500)
χ^2	0.980		0.090		4.699					15.941	
P	0.322		0.764		0.320					0.000	

组　别	母亲孕期挥发性物质接触			母亲饮酒史		父亲饮酒史		母亲吸烟史		母亲孕期被动吸烟	
	有	不清楚	无	有	无	有	无	有	无	有	无
病例组	28.38 (151/532)	0.00 (0/532)	71.62 (381/532)	0.19 (1/524)	99.81 (523/524)	6.90 (35/507)	93.10 (472/507)	0.38 (2/526)	99.62 (524/526)	54.99 (292/531)	45.01 (239/531)
对照组	10.80 (54/500)	0.40 (2/500)	88.80 (444/500)	0.40 (2/500)	99.60 (498/500)	3.40 (17/500)	96.60 (483/500)	1.60 (8/500)	98.40 (492/500)	49.20 (246/500)	50.80 (254/500)
χ^2	51.766			0.383		6.309		3.952		3.460	
P	0.000			0.616		0.012		0.580		0.063	

续表 4

组　别	父亲吸烟史		母亲孕期 X 线检查		父亲孕前 X 线接触		母亲孕期/孕前烫/染发		父亲孕期/孕前烫/染发	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
病例组	40.00 (208/520)	60.00 (312/520)	2.63 (14/532)	97.37 (518/532)	2.83 (15/530)	97.17 (515/530)	0.19 (1/528)	99.81 (527/528)	0.75 (4/531)	99.25 (527/531)
对照组	29.80 (149/500)	70.20 (351/500)	5.40 (27/500)	94.60 (473/500)	4.20 (21/500)	95.80 (479/500)	0.00 (0/500)	100.00 (500/500)	0.20 (1/500)	99.80 (499/500)
χ^2	11.657		5.178		1.431		0.948		1.634	
P	0.001		0.023		0.232		0.330		0.201	

2.4　两组儿童家族情况及家庭室内室外暴露情况比较　关于家族的患病情况，两组儿童家族中其他亲人发生血液病/肿瘤以及其他疾病的比例差异无统计学意义（$P>0.05$）。对于家庭室内室外暴露情况，病例组在出生后进行过室内装修、卧室有电器或者住宅周围有工厂的比例高于对照组（$P<0.05$）。而两组儿童的人均居住面积、接触新家具以及住宅周围有高压电线的比例差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 5。

表 5　两组儿童家族情况及家庭室内室外暴露情况比较［%（n/n）］

组　别	家族血液/肿瘤病史		家族中其他疾病史		人均居住面积（m^2）			家庭室内装修	
	有	无	有	无	<15	15～30	>30	有	无
病例组	19.13 (101/528)	80.87 (427/528)	19.18 (98/511)	80.82 (413/511)	20.77 (103/496)	59.27 (294/496)	19.96 (99/496)	32.82 (172/524)	67.18 (352/524)
对照组	16.60 (83/500)	83.40 (417/500)	16.80 (84/500)	83.20 (416/500)	15.20 (76/500)	63.60 (318/500)	21.20 (106/500)	26.80 (134/500)	73.20 (366/500)
χ^2	1.118		0.968		5.237			4.432	
P	0.290		0.325		0.073			0.035	

组　别	近 1 年有新添置家具		儿童卧室有电器		住宅周围有高压电线		住宅周围有工厂	
	有	无	有	无	有	无	有	无
病例组	29.79 (154/517)	70.21 (363/517)	12.77 (66/517)	87.23 (451/517)	7.79 (41/526)	92.21 (485/526)	31.63 (167/528)	68.37 (361/528)
对照组	28.80 (144/500)	71.20 (356/500)	8.20 (41/500)	91.80 (459/500)	6.80 (34/500)	93.20 (466/500)	22.80 (114/500)	77.20 (386/500)
χ^2	0.120		5.629		0.374		10.078	
P	0.729		0.018		0.541		0.002	

2.5　儿童急性白血病发病相关环境危险因素的多因素 logistic 回归分析结果　将上述单因素分析中具有统计学差异的环境因素作为自变量，将儿童是否患急性白血病作为因变量，纳入多因素 logistic 回归分析模型中，采用相应的方法对变量进行筛选（向后：Conditional；纳入标准 0.05，排除标准 0.10），在模型中校正了父母的民族、生育年龄、文化程度以及平均月收入。结果显示，按时预防接种（$OR=0.085$，95% CI：0.033～0.218）是儿童患急性白血病的保护因素，而儿童患传染病（$OR=3.989$，95% CI：2.082～7.640）、感冒次数增加（$OR=2.662$，95% CI：1.662～4.265）、农药/杀虫剂接触（$OR=8.166$，95% CI：2.304～28.938）以及母亲孕期挥发性物质接触（$OR=1.874$，95% CI：1.206～2.913）是儿童患急性白血病的危险因素。另外，儿童放射性检查（$OR=0.299$，95% CI：0.193～0.463）、母亲孕期疾病（$OR=0.632$，95% CI：0.477～0.838）以及母亲孕期 X 线检查（$OR=0.160$，95% CI：0.049～0.521）与儿童急性白血病呈负关联。见表 6。

表 6　儿童急性白血病发病相关环境危险因素的多因素 logistic 回归分析结果

调查项目	β	SE	χ^2	P	OR	95% CI
预防接种史	−2.469	0.484	26.081	0.000	0.085	0.033～0.218[a]
传染病史	1.383	0.332	17.404	0.000	3.989	2.082～7.640[a]
近 1 年感冒次数	0.979	0.240	16.577	0.000	2.662	1.662～4.265[a]
放射性检查	−1.208	0.223	29.356	0.000	0.299	0.193～0.463[a]
农药/杀虫剂接触	2.100	0.646	10.583	0.001	8.166	2.304～28.938[a]
母亲孕期疾病史	−0.459	0.144	10.169	0.001	0.632	0.477～0.838[a]
母亲孕期挥发性物质接触	0.628	0.225	7.790	0.005	1.874	1.206～2.913[a]
母亲孕期 X 线检查	−1.832	0.602	9.253	0.002	0.160	0.049～0.521[a]
家庭装修	0.396	0.212	3.484	0.062	1.486	0.980～2.253
住宅周围有工厂	0.367	0.219	2.813	0.093	1.443	0.940～2.216

注：[a] 模型校正了父母的民族、生育年龄、文化程度以及平均月收入

3 讨论

3.1 儿童急性白血病的发病率逐年升高[3],但其发病原因仍未十分明确。由于儿童白血病发病年龄小,人们对儿童急性白血病的病因探讨中特别关注环境危险因素在儿童出生前及出生后不同时期对儿童健康的影响[5]。不同时期父母或儿童对化学物质的接触以及儿童出生后常见的病毒感染是其中潜在的危险因素。

3.2 EB 病毒与霍奇金淋巴瘤以及人类 T 细胞嗜淋巴病毒与成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的关系提示[4,6],病毒感染可能是儿童急性白血病病因之一。病毒诱导感染细胞的不断增殖和转化可能直接导致肿瘤产生[6]。另外当机体存在先天性免疫功能失调或某些胚系基因变异,机体对常见病原体的特异性反应可能导致白血病前克隆转化为前体 B 淋巴细胞白血病(precursor B cell lymphoblastic leukemia, pre-B-ALL)[4]。本研究发现,儿童传染病史、感冒次数增加与儿童急性白血病发病风险相关。曲延章[7]的研究也有类似的结果,提示病毒感染与儿童白血病发生有一定的关系。然而,不同的研究存在不一致的结果[8]。有其他学者[9]认为,病毒感染可以刺激机体早期的免疫系统从而降低儿童患急性白血病的风险。zur Hausen[8]的荟萃分析提出了一个假说:当广泛传播的病毒存在复制能力时通常是非致癌性的,但当其复制缺陷的病毒基因组通过特定的染色体修饰感染细胞时,它可能导致白血病发生,这解释了既往相关研究的不一致。此外,本研究发现,按时接种疫苗对儿童患急性白血病具有保护作用,这与 Morra 等[10]的研究结果一致。Morra 进一步将特定疫苗分开单独研究,发现接种卡介苗与疾病风险降低相关,其他疫苗接种与白血病无明显相关性。而 Ma 等[11]则发现乙型流感嗜血杆菌疫苗可以降低儿童患白血病风险,接种 3 剂或以上者保护作用更强。分析其原因,可能因为儿童在生命早期接触疫苗中的微生物病原体,可以模仿感染触发天然免疫系统反应[10],降低了后续病毒感染的风险。也有学者[10]认为,接种疫苗可以提高血浆中皮质醇含量,有利于白血病细胞的清除。

3.3 室内外环境质量会影响我们的健康状态,室内高浓度的污染物可能导致皮炎、哮喘、心血管病、白血病及其他肿瘤发生[12]。Gao 等[13]对我国上海急性白血病患儿和健康儿童的家庭室内环境污染水平进行测量,包括健康儿童在内,几乎所有家庭室内空气中均检测到甲苯及二甲苯,其中二甲苯的中位水平高于日本和法国。这些空气污染物可以来自二手烟、蚊香、室内装修材料等,我国的传统习俗烧香也会产生苯等污染物。本研究发现,母亲孕期经常暴露于二手烟、蚊香、烧香等挥发性化学物中,会使后代患急性白血病的风险增加。张经纬等[14]研究也提示母亲孕期二手烟暴露与儿童急性白血病风险增加有关。随着科学技术的进步,为减轻空气污染的吸附材料也在不断发展,Yue 等[15]认为金属有机框架比传统的吸附材料有更高的吸附挥发性有机化合物及 PM2.5 的能力。因此,除了生活中应尽量减少蚊香、传统烧香的使用之外,还可以考虑使用这些吸附材料改善室内空气污染。

3.4 家庭农药、杀虫剂暴露一直以来都是人们非常关注的儿童白血病环境危险因素。最近关于农药、杀虫剂与儿童急性白血病相关性的 Meta 分析研究[16]发现,在儿童生长发育的任何时期,包括怀孕前、怀孕期间母亲接触杀虫剂以及儿童出生后的杀虫剂暴露,均与儿童急性白血病发病有关。本研究发现,急性白血病患儿农药/杀虫剂暴露比例明显高于对照组,儿童接触农药/杀虫剂是儿童急性白血病的独立危险因素。相关实验[16]证实,杀虫剂中的有机磷酸酯、拟除虫菊酯在体外导致人造血干细胞分化能力下降以及 DNA 损伤,从而容易导致白血病转化。随着城镇化不断推进,人们接触农药机会逐渐减少,但室内蚊香、电热蚊香等驱蚊剂的使用率仍然很高[17],因此,为有效避免常用杀虫剂对儿童健康的影响,仍需进一步研究与儿童急性白血病相关的杀虫剂类型以及其暴露水平。

3.5 在本研究中,两组儿童放射性检查、母亲孕期 X 线检查以及母亲孕期疾病史与儿童急性白血病呈负关联,但这与本领域普遍认识相反。电离辐射是公认的致癌物质,能导致细胞死亡及遗传物质改变[18]。因此在本研究中,不能认为儿童放射性检查及母亲孕期放射性检查与儿童急性白血病发病相关。本研究中母亲孕期疾病史包括哮喘、中重度贫血、高血脂、先兆流产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病及其他妊娠期异常。孕母患有这些疾病可能间接或直接影响胎儿及儿童出生后的健康状态[19,20]。Cnattingius 等[21]的研究也表明,母亲怀孕期间高血压与儿童患急性淋巴细胞白血病有关。因此,不能认为本研究中母亲孕期疾病史是儿童患急性白血病的影响因素。出现上述结果可能是因为对照组儿童主要是门诊就诊的儿童,多数因呼吸道及消化道疾病就诊,部分为骨折及斜颈患者,因此可能存在入院率偏倚。另外,调查的内容主要来源于家长回忆,因此也存在回忆偏倚。

3.6　本研究是基于医院就诊儿童的回顾性研究,对照组来源于门诊就诊儿童,大部分信息来自儿童家属的回忆,存在回忆偏倚及入院偏倚。本研究发现了多个儿童急性白血病的环境危险因素,但对其与疾病发病的定量关系及作用机制仍未十分明确,以后可改进各种暴露因素的评估方法,并开展更大样本量的病例对照研究。同时,这些风险因素与遗传因素如何共同作用参与儿童急性白血病的发生,仍有待开展大样本量出生队列以及相关基础实验进一步研究,以深入探讨儿童白血病中环境与基因的交互作用。

参考文献

[1] 曹卡加,刘奕龙,马国胜. 广州市城区 2000 ~ 2004 年儿童恶性肿瘤发病和死亡率分析[J]. 癌症,2010,29(3):359 – 362.

[2] Wang Y, Gao P, Liang G, et al. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: a hospital-based case-control study in China[J]. Cancer Epidemiol, 2019, 58:146 – 152.

[3] Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part Ⅰ: national cancer statistics[J]. Cancer, 2020, 126(10):2225 – 2249.

[4] Eden T. Aetiology of childhood leukaemia[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(4):286 – 297.

[5] 薛连国,姚玉前,蔡志梅,等. 影响儿童急性白血病发病的相关因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(6):1799 – 1805.

[6] Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1(HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy [J]. Oncogene, 2011, 30(12):1379 – 1389.

[7] 曲延章. 儿童急性白血病影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2014,30(12):1606 – 1607.

[8] zur Hausen H. Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: interdependence between an infectious event and chromosomal modifications[J]. Int J Cancer, 2009, 125(8):1764 – 1770.

[9] Figueroa SC, Kennedy CJ, Wesseling C, et al. Early immune stimulation and childhood acute lymphoblastic leukemia in Costa Rica: a comparison of statistical approaches[J]. Environ Res, 2020, 182: 109023.

[10] Morra ME, Kien ND, Elmaraezy A, et al. Early vaccination protects against childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15986.

[11] Ma X, Does MB, Metayer C, et al. Vaccination history and risk of childhood leukaemia[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(5):1100 – 1109.

[12] Vardoulakis S, Giagloglou E, Steinle S, et al. Indoor exposure to selected air pollutants in the home environment: a systematic review [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(23):8972.

[13] 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.

[14] 张经纬,曾　强,赵　亮,等. 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[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(10):1413 – 1416.

[15] Yue X, Ma NL, Sonne C, et al. Mitigation of indoor air pollution: a review of recent advances in adsorption materials and catalytic oxidation[J]. J Hazard Mater, 2021, 405:124138.

[16] Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Hyg Environ Health, 2019, 222(1):49 – 67.

[17] Zhang Y, Gao Y, Shi R, et al. Household pesticide exposure and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai, China[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2015, 22(15):11755 – 11763.

[18] Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health[J]. Lancet, 2015, 386(9992):469 – 478.

[19] Joueidi Y, Peoc'h K, Le Lous M, et al. Maternal and neonatal outcomes and prognostic factors in acute fatty liver of pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 252:198 – 205.

[20] 刘莉娜,武伟琦. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇临床特点及妊娠结局分析[J]. 中国临床新医学,2017,10(7):668 – 671.

[21] Cnattingius S, Zack MM, Ekbom A, et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia[J]. J Nat Cancer Inst, 1995, 87(12):908 – 914.

[收稿日期　2021 – 01 – 14][本文编辑　吕文娟　余　军]

本文引用格式

伍巧微,甘文婷,朱　璐,等. 儿童急性白血病环境危险因素研究[J]. 中国临床新医学,2021,14(2):127 – 133.