苯暴露与儿童白血病关系的研究进展

Research Progress in the Relationship Between Benzene Exposure and Childhood Leukemia // ZHAO Liang, ZENG Qiang, LIU Hong-liang, et al.

赵　亮[1]，曾　强[1]，刘洪亮[1,2,3]，王　菲[1]，张　磊[1]，王　睿[1]，冯宝佳[1]
(1.天津市疾病预防控制中心，天津 300011；2.天津医科大学，天津 300011；
3.华中科技大学同济医学院，湖北 武汉 430030)

摘　要：苯是我国职业性肿瘤中白血病的确定的危险因素。近年来，儿童白血病的发病率呈日益上升趋势，白血病是儿童发病率最高的恶性肿瘤。虽然儿童不会职业性接触苯，但随着工业化程度的提高，在日常生活中也会经常接触苯。全文从居室装修、父母职业苯暴露、父母吸烟、室外大气环境几个方面对苯暴露与儿童白血病间的关系予以综述。

关键词：苯；白血病；暴露；儿童
中图分类号：R733.7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242(2012)12-0922-04

苯是一种略带芳香味的有机溶剂，在工业中有着广泛的用途，长期接触低浓度苯能导致慢性苯中毒、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征(MDS)，甚至白血病。苯是我国职业性肿瘤中白血病的确定的危险因素。近年来，儿童白血病的发病率呈日益上升趋势。2003~2007年我国0~1岁和1~5岁儿童白血病发病率分别为4.54/10万和4.89/10万，死亡率分别为2.98/10万和1.92/10万，均远高于青壮年人群，而病死率更接近甚至超过50%[1]。虽然儿童不会职业性接触苯，但随着工业化程度的提高，在日常生活中也会经常接触苯。儿童小剂量直接接触苯或通过其他途径间接接触苯与白血病的关系也成为近期研究的热点。本文就不同苯暴露途径与儿童白血病之间的关系作一简述。

1　儿童白血病分型及影响因素

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病。白血病是儿童发病率最高的恶性肿瘤，儿童白血病绝大多数为急性白血病。急性白血病分为急性淋巴细胞性白血病（ALL）和急性非淋巴细胞性白血病[ANLL，又称为急性髓系白血病(AML)]。ALL包括L1、L2、L3三种亚型，而AML则是M1~M7七种病变的统称[2]。儿童白血病中约有70%为ALL，其余绝大多数为AML[3,4]。ALL与AML的发病机制、病理表现和危险因素存在很大差别。ALL主要表现为骨髓、胸腺和淋巴结中的淋巴干细胞和/或祖淋巴细胞恶性病变，其中又以B淋巴细胞最为多见。目前公认的儿童ALL危险因素仅为电离辐射和基因改变，其他诸如感染、过敏、非电离辐射、父母职业有害化学物质接触、儿童有害化学物质接触等均有待确证。AML是一系列在骨髓中的造血祖细胞增殖分化障碍导致病变的统称；AML确定危险因素包括电离辐射、基因改变和细胞毒性化疗药物(烷化剂、拓扑异构酶抑制剂)，其他因素如父母饮食、吸烟、饮酒、非电离辐射、职业有害化学物质接触、接触苯等环境有害污染物等也均有报道[5~14]。

2　居室装修与儿童白血病

居室的装饰装修材料中含有苯、甲醛等污染物，这些气体污染物会逐渐散发到居室的空气中，对居室内儿童健康造成影响。Freedman等[15]对1 280名14岁以下美国儿童进行的一项配对病例对照研究结果显示，出生后居室进行过喷涂装修的儿童ALL发病率升高(OR=1.3，95%CI：1.0~1.6)，尤其是住房

收稿日期：2012-04-06；修回日期：2012-06-26
通讯作者：刘洪亮，E-mail:liuhongliang@cdctj.gov.cn

的多个居室喷涂装修（4 间居室以上，OR=1.6，95% CI：1.2~2.2）或多次喷涂装修（5 次以上，OR=1.8，95%CI：1.1~2.8）的，ALL 发病率升高更为明显；而儿童出生前居室进行喷涂装修的，两组儿童 ALL 发病率差异无统计学意义（OR=1.2，95%CI：0.9~1.5）。Bailey 等[16]对 1 265 名儿童进行的一项配对病例对照研究结果显示，母亲怀孕时有≥3 间居室进行过喷涂装修的儿童，ALL 发病率升高（OR=1.68，95%CI:1.01~2.80），而当母亲怀孕时房屋里除父母外其他人的居室也经过喷涂装修时儿童 ALL 发病率升高更为明显（OR=2.37，95%CI:1.30~4.30）。Scélo 等[17]的研究也支持这一结果。但部分研究[18~20]却认为居室装修与儿童白血病不相关。

3 父母职业苯暴露与儿童白血病

父母由于职业接触、生活接触、吸烟等苯暴露，有可能通过遗传效应导致儿童发生白血病。Shu 等[21]在上海对 927 名 15 岁以下儿童进行的病例对照研究结果表明，母亲怀孕时从事相关化工生产工作的儿童 ALL（OR=3.2，95% CI:1.5~7.0）和 ANLL（OR=3.3，95%CI：1.3~8.8）发病率均高于对照组。尤其当母亲怀孕时从事苯暴露职业时，ANLL 发病率升高更为明显（OR=4.0，95%CI=1.8~9.3）；父亲苯暴露对儿童白血病发病则无明显影响。Buckley 等[22]在美国和加拿大对 204 名 18 岁以下儿童进行的病例对照研究发现，父亲长期职业性接触有机溶剂（OR=2.0，95%CI：1.2~3.8）和石油制品（OR=2.4，95%CI：1.3~4.1）时，儿童白血病发病率较高。Magnani 等[23]则发现，父母职业苯暴露与儿童白血病均相关。

但也有研究结果不支持这一观点。Shu 等[24]在上海的另一项研究结果显示，父母无论在怀孕前还是怀孕时职业性接触苯，都不会对儿童白血病发病造成影响。Infante-Rivard 等[25]在加拿大进行的一项较大规模的病例对照研究也发现，母亲在怀孕前 2 年内（OR=0.82，95%CI：0.22~3.06）和怀孕时（OR=1.39，95%CI：0.31~6.25）职业性苯暴露，儿童 ALL 发病率均未升高。Kaletsch 等[26]在德国对 4 946 名儿童开展的大规模病例对照研究结果也认为父母职业苯接触与儿童白血病不相关。

4 父母吸烟与儿童白血病

香烟烟雾中含有大量有毒有害物质，其中苯及苯系物占很大比例，每支香烟中平均含有 48μg 苯[27,28]。父母吸烟导致的苯暴露，也可能与儿童白血病相关。Milne 等[29]研究显示，父亲吸烟会提高儿童 ALL 的发病率，Stjernfeldt 等[30]曾报道，母亲吸烟会提高儿童 ALL 的发病率。Chang 等[31]对 743 名美国儿童进行的病例对照研究发现，母亲吸烟不会提高儿童白血病发病率（OR=1.12，95%CI：0.79~1.59），但父亲吸烟的儿童 AML 发病率显著升高（OR=3.84，95%CI：1.04~14.17），而当父母双方都吸烟时，儿童 ALL 的发病风险明显升高（OR=3.94，95%CI：1.25~12.37）。在 Rudant 等[32]的研究中，父亲吸烟的儿童 ALL 发病率升高（OR=1.4，95%CI：1.1~1.7），AML 上升不明显。Abdul Rahman[33]等研究也发现父亲吸烟与儿童白血病相关（OR=2.78，95%CI：1.49~5.16）。Lee 等[34]总结相关文献进行 Meta 分析，结果表明父亲吸烟的儿童各类白血病发病率均升高（OR=1.8，95% CI：1.1~2.8），ALL 发病率升高显著（OR=2.0，95%CI：1.2~3.4）。

然而，更多的文献却认为父母吸烟不会增加儿童白血病发病风险。Brondum 等[35]对 2 359 对儿童配对病例进行对照研究，结果显示父亲吸烟不会提高儿童 ALL（OR=1.04，95%CI：0.90~1.20）和 AML（OR=0.88，95%CI：0.67~1.16）的发病率；母亲吸烟也不会提高儿童 ALL（OR=1.04，95%CI：0.91~1.19）和 AML（OR=0.95，95%CI：0.74~1.22）的发病率。这一结果与 Macarthur 等[36]的研究一致。Trivers 等[37]的研究发现，即使父母少量吸食大麻，儿童白血病发病率也未见增加。Chang 等[31]甚至发现，父母不吸烟，儿童出生后被动吸烟白血病发病率反而下降（OR=0.41，95%CI：0.17~0.97），但对这一结果没有给出明确的解释。国际肿瘤研究所的研究人员对母亲吸烟与儿童白血病关系的研究文献进行 Meta 分析，结果发现两者没有明显相关性（RR=1.05，95%CI：0.82~1.34）。2009 年，国际肿瘤研究所搜集了更多的证据后确认，虽然吸烟与成人 AML 存在一定相关性，但父母吸烟或儿童被动吸烟不是儿童白血病的危险因素[38,39]。

5 室外大气环境与儿童白血病

随着城市化与现代化速度的加快，近几年我国汽车保有量剧增，汽车尾气中含有 CO、NO_2、苯等多种有毒有害物质[40]。儿童接触空气中的苯，也可能导致白血病发生。单位面积内的汽车保有量与空气中苯含量密切相关[41]。Nordlinder 等[42]在瑞典开展的一项生态研究结果显示，与汽车保有量≤5 辆/km^2 的地区相比，保有量≥20 辆/km^2 地区的儿童 AML 发病率明显增加。Weng 等[43]在台湾进行的研究结果也发现，汽车尾气污染状况越严重，儿童白血病发病率越高。然而，Von Behren 等[44]在美国对 706 名儿童开展的病例对照研究却发现，交通密度与儿童白血病发病无关(OR=1.24，95%CI：0.74~2.08)。

Brosselin 等[45]对 2 446 名法国儿童进行的病例对照研究发现，居住在加油站附近的儿童白血病发病率较高(OR=1.9，95%CI：1.2~3.0)，这与 Weng 在台湾开展的配对病例对照研究结果一致，同时，Weng 等还发现，越靠近石油化工工厂儿童白血病发病率越高[46,47]。Kristina 等[48]更直接地利用大气中苯浓度数据研究苯与儿童白血病关系，发现苯浓度与 AML(RR=2.02，95%CI：1.03~3.96)发病相关，而与 ALL(RR=1.24，95%CI：0.92~1.66)发病无明显相关性。

6 小 结

笔者在总结分析文献时发现，由于实际操作困难，绝大多数文献没有直接测定苯的浓度，而是采用如居室装修房间数、吸烟数量、单位面积汽车保有量等间接指标推断苯含量，致使研究结果的可靠性降低，并且绝大多数文献为病例对照研究，与前瞻性随机对照研究相比流行病学病因说服力不足，今后的研究应在这两方面予以改进。

参考文献：

[1] 赵平，陈万青，孔灵芝. 中国癌症发病与死亡 2003—2007[M]. 北京:军事医学科学出版社，2012.172-175.

[2] 叶任高，陆再英. 内科学[M].第 6 版.北京：人民卫生出版社，2006.600-602.

[3] 俞燕，曹励之，张朝霞，等. 2002~2005 年湖南省儿童白血病临床资料分析[J]. 中国当代儿科杂志，2007，9(3):198-200.

[4] 陈可欣，武光林，何敏，等. 天津市 1981~2000 年儿童白血病发病情况分析 [J]. 中华血液学杂志，2004，25(6):365-367.

[5] 何艳辉，陈维清.儿童白血病发病危险因素的流行病学研究回顾[J]. 中国小儿血液与肿瘤，2010，15(1):44-46.

[6] Buffler P，Kwan M，Reynolds P，et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence [J]. Cancer Invest，2005，23(1):60-75.

[7] Belson M，Kingsley B，Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review [J]. Environ Health Perspect，2007，115 (1):138-145.

[8] McNally R，Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemia and lymphomas [J]. Leukemia Lymphoma，2006，47 (4):583-598.

[9] Tower RL，Spector LG. The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet [J]. Crit Rev Clin Lab Sci，2007，44 (3): 203-242.

[10] Langmuir P，Aplenc R，Lange B. Acute myeloid leukemia in children [J]. Best Pract Res Clin Haematol，2001，14 (1):77-93.

[11] Pedersen-Bjergaard J，Andersen MK，Andersen MT，et al. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia [J]. Leukemia，2008，22 (2):240-248.

[12] Leone G，Pagano L，Ben-Yehuda D，et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence [J]. Haematologica，2007，92 (10):1389-1398.

[13] Sandler D，Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults [J]. Semin Oncol，1997，24 (1):3-16.

[14] Koifman S，Pombo-de-Oliveira MS，Brazilian L. Collaborative Study Group of infant acute，high birth weight as an important risk factor for infant leukemia [J]. Br J Cancer，2008，98 (3): 664-667.

[15] Freedman DM，Stewart P，Kleinerman RA，et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Am J Public Health，2001，91 (4):564-567.

[16] Bailey HD，Milne E，de Klerk NH，et al. Exposure to house painting and the use of floor treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Cancer，2011，128(10):2405-2414.

[17] Scélo G，Metayer C，Zhang L，et al. Household exposure to paint and petroleum solvents，chromosomal translocations，and the risk of childhood leukemia [J]. Environ Health Perspect，2009，117(1):133-139.

[18] Lowengart R，Peters J，Cicioni C. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures [J]. J Natl Cancer Inst，1987，79(1):39-46.

[19] Mulder Y，Drijver M，Kreis I. Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in AAlsmeer，The Netherlands [J]. J Epidemiol Community Health，1994，48(2):161-165.

[20] Alderton LE，Spector LG，Blair CK，et al. Child and ma-

ternal household chemical exposure and the risk of acute leukemia in children with Down's syndrome: a report from the children's oncology group [J]. Am J Epidemiol, 2006,164 (3):212–221.
[21] Shu XO,Gao YT,Brinton LA,et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai [J]. Cancer,1988,62(3):635–644.
[22] Buckley J,Robinson L. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report form the Children's Cancer Study Group [J]. Cancer Res, 1989,49(14): 4030–4037.
[23] Magnani C,Pastore G,Luzzatto L,et al. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study [J]. Tumori,1990,76 (5):413–419.
[24] Shu XO,Stewart P,Wen W,et,al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,1999,8(9): 783–791.
[25] Infante-Rivard C,Siemiatycki J,Lakhani R,et al. Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia [J]. Environ Health Perspect,2005,113 (6):787–792.
[26] Kaatsch P,Kaletsch U,Meinert R,et al. German case control study on childhood leukemia-basic considerations, methodology and summary of the results [J]. Klin Padiatr, 1998,210(4):185–191.
[27] 金玉善,崔月,崔龙吉. 不同地区烟叶中挥发性成分的分析[J]. 延边大学学报(自然科学版),2011,37(2):148–151.
[28] Adam T,Mitschke S,Streibel T,et al. Quantitative puff by puff resolved characterization of selected toxic compounds in cigarette mainstream smoke [J]. Chem Res Toxicol, 2006,19(4):511–520.
[29] 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.
[30] Stjernfeldt M,Berglund K,Lindsten J,et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer [J]. Lancet,1986,1(8494):1350–1352.
[31] Chang J,Selvin S,Crouse V,et al. Parental smoking and the risk of childhood leukemia[J]. Am J Epidemiol,2006, 163 (12):1091–1100.
[32] Rudant J,Menegaux F,Leverger G,et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE) [J]. Cancer Causes Control,2008,19 (10):1277–1290.
[33] Abdul Rahman HI,Shah SA,Alias H,et al. A case-control study on the association between environmental factors and the occurrence of acute leukemia among children in Klang Valley,Malaysia[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2008, 9(4):649–652.
[34] Lee KM,Ward MH,Han S,et al. Paternal smoking,genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk [J]. Leukemia Res,2009,33 (2):250–258.
[35] Brondum J,Shu XO,Steinbuch M,et al. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children [J]. Cancer,1999,85 (6):1380–1388.
[36] MacArthur AC,McBride ML,Spinelli JJ,et al. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study [J]. Cancer Causes Control,2008,19 (3):283–295.
[37] Trivers KF,Mertens AC,Ross JA,et al. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada) [J]. Paediatr Perinat Epidemiol,2006,20 (2): 110–118.
[38] Boffetta P,Trédaniel J,Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis [J]. Environ Health Perspect, 2000,108(1):73–82.
[39] IARC. A review of human carcinogens: lifestyle factors, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC 100(E),2009.
[40] 郭新彪. 机动车尾气污染的健康影响: 亟待解决的重要公共卫生问题[J]. 环境与健康杂志,2009,(9):753–754.
[41] Reynolds P,Behren J,Gunier R,et al. Traffic patterns and childhood cancer incidence rates in California,United States [J]. Cancer Causes Controls,2002,13 (7):665–673.
[42] Nordlinder R,Jarvholm B. Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults-an ecology study [J]. Int Arch Occup Environ Health,1997,70 (1):57–60.
[43] Weng HH,Tsai SS,Chen CC,et al. Childhood leukemia development and correlation with traffic air pollution in Taiwan using nitrogen dioxide as an air pollutant marker [J]. J Toxicol Environ Health A,2008,71 (7):434–438.
[44] Von Behren J,Reynolds P,Gunier RB,et al. Residential traffic density and childhood leukemia risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2008,17 (9):2298–2301.
[45] Brosselin P,Rudant J,Orsi L,et al. Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE) [J]. Occup Environ Med,2009,66 (9):598–606.
[46] Weng HH,Tsai SS,Chiu HF,et al. Association of childhood leukemia with residential exposure to petrochemical air pollution in Taiwan,Inhal [J]. Toxicol,2008,20 (1):31–36.
[47] Weng HH,Tsai SS,Chiu HF,et al. Childhood leukemia and traffic air pollution in Taiwan: petrol station density as an indicator [J]. J Toxicol Environ Health A,2009,72 (2):83–87.
[48] Whitworth KW,Symanski E,Coker AL. Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas,1995–2004 [J]. Environ Health Perspect,2008,116 (11):1576–1580.