论著

文章编号:1000-5404(2012)09-0888-05

重庆市125例儿童白血病发病危险因素的病例对照研究

李佳丽,曾东风,孔佩艳,李杰平,罗 乐,张 勇,陈幸华,张 曦 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科)

[摘要] **目的** 总结和分析与重庆市儿童白血病发病相关的主要因素及特点。**方法** 根据国内外文献研究报道的可能与儿童白血病发病相关的不良因素,结合重庆市的地理及人文特点,设计统一的问卷调查表,采用病例对照的方法,收集2010年10月至2011年9月第三军医大学新桥医院及重庆医科大学附属第一医院、附属第二医院、附属儿童医院血液科住院的125例重庆籍1岁零3个月至18岁儿童白血病患者的资料;根据纳入标准随机选择同期就诊上述医院的139例非遗传病、非先天缺陷、非肿瘤儿童作为对照组。通过问卷调查的方法收集2组人群的一般社会人口学特征、患儿感染史及喂养史、家庭装修史、居住地电磁辐射、父母生育年龄、母孕期感染史及家族肿瘤史等信息,对所得资料进行单因素与多因素非条件Logistic回归分析。**结果** 36项指标中,11项指标在单因素分析中有意义,其中6项指标也在多因素回归分析中有意义,包括儿童患病前1年居室装修史($OR=3.069$),儿童直接接触农药杀虫剂($OR=3.522$),母孕期出售配置和喷洒农药及杀虫剂($OR=3.101$),孕期居室装修或新置家具($OR=4.868$),孕期使用电磁用具($OR=1.786$),孕期补充铁剂($OR=5.834$)。**结论** 儿童白血病的发病因素错综复杂,儿童患病前1年居室装修及直接接触农药杀虫剂等6个因素可能是重庆地区儿童白血病发生的主要危险因素。

[关键词] 儿童白血病;危险因素;Logistic回归分析;重庆

[中图法分类号] R195.4; R339.31; R733.7 [文献标志码] A

Risk factors of pediatric leukemia in Chongqing: a case control study based on 125 cases

Li Jiali, Zeng Dongfeng, Kong Peiyan, Li Jieping, Luo Le, Zhang Yong, Chen Xinghua, Zhang Xi (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze and summarize the features and risk factors associated with pediatric leukemia in Chongqing and provide the basis for the prevention and control of the disease. **Methods** A questionnaire was designed based on the associated risk factors reported in domestic and international relative literatures, and geographic and humanistic characteristics of Chongqing. A total of 125 Chongqing native cases of leukemia children (1 year and 3 months old to 18 years old) and 139 matched normal controls were collected from Xinqiao Hospital, Children's Hospital, First and Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University who were admitted from October 2010 to September 2011. Information was obtained by our designed questionnaire. General social demographic features, infection and feeding histories, house fitting and decoration, surrounding electromagnetic radiation, parental childbearing age, gestational infection, and family histories of cancers. Single factor analysis and multi-factors non-conditional logistic regression analysis were used to analyze the data. **Results** Among the 36 obtained indexes, 11 were of statistical significance in the single factor analysis ($P<0.05$). While in the multi-factors non-conditional logistic regression analysis, there were 6 of these 11 indexes with significance ($P<0.05$), which were house fitting and decoration 1 year before onset ($OR=3.069$), exposure to pesticide before onset ($OR=3.522$), gestational exposure to pesticide ($OR=3.101$), gestational house fitting and decoration ($OR=4.868$), gestational exposure to electromagnetic radiation ($OR=1.786$) and iron supplements during pregnancy ($OR=5.834$). **Conclusion** The etiology of leukemia is complex. House fitting and decoration 1 year before onset and exposure to pesticide before onset and other 4 indexes as listed above are key risk factors of childhood leukemia in Chongqing.

[**Key words**] pediatric leukemia; risk factors; logistic regression analysis; Chongqing

Supported by the Project of Clinical Medicine of Third Military Medical University (2009XLC290). Corresponding author: Kong Peiyan, Tel: 86-23-68774209, E-mail: peiyankong@yahoo.com.cn

[基金项目] 第三军医大学临床科研项目(2009XLC290)

[通信作者] 孔佩艳,E-mail:peiyankong@yahoo.com.cn

研究提示儿童白血病的发病率在全球范围内呈明显上升的趋势,其发病率约占儿童期所有恶性肿瘤的35%,严重威胁儿童的身心健康[1]。目前普遍认为白血病的发生发展是由综合因素引起的,包括机体的易感性,外界的物理、化学、生物因素等[2]。但究竟哪些因素是关键的致病因子及其可能的诱变机制仍需深入的研究。国外研究发现儿童出生体质量、农药杀虫剂接触、父母吸烟、辐射等与儿童白血病的发生相关[3-6]。近年来,国内部分城市也开展了关于白血病患儿发病因素的小样本统计学调查,发现患儿患病前频繁感染,母亲孕期感染,住房周围空气污染,居住环境辐射,儿童及孕母居住新装修房屋,孕母自然流产史,孕期X射线照射,孕母农药、杀虫剂接触等因素与儿童白血病的发生相关[7-9]。但由于其研究病例地域分布及病例数量的局限性,可能影响了其对白血病预防、控制的指导价值。同时,由于经济文化水平不同和地理环境差异,各地区报道的与儿童白血病发生相关的主要危险因素也有所差别。重庆为西部城市,其主城区位于两山之间的槽谷地带,地理气象条件不利于大气污染物扩散;同时重庆人口密集,农村人口相对较多,卫生条件也相对不理想。在这种地理和人文条件下,重庆地区儿童白血病发病危险因素与已有文献报道的国内外其他地区有何异同,这些危险因素诱发白血病的可能机制是什么,都需要进行进一步的研究,以阐明重庆市儿童白血病发病的特点及发病相关的主要危险因素,为下一步进行儿童白血病发病机制的研究奠定基础,进而为重庆市儿童青少年白血病预防和控制提供理论依据。本课题组对近1年来重庆市4大医院(新桥医院及重庆医科大学附属第一医院、附属第二医院、附属儿童医院)住院治疗的125例重庆籍白血病患儿进行了问卷调查,并采用病例对照的方法,随机选择同期就诊上述医院的139例非遗传病、非先天缺陷、非肿瘤儿童作为对照组,采用单因素和多因素分析相结合的方式,总结分析重庆市儿童白血病发生的特点及可能的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2010年10月至2011年9月在新桥医院及重庆医科大学附属第一医院、附属第二医院、附属儿童医院血液科住院治疗的1岁零3个月至18岁,来自重庆38个区县的白血病患儿125例,包括男性67例,女性58例,年龄(8.73±5.48)岁。经入院诊断急性淋巴细胞白血病90例,急性髓细胞白血病26例,急性混合细胞白血病2例,慢性髓细胞白血病5例,NK细胞白血病2例;对照组随机选择同期就诊上述4家医院相同年龄段的患儿139例,包括男性86例,女性53例,年龄(7.95±5.12)岁。白血病患儿根据白血病的MICM分型诊断标准确诊[10]。对照组纳入标准:①血液学检查正常;②非血液系统疾病。共同纳入标准:18岁以下且重庆住址的儿童。排除标准:①18岁以上;②有肿瘤病史和/或放化疗史、遗传及先天性疾病;③严重肝肾疾病;④存在免疫相关性疾病。均获得儿童及家长的知情同意,并且获得第三军医大学伦理委员会的批准。

1.2 调查方法

查阅相关文献研究结果设计统一调查表,对入选的患儿进行相关因素的回顾性调查。重庆市多山、多雾、多雨少晴、大部分区域位于两山之间的槽谷地带,是老工业基地,既往的产业结构以高投入、高消耗、高排放的传统重工业为主,且在布局上过于集中;伴随机动车数量增加,机动车尾气已经成为重要污染源之一:上述地理特点不利于大气污染物扩散,因此问卷调查中设计居住地周围有无工厂和居住地尾气等项目;同时其农村人口众多,卫生条件也相对不理想,文化程度差异较大,调查因素中设计母亲文化程度和生育间隔时间项目。调查内容中还包括一般社会人口学特征、家族肿瘤史、感染史、家庭装修、居住环境电磁辐射、放射线接触史等;患儿父母生育年龄、吸烟史及辐射暴露史;患儿母亲生育史(包括死胎、死产及流产史)、孕期感染史、服药史及与有害环境因素的接触情况等36项。其中,家族肿瘤史指父母双方家庭中3代以内直系亲属的肿瘤患病情况。感染史指有发热、咳嗽、流涕等症状,经就诊医院治疗或自行服药好转。居住环境电磁辐射指住所周围500 m以内有电视发射塔、雷达或高压变电站、通信基站、高压输电线等形成的电磁场。辐射暴露史包括放射线辐射与电磁辐射,放射线辐射指所有与X射线暴露有关的诊断性检查,如胸透、CT检查等;电磁辐射指工作地点在电厂、电站、通信机房。居住地周围有工厂指住所周围100 m以内有化工厂、制鞋厂、油漆厂、钢铁厂。母亲孕期农药杀虫剂接触指出售、配置、喷洒农药杀虫剂。儿童农药、杀虫剂接触指直接触摸农药杀虫剂。所调查内容均由白血病患者125例,对照组非白血病患者139例儿童的父母单一或共同回答,保证了调查内容的可靠性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件,先用单因素分析方法,选择"分析-交叉表"进行数据分析,再选择其中有意义的因素进行多因素非条件Logistic回归分析,从而得出主要的可能与白血病发病相关的危险因素。

2 结果

2.1 人口学资料

本次调查对象中病例组及对照组均为重庆地区儿童,其祖籍调查信息可靠。病例组男性67例,女性58例,男女性别比为1.16∶1。病例组年龄与对照组无统计学差异($P=0.233$)。病例组年龄分布:≤4岁38例,5~10岁36例,11~14岁24例,15~18岁27例。病例组患儿以急性淋巴细胞白血病多见,共90例(72%),包括男性48例,女性42例,发病的高峰年龄在1~6岁,共48例(54.4%);急性髓细胞白血病26例,包括男性16例,女性10例,发病年龄高峰7~12岁,共12例

(46.2%)。

病例组和对照组儿童的家庭住址均分布于重庆市38个区县。其中,病例组125例儿童家庭住址分布如下:渝北区9例,沙坪坝区8例,丰都县7例,江北区6例,长寿区、开县各5例,合川区、大足区、黔江区、荣昌县、涪陵区、江津区、忠县、潼南县、璧山县各4例,梁平县、北碚区、綦江区、垫江县、九龙坡区等9个地区各3例,巫山、永川区、武隆县等8个地区各2例,秀山县、铜梁县、南川区等6个地区各1例。

2.2 单因素分析结果

对所得资料进行单因素分析,显示确诊前2年内反复感染史、住房周围有工厂、患病前1年居室装修史、儿童农药杀虫剂接触史、母亲的生育年龄、母亲的文化程度、母亲孕前1年饮用咖啡、孕期补充铁剂、孕期农药杀虫剂接触史、孕期房屋装修或新置家具、孕期使用电磁用具11个危险因素可能与儿童白血病的发生相关,而出生体质量、孕母生育史、孕期感染、孕期用药史、居住地电磁辐射史、家族肿瘤史等25项指标与儿童白血病的发生无相关关系(表1)。

2.3 多因素分析结果

将单因素分析得到的结果进行多因素非条件Logistic回归分析,筛选出患儿患病前1年居室装修、农药杀虫剂接触史、孕期农药杀虫剂接触、孕期房屋装修或新置家具、孕期使用电磁用具、孕期补充铁剂6项因素有显著意义(表2)。

表2 筛选出的各危险因素建立的多因素非条件Logistic回归模型参数

变量	β	S.E	Wals	df	Sig	*OR*	95% *CI*
患病前1年居室装修	1.121	0.432	6.738	1	0.009	3.069	1.316~7.157
患儿农药杀虫剂接触史	1.259	0.553	5.186	1	0.023	3.522	1.192~10.411
孕期农药杀虫剂接触	1.132	0.352	10.315	1	0.001	3.101	1.554~6.187
孕期房屋装修或新置家具	1.583	0.715	4.895	1	0.027	4.868	1.198~19.782
孕期使用电磁用具	0.580	0.276	4.404	1	0.036	1.786	1.039~3.071
孕期补充铁剂	1.764	0.850	4.301	1	0.038	5.834	1.102~30.894

3 讨论

白血病的发病机制研究以"二次打击"学说被广泛认可,第一次打击发生在宫内,引起基因的易位导致白血病前期克隆形成,而出生后免疫介导的应激可以诱导第二次打击从而导致白血病的发生[11-12]。"二次打击"学说表明个体发育早期宫内不良因素和出生后所受到的有害应激因素的共同作用,导致了儿童白血病的发生和发展。但是究竟哪些因素与白血病的发病相关?可能的作用机制是什么?尽管已有一些相关研究的报告,但这些问题依然未得到完全阐明;同时,重庆地区儿童白血病发生的危险因素是否因其特殊的地理和环境条件而与其他地区有所不同也是需要深入研究的问题。

针对这些问题,本研究以患儿母亲孕期及儿童出生后接触环境中有害因素为主要调查内容,自2010年10月至2011年9月,以重庆市4家集中收治儿童白血病的综合医院血液科住院治疗的患儿为研究对象,采用病例对照的方法,对125例白血病患儿进行了统一问卷调查,同时随机选择同期就诊上述医院的139例非遗传病、非先天缺陷、非肿瘤儿童作为对照组进行对比分析。本组调查的患儿,来自于重庆地区各个区县,具有一定代表性。125例白血病患儿,男女性别比为1.16∶1,与其他地区报道的结果基本一致[13-14]。儿童白血病的发病类型以急性淋巴细胞白血病多见,发病高峰年龄在1~6岁。对患儿居住在主城或郊县农村进行了单因素分析,没有发现居住地的差异与白血病发生的相关性。本组来自渝北区、沙坪坝区的患

表1 36项调查变量的单因素分析结果

变量	χ^2	df	*P* 值	变量	χ^2	df	*P* 值
性别	1.847	1	0.174	出生体质量	2.729	1	0.099
母乳喂养	0.248	1	0.618	胎次	1.293	2	0.524
出生后1年内感染史	2.704	1	1.000	确诊前2年反复感染史	4.795	1	0.029
解热镇痛药及抗生素使用	3.153	1	0.076	患病前1年内居室装修	10.345	1	0.001
农药杀虫剂接触	12.922	1	0.000	出生后1年内放射线接触史	0.490	1	0.484
患病前3年内放射线接触史	0.816	1	0.366	居住地	2.032	1	1.154
住房通风条件差	0.541	1	0.462	住房类型	2.697	2	0.260
住房周围有工厂	4.988	1	0.026	居住地尾气大	0.667	1	0.414
居住地周围电磁辐射	2.591	1	0.107	家族肿瘤史	1.949	1	0.163
母亲生育年龄	16.381	3	0.001	母亲的文化程度	9.810	3	0.020
生育史	8.786	5	0.118	怀孕间隔时间	2.292	2	0.318
母亲染发史	2.739	1	0.098	口服避孕药	0.541	1	0.462
母亲孕前1年饮用咖啡	4.797	1	0.029	孕期用药史	3.129	1	0.077
孕期补充铁剂	6.530	1	0.011	孕期感染	0.046	1	0.831
孕期农药杀虫剂接触史	8.754	1	0.003	孕期放射线接触史	4.454	1	0.500
孕期房屋装修或新置家具	7.852	1	0.005	孕期使用电磁用具	7.756	2	0.024
父亲生育年龄	3.251	3	0.355	父亲吸烟	1.662	1	0.197
父亲辐射暴露史	2.877	1	0.090	父亲汽油职业暴露史	3.394	1	0.065

儿较多,分别占7.2%和6.4%,可能与局部地区工业较发达、人口流动性大,或人口密度过于集中,导致儿童对环境中感染病原体的异常应答有关[15];但也可能与病例数偏少所导致的抽样误差相关,需要进一步扩大病例数进行深入分析。

本研究单因素分析结果表明,确诊前2年内反复感染史、住房周围有工厂、患病前1年居室装修史、农药杀虫剂接触史、母亲的生育年龄、母亲的文化程度、孕前1年饮用咖啡、孕期补充铁剂、孕期农药杀虫剂接触史、孕期房屋装修或新置家具、孕期使用电磁用具11个因素可能与白血病的发生相关;没有发现孕母生育史、胎次、孕期感染史、居住地电磁辐射、家族肿瘤史等与儿童白血病的发生相关。而在多因素分析中则发现,上述11个因素中的6个因素,包括儿童患病前1年居室装修、农药杀虫剂接触史、孕期农药杀虫剂接触、孕期房屋装修或新置家具、孕期使用电磁用具、孕期补充铁剂是与儿童白血病发病相关的主要危险因素。本研究多因素研究结果中的前5项,即儿童及孕期居室装修史、直接接触农药杀虫剂、孕期使用电磁用具是儿童白血病发生的危险因素,与杜卫[7]、朱新波等[9]的研究结果相一致,表明孕期及儿童出生后接触的环境污染物(电磁辐射和化学物质)可能是儿童白血病发病的主要原因,但其具体的发病机制仍未阐明。但孕期补铁与儿童白血病发病的关系尚少见研究报道。

随着重庆市居民生活水平的提高,居室装修普及率逐年增高、装修日趋复杂。在家居装修行业经济利益驱使下,一些有害的装修材料被广泛应用,其造成的污染与儿童白血病发病的关系已日益受到重视。目前认为装修材料污染的主要成分为有机挥发物(volatile organic chemicals,VOCs)中所含的苯。苯参与儿童白血病发生的机制目前研究报道较多。Smith等[16]认为苯诱导白血病的发生是多因素共同作用的结果,其可能的机制包括:①通过细胞色素P450、髓过氧化物酶(MPO)、醌氧化还原酶(NQO1)等代谢酶转化为苯酚、氢醌、苯醌等代谢物,后者诱导与造血干细胞增殖或分化相关的重要基因的突变,进而引起染色体畸变(如多倍体、易位、倒置、缺失等),异常有丝分裂重组和(或)表观遗传性的改变,导致正常干细胞突变而形成白血病干细胞;②作用于骨髓的基质细胞,造成其调控造血的异常,最终导致造血干细胞的异常增殖;③苯代谢物及缺失NQO1代谢酶破坏血管内皮细胞龛,干扰血管内皮黏附分子的作用;④苯代谢物通过氧化应激损伤DNA,改变造血干细胞信号通路,使前白血病克隆逃逸免疫监视和消除作用,最终导致白血病的发生。

重庆地区农村人口相对较多,接触农药杀虫剂的概率增加。农药杀虫剂与儿童白血病的发生,其机制可能通过以下几个方面:①有机磷中烷基与DNA或蛋白质发生烷基化,使DNA链内、链间或DNA与蛋白质之间发生交联,交联后的DNA链不易修复或发生易错修复,因而致突变性较高,也经常发生染色体或染色单体断裂,并易发生致死性突变;②引起氧化应激,导致核酸分子碱基损伤、DNA-蛋白质交联和DNA链的断裂,生成脂质过氧化自由基及烷基自由基,加剧DNA损伤或者改变基因表达;③干扰细胞有丝分裂、诱发微核或者染色体畸变[17]。

极低频电磁场辐射参与儿童白血病的发生,可能通过改变细胞水平(细胞膜及信号系统,细胞的增殖、分化、凋亡)和分子水平(酶活性水平改变、染色体损伤和基因表达异常、诱导氧化应激反应),影响细胞内生物分子物质的大小,形态,数量,化学状态和能量,从而发生级联放大反应[18]。

胎儿生长发育及妊娠期血容量增加,对铁的需要量增加,尤其在妊娠后半期,孕妇对铁摄取不足或吸收不良都可引起贫血[19]。本研究发现孕期补铁与儿童白血病的发生相关,其中急性淋巴细胞白血病患儿的母亲孕期补铁人数占70%,其机制是否与补铁造成的铁过量有关尚需要进一步研究,因为铁过多可以导致机体氧化和抗氧化系统失衡,直接损伤DNA,诱发突变。铁过载与肿瘤发病相关已得到证实[20]。但Kwan等[21]研究了365例白血病儿童,发现孕期补充铁剂可使儿童患急性淋巴细胞白血病的风险减低,提示母亲补充铁剂可能预防儿童白血病的发生,与我们的结论相反。因此,在该方面进行深入研究可能是我们今后研究工作的重要方向。

除进入多因素方程的6个可疑因素外,另有确诊前2年内反复感染史、住房周围有工厂、母亲的生育年龄、母亲的文化程度、孕前1年饮用咖啡5个因素的单因素分析亦有显著意义($P<0.05$)。但在多因素分析模型中却未能进入回归方程,这可能是多因素综合分析排除了交互影响所致。单因素研究发现儿童患病前2年反复感染史与儿童白血病的发生相关,同其他地区报道一致,提示反复感染与儿童白血病发生相关。住房周围有工厂的居住环境,三废生产较高,环境污染重,单因素分析中住房周围有工厂对儿童白血病的发生有统计学意义,进一步证实了环境污染是儿童白血病发生的高危因素。本研究结果显示病例组母亲生育年龄大于30岁以上比例较对照组高,单因素分析显示母亲生育年龄在统计学中有差异,提示高生育年龄母

亲与儿童白血病的发生相关,同 Yip 等[22]的研究一致。本研究单因素分析发现母亲的文化程度在统计学中有差异,病例组儿童母亲文化程度在大学及以上水平比例较对照组明显增高,提示母亲高文化程度与儿童白血病的发生相关,出现这种情况的原因可能是高文化程度的母亲,其生育年龄相对较晚,儿童白血病的发生可能与其高生育年龄相关。咖啡与苯乙烯、汽车尾气等归属为"可能对人类有致癌性"的类别中。世界卫生组织指出咖啡与胰腺癌及肾癌的发生相关。本研究对孕前1年饮用咖啡与儿童白血病发生的关系进行单因素分析(调查中没有发现孕期饮用咖啡,而孕前1年饮用咖啡者较多),显示孕前饮用咖啡与儿童白血病的发生相关。Arab[23]研究指出孕期每日频繁咖啡饮用与儿童白血病的发生相关。本研究未发现重庆地区患儿及孕期放射线接触史、孕期用药史与儿童白血病发生的相关关系,其原因可能是重庆市妇幼保健教育的有效性及孕期自我保健意识的提高,减少了孕妇及儿童辐射及药物的暴露。在回顾性病例对照研究中的儿童来自于医院,为医院对照而非人群对照,同时选取的对象是同期住院就诊各家医院的患儿,可能存在一定的选择偏倚;被调查者父母的记忆失真或不完整回答,造成某些方面的信息偏倚;研究也没有完全进行匹配研究,从而可能有混杂偏倚。上述偏倚有可能造成本研究的某些相关危险因素尚不能完全反映儿童白血病发病相关的情况。总之,儿童白血病的发病因素综合复杂,我们将在此研究工作的基础上,进一步扩大样本量进行儿童白血病发病因素的研究,同时进行研究对象来源地区匹配或者采用人群对照研究减少偏倚的发生,并通过染色体及基因突变等方面的检测,深入进行相关危险因素发病机制的探讨,为重庆市儿童白血病的科学防治提供理论依据。

志谢 感谢重庆医科大学附属第一医院血液科刘林主任,重庆医科大学附属第二医院血液科娄世峰、陈林主任及曾翰庆医师,重庆医科大学附属儿童医院血液科于洁主任、王玥研究生的大力支持

参考文献:

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

[2] Portier C. Risk factors for childhood leukaemia. Discussion and summary[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2008, 132(2): 273 -274.

[3] Caughey R W, Michels K B. Birth weight and childhood leukemia: a meta - analysis and review of the current evidence[J]. Int J Cancer, 2009, 124(11): 2658 -2670.

[4] Chang J S. Parental smoking and childhood leukemia[J]. Methods Mol Biol, 2009, 472: 103 -137.

[5] Turner M C, Wigle D T, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(1): 33 -41.

[6] Kheifets L, Oksuzyan S. Exposure assessment and other challenges in non-ionizing radiation studies of childhood leukaemia[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2008, 132(2): 139 -147.

[7] 杜卫, 孙立荣, 刘青敏. 儿童白血病相关危险因素研究[J]. 实用预防医学, 2008, 15(2): 355 -357.

[8] 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.

[9] 朱新波, 王菊香, 陶芳标. 温州市儿童白血病的环境危险因素研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(5): 365 -367.

[10] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1991: 103 -138.

[11] Taylor G M, Dearden S, Ravetto P, *et al*. Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in HLA-DPB1 * 0201 [J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(14): 1585 -1597.

[12] 唐锁勤, 高晓宁. 白血病发病机制的"二次打击"模型[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(3): 129 -131.

[13] 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.

[14] 陈再生, 李健, 华雪玲, 等. 福建医科大学附属协和医院住院儿童白血病初发病例资料分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009, 14(4): 173 - 175, 157.

[15] Kinlen L. Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing [J]. Br J Cancer, 2011, 104 (1): 12 -18.

[16] Smith M T, Zhang L, McHale C M, *et al*. Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology[J]. Chem Biol Interact, 2011, 192(1/2): 155 -159.

[17] 周炯林, 徐培渝. 有机磷农药遗传毒性研究进展[J]. 国外医学: 卫生学分册, 2007, 34(6): 339 -344.

[18] 李佳丽, 孔佩艳, 曾东风. 极低频电磁场辐射与儿童白血病发病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(4): 393 -397.

[19] 刘静. 妊娠晚期缺铁性贫血孕妇的调查分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(3): 271 -272.

[20] Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease[J]. Cancer Sci, 2009, 100(1): 9 -16.

[21] Kwan M L, Metayer C, Crouse V, *et al*. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165 (1): 27 -35.

[22] Yip B H, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden[J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(6): 1495 -1503.

[23] Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(3): 271 -283.

(**收稿**:2011-12-27;**修回**:2012-02-02)

(编辑 王 红)