

成人再生障碍性贫血危险因素病例-对照研究

顾明华^{1,2}, 高香³, 朱静怡⁴, 吕玲¹

(1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336; 3. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261041; 4. 复旦大学附属中学, 上海 200433)

摘要: 目的 研究与成人再生障碍性贫血 (AA) 发病有关的危险因素。方法 采用医院内 1:2 病例-对照研究方法。病例组 130 例, 符合 AA 诊断标准, 无肿瘤病史和放疗化疗史; 对照组 260 例, 为病例组同一医院的其他病种患者, 性别、年龄、住院日和居住地均与病例组配对。问卷调查内容包括个人一般情况、既往病史、家族史、发病前 5 年内用药史、发病前职业性和生活性有害物质接触史。采用 STATA7.0 统计软件对调查结果进行 1:2 配对资料单因素和多因素分析。结果 对照组的文化程度明显高于病例组。单因素和多因素分析均发现, 职业性苯接触、发病 1 年内家庭或工作场所装修和乙肝病史是 AA 发病的独立危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$), 接受过高等教育是 AA 发病的保护因素 ($OR < 1, P < 0.05$)。病例组和对照组中接触苯的研究对象的苯接触频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而接苯时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病例组的接触时间明显短于对照组。未发现 AA 发病与恶性肿瘤家族史、结核病史、抗结核药物、中药、汽柴油、润滑油、甲醛、重金属、有机磷杀虫剂、氨基甲酸酯杀虫剂、除草剂、化肥、吸烟、饮酒、染发和高压线 100 m 范围内的居住史存在明显相关性。结论 职业性苯接触、发病 1 年内家庭或工作场所装修和乙肝病史是 AA 发病的独立危险因素, 而接受过高等教育是 AA 发病的保护因素。

关键词: 再生障碍性贫血; 病例-对照研究; 成人; 危险因素

中图分类号: R556.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2012)02-0087-04

A case-control study on the risk factors of aplastic anemia in adult

GU Ming-hua*, GAO Xiang, ZHU Jing-yi, LV Ling

(* . Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To determine the risk factors of aplastic anemia (AA) in adult. **Methods** A 1:2 case-control study was conducted, 130 AA cases without medical histories of cancer, radiotherapy and chemotherapy were collected as observation group, and 260 gender-and age-matched control cases who had other diseases were collected from the same hospitals. Subjects were surveyed using same standard questionnaire including personal data, past histories of diseases, family history, drug histories in 5 years, and histories of occupational and daily exposure to harmful substances. One-factor and multi-factor analysis were made using STATA 7.0 on the dates. **Results** The results showed that the educated degree of the control group was higher than that of AA cases, and the occupational exposure to benzene, house decoration either family or workplace (in one year prior to the onset of AA) and medical history of hepatitis B were the risk factors of AA ($OR > 1, P < 0.05$). While the higher education seemed the protection factor of AA ($OR < 1, P < 0.05$), but no correlation could be found among AA and other factors. **Conclusion** It was suggested that occupational exposure to benzene, house decoration and medical history of hepatitis B were the risk factors of AA, higher education seemed the protection factor of AA.

Key words: aplastic anemia; case-control study; adult; risk factors

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA, 简称再障) 是一种由多种病因引起的全血细胞生成低下的疾病, 为获得性骨髓造血衰竭综合征。AA 的病因除了部分病例明确是由于化学、物理或生物因素对骨髓的毒性作用引起以外, 大多数病例病因仍不明确。近年来, 国内外的相关研究结果也鲜有报道。为此我们收集了 AA 病例 130 例, 采用 1:2 配对病例-对照研究的方法调查患者发病前的相关情况, 以探讨 AA 发病

的可能危险因素。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 病例组 所有病例均为 2003 年 7 月 1 日至 2007 年 6 月 30 日上海 20 家二级甲等、三级甲等医院发现的原因不明的血细胞减少的成人患者 (年龄 ≥ 18 岁)。所有病例均收集临床资料并采集血标本和骨髓标本, 其中符合 AA 诊断标准的共 130 例作为病例组, 均无肿瘤病史和放疗化疗史。

1.1.2 对照组 选择来自病例组同一医院的非血液疾病且无肿瘤化疗、放疗史的病例, 每例 AA 选择 2

收稿日期: 2011-10-25; 修回日期: 2012-01-29

作者简介: 顾明华 (1976—), 男, 主治医师, 硕士在读, 从事职业病学临床工作。

例对照。配对条件为性别相同, 年龄相差 <5 岁, 住院日期相差在 1 年内, 居住地区在同一省市, 同为农村或同为城市。共 260 例作为对照组, 对照组病例入院病因分布: 呼吸系统疾病 24 例 (9.2%), 消化系统疾病 33 例 (12.7%), 循环系统疾病 63 例 (24.2%), 内分泌系统疾病 28 例 (11.5%), 神经系统疾病 30 例 (11.5%), 泌尿系统疾病 37 例 (14.2%), 骨关节疾病 28 例 (10.8%), 外伤 12 例 (4.6%), 其他疾病 5 例 (1.9%)。所有对照组病例的血常规检查结果均在正常范围。

1.2 诊断标准

采用 1979 年 Camitta 诊断标准, 将再障分为重型和轻型。

1.2.1 重型再障标准 (1) 骨髓细胞增生程度 $<$ 正常的 25%, 如 $<$ 正常的 50%, 则造血细胞应 $<$ 30%; (2) 血象须具备下列三项中的两项: 粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$; 校正的网织红细胞指数 $<1\%$; 血小板 $<20 \times 10^9/L$ 。若中性粒细胞 $<0.2 \times 10^9/L$ 为极重型再障。

1.2.2 轻型再障标准 (1) 骨髓增生减低; (2) 全血细胞减少。

1.3 诊断方法

所有病例均行骨髓穿刺和骨髓活检, 进行外周血涂片、骨髓细胞形态学 (瑞氏染色)、各种细胞化学染色 (POX、PAS、NAE、NAP、铁染色等)、细胞遗传学 (包括染色体 G 带分析和荧光原位杂交)、流式细胞术、骨髓病理检查, 分别由细胞形态学和骨髓病理学专家专人单独诊断, 然后由临床血液专家依据诊断标准得出最终诊断。

1.4 调查方法

所有研究对象均签署“复旦大学医学伦理委员会”审批通过的知情同意书。采用统一的调查问卷, 培训专人进行一对一问卷调查。调查内容包括: 性别、年龄、文化程度、恶性肿瘤家族史、血液系统疾病既往病史 (包括白血病、非霍奇金淋巴瘤、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤等)、非血液系统疾病既往病史 (包括病毒性肝炎、结核病、糖尿病、关节炎、风湿热、传染性单核细胞增多症、HIV 感染等)、发病前 5 年内用药史 (西药包括氯霉素、磺胺药、安定、苯妥英钠、秋水仙碱、环磷酰胺、抗甲状腺药物、抗结核药、D860、抗疟药, 中药包括牛黄类、当归类、砒剂、雄黄或砒霜类药物、雷公藤、含铅制剂), 发病前职业性有害物质接触史 (包括苯、汽柴油、润滑油、甲醛、重金属、

有机磷杀虫剂、氨基甲酸酯类杀虫剂、除草剂、化肥、环氧树脂、苯乙烯、胶水、染料、电离辐射等)、发病前生活性有害因素接触史 (包括吸烟史、饮酒史、染发史、1 年内家庭或工作场所装修史、高压输电线 100 m 范围内的居住史等)。

1.5 统计分析

将调查资料录入数据库, 使用 STATA7.0 软件首先进行 1:2 配对资料单因素分析, 然后选择单因素分析中的危险因素 ($P < 0.05$) 和可疑危险因素 ($0.05 \leq P < 0.30$) 进入多因素 1:2 配对资料条件 Logistic 回归分析, 评价指标包括优势比 (OR)、卡方值 (χ^2) 及 P 值。

2 结果

2.1 一般情况

病例组男 68 例、女 62 例, 平均年龄 (44.6 ± 18.5) 岁; 对照组男 136 例、女 124 例, 平均年龄 (45.1 ± 18.0) 岁; 两组性别和年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组文化程度差异有统计学意义, 病例组以小学、初中和高中/中专学历为主, 占总人数的 78.46%; 对照组以初中、高中/中专和大学及以上学历为主, 占总人数的 83.85%, 对照组的文化程度明显高于病例组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 病例组和对照组的文化程度比较

文化程度	病例组 ($n=130$)		对照组 ($n=260$)	
	人数	%	人数	%
文盲	10	7.69	15	5.77
小学	27	20.77	27	10.38
初中	39	30.00	74	28.46
高中/中专	36	27.69	66	25.38
大学及以上	18	13.80	78	30.00

注: $\chi^2 = 16.6848$, $P < 0.01$ 。

2.2 单因素分析 (见表 2)

2.2.1 一般情况及既往史与 AA 的发病关系 接受高等教育者 (OR = 0.2655) 和乙型肝炎病史者 (OR = 3.87), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。恶性肿瘤家族史、结核病史与 AA 的发病无关 ($P > 0.05$)。

2.2.2 服药史与 AA 的发病关系 抗结核药和所调查的中药与 AA 发病无关 ($P > 0.05$), 其他药物由于服用人数过少, 难以分析相关关系。

2.2.3 职业性有害因素接触史与 AA 的发病关系 苯接触者 (OR = 2.82), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 其他所调查化学物接触者 OR 值升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2.4 生活性有害因素接触史与 AA 的发病关系 发病前 1 年内家庭或工作场所装修者 (OR = 2.20), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 吸烟史、饮酒史、

染发史和高压输电线 100 m 范围内的居住史均与 AA 发病无关 ($P > 0.05$)。

表 2 两组 1:2 配对资料单因素分析

研究因素	病例组 (有/无)	对照组 (有/无)	OR	χ^2 值	P 值	
一般 接受高等教育	18/112	78/182	0.2655	17.22	0	
情况 恶性肿瘤家族史	21/109	42/218	1.01	0	0.96	
与既 乙肝病史	11/119	7/253	3.87	6.70	0.0096	
往史 结核病史	4/126	7/253	1.16	0.05	0.82	
服药 抗结核药	3/127	6/254	1.0	0	1	
史 中药	10/120	27/233	0.68	0.84	0.3589	
职业 性危 害因 素接 触史	苯	22/108	17/243	2.82	9.21	0.003
	汽柴油	12/118	17/243	1.47	0.92	0.3385
	润滑油	12/118	12/248	2.00	2.83	0.0927
	甲醛	3/127	2/258	3.00	1.48	0.2232
	重金属	7/123	13/247	1.10	0.04	0.8435
	有机磷杀虫剂	12/118	16/244	1.64	1.34	0.247
	氨基甲酸酯类 杀虫剂	4/126	6/254	1.44	0.25	0.6199
	除草剂	5/125	3/257	3.33	2.83	0.0923
	化肥	15/115	23/237	1.46	0.89	0.3461
生活 吸烟	36/94	73/187	0.90	0.50	0.4784	
性危 饮酒	18/112	33/227	1.16	0.18	0.6727	
害因 染发	55/75	98/162	1.29	1.05	0.3045	
素接 1 年内装修史	19/111	21/239	2.20	4.55	0.0328	
触史 高压线	26/104	39/221	1.37	1.31	0.2517	

2.3 多因素回归分析

选择单因素分析中的危险 (或保护) 因素 ($P < 0.05$) 和可疑危险 (或保护) 因素 ($0.05 \leq P < 0.30$) 进入 1:2 配对资料条件 Logistic 回归分析, 校正潜在的混杂因素后发现, 职业性苯接触 ($OR = 2.20$)、发病 1 年内家庭或工作场所装修 ($OR = 2.55$) 和乙肝病史 ($OR = 3.38$) 是导致 AA 发病的独立危险因素, 而接受高等教育 ($OR = 0.32$) 是 AA 发病的保护因素 (见表 3)。

表 3 1:2 配对资料条件 Logistic 回归分析

研究因素	Z	SE	OR	P 值
苯	2.01	0.86	2.20	0.044
1 年内装修史	2.21	1.08	2.55	0.027
乙肝病史	2.10	1.95	3.38	0.035
接受高等教育	-3.05	0.12	0.32	0.002
除草剂	1.83	5.18	5.55	0.067
甲醛	1.38	4.51	4.27	0.169
润滑油	0.66	0.64	1.37	0.506
有机磷杀虫剂	0.79	0.82	1.53	0.428
高压线	-0.06	0.32	0.98	0.954

2.4 苯接触频率和时间与 AA 发病的关系

为了进一步探讨苯作业人群中 AA 发病与苯接触频率和时间的关系, 对所有接触苯的研究对象 (病例组 22 例、对照组 17 例) 进行分组比较后显示, 两组的接触频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4; 而接触时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病例组的接触时间 $[6.41 \pm 6.35]$ 年明显短于对照组 $[11.88 \pm 10.06]$ 年, $t = 2.0765$, $P = 0.0448$ 。

表 4 病例组和对照组苯接触频率比较

接触频率	病例组 ($n = 22$)	对照组 ($n = 17$)
每天接触	18 (81.82)	12 (70.59)
每周 3 次以上	1 (4.55)	1 (5.88)
每周 1~2 次	2 (9.09)	1 (5.88)
每周少于 1 次	1 (4.55)	3 (17.65)

注: $\chi^2 = 1.9239$, $P = 0.636$; () 内为%。

3 讨论

现有研究显示, 造成 AA 发病的病因主要包括各种化学物、病毒和物理因素。

在引起 AA 的化学物中, 以苯类化合物最为常见。苯对造血系统的毒性作用主要表现在可引起细胞内微核 (MN) 形成、姐妹染色单体交换 (SCE)、细胞核内染色体畸变 (CA) 等改变, 严重者可引起再生障碍性贫血和白血病等疾病^[1]。利用苯可在动物中建立出再障模型, 证明了苯对造血系统的损伤^[2]。但是在建立动物模型时, 往往会给予较高的暴露剂量和足够的暴露时间, 其产生的 AA 存在必然性。然而在实际生产生活中, 人体不可能累计接触到饱和剂量的苯类化合物, 由此产生的 AA 存在一定的偶然性。在本研究中, 单因素和多因素分析均发现职业性苯接触是 AA 发病的独立危险因素。在对所有接触苯的研究对象进一步分组比较显示, AA 病例组和对照组的苯接触频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 累计接触时间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 病例组的接触时间明显短于对照组。由此我们可以粗略的推断出苯致 AA 的发病与苯累积暴露强度无关; 苯所致的 AA 可能是与个人体质有关的, 类似于药物的“过敏性反应”。

在本研究中, 单因素和多因素分析均发现发病 1 年内家庭或工作场所装修史是 AA 发病的独立危险因素。装修所用的材料大多为有机合成产品, 可释放多种挥发性物质, 如甲醛、苯、甲苯和二甲苯^[3]。甲醛接触人群有多器官肿瘤发病增加的趋势, 主要在消化系统、脑、肾、前列腺和淋巴系统。但甲醛与血液系统肿瘤发病关系的报道很少。本研究显示, 职业性

甲醛接触者 AA 发病的 OR 增高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 故可以推断发病 1 年内装修史与 AA 发病有关主要是与装修材料中的苯类化合物有关。

相关文献报道, 可引起 AA 的化学物质还有药物 (包括氯霉素、保泰松、雷公藤多苷、阿奇霉素、抗甲状腺药物、抗癫痫药物、磺胺类药物、噻嗪类利尿剂、甲苯咪唑驱虫药等^[4-11], 农药 (包括有机磷农药、DDT、氨基甲酸酯农药)^[11]、染发剂^[12] 等。但在本研究中, 接触上述化学物的病例较少, 未发现其与 AA 发病存在的明显关系。

在病毒相关性 AA 的研究中, 报道较多的是病毒性肝炎, 引起 AA 的病毒性肝炎类型至今尚未肯定。国内有研究显示: 甲型肝炎与肝炎相关性 AA 的关系不大^[13]。泰国一项研究显示: 乙型和丙型肝炎病毒与 AA 无明确的关系^[14]。但有研究者发现患有肝炎相关性 AA 的乙型肝炎患者, 常规的治疗方案对于 AA 没有明显的效果, 应用拉米夫定治疗后体内的病毒被清除后 AA 在临床上得到完全缓解, 提示乙型肝炎病毒与 AA 之间存在一定的关系^[15]。本研究发现乙型肝炎病史是 AA 发病的独立危险因素。由于其他类型病毒性肝炎的病例数较少, 无法分析其与 AA 发病的关系。

其他病毒感染, 如流感病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和水痘病毒都有报道称可导致 AA 发生。其中发病前 1 年内患流感是 AA 的一个重要危险因素, 而且随着流感发作次数的增加, AA 的发病风险增加, 提示流感病毒感染与 AA 的关系密切^[16]。在本研究中, 其他病毒感染的病例过少, 故无法分析其与 AA 发病的关系。

电离辐射、放射性核素等均能影响更新的细胞组织, 破坏 DNA 和蛋白质, 从而导致 AA。在本研究中, 未发现高压线 100 m 范围内的居住史与 AA 发病的关系。

此外, 本研究发现对照组的文化程度明显高于病例组, 接受高等教育是 AA 发病的保护因素。可能是由于接受过高等教育的劳动者比未接受过高等教育的劳动者具有更多的机会从事行政管理和高级技术岗位, 接触各种有害化学品的机会要少于后者; 并且前者对各种有害化学品的认知程度、自我防护意识和能力均要高于后者, 故前者发生职业相关性 AA 的风险也较低。

综上所述, 本研究发现职业性苯接触、发病 1 年

内家庭或工作场所装修和乙肝病史是导致 AA 发病的独立危险因素, 而接受过高等教育是 AA 发病的保护因素。

参考文献:

- [1] Xu X, Wiencke J K, Niu T, *et al.* Benzene exposure, glutathione S-transferase the tahomozygous deletion, and sister chromatid exchanges [J]. *Am J Ind Med*, 1998, 33 (2): 157-163.
- [2] Velasco Lezama R, Barrera Escorcia E, Munoz Torres A, *et al.* A model for the induction of aplastic anemia by subcutaneous administration of benzene in mice [J]. *Toxicology*, 2001, 162 (3): 179-191.
- [3] 林育纯, 王志强, 王志红. 新建住宅装修后室内挥发性有机物污染的探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2000, 10 (5): 556-557.
- [4] Frickhofen N, Liu J M, Young N S. Etiologic mechanisms of hematopoietic failure [J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990, 12 (4): 385-395.
- [5] 郑以州. 再生障碍性贫血病因学研究的现状 [J]. *国外医学·输血及血液学分册*, 1995, 18 (5): 301-303.
- [6] 刘秀霞. 药物与再生障碍性贫血 [J]. *中国药物应用与监测*, 2006, 3 (1): 22-25.
- [7] 徐志, 虞飞燕, 范贤斌, 等. 雷公藤多苷致再生障碍性贫血 2 例报道 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2005, 15 (11): 704-705.
- [8] Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti A B, *et al.* Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (9): 1220-1226.
- [9] Thomas D, Moisidis A, Tsiakalos A, *et al.* Antithyroid drug-induced aplastic anemia [J]. *Thyroid*, 2008, 18 (10): 1043-1048.
- [10] Handoko K B, Souverein P C, van Staa T P, *et al.* Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2006, 47 (7): 1232-1236.
- [11] Issaragrisil S, Kaufman D W, Anderson T, *et al.* The epidemiology of aplastic anemia in Thailand [J]. *Blood*, 2006, 107 (4): 1299-1307.
- [12] 浦跃朴, 尹立红, 袁慧. 使用染发剂与血液系统肿瘤关系的病例-对照研究 [J]. *环境与职业医学*, 2003, 20 (6): 415-417.
- [13] 林果为, 林佩娣, 杨子文, 等. 病毒性肝炎和再生障碍性贫血发病关系的临床流行病学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 1994, 15 (4): 171-174.
- [14] Issaragrisil S, Kaufman D, Thongput A, *et al.* Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand [J]. *Hepatology*, 1997, 25 (5): 1255-1257.
- [15] Bozkaya H, Yurdaydin C, Toruner M, *et al.* Remission of severe aplastic anemia associated with hepatitis B virus infection after viral clearance: potential role of lamivudine [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47 (8): 1782-1785.
- [16] 全国再生障碍性贫血协作组. 再生障碍性贫血危险因素的病例对照研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24 (11): 599-601.