

多环芳烃暴露与儿童生长和免疫功能的关系： 基于中国北部某焦化污染区的研究

张婷, 周小林, 孟倩倩, 张超, 薛振伟, 郭玉凤, 孔晓娜, 安全

中国辐射防护研究院, 放射医学与环境医学研究所, 国家环境保护环境与健康重点实验室,
山西 太原 030001

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19867

摘要:

[背景] 流行病学提示多环芳烃会引起焦化厂工人外周血和免疫功能的变化, 而对于生活在污染环境中的非职业人群 (尤其是儿童) 健康影响的相关报道较少。

[目的] 探索多环芳烃代谢产物与某焦化污染区儿童生长和免疫功能的关系。

[方法] 2018年7月, 在中国北部某焦化厂下风向距离厂区1~2 km的村庄, 按照一定的纳入排除标准选取176名儿童为研究对象。通过问卷调查儿童的基本信息, 同时采集其血液和尿液。现场采集调查对象的身高和体重。采用全自动生化分析仪检测免疫球蛋白含量 (IgA、IgG、IgM), 高效液相色谱-荧光检测法测定尿中8种多环芳烃羟基代谢物的水平 (包括1-羟基萘、2-羟基萘、1-羟基菲、2-羟基菲、2-羟基蒽、9-羟基蒽、1-羟基芘、3-羟基苯并[a]芘)。将代谢物水平大于 $P_{66.67}$ 者定义为高暴露组, 其余为低暴露组, 采用多元线性回归分析生长发育指标和免疫指标与多环芳烃羟基代谢物的关系。

[结果] 调查对象平均年龄为 (10.40 ± 2.25) 岁, IgA、IgG、IgM异常率分别为7.95%、11.93%、2.27%, 年龄、本地居住年限、体重、体质指数和IgA、IgG、IgM在性别上均无统计学差异 (均 $P > 0.05$), 女童身高大于男童 ($P = 0.041$)。1-羟基萘、2-羟基萘、1-羟基菲、2-羟基菲、2-羟基蒽、9-羟基蒽、1-羟基芘、3-羟基苯并[a]芘经肌酐校正后的检出水平中位数 (检出率) 分别为 $1856.23 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (93.75%)、 $604.00 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $94.88 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $118.16 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $317.89 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $10779.32 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $151.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (99.43%)、 $168.42 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), 总多环芳烃代谢物的检出水平为 $15450.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 。多元线性回归分析显示, 调整混杂因素后, 尿中9-羟基蒽的代谢水平与儿童体重呈负相关 ($P = 0.014$, $b = -0.17$), 1-羟基萘与IgA、IgG和IgM呈正相关 (P 值分别为 < 0.01 、 < 0.01 、 0.032 , b 值分别为 0.273 、 0.314 、 0.192), 尿中总多环芳烃代谢产物与IgG呈正相关 ($P = 0.035$, $b = 0.159$)。

[结论] 学龄期儿童在焦化污染区长期低剂量的多环芳烃暴露可能会造成正常范围内体重降低, 1-羟基萘与免疫球蛋白含量具有一定的正相关性。

关键词: 多环芳烃; 焦化污染; 儿童生长; 免疫球蛋白

Associations of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure with growth and immune function of children: A study in a coking contaminated area in northern China ZHANG Ting, ZHOU Xiao-lin, MENG Qian-qian, ZHANG Chao, XUE Zhen-wei, GUO Yu-feng, KONG Xiao-na, AN Quan (State Environmental Protection Key Laboratory of Environment and Health, Department of Radiological and Environmental Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] Many epidemiological findings suggest that polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) can cause changes in peripheral blood and immune function in coking plant workers, but their effects on the health of non-occupational people living in such polluted environments, especially children, have been rarely reported.

[Objective] This study investigates the relationship between PAHs metabolites and the growth and immune function of children living in the vicinity of a coking plant.

[Methods] A total of 176 children were selected from a village 1-2 km downwind from a coking plant in northern China in July 2018. The basic information about the children was collected

作者简介

张婷 (1991—), 女, 实习研究员;
E-mail: zhangtzhangtzhang@163.com

通信作者

周小林, E-mail: xiaolin0824@sohu.com

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2019-12-13
录用日期 2020-03-16

文章编号 2095-9982(2020)06-0586-08
中图分类号 R126
文献标志码 A

引用

张婷, 周小林, 孟倩倩, 等. 多环芳烃暴露与儿童生长和免疫功能的关系: 基于中国北部某焦化污染区的研究 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (6): 586-593.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19867

Correspondence to

ZHOU Xiao-lin, E-mail: xiaolin0824@sohu.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-12-13

Accepted 2020-03-16

To cite

ZHANG Ting, ZHOU Xiao-lin, MENG Qian-qian, et al. Associations of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure with growth and immune function of children: A study in a coking contaminated area in northern China[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(6): 586-593.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19867

through questionnaires and their blood and urine samples were collected at the same time. Their height and weight were measured on site. Immunoglobulin contents (IgA, IgG, and IgM) were detected using an automatic biochemical analyzer. The levels of eight hydroxyl metabolites of PAHs in urine (including 1-hydroxyl naphthalene, 2-hydroxyl naphthalene, 1-hydroxyl phenanthrene, 2-hydroxyl phenanthrene, 2-hydroxyl fluorene, 9-hydroxyl fluorene, 1-hydroxyl pyrene, and 3-hydroxyl benzo[a]pyrene) were determined by high performance liquid chromatography with fluorescence detection method. The children were divided into low-exposure groups and high-exposure groups with $P_{66.67}$ as cut-off point. Multiple linear regression was used to analyze the relationships of PAHs hydroxyl metabolites with growth and immune indicators.

[Results] The average age of the children was (10.40 ± 2.25) years. The abnormal rates of IgA, IgG, and IgM were 7.95%, 11.93%, and 2.27%, respectively. No gender differences were found in age, years of local residence, body weight, body mass index, IgA, IgG, and IgM (all $P > 0.05$), but the girls were taller than the boys ($P = 0.041$). The creatinine adjusted median levels (positive rates) of 1-hydroxyl naphthalene, 2-hydroxyl naphthalene, 1-hydroxyl phenanthrene, 2-hydroxyl phenanthrene, 2-hydroxyl fluorene, 9-hydroxyl fluorene, 1-hydroxyl pyrene, and 3-hydroxyl benzo[a]pyrene were $1856.23 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (93.75%), $604.00 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), $94.88 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), $118.16 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), $317.89 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), $10779.32 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), $151.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (99.43%), and $168.42 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%), respectively, and the level of total PAHs hydroxyl metabolites was $15450.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$. The multiple linear regression analysis results showed that, after adjusting for selected confounding factors, the metabolite level of 9-hydroxyfluorene in urine was negatively correlated with the weight of children ($P = 0.014$, $b = -0.17$), the level of 1-hydroxyl naphthalene was positively correlated with IgA, IgG, and IgM ($P < 0.01$, < 0.01 , and 0.032 , $b = 0.273$, 0.314 , and 0.192 , respectively), and the level of total PAHs metabolites in urine was positively correlated with IgG ($P = 0.035$, $b = 0.159$).

[Conclusion] Long-term low-dose exposure to PAHs might result in reduced body weight, though still in normal range, of children living in a coking contaminated area, and the level of 1-hydroxyl naphthalene is positively correlated with immunoglobulin.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons; coking pollution; child growth; immunoglobulin

烟煤不完全燃烧会产生大量的焦炉排放物,包括多环芳烃、煤焦油、苯系物、重金属、一氧化碳、一氧化氮等致癌物质^[1-2],其中多环芳烃含量最高。在环境介质中,多环芳烃主要通过呼吸道、消化道和皮肤进入人体^[3],然后通过人体代谢形成羟基多环芳烃,以葡萄糖醛酸、硫酸结合物的形式主要经尿液排出体外^[4]。尿液中的羟基多环芳烃可以有效地反映多环芳烃的内暴露情况,是一种重要的生物标志物^[5]。许多流行病学研究表明,职业接触多环芳烃会增加肺癌、皮肤癌以及心血管疾病的患病风险^[6-8]。长期接触焦炉排放物可导致焦炉工人呼吸和消化系统损伤、结膜炎和严重皮炎^[9-10]。

多环芳烃是已知的具有显著免疫毒性的环境因子,可抑制小鼠和人类外周血单个核细胞的各种先天和适应性反应^[11-12]。以往的研究表明,体外暴露时多环芳烃会对脾脏细胞的体液免疫产生显著的免疫抑制作用,尤其是在检测细胞色素 P450 活化产物时^[13]。但是,在人群流行病学研究中,多环芳烃的免疫毒性研究较少。与职业人群相比,居住在焦化厂周边污染地区的居民具有长期低剂量暴露于多环芳烃的特点。人类每天都暴露在这些成分的混合物中,儿童可能对这些暴露更为敏感^[14-15]。因此,本研究选取距离中国北方某焦化厂 1~2 km 的一个村庄中 176 名儿童作为研究对象,测定多环芳烃的羟基代谢物、儿童生长指标和免疫球蛋白的含量,研究其相关性,探讨长期接

触多环芳烃对儿童的健康影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2018 年 7 月在,中国北部某焦化厂下风向距离厂区 1~2 km 的村庄,按照一定的纳入排除标准选择 176 名儿童为研究对象。参与的儿童在本地区上学和生活 ≥ 5 年;儿童无吃烧烤及咬手指等不良嗜好;儿童无肺癌、淋巴瘤、白血病以及免疫系统的其他相关疾病;父母无多环芳烃职业接触史和智力发育障碍、痴呆等疾病家族史。本调查经中辐院附属医院伦理审查批准,参与的儿童及其监护人均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂 Waters-2695 高效液相色谱仪(配有二极管阵列检测器)和 Phenomenex ODS 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm)(美国 Waters 公司),固相萃取仪(美国色谱科公司),水浴氮吹仪(上海乔跃电子有限公司),涡旋振荡器(上海青浦沪仪器厂),BS4402 高速离心机(日本 SANYO 公司),恒温水浴锅(北京市医疗设备总厂),BS-400 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

甲醇(德国 Merck 公司),乙腈(德国 Fisher Scientific 公司), β -葡聚糖醛酸酶(德国 Roche 公司),盐酸、醋酸钠、醋酸(分析纯,天津市风船化学试剂有限公司),实验用水为超纯水(由本实验室现用现制)。

标准品：1-羟基萘、2-羟基萘（北京百灵威科技有限公司），1-羟基菲、2-羟基菲、9-羟基苊、3-羟基苯并[a]苊（加拿大Toronto Research Chemicals公司），2-羟基苊（美国Sigma-Aldrich公司），1-羟基苊（德国Dr. Ehrenstorfer GmbH公司）。

1.2.2 问卷调查 采用自行设计的儿童健康调查表，由经过统一培训的人员调查研究对象姓名、性别、年龄、本地居住年限、文化程度、现患病史、既往病史及家族史、是否含手指、是否吃烧烤等。现场采集调查对象的身高和体重。近1个月内摄入烧烤食物 ≥ 1 次定义为摄入烧烤食物。计算研究对象的体质指数（body mass index, BMI）， $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)。

1.2.3 尿样采集与羟基代谢产物和尿肌酐(Cr)的检测 用50 mL尿杯收集儿童约35 mL晨尿，置于 -20°C 冻存备用。采用高效液相色谱-荧光检测法分别测定尿中1-羟基萘、2-羟基萘、1-羟基菲、2-羟基菲、2-羟基苊、9-羟基苊、1-羟基苊、3-羟基苯并[a]苊代谢产物的水平，具体操作参见文献[16]。线性度、平均相对标准偏差、平均回收率分别为0.999 2~1.000 0、0.70%~8.36%、81.92%~123.50%，结果均用Cr校正。在采样现场将收集的尿液抽取2~3 mL，于 4°C 保存，并在3 d内采用全自动生化分析仪检测Cr的含量($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)，主要用于校正羟基代谢产物的含量。

1.2.4 血样采集和免疫球蛋白的检测 用10 mL采血管收集儿童空腹时的血液约5 mL，离心($4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，离心半径13.5 cm，5 min)，取上层血清置于1.5 mL离心管中，于 4°C 保存，并在3 d内采用全自动生化分析仪检测IgA、IgG、IgM的含量($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。各免疫指标的正常范围分别为：IgA， $0.70 \sim 5.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；IgG， $7.0 \sim 16.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；男性IgM， $0.4 \sim 2.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；女性IgM， $0.4 \sim 2.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0和SAS 9.4进行统计分析。尿中多环芳烃羟基代谢产物浓度用Cr水平（肌氨酸氧化酶法）进行校正，单位为 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 。计量资料符合正态分布时采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布则采用中位数 M (P_{25} , P_{75})和几何均数表示。尿中多环芳烃羟基代谢产物的分布情况采用小提琴图表示。两组间的比较，符合正态分布时采用 t 检验，不符合正态分布则采用Mann-Whitney U 检验。采用多元线性回归分析多环芳烃与生长指标和免疫指标的相关性。自变量引入标准为0.05，剔除标准为0.10。尿中多环芳烃羟基代谢产物含量以 $P_{66.67}$ 为截断点分为低暴露组和高暴露组。检

验水准 $\alpha=0.05$ （双侧）。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

研究对象的平均年龄为(10.40 ± 2.25)岁。男童和女童在年龄、本地居住年限、体重及BMI上并无差异，在身高方面女童高于男童($P=0.041$)。IgA、IgG、IgM异常率分别为7.95%、11.93%、2.27%。各免疫指标在性别上并无统计学差异。见表1。

表1 调查儿童一般情况、生长和免疫指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information, growth, and immune indicators of children ($\bar{x} \pm s$)

项目	男性 ($n=79$)	女性 ($n=97$)	合计 ($n=176$)	t	P
年龄/岁	10.14 ± 2.28	10.61 ± 2.21	10.40 ± 2.25	-1.380	0.169
本地居住年限/年	10.18 ± 2.31	10.69 ± 2.58	10.46 ± 2.47	-1.378	0.170
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	16.53 ± 3.82	16.31 ± 3.41	16.41 ± 3.59	0.402	0.688
身高/cm	135.03 ± 13.58	139.32 ± 13.91	137.39 ± 13.89	-2.060	0.041
体重/kg	30.67 ± 10.16	32.27 ± 10.18	31.55 ± 10.17	-1.043	0.299
IgA/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.99 ± 1.18	1.78 ± 0.93	1.87 ± 1.05	1.348	0.179
IgG/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	10.03 ± 2.75	9.83 ± 2.46	9.92 ± 2.59	0.504	0.615
IgM/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.2 ± 1.67	1.14 ± 0.71	1.16 ± 1.23	0.313	0.754

2.2 尿中代谢产物的水平及分布

尿中各代谢产物的检出率均大于90%。1-羟基萘、2-羟基萘、1-羟基菲、2-羟基菲、2-羟基苊、9-羟基苊、1-羟基苊、3-羟基苯并[a]苊代谢产物经校正后的检出水平中位数（检出率）分别为 $1856.23 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (93.75%)、 $604.00 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $94.88 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $118.16 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $317.89 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $10779.32 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)、 $151.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (99.43%)、 $168.42 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (100.00%)，总多环芳烃代谢产物检出水平为 $15450.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 。见表2。各代谢产物的检出水平在性别方面均无统计学差异，尿中各代谢产物含量的具体分布情况见图1。

2.3 尿中代谢产物与生长指标和免疫指标的相关性

1-羟基萘、2-羟基萘、1-羟基菲、2-羟基菲、2-羟基苊、9-羟基苊、1-羟基苊、3-羟基苯并[a]苊、总多环芳烃分别按3 155.57、771.33、141.45、171.50、435.34、18 691.73、194.92、212.12、25 049.41 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 为界分为低暴露组和高暴露组。以多环芳烃羟基代谢产物作为自变量，分析多环芳烃羟基代谢产物与生长指标的相关性时，分别以身高、体重、BMI为应变量，调整年龄、性别等混杂因素后，多元线性回归分析显示9-羟基苊的代谢产物水平与儿童体重呈负相关

($P=0.014$, $b=-0.17$)。见表3。

分析多环芳烃羟基代谢产物与免疫指标的相关性时, 分别以IgA、IgG、IgM为应变量, 调整年龄、性别、身高、体重等混杂因素后, 多元线性回归分析显示1-羟基萘代谢产物与IgA、IgG、IgM呈正相关(P 值分别为 <0.01 、 <0.01 、 0.032 , b 值分别为 0.273 、 0.314 、 0.192), 尿中总多环芳烃代谢产物与IgG呈正相关($P=0.035$, $b=0.159$)。见表4。

表2 中国北部某焦化污染区儿童尿中多环芳烃代谢产物检出水平 ($n=176$) / $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$
Table 2 Detection levels of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in urine of children in a coking pollution area in northern China ($n=176$)/ $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$

代谢产物	几何均数	百分位数					性别	
		P_{25}	$P_{33.33}$	P_{50}	$P_{66.67}$	P_{75}	Z	P
1-羟基萘	2248.54	935.68	1182.98	1856.23	3155.57	4520.04	-1.424	0.154
2-羟基萘	650.68	356.95	449.28	604.00	771.33	933.45	-0.858	0.391
1-羟基菲	103.42	58.94	71.07	94.88	141.45	170.58	-1.010	0.313
2-羟基菲	127.81	71.93	85.44	118.16	171.50	222.42	-0.733	0.463
2-羟基芴	316.28	179.95	216.72	317.89	435.34	591.02	-0.808	0.419
9-羟基芴	10818.46	5185.43	6578.94	10779.32	18691.73	23863.08	-1.159	0.247
1-羟基芘	160.25	100.96	120.30	151.13	194.92	225.63	-0.787	0.432
3-羟基苯并[a]芘	182.51	111.35	132.89	168.42	212.12	253.39	-0.739	0.460
总多环芳烃	16879.37	8845.91	10414.29	15450.13	25049.41	37357.56	-1.701	0.089

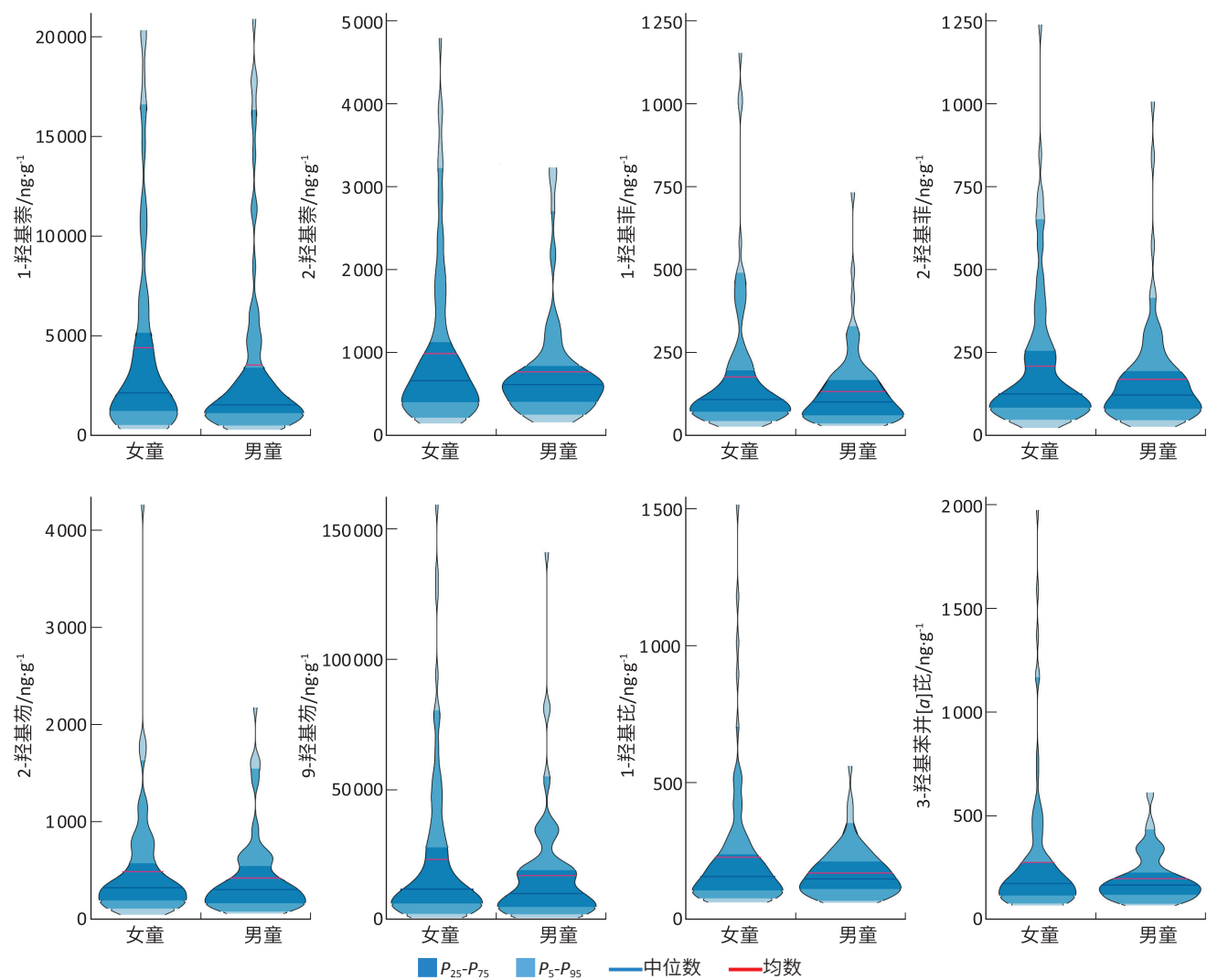


图1 中国北部某焦化污染区儿童尿中多环芳烃代谢产物检出水平 (小提琴图)
Figure 1 Detection levels of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in urine of children in a coking pollution area in northern China (violin chart)

表3 中国北部某焦化污染区儿童尿中多环芳烃羟基代谢产物与生长指标的相关性

Table 3 Correlation between hydroxyl metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and growth indicators in urine of children in a coking pollution area in northern China

指标	变量	b (95% CI)	
		未调整	调整后
身高	1-羟基萘	0.105 (-1.452~7.638)	-0.031 (-3.920~2.084)
	2-羟基萘	-0.122 (-7.974~0.778)	-0.026 (-4.101~2.570)
	1-羟基菲	-0.093 (-7.107~1.635)	0.039 (-3.323~5.612)
	2-羟基菲	-0.120 (-7.916~0.839)	0.000 (-3.998~3.979)
	2-羟基苊	-0.076 (-6.631~2.162)	0.109 (-1.141~7.466)
	9-羟基苊	-0.061 (-6.193~2.608)	-0.086 (-5.527~0.491)
	1-羟基芘	-0.187 (-9.845~-1.177) *	-0.140 (-8.392~0.164)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.086 (-6.923~1.862)	0.110 (-0.620~7.134)
	总多环芳烃	0.067 (-2.424~6.374)	-0.011 (-2.942~2.321)
体重	1-羟基萘	0.101 (-1.166~5.564)	0.021 (-2.430~3.367)
	2-羟基萘	-0.116 (-5.717~0.698)	-0.103 (-5.437~1.004)
	1-羟基菲	-0.032 (-3.911~2.516)	-0.004 (-4.402~4.225)
	2-羟基菲	-0.021 (-3.676~2.781)	0.111 (-1.458~6.243)
	2-羟基苊	0.005 (-3.124~3.335)	0.161 (-0.670~7.640)
	9-羟基苊	-0.104 (-5.447~0.977)	-0.170 (-6.571~-0.761) *
	1-羟基芘	-0.125 (-5.922~0.511)	-0.130 (-6.985~1.276)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.061 (-4.540~1.907)	0.108 (-1.370~6.117)
	总多环芳烃	0.013 (-2.956~3.502)	-0.043 (-3.501~1.636)
BMI	1-羟基萘	0.072 (-0.637~1.744)	0.078 (-0.707~1.908)
	2-羟基萘	-0.079 (-1.734~0.537)	-0.143 (-2.543~0.363)
	1-羟基菲	0.027 (-0.926~1.341)	-0.04 (-2.254~1.638)
	2-羟基菲	0.061 (-0.672~1.602)	0.145 (-0.635~2.839)
	2-羟基苊	0.060 (-0.679~1.595)	0.134 (-0.852~2.897)
	9-羟基苊	-0.087 (-1.798~0.472)	-0.156 (-2.497~0.124)
	1-羟基芘	-0.010 (-1.217~1.067)	-0.063 (-2.352~1.375)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.002 (-1.152~1.126)	0.078 (-1.083~2.294)
	总多环芳烃	-0.037 (-1.418~0.858)	-0.049 (-1.503~0.761)

[注] 以低暴露组为参照。调整了年龄、性别和多环芳烃羟基代谢产物(即评估一种代谢物和应变量之间的关系时,控制其他7种代谢产物的影响)。*: $P<0.05$ 。

表4 中国北部某焦化污染区儿童尿中多环芳烃羟基代谢产物与免疫指标的相关性

Table 4 Correlation between hydroxyl metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and immune indicators in urine of children in a coking pollution area in northern China

指标	变量	b (95% CI)	
		未调整	调整后
IgA	1-羟基萘	0.227 (0.165~0.818) **	0.273 (0.249~0.935) **
	2-羟基萘	-0.209 (-0.792~-0.139) **	-0.100 (-0.597~0.168)
	1-羟基菲	-0.197 (-0.764~-0.112) **	-0.049 (-0.614~0.405)
	2-羟基菲	-0.138 (-0.639~0.022)	0.114 (-0.213~0.701)
	2-羟基苊	-0.180 (-0.730~-0.073) *	-0.062 (-0.628~0.363)
	9-羟基苊	-0.065 (-0.479~0.188)	-0.065 (-0.489~0.211)
	1-羟基芘	-0.293 (-0.975~-0.334) **	-0.218 (-0.966~0.021)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.267 (-0.918~-0.274) **	-0.043 (-0.538~0.353)
	总多环芳烃	0.068 (-0.182~0.484)	0.073 (-0.164~0.491)

续表4

指标	变量	b (95% CI)	
		未调整	调整后
IgG	1-羟基萘	0.337 (1.053~2.657) **	0.314 (0.843~2.617) **
	2-羟基萘	-0.016 (-0.912~0.732)	0.030 (-0.827~1.15)
	1-羟基菲	-0.051 (-1.098~0.537)	0.005 (-1.292~1.344)
	2-羟基菲	-0.090 (-1.315~0.323)	-0.165 (-2.083~0.282)
	2-羟基苊	0.016 (-0.736~0.908)	0.115 (-0.653~1.91)
	9-羟基苊	0.096 (-0.289~1.348)	0.005 (-0.877~0.933)
	1-羟基芘	-0.114 (-1.445~0.194)	0.031 (-1.105~1.447)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.208 (-1.945~-0.337) **	-0.165 (-2.064~0.243)
	总多环芳烃	0.165 (0.096~1.718) *	0.159 (0.062~1.685) *
IgM	1-羟基萘	0.154 (0.004~0.819) *	0.192 (0.045~0.978) *
	2-羟基萘	-0.113 (-0.684~0.093)	-0.076 (-0.72~0.321)
	1-羟基菲	-0.064 (-0.555~0.223)	0.060 (-0.534~0.853)
	2-羟基菲	-0.090 (-0.625~0.154)	-0.039 (-0.726~0.519)
	2-羟基苊	-0.090 (-0.625~0.155)	-0.077 (-0.877~0.472)
	9-羟基苊	0.000 (-0.391~0.391)	-0.014 (-0.512~0.440)
	1-羟基芘	-0.093 (-0.633~0.148)	-0.002 (-0.677~0.666)
	3-羟基苯并[a]芘	-0.109 (-0.673~0.105)	-0.064 (-0.779~0.435)
	总多环芳烃	0.135 (-0.036~0.74)	0.131 (-0.051~0.735)

[注] 以低暴露组为参照。调整了年龄、性别、身高、体重和多环芳烃羟基代谢产物(即评估一种代谢物和应变量之间的关系时,控制其他7种代谢产物的影响)。*: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。

3 讨论

多环芳烃是含有两个或两个以上苯环的芳香族化合物,这类化合物性质稳定,污染持久,分布广泛。苯并[a]芘是多环芳烃的代表物质,在汽车尾气、煤炭、石油、香烟等不完全燃烧产物中均有发现,烹饪方法不当也会产生苯并[a]芘。多环芳烃有致癌性^[17]、免疫毒性^[18]以及胚胎毒性等^[19]。多环芳烃被吸收进入人体后,可经血液和淋巴液运送到全身各个器官,主要在肝脏细胞色素P450单加氧酶作用下生成多环芳烃环氧化物^[20],此环氧化物一部分可自身异构生成单羟基化合物(如1-羟基芘、2-羟基萘和4-羟基菲等),之后与葡萄糖醛酸等结合形成水溶性的硫酸盐和葡萄糖苷酸,最后随尿液或粪便排出体外,两环或三环多环芳烃代谢产物主要经尿排泄,三环以上多环芳烃代谢产物主要经粪便排泄^[21];另一部分可在微粒体环氧化物水化酶和细胞色素P450酶作用下生成二羟基化合物和二羟基环氧化物,进而与蛋白质和DNA等大分子结合,对机体产生损害作用;另有少量未被代谢的多环芳烃可随尿液排出体外^[22-23]。

儿童处于生长发育时期,机体的各方面机能尚不完善,对于有害物质抵抗力较差;而且,儿童户外活动时间长,导致不断接触被污染的土壤和空气,因此易受到环境危害^[24-25]。多环芳烃是已知的致癌物和诱

变物,对人类生殖和神经发育系统产生不利影响^[26]。因此,儿童的暴露可能会威胁他们的健康状况,如身体生长发育迟缓。长期和低剂量暴露于多环芳烃已被证实与各种各样的影响有关,包括易怒、情绪不稳定、短期和长期记忆丧失以及儿童注意力缺乏^[27]。本次研究人群来自焦化厂附近,人群居住在该焦化厂常年主导风向的下风向,进行流行病学调查和样品采集均在夏季进行,因冬季取暖或饮食暴露多环芳烃的影响较小,主要暴露来源于工厂废气排放。本研究结果表明,9-羟基芴暴露可能影响儿童体重。2015年Xu等^[28]对某电子垃圾回收镇儿童的研究也有类似发现。本研究暂未发现多环芳烃对儿童身高的负面影响,不同地区研究结果差异可能与当地污染物的种类以及污染程度有关。

流行病学研究已发现发育早期阶段环境中毒性物质暴露,如苯并[a]芘、铅和2,3,7,8-四氯二苯对二噁英等,可对婴儿,乃至儿童和成人的免疫功能造成损害^[29]。相同的环境暴露既可能引起个体超敏反应和自身免疫应答增强,也可能导致免疫力下降^[30]。细胞实验和动物实验研究表明,多环芳烃家族的许多成员都是有毒物质,可以引起致癌和免疫毒性作用^[31-32],如7,12-二甲基苯[a]蒽及其代谢产物在体内和体外都能持续抑制不同物种的体液和细胞介导的免疫反应^[33-34]。高剂量的多环芳烃可引起实验动物胸腺、脾、骨髓、淋巴结中淋巴组织的萎缩。多环芳烃抑制细胞内Ca²⁺-ATP酶活性,干扰T细胞内钙稳态从而实现其细胞免疫抑制作用,还可以改变B细胞受体水平的信号传递和B细胞的增殖和分化,实现对B细胞的免疫抑制作用^[35]。本次研究通过检测血液中免疫球蛋白IgG、IgA、IgM的含量来反映多环芳烃对儿童免疫功能的影响。免疫球蛋白检测也是评价人体健康的常用方法。目前,评价人体免疫能力最常用的指标有IgG、IgA、IgM。通过免疫检查及早发现人体免疫功能的变化,及时采取针对性的措施来预防疾病是至关重要的^[36]。本研究结果表明,1-羟基萘与IgA、IgG和IgM水平呈正相关,尿中总多环芳烃代谢产物与IgG呈正相关($b=0.159$, $P=0.035$)。这与一项关于孕晚期多环芳烃暴露可引起脐血IgE水平升高的结果相似^[37],但是该研究并未涉及IgA、IgG和IgM。有研究以新生儿的脐动脉血为指标来了解孕妇被动吸烟对胎儿免疫功能的影响,结果显示,随着接触吸烟的程度越深,免疫球蛋白IgA、IgG、IgM含量越少^[38],这与本次研

究结果相左。烟草中的主要有害物质为尼古丁,含有少量的烃类有害物质,但是二者对于免疫球蛋白的相互作用是拮抗或协同暂无相关研究证据。多环芳烃组分中的萘含有两个苯环,是唯一在常温下几乎全以气态存在的一类多环芳烃化合物,1-羟基萘可作为萘的环境暴露研究较好的代表物质^[39]。本研究暂未发现其他代谢产物与免疫球蛋白的相关关系,猜测可能与本地区污染物的种类有关,或者儿童对于萘的敏感性较高,这值得进一步研究探索。

综上,本研究发现焦化污染区学龄期儿童体内9-羟基芴水平与体重呈现负相关,而体内1-羟基萘的代谢水平与免疫球蛋白含量具有一定的正相关性。本研究存在的不足在于对儿童生长发育的观察未能测及更多指标,如头围、胸围。对于儿童免疫系统的影响只是着重针对免疫球蛋白的含量,对于与机体的其他损害如肿瘤、纤维化、增生等的关系并没有进行系统的研究。值得注意的是,多环芳烃对免疫系统的危害作用机制尚未明确,依然缺乏长时间、低剂量暴露的剂量-反应关系的研究。本研究结果仅可为阐明长期生活在焦化环境污染区儿童早期健康损伤效应监测和生物标志物的筛选提供依据。

参考文献

- [1] 鱼涛,李斌. 焦炉逸散物危险度评价研究进展[J]. 国外医学卫生学分册, 2008, 35(3): 134-139.
- [2] 邓华欣,张望珍,黄坤,等. 焦化作业环境空气中颗粒物的污染特征研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(12): 898-901.
- [3] VAN ROOIJ J G, BODELIER-BADE M M, JONGENELEN F J. Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers [J]. Br J Ind Med, 1993, 50(7): 623-632.
- [4] 牛红云,蔡亚岐,魏复盛,等. 多环芳烃暴露的生物标志物——尿中羟基多环芳烃[J]. 化学进展, 2006, 18(10): 1381-1390.
- [5] 秦晓蕾,张利文,陈曦,等. 尿中多环芳烃羟基代谢物分析方法研究进展[J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(6): 429-433.
- [6] ARMSTRONG B G, GIBBS G. Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) [J]. Occup Environ Med, 2009, 66(11): 740-746.
- [7] HENNERICI M G. Rationale and design of the prevention

- of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (S3) : 28-32.
- [8] 李霄, 郑丹雪, 高晨, 等. 多环芳烃与苯对焦炉作业工人周围血象和淋巴细胞DNA损伤影响[J]. *中国职业医学*, 2015, 42 (6) : 607-614.
- [9] 刘爱林. 焦炉工人焦炉逸散物暴露监测的生物学标志研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [10] 关维俊, 刘楠, 鱼涛, 等. 焦炉作业工人早期生物检测指标的研究[J]. *毒理学杂志*, 2010, 24 (5) : 374-377.
- [11] DAVILA DR, ROMERO DL, BURCHIEL SW. Human T cells are highly sensitive to suppression of mitogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and this effect is differentially reversed by α -naphthoflavone [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 139 (2) : 333-341.
- [12] UNO S, DALTON TP, DERKENNE S, et al. Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse : detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65 (5) : 1225-1237.
- [13] DONG H, DALTON TP, MILLER ML, et al. Knock-in mouse lines expressing either mitochondrial or microsomal CYP1A1 : differing responses to dietary benzo[a]pyrene as proof of principle [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75 (3) : 555-567.
- [14] ROBERTS JW, WALLACE LA, CAMANN DE, et al. Monitoring and reducing exposure of infants to pollutants in house dust [M] //WHITACRE D M. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Vol 201*. Boston : Springer, 2009 : 1-39.
- [15] LANDRIGAN PJ, KIMMEL CA, CORREA A, et al. Children's health and the environment : public health issues and challenges for risk assessment [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (2) : 257-265.
- [16] 孟倩倩, 李炜宾, 周小林, 等. 非污染区普通人群尿中多环芳烃羟基代谢产物初步调查[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33 (4) : 360-363.
- [17] MENZIE CA, POTOCKI BB, SANTODONATO J. Exposure to carcinogenic PAHs in the environment [J]. *Environ Sci Technol*, 1992, 26 (7) : 1278-1284.
- [18] CASTRO DJ, LÖHR CV, FISCHER KA, et al. Lymphoma and lung cancer in offspring born to pregnant mice dosed with dibenzo[a, l]pyrene : the importance of *in utero* vs. lactational exposure [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 233 (3) : 454-458.
- [19] MU JL, WANG XH, JIN F, et al. The role of cytochrome P4501A activity inhibition in three- to five-ringed polycyclic aromatic hydrocarbons embryotoxicity of marine medaka (*Oryzias melastigma*) [J]. *Mar Pollut Bull*, 2012, 64 (7) : 1445-1451.
- [20] ENOMOTO M, TIERNEY WJ, NOZAKI K. Risk of human health by particulate matter as a source of air pollution-comparison with tobacco smoking- [J]. *J Toxicol Sci*, 2008, 33 (3) : 251-267.
- [21] RAMESH A, WALKER SA, HOOD DB, et al. Bioavailability and risk assessment of orally ingested polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Int J Toxicol*, 2004, 23 (5) : 301-333.
- [22] CAMPO L, FUSTINONI S, BURATTI M, et al. Unmetabolized polycyclic aromatic hydrocarbons in urine as biomarkers of low exposure in asphalt workers [J]. *J Occup Environ Hyg*, 2007, 4 (S1) : 100-110.
- [23] 黄传峰, 郑玉新. 尿中多环芳烃的羟基代谢产物作为生物标志物研究进展[J]. *中国职业医学*, 2010, 37 (3) : 251-254.
- [24] CARPENTER DO, BUSHKIN-BEDIENT S. Exposure to chemicals and radiation during childhood and risk for cancer later in life [J]. *J Adolesc Health*, 2013, 52 (S5) : S21-S29.
- [25] LEITH SLJ, CARPENTER DO. Special vulnerability of children to environmental exposures [J]. *Rev Environ Health*, 2012, 27 (4) : 151-157.
- [26] JAMIN EL, RIU A, DOUKI T, et al. Combined genotoxic effects of a polycyclic aromatic hydrocarbon (B(a)P) and an heterocyclic amine (PhIP) in relation to colorectal carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : e58591.
- [27] DAHLGREN J, WARSHAW R, THORNTON J, et al. Health effects on nearby residents of a wood treatment plant [J]. *Environ Res*, 2003, 92 (2) : 92-98.
- [28] XU X, LIU J, HUANG C, et al. Association of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and lead co-exposure with child physical growth and development in an e-waste recycling town [J]. *Chemosphere*, 2015, 139 : 295-302.
- [29] DIETERT RR. Developmental immunotoxicity (DIT), postnatal immune dysfunction and childhood leukemia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42 (2) : 108-112.

- [30] LUEBKE RW, CHEN DH, DIETERT R, et al. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2006, 9 (1) : 1-26.
- [31] CONNEY AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons : G. H. A. Clowes Memorial Lecture [J]. *Cancer Res*, 1982, 42 (12) : 4875-4917.
- [32] NEBERT DW, DALTON TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6 (12) : 947-960.
- [33] BUTERS J, QUINTANILLA-MARTINEZ L, SCHÖBER W, et al. CYP1B1 determines susceptibility to low doses of 7, 12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced ovarian cancers in mice : Correlation of CYP1B1-mediated DNA adducts with carcinogenicity [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24 (2) : 327-334.
- [34] HEIDEL SM, MACWILLIAMS PS, BAIRD WM, et al. Cytochrome P4501B1 mediates induction of bone marrow cytotoxicity and preleukemia cells in mice treated with 7, 12-dimethylbenz[*a*]anthracene [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (13) : 3454-3460.
- [35] ALLAN LL, SHERR DH. Disruption of human plasma cell differentiation by an environmental polycyclic aromatic hydrocarbon : a mechanistic immunotoxicological study [J]. *Environ Health*, 2010, 9 : 15.
- [36] MUJIKI I, PADILLA S, PYNE D, et al. Physiological changes associated with the pre-event taper in athletes [J]. *Sports Med*, 2004, 34 (13) : 891-927.
- [37] HERR CE, GHOSH R, DOSTAL M, et al. Exposure to air pollution in critical prenatal time windows and IgE levels in newborns [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, 22 (1) : 75-84.
- [38] SYBILSKI AJ, DOBOSZYNSKA A, SAMOLINSKI B. Total and antigen-specific IgE levels in umbilical cord blood [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14 (S4) : 233-236.
- [39] MEEKER JD, BARR DB, SERDAR B, et al. Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2007, 17 (4) : 314-320.

(英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇)