

# 我国吸烟与肺癌关系的Meta-analysis

## —15个病例对照研究的合并分析

赵 宁 俞顺章

**摘要** 应用Meta-analysis方法对国内15个有关吸烟与肺癌病例对照研究进行了定量综合分析。累积病例为5703例，对照为5669例。采用Peto氏和Dersimonian and Nan Laird 二氏模型方法处理数据。吸烟因素合并OR（吸烟与不吸烟对比）在男性为3.01（2.63~3.46），PAR为56.84%；而在女性合并OR为2.32（2.02~2.66），PAR为33.10%。吸烟量、吸烟年限、开始吸烟年龄与患肺癌OR值间存在剂量反应关系。患鳞癌的合并OR为4.79（4.02~5.70）、PAR为65.44%，而患腺癌的OR为1.02（0.87~1.20）、PAR为0.99%。另对影响本次分析的可能偏倚和混杂因素进行了讨论。

**关键词** Meta-analysis 肺肿瘤

Meta-analysis由Glass于1976年命名<sup>[1]</sup>，它是对具有相同研究目的的多个研究的结果进行综合评价和定量合并分析的一种研究方法<sup>[2]</sup>。它与一般的基于个人判断、对各研究结果发表议论的文献综述不同。它能够提高统计功效、解决研究结果间的不一致性，修正以往的统计估计值、使研究结论更全面和可靠<sup>[2]</sup>。本文对国内有关吸烟与肺癌关系的15个病例对照研究的结果进行Meta-analysis，综合评价吸烟作为肺癌危险因素的作用，计算其合并相对危险度和合并归因危险度。

### 材料与方 法

通过《中文科技资料目录》、文献追溯及其它途径，收集有关文献。依据Lichtenstein的20项标准及自定标准<sup>[3]</sup>，筛选并纳入Meta-analysis的文献有15个。累积肺癌病例为5703例，累积对照为5669例。

定量合并数据的方法采用Peto氏模型<sup>[4]</sup>，它假设全部研究提供相同的真实作用的估计。当研究间存在异质性（模型异质性检验）时，则采用Dersimonian与Nan Laird二氏模型<sup>[5]</sup>。它假定各研究估计的是不同的真实作用，考虑了研究间变异。由于模型公式较繁，

这里省略不写。计算出合并OR后，应用Levin公式和Bruzzi的方法<sup>[6]</sup>，推算合并的PAR。趋势卡方检验使用扩展的Mantel-Haenszel法。

### 结 果

15个病例对照研究的来源及结果列于表1。除一个OR为4.42外，其余研究的OR在1.20~2.94间，差别不大，而PAR从15.48%到53.05%，变化较大。全部累积病例和对照中吸烟的比例分别为69.03%和31.15%。简单汇总所计算的粗OR为1.95（1.81~2.10）。Meta-analysis计算的合并OR为2.19（2.03~2.37），合并PAR为33.64%。

剂量反应关系的分析见表2，结果显示吸烟量越大、吸烟年限越长、开始吸烟年龄越早，则患肺癌的OR值越大，说明它们间存在剂量反应关系。同时，趋势检验均显著。

从表3中看出：男性吸烟的合并OR为3.01（2.63~3.46），而女性的为2.32（2.02~2.66），二者相差不大；但PAR在男性为56.84%，在女性为33.10%，相差较大。在分析肺癌病理类型与吸烟关系中，鳞癌组的合并

表1 15个吸烟与肺癌的病例对照研究

文献	作者	地点	吸 烟		不吸烟		OR (95%CI)	PAR(%)
			病例组	对照组	病例组	对照组		
1	胡氏(1988)	哈尔滨	402	308	121	215	2.32(1.76~3.06)	43.70
2	刘氏(1990)	宣 威	52	206	4	19	1.20(0.39~3.69)	15.48
3	张氏(1990)	锦 州	72	102	28	98	2.47(1.43~4.29)	42.85
4	许氏(1983)	天 津	115	18	81	56	4.42(2.33~8.45)	45.41
5	王氏(1985)	太 原	60	99	11	43	2.37(1.08~5.30)	48.85
6	黄氏(1981)	北 京	55	45	17	27	1.94(0.89~4.27)	37.01
7	任氏(1983)	天 津	184	104	60	84	2.48(1.61~3.81)	45.02
8	刘氏(1981)	武 汉	85	70	26	41	1.91(1.03~3.58)	36.46
9	陈氏(1985)	广 州	158	126	34	66	2.43(1.47~4.03)	48.41
10	郑氏(1986)	上 海	355	262	185	278	2.04(1.58~2.62)	33.54
11	高氏(1988)	上 海	908	497	688	807	2.14(1.84~2.50)	30.29
12	章氏(1989)	沈 阳	913	747	336	598	2.18(1.84~2.57)	30.59
13	徐氏(1984)	哈尔滨	161	113	45	93	2.94(1.87~4.63)	51.55
14	王氏(1984)	南 京	235	172	58	121	2.85(1.94~4.20)	53.05
15	陈氏(1984)	郑 州	182	156	72	98	1.59(1.08~2.34)	26.60
合计			3937	3025	1766	2644	1.95(粗OR)(1.81~2.10)	
			Peto氏合并OR及PAR%:				2.19(2.03~2.37)	33.64
异质性检验 $\chi^2=13.75$			df=14				$P>0.05$	

文献来源: 1. 胡锦涛, 等. 中华流行病学杂志 1988; 9(2): 88. 2. 刘支援, 等. 中华流行病学杂志 1990; 11(2): 88. 3. 张洪书, 等. 中国卫生统计 1990; 7(5): 28. 4. 许锐恒, 等. 中华流行病学杂志 1983; 4(4): 193. 5. 王俊生, 等. 中华流行病学杂志 1985; 6(3): 162. 6. 黄国俊, 等. 中华医学杂志 1981; 61(10): 636. 7. 任铁生, 等. 天津医药肿瘤学附刊 1983; 10(4): 230. 8. 刘杏英, 等. 武汉医学院学报 1981; (10): 78. 9. 陈小薇, 等. 广州医学院学报 1985; 13(1): 1. 10. 郑苇, 等. 肿瘤 1986; 6(1): 17. 11. 高玉堂, 等. Int J Epidemiol 1988; (17): 277. 12. 章扬熙, 等. JNCI 1989; 81(23): 1800. 13. 徐兴武, 等. 我国二十六城市大气污染与居民死亡情况调查. 卫生部防疫司 1984: 440. 14. 王坚红, 等. 同13: 446. 15. 陈秉颜, 等. 同13: 450.

表2 Meta-analysis结果

	病例组	对照组	粗OR (95%CI)	总OR (95%CI)
不吸烟	519	858	1.00	1.00
吸烟量 <10 (支/日)	196	326	0.99(0.80~1.23)	1.24(0.87~1.75)
10~	537	454	1.96(1.65~2.32)	2.19(1.43~2.79)
20~	767	399	3.18(2.96~3.75)	4.47(2.79~7.17)
① 趋势 $\chi^2=223.13$		$P<0.01$		总PAR%=45.82
不吸	322	750	1.00	1.00
吸烟年限 <30	288	692	0.97(0.80~1.18)	1.16(0.62~2.16)
30~	865	653	3.09(1.18~3.65)	2.49(1.73~3.57)
② 趋势 $\chi^2=209.37$		$P<0.01$		总PAR%=37.79

续表2 Meta-analysis结果

	病例组	对照组	粗OR (95%CI)	总OR (95%CI)
不吸	836	1416	1.00	1.00
开始吸烟年龄	<20	539	2.47(2.14~2.85)	3.29(2.36~4.57)
	20~	680	2.26(1.90~2.59)	2.42(1.93~3.05)
	30~	436	1.09(0.92~1.30)	1.31(0.88~1.93)
③	趋势 $\chi^2=43.06$	$P<0.01$		总PAR%=40.79

注：①数据来自文献 4, 6~10, 13~15 (见表1, 下同)

②数据来自文献 2, 5, 7~10, 14, 15

③数据来自文献 2, 7~11, 14

表3 Meta-analysis结果

		吸烟	不吸烟	粗OR(95%CI)	总OR(95%CI)	PAR%
①	男 病例组	2242	845	1.39(1.24~1.57)	3.01(2.63~3.46)	56.84
	对照组	1453	815			
	女 病例组	846	674	2.09(1.83~2.39)	2.32(2.02~2.66)	33.10
	对照组	764	1359			
②	鳞癌 病例组	751	113	6.65(5.39~8.19)	4.79(4.02~5.70)	65.44
	对照组	1009	1011			
	腺癌 病例组	499	498	1.01(0.75~1.36)	1.02(0.87~1.20)	0.99
	对照组	1009	1011			
	现患/死亡 病例组	1393	456	2.17(1.88~2.50)	2.33(2.02~2.68)	43.37
	对照组	1008	717			
	新发病例 病例组	2544	1312	1.85(1.69~2.03)	2.13(1.94~2.34)	36.62
	对照组	2017	1927			
④	发表文献 病例组	3359	1591	1.91(1.75~2.07)	2.18(2.00~2.31)	38.28
	对照组	2584	2332			
	内部文献 病例组	578	175	2.34(2.32~2.56)	2.29(1.87~2.91)	43.04
	对照组	441	312			

注：①数据来自文献 1, 2, 4, 7, 9~12

②数据来自文献 5, 6, 10, 11

③数据来自文献 1, 4, 6, 8, 9, 13~15 (现患或死亡病例)

2, 3, 5, 7, 10~12 (新发病例)

④数据来自文献 1~12 (发表文献); 13~15 (内部文献)

OR为4.79 (4.02~5.70), PAR为65.44%; 而腺癌组合并 OR 为 1.02 (0.87~1.20), PAR为0.99%, 说明后者与吸烟关系不大。

使用不同指示病例对结果的影响分析见表3, 使用现患或死亡病例的研究, 其OR、PAR均略高于使用新病例者。文献来源对Meta-

analysis的影响分析结果提示, 利用正式公开发表的文献计算的合并OR及PAR均略低于利用非正式发表文献计算的值。

### 讨 论

从本文引用的在不同地点开展的15个病例

对照研究结果来看,因吸烟而患肺癌的OR值,除一个为4.42外,其余相互差别不大,反映出吸烟与肺癌联系程度上各地相差不大;而它们的PAR值各研究相差较大,提示各地人群中吸烟的暴露比例不同,也即其公共卫生学意义有所不同。Meta-analysis得出合并OR为2.19(2.03~2.37),它可看成是给各研究不同权重数后计算出的平均数,其值趋向中心,因而作者建议将Meta-analysis译为“趋中分析”。Meta-analysis结果是综合各研究后得出的,故它是从整体角度来探讨研究的问题。本文结果中所列粗OR值是未考虑权重的简单平均数,它未考虑各研究间的差异,因而这种简单汇总资料的办法会导致错误的结论<sup>[2]</sup>。

男女性别间吸烟与肺癌联系程度的强弱差异在各研究结果中不尽相同,从本文的男女合并OR值来看,显示二性间吸烟与肺癌联系强度差别不大;而PAR值的差别较大,说明二性间吸烟暴露率的不同。二性间在许多方面不同如有报道在肺癌病理类型分布上不同,所以还待于深入研究。与其它报告类似,本文结果也说明吸烟量、吸烟年限与患肺癌危险性间存在正向剂量反应关系,而开始吸烟年龄与之存在负向剂量反应关系。

Meta-analysis也受到偏倚、混杂因素的影响,为此进一步从以下几个方面分析:

1. 使用现患病例或死亡病例进行研究可能会导致选择偏倚和暴露错分,因此,本文将使用现患或死亡病例的研究与使用新发病例的研究分组对比分析,结果提示使用现患或死亡病例作为指示病例可能会夸大吸烟的作用,以后的研究中应尽可能使用新发病例。

2. 吸烟对不同病理类型肺癌作用的分析表明:吸烟是造成肺鳞癌的重要因素,而在肺腺癌似无作用。

3. 由于某些原因,在正式刊物上发表的文献与未发表的文献间可能存在差异,比如阳性结果的文章似易于发表,这种差异即发表偏倚(Publication bias)会影响Meta-analysis

结果的真实性<sup>[2]</sup>。因而本文对发表文献与未发表文献分组进行比较,结果显示二者OR、PAR相近,无显著差别,说明本文结果有一定代表性和可信度。

4. 本文Meta-analysis研究资料来源于文献之中,无法获得更详细的资料,因而潜在混杂因素如职业、饮食、空气污染、吸烟种类方式等未能控制,它们可能会对本文估计的OR和PAR的真实性有影响。不过,本文结果还是提供了一个我国吸烟与肺癌关系的概况,至少可认为Meta-analysis研究的结论比单个研究的结果更全面和可靠<sup>[7]</sup>。

**Meta-analysis of Smoking and Lung Cancer in China: Combined Analysis of Fifteen Case-control Studies** Zhao Ning, et al., Department of Epidemiology, Shanghai Medical College, Shanghai

In the present paper, 15 case-control studies on the relation between smoking and lung cancer in China were analyzed by means of Meta-analysis method. The cumulative cases and controls were 5703 and 5669, respectively. Peto's model and Der Simonian and Nan Laird model were applied to process data. The pooled OR (smoking vs no smoking) was 3.01 (95%CI: 2.63~3.46) in males and 2.32 (95% CI: 2.02~2.66) in females. The PAR was 56.84% in males and 33.10% in females. There was significant dose-response relation between the amount of smoking, the years of smoking, the age at start of smoking and the OR for developing lung cancer. The pooled OR of squamous carcinoma was 4.79 (95%CI: 4.02~5.70), PAR was 65.44%. The pooled OR of adenocarcinoma was 1.02 (95%CI: 0.87~1.20), PAR was 0.99%.

Key words Meta-analysis Lung neoplasms

参 考 文 献

- 1 Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. Education Research, 1976, 6(5): 3.
- 2 Abramson JH. Meta-analysis: A review of pros

and cons. Public Health Rev. 1990/91, 18: 1.

3 Lichtenstein ML, et al. Guidelines for reading case-control studies. J Chron Dis, 1987, 40(9): 893.

4 Yusuf S, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. Progress in Cardiovascular Disease. 1985, 27: 335.

5 Dersimonian R and Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials, 1986, 7: 177.

6 Bruzzi P. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. Am. J Epidemiol, 1985, 122(5): 904.

7 Ellenberg SS. Meta-analysis. The Quantitative Approach to Research Review. Seminars in Oncology, 1988, 15(5): 472.

(收稿:1993-02-03 修回:1993-02-25)

## 欢迎订阅1994年度《药物流行病学杂志》

药物流行病学 (pharmacoepidemiology) 是近十年来临床药学与流行病学相互渗透而发展起来的新学科, 它以用药人群为研究对象, 运用流行病学方法, 研究与用药有关的“宏观”问题 (药物效用、不良反应、药物利用等), 从而达到安全、有效和经济地使用药物。

《药物流行病学杂志》由卫生部药品不良反应监察中心、中国药学会武汉分会、武汉市医药公司联合创办, 于1992年9月试刊, 今年二月获准公开发行并已出刊二期 (国内统一刊号: CN42-1133/R, 国际标准刊号: ISSN 1005-0698)。

《药物流行病学杂志》编委会主任由潘学田担任, 主编由周元瑶担任。杂志以反映国家药物流行病学进展水平为导向, 实行理论与实践相结合, 普及与提高相结合的原则, 全面传播这一新学科的理论知识和实践进展。集中报道药物在人群中“流行”的作用, 研究探索其规律, 为医药科研、医药临床和生产、经营提供药物安全性、有效性及经济利用方面的信息, 为管理部门提供资料依据, 以推动我国药学事业的全面发展, 提高用药水平, 保障人民健康, 并为赶超国际药物流行病学的发展而努力。

《药物流行病学杂志》面向广大的医疗和药学工作者、药品管理、生产、经营医药的专业人员。主要栏目有: 述评、药物疗效评价、药物不良反应和安全用药、药物利用、药物流行病学理论方法、国外进展等。重点为药物不良反应和安全用药。

《药物流行病学杂志》为季刊, 彩色封面, 16开本, 国内外公开发行, 并可刊登广告。全年4期订费8元 (含邮资)。全国邮局均可订阅, 邮发代号38-187, 亦可直接同本社联系。我社所办《武汉医药情报通讯》(鄂内刊字第379号) 已出刊八年, 系供赠阅交换之内部刊物, 需要的单位和个人来信与本社联系。

地址: 湖北省武汉市胜利街122号 邮政编码: 430014 电话: 235077 广告经营许可证: 武工商广字01-38号 开户银行名称: 工商银行江岸区办 户名: 武汉市医药公司技术咨询服务部 开户银行帐号: 2102-70-001081543 联系人: 韩东丽

《药物流行病学》杂志社 1993.10