

## • 综 述 •

## 女性乳腺癌的主要危险因素

朱 民 综述 童 建 张占英 审校

乳腺癌是妇女中十分常见的恶性肿瘤, 每年全世界约有 120 万妇女患乳腺癌, 50 万妇女死于乳腺癌。在西欧、北美等发达国家, 女性乳腺癌的发病率居女性恶性肿瘤的首位, 在我国占第二或第三位。每年全国约有 5 万新发病例, 其中约有半数死亡, 患者总数达 20 万<sup>[1]</sup>, 乳腺癌的发病率一般城市高于农村, 工业发达地区高于落后地区。虽然发病率有地区差别, 但总的说来是随年龄的增长而增加, 且有不同程度的上升趋势。国内外对乳腺癌的病因曾进行过大量的研究, 对其危险因素已开始逐步认识。

许多研究表明, 月经初潮早、绝经迟、不生育或生育晚, 良性乳腺疾病史、乳腺癌家族史, 以及高脂肪、高动物蛋白饮食等是乳腺癌的主要危险因素。

**月经、生育因素:** 月经初潮早、绝经迟是许多研究已公认的乳腺癌主要危险因素。初潮年龄每提前 4~5 岁绝经前妇女患乳腺癌的相对危险增加 1 倍。55 岁后绝经的妇女患乳腺癌的危险性是 45 岁前绝经者的 2 倍; 而 35 岁前绝经的妇女 (自然绝经或人为绝经) 患乳腺癌的危险只有 55 岁以后绝经妇女的 1/3。据估计, 行经时间超过 40 年比少于 30 年的妇女患乳腺癌的危险增加 1 倍。

以往研究认为, 月经周期短或月经周期不规则有增加乳腺癌危险的趋势<sup>[2]</sup>。最近, Whelan 等<sup>[3]</sup>的前瞻性研究发现, 月经周期过短或过长的妇女, 患乳腺癌的危险都是月经周期正常者的 2 倍。推断这些妇女可能因激素紊乱而使患乳腺癌的危险增加。

国内外研究表明, 不生育或首次足月产年龄晚是乳腺癌的危险因素, 高产次是乳腺癌的保护因素。但只有足月产才有保护作用, 流产并不降低乳腺癌的危险, 甚至反而会增高<sup>[4]</sup>, 最近华盛顿大学的病例对照研究结果认为, 45 岁以下至少怀孕过一次且做过人工流产的妇女, 比怀孕过但没做过人流的妇女发生乳腺癌的危险高 50%, 但未发现多次人流的妇女患乳腺癌的危险高于只做过一次人流的妇女。自

然流产总的来说与乳腺癌的高危险无关, 但也有早期自发流产增加乳腺癌危险的报道<sup>[5]</sup>。

对授乳与乳腺癌关系的研究, 结果尚不一致。多数认为授乳不改变乳腺癌的危险, 而有些研究发现, 长期授乳者患乳腺癌的危险有下降的趋势。Henderson 等<sup>[6]</sup>提出有排卵的月经周期总数与乳腺癌的危险直接相关, 产后长期哺乳可推迟排卵月经的建立, 从而降低乳腺癌的危险。尤其在累计哺乳时间相当长的人群中, 哺乳的保护作用较为明显。Newcomb 等<sup>[7]</sup>提出, 哺乳期间乳腺癌发病的危险降低, 提示授乳可能是清除致癌因素的一种机制。

**饮食因素:**

1. 高脂肪、高动物蛋白、高热量饮食增加乳腺癌的危险<sup>[8]</sup>。调查发现, 发达国家的日人均脂肪、蛋白质摄入量显著高于不发达国家, 而且发达国家饮食脂肪、蛋白质与乳腺癌呈显著正相关。日本人移居美国后改用美国日常膳食, 发病率也逐渐接近美国人的水平。美国的一项模拟人饮食脂肪成分的动物实验发现, 当饮食中混合脂肪占总热量的 40% 时, 有促进肿瘤生长效应; 降低饲料中混合脂肪为总热量的 10%, 可阻止肿瘤的发展。

Lubin 等<sup>[9]</sup>1986 年报告, 高脂肪、低纤维素饮食的妇女患乳腺癌的危险是低脂肪、高纤维素饮食者的 2 倍。Howe 等<sup>[10]</sup>1990 年对 12 个有关饮食因素与乳腺癌的病例对照研究分析指出, 脂肪膳食是乳腺癌的危险因素, 饱和脂肪酸对绝经妇女的相对危险度 RR 为 1.46 ( $P < 0.0001$ ); 蔬菜、水果是乳腺癌的保护因素, 维生素 C 的 RR 为 0.46 ( $P < 0.0001$ ), Baghurst 等<sup>[11]</sup>1994 年病例对照研究发现, 高纤维素饮食对乳腺癌有保护作用, 并随着摄入量的增加保护作用越明显。有人认为<sup>[12,13]</sup>, 纤维素或植物成分可能是通过干扰雌激素的肝肠循环或降低雌激素的活性而影响其作用, 从而减少乳腺癌的危险。但这些假说尚未被完全证实。

2. 酒精摄入与乳腺癌: 自 1977 年 Williams 和 Horm<sup>[14]</sup>首次提出饮酒可能与乳腺癌有关以来, 国外

已做了大量有关的研究。Hiatt<sup>[15]</sup>对多项研究分析后指出, 饮酒或含酒精饮料能增加妇女患乳腺癌的危险, 且日平均摄入量与乳腺癌危险度间有剂量-反应关系。一般认为日平均酒精摄入量达 30g 或更多时, 乳腺癌的危险几乎增加 1 倍。在有良性乳腺疾病史、姐妹间乳腺癌家族史和月经初潮晚、绝经早、初产年龄晚、吸烟的妇女中, 危险增加更明显<sup>[16]</sup>。对是否用过非避孕雌激素分层分析, 发现饮酒只增加有激素服用史的绝经后妇女患乳腺癌的危险。Nasca 等<sup>[17]</sup>发现, 饮酒只增加雌激素受体阳性妇女患乳腺癌的危险。

酒精促进乳腺癌发生的机制有以下几种假说:

①酒精可能直接影响细胞膜对致癌物的渗透性; ②酒精可能刺激垂体前叶释放催乳素, 动物实验证明催乳素能增强鼠乳腺组织的有丝分裂; ③酒精可抑制亚硝酸胺在肝脏中代谢, 导致在体内的长期堆积, 而亚硝酸胺能诱导动物致癌; ④含酒饮料中的其他成分可能是乳腺癌的病因。有研究报告, 饮酒的妇女雌激素水平增高<sup>[18]</sup>, 从而增加乳腺癌的危险。但这些都不能肯定酒精与乳腺癌间的因果关系。

#### 生活因素:

1. 吸烟与乳腺癌: 曾经有人根据吸烟能增加雌二醇在肝脏中的代谢, 从而降低血清中雌激素水平的研究报告推测, 吸烟能防止女性乳腺癌的发生<sup>[19]</sup>。而流行病学研究认为, 吸烟或被动吸烟增加乳腺癌的危险, 尤其是吸烟量多、开始吸烟年龄早的绝经前的妇女。最近 Calle 等<sup>[20]</sup>的一项队列研究报告, 吸烟妇女患乳腺癌的危险是不吸烟者的 1.26 倍, 并与吸烟数量及吸烟总年限间存在明显的正相关趋势。有实验表明, 非哺乳期吸烟妇女的乳腺分泌液中存在诱变物和辅致癌物。因此, 吸烟的抗雌激素效应, 可能小于吸烟代谢产物在乳腺上皮组织所造成的损害, 从而导致乳腺癌的危险增加。

2. 激素类药物的使用: 口服避孕药 (OC) 60 年代广泛被应用, 它与乳腺癌关系的研究已进行了 50 多项。近年来认为<sup>[21,22]</sup>, 首次妊娠前或 20 岁前发育期间服用 OC, 应用时间长, 乳腺癌的危险增加。Rookus 等<sup>[22]</sup>1994 年指出, 年龄小于 36 岁的妇女, 使用 OC 4 年以上者比 4 年以下者危险加倍; 46~54 岁的妇女使用 OC 12 年以上 RR 增加。至于 80 年代前一些研究认为 OC 不会增加乳腺癌的危险, 可能是当时的妇女还没有机会早期、长期服用 OC 的缘故。

绝经期妇女服用雌激素缓解更年期综合症的症

状, 是否能增加乳腺癌的危险, 目前认为<sup>[23]</sup>, 短期或中期 (10 年以下) 的雌激素替代治疗不会造成明显的危险增加; 而长期 (15 年以上) 使用则会增加乳腺癌的危险。动物实验发现, 雌激素诱导效应的程度和时间依赖于所研究动物的乳腺癌自发率: 高发率鼠种的诱导效应迅速而且普遍; 低发率鼠种, 仅有很低的诱发百分比, 且需要长期激素刺激; 而自发率为 0 的鼠种, 未见到诱发肿瘤的发生<sup>[23]</sup>。这些结果提示, 外源性激素的作用可能只是促进已存在的乳腺癌进一步地发展。

3. 其他: 精神因素与乳腺癌发病有关, 已被国内外学者所公认。早在 1975 年就有人报告, 病例组中感情过度压抑的人多于对照组。以后的研究证实, 经受过精神创伤或生活困难等严重生活事件而引起精神压抑的妇女, 患乳腺癌的危险增加, 术后的复发率也较高。李庆会等<sup>[24]</sup>报告, 经受过精神创伤的妇女乳腺癌的相对危险度可提高 2~3 倍, 尤其是发育前的精神创伤相对危险度可增加 6.5 倍。说明精神状态是一个不可忽视的危险因素, 应受到重视。

有研究报道, 经常进行体育锻炼的妇女患乳腺癌的危险明显小于不锻炼者。这可能是体育锻炼增强了机体免疫能力, 从而减少了疾病的发生、发展。

**既往疾病史:** 国内外研究表明, 乳腺良性疾病史是乳腺癌的危险因素, 尤其是增生性乳腺疾病。乳腺纤维囊性病可增加乳腺癌的危险 2~4 倍, 约 3%~5% 的乳腺纤维瘤可变为乳腺癌。李庆会等<sup>[24]</sup>报道, 有乳腺良性肿瘤史的妇女患乳腺癌的危险度为 11.5, 乳腺外伤史也增加乳腺癌的危险。

其他疾病史, 如肝炎、结核、甲状腺疾病及肿瘤等也增加乳腺癌的危险, 可能与机体状况、药物及治疗过程中的某些因素有关。

研究发现, 在原子弹爆炸中幸存的日本妇女, 接受放射线治疗急性乳腺炎的妇女, 接受 X 线透视检查的结核病人, 以及婴儿期照射过甲状腺肿的妇女, 乳腺癌的危险均增高<sup>[25]</sup>, 且辐射剂量与乳腺癌危险呈线性关系。Boice 等<sup>[26]</sup>认为, 多次接受 X 线透视检查的妇女, 晚年发生乳腺癌的危险明显增加。15~24 岁期间受照射时发生乳腺癌的危险最大, 40 岁以后受照射的危险较低。平均年龄为 26 岁、多次接受 X 线照射的病人, 患乳腺癌的平均潜伏期为 22 年, 提示年轻妇女要避免大剂量的 X 线照射, 否则晚年乳腺癌的发病率将增高。乳房钼靶 X 线摄片曾是普遍的乳腺癌检诊方法, 目前已逐渐认识到它可能存在潜在致癌危险。

**肿瘤家族史:**国内外许多研究证实,乳腺癌家族史是乳腺癌重要危险因素。有一级亲属乳腺癌家族史的妇女患乳腺癌的危险性是无乳腺癌家族史的 2~4 倍;有多个一级亲属乳腺癌家族史的危险性更高;如果一级亲属乳腺癌发病在 40 岁前或绝经前,且是双侧的,则其危险性增加 9~10 倍<sup>[27]</sup>。遗传流行病学认为,约有 5%~10% 的乳腺癌有家族遗传性,这种家族性乳腺癌发病年龄较早,一般在绝经前,以双侧多见,且常伴发卵巢癌。近年来已发现了一些与乳腺癌有关的基因,为乳腺癌发病机制的研究提供了新的线索。

其他肿瘤家族史,如卵巢癌、结肠癌、肺癌等也会使乳腺癌的危险增加。国内曾有报告<sup>[28]</sup>,有其他肿瘤家族史者乳腺癌的危险性是无家族史者的 1.65 倍。可见有肿瘤家族史的妇女是乳腺癌的高危人群。

乳腺癌的特异病因至今仍不清楚,主要有病毒、内分泌、基因等方面的假说。这些假说或多或少地能从某些方面解释乳腺癌的流行病学现象,但仍然存在不少异议。鉴于近年来乳腺癌的发病率有增加的趋势,是否存在其他未被发现的危险因素,有待于进一步的研究。

### 参 考 文 献

- 1 袁剑敏,高玉堂. 乳腺癌的流行病学及病因学. 见:沈镇宙主编. 乳腺癌. 上海科技文献出版社, 1990. 20.
- 2 Yuan JM, MiMii Yu, Rose RK, et al. Risk factors for breast cancer in chinese women in Shanghai. *Cancer Res*, 1988, 48 : 1949.
- 3 Whelan EA, Sandler DP, Root JL, et al. Menstrual cycle patterns and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1994, 139 : 1081.
- 4 Ronseer B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurse's Health Study. *Am J Epidemiol*, 1994, 139 : 819.
- 5 Howe HL, Senie RT, Helen Bzduch, et al. Early abortion and breast cancer risk among women under age 40. *Inter J Epidemiol*, 1989, 18 : 300.
- 6 Henderson BE, MD, Ross RK, et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*, 1985, 56 : 1206.
- 7 Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and arduced risk of pre-menopausal breast cancer. *New Engl J Med*, 1994, 330 : 81.
- 8 Boyd NF, Martin LJ, Nottel M, et al. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 1993, 68 : 627.
- 9 Lubin F, Wax Y, Modan B. Role of fat animal protein and dietary fiber in breast cancer etiology: a case-control study. *JNCI*, 1986, 77 : 605.
- 10 Howe G, Hirohata T, Hislop T, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of case-control studies. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82 : 561.
- 11 Baghurst PA, Rohan TE. High-fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 1994, 56 : 173.
- 12 Rose DP. Dietary fiber and breast cancer. *Nutr Cancer*, 1990, 13 : 1.
- 13 Adlercreutz H, Hamalainen E, Ehnholm C, et al. Relationships of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healthy Finnish women. *Metabolism*, 1986, 35 : 535.
- 14 Williams RR, Horm JN. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst*, 1977, 58 : 527.
- 15 Hiatt RA. Alcohol consumption and breast cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 1990, 7 : 143.
- 16 Van den Brandt, Alexandra Goldbohm, Pieter Van't Veer, et al. Alcohol and breast cancer: results from the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol*, 1995, 141 : 907.
- 17 Nasca PC, Simin Liu, Baptiste MS, et al. Alcohol consumption and breast cancer: Estrogen receptor status and histology. *Am J Epidemiol*, 1994, 140 : 980.
- 18 Recichman ME, Judd JT, Christopher Longcope, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in pre-menopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 : 722.
- 19 Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol*, 1984, 119 : 9.
- 20 Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1994, 139 : 1001.
- 21 Maja Primic-zakelj. Breast cancer risk and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25-54. *Int J Cancer*, 1995, 62 : 414.
- 22 Rookus MA, Van Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet*, 1994, 344 : 844.
- 23 Zumboof B. Biological and endocrinological insights into the possible breast cancer risk from menopausal estro-

gen replacement therapy. Steroids, 1993, 58 : 196.

24 李庆会, 李天霖, 张孔来, 等. 北京市城区女性乳腺癌某些危险因素的调查研究. 中华流行病学杂志, 1986, 7 : 160.

25 Hurley SF, Kaldor JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. Epidemiol Rev, 1992, 14 : 122.

26 Boice JD, JR, Dale Preston, et al. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res, 1991, 125 : 214.

27 Calle EE, Martin LM, Thun MJ, et al. Family history, age, and risk of fatal breast cancer. Am J Epidemiol, 1993, 138 : 675.

28 天津医学院流行病学教研室, 天津人民医院乳腺癌防治组. 女性乳腺癌危险因素的初步调查. 中华流行病学杂志, 1983, 4 : 43.

(收稿: 1996-04-15 修回: 1996-05-23)

## 海宁市自然人群吸烟状况与肺癌流行病学调查研究

沈永洲<sup>1</sup> 陈 坤<sup>2</sup> 沈高飞<sup>1</sup> 阮引玲<sup>1</sup> 孙其荣<sup>1</sup>

我们以全市 30 岁以上自然人群及 1983~1992 年间确诊的肺癌病例为研究对象, 采用快速流行病学抽样方法, 按性别、年龄分层抽样。重点对吸烟状况进行调查, 并对不同年代特定年龄组进行追踪。本次共调查自然人群 1 294 人, 肺癌病人 489 例。

1. 吸烟状况: 人群吸烟率为 41.58%, 肺癌吸烟率 79.35%,  $\chi^2$  检验  $P < 0.01$ ; 城镇人群吸烟率 38.21%, 农村 42.37%,  $P > 0.05$ ; 不同年代 30 岁组人群吸烟率 50.00%、60.00%、70.00%、80.00%, 90 年代分别为: 39.37%、40.47%、38.15%、37.17%、42.26%, 各年代吸烟率无明显差异。

2. 吸烟与肺癌: 暴露组人群相对危险性 (RR) 为 5.40 (95% 可信区间 4.70~6.21); 吸烟者归因危险度 (AR%) 为 77.74, 全人口 (PAR%) 为 64.65;

被动吸烟暴露组与非暴露组肺癌发病率无明显差异, RR 为 0.93。

(1) 吸烟年限: 烟龄 20 年以上者 RR 为 5.25 (95% 可信区间 4.52~6.09), 40 年以上者 RR 高达 10.38 (95% 可信区间 9.05~11.91), 而不满 20 年者与不吸烟者肺癌发病率无明显差异。

(2) 吸烟量: 每天吸烟 20 支以下者 RR 为 5.92 (95% 可信区间 5.16~6.79), 20 支以上者 RR 达 13.85 (95% 可信区间 11.76~16.30)。

(3) 起始年龄: 开始吸烟 < 30 岁者 RR 为 5.88 (95% 可信区间 2.60~13.30)、 $\geq 30$  岁者 RR 为 2.48 (95% 可信限 1.07~5.73)。

(4) 戒烟: 以不吸烟者为 1.00, 不戒烟 RR 6.09, 戒烟 < 10 年 RR 为 9.04、 $\geq 10$  年者 RR 为 4.19, 可见, 戒烟 10 年以下者 RR 反而比不戒者还大, 而戒烟 10 年以上者才有意义。

1 浙江省海宁市肿瘤研究所 314400

2 浙江医科大学公共卫生学院

(收稿: 1996-05-03 修回: 1996-06-06)