

中国妇女肺癌危险因素流行病学研究中尚待解决的问题

Linda C Koo

对原发性肺癌病人吸烟史进行全球性调查发现,亚洲妇女吸烟者最少(6%~57%),而欧洲和美国患病妇女吸烟者为70%~90%,男性患者为98%。中国妇女不论是生活在上海、香港或夏威夷,其年龄校正后肺癌发病率为15.2/10万~20.5/10万,这是日本、高加索人或夏威夷本地妇女肺癌发病率的两倍或更高,后者肺癌发生率为7.3/10万~7.5/10万。这些统计资料表明,中国妇女肺癌发病率高但与吸烟史无关。这在中国是不是一种普遍现象?是不是与吸入或摄入性因素有关,抑或与呼吸系统疾病或其他因素有关?我们将对现有研究资料中出现的相同及不同的结果进行重点分析。并对由于误差及混淆因素所造成的结果进行阐述。

一、由描述性流行病学所得的结果:

1. 任何一个地方的中国妇女的肺癌发生率是不是都很高?国际癌症研究机构最新一版的《五大洲癌症发生》中,对7个地区的中国妇女肺癌发生率进行了统计,这7个地区包括:中国的3个城市,美国的2个地区,还有香港和新加坡,年龄校正后,这些地区中国妇女肺癌发生率相差达3倍,中国的启东市最低,为11.2/10万,最高是中国的天津,为33.2/10万。上海的诊断及治疗肺癌的手段比启东的高,这种治疗手段及研究水平的差异,或许可以解释为什么启东的肺癌发生率比上海的低。

另外一个影响肺癌发生率的因素是,一些病人到大城市去看病,并在大城市经组织学诊断和进行治疗,结果,中国大城市如上海、天津等地妇女肺癌发生率受影响。另外,肺癌有时与肺结核临床症状易相混淆。如果诊断方法落后,可导致肺癌发生率产生误差,但是,在香港、新加坡受这种因素影响就小得多。

1973~1975年间,在中国全境内进行癌症死亡率调查结果证明,中国妇女肺癌发生率各地存在差异。对上海和天津两地妇女肺癌统计资料进行比较,发现1973~1975年间,两地妇女肺癌死亡率几乎相同,上海为14.3/10万,而天津为13.8/10万,然而,10年后,天津妇女肺癌发生率比上海的高出80%,由于10%的肺癌患者可存活5年,80%肺癌患者确诊后一年内死亡,那么天津与上海妇女肺癌发生率10年后出现那么大的差异,也说明统计结果可能存在人为的差异。

2. 某些地区妇女高肺癌发生率是否新近现象?国际癌症研究机构资料集的最后三卷,收集了六个中国人居住区从70年代早期至80年代末期中国妇女肺癌发生的趋势,天津以及香港、洛杉矶的华裔妇女肺癌发生率不断增加,而新加坡、上海的高发生率保持恒定。1987~1989年间,上海妇女肺癌发生率为18.8/10万,相比之下,夏威夷的中国妇女肺癌发生率轻微下降。即6个区中,5个区的中国妇女肺癌发生率,在15年内显示出升高或保持较高的水平。

在中国大陆妇女肺癌发生率,上海、天津最高。而在小城市及农村地区,发生率及死亡率都很低,这种差异提示一些其他因素如医疗手段可能影响大城市发生率。其他一些中国人社区如香港、新加坡、夏威夷、洛杉矶,因为移民绝大多数来自广东和福建省,因此这些地区妇女肺癌发生率高提示有相似的危险因素。

二、污染物吸入的作用:肺癌作为呼吸系统肿瘤,吸入污染物通常会首先被怀疑为病因,以下对一些可靠的流行病学病例对照研究结果进行讨论。这些研究采用人群而不是医院的病例,并且考虑了混淆因素如吸烟年龄以及社会经济状况。

1. 香烟烟雾:中国妇女肺癌的发生绝大多数不能归因于主动吸烟。中国妇女肺癌患者吸烟率低,为22%~56%,而欧洲及北美妇女肺癌患者吸烟率为70%~90%,而且中国妇女肺癌发生与吸烟的AR和RR都异乎寻常的低。在中国进行的8个病例对照研究,妇女吸烟与肺癌的AR为26%,RR为2.3,而香港AR=36%,RR=2.8。新加坡RR=3.6,夏威夷AR=11%,RR=1.8。

主动吸烟的危险性低,提示有其他原因在妇女肺癌发生中起作用,看来,被动吸烟不可能是中国妇女肺癌发生的主要危险因素。当检测中国妇女尿中尼古丁的代谢物 Cotinine 时提示中国妇女暴露于被动吸烟的环境的水平不高。另外,国际癌症研究机构对 13 个地区不同种族的中年中国妇女进行研究时发现,用肌酐校正后,上海妇女尿中 Cotinine 含量最低,香港妇女尿中 Cotinine 含量居第四位,但检测到的这些含量可因肌酐校正法而造成人为误差。在香港、上海、台湾进行的病例对照研究中,调查对象被问及丈夫是否吸烟及是否暴露于吸烟环境,结果发现,被动吸烟与肺癌发生的 RR 并无统计学意义。在沈阳和哈尔滨进行的中美联合调查中(965 例患者,959 例对照)甚至发现丈夫吸烟的妇女,其患肺癌的危险性更低,RR 为 0.7,95% CI = 0.6~0.9。尽管作者解释这一现象时,认为可能是其他空气污染物所致的后果。但无证据表明其他污染物在起作用。丈夫吸烟的妇女也可能比丈夫不吸烟的妇女更富裕。但在东北所做的调查并没有对经济因素进行校正。70 年代中期在香港作过的研究也表明,丈夫吸烟的妇女肺癌发生的危险性也低,RR 为 0.8(95% CI = 0.44~1.30)。尽管这个 RR 也无统计学意义,RR 数值小于 1,可能是因为那时香港吸烟者大多是办公室人员或商人,他们都比较富有的人。因此,在进行 ETS 研究时,必须考虑其他因素如饮食、经济收入等。

2. 环境空气污染:城市工业及汽车导致的空气污染越来越严重,这促使人们将空气污染与肺癌联系起来。在十九世纪,肺癌是一种罕见的疾病,但在二十世纪,肺癌的发病迅速增加,同时,大量农村人口涌向城市,这导致城市人口数量及密度增加,也使工业排放的污染物增加。然而,对空气污染是肺癌发生的主要病原性因素也有争议。海外中国妇女如夏威夷、新加坡等地的中国妇女,一项包括多种种族的调查对象的研究显示,在夏威夷,不吸烟的中国妇女肺癌发病率是日本妇女的 2 倍,也是夏威夷本地妇女的 2 倍。同时,在新加坡进行的调查也表明,华人妇女比同一地方的马来及印度妇女的肺癌发病率高。在华人妇女群中,来自广东的妇女其发病率又是潮州和福建妇女的 2 倍,由于海外华人妇女在一同地方是呼吸同样的空气,且夏威夷和新加坡的空气污染并不严重,因此室外空气污染不是这些人群(妇女)的主要原因。

3. 烹调及采暖燃料:对人群进行烹调燃料与肺癌关系研究时,必须考虑对烹调燃料暴露的不同历史。例如,广东是香港华人的主要来源地,广东妇女对烹调产生的空气污染的暴露的水平比香港的华人妇女高。但 1973~1975 年广东妇女肺癌死亡率为 2.9/10 万,比香港华人妇女肺癌死亡率低 7 倍。在其他研究中,如果肺癌发病率升高且燃料是一个危险因素,那么就必须有证据表明,在肺癌发病率升高的这段时间内,燃料的种类发生了变化,或是居住条件变化导致通风不良。更重要的是,不同环境中的妇女受空气污染的水平应该得到监测。

一些病例对照研究已经将烹调及取暖燃料尤其是煤作为一个危险因素,对沈阳及哈尔滨妇女进行研究发现,用炕(一种用煤取暖的土床)妇女的 RR 为 1.5(95% CI = 1.1~2.0),用煤炉的妇女的 RR 为 1.3(95% CI = 1.0~1.7)。在云南较穷的宣威农村地区,用煤妇女的 RR 估计为 2.5,尽管在宣威已发现,室内燃煤产生的尘埃中含多环芳烃化合物,可以致癌,但其他因素也应阐明。这些研究都没有对经济因素进行校正,由于燃煤产生致癌物,但污染少的替代燃料可以是富裕人家的选择,因而较富裕的妇女患肺癌的危险性就小。同时,富裕妇女可以在冬天买水果及蔬菜,由于水果及蔬菜在冬天需从其他温暖地区运来,因而价格更贵。但水果和蔬菜是抗氧化物的重要来源(抗氧化物可防癌),同时,宣威的烟熏火腿很有名,在制作过程中以及食用时人体可摄入 N-nitroso 化合物(亚硝胺),对此也应进行研究。

4. 烹调方法及食用油:烹调方法与肺癌的关系(尤其油煎、油炸),可因病人的回忆误差影响研究结果,常造成危险性增加。关于烹调方式的 5 项研究,由于暗示作用,所得结果完全不一样。第 1 项研究在新加坡,发现烹调方式与肺癌没有关系,而在台湾进行的两项研究得出和以上相反的结论,其中一项研究 RR 无显著性增加,而另一项研究 RR 约为 2(与油煎、油炸的关系)。

对上海妇女烹调行为研究发现,常做煎、炒活的妇女 RR 为 2.6(95% CI = 1.3~5.0),做煮活的妇女 RR 为 2.2(95% CI = 1.3~3.7),而作油炸活的妇女 RR 为 1.9(95% CI = 0.5~6.8)无显著危险性。在东北,做油炸活的妇女 RR 为 1.9(95% CI = 1.4~2.7),这些研究中除了回忆误差,结果矛盾外,还有许多问题。首先,RR 有显著性意义时,并没有说明以往的烹调频率和现在是否一样,这点很重要,因为肺癌的潜伏期可达数十年。第二,由于油煎、油炸在中国是流行了数世纪的烹调方法,但肺癌的发病率增高是近数十年的事,这些烹调方法很难解释为肺癌发病率增高的原因。第三,这些烹调方法的使用频率各地不一,应该有证据表明,

高肺癌发病率区的使用频率也高,反之亦然。第四,烹调方式可被饮食因素所混淆和干扰。

调查烹调油的三个实验也得出不同的结论。上海妇女使用菜油,其 RR 为 1.4(95% CI=1.1~1.8),在香港,妇女不使用谷物油而使用其他油类,其 RR 为 2.7(95% CI=1.1~6.2)。而在台湾,妇女使用烹调油的种类与患肺癌的危险性之间无任何关系。

三、饮食及营养的作用:饮食对中国人肺癌的发生有两种危险性方式:在新加坡、香港和台湾的中国人与西方的中国人,饮食的危险性是一种方式;而在中国大陆,饮食危险性研究又是一种绝然不同的方式。例如在香港、新加坡、台湾,由于消费更多的水果及蔬菜,RR 为 0.4~0.5,而在上海和东北,RR 为 1.5 和 2.0。

在世界范围内进行的饮食与肺癌的流行病学研究表明,一些结果可受到影响。如与吸烟有关行为的校正不恰当,一些特殊阶层的人追求健康的行为如果校正不恰当,也可能影响结果。在西方及较富裕的社会,吸烟者往往吃的水果及蔬菜更少,但一些追求健康的人则吃更多的水果和蔬菜。然而,80 年代在大陆,由于受西方影响小同时经济也不发达,穷人消费的多是蔬菜,而富裕的人及追求健康的人则吃肉较多,在香港、新加坡、台湾,由于水果及蔬菜消费更大,因此饮食与肺癌的危险性小也就不足为奇了。而在贫困及西方化程度少的城市,也是如此。随着不断西化及经济的发展,饮食因素在中国也将与西方一样,成为重要的危险因素。

四、今后的研究方向:对中国妇女进行流行病学的病例对照研究,在各地都有一些尚待解决的问题。中国女性肺癌与主动吸烟的相关性很低,这点比较一致。一些简单的问卷用于病例对照研究以期发现肺癌的诱因也有缺陷。危险因素的流行病学正日益受到来自流行病学本行及以外的批评。任何现在进行的队列研究都必须不断监控将来可能发生的变化。如果现在才开始在香港和新加坡进行队列研究已为时过晚。因为近年来这两地中国妇女的肺癌发病率正在下降。

分子流行病学发展迅速,因此对危险因素的暴露的监测采用生化标志,分子指纹,DNA 突变等手段,可以克服一些不精确的评价法的缺点。例如对抑癌基因 P53 进行分析,可以与一些特殊的癌症诱因如吸烟,黄曲霉素,紫外线联系起来。分子生物学的方法或许可以帮助我们解开某些地方中国妇女肺癌高发之谜。

(致谢:作者对香港抗癌协会和香港大学在经费上的赞助,以及 Dr KC Tan-Un, Ms F Wong 及 Ms F Lm 的协助表示谢意)

(收稿:1997-02-10 修回:1997-08-12)

· 预 告 ·

流行病学问答 1998 年内容预告

第一期:

A: Meta-analysis(II)

B: O157-H7 大肠杆菌病的流行病学

第二期:

A: 流行病学研究中的 P 值

B: 埃博拉病毒病的流行病学

第三期:

A: 多因素分析与模型选择

B: 克-雅氏病的流行病学

第四期:

A: 低危险性因子的评估

B: 幽门螺杆菌病的流行病学

第五期:

A: 流行病学研究中的因果关系

B: 结核病的流行病学(I)

第六期:

A: 管理流行病学(I)

B: 结核病的流行病学(II)