

从疾病发展的时间趋势探讨女性肺癌病因研究的任务和方法

徐肇翊 井丽彬 宇广华

辽宁省从 1984 年建立起肿瘤发病和全部死亡的登记报告制度,同时着重研究了吸烟、空气污染、职业暴露对居民健康、肺癌、呼吸系统病发病的影响。虽然弄清了一些问题,但仍留下许多疑问。总结一下我们所面对的事实,以及存在的问题,以探讨今后研究的方法。

一、我们面对的事实是什么? 10 年来我省各城市的总死亡率基本不变,但其中疾病构成却发生着显著变化,在调整了年龄因素之后,发病率和死亡率仍呈显著上升趋势的莫过于肺癌、乳腺癌、结肠癌、心脑血管病和糖尿病。这种趋势和所有发达国家一样,莫非它们之间存在着某种与“现代文明”有关的共同因素?(见附表)

附表 几种疾病死亡率逐年升降线性回归及年均上升率(1984~1995)*

| 疾 病 | 性 别 | 截 距 | 回 归 系 数 | 上 升 % | P |
|---------|-----|-------|---------|-------|--------|
| 肺 癌 | 男 | 43.9 | 1.6 | 3.6 | 0.0001 |
| | 女 | 26.8 | 0.7 | 2.6 | 0.0003 |
| 冠 心 病 | 男 | 52.6 | 4.1 | 7.8 | 0.0001 |
| | 女 | 38.1 | 3.3 | 8.7 | 0.0001 |
| 脑 中 风 | 男 | 144.7 | 6.0 | 4.1 | 0.0001 |
| | 女 | 116.0 | 1.5 | 1.3 | 0.0542 |
| 糖 尿 病 | 男 | 3.0 | 0.9 | 30.0 | 0.0001 |
| | 女 | 3.4 | 1.3 | 38.2 | 0.0001 |
| 慢 阻 肺 | 男 | 68.1 | 0.8 | 1.2 | 0.5052 |
| | 女 | 77.0 | -0.3 | -0.4 | 0.8638 |
| 呼 吸 病** | 男 | 68.2 | -4.7 | -6.9 | 0.0002 |
| | 女 | 62.2 | -4.7 | -7.6 | 0.0001 |

* 沈阳,大连,鞍山,抚顺,本溪,丹东,阜新 7 市资料

** 呼吸系病除外慢阻肺

二、我们的研究肯定了哪些致病危险因素?

1. 吸烟在一切研究中都证明是占第一位的因素,而且和这些上升的疾病大多有关,但它对肺癌的相对危险性以及病因危险度都比西方国家要低得多,我们在 1 249 对病例-对照研究中,它大约只能

解释 2/3 的男性肺癌和 1/3 的女性肺癌的发病归因^[1]。

2. 室内煤烟和大气污染对肺癌的作用,在我们做过的几个城市病例-对照研究和生态学研究中都显示不同程度的正相关。它的 OR 值不高(在 1.5 左右),但由于它的暴露人口多,我们的估计其归因危险度在 15% 左右^[1,2,3,7]。

3. 职业因素:在鞍山钢铁公司进行的一项队列病例-对照(nested case-control) 研究中 PAH 和各种职业尘埃对肺癌的发病有剂量-效应关系(使用终生累积暴露剂量),但除了 PAH 有较大致癌危险性外,其它职业尘埃的作用也仅在 1.5 左右^[6],在这个大型钢铁企业估计职业暴露对肺癌的 PAR 为 8%。在沈阳的病例-对照研究同样显示在冶金工业、化学制药、玻璃陶瓷等有毒有尘作业有显著超额危险。但由于接尘毒职业人群所占比例较小,归因危险度估计也不过 6%,在女性归因到职业因素的就更小了^[3,5,7]。

4. 家族肺癌疾病史与肺癌存在一定关联,但不知道是由于环境因素作用,还是遗传因素。

5. 水果和饮茶的保护作用再次证实。总的来说,女性肺癌的病因能找到相关的归因危险度百分比不到 50%。

三、没有得到证明的因素:在发达国家多数文献强调的被动吸烟和室内氡污染,在我们的研究中未得到相应结果,虽然用相同的方法(α 痕迹采样器放置室内 1 年),而且得到与美国、瑞士等相似的室内氡污染水平,但我们仅在女性小细胞型肺癌上见到微弱的不显著正相关^[4]。1986 年我们进行了这项研究,当时研究对象大部分曾暴露在室内煤烟污染条件下,较高的室内煤烟作用会不会掩盖了较弱的被动吸烟和氡的作用? 应再次研究它们的作用。

四、难以解释的疑问:

1. 男女肺癌以近似的速度递增,而吸烟率的增长主要在男性,男性肺癌又以鳞癌为主,而女性则以

腺癌为主,吸烟或被动吸烟解释不了女性肺癌上升的原因。

2. 大气污染和室内煤烟在近 20 年来是在逐步改善,沈阳现在 80% 以上的居民已经使用煤气或液化石油气罐,这种改善和肺癌的上升不相一致。

3. 居民的居住条件、营养水平、水果的摄取量等等都比过去有很大改善,但似乎没有抑止肺癌的发病增长。

五、可能的假设:男女肺癌的增长要从近二三十年中新增长的因素中去找原因,而且这种因素是作用到男女双方的。据此考虑:

1. 饮食结构有了很大变化,从过去热量主要来源于粮食和蔬菜(植物性)向更多的动物性食品转变;居民的食用油量近 30 年来也有了巨大增长,从六十年代每月每人 3 两(辽宁省)到现在有些人可能每月超过 3 斤,这不仅增加了室内煎炸油烟和有机挥发物,而且增加脂肪摄入量,这对机体有什么影响?这不仅改变了饮食结构和营养成分,还有不少文献提到在高温加工肉类(尤其油炸时)会产生多种杂环胺(Heterocyclic Amine)一种强致癌物。喂食动物可引起肝癌、肺腺癌等。这种杂环胺可存在于食物、汤汁和厨房空气中。

2. 应再次研究被动吸烟的作用,以前的问卷方法也许误差太大,应选用更客观的指标;新建筑材料的使用,特别是 60 年代以来用冶炼矿渣作水泥和砖的原料,应再次研究这些建筑材料中氡的含量和作用。

3. 室内外空气污染是否真的改善了?现在的指标主要靠 TSP 和 SO₂,根据我们的研究,沈阳的 TSP 和 PM₁₀ 中受扬尘(大风刮起的各种尘土,包括自然尘和建筑粉尘)影响很大,工厂的除尘装置和城市地面的铺装可以降低 TSP,但城市的燃煤量却在逐年增加,居民取暖用煤只是从室内转到室外(锅炉房),室外煤烟中对人体危害最大的 PM_{2.5} 和其携带的 PAH 的水平究竟是上升了还是下降了?以及室外大气污染对室内空气的影响等都知之甚少。除煤烟外,液化石油气燃烧产物,汽车尾气对室内外空气的影响又如何?

4. 遗传因素也是一个越来越受到重视的因素。过去说的肺癌的“城市因素”中是否也包含遗传因素在内?父母在受职业或环境毒害后的基因突变会不会遗传给后代,从而影响其对肺癌的易感性?

5. 我们在研究外环境致癌物时,应同时考虑机体的易感性和抵抗力;在研究经呼吸道侵入的致癌

物对肺癌的作用时,是否也要考虑经口侵入的致癌物或能损伤机体易感性和抵抗力的有害物对肺癌发生的作用呢?

6. 其它新出现的改变,如妇女生育率的减少对内分泌的影响等。

六、我们在过去研究中遇到的困难和建议的解决办法:1. 回忆性误差是很大的,这尤其表现在对既往饮食史和既往室内污染的暴露史的调查上,过长和过细的调查表可能产生更大的误差;2. 环境污染物总是以复合物的形式出现的,同样是空气悬浮物,其化学构成是如此不同,在同一城市里,很难区别每个人对环境污染物的暴露量,就 PM_{2.5} 的悬浮颗粒来说,也许区间差别不大,而既有的资料缺乏这些信息。

因此,比较不同的城市,用更科学的测定方法,选取更具代表性的指标,进行前瞻性的研究方法,同时进行体内生物学指标,以及遗传特性(易感性)的测定等方法,也许对病因研究会会有所突破。

参 考 文 献

- 1 Xu ZY, Blot WJ, Wu A, et al. Fraumeni JF: Smoking, air pollution and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *Journal of National Cancer Institute, (USA)* 1989, 81:1801-1806.
- 2 Xu ZY, et al. Causation study of lung cancer in seven cities of Liaoning Province (case - control study). *Journal of Practical Oncology*, 1989, 3(1):26-29.
- 3 Xu ZY, Xu XP, Chen BH, et al. Study of severe air pollution and mortality in Shenyang, China. WHO/EHG/PCS/95.21:47-88 (English).
- 4 Blot WJ, Xu ZY, Boice JD, et al. Indoor radon and lung cancer in China. *Journal National Cancer Institute, (USA)*, 1990, 82:1025-1030.
- 5 Wu-William A, Xu ZY, Blot WJ, et al. Fraumeni, BE. Henderson. Occupation and lung cancer risk among women in Northern China. *American J. Ind. Med.* 1993, 24:67-79.
- 6 Xu ZY, Brown LM, Blot WJ, et al. Risks associated with employment in an Integrated Iron - steel Complex in Anshan, China. Part II, Case - Control Study of Lung and Stomach Cancer. *Amer. J. Ind. Med.* 1996, 30(1):7-15.
- 7 Xu ZY, brown L, Pan GW, et al. Lifestyle, environmental pollution and lung cancer in cities of Liaoning in northeastern China. *Lung Cancer (IASLC)*, 1996, 14, Suppl. 1:S149-160.