

饮绿茶与成年人白血病发病风险的病例对照研究

张宣东 赵小英 张敏 梁贇 许晓华 C. D'Arcy J. Holman

【摘要】 目的 探讨饮用绿茶与成年人白血病发病风险的关系。**方法** 采用配对病例对照研究,收集 2005 年 1 月至 2006 年 12 月确诊的白血病患者 107 例,以同期骨科非肿瘤住院患者 110 例对照,采用面对面交谈的方式,使用统一的调查问卷,收集所有对象的饮茶量、饮茶持续年限和频率、暴露于放射线及职业危害因素、药物应用等信息;用 SPSS 软件进行单因素、多因素非条件 logistic 回归分析评估 OR 值及其 95% CI。**结果** 与不饮茶组相比,随着饮用绿茶的量、持续年限和频率增加,成年人患白血病的危险度呈下降趋势。单因素分析显示,饮绿茶组患白血病的 OR = 0.58 (95% CI: 0.34~1.00; $P < 0.05$),在对性别、年龄、居住地、吸烟、受教育程度、暴露于射线及职业危害因素等混杂因素进行调整后,饮绿茶组发生白血病的 OR = 0.52 (95% CI: 0.28~0.98; $P = 0.04$),且随着饮茶频率、饮茶年限和饮用茶叶量的增加,OR 值逐渐降低,结果有统计学意义。**结论** 饮绿茶可能是成年人白血病的保护性因素,并与饮绿茶频率、饮绿茶量及饮绿茶时间有关。

【关键词】 白血病; 病例对照研究; 绿茶

A case-control study on green tea consumption and the risk of adult leukemia ZHANG Xuan-dong*, ZHAO Xiao-ying, ZHANG Min, LIANG Yun, XU Xiao-hua, C. D'Arcy J. Holman. *Department of Neonate, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China
Corresponding author: ZHAO Xiao-ying, The Second Hospital Affiliated with School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China. Email: zhaoxy0731@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate whether green tea consumption can reduce the risk of adult leukemia. **Methods** A hospital-based matched case-control study was conducted in 2005 - 2006. We recruited 107 confirmed leukemia cases and 110 inpatient controls with orthopedic disease without leukemia or other malignancy matched on gender, age and hospitals that patients stayed. Related information were gathered on quantity, duration and frequency of tea consumption, demographic characteristics, exposure to radiation and occupational hazards, medications, using a validated questionnaire by face-to-face interview. Univariate and multivariate unconditional logistic regression analysis were used to estimate odds ratios (ORs) and associated 95% confidence intervals (CIs) with SPSS 11.5 software. **Results** Compared with non-tea-drinkers, the OR of those who consumed green tea was 0.58 (95% CI: 0.34-1.00, $P < 0.05$) under univariate statistical analysis. The OR was 0.52 (95% CI: 0.28-0.98, $P = 0.04$), using logistic regression to count for age, gender, residential area, smoking, level of education, exposure to radiation, benzene and organo-phosphorus. Compared with non-drinkers, the risk of adult leukemia declined with increasing quantity, duration, and frequency of green tea consumption. Tests for trend on dose-response was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** A higher consumption of green tea seemed to be associated with a declined risk of adult leukemia. Tea consumption might be of help to human health planning projects.

【Key words】 Leukemia; Case-control study; Green tea

白血病发病的确切病因至今未明,许多因素被

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院(张宣东、赵小英、梁贇、许晓华);The School of Population Health, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia(张敏、C. D'Arcy J. Holman)

第一作者现工作单位:310006 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院

通讯作者:赵小英, Email: zhaoxy0731@yahoo.com.cn

认为与白血病发生有关,病毒可能是主要因素,此外尚有遗传、放射、化学毒物或药物等因素。绿茶是日常生活中颇受人们喜欢的饮料,茶多酚是绿茶的主要成分,而表没食子儿茶素没食子酸脂(EGCG)、表没食子儿茶素(EGC)和表儿茶素(EC)又是茶多酚的主要成分。已有体外实验研究证实 EGCG 能抑

制白血病细胞株 HL60 细胞增殖和诱导凋亡的作用^[1]。动物实验也显示绿茶成分茶氨酸具有增强阿霉素抑制 M5076 卵巢肉瘤细胞株在体内增殖的作用^[2]。流行病学研究也表明饮茶可降低多种癌症,如膀胱癌、结直肠癌、乳腺癌及前列腺癌发生的危险性^[3-6],并且有资料显示卵巢癌患者在长期饮茶后能明显延长生存期^[7]。国内外关于饮绿茶与白血病发生风险的流行病学研究尚未有报道。本研究应用一项以医院为基础的病例对照研究,拟探讨饮绿茶对白血病发生风险的影响。

对象与方法

1. 调查对象:以 2005 年 1 月至 2006 年 12 月在浙江大学医学院附属第二医院和第一医院住院的白血病患者 107 例(AML 72 例, ALL 22 例, CML 10 例, CLL 3 例)为病例组(年龄 16~81 岁)。白血病的诊断均按照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》第 2 版标准。以性别、年龄为匹配条件,随机选择同期骨科非肿瘤性疾病,主要为创伤和骨关节病变患者 110 例为对照组。

2. 调查方法和内容:

(1)调查方法:采用统一的调查问卷,对病例组和对照组患者进行面对面交谈方式进行资料收集。采集资料前及过程中未告知对象此项调查的目的,交谈中尽可能使用通俗的语言能正确理解问题以保证回答的正确性并减少无应答率。

(2)问卷调查内容:根据夏威夷肿瘤调查表和澳大利亚健康调查表而设计,部分内容已用于我国卵巢癌和前列腺癌的流行病学调查^[7,8]。此调查问卷的重复性在一项测试-再测试研究中得到证实,其组间相关系数为 0.83,重测信度系数表明此调查问卷在评估饮茶方面值得信赖^[9]。调查内容包括一般情况,如年龄、性别、职业、婚姻状况和受教育程度等,个人生活习惯如吸烟、饮酒和饮茶史,饮茶资料包括饮茶习惯、饮茶类型和饮茶量[饮茶年数、饮茶频率(包括从不饮茶、每周小于 1 次、每周 2~6 次,每日大于 1 次)、每天泡新茶次数及每年消费茶叶量等],另外还采集患者的过去史如既往用药史、放射接触史和接触化学物史等和肿瘤相关的家族史。

3. 统计学分析:以比数比(OR)作为相对危险度的近似估计值,来衡量饮茶与白血病发生的关系,分析时调整了吸烟、文化程度、职业暴露等可能的混杂因素。采用 SPSS 11.5 软件进行数据输入并进行

分析。单因素分析中应用 χ^2 检验对资料计算 OR 值并进行评定;多因素分析中采用非条件 logistic 回归分析,计算 OR 的最大似然估计值、95% CI 及 P 值,同时进行趋势检验,以判定是否存在剂量反应关系。统计学显著性标准采用 $P < 0.05$ 。

结果

1. 人群一般特征:由表 1 可见,病例组 107 例,男 66 例,女 41 例,平均年龄 42.9 岁 \pm 16.4 岁;对照组 110 例,男性 70 例,女性 40 例,平均年龄 44.5 岁 \pm 16.9 岁。统计学分析表明病例组与对照组在年龄和性别方面均衡性较好,两组间年龄、性别的差异均无统计学意义;比较两组人群,病例组饮茶者占 42.1%,对照组占 55.4% ($P < 0.05$)。在 106 例饮茶者中仅饮绿茶者占 96.2%。另外还可以看出,与对照组相比,病例组有较高的受教育程度,更高的氯霉素、苯制剂和有机磷农药接触史及较低的吸烟率。

表 1 病例组和对照组一般特征

项目	病例组(n=107)	对照组(n=110)	P 值
年龄(岁)			0.46
15~	25(23.3)	24(21.8)	
30~	34(31.8)	34(30.9)	
45~	28(26.2)	27(24.5)	
≥60	20(18.7)	25(22.7)	
性别			0.77
男	66(61.7)	70(63.6)	
女	41(38.3)	40(36.4)	
居住地			0.37
城镇	29(27.1)	24(21.8)	
农村或市郊	78(72.9)	86(78.2)	
受教育程度			0.02
文盲	12(11.2)	6(5.4)	
小学	24(22.4)	29(26.4)	
初中	49(45.8)	66(60.0)	
高中以上	22(20.6)	9(8.2)	
吸烟			
男性	29(43.9)	45(64.3)	0.02
女性	0(0)	3(7.5)	0.07
饮红茶或绿茶	45(42.1)	61(55.4)	<0.05
单饮绿茶	45(42.1)	57(51.8)	
单饮红茶	0(0)	0(0)	
单饮乌龙茶	0(0)	0(0)	
饮红茶和绿茶	0(0)	4(3.6)	
氯霉素用药史	6(5.6)	0(0)	0.01
苯暴露史	16(15.0)	1(0.9)	<0.001
磷暴露史	5(4.7)	0(0)	0.02

注:连续变量采用 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验计算 P 值

2. 饮绿茶与不饮茶者的特征:从表 2 可见,饮绿茶者平均年龄大于不饮茶者($P < 0.001$),男性中饮绿茶者所占比例(55.9%)显著高于女性饮绿茶者比例(37.0%);男性吸烟者中饮绿茶者比例为 58.1%,而不饮茶者占 41.9%,但差异无统计学意义;饮绿茶者与未饮绿茶者的受教育程度的差异亦无统计学意义。

表2 饮绿茶和不饮茶者的特征

项目	饮绿茶者 (n=106)	不饮茶者 (n=110)	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.1 ± 14.9	39.5 ± 17.2	<0.001
性别			<0.01
男	76(71.7)	60(54.1)	
女	30(28.3)	51(45.9)	
居住地			0.19
城镇	30(28.3)	23(20.7)	
市郊或农村	76(71.7)	88(79.3)	
受教育程度			0.51
文盲	9(8.5)	9(8.1)	
小学	28(26.4)	25(22.5)	
初中	51(48.1)	64(57.7)	
高中以上	18(17.0)	13(11.7)	
吸烟			0.40
男性	43(56.6)	31(51.7)	
女性	1(3.3)	2(3.9)	

注:同表 1

3. 白血病患者与饮用绿茶的关系:由表 3 可见,在饮绿茶与白血病发病危险性的单因素分析中,饮绿茶者中白血病患者 $OR = 0.58$ (95% $CI: 0.34 \sim 1.00$; $P < 0.05$),调整性别、年龄、吸烟、职业暴露史等因素后其 $OR = 0.52$ (95% $CI: 0.28 \sim 0.98$; $P = 0.04$)。并可见随着饮绿茶年数增加、每周饮绿茶频率和新泡茶次数增多、茶叶消耗量的增加白血病发生的危险性逐渐减低,但从表 3 也发现泡新茶次数 ≤ 1 次/周、饮绿茶 ≤ 1 次/周和每年消费茶叶量 ≤ 500 g 三组病例,相对于不饮茶者,其危险度反而有增加, OR 值分别为 4.62、4.60、1.90。

讨 论

国内外关于绿茶抗肿瘤的流行病学调查较多。一项关于饮绿茶与卵巢癌关系的病例对照研究显示,卵巢癌发生的危险性与饮茶次数和年数呈反比关系,该研究以不饮茶者为对照,每天饮茶者和饮茶 30 年以上者发生卵巢癌的风险系数分别为 0.39、0.23,并有显著的剂量反应关系^[10];研究者同时对

244 例卵巢癌患者连续随访 3 年,结果显示病例组中 104 例饮茶者中存活 81 例(77.9%),140 例不饮茶者只有存活 67 例(47.9%),两组 3 年存活率的差异有统计学意义($P < 0.001$),饮茶者的校正危害比为 0.55^[7]。

表3 饮绿茶和白血病 OR 值的关系

项目	例数 (病例组/ 对照组)	OR_1 值 (95% CI)	OR_2 值 (95% CI)
饮茶与否			
否	62/49	1.00	1.00
是	45/61	0.58(0.34~1.0)	0.52(0.28~0.98)
P 值		<0.05	0.04
饮茶叶量(g/年)			
0	62/50	1.00	1.00
≤ 500	14/7	1.61(0.61~4.30)	1.90(0.66~5.50)
501~	12/16	0.61(0.26~1.40)	0.23(0.08~0.69)
≥ 1001	19/37	0.41(0.21~0.81)	0.42(0.19~0.97)
P 值		<0.01	<0.01
饮茶频率(次数)			
从不或偶尔	60/50	1.00	1.00
≤ 1 /周	5/1	4.17(0.47~36.8)	4.60(0.47~44.7)
2~6/周	11/12	0.76(0.31~1.88)	0.48(0.17~1.36)
≥ 1 /d	31/47	0.55(0.31~0.99)	0.48(0.23~0.98)
P 值		<0.01	<0.01
泡新茶次数			
从不或偶尔	60/50	1.00	1.00
≤ 1 /周	5/1	4.17(0.47~36.8)	4.62(0.48~44.9)
2~6/周	12/13	0.77(0.32~1.84)	0.43(0.15~1.21)
≥ 1 /d	30/46	0.54(0.30~0.98)	0.48(0.23~0.98)
P 值		0.01	0.01
饮茶持续时间(年)			
0~	60/50	1.00	1.00
≤ 10	22/21	0.87(0.43~1.77)	0.71(0.32~1.61)
> 10	11/16	0.57(0.24~1.35)	0.71(0.27~1.83)
> 20	14/23	0.51(0.24~1.09)	0.23(0.08~0.68)
P 值		0.02	<0.01

注: OR_1 值为单因素分析; OR_2 值是调整了性别、年龄、吸烟、文化程度、既往用药史、职业接触苯和有机磷等混杂因素后的分析; P 值是对数值或次序变量趋势的进行双向检验

已有研究报道,绿茶主要有效成分 EGCG 对白血病细胞有抑制增殖的作用,其机制可能与诱导细胞凋亡有关^[1,11]。有关 EGCG 制剂的临床效果亦见有报道,Shanafelt 等^[12]报道了低度恶性 B 细胞肿瘤患者口服含 EGCG 的制剂的临床疗效,共 4 例患者,慢性淋巴细胞白血病(Rai 分期 0 期)2 例,滤泡

性 B 细胞淋巴瘤 1 例,慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤 1 例,其中 3 例患者符合了部分缓解的标准,他们认为虽然这种低度恶性 B 细胞肿瘤有自发缓解的倾向,但这种自发缓解的情况毕竟很偶然,EGCG 在其中的作用仍不可忽视。

有关饮绿茶与白血病关系的研究国内外未见报道。本研究 107 例白血病患者和 110 例对照组患者问卷调查结果显示,饮绿茶者可降低患白血病的危险度,与不饮茶者比较,饮绿茶者患白血病的 $OR = 0.58(95\% CI: 0.34 \sim 1.00; P < 0.05)$,在调整了性别、年龄、吸烟、受教育程度和职业接触史等因素后, $OR = 0.52(95\% CI: 0.28 \sim 0.98; P = 0.04)$ 。而且随着饮茶频数、饮茶年数和每年消费茶叶量的增加,患白血病的 OR 值也随之降低,以从不饮茶者为参比组,饮绿茶 ≤ 10 年、 $> 10 - 20$ 年、 > 20 年 3 组 OR 值分别为 $0.71(95\% CI: 0.32 \sim 1.61)$ 、 $0.71(95\% CI: 0.27 \sim 1.83)$ 、 $0.23(95\% CI: 0.08 \sim 0.68)$,趋势检验差异有统计学意义($P < 0.01$),提示饮绿茶是白血病的保护性因素,且两者之间存在剂量反应关系,说明绿茶在白血病预防中的作用并不是偶尔饮茶即能实现的,需要有一个长期饮茶的健康促进计划。

但本文结果也显示每周饮茶 1 次和每周泡新茶 1 次和每年消费茶叶量少于 500 g 的 3 组人群中,其发生白血病的 OR 值均大于 1,似乎提示与不饮茶者相比反而增加了患白血病的危险度,我们认为这可能与调查例数太少有关。

本调查是以医院为基础的病例对照研究,饮茶的信息主要来自研究对象的回忆,有可能不够精确,但本研究对饮茶的定义及饮茶量的分级比较严格,并由专人采集资料,且饮茶是长期养成的个人习惯,产生回忆偏倚的可能性较小,对研究结果影响不会很大。由于我们的调查样本量偏少,为进一步阐明饮茶与白血病发生的关系,有必要进行以全人群为基础的病例对照研究。

(感谢浙江大学医学院附属第一医院血液科金洁教授对课题的指导 and 帮助)

参 考 文 献

- [1] 任莉莉. 茶多酚体外诱导白血病细胞凋亡. 食品科学, 2004, 25(5): 174-177.
- [2] Sugiyama T, Sadzuka Y. Enhancing effects of green tea components on the antitumor activity of adriamycin against M5076 ovarian sarcoma. *Cancer Lett*, 1998, 133: 19-26.
- [3] Ohno Y, Aoki K, Obata K, et al. Cas-control study of urinary bladder cancer in metropolitan Nagoya. *Natl Cancer Inst Monoqr*, 1985, 69: 229-234.
- [4] Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 2003, 97: 1442-1446.
- [5] Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int J Cancer*, 2003, 106: 574-579.
- [6] Dora I, Arab L, Martinchik A, et al. Black tea consumption and risk of rectal cancer in Moscow population. *Ann Epidemiol*, 2003, 13: 405-411.
- [7] Zhang M, Lee AH, Binns CW, et al. Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2004, 112: 465-469.
- [8] Jian L, Xie LP, Lee AH, et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer*, 2004, 108: 130-135.
- [9] Zhang M, Binns CW, Lee AH. A quantitative food frequency questionnaire for women in southeast China: development and reproducibility. *Asia Pac J Public Health*, 2005, 17: 29-35.
- [10] Zhang M, Binns CW, Lee AH. Tea consumption and ovarian cancer risk: a case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 713-718.
- [11] Smith DM, Dou QP. Green tea polyphenol epigallocatechin inhibits DNA replication and consequently induces leukemia cell apoptosis. *Int J Mol Med*, 2001, 7: 645-652.
- [12] Shanafelt TD, Lee YK, Call TG, et al. Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies. *Leuk Res*, 2006, 30: 707-712.

(收稿日期: 2007-09-17)

(本文编辑: 张林东)