

# 液体总摄入量和小便次数与上海市区居民膀胱癌危险性的关系

张薇 项永兵 方茹蓉 程家蓉 袁剑敏 高玉堂

**【摘要】** 目的 探讨液体总摄入量和小便次数与上海市区居民膀胱癌危险性的关系。方法 采用全人群病例对照研究,共调查1996年1月1日至1998年12月31日期间诊断的上海市区膀胱癌新发病例608例,以及性别、年龄配对的人群对照607名。采用非条件logistic回归模型,调整可能的混杂因素,估计液体总摄入量和小便次数与膀胱癌发生的OR值及95%CI( $\alpha=0.05$ )。结果 每天液体总摄入量及夜晚(即睡眠时间内)小便次数与膀胱癌发生的危险性无统计学意义的关联。白昼(即非睡眠时间内)通常小便次数与膀胱癌危险性呈负相关。调整年龄、性别、是否吸烟、液体总摄入量及其他因素后,与白昼通常小便次数 $\leq 3$ 次者相比,小便次数为4、5及 $\geq 6$ 次者的OR值分别为0.72(95%CI:0.49~1.05)、0.60(95%CI:0.41~0.87)和0.62(95%CI:0.43~0.90),趋势检验有统计学意义( $P=0.014$ )。与白昼通常小便次数 $\leq 3$ 次者相比,白昼通常小便次数 $\geq 6$ 次的吸烟者和不吸烟者的OR值分别为0.72(95%CI:0.45~1.15)和0.46(95%CI:0.25~0.87)。与每天液体总摄入量 $\leq 750$  ml且白昼通常小便次数 $\leq 3$ 次者相比,每天液体总摄入量 $>1500$  ml且白昼通常小便次数 $\geq 6$ 次者膀胱癌的危险性降低了57%,有统计学意义的相关性。结论 不憋尿且多饮水,尤其不吸烟者可以降低膀胱癌发生的危险性。

**【关键词】** 膀胱肿瘤;吸烟;液体总摄入量;小便次数;病例对照研究

**Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai** ZHANG Wei<sup>1</sup>, XIANG Yong-bing<sup>1</sup>, FANG Ru-rong<sup>1</sup>, CHENG Jia-rong<sup>1</sup>, YUAN Jian-min<sup>2</sup>, GAO Yu-tang<sup>1</sup>. 1 Department of Epidemiology, Cancer Institute of Shanghai Jiaotong University, Shanghai Cancer Institute, Shanghai 200032, China; 2 Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, USA

Corresponding author: XIANG Yong-bing, Email: ybxiang@shsci.org

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the association between total fluid intake and the time of urination per day and the risk of bladder cancer. **Methods** A population-based case-control study was conducted in urban Shanghai, China, during January 1996 to December 1998. The study included 608 incident cases of bladder cancer and 607 age- and sex-matched controls. Unconditional logistic regression models were used to estimate the odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) for bladder cancer associated with frequency of urination, after adjusted for age, gender, smoking status, history of occupation with high risk, history of bladder infections, body mass index and other confounding factors. The level of statistical significance was set at 0.05 (two-sided). **Results** No significant trend was observed for the association between total fluid intake, time of nighttime urination and the risk of bladder cancer. Increasing time of urination during daytime was associated with decreased risk of bladder cancer ( $P$  for trend=0.014). ORs (95% CIs) for subjects who voided 4 times, 5 times and 6 or more times per day [0.72 (0.49-1.05), 0.60 (0.41-0.87) and 0.62 (0.43-0.90), respectively], when compared with those with less than 4 times per day after adjustment of confounding factors. Data showed that smokers and nonsmokers who voided at least 6 times per day had the ORs of 0.72 (95% CI: 0.45-1.15) and 0.46 (95% CI: 0.25-0.87) when compared to their counterparts who voided 3 times or less per day during the daytime. Subjects who urinated at least 6 times per day and consumed more than 1500 ml of total fluid per day experienced a significant 57% reduction in risk compared to subjects who urinated 3 times or less and consumed less than 750 ml of total daily fluid intake. **Conclusion** Increased

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.10.011

作者单位:200032上海交通大学肿瘤研究所上海市肿瘤研究所(张薇、项永兵、方茹蓉、程家蓉、高玉堂);美国明尼苏达大学公共卫生学院流行病学和社区卫生系(袁剑敏)

通信作者:项永兵, Email: ybxiang@shsci.org

urination frequency and total fluid intake, especially among those who never smoked might be associated with a reduced risk of bladder cancer.

**[Key words]** Bladder neoplasms; Smoking; Total fluid intake; Urination frequency; Case-control study

膀胱癌是全球第10位常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。已确定的危险因素是吸烟、芳香胺等的职业暴露和埃及血吸虫感染<sup>[2,3]</sup>。一些流行病学研究分析了膀胱癌和液体总摄入量的关系,发现液体摄入量多者的危险性增加或者不相关<sup>[3-9]</sup>。还有几项病例对照研究报道了小便次数与膀胱癌危险性的关系,但结果并不一致<sup>[9-12]</sup>。这些研究均以西方人群为研究对象,本研究应用一项较大规模的膀胱癌全人群病例对照研究资料,调整咖啡、茶、汽水、白水和酒精等各种饮料的摄入后,探讨上海市区居民液体总摄入量 and 通常小便次数与膀胱癌危险性的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:通过上海市肿瘤登记处的发病登记,共收集到上海市区膀胱癌新病例735例,其中127例未能访问到(29例拒访、56例在访问前已死亡、42例为其他原因),实际完成调查608例,占有新病例的82.7%。病例诊断日期为1996年1月1日至1998年12月31日,年龄25~74岁。72.9%的新病例通过病理组织学或细胞学诊断,其他诊断为经过CT扫描、B超或内窥镜等检查。根据1992—1994年上海市区男、女性膀胱癌新病例的年龄分布,应用上海市公安局户籍科的人口资料,按5岁一组的频数配对法,在市区全人群中随机抽取健康人群对照723名,其中116人未能访问到(72人拒访、44人其他原因失访),实际访问到对照607名,参与率84.0%。最终进入分析的对象共1215名。

2. 资料的收集:入户访问研究对象,并签署知情同意书。健康调查表内容包括一般情况、吸烟史、被动吸烟史、职业史、饮用饮料史、疾病史及成年饮食史等。调查时引入参考年份(病例:诊断年份-2;对照:调查年份-2)的概念,询问研究对象参考年份之前的上述各项信息,在饮用饮料史部分除询问研究对象参考年份之前10~20年间通常饮用饮料(咖啡、茶、汽水、白水和酒)的情况,还询问研究对象参考年份之前成年期间昼夜通常小便次数。本研究吸烟的定义是参考年份之前每天吸烟>1支持续6个月;饮用咖啡的定义是每周1杯持续6个月以上;饮茶、汽水及酒的定义与饮用咖啡类似。具体分析时将各种类型饮料每周饮用量换算成每日饮用量(ml

或g)进行分析。每天液体总摄入量(ml)为每天饮用咖啡、茶、汽水、啤酒及白水的总毫升量合计。有高危职业史的定义是从事过油漆工、驾驶、纺织品染色、机械制作和修理、矿工、印刷、烟囱清扫、电焊、木工、锅炉工、玻璃工、筑路(修理)工、专职消防员及橡胶、皮革、石油、塑料、金属冶炼和造纸工作≥1年者。

3. 质量控制:调查表和研究方案由专家组设计,严格定义调查表中每一个问题或项目。所有调查员都经过统一严格的培训,确保访问语气态度一致,并减少诱导性提问。调查时采用现场录音,调查结束后由专人负责监听录音,检查调查质量,以便能够及时纠正错误和补充遗漏。为防止计算机录入错误,所有的资料都由受过培训的编码员独立进行两遍编码,并两次录入数据库。研究者对资料中的每一个变量进行范围和逻辑校对及初步分析,以保证调查数据具有良好的逻辑关系和质量。

4. 统计学分析:采用 $\chi^2$ 检验计算性别、年龄和有关因素的均衡性;采用非条件logistic回归模型,调整可能的混杂因素,以估计小便次数与膀胱癌发生的OR值及95%CI。以相乘模型为基础分析因素间的交互作用。连续性变量按照对照组的分布采用四分位或三分位法划分等级。所有的检验均为双侧概率检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。统计分析采用SPSS 11.5软件。

### 结 果

1. 基本情况:病例组男性481例,女性127例;对照组男性469人,女性138人。病例组和对照组性别构成的差异无统计学意义( $\chi^2=0.607, P=0.436$ )。分性别对病例和对照进行均衡性检验及相关危险因素分析,结果见表1。病例组与对照组在教育程度、婚姻状态、出生地等方面的均衡性较好( $P>0.10$ ),但与对照组相比,病例组吸烟、有膀胱感染史、高体重指数(BMI)的比例较大。虽然未发现年龄和有高危职业史在两组间的分布有差异,但这些因素与膀胱癌的发生关系较密切,为了避免混杂因素对研究结果的影响,将男女性合并,调整了年龄、性别、是否吸烟、BMI、有膀胱感染史和有高危职业史等因素。

2. 膀胱癌相关危险因素分析:咖啡、茶和其他饮料的每天摄入量与膀胱癌发生危险性的关系见表2。调整是否吸烟等因素后,本研究未发现咖啡、茶、

表1 病例与对照组均衡性检验及膀胱癌相关危险因素分析

因素	男 性				女 性							
	病例组		对照组		$\chi^2$ 值	P值	病例组		对照组		$\chi^2$ 值	P值
	例数	% <sup>a</sup>	例数	% <sup>a</sup>			例数	% <sup>a</sup>	例数	% <sup>a</sup>		
年龄(岁)												
25~	61	12.7	42	9.0			19	15.0	15	10.9		
50~	58	12.1	55	11.7			29	22.8	21	15.2		
60~	89	18.5	83	17.7			20	15.7	17	12.3		
65~	133	27.7	126	26.9			32	25.2	41	29.7		
≥70	140	29.1	163	34.8	5.58	0.233	27	21.3	44	31.9	6.73	0.151
教育程度												
文盲	18	3.7	15	3.2			31	24.4	31	22.5		
小学	112	23.3	121	25.8			35	27.6	40	29.0		
中学	295	61.3	261	55.7			51	40.2	53	38.4		
大专及以上	56	11.6	72	15.4	4.55	0.208	10	7.9	14	10.1	0.58	0.900
婚姻状况												
已婚	441	91.7	436	93.0			93	73.2	104	75.4		
其他	40	8.3	33	7.0	0.55	0.459	34	26.8	34	24.6	0.16	0.691
出生地												
上海	212	44.1	197	42.0			67	52.8	64	46.4		
其他	269	55.9	272	58.0	0.42	0.519	60	47.2	74	53.6	1.08	0.299
有高危职业史												
否	244	50.7	237	50.5			101	79.5	116	84.1		
是	237	49.3	232	49.5	0.004	0.952	26	20.5	22	15.9	0.915	0.339
吸烟												
否	100	20.8	139	29.6			109	85.8	130	94.2		
是	381	79.2	330	70.4	9.87	0.002	18	14.2	8	5.8	5.24	0.022
有膀胱感染史												
否	467	97.1	467	99.6			116	133	91.3	96.4		
是	14	2.9	2	0.4	8.85	0.003	11	5	8.7	3.6	2.96	0.085
BMI <sup>b</sup>												
<18.5911	69	14.4	115	24.7			17	13.4	34	25.0		
18.5911~19.8962	116	24.2	119	25.5			39	30.7	34	25.0		
19.8963~21.4844	167	34.9	118	25.3			17	13.4	34	25.0		
>21.4844	127	26.5	114	24.5	20.49	0.000	54	42.5	34	25.0	15.93	0.001

注:<sup>a</sup>为构成比(%);<sup>b</sup>女性BMI分组界值为<20.2913、20.2913~22.4913、22.4914~23.9334和>23.9334

汽水、白水、啤酒和果子酒的每天摄入量与膀胱癌的发生有统计学显著的相关性。但与不饮白酒者相比,每天饮用白酒量≥100 g者膀胱癌的危险性增加48%。

每天液体总摄入量和昼夜通常小便次数与膀胱癌危险性的关系见表3。调整是否吸烟等因素后,未发现膀胱癌与每天液体总摄入量及夜晚通常小便次数有统计学显著的相关性。本研究发现白昼通常小便次数与膀胱癌危险性呈负相关。以白昼通常小便≤3次为参比组,白昼通常小便次数为4、5和≥6次者患膀胱癌的OR值分别为0.72(95%CI: 0.49~1.05)、0.60(95%CI: 0.41~0.87)和0.62(95%CI: 0.43~0.90),趋势检验差异有统计学意义(P=0.014)。

按照是否吸烟分层,分析白昼通常小便次数与膀胱癌的关系(表4)。在吸烟组和不吸烟组中,白昼通常小便次数与膀胱癌危险性均呈负相关。与白昼通常小便次数≤3次者相比,白昼通常小便次数≥6次的非吸烟者患膀胱癌的危险性降低了

54%。未发现白昼通常小便次数与是否吸烟之间存在交互作用(Wald  $\chi^2=5.508, P=0.138$ )。

每天液体总摄入量、白昼通常小便次数与膀胱癌危险性关系的结果见表5。在每天液体总摄入量≤750、~1500和>1500 ml三组中,白昼通常小便次数均与膀胱癌危险性均呈负相关。与每天液体总摄入量≤750 ml而白昼通常小便次数≤3次者相比,白昼通常小便次数≥6次者在液体总摄入量不同三组中的OR值分别为0.57(95%CI: 0.31~1.08)、0.49(95%CI: 0.28~0.86)和0.43(95%CI: 0.25~0.74)。白昼通常小便次数与每天液体总摄入量交互项的Wald  $\chi^2=6.196, P=0.402$ 。表明白昼通常小便次数与每天液体总摄入量之间不存在交互作用。按照性别

分层分析每天液体总摄入量、白昼通常小便次数与膀胱癌危险性关系,结果基本一致(本文未列出)。

按照是否吸烟分层分析每天液体总摄入量、白昼通常小便次数与膀胱癌危险性的关系(表6)。与每天液体总摄入量≤750 ml而白昼通常小便次数≤3次者相比,每天液体总摄入量>1500 ml且白昼通常小便次数≥6次的吸烟者OR=0.52(95%CI: 0.25~1.08),非吸烟者的OR=0.38(95%CI: 0.16~0.91)。

### 讨 论

膀胱癌发病机制目前并不十分了解。有学者提出尿源性接触假说,认为有害的化学物质经各种途径吸收转化后自尿中排出,其中的致癌物质直接引起膀胱上皮细胞恶变可能是膀胱癌的主要原因<sup>[13-15]</sup>。动物实验表明用外科手术方法将犬的部分膀胱隔离,使其不与尿液接触,给予β-萘胺后,与尿液接触部分膀胱发生肿瘤,而隔离的部分未发生<sup>[16]</sup>。液体总摄入量及小便次数某种程度上影响致癌物与膀胱上皮

表 2 每天各种饮料摄入量与膀胱癌关系分析

饮料摄入量	病例组		对照组		OR 值(95%CI)
	例数	%	例数	%	
咖啡(ml/d)					
否	581	95.6	587	96.7	1.00
≤160	14	2.3	11	1.8	1.25(0.54 ~ 2.88)
>160	13	2.1	9	1.5	1.20(0.48 ~ 3.02)
茶(ml/d)					
0	236	38.9	246	40.5	1.00
<750	91	15.0	86	14.2	0.88(0.60 ~ 1.30)
≥750	95	15.7	109	18.0	0.74(0.51 ~ 1.08)
>1000	82	13.5	79	13.0	0.83(0.54 ~ 1.28)
>1500	103	17.0	87	14.3	0.90(0.58 ~ 1.40)
汽水(ml/d)					
0	568	93.4	572	94.2	1.00
<200	18	3.0	18	3.0	0.98(0.49 ~ 1.99)
>200	22	3.6	17	2.8	1.21(0.62 ~ 2.37)
白水(ml/d)					
0	234	32.3	196	38.6	1.00
≤250	106	17.5	106	17.5	0.84(0.57 ~ 1.24)
>250	112	18.8	114	18.5	0.92(0.63 ~ 1.34)
>500	62	14.0	85	10.2	0.69(0.44 ~ 1.08)
≥900	93	17.3	105	15.3	0.78(0.52 ~ 1.17)
啤酒(ml/d)					
0	460	75.7	472	77.9	1.00
<640	67	11.0	64	10.6	1.04(0.66 ~ 1.62)
≥640	81	13.3	70	11.6	0.89(0.58 ~ 1.38)
果子酒(g/d)					
0	465	76.5	476	78.5	1.00
≤150	52	8.6	68	11.2	0.76(0.48 ~ 1.21)
>150	91	15.0	62	10.2	1.31(0.86 ~ 2.00)
白酒(g/d)					
0	455	74.8	495	81.5	1.00
<100	55	9.0	51	8.4	1.18(0.74 ~ 1.87)
≥100	98	16.1	61	10.0	1.48(1.00 ~ 2.18)

注: 缺失值未包括在分析中; OR 值调整年龄、性别、是否吸烟、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史和昼夜小便次数; \* 同表 1

表 3 每天液体总摄入量和通常小便次数与膀胱癌关系分析

项目	病例组		对照组		OR 值(95%CI)
	例数	%	例数	%	
液体总摄入量(ml/d) <sup>a</sup>					
≤750	201	33.1	204	33.6	1.00
>750	204	33.6	207	34.1	0.91(0.68 ~ 1.23)
>1500	203	33.4	196	32.3	0.89(0.65 ~ 1.22)
白昼通常小便次数 <sup>b</sup>					
≤3	111	18.3	78	12.9	1.00
4	154	25.4	154	25.4	0.72(0.49 ~ 1.05)
5	157	25.9	178	29.3	0.60(0.41 ~ 0.87)
≥6	185	30.5	197	32.5	0.62(0.43 ~ 0.90)
夜晚通常小便次数 <sup>c</sup>					
0	238	39.2	223	36.8	1.00
1	176	29.0	195	32.1	0.90(0.67 ~ 1.19)
2	116	19.1	110	18.1	1.03(0.74 ~ 1.45)
≥3	77	12.7	79	13.0	1.07(0.72 ~ 1.58)

注: 缺失值未包括在分析中; \* 同表 1; OR 值调整年龄、性别、是否吸烟、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史和每天饮用白酒量; <sup>a</sup> 除调整上述因素外, OR 值还调整了白昼通常小便次数和夜晚通常小便次数; <sup>b</sup> 除调整上述因素外, OR 值还调整了每天液体总摄入量和夜晚通常小便次数; <sup>c</sup> 除调整上述因素外, OR 值还调整了每天液体总摄入量和白昼通常小便次数; 液体总摄入量、白昼通常小便次数和夜晚通常小便次数趋势检验分别为  $P=0.476$ ,  $P=0.014$  和  $P=0.710$

表 4 白昼通常小便次数与膀胱癌关系分析 (按是否吸烟分层)

白昼通常小便次数	不吸烟			吸烟		
	病例组	对照组	OR 值(95%CI)	病例组	对照组	OR 值(95%CI)
≤3	41	31	1.00	70	47	1.00
4	61	70	0.64(0.35 ~ 1.17)	93	84	0.78(0.48 ~ 1.27)
5	49	93	0.35 <sup>a</sup> (0.19 ~ 0.65)	108	85	0.82(0.51 ~ 1.34)
≥6	58	75	0.46 <sup>a</sup> (0.25 ~ 0.87)	127	122	0.72(0.45 ~ 1.15)
趋势检验	$P=0.007$			$P=0.233$		

注: 缺失值未包括在分析中; OR 值调整年龄、性别、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史、每天饮用白酒量、每天液体总摄入量和夜晚小便次数; <sup>a</sup>  $0.01 < P \leq 0.05$ ; <sup>b</sup>  $P \leq 0.01$

表 5 每天液体总摄入量、白昼通常小便次数与膀胱癌关系分析 [OR(95%CI)]

白昼通常小便次数	液体总摄入量(ml/d)		
	≤750	>750	>1500
≤3	1.00	0.62(0.31 ~ 1.25)	0.68(0.30 ~ 1.48)
4	0.65(0.37 ~ 1.14)	0.54(0.30 ~ 0.99) <sup>a</sup>	0.49(0.26 ~ 0.91) <sup>a</sup>
5	0.37(0.20 ~ 0.66) <sup>b</sup>	0.49(0.27 ~ 0.86) <sup>b</sup>	0.57(0.32 ~ 1.04)
≥6	0.57(0.31 ~ 1.08)	0.49(0.28 ~ 0.86) <sup>b</sup>	0.43(0.25 ~ 0.74) <sup>b</sup>

注: 缺失值未包括在分析中; OR 值调整年龄、性别、BMI、是否吸烟、有膀胱感染史、有高危职业史、每天饮用白酒量和夜晚小便次数; <sup>a</sup>  $0.01 < P \leq 0.05$ ; <sup>b</sup>  $P \leq 0.01$

表 6 每天液体总摄入量、白昼通常小便次数与膀胱癌关系分析 (按是否吸烟分层) [OR(95%CI)]

吸烟	白昼通常小便次数	液体总摄入量(ml/d)		
		≤750	>750	>1500
不吸	≤3	1.00	0.31(0.09 ~ 1.11)	0.43(0.10 ~ 1.90)
	4	0.46(0.21 ~ 1.00) <sup>a</sup>	0.36(0.14 ~ 0.93) <sup>a</sup>	0.57(0.18 ~ 1.80)
	5	0.20(0.09 ~ 0.47) <sup>a</sup>	0.23(0.10 ~ 0.56) <sup>b</sup>	0.39(0.14 ~ 1.05)
	≥6	0.27(0.11 ~ 0.67) <sup>a</sup>	0.35(0.14 ~ 0.83) <sup>a</sup>	0.38(0.16 ~ 0.91) <sup>a</sup>
吸烟	≤3	1.00	0.88(0.36 ~ 2.15)	0.94(0.36 ~ 2.47)
	4	0.84(0.36 ~ 1.98)	0.76(0.34 ~ 1.70)	0.59(0.27 ~ 1.30)
	5	0.68(0.29 ~ 1.62)	0.79(0.36 ~ 1.74)	0.74(0.34 ~ 1.62)
	≥6	1.05(0.42 ~ 2.59)	0.66(0.31 ~ 1.39)	0.52(0.25 ~ 1.08)

注: 缺失值未包括在分析中; OR 值调整年龄、性别、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史、每天饮用白酒量和夜晚小便次数; <sup>a</sup>  $0.01 < P \leq 0.05$ ; <sup>b</sup>  $P \leq 0.01$

细胞接触的时间和浓度。因此,一些流行病学研究对液体总摄入量及小便次数与膀胱癌危险性的关系进行了调查,结果提示液体总摄入量多者的危险性增加或者不相关<sup>[3-9]</sup>。为解释其危险性增加,曾提出各种假说,其中认为:液体总摄入量较多会引起膀胱扩张,上皮细胞变为扁平,可能促使基底细胞与尿液中任何致癌物有更持久和强烈的接触。实验研究亦证明,大鼠液体摄入量增加可引起膀胱扩张,由致癌物诱发的尿路上皮组织增生和乳头状瘤的发生率增加。另一种假说则把液体摄入量增加膀胱癌的危险性归因于某些占液体总摄入量很大比例的饮料<sup>[3]</sup>。本研究为避免咖啡、茶和其他各种饮料对衡量液体总摄入量与膀胱癌关系的影响,首先分析了各种饮料与膀胱的关系。调整是否吸烟等因素后,未发现

咖啡、茶、汽水、白水、啤酒和果子酒的每天摄入量与膀胱癌发生有统计学意义。而每天饮用白酒量可增加膀胱癌的危险性( $OR=1.48, 95\% CI: 1.00 \sim 2.18$ )。为此,在分析液体总摄入量与膀胱癌的关系时,除调整年龄、性别、是否吸烟、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史外,还调整了每天饮用白酒量和昼夜通常小便次数,但未发现膀胱癌危险性与液体总摄入量之间有统计学相关。

动物试验亦证明,如果尿中存在致癌物质,小便次数多可以降低患膀胱癌的危险性<sup>[7-19]</sup>。这可能是由于小便次数多减少了尿中致癌物质对膀胱的作用时间,从而减少膀胱上皮细胞受致癌物质的伤害,降低肿瘤的发生率<sup>[2,20,21]</sup>。有关小便次数与膀胱癌危险性关系的流行病学研究较少且结果并不一致<sup>[9-12]</sup>。丹麦的一项小规模病例对照研究(包括165例男性膀胱癌患者和165名男性人群对照)发现,夜晚小便次数 $\geq 2$ 次与膀胱癌的危险性增加有关, $OR=2.05(95\% CI: 1.27 \sim 3.32)$ 。该研究未收集有关液体摄入量的信息,对吸烟和职业等因素进行了调整<sup>[9]</sup>。而另一项在塞尔维亚进行的以医院为基础130对样本的病例对照研究报道,小便次数与膀胱癌危险性呈负相关( $OR=0.27, 95\% CI: 0.18 \sim 0.41$ ),研究中调整了液体摄入量、吸烟和其他混杂因素<sup>[9]</sup>。这两项研究虽然样本量较小但调查信息中均包括具体的小便次数。另一项美国的膀胱癌病例对照研究报道与白昼小便次数1~4次者相比,男女性每日小便次数 $>9$ 次者的 $OR$ 值分别为0.6( $95\% CI: 0.3 \sim 1.1$ )和0.8( $95\% CI: 0.2 \sim 4.3$ ),差异无统计学意义。但是与夜晚不小便者相比,每夜小便至少2次者,男女性罹患膀胱癌的风险显著降低, $OR$ 值分别为0.6( $95\% CI: 0.4 \sim 0.8$ )和0.5( $95\% CI: 0.3 \sim 1.0$ )<sup>[12]</sup>。本次研究校正年龄、性别、是否吸烟、BMI、有膀胱感染史、有高危职业史、每天饮用白酒量、液体总摄入量及夜晚通常小便次数后,发现白昼小便次数与膀胱癌危险性呈负相关。

吸烟是膀胱癌的主要危险因素。本研究发现在非吸烟组中白昼通常小便次数与膀胱癌危险性降低有统计学意义,而在吸烟组膀胱癌危险性也有降低的趋势,但差异无统计学意义。进一步分析吸烟、每天液体总摄入量及白昼通常小便次数与膀胱癌的关系,与每天液体总摄入量 $\leq 750$  ml而白昼通常小便次数 $\leq 3$ 次者相比,每天液体总摄入量 $> 1500$  ml且白昼通常小便次数 $\geq 6$ 次者其膀胱癌 $OR=0.43(95\% CI: 0.25 \sim 0.74)$ ;其中吸烟组 $OR=0.52(95\% CI: 0.25 \sim 1.08)$ ,非吸烟组危险性降低了62%( $OR=$

0.38,  $95\% CI: 0.16 \sim 0.91$ )。因此不憋尿且多饮水,尤其不吸烟者可以降低膀胱癌发生的危险性。

本研究是以全人群为基础的病例对照研究,样本量较大,现场调查时引用了参考年份的概念,避免了患者医院确诊前早期症状的出现对调查结果产生的偏倚,且在分析中对各种常用饮料及一些可能的混杂因素进行了调整,因此研究结果有一定的参考价值。由于本研究属于回顾性研究,存在回忆偏倚,有局限性。因此,有关小便次数与膀胱癌危险性的关系还有待进一步开展队列研究及实施更完善更细致的研究方法来验证。

### 参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. I - VIII, IARC CancerBase No.7, Lyon: IARC, 2005.
- [2] Leppert JT, Shvarts O, Kawaoaka K, et al. Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol*, 2006, 49(2): 226-234.
- [3] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a globe perspective. Washington DC: AICR, 2007.
- [4] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 2005, 66(6 Suppl 1): S4-34.
- [5] Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2008, 218: 25-36.
- [6] Jankovic S, Radosavljevic V. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*, 2007, 93(1): 4-12.
- [7] Villanueva CM, Cantor KP, King WD, et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 2040-2047.
- [8] Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, et al. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol*, 2004, 21(6): 392-401.
- [9] Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, et al. Fluid intake and bladder cancer: a case control study. *Neoplasma*, 2003, 50(3): 234-238.
- [10] Mommsen S, Aagaard J, Sell A. An epidemiological case-control study of bladder cancer in males from a predominantly rural district. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1982, 18(11): 1205-1210.
- [11] Braver DJ, Modan M, Chetrit A, et al. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1987, 78(3): 437-440.
- [12] Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer*, 2008, 123(7): 1644-1648.
- [13] Oyasu R, Hopp ML. The etiology of cancer of the bladder. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 138(1): 97-108.
- [14] Melicow MM. Tumors of the bladder: a multifaceted problem. *J Urol*, 1974, 112(4): 467-478.
- [15] Parkash O, Kiesswetter H. The role of urine in the etiology of cancer of the urinary bladder. *Urol Int*, 1976, 31(5): 343-348.
- [16] McDonald DF, Lund RR. The role of the urine in vesical neoplasm. I. Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. *J Urol*, 1954, 71(5): 560-570.
- [17] Rowland RG, Henneberry MO, Oyasu R, et al. Effects of urine and continued exposure to carcinogen on progression of early neoplastic urinary bladder lesions. *Cancer Res*, 1980, 40(12): 4524-4527.
- [18] Oyasu R, Hirao Y, Izumi K. Enhancement by urine of urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res*, 1981, 41(2): 478-481.
- [19] Kadlubar FF, Dooley KL, Teitel CH, et al. Frequency of urination and its effects on metabolism, pharmacokinetics, blood hemoglobin adduct formation, and liver and urinary bladder DNA adduct levels in beagle dogs given the carcinogen 4-aminobiphenyl. *Cancer Res*, 1991, 51(16): 4371-4377.
- [20] Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1992, 6(1): 1-30.
- [21] Cahill DJ, Fry CH, Foxall PJ. Variation in urine composition in the human urinary tract: evidence of urothelial function in situ? *J Urol*, 2003, 169(3): 871-874.

(收稿日期:2010-05-20)

(本文编辑:张林东)