

· 现场调查 ·

BMI与恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究

郭兰伟 李霓 王刚 苏凯 李放 杨琳 任建松 昌盛 陈朔华
吴寿岭 赫捷 代敏

【摘要】 目的 利用大规模人群队列研究,探讨BMI与恶性肿瘤发病的关联性及其强度。**方法** 采用2006年开滦集团体检人群队列(收集基线调查时人口学、生活方式和身高、体重等测量指标信息),通过主动和被动随访相结合方式,收集肿瘤发病、死亡等结局信息。排除随访时间<1年的新发病例后,采用多因素Cox比例风险回归模型分析低体重、超重和肥胖与肿瘤发病的风险比(HR)和95%CI,调整变量包括年龄、受教育程度、吸烟、饮酒和HBsAg(仅在肝癌中调整)。对男性肺癌、肝癌和女性乳腺癌分别按吸烟、HBsAg和绝经状态分层后纳入模型重新分析。**结果** 至2011年12月31日,随访人群纳入队列133 273人,其中男性106 630人(80.01%)、女性26 643人(19.99%),共随访570 531.02人年,平均随访时间为4.28年。男性低体重(BMI<18.5 kg/m²)2 387人(2.24%),正常体重(BMI 18.5~23.9 kg/m²)45 090人(42.29%),超重(BMI 24.0~27.9 kg/m²)43 774人(41.05%),肥胖(BMI≥28.0 kg/m²)15 379人(14.42%);女性低体重858人(3.22%),正常体重14 037人(52.69%),超重8 507人(31.93%),肥胖3 241人(12.16%)。共收集肿瘤新发病例1 647例,其中男性1 348例,女性299例。多因素Cox比例风险回归模型分析表明,与正常体重者相比,男性低体重者胃癌(aHR=3.82,95%CI:1.97~7.38)和肝癌(aHR=3.00,95%CI:1.36~6.65)的发病风险增加;男性肥胖(aHR=2.75,95%CI:1.25~6.06)和超重(aHR=1.98,95%CI:1.03~3.82)者结肠癌发病风险增加;男性膀胱癌病例中,超重为保护性因素(aHR=0.44,95%CI:0.23~0.84);男性肺癌病例中,超重和肥胖均为保护性因素(超重:aHR=0.59,95%CI:0.46~0.76;肥胖:aHR=0.64,95%CI:0.44~0.92)。而较之体重正常女性,女性肥胖者乳腺癌(aHR=1.86,95%CI:1.05~3.31)的发病风险增加。分层分析显示:对于男性肺癌,超重对不吸烟者和吸烟者均起保护作用(不吸烟者:aHR=0.50,95%CI:0.35~0.72;吸烟者:aHR=0.70,95%CI:0.50~0.98),肥胖仅对男性不吸烟者起保护作用(aHR=0.57,95%CI:0.33~0.97),而男性吸烟者与肺癌发病风险不存在相关性(aHR=0.72,95%CI:0.43~1.21)。按女性绝经状态分层后,肥胖增加了绝经后乳腺癌的发病风险(aHR=1.97,95%CI:1.01~3.82),而与绝经前乳腺癌的发病风险之间的关联无统计学意义。**结论** BMI与恶性肿瘤发病风险的相关性因肿瘤不同而存在差异。低体重与男性胃癌和肝癌的发病风险存在相关性,肥胖与男性结肠癌、女性绝经后乳腺癌和卵巢癌的发病风险存在相关性,而超重可能对于男性肺癌和膀胱癌发病起到保护作用,肥胖可能对于非吸烟男性肺癌发病起到保护作用。

【关键词】 体重指数;恶性肿瘤;队列研究;流行病学

Body mass index and cancer incidence: a prospective cohort study in northern China Guo Lanwei¹, Li Ni¹, Wang Gang², Su Kai¹, Li Fang¹, Yang Lin¹, Ren Jiansong¹, Chang Sheng¹, Chen Shuohua², Wu Shouling², He Jie¹, Dai Min¹. 1 Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital & Institute, Beijing 100021, China; 2 Kailuan General Hospital in Tangshan City of Hebei Province

Corresponding author: Dai Min, Email: daiminlyon@gmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the association and its strength between body mass index

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.003

作者单位:100021北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院全国肿瘤防治研究办公室(郭兰伟、李霓、杨琳、任建松、代敏),胸外科(苏凯、李放、赫捷),防癌科(昌盛);开滦总医院肿瘤科(王刚),开滦员工健康保障中心(陈朔华、吴寿岭)

通信作者:代敏, Email: daiminlyon@gmail.com

(BMI, kg/m²) and cancer incidence in a large-scale population-based cohort study. **Methods** A dynamic cohort was established on May 1, 2006. Baseline information on demography, lifestyle, anthropometry such as body height and weight, were collected during the first interview, and cancer incidence, mortality and other related outcome information were obtained through active follow-up every two years and passive follow-up every year. Cancer cases diagnosed within 1 year follow-up period were excluded. Multivariable Cox proportional-hazards regression model was used to calculate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence interval (CI) between BMI and cancer incidence after adjusted for age group, education level, tobacco smoking (smokers and non-smokers), alcohol consumption (drinkers or non-drinkers) and HBsAg status (positive or negative, for liver cancer only) when appropriate. Repeated analysis was carried out on male lung cancer, male liver cancer and female breast cancer, stratified by tobacco smoking, HBsAg status and menopausal status respectively. **Results** By December 31, 2011, a total of 133 273 subjects, including 106 630 (80.01%) males and 26 643 (19.99%) females were enrolled in the cohort. There were 570 531.02 person-years of follow-up and 4.28-year of average follow-up period. According to the Guidelines for Prevention and Control of Overweight and Obesity in Chinese Adults, study subjects were divided into groups as: underweight (BMI < 18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5 kg/m²–23.9 kg/m²), overweight (BMI 24.0 kg/m²–27.9 kg/m²) and obese (BMI ≥ 28.0 kg/m²). In males, 2 387 (2.24%) were underweight, 45 090 (42.29%) were normal weight, 43 774 (41.05%) were overweight and 15 379 (14.42%) were obese. Meanwhile, in females, 858 (3.22%) were underweight, 14 037 (52.69%) were normal weight, 8 507 (31.93%) were overweight and 3 241 (12.16%) were obese. A total of 1 647 incident cancer cases among different cancers were collected during the follow-up, including 1 348 in men and 299 in women. Results from Multivariate Cox proportional-hazards regression model showed that 'underweight' increased the risk on both gastric cancer incidence (adjusted HR=3.82, 95% CI: 1.97–7.38) and liver cancer incidence (adjusted HR=3.00, 95% CI: 1.36–6.65) in males, while both 'overweight' (adjusted HR=1.98, 95% CI: 1.03–3.82) and 'obesity' (adjusted HR=2.75, 95% CI: 1.25–6.06) increased the risk of colon cancer incidence in males. But for bladder cancer incidence in males, overweight seemed being protective (adjusted HR=0.44, 95% CI: 0.23–0.84). And for lung cancer incidence in males, both overweight and obesity were protective as well (adjusted overweight vs. normal weight, HR=0.59, 95% CI: 0.46–0.76; adjusted obese vs. normal weight, HR=0.64, 95% CI: 0.44–0.92). In females, obesity increased the risk of breast cancer incidence (adjusted HR=1.86, 95% CI: 1.05–3.31). Further analysis for lung cancer cases stratified by tobacco smoking, data showed that overweight decreased the risk of lung cancer in both male non-smokers (adjusted HR=0.50, 95% CI: 0.35–0.72) and male smokers (adjusted HR=0.70, 95% CI: 0.50–0.98) while obesity decreased the risk of lung cancer in male non-smokers (adjusted HR=0.57, 95% CI: 0.33–0.97), but not in smokers (adjusted HR=0.72, 95% CI: 0.43–1.21). Stratified analysis in females by menopausal status, data showed that obesity increased the incidence of breast cancer in postmenopausal subjects (adjusted HR=1.97, 95% CI: 1.01–3.82), but not in premenopausal subjects. **Conclusion** The association between BMI and cancer incidence varied by cancer site. Underweight increased the risk of gastric cancer and liver cancer in males, and obesity increased the risk of colon cancer in males, breast cancer and ovarian cancer in females. However, overweight might played a protective role in lung cancer incidence and bladder cancer incidence in males and obesity might play a protective role in lung cancer incidence in male non-smokers.

【Key words】 Body mass index; Neoplasia; Cohort study; Epidemiology

BMI 与结肠癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、食管鳞癌和绝经后乳腺癌等恶性肿瘤的发生有关^[1,2]。为此本研究在大规模人群队列研究基础上,探讨 BMI 与目标人群不同部位恶性肿瘤发病的关联性及其强度。

对象与方法

1. 研究对象和基线调查:2006 年 5 月由开滦集团所属的 11 家医院(开滦总医院、林西医院、赵各庄医院、唐家庄医院、范各庄医院、吕家坨医院、荆各庄医院、林南仓医院、钱家营医院、马家沟医院和开滦医院分院)按照统一标准,对集团内全体在职及离退

休职工开展每两年一次体检,截止 2011 年 12 月 31 日已完成 3 次体检。内容包括问卷调查(社会学信息、生活方式因素、疾病既往史和家族史、工作和生活环境等)、基本体检项目、血液指标检测(包括血常规、生化、肿瘤标志物等)以及影像学检查(包括超声、X 线和心电图)。共有 137 366 名职工参加了体检,人群覆盖率为 87.1%。研究对象纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;基线调查时年龄(或出生日期)、身高和体重等信息无缺失;如为肿瘤病例随访时间应 ≥ 1 年并签署知情同意书。

2. 随访和质量控制:所有研究对象每两年主动随访 1 次,以了解恶性肿瘤发生、死亡和其他死因

等。对随访中发现的肿瘤新病例,经严格培训的调查员到其诊治的医院摘录病史资料以核实诊断;对死亡者除收集医院病历资料外,还将对家属进行死因调查,并到公安机关核实死因。为弥补发病和死亡病例遗漏,将开滦集团医疗保险系统、唐山市医疗保险系统以及开滦总医院的出院信息系统提供的数据作为补充手段进行每年一次的被动随访,以发现队列主动随访中遗漏的肿瘤新发病例。调查表资料由经培训人员录入,并进行逻辑校对。采用世界卫生组织国际癌症研究署(IARC/WHO)提供的CanReg 4.0 软件(<http://www.iacr.com.fr/canreg4.htm>)对肿瘤新发病例进行录入及逻辑核查,按照国际疾病分类第 10 版(ICD-10)进行肿瘤病例分类。

3. 自变量分类和结局变量定义:由基线调查时医护人员测定的身高和体重计算 BMI(kg/m²)。超重和肥胖的标准遵循卫生部发布的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[3],即 BMI < 18.5 kg/m² 为低体重,18.5 ~ 23.9 kg/m² 为正常体重,24.0 ~ 27.9 kg/m² 为超重,≥28.0 kg/m² 为肥胖。本研究仅分析队列中病例数 ≥ 50 例的 7 种恶性肿瘤:肺癌(ICD-10 为 C33-C34)、结直肠癌(ICD-10 为 C18-C21)、肝癌(ICD-10 为 C22)、胃癌(ICD-10 为 C16)、肾细胞癌(ICD-10 为 C64-C66, C68)、膀胱癌(ICD-10 为 C67)和女性乳腺癌(ICD-10 为 C50)。

4. 统计学分析:采用 SAS 9.2 软件对数据进行整理和统计学分析。队列中人年数采用精确法计算,进入队列的时间为首次参加体检的时间,出队列的时间为发生肿瘤时间、死亡时间或随访截止时间(2011 年 12 月 31 日)。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 BMI 与各部位肿瘤发病的风险比(HR)及其 95%CI,调整的变量包括年龄、受教育程度、吸烟(是或否)和饮酒(是或否),肝癌的分析中还调整了 HBV 感染情况(HBsAg 阳性或阴性)。对男性肺癌、肝癌和女性乳腺癌分别按吸烟状况、HBsAg 结果和绝经状态分层后纳入模型重新分析。采用双侧 α=0.05, P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 队列研究一般情况:截止 2011 年 12 月 31 日最终进入研究队列 133 273 人,共随访 570 531.02 人年,平均随访时间为 4.28 年。其中男性 106 630 人(80.01%),平均年龄(51.07 ± 13.54)岁, BMI 均值(24.57 ± 3.31) kg/m²,平均随访时间 4.28 年;女性 26 643 人(19.99%),平均年龄(47.37 ± 12.04)岁,

BMI 均值(23.87 ± 3.52) kg/m²,平均随访时间 4.29 年。研究人群受教育程度较低,多集中于初中和高中文化程度;男性人群吸烟和饮酒率分别为 46.99% 和 48.03%,低体重率、超重率和肥胖率分别为 2.24%、41.05% 和 14.42%;女性人群吸烟率和饮酒率分别为 1.68% 和 6.22%,低体重率、超重率和肥胖率分别为 3.22%、31.93% 和 12.16%(表 1)。

表 1 研究对象人口学特征及相关信息

变 量	男 性		女 性	
	人数	比例(%)	人数	比例(%)
年龄(岁)(n=133 273)				
<40	20 053	18.81	6 602	24.78
40 ~	23 945	22.46	8 253	30.98
50 ~	37 206	34.89	8 270	31.04
≥60	25 426	23.85	3 518	13.20
受教育程度(n=129 233)				
小学及以下	11 949	11.52	1 271	4.99
初中	68 696	66.21	15 764	61.89
高中	14 550	14.02	4 906	19.26
大学及以上	8 566	8.26	3 531	13.86
吸烟状况(n=121 974)				
否	51 215	53.01	24 935	98.32
是(过去或现在)	45 399	46.99	425	1.68
饮酒情况(n=124 829)				
否	51 681	51.97	23 810	93.78
是(过去或现在)	47 759	48.03	1 579	6.22
HBsAg 检测(n=122 001)				
阴性	94 548	96.79	23 753	97.68
阳性	3 136	3.21	564	2.32
BMI(kg/m ²)(n=133 273)				
低体重(<18.5)	2 387	2.24	858	3.22
正常体重(18.5 ~)	45 090	42.29	14 037	52.69
超重(24.0 ~)	43 774	41.05	8 507	31.93
肥胖(≥28.0)	15 379	14.42	3 241	12.16

2. BMI 与肿瘤发病间的关系:截止 2011 年 12 月 31 日体检人群共收集恶性肿瘤病例 1 647 例,其中男性 1 348 例,女性 299 例。主动随访收集 103 例,被动随访收集 1 544 例。随着 BMI 的增加,男性肺癌发病率降低,而男性结肠癌、女性乳腺癌发病率增加(趋势检验 P<0.05)(表 2)。

多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示,与正常体重相比,超重和肥胖均为男性肺癌保护性因素(超重: aHR=0.59, 95%CI: 0.46 ~ 0.76; 肥胖: aHR=0.64, 95%CI: 0.44 ~ 0.92)。进一步按吸烟状况分层后发现(表 3),超重对男性不吸烟者和吸烟者均起保护作用(不吸烟者: aHR=0.50, 95%CI: 0.35 ~ 0.72; 吸烟者: aHR=0.70, 95%CI: 0.50 ~ 0.98),肥胖仅对男性不吸烟者起保护作用(aHR=0.57, 95%CI:

表 2 研究队列男女性别人群不同水平 BMI 与各部位肿瘤发病危险性间的关系

肿瘤部位	BMI(kg/m ²)				P 值
	<18.5	18.5 ~	24.0 ~	≥28.0	
男性					
气管(支气管)、肺					
例数	17	207	119	43	
HR 值(95%CI) ^a	1.35(0.82 ~ 2.21)	1.00	0.62(0.49 ~ 0.78)	0.69(0.50 ~ 0.96)	<0.01
HR 值(95%CI) ^b	1.38(0.82 ~ 2.35)	1.00	0.59(0.46 ~ 0.76)	0.64(0.44 ~ 0.92)	<0.01
结肠、直肠、肛门					
例数	2	63	62	22	
HR 值(95%CI) ^a	0.50(0.12 ~ 2.03)	1.00	1.07(0.76 ~ 1.52)	1.18(0.73 ~ 1.92)	0.289
HR 值(95%CI) ^b	0.65(0.16 ~ 2.67)	1.00	1.16(0.79 ~ 1.71)	1.39(0.83 ~ 2.34)	0.139
结肠					
例数	0	20	30	12	
HR 值(95%CI) ^a	- ^d	1.00	1.64(0.93 ~ 2.89)	2.04(1.00 ~ 4.17)	0.012
HR 值(95%CI) ^b	- ^d	1.00	1.98(1.03 ~ 3.82)	2.75(1.25 ~ 6.06)	0.003
直肠					
例数	2	43	31	10	
HR 值(95%CI) ^a	0.72(0.17 ~ 2.97)	1.00	0.79(0.50 ~ 1.25)	0.79(0.40 ~ 1.57)	0.430
HR 值(95%CI) ^b	0.88(0.21 ~ 3.66)	1.00	0.82(0.50 ~ 1.35)	0.86(0.42 ~ 1.80)	0.563
肝					
例数	7	60	43	17	
HR 值(95%CI) ^a	2.11(0.97 ~ 4.63)	1.00	0.76(0.51 ~ 1.12)	0.91(0.53 ~ 1.56)	0.115
HR 值(95%CI) ^b	3.00(1.36 ~ 6.65)	1.00	0.83(0.54 ~ 1.27)	1.08(0.60 ~ 1.92)	0.237
胃					
例数	12	53	46	15	
HR 值(95%CI) ^a	3.69(1.97 ~ 6.94)	1.00	0.93(0.63 ~ 1.39)	0.94(0.53 ~ 1.67)	0.047
HR 值(95%CI) ^b	3.82(1.97 ~ 7.38)	1.00	0.93(0.61 ~ 1.41)	1.01(0.56 ~ 1.84)	0.076
肾					
例数	1	24	30	14	
HR 值(95%CI) ^a	0.76(0.10 ~ 5.66)	1.00	1.31(0.77 ~ 2.24)	1.87(0.97 ~ 3.61)	0.056
HR 值(95%CI) ^b	- ^c	1.00	1.17(0.66 ~ 2.09)	1.66(0.80 ~ 3.42)	0.099
膀胱					
例数	3	34	16	11	
HR 值(95%CI) ^a	1.26(0.39 ~ 4.13)	1.00	0.53(0.29 ~ 0.95)	1.13(0.57 ~ 2.23)	0.437
HR 值(95%CI) ^b	1.24(0.38 ~ 4.08)	1.00	0.44(0.23 ~ 0.84)	0.86(0.40 ~ 1.87)	0.108
女性					
乳腺					
例数	1	36	35	19	
HR 值(95%CI) ^a	0.60(0.08 ~ 4.36)	1.00	1.36(0.85 ~ 2.17)	1.85(1.06 ~ 3.24)	0.021
HR 值(95%CI) ^b	0.58(0.08 ~ 4.24)	1.00	1.37(0.85 ~ 2.20)	1.86(1.05 ~ 3.31)	0.022

注：^a 只调整年龄；^b 调整年龄、受教育程度、吸烟(吸烟或不吸烟)和饮酒(饮酒或不饮酒)；^c 调整年龄、受教育程度、吸烟(吸烟或不吸烟)、饮酒(饮酒或不饮酒)和 HBsAg(阳性或阴性)；^d 无病例；^e 病例中吸烟状况数据缺失

0.33 ~ 0.97)，而与男性吸烟者中肺癌的发病风险不存在相关性(aHR=0.72, 95%CI: 0.43 ~ 1.21)。将结肠直肠癌合并分析发现, BMI 与男性结肠直肠癌发病不存在相关性, 但将结肠直肠癌按解剖部位分为结肠癌和直肠癌后, 超重和肥胖与结肠癌的发病风险存在相关性(超重: aHR=1.98, 95%CI: 1.03 ~ 3.82; 肥胖: aHR=2.75, 95%CI: 1.25 ~ 6.06), 但与直肠癌的发病风险不存在相关性(超重: aHR=0.82, 95%CI: 0.50 ~

1.35; 肥胖: aHR=0.86, 95%CI: 0.42 ~ 1.80)。低体重可以增加男性胃癌(aHR=3.82, 95%CI: 1.97 ~ 7.38)和肝癌(aHR=3.00, 95%CI: 1.36 ~ 6.65)的发病风险, 按 HBsAg 检测结果分层(表 3), 低体重可增加男性 HBsAg 阳性者肝癌的发病风险(aHR=4.32, 95%CI: 1.48 ~ 12.56), 而与 HBsAg 阴性者肝癌发病风险间的关联性无统计学意义(aHR=2.31, 95%CI: 0.69 ~ 7.72)。超重为男性膀胱癌保护性因素(aHR=0.44, 95%CI: 0.23 ~ 0.84)。BMI 与男性肾细胞癌的发病并不存在相关性。与正常体重相比, 肥胖可增加女性乳腺癌(aHR=1.86, 95%CI: 1.05 ~ 3.31)的发病风险。按女性绝经状态分层(表 3), 肥胖增加了绝经后乳腺癌的发病风险(aHR=1.97, 95%CI: 1.01 ~ 3.82), 而与绝经前乳腺癌的发病风险间的关联性无统计学意义(aHR=1.09, 95%CI: 0.31 ~ 3.78)。

讨论

本研究发现, 低体重(BMI < 18.5 kg/m²)可增加男性胃癌和肝癌的发病风险, 肥胖(BMI ≥ 28.0 kg/m²)可增加男性结肠癌、女性卵巢癌和女性绝经后乳腺癌的发病风险, 并降低非吸烟男性肺癌的发病风险, 而超重(24.0 kg/m² ≤ BMI ≤ 27.9 kg/m²)可降低男性肺癌和膀胱癌的发病

风险。

本研究超重和肥胖可降低男性肺癌的发病风险, 与最近发表的 Meta 分析结果一致^[4]。有文献报道吸烟者与同性别同年龄段的非吸烟者相比, BMI 值偏低^[5], 本研究的分析也证实该结论(P < 0.01)。考虑到“吸烟”为一项很强的混杂因素, 按吸烟状况进行分层分析, 结果发现超重在非吸烟者和吸烟者中依然对肺癌发病起保护作用, 而肥胖仅在非吸烟

表 3 不同水平 BMI 与男性肺癌、肝癌及女性乳腺癌发病关系分层分析

项 目	BMI (kg/m ²)			
	<18.5	18.5 ~	24.0 ~	≥28.0
男性肺癌				
不吸烟				
例数	7	94	46	17
HR 值(95%CI) ^a	1.24(0.57 ~ 2.68)	1.00	0.50(0.35 ~ 0.72)	0.57(0.33 ~ 0.97)
吸烟				
例数	9	102	64	20
HR 值(95%CI) ^a	1.49(0.72 ~ 3.08)	1.00	0.70(0.50 ~ 0.98)	0.72(0.43 ~ 1.21)
男性肝癌				
HBsAg 阴性				
例数	3	28	26	10
HR 值(95%CI) ^b	2.31(0.69 ~ 7.72)	1.00	1.09(0.61 ~ 1.94)	1.17(0.52 ~ 2.62)
HBsAg 阳性				
例数	4	31	16	7
HR 值(95%CI) ^b	4.32(1.48 ~ 12.56)	1.00	0.61(0.32 ~ 1.16)	0.99(0.43 ~ 2.29)
女性乳腺癌				
绝经前				
例数	0	15	16	3
HR 值(95%CI) ^b	- ^c	1.00	1.81(0.89 ~ 3.68)	1.09(0.31 ~ 3.78)
绝经后				
例数	1	21	19	16
HR 值(95%CI) ^b	1.26(0.17 ~ 9.39)	1.00	0.98(0.52 ~ 1.85)	1.97(1.01 ~ 3.82)

注：^a调整年龄、受教育程度和饮酒(饮酒或不饮酒)；^b调整年龄、受教育程度、吸烟(吸烟或不吸烟)和饮酒(饮酒或不饮酒)；^c无病例

者中对肺癌发病起保护作用。有研究表明,体脂和肥胖相关基因(fat mass and obesity associated gene)的等位基因与 BMI 增加存在相关性,且该等位基因降低了肺癌的发病风险^[6],似乎可解释超重或肥胖可降低男性肺癌发病风险的机制。

本研究发现低体重可增加胃癌的发病风险,这与一项病例对照研究结果一致^[7]。可能是胃癌的癌前病变影响饮食,进而出现体重降低。由此推论, BMI 与胃癌发病风险并不是简单病因关系,而是相互影响、综合相关。近期一篇前瞻性研究的 Meta 分析显示^[8],肥胖可增加肝癌的发病风险,而本研究却发现低体重同时也可增加肝癌的发病风险,提示 BMI 与肝癌的发病可能呈“U 形”相关,低体重或肥胖/超重均可增加肝癌发病风险。按 HBV 感染状态分层,可见低体重在男性 HBsAg 阳性者中显著增加肝癌的发病风险,而在 HBsAg 阴性者中与肝癌发病风险间的关联性无统计学意义,可能是低体重营养状态导致机体免疫力降低。

近期的前瞻性研究表明^[9-11],超重和肥胖可增加男性结肠癌的发病风险,但与直肠癌的发病不存在相关性;而另一些前瞻性研究却显示^[12,13],肥胖可增加男性结肠癌和直肠癌的发病风险,此外还有一些

前瞻性研究并未发现肥胖与男性结肠癌和直肠癌间的关联^[14,15]。本研究发现在目标人群中超重和肥胖可增加男性结肠癌的发病风险,但与直肠癌的发病不存在相关性,这与一些研究结果一致^[9-11]。本研究结果提示,同其他研究结果相似^[16],如将结肠和直肠合并分析其发病与 BMI 的关系,有可能低估肥胖对中国人群结肠癌的发病危险性。

一些前瞻性研究表明,超重或肥胖可增加男性肾细胞癌的发病风险^[17,18]。本研究也发现超重或肥胖可增加男性肾细胞癌的发病风险,但差异均无统计学意义(超重: aHR=1.17, 95% CI: 0.66 ~ 2.09; 肥胖: aHR=1.66, 95% CI: 0.80 ~ 3.42)。还发现超重可减少男性膀胱癌的发病风险。

本研究发现肥胖可增加女性绝经后乳腺癌的发病风险,但与绝经前乳腺癌的发病不存在相关性,与上海市一项女性队列的研究结果一致^[19]。这种差别可能是由于肥胖对雌激素生物活性的影响受绝经期雌激素和孕激素产物的调节,绝经后脂肪组

织成为内源性雌二醇的主要来源^[20,21],因此绝经后肥胖女性体内雌激素水平较高,而雌激素暴露是乳腺癌最根本的致病危险因素^[22],由于增加了雌激素的暴露水平,肥胖间接地增加了乳腺癌的危险性。

肥胖与恶性肿瘤相关的生物学机制目前仍存在争议。与肥胖代谢改变相关的机制包括葡萄糖耐受受损、高脂血症、胰岛素抵抗和高胰岛素血症,以及循环中激素、胰岛素样生长因子-I 及其结合蛋白的水平改变可能与肿瘤发病相关^[23-25]。此外,由脂肪细胞分泌的一些炎症介质,如细胞因子、前列腺素等,可能在肥胖与某些部位的肿瘤发病中起一定的作用^[26,27],而 BMI 是最常用评价肥胖的综合指标之一。本研究提示 BMI 与恶性肿瘤之间存在一定的联系,体重过低或过高的人群往往更容易罹患某些肿瘤。进一步的随访、内暴露指标的测量及病因学的探索将有助于更加精准地探讨 BMI 与恶性肿瘤发病风险的相关性及其机制的研究。

本研究有一定局限性,如随访时间较短(平均随访时间为 4.28 年),一些部位肿瘤因病例数太少而导致研究结果不够稳定;此外本研究中女性研究对象较少,使 BMI 与某些女性肿瘤发病风险的性别差异无法体现。

参 考 文 献

- [1] Wiseman M. The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(3):253-256.
- [2] Renchan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. *The Lancet*, 2008, 371(9612):569-578.
- [3] Chen CM, Kong LZ. Guidelines for prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:34-36. (in Chinese)
陈春明, 孔灵芝. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:34-36.
- [4] Yang Y, Dong J, Sun K, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(5): 1162-1169.
- [5] Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21 828 british men and women: a population-based study[J]. *Obes Res*, 2005, 13(8):1466-1475.
- [6] Brennan P, McKay J, Moore L, et al. Obesity and cancer: mendelian randomization approach utilizing the fto genotype[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(4):971-975.
- [7] Muñoz N, Plummer M, Vivas J, et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela [J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(3):417-423.
- [8] Chen Y, Wang X, Wang J, et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14):2137-2145.
- [9] Otani T, Iwasaki M, Inoue M. Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study[J]. *Cancer Causes Control*, 2005, 16(7):839-850.
- [10] MacInnis RJ, English DR, Hopper JL, et al. Body size and composition and colon cancer risk in men [J]. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 2004, 13(4):553-559.
- [11] Wang Y, Jacobs EJ, Patel AV, et al. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence [J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(7):783-792.
- [12] Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145 000 adults in Austria [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(9):1062-1067.
- [13] MacInnis RJ, English DR, Haydon AM, et al. Body size and composition and risk of rectal cancer (Australia) [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(10):1291-1297.
- [14] Lukanova A, Björ O, Kaaks R, et al. Body mass index and cancer: Results from the northern sweden health and disease cohort [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2):458-466.
- [15] Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, et al. Obesity and risk of cancer in Japan [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(1):148-157.
- [16] Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers [J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(7):652-664.
- [17] Samanic C, Chow WH, Gridley G, et al. Relation of body mass index to cancer risk in 362 552 Swedish men [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(7):901-909.
- [18] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(17):1625-1638.
- [19] Li HL, Gao YT, Li Q, et al. Anthropometry and female breast cancer: a prospective cohort study in urban Shanghai [J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(6):488-493. (in Chinese)
李泓澜, 高玉堂, 李琦, 等. 身体测量指标与女性乳腺癌关系的前瞻性队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(6):488-493.
- [20] Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones [J]. *Am J Clin Nutr*, 1987, 45(1):277-282.
- [21] Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity [J]. *Fertil Steril*, 1989, 52(5):703-725.
- [22] Kaaks R, Rinaldi S, Key T, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4):1071-1082.
- [23] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF) -I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis [J]. *The Lancet*, 2004, 363(9418):1346-1353.
- [24] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(4):473-481.
- [25] Merchav S. The haematopoietic effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1998, 11(6):677-686.
- [26] Cottam DR, Mattar SG, Eid G, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss [J]. *Obes Surg*, 2004, 14(5):589-600.
- [27] Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer [J]. *Oncology*, 2002, 16(2):217-230.

(收稿日期:2013-11-12)

(本文编辑:张林东)