

天津市肺癌与吸烟关系的病例对照研究

天津医学院 许锐恒 耿贯一

吸烟是肺癌病因中最为突出的主要病因因素,这是国外近三十多年来流行病学、临床、病理解剖、实验研究所得出的结论^[1]。吸烟与肺癌联系的流行病学方面的研究我国起步较晚,近几年来北京、上海、天津、武汉等地进行过病例对照研究,一般看来都得到吸烟与肺癌有联系的结论^[2~6]。但有的研究指出,在吸烟与慢性支气管炎两个因素中,慢性支气管炎与肺癌的关系更为密切。这个问题已引起来华访问的美国、澳大利亚学者们的注意,他们分别著书撰文说中国肺癌与吸烟无关^[7~9]。我国肺癌的死亡率和其他国家一样,逐年上升趋势明显。据一些大城市的统计,自解放以来肺癌发病率增加四倍,近年来已跃为第一、二位的常见肿瘤。天津市也不例外,1973~1975年肺癌死亡率上升了38%,肺癌死亡率居全国第二位,肺癌是市区死亡占首位的恶性肿瘤。究竟我国的肺癌与吸烟是否有联系,虽已做了一些研究,但尚有争议之处。本文旨在用比较规范的病例对照研究方法^[10, 11],评价吸烟与肺癌的关联。

材料和方法

调查从1981年3月至10月,病例和对照均为天津市六所市级医院的住院病人,在天津市(不包括郊县)居住 ≥ 10 年的汉族居民。调查者按统一的调查表格以采集病史的方式对病例及对照逐一进行询问调查。病例取自人民医院(肿瘤医院)、胸科医院、天津医学院附属第一、第二医院、一中心、二中心医院等六所医院。共收集病例135名(男99,女36)。考虑到人民医院、胸科医院的其他病人大部分患与吸烟有关病,不宜作对照,所以对照只从后四所医院的外科病人中选取。条件为同性别、同民

族、同在一个五岁年龄组内,排除与吸烟有关的疾病^[1],与病例作1:1配对。病例及对照的合作程度和调查质量均属良好,没有拒绝调查者。共完成135对病例对照对子。由同一人调查的对子有102对(75.6%)。

结 果

进行分析前将所有肺癌病例的出院病历复查一遍,排除假阳性病例。本文报告的是肺癌病例135例与对照135例作成组比较和配对比较的结果。

一、肺癌病例的细胞学类型及诊断依据:

135例肺癌病例中有组织细胞学诊断者共122例(组织学诊断80,细胞学诊断42),占总例数的90%,余为X线或支气管镜诊断者。按世界卫生组织分类法,常见类型分为四型,Ⅰ型鳞状细胞癌、Ⅱ型小细胞癌、Ⅲ型腺癌、Ⅳ型大细胞癌。本文分析时将Ⅰ、Ⅱ型合并称为第一组,Ⅲ、Ⅳ型合并称为第二组。男性一、二组癌分别是42例、32例,女性是17例、11例。男女这两组癌的分布未见显著性差异($\chi^2=0.13$, $P>0.8$)。

二、人口统计、社会经济特征:

1. 年龄: 平均年龄男性病例53.54岁、对照为53.25岁; 女性病例为53.64岁,对照为53.56岁。病例与对照无显著差异。配对符号检验结果同。

2. 籍贯: 两组籍贯均以天津、河北省为主,与外省市比较,未见显著差异。

3. 居住地: 市区与郊区的分布两组均未见显著性差异。在天津市居住年数和在城市居住年数的分布、均值(成组、配对)比较,两组均未见显著性差异。

4. 文化程度: 分为大学、中学、小学、文

盲四个水平, 两组比较未见显著性差异。

5. 职业: 两组职业分布见表1, 未见显著性差异。再追溯其职业暴露史(粉尘、气体、放射线), 成组、配对比较均未见显著性差异。

表1 病例与对照的职业

	男		女	
	病例	对照	病例	对照
干部	32	24	2	2
医护	3	1	1	1
教师	5	5		2
技术员	3	5		
商业职工	2	4	1	1
工人	46	52	14	15
司机	2	1		
厨师	1	2	1	
农民	5	5	3	1
家庭妇女			14	14
χ^2	1.35(n' = 1, P > 0.30)		0.61(n' = 2, P > 0.70)	

三、吸烟: 吸烟者按Doll和Hill(1950)

[12]定为每天吸烟一支或一支以上, 吸烟时间长于一年者。吸手卷烟及烟斗者的吸烟量的折算为一克烟草相当于一支烟。

1. 吸烟种类: 两组均以吸香烟为主, 余为手卷烟和两者兼吸, 两组吸烟种类未见显著差异。

2. 吸烟者得肺癌的相对危险性(RR): 两组成组比较的RR见表2, 男性为5.99, 女性为3.86; 配对比较的RR见表3, 男性为5.8, 女性为5.0。均有显著性差异。

表2 吸烟者肺癌的相对危险性(成组比较)

	男		女	
	病例	对照	病例	对照
吸烟	92	68	23	11
不吸烟	7	31	13	25
RR	5.99		3.86	
SND	3.98(P < 0.001)		2.82(P < 0.01)	
95%CI	2.65~13.50		1.39~10.70	
99%CI	2.06~17.45		1.01~14.77	

3. 剂量反应: 吸烟量(支/天)与肺癌的RR见表4, 图1, 2。男女性均可见显著的剂量反应关系, 吸烟量与RR的回归系数的95%可信限

表3 吸烟者肺癌的相对危险性(配对比较)

	男		女	
	对照	对照	对照	对照
吸烟	63	29	8	15
不吸烟	5	2	3	10
RR	5.80		5.0	
χ^2	15.56(P < 0.001)		6.72(P < 0.01)	

表4 吸烟量(支/天)与肺癌的相对危险性

吸烟量(支/天)	病例	对照	RR	
不吸	7	31	1	b = 0.759
1~	10	26	1.66	tb = 4.73, P < 0.02
10~	19	27	2.98	95%CI = 0.444~1.074
20~	47	13	14.78	
30~	16	2	27.72	
不吸	13	25	1	b = 0.283
1~	7	6	2.18	tb = 10.73, P < 0.01
10~	10	4	4.41	95%CI = 0.230~0.336
20~	6	1	8.19	

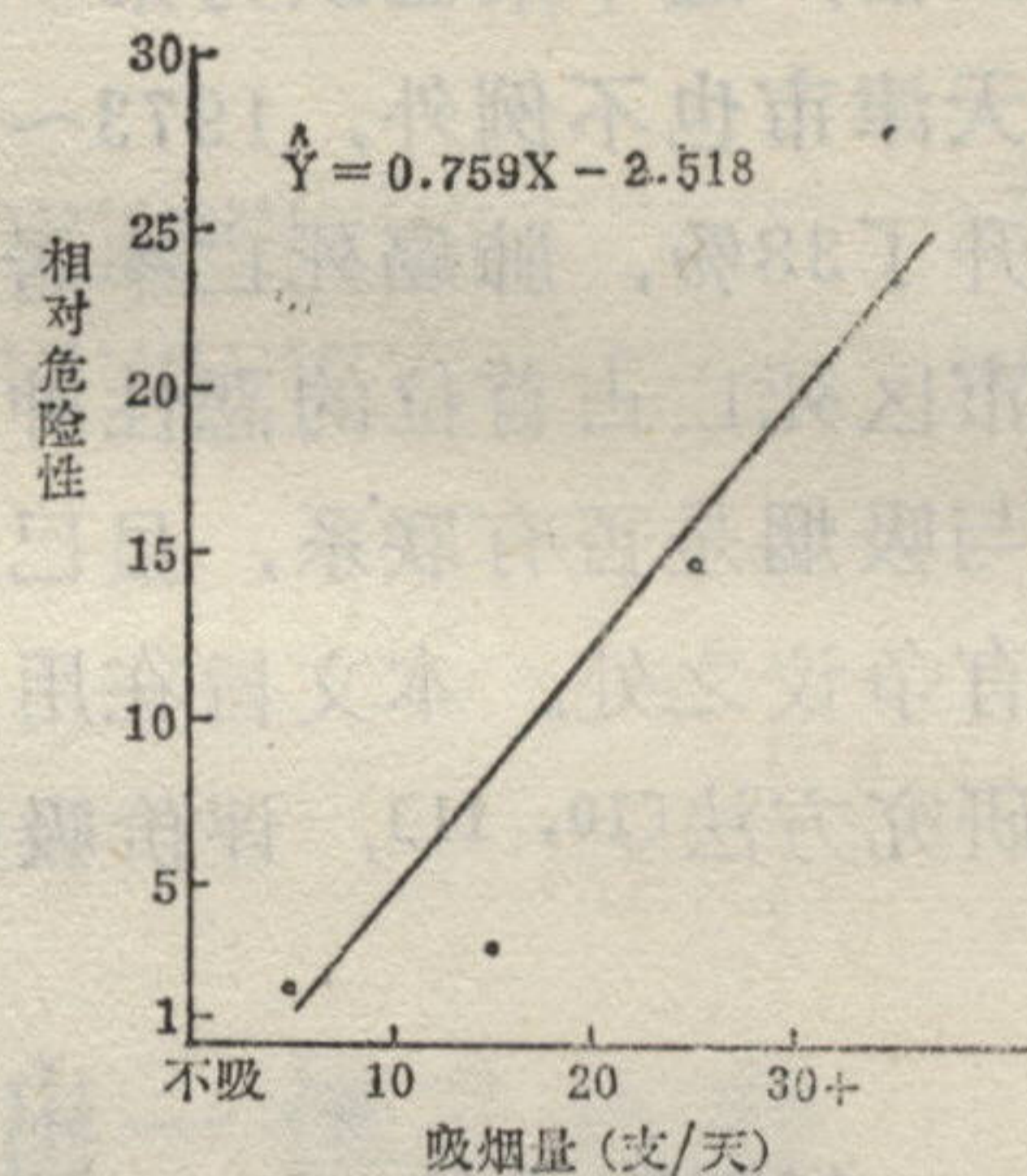


图1 男性吸烟量(支/天)与肺癌相对危险性的关系

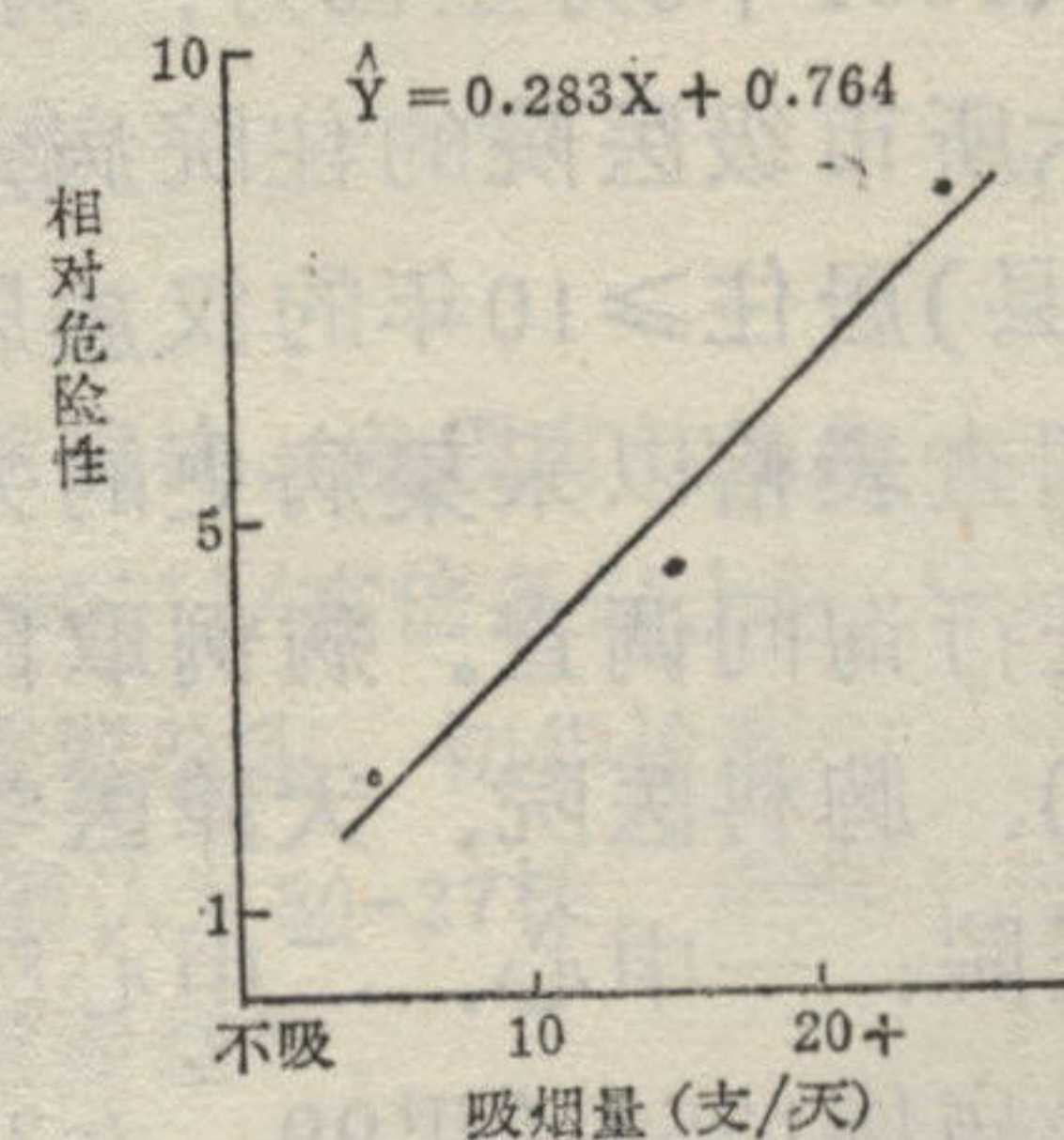


图2 女性吸烟量(支/天)与肺癌相对危险性的关系
均不包括零。吸烟指数(支/天×吸烟年数)及一生吸烟量与RR同样可见显著的剂量反应关

系。细胞学分型者与对照比较，计算年龄调整RR，见表5，可见男性第一组癌、第二组癌、女性第一

4. 肺癌的细胞学类型与吸烟：病例组中有

表5 吸烟与肺癌的细胞类型的相对危险性

		病 例			对 照			RR MH	χ^2	P
		吸烟	不吸烟	合计	吸烟	不吸烟	合计			
男	有组织细胞学诊断	81	7	88	68	31	99	5.57	14.44	<0.001
	第一组	39	3	42	68	31	99	5.90	8.07	<0.01
	第二组	29	3	32	68	31	99	4.84	4.84	<0.05
女	有组织细胞学诊断	23	11	34	11	25	36	5.58	8.49	<0.01
	第一组	15	2	17	11	25	36	25.67	13.31	<0.001
	第二组	4	7	17	11	25	36	1.09	0.07	>0.7

组癌都与吸烟有显著联系；而女性腺癌未见与吸烟有联系。配对比较结果同。吸烟者与不吸烟者两组癌的分布，男性未见显著差异，女性则有显著差异。

5. 开始吸烟年龄与吸烟年数：病例开始吸烟的平均年龄显著早于对照，男性病例为22.4岁，对照为24.7岁(t=1.99, P<0.05)；女性病例为18.9岁，对照为28.2岁(t=3.40, P<0.01)，配对比较病例亦显著早于对照。吸烟年数调整年龄后比较及配对比较，病例均显著长于对照。

6. 吸烟致肺癌的潜隐期：本组肺癌病例吸烟者共115例，把开始吸烟年龄至诊断肺癌的年龄间隔看作是吸烟致肺癌的潜隐期，其分布经正态性D检验属正态分布(D=0.23440, P>0.2)，其平均潜隐期为30年，潜隐期的实际分布及其常态曲线见图3。

四、呼吸道病史：调查入院前5年的呼吸道病史。肺结核、肺炎病史两组均未见显著差异。病例除外有慢性支气管炎史者与对照比较，年龄调整RR，男性5.58($\chi^2=12.83, P<0.001$)，女性3.23($\chi^2=4.19, P<0.05$)。配对比较RR，男性4.2($\chi^2=8.65, P<0.01$)，女性7($\chi^2=13.44, P<0.001$)。也就是说除外慢性支气管炎因素，吸烟与肺癌仍有显著联系。

五、癌家族史：调查只限于父、母、配偶、兄弟、姐妹、子女。有癌家族史者病例组

细胞学分型者与对照比较，计算年龄调整RR，见表5，可见男性第一组癌、第二组癌、女性第一

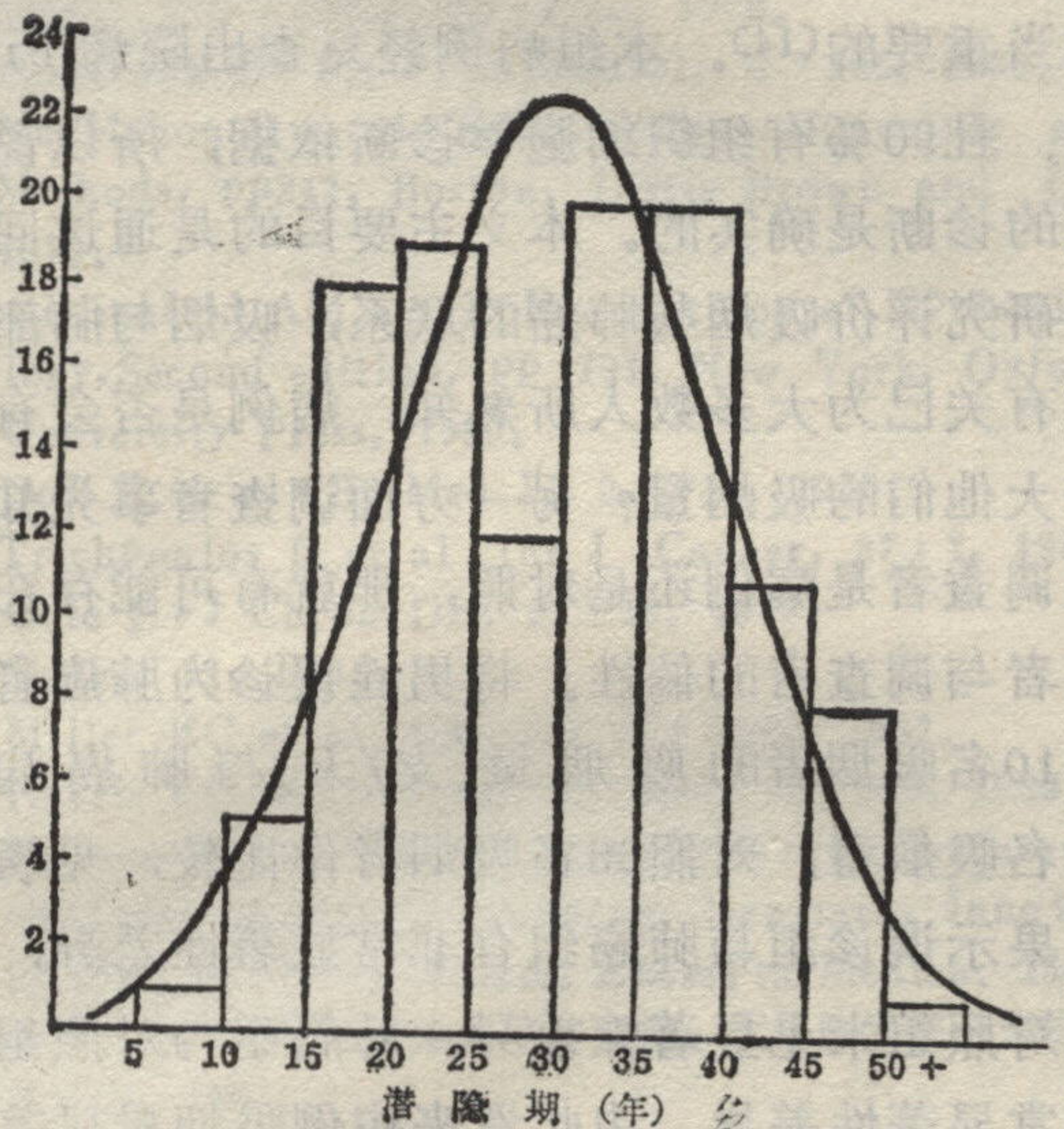


图3 115例吸烟者肺癌潜隐期的实际分布及常态曲线

为32人(37例)，对照组为23人(27例)。有肺癌家族史者病例组为7人(7例)，对照组为3人(3例)。家族癌史率、肺癌史率病例略高于对照；成组、配对比较RR稍大于1，但均未见显著性差异(括号内例数包括配偶在内)。

六、煤取暖、做饭史：考虑到居室内燃煤所造成的空气污染的影响，调查了两组的煤取暖史、卧室内煤取暖、卧室内煤炉有否烟筒的情况，分别计算成组、配对比较的RR，均未见显著性差异(括号内例数包括配偶在内)。

讨 论

本研究的病例及对照都是住院病人，病例

来源于六所市级医院，对照取自其中四所综合医院的同期住院病人。病例与对照虽不是一、一对应为同一医院的病人，但他们是同一组医院的病人，调查结果也表明这个方法是可行的。两组在主要的人口统计、社会经济特征方面未见明显差异，可比性较好。Trichopoulos等人1981年在雅典进行的被动吸烟与肺癌关系的调查也是用这种方法^[13]。用医院住院病人进行病例对照研究是常用的方法，其优点不仅在于对照易找到，能合作，而且对照的心理状态与病例相似，他们对所研究的暴露因素的回忆可靠性与病例基本一致，这点在回顾性调查是相当重要的^[14]。本组病例经复查出院病历核实，且90%有组织细胞学诊断依据，所以说病例的诊断是确实的。本文主要目的是通过回顾性研究评价吸烟与肺癌的联系，吸烟与肺部疾病有关已为大多数人所熟知，病例是否会有意夸大他们的吸烟量？另一方面调查者事先知道被调查者是病例还是对照，那就有可能存在回答者与调查者的偏性。将男性误诊为肺癌者中的10名吸烟者的吸烟量(支/天)与肺癌病例92名吸烟者，对照68名吸烟者作比较，见表6。结果示误诊组与肺癌组有非常显著性差异，而与对照组未见显著性差异，肺癌组与对照组有非常显著性差异。由此看来病例吸烟量显著大于对照是真的，不太可能是回答者及调查者方面的偏性所引起的。

表6 男性误诊肺癌组、肺癌组、对照组吸烟量比较

	<10(支/天)	≥10(支/天)	χ^2
误诊组	4 (1.334)	6 (8.666)	6.80
肺癌组	10 (12.666)	82 (79.334)	($P < 0.01$)
误诊组	4 (3.935)	6 (6.065)	0.002
对照组	27 (27.065)	41 (40.935)	($P > 0.95$)
肺癌组	10 (21.175)	82 (70.825)	16.17
对照组	27 (15.825)	41 (52.175)	($P < 0.001$)

吸烟者得肺癌的RR，男性为5.99，女性为3.86，其99%可信限均大于1；而且吸烟与肺癌的联系有显著的剂量反应关系，吸烟致肺癌的潜隐期呈正态分布，潜隐期为30年，这与

通常的推测相符。病例与对照在其他方面均未见显著差异。因此我们认为吸烟与肺癌的统计学联系是成立的。实验和确立生物学机制可为因素与疾病之间的因果联系提供最直接的证据，而病例对照研究通常只能为病因或间接联系假设提供有力的支持，所以不能单从病例对照研究中得到的结果作出因素与疾病有因果关系的推论，必须考虑到所有有关的生物学资料，才能作出因果关系的推论^[15]。自五十年代初期先后已有十多个国家的100多次关于吸烟与肺癌关系的前瞻与回顾性研究，尽管各国采用的方法，调查设计不尽相同，人群也不一样，但都得到一致的结果，即吸烟与肺癌有密切联系。烟草烟中的成分有肿瘤引发物、肿瘤促进物、器官特异性致癌物以及纤毛毒性因子，由此可见烟草烟是一种完全致癌物。从理论上讲它完全可以独立完成致癌过程，即使正常细胞成为引发细胞或潜伏肿瘤细胞，再使之发展成为肿瘤细胞，最后形成肉眼可见的肿瘤。用烟草烟中的单一或多种特异性化合物可在动物中引发出人呼吸道肿瘤的主要类型^[1,16]。苯并芘在人支气管中代谢的研究表明，其代谢途径及主要的B(α)p-DNA加合物的性状与实验动物中所见一样^[17]。在植入裸鼠中的人支气管，用苯并芘引发出癌前改变^[18]。这些研究结果大大增加了从实验动物致癌资料定性外推于人的把握度。天津医学院进行的有关研究表明，吸烟者与对照组的姐妹染色单体交换频率有显著差异，这结果与北京及国外的一些研究相一致^[19]。用Ames试验检测天津香烟的冷凝物的致突变性表明，天津香烟与国外香烟一样具有致突变性，而且有剂量反应关系^[20]。

综上所述，吸烟与肺癌的关系的研究结果能满足从统计学联系推论出因果关系的条件——Evans提出的十条^[15]，Higginson提出的6条^[21]。因此我们可以比较有把握地说天津市的吸烟与肺癌的联系是一种因果联系。肺癌除与吸烟有关外，尚有别的有关因素，如大气污

染、职业、遗传、对化学致癌物的个体感受性差异、营养、微量元素对化学致癌的影响等，但目前一般认为这些因素在引致肺癌的作用低于吸烟的作用。因此，当前仍应把宣传吸烟有害与控制吸烟^[22]当作预防肺癌的主要措施之一。

摘 要

我们于1981年3月至10月在天津市六所大医院里进行了肺癌的病例对照研究，着重了解吸烟与肺癌的联系。调查了肺癌病例135人(男99,女36)、对照病人135人。病例与对照均为住院病人，90%的肺癌病例有病理学诊断依据。病例与对照作年龄、性别、民族、居住地配对。病例组与对照组的吸烟习惯有显著差异。吸烟者患肺癌的相对危险性男性为6，女性为4，两者的99%可信限均大于1。男女性均可见吸烟量与相对危险性之间有显著的剂量反应关系，其回归系数的95%可信限都不包括零。开始吸烟至发现肺癌的时间(潜隐期)的分布为正态分布，其均数为30年。

ABSTRACT

A retrospective case-control study of lung cancer was carried out in six large hospitals in Tianjin during March-October, 1981, taking particular note of the relationship between smoking and lung cancer. One hundred and thirty-five patients with lung cancer (99 males and 36 females) and 135 controls were interviewed. Both cases and controls were inpatients. 90% of the cases were diagnosed pathologically. Cases and controls were matched by age, sex, race and residence. There is a significant difference in smoking habit between the two groups. The relative risk for male smoker is 6, for female is 4, both 99% confidence interval are larger than 1. A significant dose-response relationship between cigarette consumption and relative risk is found in both sexes, the 95% confidence intervals for regression coefficients don't include zero. The distribution of the latency periods from smoking to the detection of lung cancer is

shown to be a normal one, it's arithmetic mean is 30 years.

参 考 文 献

1. Washington DC: US Govt Print Off 1979 [DHEW Publication NO. (PHS) 79-50066].
2. 屠德华等: 北京医学, 1: 64, 1979.
3. 黄国俊等: 中华医学杂志, 61: 636, 1981.
4. 耿贯一主编: 流行病学, 下册, 673页, 人卫, 北京, 1980.
5. 任铁生等: 天津医学院学报, 3: 56, 1982.
6. 刘杏英等: 武汉医学院学报, 10: 78, 1981.
7. Kaplan HS et al: Cancer in China: The Report of the American Cancer Delegation Visit to the People's Republic of China, pp 39, New York, Alan R. Liss INC. 1978.
8. Miller RW: JNCI, 60: 1195, 1978.
9. Armstrong B: Int J Epidemiol, 9: 305, 1980.
10. MacMahon B et al: Epidemiology, Principle and Methods, pp241, Boston, Little Brown and Co. 1970.
11. Lillienfeld AM et al: Foundations of Epidemiology, Second edition, pp 191, New York, Oxford University Press, 1980.
12. Doll R et al: Br Med J, 2: 739, 1950.
13. Trichopoulos D et al: Int J Cancer, 27: 1, 1981.
14. Cole P: J Chron Dis, 32: 15, 1979.
15. See ref 11, P289.
16. Miller EC et al: Cancer, 47: 1055, 1981.
17. Harris CC et al: Ann Int Med, 92: 809, 1980.
18. Hansen HH et al: Abstracts: II World Conference on Lung Cancer Copenhagen, Denmark, June 9-13, 1980, pp 5, Amsterdam. Excerpta Medica. 1980.
19. 王泽: 吸烟者的姐妹染色单体交换, 天津医学院研究生毕业论文, 1981.
20. 宋广舜: 天津医学院学报, 4: 54, 1981.
21. Higginson J et al: Current Problem in Cancer, 5: 1, 1981.
22. 人民卫生出版社编: 医学家谈吸烟的危害, 人卫, 北京, 1981.

(本文承蒙天津胸科医院郭德隆主任、天津医学院王慧垣、张安玉、任铁生等同志的帮助, 人民医院、胸科医院、一中心医院、二中心医院、医学院附属第一、第二医院有关同志的大力协助与支持, 在此一并致谢)