

# 四川省恶性淋巴瘤发病与环境因素 病例对照研究

徐才刚 郑素萍 黄杰 吴谨绪

**【摘要】** 目的 探讨职业、环境因素、某些药物、社会经济及生活行为因素与淋巴瘤发病的相关性。方法 采用 1:2 配对病例对照研究,恶性淋巴瘤 150 例(病例组),非肿瘤病例 300 例(对照组),结果用 logistic 回归分析。结果 (1)接触有机溶剂,如苯调整  $OR(aOR)=2.78, P=0.001$ 、香蕉水  $aOR=2.28, P=0.043$ 、油漆  $aOR=1.96, P=0.023$  和接触农药,包括有机磷类  $aOR=1.98, P=0.034$ 、菊酯类  $aOR=2.57, P=0.013$  以及有机氮类  $aOR=2.55, P=0.003$  会增加淋巴瘤发病的危险性。(2)经常使用一些药物,如阿司匹林  $aOR=2.36, P=0.005$  会使淋巴瘤发病的危险性增加。(3)饲养宠物狗  $aOR=1.76, P=0.034$  与淋巴瘤发病的危险性增加有一定关系。(4)定期接受小剂量 X 线照射  $aOR=0.49, P=0.015$ 、经常患感冒  $aOR=0.67, P=0.024$  则可能降低淋巴瘤发病的危险性。(5)职业 ( $P>0.05$ )、吸烟 ( $OR=1.01, P=0.897$ )、戒烟 ( $OR=1.17, P=0.073$ )、饮酒  $aOR=1.26, P=0.414$ 、染发 ( $OR=1.06, P=0.850$ )、烫发 ( $OR=1.26, P=0.438$ )、经济状况 ( $OR=1.00, P=1.000$ ) 和内向性格 ( $OR=1.26, P=0.266$ ) 与淋巴瘤发病无明显相关性。结论 接触有机溶剂和经常服用某些药物(阿司匹林)可增加恶性淋巴瘤发病的危险性。

**【关键词】** 淋巴瘤;环境接触;病例对照研究

**A case-control study for assessing the relation between the incidence of malignant lymphomas and environmental factors in Sichuan province** XU Cai-gang, ZHENG Su-ping, HUANG Jie, WU Jin-xu. Department of Clinical Epidemiology and Hematology, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the relationships of malignant lymphoma (ML) and exposure factors, including environmental, drug using, socioeconomic level and life style etc. **Methods** (1) Hospital-based case-control study with 1:2 matching was used; (2) 150 cases of ML and 300 controls were resulted; (3) logistic regression was used. **Results** (1) Adjust odds ratios (aOR) regarding contact to organic solvents were benzene  $aOR=2.78, P=0.001$ ; banana oil  $aOR=2.28, P=0.043$ ; paint  $aOR=1.96, P=0.023$ ; (2) aOR on pesticides contact: organic phosphorus  $aOR=1.98, P=0.034$ ; chrysantheater  $aOR=2.57, P=0.013$ ; organic nitride  $aOR=2.55, P=0.003$ ; (3) aOR of using aspirin was 2.36,  $P=0.005$ ; (4) dog-raising:  $aOR=1.76, P=0.034$ ; (5) the aORs of interval-term exposure to small dosage X-ray was 0.49,  $P=0.015$  and frequently catching cold was 0.67,  $P=0.024$ ; (6) the P-value of different occupations was more than 0.05; cigarette smoking  $OR=1.01, P=0.897$ ; giving up smoking  $OR=1.17, P=0.073$ ; alcohol-drinking  $aOR=1.01, P=0.414$ ; hair-dyes  $OR=1.06, P=0.850$ ; hair-perms  $OR=1.26, P=0.438$ ; socioeconomic level  $OR=1.00, P=1.000$  and with introversive character  $OR=1.26, P=0.266$ . **Conclusions** (1) Factors that might increase the risk of suffering from malignant lymphomas would include direct contact to organic solvents and some pesticides (organic phosphorus, chrysantheater and organic nitride), intake of aspirin, as well as dog-raising. (2) Regular exposure to small dosage X-ray and frequently catching cold seemed to decrease the risk of suffering from ML. (3) Occupation, smoking, giving up smoking, alcohol-drinking, hair-dyes, hair-perms, socioeconomic level and introversive character showed no significant relations to the risk of suffering from ML in this study.

**【Key words】** Lymphoma; Environmental exposure; Case-control study

淋巴瘤(malignant lymphomas)是免疫系统最常

见的一类恶性肿瘤,分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),其中 NHL 占绝大多数。近年来国内、外报道淋巴瘤发病率均有逐年增高的趋

基金项目:国际临床流行病学网(INCLEN)和美国洛氏基金资助项目

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院临床流行病学教研室、血液科

势<sup>[1]</sup>。目前除 Burkitt's 淋巴瘤和艾滋病病毒(HIV)相关性淋巴瘤外,淋巴瘤的病因尚不清楚<sup>[2,3]</sup>。近年其发病危险因素国外研究较多,包括病毒和细菌感染、免疫缺陷、自身免疫性疾病、环境因素和家族遗传因素。其中环境因素作为淋巴瘤发病的危险因素尤为人们所关注。国内对其发病危险因素的研究目前尚未见报道。

## 对象与方法

### 1. 对象:

(1)设计方案:医院内的 1:2 配对病例对照研究。

(2)研究地点:华西医院内科、肿瘤科;四川省肿瘤医院内科;四川省人民医院内科、肿瘤科;成都市第三人民医院内科、肿瘤科。上述四家医院均属三级甲等医院,其收治淋巴瘤病例来自四川省各地,约占四川省总病例的 80% 以上。因此,本项研究所选病例基本能代表四川省淋巴瘤病例的情况。

(3)对象选择:①病例组:上述医院相应科室的门诊及住院部患者,经淋巴结或病变组织病理检查确诊的淋巴瘤新、老病例(HL、NHL)。②对照组:按性别、年龄与病例组相差在 5 岁以内,因素配对,分别在同一医院的门诊或住院部(即来自门诊的淋巴瘤病例必须从门诊就诊患者中选择对照,来自住院部的淋巴瘤病例必须从住院患者中选择对照)选择同期(与病例组就诊时间或入院时间相差在 1 个月以内)符合纳入及排除标准的非肿瘤患者(包括健康体检者、心血管疾病患者、内分泌疾病患者、呼吸道疾病患者、肾脏疾病患者和消化道疾病患者)。与每名病例配对的 2 名对照是从符合入选条件的所有对照候选人中随机选出,即针对每名病例,将其合格的所有对照候选人按确诊日期先后顺序编号,然后查随机数字表选出。采用 Schlesselman 推荐的 1:R 配对的病例对照研究的样本含量计算<sup>[4]</sup>,最后入选病例组 150 例,对照组为 300 例。

### 2. 方法:

(1)预试验:主要研究人员与 4 名经过培训的访谈员分别在不同时间(相差 1~2 周以内)调查同一对象共 42 例,即病例组 14 例,对照组 28 例。访谈者之间的调查一致率即 Kappa 值,均在 0.81~0.83 之间。

(2)质控:①所有淋巴瘤病例均经 2 名病理学家复检其淋巴结或病变组织的病理切片确认诊断。②

调查时,除被调查对象外,要求至少一名家属或与其经常生活在一起的人在场,以减少回忆性偏倚。③正式试验时,主要研究者随时抽样复查 4 名访谈者的调查情况。分别从主研者与 4 名访谈员的调查问卷中随机选用 50 份作为计算 Kappa 值的例数,其 Kappa 值和主研者自身调查一致率(intra-rater Kappa value)均稳定在 0.80 以上。这样,确保了调查结果有很好的 consistency,减少了询问者偏倚。

(3)资料搜集:对合格研究对象,用结构问卷通过面对面访谈调查获得所有资料。结构问卷是在专家指导下设计、经预试验调查后反复修改并参考了其他问卷相关条目而建立的。对调查问卷的各项目均进行编码。将编码条目的结果数据在 dBASE-III<sup>+</sup> 中输入计算机。

(4)统计学分析:用统计软件 STATA version 3.1 完成所有统计分析。对研究的所有因素,作单因素分析,进行两组间比较。对单因素分析结果  $P$  值  $\leq 0.20$  的研究因素,再作多因素分析,校正混杂因素,筛选出主要危险因素。用条件多元 logistic 回归分析,计算出调整的 OR 值(aOR)及 95% 的可信区间(95% CI)。

## 结果

1. 一般情况:150 例淋巴瘤中,HL 41 例(27.3%)、NHL 109 例(72.7%);男性 94 例、女性 56 例。淋巴瘤组年龄( $50.50 \pm 1.67$ )岁(中位年龄 53 岁),对照组年龄( $51.20 \pm 1.21$ )岁(中位年龄 56 岁)。淋巴瘤患者首次出现症状的时间以春季和夏季多见。

### 2. 单因素分析:

(1)文化程度与淋巴瘤的关系:病例组与对照组文化程度的比较,文盲 7 例(4.7%)、11 例(3.7%);小学 27 例(18.0%)、47 例(15.7%);初中 43 例(28.7%)、72 例(24.0%);高中或技校 23 例(15.3%)、66 例(22.0%);中专及以上 50 例(33.3%)、104 例(34.6%)。OR = 0.91,  $P = 0.262$ , 95% CI 0.78~1.07。可见病例组与对照组在文化程度上的差异无统计学意义。

(2)职业与淋巴瘤的关系:病例组与对照组职业分布比较,工人 25 例(16.7%)、67 例(22.3%);农民 17 例(11.3%)、24 例(8.0%);干部 42 例(28.0%)、86 例(28.7%);医务工作者 5 例(3.3%)、11 例(3.6%);教师 14 例(9.4%)、18 例

(6.0%) ;个体劳动者 2 例(1.3%)、5 例(1.7%) ;工程师 4 例(2.7%)、5 例(1.7%) ;其他 41 例(27.3%)、84 例(28.0%)。各种职业因素的 OR 值和 95% CI 均显示无统计学意义( $P > 0.05$ )。本项研究提示职业与淋巴瘤发病无关。职业史是指发病前 5 年所从事的职业,且必须从事该职业至少 1 年。

(3) 农药及有机溶剂与淋巴瘤发病的关系 :从表 1 可以看出,接触有机溶剂,如苯、香蕉水、油漆和接触农药,包括有机磷类、菊酯类及有机氮类可能会增加淋巴瘤发病的危险性。而接触酚、有机氯类农药和除草剂未发现会增加淋巴瘤发病的危险性。

表1 病例组与对照组暴露于有机溶剂和农药的单因素分析

因素	暴露例数		OR 值(95% CI)
	病例组	对照组	
苯	27	26	2.6(1.86~7.55)*
酚	15	27	1.2(0.88~1.32)
香蕉水	44	46	2.4(2.45~7.09)*
油漆	56	64	2.1(2.90~7.30)*
有机磷农药	54	62	1.9(6.90~18.18)*
有机氯农药	21	52	1.1(0.45~1.34)
菊酯类农药	38	30	2.5(3.47~117.80)*
有机氮农药	19	20	2.5(2.54~10.66)*
除草剂	11	25	1.8(0.42~1.82)

\*  $P < 0.01$

(4) 药物与淋巴瘤发病的关系 :由表 2 可以看出,经常使用阿斯匹林可能会使淋巴瘤发病的危险性增加。经常使用保泰松、消炎痛、扑炎痛、去痛片、皮质激素和氯霉素等未发现会增加淋巴瘤发病的危险性。本项研究中使用硫唑嘌呤、乙双吗啉和苯妥因钠的例数很少,难以评价与淋巴瘤的关系。病例组和对照组均未发现有使用环孢霉素、氨甲喋呤和环磷酰胺的病例。

表2 病例组与对照组使用药物的单因素分析

因素	暴露例数		OR 值(95% CI)
	病例组	对照组	
保泰松	5	6	1.6(0.51~5.46)
消炎痛	36	64	1.1(0.73~1.91)
扑炎痛	74	174	0.7(0.46~1.04)
去痛片	70	128	1.1(0.79~1.73)
阿斯匹林	70	90	2.1(2.99~7.24)*
糖皮质激素	11	20	1.1(0.51~2.41)
氯霉素	73	273	0.9(0.82~1.16)

注 :是否服某种药指必须服该药达到一定总剂量(通常超过该剂量就会产生较明显毒副作用);\*  $P < 0.01$

(5) 社会经济因素与淋巴瘤的关系 :初步发现,经济收入状况与淋巴瘤发病未发现相关性(家庭

人均收入  $< 200$  元/月  $OR = 1.00$ , 95%  $CI : 0.85 \sim 1.17$ ;  $> 200$  元/月  $OR = 1.00$ , 95%  $CI : 0.57 \sim 1.57$ )。而同事关系紧张、家庭关系紧张、离婚及丧偶的病例数太少,无法进行统计学分析。

(6) 生活行为因素与淋巴瘤的关系 :由表 3 得知,饲养鸟类( $P = 0.008$ )及宠物狗( $P = 0.015$ )可能与淋巴瘤发病的危险性增加有一定关系。吸烟、戒烟、饮酒、染发、烫发及饲养猫未发现会增加淋巴瘤发病的危险性。

表3 病例组与对照组在生活行为因素方面的单因素分析

研究因素	暴露例数		OR 值(95% CI)
	病例组	对照组	
吸烟 <sup>△</sup>	55	109	1.0(0.86~1.17)
戒烟 <sup>▲</sup>	20	34	1.1(0.98~1.38)
饮酒 <sup>#</sup>	47	68	0.8(0.73~1.01)
染发、烫发	70	153	1.1(0.68~1.96)
养猫	32	81	0.7(0.44~1.16)
养狗	45	58	1.8(3.41~88.86)*
养鸟类	51	61	1.6(1.35~10.07)**

\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.005$ ; <sup>△</sup> 吸烟 :主动吸烟且自己花钱买烟; <sup>▲</sup> 戒烟 :以前吸烟、调查时完全不吸至少 5 年; <sup>#</sup> 饮酒 :每天饮白酒  $> 200$  g

3. 多因素分析 :将所有单因素分析结果  $P \leq 0.20$  的研究因素纳入条件多元 logistic 回归模型进行分析,其结果见表 4。

表4 淋巴瘤危险因素条件多元 logistic 回归分析

单因素分析 选出变量	aOR 值(95% CI)	单因素分析 选出变量	aOR 值(95% CI)
苯	2.7(1.68~14.32) <sup>#</sup>	阿斯匹林	2.3(2.43~8.44) <sup>#</sup>
酚	1.0(0.84~2.14)	感冒清	2.5(2.21~9.45)*
香蕉水	2.2(2.47~7.32)*	饮酒	1.0(0.81~1.57)
油漆	1.9(2.12~7.36)*	养猫	0.6(0.43~1.42)
有机磷农药	1.9(3.41~15.49)*	养狗	1.7(6.24~71.32)*
菊酯类农药	2.5(2.39~110.60)*	养鸟类	0.6(0.41~1.25)
有机氮农药	2.5(2.67~13.36) <sup>#</sup>	经常感冒	0.6(0.41~0.97)*
扑炎痛	0.9(0.38~1.14)	X 线	0.4(0.26~0.68)*

\*  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>  $P < 0.01$

根据多因素分析结果发现:苯、香蕉水、油漆、有机磷农药、有机氮农药和菊酯类农药与淋巴瘤发病危险性增加有关。经常使用阿斯匹林、感冒清将会增加淋巴瘤发病的危险性。养狗可能使淋巴瘤发病的危险性增加。定期(每 6 个月至 1 年)接受小剂量 X 线照射(普通 X 线摄片)经常感冒则可能降低了淋巴瘤发生的危险性。

### 讨 论

较多研究表明,有机溶剂和一些化学物质与

NHL 之间存在一定病因学关系。Persson 等<sup>[5]</sup>研究发现,苯氧基除莠剂( $OR = 2.6$ )是 HL 发病的危险因素。而另一项研究提示每年接触苯氧基除莠剂,特别是接触 2,4-D > 21 天可使发生 NHL 的危险性增加 3~7 倍<sup>[6]</sup>。使用有机磷杀虫剂将使 NHL 发生的危险性增加 2.4 倍,其  $OR$  值为 4.5<sup>[7]</sup>。本研究通过严格设计的配对病例对照研究发现,淋巴瘤发病的危险性增加与接触农药、油漆、香蕉水、苯等物质有关。尽管国外也有类似报道,但均为叙述性研究。这些物质引起淋巴瘤发病危险性增加的机理尚不十分清楚,Brandt 等<sup>[8]</sup>认为这些物质可使染色体发生畸变,如 14 号染色体  $q^{32}$  的易位。本研究未发现职业因素与淋巴瘤发病的危险性增加有关系,似乎同上述提到的接触农药和一些有机溶剂会增加淋巴瘤发病的危险性相矛盾。然而,我们在实际研究中发现许多被研究对象接触农药和有机溶剂不一定是因为职业的原因,如一些城市中较富裕的人有自家花园,他们常常会使用农药喷洒花草。因此职业与接触农药和有机溶剂不一定有必然的联系。

Linnet 等<sup>[9]</sup>采用前瞻性队列研究发现,吸烟使 NHL 发生危险性增加,RR 值为 2.1。Brown 等<sup>[10]</sup>发现,吸烟使高恶组 NHL 发病的危险性增加最为明显,其  $OR$  值是 2.5~4.8。然而 Tavani 等<sup>[11]</sup>的病例对照研究发现,吸烟与戒烟均与 NHL 发生无关。 $Zahm$  等<sup>[12]</sup>报道,吸烟与 NHL 的发生无关( $OR = 1.0$ , 95%  $CI$  0.8~1.1)。本研究亦未发现,吸烟( $OR = 1.01$ , 95%  $CI$  :0.86~1.17)及戒烟( $OR = 1.17$ , 95%  $CI$  :0.98~1.38)会增加淋巴瘤发病的危险性。

经常使用阿斯匹林和感冒清可能增加淋巴瘤发病的危险性的原因尚不清楚,有待进一步研究。饲养宠物,如狗可能增加感染一些动物病毒的机会<sup>[13]</sup>,从而使淋巴瘤发病的危险性增加。

X 线照射对肿瘤细胞有杀伤作用,因此推测定期小剂量接受 X 线照射可降低淋巴瘤发病的危险性的原因于此。一些研究认为<sup>[14]</sup>,长期工作在有射线环境的男子,在其妻子受孕前不论他们暴露于放射物质的剂量有多大、时间有多长,其子女在 25 岁以前发生 NHL 的危险性无明显增加。

经常患感冒可能会刺激机体不断产生免疫活性较强的非特异性抗体,这些抗体对肿瘤细胞也有一定破坏作用,由此降低了发生淋巴瘤的危险性。但本研究结论来源于病例对照研究,其可靠性及真实

性尚难以肯定,目前亦无其他研究佐证,值得进一步研究。

器官移植后免疫抑制剂的使用是医源性免疫缺陷的主要原因。近年许多作者报道医源性免疫缺陷使淋巴瘤发病的危险性明显增加<sup>[15]</sup>。然而,我国开展器官移植还不很多,尤其是四川地区,因此本研究未发现使用免疫抑制剂与淋巴瘤发病之间的关系,有待进一步积累病例观察分析。

(本文设计得到 Dr. Michael Phillips 的帮助,谨此致谢)

## 参 考 文 献

- 1 Devesa SS, Fears R. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res*, 1992, 52(suppl): 5432-5440.
- 2 Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus: altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*, 1989, 320: 689-695.
- 3 Jarrett R, Onions D. Viruses and Hodgkin's disease. *Leukemia*, 1992, 6(suppl 1): 14-17.
- 4 连志浩, 主编. 流行病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 76.
- 5 Persson B, Fredriksson M, Olsen K, et al. Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas. *Cancer*, 1993, 72: 1773-1778.
- 6 Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, et al. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology*, 1990, 1: 349-356.
- 7 Zahm SH, Weisenburger DD, Saal RC, et al. The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. *Arch Environ Health*, 1993, 48: 353-358.
- 8 Brandt L, Kristofferson W, Olsson H, et al. Relation between occupational exposure to organic solvents and chromosome aberrations in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*, 1989, 42: 298-302.
- 9 Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, et al. Is cigarette smoking a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma? Results for the Lutheran brotherhood cohort study. *Leuk Res*, 1992, 16: 621-624.
- 10 Brown LM, Everett GD, Gibson R, et al. Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes and Control*, 1992, 3: 49-55.
- 11 Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. Smoking habits and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in northern Italy. *Prev Med*, 1994, 23: 447-452.
- 12 Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF, et al. Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined analysis of three case-control studies (United States). *Cancer Causes Control*, 1997, 8: 159-166.
- 13 Linet MS, Malker HS, McLaughlin JK, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and occupation in Sweden: a registry based analysis. *Br J Ind Med*, 1993, 50: 79-84.
- 14 Cartwright RA, Kinney PA, O'Brien C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: case-control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res*, 1998, 12: 81-88.
- 15 Curtill A, Robin J, Tronc F, et al. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 12: 101-106.

(收稿日期 2002-10-21)

(本文编辑: 张林东)