

环境因素与非小细胞肺癌易感性的相关性研究

康世荣¹,张满¹,李春林¹,刘常领²,郭强²,高敏²,皇甫卫忠¹,曹春莉^{3*}

(1.内蒙古医科大学附属医院 胸外科,内蒙古 呼和浩特 010050;

2.内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010059;3.内蒙古医科大学附属医院 消化内科,内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 探讨我区生活环境因素对非小细胞肺癌(NSCLC)的影响,为我区预防NSCLC提供参考。**方法** 收集2017年9月至2019年7月在内蒙古医科大学附属医院进行外科手术治疗的原发性非小细胞肺癌患者244例和在内蒙古医科大学附属医院进行体检的健康个体268例。问卷调查对象的一般人口学特征、吸烟暴露情况和室内空气污染暴露情况、饮酒情况、饮食习惯。采用 χ^2 检验、Logistic回归分析进行统计分析并肺癌易感性的关系。**结果** 本次研究纳入调查对象病例组和对照组年龄($\chi^2=2.34, P>0.05$)、性别($\chi^2=0.43, P>0.05$)、婚姻状况($\chi^2=1.46, P>0.05$)、文化程度($\chi^2=4.07, P>0.05$)、职业($\chi^2=3.01, P>0.05$)、吸烟暴露($\chi^2=1.18, P>0.05$)、蔬菜类($\chi^2=2.89, P>0.05$)及奶类($\chi^2=0.18, P>0.05$)差异无统计学意义。 χ^2 检验发现BMI($\chi^2=6.02, P<0.05$)、居住地($\chi^2=41.56, P<0.05$)、吸烟($\chi^2=74.38, P<0.05$)、被动吸烟($\chi^2=7.03, P<0.05$)、蛋类($\chi^2=0.79, P<0.05$)与非小细胞肺癌有关联性。**结论** BMI、居住地、吸烟、被动吸烟、饮酒和蛋类是非小细胞肺癌的影响因素。提示我们,今后应针对相关的环境影响因素开展预防性的干预措施,从而有效预防非小细胞肺癌的发病风险。

【关键词】非小细胞肺癌;环境危险因素;发病风险

中图分类号:R605

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2022)05-0518-05

肺癌(lung cancer, LC)是最近几个世纪全世界范围内病死率最高的恶性肿瘤^[1]。我国是肺癌发病率最高的国家之一,据世界卫生组织国际肺癌研究机构统计,2020年中国新发癌症病例约457万,肺癌病例数约82万;同时,肺癌是我国病死率最高的癌症,2020年约有300万中国人因癌症死亡,因肺癌死亡人数约有71万^[2]。近年来我国肺癌发病率在不断增加^[3]。根据疾病的生物学特征主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),非小细胞肺癌为最常见的肺癌类型^[4]。非小细胞肺癌的环境影响因素目前认为主要有行为生活方式、室内外空气污染环境暴露因素、饮食习惯、遗传因素等几类,但其中一些因素在不同国家、不同地区的研究尚未得到一致的结论。因此,本研究通过采用病例对照研究方法,获取调查对象与非小细胞肺癌发病有关的常见环境因素信息,探讨我区这些因素在非小细胞肺癌患者中的影响作用,同时为我区非小细胞肺癌预防干预提供参考。

1 资料

1.1 病例组

2017年9月至2019年7月内蒙古医科大学附属医院胸外科收治的原发性非小细胞肺癌患者272例。病例年龄为30~80岁,平均年龄为68.6岁。

研究对象符合以下纳入标准:(1)所有患者均由细胞学或组织病理学检查并确诊为非小细胞肺癌;(2)在纳入前均未接受过任何抗癌的相关治疗;(3)为单一的非小细胞肺癌,并没有其他器官的恶性肿瘤;(4)身体状况评分ECOG为0~2分;(5)患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:(1)患过其他恶性肿瘤;(2)在接受治疗前接受过抗癌治疗;(3)患有严重的内分泌疾病;(4)心脑血管疾病;(5)患有慢性肝肾疾病、肾功能不全;(6)智力发育低下,无法进行正常沟通。

最终244例非小细胞肺癌患者纳入研究,包括男性174例,占71.31%(174/244);女性70例,占28.69%(70/244);平均年龄为(55.60±9.17)岁,纳入比例为89.71%(244/272)。

收稿日期:2021-12-27;修回日期:2022-11-13

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020LH08024)

第一作者:康世荣(1973-),男,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:肺癌、食管癌的临床与基础研究。

E-mail:793989879@qq.com

*通信作者:曹春莉,女,博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:消化道肿瘤的临床与基础研究。E-mail:bssbzzk2013@163.com

1.2 对照组

纳入同一时期(2017年9月至2019年7月),在内蒙古医科大学附属医院进行体检的健康个体295例,年龄18~80岁,平均年龄为65.1岁。

纳入标准:(1)无肿瘤病史和临床特征;(2)与非小细胞肺癌病例组患者无血缘关系。排除标准:(1)有恶性肿瘤病史;(2)之前接受过放疗或化疗;(3)患有严重的内分泌疾病;(4)心脑血管疾病;(5)患有慢性肝肾疾病、肾功能不全;(6)智力发育低下,无法进行正常沟通。

268例对照组纳入研究,包括了男性184例,占68.66%(184/268);女性84例,占31.34%(84/268);平均年龄为(55.60 ± 9.17)岁,纳入率为90.85%(268/295)。

2 方法

2.1 调查方法

采用自行设计的“非小细胞肺癌危险因素调查表”,由经过培训的内蒙古医科大学附属医院调查员进行面对面问卷调查。调查员主要由课题组成员、护士、研究生组成,所有调查员均能够熟练掌握问卷调查技巧,问卷调查结束后由质控员统一收回调查问卷并核查漏项及有无逻辑错误。

2.2 调查内容

调查的主要内容包括研究对象的一般人口学特征、吸烟暴露情况、室内空气污染暴露情况、饮酒情况、饮食习惯,同时测量调查对象的身高及体重。

2.3 调查质量控制

通过查阅相关的文献以及专家咨询方法,并根据调查的目的,初步制定出调查对象环境危险因素信息收集表,通过小范围预调查的结果及调查中发现的问题,并做问卷的信度和效度,根据信度和效度对问卷进行进一步的修订和完善,最终确定调查问卷内容。

2.4 数据录入

问卷采用Epidata 3.0建立统一的数据库,采取双录入比对纠错的方法,对录入结果进行校对。

2.5 统计学方法

采用SPSS 19.0(version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)统计学软件进行统计分析。采用 χ^2 检验、Logistic回归分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

3 结果

3.1 研究对象一般情况

本次研究纳入调查对象病例组和对照组年龄($\chi^2=2.34, P>0.05$)、性别($\chi^2=0.43, P>0.05$)、文化程度($\chi^2=3.117, P>0.05$)、婚姻状况($\chi^2=1.46, P>0.05$)和职业分布($\chi^2=3.01, P>0.05$)差异无统计学意义。在纳入的病例组与对照组中BMI($\chi^2=6.02, P<0.05$)和居住地($\chi^2=41.56, P<0.05$)差异有统计学意义(见表1)。

表1 研究对象基本情况

变量	病例组 (n=244)		对照组 (n=268)		χ^2	P
	n	%	n	%		
年龄组						
<40	21	8.61	34	12.69		
40~60	74	30.33	74	27.61	2.34	0.310
>60	149	61.06	160	59.70		
性别						
男	174	71.31	184	68.66		
女	70	28.69	84	31.34	0.43	0.513
体质量指数(BMI), kg/m ²						
<18.5	26	10.66	19	7.09		
18~24	123	50.41	163	60.82	6.02	0.049
>24	95	38.93	86	32.09		
居住地						
城区	87	35.66	172	64.18	41.56	0.000
农村	157	64.34	96	35.82		

3.2 研究对象相关危险因素分布情况

3.2.1 吸烟及饮酒等 进一步对病例组与对照组间相关危险因素的分布情况进行比较。病例组和对照组吸烟水平差异具有统计学意义($\chi^2=74.38, P<0.05$),病例组吸烟者的比例高于不吸烟组;病例组和对照组中被动吸烟的分布差异有统计学意义($\chi^2=7.03, P<0.05$);两组间烹饪油烟暴露史差异无统计学意义($\chi^2=1.18, P>0.05$);两组间饮酒情况的分布差异无统计学意义($\chi^2=3.74, P>0.05$)(见表2)。

3.2.2 饮食习惯中的分布情况 病例组和对照组中,两组奶类及其制品摄入情况差异无统计学意义($\chi^2=0.18, P>0.05$);病例组与对照组蔬菜类摄入量的差异无统计学意义($\chi^2=2.89, P>0.05$);两组水果类摄入量的差异有统计学意义($\chi^2=11.64, P<0.05$),

病例组水果摄入量比对照组少。两组蛋类摄入量的差异有统计学意义($\chi^2=0.79, P<0.05$), 病例组蛋类食用者显著少于对照组(见表3)。

表2 吸烟、饮酒、烹饪和煤烟暴露史在病例和对照组中的分布

变量	病例组 (n=244)		对照组 (n=268)		χ^2	P
	n	%	n	%		
吸烟						
不吸烟	72	29.51	148	55.22	74.38	< 0.01
戒烟者	62	25.41	89	33.21		
吸烟者	110	45.08	31	11.57		
被动吸烟						
否	61	25.00	96	35.82	7.03	0.008
是	183	75.00	172	64.18		
油烟暴露						
否	188	77.05	217	80.97	1.18	0.276
是	56	22.95	51	19.03		
饮酒						
不饮酒	131	53.69	153	57.09	3.74	0.154
少量饮酒	87	35.66	99	36.94		
过量饮酒	26	10.66	16	5.97		

表3 饮食习惯在病例和对照组中的分布

变量	病例组 (n=244)		对照组 (n=268)		χ^2	P
	n	%	n	%		
奶类及其制品						
过少	152	62.30	162	60.45	0.18	0.668
适宜	92	37.70	106	39.55		
蔬菜类						
过少	66	27.05	63	23.51	2.89	0.236
适宜	162	66.39	177	66.04		
过量	16	6.56	28	10.45		
水果类						
过少	91	37.30	63	23.51	11.64	0.003
适宜	135	55.33	183	68.28		
过量	18	7.38	22	8.21		
蛋类						
过少	116	47.54	91	33.95	0.79	0.007
适宜	108	44.26	149	55.60		
过量	20	8.20	28	10.45		

3.3 非小细胞肺癌环境因素的 Logistic 回归分析

3.3.1 非小细胞肺癌环境因素的单因素非条件 Logistic 回归结果

首先采用单因素非条件 Logistic 回归分析一般人口学特征、吸烟暴露情况、室内空气污染暴露情况、饮酒情况、饮食习惯等变量对非小细胞肺癌的影响。结果显示 BMI、居住地、吸烟情况和被动吸烟这些变量与非小细胞肺癌的发病风险有相关性

($P<0.05$)。但是年龄、性别、文化、婚姻、职业、油烟暴露、饮酒、肿瘤家族史、奶类及其制品食用、蔬菜类食用、水果类食用、蛋类与非小细胞肺癌发病风险无相关关系($P>0.05$)。

3.3.2 非小细胞肺癌环境影响因素的多因素非条件 Logistic 回归结果 由于考虑到变量之间的相互影响及混杂效应,进一步对环境影响因素进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, BMI、居住地、吸烟、被动吸烟、饮酒和蛋类都能影响非小细胞肺癌的易感性。

4 讨论

肺癌是发病率和病死率均位居前列的恶性肿瘤,在男性中发病率和病死率排名第一;女性中发病率位居第四,顺位于乳腺癌、大肠癌和子宫颈癌之后,致死率居第二位。尽管近年来肺癌的发病率在发达国家及世界范围内呈现出逐年下降的趋势,但是在中国,肺癌的发病率和病死率却呈现逐年上升的趋势^[5]。本文的研究目的是探讨影响肺癌发病风险的环境危险因素,以期能够对肺癌的早期诊断和治疗提供重要的线索,为今后非小细胞肺癌的基础研究提供重要的理论依据。

本研究通过病例对照研究方法纳入了 244 例病例和 268 例对照,通过问卷调查探讨能影响非小细胞肺癌发病的环境危险因素,研究发现了非小细胞肺癌的 BMI 指数、居住地、吸烟、被动吸烟、饮酒和蛋类都能影响非小细胞肺癌的易感性。

4.1 BMI 指数与非小细胞肺癌发病关系

研究发现 BMI>24 kg/m² 的个体与 BMI<18.5 kg/m² 的个体相比,能增加非小细胞肺癌的发病风险,相应的 OR(95% CI) 为 1.63(1.02~2.59)。之前有流行病学调查结果表明,高水平的 BMI 值能够降低肺癌的发病风险,是肺癌发病的保护因素^[6]。陈纪春等在中国开展了一项队列研究,研究纳入了 103715 人,随访 20 年后发现 BMI 与肺癌的发病有相关关系,保持正常的体质量是预防肺癌的重要因素^[7]。

4.2 居住地与非小细胞肺癌发病风险的关系

居住地为农村的个体,发生非小细胞肺癌的风险是居住地为城市的个体的 3.23 倍(OR=3.23, 95% CI=2.25~4.64)。居住在农村地区的居民经济状况较差、营养状况和医疗的可获得性较差,这些原因都有可能致肺癌发病风险较高。另外,农村地区居民的吸烟率显著高于城市地区^[8],而吸烟史是非

小细胞肺癌发病的危险因素,因此,居住在农村地区的居民肺癌的发病率也可能高于城市。

4.3 吸烟与非小细胞肺癌的相关关系

大量的流行病学研究发现吸烟能够导致非小细胞肺癌的发病^[9-11]。Doll等^[12]研究者在英国从1950年开展了一项队列研究,研究随访了40年,研究结果发现患有肺癌的戒烟者(中年后戒烟的患者)大约有90%的发病是因为吸烟。一项研究显示,在无烟条例执行较强的地区吸烟率下降并且每年新发肺癌病例显著减少,说明控烟对于降低肺癌发病率至关重要^[13]。

4.4 被动吸烟与肺癌的发病风险

美国国家癌症研究委员会研究结果表明大约有20%的非吸烟者发生肺癌,主要是由环境烟草烟雾中的多种致癌的化合物所导致的^[14]。另外,Stojanovic等^[9]研究发现家庭中有吸烟者以及暴露在被动吸烟环境下,肺癌的发病风险显著增加。之前的一项Meta分析研究发现肺癌的发病风险与丈夫的日吸烟量有剂量反应关系^[15]。本研究结果表明有被动吸烟史的个体与没有被动吸烟者史个体相比,有被动吸烟史的个体与无被动吸烟史的个体与非小细胞肺癌发病风险呈现正相关且差异有统计学意义($\chi^2=7.03, P < 0.05$)。

4.5 饮酒与肺癌的发病风险

本研究结果发现少量饮酒与过量饮酒的个体与不饮酒的个体相比,患非小细胞肺癌的风险增加了2.51倍和2.89倍,相应的OR(95%CI)分别为2.51(1.12~5.61)和2.89(1.26~6.65)。Freudenheim等研究者开展了一项Meta分析纳入了399,767研究者和3137肺癌患者,研究发现每天饮酒量在30g以上的个体患肺癌的风险显著性的增高^[16]。本研究也发现了饮酒能增加肺癌的易感性,与之前研究结果一致。

4.6 饮食习惯与肺癌发病风险

Wang等^[17]研究者开展了一项Meta分析研究,纳入了12,942例病例和1,561,494例对照发现食用水果和蔬菜能够降低肺癌的发病风险。同时该研究发现适当食用蛋类能降低非小细胞肺癌的发病风险,有可能是因为蛋类营养价值和蛋白质含量较高,长期食用有可能减少肺癌的发病风险。具体的机制还需要进一步的研究。另外一些研究报道的结果不一致。Tarrazo等^[18]研究者在西班牙开展的一项研究纳入了371例病例和496例对照,研究发现食用水果并不能降低肺癌的发病风险。本研究

结果中也没有发现蔬菜和水果降低肺癌的发病风险,还需要后续的研究来验证本研究的结果。

参考文献

- [1]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249
- [2]Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and counter-measures of cancer incidence and mortality in China[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(5):640-647
- [3]Boniol M, Koechlin A, tkowska B, et al. Cancer mortality in cohorts of workers in the European rubber manufacturing industry first employed since 1975[J]. Ann Oncol, 2016, 27(5): 933-941
- [4]樊燕青,郝琳,赵志霞,等.安罗替尼维持治疗应用非小细胞肺癌的临床效果及安全性研究[J].内蒙古医科大学学报, 2021, 43(1): 5-8+30
- [5]陈万青,张思维,孔灵芝,等.中国肿瘤登记处2004年恶性肿瘤死亡资料分析[J].中国肿瘤, 2018, 17(11): 913-916
- [6]陈纪春,吴锡贵,段秀芳,等.吸烟和体质指数与肺癌发病的前瞻性研究[J].中国慢性病预防与控制, 2006, 14(5): 311-313
- [7]郭兰伟,刘曙正,张韶凯,等.中国人群BMI与肺癌发病风险的Meta分析[J].中华预防医学杂志, 2015, 49(7):649-653
- [8]马冠生,孔灵芝,栾德春,等.中国居民吸烟行为的现状分析[J].中国慢性病预防与控制, 2005, 13(5):195-199
- [9]Stojanovic TM, Grgurevic A, Trajkovic G, et al. Influence of family smoking habits and passive smoking on smoking status among belgrade university students[J]. Subst Use Misuse, 2016, 51(3):310-317
- [10]Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies[J]. BMJ, 2018, 321(7257): 323-329
- [11]Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, et al. Decrease in risk of lung cancer death in males after smoking cessation by age at quitting: findings from the JACC study[J]. Jpn J Cancer Res, 2012, 92(8):821-828
- [12]Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors[J]. BMJ, 2004, 328(7455): 1519-1531
- [13]Nguyen RH, Vater LB, Timsina LR, et al. Impact of smoke-free ordinance strength on smoking prevalence and lung cancer incidence[J]. PLoS One, 2021, 16(4):e0250285
- [14]Chan YM, Dimich WH. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke[J]. Respirology, 2010, 8(2): 131-139

(下转第525页)

本研究结果显示, MDS-RS组患者治疗前后细胞因子、Caspase-1、IL-1 β 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 随着患者细胞因子、Caspase-1、IL-1 β 水平的改善, MDS-RS患者的临床症状明显缓解、血液学指标好转, 提示IL-1 β /Caspase-1介导的细胞焦亡机制在MDS-RS发生、发展中发挥重要作用。通过减少IL-1 β 、Caspase-1表达可有明显的血液学缓解, 干预IL-1 β 、Caspase-1有可能成为MDS-RS治疗的新途径。研究显示, Caspase-1表达与MDS患者中性粒细胞和单核细胞计数直接相关, 而血细胞计数通常与疾病状态相关, Caspase-1和PD-L1共表达模式对于诊断和评估低危和高危MDS预后方面具有重要的临床意义, 这将允许个性化靶向免疫疗法。

综上所述, IL-1 β /Caspase-1介导的细胞焦亡在MDS-RS的发生、发展中有重要作用, 并在MDS-RS的治疗中发挥一定作用。但本研究还存在以下不足, 研究样本量小, 未行不同危险分层MDS患者细胞因子、IL-1 β 和Caspase-1水平对比研究。后续研究将分析不同危险分层MDS-RS细胞因子、IL-1 β 和Caspase-1水平。

参考文献

- [1] Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(5):47
- [2] 许鸣, 陆嘉惠. 骨髓增生异常综合征发病机制研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(6): 1800-1807
- [3] 席兴宇, 王红亮. Caspase-1介导的细胞焦亡生物学通报[J]. *中国基层医药*, 2017, 52(6): 4-5
- [4] 谢天裕, 刘云, 廖世杰, 等. 细胞焦亡与恶性肿瘤治疗的研究进展[J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2020, 60(6): 94-98
- [5] Basiorka AA, McGraw KL, Eksioglu EA, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a driver of the myelodysplastic syndrome phenotype[J]. *Blood*, 2016, 128(25): 2960-2975
- [6] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97
- [7] Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: why characterizing the beast is a prerequisite to taming it[J]. *Blood Rev*, 2019, 34: 1-15
- [8] Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): an update[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 769: 47-62
- [9] Hellström LE, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management[J]. *Haematologica*, 2020, 105(7): 1765-1779
- [10] Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1039-1048
- [11] Graf JR, Forster S, Bruehl FK, et al. Diagnostic and prognostic implications of caspase-1 and PD-L1 co-expression patterns in myelodysplastic syndromes[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5712
- [12] Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 283-297
- [13] 郑虹, 赵明一, 杨明华. 焦亡的分子机制及其在血液肿瘤中的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(2): 121-126
- [14] Sallman DA, Cluzeau T, Basiorka AA, et al. Unraveling the pathogenesis of MDS: the NLRP3 inflammasome and pyroptosis drive the MDS phenotype[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 151
- [15] Bestach Y, Nagore VP, Flores MG, et al. Influence of TNF and IL6 gene polymorphisms on the severity of cytopenias in argentine patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Ann Hematol*, 2011, 96(8): 1287-1295
- [16] Yin C, He N, Li P, et al. Polymorphisms of interleukin-1 β rs16944 confer susceptibility to myelodysplastic syndromes[J]. *Life Sci*, 2016, 165: 109-112

(上接第521页)

- [15] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke[J]. *BMJ*, 1997, 315(7114): 980-988
- [16] Jo F, John R, Stephanie SW, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(3): 657-667
- [17] Wang Y, Li F, Wang Z, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 124-130
- [18] Tarrazo AM, Ruano RA, Abal AJ, et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 66(6): 1030-1037