

橡胶职业暴露与肺癌关系的前瞻性研究

II 巢式病例对照和病例队列设计

李 克 俞顺章

摘 要 目的 研究橡胶职业暴露、生活方式习惯、家庭环境和经济状况与肺癌之间以及因素相互之间的关系,并对本文应用的两种分析方法进行比较和评价。方法 对队列在随访期间死亡的 51 例病例及其对照用巢式病例-对照和病例-队列两种方法进行多因素分析。结果 在控制非职业性危险因素条件下,亚硝酸胺暴露的危险度有显著增高 ($RR=2.71$, 95% CI 1.32~5.57),并发现亚硝酸胺暴露与肺癌间有明确的剂量-反应关系存在。结论 (1) 本文数据提示病例-队列分析因标准误较小、抽样更简便而优于巢式病例-对照研究方法; (2) 亚硝酸胺暴露与肺癌之间有较确定的关系,但受到吸烟和经济状况等因素作用的修饰,需进一步研究。

关键词 橡胶职业暴露 肺癌 队列研究 巢式病例-对照研究 病例-队列研究

A Prospective Study on the Relationship between Rubber Occupational Exposure and Lung Cancer II Nested Case-control and Case-Cohort Studies Li Ke*, Yu Shun-zhang.* *Shantou University Medical School. Shantou 515031*

Abstract **Objective** Relationship between occupational exposure in rubber industry, life-style and habits, family environment, economic status and lung cancer, and interaction between those factors were studied. And, two analytic methods used in the study were compared and evaluated. **Methods**

Fifty-one patients died during the period of follow-up and their controls were studied with nested case-control and case-cohort methods by multivariate analysis. **Results** Risk for lung cancer caused by exposure to nitrosoamine increased significantly after adjustment of nonoccupational risk factors ($RR=2.71$, with 95% CI of 1.32 to 5.57), with a significant dose-response relationship between exposure to nitrosoamine and lung cancer. **Conclusion** (1) Results suggest that case-cohort study is better than nested case-control study, due to its smaller standard error and simpler sampling. (2) There is a definite relationship between exposure to nitrosoamine and lung cancer, but due to the modification of smoking and economic status, further studies are needed.

Key words Occupational exposure to rubber, Lung cancer, Cohort study, Nested case-control study, Case-cohort study

肺癌死亡超额是否与橡胶职业因素有关的问题仍有争议,这预示着其中有多种因素的参与。本文根据前面标化率分析中所提供的工种聚集性特点,利用队列人群在随访期间死亡的肺癌病例,应用巢式病例对照和病例队列设计两种方法,进行队列研究的探索性研究。旨在鉴定队列人群肺癌高发的危险因素,探讨橡胶职业暴露与肺癌间的关系,并分析生活行为

方式、家庭环境和经济状况等因素对职业因素的混杂作用。对两种方法将进行比较。

1 材料和方法

1.1 研究对象

以该厂工人队列在随访期间死亡的 5 例肺癌病例为基础进行抽样。

(1) 巢式病例-对照设计抽样: 要求对照与病例性别相同,出生年龄 ± 3 年为条件,在计算机内随机抽样配比。每个病例配以 4 个对照,其中有 1 例病例 1889 年出生,因找不到相匹配的

作者单位: 51503 汕头大学医学院 (李克), 上海医科大学 (俞顺章)

对照而放弃，所以，总共有 50个对子（50:200）（2）病例-队列设计抽样：首先，在计算机内用完全随机的方法按 20%的比例抽样，从该队列 1 459人中共抽出 311人，约 20. 1%，51例肺癌死亡中，属于该样本内的病例为 9人，样本外为 42人，对照人数为 311- 9= 302人，全部相加构成分析所用的队列子集，共 353人。

1. 2 分析变量定义及编码

根据队列开始时对个体的问卷调查，以及收集有关职业暴露的历史记录和劳动卫生学调查有关资料，以确定个体的职业暴露、生活

饮食习惯及经济状况等变量，对这些变量进行定义和分组，为统计分析作准备。

1. 3方法

对于巢式病例-对照研究，应用条件似然估计参数^[1]。对于病例-队列设计，应用准似然估计相对危险度（Prentice，1986）^[2]。

2 结果与分析

2. 1 单因素分析

表 1和表 2分别列出了在控制年龄、性别、吸烟等因素条件下将各分析变量逐个引入模型的条件似然和准似然参数和危险度估计值。

表 1 肺癌病例-对照设计的单变量分析结果

变量名	参数 β	SE	RR	95% CI	计分检验	P 值
工种 [△]					12. 59	0. 050
胶鞋成型	0. 92	0. 87	2. 52	0. 46~ 13. 89		
内胎硫化	- 12. 20	208. 0	0. 00			
机修炼胶	0. 65	0. 73	1. 92	0. 46~ 8. 02		
	0. 09	0. 76	1. 10	0. 25~ 4. 88		
	0. 94	0. 51	2. 57	0. 94~ 7. 01		
	0. 58	0. 56	1. 78	0. 60~ 5. 32		
工作生活方式						
暴露年龄	- 0. 48	1. 10	0. 62	0. 07~ 5. 29	0. 20	0. 656
工作年代	- 1. 02	0. 81	0. 36	0. 07~ 1. 75	1. 72	0. 189
戒烟	0. 18	0. 41	1. 20	0. 54~ 2. 67	0. 19	0. 661
被动吸烟	0. 53	0. 33	1. 70	0. 90~ 3. 23	2. 71	0. 100
饮酒	0. 02	0. 37	1. 02	0. 50~ 2. 11	0. 00	0. 947
饮茶	0. 16	0. 33	1. 17	0. 61~ 2. 25	0. 22	0. 636
经济收入	- 0. 84	0. 41	0. 43	0. 19~ 0. 96	4. 45	0. 035
家庭燃煤	- 0. 07	0. 22	0. 94	0. 61~ 1. 43	0. 10	0. 756
其他						
胆固醇	- 0. 93	1. 10	0. 40	0. 04~ 3. 44	0. 75	0. 387
血压	- 0. 77	0. 37	0. 46	0. 23~ 0. 95	4. 50	0. 034

[△]各工种与视为对照的其他工种组（RR= 1）相比较，下同

由表 1和表 2可见，两种设计的分析，均显示胶鞋、内胎、硫化、炼胶等工种的肺癌危险度增高，在非职业因素中，被动吸烟为危险因素，经济收入和血压则具有保护作用。

2. 2 职业暴露分析

在橡胶工业中，各个工种暴露的化合物种类繁多，不易归类。根据文献即往测定数据^[3]，并征求国内专家意见，我们按各工种对可疑致癌物暴

露的程度进一步划分和归类。总结出 5类主要化合物暴露，即（1）亚硝胺暴露为主工种，包括胶鞋、内胎、硫化；（2）芳香胺暴露为主工种，为炼胶、胶鞋、硫化；（3）滑石暴露为主工种，为内胎、炼胶、机修；（4）碳黑暴露为主工种，为炼胶、机修、胶鞋；（5）溶剂暴露为主工种，为成型、内胎和机修。对这 5类化合物暴露按前面方法进行单因素分析，结果见表 3。

表 2 肺癌病例 队列设计的单变量分析结果

变量名	参数 β	SE	RR	95% CI	计分检验	P 值
工种					13. 60	0. 034
胶鞋	1. 64	0. 84	5. 15	0. 99~ 26. 71		
成型	- 11. 65	164. 2	0. 00			
内胎	1. 00	0. 77	2. 72	0. 60~ 12. 36		
机修	0. 18	0. 76	1. 20	0. 27~ 5. 37		
硫化	0. 93	0. 50	2. 53	0. 94~ 6. 78		
炼胶	0. 56	0. 54	1. 76	0. 61~ 5. 04		
工作生活方式						
暴露年龄	- 0. 40	1. 07	0. 67	0. 08~ 5. 46	0. 14	0. 710
工作年代	- 0. 76	0. 70	0. 46	0. 12~ 1. 83	1. 42	0. 233
戒烟	- 0. 34	0. 41	0. 71	0. 32~ 1. 59	0. 67	0. 412
被动吸烟	0. 32	0. 33	1. 37	0. 71~ 2. 63	0. 90	0. 343
饮酒	- 0. 33	0. 37	0. 72	0. 34~ 1. 48	0. 81	0. 370
饮茶	0. 29	0. 34	1. 34	0. 68~ 2. 64	0. 72	0. 340
经济收入	- 0. 48	0. 38	0. 62	0. 29~ 1. 28	1. 80	0. 180
家庭燃煤	- 0. 07	0. 21	0. 93	0. 62~ 1. 40	0. 12	0. 730
其他						
胆固醇	1. 35	1. 25	3. 86	0. 33~ 44. 87	1. 78	0. 182
血压	- 0. 48	0. 38	0. 62	0. 30~ 1. 30	1. 56	0. 212

表 3 职业暴露与肺癌关系的单变量分析结果

变量名	参数 β	SE	RR	95% CI	计分检验	P 值
病例对照分析						
芳香胺	0. 55	0. 36	1. 74	0. 86~ 3. 50	2. 44	0. 120
亚硝胺	0. 73	0. 35	2. 08	1. 04~ 4. 15	4. 40	0. 036
滑石	- 0. 01	0. 36	0. 99	0. 49~ 2. 01	0. 00	0. 990
碳黑	0. 12	0. 33	1. 13	0. 59~ 2. 16	0. 13	0. 715
溶剂	- 0. 29	0. 36	0. 75	0. 37~ 1. 51	0. 66	0. 417
病例队列分析						
芳香胺	0. 77	0. 35	2. 17	1. 09~ 4. 29	5. 00	0. 025
亚硝胺	0. 91	0. 36	2. 49	1. 24~ 5. 01	7. 49	0. 006
滑石	0. 13	0. 35	1. 14	0. 58~ 2. 24	0. 14	0. 712
碳黑	0. 41	0. 33	1. 51	0. 78~ 2. 90	1. 55	0. 213
溶剂	- 0. 04	0. 35	0. 96	0. 48~ 1. 92	0. 01	0. 919

巢式病例-对照分析中亚硝胺暴露有显著性; 病例-队列分析中芳香胺暴露和亚硝胺暴露有显著性

如以标准误来评价两种方法分析的统计效率, 那么, 总体上, 准似然估计参数的标准误小于条件似然估计 (见表 1~ 3), 鉴此, 以下分析将仅使用病例-队列数据。

2.3 职业相关因素的疾病危险度估计

在对可能的混杂因素进行调整后, 计算了

职业相关因素的肺癌危险度, 见表 4

2.4 混杂作用分析

首先拟合按性别分层的亚硝胺暴露的肺癌危险度, 然后顺序引入其他变量, 同时观察对亚硝胺暴露危险度的影响方向和程度, 可以看到 (表 5), 吸烟有轻微的正混杂作用, 经济收入、饮茶、饮酒及碳黑暴露表现为负的混杂, 但均未影响亚硝胺暴露肺癌危险度显著增高的结论。芳香胺引进模型后, 对亚硝胺暴露的

表 4 混杂因素[△]调整后职业
相关因素的肺癌危险度 (RR) 评价

工种 ^b	肺癌 RR	化合物	肺癌 RR
硫化	2.79 [‡]	亚硝酸胺	2.71 [‡]
炼胶	1.76	芳香胺	2.33 [‡]
胶鞋	5.91 [‡]	滑石	1.02
内胎	2.92	碳黑	1.43
成型	0.00	溶剂	0.88
机修	0.92		

[△]混杂因素为吸烟、饮酒、饮茶、经济收入。

^b各工种与其他工种组 (RR为 1) 相比较。

* 表示 RR值 95% 可信区间不包括 1

表 5 亚硝酸胺暴露与肺癌关系中混杂作用的准似然估计

模型	β 估计 (± SE)	RR	95% CI	偏差度
1 性别+ 亚硝酸胺暴露	0.95 (0.35)	2.58	1.31~ 5.09	443.7
2 模型 1+ 吸烟	0.89 (0.36)	2.44	1.21~ 4.90	429.0
3 模型 2+ 经济收入	0.95 (0.36)	2.58	1.26~ 5.25	426.0
4 模型 3+ 饮茶	1.00 (0.37)	2.71	1.32~ 5.57	424.4
5 模型 4+ 饮酒	1.00 (0.37)	2.71	1.32~ 5.57	423.4
6 模型 5+ 碳黑	1.07 (0.38)	2.91	1.38~ 6.14	421.1
7 模型 6+ 芳香烃	0.93 (0.50)	2.54	1.16~ 6.54	420.8

表 6 危险因素与肺癌的剂量-反应关系

变量名	RR [△]			趋势检验 (P 值)
	剂量 1	剂量 2	剂量 3	
职业相关因素				
亚硝酸胺				
暴露程度	1. 68	3. 61 ^f		0. 0104
重度暴露年数	1. 62	1. 81	3. 92 ^g	0. 0020
芳香胺				
暴露程度	2. 25	2. 65 ^g		0. 0874
重度暴露年数	8. 65	1. 43	2. 22	0. 0014
碳黑				
暴露程度	1. 22	1. 58		0. 5789
暴露年数	2. 72	1. 24	1. 35	0. 4492
硫化工种 (年数)	2. 64	1. 39	2. 38	0. 1582
胶鞋工种 (年数)	0. 00	5. 57	9. 20 ^f	0. 0394
炼胶工种 (年数)	2. 14	0. 62	0. 60	0. 4799
非职业因素				
累积吸烟支数	1. 06	6. 28 ^g	8. 46 ^g	0. 0002
累积饮酒量	1. 61	0. 55		0. 2859
经济收入低	2. 16	5. 05 ^g	5. 86 ^g	0. 0039
饮茶				
次数 /周	2. 58	0. 77		0. 1607
时间	2. 26	2. 23	2. 20	0. 3719

* 表示 RR值的 95% 可信限不包括 1

[△]各剂量组与基准组 (RR= 1) 的相对危险度。

影响较大, 原因主要是两者间存在着共线性。

2.5 剂量-反应关系分析

表 6显示, 在控制其他危险因素混杂的情况下, 肺癌危险度随亚硝酸胺暴露程度或年数呈稳定升高, 在芳香胺和碳黑暴露未见到这种趋势。胶鞋工种也可见到较明显的正的剂量-反应关系, 但组 1和基准组的危险度呈颠倒现象, 显示结果不稳定。硫化和炼胶工种与肺癌间未见明显的剂量-反应关系。

3 讨论

巢式病例-对照和病例-队列两种设计可以解决队列研究时间长、耗费大的缺点, 而且较好地控制了回忆偏倚^[1,2]。就两种设计比较而言, 病例-队列设计具有抽样更简便和统计效率更高的优点, 国内尚无应用该方法的报道, 值得广泛采用。

许多研究已经表明, 橡胶工人中肺癌危险度增高, 对其中原因进行了多方面的探索。中国王衡文和犹学钧等的人群和实验研究均表明^[4,5], 橡胶防老剂可能与肺癌有关, 主要是防老剂 D和防老剂 A, 表现在炼胶工人的肺癌危险度增高。另一方面, 英国 Parkes^[6]的研究发现硫化工人的肺癌危险度增高, 并怀疑可能与亚硝酸胺暴露有关。但迄今为止, 对此尚未有明确的定论。

橡胶硫化过程的特点之一是在高温下发生化学反应, 产生一些新的物质, 其中, 与肺癌有关的反应可能是关于芳香胺类物质转变为亚硝酸胺。在橡胶化合物中使用的亚硝基二苯胺 (NDPA) 可以产生亚硝酸胺, 特别是 NDPA可与橡胶处理过程产生的次生胺反应生成相应的

亚硝胺,如 NDPA 与二硫基四甲基秋兰姆 (TMTD)一道使用,则可通过二甲胺的亚硝化作用产生二甲基亚硝胺 (NDMA),当与吗啉硫代苯并噻唑合用时,可产生亚硝基吗啉 (NMOR),这两种亚硝胺化合物在短期实验和动物实验中均显示有高度的致癌性^[7],这样产生的亚硝胺浓度可高达 100 g/m^3 ,在橡胶生产环境中,已测出一种亚硝胺化合物^[3]。

根据已有的测定数据以及专家的意见和建议,我们将工种按亚硝胺暴露的程度进行排列,分析工种别的肺癌危险度增高的程度也大致符合这个排列顺序(见表3)。鉴此,我们认为,在硫化过程中产生的亚硝胺是导致橡胶工人中肺癌危险度增高的主要职业性因素。

对吸烟、经济收入等混杂因素进行调整后,亚硝胺暴露的肺癌相对危险度约为 2.7,在扣除了芳香胺的暴露后,其相对危险度稍有下降,为 2.54。芳香胺类暴露的肺癌危险度也呈显著增高,但由于与亚硝胺间存在着共线性作用,在扣除了亚硝胺的作用后,芳香胺的肺癌危险度从 2.3 下降至 1.3,这表明橡胶工人肺癌增高归因于芳香胺暴露的假说^[4]受到挑战,硫化工种的肺癌危险度远大于炼胶工种的肺癌危险度(表4)也提供了佐证。

碳黑暴露在单因素分析中为肺癌的危险因素之一,但对混杂因素调整后,其危险度增高没有显著性。

有些研究表明内胎工种肺癌增高,可能与涂抹内胎表面的抗粘剂滑石粉有关(Zhang, 1989)^[8], Thomas等(1986)^[9]曾报道暴露滑石有肺癌 2.5 倍的超额危险度增加,可能与其中的石棉纤维有关,但在本研究中未得到证实。

4 参考文献

- 1 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research Vol 1. The analysis of case-control studies. 5th Lyon IARC, 1992
- 2 Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*, 1986, 73(1): 1
- 3 International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 28. The rubber industry. Lyon IARC, 1982
- 4 王衡文,王达,倪金鳌,等.上海市大中华橡胶厂和上海市力车厂肿瘤流行病学调查. *中国环境科学*, 1983, 3: 2
- 5 犹学筠,陈纪刚,韦星.十二家橡胶厂肿瘤死亡的回顾性队列研究. *中国工业医学杂志*, 1994, 7: 12
- 6 Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, et al. Cancer mortality in the British rubber industry. *Br J Ind Med*, 1982, 39: 209
- 7 Fajen JM, Carcon CA. N-nitrosodiphenylamines in the rubber and tyre industry. *Science*, 1979, 205: 1262
- 8 Zhang ZF, Yu SZ, Li WX, et al. Smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer. *Br J Ind Med*, 1989, 46: 12
- 9 Thomas TL, Stewart PA. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica talc. *Am J Epidemiol*, 1986, 124: 530

(收稿: 1997-09-29)