

亚硝酸胺暴露剂量、时间与肺癌效应关系 和致癌多阶段模型的探讨

李 克 俞顺章

摘 要 目的 分析该橡胶工人队列中亚硝酸胺暴露及与其有关的时间变量的肺癌危险度。方法 应用 Poisson 相乘模型和致癌多阶段理论。结果 肺癌危险度随亚硝酸胺暴露年数增加而稳定升高,从暴露开始后经过一个潜隐期(大约 20~30 年),肺癌危险度达到最高峰,然后迅速下降。结论 本资料中亚硝酸胺暴露对肺癌危险度所显示的行为符合晚期阶段致癌原的特性。

关键词 橡胶 亚硝酸胺 肺癌 致癌多阶段模型

Relationship between Dose and Duration of Exposure to Nitrosoamine and Risk of Lung Cancer and Its Multistage Theory of Carcinogenesis Li Ke*, Yu Shunzhang.

* Shantou University Medical School. Shantou 515031

Abstract Objective To analyze their exposure to nitrosoamine and relevant temporal variables on the risk of lung cancer in a cohort of rubber workers. **Methods** Poisson multiplicative relative risk model and multistage theory of carcinogenesis were used. **Results** Risk of lung cancer increased steadily with duration of exposure to nitrosoamine, which reached the peak after a latency, about 20 to 30 years after initiation of exposure and then lowered rapidly. **Conclusion** The pattern of exposure to nitrosoamine shown in the rubber workers conformed with the features of a late-stage carcinogen for lung cancer.

Key words Rubber, Nitrosoamine, Lung cancer, Multistage model of carcinogenesis

在许多情况下,疾病危险度不仅与暴露的剂量有关,而且与暴露有关的时间变量也密切相关。例如,暴露年代变量代表了暴露的某种变化,对暴露相关时间变量的分析还可以揭示暴露效应的生物学机理,经典的例子有间皮瘤与石棉^[1]、吸烟与肺癌^[2]以及离子辐射与白血病^[3]等。暴露在不同时间作用过程的信息,主要来自队列研究数据,这种研究可以描述和分析从暴露到致癌的过程。暴露剂量、时间效应模型与多阶段致癌理论有关,该理论认为^[4],正常单个细胞需要经过 K 次转化成为恶性肿瘤细胞。在这之间,包括“启动”、“促进”和“演变”等多个阶段^[5],致癌剂对不同阶段起作用。从实验角度,致癌剂分为启动剂和促进剂^[6]。从流行病学角度,分为作用于早期阶段

致癌剂和晚期阶段致癌原^[7]。

在该橡胶厂前瞻性工人队列的研究中,已经采用了多种方法进行分析。发现工人的亚硝酸胺暴露与肺癌之间有比较明确的关系。因此,将针对这一关系进行暴露剂量、时间效应的研究,也涉及一些致癌剂过程的生物学模型,以便使用多阶段致癌模型来解释该队列的流行病学调查结果。

1 材料和方法

1.1 人年计算

应用 Poisson 模型时的人年计算方法。由于需要考虑与暴露有关的时间变量,潜在的交叉分组格子增至 10 万多个。

1.2 相关变量及其分组意义

本部分所使用的变量可以分为三类,即调整变量、暴露变量及与其相关的时间变量。调整变量包括肺癌的非职业性危险因素,有年龄、性别、吸烟、经济收入等。暴露变量为亚硝酸胺重度暴露年

作者单位: 515031 汕头大学医学院 (李克), 上海医科大学 (俞顺章)

数,有三种取值,一是连续性取值,为实际暴露年数;二是按暴露程度分为两个水平,即轻度暴露和

重度暴露;三是按暴露年数分为四个组 暴露相关时间变量定义和分组见表 1

表 1 相关变量分组定义

变量名	组 1	组 2	组 3	组 4	组 5
(1) 年龄 (岁)	< 60	60~ 69	70~ 79	80~	
(2) 随访年代	1973~ 1974	1975~ 1979	1980~ 1984	1985~ 1989	1990~ 1995
(3) 亚硝酸胺暴露年数	0	1~ 9	10~ 19	20~	
(4) 暴露相关时间变量					
首次暴露年代	1960年前	1960~ 1969	1970~ 1972		
首次暴露年龄	< 25	25~ 29	30~ 34	35~	
首次暴露以来年数	< 20	20~ 29	30~ 39	40~ 49	50~

注: 暴露均指亚硝酸胺暴露,下同。

1. 3 统计方法

使用 Poisson 相乘模型拟合暴露剂量、时间效应关系

2 分析结果

2. 1 暴露相关时间变量对暴露效应的修饰作用

在对年龄、性别、吸烟、经济收入等因素

进行调整基础上,顺序检验了年龄、随访年代及暴露相关时间变量对亚硝酸胺暴露肺癌危险度的修饰作用。结果显示见表 2 表明无论是对暴露程度还是暴露时间,相关时间变量对暴露效应没有明显的修饰作用,即在同一时间变量的各组间,亚硝酸胺暴露的肺癌相对危险度近似常数。

表 2 亚硝酸胺暴露 (程度) 肺癌危险度在时间变量各组间的变化

时间变量	相对危险度 ^a					一致性检验 ^b	
	组 1	组 2	组 3	组 4	组 5	LRT	P 值
年龄	1. 18	1. 23	4. 43	1. 69		4. 33	0. 22
随访年代	2. 72	1. 76	2. 00	1. 76	2. 20	2. 13	0. 71
首次暴露年龄	2. 47	2. 50	2. 19	1. 62		3. 03	0. 39
首次暴露以来时间	2. 26	1. 99	1. 66	2. 03	2. 68	2. 90	0. 58
开始暴露年代	2. 66	1. 79	2. 70			0. 83	0. 66

注: a 重度暴露组与轻度暴露组的相对危险度; b 自由度 = 组数 - 1; * 95% 可信限不包括 1. 00

2. 2 暴露剂量及暴露相关时间变量的肺癌危险度

拟合 Poisson 分组估计模型

$$\lambda_k = \exp (T_k + U_k)$$

λ_k 表示第 k 格的肺癌期望死亡率,在此 k 表示年龄、性别、吸烟、经济收入等变量的交叉分组, T_k 为基准参数, U 为待估参数矩阵,参数 U 有 12 个。 x 为解释变量,拟合结果列于表 3

3 讨论

对亚硝酸胺暴露相关时间变量的分析进一步证实了亚硝酸胺暴露与肺癌的关系。表现为在控制年龄、性别、吸烟、经济收入等多种因素条件

下,肺癌危险度随亚硝酸胺暴露的年数呈稳定上升,并且包括年龄在内的有关时间变量对此没有明显的修饰作用。许多研究的实践表明,在对暴露没有可信的测定数据记录情况下,可以使用暴露的时间代表暴露的剂量^[8]。在我们的研究中,也使用了这一方法,并获得了确定的剂量-效应关系。

本部分在前面分析的基础上进行了扩展,旨在应用多阶段理论解释亚硝酸胺暴露与肺癌关系的过程。暴露的肿瘤危险度在时间上的变化,以及生物学机理可以通过一些时间相关变量来研究,包括首次暴露以来时间、首次暴露时年

表3 暴露及暴露相关时间变量的肺癌危险度的分组估计

变量名	分组水平	RR	95% CI		趋势检验 (P)
首次暴露年龄	< 25	1.00			
	25~ 29	0.73	0.26, 2.03		
	30~ 34	0.60	0.21, 1.72		
	35~	0.35	0.08, 1.47		0.047
首次暴露年代	< 1960	1.00			
	1960~ 1969	1.19	0.46, 2.98		
	1970~ 1972	1.70	0.30, 9.69		0.378
亚硝酸胺暴露年数	0	1.00			
	1~ 9	1.34	0.52, 3.49		
	10~ 19	2.08	0.87, 4.98		
	20~	3.19	1.51, 6.74		0.030
首次暴露以来时间	< 20	1.00			
	20~ 29	0.94	0.12, 4.46		
	30~ 39	0.61	0.09, 4.15		
	40~ 49	0.58	0.07, 4.58		
	50~	0.59	0.06, 6.02		0.048

注: * 95% CI不包括1.00

龄及停止暴露的时间等。由于缺乏暴露测定的数据,所以很难确定开始和停止暴露的时间。因此,我们假定,在队列成员暴露的时间范围内,生产环境中持续存在亚硝酸胺的暴露。这样,就可把开始工作的时间近似地作为首次暴露时间,退休时间作为停止暴露的时间。

根据化学致癌剂致癌的多阶段过程原理,对这些时间相关变量的肺癌危险度行为解释如下:(1)首次暴露年龄的效应。对于早期阶段致癌剂,由于基准率随年龄而升高,相对危险度应随该变量而下降。对于晚期阶段致癌剂,相对危险度通常与首次暴露时的年龄无关。可以看到,亚硝酸胺首次暴露年龄的肺癌危险度是逐渐下降的,表面上,显示出早期阶段致癌剂的特点。然而,对此的解释应该谨慎,因为在过去的几十年中,肺癌的人群基准率是迅速升高的,所以,在首次暴露年龄较大的人中,基准率较低^[5]。这可能是该变量危险度降低的主要原因。(2)首次暴露以来时间的效应。对于早期阶段致癌剂,该时间变量是最重要的,相对危险度随该变量稳定上升。在石棉与间皮瘤的研究中,充分显出了这一现象^[1]。对于晚期阶段致癌剂,由于暴露停止后,危险度迅速下降,所以相对危险度应随该变量显著下降。表3可见,亚硝酸胺暴露与肺癌的关系非常符合晚期阶段致癌剂特点,表现为暴露后经过潜隐期后(大约20~30年),相对危险度达到最高峰,然后下降。这一结果与南威尔士

冶炼工人的砷与肺癌关系的研究相一致^[8]。

(3)停止暴露时间的效应。对于早期阶段致癌剂,相对危险度依然表现为稳定增加,就好像暴露在增加,然后,维持在某个高点上。对于晚期阶段致癌剂,相对危险度则随该变量迅速下降。本研究中,虽然没有停止暴露时间变量,但由于队列成员开始工作的平均年龄为30岁,退休年龄一般为60岁,所以,首次暴露以来时间30年后为近似的停止暴露时间。表3的结果表明该变量晚期阶段致癌剂的特性。(4)首次暴露年代。该变量虽然与致癌多阶段理论无关,但也是一个重要的暴露相关时间变量^[8],它往往提示暴露发生了某种变化,如增加或减少。表3提示危险度随该变量稍有增加,但没有统计学意义。

综上所述,在与肺癌的关系上,亚硝酸胺更符合晚期阶段致癌剂。虽然首次暴露年龄的效应不太符合,但可以用整个人群肺癌基准率迅速上升的原因来解释。概括而言,晚期阶段致癌剂在暴露开始后危险度升高较快,在暴露停止后危险度的下降也快。早期阶段致癌剂在暴露后延迟较长时间出现危险度增高,但即使是较短时间的暴露,也可能导致长期的效应。一般认为,早期阶段致癌剂作用于致癌过程的第一步骤,是不可逆地将正常细胞转变为肿瘤细胞的起始步骤。晚期阶段致癌原为促进启动形成的肿瘤细胞分裂生长的作用。一般作用范围较广,有可逆性,有剂量反应关系及阈剂量。所以,对晚期阶段致癌剂进行干预可以更快地取得预防成效^[5]。

橡胶企业中,生产环境的亚硝酸胺主要不是来自生产过程中的原材料,而是硫化过程时高温下的化学反应的产物^[9]。实验已发现,亚硝酸胺类化合物是很强的动物致癌剂,几乎能引发多种脏器与组织的肿瘤。后来发现亚硝酸胺类化合物是不需要活化的直接致癌物。近30年来,对这类化合物已经有了很深入的研究^[10],我们的分析结果与此相符合。

4 参考文献

- 1 Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis

and risk assessment. Br J Cancer, 1982, 45: 124-135

2 Kahn H. The dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on eight and one-half years of observation. Natl Cancer Inst, 1966, 19: 1-29

3 Shimizu Y, Kato H, Schull W J, et al. Life span study report II. Part 2. Cancer mortality in the years 1950-1985 based on the recently revised dose (DS86). Radiat Res, 1990, 121: 120-141

4 Amitage P. Multistage models of carcinogenesis. Environ Health Perspectives, 1985, 63: 195-201

5 汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1993. 211-247

6 Borzsonyi M, Day N E, Lapis K, et al. Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion (IARC Scientific Publications No. 56). Lyon: IARC, 1984.

7 Peto J, Cuckle H, Doll R, et al. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman FW, ed. Nickel in the Human Environment (IARC Scientific Publications No. 53). Lyon: IARC, 1984. 37-46

8 Kaldor JM, Peto J, Easton D, et al. Models for respiratory cancer in nickel refinery workers. J Natl Cancer Inst, 1986, 77: 841-848

9 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.

10 Lawley PD. N-Nitroso compounds. In: Cooper CS, Grover PL, eds. Chemical carcinogenesis and mutagenesis 1. Berlin: Springer-Verlag, 1990. 409

(收稿: 1997-09-29)

二氟化氧引起心、肺损伤 4例报告

孙红 王凡 公建华 林杰

本院于1996年收治4例因生产管道 OF_2 泄漏, 导致4名工人出现心、肺损伤表现, 现报告如下。

1 现场调查

某厂全氟羧酸车间全氟辛酰生产线, 以辛酰氯和氢氟酸在电解槽内生成全氟辛酰氟, 反应中产生二氟化氧 (OF_2) 气体。1996年8月26日上午8时30分, 在岗的4名工人闻到一种辛辣气味, 遂一起查找原因, 费时约40分钟, 后在电解槽的管道上发现2个砂粒大小的漏眼 (管内压力0.25kg)。立即关机, 将漏眼用塑料布及乳胶手套缠绕。当时4人除略感胸闷外余无明显不适。7小时后胸闷加重并伴气短、咳嗽, 咯少量白痰, 即送往医院就诊。

2 临床资料

患者4例, 男性, 年龄28~40岁。既往身体健康。入院当时查体: 急性病容, 呼吸略急促, 口唇无发绀, 咽部充血; 双肺呼吸音粗, 无干、湿音; 心律规整, 各瓣膜听诊区无病理性杂音; 腹平软, 无压痛, 肝、脾肋下未触及。实验室检查: 白细胞增高4例 ($11.4 \times 10^9 \sim 15.7 \times 10^9/L$), 尿常规无异常。肝功能正常, 尿素氮 $4.8 \sim 6.7 mmol/L$ 。B超肝、胆、脾无异常。X线胸片: 肺纹理模糊, 增强4例。心电图示窦性心动过速4例, 窦性心

律不齐3例, ST-T段改变1例 (ST-T段下移达 $0.12 \sim 0.14 mV$)。

治疗经过: 入院后即予吸氧, 保持呼吸道通畅, 给予静滴青霉素、维生素C、能量合剂, 1周后4名患者胸闷、气短症状均减轻。继续给予能量合剂、抗生素等对症治疗, 病情逐渐好转, 治疗1月后, 仅1例ST-T段下移的病人遗留有窦性心动过速, 其余患者检查结果均恢复正常。

3 讨论

二氟化氧 (OF_2) 又称氧化氟, 毒性类似元素氟及臭氧, 对呼吸道及粘膜有刺激。文献报道较高浓度接触一定时间, 可发生迟发性刺激症状。本文4例患者在接触后7小时发病, 与报道一致。4名患者症状符合化学性支气管炎表现; 患者均出现心电图改变, 但治疗后均明显好转、恢复, 考虑是由于中毒后缺氧引起的心肌继发性损伤表现。以上均表明二氟化氧是一种呼吸道刺激性气体, 且发病有一定潜伏期, 因此对接触二氟化氧的工人, 应严密观察24~72小时, 以免贻误病情。

作者单位: 110000沈阳 辽宁省劳动卫生职业病防治所

(收稿: 1997-03-06 修回: 1997-10-05)