

天津市职业性膀胱癌危险因素病例对照研究

王卉, 黄德寅, 薄亚莉, 张倩, 李敏嫣, 陈会祥, 孙倩

(天津渤海化工集团有限责任公司劳动卫生研究所, 天津 300051)

摘要: 目的 探讨天津市联苯胺职业接触人群膀胱癌的主要危险因素, 以确定高危人群。方法 对天津市联苯胺职业接触人群中 106 例膀胱癌和同时期、同车间的未发生膀胱癌的 106 人进行成组病例-对照研究, 通过单因素和多因素非条件 Logistic 回归分析筛选职业人群中膀胱癌的主要危险因素, 同时分析病例组与对照组尿中脱落细胞检查情况, 为职业肿瘤的早期发现及高危人群的确定提供参考依据。结果 单因素及多因素分析结果显示, 联苯胺职业接触人群膀胱癌危险因素包括接触联苯胺浓度、专业工龄、吸烟 ($P < 0.05$); 多因素分析结果表明, 联苯胺职业接触人群膀胱癌的主要危险因素为高接触浓度 ($OR = 4.752$, $95\% CI = 2.458 \sim 9.190$)、专业工龄 ($OR = 2.557$, $95\% CI = 1.394 \sim 4.692$)、吸烟 ($OR = 2.011$, $95\% CI = 1.020 \sim 3.966$)。病例组巴氏分级 II 级及以上和定量荧光影像分析 (QFIA) 阳性检出均高于对照组, $P < 0.05$ 。结论 高浓度接触、专业工龄超过 5 年、吸烟是联苯胺职业接触人群发生膀胱癌的主要危险因素, 应以此确定高危人群; 尿脱落细胞检查巴氏分级 II 级及以上和 QFIA 阳性者, 也应加强监护。

关键词: 联苯胺; 膀胱癌; 病例对照研究; Logistic 回归分析

中图分类号: R139.99 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0326-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.05.002

A case-control study on risk factor of occupational bladder cancer in Tianjin city

WANG Hui, HUANG De-yin, BO Ya-li, ZHANG Qian, LI Min-yan, CHEN Hui-xiang, SUN Qian

(Institute of Occupational Health, Tianjin Bohai Chemistry Industry Group Co. Ltd., Tianjin 300051, China)

Abstract: **Objective** To identify the main risk factor associated with bladder cancer among benzidine occupationally exposed population in Tianjin city, there by screen out the high risk group. **Methods** A unmatched case-control study of 106 occupational bladder cancer patients caused by benzidine and 106 workers from the same workshop at that time was conducted to screen the main risk factor associated with occupational bladder cancer by benzidine. Meanwhile, Urine exfoliative cell examination was also made to look for a basis for diagnosis of occupational tumor and identification of high risk group early. **Results** The results showed both univariate analysis and multivariate analysis all indicated that exposure concentration, working length and smoking were associated with bladder in benzidine exposed workers ($P < 0.05$); while the multivariate analysis showed that high concentration ($OR = 4.752$, $95\% CI = 2.458 \sim 9.190$), long working length ($OR = 2.557$, $95\% CI = 1.394 \sim 4.692$) and smoking ($OR = 2.011$, $95\% CI = 1.020 \sim 3.966$) were the risk. Additionally, the ratios of grade 2 or more of exfoliated cell according to Papanicolaou classification and positive quantitative fluorescence image analysis (QFIA) were higher in cancer group than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The study showed that high concentration exposure, long working length (>5 year) and smoking were three principal risk factors of occupational bladder cancer by benzidine, which may be helpful in screening high risk population; while grade 2 or more of exfoliated cell by Papanicolaou classification and positive QFIA may identify the high risk person who should be given more attention during health surveillance.

Key words: benzidine; bladder cancer; case-control study; logistic regression analysis

联苯胺所致膀胱癌已列入我国职业病名单, 天津染料行业曾有千余名工人从事联苯胺系染料的生产和联苯胺硫酸盐的制造工作, 连续观察 30 年。目前发生膀胱癌 106 例 (含 2 例肾盂癌), 发病率高于天津市普通居民 60 倍^[1]。为探讨联苯胺接触职业人群膀胱癌发生的危险因素, 本研究收集天津市染料系统联苯胺职业接触人群 106 例膀胱癌病例, 并以同一车间

作业工人为对照组, 采用 Logistic 回归模型筛选职业人群膀胱癌的相关危险因素, 并估计这些因素与职业性膀胱癌的关联强度, 同时分析病例组巴氏 (Pap) 分级 II 级及以上和定量荧光影像分析 (QFIA) 阳性检出与对照组分布情况, 为确定职业接触高危人群及职业肿瘤的早期诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

以 1982 年全国联苯胺作业工人膀胱癌调查协作组进行的“我国联苯胺作业工人膀胱癌流行病学调

收稿日期: 2014-03-18; 修回日期: 2014-05-22

基金项目: 天津市科技支撑计划重点项目 (13ZCZDSY02300)

作者简介: 王卉 (1964—), 女, 副主任医师。

查”天津部分的调查资料为基础,病例及对照主要来自具有明确联苯胺接触史 1 年以上的染料系统作业人员(2 例膀胱癌病例专业工龄不足 1 年)。病例均为市、区级医院诊断,有膀胱镜检查结果和病理诊断依据,资料完整可靠。按 1:1 确定对照组人数,在观察队列中随机抽取与病例组同车间、相同或相近出生年份、同性别的未发生膀胱癌者为对照组。

1.2 统计学方法

采用 Excel 2003 软件建立数据库,将 1982 年原始调查资料中的工号、姓名、出生年月、工种、接触浓度、专业工龄、吸烟史等及 1982 年后建立的观察队列所进行的尿脱落细胞 Pap 分级结果、尿生物监测指标 QFIA 检查结果(膀胱上皮细胞 DNA、尿细胞上皮骨架蛋白 G-actin,膀胱低度肿瘤单克隆抗体 M344)、发病情况、死亡情况等录入数据库,经检纠错正后,导入 SPSS 11.5 软件,按成组设计进行统计分析。在 $\alpha=0.05$ 水准上,进行单因素和多因素非条件 Logistic 回归分析,筛选相关危险因素并计算 OR 值及 95% CI。

2 结果

2.1 基本情况

病例组及对照组各 106 例,均为男性,病例组平均出生年份($1\ 928.63 \pm 8.661$)与对照组平均出生年份($1\ 929.05 \pm 8.174$),在 $\alpha=0.05$ 水平上,不存在统计学差别, $t=-0.359$, $P>0.05$ 。研究结果显示 106 例膀胱癌发病平均年龄为(59.57 ± 11.32)岁,62 岁前发病 71 例,占总发病数的 67.0%;职业性膀胱癌组织学分级恶性度高的有 48 例(59.2%),明确分化较好的病例只有 22 例(27.2%),其余 9 例(13.6%)未明确分化程度。膀胱癌组织学分级标准参见文献[2~4]。

106 例职业性膀胱癌中 69 例接受健康监护(30 例通过细胞学检查发现),24 例(34.8%)行经尿道电切术治疗,减少创伤,提高生存质量,预后良好;死于膀胱癌恶化 15 例(21.7%)。37 例未实施监护

的膀胱癌病例,12 例(32.4%)经腹手术,16 例(43.2%)死于恶化转移。经统计分析,接受健康监护组膀胱癌恶化死亡的构成比 21.7%(15/69)低于未接受健康监护组因膀胱癌恶化死亡的构成比 43.2%(16/37),差异有统计学意义($\chi^2=5.382$, $P<0.05$)。说明健康监护可降低膀胱癌病死率,体现健康监护的重要性。

2.2 职业性膀胱癌危险因素的单因素 Logistic 回归分析

将有关变量用单因素非条件 Logistic 回归分析,在 $\alpha=0.05$ 的水平上筛选可能与膀胱癌相关的危险。表 1 所示,病例组与对照组中接触浓度、专业工龄、是否吸烟的构成比差别具有统计学意义。

表 1 职业性膀胱癌危险因素的单因素 Logistic 回归分析

研究因素	人数	病例数	对照例数	χ^2 值	P 值
接触浓度*	高	64	46	22.693	<0.001
	中	100	47		
	低	48	13		
专业工龄(年)	≤ 5	91	35	8.491	0.004
	> 5	121	71		
吸烟	吸	157	85	4.149	0.042
	不吸	55	21		

注:依据 1982 年全国联苯胺作业工人膀胱癌调查协作组资料,通过回顾性流行病学调查而确定的接触浓度分类原则,高接触组包括生产联苯胺中的压淋、转位、合成、包装及使用联苯胺的配料、库工等;中接触组包括生产联苯胺中的还原、辅助、维修、化验及使用联苯胺的合成、维修、硝化工等;低接触组包括生产和使用联苯胺中的其它工种。

2.3 职业性膀胱癌危险因素的多元 Logistic 回归分析

将单因素分析中,在 $\alpha=0.05$ 水平上显著的变量选为自变量,膀胱癌发病情况为因变量(1=发病,0=未发病),按照纳入标准为 0.05、排除标准为 0.10 的水准进行多元非条件 Logistic 回归分析。结果显示,在 $\alpha=0.05$ 的水平上,最终选入回归方程的因素有职业接触联苯胺浓度、接触联苯胺工龄及吸烟,这三项均是职业接触人群膀胱癌发病的主要危险因素,而以接触浓度关系最为密切($OR=4.752$)。见表 2。

表 2 职业性膀胱癌危险因素的多元 Logistic 回归分析

因素	系数估计值	标准误	Wald	P 值	OR 值	OR 95% 可信区间
接触浓度	1.559	0.336	21.459	0.000	4.752	2.458~9.190
专业工龄	0.939	0.310	9.194	0.002	2.557	1.394~4.692
吸烟	0.699	0.346	4.069	0.044	2.011	1.020~3.966
常数	-2.841	0.549	26.743	0.000	0.058	—

2.4 尿脱落细胞及 QFIA 检测结果分析

自 1983 年定期对研究人群进行尿脱落细胞检查,共随访监护 30 年,检查结果以 Pap 分级进行判断,

Pap 分级标准依据文献[5]。病例组与对照组的 Pap 细胞分级在 II 级及以上的构成比分别为 89.41%(76/85)、68.82%(64/93), $\chi^2=11.218$, $P<$

0.05。1991 年开始进行 QFIA 检查, QFIA 高危依据文献 [6]。病例组 QFIA 高危检出构成比 23.61% (17/72) 高于对照组 4.71% (4/85), $\chi^2 = 12.024$, $P < 0.05$ 。说明尿脱落细胞及 QFIA 检查有助于职业性膀胱癌的早期发现, 并有助于高危人群的确定。

3 讨论

膀胱癌在我国为最常见的泌尿系统恶性肿瘤, 王宁 [7] 等报告 2009 年中国城市男性膀胱癌发病率为 12.00/10 万。膀胱癌的发生是复杂、多因素、多步骤的病理变化过程, 既有内在的遗传因素, 又有外在的环境因素。较为明确的两大致病危险因素是吸烟和长期接触工业化学产品。吸烟是目前最为肯定的膀胱癌致病危险因素, 30% ~ 50% 的膀胱癌由吸烟引起, 吸烟可使膀胱癌危险率增加 2 ~ 4 倍, 其危险率与吸烟强度和时间成正比 [8,9]。另一重要的致病危险因素为长期接触工业化学产品, 职业因素是最早获知的膀胱癌致病危险因素, 约 20% 的膀胱癌是由职业因素引起的 [10]。

全国重点职业肿瘤流行病学调查首次报告了我国联苯胺作业工人膀胱癌的发病率为 167.84/10 万, 比普通人群高出 25 倍, 并预估有上升趋势 [11]。目前天津染料行业千余名联苯胺作业工人已发生膀胱癌 106 例, 发病率为 381.69/10 万, 标化发病比 (SIR) 为 62.37, 发病率高于天津市普通居民 60 倍 [12]。毕文芳等 [13] 对全国 21 家生产和使用联苯胺工厂中工人的恶性肿瘤流行病学调查发现患者发病与工龄、工种及接触联苯胺的程度呈正相关, 本研究多因素 Logistic 回归分析结果与上述研究结果一致, 接触联苯胺浓度为膀胱癌发生的重要危险因素 ($OR = 4.752$)。国外调查资料“发现联苯胺暴露时间长短与发病无关, 有接触半年而引起发病”报道 [14]。虽然本研究结果显示联苯胺专业工龄越长, 发生膀胱癌风险越高, 但本研究人群确有 2 例膀胱癌接触高浓度联苯胺不足半年。根据体细胞突变两阶段致癌学说, 不容忽视致癌物短时快速对靶细胞所致的持久而潜在的致癌启动作用, 因此提示对既往联苯胺短期高浓度接触者也应列入受检队列。

陈立煌等 [15] 研究发现, 既有吸烟史又有危险职业暴露史者 ($OR = 8.92$) 比单纯有吸烟史 ($OR = 2.14$) 或单纯有危险职业暴露史者 ($OR = 3.10$) 均高。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示吸烟与膀胱癌发生相关 ($P < 0.05$), 与既往研究结果一致, 吸烟可能对职业性膀胱癌具有协同作用。

王庆生 [16] 等研究显示我国膀胱癌的年龄别发病变化趋势为, 出生后发病处于极低的水平, 在 42 岁

时开始较快升高, 在 62 ~ 77 岁期间为一个持续的快速升高期, 其后发病率平稳并下降。而本研究显示 67.0% 的职业性膀胱癌发生在 62 岁前, 提示职业接触人群膀胱癌发病年龄比普通人群可能有所提前, 年龄别肿瘤发病对于肿瘤预防与控制重点人群设定具有重要的现实意义。

根据文献报道 [17], 尿细胞学检测膀胱癌的敏感性为 13% ~ 75%, 特异性为 85% ~ 100%。敏感性与癌细胞恶性分级密切相关, 分级低的膀胱癌敏感性较低; 相反, 分级高的膀胱癌或原位癌敏感性和特异性均较高 [18]。本研究显示联苯胺接触职业人群膀胱癌组织学分级恶性度较高, 因此进一步证实采用尿细胞学检查作为职业人群的膀胱癌筛查是有益的。病例组 Pap 细胞分级在 II 级及以上者高于对照组, 不仅说明尿脱落细胞检查有助于职业性膀胱癌的早期发现, 检查结果还可以有助于高危人群的确定。

为了提高无创检测膀胱癌的水平, 尿液膀胱癌标记物的研究受到了很大的关注, 虽然大部分尿液膀胱癌标记物显示出了较高的敏感性, 但其特异性却普遍低于尿细胞学检查, 到目前为止, 仍然没有一种理想的标记物能够取代膀胱镜和尿细胞学检查而对膀胱癌的诊断、治疗、术后随访和预后等方面做出足够的判断 [19]。本研究病例组 QFIA 阳性检出高于对照组, 虽然可以对确定高危人群起到提示作用, 但与尿细胞学检查比较并未显示其明显优势。

综上所述, 联苯胺接触的职业人群中接触较高浓度的生产联苯胺的压淋工、合成工、转位工和包装工及使用联苯胺生产染料的配料、库工等以及历年尿脱落细胞检查在 II 级以上者 (包括 QFIA 检查出现过阳性者) 应列为高危人群, 实施重点观察。

参考文献:

- [1] 王庆生, 郝希山, 于世北, 等. 天津市 1993 至 1997 年恶性肿瘤发病率和死亡率 [J]. 中国肿瘤, 2000, 9 (12): 550-551.
- [2] Mostofi F K, Sobin L H, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, No 10 [J]. WHO, Geneva, 1973.
- [3] Epstein J I, Amin M B, Reuter V R, et al. The world health organization/international society of urological pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22: 1435-1448.
- [4] Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumour of urinary system: non-invasive urothelial neoplasia. In: Eble J N, Sauter G, Epstein J I, Sesterhenn, eds. WHO Classification of Tumours of urinary system and male genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2004. (下转第 356 页)

- amide and glycidamide [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98 (1): 110-117.
- [2] LoPachin R M. The changing view of acrylamide neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25 (4): 617-630.
- [3] 邓海, 焦小云, 何凤生. 丙烯酰胺和环丙烯酰胺的神经毒性研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 1997, 31 (4): 202-205.
- [4] LoPachin R M, Balaban C D, Ross J F. Acrylamide axonopathy revisited [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 188 (3): 135-153.
- [5] Lehning E J, Persaud A, Dyer K R, *et al.* Biochemical and morphologic characterization of acrylamide peripheral neuropathy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 151 (2): 211-221.
- [6] Qureshi G A, Baig S, Sarwar M, *et al.* Neurotoxicity, oxidative stress and cerebrovascular disorders [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25 (1-2): 121-138.
- [7] Yousef M I, El-Demerdash F M. Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats [J]. *Toxicology*, 2006, 219 (1-3): 133-141.
- [8] Park H R, Kim M S, Kim S J, *et al.* Acrylamide induces cell death in neural progenitor cells and impairs hippocampal neurogenesis [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 193 (1): 86-93.
- [9] Medrano C J, LoPachin R M. Effects of acrylamide and 2,5-hexanedione on brain mitochondrial respiration [J]. *Neurotoxicology*, 1989, 10 (2): 249-255.
- [10] Sumizawa T, Igisu H. Apoptosis induced by acrylamide in SH-SY5Y cells [J]. *Arch Toxicol*, 2007, 81 (4): 279-282.
- [11] Li S X, Cui N, Zhang C L, *et al.* Acrylamide induced on the expression of bcl-2, bax and caspase-3 in the rat nervous system [J]. *Toxicology*, 2006, 217 (1): 46-53.
- [12] LoPachin R M, Barber D S, He D, *et al.* Acrylamide inhibits dopamine uptake in rat striatal synaptic vesicles [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89 (1): 224-234.
- [13] LoPachin R M, Schwarcz A I, Gaughan C L, *et al.* In vivo and in vitro effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release [J]. *Neuro Toxicology*, 2004, 25 (3): 349-363.
- [14] Besaratinia A, Pfeifer G P. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (3): 519-528.
- [15] Pelucchi C, Galeone C, Levi F, *et al.* Dietary acrylamide and human cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118 (2): 467-471.
- [16] Martins C, Oliveira N G, Pingarilho M, *et al.* Cytogenetic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: correlation with specific glycidamide-DNA adducts [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 95 (2): 383-390.
- [17] Pouyatos B, Gearhart C A, Fechter L D. Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204: 46-56.
- [18] 杨健, 茅力. 丙烯酰胺及氧化代谢产物毒性作用机制研究进展 [J]. *毒理学杂志*, 2009, 23 (6): 498-502.
- [19] 赵金垣. *临床职业病学* [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 364-369.
- [20] Olesen P T, Olsen A, Frandsen H, *et al.* Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the danish diet, cancer and health study [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122 (9): 2094-2100.
- [21] Fennell T R, Sumner S C, Snyder R W, *et al.* Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85 (1): 447-459.
- [22] Besaratinia A, Pfeifer G P. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide [J]. *Mutat Res*, 2005, 580 (1-2): 31-40.
- [23] Taubert D, Glöckner R, Müller D, *et al.* The garlic ingredient diallyl sulfide inhibits cytochrome P450 2E1 dependent bioactivation of acrylamide to glycidamide [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164 (1): 1-5.
- [24] Zhang Y, Chen J, Zhang X, *et al.* Addition of antioxidant of bamboo leaves (AOB) effectively reduces acrylamide formation in potato crisps and French fries [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55 (2): 523-528.

(上接第 328 页)

- [5] 王庆堂, 李肇春, 陈艳贤, 等. 尿液脱落细胞病理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1980: 24.
- [6] 中国联苯胺作业工人职业膀胱癌协作组 (陈志俭执笔). 中国联苯胺作业工人膀胱癌发病的前瞻性调查 [J]. *重庆医学*, 1999, 28 (3): 219.
- [7] 王宁, 袁延楠, 郑荣寿, 等. 中国恶性肿瘤城乡发病差异分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22 (3): 168-173.
- [8] Brennan P, Bogillot O, Cordier S, *et al.* Cigarette smoking and bladder cancer in men: pooled analysis of 11 case control studies [J]. *Int J Cancer*, 2000, 86 (2): 289-294.
- [9] Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach [J]. *Arch Environ Health*, 1991, 46: 6-15.
- [10] Markowitz S B, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory [J]. *J Occup Environ Med*, 2004, 46: 154-160.
- [11] 全国联苯胺作业工人膀胱癌调查协作组 (执笔毕文芳、冯佩文). 我国联苯胺作业工人膀胱癌流行病学调查 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1986, 4 (4): 214-215.
- [12] 毕文芳, Richard B H, 冯佩文, 等. 中国联苯胺作业工人职业性膀胱癌发病率和死亡率流行病学调查 [J]. *卫生研究*, 1992, 21 (2): 57-60.
- [13] 胡永宁. 尿细胞学检查——职业性膀胱癌高发人群的医学管理 [J]. *工业卫生与职业病*, 1985, 11 (2): 89-90.
- [14] 陈立煌, 许晖. 吸烟、危险职业与膀胱癌关系的病例对照研究 [J]. *河南预防医学杂志*, 2001, 12 (3): 138-140.
- [15] 王庆生, 陈万青, 郑荣寿, 等. 癌症年龄别发病率的 Joinpoint 线性回归分析及其在癌症防控中的意义 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22 (3): 180-185.
- [16] Bas W G, van Rhijn, Henk G van der Poel, *et al.* Urine makers for bladder cancer surveillance: A systematic review [J]. *Eur Urol*, 2005, 47: 736-748.
- [17] Kannan V, Bose S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology [J]. *Acta Cytol*, 1993, 37: 899-902.