

口服避孕药与中国女性乳腺癌关联性的 Meta 分析

史斌浩^a, 徐萍^a, 孙业桓^{b,c}

(安徽医科大学 a. 第一临床医学院; b. 流行病学和卫生统计学系; c. 循证医药学中心, 合肥 230032)

[摘要] **目的** 评价口服避孕药与中国女性乳腺癌的关联性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献、PubMed 等数据库, 结合手工追溯, 纳入有关口服避孕药对乳腺癌发病关系的研究。按照拟定的纳入和排除文献标准, 提取有效数据, 采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 28 篇病例对照研究, 包括 8 677 例乳腺癌患者和 12 150 例对照。Meta 分析结果显示口服避孕药为乳腺癌发病的危险因素, 随机效应模型得到比值比=1.46, 95%可信区间 1.15~1.87, 固定效应模型得到比值比=1.26, 95%可信区间 1.16~1.38。**结论** 口服避孕药可能会增加中国女性乳腺癌的发病风险。

[关键词] 乳腺癌; 危险因素; 口服避孕药; Meta 分析

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.03.013

Oral Contraceptive May Increase The Risk of Breast Cancer among Chinese Women : A Meta-Analysis

SHI Bin-hao^a, XU Ping^a, SUN Ye-huan^{b,c}

(a. The First Clinic Medical College; b. Department of Epidemiology and Biostatistics; c. Evidence-Based Medicine Center, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: Objective To evaluate the relevance of oral contraceptives and breast cancer in Chinese women. **Methods** A comprehensive literature search was performed to find eligible studies for this meta - analysis. Two investigators (Shi, Xu) searched in the PubMed, CBM (Chinese biomedical database), CNKI (Chinese national knowledge infrastructure), VIP (Chinese) database and Wanfang (Chinese) Database to identify relevant studies published up to March 2015. The reference lists of the relevant articles were also reviewed. Review Manager 5 (RevMan) software was used for meta analysis. Odd ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) were used to assess the association between oral contraceptive use and risk of breast cancer using random effect models or fixed effect models. **Results** Finally, 28 case-control studies with 8 677 cases and 12 150 controls were included. The result of meta analysis shows that breast cancer cases have higher exposure of oral contraceptives than control group. (random effect model: OR=1.46, 95% CI 1.15~1.87; fixed effect model: OR=1.26, 95%CI 1.16~1.38). **Conclusion** Oral contraceptives may increase the risk of breast cancer in Chinese women.

Key words: breast cancer; risk factors; oral contraceptive; meta analysis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。据统计

计,全球每年乳腺癌的发病人数约有 120 万人,约 50 万人死于乳腺癌。在发达国家,乳腺癌的发病率占女性恶性肿瘤的首位^[1]。而据我国《中国肿瘤登记年报》^[2]显示,中国女性乳腺癌发病率已达到 47.64/10 万,城市女性乳腺癌发病率为 54.69/10 万,较 20 年前上升了 1 倍多,高居女性恶性肿瘤发病率的首位。乳腺癌的发生有众多的危险因素,良性乳腺疾病、乳腺癌家族史、长期的精神压力、初

[基金项目] 安徽医科大学七年制临床医学专业学生“早期接触科研”训练计划资助项目(2014-ZQKY-66)

[作者简介] 史斌浩(1994-),男,合肥人,硕士研究生,从事乳腺肿瘤研究。

[通讯作者] 孙业桓, Tel: 0551-65167725; E-mail: sunyehuan@ahmu.edu.cn

潮年龄早、绝经年龄晚等众多危险因素已被大家公认,而关于口服避孕药与乳腺癌发生的关联性研究的结果目前不尽一致。

本研究通过收集1985-2015年近30年来中外学者公开发表的有关中国女性口服避孕药和乳腺癌发病关系的中英文文献,并进行Meta分析,旨在定量评价口服避孕药与中国女性乳腺癌的关联性,为女性乳腺癌的预防提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 病例对照研究,暴露的定义为口服避孕药。文献语种限中英文。

1.1.2 研究对象 病例组为经临床诊断及病理确诊的乳腺癌患者,对照组为来自社区或医院的非乳腺癌患者。

1.1.3 结局指标

①原始数据提供比值比(odd ratio, OR)和95%可信区间(confidence intervals, CI)或通过数据可计算出OR值和95%CI;②汇总结果可用相应的统计指标表达。

1.2 排除标准

①参考Lichtenstein的标准^[3]和上述纳入标准对文献进行质量评价,排除质量低下、数据不完整或无法从文献中计算得到OR值和95%CI者以及数据描述不详、数据重复的文献;②非病例对照研究的文献。

1.3 文献检索

计算机检索中国生物医学文献、中国知网、万方、维普、PubMed等数据库。通过关键词和主题词两种方式检索相关文献。其中中文检索主题词为乳腺肿瘤、避孕药、危险因素、病例对照研究等。以CBM、中国知网为例,CBM基本检索的检索式为:(危险因素 or 避孕药 or 病例对照) and (乳腺癌 or 乳腺肿瘤),主题检索的检索式见表1。中国知网检索式为:全文=乳腺癌并且全文=避孕药或者全文=危险因素或者全文=病例对照(精确匹配)。PubMed检索式为:oral contraceptive AND (breast cancer OR breast carcinoma) AND (Chinese women OR China)。通过阅读检索文献的标题以及摘要人工筛选出符合上述检索式的与本研究相关的病例对照研究。由两名评价者采用统一的纳入标准独立进行文献筛选,如遇分歧通过讨论或由第三位研究者协助解决。

表1 CBM主题词检索式及命中文献数

序号	命中文献数	检索表达式
5	4 344	(#1) and (#4 or #3 or #2)
4	280 550	主题词:病例对照研究/全部树/全部副主题词
3	7 260	主题词:危险因素/全部树/全部副主题词
2	4 100	主题词:避孕药/全部树/全部副主题词
1	64 372	主题词:乳腺肿瘤/全部树/全部副主题词

1.4 纳入研究的方法学质量评价

采用NOS评分系统^[4]对纳入研究进行方法学质量评价,按照星级系统的量化原则,满分为9颗星。

1.5 资料的提取和选择

按照纳入标准和排除标准进行文献质量评价之后,从筛选出的每篇文献中提取以下数据信息:研究设计类型、发表年份、第一作者、研究地区、病例组和对照组人数及其暴露于口服避孕药的人数、OR值、95%CI。

1.6 统计学分析

数据的综合、归纳和评估应用RevMan 5.0软件,对所收集的数据进行异质性检验及合并OR值和95%CI的计算。当纳入研究异质性检验结果 $P < 50\%$ 时,采用固定效应模型做Meta分析;当纳入研究异质性检验结果 $P \geq 50\%$ 时,采用随机效应模型进行Meta分析^[4]。采用漏斗图分析潜在的发表偏倚。分别采用固定效应模型和随机效应模型进行Meta分析,从其结果的一致性检测分析结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基本特征

通过检索初筛出相关中英文文献298篇。根据纳入与排除标准,经筛选最终纳入28篇文献^[5-32],共计20 827例研究对象,其中病例组8 677例,对照组12 150例。纳入研究均为成组或配对病例对照研究。纳入研究的基本特征详见表2。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

所有纳入的文献采用NOS评分系统进行评分,2篇文献评分为9颗星,8篇文献评分为8颗星,8篇文献评分为7颗星,7篇文献评分为6颗星,3篇文献评分为5颗星(见表3)。

表2 纳入文献的基本信息

研究者	发表年份	地区	病例组		对照组		OR值	95%CI	设计类型
			服用避孕药	样本量	服用避孕药	样本量			
张春梅 ^[5]	2013	北京	26	1 002	5	1 013	5.37	2.05~14.04	成组病例对照
徐雅莉 ^[6]	2011	多地区	23	416	45	1 156	1.59	0.83~3.05	1:m 配对
石平 ^[7]	2010	无锡	13	180	28	192	0.529	0.236~1.188	1:1 配对
侯争光 ^[8]	2012	潍坊	60	200	42	200	1.345	0.781~2.318	1:1 配对
周亮 ^[9]	2009	江苏	50	206	18	214	3.49	1.96~6.22	成组病例对照
刘继永 ^[10]	2008	江苏	114	515	141	515	0.661	0.472~0.930	成组病例对照
赵扬冰 ^[11]	1999	成都	59	265	39	265	1.80	1.10~2.93	1:1 配对
徐应军 ^[12]	1997	唐山	16	101	9	101	2.17	0.84~5.57	1:1 配对
黄向明 ^[13]	2006	深圳	34	133	18	133	1.81	1.2~2.87	1:1 配对
张安秦 ^[14]	2009	广东	11	161	15	582	4.968	2.021~12.214	成组病例对照
刘伟 ^[15]	2011	湖北	21	120	9	120	3.400	1.254~9.216	1:1 配对
雷蕾 ^[16]	2014	泸州	4	134	6	134	0.66	0.18~2.38	1:1 配对
蔡生荣 ^[17]	1996	宁夏	43	100	44	100	0.96	0.55~1.68	1:1 配对
邹练 ^[18]	2003	武汉	25	112	16	112	1.80	1.10~2.93	1:1 配对
任晓南 ^[19]	2008	大连	166	200	169	200	0.90	0.53~1.52	1:1 配对
李玉阳 ^[20]	2011	山东	4	130	3	260	2.72	0.60~12.34	1:2 配对
李泓澜 ^[21]	2000	上海	25	448	34	448	0.72	0.42~1.23	1:1 配对
姜青松 ^[22]	2010	郑州	1	61	1	134	2.22	0.14~36.04	1:m 配对
陆瑞芳 ^[23]	1992	上海	45	552	23	552	2.04	1.22~3.42	1:1 配对
张秀娟 ^[24]	2001	哈尔滨	11	232	12	452	1.83	0.79~4.20	1:m 配对
张敏艳 ^[25]	2012	福建	71	975	96	1 091	0.81	0.59~1.12	成组病例对照
白海亚 ^[26]	2012	兰州	78	425	123	1 108	1.80	1.32~2.45	成组病例对照
倪珊珊 ^[27]	2012	浙江	27	200	21	200	1.330	0.725~2.442	1:1 配对
Huang ^[28]	2007	浙江	29	122	212	632	0.62	0.39~0.97	成组病例对照
Wang ^[29]	1992	天津	104	300	98	300	1.09	0.78~1.53	1:1 配对
Yuan ^[30]	1988	上海	99	534	95	534	1.05	0.77~1.44	1:1 配对
Yanhua ^[31]	2012	云南	96	263	24	457	10.37	6.41~16.79	成组病例对照
Ursin ^[32]	1999	中国	207	590	351	945	0.91	0.74~1.13	成组病例对照

2.3 口服避孕药与乳腺癌的Meta分析结果

2.3.1 异质性检测

异质性分析结果发现 $P < 0.000\ 01$, $I^2 = 85\%$, 提示 28 项研究之间存在异质性, 故选用随机效应模型。

2.3.2 Meta分析结果

Meta分析结果显示, 乳腺癌病例组比对照组有着较高的口服避孕药暴露比 (OR=1.46, 95%CI 1.15~1.87), 且差异有统计学意义 ($P=0.002$)。提示口服避孕药可能会增加女性乳腺癌的发病风险 (图2)。

2.3.3 发表偏倚分析

根据 28 篇文章绘制漏斗图, 显示图形基本对称, 提示本研究的发表偏倚程度较小, 发表偏倚不

会对结果产生重大影响 (图3)。

2.3.4 敏感性分析

分别采用固定效应模型和随机效应模型进行 Meta 分析, 其结果的一致性可在一定程度上反映合并结果的可靠性。结果表明采用两种效应模型的结果非常接近 (随机效应模型 OR=1.46, 95%CI 1.15~1.87, 固定效应模型 OR=1.26, 95%CI 1.16~1.38), 两种效应模型的结果均表明口服避孕药可能是乳腺癌发病的危险因素, 且两种模型计算出的结果效应强度相差较小, 提示本研究的稳定性较好。

3 讨论

乳腺癌是生物、心理和社会多因素综合作用

表3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	选择				可比性	暴露			得分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
张春梅 ^[5]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
徐雅莉 ^[6]	★	★	★	★	★★	★	★	★	★★★★★★★★★★
石平 ^[7]	★	★	★	★	★★	★	★		★★★★★★★★★★
侯争光 ^[8]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
周亮 ^[9]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
刘继永 ^[10]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
赵扬冰 ^[11]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
徐应军 ^[12]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
黄向明 ^[13]	★	★		★	★★	★	★		★★★★★★★★★★
张安秦 ^[14]	★	★		★		★	★		★★★★★★
刘伟 ^[15]	★	★	★	★	★★	★	★		★★★★★★★★★★
雷蕾 ^[16]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
蔡生荣 ^[17]	★	★		★	★		★		★★★★★★
邹练 ^[18]	★	★		★	★		★		★★★★★★
任晓南 ^[19]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
李玉阳 ^[20]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
李泓澜 ^[21]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
姜青松 ^[22]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
陆瑞芳 ^[23]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
张秀娟 ^[24]	★	★	★	★	★	★	★	★	★★★★★★★★★★
张敏艳 ^[25]	★	★	★	★	★★	★	★		★★★★★★★★★★
白海亚 ^[26]	★	★	★	★	★★	★	★	★	★★★★★★★★★★
倪珊珊 ^[27]	★	★	★	★	★	★	★	★	★★★★★★★★★★
Huang ^[28]	★	★	★	★	★	★	★	★	★★★★★★★★★★
Wang ^[29]	★	★		★	★	★	★		★★★★★★
Yuan ^[30]	★	★	★	★	★	★	★		★★★★★★★★★★
Yanhua ^[31]	★	★	★	★	★	★	★	★	★★★★★★★★★★
Ursin ^[32]	★	★	★	★	★	★	★	★	★★★★★★★★★★

注: NOS对文献质量的评价采用星级系统的半量化原则, 满分为9颗星。每一项研究“选择”和“暴露”上的每一个条目最多为一个★, 而在“可比性”上的条目最多可有两个★。各序号含义: ①病例的定义是否充分, ②病例的代表性, ③对照的选择, ④对照的定义, ⑤可比性, ⑥暴露的确定, ⑦病例的对照的暴露是否采用了相同的确定方法, ⑧无应答率

所导致的一种疾病, 口服避孕药是一个可能的危险因素, 但国内外学者目前关于此方面的研究结果仍不一致。Dell^[33]的研究发现口服避孕药是乳腺癌发生的危险因素, 并进一步证实激素替代疗法能增加乳腺癌发生的危险性。Rosenberg等^[34]通过观察新诊断的乳腺癌病例, 发现服用避孕药≥12个月可显著增加乳腺癌发病危险性, 且不受乳腺癌组织激素受体状况的影响。一些研究^[35-36]甚至还探讨了口服避孕药可能影响乳腺癌发生率

的机制: 口服避孕药会使乳腺长期暴露于雌、孕激素周期性交替变化的作用下, 引起雌激素代谢平衡失调间接引发乳腺癌, 使其发病风险增高, 而此种作用可能会受服药年龄以及当时乳腺组织发育阶段等因素的影响。尽管上述研究认为口服避孕药可能增加乳腺癌的发病风险, 另外一些研究却得出了相反的结论。Silvera等^[37]研究发现口服避孕药几乎不增加妇女患乳腺癌的危险性, Ozmen等^[38]基于卡方检验和多元logistic回归分析

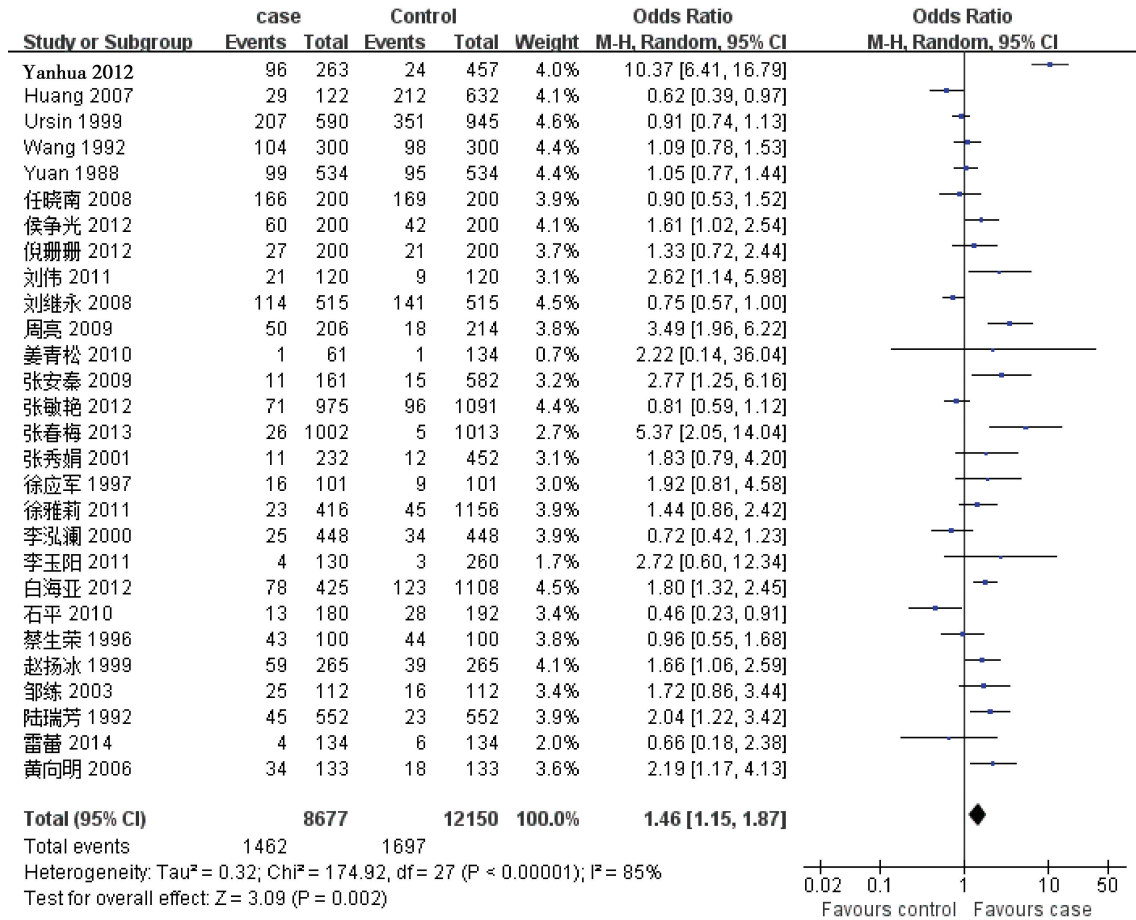


图2 口服避孕药与乳腺癌的Meta分析森林图

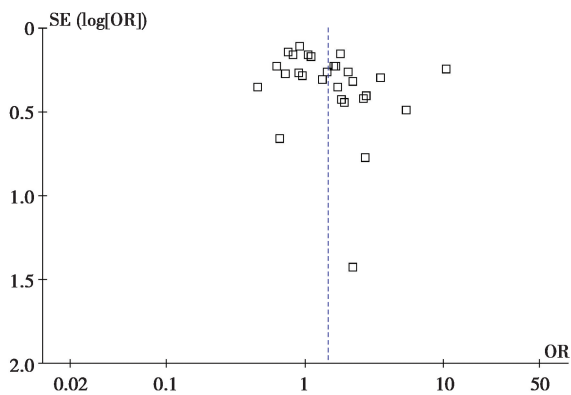


图3 口服避孕药与乳腺癌发病风险的漏斗图分析

指出,服用避孕药甚至可显著降低乳腺癌发病的危险性。

本次Meta分析纳入了28篇关于口服避孕药与中国女性乳腺癌发病关系的病例对照研究,范围涵盖了中国大部分地区,共纳入8677例病例和12150例对照,纳入Meta分析的样本量较大。结果显示口服避孕药使乳腺癌发生的危险性增高

(合并效应值OR=1.46,95%CI 1.15~1.87),这与孙莹等^[39]纳入19篇病例对照研究文献的Meta分析结果一致。本研究有严格的文献纳入和排除标准,经过严格的质量控制和资料提取,并且所有纳入文献均通过NOS评分系统给予半量化的评分。资料分析时通过严格的异质性检验选择相应的计算模型,并进行了发表偏倚检测。对Meta分析结果进行了敏感性分析,即分别采用固定效应模型和随机效应模型进行Meta分析,分析结果显示采用两种效应模型得出的结果非常接近,提示本研究的稳定性较好。本Meta分析针对中国女性人群进行口服避孕药与乳腺癌关联性的分析,为指导我国女性合理、科学地使用避孕药提供了较为科学可信的证据。

近年来,国外其他一些研究已发现口服避孕药与乳腺癌的关联性还与口服避孕药的剂型、持续时间、首次和最后服用时间、剂量等有关^[40-44],某些研究还发现对于绝经前和绝经后的女性,口服避孕药史对两组人群具有不同的影响^[45]。然

而,本次纳入的研究中并没有进一步深入研究口服避孕药的年龄段、时间以及剂型剂量对乳腺癌发病的影响,故本次Meta分析无法进行相应的亚组分析。目前国内关于口服避孕药的年龄段、时间以及剂型剂量对乳腺癌的发病可能存在的影

响的研究还很少,故这些问题为今后其他研究者深入研究口服避孕药与乳腺癌的关系提供了新的方向。

本次Meta分析选取的均为病例对照研究,病例对照研究难免会存在回忆偏倚等影响,故除病例对照研究之外,口服避孕药与乳腺癌发病之间更为确切的关系仍需要更多的样本量更大、设计更严密的前瞻性队列研究以及随机对照试验来进一步证明。

综上所述,本次Meta分析的结论提示口服避孕药可能会增加中国女性乳腺癌的发病风险,如何科学合理地使用避孕药以降低乳腺癌的发病风险将是值得进一步研究的课题。

[参 考 文 献]

- [1] 李宏江. 乳腺癌的治疗现状[J]. 华西医学, 2011, 26(7): 961-964.
- [2] 郝捷,赵平,陈万青. 2011中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 68-69.
- [3] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(9): 893-903.
- [4] DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update [J]. Contemp Clin Trials, 2007, 28(2): 105-114.
- [5] 张春梅,黄焰,进淑娟. 北京地区多中心乳腺癌危险因素病例对照研究[J]. 人民军医, 2013, 56(8): 902-904.
- [6] 徐雅莉,孙强,单广良,等. 中国女性乳腺癌发病相关危险因素: 病例对照研究[J]. 协和医学杂志, 2011, 2(1): 7-14.
- [7] 石平,徐明,钱云,等. 无锡地区女性乳腺癌危险因素病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(13): 2428-2431.
- [8] 侯争光,李国楼,马晓东. 潍坊地区乳腺癌发生的危险因素调查分析[J]. 临床合理用药, 2012, 5(2A): 102-103.
- [9] 周亮,贺天锋,靳雅丽,等. 女性乳腺癌危险因素病例对照研究[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(1): 27-30.
- [10] 刘继永,沈洪兵,靳光付,等. 江苏地区乳腺癌危险因素病例对照研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(5): 689-692.
- [11] 赵扬冰,史宗道,刘立岷,等. 成都地区女性乳腺癌危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 1999, 20(2): 91-94.
- [12] 徐应军,孟玉霞,张文杰. 农村女性乳腺癌的病例对照研究[J]. 实用癌症杂志, 1997, 12(4): 293-296.
- [13] 黄向明,王春霞,周永生,等. 深圳市宝安区女性乳腺癌发病危险因素的初步调查[J]. 中原医刊, 2006, 33(22): 37-39.
- [14] 张安秦,夏建红,王硕,等. 广东地区妇女乳腺癌高危因素分析与对策[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(7): 1451-1453.
- [15] 刘伟. 湖北地区农村妇女乳腺癌发病的危险因素病例-对照研究[D]. 湖北: 华中科技大学, 2011.
- [16] 雷蕾. 泸州地区女性乳腺癌危险因素病例对照研究[D]. 四川: 泸州医学院, 2014.
- [17] 蔡生荣,贺立人,徐晓洲,等. 宁夏地区女性乳腺癌流行因素研究[J]. 宁夏医学杂志, 1996, 18(1): 1-3.
- [18] 邹练,田建荣,吴含书. 青山地区女性乳腺癌危险因素病例对照研究[A]. 全国肿瘤护理学术交流暨专题讲座会议论文汇编[C]. 2003: 56-59.
- [19] 任晓南. 乳腺癌危险因素的1:1病例对照研究[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2008.
- [20] 李玉阳. 山东省乳腺疾病调查报告与乳腺癌危险因素分析[D]. 山东: 山东大学, 2011.
- [21] 李泓澜,高立峰,杨工,等. 月经生育因素与女性乳腺癌关系的病例对照研究[J]. 肿瘤杂志, 2000, 20(2): 88-92.
- [22] 姜青松,刘永胜,王书敏,等. 郑州市二七区女性乳腺癌危险因素研究[J]. 中国现代医生, 2010, 48(31): 90-92.
- [23] 陆瑞芳,蔡华平,徐勋,等. 上海市525例女性乳腺癌流行因素研究[J]. 肿瘤, 1992, 12(2): 65-69.
- [24] 张秀娟,王雪梅,戴红梅. 乳腺癌与人工流产相关关系的调查[J]. 疾病防治, 2001, 15(4): 59.
- [25] 张敏艳. 福建省女性乳腺癌危险因素的单中心病例对照研究[D]. 福建: 福建医科大学, 2012.
- [26] 白海亚. 兰州市女性乳腺癌危险因素分析[D]. 甘肃: 兰州大学, 2012.
- [27] 倪珊珊. 浙江地区乳腺癌危险因素及BRCA1/2基因突变的研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2012.
- [28] Huang JP, Zhang M, Holman CD, et al. Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16(Suppl 1): 437-442.
- [29] Wang QS, Ross RK, Yu MC, et al. A case-control study of breast cancer in Tianjin, China [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1992, 1(6): 435-439.
- [30] Yuan JM, Yu MC, Ross RK, et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai [J]. Cancer Res, 1988, 48(7): 1949-1953.
- [31] Yanhua C, Geater A, You J, et al. Reproductive variables and risk of breast malignant and benign tumours in Yunnan province, China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2179-2184.
- [32] Ursin G, Wu AH, Hoover RN, et al. Breast cancer and oral contraceptive use in Asian-American Women [J]. Am J Epidemiol, 1999, 150(6): 561-567.
- [33] Dell DD. Spread the word about breast cancer [J]. Nursing, 2005, 35(10): 56-63.

(下转第185页)

