

·循证评价·

吸烟与肺癌发生的关系

评价者:王长利¹

文献合成者:李磊², 陈志勇²

(1. 天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060;

2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省医学科学院, 广州 510080)



王长利, 主任医师、教授, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科主任, 天津市肺癌诊治中心主任。中国抗癌协会理事, 中国医师协会胸外科分会常委, 《中国肿瘤临床年鉴》肺癌专题编辑专家委员会成员, 中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员, 天津市抗癌协会肺癌专业委员会主任委员。

王长利教授 1982 年毕业于哈尔滨医科大学。一直从事胸部肿瘤临床外科工作, 主要从事肺癌早期诊断、外科治疗、综合治疗及肺癌相关基础研究与临床研究。尤其擅长肺癌的各种疑难手术及肺癌手术的系统性淋巴结清扫术; 开展纵隔镜手术, 提高了肺癌诊断及分期的准确性; 积极推广并熟练开展完全胸腔镜下肺癌切除术, 手术创伤小、恢复快, 尤其使一些年老体弱病人获得手术治疗机会。依据不同的病情及病人身体情况, 施行复杂的扩大手术、微创手术及常规手术, 并全部联合行系统性淋巴结清扫术, 每年行肺癌手术 300 余例, 显著提高了肺癌手术的治愈率。对中晚期肺癌的综合治疗有深入研究, 因病施治, 治疗规范、恰当, 积极开展个体化治疗, 提高了肺癌总体治愈率。主持、参加 10 余项国内外多中心临床研究, 在国内外重要期刊发表论文 30 余篇, 部分论文被 SCI 收录。承担国家自然科学基金及市局级等课题 8 项。获得 2 项国内领先的科研成果。主编、参与编著多部专著。

获得 2 项国内领先的科研成果。主编、参与编著多部专著。

[关键词] 肺肿瘤; 吸烟

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2009)04-0206-03

Tobacco Smoking as — A Possible Etiologic Factor in Bronchiogenic Carcinoma // Reviewer: WANG Chang-li¹, Literature Co-workers: LI Lei², CHEN Zhi-yong²

Key words: lung neoplasms; somking

Reviewer's address: Cancer Institute & Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

1 文献来源

研究一: Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic

carcinoma: A study of six hundred and eighty-four proved cases [J]. JAMA, 1950, 143(4): 329-336.

研究二: Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: A preliminary report [J]. Br Med J, 1954, 1(4877): 1451-1455.

2 证据水平

研究一: 2a; 研究二: 2b。

3 背景

研究一: 20 世纪上叶, 肺癌的发病率不断上升。20 世纪 20-40 年代, 英国、爱尔兰、美国的研究表明肺癌的死亡率逐年增高。1912 年有人提出吸

烟与肺癌有关。1939年回顾性病例分析结果发现重度吸烟与肺癌发病相关。1941年发现吸烟人数增加趋势与肺癌发病率增高的趋势一致。1949年美国癌症协会年会报道吸烟与肺癌发病关系密切。到1950年止,缺乏大型病例对照研究证实吸烟是引起肺癌的外因之一。

研究二:很多关于吸烟与疾病关系的研究表明:与非吸烟者比较,所有疾病中重度吸烟这一人群患肺癌的几率最高。然而,各研究者对这一结论的解释却不同。某些学者认为吸烟是导致肺癌的一个危险因素,而多数研究则没有发现两者间的内在联系。已有的研究方法,并不能揭示重度吸烟与肺癌发病率的内在相关性。希望能找到一种新的方法,预测已知吸烟习惯的人群中各种疾病的发病率。

4 目的

研究一:明确可能导致肺癌的外因,包括吸烟史、地域(农村或城市)、职业、遗传背景。

研究二:观察医务工作者吸烟习惯与各种疾病死亡率的关系。

5 研究设计

研究一:

- 条件:全美11个州多家医院及多位私人医生联合。

- 研究起止时间:1948年至1950年3月。

- 多中心、病例对照流行病学调查。研究对象、干预措施见图1。本研究包括了3个中心的对照研究。

- 评价指标:肺癌发病率。肺癌的诊断标准:605例确诊的肺癌中595例为组织活检、9例为痰细胞学检查、1例为胸水细胞学检查。

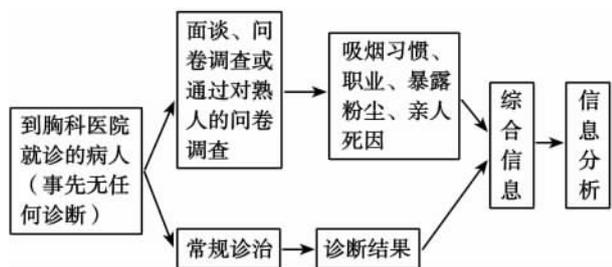


图1 研究对象及干预措施

研究二:

- 研究单位:英国药物研究院。

- 研究起止时间:从1951年11月到1954年

4月。

- 研究方法:问卷调查。

- 研究对象:英国各级医疗工作者。

- 研究措施:填写问卷调查表。

受试者提供姓名、地址和年龄,分别分配到下列组内:(1)在做问卷调查时吸烟,(2)曾经吸烟,但已经戒了,(3)常规上从不吸烟(即从未每天吸卷烟1支或与其等量的烟斗丝长达1年)。所有参与者都要回答附加问题。吸烟者需回答初次吸烟年龄、吸烟量及方式。非吸烟者除回答类似的问题,还包括其戒烟时间。接受过调查而随后死亡的医生,需了解他们的死因。随后将35岁以上的男性分为通常不吸烟组和吸烟组,吸烟组根据吸烟方式又分为吸卷烟小组和用烟斗吸烟小组。

- 评价指标:由于癌症的发病率随着年龄的变化存在很大差异,故有必要在特定的年龄阶段推断死亡率或根据年龄计算标准死亡率。通过比较每个分组的实际死亡人数与我们预期的死亡人数,可得出吸烟与肺癌的死亡几率间是否相关。同时统计出6种疾病的各个分组的死亡率。

6 主要结果

研究一:

- 本研究主要包括美国三大地区的三个独立的病例对照研究组,不同地区不同医院的研究结果有良好的一致性。病例组和对照组的年龄构成、吸烟习惯分布相同。综合605例肺癌和780例非肺癌结果显示:肺癌人群96.5%都有长期中度或中度以上的吸烟习惯,而非肺癌人群为73.7%。肺癌人群过度及持续吸烟者占51.2%,非肺癌人群中仅有19.1%。

- 肺癌病人40岁以下仅2.3%,而50岁以上79.3%。

- 肺癌人群1.3%不吸烟,3.5%吸雪茄,4.0%吸烟斗,91.2%吸香烟;非肺癌人群14.6%不吸烟,7.8%吸雪茄,12.4%吸烟斗,65.2%吸香烟。

- 肺癌人群吸烟持续时间多为20年(96.1%)。

- 39例腺癌中不吸烟者10.3%,轻度吸烟者7.7%,中度吸烟者15.4%,重度吸烟者38.5%,过度吸烟者13%,持续吸烟18%。

- 女性共15例肺癌患者,其中13例腺癌;13例非吸烟,2例轻度吸烟。

- 女性过度吸烟者1.2%,男性过度吸烟者19.1%。这一比例与肺癌的性别分布类似。但是女性发病者

吸烟时间都不长。

研究二:

统计结果显示肺癌的死亡率从不吸烟者的0‰增加到吸烟者的1.14‰,这些吸烟者每日吸25支或更多的烟。冠脉血栓的死亡率增长与之类似,但没那么明显(从不吸烟者的3.89‰到吸烟者的5.15‰)。其它疾病分组的死亡率没有规律,且大部分变化较小。肺癌组中观察值和预计死亡率间的差异有统计学意义($P=0.04$)。随着死亡率的变化,可预测死亡率是随着吸烟数量的增加而增加的。而在其它任何一疾病分组中,死亡率的观察值与预测值间的差异都不明显。

7 结论

研究一:(1)大量长期吸烟是导致肺癌的一个重要原因。(2)吸烟量越大肺癌发病率越高。(3)香烟比雪茄和烟斗更易导致肺癌。(4)男性的腺癌发病率低,但是腺癌的中度吸烟者仍比非肺癌多,可见吸烟或多或少对腺癌的发生有作用,但是比起其他病理类型的肺癌,它的作用又相对要小一些。(5)过度吸烟对于女性来说,仍然是一个导致肺癌的重要因素。

研究二:本研究持续的时间较短,尚无法证明吸烟与其他疾病的死亡率间是否存在联系,但根据初步调查数据显示,得出肯定性结论是不可能的。其他疾病造成的死亡更呈零星分布(例如,口腔咽喉癌和十二指肠球部溃疡),差异无统计学意义。在另一方面,很多受试者死于冠脉疾病。尽管吸烟不是其主要病因,但死亡率随着吸烟量的增长而稳步升高,表明吸烟对死亡率的影响是多方面的。

8 评论

肺癌是目前发达国家乃至世界危害最为严重的恶性肿瘤之一,在发达国家其发病率和死亡率均居首位。我国城市恶性肿瘤死亡率调查显示肺癌居首位,我国现在大约每年有60万人死于肺癌。肺癌的病因目前一致公认与吸烟的关系最为密切。而我国目前拥有全世界1/3的烟民,每年有100多万人死于肺癌等与吸烟相关的疾病,而80%的男性肺癌和19.3%的女性肺癌都归因于吸烟。

人类认识肺癌与吸烟的相关性有近60年的历史,此前并未意识到吸烟的危害,在第二次世界大战期间,欧美国家烟草公司的广告还宣称吸烟无害,甚至医师也提倡吸烟^[1]。直到1950年,Wynder

和Graham在《JAMA》发表一篇具有里程碑意义的文章,发现吸烟可能导致肺癌。该试验以684名肺癌患者为基础,设立严格的对照组比较(包括住院的非肺癌的患者),通过三个独立研究发现肺癌患者有很长、很严重的吸烟史。并从烟草的种类、吸烟时间、吸烟的数量、病理类型、性别等多方面因素分析吸烟对肺癌发病率的影响,发现香烟相对于雪茄和烟斗是引起肺癌的主要因素,其病理类型主要为非腺癌,腺癌似乎与吸烟关系不大。该研究还提示96%的肺癌患者吸烟超过20年,并且戒烟10年以上仍有发生肺癌的危险。在这个研究中,作者还发现仍有2%的男性肺癌患者为非吸烟。1953年Wynder等发表了关于采用烟气冷凝物涂抹白鼠皮肤诱发肿瘤的研究报告,首次揭示了吸烟与癌症的生物学联系^[2]。另一篇由Doll和Hill发表在1954年《英国医学杂志》的文献也具有重要意义,Doll爵士被誉为英国“烟草致癌发现者”和“流行病学之父”。该文献是有关医生群体与吸烟有关的死亡调查研究,此前他们于1950年已经揭示了吸烟与肺癌的关系,在此基础上Doll和Hill于1951年向英国注册的59600名医生通信调查他们的吸烟史。要求他们将自己归入下列3类之一:①现在是吸烟者;②过去吸烟,但已戒掉;③从未习惯性吸烟(即从未每天吸卷烟1支或与其等量的烟斗丝长达1年)。对现在吸烟者还询问其开始吸烟的年龄、现在吸烟量及吸烟方式(指吸入深浅)。对已戒烟者也询问类似问题,但时间限定为刚戒烟前。答复满意者有40710人,到1954年共随访了29个月。这是一个经典的前瞻性队列研究,2年多的初步结果显示不吸烟患者的因肺癌死亡率为0‰,而每天吸1克、15克和25克烟丝的患者因肺癌死亡率分别为0.48‰、0.67‰和1.14‰,而其它死亡原因与吸烟的相关性并不明显。该研究并未就此停止,相反一直持续到1976年,共20余年。观察期间于1954年、1956年、1964年和1976年多次进行了阶段小结^[3-5],资料以男性为主作了多方面的分析,其结果亦说明吸烟者比不吸烟者更易发生肺癌,吸烟量愈大、吸入肺部愈深,患肺癌的危险性愈大。他们还证明吸纸烟又比吸烟斗或雪茄患肺癌更危险,戒烟后可以降低患肺癌的危险性。Doll和Hill应用流行病学方法阐明了吸烟和肺癌的关系,为研究多种癌症和原因未明疾病的病因提供了一个典范。Doll和Hill关于吸烟和肺癌关系的研究是流行病学分析性研究的典型实例。然而尽管该队列(下转第212页)

生相关。烟碱乙酰胆碱受体及 PSMA4 等基因与肺癌(特别是吸烟相关肺癌)发生发展相关的具体分子机制有待阐明。但也由此可见烟碱乙酰胆碱受体基因的活化可能介导了吸烟相关肺癌的发生发展。这也提示了肺癌预防的潜在新靶点,即对(特别是吸烟者)高危人群,烟碱乙酰胆碱受体靶点拮抗剂的使用可能会有效降低肺癌风险。

上述文献结论一致可靠,均得到 15q25 区域是肺癌的危险遗传因子,候选致病基因为尼古丁相关受体,提供了肺癌化学预防靶点。但就肺癌的复杂性而言,研究也有不足之处:(1)研究对象是散发肺癌患者,特别关注吸烟相关人群。而对于家族性肺癌的遗传易感基因缺乏关注。(2)肺癌是一种广泛异质性的疾病,不同亚类的肺癌遗传易感因子可能不同,因此组织学类型作为协变量的分层分析尤为重要。这两点均需要进一步研究。

另需要指出的是,rs8034191 及 rs1051730 在具有欧洲祖先的人群中携带频率约为 50%,因而从公共卫生角度看具有成为预防靶点的重要意义。而不同的是,据 HapMap 数据显示该两个 SNPs 位点组成的单倍型在亚洲人群罕见,在非洲人群未观察到,即不同等位基因(allele)在不同人种群体频率变异很大^[9]。因此,需要进一步进行亚洲特别是我国人群的肺癌易感多态性位点研究,以寻找肺癌遗传易感基因并进行相应的针对性预防,提高我国肺癌的综合防治能力。

[参 考 文 献]

- [1] Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung [J]. *Br Med J*, 1952,2(4797):1271-1286.
- [2] Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1963,30:289-312.
- [3] Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease [J]. *Nature*, 2008,452(7187):638-642.
- [4] Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 [J]. *Nature*, 2008,452(7187):633-637.
- [5] Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1 [J]. *Nat Genet*, 2008,40(5):616-622.
- [6] Gunderson KL, Kuhn KM, Steemers FJ, et al. Whole-genome genotyping of haplotype tag single nucleotide polymorphisms [J]. *Pharmacogenomics*, 2006,7(4):641-648.
- [7] Minna JD. Nicotine exposure and bronchial epithelial cell nicotinic acetylcholine receptor expression in the pathogenesis of lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2003,111(1):31-33.
- [8] Zhang Q, Tang X, Zhang ZF, et al. Nicotine induces hypoxia-inducible factor-1alpha expression in human lung cancer cells via nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling pathways [J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(16):4686-4694.
- [9] International HapMap Consortium. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs [J]. *Nature*, 2007,449(7164):851-861.

[收稿日期] 2009-07-27

(上接第 208 页) 研究有很多优点,比如暴露资料较正确、可计算发病率和危险度、可同时研究一种暴露因素与多种疾病的关系,用于假设检验。但是并不适于发病率很低的疾病,且需大样本和长期随访,费用高;失访问题多。

吸烟与肺癌等多种肿瘤、呼吸系统疾病和心血管疾病关系密切,令人担忧的是我国烟民队伍目前正在扩大,并且呈低龄化趋势。戒烟工作是一项长期而艰巨的工作。各国政府都采取了各种各样的政策方针^[6],例如提高了香烟的税率,禁止香烟的广告,设立控烟基金,加强吸烟有害健康的宣传等。据美国媒体报道,美国总统奥巴马即将签署一项历史性的反吸烟立法,将烟草业置于美国食品药品监督管理局(FDA)的监管之下。从此,美国政府在烟草制品监管方面将具有空前权力。相信在未来通过禁烟工作力度的增强,控制吸烟人群的数量,肺癌的发病率也将逐渐下降。

[参 考 文 献]

- [1] Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,172(5):523-529.
- [2] Wynder EL, Graham EA, Croninger AB. Experimental production of carcinoma with cigarette tar [J]. *Cancer Res*, 1953,13(12):855-864.
- [3] Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors [J]. *Br Med J*, 1956,2(5001):1071-1081.
- [4] Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years' observations of British doctors [J]. *Br Med J*, 1964,1(5396):1460-1467.
- [5] Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors [J]. *Br Med J*, 1976,2(6051):1525-1536.
- [6] Bach PB. Smoking as a factor in causing lung cancer [J]. *JAMA*, 2009,301(5):539-541.

[收稿日期] 2009-07-16