

高危人群粉尘、砷暴露与肺癌发病关系的队列研究

于石成 姚树祥 倪宗瓚 Philip R. Taylor 乔友林

摘要 为探讨粉尘、砷等职业危害的致肺癌作用及各因素间的作用方式,选取 1992~1994 年云南锡矿高危人群,采用前瞻性队列方法进行了研究,并应用 Poisson 回归模型分析了研究数据。结果显示,粉尘、砷暴露与肺癌发生有关,可能是云锡矿工和冶炼工肺癌的致病因素,但云锡粉尘中尚含有砷、锡、铅、铜、铁、铬、镍、镉等多种致癌物和可疑致癌物,其在肺癌发病中的作用还需进一步探讨。

关键词 肺癌 粉尘 砷 队列研究 Poisson 回归模型

Cohort Study on the Relationship between the Exposure to Dust & Arsenic and the Lung Cancer in High-risk Population Yu Shicheng^{*}, Yao Shuxiang, Ni Zongzan, et al. ^{*} Capital University of Medical Sciences. Beijing 100054

Abstract To explore the relationship between the exposure to dust, arsenic and the lung cancer, and the interactions of these factors in carcinogenesis, a 3-year cohort study was conducted in Yunnan Tin Corporation from 1992 to 1994, the workers were high-risk population of lung cancer, the detailed environmental data were collected and Poisson regression models were applied for data analysis. The results showed that the exposure to dust and arsenic was related to the genesis of lung cancer among miners and smelters. Owing to the complex components of mine dust such as nickel, beryllium, chromium, cadmium lead ect, was there any joint carcinogenic effect existed, seemed still to need further inquiry.

Key words Lung cancer, Dust, Arsenic, Cohort study, Poisson regression models

云南锡业公司(YTC)矿工、冶炼工肺癌发病率和死亡率一直很高,经过二十多年的研究,认为矿工、冶炼工长期吸入高浓度、低分散度、难溶解的含砷矿尘可能是致肺癌的主要因素^[1]。根据对制造含砷农药或铜冶炼工人的研究,无机砷被认为是致肺癌物^[2]。无机砷是否为云锡矿工和冶炼工肺癌病因尚无肯定的结论。本次进行高危人群前瞻性队列研究,较详尽地评价了高危人群中每个受试者接触氡子体、粉尘和砷的累积暴露剂量,从而相对地区分了氡子体、粉尘和砷的效应,以评价这些职业危害因素与肺癌发生的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1992~1994年 YTC 所有男性高危人群作为本次研究的对象。高危人群定义为:(1)年龄 40 周岁;(2)至少 10 年井下作业史、冶炼史或二者相加满 10 年者。

1.2 队列形成

每年 1 月 1 日作为进入队列的起始时间,下列三个时间的最早一个为退出队列时间:(1)死亡;(2)离开 YTC;(3)研究结束时间,即 1994 年 12 月 31 日。

1.3 调查方法

每年普查前,由 YTC 各二级厂矿防癌办提供高危人群普查名单。由云锡劳研所(LPI)人员组成普查队,深入厂矿、退休职工居住区,

作者单位: 100054 北京 首都医科大学预防医学系(于石成),云南锡业公司劳动防护研究所(姚树祥),华西医科大学公共卫生学院(倪宗瓚),美国国立癌症研究所(Philip R. Taylor, 乔友林)

在当地医院配合下,组织对高危人群普查。内容包括体检、采集生物样品(痰、血样和尿样)、摄X光片及问卷调查。

1.4 病例诊断

肺癌病例由美国国立癌症研究所(NCI)和YTC的病理学家、细胞学家和临床医师按共同的诊断程序和诊断标准(即细胞学按巴氏分类V级或X光读片为癌者)独立诊断。如诊断结果不一致,再共同读片确诊。

1.5 资料的质量控制

主要从现场资料的收集、资料的编码录入、逻辑检错、职业史再复核及自诉患癌者的核实等项入手,保证资料的完整、准确;美国马里兰州信息处理公司(IM S)数据分析员最终确认数据。

1.6 暴露因素

本次研究收集了历年矿山和部分年代冶炼厂生产环境有害物质浓度资料(1949~1991年),包括不同矿、坑,不同工种。研究对象职业史是按起始年代、工业行业、单位及工种收集,用自编的程序算得每个个体一生粉尘、砷和氡子体的累积暴露剂量,单位分别为 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{a}$ 、 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{a}$ 和工作水平月(WLM)。云锡工人普遍吸烟,高危人群队列病例组吸烟率为96%,非病例组为91%;吸烟类型为纸烟、刀

烟和旱烟,分析时将受试者吸烟种类合在一起,按一支纸烟折合1.25克刀烟或旱烟换算,计算出一生吸烟指数(克/天 $\times$ 年)。

职业暴露因素和吸烟按未暴露,暴露从低水平至高水平的四分位数(quartile)分四组或五组;编码由低危险性至高危险性,分别编为1 2 3 4或5。

1.7 统计分析方法

建立Foxbase数据库,用EGRET SPSS/PC4.0等软件在IBM/PC486微机上完成。用Logistic回归模型和Poisson回归模型进行单因素和多因素分析;并用Poisson回归模型探讨了吸烟史与其他暴露因素间的交互作用。

2 结果

2.1 队列基本情况

1992~1994年三年期间,共观察了7354人,筛检出肺癌164例,平均年龄64岁,非病例组平均年龄55岁,样本均衡性T检验, $P=0.0000$,两组差异有统计学意义,故所有的分析均年龄调整;全死因死亡216人,其中肺癌61例。

2.2 高危人群危险因素分布的描述

见表1。

表1 高危人群队列危险因素分布的描述

暴露因素		肺癌病例 ($n=164$)	非肺癌病例 ($n=7190$)	病例/非病例 Wilcoxon秩和检验
吸烟指数(克/天 $\times$ 年)	中位数	691.7	575.0	$Z=-3.5$
	范围	0.0~2820.0	0.0~5491.7	$P=0.0005$
氡(WLM)	中位数	538.2	282.3	$Z=-10.1$
	范围	0.0~1673.2	0.0~1399.8	$P=0.0000$
粉尘($\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{a}$)	中位数	742.7	468.0	$Z=-6.8$
	范围	91.9~5581.4	2.7~6984.5	$P=0.0000$
砷($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{a}$)	中位数	1202.1	726.4	$Z=-4.9$
	范围	94.6~26989.4	3.3~34040.7	$P=0.0000$

2.3 粉尘、砷暴露与肺癌发生的相对危险性分析

在粗筛的基础上,应用Poisson回归模型控制其他因素后,对粉尘、砷等危险因素进行

与肺癌联系的检验，结果见表 2和表 3

表 2 1992~ 1994年高危人群队列粉尘暴露与肺癌相对危险性分析

变量	粗 RR	年龄调整 RR	年龄、砷、氢调整 RR
累积粉尘暴露量			
(mg /m ³ · a)			
四分位数 1	1. 0	1. 0	1. 0
四分位数 2	17. 05 ^{**}	6. 970 [*]	4. 501 [*]
四分位数 3	33. 41 [*]	10. 350 [*]	5. 334 [*]
四分位数 4	28. 20 [*]	9. 704 [*]	6. 353 [*]

^{*} $P < 0. 05$, ^{**} $P < 0. 01$, ^{***} $P < 0. 001$ (以下同此)

表 3 1992~ 1994年高危人群队列砷暴露与肺癌相对危险性分析

变量	粗 RR	年龄调整 RR	年龄、氢调整 RR
累积砷暴露量 (IAE)			
(μg /m ³ · a)			
四分位数 1	1. 0	1. 0	1. 0
四分位数 2	13. 16 ^{**}	5. 127 [*]	3. 791 [*]
四分位数 3	25. 76 ^{**}	7. 004 [*]	4. 851 [*]
四分位数 4	12. 81 ^{***}	4. 941 [*]	5. 653 [*]
暴露年限 (年)			
10~ 18	1. 0	1. 0	1. 0
19~ 24	1. 117	1. 468	3. 796
25~ 31	1. 819 [*]	1. 775 [*]	4. 851 [*]
32~ 55	3. 790 ^{**}	2. 421 ^{***}	5. 653 [*]
首次砷暴露年龄 (岁)			
24~ 52	1. 0	1. 0	1. 0
20~ 23	1. 096	1. 726	1. 386
16~ 19	1. 254	1. 859 [*]	1. 449
6~ 15	3. 746 ^{***}	2. 504 ^{**}	1. 888 [*]

2. 4 砷与粉尘的相关分析

在分析中发现,砷与粉尘有相关关系,见

表 4 粉尘与砷暴露相关性分析

粉尘	砷				合计
	1	2	3	4	
1	1 389	439	9	1	1 838
2	448	930	314	147	1 839
3	1	260	1 063	515	1 839
4	0	210	453	1 175	1 838
合计	1 838	1 839	1 839	1 838	7 354

注:列联系数: 0. 687, i²或 $P, P < 0. 001$

2. 5 Poisson回归模型的拟合

应用 EGRET软件对粉尘 (或砷)、氡子体、吸烟、慢性支气管炎史 (慢支史)和是否上过学等因素拟合 Poisson回归模型,结果见表 5 6 7和 8

表 5 拟合 Poisson回归模型 (含粉尘的作用)

模型	变 量	deviance	自由度
①	% GM+ 粉尘+ 年龄		
	+ 氡子体+ 吸烟	1 331. 756	7 349
②	…+ 慢支史	1 313. 725	7 348
③	…+ 是否读过书	1 309. 663	7 347
④	% GM+ 年龄+ 氡子体		
	+ 慢支史+ 粉尘+ 是否读过书	1 312. 396	7 348

表 6 拟合 Poisson回归模型 (含砷的作用)

模型	变 量	deviance	自由度
①	% GM+ 年龄+ 砷		
	+ 氡子体+ 吸烟	1 334. 909	7 349
②	…+ 慢支史	1 316. 441	7 348
③	…+ 是否读过书	1 312. 512	7 347
④	% GM+ 年龄+ 砷+ 氢		
	+ 慢支史+ 是否读过书	1 315. 614	7 348

表 7

表 5模型①和模型④的参数估计值

模型	变量	COEFFICIENT	S.E.	P值	RR	% 95CI
①	年龄	0.09526	0.0128	< 0.001	1.100	1.073~ 1.128
	氡子体	0.39190	0.0741	< 0.001	1.480	1.280~ 1.711
	粉尘	0.26460	0.0964	0.006	1.303	1.079~ 1.574
	吸烟	0.13080	0.0646	0.043	1.140	1.004~ 1.294
④	年龄	0.08735	0.0130	< 0.001	1.091	1.064~ 1.119
	氡子体	0.36530	0.0750	< 0.001	1.441	1.244~ 1.669
	慢支史	0.68920	0.1570	< 0.001	1.992	1.463~ 2.713
	粉尘	0.25880	0.0971	0.008	1.295	1.071~ 1.567
	是否读过书	0.33210	0.1620	0.041	1.394	1.014~ 1.916

表 8

表 6模型①和模型④的参数估计值

模型	变量	COEFFICIENT	S.E.	P值	RR	% 95CI
①	年龄	0.09503	0.0129	< 0.001	1.100	1.072~ 1.128
	氡子体	0.41700	0.0737	< 0.001	1.517	1.313~ 1.753
	砷	0.21850	0.1030	0.034	1.244	1.016~ 1.523
	吸烟	0.13850	0.0647	0.032	1.148	1.012~ 1.304
④	年龄	0.08752	0.0131	< 0.001	1.091	1.064~ 1.120
	氡子体	0.39060	0.0746	< 0.001	1.478	1.277~ 1.711
	慢支史	0.69690	0.1570	< 0.001	2.008	1.474~ 2.734
	是否读过书	0.32890	0.1630	0.044	1.389	1.010~ 1.912
	砷	0.20590	0.1030	0.046	1.229	1.003~ 1.505

2 6 交互作用分析

用 Poisson回归模型,考虑因素间相乘模式作用,没有发现吸烟与粉尘、砷暴露之间有交互作用

3 讨论

高危人群队列 164例肺癌患者的累积粉尘和砷暴露量中位数为 742.7mg/m³·a、1202.1μg/m³·a;非病例组 468.0mg/m³·a、726.4μg/m³·a, Wilcoxon秩和检验,两组差别均有统计学意义。

粉尘与肺癌的联系在调整了氡、砷暴露后,与第一个四分位数相比,相对危险性分别为 4.5、5.3和 6.3,随累积暴露剂量的增加,患肺癌的危险性增加,显示了粉尘暴露与肺癌的剂量关系。研究认为,云锡矿工肺癌粉尘暴露是肺癌发生的主要原因。这与以往的研究结论一致^[3]。粉尘的致癌作用明显,究竟是粉尘中的砷,还是其他物质或是几种物质的联合作用。因此,这些复杂成分在肺癌诱发和促发中可能发挥的作用尚不能完全排除。加之,云锡

作业环境的复杂,又给区分这种效应带来困难

在研究砷累积暴露量与肺癌的关系时发现,调整年龄、氡暴露后,与累积暴露量第一个四分位数相比,患肺癌的危险性依次为 3.791、4.851和 5.653;但调整了粉尘、年龄和氡暴露后,相对危险性依次是 1.984、2.187和 2.422(结果未给出),差别无统计学意义,砷的致肺癌作用没有显现出来;相反粉尘的致肺癌作用无论在调整年龄、氡暴露和年龄、砷暴露、氡暴露作用后都是非常明显的。这种作用是因为他们之间存在统计学上的共线性关系,列联系数为 0.687,相关关系有统计学意义。故在拟合 Poisson回归模型时,分别进入模型

多因素 Poisson回归分析发现,随累积砷暴露量的增加,暴露年限长、首次暴露年龄小患肺癌的危险性增加。见表 3、表 6和表 8。可见砷是一个很强的人类致肺癌物^[4],这也是在云锡肺癌研究中较详尽地对砷作用的评价。但粉尘对砷作用的影响问题以及他们之间的共

线性关系的进一步探讨是必要的。

云锡矿尘相当复杂,含有多种致癌物 and 可疑致癌物,有砷 锡 铅、铜、铁、铬、镍、镉、铍等^[5]。尽管我们将砷的作用分离出来,显示与肺癌有统计学联系,但由于砷是矿尘中的一个组成部分,是粉尘中的砷、其他致癌物或砷与其他致癌物的联合作用,还需要深入的研究。

高危人群队列 164例肺癌患者的累积氡子体暴露量为 538.232W LM,非病例组为 282.298W LM,Willcoxon秩和检验,差别有统计学意义。有研究认为,一生中氡子体累积暴露 300~400W LM可以忽略辐射致癌的原因。孙世荃认为^[3]早年井下氡子体积累和砷污染是云锡矿工肺癌高发的主要原因。本次分析在调整了年龄、粉尘、砷等因素后,氡子体每改变一个四分位数单位,发生肺癌的危险性改变

1.5倍左右,见表7和表8认为氡子体是一个独立的致肺癌因素。

4 参考文献

- 1 于永中,等.云南锡业公司矿工肺癌高发职业性病因的研究总结报告.北京:中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所,1988:1-10
- 2 International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 23. some metals and metallic compounds. Lyon; IARC, 1980:101-14
- 3 孙世荃,等.云锡矿工肺癌病因的讨论.中华放射医学与防护杂志,1984,4(3):10
- 4 Philip R Taylor, et al. Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan province, China. British Journal of Medicine, 1989; 46:881
- 5 毛宝霖.云南锡业公司矿工肺癌病因学探讨.肿瘤,1982;2(2):1

(收稿:1996-10-10 修回:1996-12-29)

聚氯乙烯作业职业危害调查

李 涛 李玉龙

为了解氯乙烯对接触者的危害情况,对我市化工二厂聚氯乙烯生产车间进行了调查及工人健康体检。

1 调查内容

包括生产岗位基本情况;作业场所空气中氯乙烯浓度测定;工人健康体检。另选某机械厂104名工人作为对照组。

2 结果

2.1 基本情况 该车间于1970年10月建成投产,现有职工173人,月产300吨左右。由于设备简陋,经常出现跑冒滴漏。工人为8小时三班工作制,劳保用品有工作服、手套、纱布口罩,清釜工配有防毒面具。

2.2 车间空气中氯乙烯浓度 分别于1992年12月及1993年3月在12个岗位采样品83个,浓度范围为3.5~2001.9mg/m³,均值为81.00mg/m³。

2.3 工人突然晕倒及因病死亡情况 在受检的127人中,有29人曾在工作中有晕倒史,少者1次,多者3次。接触氯乙烯1年以上的工人10年内因病(非肿瘤疾病)死亡2人。

2.4 体检结果 自觉症状以头痛、头晕、乏力、睡眠障

碍、记忆力减退、咳嗽、胸闷为主,占29.9%~56.7%,尚有恶心、食欲减退、牙龈出血、手足麻木等,与对照组相比,差异有非常显著的意义。体征以上呼吸道炎症及肝肿大为主,与对照组相比,差异有显著性意义。实验室检查结果,血常规除白细胞分类中淋巴细胞的百分比偏高外,余与对照组无大差别;肝功能4人ALT为47~150单位(正常参考值<40单位),余项均在正常范围。超声波检查,肝肿大者24人,波型无大异常。2人肝区同位素扫描示肝大,未见占位病变。4人指端X线片中未见异常。

3 讨论

在正常生产情况下,车间空气中氯乙烯的浓度在3.5~2001.9mg/m³之间,长期接触可对工人产生慢性影响,主要表现为神衰征候群、胸闷、食欲不振等。体征以上呼吸道炎症及肝脏肿大较为突出。症状与体征发生率随车间空气中氯乙烯浓度及工龄增长而升高。

本次体检肝大发生率为18.9%,与对照组相比,两者差异有非常显著的意义。肝大率随工龄增长而增高,且与接触氯乙烯的量及时间成正比,说明氯乙烯是致肝脏肿大的主要原因。

(收稿:1995-12-18 修回:1996-04-11)

作者单位:454151 河南省焦作市职业病防治所