文章编号: 1001-0580(2009)10-1172-03 中图分类号: R 395 文献标志码: A 【专题报道之一】

妇女生殖生育因素与乳腺癌病例对照研究*

庞轶[1],李卉[2],雷放鸣[3],王远萍[1],李佳圆[1],郭洁[1]

摘 要: 目的 探讨妇女生殖生育有关因素与乳腺癌的关系。**方法** 2007年 5月 - 2008年 4月共收集 119对病例和对照,病例来源于四川省肿瘤医院,对照来源于成都 363医院,以按年龄 ±1～2岁匹配,进行 1∶1病例对照研究,应用条件/非条件 Logistic回归模型进行分析。**结果** 119例乳腺癌患者中,流产数 ≥3个为 31例,占 26.1%;对照组为 6人,占 5.0%,差异有统计学意义 (χ^2 = 21.483, P < 0.05);病例组雌激素使用时间 ≥1年为 24例,占 20.2%;对照组为 11人,占 9.2% (χ^2 = 5.181, P < 0.05);多因素条件 Logistics回归分析结果显示,流产数 ≥3个是总体乳腺癌的重要危险因素,OR = 6.10, 95% CI = 1.79～20.76;非条件 Logistic回归分析结果显示,在绝经前组,流产数 (OR = 4.69, 95% CI = 1.10～19.91)、雌激素使用时间 ≥1年 (OR = 3.69, 95% CI = 1.12～12.15),是绝经前组乳腺癌的危险因素(均 P < 0.05)。**结论** 多次流产是乳腺癌的危险因素,使用雌激素时间 ≥1年会增加绝经前妇女患乳腺癌的风险。

关键词:乳腺癌;生殖生育因素;配对病例对照

A case control study on association between reproductive factors and risk of breast cancer

PANG Yi, LI Hui, LEI Fang-ming, et al. Department of Epidemiology, West China School of Public Health, Sichuan University (Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To explore the association between reproductive factors and breast cancer. **Methods** A matched case-control study was conducted from May 2007 to Apr. 2008. Overall 119 new diagnosed breast cancer patients in Sichuan Cancer Hospital and 119 health female physical exanainees matched with age were enrolled in the study. Reproductive and menstrual factors were investigated with a questionnaire. The data were processed with EPI_data 3.0 software, and conditional and un-conditional logistic regression analysis were conducted with EPI Info 2002 software. **Results** The major risk factor of breast cancer for the cases was the number of miscarriage ≥3 (OR = 6.10, 95% CI = 1.79 - 20.76, conditional logistic regression). In pre-menopausal sub-group, the OR (95% CI) of the number of miscarriage ≥3 was 4.69 (1.10 - 19.91, unconditional logistic regression). Taking estrogen more than one year was another risk factor for breast cancer in pre-menopausal sub-group (OR = 3.69, 95% CI = 1.12-12.15, unconditional logistic regression). **Conclusion** Miscarriage may increase the risk of breast cancer, and taking estrogenic drug may increase the risk of breast cancer in pre-menopausal women.

Key words: breast cancer; reproductive factor; matched case-control study

乳腺癌是影响妇女健康最常见的恶性肿瘤,其主要危险因素包括激素因素(包括内源性和外源性)、遗传因素、生活习惯和饮食、以及精神心理因素[1-2]。其中,雌激素代谢紊乱是乳腺癌的重要危险因素,生殖生育因素与内源激素紊乱密切相关。以往的人群研究对生殖生育因素与乳腺癌关系的结论尚不一致,可能与种族差异、环境和地理差异、报告/回忆偏倚、各种影响因素或混杂等因素有关。为了分析乳腺癌与生殖生育因素的关系,本研究主要采用配对病例对照研究方法,收集 2007年 5月 - 2008年 4月四川省肿瘤医院首诊为乳腺癌病例 119人,在成都 363医院体检健康的女性中选取对照人群 119例进行分析。

1 对象与方法

1.1 对象 病例组来源于四川省肿瘤医院首诊为乳腺癌的新入院患者,纳入标准:居住四川省 ≥20年,年龄 30～70岁。排除有职业暴露史,转移性乳腺癌患者,有精神疾患或临终患者。对照组来源于成都 363医院体检健康的女性,均为社区居民,纳入标准:居住四川省 ≥20年,年龄 30～70岁。排除有职业暴露史,肿瘤患者、内分泌相关疾病、生殖系统疾病、以及精神疾病患者。采用 1∶1配比的病例对照研究,病例组和对照组按年龄 ±1～2岁匹配,共收集 119对。按是否绝经分为绝经前病例对照组和绝经后病例对照组。

1.2 方法 采用自编问卷,以面访方式进行乳腺癌生殖生育危险因素调查。主要内容包括:(1)一般人口学特征:年龄、民族、家庭人均月收入。(2)生殖生育情况:初潮年龄、是否绝经、绝经年龄、更年期症状持续时间、雌激素使用时间、是否怀孕、初产年龄、足月活产数、流产个数、哺乳时间。(3)既往史:既往患过何种乳腺相关疾病,如乳腺炎、乳腺小叶增生、乳腺纤维瘤、乳腺囊肿。(4)家族史:母亲、姐妹或其他亲属有无患乳腺癌者。

1.3 统计分析 用 EPI data 3.0软件建立数据库,用 EPI Info软件进行统计分析。鉴于收集的影响因素及各因素分级较多,故采用 Logistic回归方法估计各因素危险度,以 α = 0.1为纳入水准,筛选主要危险因素。单因素及多因素分析时,总病例对照组采用条件 Logistic回归来估计因素的危险度,按绝经状态分层后,绝经前组和绝经后组未能完全按年龄匹配,采用非条件 Logistic回归进行分析。危险因素分级变量均以哑变量纳入模型。

2 结 果

2.1 基本情况 119对病例和对照,平均年龄 (48.8 ±10.6)岁;2组 30～39、40～60、61～70岁均分别为 23, 80, 16例(人),依次占 19.3%, 67.2%, 13.5%。病例组与对照组中汉族分别占 97.5%, 99.2%。家庭人均月收入 ≤799、800～1 499、1 500～2 999、≥3000元以及缺失(不愿报告)的比例,病例组依次为 37例,占 31.1%; 28例,占 23.5%; 3例,占 2.5%; 2例,占 1.7%; 49例,占 41.2%;对照组依次为 37人,占 31.1%; 63人,占

*基金项目: 四川大学华西公共卫生学院青年创新基金资助 (2007)
作者单位: 1. 四川大学华西公共卫生学院流行病教研室,成都 610041; 2. 四川省肿瘤医院; 3. 成都 363医院
作者简介: 庞轶 (1984 -),女,四川成都人,硕士在读,研究方向:肿瘤流行病学。
通讯作者: 李佳圆

52.9%;13人,占 11.0%;5人,占 4.2%;1人,占 0.8%。

2.2　乳腺癌主要影响因素构成 (表 1)

表 1　乳腺癌主要影响因素构成

因　素	病例		对照		χ^2值
	例数	%	人数	%	
初产年龄 (岁)					5.870**
≤20	10	8.4	5	4.2	
21～29	101	84.9	103	86.6	
≥30	5	4.2	11	9.2	
未生育	3	2.5	0	0.0	
足月活产数 (个)					13.507*
0	7	5.9	0	0.0	
1	71	59.7	88	73.9	
2	20	16.8	27	22.7	
≥3	21	17.6	4	3.4	
是否绝经					
是	55	46.2	49	41.2	
否	64	53.8	70	58.8	
雌激素使用时间 (年)					5.181*
<1	95	79.8	108	90.8	
≥1	24	20.2	11	9.2	
流产数 (个)					21.483*
0	43	36.1	49	41.2	
1	24	20.2	40	33.6	
2	21	17.6	24	20.2	
≥3	31	26.1	6	5.0	
哺乳时间 (月)					20.826*
无	18	15.1	24	20.2	
0～6	16	13.5	39	32.7	
≥6	85	71.4	56	47.1	

注:2组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$。

2.3　乳腺癌主要危险因素的危险度

2.3.1　单因素条件 Logistic回归分析 (表 2)　表 2显示,流产数 ≥3个,哺乳时间 ≥6个月和雌激素使用时间 ≥1年是乳腺癌的危险因素,初产年龄大是保护性因素。按绝经状态分层后,单因素非条件 Logistic回归分析显示,流产数 ≥3个在绝经前后组均显示较强的危险度,哺乳时间 ≥6个月和雌激素使用时间 ≥1年是绝经前组的危险因素。

表 2　乳腺癌危险因素单因素 Logistic回归分析结果

因　素	总病例对照		绝经前组		绝经后组	
	OR	95%*CI*	*OR*	95%*CI*	*OR*	95%*CI*
流产数 (个)						
0		1		1		1
1	0.578 7	0.266 8～1.255 1	0.584 2	0.237 2～1.438 9	0.844 2	0.320 7～2.221 9
2	0.818 1	0.373 5～1.791 9	1.242 9	0.430 0～3.592 0	0.779 2	0.292 3～2.077 0
≥3	5.993 2*	2.031 3～17.683 2	6.352 4*	2.076 1～19.436 6	7.272 7*	0.836 0～63.266 4
初产年龄 (岁)						
≤20		1		-		-
21～29	0.522 2*	0.177 7～1.534 4		-		-
≥30	0.245 9*	0.056 2～1.076 1		-		-
哺乳时间 (月)						
无		1		1		-
0～6	0.547 0	0.235 3～1.271 9	0.373 3	0.109 9～1.268 0		-
≥6	2.023 8*	1.007 0～4.067 5	2.458 8*	0.950 4～6.361 2		-
雌激素使用时间 (年)						
<1		1		1		-
≥1	2.181 8*	1.068 8～4.453 8	3.555 6*	1.295 1～9.761 5		-

注:* $P<0.05$。

2.3.2　多因素 Logistic回归分析 (表 3)　将单因素分析中有意义的因素,按 $P<0.05$标准,引入多因素 Logistic回归模型中进行分析。结果显示,流产数 ≥3个是乳腺癌的危险因素。雌激素使用时间 ≥1年是绝经前组乳腺癌发生的危险因素。

表 3　乳腺癌危险因素多因素 Logistic回归分析结果

因　素	总病例对照		绝经前组	
	OR	95%*CI*	*OR*	95%*CI*
流产数 (个)				
0		1		1
1	0.628 2	0.260 3～1.515 8	0.621 4	0.189 7～2.035 8
2	0.707 0	0.290 5～1.720 9	0.797 1	0.205 9～3.085 6
≥3	6.102 2*	1.793 8～20.758 3	4.689 1*	1.104 3～19.911 1
雌激素使用时间 (年)				
<1		-		1
≥1		-	3.694 7*	1.123 6～12.148 7

注:* $P<0.05$。

3　讨　论

有研究报道,初潮年龄早 (<12岁)、哺乳时间短、绝经年龄晚 (≥54岁)是患乳腺癌的危险因素[3-5]。本次研究未发现初潮年龄、哺乳时间、绝经年龄与乳腺癌的关系。鉴于已有许多研究证实上述因素是乳腺癌发生的危险因素,且存在合理

中国公共卫生 CPH

的生物学解释,仍建议将其作为乳腺癌的危险因素加以监测。

本研究中单因素和多因素分析均显示,流产数 ≥3个是乳腺癌的危险因素,并且在绝经前组和绝经后组,流产均显示了较强的危险效应,与相关文献报道结果相吻合[6]。但目前对流产与乳腺癌关系的研究所得结论尚不一致,鉴于已有合理的动物学模型推论认为流产会增加乳腺癌的危险性,在两者关系不明朗的情况下,建议未绝经妇女做好避孕措施,尽量减少流产。

口服避孕药的主要成分是雌激素和孕激素,长期使乳腺暴露于雌孕激素周期性交替变化的作用下,可导致乳腺癌发生的危险性增高或引起雌激素代谢平衡失调间接引发乳腺癌。袁宝君[7]、李晓枫等[8]认为,口服雌激素是乳腺癌发生的危险因素 (*OR*分别为 2.357和 4.33)。本研究多因素非条件 Logistic回归分析显示,对于未绝经妇女,雌激素使用时间 ≥1年是乳腺癌发生的危险因素。因此,应关注绝经前女性的雌激素服用情况,以避免增加乳癌的患病风险。

参考文献

[1] 左文述,路平华,刘翠玲. 女性乳腺癌病因学的研究现状 [J]. 中国预防医学杂志, 2002, 3(4): 336 - 343.
[2] 吴家刚,方亚. 女性乳腺癌危险因素研究进展 [J]. 医学与社会, 2005, 18(1): 16 - 18.
[3] Gao YT, Shu XO, Dai Q, et al Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study [J]. Int J Cancer, 2000, 87(2): 295 - 300.
[4] 曹卡加,吴一龙,马国胜,等. 广州市乳腺癌危险因素的病例对照研究 [J]. 中国肿瘤, 2001, 10(12): 702 - 704.
[5] 韩定芬,马骏,周新,等. 武汉地区女性乳腺癌危险因素的病例对照研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(3): 256 - 260.
[6] 周晓彬,张健,张超英. 流产与中国女性乳腺癌发病关系的 Meta分析. [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(1): 11 - 13.
[7] 袁宝君,戴月,史祖民,等. 妇女乳腺癌危险因素病例对照研究. [J]. 中国公共卫生, 2004, 20(9): 1036.
[8] 李晓枫,高晓红,张翠莉,等. 乳腺癌危险因素的条件 Logistic回归分析 [J]. 中国卫生统计, 2001, 18(1): 20 - 21.

收稿日期: 2009-02-18 (孔繁学编辑 潘雯校对)

文章编号: 1001-0580(2009)10-1174-03 **中图分类号**: R 995 **文献标志码**: A **【实验研究】**

铅对仔鼠学习记忆及海马中 CTGF表达影响*

李宁,余增丽,郑艳涛,贾金霞,刘欣欣,王旗,张航,李文杰

摘 要: **目的** 探讨母体铅染毒对其仔鼠学习记忆海马组织中结缔组织生长因子 (CTGF) mRNA和蛋白表达的影响,为进一步研究铅的神经毒作用机制提供科学依据。**方法** 采用自由饮水的方式于母鼠孕哺期染毒,染毒剂量为 0.3, 1, 3 g/L,每组 10只,用石墨炉原子吸收光谱仪测定仔鼠出生后 7, 14, 21 d时血液和海马组织中铅含量。用 RT-PCR和免疫组化方法分别测定 21 d不同剂量组仔鼠海马组织中 CTGF mRNA和蛋白的表达。**结果** 各剂量染铅组血染、海马组织中铅含量与对照组比较,明显升高 (P均 <0.05),血液和海马组织的铅含量随着日龄的变化有一定的规律性;迷宫实验中,对照组、0.3, 1, 3 g/L组平均潜伏期分别为 (39.13 ±6.12) (43.22 ±9.86), (50.85 ±12.35), (50.85 ±12.35) s,与对照组比较,0.3 g/L组差异无统计学意义 (P >0.05),与 1, 3 g/L剂量组比较差异有统计学意义 (P <0.05);在对照组、0.3, 1, 3 g/L组仔鼠海马组织中, CTGF mRNA的相对表达量分别为 (0.354 ±0.603), (0.945 ±0.522), (1.223 ±0.279), (1.612 ±0.136); CTGF蛋白表达的灰度值分别为 (126.10 ±32.11), (186.31 ±36.17), (220.94 ±31.27), (286.21 ±31.24);与对照组比, 0.3, 1, 3 g/L组海马中 (CTGF mRNA和蛋白表达明显升高 (P均 >0.05)。**结论** 孕哺期母体铅暴露可使铅在仔鼠体内人蓄积,引起仔鼠学习记忆力功能损害;铅所引起的神经毒性可能通过铅诱导 CTGF mRNA和蛋白的高表达,造成神经系统的损害。

关键词: 铅;神经毒性;学习记忆;结缔组织生长因子

Lead(Pb^{2+}) impairs ability of learning and memory and effects expression of CTGF in hippocampus in mice LI Ning, YU Zeng-li, ZHENG Yan-tao, et al College of Public Health, Zhengzhou University (Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Objective To find the effect of lead on learning, memory and the expression of CTGF mRNA and protein in rats for further revealing neurotoxic mechanism of lead. **Methods** Pregnant mice (10 for ecah group) were exposed to low (0.3 g/L), moderate (1 g/L) and high-level (3 g/L) Pb acetate in deionized drinking water from the first day of gestation to 21th postnatal day (PND). The lead concentration in blood and hippocampus at the 7th, 14th, 21th day of neonatal mice pups was determined with graphite furnace atomic absorption spectrometry. The ability of learning and memory and the expression of connective tissue growth factor (CTGF) mRNA and protein in hippocampus of different pup groups at the 21th day were measured with Water Morris Maze, RT-PCR and immunohistochemistry assay. **Results** The lead concentration in lead exposure group was higher than that of control group (P <0.05). The change of the lead level in blood and hippocampus showed a regular pattern. In Water Morris Maze test, the mean incubation period in control group, low, moderate, high lead exposure group were 39.13 ±6.12, 43.22 ±9.86, 50.85 ±12.35, 50.85 ±12.35 seconds, respectively. The relative expression level of CTGF mRNA in control group, low, moderate, and high lead exposure group were 0.354 ±0.603, 0.945 ±0.522, 1.223 ±0.279, 1.612 ±0.136, and the gray scale of CTGF in hippocampus of pups were 126.10 ±32.11, 186.31 ±36.17, 220.94 ±31.27, 286.21 ±31.24, respectively. The low lead exposure group showed

*基金项目: 高校博士点专项科研基金 (20070459010)
作者单位: 郑州大学公共卫生学院,河南 郑州 450001
作者简介: 李宁 (1981 -),女,河南郑州人,博士在读,主要从事铅中毒机制的研究。
通讯作者: 李文杰