

案例二 吸烟与肺癌

一、目的要求

1. 学习运用病例对照研究方法探讨吸烟与肺癌的关联。
2. 练习计算 OR 值，并根据计算结果建立病因假设。

二、课 题

作者等看到近二三十年来因患肺癌而死亡的人数大有增加，因而对其原因进行了调查研究。他们所看到的增加并非由于一般人口增加或老年人口的增加所致。卫生统计学家提出死亡率标准化以后的数据如下：1901-1920 年间，每 10 万人口肺癌死亡率为：男 1.1，女 0.7；1936-1939 年间，男 10.6，女 2.5（请考虑为什么这样做？）。这种增高趋势亦见于别国的报告（如瑞士、丹麦、美国、加拿大、澳大利亚、土耳其及日本）。

有人认为这种增加不一定是真的增加，而是诊断技术或诊断标准有所改进所致。你将如何解决这一问题呢？你能完全摒除这一可能性么？

增加的可能因素

一向为人们重视的原因有二：①大气污染的增加，如大气为汽车尾气、柏油马路上的尘埃、煤气厂、工厂等发出的烟尘所污染；②吸烟，近数十年来以上两项均有所增加。

请考虑如何区分以上两种因素对肺癌的作用，以往积累的临床经验和记录主要是吸烟方面的，而且这些资料都比较零碎。

调查研究方法

调查研究的目的在于确定患肺癌的人在吸烟习惯上与其他病人有无重要不同。调查对象不仅为患肺癌的人，同时也包括胃癌、肠癌、肝癌病人（请考虑这样做有何意义？）。

调查方法：与 20 个大医院合作，请其在患以上各种癌症的人入院时即给一通知。在接到通知后，即派一调查员（专职人员）前往访视病人，并进行调查。调查员每调查一个患者，同时须调查一个非肺癌的病人作为对照（请考虑此项工作有何必要性？）。对照病人的条件是：年龄（上下在 5 岁之内）、性别与肺癌患者相同，并大约在同时入同一医院的。

肺癌诊断必须确实。

资料

在调查研究期间（1948 年 4 月至 1948 年 8 月）公有肺癌病例通知 1347 起，事先决定，75 岁以上不作为研究对象（请考虑为什么这样做？）。这类病人有 150 例，另有 80 例诊断改正后未予调查，另有 408 例因故未能进行调查，未能进行调查者之总数，占的比例虽高，但不足以使研究结果发生偏差（请考虑为什么这样说？）。未能调查到的主要原因为接到通知后耽搁了。实际上经过调查的肺癌病例有 709 名，另有等数的对照病人，这两组的可比性如实习表 2-1 所示。

从实习表 2-1 可以看到肺癌组与对照组在性别和年龄上完全相同，但在经济状况及住址上有些不同。经济状况差别不大，可能由于机会误差所致（ $\chi^2=1.61$ ； $\nu=2$ ； $0.3 < P < 0.50$ ）。住址之误差较大（ $\chi^2=31.94$ ； $\nu=5$ ； $P < 0.001$ ），肺癌患者住在距离市区较远的比例较对照为高，其解释是这样的，边远地区的肺癌患者来市中心大医院求治，因在本区缺乏这项医疗条件。这项区别，尚不足以破坏研究所得的结论。如果严格要求，则可只比较两组均住在市区的例子。

吸烟习惯的评定

在评定吸烟与肺癌的关系时，可能因吸烟习惯有所改变而发生困难，一个人可能在早几年吸烟不多但后来多起来；一个原来吸烟多的人亦可减少烟量或完全戒掉；也有人屡戒屡吸。

怎样克服因吸烟量变动而发生的困难呢？一个方法是问吸烟史问的详细些。可以这样问：①他们在一生中曾否吸烟；②几岁开始吸烟，几岁停止；③在开始患病之前，吸烟是多少；④吸烟的习惯发生过几次重大变动，最大量是多少；⑤吸烟斗和吸纸烟的比例如何。

实习表 2-1

年龄（岁）	肺癌病人		对照病人		经济状况	肺癌病例	对照病例
	男	女	男	女			
25~	2	1	2	1	甲等	77	87
30~	6	0	6	0	乙等	388	396
35~	18	3	18	3	丙等	184	166
40~	36	4	36	4	合计	649	649
45~	87	10	87	10	居住地区		
50~	130	11	130	11	市 1 区	330	377
55~	145	9	145	9	市 2 区	203	231
60~	109	9	109	9	市 3 区	23	16
65~	88	9	89*	9	近郊区	95	54
70~74	28	4	27*	4	远郊区	43	27
					外区	15	4
合计	649	60	649	60	合计（男+女）	709	709

*年龄选错了

什么叫做一个吸烟者，必须有个定义，著者所下的定义是：一个人曾经每天吸一支以上吸了一年的人，不够此标准的人不当做吸烟者计，当然，吸烟史的材料是随着人的记忆和肯不肯说老实话而异。病人回答的可靠性是可以测试的，著者曾随机调查了 50 个人病人（非癌症患者），问了吸烟史两次，其间隔 6 个月，比较两次回答的吸烟量，即可知道答案的可靠程度，他们回答的结果是这样的（见实习表 2-2）。

从实习表 2-2 的分析可以看出病人对烟量的回答不是十分准确的，但可靠性已经足够说明两组吸烟者与非吸烟者的比较。（请考虑如何测定病人回答的可靠性？）

为显示吸烟与肺癌有无关系，最简捷的方法是比较肺癌患者和非癌症患者中吸烟者各占的比例，结果显示见实习表 2-3。

从几率试验结果可以看到肺癌组吸烟者人数，显著地较非肺癌患者为多。虽然妇女的吸烟习惯较不普遍，但两组的吸烟人数仍有显著差别。

实习表 2-2

第一次访问，各种 烟量吸的人数	第一次访问，各种烟量吸的人数						合计
	0	1 支~	5 支~	15 支~	25 支~	50 支+	
0	8	1					9
1 支~		4	1				5
5 支~		1	13	3			17
15 支~			4	9	1		14
25 支~				1	3	0	4
50 支+					1	0	1
合计	8	6	18	13	5	0	50

实习表 2-3 吸烟量

	非吸烟者	吸烟者	χ^2 检验
男：肺癌病人（649）	2（0.3%）	647	$P=0.0000064$ （精确概率法）
非肺癌病人（649）	27（4.2%）	622	
女：肺癌病人（60）	19（31.7%）	41	$\chi^2=5.76$ $\nu=1$
非肺癌病人（60）	32（53.3%）	28	

在实习表 2-3 所列的比较里，所有吸烟者都归纳为一组，不论其吸烟量多少。实习表 2-4 的比较更深入了一步，比较两组病人在生病之前的吸烟量（如该时已戒掉，则问戒烟前的烟量）。

从实习表 2-4 的分析中可以看到，肺癌组不仅吸烟者人数多，而吸烟量大者所占之比重亦较大，实习表 2-3 及 2-4 的结论可以合并用图表示如实习图 2-1。

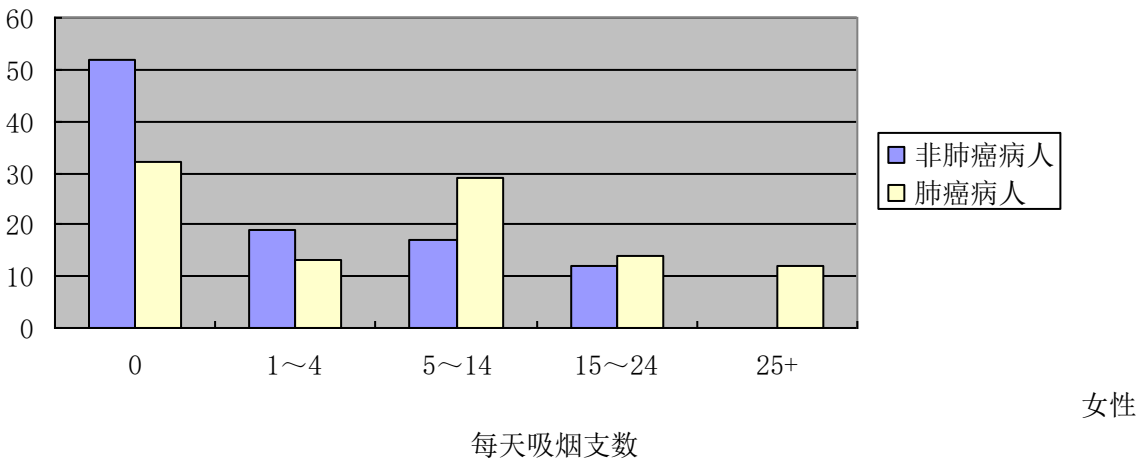
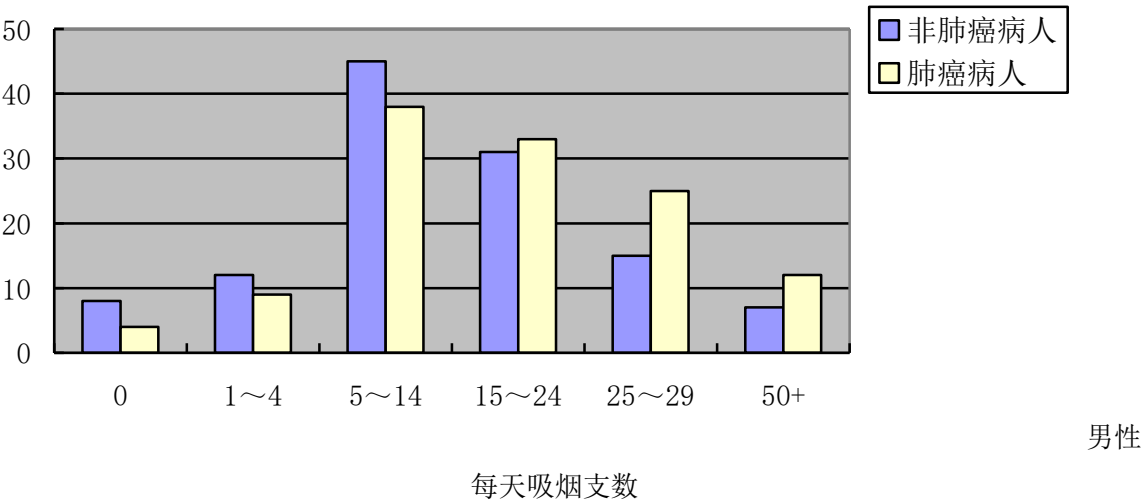
吸烟历史

实习表 2-4

病例分组	吸烟人数					χ^2 检验
	1 支~	5 支~	15 支~	25 支~	50 支+	
男：						$\chi^2=36.95$
肺癌病人（647）	33（5.1%）	250（38.6%）	196（30.3%）	136（21.0%）	32（5.0%）	$\nu=4$
非肺癌病人（622）	55（8.8%）	293（47.1%）	190（30.5%）	71（11.4%）	13（2.1%）	$P<0.001$
女：						$\chi^2=5.72$
肺癌病人（41）	7（17.1%）	19（46.3%）	9（22.0%）	6（14.6%）	0（0%）	$\nu=2$
非肺癌病人（28）	12（42.9%）	10（35.7%）	6（21.4%）	0（0%）	0（0%）	$0.05<P<0.10$

吸烟斗者每星期 1 英两折合每天 4 支纸烟

*为 1 支、5 支及 15 支以上三组进行 χ^2 检验



有吸烟史的定义前面已经讨论过。现在用另外两种方法分析，一种是按经常每天最高吸烟量进行二组中各种量的人数比较，结果见实习表 2-5。

实习表 2-5

病例分组	吸烟人数					χ^2 检验
	1 支~	5 支~	15 支~	25 支~	50 支 ⁺	
男						$\chi^2=24.45$
肺癌病人 (647)	24 (3.7%)	208 (32.1%)	196 (30.3%)	174 (26.9%)	45 (7.0%)	$\nu=4$
非肺癌病人 (622)	38 (6.1%)	242 (38.9%)	201 (32.3%)	121 (19.5%)	20 (3.2%)	$P<0.01$
女						$\chi^2=7.58$
肺癌病人 (41)	6 (14.5%)	15 (36.6%)	12 (29.3%)	8 (19.5%)	0 (0%)	$\nu=2$
非肺癌病人 (28)	12 (42.9%)	9 (32.1%)	6 (21.4%)	0 (0%)	1 (3.6%)	$0.02<P<0.05$

第二种方法是比较两组病人一生吸过的烟总估计量。当然估计是不会准确的, 但足够区分两组不同, 比较结果见实习表 2-6。

实习表 2-4, 2-5 及 2-6 的结果是很相似的。不论用什么方法衡量吸烟的程度, 结果都是一样的, 就是在吸烟与肺癌之间有个重要的、明显的关系。吸烟的概念愈明确, 则二者的关系愈清楚, 例如用最大吸烟量及一生吸过的总吸量为指标较用发病前吸烟量作为指标更好。但前两项指标由于多数病人记忆模糊, 估计数字不易准确, 故后一项仍属可取。

实习表 2-6

病例分组	一生吸过的总烟量的人数					χ^2 检验
	365 支~	50000 支~	150000 支~	250000 支~	500000 支 ⁺	
男						$\chi^2=30.60$
肺癌病人 (647)	19 (2.9%)	145 (22.4%)	183 (28.3%)	225 (34.8%)	75 (11.6%)	$\nu=4$
非肺癌病人 (622)	36 (5.8%)	190 (30.5%)	182 (29.3%)	179 (28.9%)	35 (5.6%)	$P<0.01$
女						$\chi^2=12.97$
肺癌病人 (41)	10 (24.4%)	19 (46.3%)	5 (12.2%)	7 (17.1%)	0 (0%)	$\nu=2$
非肺癌病人 (28)	19 (67.9%)	5 (17.9%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)	0 (0%)	$0.001<P<0.01$

吸烟年数较长和戒除较少的倾向, 但两组间的区别不明显, 只有戒烟年数的差别有统计学意义。

实习表 2-7

		肺癌病人		非肺癌病人		χ^2 检验
		例数	%	例数	%	
开始吸烟年龄	20 岁以下	541	78.6	488	75.1	$\chi^2=2.40$
	20~	118	17.2	129	19.8	
	30~	17	4.2	22	5.1	
	40~	12		11		$0.30<P<0.50$
	合计	688		650		
吸烟年限	1~	14		18		$\chi^2=4.65$
	10~	21	5.1	32	7.7	
	20~	351	51.0	338	52.0	
	40~	302	43.9	262	40.3	$0.05<P<0.10$
	合计	688		650		
戒烟年数	0	649	94.3	590	90.8	$\chi^2=8.95$
	1~	30	4.4	37	5.7	
	10~	4	1.3	14	3.5	
	20 ⁺	5		9		$0.01<P<0.02$
	合计	688		650		

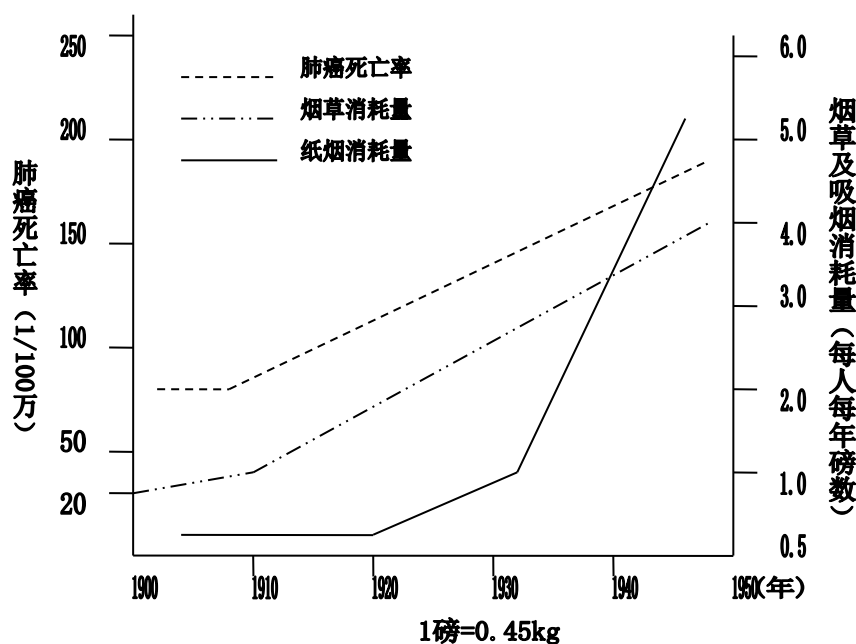
讨论

肺癌与吸烟确有关系，但这不等于说吸烟是肺癌的成因。也许有人辩论说：“肺癌的生成可能使人吸烟，也可能说肺癌和吸烟有一共同原因，而二者都是其果”，当然这些说法都是很容易驳倒的。吸烟习惯总是在发病以前形成的，故不能说习惯是所患疾病造成的；我们也不能想象，有一个共同原因先有吸烟习惯后又引起肿瘤（20-50 年以后）。因此，我们的结论吸烟是引起肺癌的一个因素，一个重要因素。

吸烟的作用是随着吸的量而不同。吸量愈大，危险亦愈大。

本世纪以来，在许多国家烟草的消耗量和肺癌死亡率都在增加（实习图 2-2），后者的增加趋势尤大于烟草消耗量的增加。这种现象的部分解释是诊断方法的改进。在另一方面，近年来在烟草种植和加工中可能引进致癌物质。

男子死于肺癌者多于女子。这自然使人想到其原因之一为吸烟，因男子吸烟者多于女子。如果这一说法成立的话，不吸烟的男女的肺癌死亡率应该相同。在本调查研究中，649 名男子患者中有 2 名为非吸烟者；60 名女病人中有 19 名不吸烟。如果要计算不吸烟者的发病率，就需要估计不吸烟的人口。由于没有这项统计资料，只好通过间接方法来估计，结果不吸烟的男女肺癌的发病率是相等的。



实习图 2-2 肺癌死亡率与烟草及纸烟消耗量

最后著者联想到，本世纪砷杀虫剂在农业上的应用可能是烟草增加致癌物质的一个因素。提请读者注意并考虑。

练习题

1. 试拟出你所用的调查表。
2. 讨论学习本文献的心得。