

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20140311001

张霖琳, 谢明辉, 李继华, 等. 云南曲靖地区铜的暴露与肺癌相关性研究[J]. 生态毒理学报, 2014, 9(4): 765-773

Zhang L L, Xie M H, Li J H, et al. Study on the relationship between copper exposure and lung cancer in Qujing area, Yunnan province [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2014, 9(4): 765-773 (in Chinese)

## 云南曲靖地区铜的暴露与肺癌相关性研究

张霖琳<sup>1</sup>, 谢明辉<sup>2</sup>, 李继华<sup>3</sup>, 魏复盛<sup>1</sup>, 吴国平<sup>1</sup>, 王秀琴<sup>1,\*</sup>

1. 中国环境监测总站, 北京 100012

2. 中国环境科学研究院, 北京 100012

3. 曲靖市疾病预防控制中心, 曲靖 655000

收稿日期: 2014-03-11 录用日期: 2014-06-24

**摘要:** 我国云南省曲靖的宣威和富源等地是全世界肺癌高发区, 为了研究环境介质中铜(Cu)等重金属的暴露与体内分布特征, 探讨 Cu 与肺癌的相关性, 在当地开展肺癌环境流行病学调查, 采集宣威和富源高发区人群饮食、饮水以及人体血浆和肺组织样品, 微波消解 ICP-MS 法测定样品中 Cu 等元素。结果显示, 当地居民使用燃料类型是影响肺癌高发的重要因素。高发区人群 Cu 的日摄入量低于我国推荐的每日膳食中营养素供给量(RDA)。肺癌组血液中 Cu 含量显著高于对照组, 肺癌组织中 Cu 含量显著高于癌旁组织和正常组织, 且肺癌患者的血浆和肺组织中 Cu/Zn 比值均升高。Pearson 相关性分析结果表明, Cu 和 Ni、Cu 和 Pb 呈显著正相关, 提示在致癌作用上具有协同效应; Cu 和 Fe、Cu 和 Zn 呈显著负相关, 提示具有抑制或拮抗作用。多因素 Logistic 回归结果表明, Cu 是肺癌发生的重要影响因素, 人体中 Cu 含量和 Cu/Zn 比值可为肺癌的早期预防和诊断提供科学依据。

**关键词:** 铜; 暴露; 肺癌; 相关性

文章编号: 1673-5897(2014)4-765-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Study on the Relationship between Copper Exposure and Lung Cancer in Qujing Area, Yunnan Province

Zhang Linlin<sup>1</sup>, Xie Minghui<sup>2</sup>, Li Jihua<sup>3</sup>, Wei Fusheng<sup>1</sup>, Wu Guoping<sup>1</sup>, Wang Xiuqin<sup>1,\*</sup>

1. China National Environmental Monitoring Center, Beijing 100012, China

2. Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China

3. Qujing Centers for Disease Control and Prevention, Qujing 655000, China

Received 11 March 2014 accepted 24 June 2014

**Abstract:** Xuanwei and Fuyuan, located in Qujing, Yunnan province, were found as areas with the highest lung cancer incidence worldwide. The relationships of the copper distribution and lung cancer incidence were investigated in the areas with high lung cancer communes. Water, food, human plasma and lung tissue samples were collected and analyzed for the copper contents using microwave digestion-ICP-MS. The results showed that fuel type is the most important factor influencing lung cancer occurrence. The total daily intake of copper was lower than Recommended Dietary Allowance (RDA) in high lung cancer incidence areas. Cop-

基金项目: 环境保护公益性行业科研专项(201309050)

作者简介: 张霖琳(1980-), 女, 博士, 研究方向为环境健康, E-mail: zhangll@cnemc.cn

\* 通讯作者(Corresponding author): E-mail: wangxq@cnemc.cn

per concentrations in plasma samples from lung cancer patients were significantly higher than those in the control samples. The concentrations of copper in lung cancer tissues were also higher than those in paraneoplastic lung tissues and benign lung tissues. Ratio of Cu/Zn increased in both plasma and lung cancer tissue. The results of Pearson multiple correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between Cu and Ni, Cu and Pb respectively, which indicated that these elements had synergism of anticarcinogenic effects or carcinogenesis. Cu and Fe, Cu and Zn were negatively correlated to each other. It indicated that the elements had some effects of antagonism. The results of logistic regression showed that copper might be the important factor for lung cancer occurrence.

**Keywords:** copper; exposure; lung cancer; relationship

肺癌是危害人类生命和健康的恶性肿瘤之一,在很多工业化国家已位居全部恶性肿瘤死因的首位,在世界范围内肺癌的发病率一直呈上升趋势,我国肺癌发病率及死亡率亦不断上升<sup>[1]</sup>,尤其是女性肺癌上升幅度较大。我国云南省东北部曲靖地区是全世界肺癌高发地区之一,宣威和富源等地以女性肺癌居多<sup>[2]</sup>,当地居民长期以烟煤为燃料,用不通风的炉灶做饭、取暖,烟气无法直排室外,造成室内空气的严重污染<sup>[3-4]</sup>。研究表明<sup>[5]</sup>,长期暴露在燃煤烟气中是导致两地居民肺癌持续高发的主要原因。近年来,随着改炉改灶和社会主义新农村的建设,当地环境空气污染有了明显的改善,但是肺癌发病率和死亡率仍然高居不下<sup>[6]</sup>。肺癌是多因素共同作用的结果<sup>[7-8]</sup>,大量的流行病学调查、营养、生化、动物实验以及临床研究的结果都表明<sup>[9]</sup>,微量元素与肿瘤的发生、发展以及治疗均有关,许多元素在体内含量虽然很低,但却起着极其重要的作用。然而,目前肺癌与微量元素之间的相关性研究尚不多见,且人体内元素含量变化是癌症发生的影响因素,还是肿瘤生长所引起的结果仍不清楚<sup>[10]</sup>。

本研究采用流行病学调查与暴露评价相结合的方法,在当地开展 Cu 等重金属元素的暴露剂量和体内分布特征的研究,通过对肺癌组和对照组饮食、饮水、血液、肺组织等样品中 Cu 的含量测定,探讨 Cu 暴露与肺癌发生的相关性,为指导合理膳食以及肺癌的早期预防和诊断提供科学依据。

## 1 材料和方法 (Materials and methods)

### 1.1 仪器与试剂

仪器:Agilent 7500a 型电感耦合等离子体质谱仪(Agilent 公司),MARS-X 微波消解系统(CEM 公司),Milli-Q 超纯水机(Milli-pore 公司),FD-1A-50 型真空冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司),高速万能粉碎机(天津泰斯特仪器有限公司)。

试剂:亚沸蒸馏的纯化硝酸(中国地质科学院),30% 过氧化氢(优级纯,国药集团化学试剂有限公司),多元素混合标准溶液、调谐液(Agilent 公司)。

标准物质:国家标准物质牛血清成份 GBW 09131(中国预防医学科学院环境卫生监测所),国家二级标准物质 GBW (E)080193 牛肝(中国人民解放军总医院临床医学基础研究所、地质矿产部岩矿测试技术研究所),国家一级标准物质大米粉 GBW08502(北京市环境保护监测中心),国家一级标准物质小麦粉 GBW08503(国家贸易部谷物油脂化学研究所)。

### 1.2 肺癌流行病学调查

2007 年,在云南曲靖地区开展了五万人的大规模肺癌流行病学调查,根据滇东煤炭资源分布和肺癌历史发病、死亡资料,采用多阶段、分层、整群抽样方法随机抽取样本,以样本地区 30 岁 ~ 79 岁常住居民(不包括非农业、流动人口和既往恶性肿瘤病史者)为目标人群。采用描述性流行病学研究方法和 X 线胸片肺癌筛查、痰癌细胞检测等方法,了解曲靖地区肺癌流行状况。流行病学调查问卷包括燃煤方式、炉灶和燃料种类、居住环境、生活习惯、职业因素、疾病史以及家族史等。

### 1.3 饮食和饮水样品采集

选择宣威和富源肺癌高发区和低发区共 60 户家庭(高发区 36 户,低发区 24 户),采集每户家庭 1 d 所吃的食物和饮水。现场填写一份调查问卷,内容包括乡村、姓名、性别、身高、体重、饮食习惯、吸烟史、健康史等。在采样期间 24 h 内,每人每喝 1 次水,取相同量的水于提供的容器中,采样完成后充分混匀,量筒量出总体积,即为每人每天的饮水量。采用“副盘法”收集每人 1 d 所吃的食物,记录当天所吃食物的种类,用天平称量每人每天所吃食物总量。将样品充分混匀取出一部分称量其质量,真空冷冻干燥 48 ~ 72 h 后再次称量质量,食物干基由食物样

品冷冻干燥前、后质量和每人每天所吃食物总质量计算得出。用高速粉碎机将样品打磨成细粉末状,放入密封袋中保存待测。

#### 1.4 血浆样品采集

由云南省曲靖市疾病预防控制中心协助采集,选择宣威和富源高发区肺癌患者和对照人群,在征求本人同意并签署知情同意书之后,每人采集血浆 1 mL,共收集肺癌人群血浆 95 份,对照人群血浆 93 份,用干冰将样品运至北京,放置-80 °C 冰箱内保存。

#### 1.5 肺癌组织样品收集

由云南省肿瘤医院协助收集,样品为已确诊的宣威和富源高发区肺癌的患者手术后切除的肺组织,将收集到的 14 例患者的肺癌、癌旁和正常组织共计 42 份样品分装至一次性采样管中,用干冰将样品运至北京,放置-80 °C 冰箱内保存。样品测定之前,将肺组织样品从冰箱中取出,用戊二醛浸泡的组织剪剪碎,超纯水稍加清洗,用铝箔包好样品,用一次性注射器针头在铝箔上扎孔,放入真空冷冻干燥机中低温干燥 48 ~ 72 h 后取出,研磨成粉状并记下干重,放入密封袋中保存待测。

#### 1.6 样品测定方法

取适量样品加入硝酸-双氧水体系中,采用微波消解法对饮水、饮食、血浆和肺组织样品进行前处理,ICP-MS 法对样品中的 Cu 等多种元素进行同时分析,不同类型样品的微波消解条件、标准溶液配置和仪器质谱测定条件见文献<sup>[11-13]</sup>。

#### 1.7 QA/QC

本研究流行病学调查规模较大,采用了系统、严格的质量控制和保证措施来确保数据的准确性和可靠性,由技术指导组制定实施计划以及详细的实施细则,对参加调查的流调人员和临床诊断人员进行技术培训。流调表由市疾病预防控制中心统一印制,督导组开展现场督导,发现问题及时上报市流调技术指导小组。调查表完成后,由各组审核员完成当天调查表的审核,发现问题及时纠正或补充,经审核后,采用双录入法进行录入,确保数据的准确性。

采集血液和肺组织所使用的注射器、塑料管和器皿等均为一次性使用的消毒产品;样品的前处理在无菌室操作,戴一次性手套和口罩。标准溶液和样品制备全部用 Milli-Q 超纯水。在分析样品的同时,用国家标准物质牛血清成份、国家二级标准物质牛肝、国家一级标准物质大米粉、国家一级标准物质小麦粉等标准物质,对血浆、肺组织和饮食等样品进行质控。

电感耦合等离子体质谱仪工作前用含有 3 种同位素<sup>7</sup>Li、<sup>89</sup>Y 和<sup>205</sup>Tl 的调谐液调试,使仪器信号波动低于 3%,同时选择同位素<sup>140</sup>Ce 在整个质量范围内具有高灵敏度和低干扰水平( $CeO^+/Ce^+ < 1%$  和  $Ce^{2+}/Ce^+ < 3%$ );测定样品时采用铑(Rh)和铼(Re)双内标进行校正,以补偿样品基体效应和信号漂移;每次测定均重新配置标准溶液并做 1 个标准曲线,每种元素的线性相关系数达到 0.999 以上,每 20 个样品之间测 1 个标准溶液来校验仪器性能。

#### 1.8 数据处理

所有数据录入 Access 数据库,应用 Excel、SPSS 等软件进行数据的统计学分析。流行病学调查资料利用多元回归方法分析变量之间的关系和进行预测。不同样品中元素测定结果的分析,包括算术均值、标准偏差、中位值、几何均值等。采用 t 检验法对组间差异进行显著性检验, $p > 0.05$  表示无显著差异, $p < 0.05$  表示差异显著。将元素浓度作为自变量引入条件 Logistic 回归模型,最终进入方程的元素进行 Pearson 相关性检验。

## 2 结果 (Results)

### 2.1 流行病学调查

本次调查曲靖地区 52 833 人进行胸部 X 线片筛查;CT 复查校正肺癌筛查阳性率 763.08/10 万,世界人口标化率 453.63/10 万,男、女差别小,男性世标率 482.78/10 万(95% CI:410.08 ~ 550.49),女性世标率 387.98/10 万(95% CI:326.71 ~ 449.24),男女比值 1.24。发病年龄比国内外发病率较高的美国、上海提前 15 年 ~ 25 年。以往调查显示,宣威市、富源县年龄别发病率或死亡率至 60 岁后开始下降,而本次调查 60 岁后肺癌筛阳率仍不断上升,其原因可能与以往调查 60 岁以上老年人群由于经济、生活习惯等原因未能及时诊治而出现漏诊漏报有关,肺癌发病率或死亡率可能被低估<sup>[14]</sup>。

高发区 78.1% 的自然村使用烟煤和焦煤,43.4% 自然村附近有焦化厂,31.1% 附近有铁锌厂,11.8% 附近有化工厂;低发区 78.8% 的自然村使用无烟煤或不使用煤,26.9% 自然村附近有焦化厂,23.1% 附近有铁锌厂,5.8% 附近有化工厂。炼焦厂和铁锌厂的使用年限和产量在高低发区差异不大,但高发区附近的化工厂较为集中,比低发区的使用年限长且产量较高。高发区的工厂在上风向的较多,对自然村的污染较工厂在下风向的严重。通过 Logistic 回归分析结果表明,烟煤燃烧与肺癌高发有密切的关系。

高发区肺癌具有明显的家族聚集性,家族成员肺癌死亡率与肺癌筛查阳性率的分布一致,肺癌筛查率随家族成员肺癌死亡率增加而增加,除环境、年龄因素外,家族成员易感性也起到重要作用<sup>[15-16]</sup>。在调查的当地女性中,大部分时间在室内承担生火煮饭、煮猪食、喂养牲畜和照看老人、孩子等家务工作,暴露于室内煤烟污染的时间远远大于男性,女性肺癌筛查率的高低与吸烟、职业危害、煤炭生产以外工业污染没有明显的关联<sup>[17]</sup>。

## 2.2 饮食和饮水中 Cu 的含量

### 2.2.1 饮食和饮水样品中铜的浓度

用微波消解 ICP-MS 法对饮食和饮水样品中的 Cu 浓度进行测定,分别统计两组的范围值、平均值、标准偏差和中位值,见表 1。与我国生活饮用水中 Cu 的标准限值  $1\ 000\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  相比<sup>[18]</sup>,饮水中的 Cu 满足标准要求。

### 2.2.2 Cu 日摄入量

经饮食摄入量由食物中 Cu 浓度和干基总量计算得出。每名研究对象 Cu 的日饮食暴露量( $D_f$ ):

$$D_f = C_f \cdot W \cdot \frac{W_2}{W_1} \quad (1)$$

式中: $C_f$ 为饮食中 Cu 浓度, $W$ 为研究对象每天所吃食物总量(湿重), $W_1$ 和  $W_2$ 分别为冷冻干燥前、

后食物样品质量(干重)。

经饮水摄入量由水中 Cu 浓度和日饮水量计算得出,每名研究对象 Cu 的日饮水暴露量( $D_d$ ):

$$D_d = C_d \cdot V \quad (2)$$

式中: $C_d$ 为饮水中 Cu 浓度, $V$ 为研究对象每天饮水的总体积。

日饮水暴露量( $D_d$ )与日食品暴露量( $D_f$ )之和,即为每名研究对象 Cu 日暴露总量( $D$ ):

$$D = D_d + D_f \quad (3)$$

研究对象经饮食和饮水两种途径摄入 Cu 的含量及日摄入总量的统计结果见表 2,Cu 经食物摄入量占日摄入总量的 98% 以上,说明食物是人体摄入微量元素的主要来源,且高发区与低发区两组之间没有显著差异( $p > 0.05$ )。与中国营养学会推荐 Cu 每日膳食营养素供给量(RDA 值) $2.0\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 相比<sup>[19]</sup>,该地区人群 Cu 摄入量普遍不足,Cu 作为体内的重要生命元素,当缺乏时会引起贫血,毛发异常,骨和动脉异常,神经系统失常,严重时导致血管壁脆性增加,造成血管损伤;但如摄入过剩,则会引起肝硬化、腹泻、呕吐、运动障碍和知觉神经障碍。因此,针对当地摄入不足的情况,适量补充有助于改善当地人群的健康状况。

表 1 饮食和饮水样品中 Cu 浓度测定结果

Table 1 Analytical results of copper concentration in drink and food samples

项目 Item	高发区 ( $n=36$ )				低发区 ( $n=24$ )			
	High lung cancer incidence area ( $n=36$ )				Low lung cancer incidence area ( $n=24$ )			
	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median
饮水/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ Water/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.08 ~ 40.0	5.41	8.73	1.71	0.14 ~ 47.3	7.72	12.1	2.34
饮食/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$ Food/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$	1.49 ~ 5.11	3.05	0.90	2.94	1.49 ~ 5.70	3.12	0.97	3.04

表 2 Cu 日摄入量统计结果

Table 2 Analytical results of copper daily intake

项目 Item	高发区 ( $n=36$ )				低发区 ( $n=24$ )				$p$ 值 $p$ value
	High lung cancer incidence area ( $n=36$ )				Low lung cancer incidence area ( $n=24$ )				
	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median	
饮食/ $(\text{mg}\cdot\text{d}^{-1})$ Food/ $(\text{mg}\cdot\text{d}^{-1})$	0.24 ~ 1.62	0.74	0.34	0.74	0.16 ~ 1.47	0.72	0.37	0.66	
饮水/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$ Water/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$	0.04 ~ 34.1	5.13	8.04	1.50	0.10 ~ 49.6	4.71	10.3	0.67	
总量/ $(\text{mg}\cdot\text{d}^{-1})$ Total/ $(\text{mg}\cdot\text{d}^{-1})$	0.24 ~ 1.63	0.75	0.34	0.74	0.19 ~ 1.47	0.72	0.36	0.67	0.404

2.3 血浆中 Cu 与肺癌相关性分析

2.3.1 血浆中 Cu 的含量

Cu 在肺癌组和对照组的含量统计见表 3,将两组数据进行 t 检验,  $p$  值  $< 0.01$ ,表明差异十分显著,即肺癌组显著高于对照组,且高于文献报道的正常值  $718 \sim 1\,387 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ [20],与已有的研究结果一致[21]。

2.3.2 非条件 Logistic 回归分析

以肺癌组和对照组人群血浆中测定 20 余种元素含量[22]为自变量,逐步引入非条件 Logistic 回归

模型,采用逐步向后法(Backward LR)对自变量进行检验,最终 Cu、Zn 和 Se 三个元素进入方程,其  $df$ 、 $\beta$ 、 $S.E.$ 、 $p$  值、 $OR$  值及 95%  $CI$  等详见表 4。由表中结果可见,Cu 的回归系数  $\beta$  值为正值, $OR$  值大于 1,Zn 和 Se 的回归系数  $\beta$  值为负值, $OR$  值小于 1,经 Wald  $X^2$  检验,Cu 的  $p$  值小于 0.01,Zn 和 Se 的  $p$  值小于 0.05,说明差异均具有显著性。提示在多因素分析中,Cu、Zn 和 Se 与肺癌相关,且 Cu 与其关系更为密切。

表 3 肺癌组和对照组血浆中 Cu 含量比较

Table 3 Comparison of copper content of plasma samples in lung cancer group and the control group

项目 Item	肺癌组 ( $n=95$ ) Lung cancer group ( $n=95$ )				对照组 ( $n=93$ ) Control group ( $n=93$ )				t 值 t value	p 值 p value
	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median	范围值 Range	平均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median		
	血浆 Blood plasma	660 ~ 2 213	1 275	280	1 233	571 ~ 1 743	1 023	210		

表 4 血浆中微量元素与肺癌关系的非条件 Logistic 回归分析

Table 4 Correlation between trace elements and lung cancer using multiple non-conditional logistic regression

元素 Element	自由度 df	回归系数 $\beta$	标准误 S.E.	p 值 p value	OR 值 OR value	95% 置信区间 95% CI. for Exp( $\beta$ )	
						下限 Lower	上限 Upper
						Cu	1
Zn	1	- 0.004	0.002	0.027	0.996	0.992	0.998
Se	1	- 0.031	0.014	0.024	0.970	0.944	0.996

2.3.3 Pearson 相关性检验

采用多元相关性分析对 Cu、Zn 和 Se 进行相关分析,见表 5。Cu 与 Zn 的 Pearson 相关系数为 -0.194,相关程度的显著性水平小于 0.05( $P=0.048$ ),说明 Cu 和 Zn 浓度水平具有统计学意义上的负相关性。以对照组 Cu/Zn 比值的 95% 置信区间上限 1.41 为正常值上限,肺癌组 Cu/Zn 比值高于此值的共有 80 例,比例为 84.2% (80/95)。而 Zn 与 Se、Cu 与 Se 则不具有统计学意义上的相关性。

表 5 Cu、Zn 和 Se 的多元相关性分析

Table 5 Multiple correlation analysis of Cu, Zn and Se

元素 Element		Cu	Zn	Se
		Pearson	1	- 0.194*
Cu	$p$ (Sig.)	-	0.048	0.256
	Pearson	-	1	0.059
Zn	$p$ (Sig.)	-	-	0.113
	Pearson	-	-	1
Se	$p$ (Sig.)	-	-	-

注: \* 表示  $p < 0.05$ ,具有统计学相关性(双尾检验)。

Note: \*  $p < 0.05$ , significant difference(two-tailed test).

2.4 肺组织中 Cu 与肺癌相关性分析

2.4.1 肺组织中 Cu 的含量

对 14 例肺癌患者的肺癌、癌旁和正常组织中 Cu 测定结果见表 6,统计结果包括范围值、算术均值、标准偏差和中位值。采用配对样本双尾 t 检验,比较 Cu 在肺癌、癌旁和正常组织是否具有显著性差异。结果表明,肺癌组织 > 癌旁组织 > 正常组织,且差异十分显著( $p < 0.01$ )。

2.4.2 条件 Logistic 回归

以测定的 20 余种元素浓度[23]作为自变量逐步引入条件 Logistic 回归模型,最终 Fe、Ni、Cu、Zn 和 Pb 五种元素进入方程( $p < 0.05$ ),见表 7。其中 Ni、Cu 和 Pb 的  $\beta$  为正值, $OR$  值大于 1;Fe 和 Zn 的  $\beta$  为负值, $OR$  值小于 1。

2.4.3 Pearson 相关性检验

将肺癌组织中上述五种进入方程的关键元素浓度进行 Pearson 相关性检验,结果见表 8。表中结果显示 7 组元素经检验具有统计学意义上的相关性( $p < 0.05$ ),其中 Fe 和 Zn、Ni 和 Cu、Cu 和 Pb 呈显著正

表6 14例肺癌患者癌、癌旁和正常组织中Cu的测定结果

Table 6 Copper contents in lung cancer tissue, paracancerous lung tissue and benign lung tissue

样品 Sample	Cu 含量/(ng·mL <sup>-1</sup> )			Cu contents/(ng·mL <sup>-1</sup> )		
	样本量 Sample number	范围值 Range	算术均值 Mean	标准偏差 Standard deviation	中位值 Median	p 值 p value
肺癌组织 Lung cancer tissue	14	4.87 ~ 14.7	8.93	3.14	8.47	
癌旁组织 Paracancerous lung tissue	14	4.04 ~ 9.12	6.67	1.31	6.69	0.001
正常组织 Benign lung tissue	14	3.09 ~ 1.12	5.47	0.97	5.52	

表7 肺组织中某些元素与肺癌关系的 Logistic 回归分析

Table 7 Correlation between the elements and lung cancer using multiple conditional logistic regression

元素 Element	自由度 df	回归系数 $\beta$	标准误 S.E.	p 值 p value	OR 值 OR value	95% 置信区间 95% CI. for Exp( $\beta$ )	
						下限 Lower	上限 Upper
Fe	1	- 0.703	0.209	0.045	0.495	0.270	0.920
Ni	1	0.577	0.290	0.014	1.780	1.155	2.787
Cu	1	0.851	0.404	0.008	2.341	1.102	5.781
Zn	1	- 1.109	0.796	0.003	0.330	0.003	0.673
Pb	1	0.234	0.253	0.032	1.264	1.102	1.598

表8 肺癌组织中5种元素相关性检验结果

Table 8 Correlation coefficient between two individual elements in terms of lung cancer tissue samples

元素 Element		Fe	Ni	Cu	Zn	Pb
Fe	Pearson	1.000	- 0.402*	- 0.474*	0.517**	- 0.352
	p (Sig.)		0.034	0.011	0.005	0.066
Ni	Pearson		1.000	0.624**	- 0.394*	0.355
	p (Sig.)			0.000	0.038	0.064
Cu	Pearson			1.000	- 0.396*	0.416*
	p (Sig.)				0.037	0.028
Zn	Pearson				1.000	- 0.234
	p (Sig.)					0.232
Pb	Pearson					1.000
	p (Sig.)					

注: \* 表示  $p < 0.05$ , 具有统计学相关性(双尾检验);

\*\* 表示  $p < 0.01$ , 具有统计学显著相关性(双尾检验)。

Note: \*  $p < 0.05$ , significant difference (two-tailed test);

\*\*  $p < 0.01$ , extremely significant difference (two-tailed test).

相关, 相关系数分别为 0.517、0.624 和 0.416, Fe 和 Ni、Fe 和 Cu、Ni 和 Zn、Cu 和 Zn 呈显著负相关, 相关系数分别为 -0.402、-0.474、-0.394 和 -0.396。

#### 2.4.4 Cu/Zn 比值

关于肺癌患者血清 Cu 和 Zn 浓度, 以及二者比值变化与原发肺癌之间的关系文献多有报道<sup>[24]</sup>, 而在肺组织中相关报道较少, 故本研究将肺癌组织、癌旁组织和正常组织中的 Cu/Zn 比值进行了比较分析, 结果见图 1。

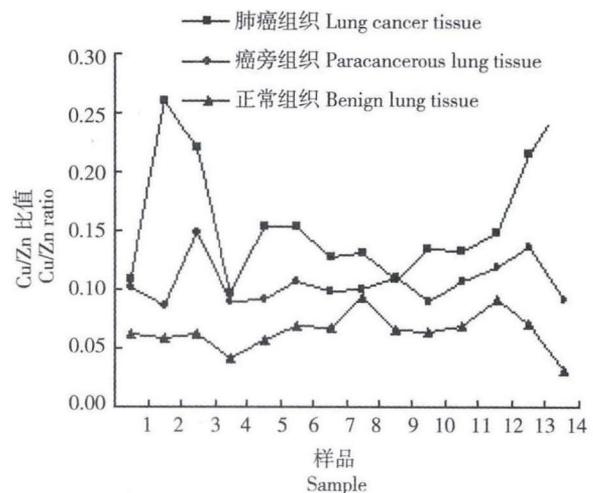


图1 肺癌、癌旁和正常组织中Cu/Zn比值比较

Fig. 1 Comparison of Cu/Zn ratio of lung cancer tissues, paracancerous lung tissues and benign lung tissues

研究结果表明,肺癌组织中 Cu 含量升高而 Zn 含量降低, Cu 和 Zn 具有统计学意义上的负相关性,以及 Cu/Zn 比值升高均与肺癌患者血液中的分布特征相一致。

### 3 讨论 (Discussion)

#### 3.1 肺癌流行病学调查结果

曲靖地区肺癌发病率高,男、女差别小,且发病年龄有所提前。高发区普遍使用烟煤和焦煤,自然村附近有焦化厂、铁锌厂或者化工厂等。Logistic 回归分析表明,烟煤燃烧与肺癌高发有密切的关系。高发区肺癌具有明显的家族聚集性,家族成员肺癌死亡率与肺癌筛查阳性率的分布一致,女性肺癌筛查率较高,但与吸烟、职业危害、煤炭生产以外工业污染没有明显的关联。以往研究结果表明,苯并(a)芘为代表的致癌性多环芳烃与肺癌发病之间具有密切相关性,且室内燃煤空气中除含有多环芳烃外,还有重金属和放射性物质等致癌物<sup>[25]</sup>。关于当地肺癌与重金属的研究较少,因此本研究重点关注铜等重金属与肺癌之间的相关性。

#### 3.2 Cu 的日暴露量

饮食是 Cu 摄入的主要途径,当地高发区人群 Cu 的日暴露量平均值为  $0.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,低发区为  $0.73 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,二者没有显著差异,均低于每日膳食营养素供给量(RDA 值) $2.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。Cu 作为体内必需的营养元素,在当地饮食中摄入缺乏不利于人群健康,建议适量补充。

#### 3.3 Cu 和 Cu/Zn 与肺癌相关性

肺癌人群血浆中 Cu 显著高于对照人群,肺癌患者肺组织中 Cu 的分布特征为肺癌组织 > 癌旁组织 > 正常组织。Logistic 回归分析认为, Cu 是肺癌发生的重要影响因素。肺癌患者血浆和肺癌组织中 Cu/Zn 比值均升高, Pearson 相关性检验, Cu 和 Zn 呈现显著负相关。

Cu 在肠道中被吸收后进入血液, 80% 结合成血浆铜蓝蛋白, 超氧化物歧化酶、细胞色素 C 氧化酶、抗坏血酸氧化酶等 30 多种蛋白和酶中均含有 Cu, 它们起着维持生命正常发育和新陈代谢的作用<sup>[26]</sup>。当体内患有肿瘤时, 肿瘤细胞表面铜蓝蛋白分解上升, 导致血和癌组织中 Cu 含量的升高。此外, Cu 是典型的过渡金属, 能够促进氧化反应, 机体 Cu 负荷可增加活性氧的产生, 从而对细胞造成损伤; 相反, 活性氧对 Cu 等金属的正常排泄亦有不利的影响, 体内活性氧增加阻碍了 Cu 的排泄。结果体内

Cu 的产生增加, 排泄减少, 使得体内 Cu 含量增加。已有大量研究证实白血病、骨肉瘤、胃肠道肿瘤、恶性淋巴瘤、肺癌等多种恶性肿瘤患者血清 Cu 含量升高<sup>[27-29]</sup>。Cu 与 Zn 同属过渡元素, 两元素在肠道竞争结合金属硫蛋白受体, 再吸收至体内, 因此在体内吸收的过程中有相互拮抗作用。由于 Zn 是人体必需微量元素之一, 属于保护性元素, 很多疾病与缺 Zn 有着密切关系<sup>[30]</sup>, 因此二者在癌组织中的含量呈负相关与肺癌可能存在一定的关联。有研究认为<sup>[31]</sup>, Cu 和 Zn 的含量呈负相关, 且在体内能互相置换, 具有一定的平衡关系, 当机体受到外界或体内因素干扰, 打破了这种平衡状态时, Cu 的吸收增加, Zn 的吸收就会被抑制, Cu/Zn 比值升高, 而本研究也进一步验证了这一观点, 提示 Cu/Zn 比值的测定对于肺癌的早期诊断和发病因素调查有重要的意义。

综上所述, 曲靖地区人群 Cu 日摄入量不足, 适量补充有益元素和减少有害元素暴露也有助于提高人群的健康水平。体内 Cu 含量在一定程度上反映了人体的健康状况, 其变化规律和 Cu/Zn 比值对肺癌的预防和诊断有一定的参考价值。

致谢: 感谢中国疾病预防控制中心何兴舟研究员的帮助和支持。感谢云南省曲靖疾病预防与控制中心、云南省肿瘤医院、曲靖市第一人民医院、曲靖市第二人民医院、宣威市人民医院、富源县医院、宣威市环境监测站和富源县环境监测站在采集人群血浆和肺组织样品以及饮食和饮水等样品的大力支持和配合。

通讯作者简介: 王秀琴(1961—), 女, 大学本科, 工程师, 环境监测与管理。

#### 参考文献:

- [1] 全国肿瘤防治研究办公室, 全国肿瘤登记中心, 卫生部疾病预防控制局. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查 [M]. 北京: 人民卫生出版社出版社, 2010: 24-36
- [2] Mumford J L, He X Z, Chapman R S, et al. Lung cancer and indoor air pollution in XuanWei, China [J]. Science, 1987, 235(9): 217-220
- [3] Mumford J L, Harris D B, Williams K, et al. Indoor air sampling and mutagenicity studies of emissions from unvented coal combustion [J]. Environmental Science and Technology, 1987, 21(3): 308-311
- [4] 吕俊岗, 张霖琳, 许人骥, 等. 云南省宣威市和富源县

- 空气和土壤中多环芳烃污染水平研究[J]. 中国环境监测, 2010, 26(3): 1 - 6
- Lv J G, Zhang L L, Xu R J, et al. Assessment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) level in Xuanwei and Fuyuan, Yunnan Province [J]. Environmental Monitoring in China, 2010, 26(3): 1 - 6 (in Chinese)
- [5] Lan Q, Chen W, Chen H, et al. Risk factors for lung cancer in non-smoker in Xuanwei County of China [J]. Biomedical and Environmental Sciences, 1993, 6: 112 - 118
- [6] Lan Q, Chapman R S, Schreinemachers D M, et al. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuan Wei, China [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(11): 826 - 835
- [7] Liu Z Y, He X Z, Chapman R S. Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China [J]. International Journal of Epidemiology, 1999, 28(1): 26 - 31
- [8] Lan Q, He X Z, Costa D J, et al. Indoor coal combustion emissions, GSTM1 and GSTT1 genotypes, and lung cancer risk: A case-control study in Xuan Wei, China [J]. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2000, 9: 605 - 608
- [9] 颜世铭, 吴敬炳, 徐德扬, 等. 微量元素导论[M]. 上海: 同济大学出版社, 1992: 256 - 257
- [10] 郁宝铭, 王敏, 许叔祥, 等. 大肠癌患者硒与免疫功能关系的研究[J]. 中华外科杂志, 1996, 35: 50 - 51
- Yu B M, Wang M, Xu S X, et al. The relationship between selenium and immunity in large bowel cancer [J]. Chinese Journal of Surgery, 1996, 35: 50 - 51 (in Chinese)
- [11] Zhang L L, Lv J G. Dietary exposure estimates of 14 trace elements in Xuanwei and Fuyuan, two high lung cancer incidence areas in China [J]. Biological Trace Element Research, 2011, 146(3): 282 - 292
- [12] 张霖琳, 邢小茹, 吴国平, 等. 微波消解-ICP-MS测定人体血浆中30种痕量元素[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(4): 1115 - 1118
- Zhang L L, Xing X R, Wu G P, et al. Determination of thirty trace elements in human plasma by microwave digestion-ICP-MS [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2009, 29(4): 1115 - 1118 (in Chinese)
- [13] 张霖琳, 马千里, 黄云超, 等. 微波消解-ICP-MS法测定肺癌患者肺组织中33种元素[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(12): 3388 - 3391
- Zhang L L, Ma Q L, Huang Y C, et al. Determination of thirty-three elements in lung cancer tissues of patients with lung cancer by microwave digestion-ICP-MS [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2009, 29(12): 3388 - 3391 (in Chinese)
- [14] 李继华, 张云生, 李云, 等. 云南省富源县2002-2004年肿瘤发病分析[J]. 环境与职业医学, 2008, 25(6): 515 - 519
- Li J H, Zhang Y S, Li Y, et al. An analysis of lung cancer incidence in Fuyuan County, Yunnan Province during 2002-2004 [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2008, 25(6): 515 - 519 (in Chinese)
- [15] Matakidou A, Eisen T, Houlston R S. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk [J]. British Journal of Cancer, 2005, 93(7): 825 - 833
- [16] Jin Y T, Xu Y C, He X Z, et al. Familial aggregation of lung cancer in a high incidence area in China [J]. British Journal of Cancer, 2005, 92(7): 1321 - 1325
- [17] 李继华, 张云生, 李云, 等. 云滇东产(燃)煤区农民肺癌流行病学调查[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(2): 107 - 119
- Li J H, Zhang Y S, Li Y, et al. Descriptive study on the epidemiology of lung cancer in coal-producing area in Eastern Yunnan, China [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2011, 14(2): 107 - 119 (in Chinese)
- [18] 中华人民共和国卫生部. GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006
- [19] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[J]. 营养学报, 2011, 23(3): 193 - 196
- Chinese Nutrition Society. Chinese dietary reference intakes, DRIs [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2011, 23(3): 193 - 196 (in Chinese)
- [20] 宋娟娥, 梁月琴, 于水. 电感耦合等离子体质谱法测定人血浆中20种微量元素[J]. 分析化学, 2007, 35(3): 423 - 426
- Song J E, Liang Y Q, Yu S. Inductively coupled plasma mass spectrometry for the simultaneous determination of 20 trace elements in human plasma samples [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2007, 35(3): 423 - 426 (in Chinese)
- [21] 张颖, 李秀. 微量元素铜锌硒与肺癌的关系探讨[J]. 微量元素与健康研究, 2000, 17(3): 15 - 17
- Zhang Y, Li X. Study on the relationship between trace elements copper, zinc, selenium and lung cancer [J]. Studies of Trace Elements and Health, 2000, 17(3): 15 - 17 (in Chinese)
- [22] 张霖琳, 吴国平, 李继华, 等. 女性肺癌与非癌症人群血浆中30种元素的比较分析[J]. 卫生研究, 2009, 38(1): 28 - 31
- Zhang L L, Wu G P, Li J H, et al. Analysis of the contents of thirty trace elements in the plasma samples of women with lung cancer and control population [J].

- Journal of Hygiene Research, 2009, 38(1): 28 - 31 (in Chinese)
- [23] Zhang L L, Lv J G, Sun S K. Elements in lung tissues of patients from a high lung cancer incidence area of China [J]. Biological Trace Element Research, 2012, 148(1): 7 - 10
- [24] 谢森有, 陈银侠. 肺癌与微量元素铜、锌关系 64 例分析 [J]. 陕西医学杂志, 2000, 29(2): 83 - 84  
Xie S Y, Chen Y X. Analysis of the relationship between trace element copper and zinc and lung cancer of 64 cases [J]. Shaanxi Medical Journal, 2000, 29(2): 83 - 84 (in Chinese)
- [25] 何兴舟, 蓝青, 杨儒道, 等. 宣威肺癌危险因素研究概述 (1979 ~ 1993) [J]. 卫生研究, 1995, 24(4): 203 - 206  
He X Z, Lan Q, Yang R D, et al. An overview of studies on risk factors for lung cancer in Xuanwei, China [J]. Journal of Hygiene Research, 1995, 24(4): 203 - 206 (in Chinese)
- [26] 王三根. 微量元素与健康[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2004: 121 - 122
- [27] 段励夫. 微量元素对肺癌的诊断价值[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(3): 395 - 396  
Duan L F. The diagnosis of trace elements affect to lung cancer [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2004, 4(3): 395 - 396 (in Chinese)
- [28] White M A, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population [J]. The Science of the Total Environment. 1998, 216: 253 - 270
- [29] Reddy S B, Charles M J, Raju G J, et al. Trace elemental analysis of carcinoma kidney and stomach by PXIE method [J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, 2003, 207(3): 345 - 355
- [30] Majewska U, Banas D, Braziewicz J, et al. Trace element concentration distributions in breast, lung and colon tissues [J]. Physics in Medicine and Biology, 2007, 52(13): 3895 - 3911
- [31] 胡振华, 任群, 郭建, 等. 血清锌、铜与铜/锌比值对肺癌诊断、疗效和预后判断的临床意义 [J]. 广东微量元素科学, 2000, 7(1): 19 - 22  
Hu Z H, Ren Q, Guo J, et al. Significance of eetermination of serum Zinc, Copper and Copper/Zinc ratio on evaluating diagnosis therapeutic effect and prognosis of lung cancer [J]. Guangdong Trace Elements Science, 2000, 7(1): 19 - 22 (in Chinese) ◆

## 美国 EPA 高通量暴露建模工具适合化学物质分级

2014 年 7 月 30 日 来源: 美国 EPA

来自美国 EPA 科学协调与政策办公室 (OSCP) 的一个研究小组表示, 美国 EPA 用于估计化学物质暴露的高通量工具适合用于对化学物质进行分级。

该研究小组在参加《联邦杀虫剂、杀真菌剂和杀鼠剂法》(FIFRA) 科学顾问小组的一次关于与用于估计化学品暴露的新高通量方法相关的科学问题的会议上, 重点讨论了 ExpoCast——一项旨在开发基于人类暴露潜力筛查化学物质的高通量工具的环保署计划。

这些高通量暴露估计模型没有传统低吞吐量暴露评估的空间专一性或时间顺序, 可能与传统暴露评估处于不同的数量级, 这些估计适合用于基于它们的估计暴露对化学物质进行分级, 不旨在提供精确的评估。

环保署的该研究小组介绍了他们对模型的系统性经验评估 (SEEM)。第一代系统性经验评估人类暴露分析显示, 选择的模型并不像预期的那样具备高预测性, 并说明了包括由家中使用的化学物质获得的“近场”数据的重要性。目前他们正在推进一项第三代系统性经验评估, 该评估包括源自环保署化学产品类别数据库 (CPCat) 的近场信息。

引自《化学品安全信息周报》2014 年第 32 期总第 296 期(中国检验检疫科学研究院化学品安全研究所编译)

[http://www.chinachemicals.org.cn/reported\\_detail.aspx?contentid=308&ClassID=230](http://www.chinachemicals.org.cn/reported_detail.aspx?contentid=308&ClassID=230)