

流产与乳腺癌发病风险关系的病例对照研究

A Case Control Study of the Relationship Between Abortion and Risk of Breast Cancer

JIANG Ai-Ren, GAO Chang-ming, DING Jian-hua, et al.

姜爱仁¹, 高长明¹, 丁建华¹, 李苏平¹, 刘燕婷¹, 吴建中¹, 曹海霞¹, 钱云², 常军³, 开海涛⁴, 唐金海¹, Kazuo Tajima⁵

(1.江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009; 2.无锡市疾病预防控制中心, 江苏 无锡 214001; 3.泰兴市疾病预防控制中心, 江苏 泰兴 225400; 4.淮安市楚州区疾病预防控制中心, 江苏 淮安 223200; 5.日本爱知县癌中心研究所, 名古屋 464-8681)

摘要: [目的] 研究流产与女性乳腺癌发病风险的关系。[方法] 采用病例对照研究方法, 在江苏省泰兴、无锡、淮安和金坛市用问卷表调查 669 例乳腺癌患者和 682 名健康对照的生殖、生理资料, 分析流产与乳腺癌发病风险的关系。[结果] 与无人工流产史者相比, 有人工流产史者乳腺癌发病风险显著升高, 其调整年龄、婚姻状况、教育水平、职业、身体质量指数、家庭人均月收入、初潮年龄、初胎生育年龄、足月产数和非足月产数后的 OR 值为 1.52 (95%CI: 1.21~1.92), 且 OR 值随人工流产胎数的增加而逐步升高 (趋势检验 $P=0.0001$)。与绝经前相比, 人工流产对绝经后妇女乳腺癌发病危险更高。绝经后妇女有自然流产史者的乳腺癌发病风险也有升高的倾向。[结论] 人工流产显著增加乳腺癌的发病风险, 且绝经后妇女危险性高于绝经前妇女。

关键词: 乳腺癌; 人工流产; 病例对照研究

中图分类号: R737.9; R73-31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)04-0264-04

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤。虽然中国妇女的乳腺癌发病率低于西方发达国家, 但近年来呈明显的上升趋势。据癌症登记资料推算, 中国女性乳腺癌发病率正在以每年 3%~4% 的幅度增加^[1]。2000~2005 年, 中国女性乳腺癌新发病例数约增加 38.5%, 其中 11% 归因于人口的增加, 另 27.5% 则归因于危险因素的影响^[2]。因此, 进一步研究乳腺癌的危险因素, 对于预防乳腺癌的发生尤为重要。我们先前已经报告了一些生殖生理因素包括初潮年龄早、绝经年龄晚、初胎生育年龄晚等增加乳腺癌的发病风险, 足月产胎数多、母乳喂养等可降低乳腺癌的发病风险^[3,4], 某些遗传因素和饮食因素也影响乳腺癌的发病风险^[5]。本文分析流产与女性乳腺癌发病风险的关系。

收稿日期: 2011-11-01; 修回日期: 2012-12-26

基金项目: 日本文部科技运动省国际学术研究癌症特别研究(11137311); 江苏省科技厅社会发展重大项目(BS2006006)

通讯作者: 高长明, E-mail: gaocm888@126.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004 年 6 月至 2007 年 12 月在江苏无锡、泰兴、淮安和金坛市利用当地的肿瘤发病登记资料收集经组织病理学确诊的女性乳腺癌病例, 同时收集江苏省肿瘤医院来自于上述地区的女性乳腺癌病例 683 例。在上述地区按地理方位抽取 11 个街道或村镇、利用居民登记簿选择无肿瘤病史、年龄匹配的 690 名健康人作为对照。其中, 14 例患者和 8 名对照未能调查, 实际调查 669 例患者和 682 名对照, 应答率 >98%。病例组平均年龄 51.65 ± 10.47 岁, 对照组为 50.58 ± 9.94 岁, 两组间年龄差异无显著性 ($P=0.053$)。

1.2 问卷调查

经知情同意后, 由经过培训的医护人员或疾病预防和保健工作者在医院或研究对象家中调查每个

对象的一般人口学资料、生殖生理情况以及其他的相关资料。

1.3 统计学处理

采用 Epi Info 6 软件和 SAS 软件进行统计分析,以对照组的三分位法划分家庭人均月收入和体质指数分组标准。病例组与对照组各项指标比较采用 χ^2 检验,计算流产与乳腺癌发病风险关系比值比(odds ratio, OR) 及其 95%可信区间(95%CI),多因素调整 OR 及其 95%CI 值的计算采用非条件 Logistic 回归方法。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组和对照组社会经济、生殖生理状况比较

病例组与对照组在婚姻状况、职业、家庭人均月收入、初潮年龄、初胎生育年龄、足月产数等方面有显著性差异,在教育水平、体质指数方面无显著性差异。见表 1。

2.2 人工流产与乳腺癌发病风险的关系

与无人工流产史者相比,有人工流产史者的粗 OR(1.58,95%CI:1.26~1.97)和调整 OR (1.52,95%CI:1.21~1.92) 均显著升高,OR 值随着人工流产胎数的增加而逐步上升(趋势检验 $P=0.0001$)。绝经前妇女人工流产史与乳腺癌发病风险无明显相关性,但人工流产胎数与乳腺癌发病风险相关,OR 值随着人工流产胎数的增加而逐步上升(趋势检验 $P=0.0212$),与无人工流产史者相比,人工流产胎数 ≥ 3 者乳腺癌发病风险粗 OR 和调整 OR 分别为 2.41(95%CI:1.09~5.42)和 1.55(95%CI:1.15~5.68)。在绝经后妇女中,有人工流产史者乳腺癌发病风险粗 OR 和调整 OR 分别为 2.04 (95%CI:1.48~2.81)和 1.82(95%CI:1.30~2.54),且随着人工流产胎数的增加 OR 值而逐步上升(趋势检验 $P=0.0001$)。见表 2。

2.3 自然流产与乳腺癌发病风险的关系

与无自然流产史者相比,有自然流产

表 1 病例组和对照组社会经济状况及生殖生理状况比较

指 标	病例组 (n=669)	对照组 (n=682)	χ^2	P 值
婚姻状况			13.76	0.017
未婚	2 (0.30)	0		
已婚	590 (88.19)	629 (92.23)		
再婚	38 (5.68)	16 (2.35)		
离婚	4 (0.60)	2 (0.29)		
寡居	34 (5.08)	35 (5.13)		
其他	1 (0.15)	0		
教育水平			8.07	0.089
文盲	118 (17.64)	133 (19.50)		
小学	201 (30.04)	232 (34.02)		
初中	198 (29.60)	198 (29.03)		
高中	111 (16.59)	80 (11.73)		
大学及以上	41 (6.13)	39 (5.72)		
职业			64.09	0.001
工人	175 (26.16)	110 (16.13)		
农民	299 (44.69)	377 (55.28)		
科技、教育和医疗卫生	48 (7.17)	65 (9.53)		
行政管理	48 (7.17)	21 (3.08)		
金融和商业	45 (6.73)	22 (3.23)		
家务	26 (3.89)	67 (9.82)		
其他	28 (4.19)	20 (2.93)		
体质指数			4.88	0.087
<22	225 (33.63)	244 (35.78)		
22~24.9	256 (38.27)	282 (41.35)		
≥ 25	188 (28.10)	156 (22.87)		
家庭人均月收入			30.79	0.001
低	171 (25.56)	259 (37.98)		
中	230 (34.38)	232 (34.02)		
高	268 (40.06)	191 (28.01)		
初潮年龄(岁)			8.45	0.038
≤ 13	180 (26.91)	141 (20.67)		
14	211 (31.54)	216 (31.67)		
15	191 (28.55)	219 (32.11)		
≥ 16	87 (13.00)	106 (15.54)		
初胎生育年龄(岁)			18.23	0.001
≤ 25	454 (67.9)	530 (77.7)		
26~29	169 (25.3)	127 (18.6)		
≥ 30	30 (4.5)	18 (2.6)		
未生育	16 (2.4)	7 (1.0)		
足月产数			10.77	0.013
0	32 (4.9)	14 (2.1)		
1	337 (50.4)	340 (49.9)		
2	181 (27.1)	177 (26.0)		
≥ 3	119 (17.8)	151 (22.1)		

表2 人工流产与乳腺癌的发病风险

流产情况	病例组(%)	对照组(%)	OR ¹ (95%CI)	OR ² (95%CI)
绝经前后合计				
人工流产史				
无	354 (52.9)	436 (63.9)	1.00	1.00
有	315 (47.1)	246 (36.1)	1.58 (1.26~1.97)	1.52 (1.21~1.92)
人工流产胎数				
0	354 (52.9)	436 (63.9)	1.00	1.00
1	156 (23.3)	145 (21.3)	1.33 (1.01~1.74)	1.25 (0.95~1.66)
2	116 (17.3)	81 (11.9)	1.76 (1.27~2.45)	1.67 (1.20~2.32)
≥3	43 (6.4)	20 (2.9)	2.65 (1.48~4.76)	2.50 (1.41~4.42)
趋势检验 P 值				0.0001
绝经前				
人工流产史				
无	145 (46.9)	148 (50.7)	1.00	1.00
有	164 (53.1)	144 (49.3)	1.16 (0.83~1.62)	1.16 (0.83~1.62)
人工流产胎数				
0	145 (46.9)	148 (50.7)	1.00	1.00
1	69 (22.3)	82 (28.1)	0.86 (0.57~1.30)	0.86 (0.57~1.30)
2	69 (22.3)	51 (17.5)	1.38 (0.88~2.17)	1.33 (0.84~2.09)
≥3	26 (8.4)	11 (3.8)	2.41 (1.09~5.42)	1.55 (1.15~5.68)
趋势检验 P 值				0.0212
绝经后				
人工流产史				
无	209 (58.1)	288 (73.8)	1.00	1.00
有	151 (41.9)	102 (26.2)	2.04 (1.48~2.81)	1.82 (1.30~2.54)
人工流产胎数				
0	209 (58.1)	288 (73.8)	1.00	1.00
1	87 (24.2)	63 (16.2)	1.90 (1.29~2.80)	1.79 (1.20~2.67)
2	47 (13.1)	30 (7.7)	2.16 (1.29~3.63)	1.85 (1.09~3.13)
≥3	17 (4.7)	9 (2.3)	2.60 (1.07~6.45)	2.14 (0.90~5.08)
趋势检验 P 值				0.0001

1:粗 OR;2:调整了年龄、婚姻状况、教育水平、职业、身体质量指数、经济收入、初潮年龄、初胎生育年龄、足月产数和非足月产数

表3 自然流产与乳腺癌的发病风险

流产情况	病例组(%)	对照组(%)	OR ¹ (95%CI)	OR ² (95%CI)
绝经前后合计				
自然流产史				
无	559 (83.6)	586 (85.9)	1.00	1.00
有	110 (16.4)	96 (14.1)	1.20 (0.88~1.63)	1.27 (0.94~1.73)
自然流产胎数				
0	559 (83.6)	586 (85.9)	1.00	1.00
1	83 (12.4)	69 (10.1)	1.26 (0.89~1.80)	1.36 (0.96~1.93)
≥2	27 (4.0)	27 (4.0)	1.05 (0.59~1.87)	1.08 (0.61~1.90)
趋势检验 P 值				0.3549
绝经前				
自然流产史				
无	275 (89.0)	260 (89.0)	1.00	1.00
有	34 (11.0)	32 (11.0)	1.00 (0.58~1.73)	0.95 (0.56~1.61)
自然流产胎数				
0	275 (89.0)	260 (89.0)	1.00	1.00
1	29 (9.4)	22 (7.5)	1.25 (0.67~2.31)	1.22 (0.67~2.21)
≥2	5 (1.6)	10 (3.4)	0.47 (0.14~1.53)	0.40 (0.13~1.23)
趋势检验 P 值				0.5970
绝经后				
自然流产史				
无	284 (78.9)	326 (83.6)	1.00	1.00
有	76 (21.1)	64 (16.4)	1.36 (0.93~2.00)	1.54 (1.04~2.28)
自然流产胎数				
0	284 (78.9)	326 (83.6)	1.00	1.00
1	54 (15.0)	47 (12.1)	1.32 (0.85~2.05)	1.48 (0.95~2.31)
≥2	22 (6.1)	17 (4.4)	1.49 (0.74~2.99)	1.74 (0.86~3.52)
趋势检验 P 值				0.0988

1:粗 OR;2:调整了年龄、婚姻状况、教育水平、职业、身体质量指数、经济收入、初潮年龄、初胎生育年龄、足月产数和非足月产数

史者的粗 OR (1.20,95%CI:0.88~1.63) 和调整 OR (1.27,95% CI: 0.94~1.73)无统计学差异。绝经前妇女中,自然流产史与乳腺癌的发病风险无明显相关性。在绝经后妇女中,有自然流产史者的粗 OR 和调整 OR 分别为 1.36(95% CI: 0.93~2.00) 和 1.54 (95% CI: 1.04~2.28),且随着自然流产胎数的增加乳腺癌发病风险有增加趋势,但无统计学意义。见表3。

3 讨论

国内外大多数研究已证实生育和哺乳可降低乳腺癌的发病风险,在怀孕早期,乳腺细胞大量增殖、分化,以备哺乳。1980年,Russo等^[6]在动物实验中发现,在乳腺细胞分化前中断妊娠可阻止乳腺细胞分化、导致化学致癌物诱发的大鼠乳腺癌和良性病变增加。但是,关于人工流产与乳腺癌发病风险关系目前仍不明确。国内外的几个 meta 分析报告认为人工流产是乳腺癌发病的危险因素^[7-10],也有一些研究特别是队列研究认为人工流产不增加乳腺癌的发病风险^[11-13],甚至还有个别研究认为人工流产可以降低乳腺癌的发病风险^[14]。本研究发现有自然流产史者的乳腺癌发病的粗 OR 和调整 OR 均显著高于无自然流产史者,并且 OR 值随人工流产胎数的增加而逐步升高,这一结果支持人工流产增加乳腺癌发病风险的结论。Michels等^[13]在以 29~46 岁女性为对象的研究中发现,人工流产和自然流产与增加或降低乳腺癌的发病风险均无关,但是在以激素受体阳性和阴

性的分层分析中,发现人工流产与乳腺癌发病风险在孕酮受体阳性和阴性者中是不一样的,在孕酮受体阴性的经产妇中,有人工流产史者的乳腺癌发病风险显著升高。本研究中我们按照绝经状况进行了分层分析,发现人工流产与绝经后乳腺癌发病风险的联系更紧密(OR 值更高),而在绝经前女性中,仅多胎人工流产者的乳腺癌发病风险显著升高。在分析自然流产与乳腺癌发病风险的关系时,我们发现在绝经后妇女中有自然流产史者的调整 OR 值显著升高,并且其 OR 值也有随自然流产胎数的增加而逐步升高的倾向,提示自然流产与人工流产对绝经前后乳腺癌发病风险的影响是不同的,虽然其原因尚不清楚,但是不管自然流产或人工流产都会影响雌激素和孕激素的分泌状况,而绝经前、后女性的雌激素分泌状况也是有差别的,我们推测流产与乳腺癌发病风险的关系可能受到雌激素和孕激素状况的影响。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(1): 243-250.
- [3] Gao CM, Tajima K, Ding JH, et al. Body size, physical activity and risk of breast cancer—a case control study in Jiangsu province of China [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2009, 10(5): 877-881.
- [4] Liu YT, Gao CM, Ding JH, et al. Physiological, reproductive factors and breast cancer risk in Jiangsu province of China [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2011, 12(3): 787-790.
- [5] Gao CM, Tang JH, Cao HX, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and breast cancer risk in Chinese women [J]. *J Human Genet*, 2009, 54(7): 414-418.
- [6] Russo J, Russo IH. Susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. II. Pregnancy interruption as a risk factor in tumor incidence [J]. *Am J Pathol*, 1980, 100(2): 497-512.
- [7] Remennick LI. Induced abortion as cancer risk factor: a review of epidemiological evidence [J]. *J Epidemiol Community Health*, 1990, 44(4): 259-264.
- [8] Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, et al. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis [J]. *J Epidemiol Commun Health*, 1996, 50(5): 481-496.
- [9] 吴家刚, 方亚. 人工流产与女性乳腺癌关系的 Meta 分析 [J]. *中国医院统计*, 2004, 11(4): 332-334.
- [10] 张俊清, 吴艳乔, 张敏, 等. 月经生育因素与乳腺癌关系的 Meta 分析 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37(7): 1262-1264.
- [11] Ye Z, Gao DL, Qin Q, et al. Breast cancer in relation to induced abortions in a cohort of Chinese women [J]. *British J Cancer*, 2002, 87(9): 977-981.
- [12] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries [J]. *Lancet*, 2004, 363(9414): 1007-1016.
- [13] Michels KB, Xue F, Colditz GA, MD, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women a prospective cohort study [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(8): 814-820.
- [14] Brewster DH, Stockton DL, Dobbie R, et al. Risk of breast cancer after miscarriage or induced abortion: a Scottish record linkage case-control study [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2005, 59(4): 283-287.