

- porcine model of chronic myocardial ischaemia[J]. J Int Med Res, 2009, 37(1): 68-78
- 4 Daya S, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vectors[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(4): 583-593
- 5 Jackson KA, Majka SM, Wang H, *et al.* Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11): 1395-1402
- 6 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, *et al.* Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium[J]. Nature, 2001, 410(6829): 701-705
- 7 Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Current status of cardiovascular gene therapy[J]. Mol Ther, 2007, 15(7): 1233-1247
- 8 Cashman TJ, Gouon-Evans V, Costa KD. Mesenchymal stem cells for cardiac therapy: practical challenges and potential mechanisms[J]. Stem Cell Rev, 2013, 9(3): 254-265
- 9 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 1999, 237: 1-30
- 10 Tischer E, Mitchell R, Hartman T, *et al.* The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing[J]. J Biol Chem, 1991, 266(18): 11947-11954
- (收稿日期:2013-09-26)
- (修回日期:2013-10-18)

人工流产与中国女性乳腺癌关联性的荟萃分析

郭雪君 张寅静 梅 勇

摘 要 目的 探讨人工流产与中国女性乳腺癌发病风险的关系,为我国人群慎重选择人工流产术及乳腺癌的预防提供科学可信的依据。**方法** 通过检索中国知网学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库和文献追溯等方法,收集国内公开发表的关于人工流产与中国女性乳腺癌相关的病例对照研究文献。采用 Meta(荟萃)分析方法计算人工流产与中国女性乳腺癌的合并效应值 OR 及其 95% 的可信区间(95% CI)。**结果** 共检索到 257 篇文献,依照纳入标准和剔除标准,最终 19 篇相关文献被纳入。根据异质性分析结果($P < 0.001$, $I^2 = 86\%$),选择随机效应模型。Meta 分析结果显示,人工流产与中国女性乳腺癌的合并效应值 OR = 1.59, 95% CI: 1.30 ~ 1.94, $P < 0.001$ 。根据人工流产的次数进行亚组分析,与无人工流产史相比,人工流产 1 次、≥2 次的合并效应值 OR 及 95% CI 分别为 1.01(0.93 ~ 1.10)和 1.69(1.25 ~ 2.29)。**结论** 人工流产是中国女性乳腺癌的危险因素,多次人工流产术可增加罹患乳腺癌的风险。

关键词 乳腺癌 人工流产 危险因素 荟萃分析

[中图分类号] R719, R737 [文献标识码] A

A Meta-analysis of the Relationship Between the Breast Cancer and Induced Abortions in China. Guo Xuejun, Zhang Yinjing, Mei Yong. School of Public Health, Wuhan University of Science and Technology, Hubei 430065, China

Abstract Objective To evaluate the relationship between the risk of breast cancer and induced abortions in China. **Methods** The literatures from 1998 to 2012 about the correlation between the breast cancer and induced abortions among Chinese female were retrieved. By estimating those literatures and using Meta-analysis method, we calculated the pooled OR and 95% CI as the assessment of the link between induced abortions and breast cancer. **Results** According to the results of heterogeneity test ($I^2 = 87\%$, $P < 0.001$), we used the random effect model to summarize the data. The pooled OR (95% CI) was 1.59 (1.3 ~ 1.94). Subgroup analysis revealed that the pooled OR (95% CI) was 1.01 (0.93 ~ 1.10) for induced abortion one time, and 1.69 (1.25 ~ 2.29) for induced abortion more than two times respectively. **Conclusion** There is a correlation between breast cancer and induced abortions among Chinese women. Repeated induced abortions can increase the risk of breast cancer.

Key words Breast cancer; Induced abortion; Risk factor; Meta-analysis

乳腺癌如今已成为我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居我国城市女性肿瘤第 1 位^[1]。2011 年,中国癌症基金会发起的我国首个大规模乳腺癌流行

病调研结果在上海发布,数据显示我国乳腺癌发病年龄趋于年轻化,女性乳腺癌患者发病的中位年龄是 48 岁,比西方国家提早了 10 年。我国人工流产率高,其是否影响了女性乳腺癌发病风险目前尚无定论,国内外有关人工流产与女性乳腺癌关系的研究结果还不一致,且单独研究人工流产与中国女性乳腺癌关系的文献大多数都没有区分人工流产与自然流

作者单位:430065 武汉科技大学医学院公共卫生学院(郭雪君、梅勇);430079 武汉,湖北省疾病预防控制中心(张寅静)

通讯作者:张寅静,研究员,电子信箱:suzugamori@163.com

产^[2-5]。本文通过收集国内 1998 ~ 2012 年间发表的相关文献,对 19 篇人工流产与中国女性乳腺癌关系的病例对照研究文献进行 Meta 分析,对人工流产次数进行亚组分析,旨在定量评价人工流产与中国女性乳腺癌的关联性,为我国人群慎重选择人工流产术及预防乳腺癌提供科学可信的证据。

材料与方法

1. 资料来源:以“人工流产”“乳腺癌”“危险因素”“病例对照研究”为关键词,通过检索中国知网学术期全文数据库、万方数据库、重庆维普中文期刊数据库和文献追溯等方法,收集 1998 ~ 2012 年间在国内公开发表的关于人工流产与中国女性乳腺癌关联性的病例对照研究文献。

2. 文献选择及质量评价:(1)纳入标准:①各文献的研究目的、设计、统计方法相似;②病例组是乳腺癌患者,对照组是非乳腺癌者,且病例组与对照组具有较好的均衡性;③研究的是人工流产与中国女性乳腺癌的关系,排除自然流产;④有或可推算出明确的样本量;⑤汇总的结果可以用相应的统计指标(OR 值及 95% CI)表达。(2)剔除标准:①文献质量差、重复报告、报告信息太少或数据描述不详;②与研究类型不一致的文献。(3)评价标准:参考 Newcastle - Ottawa Scale (NOS) 质量评分量表^[6]对纳入文献进行质量评价,评价内容主要包括 3 个方面,即研究对象的选择、研究对象的可比性和暴露确定。该量表满分为 9 分。(4)评价方法:由 2 名接受循证医学培训的研究员根据评价标准分别对纳入文献进行质量评价和筛选,然后交叉核对,对评分有分歧的文献通过详细阅读原文再协商解决或由第三方协助解决。最后整理数据,完成预先

设计的资料提取表,收集每个纳入文献的相关资料。

3. 研究方法及统计学方法:阅读纳入文献,按 Meta 分析的要求整理数据、核对数据,建立数据库;采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析和异质性检验,计算合并效应值 OR 及其 95% CI;根据影响研究效应值的主要因素进行亚组分析。

4. 发表偏倚分析:(1)漏斗图:漏斗图是指纳入的各文献单个研究得到的效应值(OR 或 RR)大小为横坐标,其对数值的标准误为纵坐标绘制的散点图形。由于效应估计的准确性是随着样本量的增加而增加的,故大样本研究的效应值相对集中分布在图形的中部或顶端,随着样本量的增加而逐渐集中变窄,图形形状类似于一个倒置的漏斗。在没有偏倚的情况下,呈现左右对称的倒置漏斗状;若存在偏倚,图形就会缺角。(2)失效安全系数(N_{fs}):当 Meta 分析的结果具有统计学意义时,最少还需要多少个未发表的阴性结果,才能使此次研究的结论发生逆转,以此来估计本次研究的发表性偏倚程度。计算公式如下: $N_{fs,0.05} = (\sum z/1.64)^2 - k$, $N_{fs,0.01} = (\sum z/2.33)^2 - k$,k 为纳入文献的个数,z 为各独立研究的 Z 值。

结 果

1. 文献资料的基本情况:从数据库中检索收集到相关文献 257 篇,通过阅读题目、摘要等筛除文献 158 篇,通过阅读全文,根据纳入标准和剔除标准选出了 32 篇文献,其中 NOS 评分少于 5 分的 13 篇,最终纳入 Meta 分析的文献 19 篇。纳入文献的研究类型均为病例对照研究,其中,病例组总例数 7117 例,对照组总例数 8384 例。纳入文献的基本特征,详见表 1。

表 1 19 篇文献的基本特征

发表年份	文献	文献质量	病例组(n)		对照组(n)		OR 值	95% CI	设计类型
			有人流	样本量	有人流	样本量			
2009	于磊 ^[7]	6	89	245	62	245	1.68	1.14 ~ 2.48	1:1 配对
2012	姜爱仁等 ^[8]	8	315	669	246	682	1.58	1.27 ~ 1.96	1:1 配对
2011	刘伟 ^[9]	6	91	120	79	120	1.63	0.93 ~ 2.86	1:1 配对
2011	刘玉红 ^[10]	6	102	148	59	148	3.34	2.07 ~ 5.4	1:1 配对
2000	史习舜等 ^[11]	8	103	145	57	145	3.79	2.32 ~ 6.18	1:1 配对
2003	张子豹 ^[12]	8	1003	1495	1075	1573	0.94	0.81 ~ 1.10	成组匹配
2009	庞轶等 ^[13]	8	76	119	70	119	1.24	0.73 ~ 2.09	1:1 配对
2010	曾艳等 ^[14]	6	159	232	103	232	2.73	1.87 ~ 3.99	1:1 配对
2011	李玉阳 ^[15]	7	50	130	96	260	1.07	0.69 ~ 1.65	1:2 配对
2000	李泓澜等 ^[16]	8	258	448	239	448	1.19	0.91 ~ 1.55	1:1 配对
2005	李雪莲等 ^[17]	6	418	449	318	363	1.91	1.18 ~ 3.08	成组匹配
2006	李霓等 ^[18]	6	134	620	37	620	4.34	2.96 ~ 6.37	1:1 配对
2006	王映青 ^[19]	7	54	84	156	269	1.3	0.78 ~ 2.17	成组匹配
2012	白海亚 ^[20]	8	304	425	611	1108	2.04	1.60 ~ 2.60	成组匹配
2010	石平等 ^[21]	6	145	223	199	322	1.15	0.81 ~ 1.64	成组匹配
2000	简洁等 ^[22]	7	141	323	191	452	1.06	0.79 ~ 1.41	1:2 配对
2008	高道利等 ^[23]	7	332	652	356	694	0.99	0.80 ~ 1.22	成组匹配
1998	张夏 ^[24]	7	59	102	62	102	0.89	0.51 ~ 1.55	1:1 配对
2006	翟祥军等 ^[25]	6	310	488	256	482	1.54	1.19 ~ 1.99	成组匹配

2. Meta 分析结果:(1)异质性分析:结果表明,各研究资料间存在异质性($I^2=87\%$, $P<0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。当采取固定效应模型进行 Meta 分析时,合并效应值 OR (95% CI) 为 1.40 (1.31~1.50),与随机效应模型的结果差异不大,表示敏感度不大,本次研究的 Meta 分析结果较为稳健可信。(2)人工流产与中国女性乳腺癌关联性的 Meta 分析:总效应森林图见图 1,菱形图案完全在垂直线右侧,

合并效应值 OR (95% CI) 为 1.59 (1.30~1.94),提示有人工流产史的女性罹患乳腺癌的风险是没有人工流产史女性的 1.59 倍。(3)亚组分析:按人工流产次数分为 1 次、 ≥ 2 次的 2 个亚组,Meta 分析结果计算得出合并效应值 OR 及其 95% CI 分别为 1.01 (0.93~1.10)、1.69 (1.25~2.29),结果表明 1 次人工流产对乳腺癌的发病影响不大,多次(≥ 2 次)人工流产可明显增加罹患乳腺癌的风险性(表 2)。

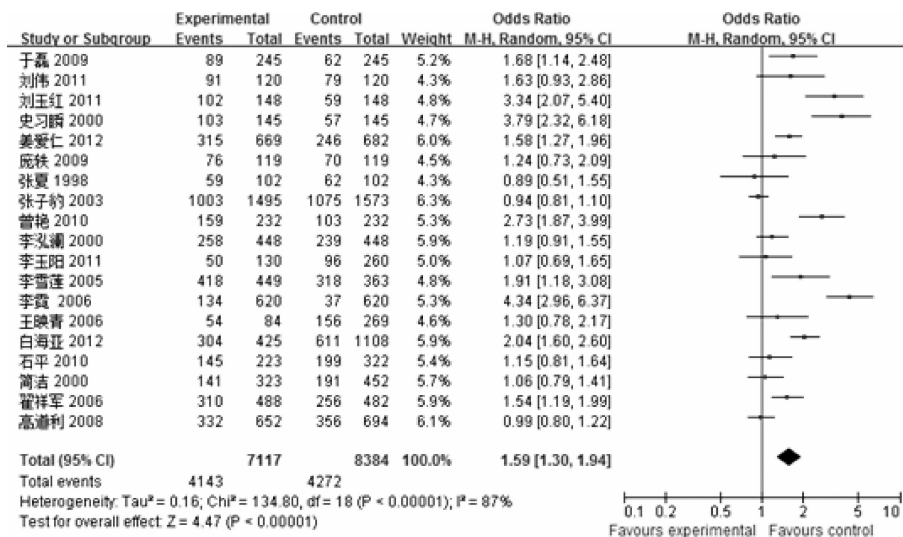


图 1 总效应森林图

表 2 人工流产次数与中国女性乳腺癌关联性的 Meta 分析

人工流产	纳入文献(篇)	病例组(n)		对照组(n)		OR	95% CI
		有人流	样本量	有人流	样本量		
1(次)	10	1566	4525	1701	4966	1.01	0.93~1.10
≥ 2 (次)	11	1219	5145	834	5586	1.69	1.25~2.29

3. 发表偏倚分析:(1)“漏斗图”分析:对纳入文献进行“漏斗图”分析,图形基本对称,大部分资料对应的点位于 95% CI 内,提示本研究的发表偏倚程度小。见图 2。(2)失效安全系数分析:计算得出 $N_p = 697.04$,即在 $P=0.05$ 水平时,至少需要 697 个未发表的阴性结果才能使本研究结果发生逆转,本研究可忽视发表偏倚的影响。

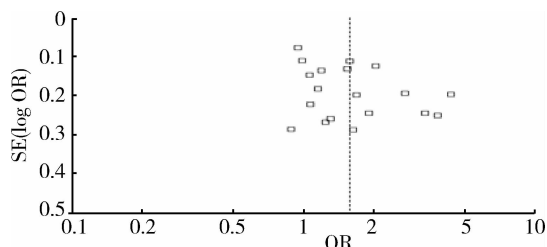


图 2 纳入文献出版偏倚的漏斗图分析

讨 论

乳腺癌是生物、心理和社会多因素综合作用所导

致的一种疾病,人工流产是一个可能的危险因素,有的学者认为两者没有关联,有的学者认为两者有关联^[2-5]。本文采用 Meta 分析方法综合定量分析了国内近 14 年来有关人工流产与乳腺癌关系的病例对照研究文献 19 篇,结果表明人工流产与中国女性乳腺癌的关联性具有统计学意义(合并效应值 OR = 1.59, 95% CI: 1.30~1.94),这可能源于妊娠期间体内激素对乳腺的影响,女性乳房正常发育依赖于激素刺激,雌激素促进乳腺管和管周实质组织生长,孕激素促进乳房小叶和腺泡发育旺盛,怀孕是使乳腺上皮成熟的一个重要阶段,进行人工流产术突然终止妊娠,体内雌激素和孕激素水平下降,乳腺生长骤停,腺泡萎缩,未分化完全的乳腺上皮细胞此时较易受致癌物的刺激而发生癌变。改革开放 30 年,中国的婚育观念、婚姻行为和生育行为都有了前所未有的变化。人工流产作为我国计划生育的一种万不得已的补救

措施曾被合法化,这也是导致我国人工流产现象普遍而忽略了其危害的原因。国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)2010 年统计年鉴显示,2000 年以来,中国人工流产手术稳定在 700 万人/年,最高峰是 2008 年的 917 万。全球每年平均人工流产率大概为 35‰,中国是 29.3‰,高频率的人工流产已经严重影响到中国女性的生殖健康,88.2% 继发性不孕者曾有人工流产史,而且流产中发生死亡的概率也高,中国约为 0.62/10 万,人工流产的弊端逐渐显现。同时,据估计,全球乳腺癌发病率正以每年 0.5% 的速度增长,中国乳腺癌的发病率年平均增长速度 3%~4%,远高于世界平均增长速度。由此可见,研究人工流产与我国女性乳腺癌发病关系具有重要的公共卫生学意义。

亚组分析人工流产次数与乳腺癌的关系,结果显示多次人工流产可增加罹患乳腺癌的危险性。乳腺癌的发生受遗传因素影响,如乳腺癌易感基因 BRCA1 和 BRCA2 突变在家庭性乳腺癌中扮演重要角色,但主要影响因素是环境暴露。重复人工流产(有 ≥ 2 次以上的人工流产)易损伤子宫内膜导致继发不孕和月经紊乱等并发症,造成人体的内分泌失调,而诱发乳腺癌。与无人工流产史女性相比,有多次(≥ 2 次)人工流产史的女性罹患乳腺癌的风险性增加了 1.69 倍,而我国重复人工流产率高,间接反映了我国人工流产可能促进了乳腺癌的发生。这也提示,我国计划生育人员和社区医院服务者应引导群众树立科学文明进步的婚育观念,积极推广中国女性采取正确有效的避孕措施,针对不同人群进行适宜的宣教,降低人工流产率和重复人工流产率,如在未婚女性中加强生理知识和自我保护意识教育,在已婚女性中推荐放置宫内节育器的女性到医院定期随访,以防止其移位甚至脱落造成生殖道损伤。人工流产术并发症多,对女性生殖道影响大,加强人工流产术中和术后的规范化管理能有效降低人工流产术并发症的发生和保证受术者身心健康,广大女性应做好防范措施尽可能避免人工流产术。

Meta 分析能解决单个研究结论间的矛盾,弥补单个研究可能出现的统计效能不佳和偏倚的不足,其结论与单项研究相比更全面、可靠。本研究通过 Meta 分析方法评价了人工流产与中国女性乳腺癌的关联性,合并样本量大,纳入的研究都经过严格的筛选和质量评价,结果真实可信。本论文的不足点是对在何孕期进行的人工流产术没有进行详细的研究,更多的流行病学和生理学研究需要进行。

参考文献

- 1 方琼英,吴琼,张秀玲,等. 乳腺癌的流行现状分析[J]. 中国社会科学杂志,2012, 29(5):333-335
- 2 Michaels KB, Xue F, Colditz GA *et al.* Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study [J]. Archives of Internal Medicine, 2007, 167(8):814-815
- 3 Rowland S. Misinformation on abortion [J]. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2011, 16(4):233-240
- 4 Ozmen V, Ozcinar B. Breast cancer risk factors in Turkish women - a University Hospital based nested case control study[J]. World J Surg Oncol,2009,8(7):37-39
- 5 陶苹,胡耀月,黄源,等. 亚裔女性乳腺癌危险因素的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(2):164-169
- 6 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle - Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta - analyses [J]. European Journal of Epidemiology, 2010, 25(9):603-605
- 7 于磊. 乳腺癌的危险因素分析[J]. 中国医药指南,2009, 10(28):232-234
- 8 姜爱仁,高长明,丁建华,等. 流产与乳腺癌发病风险关系的病例对照研究[J],中国肿瘤,2012, 2(4):261-267
- 9 刘伟. 湖北地区农村妇女乳腺癌发病的危险因素病例 - 对照研究[D]. 华中科技大学,2011
- 10 刘玉红. 女性乳腺癌疾病状况及乳腺癌发生危险因素分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(3):468-469
- 11 史习舜,吴彬,胡志坚,等. 福州市妇女乳腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 海峡预防医学杂志, 2000, 6(5):12-14
- 12 张子豹. 人工流产与乳腺癌关系的病例对照研究[D]. 上海:复旦大学,2003
- 13 庞铁,李卉,雷放鸣,等. 妇女生殖生育因素与乳腺癌病例对照研究[J]. 中国公共卫生,2009, 25(10):1172-1174
- 14 曾艳,徐茂盛,谭世奇,等. 乳腺癌危险因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3):622-623
- 15 李玉阳. 山东省乳腺癌病调查报告与乳腺癌危险因素分析[D]. 济南:山东大学,2011
- 16 李泓澜,高立峰,杨工,等. 月经生育因素与女性乳腺癌关系的病例对照研究[J]. 肿瘤, 2000, 20(2):88-92
- 17 李雪莲,何苗,许志远,等. 女性乳腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 中国疾病控制,2006, 10(1):8-11
- 18 李霓,何苗,张曦,等. 辽宁地区入院女性乳腺癌遗传度及相关危险因素的条 Logistic 回归分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(2):101-106
- 19 李彦国,王欢,张秉明,等. 农村妇女乳腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 中国医刊,2013,48(7):75-77
- 20 白海亚. 兰州市女性乳腺癌危险因素分析[D]. 兰州:兰州大学,2012
- 21 石平,徐明,钱云,等. 无锡地区女性乳腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(13):2428-2431
- 22 简洁,李艺,张宏伟,等. 低危人群中乳腺癌与人工流产相关关系的研究[J]. 预防医学情报杂志 2000,16(1):16-19
- 23 高道利,叶展,秦勤,等. 26 万女性队列人群中乳腺癌与人工流产关系的分析(上海)[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008, 27(1):51-53
- 24 张夏. 兰州市女性乳腺癌生育因素危险性病例对照研究[J]. 解放军医学高等专科学校学报,1998,26(3):25-27
- 25 翟祥军,王水,秦建伟,等. 月经、生殖因素与乳腺癌关系的病例对照研究[J]. 疾病控制杂志,2006,10(2):109-103

(收稿日期:2013-08-29)

(修回日期:2013-09-26)