

基于倾向性评分匹配法和逆概率处理加权法探索血清镍与口腔癌发病的关联

戴超兰^{a,b}, 王慧英^{a,b}, 张玮琳^{a,b}, 王鹏^{a,b}, 高星晖^{a,b}, 李伟英^{a,b}, 汪靖^{b,c}, 刘凤琼^{a,b}, 陈法^{a,b}, 何保昌^{a,b}

福建医科大学 a. 公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 b. 福建省环境因素与肿瘤重点实验室 c. 公共卫生学院实验中心, 福建 福州 350122



DOI 10.11836/JEOM22092

摘要:

[背景] 血清镍(Ni)与口腔癌(OC)发生关联尚不明确,且既往研究多为未控制组间混杂因素的观察性研究。

[目的] 以倾向性评分匹配法(PSM)和逆概率处理加权法(IPTW)为基础,评估血清镍与口腔癌发病之间的关联。

[方法] 选取2011年11月—2019年5月期间福建医科大学附属第一医院经组织病理学确诊的新发口腔癌患者456例,选择同期前往医院和社区的健康体检人群作为对照组,共纳入1410例。基于电感耦合等离子体质谱法测定血清样本中Ni质量浓度(简称浓度)。采用1:1 PSM(卡钳值为0.02)匹配病例-对照,基于IPTW对病例组与对照中的研究对象加权后进行后续分析。研究对象的一般特征通过 χ^2 检验及标准均数差完成匹配前后的均衡性检验,利用限制性立方样条探索血清镍与口腔癌两者非线性的剂量-反应关系,同时应用条件logistic回归和加权logistic回归分析血清镍元素与口腔癌发病的关联。

[结果] 经PSM和IPTW控制组间协变量后,剂量-反应曲线显示,随着血清Ni浓度的增加,患口腔癌的风险呈先下降后上升的趋势。PSM结果显示,与对照组相比,血清Ni浓度在0.09~16.80 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组的OC发病风险与其浓度呈负相关($OR=0.36$, 95%CI: 0.24~0.54), Ni浓度>16.80 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的OC发病风险与其浓度呈正相关($OR=5.43$, 95%CI: 2.76~10.68); IPTW结果显示,血清镍浓度在0.09~20.55 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,口腔癌的罹患风险与血清镍浓度呈负相关($OR=0.39$, 95%CI: 0.29~0.52),而Ni浓度>20.55 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可升高口腔癌的罹患风险, OR 及95%CI为5.54(3.62~8.49)。

[结论] 血清Ni水平与OC发病风险呈J形关系,高浓度血清Ni浓度(>20.55 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)可能为OC发病的危险因素。

关键词: 口腔癌; 镍元素; 倾向性评分; 逆概率处理加权法; 剂量-反应关系

Association between serum nickel and oral cancer incidence using propensity score matching and inverse probability of treatment weighting DAI Chaolan^{a,b}, WANG Huiying^{a,b}, ZHANG Weilin^{a,b}, WANG Peng^{a,b}, GAO Xinghui^{a,b}, LI Weiyang^{a,b}, WANG Jing^{b,c}, LIU Fengqiong^{a,b}, CHEN Fa^{a,b}, HE Baochang^{a,b} (a. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health b. Fujian Provincial Key Laboratory of Environment Factors and Cancer c. Laboratory Center, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350122, China)

Abstract:

[Background] The association between serum nickel (Ni) and oral cancer incidence is unclear and most of the previous studies were observational studies that did not control for confounding factors between groups.

[Objective] To assess the correlation of serum Ni with oral cancer incidence based on propensity score matching (PSM) and inverse probability of treatment weighting (IPTW).

[Methods] A cohort of 456 newly diagnosed oral cancer patients was recruited from the First Hospital of Fujian Medical University during November 2011 to May 2019, and residents ordered their health check-up in hospitals or local community health centers over the same period were selected as a control group, which included a total of 1410 participants. Serum Ni was evaluated by inductively coupled plasma mass spectrometry. Case-control pairs were selected using a 1:1

基金项目

福建医科大学公共卫生学院大学生科研创新项目(202002); 福建医科大学大学生创新创业训练计划(C20097)

作者简介

并列第一作者。
戴超兰(2000—),女,本科生;
E-mail: 978129288@qq.com
王慧英(1996—),女,硕士生;
E-mail: 1369284039@qq.com

通信作者

何保昌, E-mail: hbc@fjmu.edu.cn

伦理审批

已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-03-18
录用日期 2022-11-05

文章编号 2095-9982(2022)12-1329-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

戴超兰,王慧英,张玮琳,等. 基于倾向性评分匹配法和逆概率处理加权法探索血清镍与口腔癌发病的关联[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(12): 1329-1335.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22092

Funding

This study was funded.

Correspondence to

HE Baochang, E-mail: hbc@fjmu.edu.cn

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2022-03-18

Accepted

2022-11-05

To cite

DAI Chaolan, WANG Huiying, ZHANG Weilin, et al. Association between serum nickel and oral cancer incidence using propensity score matching and inverse probability of treatment weighting[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(12): 1329-1335.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22092

PSM (caliper value of 0.02), and the study subjects in the case group and control group were weighted for subsequent analysis by IPTW. The general characteristics of the study subjects were tested for equilibrium before and after matching by chi-square test and standardized mean difference (SMD). This was followed by exploring the potential nonlinear dose-response relationship between serum Ni and oral cancer using restricted cubic splines as well as analyzing the association between serum Ni and oral cancer incidence by conditional logistic regression and weighted logistic regression.

[Results] After controlling for between-group covariates by PSM and IPTW, the dose-response curves demonstrated that the risk of developing oral cancer tended to decline and then increase with the increasing serum Ni level. The outcome of the analysis using PSM demonstrated that as compared to the control group, the risk of developing oral cancer in the 0.09-16.80 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ serum Ni group was negatively correlated with serum Ni level ($OR=0.36$, $95\%CI: 0.24-0.54$), whereas the risk of developing oral cancer in the $>16.80 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ serum Ni group was positively correlated with serum Ni level ($OR=5.43$, $95\%CI: 2.76-10.68$). After applying IPTW, a negative association was found between the risk of oral cancer and serum Ni concentration within a serum Ni window ranging from 0.09 to 20.55 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($OR=0.39$, $95\%CI: 0.29-0.52$), while a positive association with an OR and $95\%CI$ of 5.54 (3.62-8.49) for the Ni concentration $> 20.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

[Conclusion] In this study, a J-shaped relationship between serum Ni concentration and the risk of developing oral cancer is found, which shows that high serum Ni concentration ($> 20.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) may be a risk factor for oral cancer.

Keywords: oral cancer; nickel; propensity score matching; inverse probability of treatment weighting; dose-response relationship

镍(nickel, Ni)是人体必需的微量元素,主要以有机化合物的形式被植物吸收,或在海洋软体动物体内和与厨房用具接触的食物中积累从而进入营养链^[1]。镍主要通过呼吸道进入人体,并分布于人体各处,其中血镍代谢半减期约为 20~34 h^[2]。镍化合物早在 20 世纪 90 年代就被国际癌症研究机构列为人类致癌物(1 类),其中金属镍被明确列为潜在的人类致癌物(2B 类)^[3]。口腔癌(oral cancer, OC)是头颈部发病率较高的恶性肿瘤之一,有文献报道 2018 年全世界口腔癌新病例约有 35 万例,其中我国约占 1/7^[4]。有研究表明,高水平镍与口腔癌患病率之间存在正相关^[5],且可通过抑制异柠檬酸脱氢酶的活性诱导癌细胞的干细胞特性^[6]。另外,一项长达 2 年的大鼠口服镍化合物研究发现,镍与肿瘤的发生无明显暴露-反应关系^[7]。然而,既往研究多为在未排除其他因素干扰的前提下进行,其结果尚有争议。

倾向性分析法是通过计算每个研究对象的倾向性评分(propensity score, PS),来集中体现多个混杂因素的综合影响,再使用分层、匹配、校正或加权等多种方法进行分析,以达到控制混杂因素的目的^[8]。有研究发现,倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM)可以有效均衡组间协变量,降低人群差异对效果评估的影响,从而提高研究结果的准确性,然而该方法通常具有样本量大幅度减少的缺点^[9]。与之相反,逆概率处理加权法(inverse probability of treatment weighting, IPTW)保留了所有患者数据,最大限度地提高了可用信息量,可以在不损失样本量的情况下进行数据统计。有研究发现,PSM 和 IPTW 能够有效地减少多组观察性数据间存在的混杂偏倚,使其结果更接近随机对照研究^[10]。因此,本研究基于 PSM 与 IPTW 来

阐明血清镍与口腔癌发病的关系,以最大限度减少混杂因素的影响,为进一步预防口腔癌提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用病例对照研究设计,选取 2011 年 11 月—2019 年 5 月期间福建医科大学第一附属医院确诊的 456 名口腔癌患者。病例纳入标准:(1)经组织病理学确诊的新发口腔癌患者;(2)具有 10 年以上福建省居住史。病例排除标准:(1)具有口腔炎症或继发性肿瘤;(2)不能明晰回答问题。同一时期,从医院和社区体检的人群中纳入了 1410 例对照,并排除了具有口腔疾病、肿瘤既往史、无法顺利完成调查以及职业接触镍元素者。收集问卷和采集样本期间,所有受试者均签署知情同意书。本研究已获批于福建医科大学伦理委员会[编号:2011 福医伦理审字第(53)号]。

1.2 问卷调查

采用国内外专家结合国内实际情况编制而成的结构式调查问卷。在调查前,采用统一的标准对调查者进行培训,利用问卷调查对受试者进行访谈。问卷主要内容包括:饮食习惯、饮酒史、吸烟史、喝茶史、肿瘤家族史等。吸烟的定义是累计吸烟达到 100 支;饮酒的定义是持续 6 个月以上并保持每周至少饮酒 1 次的频率;喝茶的定义是持续 6 个月以上且保持每周至少喝 1 杯茶的频率^[11]。面访结束后,及时对问卷进行复核,并剔除完成度未达到 100%的问卷。

1.3 镍元素检测

抽取受试者清晨空腹状态适量外周血液样本并暂存于抗凝管内,设置超高速低温离心机(Thermo, 美国) 1000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 13.5 cm)离心 10 min,得到血清

后进行分装,保存在-80 °C 的冰柜。通过 NexION 350X 电感耦合等离子体质谱仪(PerkinElmer, 美国)采用电感耦合等离子体质谱法进行血清镍浓度的检测。首先,精确吸取 200 μL 的血清样本于聚四氟乙烯材质的消解罐中,再向其中加入 1 mL 硝酸(国药集团化学试剂, 中国)与 4 mL 超纯水,将其固定于 WX-4000 微波消解仪(上海屹尧, 中国)内进行微波消解。消解完成后在温度设置为 140 °C 的 G-100 赶酸仪(上海屹尧, 中国)上进行赶酸,直至酸液约为 0.5 mL 后转移至 10 mL 容量瓶中并定容至 10 mL 待测。通过含 1.00 μg·L⁻¹ 铁、锂、镁、铍、铈、铀、铅、钆的质谱调谐液(PerkinElmer, 美国),最优化电感耦合等离子体质谱仪的射频功率、气体流量、扫描方式等仪器工作条件,以达到镁、铍、铈、铀的灵敏度较高及其氧化物产率较低的要求,并且采用动态反应池和氢气碰撞反应池去除质谱干扰,进而进行测定。与此同时,配制镍标准溶液,质量浓度(简称浓度)分别为 0.001、0.005、0.010、0.050、0.100、0.500 μg·L⁻¹。绘制标准曲线并检测血清中镍的浓度,对低于检测限(0.17 μg·L⁻¹)的样本,用检测限的一半值替代^[12]。

1.4 统计学分析

基于 EpiData 3.1 软件对采集的问卷进行双核输入和逻辑纠错校正。PSM 和 IPTW 过程使用 R 4.0.5 软件进行,使两组研究对象的一般人口统计学特征和生活方式均衡可比。通过 logistic 回归分析估计,综合利用研究对象的多个混杂因素计算出不同处理组的 PS 值。其中,在 PSM 中,使用 1:1 邻近匹配法,PS 卡

钳值定为 0.02。在 IPTW 中,对病例组和对照组的研究对象分别赋予 1/PS(即 PS 的倒数)与 1/(1-PS)(即 1 减 PS 的差的倒数)的权重,进而使多个混杂因素在病例组和对照组达到均衡而样本量不变。采用卡方检验和标准均数差(standardized mean difference, SMD)对基线患者的一般特征进行匹配前后的均衡性检验,其中组间协变量均衡的评估指标为 SMD 值 < 0.2。通过限制性立方样条图(节点=4,以 P₂₅、P₅₀、P₇₅、P₉₅ 为节点,其中 P₂₅ 为对照点)绘制血清镍浓度与口腔癌发病之间剂量-反应关系,并根据限制性立方样条曲线与纵坐标 OR=1 的交点确定血清镍浓度的最佳界值,并采用条件 logistic 回归分析模型和加权 logistic 回归探索血清镍浓度与口腔癌发病关联的 OR 值与其 95%CI。检验水准 α=0.05(双侧检验)。

2 结果

2.1 匹配前、后口腔癌病例和对照的基本情况

本研究共纳入口腔癌患者 456 例和对照组 1410 例,经 1:1 的 PSM 法挑选出 323 对病例-对照;在 IPTW 法中,对总研究人群中对照组 1410 人和病例组 456 人的每一位参与者进行加权。由表 1 可知,在 PSM 法和 IPTW 法匹配前,除红肉摄食频次、鸡蛋摄食频次、口腔卫生评分外的其他协变量差异均有统计学意义(P≤0.001);匹配后,病例组与对照组中各协变量的差异均无统计学意义,各个因素的 SMD 均小于 0.2,均衡性得到明显的提高。

表 1 PSM 和 IPTW 分析前后研究人群各协变量的均衡性比较 [n(%)]

Table 1 Equilibrium of selected covariates in the study population before and after PSM or IPTW [n (%)]

| 协变量(Covariate) | 总人群(Overall population) | | | | 1:1倾向性匹配(1:1 PSM) | | | | 逆概率加权(IPTW) | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|--------|-------|-----------------------------|--------------------------|-------|-------|---|--|-------|-------|
| | 对照组 (Control) (n=1410) | 病例组 (Case) (n=456) | P | SMD | 对照组 (Control) (n=323) | 病例组 (Case) (n=323) | P | SMD | 对照组 (Control) (n=1870) ^a | 病例组 (Case) (n=1796) ^a | P | SMD |
| 性别(Gender) | | | <0.001 | 0.259 | | | 0.937 | 0.006 | | | 0.525 | 0.053 |
| 男(Male) | 679(48.16) | 278(60.96) | | | 181(56.04) | 182(56.35) | | | 947(50.62) | 862(47.97) | | |
| 女(Female) | 731(51.84) | 178(39.04) | | | 142(43.96) | 141(43.65) | | | 923(49.38) | 934(52.03) | | |
| 年龄/岁(Age/years) | | | <0.001 | 0.571 | | | 0.810 | 0.019 | | | 0.784 | 0.020 |
| <60 | 316(22.41) | 222(48.68) | | | 130(40.25) | 133(41.18) | | | 538(28.78) | 533(29.70) | | |
| ≥60 | 1094(77.59) | 234(51.32) | | | 193(59.75) | 190(58.82) | | | 1332(71.22) | 1263(70.30) | | |
| 学历(Academic qualifications) | | | <0.001 | 0.733 | | | 0.483 | 0.124 | | | 0.682 | 0.107 |
| 文盲(Illiterate) | 282(20.00) | 36(7.89) | | | 25(7.74) | 36(11.15) | | | 318(17.01) | 286(15.93) | | |
| 小学(Primary school) | 514(36.45) | 68(14.91) | | | 65(20.12) | 63(19.50) | | | 583(31.16) | 492(27.40) | | |
| 初中(Lower secondary school) | 377(26.74) | 223(48.91) | | | 150(46.44) | 139(43.03) | | | 593(31.69) | 596(33.20) | | |
| 高中及以上(Upper secondary school and above) | 237(16.81) | 129(28.29) | | | 83(25.70) | 85(26.32) | | | 376(20.14) | 422(23.47) | | |
| 职业(Occupation) | | | <0.001 | 0.334 | | | 0.797 | 0.053 | | | 0.919 | 0.033 |
| 农民(Farmer) | 655(46.45) | 139(30.48) | | | 103(31.89) | 111(34.37) | | | 793(42.41) | 739(41.12) | | |
| 工人(Worker) | 154(10.93) | 70(15.35) | | | 44(13.62) | 43(13.31) | | | 231(12.36) | 238(13.28) | | |
| 科员及其他(Staff member and others) | 601(42.62) | 247(54.17) | | | 176(54.49) | 169(52.32) | | | 846(45.23) | 819(45.60) | | |

续表 1

| 协变量(Covariate) | 总人群(Overall population) | | | | 1:1倾向性匹配(1:1 PSM) | | | | 逆概率加权(IPTW) | | | |
|--|------------------------------|--------------------------|--------|-------|-----------------------------|--------------------------|-------|-------|---|--|-------|-------|
| | 对照组 (Control) (n=1410) | 病例组 (Case) (n=456) | P | SMD | 对照组 (Control) (n=323) | 病例组 (Case) (n=323) | P | SMD | 对照组 (Control) (n=1870) ^a | 病例组 (Case) (n=1796) ^a | P | SMD |
| 居住地(Place of residence) | | | <0.001 | 0.481 | | | 0.630 | 0.038 | | | 0.107 | 0.132 |
| 农村(Rural residence) | 1088(77.16) | 251(55.04) | | | 190(58.82) | 196(60.68) | | | 1330(71.13) | 1167(64.97) | | |
| 城市(Urban residence) | 322(22.84) | 205(44.96) | | | 133(41.18) | 127(39.32) | | | 540(28.87) | 629(35.03) | | |
| 肿瘤家族史(Family history of tumor) | | | <0.001 | 0.232 | | | 0.227 | 0.095 | | | 0.795 | 0.019 |
| 无(No) | 1293(91.70) | 384(84.21) | | | 289(89.47) | 279(86.38) | | | 1679(89.77) | 1602(89.17) | | |
| 有(Yes) | 117(8.30) | 72(15.79) | | | 34(10.53) | 44(13.62) | | | 191(10.23) | 194(10.83) | | |
| 体重指数(Body mass index)/(kg·m ⁻²) | | | <0.001 | 0.525 | | | 0.803 | 0.052 | | | 0.493 | 0.084 |
| 18.5~23.9 | 711(50.42) | 294(64.47) | | | 198(61.30) | 206(63.78) | | | 1006(53.78) | 905(50.41) | | |
| <18.5 | 75(5.32) | 62(13.60) | | | 28(8.67) | 27(8.36) | | | 135(7.22) | 117(6.48) | | |
| ≥24 | 624(44.26) | 100(21.93) | | | 97(30.03) | 90(27.86) | | | 729(39.00) | 774(43.11) | | |
| 吸烟(Tobacco smoking) | | | <0.001 | 0.409 | | | 0.419 | 0.064 | | | 0.937 | 0.006 |
| 无(No) | 1041(73.83) | 249(54.61) | | | 193(59.75) | 203(62.85) | | | 1297(69.38) | 1241(69.11) | | |
| 有(Yes) | 369(26.17) | 207(45.39) | | | 130(40.25) | 120(37.15) | | | 573(30.62) | 555(30.89) | | |
| 饮酒(Alcohol consumption) | | | <0.001 | 0.438 | | | 0.794 | 0.021 | | | 0.474 | 0.053 |
| 无(No) | 1162(82.41) | 289(63.38) | | | 229(70.90) | 232(71.83) | | | 1466(78.40) | 1368(76.16) | | |
| 有(Yes) | 248(17.59) | 167(36.62) | | | 94(29.10) | 91(28.17) | | | 404(21.60) | 428(23.84) | | |
| 饮茶(Tea drinking) | | | <0.001 | 0.343 | | | 0.684 | 0.032 | | | 0.568 | 0.044 |
| 无(No) | 1048(74.33) | 266(58.33) | | | 200(61.92) | 205(63.47) | | | 1304(69.74) | 1216(67.70) | | |
| 有(Yes) | 362(25.67) | 190(41.67) | | | 123(38.08) | 118(36.53) | | | 566(30.26) | 580(32.30) | | |
| 红肉摄食频次/(次·周 ⁻¹)(Red meat intake frequency/per week) | | | 0.054 | 0.105 | | | 0.654 | 0.035 | | | 0.566 | 0.048 |
| <3 | 425(30.14) | 116(25.44) | | | 87(26.93) | 82(25.39) | | | 533(28.51) | 473(26.35) | | |
| ≥3 | 985(69.86) | 340(74.56) | | | 236(73.07) | 241(74.61) | | | 1337(71.49) | 1323(73.65) | | |
| 鱼肉摄食频次/(次·周 ⁻¹)(Fish intake frequency/per week) | | | 0.001 | 0.185 | | | 0.875 | 0.012 | | | 0.885 | 0.012 |
| <3 | 634(44.96) | 247(54.17) | | | 168(52.01) | 166(51.39) | | | 893(47.73) | 846(47.13) | | |
| ≥3 | 776(55.04) | 209(45.83) | | | 155(47.99) | 157(48.61) | | | 977(52.27) | 950(52.87) | | |
| 海鲜摄食频次/(次·周 ⁻¹)(Seafood intake frequency/per week) | | | <0.001 | 0.224 | | | 0.937 | 0.006 | | | 0.709 | 0.031 |
| <1 | 675(47.87) | 269(58.99) | | | 177(54.80) | 178(55.11) | | | 950(50.83) | 885(49.26) | | |
| ≥1 | 735(52.13) | 187(41.01) | | | 146(45.20) | 145(44.89) | | | 920(49.17) | 911(50.74) | | |
| 鸡蛋摄食频次/(次·周 ⁻¹)(Egg intake frequency/per week) | | | 0.130 | 0.081 | | | 0.752 | 0.025 | | | 0.272 | 0.090 |
| <3 | 620(43.97) | 219(48.03) | | | 148(45.82) | 152(47.06) | | | 836(44.72) | 723(40.27) | | |
| ≥3 | 790(56.03) | 237(51.97) | | | 175(54.18) | 171(52.94) | | | 1034(55.28) | 1073(59.73) | | |
| 蔬菜摄食频次/(次·d ⁻¹)(Vegetables intake frequency/per day) | | | <0.001 | 0.427 | | | 0.870 | 0.013 | | | 0.525 | 0.049 |
| <2 | 318(22.55) | 192(42.11) | | | 118(36.53) | 116(35.91) | | | 522(27.93) | 541(30.15) | | |
| ≥2 | 1092(77.45) | 264(57.89) | | | 205(63.47) | 207(64.09) | | | 1348(72.07) | 1255(69.85) | | |
| 水果摄食频次/(次·周 ⁻¹)(Fruit intake frequency/per week) | | | <0.001 | 0.657 | | | 0.690 | 0.031 | | | 0.556 | 0.049 |
| <3 | 516(36.60) | 309(67.76) | | | 186(57.59) | 191(59.13) | | | 829(44.31) | 839(46.72) | | |
| ≥3 | 894(63.40) | 147(32.24) | | | 137(42.41) | 132(40.87) | | | 1041(55.69) | 957(53.28) | | |
| 口腔卫生评分/分(Oral hygiene score /points) | | | 0.164 | 0.075 | | | 0.385 | 0.068 | | | 0.873 | 0.013 |
| 0~2 | 600(42.55) | 211(46.27) | | | 153(47.37) | 142(43.96) | | | 808(43.19) | 788(43.86) | | |
| 3~8 | 810(57.45) | 245(53.73) | | | 170(52.63) | 181(56.04) | | | 1062(56.81) | 1008(56.14) | | |

[注] a: 该样本量是指基于 IPTW 对总人群样本量加权过后产生的权重, 即是被视为一种“伪样本量”。

[Note] a: This sample size is the weight of the total population sample size based on the IPTW, which is considered a "pseudo-sample size".

2.2 血清镍元素与口腔癌的非线性剂量-反应关系

基于 PSM 与 IPTW 处理后, 分别探讨血清镍水平

与口腔癌发病风险的剂量-反应关系, 两者分析结果一

致表明, 随着血清镍浓度的递增, 患口腔癌的风险均

呈先下降后上升的趋势。结果见图 1。

2.3 血清镍元素与口腔癌发病风险的 logistic 分析

根据曲线与参考线($OR=1.0$)的两个交点确定经 PSM 方法处理后的血清镍浓度最佳界值,分别为 $0.09 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 $16.08 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; 用同样的方法,确定了 IPTW 处理后血清镍浓度的两个最佳界值,分别为 $0.09 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 $20.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。调整混杂因素后,PSM 结果显示,与对照组相比,血清镍浓度在 $0.09\sim 16.80 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内,病

例组的口腔癌发病风险与血清镍浓度呈负相关($OR=0.36, 95\%CI: 0.24\sim 0.54$), 镍浓度 $> 16.80 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 病例组的口腔癌发病风险与血清镍浓度呈正相关($OR=5.43, 95\%CI: 2.76\sim 10.68$); IPTW 结果显示,血清镍浓度在 $0.09\sim 20.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,口腔癌的罹患风险与血清镍浓度呈负相关($OR=0.39, 95\%CI: 0.29\sim 0.52$), 镍元素浓度 $> 20.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可升高口腔癌的罹患风险, OR 及 $95\%CI$ 为 $5.54(3.62\sim 8.49)$ 。见表 2。

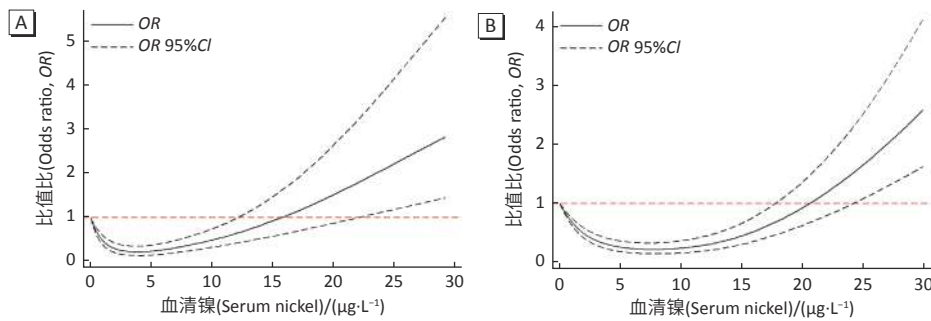


图 1 经 PSM (A) 和 IPTW (B) 处理后血清镍与口腔癌的剂量-反应关系

Figure 1 Dose-response relationship between serum Ni and oral cancer using PSM (A) and IPTW (B)

表 2 血清镍浓度与口腔癌关联的 logistic 分析

Table 2 Logistic analysis on association between serum levels of nickel and oral cancer

| 方法(Methodology) | 对照组(Control)[n(%)] | 病例组(Case)[n(%)] | OR (95%CI) | OR (95%CI) ^a | Z ^a | P ^a |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|----------------|----------------|
| PSM 镍分组(Nickel subgroup by PSM)/(μg·L ⁻¹) | | | | | | |
| <0.09 | 145(44.89) | 162(50.15) | 1.00 | 1.00 | | |
| 0.09~16.08 | 163(50.46) | 74(22.92) | 0.41(0.29~0.58) | 0.36(0.24~0.54) | -4.98 | <0.001 |
| >16.08 | 15(4.65) | 87(26.93) | 5.19(2.87~9.38) | 5.43(2.76~10.68) | 5.45 | <0.001 |
| IPTW 镍分组(Nickel subgroup by IPTW)/(μg·L ⁻¹) | | | | | | |
| <0.09 | 510(36.17) | 229(50.22) | 1.00 | 1.00 | | |
| 0.09~20.55 | 847(60.07) | 112(24.56) | 0.32(0.22~0.47) | 0.39(0.29~0.52) | -6.36 | <0.001 |
| >20.55 | 53(3.76) | 115(25.22) | 4.74(2.94~7.65) | 5.54(3.62~8.49) | 7.87 | <0.001 |

[注] a: 调整性别、年龄、文化程度、居住地、职业、肿瘤家族史、体重指数、吸烟、饮酒、饮茶、红肉摄食频次、鱼肉摄食频次、海鲜摄食频次、蔬菜摄食频次、鸡蛋摄食频次、水果摄食频次、口腔卫生状况。

[Note] a: Adjusted for gender, age, academic qualifications, place of residence, occupation, family history of tumor, body mass index, tobacco smoking, alcohol consumption, tea drinking, red meat intake frequency, fish intake frequency, seafood intake frequency, vegetables intake frequency, egg intake frequency, fruit intake frequency, and oral hygiene status.

3 讨论

本研究采用 PSM 与 IPTW 方法分析后发现,血清镍水平与口腔癌的发生风险呈先下降后上升的 J 形关系。在较低浓度下,血清镍水平与口腔癌的发病风险呈负相关;当血清镍水平持续升高,高水平镍可能会增加口腔癌的发病风险。研究表明,PSM 能更有效地减少基线协变量的不平衡而提高结果的准确性^[9], IPTW 能够在整个数据统计分析过程中最大限度地保留更多的可用样本信息。因此本研究同时采取两组方法,可有效排除其他因素的干扰,保证病例组与对照

组间的可比性,从而更客观地反映血清镍对口腔癌的影响。数据分析得:两种统计学处理的结果一致显示镍与口腔癌的剂量-反应关系。

镍是元素周期表上的第 24 位元素——地壳中含量最丰富的元素之一。在日常生活环境中,镍元素可以通过被植物吸收以及在海洋软体动物或与厨房用具接触的食物中积累等方式进而被吸收进入营养链。有研究报道,在低浓度时,镍可被视为人体内必需的一种微量元素,具有参与蛋白质的结构并作为辅助因子参与酶活性的激活等功能^[13]。另一方面,当体内镍

浓度持续升高时,镍可作为一种有毒元素损伤线粒体功能,影响线粒体能量稳态并导致表观遗传改变^[14]。正常人血液中镍浓度约 $0.11 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,人体对镍的日需要量约 0.3 mg ^[15]。然而,由于人群生活环境、研究对象、生物样本以及元素检测方法的不同,不同研究中关于镍的影响大小也不相同。在中国台湾中部的一项病例对照研究中,Yuan 等^[5]将对照组的血液镍水平的 75% 作为分组依据,发现与 $\leq 1.21 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 相比,血液镍浓度 $> 1.21 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为口腔癌的危险因素;据 Khlifi 等^[16]报道,突尼斯人群中血液高镍浓度 ($> 56.85 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 与头颈部肿瘤的发病有正关联,这与 Arain 等^[17]通过原子吸收光谱法测定口咽癌患者血液镍的浓度,并以血液镍浓度均数水平进行分组分析的结果一致。目前关于血清镍与口腔癌发病风险之间的流行病学研究较少。

本研究发现血清镍浓度在 $0.09\sim 16.80 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内,口腔癌的发病风险与血清镍浓度呈负相关。已有研究表明,镍主要参与磷脂、甘油三酯、尿素、葡萄糖、糖原和 ATP 水平的组织调节,从而满足人群每日较高的新陈代谢需要^[18]。Li 等^[19]通过队列研究发现,血浆镍浓度为 $2.02\sim 3.27 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组与 2 型糖尿病患者的癌症风险呈负相关,原因可能是血浆中可溶性镍浓度未达到致癌风险水平。在 Heim 等^[7]利用口服管饲法按照每日 $10、30、50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 六水合硫酸镍的剂量对 Fischer 大鼠进行试验,发现镍化合物并未导致口腔肿瘤发生风险增加,而镍化合物的吸入促进了呼吸道肿瘤的发生,这可能表明含镍物质对人体致癌性的影响与接触方式以及肿瘤的类型有关。此外,体外实验表明,在低镍浓度下,镍对正常细胞的活力不产生影响^[20]。已有研究发现在脂多糖的刺激下, Ni^{2+} 离子能作用于核因子 κB p50 亚基从而抑制口腔癌细胞的核转移,干扰核因子 κB 活性抑制白介素-8 的自发分泌,并且可以抑制核因子 κB 反式激活而表现出抗炎活性^[21-22]。因此,血清中适当的镍水平能够降低口腔癌的发病风险,这可能与人体需要一定浓度镍元素来维持其正常的新陈代谢和生理功能有关^[18]。

既往研究表明,血液中镍浓度高与口腔癌风险增加有关联^[23],与本研究的结果相符。在流行病学研究方面,Khlifi 等^[16]发现头颈癌患者癌组织中的镍水平明显高于对照组。在一项关于中国台湾的环境金属与口腔潜在恶性疾病的回顾性队列研究中发现,高镍水平可增加口腔潜在恶性疾病发展成为口腔癌的风险^[24],这可能与高浓度镍可破坏基因组中的组蛋白结构,从而改变基因表达并引起细胞结构变化有关^[25]。在摄入

并暴露于重金属镍的动物模型中,发现小鼠和大鼠的口腔肿瘤均被诱发^[26]。此外,在细胞实验中,Chiou 等^[27]发现高浓度镍会导致人表皮生长因子受体突变,进而促进肿瘤侵袭。一方面,当体内镍水平持续升高,镍可通过诱导缺氧诱导因子创造缺氧的细胞环境,介导细胞存活和适应缺氧条件,此时肿瘤细胞可能能够通过选择受损和抗细胞凋亡的细胞而增殖^[25];另一方面,镍和镍化合物的过量暴露可以直接通过增加活性氧的生成和损害抗氧化酶活性,因此诱导活性氧积累和氧化应激,从而破坏 DNA 和抑制 DNA 修复功能,促进肿瘤的发生^[28]。

此项研究仍存在一定的局限性。首先,病例对照的研究方法本身存在的选择偏倚和回忆偏倚是不可避免的。虽然本研究采用的 PSM 和 IPTW 两种分析方法可有效控制混杂因素,且纳入新发的口腔癌病例进行研究可有效减少回忆偏倚,但仍需要进一步加大样本量控制偏倚。其次,由于实际情况中仅能收集单一时间点的血清样本,其金属水平所反映的暴露时间可能并不足以覆盖口腔癌发展的潜伏期,故本研究中选取的受试对象在福建本地居住 10 年以上,能合理假定研究对象的血清镍水平在很长一段时间内是相对稳定的,其当前的血液样本的金属水平具有代表性。此外,血清镍的价态亦未能确定。因此,还需要后续进一步进行相关前瞻性研究加以验证。

结合以上内容来看,利用 PSM 和 IPTW 可以有效地平衡组间的其他因素的干扰,本研究初步发现血清镍浓度与口腔癌发病风险之间呈 J 形关系,高浓度血清 Ni 浓度 ($> 20.55 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 可能为 OC 发病的危险因素。因此,采取适当的措施将血清镍保持在合适的浓度可能有助于预防口腔癌的发生。需要继续进行大样本量的收集和前瞻性研究以验证这些可能的关联,并澄清确切的机制,从而为口腔癌的防治提供科学依据。

参考文献

- [1] CUBADDA F, IACOPONI F, FERRARIS F, et al. Dietary exposure of the Italian population to nickel: the national total diet study[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 146: 111813.
- [2] KLEIN C, COSTA M. Handbook on the Toxicology of Metals | | Nickel [M]. 4th ed. Amsterdam: Academic Press, 2015: 1091-1111.
- [3] IARC. Agents classified by the IARC Monographs volumes 1-132 [EB/OL]. [2021-07-27]. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [5] YUAN TH, LIAN IB, TSAI KY, et al. Possible association between nickel and

- chromium and oral cancer: a case-control study in central Taiwan[J]. *Sci Total Environ*, 2011, 409(6): 1046-1052.
- [6] WANG L, HE S, XIONG Z, et al. Chronic nickel (II) exposure induces the stemness properties of cancer cells through repressing isocitrate dehydrogenase (IDH1)[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 213: 112031.
- [7] HEIM KE, BATES HK, RUSH RE, et al. Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 224(2): 126-137.
- [8] 黎国威, 张玲, 陈裕明, 等. 倾向性评分方法在观察性研究中的应用[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(4): 469-474.
LI G W, ZHANG L, CHEN Y M, et al. Application of propensity score methods in observational studies[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21(4): 469-474.
- [9] 董薇, 周楚, 吴尊友, 等. 群组对照试验中应用倾向得分匹配法分析数据对干预效果评价的影响[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(8): 817-821.
DONG W, ZHOU C, WU Z Y, et al. The influence of using propensity score matching method to analyze data on the effect evaluation of interventions in the parallel-group controlled trial[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2018, 22(8): 817-821.
- [10] ALLAN V, RAMAGOPALAN SV, MARDEKIAN J, et al. Propensity score matching and inverse probability of treatment weighting to address confounding by indication in comparative effectiveness research of oral anti-coagulants[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(9): 603-614.
- [11] 汪靖, 林菁, 陈林, 等. 钪与口腔癌的关联: 基于倾向性评分匹配法的病例对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(5): 421-426.
WANG J, LIN J, CHEN L, et al. Scandium and oral cancer: a case-control study based on propensity score matching[J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(5): 421-426.
- [12] XIAO Y, YUAN Y, LIU Y, et al. Circulating multiple metals and incident stroke in Chinese Adults: the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1661-1668.
- [13] 李青仁, 苏斌, 李胜钊. 微量元素钴、镍与人体健康[J]. *广东微量元素科学*, 2008, 15(1): 66-70.
LI Q R, SU B, LI S C. Trace element cobalt, nickel and human health[J]. *Guangdong Trace Element Sci*, 2008, 15(1): 66-70.
- [14] GENCHI G, CAROCCI A, LAURIA G, et al. Nickel: human health and environmental toxicology[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(3): 679.
- [15] 康立娟, 孙凤春. 镍与人体健康及毒理作用[J]. *世界元素医学*, 2006, 13(3): 39-42.
KANG L J, SUN F C. Study on the relation Ni and people's body and toxicity theory of Ni[J]. *World Elem Med*, 2006, 13(3): 39-42.
- [16] KHLIFI R, OLMEDO P, GIL F, et al. Blood nickel and chromium levels in association with smoking and occupational exposure among head and neck cancer patients in Tunisia[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2013, 20(11): 8282-8294.
- [17] ARAIN SS, KAZI TG, ARAIN JB, et al. Determination of nickel in blood and serum samples of oropharyngeal cancer patients consumed smokeless tobacco products by cloud point extraction coupled with flame atomic absorption spectrometry[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21(20): 12017-12027.
- [18] MAYNAR M, LLERENA F, BARTOLOMÉ I, et al. Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2018, 15(1): 8.
- [19] LI Z, LONG T, WANG R, et al. Plasma metals and cancer incidence in patients with type 2 diabetes[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 758: 143616.
- [20] KIM A, PARK SJ, SUNG JH. Cell viability and immune response to low concentrations of nickel and cadmium: an in vitro model[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9218.
- [21] OTA H, SHIONOME T, SUGURO H, et al. Nickel chloride administration prevents the growth of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(35): 24109-24121.
- [22] SHAWISH HB, WONG WY, WONG YL, et al. Nickel(II) complex of polyhydroxybenzaldehyde N4-thiosemicarbazone exhibits anti-inflammatory activity by inhibiting NF-κB transactivation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100933.
- [23] ARAIN SS, KAZI TG, AFRIDI HI, et al. Estimation of nickel in different smokeless tobacco products and their impact on human health of oral cancer patients[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(7): 1063-1074.
- [24] TSAI KY, SU CC, CHIANG CT, et al. Environmental heavy metal as a potential risk factor for the progression of oral potentially malignant disorders in central Taiwan[J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 47: 118-124.
- [25] CHEN QY, DESMARAIS T, COSTA M. Metals and mechanisms of carcinogenesis[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 537-554.
- [26] KASPRZAK KS, SUNDERMAN JR FW, SALNIKOW K. Nickel carcinogenesis[J]. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2003, 533(1/2): 67-97.
- [27] CHIOU YH, LIOU SH, WONG RH, et al. Nickel may contribute to EGFR mutation and synergistically promotes tumor invasion in EGFR-mutated lung cancer via nickel-induced microRNA-21 expression[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 237(1): 46-54.
- [28] KONG L, HU W, LU C, et al. Mechanisms underlying nickel nanoparticle induced reproductive toxicity and chemo-protective effects of vitamin C in male rats[J]. *Chemosphere*, 2019, 218: 259-265.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜, 陈姣)