

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.02.012

• 流行病学 •

饮茶与牙龈癌发病关系的病例对照研究

刘凤琼^{1,2}, 鄢灵君¹, 陈法¹, 黄江峰¹, 刘芳萍¹, 邱宇³, 林李嵩³, 郑晓燕³, 伍俊锋¹, 何保昌^{1,2}

Association Between Tea Consumption and Risk of Gingival Carcinoma: A Case-control Study
LIU Fengqiong^{1,2}, YAN Lingjun¹, CHEN Fa¹, Huang Jiangfeng¹, LIU Fangping¹, QIU Yu³, LIN Lisong³, ZHENG Xiaoyan³, WU Junfeng¹, HE Baochang^{1,2}

1. Department of Epidemiology and Health Statistic, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Fujian Provincial Key Laboratory of Environment Factors and Cancer, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 3. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China

Corresponding Author: HE Baochang, E-mail: hbc517@163.com



Abstract: Objective To assess the effect of tea consumption on incidence of gingival carcinoma.

Methods A case-control study including 121 gingival carcinoma patients confirmed by pathological diagnoses and 363 gender-age frequency matched controls were enrolled in Fujian province from December 2010 to March 2016. Unconditional logistic regression was used to calculate adjusted odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) to assess the effects of tea related variables on gingival carcinoma and interaction analysis. **Results** Tea consumption was associated with decreased risk of gingival carcinoma ($OR=0.51$, 95% CI : 0.29-0.75). Moreover, with a greater daily quantity and a longer duration of tea-drinking, the risk of gingival carcinoma was reduced (all $P_{trend}<0.05$). Furtherly, age of tea drinking initiation (years) more than 25, moderate concentration as well as temperature of tea, drinking green tea and oolong tea were also showed decreased the risk of gingival carcinoma. The stratified analysis indicated that the protective effect of tea drinking was more evident among non-tobacco smokers ($OR=0.40$, 95% CI : 0.17-0.96), but no significance was observed in the alcohol drinkers or non-alcohol drinkers. No significantly multiplicative interaction was observed between smoking and tea. The same result was found between alcohol drinking and tea. **Conclusion** Tea consumption plays a protective effect on gingival carcinoma. Moreover, there is dose-response relationship between daily quantity or duration of tea-drinking and risk of gingival cancer.

Key words: Gingival carcinoma; Tea consumption; Case-control study

摘要: 目的 探讨饮茶对牙龈癌发病的影响。**方法** 采用病例对照的研究方法, 病例组为2010年12月—2016年3月经病理确诊的牙龈癌新发病例121例, 同期经性别、年龄成组匹配, 选取医院体检人群及社区健康人群363例作对照。应用非条件Logistic回归模型计算饮茶及其相关变量与牙龈癌发病风险的调整比值比 (OR) 及其95%置信区间 (CI) 并进行相乘交互作用分析。**结果** 饮茶可降低牙龈癌的发病风险 ($OR=0.51$, 95% CI : 0.29~0.90); 进一步分析发现随着每日饮茶量的增加、饮茶年限的延长, 牙龈癌的发病风险也随之降低 (均 $P_{trend}<0.05$); 此外饮茶年龄 ≥ 25 岁、饮茶浓度适中、饮温茶以及饮绿茶和乌龙茶也可降低牙龈癌的发病风险。分层分析结果发现与吸烟者相比, 在非吸烟者中饮茶的保护作用更加显著 ($OR=0.40$, 95% CI :

0.17~0.96), 在非饮酒和饮酒者中饮茶的保护作用差异则没有统计学意义。交互作用结果并未发现吸烟与饮茶, 饮酒与饮茶之间存在相乘交互作用。**结论** 饮茶是牙龈癌发病的保护因素, 且每日饮茶量、饮茶年限与牙龈癌发病风险之间呈剂量反应关系。

关键词: 牙龈癌; 饮茶; 病例对照研究
中图分类号: R739.82

文献标识码: A

收稿日期: 2016-07-12; 修回日期: 2016-10-18

基金项目: 中央财政支持地方高校发展专项资金环境与健康表观遗传学研究创新团队项目 (1003-03900130); 福建省教育厅资助省属高校项目 (JK2015017); 福建省科技厅科研项目 (2015J01304)

作者单位: 1. 350108 福州, 福建医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系; 2. 350108 福州, 福建医科大学公共卫生学院环境因素与肿瘤福建省重点实验室; 3. 350004 福州, 福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科

通信作者: 何保昌, E-mail: hbc517@163.com

作者简介: 刘凤琼 (1986-), 女, 博士, 讲师, 主要从事肿瘤流行病学研究

0 引言

在我国东南地区，牙龈癌的发病率仅次于舌癌^[1]。尽管近几十来医学技术得到不断的进步，但牙龈癌的治疗并没有得到明显改善，其5年生存率依然徘徊在50%左右，采用单纯放疗者生存率仅为20%^[2]。因此，探索牙龈癌的预防显得十分重要。目前已有流行病学和实验室研究表明饮茶与舌癌发病存在关联^[3-5]，但目前国内外有关饮茶与牙龈癌关系的研究还鲜见报道。福建产茶区域广，种类多样，具有历史悠久的茶文化，福建人历来就有饮茶的习惯。为此，本研究通过在福建地区开展病例对照研究，以探讨饮茶与牙龈癌发病的关系，为进一步预防和控制牙龈癌提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

病例组来源于2010年12月—2016年3月福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科住院患者，纳入及排除标准：（1）经病理或细胞学检查确诊的原发性牙龈癌新发病例；（2）居住在福建地区10年以上；（3）排除继发肿瘤或病情危重不能清晰回答问题者。对照组来源于同期的医院体检及社区健康人群并经性别、年龄（±3岁）成组匹配，纳入及排除标准：（1）医院体检人群及社区健康人群；（2）居住在福建地区10年以上；（3）排除病例的直系亲属或有肿瘤疾病史者。本次研究共纳入病例组121例和健康对照组363例，其中121例牙龈癌病例占同期科室口腔癌总病例的17.4%。

1.2 研究方法

采用统一编制的调查表，通过面访的形式对所有调查对象进行调查。调查内容主要包含：一般情况（年龄、性别、职业、文化程度、身高、体重等）、吸烟史、饮酒史、饮茶史（主要包括饮茶年龄、饮茶年限、每日饮茶量、饮茶浓度及饮茶温度等）。饮茶是指每周至少饮1杯茶，且持续6个月以上^[6]。吸烟者定义为吸烟量累计达到100支者^[7]。饮酒者指每周至少1次，持续饮酒6个月以上者^[8]。

1.3 质量控制

在问卷调查前统一培训调查员，培训内容包括讲解本研究目的、问卷询问方式及填写、样本编码等。在问卷调查中，对病例与对照均采用相同的方法面访调查。面访结束后，及时核对调查表，对不合格的调查表进行及时填补，对可疑信息进一步复查核实。在资料整理分析阶段，采用双录入的方法，经逻辑纠错，并随机抽样10%复查。

1.4 统计学方法

利用EpiData3.1软件进行双核录入建立数据库，由Stata13.0软件进行数据分析。采用 χ^2 检验对病例组和对照组的一般人口学特征进行均衡性检验。应用非条件Logistic回归模型计算饮茶及其相关变量与牙龈癌发病风险的调整比值比（OR）及其95%CI并进行相乘交互作用分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

经均衡性检验，病例组和对照组在年龄、性别、婚姻状况等方面均衡可比，在文化程度、体重指数（BMI）、吸烟史、饮酒史等方面的分布差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

表1 病例组与对照组的主要特征

Table1 Comparison of main characters of case and control group

Variables	Cases(%) N=121	Controls(%) N=363	χ^2	P
Age(years)			0.763	0.683
<50	19(15.70)	50(13.78)		
50-60	39(32.23)	132(36.36)		
≥60	63(52.07)	181(49.86)		
Gender			0.000	1.000
Male	70(57.85)	210(57.85)		
Female	51(42.15)	153(42.15)		
Marital status			1.999	0.157
Married	107(88.43)	336(92.56)		
Other	14(11.57)	27(7.44)		
Education level			16.455	<0.001
Illiteracy	15(12.40)	61(16.81)		
Primary-middle school	82(67.77)	170(46.83)		
High school and above	24(19.83)	132(36.36)		
BMI (kg/m ²)			32.412	<0.001
<18.5	19(15.70)	21(5.79)		
18.5-24	81(66.94)	183(50.41)		
≥24	21(17.36)	159(43.80)		
Tobacco smoking			8.069	0.005
No	68(56.20)	255(70.25)		
Yes	53(43.80)	108(29.75)		
Alcohol drinking			12.660	<0.001
No	79(65.29)	294(80.99)		
Yes	42(34.71)	69(19.01)		

2.2 饮茶与牙龈癌的Logistic回归分析

经性别、年龄、文化程度、BMI、吸烟、饮酒等因素调整后，结果显示，与不饮茶者相比，饮茶者患牙龈癌的风险明显降低，其调整后OR值为0.51（95%CI: 0.29~0.90）。进一步分析发现，饮茶年龄≥25岁、饮茶年限≥20年、每日饮茶量≥700 ml、饮茶浓度适中、饮

温茶、饮用绿茶和乌龙茶与降低牙龈癌的发病风险有关。随着每日饮茶量的增加、饮茶年限的延长，牙龈癌的发病风险也随之降低（均 $P_{trend} < 0.05$ ），见表2。

表2 饮茶与牙龈癌的Logistic回归分析

Table2 Univariate Logistic regression of tea and gingival cancer

Variables	Cases(%) N=121	Controls(%) N=363	OR (95%CI)	OR (95%CI)*
Tea consumption				
No	91(75.21)	229(63.09)	1.00	1.00
Yes	30(24.79)	134(36.91)	0.56 (0.35-0.90)	0.51 (0.29-0.90)
Age of tea drinking (years)				
No	91(75.21)	229(63.08)	1.000	1.00
<25	17(14.05)	43(11.85)	0.99 (0.54-1.83)	0.89 (0.42-1.86)
≥25	13(10.74)	91(25.07)	0.36 (0.19-0.67)	0.33 (0.16-0.69)
Duration of tea consumption(years)				
No	91(75.21)	229(63.09)	1.00	1.00
<20	12(9.91)	49(13.50)	0.62 (0.31-1.21)	0.70 (0.32-1.54)
≥20	18(14.88)	85(23.41)	0.53 (0.30-0.94)	0.43 (0.22-0.84)
<i>P</i> for trend			0.017	0.044
Quantity of tea consumed(ml/day)				
No	91(75.20)	230(63.36)	1.00	1.00
<700	21(17.36)	84(23.14)	0.63 (0.37-1.08)	0.62 (0.33-1.16)
≥700	9(7.44)	49(13.50)	0.46 (0.22-0.98)	0.38 (0.15-0.93)
<i>P</i> for trend			0.015	0.024
Concentration of tea consumed				
No	91(75.21)	229(63.09)	1.00	1.00
Weak	10(8.26)	36(9.91)	0.70 (0.33-1.47)	0.89 (0.39-2.04)
Moderate	12(9.92)	69(19.01)	0.44 (0.23-0.85)	0.38 (0.18-0.83)
Strong	8(6.61)	29(7.99)	0.69 (0.31-1.58)	0.41 (0.15-1.14)
Types of tea				
No	91(75.21)	229(63.08)	1.00	1.00
Green tea	19(15.70)	74(20.39)	0.65 (0.37-1.13)	0.52 (0.28-0.97)
Oolong tea	8(6.61)	51(14.05)	0.39 (0.18-0.86)	0.26 (0.11-0.62)
Others	3(2.48)	9(2.48)	0.84 (0.22-3.17)	0.48 (0.12-2.01)
Temperature of tea				
No	91(75.20)	229(63.09)	1.00	1.00
Moderate	15(12.40)	81(22.31)	0.47 (0.26-0.85)	0.35 (0.17-0.73)
Hot	15(12.40)	53(14.60)	0.71 (0.38-1.33)	0.77 (0.38-1.58)

Notes: *: adjustment for age, gender, marital status, education, BMI, tobacco smoking, alcohol drinking, bad prosthesis, vegetables and fruits

2.3 饮茶与牙龈癌的分层分析

按吸烟状况、饮酒状况分层，对饮茶与牙龈癌的关系进行分析。经年龄、性别、婚姻状况、文化程度、BMI、吸烟、饮酒、口腔不良修复

体、蔬菜、水果等因素调整后发现，与吸烟者相比，在非吸烟者中饮茶的保护作用更加显著，其调整后OR值为0.40（95%CI: 0.17~0.96），在非饮酒和饮酒者中饮茶的保护作用则差异没有统计学意义，见表3。进一步经相乘交互作用分析结果显示：吸烟与饮茶不存在相乘交互作用（ $P=0.302$ ，调整 $OR_{相乘}=0.67$ ，95%CI: 0.31~1.43），饮酒与饮茶也不存在相乘交互作用（ $P=0.072$ ，调整 $OR_{相乘}=0.45$ ，95%CI: 0.19~1.07）。

表3 饮茶与牙龈癌关系的分层分析

Table3 The association between tea consumption and gingival cancer with stratification

Variables	Tobacco smoking ^a		Alcohol drinking ^b	
	Non-smoker	Smoker	Non-drinker	Drinker
Tea consumption				
No	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	0.40 (0.17-0.96)	0.71 (0.31-1.65)	0.66 (0.33-1.34)	0.41 (0.15-1.12)

Notes: a: adjustment for age, gender, marital status, education, BMI, alcohol drinking, bad prosthesis, vegetables and fruits; b: adjustment for age, gender, marital status, education, BMI, tobacco smoking, bad prosthesis, vegetables and fruits

3 讨论

茶是人们普遍喜爱的饮料之一，由于其富含多种抗癌成分而引起人们广泛的关注。本研究结果表明饮茶为福建地区牙龈癌的保护因素，其调整后OR值为0.51（95%CI: 0.29~0.90），该结果与此前福建地区饮茶对女性及非吸烟非饮酒人群口腔癌的研究结果相一致^[6,9]。目前关于饮茶抑癌的机制，国内外学者均有研究。江穗等的研究表明茶叶中所含有的EGCG（即表没食子儿茶素没食子酸酯）可通过诱导人口腔上皮癌KB细胞的G₁期阻滞，以抑制癌细胞增殖^[10]。Fujiki等^[11]研究发现茶叶中的多种抗氧化成分如多酚类、黄酮类通过修复细胞损伤来降低患癌风险。

进一步研究发现，每日饮茶量、饮茶年限与牙龈癌发病风险之间呈剂量反应关系。Radoi等^[12]研究也发现每日饮茶量>2杯、饮茶年限>20年，对口腔癌保护作用更明显。Ide等^[13]研究也发现每日饮茶超过5杯者相比每日饮茶低于4杯者，其患口腔癌的风险更低。此外，本次研究结果还显示饮茶浓度适中与牙龈癌的患病呈负相关关系，这与Chen等^[9]研究结果一致。目前有细胞实验表明随着茶多酚浓度增加（25、50、100 μg/ml），人颊鳞状细胞BcaCD885的增殖抑制率呈逐步上升趋势，当浓度为100 μg/ml时抑制率可达到72.3%^[14]，但浓度达到一定程度后，抑癌效果趋于稳定，例如同

类研究利用400 μg/ml的绿茶提取物浓度处理细胞时,其抑癌效果并未再随之增加^[15],此外,也有流行病学研究发现饮用浓茶和对口腔鳞状细胞癌的保护作用之间无相关性^[9]。因此,适度的饮茶浓度可能在牙龈癌的预防方面起到更大的作用。

本研究结果还发现饮用温茶可降低牙龈癌的发病风险,但并未发现饮烫茶与牙龈癌发病之间存在关联。然而目前关于食管癌方面的流行病学研究显示饮烫茶与食管癌的发生呈正相关^[16-18],当茶温度为70℃~79℃时,食管癌的发病风险可增加2倍左右,当茶温度达到80℃及以上时,食管癌的发病风险则增加至8倍^[17]。进一步的实验性研究表明长期的过高热可刺激内源性活性氮物质的产生,造成上皮黏膜的反复损伤,刺激炎性因子反应的发生,从而增加癌症的发生风险^[19]。另一方面,长期的热刺激也可损伤机体的上皮黏膜屏障,从而增加致癌物的暴露机会^[20]。因此,避免饮烫茶有助于牙龈癌的预防。

本研究也存在不足之处:第一,本研究在分析饮茶与牙龈癌关系时,除了调整一般人口学特征外,在膳食因素中仅考虑了蔬菜和水果。因此在后续的研究中,可加入其余的膳食因素进行调整,以更准确地反映饮茶与牙龈癌的关联。第二,本文采用病例对照的研究方法,回忆偏倚可能对结果产生一定的影响,但饮茶是人们日常生活中的长期习惯,因此产生的回忆偏倚较小。此外,本研究的样本量相对较小,所得的研究结果仍需进一步扩大样本量加以验证。

综上所述,饮茶是福建地区牙龈癌的保护因素,而且随着每日饮茶量、饮茶年限的增加,牙龈癌的发病风险也随之降低。因此,适量饮茶将有助于预防牙龈癌的发生,但研究结果仍需进一步扩大样本量加以验证。

参考文献:

[1] 傅锦业,高静,郑家伟,等.我国东南地区口腔黏膜鳞癌发病状况的描述性分析[J].中国口腔颌面外科,2014,12(3):261-5. [Fu JY, Gao J, Zheng JW, et al. Descriptive analysis of oral squamous cell cancer incidence in south and east China[J]. Zhongguo Kou Qiang He Mian Wai Ke, 2014, 12(3): 261-5.]

[2] 郭朱明,王顺兰,张淦,等.116例牙龈癌的治疗与预后分析[J].癌症,2008,27(3):307-10. [Guo ZM, Wang SL, Zhang Q, et al. Treatment and Prognosis of Gingival Carcinoma: A Report of 116 Cases[J]. Ai Zheng, 2008, 27(3): 307-10.]

[3] Rao DN, Desai PB. Risk assessment of tobacco, alcohol and diet in cancers of base tongue and oral tongue-a case control study[J]. Indian J Cancer, 1998, 35(2): 65-72.

[4] Mohan KV, Gunasekaran P, Varalakshmi E, et al. In vitro evaluation of the anticancer effect of lactoferrin and tea polyphenol combination

on oral carcinoma cells[J]. Cell Biol Int, 2007, 31(6): 599-608.

[5] Sur S, Pal D, Roy R, et al. Tea polyphenols EGCG and TF restrict tongue and liver carcinogenesis simultaneously induced by N-nitrosodiethylamine in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 300: 34-46.

[6] 陈法,蔡琳,何保昌,等.饮茶与非吸烟,非饮酒人群口腔癌的关系研究[J].中华预防医学杂志,2015,49(8):683-7. [Chan F, Cai L, He BC, et al. Effect of tea on oral cancer in nonsmokers and nondrinkers: a case-control study[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2015, 49(8): 683-7.]

[7] 杨功煊,马杰民,刘娜,等.中国人群2002年吸烟和被动吸烟的现状调查[J].中华流行病学杂志,2005,26(2):77-83. [Yang GH, Ma JM, Liu N, et al. Smoking and passive smoking in Chinese, 2002[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2005, 26(2): 77-83.]

[8] 张林峰,赵连成,周北凡,等.男性饮酒与缺血性脑卒中发病关系的研究[J].中华流行病学杂志,2004,25(11):945-57. [Zhang LF, Zhao LC, Zhou BF, et al. Alcohol consumption and incidence of ischemic stroke in male Chinese[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2004, 25(11): 945-57.]

[9] Chen F, He B, Hu Z, et al. Passive smoking and cooking oil fumes (COF) may modify the association between tea consumption and oral cancer in Chinese women[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(5): 995-1001.

[10] 江穗,陈锡林,丁咏,等.没食子儿茶素没食子酸酯诱导口腔上皮癌细胞G1期阻滞[J].南方医科大学学报,2009,29(7):1381-3. [Jiang H, Chen XL, Ding Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate induces G1 phase cell cycle arrest in KB cells[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29(7): 1381-3.]

[11] Fujiki H, Sueoka E, Watanabe T, et al. Primary cancer prevention by green tea, and tertiary cancer prevention by the combination of green tea catechins and anticancer compounds[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1): 1-4.

[12] Radoi L, Paget-Bailly S, Menvielle G, et al. Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(3): 284-9.

[13] Ide R, Fujino Y, Hoshiyama Y, et al. A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan[J]. Ann Epidemiol, 2007, 17(10): 821-6.

[14] Zhao X, Pang L, Li J, et al. Apoptosis inducing effects of Kuding tea polyphenols in human buccal squamous cell carcinoma cell line BcaCD885[J]. Nutrients, 2014, 6(8): 3084-100.

[15] 刘晓亮,刘环秋,李季,等.绿茶提取物对口腔鳞癌抗肿瘤效应及作用机制的研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(11):1369-73. [Liu XL, Liu HQ, Li J, et al. Experimental study on anti-tumor effect and mechanism of green tea extract[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2014, 34(11): 1369-73.]

[16] Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study[J]. BMJ, 2009, 338(2): b929.

[17] Whiteman DC. Hot tea and increased risk of oesophageal cancer[J]. BMJ, 2009, 338: b610.

[18] Chen Z, Chen Q, Xia H, et al. Green tea drinking habits and esophageal cancer in southern China: a case-control study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(1): 229-33.

[19] Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC[J]. Cancer Lett, 1995, 93(1): 17-48.

[20] Li ZG, Shimada Y, Sato F, et al. Promotion effects of hot water on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats[J]. Oncol Rep, 2003, 10(2): 421-6.

[编辑:安凤;校对:刘红武]