

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1627

• 综述 •

非吸烟人群肺癌危险因素的研究进展

张亚琛, 梁迪, 靳晶, 李道娟, 刘聪敏, 高肇妤, 贺宇彤

Research Progress on Risk Factors for Lung Cancer in NonsmokersZHANG Yachen, LIANG Di, JIN Jing, LI Daojuan, LIU Congmin, GAO Zhaoyu, HE Yutong
Cancer Institute, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Lung cancer has become an important killer to threaten human health. Even though smoking has become a recognized risk factor for lung cancer, a growing number of nonsmokers suffer from lung cancer. Therefore, the research of the risk factors for the occurrence and development of lung cancer in nonsmokers is of great significance for the prevention and treatment of lung cancer. The purpose of this review is to provide the cause evidence and theoretical support for future control strategies of lung cancer.

Key words: Nonsmokers; Lung cancer; Risk factors

摘要: 肺癌已成为威胁人类健康的重要杀手, 虽然吸烟已经成为公认的肺癌危险因素, 但是越来越多的非吸烟人群罹患肺癌, 因此研究非吸烟人群肺癌发生发展的危险因素对于肺癌的防治具有重要意义。本文就此作一综述, 以期今后非吸烟人群肺癌的防治提供病因线索和理论支持。

关键词: 非吸烟人群; 肺癌; 危险因素

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

0 引言

近几年随着人类疾病谱的变化, 恶性肿瘤已成为最严重的疾病之一^[1], 其中肺癌已成为发病率和死亡率增长最快、对人类健康和生命危害最严重的恶性肿瘤。据世界卫生组织国际癌症研究中心(IARC)资料显示, 2012年全世界约有182万肺癌新发病例, 居全部恶性肿瘤发病第1位; 死亡约159万例, 位居全部恶性肿瘤死亡的第1位, 肺癌已成为男性和女性癌症死亡的首要原因。我国肺癌发病和死亡非常严峻, 2012年我国肺癌新发病例数约为70.5万, 发病率为52.06/10万, 位于全国恶性肿瘤发病的第1位, 且2013年我国肺癌估计死亡病例达到54万例, 占全球肺癌死亡的1/3^[1-4]。因此, 了解肺癌的危险因素至关重要。吸烟是肺癌发生的一个重要危险因素, 而数据显示, 我国75.04%的男性肺癌归因于吸烟, 女性只有18.35%的肺癌归因于吸烟^[5]。还有研究发现, 非吸烟人群肺癌的发生率从1990~1995年的8.9%增加到2011~2013年的19.5%^[6]。如果把非吸烟人群肺癌看作一个单独

的癌种, 那么其将排在世界癌症死亡的第7位^[7]。全世界有10%~25%的肺癌来自非吸烟人群, 且发展中国家非吸烟肺癌也有所增加^[8-9]。可见, 除了吸烟, 肺癌的发生还与很多因素相关, 因此本文就非吸烟人群肺癌的高危因素作一个综述。

1 肺癌流行病学现状

2012年GLOBOCAN^[2]数据显示, 世界肺癌估计新发例数为182.5万例, 占全部恶性肿瘤发病的12.9%, 居恶性肿瘤发病的第1位; 世界肺癌估计死亡例数为159.0万例, 居恶性肿瘤死亡的第1位。世界男性肺癌估计新发例数为124.2万例, 占男性恶性肿瘤发病总数的16.7%, 排在男性恶性肿瘤发病的第1位; 死亡109.9万例, 为男性恶性肿瘤死亡的第1位。世界女性肺癌估计新发例数为58.3万例, 居乳腺癌和结直肠癌之后, 位于第3位; 死亡例数为49.1万例, 位于第2位。2008年全世界约有160万肺癌新发病例^[6], 2012年与2008年相比, 估计新发例数增加了13.75%, 年龄标化后发病率增加了0.43%, 由此可见肺癌发病有增长的趋势且形势严峻。

2015年数据资料显示^[4], 2012年我国肺癌新发病例数约为70.5万, 发病率为52.06/10万, 位于全国恶性肿瘤发病的第1位, 其中男性新发病例数约为47.0万, 发病率为67.71/10万, 位于男性全部恶性肿瘤发病的第1位; 女性新发病例约为23.5万,

收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-04-01

基金项目: 河北省科技支撑计划项目(162777193); 河北省卫生厅医学科学研究重点课题计划项目(20170765)

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院, 河北省肿瘤研究所

作者简介: 张亚琛(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事流行病学和卫生统计学研究

发病率为35.59/10万,居女性全部恶性肿瘤死亡的第2位。2012年,全国肺癌死亡病例数约为56.9万,死亡率为42.05/10万,其中男性肺癌死亡率为55.71/10万,女性为27.70/10万,男女肺癌死亡率均居全部恶性肿瘤死亡的首位。据估计,2015年我国肺癌新发病例将达到73.3万,死亡病例将达到61.0万,且年龄标准化肺癌发病率将保持稳定直到2020年,说明我国肺癌负担可能会继续增加^[10-11]。

肺癌的病理类型主要有腺癌、鳞状细胞癌、小细胞肺癌和大细胞肺癌^[12],其他类型较少见。近几年肺癌的病理学类型发生了变化,腺癌已成为最常见的病理类型^[13]。非吸烟人群肺癌中肺腺癌是常见病理类型且所占的比例越来越高,国内报道也指出,在非吸烟人群中肺腺癌占68.45%且女性腺癌最常见^[13-16]。

肺癌是死亡率较高的肿瘤,尽管肺癌的检查手段和治疗手段在不断提高,但是全世界肺癌的5年生存率只有10%~20%,我国肺癌的5年生存率也仅为18%^[17]。一项研究表明,在非吸烟人群肺癌中生存率为12.4%,且和吸烟人群肺癌的生存没有差异^[18]。

2 非吸烟人群肺癌的危险因素

2.1 二手烟

我国是世界上最大的烟草消费国家,所以二手烟的暴露也十分明显,据统计,我国有7.4亿非吸烟者暴露于二手烟,且因此而死亡的就超过10万^[19-20]。二手烟与主动吸烟有很大不同,但是二手烟在很大程度上会增加室内空气污染、颗粒物的含量,会形成类似于主动吸烟的状态^[21]。自1981年出现对二手烟的报道以来^[22],后续出现了很多关于二手烟的研究。在一项非吸烟人群肺癌个人风险评估的研究中发现,发生肺癌的人群中有47%是非吸烟人群,而在非吸烟人群肺癌中有75%是非吸烟女性,在这部分人群中大部分都有二手烟接触史,二手烟来自父亲、兄弟或是配偶,因此在她们生命的早期阶段,二手烟的接触率可达到75%^[23]。有研究显示,暴露于二手烟对女性非吸烟人群肺癌有影响($OR=1.39$, 95% CI : 1.17, 1.67),对二手烟的来源进行分组后发现,暴露于家庭和工作单位的二手烟对女性肺癌患者都有影响, OR 值分别为1.30 (95% CI : 1.09, 1.54)和1.47 (95% CI : 1.18, 1.83),人群归因危险(PAR)百分比分别为13.90%和6.58%,其中家庭中来源于配偶的二手烟对女性影响较大。而对于非吸烟男性患者,被动吸烟也是一个重要的危险因素($OR=2.288$, 95% CI :

1.508, 3.471),其中工作环境被动吸烟的 OR 值为2.221 (95% CI : 1.361, 3.625)。总之,有26.51%非吸烟者肺癌的发生可归因于被动吸烟,所以减少二手烟的暴露对非吸烟人群肺癌的防治大有裨益^[24-25]。

2.2 空气污染

在中国,空气污染已经成为一个重要的公共卫生问题,人们已经越来越意识到雾霾天气的增加对呼吸系统的不良影响^[26]。流行病学证据证明,空气污染是肺癌死亡的一个较强危险因素。肺癌的发生和长期暴露与空气污染有很大的关系,当暴露于空气污染颗粒物中,尤其是在PM_{2.5}及以下,肺癌的死亡率和空气污染成线性关系^[27]。有研究表明,全球肺癌死亡病例中有12.8%就是归因于暴露于人类生产造成的空气颗粒物污染之中^[28],而在我国与PM_{2.5}污染相关的死亡人数占城市居民死亡的32%,死亡率为1.9%^[29]。Guo等^[30]最新的一项关于中国空气污染和肺癌关系的研究中,收集了75个肿瘤登记地区的数据,采用APC模型来分析肺癌的发生与PM_{2.5}和臭氧的关系。该文章首次研究了中国肺癌与两者的关系,发现肺癌的发生与PM_{2.5}和臭氧空气污染有关,PM_{2.5}每增加10 mg/m³和O₃每增加10 ppb肺癌的发病风险 OR 值分别为1.074 (95% CI : 1.060, 1.089)和1.087 (95% CI : 1.079, 1.095),其中对女性肺癌的发生影响比男性大,对城市男性老年人群的危害比农村年轻男性大,如果采取措施减少空气污染肺癌的发生将会减少。同样在Gharibvand等^[31]研究中也指出,在非吸烟人群中,PM_{2.5}的浓度每增加10 μg/m³,肺癌发生的调整风险比(HR)就为1.43 (95% CI : 1.11, 1.84),那些在户外活动超过1 h/d或在空气污染的地区生活超过5年的人群中, HR 值分别为1.68 (95% CI : 1.28, 2.22)和1.54 (95% CI : 1.17, 2.04)。

2.3 室内空气污染

长期暴露于室内空气污染是一个重大的公共卫生问题,尤其是在低收入国家的儿童和妇女^[32]。我国特有的饮食制作方式所产生的大量厨房烹饪油烟已经成为我国广泛而严重的室内环境污染物质之一,IARC已将其归为室内致癌污染物之列^[33]。Mu等^[34]研究发现,没有独立厨房的与有独立厨房的相比,会增加肺癌的发病风险。没有通风设备是肺癌发生的一个危险因素 $OR=1.78$ (95% CI : 1.09, 2.90);与不烹饪的人群相比,一天烹饪超过2次的人群,肺癌发病风险是其3倍,经调整后 $OR=3.3$ (95% CI : 1.32, 8.22)。该文章中还研究了使用不同燃料对肺癌发生的影响,研究显示,那些使用

普通固体燃料（煤块、蜂窝煤、木柴）的肺癌发生率是使用清洁能源烹饪的4倍，同时发现室内空气污染和肺癌的发生有剂量反应关系。还有研究发现^[32]，暴露于室内空气污染会增加肺癌的发病风险 $OR=1.77$ （95% CI : 1.00, 3.14），并且在非吸烟人群中存在明显的暴露反应关系。IARC规定的有人类充分证据的致癌物就有氡-222，全世界有3%~20%的肺癌死亡就是室内氡暴露引起的。有研究指出，室内氡暴露是曾经吸烟人群肺癌的第二危险因素也是非吸烟人群肺癌的首要危险因素^[34]。在Kim等研究中发现^[35]，如果不考虑吸烟状况，由氡暴露引起的肺癌死亡女性略高于男性，但是按照吸烟程度分层，两者之间没有明显差异。还有研究应用环境疾病负担（EBD）来评价非吸烟人群室内氡暴露与肺癌的关系指出，总体上2013年估计全球肺癌发生归因于与室内氡暴露是1 979 000（95% CI : 1 331 000, 2 768 000）伤残调整寿命年（DALYs）^[36]，可见室内氡污染是肺癌发生的一个重要危险因素。

2.4 肺部疾病史

我国肺结核的发生率较高，Lo等研究发现，在女性非吸烟人群肺癌患者中肺结核是一个重要的危险因素 $OR=3.16$ （95% CI : 1.87, 5.36）^[24,37]。一项中国非吸烟女性肺癌危险因素的Meta分析指出^[38]，总肺部疾病史 $OR=1.89$ （95% CI : 1.57, 2.27）、肺结核病史和慢性支气管炎病史 OR 值分别为1.86（95% CI : 1.53, 2.27）、1.51（95% CI : 1.04, 2.19），提示肺部疾病在肺癌发病中的重要作用。但是关于非吸烟人群肺部疾病史对肺癌发生的影响，研究结果还存在分歧。慢性阻塞性肺病（COPD）是肺部常见疾病，发达国家COPD高发病高死亡，是肺癌发生的高危因素^[39]。但在Powell等^[40]关于COPD和肺癌关系的研究发现，COPD对肺癌的作用主要是通过吸烟解释的，即还不能认为COPD是肺癌发生的一个独立的危险因素。在Brenner等^[41]研究中显示肺部疾病如肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、肺结核等与非吸烟人群肺癌的发病风险无关，因此还需要对相关问题进行分析，进一步说明和描述与肺部炎症相关的基因变异，可能有助于了解呼吸道的作用条件在肺癌发生中起的作用。

2.5 压力和运动

压力是现代社会人们最普遍的心理和情绪上的体验，当压力不断累积时，就会对人体产生各种破坏，临床心理学家和心身医学家发现，很多疾病

与心理压力有关，其中就包括癌症。Blanc-Lapierre等研究发现^[42]，工作压力会增加职业人群肺癌的患病风险 $OR=1.33$ （95% CI : 1.01, 1.75），而且存在时间效应趋势，这些压力主要来自高需求、时间压力、经济问题和工作的不安全感等。早期生活压力会对后期心血管系统产生影响，最近有学者对早期生活压力与肺癌关系进行研究发现，早期生活压力如父母死亡，在肺癌发生中有潜在作用 $RR=1.7$ （95% CI : 1.1, 2.4），压力会对免疫系统和神经调节产生影响，其产生的行为学效应在肺癌发生发展中扮演重要角色^[43]。有规律的锻炼可以减少癌症的风险和疾病复发，Pedersen等^[44]在研究中发现，被随机分到转轮运动的荷瘤小鼠肿瘤的发生和发展可以下降60%。Wang等^[45]研究女性肺癌和运动的关系指出，与没有运动的人相比高运动水平和低肺癌发病有关（ $P=0.009$ ），不同运动水平的 HR 值分别为：低水平 $HR=0.86$ （95% CI : 0.76, 0.96）；中等水平 $HR=0.82$ （95% CI : 0.73, 0.93）；高水平 $HR=0.90$ （95% CI : 0.79, 1.03），总之，体育活动可以降低绝经妇女肺癌发病率和死亡率，尤其是在非肥胖女性中。

2.6 其他因素

2.6.1 家族史 肺癌的发生是由多基因共同参与的，肿瘤家族史是非吸烟人群肺癌发生一个重要危险因素。郑玲玲等的研究发现^[46]，非吸烟人群中有癌症家族史和没有癌症家族史相比 $OR=1.905$ （95% CI : 1.120, 3.239）。Lo等^[24]对非吸烟人群肺癌和家族史进行了研究，该研究对性别进行了分组，一级亲属患肺癌的调整 OR 男性为2.71（95% CI : 1.49, 4.92），女性为2.59（95% CI : 1.85, 3.63），PRA百分比分别为9.68%和8.56%。

2.6.2 职业暴露史 职业暴露在肺癌病因学中扮演重要的角色，同时也会增加职业人群肺癌的发病风险^[47]。英国的一项研究发现，英国肺癌人群中有14.5%的肺癌患者归因于职业暴露^[48]。我国调查发现，云南个旧锡矿、广西栗木矿、湖南香花岭锡矿、山东淄博陶瓷厂等矿工肺癌死亡率明显高于当地一般居民^[49]。Brenner等病例对照研究发现，职业暴露中的有机溶剂、油漆和稀释剂、焊接、烟雾，烟尘等因素会增加非吸烟人群肺癌的发病风险，且所有种类的石棉（温世棉、青石棉、铁石棉等）都是人类肺致癌物，有机溶剂、油漆、稀释剂的 $OR=2.8$ （95% CI : 1.60, 5.00）^[41,50]。

2.6.3 饮食因素 饮食对非吸烟人群肺癌的发生和发展十分重要，从饮食中不仅能摄取人体所需要的能量和营养物质，还可以从食物中摄取抗癌

物质。Lin等^[51]关于饮茶和肺癌的病例对照研究中发现, 饮茶可以降低肺癌的发生率, 以每日饮茶量 ≥ 1 杯为参考组, 每日饮茶量 < 1 杯的 $OR=13.32$ (95%CI: 2.79, 63.61)。因为绿茶中含有多种抗癌物质, 如儿茶素没食子酸盐(EGCG)、儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸盐(EGC)等, 所以建议每天饮10杯绿茶(120 ml/杯)可以预防各种癌症^[52]。Jin等在基于人群的病例对照研究中发现^[53], 食用生蒜对肺癌的发生会起到保护的作用, 对可能的混杂因素调整后, 与不食用生蒜相比, 每周食用 < 2 次的 $OR=0.92$ (95%CI: 0.79, 1.08), 而每周食用2次及以上的 $OR=0.56$ (95%CI: 0.44, 0.72), 并且存在一个剂量反应关系。西兰花是一种富含芥子油苷和硫代葡萄糖苷的植物, 它可以产生萝卜硫素诱导谷胱甘肽转移酶或其他细胞保护酶来起到对人体的保护作用。有研究发现, 与安慰剂组相比接受西兰花汁饮料的人群, 排泄物中的苯和丙烯醛含量明显增加($P \leq 0.01$), 说明西兰花汁有很好的解毒作用, 可以降低人群长期的健康风险^[54]。乙醇的代谢产物乙醛和多种癌症的发生都存在因果关系, 很多流行病学证据表明, ALDH2乙醛脱氢酶(rs671)*2等位基因编码的酶会使人体中乙醛含量增高, 这与肺癌的发生有关^[55]。

4 问题与展望

肺癌的发生发展受多种因素的联合作用, 越来越多的非吸烟人群也罹患肺癌, 二手烟、空气污染、室内空气污染、肺部疾病、心理因素等, 都是非吸烟人群肺癌的危险因素, 了解这些因素在肺癌发生发展中的作用对于预防肺癌和控制肺癌的发生具有重要意义。但肺癌的发生是个复杂的过程, 是否还存在其他未知的危险因素、多种危险因素联合作用以及如何联合作用等, 这些问题都有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Wang L, Yu C, Liu Y, *et al.* Lung Cancer Mortality Trends in China from 1988 to 2013: New Challenges and Opportunities for the Government[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(11). pii: E1052.
- [2] WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[EB/OL]. [2017-04-05] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [3] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, *et al.* The Global Burden of Cancer 2013[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 505-27.
- [4] Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, *et al.* The incidence and mortality of major cancers in China, 2012[J]. *Chin J cancer*, 2016, 35(1): 73.
- [5] Wang JB, Jiang Y, Wei WQ, *et al.* Estimation of cancer incidence and mortality attributable to smoking in China[J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(6): 959-65.
- [6] Jenks S. Is Lung Cancer Incidence Increasing in Never-Smokers?[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1). pii: djv418.
- [7] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers-a different disease[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 778-90.
- [8] Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-917.
- [9] Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(8): 819-31.
- [10] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [11] Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM. Bayesian age-period-cohort prediction of lung cancer incidence in China[J]. *Thorac Cancer*, 2011, 2(4): 149-55.
- [12] Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, *et al.* International lung cancer trends by histologic type: male/female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 294-9.
- [13] 李学祥, 王懋杰, 高佳, 等. 肺肿瘤患者临床病理特征回顾性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(2): 130-3. [Li XX, Wang MJ, Gao J, *et al.* Retrospective analysis of clinical pathology characteristic in patients with lung neoplasms[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2012, 19(2): 130-3.]
- [14] Lee PN, Forey BA, Coombs KJ, *et al.* Time trends in never smokers in the relative frequency of the different histological types of lung cancer, in particular adenocarcinoma[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 74: 12-22.
- [15] Zakkouri FA, Saloua O, Halima A, *et al.* Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Morocco: analysis of epidemiological profiling of 101 cases[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 530.
- [16] 张伟, 何建军, 许静, 等. 721例非小细胞肺癌临床病理学特征分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(15): 2393-7. [Zhang W, He JJ, Xu J, *et al.* Analysis of the clinicopathological features of 721 cases with NSCLC[J]. *Xian Dai Zhong Li Yi Xue*, 2016, 24(15): 2393-7.
- [17] Claudia A, Hannah KW, Helena C, *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [18] Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, *et al.* Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer[J]. *Arch Bronconeumol*, 2014, 50(2): 62-6.
- [19] 南奕, 王立立, 陈心悦, 等. 中国女性对吸烟和二手烟危害认知及二手烟暴露情况分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(6): 443-5. [Nan Y, Wang LL, Chen XY, *et al.* cognition of Chinese women to smoking and secondhand smoke harm and exposure situation of secondhand smoke[J]. *Zhongguo Man Xing Bing Yu Fang Yu Kong Zhi*, 2015, 23(6): 443-5.]
- [20] 中华人民共和国卫生部. 中国吸烟危害健康报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 25-38. [National Health and Family Planning Commission of The Peoples's Republic of China. China reported health hazards of smoking[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2012: 25-38.]
- [21] Li W, Tse LA, Au JS, *et al.* Secondhand Smoke Enhances Lung

- Cancer Risk in Male Smokers: An Interaction [J]. *Nicotine Tob Res*, 2016, 18(11): 2057-64.
- [22] Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan, 1981[J]. *Bull World Health Organ*, 2000, 78(7): 940-2.
- [23] Wu X, Wen CP, Ye Y, *et al*. Personalized Risk Assessment in Never, Light, and Heavy Smokers in a prospective cohort in Taiwan[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36482.
- [24] Lo YL, Hsiao CF, Chang GC, *et al*. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(3): 567-76.
- [25] 刘志强, 何斐, 蔡琳. 吸烟、被动吸烟与肺癌发病风险的病例对照研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(2): 145-9. [Liu ZQ, He F, Cai L. A case-control study on smoking passive smoking and the lung cancer[J]. *Zhonghua Ji Bing Kong Zhi Za Zhi*, 2015, 19(2): 145-9.]
- [26] Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, *et al*. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action[J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1939-51.
- [27] Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, *et al*. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(9): 674-8.
- [28] Evans J, van Donkelaar A, Martin RV, *et al*. Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery[J]. *Environ Res*, 2013, 120: 33-42.
- [29] Fang D, Wang Q, Li H, *et al*. Mortality effects assessment of ambient PM_{2.5} pollution in the 74 leading cities of China[J]. *Sci Total Environ*, 2016, 569-570: 1545-52.
- [30] Guo Y, Zeng H, Zheng R, *et al*. The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: A spatiotemporal analysis[J]. *Environ Res*, 2016, 144(Pt A): 60-5.
- [31] Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, *et al*. The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(3): 378-84.
- [32] Raspani GA, Hashibe M, Siwakoti B, *et al*. Household air pollution and lung cancer risk among never-smokers in Nepal[J]. *Environ Res*, 2016, 147: 141-5.
- [33] 孙东旭, 郑玮峰, 张晓峰. 烹饪油烟的毒性及对健康的损害[J]. *工业卫生与职业病*, 2016, 42(3): 232-5. [Sun DX, Zheng WF, Zhang XF. Toxicity and harm of cooking oil fume to people's health[J]. *Gong Ye Wei Sheng Yu Zhi Ye Bing*, 2016, 42(3): 232-5.]
- [34] Mu L, Liu L, Niu R, *et al*. Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(3): 439-50.
- [35] Kim SH, Hwang WJ, Cho JS, *et al*. Attributable risk of lung cancer deaths due to indoor radon exposure[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28: 8.
- [36] Noh J, Sohn J, Cho J, *et al*. Residential radon and environmental burden of disease among Non-smokers[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28: 12.
- [37] Sisti J, Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors?[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(2): 265-75.
- [38] 余艺文, 王传鹏, 韩耀风, 等. 中国非吸烟女性肺癌危险因素的Meta分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 268-72. [Yu YW, Wang CP, Han YF, *et al*. Meta-analysis on related risk factors regarding lung cancer in non-smoking Chinese women[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2016, 37(2): 268-72.]
- [39] Barreiro E, Bustamante V, Curull V, *et al*. Relationships between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: biological insights[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): E1122-35.
- [40] Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8 (4): e34-5.
- [41] Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, *et al*. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 285.
- [42] Blanc-Lapierre A, Rousseau MC, Weiss D, *et al*. Lifetime report of perceived stress at work and cancer among men: A case-control study in Montreal, Canada[J]. *Prev Med*, 2017, 96: 28-35.
- [43] Kennedy B, Valdimarsdóttir U, Sundström K, *et al*. Loss of a parent and the risk of cancer in early life: a nationwide cohort study[J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(4): 499-506.
- [44] Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, *et al*. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 554-62.
- [45] Wang A, Qin F, Hedlin H, *et al*. Physical activity and sedentary behavior in relation to lung cancer incidence and mortality in older women: The Women's Health Initiative[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(10): 2178-92.
- [46] 郑玲玲, 蔡琳. 非吸烟人群肺癌危险因素病例对照研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(11): 1306-10. [Zheng LL, Cai L. Case-control study of risk factors for lung cancer among nonsmokers[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2011, 38(11): 1306-10.]
- [47] Coglian VJ, Baan R, Straif K, *et al*. Preventable exposures associated with human cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(24): 1827-39.
- [48] Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, *et al*. Occupational cancer burden in Great Britain[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107 suppl 1: s3-7.
- [49] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8): 1982-6. [Yao XJ, Liu LX. Epidemiology and treatment status of lung cancer[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue*, 2014, 22(8): 1982-6.]
- [50] Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38 suppl 1: 1-47.
- [51] Lin IH, Ho ML, Chen HY, *et al*. Smoking, green tea consumption, genetic polymorphisms in the insulin-like growth factors and lung cancer risk[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30951.
- [52] Suganuma M, Takahashi A, Watanabe T, *et al*. Biophysical Approach to Mechanisms of Cancer Prevention and Treatment with Green Tea Catechins[J]. *Molecules*, 2016, 21(11). pii:E1566.
- [53] Jin ZY, Wu M, Han RQ, *et al*. Raw garlic consumption as a protective factor for lung cancer, a population-based case-control study in a Chinese population[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2013, 6(7): 711-8.
- [54] Egner PA, Chen JG, Zarth AT, *et al*. Rapid and sustainable detoxification of airborne pollutants by broccoli sprout beverage: results of a randomized clinical trial in China[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2014, 7(8): 813-23.
- [55] Eriksson CJ. Genetic-epidemiological evidence for the role of acetaldehyde in cancers related to alcohol drinking[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 815: 41-58.

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]