

肺癌与大气污染关系的流行病学研究进展

罗鹏飞, 林 萍, 周金意

(江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 200019)

摘要:随着我国肺癌负担的不断增长,对其危险因素探讨显得十分迫切。环境污染,尤其室外空气污染可能在肺癌的发病和死亡过程中起重要作用。本文收集最近10年国内外相关文献,筛选出关于肺癌和室外空气污染的流行病学研究,并归纳不同地区主要的室外空气污染物对肺癌发病和死亡的影响,罗列出如气象因素、社会经济学状况、吸烟、职业等可能的混杂因素,为未来的相关研究提供信息。

关键词: 肺肿瘤; 大气污染; 流行病学; 气象

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)10-0792-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.10.A009

Progress on Epidemiological Studies of the Relationship Between Lung Cancer and Ambient Air Pollution

LUO Peng-fei, LIN Ping, ZHOU Jin-yi

(Center for Disease Control and Prevention of Jiangsu Province, Nanjing 200019, China)

Abstract: Lung cancer has become an increasing health burden in China. Environmental pollution, especially ambient air pollution, may play an important role in the pathogenesis and mortality of lung cancer. Based on the literatures of home and abroad in recent 10 years, this article reviews the epidemiological studies of the relationships between ambient air pollutants and lung cancer incidence or mortality in different areas. The potential confounding factors, including meteorological factors, social economic status, smoking, occupation are also analyzed in the article.

Key words: lung neoplasms; ambient air pollution; epidemiology; meteorology

1 中国肺癌和环境污染现状

肺癌主要分小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种类型,其危险因素众多,如烟草、环境污染、有毒物质暴露等^[1]。最新数据显示,全国2013年肺癌发病数和死亡数分别为73.3万例和59.1万例,粗发病率和粗死亡率分别为53.86/10万和43.41/10万,发病和死亡均居恶性肿瘤第1位^[2];国家癌症中心登记数据显示,通过分析1988~2005年10个肿瘤登记处的连续数据,发现肺癌发病率呈现逐年上升趋势,年平均增长1.63%,但年龄调整后每年降低0.55%^[3];2003~2007年全国肺癌的发病率和死亡率逐年升高,但年

龄结构调整后也趋于平稳^[4];从2000~2010年10年间大多数年龄组肺癌的年龄特异性发病率增加^[5,6]。全国死因监测系统登记数据显示,2004~2010年间肺癌的死亡率由31.49/10万升至36.10/10万(存在漏报),年度变化百分比(APC)为8.04%^[7]。1987~2014年间数据显示,每增加5岁,肺癌死亡风险平均增加62%^[8]。另一方面,中国2001~2015年119个重点城市空气质量日报显示,环境空气质量指数(air quality index, AQI)(划分为0~50、51~100、101~150、151~200、201~300和大于300,对应空气质量的六个级别,指数越大,说明污染越严重)日值上升趋势比较明显的区域主要集中在以京津唐为主的北方地区,其他区域上升趋势和下降趋势交错出现,没有明显的区域分异规律;但全国四个季节的有霾日数呈

收稿日期:2017-05-09;修回日期:2017-06-26

通讯作者:周金意, E-mail: zhoujinyi74@sina.com

现明显的上升趋势^[9]。也有报道显示 2000~2012 年北京、上海、天津和重庆 4 个特大型城市空气质量逐年改善,但局部时段大气污染反弹并趋于严重现象频次较高,且城市首要大气污染物已由 SO₂ 转变为可吸入颗粒物^[10]。自 2013 年我国首次开展全国范围 PM_{2.5} 近地面监测,2013~2015 年全国大部分地区的 PM_{2.5} 年超标率由 50%以上降至 30%以下,重度污染站点占比由 88.38%降至 73.77%,严重污染站点占比由 65.86%降至 36.35%,但总体环境状况依然较差^[11]。因此,我国较差的环境空气质量与肺癌的发病或死亡之间是否存在关联,环境治理能为疾病防治提供多少贡献将是近阶段研究的热点领域。

2 环境污染与肺癌的关联

加拿大温莎市的研究显示,大于 20 岁的人群在长期空气污染暴露后,疾病的年龄调整标化死亡率和标化发病率显著增加,包括循环系统疾病、支气管炎、肺气肿和肺癌等^[12]。韩国 7 大城市的户外空气质量和肺癌发病率显著相关,并且受到社会经济水平差异的影响^[13]。

在涵盖了 22 项研究的 Meta 分析中,司机暴露于空气污染后,其肺癌发生率(OR=1.27,95%CI:1.19~1.36)和死亡率(OR=1.14,95%CI:1.04~1.26)都不同程度增加^[14]。美国的县级监测数据显示,煤矿行业相关污染和肺癌间存在关联性,调整吸烟、贫困状况、教育、年龄、性别、种族和其他协变量后,阿巴拉契亚煤矿地区 2000~2004 年间的肺癌死亡率相对较高^[15];肯塔基州东南部也显示相似的结果^[16];高死亡率可能是煤矿行业环境污染的结果,而吸烟和贫穷是促成因素^[15]。

在英国,病例对照研究发现在重工业附近(0~5 公里)的居住年限和肺癌相关,居住大于 25 年居民(对比不超过 1 年)的年龄调整肺癌发病率相对高(OR=2.13,95%CI:1.34~3.38),在调整混杂因素后(OR=1.83,95%CI:0.82~4.08)降低,居住年限每增加 10 年的 OR 为 1.10(95%CI:0.96~1.26)^[17]。在西班牙阿斯图里亚斯市,基于医院的病例对照研究发现在工业区附近居住与肺癌的高风险(OR=1.49,95%CI:0.93~2.39)相关,其中小细胞癌更高(OR=2.23,95%CI:1.01~4.92),在城区居住可致腺癌风险增加(OR=

1.92,95%CI:1.09~3.38),希洪市的城市居民中也发现了相似结果(OR=2.17,95%CI:1.25~3.76)^[18]。广州市历史数据显示,在 1954~2006 年的 52 年间,空气污染事件不断增加,随之肺癌的发病率大幅提高^[19]。

以上数据表明,许多地区既往的工业污染,如户外空气污染、职业暴露和居住地附近环境污染均与肺癌发病和死亡存在关联,且关联大小受到吸烟、经济状况、年龄和性别等影响;环境污染物种类繁多且可通过多种途径作用于人体,其中气体污染物,如颗粒物(PM)和气态物质主要通过呼吸道进入人体,其中 PM 主要分 PM_{2.5} 和 PM₁₀,是我国区域性空气污染的主要污染物,气态物质主要有氮氧化物(NO_x)、SO₂ 和 O₃ 等,与交通性空气污染密切相关^[9]。考虑到大气污染物的构成差异,定量研究需对污染物进行细分,以得到更加精确的结果。

3 关于 PM

美国国家癌症研究所曾对 2008~2012 年间的县级癌症资料和 1998~2007 年间的 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 暴露水平进行时间序列分析,发现肺癌的发病与前期长时间 PM 暴露相关,肺癌患病风险受 PM 的累积暴露水平及其时间变异性影响^[20]。在北卡罗莱纳州,关于县级数据的生态学研究发现,2002~2005 年间 PM_{2.5} 浓度同 2002~2006 年间的肺癌发病率和死亡率相关,此关联的斜率分别为 1.26 (0.31~2.21)和 0.73 (0.09~1.36)每 1μg/m³ PM_{2.5},且受吸烟和社会经济状况影响^[21]。在德克萨斯州,生态学研究显示空气中金属物质的暴露可以增加肺癌发病,锌与原发肺癌(β=0.13)和非小细胞(β=0.14)肺癌发病率均呈正相关^[22]。在马萨诸塞州,研究显示交通干道沿线城镇的柴油颗粒物排放显著高于非干道城镇,其肺癌发病率也较高^[23]。国内的灰色关联分析显示,PM_{2.5} 对北京市和上海市居民致肺癌的潜伏期分别为 8 年和 4 年,降尘对上海市和广州市居民致肺癌的潜伏期分别为 2 年和 5 年^[24];中国癌症中心对 1990~2009 年间肺癌发病和 PM_{2.5} 数据分析显示,2 年平均 PM_{2.5} 浓度每增加 10μg/m³ 会导致肺癌发病的风险增加,具体为男性(RR=1.055,95%CI=1.038~1.072)、女性(RR=1.149,95%CI=1.120~1.178)^[25]。

Meta 分析显示每 10μg/m³ PM_{2.5} 和 PM₁₀ 的增加

致肺癌发病风险分别为 1.09 (95%CI:1.04~1.14)和 1.08(95%CI:1.00~1.17)^[26];关于死亡的分析显示,在调整混杂因素后,每 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2.5} 浓度增加致肺癌死亡的 RR 为 1.09 (95%CI:1.06~1.11),PM₁₀ 为 1.05(95%CI:1.03~1.07)^[27]。在关于交通相关空气污染与肺癌发病关系研究中,每 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM 的暴露致肺癌发病风险 OR 为 1.11(95%CI:1.00~1.22)^[14]。

一些大样本的人群队列研究也报告了两者间的关联。在 17 个欧洲国家开展的人群队列研究中,通过 Cox 回归模型分析发现每 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM₁₀ (HR=1.22,95%CI:1.03~1.4) 和每 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2.5} 的增加可致肺癌发病增加(HR=1.18,95%CI:0.96~1.46),其致肺腺癌的 HR(95%CI)分别为 1.51(1.10~2.08)和 1.10(1.05~2.29)^[28]。在美国开展的前瞻性女护士队列研究中,72 个月平均 PM 浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 与肺癌发病呈弱相关,PM₁₀ (HR=1.04,95%CI:0.95~1.14)、PM_{2.5} (HR=1.06,95%CI:0.91~1.25) 和 PM_{2.5-10} (HR=1.05,95%CI:0.92~1.20),对于不抽烟者和已经戒烟至少 10 年的吸烟者,关联强度增加且 PM_{2.5} 最强 (PM₁₀:HR=1.15,95%CI:1.00~1.32;PM_{2.5}:HR=1.37,95%CI:1.06~1.77;PM_{2.5-10}:HR=1.11,95%CI:0.90~1.37)^[29]。在加利福尼亚 1988~2009 年期间,352 053 例新诊断的肺癌患者队列中,平均住宅环境空气污染物与死亡率相关,调整混杂因素后发现 1 个标准差 PM₁₀ 和 PM_{2.5} 的增加,其导致早期患者死亡风险(HR)分别为 1.26(95%CI:1.25~1.28)和 1.38(95%CI:1.35~1.41),中晚期患者的 HR 变小($P<0.01$),在早期非小细胞癌(尤其腺癌)患者中发现最大的死亡风险^[30]。在欧洲国家的 14 个队列研究中,八种元素(铜、铁、钾、镍、硫、硅、砷和锌)所构成的 PM_{2.5} 和 PM₁₀,除了砷之外的其他元素可增加了肺癌相关风险,但无统计学显著性;当对象限定在未改变住所的人群时,部分颗粒物的 HR 增加且有统计学显著性,具体为 PM_{2.5}Cu(HR=1.25,95%CI:1.01~1.53,每 5ng/m³)、PM₁₀Zn (HR=1.28,95%CI:1.02~1.59,每 20ng/m³)、PM₁₀S (HR=1.58,95%CI:1.03~2.44,每 200ng/m³)、PM₁₀Ni (HR=1.59,95%CI:1.12~2.26,每 2ng/m³) 和 PM₁₀K (HR=1.17,95%CI:1.02~1.33,每 100ng/m³)^[31]。

在以人群为基础病例对照研究中,如在加拿大,通过比较八个省 1994~1997 年间 2390 例肺癌病例和 3507 例对照,发现 PM_{2.5} 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 致肺癌

发病增加(OR=1.29,95%CI:0.95~1.76)^[32];在新罕布什尔州,发现北部和西南部地区户外 PM₁₀ 和肺癌发生率的关系受室内污染和二手烟的影响^[33]。

由以上各类型的流行病学研究结果可见,肺癌的发病和死亡均受到 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 的影响,且其导致总体肺癌发病和死亡的危险度较小,若限定在早期阶段和小细胞肺癌,危险度很可能增大;且受到相关因素如社会经济、吸烟、室内污染等的影响。

4 关于气态污染物

一篇 2006 年的综述研究曾未发现儿童癌症的风险与暴露于住宅有关的交通性空气污染的关联,但鉴于当时研究数量较少,两者之间可能存在较弱关联^[34]。在丹麦人的队列研究中,相比浓度 $<30\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的 NO_x,30~72 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (RR=1.30,95%CI:1.07~1.57) 和 $>72\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的 NO_x (RR=1.45,95%CI:1.12~1.88) 导致肺癌发病风险增加,每 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_x 增加的 RR 为 1.37(95%CI:1.06~1.76)^[35];大于 P₂₅ 浓度(相比小于 P₂₅)的 NO_x 致肺癌发病危险度 RR 为 1.30(95%CI:1.05~1.61),生活在主要道路($>10\ 000$ 辆/天)50 米内的肺癌发病的 RR 为 1.21 (95%CI:0.95~1.55)^[36]。在加利福尼亚,NO₂ 和 O₃ 浓度每增加 1 个标准差致早期肺癌的 HR 分别为 1.26 (95%CI:1.25~1.28) 和 1.38(95%CI:1.35~1.41),且在早期非小细胞癌患者中发现 NO₂ 最大的 HR^[30]。在荷兰人的队列研究中,黑烟(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、PM_{2.5} (30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、NO₂ (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 和 SO₂ (20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 致肺癌发病风险(RR)、交通相关变量如最近道路车辆密度(1000mvh/24h)致肺癌的 RR 无统计学显著性;但是当限定在从不抽烟人群中时,部分指标如黑烟(RR=1.47,95%CI:1.01~2.16)、最近道路交通强度(RR=1.11,95%CI:0.88~1.41)、住在主要道路附近(RR=1.55,95%CI:0.98~2.43)的危险度增加,提示吸烟是混杂因素^[37]。

在包含 14 个相关研究的 Meta 分析中,暴露于 NO₂ (OR=1.06,95%CI:0.99~1.13)、NO (OR=1.04,95%CI:1.01~1.07)、SO₂ (OR=1.03,95%CI:1.02~1.05) 与肺癌发病风险的增加相关^[14]。在加拿大的病例对照研究中,NO₂ 和 O₃ 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,所致肺癌发病的 OR 分别为 1.11(95%CI:1.00~1.24)和 1.09(95%CI:0.85~1.39)^[32]。

灰色关联分析显示,NO₂对北京市和广州市居民致肺癌的潜伏期分别为4年和5年^[24]。来自中国国家癌症登记的1990~2009年间肺癌发病率数据和O₃数据显示,臭氧与肺癌发病率也有显著相关性^[25]。台湾的研究显示,1995~1998年间交通有关的NO_x、CO同女性肺癌发病率显著相关,皮尔森相关系数分别为0.33($P=0.03$)和0.03($P=0.01$),但与男性肺癌的相关性不显著;腺癌、鳞状细胞癌之比(AC/SCC)同NO_x($r=0.41, P=0.41$)和CO($r=0.47, P=0.02$)的平均浓度间也存在相关性,随着NO_x的增加,AC发生率越高但SCC发生率未增加;且NO浓度和AC发病率间存在剂量反应关系^[38,39]。由以上各种类型的研究可见,肺癌的发病和死亡也受到NO_x、SO₂和O₃的影响,但不同的研究结果变化较大。

5 研究展望

5.1 发病机制

肺癌启动和进展与氧化应激密切相关,空气污染物所致活性氧、氮(ROS、RNS)和呼吸系统的氧化应激均能增加肺部炎症介质产生,从而启动或促进致癌机制^[40]。一些特异性的细胞因子,如趋化因子Cxc113在宣威地区非小细胞肺癌患者中的比例(90%)高于吸烟者(62%)和不吸烟者(45%),推测Cxc113过度表达与人群的地区和吸烟状态相关;在肺上皮细胞中和尚未产生可检测肺癌的小鼠体内,致癌物苯并芘均可诱导Cxc113产生,而缺乏Cxc113或其受体(Cxcr5)显著减少BaP所诱导的小鼠肺癌^[41]。在其他环境污染物的致癌作用中,代谢产物或细胞因子均参与其中的生化过程,在其中可以选择污染物的内暴露指标。

5.2 气象与肺癌间的关系

极端天气被认为会增加死亡,如韩国的一项研究显示1994年夏季癌症相关的死亡率比1993年增加了15.4%,特别是热浪(>45℃)后3天的死亡率为正常的两倍,65岁以上老年人更易受到热浪影响^[34];在佛罗里达州的县级日平均气温与癌症死亡率的生态研究中,控制变量吸烟、种族和土地海拔后,发现平均温度较高的地区癌症死亡率较低^[35],气温适中可能与较低的癌症死亡率相关,缺少对肺癌发病的研究。另外,气象参数可以影响污染物的分布,如在

中国广州PM_{2.5}中多环芳烃的年平均浓度研究中,气象参数有阳光、气压和湿度,共构成空气多环芳烃浓度10.7%~52.4%的变异^[38]。因此,气温、大气压、相对湿度和风速等可能对肺癌的发病死亡发挥直接和间接的作用。

5.3 老龄化的影响

通过分析10个肿瘤登记处18年连续的发病死亡数据和2003~2007年全国肺癌发病死亡数据,粗发病率和死亡率呈上升趋势,年龄结构调整后趋于平稳^[3,4]。这说明人口老龄化在我国肺癌发病和死亡率增加中发挥重要作用,年龄是大气污染和肺癌间关系的重要影响因素。

5.4 吸烟的影响

基于对中国既往吸烟和家庭用固体燃料使用情况,推测如果吸烟和固体燃料使用保持在目前的水平,75%的肺癌死亡归因于吸烟和固体燃料的使用^[42];而且遗传易感性、不良饮食习惯、职业暴露和空气污染可能与吸烟有交互作用,吸烟情况分层研究可更好地解释危险因素的致肺癌作用^[43]。如吸烟情况分层后,随着每增加10μg/m³PM,曾吸烟者的肺癌风险PM_{2.5}最大(OR=1.44,95%CI:1.04~1.22),不吸烟者(OR=1.18,95%CI:1.00~1.39)和吸烟者(OR=1.06,95%CI:0.97~1.15)较小^[26]。

5.5 室内空气污染的影响

肺癌高发区宣威的研究显示,室内便携炉的使用可降低肺癌死亡率的相关风险,男性和女性的HR分别为0.62(95%CI:0.46~0.82)和0.41(95%CI:0.29~0.57)^[44]。在中国香港的不吸烟女性中,烹调油烟与肺癌之间存在剂量反应关系,OR随着每烹饪年数增加而提高(OR=1.00、1.17、1.92、2.26和6.15,50年分层);调整年龄和其他混杂因素后,OR的增加趋势变得更强(1.00、1.31、4.12、4.68和34.00)^[45]。队列研究显示,相比其他女性吸烟率较低的地理区域,东亚女性的肺癌发病率更高和变化性强^[46],这又很可能与烹调油烟相关。

综合来看,在已经进行了的研究中,尤其是队列研究,发现了空气污染物(PM_{2.5}、PM₁₀、NO_x、O₃、SO₂等)同肺癌发病或死亡的关联证据,且关联的强度受吸烟、社会经济状况等因素的影响,部分研究还显示腺癌受空气污染影响更明显。若考虑到大气污染水平和类型(如PM的构成)、生活方式、社会经济状况

等因素,以上研究结果并不能直接外推。另外,气温、大气压等气象因素对肺癌的发病死亡可能发挥作用,成为未来研究中必须考虑的混杂因素。随着近些年我国疾病监测系统的逐步完善,尤其是肿瘤登记随访和死因监测工作,使得病例信息如发病特征、病理分型和治疗等资料更加详细,这也为未来相关研究提供了可靠依据。

参考文献:

- [1] Ding N,Zhou N,Zhou M,et al. Respiratory cancers and pollution[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2015,19(1):31-37.
- [2] Chen WQ,Zheng RS,Zhang SW,et al. Report of cancer incidence and mortality in China,2013[J]. *China Cancer*, 2017, 26(1):1-7.[陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*,2017,26(1):1-7.]
- [3] Chen WQ,Zhang SW,Zou XN. Estimation and projection of lung cancer incidence and mortality in China [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2010,13(5):488-493.[陈万青,张思维,邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. *中国肺癌杂志*,2010,13(5):488-493.]
- [4] Chen WQ,Zheng RS,Zhang SW,et al. An analysis of lung cancer incidence and mortality in China,2003-2007 [J]. *Journal of Practical Oncology*,2012,26(1):6-10.[陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2003-2007年中国肺癌发病与死亡分析[J]. *实用肿瘤学杂志*,2012,26(1):6-10.]
- [5] Chen WQ,Zheng RS,Zeng HM,et al. Epidemiology of lung cancer in China[J]. *Thorac Cancer*,2015,6(2):209-215.
- [6] Han RQ,Zheng RS,Zhang SW,et al. Trend analyses on the differences of lung cancer incidence between gender, area and average age in China during 1989-2008[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2013,16(9):445-451.[韩仁强,郑荣寿,张思维,等. 1989年-2008年中国肺癌发病性别、城乡差异及平均年龄趋势分析[J]. *中国肺癌杂志*,2013,16(9):445-451.]
- [7] Qu RY,Zhou BS. Analysis of the distribution and trend of lung cancer mortality in China between 2004 and 2010[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*,2014,31(6):932-935.[屈若祎,周宝森. 2004-2010年中国肺癌死亡分布及趋势分析[J]. *中国卫生统计*,2014,31(6):932-935.]
- [8] Wang LJ,Yu CH,Zhang ZJ,et al. Trend in lung cancer mortality among residents in China:1987-2014[J]. *Chinese Journal of Public Health*,2017,33(1):42-46.[王丽君,宇传华,张志将,等. 中国居民1987-2014年肺癌死亡趋势分析[J]. *中国公共卫生*,2017,31(1):42-46.]
- [9] Kong F,Lv LL,Fang J,et al. Spatiotemporal pattern of the air pollution index and its trend in China from 2001 to 2015[J]. *Journal of Catastrophology*,2017,32(2):117-123.
- [10] Ren WX,Xue B,Zhang L,et al. Spatiotemporal variations of air pollution index in China's megacities[J]. *Chinese Journal of Ecology*,2013,32(10):2788-2796.[任婉侠,薛冰,张琳,等. 中国特大型城市空气污染指数的时空变化[J]. *生态学杂志*,2013,32(10):2788-2796.]
- [11] Li SX,Zou B,Liu XQ,et al. Pollution status and spatial-temporal variation of PM_{2.5} in China during 2013-2015 [J]. *Research of Environmental Sciences*, 2017, 30(4): 678-687.[李沈鑫,邹滨,刘兴权,等. 2013-2015年中国PM_{2.5}污染状况时空变化[J]. *环境科学研究*,2017,30(4):678-687.]
- [12] Band PR,Zielinski JM,Jiang H,et al. Canada-US border air quality strategy (BAQS):preliminary results of mortality and cancer incidence in Windsor,Canada[J]. *Wit Trans Ecol Environ*,2006,86:777-783.
- [13] Hwang S,Nam B,Lee J,et al. Socioeconomic disparities in lung cancer incidence from outdoor air pollution in 7 metro cities,Korea[J]. *Epidemiology*,2007,18(5):S175-S176.
- [14] Chen GB,Wan X,Yang GH,et al.Traffic-related air pollution and lung cancer;a meta-analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2015,6(3):307-318.
- [15] Hendryx M,O'Donnell K,Horn K. Lung cancer mortality is elevated in coal-mining areas of Appalachia [J]. *Lung Cancer*,2008,62(1):1-7.
- [16] Christian WJ,Huang B,Rinehart J,et al. Exploring geographic variation in lung cancer incidence in Kentucky using a spatial scan statistic:elevated risk in the Appalachian coal-mining region[J]. *Public Health Rep*,2011,126(6):789-796.
- [17] Edwards R,Pless-Mullooli T,Howel D,et al. Does living near heavy industry cause lung cancer in women? A case-control study using life grid interviews[J]. *Thorax*,2006,61(12):1076-1082.
- [18] Lopez-Cima MF,Garcia-Perez J,Perez-Gomez B,et al. Lung cancer risk and pollution in an industrial region of Northern Spain;a hospital-based case-control study[J]. *Int Health Geographics*,2011,10:13.
- [19] Tie XX,Wu D,Brasseur G. Lung cancer mortality and exposure to atmospheric aerosol particles in Guangzhou,China[J]. *Atmospheric Environ*,2009,43(14):2375-2377.
- [20] Yoon HJ,Xu SH,Tourassi G,et al.Predicting lung cancer incidence from air pollution exposures using shapelet-based time series analysis [J]. 2016 3rd Ieee Embs International Conference on Biomedical and Health Informatics, 2016:565-568.

- [21] Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Luben TJ. An ecologic analysis of county-level PM_{2.5} concentrations and lung cancer incidence and mortality[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8(6):1865–1871.
- [22] Coyle YM, Minahjuddin AT, Hynan LS, et al. An ecological study of the association of metal air pollutants with lung cancer incidence in Texas[J]. *J Thora Oncol*, 2006, 1(7):654–661.
- [23] McEntee JC, Ogneva-Himmelberger Y. Diesel particulate matter, lung cancer, and asthma incidences along major traffic corridors in MA, USA: A GIS analysis[J]. *Health Place*, 2008, 14(4):817–828.
- [24] Zhang X, Yang QY, Lin GZ, et al. Grey relational analysis on association between urban air pollution and lung cancer in China[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2014, 30(2):165–169. [张晓, 杨琼英, 林国桢, 等. 大气污染与居民肺癌发病及死亡灰色关联分析[J]. *中国公共卫生* 2014, 30(2):165–169.]
- [25] Guo YM, Zeng HM, Zheng RS, et al. The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: a spatiotemporal analysis[J]. *Environ Res*, 2016, 144:60–65.
- [26] Hamra GB, Guha N, Cohen A, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Health Persp*, 2014, 122(9):906–911.
- [27] Cui P, Huang YB, Han JL, et al. Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Public Health*, 2015, 25(2):324–329.
- [28] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9):813–822.
- [29] Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, et al. Particulate matter air pollution exposure, distance to road, and incident lung cancer in the nurses' health study cohort[J]. *Environ Health Persp*, 2014, 122(9):926–932.
- [30] Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, et al. Air pollution affects lung cancer survival[J]. *Thorax*, 2016, 71(10):891–898.
- [31] Raaschou-Nielsen O, Beelen R, Wang M, et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer [J]. *Environ Int*, 2016, 87:66–73.
- [32] Hystad P, Demers PA, Johnson KC, et al. Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk [J]. *Epidemiology*, 2013, 24(5):762–772.
- [33] Sloan CD, Andrew AS, Gruber JF, et al. Indoor and outdoor air pollution and lung cancer in New Hampshire and Vermont[J]. *Toxicol Environ Chem*, 2012, 94(3):605–615.
- [34] Raaschou-Nielsen O, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: a review of the epidemiological literature[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(12):2920–2929.
- [35] Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sorensen M, et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three danish cohorts[J]. *Cancer Epidemiol Bio Prevent*, 2010, 19(5):1284–1291.
- [36] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic[J]. *Environ Health Persp*, 2011, 119(6):860–865.
- [37] Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk[J]. *Epidemiology*, 2008, 19(5):702–710.
- [38] Liaw YP, Ting TF, Ho KK, et al. Cell type specificity of lung cancer associated with air pollution[J]. *Sci Total Environ*, 2008, 395(1):23–27.
- [39] Liaw YP, Ting TF, Ho CC, et al. Cell type specificity of lung cancer associated with nitric oxide[J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408(21):4931–4934.
- [40] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9):3886–3907.
- [41] Wang GZ, Cheng X, Zhou B, et al. The chemokine CXCL13 in lung cancers associated with environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution[J]. *eLife*, 2015, 4:23.
- [42] Lin HH, Murray M, Cohen T, et al. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9648):1473–1483.
- [43] Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide[J]. *Eur Resp J*, 2016, 48(3):889–902.
- [44] Hosgood HD, Chapman R, Shen M, et al. Portable stove use is associated with lower lung cancer mortality risk in lifetime smoky coal users[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(11):1934–1939.
- [45] Yu ITS, Chiu YL, Au JSK, et al. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9):4961–4967.
- [46] Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(9):1357–1371.