DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2022.03.002

# 具有不对称结构的二芳基乙烯类光致变色化合物的合成及其光化学性质*

李晓芸　张　硕　王　栋　赵芳芳　王慧云　李瑞基△
（济宁医学院药学院，日照 276826）

**摘　要　目的**　设计并合成以苯并噻吩为烯桥，以萘和苯基噻唑为侧链的不对称二芳基乙烯类光致变色化合物，通过光化学性质研究阐明其应用前景。**方法**　通过经典的有机合成方法完成目标光致变色化合物的合成，进而通过薄层色谱分析法和柱层析法对目标化合物进行分离提纯，通过核磁共振氢谱（$^1$H NMR）对目标化合物进行结构表征。最后，利用紫外可见分光光度计对目标化合物进行光化学性质测试，进而阐明其应用前景。**结果**　制备了两个含有萘基团为侧链的不对称结构的二芳基乙烯类光致变色化合物，两个目标化合物均可在光照的条件下进行光致异构化反应，并具有良好的光化学性质。**结论**　通过有机合成获得的两个新型二芳基乙烯类光致变色化合物均具有良好的光化学性质，为其在分子开关、生物医学领域的应用奠定基础。

**关键词**　光致变色；二芳基乙烯；不对称结构；光化学性质
**中图分类号**：R914.4　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760(2022)06-162-05

## Synthesis and photochemical properties investigation of diarylethene photochromic compounds with asymmetric structures

*LI Xiaoyun, ZHANG Shuo, WANG Dong, ZHAO Fangfang, WANG Huiyun, LI Ruiji*△
(*College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao* 276826, *China*)

**Abstract**: ***Objective***　The asymmetric diarylethene photochromic compounds with benzo[b]thiophene as alkene bridge and naphthalene and 2-phenylthiazole as side chains were designed and synthesized. Their application prospects were well demonstrated according to the photochemical property investigation. ***Methods***　The target photochromic compounds were synthesized by classical organic synthesis methods and purified by thin-layer chromatography and column chromatography. Their chemical structures were characterized by 1H NMR. Finally, their photochromic properties of target compounds were investigated by ultraviolet-visible spectrophotometer to elucidate their application prospects. ***Results***　Two novel asymmetric diarylethene photochromic compounds with naphthalene group as side chain were obtained. Both of them can undergo photoisomerization reaction under light irradiation and reveal excellent photochemical properties. ***Conclusion***　The two photochromic compounds obtained by organic synthesis exhibit admirable photochromic properties and establish the foundation for their applications in molecular switch and biomedical fields.

**Keywords**: Photochromism; Diarylethene; Asymmetric structure; Photochromic properties

光致变色化合物在特定光照的条件下，其颜色、光化学和光物理性质（吸收光谱、荧光光谱、折射指数等）均会发生显著变化，且这种变化一般是可逆的[1-2]。上述独特性能，使光致变色化合物在有机光储存、分子开关、逻辑门、生物医学等领域具有广泛的应用前景[3]。

*［基金项目］山东省自然科学基金项目青年基金（ZR2021QB124）；日照市自然科学基金项目优秀青年基金（海外）（RZ2021ZR1）；国家级大学生创新创业训练计划资助项目（202110443031）；济宁医学院大学生创新创业训练计划资助项目（cx2020006）
△［通信作者］李瑞基，男，材料创新科学博士，研究方向为有机光功能材料、药物化学，E-mail: eric_0824@163.com

目前,已发现的光致变色化合物种类繁多,然而研究较为广泛的光致变色化合物有 10 种左右,具体有二芳基乙烯类光致变色化合物[4-5]、偶氮苯类光致变色化合物[6]、螺吡喃类光致变色化合物[7]、供体-受体斯坦豪斯加合物[8]、六芳基二咪唑基化合物[9-10]等。

其中,二芳基乙烯类光致变色化合物作为典型的 T-型光致变色化合物[4-5],具有合成方法简单、光致异构化反应抗疲劳性强、开闭环异构体热稳定性好等显著特点而引起科学家的广泛关注[11-13]。

二芳基乙烯是指 1,1-二芳基取代的乙烯衍生物。因此,可以将其拆分成两个相对独立的结构单元:中心的乙烯桥结构和两侧的芳香杂环[14]。同时,根据乙烯桥两侧芳香杂环的异同,可将二芳基乙烯类光致变色化合物分为对称型二芳基乙烯类光致变色化合物和不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物[15]。显而易见,无论从化合物分子结构设计还是有机化学合成方面,不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物要比对称型二芳基乙烯类光致变色化合物略显复杂。相反,不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物却在光致异构化反应、光化学性质等方面展现出独特的性能优势。因此,不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物的研发具有重要的意义。

基于此,本研究以苯并噻吩为烯桥,以 2-苯基噻唑和萘为侧链,设计并合成出两个新型不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物,通过光化学性质测试和分析,探究其光致异构化性能和应用前景。

## 1　材料与方法

### 1.1　试剂

四氢呋喃 99.50%(批号:MDHR4DAE)购自萨恩化学技术(上海)有限公司;四(三苯基膦)钯 99%(批号:M9PNRV8Q)购自萨恩化学技术(上海)有限公司;碳酸钠(批号:MYDR2EZK)购自萨恩化学技术(上海)有限公司;色谱正己烷(批号:M8EDRH6X)购自萨恩化学技术(上海)有限公司;色谱乙腈(批号:1MRCRRKE)购自萨恩化学技术(上海)有限公司;色谱甲醇(批号:F3EQRRUG)购自萨恩化学技术(上海)有限公司。

### 1.2　仪器

旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司,OSB-2100);磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司,MYP13-2s);油浴锅(郑州长城科工贸有限公司,HWCL-1);低温冷却液循环泵(郑州长城科工贸有限公司,DLSB-10/30);紫外-可见分光光度计(岛津企业管理(中国)有限公司,UV-2450)等。

### 1.3　方法

具体合成方法如图 1 所示。

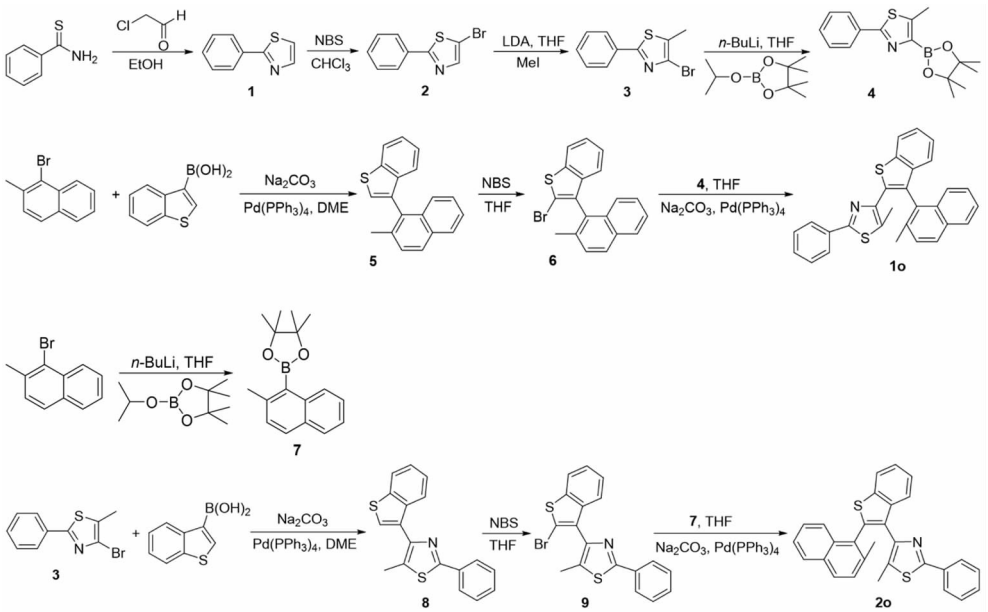



图 1　目标化合物的合成路线

化合物 4、化合物 6、化合物 7 和化合物 9 的合成可参考已发表文献进行合成[16-19]。

1）化合物 1o 的合成

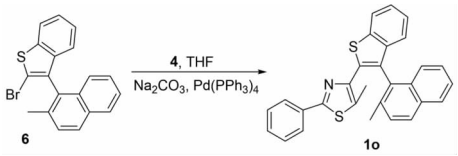



图 2　化合物 1o 的合成

在氮气保护下，将化合物 4（0.11g，0.31 mmol），四三苯基膦钯（0.028g，0.024mmol）加入反应瓶中。加入 $Na_2CO_3$ 水溶液（2mol/L），化合物 6（0.10g，0.34mmol），和四氢呋喃（3mL）后，将上述体系置于 68℃ 油浴中加热反应 24h。待反应完全后，将体系冷却至室温。体系中加入适量蒸馏水后，并用乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，减压旋蒸。通过柱层析对所得粗品进行分离提纯（展开剂：石油醚∶乙酸乙酯 = 200∶1），得到淡紫色固体 0.059g，收率为 46.46%。

$^1$H NMR（400MHz，$CDCl_3$），δ：2.45（s，3H），2.78（s，3H），7.33（m，1H），7.52（m，7H），8.01（m，5H），8.56（m，2H）。

2）化合物 2o 的制备

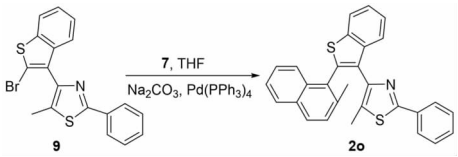



图 3　化合物 2o 的合成

在氮气保护下，将化合物 7（0.090g，0.28 mmol），四（三苯基膦）钯（0.026g，0.022mmol）加入反应瓶中。加入 $Na_2CO_3$ 水溶液（2mol/L），化合物 9（0.11g，0.34mmol）和四氢呋喃（3mL）后，将上述反应体系置于 68℃ 油浴中加热反应 24h。待反应完全后，将体系冷却至室温。体系中加入适量蒸馏水后，用乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，减压旋蒸。通过柱层析对所得粗品进行分离提纯（展开剂：石油醚∶乙酸乙酯 = 300∶1），得到淡黄色固体 0.082g，收率为 64.57%。

$^1$H NMR（400MHz，$CDCl_3$），δ：2.40（s，3H），2.76（s，3H），7.29（m，1H），7.54（m，7H），8.03（m，5H），8.43（m，1H），8.92（m，1H）.

### 1.4　目标产物光化学性质测定

用不同极性的色谱纯溶剂（色谱甲醇、色谱乙腈、色谱正己烷），将目标光致变色化合物 1o 和 2o 配成相应浓度的样品溶液，采用紫外-可见分光光度计对目标光致变色化合物进行光化学性质测试。测定目标光致变色化合物的摩尔吸光系数及其在光照条件下的紫外可见吸收光谱图变化。

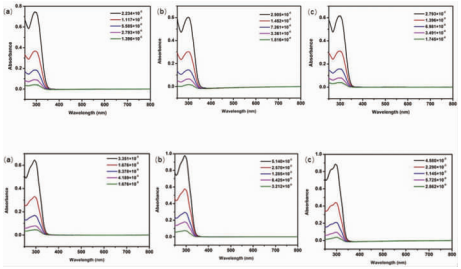
## 2　结果与讨论

### 2.1　目标光致变色化合物的紫外可见吸收光谱图

利用紫外-可见分光光度计对目标变色化合物 1o 和 2o 进行紫外可见吸收光谱测定。

由图 4 所示，光致变色化合物 1o 在色谱甲醇、色谱乙腈和色谱正己烷溶液中的最大吸收波长分别为 293nm、300nm 和 293nm。同时，光致变色化合物 2o 在色谱甲醇、色谱乙腈和色谱正己烷溶液中的最大吸收波长分别为 294nm、293nm、296nm。由此可知，具有不对称结构的两个二芳基乙烯类光致变色化合物 1o 和 2o，虽然其侧链的两个官能团与苯并噻吩烯桥的连接位点不同，但是其相似的 π 共轭体系，使上述两个光致变色化合物在不同极性溶剂中具有相似的最大吸收波长。此外，两个目标光致变色化合物分别在不同极性溶剂中显示出的相似的最大吸收波长证实其紫外-可见吸收光谱受溶剂极性影响较小，因此，其在不同极性溶剂中展现出相似的光谱性质。

在同一波长处，随着化合物 1o 和 2o 在溶液中浓度的升高，化合物的吸光度也呈线性增长趋势。根据朗伯-比尔定律计算可知，光致变色化合物 1o 和 2o 在不同极性溶剂中的摩尔吸光系数〔1o：ε = 21000L/（mol · cm）；2o：ε = 20000L/（mol · cm）〕并无显著差别，由此进一步证实两个化合物的光谱性质受溶剂影响较小。



注：a. 色谱甲醇；b. 色谱乙腈；c. 色谱正己烷

图 4　化合物 1o（上）和 2o（下）的紫外可见吸收光谱图

### 2.2　目标光致变色化合物的光致异构化反应

光致变色化合物 1o 和 2o 在特定光照条件下的光致异构化反应如图 5 所示。

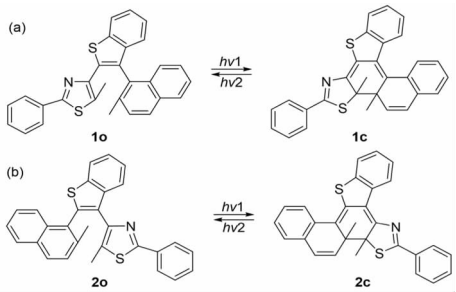
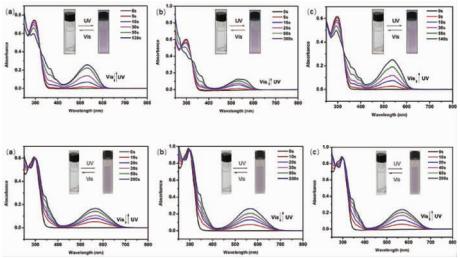



图 5　化合物 1o 和 2o 的光致异构化反应示意图

在特定光照的条件下(λ = 254 nm),光致变色化合物 1o 和 2o 的紫外-可见吸收光谱图均发生了显著变化(图 6),由此证明在光照条件下,化合物 1o 和 2o 均发生了如图 5 所示的光致异构化反应,也进一步证实通过图 1 所示的合成路线得到了目标光致变色化合物。

在紫外光照下,化合物 1o 的溶液颜色由无色变为粉红色,紫外-可见光谱在可见光区出现新的吸收峰,并且其最大吸收波长为 532 nm,而其在紫外光区(< 250 nm)的吸收强度出现一定程度的下降,并在 327 nm 处出现一个等色点,说明上述体系存在开闭环两种异构体。在可见光的照射下,溶液颜色又变为无色,同时其吸收光谱也变为初始的状态。



注:a. 色谱甲醇;b. 色谱乙腈;c. 色谱正己烷

图 6　化合物 1o(上)和 2o(下)在光照条件下的紫外可见吸收光谱图

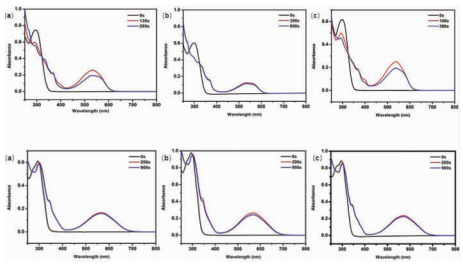
光致变色化合物 2o 在光照条件下显示出和化合物 1o 类似的光化学性质。即在紫外光(λ = 254 nm)照射下,化合物溶液由无色变为紫红色,紫外-可见吸收光谱变化与化合物 1o 相似,其在可见光区的最大吸收波长为 566 nm,等色点位于 275 nm 处。在可见光的照射下,化合物的溶剂颜色也同样变为无色,吸收光谱也变为初始的状态。

紫外光照后,目标化合物在可见光区有显著吸收的原因是,经紫外光照后,化合物均由开环异构体 1o 和 2o 分别变为闭环异构体 1c 和 2c。随着其开闭环异构体的变化,化合物的 π 共轭长度也发生了显著的变化,从而导致其溶液颜色和吸收光谱的显著变化。相似的光谱性质变化则是源于两个化合物在光照前后相似的化学结构变化。

### 2.3　目标光致变色化合物的抗疲劳性测试

一般来说,二芳基乙烯类光致变色化合物具有很强的抗疲劳性,即通过反复光致异构化反应或长时间光照后,其吸收光谱不会发生显著变化,也就是说体系中不会产生其他副产物。

然而,化合物 1o 和 2o 在长时间的光照条件下,其闭环异构体 1c 和 2c 在可见光区的吸收强度在不同溶剂中均出现不同程度的下降(图 7)。产生该现象的主要原因是长时间的光照,会使其闭环异构体分别生成一个含有五元环的副产物 1a 和 2a(图 8),该含有五元环的副产物因分子内没有显著的长 π 共轭体系,因此其在可见光区没有显著吸收,这也是通过长时间光照后,两个化合物在可见光区的吸收强度呈现不同程度的下降的原因。该副产物在光照条件下不能发生光致异构化反应,即在光照条件下既不能生成闭环异构体,也不能生成开环异构体。



注:a. 色谱甲醇;b. 色谱乙腈;c. 色谱正己烷

图 7　化合物 1c(上)和 2c(下)长时间(t=900s)光照后的紫外可见吸收光谱图

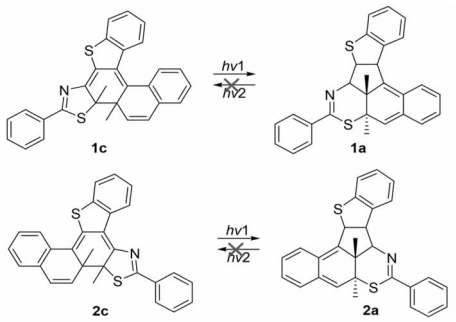



图 8　化合物 1c 和 2c 经长时间光照后的副反应示意图

虽然目标光致变色化合物的抗疲劳性较差,进而使其在诸如光学分子开关等特定领域的应用受

到一定的局限性,但是其副产物 1a 和 2a 的稳定性和反应的不可逆性也使其在不可擦除的光记录材料和光储存器件等领域具有广泛的应用前景。

## 3　结论

本文以二芳基乙烯结构为骨架,设计了以苯并噻吩为烯桥,以萘和噻唑为侧链的不对称型二芳基乙烯类光致变色化合物 1o 和 2o。通过光化学性质测试可知,上述两个目标光致变色化合物均具有良好的光致变色性能。同时,目标光致变色化合物较弱的抗疲劳性,使其在不可擦除的光记录和光储存器件领域具有广泛的应用前景。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:


[1] 郭洁芬,赵喜玲,曹喜云,等. 光致变色材料的制备、性能及变色机理[J]. 化学工程师,2021,35:57-60. DOI:10. 16247/j. cnki. 23-1171/tq. 20210957.

[2] Feringa BL, Browne WR. Molecular switches[M]. Second Edition. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2011: 24.

[3] Tian H, Zhang J. Photochromic materials: preparation, properties and applications [M]. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2016: 36.

[4] Irie M. Diarylethenes for memories and swithches[J]. Chem Rev, 2000, 100(5): 1685-1716. DOI: 10. 1021/cr980069d.

[5] Irie M, Fukaminato T, Matsuda K, et al. Photochromism of diarylethene molecules and crystals: memories, switches, and actuators[J]. Chem Rev, 2014, 114(24): 12174-12277. DOI: 10. 1021/cr500249p.

[6] Dong L, Feng Y, Wang L, et al. Azobenzene-based solar thermal fuels: design, properties, and applications[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47: 7339-7368. DOI: 10. 1039/C8CS00470F.

[7] Berkovic G, Krongauz V, Weiss V. Spiropyrans and spirooxazines for memories and switches[J]. Chem Rev, 2000, 100: 1741-1754. DOI: 10. 1021/ma00155a041.

[8] Lerch MM, Szymański W, Feringa BL. The (photo) chemistry of stenhouse photoswitches: guiding principles and system design[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(6): 1910-1937. DOI: 10. 1039/c7cs00772h.

[9] Hayashi T, Maeda K. Preparation of a new phototropic substance[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1960, 33(4): 565-566. DOI: 10. 1246/bcsj. 33. 565.

[10] Hayashi T, Maeda K. Mechanism of chemiluminescence of 2, 4, 5-triphenyl-imidazole[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1962, 35(12): 2057-2058. DOI: 10. 1246/bcsj. 35. 2057.

[11] 肖建森,徐汤泽钰,邓霏. 二芳基乙烯的发展和应用[J]. 广东化工,2021,48(13):90-91. DOI:10. 3969/j. issn. 1007-1865. 2021. 13. 040.

[12] 朱世琴,李萌祺,朱为宏. 有机光致变色二芳基乙烯染料的发展动态[J]. 自然杂志,2018,40(2):79-89. DOI:10. 3969/j. issn. 0253-9608. 2018. 02. 001.

[13] 林伟豪,张钦发,刘蔚,等. 热稳定型有机光致变色材料研究进展[J]. 新型工业化,2021,11(11):19-21. DOI:10. 19335/j. cnki. 2095-6649. 2021. 11. 008.

[14] 朱世琴,李文龙,朱为宏. 新型烯桥二芳基乙烯光致变色体系[J]. 化学进展,2016,28(7):975-992. DOI: 1005-281X(2016)07-0975-18.

[15] 李贵珍. 新型非对称二芳基乙烯类化合物的合成及其光谱性质研究[D]. 天津:河北工业大学,2006.

[16] Li R, Nakashima T, Galangau O, et al. Photon-quantitative 6π-electrocyclization of a diarylbenzo[b]thiophene in polar medium[J]. Chem Asian J, 2015, 10: 1725-1730. DOI: 10. 1002/asia. 201500328.

[17] Li R, Nakashima T, Kanazawa R, et al. Efficient self-contained photoacid generator system based on photochromic terarylenes[J]. Chem Eur J, 2016, 16250-16257. DOI: 10. 1002/chem. 201603768.

[18] Li R, Nakashima T, Kawai T. Self-contained photoacid generator system for super acid based on photochromic terarylene[J]. Chem Commun, 2017, 53: 4339-4341. DOI: 10. 1039/c7cc01635b.

[19] Galangau O, Delbaere S, Ratel-Ramond N, et al. Dual photochemical bond cleavage for a diarylethene-based phototrigger containing both methanolic and acetic sources[J]. J Org Chem, 2016, 81(22): 11282-11290. DOI: 10. 1021/acs. joc. 6b02256.


(收稿日期　2022-03-20)

(本文编辑:石俊强)

DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2022.03.003

· 预防医学专栏 ·

# 2004-2019 年中国肺癌死亡分布及趋势*

郭浩阳　陈　浩　汪　伟　丁书姝　袁　慧△
（皖南医学院公共卫生学院，芜湖 241000）

**摘　要　目的**　对 2004-2019 年中国肺癌死亡资料整理并分析其变化趋势，为肺癌防治策略与措施的制定提供参考。**方法**　整理汇总《中国卫生统计年鉴》中 2004 年至 2019 年中国城乡居民肺癌死亡率数据，利用 Joinpoint 回归模型对中国城乡居民肺癌标化死亡率的时间趋势进行分析；计算年度变化百分比（APC）及平均年度变化百分比（AAPC）。**结果**　2004-2019 年中国居民肺癌标化死亡率城市居民高于农村居民，农村居民标化死亡率逐年上升，城乡差距逐渐缩小。Joinpoint 回归模型显示，城市男性肺癌标化死亡率在 2004-2019 年呈较高水平波动，无明显变化趋势（$P>0.05$）；农村男性肺癌标化死亡率在 2004-2019 年平均每年上升 2.0%（$P=0.029$），2008 年为农村男性肺癌标化死亡率变化趋势的连接点；城市女性在 2004-2009 年逐年上升 4.86%（$P=0.008$），2009-2019 年逐年下降 2.36%（$P=0.001$），2009 年为城市女性肺癌标化死亡率变化趋势的连接点；农村女性肺癌标化死亡率在 2004-2019 年平均每年上升 1.63%（$P=0.003$）。**结论**　2004-2019 年，农村居民肺癌标化死亡率逐年上升，应重点关注农村群体，采取更有针对性、综合性的防治措施。

**关键词**　肺癌；死亡率；时间趋势；Joinpoint 回归；危险因素
**中图分类号**：R734.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760(2022)06-167-05

## Distribution and trend of lung cancer deaths in China from 2004 to 2019

*GUO Haoyang, CHEN Hao, WANG Wei, DING Shushu, YUAN Hui*
(*School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu* 241000, *China*)

**Abstract**: ***Objective***　To collate and analyze the trends of the deathsof lung cancerin China from 2004 to 2019, and to provide reference for the lung cancer prevention and treatment strategies. ***Methods***　The data of lung cancer mortality of urban and rural residents from 2004 to 2019 in China's Health Statistical yearbooks were summarized, and the time trend of standardized lung cancer mortality of urban and rural residents in China was analyzed using Joinpoint regression model. Annual percent change (APC) and average annual percent change (AAPC) were calculated. ***Results***　From 2004 to 2019, the standardized death rate of lung cancer among Chinese residents showed that the mortality of urban residents was higher than that of rural residents. The standardized death rate of rural residents increased year by year, and the gap between urban and rural areas gradually narrowed. Joinpoint regression model showed that the standardized mortality rate of urban male fluctuated at a high level from 2004 to 2019, with no significant change trend ($P>0.05$). The standardized mortality rate of rural male increased by 2.0% per year on average from 2004 to 2019 ($P=0.029$), and 2008 was the join point for the trend of standardized mortality rate of lung canceramong rural male. The standardized mortality rate of lung canceramong urban female increased by 4.86% year by year from 2004 to 2009 ($P=0.008$), and decreased by 2.36% year by year from 2009 to 2019 ($P=0.001$), and 2009 was the join point of the trend of standardized mortality rate of lung cancer among urban female. The standardized mortality rate of lung cancer in rural female increased by 1.63% per year on average from 2004 to 2019 ($P=0.003$). ***Conclusion***　From 2004 to 2019, the standardized mortality rate of lung cancer in rural residents increased year by year. More targeted and comprehensive preventionmeasures should be taken to focus on rural population.

**Keywords**: Lung cancer; Mortality; Time trend; Joinpoint regression; Risk factor

*［基金项目］2020 年度安徽省大学生创新创业计划（S202010368003）
△［通信作者］袁慧，E-mail: yuanhui0553@126.com

肺癌是严重危害人群健康的恶性肿瘤之一。随着经济的快速发展,生活方式的改变、环境污染、职业暴露等危险因素都会增加肺癌的发病风险[1]。肺癌的发病率在全球和发展中国家排名第二,在发达国家排名第四,给社会带来了沉重的负担[2]。GLOBOCAN2020 全球癌症数据显示,肺癌是第二常见的癌症,男性的发病率和死亡率大约是女性的 2 倍[3]。在我国,肺癌是最常见的癌症,也是癌症死亡的主要原因[4]。肺癌位居我国恶性肿瘤总体死亡顺位的首位[5]。GLOBOCAN2020 估计,我国占全球肺癌病例和死亡人数的 36.96%和 39.79%[3]。本文主要分析 2004-2019 年观察期内中国肺癌死亡情况及变化趋势,为防治肺癌提供参考依据。

## 1　资料与方法

### 1.1　资料来源

肺癌死亡率数据摘自 2004-2019 年《中国卫生统计年鉴》(来源于国家卫生健康委员会统计信息中心)。

### 1.2　统计分析

**1.2.1**　数据标准化　采用 ICD-10 国际疾病分类统计标准,肺癌死亡率数据以性别、年龄组(0~,1~,5~,…,80~,85~岁)和地区(城市或农村)分层汇总。为消除不同年龄带来的影响,以 2010 年第六次全国人口普查人口数为标准人口,采用直接标准化法计算 2004-2019 年城乡男女的肺癌标化死亡率。因 20 岁以下年龄的肺癌死亡率数据基本为 0 岁,且部分数据暂无,85 岁以上人口为未分段且人数较少,本文主要汇总 20~84 岁年龄段数据。

**1.2.2**　时间趋势分析　应用 Joinpoint 回归模型,分析肿瘤发病率和死亡率的时间趋势[6]。年度变化百分比(APC)、平均年度变化百分比(AAPC)和 95%置信区间(*CI*)是 Joinpoint 回归模型的主要结果。APC 用来评价各个时间段的变化趋势,AAPC 用来评价整个时期的变化趋势,当 APC>0,说明死亡率在时间段内是上升的;当 APC<0,说明死亡率在时间段内是下降的[7]。本文使用 Excel 整理数据,检验水准 α 取 0.05,$P<0.05$ 时,趋势有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　2004-2019 年城乡居民肺癌标化死亡率的基本情况

2004-2019 年中国城乡居民的肺癌标化死亡率总体情况:城市男性>农村男性>城市女性>农村女性;城市居民高于农村居民;男性肺癌标化死亡率高于女性。见表 1、图 1。

表 1　2004-2019 年中国城乡居民的肺癌标化死亡率(1/10 万)

| 年份 | 城市居民 | | | 农村居民 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 男 | 女 | 总计 | 男 | 女 | 总计 |
| 2004 | 64.05 | 25.14 | 44.10 | 48.42 | 18.86 | 33.37 |
| 2005 | 70.84 | 24.72 | 47.06 | 47.46 | 21.10 | 35.23 |
| 2006 | 72.44 | 29.31 | 49.96 | 53.56 | 18.28 | 35.31 |
| 2007 | 75.50 | 28.07 | 50.56 | 63.03 | 23.18 | 42.47 |
| 2008 | 66.95 | 29.92 | 47.61 | 70.95 | 23.93 | 46.38 |
| 2009 | 71.55 | 30.75 | 50.37 | 77.74 | 26.88 | 51.64 |
| 2010 | 72.57 | 29.57 | 50.24 | 60.73 | 22.71 | 40.96 |
| 2011 | 74.78 | 31.67 | 52.42 | 65.65 | 22.42 | 43.52 |
| 2012 | 71.84 | 28.79 | 49.73 | 62.57 | 23.61 | 42.90 |
| 2013 | 68.42 | 27.98 | 47.66 | 60.74 | 24.09 | 42.14 |
| 2014 | 72.35 | 28.81 | 50.12 | 63.42 | 25.58 | 44.29 |
| 2015 | 74.37 | 29.13 | 51.19 | 66.40 | 26.94 | 46.49 |
| 2016 | 69.81 | 26.93 | 47.91 | 63.10 | 25.14 | 43.87 |
| 2017 | 70.15 | 26.78 | 48.03 | 62.84 | 25.44 | 43.86 |
| 2018 | 67.40 | 25.34 | 46.02 | 62.86 | 24.73 | 43.56 |
| 2019 | 63.26 | 23.18 | 42.55 | 63.38 | 24.25 | 43.27 |

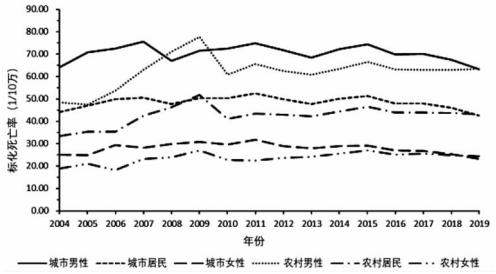



图 1　2004-2019 年中国城乡居民的肺癌标化死亡率

### 2.2　肺癌死亡率趋势

**2.2.1**　男性肺癌死亡率趋势　2004-2019 年男性的肺癌标化死亡率整体表现为城市男性高于农村男性。城市男性在 2004-2019 年的最佳拟合模型 joinpoints=0,即没有连接点,此时 APC=AAPC=-0.19%($P=0.510$),趋势无统计学意义。农村男性在 2004-2019 年的最佳拟合模型 joinpoints=1,即有一个连接点,为 2008 年。农村男性肺癌标化

死亡率在 2004－2019 年平均每年上升 2.02%（AAPC＝2.02%，$P$＝0.029），其中 2004－2008 年上升速度较快（APC＝10.59%，$P$＝0.006），2008－2019 年 APC＝－0.93%，$P$＝0.164，趋势无统计学意义。见表 2，图 2。

表 2　2004－2019 年城乡男性肺癌标化死亡率的 APC 和 AAPC（%）

| 地区 | 时期 | APC(95%*CI*) | *t* | *P* | AAPC(95%*CI*) | *t* | *P* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 城市男性 | 2004－2019 | －0.19(－0.81,0.42) | －0.68 | 0.510 | －0.19(－0.81,0.42) | －0.68 | 0.510 |
| 农村男性 | 2004－2008 | 10.59(3.64,18.01) | 3.41 | 0.006 | 2.02(0.21,3.86) | 2.19 | 0.029 |
| | 2008－2019 | －0.93(－2.30,0.45) | －1.49 | 0.164 | | | |

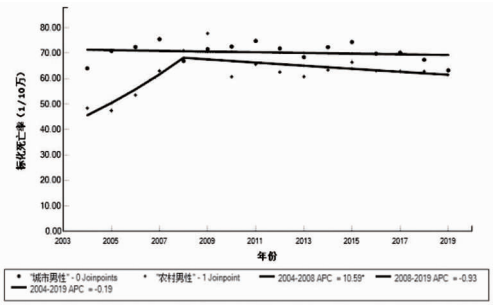



图 2　2004－2019 年城乡男性肺癌标化死亡率的变化趋势

**2.2.2**　女性肺癌死亡率趋势　2004－2019 年女性的肺癌标化死亡率整体表现为城市女性高于农村女性。城市女性在 2004－2019 年的最佳拟合模型 joinpoints＝1，即有一个连接点，为 2009 年。在 2004－2019 年 AAPC＝－0.01%（$P$＝0.988），趋势无统计学意义，其中 2004－2009 年 APC＝－4.86%（$P$＝0.008），2009－2019 年 APC＝－2.36%（$P$＝0.001）。表明城市女性肺癌标化死亡率在 2004－2019 年存在两段不同趋势，其在 2004－2009 年为上升趋势，在 2009－2019 年为下降趋势。农村女性在 2004－2019 年的最佳拟合模型 joinpoints＝0，即没有连接点，此时 APC＝AAPC＝1.63%（$P$＝0.003），肺癌标化死亡率平均每年上升 1.63%。见表 3，图 3。

表 3　2004－2019 年城乡女性肺癌标化死亡率的 APC 和 AAPC（%）

| 地区 | 时期 | APC(95%*CI*) | *t* | *P* | AAPC(95%*CI*) | *t* | *P* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 城市女性 | 2004－2009 | 4.86(1.52,8.32) | 3.23 | 0.008 | －0.01(－1.17,1.17) | －0.02 | 0.988 |
| | 2009－2019 | －2.36(－3.46,－1.25) | －4.66 | 0.001 | | | |
| 农村女性 | 2004－2019 | 1.63(0.65,2.62) | 3.59 | 0.003 | 1.63(0.65,2.62) | 3.59 | 0.003 |

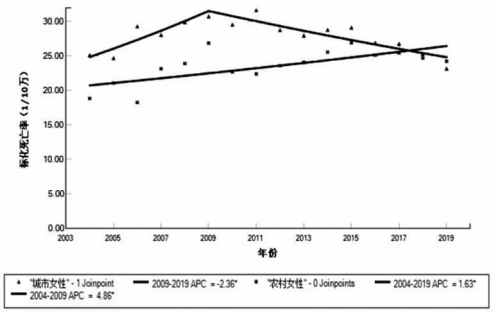



图 3　2004－2019 年城乡女性肺癌标化死亡率的变化趋势

## 3　讨论

在我国，肺癌已成为城乡居民最常诊断的癌症，给经济和社会带来沉重负担。中国城乡居民 2005 年的伤残调整寿命年（DALYs）率为 893.50/10 万，2019 年为 1204.25/10 万，平均每年增长 2.15%[8]。随着年龄的增加，机体损伤后恢复能力减弱，疾病负担随之加重，男性居民中肺癌是导致伤残调整寿命年（DALYs）损失的主要原因[2]。

2004－2019 年中国不同地区、不同性别之间的肺癌标化死亡率存在较大不同：城市高于农村，农村居民在观察期内为上升趋势，城乡差别不断缩小；男性高于女性；城市男性居民观察期内为高水平上下波动，无明显趋势改变；城市女性观察期内为先上升后逐渐下降的趋势，2009 年为转折点。

城市居民的肺癌标化死亡率高于农村，主要与经济的快速发展、工业化水平有关。化石燃料的燃烧，工业生产过程中产生的各类有害物质会吸附在颗粒物上。有证据表明肺癌发病风险的增加与空气中细颗粒物（$PM_{2.5}$）浓度有关，人们长期生活在被氮氧化物（NOx）、硫氧化物（SOx）等物质污染的空气中，也会大大增加肺癌死亡率[1]。城市建筑材料的使用，地基的地层和瓷砖，都能释放出氡，造成室内氡的污染。美国癌症协会癌症预防研究-Ⅱ（CPS-Ⅱ）表明氡浓度与肺癌死亡率成正相关[9]。

2004－2008 年农村男性的肺癌标化死亡率快速上升，可能与城镇化进程加快有关。中国的城镇化率从 2000 年的 36.2% 到 2011 年突破 50% 达 51.3%，再到 2019 年的 60.6%。农村劳动力人口不断进入城市，造成农村与城市的发展差距进一步增大，而农村人口文化水平不高，主要从事一线生产作业，劳动强度大，长期暴露在有害的生产环境中。石棉的加工，产生大量的石棉纤维，使肺癌的患病风险增加，对于抽烟者，两种危险因素，往往具

有协同作用[10]。其他职业危险因素,如铺设沥青路面的煤焦油、烟囱清理过程的烟尘被证实[11-12]增加肺癌患病风险。农村居民在 2004-2019 年肺癌标化死亡率持续上升,原因可能是:1)农村地区在过去很长一段时间生火做饭使用未处理的生物质燃料,常见的为农作物的秸秆、木头和煤炭,如无烟囱或排烟不畅,会造成室内空气污染。2)农村人口受教育程度低,自我预防的意识不足;农村经济水平低,交通网不发达,获取健康信息途径不畅。3)农村基础医疗较差,乡村医生医疗水平普遍较低,医学检查手段单一,诊断存在延迟,导致绝大多数的肺癌患者失去最佳治疗时间,农村居民收入低,缺乏基本医疗健康知识,同时获取途径又比较受限,造成村民不愿意定期体检,也没有定期体检的意识。4)有些农村地区公共服务基础设施不完善,只能饮用地下水,而又存在某些地区地下水砷含量较高,长期饮用会导致肺癌风险变高[13]。

2004-2009 年城乡女性的肺癌标化死亡率都呈上升趋势,可能与二手烟和厨房油烟的影响有关[14],城市女性上升趋势更快可能叠加了室内外空气污染因素。日常生活中,炒菜、油煎和烹炸,产生大量的油烟中含有致癌物质,如苯并(a)芘、丙烯醛等。一项研究发现,相比不做饭或很少做饭的女性,每天做饭超过二次的女性患肺癌的风险增加了 2 倍[15]。2009-2019 年城市女性的肺癌标化死亡率呈下降趋势,原因可能与健康观念和生活方式的改变、接受健康教育的次数更多、被动吸烟降低有关,而农村女性的肺癌标化死亡率呈上升趋势,原因可能是城镇化率不断提高,肺癌的危险因素增多,且农村女性的受教育水平较低,健康意识不足。

2004-2019 年男性肺癌标化死亡率高于女性,与吸烟密切相关。香烟烟雾中多达 55 种致癌物质,会导致 DNA 甲基化、DNA 序列的改变[1]。据统计,全世界大约 2/3 的肺癌死亡与吸烟有关[3],我国 75.04%的男性肺癌死亡和 18.35%的女性肺癌死亡可归因于吸烟[16]。值得注意的是,同为吸烟者,女性的肺癌发病风险要高于男性[17]。由于职业选择的原因,男性接触的工作,可能体力劳动更多一些,接触危险因素的机会自然更多一些。

综上所述,在观察期 2004-2019 年,农村居民肺癌标化死亡率逐年上升,城乡差距不断缩小。人口老龄化状况严峻,肺癌负担仍然很高,对农村地区应制定更有针对性的防治措施,医疗资源应向农村地区倾斜,广泛开展健康宣教,做到早发现、早诊断、早治疗,降低肺癌发病率、死亡率。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

**参考文献:**

[1] Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer[J]. Ann Glob Health, 2019, 85(1): 8. DOI: 10.5334/aogh.2419.

[2] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.

[3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[5] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.

[6] 李辉章,杜灵彬. Joinpoint 回归模型在肿瘤流行病学时间趋势分析中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(8): 908-912.

[7] 周薇,张志将,王丽君,等. 中国子宫颈癌 1987-2014 年死亡趋势的 Joinpoint 回归分析[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(8): 634-640. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.08.006.

[8] 路友华,王炳翔,王家林,等. 中国居民 1990-2019 年肺癌及其危险因素疾病负担变化趋势分析[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(5): 513-517.

[9] Turner MC, Krewski D, Chen Y, et al. Radon and lung cancer in the American cancer society cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(3): 438-448. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1153.

[10] Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(1): 90-96. DOI: 10.1164/rccm.201302-0257OC.

[11] Olsson A, Kromhout H, AGOSTINI M, et al. A case-control study of lung cancer nested in a cohort of European asphalt workers[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(10): 1418-1424. DOI: 10.1289/ehp.0901800.

(下转第 175 页)