

# 日本血吸虫病与大肠癌

## Logistic回归模型探讨大肠癌的病因

郭志荣<sup>1</sup> 陆启新<sup>2</sup> 赵乐平<sup>3</sup> 张照寰<sup>3</sup>

日本血吸虫病(下称血吸虫病)所导致的慢性大肠增生性病变与大肠癌的关系问题,很早就引起了人们的注意。从已经发表的流行病学、病理学和临床等方面的文献看<sup>[1,2]</sup>,大部分报道了血吸虫病与大肠癌有关,但也有的研究并没有发现实质性的联系<sup>[3,4]</sup>。尽管从生物学角度可以认为血吸虫性大肠病变与大肠新生物之间可能有关,并且已为有些研究所证实,但仍然值得怀疑这种关系的因果性。因为按有无血吸虫病分后,大肠癌的其他危险因素可能存在差别,而这些因素可能恰恰混淆了血吸虫病与大肠癌的联系,使得两者之间呈现假阳性和假阴性的结果。因此只有排除混杂因素(Confounding factor)的干扰,才能正确地评价血吸虫感染对大肠癌的病因作用。

针对这一问题,我们于1984年3月在原为血吸虫病严重流行的昆山县进行了一项病例-对照研究,在详细调查血吸虫病史的同时,还利用吸烟习惯、大肠癌家族史等可能作为潜在危险因素的材料,用多因素分析的方法,鉴别血吸虫病对大肠癌的效应。

### 方 法

一、资料:昆山县位于太湖流域,人口五十余万。1984年3~4月,对该县1981~1983年所登记的死亡病例,特别是恶性肿瘤的死因作了复查和有关因素的调查。

#### 二、病例和对照的选择:

1. 病例:昆山县1981~1983年间报告死于大肠癌共239例,其中具有I级(脱落细胞、病理切片)或II级(X线、同位素、内窥镜、手术

等)诊断依据的223例;收集资料期间,26例因应答不完整,分析时予以剔除,故病例合格率为88.3%(197/223),占全部大肠癌死亡总数的82.4%。

2. 对照:为了便于对多因素分析的结果作出合理的解释,设两个对照组。即同期所报告的275例肺癌死亡病例中具有I级和II级诊断依据的261名对象以及按性别、年龄分层后,在全县范围内收集的200名健康人(无心、肺、肾等器质性病变者)作双对照。在261名肺癌的调查资料中,应答完整共205例,合格率为78.5%(205/261),占全部肺癌死亡病例的74.5%;200名健康人的应答均完整合格。

三、调查内容:按统一的调查表,以询问的方式调查。对每一对象了解的内容为:本人的一般情况,恶性肿瘤史,就诊单位和诊断依据;血吸虫病诊断治疗史按血吸虫病不同临床表现分为晚期和非晚期血吸虫病两类。此外还对确诊时间、依据作详细的调查。调查吸烟习惯包括吸烟量、吸烟年限和开始吸烟年龄。恶性肿瘤家族史是追溯调查对象上两代、下一代的直系、旁系及非血缘亲属的恶性肿瘤情况。

四、统计方法:为确切了解血吸虫病与大肠癌的联系,用了非条件Logistic回归模型<sup>[5]</sup>。因为从病因学角度考虑,血吸虫感染(剂量)与大肠癌(效应)之间,如有剂量-反应关系,那么暴露于血吸虫感染(剂量上)的增加,发生(死亡)大肠癌的概率也可能随之增加,两者呈S型

1 苏州市血吸虫病防治站

2 苏州市血防办公室

3 上海医科大学卫生统计教研组

曲线, 而Logistic回归模型描述两者关系有相同的趋势。模型在分析血吸虫病因素时, 假定潜在的混杂因素为年龄、性别、吸烟量、吸烟年限、开始吸烟年龄和大肠癌家族史, 在分析其他个别因素时, 又视另外的因素为混杂因素。因此自模型所获得的相对危险函数 (Relative Risk Function, RRF) 是平衡了诸因素以后的一个标准测度, 并根据参数( $\beta$ ) 的误差, 推

断总体RRF95%置信限。

### 结 果

与对照相比, 单因素条件下, 血吸虫病史和确诊血吸虫病年限均达到统计学非常显著水平( $P = 0.00001$ ), 这两个因素与大肠癌相联系的判据和RRF如表 1 所示。

大肠癌病例与两个对照相比, 除了血吸虫

表 1

血吸虫病与大肠癌关系的单因素分析

	$\beta \pm SE$	Z	P	相对危险函数(RRF)*				
				无	非晚期	晚期		
血吸虫病史	$0.85011 \pm 0.20017$	4.246	0.00001	1.0	2.4	5.48		
确诊年限	$0.04207 \pm 0.00980$	4.294	0.00001	0	<10	10~	20~	30~
				1.0	1.23	1.88	2.86	4.36

\* 相对危险函数系与无血吸虫病史者比

病因素外, 在性别、年龄、吸烟习惯、大肠癌家族史等特征上均有不同程度的差别(表 2)。

表 2 病例与对照的部分特征百分比

特 征	大肠癌(n=197)	肺癌(n=205)	健康(n=200)
性 别			
男	47.2	77.1	0.5
女	52.8	22.9	0.5
年龄(岁)			
<30	7.1	0.5	7.0
30~	6.6	3.4	13.5
40~	15.7	8.3	20.0
50~	24.9	23.9	22.5
60~	26.9	40.0	22.5
70~	18.8	23.9	14.5
吸烟量(支)			
0	56.3	15.1	60.0
<10	10.2	5.9	14.5
10~	20.8	28.8	16.0
20~	9.1	41.5	9.0
30~	3.6	8.7	0.5
吸烟年限(年)			
0	56.3	15.1	60.0
<10	2.0	0.5	4.0
10~	4.6	0.5	6.5
20~	10.2	7.8	6.5
30~	18.8	29.8	10.0
40~	8.1	46.3	13.0

为测度这些特征与大肠癌的联系, 按大肠癌病例组与两个对照组的七个特征, 分别平衡

续表 2

特 征	大肠癌(n=197)	肺癌(n=205)	健康(n=200)
开始吸烟年龄(岁)			
不吸	56.3	15.1	60.0
<18	2.2	19.5	8.5
18~	15.2	33.7	24.0
25~	13.7	25.4	4.5
35~	6.6	6.3	13.0
大肠癌家族史*			
I	86.3	93.2	95.0
II	6.1	2.4	1.0
III	5.1	2.4	1.5
IV	1.0	1.5	1.5
V	1.5	0.5	1.0

\* I 为无大肠癌家族史, II 为有血缘, 又有共同生活, III 为有血缘, 无共同生活, IV 为无血缘, 有共同生活, V 为无血缘, 又无共同生活

其余六个条件下, 该因素与大肠癌相联系的意义见表 3。大肠癌与肺癌相对照, 性别和大肠癌家族史无显著性差别( $P > 0.05$ ); 而血吸虫病、吸烟习惯以及年龄均有显著性差别( $P < 0.05$ ); 大肠癌与健康人相对照, 诸因素均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3

大肠癌病因分析 (Logistic回归参数估计)

	病例-病例对照			病例-健康人对照		
	$\beta \pm SE$	Z	P	$\beta \pm SE$	Z	P
性 别	-0.02857 ± 0.35765	0.079	0.4681	-0.63151 ± 0.35558	1.939	0.0262
年 龄	-0.02040 ± 0.01048	1.946	0.0258	0.03105 ± 0.00891	3.485	0.0003
血吸虫病史	0.72309 ± 0.31454	2.298	0.0108	0.87122 ± 0.37586	2.318	0.0101
吸 烟 量	-0.47177 ± 0.14784	3.191	0.0007	0.48694 ± 0.20119	2.420	0.0088
开始吸烟年龄	0.03547 ± 0.01535	2.309	0.0105	0.03164 ± 0.01457	2.171	0.0150
吸烟年限	-0.04456 ± 0.01288	3.458	0.0002	-0.03336 ± 0.01304	2.558	0.0052
大肠癌家族史	0.45456 ± 0.40769	1.115	0.1325	1.30646 ± 0.41052	3.182	0.0008

判定平衡了诸因素后,血吸虫病与大肠癌相联系的RRF如表4。与两个对照相比,具有非晚期血吸虫病史均有两倍以上暴露比例,而具有晚期血吸虫病的比例更高。

表 4 血吸虫病与大肠癌的调整相对危险函数 (RRF) \*

	病例-病例对照	病例-健康人对照
无血吸虫病史		
	1.0	1.0
有血吸虫病史		
非晚期	2.06(1.11~3.82)	2.39(1.14~4.99)
晚期	4.24(1.24~14.57)	5.71(1.31~24.92)

\* 相对危险函数系与无血吸虫病史者比,相对危险函数是以Logistic回归调整年龄、性别、吸烟习惯、大肠癌家族史等因素,括号内为95%置信限

表5列出了确诊血吸虫病年限在平衡了诸因素条件下的RRF。与两个对照相比,确诊

表 5 确诊血吸虫病年限与大肠癌调整相对危险函数 (RRF) \*

确诊年限	病例-病例对照**	病例-健康人对照***
0	1.0	1.0
<10	1.23(1.11~1.36)	1.23(1.09~1.39)
10~	1.87(1.38~2.52)	1.87(1.31~2.66)
20~	2.83(1.71~4.67)	2.83(1.57~5.11)
30~	4.28(2.12~8.64)	4.29(1.88~9.81)

\* 同表4\*

\*\*  $\beta \pm SE = 0.04156 \pm 0.01023$ ,

\*\*\*  $\beta \pm SE = 0.04163 \pm 0.01205$

年限与大肠癌有明显的剂量反应关系,其中确诊为30年以上者,大肠癌病例组的相对危险达四倍甚至更高。

### 讨 论

本文通过昆山县1981~1983年的大部分大肠癌、肺癌死亡病例和该县同期的一个健康人样本,进行病例-对照研究,这样的病例和对照来源,同从医院病例中选择对象是不一样的,因为它对目标总体具有一定的代表性。

以肺癌和健康人作双对照,有助于结果的判断。当与肺癌对照时,吸烟习惯的显著性往往是由于吸烟与肺癌的联系所致,并不能据此推测吸烟能减少大肠癌的危险;当与健康人比较时,吸烟习惯与大肠癌的联系,就可能有生物学意义。又如与健康人对照时,大肠癌家族史差别显著( $P = 0.0008$ ),与肺癌对照则无显著性差别( $P = 0.1325$ ),显然前者所显示的联系可能缺乏特异性。

本文的结果表明,曾患血吸虫病者发生(死于)大肠癌的危险性也有所增高,以临床分型的晚期和非晚期血吸虫病史作为累积暴露,似乎具有晚期血吸虫病史的危险性更高。此外确诊血吸虫病年限的相对危险函数亦表明,确诊10年以内RRF为1.2,确诊30年以上RRF便增至4.3。由于我们用Logistic回归模型调整了性别、年龄、吸烟量、吸烟年限、开始吸烟年龄以及大肠癌家族史等因素,所以可以认为

这增高的相对危险，不是因为这些因素所致。

通常认为，人长期感染大量血吸虫后，肠壁粘膜可产生广泛的增生性病变，肠壁增厚，形成虫卵性肉芽肿或炎症性息肉。对此，国内一些学者曾针对血吸虫病的致癌机理提出了一些假设<sup>[2,6~9]</sup>。尽管如此，如果认定血吸虫病与大肠新生物之间因果关系的可能性，并不意味着排除其他可能或者重要因素的作用。如本文显示的吸烟、大肠癌家族史等都可能成为大肠癌的危险因素，而本资料未能加以观测的大肠癌其他危险因素，如高脂低纤膳食、慢性肠道病变等<sup>[1,2]</sup>，也可能潜在地混淆或交互影响了血吸虫病与大肠癌的联系。特别是慢性肠道病变，如溃疡性结肠炎、局灶性肠炎、腺瘤、隐性息肉等，在非病理观察条件下很难与血吸虫性肠壁病变相区别，但由于这些疾病本身在人群中的发病率不高，即使终身有50%以上的癌变率<sup>[2,10]</sup>，也不至于完全混淆了血吸虫病与大肠癌的联系。

总的来看，发表的流行病学、病理学和临床研究资料，就血吸虫病与大肠癌的相关假说提供了比较充分的证据。本文考虑了大肠癌的多因素问题，并且倾向认为感染血吸虫对大肠癌有累积暴露危险的趋势，因此我们有理由确定两者的联系。但其因果性还有待于设计完善的前瞻性观察和实验研究予以证实。

### 摘 要

我们所进行的日本血吸虫病与大肠癌关系的病例-对照研究，大肠癌和一组对照均为昆山县1981~1983年间具有I级和II级诊断依据的恶性肿瘤死亡病例，另一组对照为健康人。结果就性别、年龄、吸烟习惯、大肠癌家族史等，用Logistic回归模型加以调整，发现日本血吸虫病与大肠癌明显相关，日本血吸虫病的累积暴露（确诊血吸虫病年限）与相对危险呈剂量反应关系。

### Schistosomiasis Japonicum and Colon Cancer —A inquiry about the pathogenesis of colon cancer by using logistic regression model Guo Zhirong, et al. Suzhou Anti-Schistosomiasis Station, Suzhou

A case-control study in the relationship between schistosomiasis japonicum and incidence of colon cancer was conducted. The cases consisted of 197 with colon cancer death case diagnosed by I and II during extreme 1981-Apr. 1983. The controls consisted of 205 with lung cancer death case diagnosed by I and II in extreme 1981-Apr. 1983. 200 people as controls as well. Results of age, sex, smoking habit and family history of colon cancer were adjusted by using Logistic Regression Model. There is significant difference between schistosomiasis japonicum and colon cancer. A significant dose-response relationship between schistosomiasis japonicum of accumulate expose and relative risk.

### 参 考 文 献

1. 莫善兢, 王吉民. 大肠癌流行病学、病因学. 中华肿瘤杂志 1979; 1: 75.
2. 徐忠. 上海第一医学院研究生毕业论文 1981; 1~1, 3~1.
3. 宣林祥. 血吸虫病与大肠癌关系的探讨. 中华内科杂志 1982; 21: 46.
4. 吴佩娟, 等. 浙江海宁县大肠癌调查研究. 中华消化杂志 1984; 4: 177.
5. Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. New York, Oxford University Press, 1982.
6. 陈明斋. Pathogenesis of carcinoma of the colon and rectum in haining county. Chinese Med J 1980; 93: 843.
7. 周梅亭. 论日本血吸虫病与大肠癌的关系. 浙江肿瘤通讯 1980; 1: 27.
8. 实用肿瘤编委会. 实用肿瘤学. 第一册, 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 106.
9. 郭志荣, 等. 日本血吸虫病与大肠癌关系的流行病学研究. 苏州医学 1986; 9(2): 1.
10. 林兆普. 戴自英主编. 实用内科学. 下册. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 1753, 1780.

(本次调查由昆山县卫生防疫站徐健、杨国立、吴圣薇、王德威等同志参加, 又承各乡卫生院的医务人员大力协助, 特此致谢)