

乙型肝炎与肝癌关系的流行病学研究

广西HBsAg携带者及肝损害者的分布及 发生肝癌的前瞻性研究

广西壮族自治区卫生防疫站 丁正荣 李荣成 龚健 冯永贞 陈琨琳 李艳萍
隆安县卫生防疫站 农远志 黎朝作 韦良典 南宁地区卫生防疫站 李燕超

提要 本文对20岁以上22 830人按HBsAg状况和肝损害表现分队列进行随访,平均追踪6.8年,在肝癌高发区和低发区均以HBsAg携带者并有重度肝损害者(肝大+肝功能异常)的肝癌死亡率和相对危险性最高,相对危险性分别为37.3和22.5倍,以无肝大和肝功能异常的非携带者最低,肝癌的发生和肝损害的程度呈平行关系。HBsAg携带者发生肝癌死亡的相对危险性高于非携带者7倍,并发现HBsAg携带并有重度肝损害的肝癌死亡的平均年龄显著提前。认为肝癌高发区人群中HBV的持续感染和肝损害的广泛存在是导致肝癌高发和早发的重要因素。

关键词 HBsAg携带者 肝损害人群 追踪观察 相对危险性 肝癌死亡率

在广西原发性肝癌(以下简称肝癌)的死亡人数占肿瘤死亡人数的40%^[1],在肝癌高发的隆安、扶绥县死于肝癌人数分别占81.2%^[2]和64.4%^[3]。近年来,对乙型肝炎与肝癌关系的流行病学研究,Beasley对台湾公务人员^[4]和Sakuma对日本铁路员工^[5]的调查发现HBsAg携带者发生肝癌的危险性较非携带者分别高227和28.5倍。我们于1977年8月~1980年7月对肝癌高发和低发区20岁以上的22 830人进行了肝大、肝功能和HBsAg普查,并连续追踪至1985年3月,分析HBsAg携带和肝损害者与肝癌发生的关系。1984年并对肝癌高发和低发区的自然人群11072人进行了HBV感染标志、肝大、肝功能异常状况分布的调查。

材料与方 法

一、研究对象:对肝癌高发区(年平均肝癌死亡率 $>50/10$ 万)的隆安和低发区(年平均肝癌死亡率 $<30/10$ 万)的桂林市郊、来宾、都安、马山用整群抽样方法对全自然村居民进行体检、采血查肝功能和HBV感染标志。

对肝癌高发区隆安县20岁以上农民5 505人,东罗煤矿职工6 940人和肝癌低发区的12个县20岁以上农民10 835人进行体检、采血检测HBsAg和肝功能,并按HBsAg阳性和肝大、肝功能状况,分8个队列进行追踪观察。

肝癌病人的发现和诊断由县级以上医院根据临床表现、AFP检查和/或肝扫描结果确诊。

二、检测和计算方法:1977~1980年检测HBsAg用RPHA法。1984年检测HBV感染标志用RIA法。HBsAg以 $P/N \geq 5.0$ 为阳性,并同时作RPHA进行复核;体检以肋下肝大1厘米以上为肝大,血清谷丙转氨酶检测用改良赖氏法,以 ≥ 25 单位为异常,TTT浊度试验,以 ≥ 8 单位为异常。RPHA和RIA检测试剂由北京生物制品研究所供给。相对危险性95%可信限的计算方法参照文献^[10]。

结 果

一、HBsAg携带者和肝损害者的分布:由于人群整群抽样地区的差别,肝癌高发区的HBsAg携带率并不是所有地区均高于肝癌低

发区。但肝癌高发区的肝大、肝功能异常则显著高于低发区，高发区的各年龄组人群均有高度肝损害表现。

HBsAg阳性者的肝功能异常率显著高于HBsAg阴性者，说明肝功能异常与HBV感染有关。而HBsAg阳性者的肝大率并不高于HBsAg阴性者，说明单纯肝大与HBV感染可能无关。这种HBsAg阴性和阳性者的肝大与肝功能异常率在肝癌高发和低发区的分布有共同的特点(表1)。

二、HBsAg携带与肝损害者分队列观察肝癌发生率及相对危险性：将22 830人分8个队列进行随访，追踪观察共156 310人年，人平均追踪6.8年，在此期间，共有7 715人死亡，其中死于肝癌167人，死于肝硬化69人，死于其他疾病或事故者349人。肝癌年死亡率为106.8/10万(167/156 310人年)，其中肝癌

高发区为157.9/10万，低发区为71.2/10万。

比较各队列肝癌发生率，不论在肝癌高发区或低发区，均以HBsAg携带者并有重度肝损害(肝大+肝功能异常)者的肝癌死亡率(100.6‰和54.1‰)和相对危险性(37.3和22.5倍)最高，其95%可信限为21.4~83.5和11.1~119.4倍。其次为HBsAg携带并有肝功能异常者，再其次为并有肝大者和HBsAg携带无明显肝损害者，以无明显肝损害的非携带者最低。肝癌的发生与肝损害的程度呈平行关系(表2)。

三、不同年龄、性别的HBsAg状况的肝癌发生率及相对危险性：追踪观察期间，HBsAg携带者肝癌死亡率为32.45‰(标化)，非携带者为3.97‰(标化)，HBsAg携带者各年龄组的肝癌和肝硬化死亡率均显著高于非携带者，非肝病死亡率与HBsAg携带无关(表3)。

表1 肝癌高发区和低发区HBsAg阳性和阴性者中的肝大、肝功能异常的分布

地 区	观察人数		肝大+肝功能异常				单纯肝大				单纯肝功能异常			
	HBsAg+		HBsAg+		HBsAg-		HBsAg+		HBsAg-		HBsAg+		HBsAg-	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
肝癌高发区	592	3669	37	6.3	118	3.2	92	15.5	707	19.3	97	16.4	385	10.5
肝癌低发区	1247	5564	6	0.5	5	0.1	27	2.2	160	2.9	143	11.5	233	4.2
合计	1839	9233	43	2.3	223	2.4	117	6.4	867	9.4	240	13.1	618	6.7

表2 肝癌高发区和低发区不同HBsAg携带及肝损害状况肝癌发生率(‰)和相对危险性(RR)、95%可信限

队 列	肝癌高发区					肝癌低发区				
	观察人数	肝癌发生人数	肝癌发生率(‰)	RR	95%可信限	观察人数	肝癌发生人数	肝癌发生率(‰)	RR	95%可信限
HBsAg(+)										
肝大+肝功能异常	149	15	100.6	37.3	21.4~83.5	37	3	54.1	22.5	11.1~119.4
肝功能异常	239	16	36.9	13.7	14.7~49.9	146	4	27.4	11.4	4.0~32.1
肝大	433	7	29.3	10.9	2.8~14.9	88	2	22.7	9.5	2.7~39.4
无肝大和肝功能异常	1013	31	30.6	11.3	6.7~20.6	1002	10	10.0	4.2	1.8~8.1
HBsAg(-)										
肝大+肝功能异常	360	10	27.7	10.3	5.2~23.3	60	1	16.7	7.0	1.8~48.7
肝功能异常	964	4	4.0	1.5	1.6~4.8	666	3	4.5	1.9	2.04~7.4
肝大	1753	21	12.0	4.4	2.5~8.3	453	2	4.2	1.8	1.8~7.5
无肝大和肝功能异常	7536	20	2.7	1		7033	19	2.4	1	

表 3 HBsAg阳性者和阴性者在追踪期间死于肝癌、肝硬化及非肝病的年龄分布

年龄组 (岁)	观察例数		肝 癌				肝 硬 化				非 肝 病			
	HBsAg+	HBsAg-	HBsAg+		HBsAg-		HBsAg+		HBsAg-		HBsAg+		HBsAg-	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
20~	1522	6984	29	19.1	13	1.9	2	1.3	3	0.43	6	3.9	28	4.0
30~	831	5446	23	27.7	18	3.3	4	4.8	7	1.3	7	8.4	42	7.7
40~	497	3943	17	34.2	21	5.3	6	12.1	11	2.8	6	12.1	56	14.2
50~	170	2045	13	76.5	17	8.3	7	41.2	13	6.4	9	52.9	90	44.0
60~	61	990	4	65.6	8	8.1	2	32.8	11	11.1	10	163.9	106	107.1
70~	24	317	1	41.7	3	9.5	1	41.7	2	6.3	7	291.7	112	353.3
合计	3105	19725	87	28.0	80	4.1	22	7.1	47	2.4	45	14.5	434	22.0

在肝癌高发区,死于肝癌的69例携带者中,平均年龄为35.5岁,较非携带者55例的死亡平均年龄(42.5岁)显著提前($t=17.6, P<0.001$)。

在HBsAg携带者中,合并有重度肝损害(肝大+肝功能异常)者的肝癌死亡率显著提前,为30.9岁,64.3%(9/14)死亡发生于20~29岁组。HBsAg携带并有一般肝损害(仅有肝大或仅有肝功能异常)和无明显肝损害(无肝大和肝功能异常)者平均死亡年龄为38.9和34.8岁,t值分别为5.4和3.2,有非常显著差异。

HBsAg携带和非携带者不同性别的肝癌死亡率,以HBsAg携带男性死亡率最高(34.8%),HBsAg阴性女性最低(0.12%)。

讨 论

本次研究结果表明,肝癌高发区人群有普遍的肝损害,肝大率和肝功能异常率显著高于低发区,在婴幼儿时期已发生高度的HBsAg携带、肝大和肝功能异常,这是广西肝癌高发区的特征。在对HBsAg携带者和不同程度的肝损害者的追踪观察过程中,我们发现不论在肝癌高发区和低发区,均以HBsAg携带并有重度肝损害者的肝癌死亡率和相对危险性最高,肝癌的发生及其危险性与肝损害的严重程度相平行说明在肝癌高发区和低发区HBV持续感染,HBsAg携带在导致肝癌发生上是起主要作用的,是肝癌高发和低发区肝癌发生的共同因素。

肝癌高发区人群出现普遍肝损害,可能由于高发区环境中导致肝损害的因子的普遍存在,高发区人群在生命早期和长期暴露于这些肝损害因子,不仅引起肝癌的高发,也导致肝癌的早发。我们发现HBsAg携带并有肝大和肝功能异常的人,不仅肝癌死亡率高,发生肝癌的相对危险性高,肝癌死亡的平均年龄也显著提前。因此,在肝癌高发区,环境因素中其他的肝毒性因子(黄曲霉毒素、亚硝胺等)的存在,可能起协同或辅助致癌的作用。Prince曾提出黄曲霉毒素和亚硝胺因子在肝癌高发区可能促进HBV持续感染或促使肝癌发病年龄提前^[6]。Kew等在研究南非黑人肝癌的HBV感染时,发现肝癌高发和HBV感染率高的农村肝癌平均死亡年龄较肝癌低发区和HBV感染率低的城市显著提前,认为农村肝癌的高发与早发,与暴露于环境中的辅助致癌因子有关^[7]。

Beasley在台北^[4]和Sakuma在东京^[5]和其他有关肝癌发生的前瞻性研究人群^[8,9]中没有报道类似本文肝癌高发区的高肝大率和高肝功能异常率。广西肝癌高发区的这些HBsAg携带合并肝损害的存在,是导致肝癌高发和早发的主要因素,也是重要的流行特征,是急待进一步研究和解决的重要课题。

由于大多数肝癌的主要病因为HBV持续性感染,采取在新生儿和婴幼儿时期大面积接种乙肝疫苗的措施,将显著降低HBsAg携带率,并可能取得显著降低肝癌发病率的远期

效果, 由乙肝疫苗预防肝癌效果可进一步论证 HBV 感染与肝癌的因果关系。但也需进一步研究肝癌高发区的其他有关因素, 并采取综合性处理措施, 消除和减少肝癌高发区环境中 HBV 以外的致癌和促癌因子, 来控制 and 降低肝癌的高发。

Epidemiological Study on Relationship between Hepatitis B and Liver Cancer—A Prospective Study on Development of Liver Cancer and Distribution of HBsAg Carriers and Liver Damage Persons in Guangxi Ding Zhengrong et al., Department of Hepatitis Research, Anti-Epidemic Center of Guangxi, Nanning

Twenty-two thousand eight hundred and thirty persons aged over 20 years were divided into according to the HBsAg carrier and degree of liver damage and followed up for an average of 6.8 years per person. The relative risk and the death rate of primary liver cancer (PLC) in the HBsAg carriers with severe liver damage (hepatomegaly and biochemical abnormalities coexist) were the highest in the areas of the high and low incidence of PLC, the relative risk was 37.3 and 22.5, respectively. The relative risk and the death rate of PLC in the noncarriers without liver damage were the lowest. The occurrence of PLC was parallel with the degree of liver damage. The relative risk of PLC was seven times higher in HBsAg carriers than that in non-carriers. The average of onset of PLC in HBsAg carriers with severe liver damage was considerably earlier and younger. It suggested that the persistent HBV infections and widespread distribution of liver damage in hyperendemic area of PLC were the factors of facilitating the higher and earlier development of PLC.

Key words HBsAg carriers Liver damage Persons Follow-up Relative risk PLC death rate

参 考 文 献

1. 广西肿瘤死亡调查协作组. 广西 1971~1973年恶性肿瘤死亡回顾性调查总结. 广西肿瘤资料选编(内部资料) 1977; 1~20.
2. 广西壮族自治区卫生防疫站, 等. 肝炎与癌关系的流行病学研究. 广西隆安肝炎与肝癌关系流行病学、免疫学研究资料(内部资料) 1979; 1~9.
3. 扶绥肝癌防治研究所. 原发性肝癌预防试点工作初步报告. 扶绥肝癌研究(内部资料) 1979; 1~6.
4. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus—a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129.
5. Sakuma K, et al. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine Liver tests: a prospective study. *Gastroenterology* 1982; 83: 114.
6. Prince AM. Prophylaxis/vaccination. in: *Virus and the Lancaster England*, MTP Press Ltd. 1980, p399.
7. Kew MC, et al. Hepatitis B virus status of Southern African Blacks with hepatocellular carcinoma: comparison between rural and urban patients. *Hepatology* 1983; 3: 65.
8. Prince AM, Alcabar P. The risk of development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers in New York—a preliminary estimate using death-record matching. *Hepatology* 1982; 2: 15S.
9. Song E. Hepatitis B Virus replication in Southern African Blacks with HBsAg-positive hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 608.
10. 俞焕文译. 流行病学基础. 上海科学技术出版社 1981, 169~185.

(参加本项研究工作的还有柳州、梧州、桂林、玉林市、桂林、柳州、玉林、河池等地区及苍梧等 8 个县卫生防疫站的有关同志)

现代流行病学基本方法系列讲座预告

本刊1989年第1~6期将连载“现代流行病学基本方法系列讲座”, 共分六讲(每一讲)。题目: 1. 随机化方法和流行病学应用 2. 横断面研究方法和基本衡量 3. 病例对照研究方法和筛检 4. 定群研究方法和危险度 5. 干预试验和实验研究方法 6. 流行病学资料的调整

上述系列讲座特邀华北煤炭医学院吕宝成等专家撰写, 本讲座结合现代流行病学基本原理, 重点突出现代流行病学基本方法。内容新颖, 深入浅出, 通俗易懂, 有实例, 有习题, 有答案, 学以致用。读者阅读本讲座可用较少的时间收到较高的实效, 欢迎订阅。

中华流行病学杂志编辑部