

天津市原发性肝癌的危险因素

天津医学院· 林 静 张安玉 梁仲华 天津市肿瘤医院腹组

提要 为探讨天津地区原发性肝癌可能的病因因素,本文调查了122例原发性肝癌病例及按1:1配对的医院对照,并对其中99对采集静脉血,检测HBV的血清学标志。结果表明:天津地区原发性肝癌的发生与HBV感染密切相关。HBV感染时机体的免疫状况是以后是否发展成原发性肝癌的一个重要因素。个人肝炎史、肝硬化史及家族肝癌史是原发性肝癌发生的危险因素。吸烟可能与肝癌有关,吸烟年限越长患肝癌的危险性越大。本研究未发现饮水类型、饮食习惯、饮酒、农药和毒物接触史、输血注射史与原发性肝癌有关。

关键词 原发性肝癌 HBV

原发性肝癌(以下简称肝癌)是一种常见的恶性肿瘤。全世界每年约25万人死于本病^[1],近年发病率呈上升趋势,因此肝癌的病因问题越来越引起研究者的关注。多年来的研究认为^[2]肝癌是多种因素共同作用的结果,不同国家和地区肝癌的主要致病因素不尽相同。作为肝癌发病率中等水平的天津市,以前未对肝癌病因因素进行过系统的多因素研究,缺乏开展肝癌防治所需的病因学资料。本研究的目的是通过病例对照调查,采用多因素分析方法对天津市肝癌病因进行较系统的研究,为确定肝癌的预防策略提供依据。

材料与方 法

一、研究对象的选择:122例肝癌病例为1986年11月至1987年6月在天津市肿瘤医院、第二中心医院及河东医院确诊的门诊及住院病人。对照选自同期几所综合医院的外科、耳鼻喉科、骨科及眼科住院病人,要求与病例同性别、同民族、年龄±5岁的非肿瘤、非肝病患者。病例和对照均在天津居住10年以上。按市区、海滨、郊、县分别进行1:1配对。

二、研究内容及方法:

1. 询问调查方法及内容:按统一的调查表,以询问病史的方式,逐个询问调查对象的个人人口统计特征、肝炎史、肝硬化史、输血注射

史、吸烟和饮酒史、饮食习惯、肝病及肿瘤家族史、用药及毒物接触史等。

2. 实验检测项目及方法:对99对病例对照采集空腹静脉血6~7ml,检测HBV6项指标。血清HBsAg、抗-HBs用放射免疫法检测,试剂由北京生化免疫制剂中心提供。HBeAg、抗-HBe、抗-HBc IgM用酶联免疫法检测,试剂由上海传染病院提供,抗-HBc IgM血清作1:1000稀释。抗-HBc用放射免疫法检测,试剂由北京瑞联公司生产,血清作1:100稀释。以上所有实验均按试剂盒说明书操作。

三、统计分析方法:

1. 单因素分析:对计数资料计算各暴露因素对肝癌的比数比(OR)、95%CL及配对 χ^2 检验。对计量资料计算 \bar{x} 、SD及配对t检验。

2. 多元条件Logistic回归分析。

结 果

一、病例和对照的一般情况及均衡性:本研究122对病人男女之比为3.35:1。病例年龄最小14岁,最大80岁,平均57.1岁;对照最小16岁,最大85岁,平均56.6岁。除一对为回族外其余均为汉族。经统计分析,病例对照间年龄、家庭经济状况、文化程度、职业及居住地分布是均衡可比的。

* 天津, 邮政编码 300011

二、个人及家族肝病史与肝癌的关系：父母、同胞、子女及父母的兄弟姐妹有无肿瘤
见表1。肿瘤家族史：本研究只询问被调查者的病史。

表1 病例与对照的个人及家族肝病史比较

变 量	病例	对照	OR	95%CL	配对 χ^2	P
个人肝 炎史 (+) %	32 26.2	6 4.9	7.5	2.6~21.3	18.4	<0.01
个人肝 硬化史 (+) %	18 14.8	2 1.6	9.0	2.1~38.8	11.3	<0.01
家族肝 癌史 (+) %	20 16.4	5 4.1	8.5	2.0~36.8	10.3	<0.01
家族其它 肿瘤史 (+) %	28 23.0	21 17.2	1.5	0.7~3.2	1.0	>0.5

患肝炎后时间长短与肝癌危险性分析表明：与无肝炎史者相比，在过去10年内曾患肝炎者的OR为4.0，过去10年以前曾患肝炎者的OR为7.67。趋势性检验 $P < 0.01$ 。

清标志中任意一项阳性为HBV总感染阳性，病例组HBV总感染率为91.9%，对照组为58.6%。其中抗-HBs阳性者分别占17.6%和72.4%。见表2。

三、HBV感染与肝癌的关系：若HBV血

四、吸烟与肝癌的关系：见表3。每天吸

表2 病例与对照的HBV血清学标志比较

HBV标志	病例	对照	OR	95%CL	配对 χ^2	P
HBsAg (+) %	56 56.6	5 5.1	26.5	6.4~107.5	47.3	<0.01
抗-HBs (+) %	16 16.2	42 42.4	0.3	0.2~0.6	14.1	<0.01
HBeAg (+) %	18 18.2	6 6.1	5.0	1.5~17.3	6.7	<0.01
抗-HBe (+) %	31 31.3	7 7.1	5.8	2.3~15.0	15.6	<0.01
抗-HBc (+) %	79 79.8	14 14.1	33.5	8.3~13.5	62.1	<0.01
抗-HBc IgM (+) %	35 35.4	4 4.0	11.3	3.5~36.9	24.3	<0.01

烟一支或一支以上，吸烟时间长于一年者为吸烟者。本研究结果：病例组吸烟者所占比例显著高于对照组 ($P < 0.05$)，OR=2.21，但经条件Logistic回归模型调整饮酒后，OR=

1.9，95%CL 1.0~3.8。吸烟年限在调整饮酒前后均与肝癌危险有明显的剂量反应关系，而吸烟量和吸烟指数与肝癌未见明显的剂量反应关系。

表3 吸烟与肝癌危险的剂量反应关系

变 量	$\hat{\beta}$	SE($\hat{\beta}$)	OR	95%CL	χ^2	P
吸烟年限(调整前)	0.348	0.132	1.4	1.1~1.8	7.0	<0.01
吸烟年限(调整后)	0.296	0.138	1.3	1.0~1.8	4.6	<0.05
吸烟量	0.141	0.114	1.2	0.9~1.4	1.5	>0.05
吸烟指数*	0.052	0.04	1.1	0.97~1.14	1.7	>0.05

* 吸烟指数=吸烟年数×吸烟量(支/天)÷100

五、其它因素与肝癌的关系：本研究未发现饮酒、饮水类型、饮食习惯（主要考虑黄曲霉毒素污染情况）、输血注射史、毒物接触史与肝癌有关。

讨 论

一、HBV感染与肝癌的关系：以往已有大量研究表明HBV感染与肝癌有关^[3~6]。本研究表明：HBV各项血清学标志在病例和对照组间均有非常显著的差异(P 值均 <0.01)。病例组HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc及抗-HBc IgM的阳性率显著高于对照组，而抗-HBs的阳性率对照组显著高于病例组(表2)。研究已表明^[7]抗-HBs是机体产生的具有保护作用的抗体，抗-HBs的出现表明机体已对HBV产生了免疫力；而HBsAg和抗-HBc、HBeAg、抗-HBc IgM的存在则表明体内仍有活动性HBV复制。本研究对照组HBV总感染率为58.6%，而其中抗-HBs阳性者占72.4%，说明对照组中有HBV感染者大多数产生了保护性抗-HBs；而病例组HBV总感染率高达91.9%，但其中抗-HBs阳性者仅占17.6%。此结果有两种可能：一种是机体免疫状况不佳，HBV感染后不能产生保护性抗-HBs抗体和排除体内病毒，因而使发生肝癌的危险性增加；另一种可能是肝癌发生以后，机体免疫功能差，抗-HBs的产生减少。已有的病理^[8]及血清学研究^[9]表明其它肿瘤病人和健康对照HBV感染后的反应类型是近似的，这些结果不支持后一种可能的解释。另外前瞻性研究也表明^[3]HBV感染一般发生在肝癌之前。因此我们认为HBV感染时机体的免疫状况可能是决定以后是否发展成肝癌的一个重要因素。抗-HBs在肝癌的发生中可能起保护作用。其他学者的研究也得出了同样的结论^[10]。

以往关于抗-HBc IgM的报道较少，结果波动较大。本研究病例组和对照组抗-HBc IgM的阳性率分别为35.4%和4.0%。与山东姜宝法^[11]的研究结果较接近。

二、个人及家族肝病史与肝癌的关系：本研究病例组有个人肝炎史、肝硬化史及家族肝癌史的比例均显著高于对照组(表1)。有肝炎、肝硬化和家族肝癌史者患肝癌的OR分别为7.5、9.0和8.5。而且肝炎诊断后时间越长，发生肝癌的相对危险性越大。但未发现其它肿瘤家族史与肝癌有关。

三、吸烟与肝癌的关系：吸烟与肝癌的关系问题目前争议尚多。有的病例对照研究认为吸烟与肝癌有关^[11]，而有的研究未发现两者有关^[12]。本研究在单因素分析时吸烟与肝癌有关，OR为2.21，经条件Logistic回归模型调整饮酒后，OR为1.9，95%CL1.0~3.8。但吸烟年限在调整饮酒前后均可见明显的剂量反应关系。此结果提示吸烟可能与肝癌有关，吸烟时间越长患肝癌的危险性越大。

Triochoopoulos等^[11]研究发现吸烟与HBsAg阴性的肝癌有关，而与HBsAg阳性的肝癌无关。本资料根据HBsAg阴阳性情况分别分析后，未发现吸烟与HBsAg阴性和阳性肝癌有关。这可能是由于分别分析后，样本过小，致无显著性；或是由于吸烟与HBsAg状态之间有混杂作用。因此为明确吸烟与肝癌的关系需进一步扩大样本含量进行研究。

A Study on Aetiological Factors of Primary Hepato-Carcinoma in Tianjin China Lin Jing, et al., Department of Epidemiology, Tianjin Medical College

In order to investigate the possible risk factors of primary hepato-carcinoma (PHC) in Tianjin, 122 clinical diagnosed PHC patients and matched hospital controls were interviewed and 99 pairs of their blood samples were examined for HBV. The findings confirmed the strong association between HBV infection and PHC. The individual's immune state during HBV infection might be an important factor for PHC development. Histories of hepatitis and cirrhosis and family history of PHC were risk factors of PHC. Cigarette smoking might have association with PHC. Smoking for more the years of,

the higher the risk of PHC. The present study did not find association between PHC and drinking water, dietary habits, alcohol consumption, histories of blood transfusion and injection, exposure to pesticides and poison.

Key words Primary hepato-carcinoma (PHC) HBV

参 考 文 献

1. Hans Popper. 乙型肝炎病毒与肝癌的关系. 临床肝胆病杂志 1987; 3: 171.
2. Kew MC, Clinical, pathologic, and etiologic heterogeneity in hepatocellular carcinoma: Evidence from Southern Africa. Hepatology 1981; 1: 366.
3. Trichopoulos D, et al. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in European population Lancet 1978; 2: 1217.
4. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129.
5. Brechot C, et al. Detection of HBV DNA sequen-

- ces in human hepatocellular carcinoma in an integrated form. Prog Med Virol 1981; 27: 99.
6. Koyu Sujuki, et al. Localization of hepatitis B surface antigen and core antigen in human hepatocellular carcinoma by immunoperoxidase methods. Cancer 1985; 56: 321.
7. Deinhardt F, et al. Virus hepatitis. Bull WHO 1982; 5: 661.
8. 应越英, 等. 原发性肝细胞癌与肝硬化和乙型肝炎的关系. 肿瘤 1981; 2: 1.
9. 唐晓红, 等. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌关系的血清流行病学研究. 西安医科大学学报 1988; 9: 44.
10. 姜宝法, 等. 原发性肝癌致病因素的条件 Logistic 回归分析. 中华流行病学杂志 1987; 8(3): 158.
11. Trichopoulos D, et al. Smoking and hepatitis B negative primary hepatocellular carcinoma. JNCI 1980; 65: 111.
12. Kew MC, et al. Smoking as a risk factor in hepatocellular carcinoma. A case/control study in southern African Blacks. Cancer 1985; 56: 2315.

(1989年10月30日收稿, 1990年5月10日修回)

169/19

2 751例服农药自杀流行病学分析

四川省蓬溪县卫生防疫站* 王成科

本文对蓬溪县1984~1989年2 751例服农药自杀资料进行流行病学分析, 结果如下。

资料来源: 人口资料来自县公安局、统计局。服农药自杀资料来自全县各医疗卫生单位农药中毒报告资料, 拟用对象均为六年中服农药自杀者。

结果与分析: 1. 时间分布: 1984~1989年服农药自杀波动不大, 自杀率分别为40.34/10万、41.84/10万、42.99/10万、46.76/10万、32.51/10万和35.54/10万。六年平均为39.87/10万。服毒自杀高峰季节在5~9月, 占总数的62.45%。尤其是7月。各年度男女服农药自杀经统计处理无差异 ($P > 0.50$)

2. 人群分布: 在服毒自杀者中, 年龄最小8岁, 最大78岁。男606例、女2 145例, 男女之比为0.28: 1。自杀年龄高峰在20~29岁、30~39岁次之、20岁以下最低, 分别占自杀总数的38.42%、22.68%和17.01%。死亡179人, 服农药自杀死亡率6.51%。老年人企图自杀比青年人少, 但一旦行动, 常以死亡而告终。

3. 地区分布: 将自杀者分为城镇、区镇和乡村。乡村服毒自杀最高, 占总数的97.65%, 城镇最低。愈远离城镇的乡村服农药自杀率愈高, 这可能与文化低、家庭收入、社会风俗、家庭教养以及法律知识宣传等因素有关。

4. 服农药自杀原因: 由于各种农药销售混乱、保管不善、民事纠纷得不到及时解决。主要原因有①婚姻因素, 服农药自杀率的高低与婚姻有明显相关, 因婚姻因素自杀者占41.44%, 主要是初恋男女青年爱情破裂(如20岁组)。其次是离婚、夫妻不和等; ②邻里不合及其它各种家庭冲突占32.86%; ③老年人生活上得不到子女应有的照料占2.65%; ④因赌博等占7.49%; ⑤各种经济因素占4.73%; ⑥其它如不堪久病、重病折磨、父母责骂子女学业成绩不好者占10.83%。

(卫生科提供资料表示感谢)