

胃癌亚类危险因子的流行病学研究

——多组Logistic回归分析

王润田 林三仁 赵金声 雷道年 李东琛 石中碌 张洁萍 方积乾

摘要 根据胃癌发生多阶段模式的认识,我们设计实施了一种新的病例对照研究,分析方法采用多组Logistic分析法,研究对象为四组病例和一组对照,他们分别是胃癌组、重度异型增生组、慢性萎缩性胃炎伴肠化生组和溃疡病组以及对照组。对照组是病理证实胃粘膜正常或仅有轻度慢性浅表性胃炎患者。研究结果显示:胃癌的危险因素是长期居住在高发区,经济收入低下,动物蛋白摄入量少,地瓜、墨鱼摄入量,暴饮暴食和精神创伤。重度异型增生的危险因素是青少年时期蛋白质摄入少,墨鱼、不新鲜鱼、腌肉摄入量,和胃癌阳性家族史。本结果概括和检验了胃癌发生的营养不平衡及亚硝酸胺和遗传病因假说。

关键词 胃肿瘤 危险因素

迄今,国内外对于胃癌危险因素的流行病学研究已经做了大量的工作^[1~4],虽尚未找到特异的危险因子,但已揭示出动物蛋白摄入量少,蛋白质来源主要来自植物,新鲜水果蔬菜摄入量少,盐制食品摄入量,不良的饮食习惯以及某些精神心理因素可能是胃癌的危险因素。本研究结合胃癌的自然史,设计了一个多组的病例对照研究,目的在于揭示胃癌及各类癌前疾病、癌前病变的危险因素,以利于深入探讨胃癌的危险因素和病因。

材料和方法

1.本研究在山东烟台牟平县胃癌高发区现场人群胃癌普查基础上实施了一个多组的病例对照研究^[5,6]。病例组来源于该普查人群经内窥镜发现病理证实的胃癌、各类异型增生、各类肠化生、慢性萎缩性胃炎及各类溃疡病。对照组选自该普查人群中经病理证实胃粘膜正常或仅有轻度慢性浅表性胃炎者。病例组与对照组的数量比为1:4及以上,调查内容以概括和检验营养不平衡及亚硝酸胺两病因假设。其中包括一般项目、既往病史、青少年时期、1976年

和1986年前后3个时期的饮食因素、进食习惯、行为因素、精神心理及遗传因素七大类164项调查内容。

2.病例和对照的调查系采用询问调查方式。调查员为有十年以上经验的内科医生。调查前经认真培训,并进行了预调查。经复核问卷合乎设计质量要求。调查中设立资料复核专门人员控制调查质量,分析前逐一对问卷进行检查发现有漏项及逻辑错误者剔除。按分析设计要求对处理因素进行数量化并输入IBM-XT MODEL 286微机。

3.本研究采用的统计分析方法为多组非条件Logistic回归分析^[7,8]。程序系按Breslow修改后程序进行运算。本资料首先用Logistic回归胃癌的病例对照研究筛选出有意义的16项因素,然后对本研究的四个亚组进行多组的Logistic回归分析。

研究结果

一、根据预研究实施的胃癌病例对照研究用逐步Logistic回归筛选因素的结果:对问卷

的164项调查内容, 采用自编逐步Logistic回归程序筛选出有意义的16个变量, 见表1。

表1 胃癌病例对照逐步Logistic回归筛选出的因素

因素	指 标	Logistic 回归系数	STD 标准差	L 对数似然函数	log rankX 检 验	ScoretesX 判据检验
X ₃₇	体 重	2.1177	0.7236	123.3724	0.0714	61.2240
X ₇	出生高发区	-3.5839	1.2951	95.4428	55.8633	34.0938
X ₅₂	地 瓜	1.4175	0.5288	-80.5329	29.8633	17.8930
X ₉	年龄>60	3.4617	1.4541	-71.1417	18.7823	11.9700
X ₁₆	上腹痛史	5.5329	1.8331	-65.3190	11.6454	11.5653
X ₁₅₄	饮 酒	2.1954	0.7744	-59.5442	11.5497	7.2804
X ₁₁₄	三餐不按时	-2.9055	1.2877	-55.7700	7.5484	6.7523
X ₁₃₆	死亡打击	-7.2914	2.2411	-52.0913	7.3574	5.6161
X ₁₄₁	年龄>55岁	1.8453	1.3736	-46.7153	5.1743	3.8324
X ₃	性 别	4.2609	1.2724	-44.8563	3.7180	5.5955
X ₁₅₂	吸 烟	-1.1752	0.4359	-42.0385	5.6355	4.9345
X ₈₀	墨 鱼	4.9937	5.2531	-39.4500	5.1770	3.8020
X ₁₁₀	大 椒	-2.6044	1.2165	-37.5844	3.7209	4.3022
X ₁₅	溃疡病史	1.2178	0.8096	-35.3344	4.5104	3.4101
X ₁₂₅	烟熏食品	3.1036	1.4627	-33.5565	3.5588	3.5894
X ₁₂	平均收入	2.5917	1.4235	-26.7948	4.3845	2.7817

根据预研究实施的胃癌病例对照初建的Logistic回归模型为:

$$P(Y/X) = -9.1272 + 2.1177X_{97} - 3.5859X_7 + 1.4175X_{52} + 3.4617X_4 + 5.5329X_{16} \\ + 2.1954X_{154} - 2.9055X_{114} - 7.2914X_{136} + 3.4065X_{141} + 1.8453X_3 \\ + 4.2609X_3 - 1.175X_{152} + 4.9932X_{80} - 2.6044X_{110} + 1.2178X_{15} \\ + 3.1036X_{125} - 1.9726X_{12} + 5.8536X_{84} - 6.9012X_{95} + 2.5917X_{49}$$

二、根据正式实施的胃癌-癌前疾病-癌前病变多组Logistic回归分析的结果:

1. 暴露因素及量化标准: 见表2。
2. 胃癌(病例对照) Logistic回归分析结果: 见表3。
3. 重度异型增生Logistic回归分析结果: 见表4。
4. 慢性萎缩性胃炎伴肠化生Logistic回归分析结果: 见表5。
5. 胃溃疡、复合溃疡Logistic回归分析结果: 见表6。

讨 论

本研究是在国家七五攻关课题“胃癌早期诊断和普查方法研究”的基础上实施的一个

胃癌及癌前病变多组病例对照研究。目前国内尚未见到同类型研究报告。研究中注意控制选择偏倚、回忆偏倚及错分偏倚, 在分析阶段控制各混杂因素, 获得了较为理想的研究结果[1~4]。

一、胃癌的危险因素: 本研究揭示长期居住在胃癌高发区; 经济水平低下; 青少年时期蛋白质摄入量小; 地瓜摄入量; 墨鱼摄入量; 精神创伤及暴饮暴食为胃癌的危险因素。本研究结果与国内外最新研究看法是一致的[1]。它主要概括了营养平衡失调和亚硝酸胺病因假说。

二、重度异型增生的危险因素: 重度异型增生是最重要的胃癌癌前病变, 该类型患者不可逆性地发展成胃癌, 研究这个亚类的危险因

表2 暴露因素及量化标准

暴露因素	量化标准	暴露因素 (青少年时期)	量化标准	暴露因素 (1976年)	量化标准
性 别	女(0)	蛋白摄入量	<80克/天(0)	菠菜摄入量	<50斤/年(0)
	男(1)		>80克/天(1)		50~100斤/年(1)
年 龄	≤35岁(0)	蔬菜摄入量	<100斤/年(0)		100~200斤/年(2)
	>35岁(1)		100~200斤/年(1)		
高发区 居住年限	≤10年(0)		200~400斤/年(2)	农肥化肥 接触量	偶而接触(0)
	>10年(1)		>400斤/年(3)		每天接触(1)
上腹痛史	≤10年(0)	地瓜年摄入 总量	<100斤/年(0)	暴饮暴食习惯	无(0)
	>10年(1)		100~200斤/年(1)		有(1)
吸 烟	不吸(0)	墨鱼、腌鱼 不新鲜鱼 各自摄入量	200~300斤/年(2)	直系亲属急性 死亡打击	无(0)
	<360支/年(1)		>300斤/年(3)		有(1)
	360~1800支/年(2)		<6斤/年(0)		无(0)
	1801~3600支/年(3)		6~12斤/年(1)		有(1)
	3601~4600支/年(4)		>12斤/年(2)		
胃癌家族史	4601~7200支/年(5)	缺粮欠债 (经济水平)	无(0)	对生活事件 应激力(态度)	积极(0)
	无(0)		有(1)		消极(1)
	有(1)				

表3 胃癌的危险因素

危险因素及暴露级别			病例数	对照数	总数	Odds Ratio值	P值
性别	男性	(1)	75	384	459	4.5903	0.0004
年龄	>55岁	(1)	75	384	459	1.0779	0.0000
居住高发区	>10年	(1)	75	384	459	8.8600	0.0001
上腹痛史		(1)	75	384	459	4.7271	0.0001
青少年蛋白摄入少		(0)	75	384	459	3.0618	0.0059
青少年蔬菜摄入多		(3)	75	384	459	0.7128	0.0650
青少年地瓜摄入量	大	(3)	75	384	459	1.4468	0.0204
十年来菠菜摄入量	大	(2)	75	384	459	4.7870	0.0000
青少年墨鱼摄入量	大	(2)	75	384	459	3.7815	0.0018
十年来暴饮暴食		(1)	75	384	459	2.9832	0.0024
十年前大量接触农肥		(1)	75	384	459	1.3537	0.0226
十年前父母死亡打击		(1)	75	384	459	2.1138	0.0194
经济收入低下		(1)	75	384	459	2.8648	0.0004

注：括号内数字按表2暴露因素量化标准填写

素目前国内外尚未见到报道。本研究揭示了两个重要的病因假说，一是亚硝胺病因假说，二是遗传假说。本研究结果所揭示危险因素中青少年墨鱼摄入量(OR=58.6434)与胃癌、癌前病变有非常强的关联，与日本、冰岛、智利、波多黎各研究报道一致。据日本研究墨鱼

含有很高的精胺(650mg/kg)，可产生亚硝基尿，此外青少年时期咸鱼摄入量也是该亚类危险因素，日本实验室也证明盐肉肌肝含量(25mg/kg)高。此外青少年时期不新鲜鱼摄入量(OR=26.5271)，提示这又是一个仲胺的来源。青少年蛋白质摄入量少(OR=

表4 重度异型增生的危险因素

危险因素及暴露级别	病例数	对照数	总数	Odds Ratio值	P值
青少年蛋白摄入量少 (0)	10	256	266	2.5681	0.0322
青少年墨鱼摄入量大 (2)	10	256	266	58.6431	0.0459
青少年不新鲜鱼摄入量大 (2)	10	256	266	26.5271	0.0090
青少年盐肉摄入量大 (2)	10	256	266	5.6188	0.0256
胃癌阳性家族史 (1)	10	256	266	2.1070	0.0312

注：括号内数字按表2暴露因素量化标准填写

表5 慢性萎缩性胃炎伴肠化生的危险因素

危险因素及暴露级别	病例数	对照数	总数	Odds Ratio值	P值
性 别 男 (1)	34	361	395	3.1229	0.0220
年 龄 >55岁 (1)	34	361	395	1.0337	0.0112
上腹痛史 (0)	34	361	395	1.9283	0.0174
青少年咸鱼量大 (2)	34	361	395	4.4766	4.0424
蔬菜摄入总量大 (3)	34	361	395	0.0737	0.0466
青少年地瓜量大 (3)	34	361	395	1.3130	0.0438

注：括号内数字按表2暴露因素量化标准填写

表6 胃溃疡、复合溃疡的危险因素

危险因素及暴露级别	病例数	对照数	总数	Odds Ratio值	P值
年 龄 >55岁 (1)	12	269	281	1.0297	0.0418
上腹痛史 (1)	12	269	281	4.7565	0.0002
青少年地瓜摄入量 (3)	12	269	281	1.3557	0.0500
十年来暴饮暴食 (1)	12	269	281	3.3983	0.0387
吸 烟 (4)	12	269	281	1.1481	0.0084

注：括号内数字按表2暴露因素量化标准填写

2.5681), 胃内缺少保护性因素。这些流行病学证据为胃癌亚硝胺假说提供了人群证据。此外本研究提示胃癌家族史也是重度异型增生的危险因素 (OR=2.107)。遗传假说在国内外研究中都程度不同地显示对胃癌发生起一定作用。至于这两个假说之间有无交互作用, 值得深入进行研究。

三、胃癌癌前疾病危险因素的研究: 据国内外研究慢性萎缩性胃炎伴有肠化生或异型增生患者以及恶性溃疡病患者可能是胃癌的癌前疾病。本研究揭示慢性萎缩性胃炎伴肠化生的危险因素是男性 (OR=3.122)、青少年盐鱼

摄入量大 (OR=4.4766) 和青少年地瓜摄入量 (OR=1.313), 而恶性溃疡 (十年溃疡病史保守治疗无效者) 的危险因素是青少年地瓜摄入量 (OR=1.357)、十年来暴饮暴食 (OR=3.98) 和吸烟史 (OR=1.1481)。这些结果为这两种癌前疾病危险因素的研究提供了流行病学依据。

四、胃癌危险因素的研究如何深入是一大研究难题: 本研究基于对胃癌自然史新的理论认识, 设计实施了胃癌、癌前病变、癌前疾病亚类危险因素的研究, 做了多组的Logistic回归分析, 本研究对胃癌和胃癌癌前病变的危险

因素做出了较重要的揭示,这对胃癌危险因素的研究开拓了一个新的研究途径,值得今后进一步验证有关结论。

The Epidemiological Study of Subtype Risk Factors of Gastric Cancer Wang Runtian, et al., Beijing Medical University, Beijing 100083

On the basis of understanding multistage pattern of the development of gastric cancer, we designed and carried out a new case-control study. The methods of analysis was multigroup logistic regression analysis. The studied objects were 4 groups of cases and 1 group of control. They were gastric Cancer group, severe dysplasia group, chronic atrophic gastritis accompanied by intestinal metaplasia group, ulcer group and control group, respectively. The control group was confirmed by pathology which showed that the gastric mucosa was normal or had only mild chronic superficial gastritis. The results showed that the risk factors of gastric cancer were living in high incidence area for a long period, low economic income, low animal protein intake, high sweet potato and inkfish intake, eating and drinking too much at one meal and mental injuring. The risk

factors of severe dysplasia were low intake of protein, intake of non-fresh fish, large intake of inkfish and salted meat, a family history of gastric cancer.

Key words Stomach neoplasms Risk factors

参 考 文 献

- 1 Correa PA Humna Model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*, 1988, 48: 3554~3560.
- 2 王润田. 病例对照研究方法. 流行病学进展. 第4卷. 北京. 人民卫生出版社, 1984, 179~205.
- 3 王润田. 胃癌危险因素模式的探讨1~3病例对照研究. 肿瘤, 1989, 2: 68.
- 4 陶志, 等. 中国五城市398例胃癌的病例对照研究. 肿瘤, 1982, 2: 6.
- 5 Kleinbaum DC, et al. *Epidemiology Research*. London: Lifetime Learning Publications, 1982. 1~102.
- 6 Schlesselman JJ. *Case-control Studies*. New York: Oxford University Press, 1982. 1~289.
- 7 王润田. Logistic回归在病例对照研究中的应用. 见: 王天根主编. 流行病学研究方法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 121~145.

Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research V-I the Analysis of Case-control Studies*. IARC Scientific Publications, 1980, 32: 14.

(收稿: 1992-03-20 修回: 1992-07-23)

本刊举办“高级现代流行病学培训班”的通知

近年来, 流行病学发展很快, 现职卫生人员流行病学知识亟待更新与补充, 为了满足广大卫生人员现代流行病学知识水平能与学科发展同步的迫切要求, 本刊拟举办一期“高级现代流行病学培训班”。

一、时间: 1994年4~7月, 共4个月。

二、方法: 该班以函授为主, 拟聘请章扬熙主任医师等专家任教。采取做习题、发考卷、给标准答案等方法开展教学活动。

学习内容、考核及结业方式见本刊1993年第4期第256页。

三、报名及学费: 报名日期为1993年10月15日~1994年3月31日。请用楷体写明姓名、性别、年龄、职称、单位、详细通讯地址及邮政编码。报名同时邮寄学费(含资料费)92元(开收据、报销)。一律寄至北京昌平流字五号《中华流行病学杂志》编辑部刘玉书收(邮政编码 102206)。款到寄资料, 名额有限, 按报名顺序录取, 未被录取者一律退款。

《中华流行病学杂志》编辑部