

# 食管癌的遗传度、分离比估算及比较流行病学研究

沈 靖<sup>1</sup> 徐耀初<sup>1</sup> 胡 旭<sup>2</sup> 吴剑南<sup>2</sup> 钮菊英<sup>1</sup> 沈洪兵<sup>1</sup> 叶本法<sup>1</sup>

**摘要** 本文通过遗传流行病学病例对照研究,对淮安 407 个家系(249 个先证病例,158 个对照),应用 Li-Mantel-Gart 和 Falconer 方法分别进行了分离比、遗传度估算及比较流行病学研究。结果显示,淮安食管癌的分离比为 0.1347,明显低于 0.25,属多基因遗传方式,遗传度为 21.41%,女性(20.23%)明显高于男性(13.57%)。同时对肺、胃、肝、大肠等部位癌症的遗传因素作用进行了比较流行病学研究,可见各部位癌症的分离比(除胃癌未见有关报道外)均小于 0.25,遗传度以胃癌和肝癌相对较高,分别为 52.40%和 51.85%。本研究为明确遗传因素与癌症的关系提供了有力证据。

**关键词** 遗传流行病学 分离比 遗传度 比较流行病学

**Evaluation of Segregation Ratio and Heritability of Esophageal Cancer—a Comparative Epidemiologic Study in Huai'an County** Shen Jing, Xu Yao-chu, Hu Xu, et al. Department of Epidemiology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029

A genetic epidemiologic case-control study including 407 pedigrees (249 cases and 158 controls) was carried out to estimate the segregation ratio and the heritability ( $h^2$ ) of esophageal cancer by using the method of Li-Mantel-Gart and Falconer, respectively, and to compare the genetic epidemiologic features from the other cancers.

The results showed that the segregation ratio of esophageal cancer was 0.1347, significantly less than 0.25 and the genetic model belonged to polygenetics. The  $h^2$  of esophageal cancer was 21.41%, 20.23% for female and 13.57% for male. It is concluded that genetic factor is one of the risk factors for esophageal cancer and specially of importance for female, but it is not a main risk factor for esophageal cancer. The results of comparative epidemiologic study among the cancers of lung, stomach, liver and large bowel showed that the segregation ratios of the cancers (except stomach, no data) were all less than 0.25, and the  $h^2$  of gastric and liver cancers were higher, which were 52.40% and 51.85%, respectively.

**Key words** Genetic epidemiology Segregation ratio Heritability Comparative epidemiology

随着食管癌病因研究的不断深入,遗传因素在食管癌发病中的作用已引起人们的极大关注。我国河南林县、四川盐亭等地的多年研究均显示遗传因素与食管癌高发有密切关系<sup>[1,2]</sup>。地处江淮水网平原地区的淮安也是食管癌高发区之一,早期的研究表明,该地食管癌有家族聚集性,遗传因素为危险因素之一<sup>[3]</sup>。在此基础上,我们利用遗传流行病学理论和方法,深入探讨了食管癌的遗传方式及遗传度大小,并与几种常见癌症及我国不

同地区的食管癌进行了比较流行病学研究,为完善食管癌的病因研究,进一步明确其高危人群提供科学依据。

## 材料与方 法

### 一、食管癌先证者及核心家系的确定:食

1 南京医科大学流行病学教研室 210029

2 淮安市卫生防疫站

本研究为江苏省科委自然科学基金资助项目

管癌先证者来自随机抽取的淮安十六个乡 1990 年 1 月~1993 年 3 月的全部病例,包括已死亡及尚存活者共 249 例,其中男 128 例,女 121 例。如一个家系内有两例或两例以上食管癌患者,以最近的发病者为先证者。由 249 例食管癌先证者确定了 249 个先证者的核心家系,并随机选择 158 户近邻为相应的对照核心家系。

二、家系调查范围及调查内容:按统一设计的调查表,由专门培训的医务人员,以先证者和对照家系为核心上门面访,详细调查其两级亲属(一级和二级亲属)、二系(父系和母系)、四代(上两代、同代和下一代)亲属。一级亲属包括:双亲、同胞、子女;二级亲属包括外/祖父母、叔、伯、姑、舅、姨。调查内容包括:每个家系亲属的一般状况、食管癌病史等。为控制调查质量,对其中 80 户的调查内容、询问方式进行了现场录音,以便核对复查。

三、统计分析方法:

1. 采用 Li-Mantel-Gart 法进行食管癌分离比的估算<sup>[4]</sup>。

$$\text{分离比: } \hat{P} = \frac{R-J}{T-J}$$

$$\text{分离比方差: } SP^2 = \frac{(R-J)(T-R)}{(T-J)^3}$$

$$\text{标准误: } SEP = \sqrt{SP^2}$$

$$95\% \text{ 可信限: } \hat{P} \pm 1.96 SEP$$

T 为同胞总人数;R 为同胞中患病人数;J 为同胞中只有一例患者的核心家系数。

2. 遗传度估算采用 Falconer 回归法<sup>[5]</sup>。

$$\text{遗传度: } h^2 = \frac{b}{r}$$

$$\text{回归系数: } b = \frac{(1-q_c)(x_c - x_r)}{a_c}$$

$$\text{方差: } V_b = \left(\frac{1}{a_c^2}\right) \left(\frac{q_r}{a_r^2 \cdot A}\right)$$

$$\text{标准误: } S_b = \frac{\sqrt{V_b}}{r}$$

$$95\% \text{ 可信限: } h^2 \pm 1.96 S_b$$

r 为亲缘系数;  $x_r$ 、 $x_c$  分别为先证病例和

对照亲属的易患性平均值与阈值之差; a 为阈值概率密度与一般人群发病率的比值;  $q_r$ 、 $q_c$  分别为先证病例和对照亲属的发病率; A 为先证病例亲属的患者绝对数。

结 果

一、分离分析:根据病例来源及家系被确认的特点,可将食管癌在同胞中的分布列于表 1,并从中估算出分离比。结果显示淮安食管癌的分离比为 0.1347,显著小于 0.25,即同胞中食管癌的发病率远低于四分之一,与单基因遗传病的分离比相差较大,不仅小于显性遗传,而且小于隐性遗传病的分离比,由此可见,食管癌属于多基因遗传方式。

表 1 食管癌患者按同胞组(包括先证者)的分布及分离比估算

每户同胞数	家庭数	同胞总人数	同胞中患癌总数	同胞中只有一例患者的家庭数
1	16	16	16	16
2	26	52	28	24
3	56	168	71	43
4	56	224	71	46
5	49	245	59	40
6	23	138	29	18
7	10	70	17	4
8	6	48	9	3
9	5	45	9	3
10	2	20	4	0
合计	249	1026(T)	313(R)	202(J)
分离比结果	$\hat{P} = \frac{313-202}{1026-202} = 0.1347,$ $SP^2 = \frac{(313-202)(1026-313)}{(1026-202)^3} = 0.000141459$ $SEP = 0.0119, 95\% \text{ 可信限} = 0.1114 \sim 0.1580$			

二、遗传度估算:由表 2 可见,一级亲属的食管癌遗传度为 21.41%,其中女性亲属的遗传度(20.23%)显著高于男性(13.57%),说明在食管癌的发生中遗传因素有一定的病因作用,特别是对女性的作用更明显。

表 2 一级亲属食管癌平均遗传度的估计

研究人群	观察人数(N)	患者数(A)	现患率(q%)	x 值	a 值	b	$h^2 \pm Sh(\%)$
对照家系男性一级亲属	498	28	5.6225	1.589	2.014		
先证家系男性一级亲属	1312	84	6.4024	1.444	1.958	0.0678	13.57±1.40
对照家系女性一级亲属	596	30	5.0336	1.642	2.060		
先证家系女性一级亲属	1380	107	7.7536	1.423	1.873	0.1012	20.23±1.40
对照家系合计	1094	58	5.3016	1.618	2.039		
先证家系合计	2308	191	8.2756	1.387	1.712	0.1070	21.41±1.19

三、不同癌症遗传方式的比较:由表 3 可见,肺、胃、肝、大肠等部位的癌症分离比均显著小于 0.25,符合多基因遗传方式,其

遗传度在 12%~52% 之间不等,说明遗传因素在癌症的发生中均有一定的病因学意义,尤其对胃癌、肝癌的作用相对更强。

表 3 不同部位癌症的分离比和遗传度比较<sup>[6~9]</sup>

癌症名称	调查时间	先证家系数(特征)	对照家系数(特征)	分离比	标准误	95% 可信限	$h^2 \pm 1.96Sh(\%)$
肺癌	1987.1~ 1990.1	370 (现患和死亡)	370 (配偶)	0.15	0.014	0.1226—0.1774	25.00±8.62
胃癌	1991.9~ 1992.12	101 (现患)	101 (外科疾病)	ND	ND	ND	52.40±12.70
肝癌	不详	703 (现患和死亡)	587 (其它疾病)	0.1451	0.0067	0.1320—0.1582	51.85±3.45
大肠癌	1988.10~ 1990.4	1328 (新发)	1451 (人群)	0.019	0.0024	0.0143—0.0237	12.50±7.84
结肠癌				0.022	0.0034	0.0153—0.0287	27.30±8.43
直肠癌				0.016	0.0034	0.0213—0.0227	12.00±10.58
食管癌	1990.1~ 1993.3	249 (现患和死亡)	158 (近邻)	0.1347	0.0119	0.1114—0.1580	21.41±2.33

ND 未见资料

四、不同高发区食管癌遗传度比较:由表 4 可见,在我国河南、河北、山西、四川、江苏等地不同的食管癌高发区,所报道食管

癌的遗传度大小差别很大,从 18%~93% 不等,且与食管癌群体发病率或死亡率高以及一级亲属发病率高无关。

表 4 不同高发区食管癌遗传度比较<sup>[1,2,10]</sup>

地区 <sup>1</sup>	发病率/ 死亡率 <sup>2</sup>	研究 样本	发病率 <sup>3</sup>	遗传度 (%)
河北磁县	79.94	110	18.27	71.80
河南林县	126.51	1021	10.85	67.40
山西阳城	139.48	151	7.55	93.69
河南安阳	157.25	107	8.40	18.18
四川盐亭	103.37	150	4.33	18.20
江苏淮安	78.07	249	8.28	21.41

1 河北磁县、河南林县、山西阳城、河南安阳、四川盐亭分别由李汝箐、葛铭、贺立绩、周元方、周宏远报道;江苏淮安为本文资料。

2 指食管癌群体发病率/死亡率(/10 万)

3 指一级亲属发病率(%)

## 讨 论

迄今为止,癌症与遗传有关的证据越来越多,其中既有群体家系水平,也有细胞分子水平的证据,均认为癌症的遗传属于多基因遗传。从国内现有的癌症遗传流行病学研究资料看,肺、肝、大肠等部位癌症的分离比均小于 0.25,本文结果表明食管癌的遗传方式也不例外,属于多基因遗传,即多个具有微小效应的基因(微效基因),在某些环境因素的作用下,产生一个大的总效应而发生癌症<sup>[6,7]</sup>。我们也可把食管癌看成是在多个微

效易感基因作用下,达到一定“阈值”而发生的总效应。但各种癌症的遗传度均小于 60%,通过比较流行病学研究可以看出,尽管癌症的发生与遗传因素之间有着不可低估的联系,可相对于环境因素,如吸烟、大气污染因素与肺癌的关系或 HBV、HCV 感染与肝癌的联系而言,遗传因素的作用仍是第二位的。我们可以通过遗传流行病学研究,进一步明确具有多个微效易感基因的个体,大量压缩癌症研究的高危人群,为有效开展病因预防找到一条新的途径。

从我国食管癌不同高发区得到的遗传度比较分析可以看出,各地食管癌遗传度相差很大,这可能有以下几种原因,第一,估算方法上有差异,有的作者选用该地群体发病率为对照,与病例一级亲属发病率比较进行估算,所得遗传度偏高;我们选择先证病例的近邻为对照,尽量排除环境因素的影响,且为一级亲属间发病率的比较,估算的遗传度可基本反映真实情况;第二,食管癌为老年性疾病,我国食管癌平均死亡年龄为 63.49 岁,在调查指示病例的父母亲等长辈时,其中的食管癌患者可全部查出,但同胞中只能查出一部分,子女中则很少查出,但这并不意味着这些人今后不会发生食管癌,因而可能低估其遗传度,建议是否可利用已死亡多年的病例(如 15~20 年以上)作为指示病例或对现已调查的先证病例,在 10~20 年后再前瞻性随访其子女的发病情况,此时其子女年龄亦在 40~50 岁以上,可望得到比较真实可信的遗传度<sup>[2,7]</sup>;第三,各研究中先证病例性别构成不一或所处环境中危险因素作用的

不同也可影响遗传度的高低。

由于受 Falconer 方法的局限,本文所估算的遗传度未能完全剔除环境因素的混杂作用,还有待今后应用通径分析或综合分离分析等方法,更准确地定量分析遗传因素与环境因素的交互影响,以进一步阐明遗传因素在癌症发生中的作用。

### 参 考 文 献

- 1 葛铭,董向中,王艳,等.食管癌遗传度调查.肿瘤防治研究,1985,12(1):37.
- 2 周宏远,李世绩,陶德明,盐亭县食管癌遗传度的分析.遗传与疾病,1990,7(4):214.
- 3 徐耀初,叶本法.淮安居民食管癌危险因素的探讨.中国公共卫生学报,1990,9(5):28.
- 4 Elandt-Johnson RC, ed. Probability models and statistical methods in genetics. New York: Wiley, 1971. 481.
- 5 Falconer DS. The inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet, 1965, 29: 51.
- 6 金永堂,何兴舟.宣威县肺癌的分离比及遗传度估算.中华医学杂志,1993,73(12):753.
- 7 龚惠民,陈建国,柳标,等.肝癌的遗传流行病学调查.中华医学杂志,1986,66(2):93.
- 8 杨工,高玉堂,胡应,等.大肠癌的遗传流行病学研究 I. 分离比与遗传率估算.中华医学遗传学杂志,1994,11(1):9.
- 9 李志刚,张卫华,陶明,等.胃癌危险因素研究.中国公共卫生学报,1994,13(1):9.
- 10 陈君石, Gampbell TC, 黎均耀,等主编.中国人膳食,生活方式与死亡率.中国人民卫生出版社.英国牛津大学出版社.美国康乃尔大学出版社,第1版.1991. 114.

(收稿:1994-05-16 修回:1994-08-16)