

山西省贲门癌遗传流行病学研究

王媛 韩小友 丁悌 唐泽忠 许翊 王全红

【摘要】 目的 探讨山西省贲门癌发病因素中遗传因素的作用。方法 采用病例对照研究方法,对病例及对照的 I、II、III 级亲属所有成员的姓名、性别、出生和死亡日期以及疾病诊断与治疗进行调查。用 Falconer 法和 Li-Mentel-Gart 法计算贲门癌的遗传度和分离比。结果 (1) 病例组 I、II、III 级亲属的贲门癌患病率分别是 0.54%、0.04%、0.05%; 病例组 I、II、III 级亲属的上消化道癌患病率分别为 2.50%、0.36%、0.13%。贲门癌与上消化道癌患病呈现 I > II > III 级亲属的趋势,表现为家族聚集性,男女性均如此。(2) 贲门癌先证者 I 级亲属患贲门癌的遗传度为 11.71%,其中女性为 14.72%,男性为 14.01%; 贲门癌先证者 I 级亲属患上消化道癌的遗传度为 13.87%,其中女性为 23.08%,男性为 11.49%,均低于 25%,属低遗传肿瘤。(3) 病例组同胞中上消化道分离比为 0.0452,其中男性为 0.0441,女性为 0.0507,均低于 0.25,不符合单基因遗传方式,属多基因遗传方式。结论 遗传因素是贲门癌的危险因素,但不是山西省贲门癌高发的主要危险因素。

【关键词】 贲门肿瘤; 遗传流行病学; 病例对照研究

Studies on hereditary epidemiology of cardia cancer in Shanxi province WANG Yuan¹, HAN Xiao-you¹, DING Ti², TANG Ze-zhong¹, XU Yi¹, WANG Quan-hong². 1 Shanxi Provincial Research Institute of Tumor, Taiyuan 030013, China; 2 Shanxi Provincial Tumor Hospital

Corresponding author: WANG Yuan, Email: 865925755@qq.com

This work was supported by a grant from the NCI (No. NC166211/CQ600211)

【Abstract】 **Objective** Studies on cardia-cancer caused by hereditary factors. **Methods** Case-control method was adopted, with information including name, sex, date of birth, date of death of all the I, II, III relatives of the patients, diagnosis and the treatment collected. The hereditary probability of cardia cancer and the separation degree were calculated by Falconer and Li-Mentel-Gart. **Results** (1) Prevalence rates of cardia-cancer on relative I, relative II, relative III of cardia-cancer patients appeared to be 0.54%, 0.04%, and 0.05% respectively. Prevalence rates of upper-digestive-tract-cancer of relative I, relative II, relative III of cardia-cancer patients showed as: 2.50%, 0.36% and 0.13% respectively. Data showed that relative I > relative II > relative III and family cluster existed in both males and females. (2) Cardia-cancer hereditary probability of the relative I cardia-cancer probands was 11.71%, with males as 14.01% and females as 14.72%. The upper-digestive-tract-cancer hereditary probability of the relative I cardia-cancer probands was 13.87%, with males as 11.49% and females as 23.08%, both below 25%, indicating this was a low hereditary cancer. (3) The upper-digestive-tract-cancer separation of the blood compatriots of cardia-cancer patients was 0.0452, with males as 0.0441 and females as 0.0507, both below 0.25, indicating the nature of a multi-gene but not single-gene hereditary way. **Conclusion** Hereditary factor is recognized as one of the high risk cardia cancer, but not the most risky factor causing the high morbidity of cardia cancer in Shanxi province.

【Key words】 Cardia neoplasms; Hereditary epidemiology; Case-control study

食管癌、贲门癌和胃癌是山西省高发病率及死亡率较高的恶性肿瘤;占全省恶性肿瘤死亡的 60% 以上^[1]。由于贲门位于食管与胃的交接处,20 世纪

80 年代前期贲门癌常归入食管癌中,称食管贲门癌;80 年代以后,按病理分类又归入到胃癌中。因此,有关贲门癌流行病学研究较少,本研究目的在于阐明山西省贲门癌遗传流行病学特征。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.03.013

基金项目:美国 NCI 项目(NC166211/CQ600211)

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤医院肿瘤研究所(王媛、韩小友、唐泽忠、许翊);山西省肿瘤医院(丁悌、王全红)

通信作者:王媛,Email: 865925755@qq.com

对象与方法

1. 研究对象:病例为 1998—2006 年间在山西省肿瘤医院经手术治疗并有病理诊断的贲门癌患者,

应纳入调查对象为 857 例。将其中 1% 未进行贲门癌根治手术而探查的、2% 因家境困难放弃治疗的、1% 拒绝参与调查的、6% 超过 3 个月未进行对照匹配的病例予以剔除；实际纳入研究为 772 例，其中男性 642 例，女性 130 例。均来自山西省的长治、临汾、晋中、忻州和太原地区 59 个县(市)；对照组人数与病例组及男女性比例均相同。对照组选择与病例同性别、年龄相差不超过 5 岁、同村同街道、非亲缘关系的健康者。选择对照组时首先依据病例的详细地址找到患者及其家属，然后在此住址周围邻居中寻找符合条件者，如果依地址找不到患者及其家属或者在此住址找不到符合条件的对照，那么这份病例就会被剔除，以保证病例及其对照的准确性。表 1 显示，男女性病例与对照组相同，除男性病例与其对照的文化程度有差异外 ($P < 0.05$)，女性病例与其对照的文化程度以及男女性年龄、职业差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，病例与对照均衡性良好。

表 1 病例组与对照组年龄、职业和文化程度分布

特征	男性		女性	
	病例	对照	病例	对照
职业				
工人	167	183	20	28
农民	284	308	76	74
干部	181	141	17	9
其他	10	10	17	19
	$\chi^2 = 6.67, P > 0.05$		$\chi^2 = 3.93, P > 0.05$	
文化程度				
文盲	62	68	23	33
小学	204	253	58	48
初中	241	238	31	34
高中以上	135	83	18	15
	$\chi^2 = 17.95, P < 0.05$		$\chi^2 = 3.14, P > 0.05$	
年龄				
病例男	60.25 ± 8.24		44.10 ± 76.40	
对照男	60.23 ± 8.56		43.45 ± 77.10	
	$t = 0.03, P > 0.05$			
病例女	59.19 ± 8.15		43.22 ± 75.16	
对照女	58.54 ± 8.80		41.30 ± 75.78	
	$t = 0.08, P > 0.05$			

2. 研究内容：采用问卷调查，每名受调查者在接受问卷调查前必须阅读知情同意书并签名表示自愿参加。病例与对照组调查内容相同，主要有一般情况、疾病史及生活习惯等。遗传流行病学调查内容主要包括是否是双胞胎、领养、近亲婚配和 I、II、III 级亲属的姓名、性别、出生和死亡年月。如果在 I ~ III 级亲属里有患上消化道癌的则要询问其诊治医院、手术年月、病理诊断结果等。调查员由经专业培训、具有临床工作经验并从事流行病学调查 3 年以上的医务人员担任，调查资料自审并交叉核对。本次抽查 150 名调查对象，由不同的调查员进行二次重复调查，结果显示，两次调查上述指标的 Kappa 系

数均 > 0.75 ，可认为调查资料数据可靠。

3. 统计学分析：资料统计依 Falconer 法和 Li-Mentel-Gart 法计算贲门癌患者的遗传度和分离比^[2-5]。

结 果

1. 病例组各级亲属贲门癌患病率和上消化道癌患病率：表 2 显示，贲门癌患者各级亲属贲门癌和上消化道癌患病率呈现 I 级亲属 $>$ II 级亲属 $>$ III 级亲属的趋势，具有家族聚集现象。贲门癌患者 I 级亲属中父、母和同胞贲门癌患病率和上消化道癌患病率则呈现父亲患病率 $>$ 母亲患病率 $>$ 同胞患病率趋势(表 3)。

表 2 病例组各级亲属贲门癌患病率和上消化道癌患病率(%)

亲属	男性		女性		合计	
	贲门癌患病率	上消化道癌患病率	贲门癌患病率	上消化道癌患病率	贲门癌患病率	上消化道癌患病率
I 级	0.51	2.43	0.48	2.85	0.54	2.50
II 级	0.05	0.37	0	0.28	0.04	0.36
III 级	0.06	0.16	0	0	0.05	0.13

表 3 病例组父、母、同胞贲门癌患病率和上消化道癌患病率(%)

亲属	人数	贲门癌		上消化道癌	
		例数	患病率	例数	患病率
父亲	772	18	2.33	67	8.68
母亲	772	6	0.78	51	6.61
同胞	2529	14	0.55	61	2.41

2. 遗传度计算：考虑受多因素影响，采用 Falconer 阈值方法计算病例组 I 级亲属贲门癌和上消化道癌的遗传度，结果见表 4、表 5。

结果显示，病例组男性或女性患者 I 级亲属贲门癌与上消化道癌的遗传度均低于 25%，遗传倾向较低，但女性贲门癌患者上消化道癌遗传度较男性为高。

3. 分离比计算：采用不完全确定的 Li-Mentel-Gart 法计算病例组 772 例贲门癌分离比(表 6)。计算结果表明，772 例的同胞中上消化道癌分离比为 $\hat{p} = 0.0452$ ，其中男性 642 例贲门癌患者同胞中上消化道癌分离比为 $\hat{p} = 0.0441$ ，女性 130 例贲门癌患者同胞中上消化道癌分离比为 $\hat{p} = 0.0507$ ，均低于 0.25，不符合单基因遗传方式。

讨 论

20 世纪 80 年代中期在山西省阳城县第一次进行了食管癌遗传流行病学研究^[6]；并了解到遗传流行病学偏倚主要由于老年患者记忆偏差和部分患者不愿如实说出家族中患病情况所致^[7]。本次研究为降低调查偏倚，剔除了 70 岁以上(包括 70 岁)的病

表4 病例组按性别计算 I 级亲属贲门癌的遗传度

组别	人数	贲门癌例数	q	1-q	x	a	b	h ²
女性 对照 I 级亲属	1276	3	0.2351	99.77	2.820	3.117		
病例 I 级亲属	1262	6	0.4754	99.53	2.590	2.905	7.36	14.72
男性 对照 I 级亲属	5970	20	0.2940	99.71	2.759	3.060		
病例 I 级亲属	6332	35	0.5399	99.46	2.549	2.868	7.03	14.01
合计 对照 I 级亲属	7246	23	0.3174	99.68	2.727	3.030		
病例 I 级亲属	7594	41	0.5399	99.46	2.549	2.868	5.86	11.71

注:q:病例组或对照组 I 级亲属患病率(%); 1-q:病例组或对照组 I 级亲属未患病率(%); x:病例组或对照组 I 级亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数;a:病例组或对照组 I 级亲属易患性平均值与病例组或对照组 I 级亲属中患者易患性平均值之间的标准差数;b:亲属对患者的回归系数; h²:遗传度(%)

表5 病例组按性别计算 I 级亲属上消化道癌的遗传度

组别	人数	上消化道癌例数	q	1-q	x	a	b	h ²
女性 对照 I 级亲属	1276	18	1.4107	98.59	2.194	2.547		
病例 I 级亲属	1262	36	2.8526	97.15	1.896	2.281	11.54	23.08
男性 对照 I 级亲属	5970	101	1.6918	98.31	2.122	2.482		
病例 I 级亲属	6332	154	2.4321	97.57	1.977	2.352	5.74	11.49
合计 对照 I 级亲属	7246	119	1.6423	98.36	2.135	2.483		
病例 I 级亲属	7594	190	2.5020	97.50	1.960	2.338	6.93	13.87

注:同表4

表6 病例组家庭与同胞患病分布

每户同胞人数	家庭数	同胞总人数	同胞中患上消化道癌总人数	同胞中只有1名患上消化道癌患者的家庭数
1	49	49	49	49
2	102	204	104	100
3	136	408	144	129
4	142	568	158	126
5	151	755	162	140
6	90	540	95	85
7	59	413	65	53
8	27	216	35	19
9	11	99	13	9
10	4	40	5	3
11	1	11	1	1
合计	772	3303	831	714

例。对调查员进行流行病学和遗传流行病学知识培训,指导正确的调查方法。调查员为医师或护士,肿瘤诊治知识熟悉,交流沟通顺畅。调查内容包括患者及其亲属的姓名、性别、出生年月、患癌诊治医院、方法、手术时间等。对于家族 I、II、III 级亲属的调查,部分患者不愿说出家族中亲属的患癌情况,就从陪护直系亲属中调查确认;对照中不愿说出者增加对其直系亲属的随访核实。经统计病例 I ~ III 级亲属应纳入调查人数为 31 193 人,实际纳入人数为 30 722 人;对照 III 级亲属应纳入调查人数为 32 356 人,实际纳入人数为 30 771 人。其中病例中有 1.51% 的亲属和对照中 4.9% 的亲属情况不详,这大多是因为受调者的 III 级亲属亲缘关系较远,很少或从来来往,有的是在受调者出生之前就已经死亡。本研究资料真实可靠,但我们仍只以 I 级亲属遗传度为研究目标,以确保本研究具有更加准确的科学价值。

本研究结果显示,病例组 I 级亲属贲门癌、上消化道癌的遗传度在 11% ~ 23% 之间,属低遗传倾向癌症,男女性均如此;贲门癌患者同胞上消化道分离比远低于 0.25,不符合单基因遗传规律;贲门癌和上消化道癌患病率 I 级亲属 > II 级亲属 > III 级亲属,呈现家族聚集现象^[8-10]。显然,山西省贲门癌属多基因遗传。有报道从全省人群的角度证实了这一点观点^[7],本次研究也获得相同的结论,即不能归因于遗传因素。对于癌症治疗和病因的研究仍需继续探索。

(感谢参与本课题研究设计并作出贡献的美国国立癌症研究所和山西省肿瘤医院胸外一、二、三科所给予的大力支持)

参 考 文 献

[1] Han XY. A study of upper gastrointestinal cancer in endemic characteristics in Shanxi province. Modern Clinical Oncology. Beijing: The Publishing House of Science and Technology, China, 2006: 1866-1873. (in Chinese)
韩小友. 山西省上消化道癌流行特征研究. 现代临床肿瘤学. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 1866-1873.

[2] Shen FM. The principles and methods of epidemiology. Shanghai: The Publishing House of Shanghai Fudan University and the Publishing House of Shanghai Medical University, 2001: 181-207. (in Chinese)
沈福民. 流行病学原理与方法. 上海: 复旦大学出版社上海医科大学出版社, 2001: 181-207.

[3] Vogel Motulsky. Human Genetics. Beijing: The publishing House of People's Health, 1999: 205-210, 152-158. (in Chinese)
Vogel Motulsky. 人类遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 205-210, 152-158.

[4] Du CS, Liu ZD. Medical Genetics (the 2nd edition). Beijing: The Publishing House of People's Health, 1992: 604-609, 754. (in Chinese)
杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 604-609, 754.

[5] Xu WH. The Foundation of Medical Genetics. Beijing: The United Publishing House of Beijing Medical University and China Concord Medical University, 1993: 179-180. (in Chinese)
徐维衡. 医学遗传学基础. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 179-180.

[6] Han XY, He LJ, Wang YP. A study of the genetic epidemiology of esophageal cancer. Shanxi Commun Preven and Treat Cancer, 1989(4): 1-6. (in Chinese)
韩小友, 贺立绩, 王亚平. 食管癌遗传流行病学研究. 山西肿瘤防治通讯, 1989(4): 1-6.

[7] Han XY, Zhang YZ, Guo JD, et al. A study of the genetic characteristics of esophageal and cardia cancer. Chin J Epidemiol, 2002, 23(4): 285. (in Chinese)
韩小友, 张永贞, 郭晋锋, 等. 食管癌和贲门癌遗传特征研究. 中华流行病学杂志, 2002, 23(4): 285.

[8] Zhou XF, He YL, Song W, et al. Comparison of patients by family history with gastric and non-gastric cancer. World J Gastroenterol, 2009, 15(21): 2644-2650.

[9] Wen DG, Wang SJ, Zhang LW, et al. Natural history of esophageal and gastric cardia precursor by repetitive endoscope screening with 425 adults in a high-risk area in China. Cancer Epidemiol, 2009, 33(2): 108-112.

[10] Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, et al. Familial gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. Eur J Cancer Care (Engl.), 2009. (Epub ahead of print)

(收稿日期: 2009-09-19)

(本文编辑: 尹廉)