

厦门市不同吸烟类型与其他危险因素致肝癌效应修饰作用

牛建军 苏艳华 韩耀风 赵苒 孙学丽 郭飞 刘胜 赵本华

【摘要】 目的 评价不同类型吸烟暴露的单独效应,并分析吸烟在肝癌发病中的效应修饰作用。方法 采用病例对照研究方法,对345例肝癌病例和961例健康对照进行危险因素调查,采集血液标本进行HBsAg、抗-HCV和黄曲霉毒素(AFB1)白蛋白加合物等含量的检测,针对潜在的危险因素应用多元logistic回归分析评价调整的危险比(AOR)和95%CI。结果 女性被动吸烟暴露与肝癌有关联(AOR=2.35,95%CI:1.19~4.07);男性规律的吸烟与肝癌有关联(AOR=2.27,95%CI:1.14~3.31)。在男性,吸烟与慢性乙型肝炎病毒感染有正相关交互作用,交互效应超额相对危险比(ERI)为98.70,归因交互效应百分比(AP)为81.0%($u=2.11, P=0.02$);在女性,吸烟与血清AFB1白蛋白加合物浓度有正相关交互作用,交互效应ERI为2.69,归因交互效应AP为50.0%($u=2.60, P=0.01$)。结论 吸烟与肝癌的关联性有性别差异,尤其是在慢性病毒感染和具有较高浓度的AFB1白蛋白加合物浓度的人群中应控制吸烟。

【关键词】 吸烟;肝细胞肿瘤;危险因素

Synergistic effects of different types of smoking and other risk factors on risk of hepatocellular carcinoma in Xiamen, China NIU Jian-jun¹, SU Yan-hua², HAN Yao-feng², ZHAO Ran², SUN Xue-li³, GUO Fei², LIU Sheng², ZHAO Ben-hua². 1 Xiamen City Center for Disease Control and Prevention, Xiamen 361021, China; 2 Department of Preventive Medicine, Xiamen University School of Medicine; 3 Zhangzhou Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: ZHAO Ben-hua, Email: benhuazhao@163.com
This work was supported by a grant from the Xiamen Municipal Science and Technology Project (No. 3502Z20073015).

【Abstract】 Objective To evaluate the independent effects of different types of smoking exposure along with multiple risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) and determined whether the magnitude of smoking was modified by other risk factors, both in men and women. **Methods** We conducted a case-control study in Xiamen China. 345 HCC patients and 961 healthy control subjects were personally interviewed for several HCC risk factors. Multivariate logistic regression analysis was performed to estimate the adjusted odds ratio (AOR) and 95% confidence interval (CI) for each potential risk factor. **Results** Cigars and pipes were not related to HCC among non-cigarette smokers. However, passive smoking exposure was associated with HCC in women: AOR, 2.35 (95% CI: 1.19–4.07). Regular cigarette smoking was associated with HCC in men: AOR, 2.27 (95% CI: 1.14–3.31). Cigarette smoking and chronic infection of hepatitis B virus showed positive additive model interactions in men: ERI (relative excess risk due to interaction) was 98.70 and AP (attributable proportion due to interactions) was 81.0%. Data on cigarette smoking with high AFB1-albumin adducts in women showed that the ERI was 2.69 and AP was 50.0%. **Conclusion** We concluded that sex differences were seen in HCC relationship with cigarette smoking. Controlling of exposure to smoking might be a prudent approach to the prevention of HCC, especially in patients with chronic viral hepatitis infections.

【Key words】 Cigarette smoking; Hepatocellular carcinoma; Risk factors

我国是世界上肝癌高发地区^[1]。厦门市是我国

肝癌的高发地区,肝炎病毒感染和食源性黄曲霉毒素暴露是重要的危险因素。但即使在暴露于HBV和黄曲霉毒素的高危人群中,也仅有20%的人会发展成肝癌。WHO国际癌症研究机构最近宣布吸烟亦是肝癌的一个危险因素^[2]。Meta分析已证实吸烟与肝癌的关联性^[3],关于被动吸烟与肝癌关联性研

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.08.003

作者单位:361021 厦门市疾病预防控制中心(牛建军);厦门大学医学院预防医学系(苏艳华、韩耀风、赵苒、郭飞、刘胜、赵本华);福建省漳州市疾病预防控制中心(孙学丽)

通信作者:赵本华, Email: benhuazhao@163.com

究国内外报道较少。为此本研究在有效控制肝癌已知重要危险因素的前提下,分析被动吸烟与肝癌危险的关联性,评价吸烟与已知重要危险因素之间在肝癌发病中的单独效应和协同效应。

对象与方法

1. 研究人群:使用以医院为基础的病例对照研究方法,病例组为厦门市中医医院和解放军第 174 医院通过病理诊断确诊的新发肝癌病例;排除既往或当前患有其他癌症的病例,且在厦门市居住 10 年以上。对照组是在 2 所医院接受治疗的除肝、胃肠、肺或头颈癌症(与吸烟有关的癌症)之外病例的非血缘亲属,尤其是配偶。对照组纳入标准:除了没有病例组所患症状之外,其他与病例均相同。

2. 分析指标及定义:由接受过培训的调查员面访病例和对照组(没有代理面谈者);采用结构式问卷收集信息,包括人口特征和肝癌潜在的危险因素,如个人吸烟史、酒精使用、疾病史、职业史和癌症家族史。

(1) 吸烟定义:一生中吸烟 ≥ 100 支^[4]。既往吸烟定义:至少在本研究开始的一年前吸烟。以前和现在吸烟者被要求说明平均每天吸烟的数量、开始吸烟的年龄和持续吸烟的时间。询问以往吸烟者关于他们停止吸烟的年龄。通过吸烟的年数与每天吸的包数的乘积计算吸烟包年数。询问病例和对照组童年时代(从出生到 18 岁)和成年(>18 岁)在家庭中和成年期及工作单位被动吸烟史。对于暴露的个体,记录每个时期开始的年龄或暴露年和结束的年龄或暴露年。通过对 3 个暴露阶段的累加,评价被动吸烟累计持续时间。根据被动抽烟的累计暴露年对暴露个体进行分类统计分析。

(2) 饮酒定义:一生中至少有 6 个月每月消费 4 瓶啤酒、葡萄酒或烈性酒^[5]。被调查者饮酒期间每天消耗 60 ml 酒精即定义为大量酒精消费。参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,确诊有无糖尿病史。根据被调查对象一级或二级亲属中肿瘤患病情况定义有无肿瘤家族史。

3. 实验室检测:抽取研究对象周围静脉血样本 10 ml,应用第三代的酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗-HCV、HBsAg 和抗-HBc。血浆中黄曲霉素 B1(AFB1)加合物检出,用血浆加冷硫酸氨饱和液后沉淀离心抽提 2 mg 白蛋白,用酶联免疫竞争方法,以羊抗兔 IgG 碱性磷酸酶二抗结合后呈色读数定量^[6]。所有样本均做复孔重复分析,样本按病例

对照分组,在同一时间用盲法进行检测以降低时间引起的偏倚。

4. 统计学分析:应用 χ^2 检验分析评价分类变量分布的统计学意义。运用单因素非条件 logistic 回归,最大似然估计、分析评价每一个肝癌危险因素的实际效应。对单因素分析有统计学意义($P < 0.05$)的变量进行多因素非条件 logistic 回归分析。运用似然比检验对年龄、性别、教育水平、婚姻状况、居住地和其他重要的肝癌危险因素进行调整。应用最大似然法计算每一个因素调整的 OR(AOR)和 95%CI。采用归因交互效应百分比[AP(AB)]和交互效应超额相对危险比(RERI)进行交互作用的定量研究^[7]。

结 果

1. 人口学特征:表 1 显示,病例和对照组男性多于女性,病例组年龄(60.2 \pm 13.3)岁大于对照组(58.3 \pm 10.7)岁,病例组教育水平较低。在多因素 logistic 回归分析中,对有统计学意义的人口统计学变量进行调整,按性别分层,分析男女性肝癌的危险因素。

表 1 研究对象人口学特征

特征	病例组(n=345)		对照组(n=961)		P 值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	
性别					0.02
男	243	70.4	609	63.4	
女	102	29.6	352	36.6	
年龄(岁)					0.03
≤ 40	12	3.5	46	4.8	
41 ~	43	12.5	163	17.0	
51 ~	97	28.1	287	29.9	
61 ~	112	32.5	306	31.8	
≥ 70	81	23.5	159	16.5	
平均年龄($\bar{x} \pm s$)	60.2 \pm 13.3		58.3 \pm 10.7		0.000
受教育水平					0.008
文盲	38	11.0	86	8.9	
小学	131	38.0	360	37.5	
中学	139	40.3	382	39.8	
高中(或中专)	27	7.8	152	15.8	
专科以上	10	2.9	19	2.0	
婚姻					0.005
已婚	289	83.8	865	90.0	
离婚/分居	22	6.4	48	5.0	
寡妇(或鳏夫)	21	6.1	38	4.5	
单身	13	3.8	10	1.0	
年收入(元)					0.005
≤ 5000	113	32.8	199	20.7	
5001 ~	59	17.1	185	19.3	
10 001 ~	98	28.4	304	31.6	
$\geq 20 001$	75	21.7	273	28.4	

2. 除吸烟外的主要危险因素:多因素 logistic 回归分析结果显示,厦门地区肝癌主要危险因素是

HBV感染、HCV感染、糖尿病史、饮酒和AFB1白蛋白加合物水平(表2)。当考虑糖尿病的诊断时间时,糖尿病史>1年与肝癌的关联强度高于糖尿病史<1年的关联强度。AFB1白蛋白加合物水平病例组平均浓度为(461.3±178.2)fmol/mg,对照组为(369.7±231.2)fmol/mg,两组差异有统计学意义($u=7.54, P<0.01$)。基于对照组浓度用四分位数法,将病例和对照组AFB1白蛋白加合物浓度分为<212、212.1~363.5、363.5~478.0和>478.1 fmol/mg四个等级。其中男性大剂量暴露(>478.1 fmol/mg)在病例组与对照组之间差异有统计学意义,同时男性显示出随AFB1水平升高,患肝癌的危险度增加,具有明显的趋势作用(趋势 $\chi^2=17.43, P=0.000$);而女性未出现这种趋势。

3. 吸烟:表3显示吸烟是肝癌重要的危险因素,这种关联性在男性有规律性的吸烟者中AOR=2.27(95%CI:1.14~3.31);男性吸烟时间>20年与肝癌的AOR=1.31(95%CI:1.12~3.56);男性吸烟者每天吸烟>20支与肝癌的AOR=1.22(95%CI:1.05~

2.42)。当同时分析吸烟年数和每天吸烟数量2个变量时(通过吸烟的年数与每天吸烟包数的乘积计算吸烟的包年数);男性吸烟包年数>20发生肝癌的AOR=2.19(95%CI:1.16~3.72)。在诊断或纳入研究时戒烟≤10年的男性肝癌发生的危险高于戒烟>10年的男性。由于女性病例和对照组吸烟率均较低,阳性样本量偏少,因此均未得出具有统计学意义的结论。

4. 被动吸烟:病例组168例和对照组648例从来没有吸过纸烟、雪茄、烟斗等的历史,为非吸烟者,两组中分别有56例和237例无被动吸烟暴露史。表4显示,在非吸烟者中,不管是在儿童时期还是成年人时期被动暴露以至于终生被动吸烟暴露,与肝癌发病的关联性强度均是女性高于男性。女性一生经常暴露于二手烟与肝癌关联的AOR为2.35(1.19~4.07)。按照暴露持续的时间分析,儿童暴露持续时间>10年与肝癌关联的强度高于≤10年者,同样在成年人暴露持续时间>20年与肝癌的关联强度高于≤20年者(表4)。

表2 多变量logistic回归分析肝癌危险因素*

危险因素	总样本		男性		女性	
	病例/对照 (345/961)	AOR值(95%CI)	病例/对照 (243/609)	AOR值(95%CI)	病例/对照 (102/352)	AOR值(95%CI)
病毒感染						
HBsAg (-)	121/720	1	73/487	1	48/233	1
(+)	224/241	5.73(3.57~8.49)	170/122	9.71(3.43~17.41)	54/119	1.98(1.27~2.93)
抗-HCV(-)	310/932	1	229/598	1	81/334	1
(+)	35/29	3.97(1.63~9.87)	14/11	3.45(1.32~6.73)	21/18	5.17(2.20~10.37)
糖尿病						
无	228/863	1	150/531	1	78/332	1
有	117/98	4.51(3.36~6.23)	93/78	4.87(3.11~7.97)	24/20	4.71(1.72~8.29)
≤1年	17/26	3.13(1.51~6.65)	12/13	4.61(1.93~10.97)	5/13	1.78(0.37~7.24)
>1年	100/72	4.79(3.07~7.43)	81/65	4.78(2.84~8.12)	19/7	10.33(2.23~21.61)
饮酒						
不饮	268/805	1	170/460	1	98/345	1
饮	77/156	1.36(1.17~3.25)	73/149	1.21(0.79~3.67)	4/7	1.87(0.47~7.62)
酒精消费(ml/d)						
<60	65/141	1.18(0.79~1.57)	62/134	1.17(0.53~3.46)	3/7	1.42(0.65~4.95)
≥60	12/15	2.16(1.51~6.21)	11/15	1.62(0.98~5.27)	1/0	
癌症家族史						
无	112/302	1	84/210	1	28/92	1
有	233/659	0.97(0.81~1.17)	159/399	1.00(0.80~1.33)	74/260	0.95(0.65~1.39)
AFB1白蛋白加合物(fmol/mg)						
<212	62/240	1	41/155	1	21/85	1
212.1~	87/240	1.27(0.76~2.54)	55/147	1.38(0.63~3.14)	32/93	1.35(0.75~3.49)
363.5~	81/241	1.29(0.81~2.21)	49/165	1.42(0.64~3.21)	32/76	1.81(0.89~3.21)
>478.1	115/240	1.87(0.93~2.78)	98/142	2.43(1.05~3.74)	17/98	1.07(0.52~1.93)
		趋势 $\chi^2=9.91, P=0.002$			趋势 $\chi^2=17.43, P=0.000$	趋势 $\chi^2=0.52, P=0.47$

注: * OR值是通过对各年龄、性别、教育水平、婚姻状况、HCV、HBV、糖尿病、饮酒、吸烟和癌症家族史调整后计算的;依据对照组四分位数分布分析血清AFB1白蛋白加合物

表 3 多因素 logistic 回归分析吸烟与肝癌的关联性

吸烟变量	总样本 ^a		男性 ^b		女性 ^c	
	病例/对照 (345/961)	AOR(95%CI)	病例/对照 (243/609)	AOR(95%CI)	病例/对照 (102/352)	AOR(95%CI)
吸烟						
不吸	139/468	1	43/128	1	96/340	1
吸	206/493	1.37(1.21 ~ 1.81)	200/481	1.07(0.37 ~ 1.84)	6/12	1.52(0.38 ~ 8.77)
经常吸	176/221	2.47(1.72 ~ 3.93)	174/221	2.27(1.14 ~ 3.31)	2/0	
偶尔吸	30/272	0.41(0.28 ~ 1.81)	26/260	0.32(0.21 ~ 1.96)	4/12	1.17(0.26 ~ 10.86)
吸烟时间(年)						
≤20	71/248	0.89(0.79 ~ 1.91)	66/236	0.77(0.28 ~ 1.89)	5/12	1.48(0.27 ~ 7.25)
>20	135/245	1.78(1.27 ~ 2.67)	134/245	1.31(1.12 ~ 3.56)	1/0	0
每天吸烟支数						
≤20	141/346	1.17(0.98 ~ 2.79)	136/335	1.13(0.87 ~ 2.13)	5/11	1.17(0.16 ~ 9.96)
>20	65/147	1.42(1.17 ~ 2.43)	64/146	1.22(1.05 ~ 2.42)	1/1	1.97(0.07 ~ 20.21)
吸烟指数(包·年)						
≤20	109/368	0.91(0.43 ~ 2.12)	105/358	0.83(0.42 ~ 2.31)	4/10	1.12(0.07 ~ 19.63)
>20	97/125	2.37(1.27 ~ 2.76)	95/123	2.19(1.16 ~ 3.72)	2/2	1.62(0.12 ~ 20.43)
以前吸烟者						
戒烟	145/373	1.24(0.92 ~ 2.21)	139/366	1.04(0.47 ~ 2.55)	6/7	1.92(0.13 ~ 30.84)
戒烟≤10年	101/119	2.73(1.96 ~ 4.21)	95/116	1.45(1.24 ~ 4.79)	6/3	3.38(0.23 ~ 41.09)
戒烟>10年	44/254	0.51(0.28 ~ 1.89)	44/250	0.39(0.31 ~ 1.78)	0/4	0

注: ^a吸烟所有参数的 OR 值是通过年龄、性别、教育水平、婚姻状态、HCV、HBV、糖尿病、饮酒和家族史调整后计算; ^b男性和女性吸烟参数的 OR 值分别通过年龄、教育水平、婚姻状态、HCV、HBV、饮酒和癌症家族史调整后计算; ^c每日吸烟支数除 20, 再与吸烟年限相乘

表 4 logistic 回归分析被动吸烟与肝癌的相关性^a

被动吸烟暴露	总样本		男性		女性	
	病例/对照 (168/648)	AOR(95%CI)	病例/对照 (80/335)	AOR(95%CI)	病例/对照 (88/313)	AOR(95%CI)
无	56/215	1	27/107	1	29/108	1
儿童期暴露	40/171	0.67(0.24 ~ 1.16)	21/97	0.83(0.37 ~ 1.98)	19/74	0.93(0.42 ~ 2.03)
成年期暴露	30/114	0.89(0.53 ~ 1.44)	13/58	0.77(0.32 ~ 1.74)	17/56	1.10(1.00 ~ 2.21)
儿童和成年期均暴露	42/148	1.05(0.73 ~ 1.53)	19/73	1.02(0.81 ~ 2.38)	23/75	1.12(1.01 ~ 2.71)
儿童期暴露合计	82/319		40/170		42/149	
偶尔	29/126	0.79(0.22 ~ 1.12)	15/66	0.82(0.34 ~ 1.41)	14/60	0.80(0.35 ~ 1.65)
经常	53/193	1.02(0.71 ~ 1.51)	25/104	0.87(0.54 ~ 1.56)	28/89	1.06(0.97 ~ 1.87)
≤10年	38/159	0.87(0.31 ~ 1.74)	18/87	0.67(0.23 ~ 1.87)	20/72	1.01(0.85 ~ 2.34)
>10年	44/160	1.01(0.82 ~ 1.78)	22/83	1.04(0.74 ~ 3.35)	22/77	1.08(0.97 ~ 3.26)
成年期合计暴露 ^b	72/262		32/131		40/131	
偶尔	24/105	0.81(0.47 ~ 1.21)	11/53	0.71(0.33 ~ 1.34)	13/52	0.81(0.55 ~ 1.73)
经常	48/157	1.07(0.98 ~ 1.93)	21/78	1.01(0.45 ~ 1.95)	27/79	1.11(1.02 ~ 2.42)
≤20年	34/132	0.91(0.48 ~ 1.63)	15/65	0.82(0.51 ~ 2.65)	19/67	1.02(0.95 ~ 2.54)
>20年	38/130	1.06(0.85 ~ 1.53)	17/66	1.00(0.76 ~ 1.69)	21/64	1.17(1.03 ~ 2.98)
一生暴露合计	112/433		53/228		59/205	
偶尔	43/174	0.84(0.36 ~ 1.53)	23/36	0.83(0.32 ~ 1.64)	20/138	0.98(0.32 ~ 1.37)
经常	69/259	1.01(0.85 ~ 1.81)	30/192	0.93(0.40 ~ 1.78)	39/67	2.35(1.19 ~ 4.07)
≤20年	54/217	0.87(0.51 ~ 1.69)	24/106	0.72(0.23 ~ 1.62)	25/111	1.06(0.90 ~ 1.65)
>20年	58/216	1.04(0.81 ~ 1.73)	29/122	1.00(0.46 ~ 1.59)	34/94	1.28(1.04 ~ 1.89)

注: ^a通过对年龄、性别、教育水平、婚姻状态、HCV、HBV、糖尿病、饮酒和癌症家族史调整后计算的 OR 值; ^b通过对成年期在家和工作时的暴露年合计(排除儿童期暴露)评价成年期暴露年

5. 吸烟与其他危险因素的交互作用分析(表 5): 将吸烟与 HBsAg、抗-HCV、AFB1 白蛋白加合物、饮酒和糖尿病史等因素间的交互作用项和其他肝癌危险因素同时引入 logistic 回归模型, 进行多因

素 logistic 回归分析。结果显示, 在调整各种影响因素后, 男性吸烟与 HBsAg、AFB1 白蛋白加合物对肝癌有正相加模型交互作用, 其 RERI 分别为 98.70 和 0.49; AP 分别为 81.0% 和 27.0%; 而女性吸烟与 HCV

表 5 多因素 logistic 回归分析其他因素对吸烟的效应修饰作用

变量	男 性		女 性		
	病例/对照(243/609)	AOR(95%CI)	病例/对照(102/352)	AOR(95%CI)	
HBV 吸烟	模型(1) ^a				
	-	51/257	1	49/223	1
	+	5/4	21.72(6.51 ~ 84.32)	9/2	18.54(3.36 ~ 71.48)
	-	104/342	1.81(1.21 ~ 2.79)	32/123	1.12(0.56 ~ 2.32)
	+	83/6	121.23(37.21 ~ 219.36)	12/4	15.41(1.92 ~ 96.70)
交互作用分析	AP(AB)=81% RERI= 98.70	$u=2.11$ P=0.02	AP(AB)=-21% RERI=-3.25	$u=-0.39$ P=0.35	
HCV 吸烟	模型(2) ^b				
	-	42/253	1	46/219	1
	+	24/8	16.12(3.71 ~ 31.47)	10/7	5.79(1.78 ~ 15.52)
	-	142/336	2.31(1.22 ~ 3.73)	37/120	1.21(1.16 ~ 2.42)
	+	35/12	16.76(3.19 ~ 73.39)	9/6	7.01(1.92 ~ 22.31)
交互作用分析	AP(AB)=-4% RERI=-0.67	$u=-0.22$ P=0.41	AP(AB)=14% RERI=1.01	$u=-0.03$ P=0.49	
饮酒 吸烟	模型(3) ^c				
	-	58/281	1	64/243	1
	+	24/30	3.57(1.21 ~ 13.91)	12/14	3.11(0.93 ~ 14.7)
	-	62/190	1.52(1.13 ~ 3.74)	18/78	0.79(0.45 ~ 2.61)
	+	99/108	3.98(1.27 ~ 6.65)	8/17	2.12(1.28 ~ 12.9)
交互作用分析	AP(AB)=-3% RERI=-0.11	$u=-0.01$ P=0.50	AP(AB)=-37% RERI=-0.78	$u=-0.89$ P=0.19	
糖尿病 吸烟	模型(4) ^d				
	-	32/236	1	40/209	1
	+	34/26	8.78(3.16 ~ 18.48)	15/12	5.76(1.66 ~ 9.73)
	-	119/296	2.54(1.37 ~ 4.13)	37/120	1.45(0.79 ~ 2.43)
	+	58/51	8.57(4.16 ~ 17.39)	10/11	5.73(1.63 ~ 15.39)
交互作用分析	AP(AB)=-20% RERI=-1.75	$u=-1.07$ P=0.14	AP(AB)=-8% RERI=-0.48	$u=-0.73$ P=0.23	
AFB1 ^e 吸烟	模型(5) ^f				
	-	66/213	1	33/160	1
	+	36/101	1.17(0.97 ~ 2.79)	10/29	2.60(1.32 ~ 4.79)
	-	94/216	1.15(0.99 ~ 2.26)	24/132	1.14(1.02 ~ 2.26)
	+	46/79	1.81(1.14 ~ 4.36)	35/31	5.43(2.14 ~ 8.36)
交互作用分析	AP(AB)=27% RERI=0.49	$u=0.69$ P=0.25	AP(AB)=50% RERI=2.69	$u=2.60$ P=0.01	

注：^a对年龄、教育水平、HCV、糖尿病、饮酒和 AFB1 白蛋白加合物进行调整后的 OR 值；^b对年龄、教育水平、HBV、糖尿病、饮酒和 AFB1 白蛋白加合物进行调整后的 OR 值；^c对年龄、教育水平、HBV、HCV、糖尿病和 AFB1 白蛋白加合物进行调整后的 OR 值；^d对年龄、教育水平、HBV、HCV、饮酒和 AFB1 白蛋白加合物进行调整后的 OR 值；^e对年龄、教育水平、HBV、HCV、糖尿病、饮酒和 AFB1 白蛋白加合物进行调整后的 OR 值

感染和 AFB1 白蛋白加合物对肝癌有正相加模型交互作用，其 RERI 分别为 1.01 和 2.69；AP 分别为 14.0% 和 27.0%；进一步对吸烟与各种危险因素之间对肝癌的交互作用进行显著性检验，结果显示男性只有吸烟与 HBsAg 交互作用差异有统计学意义 ($u=2.11, P=0.02$)，而女性与 AFB1 白蛋白加合物的交互作用差异有统计学意义 ($u=2.60, P=0.01$)，结果见表 5。

讨 论

通过大样本病例对照研究，证实了对以前报告的包括慢性肝炎病毒(HCV 和 HBV)感染，摄食中黄曲霉毒素污染、大量酒精消费、糖尿病和癌症家族史等危险因素在肝癌发展中的作用。吸烟与肝癌的关

联性在男性中是明显的，这与以往的研究结论是一致的^[8]。此外，研究显示对肝癌的发生，吸烟持续时间的 AOR 要大于吸烟强度的 AOR，这可能部分反映了这些二分类参数测量精度的高低。在流行病学研究中吸烟持续时间的测量较为准确，吸烟的强度易受到错误分类偏倚的影响。吸烟的强度不仅受到每天吸烟量的影响，同时烟吸入的深度和每支烟吸入的数量也影响吸烟的强度。很可能吸烟者通过提高吸烟的强度来补偿每天吸烟数量的减少^[9]。另外发现在停止抽烟 ≤ 10 年的男性中继续存在超额危险，这种超额危险不依赖于其他危险因素而独立存在。这次发现支持早期日本的报告和对美国退役军人研究^[10]，即以往抽烟和肝癌呈正相关。

男性吸烟与 HBV 和女性吸烟与 AFB1 白蛋白加

合物的协同作用是当前研究中最为关注的结果。吸烟增强伴有HBV感染个体患肝癌风险的机制是未知的。然而,一些具有这些危险因素的人,吸烟可能引起氧化压力增加肝脏对慢性炎症、DNA损害和肝癌进展的敏感性。吸烟的一个直接结果是推动了HBV迅速蔓延肝硬化的可能。吸烟和血液AFB1白蛋白加合物浓度在肝癌发病风险中的联合作用提示具有高黄曲霉毒素暴露的个体,对吸烟暴露的作用更敏感。但由于本研究是病例对照研究设计,不能区分AFB1白蛋白加合物含量升高与肝癌发病的时间顺序,因此在解释该结果时还需要谨慎。

关于被动吸烟与癌症的关联性研究报道很少,除肺癌之外,被动吸烟与一些癌症关联性的证据未确定。该研究显示在儿童时期、成人期以至于一生合计暴露于被动吸烟的人群中,女性与肝癌的关联强度高于男性。我国男性人群吸烟率(79.0%)显著高于女性(3.4%),然而调查显示非吸烟者中女性被动吸烟的暴露率(65.5%)与男性暴露率(68.1%)无差异。

本研究未能完成对符合标准的62例新发患者(62/407, 15.2%)的调查,其原因为,拒绝占40.0%、医生拒绝占8.0%、疾病的严重性和病例及家属的痛苦占21.0%、语言障碍占13.0%、采访时间不当未完成采访的占10.0%和病例安排上有改变的占8.0%。这些未完成调查病例的临床特征、人口学特点和医学史的收集来自于医学记录和病例档案中的记录。统计分析表明,未完成研究的病例和已研究病例之间在病程、年龄、性别、教育水平、居住地、民族、吸烟和酒精暴露或肝炎病毒感染等方面差异没有统计学意义。

本研究对混杂因素进行了适当的调整,病例组和对照组亲自接受面谈,应用结构式问卷对吸烟暴露的来源进行调查。所有的病例通过病理学证实,病例和对照在同一医院同时被纳入研究。对照在纳入研究时是非癌症个体,是选择其他病例的配偶,有理由相信这些配偶如果在同期被诊断有癌症,将会选择同一所医院就医。

肝癌的发生中出现性别差异,可能是暴露于吸烟、AFB1污染的环境不同,导致男女性间不同的遗

传变异,然而这种发现需要在不同的人群中证实。同时提示,控制所有吸烟的暴露源是预防肝癌的基本措施,尤其是患有慢性肝炎的病例。

[本研究得到厦门市科技计划项目(3502Z20073015)支持]

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Jerlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83. Lyon, France: IARC, 2004: 161-176.
- [3] Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 2000, 27: 3-18.
- [4] Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, et al. Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: case-control study. *Int J Cancer*, 2008, 123(8): 1883-1891.
- [5] Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 323-331.
- [6] McCoy LF, Scholl PF, Sutcliffe AE, et al. Human aflatoxin albumin adducts quantitatively compared by ELISA, HPLC with fluorescence detection, and HPLC with isotope dilution mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(7): 1653-1657.
- [7] Zhao ZT. *Methods and application in epidemiologic research*. 2 Edition. Beijing: Science Press, 2005: 523-539. (in Chinese)
赵仲堂. *流行病学研究方法与应用*. 2版. 北京: 科学出版社, 2005: 523-539.
- [8] Zhu K, Moriarty C, Caplan LS, et al. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men. *Cancer Causes Control*, 2007, 18: 315-321.
- [9] Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes Control*, 1995, 6: 91-98.
- [10] McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, et al. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer*, 1995, 60: 190-193.

(收稿日期: 2009-11-13)

(本文编辑: 尹廉)