

山西省贲门癌患者血缘亲属患病风险比较研究

王国平 韩小友 丁悌 苏文 李建民 高泽锋

【摘要】 目的 对比分析贲门癌病例组与对照组血缘亲属患病风险,了解家族中危险亲属人群患贲门癌的新线索。方法 采用病例对照方法,对贲门癌病例组和对照组各 772 例进行逐层分析,比较两组各血缘亲属父系、母系贲门癌患病相对危险度(RR)及差异。结果 (1)合计和男性病例组一级亲属贲门癌患病危险显著高于对照组($RR=2.61, 95\%CI: 1.44 \sim 4.73, P<0.01$)。(2)以父系和母系亲属逐层分析,合计和男性病例组父系亲属贲门癌患病危险显著高于对照组($P<0.05$),母系亲属中男性贲门癌患病危险显著高于对照组($P<0.05$);进一步分析显示,合计和男性病例组中父系亲属中男性、母系亲属中女性贲门癌患病危险显著高于对照组($P<0.05$)。(3)贲门癌患者一级亲属患贲门癌危险度显著高于对照组($P<0.05$)。(4)贲门癌患者父系亲属与对照组患病危险的差异无统计学意义($P>0.05$),贲门癌患者母系亲属患病危险显著高于对照组($P<0.05$)。结论 山西省贲门癌患者血缘亲属中贲门癌发病危险人群主要是一级亲属,应对此高风险人群开展防癌知识普及和筛查。

【关键词】 贲门肿瘤;一级亲属关系;相对危险度

Studies on the risks of cardia neoplasm among immediate relatives of the patients in Shanxi province WANG Guo-ping¹, HAN Xiao-you², DING Ti¹, SU Wen², LI Jian-min¹, GAO Ze-feng¹. 1 Shanxi Provincial Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China; 2 Shanxi Provincial Cancer Institute
Corresponding author: WANG Guo-ping, Email: zmkt_z@yeah.net

This work was supported by a grant from the Shanxi Provincial Tumor Hospital and National Cancer Institute (NCI) Upper Gastrointestinal Cancer Genetics Research Subject.

【Abstract】 Objective To analyze the different risks of cardia neoplasms in the immediate relatives of the cardia cancer patients, through a case-control study. **Methods** A case-control study was adopted on 772 cases and 772 controls, and relative risk (RR) were measured to compare the results from paternal or matrilineal groups. **Results** (1) Risk of the 1st grade kinship to the male cardia-cancer-patient group was obviously higher than that of the control group with $RR=2.61$ ($95\%CI: 1.44-4.73, P<0.01$). (2) The risks of both paternal ($P<0.05$) and matrilineal ($P<0.05$) in the male cardia-cancer-patients were obviously higher than that of the control groups while the risk of those male cardia-cancer-patients in the paternal was higher than that of the control group ($P<0.05$), so as the case for female patients in the matrilineal group ($P<0.05$). (3) Data from the 1st grade kinship of cardia-cancer-patient group showed that parents and siblings had a higher risk than the control group ($P<0.05$). (4) No significant genetic differences were found between the paternal of either the cancer group or the control group ($P>0.05$), but statistical difference was observed that the risk of someone being the matrilineal of the cancer group was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The risks of cardia-cancer were higher in the 1st grade kinship, which including parents, brothers, sisters, maternal grandmother, mother, and maternal aunt. It was suggested that prevention programs should be focused on both earlier detection and treatment of the patients. New strategy for cancer prevention also need to be further developed.

【Key words】 Cardia neoplasms; 1st grade kinship; Relative risk

贲门癌在疾病分类中,由于解剖位置关系一直

未单独命名。20世纪70年代,贲门癌归入食管癌,山西省食管癌死亡列恶性肿瘤死亡第一位^[1]。90年代,贲门癌归入胃癌,山西省胃癌死亡列恶性肿瘤死亡第一位^[2]。在临床,贲门癌一直独立存在,约占上消化道癌1/3。山西省食管、贲门和胃癌发病或死亡

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.11.005

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤医院(王国平、丁悌、李建民、高泽锋);山西省肿瘤研究所(韩小友、苏文)

通信作者:王国平, Email: zmkt_z@yeah.net

人数占恶性肿瘤发病或死亡人数的60%~70%。1958年阳泉市食管癌发病死亡调查,食管癌粗死亡率为37.4/10万,首次证实山西省食管癌高发^[3]。1979年在阳城县进行食管(贲门)癌以户为单位的家庭调查,发现食管(贲门)癌有明显的家族聚集性^[4]。10年后对阳城县622个食管(贲门)癌阳性家族随访,发现家族聚集性依然存在,浓集程度达15.7倍^[5]。90年代至今发现上消化道癌组织中存在规律性的染色体改变以及一些癌基因和抑癌基因的表达和突变^[6,7]。研究表明,贲门癌患者一级亲属的遗传度为11.71%,属低遗传病范畴^[8]。本研究重点探讨贲门癌患者血缘亲属患贲门癌的风险。

对象与方法

1. 研究对象:为1998—2006年在山西省肿瘤医院经手术治疗有病理诊断的贲门癌患者,应纳入857例,实际纳入772例(剔除未进行贲门癌根治术、因经济困难放弃治疗、拒绝参与调查、超过3个月未进行对照调查者),其中男性642例,女性130例。均来自山西省长治、临汾、晋中、忻州和太原地区59个县市。对照选择与病例同性别、年龄(±5岁)、同居住地非血缘亲属关系的健康者。对照调查不超过病例调查后6个月。

2. 研究方法及内容:采用问卷调查,每名受调查者在接受问卷调查前必须签署知情同意书。病例和对照组调查内容相同,包括一般情况、疾病史及生活习惯等。遗传流行病学调查包括是否双胞胎、领养、近亲婚配和一、二、三级亲属的姓名、性别、出生和死亡时间。如一、二、三级亲属有患上消化道癌或其他恶性肿瘤则询问其诊治医院、手术时间、病理诊断结果等。上消化道癌患者应索取病理诊断报告。调查员经过专业培训,具有临床经验并从事流行病学工作3年以上的医务人员担任,调查资料自审并交叉核对。由不同的调查员抽查150例进行二次重复调查,两次调查结果的Kappa值均>0.75,认为资料数据可靠。

3. 统计学分析:按照病例对照研究相对危险度(RR)估计,计算病例对照间各级血缘亲属患贲门癌RR值并计算其95%CI和检验其差异^[9]。

结 果

1. 两组一般情况比较:与对照组

比较,病例组除男性文化程度有差异外($P<0.05$),其他均衡性良好(表1)。

表1 两组病例一般情况均衡性检验

特征	男性		女性	
	病例组	对照组	病例组	对照组
年龄(岁)	60.25±8.24	60.23±8.56	59.19±8.15	58.54±8.80
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
文化程度				
文盲	62	68	23	33
小学	204	235	58	48
初中	241	238	31	34
高中以上	135	83	18	15

注:两组比较,年龄:男性 $t=0.03, P>0.05$,女性 $t=0.08, P>0.05$;职业:男性 $\chi^2=6.67, P>0.05$,女性 $\chi^2=3.93, P>0.05$;文化程度:男性 $\chi^2=17.95, P<0.05$,女性 $\chi^2=3.14, P>0.05$

2. 两组亲属贲门癌患病风险比较:表2显示,男性及合计贲门癌患者一级亲属贲门癌患病风险(RR值)高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),二、三级亲属贲门癌患病风险两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。女性贲门癌患者一、二、三级亲属两组间患病风险的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 两组一级亲属中贲门癌患病风险比较:表3显示,男性及合计贲门癌患者一级亲属中父母、兄弟姐妹贲门癌患病风险显著高于对照组($P<0.05$);女性贲门癌患者一级亲属中父母及兄弟姐妹贲门癌患病风险与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。男性贲门癌患者一级亲属中父代及子代病例组患贲门癌的风险均显著高于对照组($P<0.05$)。

4. 两组父、母系亲属贲门癌患病风险比较:表4显示,贲门癌患者父系亲属贲门癌患病风险显著高

表2 两组病例按性别、血缘亲属的贲门癌患病风险比较

亲属血缘	病例组			对照组			统计学检验		
	人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	RR值(95%CI)	u值	P值
男性									
一级	4 648	30	0.65	5 977	14	0.23	2.77(1.47~5.22)	3.27	<0.01
二级	13 434	4	0.03	12 879	2	0.02	1.92(0.35~10.47)	0.77	>0.05
三级	6 635	3	0.05	7 010	1	0.01	3.17(0.33~30.49)	1.06	>0.05
女性									
一级	1 215	4	0.33	1 197	2	0.17	1.97(0.36~10.80)	0.08	>0.05
合计									
一级	5 863	34	0.58	7 174	16	0.22	2.61(1.44~4.73)	3.27	<0.01
二级	15 986	4	0.03	15 590	6	0.04	0.65(0.18~2.30)	-0.67	>0.05
三级	7 819	3	0.04	8 303	1	0.01	3.19(0.33~30.64)	1.06	>0.05

注:女性二、三级亲属患病数均为0

于对照组 ($P < 0.05$), 男性贲门癌患者父、母系亲属患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$), 女性贲门癌患者父、母系及合计母系亲属患病风险则与对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5. 两组父、母系不同性别亲属中贲门癌患病风险比较: 表 5 显示, 贲门癌患者父系中男性、母系中女性亲属贲门癌患病风险均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 男性贲门癌患者父系中男性、母系中女性亲属贲门癌患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$), 女性贲门癌患者父系中男性亲属贲门癌患病风险与对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

6. 两组父、母系亲属中贲门癌患病风险比较: 表 6 中合计和男性贲门癌患者母系亲属 (外祖母、母亲和姨) 贲门癌患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$)。贲门癌患病风险较大的父系亲属 (祖父、父、叔和祖母、姑) 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 病例组母系亲属 (外祖母、母及姨) 患病风险高于对照组 ($P < 0.05$)。

讨 论

本研究的样本具有一定代表性。研究中选择的 5 个市涵盖了山西省上消化道癌高中低发病地区, 其中长治市、临汾市的平顺、壶关、襄垣、沁县、垣曲县属上消化道癌高死亡地区, 晋中、太原市属中死亡水平地区, 忻州市属低死亡水平地区; 研究中涉及的 59 个市县包括经济收入较高、中等和贫困县市。

有研究表明山西省沿太行山麓与河南、河北省交界处是我国食管及贲门癌主要高发地区^[10], 其死亡率呈区域聚集分布, 并随纬度递增死亡率呈递减趋势^[11]。山西省贲门癌患者一级亲属遗传度为 11.71%, 其中男性为 14.01%, 女性为 14.72%, 属低遗传度肿瘤。贲门癌同胞分离比远低于 0.25, 属多基因遗传病^[8]。研究还发现, 食管癌患者血缘亲属

中食管癌发病危险成员是其父、叔伯、母及姨^[12]。

本研究结果表明: ①男性及男女性合计贲门癌患者一级亲属贲门癌患病风险极显著高于对照组 ($P < 0.01$)。②男性及男女性合计贲门癌患者一级亲属中父母与兄弟姐妹患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$)。③男性患者父系及母系亲属患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$), 男女性合计贲门癌患者父系亲属患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$)。④男性及男女性合计贲门癌患者父系亲属中男性、母系亲属中女性亲属患病风险显著高于对照组 ($P < 0.05$)。⑤男性及男女性合计贲门癌患者母系亲属中外祖母、母亲和姨患病风险显著高于对照组 ($P <$

表 3 两组病例一级亲属中父母、兄弟姐妹贲门癌患病风险比较

血缘关系	病例组			对照组			统计学检验		
	人数	患病例数	患病率 (%)	人数	患病例数	患病率 (%)	RR 值(95%CI)	u 值	P 值
男性									
父母	1238	17	1.37	1238	7	0.57	2.45(1.01 ~ 5.93)	2.04	<0.05
兄弟姐妹	1329	11	0.83	1677	5	0.30	2.79(0.97 ~ 8.05)	1.98	<0.05
女性									
父母	248	3	1.21	248	2	0.81	1.51(0.25 ~ 9.09)	0.45	>0.05
合计									
父母	1486	20	1.35	1486	9	0.61	2.24(1.02 ~ 4.93)	2.04	<0.05
兄弟姐妹	1529	12	0.79	1908	5	0.26	3.01(1.06 ~ 8.56)	2.17	<0.05

表 4 两组病例父、母系亲属贲门癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			统计学检验		
	人数	患病例数	患病率 (%)	人数	患病例数	患病率 (%)	RR 值(95%CI)	u 值	P 值
男性									
父系	6865	23	0.34	7170	12	0.17	2.01(1.00 ~ 4.03)	1.99	<0.05
母系	6975	8	0.12	7023	2	0.03	4.03(0.86 ~ 18.99)	1.91	<0.05
女性									
父系	1350	3	0.22	1404	3	0.21	1.04(0.21 ~ 5.16)	0.05	>0.05
合计									
父系	8215	26	0.32	8574	15	0.18	1.81(0.96 ~ 3.42)	1.86	<0.05
母系	8196	8	0.10	8258	3	0.04	2.69(0.71 ~ 10.14)	1.52	>0.05

表 5 两组病例父、母系不同性别亲属贲门癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			统计学检验		
	人数	患病例数	患病率 (%)	人数	患病例数	患病率 (%)	RR 值(95%CI)	u 值	P 值
男性									
父系 男	3824	21	0.55	4239	12	0.28	1.95(0.95 ~ 3.96)	1.87	<0.05
母系 男	3481	2	0.06	3516	1	0.03	2.02(0.18 ~ 22.29)	0.59	>0.05
女	4154	6	0.14	4148	1	0.02	6.00(0.72 ~ 49.85)	1.89	<0.05
女性									
父系 男	783	3	0.38	805	2	0.25	1.54(0.26 ~ 9.27)	0.48	>0.05
合计									
父系 男	4607	24	0.52	5044	14	0.28	1.88(0.97 ~ 3.64)	1.90	<0.05
母系 男	4042	2	0.05	4110	2	0.05	1.02(0.14 ~ 7.22)	0.02	>0.05
女	4154	6	0.14	4148	1	0.02	6.00(0.72 ~ 49.85)	1.89	<0.05

表 6 两组病例父、母系亲属贲门癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			统计学检验		
	人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	RR 值(95%CI)	u 值	P 值
男性									
父系									
祖父/父/叔伯	2090	19	0.81	2127	12	0.56	1.62(0.78 ~ 3.34)	1.31	>0.05
母系									
外祖母/母/姨	1841	6	0.33	1828	1	0.06	5.97(0.72 ~ 49.67)	1.88	<0.05
女性									
父系									
祖父/父/叔伯	412	3	0.73	423	2	0.47	1.54(0.26 ~ 9.29)	0.47	>0.05
合计									
父系									
祖父/父/叔伯	2502	22	0.88	2550	14	0.55	1.61(0.82 ~ 3.15)	1.39	>0.05
祖母/姑	1513	1	0.07	1533	1	0.07	1.01(0.06 ~ 16.21)	0.009	>0.05
母系									
外祖父/舅	1812	1	0.06	1792	1	0.06	1.00(0.06 ~ 15.82)	-0.01	>0.05
外祖母/母/姨	2205	6	0.27	2181	1	0.05	5.95(0.71 ~ 49.45)	1.88	<0.05

0.05)。这些特征显著与食管癌不同,应进一步深入研究。

(本研究资料来源于山西省肿瘤医院与美国国立癌症研究所上消化道癌遗传学研究课题)

参 考 文 献

[1] Li GH. Shanxi province population survey data review the cause of death. Taiyuan: Shanxi Provincial Institute for Scientific and Technological Information Research, 1980. (in Chinese)
李光恒. 山西省人口死因回顾调查资料. 太原: 山西省科技情报研究所, 1980.

[2] Zhang H, Han XY, Zhang JD, et al. Shanxi province in the 70 s and 90 s (sample point) disease death spectrum and malignant tumor death data analysis. Cancer Res Clin, 1996, 8(1): 52-54. (in Chinese)
张华, 韩小友, 张继东, 等. 山西省 70 年代与 90 年代(抽样点)疾病死亡谱与恶性肿瘤死亡资料分析. 肿瘤研究与临床, 1996, 8(1): 52-54.

[3] Li GH, Gao RQ, Wu YK. A study of the situation of esophageal cancer in north China//The essays of oncology studier. Shanghai: The Publishing House of Science and technology, Shanghai, 1962: 172-177. (in Chinese)
李光恒, 高润泉, 吴英恺. 华北地区食管癌发病情况的调查研究//肿瘤研究论文集. 上海: 上海科技出版社, 1962: 172-177.

[4] Li GH. Esophageal cancer (upper) the familial and protect the crowd// Medical Research Communications. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences, Medical Information Research Institute, 1980: 6-10. (in Chinese)
李光恒. 食管(贲门)癌的家族性与保护人群//医学研究通讯. 北京: 中国医学科学院医学情报研究所, 1980: 6-10.

[5] Hu N, He LJ, Han XY, et al. The activation of Shanxi 622 esophageal positive family after ten years of follow-up. Chin Med J, 1990, 70(12): 679-682. (in Chinese)
胡楠, 贺立绩, 韩小友, 等. 山西阳城 622 个食管癌阳性家族十年后随访. 中华医学杂志, 1990, 70(12): 679-682.

[6] Li WD, Wang L, Wang XQ, et al. Chromosome loci of esophageal organization specific heterozygous lost and microsatellite DNA

sequence is not stable. Chin J Med Genet, 1996, 13(4): 195-197. (in Chinese)
李卫东, 王亮, 王秀琴, 等. 食管癌组织染色体位点特异性的杂合性丢失和微卫星 DNA 序列不稳定. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(4): 195-197.

[7] Hu N, Roth MJ, Emert-Buck MR, et al. Allelic loss in esophageal squamous cell carcinoma patients with and without family history of upper gastrointestinal tract cancer(食道鳞状细胞癌患者等位基因损失与上消化道癌家族史的关系).

[8] Wang Y, Han XY, Ding T, et al. Shanxi cardia cancer genetic epidemiology research. Chin J Epidemiol, 2010, 31(3): 294-296. (in Chinese)
王媛, 韩小友, 丁悌, 等. 山西省贲门癌遗传流行病学研究. 中华流行病学杂志, 2010, 31(3): 294-296.

[9] Shen FM, Xu Z, Xu B. Epidemiology principle and method. Shanghai: Fudan University Press, Shanghai Medical University Press, 2001: 181-207. (in Chinese)
沈福民, 徐忠, 徐飏. 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.

[10] Li JY. The study progress of the epidemiology of esophageal cancer//Research progress on epidemiology. Vol 4. Beijing: People's Health Publishing House, 1986: 274-299. (in Chinese)
黎钧耀. 食管癌流行病学研究进展//流行病学研究进展. 第 4 卷. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 274-299.

[11] Han XY, Zhao FL. A study of geographic epidemiology in digestivesystem cancer in Shanxi province. Chin J Epidemiol, 1995, 16(5): 292-294. (in Chinese)
韩小友, 赵福林. 山西省消化系统恶性肿瘤地理流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1995, 16(5): 292-294.

[12] Wang Y, Han XY, Ding T, et al. Blood relatives of esophageal patients and different gender risk of esophageal comparison. Chin J Epidemiol, 2010, 31(4): 409-412. (in Chinese)
王媛, 韩小友, 丁悌, 等. 食管癌患者血缘亲属及不同性别食管癌患病风险比较研究. 中华流行病学杂志, 2010, 31(4): 409-412.

(收稿日期: 2012-04-13)

(本文编辑: 张林东)