

安徽省灵璧县 2005—2010 年肝癌死亡聚集性分析

郭启高 赵辉 张业武 王晓风 贺琴 刘韞宁 周脉耕

【摘要】 目的 观察安徽省灵璧县 30 年肝癌死亡水平及其变化,并对 2005—2010 年肝癌死亡情况进行空间分析。方法 使用 1973—1975 年和 2005—2010 年灵璧县死因数据,通过与全国和该县历史水平对比,观察灵璧县肝癌死亡水平及其变化。使用 Poisson 分布模型、BYM 模型以及热点探测等方法,计算 2005—2010 年灵璧县各村肝癌标化死亡比(SMR)和 RR 值,并确定肝癌死亡的高聚集区。结果 30 年间灵璧县肝癌 SMR 上升 223.7%,由 1973—1975 年低于全国水平的 22.7%,上升至 2005—2010 年的 74.1%,高出全国水平,并呈现沿奎濉河附近村庄较高水平分布的特点。聚集性分析发现,在 5300 m 处存在有意义的显著空间正自相关。灵璧县肝癌死亡具有一个非常明显的热点区域,即分布在奎濉河沿岸尤其是在老濉河和新濉河分叉处的地区。结论 30 年间灵璧县肝癌死亡率明显上升,高发区域主要分布在奎濉河附近村落,提示可能存在促进肝癌发生的相同因素。

【关键词】 肝癌; 水污染; 死亡率; 空间分析

Analysis on the clustering of liver cancer mortality in Lingbi county, Anhui province, from 2005 to 2010 GUO Qi-gao¹, ZHAO Hui¹, ZHANG Ye-wu², WANG Xiao-feng², HE Qin³, LIU Yun-ning², ZHOU Mai-geng². 1 Lingbi County Center for Disease Control and Prevention, Anhui, Lingbi 234200, China; 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention; 3 Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: ZHOU Mai-geng, Email: maigengzhou@126.com

This work was supported by a grant from the National Sciences and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Years Plan" of China (No. 2006BAI19B03).

【Abstract】 Objective To observe the mortality and its changes on liver cancer in the past 30 years as well as to describe the spatial distribution of liver cancer deaths between 2005 and 2010 in Lingbi, Anhui province. **Methods** Using the mortality data from 1973–1975 and from 2005 to 2010 in Lingbi to compare with the relative national and historical data, to observe the trend of rapid increase on liver cancer mortality in Lingbi. Using the Poisson model, BYM model and hotspot detection method, standardized mortality ratio(SMR), relative risk(RR) value of liver cancer deaths of each village were calculated and the clustering of high liver cancer deaths was identified. **Results** Through an increase of 223.7% on the SMR of liver cancer in the past 30 years, the standardized mortality of liver cancer in Lingbi had an increase of 74.1 percent than the national level in 2005–2010 but it was 22.7% lower than the country level in 1973–1975. The SMR and RR values and their P values were higher in the villages which were located along the Kuisui River. Data from the clustering analysis showed that there had been significantly positive autocorrelation at the altitude of 5300 meters, and a very obvious hot spot of liver cancer deaths existing along the Kuisui River, especially at the bifurcation of the old Sui River and new Sui River was observed. **Conclusion** There was an alarming increase of liver cancer mortality in the past 30 years in Lingbi. The high mortality area mainly covered the villages along the Kuisui River, suggesting that there were common risk factors for hepatocellular carcinoma in the population at risk.

【Key words】 Liver carcinoma; Drink water pollution; Mortality; Spatial analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.008

基金项目: 国家“十一五”科技支撑项目(2006BAI19B03)

作者单位: 234200 安徽省灵璧县疾病预防控制中心(郭启高、赵辉); 中国疾病预防控制中心(张业武、王晓风、刘韞宁、周脉耕); 安徽省疾病预防控制中心(贺琴)

通信作者: 周脉耕, Email: maigengzhou@126.com

肝癌的发生主要与乙型或丙型肝炎病毒感染和食物黄曲霉素污染等有关,其他因素如饮水污染、农药、肝吸虫、遗传、化学药物和饮酒等也可能与肝癌的发生有关^[1]。据 WHO 估计,中国消化道肿瘤病例中,11%可归因于饮水污染^[2]。安徽省灵璧县地处淮北平原东部,沱河、新汴河、奎濉河流经县境,其中奎濉河受工业和生活污水的排放已严重污染。2006 年灵璧县由于水污染和癌症高发参与了淮河流域肿瘤综合防治项目,并在 2007 年开展全县的死因回顾调查。调查结果表明,20 世纪 70 年代灵璧县肝癌死亡率属低发区(1973—1975 年肝癌标化死亡率低于全国水平的 22.7%),但近 30 多年来呈明显的上升趋势,肝癌死亡率达 38.47/10 万,比全国水平高 64.4%^[3,4]。由于目前该县肝癌高发原因尚不清楚,为此本研究观察 2005—2010 年该县肝癌流行趋势,并分析其死亡空间分布,通过热点探测方法找出死亡的高发区域,观察高发区域与濉河水污染分布的关系,为进一步探索水污染与肝癌死亡发生的关系提供参考。

资料与方法

1. 2005—2010 年死因数据:其中 2005—2007 年为回顾性调查,2008—2010 年为常规监测。收集的信息均包括死亡情况(包括辖区内全部死者的死因及相关信息)和人口资料(包括辖区内分村、分性别人口数)。死因监测按照中国疾病预防控制中心下发的死因登记报告工作规范,收集医院、家中和其他场所的死亡病例,其中家中死亡(包括有或者无医疗记录)病例,使用死因推断量表判定其死因,并通过询问家庭成员获得有关信息进行推断。死因均由经过培训的专业编码人员按照 ICD-10 进行分类和编码。2005—2010 年灵璧县年总死亡率约为 600/10 万,各年度变化很小,其完整性较好。

2. 数据分析:

(1) 计算 2005—2010 年灵璧县肝癌死亡率和标化死亡率,并与该县历史水平(1973—1975 年)和全国水平比较;计算 1973—1975 年和 2005—2010 年灵璧县标化死亡率和全国标化死亡率(使用的标准人口均为 2000 年全国人口普查数据)。

(2) 计算灵璧县各村肝癌死亡的标化死亡比(SMR)及其 P 值,并对每个村庄的 SMR 值及其统计显著性进行空间展示。

$$SMR = \frac{\text{某村庄观察死亡人数}(O)}{\text{按全县平均死亡水平计算的预期死亡人数}(E)}$$

式中预期死亡人数 E 的计算公式为全县死亡人数/全县人口数 \times 某村人口数。

(3) 采用贝叶斯疾病制图以确定疾病的高发或低发聚集情况。本研究采用 Besage、York 和 Mollie 空间模型(BYM 模型)进行拟合分析^[5]。

假定在 n 个村落中, n_i 为第 i 个村落,肝癌死亡数为 Y_i ,则 Y_i 符合 Poisson 分布:

$$Y_i \sim \text{Poisson}(E_i \theta_i)$$

式中 E_i 为期望死亡数, θ_i 为相对危险度(RR)。根据 BYM 模型, θ_i 与基线相对危险度(α)、空间聚集性(ν_i)和空间异质性(ν_i)的关系:

$$\log(\theta_i) = \alpha + \nu_i + \nu_i$$

利用复杂条件自回归(ICAR)模型拟合空间聚集性(ν_i),即假设:

$$\nu_i | \nu_{j \neq i} \sim N(m_i, s_i^2)$$

$$m_i = \frac{\sum_{j \in N(i)} \nu_j}{\#N(i)} \quad s_i^2 = \frac{\sigma_v^2}{\#N(i)}$$

式中, $\#N(i)$ 为第 i 个村落相邻村落的个数。ICAR 效应模型估计结果趋向于区域平均值,减少噪音,可产生明显平滑效果。空间异质性(ν_i)为随机误差项,描述来源于空间非结构性误差,并假设其符合相互独立的分布: $\nu_i \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_v^2)$ 。在上述假设基础上,采用蒙特卡罗马尔科夫链算法进行统计模拟获取各参数的后验估计值。

(4) 通过热点探测判定肝癌死亡是否存在村落聚集性。首先使用高/低聚类工具(Getis-Ord General G)统计村落肝癌死亡率高值或低值在不同空间尺度的聚类程度,选择热点分析的合适距离。通过计算 Z 得分及 P 值,如果 Z 得分高且 P 值小,则表示有一个高值的空间聚类;如 Z 得分低并为负数且 P 值小,则表示有一个低值的空间聚类; Z 得分越高(或越低),存在明显空间聚类;如果 Z 得分接近零,则表示不存在明显的空间聚类。选择 P 值具有统计学意义、 Z 最大值以及出现明显波峰所对应的距离作为下一步热点分析的临近距离,然后使用热点分析工具识别具有统计学意义的热点和冷点区域。

3. 统计学分析:使用 OpenBugs 3.2.2 软件 GeoBugs 1.3 扩展模块对 BYM 模型参数进行估计;热点探测在 Arcgis 9.3 系统中使用高/低聚类工具(Getis-Ord General G)完成。

结 果

1. 肝癌死亡变化:对灵璧县 1973—1975 年和 2005—2010 年肝癌死亡率、标化死亡率比较,以及

与全国水平的比较发现,灵璧县肝癌死亡率由1973—1975年的11.17/10万上升至2005—2010年的36.16/10万,上升了223.7%,而同期全国肝癌标化死亡率上升了43.7%。结果表明目前灵璧县肝癌标化死亡率已高出全国平均水平74.1%(图1)。2005—2010年灵璧县共有2496(男性1853、女性643)例肝癌死亡;在全县318个村庄中仅有5个村无肝癌死亡病例,死亡例数平均7.85例(表1)。

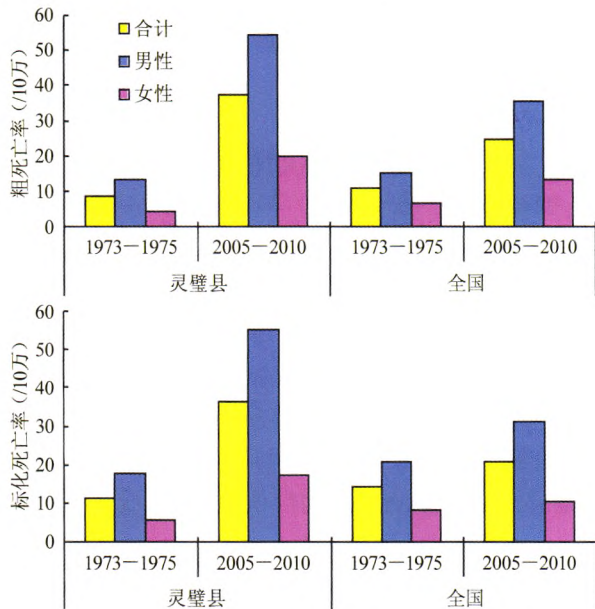


图1 安徽省灵璧县不同时期肝癌死亡率和标化死亡率与全国水平比较

表1 2005—2010年安徽省灵璧县肝癌死亡例数分布

项目	合计	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i>	min	max
观察值	2496	7.85 ± 4.35	7	0	25
男性	1853	5.83 ± 3.32	5	0	20
女性	643	2.02 ± 1.81	2	0	9
期望值	2496	7.85 ± 2.57	7.60	3.10	19.55
男性	1853	5.83 ± 1.92	5.74	2.25	14.71
女性	643	2.02 ± 0.62	1.78	0.87	5.07
SMR	-	1.027 ± 0.55	0.97	0	4.10
男性	-	1.031 ± 0.58	0.94	0	3.62
女性	-	1.012 ± 0.94	0.78	0	6.25

2. 肝癌死亡的空间分析:依据灵璧县各行政村肝癌死亡病例空间分布的SMR、RR值及其P值,表明肝癌死亡病例均呈沿奎濉河沿岸附近村庄较高分布的特征,尤其是在地势稍低洼的北岸地区(图2)。各行政村肝癌的BYM模型平滑危险度RR均值为1.01(0.56~2.36),方差为0.24(图3);经BYM模型平滑后,肝癌死亡高RR值地区主要聚集在灵璧县北部,特别是在东北区域更为显著(RR>0.80)(图4)。

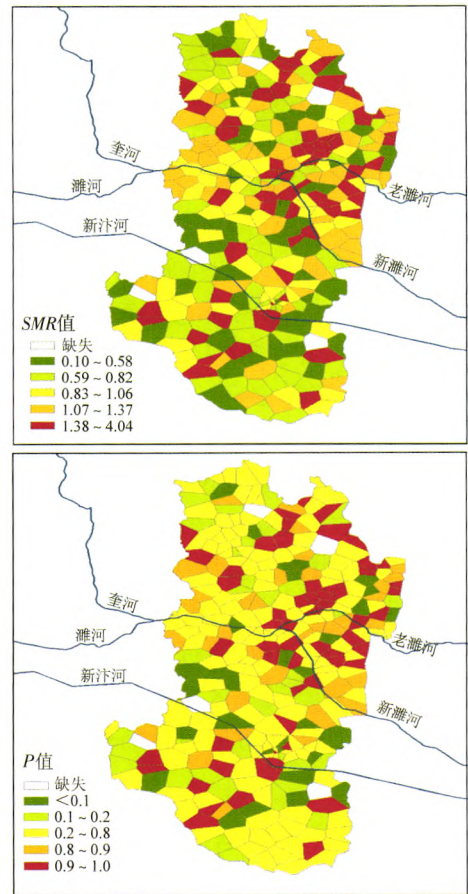


图2 2005—2010年安徽省灵璧县肝癌死亡的空间(SMR值及其P值)分布

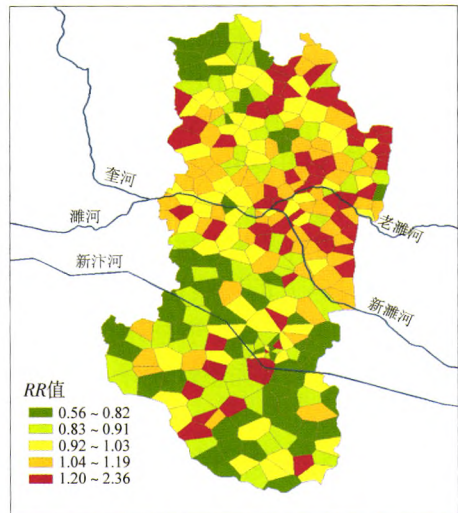


图3 2005—2010年安徽省灵璧县肝癌BYM模型平滑RR空间分布

3. 肝癌死亡热点探测:自相关分析结果显示(图5),3100~20 000 m所有空间距离的P值均<0.01, Z值均>0(min=2.99),存在高值的空间聚类;最大Z值(3.89)对应的距离为5300 m,高值空间聚类的程度最大。

使用5300 m距离探测的聚集性分析结果表明,

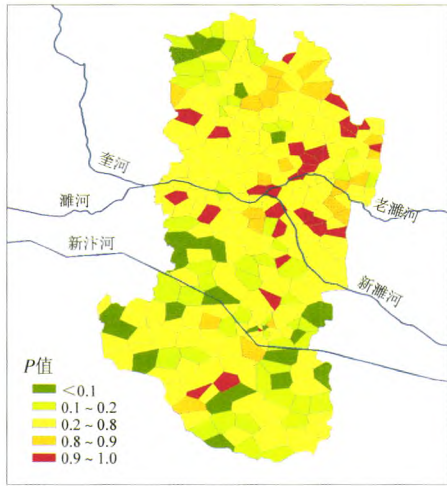


图 4 2005—2010 年安徽省灵璧县肝癌 BYM 模型平滑 $RR > 1$ 后验概率值空间分布

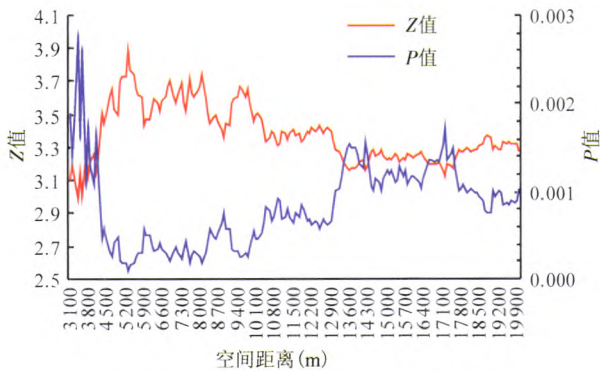


图 5 2005—2010 年安徽省灵璧县肝癌死亡空间自相关系数分析

灵璧县肝癌死亡具有一个非常明显的热点区域,即分布在奎濉河沿岸尤其是在老濉河和新濉河分叉处的地区,即地势稍低的奎濉河北岸其集中现象更明显(图 6)。

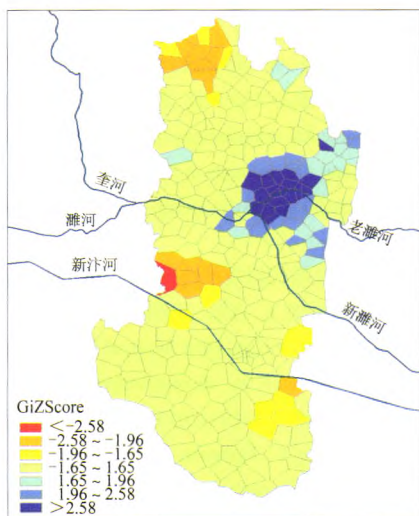


图 6 采用 5300 m 局域空间热点探测灵璧县肝癌死亡空间分布

讨 论

本研究发现,2005—2010 年安徽省灵璧县肝癌死亡率较 1973 年有较大幅度的上升,由低发区转变为高发区,且各村镇间差异较大,高发地区集中在奎濉河沿岸,此现象值得高度关注,而其病因更值得深入探讨。

国内外学者对肝癌的病因、发病机制进行了大量研究,一般认为乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染为主要危险因素,两者联合所致肝癌占全部肝细胞癌发病数的 80% 以上^[6],其中 HBV 感染为发展中国家肝细胞癌的主要病因,而 HCV 为发达国家的主要病因。黄曲霉毒素 B1(AFB1)是我国肝癌的重要危险因素。有研究表明^[7],即使中等程度暴露于 AFB1,也可使 HBV 感染者患肝癌的风险增加 2 倍。此外肝硬化、脂肪肝、肝癌家族史、糖尿病、遗传性血色病、毒物代谢酶遗传多态性、DNA 修复基因遗传多态性、吸烟、饮酒、饮用水污染、食用霉变食物、砷暴露和肥胖等也是患肝癌重要危险因素^[8-13],其中饮水污染对健康的影响日益受到关注。李旭东等^[14]通过 Meta 分析方法,对 1994—2008 年发表的有关肝癌与饮水类型的文献进行汇总分析,发现饮池塘水、沟塘水、河水等地表水增加原发性肝癌患病的危险性,研究结果与国内外文献报道认为饮用污染水是肝癌高发的主要病因之一的结论一致。

2010 年在灵璧县 4 个乡镇开展了 HBV 携带情况调查,结果 HBsAg 阳性率为 3.84% ~ 5.75%,均低于 2006 年全国流行病学调查结果的平均水平(7.18%)。根据安徽省淮河流域水环境综合治理总体方案^[15],奎濉河自 2000 年以来水质基本为劣 V 类,2000—2004 年主要污染物氨氮呈上升趋势,水质严重污染。刘浩等^[16,17]对灵璧县奎濉河肝癌死亡影响因素研究发现,在调整其他因素后,常年饮用渗水井(土井)可能是肝癌的危险因素($OR=3.33$, $95\%CI: 1.39 \sim 8.01$, $P < 0.01$),且饮用渗水井(土井)时间越长,发生肝癌的危险性越大,趋势检验 $P < 0.05$,提示饮渗水井(土井)与肝癌的危险性存在剂量反应关系。同时还发现沿岸居民肝癌死亡率呈逐年上升,在河流近区肝癌标化死亡率为 45.08/10 万,显著高于中区和远区的标化死亡率(分别为 35.55/10 万和 16.03/10 万),而饮用水水质污染程度也呈现依次为近区、中区、远区。

与既往研究相比,本研究突破了数据仅局限在

潍河沿岸的限制,利用2005—2010年覆盖全县的死亡个案数据,为基于全县的空间分析提供了条件。此外在方法学上,本研究采用贝叶斯BYM模型将随机变异部分分解成空间自相关变异和空间随机变异两部分,有助于确定和评价各单元区域(村落)对总体聚集性的贡献。既往研究显示,BYM模型在探测中等危险程度($RR=1.5\sim 2.0$)空间聚集性时,灵敏度不高,但特异性较强^[18,19]。因此分析中遵照Richardson等^[18]建议将BYM模型的后验概率设置在70%~80%,以获得相对理想的灵敏度。研究中由于各村落人口数较少,通过BYM模型有效降低了极端数据干扰,获得较为稳定和平滑的制图效果。本研究显示,结合热点探测方法,BYM模型在保证探测聚集性同时,提供了基于行政村的相对危险度的精确估计,为肝癌死亡聚集性可视化制图提供了翔实数据。

参 考 文 献

- [1] Miao YY, Kong XJ, Tian ZB. Advance in risk factors and carcinogenic mechanism for primary liver cancer. *Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis*, 2012, 48(1): 91-94. (in Chinese)
苗艳艳,孔心涓,田字彬. 原发性肝癌危险因素及其致癌机制的研究进展. *青岛大学医学院学报*, 2012, 48(1): 91-94.
- [2] WHO-UNDP. *Environment and people's health in China*. Geneva: World Health Organization, 2001.
- [3] Yang GH, Zhou MG. Project of comprehensive cancer prevention and control in Huaihe River Basin. Vol. I. Analysis report of retrospective survey on death causes. Beijing: Chinese Peking Union Medical College Press, 2009: 47-48. (in Chinese)
杨功焕,周脉耕. 淮河流域癌症综合防治工作项目. 第一卷. 死亡回顾性调查分析报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 47-48.
- [4] Cancer Research Office of the Ministry of Health. *Report of cancer deaths investigation in China*. Beijing: People's Health Publishing House, 1980: 1-250. (in Chinese)
卫生部肿瘤防治研究办公室. 中国恶性肿瘤死亡调查研究. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 1-250.
- [5] Besag J, York J, Mollie A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Mat*, 1991, 43: 1-59.
- [6] Ren JS, Qiao YL. Recent advance in risk factor and prevention for primary liver cancer. *Chin Cancer*, 2008, 17(4): 293-296. (in Chinese)
任建松,乔友林. 原发性肝癌危险因素与预防研究进展. *中国肿瘤*, 2008, 17(4): 293-296.
- [7] Ming LH, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*, 2002, 36(5): 1214-1220.
- [8] Luo RH, Zhao ZX, Zhou XY, et al. Risk factors for primary liver carcinoma in Chinese population. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(28): 4431-4434.
- [9] Tanaka A, Uegaki S, Kurihara H, et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39): 5180-5187.
- [10] Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(7): 445-456.
- [11] Chiu HF, Ho SC, Wang LY. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Environ Health A*, 2004, 67(19): 1491-1500.
- [12] Ji SW, Wang JB. The risk analysis of type 2 diabetes mellitus to the development of primary liver carcinoma. *Chin Hepatol*, 2007, 12(3): 168-170. (in Chinese)
季尚玮,王江滨. 2型糖尿病对原发性肝癌发病的危险性分析. *肝脏*, 2007, 12(3): 168-170.
- [13] Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*, 2007, 97(7): 1005-1008.
- [14] Li XD, Yao HY, Kan JL, et al. A Meta-analysis on source of drinking water and primary liver cancer in China. *Chin Cancer*, 2009, 18(7): 545-547. (in Chinese)
李旭东,么鸿雁,阚坚力,等. 饮水类型与原发肝癌的Meta分析. *中国肿瘤*, 2009, 18(7): 545-547.
- [15] Anhui Academy of Environmental Sciences. Overall proposal of environment comprehensive management of the Huaihe River Basin. 2009. (in Chinese)
安徽省环境科学研究院. 安徽省淮河流域环境综合治理总体方案. 2009.
- [16] Liu H, Guo QG, Chen F, et al. A case control study for detecting risk factors of primary hepatocellular carcinoma among residents along on river. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2005, 40(5): 448-450. (in Chinese)
刘浩,郭启高,陈锋,等. 某河流沿岸原发性肝癌危险因素病例对照研究. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(5): 448-450.
- [17] Liu H. Environmental epidemiology study of primary hepatocellular carcinoma among the residents along Kuisui River. Master Thesis of Anhui Medical University. Hefei: Anhui Medical University, 2005. (in Chinese)
刘浩. 奎潍河沿岸居民原发性肝癌的环境流行病学研究. 安徽医科大学硕士学位论文. 合肥: 安徽医科大学, 2005.
- [18] Richardson S, Thomson A, Best N, et al. Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(9): 1016-1025.
- [19] Best N, Richardson S, Thomson A. A comparison of Bayesian spatial models for disease mapping. *Stat Methods Med Res*, 2005, 14(1): 35-59.

(收稿日期:2012-12-27)

(本文编辑:张林东)