

江苏省海门市原发性肝癌队列随访结果分析

黄培新 王娜 钱俊华 江峰 杨艳蕾 林文尧 赵琦 赵根明 姜庆五

226121 海门市疾病预防控制中心慢病科(黄培新、钱俊华、杨艳蕾、林文尧);
200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 教育部公共卫生安全重点实验室(王娜、江峰、赵琦、赵根明、姜庆五)

黄培新与王娜同为第一作者

通信作者:姜庆五, Email:jiangqw@fudan.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.016

【摘要】 目的 分析海门原发性肝癌队列(海门队列)中死亡情况及其危险因素。方法 海门队列自 1992 年建立,共纳入 25~69 岁健康人群 89 789 人。对入组研究对象进行基线调查并采集外周静脉血 10 ml,检测 HBsAg,并对生存状况及肝癌死亡情况每年进行 1 次随访。计算肝癌死亡率,采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。结果 截至 2014 年 12 月 31 日,海门队列共随访 1 299 611 人年,其中 2 583(男性 2 149,女性 434)例死于肝癌。肝癌死亡病例中 HBsAg 阳性者占 73.87%。男女性肝癌死亡率分别为 247.80/10 万人年和 100.38/10 万人年。多因素分析显示,HBsAg 阳性是海门队列女性原发性肝癌最为主要的危险因素(男性:HR=15.97,95%CI: 14.29~17.85;女性:HR=21.63,95%CI: 16.16~28.96)。年龄、吸烟史、既往肝炎史以及肝癌家族史均与原发性肝癌发病风险有关。结论 海门地区成年人原发性肝癌死亡率处于较高水平,HBV 感染仍为该地区最主要的危险因素。

【关键词】 原发性肝癌;危险因素;乙型肝炎病毒表面抗原;队列研究

A 22-year-follow-up cohort study on primary liver cancer in Haimen city of Jiangsu province

Huang Peixin, Wang Na, Qian Junhua, Jiang Feng, Yang Yanlei, Lin Wenyao, Zhao Qi, Zhao Genming, Jiang Qingwu

Haimen Center for Disease Control and Prevention, Haimen 226121, China (Huang PX, Qian JH, Yang YL, Lin WY); Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Shanghai 200032, China (Wang N, Jiang F, Zhao Q, Zhao GM, Jiang QW)

Huang Peixin and Wang Na are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Jiang Qingwu, Email: jiangqw@fudan.edu.cn

【Abstract】 **Objective** A prospective cohort study was carried out to assess the mortality and potential risk factors for primary liver cancer (PLC) in Haimen city of Jiangsu province. **Methods** The cohort involved 89 789 adult residents aged 25–69 years. Upon the entry of this project, each subject was asked to complete a questionnaire and to provide a blood sample of 10 ml. Surface antigen of hepatitis B virus (HBsAg) was tested by radioimmunoassay. All the subjects were followed-up every year for vital statistics and death certificate information until 2014. Cox proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) for PLC mortality associated with HBsAg status and other risk factors. **Results** During the 1 299 611 person-years of follow-up, a total of 2 583 PLC cases were identified, including 2 149 men and 434 women. Mortality of the PLC for men and women were 247.80/100 000 person-years and 100.38/100 000 person-years, respectively. Among those who died of PLC, 73.87% had been tested HBsAg positive. HBV infection seemed the predominant risk factor for PLC and the HRs were 15.97 for men (95% CI: 14.29–17.85) and 21.63 for women (95% CI: 16.16–28.96) respectively. Ageing, cigarette smoking, previous history of hepatitis, and family history of HCC were factors associated with the increased risk for PLC. **Conclusion** People living in Haimen city had a high risk on PLC. HBV infection appeared the most important risk factor for HCC mortality in this area.

【Key words】 Primary liver cancer; Risk factors; Surface antigen of hepatitis B virus; Cohort study

肝癌发病在我国呈明显的地区差异。根据2003年我国35个肿瘤登记处统计^[1],肝癌发病率最高的县(市)为江苏省启东市、广西壮族自治区扶绥县和江苏省海门市(肝癌死亡率高达70.64/10万^[2]),是该地区恶性肿瘤主要类型及重要疾病负担。为更好探讨肝癌发生的危险因素,1992—1993年海门市建立了约9万人的前瞻性队列——海门原发性肝癌队列(海门队列)^[3-4],并逐年随访队列成员发病及死亡结局,本研究基于该队列基线资料及随访结果予以描述及分析。

资料与方法

1. 队列的建立及研究对象:1992年2月至1993年12月在海门市35个乡镇的1 008个村庄,采用入户调查,共纳入90 236名当地常住健康社区居民,其中男性60 306人,女性29 930人,年龄22~80岁。纳入队列时进行基线调查,完成调查问卷并采集静脉血10 ml(检测HBsAg)。调查问卷包括一般情况,吸烟、饮酒、饮茶状况,既往农药暴露,20世纪60—90年代饮用水类型(宅沟水、泔沟水、浅井水、深井水)及主食类型(玉米、大米、小麦)所占比例,既往急性肝炎史、黄疸史、肝硬化史、肝癌家族史等。为便于分析,将年龄25~69岁的研究对象纳入本次分析。

2. 随访调查:队列建立后进行每年1次随访,以确认其存活状况以及死亡原因,以2014年12月31日为本次分析观察结点。随访信息通过海门市CDC肿瘤及死因传报系统获得。结合海门市公安部门人口信息,将失访定义为随访期间永久性搬出海门地区居住的居民,而户口仍留在本地,只是短期外出务工者,仍视为合格的研究对象进行随访。肝癌的诊断标准采用临床诊断、影像学诊断及生化检验相结合的方式,并参考中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的标准^[5]及国际疾病分类ICD-10标准进行编码。

3. 统计学分析:所有数据均由Foxpro软件录入,采用SAS 9.1软件进行统计分析。计算每名研究对象的随访问隔时间,以进入队列为起始点,死亡、失访为时间节点,对随访期间未发生死亡或失访者,以2014年12月31日为时间节点计算。统计分性别、年龄组死亡人数和人年数,计算其相应的死亡率。采用Cox比例风险模型统计分析生存数据,分别研究各相关因素对男女性原发性肝癌的危险度比(HR)及95%CI。为满足比例风险假设,在单因素及多因素分析中以1岁为1组进行校正。多因素分析

纳入的变量包括职业,吸烟、饮酒、饮茶状况,急性肝炎史(分为甲型肝炎、乙型肝炎及未知类型3个组),家族史。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 队列基线资料:本次分析共纳入25~69岁研究对象89 789人,其中男性60 076人,女性29 713人,其基线人口学特征见表1。

表1 海门原发性肝癌队列基线资料基本特征

基线特征	男性		女性		合计	
	人数	构成比 (%)	人数	构成比 (%)	人数	构成比 (%)
年龄组(岁)						
<40	23 081	38.42	14 179	47.72	37 260	41.50
40~	27 511	45.79	12 362	41.60	39 873	44.41
≥55	9 484	15.79	3 172	10.68	12 656	14.09
HBsAg						
-	50 905	84.73	24 698	83.12	75 603	84.20
+	9 171	15.27	5 015	16.88	14 186	15.80
职业						
非农民	16 769	27.92	4 921	16.56	21 690	24.16
农民	43 307	72.08	24 792	83.44	68 099	75.84
吸烟						
否	21 212	35.31	28 699	96.59	49 911	55.62
是	38 864	64.69	1 014	3.41	39 878	44.38
规律饮酒						
否	24 091	40.10	25 901	87.17	49 992	55.68
是	35 985	59.90	3 812	12.83	39 797	44.32
规律饮茶						
否	50 155	83.49	27 623	92.97	77 778	86.62
是	9 921	16.51	2 090	7.03	12 011	13.38
饮水类型						
井水	2 827	4.70	1 701	5.72	4 528	5.04
沟水	57 249	95.30	28 012	94.28	85 261	94.96
主食类型						
小麦及水稻	44 980	74.87	22 840	76.87	67 820	75.53
玉米	15 096	25.13	6 873	23.13	21 969	24.47
既往急性肝炎史						
无	48 034	79.95	25 214	84.86	73 248	81.58
甲型肝炎	5 859	9.75	3 477	11.70	9 336	10.40
乙型肝炎	1 884	3.13	630	2.12	2 514	2.80
未知类型	4 299	7.17	392	1.32	4 691	5.22
肝癌家族史						
无	58 084	96.68	28 319	95.31	86 403	96.23
有	1 992	3.32	1 394	4.69	3 386	3.77

注:吸烟定义为>1支/d且持续>6个月;规律饮酒、规律饮茶均定义为>4次/周

2. 随访分析:截至2014年12月31日共随访1 734 829.83人年,中位数随访时间为21.81年,男女性的中位数随访时间分别为22.02年和21.79年。随访期间,共有6 046名研究对象失访,失访率约为6.73%(6 046/89 789),在未失访人群中,有19 713例

研究对象死亡,其中 2 583 例死于肝癌,包括男性 2 149 例,女性 434 例。

在所有原发性肝癌死亡病例中,HBsAg 阳性者 1 908 例(73.87%)。队列成员原发性肝癌总死亡率为 148.89/10 万人年,男女性死亡率分别约为 186.97/10 万人年及 74.13/10 万人年,男女性死亡率比约为 2.52 : 1。男女性各年龄组死亡率见图 1。可见在年龄分布上,男女性原发性肝癌死亡率均随年龄增长而升高,与此同时,高年龄组男女性肝癌死亡率比下降。男女性原发性肝癌病例的中位死亡年龄分别为 54.26 岁及 54.96 岁,非参数秩和检验结果表明,二者间差异无统计学意义($P>0.05$)。

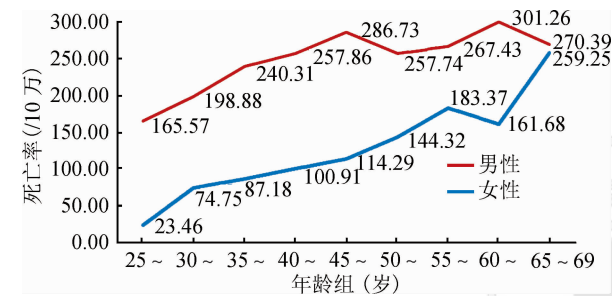


图 1 海门原发性肝癌队列 25 ~ 69 岁男女性研究对象各年龄组原发性肝癌死亡率分布

3. 原发性肝癌死亡危险因素分析:应用 Cox 比例风险模型分别进行单因素及多因素分析,结果显示 HBsAg 阳性对男女性原发性肝癌死亡的 HR 值最高,分别为 16.38(95%CI:14.85 ~ 18.06)及 20.31(95%CI: 16.03 ~ 25.74)。此外,男性原发性肝癌死亡危险的升高还与职业为农民、吸烟(吸烟量与肝癌死亡危险之间存在剂量反应关系,趋势检验 $P<0.001$)、既往急性肝炎史、原发性肝癌家族史有关。轻度饮酒对男性可能具有保护作用。对女性而言,除 HBV 感染外,原发性肝癌还可能与吸烟、既往急性肝炎史、肝癌家族史有关。而职业、饮酒因素的差异均无统计学意义,规律饮茶、饮水类型及主食类型均未发现与男女性原发性肝癌死亡危险有关(表 2)。

讨 论

海门队列在国际上相关研究领域亦属规模大、随访时间长的一项研究,已有多篇报道^[3-4,5-10]。该队列人群的 HBsAg 携带率约为 15.80%(14 186/89 789),女性略高于男性,此结果既高于同期流行病学调查中 9.8% 的 HBV 携带率^[11],也高于近年文献报道^[12]。这可能与当地原发性肝癌的高发有关。虽然女性 HBsAg 携带率高,但其肝癌死亡率远低于男性。其

表 2 海门原发性肝癌队列男女性人群原发性肝癌相关危险因素 Cox 回归分析

变量	肝癌死亡例数	随访人年数	合计		男性		女性	
			HR 值	95%CI	HR 值	95%CI	HR 值	95%CI
年龄组(岁)								
<40	862	543 201.94	1.00		1.00		1.00	
40 ~	1 282	583 088.77	1.40	1.25 ~ 1.55	1.43	1.27 ~ 1.61	1.22	0.93 ~ 1.59
≥55	439	173 320.54	2.11	1.78 ~ 2.50	2.18	1.81 ~ 2.63	1.70	1.13 ~ 2.57
职业								
非农民	460	392 357.57	1.00		1.00		1.00	
农民	2 123	1 342 472.25	1.26	1.14 ~ 1.40	1.25	1.12 ~ 1.39	1.34	0.97 ~ 1.86
HBsAg								
阴性	675	1 109 006.27	1.00		1.00		1.00	
阳性	1 908	190 604.98	16.95	15.49 ~ 18.55	16.38	14.85 ~ 18.06	20.31	16.03 ~ 25.74
吸烟								
否	1 099	722 920.74	1.00		1.00		1.00	
是	1 484	576 690.50	1.26	1.15 ~ 1.39	1.25	1.13 ~ 1.37	1.70	1.10 ~ 2.64
规律饮酒								
否	1 325	722 296.00	1.00		1.00		1.00	
是	1 258	577 315.25	0.90	0.83 ~ 0.98	0.90	0.82 ~ 0.98	0.97	0.71 ~ 1.32
肝炎既往史								
无	1 611	1 066 955.98	1.00		1.00		1.00	
有	972	232 655.27	1.72	1.58 ~ 1.87	1.70	1.55 ~ 1.86	1.83	1.48 ~ 2.27
原发性肝癌家族史								
无	2 324	1 252 183.72	1.00		1.00		1.00	
有	259	47 427.53	1.73	1.52 ~ 1.97	1.79	1.54 ~ 2.07	1.50	1.12 ~ 1.99
规律饮茶								
否	2 234	1 128 135.52	1.00		1.00		1.00	
是	349	171 475.73	0.93	0.83 ~ 1.05	0.95	0.84 ~ 1.07	0.77	0.51 ~ 1.16

可能的原因是,同样感染HBV,男性比女性更容易导致原发性肝癌死亡的发生,即HBV感染与性别对原发性肝癌死亡风险存在交互作用^[6]。

在22年的随访中,研究对象的原发性肝癌死亡率高达148.89/10万人年,高于文献报道海门市人群肝癌的死亡率^[2,13],这可能与相关危险因素在研究对象中的分布有关,如本研究中未纳入<25岁常住居民,队列成员中男性比例高于海门市男女性别比例,随着随访时间的延长研究对象年龄不断增长死亡风险升高等^[14],使得其死亡率高于一般人群水平。

海门队列的男女性肝癌死亡率比约为2.52:1,与文献报道一致^[13,15],男女性中位死亡年龄的差异无统计学意义。随年龄增长,女性肝癌的死亡危险迅速升高,肝癌死亡率性别比逐渐下降,其原因还有待进一步证实。而原发性肝癌死亡病例中,HBsAg阳性者所占的比例高达73.87%,高于其他文献报道^[16-17],这可能与队列成员HBsAg携带的基础水平较高有关。多因素分析发现,HBV感染仍然是该地区肝癌发病最为重要的危险因素,进一步验证了HBV感染是乙型肝炎流行地区肝癌发生最主要的危险因素^[18-19]。此外,吸烟、肝癌家族史、职业、既往肝炎史等均与男性肝癌的死亡危险有关。

本研究也存在局限性。如在基线调查中未能获取研究对象文化程度、收入水平等社会人口学特征信息,缺乏与肝癌相关的其他信息(如HCV感染等),且无法掌握危险因素暴露(如吸烟、饮酒等)在随访过程中的变化情况。此外,由于部分患者可能为HBsAg隐性感染,应采用更为可靠的指标。

志谢 海门队列的建立得益于复旦大学公共卫生学院沈福民教授1992年主持的“中国海门市原发性肝癌病因和预防的研究”项目资助

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] 张思维,陈万青,孔灵芝,等. 中国部分市县2003年恶性肿瘤发病年度报告[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(7):494-507. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2007.07.001.
Zhang SW, Chen WQ, Kong LZ, et al. An annual report: cancer incidence in 35 cancer registries in China, 2003 [J]. Bull Chin Cancer, 2007, 16(7): 494-507. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0242.2007.07.001.

[2] 陆卫根, 林文尧. 海门市1969—1999年原发性肝癌死亡率趋势及高发因素的探讨[J]. 交通医学, 2001, 15(5):469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2001.05.004.
Lu WG, Lin WY. An analysis of death tendency and risk factors for primary liver cancer in Haimen city, 1969-1999 [J]. Med J Commun, 2001, 15(5): 469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2001.05.004.

[3] 王兰萍, 唐锦高, 钱雪峰, 等. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝细胞癌的队列研究[J]. 南通大学学报: 医学版, 2005, 25(5):332-333, 336. DOI:10.3969/j.issn.1674-7887.2005.05.008.
Wang LP, Tang JG, Qian XF, et al. Cohort study between hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma [J]. J Nantong Univ: Med Sci, 2005, 25(5): 332-333, 336. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2005.05.008.

[4] 林文尧, 陆卫根, 秦健, 等. 环境因素干预对原发性肝细胞癌预防价值的研究[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(3): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0242.2003.03.010.
Lin WY, Lu WG, Qin J, et al. The impact of environmental factors intervention on the prevention for hepatocellular carcinoma [J]. Bull Chin Cancer, 2003, 12(3): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0242.2003.03.010.

[5] 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
Yang BH, Xia JL. Clinical diagnosis and staging system of primary liver cancer [J]. Chin J Hepatol, 2001, 9(6): 324.

[6] Evans AA, Chen G, Ross EA, et al. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen city cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(4):369-376.

[7] Wang N, Zheng YJ, Yu XS, et al. Sex-modified effect of hepatitis B virus infection on mortality from primary liver cancer [J]. Am J Epidemiol, 2009, 169(8):990-995. DOI:10.1093/aje/kwn418.

[8] Welzel TM, Katki HA, Sakoda LC, et al. Blood folate levels and risk of liver damage and hepatocellular carcinoma in a prospective high-risk cohort [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(6): 1279-1282. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0853.

[9] Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC, et al. Geographic variation in viral load among hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998, 7(7):559-565.

[10] Chen G, Lin WY, Shen FM, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8):1797-1803. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00647.x.

[11] Wang N, Zheng YJ, Jiang QW, et al. Tea and reduced liver cancer mortality [J]. Epidemiology, 2008, 19(5): 761. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181811603.

[12] 王晓军, 张荣珍, 胡苑笙, 等. 我国病毒性肝炎流行现状研究 [J]. 疾病监测, 2004, 19(8):290-292. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2004.08.005.
Wang XJ, Zhang RZ, Hu YS, et al. Analysis on epidemic status of viral hepatitis in China [J]. Dis Surveill, 2004, 19(8): 290-292. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2004.08.005.

[13] 梁晓峰, 陈同生, 王晓军, 等. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9):655-658. DOI:10.3760/j.issn.0254-6450.2005.09.008.
Liang XF, Chen YS, Wang XJ, et al. A study on the sero-epidemiology of hepatitis B in Chinese population aged over 3-years old [J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(9):655-658. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2005.09.008.

[14] 王寒松, 江建华, 倪倬健, 等. 海门市1999—2000年恶性肿瘤发病状况分析 [J]. 中国肿瘤, 2001, 10(9):509-511. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0242.2001.09.007.
Wang HS, Jiang JH, Ni ZJ, et al. Incidence of malignancy in Haimen city from 1999 to 2000 [J]. Bull Chin Cancer, 2001, 10(9):509-511. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0242.2001.09.007.

[15] 胡晓斌, 白亚娜, 蒲宏全, 等. 金昌队列人群肝癌疾病负担研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(3):321-324. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.005.
Hu XB, Bai YN, Pu HQ, et al. Disease burden of liver cancer in Jinchang cohort [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(3): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.005.

[16] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(7):2557-2576. DOI:10.1053/j.gastro.2007.04.061.

[17] 王黎君, 殷鹏, 刘福宁, 等. 1990年与2013年中国人群肝癌疾病负担研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):758-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.003.
Wang LJ, Yin P, Liu YN, et al. Disease burden of liver cancer in the Chinese population, in 1990 and 2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(6): 758-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.003.

[18] Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(1): 74-81. DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.74.

[19] 陈建国, 陆建华, 朱源荣, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的31年随访研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(7):721-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.001.
Chen JG, Lu JH, Zhu YR, et al. A thirty-one year prospective follow-up program on the HBsAg carrier state and primary liver cancer in Qidong, China [J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(7): 721-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.001.

(收稿日期:2017-02-24)

(本文编辑:张林东)