

几种主要恶性肿瘤三间分布的流行病学研究

启东肝癌防治研究所 陈建国 李文广 柳 标
南京医学院 叶本法 潘红兵* 李绍奎* 陈大灵*

江苏省启东县自1972年起,建立并逐步健全了恶性肿瘤登记报告制度,1974年起又开始执行卫生部死因登记报告制度。系统地经常性地对恶性肿瘤及全死因资料进行搜集、整理与分析,为肿瘤的防治研究工作提供了宝贵的基础资料。本文根据启东肝癌研究所流行病学室所掌握的启东1972~1984年恶性肿瘤登记报告资料,选择五种主要恶性肿瘤(肝、胃、肺、食管及鼻咽癌,简称“五种恶性肿瘤”)进行流行病学三间(时间、空间及人群间)分布的研究。

资料及方法

一、资料来源:肿瘤病例经逐级登记、上报获得。县内各级医疗单位指定专职或兼职人员登记报告医疗范围内凡门诊、住院、随访、病检中发现的以及上一级医疗单位诊断的恶性肿瘤新病例及死亡病例。由本所流行病学室统一核实、建卡、分类存放保存。对资料的准确性、完整性曾进行过专门的抽样调查核实^[1],漏报率为1.07%,误报率为0.2%,表明其质量达到较高水平。

二、方法:考虑到恶性肿瘤的死亡统计相对发病统计更为准确可靠,本文选用死亡病例进行统计分析。根据死亡登记卡分别计算各年份、性别、年龄及各区五种肿瘤死亡率,并在时间、空间、单位人群间进行普哇松分布(Poisson distribution)、负二项分布(Negative binomial distribution)及年龄别死亡率Logistic回归模型检验^[2~6],分析其分布特征及流行趋势。每年基础人口资料来自县公安局

门年终报表,按1964年全国标准人口构成计算年龄调整死亡率(标化率)。

结果与讨论

一、启东县普通死亡率和恶性肿瘤死亡率变动趋势:1972~1984年启东居民死亡率在6‰上下波动,结合全县1958~1971年死亡回顾调查资料^[1]来看,总趋势有所下降,但1979年以来又逐渐上升,这可能与人口构成的老龄化有关,恶性肿瘤死亡率趋于上升,1972年为105.33/10万,1978年为135.55/10万,而1984年已达152.36/10万。恶性肿瘤在总死亡中所占的比重亦较大,一般约占1/4,最高年份占26.05%(表1)。此十三年中,恶性肿

表1 1972~1984年启东县人口普通死亡率与恶性肿瘤死亡率

年份	总死亡数	死亡率(‰)	肿瘤死亡数	死亡率(/10万)	肿瘤总死亡(%)
1972	6854	6.63	1089	105.33	15.89
1973	6497	6.23	1131	108.46	17.41
1974	6158	5.85	1325	125.87	21.52
1975	6583	6.20	1530	144.08	23.24
1976	6287	5.87	1365	127.45	21.71
1977	6358	5.89	1434	132.84	22.55
1978	5933	5.46	1473	135.55	24.83
1979	5862	5.37	1527	139.87	26.05
1980	6494	5.93	1468	134.03	22.61
1981	6542	5.95	1506	136.97	23.02
1982	6780	6.13	1527	138.14	22.52
1983	7156	6.43	1585	142.42	22.15
1984	7158	6.41	1702	152.36	23.78

瘤一直居全死因之首，说明启东恶性肿瘤流行较为严重。

二、五种恶性肿瘤时间分布：

1.年死亡率分析：1972~1984年，肝、胃、肺、食管癌分别居启东全癌死亡第一~四位，鼻咽癌居第十位。1972年以来肝癌死亡率在45~50/10万范围内波动，近两年已突破50/10万。胃癌、食管癌死亡率处于稳定状态，虽有波动，但变化不大。肺癌死亡率正在升高，由1972年的8.61/10万增加到1984年的

19.60/10万，且有继续升高的趋势。鼻咽癌一直处于较低的水平(表2)。

2.按日Poisson分布拟合研究：考虑到肝癌死亡率较高，用一年病例数即可进行研究，但其它几种肿瘤病例数相对较少，因此依次用增加年份的办法处理。本文中，肝癌为593例(1983年)，胃癌603例(1982~1983年)，食管癌567例(1978~1983年)，肺癌762例(1972~1983年)，鼻咽癌167例(1973~1983年)。上述肿瘤中死亡日不确切的均已剔除。肝、胃、肺、食管癌按一年365天以日为单位时间计算；鼻咽癌因例数太少，以月为单位时间(11年×12月/年=132月)进行统计，用Poisson分布拟合(表3)。结果均见 $P>0.05$ ，从理论上说明五种肿瘤在时间上的分布是随机的、无聚集现象。

三、五种恶性肿瘤地区分布：

1.各区五种肿瘤死亡率：启东县在行政上分为六个区。肝癌死亡率(1980~1984年)以东南部的江海区为最高(63.83/10万)，显著高于全县平均水平($P<0.01$)，最低为北部的吕四区(39.86/10万)。胃癌、肺癌死亡率以西部王鲍区为最高，分别为35.55/10万和20.02/10万。鼻咽癌死亡率各区均较低(0.70

表 2 1972~1984年启东县五种恶性肿瘤死亡率(/10万)

年份	肝 癌	胃 癌	肺 癌	食管癌	鼻咽癌
1972	48.56	21.86	8.61	5.80	0.87
1973	44.21	23.30	8.34	6.04	1.24
1974	49.68	24.79	13.01	7.60	1.71
1975	51.42	32.39	13.56	9.70	1.32
1976	47.71	29.69	12.79	6.91	1.03
1977	48.08	29.83	14.54	8.71	1.48
1978	49.51	27.89	15.97	8.10	1.56
1979	50.74	28.30	14.84	9.89	2.02
1980	47.56	30.50	15.16	9.31	1.73
1981	46.20	28.47	18.92	8.19	1.09
1982	47.41	27.95	16.56	9.41	1.00
1983	53.28	26.96	19.32	7.37	1.44
1984	56.67	29.18	19.60	7.97	1.16

表 3 恶性肿瘤按单位日(月)Poisson分布拟合表

单位日(月)	肝 癌		胃 癌		肺 癌		食管癌		鼻 咽 癌	
病 例 数	O	T	O	T	O	T	O	T	O	T
0	79	71.90	79	69.95	44	44.43	85	77.21	35	37.25
1	110	116.80	109	115.57	107	95.01	111	119.93	52	47.13
2	90	94.89	93	95.46	96	98.90	96	93.15	27	29.81
3	50	51.39	47	52.57	54	68.84	43	48.26	12	12.57
4	29	20.87	25	21.71	38	35.73	20	18.73	5	3.98
5	5	6.78	7	7.17	12	14.88	6	5.82	1	1.27
6	2	2.38	3	2.57	10	5.16	3	1.90		
>7			2		4	2.05	1			
总 例 数	593		603		762		567		167	
观察单位总数	365		365		365		365		132(月)	
均 值	1.62		1.65		2.08		1.55		1.27	
χ^2 值	4.86		2.70		11.83		2.20		1.14	
P 值	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

注：O为观察值，T为理论值

~1.64/10万)。结果表明，启东县东南部肝癌高发，北部则食管癌较高，西部胃癌、肺癌相对高发。

2.空间分布的理论研究：将五种肿瘤的病例数，根据每例的地址标到1：5万的县图上，成为流行病学点图，应用2×2cm（相当于1×1km/区）的小方格透明纸，统计出现不同死亡数的小区数，分别用Poisson分布及负二项分布进行拟合（表4）。结果表明肝、肺、食管癌符合负二项分布，其空间分布似不随机，有地区聚集性。胃癌、鼻咽癌既符合Poisson分布，又符合负二项分布，但更接近负二项分布。上述结果与地区死亡率的一般描述相符合。为验证其结论，曾又以3×3cm小方格为小区进行统计拟合，结果仍相似。这些肿瘤的地区聚集现象，正是肿瘤病因研究值得探索的问题。

四、五种恶性肿瘤人群分布：

1.年龄分布：据1980~1984年五年资料，肝癌死亡率在20~岁组以下甚低，25岁以后明显上升，到50~岁组达高峰。与全国肝癌死亡高峰组[7]相比，死亡率高峰向左偏移了四个年龄组，表明肝癌在高发区对青壮年的危害最大。其余四种肿瘤的死亡率都随年龄增长而上升，75~岁组达高峰（表5）。

表4 启东县五种恶性肿瘤空间理论分布拟合表（1×1km/区）

各小区	肝癌			胃癌			肺癌			食管癌			鼻咽癌		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
病例数															
0	698	674.19	693.23	684	667.48	683.35	623	580.28	626.54	728	687.81	744.70	984	976.04	980.68
1	305	350.58	323.30	329	353.76	331.01	333	388.79	330.79	297	343.40	265.92	133	146.41	137.89
2	107	91.15	92.08	94	93.75	94.46	128	130.24	122.36	79	85.98	85.80	17	11.55	15.43
3	22	15.80	20.64	22	16.56	20.64	34	29.09	38.78	18	14.33	26.42			
4	2	2.28	4.75	5	2.45	4.54	12	4.87	11.34	7	1.79	8.05			
≥5							4	0.73	4.19	5	0.19	3.41			
总例数	593			603			762			567			167		
总区数	1134			1134			1134			1134			1134		
均值	0.52			0.53			0.67			0.50			0.15		
Poisson分布:															
χ² 值		11.99			6.58			37.12			147.19			3.86	
P 值		<0.01			>0.05			<0.01			<0.01			<0.05	
负二项分布:															
S²			0.58			0.58			0.85			0.70			0.16
R			4.51			5.62			2.49			1.25			2.25
χ² 值			5.17			0.14			0.95			8.19			0.34
P 值			>0.05			>0.05			>0.05			>0.05			>0.05

注：（1）为各小区的实例分布数，（2）为Poisson分布理论数，（3）为负二项分布理论数。

表 5

1980~1984年启东县五种恶性肿瘤年龄别死亡率(/10万)

年龄组	肝 癌		胃 癌		肺 癌		食管癌		鼻咽癌	
	死亡数	死亡率	死亡数	死亡率	死亡数	死亡率	死亡数	死亡率	死亡数	死亡率
0~	2	0.61	1	0.30						
5~	1	0.21								
10~	10	1.54	1	0.15						
15~	9	1.34	3	0.45					3	0.45
20~	46	8.25	3	0.54	3	0.54			1	0.18
25~	141	26.22	7	1.30	3	0.56			2	0.37
30~	258	62.59	12	2.91	9	2.18	1	0.24	1	0.24
35~	286	88.67	18	5.58	15	4.65	2	0.62	3	0.93
40~	366	122.17	43	14.35	20	6.68	7	2.34	7	2.34
45~	395	144.54	67	24.50	41	15.00	17	6.22	4	1.46
50~	361	151.54	111	46.60	76	31.90	33	13.85	8	3.36
55~	282	140.99	153	76.50	105	52.50	44	22.00	14	7.00
60~	253	145.22	231	132.59	146	83.80	64	39.61	7	4.02
65~	166	117.82	240	170.35	165	117.11	87	61.75	9	6.39
70~	113	103.17	291	265.68	175	159.78	85	77.61	5	4.57
75~	73	99.47	224	305.23	148	201.67	71	96.75	5	6.81
80~	28	42.73	183	279.29	82	125.14	53	80.89	4	6.10
合计	2790	50.45	1588	28.72	988	17.87	469	8.48	73	1.32
	(42.44)		(18.43)		(11.79)		(5.33)		(1.03)	

注：括包内为标化死亡率（按1964年全国标准人口构成）

肝癌各年龄组死亡率男性均高于女性，其余四种肿瘤男性死亡率高于女性主要表现在40岁以后。

2. 年龄别死亡率Logistic回归模型分析：当受检曲线略呈“S”形，在半对数纸上呈直线趋势时，可进行Logistic回归模型的检验。把五种肿瘤的年龄别死亡率在方格纸上绘图，发现胃、肺、食管癌符合上述要求，而肝、鼻咽癌不符合要求。对前三种肿瘤作Logistic检验，结果可见理论曲线的拟合度都在0.915~0.991之间，说明理论曲线对此三种肿瘤的年龄别死亡率分布有一定的代表性（附图、表6）。

3. 性别分布：各地资料均表明肝癌死亡率男性高于女性。全国肝癌死亡性比例为2.47:1^[7]。启东肝癌高发区的性比例更大，

1980~1984年肝癌男性死亡率为78.26/10万，女性为23.62/10万，性比例为3.31:1（标化率性比为3.39:1），高于全国水平。胃、肺、食管及鼻咽癌死亡率亦是男性高于女性，但性比例均低于肝癌（表7）。

4. 单位人群间Poisson分布研究^[8]：在全县720个村中，选出人口规模为1500~1900人的有201个村，作为单位人群数统计出现不同数量死亡病例的村数，用Poisson分布拟合（表8）。结果可见肝、胃、肺、食管四种肿瘤的人群分布符合Poisson分布（鼻咽癌因例数过少，未作拟合分析）。

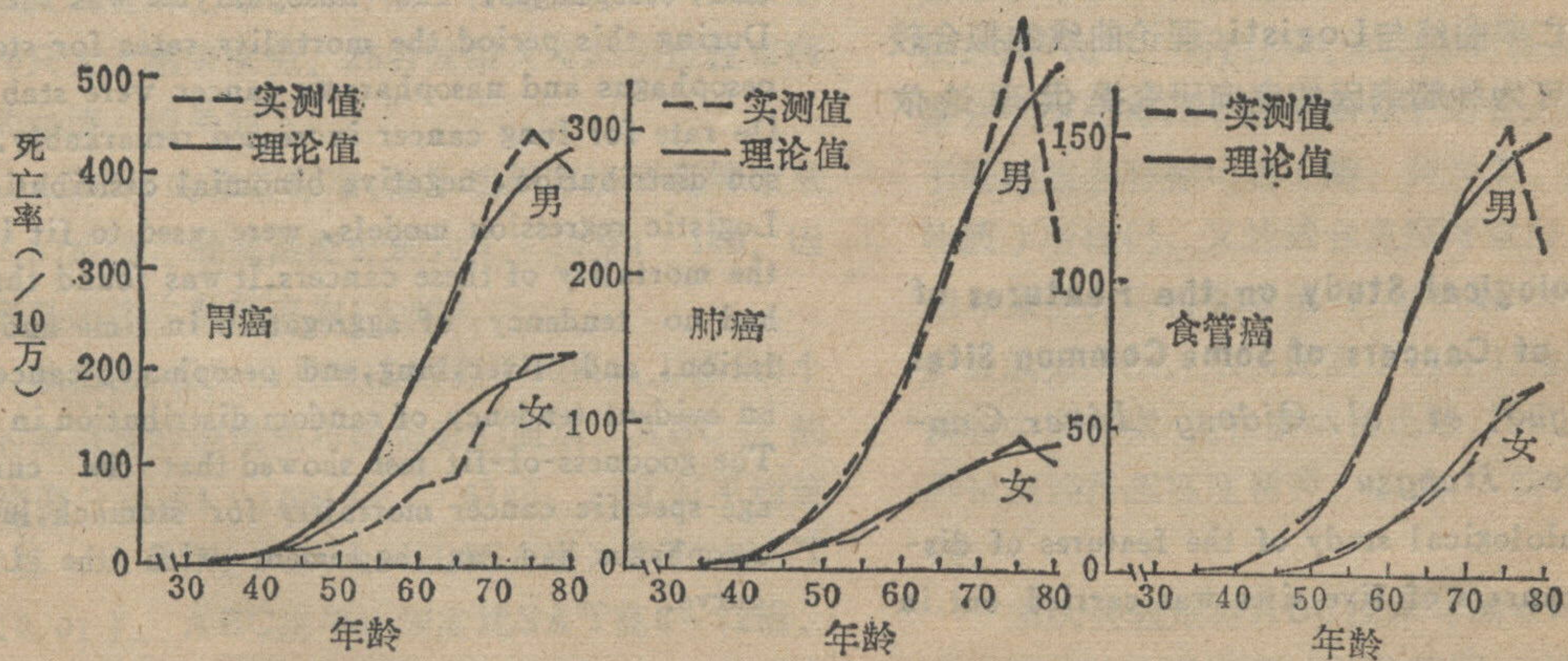
由上述理论研究结果，表明启东五种恶性肿瘤三间分布的一般特征为：在时间和人群间呈随机分布，但在空间分布上，肝、肺、食管癌等有地区聚集性。

表 6

启东县五种恶性肿瘤年龄别死亡率Logistic分析表 (1980~1984)

年龄 组 (t)	胃 癌				肺 癌				食 管 癌			
	男		女		男		女		男		女	
	O	T	O	T	O	T	O	T	O	T	O	T
0~	0.59	0.03										
5~	0	0.06										
10~	0.30	0.13										
15~	0.59	0.28	0.30	0.44								
20~	0.37	0.62	0.70	0.87	0.74	0.51	0.35	0.38				
25~	1.89	1.36	0.73	1.73	1.13	1.07	0	0.76				
30~	2.45	3.01	3.36	3.43	2.94	2.24	1.44	1.49	0.49	0.49		
35~	4.98	6.59	6.18	6.74	4.98	4.69	4.33	2.91	0.62	1.23	0.62	0.50
40~	13.56	14.33	15.13	13.07	7.46	9.76	5.92	5.59	2.71	3.05	1.97	1.07
45~	32.88	30.53	16.84	24.68	22.17	20.02	8.42	10.46	10.71	7.43	2.11	2.25
50~	68.05	62.45	26.49	44.50	47.13	39.88	17.79	18.63	22.69	17.37	5.66	4.64
55~	110.15	118.23	46.40	74.45	82.61	75.32	25.57	30.71	33.89	37.24	11.36	9.29
60~	192.42	198.97	79.26	112.35	126.65	130.21	45.60	45.62	63.33	68.52	18.46	17.51
65~	268.86	285.97	90.99	150.84	189.31	198.97	58.95	60.39	105.00	103.08	26.91	29.92
70~	389.40	357.34	173.59	182.10	276.00	265.45	73.26	72.17	130.51	129.06	38.22	44.82
75~	443.57	402.79	214.42	203.21	374.80	315.44	88.03	80.03	151.30	143.49	60.94	58.48
80~	402.78	427.36	217.51	215.75	224.28	346.38	75.56	84.69	109.85	150.19	66.40	68.23
公 式:	$\hat{y}_{男} = \frac{450}{1 + e^{-0.1588t}}$				$\hat{y}_{男} = \frac{380}{1 + 1.010e^{-0.1492t}}$				$\hat{y}_{男} = \frac{155}{1 + 1.0123e^{-0.1837t}}$			
	$\hat{y}_{女} = \frac{220}{1 + 1.047e^{-0.1382t}}$				$\hat{y}_{女} = \frac{90}{1 + e^{-0.1371t}}$				$\hat{y}_{女} = \frac{80}{1 + 1.03076e^{-0.1515t}}$			
P 值	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
R ² 值	0.991		0.936		0.915		0.988		0.961		0.991	

注: O为观察值, T为理论值



附图 启东县胃癌、肺癌、食管癌年龄别死亡率Logistic拟合曲线 (1980~1984)

表 7 1980~1984年启东县五种恶性肿瘤
男女性死亡率 (/10万)

性别	肝癌	胃癌	肺癌	食管癌	鼻咽癌
男	78.26	36.60	25.82	11.97	2.03
女	23.62	21.10	10.20	5.12	0.64
性比	3.31:1	1.73:1	2.53:1	2.34:1	3.17:1

摘 要

本文据启东县所掌握的恶性肿瘤登记报告资料进行了五种主要恶性肿瘤三间分布的理论流行病学研究。

启东县1972~1984年居民普通死亡率较低，而恶性肿瘤死亡率有上升趋势。其中肝癌死亡率最高，其

表 8 恶性肿瘤按单位人群Poisson分布拟合表

单位人群中病例数	肝 癌		胃 癌		肺 癌		食 管 癌	
	O	T	O	T	O	T	O	T
0	88	90.23	80	76.18	62	62.44	23	18.27
1	78	72.27	70	75.91	80	73.00	31	31.06
2	25	28.94	31	33.85	31	42.67	25	26.40
3	8	7.73	17	11.59	20	16.63	8	14.96
4	1	1.84	3	3.47	7	4.86	6	6.36
5	1				1	1.40	5	2.16
≥6							2	0.79
总 例 数	161		195		235		167	
观察单位总数	201		201		201		100	
均 值	0.80		0.97		1.17		1.67	
χ^2 值	1.06		3.85		5.49		10.72	
P 值	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

注：O为观察值；T为理论值

余顺次为胃、肺及食管癌，鼻咽癌居第十位。胃、食管和鼻咽癌历年来死亡率较为稳定，肺癌有逐步上升的迹象。对此五种肿瘤进行时、空、单位人群间Poisson分布、负二项分布及Logistic回归模型检验，发现在时间、单位人群中呈随机分布；但在空间分布上，肝、肺、食管癌等有地区聚集性。胃、肺、食管癌的年龄别死亡率曲线与Logistic理论曲线的拟合较优。这些结果可为肿瘤病因的定向研究提供理论依据。

An Epidemiological Study on the Features of Distribution of Cancers of Some Common Sites
Chen Jianguo, et al, Qidong Liver Cancer Institute, Jiangsu

An epidemiological study of the features of distribution of cancers of five sites was carried out in

Qidong County, Jiangsu Province according to the data on cancer registry.

The natural mortality in Qidong appears to be decreasing, but the cancer mortality has a tendency of rising during 1972~1984. Among cancers of all sites the highest mortality rate was those of the liver, the others in rank order were stomach, lung and oesophagus, and nasopharynx was the tenth. During this period the mortality rates for stomach, oesophagus and nasopharynx cancer were stable, while rate for lung cancer increased remarkably. Poisson distribution, negative binomial distribution and Logistic regression models, were used to fit in with the mortality of these cancers. It was found that they had no tendency of aggregation in time and population, and liver, lung, and oesophagus cancers had an evident tendency of random distribution in space. The goodness-of-fit test showed that the curves of age-specific cancer mortality for stomach, lung and oesophagus had an agreement with the Logistic curve.

参 考 文 献

1. 李文广, 等. 启东县二十六年恶性肿瘤死亡率统计. 中国卫生统计第一次学术会议论文 南宁: 1984: 9.
2. 高玉堂. 负二项分布的配合. 科研中的统计方法 1977; (1): 24.
3. 叶本法. 原发性肝癌理论流行病学研究. 流行病学杂志 1981; 2 (1): 34.
4. 黄朝南. 食管癌理论流行病学研究. 中华流行病学杂志 1982; 3 (2): 97.
5. 陈天华. 自贡市农村肿瘤死因分布的聚集性分析. 中华流行病学杂志 1982; 3 (2): 101.
6. 上海第一医学院卫生统计学教研组. 医学统计方法. 第1版, 上海科学技术出版社, 1979: 149~159.
7. 中华人民共和国恶性肿瘤地图集编委会. 中华人民共和国恶性肿瘤地图集. 北京: 中华地图学社, 1979.
8. Gohn Fosborn. Statistical exercises in medical research, ed 1. Oxford London: Blackwell Scientific Publication, 1979: 15~20.

以生物素-亲和素系统检测布鲁氏菌抗体的初步应用

新疆维吾尔自治区地方病防治研究所

金根源 张 萍 程凤清 李 全 热合曼 杨忠礼 安次巴衣

目前所采用的血清学检测布病的几种方法, 其敏感性、特异性都有不足之处, 容易漏诊和误诊, 尤其对慢性布病, 至今仍缺乏理想的诊断方法。因此, 我们根据生物素-亲和素的生物学特性, 将此系统用于布病抗体的检测中, 并与标准试管凝集试验(SAT)、Coomb's试验(CT)、酶联葡萄球菌A蛋白酶联免疫吸附试验(SpA-ELISA)进行了比较。

SAT、CT及SpA-ELISA所用各试剂及操作方法均按常规进行。

生物素-亲和素系统检测法的基本操作及测定结果的方法与普通ELISA法相似, 但有如下区别:

1. 用生物素化羊抗兔Ig/生物素化羊抗人Ig代替第二抗体。

2. 在加入二抗后再加入亲和素-生物素化酶复合物(ABC), 起多级放大作用。

本次试验用上述四种方法平行地检测10只健康家兔、10只人工感染家兔、25名健康人及25例慢性布病患者的血清。结果如下:

1. ABC法的诊断标准: 鉴于使用本法所测健康家兔及人的血清, 最高滴度分别为1:20及1:160, 因此暂定其阳性诊断标准为1:320。

2. 敏感性: ①用四种方法检测了10只人工感染3个月后的家兔及25例慢性布病患者的血清。ABC法的最高滴度分别达1:10240及1:5120。以几何平均滴度计算, ABC法>SpA-ELISA法>CT>SAT ($P<0.01$)。ABC法平均滴度比SAT高8~32倍, 比CT高4~8倍, 比SpA-ELISA高2~8倍; ②参照常规定诊断标准, 本次各项试验的阳性标准为ABC法1:320, SpA-ELISA 1:160, CT 1:160⁺⁺, SAT 1:80⁺⁺。在此标准下, ABC法对慢性布病患者的检

出率为64%, SpA-ELISA为48%, CT为36%, SAT为28%。由此可见ABC法的检出率明显地高于其他三种方法 ($P<0.05$)。

3. 特异性: ①对照试验: 每次试验均作五项对照即缺被检血清、缺二抗、缺ABC试剂、标准阴性血清、标准阳性血清。本法前4项为阴性, 第5项滴度在1:2560以上; ②各项试验阳性血清一致性比较: 凡SAT、CT及SpA-ELISA检出的阳性血清, 本法均为阳性; ③重复试验: ABC法检出的阳性血清, 重复三次结果一致; ④抑制试验: 分别用布氏菌抗原及含10%牛血清的PBS对被检阳性血清作二列倍比稀释, 抗原稀释列比10%牛血清-PBS列低两个稀释度以上为抑制试验阳性。SAT及CT为阴性, SpA-ELISA及ABC法呈阳性。

本法具有高度敏感性和特异性的原因是由于亲和素分子与小分子生物素具有非常高的亲和力(亲和常数达 $10^{16}M^{-1}$, 为抗原抗体反应的百万倍), 一个亲和素分子又可与四个生物素分子结合, 而每个生物素分子既能被各种标记物(酶、荧光素、铁蛋白及放射性物质)所标记, 又能结合免疫球蛋白(Ig)。因此, 亲和素便作为桥梁联结了生物素-标记物及Ig, 形成多级放大系统, 从而提高了抗体的检出率。同时, 本试验中亲和素-生物素结合迅速, 反应专一、稳定, 各种试剂经得起高度稀释, 致使非特异性反应大大降低。

本次实验是将ABC技术与酶吸附免疫技术相结合, 用于布病的诊断。结果表明, 本法具有敏感、特异、快速、简便、经济及便于推广等优点, 是布病检测中具有发展前途的新方法。

(本试验承本所徐秉臣大夫热忱协助, 特此致谢)