大肠癌发病的环境因素与遗传因素

浙江医科大学肿瘤研究所*　杨　工　郑　树　余　海
上海市肿瘤研究所　高汝聂　高玉堂　季步天　金　凡

提要　以全人群大肠癌病例-对照研究数据（850名大肠癌新发病例及857名对照），详细分析了影响大肠癌发病的环境因素及遗传因素；并以该病例为先证者，调查了病例、对照两级两系三代亲属的大肠癌罹患情形。结果表明：①环境因素在大肠癌发病过程中起着决定性的作用；②与大肠癌先证者有血缘关系和共同生活经历的家族成员，具有比一般人群更高的患大肠癌超额危险性；而该家族集聚性、环境因素的决定作用约占83%，遗传易感性的影响约占17%。

关键词　大肠癌　危险因素　病例对照研究　家庭集聚性　遗传度

大肠癌病因学研究证实，大肠癌与环境因素联系极为密切，尤其是高脂肪、高蛋白、低纤维素的病因模式已被普遍接受。但一部分大肠癌往往又具有明显的家族集聚现象，据估计在至少20%的结直肠癌患者中，遗传因素可能起着重要的作用[1]。本文应用大样本病例-对照研究资料及详细的家族肿瘤史调查，阐明环境因素与遗传因素对结直肠癌的发病影响及相互联系。

材料与方法

一、研究对象：通过上海市肿瘤登记系统，收集到1988年10月1日～1989年8月31日期间，上海市区所有年龄小于70岁的结直肠癌新发病例1 063例，实访850例，实访率80.0%；失访原因包括：地址不详、拒访、死亡等。根据1986年上海市小于70岁结直肠癌病例的年龄频数分布，按5岁一组的频数配对原则，从上海市区一般人群中随机抽取860名健康人作为对照组，实访857人。

二、资料收集与质控：用统一的调查表，由经专门培训的调查员上门面访。调查内容：一般情况、体力活动、职业、个人习惯、饮食史（包括日常食用的73种食品摄取频度及摄入量）、饮食习惯、疾病及药物服用史、妇女月经生育史；并详细调查了两级两系三代亲属的人数、主要疾病（尤其是恶性肿瘤史）、生存情况等。调查过程及现场管理实行严格的质量控制。

根据《食物成分表》[8]北京地区标准，部分无北京地区标准参照的食品，以江苏地区的食物成分标准代替。以1978年左右时期（十年前）上海市区居民日常食用的73种食品年摄入量，求得16种主要营养成分的摄入量。

三、统计指标及方法：应用非条件Logistic回归模型调整各可能的混杂因素，以判断环境因素及遗传因素与大肠癌的联系强度。

以多项不完全确定法来估计大肠癌性状在同胞中的分离概率。遗传度的计算参照Falconer阈值模型，按$b=(X_g-X_r)/a$和$h^2=b/r$计算遗传度(h^2)；并以$SE(h^2)=\sqrt{Vb/r}$计算其标准误[9]。

结　果

大肠癌病例先证者850例，其中结肠癌476例（男:女=0.9:1），平均年龄56.5岁；直肠癌374例（男:女=1.2:1），平均年龄54岁；

* 杭州，邮政编码 310006

对照组857人（男:女=1.3:1），平均年龄54岁。850例结直肠癌病例中，80%以上的病例经组织病理学诊断，绝大多数大肠癌病例的病理类型为腺癌（98%以上）。大肠癌病例与对照的年龄频数分布均衡性较好（$P>0.05$）。

单因素Mantel-Haenszel分析与非条件Logistic回归分析表明，社会经济状况、职业、体力活动、个人习惯（吸烟、饮酒）、妇女月经生育因素与大肠癌发病联系均不甚密切。

以非条件Logistic回归模型，分析各主要营养素（蛋白质、脂肪、碳水化合物、总热量、粗纤维、钙、胡萝卜素、维生素A、维生素C）摄入量与男女性结、直肠癌的联系（表1）。结果粗纤维和维生素C与男性结肠癌的发病危险呈负相关（回归系数β分别为−0.2242和−0.9486）；而高摄入蛋白质、脂肪、碳水化合物与增加女性结肠癌的相对危险有关；另外，粗纤维对预防男女性直肠癌发生起保护作用（回归系数β分别为−0.2774和−0.3350）。

表1 营养素与男女性结直肠癌关系的非条件Logistic回归模型结果*

	βi	SE(βi)	P
模型1(男性结肠癌)			
粗纤维	−0.2242	0.1157	0.0527
维生素C	−0.9486	0.4388	0.0306
模型2(女性结肠癌)			
蛋白质	0.9274	0.5131	0.0707
脂肪	0.5569	0.3265	0.0880
碳水化合物	0.8050	0.3327	0.0156
钙	−0.1957	0.1163	0.0924
模型3(男性直肠癌)			
粗纤维	−0.2774	0.1132	0.0143
模型4(女性直肠癌)			
粗纤维	−0.3350	0.1611	0.0375
维生素C	−0.3372	0.1667	0.0431

* 参与上述四模型分析的因素有：年龄、教育程度、经济状况、蛋白质、脂肪、碳水化合物、粗纤维、钙、胡萝卜素、维生素C、维生素A

对850名大肠癌先证者及857名对照一级亲属家族大肠癌调查结果（表2），大肠癌病例一级亲属患病率明显高于对照组，分别为4.5‰和2.0‰，两者间差异达到显著性水平（$P=0.02$）。

表2 病例组及对照组一级亲属大肠癌患病率

一级亲属*	大肠癌	正常
病例组	32	7122
对照组	14	7136

$\chi^2=6.29$，$P=0.012$

* 一级亲属：同胞、双亲、子女

表3 大肠癌家族史与患结、直肠癌的关系

	对照组	结肠癌组	OR (95%CI)	直肠癌组	OR (95%CI)
一级亲属大肠癌					
无	843	455		362	
有	14	21	2.7 (1.4,5.3)*	11	1.8 (0.8,3.9)

* $P<0.01$

表3所示，结肠癌病例组一级亲属大肠癌患病率是对照组的2.7倍（$P<0.01$）；在直肠癌病例组中为1.8倍，但未达到显著性水平。经多因素Logistic回归调整年龄、性别、教育程度、经济状况及蛋白质、脂肪、碳水化合物、总热卡、粗纤维摄入量后，该超额危险明显下降（表4）。

表4 大肠癌家族史与患大肠癌的超额危险*条件Logistic回归参数估计

	β	EXP(β)	SE(β)	P
单因素	0.7977	2.2204	0.3165	0.0117
多因素#	0.5177	1.6782	0.3425	0.1306

* 均系一级亲属大肠癌家族史；

\# 调整年龄、性别、教育程度、经济状况及蛋白质、脂肪、碳水化合物、热卡、粗纤维摄入量

以多项不完全确定法作分离分析，由于在850名大肠癌先证者家系的2 894同胞中，有9个家系同胞中有大肠癌患者，但无一家系同胞中存在2例以上的大肠癌患者，修正分离频率$P=0.005$。大肠癌一级亲属遗传度（h^2）

为16.78±6.20%（表5）。

表5　　遗传度计算

	A	N	q(%)	P	X	a	b	h^2±SE
对照一级亲属	14	7150	0.20	0.9980	2.878	3.170	—	
病例一级亲属	32	7154	0.45	0.9955	2.612	2.925	0.084	16.78±6.20

讨　论

环境因素被认为是大肠癌的主要病因因素[10]，特别是饮食因素[10,11]。从现在已广为接受的：高脂、高蛋白、高热量、低纤维素的病因学假设来看，本研究结果基本证实了该假设。

从总体印象看，蛋白质、脂肪对该地区（抑或是多数大肠癌低发地区）大肠癌的发病影响不如纤维素大；但仍有一些证据表明：高脂、高蛋白、高热卡摄取使结肠癌发病危险性增大（表1）。本研究无论从富含纤维食品的摄取或分析粗纤维摄入量，并通过多因素调整，均证实纤维素在大肠癌发病中起着极为重要的负相关作用。与高摄入植物性食物相伴随的因素，维生素类以及其他一些防癌物质的摄入也相应地增高，如高摄入胡萝卜素、维生素C等均与降低大肠癌的发病危险有关。

另一方面，近年对大肠癌的家族集聚性研究证实，有遗传因素参与的证据正在不断增加[2,3]。在大肠癌患者家族成员中，大肠癌的发病率高于一般人群[6]；其亲属发生大肠癌的危险性比一般人群高3～4倍[4]，但配偶不受此影响[5]，表明“共同生活经历”参与作用[7]。本研究结果提示，大肠癌先证者一级亲属该超额危险性为对照组一级亲属的2～3倍；但当调整以饮食因素为主的环境因素作用后，该作用明显减弱。则说明此家族集聚现象与共同生活环境有关，即以环境致病因素影响为主，但又不排除遗传因素及易感性的作用。

分离分析表明，大肠癌同胞中分离频率P近似于零，显然与孟德尔单基因遗传模式下的理论分离比0.25相悖，因而提示大肠癌为多基因遗传病。多基因遗传病（或性状）往往受遗传和环境因素的双重影响，其中遗传因素所占比例可以遗传度（heritability）来估计。因此可以通过遗传度来判断遗传和环境因素对多基因遗传所产生的影响程度。本研究大肠癌的遗传度为16.78%，则说明该人群中大肠癌发病（表型）差异的17%是由各个体间的遗传差异所决定的；余下的83%则由环境因素的差异所决定。对大肠癌家族史的Logistic回归分析也同样提示，大肠癌有一定的家族集聚性，但环境因素在此起着决定性的作用。需要指出的是遗传度是一个人群概念，不能被误解或误用来说明个体表型被遗传决定的部分，亦即不能说某个体大肠癌（表型）的17%是由遗传所决定的，故不能离开人群的概念。也不能离开观察遗传度所使用的方法。

对膳食调查质量的评估及误差大小的测度，结果表明最常食用的几类食品，误差在±5～10%之间。值得一提的是，本文所用的Logistic回归分析家族大肠癌集聚性，可能会因分析方法偏低估计该集聚作用。

Environmental and Inheritive Factors on Large Bowel Cancer *Yang Gong, et al., Cancer Institute, Zhejiang Medical University, Hangzhou*

In order to clarify the influence of inheritive and environmental factors on the large bowel cancer, a population-based case-control sduty involving 850 cases and 857 controls matched by age and sex, and a etailed family cancer history survey were carried out from Sepertember 1988 through August 1989. Multivariate analysis showed that less intake of crude fibre increased risk of th cancer whereas vegetables was nega-

tively associated after controlling for some possible confounding factors. The intake of fat, protein and meat slightly raised the risk of the cancer. Univariate analysis showed that the history of large bowel cancer in first degree relatives had a remarkable risk(RR=2.2, $P<0.05$), butadjusting environmental factors (especially dietary factors, e. g. fat, protein, crude fibre, calories ect.)the history had no close relationship with the cancer. The heritability of large bowel cancer was 16.78±6.20%.

Key words Large bowel cancer Risk factor Case-control sduty Familial aggregation Heritability

参考文献

1. Eddy DM. Screening for colon cancer in a high risk population. Gatroenterology 1987; 92: 862.
2. Bonder WF, Bailey CJ, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome V. Nature 1987; 328: 617.
3. Burt RW, Bishop DT, et al. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. N Engl J Med 1985; 312: 1540.
4. Lovett E. Family studies in cancer of the colon and rectum. Br J Surg 1976; 63: 13.
5. Jensen OM, Sigtryggsson P, et al. Large bowel cancer in married couples in Sweden. A follow-up study. Lancet 1980; 1: 1161.
6. Macklin MT. Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. JNCI 1960; 24: 551.
7. 郭志荣,等.大肠癌的遗传因素探讨.遗传 1989; 11(1): 26.
8. 中国医学科学院卫生研究所.食物成分表.北京:人民卫生出版社, 1980.
9. Falconer DS. The inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Geneti 1965; 292: 51.
10. Schottenfeld D, Frameni JF. Cancer epidemiology and prevention. W B Saunders Company, 1982: 703-727.
11. Haenszel W, Berg JW, et al. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. JNCI 1973; 51: 1765.

(1991年3月22日收稿, 1991年6月4日修回)

从紫貂肺中分离到流行性出血热病毒

王庆奎[1] 张 云[2] 刘永新[1] 黄浦泉[1] 张志泉[1]

1988～1989年在野鼠型流行性出血热(EHF)流行季节,收集东海县人工饲养的紫貂肺用IFAT法检测EHFV抗原,并作了EHFV分离鉴定。主要结果如下。

一、紫貂肺EHFV抗原检测:252只紫貂肺EHFV抗原阳性10只,阳性率3.97%。其中1989年其阳性率为4.20%(6/143)。

二、EHFV的分离与鉴定:取1989年检查的3份EHFV抗原强阳性紫貂肺制成滤液(编号:M_1、M_2、M_3)各接种8只小白鼠乳鼠作病毒分离,结果分离到2株(M_1、M_2)病毒。

将分离的毒株制成抗原片作系列检查鉴定。表明,分得的毒株与EHF McAb(25-1)、免疫血清(陈株)和EHF患者恢复期血清以免疫荧光检查均为阳性,而与兔抗呼肠孤病毒Ⅰ、Ⅱ型免疫血清和健康人血清作用则均为阳性;同时用KHF76/118株作对照染色与上述三种结果一致。用M_1、M_2株制成的抗原片检查(IFAT法)8例EHF患者双份血清,恢复期抗体滴度较急性期均有4倍以上增高;用其抗原片与兔抗陈株免疫血清和EHF患者恢复期血清作用后可阻断特异性荧光反应;且M_1、M_2株能被EHF病人血清中和。用M_1、M_2株作病毒感染滴度试验,10^{-3}前各浓度均为阳性。上述检查结果证实所分得的M_1、M_2两株病毒确系EHFV。

从人工饲养的食肉目鼬科紫貂中检测并分离到EHF病原,国内外尚未见有报道,本调查证实了人工饲养的紫貂能自然感染EHFV,为EHF新的宿主动物。但其能否作为EHF新的传染源有待更进一步研研。

1 江苏省东海县卫生防疫站,邮政编码222300
2 南京军区军事医学研究所