

# 广西扶绥县原发性肝癌病例对照研究

张明东 俞顺章 梁任祥 莫志纯 王颖 陆嘉良

**摘要** 在原发性肝癌高发区广西扶绥县进行的全人群基础上的病例对照研究，共调查了99例确诊的病例及按年龄、性别配对的对照99人。结果乙肝病毒感染、一直饮用沟塘水、家族肝癌死亡史及高酒精摄入量为扶绥肝癌高发的危险因素，相对危险度分别为5.330、3.703、2.881和1.002。抗-HBs阳性为肝癌有关的保护因素，相对危险度为0.418。

**关键词** 原发性肝癌 病例对照研究 乙肝病毒(HBV)感染 危险因素

扶绥县位于广西壮族自治区西南部，是我国原发性肝癌(以下简称肝癌)高发区，标化死亡率达到56.64/10万，远远高于全国平均水平。为了进一步弄清肝癌的各种危险因素及相互关系，于1989年在扶绥县进行全人群基础上的病例对照研究。

## 材料与方 法

一、研究对象：先后两次于1989年3~4月及10~11月对扶绥县1988年10月至1989年10月一年内所有新发且存活的病例进行调查。病例的诊断依照1977年全国肝癌防治研究协作会议制定的标准<sup>[1]</sup>，由县级及以上医院诊断。按病例所在的乡，去除病人所在的自然村，用随机方法选取一个自然村，再在该村内随机选一个与病例同性别、同年龄组、同在扶绥居住十年以上的对照。

二、调查内容：病例和对照使用统一调查表，询问其一般情况、个人生活习惯、饮食史、饮水史、疾病史、职业史和家族史。用进口血清自动分离管收集静脉血7~8ml。血样经4000r/min离心5分钟后保存于低温冰箱(-30℃)。

### 三、血清样品检测：

1.乙型肝炎指标：由上海市医化所提供试剂盒，用ELISA测定HBsAg、抗-HBs、抗-HBc、HBeAg和抗-HBe。

2.HBV-DNA：上海医科大学预防医学研究所提供非放射性乙型肝炎病原基因诊断试剂盒，用血清斑点杂交实验检测HBV-DNA。

3.AFP：中山医院同位素室用放射免疫法测定。

四、统计处理：所有调查结果及检测结果用dBASE III-PLUS输入计算机。膳食摄入量由营养素计算程序转算成13种营养素摄入量。运用MHCHI88、SPSS、EGRET等软件对所有资料进行单因素和多因素分析，选用 $\chi^2$ 、相对危险度等衡量各因素的相对危险度。

## 结 果

### 一、病例和对照的一般情况：

1.诊断核实：用放射免疫法检测调查对象血清中AFP，病例组94份血清中62份阳性，对照组96份血清1份阳性，表明诊断可靠。

2.一般情况：病例组和对照组在年龄、性别、民族、文化程度、婚姻状况和家庭人均收入等因素方面没有差异(表1)。

### 二、各类因素与肝癌的关系：

1.乙型肝炎病毒(HBV)感染：病例组HBsAg、HBeAg、HBV-DNA阳性率高于对

本文作者单位：200032 上海医科大学流行病学教研室(张明东、俞顺章、王颖、陆嘉良)；广西扶绥县肝癌研究所(梁任祥)；广西医学院流行病学教研室(莫志纯)

表1 病例和对照的一般情况

| 因素                        | 病例组 | 对照组 |
|---------------------------|-----|-----|
| 性别 男                      | 78  | 78  |
| 女                         | 21  | 21  |
| 年龄 ≤19                    | 2   | 2   |
| (岁) 20~29                 | 8   | 8   |
| 30~39                     | 27  | 27  |
| 40~49                     | 27  | 27  |
| ≥50                       | 35  | 35  |
| 民族 汉族                     | 11  | 13  |
| 壮族                        | 88  | 86  |
| 文化程度 文盲                   | 13  | 15  |
| 小学                        | 43  | 47  |
| 初中                        | 25  | 27  |
| 高中及以上                     | 18  | 10  |
| ( $\chi^2=2.68, P>0.05$ ) |     |     |
| 婚姻状况 未婚                   | 8   | 5   |
| 已婚                        | 86  | 87  |
| 离婚或丧偶                     | 5   | 7   |
| ( $\chi^2=1.03, P>0.05$ ) |     |     |
| 家庭年人均收入(元)                |     |     |
| 0~199                     | 32  | 26  |
| 200~499                   | 43  | 53  |
| 500~999                   | 19  | 15  |
| >1000                     | 4   | 2   |
| ( $\chi^2=2.78, P>0.05$ ) |     |     |

对照组, 而对照组抗-HBs阳性率则高于病例组(表2)。

2. 饮水史: 调查病例与对照五十年代、六十年代、七十年代和八十年代的饮水类型, 按是否饮用沟塘水分为一直饮用(4个年代均饮)、经常饮用(2或3个年代饮用)、偶尔饮用(1个年代饮用)及从不饮用等四组(表3)。结果表明, 一直饮用沟塘水者发生肝癌的危险性为从不饮用(即饮用井水、自来水)者的2.93倍, 差别显著。趋势 $\chi^2$ 检验表明, 饮用沟塘水频度越高, 危险性越大。

3. 家族肝癌死亡史: 对每一个调查对象, 询问其一级亲属(父母、兄弟姐妹、子女)和二级亲属(父方: 祖父母、叔伯姑、侄子女、孙子女; 母方: 外祖父母、舅姨、甥、外孙子女)中是否有人死于肝癌(表4)。一级亲属和二级亲属均有家族史的相对危险度为5.99, 一级亲属家族史阳性的相对危险度为1.46, 二级亲属为3.59, 调整相对危险度为2.42, 均有统计学意义。一、二级亲属中均有家族史者, 发生肝癌危险度越大。

4. 酒精摄入量: 按照所有调查对象的平均酒精摄入量和调查对象中饮酒者的平均酒精摄

表2 HBV感染与肝癌的关系

| 因素          | 病例组   | 对照组   | OR   | $\chi^2$ | P     |
|-------------|-------|-------|------|----------|-------|
| HBs Ag (+)  | 60/94 | 20/97 | 6.79 | 34.87    | <0.01 |
| 抗-HBs (+)   | 23/94 | 41/97 | 0.44 | 6.01     | <0.05 |
| 抗-HBc (+)   | 85/94 | 81/97 | 1.87 | 1.45     | >0.05 |
| HBe Ag (+)  | 20/94 | 3/97  | 8.47 | 13.24    | <0.01 |
| 抗-HBe (+)   | 50/94 | 38/97 | 1.76 | 3.23     | >0.05 |
| HBV-DNA (+) | 10/72 | 2/76  | 5.97 | 4.87     | <0.05 |

表3 调查病例组与对照组饮水史

| 饮用沟塘水 | 病例组 | 对照组 | OR(95%CI)        |
|-------|-----|-----|------------------|
| 一直饮用  | 66  | 45  | 2.93(2.59~3.27)* |
| 经常饮用  | 18  | 28  | 1.29(0.84~1.74)  |
| 偶尔饮用  | 4   | 4   | 2.00(0.75~3.25)  |
| 从不饮用  | 11  | 22  | 1.00             |

表4 两组家族肝癌死亡史

| 一级亲属 | 二级亲属 | 病例组 | 对照组 | OR(95%CI)        |
|------|------|-----|-----|------------------|
| (+)  | (+)  | 5   | 1   | 5.99(3.59~8.39)* |
| (+)  | (-)  | 11  | 9   | 1.46(1.01~1.91)* |
| (-)  | (+)  | 12  | 4   | 3.59(2.89~4.29)* |
| (-)  | (-)  | 71  | 85  | 1.00             |

OR<sub>M-H</sub> = 2.05 (1.16~3.62);  $\chi^2_{Trend} = 7.54^{**}$   
\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

OR<sub>M-H</sub> = 2.42 (1.24~4.75);  $\chi^2_{Trend} = 4.68^*$   
 $P < 0.05$

入量将酒精摄入量分为三组(表5), 病例组总摄入量在300两以上的人数显著高于对照组, 相对危险度为2.82。趋势 $\chi^2$ 检验表明, 酒精摄入量越高, 发生肝癌危险性越大。

表5 酒精摄入量与肝癌关系

| 总酒精摄入量   | 病例组 | 对照组 | OR(95%CI)        |
|----------|-----|-----|------------------|
| >300两    | 19  | 7   | 3.43(2.86~4.00)* |
| 151~300两 | 6   | 11  | 0.69(0.03~1.38)  |
| 1~150两   | 19  | 24  | 1.00             |

OR<sub>M-H</sub> = 1.66(0.79~3.49),  $\chi^2_{Trend} = 4.56 P < 0.05$

5. 膳食营养因素: 八十年代以来, 广西扶绥县居民食谱稳定, 膳食摄入情况改变极少。我们根据当地居民膳食习惯, 制订统一的膳食调查表, 调查病例与对照每月消耗的各种食物数量并换算成每日膳食摄入量。根据膳食计算机软件计算调查对象每日膳食中13种营养素摄入量(表6)。病例组维生素C摄入量低于对照组, 差别显著。维生素A和铁摄入量病例组低于对照组, 脂肪摄入量病例组高于对照组, 但差别无显著性。蛋白质等其他营养素摄入量两组无显著差别。

表6 每日营养素摄入量\*与肝癌的关系

| 营养素                    | 病例组**           | 对照组**           | F       |
|------------------------|-----------------|-----------------|---------|
|                        | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |         |
| 蛋白质(g)                 | 7.86 ± 1.50     | 7.80 ± 1.33     | 0.08    |
| 脂肪(g)                  | 7.60 ± 2.91     | 7.05 ± 2.34     | 2.12    |
| 碳水化合物(g)               | 19.96 ± 2.41    | 20.12 ± 2.53    | 1.54    |
| 纤维素(g)                 | 2.76 ± 0.62     | 2.74 ± 0.50     | 0.06    |
| 钙(mg)                  | 25.11 ± 7.91    | 25.49 ± 4.90    | 0.17    |
| 磷(mg)                  | 32.34 ± 5.28    | 32.34 ± 4.57    | 0.00    |
| 铁(mg)                  | 5.03 ± 0.81     | 5.20 ± 0.67     | 2.62    |
| 维生素A(mg)               | 24.18 ± 8.17    | 26.00 ± 5.98    | 3.23    |
| 维生素B <sub>1</sub> (mg) | 1.41 ± 0.20     | 1.39 ± 0.20     | 0.60    |
| 维生素B <sub>2</sub> (mg) | 0.88 ± 0.14     | 0.87 ± 0.13     | 0.13    |
| 尼克酸(mg)                | 3.97 ± 0.63     | 3.91 ± 0.65     | 0.45    |
| 维生素C(mg)               | 13.62 ± 4.18    | 14.75 ± 3.30    | 4.40*** |
| 总热量(Kcal)              | 48.94 ± 6.98    | 48.45 ± 6.82    | 0.25    |

\*所有数据均经过平方根转换;

\*\*均为39例; \*\*\*  $P < 0.05$

### 三、条件Logistic回归分析:

1. 单因素模型: 在平衡掉文化程度、婚姻状况和家庭年人均收入等因素后, 变量逐个进入模型, 拟合结果, HBV感染、一直饮用沟塘水、家族肝癌史、总酒精摄入量及抗-HBs阳性等5个变量有意义(表7)。其相对危险度分别为5.330、3.703、2.881、1.002和0.418。而膳食营养素的Logistic回归分析则未发现变量进入单因素模型。

表7 HBV感染等单因素Logistic回归分析结果

| 因素       | $\beta \pm s\bar{x}$                            | OR(95%CI)            |
|----------|---|----------------------|
| HBV感染*   | 1.673 ± 0.386                                   | 5.330(2.502~11.35)** |
| 一直饮用沟塘水  | 1.309 ± 0.554                                   | 3.703(1.251~10.96)*  |
| 家族肝癌史    | 1.058 ± 0.410                                   | 2.881(1.289~6.441)*  |
| 抗-HBs(+) | -0.872 ± 0.352                                  | 0.418(0.210~0.834)*  |
| 总酒精摄入量   | $0.204 \times 10^{-2} \pm 0.877 \times 10^{-3}$ | 1.002(1.000~1.004)*  |

\*指HBsAg、HBeAg及HBV-DNA任一项阳性;

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

2. 多因素模型: 因为多元共线性的存在, 把通过单因素条件Logistic回归分析筛选出的所有危险因素一起放入模型并不能有效地估计各因素的作用。因而选择系列模型对各因素的作用进行无偏估计, 用似然比显著性检验方法检验各模型(表8)。结果表明, HBV感染、饮用沟塘水、家族肝癌史和总酒精摄入量是与肝癌有关的危险因素, 而抗-HBs阳性则是肝癌有关保护因素。在平衡AFB<sub>1</sub>摄入量 and AFM<sub>1</sub>排出量后, HBV感染、饮用沟塘水等因素对肝癌的作用(OR值)仍然明显(模型1)。当总酒精摄入量引入模型时, 饮用沟塘水与肝癌的联系被加强(模型2)。各因素之间无协同作用。

### 讨 论

本次在扶绥县进行的病例对照研究, 99例病例中50岁以下的64例, 占64.6%; 40岁以下的37例, 占37.4%。最年轻的两例病人年龄仅12岁和14岁。肝癌严重地危害着扶绥县居民的健

表8 多因素Logistic回归分析结果

| 模型 <sup>#</sup> | 因素                   | $\beta \pm s\bar{x}$                                | OR(95%CI)            |
|-----------------|----------------------|---|----------------------|
| 1               | HBV感染                | 1.567 ± 0.385                                       | 4.795(2.253~10.20)** |
|                 | 饮用沟塘水                | 1.198 ± 0.601                                       | 3.313(1.020~10.75)*  |
|                 | AFB <sub>1</sub> 摄入量 | 0.470 × 10 <sup>-8</sup> ± 0.519 × 10 <sup>-8</sup> | 1.000(0.999~1.001)   |
|                 | AFM <sub>1</sub> 排出量 | 0.302 × 10 <sup>-8</sup> ± 0.629 × 10 <sup>-8</sup> | 1.000(0.999~1.002)   |
| 2               | 抗-HBs(+)             | -0.902 ± 0.398                                      | 0.406(0.186~0.885)*  |
|                 | 饮用沟塘水                | 1.440 ± 0.589                                       | 4.221(1.330~13.40)*  |
|                 | 家族肝癌史                | 1.035 ± 0.476                                       | 2.815(1.106~7.162)*  |
|                 | 酒精摄入量                | 0.268 × 10 <sup>-2</sup> ± 0.962 × 10 <sup>-8</sup> | 1.003(1.001~1.005)** |

\* 所有模型似然比检验均显著 ( $P < 0.05$ ); \*  $P < 0.5$ ; \*\*  $P < 0.01$

康,因而开展肝癌的病因研究,以制定有效的预防措施十分重要。

七十年代以来,关于HBV感染与原发肝癌的关系进行了大量的研究[2~6],HBV感染是肝癌的主要危险因素之一的事实已广为接受。莫志纯等总结了广西扶绥等发现肝癌高低发区HBsAg对比调查,HBsAg无论在成人还是儿童都表现出明显的平行关系,反复多次肝癌户与非肝癌户家庭成员的HBsAg检测及病例对照研究、前瞻性研究都一致证明乙型肝炎与肝癌有非常密切的关系。病例对照研究最高的OR值达21倍,前瞻性研究最高的RR为44.03倍[7]。本研究显示病例组HBsAg、HBeAg和HBV-DNA阳性率分别高于对照组3.1、6.9和5.3倍,再一次证明HBV感染是扶绥肝癌高发的重要危险因素。

自苏德隆教授提出“饮水与肝癌”关系的假设以来,许多流行病学研究已提示饮用水污染是肝癌发生的又一危险因素[8~12]。本次研究表明,一直饮用沟塘水者比饮用井水、自来水者发生肝癌的危险性高2.93倍,条件Logistic回归分析显示饮水污染是一种独立于其他因素的肝癌危险因素。本次研究还发现家族肝癌死亡史、饮酒亦是肝癌危险因素。但在平衡HBV感染的作用后家族史与肝癌的作用则不明显,说明家族史与HBV感染之间的联系,也表明家族史在肝癌发生中的作用乃是遗传背景与共同生活两方面协同作用的结果。

A Population-based Case Control Study of Primary Liver Cancer in Fusui Zhang Mingdong, et al., Shanghai Medical University 200032

A population-based case control study of primary liver cancer (PLC) was undertaken in Fusui County, Guangxi Autonomous Region. Ninety-nine PLC cases and 99 age-sex-matched controls were surveyed for their general conditions, life style features, dietary habits, types of drinking water and family history. Cases and controls were well distributed in nationality, education, marital status and annual income per person. Conditional logistic regression results showed that HBV infection, drinking pond-ditch water, family history and total alcohol intake were the risk factors of PLC with the relative risks 5.330 (2.502-11.35), 3.703 (1.251-10.96), 2.881 (1.289-6.441), 1.002 (1.000-1.004), respectively. And antibody of HBV surface antigen is protective factor with the relative risk of 0.418 (0.210-0.834).

**Key words** Primary liver cancer (PLC) Case control study HBV infection Risk factors

#### 参 考 文 献

- 1 汤钊猷主编.原发性肝癌.上海科技出版社,1979:226.
- 2 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,1979.
- 3 陈建国.启东县1972~1981年肝癌流行趋势.启东肝癌研究 1981~1983.

4 俞顺章,等.肝炎与肝癌关系.上海预防医学,1989,1:4.

5 刘佩莉.乙型肝炎与肝癌-病例对照研究.中国公共卫生,1987,6:22.

6 徐君佩.乙型肝炎与原发肝癌的关系.肿瘤,1981,1:33.

7 莫志纯,等.乙型病毒性肝炎与肝癌关系的流行病学研究.广西医学院学报,1989,6(3):7~11.

8 苏德隆.饮水与肝癌.中华预防医学杂志,1980,14(2):65.

9 沈卓才.不同饮水类型与肝癌流行病学研究.江苏医学,1985,11(1):29.

10 赵仁节,等.启东县饮用深井水者肝癌死亡率调查.上海第一医学院学报,1985,12(6):443.

11 毛汉文.上海崇明县高发区肝癌病因调查.医学研究通讯,1985,14(11):347.

12 李文广,等.江、浙、沪地区肝癌流行因素的综合分析.中国肿瘤杂志,1983,5(1):48.

(收稿:1991-10-04 修回:1992-02-03)

## 海南岛恙虫病流行概况及1711例病人临床分析

吴英俊 贾杰

海南岛属于我国热带和亚热带地区,恙虫病的报告与日俱增。笔者自1956年首次报告2例后,迄今已正式报告达1711例。鉴于本病在海南岛流行范围、发病人数均居全国首位,故作以下综合报告。

**一、流行概况:**1711例中,男性占86%,女性占14%;男女之比约为6:1。病例中年龄最小5岁,最大51岁,以16~26岁年龄组居多,显示恙虫病患者多系劳动者,与成人在自然环境活动和野外工作机会多和鼠类恙螨接触机会多有关。可见,恙虫病的严重性和对恙虫病预防与治疗的重要性。

据海南汇集1956~1981年间的疫情报告,病人主要发生于夏末与秋冬。年发病率不均,1958年、1978年发病率尤高,可能与疫源地开发有关。本病主要分布在本岛丘陵和山区,沿海平原仅占2%;保亭、昌江、乐东、万宁和儋县为多。其中保亭占总病例数的21%;健康人群的抗体调查,阳性率达40~80%,并随年龄增长而增高,说明感染率很高。

**二、临床症状:**恙虫病发病多急骤(962例);发热38.1~40℃1303例,40℃以上169例;寒战1265例;周身疼痛,头痛尤为剧烈,同时有恶心、呕吐、食欲不振、出汗、倦怠、乏力、耳鸣等症状,少数病例有谵妄。465例患者起病时有干咳,合并支气管性肺炎或间质性肺炎。少数病人有便秘、腹泻、呕血或便血;或表情呆滞、重听,类伤寒样表现。

**三、体征:**66.5%患者有溃疡或焦痂,以腋窝、腹股沟、会阴部、大腿内上侧等处发现最多;占63.9%;胸、肩、颈、臀及腹股沟次之,占22%。但有572例(33.3%)临床上无从检查到溃疡及焦痂,最终经血清学证实,说明溃疡与焦痂存在并非诊断本病的绝对特征。

淋巴结肿大以焦痂邻近部位明显,呈核桃或拇指大,可移动,有压痛,无化脓倾向,病愈后仍多未能完全消退。肿大的淋巴结多见于腹股沟、腋窝和颈部。

皮疹以颜面、颈部、躯干及四肢等处多见,呈暗红色斑丘疹或粟粒样皮疹,压之大多退色,无痒感,分布不均匀,多为散在性稀疏分布,少数融合。1711例中有皮疹584例(占31.8%)。741例(65.5%)有球结合膜充血,合并结膜下出血4例。

692例(61.2%)有相对缓脉,4例肺部可闻及干、湿性罗音,经X线检查,少数病例呈轻度间质性改变。肝脾脏肿大204例(18.1%),肿大以在肋下缘仅可触及至3cm者居多数,个别病例可肿大达肋下5cm。

**四、实验室检查:**白细胞计数及分类,多数是正常或减少,但也有升高者。1711例中830例进行了外斐氏试验检查,814例阳性,阳性率98%,较文献报告偏高。OX<sub>k</sub>凝集效价最高1:6400,阳性反应最早在病程第二天出现。由于海南隐性感染率较高,因此,诊断必须结合临床症状、体征,仅依靠OX<sub>k</sub>反应作为判断标准,可导致误诊。自1983年起应用间接血凝试验检测200例,阳性率与诊断相关性较好,可排除部分外斐氏假阳性的病例,显示了较高特异性,现已常规推广。

病原体分离共分出7株东方立克次体。

**五、治疗:**本文病例98%使用抗生素治疗,包括氯霉素、土霉素、四环素、金霉素治疗,个别用中药;对症疗法,效果都良好,全部治愈,说明本病及时诊断、及时治疗,预后良好。

本文作者单位:570011海口市,海南省人民医院传染科