



综述

肝癌现场流行病学研究二十年

陈建国

江苏省启东肝癌高发区自1972年以来,应用流行病学原理和方法指导肝癌病情调查、病因分析、实验研究、临床诊治以及制订预防措施,取得了长足的进展。

描述流行病学

为了解肝癌的流行程度,1972年,启东进行了以肝癌等恶性肿瘤为重点的十四年死亡回顾调查。结果显示启东1958~1971年的肝癌死亡率有逐年上升趋势,从1958年的20.45/10万上升到1971年的49.02/10万,肝癌死亡占全部癌症的35.45%,表明启东肝癌的流行较为严重。同时,对16岁以上58万人群进行了以肝癌为重点的普查,发现各种恶性肿瘤508例,其中肝癌189例(占37.2%),患病率为32.6/10万,证实启东系我国的肝癌高发区。

在此基础上,1972年起建立了恶性肿瘤登记报告制度,1974年又建立了全死因报告制度并逐步完善,持续至今。20年来的资料表明,启东肝癌发病率稳定在50/10万左右,男女性比例约3.5:1,平均发病年龄约为50岁,30~59岁发病(死亡)约占70%。此外,在启东境内,存在着稳定的相对高低发区。这些描述性研究工作,为启东肝癌现场研究提供了必不可少的基础资料。

分析流行病学

分析研究通常基于病因假设。现场多学科病因研究大致经历了以下几个阶段,即:社会调查,统计学联系,实验研究以及多因素分析。初期的研究根据现场群众最为强烈的反映以及调查印象,认为农药污染、饮食习惯(粮食、棉籽油等)、肝炎流行、饮用水质、烟酒嗜好、肝癌家族史等与肝癌有关。最早的100例肝癌病例对照调查基本肯定了肝病的作用,也注意到了水质污染的问题,甚至注意到了经常饮生水以及喝醋冷水(醋+糖精+冷水或冷开水,曾是当地

群众的一种消暑解渴饮料)的习惯;初步排除了农药污染的关系。1973年又进行70例肝癌病例对照调查,并增加了实验采样分析工作。该调查肯定了肝病(包括肝炎相关抗原*阳性)与肝癌的联系;提示启东地区黄曲霉毒素B₁(AFB₁)污染很普遍,并在相对高低发区有污染率的差异;病例与对照家庭饮用水中有机氯含量有别。此外,两次调查还发现肝癌家族史、精神刺激史、过度劳累史、营养状况等亦与肝癌有联系。

以后,对上述各因素均进行过单独或联合的病因调查。如对1964~1973年启东人民医院出院确诊的各种肝病及同期出院的呼吸系疾病作配组调查,表明肝病组发生肝癌的相对危险性(RR)为8.85。扩大到启东以外的地理流行病学调查显示启东肝癌死亡率与土壤成陆年代呈负相关,还发现水、土中的含氮量、水中的微量元素、玉米种植分布等与肝癌死亡率有联系。另一项专题调查则注意到饮水类型与肝癌死亡率有关。经过最初五年的研究,有的因素的病因概念更为明确、证据更为确凿,如“肝病”被证实主要是乙型肝炎及其病毒(HBV);而有些因素逐渐被否定,如有机氯农药污染等。围绕基本明确及可疑的因素,最近十年进行了多次多因素的病因研究。目前启东肝癌的病因主要考虑HBV、AFB₁、遗传因素、饮水污染等[1],而微量元素的问题尚悬而未决。

血清流行病学

血清学研究为现场流行病学研究提供了可靠的实验室证据。在58万人的普查中,结合血清甲胎蛋白(AFP)检测,证实启东肝病流行较为严重。采用血清HBsAg检测方法,在启东现场对肝癌高低发乡的自然人群、AFP阳性者、肝癌病人、健康对照等

本文作者单位:江苏省启东肝癌研究所流行病学研究室
226200.

●即1977年后定名的HBsAg

进行检测,表明HBsAg检出率高发区高于低发区,AFP阳性者高于阴性者,肝癌家族高于对照家族。对苏(启东、海门)、桂(扶绥)、浙(慈溪)、沪(奉贤)三省一市的自然人群及肝癌病人进行协作调查及血清学检测,结果显示HBsAg标化阳性率高低与所在地的肝癌死亡率呈一致性。且肝癌病人的阳性率均高于自然人群。对自然人群中HBsAg携带者与非携带者共14 694人自1977年1月起前瞻观察10年[2],结果携带者肝癌发病率为247.62/10万,非携带者为21.01/10万,RR为11.79 ($P < 0.01$)。此项以血清学为观察指标的流行病学研究,有力地表明了HBV与肝癌的病因联系。以后HBV中的五项感染标志(HBVM)多次在肝癌及其它各种人群中作过比较研究,肝癌中的HBVM总感染率特别是HBsAg(+)率总是最高,“屡试不爽”。最近,丙型肝炎病毒(HCV)与肝癌关系的研究已引起注意[3];但在启东,尚无病因联系的确切证据。

理论流行病学

现场研究经常采用随机性数学模型。曾将启东肝癌病例标于点图上,用Poisson分布进行拟合,结果表明肝癌不符合随机分布、有地区聚集性。用二项分布对启东1 065例肝癌家族成员曾患肝癌的情况作聚集性分析,将实际数与理论数作拟合检验,显示肝癌具有显著的家族聚集性。用Knox方法[4]对启东儿童肝癌以死亡时间相差3个月,空间相距1个月为标准作时空聚集性分析,结果 $\lambda = 0.28$, $P = 0.24$,未见聚集性。用条件Logistic回归模型进行肝癌家庭HBV感染的病例对照研究[5],结果该回归方程中贡献最大的为病例的HBsAg与抗-HBc的乘积项,其次为同胞的HBV总感染率水平。对启东30岁以上的有肝病史人群进行肝癌多因素多水平的14年前瞻研究[6],应用Poisson回归模型估计人群归因危险度(PAR)及综合的PAR,显示该人群中致癌因素有85.5%可用性别、HBsAg携带状况、肝病史和肝癌家族史四个因素予以解释。用Cox模型应用于现场肝癌的术后生存率资料[7],结果在14项指标中筛选出对肝癌术后生存影响显著的因素为术前HBsAg、肿瘤大小、肝硬变、瘤栓及术后AFP转归,所得到的预测方程对判断肝癌预后具有指导意义。这些结果充分表明,数学模型及电子计算机的应用为现场流行病学研究提供了定量证据。

遗传流行病学

1972年以来启东多次的家系调查、病例对照研究均倾向于如下结论:同胞中肝癌死亡年龄大多十分接近;子代病例的平均死亡年龄约偏低10岁;离开原籍20年以上的家族成员的肝癌曾患率并没有下降趋势。曾发现三对六例孪生子肝癌的发病年龄偏低,除1例外,余均在30~38岁之间;两对孪生子具有肝癌家族史、且AFP共同阳性,另一对AFP共同阴性,提示孪生子间的癌生物学特性相同。对703个肝癌家系的调查表明[8],肝癌一、二级亲族的肝癌曾患率分别为5.45%与2.16%,587个对照家系一级亲族的曾患率为1.03% ($P < 0.01$)。将此资料用Li-Mantel-Gart法计算的分离比为0.13~0.16,初步否认单因素遗传方式;用Falconer氏法估算的遗传度为 $51.85 \pm 1.76\%$,提示肝癌可能系多基因遗传病。进一步采用通径分析的方法,则显示肝癌不属纯多基因遗传模式,而更符合混合模型;再用具有混合模型的复合分离分析程序进行计算机运算,则显示肝癌的发生在多基因的基础上有主基因的作用[9]。此外,还从染色体及分子水平上证实肝癌具有特殊的Gm血型,高SCE率、染色体畸变率、微核出现率、脆性部位率及UDS水平,证实肝癌具有遗传的生物学基础。

临床流行病学(二级预防)

为发现早期肝癌,1972年启东采用扩散法和对流法检测AFP 78 637人,发现AFP异常者159例,其中30例无自觉症状,最后证实为肝癌,显示了普查的早诊价值。以后采用灵敏的血凝法、火箭法,在70年代共进行了约二百万人次的AFP检测,发现了大量的肝癌病人,其中早期肝癌占35.5%[1],为早期治疗创造了有利条件。但80年代以后,有学者从经济学角度提出普查得不偿失,因此普查工作一度中断。1984年始,出于早诊早治的战略考虑,笔者等重新估价了AFP普查的作用,提出了选择特定的高危险人群进行普查的概念;并把启东肝癌高危险人群定义为“HBsAg阳性的30~59岁的男性”。1989年起,现场应用成熟的AFP方法,对高危险人群进行了随机有对照的周期性筛检研究[10],在实践中证明其经济、方便、有效,具有积极的临床意义,为现场二级预防提供了决策依据和可行方案。

实验流行病学

在肝癌病因研究略见端倪之际, 启东事实上已针对可疑因素采取了干预措施。1972年起在启东范围内提出饮用水井水化的要求, 以后随着饮水与肝癌研究工作的深入, 又进一步提倡饮用深井水(井深 >200 m)、兴办小型自来水, 目前已基本形成深井自来水供水网。以某高发乡为主进行的饮水与肝癌关系的实验流行病学研究已从1980年开始, 但水源病因学的验证看来尚需时间。曾作为当地居民主粮的玉米, 经检测80%受黄曲霉菌污染, AFB₁检出率在30%左右。因此在主粮收获季节在群众中大力宣传快收快晒快进仓以防粮食霉变; 研究工作者亦同时寻找有效的去毒药物或方法, 取得了一定的效果。但真正有效的“措施”还在于80年代中期后, 启东居民的主粮玉米已由不易受AFB₁污染的大米所替代, 这是一项“自然”的干预试验。对于证据最足的“肝病”, 现场始终没有放弃普查普治工作。在HBV的病因联系确定后, 1982年, 启东研制成功高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)并随即应用于预防HBV感染, 效果较好。1983年始, 启东开展了当时全球为数不多的乙肝疫苗免疫新生儿的预防接种工作[11]; 至1991年, 启东半数以上乡的4万多名新生儿已接受了三剂乙肝疫苗(Merck疫苗为主), 其效果肯定。该研究对于此代人群肝癌发病率的影响, 将受世人瞩目。此外, 另一项微量元素Se与肝癌关系的干预研究也在进行之中。

流行病学作为一门科学, 既是一个方法, 又是一个工具。在现场肝癌研究中, 流行病学的基本观点和方法始终指导着肝癌的病因、诊治和预防研究。对于现场综合防治效果的最终评价, 流行病学仍将起着不可低估的作用。

参考文献

- 1 Zhu YR, Chen JG, Huang XY. Hepatocellular carcinoma in Qidong County. In: Tang ZY (eds). Primary liver cancer. China Academic Publisher. Springer-Verlag. 1989: 204~222.
- 2 陆建华, 陈建国, 倪正平, 等. HBsAg携带与肝癌关系的十年随访研究. 中华预防医学杂志, 1988, 22: 259.
- 3 Chuang WL, Chang WY, Lu SN, et al. The role of hepatitis B and C virus in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. Cancer, 1992, 69: 2052~2054.
- 4 Knox G. Epidemiology of childhood leukaemia in Northumberland and Durham. Br Prev Soc Med, 1964, 18: 17.
- 5 陈建国, 陆建华, 龚惠民, 等. 肝癌家庭HBV感染的病例一对照研究: 条件Logistic回归模型的应用. 中华流行病学杂志, 1991, 12: 208.
- 6 陈启光, 陈建国, 恽振先, 等. 前瞻研究中的归因危险度分析—启东肝病高危人群14年随访的Poisson回归模型估计. 中国卫生统计, 1990, 7(增刊): 1.
- 7 陈建国, 黄兴耀. 肝癌根治术后Cox模型分析及生存函数的估计. 中国公共卫生学报, 1990, 9: 100.
- 8 龚惠民, 沈福民, 陈建国, 等. 肝癌的遗传流行病学调查—分离比与遗传度的估算. 中华医学杂志, 1986, 66: 93.
- 9 Shen FM, Lee MK, Gong HM, et al. Complex segregation analysis of primary hepatocellular carcinoma in Chinese families: interaction of inherited susceptibility and hepatitis B viral infection. Am J Hum Gen, 1991, 49: 88.
- 10 陈建国, 陈启光, 张宝初, 等. 启东地区肝癌高危人群的筛检研究. 中华预防医学杂志, 1991, 25: 325.
- 11 Sun ZT, Chu YR. Multifactorial etiology and multifaceted prevention strategy of hepatocellular carcinoma. Cancer Det Prev, 1989, 14: 285.

(收稿: 1992-09-25 修回: 1992-11-14)