

结肠癌和直肠癌危险因素的巢式病例对照研究

陈坤 蔡剑 刘希永 马新源 姚开颜 郑树

【摘要】 目的 探讨结肠癌和直肠癌的危险因素。方法 应用巢式病例对照研究方法,对一个 6 万余人队列随访 10 年,队列中 196 例新发结、直肠癌病例作为病例组;从该队列中随机抽取 980 名正常人作为对照组。对有关暴露因素进行单因素分析和多因素非条件 logistic 回归分析。结果 年龄在病例组和对照组之间差异有显著性,病例组年龄高于对照组,且结肠癌的发病年龄高于直肠癌。多因素分析表明,除年龄外,粘液血便史、肠息肉史与结肠癌关系密切,OR 值分别为 2.961(95% CI: 1.202~7.298)和 8.941(95% CI: 1.820~43.926),饮用混合水与直肠癌的 OR 值为 1.823(95% CI: 1.024~3.247)。结论 结、直肠癌的危险因素不尽相同。除年龄是结、直肠癌发病的一个共同重要因素外,肠息肉史和粘液血便史与结肠癌有关联,而饮用混合水则与直肠癌关系密切。

【关键词】 结肠肿瘤;危险因素;巢式病例对照研究

Nested case-control study on the risk factors of colorectal cancer CHEN Kun*, CAI Jian, LIU Xiyong, et al. * Zhejiang University, School of Public Health, Hangzhou 310006, China

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of colorectal cancer. Methods A nested case-control study was conducted based on a cohort of 64 693 subjects in Jiashan county, Zhejiang, China. One hundred and ninety-six cases of colorectal cancer were detected during a follow-up program for 10 years. Nine hundred and eighty non-colorectal cancer subjects were randomly selected from the cohort as controls. Univariate analysis and multivariate non-conditional logistic regression were used to analyse associations between the exposure factors and colorectal cancer. Results The age of case group was significantly older than that of the control group. Moreover, the age at diagnose of colon cancer was significantly older than that of the rectal cancer. Other than age, the final regression model showed that mucous blood stool history and colon polyp history were significantly associated with colon cancer (OR = 2.961, 95% CI: 1.202-7.298 and 8.941, 95% CI: 1.820-43.926 respectively) while mixed sources of drinking water was found to be associated with rectal cancer with a OR value of 1.823 (95% CI: 1.024-3.247). Conclusion The risk factors of colon cancer were different from that of the rectal cancer. Age was an important factor influencing the incidence of both colon cancer and rectal cancer. Mucous blood stool history and colon polyp history were associated with colon cancer, while drinking mixed water was closely associated with rectal cancer.

【Key words】 Colonic neoplasms; Risk factors; Nested case-control study

结、直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,过去数十年间,全球结、直肠癌年发病例数超过 50 万,发病呈上升趋势。我国浙江省嘉善县结、直肠癌死亡率为全国之冠,达 20/10 万左右^[1]。国内外应用常规病例对照研究方法探讨结、直肠癌危险因素的报告较多,而应用巢式病例对照研究的文献报道尚不多见。我们拟通过巢式病例对照研究对结、直肠癌危险因素进行探讨,为病因预防提供依据。

材料与方法

1. 病例与对照的选择:1989 年 5 月至 1990 年 4 月,在浙江省嘉善县所属的 10 个乡镇中对 30 岁以上人群共 75 842 人进行了结、直肠癌筛检,共有 64 693 人参加了筛检,应答率为 85.3%。该筛检人群即为本研究的队列人群。此后,依据嘉善县建立的完整的结、直肠癌登记报告制度,对该队列进行随访。从 1990 年 5 月至 1998 年 12 月,该队列人群共新发生结、直肠癌 196 例,此即为本研究的病例组。196 例病例中,病理诊断 151 例(77.1%);手术诊断 20 例(10.2%);内窥镜诊断 23 例(11.7%)。对照

基金项目 国家“八五”科技攻关项目(85-914-01)

作者单位 310006 杭州 浙江大学公共卫生学院流行病学教研室(陈坤、蔡剑);浙江大学肿瘤研究所(刘希永、郑树);浙江省嘉善县肿瘤防治研究所(马新源、姚开颜)

组按照成组设计的原则 ,应为该队列中未患结、直肠癌者的一个代表性样本 ,为此 ,我们应用单纯随机抽样技术 ,在上述 6.4 万余队列资料的计算机数据库中 ,完全随机地抽取了 980 名未发生结、直肠癌者为对照组。病例与对照人数的比值为 1:5。

2. 研究内容 :①一般情况 :包括年龄、性别、职业、文化水平等 ;②个人习惯 :包括饮食情况、饮水情况、烟酒嗜好等 ;③可能与结、直肠癌有关的一些症状及医疗疾病史 :包括大便性状的改变、腹部手术史、肠道疾病史、哮喘过敏史、肿瘤家族史、钩虫病史、药物服用史及精神刺激史等。

3. 调查方法及质量控制 :1989~1990 年筛检时的基线调查由经过专门培训的乡、村卫生院医生担任 ,并备有专门的《调查员手册》作为统一询问和填表的标准。调查询问除因受检对象外出外 ,均无拒检。调查资料由专门人员两次输入计算机 ,经校对无误后进行分析。本次研究所用资料 ,均从该建立的筛检数据中调出。

4. 分析方法 :巢式病例对照研究可以用经典的病例对照研究方法进行统计分析。本研究在对各变量进行单因素 χ^2 检验和 t 检验的基础上 ,做了多因素非条件 logistic 回归分析。所采用的统计软件为 SPSS 10.0 for windows 版和 the SAS system for windows 6.12 版。

结 果

本研究中病例 196 例 ,对照 980 例 ,其中男性 574 例 ,占 48.8% ,略少于女性。结、直肠癌病例发病年龄分别为(57.9 ± 11.5)岁和(61.7 ± 10.3)岁 ,差异有显著性($P=0.015$)。以进入队列时的平均年龄分析 ,结肠癌病例组与其对照组分别为(56.71 ± 10.68)岁和(45.66 ± 12.59)岁 ;直肠癌病例组与其对照组分别为(52.08 ± 10.41)岁和(46.41 ± 12.18)岁 ,经 t 检验 ,差异均有显著性($P<0.05$)。

表 1 和表 2 分别列出了结肠癌和直肠癌单因素分析中 ,各变量的 χ^2 值 , P 值 , OR 值及其 95% 可信区间(95% CI)($P>0.2$ 者未列入表中)。

鉴于结肠癌与直肠癌的危险因素不尽相同 ,故未作两者合并(即大肠癌)的危险因素分析。为了控制和分析年龄及其他相关因素间的混杂作用的影响 ,将单因素分析结果中 ,显著性水平小于 0.15 的因素 ,通过向前逐步回归方法 ,分别拟合结肠癌和直肠

癌的 logistic 回归模型(表 3 和表 4)。

表1 结肠癌单因素分析(病例组 $n=84$,对照组 $n=420$)

因 素	OR 值	95% CI	χ^2 值	P 值
文盲 (是=1 否=0)	2.015	1.257~3.233	8.655	0.003
饮用井水 (井水=1 其他=0)	0.317	0.096~1.047	3.148	0.060
饮用自来水 (自来水=1 其他=0)	0.663	0.414~1.061	2.962	0.085
饮用混合水 (混合水=1 其他=0)	1.707	0.946~3.080	3.207	0.073
饮用浜水 (浜水=1 其他=0)	2.574	1.165~5.688	5.814	0.016
慢性腹泻史 (有=1 无=0)	1.713	0.852~3.445	2.324	0.127
便秘史 (有=1 无=0)	0.500	0.174~0.144	1.710	0.191
阑尾炎史 (有=1 无=0)	1.794	1.015~3.173	4.124	0.042
哮喘或过敏史 (有=1 无=0)	1.687	0.819~3.474	2.053	0.152
精神刺激史 (有=1 无=0)	3.458	0.954~12.533	3.458	0.059
阑尾手术史 (有=1 无=0)	1.897	0.960~3.746	3.490	0.062
节育史 (有=1 无=0)	0.423	0.177~1.012	3.942	0.047
肠息肉史 (有=1 无=0)	8.874	2.076~37.931	12.386	0.000

注 混合水为研究对象一生中饮用数种水源的时间长度无明显差异 ,主要以河水、浜水等为饮用水源

表2 直肠癌单因素分析(病例组 $n=112$,对照组 $n=560$)

因 素	OR 值	95% CI	χ^2 值	P 值
文盲 (是=1 否=0)	1.602	1.066~2.407	5.187	0.023
饮用井水 (井水=1 其他=0)	0.326	0.116~0.916	4.975	0.026
饮用混合水 (混合水=1 其他=0)	1.846	1.070~3.178	5.015	0.025
粘液血便史 (有=1 无=0)	1.688	0.889~3.205	2.613	0.106
阑尾炎史 (有=1 无=0)	0.631	0.333~1.197	2.016	0.156
性别 (男=1 女=0)	1.432	0.951~2.157	2.979	0.084
精神刺激史 (有=1 无=0)	2.110	0.854~5.214	2.729	0.099

结果所示 ,在 $P=0.05$ 水平上 ,最终进入结肠癌 logistic 回归模型的因素有粘液血便史、肠息肉史和年龄 ,在直肠癌则有饮用混合水史及年龄。由此可见 ,无论是结肠癌还是直肠癌 ,年龄均是一个重要的影响发病的因素。

表3 结肠癌多因素分析

变 量	OR 值	95% CI	P 值
粘液血便史 (有=1 无=0)	2. 961	1. 202~7. 298	0. 018
肠息肉史 (有=1 无=0)	8. 941	1. 820~43. 926	0. 007
年龄(岁)	1. 426	1. 276~1. 594	0. 000

表4 直肠癌多因素分析

变 量	OR 值	95% CI	P 值
混合水 (混合水=1 其他=0)	1. 823	1. 024~3. 247	0. 041
年龄(岁)	1. 224	1. 116~1. 342	0. 000

讨 论

遗传因素在结、直肠癌发病中约占 20% 左右^[2] 环境因素对结、直肠癌的影响已有许多报道^[1-3]。在进行结、直肠癌的二级预防时,则应当考虑各种结、直肠癌的癌前病变,如息肉史、溃疡性结肠炎等。年龄与结、直肠癌关系密切,多数研究将年龄因素作为匹配因素加以控制。我们为了使对照组能更好的代表一般人群,故未将年龄作为匹配因素,而作为一研究因素分析。单因素研究结果表明,无论是结肠癌还是直肠癌,病例组年龄均显著大于对照组年龄。直肠癌平均发病年龄是 58 岁,结肠癌是 62 岁,两者差异有显著性($P=0.015$),提示结、直肠癌的病因因素在人一生中的致病时间有先后差异。

单因素分析结果表明,文盲与结肠癌、直肠癌的 OR 值分别为 2.015 和 1.602, P 均 <0.05 ,但均未能进入 logistic 回归模型。其原因可能是受教育程度与年龄有关,而年龄与结、直肠癌关系密切。此外,饮用井水与结肠癌、直肠癌的 OR 值分别为 0.317 和 0.326, P 均 <0.05 ,是一种保护因素,饮用混合水与直肠癌的 OR 值为 1.846($P=0.025$),浜水(混沟水)与结肠癌的 OR 值为 2.574($P=0.016$)。多因素分析结果表明,饮用混合水是直肠癌中除年龄外的另一个危险因素($OR=1.823$, $P=0.041$)。上述有关饮用水与结、直肠癌的关系与前期^[4]研究结果基本一致。

虽然有报道认为饮食因素与结、直肠癌发病关系密切,如喜食红烧鱼,饮食多脂肪、少纤维等增加结、直肠癌发病风险^[1,5,6],但本研究未发现类似结果。研究中将肉食及蔬菜食用情况合并进行叉生分析,未得到阳性结果,此外也未发现烟酒嗜好等与

结、直肠癌有统计学上的显著关联。

结、直肠癌的癌前症状有慢性腹泻史、粘液血便史、便秘史等。本研究发现,粘液血便史与结肠癌发病关系密切,logistic 回归分析表明 OR 值为 2.961(95% CI:1.202~7.298)。而慢性腹泻史、便秘史对结、直肠癌的 OR 值均未达显著性水平。

肠息肉在结肠癌的 logistic 回归模型中,OR 值高达 8.941(95% CI:1.82~43.926),而肠息肉与直肠癌的联系则无统计学上意义。有学说认为胆囊炎后,胆汁中胆酸浓度增高,胆汁酸代谢物增强了对结肠的致癌作用^[7],但本研究结果未能支持这一学说。此外,较多研究发现精神刺激史与结、直肠癌有关^[1,8,9],本研究仅单因素分析结果支持这一观点。

值得注意的是,本研究随访历时 10 年,所研究的暴露因素经过 10 年的变迁,可能会有所改变,如饮食习惯、饮水习惯、肠道相关疾病等,都有可能与当初基线调查时有所不同。这些改变,可能会影响结论判断的准确性。此外,本研究的对照组从整个队列人群中随机抽取,未与病例组做任何因素的匹配,年龄可能成为影响结果解释的混杂因素。

参 考 文 献

- 1 焦登鳌,吴德仁,陈坤,等. 大肠癌高发区嘉善县大肠癌危险因子的调查研究. 中华流行病学杂志,1988,9:354-357.
- 2 梁寒,王殿昌. 大肠癌的癌前病变和危险因素. 齐鲁肿瘤杂志,1997,4:84-86.
- 3 Fernandez JL, Gallegos M, Brochero A, et al. Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test. Acta Gastroenterol Latinoam, 1999, 29:73-78.
- 4 陈坤,焦登鳌,卢琳,等. 饮水类型与大肠癌发病率关系的研究. 中国公共卫生学报,1991,10:324-326.
- 5 刘爱忠,谭红专,王洁如,等. 153 对大肠癌危险因素的配对病例对照研究. 中国公共卫生,1997,13:206-207.
- 6 Martha LS, Sandra LE, Wade S. Stage of colon cancer at diagnosis: implications for risk factor associations. Int J Epidemiol, 1998, 27:382-387.
- 7 王坚,施维锦,仇宗江,等. 胆囊切除、胆囊结石与大肠癌. 肝胆胰外科杂志,1999,11:114-115.
- 8 刘希永,周伦,余海,等. 嘉善县 286 例大肠癌病例对照研究. 中国慢性病预防与控制,1994,2:122-126.
- 9 周伦,余海,陈坤,等. 大肠癌高发区人群的大肠腺瘤危险因子分析. 中国肿瘤临床,1994,21:884-887.
- 10 李新华,曾光. 流行病学知识问答. 中华流行病学杂志,1999,20:118-121.

(收稿日期 2001-01-10)

(本文编辑:张林东)