

# 原发性肝癌与出生顺序的研究

蔡如琳 孟炜 陆鸿雁 江峰 姜庆五 林文尧 沈福民

**【摘要】** 目的 分析原发性肝癌患者的出生顺序,探讨环境因素与肝癌的关系。方法 根据 Greenwood 及 Haldane 的出生顺序方法,对来自江苏省海门市 8 年随访队列的 100 个家系中 100 例先证者及 22 例患病同胞进行出生顺序研究。结果 Greenwood 法分析结果显示,患者出生顺序在 1~3 胎次的个体较多,当控制了乙型肝炎病毒感染的影响后,结果仍显示肝癌病人好发在出生顺序较早的个体。Haldane 法计算  $\sum 6A_{\text{实际值}} = 1\ 806$ ,  $\sum 6A_{\text{理论值}} = 1\ 988$ , 实际 6A 值与期望 6A 值相差两个标准差以上,  $|\sum 6A_{\text{实际值}} - \sum 6A_{\text{期望值}}| / \sqrt{\sum V6A} = 2.165\ 7$ , 差异有显著的统计学意义 ( $0.02 < P < 0.05$ )。实际 6A 值比期望 6A 值小,说明出生顺序越小的个体越容易患肝癌。生态学研究结果显示,海门市普及自来水 10 年后的肝癌死亡率随时间推移明显下降。经 Spearman 相关显著性检验,相关系数为  $-0.818$  ( $P < 0.01$ )。提示早期出生的个体中肝癌的发病与当地饮用水的水质有关。结论 肝癌的发生与出生顺序有关,发生在出生较早的个体,这与国外报道的肝癌好发于出生顺序较晚个体的结论不一致。生态学研究表明,长期饮用沟塘水与肝癌好发在出生顺序较早的个体有关,提示环境因素对肝癌的发生有一定的影响。

**【关键词】** 肝细胞瘤;出生顺序;家系研究

**A study on the relationship of birth order hepatocellular carcinoma** CAI Ru-lin\*, MENG Wei, LU Hong-yan, JIANG Feng, JIANG Qing-wu, LIN Wen-yao, SHEN Fu-min. \*Department of Epidemiology, Public Health School of Fudan University, Shanghai 200032, China

**【Abstract】 Objective** To explore the association of hepatocellular carcinoma (HCC) with environmental factors through analyzing birth order data from pedigree sibships. **Methods** A birth order study was conducted based on the methods of Greenwood and Haldane for 100 probands and 22 affected siblings from 100 pedigrees in a cohort which was followed up for 8 years in Haimen, Jiangsu, China. **Results** The findings from the Greenwood method suggested that there was a tendency for cases of HCC to concentrate at lower birth orders of 1 to 3. With the effects of hepatitis B virus on the birth orders being controlled, the same tendency was also observed. The results from Haldane method showed that difference between actual value and expected value of 6A was more than the double standard deviation.  $\sum 6A_{\text{actual value}} = 1\ 806$ ,  $\sum 6A_{\text{expected value}} = 1\ 988$ ,  $|\sum 6A_{\text{actual value}} - \sum 6A_{\text{expected value}}| / \sqrt{\sum V6A} = 2.165\ 7$  ( $0.02 < P < 0.05$ ). The actual value of 6A was lower than the expected value of 6A suggesting that individuals at lower birth orders were at a higher risk of suffering from HCC. In addition, through data from ecologic research, there was a decreasing tendency of mortality of HCC within 10 years after the prevalence of tap water in Haimen city. The correlation coefficient by Spearman test was  $-0.818$  ( $P < 0.01$ ). The contribution of the quality of drinking water in the locality to the onset of HCC was found among people born in earlier period. **Conclusions** There was a tendency that the onset of HCC cases concentrating was at lower birth orders in this research, which was inconsistent with several reports of foreign authors' which showed a reverse tendency. According to the ecological results, it was suggested that long-term drinking of ditch-water was responsible for the tendency of cases of HCC concentrating at lower birth orders. There were also certain effects of environmental factors exerted on the onset of HCC being discovered.

**【Key words】** Hepatoma; Birth order; Pedigree study

原发性肝癌(HCC)为最常见的恶性肿瘤之一,

且发病有逐年升高的趋势。目前发现 HCC 的发生在家系中可有多人同时或先后出现,存在家庭聚集性。从江苏省海门市的一个 8 年随访队列中选取肝癌家系,分析家系中 HCC 病人的出生顺序及各家庭同胞总数的分布,以探讨 HCC 与环境因素之间的

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39930160)

作者单位 200032 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(蔡如琳、孟炜、江峰、姜庆五、沈福民);江苏省海门市卫生防疫站(陆鸿雁、林文尧)

通讯作者 孟炜 E-mail: wmeng@shmu.edu.cn

关系。

### 对象与方法

#### 一、研究对象

病例均为县级以上医院病理诊断确诊的 HCC 病人。先证者病例 :指家庭中不依赖于其他家庭成员而独立检出的病例 ,通过该病例确定家庭。研究中的 100 例先证者肝癌病例均来自海门市 9 万 HBsAg 阳性患者 8 年随访队列 ,队列的肝癌发生率为 1.03%。先证者同胞病例 :100 个家系先证者同胞共计 330 人 ,其中肝癌患者 22 例。共分析肝癌病例 122 例。

#### 二、研究方法

1. 调查方法 :设计统一的调查表并配以调查手册指南 ,由经严格培训的调查员对 100 个家系的先证者及其亲属的一般情况、患病情况、出生顺序等进行调查。

2. 调查资料整理 :调查表经验收合格后 ,画出家系图 ,建立家系数据资料 ,进行数据分析。

#### 3. 出生顺序分析<sup>[1]</sup> :

(1)Greenwood 和 Yule 的出生顺序法 :假设病人出生于任一顺序的概率相等 ,即假设人群中病人的出生顺序的频数分布按均等的期望分布 ,并与实际的出生顺序分布相比较。若两者不符 ,则所研究疾病同出生顺序有关 ,提示该患病病因同环境的关系较大 ,而同遗传的关系较小 ;反之 ,若两者相符合 ,则同出生顺序的关系不大或无关 ,提示该患病病因同遗传的关系较大 ,而受环境的影响较小。

(2)Haldane 和 Smith 的出生顺序法(原理同上) :计算各家系的实际 A 值 ,即同胞组中实际患者出生顺序总计值。为计算的需要将 A 值乘以 6 ,即为 6A 实际值。期望 6A 值的计算公式为  $3h(K + 1)$  ,其方差 : $V6A = 3h(K + 1) \times (K - h)$  ,其中 V6A 为期望 6A 值的方差 ,K 为某家庭子代同胞组中同胞数 ,h 为该同胞组中某病患者数。将欲分析的各家实际 6A 值累加后与经累加的期望 6A 值相比较 ,若实际 6A 值与期望 6A 值相差两个标准差(s)以上 ,且经 t 检验在统计学上差异有显著性 ,说明出生顺序与分析的疾病有关。可根据下列公式查 t 值表 :

$$C = \frac{|\sum 6A_{实际值} - \sum 6A_{期望值}|}{\sqrt{\sum V6A}} \quad df = n - 1$$

C 为实际 6A 值和期望 6A 值的差值与期望 6A 值 s 的比值 ,若实际 6A 值比期望 6A 值大 ,说明出生

顺序越大越容易患该病 ,反之则出生顺序越小越容易患该病。

4. 生态学分析 :分析 20 世纪 60~90 年代家系成员饮用水中宅沟水比例的变化 ,海门地区自来水的普及情况及 1969~1999 年肝癌死亡率变化趋势 ,并作 Spearman 相关显著性检验。

### 结 果

#### 1. Greenwood 和 Yule 的出生顺序法分析结果 :

①分析 122 例肝癌患者按家庭兄弟总数及出生顺序的实际分布(表 1)。计算其理论分布 ,比较实际分布值和理论分布值。结果显示肝癌的发生与出生顺序有关 ,好发于出生序列在 1~3 的子代(表 2)。②考虑到 HBsAg 阳性是肝癌发生的一个重要环境影响因素 ,分别分析了 122 例中 94 例 HBsAg 阳性患者及 28 例 HBsAg 阴性患者的出生顺序(表 3) ,仍显示肝癌好发于出生序列在 1~3 的子代。提示肝癌的发生存在出生序列效应 ,可能受到乙型肝炎病毒(HBV)感染以外的环境因素影响。

表1 江苏省海门市 122 例肝癌患者按家庭同胞总数及出生顺序的分布

| 同胞总数 | 肝癌患者出生顺序 |    |    |    |   |   |   | 合计  |
|------|----------|----|----|----|---|---|---|-----|
|      | 1        | 2  | 3  | 4  | 5 | 6 | 7 |     |
| 1    | 7        |    |    |    |   |   |   | 7   |
| 2    | 9        | 2  |    |    |   |   |   | 11  |
| 3    | 5        | 6  | 6  |    |   |   |   | 17  |
| 4    | 5        | 13 | 5  | 3  |   |   |   | 26  |
| 5    | 5        | 3  | 7  | 4  | 2 |   |   | 21  |
| 6    | 4        | 7  | 4  | 3  | 3 | 1 |   | 22  |
| 7    | 2        | 2  | 2  | 2  | 2 | 0 | 3 | 13  |
| 8    | 1        | 1  | 1  | 0  | 0 | 1 | 0 | 4   |
| 9    | 0        | 0  | 0  | 1  | 0 | 0 | 0 | 1   |
| 合计   | 38       | 34 | 25 | 13 | 7 | 2 | 3 | 122 |

表2 江苏省海门市 122 例 HCC 患者出生顺序实际分布与期望分布的比较

| 出生顺序 | 实际分布 | 期望分布   | 实际数/理论数 |
|------|------|--------|---------|
| 1    | 38   | 35.00  | 1.09    |
| 2    | 34   | 28.00  | 1.21    |
| 3    | 25   | 22.50  | 1.11    |
| 4    | 13   | 16.83  | 0.77    |
| 5    | 7    | 10.33  | 0.68    |
| 6    | 2    | 6.13   | 0.33    |
| ≥7   | 3    | 3.19   | 0.94    |
| 合计   | 122  | 121.98 |         |

2. Haldane 和 Smith 的出生顺序法 : $\sum 6A_{实际值} = 1806$  ,  $\sum 6A_{理论值} = 1988$  ,  $\sum V6A = 7062$  ;  $\sum 6A_{实际值}$  与  $\sum 6A_{理论值}$  的差值大于两个 s ;  $C = \frac{|\sum 6A_{实际值} - \sum 6A_{期望值}|}{\sqrt{\sum V6A}} = 2.1657$   $df = 122 - 1 = 121$  ,查 t 界值表得  $0.02 <$

$P < 0.05$ 。结果再次提示出生顺序与肝癌有关,实际 6A 值比期望 6A 值小,说明出生顺序越小越容易患肝癌。

表3 江苏省海门市 94 例 HBsAg 阳性肝癌患者和 28 例 HBsAg 阴性肝癌患者出生顺序实际分布与期望分布的比较

| 出生顺序     | 实际分布 | 期望分布  | 实际数/理论数 | 出生顺序     | 实际分布 | 期望分布   | 实际数/理论数 |
|----------|------|-------|---------|----------|------|--------|---------|
| HBsAg 阳性 |      |       |         | HBsAg 阴性 |      |        |         |
| 1        | 29   | 26.27 | 1.10    | 1        | 9    | 8.737  | 1.03    |
| 2        | 28   | 22.27 | 1.26    | 2        | 6    | 5.737  | 1.05    |
| 3        | 18   | 17.27 | 1.04    | 3        | 7    | 5.237  | 1.34    |
| 4        | 9    | 12.94 | 0.70    | 4        | 4    | 3.904  | 1.02    |
| ≥5       | 10   | 15.30 | 0.65    | ≥5       | 2    | 4.387  | 0.46    |
| 合计       | 94   | 94.05 |         | 合计       | 28   | 28.002 |         |

3. 生态学分析:由于饮用污染的宅沟水可能是肝癌的危险因素,分析 100 个家系的成员 60~90 年代饮水构成的变化趋势。结果显示在 60 年代以前家系成员饮用水以宅沟水为主,60 年代以后饮用宅沟水的比例逐年下降。海门地区 80 年代开始普及自来水,至 90 年代末自来水普及率接近 100%,而海门地区的肝癌死亡率在改水 10 年后呈显著下降的趋势(图 1)。对 1990~1999 年的肝癌死亡率与年份作 Spearman 相关显著性检验,相关系数为  $-0.818$ ,  $P < 0.01$ 。说明改水 10 年后,随时间推移,肝癌死亡率明显下降,提示当地自来水普及率的上升与肝癌死亡率的下降有关。

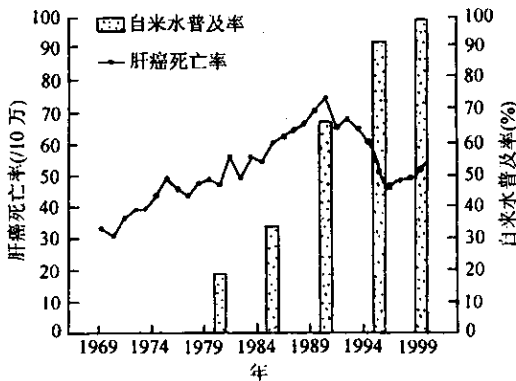


图1 江苏省海门市 1980~1999 年居民自来水普及率(%)及 1969~1999 年肝癌死亡率(/10 万)趋势比较

### 讨 论

本研究选择江苏省海门市 9 万人随访队列中 100 例肝癌先证者家庭进行家系研究,调查先证者家系中共 122 例肝癌患者的出生顺序。本研究中的肝癌患者及其同胞的年龄均在 36 岁以上,先证者的母亲已过生育年龄,并且未受中国计划生育的影响,避免了可能由于不完全同胞组(incomplete sibships)

引起的偏倚<sup>[2]</sup>。因此我们分别按 Greenwood 和 Yule 法以及 Haldane 和 Smith 法对出生顺序进行分析。这两种方法均考虑了家庭同胞总数对出生顺序的影响,比较患者出生顺序的实际分布值和理论分布值。由表 2 可知,出生顺序较早的子女有较高的发病风险,病人多数发生在出生序列的前两位。由于 HBsAg 阳性已被认为是肝癌发生的一个重要环境影响因素,为控制 HBsAg 的影响,我们分别比较 HBsAg 阳性和 HBsAg 阴性患者出生顺序的实际分布和理论分布,表 3 结果亦显示肝癌与出生顺序有关,提示肝癌的发生可能受到 HBV 感染以外的环境因素影响。另外,用 Haldane 和 Smith 法计算 6A 值,结果也表明 HCC 与出生顺序有关,在统计学上差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),两种方法结论一致。

出生顺序的研究可提示环境因素及遗传因素与所研究疾病的关系<sup>[1-3]</sup>。Hsieh 等<sup>[4]</sup>和 Kuper 等<sup>[5]</sup>应用病例对照研究分析 HCC 的出生顺序,结果提示 HCC 多发生在出生顺序较晚的家庭成员中,与本文研究结果不一致。其作者的解释是,同胞中出生顺序较早的个体在学龄前接触 HBV 的机会较少,而出生顺序较晚的个体由于与兄长的接触,在低年龄感染 HBV 的机会增加,间接支持低年龄感染 HBV 会增加患肝癌风险的假说。笔者考虑应结合地区的具体情况进行分析。70 年代苏德隆教授等根据 HCC 地理分布的不均衡性,通过流行病学的数学模型研究,提出饮水污染是肝癌的一个独立的危险因素,即饮用沟塘水居民比例愈大,肝癌死亡率愈高。饮用沟塘水居民要比饮用深井水居民 HCC 死亡率高 5~10 倍。俞顺章等<sup>[6]</sup>提出沟塘水中以微囊藻毒素(MC)为代表的藻类毒素是致肝炎和肝癌的促癌剂,MC 与 HBV 和黄曲霉毒素( $AFB_1$ ) 3 个环境危险因素组合,可能是我国肝癌高发的原因之一。海门为我国 HCC 高发地区,陈刚,俞顺章<sup>[7]</sup>的调查显示海门沟河水中的颤藻是目前已被证明的能产生 MC 的最常见的藻属。为此,我们分析了 60~90 年代家系成员饮用水中宅沟水比例的变化,海门地区自来水的普及情况及 1969~1999 年当地肝癌死亡率变化趋势(图 1),显示海门市 80 年代自来水的普及率只有约 20%,随着自来水普及率的逐年上升,肝癌死亡率在 1990 年后有明显的下降趋势,提示当地饮水构成与肝癌有关。由图 1 可知,本次研究的家系成员饮用水中宅沟水的比例也逐年下降,至 90 年代,饮用宅沟水的成员比例接近于 0,与海门市的饮水

构成变化趋势一致。本次研究的家系中,122例肝癌患者及其同胞在调查时均已达到肝癌的发病年龄,在控制了HBV感染的影响后,结果仍显示肝癌患者好发在出生顺序较早的个体,可能是由于在家庭中出生顺序早的个体饮用水中宅沟水的比例高,且持续饮用宅沟水的时间比出生顺序晚的个体长。这个结果与当地早期长期饮用沟塘水有关,并与饮水构成的变化趋势一致,提示肝癌的出生顺序可能与当地的生态环境有关。据文献报道<sup>[8]</sup>,AFB<sub>1</sub>对食品的污染可能也是海门市HCC高发的主要因素之一,海门地区的玉米、花生等农作物AFB<sub>1</sub>污染率分别达到25%~35%,1980年前居民主食中玉米比例高达70%,至1999年玉米在当地居民主食中的比例已下降到10%以下,同时也采取了去霉措施,而在此期间,肝癌的死亡率也呈下降趋势,提示环境因素与肝癌的发生有一定的关系。另外,在图1中可见,1995年以后,海门的肝癌死亡率有上升的趋势,出现此趋势的原因是否因为流动人口的增加提

高了HBV的感染率,或是因为出现新的环境危险因素,还有待进一步的流行病学研究。

参 考 文 献

- 1 沈福民,孟炜,倪鹏生.遗传流行病学.见:沈福民,主编.流行病学原理与方法.第1版.上海:上海医科大学出版社,2001.192-194.
- 2 Price J, Hare E. Birth order studies: some sources of bias. Br J Psychiatry, 1969, 115: 633-646.
- 3 Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, et al. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. J Natl Cancer Inst, 1997, 89: 939-947.
- 4 Hsieh CC, Tzonou A, Zavitsanos X, et al. Age at first establishment of chronic HBV infection and hepatocellular carcinoma risk. Am J Epidemiol, 1992, 136: 1115-1121.
- 5 Kuper H, Hsieh C, Stuver SO, et al. Birth order, as a proxy for age at infection, in the etiology of hepatocellular carcinoma. Epidemiology, 2000, 11: 680-683.
- 6 俞顺章,赵宁,姿晓林,等.饮水中微囊藻毒素与我国原发性肝癌关系的研究.中华肿瘤杂志,2001,23:96-99.
- 7 陈刚,俞顺章.肝癌高发区不同饮用水类型中微囊藻毒素含量调查.中华预防医学杂志,1996,30:6-9.
- 8 陆卫根,林文尧.海门市1969~1999年原发性肝癌死亡率趋势及高发因素的探讨.交通医学,2001,15:469-470.

(收稿日期:2002-06-26)  
(本文编辑:段江娟)

· 疾病控制 ·

安徽省学生伤害的流行病学调查

尹婧 黄芬 郝加虎 姚应水 徐元勇 董志才 陈文化 叶冬青

我国每年有70万人死于各种伤害,造成了大量的永久性残疾,给社会带来严重的经济负担。伤害已经成为严重威胁年轻一代健康的重要公共卫生问题。安徽省地形地貌呈现多样性,长江和淮河自西向东横贯全境,本次调查了皖南、皖中、皖北的大、中、小学生,较好的代表了安徽学生的伤害发生情况。现将结果报告如下。

1年内共发生1种及以上伤害者13779人,年发生率为36.82%(13779/37425),发生伤害人次为30400次,人均发生伤害0.8次(30400/37425),发生密度为2.21(30400/13779)。伤害类型共12种,跌伤发生率最高(14.2%),其次为刀割伤和动物咬伤,爆炸伤发生率最低(1.7%)。

伤害的发生率有随年龄增长而升高的趋势,其中初中和大学阶段伤害发生率较高,分别为53.21%和52.36%,其次是高中生(45.45%)和小学生(20.52%),中学阶段13~15岁是伤害的高发阶段。城市的伤害发生率(4.1%)高于城镇(3.5%)和农村(3.1%),差异有显著性( $\chi^2 = 305.38, P <$

0.01),不同住地的小学生之间伤害发生率差异有显著性( $\chi^2 = 600.39, P < 0.01$ )。独生子女的伤害发生率(41.62%)高于非独生子女(31.66%),小学生和初中生独生子女的伤害发生率高于非独生子女( $\chi^2 = 202.17, \chi^2 = 36.37, P < 0.01$ )。发生在家中的伤害占56.50%,校园伤害占20.27%。触电、烧烫伤、爆炸伤、动物咬伤多发生在家中,碰撞伤、硬物击伤、中毒、刀或锐器刺伤多发生在校内。以自伤为主(67.97%)。上肢受伤占40.2%,下肢29.62%,躯干16.72%,头面部13.46%。伤后休息半天占44.54%,1天15.77%,2~7天15.98%,1~4周6.35%,超过1个月的占3.62%,有1.74%的学生没有休息,90.14%的学生完全恢复,0.43%的学生受伤部位失去功能。

我国现阶段学生伤害可行的预防对策可从开展意外伤害的健康教育、加强安全管理和监护、制订有关的法律和法规等多个方面进行。对学生进行健全人格的培养,从幼儿时期培养安全意识,使青少年对自己的行为有能力做出抉择和制约。进一步加强教师的责任心,减少孩子们成长环境中的不良因素,落实伤害的三级预防措施,可以使伤害的预防和控制工作取得更大的成效。

(收稿日期:2002-10-28)  
(本文编辑:段江娟)

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金资助项目(2000jp108)

作者单位:230032合肥,安徽医科大学流行病学与卫生统计学系(尹婧、黄芬、郝加虎、徐元勇、叶冬青);皖南医学院预防医学教研室(姚应水);宿州市埇桥区卫生防疫站(董志才);蚌埠市怀远县卫生防疫站(陈文化)