

广西壮族人群肝癌家族聚集与细胞色素 P450 2E1 基因多态性等因素关系的研究

盛鹰 黄天壬 张振权 邓伟 余家华 张春燕 周德南 利基林
叶司原 梁任祥 韦忠亮

【摘要】目的 探讨广西壮族人群肝癌高发家族聚集与细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 基因多态性等因素的关系。**方法** 在广西某肝癌高发家族成员中, 对 10 个肝癌高发家族成员 (共 91 名) 和 10 个无癌对照家族成员 (共 102 名), 采集外周血标本, 以多聚酶链反应-限制性片段长度多态性技术 (PCR-RFLP), 分析所有研究对象 CYP2E1 基因 Rsa I 位点基因型及等位基因的分布频率; 并用 ELISA 法检测 HBsAg。肝癌相关因素的暴露情况则应用统一问卷进行调查。**结果** 肝癌高发家族成员 CYP2E1 基因 Rsa I 位点 c1/c1、c1/c2 基因型频率分别为 63.7% 和 36.3%; 在对照家族成员中, 相应的频率分别为 48.0% 和 52.0% ($OR=1.901, 95\% CI: 1.067 \sim 3.387$); 两组成员 Rsa I 位点基因型分布的差异有统计学意义 ($\chi^2=4.797, P=0.029$)。非条件 logistic 回归分析结果显示, 当地肝癌家族聚集的主要危险因素, 按其危险度由高至低排列依次为: 以玉米为主食、HBsAg 携带、CYP2E1 c1/c1 型。**结论** 在广西壮族人群中, 肝癌的家族聚集与家族成员的 CYP2E1 基因 Rsa I 多态性的分布, 有肯定的统计学关系; CYP2E1 基因 Rsa I 多态性的分布不是引起肝癌家族聚集的惟一因素, 也不是首要因素, 与其他一些因素的综合作用更为重要。

【关键词】 肝肿瘤; 家族聚集性; 细胞色素 P450; 基因多态性

Study on the relationship between familial clustering of hepatocellular carcinoma and polymorphism of cytochrome P450 2E1 gene in Zhuang population, Guangxi SHENG Ying^{*}, HUANG Tian-ren, ZHANG Zhen-quan, DENG Wei, YU Jia-hua, ZHANG Chun-yan, ZHOU De-nan, LI Ji-lin, YE Si-yuan, LIANG Ren-xiang, WEI Zhong-liang. ^{*}Guangxi Cancer Institute, Nanning 530021, China
Corresponding author: HUANG Tian-ren, Email: tianrenhuang@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To study the relationship between familial clustering of hepatocellular carcinoma (HCC) and the polymorphism of cytochrome P450 2E1 gene (CYP2E1) as well as of other relevant risk factors to the cancer. **Methods** Peripheral blood samples were collected from 91 members of 10 HCC clustering families and 102 of 10 control families, among Zhuang population, in Guangxi. The area had been with high incidence rate of HCC. Genotypes and allele frequencies of CYP2E1 Rsa I site were determined by polymerase chain reaction, combined with restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP). Serum HBsAg was tested by means of ELISA. Data on relevant risk factors of the cancer were collected as well, through a unique questionnaire. **Results** Frequencies of c1/c1 and c1/c2 genotypes of CYP2E1 Rsa I site were 63.7% and 36.3%, respectively, in the members of families with cancer clustering phenomena. In the members of the control families, these two rates were 48.0% and 52.0%, respectively ($OR=1.901, 95\% CI: 1.067-3.387$). Difference of genotypes frequencies of CYP2E1 Rsa I site between the members in these two groups was statistically significant ($\chi^2=4.797, P=0.029$). According to the results from non-condition logistic regression analysis, the major risk factors on familial clustering of HCC could be listed as: intake of corns, HBsAg carrying status and CYP2E1 c1/c1 genotype. **Conclusion** The relationship seemed to exist between familial clustering of HCC and the frequencies of polymorphism of cytochrome P450 2E1 gene (CYP2E1). The frequencies of CYP2E1 Rsa I site were neither the only nor the major factor, causing the familial clustering phenomenon of cancer. More possible, it was the affect of syntheses with the involvement of multiple factors.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Familial clustering; Cytochrome P450; Genetic polymorphism

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.02.013

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (0135022)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区肿瘤防治研究所 (盛鹰、黄天壬、张振权、邓伟、余家华、张春燕、周德南、利基林、叶司原); 扶绥县肿瘤防治研究所 (梁任祥、韦忠亮)

第一作者现工作单位: 201300 上海市南汇区中心医院

通信作者: 黄天壬, Email: tianrenhuang@yahoo.com.cn

相关研究表明,肝癌的发生是由环境因素和遗传易感性相互作用所致。在癌变的始动阶段,代谢酶基因的多态性在决定环境致物效应中作为至关重要的角色。细胞色素 P450 (CYP450) 是混合功能氧化酶系统中最主要的 I 相代谢酶,其中 CYP2E1 是人体代谢亚硝胺的重要同工酶,还参与黄曲霉毒素 B1 (AFB1) 等低分子量化合物的代谢活化^[1,2]。有文献报道 CYP2E1 基因多态性与肝癌易感性存在着一定的联系^[3-5],但也有结果不一致的报道^[6]。广西扶绥县是我国肝癌高发地区,并有明显的家族聚集现象^[7]。肝癌家族聚集现象的原因比较复杂,CYP2E1 基因多态性是否对肝癌家族聚集性起到了促进作用? 国内外鲜有报道。因此,我们以肝癌高发家族和相匹配的非癌家族的壮族人群为研究对象,对广西肝癌高发地区壮族人群 CYP2E1 基因 Rsa I 多态性及其他相关危险因素与肝癌家族聚集性的关系进行探讨。

对象与方法

1. 研究对象和标本收集:

(1) 定义: 高发家族指在连续三代血缘关系亲属中, 出现过至少 2 例肝癌患者的家族; 对照家族指与肝癌高发家族结构相似, 且与高发家族无血缘关系, 在可以调查到的历史范围内未发现现存或者已故的家族成员中出现过癌症死亡或者现患病例的家族。

(2) 研究对象的确定: 2002—2006 年在广西某肝癌高发发现场, 基于对该地区人群的肿瘤发病监测及死亡登记报告的结果, 确定先证者及其家系并对家族成员进行问卷调查。家庭成员包括 I 级亲属(父母、兄弟姐妹、子女)、II 级亲属(姑、叔、伯、舅、姨、祖父母、外祖父母) 和 III 级亲属(堂兄妹、表兄妹) 和非血缘关系亲属(成员的配偶等)。经过调查并且顺次选取 10 个肝癌高发家族作为高发家族组, 共 91 例成员。然后在每个肝癌高发家族所在的自然村或者邻近的自然村选取成员数与高发家族相当或者略多的 10 个家族, 共 102 例成员为对照家族组。研究对象均为壮族。

2. 主要试剂: HBsAg 诊断试剂盒购自上海科华生物公司, Taq 酶、dNTPs 购自宝生物工程(大连)有限公司, Rsa I 限制性内切酶购自 TOYOBO CO, LTD。

3. 研究方法:

(1) 流行病学调查: 由流行病学医师使用预先设计的流行病学调查表对高发家族组和对照家族组所有成员进行问卷调查。内容包括: 被调查者的一般

情况、与先证者的关系(仅限于高发组)、吸烟史、饮酒史、饮水史、饮食情况、肝病史、HBV 暴露史、恶性肿瘤家族史等共 39 项指标。

(2) 实验方法: 收集被调查人员的外周静脉血标本, 分装在抗凝管和非抗凝管中, 分离出血清和白细胞, 置于 -30°C 的低温冰箱中保存备用。血清 HBsAg 的检测采用 ELISA 法。DNA 的提取采取无水乙醇沉淀法, 并纯化和稀释至 $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

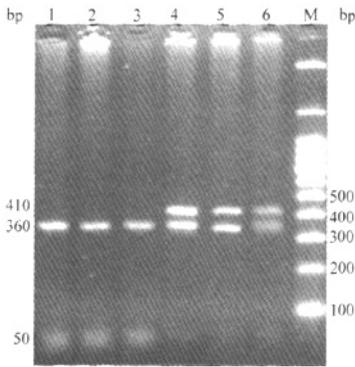
PCR: 扩增 CYP2E1 基因 Rsa I 酶切位点的 5' - 旁侧区, 引物序列设计参照文献^[3], 并在 NCBI 基因组数据库中进行核对, 由上海鼎安生物科技有限公司合成。上游引物 5' - CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA-3', 下游引物 5' - TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3', 扩增片段长度为 410 bp。反应体系体积共 $25\ \mu\text{l}$, 包括: $10\times$ PCR buffer $2.5\ \mu\text{l}$ 、 $10\ \text{mmol/L}$ dNTP $0.5\ \mu\text{l}$ 、 $25\ \text{mmol/L}$ MgCl_2 $1.5\ \mu\text{l}$ 、CYP2E1 引物 $2.0\ \mu\text{l}$ 、Taq 酶 $0.2\ \mu\text{l}$ 、DNA 模板 $2.0\ \mu\text{l}$ 、灭菌双蒸水 $16.3\ \mu\text{l}$ 。反应条件为: 95°C 预变性 4 min, 94°C 变性 45 s, 55°C 退火 45 s, 72°C 延伸 1 min, 30 个循环, 然后于 72°C 延伸 10 min。取 $5\ \mu\text{l}$ 反应产物在 1.6% 琼脂糖凝胶(含 $0.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 溴化乙锭) 中电泳 30 min(电压 100 V), 然后在凝胶成像系统上观察结果。

RFLP: 取 $10\ \mu\text{l}$ PCR 产物加入 Rsa I 内切酶 $1.0\ \mu\text{l}$ ($10\ \text{U}$) 和 $2.0\ \mu\text{l}$ 缓冲液, 并加无菌水至 $20\ \mu\text{l}$, 充分混匀后在 37°C 水浴箱中保温 3 h。取 $5\ \mu\text{l}$ 反应产物在 2.0% 琼脂糖凝胶(含 $0.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 溴化乙锭) 中电泳 30 min(电压 100 V), 然后在凝胶成像系统上观察结果, 由于 CYP2E1 5' - 端存在酶切位点 GT*AC, 如果该位点存在 C \rightarrow T 的点突变, 则不能被限制性内切酶 Rsa I 酶切, 故上述产物经酶切后, 在紫外光下可出现 3 种情况: 出现 360 bp 和 50 bp 的 2 条亮带, 为完全被酶切的结果, 判断为 c1/c1 野生型纯合子; 只出现 410 bp 的亮带, 则该基因 Rsa I 酶切位点存在全部突变, 不能被酶切, 判断为 c2/c2 突变型纯合子(本次实验未出现); 若出现上述的全部 3 条亮带, 则该基因 Rsa I 酶切位点部分突变不能被酶切, 部分可被酶切, 判断为 c1/c2 杂合子(图 1)。

4. 统计学分析: 以 Microsoft Access 2003 软件建立数据库, SPSS 13.0 统计软件进行分析。分别用 χ^2 检验和非条件 logistic 回归模型进行分析。

结 果

1. CYP2E1 基因 Rsa I 多态性与肝癌家族聚集



注: M: 100 bp Marker Ladder; 1~3: c1/c1 野生型纯合子; 4~6: c1/c2 杂合子

图1 CYP2E1 基因 Rsa I 酶切产物电泳结果

性的关系: 两组 CYP2E1 Rsa I 基因型 (c1/c1、c1/c2) 分布差异有统计学意义 ($\chi^2=4.797, P=0.029$)。将 c1/c1 型视为暴露因素, $OR=1.901$ (95% $CI: 1.067 \sim 3.387$), 表明 CYP2E1 Rsa I 位点 c1/c1 型的危险性是 c1/c2 型的 1.901 倍, 而等位基因 c1、c2 在两组之间分布差异无统计学意义 (表 1)。

表1 肝癌高发家族组和对照家族组 CYP2E1 Rsa I 基因型及等位基因频率分布

组别	例数	基因型		等位基因	
		c1/c1	c1/c2	c1	c2
高发组	91	58(63.7)	33(36.3)	149(81.9)	33(18.1)
对照组	102	49(48.0)	53(52.0)	151(74.0)	53(26.0)
合计	193	107(55.4)	86(44.6)	300(77.2)	86(22.3)

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); 基因型与等位基因比较分别为: $\chi^2=4.797, P=0.029; \chi^2=3.422, P=0.064; OR=1.901$ (95% $CI: 1.067 \sim 3.387$)

非血缘关系亲属 c1/c1、c1/c2 频率均为 50%, 与血缘关系亲属以及对照组之间的差异无统计学意义。但数据还显示, 非血缘关系亲属 c1/c1 频率明显低于血缘关系亲属, 而与对照组接近 (表 2)。非血缘关系亲属和血缘关系亲属的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($\chi^2=1.11, P>0.05$ 和 $\chi^2=3.54, P>0.05$)。

表2 CYP2E1 Rsa I 基因型在非血缘关系亲属与血缘关系亲属、对照组之间比较

组别	例数	基因型		χ^2 值	P 值
		c1/c1	c1/c2		
非血缘关系亲属	10	5(50.0)	5(50.0)		
血缘关系亲属	81	53(65.4)	28(34.6)	0.917	0.338
对照组	102	49(48.0)	53(52.0)	0.014	1.000

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)

虽经趋势 χ^2 检验, c1/c1 型频率及等位基因 c1 的频率在各级亲属间差异无统计学意义, 但是从数据中可以看出先证者 (肝癌患者) c1/c1 型频率及 c1 型频率最高, 分别为 70% 和 85%, 且 c1/c1 型的频率在各级亲属中随着与先证者的亲缘级数的降低而降低 (表 3)。肝癌患者和 I 级亲属的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($\chi^2=0.31, P>0.05$ 和 $\chi^2=1.15, P>0.05$)。

表3 肝癌高发家族组中各级亲属 CYP2E1 Rsa I 基因型及等位基因分布

组别	例数	c1/c1 型例数 (%)	c1 型例数 (%)
先证者	10	7(70.0)	17(85.0)
I 级亲属	31	21(67.7)	52(83.9)
II 级亲属	31	20(64.5)	51(82.3)
III 级亲属	9	5(55.6)	14(77.8)
非血缘亲属	10	5(50.0)	15(75.0)
合计	91	58(63.7)	149(81.9)

$\chi^2=1.348, P>0.10 \quad \chi^2=1.050, P>0.25$

2. HBV 携带情况的分布: 肝癌高发家族组 HBsAg 阳性率为 38.5% (35/91), 对照组为 11.8% (12/102), 两组成员的 HBsAg 阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2=18.607, P<0.01$)。将 HBsAg 阳性视为暴露因素, $OR=4.688$ (95% $CI: 2.246 \sim 9.782$), 提示 HBsAg 阳性的危险性是 HBsAg 阴性的 4.688 倍。先证者的 HBsAg 阳性率最高 (100%), HBsAg 阳性率在各级亲属中随着与先证者的亲缘级数的降低而明显降低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.208, P<0.005$), 见表 4。

表4 肝癌高发家族组中各级亲属 HBsAg 阳性率比较

组别	例数	阳性数	阳性率 (%)
先证者	10	10	100.0
I 级亲属	31	12	38.7
II 级亲属	31	9	29.0
III 级亲属	9	2	22.2
非血缘关系亲属	10	2	20.0
合计	91	35	38.5

注: $\chi^2=11.208, P<0.005$

3. 肝癌高发组和对照组中相关危险因素分析: 在各肝癌相关危险因素中, 吸烟、饮酒两因素对肝癌家庭聚集的作用无统计学意义; 而玉米为主食、HBsAg 阳性、CYP2E1 c1/c1 基因型则有统计学意义, 且相应的回归系数均为正, 提示这 3 个因素为肝癌家族高发的危险因素 (表 5)。

4. CYP2E1 基因 Rsa I 基因型频率在 HBsAg 携带者和非携带者之间的分布: 按 HBsAg 阳性和阴性

将所有研究对象分为两组,分别计算 c1/c1 型和 c1/c2 的分布频率,两组 c1/c1、c1/c2 的频率分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.430, P = 0.512$),提示 HBsAg 携带和 c1/c1 型这两个危险因素对于肝癌家族聚集性的作用是独立的,两者之间不存在因果联系(表 6)。

表 5 肝癌相关危险因素非条件 logistic 回归“向前法”结果

因素	β	s_e	Wald χ^2 值
吸烟	-0.185	0.462	0.160
饮酒	-0.017	0.447	0.001
玉米为主食	1.226	0.319	14.738
c1/c1 基因型	0.647	0.319	4.107
HBsAg 阳性	1.126	0.367	9.422

表 6 HBsAg 阳性组和阴性组 CYP2E1 Rsa I 基因型分布

组别	例数	基因型		χ^2 值	P 值
		c1/c1	c1/c2		
HBsAg 阳性	47	28(59.6)	19(40.4)	0.430	0.512
HBsAg 阴性	146	79(54.1)	67(45.9)		
合计	193	107(55.4)	86(44.6)		

注:同表 2

讨 论

CYP450 是一个超基因家族,包括 8 个基因家族 13 个亚基的 25 个基因,其中,CYP2E1 基因作为外源性化学物质体内生物转化第一时相最主要的代谢酶基因家族中一员,有关其多态性与肿瘤易感性关系的研究逐渐成为肿瘤病因学研究的热点。Wu 等^[8]报道 CYP2E1 c1/c1 基因型为美国籍墨西哥人肺癌易感性因素,同时也有文献报道 CYP2E1 c1/c1 基因型增加了胃癌^[9]、食管癌的易感性^[10]。1995 年台湾学者 Yu 等^[3]对 36 例肝癌患者和 150 例健康对照的研究发现,Rsa I 多态中的基因型 A (c1/c1) 是肝癌的易感基因型,具有基因型 A 的个体患肝癌的危险性是基因型 B (c1/c2) 或 C (c2/c2) 个体的 2.9 倍。2000 年刘茶珍等^[4]和 Yu 等^[5]分别在江苏省启东和海门地区的研究结果均提示基因型 A 或等位基因 c1 增加了个体患肝癌的危险性。他们的研究表明 CYP2E1 变异基因型 c2 的表达比野生型 c1 要低,并推测作为致癌物活化酶的 CYP2E1,如果在其基因的结构区或影响其转录表达的区域发生基因变异,可能导致表达产物量的减少或者降低,从而导致肝癌的易感性降低。

本研究结果表明,c1/c1 基因型是肝癌高发家族组成员肝癌易感的危险因素之一,其危险性是对照组的 1.901 倍,显示 CYP2E1 Rsa I 多态性在广西壮族聚居地区的肝癌家族聚集性之间存在一定的联

系。同时,我们对高发家族组按血缘关系的远近分层分析,从数据结果可看出先证者(肝癌患者)的 c1/c1 型和等位基因 c1 型的频率最高,其频率在各级亲属中随着与先证者的亲缘级数的降低而降低,提示 CYP2E1 Rsa I 多态性分布这一遗传因素在肝癌家族聚集中所起的作用会随着亲缘级数的降低而降低。高发家族组中血缘关系亲属的 c1/c1 型和等位基因 c1 型频率均高于非血缘关系亲属,同样提示着 CYP2E1 Rsa I 多态性的分布这一因素在肝癌家族的聚集中所起的作用。而非血缘关系亲属与对照组之间的 Rsa I 多态性的分布接近,进一步提示 Rsa I 多态性的分布与血缘关系有着紧密的联系,而不受生活环境的影响。

同样在江苏省海门地区进行的一项肝癌危险因素的家系对照研究中显示,先证者 I 级亲属 HBsAg 阳性与肝癌的发生有强关联($OR = 8.44$),提示肝癌的家庭聚集可能与 HBsAg 阳性的家庭聚集有关^[11]。本研究也表明 HBsAg 阳性也是高发家族组成员肝癌易感的危险因素($OR = 4.688$),分层后的结果显示,先证者及其 I、II、III 级亲属和非血缘关系的亲属,HBsAg 阳性率呈现依次递减的趋势,显示 HBsAg 阳性在肝癌高发家族中存在着聚集现象。

据此,本研究在单因素分析的基础上,将遗传、环境等多种可能的危险因素综合起来对肝癌的家族聚集性进行多因素分析。结果显示,玉米为主食、HBsAg 携带和 CYP2E1 c1/c1 型是肝癌高发家族聚集的危险因素;而玉米为主食和 HBsAg 携带同为肝癌发生的环境危险因素,CYP2E1 c1/c1 型为遗传危险因素,这提示着在相同的生活背景下,环境因素在引起肝癌家族聚集的现象所起的作用比遗传因素显得更为重要。

广西壮族人群 CYP2E1 基因多态位点的等位基因频率与广州地区汉族人群明显不同,说明该多态位点的等位基因频率分布也存在种族之间差异^[12]。国外也有相关报道显示等位基因 c2 与肝癌的发生有关^[13],以及 CYP2E1 多态性与肝癌并无关系的结果^[14]。目前已达成共识,肝癌的发生和演变是典型的多因素、多基因、多阶段和多途径的复杂过程。因此,探讨肝癌的发生应该结合本地人种、民族的特点和主要病因联合起来分析,尤其将环境因素和遗传因素相结合多因素分析显得尤为重要。

参 考 文 献

[1] Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome

- P-450 2E1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol*, 1991, 4(2): 168-179.
- [2] Yang CS, Yoo JS, Ishizaki H, et al. Cytochrome P450 2E1: roles in nitrosamine metabolism and mechanisms of regulation. *Drug Metab Rev*, 1990, 22(2-3): 147-159.
- [3] Yu MW, Gladek-yarborough A, Chiamprasert S, et al. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1995, 109(4): 1266-1273.
- [4] 刘茶珍, 边建超, 沈福明, 等. 细胞色素P450 2E1基因多态与肝癌遗传易感性研究. *癌症*, 2000, 19(10): 862-864.
- [5] Yu SZ, Huang XE, Koide T, et al. Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen China. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(12): 1287-1292.
- [6] Lee SH, Yoon JH, Kaminura S, et al. Lack of association of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms with the risk of human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 1997, 71: 734-740.
- [7] 黄天壬, 梁锋, 石建基, 等. 广西扶绥县肝癌危险因素的病例对照研究. *广西医科大学学报*, 2000, 17(5): 758-760.
- [8] Wu X, Shi H, Jiang H, et al. Associations between cytochrome P450 2E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis*, 1997, 18(5): 967-973.
- [9] 钱云, 徐耀初, 沈洪兵, 等. CYP2E1, GSTT1基因多态性与胃癌易感性的关系. *中国慢性病预防与控制*, 2003, 11(3): 107-109.
- [10] Tan W, Song N, Wang GQ, et al. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(6): 551-556.
- [11] 孟炜, 陆鸿雁, 蔡如琳, 等. 原发性肝癌的遗传流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(6): 438-440.
- [12] 王建, 刘焯霖, 卢锡林, 等. 广州地区汉族人群细胞色素P450 1A1和细胞色素P450 2E1基因多态性. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 17(4): 259-261.
- [13] Munaka M, Kohshi K, Kawamoto T, et al. Genetic polymorphisms of tobacco-and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(6): 355-360.
- [14] Wong NA, Rae F, Simpson KJ, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *Mol Pathol*, 2000, 53(2): 88-93.

(收稿日期:2008-07-28)

(本文编辑:张林东)

· 读者·作者·编者·

本刊对统计学方法的要求

统计学符号按GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定一律采用斜体排印,常用:①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑦相关系数用英文小写 r ;⑧自由度用希文小写 v ;⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等), P 值应给出实际数值,不宜用大于或小于表示,而用等号表示,小数点后保留3位数。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料,用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。