

食管癌患者血缘亲属及不同性别 食管癌患病风险比较研究

王媛 韩小友 丁悌 许翊 王全红

【摘要】 目的 对比分析食管癌病例组与对照组血缘亲属食管癌患病风险,并了解食管癌家族中危险亲属人群患病的新线索。方法 采用病例对照研究方法,对食管癌病例组及对照组各720例进行逐层分析,以比较两组各血缘亲属父系、母系食管癌患病危险度(OR)的大小及差异。结果 (1)病例组I级亲属食管癌患病危险度(1.34%~2.24%)显著高于对照组(0.78%~1.21%)($P<0.01$);I级亲属中病例组父母系食管癌患病危险度为6.11%,显著高于对照组父母系食管癌患病危险度2.97%($P<0.01$)。(2)以血缘亲属中父系和母系亲属逐层分析可见,病例组父系食管癌患病危险度(0.87%~1.01%)与母系患病危险度(0.50%~0.79%)均显著高于对照组父系食管癌患病危险度(0.53%~0.65%)与母系患病危险度(0.38%~0.47%)($P<0.05$)。进一步分析显示,病例组父系中男性亲属与母系中女性亲属,即父系中祖父、父亲、叔伯食管癌患病危险度为2.68%与母系中外祖母、母亲、姨的食管癌患病危险度1.91%均显著高于对照组父系中男性亲属食管癌患病危险度1.50%与母系中女性亲属食管癌患病危险度0.92%($P<0.01$)。结论 山西省食管癌患者血缘亲属发病危险主要是父亲及其兄弟、母亲及其姐妹,其下代患食管癌风险要大。

【关键词】 食管肿瘤;父系;母系;I级亲属;危险度

A comparative study on the risks of esophagus-cancer patients among factors as blood relatives, paternal line, matriarchal and different sex WANG Yuan¹, HAN Xiao-you¹, DING Ti², XU Yi¹, WANG Quan-hong². 1 Provincial Research Institute of Tumor, Shanxi, Taiyuan 030013, China; 2 Shanxi Provincial Tumor Hospital

Corresponding author: WANG Yuan, Email: 865925755@qq.com

This work was supported by a grant from the National Cancer Institute (No. NCI66211/CQ600211)

【Abstract】 Objective In order to provide new clues on the cause of esophagus-cancer through seeking for information among the relatives of esophagus-cancer-patients at high-risk, contrast analysis was carried out to compare the ORs between esophagus-cancer cases and the relatives of the patients. **Methods** Case-control study was adopted on 720 cases and 720 controls who were kin relatives of the patients. **Results** (1) Risk of the relatives to the esophagus-cancer-patient group (1.34%~2.24%) was obviously higher than the control group (0.78%~1.21%)($P<0.01$). In Ist grade relatives, the risk of parent's to the esophagus-cancer patients (6.11%) was obviously higher than the control group (2.97%)($P<0.01$). (2) According to the cascade analysis to the cases of both paternal and matriarchal, lines, results showed that the risks of both the paternal line (0.87%~1.01%) and the matriarchal line (0.50%~0.79%) in the group of esophagus-cancer cases were all obviously higher than the lines in the control groups (0.53%~0.65%) and (0.38%~0.47%). Data also showed that the risk among the male relatives of paternal line (eg: grandfathers', father's, uncles' etc.) in the group of cases was 2.68% while the matriarchal (eg: grandmother's, mother's, aunts' etc.) was 1.91%. Both figures were obviously higher than that in the control group (1.50% and 0.92%, $P<0.01$). **Conclusion** The risk factor of esophagus cancer of the next generation seemed higher if the father and his brothers or mother and her sisters having had esophagus-cancers.

【Key words】 Esophagus neoplasms; Paternal line; Matriarchal; Ist grade relative; Risk factor

山西省多年来食管癌发病和死亡率均呈高发态

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.04.011

基金项目:美国癌症研究所合作项目(NCI66211/CQ600211)

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤医院肿瘤研究所(王媛、韩小友、许翊);山西省肿瘤医院(丁悌、王全红)

通信作者:王媛, Email: 865925755@qq.com

势^[1,2];描述和地理流行病学研究表明,食管癌沿太行山与河南、河北省交界处形成同心圆高发分布,是我国食管癌主要高发带^[3]。在山西地区食管癌死亡率呈区域聚集分布,随纬度递增其死亡率呈递减趋势^[4]。研究显示,山西食管癌呈明显的家族聚集

现象。食管癌组织中存在规律性的染色体改变以及一些癌基因和抑癌基因的表达和突变^[5-7]。有研究利用比较基因组杂交(CGH)技术分析河南省林州市食管癌家族阳性和阴性患者染色体基因改变,提示了食管癌阳性家族的食管癌高易感性^[8,9],且食管癌发生率随阳性家族史的增加而升高^[5,10]。本研究对食管癌家族是否由于血缘亲疏而导致患病风险的不同进行了探讨。

对象与方法

1. 研究对象:食管癌病例组选自 1998—2003 年间在山西省肿瘤医院手术的住院患者 720 例,其中男性 458 例,女性 262 例。病例均经病理确诊。对照 720 名,选择与病例同居住地、同性别、非血缘关系、年龄相差不超过 5 岁的非肿瘤患者“健康人”。本研究病例与对照组来源于太原、晋中、忻州、临汾及长治五个地区共计 59 个县市。两组文化程度、职业、年龄比较见表 1。

表 1 病例组与对照组一般人口学特征

人口学特征		病例组	对照组	显著检验
文化程度	文盲	100	111	$\chi^2=8.68$
	小学	241	275	
	初中	265	253	$n'=3$
	高中以上	114	81	
职业	农民	351	387	$\chi^2=3.90$
	工人	184	171	
	干部	137	117	$n'=3$
	其他	48	45	
	年龄		$\bar{x}_1=57.54$	$\bar{x}_2=57.54$
		$s_1=8.35$	$s_2=8.98$	$P>0.05$

2. 调查内容及质量控制:病例与对照组调查内

表 2 病例组与对照组按性别血缘亲属食管癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			显著检验			
	人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	OR值(95%CI)	χ^2 值	P值	
合计	I级亲属	6 241	116	1.86	6 115	64	1.05	1.78(1.313 ~ 2.413)	13.78	<0.01
	II级亲属	14 810	32	0.22	14 692	26	0.18	1.22(0.728 ~ 2.044)	0.57	>0.05
	III级亲属	8 377	7	0.08	7 927	4	0.05	1.66(0.489 ~ 5.639)	0.66	>0.05
男性	I级亲属	3 844	86	2.24	3 799	46	1.21	1.85(1.296 ~ 2.642)	11.46	<0.01
	II级亲属	9 398	20	0.21	9 272	11	0.12	1.79(0.869 ~ 3.689)	2.49	>0.05
	III级亲属	5 464	6	0.11	5 151	4	0.08	1.41(0.403 ~ 4.925)	0.29	>0.05
女性	I级亲属	2 397	32	1.34	2 316	18	0.78	1.72(0.968 ~ 3.056)	3.42	>0.05
	II级亲属	5 412	12	0.22	5 420	17	0.31	0.71(0.343 ~ 1.471)	0.85	>0.05
	III级亲属	2 913	1	0.03	2 776	0	-	-	-	-

表 3 病例组与对照组 I 级亲属中父母、兄弟姐妹食管癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			显著检验			
	人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	OR值(95%CI)	χ^2 值	P值	
合计	父母	1440	88	6.11	1440	43	2.97	2.05(1.42 ~ 2.96)	14.79	<0.01
	兄弟姐妹	2366	30	1.27	2329	21	0.90	1.41(0.81 ~ 2.47)	1.43	>0.05
男性	父母	916	66	7.21	916	30	3.28	2.20(1.43 ~ 3.40)	12.83	<0.01
	兄弟姐妹	1451	26	1.79	1440	16	1.11	1.61(0.87 ~ 2.99)	2.27	>0.05

容相同。主要有一般情况、疾病史、生活习惯等。本研究遗传流行病学调查内容为双胞胎、领养子女、近亲婚配以及 I、II、III 级亲属的姓名、性别、出生年月,其亲属中有患癌症者要询问就诊医院、手术年月和病理诊断结果等。调查员均由经过培训且具有临床经验并从事流行病学调查工作 3 年以上的医务人员担任。调查资料先自审,再互审,录入前专人审核。

3. 统计学分析:按照病例对照研究相对危险度估计,计算病例对照间各级血缘亲属食管癌 OR 值并检验其差异^[11]。

结 果

1. 食管癌患病风险家族聚集性:病例组与对照组血缘亲属食管癌患病风险比较见表 2。病例组不论男性还是女性或合计食管癌病例的 I、II、III 级亲属食管癌患病率均呈现 I 级亲属 > II 级亲属 > III 级亲属趋势;表明食管癌发病呈家族聚集性分布。此现象在对照组亦一样。从病例组与对照组各级亲属食管癌患病危险度(OR)比较可见,男性及合计病例组 I 级亲属食管癌患病危险度显著高于对照组($P<0.01$);而 II 级亲属及 III 级亲属食管癌患病危险度(OR)两组比较则无差异($P>0.05$)。

2. 病例组与对照组血缘亲属食管癌患病风险分析:

(1) 病例组与对照组 I 级亲属中父母、兄弟姐妹食管癌患病风险比较见表 3。病例组 I 级亲属患病风险高于对照组,主要是由于父母亲食管癌患病风险显著高于对照组造成的($P<0.01$),由此推断遗传因素可能有一定作用。

(2)病例组和对照组父系、母系亲属食管癌患病风险比较见表4。父系亲属包括了患者的父亲、祖父母、叔伯姑及其子女;母系亲属包括了患者的母亲、外祖父母、舅姨及其子女。表4显示,在合计病例组及男性组中,其父系和母系亲属食管癌患病风险显著大于对照组($P<0.05$);女性食管癌病例组与对照组患病风险则无差异($P>0.05$)。

(3)食管癌病例组和对照组父系、母系中男性亲属、女性亲属食管癌患病风险比较见表5。表5显示,在合计病例组中,父系男性亲属和母系女性亲属的食管癌患病风险显著高于对照组($P<0.05$);在男性病例组中,父系男性亲属、母系女性亲属的食管癌患病风险显著高于对照组($P<0.05$);在女性食管癌病例组中,父系及母系的男女性亲属食管癌患病风险与对照组则无差别($P>0.05$)。

(4)病例组与对照组祖父母、外祖父母及父母、

叔伯、姑、姨、舅食管癌患病风险比较见表6。在合计病例组父系中,祖父、父亲及叔伯食管癌患病风险显著高于对照组($P<0.01$),母系中外祖母、母亲及姨食管癌患病风险显著高于对照组($P<0.01$)。在男性病例组中,父系中祖父、父亲及叔伯与母系中外祖母、母亲及姨食管癌患病风险均显著高于对照组($P<0.05$)。

讨 论

多项研究显示,食管癌是山西省危害最严重的疾病^[3-8]。对食管癌病因的总体认识是环境和遗传因素共同作用的结果,环境致癌因素与遗传因素不是对立的,是可以转化的,环境因素长期作用会通过甲基化等多种途径转化为人群的发癌风险并积累及遗传下去,成为遗传因素^[5],而在对高发区食管癌遗传易感性研究发现,高癌家族存在一个染色体隐形基因,

表4 病例组和对照组父系、母系亲属食管癌患病风险分析

病例组	血缘关系	病例组			对照组			显著检验		
		人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	OR值(95%CI)	χ^2 值	P值
合计	父系	7969	73	0.92	7466	43	0.58	1.60(1.10 ~ 2.33)	5.95	<0.05
	母系	7837	54	0.69	7816	32	0.41	1.69(1.09 ~ 2.61)	5.60	<0.05
男性	父系	5284	46	0.87	4867	26	0.53	1.63(1.01 ~ 2.62)	4.06	<0.05
	母系	5035	40	0.79	5023	19	0.38	2.10(1.23 ~ 3.58)	7.47	<0.05
女性	父系	2685	27	1.01	2603	17	0.65	1.99(0.68 ~ 5.86)	1.55	>0.05
	母系	2802	14	0.50	2793	13	0.47	0.03(3.97 ~ 22.67)	1.07	>0.05

表5 病例组和对照组父系、母系中男女性亲属食管癌患病风险分析

病例组	血缘关系	病例组			对照组			显著检验			
		人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	OR值(95%CI)	χ^2 值	P值	
合计	父系	男	4552	67	1.47	4330	37	0.86	1.72(1.16 ~ 2.56)	7.14	<0.05
		女	3417	6	0.18	3136	6	0.19	0.92(0.29 ~ 2.92)	0.02	>0.05
	母系	男	3885	14	0.36	3889	13	0.34	1.07(0.55 ~ 2.08)	0.04	>0.05
		女	3952	40	1.01	3927	19	0.48	2.09(1.19 ~ 3.66)	7.29	<0.05
男性	父系	男	3065	43	1.40	2870	23	0.80	1.75(1.06 ~ 2.90)	4.77	<0.05
		女	2219	3	0.14	1993	3	0.15	0.90(0.21 ~ 3.88)	0.02	>0.05
	母系	男	2516	10	0.40	2522	5	0.20	2.01(0.70 ~ 5.81)	1.67	>0.05
		女	2519	30	1.19	2501	14	0.56	2.13(1.15 ~ 3.96)	5.66	<0.05
女性	父系	男	1487	24	1.61	1460	14	0.96	1.68(0.87 ~ 3.23)	2.42	>0.05
		女	1198	3	0.25	1143	3	0.26	0.95(0.53 ~ 1.70)	0.03	>0.05
	母系	男	1369	4	0.29	1367	8	0.59	0.50(0.15 ~ 1.62)	1.33	>0.05
		女	1433	10	0.70	1426	5	0.35	1.99(0.69 ~ 5.74)	1.63	>0.05

表6 病例组与对照组父系、母系中父、母、叔伯、姑姑亲属食管癌患病风险分析

血缘关系	病例组			对照组			显著检验				
	人数	患病例数	患病率(%)	人数	患病例数	患病率(%)	OR值(95%CI)	χ^2 值	P值		
合计	父系	祖父、父亲、叔伯	2386	64	2.68	2264	34	1.50	1.79(1.18 ~ 2.71)	7.53	<0.01
		祖母、姑	1435	5	0.35	1379	5	0.36	0.96(0.27 ~ 3.40)	0.004	>0.05
	母系	外祖父、舅	1615	11	0.68	1645	13	0.79	0.86(0.38 ~ 1.95)	0.13	>0.05
男性	父系	外祖母、母、姨	2093	40	1.91	2067	19	0.92	2.08(1.21 ~ 3.58)	7.11	<0.01
		祖父、父亲、叔伯	1560	40	2.56	1478	20	1.35	1.90(1.12 ~ 3.24)	5.53	<0.05
		祖母、姑姑	925	3	0.32	877	2	0.23	1.42(0.24 ~ 8.37)	0.15	>0.05
	母系	外祖父、舅	1042	8	0.77	1056	5	0.47	1.62(0.54 ~ 4.89)	0.73	>0.05
		外祖母、母、姨	1326	30	2.26	1324	14	1.06	2.14(1.15 ~ 3.99)	5.70	<0.05

在人群中的频率约占 19%，因此约有 4% 的居民，在环境因素的作用下易患食管癌的倾向^[12]。从本次在高发区阳城和中发区阳泉的病例对照研究显示，食管癌遗传度在 45% ~ 50% 左右^[6,10]，食管癌在一定程度上存在着家族聚集性，在太行山南麓、河南省林州、河北省磁县等高发区食管癌家族遗传因素分析中看到，食管癌发病随血缘关系的远近而变化，亲属关系越近，食管癌的患病危险性越大^[13-16]。然而，癌症家族史只是一个广泛模糊的概念，还潜含不确切的因素在内，我们力求从一个群体水平摒弃一些人为因素进行一次病例对照研究，以探讨食管癌患者家族各级亲属与患病风险的关系。本研究病例来源于山西省五个地区 59 个县市，占全省 108 个县市的 55%，其中贫困县和富裕县的选择比例在全省亦较均衡。另外，在高发区或中发区当地调查员在选择对照组时，未患食管癌这一点常会过多选择，对随机选择原则重视不够，为此我们注意到这一点而对于对照选择更加合理，从而减少了选择偏倚。因此，本研究在代表性和科学性方面均比较理想。

本研究对病例及对照血缘亲属中食管癌患病风险采用分层分析法，最终获得以下结论：食管癌病例 I 级亲属患病风险显著高于对照组 ($P < 0.01$)；在食管癌病例 I 级亲属中，父母亲食管癌患病风险也显著高于对照组 ($P < 0.01$)；在男性食管癌 I 级亲属中父母亲食管癌患病风险显著高于对照组 ($P < 0.01$)。按父系及母系男女性亲属病例组与对照组比较可见，在合计病例组中，父系男性亲属、母系女性亲属的食管癌患病风险均显著高于对照组 ($P < 0.05$)；在男性病例组中，父系男性亲属、母系女性亲属的食管癌患病风险均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。在进一步比较父系母系中更具体的亲属显示，父系中祖父、父亲及叔伯食管癌患病风险显著高于对照组 ($P < 0.01$)；母系中外祖母、母亲及姨食管癌患病风险显著高于对照组 ($P < 0.01$)。

综上所述，食管癌患者血缘亲属发病危险成员是患者的父亲、叔伯、母亲及姨。从遗传的角度看，父系、母系中这些亲属遗传效应最主要。也就是说，患者父亲的兄弟与母亲的姐妹食管癌患病率愈高，其下代患食管癌的风险愈大。此结论对于食管癌病因中遗传因素研究提供了新线索，并对于食管癌患者亲属中患癌高危人群的早发现、早诊断、早治疗具有一定的指导意义。

参 考 文 献

[1] Li GH, Gao RQ, Wu YK. A study of the situation of esophageal

cancer in North China. Theessays of oncology studies. Shanghai: The Publishing House of Science and Technology, Shanghai, 1962:172-177. (in Chinese)
 李光恒, 高润泉, 吴英恺. 华北地区食管癌发病情况的调查研究. 肿瘤研究论文集. 上海: 上海科技出版社, 1962:172-177.
 [2] The Office of the Prevention and Treatment of Tumor of the Ministry of People's Health, China. An investigation of the death of cancer in China. Beijing: the Publishing House of People's Health, 1979:45-72. (in Chinese)
 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, 1979:45-72.
 [3] Li JY. The study progress of the epidemiology of esophageal cancer (volume 4). Beijing: the Publishing House of People's Health, 1986:274-299. (in Chinese)
 黎钧耀. 食管癌流行病学研究进展. 4卷. 北京: 人民卫生出版社, 1986:274-299.
 [4] Han XY, Zhao FL. A study of geographic epidemiology in digestive-system cancer in Shanxi province. Chin J Epidemiol, 1995, 16(5):292-294. (in Chinese)
 韩小友, 赵福林. 山西消化系统恶性肿瘤地理流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1995, 16(5):292-294.
 [5] Hu N, He LJ, Han XY, et al. An after 10-year follow-up investigation of 622 esophageal cancer positive family in Yangcheng, Shanxi. Chin J Med, 1990, 70(12):679. (in Chinese)
 胡楠, 贺立绩, 韩小友, 等. 山西阳城 622 个食管癌阳性家族十年后随访. 中华医学杂志, 1990, 70(12):679.
 [6] Li WD, Wang XQ, Zhang CL, et al. An investigation of the genetic epidemiology of esophageal cancer in the partly population of Yangquan city, Shanxi. Chin J Med, 1998, 78(3):203-206. (in Chinese)
 李卫东, 王秀琴, 张春林, 等. 山西省阳泉市部分人口食管癌遗传流行病学调查. 中华医学杂志, 1998, 78(3):203-206.
 [7] Li WD, Wang L, Wang XQ, et al. The loss of the heterozygosity of chromosomal-locus-specific in esophageal cancer and the unstable situation of microsatellite-DNA-sequence. Chin J Med Genetics, 1996, 13(4):195-197. (in Chinese)
 李卫东, 王亮, 王秀琴, 等. 食管癌组织染色体位点特异性的杂合性丢失和微卫星 DNA 序列不稳定. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(4):195-197.
 [8] Chang ZW, Wang LD, Qin YR, et al. The comparison of genome with hybrid characteristics in the positive patients of esophageal-cancer family history in Linzhou, Henan. Chin J South Med University, 2009, 29(6):1166-1168. (in Chinese)
 常志伟, 王立东, 秦艳茹, 等. 河南林州食管癌家族史阳性患者比较基因组杂交特征. 南方医科大学学报, 2009, 29(6):1166-1168.
 [9] Blanco-Aparicio C, Renner O, Leal JF, et al. PTEN, more than the AKT pathway. Carcinogenesis, 2007, 28(7):1379-1386.
 [10] Hu N, Dawsey SM, Wu M, et al. Familial aggregation of esophageal cancer in Yangcheng county, Shanxi province, China. Eur J Cancer, 1991, 27(12):1336-1339.
 [11] Shen FM, Xu Z, Xu B, et al. The foundation and method of epidemiology. Shanghai: The Publishing House of Fudan University and Shanghai Medical University, 2001, 8:29-52. (in Chinese)
 沈福民, 徐忠, 徐颺, 等. 流行病学原理与方法. 上海: 复旦大学与上海医科大学出版社, 2001, 8:29-52.
 [12] Chen ZF, Hou J, Zhang JH, et al. The analysis of the disease prevalence of cardioesophageal carcinoma in the higher incidence areas & the familial genetic of esophagus cancer. Studies on Cancer Preven Treat, 2004, 31(3):176-177. (in Chinese)
 陈志峰, 侯俊, 张健慧, 等. 高发区食管贲门癌前病变患病与食管癌家族遗传分析. 肿瘤防治研究, 2004, 31(3):176-177.
 [13] Xiang YB. The epidemic and current situation of malignant tumors of digestive tract. Tumors, 2002, 22(4):336-339. (in Chinese)
 项永兵. 消化道恶性肿瘤的流行与现状. 肿瘤, 2002, 22(4):336-339.
 [14] Shi QL, Xu DZ, Sun CS, et al. The analysis of familial aggregation of esophagus cancer in Linzhou city. Preven Med Liberation Army, 2001, 19(2):111-113. (in Chinese)
 石丘玲, 徐德忠, 孙长生, 等. 林州市食管癌家族聚集性分析. 解放军预防医学杂志, 2001, 19(2):111-113.
 [15] Li ZY, Li PJ, Wu HF, et al. The investigation of esophagus-cancer families in the higher incidence areas in Henan province. Zhengzhou University, 2006, 41(1):32-34. (in Chinese)
 李棕宇, 李莘娟, 吴会芳, 等. 河南食管癌高发区食管癌家族调查. 郑州大学学报, 2006, 41(1):32-34.
 [16] Chang-Claude J, Becher H, Blettner M, et al. Familial aggregation of esophagus cancer in a higher incidence area in China. Int J Epidemiol, 1997, 26(2):1159-1165.

(收稿日期: 2009-09-27)
(本文编辑: 尹廉)