

· 现场调查 ·

山西省食管癌患者出生顺序研究

韩斐 范亚峰 王国平 丁悌 李建民 苏文 高泽锋 韩小友

【摘要】 目的 分析山西省食管癌患者的出生顺序,探讨环境因素、遗传因素与食管癌的关系。方法 采用Greenwood和Haldane的出生顺序方法,以山西省肿瘤医院1101例住院食管癌手术患者为先证者进行遗传流行病学调查,并对1101例先证者及44例食管癌患病同胞进行出生顺序研究。结果 Greenwood法分析结果显示,食管癌患者较多发生在出生顺序1~3胎次。Haldane法计算6A实际值=17 118,6A理论平均值 $\bar{X}=19 290$,代入 $X=|6A-\bar{X}_{6A}|/\sqrt{V_{6A}}=7.63$ ($X>2$),差异有统计学意义($P<0.01$),表明胎次对食管癌发生具有效应。另外,6A实际值<6A理论平均值,表明父母育龄小或先出生的胎儿易患食管癌。结论 环境因素对食管癌的发生有一定的影响。食管癌的发生与出生顺序有关,易发生在出生胎次较早的个体,这与国内其他食管癌出生顺序研究结果不一致。

【关键词】 食管肿瘤; 出生顺序; 家系研究

Study on the birth order of patients with esophagus cancer in Shanxi province HAN Fei¹, FAN Ya-feng¹, WANG Guo-ping¹, DING Ti¹, LI Jian-min¹, SU Wen², GAO Ze-feng¹, HAN Xiao-you². 1 Shanxi Provincial Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China; 2 Shanxi Provincial Cancer Institute
Corresponding author: WANG Guo-ping, Email: zmkt_z@yeah.net

This work was supported by a grant from the Shanxi Provincial Tumor Hospital and National Cancer Institute (NCI) Upper Gastrointestinal Cancer Genetics Research Subject.

【Abstract】 Objective To explore the relationship between esophagus cancer patients and both environmental and genetic factors, through analyzing the data on birth orders from esophagus cancer patients of Shanxi province. **Methods** Both Greenwood and Haldane methods on birth order were used to study the 1101 cases with esophagus cancer from Shanxi province. All the patients had received surgery and were diagnosed, by pathological evidence. First certificates of the patients were confirmed through the standard genetic epidemiologic investigation. Birth order was investigated on probands of the 1101 cases with esophagus cancer and their 44 siblings. **Results** Results form the Greenwood method showed that there was a tendency for cases with esophagus cancer in birth orders First to Third. However, the Haldane method showed that the results were quite different between actual value and the average theory value of 6A ($6A_{\text{actual value}}=17 118$, $\bar{X}_{6A}(\text{average theory value})=19 290$, $X=|6A-\bar{X}_{6A}|/\sqrt{V_{6A}}=7.63$, $X>2$) which suggested that the birth order had some effects on the occurrence of esophagus cancer. In addition, the actual value of 6A was lower than the theoretic average value, and the parents at younger productive age or baby at the first birth was easy to develop esophagus cancer. **Conclusion** Esophagus cancer was related with the birth order, especially at early order, which was not consistent with the national reports on esophagus cancer. Results from this study suggested that there were certain effects of environmental risk factors on esophagus cancer patients.

【Key words】 Esophagus neoplasm; Birth order; Pedigree study

人类遗传学早已关注过父母育龄与胎次的效应,主要集中在多趾畸形、侏儒、先天髋部脱位、脊柱裂和无脑儿等研究^[1,2]。我国学者曾对癌症出生顺序进行研究,结论为肝癌与出生顺序有关^[3]。山西省食管癌具有高发病和高死亡率特点,为探讨食管

癌发病是否与出生顺序有关,2004—2007年本研究对来自全省的食管癌手术病例进行了遗传流行病学家系调查。

对象与方法

1. 研究对象:选择2004—2007年在山西省肿瘤医院住院手术的食管癌病例1218例,剔除17例外省就诊病例及7例拒绝家族状况调查、15例拒绝手术自愿出院和78例探查未成功切除肿瘤者,实际调查

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.11.006

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤医院(韩斐、范亚峰、王国平、丁悌、李建民、高泽锋);山西省肿瘤研究所(苏文、韩小友)

通信作者:王国平, Email: zmkt_z@yeah.net

1101 例。入组病例均为独立家庭。本文先证者定义为不依赖于其他家庭成员而独立检出的病例,其中男性 712 例,女性 389 例,性比为 1.83 : 1。在 1101 例食管癌先证者中另有同胞 44 例也患食管癌,因此本研究实际同胞数为 1145 例。病例(先证者)平均年龄 59.15(95%CI: 58.66 ~ 59.64)岁。

2. 研究方法:病例(先证者)调查内容包括一般情况、本人疾病史、生活习惯等。遗传流行病学调查内容为患者是否双胞胎、领养子及近亲婚配以及一、二、三级亲属的姓名、性别、出生年月,亲属中如有患癌症者询问就诊医院、手术时间和病理诊断结果等。调查由山西省肿瘤医院上消化道癌遗传学课题研究小组专业人员完成,调查员由经过培训具有临床经验并从事流行病学工作 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. 出生顺序统计方法

(1)Greenwood 和 Yule 法:假设患者出生于任一顺序的概率相等,即出生顺序的频数分布按均等的期望分布,并与实际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,提示该病病因同环境的关系较大,而与遗传的相关较小;反之,若两者相符合,则同出生顺序的关系不大或无关,提示该病病因同遗传的关系较大,而受环境的影响较小^[4]。

(2)Haldane 和 Smith 法:是将每个家系同胞组(包括先证者)中患病同胞的胎次序列数(A)总和与假设无胎次效应的预期值相比较,当观察值和预期值之间的差异有统计学意义时,可认为疾病发生与父母育龄、胎次有关^[5]。

由于同胞组中正常和患病者均可区分,计算时采用 6A 的预期平均值和方差。公式:6A 平均值(\bar{X}_{6A}) = 3h(k + 1), 6A 的方差(V_{6A}) = 3h(k + 1)(k - 1);其中 h 为同胞组中患病例数, k 为患病与正常者之和。获得 6A 的预期平均值和方差后,用 $X = |6A - \bar{X}_{6A}| / \sqrt{V_{6A}}$ 进行显著性检验,当 X 值 > 2 时,差异有统计学意义,表明父母育龄或胎次对该疾病发生具有效应。在差异中若 6A 大于 \bar{X}_{6A} , 可能为父母育龄高或迟出生的胎儿易患此病,相反亦然^[5]。

结 果

1. 出生顺序分布:1145 例食管癌患者出生于第一、二、三胎者达 900 例,占总例数的 80%。表明食管癌患者集中发生在第一、二和三胎(表 1)。

2. 出生顺序的期望分布:由于双亲的基因传给子女是随机的,因此食管癌若存在遗传倾向,应不集

表 1 1145 例食管癌病例按家庭同胞总数的出生顺序分布

同胞总数	食管癌病例出生顺序										合计
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	58										58
2	45	48									93
3	71	59	64								194
4	54	60	51	42							207
5	65	63	43	37	26						234
6	45	37	32	24	19	14					171
7	22	25	23	8	9	10	7				104
8	10	9	4	11	10	4	6	4			58
9	2	4	2	1	1	2	0	4	1		17
10	3	1	0	3	2	0	0	0	0	0	9
合计	375	306	219	126	67	30	13	8	1	0	1145

中在任何一胎。表 2 即是按双亲基因随机平均分布原理计算的 1145 例食管癌病例的理论分布结果。

3. 出生顺序实际分布与理论分布比较:1145 例食管癌患者好发生在第一、二及三胎的子代,表明食

表 2 1145 例食管癌患者按实际家庭内同胞总数的分布计算出生顺序的期望分布

同胞总数	观察人数	各出生顺序的期望人数									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	58	58.0									
2	93	46.5	46.5								
3	194	64.7	64.7	64.7							
4	207	51.8	51.8	51.8	51.8						
5	234	46.8	46.8	46.8	46.8	46.8					
6	171	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5				
7	104	14.9	14.9	14.9	14.9	14.9	14.9	14.9			
8	58	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3		
9	17	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	
10	9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
合计	1145	321.3	263.3	216.8	152.1	100.3	53.5	25.0	10.1	2.8	0.9

管癌的发生与出生顺序有关(表 3)。因此可认为食管癌发生同环境因素有关。

4. Haldane 和 Smith 出生顺序法:表 4 显示, 6A 为 1101 例食管癌同胞组中患病同胞胎次序列总和,

表 3 1145 例食管癌病例出生顺序实际分布同理论分布比较

出生顺序	实际分布	期望分布	实际/理论
1	375	321.3	1.17
2	306	263.3	1.16
3	219	216.8	1.01
4	126	152.1	0.83
5	67	100.3	0.67
6	30	53.5	0.56
7	13	25.0	0.52
8	8	10.1	0.79
9	1	2.8	0.36

\bar{X}_{6A} 为根据实际 6A 值计算出的预期平均值, V_{6A} 即为预期平均值的方差。将其代入 $X = |6A - \bar{X}_{6A}| / \sqrt{V_{6A}} = |17\ 118 - 19\ 290| / \sqrt{81\ 016} = 7.63$ 。由于 X 值 > 2 , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明胎次对食管癌的发生具有效应。但 $6A < \bar{X}_{6A}$ 值, 表明父母育龄小或先出生的胎儿易患食管癌。这与本研究采用 Greenwood 和 Yule 的出生顺序法计算出的结果吻合。本研究结果表明, 食管癌的发生与环境因素有关, 但与遗传因素关系较小。

讨 论

表 4 血缘关系的 1101 例食管癌患者的胎次分析

ID	同胞组	K	H	A	6A	\bar{X}_{6A}	V_{6A}
TYE2-183	NNNANN	891	181	460	2 760	3 186	14 136
TYE184-365	ANNA	865	190	487	2 922	3 285	13 965
TYE366-547	NAN	834	187	471	2 826	3 162	13 500
TYE548-734	AAA	869	200	457	2 742	3 240	14 334
TYE735-923	AANN	850	194	457	2 742	3 177	12 981
TYE294-1108	NANA	800	200	518	3 126	3 240	12 100
合计		5109	1152	2850	17 118	19 290	81 016

山西省食管癌发病和死亡率均呈高发态势^[6]。描述和地理流行病学研究表明, 食管癌沿太行山麓与河南、河北省交界处是我国食管癌主要高发区^[7], 其死亡率呈区域聚集分布, 随纬度递增其死亡率呈递减趋势^[8], 显现出食管癌发生与环境因素相关。以往的研究还显现山西省食管癌存在明显家族聚集性^[9-11], 并找到食管癌组织中存在规律性的染色体改变及癌基因和抑癌基因的表达和突变^[12]。显然, 山西省食管癌的发生是环境及遗传因素共同作用引起的。本研究表明, 山西省食管癌患者好发生于第一至三胎出生顺序中。根据父母双亲基因传递给子女随机原理, 本研究中 1101 例食管癌的发生与出生顺序相关, 这有悖于随机传递子女原理, 说明山西省食管癌发生可能与环境因素相关。栾婕等^[13]对江苏省南通市食管癌遗传流行病学研究显示, 该地食管癌遗传度为 $(82.8 \pm 19.2)\%$, 出生顺序分析显示食管癌的发生与出生顺序无关。不同于本研究结论。提示可能与研究方法的选择、样本量相关, 有必要进行更多的研究加以证实。

(本研究资料来源于山西省肿瘤医院与美国国立癌症研究所上消化道癌遗传学研究课题)

参 考 文 献

[1] Motulsky V. editor, Human genetics-problems and methods (人类遗传学-问题与方法). 罗会元, 译. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 387-390.

- [2] Du CS, Liu ZD. Medical genetics. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1992: 754-759. (in Chinese)
杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 754-759.
- [3] Cai RL, Meng W, Liu HY, et al. The primary liver cancer and birth order of the research. Chin J Epidemiol, 2003, 24: 22-25. (in Chinese)
蔡如琳, 孟炜, 陆鸿雁, 等. 原发性肝癌与出生顺序的研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 22-25.
- [4] Shen FM, Xu Z, Xu B. Epidemiology principle and method. Shanghai: Fudan University Press, Shanghai Medical University Press, 2001: 181-207. (in Chinese)
沈福民, 徐忠, 徐飏. 流行病学原理与方法. 上海: 复旦大学出版社, 上海医科大学出版社, 2001: 181-207.
- [5] Jiang SD, Lv BZ. Medical genetic mathematical statistics method. Beijing: Science Press, 1998: 70-75. (in Chinese)
江三多, 吕宝忠. 医学遗传数理统计方法. 北京: 科学出版社, 1998: 70-75.
- [6] Han XY. Shanxi province upper gastrointestinal cancer popular features study//Modern clinical oncology. Beijing: China Science and Technology Publishing House, 2006: 1866-1873. (in Chinese)
韩小友. 山西省上消化道癌流行特征研究//现代临床肿瘤学. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 1866-1873.
- [7] Li JY. Esophageal epidemiology research progress//Epidemiology research progress. 4 vol. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986: 274-299. (in Chinese)
黎钧耀. 食管癌流行病学研究进展//流行病学研究进展. 第 4 卷. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 274-299.
- [8] Han XY, Zhao FL. Shanxi digestive malignant tumor geographic epidemiological studies. Chin J Epidemiol, 1995, 16(5): 292-294. (in Chinese)
韩小友, 赵福林. 山西省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.
- [9] Li GH. Esophageal cancer (upper) the familial and protect the crowd//Medical Research Communications. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences, Medical Information Research Institute, 1980: 6-10. (in Chinese)
李光恒. 食管(贲门)癌的家系性与保护人群//医学研究通讯. 北京: 中国医学科学院医学情报研究所, 1980: 6-10.
- [10] Li WD, Wang XQ, Zhang CL, et al. Shanxi province of esophageal Yangquan city population genetic epidemiology investigation. Chin Med J, 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.
- [11] Hu N, He LJ, Han XY, et al. The activation of Shanxi 622 esophageal positive family after ten years of follow-up. Chin Med J, 1990, 70(12): 679-682. (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): 679-682.
- [12] Li WD, Wang L, Wang XQ, et al. Chromosome loci of esophageal organization specific heterozygous lost and microsatellite DNA sequence is not stable. Chin J Med Genet, 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.
- [13] Luan J, Meng LQ, Wang YQ, et al. Esophageal cancer genetic epidemiology research in Nantong city. Mod Prev Med, 2010, 37(18): 3407-3409. (in Chinese)
栾婕, 孟蕾青, 王延青, 等. 南通市食管癌遗传流行病学研究. 现代预防医学, 2010, 37(18): 3407-3409.

(收稿日期: 2012-04-12)

(本文编辑: 张林东)