

宁夏回族自治区肝癌相关危险因素与发病年龄关系的分析

刘清 刘斌 丁光仁

750004 银川,宁夏医科大学总医院肝胆外科(刘清),临床技能综合培训中心(刘斌); 750300 内蒙古自治区阿拉善左旗中蒙医院普外科(丁光仁)

通信作者:刘清, Email:mshan1976@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.024

【摘要】 目的 探讨宁夏回族自治区肝癌患病危险因素与发病年龄的关联性,为防控提供参考依据。**方法** 通过问卷调查方式采集 2015 年 4 月至 2016 年 3 月银川市来自自治区各地 250 例原发性肝癌患者临床资料,采用回顾性方法分析性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、血脂异常、肝癌家族史、肝硬化、HBV 感染、吃鱼生史等因素与肝癌发病年龄的相关性,通过单因素和 logistic 多因素回归分析筛选出肝癌发病的主要危险因素。**结果** 单因素回归分析显示,合并高血压、糖尿病、血脂异常及有肝癌家族史、HBV 感染、肝硬化、吸烟、吃鱼生史构成肝癌早发危险因素(分别为 $t=4.150, P<0.05$; $t=3.752, P<0.05$; $t=5.676, P<0.05$; $t=9.731, P<0.05$; $t=15.824, P<0.001$; $t=5.724, P<0.05$; $t=11.662, P<0.01$; $t=4.472, P<0.05$), logistic 多因素回归模型分析表明吸烟、HBV 感染是独立危险因素,分别为 $OR=3.211(95\%CI: 1.134 \sim 4.642)$, $OR=7.31(95\%CI: 4.312 \sim 21.072)$ 。**结论** 肝癌发病年龄的危险因素存在一定地域性差异,饮食习惯、饮酒因素未体现出与肝癌发病年龄的相关性;吸烟、HBV 感染与肝癌早发表现出高度的相关性,二者均构成肝癌早发的独立危险因素,应强化 HBV 感染、吸烟的预防控制。

【关键词】 原发性肝癌; 危险因素; 发病年龄; 相关性

基金项目: 宁夏回族自治区自然科学基金(NZ14127)

Relationship between risk factors of liver cancer and onset age in Ningxia Hui Autonomous Region

Liu Qing, Liu Bin, Ding Guangren
Liver and Gallbladder Surgery (Liu Q), Clinical Skills Training Center (Liu B), Ningxia Medical University General Hospital, Yinchuan 750004, China; Surgery Department of Inner Mongolia Autonomous Region Alxa Zuoqi Chinese-Mongolia Hospital, Alxa 750300, China (Ding GR)

Corresponding author: Liu Qing, Email: mshan1976@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical data of patients with hepatocellular carcinoma in Ningxia Hui Autonomous Region through questionnaire survey, explore the association between the risk factors of liver cancer and the onset age of disease in this area and provide evidence for prevention and treatment of liver diseases. **Methods** A retrospectively analysis was conducted in 250 patients with primary hepatocellular carcinoma by using their clinical data collected through questionnaire survey to understand the relationship between gender, smoking, alcohol use, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, family history of liver cancer, liver cirrhosis, HBV infection, eating fish history and other factors and the incidence of hepatocellular carcinoma by univariate and logistic multivariate regression models. **Results** Univariate regression analysis showed that hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and family history of liver cancer, HBV infection, cirrhosis, smoking, eating fish history were risk factors for the early onset of liver cancer, $t=4.150, P<0.05$; $t=3.752, P<0.05$; $t=5.676, P<0.05$; $t=9.731, P<0.05$; $t=15.824, P<0.001$; $t=5.724, P<0.05$; $t=11.662, P<0.01$; $t=4.472, P<0.05$, respectively, but logistic multivariate regression model analysis indicated that smoking, HBV infection were independent risk factors, $OR=3.211(95\%CI: 1.134-4.642)$, $OR=7.31(95\%CI: 4.312-21.072)$. **Conclusions** The risk factors affecting the age of liver cancer onset vary with area diet pattern alcohol use did not influenced the age of liver cancer onset, but smoking and HBV infection were the independent risk factors for early onset of liver cancer. It is necessary to strengthen the HBV infection prevention and control and advise people to quit smoking.

【Key words】 Primary liver cancer; Risk factors; Age of onset; Correlation

Fund program: Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (NZ14127)

原发性肝癌防控仍是世界性难题。我国肝癌发病率患者约占到全球的50%,每年死于肝癌的患者超过30万例,是世界肝癌发病和死亡的“重灾区”。宁夏回族自治区地处我国西北,由于社会经济水平、地质气候环境、饮食习惯及医疗条件等因素,近年来恶性肿瘤的发病率有逐渐上升趋势,其中肝癌在恶性肿瘤死因排序中快速增加,已成为导致癌症死亡的重要表现类型之一^[1-2]。从肝癌发病年龄分析,目前我国的研究报道多以江苏省启东地区为例,该地区自20世纪70年代一直是肝癌高发区,自采取改良饮用地下水、禁食霉变粮食等综合干预措施后,经过40多年的监测和防治,发现青年人群肝癌发病率呈现较为明显的下降趋势,但仍难断定肝癌病因与食品、水质有直接的关系^[3]。目前鲜见宁夏回族自治区肝癌的危险因素与其发病年龄的相关性研究,为此本研究采取筛选抽样方法选取宁夏回族自治区250例原发性肝癌患者作为研究对象,探讨肝癌的危险因素与发病年龄的关系。

对象与方法

1. 研究对象:随机抽取2015年4月至2016年3月宁夏医科大学总医院确诊为原发性肝癌患者临床资料进行回顾性分析。该医院为银川市三甲医院,收治全自治区的患者。250例肝癌病例,平均发病年龄为(57.5±10.7)岁。其中女性100例,发病年龄15~83岁,平均(55.7±10.3)岁;男性150例,发病年龄18~91岁,平均(53.1±11.2)岁。诊断参考2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[4],排除其他部位肿瘤的肝脏转移者、肝占位病变而未确诊者、肝源性糖尿病、肝癌合并乙型肝炎(乙肝)、丙型肝炎者及严重自身免疫性疾病者。

2. 研究方法:采取调查问卷和查阅电子病历相结合的原则,编制流行性病学调查问卷与患者进行面对面沟通调查,查阅医院的电子病历系统进行信息采集。采集内容包括一般人口学资料、肝癌相关因素(包括肝癌家族史、吸烟史、饮酒史、HBV感染情况、吃鱼生史等)及合并症情况(包括高血糖、糖尿病、高血脂、肝硬化等)。HBV感染诊断标准:采用化学发光免疫分析测定血清的乙肝标记物(HBsAg、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc),当其中任意一项或几项为阳性时,即可判定。

3. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立数据库,以SPSS 20.0软件进行统计分析。应用Kaplan-

Meier计算危险因素的平均肝癌发病年龄,并进行单因素回归分析,对筛选出的与肝癌发病年龄有统计学意义的变量作为自变量进行logistic多因素分析。本次研究变量及赋值:性别(男=1;女=2)、糖尿病(无=1;有=2)、高血压(无=1;有=2)、高血脂(无=1;有=2)、肝癌家族史(有=1;无=2)、HBV感染(是=1;否=2)、肝硬化(无=1;轻微=2;明显=3)、吸烟(是=1;否=2)、吃鱼生史(不吃=1;极少吃=2;偶尔吃=3;经常吃=4)。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1. 原发性肝癌危险因素与发病年龄的单因素分析:250例原发性肝癌病例以发病年龄作为因变量,将高血压、糖尿病、高血脂、肝癌家族史、HBV感染、肝硬化、吸烟、吃鱼生史等作为自变量进行单因素分析,结果显示除年龄因素未体现出相关性外,合并高血压、糖尿病、高血脂等疾病及有肝癌家族史、HBV感染、肝硬化、吸烟、吃鱼生史等因素与肝癌发病有相关性($P<0.05$),提示构成肝癌发病年龄提前的危险因素(表1)。

2. 原发性肝癌危险因素与发病年龄的logistic多因素回归模型分析:通过单因素分析及多元素先后回归分析,剔除互相干扰因素后建立多元素回归模型,最终进入多元素回归模型的危险因素分别有吸烟、高血脂、肝癌家族史、HBV感染等。经分析,吸烟、HBV感染是独立危险因素(表2)。

讨论

关于肝癌的发病原因,目前仍无定论,多数学者倾向于与遗传因素和外界环境因素有关,是二者共同作用的结果^[5-6]。近50年来,国内外大量研究表明,肝病史、家族肝病史、饮用水质、HBV感染、食物黄曲霉素、烟酒习惯是诱发原发性肝癌的重要危险因素^[7-8]。本研究对宁夏回族自治区250例原发性肝癌的危险因素与肝癌发病年龄进行单因素分析后发现,高血压、糖尿病、高血脂、肝癌家族史、HBV感染、吸烟、吃鱼生史等均与肝癌发病年龄呈现相关性,构成具有统计学意义的因素关系,与以往报道大体一致。

单因素回归分析结果显示,伴有高血压、糖尿病、高血脂等心血管疾病者的肝癌发病年龄要早于未合并心脑血管疾病者($P<0.05$),原因可能是合并有高血压、糖尿病和高血脂的者普遍存在代谢性问

表1 250例原发性肝癌危险因素与发病年龄的单因素分析

因素	例数	发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	t值	P值
性别			0.832	>0.05
男	150	58.2±4.2		
女	100	57.1±2.7		
合并高血压			4.150	<0.05
有	96	54.1±1.6		
无	154	57.9±0.4		
合并糖尿病			3.752	<0.05
有	71	55.6±2.3		
无	179	58.0±3.1		
合并高血脂			5.676	<0.05
有	70	52.9±1.2		
无	180	56.6±4.6		
吃鱼生史			4.472	<0.05
经常吃	25	51.4±2.8		
偶尔吃	65	54.3±5.0		
极少吃	80	55.3±3.8		
不吃	80	58.4±2.4		
肝硬化			5.724	<0.05
无	82	57.3±2.9		
轻度	128	55.4±2.8		
严重	40	51.1±0.7		
肝癌家族史			9.731	<0.05
有	50	54.9±2.2		
无	200	59.2±3.0		
吸烟			11.662	<0.01
有	148	52.1±0.6		
无	102	57.8±3.8		
HBV感染			15.824	<0.001
有	105	49.2±2.9		
无	145	55.7±6.2		

表2 250例原发性肝癌危险因素与发病年龄的logistic多因素回归模型分析

因素	β 值	s_e	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
吸烟	3.232	0.534	6.497	0.001	3.211(1.134~4.642)
HBV感染	5.187	0.713	14.152	0.000	7.310(4.312~21.072)
高血脂	-1.723	0.323	3.146	0.010	0.121(0.013~0.312)
肝癌家族病史	-1.919	0.375	3.011	0.050	0.271(0.152~0.331)

题,而高血脂更是可能导致脂肪肝、肝硬化,进而继发为肝癌的危险因素^[9]。不过这些因素最后并未进入多元素回归模型,或提示上述3个因素与肝癌的发病年龄并未存在高度关联性,分析原因可能是宁夏地区回族人口居多,饮食方面清真食品比重大,罹患高血压、糖尿病、高血脂等心脑血管疾病风险和程度较其他地区低,其与肝癌发病年龄间的关系尚不够显著,不过单从饮食习惯-心脑血管疾病-肝癌的线性角度分析尚缺乏合理的性支撑,还需要长期大样本的研究。另外,有肝癌家族史、长期吸烟、常摄入吃鱼生片及HBV感染的肝癌患者发病年龄较无肝癌家族史、不吸烟、不吃鱼生片及无HBV感染者

有不同程度的提前($P < 0.05$)。与其他人群遗传背景不同,有肝癌家族史者可能具有高度的肝癌易感性,其对于危险因素的作用也因此相对更为敏感^[10-11]。本文单因素回归分析结果显示,有无肝癌家族史与肝癌发病年龄具有一定的关联性,然而logistic多因素分析结果却表明该因素未体现出显著的差异性,并不契合大量的文献报道,原因可能总体样本量偏少的原因,该因素的作用还需要进一步研究。吸烟与肝癌发病的关系国内资料相对较少。国内孙燕等^[12]研究吸烟、饮酒与原发肝癌发病年龄,结果显示吸烟发生原发性肝癌的年龄普遍年轻化,说明吸烟对原发性肝癌的发生、发展有着助推作用。分析其中原因,大概是吸烟会降低肝脏自身解毒功能,进而诱发肝病直至肝癌。目前临床关于吸烟诱发原发性肝癌的基因型还没有取得重大突破,不过大量资料已证实,吸烟确与原发性肝癌发生有着密切关系^[1,13]。本研究吸烟最终进入多因素模型也进一步明示吸烟与肝癌发病年龄有着正相关关系,说明吸烟构成肝癌发病年龄的独立危险因素。

目前,HBV感染与肝癌发生的密切关系已被研究证实^[14-15],全球大约60%以上的原发性肝癌系HBV所引起。本研究单因素分析肝癌发病年龄时,发现HBV感染使肝癌的发病年龄明显提前($P < 0.05$),肝癌早发风险要较非HBV感染者显著上升。另据有关统计,HBV感染患者发生肝癌的危险系数是非感染者的25~37倍。关于HBV感染促成肝癌的内在机制,有报道认为系HBV插入介于MYC与PVT1中间的基因间区域,导致癌基因PVT1表达上调,导致肝癌早发,然而肝癌发病原因十分复杂,单从基因角度分析尚不够全面,还需多角度研究,不过HBV感染与肝癌病年龄的高度关联性也提示临床应高度重视对HBV感染的监控和干预,这对整体降低肝癌病发率具有重要临床意义。值得注意的是,“吃鱼生史”因素其单因素与多因素回归分析结果表现出明显的不一致,多因素分析结果并未将吃鱼生史归为高度关联性($P > 0.05$),分析原因可能是南北方饮食习惯不同,宁夏回族自治区居民吃鱼生不具普遍性,这与饮酒因素有相似之处,此外有关这些危险因素与肝癌发病年龄方面的研究甚少,本文也未做对比分析。

总之,本文分析显示HBV感染、吸烟是造成宁夏回族自治区肝癌发病年龄提前的独立危险因素,因此应有针对性开展防控干预。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989—2008年中国肝癌发病性别、地区及年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(5): 355—360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.05.005.
Zhang SW, Zheng RS, Zeng HM, et al. The incidence differences among sex, geographical areas and mean age of diagnosis for liver cancer in China, 1989-2008[J]. Chin J Prev Med, 2014, 48(5): 355-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.05.005.
- [2] 陈陶阳, 孙燕, 吴燕, 等. HBsAg携带及肝癌家族史与原发肝癌发病年龄的相关性分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(5): 324-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2015.05.002.
Chen TY, Sun Y, Wu Y, et al. Analysis of association of hepatitis B virus infection and family history of hepatocellular carcinoma with age at primary liver cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 42(5): 324-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422x.2015.05.002.
- [3] Wu CH, Chan TF, Changchien CC, et al. Parity, age at first birth, and risk of death from liver cancer: evidence from a cohort in Taiwan [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(2): 334-339. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06365.x.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
The Chinese Anti-Cancer Association Professional Committee of Liver Cancer. Standard of clinical diagnosis and staging of primary liver cancer[J]. Chin J Hepatol, 2001, 9(6): 324.
- [5] 罗冕, 曹颖, 文安智. 肝癌组织中Ki-67表达水平及微血管密度与患者年龄的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(5): 322-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2014.05.009.
Luo M, Cao Y, Wen AZ. Correlation between patient's age and expression of Ki-67 or microvessel density in the tissues of human hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Clin, 2014, 26(5): 322-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2014.05.009.
- [6] 刘懿, 肖军, 莫显伟, 等. 广西贵港地区乙型肝炎病毒感染及肝细胞性肝癌家族史与肝细胞性肝癌患者住院年龄的相关性分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(1): 50-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2013.01.13.
Liu Y, Xiao J, Mo XW, et al. Analysis of potential associations of hepatitis B virus infection and family history of hepatocellular carcinoma with age at liver cancer diagnosis in Guigang city [J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2013, 5(1): 50-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2013.01.13.
- [7] 罗翠松, 汪珍光, 林云, 等. 年龄对肝癌合并糖尿病患者预后的影响: 基于倾向值匹配的分析[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(9): 1171-1175. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.09.1171.
Luo CS, Wang ZG, Lin Y, et al. Effect of age on prognosis of hepatocellular carcinoma patients with diabetes mellitus: a propensity-score matching analysis[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2016, 37(9): 1171-1175. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.09.1171.
- [8] 苗润晨, 许鑫森, 陈伟, 等. 年龄因素对肝癌肝切除术患者长期预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1123-1126. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.05.44.
Miao RC, Xu XS, Chen W, et al. The effect of age on long-term prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after resection surgery [J]. J Mod Oncol, 2014, 22(5): 1123-1126. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.05.44.
- [9] 王黎君, 殷鹏, 刘熹宁, 等. 1990年与2013年中国人群肝癌疾病负担研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 758-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.003.
Wang LJ, Yin P, Liu YN, et al. Disease burden of liver cancer in the Chinese population, in 1990 and 2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(6): 758-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.003.
- [10] Montella M, Polese J, Talamini R, et al. Metabolic syndrome is also a risk factor for primary liver cancer in patients younger than 65 years of age? [J]. Hepatology, 2011, 54(6): 2278-2279. DOI: 10.1002/hep.24643.
- [11] Zhang WJ, Sun BC. Impact of age on the survival of patients with liver cancer: an analysis of 27 255 patients in the SEER database [J]. Oncotarget, 2015, 6(2): 633-641. DOI: 10.18632/oncotarget.2719.
- [12] 孙燕, 陈陶阳, 陆培新, 等. 肝癌高发区乙肝病毒载量与肝癌发病风险的14年队列随访研究[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(27): 1874-1877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.27.002.
Sun Y, Chen TY, Liu PX, et al. Relationship between serum hepatitis B virus DNA load and hepatocellular carcinoma in Qidong, China: a cohort follow-up study of 14 years [J]. Natl Med J China, 2012, 92(27): 1874-1877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.27.002.
- [13] Jiang XH, Pan SY, de Groh M, et al. Increasing incidence in liver cancer in Canada, 1972-2006: age-period-cohort analysis [J]. J Gastrointest Oncol, 2011, 2(4): 223-231. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.024.
- [14] 邹乃发, 邹晓春, 陈华辉, 等. 广东某地区肝癌相关危险因素与发病年龄的关系分析[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(28): 24-26. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2016.28.024.
Zou NF, Zou XC, Chen HH, et al. Analysis of correlation between the liver cancer related risk factors and onset age in some region in Guangdong [J]. China Health Ind, 2016, 13(28): 24-26. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2016.28.024.
- [15] 陈陶阳, 曲春枫, 姚红玉, 等. 启东乙型肝炎干预研究: 2013年随访人群HBV感染及慢性肝病现患调查[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(1): 64-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.
Chen TY, Qu CF, Yao HY, et al. Long-term efficacy of neonatal hepatitis B vaccination against chronic hepatitis B virus infection and chronic liver disease: a cross-sectional study based on Qidong Hepatitis B Intervention Study [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(1): 64-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.

(收稿日期: 2017-02-23)

(本文编辑: 张林东)