

河南省50个公社饮水、粮食中化学元素含量与食管癌死亡率的多元相关研究

罗贤懋* 吕水明** 刘韵源* 刘春生** 魏慧娟* 郭成仓# 连广廷# 胡国刚*

食管癌是我国许多地区常见的恶性肿瘤之一。经流行病学调查表明,食管癌的地理分布与地理环境关系密切^[1]。为研究食管癌高发区化学元素分布的特点及其对食管癌发生的影响,1972~75年,我们陆续在河南林县、鹤壁等15个县、市的50个公社,收集饮水和粮食样品进行了化学元素分析,对一些可能与食管癌有关的微量和常量元素作了较细致的探讨,现报告如下:

调查地区概貌及选点原则

河南省大部地区气候属北亚热带,西部和西北部山区过渡为南温带。年降雨量在500~1,200毫米之间,南部山区为湿润区,北部和西部为半干旱区,中部为半湿润区。我们采集样品的林县、安阳、鹤壁、浚池、洛宁、洛阳、内乡、滑县及范县属半干旱区,南部的桐柏、信阳、新县、潢川为湿润区,中部的平顶山、禹县为半湿润区。食管癌高发区多分布在山区、低山丘陵和山间小型盆地上。自西北到西南的大片山区各县,食管癌死亡率普遍高于东部平原区,而且自北向南,逐渐下降。

为减少地貌变化本身对饮水及粮食化学成分的影响,我们选择了地貌类似的高、低发区进行对比。如高发区林县、浚池、洛宁、内乡与低发区新县、桐柏、信阳、禹县所选公社均位于同类型山区和丘陵地带;高发区洛阳、安阳与低发区滑县、范县所选公社均位于山前冲积平原和洪积平原;而鹤壁市与平顶山市食管癌死亡率高低悬殊很大,所选公社均处于地貌类似的煤矿区。

根据各县人口,每县选两到五个公社为采

样点。从15个县市中共选50个公社,按1971年人口统计,总数为162万人。平均每县采样区人口约10万,食管癌年龄调整死亡率是1969~71年三年的平均值(少数为1970~72年的平均值)。

采样前,先核实各公社食管癌死亡率,原则上在高发区挑选发病较高的公社,在低发区挑选发病较低的公社。再参考各县五万或十万分之一地图,布置各公社的采样点,力求做到所取样品,基本上能反映该地区的水化学性质。

样品采取和分析方法

我们在50个公社共采集686份水样,每个样品检测40项指标。各种粮食样品共收集909份。因各县主要粮食品种不完全一致,能同时收集到小麦、玉米、谷子和薯干的公社有36个;同时收集到小麦、玉米和薯干的公社有40个。系自生产队粮库采集粮样,封装于聚乙烯袋内,按常规方法,洗净烘干,马弗炉(500°C)灰化后,进行光谱半定量测定。另用精度较高的催化极谱方法,分析了林县粮样中的钼含量,发射光谱与催化极谱分析的结果基本接近(表1)。

表1 粮食钼的光谱和催化极谱分析结果比较

	小麦	谷子	玉米
光谱分析 微克/公斤	484(20)	433(20)	387(20)
催化极谱分析 微克/公斤	480(21)	370(22)	330(29)
相对误差%	0.4	7.8	7.9

*中国医学科学院肿瘤研究所

**河南省地质局水文地质管理处

#河南省林县肿瘤防治办公室

数据的统计分析方法

分析步骤与结果

食管癌的发生是多种多样致癌和促癌因素综合作用的结果。在研究化学元素与食管癌的关系时，也必须考虑到各元素之间相互联系和相互制约的复杂关系，例如协同作用和拮抗作用。在本研究中，我们采用Aitken广义最小二乘法拟合的多因素组群观测回归模型：

$$\bar{y}[g] = \tilde{\beta}_0 + \sum_{l=1}^m \tilde{\beta}_l x_l[g] + \varepsilon[g] \quad (g=1, 2, \dots, G)$$

其中 $\bar{y}[g]$ 为第 g 个公社食管癌的平均死亡率， $\bar{x}_l[g]$ 为在第 g 个公社内，作了 n_g 次采样观测时，第 l 种化学元素的抽样平均含量； m 为所观测的化学元素种类数， G 为参加观测分析的公社总数， G 个公社总采样数

$$N = \sum_{g=1}^G n_g$$

为了解对自变量(化学元素)的相关结构，以及他们如何对因变量(食管癌死亡率)产生影响，我们采用后向剔除变量选择法和相关聚类图相结合的分析程序，在电子计算机上进行运算，有关计算方法及原理详见另文〔2〕。

表2 水样初筛结果

待查因子		单相关(O) rly	贡献率(L) ry·l	偏相关(L) Rly	显著性 P
备选因子	非备选因子	选入因子			
Mn, Mg, Fe ⁺⁺ , NH ₄ , Cu, Cr, NO ₃ , SiO ₂ , pH, Mo, F, Ca, Hg, CO ₃ , NO ₂ , Fe ⁺⁺⁺ , Al, Pb, SO ₄ , Br, I	Co, HCO ₃ , HPO ₄ , K+Na, Cl, 减量, 久硬, 残渣, 固形物, 总硬, 暂硬, 负硬, 总碱	SiO ₂ Mg NO ₃ pH	-0.506 0.184 0.081 0.078	-0.686 -0.567 0.273 0.258	<0.001 <0.001 <0.05 <0.05

$m = 34, \quad G = 50, \quad N = 685 \quad \text{全相关 } r_{y \cdot 1 \dots L}^{(L)} = 0.743 \quad F = 13.88$

为可溶性二氧化硅、镁、硝酸根及pH值，偏相关检验都具有显著的统计学意义。

得到基本方程后，便可算出各因素与入选变量子集的单相疏、偏相疏和全相疏系数(方法见〔2〕)，画出相应的全相关聚类图和偏相关聚类图(图1、2)。在全相关聚类图中，

分析作二步进行。

一、初筛：分别在水样及各粮食样品中进行。根据后向剔除法筛选变量的特点，将待查因子，即代表各化学元素的自变量，分为备选因子和非备选因子，前者参加变量的挑选，后者规定不选入回归方程，仅参加运算中的Gauss-Jordan变换，以便得到它们在相关聚类图中的坐标数据。下面以水样初筛为例，予以说明。将饮水中一些综合性很强的指标，如固形物、灼烧减量、残渣、总硬度、永久硬度、暂时硬度、负硬度及总碱度划为非备选因子，因这些项目是水中许多元素的综合代表(如固形物是指水中可溶性固体的总量)，这些因子的入选不仅对今后控制因变量(食管癌死亡率)无实际意义，而且会影响许多重要因子的入选，对于具体探查与食管癌发病有关的化学元素是不利的。此外，由于重碳酸根、氯离子及磷酸根等，常与许多微量和常量元素结合成可溶性盐类在水内出现，它们的入选将掩盖具体化学元素的作用。钠、钾与钴之所以未列入备选因子内，是因为前两者与重碳酸根、氯离子及磷酸根等的相关关系十分密切，钴是由于水样的阳性检出率太低之故。水样初筛结果见表2，入选因子

落入A区的因子可以剔除；落入B区的因子是对因变量有显著相关，而又不能被已选子集所代表(指统计信息而言)的变量，图1中有HPO₄和Co；落入C区及D区的因子，其统计信息基本上已被入选变量所代表。落入D区的因子与因变量相关显著，应予重视，如锰等；而落

入C区的因子应借助偏相关聚类图的帮助,进一步考察它们究竟被入选子集的那些个别因子所代表,然后将这些个别的已选因子从备选因子中除去,让落入C区的因子有入选机会,看其是否最终能作为显著因子入选。如此重复筛选,直至将C区全部因子考察一遍,不再能有入选者为止。这种方法可称为梯度筛选程序。如图2中的Mn、SO₄、K+Na、HCO₃、Mo等因子,梯度筛选表明它们与食管癌死亡率有显著相关。

根据上述原理和方法,对小麦、玉米、薯干及谷子样品的数据也一一作了初筛。

据饮水、粮食样品中各元素含量与食管癌死亡率相关的显著程度,基本上可将各元素分为三类,见表3。第一类为相关性质明确、显著程度具有统计学意义的元素,除pH值与食管癌死亡率呈正相关外,其余元素均呈负相关。第二类多为水中与食管癌死亡率显著相关的因子,由于技术原因,缺乏粮食中这些元素含量的资料,无法进行综合判断。第三类元素与食管癌死亡率无显著关系,或者结果相互矛盾。

三、主成分分析:利用40个公社的数据作主成分分析^[3],结果见表4,从众多元素中找出四个主要综合因子(P<0.05~0.001)。主成分f₄与食管癌死亡率的相关系数达到 $r_{f_4y} = -0.531$ (P<0.001),主要反映了Zn、Ni、Mn以及I、SiO₂和Fe的作用,都与食管癌死亡率呈负相关。主成分f₈的 $r_{f_8y} = 0.355$ (P<0.05),NO₃的因子载荷最高、其次是pH值和SiO₂以及Fe⁺⁺/Fe⁺⁺⁺,HPO₄、MO、SO₄。主成分f₂的 $r_{f_2y} = -0.304$ (P<0.05),以Ba、Mo、SiO₂的影响为主。主成分f₁的 $r_{f_1y} = -0.286$ (P<0.05),主要由饮水中的K₊、Na、Mg、Cl、Mn、HCO₃和Hg组成,正是图2中所显示出来的一紧致聚类。这四个综合因子为进一步研究食管癌病因提供了十分重要的线索。

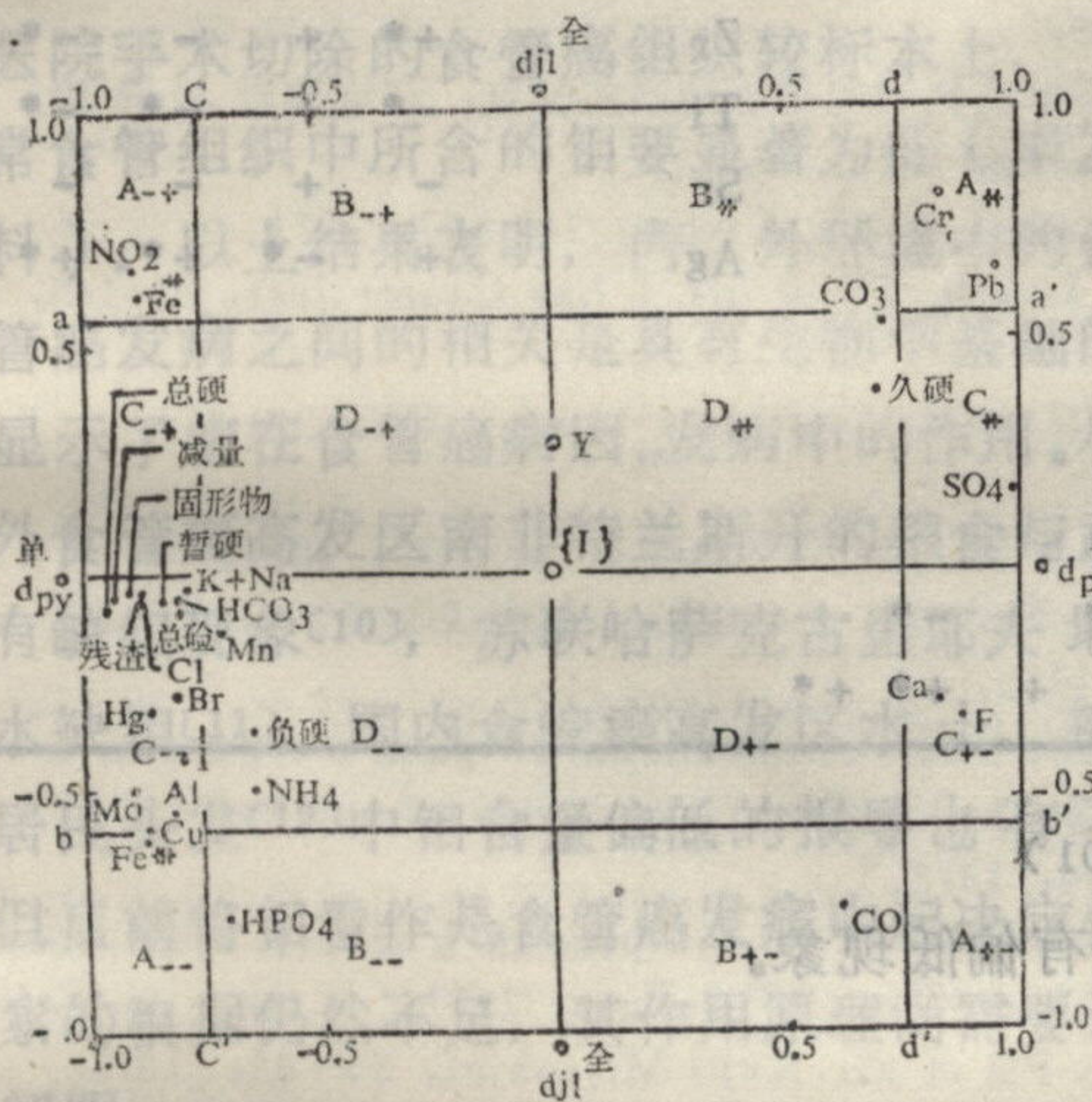


图1 水样全相关聚类图

讨论

一、1972~74年我们曾发现食管癌高发区饮水pH值偏高,以及饮水、粮食和蔬菜中,相当一部分化学元素含量有偏低现象^[4]。这次在更大范围内得到进一步证实的有:钼、锰、硅、锌、铁、镍、镁、钾、钠、磷、氯、溴、碘、钴、汞、钡、铵及重碳酸根含量偏低,饮水的pH值、锂、硫酸根、硝酸根及二价铁与三价铁的比值偏高,显然是河南省食管癌高发区的一个重要特征。我国其它食管癌高发区亦有类似报导(华北三省一市食管癌防治研究协作会议资料,石家庄,1975),如饮水中偏低的微量元素,河北有铜、锌、钼、锰和铁;山西有铜、锌、锰、铬;四川有钼、锰、总铁和

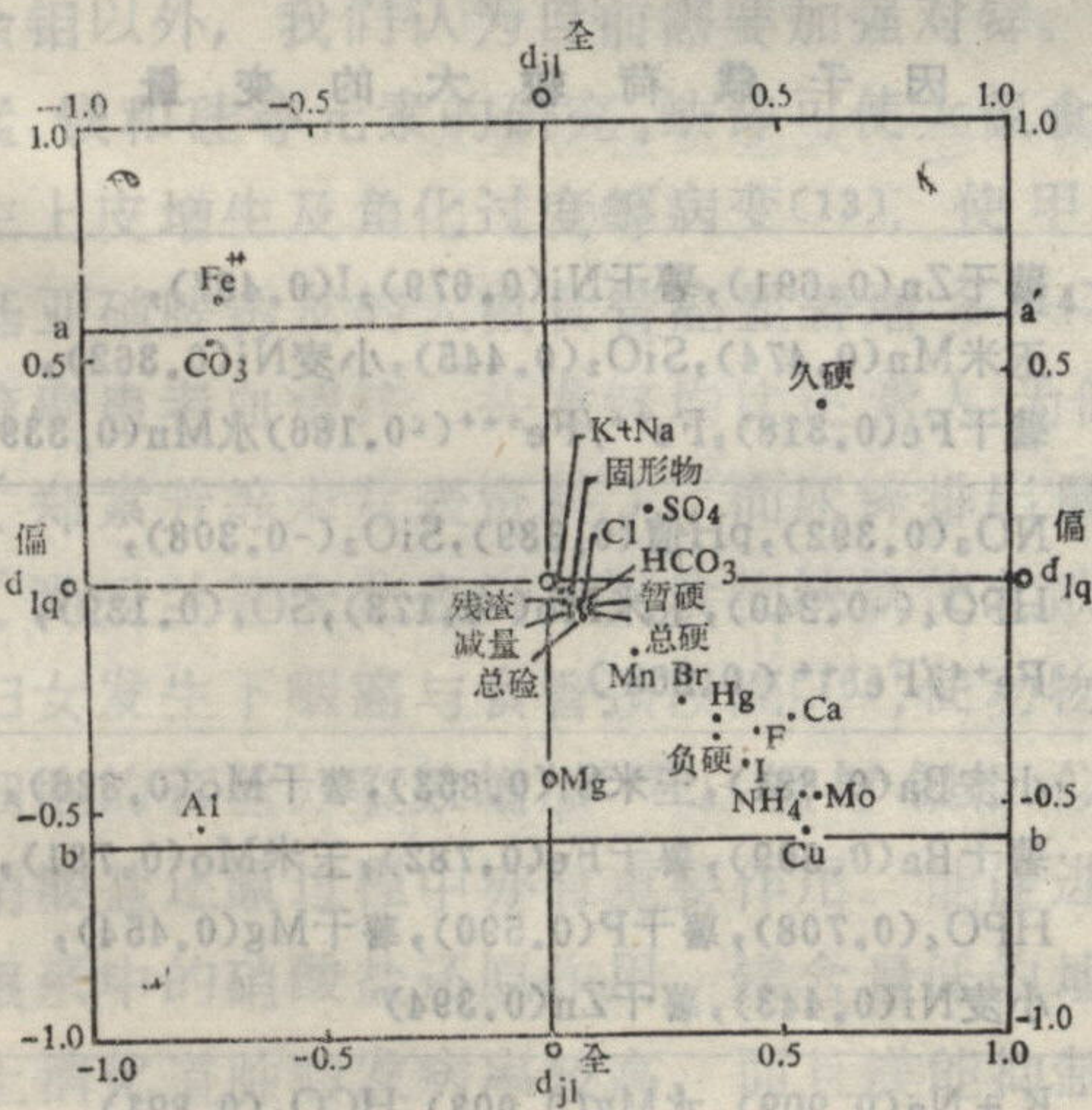


图2 水样Mg偏相关聚类图

二、复选:是将初选结果加以综合归纳。根

表3 饮水、粮食样品中化学元素含量与食管癌死亡率多元相关分析结果

第一类					第二类					第三类								
元素	水	小麦	玉米	薯干	谷子	元素	水	小麦	玉米	薯干	谷子	元素	水	小麦	玉米	薯干	谷子	
Mo	-*	-*	-**	-**	-*	NO ₃	+++					NO ₂	+					
Mn	-*	-*	-*	-*	-**	HCO ₃	-*					CO ₃	+					
Zn	-	-**	-*	-*	-*	Hg	-*											
Mg	-**	-	-*	-*	-*	Cl	-*											
Si(SiO ₂)	-**	-**	-*	-**	-**	SO ₄	+					Cr	+			+		
Ni		-**	-**	-**	-*	Co	-*					F	-					
P(HPO ₄)	-*	-*	-*	-*	-*	Br	-*					Cu	-	+	*	-*	+++	+++
Fe	±	-*	-**	-*	-*	I	-*					Ca	-*	+++	+	-*	+	
K	-*	-*	-	-*	-*	Fe ⁺⁺ /Fe ⁺⁺⁺	+					Al	-*	+	*	-	-*	-*
Na	-*	-*	-*	-*	-	NH ₄	-*					Pb	+	+	-**	-*	+	
pH	+++					减量	-*					Zr	+	+	-	-	-*	
						久硬	+					Ti	-*	+	-*	-*	-*	
						固形物	-*					Sr	-	+	-	-	-	
						残渣	-*					Ag	+	-*	+	+	+	
						总硬	-*											
						暂硬	-*											
						负硬	-*											
						总碱	-*											
						Ba		-*		-*								
						Li		+	+	+	+							

**初筛中入选回归方程的显著相关因子 (P<0.05~0.001)

*由相关聚类图及梯度筛选法得出的显著相关因子 (P<0.05~0.001)

二价铁等。医科院卫生研究所报导，河北与河南食管癌高发区的粮食中，钼、镍、锰等元素含量有偏低现象。

表4 饮水、粮食样品数据主成分分析结果(由G=40, N=188算出)

主成分	相关系数	方差贡献率	累计方差贡献率	因子载荷较大的变量
f _i	λ _{f_iy}	$\frac{k}{\sum_{i=1}^k \lambda_i}$	$\frac{m}{\sum_{i=1}^m \lambda_i}$	
f ₄	-0.531 (P<0.001)	8.22%	8.22%	薯干Zn(0.691),薯干Ni(0.679),I(0.487), 玉米Mn(0.474),SiO ₂ (0.445),小麦Ni(0.362), 薯干Fe(0.318),Fe ⁺⁺ /Fe ⁺⁺⁺ (-0.186)水Mn(0.339),
f ₈	0.355 (P<0.05)	2.73%	10.95%	NO ₃ (0.392),pH值(0.389),SiO ₂ (-0.308), HPO ₄ (-0.240),玉米Mo(-0.173),SO ₄ (0.139), Fe ⁺⁺ /Fe ⁺⁺⁺ (0.268)
f ₂	-0.304 (P<0.05)	22.64%	33.59%	小麦Ba(0.881),玉米Si(0.853),薯干Mo(0.826), 薯干Ba(0.809),薯干Fe(0.782),玉米Mo(0.781), HPO ₄ (0.708),薯干P(0.590),薯干Mg(0.454), 小麦Ni(0.443),薯干Zn(0.394)
f ₁	-0.285 (P<0.05)	26.99%	60.58%	K+Na(0.909),水Mg(0.908),HCO ₃ (0.891), Cl(0.835),水Mn(0.709),Hg(0.673), I(0.406)

二、我们进行此项工作的初期(1974年),发现河南省部分食管癌高发区粮食钼含量偏低后〔5〕,肿瘤研究所化学病因室相继证实林县社员血清、头发及夜尿中的钼含量均较低发区的为低〔6、7〕,并与林县农科所,林县肿瘤所协作,进行粮食与蔬菜的钼肥试验〔8、9〕,结果说明,钼肥不仅使粮食与蔬菜的产量增加,而且使粮食及蔬菜中的硝酸盐及亚硝酸盐含量显著降低,蔬菜中的维生素丙增加,从而减少了体内合成亚硝胺的可能性。最近该室还发现,饲料中添加的钼酸铵对N-亚硝基肌氨酸乙酯诱发的小鼠前胃鳞癌有抑制作用;林县人民医院手术切除的食管癌组织较标本上、下端正常食管组织中所含的钼要显著为低(未发表资料)。以上结果表明,内、外环境中的钼与食管癌发病之间的相关是具有生物学基础的,并显示了钼在食管癌病因,发病中的作用。尽管国外食管癌高发区南非特兰斯开的粮食与蔬菜也有缺钼现象〔10〕,苏联哈萨克古里耶夫地区饮水缺钼〔11〕,国内食管癌高发区水土、粮食及居民头发〔12〕中钼含量偏低的报导也有不少,但目前将钼看作是食管癌发病中起决定作用因素的根据仍然不足,其作用原理尚需要进一步阐明。

三、在食管癌高发区含量偏低的元素中,除钼以外,我们认为目前需要加强对锌、铁、锰、镁和硅等元素的研究。缺锌可使大鼠食管产生上皮增生及角化过度等病变〔13〕,使甲基苄基亚硝胺诱发的大鼠食管癌显著增多〔14〕;食管癌患者血清锌、头发锌均比正常人为低〔15〕(郑素芳等未发表资料),而尿锌排出量增高(尚爱兰等未发表资料)。食物缺铁使北欧国家妇女发生下咽癌与食管颈段癌〔16〕,使动物肿瘤细胞的有丝分裂数增加〔17〕。锰与钼相似,在硝酸盐还原过程中亦有重要作用。能促进植物根系中的硝酸盐还原作用。镁含量低的地区,上消化道肿瘤发病率较高,而且镁能抑制诱发性肿瘤的生长〔18〕。硅与结缔组织的形成及其防御功能的关系密切,硅少钙(对硅有拮抗作

用)多的地区恶性肿瘤较多〔19〕。以上诸元素是许多参与代谢的酶的重要组分。它们与霉菌活动之间的关系,在考虑霉菌病因时也是值得注意的。如玉米缺钼时容易为产毒的赤霉属和假壳霉属所感染〔10〕,林县农科所发现,施钼肥可使玉米由霉菌引起的大斑病发病率降低50%〔8〕;培养基中锌、铁、锰等微量元素含量对黄曲霉产毒能力影响很大〔20〕。

四、构成人体并与生命活动有关的化学元素之间,存在着相互联系、相互制约的复杂关系(如生理上的协同和拮抗作用等),与食管癌死亡率有显著相关的四组综合因素中(表4),除钡和汞外,均为构成人体所必须的化学元素。因此,在研究食管癌病因时,应注意这四组元素相互间的关系,以及它们与可疑致癌和促癌因素相互间的作用。

五、硝酸根与食管癌死亡率的单相关系数只有0.037($P > 0.5$),但由于 SiO_2 、pH、Zn、Mg的入选,其偏相关系数可增至0.354($P < 0.05$),最后成为显著的入选因子,说明不能把多变量问题简单的化为单变量来处理,否则会导致不切实际的结论,轻易地将与食管癌发病有关的硝酸根这一因素排除掉。饮水中硝酸根含量是生物污染的重要标志,在还原条件下(如本文分析结果表明 $\text{Fe}^{++}/\text{Fe}^{+++}$ 与食管癌死亡率呈正相关),很容易还原为致癌物亚硝胺的前体——亚硝酸根;在一些微量元素的作用下,也能促进这一还原过程;硝酸盐是一些霉菌生命活动所必需的氮素来源。在食管癌病因研究中,是一个不能忽视的重要因素,尤其要注意研究它与其它有关因素相互间的关系。

六、本文研究结果表明,在河南省食管癌高发区的饮水与粮食中,总矿物质含量是偏低的。其中一些指标,如固形物、残渣、灼烧减量、永久硬度、暂时硬度、负硬度、总硬度及总碱度等,均是总离子量或某些元素的聚合代表。对食管癌病因探讨及提供预防措施无实际意义,在今后工作中可以略去。

小 结

本文对河南省食管癌高、中及低发区15个县、市的50个公社的686份饮水及909份粮食样品，进行了化学及发射光谱分析。用多因素组群观察的回归模型、后向剔除法和相关聚类图相结合的分析程序，对饮水和粮食中各元素含量与食管癌死亡率之间的相关关系作统计处理。发现河南省食管癌死亡率与饮水、粮食中钼、锰、硅、锌、铁、镍、镁、钾、钠、磷、氯、溴、碘、钴、汞、钡、铵及重碳酸根含量呈负相关，而与饮水中的pH值、锂、硫酸根、硝酸根及二价铁与三价铁的比值呈正相关。这些发现为进一步研究食管癌病因与发病的环境背景提供了重要线索。对含量偏低的某些化学元素可能在食管癌发病过程中的作用进行了讨论。

(在调查和收集样品中，曾得到各有关县卫生防疫站及公社卫生院大力协助，特此致谢)

参 考 文 献

1. 华北地区食管癌病因研究协作组：肿瘤防治研究，(4)：1, 1974。
2. 刘韵源、罗贤懋、吕水明：多因素组群观测的回归模型及其在肿瘤分析流行病学中的应用(待发表)。
3. Dixon WJ: BMD Biomedical Computer Programs,

Chap.3, University of California Press, 1973.

4. 中国医学科学院林县食管癌防治研究队等：医科院肿瘤研究所、日坛医院学术论文汇编(1958~78)，第94页，1978。
5. 中国医学科学院林县食管癌防治研究队等：华北三省一市食管癌防治研究工作会议资料，206页，太原，1974。
6. 中国医学科学院肿瘤研究所化学病因室：肿瘤防治研究(4)：19, 1978。
7. 中国医学科学院肿瘤研究所化学病因室：医科院肿瘤研究所、日坛医院学术论文汇编(1958~78)，第120页，1978。
8. 中国医学科学院肿瘤研究所化学病因室：食管癌防治研究(林县)，(2)：50, 1975。
9. 中国医学科学院肿瘤研究所化学病因室等：肿瘤防治研究，(4)：25, 1978。
10. Burrell RJW et al: J Nat Cancer Inst, 36:201, 1966.
11. Немко БА и др: Вопросы Онкологии, 22(9):75, 1975.
12. 中国科学院贵阳地化所地质实验室：环境地质与健康，(1)：29, 1975。
13. Diamond I et al: J Nutr, 101:77, 1971.
14. Fong Louise YY et al: J Nat Cancer Inst, 61:145, 1978.
15. Lin HJ et al: Nutr Rep Intern, 15(6):635, 1977.
16. Wynder EL et al: Cancer, 10:470, 1957.
17. Kranz D et al: Acta Biol Med Germ, 22(3,4):653, 1969.
18. Басикян КЛ: Эпидемиология рака в Армении и вопросы профилактики, стр 86 и 184~187, Ереван, 1972.
19. Воронков МГ и др.: Кремний и жизнь, стр 108~110, Изд. "Знание", Рига, 1971.
20. Marsh PB et al: Appl Microbiol, 30:52, 1975.

一次传入性斑疹伤寒病例引起局部流行的调查

贵州省卫生防疫站 遵义市卫生防疫站 遵义地区卫生防疫站

遵义市20多年来未发生斑疹伤寒，1978年1~4月在该市高桥公社和平生产队发生一次传入性流行性斑疹伤寒局部流行，调查结果简报如下：

该队社员张××之子1977年12月外游湖南衡阳等地，1月3日由衡阳收容所送贵阳收容所，10日送至遵义收容所，13日发病，17日送回家，误诊为上感，2月17日其弟发病，3月8~11日其父、母、妹相继发病；病家堂妹和邻居女孩常到病家，于4月8~11日相继发病；同队芦××3月26日到病家探望，于4月10日发病；4月18日其女儿发病；先后共发生10例(输入1例，继发9例)，无一死亡。10岁以下3例，11~15岁4例，

31~40岁2例，41~50岁1例；最大43岁，最小3岁；男女比3:7；成年症状重，年龄小症状轻，病程平均20天左右。外斐氏反应一例1:40，余皆在1:160以上。补体结合分型试验4例定为斑疹伤寒。发病队29份血清(包括病人)，阳性16份，阳检率55.2%，抗体效价1:5~1:320，GMT为1:11.8；非发病队32份血清阳性10份，阳检率31.3%，效价1:5~1:20，GMT为1:3.6，两队比因抽样血清份数少无明显差异($\chi^2=3.5$ $P>0.05$)，但抗体效价发病队明显高于非发病队($t=3.5$ $P<0.05$)，经采取灭虱等防疫措施后，疫情很快被扑灭。(廖子书 整理)