

原发性肝癌主要病因因素的验证研究

南京医学院 叶本法 徐耀初 李欣 王和玉
启东肝癌防治研究所 李文广 韦耀鹏 陆正宏

提要 本文运用病例一对照研究的方法,探讨启东肝癌高发区主要危险因素的病因学意义。单因素分析表明,HBV感染、肝癌家族史、饮用水污染与原发性肝癌(PHC)联系密切,OR分别为25.0、4.0和3.0;析因分析提示,HBV感染在PHC发生中的作用远远高于其它危险因素,HBV感染与PHC间确有因果关系。

关键词 原发性肝癌 乙型肝炎病毒 黄曲霉毒素B₁、M₁ 饮用水

原发性肝癌(以下简称PHC),是东南亚、东南非及我国东南沿海地区居民中的主要死亡原因之一。多年来,国内外学者认为PHC的发生主要与乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素、饮用水污染、遗传等因素有密切关系。为进一步探索并验证上述因素与PHC的关系,我们于1983年12月至1984年3月,对启东肝癌高发区现患PHC病人进行了病因因素的调查,并采用析因分析方法,比较各主要危险因素对PHC发病的作用大小。

材料与方 法

一、对象选择:根据1977年全国肝癌协作会议制定的诊断标准,收集肝癌现患病例,同时由乡卫生院肿瘤防治医生在病人所在的自然村,根据配对条件(对照者既往无肝病史,性别一致、年龄上下不超过5岁、经济条件相仿)选配“健康者”作为对照。

二、研究方法:按事先设计好的调查表,以询问形式,对研究对象逐个进行调查,同时采集其血清标本以及24小时尿液进行实验室检查。

HBV感染标记物(HBsAg、抗-HBs、抗-HBc IgG、抗-HBc IgM),分别采用RPHA、PHA、ELISA方法进行检测。

尿液中AFTB₁及AFTM₁的测定方法及判别标准,采用韦耀鹏介绍的尿液中AFTB₁和AFTM₁薄层测定方法进行。

三、资料分析方法:用1:1配对 χ^2 检验以及配对资料的相对危险性计算公式,对所收集到的资料进行统计学处理,并计算各有关因素OR的95%可信限。然后根据统计结果,对有统计学意义的危险因素进行因素间析因分析,比较有关因素在PHC病因学方面的作用大小。

结 果

本次收集确诊PHC病例及相应“健康”对照各56例,男、女性比例为1:1。病例与对照配对因素中性别相同、经济条件相仿、年龄间亦无显著差别(表1),说明两组资料有关配对因素是均衡可比的。

一、PHC主要病因因素的统计分析:对所收集的主要病因因素及其它因素进行统计处理,结果见表2。HBV感染以及HBV感染标记物中HBsAg、抗-HBcIgG、抗-HBcIgM,病例与对照组间有极显著差别,OR分别为25、6.4、11.33及4.4倍;5年前饮水史、肝癌家族史,病例与对照组亦有显著差别,OR分别为4和3倍。而尿液中AFTB₁、AFTM₁及其它因素(吸烟、食咸鱼)两组间,未显示统计学差别。

表1 病例组与对照组年龄的均衡性比较

	年 龄 相 差 (岁)								
	>4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4
对子数	8	8	4	4	7	9	4	3	9
%	14.29	14.29	7.14	7.14	12.50	16.07	7.14	5.36	16.07

表2 PHC 病因因素统计分析结果

因素名称	a	b	c	d	χ^2	OR	OR的95%CL
HBV ¹	26	1	25	4	20.34*	25.00	2.61~23.90
HBsAg	12	5	32	7	18.27*	6.40	1.70~24.00
抗-HBs	0	6	1	49	2.28		
抗-HBcIgG	12	3	34	7	24.32*	11.33	2.51~51.00
抗-HBcIgM	5	5	22	24	9.48*	4.40	1.12~17.20
AFTB ₁	1	6	3	46	0.44		
AFTM ₁	1	6	3	46	0.44		
饮 水 ²	34	12	3	7	4.27*	4.00	0.89~18.00
肝癌家族史	5	5	15	31	4.05*	3.00	0.75~11.90
吸 烟	23	10	8	5	0.06		
饮 酒	26	20	5	5	7.84*	0.25	
咸 鱼	32	6	10	8	0.56		

注：1 表示 HBsAg、抗-HBs、抗-HBcIgG、抗HBcIgM中任一标记阳性者；

2 饮水因素指五年前是否饮井水（深井、浅井）；

*P<0.01, *P<0.05

二、PHC 主要病因因素的析因分析：对本次研究资料中具有统计学意义的病因因素进行析因分析。从表3可见，校正HBV因素后，病例与对照之间在肝癌家族史方面未显示统计学差别；而校正肝癌家族史后，病例与对照间在HBV感染标记方面有极显著差别。

表3 HBV感染标记、肝癌家族史与PHC关系的析因分析

肝 癌 家 族 史	HBV(+)		HBV(-)	
	病例组	对照组	病例组	对照组
有	17	5	3	6
无	36	22	0	23

校正HBV因素后 $\chi^2=3.75$ P>0.05

校正肝癌家族史因素后 $\chi^2=29.71$ P<0.01

从表4可见，校正HBV因素后，五年前饮水史在病例与对照间未显示统计学差别；而

校正五年前饮水史后，病例与对照间在HBV感染标记方面的差别有极显著意义。

表4 HBV感染标记、五年前饮水史与PHC关系的析因分析

饮 水 史	HBV(+)		HBV(-)	
	病例组	对照组	病例组	对照组
未饮井水	15	3	2	6
饮 井 水	36	24	3	23

校正HBV因素后 $\chi^2=3.29$ P>0.05

校正五年前饮水史因素后 $\chi^2=24.41$ P<0.01

从表5可见，无论校正五年前饮水史，还是校正肝癌家族史，病例与对照间均无显著差别。

以上析因分析结果表明，HBV感染对PHC的发生起主要作用。

进一步分析HBV感染标记物中HBsAg与

表5 五年前饮水史、肝癌家族史与PHC关系的析因分析

肝 癌 家族史	未饮井水		饮 井 水	
	病例组	对照组	病例组	对照组
有	8	1	11	9
无	10	8	27	38

校正五年前饮水史因素后 $\chi^2=3.06$ $P>0.05$

校正肝癌家族史因素后 $\chi^2=3.25$ $P>0.05$

抗-HBcIgG、HBsAg与抗-HBcIgM之间与PHC关系，结果显示：校正HBsAg之后，抗-HBc IgG因素在病例组与对照组之间有极显著差别；而抗-HBc IgM两组间则无显著差别。校正抗-HBc IgG，HBsAg在两组间无显著差别；而校正抗-HBc IgM后，HBsAg因素在病例组与对照组间有极显著差异。

讨 论

HBV感染与PHC关系的报道甚多。多数文献表明，HBV感染与PHC的发生存在较为肯定的因果关系〔1,2〕。本次研究发现，PHC病人HBV感染的流行率为91.1%，而对照则为48.2%，两组差别有极显著意义，OR是对照组的25倍，与国内、外文献一致，为HBV与PHC的病因学关系提供了进一步的依据。

本资料中PHC病人血清HBsAg、抗-HBc IgG、抗-HBc IgM的阳性率分别是78.6%、82.1%和48.2%，与对照组比较，上述三指标均有显著性差异，OR分别为6.4、11.33和4.4倍，提示上述三指标较能满意地反映宿主对HBV感染的应答。

关于黄曲霉毒素与PHC的关系，Lutwick〔3〕报道，非洲地区人群从食物中摄入AFTB₁量的增加与PHC发病率有关。本次检测结果，PHC与对照组尿液中AFTB₁和AFTM₁的阳性率分别为7.14%和12.5%，两组无统计学差别。这可能是由于PHC病人一经确诊就比较注意饮食营养，膳食发生变化，摄

入毒素量相应减少或是检测方法的敏感性不高所致。

饮用水污染与PHC的关系已为众人所瞩目。笔者〔4〕以往的研究结果提示，饮用水污染不仅与肝癌发病率有关，而且与胃癌、食道癌的发病率也有关系。本次调查发现，PHC病人五年前是否饮井水与对照组比较有显著差别，PHC病人五年前不饮井水的OR是对照的4倍，提示饮用水污染与PHC确有一定联系，有待深入研究。

此外，我们还调查了与PHC有关的肝癌家族史、饮酒、吸烟等因素。结果仅显示PHC病人有肝癌家族史与对照组有显著差别，OR是对照的3倍，与有关文献基本一致，提示遗传因素或特殊生活习惯亦应视为不可忽视的病因因素。

为探讨主要病因因素对PHC发病的作用大小，我们对本次调查有统计学意义的HBV感染标记、五年前饮水史、肝癌家族史等三个因素进行析因分析。结果提示，上述三因素中HBV感染在PHC发生中的作用远远高于肝癌家族史，且HBV感染与PHC间确有因果关系。而五年前饮水史在PHC病因中未显示明显作用。为此，探索饮水与PHC的内在联系，尚需做更多的研究。

A Causative Factors Study on Primary Hepatogenesis Cancer (PHC). Ye Benfa, et al., Nanjing Medical College.

This Paper reported the relationship between some main risk factors and PHC, by using the methods of case-control study in the high risk areas of PHC in Qundon. The Single factor analysis of causation of PHC again denoted that there was a closed relationship between the HBV, the contaminated drinking water, the historic PHC of family and PHC. Their relative risks had 25, 3 and 4 respectively. The factors analysis denoted that the role of the infection of HBV in the pathogenesis of PHC was more dangerous than the other pathogenic fact-

ors.

Key words primary Hepato-Cellular Cancer (PHC) Viral B Hepatitis (HBV) Aflatoxin B₁, M₁, (AFB₁, AFM₁) Drinking water

and HBV. Lancet 1981; 2: 1129

2. 陆建华, 等. HBsAg携带与肝癌关系的配对前瞻调查. 中华肿瘤杂志 1983; 5(6): 406.
3. Lutwick L. I. Relation between aflatoxin Hepatitis B Virus and Hepatocellular Carcinoma. Lancet 1979; I (8119): 755.
4. 叶本法, 等. 饮水与肿瘤的回顾性定群研究. 中华流行病学杂志 1986; 7(4) 219.

参考文献

1. Beasley RP, et al. Hepatocellular Carcinoma

从8例病人血中分离出钩端螺旋体及其血清学鉴定

程宝秋¹ 韩庆荣¹ 尹士行³ 苏秀文¹

指导: 李兆普² 孟庆彬²

1986年7月30日至8月25日, 镇来县嘎什根乡共发生钩体病人261例, 发病率为12.3%。病例分布在于家围子等三个村的七个自然屯。疫情发生后, 省、地、县、组成联合检验组, 及时对疫区进行了血清学鉴定及病原体分离工作。现将检验结果报告如下:

一、血清学鉴定: 在发病现场采取病人双份血清5份。钩端螺旋体标准株56608, 由省卫生防病中心供给。血清依常法做凝集溶解试验。结果判定用日本欧林帕司双筒暗视野显微镜, 结果见附表。

附表

5份病人双份血清的抗体效价比较

姓名	发病日期	凝溶抗原名称	早期抗体效价 (8月20日)	晚期抗体效价 (10月10日)	晚期比早期 增长倍数	健康人 血清对照
林××	8月14日	波摩那型56608	—	1:400	4	—
郑×	8月12日	波摩那型56608	—	1:400	4	—
崔××	8月15日	波摩那型56608	—	1:400	4	—
姜××	8月16日	波摩那型56608	—	—	—	—
刘××	8月5日	波摩那型56608	—	—	—	—

结果表明, 5份双份血清中, 有3份晚期病人抗体效价有4倍以上增长, 具有诊断意义。而对照组健康人抗体滴度均为阴性。

二、病原体分离: 从发病现场采取病人血液8人份, 采用柯索夫培养基(内含8%兔血清及每ml培养基内含10μg两性霉素B)分离培养。

培养温度为28~30℃, 结果判定用日本高级荧光暗视野双筒显微镜。

培养结果: 8份病人血液中分离出3株波摩那型菌株, 另5份为阴性。为确定结果的可靠性, 我们将分离株与病人血清再次做凝溶试验, 其抗体滴度为1:800; 而分离株与健康人血清做凝溶试验, 则均为阴性。标准株56608与病人血清做凝溶试验, 其抗体滴

度为1:400。证明分离株为波摩那型钩端螺旋体。

嘎什根乡历史上无钩体病记载。经流行病学追溯, 认为主要是流经嘎什根境内的呼尔达河受泰来县疫区严重污染, 并向河周围蔓延, 受灾居民长期涉水而感染发病。本次流行属洪水型, 临床特点符合流感伤寒型, 病原学分离及血清学鉴定判为波摩那型。

(分离菌株承蒙省卫生防病中心流行病学研究所复核, 特此致谢)

- 1 吉林省白城地区卫生防疫站
- 2 吉林省卫生防病中心
- 3 吉林省镇来县卫生防疫站