

# 原发性肝癌病因多因素分析

## HBV感染与其它因素相结合在肝癌发生中的作用

西安医科大学卫生系流行病学教研室 王学良 徐慧文

**提要** 本文对102例原发性肝癌(简称肝癌)病人和两组对照进行了病例-对照和血清流行病学研究。结果进一步证实肝癌发病与HBV感染密切相关;精神创伤和饮酒可能也是与肝癌发病有关的危险因素。在协同效应分析中,HBV感染及免疫两类指标与其它因素组合时呈现完全不同的结果,提示可能还有许多其它因素参与并通过交互作用显著加强某些致肝癌因子的效应。

**关键词** 原发性肝癌 HBV感染 病因因素 协同效应

原发性肝癌的病因是近年来倍受各国学者关注的公共卫生问题。目前,虽已有大量研究结果证实肝癌的发生与HBV感染密切相关<sup>[1]</sup>,但在两者的关系上,仍有许多实质性问题没有澄清。从肝癌的流行病学来看,许多分布特点显然不是HBV感染一个因素可以解释的<sup>[2]</sup>。同样,黄曲霉毒素、肝硬化等因素亦无一可以满意地解释肝癌的流行病学特征。近年来,国内外不少学者已开始致力于更广泛的肝癌病因筛选,但多数是针对某一个因素进行研究的,应用多因素分析方法综合评价各个因素在肝癌病因中的相对地位及其交互效应方面的文献报道目前尚不多见。为此,从1985年9月起,我们开展了本课题的研究。

### 材料与方法

研究对象均为1986年3~10月在西安市某省级综合医院各科门诊及住院接受治疗的病人。

102例肝癌病人均按1977年全国肝癌防治研究协作会议制定的临床诊断标准严格进行诊断。

102例一般对照从普通内外科病历卡中取职业、性别相同,年龄相差在±2岁以内并有明确诊断的非肿瘤、非肝、肾、皮肤病病人与指

示病例按1:1配对。另取有明确病理诊断的其它肿瘤病人106例作为平行对照,其中不包括造血系肿瘤。

按统一的方法在病例和对照中调查了本人及家族肝炎、肝硬化、肿瘤史等10类因素,并静脉采血测定HBV感染的5项指标。

血清HBsAg和抗-HBs用SP-RIA法, HBeAg、抗-HBe和抗-HBc用ELISA法检测。在单因素分析的基础上,用条件Logistic回归模型和两因素交互效应分层分析法对各因素进行了综合评价。

### 结 果

#### 一、HBV感染与肝癌发病的联系:

1. HBV感染指标的检出情况: 单项HBV感染指标的检出率:肝癌病人HBsAg、抗-HBc和抗-HBe的阳性率分别为79.41%、68.63%和25.49%,显著高于一般对照(23.53%、12.75%、7.84%)和肿瘤对照(33.96%、10.38%、9.43%)( $P < 0.01$ );肝癌病人抗-HBs的阳性率(19.61%)显著低于两组对照(63.73%和58.49%)( $P < 0.001$ );对照组间这四项指标均无明显差别( $P > 0.05$ )。HBeAg的阳性率依次为44.12%、21.57%和40.57%。

HBV感染性及免疫性指标组合：HBV感染性指标的三种组合以“抗-HBs阴性，同时有两项、三项、四项其它指标中任一项阳性”为标准；HBV免疫性指标的三种组合则以“抗-HBs阳性，同时有两项、三项、四项其它指标均阴性”为标准。肝癌病人在前三者中的阳性率均在72%以上，显著高于任一对照组(20%左右) ( $P < 0.001$ )；而肝癌病人在后三者中的阳性率均在10%以下，显著低于两组对照(30%以上) ( $P < 0.001$ )。两类组合的阳性率在对照组间无明显差别 ( $P > 0.05$ )。

HBV总感染率：以HBV感染5项指标任一阳性为标准，肝癌病人、一般对照和肿瘤对照的HBV总感染率依次为95.10%、83.33%和88.68%，仅肝癌病人和一般对照间的差别有显著意义 ( $P < 0.05$ )。

2. HBV感染指标的检出水平与相对危险性：按HBsAg、抗-HBc和抗-HBs的检出水平(S/N或OD值)分别对肝癌病人和一般对照分层并分析各层OR值的变化情况，可清楚地看出，随着HBV感染性指标滴度的增加，肝癌发病的相对危险性显著升高(表1、2)；反之，随着HBV免疫性指标滴度的增加，发生肝癌的相对危险性明显下降(表3)。这三项指标的检出水平与OR值的变化呈非常显著的剂量-效应趋势 ( $P < 0.001$ )。

表1 HBsAg P/N值与OR

	0~	2.1~	200~	≥500
肝癌病例	21	34	23	24
一般对照	78	17	4	3
OR	1	7.4	21.4	29.7

$\chi^2(df=1) = 59.9 \quad P < 0.001$

表2 抗-HBc OD值与OR

	>0.94	0.94~	0.50~	0.10~	≤0.02
肝癌病例	32	5	15	48	2
一般对照	89	2	3	8	0
OR	1	7.0	13.9	16.7	—

$\chi^2(df=1) = 63.2 \quad P < 0.001$

表3 抗-HBs P/N值与OR

	0~	2.1~	≥10
肝癌病例	82	9	11
一般对照	37	23	42
OR	1	0.177	0.118

$\chi^2(df=1) = 38.3 \quad P < 0.001$

若以5项指标全阴性组的OR为1，则单独抗-HBs阳性组的OR为0.6；而随着HBV感染程度的加重，OR值急骤上升，这一趋势也具有非常显著的意义 ( $P < 0.001$ )。

二、其它可能致病因素与肝癌发生的关系：对10类因素分别进行比较，除肝癌病人中有肝炎史者显著多于对照组外 ( $P < 0.01$ )，饮酒年限在两组间也有显著差别 ( $P < 0.01$ )。若以无肝炎史者的OR为1，在过去10年内曾患肝炎者的OR为2.1，过去10年前有肝炎史者的OR为4.2 ( $P < 0.005$ )。同时，随着饮酒年限的延长，也可观察到OR呈逐步上升的趋势 ( $P < 0.05$ )。中毒史等其它因素在两组间未见明显差异。

三、各类因素的条件Logistic回归分析：上机前各因素的选择和评分标准如下：

- |                                   |           |           |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| 1. 本人肝病史(包括肝炎、肝硬化)：               | 0=无       | 1=有       |
| 2. 同辈或上辈直系亲属肝病史：                  | 0=均无      | 1=肝炎      |
|                                   | 2=肝硬化     | 3=肝癌      |
| 如同时具有两种以上特征，则取其中最高得分。             |           |           |
| 3. 直系亲属肿瘤史：                       | 0=均无      | 1=其它肿瘤    |
|                                   | 2=肝       | 取分方法同2。   |
| 4. 精神创伤：                          | 0=无       | 1=有       |
| 5. HBV感染〔抗-HBs(-)，同时有其它四项指标任1(+)] | 0=否       | 1=是       |
| 6. HBV免疫〔抗-HBs(+)，同时有其它四项指标均(-)]  | 0=否       | 1=是       |
| 7. 吸烟史：                           | 0=不吸      | 1=偶吸      |
|                                   | 2= <10支/日 | 3= <20支/日 |
|                                   | 4= ≥20支/日 | 5= ≥40支/日 |
| 8. 饮酒史：                           | 0=不饮      | 1=偶饮      |
|                                   | 2=每月饮     | 3=每周饮     |
|                                   | 4=每日饮     |           |

结果共4个因素入选(表4)，其中HBV感染OR值95%可信区间为4.79~14.80；精神创

表4 条件Logistic回归分析结果

X(k)	B(k)	Var(k)	SE(k)	STD(k)	OR	P
HBV感染	2.1303	-0.2514	0.5014	0.8861	8.42	<0.001
精神创伤	1.0916	-0.2317	0.4813	0.5063	2.98	<0.05
HBV免疫	-1.5476	-0.6598	0.8123	-0.5974	0.21	<0.05
饮 酒	0.4555	-0.0540	0.2324	0.5459	1.58	<0.05

伤OR95%可信区间为1.25~7.09, 并以 $\alpha$ 接近0.01的显著性水平入选; HBV免疫和饮酒两个因素OR95%可信区间分别为0.99~0.04和1.02~2.44。

四、双因素协同效应分析: 将在以上分析中对肝癌发病可能有显著作用的6个因素两两组合进行协同效应分析。当这些因素孤立作用时, 仅HBV感染、HBV免疫和本人肝炎史三个因素与肝癌的发生有联系。但若相互组合后再做分析, OR值即出现明显变化。HBV感染与其它因素组合后, OR值显著增高, 其协同效应符合相乘性作用模型 ( $OR_{xy} > OR_x \times OR_y$ )。但HBV免疫与其它因素组合时OR值均在1以下(表5)。

表5 两因素协同效应分析

	OR	OR 95% C.I.	P
1. HBV 感染	8.46	2.37~30.19	<0.005
2. HBV 免疫	0.14	0.59~0.03	<0.01
3. 本人肝炎史	3.36	1.33~8.49	<0.05
4. 精神创伤	1.94	1.00~3.75	<0.1
5. 饮 酒	1.48	0.76~2.90	>0.2
6. 吸 烟	1.21	0.62~2.34	>0.5
1 + 4	66.82	17.77~251.18	<0.001
1 + 5	31.89	11.39~89.25	<0.001
1 + 6	21.75	7.80~60.68	<0.001
2 + 4	0.33	1.06~0.10	>0.05
2 + 5	0.28	0.75~0.10	<0.05
2 + 6	0.14	0.41~0.05	<0.005
3 + 4	3.67	1.15~11.68	<0.05
3 + 5	4.98	1.79~13.86	<0.005
3 + 6	2.73	1.05~7.10	<0.05
4 + 5	2.74	1.20~6.22	<0.05
5 + 6	1.28	0.65~2.53	>0.5

## 讨 论

一、慢性HBV感染与肝癌发病的关系: 由于深化了分析过程, 本结果为说明肝癌发病与HBV感染的联系提供了进一步的依据。

1. HBV感染的两类血清学指标(感染性和免疫性)在肝癌发病过程中的地位和作用似乎与在乙型肝炎病程中的意义基本一致。从分析结果可见, 两类指标的效应截然相反并非常稳定。

2. 各类指标的检出水平与OR的变化呈十分规律的剂量-效应关系。Obata等也曾观察到肝癌的发病与抗-HBc的检出水平间呈类似变化趋势<sup>[3]</sup>。足见伴有病毒活跃复制的慢性HBV感染状态与肝癌发病密切相关; 而抗-HBs则为保护性指标。

3. 在Logistic回归分析中, 与HBV感染有关的两个因素均进入方程。从它们入选的先后顺序和各自OR95%可信区间的估计范围, 亦不难看出两类指标在肝癌病因中的相对地位和作用。

本组肝癌病人与两组对照HBV总感染率差别不大, 似乎表明肝癌病人感染HBV的机会与其它人群十分接近。但什么原因使得肝癌病人不能有效地清除HBV并产生足够的抗-HBs是尚待进一步研究的问题, 从本研究结果看, 无论是什么原因, 均无法排除HBV感染与肝癌发病的密切联系。本研究中肿瘤对照与一般对照的HBV感染模式基本相同, 但均有别于肝癌病人, 故可认为HBV持续感染与患肿瘤与否并无联系。

二、其它可疑致病因素与肝癌发病的关

系：饮酒与肝癌的关系尚无定论。本结果提示肝癌发病可能与饮酒有一定联系。有资料表明，长期饮酒与肝硬化密切相关，而肝癌又特别常见于肝硬化病人之中〔4〕。至于酒精引起肝病变的机理，有人认为酒精对肝细胞的直接毒性作用是十分明显的〔5〕。另外，酒精对人体免疫系统有强烈的抑制作用〔6〕。可见，饮酒与肝癌发病之间不无密切联系。

本结果表明，有精神创伤者发生肝癌的相对危险性大约为没有该因素者的三倍。有人认为社会心理因素可能通过影响下丘脑神经-内分泌系统的调节以及自主神经系统来降低机体的细胞免疫水平，从而增加肿瘤发生的机会〔7〕。

三、HBV感染与其它因素组合的协同效应：在两因素协同效应分析中，出现了两个截然不同的结果：HBV感染与其它因素组合，其联合作用表现为显著的相乘性效应；而HBV免疫与其它因素组合时，OR值明显降低。另外，当单独考虑吸烟因素时，并看不出其与肝癌发病有任何联系，但与HBV感染联合作用时则OR明显升高。这一结果提示，在日常生活中是否还有更多的有害因素可能参与、并通过交互作用来修饰肝癌的发病过程或加强某些致肝癌因子的毒性效应？这一问题值得进一步加以研究。

**Multiple Pathogenic Factors Analysis on Primary Liver Cancer the Role of HBV infection Combined with other Risk Factors in the Occurrence of PLC** Wang Xueliang, Xu Huiwen, Department of Epidemiology, Xi'an Medical University

To assess the roles of some suspected etiological factors in the pathogenic course of primary liver cancer (PLC), a casecontrol and seroepidemiologic study was conducted in 102 cases of PLC patients and two control groups. The result provides further data to support the hypothesis that PLC is closely associated with HBV infection. The study also shows that psychic trauma and habitual drinking may be regarded as the risk factors for PLC. Moreover, it is noticeable that a significant synergic effect is observed when some factors work together. This probably indicates that many other factors also play an important part in the pathogenic course of PLC.

**Key words** PLC HBV infection

Etiologic factor Synergic effect

参 考 文 献

1. Beasley RP, et al. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. *Lancet* 1981; 2: 1129.
2. 俞顺章, 等. 启东县原发性肝癌与乙型肝炎表面抗原的关系. *中华预防医学杂志* 1986; 20(2): 70.
3. Obata H, et al. A Prospective Study on the Development of Hepatocellular Carcinoma from Liver Cirrhosis with Persistent Hepatitis B Virus Infection. *Int J Cancer* 1980; 25: 741.
4. Schottenfeld D. Alcohol as a co-factor in the Etiology of Cancer. *Cancer* 1979; 43: 1962.
5. Isselbacher KJ. Metabolic and Hepatic Effect of Alcohol. *N Engl J Med* 1977; 296: 612.
6. Vitale JJ, et al. Alcohol and Alcohol-Related Deficiencies as Carcinogens. *Cancer Res* 1975; 35: 3336.
7. Miller TR. Psychophysiologic Aspects of Cancer. *Cancer* 1977; 39: 413.