

血清胆固醇与癌症死亡率的前瞻性定群研究

李婉先 陈争鸣 陆洁如 Rory Collins Richard Peto

摘要 对70年代调查测定血清胆固醇等的9 021名35~64岁工厂职工平均随访11年。共64人失访、595人死亡，其中癌症263人，原发性肝癌51人。将对象按基线检查时血清胆固醇值的高低分成人数相似的4组。用Log-rank趋势检验法未发现血清胆固醇水平与总的恶性肿瘤死亡的联系，但血清胆固醇值与肝癌存在显著的负相关 ($P < 0.05$)。用Cox多变量回归分析表明此负相关独立于其他因素 ($Z = -2.18, P < 0.05$)，且除去14名死于基线调查三年内的肝癌后，此负相关依然存在。血清胆固醇与慢性肝炎及肝硬化死亡也有类似的负相关。乙肝感染能否缓慢降低血清胆固醇水平，值得进一步探讨。

关键词 胆固醇，血清 癌，肝 前瞻性定群 Log-rank趋势检验 Cox回归生存模型

西方一些研究发现低血清胆固醇与肿瘤的超额死亡有联系^[1,2]。但他们的血清胆固醇水平一般较我国人民为高。本文报告我国9 000多人的前瞻性定群研究，探讨血清胆固醇水平与肿瘤死亡之间的联系。

模型，同时校正年龄、性别、收缩压、吸烟、饮酒等变量的作用。

结 果

一、死因分布：11年来死因分布见表1。

对象与方法

表1 各死因死亡人数及相对频率

一、研究对象：系上海市70年代冠心病调查时35~64岁的工厂职工，男6 220人、女2 801人，共9 021人^[1]。基线检查时询问病史等并检测空腹胆固醇。此后每年从各厂有关部门收集调查对象中的死亡数、死因死亡日期。对离厂外调人员另行个别联系。死亡原因通过核查卫生防疫站的死亡报告单确定，必要时核查医院病史及作家访。死于肿瘤者还与上海市肿瘤研究所核查肿瘤报告单，以进一步明确诊断。本文以1987年1月1日为初步调查终点，对资料进行小结分析。

死亡原因	死亡人数	构成比(%)
全肿瘤	263	44.2
肺 癌	63	10.6
胃 癌	62	10.4
肝 癌	51	8.6
肠 癌	17	2.9
食管癌	16	2.7
其他癌	54	9.1
心血管疾病	220	37.0
其他疾病	112	18.8
慢肝、肝硬化	28	4.7
全死因	595	100.0

二、统计分析：将对象按胆固醇高低排列分成人数大致相等的4组，记录各组实际死亡人数。用Log-rank法^[2]计算各组期望死亡人数，并对其相对危险度（实际与期望死亡数之比）进行趋势检验。再用Cox回归生存模型^[3]对资料进行分析。血清胆固醇以连续变量输入

二、血清胆固醇与癌症死亡的关系：按胆固醇高低分成的4组中各肿瘤实际死亡人数、

本文作者单位：200032 上海医科大学流行病学教研室 (李婉先、陈争鸣)；上海市胸科医院心内科(陆洁如)；英国牛津大学临床试验组(Rory Collins, Richard Peto)

相对危险度及统计分析结果见表2。血清胆固醇不仅与癌症总死亡率，且与肺癌、胃癌均无相关。血清胆固醇水平较低的组，肠癌及食管癌死亡略有增加，但差别未达统计学上显著意义。而血清胆固醇与肝癌死亡却有显著的负相关。血清胆固醇最低组（I）肝癌死亡危险度为总体的1.6倍，而血清胆固醇最高组（IV）的肝癌死亡相对危险度为总体的0.61。Log-rank趋势检验在统计学上有显著意义（ $P < 0.05$ ）。Cox回归分析表明两者的联系独立于其他因素（ $Z = -2.18, P < 0.05$ ）。在去除了14名于血清胆固醇测定3年内死于肝癌的病人后，此负相关依然存在。对血清胆固醇测定第4年以后死亡的肝癌病人作Cox回归分析，血清胆固醇的回归系数为 $-0.0144 (Z = -2.67, P < 0.01)$ 。该37名肝癌的基线胆固醇较其他人平均低 $15\text{mg/dl} (0.39\text{mmol/L})$ 。

随访期间共有28人死于慢性肝炎或肝硬化，其中11人属血清胆固醇最低组。用Log-rank及Cox回归分析均显示血清胆固醇与慢性肝炎及肝硬化的负相关趋势在统计学上有显著意义（ $P < 0.05$ ）。除去7名死于随访早期的慢肝或肝硬化后，剩下21名的血清胆固醇较存活者低 $13\text{mg/dl} (0.34\text{mmol/L})$ 。

血清胆固醇与肝脏疾病间的负相关男女中均存在。男性中共66人死于肝癌、慢肝或肝硬化。Cox回归系数为 $-0.0086 (Z = 2.15, P < 0.05)$ 。女性中共13人死于肝脏疾患。血清胆固醇的Cox回归系数为 $-0.0216 (Z = 2.37, P < 0.05)$ 。

讨 论

本文对象的血清胆固醇测定是在70年代开展冠心病调查时做的。严格进行空腹静脉取血，采样后在两天内完成测定。进行胆固醇测定的实验室的此项测定受世界卫生组织认可。调查对象均系工厂职工。这些工厂都是上海市二个三级医院的劳保工厂。职工患病，工厂医务室不能解决时即转至三级医院，诊断较为可靠。职工死亡时都从工厂领取丧葬费及抚恤金

表2 按血清胆固醇高低排列的4组癌症死亡人数、相对危险度及统计分析结果

基线血清胆固醇组	样本数	肺癌		胃癌		肝癌		肠癌		食管癌		其它癌症		所有癌症		慢肝、肝硬化	
		死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度	死亡数	相对危险度
I (最低)	2 162	17	1.19	16	1.09	19	1.59	7	1.89	5	1.35	10	0.84	74	1.22	11	1.64
II	2 285	12	0.79	15	1.09	11	0.87	3	0.80	6	1.62	9	0.68	56	0.88	7	1.03
III	2 405	12	0.71	15	0.99	13	0.97	2	0.41	3	0.67	22	1.54	67	0.96	7	0.93
IV (最高)	2 169	22	1.31	16	0.91	8	0.61	5	1.06	2	0.48	13	0.90	66	0.96	3	0.43
合 计	9 021	63	1.00	62	1.00	51	1.00	17	1.00	16	1.00	54	1.00	263	1.00	28	1.00
χ^2 趋势检验		0.11		0.06		4.86*		1.52		2.53		0.66		1.53		4.30*	
Cox回归系数		0.0014		0.0002		-0.0098		-0.0020		-0.0150		0.0030		-0.0016		-0.0126	
Z值		0.39		0.05		-2.18*		-0.26		-1.77		0.66		-0.89		-1.97*	

* $P < 0.05$

等,因而死亡遗漏的可能性极小。肿瘤死亡者还与掌握上海市肿瘤情况较好的上海市肿瘤研究所进行核对,仅有少数调离厂者个别追索失访(失访者仅占全部对象的0.79%)。本报告的资料较为可靠。

1974年Rose报道^[4]低胆固醇血症与结肠癌死亡的负相关后,一些研究报告证实了低胆固醇与肿瘤死亡的负相关^[5~7],另一些则并未发现任何联系^[8,9]。许多研究者认为低胆固醇血症与肿瘤的负相关是由于隐匿性肿瘤影响胆固醇合成及代谢引起的。因此在分析时去除随访早期死亡的癌症病人后,这种负相关性便减弱或消失了。例如美国36万对象的MRFIT研究中^[7],有2 989人死于癌症。血清胆固醇与癌症死亡的负相关随随访年限的延长而减弱,至随访5年后负相关便消失了。但也有报道不支持这一结论^[10,11]。

然而上述一些报道都是在平均胆固醇水平较高的西方人群中的结果。本研究则在平均血清胆固醇较西方人群低得多的我国人群中开展的。结果表明低胆固醇血症与癌症总死亡率并无显著的联系;但血清胆固醇水平与肝癌死亡存在着显著的负相关联系,且这种联系不能用隐匿性肝癌在被诊断前可能降低血清胆固醇来解释。进一步分析也表明血胆固醇水平与慢肝及肝硬化死亡也存在类似的负相关。

为何血胆固醇与肝癌死亡有负相关尚不清楚。由第三个因素同时引发肝癌及造成血胆固醇水平下降的可能性值得探讨。原发性肝癌是我国第三位常见肿瘤,占全部肿瘤死亡的15~20%左右,但在西方人群中较少发生。大量研究表明:长期持续性的乙肝病毒感染是造成肝癌、慢肝、肝硬化的最主要原因,台湾的一项大型前瞻性调查^[12]中乙肝病毒携带者发生肝癌的机率比非携带者高200倍。在乙肝病毒携带者中原发性肝癌或肝硬化死亡占全死因的54%而在非携带者中仅占1.5%。我国乙肝病毒感染居世界之首,在许多情况下乙肝病毒感染始于婴幼儿早期,许多人成为终身携带者。肝脏是脂

质代谢的主要器官,是胆固醇合成、分解、转化及分泌的主要场所。如果肝脏的乙肝病毒感染能慢性降低血胆固醇水平的话,那么这将能解释本研究中发现的低胆固醇血症与肝癌及其他慢性肝病的显著的负相关联系。对正常的乙肝病毒携带者及非携带者人群进行血清胆固醇水平的对比研究将有助于进一步验证本假说。

Serum Cholesterol and Cancer Mortality: Eleven-Year Prospective Cohort Study on More Than 9 Thousand Persons Li Wan-xian, et al., Shanghai Medical University, Shanghai, 200032

Nine thousand and twenty-one employees aged 35-64 years were investigated in the 70s in the meantime with serum cholesterol and other measurements taken, and followed up for 11 years on the average. There were 595 deaths and 64 loss of follow-up. The total number of cancer death was 263 that of primary liver cancer was 51.

Subjects were divided into 4 similar sized groups according to serum cholesterol level at basal measurement. No evidence of association of serum cholesterol level with total cancer mortality was seen by Log-rank trend test. But negative correlation was significant between serum cholesterol level and liver cancer ($P < 0.05$). By Cox regression analysis such negative correlation was found to be independent of other variables ($Z = -2.18, P < 0.05$). This negative correlation persisted even after 14 deaths of primary liver cancer which occurred within 3 years after measurement of serum cholesterol was discounted. Similar negative correlation also existed between serum cholesterol level and chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Key words Serum cholesterol Liver cancer Prospective cohort Log-rank trend test Cox regression model

参 考 文 献

- 1 李婉先.工厂与农村冠心病调查.上海第一医学院学报, 1979, 6: 65~75
- 2 Peto R, et al. Design and analysis of random-

- ised clinical trials requiring prolonged observation of each patient: II Analysis and examples. *Br J Cancer*, 1977, 35: 1~39.
- 3 Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc*, 1972, 34: 187~220.
 - 4 Rose G, et al. Colon cancer and blood cholesterol. *Lancet*, 1974, 1: 523~526.
 - 5 Rose G, Shipley MJ. Plasma lipids and mortality: A source of error. *Lancet*, 1980, 1: 523~526.
 - 6 International Collaborative Group. Circulating cholesterol level and risk of death from cancer in men aged 40 to 69 years. Experience of an international collaborative group. *JAMA*, 1982, 248: 2853~2859.
 - 7 Sherwin RW, et al. Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361 632 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*, 1987, 257: 943~948.
 - 8 Salonen JT. Risk of cancer and death in relation to serum cholesterol: A longitudinal study in an Eastern Finnish population with high overall cholesterol level. *Am J Epidemiol*, 1982, 116: 622~630.
 - 9 Dyer AR, et al. Serum cholesterol and risk of death from cancer and other causes in three Chicago epidemiological studies. *J Chron Dis*, 1981, 34: 249~260.
 - 10 William RR, et al. Cancer incidence by level of cholesterol. *JAMA*, 1981, 245: 247~252.
 - 11 Schatzkin A, et al. Serum cholesterol and cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Lancet*, 1987, ii: 298~301.
 - 12 Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, 1981, ii: 1129~1132.

(收稿: 1991-12-18 修回: 1992-04-20)

从急性腹泻粪便中检出具有鲍氏志贺氏16型菌交叉抗原的阴沟杆菌

欧阳耀昌 陈琦媛

1992年春季,我们从本院临床急性腹泻患儿粪便中检出一株具有鲍氏志贺氏16型菌交叉抗原的阴沟杆菌,结果报告如下。

一、病历摘要:患者男性,1.7岁,主要症状高烧 39.5°C ,入院前三天腹泻,每日达10次,为水样粘液便,无脓血,无腥臭,抽搐一次而入院治疗。

二、病原分离和血清学检查:取病人粘液便直接涂抹麦康凯平板,经 37°C 24小时培养,整个平板生长良好的光滑、湿润、边缘整齐的乳糖阳性菌落。涂片镜检为革兰氏阴性小杆菌,两端钝圆。取5个单菌落分别做EPEC、EIEC、志贺氏菌属等多价血清玻片凝集试验。发现5个菌落均与鲍氏志贺氏16~18型多价和鲍氏16型单价血清发生强凝集反应++++。试管定量凝集试验,与鲍氏16~18型多价诊断血清之凝集价为640倍,与鲍氏志贺氏16型单价血清凝集价为1280倍,与其它EPEC、EIEC和所有志贺氏诊断血清均不凝集,盐水对照阴性。

三、生化反应:该菌株迅速发酵乳糖、蔗糖、麦芽糖、木糖、阿拉伯糖、鼠李糖、棉子糖、纤维二糖、蕈糖、葡萄糖产酸产气,有动力,山梨醇、丙二酸盐、粘液酸、硝酸盐还原、枸橼酸盐、鸟氨酸、精氨酸脱羧酶均阳性。而对尿素酶、水杨素第3天分解。但对淀粉、MR、 H_2S 、七叶苷、肌醇、苯丙氨酸、赖氨酸脱羧酶阴性。

四、噬菌体裂解试验:该菌株与阴沟杆菌属“Ent”噬菌体呈融合性裂解。而对其它E4、CE、O-1、C sh等肠道分属噬菌体均不裂解。Sereny试验阴性。

五、药物敏感试验:该菌株对新霉素、链霉素、先锋霉素均敏感,而对氯霉素、氨苄青霉素、红霉素、庆大霉素、青霉素、卡那霉素均为抗性。

由阴沟杆菌引起的急性腹泻已由邹立镇报道,但具有鲍氏志贺氏16型抗原的阴沟杆菌所引起的急性腹泻尚未见报道。

本文作者单位: 528000 广东省佛山市第一人民医院