

# 陕西地区原发性肝癌的病因流行病学研究

汪爱勤<sup>1</sup> 李远贵<sup>1</sup> 王珊珊<sup>1</sup> 陈友绩<sup>1</sup> 杨继震<sup>2</sup> 郭宇良<sup>2</sup>

**摘要** 本文报告了陕西地区110例原发性肝癌( PHC )的配对病例对照研究结果。结果显示 HBV 与PHC关系最密切。此外, 社会心理因素、遗传因素、吃蔬菜和水果少均可能与PHC 发生有关。并且 HBV感染与遗传因素、饮食因素之间均有协同作用。提示HBV感染除可能有直接致癌作用外, 还可与其它因素共同起到协同致癌作用。Logistic多因素分析结果显示HBV感染与负性事件可能是PHC的主要危险因素, 蔬菜水果可能为保护因素。

**关键词** 原发性肝癌 病例对照研究 病因学

原发性肝癌( PHC )是危害人类健康最严重的恶性肿瘤之一。国内外学者对其致病因素进行了大量的、多层次的研究。本课题采用配对病例对照的设计方法, 选用经手术及病理诊断为PHC者为研究对象, 结合陕西地区具体情况, 探讨了多种可疑因素在本地区肝癌发生中的作用。现将结果报告如下。

## 材料和方法

一、研究对象: 病例来自1988年9月至1991年5月西安市两所省级综合医院外科住院病人。全部病例均经手术确诊为 PHC, 70% ( 78/110 ) 有病理诊断。对照选自同时期内的非肿瘤住院病人( 外科疾病占97% )。要求对照与病例同性别、同职业、同民族, 年龄相差小于5岁, 按1: 1配对。要求全部调查对象均需 在陕西地区居住25年以上。接受心理因素测试者文化程度在高小以上。

二、调查内容: ①一般项目; ②肝炎史、一级亲属肝炎史; ③癌家族史: 指一级亲属中恶性肿瘤的患病史; ④生活习惯和饮食状况: 指食蛋白质类食品和蔬菜水果量、饮水类型、饮酒、吸烟; ⑤社会心理因素: 从负性事件和个性因素两方面进行探讨。负性事件采用询问式调查, 分为亲人死亡、意外打击、精神受伤害、家庭不和、工作不顺心五种。个性因素

采用PF16量表<sup>[1]</sup>进行问卷式调查, 并按卡氏评分标准进行评分, 以区别不同的性格类型。

三、实验室检测: 血清中 HBsAg、抗-HBc、抗-HBcIgM、 HBeAg、 抗-HBe、 HB<sub>x</sub>Ag、 抗-HB<sub>x</sub>采用ELISA法, 抗-HBs用SPRIA法, HBV DNA采用Dig-HBV DNA斑点杂交法。

四、资料分析: 单因素分析采用 *t*检验、 $\chi^2$ 检验, 计算 OR及95%可信限(CI)。用 Mantel-Hanszel法 分层分析及趋势检验。用 Logistic回归模型进行多因素分析。

## 结 果

一、一般情况: 严格按照配对条件选取对照。年龄经*t*检验无显著性差异( $t=0.09, P>0.05$ ), 共完成配对调查及血标本收集110对; 做心理因素测试者70对。调查为一段时期内的全部病例。

二、HBV感染与PHC的关系: HBV总感染率指所测的除抗-HBs外8项指标中有一项以上阳性者。结果显示PHC组HBV总感染率为79% ( 87/110 ), 明显高于对照组26% ( 29/110 ) ( $P<0.001$ )。肝炎史、肝炎家族史、

1. 第四军医大学流行病学教研室 710032 西安市  
2. 第四军医大学西京医院普外科



HBsAg、抗-HBc、抗-HBcIgM、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA指标与肝癌发生呈正相

关联系，抗-HBs为负相关联系（表1）。而HBxAg和抗-HBx在两组未见显著性差异

表1 HBV与PHC关系的单因素分析

因素	指标阳性率(%)		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	PHC组	对照组				
肝炎史	42	7	33.60	<0.01	9.16	3.82~22.75
亲属肝炎史	25	6	13.59	<0.01	5.02	1.95~13.48
HBsAg	55	8	54.50	<0.01	13.97	6.04~33.26
抗-HBs	13	25	4.32	<0.01	0.45	0.21~0.97
抗-HBc	67	14	63.48	<0.01	13.02	6.20~27.35
抗-HBcIgM	23	3	10.05	<0.01	10.49	2.85~45.85
HBeAg	23	3	10.05	<0.01	10.49	2.85~45.85
抗-HBe	77	22	10.92	<0.01	2.77	0.25~1.36
HBV DNA	26	12	6.62	0.01	2.67	1.23~5.88

( $P > 0.05$ )。

三、社会心理因素：将PHC组与对照组有无负性事件进行比较，结果OR值为3.32，95% CI为1.81~6.11， $\chi^2 = 16.87$ ， $P < 0.01$ ，提示负性事件可能与PHC的发生有关。

为排除HBV的混杂效应，选择HBsAg为分层指标，结果显示分层后HBsAg阳性并同时有负性事件者OR为11.52，高于不分层时的OR值(3.32)。而HBsAg阴性但有负性事件者的OR值为2.53，低于不分层的OR，提示HBV感染与负性事件对PHC可能具有协同作用。

比较了两组特强性(E)、怀疑性(L)、忧虑性(O)和紧张性(Q<sub>4</sub>)4种个性因素得分，结果L、O和Q<sub>4</sub>因素在PHC组得分明显高于对照组( $P < 0.01$ )，E因素在两组无显著差异( $P > 0.05$ )。

四、癌家族史：PHC组一级亲属中癌发病率为2.4%(27/1125)，对照组为1.96%(20/1019)，差异无显著性( $\chi^2 = 1.92$ ， $P > 0.05$ )。为排除HBV感染作为混杂因素对此结果的影响，按HBsAg对癌家族史进行分层分析，结果表明HBsAg是一混杂因素，单纯有癌家族史者患PHC的危险性较低，单纯HBsAg阳性者OR高于前者，而HBsAg阳性

又有肿瘤家族史者危险性最高(表2)。

表2 按HBsAg分层后肿瘤家族史与PHC发生的关系

HBsAg	肿瘤家族史	肝癌	对照	OR
-	-	39	89	1.00
-	+	10	12	1.90
+	-	48	8	13.69
+	+	13	1	29.67

$\chi^2 = 55.96$ ， $P < 0.01$

五、饮食状况和生活习惯：单因素分析结果显示PHC组进食蔬菜水果的量明显少于对照组( $\chi^2 = 6.74$ ， $P < 0.01$ )，而动物蛋白类食品(肉、蛋、奶)和豆制品的摄入量以及饮酒、吸烟、饮水类型在病例组与对照组无显著性差异( $P > 0.05$ )。

按HBsAg分层后显示HBsAg仍为混杂因素，维生素类食品(菜、果)为保护因素，交互作用表明如以HBsAg阴性、吃蔬菜水果多者OR为1，HBsAg阳性又吃维生素类食品少者患PHC的危险性最高(表3)。

六、多因素分析：用非条件Logistic模型对肝炎史、亲属肝炎史、亲属肿瘤史、进食蛋白质、进食维生素、饮水、饮酒、吸烟、负性



表3 HBsAg 与蔬菜水果在肝癌发生中的协同作用

HBsAg	食菜、果	PHC	对照	OR
-	多	39.5	94.5	1.00
-	少	10.5	7.5	3.35
+	多	52.5	9.5	13.22
+	少	9.5	0.5	45.45

$\chi^2=57.99, P<0.01$

事件、HBsAg、抗-HBs、抗-HBc、抗-HBcIgM、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA共17个因素进行拟合迭代运算，最终被选入方程的因素依次为：肝炎史、HBsAg、维生素食品、负性事件、抗-HBc、抗-HBe，其中维生素类食品为保护因素，其余为危险因素（表4）。

表4 PHC非条件Logistic多因素分析

因素	B	SE	OR (95%CI)	P
肝炎史 (X <sub>1</sub> )	1.3810	0.5031	3.9709 (1.4844~10.6651)	<0.01
HBsAg (X <sub>3</sub> )	1.5490	0.4924	4.7069 (1.7930~12.3561)	<0.01
维生素类 (X <sub>6</sub> )	0.5100	0.2124	0.5828 (0.3844~0.8836)	<0.05
负性事件 (X <sub>13</sub> )	0.8374	0.3798	2.3104 (1.0975~4.8634)	<0.05
HBcAb (X <sub>14</sub> )	1.5483	0.4281	4.7033 (2.0324~10.8838)	<0.01
HBeAb (X <sub>18</sub> )	1.6768	0.7237	5.3485 (1.2919~22.0926)	<0.05

讨 论

一、HBV感染与PHC的关系：HBV感染被认为是PHC的主要危险因素<sup>[2]</sup>，但对PHC人群中HBV感染状况的研究结果各不相同。近年来国内外大多数研究显示，PHC病例中HBV感染率可高达90%以上<sup>[3]</sup>。但亦有人认为PHC患者HBV的感染率并不高于普通人群<sup>[4]</sup>。本研究结果表明PHC组HBV感染率明显高于对照，并且肝炎史、肝炎家族史，以及血清中HBV感染指标均与PHC有显著正相关联系，值得注意的是其中HBsAg、抗-HBc、抗-HBcIgM、HBeAg与PHC联系强度均较高（OR>10），尤其HBV DNA是直接反映HBV复制及活跃程度的指标，亦在PHC组高于对照组，提示持续性HBV感染，而非一过性感染可能是导致PHC的主要原因，并且这些PHC患者有较强的传染性。而HBV免疫指标抗-HBs则是PHC发生的保护因素。HBV致PHC的机理目前仍不清楚，虽然许多研究发现PHC患者肝细胞中有HBV DNA的整合<sup>[5]</sup>，但尚无证据表明病毒整合、病毒启动子和增强子插入对细胞内的原致癌基因有顺式激活作用<sup>[6]</sup>。

越来越多的研究表明X基因（HBVX）及其蛋白产物（HBxAg）在PHC发生中的潜在作用。认为HBxAg是一个具有广泛非特异性反式激活作用的蛋白因子，可能经激活细胞内的原致癌基因而发挥致癌作用<sup>[7]</sup>。但目前对血清中HBxAg、抗-HBx与肝组织内HBxAg之间的关系还不甚清楚。本研究检测了血清中的HBxAg与抗-HBx，未发现与PHC之间有显著性联系，所以认为X基因及表达产物在肝中、血中的存在状态以及与PHC发生的关系仍有待进一步探讨。

二、其它危险因素：在恶性肿瘤的发生中社会心理因素的作用不容忽视<sup>[8]</sup>。一般认为癌症患者经历的负性心理社会应激明显多于普通人<sup>[9]</sup>，对PHC的人格特征研究显示PHC患者多具有对各种刺激反应过于强烈、情绪激发后难于平复，并兼有抑郁的性格类型<sup>[10]</sup>。本研究结果显示在社会心理因素中，负性事件的作用最强，个性特征的评价发现具有怀疑、不信任、固执、行动多顾虑、对别人漠不关心和忧虑抑郁、烦恼自扰性格倾向的人发生PHC的可能性高于一般人。

本研究调查了吸烟、饮酒、饮水类型、饮



食状况与PHC的关系。结果显示, 维生素类食品为PHC的保护因素, 并在多因素分析中被选入方程, 但其作用机理有待进一步研究。而吸烟、饮酒、饮水类型及蛋白质类食品在本地区PHC发生中可能无重要病因学意义。

三、HBV感染与其它危险因素之间的关系: 进一步综合评价HBV感染与其它危险因素之间的关系, 根据HBsAg指标对癌家族史、少食维生素类食品和负性事件进行分层后发现, HBV感染与上述危险因素均具有较强的协同效应, 单纯HBsAg阳性者OR值高于上述任一危险因素的OR值, 而HBsAg阳性者再有上述危险因素存在时, 其危险性又大大高于单纯HBsAg阳性者, 其交互作用符合相乘模型( $OR_{xy} > OR_x \times OR_y$ )。值得注意的是单纯肿瘤家族史与PHC无显著相关, 但在肿瘤家族史的基础上再感染HBV显示与PHC发生有关的较强的协同作用。提示在本地区PHC发生中单纯家族遗传作用可能不具有重要的病因学意义。

An Epidemiologic Study on the Etiology of Primary Hepatocellular Carcinoma in Shaanxi Wang Aiqin, et al. Department of Epidemiology, The 4th Military Medical University, Xi'an 710032

The result of a matched case-control study on 110 cases of primary hepatocellular carcinoma (PHC) in Shaanxi is reported. It was shown that HBV was closely associated with PHC. Besides, psychosocial and genetics factors could be risk factors. Vegetables and fruits might be protective factors. Synergistic action between HBV and inheritance and foods was observed. Logistic regression analysis showed that HBV infection and negative events were possibly

the risk factors, while vegetables and fruits were probably the protective factors.

Key words Hepatocellular carcinoma  
Etiology Case-control study

参 考 文 献

- 1 刘永和. 卡氏十六种人格因素测验—指导手册(修订本). 第1版. 台北: 台湾开明书店印行. 1972. 2~6.
- 2 Nomura A, Stemmermann GN, Wasnich RD. Presence of hepatitis B surface antigen before primary hepatocellular carcinoma. JAMA, 1982, 247(16): 2247.
- 3 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatitis B: The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer, 1988, 61(5): 1942.
- 4 Kalayci C, Johnson PJ, Davies SE, et al. Hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. J Hepatol, 1991, 12(1): 54.
- 5 连兆瑞, 吴孟超, 顾健人, 等. 人原发性肝癌和癌旁组织HBV存在状态和ets-2、IGF-Ⅰ、C-myc及N-ras表达的对照研究. 中华肿瘤杂志, 1991, 13(1): 5.
- 6 Tognoni A, Cattaneo R, Serflins E, et al. A novel expression selection approach allows precise mapping of the hepatitis B virus enhancer. Nucleic Acids Res, 1985, 13(20): 7457.
- 7 Colgrove R, Simon G, Ganem D. Transcriptional activation of homologous and heterologous genes by hepatitis B X gene product in cell permissive for viral replication. J Virol, 1989, 63(9): 4019.
- 8 Greer S. Cancer and the mind. Br J Psychiatry, 1983, 143: 535.
- 9 姜乾金, 刘小青, 吴根富, 等. 癌症病人发病史中心理社会因素的对照调查分析. 中国心理卫生杂志, 1987, 1(1): 38.
- 10 卢岳华, 易建纯, 陈大舜, 等. 原发性肝癌肝郁证患者人格特征的研究. 中国医药学报, 1988, 3(2): 62.

(收稿: 1992-07-31 修回: 1992-10-04)