

饮酒与肝癌研究进展

张竹梅 边建超

原发性肝细胞癌(肝癌)是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一,每年发病约40万例,占恶性肿瘤的4%。目前得到公认的肝癌危险因素是HBV和HCV感染,认为其可以解释约80%的肝癌病因。然而在一些HBV和HCV感染率低的欧美和非洲国家,肝癌的发病率和死亡率与HBV和HCV感染率并不相关。众所周知,肝癌的男女性别比约为2~3:1,但HBV和HCV感染率在男女之间差异不明显。有人将这种差异归因于性激素,但更多的解释却是男女生活方式的不同,其中最主要的就是饮酒。其原因,一是有流行病学证据表明,饮酒与肝癌间存在一定的关联,二是饮酒的人比较多,酒的分布比较广。目前认为,酗酒与肝癌的发生存在3种模式,一是酒精引起肝硬化,然后引起肝癌;二是酒精本身作为一种致癌源和其他因素一起共同引起肝癌;三是酒精性肝病的进展与其他肝癌危险因素有关,如与HBV、HCV感染密切相关。

1. 饮酒作为肝癌危险因素的流行病学证据:经饮酒进入体内的乙醇,作为一种重要的外来化合物,90%~98%在肝脏中代谢。在美国、澳大利亚、日本和许多欧洲国家,饮酒可能是慢性肝病最重要的致病因素。Benhamiche等^[1]曾经报道,法国1976~1979年间肝癌的性别比为5.8:1,到1992~1995年间,则增为8.5:1,认为饮酒是法国肝癌最主要的危险因素。尽管没有实验证据表明酒精本身是直接致癌的,但是很多流行病学研究结果都表明,饮酒与肝癌的发生、发展有着一定的关联。

Chen等^[2]在中国台湾的研究表明,习惯性饮酒者(每周饮酒 ≥ 3 天,持续5年以上)较非习惯性饮酒者发生肝癌的危险性增加3.1倍(OR 值为4.1,95% CI 2.1~8.4);在调整了其他因素后,条件logistic回归的 OR 值仍为3.37($P < 0.001$),饮酒的人群归因危险度百分比为20.7%。范宗华等^[3]在四川进行的队列研究发现,不同消化道肿瘤的年龄别死亡率随饮酒等级的增加而增加,饮酒组与不饮酒组相比,死亡高峰提前。将5年的累计饮酒量分为0~、1~、125~和 ≥ 500 kg四个等级,男性肝癌的 RR 值分别为1.00、1.04、4.26和3.98,女性肝癌的 RR 值分别为1.00、1.00、4.80和3.50。过去在日本HCV感染和饮酒被认为是肝癌的主要危险因素,而最近的研究则认为饮酒是较HCV

感染更重要的危险因素,尤其是在男性中。该研究以女性肝癌死亡率为基准,得出日本男性中饮酒对于肝癌死亡的归因危险度为70%^[4]。Takeshita等^[5]在日本进行的研究显示,在调整了年龄和吸烟的混杂作用后,较高剂量的饮酒(每年的纯酒精摄入量超过600 ml)与肝癌间存在关联,其 OR 值为2.7(95% CI :1.3~5.5)。Susuki等^[6]的研究表明,每日摄入酒精量 ≥ 130 g,并超过10年者,发生肝癌的平均年龄为57.8岁,而非饮酒者则为64.1岁($P < 0.01$)。Famcesco等^[7]在意大利的研究显示,感染HBV、HCV和重度饮酒者(每天饮酒 > 80 g,至少5年)患肝癌的 RR 值分别为11.4(95% CI :5.7~22.8)、23.2(95% CI :11.8~45.7)和4.6(95% CI :2.7~7.8),相应的归因危险度分别为22%、36%和45%,且发现这三个因素间存在联合作用。因而重度饮酒可能是这个地区肝癌最相关的病因。在南非黑人的研究中^[8],调整了HBV感染、吸烟等混杂因素后,重度饮酒(每日摄入酒精量超过80 g)与肝癌间存在关联。尤其是在年龄超过40岁的男性中,重度饮酒者患肝癌的 RR 值为4.4(95% CI :1.3~16.6)。Mukaiya等^[9]在对慢性肝炎病人的研究中发现,每天饮酒的慢性肝炎病人相对于不饮酒的发生肝癌的 RR 值为2.31(95% CI :1.20~4.42),即使每周饮酒一次及以上者, RR 值亦为2.17(95% CI :1.09~4.29),每天饮酒20 ml及以上者, RR 值为2.3(95% CI :1.26~4.40)。在单因素的logistic回归模型中,饮酒频率的 RR 值为1.9(95% CI :1.02~1.39),酒精摄入量的 RR 值为1.08(95% CI :1.04~1.16),且二者在由慢性肝炎发展为肝癌的过程中,均呈现明显的剂量反应关系。Mori等^[10]进行的肝癌危险因素的前瞻性研究发现,习惯性饮酒对肝癌的风险比(HR)为2.25(95% CI :0.97~5.20),按照饮酒指数将饮酒分为0、1~19和 ≥ 20 三个等级,相应的 HR 值分别为1.00、2.58和2.16,但是 $P > 0.05$,没有统计学意义;在调整了年龄和性别后,习惯性饮酒的 HR 值为1.27(95% CI :0.46~3.47),按饮酒指数分级后的 HR 值分别为1.00、2.05和1.14,仍然是 $P > 0.05$,因而未发现饮酒与肝癌之间有关联存在。

2. 饮酒对肝硬化癌变的作用:肝硬化与肝癌的密切关系,早已引起人们的重视。有人报告,约80%的肝癌合并肝硬化。Yu等^[11]在中国台湾进行的前瞻性研究显示,在调整了年龄、吸烟史、饮酒史等因素后,由超声诊断的肝硬化与肝癌存在明显的关联, RR 值为11.8(95% CI :3.9~35.8)。在欧美肝癌低发区,肝癌患者大多都有长期肝硬化的背景,而酒精与肝硬化的关系亦是得到公认的。Mukaiya等^[9]的研究表

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39870654)

作者单位 200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室
上海中国遗传医学中心

通讯作者 边建超 E-mail: jcbian@shmu.edu.cn

明,酒精能增加肝硬化和慢性肝病患者的肿瘤生长速度。因而,重度饮酒导致肝癌的一个重要途径就是介导肝硬化的发生,并进一步发展为肝癌。

在意大利的研究显示^[12],在肝硬化病人中,饮酒是独立于HBV和HCV的危险因素。饮酒与肝硬化(排除HBsAg和抗-HCV阳性者)间存在剂量反应关系,当每日饮酒量分为0、<50、<100和≥100g四个等级时,其OR值分别为1.0、2.1(95%CI:1.1~4.2)、14.1(95%CI:6.3~31.4)和44.7(95%CI:20.0~99.9)。姚桢等^[13]对一组乙型肝炎患者的研究表明,饮酒者发展成为肝硬化和肝癌的比例分别为29.6%和9.2%,而非饮酒者则分别为17.2%和3.5%($P < 0.05$);在肝硬化患者中,饮酒者有25.3%发展成为肝癌,而非饮酒者只有13.5%发展成为肝癌($P < 0.05$)。这一研究结果说明,饮酒对乙型肝炎和肝硬化的病变过程有加速和加重作用。然而在意大利的研究却显示^[14],饮酒在肝硬化发展成为肝癌的过程中,起到一定的保护作用。每日饮酒在175g或以上的肝硬化患者,相对于终生不饮酒的患者,其OR值为0.2。Tanaka等^[15]在日本的研究则提示,在肝硬化发展成为肝癌的过程中,饮酒并不起作用。

3. 饮酒与HBV和HCV感染在肝癌发生中的联合作用:在日本社区进行的前瞻性研究表明^[10],HBsAg阳性者患肝癌的HR值为7.28(95%CI:1.62~31.62),抗-HCV阳性者的HR值为40.38(95%CI:11.71~139.21),二者与肝癌均存在明显的关联。发达国家肝癌患者血清抗-HCV阳性率多数超过50%,而发展中国家则为8%~37.2%。在发达国家肝癌患者的非癌肝组织中,HBsAg阳性率总是小于40%,而发展中国家一般超过50%。HBV和HCV感染仍被认为是肝癌的主要危险因素。

Khan,Yatsushash^[16]在日本调查了120例HCV感染病人,发现饮酒组(每日饮酒量>80g)与非饮酒组在年龄、HCV感染的时间、血清HCV RNA水平和血清谷丙转氨酶水平上的差异都没有显著性,但是饮酒的HCV感染病人发生肝硬化和肝癌的危险性分别是非饮酒者的1.5倍和2.5倍。说明饮酒是HCV感染向肝硬化和肝癌进展的重要危险因素,但是与HCV在体内的复制无关。一项前瞻性研究发现^[17],每日摄入酒精量≥80g,并超过10年的酒精性肝病患者,在戒酒30天后,有50%其HCV RNA水平降低至原来的1/10,说明酒精能够促进HCV在体内的繁殖,从而促进肝癌的发生。在巴西进行的关于HCV感染与肝癌关系的研究表明^[18],在调整了HBV感染和饮酒两个因素后,HCV感染与肝癌的关联强度OR值为26.3(95%CI:15.8~44.0);而只调整饮酒时,当HBV感染分别为阴性和阳性时,HCV感染与肝癌的关联强度OR值则为35.6(95%CI:14.5~87.1)和132(95%CI:15.3~890);只调整HBV感染时,当饮酒量由每天0~40g上升到41~80g和>80g时,HCV感染与肝癌的关联强度OR值则由26.1(95%CI:12.6~54.0)上升到62.6(95%CI:23.3~168)和126(95%CI:42.8~373)。说明在肝癌的发生中,HBV

感染、HCV感染与饮酒间存在明显的联合作用。对南非城市人群肝癌的研究表明^[8],与既不饮酒又无HBV感染者相比,单纯重度饮酒的OR值为7.3(95%CI:1.3~35.3),不饮酒而只有HBV感染的OR值为31.8(95%CI:1.8~81.9),当两者同时存在时,OR值则为37.8(95%CI:6.5~218),提示在肝癌发生的过程中,饮酒与HBV感染有相加作用。Corrao等^[19]用3种不同的方法探讨了饮酒与慢性HBV和HCV感染在肝硬化发生中的联合作用模式:其中Breslow和Storer的相对危险指数表明,饮酒与肝炎病毒在肝硬化中的联合作用模式是介于相加和相乘之间,而Rothman联合指数则表明,其联合作用模式远远不同于相加模式,尤其是在饮酒量很高时。在调整了已知的混杂因素后,应用多因素的相加和相乘回归方法发现,随着饮酒量的增加,其联合作用更趋向于相乘模式。然而,Miyakawa等^[20]通过3年的前瞻性观察,认为单独饮酒可能不是肝癌的独立危险因素,而且其与HCV和HBV感染的共同存在也不能加速肝硬化向肝癌的发展。

4. 饮酒与吸烟在肝癌发生中的联合作用:Mizoue等^[21]的研究表明,与不吸烟者相比,吸烟者发生肝癌的RR值为3.3(95%CI:1.2~9.5)。烟草中除含有多环芳烃外,还含有亚硝胺、尼古丁和可卡因等致癌物质,它们均可由CYP2E1代谢而活化,而乙醇能够诱导CYP2E1,从而增强烟草的致癌作用。因而在肝癌的发生与发展中,吸烟与饮酒可能存在协同作用。

最近在希腊进行的一次研究表明^[22],每天吸烟超过40支者发生肝癌的OR值为2.5(95%CI:1.1~5.5),在非HBV和HCV慢性感染者中,吸烟和肝癌的关联强度增加,OR值为2.8(95%CI:1.1~6.9)。每周饮酒超过40杯者,发生肝癌的OR值为1.9(95%CI:0.9~3.9);而当饮酒与吸烟同时存在时,危险性明显增加,OR值为9.6(95%CI:3.4~27.5);在非HBV和HCV感染者中,两者对肝癌的危险性OR值增为10.9(95%CI:3.5~33.8)。提示吸烟与饮酒在肝癌的发生中呈现明显的超相乘模式。Yu等^[11]在中国台湾的调查显示,单独的习惯性饮酒与肝硬化无关联,但是饮酒却可以增强吸烟与肝硬化的关联。每天吸烟超过20支者与非吸烟者相比,在非饮酒组发生肝硬化的RR值为1.85(95%CI:0.98~3.51),而在饮酒组RR值则高达9.3(95%CI:1.1~78.8)($P < 0.05$)。Mukaiya等^[9]用扩展Mantel方法分析吸烟和饮酒在慢性肝炎向肝癌发展中的作用,研究发现,与既不饮酒又不吸烟者相比,戒烟者由慢性肝炎发展为肝癌的RR值为9.4,持续吸烟者为15.4,只饮酒而不吸烟者为9.8,已戒烟的饮酒者为17.3,既吸烟又饮酒者则高达17.9。说明在慢性肝炎向肝癌的发展过程中,吸烟和饮酒起着互相促进的作用。

综上所述,虽然还很少有证据表明饮酒是独立的致癌物,然而流行病学研究却表明,无论是从单独饮酒的角度,还是从饮酒与肝硬化、肝炎病毒感染及吸烟的联合作用中,都可以看出饮酒在肝癌的发生发展中是起到一定作用的,但是在不同的国家和地区,结果并不一致,因而还有待于进一步

参 考 文 献

- 1 Benhamiche AM, Faivre C, Minello A, et al. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined French population : 1976-1995. *J Hepatol*, 1998, 29: 802-806.
- 2 Chen CJ, Liang KY, Chang AS, et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1991, 13: 398-406.
- 3 范宗华, 褚天新, 范宗林, 等. 饮酒与消化道肿瘤死亡关系的队列研究. *现代预防医学*, 1996, 23: 20-22.
- 4 Kiyoko M, Susumu H. Alcohol consumption as a major risk factor for the rise in liver cancer mortality rates in Japanese men. *Int J Epidemiol*, 1999, 28: 30-34.
- 5 Takeshita T, Yang Y, Inoue Y, et al. Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Lett*, 2000, 149: 69-76.
- 6 Susuki M, Susuki H, Mizuno H, et al. Studies on the incidence of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol Suppl*, 1993, 1B: 109-114.
- 7 Farnescio D, Alessandro T, Roberta C, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology*, 1997, 26: 579-584.
- 8 Mohammed AE, Kew MC, Groeneveld HT. Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban southern African blacks. *Int J Cancer*, 1992, 51: 537-541.
- 9 Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, et al. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan: etiology association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver disease. *Hepato-gastroenterology*, 1998, 45: 2328-2332.
- 10 Mori M, Hara M, Wada L, et al. Prospective study of hepatitis B and C virus infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 131-139.
- 11 Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus. *Am J Epidemiol*, 1997, 145: 1039-1047.
- 12 Corrao G, Arico S, Zambon A, et al. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects? *J Hepatol*, 1997, 27: 470-476.
- 13 姚桢, 姚宗歌, 姚月歌, 等. 饮酒对乙型肝炎病程影响的临床流行病学研究. *中华消化杂志*, 1997, 17: 7-9.
- 14 Arico S, Corrao G, Torchio P, et al. A strong negative association between alcohol consumption and the risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis patients. A case-control study. *Eur J Epidemiol*, 1994, 10: 251-257.
- 15 Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, et al. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89: 1241-1250.
- 16 Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol*, 2000, 35: 286-295.
- 17 Sata M, Fukuizumi K, Uchimura Y, et al. Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver disease. *J Viral Hepatitis*, 1996, 3: 143-148.
- 18 Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. *Brescia HCV study*. *Int J Cancer*, 1999, 81: 695-699.
- 19 Corrao G, Torchio P, Zambon A, et al. Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infection on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Eur J Epidemiol*, 1998, 14: 447-456.
- 20 Miyakawa H, Izumi N, Manumo F, et al. Roles of alcohol, hepatitis virus infections, and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996, 20(suppl 1): 91A-94A.
- 21 Mizoue T, Tokui N, Nishisaka K, et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Int J Epidemiol*, 2000, 29: 232-237.
- 22 Hannah K, Anastasia T, Evangelia K, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2000, 85: 498-502.

(收稿日期 2001-08-20)

(本文编辑:段江娟)

· 消息 ·

《肿瘤防治杂志》2003 年改为月刊及征订启事

《肿瘤防治杂志》由中华人民共和国卫生部主管,系中华预防医学会系列杂志。“以防为主(三级预防),防治并举”为本刊的办刊宗旨;以从事肿瘤基础研究与临床工作者及医学院校师生为主要对象。主要栏目有:流行病学与预防医学、基础研究、临床研究、综述与讲座、短篇与病案报道、简讯等。本刊为国家新闻出版署双效期刊、中国生物医学核心期刊、中国科技核心期刊及中国科技论文统计源期刊,被美国《化学文摘》收录。

2003 年由双月刊改为月刊,国际标准 A4 开本,112 页,每月底出版,每期定价 10 元,全年订价 120 元。刊号 CN 37-1355/R, ISSN 1009-4571,国内邮发刊号 24-145,国际代号 4917BM。欢迎读者在当地邮局订阅,漏订者可直接向本刊编辑部订阅。地址:山东省济南市济兗路 440 号 山东省肿瘤医院内《肿瘤防治杂志》编辑部,邮编 250117,电话(0531)7984777-82516,传真(0531)7984783, E-mail: zgzl@public.jn.sd.cn