

· 回顾与思考 ·

上海市肝细胞癌防治 40 年

俞顺章 郑莹 吴春晓 郑英杰

【关键词】 肝细胞癌; 生存率和相对生存率; 危险因素; 饮用水污染; 乙型肝炎疫苗

Prevention and control hepatocellular carcinoma in Shanghai during 40 years YU Shun-zhang¹, ZHENG Ying², WU Chun-xiao², ZHENG Ying-jie¹. 1 Institute of Preventive Medicine, the Key Laboratory on Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2 Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: YU Shun-zhang, Email: szyu@shmu.edu.cn

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Survival and relative survival rate; Risk factors; Polluted drinking water; Hepatitis B vaccination

一、全球肝细胞癌流行情况

原发性肝癌 90% 以上为肝细胞癌(肝癌)。根据 WHO 癌症研究中心(IARC)2008 年报道,全世界肝癌发病率位于常见癌症的第 5 位,每年男性肝癌新发病例为 523 432 例(占所有部位癌症发病的 7.9%),女性肝癌 226 312 例(6.5%),男女发病比例为 2.3:1。肝癌主要发生在 >40 岁人群中。肝癌死亡人数男女分别为 478 134 例和 217 592 例(分别占所有癌症死亡的 14.6%和 5.7%),为所有癌症死亡人数的第 3 位^[1]。全世界约有 20 多个国家和地区肝癌发病率 >20/10 万,发病愈严重地区发病年龄高峰愈接近青少年。肝癌主要发生在欠发达地区,男女性发病人数分别为 440 549 例和 185 999 例;其中发生在东南亚和西太地区的肝癌男女性分别为 410 297 例和 163 754 例;发生在非洲的肝癌病例主要分布在撒哈拉以南地区,男性为 34 612 例,女性为 16 947 例。肝癌发病率或死亡率在美国略有上升,在日本略有下降^[2,3]。中国肝癌男女性发病例数分别占世界肝癌发病例数的 56.1%和 48.6%,肝癌死亡例数分别占 55.8%和 48.5%,死亡和发病之比为 0.92。全国和上海市肝癌的流行情况见表 1。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.024

作者单位:200032 上海,复旦大学预防医学研究所 教育部公共卫生安全实验室(俞顺章、郑英杰);上海市疾病预防控制中心(郑莹、吴春晓)

通信作者:俞顺章, Email: szyu@shmu.edu.cn

表 1 2008 年我国和上海市肝癌发病率(/10 万)和死亡率(/10 万)的性别分布

对象	发 病			死 亡		
	例数	占世界 病例数 (%)	ASR ^c	例数	占世界 死亡数 (%)	ASR ^c
全国 ^a						
男性	292 966	56.1	37.4	266 830	55.8	34.1
女性	109 242	48.6	13.7	105 249	48.5	13.1
合计	402 208	53.8	25.7	372 079	53.5	23.7
上海市 ^b						
男性	2 886	0.6	22.0	2 412	0.5	18.3
女性	1 151	0.5	7.2	1 043	0.5	6.3
合计	4 037	0.5	14.6	3 455	0.5	12.2

注:^aIARC 估计数;^b上海市疾病预防控制中心报告数据;^cASR 为世界人口标化率

二、上海市肝癌发病概况

1972 年发现启东县为肝癌高发区之一。为此组织了上海、江苏赴启东肝癌科研防治小分队,流行病学调查发现当地 80% 以上居民饮用沟塘水,肝癌发病率较高,而饮用深井水和河水者发病率较低;且 80% 以上居民以玉米为主食,而玉米有严重霉变;以当地慢性肝病与呼吸系统疾病配对调查表明,如呼吸系统疾病标化发病率比(SIR)为 1,则慢性肝病为 6.67(95%CI: 3.95 ~ 10.54)、肝硬化为 27.96(95%CI: 11.40 ~ 43.77)。82.96% 肝癌病例携带 HBsAg(对照组仅为 14.81%),手术病例 80% 以上合并有肝硬化。由此针对启东肝癌高发的三大危险因素,提出“管水、管粮、防肝炎”的预防措施及建立癌症登记报告制度,并与中国科学院上海有关研究所和中国医学科学院肿瘤医院等协作开发检测甲胎蛋白(AFP)的新方法。根据乙型肝炎病史和 AFP、超声波检查等联合筛检发现肝癌早期病例。经外科手术证实,肝癌病例 70% 为癌组织 <5 cm 的小肝癌^[4]。

1. 肝癌发病和死亡率持续下降:上海肿瘤研究所于 1962 年开始进行上海市癌症登记(方法和规范与国际同步),包括编码、收集、复核、计算以及发布等。上海市癌症发病情况定期登录在世界癌症资料汇编和肿瘤杂志中。登记报告有质量控制措施,以 2007 年为例,肝癌有病理诊断的比例为 21.54%,细

胞学、生化学、免疫学、影像学和外科确诊者约占 65%，死亡补充发病占 13.25%，只有死亡证明比例仅占 0.35%，死亡/发病比为 0.90。

上海市肝癌每 10 万人 ASR 发病率从 1973 年男女性分别为 34.77 和 11.51，下降到 2009 年的 20.00 和 6.10，男性每年平均下降 1.46%，女性为 1.64%，男女性发病率分别下降 42.5% 和 47.0%。每 10 万人死亡率从 1973 年男女性分别为 32.43 和 11.78，下降至 2009 年的 16.80 和 5.20，每年平均下降的速度分别为 1.95% 和 2.24%，男女性死亡率分别下降 49.4% 和 56.0% (图 1)。2003—2007 年诊断的肝癌除 ≥80 岁年龄组发病率有上升趋势外，其余各年龄组发病率均有下降趋势 (图 2)，其中尤以 0~、15~、20~ 岁组下降最为明显，≥50 岁组下降趋势减缓 (表 2)。

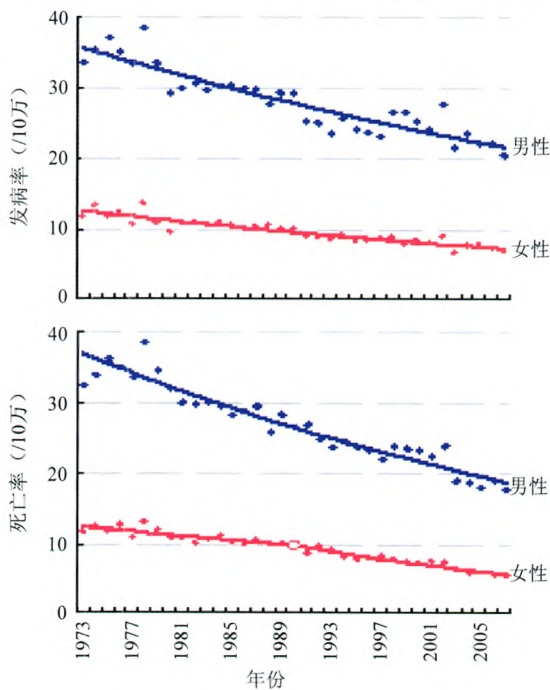


图 1 1973—2007 年上海市男女性肝癌 ASR 发病率和死亡率

2. 肝癌发病和死亡率下降可能的因素及存在的问题：

(1) 临床先行，促进了肝癌防治进展。上海市肝癌防治的进展与临床肝脏外科发展分不开。其中第二军医大学著名肝胆外科专家吴孟超教授 (2005 年度中国国家最高科学技术奖获得者) 建立了“常温下间歇肝门阻断”的止血技术，提出纠正肝癌术后代谢紊乱的新策略，针对巨大且不能切除的肝癌提出“二期手术”的概念和“肝癌复发再手术”的观点，以及肝癌的局部根治性治疗策略，使肝癌术后 5 年生存率由 20 世纪 60—70 年代的 16.0%，上升至 80 年代的 30.6%、90 年代的 48.6% 及 21 世纪以来的 53.2%。

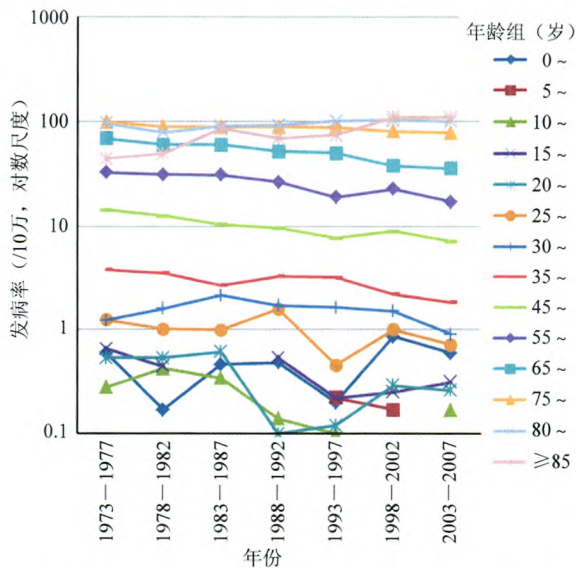


图 2 1973—2007 年上海市男性按年龄组肝癌发病率趋势

表 2 上海市肝癌年龄别发病率线性回归趋势显著的年龄组

年龄组 (岁)	回归趋势 ($\beta \pm s_{\beta}$)	P 值	年龄组 (岁)	回归趋势 ($\beta \pm s_{\beta}$)	P 值
0~	-25.51 ± 9.49	0.043	55~	-0.52 ± 0.08	0.001
15~	-24.27 ± 5.12	0.005	60~	-0.42 ± 0.02	0.000
20~	-17.10 ± 2.04	0.000	65~	-0.46 ± 0.08	0.003
30~	-5.76 ± 1.50	0.018	70~	-0.54 ± 0.14	0.012
35~	-1.81 ± 0.67	0.043	75~	-0.84 ± 0.31	0.040
40~	-1.00 ± 0.35	0.036	80~	0.43 ± 0.13	0.023
50~	-0.59 ± 0.18	0.021	85~	0.20 ± 0.04	0.005

复旦大学中山医院汤钊猷教授 (曾获得美国肝癌“早诊早治”金奖，两次获得中国国家科技进步一等奖) 从事肝癌临床诊治和基础性研究^[5]。自 20 世纪 60 年代末以来，最早对小肝癌进行了系统研究，使小肝癌手术切除后 5 年生存率达到 60% 左右，由他提出的“不能切除肝癌的缩小后切除”，其 5 年生存率接近小肝癌切除者。另外他的转移复发研究，促进肝癌从“不治之症”向“可治之症”转化，亦长期处于国际领先地位。

(2) 肝癌普查对“早诊早治”起到一定作用，但持续筛检仍有困难。早在 20 世纪 70 年代上海市曾广泛动员对 200 万自然人群进行肝癌普查，筛查出 300 多名肝癌病例。其中有 134 例为早期病例 (检出率为 15/10 万)；80 年代改用筛检高危人群方法，对有肝炎病史、HBsAg 或抗-HCV 阳性、年龄 35~65 岁的对象，每半年到一年进行一次筛检，肝癌检出率虽有提高，但是否由于肝癌的普查促进了其死亡率的下降呢？复旦大学中山医院的张博恒和杨秉辉曾做过一项人群随机对照试验^[6]，选择 18 816 名居住在上海城区年龄 35~59 岁有乙型肝炎感染或慢性肝

炎史的对象,随机分成两组:筛检组(9373例)和对照组(9443例)。其中对照组不参加筛检,但参加其他保健服务;筛检组每6个月检查一次AFP和肝超声,历时5年(至1997年止),筛检组58.2%完成筛检,平均每人经历5~10次筛检活动。随访到1998年,筛检组和对照组分别发生86例和67例肝癌;亚临床肝癌分别为52例(60.5%)和0;小肝癌(癌肿≤5cm)分别为39例(45.3%)和0;成功再切除者两组分别为40例(46.5%)和5例(7.5%);两组1~、3~、5~年生存率分别为65.9%、52.6%、46.4%和31.2%、7.2%、0。此期间,筛检组中32例死亡,对照组54例死亡,死亡率分别为83.2/10万和131/10万,两者之比为0.63(95%CI:0.41~0.98)。结论为每年两次筛检可降低肝癌死亡率37%。由此可见筛检有利于肝癌的早期发现和治疗。但高危人群的定义、参加筛检的病例能否坚持每6个月一次AFP和超声检查以及筛检所花费的代价值能否长期承担(估计每发现一例肝癌约需5万元,平均可延长生存期几个月),均值得进一步探讨。

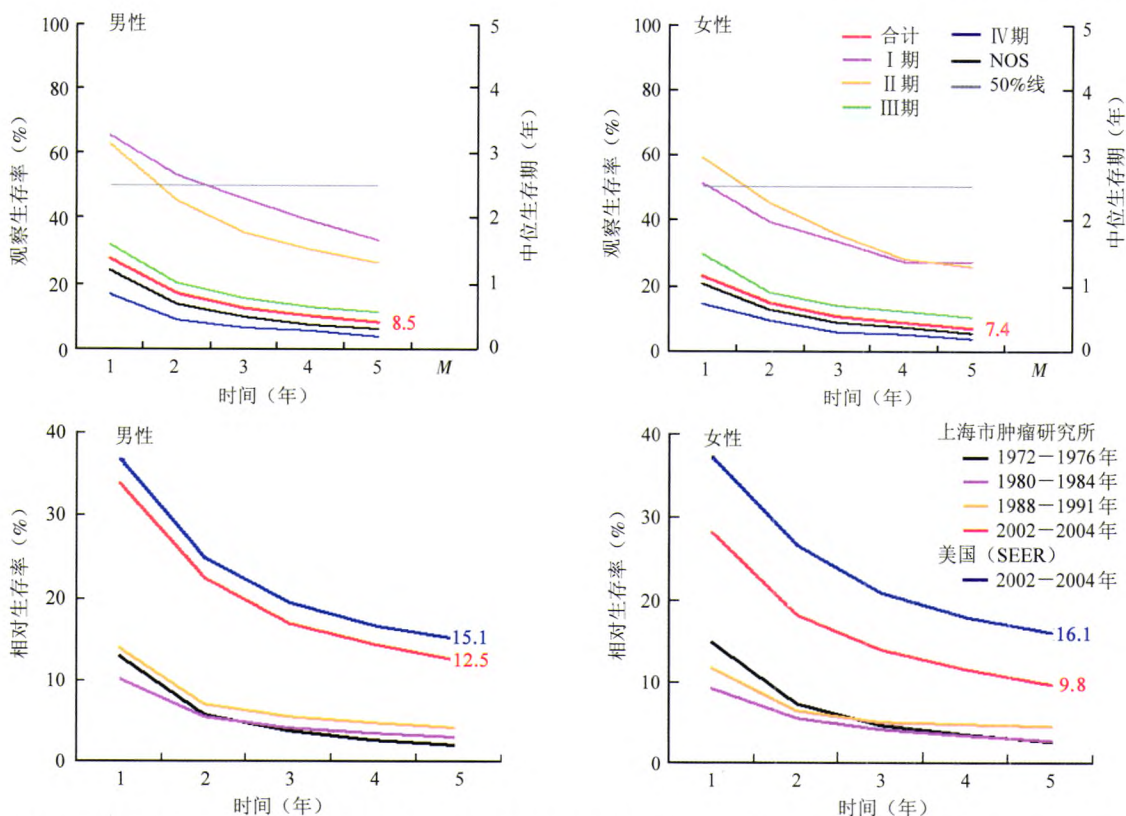
(3)肝癌5年生存率尚待进一步提高。根据上海市疾病预防控制中心的数据,早期男性1、2期生存率分别为34%和26%,女性略低。但整体看,上海

市肝癌的生存率与临床报告结果相差甚大,可能是由于患者病期不同而异。近年来美国的肝癌5年生存率也仅达12%^[2]。上海市肝癌相对生存率男性为12.5%,女性为9.8%(图3)。

(4)加强预防措施降低肝癌发病。根据近年流行病学调查发现上海及长三角地区肝癌主要与三大危险因素相关,即饮水污染、食物污染和肝炎病毒感染,尤其与乙型肝炎病毒感染有关^[7,8]。针对主要危险因素上海市采取以下措施:

①管水,防污染。饮水污染与肝癌关系是20世纪70年代苏德隆教授根据肝癌的特殊地理分布,即饮沟渠水和塘水居民肝癌高发,而饮深井水居民肝癌发病极低的现象,加上病例对照调查的Meta分析结果[饮沟塘水者OR=2.46(95%CI:1.69~2.59),人群归因危险度(PAR)为30.39%;饮井水者OR=0.75(95%CI:0.55~1.03),保护比例(PF)=10.13%]提出H₂O+Xi的假说(水中含有一定量致或促肝癌的物质)^[7]。

经多年的验证发现,上海除启东、海门地区外,崇明、南汇以及青浦淀山湖等地的沟塘水和湖水中均存在较多的藻类毒素。饮用沟塘水富有藻类毒素居民的肝癌死亡率较高,而饮用无藻类毒素的深井



注: I期指局限性单一小肝癌(<2cm); II期指单一大肝癌或多个小肝癌集中在一叶; III期指多个大肝癌于一叶或已向淋巴结扩散; IV期指癌已扩散到另一叶或其他器官; NOS指期别不明

图3 1972—2004年上海市肝癌病例生存率和相对生存率

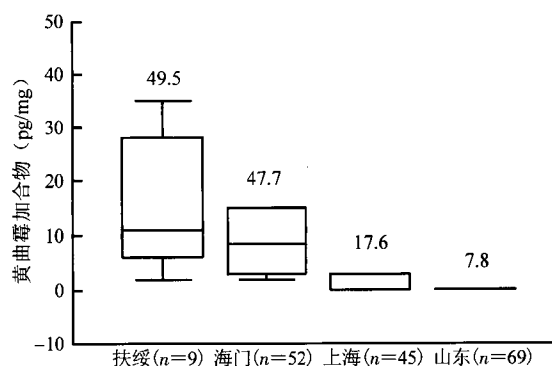
水和自来水者肝癌死亡率低。为证实藻类毒素确与肝癌有关,开展了三个阶段的动物试验。第一阶段即证明沟塘水中有致肝脏损伤的物质。在与启东肝癌研究所合作的基础上采用塘水蒸发残渣喂饲半肝切除的 F366 大鼠,发现自动扫描肝切片中 γ GT 病灶比喂饲深井水蒸发残渣大鼠的病灶显著增多 1 倍以上,证明致肝脏损伤的物质存在于沟塘水中,并可耐受约 60 °C 温度和干燥^[9]。第二阶段证明该物质是促癌物。采用 7 日龄 F366 雄性大鼠 3/4 肝切除后,通过两阶段给药,证明藻类毒素必须在有起始剂作用下才有强烈促肝癌作用^[10]。第三阶段证明藻类毒素、黄曲霉毒素和乙型肝炎标志物 HBV_x 间有联合致癌作用。将藻类毒素、黄曲霉毒素分别或联合接种到 HBV_x 转基因小鼠一年后可致 50% 小鼠发生肝癌,证明确有联合致肝癌作用^[11]。南汇等地的流行病学调查显示,普遍饮用消毒自来水或深井水后肝癌病例明显减少^[12]。因此根据试验结果该物质具有耐热、嗜肝、损肝、促癌、联合致癌作用,因此水中的 X₁ 可能是藻类毒素^[12]。

此外上海市自 20 世纪 80 年代治理黄浦江下游水源地,经上海市环境监测中心用 GC/MS 定性检出江水中含有 475 种化合物,经 GC/HPLC 定量测定目标化合物 124 种,其中二氯甲烷最大值达 8.85 $\mu\text{g/L}$,超过国家标准 (5 $\mu\text{g/L}$),二氯乙烷、五氯酚、苯并芘 (BaP) 等也均超出国家标准^[13],存在大量的直接致突变物。为此在 90 年代利用市政投资和世界银行贷款修筑了黄浦江上游饮用水工程获得较为清洁的水源水;但随着太湖水系藻类毒素污染和地区工业发展,水量已不敷应用,直至 2011 年 6 月再投资在长江青草沙建设水库,可供 1600 万人饮用 II 级饮用水。但今后水质的保护,防止污染和富营养化的任务仍很艰巨。

②管粮,防霉变。为预防食物黄曲霉菌污染,尤其是以玉米为主食或食用花生油为主的地区必须进行改粮、防霉措施。20 世纪 70 年代我国严重的肝癌流行区居民以玉米为主食,以棉子油、花生油等为菜油。其中玉米 29.8% ~ 69.3%、花生油 55.3% 含有黄曲霉毒素 B₁ (AFB₁),在发酵的黄豆中也可查到黄曲霉毒素。由于大米中霉菌毒素很少,因此提倡改用大米代替玉米,另外严格筛选花生油和棉子油,采取防霉去毒措施。

20 世纪 80 年代有研究试用单克隆抗体法测定 AFB₁,并证明玉米中 AFB₁ 摄入量与肝癌死亡率相关 ($r=0.50, P<0.001$),尿中 AFM₁ 量与肝癌不相关

($r=0.05, P>0.05$)^[13]。但该项研究未能在病例对照调查中印证。90 年代引进血清白蛋白中的 AFB₁ 加合物 (AFT-HSA) 测定法。在肝癌病例对照调查中各选 64 例测定 AFT-HSA。结果显示肝癌病例组较对照组发生肝癌的风险高 3 倍 ($OR=3.36, 95\%CI: 1.92 \sim 5.86$)。1975—1985 年在广西 (扶绥) 和江苏 (海门)、上海和山东地区对不同对象抽样检测,结果山东省居民未检出 AFT-HSA,上海市仅有个别阳性病例 (接近本底水平),而扶绥和海门两地处于较高水平 (图 4)。1992 年 Ross 等^[14]采用巢式病例对照方法对上海市抽样对象中测量尿中 AFT-HSA 与肝癌 $RR=5.0 (95\%CI: 2.1 \sim 11.8)$,同样合并感染 HBV 的研究对象 $RR=7.3 (95\%CI: 2.2 \sim 4.2)$,两者交互作用 $RR=59.4 (95\%CI: 16.6 \sim 212.0)$ 。



注:图内数据为肝癌死亡率(/10万)

图 4 1975—1985 年广西 (扶绥) 和江苏 (海门)、上海和山东地区部分居民血清中 AFT-HSA 浓度

③接种疫苗,防肝炎。1997 年对江苏等 4 个地区肝癌病例对照研究表明,340 例肝癌中 HBsAg 阳性率为 66.3% ($OR=6.60, 95\%CI: 4.72 \sim 9.00$),抗-HCV 阳性率为 17.9% ($OR=3.31, 95\%CI: 1.96 \sim 5.60$),由于当时 HBV 疫苗效果显著,将预防乙型肝炎放在首位^[15]。80 和 90 年代分别对 13 个病例对照调查 ($OR=11.61, 95\%CI: 6.37 \sim 21.14$) 和 18 个调查 ($OR=13.15, 95\%CI: 10.79 \sim 16.03$) 进行 HBsAg 与肝癌关系 Meta 分析。由于乙型肝炎与肝癌关系密切,为此上海市实施对 80 年代后出生的新生儿 24 h 内普遍接种乙型肝炎疫苗措施。1986 年曾对新生儿应用血源乙型肝炎灭活疫苗,经随访 23 年 HBsAg 携带率维持在 <1% (图 5)^[16]。

三、控制肝癌值得注意的问题

肝癌病因至今未明,只有从研究和控制危险因素着手。表 3 为目前已知的肝癌危险因素。

建议在 HBV 防治取得成绩的基础上,重视对丙型肝炎的防治。我国北方饮酒也是一项重要的危险

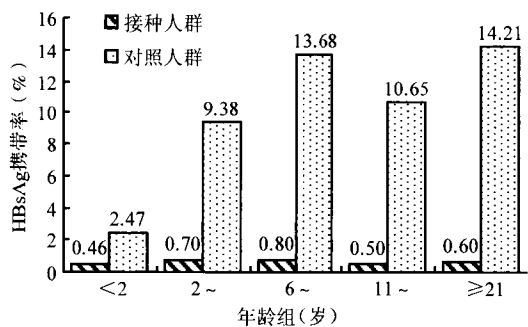


图5 1986年上海市新生儿接种血源乙型肝炎疫苗随访23年与对照组人群HBsAg携带率比较

表3 肝癌各种危险因素的PAR估计^[17]

危险因素	中国	欧美国家	日本	亚非国家
HBV	80(40~90)	22(4~58)	20(40~90)	60(18~44)
HCV	7(5~20)	60(12~72)	63(9~56)	20(48~94)
饮水	8(5~15)	—(-)	—(5)	—(5~10)
饮酒	6(5~35)	45(8~57)	20(11~41)	—(15~33)
吸烟	5(5~30)	12(0~14)	40(22)	—(9~51)
避孕药	1(-)	—(10~50)	—(8)	—(-)
黄曲霉毒素	不同程度暴露	有限暴露	有限暴露	不同程度暴露

注:表内数据为PAR估计值及其范围;其中中国及其饮水数据由笔者加入,其他内容略有修改

因素,控制酗酒也很重要。日本的研究认为吸烟与肝癌有关,但根据江苏省海门县的调查 $OR=1.70$ (95% $CI: 1.13 \sim 2.56$),而广西扶绥县的调查 $OR=0.32$ (95% $CI: 0.24 \sim 0.42$),两者矛盾,值得关注。我国计划生育研究机构曾做过几次大规模调查,尚未发现避孕药对肝癌的影响。肝癌防治还应解决:①明确肝癌高危对象的标准,寻求适合卫生经济学观点的肝癌筛检方法;②开发危险因素生物标志物的应用,如解决黄曲霉毒素和藻类毒素等加合物的检测方法,利用HBV DNA监测肝炎与肝癌;③改进和继续推行乙型肝炎疫苗接种,重点是阻断母婴传播,并加强其他型肝炎的防治研究;④开展基因测序,寻找新的关联基因及靶向治疗位点,应用个体化防治,研发各种核糖核酸干扰疗法等。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. International agency for research on cancer. GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr>.
 [2] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2011, 365:1118-1127.
 [3] Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. J Gastro, 2009, 44:102-107.
 [4] Tang ZY. Subclinical hepatocellular carcinoma. Berlin, Springer, 1985:1-366.
 [5] Chen W, Yu SZ, Yang BH. The prognosis of HCC patients by Cox regression. Chin Oncol, 1996, 6(4):267-270. (in Chinese)

陈文,俞顺章,杨秉辉.肝癌患者预后的Cox回归分析.中国癌症杂志,1996,6(4):267-270.
 [6] Su DL. Drinking water and liver cell cancer. Chin Med J, 1979, 92(11):748-756.
 [7] Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 1995, 10:674-682.
 [8] Zhou TL, Yu SZ. The γ -GT enzyme foci analysis for drinking water in Qidong HCC hyperendemic area. Chin J Prev Med, 1990, 24(4):203-204. (in Chinese)
 周天伦,俞顺章.启东肝癌高发区饮用水对F-344大鼠肝 γ -GT酶影响的分析.中华预防医学杂志,1990,24(4):203-204.
 [9] Chen G, Yu SZ, Ueno Y, et al. Liver tumor promotion by microcystin LR and aflatoxin B1 in two-stage medium-term animal test. Carcino Terato Muta, 1996, 8(3):129-132. (in Chinese)
 陈刚,俞顺章,Ueno Y,等.微囊藻毒素LR和黄曲霉毒素B1对肝脏促癌作用的实验研究.癌变·畸变·突变,1996,8(3):129-132.
 [10] Lian M, Liu Y, Yu SZ. Hepatitis B virus x gene and cymbacterial toxins promote aflatoxin B1-induced hepatotumorigenesis in mice. World J Gastroenterol, 2006, 12(19):3065-3072.
 [11] Yu SZ, Chen W, Li J, et al. The perspective study of HCC risk factors in Nanhui, Shanghai. Chin J Epidemiol, 1995, 16(1):22-24. (in Chinese)
 俞顺章,陈文,李景,等.上海南汇县原发性肝癌危险因素的定群研究.中华流行病学杂志,1995,16(1):22-24.
 [12] Yu SZ, Chen G, Zhi XL. Primary liver cancer: natural toxins and prevention in China. Jap J Toxicology Sci, 1998, 23 Suppl II:143-147.
 [13] Wei FS. Environmental pollution and health hazard// Committee of Environment, Chinese Academy of Engineering. The Effect of Environmental Pollution on Human Health in China. Beijing: Chin Environment Sci Press, 2005:2-13. (in Chinese)
 魏复盛.我国的环境污染及其健康危害//中国工程院环境委员会.环境污染对健康的影响.北京:中国环境科学出版社,2005:2-13.
 [14] Ross RK, Yuan JM, Qian GS, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. Lancet, 1992, 339(8799):943-946.
 [15] Yu SZ, Zi XL, Chen G, et al. The relationship between viral hepatitis and primary liver cancer in four areas of China. Chin J Epidemiol, 1997, 18(4):214-215. (in Chinese)
 俞顺章,资晓林,陈刚,等.我国四个地区肝炎病毒感染与肝癌的病例对照研究.中华流行病学杂志,1997,18(4):214-215.
 [16] Zhang HZ, Wu WS, Su F, et al. Evaluation on the immunization efficacy on 23 years who had received plasm-derived HBV vaccine as newborn. Chin J Epidemiol, 2012, 33(2):207-209. (in Chinese)
 张焕珠,吴维寿,宿飞,等.上海市黄浦区新生儿血源乙型肝炎疫苗免疫后23年免疫效果追踪研究.中华流行病学杂志,2012,33(2):207-209.
 [17] Axelrod DV. Hepatocellular carcinoma. <http://emedscape.com/article/197319-overview>.

(收稿日期:2013-01-18)

(本文编辑:张林东)