

肝癌家庭HBV感染的病例-对照研究

条件Logistic回归模型的应用

江苏省启东肝癌防治研究所* 陈建国 陆建华 龚惠民 柳 标

提要 用病例-对照研究的方法, 结合条件Logistic回归模型, 分析了肝癌家庭的乙型肝炎病毒五项感染标记 (HBVM)。肝癌的HBV感染率为88.89%, 对照为55.56%, 差异有极显著性 ($P < 0.01$)。在条件Logistic回归方程中贡献最大的为指示者的HBsAg与抗-HBc的交互影响项以及指示者同胞的HBVM。两组配偶之间的HBVM及单项标记的差异均无显著性 ($P > 0.05$)。研究表明肝癌家族内有HBV感染的聚集性。

关键词 肝癌 HBV 病例-对照研究 Logistic模型

在启东高发区的研究业已证明肝癌(HCC)具有明显的家族聚集性^[1], 并注意到这种聚集性可能受到乙型肝炎病毒 (HBV) 垂直传播或水平传播等混杂因素的影响。为研究HCC家庭暴露于HBV感染的机会是否比一般人群更高, 我们用血清HBV五项感染标记 (HBVM) 为主要指标, 对HCC家庭进行了病例-对照研究, 并用条件Logistic回归模型筛选危险因素, 结合流行病学分析作出评价。

材料与方法

一、对象: 病例均系启东某区现症HCC患者, 诊断符合1977年全国肝癌诊断协作组标准。以同村与病例性别相同、年龄相似 (< 5 岁)、居住地相近但无血缘关系的健康者作为对照。

二、内容与方法

1. 调查内容: 包括家庭一般项目、主粮比例、饮水类型、HCC家族史等。

2. 实验室检测: 除病例与对照 (指示者) 本人外, 家庭中一级亲族 (同胞、父、母、子或女各一人) 及配偶亦一并采血, 用ELISA检测血清HBsAg、抗-HBs、抗-HBc、HBeAg及抗-HBe。实验室人员检测时并不知道血标本来源于何组。

3. 资料的预处理: 共获得52对病例-对照

及其家系资料。经初步统计分析, 主粮及饮水在两组差异无显著性, 而HCC家族史差异有显著性: 病例组为17/52, 对照组为0/52。指示者双亲由于大多已死亡、无法采集血标本; 而子女又较年幼, 血检资料亦不全, 因此均不列入本文分析。同胞及配偶中有个别无法采得血标本, 于是规定病例及对照中只要有一方缺失, 成对资料就删去。结果有45对完整资料。其中男性38对, 女性7对。病例与对照两组中相应对象的性别、居住地等条件均可比, 年龄均衡性检验结果亦表明差异无显著性 (表1)。

表1 病例与对照家庭的年龄均衡性检验

年龄 (岁)	指示者		同 胞		配 偶	
	病例	对照	病例	对照	病例	对照
<35	3	5	9	12	4	6
35~	8	4	5	7	9	7
40~	9	10	4	6	8	6
45~	4	6	6	7	2	4
50~	5	7	10	5	7	11
55~	9	9	5	5	10	6
60~	7	4	6	3	5	5
χ^2 (df=6)	3.44		3.91		3.49	
P	>0.05		>0.05		>0.05	

* 邮政编码 226200

4.HBVM的变量设置及数量化：指示者及其同胞、配偶之HBVM各五项指标共15项变量（均用0或1表示阴性或阳性），另加各单因素

的交互影响项；总阳性标记数（HBVM）、HBsAg 与抗-HBc 同时阳性及 HBsAg 与 HBeAg同时阳性，最终共设24项变量(表2)。

表2 Logistic回归分析用HBVM变量的设置

	单 因 素					交 互 影 响 项		
	sAg	抗s	抗c	eAg	抗e	HBVM	sAg · 抗c	sAg · eAg
指示者	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	$X_{16} = \sum_{k=1}^5 X_k$	X ₁₉ = X ₁ · X ₃	X ₂₂ = X ₁ · X ₄
同 胞	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	$X_{17} = \sum_{k=6}^{10} X_k$	X ₂₀ = X ₆ · X ₈	X ₂₃ = X ₆ · X ₉
配 偶	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	$X_{18} = \sum_{k=11}^{15} X_k$	X ₂₁ = X ₁₁ · X ₁₃	X ₂₄ = X ₁₁ · X ₁₄

三、条件Logistic模型及实现：1：1匹 配
条件Logistic回归的对数似然函数为：

$$\ln L = - \sum_{i=1}^n \ln [1 + \exp (\beta_k d_{ik})]$$

式中d_{ik} = (X_{1k} - X_{0k}) 。用 Newton-Raphson迭代法解出各参数β_k、SE(β_k) 等估计值；用似然比统计量作模型的显著性检验^[2,3]：G = 2 (lnL_{k+1} - lnL_k)，服从自由度为1的χ²分布。用CLOGIT软件（南京铁道医学院卫生统计教研室开发）在 IBMPC 微机上实现模型的拟合。

表3 病例与对照家庭HBV感染阳性数（%）及其比较

	病例 (N=45)						对照 (N=45)					
	sAg	抗s	抗c	eAg	抗e	HBVM	sAg	抗s	抗c	eAg	抗e	HBVM
指示者	33 (73.33)	1 (2.22)	29 (64.44)	9 (20.00)	11 (24.44)	40 (88.89)	8** (17.78)	6 (13.33)	16** (35.56)	2* (4.44)	11 (24.44)	25** (55.56)
同 胞	18** (40.00)	8* (17.77)	20 (44.44)	3 (6.67)	14 (31.11)	31* (68.89)	10 (22.22)	3 (6.67)	10* (22.22)	5 (11.11)	5* (11.11)	16** (35.56)
配 偶	4** (8.89)	11** (24.44)	16** (35.56)	2* (4.44)	9 (20.00)	25** (55.56)	3 (6.67)	9 (20.00)	16 (35.56)	2 (4.44)	8 (17.78)	23 (51.11)

病例组同胞、配偶与指示者相比：**P<0.01, *P<0.05;
病例组与对照组相比：**P<0.01, *P<0.05

二、单因素 Logistic 回归分析：各变量（包括交互影响项）逐一进入Logistic回归方

程，共发现有10项显著变量；其中有关配偶之8项变量均未能进入回归方程。入选变量及最

大似然值结果见表4。

表4 单因素Logistic回归模型入选的变量及参数

X_k	$\hat{\beta}_k$	$SE(\hat{\beta}_k)$	$\ln \hat{L}_k$	统计量G	OR
19	3.1781	1.0204	-18.062	26.260	23.9999
16	1.1957	0.3715	-21.080	20.223	3.3060
3	1.8971	0.6190	-24.155	14.073	6.6666
17	0.5703	0.2264	-27.231	7.921	1.7688
10	1.7047	0.7684	-27.762	6.859	5.5000
8	1.0986	0.5164	-28.575	5.232	3.0000
4	1.5041	0.7817	-28.783	4.818	4.5000
22	1.5041	0.7817	-28.783	4.818	4.5000
7	1.7918	1.0800	-29.210	3.962	6.0000
2	-1.7918	1.0800	-29.210	3.962	0.1667

表5

各模型的最大 $\hat{\beta}_k$ 、 $\ln \hat{L}_k$ 及统计量G

危险因素	0因素	1因素	2因素	3因素	4因素
X_{19}		3.1781	3.9235	5.1055	5.7220
X_{17}			0.8924	1.3314	1.5122
X_7				4.6060	5.9335
X_5					-1.5437
$\ln \hat{L}_k$	-31.1916	-18.0616	-14.7985	-11.8650	-10.7685
G	-	26.2600**	6.5262*	5.8670*	2.1930

表6 多元Logistic回归模型入选因素及OR

入选因素	$\hat{\beta}_k$	$SE(\hat{\beta}_k)$	P值	OR
X_7	4.6060	2.6768	0.0853	100.08
X_{17}	1.3314	0.6211	0.0321	3.79
X_{19}	5.1055	1.9637	0.0093	164.93

义也较明确^[7]。通常认为HBsAg阳性表示宿主正在HBV感染中，抗-HBc反映宿主的既往感染水平，HBeAg提示病毒正在繁殖、传染性强、预后差。本文结果显示HCC病例的上述三项标记(分别为73.33%，64.44%及20.00%)均显著地高于对照(分别为17.78%，35.56%及4.44%)，HBV感染率分别为88.89%及55.56%($P<0.01$)，说明HCC病例在既往及目前均比对照有更高的HBV感染率。Lu等

三、多元条件Logistic模型拟合：根据单因素模型， X_{19} 的 $\ln \hat{L}_1$ (-18.062)为最大；在此基础上依次取其余变量分别建立二因素模型，并取 $\ln \hat{L}_2$ 为最大时的组合；用同样方法建立多因素模型，直至G变量小于3.84时拒绝该模型。计算结果(表5)显示最终入选的危险因素为 X_{19} 、 X_{17} 及 X_7 ，即指示者之HBsAg与抗-HBc乘积项，同胞HBVM及同胞抗-HBs对多元条件Logistic回归方程有显著贡献。其比数比(OR)如表6所示。

讨 论

HBV与HCC之间的关系已获得越来越多的证据^[4~6]。HBVM的实验室及流行病学意

最近在台湾的研究表明83%的HCC病例为HBsAg阳性，而对照为21%，并提示HCC同胞的既往肝病史显著高于对照^[8]。本文中HCC同胞的抗-HBc与抗-HBe阳性率及HBV总感染率亦均显著高于对照同胞，表明两者的差异的确存在。HCC及其同胞有较高的HBV感染率的倾向，而HCC配偶的各项HBVM及总感染率均显著低于HCC病例，且与对照的差异均无显著性，提示：①HBV感染可能与母婴传播及同胞间的水平传播有关；②水平传播可能主要发生在儿童时期，而在成人中的传播作用相对较弱；③HBV感染具有显著的家族聚集性，亦不排除HBV感染的遗传背景^[9]。

值得一提的是，作为HBV感染后保护性指标的抗-HBs，HCC病例为最低(2.22%)，

显著低于同胞、配偶及对照。这似乎表明, 感染HBV后不产生抗-HBs者, 可能有较高的患HCC的机会; 或者也可说, 用乙肝疫苗预防接种以提高人群(尤其是儿童)的抗-HBs水平, 可以达到预防HCC的战略目标^[10,11]。

单因素Logistic回归分析表明指示者及同胞的HBV总感染水平及指示者的sAg·抗c与sAg·eAg均为显著因素, 进一步确认HBV特别是HBsAg、抗-HBc及HBeAg三项标记与HCC的关系密切。此外, HCC同胞的HBVM也进入回归方程, 而配偶的各项HBVM均未能入选, 与用一般统计学方法分析的结果一致, 表明用Logistic模型筛选出的危险因子具有流行病学意义, 也吻合专业上的理解。

多元Logistic回归模型拟合结果, 则将各单因素在诸多因素中的地位定量地揭示了出来。结果表明, Logistic回归方程中贡献最大的为 X_{19} , 即指示者的HBsAg与抗-HBc的乘积项, 其估计的相对危险性($\widehat{RR} \approx OR$)为164.93倍; 其次为 X_{17} , 即同胞的HBVM, 表明HCC同胞比对照有更高的HBV感染水平。 X_7 进入多元Logistic方程, 这是由于HCC同胞有更多机会暴露于HBV感染状态后产生保护性免疫反应的缘故, 而不能认为HCC同胞反而更易产生抗-HBs, 这在HBV总感染率上也可得到佐证。其它因素未能进入多元Logistic方程, 并不否认它们的流行病学意义。这是因为多元方程考虑因素的主次, 贡献的大小, 而单因素方程仅在于“筛选”因素。另外, 进入多元回归方程的 X_{19} 与 X_{17} 均为交互影响项, 应认为对单因素变量有包涵作用。

本研究表明启东高发区HCC家庭成员除了有较高的HCC罹患率外, 同时有显著升高的HBV感染率, 即HCC家族内有HBV感染的聚集性。HCC患者的HBsAg与抗-HBc两项标记, 可能在HBVM作为HCC危险因素的作用上更具代表性。

A Case-Control Study on HBV Infection in Families of Hepatocellular Carcinoma-

Application of Conditional Logistic Regression Model Chen Jianguo, et al., Department of Epidemiology, Qidong Liver Cancer Institute, Jiangsu

To assess the risk of HBV infection in families of hepatocellular carcinoma (HCC), methods of case-control study and conditional logistic regression model were applied. The total infection rate of HBV was 88.89% in cases and 55.56% in controls, showing a statistically significant difference ($P < 0.01$). Analysis of logistic model showed that the variable interaction of HBsAg and anti-HBc in pointer group and the variable five-HBV-marker in siblings group were the most important risk factors in these families. However, no significant difference was found in each marker of HBV between two spouse-groups ($P > 0.05$). This study indicates a familial clustering of HBV infection in HCC families.

Key words Hepatocellular carcinoma HBV Case-control study Logistic regression model

参 考 文 献

1. 龚惠民, 陈建国. 启东肝癌家族聚集现象初析. 中华肿瘤杂志 1985; 7: 408.
2. 余松林, 戴旭东. 条件Logistic回归模型在配对的病例-对照研究中的应用. 中华预防医学杂志 1985; 19: 292.
3. 陈启光, 等. 配对病例-对照研究中条件 Logistic 回归模型及其应用. 中国卫生统计 1986; 3(2): 16.
4. Beasley R, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129.
5. Imazeki F, et al. Integration of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma. Cancer 1986; 58: 1055.
6. 陆建华, 等. HBsAg携带状态与肝癌关系的十年随访研究. 中华预防医学杂志 1988; 22: 259.
7. 刘佩莉, 等. 启东县不同饮水类型居民乙型肝炎血清流行病学调查. 上海第一医学院学报 1985; 12: 427.
8. Lu SN, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer 1988; 62: 2051.
9. Sampliner RE, et al. Intrafamilial cluster of hepatitis B virus infection; study of a large

family in the United States. Am J Epidemiol 1981; 113: 50.

10. Arthur MJP, et al. Hepatitis B, hepatocellular carcinoma and strategies for prevention.

Lancet 1984; 1: 607.

11. Blumberg BS, London WT. Hepatitis B virus and the prevention of primary cancer of the liver. JNCI 1985; 74: 267.

湖北省孝感市流行性乙型脑炎控制研究

湖北省孝感市卫生防疫站* 刘建波 徐桥洲 游四毛 李忠华 孝感地区卫生防疫站 彭惠明
湖北省卫生防疫站 陈云亮 何友兰 指导: 叶友松

孝感市自1955年以来, 乙脑发病水平属湖北省高发区Ⅳ级。1988年再度流行, 发病率为24.21/10万, 居全省首位。为了掌握孝感市乙脑流行规律, 探讨流行因素, 有效地控制流行, 我们于1989年开展了控制研究, 取得显著成效, 现报告如下。

一、内容与方法:

1. 控制目标及对策: 控制目标要求在1989年乙脑发病率比1988年下降50%。控制对策采取以提高易感儿童免疫水平为主的综合性防制措施。

2. 人群抗体水平调查: 选择发病水平不同的乡镇各一个村, 于4月份对1988年未接种疫苗的6至10岁儿童各50名, 抽取静脉血3ml分离血清应用HI(血凝抑制试验)检测抗体。

3. 蚊媒调查: 选择市中部的肖港镇永建村作监测点, 7至9月每旬逢五调查一次。主要内容为蚊种构成和蚊密度调查。

4. 流行病学调查: 1989年发生的乙脑病例均由专业人员按“乙脑流行病学调查表”要求进行个案调查。

5. 经济效益分析: 以1989年疫苗成本及接种费用为总投入。以1989年比1988年减少的发病、死亡、后遗症者数而相应节约的有形与无形损失为投入成果, 将二者进行比较分析。

二、结果:

1. 流行病学分析: 1989年发病26例, 死亡3人, 发病率2.08/10万, 死亡率0.24/10万。与1988年比较, 分别下降91.4%和89.6%。各乡镇发病率下降幅度在58.7~100.0%之间。首例病人发生比1988年推迟整一个月, 流行期缩短一半, 发病最大年龄从12岁下移四个年龄组。流行因素调查, 患者居室无纱门纱窗占100.0%; 病家周围有蚊子孳生地占96.2%; 猪、鸡、鸭与人同居室内占53.9%; 无蚊帐者占3.9%;

环境卫生差者占53.9%。

2. 人群乙脑抗体水平: 84份有效血清, HI阳性31份, 阳性率36.91%, 平均滴度1:3.07。其中1988年发病率为42.5/10万的卧龙阳性率25.00%, 平均滴度1:2.22; 而发病率为10.7/10万的牌坊阳性率50.00%, 平均滴度1:4.39($\chi^2=5.62$ $P<0.05$, $t=4.25$ $P<0.01$)。

3. 蚊媒调查: 共捕获成蚊1403只, 分为四属七种。其中以淡色库蚊、致乏库蚊、骚扰阿蚊为优势蚊种, 依次占35.6%、23.8%和24.2%; 中华按蚊占11.7%; 三带喙库蚊仅占2.1%; 其它共占2.6%。蚊密度调查表明, 不同蚊种密度在各旬有较大差别。

4. 经济效益: 1989年乙脑控制总投入包括疫苗成本、运输费、接种及检查工时费用共33450元。投入成果包括减少发病269例节约医药费、住院费; 减少死亡25人节约安葬费、误工费; 减少后遗症25例节约其生存抚养费 and 少提供劳动价值共898564元。

三、讨论: 孝感市人群乙脑HI抗体阳性率仅36.91%, 且滴度低, 根据国内外报道的HI阳性率与发病率关系预测, 孝感市1989年如不是控制对策正确, 措施得力, 乙脑发病率仍会继续上升。其控制成效显著之主要经验在于: 一是有可靠的组织保证; 二是疫苗接种这项主导措施落实; 三是卫生宣教、防蚊灭蚊、传染源管理等综合性防制措施并举。

孝感市疫苗接种与发病关系分析, 接种率在33.07%、53.11%和75.62%时, 发病率分别为24.21/10万、16.67/10万和2.08/10万。根据孝感市乙脑流行历史和各年度疫苗使用量综合分析, 认为乙脑流行后大规模接种疫苗确有必要, 效果肯定。1989年乙脑控制经济效益分析, 费用与效益之比为1:26.86, 提示经济效益非常显著。