

肝癌危险因素의 相互作用研究

赵 宁 俞顺章 孙伟明

摘要 笔者对原发性肝癌的主要危险因素饮水污染、乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素污染间相互作用的关系进行了研究。运用相对危险度函数参数簇模型(从次相加结构到超相乘结构)来拟合病例对照资料,评判何种模型为佳。本文的结果提示:肝癌发生的主要危险因素饮水污染、乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素(AFB_1)污染间存在协同作用; AFB_1 与另两个肝癌主要危险因素乙型肝炎和饮沟塘水的联合作用似一种倾向于相加的结构,而乙型肝炎和饮沟塘水的联合作用似一种偏向于相乘的结构。不同模型间数量上的差别对病因学的解释和预防措施实践具有重要意义。

关键词 肝癌 相互作用 危险因素

Logistic回归模型方法有一模型假定:在危险度上几个变量的联合作用是它们单独作用的乘积^[1]。然而,这种相乘结构并不一定能够较好地描述暴露与结果间的关系类型^[2,3]。为此,相对危险度函数模型得以发展,其回归变量与相对危险度间的连接形式范围依据一个参数从次相加(Subadditive)结构到超相乘(supermultiplicative)结构。

广西扶绥县是我国肝癌高发区,标化死亡率达56.64/10万,远高于全国平均水平。本文应用相对危险度函数对肝癌病例对照研究资料中主要的危险因素饮水污染、乙型肝炎病毒(HBV)感染、黄曲霉毒素污染进行了系列模型分析。

材料和方法

一、研究对象:病例来自广西扶绥县1989年度内的新发并存活的原发性肝癌病例99例,病例诊断依照1977年全国肝癌防治研究协作会议制定的标准。由县级以上医院诊断。对照99人的选择是按病例所在乡,用随机方法抽取一个自然村,再在该村内随机选一个与病例同性别,年龄相差不超过5岁,在当地居住10年以上者。

二、研究内容:病例和对照使用同一调查表,询问一般情况、个人生活习俗、饮食史、饮水史、疾病史、职业史和家族史。用回忆法收集膳食情况,依当地各种标准食物中黄曲霉毒素含量计算其 AFB_1 摄入量($ng/天$)。采集静脉血,离心后低温保存。用ELISA法测定HBsAg、抗-HBs、抗-HBc、抗-HBeAg、抗-HBe。分析时由于部分对象上述资料不完整略有删减。

三、统计模型:定义 $R(X)$ 为暴露变量 X 的相对危险度(Relative Risk),把它作为一函数,建立以下通用模型:

$$\ln R(X\beta; \lambda) = [(1+X\beta)^\lambda - 1] / \lambda$$

其中当 $\lambda=1$ 时,其为: $\ln R(X\beta; \lambda) = [(1+X\beta) - 1]$

当 $\lambda=0$ 时,其为: $R(X\beta; \lambda) = (1+X\beta)$

X 为自变量矢量, β 为回归系数矢量; λ 为尺度参数,其描述RR函数的总的尺度。公式中的两个特例即当取 $\lambda=1$,即通常所说的Logistic回归模型(相乘模型)或对数线性模型(Log-Linear Model)。当 $\lambda=0$ 时,即相加模型结构。模型拟合好坏依据对数似然值,负的二倍的对数似然函数值在GLIM称为偏差度(De-

viance)，用此统计量来衡量模型拟合效果及卡方值进行拟合优度检验^[4]。

结 果

乙型肝炎病毒感染与饮沟塘水联合作用的模型分析，见表1，从结果来看，虽然相加模型和相乘模型都能较好地拟合数据，但相乘模型更适宜，偏差度几乎接近于零。由图1可见，λ在一个相当的范围内，偏差度的改变并未达到显著水平（α=0.05），要区分不同模型影响尚需加大样本量。现结果倾向于相乘模型。

从表2和图2来看，乙型肝炎病毒感染与黄

曲霉毒素(AFB₁)摄入联合作用关系的比较，λ为-0.5时的偏差度最小（1.087）。偏差度λ在-0.8到0.8的变化范围内的值不超过差异显著水平的界值，结果说明用相乘模型拟合不佳（卡方检验显著），应用相加模型来解释。

表3 为饮沟塘水与黄曲霉毒素(AFB₁)摄入合并作用的模型比较，同样提示应用相加模型，在图3中λ为-0.4时的偏差度最小（2.304）。偏差度λ为-0.5至0.2的变化范围内的值不超过达差异显著水平的界值，结果说明用相乘模型拟合不佳，应用相加模型结构来解释。

表1 乙型肝炎病毒感染与饮沟塘水作用关系的模型比较

HBsAg	饮沟塘水	合计	病例数	相乘模型(λ=1)		幂模型(λ=0.7)		相加模型(λ=0)	
				理论值 ^a	RR ^b	理论值	RR	理论值	RR
-	-	24	5	5.29	1.00	5.02	1.00	4.90	1.00
-	+	81	27	26.71	1.74	26.98	1.89	27.19	1.97
+	-	18	12	11.71	6.57	11.97	7.51	12.99	10.11
+	+	58	44	44.29	11.42	44.03	11.91	42.91	11.08
模型拟合优度检验(df=2)									
偏差度				0.0557		0.0004		0.3756	
卡方检验				0.0553		0.0004		0.3837	

a 基于广义线性模型系统部分中线性预测值(Predictor)计算得出，下同。 b RR为相对危险度

表2 乙型肝炎病毒感染与黄曲霉毒素(AFB₁)摄入作用关系的模型比较

HBsAg	AFB ₁ 摄入量 ^a	合计	病例数	相乘模型(λ=1)		相加模型(λ=0)		幂模型(λ=-0.5)	
				理论值	RR ^b	理论值	RR	理论值	RR
-	0	34	10	11.54	1.00	10.07	1.00	9.97	1.00
-	1	38	12	14.05	1.14	12.30	1.14	12.00	1.11
-	2	33	20	16.41	1.93	18.92	3.19	20.00	3.71
+	0	27	20	18.47	4.21	19.56	6.24	19.91	6.76
+	1	21	17	14.95	4.81	15.30	6.38	15.48	6.76
+	2	28	19	22.58	8.12	21.85	8.44	20.65	6.77
模型拟合优度检验(df=2)									
偏差度				6.424 ^b		2.481		1.087	
卡方检验				6.662 ^b		2.575		1.068	

a AFB₁摄入量(ng/天)：0为<57；1为57~117；2为>117。 b P<0.05

表3 饮沟塘水与黄曲霉毒素 (AFB₁) 摄入作用关系的模型比较

饮沟塘水	AFB ₁ 摄入量	合计	病例数	相乘模型($\lambda=1$)		相加模型($\lambda=0$)		幂模型($\lambda=-0.4$)	
				理论值	RR ^b	理论值	RR	理论值	RR
-	0	21	4	6.95	1.00	4.89	1.00	3.37	1.00
-	1	13	5	5.19	1.34	4.92	2.01	5.04	3.30
-	2	11	8	4.86	1.60	5.35	3.12	6.19	6.71
+	0	43	23	20.05	1.76	20.36	2.97	22.48	5.72
+	1	46	25	24.81	2.37	25.15	3.98	24.67	6.04
+	2	50	26	29.14	2.82	30.33	5.08	29.25	7.36
模型拟合优度检验(df=2)									
偏差度				7.369 ^b		5.057		2.304	
卡方检验				7.149 ^b		4.996		2.259	

a AFB₁摄入量 (ng/天): 0 为 <57; 1 为 57~117; 2 为 >117. b $P < 0.05$

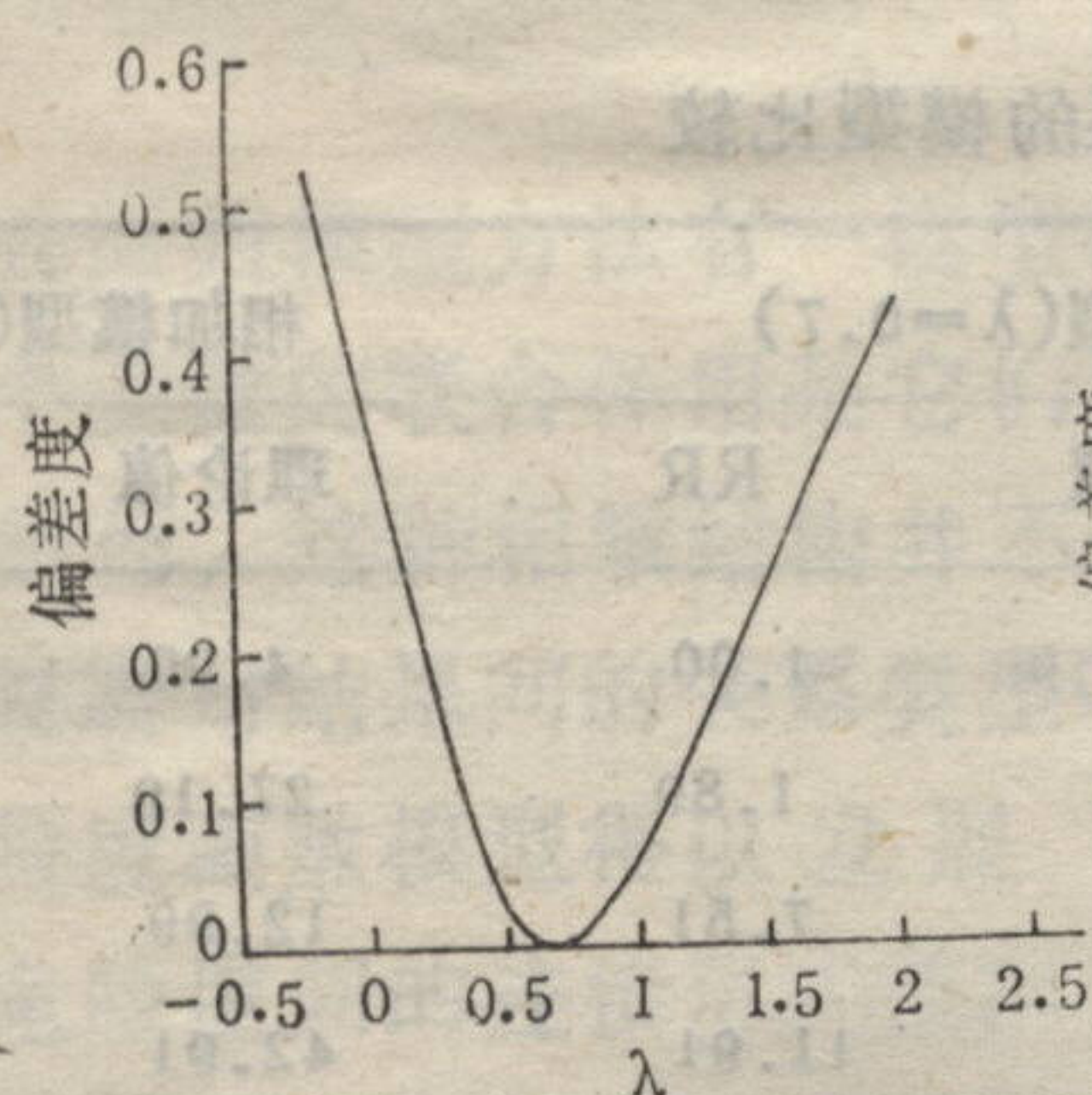


图1 对表1数据拟合相对危险性模型的偏差度曲线

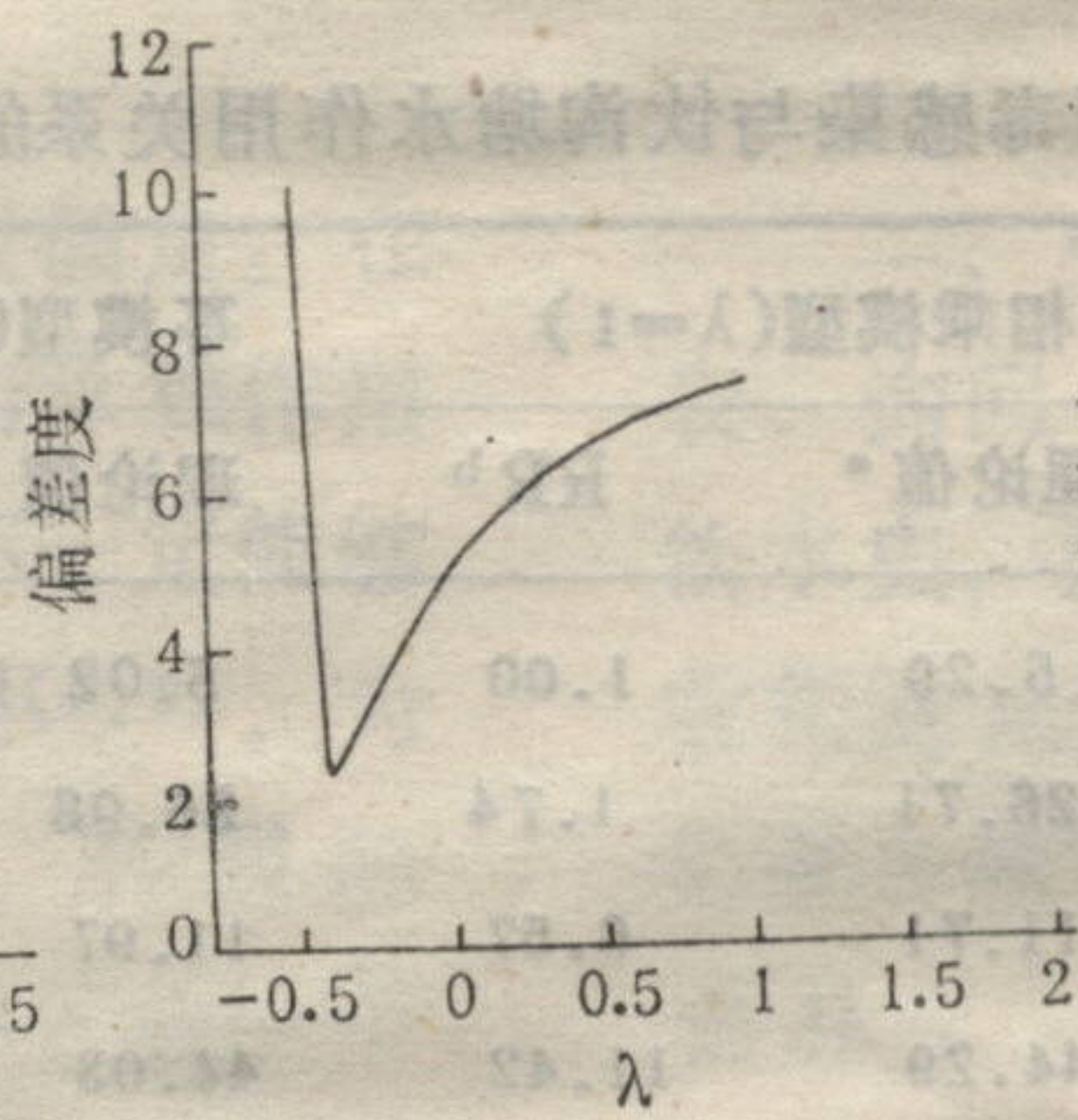


图2 对表2数据拟合相对危险性模型的偏差度曲线

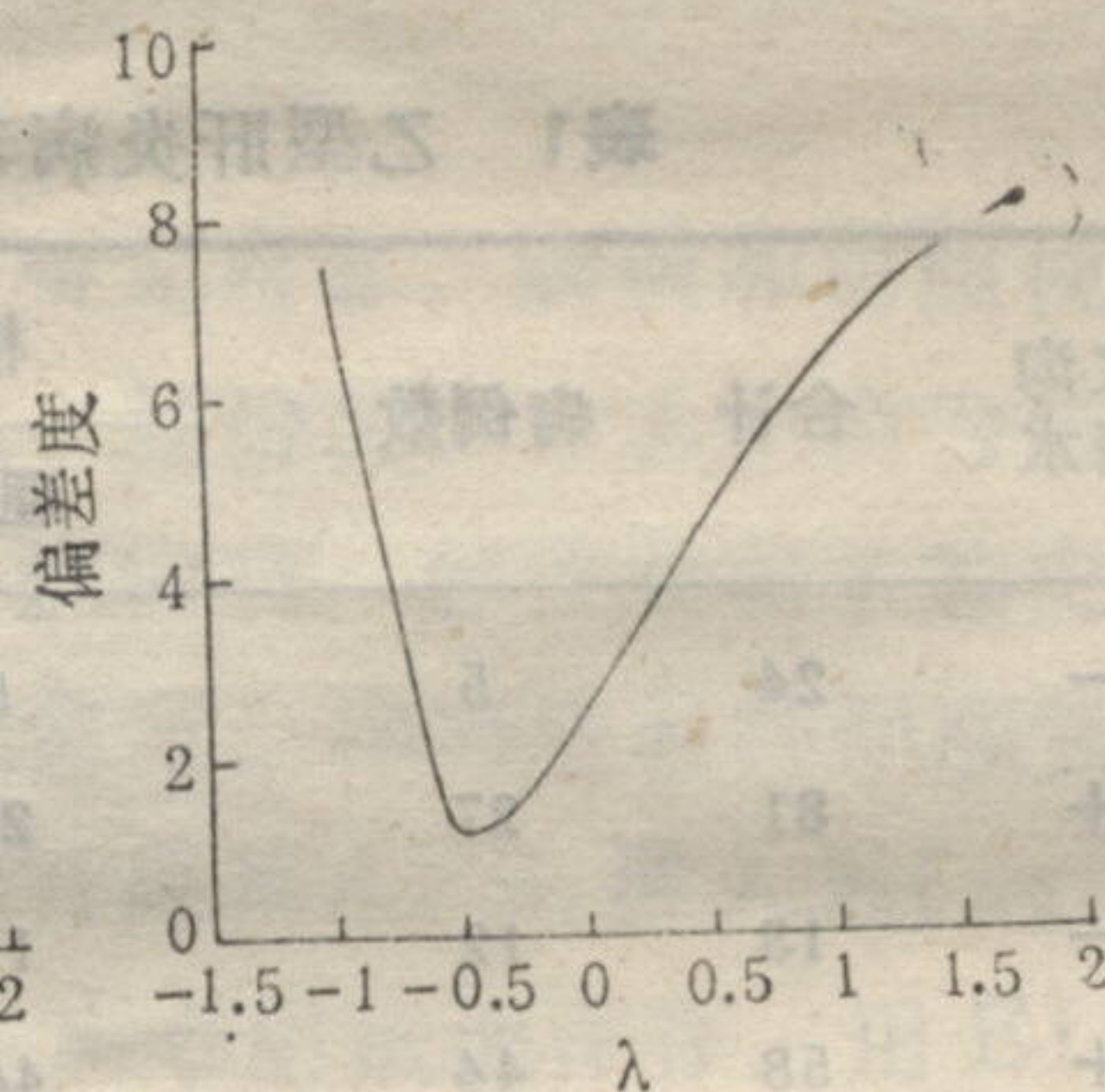


图3 对表3数据拟合相对危险性模型的偏差度曲线

讨论

Logistic回归模型有一定的假设条件, 多因素间的关系是相乘关系, 但在实际中许多资料并不满足此条件, 有人认为相乘结构不总是准确的或可解释的, 对数据的拟合不易接受, 建议使用相加模型^[5]。因此有必要扩展相乘模型, 发展为相加或更一般的相对危险度模型。同时我们事先不清楚实际的数据符合何种模型, 这就需要一个综合性的模型结构。Breslow and Store提出一个相对危险度函数多项式, 通过不同指数 λ , 个体危险度变量作用被结合进一系列从次相加(Subadditive)到超相乘(Supermultiplicative)模型中^[6]。相乘模型意味着 $RR(A, B) = RR(A) \times$

$RR(B)$, 而相加模型为 $RR(A, B) = RR(A) + RR(B) - 1$, 对 $\lambda < 0$, A和B合并作用为 $RR(A, B) < RR(A) + RR(B) - 1$, 即次相加结构; 而 $\lambda > 1$ 时, 联合作用为 $RR(A, B) > RR(A) \times RR(B)$, 为超相乘结构, λ 决定联合作用的结构。偏差度是衡量在数据中不可解释的变异, 其值越低, 拟合数据的模型越适宜。以往的研究仅是用叉生分析方法观察RR的数值变化, 推测因素间的相互作用, 缺乏说服力, 缺乏客观指标, 并且RR的数值变化未达到显著性水平时, 难以判定。

许多流行病学研究已提示HBV感染、饮用污染水和黄曲霉毒素污染是肝癌发生的重要因素^[7]。有些研究结果表明乙型肝炎病毒感染与黄曲霉毒素污染或与饮用沟塘水呈现协同作

用〔8, 9〕。本文的结果提示：肝癌发生的主要危险因素饮水污染、乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素污染间存在协同作用；HBsAg的作用大于饮沟塘水的作用，饮沟塘水的作用又大于AFB₁的作用。AFB₁与另两个肝癌主要危险因素乙型肝炎和饮沟塘水的联合作用似一种偏向于相加的结构，而乙型肝炎和饮沟塘水的联合作用似一种偏向于相乘的结构。描述HBsAg和饮沟塘水与肝癌危险性关系的模型结构因缺少统计学显著性证据尚不能确定。当有更大的样本或有关危险因素更详细的资料，很好地区分拟合优度近似的不同参数模型是可能的。本文虽采用膳食AFB₁摄入量间接反映人体受黄曲霉毒素危害水平，但有文献报道此指标是可靠的〔8, 10〕。

以上结果说明，综合归纳病例对照研究资料的多项RR函数式的选择对结果有影响，其对病因学的解释和预防措施实践具有重要意义〔11〕。

Interaction among the Relative Risk Factors of Primary Liver Cancer in A Case-Control Study Zhao Ning, Yu Shunzhang, Sun Weiming, et al., School of Public Health, Shanghai Medical University, Shanghai 200032

This paper evaluates the combined effect of HBsAg, drinking water and aflatoxin B₁ (AFB₁) on the primary hepatocellular carcinoma (PHC) in a case-control study which was carried out in Fusui, Guangxi. We used relative risk model (from subadditive to supermultiplicative) to fit the relationship. The results showed that the combined effect of HBsAg infection and drinking pond-ditch water is nearly multiplicative, and the combined effect of HBsAg infection and AFB₁ intake as well as drinking pond-ditch water and AFB₁ intake were nearly additive.

Key words Primary hepatocellular carcinoma

Risk factors Interaction

参 考 文 献

- 1 Hosmer DW, Lemeshow. Applied Logistic Regression. London: John Wiley & Sons, 1990. 1~23.
- 2 Greenland S. Limitation of the Logistic analysis of epidemiologic data. Am J Epidemiol, 1979, 110: 693.
- 3 Saracci R. Asbestos and Lung cancer: an analysis of the epidemiological evidence on asbestos-smoking interaction. Int J Cancer, 1977, 20: 323.
- 4 GLIM Working Party. The GLIM System. Release 3.77, Payne CD. (ed), Numerical Algorithms Group, Oxford, 1985. 93~115.
- 5 Walker AM, Rothman KJ. Models of varying parametric form in case-referent studies. Am J Epidemiol, 1982, 115: 129.
- 6 Breslow NE, Storer BE. General relative risk functions for case-control studies. American Journal of Epidemiology, 1985, 122 (1): 149.
- 7 俞顺章. 原发性肝癌流行病学研究的进展. 见: 汤钊猷与杨秉辉主编. 原发性肝癌的研究与进展. 上海医科大学出版社, 1990.
- 8 莫志纯, 叶毓荪, 郭质彬, 等. 黄曲霉毒素、乙型肝炎感染等因素对肝癌相互作用的流行病学研究. 广西医学院学报, 1986, 3 (3): 4.
- 9 张明东, 俞顺章, 郭红卫, 等. 黄曲霉毒素与肝癌关系的病例对照研究. 中华预防医学杂志, 1992, 26 (6): 331.
- 10 Bulatao JJ, Almero EM, Castro MA, et al. A case-control dietary study of primary Liver cancer risk from aflatoxin exposure. Int J Epidemiol, 1982, 11 (2): 112.
- 11 Moolgavkar SH, Prentice RL (eds). Modern Statistical Methods in Chronic Disease Epidemiology. JOHN WILEY & SON, NEW YORK, 1986: 181.

(收稿, 1993-07-03)