

广东省顺德市原发性肝癌危险因素 流行病学研究

王志瑾¹ 周元平² 程 兵¹ 梁炽南² 彭文伟² (指导者)

摘要 为探讨广东省顺德市原发性肝癌可能的发病因素, 我们调查了96例原发性肝癌病例及按年龄、性别等齐同原则以1:1.5配医院对照144例作为对照组。对所有调查者采用统一调查表直接询问可能的发病因素91个, 并采用静脉血检测HBV和HCV的血清学标志。结果表明: 顺德市原发性肝癌的发生与HBV感染密切相关, 本人肝炎史、饮酒史以及食生鱼肉或生虾史、食腌咸鱼史等均为原发性肝癌发生的主要危险因素。讨论了原发性肝癌的发生与HBV和HCV合并感染的协同作用, 值得进一步研究。

关键词 原发性肝癌 非条件 Logistic 回归分析 病例对照研究

An Epidemiologic Study on the Aetiological Factors of Primary Liver Cancer in Shunde City of Guangdong Province Wang Zhi-jin, Zhou Yuan-ping, Cheng Bing, et al. Department of Epidemiology, Sun Yat-sen University of Med. Sc. 510089

Abstract In order to investigate the aetiological factors of Primary Liver Cancer (PLC) in Shunde City of Guangdong province, 96 clinically diagnosed PLC patients and 144 matched hospital controls were interviewed and their blood samples were examined for HBV, HCV and other seven indices. Monofactorial and multifactorial analyses were fitted by using Non-conditional Logistic Regression model. The findings confirmed the strong association between HBV infection and PLC. Histories of hepatitis and histories of eating raw fish, shrimp or salt fish were also noticed. The history of alcohol intake might have associated with PLC. The present study did not find associations between PLC and drinking water, histories of blood transfusion and injection or exposure to insecticides. Antibody of HBV surface antigen seemed to be a protective factor with a relative risk of 0.3064 (0.1647—0.5701). The results showed that the combined effects of HBsAg infection and HCV infection were worthy for further study.

Key words Primary Liver Cancer Non-conditional Logistic Regression Case-control study

近年来, 国内外学者对于原发性肝癌的发病原因进行了大量的研究, 目前主要认为原发性肝癌与乙型肝炎、黄曲霉毒素、宅沟水等多种致病因素有关。本研究目的拟通过1:1.5病例对照研究, 并采用非条件 Logistic 回归分析, 了解广东省顺德市原发性肝癌发病的危险因素特点, 从而为预防和控制原

发性肝癌提供依据。

材料与方法

一、研究对象的选择:

1. 病例组: 1994年3月~1995年1月在顺德市第一人民医院、顺德市中医医院、顺德市乐从医院及桂洲医院就诊的PLC患者, 共96例。

2. 对照组: 选自同期在上述几家医院进行健康体检的“健康人”或就诊的一般病人。

1 中山医科大学流行病学教研室 广东省广州510089

2 中山医科大学附属第三医院传染病科

对照还需满足以下条件：与病例相同性别、顺德籍人、年龄差≤5岁，并考虑文化程度、职业、家庭收入等情况齐同。至1995年1月底共收集到调查表格250份，其中有效表格为240份，病例96份，对照144份；病例：对照为1:1.5。

二、研究内容及方法：

1. 询问调查：按统一的调查表进行，调查人员为各医院医护人员经培训，用直接询问法，逐一询问调查对象的一般情况、肝病史、肝炎接触史、吸烟、饮酒史、饮水史、手术史、输血史、饮食习惯、肿瘤家族史、用药及毒物接触史、食用生鱼生虾史、食用腌制食物史等共91项指标，填写调查表格。

2. 实验检测项目及方法：对240例病例与对照采集空腹静脉血5~6ml，血样经4 000 r/min 离心5min 后保存于低温冰箱(-30℃) 检测 HBV、HCV 等7项指标。

HBsAg 和抗-HBc 检测：单克隆 EIA 一步法，采用中山医科大学附属三院传染病科实验室生产的试剂盒(卫生部核准产品)，样本 OD 值/阴性对照平均 OD 值≥2.1 为阳性。

抗-HCV 检测初筛：采用上海科华公司抗-HCVEIA 检测试剂盒(含结构和非结构区抗原)，以吸光度(OD 值)≥截值者为阳性，低于截值20%以内为可疑阳性。确证：初筛阳性和可疑阳性标本，用美国 Abbott 公司第二代抗 HCV EIA 试剂盒(含结构和非结构区重组抗原)再次检测，以 OD 值≥截值者为确证阳性。

三、统计分析方法：所有调查结果及检验结果用 Foxbase 软件输入计算机。

1. 单因素分析：对计数资料计算各暴露因素对肝癌的比数比(OR)估计相对危险度及95%可信区间(95%CI)，采用Epi-infor 软件按 Mantel-Haenszel 法计算卡方值。

2. 应用多元非条件 Logistic 回归分析，步骤为逐个变量引入模型，对某个自变量(危险因素)是否进入方程的选择标准，采用

对数似然比检验法，以上运算用 SPSS 软件包在 IBM PC/AT386微机上进行。

结 果

一、病例和对照的 HBsAg 和抗-HCV 分布：HBV 感染：病例组 HBsAg 阳性率为 60.42% (58/96)，显著高于对照组 14.5% (21/144)， $P < 0.001$ 。从抗-HCV 可见，病例组抗-HCV 为 8.33% (8/96)，而对照组仅为 1.38% (2/144)， $P < 0.001$ 。抗-HCV 和 HBs Ag 双阳性者所占百分率，病例组为 5.21% (5/96)，也明显高于对照组的 0.69% (1/144)， $P < 0.001$ 。

为评价 HCV、HBV 感染在 PLC 发生中的病因作用，笔者研究这两种病毒感染与原发性肝癌的联系，发现抗-HCV、HBsAg 与原发性肝癌的 OR 值分别为 9.16 和 10.37，而抗-HCV 和 HBsAg 双阳性的相对危险度升高到 17.29。差异均有显著性。

二、原发性肝癌单变量 Logistic 回归模型分析：结果见表1。91个变量中 HCV RNA，抗-HCV，家族肝炎史与肝炎病人接触史等均有显著意义($P < 0.05$)。食生鱼肉或虾、腌咸菜、腌咸鱼、生鱼粥及饮酒史、抗-HBe 阳性、HBeAg 阳性、抗-HBc 阳性、抗-HBs 阳性、HBsAg 阳性、本人肝病史等则有非常显著意义($P < 0.01$)。

三、多因素分析：对16个变量进行条件 Logistic 回归模型拟合，结果进入回归方程的变量为：食生鱼肉或虾(C_{15})、食腌咸鱼(C_{17})、饮酒史(C_{41})、HBsAg (B_{512}) 和本人肝病史(C_{171}) (见表2)。

讨 论

原发性肝癌密切有关系的危险因素五个，即：食生鱼、肉或虾、食腌咸鱼、饮酒史、本人肝病史及 HBsAg。这些结果为深入探讨原发性肝癌病因，制定预防措施提供科学依据。

表1 原发性肝癌危险因素 Logistic 模型单因素分析结果

分析因素 (X _i)	变量代码	估计参数 (β)	参数标准误 (β _{SE})	估计危险度 OR (95%CI)	P 值
食生鱼肉或虾	C ₁₅	1.2161	0.2452	3.3742 (2.0865~5.4559)	0.0000
食腌咸菜	C ₁₆	1.0631	0.3192	2.8954 (1.5488~5.4126)	0.0009
食腌咸鱼	C ₁₇	0.9869	0.2934	2.6828 (1.5096~4.7682)	0.0008
食生鱼粥	C ₁₈	0.9673	0.2317	2.6309 (1.6706~4.1430)	0.0000
饮酒史(频率)	C ₄₁	0.2701	0.0979	1.3100 (1.0813~1.5872)	0.0058
饮酒量	C ₄₂	0.4006	0.1438	1.4927 (1.1261~1.9787)	0.0054
HCV RNA (PCR)	B ₅₇	1.7199	0.8131	5.5842 (1.1345~27.4832)	0.0344
抗-HCV	B ₅₆	1.8648	0.8021	6.4544 (1.3400~31.0909)	0.0201
抗-HBe 阳性	B ₅₅₂	1.3054	0.3203	3.6893 (1.9692~6.9115)	0.0000
HBeAg 阳性	B ₅₄₂	1.6023	0.5937	4.9643 (1.5506~15.8941)	0.0070
抗-HBc 阳性	B ₅₃₂	1.8880	0.2939	6.6060 (3.7134~11.7522)	0.0000
抗-HBs 阳性	B ₅₂₂	-1.1829	0.3168	0.3064 (0.1647~0.5700)	0.0002
HBsAg 阳性	B ₅₁₂	2.1824	0.3152	8.8671 (4.7808~16.4478)	0.0000
与肝炎病人接触史	C ₁₃₀	0.5160	0.2229	1.6752 (1.0823~2.5930)	0.0206
家族肝炎史	C ₁₆₂	0.6874	0.3371	1.9885 (1.0270~3.8501)	0.0414
本人肝病史	C ₁₇₁	0.9825	0.2514	2.6712 (1.6319~4.3721)	0.0001

表2 原发性肝癌危险因素 Logistic 模型多因素分析结果

分析因素 (X _i)	变量代码	估计参数 (β)	参数标准误 (β _{SE})	估计危险度 OR (95%CI)	P 值
食生鱼肉或虾	C ₁₅	1.1724	0.3270	3.2298 (1.7015~6.1308)	0.0003
食腌咸鱼	C ₁₇	0.8515	0.3772	2.3432 (1.1187~4.9077)	0.0240
饮酒史	C ₄₁	0.2472	0.1360	1.2804 (0.9808~1.6716)	0.0691
HBsAg 阳性	B ₅₁₂	2.1929	0.3752	8.9611 (4.3011~18.670)	0.0000
本人肝病史	C ₁₇₁	0.9223	0.2745	2.5151 (1.4686~4.3074)	0.0008

顺德市居民有生食鱼肉或生虾嗜好, 近年来有病理报告, 在200例原发性肝癌的尸检中, 30例有中华分枝睾吸虫感染而无肝硬化。钟会樞^[1]等研究认为这些肝癌是由于这种虫体游动引起机械性刺激和胆汁、虫体中的酪氨酸酶等产生化学性刺激所致。笔者研究对象均为顺德市人。食生鱼肉或生虾是否造成华枝睾吸虫感染从而引起PLC, 有待进一步研究。食用腌咸鱼也为广东省沿海居民的习惯, PLC高发区居民的腌制食物中可测到亚硝胺, 有关研究资料认为大剂量的二甲基亚

硝胺可引起肝癌。

近年来一些研究资料表明^[2], Boutron MC 等在法国 Cote 市91例原发性肝癌研究中指出饮酒与肝癌的发生有一定关系。据国外报道, 对14 313名啤酒厂工人(1天内允许随意饮啤酒相当于77.7克乙醇)调查, 平均追踪观察20年, 发现啤酒厂工人肝癌发生率比一般居民高1.5倍。在本次调查中发现80%的肝癌患者有嗜酒的习惯, 酒龄一般在10年以上, 每天饮酒量250~500克左右。有学者曾检测顺德市米酒中含有亚硝胺, 其中二异丙

基亚硝胺(NDIPA)的含量已经超标。O'Neill, IK 等^[3], 曾研究表明乙醇与亚硝胺可起协同致癌作用, 因此饮酒特别是饮用含有高量亚硝胺的米酒, 其致癌作用不容忽视。本研究发现患者饮酒史与 PLC 的关系其 P 值为 0.0691, 接近显著水平, 应引起重视。

原发性肝癌的病因至今尚未有明确的结论, 但国内外近年的研究均有提及原发性肝癌与 HBV 感染有一定关系^[8]。Blumberg 发现澳大利亚抗原以后又曾做配对调查^[4]发现有 97% 的原发性肝癌有过 HBV 感染。Prince^[5]血清学配对研究表明原发性肝癌病人血清中 HBsAg 阳性率达 61.2%。Lamont DW 等^[6]在 1972~1985 年苏格兰进行研究也指出 HBV 感染与 PLC 密切有关。鲁春起^[7]等报道原发性肝癌组 HBsAg 阳性率 56.62%。本次研究结果原发性肝癌组其 HBsAg 阳性率为 55.21%, 与对照组阳性 13.89% 相比, 前者为后者 3.9 倍。在多因素分析中 HBsAg 阳性估计危险度为 9.05。在五个危险因素中占极重要地位, 再次说明 HBV 感染与原发性肝癌的关系。

笔者对 HBV 感染、HCV 感染与 PLC 的关系是独立的还是协同的也试图进行探讨, 可见当抗 HCV (+) 和 HBsAg (+) 时, 其估计危险度达 17.29。顾公望^[9]等曾研究提出 HCV 抗体阳性是感染丙肝病毒的重要标志。丙型肝炎常向慢性肝炎—肝硬变—肝癌演变。但由于抗-HCV 阳性数在病例组仅 8 例, 抗-HCV 与 HBsAg 同时阳性也只有 5 例, 因此在今后研究中再扩大样本含量来进一步探

讨其协同作用是十分必要的。

(本项研究是在中华医学基金资助下进行的。参加本研究的还有中山医科大学附属第三医院传染病科黄仰苏技师、顺德市第一人民医院韩佳音医师、乐从医院陈惠恩医师、顺德中医院彭经亮医师、梁次楠医师, 以及桂洲医院黎宝玲医师及以上各医院领导等, 在此一并致谢!)

参 考 文 献

- 钟会辉编著. 癌症的流行与预防. 科学普及出版社广州分社, 1987: 94~103.
- Marie C Boutron, Jean Faivre, Chantal Milan, et al. Primary liver cancer in Cote d'or (France). *Int J of Epidemiology* 1988, 17:21~26.
- O'Neil IK. Eds N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer. IARC Scientific Publications, No. 57, 1984, LYON P. 501~512.
- Blumberg BS, B Larouze, WT London, et al. Host responses to hepatitis B infection in patients with Primary Hepatic Carcinoma and their families, a case/control study in Senegal, West Africa. *Lancet*, 1976, 2:534.
- Prince AM, Wolf Szmaness, Jacqueline Michon, et al. A case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *Int J Cancer*, 1975, 16(8):376.
- Lamont D W, Buchan KA, Gillis CR, et al. Primary hepatocellular Carcinoma in an area of low incidence: Evidence for a viral aetiology from routinely collected data. *Int J of Epidemiology*, 1991, 20:60~63.
- 鲁春起, 陈捷, 胡金泉, 等. 原发性肝癌与乙型肝炎关系的研究. 中华流行病学杂志, 1988, 9(1):5.
- 俞顺章. 肝炎与肝癌关系. 上海预防医学, 1989, 1:4.
- 顾公望, 陆士中综述. 非甲非乙型肝炎与肝癌. 国外医学肿瘤分册, 1990, 4:214.

(收稿: 1995-12-06 修回: 1996-02-05)