

· 国家重点课题总结 ·

食管癌高发发现场的综合防治研究

项目名称 :食管癌高发发现场的综合防治研究

项目来源 :国家“九五”科技攻关项目(95-906-01-02)

项目负责人 :林培中、罗贤懋(100021 北京,中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所)

起止时间 :1996~2000 年

项目获奖 :河北省卫生厅科技进步一等奖两项,河北省科委科技进步三等奖两项

食管癌的二级(发病学)预防——化学预防

癌的化学预防是用药物预防肿瘤的发生,是 20 世纪 80 年代新兴的研究领域,实践证明这是近期能够降低癌发生率和死亡率的唯一可行手段。我们不提倡全民的化学预防,因为没有必要,也不可能。我们提倡癌高风险人群的化学预防。食管癌的高风险人群有两组:一组为食管癌前病变(重增)患者;另一组是食管癌治疗后的患者。

一、食管癌前病变的阻断性治疗

1. 食管癌高发区河南省林县的工作^[1-5]:

(1) 材料与方法 :1983 年在河南省林县河顺乡,对 40~65 岁居民 9 633 人,进行了食管细胞学普查,检出重增患者 2 531 例,轻增患者 3 393 例。根据性别、年龄(<40 岁、40~49 岁、50~59 岁、≥60 岁)和食管上皮的病变级别(轻增、重增 I 级和重增 II 级),对食管上皮增生患者进行了严格的分层随机分组。重增患者分为 3 组,分别服用增生平片(纯中药制剂,8 片/天)、维胺酯(维甲类化合物,100 mg/d)和安慰剂(作为对照)。服药 5 年后停止服药,以观察远期的防癌效果。轻增患者分为 2 组,分别服用核黄素(5 mg/d)和安慰剂。建立了分片专人送药制度,每月由专人把药送至患者家中。建立了以服药对象为基础的和以全乡居民为基础的双系统食管癌发病和死亡登记报告制度,及时掌握食管癌的发生情况。服药 3 年、5 年和 9 年后,进行食管细胞学复查。

(2) 结果 :重增人群服药 3 年和 5 年后复查,增生平使食管重增的癌变率分别下降了 52.2% 和 47.3%,与对照组的癌变率相比差异有非常显著的统计学意义($\chi^2 = 8.9115, P < 0.01$; $\chi^2 = 10.9573, P < 0.01$)。维胺酯组的癌变率比对照组分别降低了 37.3% 和 43.3%,与对照组相比差异有非常显著的统计学意义($\chi^2 = 4.2627, P < 0.05$; $\chi^2 = 9.2836, P < 0.01$)。各年龄组中,治疗组的重增癌变率均明显低于对照组(表 1)。重增人群服药 5 年、停药 4 年后,对照组的食管癌发生率为 17.8%,增生平和维胺酯组的食管癌发生率分别为 10.3% 和 11.0%,与对照组相比差异均有非常显著的统计学意义($\chi^2 = 13.94, P < 0.001$; $\chi^2 = 11.70, P < 0.001$)。使食管重增的癌变率分别降低了 42.1% 和 38.2%,仍保持了明显的防癌效果(表 2)。每个年龄组的食管癌发生率,治疗组比对照组均有明显的降低。

表1 河南省林县食管重增阻断治疗 3 年和 5 年后的癌变结果

服药时间	组别	重增例数	食管癌			P 值
			例数	癌变率 (%)	抑制率 (%)	
3 年	对照	777	52	6.7	-	-
	增生平	744	24	3.2	52.2	<0.01
	维胺酯	766	32	4.2	37.3	<0.01
5 年	对照	507	74	14.6	-	-
	增生平	479	37	7.7	47.3	<0.01
	维胺酯	506	42	8.3	43.3	<0.01

表2 河南省林县食管重增阻断治疗 9 年 (服药 5 年,停药 4 年)后的癌变结果

组别	重增例数	食管癌			P 值
		例数	癌变率 (%)	抑制率 (%)	
对照	630	112	17.8	-	-
增生平	591	61	10.3	42.1	<0.01
维胺酯	627	69	11.0	38.2	<0.01

轻增人群服用核黄素 3 年和 5 年后,使食管轻增的癌变率比对照组分别下降 22.2% 和 34.8%,但与对照组的差异尚未显示出显著的统计学意义($P > 0.05$)。服药 9 年后,核黄素组的食管癌发生率为 5.1%,与对照组的 8.1% 其差异有了非常显著的统计学意义($\chi^2 = 9.02, P < 0.005$)。使食管轻增的癌变率下降了 37.0%(表 3)。每个年龄组的食管癌发生率,核黄素组比对照组均有明显降低。

表3 河南省林县食管轻增阻断治疗 3 年、5 年和 9 年后的癌变结果

服药时间	组别	轻增例数	食管癌			P 值
			例数	癌变率 (%)	抑制率 (%)	
3 年	对照	1 484	26	1.8	-	-
	核黄素	1 524	21	1.4	22.2	>0.05
5 年	对照	1 028	47	4.6	-	-
	核黄素	1 045	31	3.0	34.8	>0.05
9 年	对照	1 208	98	8.1	-	-
	核黄素	1 219	62	5.1	37.0	<0.001

2. 食管癌高发区河北省磁县的工作^[6-8]:在河南省林县

的研究基础上,在另一个食管癌高发现场河北省磁县扩大的人群中验证、推广了林县的研究结果。

(1)对象与方法:1992 年在河北省磁县史村、南城、林峰等 9 个乡,对 16 748 名 40~65 岁村民进行食管细胞学普查,检出重增 3 990 例,轻增 5 346 例。然后以乡为基础进行分层随机分组。重增分为 2 组,分别服用增生平(8 片/天)和安慰剂。轻增也分为 2 组,分别服用核黄素钙片(核黄素 5 mg/d+碳酸钙 3 g/d)和安慰剂。送药和食管癌发病、死亡登记报告等监测方法与林县现场相同。服药 3 年后,进行食管细胞学复查。

(2)结果:服药 3 年后的复查结果见表 4。重增对照组食管癌的发生率为 5.3%,增生平组为 2.7% ($\chi^2 = 11.45, P < 0.01$),两组间差异有显著意义;抑癌率为 49.4%。轻增对照组食管癌的发生率为 3.2%,核黄素钙片组为 2.5% ($\chi^2 = 1.13, P > 0.05$),两组间差异无显著性;抑癌率为 20.4%。增生平对各年龄组食管癌的发生均有明显的阻断作用。

表 4 河北省磁县食管增生患者阻断治疗 3 年后的癌变结果

组别	增生例数	食管癌			P 值
		例数	癌变率 (%)	抑制率 (%)	
重增 对照	1 922	102	5.3	-	<0.01
	增生平	1 054	28	2.7	
轻增 对照	2 661	84	3.2	-	>0.05
	核黄素	1 114	28	2.5	

二、食管癌治疗后的化学预防

食管癌治疗(手术或放疗)后的患者,存在复发和转移的危险,仍为一组高风险人群,需要进行化学预防,防止癌的复发和转移,从而减少死亡率,提高生存率和治愈率。食管癌高发现场大人群的应用证明,增生平能降低食管癌癌前病变这组高风险人群的癌变率,有效防止食管癌的发生。我们应用增生平在食管癌的高发区河北省磁县,进行了食管癌治疗后另一组高风险人群的化学预防。

1.对象与方法:1997 年在河北省磁县肿瘤医院开展了增生平提高食管癌治疗后生存率的前瞻性观察。随机选择 105 例食管癌手术后患者作为治疗组,于术后 2 周开始服用增生平,每日 2 次,每次 8 片。选择该院同期 102 例食管癌术后患者为对照组。随机选择 215 例食管癌放疗后患者作为治疗组,于开始接受放疗之日起开始服用增生平,每日 2 次,每次 8 片。选择该院同期 218 例食管癌放疗后患者作为对照组。服药 12 个月以上的病例为有效病例。全部病例每 4 个月来医院临床体检和复查一次,以明确食管癌的复发和转

移。每 6 个月对患者所在的乡卫生院信访一次,了解患者的生存和死亡情况。死亡病例根据各村乡肿瘤发病、死亡登记和随访结果进行核实统计。因肿瘤复发和转移的确切时间较难确定,而死亡时间可以确切得知,因此全部观察病例以死亡日期作为终点值。生存时间以治疗开始至死亡日期来计算。全部病例输入 SPSS 软件数据库。 χ^2 检验用皮尔逊卡方值(Pearson chi-square)进行。生存期分析采用寿命表法(life table),治疗组和对照组生存期比较用 Gehan 法进行分析处理。

2.结果:因本研究病例至今只进入到第 3 年,无法观察对治疗后 5 年存活的影响,因此只能作阶段性总结。增生平对食管癌治疗后患者 3 年存活的影响见表 5。食管癌手术后增生平组的 3 年生存率为 66.99%,比对照组的 37.89% 提高了 76.8%,组间差异有非常显著的统计学意义($P < 0.01$)。食管癌放疗后增生平组的 3 年生存率为 44.93%,比对照组的 28.14% 提高了 59.7%,组间差异有非常显著的统计学意义($P < 0.01$)。结果表明,增生平可提高食管癌治疗后患者的生存率,显示出较好的食管癌治疗后化学预防的效果。目前试验尚未结束,在继续进行中。

三、中期食管癌生物学指标的建立

为了判断食管上皮增生的预后和转归、食管癌治疗后复发和转移的监测以及评价化学预防的效果,亟需建立客观、有效的中期食管癌生物学指标。我们在食管癌高发现场河北省磁县进行了食管上皮流式细胞 DNA 和基因蛋白的测定^[9-13]、食管上皮细胞的图像分析^[14-17]、食管上皮组织中基因蛋白的测定分析^[18,19]和血清中恶性肿瘤相关物质(TSGF)的检测^[20]。结果显示这些方法对于食管癌的早期诊断、病变预后的判断及化学预防的监控具有一定的意义。详细结果见相应的文献报道。

四、总结

食管癌前病变阻断治疗的结果表明,重增人群服用增生平和维胺酯 3~5 年后,食管重增的癌变率下降了 50% 左右,有效地控制了食管癌的发生,起到了预防食管癌的作用。证明了肿瘤是可以预防的,食管癌癌前病变的阻断性治疗,是一条有效、可行的食管癌预防途径。服药 5 年、停药 4 年的结果表明,增生平和维胺酯不但在长期服用时能明显预防食管癌的发生,而且在停药长达 4 年之后,其预防效果仍可保持。维甲类化合物有一个特点,就是用药时效果明显,一旦停药,作用很难保持,容易复发和反弹。我们的研究证明,维胺酯在停药 4 年后仍可保持防癌的远期效果,这是难能可贵的。这一结果为今后推广间断服药方式提供了科学依据,从而可使癌的化学预防节省大量的物力、财力和人力。

表 5 增生平对食管癌治疗后患者 3 年生存率(%)的影响

组别	对照组			增生平			u 值	P 值	生存提高率 (%)
	例数	生存率	$s_{\bar{x}}$	例数	生存率	$s_{\bar{x}}$			
手术后	102	0.378 9	0.050 4	105	0.669 9	0.065 0	3.538 0	<0.01	76.8
放疗后	218	0.281 4	0.030 6	215	0.449 3	0.036 7	3.213 8	<0.01	59.7

轻增人群服用核黄素后,食管轻增的癌变率也见有下降。但核黄素阻断轻增癌变的作用是逐年增加的,抑制率从治疗 3 年后的 22.2%,5 年后的 34.8%,提高到 9 年后的 37.0%。核黄素组与对照组的癌变率,3 年和 5 年后,差异尚未见有显著性;直到 9 年后,统计学差异才有非常显著性。说明核黄素对食管癌的预防作用,需要一个较长的时间,服药时间愈久,阻断轻增癌变的效果愈明显,因此核黄素的防癌效果需要长期服用。食管癌高发区核黄素缺乏非常普遍和严重。基于这认识,我们已在高发地区人群中,推广应用了核黄素强化盐。

河北省磁县食管上皮增生的阻断治疗工作,是在扩大的人群中进行河南省林县工作的重复和验证。磁县的结果与林县的结果是一致的。进一步证明了肿瘤可以预防,食管癌前病变的阻断性治疗,是一条有效、可行的食管癌预防途径。表明增生平阻断食管癌前病变、预防食管癌的效果是肯定的。有文献报道,饮食补钙可改善食管上皮细胞的过度增生。磁县的工作将碳酸钙加入核黄素中,是为验证钙与上皮肿瘤的关系。磁县核黄素钙片对食管轻增的阻断作用,与林县核黄素单独对食管轻增的阻断作用是一致的,没有见到钙对核黄素的阻断效果有加强作用。

食管癌治疗后的患者是另一组食管癌高风险人群。我们的这组人群的化学预防试验,虽然尚未结束,但从阶段性结果来看,增生平可明显提高食管癌治疗后患者的生存率,从而提高食管癌的治愈率,不管是手术治疗,还是放射治疗均取得了化学预防的效果。

增生平是纯中药制剂。具有清热解毒、化淤散结之功效。体外实验证明,增生平具有明显的抗致突变和抗促癌作用,并能明显抑制 K562 癌细胞的体外增殖。动物实验证明,增生平可明显抑制致癌物诱发的大鼠食管上皮、小鼠前胃上皮、小鼠口腔粘膜上皮、大鼠鼻咽上皮和大鼠膀胱上皮的增生与癌变,并对肿瘤的转移,有明显的抑制作用。药理学实验证明,增生平对网织内皮系统的吞噬功能、淋巴细胞转化的反应能力、NK 细胞的杀伤活性、脾细胞 IL-2 的产生能力、皮肤迟发性超敏反应的能力以及溶血素水平等,均有显著的增强作用。说明增生平可明显提高机体的细胞和体液的免疫功能,具有生物反应调节剂的作用^[21,22]。维胺酯是一种维甲类化合物,可明显抑制小鼠前胃上皮的增生与癌变^[23]。维甲类化合物与肿瘤的发生、发展,有极为密切的关系^[24]。核黄素的缺乏,可明显促进试验诱发的癌变过程^[24,25]。

肿瘤的化学预防,用肿瘤发病率的下降作为终点指标是个硬指标,但需要较长时间的观察,由此需要投入很大的人力、物力和财力,这样给肿瘤的化学预防带来极大的困难。传统、经典的形态学和以此为基础的影像学指标已远不能满足要求,亟需建立客观、有效的中期生物学指标。我们对生物学指标的研究,取得了可喜的苗头,但尚不成熟,需要进一步的深入研究和到现场人群中去验证。

肿瘤的化学预防是近期能降低肿瘤发病率和死亡率的

唯一可行的重要措施和手段,也是一项非常复杂的社会系统工程。我们的食管癌化学预防研究,历经“七五”、“八五”和“九五”3 个五年国家科技攻关课题,在 2 个食管癌高发地区(河南省林县和河北省磁县)的大人群中进行的。预防对象是 2 组最重要的食管癌高风险人群——食管癌前病患者和食管癌治疗后的患者。前者的预防可明显降低食管癌的发病率,后者的预防可有效地减少食管癌的死亡率,提高治愈率和生存率。我们选择了 3 种药物进行食管癌的化学预防,一是祖国的传统中药增生平,二是化学合成的药物维甲类化合物维胺酯,三是人体所需的微量营养素核黄素。这三类药物在肿瘤的化学预防中,占有重要地位。目前增生平片已获得国家的新药证书和生产文号,由天津中央药业有限公司正式投产投放市场。核黄素已制成核黄素强化盐,投放市场。食管癌化学预防的推广应用,具有深远的社会效益和经济效益。

(林培中 整理)

参加本项目工作的主要研究人员:中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 罗贤懋、魏慧娟;河北医科大学基础医学研究所 王凤荣、张祥宏;河北省肿瘤防治研究所 张秀兰、侯浚;河北省磁县肿瘤防治研究所 李绍森;河南省林州市肿瘤防治研究所 张中兴)

参 考 文 献

- 1 林培中,张金生,曹世国,等. 食管癌的二级预防——食管癌前病变的阻断性治疗. 中华肿瘤杂志,1988,10:161-166.
- 2 林培中,张金生,戎振鹏,等. 食管癌前病变的阻断性治疗——抗癌乙片、维胺酯和核黄素 3 年和 5 年的阻断效果. 中国医学科学院学报,1990,12:235-245.
- 3 Lin PZ, Zhang JS, Rong ZP, et al. Studies on medicamentous inhibitory therapy for esophageal precancerous lesions——3-and 5-year inhibitory effects of antitumor-B, retinamide and riboflavin. Proc CAMS and PUMC,1990,5:121-129.
- 4 丁镇伟,高峰,林培中,等. 食管癌前病变阻断性治疗的远期效果. 中华肿瘤杂志,1999,21:275-277.
- 5 Lu SX, Lin PZ, Wang GQ, et al. Comprehensive prevention and treatment for esophageal cancer. Chin Med J,1999,112:918-923.
- 6 侯浚,林培中,陈志峰,等. 磁县食管癌二级预防研究概况. 中国肿瘤,1998,7:14-15.
- 7 侯浚,林培中,陈志峰,等. 磁县食管癌普查研究. 肿瘤防治研究,1998,25:73.
- 8 林培中,陈志峰,侯浚,等. 食管癌的化学预防. 中国医学科学院学报,1998,20:413-418.
- 9 左连富,郭建文,林培中,等. 食管脱落细胞流式 DNA 定量分析. 临床与实验病理学杂志,1996,1X(增刊):11-12.
- 10 Zuo LF, Lin PZ, Qi FY, et al. Flow cytometric DNA analyses of epithelial dysplasia of the esophagus. Analytical and Quantitative Cytology and Histology,1999,21:565-568.
- 11 左连富,林培中,齐凤英,等. 食管癌前细胞 DNA 含量及基因表达的定量检测. 中华肿瘤杂志,2002,24:30-33.
- 12 左连富,林培中,齐凤英,等. 食管癌前细胞 DNA、端粒酶含量及多基因表达产物的定量检测. 生物化学与生物物理进展,2002,29:273-277.

13 张林西, 齐凤英, 左连富, 等. p16 基因与 cyclin D1 基因蛋白表达及 DNA 含量在食管上皮细胞癌变中变化的研究. 中华新医学, 2001, 2:1-3.

14 Gao F, Uta Jütting, Karsten Rodenacker, et al. Relevance of chromatin features in the progression of esophageal epithelial severe dysplasia. *Analyt Cell Pathol*, 1997, 13:17-28.

15 Zhou B, Uta Jütting, Kaesten Rodenacher, et al. Discrimination of esophageal dysplasia with progression and nonprogression. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 1998, 20:500-508.

16 周彬, 丁镇伟, 郭黎平, 等. 细胞图像分析预测食管上皮增生转归的研究. 中华肿瘤杂志, 1999, 21:439-443.

17 Zhou B, Uta Jütting, Karsten Rodenacker, et al. Prediction of outcome of dysplasia of esophageal epithelium by high resolution image analysis. *GSF National Research Center for Environment and Health, Institute of Pathology, Oberschlesheim, Germany*.

18 王涛, 张伟, 金顺钱, 等. 食管癌组织中端粒酶活性的研究. 中华医学杂志, 1998, 78:785-786.

19 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 等. 食管原位癌及癌前病变组织中 Ki67、p53 蛋白异常表达的研究. 中华病理学杂志, 2000, 29:222-223.

20 张秀兰, 梁索元, 林培中, 等. 食管上皮癌变过程中恶性肿瘤特异性生长因子的测定. *基础医学与临床*, 1999, 19:59-61.

21 王德昌, 王德斌, 张金生, 等. 增生平片药理学作用及其作用机理的研究. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16:419-423.

22 林培中, 高峰, 王继信, 等. 增生平片抗癌防癌作用的研究. 见: 孙燕, 余桂清, 主编. 中西医结合防治肿瘤. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995. 237-271.

23 蔡海英, 林培中, 管新建, 等. 新维甲酸衍生物抑制小鼠前胃鳞状上皮癌变的研究. *药学报*, 1981, 16:648.

24 林培中. 癌高风险人群的化学预防. 见: 韩锐, 主编. 肿瘤化学预防及药物治疗. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1987. 96-111.

25 林培中. 核黄素缺乏和超量维生素 C 对大鼠的食管和肝脏癌变的影响. *中华肿瘤杂志*, 1985, 7:171.

(收稿日期: 2002-07-26)
(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

北京市昌平区 1997~2001 年肾综合征出血热疫情监测

张岷

为了解北京市昌平区肾综合征出血热(HFRS)发病特点, 掌握其流行规律, 现将 1997~2001 年 HFRS 疫情监测结果报告如下。

1. 材料与方法: 病例为各医疗机构确诊的区属原发性 HFRS 病例, 鼠类疫情先后选取 8 个镇作监测点, 鼠类鉴定种类, 统计平均密度, 无菌解剖取心肺检测带病毒率和感染率。

2. 结果: ①流行概况: 昌平区自 1998 年首次报告 HFRS, 病例逐年增多, 累计报告 47 例, 无死亡。发病率由 1998 年的 0.16/10 万上升到 2001 年的 3.40/10 万, 47 例病例中流动人口 27 例, 呈明显增多趋势。②流行特征: 发病时间集中在 12 月至翌年 5 月(共 42 例), 以 2、4 月多发(各 11 例), 7、9 月无病例; 全区 17 个镇 319 个自然村, 有 14 个镇 35 个自然村发生了 HFRS, 集中在沙河镇、昌平镇、马池口镇、回龙观镇和东小口镇; 发病高峰年龄组为 20~39 岁, 共 25 例, 最小年龄 15 天龄, 最大 71 岁; 男性 35 例, 女性 12 例; 农民、民工最多, 分别为 17 例和 15 例。③临床情况: 患者均发热(38℃ 以上), 热程 3~10 天不等, 平均 6.5 天, 21 例仅表现为低热、头痛, 其余病例为程度轻重不一的中毒表现和/或毛细血管损伤的表现; 白细胞正常或升高, 22 例查到异型淋巴细胞, 其所占比例为 3%~57%; 32 例尿蛋白 ++~+++ 及尿素氮升高; 所有病例均有肝功能异常表现; 病人发病初期抗-HFRS-IgG 为 1:320~5 120, 抗-HFRS-IgM(+); 46 例属家鼠型, 1 例属混合型。④鼠间疫情: 5 年间, 户外捕鼠 4 种 203 只, 其中褐家鼠 184 只, 小家鼠 17 只, 麝鼠和明花纹松鼠各 1 只; 户内捕

鼠 2 种 232 只, 其中褐家鼠 178 只, 小家鼠 34 只; 平均鼠密度 5.04%, 户内鼠密度 4.07%, 户外鼠密度 5.64%; 累计送检鼠心肺标本 223 份, 各年度均检测出褐家鼠和/或小家鼠 HFRS 抗原和/或抗体阳性标本, 平均感染率 9.87%。阳性标本分别采自昌平镇(包括城南和城北办事处)、南口镇、马池口镇。

3. 讨论: 昌平区 HFRS 自然疫源地可能为家鼠型。47 例病人中家鼠型 46 例。优势鼠种为褐家鼠, 且心肺阳性标本均为褐家鼠和小家鼠; 另外, 病例的发病时间和临床表现与疫区分型基本相印证。大多数患者症状较轻, 体征不明显。近一半的患者仅表现为低热、头痛, 极易误诊; 部分患者全病程体温不高, 但出血现象明显, 或全身中毒症状明显, 或尿蛋白 ++~+++ 相反, 部分患者体温高达 39~40℃ 或更高, 但全身中毒症状和出血现象并不明显。按传统的依病情轻重的分型法很难进行分型。虽然连续几年在全区范围内开展以宣传教育、灭鼠和预防接种并举的综合防治措施, 使 HFRS 的发病率及增长率均处于当地较低水平, 但 HFRS 在昌平区是近年才出现的少见传染病, 人群普遍缺乏免疫力。防鼠灭鼠措施不仅耗资多, 难度大且效果难以持久, 接种疫苗虽然被证实为预防出血热最有效的措施, 但由于许多人心存侥幸、疫苗价格因素、一定的接种副反应和间隔时间较长的 3 针接种方案, 使大面积的预防接种工作难以实施, 短期内人群间很难形成有效的免疫屏障, 估计造成爆发性流行的可能性较小, 但今后散发流行的可能性很大, 防治不容乐观。

(收稿日期: 2002-05-25)
(本文编辑: 尹廉)