

非饮食因素在海岛居民胃癌高发中的作用研究

陈 坤¹, 王建跃², 裘炯良¹, 张立军², 水黎明¹

Non-dietary factors and gastric cancer in residents of islands

CHEN Kun, WANG Jian-yue, QIU Jiong-liang, et al

Department of Epidemiology, School of Public Health, Zhejiang University Hangzhou 310031, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationships between non-dietary factors and risk of gastric cancer in residents of islands. **Methods** A frequency-matched design case-control study was used. In 103 cases of gastric cancer newly diagnosed in 2001 and 133 controls randomly selected among the residents of islands. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of non-dietary factors were estimated using non-conditional logistic regression models. **Results** Increased risk of gastric cancer were associated with yellow-wine drinking ($OR = 1.81$, 95%CI: 1.21 ~ 2.71), chronic gastritis ($OR = 7.05$, 95%CI: 2.37 ~ 20.92), history of gastric cancer in parents ($OR = 5.75$, 95%CI: 1.13 ~ 29.38), and depression ($OR = 1.95$, 95%CI: 1.24 ~ 3.07). The heritability of GC was estimated to be 37.8 ± 11.2 (%). **Conclusion** Yellow-wine drinking, chronic gastritis, family history of cancer and psychological factors in a certain extent affect the occurrence of gastric cancer in residents of islands.

Keywords: Gastric cancer; Heritability; Case-control study; PAR%

摘 要: **目的** 研究海岛地区居民非饮食因素与胃癌发病的联系,为采取有效的防治措施提供科学依据。**方法** 采用 1:1 频数匹配的病例对照研究法,随机选择舟山市原发性胃癌新发病例 103 例和人群对照 133 例,进行胃癌流行病学调查,并以非条件 Logistic 回归法分析各因素与胃癌发生的关系。**结果** 在调整了部分饮食因素的影响后,饮黄酒史 ($OR = 1.81$, 95%CI: 1.21 ~ 2.71),慢性胃炎史 ($OR = 7.05$, 95%CI: 2.37 ~ 20.92),父母患胃癌史 ($OR = 5.75$, 95%CI: 1.13 ~ 29.38),心理状况差 ($OR = 1.95$, 95%CI: 1.24 ~ 3.07) 等可明显增加胃癌发生的相对危险性。胃癌一级亲属(父母)的遗传度为 37.8 ± 11.2 (%)。**结论** 饮黄酒史、慢性胃炎史、癌症家族史及心理因素对海岛居民胃癌的高发有一定的影响。

关键词: 胃癌; 遗传度; 病例对照研究; 人群归因危险度

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2003)03-0236-04

0 引言

胃癌(Gastric Cancer, GC)目前在世界多数国家内是常见的癌症之一。随着社会经济的发展,部分西方发达国家的胃癌发病已呈渐降趋势,而我国的许多城市,在过去 20 年中,其死亡率仍有上升的势头^[1],尤其是沿海及海岛地区,如舟山群岛,近几十年来海岛上居民的胃癌发病、死亡率一直居高不下,据恶性肿瘤的监测资料显示:舟山胃癌的死亡率约为 36.71 / 10 万,占癌亡总数的 30.40%,明显高于全国胃癌的发病水平。

胃癌的发生是多因素、多基因、多阶段作用的结果,其不仅与饮食因素密切相关,而且部分非饮食因素如烟酒嗜好、胃慢性疾病和心理因素及癌症家族史等亦起到重要的作用^[2-4]。为此,本次研究应用以人群为基础的病例对照研究方法对胃癌的非饮食影响因素进行探索,为采取有效的防治措施提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象的选择

1.1.1 病例 自 2001 年 1 月起经县及县级以上医院确诊为新发胃癌病人共 138 例(其中 10 例(7.3%)在调查前已死亡,18 例(10.2%)由于其居住岛屿较为偏僻遥远,使调查无法进行,7 例(5.1%)拒访),实访者 103 例,年龄 30 ~ 85 岁,均在舟山群岛居住 10 年以上。103 例中有病理学和细胞学确诊的分别为 56.3% 和 30.8%,两者合计为 87.1%。肠型与弥漫型

收稿日期:2002-06-26; 修回日期:2002-10-17

基金项目:卫生部基金资助项目(WKZ-2001-1-17)

作者单位:1. 310031 杭州,浙江大学公共卫生学院流行病学教研室; 2. 舟山市疾病控制中心

胃癌的比值为3.8 1。

1.1.2 对照 以与病例同年龄(±5岁)、同性别、同居住地作为1:1频数匹配条件,采用三阶段整群随机抽样方法从舟山海岛的自然人群中选择相应对照。在选择过程中剔除有慢性胃肠道疾病史、肿瘤史等病的患者。

1.2 调查内容及方法

采用统一编制并经过预调查的调查表,由经过培训考核合格的调查员直接询问被调查对象后填写。调查内容主要有:一般状况、饮食史、烟酒不良嗜好、疾病史、肿瘤家族史及心理因素等项内容。病例回答内容为癌症确诊前的状况,对照回答的内容亦为病例诊断时间以前的情况。

1.3 资料统计分析

1.3.1 调查表经统一编码后,由专门人员用Epi info6.0软件输入IBM PC微机(通过二次输入控制差错),并建立数据库。计数资料采用²检验;计量资料均以对照组四分位法分为等级变量,并运用SAS6.12软件对各变量进行非条件Logistic回归分析;另外,进一步应用Bruzzi等^[5]提出的病例对照研究中PAR%估计方法计算校正各干扰因素后的调整人群归因危险度百分比值(PARc%)。

1.3.2 对每一个调查对象询问其一级亲属和二级亲属中是否有人死于癌症。一级亲属指调查对象的父母、兄弟姐妹和子女;二级亲属指调查对象的祖父母、外祖父母、叔伯姑舅姨、侄子女、外甥、孙子女、外孙子女。胃癌遗传度的计算利用Falconer法估计。

2 结果

2.1 资料的均衡性

对频数匹配的因素(年龄、性别与居住岛屿)进行了均衡性检验,结果表明:病例组平均年龄为63岁(四分位间距:52~68),略高于对照组的60岁(四分位间距:49~68),将年龄变量转换为以10岁为一组的等级变量后,经²检验, $P>0.05$;对性别及居住地因素的检验结果显示,病例与对照组之间的分布均匀,差异未达统计学显著性(P 值分别为0.210和0.202)。

2.2 单因素分析

2.2.1 吸烟史与胃癌

吸烟比例在病例组和对照组中的差异未达显著性($OR=1.25$,95%CI: 0.65~2.41)。对开始吸烟的年龄作等级分析未发现随着开始吸烟年龄的提早而胃癌罹患率提高的趋势。另外,对一生吸烟总支数进行比较,同样未发现吸烟量与患胃癌危险性 OR 间存在任何显著性的剂量反应关系(趋势检验的 P 值大于0.05)。

2.2.2 饮酒史与胃癌

饮酒比例在病例组和对照组间差异未达显著性($OR=1.25$,95%CI: 0.65~2.41)。对开始饮酒的年龄作等级分析未发现随着开始饮酒年龄的提早而胃癌罹患率提高的趋势(趋势检验的 P 值大于0.05)。进一步对一生饮白酒、黄酒、啤酒总量分别作等级分析,结果发现一生饮黄酒总量与胃癌的发生相关:第三分位值的比值比(OR)达3.36, $P<0.01$,并且趋势检验差异有显著性,提示饮黄酒与患胃癌危险性 OR 间有较显著的剂量反应关系存在;而饮白酒和啤酒在本次研究中未显示其与胃癌的相关关系,见表1。

表1 饮酒与胃癌的单因素logistic回归分析

因素	B	S.E.	OR	OR 95 %CI	P 值
饮酒史	0.223	0.336	1.25	0.65 ~ 2.41	0.507
开始饮酒					
年龄(岁)					
28 -	-	-	1.00	-	-
23-	-1.014	0.593	0.36	0.11 ~ 1.16	0.087
20-	-0.920	0.709	0.40	0.10 ~ 1.60	0.195
<20	-0.500	0.474	0.61	0.24 ~ 1.54	0.292
趋势检验 $P>0.05$					
一生饮黄酒					
不饮	-	-	1.00	-	-
总量(千两)					
<31.5	-0.007	0.482	0.99	0.39 ~ 2.55	0.988
31.5-	0.282	0.474	1.33	0.52 ~ 3.35	0.551
90.0-	1.211	0.409	3.36	1.51 ~ 7.48	0.003
趋势检验 $P<0.01$					

2.2.3 个人疾病史与胃癌

慢性胃炎史、胃溃疡史在病例组与对照组间的差别有显著性, OR 值分别为5.40和3.78, P 值均小于0.05。进一步根据这两种疾病的患病时间作等级分析,结果分别如下:慢性胃炎史与胃癌存在着较显著的时间反应关系,即随着慢性胃炎史患病时间的延长,胃癌的罹患率相应升高(趋势检验: $P<0.01$);而对胃溃疡史与胃癌的研究未发现存在显著性的时间反应关系。其它疾病如结直肠炎史、贫血史、胆道疾病史等在病例组与对照组间均未发现差异有显著性,见表2。

表2 疾病史与胃癌的单因素logistic回归分析

因素	B	S.E.	OR	OR 95 %CI	P 值
慢性胃炎史	1.687	0.363	5.40	2.65 ~ 11.00	<0.001
患病时间					
无	-	-	1.00	-	-
(年)					
<9	2.028	0.697	7.60	1.94 ~ 29.77	0.004
9-	1.065	0.523	2.90	1.04 ~ 8.09	0.042
27-	2.055	0.799	7.81	1.63 ~ 37.36	0.010
趋势检验 $P<0.01$					
胃溃疡史	1.330	0.550	3.78	1.29 ~ 11.11	0.016
患病时间					
无	-	-	1.00	-	-
(年)					
<8	0.519	0.944	1.68	0.26 ~ 10.68	0.582
8-	0.769	0.896	2.16	0.37 ~ 12.48	0.391
27-	-0.045	1.022	0.96	0.13 ~ 7.09	0.965
趋势检验 $P>0.05$					

2.2.4 癌症家族史与胃癌

(1)对每一个调查对象询问其一级亲属和二级亲属中是否有人死于癌症。一级亲属指调查对象的父母、兄弟姐妹和子女;二级亲属指调查对象的祖父母、外祖父母、叔伯姑舅姨、侄子女、外甥、孙子女、外孙子女。但本次研究亦未发现癌症家族史在病例组与对照组间的差别有显著性,OR 值分别为 1.69 , $P > 0.05$ 。一级亲属和二级亲属中有癌症史的比例在两组间较为接近,其 OR 值虽均大于 1.00 (提示为危险因素),但差异均未达统计学上的显著性。进一步对家族中有胃癌患病史者作一比较,发现一级亲属中仅父母患胃癌在两组间的差异达显著性意义 ($OR = 2.64$,95%CI: 1.01 ~ 6.89);二级亲属中未发现类似

阳性结果。

(2)对一级亲属(父母)的胃癌遗传度分析结果,可见胃癌一级亲属(父母)的遗传度为 $37.8 \pm 11.2 (\%)$,显著性检验 t 值为 3.38 ($P < 0.05$) ,见表 3。

2.2.5 心理因素与胃癌

在心理因素中与胃癌相关的因素主要有:缺乏幸福感、容易生气、常生气后进食、操心家庭问题等(其 OR 值依次为: 5.71、2.90、3.10、1.93 , P 值均小于 0.05);对心理状况、对家庭满意程度等指标进一步作等级分析,结果发现随着不愉快感的增强,对家庭不满意程度的增加,胃癌发生的可能性亦相应提高(趋势检验: $P < 0.01$) ,呈现明显的剂量反应关系,见表 4。

表 3 胃癌一级亲属(父母)遗传度的估计

亲缘关系	人数	患者数	$q \%$	值	a 值	b	S_h^2	$h^2 \pm S_h^2 (\%)$	P
对照父母	266	7	2.63	1.943	2.323				
病例父母	206	14	6.80	1.491	1.931	0.189	0.112	37.8 ± 11.2	<0.05

表 4 心理因素与胃癌的单因素 logistic 回归分析

因 素		B	S.E.	OR	OR 95 %CI	P 值
无幸福感		1.742	0.458	5.71	2.33 ~ 14.01	<0.001
容易生气		1.065	0.280	2.90	1.68 ~ 5.03	<0.001
常生气后进食		1.132	0.435	3.10	1.32 ~ 7.28	0.009
操心家庭问题		0.656	0.277	1.93	1.12 ~ 3.32	0.018
心理状况	很愉快	-	-	1.00	-	-
	一般	0.963	0.315	2.62	1.41 ~ 4.85	0.002
	有压抑感	1.475	0.949	4.37	0.68 ~ 28.09	0.120
	不愉快	2.662	0.519	14.33	5.18 ~ 39.62	<0.001
趋势检验 $P < 0.01$						
对家庭满意程度	满意	-	-	1.00	-	-
	一般	0.160	0.397	1.17	0.54 ~ 2.56	0.687
	不满意	1.336	0.466	3.80	1.53 ~ 9.47	0.004
趋势检验 $P < 0.01$						

2.3 多因素分析

在单因素分析的基础上,选择 P 值较小的变量进入多因素非条件 Logistic 回归模型,同时校正部分饮食因素(饮食习惯、部分食品的摄入量等),在分析过程中逐步剔除意义较小的变量,综合评价各因素对胃癌的作用,最后进入回归模型的因子见表 5。

表 5 胃癌多因素 logistic 回归分析

因 素	S.E.	Wald	P	OR	OR 95 %CI
饮黄酒史	0.594 0.383 0.206	8.29	0.004	1.81	1.21 ~ 2.71
慢性胃炎史	1.953 0.445 0.555	12.36	0.000	7.05	2.37 ~ 20.92
父母患胃癌史	1.75 0.276 0.832	4.42	0.035	5.75	1.13 ~ 29.38
心理状况	0.666 0.369 0.232	8.24	0.004	1.95	1.24 ~ 3.07

注: 为标准回归系数;
校正的饮食习惯包括:喜吃烫食、喜欢炒的方式(动物类)、三餐定时等;
校正的食物种类包括:腌晒食品、马面鱼、青葱属蔬菜、胡萝卜等。

另外,经 Logistic 回归模型拟合后计算出的调整其它因素的各危险因素归因危险度百分比(PARc%)的结果为:饮黄酒的 PARc% 为 15.9% ,慢性胃炎史的 PARc% 为 30.8% ,父母患胃癌史的 PARc% 为 11.2% ,而心理状况的 PARc% 达到 36.7% 。

3 讨论

3.1 饮酒史与胃癌 对饮酒与胃癌的关系研究者意见不一^[6,7] ,多数研究者认为两者无联系,或仅与贲门癌有关^[4]。墨西哥的研究显示:每周饮 10 杯酒与胃癌的相关达显著性意义 ($OR = 2.93$,95%CI= 1.27 ~ 6.75)^[8]。本次研究发现常饮黄酒是胃癌发生的危险因素,经校正部分饮食因素的作用后,其 OR 值仍有统计学的显著性意义 ($OR = 1.81$,95%CI: 1.21 ~ 2.71) ,并且随着饮酒量的递增,胃癌的罹

患率也呈上升趋势 ($P < 0.05$)。有文献报道^[7], 饮烈性酒(白酒)与胃癌的关系更密切, 但本次调查未发现饮烈性酒与胃癌的罹患率的关系达到显著性意义, 分析原因可能与舟山海岛居民饮白酒的人数较少从而导致假阴性结果有关。饮酒致癌的机理研究证实, 酒精既可作为致癌物的溶剂而促进致癌物吸收, 又可造成胃粘膜的物理性损伤, 在刺激胃粘膜增加对致癌物敏感性的同时, 使胃粘膜上皮细胞在反复的损伤与修复之中增加变异的机会^[9]。

3.2 慢性胃炎、胃溃疡与胃癌 本次调查发现, 慢性胃炎史、胃溃疡史在病例组与对照组间的差异有显著性意义, OR 值分别为 5.40 和 3.78, P 值均小于 0.05。进一步根据患病时间作等级分析, 结果提示慢性胃炎史与胃癌存在着较显著的时间反应关系 ($P < 0.01$), 并且在固定其它因素之后, 慢性胃炎史与胃癌的相关性仍非常显著 ($P < 0.001$)。

慢性胃溃疡虽被世界卫生组织 (WHO) 列为胃癌前状态, 但其是否真正与胃癌相关, 国内外的结论尚不一致。本次研究结果中胃溃疡史未进入多因素 Logistic 回归模型, 并不支持溃疡与胃癌显著相关的结论。

3.3 癌症家族史、遗传因素与胃癌

胃癌发生具有明显的家族聚集性倾向, 其原因虽然不排除由于共同饮食习惯和生活环境而诱发癌症, 但是遗传因素对胃癌发生所起的作用仍值得进一步的研究。Videback 等追踪随访了 302 例胃癌患者的亲属, 发现其胃癌的发病率达到无胃癌家族史者的 4 倍以上。另有文献报道胃癌的遗传度为 21.42%, 分离比为 0.12, 提示胃癌的发生中遗传因素的作用的确不容忽视^[10], 并且是通过多个微小效应的基因(微效基因)共同、长期作用, 累积产生一个总效应后, 从而引发癌症。通过对多种癌基因(如 *ras* 癌基因、*c-erbB-2* 基因等)和抑癌基因(如 *p53* 基因、*DCC* 基因等)的突变情况的研究也表明了胃癌与遗传的相关性^[11]。本研究通过调整诸多与胃癌有明显关联的因素后(包括部分饮食因素), 父母患胃癌史仍呈现显著的危险性效应 ($OR = 5.75$, 95%CI: 1.13 ~ 29.38), 遗传度分析结果为 37.8 ± 11.2 (%), 进一步印证了这

一观点。

3.4 心理因素与胃癌

国内外文献报道心理因素与胃癌的发生有明显关联, 并且有关这方面的研究亦已逐渐成为癌症研究的热点之一^[3]。本次调查发现, 在调整其它因素(包括部分饮食因素)的效应之后长期处于压抑、不愉快状态与胃癌的相关有显著性意义 ($OR = 1.95$, $P < 0.01$), 与 WatabeK 等的报导一致^[12]。

胃癌的病因很复杂, 难以用单一因素作出解释。本次研究重点探索了舟山海岛地区胃癌发生的非饮食危险因素, 希望解释沿海地区胃癌高发的可能原因, 及进一步采取有效的防治措施有所帮助。

参考文献:

- [1] 戴旭东, 孙喜文. 黑龙江省人口主要死因、恶性肿瘤死亡及预期寿命调查研究[M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1997.44.
- [2] Azevedo LF, Salgueiro LF, Claro R, et al. Diet and gastric cancer in Portugal: a multivariate model[J]. Eur J Cancer Prev, 1999, 8 (1): 41-48.
- [3] 孙喜斌, 陆建邦, 戴涤新, 等. 心理因素及癌症家族史与胃癌关系的病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2001, 9 (1): 12-14.
- [4] Chow WH, Swanson CA, Lissowsky J, et al. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland[J]. Int J Cancer, 1999, 81 (6): 871-876.
- [5] Bruzzi P, Green SB, Byar DP, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data[J]. Am J Epidemiol, 1985, 122 (5): 904-914.
- [6] D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S. Alcohol consumption and the risk of gastric cancer[J]. Nutr Cancer, 1994, 22 (1): 57-64.
- [7] Chen MJ, Chiou YY, Wu DC, et al. Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-based case-control study in Taiwan[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95 (11): 3242-3249.
- [8] Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Ramirez-Espitia A, et al. Alcohol consumption and gastric cancer in Mexico[J]. Cad Saude Publica, 1998, 14 (Suppl): 325-332.
- [9] Homann N, Karkkainen P, Koivisto T, et al. Effect of acetaminophen on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89 (22): 1692-1697.
- [10] 吴建中, 丁建华, 李苏平, 等. 泰兴市胃癌的分离比及遗传度估算[J]. 中国肿瘤, 2001, 10 (5): 265-266.
- [11] de Triest M, de Rooij J, Bos JL, et al. Measurement of GTP-bound Ras-like GTPases by activation-specific probes[J]. Methods Enzymol, 2001, 333: 343-348.
- [12] Watabe K, Nishi M, Miyake H, et al. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study[J]. Oncol Rep, 1998, 5 (5): 1191-1194.

(安凤校对)