

·基础研究·

胃癌高发区武威市胃癌发病因素探讨

罗好曾, 米登海, 景天忠, 许青, 杨旺胜, 杨国泉, 王淑珍, 刘功汉, 苏诚玉

Risk Factors of Gastric Cancer in Wuwei City—an Endemic Region of Gastric Cancer

LUO Hao-Zeng, MI Deng-Hai, JING Tian-Zhong, XU Qing, YANG Wang-Sheng,
YANG Guo-Quan, WANG Shu-Zhen, LIU Gong-Han, SU Cheng-Yu

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** Researches show that epidemiologic factors of gastric cancer include living habit, eating moldy food and pickles, dystrophy, lack of microelements, and inherit, etc. This study was to explore universalities of these factors in Wuwei, a city in northwest China with high incidence of gastric cancer, and provide evidences for the first-prevention of gastric cancer. **METHODS:** Family histories of the residents in Wuwei City were investigated with case-control method. Separating ratio and heredity degree of gastric cancer were calculated with Li-Mantel-Cart method and Falconer's regression method. Chronic gastritis patients were followed-up by home-visit, gastroscopy, and pathology. Cancerigenic fungi and volatility N-nitrosate compounds in residents' meal, *Helicobacter pylori* (Hp) in gastric mucosa, and total content of vitamin C in 293 healthy adults' serum were detected by culture, authentication, and laboratory examinations. **RESULTS:** In Wuwei City, the separating ratio of gastric cancer was 0.077; the heredity degree of first-degree relatives was 22.91%; cancerization rate of year in person of atrophic gastritis crowd was 1.09%. Eight kinds of nitrosamine and 14 kinds of cancerigenic fungi were detected from residents' meal. Total content of vitamin C in serum of the 293 healthy adults in summer was (5.74±2.79) mg/L. Positive rate of Hp in gastric mucosa of the residents was 67%. **CONCLUSION:** The major extrinsic factors of gastric cancer in Wuwei City include various strong carcinogens existing in residents' meal and lack of vitamin C; its intrinsic factors include infection of Hp, atrophic gastritis (especially atypical hyperplasia), and heritage susceptibility.

KEYWORDS: Stomach neoplasms/Epidemiology; Risk factor; Chronic atrophic gastritis; *Helicobacter pylori*; Multi-genes inherit

甘肃省武威市肿瘤防治研究所
流行病学研究室,
甘肃 武威 733000

Epidemiology Laboratory,
Tumor Prevention and Cure
Research Institute of Wuwei City,
Wuwei, Gansu, 733000,
P.R.China

通讯作者: 罗好曾

Correspondence to: LUO Hao-Zeng

Tel: 86-935-3313491

Fax: 86-935-2268166

E-mail: ygq@zlyy.com

收稿日期: 2004-07-13

修回日期: 2004-10-18

【摘要】背景与目的: 国内外研究结果显示, 胃癌的流行因素涉及居民的生活习惯、进食霉变食品和腌制酸菜、营养失衡、微量元素缺乏以及遗传等因素。本研究旨在探讨这些因素在我国西北部胃癌高发区-武威市的普遍性, 给胃癌一级预防提供病因线索。方法: 用病例-对照研究方法对武威市居民的胃癌家族史进行调查。按 Li-Mantel-Cart 法及 Falconer 回归法计算胃癌分离比与遗传度。用家访及胃镜+胃粘膜病理检查对萎缩性胃炎患者进行随访观察。用培养鉴定及实验检测等手段检测居民膳食中的致促癌真菌、挥发性 N-亚硝基化合物, 胃粘膜中的幽门螺杆菌及 293 名健康成人血清总维生素 C 含量。结果: 武威市胃癌的分离比为 0.077, 一级亲属的遗传度为 22.91%。萎缩性胃炎人群的人年癌病率为 1.09%。居民膳食中检出 8 种亚硝胺, 14 种致促癌真菌。健康成人夏季血清总维生素 C 含量平均为 (5.74±2.79) mg/L, 其中 < 5.00 mg/L (维生素 C 不足) 者 110 例 (37.54%), ≤ 2.00 mg/L (维生素 C 严重不足) 者 32 例 (10.92%)。居民胃粘膜中幽门螺杆菌的检出率高达 67%。结论: 武威市居民的膳食中存在致促癌真菌、挥发性 N-亚硝基化合物等多种强致癌物质, 又缺乏维生素 C 等防护因素是武威市胃癌发病的主要外因, 胃内幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎特别是异型增生以及遗传易感性是导致癌变的内环境。

关键词: 胃肿瘤/流行病学; 危险因素; 慢性萎缩性胃炎; 幽门螺杆菌; 多基因遗传

中图分类号: R73-31 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2005)05-0563-04

胃癌是由多种因素长期作用所致的消化道癌症,世界不同国家和地区的主要致癌因素、促癌因素和保护因素可能有所不同,形成发病率明显差异的地区分布。国内外研究结果显示,其流行因素涉及居民的生活习惯、进食霉变食品和腌制酸菜、营养失衡、微量元素缺乏以及遗传等因素。为探讨这些因素在我国西北部胃癌高发区——武威市的普遍性,给胃癌一级预防提供病因线索,我们自1978年起开展了胃癌危险因素的流行病学的研究工作。从家族史、遗传、居民食品真菌污染情况、健康居民血清维生素C含量、居民嗜食的两种自制酸菜挥发性N-亚硝基化合物含量以及居民胃粘膜幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染等方面进行了探讨,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 胃癌发病资料

胃癌发病资料来自武威市1996年1月1日~2000年12月31日肿瘤登记报告。人口资料由武威市公安、统计部门提供。统计指标均按《中国肿瘤登记工作指导手册》^[1]介绍的方法进行。中国人口调整率按1982年全国人口调整。

1.2 胃癌病例-对照研究

胃癌先证者(病例)均为武威市肿瘤医院内、外科2003年1月1日~2003年4月30日收治的武威籍住院病人,如果一个家系内有2例或2例以上的胃癌患者,以最近发病病例为先证者,并由此确定核心家系。同时选择与先证者无血缘关系的近邻作为对照核心家系。用特制的调查表,有专门培训的医师以先证者和对照核心家系为核心面访,详细调查其三级(一、二、三级)、二系(父系、母系)、四代(上两代、同代和下一代)亲属。一级亲属包括:父母、同胞、子女;二级亲属包括外/祖父母、叔、伯、姑、舅、姨;三级亲属包括堂兄妹、表兄妹。调查内容包括一般情况,胃癌病史等。

1.3 萎缩性胃炎随访观察

对1978年5月、1982年6月胃癌普查时检出的164例萎缩性胃炎患者每年进行一次家访,并每隔2~4年分别进行一次胃镜加胃粘膜病理检查。

1.4 居民两种自制酸菜中挥发性N-亚硝基化合物测定

采集武威市居民1985年10月中旬的浆水酸菜(老法加面汤)26份及清水酸菜(新法,不加面汤)31份,由北京市肿瘤研究所用气相色谱、热能

分析仪测定挥发性N-亚硝基化合物。

1.5 居民食品真菌培养鉴定

于1978年3月~1981年9月采集当地居民食用的小麦43份、面粉254份、小米318份、馍馍313份、酸菜333份及醋239份等6种食品共1500份,分别接种于Czapek培养基置于27℃恒温箱内培养,于5~7天开始涂片镜检,鉴定菌种。

1.6 居民血清维生素C测定

采用二阶段抽样方法,于1984年6~8月采集武威市城镇健康成人血清293份。用上海分析仪器厂产751型分光光度计比色。用双蒸水做空白对照,用1 μg/ml抗坏血酸做标准管,绘制标准曲线。血清总维生素C含量按《应用营养学》^[2]标准进行评价,即血清总维生素C含量>5.00 mg/L者视为充裕,≤5.00 mg/L者视为不足,≤2 mg/L者视为严重不足。

1.7 Hp检测

用Warhin-Starry嗜银染色法和1%次甲基蓝染色检测Hp。检测标本均为2001年2月~2004年1月间内窥镜下取材的胃粘膜组织,取胃窦、胃角和幽门管的粘膜组织3~5块。标本经10%中性甲醛固定。进行常规脱水、透明石蜡包埋和连续切片6张,进行病理诊断、Hp检测。癌旁组织指距癌组织边缘3 cm以外,5 cm内的并经病理证实不是癌的胃粘膜组织。

1.8 统计学方法

采用Li-Mantel-Cart法进行胃癌分离比(P)估算。遗传度估计按Falconer回归法计算。采用 χ^2 检验方法进行显著性检验。

2 结果

2.1 胃癌发病率

1996~2000年胃癌发病顺位男女均居第一位,分别占恶性肿瘤发病的44.37%及28.77%。其胃癌粗发病率为55.96/10万(男82.45/10万,女28.06/10万);中国人口调整率为68.04/10万(男98.91/10万,女34.32/10万);世界人口调整率为90.45/10万(男131.87/10万,女45.11/10万);35~64岁世界人口截缩调整率为205.19/10万(男290.74/10万,女108.22/10万);0~74岁累积率为11.43%(男16.82%,女5.58%)。

2.2 胃癌家族史的病例-对照调查结果

251例胃癌现病患者有1例及以上胃癌家族史者51例,占20.32%,251例对照有胃癌家族史者

20例,占7.97%,经统计学检验 $\chi^2=15.99, P<0.01$ 。家族性胃癌的相对危险性一级亲属病例组为对照的1.91倍,二级亲属为对照的1.47倍。病例、对照一级亲属现患率经统计学检验 $\chi^2=11.64, P<0.01$ (现患率病例组为3.15%,对照组为1.64%,)。武威市胃癌的分离比为0.0774,显著小于0.25,其标准误差为0.00006992,95% CI为0.0609~0.0939,即胃癌患者的同胞中胃癌的发病率远低于1/4,与单基因遗传病的分离比相差较大,不仅小于显性遗传,而且小于隐性遗传病的分离比。胃癌一级亲属的遗传度为22.91%,其中男为22.84%,女为21.02%;二级亲属遗传度为20.07%,其中男26.52%,女16.24%。

2.3 萎缩性胃炎随访观察情况

164例萎缩性胃炎癌变15例,癌变率9.15%,其中伴异型增生64人中癌变12例,癌变率18.75%;不伴异型增生100人中癌变3例,癌变率3.00%。若按随访年限算成1374人年,其按人年数计算的癌病率(以下称人年癌变率)为1.09%,以同期武威市各年龄组胃癌发病率为标准,推算本组1374人年的胃癌预期发病数为3.96,与实际发病数15例相比,其标化发病率比为3.79,超过泊松分布99%可信限0.533~2.180的范围, $P<0.01$,统计学差异具有非常显著性意义,萎缩性胃炎伴有异型增生者其癌变率(18.8%,12/64)明显高于不伴异型增生者(3.0%,3/100)($\chi^2=12.07, P<0.01$)。

2.4 两种自制酸菜中挥发性N-亚硝基化合物测定结果

浆水酸菜中测出N-二甲基亚硝胺(NDMA)、N-甲基乙基亚硝胺(NMED)、N-二乙基亚硝胺(NDEA)、N-二丙基亚硝胺(NDPA)、N-亚硝基吗啉(NMOR)、N-亚硝基吡咯烷(NPYR),其总量最高为54.21 $\mu\text{g/L}$;清水酸菜除检出上述6种外,还检出N-甲基亚硝胺(NMPA)及N-亚硝基哌啶(NPIP),其总量最高达162.72 $\mu\text{g/L}$ 。

2.5 真菌及发霉食物

1500份小麦、小米、面粉、馍馍、酸浆菜、醋等6种食品中检出真菌污染者1109份,污染率为73.93%。在1109份长有真菌的样品中,共检出真菌36个属83种。其中检出率高的前8位为优势菌,如细链格孢、蜡叶枝孢、圆弧青霉、杂色曲霉、出芽短梗及产黄青霉在6种食品中均为优势菌;白地霉及酵母菌则是酸菜和醋中的绝对优势菌。检出的致、促癌真菌计5个属14种,检出率高的前5位为致促癌优势菌,则圆弧青霉和杂色曲霉在6种食品

中均为优势致、促癌真菌;白地霉则是酸菜和醋中的绝对优势菌。此外,酸菜中还检出串珠镰刀菌。

2.6 健康居民血清总维生素C含量测定

293名健康成人夏季血清总维生素C含量为 $(5.74\pm2.79)\text{mg/L}$ 。血清总维生素C含量在5.00 mg/L 以下者(不足者)110例(37.54%),其中男65例,女45例,各占49.62%及27.78%;在2 mg/L 及以下者(严重不足者)32例(10.92%),其中男22例,女10例,各占16.79%及6.17%。

2.7 Hp检测结果

600(不包括癌旁组织)份胃粘膜组织中检出Hp感染者402例,感染率为67.00%。其中不同病种的感染率:慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)44.62%(58/130)、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)58.67%(88/150)、异型增生(atypical hypertrophy, GED)87.27(96/110)、胃癌(carcinoma of stomach, GCA)76.19%(160/210)。各型胃粘膜组织的Hp的感染率经统计学检验 $\chi^2=62.64, P<0.01$,差异有极显著性意义。GED、GCA的Hp感染率高于CSG、CAE,呈现随胃粘膜病变的加重Hp感染上升的趋势。虽然Hp的感染率GCA低于GED,但在癌旁组织的检出率高达92.86%(195/210)。

3 讨论

现已证实,膳食营养与胃癌的关系具有特殊的意义。目前普遍公认新鲜蔬菜、水果、豆类食品等具有保护作用,并把这种作用归于其中所含的维生素C和 β 胡萝卜素,维生素E等。武威市居民膳食中缺乏新鲜蔬菜等不合理因素,即使是蔬菜旺季尚有10.39%的健康人处于维生素C严重不足状态。同时小麦、面粉等6种主要食品受到多种致癌真菌污染,其中致癌作用较强的串珠镰刀菌、互隔交链孢霉、圆弧青霉等均为优势真菌。在居民冬春季嗜食的传统食品浆水酸菜中检出了N-二甲基亚硝胺(NDMA)、N-甲基乙基亚硝胺(NMED)等6种亚硝基化合物,其总量最高为54.21 $\mu\text{g/L}$;清水酸菜中检出了8种亚硝基化合物,总量可达162.72 $\mu\text{g/L}$ 。流行病学调查表明,饮用水和食物中的硝酸盐、亚硝酸盐和酰胺摄入量较高的人群胃癌发病率也高,日本1967年胃癌发病率为美国的8倍,居民膳食中硝酸盐含量也较美国高3倍,哥伦比亚的调查表明,在胃癌高发地区,从饮水和蔬菜中摄入的亚硝酸盐含量比胃癌低发地区的对照组高得多^[3]。因此

我们认为膳食中存在致促癌真菌、挥发性 N-亚硝基化合物等多种强致癌物质,又缺乏维生素 C 等防护因素,是本市居民胃癌高发的主要外因。

Hp 感染是引起胃癌高发的重要的生物学因素, Pavsonnet 等^[4]认为 35% 以上的胃癌发病与 Hp 有关。WHO 已将 Hp 列为人类胃癌第一致癌原因。本组资料表明,在慢性胃炎,胃粘膜异型增生及胃癌病例 Hp 感染率均很高,而且随疾病的严重程度 Hp 感染率而增高,此点与我国胃癌高发区山东临朐县^[5]的结果相一致,辽宁胃癌高低发区 Hp 感染检测结果显示^[6],胃癌高发区 Hp 感染率为 60%~62%,而胃癌低发区只有 12.6%。武威市为胃癌高发区, Hp 感染率高达 67%。符合胃癌发病率高 Hp 感染率高的规律。在武威市区内胃癌的发病率随着地域、水系等自然条件的不同而有明显的差异。因此,为验证 Hp 检出率与胃癌发病率呈正相关的规律,必须在不同发病率的地区开展 Hp 的检验工作。以进一步明确 Hp 感染在武威市胃癌病因学中的意义。此外,我们发现癌旁组织 Hp 的检出率高于癌组织的 Hp 感染率。此点我们认为可能与癌组织中粘液层缺乏,不利于 Hp 的生长繁殖,胃粘膜发生癌变后, Hp 发生胃内迁徙,也可能因为胃癌组织内环境不适宜 Hp 生长,或 Hp 发生球形变后仍可致病,但形态性质改变,不易被检出^[7],有待于进一步探讨。

萎缩性胃炎患病率与胃癌死亡率呈正相关。1972 年世界卫生组织的一个小组提出将其列为胃癌癌前疾病。从本组调查的结果看,萎缩性胃炎人群的人年癌变率高达 1.09%,而武威一般人群同期的胃癌发病率水平只有 65.33/10 万,萎缩性胃炎癌变率显著高于武威一般人群的发病率,若以 1982 年武威市各年龄组胃癌发病率为标准,计算萎缩性胃炎人群的标化发病率比,查泊松分布可信限表,有非常显著的统计学差异($P<0.01$),提示萎缩性胃炎与胃癌之间存在着密切的关系。据文献报道,武威市居民萎缩性胃炎患病率为 3.08%^[8],根据概率的乘法原理,如果按此患病几率与本组报告的萎缩性胃炎人群的人年癌变率(1.09%)相乘,其仅由于萎缩性胃炎所致的胃癌发病率可高达 33.57/10 万,超过一般人群胃癌发病率的二分之一,因此认为慢性胃病、特别是萎缩性胃炎患病率高,是本市胃癌高发的主要原因之一,此外,本组随访结果还发现,萎缩性胃炎伴有异型增生者其癌变率显著高于不伴异型增生者

($P<0.01$),这就揭示萎缩性胃炎,尤其是伴有异型增生者的萎缩性胃炎应作为今后胃癌预防的重点人群。

胃癌发病是由遗传和环境因素综合作用的结果。胃癌有家族聚集现象,有肿瘤家族史者发病危险性大,低发区中也有高发家族。从国内现有的癌症遗传流行病学看,肺、肝、大肠、食管等部位的癌症,均具有家族聚集性。分子生物学和分子遗传学研究的证据表明,正常细胞的恶变要涉及遗传物质在结构或调节控制方面的改变,从上一代遗传下去的并非肿瘤的本身,而是对肿瘤的易感性。武威市胃癌先证者的家族中表现出聚集现象,这可能与家族成员携带有共同的易感基因,且生活在共同的致癌环境中有关。一般认为,遗传性疾病可分为单基因和多基因遗传病。根据国内外现有的疾病群体遗传学资料,多基因遗传性疾病的分离比应小于 0.25。武威市胃癌的分离比为 0.0774,其遗传方式不符合单基因遗传规律,而是属于多基因遗传,即多个具有微小效应的基因(微效基因)在某些环境因子作用下,产生一个总效应,最终发生胃癌。本研究估算的胃癌一级亲属的遗传度为 22.91%,与吴建中、沈靖等报告的一级亲属遗传度^[9,10]相仿,说明在胃癌的病因中,遗传因素起着一定的作用,占整个危险因素的 1/5~1/4。

[参 考 文 献]

- [1] 全国肿瘤防治研究办公室. 中国肿瘤登记工作指导手册 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2004:42-64.
- [2] 陈学存. 应用营养学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1984: 258-260.
- [3] 饶克勤,李连弟. 中国恶性肿瘤危险因素研究 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2003:190-191.
- [4] Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer [J]. *Clin North Am*, 1993,22(1):89-90.
- [5] 张 联,马峻岭,潘凯枫,等. 胃癌高和低发区人群幽门螺杆菌及 *cagA*⁺和 *hspA*⁺亚型感染研究 [J]. 中华预防医学杂志, 1998,32(2):67-69.
- [6] 张 联,袁 媛,易应南. 胃癌高发发现场化学病因因素研究 [J]. 中国肿瘤, 1996,5(5):12-14.
- [7] 卢 文,陈丽英,龚华实. 胃癌和癌前病变中幽门螺杆菌感染和增殖细胞核抗原、p53、c-erbB-2 的表达 [J]. 中华肿瘤杂志, 1999,21(2):1225-1227.
- [8] 胡荣华,唐素祯,苏诚玉,等. 甘肃省武威县胃癌高发原因研究 [J]. 肿瘤, 1984,4(4):145-148.
- [9] 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.
- [10] 沈 靖,王润田,邢厚恂,等. 胃癌双 Y 核心家系的遗传流行病学研究 [J]. 癌症, 2000,19(6):582-584.

[编辑及校对:杨允贵]