

· 论 著 ·

## 贵州省原发性肝癌危险因素病例对照研究\*

赵雪珂, 张 权, 陈莎莎, 谭家武, 王文志, 程明亮<sup>△</sup>

(贵阳医学院附属医院感染科, 贵州贵阳 550004)

**摘要:**目的 探讨贵州省人群原发性肝癌(PhC)常见的危险因素。方法 采用成组病例对照研究,通过非条件 Logistic 回归分析及分层分析,对贵州省人群 PhC 常见的危险因素,以及饮酒合并乙型肝炎病毒感染与 PhC 发生的关系进行分析。结果 饮酒( $OR=2.948, 95\%CI 2.096\sim 4.146, P=0.000$ ),5 年前经济状况( $OR=0.386, 95\%CI 0.279\sim 0.534, P=0.000$ )、肝癌家族史( $OR=2.402, 95\%CI 1.372\sim 4.206, P=0.002$ )、吸烟( $OR=3.468, 95\%CI 2.265\sim 5.311, P=0.000$ )、慢性肝病史( $OR=1.502, 95\%CI 1.054\sim 2.141, P=0.024$ )、乙型肝炎病毒感染( $OR=31.999, 95\%CI 19.318\sim 53.002, P=0.000$ )、糖尿病史( $OR=4.750, 95\%CI 2.761\sim 8.171, P=0.000$ )在病例组和对照组间的差异有统计学意义;饮酒合并乙型肝炎病毒感染者 OR 值达 96.903( $95\%CI 35.265\sim 266.275, P=0.000$ )。结论 乙型肝炎病毒感染仍为贵州省人群 PhC 常见的危险因素,而饮酒可增加乙型肝炎病毒感染者患 PhC 的风险。

**关键词:**肝肿瘤;病例对照研究;肝炎,乙型;饮酒

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.10.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)10-1157-04

## A case-control study on risk factors of primary hepatocellular cancer in Guizhou\*

Zhao Xueke, Zhang Quan, Chen Shasha, Tan Jiarwu, Wang Wenzhi, Cheng Mingliang<sup>△</sup>

(Department of Infection, Affiliated Hospital, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**Abstract: Objective** To investigate the common risk factors of primary hepatocellular cancer (PhC) in Guizhou province. **Methods** The group case-control study was adopted. The main related-factors of primary PhC in Guizhou provincial population and the relation between drinking combined hepatitis B viral infection with the PhC occurrence were analyzed by the unconditional Logistic regression analysis and the stratification analysis. **Results** Drinking ( $OR=2.948, 95\%CI 2.096-4.146, P=0.000$ ), economic status 5 years ago ( $OR=0.386, 95\%CI 0.279-0.534, P=0.000$ ), family history of PhC ( $OR=2.402, 95\%CI 1.372-4.206, P=0.002$ ), cigarette smoking ( $OR=3.468, 95\%CI 2.265-5.311, P=0.000$ ), chronic liver disease ( $OR=1.502, 95\%CI 1.054-2.141, P=0.024$ ), HBV infection ( $OR=31.999, 95\%CI 19.318-53.002, P=0.000$ ) and diabetes mellitus ( $OR=4.750, 95\%CI 2.761-8.171, P=0.000$ ), the differences between the patients group and the control group had statistical significance; the OR value of drinking combined with HBV infection was 96.903 ( $95\%CI 35.265-266.275, P=0.000$ ). **Conclusion** HBV infection is still the common risk factor of PhC in Guizhou provincial population. Drinking can increase the risk in the individuals infected with HBV.

**Key words:** liver neoplasms; case-control studies; hepatitis B; alcohol drinking

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PhC)是中国常见的恶性肿瘤之一,其发病率及病死率常年居高不下,严重威胁人民身体健康,为中国经济建设带来诸多负面效应。有研究发现,PhC 常见危险因素有乙、丙型肝炎病毒感染,饮水及食物污染、饮酒、吸烟等,中国以乙型肝炎病毒感染为主,其次,酒精性肝病的发病率逐年增加,已成为仅次于病毒性肝炎的第二肝病病因<sup>[1-2]</sup>,饮酒与 PhC 的关系也日益受到重视。由于既往尚缺较为完善的贵州省 PhC 危险因素调查报告,本课题组在贵州省人群中开展了 PhC 病例对照研究,进一步探讨贵州省人群 PhC 发生的主要危险因素,饮酒与乙型肝炎病毒感染之间是否存在协同致 PhC 的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 受试人群采集,以贵州 9 家三甲医院 2010 年 12 月至 2011 年 12 月新收治确诊的 762 例 PhC 患者作为病例组,诊断符合中国抗癌协会公布的最新肝癌诊断标准<sup>[3]</sup>,从社区人群中选择 798 例非肿瘤居民作为对照组,该组研究对象

在当地居住 10 年以上。对每个受试人员采用统一的调查表进行问卷调查,详细询问年龄、性别、文化程度、经济状况、吸烟饮酒史、既往病史及 PhC 家族史等。其中饮酒定义为每月饮酒 2 次以上,时间超过 1 年<sup>[4]</sup>,不良经济指食物支出占家庭全部生活费用的比例大于或等于 50%<sup>[4]</sup>,清晨空腹采集 5 mL 外周血,检测血清乙型肝炎表面抗原和丙型肝炎抗体。

**1.2 方法** 采用成组病例对照研究,单因素非条件 Logistic 回归分析选出有意义的自变量( $P \leq 0.10$ )再行多因素非条件 Logistic 回归分析,以排除混杂因素的影响,进一步筛选出可能的 PhC 危险性因素。将乙型肝炎表面抗原及饮酒史行分层分析,计算相对危险度的估计值即比值比(odds ratio, OR),分析乙型肝炎病毒感染、饮酒与 PhC 发生的相关性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计学软件进行列联表资料分析、单因素及多因素非条件 Logistic 回归分析,并计算 OR 值及 95% 可信区间(confidence interval, CI)。均衡性检验用  $\chi^2$  检验,采用单因素 Logistic 回归模型筛选研究变量,在单因

\* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)专项课题资助项目(2011CB512114);贵州省科技计划课题资助项目[黔科合 SZ(2011)3001]。作者简介:赵雪珂(1977-),副主任医师,博士研究生,主要从事肝脏疾病基础研究及临床工作。△ 通讯作者, Tel: 13608596566; Email: chengml@21cn.com。

素分析的基础上,选择有统计学意义的变量( $P \leq 0.10$ )进行多因素非条件 Logistic 回归分析,采用 Binary logistic Forward-LR 法;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 均衡性检验** 病例组共 762 例,其中男 602 例,女 160 例;年龄 22~89 岁,中位 51 岁。对照组 798 例,其中男 458 例,女 340 例;年龄 19~86 岁,中位 48 岁。病例组与对照组在性别、年龄、文化程度分布上不均衡,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),在民族及城乡分布是均衡的,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 单因素非条件 Logistic 回归分析** 结果发现,可能的 PHC 危险因素有 6 个,包括 PHC 家族史( $OR = 4.303, 95\%CI 2.982 \sim 6.209$ )、慢性肝病史( $OR = 2.887, 95\%CI 2.305 \sim 3.616$ )、吸烟史( $OR = 2.237, 95\%CI 1.737 \sim 2.881$ )、糖尿病史( $OR = 2.052, 95\%CI 1.483 \sim 2.842$ )、饮酒史( $OR = 2.229, 95\%CI 1.788 \sim 2.780$ )、乙型肝炎病毒感染( $OR = 11.678, 95\%CI 8.916 \sim 15.295$ );可能的保护因素有 1 个,即 5 年前经济状况良好( $OR = 0.190, 95\%CI 0.151 \sim 0.239$ ),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 多因素非条件 Logistic 回归分析** 结果表明,可能的 PHC 危险性因素有 6 个,包括吸烟史( $OR = 3.468, 95\%CI 2.265 \sim 5.311$ )、慢性肝病史( $OR = 1.502, 95\%CI 1.054 \sim 2.141$ )、PHC 家族史( $OR = 2.402, 95\%CI 1.372 \sim 4.206$ )、饮酒史( $OR = 2.948, 95\%CI 2.096 \sim 4.146$ )、乙肝病毒感染( $OR = 31.999, 95\%CI 19.318 \sim 53.002$ )、糖尿病( $OR = 4.750, 95\%CI 2.761 \sim 8.171$ ),可能的保护性因素有 1 个,即 5 年前经济状况良好( $OR = 0.386, 95\%CI 0.279 \sim 0.534$ ), $OR$  值是在同时调整了性别、年龄、文化程度因素后计算所得,见表 3。

表 1 病例组与对照组均衡性检验

项目	病例组( $n=762$ )	对照组( $n=798$ )	$\chi^2$	$P$
性别			82.587	0.000
男	602	458		
女	160	340		
年龄(岁)			60.424	0.000
<30	122	259		
30~50	161	141		
50~70	339	303		
>70	140	95		
文化程度			40.073	0.000
初中及以下	360	260		
高中或中专	240	360		
大专及以上	162	178		
民族			0.171	0.680
汉族	593	613		
少数民族	169	185		
城乡分布			0.112	0.738
城镇	499	530		
乡村	263	268		

**2.4 饮酒与乙型肝炎病毒感染的分层分析** 将非乙型肝炎和非饮酒作为 A 组、乙型肝炎和非饮酒作为 B 组、非乙型肝炎和饮酒作为 C 组、乙型肝炎和饮酒作为 D 组,结果发现,饮酒可显著增高乙型肝炎病毒感染者患 PHC 的风险。调整  $OR$  值为调整性别、年龄、文化程度、PHC 家族史、慢性肝病史、吸烟史、糖尿病史、5 年前经济状况后计算所得,见表 4。

表 2 PHC 发病相关因子单因素非条件 Logistic 回归分析

分析因素	病例组( $n=762$ )	对照组( $n=798$ )	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
PHC 家族史								
无	621	758						
有	141	40	1.459	0.187	60.801	0.000	4.303	2.982~6.209
慢性肝病史								
无	442	638						
有	320	160	1.160	0.115	85.118	0.000	2.887	2.305~3.616
吸烟史								
无	552	682						
有	210	116	0.805	0.121	38.896	0.000	2.237	1.737~2.881
高血压史								
无	669	710						
有	93	88	0.115	0.158	0.526	0.468	1.122	0.823~1.529
糖尿病史								
有	648	735						
无	114	63	0.719	0.166	18.768	0.000	2.052	1.483~2.842
高脂血症史								
有	675	704						
无	87	94	-0.035	0.158	0.050	0.823	0.965	0.708~1.316
饮酒史								
有	462	618						
无	300	180	0.802	0.113	50.728	0.000	2.229	1.788~2.780
乙型肝炎表面抗原								
阴性	326	716						
阳性	436	82	2.458	0.138	318.703	0.000	11.678	8.916~15.295
丙型肝炎抗体								
阴性	738	779						

续表 2 PHC 发病相关因子单因素非条件 Logistic 回归分析

分析因素	病例组(n=762)	对照组(n=798)	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
阳性	24	19	0.288	0.311	0.854	0.355	1.333	0.724~2.454
5年前经济								
不良	342	647						
良好	420	151	-1.661	0.116	204.653	0.000	0.190	0.151~0.239
近1年经济								
不良	42	32						
良好	210	220	-0.085	0.144	0.350	0.554	0.919	0.693~1.217

表 3 PHC 发病相关因子多因素非条件 Logistic 回归分析

分析因素	赋值	$\beta$	SE	Wald	df	P	OR	95%CI
吸烟史								
无	0							
有	1	1.244	0.217	32.713	1	0.000	3.468	2.265~5.311
慢性肝病史								
无	0							
有	1	0.407	0.181	5.078	1	0.024	1.502	1.054~2.141
PHC 家族史								
无	0							
有	1	0.876	0.286	9.399	1	0.002	2.402	1.372~4.206
饮酒史								
无	0							
有	1	1.081	0.174	38.592	1	0.000	2.948	2.096~4.146
乙肝表面抗原								
阴性	0							
阳性	1	3.466	0.257	181.179	1	0.000	31.999	19.318~53.002
糖尿病								
无	0							
有	1	1.558	0.277	31.683	1	0.000	4.750	2.761~8.171
5年前经济								
不良	0							
良好	1	-0.953	0.166	33.067	1	0.000	0.386	0.279~0.534

表 4 乙型肝炎病毒感染及饮酒与 PHC 发生的关系

分组	病例组(n=762)	对照组(n=798)	粗 OR	95%CI	调整 OR	95%CI
A 组	203	540	1.000	—	1.000	—
B 组	259	78	8.833	6.542~11.926 <sup>a</sup>	13.447	9.392~19.252 <sup>a</sup>
C 组	123	176	1.859	1.403~2.463 <sup>a</sup>	1.485	1.091~2.022 <sup>b</sup>
D 组	177	4	117.709	43.128~321.264 <sup>a</sup>	96.903	35.265~266.275 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: P<0.01, <sup>b</sup>: P<0.05, 与 A 组比较; —: 此项无数据。

### 3 讨 论

PHC 是由多病因、多环节共同作用所导致的终末期肝脏疾病,且某些致病因素间可能存在着一定的协同作用<sup>[5]</sup>。国内外近年来的研究均认为 PHC 与肝炎病毒感染有关,发展中国家以乙、丙型肝炎病毒感染常见,饮酒所致 PHC 在欧美发达国家屡见报道,而酒精性肝病发病率在中国呈逐年上升趋势,部分酒精性肝病患者甚至最终发展为 PHC<sup>[1,6-7]</sup>。有文献报道,酗酒与 PHC 的发生存在以下 3 种模式:酒精引起肝硬化,然后引起 PHC;酒精本身作为一种致癌源和其他因素一起共同引起 PHC;酒精性肝病的进展与其他 PHC 危险因素有关,如与乙、丙型肝炎病毒感染密切相关<sup>[8-9]</sup>。本课题组对贵州地区人群进行了 PHC 危险因素的病例对照研究,并探讨饮酒与乙型肝炎病毒感染之间是否存在协同致 PHC 的作用。

本研究表明,吸烟、慢性肝病、PHC 家族史、饮酒、乙型肝炎病毒感染、糖尿病是贵州省人群 PHC 发生的主要危险因

素,其中以乙型肝炎病毒感染居首(OR = 31.999, 95% CI 19.318~53.002),5 年前良好的经济状况为保护性因素(OR = 0.386, 95% CI 0.279~0.534),而丙型肝炎病毒感染差异无统计学意义,与有关报道结果不一<sup>[10-13]</sup>,可能是因为贵州地区 PHC 危险因素以乙型肝炎病毒感染常见,而丙型肝炎病毒感染相对较少。在调整了各种混杂因素的影响后,具有饮酒史的乙型肝炎病毒感染者发生 PHC 的风险进一步提高,OR 值达 96.903(95% CI 35.265~266.275),提示饮酒在乙型肝炎病毒感染者 PHC 的发生中可能存在协同作用,与文献报道一致<sup>[14-15]</sup>。

贵州地区地处偏远,经济发展较为落后,居民卫生状况及对传染病的防护意识较差,长期乙型肝炎病毒感染的人群发展为 PHC 的情况并不少见,而饮酒者发生 PHC 的风险也较非饮酒人群高,特别是同时具有乙型肝炎病毒感染和饮酒史的人群,更容易罹患 PHC。因此,此次对贵州省 PHC 危险因素的

流行病学调查,为以后更为详尽的开展 PHC 的预防工作提供了一定的科学依据。积极防治乙型肝炎病毒感染、限酒戒烟、控烟、防治糖尿病等慢性疾病,特别是对具有饮酒史的乙型肝炎病毒感染者进行动态追踪及监控,推广 PHC 防治科普教育工作,加快经济建设发展步伐,努力改善人民群众的经济状况,是当前贵州省医务工作者的首要任务。

#### 参考文献:

[1] 陈建国,陈万青,张思维,等.中国 2003~2007 年肝癌发病率与死亡率分析[J].中华流行病学杂志,2012,33(6):547-553.

[2] Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors[J]. *Dig Dis*, 2009, 27(2):80-92.

[3] 杨秉辉,夏景林.中国抗癌协会肝癌专业委员会关于修订“原发性肝癌的临床诊断与分期标准”的说明[J].实用癌症杂志,2001,16(6):672.

[4] 邹长林,陈哲京,金文扬,等.温州地区原发性肝癌危险因素的病因分值及其交互效应[J].中华预防医学杂志,2003,37(5):355-357.

[5] Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(4):323-331.

[6] Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, et al. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e69430.

[7] 王其军,边建超,张竹梅,等.洛阳市饮酒人群与肝癌发生的相关性研究[J].实用肿瘤杂志,2003,18(1):62-65.

[8] Khan KN, Yatsuhashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients[J]. *Alcohol Alcoholism*, 2000, 35(3):286-295.

[9] 张竹梅,边建超.饮酒与肝癌研究进展[J].中华流行病学杂志,2002,23(6):477-479.

[10] Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection[J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1):9-14.

[11] Corrao G, Arico S, Zambon A, et al. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects? [J]. *J Hepatol*, 1997, 27(3):470-476.

[12] Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, et al. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89(12):1241-1250.

[13] 裴广军,付莉,崔亚玲,等.中国人群饮酒与原发性肝癌关系的 Meta 分析[J].现代预防医学,2008,35(14):2626-2627.

[14] Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Alcohol Drinking and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(12):816-838.

[15] Voigt MD. Alcohol in hepatocellular cancer[J]. *Clin Liver Dis*, 2005, 9(1):151-169.

(收稿日期:2013-09-17 修回日期:2013-12-20)

(上接第 1156 页)

stem cells[J]. *Organogenesis*, 2013, 9(4):1-9.

[4] Mariani E, Facchini A. Clinical applications and biosafety of human adult mesenchymal stem cells[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(13):1821-1845.

[5] Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, et al. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121(3):1033-1041.

[6] Shah FS, Wu X, Dietrich M, et al. A non-enzymatic method for isolating human adipose tissue-derived stromal stem cells[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(8):979-985.

[7] Wu CH, Lee FK, Suresh Kumar S, et al. The isolation and differentiation of human adipose-derived stem cells using membrane filtration[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33):8228-8239.

[8] Zimmerlin L, Donnenberg VS, Rubin JP, et al. Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells[J]. *Cytometry A*, 2013, 83(1):134-140.

[9] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position state-

ment[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4):315-317.

[10] Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials [J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):1017-1026.

[11] Alhadlaq A, Mao JJ. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics[J]. *Stem Cells Dev*, 2004, 13(4):436-448.

[12] Roobrouck VD, Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(9):1937-1944.

[13] Vidal MA, Walker NJ, Napoli E, et al. Evaluation of senescence in mesenchymal stem cells isolated from equine bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(2):273-283.

[14] Yu G, Floyd ZE, Wu X, et al. Isolation of human adipose-derived stem cells from lipoaspirates[J]. *Methods Mol Biol*, 2011(702):17-27.

[15] Pikula M, Marek-Trzonkowska N, Wardowska A, et al. Adipose tissue-derived stem cells in clinical applications [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(10):1357-1370.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-19)