

启东现场早期的肝癌流行病学研究及影响

Early Investigation of Liver Cancer Epidemiology in Qidong and Their Continuing Influence

YE Ben-fa, SHEN Hong-bing

叶本法, 沈洪兵 (南京医科大学, 江苏 南京 210029)

摘要: 启东是中国肝癌的高发区, 自 1972 年以来各地专家对启东进行了一系列流行病学现场研究, 这些研究至今仍对启东地区及中国肝癌的流行病学研究产生着影响。

关键词: 肝癌; 流行病学; 启东

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2012)10-0749-04

1 现场研究的专家团队

1972 年以及往后 6 年间, 由上海、江苏和北京的学者及研究外环境的专家组成的 3 支“医疗队”聚集在启东肝癌高发区, 在当地政府部门的领导下, 应广大群众的要求, 县委接受了“防治肝癌”的主导思想, 调集全县 20 多位医务人员和 10 多位高中毕业生, 成立了“启东肝癌防治研究所”, 设立了流行病学、化学病因、病毒病因、细胞生物、肿瘤免疫、药物研究、诊断和治疗研究等多个科室, 涉及流行病学、医学统计学、细胞生物学、病理学、医学遗传学和诊断治疗学等多学科, 在专家学者直接参与和指导下, 积极开展了肝癌防治研究工作。就以当时的流行病统计室为例, 长驻或经常来指导的专家学者就有上海医科大学的苏德隆、顾杏元、俞顺章等, 上海肿瘤研究所的高玉堂(苏州大学)、钱耕荪(南京大学)等, 北京日坛医院(医科院肿瘤所)的黎钧耀、刘伯齐等。江苏省组织了包括土壤所、地理所、水文地质、农业、医药等外环境病因学研究单位的专家学者。全体工作者每年聚集一起参加专题汇报大会, 讨论全年防治计划、合作计划(由医疗队派出单位进行相关协助)、三级防治人员培养、探索病因思路和总结汇报等。时至今日, 这些专家团队中的许多学者仍然活跃在我国的肿瘤防治研究领域, 并保持与启东肝癌防治研究所的协作关系。

收稿日期: 2012-06-25
E-mail: hbshen@njmu.edu.cn



叶本法教授(右一)参加启东肝癌防治研究研讨

2 现场流行病学研究方法

2.1 所采用的方法与防治点的选择扩大

启东肝癌防治研究所运用了多种流行病学和统计学方法研究肝癌流行病学^[1]。其中应用较多的有个案调查、现况调查、前瞻性研究、历史性回顾性研究和双向性队列研究、病例对照研究、现场试验、理论方法研究、地理气候因素研究等。

启东是我国肝癌的高发区, 因而被选择作为肝癌的防治研究点。随着防治研究的深入, 病因探索的需要, 地理范围也随之由启东逐步扩大到南通地区,

再扩大到苏、浙、沪地区和长江口地区,到后来又扩大到东南沿海地区和广西扶绥地区。与此同时,为配合全国肿瘤调查,绘制了全国十大肿瘤分布地图集等工作,上述一系列的调查研究对探索启东肝癌病因与防治对策起了重大指导作用。

2.2 病因推断

流行病学研究探索病因主要是通过研究疾病的分布,从病因链或病因环节中找出与疾病发生关系密切的关键因素,即决定性因素。 $y=f(x)=f(x_0x_1x_2x_3\cdots)$ 。疾病病因是使发病概率增加的因子,当它们之中一个或多个不存在时,疾病频率就下降。病因由决定性因素(真正致病因子)与其他可疑因素组成,我们必须把可疑因素剥离,才能找出真正的致病因素。因此,流行病学对疾病三间分布,即以疾病的频率为指标,描述疾病在不同时间(由过去到现在到将来)、地区(由点到面)和人群间的分布作为研究疾病防治的重点步骤。

3 肝癌描述流行病学研究的主要结果

3.1 启东自然人群肝癌与分布特征研究

根据启东水系纵横交错为棋盘状和居民住宅较均匀分布在水系周围的特征,将该地区按面积平均分为290个单位,再将两年内确诊的564例肝癌标记在相应的单位上。我们做了Poisson分布模式研究,根据 $np(x)=n\frac{\mu^x e^{-\mu}}{x!}$ 公式计算单位内阳性事件的理论频数^[2](表1),结果发现,启东肝癌发病率和死亡率符合低发病率疾病的分布,启东居民对肝癌发病危险因素的接触机会较均等。这就指引我们应将科研重点放在饮用水、污染食物以及高感染率的肝炎等因素上。

3.2 启东鸭子动物实验流行病学研究

上海及江苏相关学者以启东鸭子(麻鸭)为研究对象进行了动物实验,结果发现与对照组相比,霉玉米及有机氯农药污染食物组鸭子的肝癌检出率明显升高。提示霉玉米及有机氯农药污染是肝癌发生的危险因素(表2~4)^[2,3]。同期发现屠宰场宰杀的猪中也有肝癌存在,进一步证明启东黄曲霉毒素和农药污染是肝癌的重要危险因素;同时也证实肝癌是一种人畜共患疾病。

3.3 现场病例—对照调查

大量研究认为,乙型肝炎病毒慢性感染是导致

我国肝癌发生的重要因素之一^[4,5]。同样在启东地区研究发现,肝癌患者的肝炎、肝硬化、肝胆疾病的患病率远大于对照组^[6]。见表5。

3.4 肝癌发病率长期趋势的评价

现场学者通过肿瘤登记报告资料,评价了1973年至2002年江苏省启东肝癌高发现场30年肝癌发病率的长期趋势。资料显示35岁以下各年龄组发病率均已呈下降趋势;出生队列分析也显示了1963年

表1 肝癌病例在各单位内观察频数与理论频数比较

单位内肝癌 病例数	实际观察 频数(A)	理论频数 (T)	A-T	$\frac{(A-T)^2}{T}$
0	43	41	2	0.098
1	84	81	3	0.111
2	74	78	-4	0.205
3	48	51	-3	0.176
4	25	25	0	0.000
5	11	10	1	
6	2	3	-1	0.286
7	3	1	2	
总计	290	290	0	$\chi^2=0.876$

注: $\chi^2=0.876$,自由度为 $6-2=4$ 时, $P>0.05$ 。

表2 麻鸭肝癌检出率

鸭龄(年)	检查数(只)	肝癌数(例)	检出率(%)
0~	692	6	0.87
1~	323	5	1.55
2~	68	12	17.65
3~	20	4	20.00
4~	6	3	50.00
5~	14	12	85.71

表3 江苏启东麻鸭及人群肝癌的地区分布

地区	鸭肝癌检出率(%)	人肝癌死亡率(1/10万)
吕四	1.44	28.10
启西	2.51	42.72
海东	3.16	44.52
王鲍	4.07	47.46
卫东	4.22	46.32
江海	5.08	48.47

表4 麻鸭分组及给毒剂量

组别	动物数 (只)	第1~8d给 毒剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	2个月后 存活数 (只)	2个月后给 毒剂量
霉玉米组	140	90	75	饲料含黄曲 霉毒素30ppb
六六六组	70	50	59	10mg/d
对照组	40	正常玉米混合 饲料	40	正常玉米混 合饲料

表5 启东 808 例肝癌患者和对照人群的病例对照研究

调查因素	肝癌组(例)	对照组(例)	P
乙肝表面抗原			
阴性	65	571	<0.001
阳性	137	35	
乙肝核心抗体			
阴性	112	588	<0.001
阳性	90	18	
病毒性肝炎			
无	147	557	<0.001
有	55	49	
肝病及肝硬化			
无	145	597	<0.001
有	57	9	
肝胆器官疾病			
无	88	545	<0.001
有	114	61	

以后出生队列人群发病率的下降趋势。因而我们认为,多年的现场防治工作已对青年人的肝癌发病率产生影响,并出现下降趋势^[7]。

4 现场研究由点到面扩大的效果和影响

在中国其他地方也有研究证实黄曲霉毒素污染的食物、饮用水以及肝炎、肝病^[8,9]等是肝癌的主要危险因素。由中科院地理科学与资源研究所、南京医科大学及启东肝癌防治研究所三组人员对全国食物中黄曲霉毒素抽样研究发现,全国黄曲霉毒素检出的分布图与全国肝癌发病的分布图基本吻合^[2,10],从而证明黄曲霉毒素确实是肝癌的一个危险因素。另外,

研究发现东南沿海肝癌高发区(山东半岛、经东南沿海到广西扶绥)有共同的特点,即气温相对高、湿度大,食物易霉变,尤其是新成陆地的地区如启东、海门、崇明、川沙、南汇等,同时与生产、生活也有密切关系,如喜食咸菜等。福建省、广东省有些地区在收花生的同时还需要忙耕田和种稻谷,导致收回来的花生来不及晒干,极易发生霉变,而当地的居民生活较为简朴,这些发生霉变、不能用做种子的花生被当地人制成花生油出售,在这种花生油中的绝大部分都能检出黄曲霉毒素。另外,广西地质地貌特殊,受到亚热带季风气候的影响,高温高湿的季节较长,食物污染也多,因而其肝癌高发区的发病率接近启东及东南沿海的水平。

启东肝癌高发现场多年来的综合防治工作,有以下几点值得借鉴:①领导重视、群众拥护、专家学者敢言敢为;②培养了一批当地骨干队伍;③探索癌因、及时干预、远期效果明显;④对后续的全国心血管疾病调查及营养学调查等提供了借鉴。

(志谢:感谢陈建国研究员的建议和修改意见!)

参考文献:

- [1] 沈洪兵. 流行病学 (双语)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.3-6.
- [2] 叶本法,洪德庆. 流行病学理论和方法[M]. 南京: 江苏科学技术出版社,1984.242-300.
- [3] 李欣.人类肝癌高低发区鸭肝癌的对比性研究[D]. 南京: 南京医学院,1989.
- [4] 袁萍,唐伟,文进,等. 中国四川和日本东京两地原发性肝癌手术患者肝炎病毒感染状况[J]. 中华预防医学杂志,2005,39(5): 332-334.

作者简介

叶本法 男,南京医科大学流行病学教授。1954年3月毕业于南京医科大学(原江苏省立医政学院)医疗系,毕业后留校任教,从事流行病学教学与研究工作。1978年获国家“八五”攻关课题资助并接受培养硕士研究生任务。曾任国家自然科学基金评审委员等职。1987年出国访问。1995年退休。曾获得全国及省、市多项奖项。著有《流行病学理论和方法》、《兽医流行病学》等专著,在国内外发表第一作者学术论文100余篇。

1972~1974年参加江苏省赴启东医疗队,在启东参加肝癌防治工作。

- [5] 白鑫,朱宇,金晏,等. 乙型肝炎病毒 X 蛋白氨基端变异与肝癌发生的相关性分析[J]. 肿瘤,2010,30(5): 433-437.
- [6] 朱健,李文广,姚红玉,等. 启东原发性肝癌危险因素病例对照研究[J]. 中国肿瘤,2001,10(11): 630-632.
- [7] 陈建国,朱健,张永辉,等. 江苏省启东地区 1973 至 2002 年肝癌发病率长期趋势的评价[J]. 中华医学杂志,2005,85(43): 3052-3056.
- [8] 黄志碧,邬质彬,徐国诚. 广西肝癌高发区人群多种肝炎病毒感染的流行病学研究[J]. 广西医科大学学报,2000,17(1):79-82.
- [9] 孙桂菊,钱耕荪,金锡鹏,等. 肝癌高发地区人群黄曲霉毒素暴露水平的评估[J]. 东南大学学报(医学版),2002,21(1):118-122.
- [10] Chen JG,Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past,present and future [J]. Semin Cancer Biol,2011,21(1):59-69.

卫生部疾病预防控制局 2012 年全国肿瘤登记工作推进会暨技能培训会议简报

2012 年 8 月 28~29 日卫生部疾病预防控制局在青海省西宁市顺利召开 2012 年全国肿瘤登记工作推进会暨技能培训会议。本次会议由国家癌症中心承办,青海省肿瘤医院协办。来自全国 31 个省(自治区、直辖市)卫生厅(局)分管肿瘤登记工作的领导、肿瘤登记处有关专家及相关人员共计 140 余人参加会议。

开幕式由青海省肿瘤医院副院长赵成茂主持,青海省肿瘤医院党委书记梁兵致欢迎辞并介绍了青海省的肿瘤登记现状。全国肿瘤防治研究办公室/全国肿瘤登记中心陈万青副主任就本次会议的目的、意义及今后肿瘤登记工作的重点发表讲话,强调肿瘤登记是一项长期的工作,同时也是肿瘤防控的基础,可以为肿瘤防控提供科学的数据;对我国目前肿瘤登记工作的进展情况作了简要的介绍,并指出下一步工作要注意的几个方面:1)各省再选取登记点时应考虑本省的代表性,2)各省级负责单位要求严格把关本省的登记质量,3)进一步加强肿瘤病例的随访工作,4)加强肿瘤登记数据的利用,包括发病、死亡分析,防控效果评价等方面。卫生部疾病预防控制局慢病处吴良有处长发表讲话强调,肿瘤登记工作的技术性较强,依靠完善的体系、网络、工作机制和规范的标准,体现防治结合的观念,而且在慢病防控工作中走在前列;同时指出了下一步工作中应注意的几个方面:1)提高数据质量,为循证决策提供科学依据,2)扩大覆盖面,到 2015 年登记处将增加到约 300 个,使数据更具有代表性,3)发挥医疗机构和疾控系统各自的优势,4)加强能力建设,各省做好绩效考核工作。

综合各省(自治区、直辖市)2011 年度工作进展情况及历史工作情况,此次会议评出省级单位杰出贡献奖 6 个,包括北京、上海、浙江、辽宁、江苏和广东;省级单位突出进步奖 6 个,包括内蒙古、吉林、江西、湖南、新疆和青海。此外,综合各登记处的工作情况评出优秀肿瘤登记处一等奖 10 个,二等奖 22 个,三等奖 40 个。

全国肿瘤防治研究办公室陈万青副主任做大会发言,总结了 2011 年全国肿瘤登记工作进展情况。2011 年度,195 个登记处中除 3 个登记处未上报数据外总体进展顺利,如期出版《2011 中国肿瘤登记年报》,向国际癌症研究中心提交 2003~2007 年的数据有 26 个点;并对目前肿瘤登记工作中存在的问题进行了分析和说明,同时要求各省在 2012 年加强本省的培训工作,做好数据质量控制。全国肿瘤登记中心郑荣寿对 2011 年度的数据结果情况做了汇报,同时展示了 2012 年中国肿瘤登记年报的初步上报情况和统计汇总结果。青海、天津、山西、内蒙古、吉林、浙江、山东、贵州、云南和陕西 10 个省(自治区)代表就肿瘤登记工作及经验和体会进行了大会交流。肿瘤登记技术培训部分邀请到武汉市疾控中心杨念念教授、河南省肿瘤防办孙喜斌教授、启东肝癌防治研究所陈建国教授等专家就肿瘤登记数据的质量控制、开发利用、资源共享、肿瘤登记资料的发病和死亡分析、生存资料分析等内容展开讲解。

最后,陈万青副主任对会议进行总结,部署了 2012 年肿瘤登记的重点工作。在做好 2012 年的项目工作基础上,出版《2012 中国肿瘤登记年报》,加强病例的随访,开展人群肿瘤生存分析。

(郑荣寿)