

食管癌高发区食用玉米与食管癌癌前病变的相关性研究

宋清坤¹,赵琳²,李军³,江海东³,曲宸绪¹,何永明³,姜翠萍³
(1.中国医学科学院肿瘤医院,北京 100021;2.首都医科大学宣武医院,北京 100053;
3.盐亭县肿瘤医院,四川 绵阳 621600)

摘要:[目的]探讨食用玉米对食管癌高发区当地居民食管癌癌前病变发生的影响。[方法]采用 1:1 频数匹配的病例对照研究,分析玉米的食用频率在癌前病变患者以及正常食管黏膜人群间的差别,并控制潜在的混杂因素后,以非条件 Logistic 回归模型估计食用玉米对患食管癌癌前病变的风险比值。[结果]癌前病变的患者摄取玉米的频率(53.5%)明显高于正常食管黏膜的人群(36.1%)($P<0.05$)。控制潜在混杂因素后,每周至少食用 1 次玉米的 OR 值为 2.26(95%CI:1.05~4.88),而且在男性中 OR 值为 2.42($P<0.05$),在女性中 OR 值为 2.01($P>0.05$)。[结论]频繁食用玉米可增加患食管癌癌前病变的风险,应通过干预措施降低玉米的污染以及当地人群玉米的食用量。

关键词:玉米;食管癌;癌前病变;高发区

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2013)05-0365-05

The Association Between Maize Consumption and Pre-cancer Lesion of Esophageal Cancer in High Risk Area of Esophageal Cancer

SONG Qing-kun¹, ZHAO Lin², LI Jun³, et al.

(1.Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2.Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; 3.Yanting Cancer Hospital, Mianyang 621600, China)

Abstract:[Purpose] To investigate the risk of maize consumption on the precancer lesions in high risk area of esophageal cancer.[Methods] Through a 1:1 frequency matched case-control study, the differences of maize consumption frequency between cases of precancer lesions and controls of normal esophagus mucosa were analyzed. The odds ratio was estimated by unconditional logistic regression model.[Results] Patients with precancer lesion (53.5%) consumed corn more frequently than controls (36.1%)($P<0.05$). The risk in individuals with maize intake frequency $\geq 1/\text{week}$ was higher than that in individuals with maize intake frequency $< 1/\text{month}$ (OR=2.26, 95%CI:1.05~4.88), while for male the OR was 2.42($P<0.05$) and for female it was 2.01($P>0.05$).[Conclusion] Frequent maize consumption can increase the risk of precancer lesion of esophageal cancer and the interventions should be carried out to reduce the contamination of maize.

Key words: maize; esophageal cancer; precancer lesions; high risk area

我国是食管癌高发大国,2008 年全球超过一半的食管癌新发病例和死亡病例都发生在我国^[1]。2009 年在全国肿瘤登记地区食管癌的发病居癌症发病顺位的第 5 位,死亡居第 4 位,而在农村地区新发食管癌病例占有所有新发癌症病例的 15%,食管癌

的死亡病例占有所有癌症死亡的 17%^[2]。2009 年全国肿瘤登记地区食管癌的中国人人口标准化发病率为 10.9/10⁵,具有地域特征,农村地区明显高于城市地区^[2]。四川省盐亭县是我国著名的食管癌高发区,食管癌的发病率几乎是全国平均水平的 7 倍^[2]。

我国食管癌的发病原因并没有完全确定, Parkin 等^[3]认为膳食因素是中国食管癌高发的一个

收稿日期:2013-03-27;修回日期:2013-04-03
通讯作者:曲宸绪,E-mail:antecedence@163.com

重要的原因。玉米在盐亭地区食用量较大,而且意大利的研究认为食用玉米可明显增高患食管癌的风险^[4]。2006年卫生部陆续在我国食管癌高发区针对高危人群开展“食管癌筛查及早诊早治”项目,以期能发现癌前病变及早期癌患者^[5]。王国清等^[6]的研究发现食管癌癌前病变:轻度、中度、重度异型增生可明显增加食管癌的发病风险,但食用玉米与食管癌癌前病变的关系尚未见报道。本研究旨在探讨食用玉米与食管癌癌前病变之间的关系,从侧面验证食用玉米与食管癌之间关系,并在此基础上建立风险评估模型用于筛选食管癌的高危人群,提高筛查的效率。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为频数匹配设计的病例对照研究。对照人群与癌前病变患者通过年龄和性别进行匹配,年龄相差不超过5岁。病例以及对照人群均来自盐亭县2012年4月至10月参加“食管癌筛查及早诊早治”项目的当地居民。“食管癌筛查及早诊早治项目”的筛查对象为当地40~69岁的人群,采用内镜下碘染色及指示性活检技术进行筛查^[5]。对照人群食管黏膜正常,在内镜下碘染色后呈棕褐色,称之为着色;癌前病变人群病变处黏膜因异型细胞增生细胞内糖原被不同程度地消耗,与碘结合减少,呈现不同程度的黄色,称之为不着色^[5],所以癌前病变的患者为内镜下碘染色检查食管黏膜不着色的人群。

1.2 研究指标

研究收集的数据包括研究对象的年龄、性别、受教育程度、BMI值、吸烟及饮酒状况、食管癌家族史以及主食的摄取频率等。BMI通过体重(kg)除以身高(m)的平方计算,偏瘦、正常、超重和肥胖的界定采用WHO对于亚洲成人BMI的定义,分别为 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 23.0 \text{ kg/m}^2$ 、 $23.0 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 25.0 \text{ kg/m}^2$ 和 $BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ^[7]。吸烟定义为一生中吸食超过100支卷烟或者相同数量的烟斗^[8]。饮酒定义为饮用的频率至少为1次/月^[9]。食管癌家族史是指在一级遗传学亲属(父母、兄弟姐妹、子女)中,患有食管癌的对象。

1.3 资料收集

2名盐亭县肿瘤医院早诊早治中心工作人员事

先经过严格的培训后,负责现场对研究对象进行问卷调查。在获得知情同意后,调查员用经过修改的食物频率调查表,收集研究对象1年之前的膳食特点、社会经济学状况和生活方式的数据。

1.4 统计学处理

采用SAS9.0软件进行数据统计分析。教育程度、BMI分级和食用玉米的频率在对照和癌前病患者间的差别采用Cochran-armitage Trend Test进行统计分析;吸烟、饮酒、食管癌家族史、大米和面粉的食用频率在两组人群间的差别采用Chi-square Test进行统计分析。玉米、大米和面粉的摄取频率与癌前病变之间的关系通过非条件Logistic Regression Model计算似然比(OR)和95%可信区间(95%CI),并控制年龄、性别、教育程度、BMI、吸烟、饮酒及食管癌家族史等;检测摄取玉米OR值的趋势时,通过将玉米的食用频率设为连续变量在模型中计算 P_{trend} 值而获得。所有的检测均是双侧检验,显著性水平为0.05。

2 结果

2.1 癌前病变患者与正常人群的特点

受教育程度、BMI值、吸烟及饮酒状态、食管癌家族史等在食管癌癌前病变患者和正常食管上皮人群之间没有统计学意义的差别($P > 0.05$)(Table 1)。

2.2 癌前病变患者与正常人群摄取主食的差别

在当地普遍摄取的主食中,大米跟面粉在癌前病变患者和对照人群中没有统计学意义的差别(Table 2);但癌前病变患者摄取玉米的频率明显高于对照人群, ≥ 1 次/周的摄取频率在癌前病变的患者中为53.5%,超过对照人群17.4%($P < 0.05$)。而且控制了混杂因素后,每周至少摄取1次玉米使患有食管癌癌前病变的风险是每月摄取少于1次的2.26倍(95%CI:1.05~4.88),摄取玉米的OR值有随摄取频率的增加而增高的趋势($P_{\text{trend}} = 0.037$)(Table 2)。

2.3 食用玉米在不同性别中与癌前病变的关系

按性别分层分析后,只有男性频繁食用玉米后可显著提高患癌前病变的风险:每周至少摄取1次玉米的患病似然比为2.42(95%CI:1.01~5.85);而在女性中频繁食用玉米可将患病风险提高2倍,但没有统计学差异(Table 3)。

Table 1 Characteristics of cases with precancer lesions and controls

Characteristics	Cases with precancer lesions		Controls		P
	n	%	n	%	
Age(years)					
45~49	7	9.7	7	9.7	
50~54	8	11.1	8	11.1	
55~59	19	26.4	19	26.4	-
60~64	26	36.1	26	36.1	
≥65	12	16.7	12	16.7	
Gender					
Male	51	70.8	51	70.8	
Female	21	29.2	21	29.2	-
Education level					
Never	20	29.4	22	30.6	
Primary school	22	32.4	24	33.3	0.852*
>Primary school	26	38.2	26	36.1	
BMI					
Under weight	5	7.3	3	4.2	
Normal	40	58.0	40	56.3	0.252*
Overweight	13	18.8	10	14.1	
Obesity	11	15.9	18	25.4	
Smoking					
Never	36	50.0	32	44.4	0.504
Ever	36	50.0	50	55.6	
Alcohol drinking					
Never	39	54.2	33	45.8	0.317
Ever	33	45.8	39	54.2	
Family history of EC					
No	59	85.5	63	88.7	0.569
Yes	10	14.5	8	11.3	

*Cochran-armitage Trend Test

Table 2 Intake frequency of staples and the risk of precancer lesions

	Cases with precancer lesions		Controls		P	OR _{adj}	95%CI
	n	%	n	%			
Corn							
<1/month	27	38.0	40	55.6	1.00		
<1/week	6	8.5	6	8.3	0.030*	1.63	0.46~5.76
≥1/week	38	53.5	26	36.1		2.26	1.05~4.88
P _{trend}						0.037	
Rice							
1/day	5	7.0	4	5.6	0.745 ^Δ	1.00	
>1/day	66	93.0	68	94.4		1.22	0.26~5.84
Flour							
<1/day	7	9.9	6	8.3	0.780 ^Δ	1.00	
≥1/day	64	90.1	66	91.7		1.43	0.37~5.56

*Cochran-armitage Trend Test; ^ΔFisher's Exact Test

3 讨论

本研究通过病例对照研究发现,食用玉米可以提高患食管癌前病变的风险。2006年卫生部在四川省盐亭县开展“食管癌筛查及早诊早治”项目,对当地40~69岁人群行内镜下碘染色及指示性活检检查,食管病变处黏膜因为异型增生的细胞内糖原被消耗,因此碘染色时呈不同程度的不着色,进而通过活检病理诊断异型增生的程度^[5]。Wang等^[6]开展的一项长达13年队列随访研究发现不同程度的异型增生和原位癌均可明显增加发生食管浸润癌的风险。

食用玉米与食管癌疾病负担之间的关系在以往的研究中已经有所报道,一项在意大利开展的病例对照研究发现,频繁摄取玉米可使食管癌的患病风险提高2.8倍^[4];Chen等^[10]在山西开展的一项相关性研究发现,食用玉米可以明显增加食管癌的死亡率。另外一项研究发现除玉米外摄取其他主食较少与食管癌前病变存在有统计学意义的关联^[11]。以上研究均提示大量食用玉米可能增加食管癌的疾病负担以及癌前病变的发生,与本次研究结果相似。膳食因素是引发中国食管癌高发的重要原因,除了被污染的玉米外,食用水

果和蔬菜也曾报道过与食管鳞癌有明显关系。荷兰的一项队列研究发现摄取水果和蔬菜可明显降低吸烟者患食管癌的风险^[12]。同样European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study也报道了摄取水果和蔬菜可使食管鳞癌的发病风险降低12%^[13]。在伊朗的一项病例对照研究也发现摄取水果可以将食管鳞癌的患病风险降低87%^[14]。而且在中国人群中,超过27%的食管癌死亡归因于蔬菜和水果

Table 3 Association between corn consumption and esophageal precancer lesions in genders

Gender	Intake frequency	Cases with precancer lesions		Controls		P	OR _{adj}	95%CI
		n	%	n	%			
Male	<1/month	21	41.2	31	60.8	0.028*	1.00	0.29~5.35
	<1/week	4	7.8	5	9.8		1.25	
	≥1/week	26	51.0	15	29.4		2.42	
Female	<1/month	6	30.0	9	42.9	0.487*	1.00	0.09~44.32
	<1/week	2	10.0	1	4.8		1.99	
	≥1/week	12	60.0	11	52.4		2.01	

*Cochran-armitage Trend Test

果摄入不足^[15]。蔬菜和水果对食管癌的保护作用可能因为其中含有较高水平的微量元素,以此保护食管黏膜的氧化损伤。

储存时玉米极易被伏马菌素污染,而国际癌症研究所(IARC)将伏马菌素定义为Ⅱ类致癌物。通过食用被污染的玉米以及玉米的产品均可暴露于大量的伏马菌素^[16,17]。而且在我国食管癌高发区:林县、磁县等当地玉米中检测伏马菌素的阳性率以及伏马菌素的水平明显高于食管癌低发区的玉米^[18,19]。实验室研究发现伏马菌素可引起大鼠和小鼠的肾及肝脏肿瘤^[20]。体外研究也发现伏马菌素具有致癌性,毒理学评价发现伏马菌素有遗传学毒性^[21],肝癌细胞体外培养发现伏马菌素似可影响细胞周期蛋白D1的水平,干扰细胞周期G₁/S期的关键点,在此基础上延长癌细胞的存活时间^[22]。

本研究样本量较小,在某些分析中95%CI范围较宽;在分层分析中只有41名女性研究对象,较小的样本量容易导致犯二类错误的可能性较高,因此需要增加样本量来扩大研究效能,在接下来的研究中可增加样本量从而展开更全面的分析。病例人群中有轻度、中度和重度异型增生以及食管炎的患者,具有异质性,通过扩大样本量可以分别分析食用玉米对不同程度癌前病变的影响。

总之,本研究发现食用玉米与食管癌癌前病变有明显的相关性,在男性中可将患病风险提高2.4倍。在食管癌高发区可通过干预降低当地人群对污染玉米的食用量,并通过其他储存方式降低玉米的污染。

参考文献:

[1] Ferlay J,Shin H,Bray F,et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-

Base No. 10 [EB/OL]. <http://globocan.iarc.fr>,2010.

[2] Hao J,Chen WQ.Chinese cancer registry annual report, 2012[M].Beijing:Military Medical Press,2012.[赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学出版社, 2012.]

[3] Parkin DM,Bray F,Ferlay J,et al. Global cancer statistics,2002 [J]. CA Cancer J Clin,2005,55(2):74-108.

[4] Franceschi S,Bidoli E,Barón AE,et al. Maize and risk of cancers of the oral cavity,pharynx,and esophagus in northeastern Italy[J]. J Natl Cancer Inst,1990,82(17):1407-1411.

[5] Dong ZW,Peng Y.The technical proposal of early diagnosis and early treatment of cancer(2011)[M].Beijing:People's Medical Publishing House,2011.[董志伟, 彭玉. 癌症早诊早治项目技术方案(2011 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社,2011.]

[6] Wang GQ,Abnet CC,Shen Q,et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population [J]. Gut,2005,54(2):187-192.

[7] WHO Regional Office for the Western Pacific/International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment[M]. Sydney: Health Communications Australia,2000.

[8] Pandeya N,Williams GM,Sadhegi S,et al. Associations of duration,intensity,and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Am J Epidemiol,2008,168(1):105-114.

[9] Pandeya N,Williams G,Green AC,et al. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Gastroenterology,2009,136(4):1215-1224,e1-e2.

[10] Chen F,Cole P,Mi Z,et al. Corn and wheat-flour consumption and mortality from esophageal cancer in Shanxi, China [J]. Int J Cancer,1993,53(6):902-906.

- [11] Wahrendorf J, Chang-Claude J, Liang QS, et al. Precursor lesions of oesophageal cancer in young people in a high-risk population in China [J]. *Lancet*, 1989, 2(8674):1239-1241.
- [12] Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Vegetables and fruits consumption and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11):2681-2693.
- [13] Jeurink SM, Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6):E963-E973.
- [14] Hajizadeh B, Jessri M, Moasheri SM, et al. Fruits and vegetables consumption and esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(5):707-713.
- [15] Wang JB, Fan JH, Liang H, et al. Attributable causes of esophageal cancer incidence and mortality in China [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42281.
- [16] Gong YY, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, et al. Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(3):688-694.
- [17] Shephard GS, Marasas WF, Burger HM, et al. Exposure assessment for fumonisins in the former Transkei region of South Africa [J]. *Food Addit Contam*, 2007, 24(6):621-629.
- [18] Yoshizawa T, Yamashita A, Luo Y. Fumonisin occurrence in corn from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1994, 60(5):1626-1629.
- [19] Wang H, Wei H, Ma J, et al. The fumonisin B1 content in corn from North China, a high-risk area of esophageal cancer [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2000, 19(1-2):139-141.
- [20] Dragan YP, Bidlack WR, Cohen SM, et al. Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B(1) as an example [J]. *Toxicol Sci*, 2001, 61(1):6-17.
- [21] Aranda M, Pérez-Alzola LP, Ellahueñe MF, et al. Assessment of in vitro mutagenicity in Salmonella and in vivo genotoxicity in mice of the mycotoxin fumonisin B (1) [J]. *Mutagenesis*, 2000, 15(6):469-471.
- [22] Ramljak D, Calvert RJ, Wiesenfeld PW, et al. A potential mechanism for fumonisin B(1)-mediated hepatocarcinogenesis: cyclin D1 stabilization associated with activation of Akt and inhibition of GSK-3beta activity [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(8):1537-1546.

肿瘤编码模糊查询软件介绍

国际疾病分类和肿瘤学分类编码是肿瘤登记、肿瘤医院病案管理和肿瘤研究中必不可少的疾病分类系统,也是肿瘤信息收集整理工作中的难点。为了更好地推动目前国际上通用的 ICD-10 和 ICD-O-3 编码的应用,天津医科大学肿瘤医院王庆生教授与全国肿瘤登记中心陈万青副主任共同开发了一个工具软件《ICD-O-3 与 ICD-10 肿瘤编码中英文模糊查询系统(ICDFuzzyquery)》,可以帮助编码人员方便快捷地实现编码查询。此软件的编程语言为 visual basic 2010,肿瘤解剖学部位编码为 ICD-10 和 ICD-O-3,肿瘤形态学编码为 ICD-O-3。此软件特点是安装方便、小巧、容易掌握,具有模糊查询功能,可以快速查找到最合理的肿瘤解剖学和形态学编码,适合肿瘤登记、肿瘤医院病案室专业人员使用。软件界面背景、字体可调,可设定为中文、英文和中英文对比三种模式,目前最新版本为 v2.0.1。下载地址如下:

<http://freakshare.com/files/7wdf3k52/ICDFuzzyquery.zip.html>

或 <http://www.china-anti-cancer.net/ICDFuzzyquery.zip>

此软件是目前国内惟一的肿瘤编码模糊查询软件,填补国内的空白,极大方便了编码人员的工作,摆脱了原有繁琐的编码书查询,使编码工作变得轻松、准确、快捷。此软件的推出将推动肿瘤编码的普及和应用,促进肿瘤登记质量的提高。目前软件提供免费下载,没有功能限制,没有木马漏洞等隐患。欢迎各界使用。