

甘肃省武威市上消化道肿瘤遗传流行病学研究

陈斌¹, 罗海亮², 芦静², 李菊华¹, 郭红豆¹, 罗好曾²

(1.武威市人民医院,甘肃武威 733000;2.甘肃省武威肿瘤医院,甘肃武威 733000)

摘要:[目的]探讨遗传因素在武威市上消化道肿瘤(胃癌、食管癌和肝癌)发病中的作用及上消化道肿瘤的遗传模式。[方法]采用以人群为基础的病例-对照家系研究。分别收集武威籍原发性上消化道肿瘤患者及其对照的家系资料,调查这些家系所有亲属的上消化道肿瘤发病情况。上消化道肿瘤家族聚集用二项分布 $(p+q)^n$ 数学模型拟合,用 χ^2 进行配合度检验。分别按Li-Mantel-Cart法计算上消化道肿瘤的分离比、Penrose法估计遗传模式、Falconer法计算遗传度。[结果]武威市上消化道肿瘤家族中胃癌、食管癌、肝癌的分布均超过了二项分布的概率范围($P<0.01$);食管癌、胃癌、肝癌的分离比分别为0.0830、0.0642、0.0990,显著小于0.25;单基因显性简单分离分析(分离比1/2), P 值均小于0.01;单基因隐性简单分离分析(分离比1/4), P 值仍然均小于0.01;胃癌、食管癌、肝癌先证者一级亲属的遗传度分别为23.06%±0.64%、24.29%±0.62%、56.54%±0.63%。[结论]武威市上消化道肿瘤发病具有明显的家族聚集性,先证者上消化道肿瘤遗传不符合单基因显性和隐性遗传而是属于多基因遗传,遗传因素对上消化道肿瘤的发病具有一定的贡献,约占整个危险因素1/4~1/2。

关键词:胃肿瘤;食管肿瘤;肝肿瘤;病例-对照家系研究;家族聚集性;遗传度;甘肃
中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)04-0264-07
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.04.A005

Genetic Epidemiology Study on Upper Gastrointestinal Carcinoma in Wuwei City of Gansu Province

CHEN Bin¹, LUO Hai-liang², LU Jing², LI Ju-hua¹, GUO Hong-dou¹, LUO Hao-zeng²
(1. Wuwei People's Hospital, Wuwei 733000, China; 2. Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between genetic factors and upper gastrointestinal carcinoma in Wuwei City of Gansu Province. [Methods] Patients diagnosed with upper gastrointestinal cancer and matched healthy controls in Wuwei city were recruited. The incidence of upper gastrointestinal cancer in families of patients was investigated. Binominal distribution $(p+q)^n$ was used in a mathematical simulation model for familial aggregation of upper gastrointestinal carcinoma, with χ^2 in a proper test. The segregation ratio of upper gastrointestinal carcinoma was calculated with Li-Mantel-Cart's method. The inheritance pattern was estimated by Penrose's method. The heritability was calculated with Falconer's method. [Results] The distribution of gastric cancer, esophageal cancer and liver cancer in the families of patients exceeded the range of binomial distribution ($P<0.01$). The segregation ratio of gastric cancer, esophageal cancer and liver cancer were 0.0830, 0.0642 and 0.0990, respectively, which were significantly less than 0.25. Monogenic dominance simple segregation analysis showed a segregation ratio of 1/2 ($P<0.01$) and monogenic recessive simple segregation analysis showed a segregation ratio of 1/4 ($P<0.01$). The heritability of first degree relatives of gastric cancer, esophageal cancer and liver cancer were 23.06%±0.64%, 24.29%±0.62% and 56.54%±0.63%, respectively. [Conclusion] Familial aggregation has been proved in upper gastrointestinal cancer in Wuwei population. The inheritance pattern of upper gastrointestinal carcinoma belongs to polygenetics mode. Genetic factor is significantly related to increased risk of upper gastrointestinal carcinoma, which accounts for about 1/4 to 1/2 of the risk factors.

Key words: gastric neoplasms; esophageal neoplasms; liver neoplasms; case-control family study; familial aggregation; heritability; Gansu

甘肃省武威市是我国西北部的一个经济欠发达

地区。上消化道肿瘤(胃癌、食管癌、肝癌)发病占全部恶性肿瘤发病的61.11%^[1]。因此认为上消化道肿瘤是武威市肿瘤预防的重点。胃癌等上消化道肿瘤

收稿日期:2018-12-22;修回日期:2019-01-30
通信作者:陈斌, E-mail:313557589@qq.com

的病因迄今未明,多数学者认为其发生、发展是环境因素、生物因素与宿主因素相互作用的结果。以往的肿瘤流行病学研究表明胃癌等肿瘤的发生、发展过程涉及多个癌基因和抑癌基因的突变。一般认为10%~20%的上消化道肿瘤是由遗传因素引起的,即在某些环境因子作用下,多个具有微小效应的基因(微效效应)最终产生一个总效应而发生肿瘤。武威市属上消化道肿瘤高发地区,为揭示上消化道肿瘤的遗传模式和规律,本文对武威市2010~2018年胃癌、食管癌、肝癌等上消化道肿瘤家族的患癌情况进行了病例-对照研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

上消化道肿瘤发病资料来自肿瘤登记报告。发病漏报率控制在3%以下,发病病例中Ⅰ、Ⅱ级诊断者占98%,资料可靠。全部病例均按ICD-9分类。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》介绍的方法进行^[2]。中国人口调整率按1982年全国人口调整。世界人口调整率按世界卫生组织1985年公布的世界人口年龄构成调整。

1.2 病例-对照研究

胃癌、食管癌、肝癌先证者(病例)均为2010年1月1日至2018年10月31日武威市人民医院内科、外科、肝病科及武威肿瘤医院放疗科武威籍住院患者。如果1个家系内有2例或2例以上的胃癌、食管癌、肝癌患者以最近发病病例为先证者,并由此确定核心家系。同时选择同性别、同职业、同民族、经济状况相差不大、婚姻状况一致、年龄相差在3岁以内,且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,由专门培训的医务人员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;二级亲属包括祖(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和胃癌、食管癌、肝癌病史等。

1.3 肿瘤家族聚集性的研究

有胃癌、食管癌、肝癌家族史家系的癌分布分别

用二项分布 $(p+q)^n$ 模型拟合,并用频数分布拟合优度的 χ^2 检验进行验证。

1.4 肿瘤分离比分析

采用Li-Mantel-Cart法^[3]分别对胃癌、食管癌、肝癌进行分离比(P)估算。

分离比: $P=(R-J)/(T-J)$

分离比方差: $SP^2=(R-J)(T-R)/(T-J)^3$

标准误: $SEP=(SP^2)^{1/2}$

其中T为同胞总人数,R为同胞中患病人数,J为同胞中只有一例患者的核心家系数。

1.5 简单分离分析

假设先证者同胞发病为显性遗传,其分离比为1/2,经 χ^2 检验差异无统计学意义,提示该病符合单基因显性遗传模式;若先证者的同胞发病为隐性遗传,其分离比为1/4,经 χ^2 检验差异无统计学意义,提示该病可能符合单基因隐性遗传。若不符合上述两种情形($P<0.05$),提示本病不符合单基因遗传模式。

1.6 Penrose 法遗传模式估计

Penrose法遗传模式估计^[3]:判断标准:s/q(s:同胞上消化道肿瘤发生率,q:人群上消化道肿瘤发生率)接近1/2q为单基因显性遗传,接近1/4q为单基因隐性遗传,接近1/q^{1/2}为多基因遗传。

1.7 遗传度估计

遗传度估计采用Falconer回归法^[3]。

遗传度: $h^2=b/r$

回归系数: $b=(1-q_c)(x_c-x_r)/a_c$

方差: $V_b=(1/a_c^2)(q_r/a_r^2A)$

标准误: $Sh=V_b^{1/2}/r$

其中b为亲属和先证者之间的回归系数;r为亲缘系数,一级亲属 $r=1/2$ 。A:病例数。

2 结果

2.1 武威市上消化道恶性肿瘤发病情况

2006~2011年武威市累积总人口数为6 011 572人,恶性肿瘤累积发病数为14 925例,上消化道恶性肿瘤发病数为9121例,其中男性6741例,占73.91%,女性2380例,占26.09%。上消化道肿瘤占全部恶性肿瘤发病的61.11%。上消化道恶性肿瘤年平均粗发病率为137.9/10万,其中男性为196.1/10万,女性为74.5/10万;中国人口调整率(中调率)为

Table 1 Case-control family history of cancer and first-degree relative incidence

Cancer	Search groups	Family history of cancer					First-degree relative incidence(%)					
		Genealogy	Family history	Constituent ratio(%)	OR	χ^2	First-degree relative	Number of cases	Prevalence rate	Adjustment rate	RR	χ^2
Gastric cancer	Case	315	64	20.32	-	-	3066	97	3.16	3.16	-	-
	Control	315	25	7.94	2.96	15.99	2977	49	1.65	1.72	1.92	14.76
Esophageal cancer	Case	276	55	19.93	-	-	3103	93	3.00	3.00	-	-
	Control	276	25	9.06	2.50	13.16	3106	43	1.38	1.46	2.17	18.84
Liver cancer*	Case	127	57	44.88	-	-	1990	57	2.86	2.86	-	-
	Control	254	10	3.94	19.87	97.94	3582	10	0.28	0.26	10.21	71.52

Note:*.The case-control ratio of liver cancer was 1:2.

119.8/10 万(男性 176.0/10 万, 女性 62.1/10 万); 世界人口调整率(世调率)为 160.0/10 万(男性 234.9/10 万, 女性 82.7/10 万)。

2.2 上消化道肿瘤家族史的病例-对照调查

胃癌、食管癌、肝癌现病患者家族中有同病种癌家族史者所占比例皆超过或接近 20%, 而对照组有同病种癌家族史者只有 3.94%~9.06%, 病例组均高于对照组, OR 值分别为 2.50、2.96、19.87; 又对其进行 χ^2 检验, P 值均小于 0.01。家系中一级亲属的癌现患率、调整现患率(以病例组的人口年龄为标准)病例组均高于对照组, 胃癌、食管癌、肝癌的相对危险性分别为对照组的 1.92、2.17、10.21 倍, 经统计学检验均有显著性差异(P<0.01)(Table 1)。

2.3 癌家族聚集性分析

315 例胃癌、276 例食管癌、127 例肝癌先证者家族中共有同胞数分别为 1482 人、1601 人和 612 人, 分别获得 377 例胃癌、332 例食管癌、157 例肝癌病例。用二项分布(p+q)ⁿ 数学模型拟合, 将其病例分布的实际数(A)与二项分布的理论数(T)作拟合适度检验, χ^2 值分别达到 73.22、65.51、12.59, P 值均小于 0.01, 表明家族中胃癌、食管癌、肝癌患者的分布均超过二项分布的概率范围, 即胃癌、食管癌、肝癌的分布呈明显的家族聚集性, 而非按机会均等的分布(Table 2)。

2.4 分离比估算

先证者胃癌、食管癌、肝癌同胞的分离比分别为 0.0830、0.0642、0.0990。其标准误及 95% 可信限范围: 胃癌为 0.007947(95%CI:0.0674~0.0986); 食管癌为 0.006654(95%CI:

0.0511~0.0772); 肝癌为 0.013289 (95%CI:0.0729~0.1250)。以上表明同胞中胃癌、食管癌、肝癌的分离比远低于 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(Table 3)。

2.5 简单分离分析

分别以同胞分离比为 1/2 和 1/4 进行简单分离分析, 结果无论是单基因显性简单分离分析(分离比 1/2)还是单基因隐性简单分离分析(分离比 1/4), 经 χ^2 检验后均有显著性差异(P<0.01), 提示胃癌、食管癌、肝癌均不符合单基因遗传模式(Table 4)。

2.6 Penrose 法估计遗传模式

Penrose 法遗传模式估计: 采用先证者同胞人群的癌发生率(s)与一般人群(以对照一级亲属的癌发生率代替)的发生率(q), 计算 s/q 比值。胃癌、食管癌、肝癌的 s/q 比值, 皆接近 1/q^{1/2}, 可认为武威市胃癌等上消化道肿瘤的遗传模式为多基因遗传模式, 与上述分离分析结果一致(Table 5)。

Table 2 The suitability test of theoretical and practical number of family history

Cancer	Case	Practical number(A)	Theoretical number(T)	A-T	(A-T) ²	(A-T) ² /T
Gastric cancer	0~1	277	204.74	72.26	5221.51	25.50
	2	21	71.93	-50.93	2593.86	36.06
	3+	17	38.32	-21.32	454.54	11.86
	Total	315	314.99	-	-	73.22
Esophageal cancer	0~1	245	181.54	63.46	4027.17	22.18
	2	17	63.70	-46.70	2180.89	34.24
	3+	14	30.71	-16.71	279.22	9.09
	Total	276	275.95	-	-	65.51
Liver cancer	0~1	107	82.06	24.94	622.00	7.58
	2	12	29.49	-10.00	100.00	3.39
	3+	8	15.44	-5.00	25.00	1.62
	Total	127	126.99	-	-	12.59

Note: v=3-2, P<0.01.

Table 3 Estimation of cancer patients distribution and separation ratio according to the sibling groups (including proband)

Cancer	Sibling number in each household	Family number	Sibling number	Patients number of sibling	Family number of only one patient
Gastric cancer	1	3	3	3	3
	2	11	22	5	5
	3	60	180	35	33
	4	72	216	68	51
	5	53	265	57	49
	6	62	372	97	64
	7	26	182	55	33
	8	14	112	25	17
	9	10	90	26	16
	10	4	40	6	6
	Total	315	1482(T)	377(R)	277(J)
Esophageal cancer	1	2	2	2	2
	2	4	8	4	4
	3	5	15	5	5
	4	59	236	67	54
	5	55	275	61	52
	6	71	426	87	60
	7	31	217	44	27
	8	24	192	31	20
	9	20	180	26	16
	10	5	50	5	5
	Total	276	1601(T)	332(R)	245(J)
Liver cancer	1	4	4	4	4
	2	9	18	9	9
	3	17	51	19	15
	4	27	108	34	22
	5	26	130	35	20
	6	21	126	28	18
	7	12	84	14	10
	8	8	64	10	7
	9	3	27	4	2
	10	0	0	0	0
	Total	127	612(T)	157(R)	107(J)

Table 4 Incidence of cancer in proband siblings (%)

Cancer	Proband number	Cancer cases	Cancer incidence	χ^2 (segregation ratio 1/2)	χ^2 (segregation ratio 1/4)
Gastric cancer	1482	100	6.75	763.84	184.86
Esophageal cancer	1601	87	5.43	793.57	237.53
Liver cancer	612	50	8.17	259.59	62.65

2.7 遗传度估计

一级亲属的遗传度(h^2),胃癌、食管癌、肝癌分别为 23.06%±0.64%、24.29%±0.62%、56.54%±0.63% (Table 6)。

3 讨论

近年来应用分子生物学技术,通过对癌基因和抑癌基因等基因突变的研究,确立了肿瘤与遗传的关系。尽管胃癌、食管癌、肝癌发病的危险因素不尽相同,但其发病机制有着共同的特点,均为多种因素综合作用的结果。上消化道肿瘤的危险因素涉及环境、饮食习惯、膳食营养、生物学因素、化学致癌物、嗜酒、饮水污染、微量元素、相关疾病、遗传等因素,在病因学的研究方面胃癌、食管癌、肝癌的侧重点有所不同,但在遗传易感性的研究方面有着高度的一致性,有学者认为致癌物代谢基因的多态性是影响个体对肿瘤易感性的危险因素^[4]。本文对武威市胃癌、食管癌、肝癌的遗传因素进行了流行病学研究,旨在探索上消化道癌的遗传模式,为高发区上消化道癌的病因学研究提供线索。探明上消化道癌具有遗传易感性的本质有助于对上消化道癌流行特征作出合理解释。本次研究发现,胃癌、食管癌、肝癌等三种上消化道肿瘤现症患者中有 1 例及以上肿瘤(相同病种)家族史者均高于对照组。家族患相同种类癌的相对危险性(RR)均接近或大于 2 倍(一级亲属病例组为对照的 2 倍),比值比(OR 值)均大于 2.5。我们又对上述胃癌、食管癌、肝癌家系进行家族聚集性的二项分布模型拟合,结果显示上述三种上消化道肿瘤在家族中皆表现出聚集现象。从国内现有的癌症遗传流行病学看,肺、胃、食管、肝、大肠等部位的癌症均具有家族聚集性。以上表明遗传因素在家族性肿瘤的发生中起了很重要的作用。

遗传性疾病可分为单基因和多基因遗传病。根

Table 5 Comparison of cancer incidence in proband siblings and control group

Cancer	Population cancer incidence(q)	Siblings cancer incidence(s)	Relative incidence frequency			
			Observed Number(s/q)	Theoretical value		
				Dominant (1/2q)	Recessive(1/4q)	Multi-factor(1/q ^{1/2})
Gastric cancer	0.0165	0.0675	4.09	30.30	15.15	7.78
Esophageal cancer	0.0138	0.0543	3.93	36.23	18.11	8.51
Liver cancer	0.0028	0.0817	29.18	178.57	89.28	18.89

Table 6 Estimation of genetic degree of the first and second degree relatives of gastric cancer, esophageal cancer and liver cancer in Wuwei City

Cancer	Study population	Observed number	Patients number (A)	Prevalence rate(q%)	X	a	b	h ² ±sh(%)
Gastric cancer	Control family first degree relatives male	1581	34	2.15	2.028	2.398		
	Siblings first degree relatives male	1629	66	4.05	1.746	2.149	0.1175	23.52±0.96
	Control family first degree relatives female	1396	15	1.07	2.307	2.648		
	Siblings first degree relatives female	1437	31	2.16	2.026	2.397	0.1061	21.22±0.83
	Control family first degree relatives	2977	49	1.65	2.149	2.506		
	Siblings first degree relatives	3066	97	3.16	1.860	2.250	0.1153	23.06±0.64
Esophageal cancer	Control family first degree relatives male	1590	29	1.82	2.103	2.465		
	Siblings first degree relatives male	1692	65	3.84	1.772	2.172	0.1343	26.86±0.91
	Control family first degree relatives female	1516	14	0.92	2.366	2.701		
	Siblings first degree relatives female	1411	28	1.98	2.059	2.426	0.1137	22.74±0.81
	Control family first degree relatives	3106	43	1.38	2.223	2.572		
	Siblings first degree relatives	3103	93	3.00	1.881	2.268	0.1329	24.29±0.62
Liver cancer	Control family first degree relatives male	1908	6	0.31	2.738	3.041		
	Siblings first degree relatives male	1086	37	3.41	1.828	2.221	0.2992	59.84±0.90
	Control family first degree relatives female	1674	4	0.24	2.826	3.122		
	Siblings first degree relatives female	904	20	2.21	2.018	2.389	0.2588	51.76±0.29
	Control family first degree relatives	3582	10	0.28	2.774	3.074		
	Siblings first degree relatives	1990	57	2.86	1.905	2.289	0.2827	56.54±0.63

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、食管癌、肝癌的分离比分别为0.0830、0.0642、0.0990，以上均显著小于1/4。又对胃癌、食管癌、肝癌先证者同胞患病率与群体患病率采用Penrose法估计遗传模式，其结果同样显示胃癌、食管癌、肝癌为多基因遗传(s/q接近1/q^{1/2})。

通常用遗传度作为分析遗传因素对个体易患性作用大小的指标。国内遗传流行病学研究发现食管癌一级亲属的遗传度在不同地区之间存在明显的差异。福建、上海、江苏淮安等南方地区食管癌一级亲属遗传度为24.77%~38.66%^[5]，而河南豫北、山东、西安等北方地区食管癌一级亲属遗传度高达32.50%~58.71%^[6-8]。武威市食管癌的遗传度为24.29%，与淮安地区的遗传度较为接近。分析食管癌遗传度在不同地区之间表现出差异性，我们认为除个体对肿瘤

遗传易感性存在差异外，同时还存在环境(维生素和微量元素缺乏及亚硝酸暴露等环境因素)和遗传因素交互作用对食管癌发病的影响^[9]。胃癌的遗传度未显示出明显的地域特征，江苏泰兴为21.42%^[10]，上海为40.86%^[11]，本文报告的武威市一级亲属遗传度为23.06%。一般认为，遗传度>60%，说明遗传因素在发病中起主要作用，否则就是环境因素起主要作用。本研究结果显示武威市胃癌的一级亲属遗传度低于60%，说明在武威市胃癌的病因中遗传因素虽然起着一定的作用，但环境因素起着主要作用。移民流行病学研究可以估计疾病遗传因素与环境因素的比重。广州的鼻咽癌、河南林县和山西阳城食管癌的移民发病、死亡情况研究，均显示移民发病率低于祖籍，后裔比第一代更低^[12]，说明肿瘤遗传问题不容忽视。罗好曾等^[13]曾对移居新疆奇台县的武威籍居民的胃癌死亡情况进行了流行病学调查，发现移民胃

癌标化死亡率后裔略低于移民一代,一代及后裔均较祖籍武威同期的死亡率为低,但高于定居地奇台县同期死亡率水平。以上研究进一步证明了遗传因素在武威胃癌发病中的地位。相对于环境因素,遗传因素的作用仍是第2位的,促使移民胃癌下降的因素更多的考虑还是环境因素(包括生活饮食因素)所起的作用,结合武威家族性胃癌的遗传度估算,武威市居民遗传因素在整个胃癌发病的危险因素中只占到1/5~1/4。至于共同生活与遗传因素对胃癌发病所起作用的大小,Matsukura等^[14]报道一对同卵双生兄弟在前后两个月内相继发生胃癌,而两人生活习惯截然不同,表明在卵生兄弟间遗传因素所起的作用较大,然而在兄弟姐妹父母间很难区别共同生活与遗传因素的作用孰大孰小,因在童年时期均处于同一生活环境且生活方式大致相同。日本^[15]的一项调查发现,兄弟姐妹共同患胃癌的比例高于父母,研究者认为该现象是由儿童时期共同的生活环境和遗传因素共同作用的结果。为进一步探明共同生活与遗传因素对武威市居民胃癌发病的影响,尚需进一步对家系成员有无共同生活史展开调查。国内文献报道,肝癌的遗传度在高低发区之间差异性不大,无论是肝癌高发区南方(福建68.36%、江苏海门59%)还是低发地区北方(西安59.57%、武威56.54%)均表现出高水平状态。在肝癌的发病中一般认为存在遗传与环境因素的交互作用。广西的一项研究表明^[16],HBsAg阳性肝癌家系成员均高于广西一般人群和队列人群,HBV感染与肝癌的发生有明显的家族聚集性,乙型肝炎聚集的家庭往往出现肝癌高发的特点。孟炜等^[17]认为肝癌的家庭聚集存在环境与遗传两个方面,家庭可以共享环境因素和遗传易感性或两者兼而有之进行传递,环境在家庭的传递可以混杂真实的遗传易感性。我们的研究结果支持以上结论,在本次调查中发现肝癌的遗传度高达56.54%,同时在武威市肝癌危险因素病例-对照研究^[18]中发现,肝癌家族中有乙肝病史的比例显著高于对照组,OR值达到5.18,表明HBV感染在武威市肝癌家族发病中起着重要的作用,应引起足够的重视。建议当地肿瘤防治工作者应加强乙肝等环境因素与遗传因素在肝癌发病中交互作用的研究。

通过胃癌、食管癌、肝癌三种上消化道肿瘤遗传模式的对比研究,发现武威市三种上消化道肿瘤的

分离比具有相同的特点,既均表现为多基因阴性遗传模式,在家庭中均表现聚集性,但在遗传的强度上表现不尽相同,肝癌的遗传度高,食管癌、胃癌的遗传度低。其原因可能为环境因素、遗传因素在不同器官的作用中存在差异性。

参考文献:

- [1] Luo HL, Li CY, Luo HZ, et al. Analysis on incidence of malignant digestive system in Wuwei City from 2006 to 2011[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 19-22. [罗海亮, 李成云, 罗好曾, 等. 武威市 2006~2011 年消化系统恶性肿瘤发病分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 19-22.]
- [2] National Office for Cancer Prevention and Control. Guide line for Chinese cancer registration[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2004. 35-64. [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. 35-64.]
- [3] Emery Alan EH. Methodology in medical genetics [M]. New York Churill LivnstonInc, 1986. 51-59.
- [4] Cai L, Liu ZQ, Suo C, et al. Research progress of genetic susceptibility genepolymorphism of esophageal cancer[J]. Oncology Progress, 2018, 16(11): 1331-1351. [蔡宁, 刘振球, 索晨, 等. 食管癌遗传易感基因多态性的研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(11): 1331-1351.]
- [5] Liu R, Yin LH, Pu YP, et al. Genetic epidemiology on esophageal cancer in Huai'an County[J]. Modern Preventive Medicine, 2009, 39(12): 2201-2207. [刘冉, 尹立红, 浦跃朴, 等. 淮安地区食管癌遗传流行病学研究[J]. 现代预防医学, 2009, 39(12): 2201-2207.]
- [6] Yan ES, Zhao BS, Liu SG, et al. Analysis of the role of genetic factors in esophageal carcinoma in north Henan[J]. Modern Oncology, 2018, 26(21): 3418-3421. [闫二帅, 赵宝生, 刘尚国, 等. 遗传因素在豫北地区食管癌中的作用分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3418-3421.]
- [7] Zhang T, Wang RD, Huai Y, et al. A genetic epidemiology study on esophageal cancer in Dongping County of Shandong Province [J]. Chinese Journal of Preventive and Control of Chronical Non-commun Diseases, 2007, 15(5): 435-438. [张涛, 王如德, 怀燕, 等. 山东省东平县食管癌遗传流行病学调查[J]. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(5): 435-438.]
- [8] Han CL, Li LS, Jiang YT, et al. Study on genetic epidemiology of esophageal cancer in Shanxi region [J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 1994, 12(1): 25-28. [韩成龙, 李良寿, 蒋豫图, 等. 陕

西地区食管癌的遗传流行病学研究[J].解放军预防医学杂志,1994,12(1):25-28.]

- [9] Wang LD, Song X, Zhao XK, et al. Molecular basis and precision medicine for interactions of genetic and environmental risk factors in esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(12):515-520.[王立东, 宋昕, 赵学科, 等.食管癌环境和遗传危险因素交互作用的分子基础和精准预防[J].中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 515-520.]
- [10] Wu JZ, Ding JH, Li SP, et al. Evaluation of segregation ratio and heritability of gastric cancer in Taixing County [J]. China Cancer, 2001, 10(5):265-266.[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] Gu MM, Shen RC, Li PM, et al. Study of genetic epidemiology of gastric cancer [J]. Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai, 1998, 18(2):97-99.[顾鸣敏, 沈若菑, 倪蓓敏, 等.胃癌的遗传流行病学研究[J].上海第二医科大学学报, 1998, 18(2):97-99.]
- [12] Qian YP. Epidemiology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988.185-189. [钱宇平.流行病学[M].第2版.北京:人民卫生出版社, 1988.185-189.]
- [13] Luo HZ, Cheng JZ. An investigation into the epidemiology on Wuwei migrants and its cases of stomach carcinoma from the atrophic gastritis[J]. Cancer Research and Prevention and Treatment, 1994, 21(4):206-261.[罗好曾, 程积志.武威市移民及萎缩性胃炎人群胃癌流行病学调查研究 [J].肿瘤防治研究, 1994, 21(4):206-261.]
- [14] Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, et al. Simultaneous gastric cancer in monozygotic twins [J]. Cancer, 1988, 62(11):2430-2435.
- [15] Ogawa H, Kato L, Tominaga S. Family history of cancer among cancer patients [J]. Jpn J Cancer Res, 1985, 76(2): 113-118.
- [16] Li S, Yue HF, Cui Y, et al. Investigation and analysis of primary hepatocellular carcinoma in Fusui County, Guangxi Province[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2015, 7(3):218-221.[黎沙, 岳惠芬, 崔英, 等.广西扶绥县原发性肝癌家系的调查分析[J].中国癌症防治杂志, 2015, 7(3):218-221.]
- [17] Meng W, Lu HY, Cai RL, et al. A study on the genetic epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2002, 23(6):438-440.[孟炜, 陆鸿雁, 蔡如琳, 等.原发性肝癌的遗传流行病学研究[J].中华流行病学杂志, 2002, 23(6):438-440.]
- [18] Luo HZ, Mi DH, Li YG, et al. Investigation of risk factors in the liver cancer of Wuwei City[J]. Cancer Research and Clinis, 2010, 22(2):136-139.[罗好曾, 米登海, 李玉国, 等.甘肃省武威市肝癌危险因素流行病学研究[J].肿瘤研究与临床, 2010, 22(2):136-139.]