•临床研究 CLINICAL RESEARCH•

胰腺癌 1027 例临床流行病学研究

周国中,李兆申

周国中, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化科 上海市 200433

周国中, 男, 1967-08-16生, 浙江省东阳市人, 汉族, 2002 年解放军第二军医大学硕士, 现为解放军第411 医院消化科制注任医师, 主要从事胰腺疾病的研究. "10.5"全军医学重大技术项目资助课题 项目负责人: 李兆申, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海 医院消化科. zhsli@81890.net 电话:021-25070552 传真:021-25070552

收稿日期: 2004-08-17 接受日期: 2004-09-24

Clinical epidemiological research on pancreatic cancer:an analysis of 1027 cases

Guo-Zhong Zhou, Zhao-Shen Li

Guo-Zhong Zhou, Zhao-Shen Li, DePartment of Digestology, Changhai HosPital, Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Supported by the Major Medical Technique Programs of Chinese PLA during the $10^{\rm th}$ Five-year Plan Period

Correspondence to: Zhao-Shen Li, DePartment of Digestology, Changhai HosPital, Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China. zhsli@81890.net

Received: 2004-08-17 Accepted: 2004-09-24

Abstract

AIM: To study the pathogenic factors and clinical features of Pancreatic cancer (PC).

METHODS: The odds ratio (OR) and its 95% confidential interval (CI) were calculated.*t*-test was used to evaluate the risks of life and diet habits, ABO blood types, surgical history, reproductive history, medical conditions and familial history as well as laboratory tests in the induction of PC.

RESULTS: Some life and diet habits such as smoking and drinking (P<0.01), ABO blood types (type A and B in males, P<0.05), surgical history such as appendectomy, Partial gastrectomy, and cholecystectomy (P<0.01), reproductive history, medical diseases (diabetes, etc.), familial history, laboratory tests (HB, ALB, AKP, GGT, GLU) were associated with PC.

CONCLUSION: In order to reduce the occurrence of PC, it is helpful to stop smoking and alcohol drinking, to control body weight, to avoid appendectomy, partial gastrectomy and cholecystectomy, to reduce childbearing at proper age for females. Routine examination for pancreas and follow-up should be taken for those patients who have the related factors and clinical features of PC.

Key Words: Pancreatic cancer

Zhou GZ, Li ZS. Clinical epidemiological research on pancreatic cancer:an analysis of 1027 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2005; 13(1):55-60

摘要

目的:研究胰腺癌的病因因素及临床特征.

方法: 计算比数比和95%可信区间或经T检验来估计生活饮食习惯、血型、外科手术史、生育史、疾病及家属史、实验室检查对胰腺癌的危险性.

结果:某些饮食习惯如吸烟、喝酒(*P* <0.01)、血型(男 性A、B型,*P* <0.05)、外科手术史(阑尾切除术、部 分胃切除术、胆囊切除术等,*P* <0.01)、生育史、疾 病(糖尿病、结石症等)、家属史及实验室检查(HB,ALB, AKP,GGT,GLU)与胰腺癌相关.

结论: 戒烟, 不酗酒, 控制身体质量, 不行胃、胆囊、 阑尾手术, 女性适龄少生可减少胰腺癌的发生, 对于胰腺 癌相关因素伴相关临床特征者应常规行胰腺检查并随访.

关键词: 胰腺癌

周国中, 李兆申. 胰腺癌 1027 例临床流行病学研究. 世界华人消化杂志 2005;13(1):55-60 http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/55.asp

0 引言

胰腺癌预后极差^[1].早期发现早期治疗可明显改善预 后并节约医药费开支.因此,研究胰腺癌的相关因素 并对其进行积极的干预,有重要意义.胰腺癌危险性 较高的独立危险因素包括吸烟、进食蔬菜水果减少及 各种类型的胰腺炎^[2].我们研究生活及饮食习惯、 ABO 血型、多种疾病、家族史、外科手术史、女性生 育史及实验室检查等胰腺癌发生相关因素.

1 材料和方法

1.1材料 病例组为1993-06/2001-06上海长海医院、 东方肝胆外科医院及长征医院确诊为胰腺癌的住院患 者1 027例,均为汉族,来自沪、浙、苏、皖、赣、 冀、黑等省区,男性最小年龄15岁,女性最小年龄 25岁,平均57.3±11.6岁.对照组为同一医院汉族 非因肿瘤或内分泌疾病入院患者,所住医院、民族、住院日期、出生日期、性别、居住地及婚姻 状况频数匹配者随机选取共1 239例.

1.2 方法 用统一的调查表向患者本人及/或熟知患 者情况的亲属逐例调查病例和对照.主要内容包括居 住地、吸烟、饮酒、疾病及手术史、恶性肿瘤及糖尿 病家族史、X线胸片、腹部B超、CT、ERCP、EUS、MRCP、 MRI、病理检查、ABO血型、HB、PLT、AKP、GGT、ALB、 CA-19-9等检查结果及肿瘤部位、部分患者的身高、身 体质量、女性生育情况及生存期、*H py1ori*感染等. 先对各项因素行单因素分析(按资料类型分别行卡方 或 *t* 检验及生存资料的Cox 回归),有意义者多因素 分析.胰腺癌与各因素的关系用比值比(OR)来推测, OR 值及其95%可信区间(CI)用 χ^2 检验和Mante1– Haenszel 检验. 四格表 χ^2 用 SAS 软件计算. 剂量-反

表1 胰腺癌与吸烟的关系

应关系用线性趋势检验来分析. 连续性变量用 t检验. 吸烟者调整年龄、饮酒情况, 饮酒者及其他因素调整吸烟及年龄情况. 多因素 logistic 回归及Cox 回归用 SPSS10.0 软件包完成.

2 结果

全组单因素分析有意义者为吸烟、饮酒、糖尿病、 胆石症、慢性胰腺炎、癌症史、肺结核病、胃部 分切除术、胆囊切除术、阑尾切除术、HB、ALB、 AKP、GGT、GLU、癌症家族史.多因素分析有意义 者为吸烟、胆石症、糖尿病、阑尾切除术、HB、 AKP、GGT.男性单因素分析有意义者为吸烟、饮酒、 BMI、ABO 血型、糖尿病、胆石症、慢性胰腺炎史、 癌症史、肺结核病、阑尾切除术、胃部分切除术、 胆囊切除术、HB、AKP、GLU、ALB、GGT、癌症

		男		女		
吸烟	病例/对照	OR	95%CI	病例/对照	OR	95%CI
不吸烟者	161/482	1.0		151/320	1.0	
戒烟者	26/20	3.9	2.2-6.9	1/2	1.1	1.0-1.2
吸烟者	171/230	2.3	1.8–3.1	10/7	3.0	1.2–7.8
支/d, 1-9	37/72	1.5	1.0-2.4	2/4	0.6	
10–19	66/87	2.3	1.6–3.3	4/2	4.2	0.9–20.5
20–29	48/57	2.5	1.7–3.8	4/1	8.5	1.3–53.6
30+	20/14	4.3	2.2-8.3			
趋势检验		P<0.001			P<0.001	
吸1–19a	21/45	1.4	0.8-2.4	2/3	1.4	0.2-8.4
20–29a	48/63	2.3	1.5–3.4	5/2	3.2	0.6–17.6
30–39a	47/57	2.5	1.6–3.8	4/1	6.4	0.9–46.4
40+a	55/65	2.5	1.7–3.7	5/1	4.2	0.5–39.0
趋势检验		P<0.001			P<0.001	
支/a, < 300	57/113	1.5	1.1-2.2	3/4	1.6	0.4-7.1
300-699	80/89	2.7	1.9–3.8	6/2	6.4	3.7–26.2
700-	44/28	4.7	2.9–7.5	1/1	2.1	0.1–32.2
趋势检验		P<0.001		P<0.001		
开始年龄 30+	33/98	1.0	0.6–1.9	7/5	2.3	0.2-8.1
20–29a	106/108	2.9	2.1-4.0	3/2	3.1	0.4–23.5
< 20a	32/24	3.5	2.3–6.8			
趋势检验		P<0.001			P<0.001	
戒烟(a)10+	7/35	0.6	0.3-1.4			
2–9	12/17	2.1	1.0-4.4			
1	7/7	3.0	1.1-8.3			
趋势检验		P<0.001				
戒烟支 /a < 300	25/23	3.3	1.8–5.7			
300-699	1/29	0.1	0.0-0.5			
700-						
趋势检验		<i>P</i> <0.001				

家族史、胰腺癌家族史. 多因素分析有意义者为吸 烟、胆石症、阑尾切除术、HB、AKP、GGT. 女性单因 素分析有意义者糖尿病、胆石症、癌症史、阑尾切除、 HB、AKP、首胎年龄、生育总数等. 多因素分析有意 义者为生育总数、糖尿病、阑尾切除术、HB、AKP. 2.1 生活及饮食习惯 男女两性吸烟者(表 1) 与终身 不吸烟者相比,发生胰腺癌的危险性均升高,OR及 (95%CI)男性为2.3(1.8-2.9),女性为2.5(1.0-6.5), 并且随着每天吸烟支数、吸烟年数的增加而升高、开始 吸烟年龄的上升而稍有下降;男性还随着年支数的增加而 升高. 戒烟者发生胰腺癌的危险性比不吸烟者高, OR (95%CI)分别为1.8(0.7-4.6)和1.5(0.0-1.2×10¹²)、 但统计学上无显著性意义.男性戒烟者发生胰腺癌的危险 性随着吸烟年数的增加而下降、戒烟者达到或超过10 a 以上的 OR (95% CI) 是 0.8 (0.5-1.2), 但少于 10 a 者 OR 值仍有统计学意义.

饮酒与胰腺癌发生,男性有统计学上的显著性关系(表2).男性饮酒者经吸烟调整后OR(95%CI)为1.7 (1.3-2.3),而女性则为2.0(0.5-26.3).男性随着每周 所饮的酒精克数或克年数的增加,危险性有上升的趋势.

表2 胰腺癌与饮酒的关系

男性 BMI 与胰腺癌相关(P = 0.005),而女性则 无统计学上的显著性关系(P = 0.092,表3).logistic 回归分析 BMI 非独立相关因素(男P = 0.096).按 糖尿病分层,BMI 值为病例组有糖尿病者(23.09± 2.59 kg/m²),无糖尿病者(23.05±2.96 kg/m²), 对照组有糖尿病者(22.86±2.90 kg/m²),无糖尿病 者(22.79±2.88 kg/m²).

表3 胰腺癌与体重指数的关系

性别	分组	n	mean ± SD(kg/m²)
男	病例	332	23.15 ± 3.00^{b}
	对照	712	22.61 ± 2.77
女	病例	105	22.58 ± 3.10
	对照	192	23.18 ± 2.85

[▶]P<0.01 vs 对照.

2.2 血型 汉族男性 A 型和 B 型与胰腺癌的发生相关 (*P*<0.05),而男性其他血型及女性各血型与之均无 显著相关性,表4(*P*>0.05).logistic回归分析ABO 血型为非独立相关因素(男性 *P* = 0.190).

		男		女		
饮酒	病例/对照	OR ¹	95%Cl	病例/对照	OR ¹	95%CI
不饮酒者	221/549	1.0		156/324	1.0	
戒酒者	6/12	1.2	0.5–2.8	1/1	2.1	0.0-603.3
饮酒者	111/163	1.7	1.3–2.3	5/3	2.0	0.5–26.3
g/wk, 1–249	73/111	1.6	1.2–2.2			
250-749	14/26	1.3	0.7-2.4			
750+	60/26	2.3	1.3–4.0			
趋势检验		P<0.001				
g/wk ×次数						
1–2499	31/98	0.8	0.5-1.2			
2500-5999	34/37	0.9	0.8-1.0			
6000-14999	42/25	4.2	2.6-6.9			
15000+	4/3	3.3	0.8–15.6			
趋势检验		<i>P</i> <0.001				

1调整吸烟及年龄的情况.

表4 胰腺癌与 ABO 血型的关系

血型			男					女		
ШФ	病例 <i>n</i> (%)	対照 n(%)	OR	95%Cl	Р	病例 <i>n</i> (%)	对照 <i>n</i> (%)	OR	95%Cl	Р
А	160(33.8)	233(28.4)	1.3	1.0-1.6	0.04	73(33.5)	113(30.0)	1.2	0.8–1.7	0.37
В	114(24.1)	247(30.4)	0.7	0.6-1.0	0.02	54(24.5)	116(30.8)	0.7	0.5–1.1	0.12
0	144(30.4)	246(29.3)	1.0	0.8–1.3	0.85	71(32.6)	108(28.6)	1.2	0.8–1.7	0.32
AB	55(11.6)	96(11.7)	1.0	1.0-1.0	0.98	20(9.2)	40(10.6)	0.9	0.5–1.5	0.58

世界华人消化杂志 2005年1月1日 第13卷 第1期

2.3 外科手术史 有阑尾切除术、胃部分切除术、胆 囊切除术者发生胰腺癌的危险性增加(表5),趋势检 验 P均<0.001,经年龄、性别调整后 OR(95%CI)分 别为2.12(1.47-3.06),3.11(1.49-6.50),4.71 (2.40-9.50),而扁桃体摘除者为2.80(0.67-11.98). 胆囊切除者确诊时年龄与切除时相差不超过10岁时 才有统计学意义,而胃部分切除者各年龄段分析未呈 现相应规律变化的趋势,而阑尾切除者变化趋势则比 较明显,仅40岁以上者不符.

2.4 女性生育史 女性经产者与未孕者相比发生胰腺 癌的危险性没有增加. 生育数与胰腺癌相关, 生育数 达3个以上者与仅生育1个者相比发生胰腺癌的危险 性有显著统计学差异(生育3个者OR = 3.10,95%CI 1.65-5.82;每1个OR = 1.70,95%CI 1.58-1.83; 趋势检验 P < 0.001),诊断时年龄 50岁以上者更显 著,而终生未生孕者与生育一个者相比也有统计学意 义.首胎年龄与胰腺癌的发生相关(每5 a OR = 0.57, 95%CI 0.25-1.33;趋势检验 P < 0.001).年龄<20岁 及≥30岁生育者均为胰腺癌发生的危险因素.首胎年 龄对胰腺癌发生的影响与诊断时年龄无关.

2.5 相关疾病 病例组中糖尿病患者检出率为12.2%,其中在诊断胰腺癌2 a以内占检出率76.7%,在诊断胰腺癌2 a以内占检出率76.7%,在诊断胰腺 癌2 a以上检出率23.3%.对照组中检出率为2.4%,其中在诊断胰腺癌2 a以内检出率72%,在诊断胰腺癌 2 a以上检出率28%.总的0R值为5.58,95%CI为3.61-8.62,诊断胰腺癌1 a以内0R值为5.55,95%CI 为3.35-9.21,诊断胰腺癌2 a以上0R值为4.64,95%CI 为2.05-10.49(表6).

表6 胰腺癌与糖尿病相对危险性

<u> </u>		n		
病程(a)	病例	对照	OR	95%Cl
0	433	1 006	1.00	
1–	43	18	5.55	3.35–9.21
2–	3	0		
3–	3	1	6.97	0.99–48.94
5–	6	2	6.97	1.75–27.75
7–	2	2	2.32	0.35–15.58
15–	3	2	3.48	0.65–18.70
$\stackrel{\sim}{\boxtimes} n$	60	25	5.58	3.61-8.62
$3 + \bigotimes n$	14	7	4.64	2.05–10.49

表5 手术史与胰腺癌的关系

手术方式	病例组 <i>n</i>	对照组 <i>n</i>	OR	95%CI
胆囊切除术, 未手术	471	1021	1.00	
手术	22	10	4.71	2.40-9.50
0–4a	10	2	10.83	3.20–36.67
5–9a	5	1	5.42	1.60–18.34
10–19a	4	4	2.08	0.58–7.72
20+a	3	3	2.10	0.47-9.43
趋势检验			P<0.001	
胃部分切除术末手术	477	1 020	1.00	
手术	16	11	3.11	1.49–6.50
0–9a	4	1	8.55	1.38–53.13
10–19a	2	6	0.71	0.14–3.57
20–29a	6	2	6.42	1.59–26.00
30–39a	2	1	4.28	0.47–38.91
40+a	2	1	4.28	0.47–38.91
趋势检验			P<0.001	
阑尾切除术未手术	434	969	1.00	
手术	59	62	2.12	1.47–3.06
0–9a	7	9	1.74	0.65-4.66
10–19a	15	18	1.86	0.94–3.69
20–29a	15	15	2.23	1.10–4.52
30–39a	16	13	2.75	1.35–5.61
40+a	6	7	1.91	0.65–5.60
趋势检验			P<0.001	
扁桃体摘除术末手术	484	1 028	1.00	
手术	4	3	2.80	0.67–11.98

胆石症的患病率与年龄有关. 各年龄段均有明显差 异,全组总的OR为4.12,95%CI为2.81-6.04,不 同性别总的OR(95%CI)分别为男性6.31(3.25-12.32), 女性 3.00(1.67-5.40). 病例组共检出 18 例胰腺炎患 者,未检出遗传性胰腺炎,其中1例为急性胰腺炎, 其余17(男性11例,女性6例)例为慢性胰腺炎;酒 精性者均为男性,并均吸烟,共6例;有胆石症者共7 例,检出率为1.4%,其中男性5例(1例吸烟并饮 酒),女性2例(1例吸烟);糖尿病男性2例,女性1 例. 对照组男女各1例, 男性72岁, 吸烟、饮酒 并有胆石症;女性51岁,有胆石症,全组慢性胰腺炎 OR及95%CI为18.38, 6.33-53.35, 男性为24.16, 5.95-98.04, 女性为12.54, 2.37-66.38; 酒精性者 OR 及 95% CI 为 13.18, 2.56-67.87, 有胆石症者男 性为10.98, 1.97-61.16, 女性为4.18, 0.45-38.50. 在493 例病例组中, 共检出有癌症史者 34 例, 其中男 性15例,女性19例.对照组1031例中,检出有癌症 史者8例,其中男性6例,女性2例.全组OR为9.47, 95%CI为4.97-18.06,男性为5.52(2.35-12.99),女 性为 21. 61 (7. 51-62. 14). 另共检出有肺结核病史者 27 例,其中男性21 例,女性6 例.对照组1031 例 中,检出有肺结核病史者14例,其中男性10例,女 性4例.全组OR为4.21,95%CI为2.30-7.7.男性为 4.70(2.33-9.47), 女性为 3.11(0.92-10.54, 表7).

表7 胰腺癌和肺结核病史的关系

类型	分组	n(病例/对照)	OR	95%CI
	全组	466/1017	1.00	
全组(未患病)	男性	311/696	1.00	
	女性	155/321	1.00	
	全组	24/14	4.21	2.30-7.72
全组(患病)	男性	21/10	4.70	2.33–9.47
	女性	6/4	3.11	0.92–10.54

在33 例胰腺癌病例中,有12 例感染 H pylori. 胃癌及结肠息肉的感染率分别为57.1%,64.7%.在所 统计的消化科疾病中,感染率最低的为胆石症.以胆石 症为对照,胰腺癌的OR(95%CI)为1.14(0.45-2.89). 在493 例病例组中,共检出36 例(累计40个部位,其 中有4 例有两个部位)有癌症家族史者,在1031 例对 照组中,共检出39 例(累计43个部位,其中有4 例有 两个部位)有癌症家族史者.总检出率及各部位的OR和 95%CI,部位总和及肝、胰腺、结直肠部位有显著 差别.在病例组及对照组中分别检出有糖尿病家族史者 2 例及5 例,OR = 0.83,95%CI = 0.15-4.56.病例组 中检出家族中有胰腺炎者2 例,而对照组为0 例. 2.6 实验室检查 两组均数比较 HB, ALB, AKP, GGT, GLU 有统计学意义(P均为 0.000), 而 PLT 无统计学 意义(P = 0.329, 表 8).

表8 胰腺癌与实验室检查的关系

项目	分组	n	mean ± SD	P值
HB(g/L)	病例	493	123.2 ± 18.0	0.000
	对照	1031	137.5 ± 15.6	
ALB(g/L)	病例	492	38.7 ± 5.7	0.000
	对照	1031	42.2 ± 3.7	
AKP(nkat/L)	病例	401	291.1 ± 379.2	0.000
	对照	768	61.37 ± 29.9	
GGT(nkat/L)	病例	218	437.2 ± 592.2	0.000
	对照	253	43.2 ± 92.8	
GLU(mmol/L)	病例	493	6.3 ± 2.4	0.000
	对照	1031	5.2 ± 1.0	
PLT(× 10 ⁹ /L)	病例	1031	173.7 ± 63.1	0.329
	对照	493	177.3 ± 76.37	

3 讨论

吸烟是胰腺癌比较肯定的重要的危险因素^[3-7], OR2.0 左右,也有报道大于5者.本研究支持吸烟是胰腺癌的 危险因素.胰腺癌发生与饮酒的关系一直有争论^[5-9], 本研究说明男性大量饮酒可能起病因作用.有研究结果 表明,BMI和能量摄入与胰腺癌的发生均相关^[10-11].大 量摄入新鲜水果、蔬菜、豆类植物、干果可能起保护 作用^[3-4,12]. 食物中钙、硒、叶酸、吡哆醛有化学 防癌作用.本研究提示男性A型是胰腺癌的危险因素, 而 B 型则起保护作用. 血型因素中 A 型血者易患胰腺 癌. Schafft et al 和 Inoue 提示血型相关抗原 A 参 与胰腺癌细胞的增生作用.Cassimos et al发现扁桃 体对肿瘤起保护作用.本研究因两组扁桃体摘除率均 很低,其检验无统计学意义,而阑尾切除术是独立危 险因素. 早先的研究认为胆囊切除术是病因因素, 近 来^[13-15]研究则不支持.本研究表明,胆囊切除术是胰 腺癌的危险因素.胆囊切除术受混杂因素(如吸烟、 饮酒、肥胖等)的影响,不是独立危险因素.胃部分切 除术后可能因K-ras基因12密码子突变频率增高和胰 腺分泌功能异常而引起胰腺致癌.本研究表明胃部分 切除术是胰腺癌的危险因素,与Tascilar et al^[16] 结论一致,其受混杂因素(如吸烟、饮酒、肥胖等) 的影响,不是独立危险因素. Panagiotopoulou et al 报道首次妊娠在20岁以内妊娠者雌激素水平低,并 随年龄减小进行性下降,而25岁以上者则相反. Kreiger et al^[17]及Skinner et al^[18]发现胰腺癌与 雌激素水平相关,生育数及首胎年龄与胰腺癌相关. 本研究表明,生育三胎以上为胰腺癌的危险因素.首 胎年龄<20岁及≥30岁均为胰腺癌的危险因素.我们 的研究表明糖尿病可能是胰腺癌病因,也可能是胰腺 癌的并发症,与文献[19-21]结论基本一致.本研究 还表明胆石症为胰腺癌发生的危险因素,有胆石症者 危险性增加3倍多.男性危险性增加5倍多,女性增 加2倍.慢性胰腺炎患者发生胰腺癌总的危险性增加 17倍(男性23倍,女性11倍).病例组有慢性胰腺炎 史者合并胆石症、吸烟、饮酒者比例较高, 患胰腺癌 的平均年龄比全组平均年龄年轻10岁以上,这与文 献[22-23]报道一致.多因素logistic回归分析,慢性 胰腺炎不是胰腺癌发生的独立危险因素,可能受吸烟、 饮酒、胆石症、年龄等因素的交互影响.慢性胰腺炎患 者更应戒烟戒酒.本研究结果显示有癌症史与胰腺癌相 关. Stolzenberg Solomon et al^[24] 发现H pylori感 染与胰腺癌相关,本研究与其一致.本研究表明,有 癌症家族史者发生胰腺癌的危险性增加, 与多数文献 结果一致^[25-26]. 胰腺癌组 HB, ALB 较低, 而 GLU 较高, 这三种化验检查的变化可能为胰腺癌的并发症所致.

4 参考文献

- 刘民培, 马景云, 潘伯荣, 马连生. 中国胰腺癌的研究. 世界华人 消化杂志 2001;9:1103-1109
- 徐选福, 王兴鹏, 胰腺癌诊断学新认识. 世界华人消化杂志 2000; 8:1034-1036
- 3 Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:238-244
- 4 Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:1-16
- 5 Alguacil J, Silverman DT. Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer:a case-control study based on direct interviews. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:55-58
- 6 Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health* 2004;95:32-37
- 7 Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Lankisch PG, Lowenfels AB, de Hollander AE, Bueno deMesquita HB. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1343-1353
- Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekbom
 A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51:236-239
- 9 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer*

Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:429-437

- 10 Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A metaanalysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. Br J Cancer 2003;89:519-523
- 11 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921-929
- 12 Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003;27:87-93
- 13 Schernhammer ES, Michaud DS, Leitzmann MF, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Gallstones, cholecystectomy, and the risk for developing pancreatic cancer. Br J Cancer 2002;86: 1081-1084
- 14 Talamini G, Falconi M, Bassi C, Casetti L, Fantin A, Salvia R, Pederzoli P. Previous cholecystectomy, gastrectomy, and diabetes mellitus are not crucial risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23:364-367
- 15 Ye W, Lagergren J, Nyren O, Ekbom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy:a cohort study in Sweden. *Gut* 2001;49:678-681
- 16 Tascilar M, van Rees BP, Sturm PD, Tytgat GN, Hruban RH, Goodman SN, Giardiello FM, Offerhaus GJ, Tersmette AC . Pancreatic cancer after remote peptic ulcer surgery. J Clin Pathol 2002;55:340-345
- 17 Kreiger N, Lacroix J, Sloan M. Hormonal factors and pancreatic cancer in women. *Ann Epidemiol* 2001;11:563-567
- 18 Skinner HG, Michaud DS, Colditz GA, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Parity, reproductive factors, and the risk of pancreatic cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:433-438
- 19 Bonelli L, Aste H, Bovo P, Cavallini G, Felder M, Gusmaroli R, Morandini E, Ravelli P, Briglia R, Lombardo L, De Micheli A, Pugliese V. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus:a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2003;27:143-149
- 20 Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, Yamaguchi K, Chijiiwa K, Mizumoto K, Tsutsu N, Nakamura Y. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002;94:2344-2349
- 21 Fisher WE. Diabetes:risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg* 2001;25:503-508
- 22 Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Levy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852
- 23 Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2002;20:32-37
- 24 Stolzenberg Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:937-941
- 25 Rieder H, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 2004;3:69-74
- 26 Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-2638

编辑 潘伯荣 审读 张海宁