

食管癌危险因素及预防研究进展

张小刚, 钟理, 王建飞

张小刚, 钟理, 王建飞, 河北大学生命科学学院生物芯片研究室 河北省保定市 071002

钟理, City of Hope National Medical Center, Duarte, California CA 91010, USA

河北省引进海外留学人员工作启动基金资助项目, No. 2006173

作者贡献分布: 文献检索, 资料分析及论文撰写由张小刚完成; 选题与审校由钟理完成; 部分文献由王建飞检索提供。

通讯作者: 钟理, 071002, 河北省保定市五四东路180号, 河北大学生命科学学院生物芯片研究室. lee_z@yahoo.com

电话: 0312-5079364

收稿日期: 2008-12-31 修回日期: 2009-01-17

接受日期: 2009-01-19 在线出版日期: 2009-03-08

Evaluation of risk factors and prevention strategies of esophageal cancer

Xiao-Gang Zhang, Li Zhong, Jian-Fei Wang

Xiao-Gang Zhang, Li Zhong, Jian-Fei Wang, Biochip Laboratory, Hebei University College of Life Sciences, Baoding 071002, Hebei Province, China

Li Zhong, City of Hope National Medical Center, Duarte, California 91010, USA

Supported by: the Launching Foundation for the Overseas Scholars Introduced into Hebei Province, No. 2006173

Correspondence to: Li Zhong, Biochip Laboratory, Hebei University College of Life Sciences, 180 Wusi Road, Baoding 071002, Hebei Province, China. lee_z@yahoo.com

Received: 2008-12-31 Revised: 2009-01-17

Accepted: 2009-01-19 Published online: 2009-03-08

Abstract

Esophageal cancer is one of the most common fatal cancers worldwide. There are two major types of esophageal cancer, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Because of the poor survival rate of esophageal cancer, successful assessment of risk factors and prevention strategies become crucial in prevention and treatment of this cancer. This article reviews the most updated research discoveries and reveals that tobacco, alcohol consumption and bad eating habits are considered as the major risk factors for esophageal cancer. Carcinogens-contaminated food, unbalanced diet, genetic susceptibility and some chronic gastrointestinal disease are also factors contributed to esophageal cancer development. To prevent this disease, there are two major strategies, primary and

secondary preventions.

Key Words: Esophageal cancer; Risk factors; Barrett's esophagus; Primary prevention; Secondary prevention; Molecular markers

Zhang XG, Zhong L, Wang JF. Evaluation of risk factors and prevention strategies of esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(7): 677-680

摘要

食管癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 主要包括鳞癌和腺癌两种类型, 严重威胁着人类健康。由于食管癌较差的预后存活率, 准确的了解其发生的危险因素和采取有效地预防措施成为防治该种癌症的关键。本文综述了近些年在食管癌危险因素和预防领域的研究成果, 发现吸烟饮酒、不良的饮食习惯、食用被致癌物或霉菌污染的食物、膳食失衡、遗传易感背景和某些慢性消化系统疾病等都是危险因素, 预防主要涉及一级和二级预防两个部分。

关键词: 食管癌; 危险因素; Barrett's食管; 一级预防; 二级预防; 分子标志物

张小刚, 钟理, 王建飞. 食管癌危险因素及预防研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(7): 677-680

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/677.asp>

0 引言

世界范围内食管癌的发病率和致死率在常见癌症中分别排第8位和第6位^[1], 其发病学上的地理学差异是所有癌症中最明显的。在食管癌高发区中国此种癌症发病率比非洲西部低发区高出20倍^[2], 我国的太行山南端三省交界地区更成为全球食管癌发病率最高的区域。食管癌的主要类型包括鳞癌和腺癌, 在发展中国家(如中国)以不良饮食习惯和膳食失衡为危险因素的鳞癌占优势; 而在西方等发达国家腺癌的发病率相对较高, 且主要以白人为主, 这与肥胖以及胃食管反流病和Barrett's食管等癌前疾病发病率较高有关^[3]。食管癌的早期症状通常不明显, 临床诊治患者大都处于中晚期, 预后效果很差, 5年生存

■背景资料

食管癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内其发病率和致死率在常见癌症中分别排第8位和第6位。食管癌主要包括鳞癌和腺癌两种类型, 发展中国家食管癌主要以鳞癌为主, 西方等发达国家则为腺癌占优势。

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■ 研发前沿

食管癌危险因素和预防研究是目前一研究热点。除了对饮食因素、生活习惯等传统认知的食管癌危险因素进行更深入的研究之外,基因层面与食管癌发生的关系以及癌前病变的研究成为较新颖的内容,而筛选出与食管癌发生相关的分子标志物并用以对高危人群进行普筛或结合现有检查方法提高癌前病变和癌症早诊率,更成为研究前沿。但要获得具有满意的特异性和敏感性的标志物还有很多工作要做。

率只有10%左右。但早期食管癌(包括上皮内癌和黏膜内癌)的5年生存率可达90%-100%。故了解食管癌的危险因素并指导人们日常生活中积极预防,提高癌前病变或癌症的早诊率并加以治疗,对降低食管癌的发生率和死亡率有重要意义。

1 食管癌危险因素

食管癌是多因素疾病,其发生往往是环境和遗传因素综合作用的结果。

1.1 吸烟和饮酒 研究显示吸烟是食管癌危险因素。Freedman *et al*^[4]发现吸烟是引发食管腺癌和鳞癌的危险因素,刘伯齐 *et al*^[5]研究也表明烟草的使用与食管癌死亡风险存在显著正相关,每日吸烟支数越多、吸烟年限越长,则吸烟者与非吸烟者食管癌死亡的相对危险度(*RR*: 1.20-2.45)越大。饮酒也是食管癌危险因素,Freedman *et al*^[4]报道饮酒是鳞癌的危险因素,对于还有抽烟嗜好的人危险程度更高。我国的研究显示饮酒在食管癌低发区危险因素大小与饮酒剂量相关^[6]。

1.2 不良饮食习惯和膳食失衡 进食速度快和喜吃热烫食物可能会使食管黏膜受损,易发展为慢性食管炎、食管溃疡和食管上皮异型增生等疾病,治疗不及时可能癌变。一项对中国江苏省食管癌高发区赣榆和低发区大丰的影响因素研究发现,进食速度快是食管癌危险因素,两地的*OR*(让步比:暴露中结果几率除以未暴露中结果几率)分别为赣榆:*OR* = 3.09;大丰:*OR* = 4.01^[6]。张钦凤 *et al*^[7]利用随机模型对研究食管癌危险因素的文献进行Meta分析后发现吃热烫食物为食管癌危险因素(合并后*OR* = 2.41)。高盐饮食也是食管癌危险因素(*OR* = 4.463)^[8]。

膳食失衡,主要表现为新鲜蔬菜和水果摄入不足,造成人体内核黄素、维生素A、C以及铁、硒等元素缺乏,动物实验表明这些物质的缺乏作为辅助因素,可直接或间接影响食管癌变过程中启动和促发两个阶段。已有研究证实食物纤维、新鲜蔬菜和水果的摄入不足,以及高脂肪食物的过量摄入也是食管腺癌的危险因素^[9]。

1.3 食物因素 在食管癌高发区居民喜食的酸菜、虾油蟹酱等腌制或发酵食品中检测到硝酸盐、亚硝酸盐或亚硝胺类物质的存在,亚硝胺类化合物是一种强致癌物质,可以引发不同动物食管等多种器官的癌变^[10-12],而硝酸盐和亚硝酸盐类是亚硝胺化合物的前体物质。汪求真

et al^[13]对国内多项关于食管癌饮食因素的病例对照研究文献中的饮食因素进行Meta分析后发现腌制食品与食管癌的*OR*合并为2.79,在中国人群食管癌发病中的作用较强。另外,食管癌高发区含氮化肥的不合理使用和工业污染,使水体中含有亚硝胺化合物,增大了亚硝胺的可能摄入量,提高了食管癌发病率。

此外,早些年研究证实食用被霉菌污染的食物也是食管癌危险因素。高发区林州食物中曾检测到几种常见的霉菌,如串珠镰刀菌、杂色曲菌、园弧青菌、萎地青霉、念珠菌、白地霉等,实验证实他们均可促进亚硝胺的形成^[14]。对河北食管癌高发区粮食进行了霉菌分离培养,经鉴定有17种,用污染较多的黄曲霉菌制成饲料喂大鼠、小鼠,先后诱发出食管癌前病变和肺癌;利用分离培养的串珠镰刀菌饲喂大鼠诱发了前胃乳头状瘤和食管乳头状瘤^[15]。

1.4 遗传因素 Wei *et al*^[16]发现,有食管癌家族史的发病率增高(*OR* = 1.57),说明遗传因素在食管癌发生中有重要作用。这些因素主要包括与细胞周期和凋亡相关的基因多态性,与代谢酶相关的基因多态性,以及这些基因的表达异常。

P53与细胞周期及凋亡相关,其第72密码子的CGT/CCT单核苷酸多态性可形成分别携带Arg/Arg, Pro/Pro, Arg/Pro基因型的人群。Lee *et al*^[17]报道携带Pro/Pro基因型者易患食管鳞癌。Bcl-2是另一种与细胞凋亡相关的基因,其表达可抑制细胞凋亡。闫增荣 *et al*^[18]发现*bcl-2*在食管癌中的表达与其他危险因素间有着协同效应,饮酒、吃新鲜蔬菜少、吃肉蛋鱼少与*bcl-2*阳性表达的*OR*值分别为2.583、2.234和4.030,但未发现食管癌家族史与*bcl-2*异常表达之间有联系。研究还发现肿瘤分化程度越高*bcl-2*表达率越高,表明该基因异常表达可作为判定食管癌恶性程度的重要参数。

关于代谢酶基因多态性和食管癌关系的研究发现,携带CYP2E1c1/c1基因型或ALDH2*1*2基因型,以及CYP1A1第七外显子发生突变的个体患食管癌的危险明显增加^[19],但各代谢酶基因型之间未发现明确的交互作用。

1.5 消化系疾病 具有某些慢性消化系疾病的患者罹患食管鳞癌和腺癌的风险会不同程度的升高。不良的饮食习惯可能会使食管黏膜受损,易发展为慢性食管炎、食管溃疡和食管上皮增生异常等疾病,而发展为异型增生特别是重度增生是这些疾病癌变的先兆。Wang *et al*^[20]在一组

878例内镜检查加黏膜活检后经3.5年随访, 病理组织学为基底细胞增生、轻度、中度和重度异型增生者, 食管鳞癌的发生率为5.0%、5.3%、26.7%和65.2%, 中度和重度异型增生只占随访例数的9.5%, 而发生癌症占总发癌数65.9%, 提示中度和重度异型增生是食管鳞癌的癌前病变。一项对191例病理诊断均为鳞癌患者的调查发现, 胃与十二指肠溃疡史($OR = 1.980$)也是食管鳞癌发生的危险因素^[8]。

引发腺癌的高风险慢性疾病主要是胃食管反流症和Barrett's食管。Solaymani-Dodaran *et al*研究证实Barrett's食管患者患食管腺癌的风险比普通人群高约30倍, 单纯的胃食管反流患者患食管腺癌的风险也有轻度增加^[21]。Shaheen *et al*也报道胃食管反流和食管腺癌的发生有关, Barrett's食管可看成是食管腺癌的癌前状态, 并认为腺癌发展具有几个阶段, 先是长期的胃食管反流症状使正常的食管鳞状上皮化生为特殊肠化生型上皮, 形成Barrett's食管, 再发展为柱状上皮异型增生, 最后发展为食管腺癌^[22]。

1.6 其他因素 食管癌发生率和人的社会经济地位呈负相关^[23], 这可能是由于具有较高教育背景和经济地位的人享有较好的生活条件和卫生保健所致。还有研究指出肥胖是食管腺癌的危险因素^[9]。心情郁闷, 心理素质差也可能增加食管癌的发生率, 可能是由于心理原因导致机体免疫机能和抵抗力降低, 从而为其他危险因素发生作用提供机会或发生协同作用, 但心理因素的作用难以量化还有待深入研究^[24]。

2 可采取的预防措施

对食管癌防治有决定意义的包括一级(病因)预防和二级(临床前, “早发现、早诊断、早治疗”)预防。一级预防的目标是防止癌的发生, 了解病因和危险因素, 并采取相应预防措施, 增进身心健康。二级预防则是防治初发疾病的发展, 包括阻断癌前发展和食管癌“三早”措施, 使患者最大程度的恢复健康。

2.1 食管癌的一级预防 不吸烟, 适量饮酒或不饮酒; 吃饭时细嚼慢咽, 不吃热烫和高盐食物; 多吃新鲜粮食、蔬菜和水果, 保证肉蛋类食品的适量摄入。适当生吃大蒜类食物, 其中的丙基硫化物、硒等成分可在癌变过程的启动、促进阶段阻止肿瘤形成^[25]。饮茶也可以预防食管癌发生^[26]。另外, 适当补充维生素C、 β -胡萝卜素、维生素E、核黄素和硒复方营养素可以降低食管癌发

病风险^[27]。

改善食物储存和加工方法, 防止粮食发霉和减少腌制、发酵类食品比例。利用亚硝酸胺易光解, 能被水蒸汽引带, 并在漂白粉作用下分解的理化特性, 可对饮用水源进行晒水和漂白粉消毒, 减少外界环境的亚硝酸胺摄入量。

2.2 食管癌的二级预防 采用内镜下碘染色以及多点活检开展食管癌及癌前病变的检查, 可确诊和定位轻、中和重度异型增生, 原位癌, 黏膜内癌等早期微小病灶。对于重增、原位癌和黏膜内癌等采取操作简单、痛苦小、恢复快、效价比高的内镜下黏膜切除、APC等新的微创治疗手段可使五年生存率达86%-100%。特别是对重度异型增生采取内镜下微创治疗, 可以有效切断目标人群癌变风险的主要来源, 使食管癌的发病率下降2/3^[28]。

对于轻、中度增生患者可以进行药物防治和营养干预等癌前病变阻断治疗。贺宇彤 *et al*^[29]运用Meta-analysis对7个使用抗癌乙片, 复方苍豆丸, 六味地黄丸等中草药预防食管癌发生的研究进行合并分析, OR 值为0.359。

3 结论

食管癌的危险因素已基本研究清楚, 但由于不同地域的人群暴露于各种危险因素的程度不同, 个别因素的确切作用效果还有待研究。下一步可以根据现有的研究成果在人群中开展相关健康教育, 使一级预防渗透到日常生活中。

另外, 患有前文提到的几种疾病的癌前状态人群只有一部分会发展为食管癌, 无法筛选出这一部分人群是现有检测手段不足之处, 由此导致现阶段二级预防中对某些无癌变风险对象的无效预防和治疗, 造成医疗资源的浪费, 也给患者带来严重的精神和物质负担。因此如何能准确识别癌前病变的人群是未来工作应解决的主要问题。一些细胞周期调控基因、DNA修复基因和代谢基因的遗传变异及异常表达可作为分子标志物, 用来指示食管癌癌前病变的发生和发展, 使得解决这个问题成为可能, 并已经取得一定的进展。白经修 *et al*^[30]研究发现对 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)阳性伴重增的患者进行干预可明显提高食管癌防治的效价比。目前还发现一些可用于早期食管癌诊断的血清标志物如癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌相关抗原(SCC)和P53抗体等^[31], 这种检测手段痛苦小, 对于食管癌癌前病变的检出也具有一定临床意义, 但是

■创新盘点

本文第1次将食管癌危险因素、预防和癌前病变及癌症早期检测3个关系密切的研究领域的成果进行了整合论述。

同行评价

本文内容丰富, 语言流畅, 具有很好的临床意义。

这些标志物的特异性和敏感性还有待提高。

总之, 了解并远离食管癌危险因素和对癌前病变积极治疗可以降低食管癌的发生率和死亡率, 但要根本实现防治食管癌的目标还有很多的工作要做。

参考文献

- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8: S4-S66
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- Forman D. Review article: oesophago-gastric adenocarcinoma -- an epidemiological perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 5: 55-60; discussion 61-62
- Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1424-1433
- 刘伯齐, 姜晶梅, 陈铮鸣, 陈君石, 张孔来, 曾宪嘉, 赵平, Jillian Boreham, 武燕平, 黎均耀, Richard Peto. 中国103个地区吸烟与食管癌风险研究: 死因调查中的病例对照方法学研究. *中华医学杂志* 2006; 86: 380-385
- Wu M, Zhao JK, Hu XS, Wang PH, Qin Y, Lu YC, Yang J, Liu AM, Wu DL, Zhang ZF, Frans KJ, van 't Veer P. Association of smoking, alcohol drinking and dietary factors with esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1686-1693
- 张钦凤, 高艳霞, 吴多文, 薛亚卓. 食管癌发病影响因素Meta分析. *中国肿瘤* 2004; 13: 277-279
- 周艳丽, 史习舜, 周紫荆, 李国梁, 陈子龙, 李文明, 谢文港, 易晓滨. 安溪县食管癌危险因素的病例对照研究. *肿瘤* 2006; 26: 657-661
- Kristal AR, Blount PL, Schenk JM, Sanchez CA, Rabinovitch PS, Odze RD, Standley J, Vaughan TL, Reid BJ. Low-fat, high fruit and vegetable diets and weight loss do not affect biomarkers of cellular proliferation in Barrett esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2377-2383
- Opitz OG, Harada H, Suliman Y, Rhoades B, Sharpless NE, Kent R, Kopelovich L, Nakagawa H, Rustgi AK. A mouse model of human oral-esophageal cancer. *J Clin Invest* 2002; 110: 761-769
- Fong LY, Nguyen VT, Farber JL. Esophageal cancer prevention in zinc-deficient rats: rapid induction of apoptosis by replenishing zinc. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1525-1533
- Lin K, Shen W, Shen Z, Wu Y, Lu S. Dietary exposure and urinary excretion of total N-nitroso compounds, nitrosamino acids and volatile nitrosamine in inhabitants of high- and low-risk areas for esophageal cancer in southern China. *Int J Cancer* 2002; 102: 207-211
- 汪求真, 周晓彬, 滕洪松. 中国人群饮食因素与食管癌Meta分析. *中国肿瘤* 2007; 16: 3-7
- 王建璋. 食管癌的预防. *中国肿瘤* 1993; 2: 23-25
- 王兆一, 严霞, 高建国, 张祥宏, 谢同欣, 王凤荣, 王俊灵. 食管癌高发区粮食防霉实验. *中国环境科学* 1996; 16: 31-33
- Wei WQ, Abnet CC, Lu N, Roth MJ, Wang GQ, Dye BA, Dong ZW, Taylor PR, Albert P, Qiao YL, Dawsey SM. Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut* 2005; 54: 759-763
- Lee JM, Lee YC, Yang SY, Shi WL, Lee CJ, Luh SP, Chen CJ, Hsieh CY, Wu MT. Genetic polymorphisms of p53 and GSTP1, but not NAT2, are associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 2000; 89: 458-464
- 闫增荣, 王秀琴, 闫各, 罗荣, 李兆志. Bcl-2基因在食管癌中的表达与食管癌危险因素的关系. *兰州医学院学报* 2004; 30: 7-9
- Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K. Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int J Cancer* 2007; 121: 1643-1658
- Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 2005; 54: 187-192
- Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1070-1074
- Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 1972-1981
- Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM, Liff JM, Schwartz AG, Hayes RB, Blot WJ. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 333-340
- 赵金扣, 武鸣, 王旭善, 吴德林, 覃玉, 张晓凤, 顾绍升, 胡晓抒. 江苏省恶性肿瘤低发区食管癌危险因素研究. *中国肿瘤* 2005; 14: 229-231
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF Jr. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404-1413
- 赵金扣, 武鸣, 刘爱民, 圣龙贵, 陆应昶, 覃玉, 陈娟, 顾晓平, 胡晓抒. 江苏省恶性肿瘤高发地区食管癌1:1配对病例-对照研究. *中国慢性病预防与控制* 2005; 13: 17-19
- 王研, 乔友林. 食管癌的营养学预防前景. *中国肿瘤* 2002; 11: 12-13
- 魏文强, 乔友林, 邵壮, 王贵齐, 李新庆, 范金虎, 王国清, 董志伟. 食管癌高危人群的预防与控制研究进展. *实用肿瘤杂志* 2001; 16: 371-373
- 贺宇彤, 侯浚. 我国食管癌二级预防的Meta-analysis. *中国慢性病预防与控制* 1997; 5: 133-134
- 白经修, 胡建平, 白蓉, 鲁照明, 刘韵源, 王国清. 食管癌防治的新策略. *胃肠病学和肝病杂志* 2002; 11: 265-268
- 黄潇, 戴益民. 食管癌早期诊断的分子生物学标志物. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1168-1171

编辑 史景红 电编 吴鹏朕