

新疆哈萨克族食管癌的危险因素

李婧, 蔡金凤, 秦江梅

李婧, 石河子大学医学院预防医学系 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

蔡金凤, 石河子大学第一附属医院老干部科 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

秦江梅, 卫生部卫生发展研究中心 北京市 100191

李婧, 在读硕士生, 主要从事消化系统病食管癌研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30660161

作者贡献分布: 此课题由秦江梅设计; 研究过程由蔡金凤操作完成; 数据分析由李婧与蔡金凤完成; 本论文写作由李婧、蔡金凤及秦江梅完成。

通讯作者: 秦江梅, 教授, 100191, 北京市海淀区学院路38号, 卫生部卫生发展研究中心。qinjiangmei@yahoo.com.cn

电话: 010-82801398

收稿日期: 2013-04-01 修回日期: 2013-04-17

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-08

Risk factors for esophageal cancer in Kazakhs in Xinjiang Uygur Autonomous Region

Jing Li, Jin-Feng Cai, Jiang-Mei Qin

Jing Li, Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jin-Feng Cai, Department of Retired Cadres Section, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Jiang-Mei Qin, Health Development Research Center, Ministry of Health, Beijing 100191, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30660161

Correspondence to: Jiang-Mei Qin, Professor, Health Development Research Center, Ministry of Health, 38 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100191, China. qinjiangmei@yahoo.com.cn

Received: 2013-04-01 Revised: 2013-04-17

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-08

Abstract

AIM: To explore risk factors for esophageal cancer (EC) in Kazakhs in Xinjiang.

METHODS: A 1 : 2 case-control study was conducted with 155 cases of EC and 310 controls. The controls were matched to the cases by sex, nationality, and age. Factors affecting the development of EC were investigated using conditional Logistic regression analysis.

RESULTS: Drinking water (OR = 1.59), spicy diet (OR = 1.51), history of alcohol (OR = 1.50), consumption of old crops (OR = 2.21), eating

less fruit (OR = 1.27), family history of esophageal cancer (OR = 1.77), *TAP2379* A/A or A/G genotype (OR = 1.41), and *CYP2E1* C1/C1 genotype (OR = 1.46) were found to be risk factors for esophageal cancer. There existed interactions among *CYP2E1* and *TAP2379* genotypes, history of alcohol, and consumption of old crops.

CONCLUSION: The development of esophageal cancer in Kazakhs is associated with bad environment, diet, and genetic polymorphisms, and is a result of combined action of various risk factors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Case-control study; Logistic regression; Risk factors

Li J, Cai JF, Qin JM. Risk factors for esophageal cancer in Kazakhs in Xinjiang Uygur Autonomous Region. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(16): 1539-1543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1539>

摘要

目的: 探讨新疆哈萨克族食管癌(esophageal cancer, EC)发病危险因素。

方法: 采用1 : 2病例对照研究方法, 共收集155个哈萨克族EC患者及310个同性别、同民族、年龄相差不大于±3岁的非EC为对照, 采用条件Logistic回归进行影响因素分析。

结果: 饮用河水(OR = 1.59)、辛辣饮食(OR = 1.51)、饮酒史(OR = 1.50)、食用陈粮(OR = 2.21)、少吃水果(OR = 1.27)、EC家族史(OR = 1.77)、*TAP2379* G/A型或A/A型(OR = 1.41)、*CYP2E1* C1/C1型(OR = 1.46)等8个因素为EC的危险因素, *CYP2E1*基因与*TAP2379*基因型、饮酒史、食用陈粮存在交互作用。

结论: 哈萨克族EC的发生与不良环境、饮食、遗传基因多态性等均有关, 揭示哈萨克族EC是各危险因素综合作用的结果。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■背景资料

食管癌(esophageal cancer, EC)的死亡率不同地区、不同民族差异很大, 新疆哈萨克族是我国EC的高发民族。环境、行为危险因素、遗传易感基因等因素均与EC发生有关, 并且各因素间存在交互作用。

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

■ 研发前沿

将流行病学方法和分子生物学方法结合起来,从宏观和微观两个角度来综合评价遗传因素和环境因素对哈萨克族EC发生的影响。

关键词: 食管癌; 病例对照研究; Logistic回归; 危险因素

核心提示: 采用条件Logistic回归进行食管癌(esophageal cancer, EC)影响因素综合分析, 得出8个因素与EC的发生密切相关。

李婧, 蔡金凤, 秦江梅. 新疆哈萨克族食管癌的危险因素. 世界华人消化杂志 2013; 21(16): 1539-1543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i16.1539>

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是我国常见的癌症. 不同民族、不同地区死亡率差异很大, 高低发病区人群EC死亡率可相差500倍^[1]. 新疆哈萨克族是我国EC的高发民族, 2004-2005年哈萨克族EC的死亡率为67.6/10万, 远高于当地汉族水平. 课题组前期对危险因素研究已经得出生活方式、饮食因素、*MTHFR*C677T基因多态性等因素与哈萨克族EC有关^[2-5]. 本文在前期研究的基础上增大样本量, 增加基因多态性的相关因素. 拟从环境、行为危险因素、遗传易感基因等多角度入手, 分析哈萨克族EC的危险因素及各因素间的交互作用。

1 材料和方法

1.1 材料 EC病例来自2008-2011年从新疆维吾尔自治区人民医院、伊犁州友谊医院、伊犁州奎屯医院、新源县人民医院、阿勒泰地区人民医院和阿勒泰北屯医院六所医院新发病例, 共155例, 病例经病理活检、X线或内窥镜确诊. 对照来自同一医院的非肿瘤、非消化系统疾病的住院患者或正常人群, 共310例. 匹配条件: 年龄相差不大于±3岁、同民族、同性别。

1.2 方法

1.2.1 调查: (1)基本状况, 包括性别、年龄、婚姻、职业、文化程度、人均收入等; (2)吸烟、饮酒和喝茶等嗜好习惯; (3)饮食习惯、食物结构及饮用水状况; (4)心理因素、上消化道疾病史以及EC家族史。

1.2.2 实验室检测: EC病例及对照均取新鲜全血, -80℃低温保存备用. 提取基因组DNA, 所有抽提的DNA均经1%琼脂糖凝胶电泳验证. 序列特异性引物聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增所使用的引物参照文献, 检测*TAP2*编码区、*CYP2E1*RsaI位点多态性、*MTHFR*C677T 3种基因型的分布和检测*HLA-DR9*等

位基因频率等。

1.2.3 配对: 采用1:2配比的病例对照研究方法按1:2配对, 共匹配155对. 男107对, 占69%; 女性48对, 占31%. 病例和对照平均年龄分别为58.5和58.14岁。

统计学处理 采用Logistic回归分析法. 按课题设计的既定标准对相关变量进行赋值, 利用条件Logistic回归进行EC危险因素分析, 计算回归系数估计值、标准误、*P*值、OR值及OR值的95%CI。

2 结果

2.1 单因素条件Logistic回归分析 将环境、行为及遗传易感基因等25个因素逐个带入Logistic回归模型, 吸烟、饮酒、饮水类型、进食速度、辛辣饮食、经常暴饮暴食、不规律饮食、食用陈粮、食用馕、马奶子、熏制食品、腌菜、胃及食管病变史、家族聚集史、少吃水果、*HLA-DRB1*0901*等位基因阳性、*TAP2379* G/A或A/A基因型、*TAP1637* A/G或G/G基因型、*MTHFR*C677 TC/T或T/T基因型、*CYP2E1* C1/C1基因型等22个相关因素进入模型(表1)。

2.2 多因素条件Logistic回归分析 将有意义的22个因素引入多因素条件Logistic回归模型, 结果显示: 食管家族史、辛辣饮食、饮酒史、食用陈粮、饮用河水、少吃水果、*TAP2379* G/A或A/A基因型和*CYP2E1* C1/C1基因型为危险因素等8个危险因素进入模型(表2)。

2.3 *CYP2E1*基因多态性与相关危险因素的交互作用分析 *CYP2E1*基因型与*TAP2379*基因、饮酒史、食用陈粮之间均存在交互作用, 两因素联合作用远大于两者单独作用之和(表3)。

3 讨论

3.1 EC危险因素比较 本文显示EC家族史、辛辣饮食、饮酒史、食用陈粮、饮用河水、少吃水果、*TAP2379* G/A或A/A基因型和*CYP2E1* C1/C1基因型等8个因素为危险因素. 与课题组前期研究^[2-6]及其他学者的哈萨克族EC危险因素研究结果^[6-8]相比, 食用陈粮对EC的影响最为明显, 其OR值为2.16, 与*CYP2E1* C1/C1基因联合作用可使EC的危险性增加21.6倍. 食用陈粮是哈萨克族EC危险因素首次涉及, 并且与*CYP2E1*基因交互作用最大. 陈年粮食大都有真菌的污染^[9,10], 真菌不仅能将硝酸盐还原成亚硝酸盐, 还能分解蛋白质, 增加食物中胺含量, 促进亚硝胺的合成. 许

表 1 环境、行为及遗传基因因素的单因素条件Logistic回归分析

因素	参数估计	标准误	χ^2 值	P值	OR(95%CI)
饮水类型(对照 = 自来水)					
井水	0.33	0.21	2.61	0.11	1.39(0.93–2.08)
河水	0.83	0.19	19.53	0	2.29(1.59–3.30)
生水(对照 = 不饮)					
偶尔	0.66	0.18	12.9	0	1.94(1.35–2.78)
经常	0.9	0.26	11.93	0	2.46(1.48–4.11)
吸烟史(对照 = 不吸烟)(支/d)					
1–10	0.03	0.19	0.03	0.86	1.03(0.75–1.49)
11–20	0.11	0.22	0.26	0.61	1.12(0.73–1.73)
>20	0.76	0.34	4.99	0.03	2.14(1.10–4.19)
饮酒史(对照 = 否)	0.7	0.16	17.94	0	2.01(1.45–2.77)
进食速度(对照 ≥ 30)(min)					
10–30	0.16	0.2	0.64	0.43	1.18(0.79–1.74)
<10	0.73	0.24	9.38	0	2.08(1.30–3.32)
辛辣饮食(对照 = 否)					
偶尔	0.94	0.2	21.65	0	2.55(1.72–3.78)
经常	1.09	0.25	18.78	0	2.96(1.81–3.91)
暴饮暴食(对照 = 否)					
偶尔	0.18	0.22	0.73	0.39	1.20(0.79–1.83)
经常	0.96	0.26	14.23	0	2.62(1.59–4.32)
规律饮食(对照 = 规律)					
偶尔不规律	0.35	0.18	3.63	0.06	1.41(0.99–2.01)
经常不规律	0.94	0.23	17	0	2.57(1.64–4.01)
粮食存放1年以上	1.01	0.21	24.1	0	2.74(1.83–4.11)
食用馕(对照 = 否)	0.42	0.15	8.4	0	1.52(1.15–2.02)
食用马奶子(对照 = 否)	0.21	0.1	3.95	0.05	1.24(1.00–1.53)
食用熏制肉(对照 = 否)	0.67	0.33	4.4	0.04	1.99(1.05–3.77)
少吃水果(对照 = 常食用)	0.34	0.11	10.11	0	1.41(1.14–1.74)
腌菜(对照 = 不吃或偶尔吃)	0.22	0.06	11.67	0	1.24(1.10–1.41)
胃病变史(对照 = 无病变史)	0.45	0.2	4.78	0.03	1.56(1.05–2.32)
食管病变史(对照 = 无)	1.12	0.23	24.6	0	3.07(1.97–4.78)
家族史(对照 = 无家族史)	0.72	0.16	19.23	0	2.05(1.49–2.82)
CYP2E1基因型(对照 = C1/C2或C2/C2型)					
C1/C1型	0.44	0.16	7.39	0.01	1.55(1.13–2.14)
HLA-DRB1*0901等位基因(对照 = 阴性)					
阳性	0.62	0.19	11.35	0	1.87(1.30–2.68)
TAP2379(对照 = G/G型)					
G/A或A/A型	0.55	0.16	11.46	0	1.74(1.26–2.39)
CTLA-4+49(对照 = A/A型)					
A/G+G/G型	0.21	0.17	1.47	0.23	1.23(0.88–1.72)
TAP1637(对照 = A/A型)					
A/G+G/G型	0.42	0.16	6.61	0.01	1.51(1.10–2.08)
MTHFR C677T(对照 = C/C型)					
C/T+T/T型	0.4	0.19	4.51	0.03	1.50(1.03–2.18)
LMP2(对照 = R/R型)					
C/C+R/C型	0.12	0.16	0.5	0.48	1.12(0.82–1.54)
LMP7(对照 = Q/Q型)					
K/K+K/G型	-0.12	0.16	0.5	0.48	0.89(0.65–1.23)

■ 相关报道

本研究首次对新疆哈萨克族EC及对照人群TAP2、MTHFR C677T、CYP2E1等8个基因的多态性进行检测,分析哈萨克族EC与环境、行为危险因素、遗传易感基因等多方面的关系,为哈萨克族EC的预防及干预策略提供有价值的参考依据。

多研究中已证实^[11]亚硝胺类化合物是EC的危险因素。而CYP2E1作为代谢亚硝胺类化合物的重

要I相代谢酶,其代谢能力是决定个体易感性的重要因素,国内外许多学者认为其代谢能力与基

■应用要点

通过1:2病例对照研究,检测155例病例和310例HLA-DRB1*0901等位基因阳性、TAP2379基因、TAP1637基因、MTHFR C677T基因、CYP2E1基因多态性、饮用河水、辛辣饮食、饮酒史、食用陈粮、少吃水果、EC家族史、TAP2379 G/A型或A/A型、CYP2E1 C1/C1型等8个因素为EC的危险因素,为进一步干预研究提供更多的生物学证据。

表 2 多因素条件Logistic回归分析

因素	参数估计	标准误	χ^2 值	P值	OR(95%CI)
TAP2379(对照 = G/G型)					
G/A型或A/A型	0.34	0.17	4.010	0.05	1.41(1.01-1.98)
CYP2E1(对照 = C1/C2或C2/C2基因型)					
C1/C1型	0.38	0.17	4.870	0.03	1.46(1.04-2.05)
饮酒史(对照 = 否)	0.40	0.18	5.310	0.02	1.50(1.04-3.39)
家族史(对照 = 无)	0.57	0.17	11.16	0.00	1.77(1.27-2.48)
粮食1年以上	0.79	0.22	13.27	0.00	2.21(1.44-3.93)
少吃水果(对照 = 常吃)	0.24	0.11	4.840	0.03	1.27(1.03-1.57)
辛辣饮食(对照 = 否)	0.41	0.13	10.90	0.00	1.51(1.18-1.93)
饮用河水(对照 = 自来水)	0.46	0.20	5.220	0.02	1.59(1.07-2.35)

表 3 CYP2E1基因多态性与相关危险因素交互作用

CYP2E1	病例	对照	χ^2 值	P值	OR(95%CI)
饮酒史					
- -	25	122	-	-	1.00
- +	36	80	6.99	0.00	2.20(1.23-3.93)
+ -	42	63	15.84	0.00	3.25(1.82-5.82)
+ +	52	35	40.88	0.00	7.25(3.90-13.31)
食用陈粮					
- -	50	180	-	-	1.00
- +	76	123	13.65	0.00	2.22(1.46-3.40)
+ -	17	5	22.06	0.00	12.24(4.30-34.81)
+ +	12	2	15.51	0.00	21.60(4.60-99.69)
TAP2379					
- -	44	146	-	-	1.00
- +	47	94	4.17	0.04	1.66(1.02-2.70)
+ -	23	39	4.57	0.03	1.96(1.06-3.62)
+ +	41	31	25.37	0.00	4.39(2.47-7.80)

因多态性有关. 近年也大多数研究认为CYP2E1基因多态性与EC有关^[12-14], 与王伟等^[15]在南京的研究结果相近.

3.2 EC危险因素的微效性 本文对多个危险因素进行分析, 不仅将环境、不良危险行为等因素引入模型而且还增加了5个易感基因. 研究结果可以看出所有8个危险因素中, OR值最大为2.21(食用陈粮), 最小为1.27(少吃水果), 并为发现一个OR值极高的因素. 在多基因的参与下, 每个因素的影响作用相对较小, 其危险度值基于1-2, 各因素对EC发生的作用均呈现微效性, 目前为止还未发现一个主作用因素. 可见环境、行为、遗传和易感基因等方面对EC的发生均有着推动作用^[16], 而且环境、遗传、不良行为关系相对比较大, 因此对哈萨克族EC的发生应从多方面入手采取综合防控措施.

3.3 研究的局限性 本文对照组选取的也是哈萨克族居民, 由于哈萨克族是游牧民族, 其生活环境和饮食习惯等都具有特殊性, 一些高危因素在人群中会普遍存在, 这使对照组的患病风险同时也很高, 如果将对照组换成汉族或其他民族, 因素的危险性可能会更为明显.

4 参考文献

- 1 Lam AK. Molecular biology of esophageal squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 33: 71-90 [PMID: 10737369]
- 2 王秀梅, 杰恩斯, 马彦清, 陈波, 郭小进, 阿力木太, 哈那提, 李锋, 杨磊, 秦江梅. 新疆哈萨克族食管癌危险因素病例对照研究. *中国公共卫生* 2007; 23: 737-738
- 3 王秀梅, 张卫群, 陈波, 何玲, 阿力木太, 哈那提, 李锋, 杨磊, 秦江梅. MTHFR基因多态性与哈萨克族食管癌易感性. *中国公共卫生* 2007; 23: 937-938
- 4 陈波, 马彦清, 杨磊, 李锋, 王秀梅, 廖佩花, 何玲, 秦江梅. 哈萨克族食管癌与CYP2E1基因多态性及烟酒嗜好的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3852-3888

- 5 曾同霞, 张海峰, 雷丽娟, 蔡金凤, 李锋, 廖佩花, 秦江梅. TAP2基因多态性及遗传因素与新疆哈萨克族食管癌的病例对照研究. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3255-3258
- 6 张娇, 沈孝兵. CYP2E1基因多态性与环境因素在胃癌发生中的交互作用. 环境与健康杂志 2006; 23: 7-10
- 7 赵凤娟, 云妙英, 张严, 徐羽. 新疆哈萨克族食管癌研究进展. 中央民族大学学报 2009; 18: 85-87
- 8 张慧霞, 陈艳, 尹东, 邓彦超, 马彦清, 居来提. 新疆哈萨克族食管癌危险因素的探讨. 现代预防医学 2009; 36: 1804-1806
- 9 Marasas WF. Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical perspective. *Environ Health Perspect* 2001; 109 Suppl 2: 239-243 [PMID: 11359691]
- 10 谢莹, 孙桂菊, 胡旭, 王少康, 开海涛, 崔永生, 胡永祯, 张豪, 蔡青松, 王泽民, 唐耘天, 王加生. 淮安楚州居民饮食、行为因素与食管癌关系的病例一对照研究. 卫生研究 2005; 34: 479-480
- 11 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
- 12 Lin DX, Tang YM, Peng Q, Lu SX, Ambrosone CB, Kadlubar FF. Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, P1, and M1 and cytochrome P450 2E1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1013-1018 [PMID: 9829710]
- 13 Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H. The human CYP2E1 gene and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment length polymorphisms in a Finnish study population. *Carcinogenesis* 1993; 14: 85-88 [PMID: 8093864]
- 14 林东昕, 唐永明, 彭琼, 陆士新. 细胞色素P4502E1和谷胱甘肽转硫酶P1基因与食管癌易感性. 中华肿瘤杂志 1998; 20: 94-97
- 15 王伟, 施瑞华, 赵志泉. 细胞色素P450 2E1基因多态性与食管癌易感性的关系. 南京医科大学学报 2004; 24: 344-347
- 16 饶克勤, 李连弟. 中国恶性肿瘤危险因素研究. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003: 235-248

■同行评价

本文样本量大, 实验设计合理. 统计方法运用恰当合理, 在严格控制年龄、性别、居住地等因素的基础上, 利用多因素条件Logistic回归分析有一定的学术价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)