文章编号: 1001-0580(2005)07-0775-03　中图分类号: R 18　文献标识码: A

【专题报道】

食管癌高发地区高危人群筛查方法研究*

王仪[1], 潘恩春[1,2], 张广[3], 杨文洲[1], 胡旭[2], 开海涛[2]

摘　要: 目的　建立食管癌高危筛查模型, 浓缩筛查高危人群, 提高筛查效率。方法　通过对 222 对病例和对照进行 1∶1 配对研究, 寻找与食管癌发病关联的因素, 利用判别分析和综合评价分析, 建立食管癌筛查模型, 选择指标建立判别方程, 用隐血珠筛查结果和由模型所得的个体食管癌发生的后验概率进行验证, 并结合现场实践进行判定。结果　多因素条件 Logistic 回归分析显示, 急躁型情绪类型、食用酱菜和盐腌制品频次、喜食辣食情况、有喜欢吃硬食、粗粮的习惯、近阶段是否明显消瘦、有癌症家族史为食管癌关联指标。隐血珠筛查阳性者食管癌的检出率可从 3.01% 提高到 8.74%。结论　食管癌的发病与诸多不良的生活习惯与行为有关, 这不仅为食管癌病因学预防提供依据, 也为食管癌早期发现、早期诊断和早期治疗中的初级筛查提供建立模型的可能。

关键词: 食管癌; 危险因素; 筛查模型

Method study on screening for neoplasm of esophagus among high risk population

WANG Yi, PAN Enchun, ZHANG Guang, et al. Huai'an Center for Disease Control and Prevention (Huai'an 223001, China)

Abstract: Objective　To build an assessment model about the risk for neoplasm of esophagus by the association between the harmful life style and neoplasm of esophagus and to enhance screening efficiency. **Methods**　To find the relevant risk factors through case-control study including 222 cases and control group with a ratio of 1 to 1, and to build risk assessment model for neoplasm of esophagus by discriminant analysis. **Results**　Multivariate logistic analysis showed that the relative factors were the types of emotion, over intake of pickle food, habit of eating spicy food and eating stiff food, recent tendency of becoming thinner, family history. Some significant variables were selected to set up the screening model. The rate of screening for neoplasm of esophagus was enhanced from 3.01% to 8.74%. **Conclusion**　Neoplasm of esophagus was relevant to many harmful life styles. Not only it could provided the evidences for primary prevention of neoplasm of esophagus, but also it made the screening model of secondary prevention possible.

Key words: neoplasm of esophagus; risk factor; screening model

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤, 是严重威胁人民健康与生命的疾病之一。食管癌早期症状隐晦, 不易察觉, 以致临床上早期食管癌病人很少见, 发现病状就医时, 多为晚期, 也失去早期救治的机会。隐血珠等筛查方法是目前使用较多的上消化道肿瘤筛查方法, 其灵敏度较高, 但特异度不能令人满意。判别分析是根据观测到的一些数量特征, 利用以往的资料, 对客观事物判别其归属的一种统计分析方法[1]。本研究根据病例对照所提示的危险因素, 用判别分析的方法建立个体危险因素食管癌筛查模型, 通过串联筛查的方法进一步浓缩高危人群, 提高食管癌筛查的检出率。

1　对象与方法

1.1　*研究对象*　病例组为 2002 年 1 月~2003 年 6 月期间江苏省淮安市楚州区确诊的食管癌现患病人 222 例; 对照组为与病例同性别、同居住地、年龄相差 ±2 岁的健康人, 排除癌症病人及与生活方式有关的肠道疾病病人。病例和对照为 1∶1 配对。另外, 选择楚州近几年接受过隐血珠筛查的人群进行回顾性调查, 以验证筛查模型。

1.2　*调查内容及方法*　利用淮安市国家级肿瘤研究现场即楚州区现有的肿瘤高发病因学研究成果, 选择其中重要的危险因素作为危险暴露评价指标, 制订调查表, 进行问卷调查, 填写统一调查表。内容包括一般情况、被调查者生活习惯、饮食习惯、疾病和家族史(如果是病例, 询问生病前的情况)。

1.3　*统计分析*　单因素分析: 二项分类变量用配对 χ^2 检验, 有序分类变量用单因素条件 Logistic 回归分析(连续变量进行离散化处理, 无序变量设立哑变量), 并计算比值比。用条件 Logistic 回归进行多因素分析。找出有统计学意义的指标, 再运用判别分析(似然函数方法及 BAYES 定理)及综合评价的方法, 建立食管癌高危人群筛查模型, 通过模型回代, 确定几个诊断标准, 根据其灵敏度和特异度绘制相对工作特征曲线(Relative Operating CharacteristiC, ROC), 计算并比较 ROC 曲线下面积, 确定拟合程度较好的模型诊断标准。并利用对近几年来所做的隐血珠筛查对象通过回访危险因素进行验证。用 EpiData 软件对资料进行输入处理, 用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。

2　结　果

2.1　*模型指标的选择*　通过单因素、多因素分析确定危险因素指标。

2.1.1　一般情况　共调查楚州区 10 个乡镇 232 对病例及对照, 经数据输入及逻辑核对, 有效数据 222 对。其中, 男 114 对, 女 108 对, 平均年龄 61.57 岁, 最小 32 岁, 最大 85 岁, 病例与对照年龄差异无统计学意义。

2.1.2　单因素分析结果　在所有因素中, 情绪类型(OR 95% CI = 1.01~1.90)、近几年有大的精神创伤(OR 95% CI = 1.82~5.55)、喜食酱菜和盐腌制品(OR 95% CI = 1.18~2.89)、饮酒(0 R 95% CI = 1.10~1.68)、食用酱菜和盐腌制品频次高(OR 95% CI = 1.39~2.11)、喜食辛辣食品(OR 95% CI = 1.11~2.57)、三餐饮食无规律性(OR 95% CI = 1.67~

* 基金项目: 江苏省预防医学科研基金项目(Y2002037)

作者单位: 1. 江苏省淮安市疾病预防控制中心, 223001; 2. 江苏省淮安市楚州区疾病预防控制中心; 3. 河北省卫生监督局

作者简介: 王仪(1956-), 男, 江苏淮阴人, 主任医师, 本科, 主要从事疾病预防控制工作。

中国公共卫生 CPH

6.67)、喜食硬食、粗食(OR95%CI= 2.02~ 5.14)、有食管炎、上皮增生、良性狭窄等食管类疾病(OR95% CI = 4.77~ 49.30)、癌症家族史(OR95%CI= 1.00~ 1.56)与当地食管癌发病性有关联,为其危险因素。多食蛋类(OR95%CI= 0.66 ~ 0.96)、蔬菜(OR95%CI= 0.42~ 0.93)为食管癌保护因素。近阶段明显消瘦(OR95%CI= 10.23~ 61.11)也与是否已发生食管癌有关联。

2.1.3 多因素条件 Logistic 回归分析结果 对单因素分析有统计学意义的变量进行多因素分析。模型选择后退法,剔除标准α取0.2。多因素分析显示,在诸多因素中情绪类型(95%CI= 1.10~ 3.84)、食用酱菜和盐腌制品频次(95%CI= 1.33~ 2.73)、喜食辣食情况(95%CI= 1.39~ 6.33)、是否有喜欢吃硬食、粗粮的习惯(95%CI= 1.32~ 6.83)、近阶段是明显消瘦(95%CI= 12.01~ 95.71)、有癌症家族史(95%CI= 0.94~ 2.07)等6项指标进入 Logistic 回归模型。

2.2 *建立判别方程* 选择多因素分析进入模型的变量并且结合楚州区现有的肿瘤高发病的因学研究成果[2,3]和食管癌的临床特征,选择食用酱菜和盐腌制品频次、近阶段是否明显消瘦、遗传史3项指标,用最大似然法建立似然函数。按照随机化的判别准则,利用概率论中独立随机事件的乘法定理,建立一组概率函数,并用 BAYES 定理计算个体可能为食管癌的高危后验概率,以此对个体作出判别。病例对照危险因素构成见表1。

表1 病例对照危险因素构成比

指 标	结果	编码	A1 (病例%)	A2 (对照%)
食用酱菜和盐腌制品频次(S1)	<=1次/月	1	10.00	16.82
	2~3次/月	2	9.55	19.55
	1~2次/月	3	12.72	19.55
	3~6次/月	4	34.55	26.36
	>=7次/月	5	33.18	17.72
近阶段是否明显消瘦(S2)	是	1	95.93	40.81
	否	2	4.07	59.19
有癌症家族史(S3)	食道癌遗传史	1	36.62	27.15
	其它癌遗传史	2	11.21	14.03
	无	3	52.47	58.82

2.3 *方程回代及模型诊断标准确立* 分别计算222对病例对照的似然函数值(L1, L2)和后验概率(P(Aj S1…Sj)),分别以L1> L2,后验概率> 60%,> 70%,> 75%,> 80%,> 85%作为纳入高危的诊断标准。根据这6种诊断方法,分别与病例对照本身的诊断(此为金标准)进行比较。通过改变诊断界点,获得多对灵敏度与特异度值,以1- 特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,绘制ROC曲线,计算与比较ROC曲线下面积,以此反映诊断试验的诊断价值[4]。结果提示,L1> L2标准灵敏度较高(0.80),但特异度不高(0.36),而后验概率> 0.85标准特异度较高(1.00),但灵敏度不高(0.03)。6种诊断方法的ROC曲线下面积比较见表2。结果提示,后验概率> 0.60标准的ROC曲线下面积最大,统计学意义最明显。选择此标准作为模型的诊断标准。

表2 6种诊断标准的ROC曲线比较

诊断方法	曲线下面积	标准误	P值	面积95% CI
L1> L2	0.582	0.027	0.003	0.529~ 0.635
后验概率> 0.60	0.602	0.027	0.000	0.549~ 0.655
后验概率> 0.70	0.584	0.027	0.002	0.531~ 0.637
后验概率> 0.75	0.48	0.028	0.458	0.426~ 0.534
后验概率> 0.80	0.489	0.028	0.680	0.435~ 0.543
后验概率> 0.85	0.514	0.028	0.621	0.460~ 0.568

注:无效假设:曲线下面积= 0.5

后验概率> 0.60的标准与病例对照金标准的诊断差异和诊断一致性比较。提示两检验方法差异有统计学意义,但以后验概率> 0.60的标准诊断的结果与金标准一致(表3)。

表3 后验概率> 0.60的标准与病例对照金标准的诊断差异和诊断一致性比较

金标准	后验概率> 0.60		合计
	非高危	高危	
对照	143	77	220
病例	98	122	220
合计	241	199	440

注:χ^2= 18.58, P< 0.01; Kappa值= 0.21, P< 0.01

2.4 *模型验证* 选择楚州近几年接受过隐血珠筛查的人群进行回顾性调查,对高危人群筛查模型进行验证。隐血珠初筛共6 653人,初筛阳性1 028人,其中,做胃镜599人,胃镜或病理确诊:食管癌18人,胃癌11人,癌前病14人。所有接受胃镜检查的初筛阳性病人中,食管癌的检出率约3.01%(如包括癌前病变则为5.34%)。对所有接受胃镜检查的人进行流行病学回顾调查,收集其个人食管癌相关危险因素情况。用隐血珠筛查结果和由模型所得的个体食管癌后验概率进行串联确定个体高危情况,决定是否需做进一步初筛。高危标准为隐血珠筛查强阳性、阳性或隐血珠筛查弱阳性并且模型所得的后验概率> 0.60。如用此标准可将隐血珠筛查有问题并做胃镜的599人浓缩为206人,食管癌的检出率提高到8.74%。检验结果显示,模型检出与真实结果检出差异有统计学意义,但是有一致性(表4)。

表4 模型检出与真实结果一致性比较

胃镜病理	模型结果		合计
	正常	病例	
正常	393	188	581
病例	0	18	18
合计	393	206	599

注:χ^2= 18.58, P< 0.01; Kappa值= 0.21, P< 0.01

3 讨 论

本次单因素分析显示,情绪类型、近几年有较大精神创伤、喜食酱菜和盐腌制品、饮酒、食用酱菜和盐腌制品频次高、喜食辛辣食品、三餐饮食无规律、喜食硬食、粗食、患有食管炎、上皮增生、良性狭窄等食管类疾病、癌症家族史与当地食管癌发病有关联,属于危险因素。多食蛋类、蔬菜则为食管癌保护因素。近阶段明显消瘦也与是否已发生食管癌有关联。

多因素分析表明,情绪类型、食用酱菜和盐腌制品频次、喜食辣食情况、喜欢吃硬食、粗粮的习惯、近阶段明显消瘦、有

癌症家族史与食管癌的发病有密切相关关系。结果与有关研究基本一致[2,3]。这些多属于个人不良生活习惯和行为,提示改变个人不良生活习惯和行为对食管癌的预防控制有重要意义。

通过多因素分析结合楚州区现有的肿瘤高发的病因学研究成果及食管癌肿临床表现,选择一些指标建立判别方程。用隐血珠筛查结果和由模型所得的个体食管癌后验概率进行验证模型。隐血珠筛查阳性者食管癌的检出率可从 3.01% 提高到 8.74%。结果表明,高危因素综合评分模型在食管癌二级预防中应用的可行件。但本研究有一定局限性:(1) 模型所用指标来自于病例对照研究,虽然结合楚州区现有的肿瘤高发的病因学研究成果,但所得指标只能是相关指标,尚不能确定其为病因指标,如使用前瞻性研究资料则效果会更好。(2) 所有资料均来自于回顾性调查,虽然调查时强调了采集发病前的信息,但信息偏倚并不能完全排除。(3) 有些危险因素差异无统计学意义,可能是因为样本量偏小导致把握度偏低,如加大样本,可能会得到更好的模型。

参考文献

1 孙振球. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 295- 306.
2 楚建军, 叶本法. 淮安市居民食管癌主要发病因素病例对照研究[J]. 肿瘤, 1993, 13(2): 49- 52.
3 沈月平, 高玉堂. 淮安市食管癌全人群病例- 对照研究: (Ⅱ) 饮食因素的作用[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(11): 961- 962.
4 宇传华. 诊断试验的评价. 见: 余松林. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 164- 178.

收稿日期: 2004-11-03　(郭长胜编辑　孔繁学校对)

文章编号: 1001-0580(2005)07-0777-03　中图分类号: R 73　文献标识码: A

【专题报道】

食管癌端粒酶表达与其活性关系*

余红平[1], 张必翔[2], 李媛媛[3], 苏艳华[3], 王晓丽[3], 鲁文红[3], 徐顺清[3]

摘　要: 目的　探讨食管癌端粒酶亚基因表达及其与端粒酶活性的关系。方法　采用端粒末端重复序列扩增技术检测 29 例食管鳞癌组织及其相应癌旁正常组织、47 例食管鳞状上皮不典型增生组织的端粒酶活性; 采用逆转录聚合酶链反应技术检测端粒酶各亚单位基因 mRNA 的表达。结果　端粒酶活性阳性检出率、亚单位基因端粒酶逆转录酶(mTERT) mRNA 表达在食管癌、不典型增生组织和癌旁正常组织之间差异有统计学意义($P < 0.001$); 而端粒酶亚单位基因 hTR 或 TP1 mRNA 在 3 种食管组织中表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 105 例食管癌组织、癌旁正常组织和不典型增生组织中 hTERT mRNA 表达与端粒酶活性呈显著正相关($P < 0.001$); 而 hTR 或 TP1 mRNA 表达与端粒酶活性无明显相关($P > 0.05$)。结论　端粒酶在食管癌的发生发展过程中可能起关键性作用: hTERT 与端粒酶活性密切相关; 端粒酶有望成为食管癌的生物标志物。

关键词: 端粒酶; 食管鳞状细胞癌; 端粒酶逆转录酶

Correlation between expression of telomerase subunits and telomerase activity in human esophageal carcinoma

YU Hong-ping, ZHANG Bixiang, LI Yuanyuan, et al. Department of Preventive Medicine, Medical College, Wuhan University of Science and Technology (Wuhan 430080, China)

Abstract: Objective　To examine the expression of telomerase subunits in esophageal cell carcinoma (ECC), and to evaluate the correlation of their expression with telomerase activity. **Methods**　29 esophageal cell carcinomas, 47 epithelial dysplasia tissues, and 29 corresponding adjacent normal tissues were analyzed by the reverse transcriptase polymerase chain reaction technique for the expression of telomerase subunits and by telomeric repeat amplification protocol assay for telomerase activity. **Results**　There were significant differences on telomerase activity among esophageal cell carcinomas, epithelial dysplasia tissues, and corresponding adjacent normal tissues ($P < 0.001$). There were no significant differences on the expression of hTR or TPI mRNA in the above esopbageal tissues ($P > 0.05$). In contrast, there were significant differences on the hTERT mRNA expression among them ($P < 0.001$). Activation of telomerase activity was correlated with the hTERT mRNA expression in 105 esophageal tissues ($P < 0.001$), and there were no correlation between telomerase activity and hTR or TP1 mRNA expression ($P > 0.05$). **Conclusion**　Telomerase activation might played a critical role in ECC. Activation of telomerase activity was strongly correlated with hTERT mRNA expression; Telomerase could be a potential biomarker for ECC.

Key words: telomerase; esophageal squamous cell carcinoma; hTERT

端粒酶是一种特殊的逆转录酶,在肿瘤的发生发展中起重要作用[1]。人端粒酶的各组分由端粒酶 RNA 成分(human telomerase RNA, hTR)、端粒酶相关蛋白(telomerase protein componentl, TP1)和端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)组成[1]。端粒酶激活与与其各组分的表达、调控有关[2]。有关端粒酶在食管鳞癌中活化的分子机制尚不清楚。本研究采用 RT- PCR 技术检测食管鳞癌端粒酶各组分的表达并探讨其与端粒酶活性的关系。

1　材料与方法

1.1　临床资料和标本来源　收集 2000 年 1 月~ 2001 年 10 月华中科技大学同济医院和湖北省肿瘤医院食道粘膜不典型增生活检组织标本 47 例, 其中男性 38 例, 女性 9 例, 平均年龄(55±13) 岁; 食管鳞癌手术切除标本 29 例, 其中男性 23

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(3990570)
作者单位: 1. 武汉科技大学医学院预防医学系, 武汉 430080; 2. 华中科技大学同济医院肝病研究所; 3. 华中科技大学同济医学院环境医学研究所
作者简介: 余红平(1967-), 女, 回族, 河南人, 副教授, 博士, 主要从事慢性病流行病学与分子流行病学研究。