



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.006
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.006
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1237-1240.

· 胰腺外科专题研究 ·

壶腹周围癌危险因素病例对照研究

周正¹, 吕品¹, 蒋波¹, 王俊¹, 张红辉¹, 聂盛丹², 陈伟¹

(湖南师范大学第一附属医院 / 湖南省人民医院 1. 肝胆外科 2. 临床研究所, 湖南长沙 410005)

摘要

目的: 探讨壶腹周围癌发病的相关危险因素, 为有效预防和控制壶腹周围癌提供理论依据。

方法: 采用 1:1 配对病例对照研究, 收集湖南省人民医院肝胆外科 2003—2014 年间 122 例壶腹周围癌患者 (病例组) 和同期 122 例非肿瘤、非消化系统疾病患者 (对照组), 对可能的危险因素进行条件 Logistic 回归分析。

结果: 在控制了混杂因素后, 壶腹周围癌的危险因素为吸烟、饮酒及乙肝感染。其结果为, 随着每日吸烟量 (支) 的增加壶腹周围癌的患病率随之增加, 其中现在不吸烟者、<20 支/d、20~39 支/d、≥ 40 支/d 者的优势比 (OR) 分别为 0.450 (95% CI=0.205~0.988)、0.500 (95% CI=0.092~2.730)、2.571 (95% CI=1.074~6.156)、3.000 (95% CI=0.312~28.841); 每日饮酒 <40 g、40~99 g、≥ 100 g 者患壶腹周围癌的 OR 值分别为 3.000 (95% CI=0.312~28.841)、65.289 (95% CI=0.006~70.239)、4.50 (95% CI=0.972~20.827); 乙肝感染者患壶腹周围癌的危险性是无乙肝病史者的 3.25 倍 (95% CI=1.060~9.967)。

结论: 大量吸烟、饮酒以及乙肝感染是壶腹周围癌的危险因素。

关键词

消化系统肿瘤; 肝胰管壶腹; 危险因素; 病例对照研究

中图分类号: R735.2

Risk factors for periampullary carcinoma: a case-control study

ZHOU Zheng¹, LU Pin¹, JIANG Bo¹, WANG Jun¹, ZHANG Honghui¹, NIE Shengdan², CHEN Wei¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Institute of Clinical Medical Research, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital, Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract

Objective: To determine the relevant risk factors for the pathogenesis of periampullary carcinoma, so as to provide a theoretical reference for effective prevention and control of this condition.

Methods: Using a 1:1 case-control matched design, 122 patients with periampullary carcinoma (case group) admitted during 2003 to 2014 and 122 patients without tumor or digestive disease admitted during the same period in Hunan Provincial People's Hospital were enrolled. The possible risk factors were analyzed by conditional Logistic regression model.

Results: Smoking, alcohol consumption and hepatitis B virus (HBV) infection were found to be the risk factors for periampullary carcinoma after controlling for confounding factors. The results showed that the risk of periampullary carcinoma increased in proportion with the increase in the number of cigarettes smoked per day,

基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划资助项目 (2014FJ3033); 湖南省教育厅高校科研计划资助项目 (15C0836); 湖南省卫生厅科研计划资助项目 (B2012-083)。

收稿日期: 2015-03-11; **修订日期:** 2015-08-10。

作者简介: 周正, 湖南师范大学第一附属医院 / 湖南省人民医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 吕品, Email: lvpinhn@163.com

and odds ratio (OR) was 0.450 (95% CI=0.205–0.988), 0.500 (95% CI=0.092–2.730), 2.571 (95% CI=1.074–6.156) and 3.000 (95% CI=0.312–28.841) for those who did not currently smoke, smoked <20 cigarettes/d, 20–39 cigarettes/d and >40 cigarettes/d, respectively; the OR was 3.000 (95% CI=0.312–28.841), 65.289 (95% CI=0.006–70.239) and 4.500 (95% CI=0.972–20.827) for those who with alcohol consumption less than 40 g/d, 40–99 g/d and >100 g/d, respectively; the risk of periampullary carcinoma in cases with HBV infection was 3.25-fold higher than in those without history of HBV infection (95% CI=1.060–9.967).

Conclusion: Heavy smoking, alcohol consumption and HBV infection are associated with increased risk of periampullary carcinoma.

Key words Digestive System Neoplasms; Ampulla of Vater; Risk Factors; Case-Control Studies

CLC number: R735.2

壶腹周围癌是胆道系统较多见的恶性肿瘤, 据2014年中国肿瘤年报统计胆囊癌及肝外胆管癌的发病率为51.35%^[1]。壶腹周围癌因其临床症状出现早, 较易早发现和早诊断, 目前胰十二指肠切除术仍是其首选的治疗方式, 但文献^[2]报道其术后5年存活率无明显改善, 且术后并发症及病死率较高。同时壶腹周围癌的病因还不十分清楚, 据早期文献^[3]报道壶腹癌可能与饮食、饮酒、环境、胆道结石或慢性炎症等因素有关。笔者通过对湖南省人民医院肝胆外科壶腹周围癌患者的临床资料进行回顾总结, 并通过与同期入住我院的非肿瘤、非消化性系统疾病患者进行1:1病例对照研究, 寻找壶腹周围癌的可能危险因素, 以减少其发病率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集湖南省人民医院肝胆外科2003年1月1日—2014年12月31日间经手术病例切片证实的壶腹周围癌患者共122例, 诊断均严格按照ICD10制定的诊断标准, 排除壶腹周围癌的继发、复发以及放疗后病例; 对照组选取湖南省人民医院同期住院的非肿瘤、非消化系统疾病患者122例。吸烟的定义是 ≥ 1 支/d且持续至少6个月, 饮酒的定义是饮酒 ≥ 1 次/周且持续至少6个月^[4]。

1.2 方法

病例组与对照组均采用统一制作的调查表, 由经过培训的调查员询问填写。内容包括性别、年龄、饮酒、吸烟、乙肝等。

1.3 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件进行数据分析, 先进行秩和检验、 χ^2 检验对相关危险因素进行单因素

分析, 对差异有统计学意义的因素在采用多因素条件Logistic回归分析。所有检测均为双侧概率检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

病例组与对照组比较, 以 $\alpha=0.05$ 检验水准, 在吸烟、饮酒、乙肝病毒阳性方面, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 在年龄、性别方面, 统计无统计学意义(均 $P>0.05$)。因此在随后的多因素分析中, 将吸烟、饮酒、乙肝病毒阳性作为混杂因素调整变量(表1)。

表1 各因素在病例组与对照组的分布比较[n(%)]
Table 1 Comparison of the distribution of a variety of factors in the case and control group [n(%)]

因素	病例组(n=122)	对照组(n=122)	χ^2	P
年龄(岁)				
≤45	10(8.2)	14(11.5)	5.026	0.413
46~55	17(13.9)	27(22.1)		
56~65	44(36.1)	37(30.3)		
66~75	29(23.8)	27(22.1)		
76~85	17(13.9)	15(12.3)		
≥86	5(4.1)	2(1.6)		
性别				
男	60(49.2)	60(49.2)	0.000	1.000
女	62(50.8)	62(50.8)		
饮酒				
不常饮	110(90.2)	119(97.5)	5.754	0.016
经常饮	12(9.8)	3(2.5)		
吸烟				
不吸烟	91(74.6)	107(87.7)	6.858	0.009
吸烟	31(25.4)	15(12.3)		
HBsAg				
阳性	13(10.7)	4(3.3)	5.122	0.024
阴性	109(89.3)	118(96.7)		

2.2 单因素条件 Logistic 回归分析

对上述病例组与对照组中存在统计学差异的各个因素进行单因素条件 Logistic 回归分析(表2)。

2.2.1 饮酒与壶腹周围癌的关系 调整混杂因素吸烟、乙肝后,饮酒可显著增加壶腹周围癌的危险性,每日饮酒 <40 g、40~99 g、100 g 以上者患壶腹周围癌的危险性分别为 3.000 (95% CI=0.312~28.841)、65.289 (95% CI=0.006~70.239)、4.500 (95% CI=0.972~20.827)。

2.2.2 吸烟与壶腹周围癌的关系 调整饮酒、乙肝

等可能的混杂因素后,发现壶腹周围癌的危险性随着每日吸烟量(支)的增加而增加,其中每天吸烟在 20~39 支之间者和吸烟 ≥ 40 支者患壶腹周围癌的危险性分别为 2.571 (95% CI=1.074~6.156)、3.000 (95% CI=0.312~28.841)。

2.2.3 乙肝与壶腹周围癌的关系 调整饮酒、吸烟的混杂因素后,乙肝表面抗原阳性者患壶腹周围癌的危险性是乙肝表面抗原阴性者的 3.25 倍 (95% CI=1.060~9.967),表明乙肝感染与壶腹周围癌之间存在正相关。

表 2 各因素与壶腹周围癌的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of factors for periampullary carcinoma

因素	病例组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	β	SE	OR	95% CI	P
吸烟状态 (支/d)							
现在不吸烟	96 (78.7)	107 (87.7)	-0.799	0.401	0.450	0.205~0.988	0.047
< 20	3 (2.5)	5 (4.1)	-0.693	0.641	0.500	0.092~2.730	0.423
20~39	20 (16.3)	9 (7.4)	0.944	0.445	2.571	1.074~6.156	0.034
≥ 40	3 (2.5)	1 (0.8)	1.099	1.155	3.000	0.312~28.841	0.341
饮酒状态 (g/d)							
现在不饮酒	107 (87.7)	119 (97.6)	-1.609	0.632	0.200	0.058~0.691	0.011
< 40	3 (2.5)	1 (0.8)	1.099	1.155	3.000	0.312~28.841	0.341
40~99	3 (2.5)	0 (0.0)	4.179	4.737	65.289	0.006~70.239	0.378
≥ 100	9 (7.3)	2 (1.6)	1.504	0.782	4.500	0.972~20.827	0.054
乙肝感染	13 (10.7)	4 (3.3)	1.179	0.572	3.250	1.060~9.967	0.039

3 讨论

壶腹周围癌主要包括壶腹癌 (ampullary cancer)、远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma) 和十二指肠腺癌 (duodenal adenocarcinoma)。壶腹癌是一种相对较少见的肿瘤,它占胰头部肿瘤的 6%~8%、胃肠道肿瘤的 0.2%~0.5%,是壶腹周围癌中第二常见的肿瘤^[5]。远端胆管癌特指胆囊管至 Vater 壶腹之间胆总管的肿瘤,占胆管癌发病率的 40%^[6],在壶腹周围癌中发病率最高。十二指肠腺癌较少见,约占胃肠道恶性肿瘤的 0.5%^[7]。虽然壶腹周围癌因其症状出现早、诊断率高,但其术后生存率却无明显改善。因此了解壶腹周围癌的危险因素,加强预防,对减少壶腹周围癌的发生及其危害至关重要。本研究结果显示,饮酒、吸烟和乙肝是影响壶腹周围癌发病的独立危险因素,具体探讨如下。

3.1 吸烟对壶腹周围癌发病率的影响

吸烟是全球人群死亡危险因素中排名第二的高危险因素^[8-9]。全球成人吸烟调查机构 (GATS)^[10]对 2007—2012 年间包括中国在内的中低收入国家的研究数据指出:中国男性 (53%) 和女性 (28%) 成人吸烟率最高。国内王俊等^[11]基线研

究表明吸烟者相对于不吸烟者总病死率 RR 值为 1.49,相应的恶性肿瘤死亡 RR 值为 2.58。国外 Vineis 等^[12]通过流行病学调查表明吸烟能导致人体多种不同的器官癌变。香烟中含有数量不等的重金属如汞、镉、铅等,而这些重金属在体内代谢缓慢,容易聚集于体内的组织器官,引起氧化应激反应、损伤 DNA,导致机体肿瘤、炎症及细胞损伤等伤害性反应^[13]。本研究调整饮酒、乙肝因素后,发现随着每日吸烟量的增加患壶腹周围癌的危险性也相应增加,相反,现在不吸烟者对于壶腹周围癌为保护因素 ($\beta=-0.799$, OR=0.450, 95% CI=0.205~0.988),由此证明吸烟是我国壶腹周围癌的危险因素。

3.2 饮酒对壶腹周围癌发病率的影响

过量饮酒可以引起酒精性肝损害,进而导致酒精性肝硬化。过量饮酒引起胆管癌的机制尚不清楚,但有研究^[14]指出可能是与肝癌以相似的方式产生的,考虑肝细胞与胆管上皮细胞拥有相同的原始细胞,酒精在对肝细胞产生损伤的同时也对胆管上皮细胞起着影响。有趣的是 Li 等^[15]的一项 Meta 分析显示 Vater 壶腹癌与饮酒之间的 OR 值为 0.68,表明饮酒是 Vater 壶腹癌的保护因素。本研究

中，对照组的饮酒比例为2.4%，病例组为9.8%，两组饮酒比例的差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。将饮酒者每日酒精摄入量分成40~99 g、>100 g两个等级时，壶腹周围癌的发病危险（OR）依次为65.289、4.500，提示饮酒与壶腹周围癌不存在明显的剂量反应关系，而是每日饮酒量在40~99 g之间壶腹周围癌的发病危险性最高。因此针对饮酒这一单一因素与壶腹周围癌危险性的关系可能仍需更大样本的进一步研究。

3.3 乙肝与壶腹周围癌

据国外相关报道，乙肝是全球第三大致癌因素，每年死于乙型肝炎病毒感染相关疾病的人数超过78万^[16]。国内张巧英等^[17]研究表明恶性肿瘤与病毒性肝炎尤其是乙型肝炎的发病相关（OR=2.100，95% CI=0.875~5.042）。此外还有许多更确切的研究表明病毒性肝炎与胆管癌^[18]、恶性淋巴瘤^[19]等发病存在关联，但是目前尚未有明确的研究证实病毒性肝炎与壶腹周围癌的发病存在关联。本研究发现其与壶腹周围癌危险性增加有关，有乙肝病史者患壶腹周围癌的危险性为没有乙肝病史者的3.25倍。研究^[20]表明，乙肝病毒致癌的可能机制如下：(1) 乙肝病毒激活外周血液中的CD4⁺CD25^T/CD4⁺T功能，产生癌变。(2) 乙肝病毒诱发壶腹周围癌中原癌基因的激活。(3) 肝炎病毒DNA与抑癌基因错配导致其功能丧失，诱发癌变。(4) 乙肝病毒损伤肝细胞，导致胆汁循环障碍、淤积，胆汁酸盐损伤血管内皮细胞，降低细胞的能量代谢，产生癌变。

综上所述，本研究发现壶腹周围癌与吸烟、饮酒及乙肝有较密切的关系，其中每日吸烟量与壶腹周围癌的发生成明显的剂量反应关系，每日饮酒量在40~99 g之间壶腹周围癌的危险性最高。因此在我国控制吸烟、饮酒以及早期接种乙肝疫苗对降低壶腹周围癌的发生有其病因学上的积极作用。

参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1):1-10.
- [2] 陈继业, 蔡守旺, 董家鸿. 局部切除治疗T1和T2期Vater壶腹癌的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(3):283-286.
- [3] 赵向前. 影响Vater壶腹癌切除术后远期疗效的相关因素分析[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010:5.
- [4] 张薇, 高玉堂, 王学励, 等. 吸烟与原发肝癌关系的巢式病例对照研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(1):20-23.
- [5] Schiergens TS, Reu S, Neumann J, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall

survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater[J]. Surgery, 2015, 158(1):151-161.

- [6] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935):2168-2179.
- [7] Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors?[J]. Am Surg, 2014, 80(10):956-959.
- [8] Ye M, Lee H, Bae H, et al. Paecilomyces japonica reduces repeated nicotine-induced neuronal and behavioral activation in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:227. doi: 10.1186/s12906-015-0739-8.
- [9] Siddiqi K, Shah S, Abbas SM, et al. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: analysis of data from 113 countries[J]. BMC Med, 2015, 13:194. doi: 10.1186/s12916-015-0424-2.
- [10] Cheng HG, McBride O, Phillips MR. Relationship between knowledge about the harms of smoking and smoking status in the 2010 Global Adult Tobacco China Survey[J]. Tob Control, 2015, 24(1):54-61.
- [11] 王俊, 高玉堂, 王学励, 等. 上海市区男性吸烟与恶性肿瘤死亡的前瞻性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10):837-840.
- [12] Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(2):99-106.
- [13] Bernhard D, Rossmann A, Henderson B, et al. Increased serum cadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(4):833-838.
- [14] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379(9822):1245-1255.
- [15] Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18776. doi: 10.1371/journal.pone.0018776.
- [16] Cabibbo G, Craxi A. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4):352-355.
- [17] 张巧英, 张龙杰, 唐晓渝, 等. 癌症危险因素的病例对照研究[J]. 保健医学研究与实践, 2010, 7(2):7-10.
- [18] 田成武, 朱华文, 于永山, 等. 肝胆管结石合并肝胆管癌的诊治体会[J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(7):437.
- [19] 许崇安, 李艳, 邢丽丽, 等. HBV感染与恶性淋巴瘤的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(7):485-487.
- [20] Cardinale V, Alvaro D. PTPN3 mutations and HBV may exert synergistic effects in the origin of the intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Gastroenterology, 2014, 147(3):719-720.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 周正, 吕品, 蒋波, 等. 壶腹周围癌危险因素的临床对照研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1237-1240. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.006

Cite this article as: ZHOU Z, LU P, JIANG B, et al. Risk factors for periampullary carcinoma: a case-control study[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(9):1237-1240. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.006