

既往疾病史和胆道癌关系的全人群病例对照研究

刘恩菊¹ 高玉堂¹ 邓杰¹ 张柏和² 韩天权³ 王炳生⁴ 沈铭昌⁵ 程家蓉¹ Hsing AW⁶

摘要:目的 研究分析既往疾病史和胆道癌(包括胆囊癌、肝外胆管癌和壶腹部癌)的关系。方法 自 1997 年 6 月~2001 年 5 月,在上海市区开展了一项大规模的基于全人群的胆道癌的病例对照研究,共收集、调查了 664 例胆道癌新病例和 894 例人群对照。结果 研究发现既往有胆囊炎疾病史者患胆囊癌、肝外胆管癌的危险性升高,调整的比数比分别为 2.2(95% CI=1.3~3.6) 和 1.9(95% CI=1.0~3.3)。糖尿病患者患胆囊癌的危险性增加,调整的比数比为 1.5(95% CI=0.9~2.5),在非胆结石者中调整的比数比为 2.0(95% CI=0.9~4.5);此外,研究还发现肝硬化者患肝外胆管癌的危险性明显增加,调整的比数比为 3.0(95% CI=1.0~9.1),在非胆结石者中调整的比数比为 4.9(95% CI=1.2~19.8)。结论 该项研究为论证胆囊炎症增加患胆道癌的危险性提供了依据,研究还提示糖尿病和肝硬化分别提高患胆囊癌和肝外胆管癌的危险性。

关键词:胆道癌; 既往疾病史; 病例对照研究

Medical history and risk of biliary tract cancers: a population - based case - control study LIU Enju¹, GAO Yutang¹, DENG Jie¹, et al

Abstract: Objective Little is known about the etiology of biliary tract cancer. In order to explore the possible risk factors for the cancer, a population-based case-control study was conducted in urban Shanghai from June, 1997 to May, 2001. Methods A total of 664 cancer cases and 894 population controls were involved in this study. The cases were recruited through an established rapid reporting system and supplemented by Shanghai Cancer Registry. Population controls were randomly selected from the Shanghai Residential Registry and frequency matched to the expected age and sex distribution of the cases. All subjects were interviewed in person by trained interviewers by use of structured questionnaire. Results Elevated risks of gallbladder cancer and extrahepatic bile duct cancer were observed with the history of cholecystitis, the adjusted ORs were 2.2(95% CI=1.3~3.6) and 1.9(95% CI=1.0~3.3), respectively. Slightly increased risk of gallbladder cancer was associated with diabetes, the adjusted OR was 1.5(95% CI=0.9~2.5); among non-gallstone subjects the OR was 2.0(95% CI=0.9~4.5). In addition, we found a three fold excess risk of extrahepatic bile duct cancer associated with liver cirrhosis, the OR was 4.9(95% CI=1.2~19.8) among non-gallstone subjects. Conclusion This study provided evidence to support the hypothesis that inflammatory processes of gallbladder increase the risk of biliary tract cancers, it also suggested that diabetes and liver cirrhosis are potential risk factors for cancers of gallbladder and extrahepatic bile duct respectively.

Key words:Biliary tract cancers; Medical history; Case-control study

胆道癌包括胆囊癌、肝外胆管癌和壶腹部癌,是一类较少见的恶性肿瘤。但是,据报道在日本、东欧和中、南美洲的印地安人和西班牙裔人中,胆道癌的发病率比较高^[1~3]。由于早期诊断非常困难,胆道癌的预后往往比较差,5 年相对生存率大约为 10%~20%^[4]。

由于胆道癌是低发肿瘤,到目前为止,在世界范围内有关胆道癌的大样本的流行病学研究仍然非常少,胆道癌的病因也知之甚少。上海市虽属胆道癌的低发地区,但是近年来胆道癌的发病率呈迅速上

升趋势,男女平均每年上升 4.5% 和 4.4%^[5,6]。为了探索胆道癌的危险因素,从 1997 年 6 月~2001 年 5 月在上海市区进行了一项大规模的基于全人群的胆道癌病例对照研究。本文将主要分析、讨论既往疾病史(除胆石症外)和胆道癌的关系。

材料与方法

一、研究对象 病例来自 1997 年 6 月~2001 年 5 月期间确诊的具有上海市区常住户口、年龄在 35~74 岁之间的胆道癌新病例。主要通过上海市医院快速报告系统收集病例,上海市肿瘤登记处的发病登记作为辅助手段对收集的病例进行核对,并弥补遗漏。共完成收集胆道癌新病例 664 例,根据近年上海市区胆道癌新病例的年龄和性别分布,利用上海市户籍管理部门登记的人口资料,按 5 岁一组的频数配对法在市区全人群中随机抽取人群对照 1400 人,其中 1004 人愿意参加该项研究,除去有恶

作者单位:1. 上海市肿瘤研究所(200032)
2. 东方肝胆外科医院 (200438)
3. 上海市瑞金医院 (200025)
4. 上海市中山医院(200032)
5. 上海市肿瘤医院(200032)
6. 美国国立癌症研究所(MD 20892)

性肿瘤病史、胆囊切除术史等人，最后完成调查的合格人群对照为 894 人。此外，利用收集的病史记录和病理切片定期召开病理专家和临床专家会诊，以明确病例诊断的准确性。

二、资料收集 采用统一的调查表由经过专门培训的调查员通过访谈的形式调查每位研究对象，调查内容包括背景资料、吸烟饮酒史、饮茶习惯、既往疾病史、饮食习惯、月经生育史、避孕药和激素的服用情况、家族史、体育锻炼情况和职业史。病例和对照的胆石症根据 B 超或 CT 等作出诊断。由专门的质控人员检查调查资料的质量，及时发现遗漏，纠正错误。所有的调查资料均经过两次编码，两遍输入计算机，进行校对。

三、数据处理和统计分析 采用相对危险度的近似估计比数比(OR)来估计既往各种疾病史和胆道癌的联系强度。比数比的计算是按照肿瘤的三个部位(胆囊、肝外胆管和壶腹部)分别计算的。运用非条件 Logistic 回归模型计算 OR，调整和控制年龄、受教育程度、胆石症等混杂因素。数据的输入采用 Foxbase 软件，统计分析采用 SAS 软件。

结 果

在 664 名癌症病例中，有 391 例胆囊癌、200 例肝外胆管癌和 73 例壶腹部癌。大部分胆囊癌病例为女性，男、女之比为 1:2.5，肝外胆管癌中男、女人数基本相等，壶腹部癌中男性人数略多于女性。年龄和婚姻状况在病例组和对照组之间没有显著性差别，但是病例组的文化程度比对照组低，由表 1 可见病例各组文盲的比例都比对照组高。

本次研究结果没有发现胆道癌和以下疾病史有关系，这些疾病包括局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、结肠息肉、结核、慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、阑尾炎、胃切除术、甲状腺疾病、血吸虫/肝吸虫病(表内未列出)。

研究结果显示糖尿病者患胆囊癌的危险性增加，调整了年龄、性别、文化程度、胆石症和饮茶后，比数比为 1.5，95% 置信区间为 0.9~2.5。以无糖尿病无胆石症者作参比，有糖尿病无胆石症者患胆囊癌的调整比数比为 2.0，95% 置信区间为 0.9~4.5，有糖尿病也有胆石症者调整比数比为 29.3，95% 置信区间为 15.7~54.5。研究还发现肝硬化和肝外胆管癌呈正相关关系，调整比数比为 3.0，95% 置信区间为 1.0~9.1。以无肝硬化无胆石症者作参比，有肝硬化无胆石症者患肝外胆管癌的调整比数比为 4.9(95% CI=1.2~19.8)，有肝硬化也有胆石症者的调整比数比为 18.3(95% CI=4.4~

76.1)(见表 2、3)。

表 1 上海市胆道癌研究病例与对照的一般情况分布

一般情况	人群对照		病例					
	(n=894)		胆囊癌		肝外胆管癌		壶腹部癌	
	NO	%	NO	%	NO	%	NO	%
性别								
男	356	39.8	111	28.4	101	50.5	42	57.5
女	538	60.2	280	71.6	99	49.5	31	42.5
年龄								
35—	16	1.8	10	2.6	2	1.0	0	0.0
40—	24	2.7	14	3.6	3	1.5	1	1.4
45—	29	3.2	12	3.1	11	5.5	3	4.1
50—	56	6.3	20	5.1	13	6.5	2	2.7
55—	91	10.2	29	7.4	18	9.0	8	11.0
60—	167	18.7	69	17.7	30	15.0	14	19.2
65—	252	28.2	112	28.6	69	34.5	20	27.4
70—	259	29.0	125	32.0	54	27.0	25	34.3
文化程度								
文盲	96	10.7	91	23.3	25	12.5	13	17.8
小学	262	29.3	115	29.4	69	34.5	19	26.0
初中	221	24.7	86	22.0	44	22.0	17	23.3
高中	184	20.6	54	13.2	31	15.5	15	20.6
大专	66	7.4	19	4.9	15	7.5	7	9.6
大学及以上	65	7.3	26	6.6	15	7.5	2	2.7
不明	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0
婚姻状况								
已婚	698	78.1	302	77.2	166	83.0	59	80.8
丧偶	164	18.3	81	20.7	31	15.5	13	17.8
离婚	17	1.9	5	1.3	1	0.5	1	1.4
分居	3	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
未婚	12	1.3	3	0.8	2	1.0	0	0.0

由表 2 还可见胆囊炎和胰腺炎病史均明显增加患胆囊癌、肝外胆管癌和壶腹部癌的危险性。考虑早期胆道癌可能会被误诊为胆囊炎或胰腺炎，为了进一步明确胆囊炎/胰腺炎和胆道癌的关系，在进一步分析中，去除了病例和对照中 5 年内被诊断为胆囊炎/胰腺炎的研究对象。分析结果显示，胆囊炎仍增加患胆囊癌和肝外胆管癌的危险性，调整比数比分别为 2.2(95% CI=1.3~3.6) 和 1.9(95% CI=1.0~3.3)，对壶腹部癌调整的比数比为 1.3(95% CI=0.5~3.3)(见表 4)。去除 5 年内诊断为胰腺炎的研究对象后，样本中胰腺炎的人数已很少，尤其是在壶腹部癌病人中已没有胰腺炎病人，因而无法估计比数比。对胆囊癌和肝外胆管癌，胰腺炎调整的比数比分别为 2.2(95% CI=0.5~10.4) 和 2.0(95% CI=0.5~8.0)，未达到显著水平(见表 4)。

表 2 既往疾病史和胆囊癌、肝外胆管癌、壶腹部癌的关系

人群对照 (n=894)	胆囊癌 (n=391)				肝外胆管癌 (n=200)				壶腹部癌 (n=73)				
	n	n	OR	OR ¹	95% CI	n	OR	OR ²	95% CI	n	OR	OR ²	95% CI
肝硬化													
无	884	387	1.0	1.0		191	1.0	1.0		71	1.0	1.0	
有	10	4	0.9	0.6	0.2~2.6	9	4.2	3.0	1.0~9.1	2	2.5	2.1	0.4~11.0
糖尿病													
无	828	336	1.0	1.0		100	1.0	1.0		67	1.0	1.0	
有	66	54	2.0	1.5	0.9~2.5	20	1.4	1.0	0.6~1.8	6	1.1	0.9	0.4~2.2
胰腺炎													
无	886	370	1.0	1.0		187	1.0	1.0		66	1.0	1.0	
有	8	21	6.3	2.8	1.0~7.7	13	7.7	3.6	1.3~9.9	7	11.8	8.2	2.8~24.2
胆囊炎													
无	821	242	1.0	1.0		144	1.0	1.0		59	1.0	1.0	
有	73	149	6.9	4.0	2.7~6.0	56	4.4	2.7	1.7~4.3	14	2.7	2.4	1.2~4.6

OR¹: 调整了年龄、性别、文化程度、胆石症和饮茶OR²: 调整了年龄、性别和胆石症

表 3 按胆石症分层分析肝硬化、糖尿病和胆道癌的关系

人群对照	胆道癌			
	n	n	OR _粗	OR _调
糖尿病和胆囊癌的关系				
糖尿病(-),胆石症(-)	687	68	1.0	1.0
糖尿病(+),胆石症(-)	47	8	1.7	2.0 ^a 0.9~4.5
糖尿病(-),胆石症(+)	141	268	18.9	21.9 ^a 15.5~31.0
糖尿病(+),胆石症(+)	19	46	24.1	29.3 ^a 15.7~54.5
肝硬化和肝外胆管癌的关系				
肝硬化(-),胆石症(-)	727	67	1.0	1.0
肝硬化(+),胆石症(-)	7	3	4.7	4.9 ^b 1.2~19.8
肝硬化(-),胆石症(+)	157	124	8.6	9.9 ^b 6.9~14.2
肝硬化(+),胆石症(+)	3	6	21.7	18.3 ^b 4.4~76.1

^a: 调整了年龄、性别、文化程度和饮茶^b: 调整了年龄、性别

胆石症是胆道癌一个比较明确的危险因素,为了进一步分析胆囊炎和胆道癌的关系以及胆囊炎和胆石症之间是否有协同作用,按是否有胆石症和是否有胆囊炎疾病史将研究对象分成 4 组,即胆石症

(-) / 胆囊炎(-)、胆石症(+) / 胆囊炎(-)、胆石症(-) / 胆囊炎(+)、胆石症(+) / 胆囊炎(+)。以无胆石症、无胆囊炎病史的人作参比,无胆石症、有胆囊炎病史者患胆囊癌的调整比数比为 3.9 (95% CI=1.5~9.6),有胆石症、无胆囊炎病史的人患胆囊癌的调整比数比为 18.1 (95% CI=12.5~26.3),而有胆石症、有胆囊炎病史者患胆囊癌的调整比数比为 31.8 (95% CI=17.6~57.4)。以无胆石症、无胆囊炎病史的人作参比,其它 3 组患肝外胆管癌的调整比数比依次为 2.5 (95% CI=0.8~7.7)、7.9 (95% CI=5.3~11.7)、13.2 (95% CI=6.8~25.6),患壶腹部癌的调整比数比依次为 2.2 (95% CI=0.5~10.0)、4.7 (95% CI=2.7~8.2)、4.7 (1.5~14.7)。以上研究结果提示在胆囊癌、肝外胆管癌的形成过程中,胆石症和胆囊炎之间可能有协同作用存在(见表 5)。

表 4 5 年前胰腺炎和胆囊炎疾病史和胆道癌的关系

疾病史	对照 n	胆囊癌				肝外胆管癌				壶腹部癌			
		n	OR	OR ¹	95% CI	n	OR	OR ²	95% CI	n	OR	OR ²	95% CI
胰腺炎													
无	886	373	1.0	1.0		188	1.0	1.0		68	1.0	1.0	
有	5	6	2.9	2.2	0.5~10.4	5	4.7	2.0	0.5~8.0	0			
胆囊炎													
无	821	246	1.0	1.0		145	1.0	1.0		61	1.0		
有	44	60	4.6	2.2	1.3~3.6	26	3.4	1.9	1.0~3.3	6	1.8	1.3	0.5~3.3

OR¹: 调整了年龄、性别、文化程度、饮茶和胆石症OR²: 调整了年龄、性别和胆石症

表 5 胆石症和胆囊炎的协同作用分析

疾病史	人群对照 n	胆囊癌				肝外胆管癌				壶腹部癌			
		n	n	OR	OR ¹	95% CI	n	OR	OR ²	95% CI	n	OR	OR ²
胆囊炎(-),胆石症(-)	689	60	1.0	1.0		63	1.0	1.0		34	1.0	1.0	
胆囊炎(+),胆石症(-)	22	7	3.7	3.9	1.5~9.6	4	2.0	2.5	0.8~7.7	2	1.8	2.2	0.5~10.0
胆囊炎(-),胆石症(+)	132	186	16.2	18.1	12.5~26.3	82	6.8	7.9	5.3~11.7	27	4.2	4.7	2.7~8.2
胆囊炎(+),胆石症(+)	22	53	27.7	31.8	17.6~57.4	22	10.9	13.2	6.8~25.6	4	3.7	4.7	1.5~14.7

OR¹: 调整了年龄、性别、文化程度和饮茶OR²: 调整了年龄、性别

讨 论

在世界上大部分地区,胆道癌是一个比较少见的恶性肿瘤,病程短、预后差,有关胆道癌的流行病学研究一直很少,已有的研究往往样本量也很小,因此除了胆石症外,有关胆道癌的危险因素到目前为止还知之甚少。

一、其它研究报告 有学者认为胆道的长期炎症反应可能会导致胆道上皮的不典型增生等癌前期病变,而且胆囊癌患者往往报道有胆囊炎病史。Levine^[7]报道提示后期萎缩性胆囊炎发展为胆囊癌的危险性比早期胆囊炎高。通过研究胆囊切除标本,发现胆石症和胆囊病人的胆囊上皮上有一系列化生、不典型增生、间变等癌前期病变^[8]。在分子水平上的研究发现胆囊的慢性炎症可以导致某些等位基因特异性的改变(如 p53 基因杂合子的丢失)和 p53 蛋白的过度表达,这些可能和胆囊的恶变有关^[9,10]。但是在流行病学研究中,还没有足够的资料来阐明胆囊炎和胆道癌之间的关系。本次研究结果显示胆囊炎是胆道癌、尤其是胆囊癌的危险因素。

有研究发现,在糖尿病者中有胆石症者的比例要比在非糖尿病者中高。例如,日本的研究结果显示非胰岛素依赖型糖尿病和由超声波检查确诊的胆石症之间存在正相关关系^[11]。由于胆石症是胆道癌比较确切的危险因素,因此有学者认为糖尿病可能也是胆道癌的危险因素,但是这个假设目前还没有被流行病学研究证实。在我们的研究中发现,糖尿病患者患胆囊癌的危险性有所增加,OR 为 1.5 (95% CI=0.9~2.5),分层分析发现在非胆石症者中,调整的 OR 为 2.0 (95% CI=0.9~4.5),该研究结果提示糖尿病提高患胆囊癌的危险性可以不依赖于胆石症。

本次研究还发现肝硬化患者患肝外胆管癌的危险性增加,总的调整比数比值为 3.0 (95% CI=1.0~9.1),在非胆石症者中调整的比数比为 4.9 (95% CI=1.2~19.8)。已有许多研究证实肝硬化是原发性肝癌的危险因素,但是它和胆管癌的关系目前还不清楚。Kuper^[12]的研究结果报道肝硬化是肝内胆管癌的危险因素,但和肝外胆管癌没有联系。由于许多其它因素,如肝炎病毒感染、饮酒等和肝硬化的关系非常密切,因此肝硬化和肝外胆管癌的关系还需要进一步研究来阐明。

国外有研究显示溃疡性结肠炎提高患肝外胆管癌的危险性,此外还有研究报道亚洲人的肝吸虫感染和肝内胆管癌关系密切^[14,15]。在本次研究中,由于样本中患溃疡性结肠炎和肝吸虫病的人很少,无

法确切估计这两种疾病和胆道癌的关系。

二、本研究的优、缺点 和以往的胆道癌研究相比,本次研究具有样本量大、设计周密、胆道癌病例的诊断、分类明确等优点。不足之处在于本次研究是病例对照研究,难免有回忆偏倚存在。既往疾病史资料主要来自于研究对象的回忆,没有记录资料可供核实,但是糖尿病、肝硬化、胆囊炎均是常见疾病,加上上海市区的医疗卫生水平比较高,市民对这些常见疾病均有一定的认识,因此估计不会对研究结果造成很大影响。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents [M]. Vol. VII. IARC, Sci Publ 143, International Agency for Research on Cancer, 1992
- [2] Tominaga S, Kuroishi T. Biliary tract cancer [M]. Cancer Surv, 1994, 19/20: 125
- [3] Fraumeni JF Jr, Devesa SS, McLaughlin JK, et al. Biliary tract cancer [A]. In: Schottenfeld and Fraumeni JF Jr. (eds.) Cancer Epidemiology and Prevention (2nd ed.) [C]; New York: Oxford University Press, 1996, 794
- [4] Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas [J]. Cancer, 1995, 75(Suppl.): 171
- [5] Hsing AW, Gao YT, Devesa SS, et al. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China [J]. Int J Cancer, 1998, 75(3): 368
- [6] Jin F, Devesa SS, Chow WH, et al. Cancer incidence trends in urban Shanghai, 1972~1994: an update [J]. Int J Cancer, 1999, 83(4): 435
- [7] Levine T. Chronic cholecystitis [M]. New York: John Wiley and Sons, 1975: 207
- [8] Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder [J]. Cancer, 1986, 58(8): 1702
- [9] Wistuba I, Sugio K, Hung J, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder cancer in Chile [J]. Cancer Res, 1995, 55(12): 2511
- [10] Wee A, Teh M, Raju GC. Clinical importance of p53 protein in gallbladder carcinoma and its precursor lesions [J]. J Clin Pathol, 1994, 47(5): 453.
- [11] Sasazuki S, Kono S, Todoroki I, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, and gallstone disease: an extended study of male self-defense officials in Japan [J]. Eur J Epidemiol, 1999, 15(3): 245
- [12] Kuper H, Ye W, Broome U, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis [J]. Hepatology, 2001, 34(4 pt 1): 714
- [13] Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use [J]. Cancer, 1987, 59(12): 2112
- [14] Schwartz DA. Cholangiocarcinoma associated with liver fluke infection: A preventable source of morbidity in Asian immigrants [J]. Am J Gastroenterol, 1986, 81(1): 76
- [15] Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis [J]. Br J Surg, 1996, 83(8): 1062

(收稿日期:2002-10-08)

作者简介:刘恩菊,女,硕士,研究实习员

(本文编辑:严勤华)