

扬中上消化道癌与环境相关性因素

王建明,王理伟,华召来,周 琴,李茂生 (江苏省扬中市肿瘤防治研究所,江苏 扬中 212200)

A Review of Researches on the Relationship between Environment and Upper Digestive Tract Cancer in Yangzhong City

WANG Jianming, WANG Liwei, HUA Zhaolai, et al.

摘 要:对江苏扬中 20 余年肿瘤防治研究资料进行分析,从地理、饮用水、土壤、膳食、生物等方面探讨该地区环境与上消化道癌高发的相关关系。

关键词:消化系统肿瘤;危险因素;环境;江苏

中图分类号:R735;R73-31

文献标识码:B

文章编号:1004-0242(2001)-11-0627-03

癌症是一类多因素、多效应、多阶段、多基因所致的疾病,其危险因素比较复杂。许多癌症往往是多种致癌因素共同作用的结果^[1],多数专家认为 80%左右的致癌因素属于外环境因素。

扬中是恶性肿瘤高发区之一,1973 年~1977 年居民死因调查时发现居民恶性肿瘤死亡率高达 274.27/10 万,占全死因 35.29%,居第一位。1991 年~1998 年发病资料分析,患者以上消化道癌为主,胃癌、食管癌年均粗发病率达 262.22/10 万,占 73%。针对该地区上消化道癌高发的严重态势,肿瘤防治工作者自 20 世纪 70 年代以来,与国内外科院所通力合作,对环境与扬中上消化道癌高发的相关关系进行了深入细致研究,取得了关于癌症外环境因素影响的大量资料,为癌症预防和控制提供了重要依据。

1 独特的地理位置

扬中,地处东经 119°42'~119°58',为长江三角洲冲积平原的一部分。全市由长江主航道以南的雷公岛、太平洲、西沙、中心沙四个江岛组成,面积约 332 平方公里。

扬中属北亚热带季风中部气候区,四季分明,年平均气温 15℃。具有雨量充沛、光照充足、气候温和湿润、无霜期长的特点。由于四面环江的独特自然环境,与同纬度邻近县比较,具有春季升温、秋季降温略慢,夏季高温天数少,梅雨期大暴雨出现次数多的特点。

全市陆地境内河网纵横,沟渠交错,是典型的河网水乡

地区。但由于防洪抗涝而四周江堤高筑,导致内河水系失调,水流不畅,阻断了长江水与内河水体天然交换,水体自净能力差,在水资源极为丰富的地区形成了独特的半封闭状态的河网地表水系。

全境土壤系泥沙沉积而成,土体纵剖面有层次不同的沙粘夹层和沙粒含量。上洲土壤多沙,下洲较粘,内地多沙,沿江较粘。土种分布也呈现上下内外不同现象,上洲主要是黄沙土、黄夹沙土;中洲以夹沙土和黄夹沙土为主;下洲的八桥等乡镇又以黄沙土和黄夹沙土为主;而西来桥镇由于沉积时间较迟,土壤多沙。

2 生物因素

2.1 幽门螺旋杆菌(Hp)与胃癌

胃细菌学的研究,长期来是一个被忽视的领域。1983 年 Marshall 和 Warren 从慢性活动性胃炎患者胃粘膜活检标本中分离到幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)。研究者认为 Hp 感染后,在局部产生的毒力因子,如脂多糖、空泡毒素、尿素酶和氨,是造成胃粘膜损伤和病变的重要原因,越来越多的证据表明,胃粘膜病变在很大程度上是由于 Hp (CagA 基因毒株)感染后,聚集、活化多形核细胞,导致产生大量氮、氧自由基,产生自由基氧化应激(Oxidative Stress)作用的结果。

扬中是上消化道癌高发区,其胃癌高发与 Hp 感染是否有关,研究人员进行了探讨。1995 年,应用 Abbott 试剂盒作 ELISA(双重法) Hp 抗体测定^[2],发现自然人群抗体阳性率 58.3%,曾患胃病者抗体阳性率 57.1%,浅表性胃炎、消化性

癌
情
监
测

收稿日期:2001-08-17;修回日期:2001-08-27

溃疡、异型增生和肠上皮化生患者中, Hp 感染情况较重, 至萎缩性胃炎及胃癌时, Hp 感染率下降。这一结果与王理伟的病理学观察及汪瑞忠等的血清抗 Hp 尿素酶抗体检测结果一致^[3]。如果确实存在 Hp 浅表性胃炎 萎缩性胃炎 胃癌的病因链, 则可能发展至萎缩性胃炎时, 胃粘液及胃酸分泌减少, 其生态环境不利于 Hp 生长, 血液中抗体随之较快下降。但 Hp 感染是胃癌发生的一个重要始发因素, 起重要作用。

1996 年, 用 ¹³C- 尿素酶呼气试验方法对油坊镇中心小学 4 岁 ~ 12 岁儿童幽门螺旋杆菌感染情况进行调查^[4], 发现儿童 Hp 感染率高达 73.11%, 高于国内平均水平。

近年对 Hp 感染与胃癌关系的认识, 更趋向于是不同 Hp 感染菌株、宿主易感性、其它环境因素交互作用的结果。因为不论在发达国家, 还是在发展中国家, Hp 感染率平均为 50% ~ 80%。但即使在胃癌高发区人群中, 也只有极少数 Hp 感染者患胃癌, 提示个体易感性因素在发病过程中起重要作用。

2.2 血吸虫感染与上消化道癌

血吸虫感染与肝癌、大肠癌关系的研究颇多, 但与胃癌、食管癌关系研究较少。扬中是上消化道癌高发区, 同时又是历史上的血吸虫感染重灾区, 为探讨两者之间是否存在一定的联系, 研究人员进行了流行病学分析。通过对各镇血吸虫累积感染率与上消化道癌年均发病率作等级相关分析, 及配对病例 - 对照研究, 均未发现扬中市上消化道癌高发与血吸虫感染有显著性相关关系。

3 理化因素

3.1 亚硝胺

自 Correa 首次提出胃癌的 N- 亚硝基化合物病因假说以来, 对外源性 N- 亚硝基化合物及其前体硝酸盐、亚硝酸盐摄入与胃癌和内源性亚硝胺合成能力与胃粘膜病变的关系已有大量报道。对扬中居民中确诊的胃癌、萎缩性胃炎、正常及浅表性胃炎患者胃液中挥发性亚硝胺含量进行测定^[5], 发现胃液的 pH 值随胃粘膜病变严重程度而上升, 人群亚硝胺总检出率在各组都高, 胃癌组、萎缩性胃炎、正常及浅表性胃炎组亚硝胺检出率分别为 99.02%、98.89%、98.63%, 组间无显著性差异。但各种亚硝胺, 如二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、甲基卞基亚硝胺、亚硝基吡咯环、亚硝基哌啶的检出率在胃癌组、萎缩性胃炎组都比正常及浅表性胃炎组有增高趋势, 这种升高趋势从亚硝酸盐含量的比较上更为显著, 提示亚硝胺可能与胃癌和萎缩性胃炎的发生有一定关系。

3.2 饮用水

1978 年江苏省派赴扬中的肿瘤环境病因调查小组对扬中居民饮用水检测发现, 水质基本上属重碳酸根 - 钙型水, 水质人为污染严重, “三氮”偏高。所有水样中, 检出有机氯农药残留的占 47%, 最高含量为 0.63ppb。

1985 年对内河(港、河、塘), 长江源水采样检测, 结果表明, 内河水系近似封闭, 水流滞缓, 污染严重。内河主要受有机物污染, 尤其以村前屋后过去长期饮用现仍在兼用的河塘水水质最差, 三氮、细菌污染严重, 有机氯、DDT 在长江、内河均未检出, 这与停用该类农药有关。

扬中居民饮用水污染的问题得到江苏省政府高度重视, 率先在扬中建成了自来水普及县, 居民饮水问题极大改善。1985 年底自来水普及率达 74%, 至目前为止达 99% 以上, 且水厂取水口均由内河内港迁至长江, 水质监测合格达 99% 以上。改水带来的效益是可观的, 从发病趋势看, 目前已基本扼制了肿瘤高发势头, 胃癌发病率正逐年下降。

但是, 调查中发现部分农村居民仍有使用河沟水淘米、洗菜的不良习惯, 而使用河水淘米、洗菜和每月自来水使用量较少是该市胃癌高发区的重要危险因素。

3.3 土壤

扬中土壤有机物含量丰富, 沙性重, 通透性好, 土壤偏碱性, 农业生产过程中大量使用氮肥、农药, 土壤中硝酸盐氮、亚硝酸盐氮含量高, 全氮水平高于长江下游一般水平和邻近县市。

土壤中金属元素含量相对偏高, 大多数元素在该县南北两端高, 中间部分低。富锌、铜但有效态含量低。肿瘤死亡率与土壤中铅、镉、铬元素成正比, 与硒、氟元素成反比^[6]。

人体必需微量元素硒与癌症的关系以及硒抑制肿瘤发生发展的各种结果有多种报道。中国医科院肿瘤研究所与扬中市肿瘤防治研究所合作^[7], 随机对扬中部分已手术癌症患者、高危家庭成员及正常人群分组进行血硒含量检测, 发现扬中自然人群血硒平均水平较低, 癌症死亡率的不同地理分布与当地居民血硒水平呈负相关, 癌症患者(食管癌、胃癌)、胃癌家庭成员血硒水平尤为低下。1989 年, 在卫生、盐业部门支持下, 科研人员开展了一项加硒食盐对疾病的干预研究, 经 5 年观察, 发现硒盐区恶性肿瘤死亡率下降比较明显, 与对照相比有显著意义^[8]。

3.4 烟酒嗜好

吸烟、饮酒有害健康, 可以引起全身各系统恶性肿瘤, 但烟酒引起消化系统肿瘤的病因学仍有待研究, 不同研究得出的结论尚不完全一致^[9]。邢厚恂等研究发现^[10], 日吸烟支数与胃癌的发生呈明显正相关。沈靖等^[11]在扬中高、低发区的研究结果也显示: 既往吸烟史在男性胃癌的 OR 值分别为 2.0 和 5.4, 低发区与以往报道基本一致, 而高发区明显高于以往的研究, 这与高发区人群胃癌发病率的地区分布是一致的。吸烟增加胃癌危险性的确切机制尚不清楚, 但研究表明: 烟草烟雾中含有许多致癌物, 包括 N- 亚硝基化合物和促进内源性 N- 亚硝基化合物形成的一氧化氮。在吸烟的胃癌病例中, 与吸烟有关的 DNA 加成物明显高于非吸烟者。在我国胃癌高发区的研究还发现: 吸烟与肠化生和慢性萎缩性胃炎转化为胃粘膜异型增生有关。这些证据可以部分解释吸烟

导致胃癌的生物学机理。但另一些研究,特别是欧洲的研究则未见吸烟可以增加胃癌的危险性。

饮酒与胃癌的关系仍不清楚,大多数研究认为两者无联系,也有研究认为饮酒仅与胃、贲门癌有关。而在扬中高、低发区的研究结果显示^[11]:既往饮酒史在男性胃癌的OR值分别为2.8和4.9,与吸烟的危险性相当,和国内孙喜文报道饮白酒的相对危险性3.14一致。在高发区女性中,虽然也发现饮酒因素的危险性作用,但因为女性的饮酒率太低,要证实饮酒对女性的影响,还需进一步扩大样本量的深入研究。

3.5 膳食因素

有人认为,在恶性肿瘤发生的环境影响因素中,食物因素占35%。由于独特的地理位置,扬中农村居民长期食用的蔬菜、粮食以自产自销为主。1985年一项调查显示,居民蔬菜、咸菜中硝酸盐、亚硝酸盐含量较高,粮食(稻谷)中亚硝胺检出率77%,咸菜亚硝胺检出率79%,高于其它地区。当地居民习惯吃煮烂的蔬菜,使蔬菜中维生素C被破坏。而维生素C不仅可以阻断亚硝胺体内合成,而且可以提高机体免疫水平。

对209例上消化道癌进行1:1配对研究^[12],结果表明吃腌菜是重要的危险因素,对食管癌、贲门癌、胃癌均起作用,剩饭菜是食管癌和贲门癌的危险因素,喜咸是贲门癌的危险因素,水果是食管癌的保护性因素。此外北京医科大学、南京医科大学和哈佛大学等研究人员发现,营养缺乏、体质指数不正常、饮食不定时、烹调时有油烟、夏季食物未冷藏、进食速度快等是胃癌发生的危险因素。目前得到认可的上消化道癌保护性因素是新鲜蔬菜、水果。对于喜辣食在胃癌发生中的作用,不同研究结果不甚一致^[10-12]。

3.6 饮茶

根据美国加州大学洛杉矶分校公共卫生学院和JONSSON综合癌症研究中心在扬中开展的一项研究报告,饮用绿茶者患慢性胃炎的可能性只是不饮茶者的一半,随饮茶频率和饮茶时间增加,慢性胃炎、胃癌的危险性同时降低。研究者认为,绿茶含有的抗氧化剂能抑制慢性胃炎和胃癌的演化,建议应用绿茶来治疗慢性胃炎并且作为高危人群的一种预防手段,在一个较长时间内将有望降低胃癌发病率。王明荣等^[12]在上消化道癌饮食危险因素病例对照研究中亦发现绿茶是食管癌和胃癌的保护性因素。

4 基因与环境交互作用

随着分子生物学、遗传学研究进展,认为基因、环境交互作用在恶性肿瘤发生、发展中起关键作用^[13]。李茂生等^[14]对扬中52户癌症患者家谱分析表明,上消化道癌家庭聚集现象与遗传因素和环境因素有关,经SCE(外周血淋巴细胞染色单体互换)试验及微核检测结果分析,在高癌家庭成员中可能存在上消化道癌的易感人群和高危人群。利用全新设计的双Y核心家系调查资料,研究人员发现^[15],扬中市胃癌高

发不仅存在地区聚集性,而且有明显的家庭聚集性。高发区是低发区的2.2倍。先证者同胞和父母患癌率明显高于配偶同胞和父母,父母均患癌,其子女胃癌患病最高为22.5%,初步认为符合多基因遗传方式。有关基因多态性在胃癌发生中的交互作用研究显示^[16]:CYP1A1基因多态性与胃癌易感性之间存在明显的2型交互作用,其中与吸烟的交互作用系数为2.82,与饮酒的交互作用系数为0.46,提示应对携带突变基因型的人群,采取完全戒除烟草暴露和严格限制大剂量饮酒,才能降低由于携带易感基因与吸烟、饮酒的交互作用而导致胃癌的危险性。

综上所述,扬中市上消化道癌高发是遗传与环境等多因素、多途径综合作用的结果,积极制定有针对性的高危人群预防策略和措施,对指导人群肿瘤预防实践,降低发病率和死亡率具有重大的现实意义。

参考文献:

- [1] 雷通海,汪祥辉,雷涛,等.国家癌症控制纲要[M].杭州:浙江科学技术出版社,1998:19-26.
- [2] 王明荣,李茂生,俞国培,等.扬中市部分人群幽门螺杆菌感染情况调查[J].江苏预防医学,1998,9(3):2-3.
- [3] 王理伟,朱云华.幽门螺旋菌与胃癌关系初探[J].癌症,1993,12(1):74-75.
- [4] 江骥,李晓明,胡玉芳,等.¹³C-尿素酶呼吸试验对儿童幽门螺杆菌感染的调查[J].中国医学科学院学报,1998,20(1):35-37.
- [5] 施一江,黎钧耀,李茂生,等.空腹胃液中挥发性亚硝胺含量与胃癌和萎缩性胃炎关系的研究[J].中国癌症杂志,1999,9(1):1-3.
- [6] 蔡德华.扬中市土壤背景值及其与恶性肿瘤死亡关系[J].农村生态环境,1993,(2):42-44.
- [7] 陈焕朝,李茂生,王明荣,等.扬中县居民血硒状态与癌症死亡率相关性研究[J].中华肿瘤杂志,1990,12(6):480-481.
- [8] 郭春华,王明荣,刘圣贤,等.加硒食盐对疾病的干预效果观察[J].微量元素与健康研究,1996,3(1):42-43.
- [9] 汪俊仪,高长明,丁建华,等.江苏省胃癌食管癌高低发区居民烟酒茶消费状况比较研究[J].中国肿瘤,1998(5):13-15.
- [10] 邢厚恂,徐希平,王理伟,等.胃癌危险因素初步分析[J].南京医科大学学报,1998,5(5):164-166.
- [11] 沈靖,邢厚恂,王理伟,等.扬中胃癌高、低发区危险因素的对比研究[J].中国慢性病预防与控制杂志,2001,9(3):117-120.
- [12] 王明荣,郭春华,李茂生,等.上消化道恶性肿瘤饮食危险因素病例对照研究[J].中华流行病学杂志,1999,20(2):95-97.
- [13] 王理伟,范钦和.胃癌相关基因的研究进展[J].中国癌症杂志,2000,10(6):566-568.
- [14] 耿昌友,李茂生,王理伟,等.52户上消化道癌高癌家族家谱调查分析[J].中国肿瘤临床与康复,1999,6(3):64-65.
- [15] 沈靖,邢厚恂,王理伟,等.胃癌双Y核心家系地区与家庭聚集性研究[J].中华预防医学杂志,2001,35(1):33-36.
- [16] 沈靖,王润田,邢厚恂,等.细胞色素基因多态性在胃癌发生中的交互作用[J].中华预防医学,2001,35(3):167-170.