

EB 病毒 IgA/ VCA 阳性的鼻咽癌非病毒危险因素 的病例-对照研究

郑裕明¹, 汤敏中², 蔡永林², 李 军², 成积儒¹, 莫永坤¹

Case-control Study on Non-viral Risk Factors of Nasopharyngeal Carcinoma with IgA Antibodies to Epstein-Barr Virus Capsid Antigens Positive

ZHENG Yu-ming¹, TANG Min-zhong², CAI Yong-lin², LI Jun², CHENG Ji-yu¹, MO Yong-kun¹

1. Wuzhou Cancer Research Institute, Wuzhou 543002, China; 2. Wuzhou Red Cross Hospital

Abstract Objective A large-scale case-control study was conducted to evaluate the role of family history with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and environmental factors (i. e. dietary, tobacco smoking and occupational exposures) in the development of NPC in Southern China. Both cases and controls are the participants for IgA antibodies to Epstein-Barr virus capsid antigens (EBV/ IgA/ VCA) positive. **Methods** The biopsy-confirmed NPC cases ($n = 1\ 010$) and controls ($n = 1\ 009$) who were NPC-free at the time of study enrollment came from Wuzhou City, Cangwu County and the neighboring Counties and cities of Wuzhou in Guangdong and Guangxi territory. Both of categories were defined as EBV/ IgA/ VCA positive. Univariate and multivariate unconditional logistic regression were used to analyze associations between the exposure factors and NPC. **Results** There was found that EBV/ IgA/ VCA positive individuals with a first-degree relative with NPC had 3.05 fold high risks to develop to NPC. Consumption of salted fish, wood fire and solvents exposure, starting smoking at an early age (< 20 years) were significantly associated with increased risk of NPC. The OR value for each risk factor was 1.70, 4.04, 2.23 and 1.68 respectively. **Conclusion** The results that analysis was adjusted for EBV infection status confirmed that family history with NPC, consumption of salted fish, wood fire and solvents exposure, and smoking are still non-viral risk factors of NPC in Southern China.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Risk factor; Epidemiology; Epstein barr virus

摘要:目的 以 EB 病毒 IgA/ VCA 阳性为入列条件,进行大样本的病例-对照研究,系统性地评估鼻咽癌家族史,环境因素包括饮食、吸烟和职业暴露在中国南方鼻咽癌发病中的作用。方法 选择的 1 010 例经病理学确诊的鼻咽癌病人及 1 009 例正常人对照均来源于梧州市和苍梧县及其周边广西和广东高发市县。病例与对照的 EB 病毒 IgA/ VCA 血清学检测均为阳性。对有关暴露因素进行单因素及多因素非条件 Logistic 回归分析。结果 研究结果显示有鼻咽癌一级亲属的 EB 病毒 IgA/ VCA 阳性个体患鼻咽癌的风险会升高 3.05 倍。食用咸鱼、经常接触柴火及有机溶剂、较早年龄开始吸烟会显著增加患鼻咽癌的风险,其 OR 值分别为 1.70、4.04、2.23、1.68。结论 在调整 EB 病毒感染状态因素后,研究结果证实南方高发区,鼻咽癌家族史、食用咸鱼、接触柴火及有机溶剂、吸烟仍然是鼻咽癌的非病毒危险因素。

关键词:鼻咽癌;危险因素;流行病学;EB 病毒

中图分类号:R73-31; R739.63 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)10-0744-04

0 引言

中国南方是鼻咽癌的高发区,在这个地区鼻咽癌发病的危险因素包括 EB 病毒感染、环境因素和遗传易感性等。既往有不少学者报道了鼻咽癌危险因素的病例-对照研究结果^[1-4]。但先前的研究在评估与

鼻咽癌相关的非病毒危险因素时几乎都没有考虑 EB 病毒 IgA/ VCA 血清学状况。我们于 2004 年 12 月~2005 年 10 月进行了一个大样本的病例-对照研究,以 EB 病毒 IgA/ VCA 阳性为入列条件,系统探讨鼻咽癌家族史、饮食习惯、吸烟和环境暴露与鼻咽癌发病风险的关系,为鼻咽癌病因预防提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 鼻咽癌病例 选择 2001 年~2005 年在广

收稿日期:2008-01-16;修回日期:2008-04-21
作者单位:1. 543002 广西梧州市肿瘤防治研究所;2. 广西梧州市红十字会医院
作者简介:郑裕明(1963-),男,学士,副主任医师,主要从事鼻咽癌的防治研究

西梧州市红十字会医院和梧州市肿瘤防治研究所的住院病人及苍梧县鼻咽癌防治所的门诊病人,来源为梧州市和苍梧县及其周边广西和广东高发市县。人口居住地为西江两岸或其水系西江流域,鼻咽癌发病率为 12~20/10 万,地处北回归线附近、丘陵地带、亚热带气候,以农业为主,植物四季常青,操广州方言(粤语)、饮食生活习惯基本相同。所有病例均经过病理确诊,且 EB 病毒 IgA/VCA 血清学检测为阳性。

1.1.2 对照组 从与鼻咽癌病例相同居住地来源的由我所组织的鼻咽癌普查的非鼻咽癌个体中选择,对照者与病例间无任何血缘关系,均为汉族,EB 病毒 IgA/VCA 血清学检测阳性,并按照年龄进行分层匹配。

1.2 研究方法

1.2.1 调查方法和内容 病例和对照均采用面对面的问答方式,采用统一制定的调查表,由经过培训合格后上岗的调查员统一调查询问。调查表内容包括个人基本情况、居住史、鼻咽癌家族史、饮食习惯、吸烟情况、环境暴露及既往病史等。其中,“柴火”暴露是指烧木柴做饭;“木屑”暴露是指做木工时接触木屑粉尘等;“有机溶剂”暴露是指接触粘合胶、天那水、油漆等。“经常接触”是指每周接触 3 次以上。

1.2.2 质量控制 采用条形码技术,对问卷表及血样标本进行唯一性标识。对所有的参与者均重新进行 EB 病毒抗体 IgA/VCA 检测。所有数据分别由两人录入电脑两次,利用 Filemaker 软件具有的自动校对功能进行差错对比,确保数据的准确性。

1.2.3 统计学方法

所有资料首先输入 Filemaker 软件,然后应用 SPSS 13.0 统计分析软件,对资料进行单因素、多因素非条件 Logistic 回归分析,计算各研究因素的比数比值(OR)、相应的 95%可信区间及 P 值。所有分析均经过年龄、性别及居住地调整。

2 结果

2.1 一般情况

鼻咽癌病人 1 010 例,其中男 726 例,女 284 例,年龄 10~77 岁,平均 46 ± 11 岁,病理类型以非角化性癌为主(839/1 010,占 83.1%);对照组 1 009 例,其中男 564 例,女 445 例,年龄 20~85 岁,平均(46 ± 12)岁。年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 单因素分析结果

将所有研究因素进行单因素非条件 Logistic 回归分析,在 $\alpha = 0.05$ 的水准下筛选出 11 个有意义的因素,结果见表 1。

2.3 多因素分析结果

将上述单因素分析中有意义的 10 个变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析(由于“鼻咽癌家族史”及“一级亲属患鼻咽癌”这两个因素存在共线性,故仅选择“一级亲属患鼻咽癌”进入多因素分析),采用基于偏最大似然估计的逐步向前法,并进行年龄、性别及居住地调整,在 $\alpha = 0.05$ 的水准下筛选出 5 个与鼻咽癌有关的因素,结果见表 2。

3 讨论

鼻咽癌好发于黄种人,在我国以广东、广西、湖南、福建等地发病率较高,有非常明显的地区分布特征。我们前期的研究工作中确立了可能与鼻咽癌发病有关的三大因素,即遗传因素,EB 病毒感染和环境致癌因素,在此基础上创立了鼻咽癌早期诊断方法^[5]。EB 病毒 IgA/VCA 的表达可作为鼻咽癌发展的预测标志物和提示 EB 病毒黏膜表面复制的再激活^[6-7]。在中国南方,绝大部分的鼻咽癌都是由 EB 病毒 IgA/VCA 阳性人群发展而来。本研究首次以 EB 病毒 IgA/VCA 阳性为入列条件,进行大样本的病例-对照研究,观察在相同 EB 病毒感染状态下鼻咽癌的非病毒危险因素,系统性地评估鼻咽癌家族史,环境因素包括饮食、吸烟和职业暴露在鼻咽癌发展中的作用。

在 1 010 例鼻咽癌病人中有鼻咽癌家族史的占 9.9%,而有一级亲属患鼻咽癌的占 7.4%,与广州^[8](5.9%)及台湾^[9](6.7%)的数据相似。有学者报道有鼻咽癌一级亲属的个体患病风险要高 6~19 倍^[8-10]。这三个研究的病例样本数为 306,375 和 347,所以研究的回忆偏倚可能会导致过高评估风险。在我们的研究中,单因素分析显示有鼻咽癌家族史的 EB 病毒 IgA/VCA 阳性的对照者鼻咽癌风险增加 2.9 倍,而单因素及多因素分析均显示有鼻咽癌一级亲属者患病风险超过 3 倍。我们在大样本的病例-对照研究中证实鼻咽癌家族史是鼻咽癌发生的重要危险因素,同样我们的结果也提示在南方高发区有鼻咽癌一级亲属的 EB 病毒 IgA/VCA 阳性人群发展为鼻咽癌的风险更大。

有不少研究报道吃咸鱼与鼻咽癌密切相关^[2-4,11-12]。随着改革开放、国民经济的快速发展,人们的生活方式也逐渐发生变化,我们的数据显示仅有三分之一左右的人仍然食用咸鱼或者熏肉,而大量食用的人已经非常少了。本研究的单因素分析显示食用咸鱼或者熏肉、长期或频繁食用咸鱼与鼻咽癌风险相关,而多因素分析则有食用咸鱼入选。结果表明,在南方高发区,EB 病毒 IgA/VCA 阳性

表 1 单因素非条件 Logistic 回归分析结果

Tab 1 The Analysis results of univariate unconditional logistic regression

	B	S. E.	Wald	P	OR	95 % CI
Family histoty of NPC	1.056	0.201	27.568	0.000	2.874	1.938 ~ 4.262
1st-degree	1.108	0.236	22.068	0.000	3.029	1.908 ~ 4.810
Salt fish	0.540	0.103	27.371	0.000	1.716	1.402 ~ 2.101
Age start 10	0.041	0.132	0.094	0.759	1.041	0.804 ~ 1.349
3 times/ month	0.700	0.225	9.647	0.002	2.014	1.295 ~ 3.134
Years 20	0.318	0.136	5.502	0.019	1.374	1.054 ~ 1.793
Salt meat	0.595	0.112	28.106	0.000	1.813	1.455 ~ 2.258
Age start 10	0.080	0.157	0.257	0.612	1.083	0.796 ~ 1.474
3 times/ month	0.347	0.254	1.863	0.172	1.415	0.860 ~ 2.329
Years 20	0.242	0.159	2.311	0.128	1.274	0.932 ~ 1.741
Wood fire	1.088	0.339	10.310	0.001	2.969	1.528 ~ 5.770
> 10 years	1.222	0.253	23.413	0.000	3.396	2.070 ~ 5.572
Wood dust	- 0.067	0.130	0.270	0.603	0.935	0.725 ~ 1.205
> 10 years	0.527	0.219	5.803	0.016	1.694	1.103 ~ 2.600
Solvents	0.902	0.220	16.833	0.000	2.465	1.602 ~ 3.794
> 10 years	- 0.081	0.535	0.023	0.879	0.922	0.323 ~ 2.633
Smoking status	0.115	0.121	0.904	0.342	1.122	0.885 ~ 1.423
Age start < 20	0.581	0.130	20.065	0.000	1.788	1.387 ~ 2.306
Intensity of smoking			3.630	0.304		
< 10	0.118	0.247	0.228	0.633	1.125	0.693 ~ 1.828
10 ~ 20	0.071	0.127	0.313	0.576	1.074	0.837 ~ 1.377
> 20	0.379	0.201	3.552	0.059	1.460	0.985 ~ 2.167
Duration of smoking			1.185	0.757		
< 20	0.090	0.159	0.320	0.572	1.094	0.802 ~ 1.492
20 ~ 39	0.128	0.135	0.898	0.343	1.137	0.872 ~ 1.482
40	0.192	0.231	0.697	0.404	1.212	0.772 ~ 1.905

表 2 多因素非条件 Logistic 回归分析结果

Tab 2 The analysis results of multivariate unconditional logistic regression

	B	S. E.	Wald	P	OR	95 % CI
1st-degree relative with NPC	1.114	0.257	18.786	0.000	3.047	1.841 ~ 5.043
Salt fish	0.529	0.114	21.518	0.000	1.697	1.357 ~ 2.122
Wood fire > 10years	1.397	0.265	27.801	0.000	4.044	2.406 ~ 6.798
Solvents	0.801	0.251	10.216	0.001	2.228	1.363 ~ 3.641
Smoking age start < 20	0.521	0.137	14.571	0.000	1.684	1.289 ~ 2.201

The analysis was adjusted for age, gender and residence

人群食用咸鱼会增加鼻咽癌发病的危险性。

长期以来,柴火在中国南方农村乃至城市都曾是常用的家庭燃料,在我们的研究中 97% 的人曾经常烧柴火做饭。使用木柴等做燃料会产生较多烟

雾,特别是没有烟囱或烟囱低矮的厨房,加重了居住环境空气烟气的污染。本研究的单因素分析及多因素分析均发现,经常接触柴火会非常显著提高患鼻咽癌的风险,接触超过 10 年的患病风险更高达 4

倍,与我们前期的研究结果一致^[11]。

以前有报道木材工人在特定部位的癌症中有更高的发病风险,包括鼻腔、鼻窦、肺癌和鼻咽癌^[13-14]。在我们的研究中大约 14% 的人接触过木屑,仅单因素分析显示长期接触木屑(> 10 年)会提高鼻咽癌的风险。因此木屑暴露与鼻咽癌的关系还有待进一步研究。

啮齿动物的实验观察已发现甲醛可致癌^[15-16],但在人类的流行病学证据有限,特别是有关的地方病方面。有学者报道对可用资料的 Meta 分析提示甲醛暴露可提高 2 倍的鼻咽癌风险^[17]。在我们的研究人群中,只有 5.5% 的人经常接触有机溶剂包括粘合胶、天那水、油漆等。根据我们的结果,暴露于有机溶剂的 EB 病毒 IgA/VCA 阳性个体与鼻咽癌风险显著相关。因此,为减少鼻咽癌的发生,应该加强相关人员职业暴露的劳动保护。

许多研究均显示吸烟与鼻咽癌发病有关^[3-4,10]。在我们的研究人群中,男性吸烟者(70.2%)远远多于女性(1.6%)。单因素分析及多因素分析均显示,较早年龄(< 20 岁)开始吸烟与鼻咽癌发病显著相关。未经调整的单因素分析结果亦提示吸烟量愈大、吸烟年限愈长患鼻咽癌风险愈大($OR = 2.204, 1.649, P < 0.001$)。调整年龄、性别及居住地因素后,每天吸烟多于 20 支仍与鼻咽癌有一定的相关性($OR = 1.460, P = 0.059$)。吸烟对鼻咽癌的影响,可能与烟雾长期刺激鼻咽部,烟雾的致癌原刺激表皮细胞发生癌变有关,具体的分子机制有待进一步研究。因此,大力倡导戒烟,对减少鼻咽癌的发生有积极意义。

综上所述,在调整 EB 病毒感染状态因素后,我们进行的大样本病例-对照研究进一步证实,在南方高发区鼻咽癌家族史是鼻咽癌发病的重要危险因素,食用咸鱼、经常接触柴火及有机溶剂、较早年龄开始吸烟会显著增加患鼻咽癌的风险。当然,由于时间限制,我们所进行的大样本量研究中仅有 30% 为新发鼻咽癌病例,且未进行配对对照,结果会存在一定的偏倚。

鼻咽癌作为一个由遗传易感性、EB 病毒慢性感染和环境暴露相互作用的多步致癌过程引起的复杂疾病,当前的研究方向,一方面是寻找与鼻咽癌有关的易感或抗性基因,明确鼻咽癌的遗传基础;另一方面则是研制 EB 病毒疫苗,从而通过阻断其原发感染来预防鼻咽癌或者通过清除鼻咽癌细胞来治疗鼻

咽癌。同时改善工作、生活条件,提高人们的卫生保健意识,自觉革除不良的生活和饮食习惯,亦将有利于鼻咽癌的防治。

参考文献:

- [1] 黄腾波, 陈德林, 张锦明, 等. 中国南北方鼻咽癌发病危险因素对比研究[J]. 癌症, 1997, 16(5): 324-327.
- [2] 叶为民, 易应南, 周天枢, 等. 鼻咽癌病例-对照研究的危险状态分析[J]. 癌症, 2000, 19(11): 987-989.
- [3] 黄志碧, 姜岳明, 方益敏. 广西鼻咽癌危险因素的流行病学研究[J]. 工业卫生与职业病, 2002, 28(4): 193-196.
- [4] 王浩, 李硕硕, 张磊, 等. 湖南省鼻咽癌非病毒影响因素的条件 Logistic 回归分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(3): 356-359.
- [5] 曾毅. 鼻咽癌病因研究[J]. 中国肿瘤, 1996, 5(8): 18-19.
- [6] Henle G, Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Cancer, 1976, 17(1): 1-7.
- [7] Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC [J]. Semin Cancer Biol, 2002, 12(6): 431-441.
- [8] Yu MC, Garabrant DH, Huang TB, et al. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China [J]. Int J Cancer, 1990, 45(6): 1033-1039.
- [9] Ung A, Chen CJ, Levine PH, et al. Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan [J]. Anticancer Res, 1999, 19(1B): 661-665.
- [10] Chen CJ, Liang KY, Chang YS, et al. Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus, malarial infection, cigarette smoking and familial tendency [J]. Anticancer Res, 1990, 10(2B): 547-553.
- [11] Zheng YM, Tuppin P, Hubert A, et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China [J]. Br J Cancer, 1994, 69(3): 508-514.
- [12] Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: salted fish and other dietary exposures [J]. Int J Cancer, 1998, 77(2): 228-235.
- [13] Vaughan TL, Davis S. Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract [J]. Am J Epidemiol, 1991, 133(6): 560-564.
- [14] Kawachi I, Pearce N, Fraser J. A New Zealand Cancer Registry-based study of cancer in wood workers [J]. Cancer, 1989, 64(12): 2609-2613.
- [15] Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, et al. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor [J]. Cancer Res, 1980, 40(9): 3398-3402.
- [16] Albert RE, Sellakumar AR, Laskin S, et al. Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat [J]. J Natl Cancer Inst, 1982, 68(4): 597-603.
- [17] Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence [J]. Scand J Work Environ Health, 1993, 19(1): 8-15.

[编辑:刘红武;校对:贺文]