

Progress in Esophageal Cancer Research

食管癌研究进展

王瑞林 主编

5.1

河南医科大学出版社

食管癌研究进展

主 编	王瑞林		
副主编	李醒亚	樊青霞	李秀珍
	李俊秀	郭秀梅	
编 委	王瑞林	李醒亚	王尧和
	申淑景	樊青霞	李俊秀
	郭秀梅	李秀珍	赵振慧

河南医科大学出版社

(豫)新登字第 11 号

食管癌研究进展

主 编 王瑞林

责任编辑 杨道科

责任监制 张 旭

河南医科大学出版社出版发行

(郑州市大学路 40 号 邮编 450052 电话 0371-6988300)

河南东方制图印刷广告有限公司印刷

787×1092 毫米 16 开 12.25 印张 279 千字

1996 年 9 月第 1 版 1996 年 9 月第 1 次印刷

印数:1-2300 册

ISBN7-81048-114-2/R·112

定价:15.00 元

前 言

全世界每年约有 30 万人死于食管癌,其中一半是中国人。在过去的 30 年里,我国学者在食管癌的流行病学、病因学、病理学、预防及治疗等学科进行了深入广泛的研究,取得很大成绩,某些方面已达到国际先进水平。近些年来,随着科技进步和研究工作的不断深入,国外食管癌研究也取得较大进展。为了借鉴国外先进经验,进一步促进我国食管癌研究的深入开展,本书着重总结国外食管癌研究资料,分 18 个专题,介绍食管癌流行病学、病因学、分子生物学、癌前病变、病理预后、影像学分期及治疗等方面的研究现状。

鳞癌一直是食管癌的主要病理类型,但近十几年来,美国和欧洲一些国家的食管腺癌发病率明显升高。多数腺癌来源于 Barrett's 食管,因此 Barrett's 食管就成为当今研究的热点之一。食管癌是我国常见的恶性肿瘤,其死亡率仅次于胃癌,居各种肿瘤死亡的第二位。作者从生态学、病例对照和干预性研究三个方面分析中国人食管癌特别高发的原因。

近年来对细胞转化的分子生物学研究取得了较大进展,书中概述了肿瘤发生的分子机制及食管癌发生机制的最新进展。肿瘤的成功治疗有赖于早期发现,所以,寻找特异性肿瘤标记物就成为食管癌研究的一大课题,我们把食管癌标记物分为五类加以论述。

食管癌内镜超声扫描(EUS)在判断食管癌侵犯深度(T)方面具有很高的精度,EUS 结合 CT 和 MRI,能对食管癌作出较准确的分期。手术和放疗是食管癌的局部治疗措施,但大多数患者就诊时已是晚期并有广泛转移,所以系统化疗在食管癌的治疗中占有重要地位,新药的出现并组成更有效的化疗方案会进一步提高疗效。化放疗的疗效优于单纯放疗,已成为能代替手术的基本疗法。食管癌切除术能很好地缓解梗阻和控制局部肿瘤,但是,单独外科治疗常不能使患者得以长期生存。日本食管肿瘤学组织(JEOG)通过对照试验来评价外科辅助治疗的价值。生物反应调节剂(BRM)在食管癌的治疗中应用较少,初步资料显示 BRM 有利于肿瘤控制和延长生存期。当前以手术或放疗为基础的食管癌治疗有很大局限性,治疗水平的提高还有赖于系统治疗的发展。开发新的化疗药物和生物制剂,组合更有效的联合化疗方案是要解决的迫切问题。手术、放疗、化疗和生物治疗等有机结合的综合治疗能明显提高疗效并延长生存时间。

我们希望本书能对临床医生、从事食管癌研究的科研人员和研究生有所帮助。由于编写时间仓促,疏忽和错误在所难免,恳切希望得到读者的指正和帮助。

王瑞林

1996 年 5 月

目 录

第一章	食管癌发病趋势和危险因素	(1)
第二章	中国人食管癌病因学	(11)
第三章	细胞转化的分子基础与食管癌的发生	(18)
第四章	食管癌前期病变与生物标记物	(31)
第五章	食管癌病理预后因素	(52)
第六章	Barrett's 食管	(62)
第七章	食管癌分期 I: 内镜超声扫描	(72)
第八章	食管癌分期 II: CT 和 MRI	(81)
第九章	食管癌化学治疗	(88)
第十章	食管癌动脉灌注化疗	(103)
第十一章	食管癌化学治疗的结果与评述	(109)
第十二章	食管癌单纯放疗的现状和发展方向	(120)
第十三章	化放疗成为治疗食管癌的基本方法	(129)
第十四章	食管癌光动力治疗	(141)
第十五章	食管癌外科治疗	(146)
第十六章	食管癌外科辅助治疗	(157)
第十七章	食管癌综合治疗	(163)
第十八章	生物反应调节剂及食管癌的生物治疗	(180)

第一章 食管癌发病趋势和危险因子

在美国和其他西方国家,抽烟和饮酒是食管癌的主要病因。发病形式的病理类型亦发生了变化,腺癌已逐步成为美国食管癌的主要细胞学类型。本文综述食管癌的流行病学,讨论发病趋势,总结这些国家和世界上其他地区的食管癌病因。

流行病学特征

食管癌是中老年人的疾病,罕有25岁以下的患者^[1],食管癌发病率随年龄的增长而提高(图 1-1)。男性患者的中数死亡年龄为 66 岁,女性为 67 岁。在美国和其他多数国家,男性发病率多为女性的 2~4 倍。不同种族的发病情况也不同,黑人较白人易患食管癌(主要是鳞癌),而腺癌以白人为多见。黑人年轻患者较多,在 55 岁以下的食管癌患者中,黑人超过白人 6 倍以上,是所有癌症的黑人/白人比率之最^[2]。食管癌是年龄在 55 岁以下黑人的常见恶性肿瘤(仅次于肺癌居第二位),但在同龄白人,食管癌仍然是较为罕见的肿瘤。

与其他肿瘤相比,食管癌发病率在不同国家间的差别更大,美国白人的发病率最低^[3~5],图 1-2 显示国家间男性发病的差别。年龄调整后的食管癌平均年发病率,美国白人和其他几个国家低于 5/100 000,而中国和伊朗的高发区在 100/100 000 以上。在这些特别高发的地区,男女发病率几乎没有差别^[4,5]。

食管癌发病率在美国国内的不同地区间也存在着差别,以美国东北部的发病率为最高,南部大部分地区较低。在大市区发病率较高,以食管癌的城市—农村发病阶差最为明显^[6]。黑人发病率的地区差别也很明显(较其他任何肿瘤都明显),在所有的市区中,华盛顿特区黑人的发病率最高。黑人食管癌高发区集中在东南沿海的几个县,特别是在南卡罗

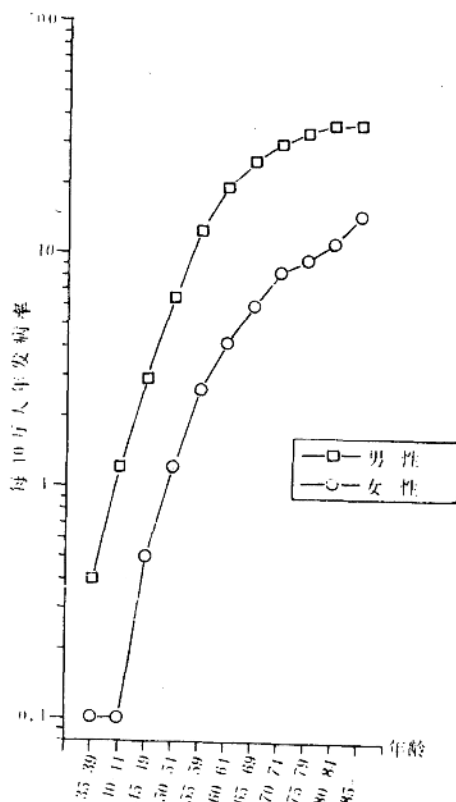


图 1-1 美国白人男女不同
年龄食管癌死亡率(1985~1989 年)

来那州^[7]。



图 1-2 世界部分国家食管癌的年龄调整发病率

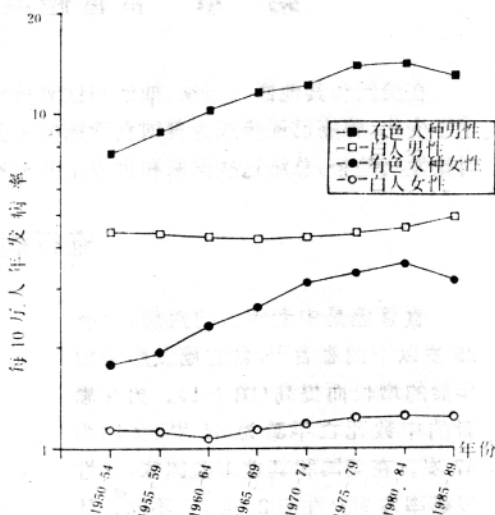


图 1-3 年龄调整的食管癌发病趋势, 1950~1989 年美国死亡率

时间趋势

大多数国家的食管癌总发病率相对稳定^[8], 部分地区有明显减少。50 年代的芬兰和瑞士及 70 年代的中国上海, 发病率下降 50% 以上, 而在丹麦、德国等几个欧洲国家, 发病率又有所上升, 这些国家酒精消耗量较大且在增加^[8~10], 虽说 80 年代之前美国白人食管癌发病率稍有降低, 之后又有所提高, 但 50 年代以来, 美国白人男、女的食管癌发病率没有较大变化(图 1-3), 可是黑人的食管癌死亡率几乎是 50 年代的 2 倍, 80 年代中期发病率达到高峰。队列分析显示这种增加已停止。1930 年之后生的黑人食管癌死亡率并非持续地提高^[5]。

不同组织类型食管癌的时间趋势

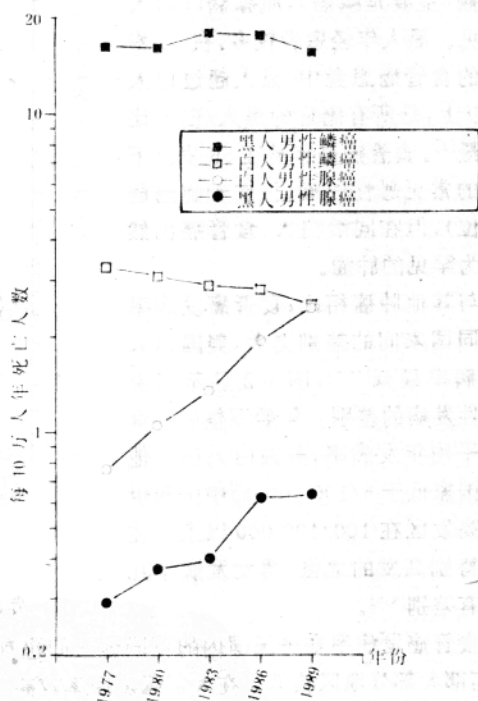


图 1-4 1976 年到 1990 年美国不同民族男性食管鳞癌的年龄调整发病率趋势

有很大的差别。因有关死亡率的资料不够详细而不能追溯到不同细胞类型的死亡率。但自 70 年代推行“癌症普查—流行病—最终结果注册”方案以来,美国人口的 10% 被登记入册。从图 1-4 可以看到(美国)白人、黑人鳞癌年龄调整发病率正在下降,但腺癌发病率在提高。80 年代食管腺癌的发病率以每年 5%~10% 的速度递增,上升的速度高于任何其他肿瘤^[11]。到 1990 年,白人腺癌几乎占他们所有食管癌的 1/2^[12]。黑人和白人妇女腺癌虽然也在增多,但仍在较低水平。据报道,西方几个国家的食管腺癌也在增多。但在世界其他地区无此情况^[11]。

存活率

食管癌存活率不高。据报道在最近一段时间里美国人食管癌存活率有所提高,只有 8% 患者生存达 5 年或 5 年以上(中数生存时间 9 个月)^[11],虽然白人和女性生存时间稍长,但无论男人或女人,白人或黑人,存活率都不高。绝大多数患者死于该病,这意味着发病率和死亡率几乎相等,因此本文把这两个术语常相互替代使用。从 SEER 资料(未发表,1993 年 8 月)来看,鳞癌和腺癌存活率接近。美国白人男性食管鳞癌、腺癌的相应 5 年存活率分别是 9% 和 10%。

危险因素

烟草

美国和其他西方国家的食管鳞癌的主要病因是抽烟和饮酒^[13,14]。大样本队列研究显示,抽烟者比不抽烟者的患食管癌危险性高出 5 倍,严重嗜烟者是不抽烟者的 10 倍。抽烟者发病增加的部分原因是饮酒增多。大量的病例对照研究发现抽烟和饮酒都增加危险性,特别是抽烟者同时饮酒这种方式危险性最大。表 1-1 显示了法国布列塔尼地区男人中的烟酒相互作用。同时抽烟饮酒者的危险性成比例增加^[15],抽雪茄或烟斗者危险性明显增加。最近的研究比较了抽加薄荷脑或不加薄荷脑香烟者的危险性,结果显示:黑人食管癌高发与他们爱抽加薄荷脑的香烟无关^[16]。

大多数研究发现抽烟与至今仍是主要类型的鳞癌有关。有关食管腺癌危险因素的資料有限,极少数研究积累了足够例数的腺癌。在为数不多的研究中,所包括的腺癌患者通常患有贲门腺癌,在这些患者中,抽烟似乎也是一个危险因素,但不象抽烟与鳞癌的关系那么密切^[17~20]。

在印度部分地区,在咀嚼含有烟草、姜叶和其他成分的嚼烟者中,食管癌高发^[21]。但难以区别烟草与姜叶及其他成分的作用^[22]。据纽约和波多黎各的病例对照研究报告,虽然患食管癌的危险性增加,但凭很有限的信息难以评价美国人咀嚼烟草或吸鼻烟是否为食管癌的危险因素^[21]。

在世界上食管癌高发区,烟草似乎不是主要因素。在邻近里海的伊朗食管癌高发区(女性抽烟者食管癌发病率高出 2 倍)和中国林县,抽烟并不很常见^[23],与咀嚼含烟草、石灰、木灰和其他成分的那斯(nass)也无关。但在伊朗的高发区,咀嚼鸦片枪中的烟油可能

是病因之一^[24]。

饮酒

在美国和其他西方国家,酗酒常是食管癌患者的一个特征。队列研究和为数较多的病例对照研究都显示:饮酒者的相对危险度增加,饮酒量大的危险性更大^[14,25]。

如表 1-1 所示,饮酒使食管癌危险性增加很多。表 1-1 所调查的是法国人,不考虑烟草因素,危险性随饮酒量增加而增加,饮酒量从低到高者的危险性相差 20~50 倍。研究显示单纯抽烟的危险性较小,但在既酗酒又嗜烟者,酒烟的共同作用使危险性超过 100 倍。几项其他研究发现饮酒较抽烟在食管癌成因中显得更重要。在纽约,酗酒并抽烟量中等者的食管癌危险性是只抽烟不饮酒者的 25 倍^[26]。华盛顿特区黑人的食管癌发病率较高,酗酒是主要的原因,而且饮酒也支配着抽烟的作用^[27]。在这项研究和其他研究中显示饮酒者发病率高,即使是只饮酒不抽烟者也是如此^[14,28]。

表 1-1 烟酒消费量与食管癌的相对危险度(法国布列塔尼)

酒(g/d)	烟草(g/d)			
	0~9	10~19	20~19	30+
0~40	1.0*	3.4	3.2	7.8
40~80	7.3	8.4	8.8	35.0
81~120	11.8	13.6	12.6	83.0
121+	49.6	65.9	137.6	155.6

* 基准值,资料来自布列塔尼地区男性食管癌的病例对照研究

在世界范围内,几项报道显示食管癌死亡率升高与饮用特殊的含酒饮料有关^[25]。法国北部是西方食管癌发病率最高地区,饮用葡萄酒类是其主要原因。南非特兰斯凯地区的玉米啤酒,波多黎各和南美的甘蔗蒸馏饮料,以及南卡罗来纳州的月光威士忌都与食管癌高危有关。美国的研究发现与饮用烈酒、啤酒和葡萄酒有关,其中烈酒与食管癌相关性较强^[25]。啤酒厂工人饮用啤酒可能较多,两项关于啤酒工人的队列研究结果不同:都柏林 Guinness 啤酒厂工人的发病率不高,而丹麦 Carlsburg 啤酒厂工人的食管癌发病率较高^[14]。在世界范围内,饮酒与食管癌相关的原因可能是酒精的摄入,但饮用不同种类的酒罹患食管癌的危险性不同,这与特殊酒类饮料中其他成分有关。

几乎所有调查饮酒致癌的研究都主要涉及食管鳞状细胞癌。然而,有限的资料显示,腺癌可能与饮酒也有关,但与鳞癌相比,相关程度明显为低^[18~20]。

虽然烟、酒消费与食管癌危险性强相关,但在几个西方国家,这些产品的消费趋势与食管癌死亡率趋势并不相关^[9,29],提示有其他因素参与。

饮食与营养

食管癌特别高发的人群(如中国部分地区,伊朗和南非)饮食单调,小麦和玉米是主食, β -胡萝卜素、几种 B 族维生素、维生素 C、镁、锌和其他几种金属元素都处于低临界值^[30]。几十年前发现在瑞典北部有患 Plummer-Vinson 综合征的妇女,该病的特点是铁缺乏和包括核黄素在内的几种营养成分低下^[31],这些妇女易患下喉部癌和食管癌,因此当

时提出营养缺乏可增加食管癌的危险性。食管癌也与回肠疾病有关^[32],它是一种家族性恶性小肠吸收紊乱,可引起几种营养物的缺乏。

现在国际上的病例对照研究提示饮食因素与食管癌危险性有关^[33]。癌症患者在他们的日常生活中常少食水果和蔬菜。美国的研究显示(经烟和酒类调整后)少食水果和蔬菜人群的食管癌危险性是正常人群的2倍。表1-2显示这一情况,所用资料来自华盛顿特区黑人的病例对照研究^[34]。每一种酒类的营养状态与其危险性呈负相关,泡菜及易霉变发酵食物与食管癌有关^[35]。但在中国林县,未发现泡菜的摄入与特别高的食管癌发病率有关^[23]。

表 1-2 华盛顿 DC 黑人营养状态和饮酒与相应的比值比

饮酒 (杯/天)	营养状况*		
	好	中等	差
0~5.9	1.0**	1.7	3.0
6+	2.7	4.1	8.0

* 营养状况是依进食鲜肉、水果、蔬菜和奶制品的多少而定;

** 基准值

特殊营养素,特别是胡萝卜素、维生素C和E可能是食管癌阻断剂。曾在一段时间内认为维生素A有防护作用,但是近来的研究发现 β -胡萝卜素而不是维生素A有防护作用^[7,36,37]。食管癌本身也能影响饮食习惯,但这些研究都试图确定癌症发生前大部分时间里的营养习惯。日本的一项前瞻性研究调查了250 000个,自称在1965年每天进食有水果和肉类的成年人,1965~1975年的食管癌死亡较低^[38]。只有来自中国林县的随机试验研究了补充维生素类和矿类物质对食管癌的预防作用^[39,40]。在一项试验中,大约3 400例细胞学诊断为食管上皮重增患者随机分为每天补充多种维生素、矿物质组和服用安慰剂组。在第二项随机试验中约有30 000名村民参与,以评价四种类型的多营养素组合VitA+锌;VitB₂+镍;VitC+钼; β -胡萝卜素+VitE+硒。受试人群每天的营养素摄入量是美国推荐的供给量的1~3倍,所以能纠正临界缺乏。5.25年之后,虽然服用 β -胡萝卜素+VitE+硒组的胃癌死亡率较食管癌死亡率下降更多,但总癌症死亡率下降13%^[40]。虽然VitB₂+镍组食管癌发病有所降低,但其他组未见明显下降。在不典型增生试验中,服用多种维生素和矿物质较服安慰剂组有更高的缓解率^[41]。接受 β -胡萝卜素+VitE+硒人群患癌率较低的结论使我们看到希望——至少是在高发区,供给这些抗氧化物质可能有防癌作用。在林县的一个邻县进行了一项历时13个月的较小规模的随机试验,每周给VitA+锌+VitB₂一次,未能使食管癌发病率下降^[42]。但是在乌兹别克,受试者服用 β -胡萝卜素+VitA+VitE共20个月,食管炎发病率虽下降,但无显著性^[43]。这些发现是否适合于美国人还不清楚,但对高发人群,改善营养很可能降低食管癌发病。

其他因素

在西方国家,虽然烟、酒、饮食、营养是大多数食管鳞状细胞癌的危险因素,但还有其

他因素。职业暴露充其量只占很小的比重,但对美国和加拿大 17 600 名石棉绝缘材料工人的随访发现,死于食管癌人数比预期高 2.5 倍^[44]。瑞典的队列研究发现硫化橡胶工人食管癌发病率几乎是预期的 10 倍^[45],生产燃爆类产品工人的发病率几乎高出 3 倍^[46]。电离辐射也增加危险性,广岛、长崎原子弹爆炸后,接受 200 cGy 或 200 cGy 以上辐射的幸存者的食管癌发病率是受辐射小于 10 cGy 的 2 倍^[47]。因患类风湿性脊椎炎而接受 X 射线治疗者的食管癌发病率比预期高出 2 倍^[48]。物理性刺激也能增加食管癌的危险性。在亚洲和南美的几项研究发现,热饮与食管癌的高危有关^[49]。饮茶伴有鞣酸的摄入,库拉索岛和南卡罗来纳州黑人的食管癌高发可能与饮茶有关,现在看来当地的茶叶似乎与食管癌无关^[7]。绿茶含有类黄酮、异硫氰酸、酚类和其他化合物,这些物质具有保护作用^[49],有报道认为饮用绿茶与上海的食管癌危险性明显降低有关^[50]。

从少数食管癌患者的癌组织内分离到乳头瘤病毒^[51],但关于抗病毒药物在预防食管癌发病中的作用知之甚少。曾报道食管癌有家庭聚集现象^[52],但尚无证据显示该病普遍存在遗传易感性。肝脏与食管癌的关系已得到公认^[53],但很罕见。

近来食管腺癌高发的病因尚不清楚,临床资料显示,多数来源于常称之为 Barrett's 食管的柱状上皮化生^[54]。与食管腺癌相似,Barrett's 食管在白人男性中的发生率也明显高于其他人群。Barrett's 食管与十二指肠—胃肠返流性疾病有关,返流的酸或酸性液体损伤了食管,但其原因大都不太清楚。临床资料提示食管腺癌患者病前常有食管裂孔疝或十二指肠溃疡的病史。目前在世界上几个地区正开展几项研究,评价一些前驱疾病在食管腺癌发生中所起的作用,并评价治疗这些前驱疾病的药物及其他有希望成为阻断食管癌发生的因素。

总 结

食管癌的流行病学特征与其他恶性肿瘤迥然不同,明显的地域差别发生在国家之间和一个国家之内,亚洲一些地区的食管癌发病率特别高(部分地区的各种肿瘤发病都是最高)。在美国国内,食管癌同样是集中在一些地区。在几个西方国家,食管癌的细胞类型在发生着改变——鳞癌减少而腺癌急剧增加。亚洲和非州部分地区鳞癌高发的原因还不很清楚。但在美国和其他西方国家,吸烟和饮酒是主要的决定因素。营养因素也起着主要作用,摄入较多新鲜水果和蔬菜常能降低食管癌发生的危险性。食管腺癌发病率急剧上升且主要发生在白种男人的原因难以解释,对这一细胞类型肿瘤的病因有必要作深入的研究,从而为制定切实可行的预防策略提供重要的依据。

参考文献

- 1 Miller BA, Ries L, Hankey B, et al. Cancer Statistics Review 1973~1989. DHHS. NIH PubNo 92~2789, Bethesda, 1992
- 2 Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Trends in esophageal cancer mortality among U. S. blacks and whites. Am J Public Health, 1987, 77: 296~298

- 3 Parkin M, Muir C, Whelan S, et al. Cancer Incidence in Five Continents, vol VI. International Agency for Research on Cancer. Lyon. France, 1992
- 4 Day NE, Munoz N. Esophagus. In: Schottenfeld D, Fraumeni J (eds). Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia: PA. Saunders, 1982, pp, 569~623
- 5 Li JY. Epidemiology of esophageal cancer in China. Natl Cancer Inst Monogr, 1982, 62:113~120
- 6 Blot WJ, Fraumeni JF. Geographic epidemiology of cancer in the United States, In: Schottenfeld D, Fraumeni J (eds). Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia: PA, Saunders, 1982, pp 179~193
- 7 Brown LM, Blot WJ, Schuman S, et al. Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina. JNCI, 1988, 80:1620~1625
- 8 Kurihara M, Aoki K, Hisamachi S. Cancer Mortality Statistics in the World 1950~1985. Nagoya, Japan: Univ Nagoya Press, 1989
- 9 Moller H, Boyle P, Maisonneuve P, et al. Changing mortality from esophageal cancer in males in Denmark and other European countries in relation to changing levels of alcohol consumption. Cancer Causes Control, 1990, 1:181~188
- 10 Zheng W, Jin F, Devesa SS, et al. Declining incidence is greater for esophageal than gastric cancer in Shanghai, People's Republic of China. Br J Cancer, 1993, 68: 978~982
- 11 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA, 1991, 265:1287~1289
- 12 Blot WK, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: An update. JAMA, 1993, 270:1320
- 13 International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking, IARC Monogr on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 38. Lyon, France. 1986
- 14 International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking, IARC Monogr an Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44. Lyon, France, 1988
- 15 Tuyns AJ, Pequinot G, Jensen OM. Le cancer de esophageal en Ille et Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac: Des risques qui se multiplient. Bull Cancer, 1997, 64:63~65
- 16 Hebert J, Kabat G. Menthol cigarette smoking and oesophageal cancer. Int J Epidemiol, 1989, 18:37~44
- 17 MacDonald WC, MacDonald JB. Adenocarcinoma of the esophagus and/or gastric cardia. Cancer, 1987, 60:1094~1098
- 18 Gray JR, Goldman AJ, MacDonald WC. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. Cancer, 1992, 69:2227~2231
- 19 Menke-Pluymers M, Hop W, Dees J, et al. Risk factors for development of adeno-

- carcinoma in columnar lined (Barrett)esophagus. *Cancer*,1993,72:115
- 20 Kabat G,Ng S,Wynder EL. Tobacco, alcohol intake,and diet in relation to adeno- carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*,1993,4:123 ~132
 - 21 Surgeon General. The Health Consequences of Using Smokeless Tobacco. DHHS: Washington,1986
 - 22 Gupta P,Pindborg J,Mehta FS. Comparison of carcinogenicity of betel quid with and without tobacco; An epidemiologic review, *Ecol Dis*,1992,4:213~219
 - 23 Li JY, Ershow AG,Chen J,et al. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer*,1989,43:755~761
 - 24 Ghadirian P, Stein GF, Gorodezky C, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran; Some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer*,1985,35:593~597
 - 25 Blot WJ. Alcohol and Cancer. *Cancer Res*,1992(suppl),52:2119s~2123s
 - 26 Wynder EL, Bross IJ. A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer*,1961,14:389~413
 - 27 Pottern LM, Morris LE, Blot WJ, et al. Esophageal cancer among black men in Washington, DC. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors. *JNCI*,1981,67:777~ 783
 - 28 LaVecchia C,Negri E. The role of alcohol in oesophageal cancer in nonsmokers and of tobacco in nondrinkers. *Int J Cancer*,1989,43:784~785
 - 29 Cheng KK, Day NE, Davies TW. Oesophageal cancer mortality in Europe; Para- doxical time trend in relation to smoking and drinking. *Br J Cancer*,1992,65:613~ 617
 - 30 VanRensburg SJ. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional pre- disposition to esophageal cancer. *JNCI*,1981,67:243~251
 - 31 Larson LG, Sandstorm A,Westling P. Relationship of Plummer Vinson disease to cancer of upper alimentary tract in Sweden, *Cancer Res*,1975,35:3308~3316
 - 32 Holmes GK, Stokes PL, Sorahan TM, et al. Coeliac disease, gluten-free diet, and malignancy. *Gut*,1976,17:612~619
 - 33 Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control*,1991,2:325~357
 - 34 Ziegler R, Morris LE, Blot WJ, et al. Esophageal cancer among black men in Washington, DC. II. Role of Nutrition. *JNCI*,1981,67:1199~1206
 - 35 Cheng KK, Day NE, Duffy SW, et al. Pickled vegetables in the aetiology of oe- sophageal cancer in Hong Kong Chinese. *Lancet*,1992,334:1314~1318
 - 36 Decarli A, Liati P,Negri E, et al. Vitamin A and other dietary factors in the etiolo- gy of esophageal cancer. *Nutr Cancer*,1987,10:29~37

- 37 Graham S, Marshall J, Haughey B, et al. Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus. *Am J Epidemiol*, 1990, 131: 454~467
- 38 Hirayama T. Diet and cancer. *Nutr Cancer*, 1979, 1: 67~81
- 39 Li JY, Taylor PR, Li B, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China; Multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 1492~1498
- 40 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China; Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 1483~1492
- 41 Mark S, Liu SF, Li JY. et al. The effect of vitamin and mineral supplementation on esophageal cytology; Results from the Linxian dysplasia trial. *Int J Cancer* (in press)
- 42 Munoz N, Wahrendorf J, Bang LJ, et al. No effect of riboflavine, retinol, and zinc on prevalence of precancerous lesions of esophagus. *Lancet*, 1985, 2: 111~114
- 43 Zardize D, Evstifeeva P, Boyle P. Chemoprevention of oral leukoplakia and chronic esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. *Ann Epidemiol*, 1993, 3: 225~234
- 44 Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943~1976. *Ann NY Acad Sci*, 1979, 330: 91~116
- 45 Norell S, Ahblom A, Lipping H, et al. Esophageal cancer and vulcanization work. *Lancet*, 1983, 1: 462~463
- 46 Gustavsson P, Hogstedt C, Evanoff B. Increased risk of esophageal cancer among workers exposed to combustion products. *Arch Environ Health*, 1993, 48: 243~244
- 47 Radiation Effects Research Foundation. Life Span Study Report 9, 1950~1978. Supplementary Tables. RERF, Hiroshima, 1981
- 48 Smith PG. Late effects of x-ray treatment of anklyosing spondylitis. In: Boice J, Fraumeni J (eds). *Radiation Carcinogenesis*. Raven. New York, NY, 1984, pp 107~118
- 49 Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 1038~1049
- 50 Cao YT, McLaughlin JF, Blot WJ, et al. Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption. *J Natl Cancer Inst* (in press)
- 51 Hille JJ, Markowitz S, Margoliusk A, et al. Human papillomavirus and carcinoma of the esophagus. *N Eng J Med*, 1985, 213: 707
- 52 Carter CL, Hu N, Wu M, et al. Segregation analysis of esophageal cancer in 221 high risk Chinese families. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84: 771~776

- 53 Shine J, Allison PR. Carcinoma of esophagus with tylosis. Lancet, 1966, 1: 951~953
- 54 Rosenberg JC, Fromm D. Barretts esophagus as a premalignant lesions, In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S (eds). Cancer Prevention. Lippincott: Philadelphia, PA, 1992, pp1~11

第二章 中国人食管癌病因学

据估计世界上半以上的食管癌患者是中国人^[1],在中国大陆,食管癌是第二个常见的癌症^[2]。河南省林县的食管癌世代高发,在林县,食管癌是世界上任何登记中发病率最高的肿瘤^[2,3],食管癌死亡几乎占该地区所有癌症死亡的一半。由于对这一致死性疾病的极度恐惧,长期以来就形成了供奉“喉神”的传统习俗^[2]。虽然大陆其他地区和海外中国人的食管癌发病率没有象林县的那么高,但他们的发病率仍明显高于世界上其他大多数民族。美国华裔的发病率高于当地的高加索人^[3],因此中国人似乎对环境条件特别易感。

综合已发表的有关中国人食管癌流行病学资料,根据一项在香港中国人中的研究和几项在外国人群中的研究结果,讨论病因学多因素模型,分析该模型所解释的中国人高发的原因。

中国人食管癌的流行病学研究

调查中国人食管癌危险因素的研究很多,这些研究可分为三种主要类型:生态学、病例对照和干预性研究。

生态学研究

多数研究着眼于不同地域食管癌发病率与一些危险因素的关系,这些危险因素大多与饮食有关。因发现林县人常吃的当地产的酸菜能致突变并含有 N-硝基化合物,所以 N-硝基化合物得以最广泛的研究。简而言之,高发区接触外源性或内源性 N-硝基化合物的量与食管癌或其癌前病变发生有稳定的相关性^[2,4~7]。结合动物试验的证据^[8],这些结果提示 N-硝基化合物可能是引起中国人食管癌高发的主要原因。

对饮食中的其他因素也进行了研究,Thurnham 等发现食管癌高发区的 VitB₂ 水平较低^[9],中国 65 个县的水果摄入量和血浆 VitC 水平与食管癌死亡率呈负相关。男性的硒水平和女性的核黄素水平与食管癌死亡率呈现稍弱的负相关^[10]。陆氏等发现河南农村食盐的消耗量与食管癌死亡率呈正相关^[11]。近来报道,山西 21 个乡的食管癌死亡率与玉米和小麦消费量呈正相关。也有报道进食蜀黍和小米与食管癌死亡率呈负相关,而与酸菜、水果和蔬菜等其他因素无明显的关系^[12]。

生态学研究的主要目的是为病因学研究提供线索并提出需要进一步验证的假说。虽然这些有趣的结果可能具有重要价值,但如何解释这些结果常遇到难题^[13]。当我们调查某一危险因素时,生态学研究提供的证据远不及以个案病例为基础的研究。

病例对照研究

在中国人中的病例对照研究迄今已有 4 项。最早是 1970~1972 年在新加坡的中

表 2-1 危险因素与相应的比值比

危险因素		比值比(95%可信区限)
喝热饮热粥习惯	无	1.0
	有	1.5(1.1~2.0)
当前柑桔消费	<1次/年	1.0
	<1次/月	0.2(0.05~1.3)
	1~3次/月	0.2(0.06~1.0)
	1~3次/周	0.1(0.03~0.5)
	4~6次/周	0.08(0.02~0.3)
	每天1次或更多	0.09(0.02~0.4)
当前绿叶蔬菜消费	达3次/周	1.0
	4~6次/周	0.8(0.5~1.5)
	每天1次或更多	0.4(0.3~0.7)
当前酸菜消费	<1次/年	1.0
	<1次/月	1.7(0.06~0.4)
	1~3次/月	1.5(0.7~3.4)
	1~3次/周	2.1(0.9~4.5)
	4~6次/周	6.3(2.0~19.4)
	每天1次或更多	13.1(2.6~67.0)
平均每天抽烟(g)	从不抽烟	1.0
	<5	1.7(0.8~3.9)
	5~9	1.8(1.0~3.2)
	10~14	2.2(1.3~3.6)
	15~19	1.8(1.1~3.1)
	20~24	2.5(1.5~4.1)
	25~29	2.3(1.0~5.7)
	30~39	3.9(1.9~7.8)
	40+	1.7(0.6~5.1)
平均每周的酒消费(g)	从不饮酒	1.0
	<50	1.1(0.7~1.8)
	50~99	1.4(1.0~2.7)
	100~199	1.8(1.0~3.4)
	200~399	3.4(1.9~6.0)
	400~599	5.1(2.7~9.4)
	600~799	11.1(5.4~22.9)
	800~999	18.1(7.4~44.1)
	1,000+	9.9(5.3~18.1)

* 可信区限用表中变量及年龄、出生地、受教育程度和外出吃饭习惯等作出调整

国人中进行^[14],这项研究是在医院中开展,食管癌 131 例,对照组 625 例。多变量分析发现主要因素是操两种方言的人群和饮灼烫的粥,另外,男人饮烧酒和女性抽中国的卷烟都