

胃癌的相关危险因素研究进展

石 林, 马金鑫*

延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: *4149653@qq.com

收稿日期: 2021年6月1日; 录用日期: 2021年6月22日; 发布日期: 2021年7月2日

摘 要

胃癌是一种常见性的肿瘤, 在全球范围内都有较高的发病率, 虽然胃癌全球发病率逐年下降, 但在我国发病率反而上升, 5年生存率低, 可能与饮食、饮水、环境、微量元素的含量、幽门螺杆菌感染及工业暴露有关, 同时不同类型的胃癌发病率及预后也有区别, 因此本文着重探讨上述因素在胃癌的发生发展中所起的作用, 确定危险因素及保护因素, 为胃癌的临床防治提供参考。

关键词

胃癌, 危险因素, 维生素D, 人乳头瘤病毒

Research Progress on Risk Factors of Gastric Cancer

Lin Shi, Jinxin Ma*

The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: *4149653@qq.com

Received: Jun. 1st, 2021; accepted: Jun. 22nd, 2021; published: Jul. 2nd, 2021

Abstract

Gastric cancer is a common tumor with a high incidence worldwide. Although the global incidence of gastric cancer is decreasing year by year, the incidence is increasing in China, and the 5-year survival rate is low, which may be related to diet, drinking water, environment, content of trace elements, *Helicobacter pylori* infection and industrial exposure. At the same time, the incidence and prognosis of different types of gastric cancer are also different. Therefore, this paper focuses

*通讯作者。

on the role of the above factors in the occurrence and development of gastric cancer, determines the risk factors and protective factors, and provides a reference for the clinical prevention and treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Risk Factors, Vitamin D, Human Papillomavirus

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球范围内,胃癌(GC)是一种常见的肿瘤,患病率居第5位,死亡率居第3位,近年来,虽然GC的发病率较前有所下降,但GC患者通常确诊已经为晚期,存在部分转移,预后差,5年生存率低,因此GC仍是全球主要的公共卫生问题。

GC是一种多因素疾病,其中环境、职业、经济、饮酒、吸烟、饮食、幽门螺杆菌感染史和EBV病毒与GC的发生发展有着密不可分的关系,本综述将介绍GC的发病因素并对人类预防进行了讨论,旨在为今后预防GC及以后研究的方向提供启示。

2. 环境与GC的关系

目前认为,GC在发病率和死亡率因地理分布不同而存在一定的差异性。一项最近世界范围内的肿瘤研究报告[1]表明东亚、南美洲和东欧的GC发病率高于北欧、非洲和北美,城镇人口GC发病的风险低于农村人口。2015年全国肿瘤流行分析[2]报告了我国作为GC的高发区,GC新发例数40.3万例,发病率为29.31/10万,位列癌谱第2位,相比之下我国GC的发病率高于世界平均水平,我国的GC早期诊断仍需进一步努力。

3. 经济与GC的关系

在一项GC的回顾性研究[3]观察到受高等教育、高收入的人群GC风险显著降低49%,显然,社会经济处于劣势的人群更容易发生GC,这与Trujillo等人[4]研究结果相似,这表明教育、居住环境、收入等因素与GC的发生一定的相关性,可能由于低收入人群饮食以碳水化合物为主、进食较少的新鲜水果蔬菜及较高的HP感染率及更好的教育可以帮助形成和保持健康的饮食和生活习惯有关,未来可以通过改善人们的居住环境、普及教育等降低GC的发生。

4. 职业与GC的关系

Bevan等人[5]发现约3%的男性GC病例和0.3%的女性GC病例与职业暴露相关,这表明职业暴露可能是GC的另一个影响因素。长时间暴露于粉尘中的男性人群GC的风险增加了23.9% [6],同时来自日本一项研究[7]表明“采矿”、“电、气、供热和水”、“渔业”、“农林”和“建筑”的工人具有较高的发病及死亡风险,目前尚无大样本数据解释上述因素在GC发生发展过程中的机制,需进一步探索职业暴露在GC发生和发病中的作用,同时对于GC发病率高的职业进行GC的筛查是必要的。

5. 饮水、食与 GC 的关系

5.1. 水

许多研究阐述了引饮用水中重金属污染对 GC 的影响,当暴露于重金属时,GC 细胞侵袭和转移的能力增强,同时发现部分重金属(如镉、铅和铬)为 GC 的诱发因素[8],Kohzadi 等人[9]报告铜是在 GC 组织中显著较高的金属($p < 0.05$)。这些重金属通过食物和水进入人体蓄积后可通过激活或抑制酶的活性及通过氧化应激等方式损伤 DNA 干扰胃肠道细胞的正常代谢活动。安全饮用水可以通过改善个人卫生、净化水源以及减少接触一些化学和微生物等水污染物来降低 GC 发病率。

5.2. 肉类

红肉与 GC 风险呈正相关,与白肉的摄入量负相关,这可能与肉类中血红素铁的含量、能量密度相关[10],Farvid 等人[11]报道表明因多不饱和脂肪酸(PUFA)含量较高,食用鱼肉对预防 GC 的发生具有保护作用。除肉类自身性质外,烧烤、油炸等处理方式也是影响其致癌的重要因素,烹饪过程中会产生杂环胺(HCAs)、N-亚硝基化合物(NOCs)和多环芳烃(PAHs)等致癌物[12]。通过未来健康饮食的意识普及及管控食物的质量可降低 GC 的发病率。

5.3. 水果蔬菜

水果蔬菜的进食量与 GC 呈负相关,一项多中心研究[13]通过剂量-反应模式的分析表明水果、非柑橘类水果、蔬菜摄入量越高,GC 风险越低,其中非贲门 GC 与蔬菜相关性更强。其中这类食物中多酚等抗氧化剂通过降低细胞内的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)对胃粘膜有直接保护作用[14]。但我们仍不能确定其保护作用是通过何种机制、必须服用多长时间、进食多大剂量才能对人群产生保护作用。

5.4. 维生素 D 与 GC 的关系

维生素 D 的缺乏与 GC 呈正相关,Giovannucci 及其同事在一项队列研究中[15]观察了 47,800 名个体后发现血清 25(OH)D 每增加 10 ng/mL,消化道肿瘤的发病率降低 43%,死亡率降低 45%,维生素 D、维生素 D 受体(VDR)和维 a 酸 X 受体(RXR)之一组成的复合物进入细胞核并与特异性启动子结合,调控 DNA 的代谢[16]。另一方面,有研究表明维生素 D 低的人群发生幽门螺杆菌感染的风险显著增高,血清维生素 D 与幽门螺杆菌特异性 IgG 抗体滴度呈正相关,这表明维生素 D 可能对幽门螺杆菌有抗菌作用[17] [18] [19]。未来可以通过进一步前瞻性研究来证实体内维生素 D 水平与幽门螺杆菌感染的相关性,维生素 D 可能是治疗幽门螺杆菌的一种新的选择。

6. 吸烟、饮酒与 GC 的关系

6.1. 吸烟

与不吸烟的人群相比,吸烟者患 GC 的风险增加 83%且 GC 发病年龄提前[3] [20]。戒烟后胃贲门腺癌和胃非贲门腺癌风险均下降(趋势 P 值 < 0.05),发病风险随戒烟时间延长更为显著,此外,与未戒烟的 GC 个体相比,戒烟可显著延迟 GC 存活时间[21]。对于当前吸烟者,戒烟可显著降低其未来发生 GC 的风险。但是还需要进一步的研究来了解吸烟人群发生 GC 的生物学机制。

6.2. 饮酒

饮酒可增加 GC 风险,当前饮酒人群的风险随酒精摄入的剂量递增,研究表明[22]每天增加 10 g 的饮酒量 RR 为 1.07; 95%CI, 1.04~1.10),酒精可增加 N-亚硝基化合物(NOCs)的致癌性,另外酒精在肝内

代谢的中间产物乙醛还可引起胃肠道细胞基因损伤, 可能通过引起 DNA 点突变、影响细胞自我修复、诱导上皮细胞的化生, 从而引起 GC [23]。关于酒精如何促进 GC 的生物学机制尚不十分清楚, 但减少酒精的摄入可降低 GC 的发生。

7. 微生物与 GC 的关系

7.1. 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌是 GC 中发现的重要危险因素, 尽管幽门螺杆菌感染率较高, 但只有少数感染者发生肿瘤[24], 低发病率表明不同菌株对肿瘤起始和发展的影响差异很大, 其中表达细胞毒素相关基因 A (CagA) 的菌株感染使 GC 的风险增加约 6 倍, 毒力因子 CagA 上调促炎细胞因子, 从而激活胃上皮细胞和循环免疫细胞中的核因子 κ B 信号级联反应, 导致细胞甲基化异常, 这是促使 GC 的发生[25], 同时张海云等[26]对手术切除的 GC 组织免疫组化后发现组织中 NF- κ B 表达与幽门螺杆菌感染呈正相关, 这就使得根除幽门螺杆菌在胃癌的预防过程中尤为重要。

7.2. EB 病毒

EBV 被国际癌症研究机构列为 I 类致癌物, 大多数携带者无明显症状[27]。Camargo 等人[28]分析来自多项研究的 4599 例 GC 患者的个体水平数据后表明 EBV 阳性 GC 患者的生存期优于 EBV 阴性 GC 患者。EB 病毒使得更多的免疫细胞迁移到微环境中, CD8 + T 细胞密度高, 大量存在的浸润免疫细胞促成了抗肿瘤免疫[29] [30]。EB 病毒相关的 GC 患者的血浆 EBV-DNA 载量在患者治疗缓解时降低, 而在疾病进展时载量增加[31], 表明血浆 EBV-DNA 可作为预测复发和化疗缓解的理想标志物。

8. 总结

在本综述中, 确定了这种癌症的发病中的几种危险因素, 提示必须采取适当措施预防和减轻 GC 负担, GC 与大多数食物的正相关是由于它们的保存和烹饪方法不当, 教育人们选择健康的饮食和适当的食物烹饪和储存方法, 调整膳食比例, 增加蔬菜及水果的摄入。幽门螺杆菌、EB 病毒是 GC 发生的重要因素, 通过改善卫生条件, 根除幽门螺杆菌、减少 EB 病毒感染来减少 GC 的发生, 饮酒及吸烟都是 GC 的危险因素, 避免吸烟及饮酒可对控制 GC 的发生是有意义的。关于一些职业暴露等不可改变的风险因素, 常规筛查 GC 对易感和高危人群是必要的。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 1(41): 19-28.
- [3] Pavithra, D., Gautam, M., Rama, R., *et al.* (2018) TGF β C-509T, TGF β T869C, XRCC1 Arg194Trp, IKBA C642T, IL4 C-590T Genetic Polymorphisms Combined with Socio-Economic, Lifestyle, Diet Factors and Gastric Cancer Risk: A Case Control Study in South Indian Population. *Cancer Epidemiology*, **53**, 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.01.004>
- [4] Trujillo Rivera, A., Sampieri, C.L., Morales Romero, J., *et al.* (2018) Risk Factors Associated with Gastric Cancer in Mexico: Education, Breakfast and Chili. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, **110**, 372-379. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5042/2017>
- [5] Bevan, R., Young, C., Holmes, P., *et al.* (2012) Occupational Cancer in Britain. *Gastrointestinal Cancers: Liver, Oesophagus, Pancreas and Stomach. British Journal of Cancer*, **107**, S33-S40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.116>
- [6] Kang, M.Y., Jung, J., Koo, J.W., *et al.* (2020) Increased Risk of Gastric Cancer in Workers with Occupational Dust Exposure. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, S18-S26.

- [7] Yoshinaga, Y., Tanaka, H., Wada, K., *et al.* (2020) Gastric Cancer Mortality Rates by Occupation and Industry among Male and Female Workers Aged 25 - 64 Years in Japan. *Industrial Health*, **58**, 554-564. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2020-0136>
- [8] Yuan, W., Yang, N. and Li, X. (2016) Advances in Understanding How Heavy Metal Pollution Triggers Gastric Cancer. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 7825432. <https://doi.org/10.1155/2016/7825432>
- [9] Kohzadi, S., Sheikhesmaili, F., Rahehagh, R., *et al.* (2017) Evaluation of Trace Element Concentration in Cancerous and Non-Cancerous Tissues of Human Stomach. *Chemosphere*, **184**, 747-752. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.071>
- [10] Huang, L., Chen, L., Gui, Z.X., *et al.* (2020) Preventable Lifestyle and Eating Habits Associated with Gastric Adenocarcinoma: A Case-Control Study. *Journal of Cancer*, **11**, 1231-1239. <https://doi.org/10.7150/jca.39023>
- [11] Farvid, M.S., Malekshah, A.F., Pourshams, A., *et al.* (2017) Dietary Protein Sources and All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Golestan Cohort Study in Iran. *American Journal of Preventive Medicine*, **52**, 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.10.041>
- [12] Zamani, N., Hajifaraji, M., Fazel-Tabar Malekshah, A., *et al.* (2013) A Case-Control Study of the Relationship between Gastric Cancer and Meat Consumption in Iran. *Archives of Iranian Medicine*, **16**, 324-329.
- [13] Ferro, A., Costa, A.R., Morais, S., *et al.* (2020) Fruits and Vegetables Intake and Gastric Cancer Risk: A Pooled Analysis within the Stomach Cancer Pooling Project. *International Journal of Cancer*, **147**, 3090-3101. <https://doi.org/10.1002/ijc.33134>
- [14] Metere, A. and Giacomelli, L. (2017) Absorption, Metabolism and Protective Role of Fruits and Vegetables Polyphenols against Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 5850-5858.
- [15] Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E.B., *et al.* (2006) Prospective Study of Predictors of Vitamin D Status and Cancer Incidence and Mortality in Men. *Journal of the National Cancer Institute*, **98**, 451-459. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji101>
- [16] Parizadeh, S.M., Ghandehari, M., Jafarzadeh-Esfehani, R., *et al.* (2020) The Relationship between Vitamin D Status and Risk of Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer*, **72**, 15-23.
- [17] Assaad, S., Chaaban, R., Tannous, F., *et al.* (2018) Dietary Habits and *Helicobacter pylori* Infection: A Cross Sectional Study at a Lebanese Hospital. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0775-1>
- [18] Guo, L., Chen, W., Zhu, H., *et al.* (2014) *Helicobacter pylori* Induces Increased Expression of the Vitamin D Receptor in Immune Responses. *Helicobacter*, **19**, 37-47. <https://doi.org/10.1111/hel.12102>
- [19] Lamb, A. and Chen, L.F. (2013) Role of the *Helicobacter pylori*-Induced Inflammatory Response in the Development of Gastric Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **114**, 491-497. <https://doi.org/10.1002/jcb.24389>
- [20] 查震球, 李蕊, 胡明军, 等. 吸烟状况与胃癌患者发病年龄及其直接医疗费用的关系分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(9): 1482-1486.
- [21] Ordóñez-Mena, J.M., Schöttker, B., Mons, U., *et al.* (2016) Quantification of the Smoking-Associated Cancer Risk with Rate Advancement Periods: Meta-Analysis of Individual Participant Data from Cohorts of the Chances Consortium. *BMC Medicine*, **14**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0607-5>
- [22] Ishioka, K., Masaoka, H., Ito, H., *et al.* (2018) Association between ALDH2 and ADH1B Polymorphisms, Alcohol Drinking and Gastric Cancer: A Replication and Mediation Analysis. *Gastric Cancer*, **21**, 936-945. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0823-0>
- [23] Li, Y., Eshak, E.S., Shirai, K., *et al.* (2021) Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. *Journal of Epidemiology*, **31**, 30-36. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190304>
- [24] Zhao, Y., Zhang, J., Cheng, A.S.L., *et al.* (2020) Gastric Cancer: Genome Damaged by Bugs. *Oncogene*, **39**, 3427-3442. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1241-4>
- [25] Azuma, T., Ohtani, M., Yamazaki, Y., *et al.* (2004) Meta-Analysis of the Relationship between CagA Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology*, **126**, 1926-1927. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.049>
- [26] 张海云, 蔡晓波, 郭宝明, 等. 胃癌患者 Hp 感染与 CyclinD1、NF-kb、Beclin1 表达及临床病理特征的关系分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 773-776.
- [27] Lieberman, P.M. (2014) Virology. Epstein-Barr Virus Turns 50. *Science*, **343**, 1323-1325. <https://doi.org/10.1126/science.1252786>
- [28] Camargo, M.C., Kim, W.H., Chiaravalli, A.M., *et al.* (2014) Improved Survival of Gastric Cancer with Tumour Epstein-Barr Virus Positivity: An International Pooled Analysis. *Gut*, **63**, 236-243. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304531>
- [29] Kim, S.Y., Park, C., Kim, H.J., *et al.* (2015) Deregulation of Immune Response Genes in Patients with Epstein-Barr

- Virus-Associated Gastric Cancer and Outcomes. *Gastroenterology*, **148**, 137-147.E9.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.020>
- [30] Ichimura, T., Abe, H., Morikawa, T., *et al.* (2016) Low Density of CD204-Positive M2-Type Tumor-Associated Macrophages in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Clinicopathologic Study with Digital Image Analysis. *Human Pathology*, **56**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.06.002>
- [31] Qiu, M.Z., He, C.Y., Lu, S.X., *et al.* (2020) Prospective Observation: Clinical Utility of Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load in EBV-Associated Gastric Carcinoma Patients. *International Journal of Cancer*, **146**, 272-280.
<https://doi.org/10.1002/ijc.32490>