

早期食管癌患者合并斑驳食管危险因素研究

许婷婷,张朋悦,冯 慧,刘秋圆,王亚雷

摘要 目的 探讨早期食管癌患者合并斑驳食管的相关危险因素及其与乙醇脱氢酶 1B (ADH1B) 和乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 基因多态性之间的相关性。方法 收集因早期食管癌拟行内镜黏膜下剥离术患者的临床资料并采集血样测定 ADH1B 和 ALDH2 的基因分型,依据其碘染后的内镜特征分为斑驳食管组和非斑驳食管组,采用 SPSS 27.0 对上述资料进行统计学分析。结果 共纳入研究对象 83 例,23 例存在斑驳食管,多见于男性、饮酒、吸烟指数 $\geq 1\ 000$ 者,多因素分析显示饮酒 ($OR = 6.215, P = 0.008$) 是其独立危险因素。ADH1B 和 ALDH2 基因多态性及其交互作用与斑驳食管无显著相关性,但在饮酒者中,相对于携带 ALDH2 GG 基因型且每日饮酒量 $< 50\text{ g}$ 的患者,携带 ALDH2 A 等位基因且每日饮酒量 $\geq 50\text{ g}$ 发生斑驳食管的风险增加了 12 倍 ($P = 0.045$)。结论 饮酒是早期食管癌患者合并斑驳食管的独立危险因素,乙醛的蓄积在其发生机制中起着重要作用,携带 ALDH2A 等位基因者大量饮酒将显著增加斑驳食管的发生风险,对于此类患者应密切内镜随访。

关键词 早期食管癌;斑驳食管;乙醇脱氢酶 1B;乙醛脱氢酶 2;危险因素;饮酒

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)04-0698-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.022

食管癌是常见的胃肠道肿瘤,是全球癌症相关死亡的第六大常见原因^[1],早诊早治可以极大的提高患者的生存率。近年来,内镜切除已成为早期食管癌的首选治疗方式,具有创伤小、恢复快、并发症少等优点。然而,由于保留了病变以外的食管背景黏膜,部分患者术后仍然存在发生同时癌、异时癌的风险,多项研究^[2-3]证实,斑驳食管与此类病变的发生密切相关。

斑驳食管即食管黏膜多中心鳞状上皮不典型增

生,表现为碘染后出现在整个食管黏膜上的大量、清晰、形状不规则的病变。饮酒是食管癌发生发展的一项重要危险因素,乙醇脱氢酶 1B (alcohol dehydrogenase 1B, ADH1B) 和乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 是酒精代谢过程中最重要的两种酶^[4],其基因均具有多态性位点。因此,该研究旨在探索早期食管癌患者合并斑驳食管的危险因素及其与 ADH1B 和 ALDH2 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 之间的相关性,为预防和早期发现此类病变提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究为单中心研究,纳入 2022 年 11 月-2023 年 6 月于安徽医科大学第一附属医院消化内科因早期食管癌拟行内镜黏膜下剥离术的患者共 83 例。术前完成常规白光胃镜检查观察后,经活检管道插入喷管,自上而下或自下而上从喷管注入 1.5% 的碘染液,使碘液均匀喷洒在全食管黏膜上,观察食管黏膜染色情况至少 1~2 min,将单个内镜视图出现 ≥ 10 个淡染或拒染病变纳入斑驳食管组^[5],否则为非斑驳食管组,见图 1。本研究所有胃镜检查均由从事内镜诊疗工作 5 年以上,单独操作超 1 000 例的高年资内镜医师完成,均使用奥林巴斯 290 内镜系统。排除标准:①既往有食管癌病史行外科手术或放化疗者;②严重的脏器功能不全或出血倾向,不能行内镜检查者;③既往有碘过敏史者。

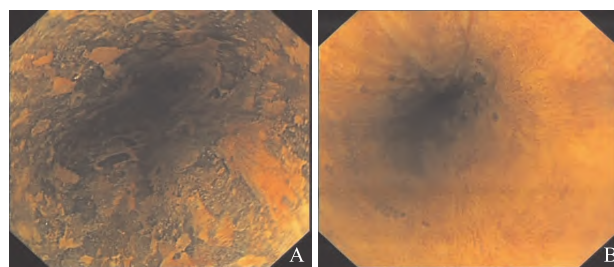


图 1 碘染后食管背景黏膜评估

A:斑驳食管;B:非斑驳食管

1.2 流行病学调查 采用当面问询、实时记录方式

2024-02-01 接收

基金项目:安徽省高校 2022 年度科研计划项目(编号:2022AH051166)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介:许婷婷,女,硕士研究生;

王亚雷,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:alei416@163.com

进行。调查内容包括:性别、年龄、身高、体质量、既往疾病史、食管癌家属史、吸烟史、饮酒史、饮食习惯(腌制食品摄入情况、热烫饮食、喜饮浓茶)等。其中将每天吸烟多于1支,持续超过1年视为吸烟者,戒烟超过6个月定义为既往吸烟者,当前吸烟或戒烟未达6个月者定义为当前吸烟者。吸烟指数=每日吸烟支数×吸烟年数。将每周饮酒多于1次,持续超过1年视为饮酒者,戒酒超过6个月定义为既往饮酒者,当前饮酒或戒酒未达6个月定义为当前饮酒者。从《2002年中国食物成分表》中获取每饮酒100 g平均乙醇摄入量:啤酒4.3 g、葡萄酒10.2 g、米酒或黄酒8.6 g、白酒43.1 g,根据相应的饮酒量计算出饮酒者平均每日乙醇摄入量。

1.3 基因多态性检测 空腹采集2 ml外周静脉血,加入EDTA-K2抗凝管内,1周内采用血液基因组DNA提取试剂盒[简称天根试剂盒,购自天根生化科技(北京)有限公司]提取全血基因组DNA,检测其浓度及纯度,OD₂₆₀/OD₂₈₀为1.6~1.8,将合格的DNA样本置于-20℃保存。使用Sanger测序法检测ADH1B rs1229984和ALDH2 rs671的SNP分型。

1.4 统计学处理 使用SPSS 27.0统计软件处理数据,连续变量符合正态分布使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,分类变量采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。将在单因素分析中具有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析。采用多因素Logistic模型计算多变量优势比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 共纳入83例早期食管癌患者资料(表1),其中男63例,女20例,年龄50~85(69.01±7.94)岁。根据碘染色结果分为斑驳食管组23例和非斑驳食管组60例。斑驳食管组中男性、饮酒者和吸烟指数≥1 000者占比显著高于非斑驳食管组,多因素分析显示饮酒($OR = 6.215, P = 0.008$)是其独立危险因素(表2),两组之间年龄、是否吸烟、吸烟状态、饮食习惯(烫食、浓茶、腌制食品)、食管癌家族史等差异无统计学意义。在饮酒者中,既往饮酒者和当前饮酒者发生斑驳食管的风险无明显差异,斑驳食管组的每日饮酒量和饮酒时间高于非斑驳食管组,但差异无统计学意义。相对于无烟酒嗜

好者,同时抽烟和饮酒者发生斑驳食管的风险将显著增加($OR = 11.0, P = 0.003$),见表3。

表1 纳入患者的临床资料分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	非斑驳食管组 ($n = 60$)	斑驳食管组 ($n = 23$)	统计量	P 值
年龄(岁)	68.20±8.72	71.13±4.92	-1.924	0.059
性别			4.126	0.042
男	42(66.7)	21(33.3)		
女	18(90.0)	2(10.0)		
体质量指数 (kg/m ²)	22.97±3.16	21.77±2.97	1.561	0.122
吸烟史			3.313	0.069
是	34(65.4)	18(34.6)		
否	26(83.9)	5(16.1)		
吸烟状态			3.372	0.185
从不吸烟者	26(83.9)	5(16.1)		
既往吸烟者	14(63.6)	8(36.4)		
当前吸烟者	20(66.7)	10(33.3)		
吸烟指数			11.246	0.002
<1 000	55(79.7)	14(20.3)		
≥1 000	5(35.7)	9(64.3)		
饮酒史			16.207	<0.001
是	20(51.3)	19(48.7)		
否	40(90.9)	4(9.1)		
饮酒者				
每日饮酒量 (g乙醇/d)	70.26±51.45	96.71±97.30	1.069	0.292
饮酒年限	27.48±11.15	34.83±14.92	3.955	0.073
饮酒状态			0.300	0.584
既往饮酒者	8(57.1)	6(42.9)		
当前饮酒者	12(48.0)	13(52.0)		
喜热烫饮食			0.283	0.595
是	30(69.8)	13(30.2)		
否	30(75.0)	10(25.0)		
喜饮浓茶			0.533	0.465
是	16(66.7)	8(33.3)		
否	44(74.6)	15(25.4)		
喜食腌制食品			0.068	0.794
是	32(71.1)	13(28.9)		
否	28(73.7)	10(26.3)		
食管癌家族史			0.614	0.544
是	11(64.7)	6(35.3)		
否	49(74.2)	17(25.8)		

2.2 基因型分布 ADH1B和ALDH2单个基因多态性与斑驳食管之间无显著相关性(表4),当两种基因交互分析时,将携带ADH1B TT/TC和ALDH2 GG等位基因者定义为激活组,将携带ADH1B CC+ALDH2 GG或ADH1B TT/TC+ALDH2 GA/AA等位基因者定义为单灭活组,将携带ADH1B CC+ALDH2 GA/AA等位基因者定义为双灭活组,结果显示,以激活组为对照,双灭活组发生斑驳食管的风险

表2 斑驳食管危险因素的多因素分析

项目	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
性别	0.289	0.907	0.102	0.750	1.335(0.226 ~ 7.903)
饮酒	1.827	0.693	6.958	0.008	6.215(1.599 ~ 24.154)
吸烟指数 $\geq 1\ 000$	1.131	0.690	2.686	0.101	3.098(0.801 ~ 11.977)
常量	-2.813	1.589	3.134	0.077	

表3 吸烟饮酒与斑驳食管的相关性

项目	总例数	斑驳食管例数[n(%)]	OR(95% CI)	P 值
不抽烟者和不饮酒者	24	2(8.3)	1.0	-
抽烟或饮酒者	27	5(18.5)	2.500(0.437 ~ 14.287)	0.303
抽烟和饮酒者	32	16(50.0)	11.000(2.210 ~ 54.748)	0.003

增加了2.462倍,但差异无统计学意义(表5)。

表4 ADH1B 和 ALDH2 SNP 多态性与斑驳食管相关性[n(%)]

基因型	非斑驳食管 (n=60)	斑驳食管 (n=23)	统计量	P 值
ADH1B			0.474	0.488
TT/TC	53(88.3)	19(82.6)		
CC	7(11.7)	4(17.4)		
ALDH2			0.005	0.942
GG	36(60.0)	14(60.9)		
GA/AA	24(40.0)	9(39.1)		

表5 ADH1B 与 ALDH2 交互作用与斑驳食管的相关性

组别	总例数	斑驳食管例数 [n(%)]	OR(95% CI)	P 值
激活	45	13(28.9)	1.0	-
单灭活	32	7(21.8)	0.689(0.239 ~ 1.984)	0.490
双灭活	6	3(50.0)	2.462(0.438 ~ 13.819)	0.306

2.3 基因、饮酒交互作用与斑驳食管的相关性 按是否饮酒分层分析,以携带 ADH1B TT/TC 型为对照,CC 型基因携带者在非饮酒者中发生斑驳食管的风险增加,OR = 4.111,在饮酒者中风险降低,但差异无统计学意义。以携带 ALDH2 GG 基因型为对照,GA/AA 基因型携带者在饮酒者中风险增加,OR = 2.333,但差异无统计学意义(表6)。当饮酒与基因多态性交交互分析,结果显示,无论携带何种等位基因,饮酒都将显著增加发生斑驳食管的风险,单个基因 SNP 多态性与饮酒交互作用无统计学意义(表7),但携带 ALDH2A 等位基因的饮酒者风险最高(OR = 17.500, P = 0.003)。在饮酒者中按饮酒程度分层分析,结果显示,与每日饮酒量 < 50 g 且不携带 ALDH2A 基因型的患者相比,每日饮酒量 ≥ 50 g 且携带 ALDH2A 基因型的患者发生斑驳食管的风险

表6 按是否饮酒分层分析基因多态性与斑驳食管的相关性

项目	非饮酒者			饮酒者		
	斑驳/非斑驳	OR(95% CI)	P 值	斑驳/非斑驳	OR(95% CI)	P 值
ADH1B						
TC/TT	3/37	1.00	-	16/16	1.00	-
CC	1/3	4.111(0.321 ~ 52.690)	0.277	3/4	0.750(0.144 ~ 3.903)	0.732
ALDH2						
GG	2/20	1.00	-	12/16	1.00	-
GA/AA	2/20	1.000(0.128 ~ 7.812)	1.000	7/4	2.333(0.554 ~ 9.834)	0.248

表7 饮酒与基因多态性交交互作用与斑驳食管的相关性

项目	非饮酒者			饮酒者		
	斑驳/非斑驳	OR(95% CI)	P 值	斑驳/非斑驳	OR(95% CI)	P 值
ADH1B						
TC/TT	3/37	1.00	-	16/16	12.333(3.148 ~ 48.316)	<0.001
CC	1/3	4.111(0.321 ~ 52.690)	0.277	3/4	9.250(1.378 ~ 62.091)	0.022
ALDH2						
GG	2/20	1.00	-	12/16	7.500(1.462 ~ 38.468)	0.016
GA/AA	2/20	1.000(0.128 ~ 7.812)	1.000	7/4	17.500(2.609 ~ 117.371)	0.003

表8 饮酒者中按饮酒量分层分析 ALDH2 基因多态性与斑驳食管的相关性

项目	总例数	斑驳食管例数[n(%)]	OR(95% CI)	P 值
平均日饮酒量 < 50 g/ALDH2 A(-)	12	4(33.3)	1.0	-
平均日饮酒量 ≥ 50 g/ALDH2 A(-)	16	8(50.0)	2.000(0.425 ~ 9.418)	0.381
平均日饮酒量 < 50 g/ALDH2 A(+)	4	1(25.0)	0.667(0.051 ~ 8.639)	0.756
平均日饮酒量 ≥ 50 g/ALDH2 A(+)	7	6(85.7)	12.000(1.053 ~ 136.794)	0.045

增加了12倍,差异有统计学意义(表8)。

3 讨论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤,肿瘤发病率、病死率均排名前列,内镜下早期发现与治疗可以提高食管癌的生存率,甚至达到完全治愈的效果,但仍有一部分患者在随访过程中发生了同时癌、异时癌或者第二原发癌。Ogasawara et al^[6]在对88例初次诊断并接受内镜黏膜下剥离术治疗的浅表性食管鳞癌患者的长期随访研究中发现,异时性食管鳞癌2年、5年和10年的累积发生率分别为11.4%、20.6%和39.3%,斑驳食管是其唯一有意义的预测因素($RR = 4.18$, $95\% CI 1.79 \sim 9.79$, $P < 0.01$)。Onochi et al^[7]研究发现斑驳食管是食管鳞癌患者内镜下切除术后发生头颈部同步癌和异时癌的重要危险因素,因此斑驳食管与患者的不良预后相关,临床上发现此类患者应密切内镜随访。

关于斑驳食管的具体发生机制,目前多数研究认为是上呼吸消化道区域癌变现象的一种重要体现,是在致癌因素作用下逐步发展的一种多步骤演变过程^[8]。Katada et al^[9]研究发现在食管鳞癌患者中,男性和携带ALDH2不活跃等位基因是斑驳食管的危险因素,且每日饮酒量与ALDH2基因多态性之间具有交互作用,提示乙醛的蓄积在斑驳食管的发生机制中起着重要作用。Yokoyama et al^[10]在对472例日本酒精依赖女性的研究中发现,ADH1B CC基因型、ALDH2 AG基因型、年龄较小、吸烟较多、较小的体质指数和MCV ≥ 106 fl与斑驳食管相关。在本研究中,83例患者中有23例存在斑驳食管,多发生于男性、饮酒、大量吸烟者,多因素分析显示饮酒是其独立危险因素,而同时吸烟和饮酒者发生斑驳食管的风险将显著增加($OR = 11.0$, $P = 0.003$)。乙醇本身并不是直接致癌物,但其代谢产物乙醛是公认的人类第一类致癌物质,此外还有研究发现,在摄入酒精期间,吸烟会引起唾液中乙醛浓度增高,同时吸烟和饮酒者上消化道黏膜对乙醛的暴露明显增高^[11],这可能解释了吸烟和饮酒在增加斑驳食管发生风险中的协同作用,也进一步说明乙醛的累积在

斑驳食管的发生发展中具有重要作用。

酒精的主要化学成分是乙醇,乙醇的代谢首先经乙醇脱氢酶转化为乙醛,再由乙醛脱氢酶转化为无毒的乙酸,ADH1B和ALDH2是其代谢过程中两种重要的酶,分别具有两种等位基因,ADH1B T/C和ALDH2 A/G。携带ADH1B CC基因型的个体ADH1B蛋白表达量相对于野生型的表达量减少了40倍,携带ALDH2 GA/AA基因型的个体ALDH2表达量仅占野生型GG型表达量的6.25%^[12],这些基因变异延缓了酒精和乙醛的代谢,多项研究证实缓慢代谢的乙醇脱氢酶和不活跃的乙醛脱氢酶是食管鳞状细胞癌、头颈部鳞状细胞癌发生的危险因素,同时也是异时癌的高危因素^[13-14],而目前关于斑驳食管的研究较少。在本研究中,ADH1B和ALDH2基因多态性及其交互作用与斑驳食管的关联并不显著,分析可能与样本量不足有关,但当结合饮酒因素分析时,与不携带ALDH2 A等位基因的非饮酒者相比,携带ALDH2 A等位基因者大量饮酒将显著增加发生斑驳食管的风险,含有A等位基因的基因型编码的乙醛脱氢酶活性显著降低,在饮酒后减缓了乙醛的代谢,造成乙醛的蓄积,说明了斑驳食管的发生是在遗传环境因素交互作用下的结果,也再一次证实乙醛的蓄积与斑驳食管的发生机制有关。

本研究是一项单中心观察性研究,只在早期食管癌患者中进行,样本量相对不足,尤其是ADH1B CC基因型携带者和ALDH2 GA/AA基因型携带者的人数较少,限制了统计效力,另一不足之处是没有进行随访研究,评估斑驳食管与同时癌或异时癌之间的相关性,在今后仍需要进一步的研究与验证。

综上所述,本研究显示饮酒是早期食管癌患者合并斑驳食管的独立危险因素,乙醛的蓄积在其发生机制中起着重要作用,携带ALDH2 A等位基因者大量饮酒将显著增加发生斑驳食管的风险,对于此类患者应早期识别高危因素,优化内镜随访策略。

参考文献

- [1] Cao W, Chen H, Yu Y, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer

- statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7):783–91.
- [2] Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5):858–66.
- [3] Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(4):304–9.
- [4] Edenberg H J, McClintick J N. Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases, and alcohol use disorders: A critical review[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(12):2281–97.
- [5] Katada C, Yokoyama T, Yano T, et al. Alcohol consumption and multiple dysplastic lesions increase? Risk of squamous cell carcinoma in the esophagus, head, and neck [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5):860–9.
- [6] Ogasawara N, Kikuchi D, Inoshita N, et al. Metachronous carcinogenesis of superficial esophagus squamous cell carcinoma after endoscopic submucosal dissection: incidence and risk stratification during long-term observation [J]. *Esophagus*, 2021, 18(4):806–16.
- [7] Onochi K, Shiga H, Takahashi S, et al. Risk factors linking esophageal squamous cell carcinoma with head and neck cancer or gastric cancer [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(4):e164–70.
- [8] Slaughter D P, Southwick H W, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin [J]. *Cancer*, 1953, 6(5):963–8.
- [9] Katada C, Muto M, Tanabe S, et al. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(5):457–62.
- [10] Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, et al. Endoscopic screening using esophageal iodine staining and genotypes of ADH1B and ALDH2 in Japanese alcohol-dependent women [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e210546.
- [11] Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on *in vivo* acetaldehyde concentration in saliva [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(4):480–3.
- [12] Zhang G, Mai R, Huang B. Meta-analysis of ADH1B and ALDH2 polymorphisms and esophageal cancer risk in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(47):6020–5.
- [13] Kagemoto K, Urabe Y, Miwata T, et al. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(7):1397–404.
- [14] Abiko S, Shimizu Y, Miyamoto S, et al. Risk assessment of metachronous squamous cell carcinoma after endoscopic resection for esophageal carcinoma based on the genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B aldehyde dehydrogenase-2: temperance reduces the risk [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(10):1120–30.

Risk factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with early esophageal carcinoma

Xu Tingting, Zhang Pengyue, Feng Hui, Liu Qiuyuan, Wang Yalei

(Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the risk factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions (LVLs) in patients with early esophageal cancer and the correlation with alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphisms. **Methods** Patients who underwent endoscopic submucosal dissection due to early esophageal cancer were divided into group with multiple LVLs and group without multiple LVLs based on their endoscopic features. Their clinical data and the genotype of ADH1B and ALDH2 were collected and SPSS 27.0 was used to statistically analyze the above data. **Results** A total of 83 subjects were included in the study, 23 had multiple LVLs, most of them were seen in males, alcohol drinkers, and smokers with smoking index $\geq 1\ 000$, and multivariate analysis showed that alcohol consumption was an independent risk factor for it ($OR = 6.215$, $P = 0.008$). The gene polymorphism of ADH1B and ALDH2 and their interactions did not have any significant correlation with multiple LVLs. However, among alcohol drinkers, there was a 12-fold increased risk of multiple LVLs in patients carrying the ALDH2 A allele and drinking ≥ 50 g per day compared to those carrying the ALDH2 GG genotype and drinking < 50 g per day ($P = 0.045$). **Conclusion** Alcohol consumption is an independent risk factor of multiple LVLs of the esophageal mucosa in patients with early esophageal cancer, and heavy alcohol consumption in carriers of the ALDH2 A allele will significantly increase the risk of multiple LVLs, and such patients should be closely followed up with endoscopy.

Key words early esophageal cancer; multiple lugol-voiding lesions; alcohol dehydrogenase 1B; aldehyde dehydrogenase 2; risk factors; alcohol drinking