doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.03.002

·食管肿瘤专题·

皮纹（单、双眼皮）与食管癌患病风险关系的病例对照研究

崔 娟[1,2]，范宗民[1]，侯志超[1]，户彦龙[1]，申芳芳[1,2]，周胜理[1]，李江曼[1,3]，崔纪丽[1]，赵学科[1]，胡守佳[4]，王立东[1]

A Case Control Study on Relationship between Dermatoglyph (Single and Double Eyelids) and Risk of Esophageal Cancer

CUI Juan[1,2], FAN Zongmin[1], HOU Zhichao[1], HU Yanlong[1], SHEN Fangfang[1,2], ZHOU Shengli[1], LI Jiangman[1,3], CUI Jili[1], ZHAO Xueke[1], HU Shoujia[4],WANG Lidong[1]

1.He'nan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,China;2.The Key Laboratory for Tumor Translational Medicine,The Third Affiliated Hospital,Xinxiang Medical University;3.Clinical Laboratory,The First Affiliated Hospital,Henan University of Technology;4.San Quan Medical College

Corresponding Author:WANG Lidong,E-mail: ldwang2007@126.com

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between single and double eyelids and esophageal cancer risk.**Methods** The prevalences of single and double eyelids and esophageal cancer, were recorded by questionnaires, interview (over 80% at home) in 2 262 case with esophageal squamous cell carcinoma and 3 459 controls and unconditional Logistic regression analysis was performed on clinicopathology.**Results** The prevalence of single and double eyelids in cases was higher than that in controls (P<0.001). Population with single eyelid had higher risk of esophageal cancer than those with double eyelids (OR=1.29,95%CI:1.15-1.44, P <0.001). Stratified analysis by age, the subjects aged from 45 to 64 years with single eyelid had higher risk of esophageal cancer than those with double eyelids (OR:1.26-1.61,95%CI:1.08-2.02).**Conclusion** Single eyelid could be used as an indicator to indicate the high susceptibility of esophageal cancer and further provides clues to research links between dermatoglyph and molecular mechanism of esophageal cancer.

Key words:Esophageal cancer;Single and double eyelids;High risk indicator

摘 要:**目的** 探讨单、双眼皮与食管癌患病高风险的关系。**方法** 采用问卷调查、家访（80%以上）和非条件Logistic回归分析方法，对2 262 例病例组（经组织病理学确诊为食管鳞状细胞癌患者）及3 459 例对照组（均经食管内镜检查确诊为非癌人群）单、双眼皮和其他临床资料等进行相关性分析。**结果** 病例组单、双眼皮频率（58% *vs*. 42%）高于对照组（51% *vs*. 49%）（P <0.001），单眼皮人群患食管癌的风险性比双眼皮人群高（OR=1.29, 95%CI:1.15-1.44,P<0.001）。年龄分层分析发现：45~64岁的单眼皮人群发生食管癌的风险高于同年龄段双眼皮人群（OR:1.26-1.61,95%CI: 1.08-2.02）。**结论** 单眼皮表型与食管癌患病高风险相关，提示单眼皮可作为食管癌高风险评估的危险指标之一，并为进一步研究皮纹与食管癌发生的相关分子机制，提供了线索。

关键词：食管癌；单双眼皮；高风险指标

中图分类号：R735.1 **文献标识码**：A

0 引言

食管癌是世界上最常见的六大恶性肿瘤之一[1]，河南、河北和山西三省交界的太行山地区是中国、也是世界上食管癌发病率和死亡率最高的地区。目前，食管癌仍然是这些地区肿瘤相关主要死亡原因之一[2-3]。遗传和环境因素交互作用是食管癌发生和发展的主要原因[4]。导致食管癌发生的确切遗传和环境因素仍不清楚，某些遗传表型被证明与食管癌患病风险有关，例如ABO血型中，B型血人群食管癌患病风险明显高于AB型人群[5]。皮纹是由表皮表面形成嵴与沟相间并排列成整齐有序的皮肤纹理[6]，是发生在体表的一种遗

收稿日期：2013-06-03；**修回日期**：2013-09-29

基金项目：国家科技部863重大项目资助(2012AA02A209, 2012AA02A201）

作者单位: 1.450052 郑州, 河南省食管癌重点开放实验室 郑州大学第一附属医院; 2.新乡医学院第三附属医院肿瘤转化医学重点实验室; 3.河南科技大学第一附属医院检验科; 4.三全医学院

通信作者：王立东，E-mail: ldwang2007@126.com

作者简介：崔娟（1982-），女，硕士，住院医师，主要从事食管和贲门癌变机制与防治研究

传表型，例如单、双眼皮，后者是胚胎时期由外胚层分化而来，其表型受遗传和环境因素的共同作用[6-7]。近来的研究发现皮纹与喉癌、胃癌、肺癌和乳腺癌等肿瘤的遗传基础有关[8-11]，而单、双眼皮作为皮纹的一种遗传表型与食管癌患病风险研究尚未见报道。此外，作为主要的环境危险因素之一，吸烟和饮酒对食管癌患病风险有一定的影响[12]。本研究旨在探讨单、双眼皮与食管癌患病风险关系，为进一步阐明皮纹与食管癌发生相关的分子机制提供研究线索。

1　资料与方法

1.1　研究对象

2 262例食管癌患者来自食管癌高发区河南、河北和山西三省交界的河南省安阳市肿瘤医院、林州肿瘤医院、山西长治医学院附属和平医院和河北磁县人民医院等，主要是2006年以后确诊的食管癌患者并均经病理证实为食管鳞状细胞癌；3 459例健康对照人群来自上述医院的门诊和人群普查对象，主要是2009年以后经内镜检查排除食管和胃肿瘤的患者。

1.2　问卷调查和家访

分别从上述地区新农合办公室收集食管癌患者的资料，调查员经统一培训后，入户进行家访和问卷调查，内容包括：个人基本情况、文化水平、烟酒史、单双眼皮类型、肿瘤家族史等。并进一步从患者就诊医院获得详细临床病理资料。

1.3　单双眼皮判断客观标准

单眼皮判断客观标准：睁眼平视时上睑皮肤自眉弓至睑缘间皮肤平滑而无皱褶者；双眼皮判断客观标准：睁眼平视时上睑皮肤在睑缘上方处有一横形皱褶者。

1.4　统计学方法

采用SPSS17.0统计软件，进行χ^2检验，检验水准采用双侧α =0.05及多因素非条件Logistic回归分析（$P_{进入}$=0.05，$P_{剔除}$=0.10），以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　研究对象一般特征

男性和女性单、双眼皮类型在整个调查人群中的分布非常相似，单眼皮略高于双眼皮，但差异无统计学意义。值得指出的是，随年龄增长，单眼皮分布频率明显升高，而双眼皮频率明显降低，吸烟、饮酒对单、双眼皮无明显影响， 见表1。

表1　单、双眼皮年龄、性别分布及其与吸烟、饮酒的关系[*n*(%)]

Table1　The distribution of age and gender in single and double eyelids population and its correlation with smoking and drinking[*n*(%)]

Variable	S/S	D/D	χ^2	*P*
Age(years)				
<45	133(49.63)	135(50.37)		
⩾45-55	695(49.75)	702(50.25)		
⩾55-65	1489(54.54)	1241(45.46)	28.005	0.000
⩾65-75	615(58.68)	433(41.32)		
⩾75	171(61.51)	107(38.49)		
Gender				
Male	1867(53.98)	1592(46.02)		
Female	1236(54.64)	1026(45.36)	0.245	0.621
Smoking				
Yes	1138(36.67)	1965(63.33)		
No	910(34.76)	1708(65.24)	2.265	0.132
Drinking				
Yes	726(53.19)	639(46.81)		
No	2377(54.57)	1979(45.43)	0.799	0.371

Notes: S/S: left-right single eyelid; D/D: left-right double eyelids

2.2　单双眼皮与食管癌的关系

通过非条件Logistic回归分析危险因素对食管癌的影响，显示单眼皮等因素能增加患食管癌的风险性，见表2。调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史和肿瘤家族史后，单眼皮人群男性和女性患食管癌的风险性均明显高于双眼皮人群，见表3。

表2　食管癌患病危险因素的Logistic回归分析

Table2　Logistic regression analysis of risk factors for esophageal cancer

Risk factors	*β*	*SE*	*P*	*OR*	*95%CI*
Single eyelids	0.253	0.056	<0.001	1.29	1.15-1.44
Age	0.030	0.003	<0.001	1.03	1.02-1.04
Smoking	0.182	0.066	0.006	1.20	1.05-1.37
Drinking	0.190	0.075	0.011	1.21	1.04-1.40
Family history	1.063	0.065	<0.001	2.89	2.55-3.29

2.2.1　不同年龄段单双眼皮人群与食管癌的关系　45~64岁的单眼皮人群发生食管癌的风险与同年龄段的双眼皮人群相比，相对危险度在1.26~1.61之间，95%可信区间范围1.08~2.02。但是，<45岁或⩾65岁的年龄组中，单眼皮人群与双眼皮人群相比患食管癌的风险性没有统计学意义，相对危险度在0.92~1.02之间，95%可信区间范围0.56~1.75。

2.2.2　家族史阳（阴）性单双眼皮人群与食管癌的关系　家族史阳性和阴性的单眼皮人群发生食管癌的风险均高于家族史阳性和阴性的双眼皮人群（*OR*=1.04，95%*CI*=1.02~1.05；*OR*=1.20，95%*CI* =1.06~1.3）。

3　讨论

就笔者所知，本文首次报道单眼皮与食管癌患

表3 单、双眼皮与食管癌患病风险关系的Logistic回归分析

Table3 Logistic regression analysis on the association between single and double eyelids and the risk for esophageal cancer

Groups	Cases *n*（%）	Controls *n*（%）	*OR*	*95%CI*	*P*
Eyelids					
D/D	939(41.51)	1780(51.46)	1.00		
S/S	1323(58.49)	1679(48.54)	1.29	1.15-1.44	<0.001
Male					
D/D	608(43.03)	984(48.09)	1.00		
S/S	805(56.97)	1062(51.91)	1.19	1.03-1.37	0.015
Female					
D/D	331(38.99)	695(49.19)	1.00		
S/S	518(61.01)	718(50.81)	3.09	2.53-3.78	<0.001
<45					
D/D	42(50.00)	93(51.00)	1.00		
S/S	42(50.00)	91(49.00)	1.02	0.60-1.75	0.934
⩾45-55					
D/D	208(42.71)	494(54.29)	1.00		
S/S	279(57.29)	416(45.71)	1.61	1.28-2.02	<0.001
⩾55-65					
D/D	452(42.00)	789(47.70)	1.00		
S/S	624(58.00)	865(52.30)	1.26	1.08-1.48	0.004
⩾65-75					
D/D	179(38.00)	254(44.02)	1.00		
S/S	292(62.00)	323(55.98)	1.28	0.99-1.65	0.065
⩾75					
D/D	58(40.28)	49(36.57)	1.00		
S/S	86(59.72)	85(63.43)	0.92	0.56-1.51	0.731
PFH					
D/D	303(39.20)	290(52.82)	1.00		
S/S	470(60.80)	259(47.18)	1.04	1.02-1.05	<0.001
NFH					
D/D	636(42.71)	1389(47.73)	1.00		
S/S	853(57.29)	1521(52.27)	1.20	1.06-1.37	0.004

Notes: adjusting gender, age, smoking, drinking, and family history; PFH: positive family history, NFH: negative family history

病风险升高有关；但是不同年龄组单眼皮人群食管癌患病风险不同，45~64岁年龄组单眼皮人群食管癌患病风险最高。这一研究提示单眼皮可作为食管癌高风险评估的危险指标之一，并为进一步研究皮纹与食管癌发生的相关分子机制提供了重要线索。本研究发现食管癌患者的单眼皮频率是58.49%，健康对照人群的单眼皮频率是48.54%，明显高于吴秀英[13]（26.76%）和董自梅[14]的报道（18%）。这种差异可能与调查对象的年龄分布、人群和地区及样本量不同有关。本研究进一步证实男、女性间单、双眼皮发生频率一致，进一步提示单、双眼皮可能是常染色体显性遗传，与以往报道的结果一致[13-15]。

人类许多遗传表型非常稳定，例如血型等，这些遗传表型显然是由非常保守的基因调控。这些遗传表型已被应用于许多生物学辅助鉴定。近年的研究提示，这些遗传表型与某些包括肿瘤在内的疾病密切相关，并作为患病风险评估指标之一，例如不同血型被认为与食管癌，胃癌相关[16-17]。但这些现象的机制尚不清楚。推测这些表型相关的调控基因可能与某些疾病的致病基因或高风险易感基因相关，在同一个区域内，这些保守的遗传表型调控基因，可能成为这致病基因变异的标志，间接反映这些疾病的发生。

本研究发现第一次报道单双眼皮与食管癌的关系，结果提示单眼皮女性和男性患食管癌的风险不同，单眼皮女性患食管癌的风险性比单眼皮男性较高，可能与女性单眼皮分布频率明显高于男性有关，目前这些分子机制尚不清楚，这对以后把单双眼皮作为临床食管癌研究评估指标之一具有一定的意义。

本研究的另一发现是：随年龄增长，单眼皮分布频率明显升高，而双眼皮频率明显降低。单、双眼皮的形成是遗传和环境因素共同作用的结果。许多出生时单眼皮的人可能随着年龄的增长变成双眼皮[13-15]，有文献报道，45岁以后单、双眼皮才固定下来[14]。眼肌疲劳，眼睑下垂可能是导致老年人单眼皮增多的原因之一。本研究发现45~64岁年龄段的单眼皮人群发生食管癌的风险明显高于同年龄段的双眼皮人群。50~60岁是食管癌高发年龄段，而这个年龄段恰好又是单双眼皮表型稳定的年龄，食管癌高发年龄与单眼皮食管癌患病风险升高的年龄段相重合，进一步提示单眼皮可作为食管癌患病风险评价的指标之一。

本研究发现吸烟和饮酒和单、双眼皮间无明显关系。近年研究提示吸烟和饮酒是西方国家食管癌发生的重要危险因素。但是，吸烟和饮酒对中国人食管癌发生影响较小[12]。烟草和酒精相关致病化学物在人体内的代谢相关基因变异可能是导致这种差异的原因。进一步了解决定单、双眼皮的遗传基因及其与致癌化合物代谢相关基因异常之间的关系，将有助于加深对皮纹（单、双眼皮）与食管癌患病风险关系的了解。

参考文献:

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F,*et al*.Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer,2010,127(12): 2893-917.

[2] Zhang W, Bailey-Wilson JE, Li W, *et al*.Segregation analysis of esophageal cancer in a moderately high-incidence area of northern China[J]. Am J Hum Genet,2000,67(1):110-9.

[3] Tran GD, Sun XD, Abnet CC,*et al*.Prospective study of risk

factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China[J].Int J Cancer,2005,113(3):456-63.

[4] Wang LD, Song X.Interaction of environmental and hereditary factors on human esophageal carcinogenesis[J]. Zhengzhou Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban),2011,46(1):1-4.[王立东, 宋昕.环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响[J].郑州大学学报(医学版),2011,46(1):1-4.]

[5] Song X,Wang LD,Chang ZW,*et al*.Distribution of ABO blood-group and body mass index in 10561 patients with esophageal and gastric cardia cancers from high-incidence area around Taihang Mountain[J].He'nan Yi Xue Yan Jiu,2008,17(2):97-101.[宋昕,王立东, 常志伟, 等.太行山食管癌高发区10561例食管/贲门癌患者ABO血型分布特征及体重指数[J]. 河南医学研究,2008,17(2):97-101.]

[6] Zou ZZ.Histology and Embryology [M].6th ed.Beijing:People's Health Press, 2004. [邹仲之.组织学与胚胎学 [M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:224-5.]

[7] Ma WG,Yang HM.Practical Medicine Dermatoglyphics[M]. Beijing:Scientific and Technical Documentation Press, 2008.[马慰国, 杨汉民.实用医学皮纹学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008:24-34.]

[8] Rudić M, Milicić J, Letinić D.Dermatoglyphs and larynx cancer[J]. Coll Antropol,2005,29(1):179-83.

[9] Zivanović-Posilović G, Milicić J,Bozicević D.Dermatoglyphs and gastric cancer[J]. Coll Antropol,2003,27(1):213-9.

[10] Kleisbauer JP,Bettendorf A,Poirier R,*et al*.Dermatoglyphics of subjects with bronchial cancers[J].Rev Fr Mal Respir,1980,8(3):247-52.

[11] Chintamani,Khandelwal R,Mittal A,*et al*.Qualitative and quantitative dermatoglyphic traits in patients with breast cancer: a prospective clinical study[J]. BMC Cancer,2007,7:44.

[12] Wang LD,Zhou FY,Li XM,*et al*.Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J].Nat Genet,2010,42(9):759-63.

[13] Wu XY. The distribution of single and double eyelids traits and preliminary analysis of its genetic traits[J]. Sheng Wu Xue Tong Bao,1994,29(4):45.[吴秀英. 双、单眼皮性状分布的调查及其遗传规律的初步分析[J]. 生物学通报,1994,29(4):45.]

[14] Dong ZM. Investigation of eyelid traits[J].Puyang Jiao Yu Xue Yuan Xue Bao,1997,1:33-4. [董自梅. 关于眼皮性状的调查[J]. 濮阳教育学院学报,1997,1:33-4.]

[15] Liang QJ. Resolving eyelids genetic problems[J]. Sheng Wu Xue Tong Bao,2008,43(4):23. [梁前进. 眼睑遗传问题解疑[J]. 生物学通报,2008,43(4):23.]

[16] Nozoe T, Ezaki T, Baba H,*et al*.Correlation of ABO blood group with clinicopathologic characteristics of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus,2004,17(2):146-9.

[17] Edgren G,Hjalgrim H,Rostgaard K,*et al*.Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study[J].Am J Epidemiol,2010,172(11):1280-5.

[编辑：黄园玲；校对：安　凤]