

鼻咽癌的流行病学进展

杜云^{1,2}, 张超¹, 冯瑞梅³, 黄婷婷⁴, 李建军¹, 张哲⁵, 叶为民^{2,6}

(1. 陆军军医大学第一附属医院肿瘤科, 重庆 400038; 2. 瑞典卡罗琳斯卡医学院医学流行病学与生物统计学系, 斯德哥尔摩 17177; 3. 山西医科大学公共卫生学院流行病学系, 太原 030001; 4. 广西医科大学第一附属医院放疗科, 南宁 530021; 5. 广西医科大学第一附属医院耳鼻喉头颈外科, 南宁 530021; 6. 福建医科大学公共卫生学院, 福州 350122)



叶为民, 福建医科大学副校长、公共卫生学院院长、群体医学研究院院长, 瑞典卡罗琳斯卡医学院终身教授, 国家级人才计划专家。任福建省海峡肿瘤防治科技交流协会会长、中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会副主任委员、中国医药生物技术协会组织生物样本库分会委员。常年从事肿瘤等慢性病的病因流行病学与防控研究工作, 注重现场与实验室的紧密结合, 在流行病学领域具有深厚的研究基础。在 *BMJ*、*JAMA oncology*、*Gastroenterology*、*Gut*、*Cancer* 等高质量学术期刊发表研究论文 480 余篇(他引量 28 000 余次, H 因子 91)。2005 年荣获挪威奥斯陆大学 Anders Jahre 青年医学研究奖、2016 年荣获欧盟研究理事会杰出人才基金。曾任 *Frontiers in nutrition* 等 3 个国际杂志的编辑, 50 多个杂志及基金的评审专家。与国内外许多知名大学及研究机构有密切合作。近两年主持国家重点项目、福建省科技厅中央引导地方科技发展专项资金项目等多项国家级、省部级项目, 经费累积 3 000 万。目前在国内外已建立了大型普通人群的前瞻性队列研究平台、国家医疗健康大数据研究中心等平台。

摘要 鼻咽癌(NPC)具有显著的地理学分布特征, 其病因学广受关注, 包括遗传、EB病毒和环境等因素。随着研究深入, NPC病因流行病学特征逐步完善。本文以广东省和广西壮族自治区的人群病例对照研究——NPC基因、环境和EB病毒项目(NPCGEE项目)结果为重点, 总结了NPC病因流行病学的最新进展。遗传因素在NPC病因中占重要作用。早期EB病毒感染可能与NPC发生有因果关系, EB病毒高危亚型可能与宿主基因相互作用, 共同促进NPC进展。NPCGEE项目为NPC的流行病学提供了新的见解, 尤其是环境相关病因学: 中式腌鱼致病作用较前减弱, 被动吸烟和室内空气污染与NPC发病风险中度正关联, 职业性甲醛暴露和吸入性粉尘与NPC发病风险的关联尚不明确, 口腔健康和口腔微生物群可能对NPC发病有影响。NPC的病因学特征随着更严谨的研究设计和环境变化日趋完善, 但仍需要含足够数量病例的大型研究, 并获取详细的暴露数据, 以便更深入地了解NPC遗传、EB病毒和环境之间的相互作用。

关键词 鼻咽癌; 病因; 遗传; EB病毒; 环境

中图分类号: R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)09-1237-10

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.002

Advancements in the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma

DU Yun^{1,2}, ZHANG Chao¹, FENG Ruimei³, HUANG Tingting⁴, LI Jianjun¹, ZHANG Zhe⁵, YE Weimin^{2,6}. (1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm 17177, Sweden; 3. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 4. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 5. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 6. School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou

[基金项目] 国家青年科学基金资助项目(No.82204133); 国家自然科学基金联合基金项目(No. U22A20322)

[共同第一作者] 杜云、张超

[通信作者] 张哲, E-mail: zhangzhe1975@gmail.com; 叶为民, E-mail: weimin.ye@ki.se

[收稿日期] 2024-08-30

350122, China)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) exhibits a remarkable geographical distribution, and its etiology has garnered significant attention, encompassing genetic, Epstein-Barr virus (EBV), and environmental factors. With the deepening of research, the epidemiological characteristics of NPC etiology have been gradually refined. This article focuses on the findings from one case-control study, the NPC genes, environment and Epstein Barr virus (NPCGEE) project, conducted in Guangdong and Guangxi provinces, to summarize the latest advancements in the epidemiology of NPC etiology. Genetic factors play a crucial role in the etiology of NPC. Early EBV infection may have a causal relationship with the development of NPC, and the high-risk subtypes of EBV may interact with host genes to jointly promote NPC progression. The NPCGEE project provides new insights into the epidemiology of NPC, particularly in terms of environmental etiology: a diminished role of Chinese-style salt-preserved fish, modest positive associations with passive smoking and indoor air pollution, unclear associations with occupational exposure to formaldehyde and inhaled dust, and potential effects of oral health and the oral microbiome on NPC. The etiological characteristics of NPC evolve with more rigorous research designs and environmental changes. To gain a deeper understanding of the interplay between NPC genetic factors, EBV and environment, large-scale pooled studies must accumulate sufficient cases with detailed exposure data.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; etiology; heredity; Epstein-Barr virus; environment

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是具有显著地理分布特点的肿瘤,主要集中在东南亚、北非和中东等地区。该病的发生与遗传背景、环境暴露和爱泼斯坦-巴尔(Epstein-Barr, EB)病毒感染等相关。随着研究深入,NPC流行病学特征有了新进展。2010—2014年在瑞典、美国和中国研究人员的努力下,在中国广东省和广西壮族自治区进行了一项大型、严格设计的人群病例对照研究,称为NPC基因、环境和EB病毒项目(nasopharyngeal carcinoma genes, environment and Epstein-Barr virus project, NPCGEE项目)^[1]。该项目和其他研究的最新结果增加了对NPC遗传、环境和感染性病因的理解,提示了相关危险因素的作用随着时代变化而发生变化。本文将总结NPC流行病学的最新进展,进一步揭示环境、遗传和感染因素在NPC发病中的相互作用,更新对NPC病因学的认识。

1 流行病学特征

NPC在全球范围罕见,但在中国南部地区的发病率远高于世界平均水平。2022年,全球NPC新发病例达到120 416例,其中亚洲占85%。NPC在东南亚新发癌症病例中排名第9,在癌症死亡病例中排名第8。根据中国2013年的癌症登记数据显示,NPC在中国的发病率存在显著的地域差异,从中国

北部的每10万男性中约有0.5例,到南部的每10万男性中约有25例,差异高达50倍^[2]。

男性NPC的发病率是女性的2~3倍。在低风险人群中,NPC的发病率在青年时期(15~24岁)达到一个小高峰,这可能与遗传突变相关。随后在35~39岁期间保持平稳或略有下降,在65~79岁时达到第2个更高峰^[3]。在高风险人群中,NPC的发病率在45~59岁时呈现一个高峰,随后保持平稳或略有下降。在高发地区,几乎所有NPC均为未分化型非角化亚型;而在低发地区,如美籍非西班牙裔白人,75%的NPC为角化鳞状细胞亚型^[4]。

1.1 NPC发病分布反映了基因与NPC发病风险相关

不同地域及民族的NPC发病率有显著差异。长期生活在水上的疍家人,后定居在西江流域(涵盖广东、广西、福建、海南),NPC发病风险高,约为一般人群的两倍^[5]。东南亚NPC发病风险与中国两广地区及疍民遗传背景融合程度密切相关^[6]。新加坡的研究数据显示,华南汉族人的民族融合程度增加与NPC发病率上升有关;印度裔因与华南汉族人民族融合程度最少而发病率最低;马来裔因历史通婚,NPC发病率中等;华裔则因高度民族融合而发病率最高。不同族裔NPC发病率在美国呈现梯度差异:华裔最高,随后依次为菲律宾裔、非裔、韩裔、

非西班牙裔白人、日本裔及西班牙裔白人。

1.2 迁移模式提示遗传和环境因素共同作用于NPC的发生和发展

原本生活在高风险或中等风险区的人们迁移到低风险区时,NPC发病率有所下降,但仍然高于当地其他种族,这提示了遗传因素和早期病毒暴露在NPC的发生中起着重要作用。而当原本生活在低风险区的种族迁移到高风险区时,NPC发病风险上升,表明环境因素在NPC发病机制中也扮演了一定的角色。

以上流行病学资料表明,种族和民族背景以及与华南群体的民族融合程度,可能是影响NPC发病率的重要因素。这也提示遗传和环境因素共同作用于NPC的发生和发展。

2 危险因素

叶为民教授团队在广东省和广西壮族自治区开展了一项基于人群的NPCGEE项目^[1](图1)。收集了2010年3月至2013年12月新发病例以及期间招募的基于人群的对照者的调查问卷和生物样本。共招募了2 554名NPC病例和2 648名对照者:从入组的病例中收集了2 518份血液样本、2 350份唾液样本、2 514份头发样本和2 507份趾甲或指甲样本;入组的对照者中,收集了2 416份血液样本、2 505份唾液样本、2 517份头发样本和2 514份趾甲或指甲样本。为NPC病因学假说研究提供了宝贵资源。以下危险因素总结,结合了该项目和其它近期研究的最新结果,共同揭示了NPC遗传、环境和感染性病因。

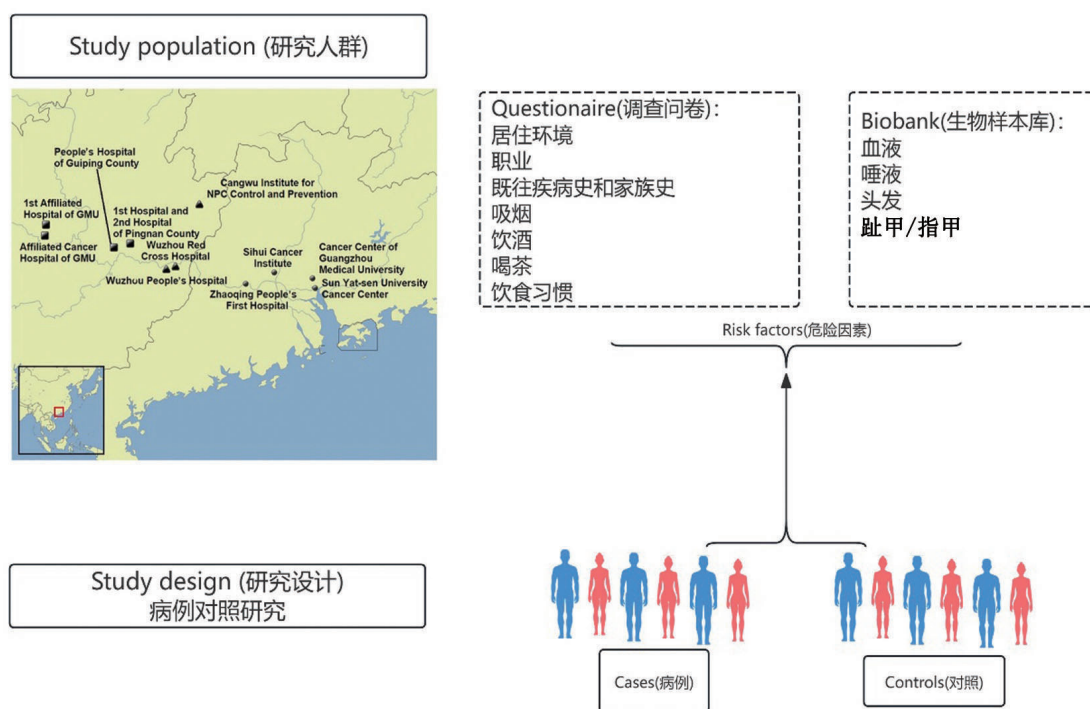


图1 NPCGEE项目示意图

2.1 遗传因素

2.1.1 家族聚集性与遗传共享

NPC发病具有明显的家族聚集性,NPCGEE项目研究进一步证实了这一点:有一级家族NPC病史的个体较没有一级家族NPC病史的个体患NPC的风险高4倍以上;母亲有NPC病史的个体较父亲有NPC病史的个体患病风险更高;兄弟姐妹有NPC病史的个体较父母有NPC病史的个体患病风险略高;

同卵双胞胎中有一人患NPC,则另一人患NPC风险更高^[7]。

多个遗传变异和共同生活的环境因素,最有可能解释上述的遗传模式^[8]。有研究将中国南方1 903个家族性NPC粤语家系划分为3 737个核心家庭,使用统一的混合模型对这些家系进行了复杂的分离分析,家族连锁研究报告了NPC家族成员中共有的4个基因组区域,分别为6p22^[9]、4p12p15^[10]、

3p21.31—21.2^[11]和5p13.1^[12](表1)。

表1 家族连锁研究报告的NPC家族共有的基因组区域

位置	LOD	效应方向	参考文献
6p22	-	风险增加	Lu等 ^[9]
4p12p15	4.20	风险增加	Feng等 ^[10]
3p21.31—21.2	4.18	风险增加	Xiong等 ^[11]
5p13.1	1.5	风险增加	Hu等 ^[12]

LOD:odds for linkage;“-”:未报道LOD值;表1在Du^[13]的博士论文上进行了更新。

2.1.2 候选基因和人类白细胞抗原区(HLA)与NPC发病风险

NPCGEE项目通过对NPC和对照人群的基因

组进行关联分析,发现了一系列与NPC发病风险相关的遗传变异。基于大规模全基因组关联研究,研究最多的基因包括HLA-A/B/C等。这些基因涉及免疫系统识别和消除异常细胞的能力。全外显子组测序研究显示,巨噬细胞刺激蛋白1受体(MSTIR)基因,发挥抵抗病毒感染的作用^[14];整合素9(ITGA9)和RAD51LI与NPC发病风险增加有关^[15-16],可能与胞间介导和DNA损伤修复有关。HLA基因与NPC的关联性的研究证据关联显著。全基因组关联研究已确定两种宿主HLA遗传变异体rs2860580和rs2894207与NPC有很强的关联性^[17-18](表2)。尽管已经观察到许多统计学关联,但仍需要在不同人群中进一步验证。

表2 候选基因和HLA与NPC发病风险相关的遗传改变

候选基因	功能	位置	增加/降低风险	参考文献
HLA-A/B/C	免疫效应	6p21.3	方向不定	Bei等 ^[17]
MSTIR	抵抗病毒感染的宿主防御	3p21.3	降低风险	Dai等 ^[14]
ITGA9	介导细胞—细胞及细胞—基质黏附	3p21	增加风险	Ng等 ^[15]
RAD51LI	DNA损伤修复		增加风险	Qin等 ^[16]

表2在Du^[13]的博士论文上进行了更新。

2.2 环境因素

2.2.1 感染因素

2.2.1.1 EBV感染 EBV属于疱疹病毒家族,有独特的双相生命周期(包括潜伏期和裂解期),是世界上最普遍的病毒之一,全球90%以上的人感染过EBV。它被国际癌症研究机构列为I类致癌物,是NPC发生的一个关键因素,在几乎所有NPC患者中都能被检测到。早期EBV感染可能与NPC发病风险有关。在NPC流行地区,文化习俗使得婴儿和儿童相对较早感染EBV。研究发现,在NPC低发区,年长兄弟姐妹越多,感染EBV越早,NPC的发病风险越高^[19]。EBV高危亚型与NPC发病风险相关。NPCGEE项目对270个EBV分离株进行大规模基因组测序,并对中国EBV分离株进行两阶段关联性研究,确定了BALF2中的两个非同义EBV变异体,与NPC发病风险密切相关(SNP 162476_C的优势比(OR)=8.69;SNP 163364_T的OR=6.14)。这些变异的累积效应占中国南方NPC总体风险的83%。对风险变异的系统发育分析,揭示了这些变异起源

于亚洲,随后在NPC流行地区发生了克隆性扩增。这些研究结果为中国南方NPC的流行提供了新的见解,并有助于识别NPC高危人群^[20]。HLA基因和高危EBV联合作用增加NPC发病风险。EBV高危亚型和HLA多态性是NPC的已知风险因素。同样基于NPCGEE项目,研究人员采用因果推断框架,进行了一项基于人群的病例对照研究,以区分两个宿主HLA SNP rs2860580和rs2894207与EBV变异体163364之间的相互作用和中介效应。发现高危EBV亚型和两个HLA的SNP对NPC发病风险具有强交互作用效应(rs2860580,相互作用导致的相对超额风险(RERI)=4.08;rs2894207,RERI=3.37),占遗传风险效应的大部分。这些结果表明,HLA基因和高危EBV对NPC发病风险具有联合作用^[21]。EBV相关抗体和DNA检测成为NPC筛查的基础。在NPC发病前数年,EBV的VCA、EBNA1 IgA抗体^[22]、EBV特异性DNase中和抗体、EBV DNA^[23]和BNLF2b抗体显著升高^[24],成为NPC筛查的基础。抗EBV IgA抗体及循环游离EBV DNA与NPC的肿

瘤状态、缓解及复发紧密相关,是早期检测与疾病管理的重要标志物。

2.2.1.2 其它感染因素 除EBV外,高危HPV及HBV、HCV等病原体也可能与NPC有关联^[25-27],但仍需更多的验证。HIV/AIDS患者I型鳞状细胞癌及非角化型II、III型NPC发病率较常人显著增高。器官移植受者中NPC发病风险未见升高^[28-29]。

2.2.2 被动吸烟与室内空气污染

吸烟是NPC已知风险因素之一,与I型鳞状细胞NPC的关联性更显著,且与非角化性NPC风险有较弱的正相关关系^[30-31]。NPCGEE项目报道了主、被动吸烟和室内空气污染与NPC发病的正相关关系:当前吸烟男性患NPC的风险显著高于从不吸烟者($OR=1.32$);风险随吸烟强度、吸烟持续时间和累积吸烟量的增加而增加,随吸烟初始年龄的推迟而降低,但与戒烟后的时间无关。从不吸烟的男性和女性中,童年时期($OR=1.24$)和成年后($OR=1.30$)的被动吸烟暴露与患NPC风险增加独立相关,但未观察到暴露—反应趋势。总之,主动吸烟和被动吸烟与患NPC风险中度增加相关^[32]。进一步发现了吸烟可能与EBV再激活相关^[33]。

NPCGEE项目还证明室内空气污染与患NPC风险呈正相关关系。与终生居住在楼房中的人群相比,居住在平房($OR=1.56$)或船上($OR=3.87$)的人群患NPC风险更高。与使用燃气或电力作为烹饪燃料的人群相比,使用木材、煤炭或煤油的人群患NPC风险增加;与饮用自来水的人群相比,饮用井水、河水/泉水/池塘/溪水的人群患NPC风险增加;卧室、大厅或厨房窗户较小的人群患NPC发病风险也增加;随着烹饪烟雾暴露的增加或每日烧香,患NPC风险也增加^[34]。这一发现提示了室内空气质量对NPC发病的影响,强调了改善室内环境、减少空气污染的重要性。

2.2.3 饮食

2.2.3.1 咸鱼 中式咸鱼通常被认为是NPC的一个致病因素。对东南亚和北非的6项研究进行的荟萃分析发现,高摄入各种腌制蔬菜与低摄入相比,NPC发病风险增加了1倍^[35]。然而,近年来的研究表明这一因素的致病作用正在减弱。NPCGEE项目研究结果显示,虽然咸鱼摄入与NPC的发病仍有一定的关联,但其作用已不如过去显著。成年期食用中

式咸鱼(包括硬咸鱼和软咸鱼)与NPC发病风险增加无关;青少年时期食用硬咸鱼和童年时期整体食用咸鱼与NPC发病风险显著增加相关。但这些研究中最大OR较以往研究更小,分别为1.19、1.56(周消费与不食用相比)^[36]。这可能与现代饮食习惯的改变、咸鱼制作方法的改进以及居民生活水平的提高有关。

2.2.3.2 蔬菜和水果 多项研究结果显示,新鲜水果和蔬菜与NPC发病风险下降相关,这可能与水果和蔬菜的抗氧化、抗炎和(或)抗亚硝基化作用有关^[37-39]。然而,该类研究种混杂因素太多,是何种特定食物成分起作用,还难以辨别。

2.2.3.3 饮食模式 考虑到单一食物分析的混杂因素过多,NPCGEE项目分析了不同的饮食模式与NPC发病风险的关系:成年时期以植物为主的饮食模式使NPC发病风险减少50%($OR=0.48$,最高与最低四分位数比较),而以动物制品为主的饮食则发病风险增加1倍($OR=2.26$)。青少年时期的饮食模式显示出类似但较弱的结果^[40]。另有研究提示,高饱和脂肪和碳水化合物饮食、高肉类和淀粉饮食与NPC发病高风险相关联^[41-43],富含水果、蔬菜、牛奶和鲜鱼则与NPC发病低风险相关联^[44]。

2.2.4 传统中草药

在菲律宾和中国台湾进行的研究中,草药与NPC发病风险增加相关^[45-46]。然而,NPCGEE项目结果相反,饮用广式凉茶和草本慢炖汤与NPC发病风险降低相关,最高摄入频率组中的OR分别为0.84(95% CI: 0.68~1.03)和0.58(95% CI: 0.47~0.72)^[47]。广式凉茶中含有桑叶、黄白菊花、夏枯草、粗毛冬青、甘草等传统中草药;典型的慢炖汤中的草药包括薏苡仁、百合、芡实、山药、黄精、莲子、红枣等。广东省饮用的凉茶和草本慢炖汤中可能含有具有类似抗癌能力的草药植物,可能通过促进或抑制EBV再激活来影响NPC的发展^[48]。然而,这种关联也可能因为部分对照组来自更有健康意识的个体,倾向于饮用更多的凉茶或汤。因此,在解释包括中草药在内的饮食习惯与NPC之间的关系时应谨慎,仍需要进一步深入分析和验证。

2.2.5 饮酒和饮茶

关于饮酒与患NPC风险之间的关联性,目前的研究结果尚未统一。研究显示饮酒与NPC发病风

险无关联^[49],尤其在NPC高发区。有荟萃分析发现了两者存在J型剂量—反应关系^[50],但随后的一项病例对照研究结果表明,轻度或中度饮酒与NPC发病风险降低相关,而重度饮酒则增加风险^[51]。NPCGEE项目中,饮酒与NPC发病风险无明显相关^[52]。

目前研究多显示饮茶能降低NPC的风险,包括绿茶^[51]、乌龙茶^[51]、花茶^[51]、红茶^[51]、普洱茶^[51]和铁观音^[51]等。在NPCGEE项目研究中,摄入的茶叶(包括红茶、普洱茶、绿茶或茉莉花茶,但不包括乌龙茶)与NPC发病风险显著降低有关^[52]。然而,缺乏单调的负向暴露—反应趋势,提示因果关系的证据不充分。

2.2.6 职业暴露

国际癌症研究机构(IARC)依据工人职业暴露研究,将甲醛和木屑定义为明确与NPC发病风险增加相关的因素。但随后研究表明,职业性甲醛暴露与NPC发病风险关系仍不确定^[53]。NPCGEE项目研究显示,接触甲醛的个体患NPC的风险增加,职业性甲醛暴露与NPC发病风险之间存在正相关关系,但并未观察到剂量—反应趋势^[54],且缺乏关于暴露强度或累积暴露的信息。因此,需要来自高风险人群的更强有力的证据,例如来自具有暴露强度、持续时间和时间定量信息的大型纵向研究。

粉尘吸入的职业暴露与NPC的发病风险未确定。两项荟萃分析发现,职业接触木屑粉尘与NPC发病风险之间存在统计学上显著的正相关关系,但各研究结果差异较大^[55-56]。NPCGEE项目研究显示未发现木屑、粉尘职业暴露与NPC有关^[54]。而菲律宾、泰国和中国台湾等高风险地区开展的其他研究则报道职业接触木屑、粉尘会增加NPC发病风险^[45,57-58]。

有机溶剂的职业暴露与NPC发病风险未确定。NPCGEE项目观察到有机溶剂的职业暴露(苯 $OR=1.61$)与NPC发病风险之间存在正相关关系以及剂量—反应趋势^[54]。而大多数先前的研究则报道溶剂与NPC之间没有关联^[57]。

2.2.7 口腔健康与口腔微生物组

口腔健康状态差和口腔微生物组失调被认为是NPC发病的潜在风险因素之一。NPCGEE项目研究表明,口腔健康状况不佳和特定口腔微生物组

的失衡可能与NPC的发病有关。这一发现为NPC的预防和治疗提供了新的思路,即通过改善口腔健康、调节口腔微生物组来降低NPC发病风险。

NPCGEE项目结果显示,口腔健康不良指标(如补牙 ≥ 3 颗)与NPC发病风险呈正相关关系($OR=1.55$),而高频刷牙(≥ 2 次/d)则呈负相关关系($OR=0.62$)^[59]。16S rRNA测序揭示,NPC患者口腔微生物组多样性降低,并发现与NPC发病风险及微生物多样性相关的共生排除性*G. adiacens*序列变异体。这表明口腔微生物亚种生态位特化可能影响NPC发病风险^[60]。口腔卫生可能通过口腔微生物群介导,增加了NPC发病风险^[61]。口腔真菌群落失调,如真菌群落多样性降低和多种真菌生物过度生长,与NPC发病风险显著增加有关;携带特定口腔真菌种类,特别是酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、热带假丝酵母(*Candida tropicalis*)、长孢洛德酵母(*Lodderomyces elongisporus*)、白假丝酵母(*Candida albicans*)和雪腐镰刀菌(*Fusarium poae*)与NPC发病风险显著增加有关, OR 值 $1.56\sim 4.66$ ^[62]。由于微生物是一个整群概念,单个或某类与NPC发病风险相关的结论,仍需外部进一步验证。

Liao等^[63]发现口腔细菌异位至鼻咽腔与NPC的发病风险增高有关,13种来自口腔的细菌在NPC患者鼻咽腔富集,且这些微生物丰度与鼻咽部EBV载量呈现剂量—反应关系,提示口腔微生物迁移到鼻咽部,侵入肿瘤,影响微环境,并与EBV感染相关联。该团队另一研究探讨了NPC患者口腔中常驻微生物与EBV共存的相互作用,发现血链球菌(*S. sanguinis*)在NPC患者中富集,其代谢产物 H_2O_2 不仅诱导了EBV裂解活化,还激活了体外EBV阳性B细胞的TNF- α /NF- κ B通路^[64]。口腔微生物群失衡可能促使EBV在鼻咽上皮细胞中的感染与恶性转化。

3 小结

近年来,得益于更为强大和深入的遗传学研究,以及在高发地区进行的几项设计严谨的人群研究证据,NPC的流行病学特征得到进一步完善。遗传因素在NPC病因占重要作用(表1、表2),早期EB病毒感染可能与NPC发生有因果关系,EB病毒高

危亚型可能与宿主基因相互作用,共同促进NPC进展。NPCGEE项目为NPC的流行病学提供了新的见解,尤其是环境相关病因学(表3),中式咸鱼致病作用较前减弱,被动吸烟和室内空气污染与患NPC风险呈现中度正相关关系,职业性甲醛暴露和吸入性粉尘与NPC发病风险尚不明确,口腔健康和口腔微生物群存在潜在影响。

表3 NPC高危和保护性的因素

因素	效应值 (比值比/风险比)	效应方向
确定的因素		
年龄大(高发区大于60岁)		↑↑
讲粤语人群		↑↑
EBV感染		↑↑
一级亲属NPC病史	4~20	↑↑
吸烟	1.3~1.6	↑
男性	2~3	↑
早期中式咸鱼	1.1~1.5	↑
可能的因素		
EBV variation (BALF2基因)	8.69	↑↑
室内空气污染	1.1~3.5	↑
慢性呼吸道感染		↑
职业性木屑/烟雾		↑
基于动物制品为主的饮食	2.2	↑
基于植物为主的饮食	0.5	↑
有争议的因素		
传统中草药		↑/↓/null
饮酒		↑/null
饮茶		↓/null
职业性甲醛 ^[55]		↑/null
有机溶剂 ^[55-58]		↑/null
粉尘吸入 ^[55-57]		↑/null

表3在Chang等^[65]的综述中表格和Du^[13]的博士论表格上进行了更新。箭头的数量代表效应值的大小。

致谢

本文内容在NPCGEE项目团队成员Ellen Chang等的综述上进行更新。感谢NPCGEE项目的合作单位和人员,包括但不限于瑞典卡罗林斯卡医学院(Hans-Olov Adami团队)、哈佛公共卫生学院(Ellen Chang团队)、中山大学附属肿瘤医院(曾益新、贾卫华、徐淼和曹素梅教授团队)、中国疾病预

防控制中心(曾毅团队)、广西医科大学第一附属医院(张哲教授团队)和梧州市红十字会医院(蔡永林主任团队)等,感谢中山市人民医院季明芳教授提出的宝贵意见和指导。

参考文献:

- [1] YE W M, CHANG E T, LIU Z W, et al. Development of a population-based cancer case-control study in southern China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50): 87073-87085.
- [2] WEI K R, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013[J]. *Chinese journal of cancer*, 2017, 36(1): 90.
- [3] BRAY F, HAUGEN M, MOGER T A, et al. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, co-sponsored by the American society of preventive oncology*, 2008, 17(9): 2356-2365.
- [4] MARKS J E, PHILLIPS J L, MENCK H R. The national cancer data base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 83(3): 582-588.
- [5] LI C C, YU M C, HENDERSON B E. Some epidemiologic observations of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, People's Republic of China[J]. *National cancer institute monograph*, 1985, 69: 49-52.
- [6] WEE J T S, HA T C, LOONG S L E, et al. Is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"?[J]. *Chinese journal of cancer*, 2010, 29(5): 517-526.
- [7] LIU Z W, CHANG E T, LIU Q, et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area[J]. *Cancer*, 2017, 123(14): 2716-2725.
- [8] JIA W H, COLLINS A, ZENG Y X, et al. Complex segregation analysis of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China: evidence for a multifactorial mode of inheritance (complex segregation analysis of NPC in China)[J]. *European journal of human genetics*, 2005, 13(2): 248-252.
- [9] LU S J, DAY N E, DEGOS L, et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region [J]. *Nature*, 1990, 346(6283): 470-471.
- [10] FENG B J, HUANG W, SHUGART Y Y, et al. Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4[J]. *Nature genetics*,

- 2002, 31(4): 395-399.
- [11] XIONG W, ZENG Z Y, XIA J H, et al. A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer research*, 2004, 64(6): 1972-1974.
- [12] HU L F, QIU Q H, FU S M, et al. A genome-wide scan suggests a susceptibility locus on 5p 13 for nasopharyngeal carcinoma[J]. *European journal of human genetics*, 2008, 16(3): 343-349.
- [13] DU Y. Prognosis of nasopharyngeal carcinoma: body mass index, plasma Epstein-Barr virus DNA and oral microbiome [EB/OL]. [2024-08-16]. <http://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/48643>
- [14] DAI W, ZHENG H, CHEUNG A K, et al. Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 2016, 113(12): 3317-3322.
- [15] NG C C, YEW P Y, PUAH S M, et al. A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of human genetics*, 2009, 54(7): 392-397.
- [16] QIN H D, SHUGART Y Y, BEI J X, et al. Comprehensive pathway-based association study of DNA repair gene variants and the risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer research*, 2011, 71(8): 3000-3008.
- [17] BEI J X, LI Y, JIA W H, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci[J]. *Nature genetics*, 2010, 42(7): 599-603.
- [18] BEI J X, SU W H, NG C C, et al. A GWAS meta-analysis and replication study identifies a novel locus within CLPTM1L/TERT associated with nasopharyngeal carcinoma in individuals of Chinese ancestry[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, cosponsored by the American society of preventive oncology*, 2016, 25(1): 188-192.
- [19] LIU Z W, FANG F, CHANG E T, et al. Sibship size, birth order and risk of nasopharyngeal carcinoma and infectious mononucleosis: a nationwide study in Sweden[J]. *International journal of epidemiology*, 2016, 45(3): 825-834.
- [20] XU M, YAO Y Y, CHEN H, et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nature genetics*, 2019, 51(7): 1131-1136.
- [21] XU M, FENG R M, LIU Z H, et al. Host genetic variants, Epstein-Barr virus subtypes, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: Assessment of interaction and mediation [J]. *Cell genomics*, 2024, 4(2): 100474.
- [22] JI M F, SHENG W, CHENG W M, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in Southern China[J]. *Annals of oncology: official journal of the European society for medical oncology*, 2019, 30(10): 1630-1637.
- [23] CHAN K C A, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer[J]. *The New England journal of medicine*, 2017, 377(6): 513-522.
- [24] LI T D, LI F G, GUO X Y, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLF2b for mass screening for nasopharyngeal cancer [J]. *The New England journal of medicine*, 2023, 389(9): 808-819.
- [25] MIRZAMANI N, SALEHIAN P, FARHADI M, et al. Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization[J]. *Experimental and molecular pathology*, 2006, 81(3): 231-234.
- [26] YE Y F, XIANG Y Q, FANG F, et al. Hepatitis B virus infection and risk of nasopharyngeal carcinoma in Southern China[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, cosponsored by the American society of preventive oncology*, 2015, 24(11): 1766-1773.
- [27] MAHALE P, STURGIS E M, TWEARDY D J, et al. Association between hepatitis C virus and head and neck cancers[J]. *Journal of the national cancer institute*, 2016, 108(8): djw035.
- [28] ENGELS E A, PFEIFFER R M, FRAUMENI J F Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients[J]. *JAMA*, 2011, 306(17): 1891-1901.
- [29] Z H, C L, X X, et al. Cancer risks in solid organ transplant recipients: Results from a comprehensive analysis of 72 cohort studies[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1848068.
- [30] LONG M J, FU Z M, LI P, et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies[J]. *BMJ open*, 2017, 7(10): e016582.
- [31] Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011[J].

- American journal of epidemiology, 178(3): 325-338.
- [32] CHANG E T, LIU Z W, HILDESHEIM A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in southern China[J]. American journal of epidemiology, 2017, 185(12): 1272-1280.
- [33] CHEN Y F, CHANG E T, LIU Q, et al. Environmental factors for Epstein-Barr virus reactivation in a high-risk area of nasopharyngeal carcinoma: a population-based study [J]. Open forum infectious diseases, 2022, 9(5): ofac128.
- [34] CHEN Y F, CHANG E T, LIU Z W, et al. Residence characteristics and risk of nasopharyngeal carcinoma in Southern China: a population-based case-control study[J]. Environment international, 2021, 151: 106455.
- [35] GALLICCHIO L, MATANOSKI G, TAO X G, et al. Adulthood consumption of preserved and nonpreserved vegetables and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review[J]. International journal of cancer, 2006, 119(5): 1125-1135.
- [36] BARRETT D, PLONER A, CHANG E T, et al. Past and recent salted fish and preserved food intakes are weakly associated with nasopharyngeal carcinoma risk in adults in southern China[J]. The journal of nutrition, 2019, 149(9): 1596-1605.
- [37] LIU Y T, DAI J J, XU C H, et al. Greater intake of fruit and vegetables is associated with lower risk of nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: a case-control study [J]. Cancer causes & control, 2012, 23(4): 589-599.
- [38] POLESEL J, SERRAINO D, NEGRI E, et al. Consumption of fruit, vegetables, and other food groups and the risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer causes & control, 2013, 24(6): 1157-1165.
- [39] FENG X X, WANG M X, LI M, et al. Citrus fruit intake and the risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2019, 28(4): 783-792.
- [40] HOANG T T, PLONER A, CHANG E T, et al. Dietary patterns and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in southern China[J]. American journal of clinical nutrition, 2021, 114(2): 462-471.
- [41] ABE M, SHIVAPPA N, ITO H, et al. Dietary inflammatory index and risk of upper aerodigestive tract cancer in Japanese adults[J]. Oncotarget, 2018, 9(35): 24028-24040.
- [42] ACCARDI G, SHIVAPPA N, DI MASO M, et al. Dietary inflammatory index and cancer risk in the elderly: a pooled-analysis of Italian case-control studies[J]. Nutrition, 2019, 63-64: 205-210.
- [43] SHIVAPPA N, HÉBERT J R, ZUCCHETTO A, et al. Increased risk of nasopharyngeal carcinoma with increasing levels of diet-associated inflammation in an Italian case-control study[J]. Nutrition and cancer, 2016, 68(7): 1123-1130.
- [44] LO Y L, PAN W H, HSU W L, et al. Partial least square discriminant analysis discovered a dietary pattern inversely associated with nasopharyngeal carcinoma risk[J]. PLoS one, 2016, 11(6): e0155892.
- [45] WEST S, HILDESHEIM A, DOSEMEDI M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study[J]. International journal of cancer, 1993, 55(5): 722-727.
- [46] LIN T M, CHEN K P, LIN C C, et al. Retrospective study on nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of the national cancer institute, 1973, 51(5): 1403-1408.
- [47] JIA W H, LUO X Y, FENG B J, et al. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: a large-scale case-control study in Guangdong, China[J]. BMC cancer, 2010, 10: 446.
- [48] HILDESHEIM A, WEST S, DEVEYRA E, et al. Herbal medicine use, Epstein-Barr virus, and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer research, 1992, 52(11): 3048-3051.
- [49] TURKOZ F P, CELENKOGLU G, DOGU G G, et al. Risk factors of nasopharyngeal carcinoma in Turkey-an epidemiological survey of the Anatolian society of medical oncology[J]. Asian Pacific journal of cancer prevention, 2011, 12(11): 3017-3021.
- [50] CHEN L W, GALLICCHIO L, BOYD-LINDSLEY K, et al. Alcohol consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review[J]. Nutrition and cancer, 2009, 61(1): 1-15.
- [51] RUAN H L, XU F H, LIU W S, et al. Alcohol and tea consumption in relation to the risk of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China[J]. Frontiers of medicine in China, 2010, 4(4): 448-456.
- [52] FENG R M, CHANG E T, LIU Q, et al. Intake of alcohol and tea and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in southern China[J]. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, co-sponsored by the American society of preventive oncology, 2021, 30(3): 545-553.

- [53] KWON S C, KIM I, SONG J, et al. Does formaldehyde have a causal association with nasopharyngeal cancer and leukaemia?[J]. *Annals of occupational and environmental medicine*, 2018, 30: 5.
- [54] CHEN Y F, CHANG E T, LIU Q, et al. Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: a population-based case-control study[J]. *Cancer*, 2021, 127(15): 2724-2735.
- [55] BEIGZADEH Z, POURHASSAN B, KALANTARY S, et al. Occupational exposure to wood dust and risk of nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environmental research*, 2019, 171: 170-176.
- [56] MENG E, YIN J Z, JIN W, et al. Wood dust exposure and risks of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. *European journal of public health*, 2020, 30(4): 817-822.
- [57] HILDESHEIM A, DOSEMECI M, CHAN C C, et al. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer epidemiology biomarkers prevention*, 2001, 10(11):1145-1153.
- [58] EKBURANAWAT W, EKPANYASKUL C, BRENNAN P, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Thailand: results from a case-control study[J]. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 2010, 11(4): 929-932.
- [59] LIU Z W, CHANG E T, LIU Q, et al. Oral hygiene and risk of nasopharyngeal carcinoma-a population-based case-control study in China[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, cosponsored by the American society of preventive oncology*, 2016, 25(8): 1201-1207.
- [60] DEBELIUS J W, HUANG T T, CAI Y L, et al. Subspecies niche specialization in the oral microbiome is associated with nasopharyngeal carcinoma risk[J]. *mSystems*, 2020, 5(4): e00065-e00020.
- [61] LIU Q Y, LIAO Y, WU Y X, et al. The oral microbiome as mediator between oral hygiene and its impact on nasopharyngeal carcinoma[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 719.
- [62] CHEN Y F, LI W X, CHANG E T, et al. Oral fungal profiling and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study[J]. *EBioMedicine*, 2023, 96: 104813.
- [63] LIAO Y, WU Y X, TANG M Z, et al. Microbes translocation from oral cavity to nasopharyngeal carcinoma in patients[J]. *Nature communications*, 2024, 15(1): 1645.
- [64] LIAO Y, ZHANG J B, LU L X, et al. Oral microbiota alteration and roles in epstein-barr virus reactivation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Microbiology spectrum*, 2023, 11(1): e0344822.
- [65] CHANG E T, YE W M, ZENG Y X, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American association for cancer research, cosponsored by the American society of preventive oncology*, 2021, 30(6): 1035-1047.

本文引用格式：

杜云,张超,冯瑞梅,等.鼻咽癌的流行病学进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(9): 1237-1246. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.002

DU Y, ZHANG C, FENG R M, et al. Advancements in the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(9): 1237-1246. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.002