

## 2004–2011年广东省四会市肝癌发病空间特征分析

刘文奕<sup>1</sup>, 黄启洪<sup>3</sup>, 林爱华<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系, 广东 广州 510080; 2. 中山大学新华学院资讯管理系, 广东 广州 510080; 3. 四会市肿瘤研究所, 广东 四会 526200)

**摘要:**【目的】探索2004–2011年广东省四会市肝癌发病的空间分布模式,为四会市肝癌防控工作提供理论依据。【方法】利用SaTScan 9.4.4计算时空扫描统计量,对2004–2011年四会市各乡镇肝癌的发病率进行空间分析,并结合地理信息系统(ArcGIS 10.2)实现分析结果的可视化。【结果】2004–2011年广东省四会市肝癌累计发病1252例,发病率总体呈上升趋势,波动范围为32.67/10万~41.14/10万。空间扫描发现肝癌发病存在聚集性,结果显示总人群肝癌发病率高发聚集区主要位于四会市南部及东南部地区,包括东城街道、大沙镇和龙甫镇(似然比LLR=6.34,  $P=0.019$ , 相对危险度RR=1.31);低聚集区集中于中部偏北地区,包括罗源镇、地豆镇和江谷镇(LLR=8.66,  $P=0.001$ , RR=0.67)。男性扫描结果与总人群聚集结果一致,高发聚集区包括东城街道等3个地区(LLR=5.83,  $P=0.025$ , RR=1.33);低发聚集区包括罗源镇等3个地区(LLR=7.65,  $P=0.004$ , RR=0.65);女性扫描结果显示一个高聚集区,共包括大沙镇、东城、城中和贞山街道以及龙甫镇(LLR=5.18,  $P=0.043$ , RR=1.41)。【结论】四会市肝癌发病呈持续上升趋势,并存在明显的空间聚集性,提示应进一步探索相关地区肝癌的危险因素,加强其肝癌防治。

**关键词:**肝癌;发病率;空间聚集性;地理信息系统

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2017)06-0931-07

## Spatial Analysis on Primary Liver Cancer Incidence in Sihui County, Guangdong Province, 2004–2011

LIU Wen-yi<sup>1</sup>, HUANG Qi-hong<sup>3</sup>, LIN Ai-hua<sup>1,2</sup>

(1. Department of Medical Statistics and Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Information Management, Xinhua College of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Sihui Cancer Institute, Sihui 526200, China)

Corresponding to: LIN Ai-hua; E-mail: linaihua@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To explore the spatial distribution pattern of liver cancer in Sihui city, Guangdong Province from 2004 to 2011, and to provide theoretical evidence for prevention and control of liver cancer.【Methods】Spatial scan statistic was applied, and analysis were conducted by using software SaTScan 9.4.4 to detect the clusters in Sihui from 2004 to 2011. Map making and results visualizing were carried out with software ArcGIS 10.2.【Results】A total of 1252 cases was reported in Sihui City, Guangdong Province from 2004 to 2011, with the incidence of liver cancer increasing from 32.67/100000 to 41.14/100000. Spatial scans results showed that highly clustered areas are mainly located in the south and southeast, which include Dasha, Longfu and Dongcheng countries in all people (LLR=6.34,  $P=0.019$ , RR=1.31) and the male (LLR=5.83,  $P=0.025$ , RR=1.33), respectively; highly clustered areas in female were include Dasha, Dongcheng, Chengzhong and other two countries (LLR=5.18,  $P=0.043$ , RR=1.41). Lowly clustered areas in all people are mainly located in the north, which include Luoyuan, Didou and Jiangfu countries (LLR=8.66,  $P=0.001$ , RR=0.67).【Conclusion】The incidence of primary liver cancer in Sihui was increasing over time, and spatial clustering of the cases were observed. Further study should be focused on the risk factors of liver cancer in related areas to strengthen the prevention and control of liver cancer.

**Key words:** primary liver cancer; incidence; spatial clustering; geographic information system

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(6):931-937]

收稿日期: 2017-09-19

基金项目: 广东省科技计划项目(2013B021800035)

作者简介: 刘文奕, 在读研究生, 研究方向: 卫生统计学, E-mail: liuwuy8@mail2.sysu.edu.cn; 林爱华, 通信作者, 副教授, 硕士生导师, E-mail: linaihua@mail.sysu.edu.cn

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。我国为肝癌的高发区,发病率分别是世界、发达地区和亚洲的2.21、4.13和1.68倍。2012年肝癌发病占同期中国癌症发病总数的12.9%,居同期中国癌症发病顺位的第4位,且男性肝癌发病明显高于女性,农村发病高于城市<sup>[1]</sup>。2012年中国肿瘤登记年报显示在41个农村肿瘤登记地区中,肝癌发病率最高的是扶绥县,其次为四会市和启东市<sup>[2]</sup>。目前研究者已逐渐利用地理信息技术与空间扫描统计分析来探索疾病流行特征,并取得了重要进展。在我国,空间分析方法较多用于传染病的研究中,尽管已经开始应用于研究恶性肿瘤,但多集中在肺癌<sup>[3]</sup>、胃癌<sup>[4]</sup>等疾病。本研究欲通过利用时空扫描统计分析方法,结合地理信息系统(GIS),对2004-2011年四会市肝癌登记数据进行分析,从乡镇级别小尺度入手,探索肝癌发病的空间分布模式,掌握其时空分布规律,为今后四会市肝癌防控工作中政策的制定和公共卫生资源的分配提供理论依据。

## 1 材料与与方法

### 1.1 资料来源

四会市位于广东省中部偏西,其北部和西部多为山地,占总面积的44.3%;中部多为丘陵与河谷盆地(31.2%);南部和东南部多为冲积平原(24.5%)。市辖区包括龙甫、地豆、威整、罗源、迳口、大沙、石狗、黄田、江谷和下茆共10个城镇以及城中、东城和贞山3个街道办事处,境内主要河流为绥江和龙江。既往研究表明,四会市恶性肿瘤发病率排列第一位为肝癌,发病例数占所有肿瘤发病例数的24.56%<sup>[5]</sup>。因此,在该地区进行肝癌发病相关研究,对控制其造成的经济和社会负担很有意义。

本文全部肝癌发病数据来自广东省四会市肿瘤防治研究所。自1987年起,四会市实施以全人群为基础的恶性肿瘤发病、死亡登记报告制度。全市各医疗机构对其确诊的恶性肿瘤病例均需填写统一的肿瘤病例报告卡,并向肿瘤研究所报告。报告内容包括患者姓名、性别、出生年月、家族史、肿瘤部位、诊断日期和病理依据等信息。2004-2011年,四会市肝癌发病共计1252例,其中X线、CT和内镜等影像学诊断962例(76.84%);病

理诊断121例(9.66%);临床诊断10例(0.80%);只有死亡医学证明书(DCN)共159例(12.70%)。死亡发病比(M/I)为92.74%。同年人口数据来自四会市公安局。用来构建空间矩阵和可视化的四会市分乡镇行政区域矢量图来自四会市城乡规划局。

### 1.2 研究方法

空间扫描统计量是Kulldorff等<sup>[6]</sup>于1995年提出的一种疾病聚集性探测检验方法。其扫描统计的类型包含纯空间扫描统计(purely spatial scan statistic)、纯时间扫描统计(purely temporal scan statistic)及时空扫描统计(spatial-temporal scan statistic)。目的是运用一系列圆形或不规则形状在研究区域中进行扫描统计,探测出疾病的空间聚集性<sup>[6-7]</sup>。

空间扫描统计的基本原理是:在研究区域内随机选取某一病例点,生成一系列圆形扫描窗口,扫描窗口的半径从0逐渐增加到规定上限,采用移动窗口法,再选择研究区域的另一病例点,开始新一轮的扫描统计。整个扫描遍历所有研究区域,然后对产生的所有大小扫描窗口的内外病例实际数和期望数计算一个似然比(log likelihood ratio, LLR),最终将所有扫描窗口的似然比从大到小排序,计算该区域的相对危险度(relative risk, RR),对排在前面的若干个聚类进行蒙特卡罗(Monte Carlo)检验,通过检验的扫描窗口就是所得到的聚集区<sup>[8-9]</sup>。

似然比公式如下:

$$LLR = \log \left( \frac{n}{E[n]} \right)^n \left( \frac{N-n}{N-E[n]} \right)^{N-n} I(\cdot)$$

其中, $n$ 为扫描窗口内的发病数, $N$ 为研究区域内的全部发病例数, $N-n$ 为窗口外的发病数, $E[n]$ 为窗口内期望病例数,由全部病例数乘以圆形窗口内的人口所占比例计算所得, $N-E[n]$ 为窗口外的期望发病数; $I(\cdot)$ 为指示函数,当窗口内实际病例数高于期望病例数时, $I(\cdot)=1$ ,反之 $I(\cdot)=0$ 。

### 1.3 统计分析

应用空间统计分析软件SaTScan 9.4.4计算空间扫描统计量,分别对2004-2011年四会市各乡镇肝癌发病总数及分性别发病数进行空间扫描统计分析。选择Poisson分布为概率模型,最大聚集区域为50%,扫描聚类的形式为高值和低值聚类,蒙特卡罗(Monte Carlo)模拟检验次数设置为999

次。应用地理信息系统(Arc GIS 10.2)软件,根据空间扫描统计量结果绘制肝癌发病空间分布和聚集区域图。

## 2 结果

### 2.1 四会市肝癌发病基本情况

以2010年全国第六次人口普查数据为标准人口,对2004-2011年四会市肝癌发病率进行标准化。2004-2011年广东省四会市肝癌发病病例共计1 252例,年均标化发病率为36.77/10万,其中男性1 030例,女性222例,男女年均标化发病率分别为63.71/10万和14.01/10万,男性年标化发病率明显高于女性;2004-2011年共8年间,四会市肝癌总体发病由32.67/10万逐渐上升至41.14/10万;其中男性和女性肝癌发病均为起伏波动,但其整体发病情况呈上升趋势,年标化发病率分别由62.15/10万及6.40/10万上升至69.54/10万和13.43/10万。详见表1,图1。

### 2.2 四会市分乡镇肝癌发病空间分布

以四会市总人群及分性别的年龄别发病率和年平均发病率为标准率,采用间接标准化法,对2004-2011年四会市各乡镇肝癌发病率进行标准化。在Arc GIS中使用自然分割法将四会市13个乡镇肝癌年平均标化发病率分成4个等级,采用不同颜色深浅表示发病率从低到高的变化趋势。各乡镇总人群发病分布结果显示,罗源镇、地豆镇和江谷镇,其肝癌发病率相对较低,对应的发病地

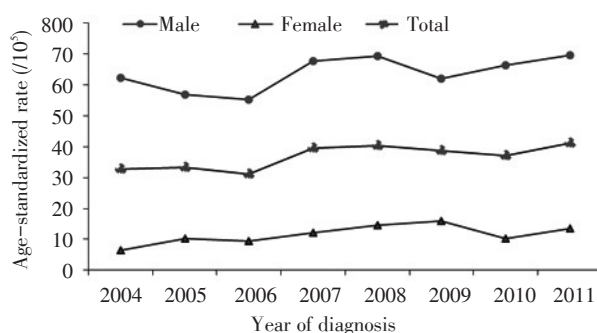


图1 2004-2011年广东省四会市肝癌发病趋势

Fig.1 Age-standardized rates of primary liver cancer incidence in Sihui, Guangdong, 2004-2011

图颜色较浅,主要位于四会市中部偏北地区,相应地区的人口占比为18.82%;而肝癌发病率相对较高的地区,包括大沙镇、下茆镇、贞山街道和东城街道等地区(人口占比42.17%),其对应的地图颜色较深,大多位于四会市中部及南部地区。分性别发病分布结果显示,男性结果与总人群发病分布结果一致,而女性肝癌发病分布结果与前两者结果有所差异,肝癌发病率相对较低的地区,包括江谷镇、黄田镇和石狗镇等地区,位于四会市西部地区(分性别人口占比20.12%);肝癌发病率相对较高的地区包括大沙镇、贞山街道、东城街道和地豆镇等地区,主要位于四会市东部及南部地区(分性别人口占比36.56%)。提示肝癌发病存在高发区和低发区,高发区域可能有潜在的危险因素,并且肝癌发病在性别上可能存在地区之间的不同

表1 2004-2011年广东省四会市肝癌发病情况

Table 1 Age-standardized rates of primary liver cancer in Sihui City, Guangdong Province, 2004-2011

Year	Male			Female			Total		
	Cases	Crude incidence/10 <sup>5</sup>	ASR/10 <sup>5</sup>	Cases	Crude incidence/10 <sup>5</sup>	ASR/10 <sup>5</sup>	Cases	Crude incidence/10 <sup>5</sup>	ASR/10 <sup>5</sup>
2004	121	58.29	62.15	15	7.73	6.40	136	33.86	32.67
2005	117	55.57	56.88	26	13.31	10.30	143	35.23	33.20
2006	114	53.82	55.28	21	10.63	9.54	135	32.97	31.03
2007	140	66.11	67.72	29	14.67	12.04	169	41.28	39.54
2008	140	66.38	69.36	33	16.50	14.52	173	42.10	40.40
2009	126	59.62	62.12	39	19.31	16.08	165	39.92	38.72
2010	133	62.76	66.30	25	12.30	10.28	158	38.06	37.18
2011	139	65.08	69.54	34	16.62	13.43	173	41.38	41.14
Total	1030	60.96	63.71	222	13.92	14.01	1252	38.13	36.77

ASR: Age-standardizes rate

表2 2004-2011年广东省四会市各乡镇肝癌发病空间扫描结果

Table 2 Spatial scan analysis of primary liver cancer cases at county level in Sihui, Guangdong, 2004-2011

Type of spatial scan	Number of Sub-District	Name of Sub-District in cluster	LLR	P	RR
Total population					
Low-incidence cluster	3	Luoyuan(罗源); Didou(地豆); Jianggu(江谷)	8.66	0.001	0.67
High-incidence cluster	3	Dongcheng(东城); Dasha(大沙); Longfu(龙甫)	6.34	0.019	1.31
Male					
Low-incidence cluster	3	Luoyuan(罗源); Didou(地豆); Jianggu(江谷)	7.65	0.004	0.65
High-incidence cluster	3	Dongcheng(东城); Dasha(大沙); Longfu(龙甫)	5.83	0.025	1.33
Female					
High-incidence cluster	5	Dasha(大沙); Dongcheng(东城); Chengzhong(城中); Zhenshan(贞山); Longfu(龙甫)	5.19	0.043	1.41

LLR: log likelihood ratio; RR: relative risk

(图2)。

### 2.3 四会市肝癌空间扫描分析

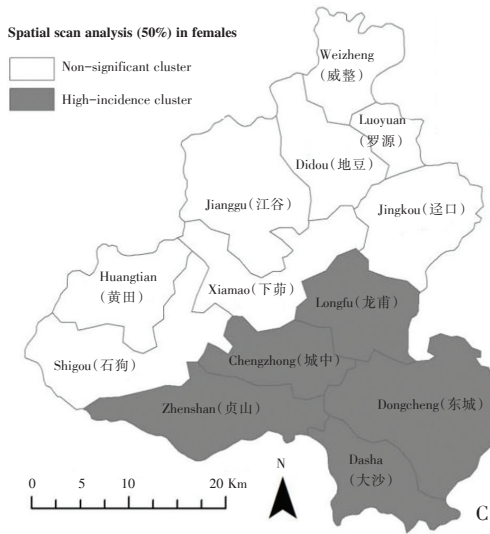
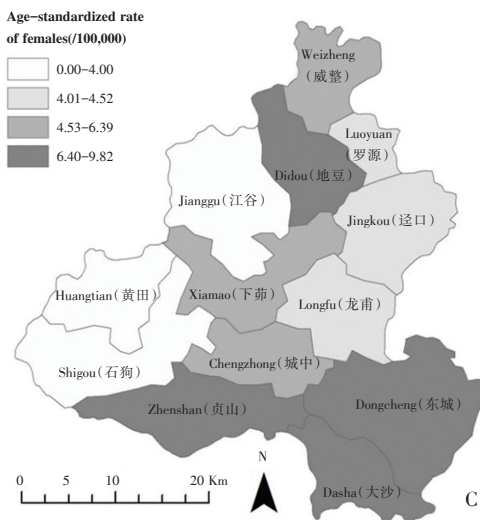
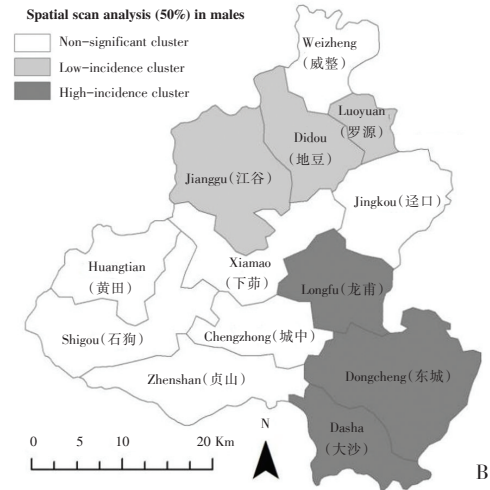
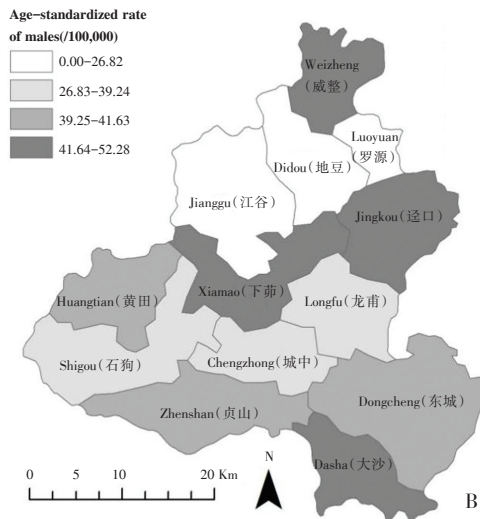
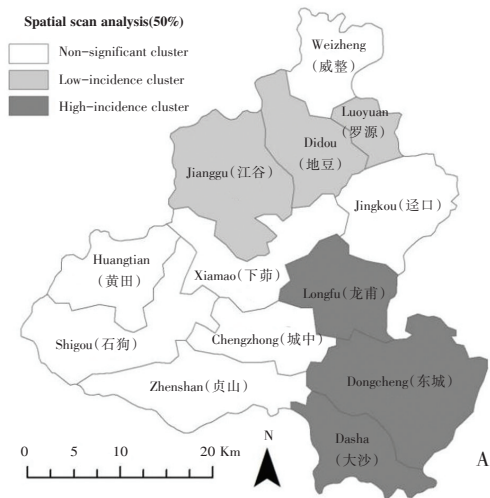
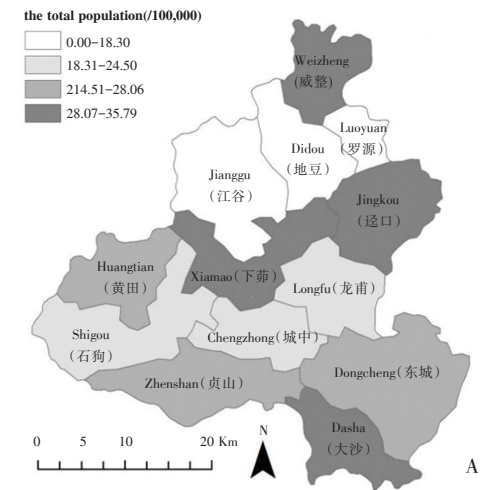
2004-2011年广东省四会市各乡镇肝癌发病率空间扫描结果发现,四会市各乡镇总人口肝癌发病分布有两个聚集区,一类聚集分布为低聚集区,位于四会市偏北地区,包括罗源镇、地豆镇和江谷镇(LLR=8.66,  $P=0.001$ , RR=0.67),该聚集区人口占比为18.82%,辐射半径为8.45 km,聚集中心为罗源镇;二类聚集为高发性聚集,位于四会市东南部,包括东城街道、大沙镇和龙甫镇(LLR=6.34,  $P=0.019$ , RR=1.31),该聚集区人口占比为26.81%,辐射半径为12.02 km,聚集中心为东城街道。各乡镇分性别肝癌发病空间扫描结果显示,男性肝癌发病分布共有两个聚集区,结果与总人口扫描聚集结果一致,低发聚集区包括罗源镇等3个地区(LLR=7.65,  $P=0.004$ , RR=0.65),相应地区分性别人口占比为18.83%;高发聚集区包括东城街道等3个地区(LLR=5.83,  $P=0.025$ , RR=1.33),其分性别人口占比为26.37%。女性肝癌发病分布空间扫描发现一个高聚集区,位于四会市南部及东南部地区,包括大沙镇、东城、城中和贞山街道以及龙甫镇等5个地区(LLR=5.18,  $P=0.043$ , RR=1.41),该聚集区分性别人口占比为49.68%,辐射半径为17.45 km,聚集中心为大沙镇(表2,图3)。

## 3 讨论

本研究结果显示,2004-2011年广东省四会市

肝癌累计发病1252例,发病水平逐年上升,虽然2006年发病率略有下降,但之后呈平稳增长趋势,年平均标化发病率为36.77/10万。据GLOBOCAN 2012研究显示,2012年中国肝癌合计标化发病率为19.30/10万<sup>[1]</sup>,四会市肝癌发病水平明显高于全国平均水平,且发病率持续攀升的趋势提示四会市肝癌发病仍处于高发、高增长中,防控形势依然严峻,不容乐观。目前多项研究均已证明乙型肝炎病毒(HBV)感染是中国原发性肝癌的主要发病因素<sup>[10]</sup>,2006年全国乙型肝炎流行病学调查显示,中国1~59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%<sup>[11]</sup>,而同年广东省调查显示四会市同人群HBsAg携带率为11.00%,显著高于全国平均水平<sup>[12]</sup>。针对于乙肝感染高危人群,应及时定期进行监测、预防和治疗,防止病情的进一步进展。

分性别发病率结果显示,2004-2011年四会市男性肝癌年平均标化发病率为63.71/10万;女性发病率为14.01/10万,男性明显高于女性。近年来,肝癌的病因学研究表明肝癌的发生是环境因素和遗传因素共同作用的结果。除了肝炎病毒感染,摄入黄曲霉毒素B1(AFB1)污染的食物<sup>[13]</sup>、华支睾吸虫感染<sup>[14]</sup>、吸烟饮酒<sup>[15-16]</sup>等因素亦与原发性肝癌有关。研究证明,广东省男性的华支睾吸虫感染率<sup>[17]</sup>(18.92% vs. 13.89%,  $P<0.001$ )、吸烟率<sup>[18]</sup>(42.82% vs. 1.21%,  $P<0.001$ )以及饮酒率<sup>[19]</sup>(33.62% vs. 3.38%,  $P<0.001$ )均高于女性,因此比之女性,男性更易接触肝癌危险因素,从而可能导致四会市男性肝癌发病率显著高于女性。对于男性这一高



A: Age-standardized incidence of the total population ( $/10^5$ ); B: Age-standardized incidence of males ( $/10^5$ ); C: Age-standardized incidence of females ( $/10^5$ ).

图2 2004-2011年四会市分乡镇肝癌发病空间分布  
Fig.2 Geographic distribution map of primary liver cancer incidence in Sihui, Guangdong, 2004-2011

A: Spatial scan analysis (50%) in the total population; B: Spatial scan analysis (50%) in males; C: Spatial scan analysis (50%) in females.

图3 2004-2011年四会市各乡镇肝癌发病纯空间扫描  
Fig.3 Spatial scan analysis of primary liver cancer incidence in Sihui, Guangdong, 2004-2011

发人群,应加大对其宣传教育以及公共卫生管理力度,预防疾病的发生。

空间聚集性分析显示各乡镇肝癌发病呈非随机分布,具有一定的空间聚集性。空间扫描与基本空间分布结果基本一致,结果显示2004-2011年四会市总人群及分性别肝癌发病率高发性聚集区均主要位于四会市南部和东南部地区,地处平原地带,包括大沙镇、龙甫镇、贞山街道等地区,当地水源以绥江为主;低聚集区集中于中部偏北地区,所在地位于丘陵,包括罗源镇、地豆镇和江谷镇,其主要水源为龙江。目前已有研究发现地质环境饮水水质与肝癌高发的关系。上世纪70年代,苏德隆教授就认为,肝癌的病因必须考虑饮用水源,地区性集中高发的肝癌与当地居民饮污染水有关<sup>[20]</sup>。苏德隆、沈卓才、张丽生等在启东、崇明、扶绥等地进行过多次流行病学调查,均提示肝癌与饮水质量有关<sup>[21]</sup>。因此两个聚集区肝癌发病情况有所差异的可能原因在于主要水源不同,提示高发性聚集区辖乡镇,如大沙镇、龙甫镇、贞山街道等地区居民应注意生活饮用水卫生,防止饮用水中的有机污染物质危害人体健康,进而导致肝癌高发。相关地区也应因地制宜,同时加以考虑当地其他环境因素(如华支睾吸虫感染、吸烟饮酒等危险因素)相关情况,加强肝癌发病的区域性综合防治。

本研究尚存在一定不足,研究区域的人口分布特征、卫生条件、经济状况等都会对空间聚集性产生一定影响,本研究尚未做深入探讨,对于空间聚集性及其变化趋势产生的内在原因仍有待进一步分析。目前全球肝癌发病形势严峻,我国更是肝癌发病大国。由于肝癌早期无明显症状,发现已多为晚期肝癌,作为一种预后极差的慢性病,肝癌对于整个社会人群可造成极大的疾病负担,因此对肝癌发病进行相关研究,并结合高发地区环境因素和地理特征等特点,因地制宜地制定公共卫生相关防治策略很有必要。

#### 参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 V1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11. Lyon: International agency for research on cancer, 2013 [DB/OL]. [2017-07-14]. <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] 赫捷,赵平,陈万青. 2012中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012:100-101.  
He J, Zhao P, Chen WQ. Tumor registration annual report, China, 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 100-101.
- [3] 胡晓抒,周晓农,孙宁生,等. 江苏省恶性肿瘤分布态势地理信息系统的空间分析[J]. 中华流行病学杂志,2002,23(1): 78-79.  
Hu XS, Zhou XN, Sun NS, et al. Spatial analysis of malignant tumor distribution situation in Jiangsu province [J]. Chin J Epidemiol, 2002, 23(1): 78-79.
- [4] 毛德玲,叶玮,李凤全,等. 胃癌空间分布与地理环境关系的研究[J]. 浙江预防医学,2011,23(6): 5-8.  
Mao DL, Ye W, Li FQ, et al. The relationship between spatial distribution of gastric cancer and geographical environment [J]. Zhejiang Prev Med, 2011, 23(6): 5-8.
- [5] 黄启洪,林启南,李艳华,等. 四会市恶性肿瘤发病动态分析[J]. 中国肿瘤,2005,14(4):241-243.  
Huang QQ, Ling QN, Li YH, et al. An analysis of cancer incidence in sihui city [J]. Zhong Guo Zhong Liu, 2005, 14(4): 241-243.
- [6] Kulldorff M. A spatial scan statistic [J]. Commun Stat-Theor M, 1997, 26(6): 1481-1496.
- [7] Kulldorff M. Spatial scan statistics: Models, calculations, and applications [M]. Netherland: Springer, 1999: 303-322.
- [8] 夏昌发,陈万青. 地理空间分析技术在肿瘤流行病学研究中的应用[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(9): 814-818.  
Xia CF, Chen WQ. Application of geographical spatial analysis in cancer epidemiology [J]. Cancer Res Prev Treat, 2016, 43(9): 814-818.
- [9] Kulldorff M. SaTScan user guide for version 9.4 [DB/OL]. [2017-07-15]. <https://www.satscan.org/>.
- [10] Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(5): 753-770.
- [11] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(1): I-XVI.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: A 2010 update [J]. Chin J Clin Hepatol, 2011, 27(1): I-XVI.

- [12] 吴承刚,韩柯,邵晓萍,等. 广东省乙型肝炎血清学流行病学调查研究[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(5):350-354.  
Wu CG, Han K, Shao XP, et al. Sero-epidemiological study on hepatitis B virus infection in guangdong province[J]. Chin J Prev Med, 2009, 10(5):350-354.
- [13] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2011, 365(12):1118-1127.
- [14] Qian MB, Utzinger J, Keiser J, et al. Clonorchiasis [J]. The Lancet, 2016, 387(10020):800-810.
- [15] Chuang S, Vecchia CL, Boffetta P. Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection[J]. Cancer Lett, 2009, 286(1):9-14.
- [16] Shih WL, Chang HC, Liaw YF, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival[J]. Int J Cancer, 2012, 131(11):2612-2621.
- [17] 方悦怡,吴军,柳青,等. 广东省华支睾吸虫流行现状调查和分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2007, 2(2):54-56.  
Fang YY, Wu J, Liu Q, et al. Investigation and analysis on epidemic status of clonorchiasis in Guangdong province, China [J]. J Pathog Biol, 2007, 2(2):54-56.
- [18] 赵广宇. 广东省居民吸烟行为及危险因素探讨[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(4):561-562.  
Zhou GY. Investigation on smoking behavior and risk factors of the residents in Guangdong province [J]. Chin J Health Stat, 2013, 30(4), 561-562.
- [19] 洪倩,程静,王飞,等. 不同年代农村居民饮酒行为的纵向研究[J]. 中国农村卫生事业管理, 2007, 27(12):931-935.  
Hong J, Cheng J, Wang F, et al. Longitudinal study of rural dwellers' alcohol behavior in different years [J]. Chin Rural Health Serv Admin, 2007, 27(12), 931-935.
- [20] 苏德隆. 饮水与肝癌:用流行病学方法探讨肝癌病因[J]. 中华预防医学杂志, 1980, 14(2):65-73.  
Su DL. Drinking water and primary liver cancer: to explore causes of liver cancer by epidemiology [J]. Chin J Prev Med, 1980, 14(2):65-73.
- [21] 顾公望. 肝癌防治研究[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1991:45.  
Gu GW. Study on the prevention and treatment of primary liver cancer [M]. Shanghai: Scientific & Technical Publishers, 1991:45.

(编辑 刘清海)

(上接第930页 from page 930)

- Bone morphogenetic protein-inducer tilorone identified by high-throughput screening is antifibrotic in vivo [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(4):448-455.
- [16] Lopes J, Adiguzel E, Gu S, et al. Type VIII collagen mediates vessel wall remodeling after arterial injury and fibrous cap formation in atherosclerosis [J]. Am J Pathol, 2013, 182(6):2241-2253.
- [17] Hoffmann J, Marsh LM, Pieper M, et al. Compartment-specific expression of collagens and their processing enzymes in intrapulmonary arteries of IPAH patients [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(10):L1002-L1013.
- [18] 袁殷茹,张敏. 特发性肺纤维化预后相关生物标志物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(5):31-34.  
Yuan YR, Zhang M. Research progress of prognostic biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. China Med Herald, 2017, 14(5):31-34.
- [19] Dancer RC, Wood AM, Thickett DR. Metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2011, 38(6):1461-1467.
- [20] Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(1):67-76.
- [21] Naik PK, Bozyk PD, Bentley JK, et al. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(12):L1046-L1056.
- [22] Tajiri M, Okamoto M, Fujimoto K, et al. Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Investig, 2015, 53(2):73-81.
- [23] 姚长存,柳云恩,金红旭,等. Periostin在肺部疾病表达作用的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2014(12):764-767.  
Yao CC, Liu YN, Jin HX, et al. The research progress in the expression and role of periostin in lung [J]. J Clin Emerg, 2014(12):764-767.
- [24] Ishikawa K, Yoshida S, Kobayashi Y, et al. Microarray analysis of gene expression in fibrovascular membranes excised from patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(2):932-946.

(编辑 刘清海)