

計畫編號：DOH 88-TD-1041

行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫

血清維生素 A 濃度之流行病學研究：
肝硬化危險性評估及濃度影響因素分析

研究報告

執行機構：國防醫學院

計畫主持人：孫建安副教授

研究人員：陳建仁教授、潘文涵教授

執行期間：87 年 7 月 1 日至 88 年 6 月 30 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

目錄

| | |
|---------------------------------|----|
| 中文摘要 | 1 |
| 英文摘要 | 2 |
| 第一章 前言 | 3 |
| 第二章 文獻探討 | 8 |
| 第一節 肝硬化 | 8 |
| 第二節 肝硬化危險因子 | 8 |
| 一、肝炎病毒感染 | 8 |
| 二、飲酒 | 10 |
| 三、抽菸 | 11 |
| 四、黃麴毒素 | 11 |
| 第三節 血清維生素 A 營養元素 | 13 |
| (1) 生化、生理學及代謝 | 13 |
| (2) 維生素 A 預防疾病相關研究 | 14 |
| 第三章 材料與方法 | 16 |
| 第一節 研究對象 | 16 |
| 一、重疊病例對照組研究設計 | 19 |
| 二、重疊病例對照組研究個案選取 | 19 |
| (1) 肝硬化病例組 | 19 |
| (2) 對照組個案 | 20 |
| (3) 肝炎病毒感染標記及肝功能生化指標 | 20 |
| 第二節 血清維生素 A 濃度測定 | 21 |
| 一、儀器設備 | 21 |
| 二、藥品 | 22 |
| 三、標準溶液的配製 | 22 |
| 四、標準曲線 | 22 |
| 五、樣品前處理及分析 | 25 |
| 六、維生素 A 濃度測量的回收率、再現性及重覆解凍 測試 | 25 |
| 第三節 問卷資料的收集 | 26 |
| 第四節 統計分析 | 27 |
| 第四章 結果 | 28 |
| 第一節 人口學資料 | 28 |
| 第二節 病例組與對照組在肝功能生化檢驗指數及甲型胎兒蛋 | |

| | | |
|-----|---|----|
| | 白濃度之比較..... | 29 |
| 第三節 | 肝炎病毒感染、生活習慣、飲食習慣、一等親家族肝癌或肝硬化病史及血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之相關性..... | 29 |
| 第四節 | B 型肝炎及 C 型肝炎病毒感染狀態與肝功能生化指數 (ALT、AST) 及血清維生素 A 濃度對致肝硬相關性之分層分析..... | 30 |
| 第五節 | 抽菸、喝酒狀況與血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之分層分析..... | 32 |
| 第六節 | 致肝硬化多重危險因子之變項分析..... | 33 |
| 第七節 | 血清維生素 A 濃度相關因素分析..... | 33 |
| 第五章 | 討 論..... | 35 |
| 第一節 | 病毒性肝炎與致肝硬化危險性探討..... | 35 |
| 第二節 | 抽菸和喝酒習慣與肝硬化危險性的探討..... | 36 |
| 第三節 | 血清維生素 A 與致肝硬化探討..... | 37 |
| 第四節 | 血清維生素 A 濃度相關因素的探討..... | 39 |
| 第五節 | 研究方法探討..... | 39 |
| 第六章 | 結 論 與 建 議..... | 42 |
| | 參 考 文 獻..... | 65 |
| | 附 錄：問 卷 內 容 | |

圖目錄

| | | |
|------|---|----|
| 圖 1 | 慢性肝炎及肝硬化、肝癌佔所有死亡人數百分比之歷年趨勢..... | 6 |
| 圖 2 | 民國 79-86 年慢性肝炎及肝硬化年齡標準化死亡率..... | 6 |
| 圖 3 | 民國 79-86 年慢性肝炎及肝硬化死亡率分析..... | 6 |
| 圖 4 | 民國 79-86 年台灣地區男性肝炎及肝硬化死亡率分析圖..... | 7 |
| 圖 5 | 民國 79-86 年台灣地區女性肝炎及肝硬化死亡率分析圖..... | 7 |
| 圖 6 | 維生素 A(retinol)結構式..... | 13 |
| 圖 7 | β -胡蘿蔔素裂解為視網醇、視網酸過程..... | 13 |
| 圖 8 | 「社區性常見癌症篩檢研究」研究架構..... | 18 |
| 圖 9 | 肝硬化病例納入條件..... | 20 |
| 圖 10 | 標準溶液維生素 A 及 α -tocopherol acetate 層析圖..... | 23 |
| 圖 11 | 維生素 A 標準溶液曲線..... | 24 |
| 圖 12 | 病例組採血日至診斷日之血清維生 A 分布圖..... | 64 |

表目錄

| | | |
|--------|--|----|
| 表 2 | 維生素 A 與肝硬化相關研究..... | 15 |
| 表 3 | 重覆解凍結果分析..... | 26 |
| 表 4-1 | 進入研究第一年掃瞄出之 140 名肝硬化病例與第二年後掃瞄出之 80 名肝硬化病例之人口學特徵、抽菸和飲酒習慣、HBsAg 帶原狀態與 anti-HCV 陽性狀態之比較..... | 43 |
| 表 4-2 | 80 名肝硬化病例中有血清檢體者(69 名)與無血清檢體者(11 名)之人口學變項的比較分析..... | 44 |
| 表 4-3 | 300 名對照組中有血清檢體者(235 名)與無血清檢體者(65 名)之人口學比較分析..... | 45 |
| 表 4-4 | 80 名肝硬化病例組與 300 名社區對照組之社會人口學特徵的比較..... | 46 |
| 表 4-5 | 80 名肝硬化病例組與 300 名社區對照組於基礎收案時之血清 α -胎兒蛋白、丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)異常比率的比較分析..... | 47 |
| 表 4-6 | 肝炎病毒感染、生活習慣、飲食習慣及一等親肝癌或肝硬化家族病史與罹患肝硬化相關性之單變項分析..... | 48 |
| 表 4-7 | 血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之單變項分析..... | 50 |
| 表 4-8 | HBsAg 帶原狀態和丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)之異常與致肝硬化相關性之分層分析..... | 51 |
| 表 4-9 | Anti-HCV 陽性狀態與丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)之異常與致肝硬化相關性之分層分析..... | 52 |
| 表 4-10 | 按照 HBsAg 帶原狀態分層後血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分析..... | 53 |
| 表 4-11 | 按照 anti-HCV 陽性狀態分層後血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分析..... | 54 |
| 表 4-12 | HBsAg 陽性或 anti-HCV 陽性之 68 名病例組與 151 名對照組按照其丙胺酸胺基轉移酶(ALT)狀態分層後維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分層分析..... | 55 |
| 表 4-13 | 65 名病例組與 210 名對照組按照抽菸狀態分層後之血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分層分析..... | 56 |
| 表 4-14 | 69 名病例組與 229 名對照組按照喝酒狀態之維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分層分析..... | 57 |

| | | |
|--------|--|----|
| 表 4-15 | 按照維生素 A 濃度之高低分層後 69 名病例組與 234 名對照組之抽菸、喝酒狀況與致肝硬化相關性之分層分析..... | 58 |
| 表 4-16 | 68 名肝硬化病例與 222 名對照之致肝硬化多重危險因子的條件羅吉斯複迴歸分析..... | 59 |
| 表 4-17 | 226 名對照組之年齡、性別、一般飲食習慣及生活習慣對於血清維生素 A 濃度影響之單變項分析..... | 60 |
| 表 4-18 | 222 名對照組血清維生素 A 濃度相關因子之多單變項線性迴歸分析分析..... | 61 |
| 表 5-1 | 對照組按 anti-HCV 狀態分層後血清維生素 A 濃度與 HBsAg 帶原狀態分層分析..... | 62 |
| 表 5-2 | 對照組按 HBsAg 帶原狀態分層後血清維生素 A 濃度與 anti-HCV 狀態分層分析..... | 62 |
| 表 5-3 | 肝硬化病例組依其追蹤年數之血清維生素 A 及維生素 E 濃度的分布.... | 63 |

本研究係利用「社區性常見癌症篩檢研究」計畫所建立之肝細胞癌追從世代的研究對象，以重疊病例對照研究法來探討血清維生素A濃度與罹患肝硬化的相關。在長達7年時間對高危險群進行追蹤檢查，共有80名新發肝硬化病例(男性70名、女性10名)，病例組與對照組以1:4比例，並以年齡、性別、居住地及採血時間配對，對照組共300名。其中有血清檢體分析者病例組69名，對照組235名。

資料分析結果發現HBsAg帶原者之致肝硬化相對危險性為陰性者的5.30倍(95% CI=2.77-10.14)；進一步以HBsAg帶原者作HBeAg陽性狀態分析，結果顯示在HBeAg陽性者之致肝硬化相對危險性為陰性者的3.59倍(95% CI=1.59-8.12)。在多變項分析中，anti-HCV陽性者之致肝硬化危險性為陰性者的4.24倍(95% CI=1.06-16.98)。血清維生素A濃度在單變項分析中，濃度在0.43-0.52 ug/mL和>0.52 ug/mL者之致肝硬化相對危險性為濃度<0.43 ug/mL者的0.31倍(95% CI=0.15-0.66)和0.12倍(95% CI=0.05-0.28)，且趨勢檢定呈統計學顯著性(p=0.001)；而多變項分析模式中血清維生素A濃度0.43-0.52 ug/mL和>0.52 ug/mL之致肝硬化相對危險性為濃度<0.43 ug/mL者之0.31倍(95% CI=0.13-0.76)和0.10倍(95% CI=0.04-0.26)。而無論研究個案抽菸或喝酒與否，血清維生素A濃度與致肝硬化危險性均呈現顯著的負相關。

關鍵詞：視黃醇、肝硬化、重疊病例對照研究

Abstract

To assess the etiologic role of serum retinol levels in the development of liver cirrhosis, a high-risk population-based nested case-control study, which utilized a cohort from a community-based liver cancer screening program in seven townships in Taiwan, was conducted between 1991 and 1997. A total of 80 incident cases of liver cirrhosis were identified as the case group. In addition, 300 controls, which matched to cases by sex, age, residential areas and blood collection time(\pm 3 month), were selected from the cohort. Subsequently, 69 cases and 235 matched controls who had adequate serum samples for analysis were included in this study. The chronic hepatitis B virus carrier status was significantly associated with the risk of liver cirrhosis(adjusted odds ratio [OR]=5.30, 95% CI=2.77-10.14). Furthermore, HBeAg-positive carriers had a significantly elevated risk of liver cirrhosis, as compared with HBeAg-negative carriers (adjusted OR=3.59, 95% CI=1.59-8.12). In the multivariate analysis, anti-HCV positive was significantly associated with the risk of liver cirrhosis (adjusted odds ratio =4.24 95% CI=1.06-16.98). Serum retinol levels were significantly associated with the risk of liver cirrhosis. As compared with subjects with serum retinol level of less than 0.43 μ g/mL, the ORs for individuals with serum retinol level of 0.43-0.52 μ g/mL and of greater than 0.52 μ g/mL were 0.31(95% CI=0.13-0.76) and 0.10(CI=0.04-0.26), respectively; with a significant dose-response relationship($p=0.001$).

Key words: retinol, liver cirrhosis, nested case-control study

第一章 前言

在台灣地區肝癌、肝硬化及慢性肝炎等疾病一直為國人之重要死因，由行政院衛生署編製 79-86 年的衛生統計資料顯示：台灣地區每年總死亡人數中死於有關肝臟方面疾病(肝癌、慢性肝炎及肝硬化)佔總死因百分比由民國 80 年的 7.15 上升至民國 86 年的 8.89(見圖 1)，肝癌之每十萬人口死亡率由 80 年的 18.92 人上升至 86 年的 27 人(見圖 2)。而慢性肝炎及肝硬化在民國 41 年，居國人主要死因第十四位，而後至民國六十年起進入前十大死因第八位，至目前民國 86 年則為十大死因之第六位。以年齡別校正後慢性肝炎及肝硬化死亡率來比較，民國 79 年為每十萬人口 20.65 人至民國 86 年為每十萬人口 21.92 人，呈現略微增加(見圖 2)。

以性別來看，在以年齡別校正後台灣地區慢性肝炎及肝硬化死亡率以男性高於女性，且男性死亡率增加情形遠女性高(見圖二)。在男性方面由民國 79 年的每十萬人口 29.33 人至 86 年的每十萬人口 31.59 人，同期女性則為每十萬人口 11.22 人至每十萬人口 11.72 人。

以年齡別來看(見圖 3)，歷年的趨勢相似，慢性肝炎及肝硬化的死亡率隨著年齡升高而上升，而且均於 25-29 歲以後即快速上升。若進一步以性別分析(見圖 4、5)，則可以發現男性與女性有不同的年齡別死亡率之趨勢圖。男性在 25-29 歲後死亡率即快速向上升高，至 50-69 歲間趨於平緩，而後再陡升。而在女性方面則在 40-44 歲後死亡率開始向上升高。

由上述資料可以了解目前台灣地區平均每 100 個死亡者中

約有 8.89 個人是死於肝臟方面疾病，因此以公共衛生角度來看，對於肝臟疾病防治是個相當重要的課題。

惡性腫瘤自民國 71 年起為國人十大死因之首(行政院衛生署,1990)，其中肝癌是國人重要的癌症死因，在民國 87 年佔國人主要癌症死因首位，因而國內已有一些關於肝癌危險因子的流行病學研究。綜合以往這些研究發現：B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)帶原狀態和 C 型肝炎病毒(HCV)感染是台灣地區肝癌的重要危險因子 (Yu et al., 1991; Sun et al., 1996)。此外長期飲酒、抽菸習慣、黃麴毒素暴露、深綠色蔬菜攝食過少、血清維生素 A 濃度偏低，以及血清睪丸固酮濃度偏高，也被發現與國人肝癌的發生有關 (Yu et al., 1991; Yu et al., 1993; Yu et al., 1995a; Chen et al., 1996)。其中關於血清微量營養素與肝癌的相關性，根據台灣地區的研究發現血清維生素 A 濃度與肝癌的發生呈負相關 (Yu et al., 1995a; Pan et al., 1993)，低血清維生素 A 濃度者罹患肝癌之危險對比值可達 87 倍(95%CI：20-378)(Pan et al., 1993)。以營養學的角度來看，維生素 A 具有影響細胞生長及分化、控制胚胎的發育、調控某些分泌性蛋白基因的表現等功能。然而維生素 A 的吸收與運輸會受到肝臟本身功能狀況而變化，究竟是肝臟功能障礙而影響維生素 A 在體內的濃度呢？亦或是缺乏維生素 A 導致肝臟功能受損？目前僅動物實驗顯示暴露在毒性物質且缺乏維生素 A 營養素的肝臟細胞容易受損 (Parola et al., 1992)，證明維生素 A 對肝臟有預防性保護作用，而有關人體方面研究在國內外的研究大多以肝臟功能已有問題之個案為研究對象，因而無法更進一步判定血清微量營養素與肝疾的因果關係。

由於肝硬化不僅是國人重要的死因，也是肝癌的一個前期病灶，約有 70-91%的肝癌病人有肝硬化的病史 (Liaw et al., 1989; Tsukuma et al., 1993)，然而關於國人罹患肝硬化

之多重危險因子的探討則較少有系統性的流行病學研究資料 (Wang et al., 1994; Yu et al., 1997)。若以公共衛生防治肝臟疾病對國人健康衝擊的觀點而言，實有必要把流行病學探討的重心，往前挪移至以肝硬化為最終病灶來探討相關的危險因子。因此，本研究擬以重疊病例對照研究法，利用「社區性常見癌症篩檢研究」計畫所建立之肝細胞癌追蹤世代為研究對象來進行血清性維生素 A 與罹患肝硬化相關性的探討。

圖1：慢性肝炎及肝硬化、肝癌佔所有死亡人數百分比之歷年趨勢

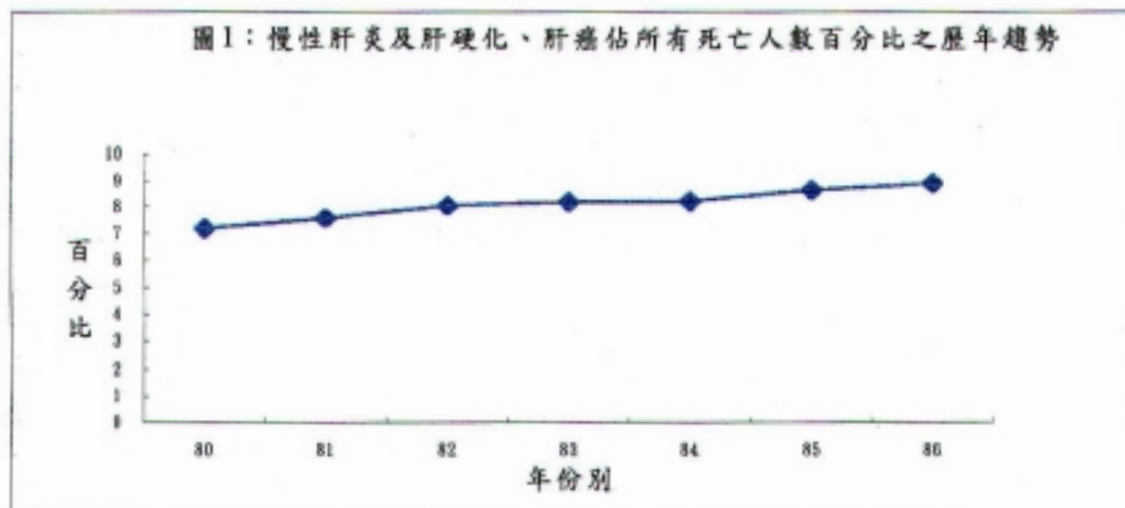


圖2、民國79-86年慢性肝炎及肝硬化年齡標準化死亡率

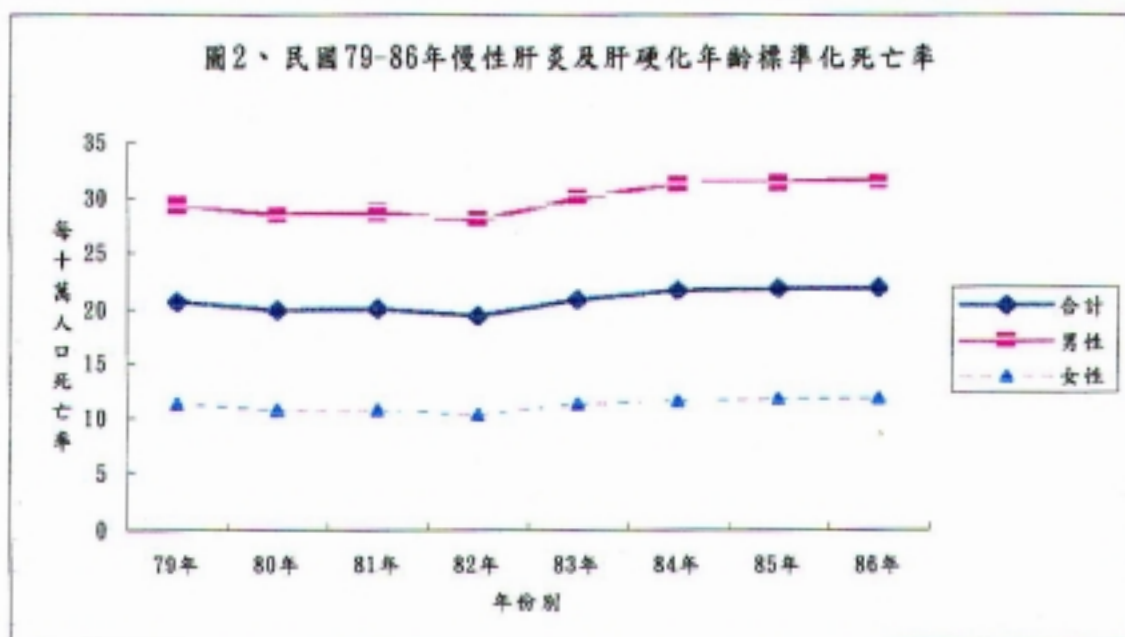


圖3：民國79-86年慢性肝炎及肝硬化年齡別死亡率分析

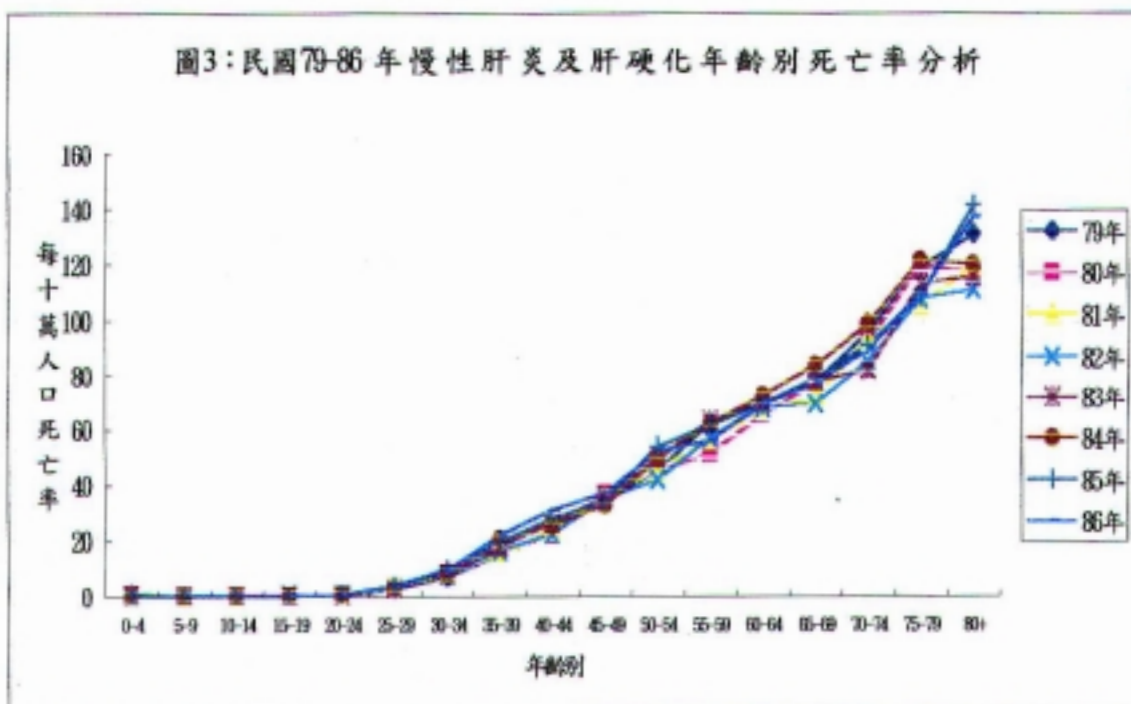


圖4：民國79-86年台灣地區男性慢性肝炎及肝硬化年齡別死亡率分析圖

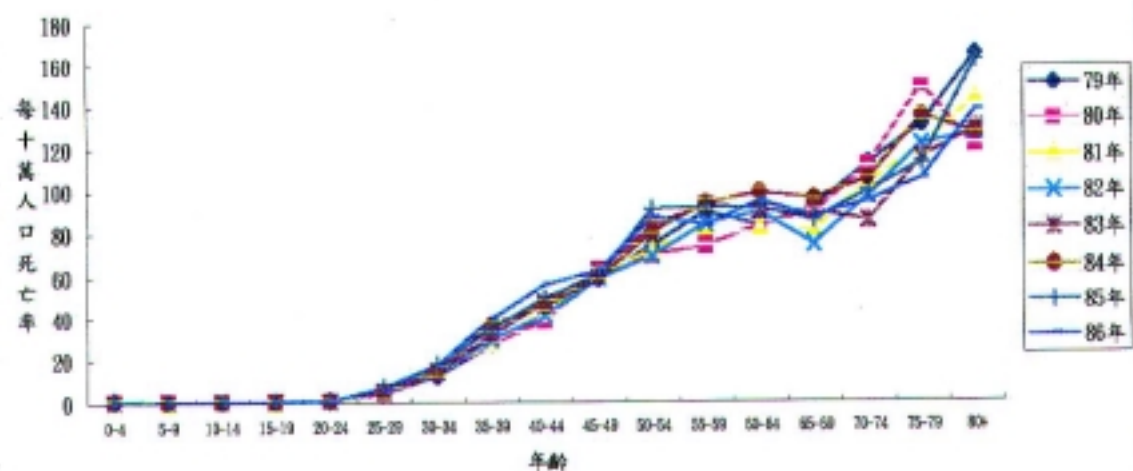
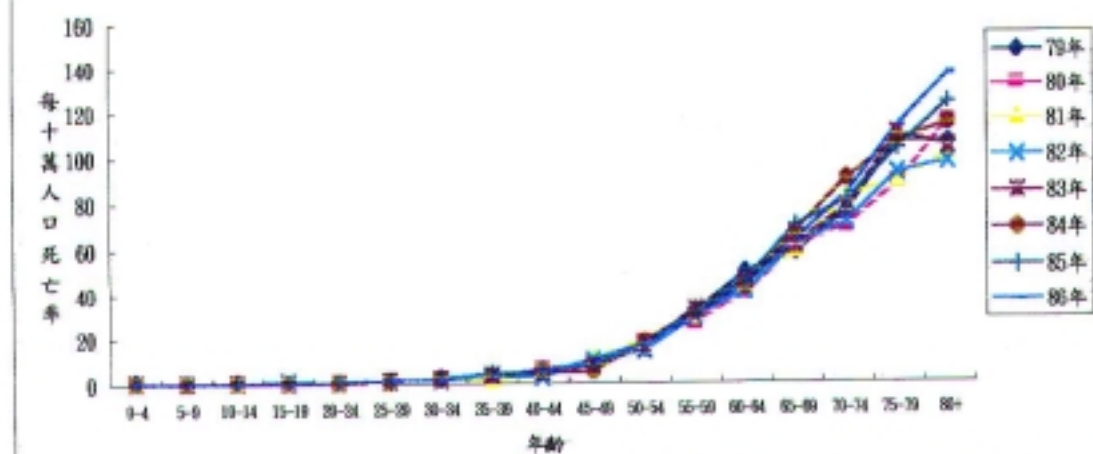


圖5：民國79-86年台灣地區女性慢性肝炎及肝硬化年齡別死亡率分析圖



第二章 文獻探討

第一節 肝硬化

肝臟是人體最大的器官，重量約為 3 磅，它位於右上腹腔、肋骨下方的位置。當肝臟因慢性疾病引起長期退化性發炎產生結疤硬化症狀，即為肝硬化。肝硬化會使肝臟血流變緩或阻塞，如此將影響營養、藥物、荷爾蒙、毒物在肝臟的運輸及代謝，亦會影響某些蛋白質在肝臟的合成。引起肝硬化常見原因為飲酒過量、病毒性肝炎(包括 B 型、C 型肝炎病毒所引起的肝炎)、具有肝臟毒性的環境毒物(如黃麴毒素)及遺傳性疾病如：膽囊纖維變性(cystic fibrosis)、alpha-1 抗胰蛋白酶缺乏(alpha-1 antitrypsin deficiency)、鐵色素沉著症(hemochromatosis), Wilson's disease, 半乳糖血症(galactosemia), 糖原質症(glycogen storage diseases)。另外，膽管若受阻而導致膽汁回流至肝臟亦會引起肝臟硬化。

第二節 肝硬化危險因子

目前已知之致肝硬化的環境危險因子包括 B 型肝炎病毒(HBV)感染、C 型肝炎病毒(HCV)感染、抽菸、飲酒、暴露於黃麴毒素等，茲分述如下：

一、肝炎病毒感染：B 型肝炎病毒及 C 型肝炎病毒

B 型肝炎病毒為一 42 nm 大之雙股 DNA 病毒，其核心(HBcAg)大小為 27 nm，外包一層脂蛋白外套，此外套包含 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)。B 型肝炎病毒可經由血液、體液之途徑來傳染，其感染途徑可分為垂直感染(母體傳染胎兒)及水平感染(如：使用受污染針頭、輸血、性交)。B 型肝炎病毒感染狀態是以血清學檢驗來判讀如 anti-HBc 陽性表示已被感染，HBeAg

陽性表示病毒正在體內複製，病患具有高傳染力，而 IgM-anti-HBs 陽性表示最近之感染。一般急性肝炎患者帶 HBsAg 帶原狀態不超過 6 個月，若超過 6 個月以上則成為慢性帶原者。研究結果指出感染年齡是決定 HBsAg 帶原狀態的主要決定因子，其中幼兒早期感染約有 70%-90% 會成為慢性帶原者 (Chen et al., 1996; McMahon et al., 1985)，台灣地區一般族群之帶原率 15-20%，而感染率則可高達 80% 以上 (Sung et al., 1984)。根據在不同族群所作流行病學研究指出 B 型肝炎感染後若成為慢性帶原者，其罹患肝硬化及肝癌的危險性確實顯著高於非帶原者 (Beasley et al., 1981; Yu et al., 1997)，B 型肝炎病毒可說是肝硬化、肝癌的重要危險因子。

自從美國 Chiron 公司的研究人員利用分子生物學的技術在 1989 年發現 C 型肝炎病毒的基因構造，隨後並發展出血清學的檢驗方法 (Kuo et al., 1989) 後，世界各地的研究均一致的指出 C 型肝炎病毒是罹患肝炎、肝硬化及肝癌的重要危險因子 (Bruix et al., 1989; Tanaka et al., 1991; Yu et al., 1991; Simonetti et al., 1992)。C 型肝炎病毒為一種直徑 30 nm-50 nm 具脂質外套的 RNA 病毒。其主要的傳染途徑係透過受此一病毒污染的血液製劑、針頭等醫療器械之經皮感染 (parenteral transmission)、性行為傳染及母子間垂直感染 (MacDonald et al., 1996; Dienstag et al., 1997)。

然而，C 型肝炎病毒感染之流行病學主要特徵之一是約有 1/2 至 2/3 的受感染者，其感染途徑仍不明 (Alter et al., 1992; Chen., 1996)。C 型肝炎病毒感染後，大部份受感染者係呈無症狀或輕微，至少有 50% 以上形成慢性肝炎 (Chen, 1996; Seeff, 1997)，而這些慢性 C 型肝炎帶原者約有 20% 會成為肝硬化 (Alter, 1990)。

Chen 在 1994 年研究指出無論是 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒引起的肝硬化，患者一旦成為肝硬化，則每年發展為肝癌

的發生率為 3-5% (Chen et al.,1994)。

誠如前述，C 型肝炎病毒是致肝硬化及肝癌的重要危險因子，特別是在 HBsAg 陰性患者(Chen et al.,1990; Yu et al.,1991)。另外同時感染 B 型肝炎病毒及 C 型肝炎病毒發現會顯著提高致肝硬化及肝癌的危險性(Kaklamani et al.,1991; Tsai et al.,1994),如 Tsai 等人在 1994 年的病例對照研究顯示若同時感染 B 型肝炎病毒及 C 型肝炎病毒發現會顯著提高致肝硬化及肝癌的危險性(肝硬化與健康對照組 OR=43.42, 95% CI=8.97-209.96; 肝癌與健康對照組 OR=76, 95% CI=15.4-374.92)(Tsai et al.,1994)。

二 飲酒

酒精代謝主要在肝臟，其代謝途徑有二：一是利用醇類脫氫酶(alcohol dehydrogenase)及乙醛脫氫酶(acetaldehyde dehydrogenase)，二是利用微粒體細胞色素 P-450(微粒體酒精氧化系統, MEOS)。過量酒精的攝取會降低體內具抗氧化性質營養素濃度(Suematsu et al.,1990)及增加脂質過氧化程度(lipid peroxidation)(Corrao et al.,1993; Clot et al.,1994)。如 Clot 等人於 1994 年的病例對照研究顯示，在酒精性肝硬化病人過去 10 年間每日飲酒大於 100 克者其血漿中脂質氫過氧化物(lipid hydroperoxides)、紅血球 malonildialdehyde 的濃度分別比健康對照組及每日飲酒小於 100 克者高出 5 倍和 4 倍($p < 0.0001$)(Clot et al,1994)。

抗氧化性質營養素濃度降低使肝臟細胞對於自由基、脂質過氧化抵抗能力降低，進而容易使胞膜受損產生病變。因此長期、過量攝取酒精會對肝臟細胞產生傷害。在 1992 年 Batey 等人在澳洲的研究顯示，在男性每天飲酒超過 40 g 以上得肝硬化危險性為不喝酒者的 9 倍(95% CI=3.1-24)，女性則為 57 倍(95% CI=6.4~500)(Batey et al.,1992)；另外，在一些研究

中顯示飲酒與其他危險因子如B型肝炎病毒、C型肝炎病毒者共同作用更能增加得肝癌、肝硬化的危險性(Tsai et al., 1993; Yu et al., 1997; Pan et al., 1997; Serfaty et al., 1997; Corrao et al., 1997,)

三、抽菸

香菸中含有相當多的化學致癌物，其中最為人們注意的有：多環芳香碳氫化合物(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、芳香胺(aromatic amines)、亞硝胺(nitrosamines)、揮發性化合物(如苯、氯)、無機物(砷、鉻)等。這些化合物具有生物活性，目前被視為許多癌症的可能致癌物質。綜合國內外的流行病學研究顯示抽菸與肝硬化和肝癌之相關，並未有一致的結果(Lam et al., 1982; Yu et al., 1983; Chen et al., 1991)；其中在Yu等人在1997年所作慢性B型肝炎帶原者的世代追蹤研究顯示抽菸為肝硬化的危險因子(≥ 20 支/天相對於不抽菸者者之RR=2.13, 95%CI= 1.21-3.74)，且抽菸與其他危險因子如飲酒、HBeAg之共同作用更能增加得肝癌、肝硬化的危險性(Yu et al., 1997)。另外，抽菸是肝癌的危險因子，則見諸於Lam等人1992年的研究(Lam et al., 1992)。

四、黃麴毒素

黃麴毒素是由*Aspergillus spp* 及*Penicillium spp* 中某些菌種所產生之一系列代謝物質，其中以*A. flavus* 及*A. parasiticus* 產生的毒素能力最強。這些黴菌為好氧性微生物，性喜生長在含高量碳水化合物的穀類，尤以穀物含水量在18~20%，溫度在20~25°C 時最容易生長。這些黴菌很容易在烹煮過程中殺死，然其所產生的代謝物質—黃麴毒素需在260°C以上才能破壞。台灣地區氣候高溫多濕，穀物易受黴菌

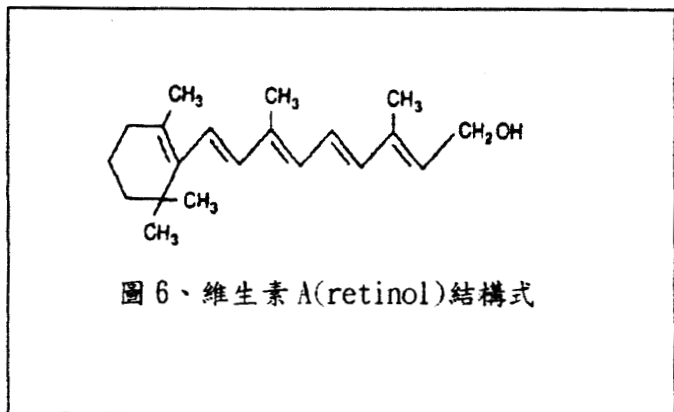
感染與腐生，而黃麴毒素 B_1 (AFB_1)為黴菌毒素中具有高度毒性及致癌性(Eaton et al., 1994)， AFB_1 經過細胞內酵素如 cytochrome P450s 代謝物形成黃麴毒素環氧基(AFB_1 -epoxide)，此一物質為一具有活性的中間代謝物，可進一步與 DNA 結合形成黃麴毒素 B_1 -DNA 鍵結物，或與血清白蛋白(albumin) 形成 AFB_1 -albumin 的鍵結物。這些黃麴毒素經代謝後所形成的鍵結物在流行病學研究中已被用為生物有效劑量 (biologically effective dose) 的生物標記來探討其致肝癌的危險性(Gan et al., 1988)，Yu 等人在 1994 年對老鼠肝細胞的實驗顯示 AFB_1 給與劑量與 AFB_1 -DNA 鍵結物呈明顯劑量效應 (Yu et al., 1994)。

根據中國大陸及非洲等黃麴毒素高暴露及肝癌好發地區所作的研究顯示黃麴毒素之暴露是致肝癌的危險因子 (Groopman et al., 1992; Ross et al., 1992)，其中在中國大陸上海所作之重疊病例對照研究結果更發現 B 型肝炎病毒感染和黃麴毒素的暴露在致肝癌的危險性方面有顯著交互作用 (Ross et al., 1992)。至於國內的研究亦顯示暴露於黃麴毒素有顯著致肝癌危險性 (Chen et al., 1996a; Chen et al., 1996b; Wang et al., 1996)，例如 Wang 等人的研究指出在男性 HBsAg 陽性者血清 aflatoxin-albumin 鍵結物陽性者罹患肝癌危險性為陰性者 2.8 倍 (95%CI=0.9-9.1)，而在尿液中黃麴毒素代謝物含量高者相對於低者罹患肝癌之對比值 (odds ratio) 為 5.5 (95%CI=1.3-23.4) (Wang et al., 1996)。

第三節 血清維生素 A 營養元素

(1) 生化、生理學及代謝

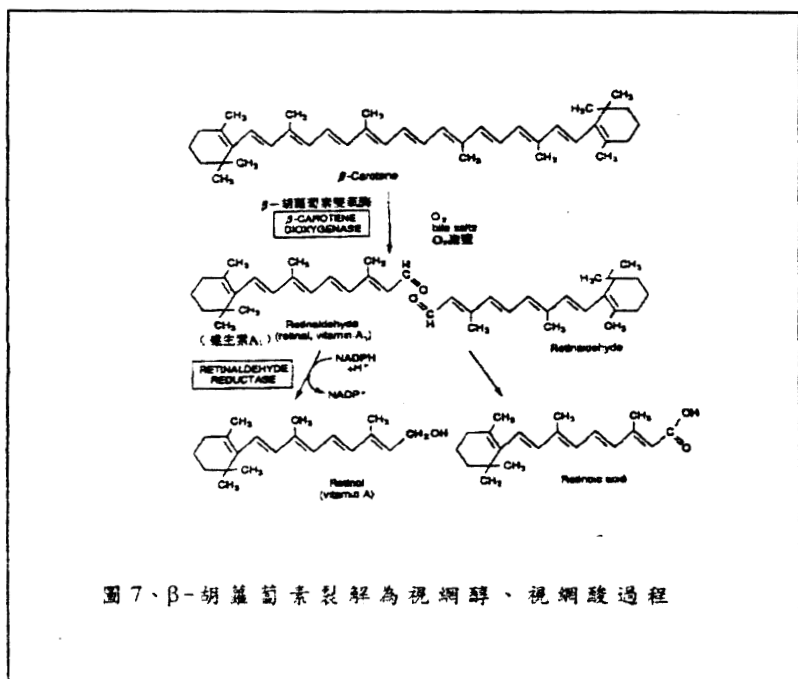
維生素 A 泛指具有維生素 A 生物活性的化合物總稱，具



有許多重要生物功能如：影響細胞生長及分化、控制胚胎的發育、調控某些分泌性蛋白基因的表現 (Bates, 1995)。因此，在人類及脊椎動物來說維生素 A 是維持生命、生長、生殖相當重要的營養素，若缺乏將引起

諸如：視力不良、智能遲滯、易感染、盲眼等症狀，甚至死亡 (Olson et al., 1969)。

目前維生素 A 可分為三類：醇類 (視網醇, retinol) (圖 6)、醛類 (視網醛, retinal)、酸類 (視網酸, retinoic acid) 及其合成衍生物，而在自然界中大部分以視網酯或 β -胡蘿蔔素的形式存在。



維生素 A 在人體內之吸收隨著在食物中形式不同而有不同，若以視網酯形式存在，則是透過腸內胰消化酶及腸消化酶作用變為視網醇，經吸收後再經酯化作用成為視網酯與乳糜微粒 (chylomicron) 結合；若以 β -胡蘿蔔素 (圖 7) 形式存在，在小腸中經 β -胡蘿蔔素雙氧酶 (β -carotene

dioxygenase)催化作用產生裂解為視網醛(retinal)，視網醛再經視網醛還原酶(retinal reductase)還原為視網醇，再進行酯化反應與乳糜微粒結合。乳糜微粒藉淋巴系統進入血液循環至肝臟以酯類型式貯存。貯存在肝臟中的視網酯經水解作用後成為視網醇，視網醇再與主體視網醇結合蛋白(apo-retinol binding protein, apo-RBP)結合成為全視網醇結合蛋白(holo-retinol binding protein, holo-RBP)，進入血漿與前白蛋白(pre-albumin)結合成複合物在血液循環運送至各組織細胞。

肝臟是維生素 A 相當重要的貯存場所，約有 90% 以上是貯存在 Ito cell 中(Wanless et al, 1983)，只要肝臟有足夠的貯存量就能使血液中的視網醇維持一定濃度(正常濃度為 0.3-0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)(Nierenberg et al., 1987)，因此在人體中血清維生素 A(retinol)濃度經嚴格調控機制常能維持在一正常範圍。

然而有些因素會影響維生素 A 在體內之代謝，例如：酒精會加速維生素 A 代謝及自肝臟細胞外移動速度，其原因為酒精刺激肝細胞微粒體(microsomal)cytochrome P-450 的活性，而 cytochrome P-450 與維生素 A 代謝又有相當密切關係(Loten et al., 1977; Leo et al., 1983)；肝臟病變影響 RBP(retinol-binding protein)的合成，使維生素 A 在體內運輸發生障礙。

(2) 維生素 A 預防疾病相關研究

由於維生素 A 對細胞具有許多重要功能，在癌症方面來說，一般認為可誘導癌細胞的終端分化(terminal differentiation)而不再繼續分裂增殖。Lotan 等人在 1977 年的實驗研究顯示以維生素 A 酸(retinoic acid)處理癌化細胞時在癌細胞數量上呈現抑制作用(Lotan et al., 1977)；另外，維生素 A 亦被發現具有抑制某些有毒代謝物的產生，而這些有

毒代謝物的產生具有致突變性和致癌性。例如，Yu 等人對老鼠的肝細胞實驗中發現維生素 A 抑制黃麴毒素-DNA 鍵結物產生呈顯著劑量效應(Yu et al., 1994b)。因此，此一抑制作用的特性維生素 A 預防和治療疾病方面是相當值得注意。

然而，維生素 A 若攝取過量亦會有肝毒性且若與其他危險因子共同作用對肝臟的影響更大，例如，在 1998 年 Corrao 等人的研究，顯示在高攝取維生素 A 情形下致肝硬化危險性為對照組的 33.6 倍(95%CI=1.2-979.9)，若合併酒精攝取情形來看，在高攝取維生素 A 及每天飲酒小於 50 g 者得肝硬化危險為低攝取維生素 A 且不喝酒者的 45 倍(95%CI=2.6-774.6)(Corrao et al, 1998)。其他相關於維生素 A 與致肝硬化相關性的研究結果整理如表 2-1 所示。

表 2、維生素 A 與肝硬化相關研究

| 作者/年代 | 地點 | 研究方法/ 維生素 A 的測量 | 對象 | 重要結果 |
|--------------------|-----|----------------------------|--|---|
| Kaplan 等人/ 1988 | 英國 | 病例分析/ 血清檢驗 | 52 位 PBC ¹ 病人依嚴重程度分層： 第 1-2 級有 21 位 第 3-4 級有 31 位 | C. C. ¹ = -0.52, p < 0.001 血清維生素 A 濃度與 PBC 嚴重度呈負相關 |
| Nyberg 等人/ 1988 | 瑞典 | 病例對照/ 血清檢驗 | 44 位病例 25 位對照 以年齡及性別配對 | PBC 患者血清維生素 A 較對照組顯著偏低(1.3±0.7 vs. 1.8±0.6 umol/L, p < 0.001) |
| Leo 等人/ 1993 | 美國 | 病例對照/ 血清檢驗 | 20 位對照組 13 位酒精性肝炎 11 位非酒精性肝病 7 位酒精性肝硬化 | 酒精性肝硬化與對照組之血清 retinoid 濃度有顯著不同(1.2±0.22 vs. 2.25 ± 0.12 umol/L, p < 0.01) |
| Corrao 等人/ 1998 | 義大利 | 病例對照法/ FFQ ¹ | 病例組：115 位 對照組：167 位 | 1. 高攝取維生素 A 得肝硬化危險性之 OR=12.7(95%CI=1.2-130.1) 2. 高攝取維生素 A 及飲酒(0, <50 g, >50 g)對致肝硬化有劑量效應：OR=33.6、45.0、213.4 |

¹ LDAI : Lifetime daily alcohol intake. FFQ : food frequency questionnaire, C.C. : correlation coefficient , PBC : primary biliary cirrhosis

第三章 材料與方法

第一節 研究對象

本研究是利用「社區性常見癌症篩檢研究」計畫所建立之肝細胞癌追蹤世代的研究對象，以重疊病例對照研究法來探討血清維生素 A 與罹患肝硬化的相關。

此一研究世代的建立係自民國 80 年起於三芝鄉、竹東鎮、朴子市、高樹鄉、馬公市、湖西鄉和白沙鄉等七個社區所有 30 至 64 歲男女性為研究對象，共有 47,079 名男性及 3,850 名女性。

對於參加篩檢之居民進行肝癌、子宮頸癌、大腸癌和鼻咽癌的篩檢，該研究中社區肝癌的篩檢基本上係採用兩階段篩檢法：初段篩檢係以血清標記，包括 B 型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)、甲型胎兒蛋白 (AFP)、肝功能指標的胺基丙酸轉胺酶 (ALT) 及天門冬酸轉胺酶 (AST)、C 型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 以及一等親之肝癌及肝硬化病史作為判定依據。次段篩檢則係針對 HBsAg 陽性或 anti-HCV 陽性或 AFP \geq 20 ng/mL 或 AST \geq 40 IU/L 或 ALT \geq 45 IU/L 或有一等親肝癌或肝硬化病史者進行腹部超音波掃瞄。隨後之追蹤篩檢則是針對腹部超音波檢查結果為慢性肝病、肝硬化、肝血管瘤、肝偽腫瘤或 AFP 持續 \geq 20 ng/mL 的個案進行每 3 個月或 6 個月之密集追蹤(如圖 8 所示)。此一超音波掃瞄工作是由肝膽專科醫師至社區研究站，使用機型 Toshiba SAL-38B 及 SSA-240A 的超音波機器來進行。HBsAg、anti-HCV 及 AFP 係以酵素免疫分析法，利用商用試劑 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) 來檢驗，而 ALT 和 AST 則是以血清生化自動分析儀 (Hitachi Model 736, Japan) 利用市售試劑 (Biomerieux, Meryl'Etoile, France) 來檢驗。

此一研究總共自戶政事務所抄錄到七個研究社區之 47,079 名 30-64 歲男性設籍居民，以及澎湖縣白沙鄉與湖西鄉之 3,850 名 30-64 歲女性設籍居民。經過書面及電話通知，共有 12,024 名男性及 1,800 名女性個案參與初段篩檢研究。符合接受次段篩檢的人數有 3,711 名男性及 622 名女性，而實際參與第二階段篩檢者有 3,404 名男性及 563 名女性。在每一篩檢階段中，每名研究個案均由研究站研究人員進行血液和尿液檢體的採集及標準化結構式問卷的訪視。該研究之詳細收案步驟如參考文獻(Chen et al., 1995)。

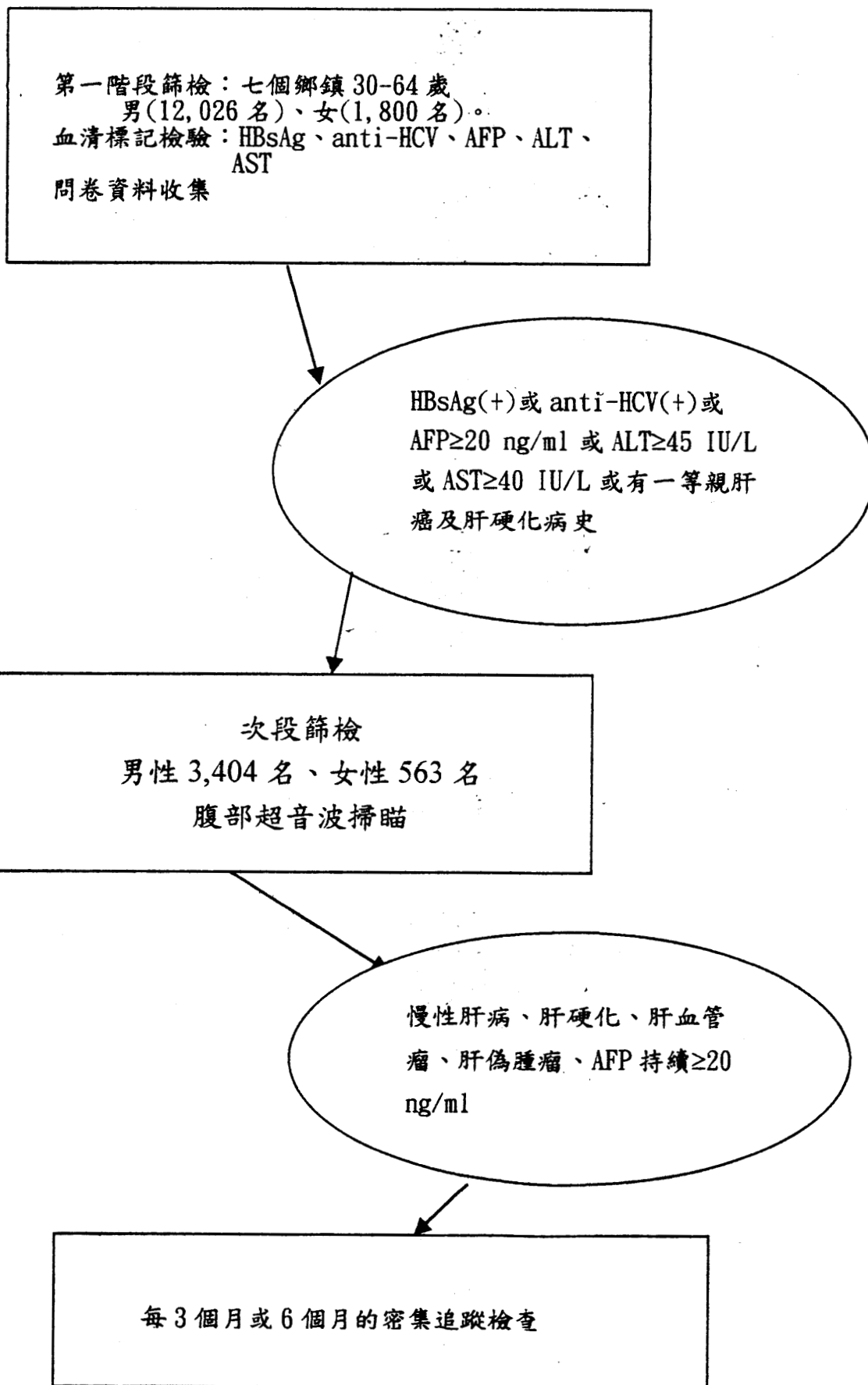


圖 8、「社區性常見癌症篩檢研究」研究架構

一、重疊病例對照研究設計

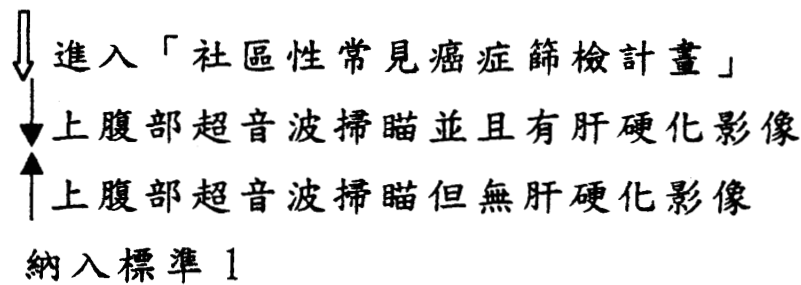
「社區性常見癌症篩檢研究」計畫係採用同期追蹤研究法 (concurrent prospective study) 來進行篩檢追蹤。本研究係以此一追蹤研究世代中於追蹤研究期間所累積發生的肝硬化病例為病例組，並以於追蹤期間經超音波檢查為正常的個案為對照組，於同期追蹤期間進行病例對照研究，此即為重疊病例對照研究 (nested case-control study)。此一研究設計的好處是可以避免傳統病例對照研究中，因病例組罹病狀態造成血清維生素 A 的變化而造成因果時序性建立的困難。同時亦可避免病例組罹病狀態影響問卷資料的效度。

二、重疊病例對照研究個案的選取

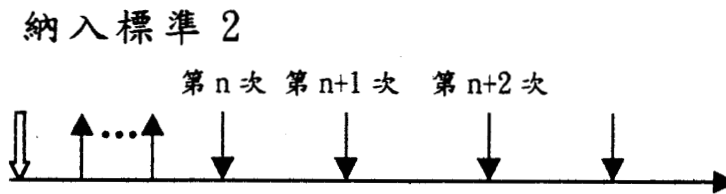
本研究之病例組與對照組係自參加「社區性常見癌症篩檢研究」第二階段篩檢之民眾來選取。其選取條件分述如下：

(1) 肝硬化病例組

本研究肝硬化病例定義係依據專科醫師腹部超音波掃瞄定期追蹤後，個案歷次超音波掃瞄結果配合醫師超音波掃瞄錄影帶查詢，若符合下列兩種標準之一者納入研究對象：1) 連續兩次之上腹部超音波掃瞄皆有肝硬化影像，並且兩次超音波掃瞄的時間間隔大於 6 個月者。2) 連續三次或三次以上之上腹部超音波掃瞄均有肝硬化影像者 (如圖 9 所示)。除了符合前述條件外，若於收案第一年超音波掃瞄有肝硬化影像者即視為肝硬化盛行病例而不列入本研究病例組 (共有 140 名)，計本研究病例組有 80 名 (男性病例 70 名，女性病例 10 名)，這 80 名病例有 47 名係符合標準 1，有 33 名符合標準 2。另外，這 80 名病例個案中有 91.3% 的個案在歷年收案過程中，接受腹部超音波掃瞄次數在 3-6 次之間。



第 n 次超音波掃描至第 n+1 次超音波掃描之時間隔 \geq 六個月



連續三次超音波掃瞄有肝硬化影像者

圖 9、肝硬化病例納入條件

(2) 對照組個案

本研究對照組個案係來自同一肝癌長期追蹤世代的研究對象。對照組的合適條件為腹部超音波掃瞄結果並無肝硬化、肝偽腫瘤、肝血管瘤及慢性肝病者。對照組的選取是按照病例組年齡(± 5 歲)、性別、居住地及採血時間(± 3 個月)，以 1:4 的病例對照比例隨機選出的研究個案。按照這些條件本研究共選取了 300 名對照個案。不同於病例個案的是，在這 300 名對照個案中有 98.7% 的個案之歷年腹部超音波掃瞄次數在 3 次以內。

(3) 肝炎病毒感染標記及肝功能生化指標的測量

「社區性常見癌症篩檢計畫」於 80 年收案時，即針對同意受檢個案進行肝炎病毒感染標記(HBsAg; anti-HCV)及肝功能

肝炎病毒標記及肝功能生化指標的檢驗方法如前面所述。

第二節 血清維生素 A(retinol)濃度測定

本研究利用「社區性常見癌症篩檢計畫」收案時之基線血清樣本來檢驗病例組與對照組研究個案血清維生素 A 及 E 的濃度。本研究是參考 Miller 等人於 1984 年所發表的實驗方法，以高效率液相層析法(HPLC)進行血清維生素 A 的測定(Miller et al., 1984)。

測量血清維生素 A 的實驗過程中包含了測定血清維生素 A 的回收率及再現性，同時為了避免系統性誤差產生，每一梯次的實驗乃同時包括病例及與其配對的對照血清樣本，而且是在不知受測樣本為病例或對照組的情況下進行實驗分析。本研究之肝硬化病例及對照個案血清樣本是來自長期追蹤的研究世代，其血清樣本大部份長期貯存在 -30°C 以下，根據 Comstock 等人 1993 年的研究結果指出維生素 A 在 -20°C 下儲存 15 年仍可維持穩定 (Comstock et al., 1993)。另外本研究在選取對照個案時，係採取與病例採血時間配對的方式，因此病例與對照個案血清樣本的貯存條件都一樣，所以血清樣本保存時間的長短、保存狀況之好壞等因素對於本研究中病例組個案和對照組個案血清維生素 A 測量的影響是一致的。

一、儀器設備

(1) 高效率液相層析儀：包括自動樣品注入器 (Shimadzu SIL-9A AUTO INJECTOR)、溶液遞送幫浦 (Shimadzu LC-10AT LIQUID CHROMATOGRAPH)、紫外光-可見光多波長檢測器 (Shimadzu Spd-10AV UV-VIS detector)、積分儀 (Shimadzu CBM-101 COMMUNICATIONS BUS MODULE)。

- (2)分離管：使用 SUPELCOSIL LC-18，內徑 4.6 mm、長度 25 cm、內部填充顆粒直徑 5 μm 。
- (3)移動相：使用 LC 級甲醇(methanol)、氘甲烷(acetonitrile)及氘仿(chloroform)的混合液，混合比例為 47：55：10。溶液混合均勻後以 0.45 μm 的濾膜過濾，再以超音波震盪 30 分鐘。

二、藥品

標準品使用全反式視網醇 (all trans-retinol) 及 α -tocopherol acetate，藥品均購自 Sigma 公司。LC 級甲醇、氘甲烷及氘仿、乙醇、石油醚則購自 Merck 公司。

三、標準溶液的配製

維生素 A 及 α -tocopherol acetate 溶液的配製均在避光的環境下進行，所使用的溶劑氘仿、絕對酒精以 0.45 μm 的濾膜過濾。配製時首先以少量氘仿溶解，再以乙醇稀釋，其中維生素 A 稀釋成七種不同的濃度(維生素 A 濃度範圍為 0.1-1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而 α -tocopherol acetate 只配製單一種濃度 25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (內部標準品)。

四、標準曲線

以七種不同濃度的維生素 A 及標準溶液各取 50 μL ，與 α -tocopherol acetate 及乙醇各取 50 μL 混合，置入自動樣品注入器，注入 15 μl 的混合液於層析儀中分析(圖 10)，以分析圖譜層峰的標準液濃度比例(維生素 A 與內部標準品濃度之比例)與面積比例(維生素 A 與內部標準品濃度面積之比例)繪成標準曲線(如圖 11)。

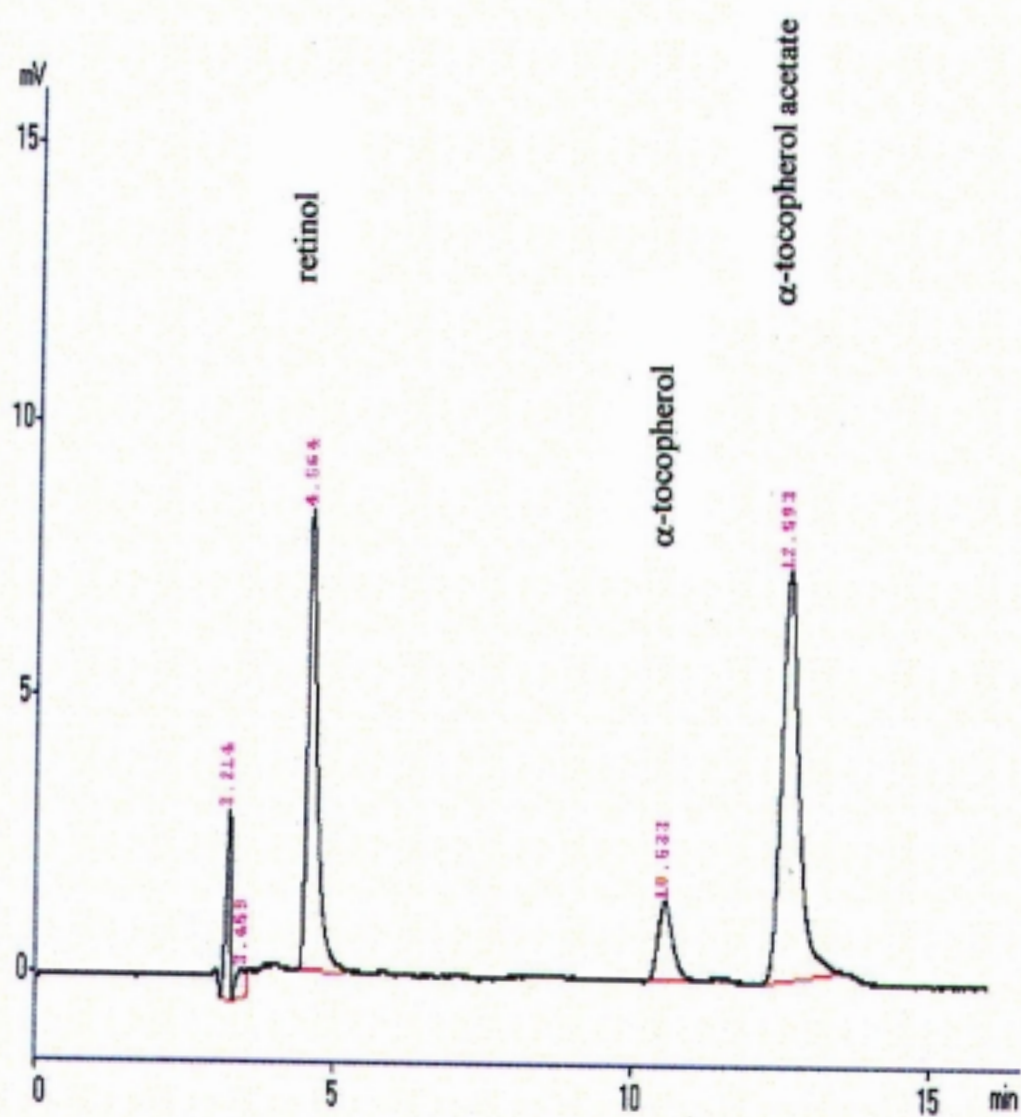
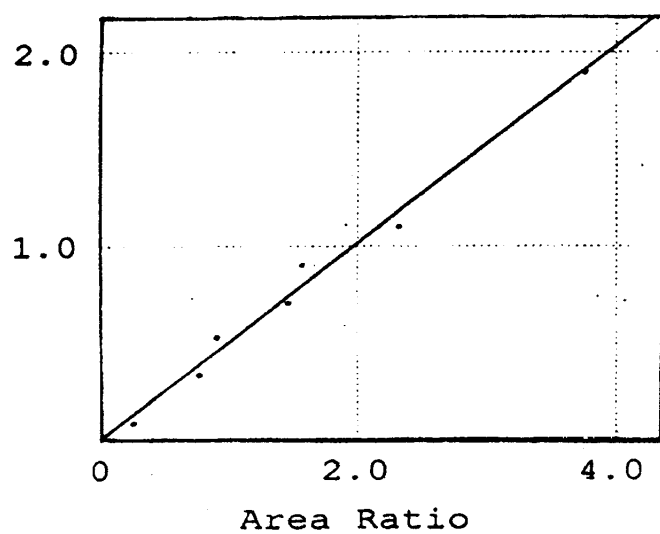


圖 10、標準溶液維生素 A 及 α-tocopherol acetate 層析圖

Conc Ratio



$R^2=0.98$

圖 11、維生素 A 標準溶液曲線

五、樣品前處理及分析

以 100 μL 的血清加入 100 μL 的 α -tocopherol acetate (濃度 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，震盪 30 秒。再加入 400 μL 的石油醚，震盪 5 分鐘後，以離心機離心 (1000 rpm/min) 5 分鐘，取上層澄清液。

將剩餘的下層溶液再加入 100 μL 乙醇 (絕對酒精)，震盪 30 秒，加入 400 μL 石油醚震盪 5 分鐘後，以離心機離心 (1000 rpm/min) 5 分鐘，取上層澄清液。

將兩次萃取的上層澄清液混合，以氮氣吹乾，加 100 μL 的乙醇 (絕對酒精)，混合均勻，置於自動樣品注入器，注射樣品量 15 μL ，溶液遞送幫浦流速設定為 1 ml/min，紫外光多波長檢測器的設定 6 分鐘內波長設定為 325nm 來偵測維生素 A。

六、維生素 A 濃度測量的回收率、再現性及重覆解凍測試

(1) 回收率

血清維生素 A 的回收率是利用同一濃度的維 $R^2=0.99$ 標準溶液與一未知濃度血清分別混合及萃取分析，其步驟如下：

- 1) 取 100 μL 未知血清樣品 + 100 μL INT (內部標準品)，其萃取步驟如 (五) 所述，共測 3 個樣品。
- 2) 取 100 μL 未知血清樣品 + 100 μL 標準溶液 (含已知濃度維生素 A 及 INT)，其萃取步驟如 (五) 所述，共測 3 個樣品。

計算公式如下：

維生素 A 回收率：【分析步驟 2) 的維生素 A 濃度 - 分析步驟 1) 的維生素 A 濃度】 \div 標準溶液之維生素 A 濃度。

三次測試結果維生素 A 的回收率為 82.64%、90.8%、93.13%。

(2) 再現性

利用上述步驟測得血清維生素 A 濃度計算其變異係數。三次測試結果維生素 A 的變異係數為 2.3%、7.4%、2.3%。

(3) 重覆解凍

本研究為了瞭解血清檢體經重覆解凍後對於測量血清維生素 A 濃度的影響，乃將血清樣本冰存在約 $-4^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 環境下，重覆解凍四次，每次間隔 4 小時以上，測維生素 A 濃度的變化是否因重覆解凍及溫度而產生變化。其結果如下：

表 3、重覆解凍結果分析

| 維生素A | | |
|--------------------------------|-------|-------------|
| 平均值($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | |
| 第一次解凍 | 0.598 | $P^*=0.209$ |
| 第二次解凍 | 0.657 | |
| 第三次解凍 | 0.640 | |
| 第四次解凍 | 0.610 | |

*Kruskal Wallis test

由上述結果得知，本研究所採用的血清樣本在重覆解凍及不同溫度下之維生素 A 濃度的變化並沒有統計上顯著的差異。

第三節 問卷資料的收集

每一名研究個案在收案進入篩檢計畫時，均由經過訪視訓練之研究人員以標準化的結構式問卷進行訪視。問卷訪視內容包括基本人口學資料：社經地位如教育程度、職業等；飲食習慣如飲食狀態（蕃薯簽、豆類發酵食品、花生製品、素食習慣等）；生活習慣如抽菸量、喝酒頻率等；一等親家族病史如肝硬化與肝癌病史等。這些研究個案的問卷資料均在本研究之病例組、對照組確立之前即已收集，因此可避免因個案罹病狀態之不同而影響問卷訪視效度。

第四節 統計分析

本研究是以 SAS 等統計軟體來進行資料分析。

病例組與對照組在基本人口學變項，已知肝硬化危險因子(如：抽菸、喝酒、B型及C型肝炎病毒感染)、飲食習慣的分佈，係以卡方檢定其差異的統計顯著性，並計算各危險因子之勝算比(odds ratio)及其 95%信賴區間。在進行血清維生素 A 資料分析前，乃先檢視數值分佈的常態性以作必要的數值轉換；另外，本研究也使用殘差法(residual method)來校正個體總膽固醇濃度對於血清維生素 A 濃度測量的影響(Willett et al., 1986)。本研究是以對照組血清維生素 A 數值之第一四分位及中位數分三組來決定血清維生素 A 濃度分組的標準，此一主要危險因子之單變項及多變項調整對比值及其他危險因子與血清維生素 A 濃度之間的作用，係以條件羅吉斯複迴歸模式(conditional multiple logistic regression)來計算分析。

第四章 結果

第一節 人口學資料

在「社區性常見癌症篩檢研究」中自 80 年起收案後，對高危險群密集追蹤至 86 年 12 月止，以超音波掃瞄發現共有 220 名為肝硬化患者，其中進入研究第一年内掃瞄出有肝硬化者有 140 名(盛行病例)，另有 80 名(新發病例)為第二年後陸續追蹤檢查後診斷出來(第 2 年診斷出來的病例佔 80 名新發病例的 15.0%、第 3 年佔 32.5%、第 4 年佔 12.5%、第 5 年佔 10.0%、第 6 年佔 20.0%、第 7 年佔 10.0%)。對盛行病例與新發病例比較其在人口學特徵如年齡、性別、居住地及重要致肝硬化危險因子如抽菸、喝酒、HBsAg 帶原狀態和 anti-HCV 陽性狀態的差異，分析結果顯示，兩組間比較均無顯著差異(表 4-1)。

表 4-2、4-3 分別顯示在有血清檢體之 69 名病例與 11 名無血清檢體病例及有血清檢體 235 名對照與 65 名無血清檢體對照在人口學變項分布情形之比較。在病例組方面，有無血清檢體者在人口學變項之分布均無顯著差異。而在對照組方面，有無血清檢體者在居住地及教育程度等資料之分布上有所不同，其餘均無顯著差異。

表 4-4 顯示本次研究之 80 名病例與 300 名配對對照組在人口學特徵方面如：年齡、居住地、教育程度、血型和氏族及血清貯存時間等變項之比較，結果顯示兩組在這些變項均無顯著差異。

第二節 病例組與對照組在肝功能生化檢驗指數及甲型胎兒蛋白濃度之比較

表 4-5 為病例組與對照組在基礎收案時所測之血清 α -胎兒蛋白(AFP)、丙胺酸胺基轉移酶(ALT)及天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)分布上之比較，結果顯示在 AFP 方面，病例組之異常率(10.0%)顯著高於對照組(2.0%)，而在 ALT、AST 異常比率方面，病例組也高於對照組，但兩組之間的差異並未達到統計學顯著性。

第三節 肝炎病毒感染、生活習慣、飲食習慣、一等親家族肝癌或肝硬化病史及血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之相關性

表 4-6 為病例組與對照組在肝炎病毒感染(B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒)、生活習慣(抽菸、喝酒、嚼食檳榔)、飲食習慣(吃素、12 歲以前飲食史：包括花生製品、蕃薯簽及豆類食品的飲食頻率)及一等親肝癌或肝硬化家族病史等變項分析。結果發現只有 HBsAg 帶原狀態呈現顯著危險性：HBsAg 陽性者得肝硬化危險性為 HBsAg 陰性者的 5.30 倍(95% CI=2.77-10.14)。進一步在 HBsAg 陽性者中檢驗 HBeAg 狀態，顯示 HBeAg 陽性者得肝硬化的危險性為 HBeAg 陰性者的 3.59 倍(95% CI=1.59-8.12)。而 anti-HCV 陽性者其致肝硬化危險性為陰性者的 1.02 倍(95% CI=0.52-2.00)；一天抽菸 20 支以內及 20 支以上者致肝硬化危險性為不抽菸者的 0.64(95% CI=0.37-1.12)和 0.71(95% CI=0.19-2.68)倍；而有酒精攝取者致肝硬化危險性為無酒精攝取者 0.90 倍(95% CI=0.45-1.83)。上述這些變項與罹患肝硬化之相關性均未達統計顯著意義。

表 4-7 為血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化相關性的評估。結果顯示，在血清維生素 A 濃度與致肝硬化危險性呈現顯著統計意義且具劑量效應關係，維生素 A 濃度在 0.43-0.52 ug/mL 及 >0.52 ug/mL 的致肝硬化危險性為濃度在 0.43 ug/mL 以下的 0.31 倍(95% CI=0.15-0.66)和 0.12 倍(95% CI=0.05-0.28)。

第四節 B 型肝炎及 C 型肝炎病毒感染狀態與肝功能生化指數(ALT、AST)及血清維生素 A 濃度對致肝硬化相關性之分層分析

表 4-8 至 4-9 為 B 型肝炎及 C 型肝炎病毒感染狀態和肝功能生化指標(ALT、AST)異常狀態與致肝硬化相關性之分層分析。在表 4-8 中顯示在調整年齡、性別及 anti-HCV 陽性狀態後，HBsAg 陽性者無論其 ALT<45 IU/L 或 ALT≥45 IU/L 的之致肝硬化危險性分別為 HBsAg 陰性狀態且 ALT<45 IU/L 者的 6.25 倍(95% CI=2.73-14.31)和 21.40 倍(95% CI=6.84-66.99)，且趨勢檢定呈顯著統計意義(p=0.001)；而 HBsAg 與 AST 狀態分層分析亦有相似結果：即在調整年齡、性別及 anti-HCV 陽性狀態後，AST<40 IU/L 或 AST≥40 IU/L 之 HBsAg 陽性者的致肝硬化危險性分別為 HBsAg 陰性狀態且 AST<40 IU/L 者的 5.95 倍(95% CI=2.50-14.20)和 29.99 倍(95% CI=9.41-95.61)，且趨勢檢定呈顯著統計意義(p=0.001)。

表 4-9 為 anti-HCV 陽性狀態和 ALT、AST 異常狀態與罹患肝硬化相關性之分層分析。在調整年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，ALT≥45 IU/L 之 anti-HCV 陰性者、ALT<45 IU/L 或 ALT≥45 IU/L 之 anti-HCV 陽性者之致肝硬化危險性分別為 anti-HCV 陰性且 ALT<45 IU/L 者的 2.88 倍(95% CI=1.29-6.43)、4.66 倍(95% CI=1.51-14.41)和 7.49 倍(95% CI=1.87-30.00)，且趨勢

檢定呈顯著統計意義($p=0.001$)。而 anti-HCV 陽性狀態與 AST 異常狀態的分層分析中顯示，在調整年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，無論 anti-HCV 是否陽性，其 $AST \geq 40$ IU/L 者之致肝硬化危險性分別為 anti-HCV 陰性且 $AST < 40$ IU/L 者的 3.07 倍(95% CI=1.40-6.77)和 10.23 倍(95% CI=2.98-35.11)，且趨勢檢定呈顯著統計意義($p=0.001$)。

表 4-10、4-11 分別顯示 HBsAg 帶原狀態和血清維生素 A，以及 anti-HCV 陽性狀態與血清維生素 A 與致肝硬化危險性之分層分析。在調整年齡、性別及 anti-HCV 陽性狀態後，在 HBsAg 帶原者中，維生素 A 濃度 > 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之致肝硬化危險性為維生素 A 濃度 ≤ 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者的 0.27 倍(95% CI=0.13-0.56)，而在 HBsAg 陰性者中，由於病例組個案數太少，以致於雖然維生素 A 高濃度與致肝硬化危險性有負相關(OR=0.16)但未達統計顯著性(95% CI=0.02-1.32)。Anti-HCV 陽性狀態和血清維生素 A 與致肝硬化危險性之分層分析(表 4-11)結果顯示，調整了年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，在 anti-HCV 陰性者中，維生素 A 濃度 > 0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之致肝硬化危險性為維生素 A 濃度 ≤ 0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者的 0.29 倍(95% CI=0.14-0.61)，而在 anti-HCV 陽性者中，由於病例組個案數太少，以致於維生素 A 高濃度之與致肝硬化危險性雖有負相關存在，但並未達統計顯著相關。

表 4-12 為感染 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒之研究個案，按照其 ALT 異常狀態分層後致肝硬化危險性之分層分析。表 4-12 顯示在調整年齡及性別後在 $ALT < 45$ IU/L 這一層中，維生素 A 濃度 > 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之致肝硬化危險性為維生素 A 濃度 ≤ 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 0.23 倍(95% CI=0.11-0.51)，而在 $ALT \geq 45$ IU/L 這一層中，維生素 A 濃度 > 0.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 與維生素 A 濃度在 ≤ 0.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的致肝硬化危險性為負向相關，但並未達統計學顯著意義。

第五節 抽菸、喝酒狀況與血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之分層分析

表 4-13 顯示按照抽菸狀況分層後，血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之分層分析。結果發現在調整年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，在沒有抽菸這組中，維生素 A 濃度 $>0.49 \mu\text{g/mL}$ 得肝硬化危險性為維生素 A 濃度 $\leq 0.49 \mu\text{g/mL}$ 的 0.35 倍 (95% CI=0.15-0.83)；而在有抽菸這組中，維生素 A 濃度 $>0.57 \mu\text{g/mL}$ 得肝硬化危險性為維生素 A 濃度 $\leq 0.57 \mu\text{g/mL}$ 的 0.05 倍 (95% CI=0.01-0.38)，均達到統計學顯著意義。

表 4-14 顯示按照喝酒狀況分層後，血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化之分層分析。結果發現在調整年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，在沒有喝酒這組中，維生素 A 濃度 $>0.50 \mu\text{g/mL}$ 得肝硬化危險性為維生素 A 濃度 $\leq 0.50 \mu\text{g/mL}$ 的 0.28 倍 (95% CI=0.13-0.58)，而在有喝酒這組中，維生素 A 濃度 $>0.52 \mu\text{g/mL}$ 得肝硬化危險性為維生素 A 濃度 $\leq 0.52 \mu\text{g/mL}$ 的 0.20 倍 (95% CI=0.05-0.92)，均達到統計學上顯著意義。

表 4-15 則以維生素 A 濃度分低、高濃度二組後，對抽菸、喝酒狀況與致肝硬化危險性所作的分層分析。結果顯示調整了年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，無論在維生素 A 濃度為低或高濃度組中，有抽菸與沒抽菸之致肝硬化危險性分別為 1.08 倍 (95% CI=0.39-3.01) 和 0.76 倍 (95% CI=0.31-1.89) 均未達統計顯著之意義。同樣的，在調整了年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態後，有喝酒與沒喝酒之致肝硬化相對危險性分別為 1.66 倍 (95% CI=0.31-8.85) 及 0.99 倍 (95% CI=0.35-2.81)，均未達統計顯著之意義。

第六節 致肝硬化多重危險因子之變項分析

表 4-16 為與罹患肝硬化相關因子之多變項分析模式，分析變項包括有生活習慣(抽菸、喝酒)、肝炎病毒感染(HBsAg 帶原狀態、anti-HCV 陽性狀態)、血清維生素 A 濃度及一等親家族肝癌或肝硬化病史。

在調整了年齡、性別、居住地和採血時間及控制模式中其他變項的影響後 HBsAg 帶原者對致肝硬化危險性為陰性者 15.45 倍(95% CI=4.40-54.26)； anti-HCV 陽性狀態者對致肝硬化危險性為陰性者之 4.24 倍(95% CI=1.06-16.98)。抽菸方面，每天抽 20 支以下或以上者對致肝硬化危險性分別為不抽菸者之 0.95 倍(95% CI=0.44-2.03)和 0.52 倍(95% CI=0.06-4.35)，但均未達統計學顯著意義；酒精攝取方面，有酒精攝取者對致肝硬化危險性為無酒精攝取者之 1.37 倍(95% CI=0.51-3.68)，未達統計學顯著性；一等親有肝癌或肝硬化家族病史者致肝硬化危險性為無家族病史者的 3.09 倍(95% CI=1.11-8.61)。血清維生素 A 濃度在 0.43-0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 >0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者致肝硬化危險性分別為血清維生素 A 濃度 <0.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者的 0.31 倍(95% CI=0.13-0.76)及 0.10 倍(95% CI=0.04-0.26)，而兩者均達統計學顯著差異。

第七節 血清維生素 A 濃度相關因素分析

本研究進一步以 226 名對照個案為研究對象來探討影響血清維生素 A 濃度之相關因子，分析結果如表 4-17 所示。不同年齡層之研究個案的血清維生素 A 平均濃度並沒有統計學上顯著的差異存在；而男性的血清維生素 A 平均濃度則顯著的高於女性(男性： 0.53 ± 0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，女性： 0.42 ± 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ， $p=0.001$)。關於肝炎病毒感染與血清維生素 A 濃度的相關性，

分析結果顯示：HBsAg 帶原狀態與血清維生素 A 濃度之相關性並未達統計學之顯著性（HBsAg 帶原者： $0.51 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ ；非帶原者： $0.52 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ ， $p=0.72$ ），而 anti-HCV 陽性者之血清維生素 A 平均濃度（ $0.46 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ ）則顯著低於 anti-HCV 陰性者（ $0.53 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ ）。至於個人生活飲食習慣方面，不論有無吃素習慣、有無嚼食檳榔習慣或有無抽菸習慣之血清維生素 A 平均濃度均沒有統計學上顯著性的差異，而有酒精攝取者，顯著高於沒有酒精攝取者。

表 4-18 為影響維生素 A 濃度相關因子之多變項線性迴歸分析結果。在控制了表中變項的影響後，不同年齡層之間的維生素 A 濃度並沒有顯著的差異存在。同時，個人之抽菸、吃素及嚼食檳榔生活習慣之有無與血清維生素 A 濃度之相關性也未達統計學的顯著性。另一方面，男性的血清維生素 A 濃度顯著高於女性；而無酒精攝取者及 anti-HCV 陽性者之血清維生素 A 濃度則顯著低於有酒精攝取者及 anti-HCV 陰性者。

第五章 討論

第一節 病毒性肝炎與致肝硬化危險性探討

本研究係利用「社區性常見癌症篩檢研究計畫」長期追蹤之肝癌高危險群社區民眾，來進行重疊病例對照研究。由研究結果得知本研究所採用之對照組的 HBsAg 及 anti-HCV 陽性率均較一般社區民眾來得高，其中 HBsAg 陽性率在本研究對照組為 49.67%，而在台灣地區一般民眾帶原率約為 15-20%(Chen et al., 1990)，在對照組如此高的盛行率下來估計 B 型肝炎病毒慢性感染對致肝硬化的危險性，結果發現在調整年齡、性別、居住地及採血時間後，HBsAg 陽性者為陰性者的 5.30 倍(95% CI=2.77-10.14)(表 4-6)，於多變項分析中調整其他變項的影響之後，其危險性更高達至 15.50 倍(95% CI=4.27-56.28)(表 4-16)，足見 B 型肝炎病毒陽性感染在致肝硬化的重要性。而在 anti-HCV 陽性狀態對致肝硬化之危險性，在許多文獻均指出為一非常重要的危險因子，例如在 Tsai 等人 1994 年的研究中，anti-HCV 陽性者之致肝硬化危險性為陰性者的 3.31 倍(95% CI=1.38-7.21) (Tsai et al., 1994)。在本研究中之單變項分析中，anti-HCV 陽性狀態之致肝硬化危險性並不顯著(OR=1.02, 95% CI=0.52-2.00)，而在多變項分析中顯示，anti-HCV 陽性者之致肝硬化危險性為陰性者的 4.24 倍(95% CI=1.06-16.98)(表 4-16)，由於本研究之研究對象均為罹患肝癌之高危險群，因而本研究之對照組的 anti-HCV 陽性率高達 17.91%，而台灣地區一般民眾 anti-HCV 盛行率據估計約為 2-3%(Yu et al., 1991; Hsieh et al., 1995)，本研究乃進一步以謝氏等人於 1995 年對台灣地區六個鄉鎮長期追蹤研究結果所得到之 anti-HCV 盛行率為 2.9%作為比較基準，並以本研究之病例組與之比較，結果顯示 anti-HCV 陽性狀態與致肝硬

率為 2.9%作為比較基準，並以本研究之病例組與之比較，結果顯示 anti-HCV 陽性狀態與致肝硬化的相對危險性估計值為 7.28(95% CI=2.3-22.8)，可以看出 C 型肝炎病毒的感染亦是罹患肝硬化的危險因子。

第二節 抽菸和喝酒習慣與肝硬化危險性的探討

由於香菸中含有多種化學物質，對於人體具有非特異性的作用，而肝臟是人體代謝化學物質的場所，因而抽菸習慣亦被認為是肝硬化的危險因子。在美國一項以 20 家保險人為研究對象的大型研究，指出抽菸導致肝硬化的死亡人數是不抽菸者的 2.95 倍(Dorn, 1959)。王氏等人於 1994 年所發表的研究結果顯示，抽菸習慣是 HBsAg 帶原者罹患肝硬化的危險因子，同時 HBsAg 陽性狀態與抽菸習慣對於致肝硬化有協同作用存在(Wang et al., 1994)。另外一項追蹤研究亦發現抽菸習慣也是酒精性肝硬化的危險因子(Klatsky et al., 1992)。事實上，早期的動物實驗已經指出暴露於香菸會顯著提高實驗動物肝臟變性和壞死的危險性(Wenner et al., 1976)。然而，本研究發現抽菸習慣並非是罹患肝硬化的顯著危險因子(表 4-16)，可能的原因包括如果中、重度抽菸者較易死於其他和抽菸有關的競爭死因的話，會導致抽菸習慣與肝硬化相關性的低估。同時，在探討抽菸習慣致肝硬化危險性時，亦應考慮個人可感受性(susceptibility)的影響(Smith et al., 1995)。

關於喝酒習慣與罹患肝硬化之相關，歐美國家的研究均將喝酒習慣視為肝硬化之重要危險因子(Lieber, 1988; Becker et al., 1996)。而本研究結果顯示，有酒精攝取者罹患肝硬化之危險性為沒有酒精攝取者的 1.37 倍(95% CI=0.51-3.68)，但並未達統計顯著性。事實上，喝酒習慣已知會造成營養不良、壓抑免疫作用及改變酵素活性(Rubin et al., 1970; McCoy et

al., 1979)；另一方面流行病學的研究亦發現喝酒習慣會使 HBsAg 帶原者發生肝功能不正常 (Villa et al., 1982), 同時也會提高 HBsAg 帶原者罹患肝硬化的危險性 (Wang et al., 1994)。活體 (in vitro) 實驗也指出 HBsAg 陽性之酒精性肝硬化病例較健康對照組，有明顯較高的血清淋巴球轉形的情況 (Pettigrew et al., 1972)。這些研究結果顯示喝酒習慣雖然是肝硬化的危險因子，但是似乎並非是致肝硬化的充分因子，而是需要與其他危險因子共同作用後而提高其致肝臟疾病的危險性。另一方面，在探討喝酒習慣致肝臟疾病的危險性時，也需要考慮到個人可感受性的差異對於喝酒習慣導致肝臟疾病之影響 (Tsutsumi et al., 1994; Yu et al., 1995b; Yu et al., 1999)。

第三節 血清維生素 A 與致肝硬化探討

維生素 A 是調節細胞生長與分化的的必要營養素 (Bates, 1995)。活體實驗顯示維生素 A 可以促進細胞分化、抑制上皮細胞增生及轉形 (Lotan, 1980; Bates, 1995)，而流行病學的研究卻發現低血液維生素 A 濃度與罹患癌症的危險性之間並沒有一致的結果 (Helzlsouer et al., 1989; Comstock et al., 1992; Omenn et al., 1996)。至於血清維生素 A 與罹患肝癌之流行病學研究，則顯示維生素 A 的濃度與罹患肝癌的危險性呈現顯著的負向劑量效應關係 (Pan et al., 1993; Yu et al., 1995b)，其相對危險性估計值可高達 87 (Pan et al., 1993)。最近的流行病學研究更進一步發現抽菸和喝酒之致肝癌危險性在低血液維生素 A 濃度者出現劑量效應的關係 (Yu et al., 1999)。由於肝硬化是肝癌的癌前病變 (Kew et al., 1984)，然而有關於血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化危險性的

流行病學研究則較少見。本研究結果發現，低血液維生素 A 濃度與罹患肝硬化亦呈現顯著的負相關(表 4-7、4-16)。這些研究結果顯示，低血液維生素 A 濃度在肝癌癌前病變階段即是一顯著的危險因子，如果持續此一低血液維生素 A 濃度的狀態，當個體又暴露於化學致癌物(如抽菸)時，將會因為失去維生素 A 抑制化學致癌物對於 DNA 的損壞或致癌基因的活化(Morse et al., 1993)，而促進癌化的病程。

本研究進一步分析 HBsAg 和 anti-HCV 陽性狀態對於血清維生素 A 濃度與致肝硬化危險性的影響。由於 HBsAg 非帶原者和 anti-HCV 陽性者中病例組人數太少，以致於影響統計的檢力 (statistical power)，然而分析結果一致指出，血清維生素 A 濃度與罹患肝硬化危險性之間有負向相關存在。另外，若以本研究之對照組研究個案來看，在控制 anti-HCV 陽性狀態後，HBsAg 帶原狀態與否對於血清維生素 A 濃度的影響不大(表 5-1)，然而若控制 HBsAg 帶原狀態後，在 HBsAg 非帶原者中，anti-HCV 陽性者血清維生素 A 濃度顯著低於陰性者 ($p=0.02$)(表 5-2)。由表 5-1 及 5-2 來看，似乎在 anti-HCV 陽性狀態組中血清維生素 A 濃度均較低，這是否意味著受到 C 型肝炎病毒感染較容易導致肝功能的異常，而干擾肝臟細胞製造合成某些蛋白質(如：視網醇結合蛋白)，進而影響血液維生素 A 的濃度，此點有待進一步的探討。

另一方面，由於有研究指出，抽菸者的血清維生素 A 濃度較低，且隨著抽菸量的增加而濃度呈線性降低(Linder, 1991)；而酒精的攝取也會降低肝臟維生素 A 的濃度(Sato et al., 1981； Leo et al., 1983)。因此，本研究也按照研究個案的抽菸和喝酒狀態來分析血清維生素 A 與罹患肝硬化的相關性。分析結果顯示，無論研究對象有無抽菸習慣或有無喝酒習慣，血清維生素 A 濃度與致肝硬化危險性均呈顯著的負相關(表 4-13, 4-14)。換言之研究個案之抽菸及喝酒習慣並不會修飾血

清維生素 A 濃度與致肝硬化的相關性。另外，由於肝臟病變的病程進展需要一段長時間，本研究擔心是否肝臟病變臨床前期的病理變化會影響到血清維生素 A 濃度的界定，所以本研究乃針對肝硬化病例按照其追蹤時間(即採血日期至疾病被診斷的時間)來分析其血清維生素 A 的濃度，結果發現肝硬化病例血清維生素 A 的濃度，並沒有因追蹤時間愈長而轉趨降低(如表 5-3，圖 12 所示)，此一結果與謝氏以肝癌的病例所作的分析結果(Hsieh et al., 1995)相近。

第四節 血清維生素 A 濃度相關因素的探討

本研究利用前述之重疊病例對照研究中所收集之社區對照個案來探討與血清維生素 A 濃度(以血清視黃醇濃度作為測量標準)相關之因子。分析結果顯示，男性的血清視黃醇濃度顯著高於女性；此一研究結果與國外的研究結果一致[Comstock et al., 1988; Stryker et al., 1988; Nierenberg et al., 1989; Hebert et al., 1994]。

另外，本研究結果發現 anti-HCV 陽性者之血清視黃醇濃度均顯著低於 anti-HCV 抗原陰性者。由於血清視黃醇的運送需要依賴肝臟細胞製造之視黃醇結合蛋白(retinol binding protein)來攜帶[Olson, et al., 1990]，是否 C 型肝炎病毒感染肝細胞後所造成之肝臟病理變化而影響視黃醇結合蛋白的製造，進而影響血清視黃醇的濃度，則有待進一步的探討。

第五節 研究方法的探討

(一)血清維生素的測定

由於本研究所使用的血清檢體係取自肝癌早期篩檢研究世代所建立的血清檢體庫，血清檢體係貯存在 -30°C 冰庫中達8-9年左右。根據 Comstock 等人的研究指出，血清維生素在 -20°C 下貯存15年仍可維持穩定(Comstock et al., 1993)。因此貯存時間及溫度對本研究的影響應該不大。而 Petrakis 於1985年的研究則認為，血清維生素在重覆解凍多次及UV光下照射其濃度會降低(Petrakis et al., 1985)，本研究乃於實驗分析時，針對重覆解凍對於血清維生素A濃度影響作一評估，其結果如表3-3所示。分析結果顯示，雖然血清維生素A隨解凍次數增加而濃度略有下降，但並未達統計顯著的差異。另一方面，本研究在選取對照組時，係採取與病例組配對採血時間的方式，同時病例組與對照組血清標本貯存條件一致，而且為避免系統性誤差產生，每一梯次的實驗均包括病例及與其配對的對照血清，且是在不知受測樣本為病例或對照組的情況下進行實驗分析。因而本研究針對研究個案在血清維生素A實驗測定方面，出現系統性偏差的可能性較低。

(二)肝硬化的診斷

本研究肝硬化病例，係選取自社區肝癌篩檢的研究世代，基於可行性的考量乃使用腹部超音波掃瞄作為診斷工具，而無法取得肝硬化病人的肝組織來作確診。台大醫院曾以超音波掃瞄肝表面來評估診斷肝硬化的準確性，結果顯示超音波診斷的敏感度(sensitivity)為73.3%、特異度(specificity)為98.9%(Yang et al, 1986)。由於在肝硬化診斷上會出現偏差，而且這種偏差係屬 non-differential misclassification，如此會造成本研究所探討各項危險因子與罹患肝硬化之相關性的低估。

另外，由於本研究病例組及對照組係選自高危險族群且病例組與對照組接受超音波掃瞄的次數並不一致，在300名對照

組中有 98.67%掃瞄次數 3 次以內，而 80 名病例組有 91.3%掃瞄次數在 3-6 次。因此，在對照組很有可能會有偽陰性的個案存在，此一現象若真存在，其結果亦將會對本研究所探討的各項危險因子與罹患肝硬化之相關性的估計造成影響。

第六章 結論與建議

肝硬化不僅是肝癌的癌前病變，亦是國人重要的死因。雖然 B 型肝炎病毒的慢性感染是國人罹患肝硬化的重要致病因子，但是政府持續實施的 B 型肝炎病毒疫苗注射計畫，將可有效減少 B 型肝炎病毒感染所引起的肝硬化。而 C 型肝炎病毒的感染在國人肝臟疾病所扮演的病因角色將會日益重要，然而目前為止尚無有效疫苗可以使用。本研究結果發現血清維生素 A 濃度與致肝硬化危險性呈現顯著的負向劑量效應關係。因此，進一步探討使用維生素 A 補充劑與國人血清中維生素 A 濃度的關聯性以及將來進行化學預防的介入試驗，以評估維生素 A 在國人肝臟疾病的保護效果，將是值得嚐試的研究方向。

表 4-1、進入研究第一年掃描出之 140 名肝硬化病例與第二年後掃描出之 80 名肝硬化病例之人口學特徵、抽菸和飲酒習慣、HBsAg 帶原狀態與 anti-HCV 陽性狀態之比較

| 變項 | 分組 | 第一年內病例 人數(%) | 第二年後病例 人數(%) | P 值 |
|-------------------|-----|-----------------|-----------------|-------------------|
| 年齡 | | 50.83±9.10 | 51.80±8.81 | 0.44 ² |
| 性別 | | | | |
| | 女性 | 19(13.57) | 10(12.50) | 0.82 ³ |
| | 男性 | 121(86.43) | 70(87.50) | |
| 居住地 | | | | |
| | 三芝 | 7(5.00) | 3(3.75) | 0.07 ³ |
| | 竹東 | 29(20.71) | 4(5.00) | |
| | 朴子 | 16(11.43) | 10(12.50) | |
| | 高樹 | 12(8.57) | 8(10.00) | |
| | 馬公 | 45(32.14) | 29(36.25) | |
| | 白沙 | 16(11.43) | 16(20.00) | |
| | 湖西 | 15(10.71) | 10(12.50) | |
| 抽菸習慣(支/天) | | | | |
| | 無 | 67(47.86) | 47(58.75) | 0.48 ³ |
| | 戒菸 | 10(7.14) | 5(6.25) | |
| | ≤20 | 56(40.00) | 25(31.25) | |
| | >20 | 7(5.00) | 3(3.75) | |
| 酒精攝取 ¹ | | | | |
| | 無 | 109(81.95) | 69(86.25) | 0.41 ³ |
| | 有 | 24(18.05) | 11(13.75) | |
| HBsAg | | | | |
| | 陰性 | 34(24.29) | 12(15.00) | 0.10 ³ |
| | 陽性 | 106(75.71) | 68(85.00) | |
| HBeAg | | | | |
| | 陰性 | 54(57.45) | 41(64.06) | 0.40 ³ |
| | 陽性 | 40(42.55) | 23(35.94) | |
| Anti-HCV | | | | |
| | 陰性 | 117(85.40) | 64(81.01) | 0.40 ³ |
| | 陽性 | 20(14.60) | 15(18.99) | |

¹ 戒酒者未納入分析

² 以 t-test 檢定

³ 卡方檢定

表 4-2、80 名肝硬化病例中有血清檢體者(69 名)與無血清檢體者(11 名)之人口學變項的比較分析

| 變項 | 分組 | 有血清檢體 | 無血清檢體 | P 值 |
|-----------------|-------|------------|------------|--------------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | |
| 年齡 | | 51.38±9.04 | 54.18±7.07 | 0.33 ¹ |
| 性別 | 女性 | 9(13.04) | 1(9.09) | 1.00 ² |
| | 男性 | 60(86.96) | 10(90.91) | |
| 居住地 | 三芝 | 2(2.90) | 1(9.09) | 0.03 ^{2*} |
| | 竹東 | 3(4.35) | 1(9.09) | |
| | 朴子 | 10(14.49) | 0(0.00) | |
| | 高樹 | 8(11.59) | 0(0.00) | |
| | 馬公 | 27(39.13) | 2(18.18) | |
| | 湖西 | 9(13.04) | 1(9.09) | |
| | 白沙 | 10(14.49) | 6(54.55) | |
| 教育程度 | 小學及以下 | 47(68.12) | 5(45.45) | 0.18 ² |
| | 國中及以上 | 22(31.88) | 6(54.55) | |
| 血型 ³ | A | 13(21.67) | 3(33.33) | 0.36 ² |
| | B | 14(23.33) | 0(0.00) | |
| | O | 29(48.33) | 6(66.67) | |
| | AB | 4(6.67) | 0(0.00) | |
| 氏族 | 閩南 | 58(84.06) | 9(81.82) | 0.81 ² |
| | 客家 | 7(10.14) | 1(9.09) | |
| | 外省或其他 | 4(5.80) | 1(9.09) | |

¹. t-test 檢定

². Yate's correction

³. 11 名無資料

* p<0.05

表 4-3、300 名對照組中有血清檢體者(235 名)與無血清檢體者(65 名)之
人口學變項比較分析

| 變項 | 分組 | 有血清檢體 | 無血清檢體 | p 值 |
|-----------------|-------|------------|------------|---------------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | |
| 年齡 | | 51.61±9.05 | 53.03±8.38 | 0.26 ¹ |
| 性別 | 女性 | 29(12.34) | 10(15.38) | 0.52 ² |
| | 男性 | 206(87.66) | 55(84.62) | |
| 居住地 | 三芝 | 6(2.55) | 6(9.23) | 0.001 ^{2*} |
| | 竹東 | 9(3.83) | 6(9.23) | |
| | 朴子 | 30(12.77) | 9(13.85) | |
| | 高樹 | 22(9.36) | 8(12.31) | |
| | 馬公 | 110(46.81) | 3(4.62) | |
| | 湖西 | 27(11.49) | 12(18.46) | |
| | 白沙 | 31(13.19) | 21(32.31) | |
| 教育程度 | 小學及以下 | 127(54.04) | 45(69.23) | 0.03 ^{2*} |
| | 國中及以上 | 108(45.96) | 20(30.77) | |
| 血型 ³ | A | 47(23.15) | 12(23.53) | 0.98 ² |
| | B | 47(23.15) | 11(21.57) | |
| | O | 99(48.77) | 26(50.98) | |
| | AB | 10(4.93) | 2(3.92) | |
| 氏族 | 閩南 | 194(82.55) | 55(84.62) | 0.17 ² |
| | 客家 | 19(8.09) | 8(12.31) | |
| | 外省或其他 | 22(9.36) | 2(3.08) | |

¹. 以 t-test 檢定

². 卡方檢定

³. 46 名無資料

*p<0.05

表 4-4、80 名肝硬化病例組與 300 名社區對照組之社會人口學特徵的比較

| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | P 值 |
|-----------------|---------|------------|------------|-------------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | |
| 年齡 | | 51.76±8.81 | 51.92±8.92 | 0.89 ¹ |
| 性別 | | | | |
| | 女性 | 10(12.50) | 39(13.00) | 0.91 ² |
| | 男性 | 70(87.50) | 261(87.00) | |
| 居住地 | | | | |
| | 三芝 | 3(3.75) | 12(4.00) | 0.99 ² |
| | 竹東 | 4(5.00) | 15(5.00) | |
| | 朴子 | 10(12.50) | 39(13.00) | |
| | 高樹 | 8(10.00) | 30(10.00) | |
| | 馬公 | 29(36.25) | 113(37.67) | |
| | 湖西 | 10(12.50) | 39(13.00) | |
| | 白沙 | 16(20.00) | 52(17.33) | |
| 教育程度 | | | | |
| | 小學及以下 | 52(65.00) | 172(57.33) | 0.44 ² |
| | 國中 | 11(13.75) | 49(16.33) | |
| | 高中 | 8(10.00) | 49(16.33) | |
| | 專科(含)以上 | 9(11.25) | 30(10.00) | |
| 血型 ³ | | | | |
| | A | 16(23.19) | 59(23.23) | 0.96 ² |
| | B | 14(20.19) | 58(22.83) | |
| | O | 35(50.72) | 125(49.21) | |
| | AB | 4(5.80) | 12(4.72) | |
| 氏族 | | | | |
| | 閩南 | 67(83.75) | 249(83.00) | 0.85 ² |
| | 客家 | 8(10.00) | 27(9.00) | |
| | 外省或其他 | 5(6.25) | 24(8.00) | |
| 血清檢體 貯存時間(年) | | 7.53±0.55 | 7.57±0.57 | 0.49 ¹ |

¹.t-test 檢定

².卡方檢定

³.47 名無資料

表 4-5、80 名肝硬化病例組與 300 名社區對照組於基礎收案時之血清
 α -胎兒蛋白、丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)
 異常比率的比較分析

| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | P 值 ¹ |
|-------------|-----|-----------|------------|---------------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | |
| AFP (ng/mL) | <20 | 72(90.00) | 294(98.00) | 0.001 ^{2*} |
| | ≥20 | 8(10.00) | 6(2.00) | |
| ALT (IU/L) | <45 | 62(77.50) | 250(83.33) | 0.23 |
| | ≥45 | 18(22.50) | 50(16.67) | |
| AST (IU/L) | <40 | 57(71.25) | 240(80.00) | 0.09 |
| | ≥40 | 23(28.75) | 60(20.00) | |

¹. 卡方檢定

². Yate's correction

*p<0.05

表 4-6、肝炎病毒感染、生活習慣、飲食習慣及一等親肝癌或肝硬化家族病史與罹患肝硬化相關性之單變項分析

| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | odds ratio ¹ (95% CI) | 趨勢檢定 p 值 |
|-------------------------|-----|-----------|------------|----------------------------------|-------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | | |
| HBsAg | 陰性 | 12(15.00) | 151(50.33) | 1.00 (參考組) | |
| | 陽性 | 68(85.00) | 149(49.67) | 5.30*(2.77-10.14) | |
| HBeAg ² | 陰性 | 35(61.40) | 96(84.21) | 1.00 (參考組) | |
| | 陽性 | 22(38.60) | 18(15.79) | 3.59*(1.59-8.12) | |
| Anti-HCV ³ | | | | | |
| | 陰性 | 64(81.01) | 242(81.76) | 1.00 (參考組) | |
| | 陽性 | 15(18.99) | 53(17.91) | 1.02(0.52-2.00) | |
| 抽菸習慣(支/天) | | | | | |
| | 無 | 47(58.75) | 145(48.33) | 1.00 (參考組) | 0.13 |
| | 戒菸 | 5(6.25) | 25(9.67) | 0.48(0.17-1.39) | |
| | ≤20 | 25(31.25) | 115(38.33) | 0.64(0.37-1.12) | |
| | >20 | 3(3.75) | 11(3.67) | 0.71(0.19-2.68) | |
| 酒精攝取 ⁴ | | | | | |
| | 無 | 69(86.25) | 251(85.08) | 1.00 (參考組) | |
| | 有 | 11(13.75) | 44(14.92) | 0.90(0.45-1.83) | |
| 吃素 | | | | | |
| | 不曾 | 78(97.50) | 293(97.67) | 1.00 (參考組) | |
| | 曾 | 2(2.50) | 7(2.33) | 1.05(0.22-5.07) | |
| 嚼食檳榔習慣 | | | | | |
| | 無 | 76(95.00) | 280(93.33) | 1.00 (參考組) | |
| | 有 | 4(5.00) | 20(6.67) | 0.71(0.23-2.23) | |
| 12歲前飲食史 | | | | | |
| 花生製品 ⁵ (次/週) | | | | | |
| | 0-1 | 17(21.25) | 83(27.76) | 1.00 (參考組) | 0.26 |
| | 2-3 | 17(21.25) | 60(20.07) | 1.39(0.64-3.03) | |
| | ≥4 | 46(57.50) | 156(52.17) | 1.46(0.77-2.73) | |

¹調整年齡、性別、居住地及採血時間

²HBsAg 陽性者,進一步作 HBeAg 檢驗

³Anti-HCV 檢驗中,病例、對照組各 1 例無檢驗結果,配對之對照組 4 例未納入分析

⁴戒酒者未納入分析

⁵病例組、對照組各 1 名無資料

表4-6、肝炎病毒感染、生活習慣、飲食習慣及一等親肝癌或肝硬化家族病史與致肝硬化相關性之單變項分析(續)

| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | odds ratio ¹ (95% CI) | 趨勢檢 p 值 |
|---------------------------|-----|-----------|------------|----------------------------------|------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | | |
| 蕃薯簽 ⁶ 次/週) | | | | | |
| | 0-1 | 9(11.25) | 38(12.79) | 1.00 (參考組) | 0.44 |
| | 2-3 | 2(2.50) | 17(5.72) | 0.54(0.11-2.75) | |
| | ≥4 | 69(86.25) | 242(81.48) | 1.30(0.54-3.16) | |
| 豆類發酵食品 ⁷ (次/週) | | | | | |
| | 0-1 | 34(42.50) | 122(41.22) | 1.00 (參考組) | 0.55 |
| | 2-3 | 18(22.50) | 49(16.55) | 1.37(0.71-2.65) | |
| | ≥4 | 28(35.00) | 125(42.23) | 0.82(0.45-1.50) | |
| 一等親肝癌或肝硬化家族病史 | | | | | |
| | 無 | 66(82.50) | 263(87.67) | 1.00 (參考組) | |
| | 有 | 14(17.50) | 37(12.33) | 1.46(0.75-2.84) | |

⁶對照組 3 例無資料

⁷對照組 4 例無資料

* p<0.05

表 4-7、血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之單變項分析

| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | odds ratio ¹ (95% CI) | 趨勢檢定 p 值 |
|---------------------|-----------|-----------|------------|----------------------------------|-------------|
| | | 人數(%) | 人數(%) | | |
| 維生素A濃度 ² | | | | | |
| (ug/mL) | <0.43 | 40(58.82) | 55(24.34) | 1.00 (參考組) | 0.001* |
| | 0.43-0.52 | 16(23.53) | 58(25.66) | 0.31*(0.15-0.66) | |
| | >0.52 | 12(17.65) | 113(50.00) | 0.12*(0.05-0.28) | |

¹.調整年齡、性別、居住地及採血時間

².以殘差法校正總膽固醇後，以對照組第一四分位數及中位數分三組

*p<0.01

表 4-8、HBsAg 帶原狀態和丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)之異常與致肝硬化相關性之分層分析

| HBsAg | 病例組 | | 對照組 | | Adjusted ¹ odds ratio | 95% CI | 趨勢檢定 p 值 |
|------------|-------|-----------|------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------|
| | 人數(%) | 人數(%) | 人數(%) | 人數(%) | | | |
| ALT (IU/L) | | | | | | | |
| - | <45 | 8(10.00) | 113(37.67) | 1.00 | (參考組) | 0.001* | |
| - | ≥45 | 4(5.00) | 38(12.67) | 1.72 | 0.50- 6.19 | | |
| + | <45 | 54(67.50) | 137(45.67) | 6.25* | 2.73-14.31 | | |
| + | ≥45 | 14(17.50) | 12(4.00) | 21.40* | 6.84-66.99 | | |
| AST (IU/L) | | | | | | | |
| - | <40 | 7(8.75) | 102(34.00) | 1.00 | (參考組) | 0.001* | |
| - | ≥40 | 5(6.25) | 49(16.33) | 1.63 | 0.48- 5.50 | | |
| + | <40 | 50(62.50) | 138(46.00) | 5.95* | 2.50-14.20 | | |
| + | ≥40 | 18(22.50) | 11(3.67) | 29.99* | 9.41-95.61 | | |

¹調整年齡、性別、居住地、採血時間及 anti-HCV 陽性狀態

* p<0.01

表 4-9、Anti-HCV 陽性狀態與丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)之異常與致肝硬化相關性之分層分析

| Anti-HCV ¹ | 病例組 | | 對照組 | | Adjusted ² | | 趨勢檢定 |
|-----------------------|-----|-----------|------------|--------|-----------------------|--------|--------|
| | 人數 | (%) | 人數 | (%) | odds ratio | 95% CI | p 值 |
| ALT (IU/L) | | | | | | | |
| - | <45 | 51(64.56) | 206(69.83) | 1.00 | (參考組) | | 0.001* |
| - | ≥45 | 13(16.46) | 36(12.20) | 2.88* | 1.29- 6.43 | | |
| + | <45 | 10(12.66) | 39(13.22) | 4.66* | 1.51-14.41 | | |
| + | ≥45 | 5(6.33) | 14(4.75) | 7.49* | 1.87-30.00 | | |
| AST (IU/L) | | | | | | | |
| - | <40 | 50(63.29) | 198(67.12) | 1.00 | (參考組) | | 0.001* |
| - | ≥40 | 14(17.72) | 44(14.92) | 3.07* | 1.40- 6.77 | | |
| + | <40 | 6(7.59) | 37(12.54) | 3.26 | 0.86-12.43 | | |
| + | ≥40 | 9(11.39) | 16(5.42) | 10.23* | 2.98-35.11 | | |

¹Anti-HCV 檢驗中病例、對照組各 1 例無檢驗結果

²調整年齡、性別、居住地、採血時間、HBsAg 帶原狀態

*p<0.01

表 4-10、按照 HBsAg 帶原狀態分層後血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分析

| HBsAg | 陰性 | | | | | 陽性 | | | | |
|------------------------------|-------|----------|--------------|---------------------|---------------------------------|---|-----------|--------------|----------------------|---------------------------------|
| | 變項 | 分組 | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ¹ odds ratio (95% CI) | 分組 | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) |
| 維生素A ² (µg/mL) | ≤0.54 | 8(88.89) | 60(50.42) | 1.00 | 1.00 | ≤0.50 | 47(81.03) | 58(50.43) | 1.00 | 1.00 |
| | >0.54 | 1(11.11) | 59(49.58) | 0.13 (0.02-1.05) | 0.16 (0.02-1.32) | >0.50 | 13(18.97) | 57(49.57) | 0.28* (0.14-0.58) | 0.27* (0.13-0.56) |

¹ 調整年齡、性別、anti-HCV 狀態

² 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組之中位數分為二組

* p<0.05

表 4-11、按照 anti-HCV 陽性狀態分層後血清維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分析

| Anti-HCV | | 陰性 | | | | 陽性 | | | | |
|------------------------------|-------|-----------|------------|---------------------------------|---|-------|----------|-----------|---------------------------------|---|
| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ¹ odds ratio (95% CI) | 分組 | 病例組 | 對照組 | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ² odds ratio (95% CI) |
| | | 人數(%) | 人數(%) | | | | 人數(%) | 人數(%) | | |
| 維生素A ³ (μg/mL) | ≤0.52 | 49(81.67) | 98(49.25) | 1.00 | 1.00 | ≤0.46 | 7(77.78) | 17(50.00) | 1.00 | 1.00 |
| | >0.52 | 11(18.33) | 101(50.75) | 0.22* (0.11-0.44) | 0.29* (0.14-0.61) | >0.46 | 2(22.22) | 17(50.00) | 0.29 (0.05-1.58) | 0.25 (0.04-1.50) |

¹ 調整年齡、性別、HBsAg

² 調整年齡、HBsAg

³ 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組之中位數分為二組

*p<0.05

表 4-12、HBsAg 陽性或 anti-HCV 陽性之 68 名病例組與 151 名對照組按照其丙胺酸胺基轉移酶(ALT)狀態分層後維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分層分析

| ALT | <45 IU/L | | | | | ≥45 IU/L | | | | | |
|------------------------------|----------|----|--------------|--------------|---------------------------------|---|-------|--------------|--------------|---------------------------------|---|
| | 變項 | 分組 | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ¹ odds ratio (95% CI) | 分組 | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ¹ odds ratio (95% CI) |
| 維生素A ² (μg/mL) | ≤0.50 | | 40(80.00) | 65(50.00) | 1.00 | 1.00 | ≤0.42 | 12(70.59) | 9(52.94) | 1.00 | 1.00 |
| | >0.50 | | 10(20.00) | 65(50.00) | 0.25* (0.12-0.54) | 0.23* (0.11-0.51) | >0.42 | 5(29.41) | 8(47.06) | 0.47 (0.11-1.93) | 0.46 (0.11-2.02) |

¹.調整年齡、性別

².維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組之中位數分為二組

*p<0.05

表 4-13、65 名病例组与 210 名对照组按照抽菸状态分层后之血清维生素 A 浓度与致肝硬化相关性之分层分析

| 變項 | 分組 | 沒有抽菸 | | | | 有抽菸 | | | | |
|------------------------------|-------|--------------|--------------|---------------------------------|---|--------------|--------------|---------------------------------|---|----------------------|
| | | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ² odds ratio (95% CI) | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ³ odds ratio (95% CI) | |
| 維生素A ⁴ (µg/mL) | ≤0.49 | 32(78.05) | 59(50.00) | 1.00 | 1.00 | ≤0.57 | 23(95.83) | 46(50.00) | 1.00 | 1.00 |
| | >0.49 | 9(21.95) | 59(50.00) | 0.28* (0.12-0.64) | 0.35* (0.15-0.83) | >0.57 | 1(4.17) | 46(50.00) | 0.04* (0.01-0.34) | 0.05* (0.01-0.38) |

¹. 戒菸者不納入分析

². 調整年齡、性別、HBsAg 帶原狀態

³. 調整年齡、HBsAg 帶原狀態

⁴. 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組之中位數濃度值分為二組

*p<0.05

表 4-14、69 名病例組與 229 名對照組按照喝酒狀態之維生素 A 濃度與致肝硬化相關性之分層分析

| 喝酒狀態 ¹ | | 沒有喝酒 | | | | 有喝酒 | | | | |
|-------------------|-------|-----------|-----------|------------------------------|--|-------|----------|------------------------------|--|----------------------|
| 變項 | 分組 | 病例組 | 對照組 | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ² odds ratio (95% CI) | 病例組 | 對照組 | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ³ odds ratio (95% CI) | |
| | | 人數(%) | 人數(%) | | | 人數(%) | 人數(%) | | | |
| 維生素A ⁴ | | | | | | | | | | |
| (μg/mL) | ≤0.50 | 48(81.36) | 97(50.26) | 1.00 | 1.00 | ≤0.52 | 6(60.00) | 9(25.00) | 1.00 | 1.00 |
| | >0.50 | 11(18.64) | 96(49.74) | 0.23* (0.11-0.47) | 0.28* (0.13-0.58) | >0.52 | 4(40.00) | 27(75.00) | 0.22* (0.05-0.97) | 0.20* (0.05-0.92) |

¹ 戒酒者不納入分析

² 調整年齡、性別及 HBsAg 帶原狀態

³ 調整年齡及 HBsAg 帶原狀態

⁴ 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，在不喝酒組中以對照組之中位數濃度值分為二組；在喝酒組中以對照組第一四分位數濃度值分為二組
*p<0.05

表 4-15、按照維生素 A 濃度之高低分層後 69 名病例組與 234 名對照組之抽菸、喝酒狀況與致肝硬化相關性之分層分析

| 維生素 A ¹ | 變項 | 分組 | 低濃度 | | | | 高濃度 | | | |
|--------------------|----|-----------|--------------|---------------------|---------------------------------|---|--------------|---------------------|---------------------------------|---|
| | | | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ² odds ratio (95% CI) | 病例組 人數(%) | 對照組 人數(%) | Crude odds ratio (95% CI) | Adjusted ² Odds ratio (95% CI) |
| 抽菸 ³ | 無 | 24(64.86) | 35(66.04) | 1.00 | 1.00 | 17(60.71) | 83(52.87) | 1.00 | 1.00 | |
| | 有 | 13(35.14) | 18(33.96) | 1.05 (0.44-2.55) | 1.08 (0.39-3.01) | 11(39.29) | 74(47.13) | 0.73 (0.32-1.65) | 0.76 (0.31-1.89) | |
| 喝酒 ⁴ | 無 | 36(90.00) | 55(94.83) | 1.00 | 1.00 | 23(79.31) | 138(80.70) | 1.00 | 1.00 | |
| | 有 | 4(10.00) | 3(5.17) | 2.04 (0.43-9.64) | 1.66 (0.31-8.85) | 6(20.69) | 33(19.30) | 1.09 (0.41-2.89) | 0.99 (0.35-2.81) | |

¹ 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組之第一四分位數濃度值分為二組

² 調整年齡、性別、HBsAg 帶原狀態

³ 戒菸者不納入分析，共 65 名病例及 210 名對照納入分析

⁴ 戒酒者不納入分析，共 69 名病例及 229 名對照納入分析

表 4-16、68 名肝硬化病例與 222 名對照之致肝硬化多重危險因子的條件
羅吉斯複迴歸分析

| 變項 | 分組 | Adjusted ¹ Odds ratio | 95% CI |
|-----------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
| HBsAg | 陰性 | 1.00 | (參考組) |
| | 陽性 | 15.45* | 4.40-54.26 |
| Anti-HCV ³ | 陰性 | 1.00 | (參考組) |
| | 陽性 | 4.24* | 1.06-16.98 |
| 抽菸習慣(支/天) | 無 | 1.00 | (參考組) |
| | ≤20 | 0.95 | 0.44-2.03 |
| | >20 | 0.52 | 0.06-4.35 |
| 酒精攝取 ² | 無 | 1.00 | (參考組) |
| | 有 | 1.37 | 0.51-3.68 |
| 維生素A濃度 ² (ug/mL) | <0.43 | 1.00 | (參考組) |
| | 0.43-0.52 | 0.31* | 0.13-0.76 |
| | >0.52 | 0.10* | 0.04-0.26 |
| 一等親肝癌或肝硬化家族史 | 無 | 1.00 | (參考組) |
| | 有 | 3.09** | 1.11-8.61 |

¹ 調整年齡、性別、居住地、採血時間

² 維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度後，以對照組濃度之第一四分位數及中位數分二組

*p<0.01

**0.01<p<0.05

表 4-17、226 名對照組之年齡、性別、一般飲食習慣及生活習慣對於血清
維生素 A 濃度影響之單變項分析

| 變項 | 分組 | 人數 | 維生素 A ($\mu\text{g/mL}$) | |
|-------------------|-----------|-----|----------------------------|---------------------|
| | | | 平均值 \pm 標準差 | p 值 |
| 年齡 | <40 | 31 | 0.56 \pm 0.09 | 0.28 ¹ |
| | 40-49 | 50 | 0.52 \pm 0.11 | |
| | 50-59 | 94 | 0.50 \pm 0.15 | |
| | >60 | 51 | 0.50 \pm 0.12 | |
| 性別 | 女 | 29 | 0.42 \pm 0.15 | 0.001 ^{2*} |
| | 男 | 197 | 0.53 \pm 0.12 | |
| HbsAg | 陰 | 115 | 0.52 \pm 0.14 | 0.72 ² |
| | 陽 | 111 | 0.51 \pm 0.11 | |
| Anti-HCV | 陰 | 192 | 0.53 \pm 0.12 | 0.02 ^{2**} |
| | 陽 | 34 | 0.46 \pm 0.16 | |
| 吃素 | 不曾 | 219 | 0.52 \pm 0.13 | 0.17 ² |
| | 曾 | 7 | 0.44 \pm 0.11 | |
| 嚼食檳榔習慣 | 無 | 215 | 0.51 \pm 0.13 | 0.06 ² |
| | 有 | 11 | 0.61 \pm 0.10 | |
| 抽菸習慣(支/天) | 無 | 115 | 0.50 \pm 0.14 | 0.19 ¹ |
| | ≤ 20 | 65 | 0.54 \pm 0.10 | |
| | >20 | 46 | 0.53 \pm 0.13 | |
| 飲酒習慣 ³ | 無 | 187 | 0.50 \pm 0.13 | 0.001 ^{2*} |
| | 有 | 35 | 0.61 \pm 0.11 | |

¹ one way ANOVA

² t-test 分析

³ 有 4 例無資料。

*p<0.001

**0.05<p<0.01

表 4-18、222 例對照組血清維生素 A 濃度相關因子之多變項線性迴歸分析

| 變項 (參考值) | 分組 | 迴歸係數 | 標準誤 | P 值 |
|---------------|-----------|--------|------|--------|
| 年齡 (<40) | 40-49 | -0.24 | 0.03 | 0.37 |
| | 50-59 | -0.03 | 0.02 | 0.22 |
| | ≥60 | -0.03 | 0.03 | 0.23 |
| 性別 (女) | 男 | 0.09 | 0.03 | 0.001* |
| 抽菸習慣 (無) | <20 | -0.003 | 0.02 | 0.88 |
| | (支/天) ≥20 | -0.005 | 0.02 | 0.82 |
| 酒精攝取 (無) | 有 | 0.06 | 0.02 | 0.005* |
| 嚼食檳榔習慣 (無) | 有 | 0.03 | 0.04 | 0.49 |
| 吃素 (無) | 曾 | -0.82 | 0.05 | 0.08 |
| HBsAg (陰性) | 陽性 | -0.03 | 0.02 | 0.14 |
| Anti-HCV (陰性) | 陽性 | -0.05 | 0.02 | 0.04** |

* p<0.01

**0.01<p<0.05

表 5-1、對照組按 anti-HCV 狀態分層後血清維生素 A¹ 濃度與 HBsAg 帶原狀態分層分析

| 對照組 Anti-HCV 帶原狀態 | 陰性狀態 | | | 陽性狀態 | | |
|----------------------|------|-----------|------------------|------|-----------|------------------|
| | 人數 | 平均值±標準差 | p 值 ¹ | 人數 | 平均值±標準差 | p 值 ³ |
| HBsAg | | | | | | |
| - | 83 | 0.55±0.12 | 0.11 | 31 | 0.47±0.17 | 0.45 |
| + | 108 | 0.51±0.11 | | 3 | 0.43±0.11 | |

¹維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度

²t-test

³Kruskal wallis test

*p<0.05

表 5-2、對照組按 HBsAg 帶原狀態分層後血清維生素 A¹ 濃度與 anti-HCV 狀態分層分析

| 對照組 HBsAg 帶原狀態 | 陰性狀態 | | | 陽性狀態 | | |
|-------------------|------|-----------|------------------|------|-----------|------------------|
| | 人數 | 平均值±標準差 | p 值 ¹ | 人數 | 平均值±標準差 | p 值 ³ |
| Anti-HCV | | | | | | |
| - | 83 | 0.55±0.12 | 0.02* | 108 | 0.51±0.11 | 0.24 |
| + | 31 | 0.47±0.17 | | 3 | 0.43±0.12 | |

¹維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度

²t-test

³Kruskal wallis test

*p<0.05

表 5-3、肝硬化病例组依其追蹤年數之血清維生素 A 濃度的分布

| 追蹤年數 (採血日至診斷日) | 人數 | 維生素 A ¹ (ug/mL) | |
|-------------------|----|----------------------------|------------------|
| | | 平均值±標準差 | P 值 ² |
| 第二年 | 10 | 0.31±0.22 | 0.10 |
| 第三年 | 22 | 0.35±0.16 | |
| 第四年 | 7 | 0.47±0.12 | |
| 第五年 | 7 | 0.32±0.08 | |
| 第六年 | 16 | 0.41±0.11 | |
| 第七年 | 7 | 0.43±0.14 | |

¹維生素 A 以殘差法校正總膽固醇濃度

²one-way ANOVA

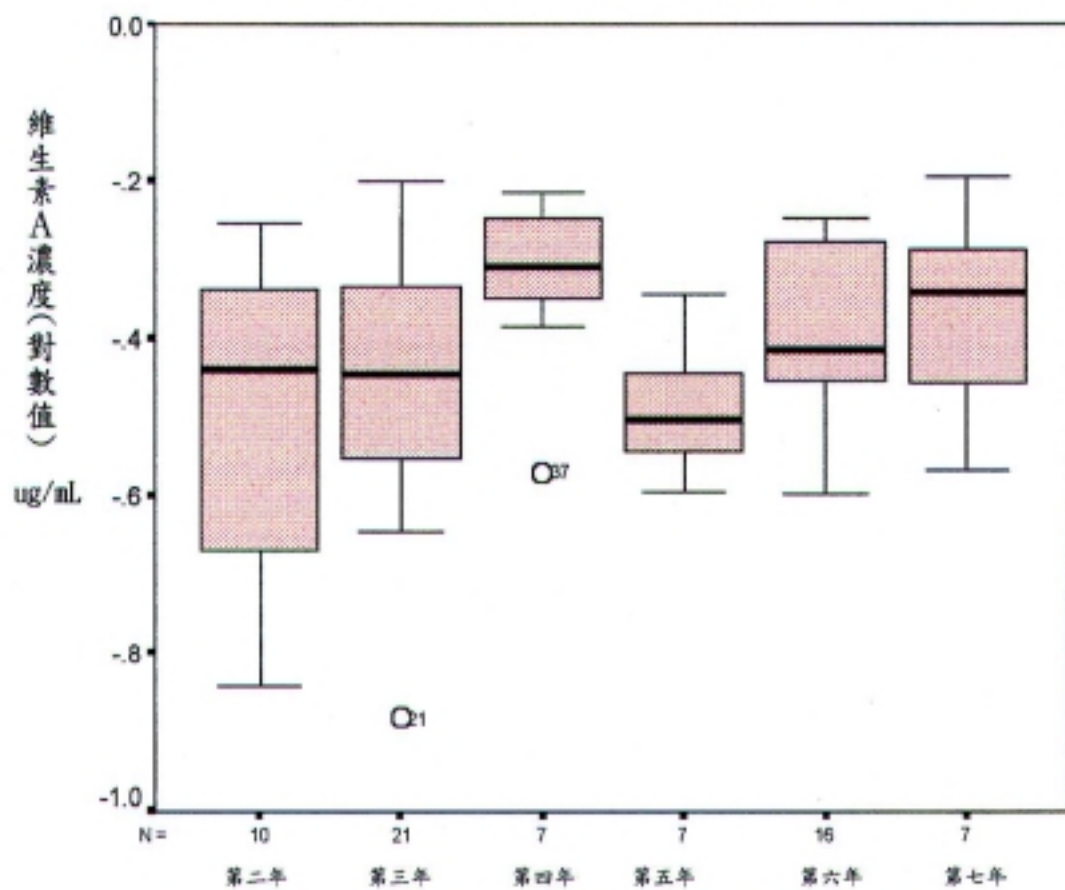


圖 12、病例組採血日至診斷日之血清維他命 A 分布圖

參考文獻

一、中文部份

- 行政院衛生署：中華民國 79 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1991。
- 行政院衛生署：中華民國 80 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1992。
- 行政院衛生署：中華民國 81 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1993。
- 行政院衛生署：中華民國 82 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1994。
- 行政院衛生署：中華民國 83 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1995。
- 行政院衛生署：中華民國 84 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1996。
- 行政院衛生署：中華民國 85 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1997。
- 行政院衛生署：中華民國 86 年衛生統計(一)公務統計, (二)生命統計。台北：行政院衛生署, 1998。

二、英文部份

- Alter HJ. The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of NANB hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5 (Suppl 1):78-94.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE, Meeks EL, Beach MJ. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905.
- Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995;345:31-5.
- Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992;156:413-6.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;21:1129-33.
- Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
- Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, Castillo R, Rodes J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004-6.
- Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, Lu SN, Liaw YF, Chang WY, Sheen MC, Lin TM. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991;13:398-406.
- Chen CJ, Lu SN, You SL, Watson RR. Community-based hepatocellular carcinoma screening in seven townships in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1995;94: 94-102.
- Chen CJ, Wang LY, Lu SN, Wu MH, You SL, Zhang YJ, Wang LW, Santella RM. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996(b);24:38-42.

- Chen CJ, Yu MW, Liaw YF, Wang LW, Chiamprasert S, Matin F, Hirvonen A, Bell DA, Santella RM. Chronic hepatitis B carriers with null genotypes of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms who are exposed to aflatoxin are at increased risk of hepatocellular carcinoma. *Am J Hum Genet* 1996(a);59:128-34.
- Chen DS, Kuo GC, Sung JL, Lai MY, Sheu JC, Chen PJ, Yang PM, Hsu HM, Chang MH, Chen CJ. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
- Chen DS, Sung JL. Hepatitis B e antigen and its antibody in chronic type B hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1987;2:255-70.
- Chen DS. Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and their prevention. In: Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Tokyo: Springer Verlag, 1994;685-9.
- Chen DS. Viral hepatitis in East Asia. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:6-12.
- Clot P, Tabone M, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994; 35 : 1637-43.
- Comstock GW, Menkes MS, Schober SE, Vuilleumier JP, Helsing KJ. Serum levels of retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol in older adults. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 114-123.
- Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. *Am J Epidemiol* 1992;135:115-21.
- Comstock GW, Alberg AJ, Helzlsouer KJ. Reported effects of long-term freezer storage on concentrations of retinol, β -carotene, and α -tocopherol in serum or plasma summarized. *Clin Chem* 1993;39:1075-78.

- Corrao G, Arico S, Lepore AR, Corrao G. Amount and duration of alcohol intake as risk factors of symptomatic liver cirrhosis: A case control study. *J Clin Epidemiol* 1993;46:601-607.
- Corrao G, Arico S, Zambon A, Torchio P, Lepore AR, Busellu G, di Orio F. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects? Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol* 1997;27:470-6.
- Corrao G, Torchio P, Zambon A, D'Amicis A, Lepore AR, di Orio F. Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. *Ann Epidemiol* 1998;8:154-9.
- D'Antonio JA, LaPorte RE, Dai WS, Hom DL, Wozniczak M, Kuller LH. Lipoprotein cholesterol, vitamin A, and vitamin E in an alcoholic population. *Cancer* 1986;57:1798-802
- Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1):66S-70S.
- Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease. *Public Health Report* 1959;74:581-593.
- Gan LS, Skipper PL, Peng XC, Groopman JD, Chen JS, Wogan GN, Tannenbaum SR. Serum albumin adducts in the molecular epidemiology of aflatoxin carcinogenesis: correlation with aflatoxin B1 intake and urinary excretion of aflatoxin M1. *Carcinogenesis* 1988;9:1323-5.
- Hebert JR, Hurley TG, Hsieh J, Rogers E, Stoddard AM, Sorensen G, Nicolosi RJ. Determinants of plasma vitamins and lipids: The Working Well Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 132-147.
- Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res* 1989;49:6144-8.
- Hsieh HH, Yu MW, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Serum retinol level and liver cancer in Taiwan: A nested case-control study. *Chin J Public Health* 1995;14:159-168.

- Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatziyannis S. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1991;265:1974-6.
- Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM. Fat-soluble vitamin nutrient in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:787-92.
- Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1984;4:136-46.
- Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992;136:1248-57.
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 21:362-4.
- Lam KC, Yu MC, Leung JW, Henderson BE. Hepatitis B virus and cigarette smoking: risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Res* 1982;42:5246-8.
- Leo MA, Rosman AS, Lieber CS. Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver disease. *Hepatology* 1993;17:977-86.
- Leo MA, Sato M, Lieber CS. Effect of hepatic vitamin A depletion on the liver in humans and rats. *Gastroenterology* 1983;84:562-72.
- Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis : A prospective study. *Liver* 1989;9:235-41.
- Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N Engl J Med* 1988;319:1639-50.
- Linder MC. Nutrition and cancer prevention. In:linder MC,eds. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*, 1991:475-505.

- Lotan R, Nicolson GL. Inhibitory effects of retinoic acid or retinyl acetate on the growth of untransformed, transformed and tumor cells in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:1717-22.
- Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1980;605:33-91.
- MacDonald M, Crofts N, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. *Epidemiol Rev* 1996;18:137-48.
- Maellaro E, Casini AF, Del Bello B, Comporti M. Lipid peroxidation and antioxidant systems in the liver injury produced by glutathione depleting agents. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1513-21.
- McCoy GD, Chen CH, Hecht SS, McCoy EC. Enhanced metabolism and mutagenesis of nitrosopyrrolidine in liver fractions isolated from chronic ethanol-consuming hamsters. *Cancer Res* 1979;39:793-6.
- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- Miller KW, Lorr NA, Yang CS. Simultaneous determination of plasma retinol, α -tocopherol, lycopene, α -carotene, and β -carotene by high performance liquid chromatography. *Annal Biochem* 1984;138:340-5.
- Morse MA, Stoner GD. Cancer chemoprevention: principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993;14:1737-46.
- Nierenberg DW, Stukel T. Diurnal variation in plasma levels of retinol, tocopherol, and beta-carotene. *Am J Med Sci* 1987;294:187-90.
- Nierenberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg ER. Determinants of plasma levels of beta-carotene and retinol. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 511-521.
- Nyberg A, Berne B, Nordlinder H, Busch C, Eriksson U, Loof L, Vahlquist A. Impaired release of vitamin A from liver in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:136-41.
- Olson JA. Recent developments in the fat-soluble vitamins. Metabolism and function of vitamin A. *Fed Proc* 1969;28:1670-7.

- Olson JA, Machlin LJ. Vitamin A & vitamin E. In: Handbook of vitamins. Machlin LJ, ed. 1990.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ;334:1150-5.
- Pan WH, Wang CY, Huang SM, Yeh SY, Lin WG, Lin DI, Liaw YF. Vitamin A, vitamin E, or β -carotene status and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma . *Ann Epidemiol* 1993;3:217-24.
- Parola M, Leonarduzzi G, Biasi F, Albano E, Biocca ME, Poli G, Dianzani MU. Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver damage and cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:1014-1021.
- Petrakis NL. Biologic banking in cohort studies, with special reference to blood. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;67:193-8.
- Pettigrew NM, Goudie RB, Russell RI, Chaudhuri AK. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. *Lancet* 1972;2:724-5.
- Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson BE. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;18:943-6.
- Rubin E, Bacchin P, Gang H, Lieber CS. Induction and inhibition of hepatic microsomal and mitochondrial enzymes by ethanol. *Lab Invest* 1970;22:569-80.
- Sato M, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion after chronic ethanol consumption in baboons and rats. *J Nutr* 1981;111:2015-23.
- Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997 ;26(Suppl 1):21S-28S.
- Serfaty L, Chazouilleres O, Robert AP, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, Poupon RE, Petit JC, Poupon R. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-

- control study. *Hepatology* 1997;26:776-9.
- Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M, Marino L, Fiorentino G, Craxi A, Ciccaglione A, Giuseppetti R, Stroffolini, Pagliaro L. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992;15:97-102.
- Situnayake RD, Crump BJ, Thurnham DI, Davies JA, Gearty J, Davis M. Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut* 1990;31:1311-7.
- Smith G, Stanley LA, Sim E, Strange RC, Wolf CR. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995;25:27-65.
- Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 283-296.
- Suematsu T, Matsumura T, Sato N, Miyamoto T, Ooka T, Kamada T, Abe H. Lipid peroxidation in alcoholic liver disease in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:427-30.
- Sun CA, Farzadegan H, You SL, Lu SN, Wu MH, Wolfe L, Hardy W, Huang GT, Yang PM, Lee H, Chen CJ. Mutual confounding and interactive effects of hepatitis C and hepatitis B viral infections in hepatocellular carcinogenesis : A population-based case-control study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:173-8.
- Tanaka K, Hirohata T, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Nawata H, Ishibashi H, Maeda Y, Kiyokawa H, Tokunaga K, Irita Y, Takeshit A, Arase Y, Nishino N. Hepatitis C and hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cancer Res* 1991;51:2842-7.
- Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, Ho MS, Lin ZY, Tsai JH. Hepatitis B and C virus infection as risk factors for liver cirrhosis and cirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Liver* 1994;14:98-102.

- Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, Ho MS, Wang LY, Hsieh MY, Chen SC, Chuang WL, Lin ZY, Tsai JH. Hepatitis C virus infection as a risk factor for non-alcoholic liver cirrhosis in Taiwan. *J Med Virol* 1993;41:296-300.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797-801.
- Tsutsumi M, Takada A, Wang JS. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994;107:1430-5.
- Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, Manenti F. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982;2:1243-4.
- Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, Wu MH, Wu WP, Wang LW, Wang Q, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Santella RM. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 1996;67:620-625.
- Wang TN, Yu MW, Liaw YF, Lin DY, Chen CJ. Multifactorial study of liver cirrhosis among HBsAg positive carriers. *Chin J Public Health (Taipei)* 1994;13:258-68.
- Wanless IR. The cellular distribution of vitamin A in the liver. *Liver* 1983;3:403-8.
- Wehner AP, Busch RH, Olson RJ. Effects of diethylnitrosamine and cigarette smoke on hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1976;56:749-56.
- Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: Implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
- Yamamoto Y, Yamashita S, Fujisawa A, Kokura S, Yoshikawa T. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:166-70.
- Yang PM, Sheu JC, Huang GT, Lai MY. Ultrasonographic appraisal of the surface changes of the liver. *Chinese J Gastroenterol* 1986;3:105-113.

- Yu MC, Mack T, Hanisch R, Peters RL, Henderson BE, Pike MC. Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking, and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. *Cancer Res* 1983;43:6077-9.
- Yu MW, You SL, Chang AS, Lu SN, Liaw YF, Chen CJ. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991;51:5621-5.
- Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:790-4.
- Yu MW, Chen CJ. Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994(a);17:71-91.
- Yu MW, Zhang YJ, Blaner WS, Santella RM. Influence of vitamins A, C, and E and β -carotene on aflatoxin B₁ binding to DNA in woodchuck hepatocytes. *Cancer* 1994(b);73:596-604.
- Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995(a);55:1301-5.
- Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995(b);109:1266-73.
- Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, Liaw YF. Prospective study of Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-47.
- Yu MW, Chiu YH, Chiang YC, Chen CH, Lee TH, Santella RM, Chern HD, Liaw YF, Chen CJ. Plasma carotenoids, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and risk of hepatocellular carcinoma: independent and interactive effects. *Am J Epidemiol* 1999;149:621-9.

民國八十五年健康調查問卷

個人資料
請勿翻閱

■ 受訪者姓名編號：

■ 特殊事項備載： _____

■ 請留三位與您最親近，且又沒住在一起的年輕親友作為聯絡人。

聯絡人姓名： _____ 電話：(____) _____

姓名： _____ 電話：(____) _____

姓名： _____ 電話：(____) _____

訪視日期： _____ 年 _____ 月 _____ 日

開始訪視時間： _____ 時 _____ 分(24小時制)

一、基本資料

上次受檢時的基本資料（請勿填寫）

以下部份請逐題詢問並核校上次資料有無錯誤或更動；若有更動，請在空格處圈記及更正。

無 錯 更
誤 動

0 1 2

1-1. 編號: _____

1-2. 姓名: _____

1-3. 身份證字號:

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

1-4. 出生日期: __ __ 年 __ __ 月 __ __ 日

1-5. 婚姻狀況: __ (1. 已婚有偶 2. 鰥居 3. 離婚 4. 未婚

5. 拒答 6. 再婚 7. 其他(請註明): _____。)

二、生活飲食習慣

2-1. 請問您從上一次來檢查到今天，是否曾有吃檳榔的習慣？

從來都沒有(請跳問2-2)。

有。那是：

1. 從上次檢查到現在一直持續在吃(請續問2-1.1)。

2. 有。本來有吃，但在這段期間戒掉了(請續問2-1.2)。

3. 有。本來沒有吃，是這段期間才開始吃的(請續問2-1.3)。

2-1.1. 有。從上次檢查到現在一直持續在吃

a. 請問您這段期間平均一天吃幾顆？ _____ 顆

b. 請問您覺得您吃檳榔的量和以前比較起來是：

0. 沒有改變

1. 減少

2. 增加

答完請跳問2-2

2-1.2. 有。本來有吃，但在這段期間戒掉了

a. 請問是什麼時候戒的？ 民國 ____ 年 ____ 月

b. 戒掉的原因是什麼？ _____

c. 戒掉之前平均每天吃幾顆？ _____ 顆

答完請跳問2-2

2-1.3. 有。本來沒有吃，是這段期間才開始吃的

a. 請問是什麼時候開始吃的？ 民國 ____ 年 ____ 月

b. 平均一天吃幾顆？ _____ 顆

答完請續問2-2

2-2. 請問您從上一次來檢查到今天，是否曾有抽菸的習慣？

從來都沒有(請跳問2-3)。

有。那是：

1. 從上次檢查到現在一直持續在抽(請續問2-2.1)。

2. 有。本來有抽，但在這段期間戒掉了(請續問2-2.2)。

3. 有。本來沒有抽，是這段期間才開始抽的(請續問2-2.3)。

2-2.1. 有。從上次檢查到現在一直持續在抽

a. 請問您這段期間平均一天抽幾支菸？ _____ 支

b. 請問您覺得您的抽菸量和以前比較起來是：

0. 沒有改變

1. 減少

2. 增加

答完請跳問2-3

2-2.2. 有。本來有抽，但在這段期間戒掉了

a. 請問是什麼時候戒的？ 民國 ____ 年 ____ 月

b. 戒掉的原因是什麼？ _____

c. 在戒掉之前平均每天抽幾支菸？ _____ 支

答完請跳問2-3

2-2.3. 有。本來沒有抽，是這段期間才開始抽的

a. 請問是什麼時候開始抽的？ 民國 ____ 年 ____ 月

b. 平均一天抽幾支菸？ _____ 支

答完請續問2-3

2-3. 請問您從上一次來檢查到今天，是否曾有喝酒的習慣？

從來都沒有(請跳問2-4)。

有。那是：

1. 從上次檢查到現在一直持續在喝(請續問2-3.1)。

2. 有。本來有喝，但在這段期間戒掉了(請續問2-3.2)。

3. 有。本來沒有喝，是這段期間才開始喝的(請續問2-3.3)。

2-3.1 有。從上次檢查到現在一直持續在喝

a. 請問您覺得您喝酒的量和以前比較起來是：

0. 沒有改變

1. 減少

2. 增加

b. 請問您這段期間平均喝酒的量是如何？此欄答完請跳問2-4。

| 酒精濃度 | 酒名 | 喝了幾個月 | 一個月喝幾週 | 一週喝幾次 | 一次喝幾單位 | 容器 |
|--------|-------------------------------|-------|--------|-------|--------|----|
| 小於10% | 啤酒、葡萄淡酒、 保力達、維士比 | | | | | |
| 10—19% | 紹興、日本清酒、 水果酒 | | | | | |
| 20—39% | 米酒、參茸酒、 龍鳳酒 | | | | | |
| 40—50% | 竹葉青、雙鹿五加 皮、玫瑰露、白蘭 地、威士忌 | | | | | |
| 50%以上 | 高粱酒、大麴酒、 茅台酒 | | | | | |
| 備註 | | | | | | |

說明:A. 容器：1. 小杯 50c.c. 2. 汽水杯 150c.c. 3. 罐 350c.c. 4. 瓶 600c.c.

B. 若遇不明濃度之混合酒類，請於最後一欄備註處作答。

2-3.2.有。本來有喝，但在這段期間戒掉了

a.請問是什麼時候戒的？ 民國 ____ 年 ____ 月

b.戒掉的原因是什麼？ _____

c.戒掉之前平均喝酒的量如何？此欄答完請跳問2-4。

| 酒精濃度 | 酒名 | 喝了幾個月 | 一個月喝幾週 | 一週喝幾次 | 一次喝幾單位 | 容器 |
|--------|-----------------------|-------|--------|-------|--------|----|
| 小於10% | 啤酒、葡萄淡酒、保力達、維士比 | | | | | |
| 10—19% | 紹興、日本清酒、水果酒 | | | | | |
| 20—39% | 米酒、參茸酒、龍鳳酒 | | | | | |
| 40—50% | 竹葉青、雙鹿五加皮、玫瑰露、白蘭地、威士忌 | | | | | |
| 50%以上 | 高粱酒、大麴酒、茅台酒 | | | | | |
| 備註 | | | | | | |

說明:A.容器：1.小杯 50c.c. 2.汽水杯 150c.c. 3.罐 350c.c. 4.瓶 600c.c.
B.若遇不明濃度之混合酒類，請於最後一欄備註處作答。

2-3.3.有。本來沒有喝，是這段期間才開始喝的

a.請問是什麼時候開始喝的？民國 _____年 _____月

b.請問您平均喝酒的量是如何？此欄答完請跳問2-4。

| 酒精濃度 | 名 | 喝了幾 個 月 | 一個月 喝幾週 | 一週喝 幾 次 | 一次喝 幾單位 | 容器 |
|--------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|----|
| 小於10% | 啤、葡萄淡、 保力達、維士比 | | | | | |
| 10—19% | 紹興、日本清、 水果 | | | | | |
| 20—39% | 米、參茸、 龍鳳 | | | | | |
| 40—50% | 竹葉青、雙鹿五加 皮、玫瑰露、白蘭 地、威士忌 | | | | | |
| 50%以上 | 高粱、大麴、 茅台 | | | | | |
| 備 註 | | | | | | |

說明:A. 容器：1.小杯 50c.c. 2.汽水杯 150c.c. 3.罐 350c.c. 4.瓶600c.c.
B.若遇不明濃度之混合類，請於最後一欄備註處作答。

2-4. 請問您從上一次來檢查到今天，是否曾有吃齋的習慣？（不包括吃蛋或乳製品者）

從來都沒有 1.吃早齋 2.吃常齋

2-5. 請問您從上一次來檢查到今天，這段時間平均每週吃這些食物的頻率為何？

| 食 物 類 別 | 0-1餐 | 2-3餐 | 4餐以上 |
|-------------|------|------|------|
| 番 薯 簽 (乾) | 1 | 2 | 3 |
| 豆 類 發 酵 食 品 | 1 | 2 | 3 |
| 花 生 製 品 | 1 | 2 | 3 |
| 鹽 漬 食 品 | 1 | 2 | 3 |
| 硝 製 食 品 | 1 | 2 | 3 |
| 燻 烤 類 食 物 | 1 | 2 | 3 |

2-6. 請問您從上一次來檢查到今天，這段時間平均每週

有幾餐吃深色蔬菜？ _____ 餐

-7. 請問您有無固定服用維生素(維他命)的習慣?(至少一週一次以上)

無 (請跳問2-8)

有 (請續問2-7.1)

2-7.1 請問您是服用什麼廠牌或那一類的維生素?(請續問2-7.2)

2-7.2 每天吃幾顆? _____ 顆

-8. 請問您有無固定服用中藥或以中藥進行食補的習慣?(至少一週一次以上)

無 (請跳問2-9)

有 (請續問2-8.1)

2-8.1 請問您是因為什麼疾病/原因而固定服用中藥或食用藥膳?(請續問2-8.2)

2-8.2 請問您是服用什麼中藥?(請續問2-8.3)

名稱 _____ 廠牌 _____

2-8.3 請問您平均一週服用幾次? _____ 次

-9. 請問您有無服用含有鹿茸、鹿鞭、蛇鞭等雄性荷爾蒙藥物的習慣?

(至少一週一次以上)

無 (請跳問3-1)

有 (請續問2-9.1)

2-9.1 請問您是因為什麼疾病/原因而固定服用含有雄性荷爾蒙的藥物?(請續問2-9.2)

2-9.2 請問您是服用什麼藥物?(請續問2-9.3)

名稱 _____ 廠牌 _____

2-9.3 請問您平均一週服用幾次? _____ 次

三、個人健康史

3-1. 請問您從上一次來檢查到今天，這段期間有沒有被醫護人員診斷出患有下列的健康問題？

| 疾病別 | 診查狀況 | | 被誰診斷 | 今天有無吃藥 | 平常有無按醫師指示服藥 |
|-----|------|-----|-------|--------|-------------|
| | 沒診查過 | 曾診查 | | | |
| 高血壓 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | 無 有 |
| 糖尿病 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | 無 有 |
| 心臟病 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | 無 有 |
| 中風 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | 無 有 |

說明：診斷者之代碼：1. 西醫師 2. 中醫師 3. 其他醫護人員

3-2. 請問您從上一次來檢查到今天，這段期間有沒有被醫護人員診斷出下列有關肝臟方面的健康問題？

| 疾病別 | 診查狀況 | | 被誰診斷 | 有無治療 | 主要診斷醫院 |
|-------|------|-----|-------|------|--------|
| | 沒診查過 | 曾診查 | | | |
| 慢性肝病 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | |
| 肝硬化 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | |
| 未明示肝病 | 是 | 無 有 | 1 2 3 | 無 有 | |

說明：診斷者之代碼：1. 西醫師 2. 中醫師 3. 其他醫護人員

3-3. 請問您從上一次來檢查到今天，這段時間有沒有曾被醫師診斷患有癌症？

0. 沒有

1. 有(請續問3-3.1)

3-3.1 癌症部位及診治方式

| 部位別 | 被誰診斷 | 有無治療 | 診斷醫院 |
|-----|-------|------|------|
| | 1 2 3 | 無 有 | |
| | 1 2 3 | 無 有 | |

說明:診斷者之代碼： 1.西醫師 2.中醫師 3.其他醫護人員

四、體位測量

測量者：_____ □□□

- 4-1. 身高 _____ . _____ 公分
4-2. 體重 _____ . _____ 公斤
4-3. 腰圍 _____ . _____ 公分
4-4. 臀圍 _____ . _____ 公分

五、血壓測量

測量者：_____ □□□

- 5-1. 第一次血壓 _____ / _____ 毫米汞柱
5-2. 第二次血壓 _____ / _____ 毫米汞柱

六、訪視記錄

- 6-1. 現在時間： _____ 時 _____ 分(24小時制)
6-2. 請問您空腹多久了? _____ 個小時
6-3. 訪視結果：1. 完成 2. 中途拒訪 3. 其他 _____
6-4. 問卷訪視者簽名： _____
6-5. 請受訪者簽名： _____