

Meta-Analysis of the Impact of Non-Genetic Factors on the Incidence of Esophageal Cancer

Yunzhen Cao, Yanping Zhang

School of Mathematics and Physics, Hebei University of Engineering, Handan Hebei
Email: Cao_Yunzhen@163.com

Received: May 16th, 2019; accepted: May 29th, 2019; published: Jun. 5th, 2019

Abstract

Objective: To explore the influence of non-genetic factors on the incidence of esophageal cancer in Chinese population, and to provide scientific basis for the early prevention of esophageal cancer. **Methods:** Meta-analysis was used to quantitatively analyze 12 non-genetic factors affecting the incidence of esophageal cancer in China. The pooled *OR* value and its 95% *CI* were calculated by fixed-effect model and random-effect model. **Results:** The pooled *OR* value and its 95% *CI* for education level, quick eating, smoking, drinking, salted and sun-dried food (pickles), over-hot diet, drinking water, hard and dry food, spicy diet, meat and eggs food, drinking tea and history of trauma were 1.76 (0.4845 - 6.3581), 1.92 (1.3257 - 2.7756), 3.02 (2.1913 - 4.1696), 2.37 (1.6574 - 3.3762), 1.85 (1.5199 - 2.2397), 2.31 (1.6146 - 3.2991), 2.20 (1.3919 - 3.4737), 2.61 (1.8203 - 3.7525), 2.94 (1.8103 - 4.7601), 3.40 (0.2877 - 40.2726), 1.20 (0.4585 - 3.1623), 1.79 (1.0617 - 3.0308). **Conclusion:** Among non-genetic factors, quick eating, smoking, drinking, salted and sun-dried food (pickles), over-hot diet, drinking water, hard and dry food, spicy diet and history of trauma are risk factors for esophageal cancer; education level, meat and eggs food and drinking tea are protective factors for esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Non-Genetic Factors, Meta-Analysis

基于非遗传因素对食管癌发病影响的Meta分析

曹云珍, 张艳萍

河北工程大学数理科学与工程学院, 河北 邯郸
Email: Cao_Yunzhen@163.com

收稿日期: 2019年5月16日; 录用日期: 2019年5月29日; 发布日期: 2019年6月5日

摘要

目的: 探讨中国人群非遗传因素对食管癌发病的影响, 为食管癌的早期预防提供科学依据。方法: 应用 Meta 分析方法对国内影响食管癌发病非遗传因素的 12 个研究结果进行了综合定量分析, 用固定效应模型和随机效应模型计算合并 OR 值及 95% CI。结果: 文化程度、进食快、吸烟、饮酒、腌晒食品(酸菜)、热烫饮食、饮用水、干硬食物、辛辣饮食、肉蛋类食物、饮茶、精神创伤史的合并 OR 值及 95% CI 分别为 1.76 (0.4845~6.3581), 1.92 (1.3257~2.7756), 3.02 (2.1913~4.1696), 2.37 (1.6574~3.3762), 1.85 (1.5199~2.2397), 2.31 (1.6146~3.2991), 2.20 (1.3919~3.4737), 2.61 (1.8203~3.7525), 2.94 (1.8103~4.7601), 3.40 (0.2877~40.2726), 1.20 (0.4585~3.1623), 1.79 (1.0617~3.0308)。结论: 非遗传因素中, 进食快、吸烟、饮酒、腌晒食品(酸菜)、热烫饮食、饮用水、干硬食物、辛辣饮食及精神创伤史为食管癌的危险因素; 文化程度、肉蛋类食物及饮茶为食管癌的保护因素。

关键词

食管癌, 非遗传因素, Meta 分析

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌是危害人类健康的十大最常见恶性肿瘤之一, 2012 年全世界范围内食管癌新发病例与死亡病例分别高达 45.57 万例、40.01 万例。而中国为食管癌高发区, 2012 年中国食管癌新发病例与死亡病例分别为 22.23 万例、19.74 万例[1]。虽然国内外学者在食管癌流行病学和病因学研究方面取得了许多进展, 但食管癌的真正病因尚未认定。为探讨中国人群非遗传因素对食管癌发病的影响, 本研究通过收集 2010 年 1 月~2018 年 12 月公开发表的有关非遗传因素与食管癌关系的相关文献, 对食管癌发病影响进行了 Meta 分析, 定量分析出这些因素在中国人群食管癌发病中的作用, 为食管癌的早期干预, 降低其发病率提供科学依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索

在中国知网(CNKI)、万方数据库和 PubMed 数据库中检索国内 2010 年 1 月~2018 年 12 月公开发表的食管癌相关文献。中文检索词为: “食管癌、食道癌、食道贲门癌、食管囊肿、食管贲门肿瘤、食道肿瘤、食管肿瘤、食管贲门癌、非遗传因素”; 英文检索词为“Esophageal Neoplasms、Esophagus Neoplasms、Cancer of Esophagus、Cancer of the Esophagus、Esophagus Cancers、Esophageal Cancer、Esophageal Cancers、Non-genetic factors”。同时辅以手工检索和文献追溯法收集更多相关文献。

2.2. 制定纳入标准与排除标准

纳入标准: 1) 国内外首次发表且可获取全文的相关文献; 2) 研究设计为病例对照研究; 3) 文献中研究分析了非遗传因素与食管癌的发病关系; 4) 文献提供 OR 值及 95% CI 或可计算其 OR 值及 95% CI

的基础数据。

排除标准: 1) 对于数据不全文献直接排除, 多次发表需选择数据较全的文献; 2) 研究侧重点不同的文献, 特别是综述文献; 3) 未提供或者不能计算 OR 值及 95% CI 的文献。

2.3. 数据处理

按 Meta 分析的要求整理文献数据, 采用比值比 Q 检验法, 对研究资料进行异质性检验, 若研究间异质性不大, 则采用固定效应模型进行分析; 否则, 采用随机效应模型(D-L 法)进行分析。基本原理为: 假定有 k 个研究纳入 Meta 分析, 各个研究所对应的比值比为 $OR_i (i=1, \dots, k)$, 每个研究的效应 $y_i = \ln(OR_i)$, w_i 为固定效应模型的权重系数, \bar{y} 为固定效应模型的加权均数, w_i^* 为随机效应的权重系数, \bar{y}^* 为随机效应模型的加权均数, D 为异质性校正因子, 实际上是研究间方差的估计值。则

1) 固定效应模型

$$w_i = \left[\frac{1.96}{\ln(OR_i) - \ln(OR_{i\text{下限}})} \right]^2$$

其中各个研究的比值比为 $OR_i (i=1, \dots, k)$ [2]

$$\bar{y} = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}$$

Q 服从自由度为 $k-1$ 的 χ^2 分布:

$$Q = \sum w_i (y_i - \bar{y})^2 = \sum w_i y_i^2 - \frac{(\sum w_i y_i)^2}{\sum w_i}$$

合并 OR 值为: $OR = \exp(\bar{y})$ 。

合并 OR 值的 95% CI 为: $\exp(\bar{y} \pm 1.96/\sqrt{\sum w_i})$ [3]。

2) 随机效应模型

$$w_i^* = \frac{1}{D + \left(\frac{1}{w_i} \right)}$$

$$D = \frac{[Q - (k-1)] \sum w_i}{(\sum w_i)^2 - \sum w_i^2}$$

$$\bar{y}^* = \frac{\sum w_i^* y_i^2 - (\sum w_i^* y_i)^2}{\sum w_i^*}$$

合并 OR 值为: $OR = \exp(\bar{y}^*)$ 。

合并 OR 值的 95% CI 为: $\exp(\bar{y}^* \pm 1.96/\sqrt{\sum w_i^*})$ 。

2.4. 纳入文献基本信息

根据 2.2 中提到的纳入标准与排除标准筛选文献, 最终纳入 23 篇[4]-[26]。累计病例 4475 例, 对照 7251 例。纳入文献信息见表 1, 包括第一作者、病例数、对照数、研究因素、发表年份。

Table 1. Contains the basic information of meta-analysis literature**表 1.** 纳入 Meta 分析文献的基本信息

编号	作者	病例数	对照数	研究因素	发表年份
1	郭怀兰	133	266	文化程度、饮用沟渠水、吸烟、饮酒、热烫饮食、进食快、腌菜、烟熏食品	2010
2	李锐	246	246	饮酒、吸烟、酸菜、热烫饮食	2010
3	徐继承	154	154	辛辣饮食、吸烟	2010
4	张好	357	500	吸烟、饮酒	2010
5	张桃桃	110	220	吸烟、饮酒、饮茶、进食快、辛辣饮食	2010
6	周小乔	286	286	吸烟、腌制食品、热烫饮食、饮酒	2010
7	干红卫	97	194	吸烟、饮酒、进食快	2011
8	韩书婧	311	625	吸烟、腌晒食品	2012
9	纪爱芳	101	202	吸烟、饮酒、咸鱼腊肉、热烫饮食	2012
10	路红	400	752	腌制酸菜、饮用蓄积水、进食快、饮酒、吸烟	2012
11	石晶	208	201	吸烟、硬食、精神状态、热烫饮食	2012
12	丁慧敏	86	91	肉蛋类、硬食、腌制食品、进食快、饮酒、精神刺激	2013
13	李婧	155	310	饮用河水、辛辣饮食、饮酒	2013
14	谢中培	196	201	热烫饮食、进食快、吸烟、饮酒、饮茶、精神刺激	2013
15	杨国才	102	1046	腌晒食品、文化程度	2013
16	翟敏	152	304	热烫饮食、井水、腌制食品	2013
17	邹邵静	200	200	腌晒食品、吸烟、饮茶	2013
18	黄力伟	40	160	文化程度、吸烟、饮酒、不良饮食习惯、精神创伤史	2014
19	刘海燕	132	264	吸烟、饮酒、热烫饮食、腌制食品、生水	2014
20	陈金	90	90	硬食、进食快、泡菜	2016
21	陈艳	192	200	饮酒、干硬食物	2017
22	潘媛	154	154	腌晒食品	2017
23	张雪	573	585	吸烟、腌制食品、热烫饮食	2018

3. 结论

3.1. 影响食管癌发病非遗传因素合并异质性检验与 Meta 分析

本研究利用 R 软件对文献资料中与食管癌相关的 12 个因素进行了分析。通过异质性检验, 结果显示文化程度、进食快、吸烟、饮酒、腌晒食品(酸菜)、热烫饮食、饮用水、肉蛋类食物、饮茶及精神创伤史 ($P < 0.05$), 采用随机效应模型进行分析; 干硬食物和辛辣饮食 ($P > 0.05$), 采用固定效应模型进行合并分析, 分析结果见表 2 所示。

Table 2. Heterogeneity test and Meta-analysis of non-genetic factors affecting the incidence of esophageal cancer
表 2. 影响食管癌发病非遗传因素合并异质性检验及 Meta 分析结果

因素	合并个数	异质性检验		OR	95% CI
		Q 值	P 值		
文化程度	3	22.688	0.015*	1.76	0.4845~6.3581
进食快	7	26.200	0.000*	1.92	1.3257~2.7756
吸烟	16	53.796	0.005*	3.02	2.1913~4.1696
饮酒	14	117.374	0.000*	2.37	1.6574~3.3762
腌晒食品(酸菜)	13	11.060	0.000*	1.85	1.5199~2.2397
热烫饮食	9	31.616	0.000*	2.31	1.6146~3.2991
饮用水	5	7.210	0.007*	2.20	1.3919~3.4737
干硬食物	4	10.119	0.240	2.61	1.8203~3.7525
辛辣饮食	3	7.314	0.061	2.94	1.8103~4.7601
肉蛋类食物	3	35.039	0.047*	3.40	0.2877~40.2726
饮茶	3	15.504	0.005*	1.20	0.4585~3.1623
精神创伤史	4	18.394	0.001*	1.79	1.0617~3.0308

[注]*表示 $P < 0.05$, 采用随机效应模型进行合并分析。

用 Meta 分析综合评价各影响因素与食管癌的关系, 表 2 结果表明: 进食快、吸烟、饮酒、腌晒食品(酸菜)、热烫饮食、饮用水、干硬食物、辛辣饮食及精神创伤史为食管癌的危险因素; 文化程度、肉蛋类食物及饮茶为食管癌的保护因素。

3.2. 敏感性分析

对研究相关信息采用固定效应模型和随机效应模型分别计算, 其结果的一致性可在一定程度上反映合并结果的可靠性。本研究对食管癌发病非遗传因素采用两种效应模型分别计算其合并 OR 值见表 3, 结果比较相近, 说明本研究的合并分析结果可靠。

Table 3. Results of fixed effect model and random effect model
表 3. 固定效应模型与随机效应模型计算的结果

因素	ORs (95% CI)	OR _{DI} (95% CI)
文化程度	1.76 (0.4845~6.3581)	0.96 (0.7240~1.2662)
进食快	1.92 (1.3257~2.7756)	1.27 (1.1505~1.4030)
吸烟	3.02 (2.1913~4.1696)	2.29 (1.9983~2.6216)
饮酒	2.37 (1.6574~3.3762)	1.16 (1.1133~1.2182)
腌晒食品(酸菜)	1.85 (1.5199~2.2397)	1.76 (1.5351~2.0084)
热烫饮食	2.31 (1.6146~3.2991)	1.66 (1.4506~1.8987)
饮用水	2.20 (1.3919~3.4737)	1.84 (1.4580~2.3165)
干硬食物	3.99 (1.6220~9.8035)	2.61 (1.8203~3.7525)
辛辣饮食	3.32 (1.0442~10.5641)	2.94 (1.8103~4.7601)
肉蛋类食物	3.40 (0.2877~40.2726)	1.95 (1.1183~3.4144)
饮茶	1.20 (0.4585~3.1623)	1.83 (1.3934~2.4120)
精神创伤史	1.79 (1.0617~3.0308)	1.24 (1.1358~1.3470)

[注]表中 ORs 和 OR_{DI} 分别表示随机效应模型和固定效应模型计算的比值比。

4. 讨论

非遗传因素对食管癌的影响不同于遗传因素, 它与我们平时的生活方式和饮食习惯是分不开的, 是一种可控因素。本次 Meta 分析研究表明: 进食快、热烫饮食、干硬食物、辛辣食物是食管癌的危险因素。由于这些因素增加消化系统的负担, 增多食管对不良刺激的机会, 使食管粘膜长期受损, 增加细胞变性的可能性。国内外前瞻性研究、病例对照研究以及人群比较研究均证明热刺激是食管癌的发病因素之一。而进食快和热烫饮食的合并 OR 值分别为 1.76 和 2.31, 其作用与食管癌的发病具有较高的相关性。

本研究中吸烟、饮酒的合并 OR 值分别为 3.02, 2.37, 差异具有统计学意义, 说明吸烟、饮酒是食管癌的危险因素。长期吸烟可导致患食管癌的风险增加, 由于烟雾中有多环芳烃、尼古丁、苯比芘等化学物质, 这些物质可能导致细胞癌变。有关饮酒与食管癌的关系, 目前尚无一致的结果。有研究表明, 长期大量饮酒会增加患食管癌的风险, 由于酒精可作为致癌物的溶剂, 使致癌物质更容易进入食管粘膜。因此, 我们应该对吸烟、饮酒的人群进行健康教育, 以降低该类人群患食管癌的风险。

本研究中腌制食品(酸菜)的 OR 值为 1.85, 也是食管癌的危险因素。研究发现腌制食品(酸菜)中含有很高比例的亚硝胺类、多环芳烃类化合物(PAH)常见的致癌物质, 可以引发动物和人类包括食管在内的多种器官癌变[27] [28], 结合本次 Meta 分析结果, 目前中国食管癌病因模式中, 食用腌制食品(酸菜)仍然是一个致癌的危险因素。因此, 我们需要养成一个良好的饮食习惯。而饮用水的 OR 值为 2.20, 研究表明长期饮用蓄积水[13]、河水[16]及生水容易诱发食管癌。因为这些水质往往不达标, 其中可能含有致癌作用的化学物质(如砷、铬、镍、铍、苯胺、苯并(a)芘和其它多环芳烃等)污染水体后, 可在水中悬浮物、底泥和水生生物内蓄积。长期饮用这类水质或食用这类生物就可能诱发癌症。

精神创伤史的 OR 值为 1.79, 是食管癌的危险因素。有精神创伤史可增加患食管癌的风险。研究发现精神刺激可降低机体免疫功能, 减弱抵抗能力, 进而为食管癌发生提供机会, 也可能与其他危险因素发生协同作用影响身体健康。因此保持良好的心理状态也是一种有效的防癌措施。

研究发现文化程度、肉蛋类食物、饮茶对食管癌具有保护作用, 是食管癌的保护因素。受教育程度越高, 食管癌发病风险会越低, 这与黄力伟 2014 年的研究结果一致[23]; 多吃肉蛋类食品可以有效预防食管癌的发生[12] [15], 但是有研究表明常食肉蛋类有可能是食管癌的影响因素[24], 本研究中肉蛋类食物的合并 OR 值为 3.40 (0.2877~40.2726), 是食管癌的保护因素; 饮茶对食管癌影响的研究较多, 但结果并不一致[17] [20]。茶叶中既有致癌成分单宁, 又有抗癌成分茶多酚和茶色素等, 其最终效果与茶叶的加工工艺(红茶、绿茶等)、冲泡的方法、程序、条件、饮用的习惯、浓度、量等有关, 报道有效的大都是绿茶。有报道喜喝热茶、冲后即饮会降低绿茶的抗癌效果[29]。这可能是其他致癌或抗癌因素的混杂与交互作用。研究结果发现无论是绿茶还是红茶, 都可在甲基苄基亚硝胺(NMB_zA)和甲基烷基亚硝胺(MANA)的动物模型中减少肿瘤的发生[30]。本次 Meta 分析结果表明, 饮茶合并 OR 值为 1.20 (0.4585~3.1623), 是食管癌的保护因素。

因此, 非遗传因素中, 进食快、吸烟、饮酒、腌制食品(酸菜)、热烫饮食、饮用水、干硬食物、辛辣饮食及精神创伤史为食管癌的危险因素; 文化程度、肉蛋类食物及饮茶为食管癌的保护因素。食管癌是一个多因素综合作用的结果。虽然目前尚不能完全预防食管癌发生, 但可以通过早期对相关非遗传因素改善, 减少或延缓食管癌的发生。本文结果提示我们应积极开展危险因素调查, 对食管癌发生的病因进行提早预防; 同时加强卫生宣教, 普及食管癌危险因素知识及防治方法; 倡导健康饮食及积极向上的生活方式对降低食管癌发生风险有重要的作用。

基金项目

河北省教育厅科学技术处, 河北省高等学校科学技术研究项目(QN2018235), 基于集成学习方法的

DNA 结合蛋白预测研究。

参考文献

- [1] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (2012) GLOB-OCCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- [2] 李新建, 鲍萍萍. 病例对照研究 Meta 分析的数据换算方法[J]. 中国预防医学杂志, 2004, 5(2): 144-145.
- [3] 方积乾, 陆盈. 现代医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] 郭怀兰, 左顺庆, 方彬, 刘涛, 刘长俊, 章顺悦, 郑弘, 刘颖. 食管癌病因的病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(9): 1601-1604.
- [5] 李锐. 晋东南地区食管癌高发影响因素流行病学研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [6] 徐继承, 刘桂红, 周凤娟, 苗慧, 李磊, 孙桂香, 赵华硕, 张训保, 金英良, 黄水平. 江苏省徐州地区居民食管癌危险因素的病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(10): 1812-1814.
- [7] 张好, 周英智, 刁玉涛, 李会庆, 周瑞雪, 赵德利, 雷复华. 食管癌高发区食管炎影响因素的病例对照研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(10): 120-124.
- [8] 张桃桃, 黎玲, 马宏慧, 石志坚, 许凤莲. 石河子市居民生活行为方式与食管癌关系的病例对照研究[J]. 农垦医学, 2010, 32(3): 243-245.
- [9] 周小乔. 盐亭地区食管癌生活方式及饮食习惯危险因素病例对照研究[C]//中国营养学会老年营养分会(Nutrition for Elderly Subcommittee of CNS)、复旦大学附属华东医院(Huadong Hospital, Fudan University). 中国营养学会老年营养分会第七次全国营养学术交流会“营养与成功老龄化”暨国家级继续教育项目“神经系统疾病医学营养治疗”资料汇编. 2010: 2.
- [10] 干红卫, 高霞, 周杰, 吴春晓, 王海燕. 上海市金山区食管癌发病危险因素的病例对照研究[J]. 职业与健康, 2011, 27(1): 58-59.
- [11] 韩书婧, 魏文强, 张澍田, 陈萍, 刘叶舟, 张华兴, 何燕, 刘芬. 食管癌高发地区人群危险因素的调查研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(32): 3745-3748.
- [12] 纪爱芳, 王金胜, 杨建洲, 马莉, 魏武, 王立东. 山西省东南部地区居民食管癌危险因素的病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(12): 2929-2931.
- [13] 路红, 王鹏飞, 吴静. 武威市食管癌发病危险因素病例对照研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(14): 3486-3487.
- [14] 石晶, 彭洋, 丁树荣, 王丽梅, 王瑞, 高永刚. 河北省居民食管癌发病影响因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(4): 454-457.
- [15] 丁慧敏, 马洪宇. 2008-2011 年滕州市食管癌危险因素的病例对照分析[J]. 预防医学论坛, 2013, 19(5): 336-337+341.
- [16] 李婧, 蔡金凤, 秦江梅. 新疆哈萨克族食管癌的危险因素[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(16): 1539-1543.
- [17] 谢中培, 周华富, 滕有明, 孙宇, 刘文洲. 粤桂沿海地区居民食管癌发病影响因素的病例对照研究分析[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(5): 695-698.
- [18] 杨国才, 何庆循, 马仲锋, 张涛, 翟敏, 郭立燕. 汶上县农村居民食管癌危险因素分析[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(4): 266-267.
- [19] 翟敏, 郭立燕, 赵霞, 刘铁柱, 贺魁, 李胜龙, 黄小贝. 济宁市农民食管癌影响因素的病例对照研究[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(11): 837-839.
- [20] 邹绍静, 何敬东, 刘仕鹏, 周宝祥, 汪忠红, 贾华锋, 袁开胜. 淮南市居民食管癌发病因素病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(4): 447-449.
- [21] 黄力伟, 黄文博, 林艺萍, 林志豪, 谢娇娥, 许丽秀. 食管癌危险因素的病例对照研究[J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(3): 85-87.
- [22] 刘海燕, 陈军贤, 赵秋枫, 钟燕敏, 罗灵和. 杭州地区食管癌发病危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(6): 842-844.
- [23] 陈金, 李健, 田小兵, 刁琴琴, 吉渝南, 周政华. 川东北地区居民食管癌危险因素的病例对照研究[J]. 职业与健康, 2016, 32(15): 2093-2095.
- [24] 陈艳, 尹钰, 凯德丽艳·阿布都外力, 李旭峰, 徐漪. 新疆哈萨克族食管癌患者膳食营养及饮食习惯调查分析[J].

营养学报, 2017, 39(4): 408-410.

- [25] 潘媛, 张丽娟, 潘恩春, 孙中明, 陈思红, 何士林, 张芹, 何源. 淮安市居民早期食管癌危险因素病例对照研究[J]. 江苏预防医学, 2017, 28(5): 515-517.
- [26] 张雪, 李珊, 刘蕊. 南阳地区食管癌诱发危险因素及防治知识认知调查[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(1): 31-32+35.
- [27] Opitz, O.G., Harada, H., Suliman, Y., Rhoades, B., Sharpless, N.E., Kent, R., Kopelovich, L., Nakagawa, H. and Rustgi, A.K. (2002) A Mouse Model of Human Oral-Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **110**, 761-769. <https://doi.org/10.1172/JCI0215324>
- [28] Lin, K., Shen, W., Shen, Z., Wu, Y. and Lu, S. (2002) Dietary Exposure and Urinary Excretion of Total N-Nitroso Compounds, Nitrosamine Acids and Volatile Nitrosamine in Inhabitants of High- and Low-Risk Areas for Esophageal Cancer in Southern China. *International Journal of Cancer*, **102**, 207-211. <https://doi.org/10.1002/ijc.10698>
- [29] 张稳定, 安丰山, 林汉生, 余华斐, 陈少湖, 王声湧. 广东省揭阳市居民食管癌发病危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(6): 48-51.
- [30] Yang, C.S., Lee, M.J., Chen, L. and Yang, G.Y. (1997) Polyphenols as Inhibitors of Carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, **105**, 971-976. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s4971>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2325-2251, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: sa@hanspub.org