

乙肝病毒与原发性肝癌的相关风险研究

严亚琼¹, 陈冬峨^{1**}, 郭蕊¹, 居颖¹, 彭飞¹, 曾艳彩²

(1、武汉大学公共卫生学院卫生统计学教研室, 湖北武汉 430071; 2、广州军区武汉总医院, 湖北武汉 430070)

Study on Risk Relationship between Hepatitis B Virus and Primary
Hepatocellular CarcinomaYAN Ya-qiong¹, CHEN Dong-e^{1**}, GUO Rui¹, JU Ying¹, PENG Fei¹, ZENG Yan-cai²

(1. Department of Hygiene Statistics, Public Health School, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Wuhan General Hospital of Guangzhou Command of PLA, Wuhan 430070, China)

Abstract: To understand the relationship between the chronic hepatitis B virus infection and the primary hepatocellular carcinoma (PHC), we adopted the method of retrospection and carried out analysis by comparing the markers of *Hepatitis B virus* (HBV M) and the result of liver function testing of the 328 cases of PHC and 340 patients with the enteron tumor not suffered from PHC, all of whom were treated in Wuhan general hospital of Guangzhou command of PLA from Jan, 2000 to July, 2003. The results showed that the positive rate of HBsAg in patients with PHC (63.11%) was significantly higher than that in control group with non-PHC (other enteron tumors) (11.47%). In the cases of PHC, the positive rate of the combination of HBsAg, HBeAb and HBcAb was presented 37.2%, which was significantly higher than that of the combination of HBsAg, HBeAg and HBcAb. According to the results of liver function, there was no significant difference between the group which were the combination of HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+) and the group which were the combination of HBsAg(+), HBeAg(+) and HBcAb(+) ($P>0.05$). Hepatic injury in cases of PHC was significantly higher than that in control group of non-PHC ($P<0.01$). So the chronic hepatitis B virus infection plays extremely important role in PHC's etiology. The human group who were positive with HBsAg, HBeAb and HBcAb is the PHC's high-risk group.

Key words: PHC; *Hepatitis B virus*; Etiology

摘要: 为了解慢性乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的关系, 本文采用回顾性研究方法对 328 例原发性肝癌病人与同期收治的 340 例非肝癌的其他消化道肿瘤病人的乙型肝炎病毒感染血清标志物 (HBV M) 及肝功能检测结果进行对比分析。结果显示肝癌组乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性率 (63.11%) 显著高于非肝癌组 (消化道其他肿瘤对照组) (11.47%)。肝癌组慢性乙型肝炎病毒感染“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性者” (37.2%) 显著高于“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性者” (6.4%)。肝功能检测结果, “HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”与“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”比较无显著性差异 ($P>0.05$), 而肝癌组与非肝癌组比较, 肝癌组肝损害显著高于非肝癌组 ($P<0.01$)。表明慢性乙型肝炎病毒感染在原发性肝癌病因学中起着十分重要的作用, “HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性者”是原发性肝癌的高危人群。

关键词: 原发性肝癌; 慢性乙型肝炎病毒; 病因学

中图分类号: R373

文献标识码: A

文章编号: 1003-5125 (2004) 06-0549-04

原发性肝癌 (Primary hepatocellular carcinoma, PHC) 是危害人类健康最严重的恶性肿瘤之一。居

我国恶性肿瘤病死率的第二位, 且呈逐年增高趋势。慢性乙型肝炎病毒 (*Hepatitis B virus*, HBV) 感

收稿日期: 2004-05-18, 修回日期: 2004-06-08

作者简介: 严亚琼(1979-), 女, 湖北武汉人, 硕士研究生, 研究方向为应用医学统计学与生物信息。

** 通讯作者: 陈冬峨(1951-), 女, 湖北武汉人, 教授; 主要研究方向为应用医学统计学和生物信息、疾病的预防和控制。

Corresponding author: Tel: 027-87331115, E-mail: cde32688@163.com

染遍布全球, 亚洲包括中国尤属高发区, 接近 10% 的人口系 HBV 携带者^[1], 大量研究表明 HBV 与 PHC 的发生密切相关, 其在 PHC 发生中的作用受到愈来愈多的关注^[2-4]。本文对广州军区武汉总医院 328 例 PHC 病人与 340 例非肝癌病人的乙肝病毒血清标志物 (Markers of hepatitis B virus, HBV M) 及肝功能检测结果进行回顾性分析对比。现报告如下:

1 材料与方 法

1.1 临床资料

以广州军区武汉总医院 2000 年 1 月~2003 年 7 月期间收治的 328 例 PHC 患者为病例组, 其中男性 292 例, 女性 36 例, 年龄 (54.07±13.56) 岁, 病程 (18.66±2.14) 月。所有病例根据病史, 临床表现, 经 B 超、CT 及各项实验室指标检查, 诊断为 PHC, 部分病例经手术后病理证实, 符合中华人民共和国卫生部医政司制定的 PHC 临床诊断标准^[5]。对照组为该医院同期收治的非肝癌其他消化道肿瘤患者。包括食道癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌、肠癌等共 340 例。

1.2 检测 HBV M 的方法

采用酶联免疫法 (ELISA) 检测患者血清中的 6 项指标: HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、HBcAg 和抗-HBc。其中有一项阳性^[6], 则该检测者为 HBV M 阳性。

1.3 统计方法

所有数据录入 Microsoft Access 数据库, 由 SPSS11.5 (Windows 版) 统计软件进行逻辑验错和统计分析, 主要统计方法为 X^2 检验和 Wilcoxon 秩

和检验。

2 结 果

2.1 一般情况

本次调查病例组和对照组共 668 例。原发性肝癌组病例共 328 例, 其中男性 292 例, 占 89.02%, 女性 36 例, 占 10.98%; 非肝癌对照组病例共 340 例, 其中男性 219 例, 占 64.41%, 女性 121 例, 占 35.59%。病例组与对照组比较, 相对危险度 $OR = 4.48$, 95% $CI (3.03 \sim 6.63)$, ($P < 0.001$), 差异有高度显著性。认为性别是 PHC 的一个危险因素, 男性发生 PHC 的危险性为女性的 4.48 倍。

2.2 PHC 与对照组 HBV M 检测阳性结果分布比较

病例组与对照组血清学检查的各项指标的阳性结果见表 1, 肝癌组 HBsAg 阳性率最高, 为 63.11%, 采用 X^2 检验, 显著高于非肝癌组 ($P < 0.001$)。而抗-HBs 的阳性率较低, 为 3.05%, 且显著低于非肝癌组 ($P < 0.001$)。其他各项指标比较, 肝癌组显著高于非肝癌组 ($P < 0.001$)。

2.3 PHC 组与对照组 HBV M 组合阳性指标分布比较

表 2 显示 PHC 组“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性者”例数最多, 为 122 例, 采用 X^2 检验, 显著高于非肝癌组上述三种指标均表达为阳性者的例数 ($P < 0.001$)。肝癌组“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性者”例数较少, 为 21 例, 亦显著高于非肝癌组 ($P < 0.001$)。肝癌组与非肝癌组, “HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”与“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”比较, 前者均显著高于后者 ($P < 0.001$)。

表 1 肝癌组与非肝癌组 HBV M 各单项阳性指标分布比较表

Table 1 Comparison the individual positive markers of Hepatitis B virus's distribution between the group of PHC and the group of non-PHC

Serum markers	PHC group (n=328)		Non-PHC group (n=340)		X^2
	Positive cases	Positive rate (%)	Positive cases	Positive rate (%)	
HBsAg	207	63.11	39	11.47	191.355 ^{***}
HBsAb	10	3.05	47	13.82	24.833 ^{***}
HBeAg	23	7.01	2	0.59	19.124 ^{***}
HbeAb	130	39.63	32	9.41	83.008 ^{***}
HBcAg	9	2.74	1	0.29	6.795 [*]
HBcAb	190	57.93	39	11.47	159.925 ^{***}

* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$

表2 肝癌组与非肝癌组 HBV M 组合阳性结果指标分布比较表

Table 2 Comparison the combined positive markers of Hepatitis B virus's distribution between the group of PHC and the group of non-PHC

Serum markers	PHC ①			Non-PHC ②			χ^2
	Total cases	Positive cases	Rate (%)	Total cases	Positive cases	Rate (%)	
HBsAg(+), HBeAg(+) and HbCAb(+) ③	328	21	6.4	340	2	0.6	16.975 [#]
HBsAg(+), HBeAb(+) and HbCAb(+) ④	328	122	37.2	340	32	9.4	72.647 [#]
Others ^a	328	75	22.9	340	10	2.9	58.456 [#]
χ^2		91.221 ^{##}			27.864 ^{##}		

^a at least One of HBsAg, HBeAg, HBeAb, HbcAg and HbCAb is positive but is neither ③ nor ④; [#] $P < 0.001$, comparison between ① and ②; ^{##} $P < 0.001$, comparison between ③ and ④.

2.4 PHC组与对照组HBV M检测与肝损害的关系

肝损害程度以肝功能检查中两项指标谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 为标准, 其正常值范围均为 0~40mmol/L, 结果在此范围外提示有肝损害。表 3 显示肝癌组中“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”与“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”和非肝癌组中各组

患者的肝功能检查结果 $M(P_{25} \sim P_{75})$ (中位数 (四分位间距)) 以及其中的关系, 采用 Wilcoxon 秩和检验, 肝功能检测结果 ALT 与 AST, 肝癌组与非肝癌组比较, 差异均有显著性意义。而“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”与“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。

表3 肝癌组与非肝癌组 HBV M 检测与肝损害 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 的关系Table 3 Relationship between the combined positive markers of Hepatitis B virus and hepatic injury $M(P_{25} \sim P_{75})$ in cases of PHC and in control group of non-PHC

Serum markers	ALT			AST		
	PHC ①	non-PHC ②	U^a	PHC ①	Non-PHC ②	U^a
HBsAg(+), HBeAg(+) and HbCAb(+) ③	90.00 (50.50~115.00)	13.00 (8.00~18.00)	-2.277 [#]	84.00(67.00~199.50)	21.50 (21.00~26.00)	-2.276 [#]
HBsAg(+), HBeAb(+) and HbCAb(+) ④	84.50 (51.50~155.71)	21.50 (12.00~39.25)	-6.106 ^{##}	93.00 (50.00~188.00)	28.00 (19.00~59.25)	-5.400 ^{##}
Others	74.00 (40.00~123.00)	18.00 (11.50~44.00)	-3.553 ^{##}	73.00(45.00~130.00)	21.50 (16.75~42.25)	-3.840 ^{##}
U^b	-0.021	-1.393		-0.948	-0.477	

$M(P_{25} \sim P_{75})$, Median (quartile); [#] $P < 0.05$ (Wilcoxon test); ^{##} $P < 0.01$ (Wilcoxon test); ^a comparison between ① and ②; ^b comparison between ③ and ④.

3 讨论

PHC 是我国常见的恶性肿瘤之一, 病死率在恶性肿瘤中居第二位, 其发病原因及机制尚未完全肯定。已有大量的基础、临床及流行病学资料证实 HBV 感染与 PHC 的发生密切相关。

本次调查结果显示 HBsAg 在 PHC 患者中的阳性率为 63%, 比相关文献报道略低, 说明乙肝感染在我国有一定的地区差异。PHC 患者中男性患者比例明显高于女性。有文献报道男性细胞膜抗原与 HBsAg 有交叉性, 男性获得 HBV 感染后, 容易被机体免疫系统误认为 HBsAg 是自己的细胞抗原而

不易产生抗体, 以致成为慢性携带者, 女性 HBV 感染后, 机体会视 HBV 为非己抗原而产生抗体, 不易成为病毒携带者^[7]。故男性更易患 PHC。

PHC 患者中“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性者”的检出率明显高于非肝癌对照组该 HBV M 模式的检出率, 且明显高于 PHC 患者中“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性者”的检出率。可见“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性”与 PHC 的发生甚为密切。该种模式一般为乙型肝炎趋向恢复, 慢性乙肝和慢性乙肝病毒的健康携带者。由于其临床症状不明显且病情较为稳定, 极易被患者忽视而不采取预防治疗措施,

故对人体健康存在着长期的潜在的危险性。在我国,绝大多数慢性乙肝患者的 HBV M 为该种模式。而相比之下,“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性”的患者病毒复制活跃,传染性强,临床症状明显,肝脏功能损害严重,易被重视并积极治疗,而转变为前种模式或其他转归,故其在 PHC 病人中的检出率远低于前者。因此,“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性”患者是 PHC 的高危人群,亟待引起重视。

从肝癌患者的肝损害结果来看,肝癌组的肝损害程度显著高于非肝癌组,这一点是毋庸置疑的,但“HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”与“HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三者均表达为阳性组”的肝损害程度没有明显差异。表明肝损伤程度与 HBV M 并无直接联系,其机制还有待进一步探讨。

我国 PHC 的发病率较发达国家高 5~10 倍,且肝癌的高发区亦是乙型肝炎的高发区,世界各地的报道表明,HBsAg 阳性者较之阴性者发生 PHC 的相对危险性高 12.1~24.7 倍。因此,控制 HBV 的传染源,切断其传播途径,加强对易感人群的预防性疫苗接种,阻断 HBV 的母婴传播,在乙肝高发

区,PHC 高危人群中加强对病毒性肝炎的健康宣教,提高人们对 PHC 的认识,做到早发现、早诊断、早治疗等措施对预防治疗 PHC 具有积极重要的意义。

参考文献

- [1] Arshad H M, William M L. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132: 732-731.
- [2] 王金桃,赵宏光,赵淑芳,等. 山西省原发性肝癌丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒感染状况分析[J]. *中华流行病学杂志*, 1999, 20: 215-217.
- [3] 王海荣. 原发性肝癌与肝炎关系再探讨[J]. *华西医学*, 2000, 15: 193-194.
- [4] 刘荣珍,江峰,边建超,等. 三型肝炎病毒感染与肝癌关系的病例对照研究[J]. *中国公共卫生*, 1999, 15(5): 402.
- [5] 贝政平. 3200 个内科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998. 4:288.
- [6] 罗通行,李萍,严可宁. ELISA 法与 MEIA 法测定人血清乙肝五项指标结果分析[J]. *华西医学*, 2003, 18: 238.
- [7] 刘耳,张保初,吴燕,等. 高发区肝癌与乙型肝炎病毒感染的血清学分析及临床意义[J]. *石河子医学院学报*, 1991, 13:183.