

5 参考文献

- 1 Giotakos O, Bourtsoukli P, Paraskeyopoulou T, Spandoni P, Stasinou S, Boulougouri D, Spirakou E. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters. *Epidemiol Infect* 2003;130:497-500
- 2 Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today* 2002;38:321-337
- 3 Foster GR, Tudor-Williams G, White J, Regan L. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2003;110:91
- 4 Chanpong GF, Laras K, Sulaiman HA, Soeprapto W, Purnamawati S, Sukri N, Sie A, Tan R, Campbell JR, Corwin AL. Hepatitis C among child transfusion and adult renal dialysis patients in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:317-320
- 5 Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, Marcellini M, Moriondo M, de Martino M, Vierucci A. Italian study group on mother-to-infant hepatitis C virus transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-572
- 6 Ferrero S, Lungaro P, Bruzzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-234
- 7 Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003;187:345-351
- 8 Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-113
- 9 Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002;67:137-142
- 10 聂青和, 王平忠, 周永兴. 丙型肝炎病毒感染孕妇羊水中丙型肝炎病毒 RNA 检测的临床意义. *中华妇产科杂志* 2002;37:19-21
- 11 聂青和, 白雪帆, 程勇前. 妊娠合并乙型肝炎、丙型肝炎的母婴传播机制及预防进展. *中国实用妇科与产科杂志* 2004;20:72-75
- 12 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杜德伟, 杨华光. 人胎盘滋养层细胞的分离培养及 IgGFcγR III 在人胎盘组织中的表达. *医学研究生学报* 2002;15:105-107
- 13 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杨华光, 李谨革. 人滋养层细胞分离培养及 HCV 体外感染试验. *第四军医大学学报* 2002;23:1544-1547
- 14 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 杨华光. 外感染丙型肝炎病毒的滋养层细胞超微结构变化. *中华妇产科杂志* 2003;38:28-29
- 15 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 罗红, 杨华光. 透射电镜及激光共聚焦技术观察体外丙型肝炎病毒感染的人胎盘滋养层细胞. *世界华人消化杂志* 2003;11:151-156
- 16 程勇前, 聂青和, 周永兴. 丙型肝炎病毒母婴传播机制研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:445-447
- 17 Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. Aids clinical trials group A5071 study team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459
- 18 Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol* 2003;16:467-475
- 19 Sartor C, Brunet P, Simon S, Tamalet C, Berland Y, Drancourt M. Transmission of hepatitis C virus between hemodialysis patients sharing the same machine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:609-611
- 20 Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:584-590
- 21 Tanaka M, Fujiyama S, Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Matsuyama K, Kakuda H, Tomita K. Clinical usefulness of a new hepatitis C virus RNA extraction method using specific capture probe and magnetic particle in hemodialysis patients. *Ther Apher* 2004;8:328-334
- 22 Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:2209-2212

丙型肝炎病毒慢性感染与肝癌相关性研究

聂青和

聂青和, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心
陕西省西安市 710038
项目负责人: 聂青和, 710038, 陕西省西安市新寺路 1 号, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心. nieqinghe@hotmail.com
电话: 029-83377742 传真: 029-83537377
收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

聂青和. 丙型肝炎病毒慢性感染与肝癌相关性研究. *世界华人消化杂志* 2004;12(10):2395-2400
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2395.asp>

1 病毒感染与肿瘤

本世纪初病毒学家们就认识到病毒能引起癌症, 1911 年 Rous 发现一种滤过性因子能引起鸡的肿瘤, 这就是 Rous 肉瘤病毒(Rous sarcoma virus, RSV). 该病毒为一种 RNA 逆转录病毒. 大约 20 a 后, Shope 发现了另一种与肿瘤有关的 DNA 病毒-兔疣头瘤病毒. 但由于缺乏更多的资料说明其他病毒与各种肿瘤之间的关系, 尤其缺乏各种人类癌症与病毒相关的资料, 致使 Rous 放弃了他早先开始的病毒与肿瘤关系的研究.

第一个逆转录病毒-人类 T 细胞白血病病毒(HTLV)的发现, 再次激起了学者对病毒感染与肿瘤发生关系研究的兴趣. 初步结果显示, 病毒感染与 20% 以上的人类肿瘤的发生有关^[1]. 目前, 已知与人类肿瘤发生有关的重要病毒、相关肿瘤及相关强度(表 1).

表 1 与人类肿瘤发生有关的病毒

病毒	相关肿瘤	相关强度
DNA 病毒		
EBV	Burkitt	++++
	鼻咽癌	+++
	霍奇金病	+
HPV	宫颈癌	+++
	上皮黏膜癌	++
HBV	原发性肝癌	+++
RNA 病毒		
HTLV	白血病	+
HIV	卡波济肉瘤	++
	淋巴瘤	+
	非霍奇金病	±
HCV	原发性肝癌	+++

通过大规模的流行病学调查和分子生物学研究已证实乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、

Epstein-Barr病毒(EBV)和人乳头瘤病毒(HPV)等与肿瘤的发生有关.近十几年来又相继发现了两种人类逆转录病毒-HTLV和人类免疫缺陷病毒(HIV)与人类肿瘤的发生关系密切.病毒引起肿瘤的详细研究有助于揭示肿瘤的发生机制以及开辟治疗和预防的新途径^[2].

2 流行病学资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类最常见的恶性肿瘤之一.在世界范围内居男性最常见恶性肿瘤的第7位,居女性第9位;在中国被列为男性恶性肿瘤的第3位,仅次于胃癌和食管癌.全世界每年大约43.7万人被诊断为HCC,其中约50%发生在中国.多数HCC在发现时已进入进展期,恶性程度高,其5a存活率小于3%.近年来的流行病学和实验室研究表明,HCC的主要发病因素有HBV或HCV慢性感染、黄曲霉素B1(aflatoxin B₁, AFB₁)的摄入以及酗酒^[2-3].在我国,HBV、HCV慢性感染是一种最常见的致病因素,在启东和广西地区还有AFB₁摄入这一因素同时存在.

HBV在肝癌病因学中的重要作用已众所周知^[4],然而在肝癌高发区日本,自积极开展乙型肝炎的免疫预防以来,乙型肝炎的发病率已逐渐下降.可与预期相反,肝癌的发病率和死亡率反而上升,特别是在男性人群.Okuda *et al*报道大阪地区男性肝癌的发病率,1966-1968年为16.3/10万人群/年,1981-1982年上升至34.2/10万人群/年.肝癌占尸检恶性肿瘤的构成比,1958-1959年为5.7%,1982年上升至14.0%.同期另一个显著的变化,是单纯肝硬化向合并肝癌的肝硬化的转变.1958-1961年单纯肝硬化与合并肝癌的肝硬化之比在尸检时大致相等,1980-1983年合并肝癌的肝硬化则是单纯肝硬化的两倍以上.

进一步调查发现,HBsAg阴性肝癌病例的增加是日本肝癌发病率和死亡率上升的主要原因.HBsAg阳性肝癌在全部肝癌中的构成比,1970年代以免疫沉淀技术检测占40%,1980年代以较敏感的方法检测却不到20%.每年每10万人群中肝癌的死亡率,在HBsAg阳性组于1968-1977年为3.9,1984-1985年为4.0,肝癌的死亡率并无明显增加.但HBsAg阴性的肝癌多不存在隐匿性HBV感染,如1988年Sakamoto *et al*报道,以斑点杂交技术检测日本国立癌症中心医院于1970-1987年手术切除的肝癌标本79例,结果血清HBsAg阴性的肝癌,92.5%(49/53)的病例在其肝组织中检不出HBV DNA.

在肝癌低发区如美国和西欧,也有与日本类似的一些发现.HBV免疫标志物阳性的肝癌占全部肝癌的比例不到1/4.HBV免疫标志物阴性的肝癌,除其中部分与酒精性肝硬化和血色病等有关外,多数病例缺乏明确的致癌因素.美国和意大利的调查也发现,伴肝硬化肝癌的发病率在升高.最近,对HBV血清免疫标志物阴性

肝癌患者的肝组织,以分子杂交法检测,有75-100%病例测不到HBV DNA;以PCR法检测,也有50-90%病例测不到HBV DNA.

临床流行病学调查发现的另一现象是输血史与肝癌的发生有着一定联系^[2,5].如Tsukuma *et al*统计分析大阪地区299例肝癌和266例非肝癌对照,经年龄、性别及其他重要因素调整后,发现输血与肝癌有显著关联性,相对危险度为4.3(95%可信区间为1.9-9.6).日本肝癌研究组于1990年公布的资料表明,23%(777/3377)的肝癌病例曾有输血史,其中63.2%的病例是在肝癌诊断10a以前输的血.因此,认为HBsAg阴性肝癌发病率的上升,可能与第二次世界大战期间由于众多伤员接受大量输血PT-NANBH发病率增高有关.继后的调查发现,抗-HCV阳性肝癌病例的输血史远较抗-HCV阴性肝癌病例多见,进一步证实了既往输血与肝癌发生有关(表2).

表2 不同慢性肝病诊断前输血史的出现率(%)

组别	HBV-M(+)	HCV-M(+)	HBV & HCV-M(+)	HBV & HCV-M(-)
慢性肝炎	2.9(7/242)	49.0(98/200)	50.0(6/12)	45.2(28/62)
肝硬化	5.5(6/110)	42.5(45/106)	23.3(3/13)	26.4(14/53)
肝癌	4.7(3/64)	38.8(31/80)	50.0(6/12)	20.0(5/25)
合计	3.8(16/416)	45.1(174/386)	40.5(15/37)	33.6(47/140)

大量血清流行病学调查发现,抗-HCV在肝癌中的检出率很高,与其在健康人群(0.5-2.1%)形成鲜明的对比.肝癌中抗-HCV的阳性率,以乙型肝炎的低发区如日本和欧洲国家较高(58-76%),而在美国、南非和乙型肝炎的高发区以及我国大陆以及台湾则相对较低(20-53%).同时发现,相当部分(12-75%)HBsAg阳性的肝癌同时抗-HCV也阳性,从而使人们考虑HCV和HBV存在协同致癌作用的可能性.为增加调查结果的准确性,继后应用新一代的检测方法作了些深入研究,使从免疫学和分子生物学两方面进一步证实HCV感染和肝癌的发生存在流行病学相关性(表2-4).

一些应用病例对照和危险度分析方法的研究表明,HCV和HBV均是肝癌的独立危险因素,HCV的作用似更强,HCV和HBV可能具有协同致癌效应^[6].意大利一项研究提示,抗-HCV阳性和HBsAg阳性的经多元回归调整之后的相对危险度,肝癌患者是对照组的77倍.

酒精被认为是肝癌的间接致病因素,他能增加机体对肝脏致癌物的敏感性.近年欧洲等工业化国家的调查发现,抗HCV的阳性率在继发于酒精性肝硬化的肝癌中也很高(56-77%),且高于酒精性肝硬化(36-39%)和酒精性肝炎(18%).这一现象提示,酒精性肝炎的病因在于酗酒,而饮酒者肝硬化和肝癌的发生则可能与HCV感染有关.

表3 血清抗-HCV在不同地区肝癌患者和献血员中的检出率(%)

国家地区	报告年份	肝癌患者		合计	献血员
		HBsAg(+)	HBsAg(-)		
意大利米兰	1989	54 (22/41)	70 (64/91)	65 (86/132)	-
意大利巴勒摩	1989	58 (18/31)	79 (134/169)	76 (152/200)	0.87
意大利罗马	1991	28 (15/53)	72 (82/114)	58 (97/167)	-
法国巴黎	1991	75 (9/12)	57 (20/35)	58 (32/55)	0.68
西班牙巴塞罗那	1989	56 (5/9)	77 (67/87)	75 (72/96)	0.50
美国迈阿密	1990	61 (11/18)	49 (20/41)	53 (31/59)	0.5-1.4
美国洛杉矶	1992	-	30 (9/30)	50 (23/46)	-
美国洛杉矶	1990	45 (10/22)	17 (5/29)	29 (15/51)	-
南非约翰尼斯堡	1990	26 (47/184)	32 (63/169)	29 (110/380)	0.7
日本长野	1990	35 (10/29)	94 (51/54)	73 (61/83)	1.3
日本大阪	1992	32 (12/28)	88 (78/89)	71 (90/127)	-
日本福岛 / 山梨	1992	17 (4/23)	74 (43/58)	58 (47/81)	1.3
中国台北	1990	17 (7/42)	63 (15/24)	33 (22/66)	0.95
中国高雄	1992	12 (12/99)	45 (13/29)	20 (25/128)	-
中国北京	1992	43 (15/35)	29 (5/17)	38 (20/52)	2.10
中国西安	1995	32 (24/756)	28 (15/53)	30 (39/129)	1.9

①献血员均为大样本资料; ②为自然人群.

表4 血清 HCV RNA 在不同地区肝癌患者中的检出率(%)

国家地区	报告年份	HBsAg(+)组	HBsAg(-)组	合计
意大利巴勒摩	1992	31(5/16)	78 (38/49)	66 (43/65)
法国巴黎	1993	-	50 (12/24)	-
西班牙帕普罗那	1992	-	-	62 (42/68)
美国洛杉矶	1992	-	-	52 (24/46)
日本长野	1992	20 (4/20)	100 (20/20)	60 (24/40)
日本福岛 / 山梨	1992	35 (8/23)	86 (50/58)	75 (58/81)
中国台北	1992	-	61 (19/31)	-
中国北京	1992	64 (14/22)	50 (5/10)	59 (19/32)
中国北京	1993	-	-	49 (66/135)
中国重庆	1992	29 (20/68)	56 (14/25)	37 (34/93)
中国成都	1993	17 (4/24)	58 (14/24)	38 (18/48)

表5 不同国家和地区的 HCC 患者血清 HCV 抗体阳性率比较

<20%	20-50%	>50%
英国	莫桑比克	日本
希腊	突尼斯	意大利
中国大陆	马达加斯加	西班牙
中国香港	南非	塞内加尔
泰国	卢旺达	沙特阿拉伯
中国台湾	法国	
印度南部	葡萄牙	
巴基斯坦	奥的利	
	瑞士	
	瑞典	
	朝鲜	
	巴西	
	美国	

表6 不同地区 HCC 患者血中 HCV 抗体的阳性率

来源	抗 HCV 阳性率(%)
欧洲	28-75
美国	29-41
日本	60-80
远东	6-55
非洲	29-58
献血员	0.5-2.2

3 临床研究

在丙型肝炎的特异性检测方法建立之前, 临床随访观察就发现PT-NANBH(非甲非乙型肝炎)较乙型肝炎的慢性化机率高、预后差^[7]. 1982年 Kiyosawa *et al*对 70 例 PT-NANBH 和 20 例输血后乙型肝炎, 以 ALT 水平、

判断病程并随访1 a以上. 结果在急性PT-NANBH中, 病程超过6 mo者占65.7%(46/70), 超过1 a者占45.7%(32/70). 而输血后乙型肝炎, 除2例死于暴发性肝炎以外, 其余18例均于3 mo内恢复. 1988年瑞典Mattsson *et al*随访37例由输血或注射丙种球蛋白所致的NANBH, 发现初发肝炎时有35%(13/37)病例出现早期肝硬化组织学改变, 5 a后肝活检的5例中就有3例存在肝硬化.

迄至1989年, 继发于HANBH的肝癌全球已有6例个案报道. 因为当时没有特异性检测方法, 这些NANBH的诊断是依据血清ALT升高、HBV免疫标志物阴性, 并排除其他已知原因的肝炎. 其中, 1984年日本Kiyosama *et al*报告的1例资料较为完整, 患者第5-15 a内先后做过5次肝活检, 死后进行了尸检, 完整地观察到急性PT-NANBH向慢迁肝、慢活肝、肝硬化和肝癌转各阶段的病理改变. 1987年美国Cohen *et al*报告的1例, 则较可靠地除外了隐匿性HBV感染. 患者为48岁男性, 于慢性NANBH之后第8 a发生肝癌, 经Southern杂交检测血清、肝癌及非癌组织中的HBV DNA, 结果均为阴性.

丙型肝炎的特异性检测方法建立之后, 长期临床随访资料尽管迄今尚不多, 但是可以有力说明HCV自然清除少见, 有易向肝硬化和肝癌演变趋势, 如日本Yousuf *et al*选择符合下列条件的慢性丙型肝炎111例: (1)肝活检证实为慢性肝炎; (2)血清抗C₁₀₀和抗HCV-2 (ELA-2和RIBA-2法)均为阳性; (3)血清HBsAg和自身抗核抗体均为阴性; (4)无酒精中毒; (5)随访期间未行抗病毒治疗. 对此111例进行平均8.8(5-15 a)的生化、血清学和组织学等随访, 对其中20例同时以PCR法检测了血清HCV RNA. 至随访结束时, 抗-HCV-2无1例转阴, 抗-C₁₀₀仅4例(3.6%)转阴(其中2例仍有病毒血症). 血清ALT抗C₁₀₀和HCV-RNA均转阴的2例恢复正常, 对全部HCV标志持续阳性的62例反复做过肝活检. 结果, 组织病理改善者仅4例(6.5%), 无变化者占19例(30.6%), 恶化者39例(62.9%), 有6例(9.7%)和16例(25.8%)分别发展成肝硬化和肝癌, 慢性肝炎发展至肝硬化平均为5.6 a, 发展至肝癌平均为9.5 a. Yano *et al* 1993年报告慢性丙型肝炎(慢丙肝)和慢性乙型肝炎(慢乙肝)的对比随访研究, 经平均8.7 a的观察, 发现155例慢丙肝中分别有29.7%、14.8%的病例发展成肝硬化和肝癌, 仅2.6%的病例可被认为临床治愈. 173例慢乙肝中则只有17.3%和4.6%的病例发展成肝硬化和肝癌, 而却有38.2%的病例被临床治愈. 表明慢丙肝较慢乙肝的预后差, 更易发展成肝硬化和肝癌^[8]. HCV携带者与HCC关系(表5-7).

但是, 上述统计学数据仅说明在HCC患者中HCV感染较为集中, 提示HCV感染与HCC发生有某种关联, 但不能作为这种嗜肝病毒致癌性的确切证据. 长期的追踪随访研究, 包括转基因动物在内的实验室研究以及未来的应用病毒疫苗进行临床干预研究将提供更有价值的资料.

表7 HCV携带者HCC的相对危险性

地区	病例数 / 对照数(n)	相对危险性(%)
美国		
迈阿密	87/200	134.0
洛杉矶	51/128	10.5
非洲		
南非	380/152	61.5
塞内加尔	80/136	19.8
欧洲		
意大利	212/212	68.1
希腊	185/467	6.3
亚洲		
日本	91/410	52.3
中国台湾	128/384	6.9

4 分子生物学研究

不同基因型的HCV在肝癌病因学中所起的作用有无差别, 目前尚未肯定. 流行病学资料显示, 虽然日本和美国自然人群中的HCV感染率大致相同, 但日本HCV相关性肝癌的发生却显著高于美国. Kaneko在1991年日美两国召开的HCV与肝癌会议上提出, 这种差异可能与HCV的异质性有很大关系. 最近, 对不同地区、不同肝病人群中HCV基因分型的一些初步研究, 也提示不同基因型HCV的临床效应并不相同, 与肝癌的发生似也有一定内在联系, 如Yamada *et al*应用5' -NC区引物的分型PCR法研究, 表明HCV的基因型与疾病的转归有关联, 感染Ⅱ型HCV患者的预后可能性较差. Takada *et al*应用NS5区引物的PCR-RFLP和PCR-SB法研究, 发现52例肝癌患者中的HCV有41例(79%)均为K1(相当于Ⅱ)型, 其中来自中国的2例和西班牙的7例均为K1型. Honda *et al*从5例肝癌组织中分别克隆出5株HCV部分CDNA(5' -NC、C、E₁和E₂/S₁区)片段, 核苷酸序列同源性比较表明此5株均属于Ⅱ型. 国内北京医科大学以5' -NC区引物的PCR-RFLP法研究, 14例广西有癌患者中的HCV, 也均属于Ⅱ型. Okamoto *et al*应用区引物的分型PCR法调查献血员和不同肝病共250例中的HCV基因型, 结果17例肝癌虽以Ⅱ型感染多见(47%), 但Ⅰ型(11%)、Ⅲ型(18%)也占相当的比例, 与献血员及其他肝病比较似无多大差别. 这种差异或许与分型方法不同有关, 今后亟需统一分型标准, 广泛开展国内外协作, 进行多中心的临床分子流行病学联合调研, 和不同基因型HCV感染的临床随访等研究, 进一步阐明这一问题^[9].

从血清HCV浓度来看, 不同慢性肝病和献血员之间的病毒复制水平似有量的差异. 如Hagiwara *et al*报道血清HCV RNA的对数变换拷贝数, 肝癌(7.9 ± 0.7, n=15)、肝硬化(7.8 ± 0.7, n=12)、慢活肝(7.9 ± 0.8, n=48)和慢迁肝(7.3 ± 1.1, n=20)明显高于无症状献血员

(5.4 ± 2.0 , $n=9$)($P<0.01$). 说明晚期肝病的 HCV 复制水平较高, 而病毒复制水平增高在肝损伤和肝病的进展过程中可能起着重要作用. 肝癌患者不仅血清中持续存在 HCV RNA, 而且肝癌和癌旁组织中均可检出 HCV 基因组 RNA 和复制中间体 RNA(负链 RNA), 证明肝癌组织中确有 HCV 复制. 血清 HCV RNA 与同病例的癌与癌旁的 HCV 序列(C/E, NS₃)比较, 并无差别.

晚近资料表明, HCV II(1b)型与肝癌相关性更密切. 有人通过调查表方式研究 14 个医院中慢性肝炎、肝硬化及肝癌患者 HCV 亚型. 在每个医院中, 除个别外, 肝硬化及肝癌患者中 1b 相关亚型(包括 1b 和 2a 或 2b 混合型)的流行率高于慢性肝炎患者. 在所有 14 个医院的总结资料中, 发现有慢性肝炎的 1 922 例, 伴有 HCV 1b 相关亚型的有 1 370 例(占 71.2%). 在 356 例肝硬化及 426 例肝癌病例中, 伴有 1b 相关亚型的分别占 79.8%、80.5%. 肝硬化及肝癌患者 HCV 1b 亚型发生率显著高于慢性肝炎患者, 而在肝硬化及肝癌患者中无显著差异. 这些结果提示, 虽然还不很清楚 HCV 1b 亚型特性, 但其致癌性比 2a、2b 亚型更强. 有人发现, 与 HCV I 型相比, II 型感染显著增加了肝癌危险性(RR=3.8, 95% CI=1.0–11.9).

5 HCV 与其他致癌因素协同作用

HCV 与 HBV 协同致癌作用报道. 有人对台湾省 128 例肝癌患者和 384 例年龄、性别、配对的对照组进行了研究. 肝癌患者中 HBsAg 和抗-HCV 的阳性率明显高于对照组($P<0.001$). HBsAg 和抗-HCV 是肝癌重要的危险因子(相对危险性分别为 13.96、27.12). 当 HBsAg 和抗-HCV 同时存在时, 肝癌的危险性显著加至 40.05. 有人在南非收集了 231 例黑人肝癌患者血样, 并与 4 家医院中对照患者进行了配对比较. 结果与无 HBV 或 HCV 感染血清学证据的人群相比较, 仅 HBsAg 阳性者发生肝癌的危险性增加达 6.6 倍. 乙肝与丙肝标志物同进存在时, 在增加肝癌危险性方面有一个协同作用(RR 为 82.5). 有人报道, HBV 和 HCV 重叠感染引起的肝硬化患者发生肝癌的机率比非病毒所致的肝硬化患者高 6.3 倍. 研究表明, HCV 与酒精协同作用^[10]. 有人发现, 抗-HCV 阳性率在有或无肝癌的酒精性肝硬化患者中显著的差异(76.6% vs 38.7%, $P<0.01$), 在原因不明肝硬化的肝癌患者抗-HCV 阳性率为 81.4%, 与单纯性肝硬化 77.5% 相似, 因此认为 HCV 可能是酒精性肝硬化患者发展为肝癌的关键因子. 有人检测了 204 例 HBsAg 阴性, 而抗-HCV 阳性的肝硬化患者, 发现酗酒者肝癌发生率(10 a、20 a、30 a 分别为 4.8%、49.4%、74.8%)比非酗酒者明显低(0%、21%和 23.3%, $P<0.01$). 酗酒者进展成肝硬化时间为 22.4 ± 4.4 a, 明显短于非酗酒者(28.4 ± 3.9 a, $P<0.01$). 在法国由酗酒所致的 HCC 伴肝硬化患者中, 41% 存在抗-HCV 阳性, 而未发生肝癌的肝硬化患者中为 23% 阳性, 提示 HCV 感染与酗酒有协同致癌作用.

6 HCV 致癌机制

HCV 的致癌机制尚不明确, HCV 在体内不断变异的含义不可能仅在于逃避宿主免疫清除, 而在体内长期贮存与复制, 造成持续的慢性感染, 肝细胞变性坏死与再生的反复发生. 一些证据提示还可能与 HCV 的直接细胞毒作用和宿主介导的免疫损伤有关. 反复再生的肝细胞可能不断积累细胞基因的突变, 最终发生恶性转变^[11].

在实验动物及人类中发现的胰岛素样生长因子 II (IGF II) 与肝癌发生有关. Rosmorduc *et al* 通过半定量 RT-PCR 方法分析了 HCV 相关的慢性肝炎、肝硬化、肝癌患者肝脏中成人 P1 和胚胎 P3、P4、IGF II 促进子转录体水平. 从正常到 CAH 和肝硬化, 成人 P1 促进子转录体逐渐增加, 但 5/7 例肝癌患者肿瘤区未能检出 P3 促进子的转录体, 而却在 CAH 的所有肝硬化患者中大量表达. 3/9 例 CAH 和大多数肝硬化患者中胚胎 P4 促进子水平高. 尽管从转录体中所获促进子表达水平在肝癌中比肝硬化中低, 但也能检出. 肝癌患者中胚胎型 P3、P4 促进子活性在非癌组织高于癌组织. 通过增生细胞核抗原(PCNA)基因表达发现, IGF II 转录体表达与细胞有丝分裂活性相关. 从正常到 CAH 到肝硬化 PCNA, mRNA 水平逐渐增加, 肝癌患者的癌组织及非癌组织中 IGF II 转录体持续高水平, 显示 CAH 及肝硬化中 IGF II 转录体的增加, 伴随这些样本中细胞有丝分裂活化^[12]. Shimizu *et al* 研究表明, HCV 复制可介导 TGF α 、IGF II 共同表达, 可作为肝癌起始因子. 并且, HCV 致癌作用可能与 HCV 核心蛋白与肿瘤坏死因子受体(TNF-R)结合有关.

研究表明, HCV 核心蛋白可激活 Fas 介导的细胞凋亡机制而引起肝实质损伤, 继而导致肝细胞修复性增生^[13]. 肝细胞更新的加速为其他致癌因子的作用提供了更多机会, 这可能是 HCV 促进肝硬化中 HCC 发生的重要机制之一^[14]. 此外, HCV 核心蛋白分子中含有 2 个保守的核定位信号和 1 个 DNA 结合位点, 提示其具有基因调节功能. 已有报道指出, HCV 核心蛋白具有协同 H-ras 各 c-myc 转化大鼠胚胎原代成纤维细胞的能力及抑制 p53 蛋白及其下游基因表达的活性, 应用 HCV NS-3 序列转染 NIH3T3 细胞也能使其转化. 此研究工作将会是 HCV 致 HCC 发生机制研究的热点之一^[15].

最近 Moriya *et al* 成功地建立 HCV C 蛋白转基因小鼠肝癌模型. 对转 HCV-C 基因的小鼠进行长期的观察发现, 早期可观察到与丙型肝炎肝组织改变相一致的肝脂肪变性, 到 16 mo 时则可观察到肿瘤. 起初为含脂肪小滴的腺瘤, 进而在腺瘤中发生低分化肝细胞癌结节, 不含脂肪小滴, 形态也和 HCV 引起的肝癌相一致. Chang *et al* 用 HCV-C 及 NS3 转染 NIH3T3 细胞, 当 C 蛋白及 NS3 高表达时, 可使细胞转化并发现 HCV NS5A 在肝细胞内可发挥转录活化功能, 通过破坏 PKR(RNA-dependent protein kinase)抑制 PKR 抗病毒和抗肿瘤作用, 以及影响细胞正常生长, 出现细胞过度增生. 因此 HCV 的致癌作用可能是多种 HCV 蛋白参与, 在漫长炎症过程中形成的结果^[16–17].

7 参考文献

- 1 胡大荣. 病毒感染与肿瘤. 见: 李梦东. 实用传染病学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1998:874-880
- 2 苏勤. 病毒性肝炎致癌机制. 见: 刘泽富, 聂青和. 病毒性肝炎的诊断与治疗. 北京: 人民军医出版社, 2001:221-240
- 3 Omata M, Yoshida H. Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:S111-114
- 4 Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H, Montesano R. The gambia liver cancer study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004; 39:211-219
- 5 Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, Osmack P, Goormastic M, Grosso L, Cooper JN, Di Bisceglie A, Seneca R, Younossi ZM. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2004;49:850-853
- 6 Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnu L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470-1476
- 7 聂青和. 丙型肝炎病毒感染无关的非甲非乙型肝炎. 见: 郝飞. 丙型肝炎—基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1998:223-240
- 8 Suriawinata A, Xu R. An update on the molecular genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:77-88
- 9 Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, Durnez A, Demetris AJ, Thorgeirsson SS. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004;40:667-676
- 10 Watabe H, Shiratori Y, Tateishi R, Fujishima T, Akamatsu M, Koike Y, Obi S, Hamamura K, Sato S, Teratani T, Shiina S, Omata M. Clinical features of patients with HCC who are negative for both HBV and HCV markers. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2157-2160
- 11 Kulesza P, Torbenson M, Sheth S, Erozan YS, Ali SZ. Cytopathologic grading of hepatocellular carcinoma on fine-needle aspiration. *Cancer* 2004;102:247-258
- 12 Morishita A, Masaki T, Yoshiji H, Nakai S, Ogi T, Miyauchi Y, Yoshida S, Funaki T, Uchida N, Kita Y, Funakoshi F, Usuki H, Okada S, Izuishi K, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S. Reduced expression of cell cycle regulator p18(INK4C) in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:677-686
- 13 聂青和, 李梦东. 肝病中的肝细胞凋亡. 中华传染病杂志 1997; 15:122-124
- 14 聂青和, 李梦东, 胡大荣, 陈国致. HCV感染后机体保护性免疫缺陷原因探讨. 世界华人消化杂志 2000;8:28-30
- 15 Narimatsu T, Tamori A, Koh N, Kubo S, Hirohashi K, Yano Y, Arakawa T, Otani S, Nishiguchi S. p16 promoter hypermethylation in human hepatocellular carcinoma with or without hepatitis virus infection. *Intervirology* 2004;47:26-31
- 16 Samonakis DN, Koutroubakis IE, Sfiriadaki A, Malliaraki N, Antoniou P, Romanos J, Kouroumalis EA. Hypercoagulable states in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004;49:854-858
- 17 Marotta F, Vangieri B, Cecere A, Gattoni A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma is multifactorial event. Novel immunological treatment in prospect. *Clin Ter* 2004;155:187-199

张绪清. 慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎关联性研究. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2400-2402

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2400.asp>

0 引言

慢性丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(HCV)感染所致的一种慢性肝脏炎症性疾病, 易发展成肝硬化, 并与原发性肝癌的关系密切. 据估计, 全球约有1.7亿慢性HCV感染者. 在日本和欧美等国家, 慢性HCV感染是慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌的主要病因. 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种原因不明的肝脏持续性炎症性疾病, 是由于机体免疫系统对自身抗原的免疫耐受性丧失致使其攻击自身的肝组织抗原而导致肝组织炎症坏死. 自身免疫性肝炎多见于成年女性, 其他人群也可发生. 不同国家和地区报告的自身免疫性肝炎的发病率存在较大差异, 挪威为160-170/10万、意大利为0.01-0.02%、北欧为1.9/10万^[1-2]. 近年, 我国自身免疫性肝炎的发病率也呈增加趋势. 宿主遗传易感性、病毒感染、环境污染、疫苗预防接种及药物等都与自身免疫性肝炎的发生存在某种关联^[1, 3-4]. 自从1989年证实HCV感染存在后, 就发现慢性HCV感染者伴有混合冷丙种球蛋白血症、膜增生性肾小球肾炎、Sjögren综合征等自身免疫现象存在^[5]. 有关慢性HCV感染与自身免疫性肝炎的关系更是引起国内外学者的关注, 现将有关的研究进展综述介绍如下.

1 自身免疫性肝炎的分型^[6]

目前国际上通常根据血清中自身抗体的类型将自身免疫性肝炎分为三种类型: AIH-1、AIH-2和AIH-3. 血清中存在平滑肌抗体(SMA)和/或抗核抗体(ANA)者为AIH-1, 存在抗肝肾微粒体抗原的自身抗体(抗-LKM-1或抗-LKM-3)者为AIH-2, 存在抗可溶性肝抗原(抗-SLA)或抗肝胰抗原(抗-LP)的自身抗体者为AIH-3. AIH-1在临床上最常见, 多见于中年女性. AIH-2常发生于2-14岁的儿童, 在成人自身免疫性肝炎中, 仅4%属于此型. 与AIH-1相比, AIH-2患者血清总胆红素、转氨酶水平更高, 肝组织炎症更重, 且更容易进展到肝硬化. AIH-3很少见, 且常具有AIH-1的部分特征, 因此有人认为AIH-3仅仅是AIH-1一个不常见的变异形式而不是一个独立的亚型.

2 自身免疫性肝炎的发病机制^[1-2, 6]

自身免疫性肝炎的发病机制相当复杂, 且并未完全阐明, 现简要介绍如下: (1)宿主遗传易感性与自身免疫性肝炎的发生存在某种关联, 如AIH-1常发生于HLA-DR3(DRB1*0301)和/或DR4(DRB1*0401)阳性的人群; AIH-2的基因倾向性尚未完全明了, 其在欧洲和南美洲某些国家比在美国更常见, 其易感性也可能与DRB1*0701存在某种关联; (2)针对肝组织中无唾液酸糖蛋白受体

慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎关联性研究

张绪清

张绪清, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038

项目负责人: 张绪清, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所. xueqing651005@tom.com

收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08