

老年原发性肝癌与乙丙型病毒性肝炎的关系

李淑兰, 张丽萍, 卢启明

李淑兰, 张丽萍, 卢启明, 甘肃省人民医院消化科 甘肃省兰州市 730000
项目负责人: 李淑兰, 730000, 甘肃省兰州市, 甘肃省人民医院消化科.
电话: 0931-8281892
收稿日期: 2004-09-18 接受日期: 2004-11-17

摘要

目的: 研究老年原发性肝癌(primary hepatic carcinoma,PHC)与乙丙型病毒性肝炎的关系及临床特点.

方法: 52例PHC患者均行血乙型肝炎三系统, 丙型肝炎抗体及甲胎蛋白测定, 腹部行B超、CT或MRI检查,13例患者行活检确诊.

结果: 男性PHC发病率明显高于女性, 60-69岁年龄组为高发年龄组(73.1%、38/52);合并乙丙型病毒性肝炎者占51.9%(27/52), 其中HBV感染21例(40.4%), HCV感染3例, HBV和HCV重叠感染3例.另有8例(15.4%)抗-HBs阳性, 17例乙丙型病毒性肝炎标志物阴性.血AFP>4004 μg/L占48.1%(25/52), 腹部B超诊断HPC诊断率73.1%(38/52).经CT证实合并肝硬化者占51.9%(27/52).52例患者临床分期I期9例, II a期10例, II b期18例, III期15例.

结论: 老年PHC与乙丙型肝炎病毒感染关系密切, 患者的HBV、HCV感染率, 合并有肝硬化和AFP>400 μg/L的病例数均低于普通人群, 这三者之间是否有一定的相关性, 需进一步研究探讨.

李淑兰, 张丽萍, 卢启明. 老年原发性肝癌与乙丙型病毒性肝炎的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(1):137-138

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/137.asp>

0 引言

原发性肝癌(PHC)是世界范围内最多见的肝病, 近年来肿瘤的发生率明显增高, 而且多发生于高龄组. 我们对老年PHC进行临床分析, 探讨其与乙型病毒性肝炎(HBV)、丙型病毒性肝炎(HCV)感染的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 1999-2003近4 a间收住我院消化科的老年PHC患者52例, 男性39例, 女性13例, 男女之比为3:1, 男性明显高于女性, 与文献[1]报道相一致. 60-69岁年龄组共38例占73.1%, 为老年PHC高发年龄组, 70-79岁为12例, 80岁以上2例. 临床诊断及分期按照中国抗癌协会肝癌专业委员会, 1999年修订的原发性肝癌诊断

标准及临床分期标准. 按照临床分期标准I期9例, II a期10例, II b期18例, III期15例, I期中有3例行介入治疗, 其余病例均行对症治疗.

1.2 方法 本组患者均行腹部B超、CT或MRI检查, 摄胸部X线片, 放免法测甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)水平, 并行乙型肝炎三系统, 丙型肝炎抗体, 肝脏酶学检查, 肾功、电解质以及血尿粪常规检查.

2 结果

本组52例老年PHC中, 有HBV感染者21例(40.4%), HCV感染者3例, HBV和HCV重叠感染3例. HBV与HCV感染者共27例, 占总数的51.9%, 说明老年人PHC的发病率与乙、丙型病毒性肝炎关系密切. 另有8例抗-HBs阳性, 占(15.4%), 均未注射过乙肝疫苗, 其中有1例20 a前转氨酶升高, 诊断为肝炎. 另17例乙、丙型病毒性肝炎血清学检查阴性, 可排除HBV、HCV感染, 血清学检查详细结果(表1).

表1 52例老年PHC HBV、HCV血清学检查结果

血清学		n	%
阳性	HBsAg 抗-HBe 抗-HBc	14	26.9
	抗-HBs	8	15.4
	HBsAg HBeAg 抗-HBc	5	9.6
	HBsAg 抗-HBe 抗-HBc 抗-HCV	3	5.76
	抗-HCV	3	5.76
	HBsAg 抗-HBc	2	3.9
	阴性	17	32.7

本组52例中, 肝功酶学检查升高者44例. CEA检测值均在正常范围, 放免法检测AFP<25 μg/L 7例, 25-100 μg/L者16例;101-380 μg/L者4例, AFP>400 μg/L 25例, 为48.1%.

52例老年PHC患者38例经腹部B超检查确诊, 诊断率为73.1%. 其余病例后经腹部CT线MRI以及AFP监测, 有13例行活检确诊. 肿瘤位于肝右叶41例, 左右叶均受侵3例, 肝左叶7例, 方叶1例, 合并有肝硬化者27例占56.9%, 低于国内文献报道, 可能与本组病例较少, 或者青壮年时期HBV、HCV感染率较低有关.

52例老年PHC患者因不同首发症状就诊, 常见的主诉为肝区疼痛、腹胀、体重下降, 其次为腹部包块, 发热等症状, 少数因黄疸, 浮肿等入院. 病史最长6 mo, 最短的1例因发热1 d入院. 详细入院主诉(表2).

表2 52例老年PHC的入院主诉

入院主诉	n	%	入院主诉	n	%
腹胀	13	25	呕血	3	5.77
体重下降	10	19.23	黄疸	2	3.85
右上腹痛	10	19.23	浮肿	2	3.85
发热	5	9.6	腹胀	2	3.85
腹部包块	4	7.7	肝功异常	1	1.92

52例老年PHC, 确诊时15例已有转移, 其中肝内有转移灶4例, 门静脉主干癌栓3例, 腹腔淋巴结转移3例, 肺脏及胰腺转移各2例, 腹腔内转移1例。

3 讨论

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 仅次于胃、食管癌而居第三位, 严重危害人民健康。国内研究发现, 影响肝癌发生的因素有环境因素和遗传因素, 在环境因素中乙型肝炎病毒, 丙型肝炎病毒, 黄曲霉素和饮水污染是我国PHC发生的三大致癌因素。本组老年PHC中, HCV与HBV感染者为51.9%, 表明在老年PHC发生中, HBV和HCV感染为重要的危险因素。HBV与HCV感染是全球广泛传播的传染病, 流行病学与分子生物学的研究均表明, 慢性HBV与HCV感染与慢性肝炎、肝硬化、肝癌密切相关。因此青壮年时期发现HBV与HCV应进行积极治疗, 对老年PHC的预防有重要临床意义。原发性肝癌患者70-90%有肝硬化^[2]。本组HBV、HCV的感染率合并肝硬化和AFP>400 μg/L的病例均低于普通人群, 这三者之间是否有一定的相关性, 需进一步研究探讨。

肝细胞癌变一般是由乙型肝炎病毒感染诱发原癌基因活化或抑癌基因失活导致^[3]。HBV引起PHC的详细机制尚不明, 目前认为与肝炎病毒蛋白的致癌活性与基因表达的量有关。乙型肝炎病毒的X蛋白(HBX)是一个多种功能蛋白, 常作为一个调整物和激酶激活物来影响信号传导途径, 支持受HBV感染细胞的生存和绕过Fas介导的凋亡启动肝癌的形成^[4]。另有研究表明, 大多数与HBV有关的HCC包含有整合到肝细胞染色体中的HBV-DNA序列。研究发现, HBV DNA整合在HBV感染的早期阶段发生。整合过程会引起细胞DNA的缺失, 某些整合似可引起染色体的重排。随机整合的靶序列和染色体部位发生插入和缺失变异。HBV DNA整合最重要的效应可能是发生诱变, HBV可能是一种非选择性插入的诱变原^[5]。有学者认为, HBV DNA整合后通过激活癌基因或导致抑癌基因失活而引起的细胞癌变。HBVX或Pre-S基因整合在细胞染色体后, 可直接或间接通过其蛋白引起Ras、Myc癌基因的活化或抑癌基因p53

的失活, 导致细胞癌变^[6]。HCV感染也是肝癌的一个重要致病因素, 与HBV不同, HCV是一种RNA病毒, 其基因组并不整合到宿主DNA中。HCV核心蛋白在体外有潜在的直接致癌作用, HCV还经一些特异或非特异性免疫机制引起肝细胞损伤。HCV通过引起肝硬化, 造成肝细胞异型增生而间接导致HCC。同时感染HBV对PHC的发生可能有协同作用^[6]。

过去感染过HBV一般认为并不是发生PHC的危险因素, 本组老年原发性PHC中有8例(15.4%)抗-HBs阳性, 说明HBV感染后血清免疫性并不是在每一例病例意味着病毒的消失和肝脏疾病的结束^[7]。血清免疫性抗体出现后引起PHC的机制有待进一步深入研究。对这部分病例仍应定期随访观察。

AFP不失为一项敏感而精确的PHC血清标志物, 腹部B超检测技术无论作为普查或初筛均有简便易行, 价格低廉, 无放射损害、无创伤、敏感性高, 可重复性, 结果可靠等优点, 二者结合, 可发现60-70%的PHC^[8]。目前有人研究PHC的癌前病变, 探索较早的诊断, 逆转或延缓肝细胞的癌变过程, 为肝癌的防治展示了前景。

随着分子生物学和基因工程技术的迅速发展, 从基因水平对肝癌进行诊断和治疗的研究正取得突破性进展。现已发现p53基因、IGFs家族基因、c-myc基因、N-ras基因、C-fms等基因与肝癌的发生、发展密切相关^[9]。从而为肝癌的早期诊断带来新的思路和策略, 可望成为早期诊断敏感且特异的指标, 对提高PHC的根治率有重要临床意义。

4 参考文献

- Macdonald GA. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis* 2001;5:69-85
- 王建中, 王小林, 颜志平. 腹部放射介入学. 上海科技大学出版社, 1998:55-59
- 王辉云, 严瑞琪, 吴秋良, 龙江斌, 梁启万. 人肝癌中P16和CDK4基因的遗传变异及其与HBV感染之间的关系. *中华消化杂志* 1999;19:25-28
- Buchmann A, Willy C, Buenemann CL, Stroh C, Schmiechen A, Schwarz M. Inhibition of transforming growth factor beta-induced hepatoma cell apoptosis by live tumor promoters: characterization of primary signaling events and effects on CPP 32 like caspase activity. *Cell Death Differ* 1999;6:190-200
- 赵新, 从文铭. 肝细胞癌发生机制研究进展. *中华肝脏病杂志* 1999;7:125-126
- 张利宁, 曹英林, 宋静, 马春红, 刘素侠, 孙汶生. 原发性肝癌细胞中HBV各基因片段整合与癌基因抑癌基因表达的相关研究. *中华肝脏病杂志* 1999;7:138-139
- 郝连主译. 肝炎及其后果. 第五版. 北京:人民卫生出版社, 2001:322
- 杨秉辉, 张博恒, 汤剑猷. 筛查与肝癌的早期诊断. *中华肝脏病杂志* 1999;7:130-131
- 杨科华, 房殿春. 消化系统肿瘤诊断与治疗. 第一版. 北京:人民卫生出版社, 2002:293-297