

HBeAg阴性与阳性原发性肝癌临床和病毒相关因素分析

邹传鑫, 聂家艳, 戴绍军, 陈海燕, 谢明, 周东斌

■背景资料

原发性肝癌与乙型肝炎病毒感染密切相关。目前更重视HBeAg阳性乙型肝炎的治疗, 近期HBeAg阴性乙型肝炎感染逐渐引起学者的重视。

邹传鑫, 聂家艳, 戴绍军, 陈海燕, 谢明, 湖北省荆州中心医院消化内科 湖北省荆州市 434100

周东斌, 湖北省荆州市第二人民医院消化内科 湖北省荆州市 434100

作者贡献分布: 此课题由邹传鑫与谢明设计; 研究过程由邹传鑫, 聂家艳, 戴绍军, 陈海燕, 谢明及周东斌完成; 数据分析与本文写作由邹传鑫与聂家艳完成。

通讯作者: 邹传鑫, 434100, 湖北省荆州市, 荆州市中心医院消化内科。zhouchuanxin@medmail.com.cn

电话: 0716-9436341

收稿日期: 2008-08-26 修回日期: 2008-10-11

接受日期: 2008-10-14 在线出版日期: 2008-11-18

A correlation factor analysis of clinical and virological characteristics on HBeAg-negative and HBeAg-positive primary hepatic cancer

Chuan-Xin Zou, Jia-Yan Nie, Shao-Jun Dai, Hai-Yan Chen, Ming Xie, Dong-Bin Zhou

Chuan-Xin Zou, Jia-Yan Nie, Shao-Jun Dai, Hai-Yan Chen, Ming Xie, Department of Gastroenterology, Jingzhou Central Hospital, JingZhou 4343100, Hubei Province, China

Dong-Bin Zhou, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of JingZhou, JingZhou 4343100, Hubei Province, China

Correspondence to: Chuan-Xin Zou, Department of Gastroenterology, JingZhou Central Hospital, Jingzhou 4343100, Hubei Province, China. zhouchuanxin@medmail.com.cn

Received: 2008-08-26 Revised: 2008-10-11

Accepted: 2008-10-14 Published online: 2008-11-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical and virological characteristics of HBeAg-negative and HBeAg-positive primary hepatic cancer (PHC), and to explore their clinical significance.

METHODS: A total of 1356 out-patient and in-patient PHC cases were retrospectively analyzed. HBeAg-negative cases were taken as control group while HBeAg-positive cases were the test group. The upper alimentary canal bleeding rate, serum AFP values, HBV DNA levels were analyzed between the two groups.

RESULTS: Of the 1356 cases, 996 (73.4%) were HBeAg-negative(control group) and 360 (26.6%)

were HBeAg-positive (test group). Compared with the test group, there was a significantly higher upper alimentary canal bleeding rate (11.9% vs 22.2%, $\chi^2 = 17.70$, $P < 0.01$), a significantly lower DNA levels ($\chi^2 = 298$, $P < 0.005$) in the control group. And the cases of hepatic fibrosis staging ≥ 3 were also higher in the control group than in the test group (46.9% vs 33.1%, $\chi^2 = 7.27$, $P < 0.007$). No obvious difference in AFP levels was observed between the control group and the test group.

CONCLUSION: Hepatic tissue injury is more serious in HBeAg-negative patients than HBeAg-positive patients, and HBeAg-negative patients have greater tendency of developing portal hypertension-associated upper alimentary canal bleeding with a poor prognosis and HBeAg-negative patients should be warned against primary hepatic cancer.

Key Words: Primary hepatic cancer; Hepatitis B e antigens; Upper alimentary canal bleeding; DNA; Histology; AFP

Zou CX, Nie JY, Dai SJ, Chen HY, Xie M, Zhou DB. A correlation factor analysis of clinical and virological characteristics on HBeAg-negative and HBeAg-positive primary hepatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3696-3699

摘要

目的: 研究HBeAg阴性与HBeAg阳性的原发性肝癌患者临床特点和病毒相关因素的差异, 并探讨研究其临床意义。

方法: 对1356例原发性肝癌患者的门诊及住院病历进行回顾性调查, 以HBeAg阴性的原发性肝癌患者为对照组, HBeAg阳性的原发性肝癌患者为试验组。分析两组上消化道出血率、AFP水平、乙型肝炎病毒DNA定量和肝组织病理学指标的差异。

结果: HBeAg阴性原发性肝癌996例, 占73.4%; HBeAg阳性原发性肝癌360例, 占26.6%。HBeAg阴性组合并上消化道出血的比例为22.2%, 显著高于HBeAg阳性组的11.9% ($\chi^2 =$

■同行评议者

季国忠, 副教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

17.70, $P < 0.01$). HBeAg阳性组乙型肝炎病毒DNA定量在各级对数值上均显著高于HBeAg阴性组($\chi^2 = 298, P < 0.005$). HBeAg阴性组肝纤维化分期 ≥ 3 的比例为46.9%, 高于HBeAg阳性组的33.1%($\chi^2 = 7.27, P = 0.007$). AFP水平在两组间无明显差异.

结论: HBeAg阴性原发性肝癌肝组织学损害程度重于HBeAg阳性原发性肝癌, 更易合并肝性门静脉高压症所致的上消化道出血, 预后较差. HBeAg阴性患者更要警惕原发性肝癌的发生.

关键词: 原发性肝癌; 肝炎e抗原; 上消化道出血; DNA; 组织学; AFP

邹传鑫, 聂家艳, 戴绍军, 陈海燕, 谢明, 周东斌. HBeAg阴性与阳性原发性肝癌临床和病毒相关因素分析. 世界华人消化杂志 2008; 16(32): 3696-3699
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3696.asp>

0 引言

原发性肝癌的发病与HBV感染密切相关, 我国原发性肝癌患者的HBsAg阳性率为80%-95%^[1-2]. 一般认为, 慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、原发性肝癌是乙型肝炎病毒感染后随病程延长而所致的重要疾病. 原发性肝癌患者的预后除与癌细胞分化程度有关外, 与肝组织学损害程度也密切相关^[2-5]. 本研究主要从临床流行病学角度对两类原发性肝癌的相关因素进行比较分析, 从临床特征、病毒学特点及免疫学角度探讨HBeAg血清学结果对原发性肝癌临床转归和预后的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为荆州市中心医院及荆州市第二人民医院1996-01/2007-06门诊及住院原发性肝癌患者. 所有病例均有肝功能、HBV血清免疫学标志检测及AFP结果, 部分病例有血清HBV DNA及肝脏组织学检测结果, 上消化道出血患者均经B超、CT排除门静脉血栓所致的肝后性门静脉高压症; 均除外HCV、HDV、HAV、HEV等肝炎病毒合并感染.

1.2 方法 所有病例均符合1999年第四届全国肝癌学会制定的原发性肝癌诊断标准. 以荧光定量PCR法(LightCycler PCR仪)检测血清HBV DNA, 以ELISSA法检测HBV血清免疫学标志, 试剂盒购自上海科华生物技术有限公司, 以全自动生化分析仪检测. 肝组织学切片采用HE及

和嗜银染色.

统计学处理 采用Mann-Whitney检验和 χ^2 检验.

2 结果

2.1 一般资料 所有1356例原发性肝癌中HBeAg阴性996例, 占总数的73.4%, 其中男890例, 女106例; 年龄18-86岁, 中位数42岁; 合并上消化道出血221例; 283例有肝组织学病理资料. HBeAg阳性原发性肝癌360例, 占总数的26.6%, 其中男301例, 女59例; 年龄20-71岁, 中位数40岁; 合并上消化道出血43例; 136例有肝组织学病理资料.

2.2 HBeAg阴性与HBeAg阳性临床相关因素的组间对比分析 (1)两组病例血清HBV DNA水平的对比分析: HBeAg阳性组的HBV DNA水平在各级对数值均高于HBeAg阴性组($P < 0.005$), HBeAg阳性组的HBV DNA含量对数值中位数分别为5.73, 高于HBeAg阴性组的1.33; HBV DNA $\geq 10^8$ 拷贝/L时, HBeAg阳性组的比例为87.1%(244/280), 显著高于HBeAg阴性组的27.6%(217/786)($\chi^2 = 298, P = 0.000$, 表1). (2)两组病例血清AFP水平对比分析: HBeAg阳性组AFP $> 500 \mu\text{g/L}$ 的比例为83.1%(61/360), 而HBeAg阴性组 $> 500 \mu\text{g/L}$ 的比例为82.4%(175/996), 无统计学差异($\chi^2 = 0.07, P > 0.75$). HBeAg阳性组AFP $> 2000 \mu\text{g/L}$ 的比例为50%(180/360), HBeAg阴性组 $> 2000 \mu\text{g/L}$ 的比例为47.7%(473/996), 也无统计学差异($\chi^2 = 0.67, P > 0.25$, 表2). (3)两组病例肝组织纤维化程度的对比分析: HBeAg阴性组肝纤维化分期 ≥ 3 的比例为46.9%(133/283), 高于HBeAg阳性组的33.1%(45/136)($\chi^2 = 7.27, P = 0.007$). 进一步分析还发现, 不论血清HBV DNA水平高于或低于 10^8 拷贝/L, 肝组织纤维化分期在HBeAg阴性组均重于HBeAg阳性组(表3). (4)两组病例合并上消化道出血的对比分析: HBeAg阴性组合并上消化道出血的比例为221/996(22.2%), 显著高于HBeAg阳性组的43/360(11.9%)($\chi^2 = 17.70, P < 0.01$).

3 讨论

HBV致肝癌是多因素多方面的机制, 不仅直接在癌基因(激活)或抑癌基因(失活)上产生效应, 也间接通过肝细胞损伤、再生循环来作用^[2]. HBV感染出现HBeAg阴性后, 可有以下特征: 进行性的肝脏损害, 存在前C区或核心启动子区发生改变的病毒变异, 后者使HBeAg不表达或表

■ 研发前沿

目前慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是慢性肝炎治疗的热点、重点, 部分学者研究结果显示原发性肝癌的发生与慢性乙型肝炎病毒载量成正相关, 且多为HBeAg阳性.

■应用要点

本文研究发现HBsAg阳性患者,无论HBeAg阳性还是阴性,无论病毒载量的高低,都要警惕原发性肝癌的发生,预防原发性肝癌,还需探索更有效的方法。

表 1 部分门诊及住院病例HBeAg阴性组与阳性组HBV DNA含量分级

分组	n	HBV DNA含量对数值分级						
		0	3-	4-	5-	6-	7-	≥8-
试验组	280	5	10	21	52	71	86	35
对照组	786	253	16	152	93	53	49	22
χ^2 值		66.7	45.2	21.3	7.5	56.2	114.1	38.3
P值		0.000	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000

表 2 HBeAg阴性组与阳性组AFP分级的病例数分布比较

分组	n	AFP(μg/L)						
		≤200	201-500	501-1000	1001-2000	2001-4000	4001-8000	≥8001
试验组	360	13(3.6)	48(13.3)	59(16.4)	60(16.7)	78(21.7)	63(17.5)	39(10.9)
对照组	996	40(4)	135(13.6)	158(15.9)	190(19.1)	176(17.7)	141(14.1)	156(15.6)
χ^2 值		0.12	0.01	0.05	1.02	2.77	2.31	2.11
P值		0.75	0.90	0.75	0.25	0.05	0.10	0.10

表 3 HBeAg阴性组与阳性组病理分期

分组	n	S0	S1	S2	S3	S4
试验组	136	2(1.5)	41(30.1)	48(35.3)	25(18.4)	20(14.7)
对照组	283	7(2.5)	66(23.3)	77(27.2)	74(26.1)	59(20.8)
χ^2 值		0.44	2.25	2.87	3.07	2.27
P值		0.50	0.14	0.08	0.08	0.14

达减少^[6]。以往认为HBeAg阴性提示感染性较小,病毒停止复制。然而有文献报道HBeAg阴性并不意味着疾病处于静止状态,国内有学者用分子杂交方法检测HBV DNA,发现持续抗-HBe阳转更易发生HBV DNA基因整合现象^[7],因此部分患者HBsAg阳性、HBeAg阴性仍表示现行感染且感染时间较长,正是在这种慢性迁延感染的情况下,由免疫耐受转为免疫激活,从而诱发和加速肝脏HBV DNA基因整合现象,最终诱发原发性肝癌的发生。亦有研究认为HBV致癌的机制可能是通过HBV DNA整合到肝细胞中,至使p53基因发生等位基因的缺失和点突变,表达出结构异常的P53蛋白,此异常蛋白与HBxAg构成稳定复合物,通过相互的协同作用致肝细胞发生转化,最后导致肝癌。

本研究资料显示1356例原发性肝癌中,HBeAg阴性病例占了绝大多数达73.4%,而合并上消化道出血的比例为22.2%,显著高于HBeAg阳性组(11.9%),表明HBeAg阴性并不意味着疾病处于静止状态,肝脏损伤及肝硬化均较重,并发症发生率较高。HBeAg阴性组与HBeAg阳性

组的组间比较显示:(1)HBeAg阳性组与HBeAg阴性组的HBV DNA水平的对数值中位数分别为5.73和1.33,差异有统计学意义,提示前者病毒复制水平总体上高于后者,与文献报道的慢性乙型肝炎一致^[5-7]。本组病例提示HBV相关性肝癌,与血清中HBV-DNA水平不呈正相关,这与目前国内部分研究不完全相同,需要进一步研究;(2)HBeAg阳性组与HBeAg阴性组的AFP水平无明显差异,表明AFP水平与HBeAg状态无明显相关。血清AFP是公认原发性肝癌的最好血清标志物,但由于受肝癌细胞分化程度等因素的影响,对PHC诊断的敏感度仅有约70%,特异度也只有83%^[8]。这可能是由于两组PHC患者的癌细胞分化程度无明显差异所致;(3)根据病毒复制水平进行分层分析提示,无论病毒复制是否活跃(HBV DNA<10⁸拷贝/L或≥10⁸拷贝/L),HBeAg阴性组纤维化的累积程度均相对HBeAg阳性组较重,这是因为HBeAg阴性慢性乙型肝炎的病程总体长于HBeAg阳性,提示其肝组织炎症损害的累积程度可能也较严重;(4)HBeAg阴性的原发性肝癌比HBeAg阳性者更易并发上消化道出血。无门静脉癌栓形成的原发性肝癌并发上消化道出血的主要原因是门静脉高压症所致的食管胃底静脉曲张破裂及门静脉高压性胃病,其次是脾功能亢进致血小板减少、凝血因子合成减少、消化性溃疡、营养不良致血管弹性下降等,这些因素亦是肝组织学严重损害的后果。

总之,无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性

原发性肝癌, 都有肝炎活动, 病毒复制亦是肝炎活动的重要原因之一。本组观察的多数原发性肝癌患者病毒复制水平较低, HBeAg阴性的原发性肝癌预后更差。目前抗病毒治疗能提高HBeAg血清学转换, 降低血清HBV DNA水平, 减轻肝组织学炎症及纤维化, 这一点已经得到公认; 但抗病毒治疗能否降低HBV相关性原发性肝癌的发生, 值得进一步长期的临床观察研究, 在临床治疗及随访时, HBeAg阴性慢性乙型肝炎更应值得关注。

4 参考文献

- 1 杨东华, 陈旻湖. 消化系统疾病治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 837-838
- 2 王中林, 朱启镨. 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的分子发病机制. 国外医学·流行病学传染病学分册 2004;

- 5: 283-285
- 3 Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiamonte M, Stroffolini T, Colucci G, Rizzetto M. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003; 39: 1036-1041
- 4 Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1312-1317
- 5 陈成伟. 血清乙型肝炎病毒载量与肝细胞癌发生的关系. *中华内科杂志* 2005; 44: 715-716
- 6 龚作炯. 加强对HBeAg阴性慢性乙型肝炎的诊治. *中西医结合肝病杂志* 2005; 15: 257-259
- 7 杨创国, 于乐成, 陈金军, 孙剑, 郭亚兵, 骆抗先, 朱幼芙, 侯金林. 1686例慢性乙型肝炎中HBeAg阴性与阳性患者临床和病毒学特点比较分析. *中华内科杂志* 2005; 69: 648-651
- 8 王天然, 许爱国, 陈莉, 李丽萍, 李继红, 张丽华. 血清GLS和AFP联合测定对原发性肝癌诊断的意义. *临床肝胆病杂志* 2006; 4: 254-255

■同行评价

本文从临床特征、病毒学特点及免疫学角度探讨HBeAg血清学结果对原发性肝癌临床转归和预后的可能影响, 对临床医疗工作有一定的指导价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并考入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5)致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)