

乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较

吕峰, 郜玉峰, 饶建国, 张唯, 邹桂舟, 李旭

背景资料

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是世界常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率逐年上升, 已经严重威胁人民的健康水平, 越来越多的研究结果提示乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 因素与肝硬化、PLC 的发生和发展密切相关。

吕峰, 饶建国, 六安市人民医院感染科 安徽省六安市 237005

郜玉峰, 邹桂舟, 李旭, 安徽医科大学第二附属医院肝病科 安徽省合肥市 230601

张唯, 六安市人民医院急诊科 安徽省六安市 237005

吕峰, 主治医师, 硕士, 主要从事病毒性肝炎的基础和临床研究。

安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. KJ2014A107

作者贡献分布: 此课题由郜玉峰设计; 资料收集由吕峰、饶建国、张唯、郜玉峰及邹桂舟完成; 研究过程由吕峰与郜玉峰完成; 研究所用试剂由李旭提供; 统计学处理由吕峰与郜玉峰完成; 本文写作由吕峰完成; 郜玉峰与李旭对论文校正。

通讯作者: 郜玉峰, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院肝病科。aygyf@126.com

电话: 0551-63869590

收稿日期: 2015-04-09 修回日期: 2015-05-03

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical characteristics of patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis and primary liver cancer

Feng Lv, Yu-Feng Gao, Jian-Guo Rao, Wei Zhang, Gui-Zhou Zou, Xu Li

Feng Lv, Jian-Guo Rao, Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China

Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Xu Li, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Wei Zhang, Department of Emergency Medicine, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Provincial Education Department, No. KJ2014A107

Correspondence to: Yu-Feng Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. aygyf@126.com

Received: 2015-04-09 Revised: 2015-05-03

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of hepatitis B virus (HBV) related liver cirrhosis patients with primary liver cancer (PLC), in order to provide evidence for the prevention and early diagnosis of PLC.

METHODS: A total of 187 patients with HBV related liver cirrhosis and PLC and 318 patients with HBV related liver cirrhosis only were included in this study. Serological markers of HBV (HBV-M) were detected using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). HBV DNA was detected by quantitative polymerase chain reaction (PCR), and liver function was detected using an automatic biochemistry analyzer. The difference in clinical features between the two groups of patients was analyzed statistically.

RESULTS: In the PLC group, there were 156 men and 31 women, the proportion of male patients was higher than that of female patients (5.03 : 1), and the percentage of patients more than 40 years old was higher (87.83%). The main serological pattern in the PLC group was hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antibody (HBeAb) and hepatitis B core antibody (HBcAb) positivity. HBV DNA positive rate in the PLC group was significantly lower than that in the HBV related liver cirrhosis alone group (75.31% vs 85.85%, $P < 0.05$). HBV DNA level in the PLC group was also significantly lower than that in the HBV related liver cirrhosis alone group ($4.73 \log_{10} \text{IU/mL} \pm 1.26 \log_{10} \text{IU/mL}$ vs $5.47 \log_{10} \text{IU/mL} \pm 1.35 \log_{10} \text{IU/mL}$, $P < 0.05$). The difference in the hepatitis B e antigen (HBeAg) conversion rates between <40, 40-60

and >60 years old groups had no statistical significance ($P > 0.05$). The differences in alanine aminotransferase (ALT), total bile acid (TBA), total bilirubin (TB), globulin (GLB), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and alpha-fetoprotein (AFP) levels were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HBV related liver cirrhosis patients who are male, more than 40 years old, HBeAb positive or have a low level of HBV DNA should be paid more attention for early screening of primary liver cancer. The combined detection of GGT, ALP and AFP could facilitate the early diagnosis of PLC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis virus; Hepatitis B; Liver cirrhosis; Primary liver cancer; Serum markers; Hepatitis B virus DNA load

Lv F, Gao YF, Rao JG, Zhang W, Zou GZ, Li X. Clinical characteristics of patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis and primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(17): 2798-2804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2798.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2798>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征, 为原发性肝癌患者的预防和早期诊断提供依据。

方法: 187例乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌患者和318例乙型肝炎肝硬化患者被纳入研究, 采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法进行乙型肝炎病毒五项指标(five markers of hepatitis B virus, HBV-M)测定, 荧光聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)定量方法检测乙型肝炎病毒载量(deoxyribose nucleic acid of hepatitis B virus, HBV DNA)水平, 全自动生化仪检测肝功能指标, 综合分析两组患者临床特征的差异。

结果: 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组男性156例, 女性31例, 男性比例高于女性(5.03:1)($P < 0.05$), 而40岁以上患病率较高(87.83%)。乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组HBV感染的主要模式是乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎

e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)和乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBeAb)阳性, HBV DNA阳性率为75.31%, 低于乙型肝炎肝硬化组的HBV DNA阳性率85.85%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HBV DNA的对数均值为 $4.73 \log_{10} \text{IU/mL} \pm 1.26 \log_{10} \text{IU/mL}$, 低于乙型肝炎肝硬化组HBV DNA的对数均值 $5.47 \log_{10} \text{IU/mL} \pm 1.35 \log_{10} \text{IU/mL}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在<40岁、40-60岁、>60岁三年龄段的乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转换率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组与乙型肝炎肝硬化组的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的均值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 男性年龄>40岁, HBeAb阳性, HBV DNA低水平复制的乙型肝炎后肝硬化患者应注意原发性肝癌的早期排查。联合检测GGT、ALP和AFP 3项指标有助于早期诊断。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝炎病毒; 乙型; 肝硬化; 原发性肝癌; 血清标志物; 乙型肝炎病毒载量

核心提示: 对于40岁以上男性, 乙型肝炎感染标志物为乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎e抗体和乙型肝炎核心抗体阳性, 乙型肝炎病毒载量低水平复制的肝硬化患者, 要高度重视早期肝脏癌筛查工作, 联合检测血清甲胎蛋白、谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶有利于提高原发性肝癌的早期诊断概率。

吕峰, 邵玉峰, 饶建国, 张唯, 邹桂舟, 李旭. 乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(17): 2798-2804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2798.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2798>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的病因复杂, 研究表明是一个多因素、多阶段、多基因变异积累的过程^[1]。到目前为止, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为PLC的

■ 研究前沿

探讨乙型肝炎肝硬化并发PLC患者临床特征, 预测肝硬化、PLC的发生, 将有利于早期干预并延缓疾病进展; 同时, 深入研究HBV与宿主的相互作用及其发病机制, 可为临床治疗提供新的思路。

■ 相关报道

近10年的研究发现, HBV的复制、乙型肝炎病毒e抗原血清学状态、病毒基因型及基因变异在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)疾病进展中发挥重要作用, 涉及CHB相关肝硬化和PLC的疾病进展。

主要病因已被世界公认, 估计全球60%-80%的PLC由HBV引起, 每年有0.4%-0.6%慢性感染者被诊断为PLC, 其危险性比非感染者高25-37倍, 其中80%是在肝硬化(liver cirrhosis, LC)背景发生的。深入探讨乙型肝炎后肝硬化患者并发PLC患者的临床特点, 有助于LC患者并发PLC的早期预防和诊断。本文就乙型肝炎肝硬化并发PLC患者的相关临床特征进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-10/2013-12在安徽医科大学第二附属医院肝病科就诊的由HBV感染所致且首诊时并未抗病毒治疗的LC并发PLC住院患者, 所有患者均有肝脏彩超、计算机断层扫描、磁共振或肝动脉造影等1-2项影像学检查以及血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)检查明确为PLC, PLC诊断符合2011年中华人民共和国卫生部修订的《原发性肝癌诊疗规范》^[2], 同时选择同期住院的仅由HBV感染所致LC且首诊时并未抗病毒治疗的患者作为对照, LC患者诊断符合2001年中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会修订的《病毒性肝炎防治方案》的标准^[3], 均排除PLC。两组患者均排除并发丙型肝炎病毒感染、药物性、自身免疫性、血吸虫性、代谢性及其他原因LC, 排除其他部位肿瘤肝脏转移以及肝脏占位性病变未确诊PLC的病例。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测: 肝功能由美国Beckman BX 800全自动生化仪及相应试剂检测。乙型肝炎病毒五项指标(five markers of hepatitis B virus, HBV-M)采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测, 试剂由上海科华生物技术有限公司提供, 乙型肝炎病毒载量(deoxyribose nucleic acid of hepatitis B virus, HBV DNA)定量采用美国ABI 7000型实时PCR定量检测仪, 试剂由上海复兴高科技生物公司提供, 最低下限为<1000 IU/mL。

1.2.2 临床相关指标分析: 收集所有入选患者的第1次入院时的临床和实验室检测资料, 包括性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TB)、

前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、AFP、肌酐(creatinine, CRE)和尿素氮(urea nitrogen, BUN), HBV-M、HBV DNA等, 对两组患者的临床相关指标进行分析。

统计学处理 所有数据处理采用SPSS17.0软件完成, 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间比较应用t检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者年龄和性别分布的比较 本次研究符合条件的LC并发PLC组为187例, 平均年龄53.39岁 \pm 12.29岁, 最小18岁, 最大85岁, 其中男性156例, 女性31例, 男女比例5.03:1; LC组318例, 平均年龄52.25岁 \pm 12.11岁, 最小29岁, 最大85岁, 其中男性247例, 女性71例, 男女比例3.47:1, 两组之间平均年龄及性别构成比较差异无统计学意义($P>0.05$), 均衡性良好, 具有可比性。LC并发PLC组的男性患者中, 年龄<40岁19例(12.18%), 40-60岁93例(59.62%), 年龄>60岁44例(28.20%); 女性患者, 年龄<40岁1例(3.22%), 40-60岁13例(41.94%), 年龄>60岁17例(54.84%)。LC组的男性患者中, 年龄<40岁44例(17.81%), 40-60岁147例(59.51%), 年龄>60岁56例(22.68%); 女性患者, 年龄<40岁9例(12.68%), 40-60岁39例(54.93%), 年龄>60岁23例(32.39%)。两组在各相同年龄段性别构成比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但是LC并发PLC组中40-60岁年龄组与>60岁组的性别构成比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 男性比例显著高于女性(表1)。

2.2 两组患者HBV-M和HBV DNA水平的比较 LC并发PLC组中HBeAg阳性率为15.51%(29/187), HBeAb阳性率为67.91%(127/187), HBeAg阳性患者的HBV DNA阳性率为93.10%(27/29), 高于HBeAb阳性患者的HBV DNA阳性率74.02%(94/127), 差异有统计学意义($P<0.05$)。LC组中HBeAg阳性率为27.67%(88/318), HBeAb阳性率为66.04%(210/318), HBeAg阳性患者的HBV DNA阳性率为98.86%(87/88), 高于HBeAb阳性患者的HBV DNA阳性率83.81%(176/210), 差异有统计学意义。

表 1 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组年龄和性别分布的比较

分组	平均年龄(岁)	性别	n	年龄(岁)n(%)		
				<40	40-60	>60
肝硬化并发肝癌组	53.39 ± 12.29	男	156	19(12.18)	93(59.62) ^a	44(28.20)
		女	31	1(3.22)	13(41.94)	17(54.84)
肝硬化组	52.25 ± 12.11	男	247	44(17.81)	147(59.51)	56(22.68)
		女	71	9(12.68)	39(54.93)	23(32.39)

^a*P*<0.05 vs 肝硬化并发肝癌组>60岁年龄组的性别构成。

表 2 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组中HBeAg/HBeAb和HBV DNA状态的比较

分组	E抗原	n(%)	年龄(岁)%n1/n			HBV DNA 阳性率(%)	HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)
			<40	40-60	>60		
肝硬化并发肝癌组	HBeAg阳性	29(15.51)	—	—	—	93.10(27/29) ^a	4.73 ± 1.26 ^c
肝硬化组	HBeAb阳性	127(67.91)	55.00(11/20)	69.81(74/106)	68.85(42/61)	74.02(94/127)	
肝硬化组	HBeAg阳性	88(27.67)	—	—	—	98.86(87/88)	5.47 ± 1.35
	HBeAb阳性	210(66.04)	60.38(32/53)	65.05(121/186)	72.15(57/79)	83.81(176/210)	

^a*P*<0.05 vs 肝硬化并发肝癌组HBeAb阳性HBV DNA阳性率; ^c*P*<0.05 vs 肝硬化组HBV DNA对数均值。HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原; HBeAb: 乙型肝炎病毒e抗体; HBV DNA: 乙型肝炎病毒载量。

(*P*<0.05)。LC并发PLC组的HBV DNA阳性率为74.87%(140/187)低于LC组HBV DNA的阳性率85.85%(273/318), 差异有统计学意义(*P*<0.05)。LC并发PLC组的HBV DNA对数均值为4.73 log₁₀ IU/mL ± 1.26 log₁₀ IU/mL, 低于LC组HBV DNA的对数均值5.47 log₁₀ IU/mL ± 1.35 log₁₀ IU/mL, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。LC并发PLC组患者中, <40、40-60岁和>60岁3个年龄段的病例数分别为20、106及61例, 发生HBeAg血清学转换者的3个年龄段病例数分别为11、74及42例, HBeAg血清学转换率分别为55.00%(11/20), 69.81%(74/106)和68.85%(42/61), 各年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05)。LC组患者中, <40、40-60岁和>60岁3个年龄段的病例数分别为53、186及79例, 发生HBeAg血清学转换的3个年龄段病例数分别为32、121及57例, HBeAg血清学转换率分别为60.38%(32/53), 65.05%(121/186)和72.15%(57/79), 各年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组之间相同年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2)。

2.3 两组患者部分实验室检测指标的比较 LC并发PLC组和LC组部分ALT、AST、TBA、

TB、PA、ALB、GLB、GGT、ALP、AFP、CRE和BUN指标的均值比较显示, 两组ALT、TBA、TB、GLB、GGT、ALP和AFP的均值差异有统计学意义(*P*<0.05), LC并发PLC组内ALT与AST均值比较, ALT均值<AST均值, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 而在LC组内ALT与AST均值比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3)。

对GGT、ALP和AFP 3个指标进行分组分析显示, LC并发PLC组中, GGT<40 IU/L 30例(17.44%), 40-160 IU/L 63例(36.63%), GGT>160 IU/L 79例(45.93%); LC组中, GGT<40 IU/L 112例(35.22%), 40-160 IU/L 174例(54.72%), GGT>160 IU/L 32例(10.06%); 两组GGT的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05)。LC并发PLC组中, ALP<100 IU/L 48例(28.07%), 100-400 IU/L 112例(65.50%), ALP>400 IU/L 11例(6.43%); LC组中, ALP<100 IU/L 144例(45.43%), 100-400 IU/L 171例(53.94%), ALP>400 IU/L 2例(0.63%); 两组ALP的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05)。LC并发PLC组中, AFP<25 μg/L 45例(24.06%), 25-400 μg/L 46例(24.60%), AFP>400 μg/L 96例(51.34%); LC组中, AFP<25 μg/L 190例(59.75%), 25-400 μg/L

创新盘点

本文的研究定位准确, 样本量较大, 系统性的反映实验结果, 数据详实可靠, 科学结论明确。

应用要点

探讨了乙型肝炎肝硬化并发PLC患者临床特征, 为PLC的人群预防提供依据.

表 3 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组部分实验室检测指标的比较

指标	肝硬化并发肝癌组			肝硬化组		
	<i>n</i>	均值	范围	<i>n</i>	均值	范围
ALT(IU/L)	186	71.86 ^a	7.00–430.00	318	171.43	7.00–1289.00
AST(IU/L)	186	142.78	4.70–1097.00	318	203.52	16.00–1185.00
TBA(μmol/L)	171	48.72 ^a	0.30–517.00	317	85.15	0.90–563.00
TB(μmol/L)	183	66.99 ^a	4.50–615.00	318	92.80	6.00–666.20
PA(mg/L)	171	79.24	2.70–382.00	316	75.15	4.00–358.00
ALB(g/L)	182	29.82	11.00–51.00	317	28.91	15.00–46.50
GLB(g/L)	181	33.39 ^a	20.70–59.60	317	31.77	15.70–74.30
GGT(IU/L)	172	200.94 ^a	15.00–1269.00	318	89.40	7.00–1245.00
ALP(IU/L)	171	187.08 ^a	53.00–665.00	317	118.87	16.00–1122.00
AFP(μg/L)	187	607.17 ^a	0.89–1210	318	81.29	0.61–1210.00
CRE(μg/L)	183	78.32	27.00–292.00	312	78.99	3.44–824.00
BUN(μg/L)	183	5.91	1.50–52.43	312	5.85	0.97–56.70

^a*P*<0.05 vs 肝硬化组实验室检测指标. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 胆汁酸; TB: 总胆红素; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; AFP: 甲胎蛋白; CRE: 肌酐; BUN: 尿素氮.

表 4 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组GGT、ALP、AFP指标分布的比较 *n*(%)

分组	GGT(IU/L)			ALP(IU/L)			AFP(μg/L)		
	<40	40–160	>160	<100	100–400	>400	<25	25–400	>400
肝硬化并发肝癌组 ^a	30(17.44)	63(36.63)	79(45.93)	48(28.07)	112(65.50)	11(6.43)	45(24.06)	46(24.60)	96(51.34)
肝硬化组	112(35.22)	174(54.72)	32(10.06)	144(45.43)	171(53.94)	2(0.63)	190(59.75)	112(35.22)	16(5.03)

^a*P*<0.05 vs 肝硬化组GGT、ALP、AFP指标分布. GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; AFP: 甲胎蛋白.

112例(35.22%), AFP>400 μg/L 16例(5.03%); 两组AFP的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

3 讨论

对于近年呈上升趋势的PLC, 研究^[4]结果提示HBV病毒因素与PLC的发生和发展密切相关, 而LC是PLC发生、发展的分水岭. 本研究收集乙型肝炎肝硬化并发与不并发PLC病例, 排除了多种混杂因素, 力求在相同的乙型肝炎肝硬化背景下, 对两组患者的临床相关因素进行对比分析, 探讨PLC发生、发展的相关因素.

通过对187例LC并发PLC患者的资料分析发现男性患者的患病率要明显高于女性, 有报道^[5]指出基本比率在5:1左右, 本组的男女患病率比为5.01:1, 和报道结果基本相符, 男性患病率高于女性, 可能与男性HBV感染率高, 雄激素能通过介导DNA损伤和氧化应激促进

肝癌的发生有关^[6]. 本研究中还显示40-60岁男性患者发病率最高, 达59.62%, 发病年龄特点呈现两头小中间大的趋势, 而>40岁的男性发病率高达87.83%, 尤其是40-60岁的中年男性性别比例显著增高, 提示该阶段肝炎硬化男性患者进展到PLC的风险较大, 这与Ito等^[7]的结论基本吻合.

通常人们认为血清HBeAg水平与HBV复制密切相关, Lin等^[8]与Burns等^[9]前瞻性研究显示血清HBeAg阳性和HBV DNA阳性是肝癌发生的危险性指标. 即使在肝癌根治术后, HBeAg阳性患者早期复发的风险也是显著增高的^[10]. 但是也有些研究^[11,12]却得出了有争议的结果, 显示肝癌患者血清中HBsAg、HBeAb阳性模式所占比例远大于HBsAg、HBeAg阳性模式, 提出HBeAb阳性相比HBeAg阳性发生癌变的倾向更大, 为肝癌发生的高危因素. 似乎提示具有强传染性的HBeAg阳性感染状态的致癌性低于弱传染性的HBeAb阳性者. 关于

HBeAg、HBeAb与PLC的关系可能涉及多方面因素, 还有待进一步深层次的探讨. 本研究中在LC并发PLC组中观察到HBeAb阳性的比例远远高于HBeAg阳性者, 提示从HBV感染到PLC的过程中, 随着HBeAg至HBeAb的自发血清转换, 肝脏的病变没有静止, 反而逐渐加重, 而且癌变的发生率也逐渐增加. 有学者^[13]认为, HBeAg是一个免疫耐受因子, 他的缺失将导致免疫耐受被破坏, 诱导炎症活动, 使得变异株逃避宿主免疫的清除, 感染得以持续, 组织再生时, 肝纤维化程度加重, 发生癌变的危险性增加. HBeAb是机体感染HBV后针对HBeAg产生的非保护性抗体, 一般在HBeAg后出现, 持续HBeAb阳性更易发生HBV基因整合现象^[14], 最终可能诱发PLC的发生. 有报道指出<40岁且并发LC患者的HBeAg血清学转换率明显低于不并发LC的相应年龄段患者, 提示HBeAg血清学转换可能会延缓LC的形成, 进而使PLC的发病年龄向高龄化迁移^[15]. 但是本研究中3个年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义, <40岁的LC并发PLC患者的HBeAg转换率虽然低于同年龄段的LC组, 但是差异无统计学意义, 可能与本研究人群本身是LC有关. LC并发PLC组患者的HBV DNA阳性率达74.87%, 与梁雨等^[16]报道PLC患者HBV DNA检出率为76.4%相近, 并且HBV DNA的阳性率及均值均低于LC组, HBV DNA为低水平复制状态, 与Pei等^[17]观点一致, 可能是因为慢性肝炎发展到LC和PLC过程中, HBV复制的活性减低, 有一个从高到低的过程, 免疫清除过程造成肝细胞坏死, 使得依赖于肝细胞的病毒复制减少, 并且通常检测的血清HBV DNA反映的是血清游离的HBV DNA, 不能反映肝细胞中HBV的整合状态, 持续HBeAb阳性者更容易发生基因整合现象, 而整合的HBV DNA更易诱发PLC^[18]. 另外, 肝细胞癌大部分在LC的基础上发生, 肝纤维化的发生使HBV DNA也不高^[19]. 可见在LC并发PLC组中自发HBeAg消失及HBeAb出现并不意味着HBV的清除, 保持HBV的低水平活动, 从而导致肝癌发生的风险加大.

对于两组的相关临床指标的比较可见, 虽然结果显示LC并发PLC患者的ALT、TBA、TB的均值水平显著低于LC组, 但是确切的临床意义不大, 只是总体反应本次研

究横断面的情况, 这些指标特别容易受到疾病的病程长短与治疗与否等情况的影响, 而GLB、GGT、ALP和AFP水平显著高于LC组, 却能较为客观的反映LC基础上的并发肝癌的病情变化, 与LC并发PLC组AST平均水平大于ALT平均水平的意义相当, 反映疾病进展到PLC阶段肝细胞器损害的加重和癌变后肿瘤相关指标的变化情况. 尤其是AFP的检测是目前应用最广泛的早期诊断和筛查PLC的指标, 他的定量水平与肿瘤大小、分化程度以及生物学特性有关, 是反映病情变化和治疗效果的敏感指标, 但是该项检测存在一定的假阴性和假阳性, 联合其他指标检测, 对于提高检出率有重要的价值^[20]. GGT的升高是由于PLC患者肝内阻塞以及癌细胞自身合成, 多呈中、高水平增加, 诊断肝癌的阳性率可高达90%以上. 血清ALP大部分源于肝脏及骨骼, 在癌肿等因素刺激下使肝性ALP信使核糖核酸转录增加, 进而合成ALP增加. 本研究中LC并发PLC组的AFP、GGT、ALP 3项检测均值及构成比均显著高于LC组, AFP>400 $\mu\text{g/L}$, GGT>160 IU/L, ALP 100-400 IU/L的分布比例较高, 显示出联合定性或者定量检测该3项指标可以为早期预警PLC的发生提供依据.

尽管PLC的发生、发展与多种因素有关, 但HBV慢性持续感染是PLC发病机制中的启动因子和主要危险因素, 对于40岁以上男性, 小三阳, HBV DNA低水平复制的LC患者, 在临床治疗及随访时更应值得关注, 力求能早期筛查癌变的发生, 联合检测血清AFP、GGT和ALP可提高PLC的早期检出率.

4 参考文献

- 1 Manamperi A, Gunawardene NS, Wellawatta C, Abeyewickreme W, de Silva HJ. Hepatitis B virus (HBV) genotypes in a group of Sri Lankan patients with chronic infection. *Trop Biomed* 2011; 28: 320-324 [PMID: 22041751]
- 2 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1141-1159
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 4 Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, Arend J, Rieke J, Malfertheiner P. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (PLC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 117 [PMID: 24990270 DOI: 10.1186/1471-230X-

■名词解释

PLC: 是常见恶性肿瘤, 由于起病隐匿, 早期没有症状或症状不明显, 进展迅速, 确诊时大多数患者已经达到局部晚期或发生远处转移, 治疗困难, 预后很差, 严重地威胁患者的健康.

■ 同行评价

本文的科学性、创新性和可读性能够较好地反映我国胃肠病学临床研究的先进水平。

- 14-117]
- 5 Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 353-367 [PMID: 19673623 DOI: 10.1586/egh.09.35]
- 6 Keng VW, Largaespada DA, Villanueva A. Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol* 2012; 57: 453-454 [PMID: 22425699 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.004]
- 7 Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 243-249 [PMID: 20095888 DOI: 10.3109/003655209.03450113]
- 8 Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 10-17 [PMID: 23094699 DOI: 10.1111/jgh.12010]
- 9 Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: a024935 [PMID: 25359547 DOI: 10.1101/cshperspect.a024935]
- 10 Qu LS, Zhu J, Chen H, Jin F, Ni RZ, Lu CH. Effects of hepatitis B e-antigen on recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after curative resection: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2013; 43: 347-354 [PMID: 22900967 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01079.x]
- 11 Fung J, Yuen MF, Yuen JC, Wong DK, Lai CL. Low serum HBV DNA levels and development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 377-382 [PMID: 17635372 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03390.x]
- 12 陈钦艳, 董柏, 杨进业, 黄坚, 方孔雄, 王学燕, 方钟燎. 乙型肝炎病毒e系统、DNA与原发性肝癌发生的相关性研究. *实用预防医学* 2009; 16: 1014-1016
- 13 李静媛, 刘立新. 乙型肝炎E系统与肝癌的关系研究进展. *临床消化病杂志* 2008; 20: 61-62
- 14 Sinn DH, Choi MS, Gwak GY, Paik YH, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Pre-s mutation is a significant risk factor for hepatocellular carcinoma development: a long-term retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 751-758 [PMID: 23053886 DOI: 10.1007/s10620-012-2408-9]
- 15 Hsu A, Lai CL, Yuen MF. Update on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Curr Hepat Rep* 2011; 10: 106-111 [PMID: 21654908 DOI: 10.1007/s11901-011-0094-294]
- 16 梁丽, 范恒, 唐庆, 胡建莉, 廖奕, 陈小艳. 慢性乙型肝炎病毒复制与肝癌的相关性研究. *中西医结合研究杂志* 2011; 3: 57-61
- 17 Pei YZ, Han T, Ma XY, Li Y, Xing J, Song ZL. [The discrepancy of HBsAg titre and HBV DNA in patients with chronic hepatitis B, HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2011; 19: 743-746 [PMID: 22409845 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.10.006]
- 18 Wang H, Fang M, Gu X, Ji Q, Li D, Cheng SQ, Shen F, Gao CF. The intracellular HBV DNAs as novel and sensitive biomarkers for the clinical diagnosis of occult HBV infection in HBeAg negative hepatocellular carcinoma in China. *PLoS One* 2014; 9: e107162 [PMID: 25229710 DOI: 10.1371/journal.pone.0107162]
- 19 Sun Y, Chen TY, Lu PX, Wang JB, Wu Y, Zhang QN, Qian GS, Tu H. [Relationship between serum hepatitis B virus DNA load and hepatocellular carcinoma in Qidong, China: a cohort follow-up study of 14 years]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 1874-1877 [PMID: 23134955]
- 20 Lin YJ, Lee MH, Yang HI, Jen CL, You SL, Wang LY, Lu SN, Liu J, Chen CJ. Predictability of liver-related seromarkers for the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2013; 8: e61448 [PMID: 23613855 DOI: 10.1371/journal.pone.0061448]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

