

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.014

文章编号: 1005-8982 (2019) 01-0076-04

乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者 乙型肝炎病毒定量检测的临床意义*

杨美荣, 孟冬梅, 方正亚

(华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 探讨乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者的乙型肝炎病毒指标定量检测的变化, 以期
为乙型肝炎后肝癌的早期诊断提供临床指导意义。**方法** 采用回顾性分析方法, 选取 2015 年 2 月—2016 年
2 月在华北理工大学附属医院及唐山市传染病医院住院的乙型肝炎后肝硬化并发肝癌的患者 59 例, 选择 82
例同期住院的单纯乙型肝炎后肝硬化患者作为对照。分析两组乙肝病毒标志物 HBsAg、HBsAb、HBeAg、
HBeAb、HBV DNA 的差异。**结果** 肝硬化并发肝癌组 HBsAg、HBeAg 的含量低于单纯肝硬化组, 差异有统
计学意义 ($P < 0.05$), 两组患者 HBsAb、HBeAb 及 HBV DNA 的含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 随
着乙型肝炎后肝硬化病情的进展, HBsAg、HBeAg 含量可能会逐渐降低, 但这并不意味着病情得到控制或好
转, 有可能进展为肝癌, 所以对病毒载量较低的乙型肝炎后肝硬化患者仍需积极抗病毒治疗, 且应至少 3 个月
复查 1 次乙型肝炎病毒标志物定量检测, 以提高早期肝癌的检出率。

关键词: 肝炎, 乙型; 肝硬化; 肝肿瘤; 乙肝表面抗原; 乙肝 e 抗原

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Clinical significance of quantitative detection of hepatitis B virus in hepatitis B cirrhosis patients with primary liver cancer*

Mei-rong Yang, Dong-mei Meng, Zheng-ya Fang

(Department of Infectious Disease, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of quantification of hepatitis B virus in patients
with primary liver cancer. **Methods** Totally 59 patients with primary liver complicated by hepatitis B cirrhosis
as well as 82 patients with simple hepatitis B cirrhosis who were admitted into our hospital during February 2015
to February 2016 were enrolled in this study as observation group and control group, respectively. HBV markers
including HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, and HBV DNA were measured. **Results** The content of HBsAg and
HBeAg in observation group was significantly decreased compared with that in control group ($P < 0.05$). No obvious
differences in HBsAb, HBeAb and HBV DNA were identified in two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Content of
HBsAg and HBeAg may decrease along with the progression of hepatitis B cirrhosis, which may develop into liver
cancer, however. Hepatitis B cirrhosis patients should continue on anti-virus treatment for further prevention of liver
cancer.

Keywords: hepatitis B; cirrhosis; liver cancer; HBsAg; HBeAg

收稿日期: 2018-05-20

* 基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金 (No: TQGB20170015); 河北省科技计划项目 (No: 162777133); 河北省卫计委科研基金项目 (No: 20170934)

[通信作者] 孟冬梅, E-mail: 982426077@qq.com

原发性肝癌 (primary hepatic cancer, PHC) 是恶性程度较高的肿瘤, 具有较高的发病率和病死率, 世界上, 每年新发肝癌的人数约为 62.6 万人, 大约有 59.8 万人因为肝癌而死亡, 发病率在全球恶性肿瘤中位列第 5, 病死率第 3^[1]。我国年发病人数约 35 万, 每年约有 32 万人死于此病, 发病率和病死率约占所有癌症的第 2 位^[2], 它严重威胁人们的健康和生命。已有研究证实, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是导致原发性肝癌发生、发展的首要危险因素, 每年大约有 0.4% ~ 0.6% 慢性乙型肝炎病毒感染者被诊断为原发性肝癌, 比非乙型肝炎感染者患病的风险高 25 ~ 37 倍^[3], 其中 80% 是在肝硬化患者中发生的^[4]。由于大多数原发性肝癌患者就诊时已处于晚期, 各种治疗方法均不能取得良好的效果, 故早期诊断和治疗对提高肝癌患者的生存率有重要意义。本文主要探讨乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者的乙型肝炎病毒标志物定量的变化, 以期对乙型肝炎后肝硬化进展为肝癌患者的早期诊断提供临床指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般研究

选取 2015 年 2 月—2016 年 2 月在华北理工大学附属医院及唐山市传染病医院住院的乙型肝炎后肝硬化并发肝癌的患者 59 例。选择同期住院的单纯乙型肝炎后肝硬化患者 82 例作为对照。肝癌的诊断均符合 2001 年中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的原发性肝癌诊断标准^[5]。肝硬化诊断均符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》中的诊断标准^[6]。所有入选患者均为单纯乙型肝炎相关肝硬化或肝癌患者, 排除合并有甲型、丙型、丁型、戊型等肝炎病毒感染以及合并有酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病的患者。

1.2 检测方法

1.2.1 仪器与试剂 SYM-810 时间分辨荧光分析仪及试剂 (上海新波生物有限公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 仪、乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒 (上海科华生物工程股份有限公司)。

1.2.2 方法 采用灭菌的一次性真空带盖塑料管, 抽取清晨空腹静脉血, 并分离血清, 用 TRFIA 方法对患者进行乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen,

HBsAg)、乙肝表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb)、乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 及乙肝 e 抗体 (Hepatitis B e antibody, HBeAb) 定量检测。乙型肝炎病毒 DNA (hepatitis B virus DNA, HBV DNA) 标本采集清晨空腹静脉血 3 ~ 5 ml, 离心分离血清分装于 1.5 ml 灭菌 EP 管, 保存于 -2.0℃ 冰箱备用, 1 周内完成 qRT-PCR 检测。

1.3 研究方法

采用回顾性分析方法, 收集患者的一般资料及相关指标, 分析两组年龄、性别、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 及 HBV DNA 的差异。HBV DNA 的检测值 < 1 000 IU/ml 时无法检测, 因此所有 HBV DNA < 1 000 IU/ml 的患者均记录为 500 IU/ml; HBsAg > 2 500 IU/ml 无法检测, 所以所有的 HBsAg 定量值 > 2 500 IU/ml 以上的患者均被记录为 2 500 IU/ml。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料满足正态分布的以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 非正态分布以中位数和四分位数间距 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。所有检验均为双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者的性别构成比及年龄比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 两组具有可比性。见表 1。

2.2 乙型肝炎病毒定量指标比较

两组 HBsAg、HBeAg 的含量比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 肝硬化并发肝癌组低于单纯肝硬化组; 两组 HBsAb、HBeAb 及 HBV DNA 的含量比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 一般资料比较

组别	<i>n</i>	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)
肝硬化并发肝癌组	59	49/10	59.74 ± 9.57
单纯肝硬化组	82	57/25	57.06 ± 9.19
χ^2 值		3.370	1.681
<i>P</i> 值		0.066	0.095

表 2 乙型肝炎病毒定量指标比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	HBsAg/ (IU/ml)	HBeAg/COI	HBsAb/ (mIU/ml)	HBeAb/ (Inh%)	HBV DNA/ (IU/ml)
肝硬化并发肝癌组	59	723.94 (212.54, 1 389.14)	0.4 (0, 11.2)	0 (0, 0.3)	72.3 (49.6, 97.2)	2.09 × 10 ³ (500, 4.11 × 10 ⁵)
单纯肝硬化组	82	1 680.04 (1 129.18, 2 500)	3.25 (0.1, 24.35)	0 (0, 0.2)	51.65 (45.55, 99.58)	1.8 × 10 ⁴ (500, 1.62 × 10 ⁶)
Z 值		-6.296	-2.182	-0.402	-1.074	-1.525
P 值		0.000	0.029	0.688	0.283	0.127

3 讨论

据 2009 年世界卫生组织统计,我国原发性肝癌发病人数占全球总发病人数的 50%,因 PHC 死亡的人数占 55%^[7]。原发性肝癌患者起病较为隐匿,病情变化快、病程较短、恶性度较高、存活周期短,发病初期原发性肝癌患者多无明显的自觉症状,就诊时已处于进展期或晚期,甚至伴随远处转移和癌栓形成,各种治疗方法均不能取得满意的效果,失去了根治性机会。尽管近些年来药物治疗、手术切除及早期诊断等方面已得到一定的发展,但还有一大部分患者由于未在最佳时机做出诊断而无法进行手术治疗,总的来说,肝癌 5 年生存率仍较低。肝移植作为一种治疗方法,由于缺乏肝源且经济负担较大,当前在我国还未得到广泛的应用。因此早期的诊断和治疗,尤其是对肝硬化等高危人群的筛查和早期诊断对提高 PHC 患者的生存率尤为重要。

目前的诊断手段一般为血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 及肝脏影像学检查,对 PHC 高危人群一般建议每 6 个月筛查 1 次 AFP 和肝脏 B 超^[8]。但近年来发现 AFP 的敏感性和特异性较差,而且肝脏 B 超对诊断病灶直径小于 2 cm 的 PHC 存在困难,在 PHC 早期诊断方面均不占优势^[9]。HBsAg 是乙型肝炎患者病毒学检查中的首要标志物,一直被当做是诊断 HBV 感染的重要指标。有研究表明,在慢性乙型肝炎病情进展的不同阶段,HBsAg 水平会随着病情的加重而逐渐下降^[10];同时,还有研究指出,HBsAg 定量水平随着慢性乙型肝炎向肝硬化、肝癌的进展而逐渐下降^[11]。而 HBeAg 和 HBV DNA 则可以反映出乙型肝炎病毒在体内的复制活跃程度,因此本研究探讨乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者的乙型肝炎病毒标志物定量的变化,为原发性肝癌的早期诊断、早期治疗提供临床指导意义,从而达到改善肝癌患者的预后转归、提高 5 年生存率的目的。

很多证据显示,HBsAg 的含量能够反映出肝细

胞核内共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 的水平和活性^[12],而且它的变化贯穿整个慢乙型肝炎病程。cccDNA 是最早的 HBV 复制模板,也是乙型肝炎病毒复制的特异性的指标^[13],它是 HBV 持续感染的主要因素,比目前常用的 HBV DNA 检测的精准度更高。本研究中,肝硬化并发肝癌患者的 HBsAg 的含量低于单纯肝硬化患者,可能是由于病毒复制的宿主是正常的肝脏细胞,随着肝脏炎症活动的反复进行,越来越多的肝脏细胞被破坏,进展到肝癌时,正常的肝脏组织及细胞已大多数受损,再加上肿瘤细胞的侵袭,使正常肝脏细胞的数量进一步减少,从而直接地影响了病毒复制的频率,降低 HBsAg 的水平^[14]。故肝硬化患者 HBsAg 含量的降低并不意味着乙型肝炎病毒得以控制,病情好转,更要警惕原发性肝癌发生的可能,在此阶段仍需积极抗病毒治疗。本研究结果显示肝硬化并发肝癌患者的 HBeAg 的含量低于单纯肝硬化患者。在肝硬化及肝癌等乙型肝炎感染中晚期阶段,大多数患者体内的 HBeAg 发生自发血清学转换,其含量降低甚至转阴,HBeAb 含量逐渐增高,但肝脏的病变没有停止,反而逐渐加重,而且癌变的发生率也逐渐增加^[15]。对乙型肝炎后肝硬化患者来说,HBeAg 的转阴并不代表病毒停止复制,应注意并发肝癌的可能性。

综上所述,肝硬化并发肝癌患者 HBsAg、HBeAg 的含量低于单纯肝硬化患者,对病毒载量较低的肝硬化患者仍需积极抗病毒治疗,且建议乙型肝炎后肝硬化患者至少 3 个月复查 1 次乙型肝炎病毒标志物定量检测,密切观察 HBsAg、HBeAg 含量的变化,当出现 HBsAg 下降明显,尤其是成倍下降,且 HBeAg 含量下降甚至转阴的情况时,应联合血清 AFP 和影像学检查来提高早期肝癌的检出率,从而提高乙肝相关性原发性肝癌的早期诊断率并及时给予治疗,提高治疗疗效及 5 年生存率,改善患者预后转归。

参 考 文 献:

- [1] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] PISANI P, BRAY F, PARKIN D M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population[J]. Int J Cancer, 2002, 97(1): 72-81.
- [3] LAVANCHY D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention[J]. J Clin Virol, 2005, 34(Suppl 1): S1-3.
- [4] 吕峰, 邵玉峰, 饶建国, 等. 乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(17): 2798-2804.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324-325.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31: 1941-1960.
- [7] PARKER C, TONG SY, DEMPSEY K, et al. Hepatocellular carcinoma in Australia's Northern territory: high incidence and poor outcome[J]. Med J Aust, 2014, 201(8): 470-474.
- [8] ZHANG B H, YANG B H, TANG Z Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(7): 417-422.
- [9] 李鹏, 丁惠国. 肝癌危险因素及早期诊断与筛查 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(3): 193-195.
- [10] 董爱爱, 赵洁, 贾建伟, 等. HBsAg 定量检测在慢性 HBV 感染患者肝脏储备功能评价中的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(31): 3033-3036.
- [11] JAROSZEWICZ J, CALLE SERRANO B, WURTHORN K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV infection:a European perspective[J]. Hepatology, 2010, 52(1): 514-522.
- [12] CHAN H L, WONG V W, TSE A M, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 1462-1468.
- [13] NAUYEN T, DESMOND P, LOCARNINTI S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B[J]. HepatolInt, 2009, 3(Suppl): S5-S15.
- [14] 程晓光, 张振华, 王长泰, 等. 乙型肝炎表面抗原定量与原发性肝癌的相关性研究 [J]. 安徽医学, 2015, 36(9): 1058-1060.
- [15] 邓庆梅, 高勇, 何皖伟, 等. 原发性肝癌患者血清 HBV 标志物和 HBV DNA 测定的临床意义 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(5): 414-416.

(王荣兵 编辑)