

· 临床论著 ·

52例HBeAg阴性HBV相关性肝细胞癌患者的临床分析

陈建刚 袁晓京 陈琳琳

【摘要】 目的 通过对HBeAg阴性慢性乙型肝炎进展为肝癌(HCC)患者的临床资料进行回顾性分析,探讨该病的发生规律和临床特征。**方法** 对本院收治的52例HBeAg阴性HCC患者的性别、年龄、生化学指标、HBV DNA载量、免疫学状态以及服药情况进行综合分析并进行统计学处理。**结果** 52例HBeAg阴性HCC患者的血清HBV DNA分布: $< 10^3$ 拷贝/ml者18例(34.63%), $10^3 \sim 10^5$ 拷贝/ml者22例(42.30%), $> 10^5$ 拷贝/ml者12例(23.07%)。血清HBV DNA载量愈高的患者肝损伤愈重。抗-HBe(-)/抗-HBe(+)和抗-HBs(-)/抗-HBs(+)不同血清HBV DNA的分布无相关性,HCC的发生与抗-HBe和抗-HBs是否出现无关。经抗病毒药物治疗的HCC发生例数显著低于未使用过药物者,提示抗病毒药物能降低或延缓HCC的发生。**结论** 对于HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者,尤其是有重症化和肝硬化病理基础、年龄偏大的患者,其HBeAg转阴可能是在药物作用下实现的自然血清学转换伴HBV DNA水平下降至正常,甚至有患者出现HBSAg阴转;也可能是病毒发生变异所致;此两类患者均应警惕HCC的发生。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;肝炎e抗原,乙型;原发性肝细胞癌

Clinical analysis on 52 patients with HBeAg (-) and HBV-related hepatocellular carcinoma CHEN Jian-gang, YUAN Xiao-jing, CHEN Lin-lin. Department of Infectious Diseases, the Second Hospital of Huhhot City, Huhhot 010030, China

Corresponding author: CHEN Jian-gang, Email: Chenjg2012@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical data of hepatocellular carcinoma progressed from HBeAg negative chronic hepatitis B patients, retrospectively, and discuss the occurring pattern and clinical features. **Methods** Total of 52 cases with HBeAg negative hepatocellular carcinoma admitted in our hospital were enrolled gender, age, biochemistry indexes, HBV DNA load, immunology and medication compliance of these 52 patients were analyzed comprehensively and statistically. **Results** Among the 52 HBeAg negative HCC patients, 18 cases (34.63%) serum HBV DNA $< 10^3$ copies/ml, 22 cases (42.30%) $10^3 \sim 10^5$ copies/ml, 12 cases (23.07%) $> 10^5$ copies/ml liver damage were worse in patients with higher serum HBV DNA load. Anti-HBe (-)/anti-HBe (+) and anti-HBs (-)/anti-HBs (+) in different distribution had no significant correlation with serum HBV DNA, while the occurrence of anti-HBe and anti-HBs had no significant correlation with HCC. Patients with HCC in antiviral therapy group were significantly less than untreated cases, indicating that antiviral drugs could reduce or delay the procession of HCC. **Conclusions** Among patients with chronic hepatitis B of HBeAg negative, especially with liver pathological basis such as cirrhosis, older patients, HBeAg undetected may be realized due to HBeAg natural seroconversion and HBV DNA normalization, some patients even occurred HBeAg undetected, which also could be caused by virus mutation. This two kinds of patients should be alert to the occurrence of HCC.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Hepatocellular carcinoma

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,年病死率居恶性肿瘤中第2位。HBV感染是导致HCC发生发展的重要因

素。由于慢性HBV感染机制非常复杂和多变,可以从无症状慢性HBV携带者进展到慢性肝炎,甚至发展为肝硬化和HCC^[1];全球有4亿HBV携带者,每年因HBV相关疾病而死亡的人数已超过200万,其中有100万死于HBV诱发的肝细胞癌^[2]。本研究对本院收治的52例HBV相关的HBeAg(-)HCC患者的免疫

学和生化学特征进行分析,报道如下。

资料与方法

一、病例选择

52例患者均为本院2010年1月至2012年12月收治的住院患者,均排除甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染及酒精性、药物性和自身免疫性肝炎等。HCC经超声、CT或MRI检查诊断,并符合2009年发布的《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》^[3]。

二、方法

采用贝克曼奥林巴斯AU-2700全自动生化仪检测血生化指标,试剂购自四川迈克生物科技有限公司;HBV DNA载量采用荧光定量PCR法检测,PCR荧光检测试剂盒,HBV DNA核酸定量检测试剂盒以及相关试剂均购自深圳凯杰生物工程有限公司;采用ELISA法检测血清HBV标志物,应用意大利生产全自动酶联分析仪NEXGEN,酶联免疫试剂购自上海诺华生物工程有限公司;AFP采用电化学发光免疫法检测(试剂由罗氏公司提供)。

三、统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,非正态分布资料用M(Q)描述,两组计量资料比较采用t检验,三组计量资料比较采用方差分析或秩和检验,计数资料采用秩和检验或卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的一般情况

入组的52例HBV相关性HCC患者中,男性45例,女性7例。平均年龄(56.44 ± 9.83)岁。曾经抗病毒药物[干扰素和核苷(酸)类似物]治疗者9例,未使用相关药物者43例。

二、不同HBV DNA载量患者的生物化学指标检测

血清HBV DNA的分布: $< 10^3$ 拷贝/ml者18例(34.63%)(A组), $10^3 \sim 10^5$ 拷贝/ml者22例

(42.30%)(B组), $> 10^5$ 拷贝/ml者12例(23.07%)(C组),见表1。

三组患者各项指标比较,年龄差异无统计学意义($F = 0.132, P = 0.877$);C组患者ALT水平高于A组和B组患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 18.963, P < 0.001$);与A组相比,B组和C组患者的 γ -GT、ALP和TBil水平均显著升高,且差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

三、入组患者抗-HBe的检测

入组52例HCC患者均显示HBeAg(-),其中抗-HBe(+)和抗-HBe(-)病例数在不同HBV DNA载量患者组中的分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.216, P = 0.898$),见表2。

四、入组患者抗-HBs的检测

52例HBeAg(-)HCC患者中抗-HBs(+)和抗-HBs(-)病例数在不同HBV DNA载量患者组中的分布情况见表3,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.825, P = 0.344$)。

五、HBeAg(-)HCC患者中服药和未服药病例数在不同HBV DNA载量的分布

52例HBeAg(-)HCC患者服药组和未服药病例数在不同HBV DNA载量范围中的分布情况见表4,差异无统计学意义($Z = 1.414, P = 0.257$)。

讨 论

HBeAg和HBV DNA是HBV复制的标志,当患者血清中HBeAg转阴被认为是HBV复制减少,传染性减弱,病变趋于静止。而此时医生和患者往往易松懈大意,忽视了疾病的进展。其实,HBeAg(-)慢性HBV感染者分为非活动性HBV携带者和HBeAg阴性的CHB,前者表现为持续的ALT正常,而后者表现为波动或持续升高的ALT,两者在中度以上炎症($\geq G_2$)和中度以上纤维化($\geq S_2$)及HBV DNA水平差异有统计学意义^[4]。近年研究越来越多地发现HCC多数发生于HBeAg阴性CHB期,而HBeAg(+)的CHB却很少发生HCC(本研究

表1 不同HBV DNA载量患者的生化指标

分组	例数	年龄(岁)	ALT(U/L)	γ -GT(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μ mol/L)
A组	18	57.00 \pm 9.01	31.00(10.40)	111.49 \pm 73.60	145.37 \pm 13.68	22.58(10.90)
B组	22	56.68 \pm 9.97	58.70(35.50)	153.50(131.80)	298.00 \pm 21.05	42.46(65.50)
C组	12	55.17 \pm 11.42	85.75(92.10)	275.00(313.10)	305.67 \pm 18.20	33.51(47.60)
F		0.132	18.963	9.230	440.15	7.589
P		0.877	0.000	0.010	0.000	0.022

注:A组:HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml,B组:HBV DNA: $10^3 \sim 10^5$ 拷贝/ml,C组:HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml;表格中正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,非正态分布资料用M(Q)描述

表2 抗-HBe(+)和抗-HBe(-)病例在不同HBV DNA载量患者中的分布[例(%)]

分组	例数	抗-HBe(+)	抗-HBe(-)
A组	18	12 (66.7)	6 (33.3)
B组	22	14 (63.6)	8 (36.4)
C组	12	7 (58.3)	5 (41.7)
χ^2		0.216	
P		0.898	

注: A组: HBV DNA < 10³ 拷贝/ml, B组: HBV DNA: 10³~10⁵ 拷贝/ml, C组: HBV DNA > 10⁵ 拷贝/ml

表3 抗-HBs(+)和抗-HBs(-)病例数在不同HBV DNA载量患者中的分布

分组	例数	抗-HBs(+)	抗-HBs(-)
A组	18	3 (16.7)	15 (33.3)
B组	22	2 (9.1)	20 (90.9)
C组	12	0 (0)	12 (100)
χ^2		2.825	
P		0.344	

注: A组: HBV DNA < 10³ 拷贝/ml, B组: HBV DNA: 10³~10⁵ 拷贝/ml, C组: HBV DNA > 10⁵ 拷贝/ml

表4 服药组和未服药病例数在不同HBV DNA载量患者中的分布

分组	例数	服药组	未服药组
A组	18	2 (11.1)	16 (88.9)
B组	22	7 (31.8)	15 (68.2)
C组	12	1 (8.3)	11 (91.7)
Z		1.414	
P		0.257	

注: A组: HBV DNA < 10³ 拷贝/ml, B组: HBV DNA: 10³~10⁵ 拷贝/ml, C组: HBV DNA > 10⁵ 拷贝/ml

共统计57例HCC患者, HBeAg(+) 5例占8.77%, HBeAg(-) 52例占91.23%。一项6年连续观察发现, 在HCC患者中74%患者HBeAg(-)/抗-HBe(+), 18.9% HBeAg(+)/抗-HBe(-)^[5]; HBV相关HCC多发生在HBeAg(-)的慢性乙型肝炎患者中, 其可能机制是HBV长期受机体免疫压力, 发生HBV前C区和基本核心启动子变异致前-C区mRNA合成障碍从而不能表达HBeAg或表达量低至不可测的水平, 使宿主免疫功能增强, 导致持续的肝损伤。近年国内外多项研究表明, 1762(A-T)/1764(G-A)双突变与HCC相关^[6]。采用PCR-微板核酸分子杂交ELISA技术对HCC患者进行BCP基因变异检测, 结果发现1762/1764位变异率27%^[7]。另外, 由于存在反复免疫清除, 尽管HBeAg表达极低, HBV DNA载量下降甚至正常, 多易发生病毒基因的整合, 这种整合可能诱发HCC^[8]。

在我国患者人群中, HCC的发生与HBV感染关系密切, 认为HBV DNA载量与HCC的发生呈正相

关^[9]。多项研究显示HBeAg(-) CHB患者的血清HBV DNA定量与肝脏组织炎症分级和纤维分期呈明显正相关, 而HBeAg(+) CHB患者血清HBV DNA载量与肝脏组织炎症分级和纤维化分期均无相关性^[10], 与本研究结果一致。HCC多是在HBeAg(-) CHB基础上发展形成, 其HBV DNA水平愈高, 炎症和纤维化程度愈重, 最终易发展成HCC。其可能的机制是HBeAg为一种免疫调节因子, 具有刺激不同亚群分泌不同细胞的细胞因子的作用, 可抑制T细胞的细胞毒性作用, 形成对HBV免疫耐受^[11]。由于患者血液中缺乏对HBeAg的干扰或抑制机制, 致敏的T细胞更容易识别肝细胞膜上HBeAg靶位, 产生较强的免疫攻击, 引起较重的肝细胞损伤。此外也可能存在HBV的直接参与。

有报道显示, HBV相关性HCC多发生于HBeAg、抗-HBe和抗-HBc均大于正常值上限患者, 且这类患者多伴有HBV DNA复制, 抗-HBe和HBV定量呈正相关($r = 0.374$, $P = 0.018$)^[12]。尽管本研究未进行HBV表面标志物的定量分析, 但定性分析显示抗-HBe(+)/抗-HBe(-)在不同水平HBV DNA人群分布无差异, 抗-HBe与HBV DNA无相关性, 提示肝癌的发生与抗HBe是否出现无关。

本研究结果显示, HBsAg(-)/抗-HBs(+)与HBsAg(+)/抗-HBs(-)在HBV水平分布上无统计学差异, 提示即使是HBsAg阴转且HBV DNA水平降至正常, 仍存在发生HCC的风险, HCC的发生不仅与HBV DNA和HBeAg(HBsAg和HBeAg)相关, 还存在其他发生途径, 机制复杂多变, 尚待进一步探讨。

本研究统计了曾使用过抗HBV药物[干扰素和核苷(酸)类药物]和未使用任何抗病毒药物患者的例数, 结果显示两者差异无统计学意义, 但使用过药物的患者发生HCC的例数显著低于未使用药物发生HCC者, 提示抗病毒药物能够降低CHB患者HCC的发生。

另外, 甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)作为HCC的特异性、敏感性实验室指标, 用于早期发现HCC。本研究患者AFP阳性率为63.15%(36/57), 提示所有患者都伴有AFP升高, CEA在本研究所有HCC患者中均为阴性, 无重要临床意义。

由于HCC多发生于HBV变异的HBeAg阴性CHB患者, 所以在临床中要高度重视HBeAg阴性CHB患者监测, 缩短监测周期, 警惕HCC的发生。

参 考 文 献

- 1 Hoofnagle JH, Doo E, liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, 45(4): 1056-1075.
- 2 Sun ZS, Ming LH, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China. *J Med Viral*, 2002, 68(3): 447-450.
- 3 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. *肿瘤*, 2009, 29(4): 295-304.
- 4 高敏, 卢诚震, 王怡, 等. 慢性HBV者血清HBeAg、HBV DNA载量与肝组织病理损伤的关系. *肝脏*, 2010, 6(15): 167-170.
- 5 宋闽宁, 黄文琪, 闵峰, 等. 乙型肝炎肝硬化和肝癌患者肝组织HBV复制状态分析. *实用肝脏病杂志*, 2012, 2(15): 21-22.
- 6 陈示光, 江家骥, 朱月永, 等. 乙型肝炎病毒基因型与肝细胞癌的关系. *肝脏*, 2009, 6(14): 194-197.
- 7 江伟骏, 满十波, 宋鸿寅, 等. 乙型肝炎病毒BCP区1762/1764突变与肝细胞癌发生的相关性. *肝脏*, 2011, 4(16): 134-135.
- 8 杨创国, 于乐龙, 陈金军, 等. 686例慢性乙型肝炎中HBeAg阴性和阳性患者临床和病毒特点比较分析. *中华内科杂志*, 2005, 44(9): 648-651.
- 9 Nguyen T, Alexander AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 508-513.
- 10 吴丽萍, 张建军, 杜瑞清, 等. e抗原阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA 定量与肝组织病理学关系. *肝脏*, 2009, 4(14): 113-115.
- 11 Ausahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al. Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J Hepatol*, 2003, 39(438): 1063-1069.
- 12 刘志刚, 曾天磊, 古巧燕, 等. 50例HBV相关性HCC影像学征象与血清学指标的相关性研究. *肝脏*, 2011, 4(16): 131-133.

(收稿日期: 2012-07-18)

(本文编辑: 孙荣华)

陈建刚, 袁晓京, 陈琳琳. 52例HBV相关HBeAg阴性肝癌的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 419-422.

