

• 临床研究 •

肝细胞癌与 HCV、HBV 感染关系的病例对照研究*

周元平** 彭文伟¹ 姚集鲁¹ 吕 凌¹ 李国辉² 黄洁夫³ 彭宝刚³ 陈 青¹

(1. 中山医科大学附属第三医院传染病科 2. 中山医科大学附属肿瘤医院腹科
3. 中山医科大学附属第一医院肝胆外科, 广州, 510630)

提 要 对来自广东、广西、海南104例肝细胞癌(HCC)患者抗-HCV和HBsAg状况按年龄、性别配对和1:2的数量比设对照组进行了病例对照研究。结果表明:HCC组抗-HCV和HBsAg阳性率分别为12.50%(13/104)和86.54%(90/104),分别显著高于对照组的1.44%(3/208), $P<0.005$)和13.46%(28/208, $P<0.001$)。与抗-HCV、HBsAg双阴性组比较,仅抗-HCV阳性、仅HBsAg阳性以及两者均阳性时发生HCC的相对危险度分别为48.82、50.07和81.36,显示HCV、HBV均与HCC强相关,两者重叠感染时有协同致癌作用。作者提出预防和控制HBV、HCV感染对减少HCC发病具有重要意义。

关键词 病例对照研究; 丙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒; 肝细胞癌

中图分类号 512.6;R735.702

丙型肝炎病毒(HCV)是近年来发现的又一种重要的肝病致病因子,特异性检测方法建立后,欧美国家和日本相继报道其与肝细胞癌(HCC)显著相关。我国是乙型肝炎病毒(HBV)高度流行区,HCC亦为常见恶性肿瘤之一,近来文献^[1]报道我国人群HCV感染率并不低于欧美国家和日本,为评价HBV地方性流行区HCV、HBV在HCC发生中的病因作用以及两种病毒的相互联系,作者在华南地区进行了病例对照研究,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组 1992年4月至1992年12月华南地区(广东、广西、海南)来本校各附属医院

住院的HCC患者,术前2周内取血,分离血浆冻存于-20℃冻箱,以术后手术切除标本(或肝穿活检标本)病理检查结果为依据入选,共计104例,男性98例,女性6例,年龄26~67岁。

1.1.2 对照组 同期在自然人群常规体格检查时,按性别、年龄(±5岁)配对和1:2的比例,同时参考城镇/农村比例留取,共计208例(其中广州市单位职工:广州市郊县农民约为1:1)。病例组和对照组的性别、年龄分布见表1,两组间无统计学差别。

1.2 检测方法

1.2.1 抗-HCV检测 采用上海科华公司抗-HCV EIA检测试剂盒(含C区和NS4区抗原),批号921110,酶标仪(Dynatech MINIREADER)测定各种标本的吸光度

* 本课题由CMB资助

** 第一作者, 30岁,男,讲师

(OD 值),按厂商说明计算 Cut Off 值,以 OD 值≥Cut Off 值者为阳性,余为阴性,对所有阳性结果均进行了重复试验。

1.2.2 HBsAg 和抗-HBc 检测 单克隆 ELISA-步法检测,采用本室生产的试剂盒(卫生部核准产品),HBsAg 检测试剂盒批号 92.55,抗-HBc 检测试剂盒批号 92.23,均以 P/N 值≥2.1 为阳性,余为阴性。

1.3 统计学处理

计数资料的比较用 χ^2 检验;计量资料的比较用方差齐性检验和 t 检验;95%可信区间(95%CI)按 Miettinen 法计算。

2 结 果

HCC 组的抗-HCV 阳性率为 12.50% (13/104),HBsAg 阳性率为 86.54% (90/104),分别显著高于对照组的抗-HCV 阳性率(1.44%,3/208, $P<0.005$)和 HBsAg 阳性率(13.46%,28/208, $P<0.001$),如表 1 所示。抗-HCV 和 HBsAg 双阳性者所占百分率,病例组亦明显高于配对对照组(9.62%对 0.96%, $P<0.001$)。

表1 HCC 组和对照组的性别、年龄 HBsAg 和抗-HCV 分布

	例 数	性 别 (男/女)	年 龄 (岁, $\bar{x}\pm S$)	HBsAg (+)	抗-HCV (+)	HBsAg 和 抗-HCV 双阳性
HCC 组	104	98/6	47.75±10.30	90*	13**	10*
对照组	208	196/12	47.71±10.27	28	3	2

* 和对照组相比较, $P<0.001$; ** 和对照组相比较, $P<0.005$

对 HCC 患者的年龄按抗-HCV、HBsAg 状况作了进一步分层分析,如表 2 所示。但各层年龄差别经统计学处理无显著性意义。HBsAg 阴性的 HCC 患者中抗-HCV 检出率为 21.4%(3/14),高于 HBsAg 阳性的 HCC 患者中 11.1%(10/90)的抗-HCV 检出率,但

经统计学处理差别亦不显著($P>0.25$)。考虑到 HBsAg 阴性者中仍有部分为 HBV 感染者,对病例组尚作了抗-HBc 检测,发现 HCC 患者的抗-HBc 阳性率为 91.35%(95/104),HBsAg 阴性的 HCC 患者中有 50%(7/14)抗-HBc 阳性。

表2 HCC 患者年龄按抗-HCV 和 HBsAg 状况分层

	病例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm S$)
抗-HCV(-)和 HBsAg(-)	11	53.73±7.48
抗-HCV(-)和 HBsAg(+)	80	47.34±10.29
抗-HCV(+)和 HBsAg(-)	3	49.67±18.01
抗-HCV(+)和 HBsAg(+)	10	43.90±9.43
合 计	104	47.75±10.30

为评价 HCV、HBV 感染在 HCC 发生中的病因作用,作者逐一分析了这两种病毒感

染与 HCC 的联系,发现抗-HCV、HBsAg 均与 HCC 强相关,相对危险度分别为 48.82 和

50.07,而抗-HCV和HBsAg双阳性时相对危险度显著升高达81.36(表3)。

表3 HCV、HBV感染时发生HCC的相对危险度分析

	HCC组	对照组	相对危险度(CI) (95%)
	例数(%)	例数(%)	
抗-HCV(-)和HBsAg(-)	11(10.58)	179(86.06)	1.00
抗-HCV(-)和HBsAg(+)	80(76.92)	26(12.50)	50.07(27.05-92.68)*
抗-HCV(+)和HBsAg(-)	3(2.88)	1(0.48)	48.82(11.57-205.96)*
抗-HCV(+)和HBsAg(+)	10(9.62)	2(0.96)	81.36(29.63-223.40)*
合计	104(100.0)	208(100.0)	

*与抗-HCV(-)和HBsAg(-)组相比较, $P < 0.001$

3 讨 论

HCC是最常见的肝脏恶性肿瘤,其病因分布存在着明显的地理差异。在欧美等HBV低度流行国家和日本,多数文献报道HCV感染是HCC发生最重要的因素^[2]。华南是HBV高度流行地区,既往的研究表明大多数HCC病例与HBV感染相关^[3],然而HCV可能也在HCC的发生中起着作用。本研究中,作者证实HCV感染与HCC显著相关,抗-HCV单独阳性的人群发生HCC的相对危险度是抗-HCV和HBsAg均阴性人群的48倍,表明在HBV地方性流行区,HCV参与HCC的发病,为一独立因素。其致癌作用的重要性看来低于欧美国家的报道。我们检测HCC患者的抗-HCV总阳性率为12.50%,与Ramexsh^[4]在印度(15.1%,8/53)、Lee^[5]在台湾(12.6%,41/326)所作的研究相一致,但明显低于欧美国家HCC患者50%~75%的抗-HCV检出水平^[2]。对照组抗-HCV阳性率为1.44%(其样本含量208例,在一定程度上代表了广州地区自然人群的抗-HCV水平),低于北京地区自然人群的抗-HCV水平(2.1%)^[1],高于美国(0.5%)^[2]、意大利(0.87%)^[2]献血员的抗-HCV阳性率,而与

日本献血员的抗-HCV阳性率(1.41%)^[6]非常接近。

HBV感染与HCC存在着密切的病因联系,在东南亚和非洲南部地区,大部分HCC与HBV感染相关^[2]。姚集鲁等^[3]1985年调查广州地区原发性肝癌的HBsAg阳性率为87.7%,本文研究再次证实了这一结果,说明华南地区HBV感染是HCC的主要危险因素。HBsAg单独阳性时发生HCC的相对危险度是HBsAg和抗-HCV双阴性人群的50倍。提示HBV在HCC的发病过程中起着独立而显著的作用。对照组人群HBsAg阳性率为13.46%,高于全国平均水平,显示华南地区在HBV流行方面居突出地位,这与既往的流行病学调查结果是一致的^[7]。

HCC患者中存在HBV和HCV重叠感染的情况并不少见,综合Okuda^[2]所列举的9份资料,HCC患者中HBsAg和抗-HCV双阳性率为11.63%(144/1238),本文结果与之相近。HCV感染不涉及病毒基因整合,其致癌机理应另有所在。Alter^[8]根据HCV感染易于慢性化、易发展为肝硬化的特点提出,HCV感染经急性肝炎(或不经过)、慢性肝炎渐进为肝硬化,由于再生结节内肝细胞过度有丝分裂而形成局灶性恶变。从这一角度考虑,HCV、HBV均可促进肝细胞转化,由于

两者重叠感染时更易发展为慢性肝炎和肝硬化,从而增加了肝细胞恶变的可能性。作者在研究中发现,HBsAg 和抗-HCV 双阳性时发生 HCC 的相对危险度升高到 81.36,支持 HBV 和 HCV 具有协同致癌作用的学说。对 HCC 患者的年龄按 HBsAg 和抗-HCV 状况分层,发现其平均年龄 HBsAg 和抗-HCV 双阳性组低于仅有 HBsAg 或仅有抗-HCV 阳性组。由于差别缺乏统计学显著意义(可能由于分层后样本含量偏小之故),尚不能肯定地说这种差别支持协同致癌学说,而有待于扩大样本量作进一步的研究。

HCC 的病因可能是复杂的、多因素的。在本研究中,我们发现华南地区绝大部分 HCC 患者具有病毒相关的慢性肝病背景,HBV 感染和 HCV 感染均与 HCC 存在着显著的病因联系,两者重叠感染时有协同作用,由于 HBsAg 阳性而抗-HCV 阴性的 HCC 患者比重大(76.92%),显示 HBV 起着主要的致癌作用。这些结果说明病毒性肝炎是华南地区 HCC 发病最危险的因素,提示预防和控制 HBV、HCV 感染对于降低 HCC 的发病率具有十分重要的意义。

(本文承区庆嘉教授、王志瑾教授、附属第三医院病毒性肝炎研究室、附属肿瘤医院腹科和附属一院肝胆外科大力支持,特致谢忱)

参 考 文 献

1 Tao QM, Wang Y, Wang H, et al. Seroepi-

demiology of HCV and HBV infection in northern China. *Gastroenterolo J* p 1991, 26(Suppl 3):156

2 Okuda K. Hepatocellular Carcinoma: Recent progress. *hepatology* 1992,15(5):948

3 姚集鲁,郑锡澄,黄影梨,等. 广州地区原发性肝癌与 HBV 感染关系的血清学调查. *中华传染病杂志*,1985,3(2):130

4 Ramesh R, Munshi A, Panda SK, et al. Prevalence of hepatitis C virus among Chinese patients with hepatocellular carcinoma patients in India. *J Gastroenterol Hepatol*,1992,7:393

5 Lee SD, Lee PY, Wu JC, et al. The prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancer*,1992,69(2):342

6 Yano M, Yatsuhashi H, Inoue O, et al. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan: Role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*,1991,(suppl 1):31

7 彭文伟. 病毒性肝炎的流行病学. 见:病毒性肝炎专题讲座. 广州:中华医学会广东分会,1987,62~67

8 Alter HJ. The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of NANB hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*,1990,5(suppl 1):78

(1993-01-11收稿 1993-10-03修回)

A CASE CONTROL STUDY ON RELATIONSHIP BETWEEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND INFECTION OF HCV AND HBV

Zhou Yuanping Peng Wenwei Yao Jilu

Lu Ling Li Guohui Huang Jiefu Peng Baogang Chen Qing

(Department of Infectious Diseases, Sun Yat-Sen University Medical Sciences)

To evaluate the causative role and interaction of hepatitis C(HCV) and B viruses(HBV) in hepatocellular carcinoma(HCC) in an HBV endemic area, a case control study of 104 patients with HCC and 208 age-matched and sex-matched control subjects was done. The positive rates of anti-HCV (12.50%, 13 of 104) and hepatitis B surface antigen (HBsAg, 86.54%, 90 of 104) were significantly higher than in control subjects ($P < 0.005$, $P < 0.001$ respectively). Both anti-HCV and HBsAg were important risk factors for HCC, the relative risks were 48.82 and 50.07 respectively. When anti-HCV and HBsAg were positive simultaneously, the relative risk for HCC was elevated significantly to 81.36. These results suggested that HCV and HBV were associated highly with HCC in an HBV endemic area and that these two viruses might play a synergistic role in the carcinogenesis of HCC.

Key words case control study; hepatitis C virus; hepatitis B virus; hepatocellular carcinoma