

97例HBsAg阳性原发性肝癌患者 HBV基因型分析

周永¹, 魏仁东¹, 王海东¹, 苟卫¹, 周蓉蓉², 史昌河¹ (1.青岛市传染病医院, 山东 青岛 266033; 2.青岛市市立医院, 山东 青岛 266000)

摘要: 目的 探讨HBsAg阳性的原发性肝癌(PHC)患者血清HBV基因分型的特点。方法 对97例HBsAg阳性的PHC患者进行HBV基因型检测。结果 97例患者中, HBV基因B型患者38例(39.1%), HBV基因C型患者54例(55.7%); 92例HBV基因B和C型患者中, HBeAg阳性患者33例(35.9%)。结论 HBsAg阳性的原发性肝癌患者的HBV基因型主要为HBV基因C型, 且血清HBeAg多为阴性, 多有慢性乙型肝炎病史。

关键词: 肝肿瘤; 肝炎表面抗原, 乙型; 基因型

Analysis of HBV genotype in 97 cases of HBsAg positive patients with primary hepatocellular carcinoma
ZHOU Yong¹, WEI Ren-dong¹, WANG Hai-dong¹, GOU Wei¹, ZHOU Rong-rong², SHI Chang-he¹ (1. Infectious Diseases Hospital of Qingdao City, Qingdao 266033, China; 2. Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China)

Abstract: Objective To explore characteristics of serum HBV genotype of HBsAg positive patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** Total of 97 cases of HBsAg positive patients with PHC were detected by HBV genotype. **Results** In 97 cases, there are 38 cases (39.1%) with genotype B and 54 cases (55.7%) with genotype C. There are 33 HBeAg positive cases (35.9%) in 92 cases of HBV genotype B and C. **Conclusions** HBV genotype C is mainly in HBsAg positive patients with primary hepatocellular carcinoma and most of them are HBeAg negative and have history of chronic hepatitis B.

Key words: Liver neoplasms; Hepatitis B surface antigens; Genotype

PHC是目前常见的消化系统恶性肿瘤之一, 亦是肝硬化患者常见的死亡原因之一^[1], 近年来呈上升趋势。大量临床研究及流行病学资料均提示HBV感染与原发性肝癌关系非常密切^[2]。本文通过97例HBsAg阳性PHC患者HBV基因型的检测, 探讨HBsAg阳性PHC患者血清HBV基因分型的特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年3月至2012年6月青岛市传染病医院收治的HBsAg阳性PHC患者97例, 其中男性76例, 女性21例, 年龄41~67岁, 平均年龄54岁。PHC诊断参照卫生部颁发的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[3]。所有患者乙型肝炎肝硬

化及慢性乙型肝炎诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[4]。入组患者均已排除甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒和HIV感染及药物性肝炎、自身免疫性肝炎等疾病。

1.2 方法 HBV基因型检测采用基因分型荧光PCR检测试剂盒, 试剂盒系杭州播赛基因技术有限公司生产。血清HBV DNA检测采用荧光定量PCR, 试剂盒系深圳凯杰生物工程有限公司生产。HBV-M检测采用酶联免疫吸附实验, 试剂盒为上海科华生物工程股份有限公司生产。

1.3 统计学处理 应用SPSS 12.0软件进行数据分析, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 97例患者基因型分布情况 97例患者HBV基因型

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2014.03.011

基金项目: 青岛市公共领域科技支撑计划[12-1-3-1-(8)-nsh]

通讯作者: 史昌河 Email: sch43@126.com

表 1 HBV基因B型和C型患者e抗原系统情况比较

HBV基因型	HBeAg[例（%）]	HBeAb[例（%）]	HBV DNA（拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ ）
B型（n = 38）	12（31.6）	26（68.4）	5.67 ± 1.43
C型（n = 54）	21（38.9）	33（61.1）	5.98 ± 1.89
χ^2	0.5181		-
P	0.4716		-

主要为基因B和C型，其中HBV基因B型患者38例（39.1%），HBV基因C型患者54例（55.7%）。

2.2 HBV基因B、C型患者e抗原系统和HBV DNA情况 将92例HBV基因B型和C型患者血清e抗原系统和HBV DNA情况进行比较，HBV基因C型患者HBeAg阳性率略高于HBV基因B型患者，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。92例患者中，HBeAg阳性率为35.9%（33/92）。

2.3 HBV基因B、C型患者临床背景比较 38例基因B型患者中，有肝硬化病史者15例；54例基因C型患者中，有肝硬化病史者20例，两组比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表2。

表 2 PHC患者HBV基因B与C型临床背景比较[例（%）]

HBV基因型	慢性肝炎	肝硬化
B型（n = 38）	23（60.5）	15（39.5）
C型（n = 54）	34（62.9）	20（37.1）
χ^2	0.0562	
P	0.8126	

3 讨论

PHC是目前常见的消化系统恶性肿瘤之一，在对PHC病因及风险因素的研究中发现HBV持续感染、HBV高载量与PHC的发生关系密切^[5,6]。根据HBV基因组或S基因序列的差异将HBV基因分为A、B、C、D、E、F、G、H型^[7]，亚洲地区以基因B、C型为主^[8]，本研究结果与其一致。有研究^[9,10]显示不同基因型及亚型对乙型肝炎相关PHC的发生和发展危险性不同，在亚洲地区相对于基因B型HBsAg阳性者，基因C型患者更易发生PHC^[10]。本研究中，HBV基因B型患者占39.1%，基因C型患者占55.7%，与目前已报道的研究^[10,11]相符，其机制可能与基因C型高水平HBV DNA整合致原癌基因激活和A1762T/G1764A变异有关。

本研究中的PHC患者多为血清HBeAg阴性，且HBV DNA水平相对偏高，考虑原因可能与前-C区变异有关^[12]，提示对HBV DNA阳性的HBeAg阴性

患者尤应注意定期监测及积极干预。本研究的92例基因B、C型患者中，有57例患者在CHB基础上发生PHC，似与既往研究^[13,14]出入较大，考虑可能与性别、吸烟史、遗传背景、干预措施、饮酒史、化学及物理因素^[15]等多因素相关，但提示对存在高风险因素的慢性乙型肝炎患者亦应警惕PHC发生。不同基因型的HBV感染与慢性肝炎的发生、发展及对PHC的影响仍有待于多中心和大样本研究，但对HBV感染的积极防治勿容置疑。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61:69-90.

[2] 甘雨. 青少年原发性肝癌与乙型及丙型肝炎病毒感染的关系分析[J]. 中国全科医学,2010,15:170-173.

[3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16:929-946.

[4] 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(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.

[5] Zhou JY, Zhang L, Li L. High Hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study[J]. Virol J,2012,9:16.

[6] Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Biol,2010,58:273-277..

[7] Mello FC, Fernandes CA, Gomes SD. Antiviral therapy against chronic hepatitis B in Brazil:high rates of lamivudine resistance mutations and correlation with HBV genotypes[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz,2012,107:317-325.

[8] 蔡伟雄, 李惠平, 何少雄. 慢性乙型肝炎患者肝组织中HBV cccDNA定量检测与基因型的相关性分析[J]. 中华医药科学,2012,2:107-109.

[9] Kew MC. Hepatocellular carcinoma in African blacks: recent progress in etiology and pathogenesis[J]. World J Hepatol,2010,2:65-73.

[10] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hapatology,2011,53:1020-1022.

[11] Lu J, Cong W, Cheng H, et al. Detection of HBV genotypes of tumor tissues and serum by a fluorescence Polarization assay in northwestern China's hepatocellular carcinoma patients[J]. Virol J,2011,22:362.

[12] 张婷, 许强, 杨紫伟, 等. 原发性肝细胞癌中乙型肝炎病毒基因整合的突变分析[J]. 首都医科大学学报,2011,32:3-13.

[13] 韩英, 朱疆依. 肝硬化并发肝癌危险因素筛查及综合治疗[J]. 中国实用内科杂志,2013,33:694-697.

[14] 陈萍, 李江, 苏菲, 等. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素评估[J]. 安徽医科大学学报,2012,47:1218-1221.

[15] 高蕊, 刘中景, 陈菲, 等. 乙型肝炎相关性原发性肝癌相关危险因素的Logistic回归分析[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30:370-372.

收稿日期: 2013-10-31