

• 临床检验研究论著 •

# 678 例胰腺癌患者的乙型肝炎病毒表面抗原检测结果的分析

倪 芳<sup>1</sup>, 刘雁雁<sup>1</sup>, 吴志奇<sup>1</sup>, 蒋 理<sup>1</sup>, 邵明雯<sup>2</sup>, 刘连科<sup>2</sup>

(南京医科大学第一附属医院检验学部; 1. 检验学部; 2. 肿瘤科, 江苏南京 210029)

**摘 要:**目的 探讨胰腺癌发生与乙型肝炎病毒(HBV)感染的相关性。方法 回顾性分析 678 例胰腺癌患者的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)情况, 将其与同期肺癌患者、急、慢性胰腺炎患者及健康体检者比较。结果 胰腺癌、肺癌患者、急性胰腺炎、慢性胰腺炎患者 HBsAg 阳性率分别为 6.34%(43/678)、4.33%(71/1 640)、5.07%(57/1 124)、4.21%(4/95), 健康体检者 HBsAg 阳性率为 3.37%(1 652/49 017)。与健康体检者比较, 胰腺癌患者 HBsAg 阳性率的比值比(OR)值为 1.94, 95% 可信区间(CI)为 1.42~2.65。胰腺癌患者分别与肺癌患者、健康体检者比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与急、慢性胰腺炎患者比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HBsAg 阳性的胰腺癌患者无发病年龄、性别的优势( $P > 0.05$ )。HBsAg 阴性与阳性的胰腺癌患者肝转移发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 HBV 感染可能与胰腺癌发生存在相关性。

**关键词:**胰腺肿瘤; 肝炎表面抗原, 乙型; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.018

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)23-3144-02

## Analysis of hepatitis B virus surface antigen test results in 678 patients with pancreatic cancer

Ni Fang<sup>1</sup>, Liu Yanyan<sup>1</sup>, Wu Zhiqi<sup>1</sup>, Jiang Li<sup>1</sup>, Shao Mingwen<sup>2</sup>, Liu Lianke<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Oncology, the First

Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation of pancreatic cancer occurrence and hepatitis B virus(HBV) infection. **Methods** Hepatitis B virus surface antigen(HBsAg) status of 678 patients with pancreatic cancer were retrospectively analyzed, and were compared with those of patients with lung cancer, acute and chronic pancreatitis and healthy people in corresponding period. **Results** The HBsAg-positive rates of patients with pancreatic cancer, lung cancer, acute pancreatitis and chronic pancreatitis were 6.34%(43/678), 4.33%(71/1 640), 5.07%(57/1 124), 4.21%(4/95), respectively, and the HBsAg-positive rate of healthy people was 3.37%(1 652/49 017). Compared with healthy people, the (OR) value of HBsAg-positive rates in patients with pancreatic cancer was 1.94, and 95% confidence interval(CI) was 1.42~2.65. Compared pancreatic cancer with lung cancer and healthy people, respectively, differences were statistically significant( $P < 0.05$ ), while not statistically significant when compared with acute or chronic pancreatitis( $P > 0.05$ ). Patients with pancreatic cancer and positive HBsAg showed no advantage in onset age and gender( $P > 0.05$ ). The difference of liver metastases incidence of HBsAg positive and negative patients with pancreatic cancer was not statistically significant( $P > 0.05$ ). **Conclusion** HBV infection may correlate with pancreatic cancer occurrence.

**Key words:** pancreatic neoplasms; hepatitis B surface antigens; correlation

胰腺癌的预后很差, 若能早期诊断可明显改善其预后, 高危人群的筛查有利于早期诊断。如何确定高危人群一直是人们关注的重点。有研究认为乙型肝炎病毒(HBV)感染与胰腺癌相关<sup>[1-3]</sup>, 但也有学者认为二者无相关性<sup>[4-6]</sup>。笔者回顾性分析了 678 例胰腺癌患者的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性率, 探讨在 HBV 非流行区域, HBV 感染与胰腺癌的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2007 年 10 月至 2012 年 9 月在本院住院的 959 例胰腺癌患者, 为连续性病例, 其中 725 例患者进行 HBV 血清标志物检测, 检测率为 75.60%。排除合并其他恶性肿瘤的胰腺癌患者, 678 例胰腺癌患者行进一步研究, 其中, 男 431 例, 女 247 例; 年龄 13~92 岁, 中位 64 岁。449 例通过细胞学或组织学而确诊, 为病理学确诊; 余下 229 例患者根据症状、体征、2 项及以上影像学方法而确诊, 为临床确诊。同时选取年龄、时间匹配的 1 640 例肺癌患者, 49 017 例门诊健康体检者, 急、慢性胰腺癌患者作为对照。急、慢性胰腺炎患者均

排除合并恶性肿瘤, 均为住院患者, 其中, 急性胰腺炎 1 124 例, 慢性胰腺炎 95 例。所有受检者均无输血史。

**1.2 方法** 采集受检者血清, HBsAg 的检测采用上海科华生物技术有限公司生产的试剂盒, 为酶联免疫吸附测定(ELISA), 检测仪器为美国伯乐 BIO-RAD 680 型酶标仪。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 软件进行统计学分析, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 胰腺癌患者 HBsAg 阳性率** 胰腺癌患者 HBsAg 阳性率为 6.34%(43/678), 肺癌患者 HBsAg 阳性率为 4.33%(71/1 640), 健康体检者 HBsAg 阳性率为 3.37%(1 652/49 017)。3 组受检者 HBsAg 阳性率的差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.81$ ,  $P < 0.05$ )。相对于健康体检者, 胰腺癌患者 HBsAg 阳性率的比值比(OR)值为 1.94, 95% 可信区间(CI)为 1.42~2.65。

**2.2 胰腺癌与胰腺炎患者 HBsAg 阳性率的比较** 急性胰腺炎患者 HBsAg 阳性率为 5.07%(57/1 124), 慢性胰腺炎患者

HBsAg 阳性率为 4.21%(4/95)。3 组受检者 HBsAg 阳性率的差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.63, P = 0.443$ )。胰腺癌患者分别与急、慢性胰腺炎患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。急性胰腺炎患者 HBsAg 阳性率与健康体检者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而慢性胰腺炎患者 HBsAg 阳性率与健康体检者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 年龄与性别** 43 例 HBsAg 阳性的胰腺癌患者,中位年龄为 61 岁,小于本研究的总体中位年龄(64 岁)。以 64 岁为分界线, $< 64$  岁的胰腺癌患者有 330 例,其 HBsAg 阳性率为 8.18%(27/330), $\geq 64$  岁的胰腺癌患者有 348 例,其 HBsAg 阳性率为 4.60%(16/348),二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果提示,与总体发病年龄相比,HBsAg 阳性胰腺癌患者不存在发病年龄的优势。HBsAg 阳性的胰腺癌患者以男性为主,HBsAg 阳性的男、女性胰腺癌患者分别占男、女性胰腺癌的 6.26%(27/431)、6.48%(16/247),二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果提示,HBsAg 阳性胰腺癌患者不存在性别发病率的趋势。

**2.4 病理类型与肝转移** 449 例组织学或细胞学确诊的胰腺癌患者中有 29 例为 HBsAg 阳性(6.46%);余下 229 例胰腺癌为临床确诊的胰腺癌患者中 HBsAg 阳性 16 例(7.51%),二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。449 例胰腺癌患者中有 401 例为胰腺导管腺癌,其他病理类型为 48 例,二者 HBsAg 阳性率分别 6.48%(26/401)、6.25%(3/48),二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但胰腺导管腺癌患者 HBsAg 阳性率与健康体检者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),相对于健康体检者,胰腺导管腺癌患者 HBsAg 阳性率的 OR 值为 1.99(95%CI: 1.33~2.97)。43 例 HBsAg 阳性的胰腺癌患者,肝脏转移率为 23.26%(10/43)。635 例 HBsAg 阴性的胰腺癌患者,肝脏转移率为 17.95%(114/635),二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

HBV 感染是一个严重的公共卫生问题,中国为高流行地区,卫生部公布 2006 年全国 1~59 岁人群 HBsAg 携带率为 7.18%,而江苏地区为 4.99%,江苏地区为 HBV 非流行区域。HBV 感染与肝癌的密切关系已得到肯定,但 HBV 感染与胰腺癌发生的相关性存在很大争议,对于 HBV 非流行区域,国内尚未见 HBV 感染与胰腺癌发生的相关性报道。

HBsAg 为 HBV 的包膜蛋白,是决定病毒吸附至易感细胞受体的成分。HBsAg 是 HBV 感染的敏感性血清标记物,HBsAg 阳性提示慢性 HBV 感染或无活性 HBV 携带者状态。多位学者报道中国人的 HBV 慢性感染与胰腺癌发生无关<sup>[4-6]</sup>。同样,台湾地区<sup>[7]</sup>、韩国<sup>[8]</sup>、欧美等也有学者认为慢性 HBV 感染与胰腺癌的发生无相关性。

虽 HBV 感染与胰腺癌不存在相关性的报道较多,但也有学者提出了相反的观点。首先 Hassan 等<sup>[9]</sup>认为既往 HBV 感染(也可能含有隐性 HBV 感染)与胰腺癌发生相关;马雯等<sup>[2]</sup>报道 230 例胰腺癌的 HBsAg 阳性率为 16.1%,显著高于同期肺癌患者及糖尿病患者,认为 HBV 感染是胰腺癌的危险因素;Illoeje 等<sup>[10]</sup>报道台湾 HBsAg 慢性携带者患胰腺癌的风险较普通群体风险增加,OR 值为 1.95,认为在 HBV 流行的台湾地区,HBV 感染与胰腺癌发生相关。随后, Wang 等<sup>[11]</sup>报道 HBsAg 阳性与胰腺癌显著相关,OR 值为 1.526。在本研究中,678 例胰腺癌患者,其 HBsAg 阳性率为 6.34%,高于同期、

年龄匹配的肺癌患者及健康体检者,且存在显著性差异,笔者认为 HBsAg 阳性与胰腺癌发生具有相关性。以健康体检者为对照,OR 值为 1.94,与 Wang 等<sup>[11]</sup>的研究结果相近。增加肺癌患者为对照,胰腺癌患者的 OR 值为 1.50,且二者具有显著性差异,支持 HBV 感染为胰腺癌发生高危因素的观点,因此,笔者认为增加肺癌患者作为对照更能反映出 HBV 感染与胰腺癌发生的相关性。在本研究中,同期共确诊胰腺癌患者 959 例,其中 75.60% 患者行 HBsAg 检测,而 Berrington 等<sup>[8]</sup>只对研究群体的 32% 进行 HBsAg 检测,因此,笔者研究结果在一定程度上更能反映 HBV 感染与胰腺癌发生的相关性。

中国、中国台湾与韩国人群的 HBV 基因型均以 B、C 型为主,人群的种族遗传背景也相似,却发现 HBV 慢性感染与胰腺癌发生存在不一致的结果,提示胰腺癌发生可能与 HBV 基因型无相关。台湾学者认为在 HBV 流行区域,HBV 感染与胰腺癌发生存在相关<sup>[10]</sup>。本研究对象主要为江苏地区,为 HBV 感染非流行区域,发现该区域的 HBsAg 阳性者发生胰腺癌风险较高,故笔者认为在 HBV 非流行区域,HBV 感染与胰腺癌发生存在相关性。

目前不清楚 HBV 在胰腺癌发生中的机制,在 HBV 感染患者的胰液中可检测到 HBsAg,在胰腺腺泡细胞及组织中也可检测到 HBsAg 和 HBV-DNA,人们认为胰腺可能是 HBV 病毒复制的场所。HBV 为促癌发生的病毒,其与肝癌发生的相关性已得到肯定,由于在胰腺组织及细胞中可检测到 HBV-DNA,提示 HBV-DNA 存在复制,后者可能改变细胞内机制,引起胰腺细胞恶性变,故认为 HBV 可能通过引起肝癌的相似机制而促发胰腺癌<sup>[6,10,12]</sup>,但该机制仍有待进一步探讨。另外,HBV 可在胰腺组织中定居,可引起胰腺内的炎症,可能有利于胰腺癌发生。近来有学者认为在人胰腺癌的细胞中,HBV-DNA 可整合到胰腺细胞基因组中,可能通过破坏抑癌基因的功能、激活癌基因而促进胰腺癌发生<sup>[13]</sup>。除此之外,也有学者认为宿主清除含 HBV 细胞的免疫反应可能在胰腺癌的发生中起到重要作用<sup>[14]</sup>。

本研究中,胰腺导管腺癌的 HBsAg 阳性率为 6.48%,与健康体检者比较,OR 值为 1.99,该结果与 Ben 等<sup>[14]</sup>相似,后者 OR 值为 1.60,支持 HBV 感染增加胰腺导管腺癌风险的观点。本研究提示胰腺导管腺癌患者的 HBsAg 阳性率与其他病理类型无显著性差异,后者包括胰腺神经内分泌瘤,未显示胰腺癌的某些病理类型存在 HBV 感染的高风险。本研究中 43 例 HBsAg 阳性胰腺癌患者的中位年龄为 61 岁,虽然小于总体胰腺癌患者的中位年龄(64 岁),但 HBsAg 阳性胰腺癌患者无发病年龄的优势,这与 Wang 等<sup>[11]</sup>报道不同,后者认为 HBV 感染的胰腺癌患者的发病年龄更年轻。本研究也未发现 HBsAg 阳性胰腺癌患者有性别发病率的趋势,与 Illoeje 等<sup>[10]</sup>的报道不同,后者认为 HBV 感染与女性胰腺癌的发病率相关。是否 HBsAg 阳性胰腺癌更易发生肝脏转移,本研究未发现相关性。另外,笔者也进行了胰腺癌患者 HBsAg 阳性率与急、慢性胰腺炎患者 HBsAg 阳性率的比较,未发现显著性差异,提示 HBV 感染、胰腺炎、胰腺癌三者之间无相关性。故对于 HBV 是否通过引起胰腺炎的发生而促进胰腺癌的发生,目前仍无法肯定。笔者认为,HBV 感染与胰腺癌的危险因素仍有待于研究。

由于研究结果显示 HBsAg 阳性者存在(下转第 3148 页)

升高,是一种急性时相反应蛋白,同时也表明其浓度的增高早于 WBC 的改变,是早期诊断感染性疾病的一项重要指标<sup>[10]</sup>。常规 CRP 检测方法的检测范围为 10~200 mg/L,因缺乏较高的灵敏性,不能有效预测心血管事件发生风险。近年来,相继采用胶乳增强的免疫比浊法等技术大大提高了分析的灵敏度(0.1~10.0 mg/L),成人 hs-CRP 为 1~10 mg/L 时提示将发生心血管事件,hs-CRP>10 mg/L 常提示感染<sup>[11]</sup>。本文结果同样显示,笼统的细菌和真菌感染患者 hs-CRP 均高于对照组和支原体或病毒感染组,但以真菌感染较高,不同于一般疾病<sup>[12]</sup>,这可能与再生障碍性贫血患者的免疫力极低,侵袭性真菌感染毒力较强有关,但细菌,尤其是革兰阴性菌,合并真菌感染后,hs-CRP 的平均值达 132.28 mg/L,远高于单纯细菌感染。相对于 PCT 而言,二者合并感染后,患者 PCT 值反而降低,这除与脂多糖有关外,还可能与上游细胞因子白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子有关,其机制还有待于进一步研究。另外,与 PCT 不同,罹患恶性肿瘤或恶性血液病后,即使无感染,患者 hs-CRP 值也会明显升高<sup>[13]</sup>。

因此,结合 PCT 和 hs-CRP 测定,可较早对再生障碍性贫血合并肺部感染患者细菌或真菌感染进行诊断,并进一步对革兰阳性菌、革兰阴性菌及再生障碍性贫血常见的念珠菌和曲霉菌感染情况进行初步评估,为临床诊治提供监测和指导。

参考文献

[1] 叶芳,高芳,乔振华,等. 血液病合并感染的临床特征分析及防治措施探讨[J]. 临床医药实践,2003,12(2):96-98.

[2] 郑晓莉,薛丽华. 肺炎患儿外周血超敏 C 反应蛋白、降钙素原及细

胞免疫指标变化及意义[J]. 临床儿科杂志,2013,31(1):22-25.

[3] 任芳萍,刘玲莉. 降钙素原检测在呼吸机相关性肺炎中的预测价值[J]. 吉林医学,2013,34(12):2239-2240.

[4] 胡可,刘文恩,梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(1):30-33.

[5] 李红,董会敏,王爱香,等. 恶性血液病肺部真菌感染的危险因素及耐药研究[J]. 河北医药,2011,33(3):381-382.

[6] 刘莎,郭梅,乔建辉. 恶性血液病合并侵袭性真菌感染 63 例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(2):492-495.

[7] 马晓薇,罗永艾. 降钙素原在侵袭性真菌感染诊断中的应用价值研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(5):904-906.

[8] Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, et al. Procalcitonin—a marker of invasive fungal infection[J]. Support Care Cancer, 2005, 13(5): 343-346.

[9] 涂波,张昕,李丰衣,等. 降钙素原在真菌感染诊断中的临床价值[J]. 中国真菌学杂志,2012,7(5):309-311.

[10] 张晓慧,李光韬,张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2011,05(1):74-79.

[11] 吴斌. hs-CRP 对细菌、真菌感染早期鉴别的意义[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(3):332-334.

[12] 郜小岳,张维莲,宫敬智. 超敏 C 反应蛋白对血液病患者细菌真菌感染鉴别的意义[J]. 华北国防医药,2010,22(01):25-27.

[13] 赵应斌,吕桂桦,黎华连,等. 恶性血液病患者超敏 C 反应蛋白检测的意义[J]. 右江民族医学院学报,2009,31(1):22-23.

(收稿日期:2013-09-23)

(上接第 3145 页)

较高的胰腺癌发生风险,在 HBV 非流行区域,HBV 感染与胰腺癌的发生可能存在相关性,故在临床上,需要密切关注胰腺癌患者的 HBV 感染状况,有利于早期筛查与诊断。

参考文献

[1] Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4557-4562.

[2] 马雯,谢德荣,曹婉萍,等. 乙型肝炎病毒感染与胰腺癌相关性研究[J]. 中国肿瘤临床,2009,36(24):1388-1390.

[3] Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed[J]. Liver Int, 2012, 32(9): 1333-1341.

[4] 刘奇才,郜峰,程祖建,等. 戊型肝炎病毒感染与胰腺癌发生的关系[J]. 检验医学与临床,2007,4(11):1031-1032.

[5] 许鹏,黄强,刘臣海,等. 胰腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 肿瘤,2011,31(7):653-657.

[6] Zhu F, Li HR, Du GN, et al. Chronic hepatitis B virus infection and pancreatic cancer: a case-control study in southern China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(6): 1405-1408.

[7] Chang YT, Hsu C, Wei SC, et al. Chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection are not associated with pancreatic cancer in Taiwan — A high endemic area[J]. Pancreatolgy, 2009, 9

(4):427-543.

[8] Berrington de Gonzalez A, Yun JE, Lee SY, et al. Pancreatic cancer and factors associated with the insulin resistance syndrome in the Korean cancer prevention study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(2): 359-364.

[9] Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4557-4562.

[10] Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study[J]. Liver Int, 2010, 30(3):423-429.

[11] Wang DS, Chen DL, Ren C, et al. ABO blood group, hepatitis B viral infection and risk of pancreatic cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 131(2): 461-468.

[12] Fiorino S, Lorenzini S, Masetti M, et al. Hepatitis B and C virus infections as possible risk factor for pancreatic adenocarcinoma[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(5): 678-697.

[13] Sherman M. Pancreatic cancer in chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2010, 30(3): 339-341.

[14] Ben Q, Li Z, Liu C, et al. Hepatitis B virus status and risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: a case-control study from China[J]. Pancreas, 2012, 41(3): 435-440.

(收稿日期:2013-06-02)