

乙型肝炎病毒感染与肝外肿瘤的相关性研究

梁尘格, 刘书宏[△]

(重庆三峡中心医院肝病科, 重庆万州 404000)

摘要:目的 了解肝外肿瘤患者乙型肝炎病毒(HBV)感染情况及病毒学指标,探讨 HBV 感染与肝外肿瘤的相关性。方法 收集 2016 年 1 月至 2017 年 6 月期间该医院肝外肿瘤住院患者 500 例为病例组;随机选取同期非肿瘤住院患者 500 例为对照组。采用回顾性方法进行病例对照研究,分析病例组和对照组间乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性率的差异性。结果 胰腺癌和淋巴瘤 HbsAg 阳性率差异有统计学意义($OR=2.231, 95\%CI:1.149\sim4.332, P=0.015$; $OR=3.009, 95\%CI:1.622\sim5.580, P=0.000$),而乳腺癌、甲状腺癌、肾癌 HbsAg 阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。甲状腺癌和淋巴瘤抗-HBs 阳性率差异有统计学意义($OR=0.626, 95\%CI:0.395\sim0.990, P=0.044$; $OR=0.541, 95\%CI:0.338\sim0.867, P=0.010$),而乳腺癌、肾癌和胰腺癌 HbsAg 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。肝外肿瘤组与对照组抗-HBc 阳性率差异有统计学意义($OR=1.841, 95\%CI:1.245\sim2.721, P=0.020$),其中乳腺癌、甲状腺癌、肾癌、胰腺癌、淋巴瘤与对照组抗-HBc 阳性率差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 HBV 感染与肝外肿瘤的发生存在一定相关性。

关键词:乙型肝炎病毒; 肝外肿瘤; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.022

中图法分类号:R512.6+2

文章编号:1673-4130(2018)17-2156-04

文献标识码:A

The research on the relationship between hepatitis B virus infection and extrahepatic tumor

LIANG Chengge, LIU Shuhong

(Department of Hepatology, Central Hospital of Chongqing Three Gorges, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the infection status and virological index of hepatitis B virus (HBV) in patients with extrahepatic tumor, and to discuss the correlation between HBV infection and extrahepatic tumor. **Methods** 500 extrahepatic tumor patients were collected from January 2016 to June 2017 in hospital as case group. 500 non-cancer patients were randomly included in the same period as the control group. HbsAg, anti-HBs and anti-HBc in case group and control group were retrospectively analyzed. **Results** The positive rate of HbsAg in pancreatic cancer and lymphoma were significantly higher than control group ($OR=2.231, 95\%CI:1.149-4.332, P=0.015$; $OR=3.009, 95\%CI:1.622-5.580, P=0.000$). However, there were no significant difference in thyroid cancer and renal cell carcinoma ($P>0.05$). The positive rate of anti-HBs in thyroid carcinoma and lymphoma were significantly higher than control group ($OR=0.626, 95\%CI:0.395-0.990, P=0.044$; $OR=0.541, 95\%CI:0.338-0.867, P=0.010$), but there were no significant difference in breast cancer, kidney cancer and pancreatic cancer ($P>0.05$). There was significant difference between extrahepatic tumor and control group ($OR=1.841, 95\%CI:1.245-2.721, P=0.020$). Among extrahepatic tumor, the breast cancer, thyroid cancer, kidney cancer, pancreatic cancer and lymphoma were significantly higher than control group ($P<0.05$). **Conclusion** HBV infection was closely related to extrahepatic tumor.

Key words: hepatitis B virus; extrahepatic tumor; infection

肿瘤是导致人类死亡的主要原因之一,其发生发展是多种因素共同作用的结果,约 16% 新发肿瘤与病毒感染密切相关,其中乙型肝炎病毒(HBV)是重要的感染因子^[1]。HBV 属嗜肝细胞病毒,具有嗜肝性和泛嗜性,主要导致肝细胞肝癌(HCC)^[2]。然而,近年

来在肝外组织或器官中检出乙型肝炎表面抗原(HBsAg)或核酸序列,如外周血单个核细胞、胰腺、淋巴组织等,与肝外肿瘤发生、发展密切相关,但不同地区、不同组织的研究结果存在差异^[3-6],且国内缺乏相关报道。本研究拟采用回顾性方法进行病例对照

研究,分析 HBV 感染情况与肝外肿瘤的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月期间入住本院肝外肿瘤患者 500 例,其中乳腺癌 100 例、甲状腺癌 100 例、肾癌 100 例、胰腺癌 100 例和淋巴瘤 100 例。纳入标准:(1)病理学检查确诊;(2)肿瘤未发生转移;(3)进行了 HBV 病毒相关指标检测。排除标准:合并 HIV、EBV、HCV 等病毒感染患者。随机选取同期非肿瘤住院患者 500 例为对照组。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 详细记录研究对象一般情况,包括年龄、性别、种族、既往史、现病史等。

1.2.2 HBV 病毒学指标检测 采集所有研究对象空腹外周静脉血液,送检验科采用电化学发光法按 HBV 诊断试剂盒(罗氏)检测 HbsAg、抗-HBs 和抗-HBc 含量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料特征 肝外肿瘤组患者与对照组患者

年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 肝外肿瘤组与对照组 HBV 病毒指标比较 肝外肿瘤组与对照组抗 HBc 阳性率比较,差异有统计学意义($OR=1.841,95\%CI:1.245\sim2.721,P=0.02$),而两组间 HbsAg 阳性率和抗-HBs 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 乳腺癌组与对照组 HBV 病毒指标比较 乳腺癌组与对照组抗 HBc 阳性率比较,差异有统计学意义($OR=2.071,95\%CI:1.131\sim3.793,P=0.016$),而两组间 HbsAg 阳性率和抗-HBs 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 肝外肿瘤与对照组年龄与性别分布

组别	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)
	男	女	
肝外肿瘤组	235(47)	265(53)	53.2±11.4
乳腺癌组	1(1)	99(99)	51.6±12.1
甲状腺癌组	67(67)	33(33)	49.8±10.5
肾癌组	58(58)	42(42)	55.5±17.2
胰腺癌组	52(52)	48(48)	50.4±13.4
淋巴瘤组	57(57)	43(43)	55.1±9.6
对照组	255(51)	245(49)	52.5±13.1

表 2 肝外肿瘤组与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	肝外肿瘤组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	36(7.2)	34(6.8)	1.603	0.645~1.729	0.804
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	216(43.2)	209(41.8)	1.059	0.824~1.361	0.654
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	77(15.4)	45(8.8)	1.841	1.245~2.721	0.020

表 3 乳腺癌组与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	乳腺癌组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	7(7.0)	34(6.8)	1.032	0.444~2.398	0.942
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	42(42.0)	209(41.8)	1.008	0.653~1.558	0.970
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	17(17.0)	45(8.8)	2.071	1.131~3.793	0.016

表 4 甲状腺癌组与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	甲状腺癌组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	8(8.0)	34(6.8)	1.192	0.534~2.658	0.668
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	31(31.0)	209(41.8)	0.626	0.395~0.990	0.044
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	21(21.0)	45(8.8)	2.688	1.519~4.755	0.000

2.4 甲状腺癌组与对照组 HBV 病毒指标比较 甲状腺癌与对照组抗-HBs 和抗-HBc 阳性率比较,差异有统计学意义($OR=0.626,95\%CI:0.395\sim0.990,P=0.044;OR=2.688,95\%CI:1.519\sim4.755,P=0.000$),而两组间 HbsAg 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 肾癌组与对照组 HBV 病毒指标比较 肾癌组

与对照组抗-HBc 阳性率比较,差异有统计学意义($OR=2.220,95\%CI:1.224\sim4.024,P=0.007$),而两组间 HbsAg 阳性率和抗-HBs 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.6 胰腺癌组与对照组 HBV 病毒指标比较 胰腺癌组与对照组 HbsAg 和抗-HBc 阳性率比较,差异有统计学意义($OR=2.231,95\%CI:1.149\sim4.332,P=$

0.015; $OR = 2.852$, 95% CI : 1.623 ~ 5.011, $P = 0.000$), 而两组间抗 HBs 阳性率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

2.7 淋巴瘤组与对照组 HBV 病毒指标比较 淋巴瘤组与对照组 HbsAg、抗-HBs 和抗-HBc 阳性率比

较, 差异均有统计学意义($OR = 3.009$, 95% CI : 1.622 ~ 5.580, $P = 0.000$; $OR = 0.541$, 95% CI : 0.338 ~ 0.867, $P = 0.010$; $OR = 4.333$, 95% CI : 2.561 ~ 7.333, $P = 0.000$)。见表 7。

表 5 肾癌组与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	肾癌组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	6(6.0)	34(6.8)	0.875	0.357~2.143	0.770
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	35(35.0)	209(41.8)	0.750	0.479~1.173	0.206
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	18(18.0)	45(8.8)	2.220	1.224~4.024	0.007

表 6 胰腺癌与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	胰腺癌组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	14(14.0)	34(6.8)	2.231	1.149~4.332	0.015
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	38(38.0)	209(41.8)	0.853	0.549~1.327	0.481
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	22(22.0)	45(8.8)	2.852	1.623~5.011	0.000

表 7 淋巴瘤组与对照组 HBV 病毒指标比较

项目	淋巴瘤组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR	95%CI	P
HbsAg+/抗 HBs-/抗 HBc+	18(18.0)	34(6.8)	3.009	1.622~5.580	0.000
HbsAg-/抗 HBs+/抗 HBc-	28(28.0)	209(41.8)	0.541	0.338~0.867	0.010
HbsAg-/抗 HBs-/抗 HBc+	30(30.0)	45(8.8)	4.333	2.561~7.333	0.000

3 讨 论

关于 HBV 感染与肝外肿瘤相关性研究, 最早研究者运用免疫组化方法在淋巴瘤、白血病患者骨髓细胞、内皮细胞中检测到 HBsAg^[7], 认为 HBV 感染可能与肝外肿瘤具有相关性, 本研究进一步证实了 HBV 感染与淋巴瘤密切相关, 与今年多篇荟萃分析结论一致^[8-10]。肝脏和胰腺解剖位置比邻, 且共用两条血管和管道, 极可能使胰腺成为 HBV 病毒储存库。研究者利用免疫组化和杂交技术在胰腺癌合并 HBV 感染患者胰腺腺管癌上皮细胞中检测到 HBV DNA^[11-12]。一方面, HBV 感染持续存在可引起持续性的慢性炎症刺激; 另一方面, HBV-DNA 可整合入胰腺细胞, 干扰正常胰腺细胞生命周期, 诱导细胞突变, 最终导致胰腺癌的发生、发展或转归^[13]。

尽管, 本研究从整体肝外肿瘤或者单个肿瘤(如乳腺癌、肾癌、甲状腺癌)中未发现 HBV 感染与其肿瘤发生存在显著相关性, 但抗-HBc 作为 HBV 病毒学指标之一, 肝外肿瘤患者抗-HBc 阳性率却显著高于对照组。抗-HBc 阳性表明患者既往感染 HBV, 其中大多数隐性 HBV 感染患者抗-HBc 阳性, 间接表明 HBV 感染与以上肿瘤存在相关性, 但也有研究发现胰腺癌患者 HBc 阳性与非胰腺癌患者差异无统计学意义, 认为仅以抗-HBc 阳性为胰腺癌发病标记物效能较低, 未来需进一步深入研究予以明确^[14]。另外,

本研究发现淋巴瘤和甲状腺癌患者抗-HBs 阳性率均显著低于对照组。在未注射乙肝疫苗人群中, 抗-HBs 阳性机体是通过清除 HBV 而获得自身免疫能力, 认为抗-HBs 可高效抑制 HBV 复制, 抑制细胞诱变或突变转变成肿瘤细胞, 从而降低肝外肿瘤患病风险^[15-16]。

4 结 论

HBV 感染与肝外肿瘤密切相关。然而, 肿瘤是多因素共同作用的结果, 存在多种混杂因素(如遗传、种族、生活方式等), 但本研究尚未规避上述因素干扰, 未来需进一步优化设计, 进行多中心、大样本、前瞻性研究予以明确。

参考文献

[1] MOORE P S, CHANG Y. Why do viruses cause cancer Highlights of the first century of human tumour virology [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(12): 878-889.

[2] HANTO D W, CURRY M P, SUN M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in a patient with hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Am J Transplant, 2012, 12(3): 786-787, 788.

[3] MARCUCCI F, SPADA E, MELE A, et al. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma - a review[J]. Am J Blood Res, 2012, 2(1): 18-28.

(下转第 2162 页)

宁治疗,治疗效果明显,可能与降低机体血清炎症因子水平,改善机体高凝状态,减轻心肌损伤等因素有关。

参考文献

- [1] 张勇,曾维政,王云侠,等.连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):320-323.
- [2] 范秀平,张春燕,赵清华,等.生长激素联合生长抑素治疗急性胰腺炎及对患者血清炎症因子影响研究[J].陕西医学杂志,2015,44(7):897-899.
- [3] 徐彦立.联合血液净化治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和疗效的影响[J].重庆医学,2015,44(18):2553-2556.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.重症急性胰腺炎诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(11):727-729.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 涂佳敏,陈亚峰,田继云,等. Claudin 家族与急性胰腺炎发病机制的相关研究进展[J].国际外科学杂志,2015,42(2):129-132.
- [7] 李慧敏,吕慧慧.乌司他丁联合丹参对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J].国际检验医学杂志,2013,34(8):962-963.
- [8] 夏敏,沈美琴,陈卫昌.血清促炎细胞因子水平与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J].中华消化杂志,2011,31

(6):401-404.

- [9] 李科军,向正国,陈旭峰,等.早期大剂量乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和 T 淋巴细胞的影响[J].海南医学院学报,2015,21(7):929-932.
- [10] 谭曦,龙玉梅.乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对血清 TNF- α IL-10 水平的影响[J].河北医学,2016,22(11):1763-1765.
- [11] 曾涛,钟敏,李伟学,等.清胰汤对重症急性胰腺炎合并感染患者炎症因子及免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(34):3850-3852.
- [12] 任丽楠,郭晓钟,李宏宇,等.C-反应蛋白在重症急性胰腺炎评估与转归中的临床意义[J].临床肝胆病杂志,2015,31(5):691-693.
- [13] 刘凯军,陈东风.重症急性胰腺炎血液高凝状态的诊断和治疗[J].中华胰腺病杂志,2017,17(2):73-76.
- [14] 姚邵山.柴芍承气汤加味联合舒血宁对高脂血症性重症急性胰腺炎患者生化指标、血液流变及炎性细胞因子的影响[J].陕西中医,2016,37(1):56-57.
- [15] 徐晓武,李利义,林海舵,等.参附注射液治疗重症急性胰腺炎并发心肌损伤临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2012,22(9):701-702.
- [16] 毛燕飞,孙璐璐,廖兴志,等.舒血宁对脓毒症大鼠心肌的保护作用[J].第二军医大学学报,2011,32(2):175-178.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-02-20)

(上接第 2158 页)

- [4] SEMENOV A V, VLASOVA I A, OSTANKOVA I, et al. Quantitative determination of HBsAg in blood sera and hepatitis B virus covalently closed circular DNA in liver tissue as markers of chronic viral hepatitis B activity[J]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2014, (1):55-61.
- [5] RONG Q, HUANG J, SU E, et al. Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells[J]. Virol J, 2007, 4(36):1-14.
- [6] MAZET-WAGNER A A, BACLET M C, LOUSTAUD-RATTI V, et al. Real-time PCR quantitation of hepatitis B virus total DNA and covalently closed circular DNA in peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B virus-infected patients[J]. J Virol Methods, 2006, 138(1-2):70-79.
- [7] GALUN E, ILAN Y, LIVNI N, et al. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors[J]. Am J Pathol, 1994, 145(5):1001-1007.
- [8] YI H Z, CHEN J J, CEN H, et al. Association between infection of hepatitis B virus and onset risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and a meta-analysis[J]. Med Oncol, 2014, 31(8):84.
- [9] DALIA S, CHAVEZ J, CASTILLO J J, et al. Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies [J]. Leuk Res, 2013, 37(9):1107-1115.
- [10] QI Z, WANG H, GAO G. Association of risk of non-Hodgkin's lymphoma with hepatitis B virus infection: a

meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12):22167-22174.

- [11] JIN Y, GAO H, CHEN H, et al. Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues[J]. Cancer Lett, 2013, 335(2):447-454.
- [12] CHEN Y, BAI X, ZHANG Q, et al. The hepatitis B virus X protein promotes pancreatic cancer through modulation of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cancer Lett, 2016, 380(1):98-105.
- [13] MASON A, WICK M, WHITE H, et al. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 1993, 18(4):781-789.
- [14] KRULL A S, INOUE M, SAWADA N, et al. Hepatitis B and C Virus Infection and Risk of Pancreatic Cancer: A Population-Based Cohort Study (JPHC Study Cohort ID)[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(3):555-557.
- [15] REAL C I, LU M, LIU J, et al. Hepatitis B virus genome replication triggers toll-like receptor 3-dependent interferon responses in the absence of hepatitis B surface antigen [J]. Sci Rep, 2016, 6(24865):1-12.
- [16] LEVRERO M, TESTONI B, ZOULIM F. HBV cure: why, how, when? [J]. Curr Opin Virol, 2016, (18):135-143.

(收稿日期:2017-12-02 修回日期:2018-02-10)