

乙型病毒性肝炎患者发展成肝癌的临床演变特征研究

张玲霞 王永怡

摘要 采用统计学方法对38例乙型肝炎患者发展成肝癌的临床演变特点进行临床流行病学研究。发现患乙型病毒性肝炎的，特别是男患者，血清ALT和Bil波动反复或持续异常4年以上；血清蛋白数质量趋向恶化： $A/G < 1.5$ 、白蛋白 $< 3.5g/L$ 、蛋白电泳中 γ 球蛋白 $> 24\%$ ；血小板计数 $< 5万/mm^3$ ；血沉持续 $> 20mm/h$ ； γ -GT/ALT > 1.5 ；AKP $> 170\mu/L$ ； α FP $> 20ng/ml$ 后仍逐步增高，HBVM持续阳性，在抗-HBe转阳后仍伴有抗-HBc IgM持续阳性；同时发现食道静脉曲张等肝硬变综合征象者，应定期随访其 α FP、B超和上述化验指标。必要时作CT、磁共振、肝动脉造影等特异检查以早期发现原发性肝细胞癌。

关键词 乙型病毒性肝炎 肿瘤

大量研究已证明乙型肝炎病毒(HBV)感染与原发肝细胞癌(HCC)密切相关。特别在宏观流行病学和微观分子生物学方面的研究较深入；但对肝炎发展成肝癌的漫长过程中病人的临床演变特征研究尚少。本文着重对住院二次以上、有明确诊断为乙型肝炎发展为HCC的病人，进行临床流行病学统计分析，旨在探索肝炎演变为HCC的早期特征和有关指标。

材料与方法

一、资料来源：1962至1992年间反复住院2~12次(平均3.4次)，具有明确乙型肝炎病史，最后确诊为HCC的病人38例。全部符合1990年全国第六次病毒性肝炎会议所制订的标准。

二、HCC的确诊方法：28例经过CT+B超或CT+核磁共振+B超；2例肝动脉造影检查，2例经肝扫描，3例经B超加肝扫描，3例经肝活检确诊。其中9例由尸解进一步证实。住院期间每1~2周检查肝功，每1~3月作B超， α FP、AKP、 γ GT及有关化验检查，平均1.5月复查“二对半”或HBV DNA或抗-HBc IgM

等HBVM一次；必要时重复作CT、肝扫描、肝A造影等特殊检查。

结 果

- 一、一般情况：1.男性35名、女性3名，男女之比11.7:1；
- 2.确诊肝癌时的年龄24~75岁(平均52.7岁)；
- 3.有明确HCC家族史者6例占16%；
- 4.首次入院诊断为急性肝炎者3例，慢迁肝5例，慢活肝12例，慢活肝+肝硬变18例；
- 5.首次诊断乙型肝炎至确诊HCC的间期：5年以内者6例，6~10年14例，11~15年7例，16~20年6例，21~28年5例。平均11.5年。

二、临床检验指标的变化：

- 1.血清胆红素(Bil)出现的类型：①肝炎发展成肝癌后一直未见黄疸者5例，仅在临终前1.5月左右血清Bil可达 $25\sim 53\mu mol/L$ ；
- ②确诊肝癌前2个月内才出现黄疸者13例(整个肝炎病程4~17年间血清Bil始终正常)；一旦黄疸出现，即见缓慢进行性升高，直至死亡；
- ③肝炎至肝癌全病程中黄疸波动持续者17例，

Bil主要呈持续残留型或先低后高型；确诊HCC后经适当治疗，Bil有持续4年者；黄疸突然猛升血清Bil $>170\mu\text{mol/L}$ 后，病情急剧恶化，常在3个月内死亡；④Bil反复波动，但仍可降至正常，待发现HCC时再现的黄疸，将持续至死亡者3例。

2.谷丙酶(ALT)演变的特点是波动反复。以持续呈低酶者占68.4%(26例)，反复或多数时间呈高酶($>300\mu\text{L}$)状态者占31.6%(12例)($P<0.05$)。不管高酶、低酶，80%的病人在肝炎期间ALT曾降至正常；在HCC时期42.1%的ALT经治亦可正常。

3.血清蛋白。肝炎时血清白蛋白，A/G，

蛋白电泳(EP)95%的病例在正常范围内；肝硬化时已出现数质量变化，而确诊HCC时A/G全部病人 <1.5 ，86.8%的病人白蛋白 $<3.5\text{g/L}$ ，94.7%的病人EP的 γ 球蛋白 $>24\%$ 。

4.血小板计数(BPC)：诊为肝癌时全部病例 $<10\text{万}/\text{mm}^3$ ，其中53%的病例 $<5\text{万}/\text{mm}^3$ ，最低为 $1.7\text{万}/\text{mm}^3$ 。

5.血沉(ESR)：在肝炎演变为肝硬变的病期内仅8%的患者异常；发展为HCC后则78.9%的病人 $>20\text{mm/h}$ 。

6.HCC发生前后的甲胎蛋白(αFP)、血清 γ 谷氨酰转肽酶(γGT)/ALT及血清碱性磷酸酶(AKP)变化(见表1)。

表1 HCC发生前后 αFP 、 $\gamma\text{GT}/\text{ALT}$ 及AKP变化

	$\alpha\text{FP}>20\text{ng/ml}$		$\gamma\text{GT}/\text{ALT}>1.5$		AKP $>170\text{u/L}$	
	阳性数/测定例数	%	阳性数/测定例数	%	阳性数/测定例数	%
HCC前	8/38	21.0	2/12	16.7	0/5	
HCC后	25/38	65.8	15/30	50.0	11/22	50.0
P值	<0.01		<0.05		<0.01	

38例中8例 αFP 在HCC发生前的平均增高滴度为 80.8ng/ml ，发展为肝细胞癌后25例 αFP 增高的均值为 635.9ng/ml (比癌前高7.8倍)；癌前 αFP 增高者常可随ALT的恢复正常而转阴，癌变后 αFP 多数呈波动性或直线上升，同期ALT可以正常；剖腹探查后晚期肝癌患者的 αFP 可骤然升高，本组1例最高滴度达 $55\ 250\mu\text{g/ml}$ 。 γGT 、 $\gamma\text{GT}/\text{ALT}$ 比值和AKP在癌发生前后均有统计学意义的变化。

三、HBVM(乙肝病毒标记)类型及其它肝炎病毒标记：

1.HCC发生前76.5%(26/34)的患者呈现HBsAg、HBeAg抗-HBc 2~3项阳性，仅23.5%的患者在肝炎的疗程中出现抗-HBe或抗-HBs阳性，而HCC发生时，HBVM中的抗-HBe阳性率增至54.5%(见表2)，抗-HBe阳性者中同时伴有抗-HBc-IgM(10/11)持续阳性。

表2 肝炎演变成HCC前后的HBVM情况

	HBsAg(+)		HBeAg(+)		抗-HBe(+)	
	例数	%	例数	%	例数	%
肝炎→HCC前	33/36	91.7	7/26	26.9	8/34	23.5
HCC后	29/35	82.9	5/33	15.2	18/33	54.5
P值	>0.05		>0.05		<0.05	

2.全部病例的HBVM始终呈阳性。其中1例肝癌兼有抗-HCV阳性。肝癌患者中有27例查过抗-HAV IgM。6例查过抗-HD均阴性。

四、食道静脉曲张：受检的33例患者中发现26例有食道静脉曲张，占79%。本组26例患者从肝炎到出现食道静脉曲张的病程为6~11年；从静脉曲张至肝癌形成的间期为4~13年。

五、癌肿情况及直接死因：

1.肝癌部位：双叶(肝左右叶)呈弥漫性分布者19例(50%)，肝右叶17例，肝左叶1例，门脉区1例。

2. 肿瘤个数：以多结节和肝内弥漫性占位病变占优势，本组为27例；呈巨块型单个结节者为11例。

3. 确诊HCC后存活时间：<3月者7例，<6月者10例，<12月者8例，>13月者3例，其中1例存活4年，曾经10次TAE（肝动脉栓塞）治疗，3次LAK细胞治疗，最后死于消化道大出血。其余10例确诊后自动出院或转院作TAE治疗，未能记录确切存活时间。

4. 直接死因：消化道大出血11例，癌破裂兼出血性休克8例，肝性脑病6例，感染3例。

讨 论

本组从乙型肝炎演变成肝癌的男患者明显多于女性，男比女高11.7倍。这比国外Kew等在南非人群中HBVM检出率男女之比是2:1，而发展成肝癌的乙肝患者中男女之比5~6:1还高。提示我国男性同样对HBV易感，而且有可能比女性更易发生癌变。本组35例男患者在住院期间仅1例出现过抗-HBs短暂阳性，全部患者HBVM持续，一直伴随慢性病程，在癌发前后90%以上的患者有肝硬变征象。这一系列临床演变过程完全与国外认为的：男性Y染色体上的HLA以及R-抗原与HBsAg有交叉反应，导致乙肝男患者不易产生抗-HBs，而较易形成慢性乙肝病毒携带状态和肝硬变，有利于HBVDNA在肝细胞基因中整合的理论是吻合的〔1〕。

本组38例乙型肝炎转化为肝癌的临床过程中，全部有ALT及Bil的变化，反映出肝细胞损害的持续存在；病毒+持续肝损伤的后果使患者逐步出现血清蛋白代谢混乱，白蛋白下降，A/G<1.5、EP中γ球蛋白>24%；多数患者的血小板计数<5万/mm³；79%的患者发生食道静脉曲张，均说明肝硬变已继发存在。肝癌则是HBV感染导致肝硬变后的主要结局和归宿。少部分患者临床上未见肝硬变特征，因此尚不能除外HBV直接致HCC的可能性。

本次研究发现：血沉的增高，αFP的出

现，AKP和γGT/ALT的变化在肝炎向癌症转化过程中有早期诊断意义。若γ-GT持续高水平且γGT/ALT>1.5者应高度警惕HCC的发生；γGT/ALT>1.5在HCC的诊断上优于γ-GT绝对值；对于ALT已正常，Bil无异常的病人若见血沉增速伴有AKP及γGT升高的患者应定期随访αFP，并进一步作特异检查。

抗-HBe出现率的升高若同时伴有抗-HBc IgM的持续阳性，可作为肝炎发展成肝硬变或HCC有价值的指标。这与1987年Roggendori的观察是一致的〔1, 2〕。近有文献认为：从HBe Ag (+) → 抗-HBe (+) 6~12月后，在HBe Ab阳性者的血清中HBV DNA的阳性率仍占83%，肝脏内用PCR技术测检HBV DNA仍全部阳性〔3〕。我们认为：抗-HBe转阳和抗-HBc IgM的持续，有可能加速病毒感染及已损伤的肝细胞分化，导致肝脏内含有整合HBV DNA的细胞数目增加；由于有丝分裂时染色体对重组更敏感，因而此期间可发生一系列HBV DNA和/或宿主基因序列的重组，从而产生有异常遗传特性的肝细胞，即细胞转化。在一些宿主中，这种已转化细胞能逃脱免疫细胞的监视而局灶性生长并再分化，最终发展为HCC。

（本文搜集资料过程中，承蒙安景惠、王光全同志协助，谨表致谢）

The Study on Clinical Characteristics of the Development of Primary Hepatocyte Carcinoma Induced by Hepatitis B Zhang Linxia, Wang Yongyi. No.302 Hospital, Beijing 100039

This article reports the clinical characteristics of 38 cases of patients with hepatitis B (HB) which developed into primary hepatocyte carcinoma (PHC), during a period of observation for 2~28 years (average 11.4 years). These patients were admitted repeatedly for 2 to 12 times (average 3.4 times).

The clinical characteristics of the development of the symptoms in these patients were as follows:

1. Liver function fluctuated again and

again. Ninety percent of these patients with HB developed liver cirrhosis (LC). Subsequently they developed into PHC.

2. HBV markers were positive over a long period of observation. During the phases of LC and PHC, the rates of positive anti-HBe were 23.5% and 54.5%, respectively ($P < 0.05$). Comparing with anti-HBe, the rate of positive HBeAg was lower.

3. During the phase of HB, 21.0% of these patients had elevated α FP (mean titer 80.0 ng/ml). During the phase of PHC, 65.8% of the patients had abnormal α FP (mean titer 635.9 ng/ml) ($P < 0.01$).

Sustained high level of γ -GT and the ratio of γ -GT/ALT higher than 1.5 were dangerous signals ($P < 0.05$).

The level of ALP in these patients with HB was below 170 u/L. But 50% of them had high level of ALP when they developed into

PHC.

During the phase of LC these patients were detected regularly with ultrasonic waves.

Key words HBV Liver neoplasms

参 考 文 献

- 1 李凡, 等. 乙型肝炎病毒与肝细胞癌. 国外医学流行病学传染病学分册, 1988, 15(5): 200.
- 2 Imazeki F, et al. RNA Transcripts of Hepatitis B Virus in Hepatocellular Carcinoma. Hepatology, 1987, 7(4): 753.
- 3 Morie-Anne Lorient, et al. Demonstration of Hepatitis B Virus DNA by Polymerase Chain Reaction in the Serum and the Liver after Spontaneous or Therapeutically Induced HBeAg to Anti-HBe or HBsAg to Anti-HBs Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B. Hepatology, 1992, 15(1): 32.

(收稿: 1993-01-20 修回: 1993-02-22)

德都县、五大连池市124例麻疹抗体水平调查分析

刘颖¹ 王晶² 张德华³

为掌握人群麻疹抗体水平, 评价计划免疫的工作质量, 使今后的工作有的放矢。于1992年对德都县、五大连池市部分不同年龄组人群随机抽取麻疹疫苗接种史的血清标本124人份。

一、结果: 1. 不同年龄组麻疹抗体及GMT分布: 阳性85人, 阳性率68%, GMT为1: 9.57。其中8个月年龄组GMT15.36为最高, 各年龄组间经统计学处理: $\chi^2 = 38.34$ 、 $\chi^2_{0.005(5)} = 16.75$ 、 $\chi^2 > 16.75$, 故 $P < 0.005$ 。各年龄组间抗体差别有显著性。

2. 不同年龄组性别HI抗体分布有显著性差异: 男性测定60人, 阳性49人, 阳性率81%, GMT8.83; 女性测定64人, 阳性36人, 阳性率56%, GMT9.89。经统计学处理: $\chi^2 = 154.6$ 、 $\chi^2 > 7.88$, 故 $P < 0.005$ 。男性高于女性。

二、讨论: 通过调查分析说明德都、五大连池市

麻疹免疫状况较好, 同时提出, 我们不能忽视大年龄组的免疫接种, 要继续认真搞好麻疹疫苗的计划免疫。本次测定结果8月龄、3岁年龄组抗体水平较高, GMT分别为15.36、14.11, 保护率68%。而6、13岁年龄组较低, GMT分别是7.99、7.1。调查表明: 3岁与13岁年龄组的再免是很有必要。预测德都、五大连池完全可以在小年龄组控制麻疹的爆发和流行, 并提出随着年龄增大, 麻疹Ab水平逐渐下降。要加强大年龄组的接种工作。自从实施麻疹免疫规划以来, 麻疹发病的平均年龄已升高, 如果忽视了对大年龄组的加强免疫, 一旦有传染源传入, 首先可能在大年龄组中引起流行。因此, 大年龄组的加强免疫是非常必要的。

(收稿: 1993-03-14)

1. 黑河地方铁路局卫生防疫站 164300

2. 黑河市卫生防疫站 3. 德都县朝阳乡卫生院