

我国四个地区肝炎病毒感染与肝癌的 病例对照研究

俞顺章 资晓林 陈刚 李迥

摘要 为研究乙型、丙型和庚型肝炎与原发性肝癌的关系,对我国江苏海门、福建同安、广西扶绥和河北石家庄四地,进行了以人群或医院为基础的肝癌病例对照研究。在四个地区病例与对照中,HBsAg 阳性率分别为 66.3% (238/359) 和 23.4% (84/359),其 OR 值为 6.60;抗-HCV 阳性率分别为 17.9% (61/340) 和 6.5% (22/340),OR=3.31;合并乙丙型肝炎感染其肝癌危险度大大增加(OR=110.08)。另对海门病例对照各 50 例进行 HGV-RNA 检测,阳性率分别为 22% 和 10%。结果说明:在我国乙型肝炎感染与肝癌关系更为密切。

关键词 乙型肝炎 丙型肝炎 庚型肝炎 肝癌

The Relationship between Viral Hepatitis and Primary Liver Cancer in Four Areas of China Yu Shun-zhang, Zi Xiao-lin, Chen Gang, et al. Institute of Preventive Medicine, Shanghai Medical University, Shanghai 200032

Abstract To investigate the relationship between hepatitis B, C and G and primary liver cancer (PLC), both population-based and hospital-based case-control studies were conducted in four areas of China. The prevalence rates of HBsAg in 359 pairs of PLC cases and controls were 66.3% and 23.4% (OR = 6.60, PAR = 55.5%), respectively; the prevalence of anti-HCV in 340 pairs of PLC cases and controls were 17.9% and 6.5% (OR = 3.31, PAR = 12.4%), respectively. When both markers were positive, the OR was higher than their multiple effect of HBsAg and anti-HCV. In the Haimen Case-control study, serum HGV-RNA was detected in 11 of the 50 PLC cases, compared to 5 of the 50 controls matched with age and sex ($P > 0.05$). These data suggested that HBV might have played a more important role than HCV and HGV in the development of PLC in China.

Key words Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis G PLC

我国报道乙型肝炎与原发性肝癌(简称肝癌)关系密切。日本和希腊等国认为丙型肝炎与肝癌关系较大^[1]。为搞清我国何型肝炎与肝癌关系更为重要,在南北方选择了四个地区用同样调查方法和检测试剂进行各型肝炎与肝癌关系研究。

材料与方 法

一、病例与对照选择:对广西扶绥、江苏海门和福建同安采用以人群为基础的肝癌病例对照调查,分别收集血清 100、92 和 96 对。病例和对照为同一年龄组(±5 岁)、同性别和同在当地居住 10 年以上。河北石家庄以医院为基础,条件

与上述相同,共收集血清 71 对。肝癌诊断按协作组制定的统一标准进行。

二、检测试剂与方法:HBsAg 和 Anti-HCV ELISA 检测试剂盒购自上海实业科华公司。血清 RNA 提取按文献采用一步异硫氰酸胍酚-氯仿抽提^[2]。AMV 逆转录酶及缓冲液、Taq DNA 多聚酶及 PCR 反应液、RNasin、异硫氰酸胍、十二烷基胍氨酸钠、β-巯基乙醇和 dNTPs 购自 Promega 公司。HCV/HGV RNA 采用巢式 RT-PCR 扩增检测,HCV/HGVcDNA 合成的逆转录引物为随机多聚引物。HCVcDNA 二次 PCR 扩增的两对引物(由中科院上海生化所黎荣松惠赠)分别为 P5:5'-AGGATTCGTGCTCATGGTGC ACGG-3';P6:5'-CACTCCACCATGAATCACTCC CCT-3'和 P7:5'-GGGAGCTCCACCATGAAT-3';

P 8 : 5' - GGAGATCTGGTGCACGGTC - 3' 。
 HGVcDNA 扩增的两对引物(日本名古屋大学沟上雅史教授赠送)分别是 P5gf2 : 5' -GGTTGGTAGGTCGTAAACCCGGTCA -3' ; P5gr6 : 5' -GACATTGAAGGGCGACGTRGACCGTAC -3' (R = A + G)和 P5gf3 : 5' -TGGTAGCCACTATAGGTGGGT-3' ; Pgr4-2 : 5' -GCGACGTGGACCGTACRTGGGCG-3' (R = A + G) 。 HCVcDNA PCR 扩增各反应物浓度依文献^[3]进行。其一轮扩增的循环参数为先 94℃、45℃、72℃ 各 1 分钟, 20 个循环; 然后 94℃、60℃ 和 72℃ 各 1 分钟, 延伸 5 分钟。第二轮扩增的循环参数为 94℃ 1 分钟, 60℃ 45 秒钟和 72℃ 1 分钟, 35 个循环, 最后延伸 5 分钟。HGVcDNA PCR 扩增按文献^[4,5]进行。

三、统计分析: 资料分析采用 EpiInfo 等软件^[6,7], 计算比数比 (OR)、人群归因危险度

(PAR)和 Kappa 值并进行显著性检验。

结 果

一、血清抗 HCV 检测与 HCV RNA 检测结果的一致性: 对 50 份血清标本同时应用 ELISA 法检测抗 HCV 和 RT-PCR 法检测 HCV RNA, 结果在 21 份 HCV RNA 阳性的血清中有 20 份检出抗 HCV; 其 Kappa 值为 0.57 ($P < 0.001$)。说明两方法结果一致性较好。

二、我国四个地区肝癌病例和对照中 HBsAg 与 Anti-HCV 检出情况: 从表 1 可以看出乙型肝炎与肝癌关系较密切。乙型肝炎的 OR = 6.60, PAR = 55.5%; 丙型肝炎的 OR = 3.31, PAR = 12.4%。四个地区中以石家庄地区二型肝炎的 OR 和 PAR 最为接近。

表 1 四地肝癌病例和对照 HBV 和 HCV 感染情况

地 区	感染类型	调查人数		OR(95% CI)	PAR% (95% CI)
		病例组	对照组		
江苏海门	抗 HCV	92(16.3)	92(3.3)	5.78(1.50~26.50)	13(5~20)
	HBsAg	92(58.7)	92(8.7)	14.92(6.00~38.10)	55(40~70)
福建同安	抗 HCV	77(10.4)	77(1.1)	9.97(1.20~221.4)	9(2~20)
	HBsAg	96(71.9)	96(20.8)	9.71(4.70~20.21)	64(50~80)
石 家 庄	抗 HCV	71(31.0)	71(15.5)	2.45(1.01~ 6.01)	18(3~40)
	HBsAg	71(59.2)	71(35.2)	2.66(1.28~ 5.58)	37(12~55)
广西扶绥	抗 HCV	100(16.0)	100(7.0)	2.53(0.92~ 7.18)	10(6~19)
	HBsAg	100(73.0)	100(31.0)	6.02(3.13~11.66)	61(44~72)
合 计	抗 HCV	340(17.9)	340(6.50)	3.31(1.96~ 5.60) [#]	12(7~17)
	HBsAg	359(66.3)	359(23.4)	6.60(4.72~ 9.00) [#]	56(48~62)

一致性检验 $P < 0.05$ 。

三、四个地区 HBV 和 HCV 不同感染情况与肝癌危险比数比分析: 结果表明 HCV 和 HBV 暴露对肝癌有联合效应。仅抗 HCV 阳性的 OR =

2.37, 或仅 HBsAg 阳性的 OR = 6.10; 两者俱有的 OR = 110.08, 比各自单纯的 OR 乘积高出 7 倍之多。

表 2 HBsAg 与抗 HCV 对肝癌的联合作用

HBsAg 抗 HCV	海 门			同 安			石 家 庄			扶 绥			合 计			
	病例	对照	OR	病例	对照	OR	病例	对照	OR	病例	对照	OR	病例	对照	OR	95% CI
- -	34	81	1.00	20	70	1.00	21	36	1.00	20	62	1.00	95	249	1.00	
- +	4	3	3.18	0*	1	1.75	8	10	1.37	7	7	3.10	19	21	2.37	0.16~4.84
+ -	43	8	12.81	49	16	10.72	28	24	2.00	64	31	6.40	184	79	6.10	4.22~8.84
+ +	1	0	52.41	8	0	56.00	14	1	24.00	9	0	55.80	42	1	110.08	32.3~2183
合 计	92	92		77	87		71	71		100	100		340	350	5.26	3.85~7.19

* 为计算方便, 表中所有 0 均以 0.5 代入。

四、江苏海门肝癌病例与对照感染 HGV 的初步调查: 对江苏海门肝癌病例各 50 例进行

HGV-RNA 检测, 结果在肝癌病例中 HGV-RNA 阳性率为 22%, 对照中有 10% 检出 HGV-RNA

阳性, OR = 2.54(95% CI: 0.73 ~ 9.29)。

讨 论

世界各地报告大部分输血后肝炎由丙型肝炎病毒引起, 40% ~ 50% HCV 感染者可能转为慢性肝炎。在日本、希腊等地 51% ~ 69% 肝癌病例中都能检出抗 HCV 阳性, 而对照中仅 1% ~ 6% 能检出抗 HCV 阳性(OR = 6 ~ 69)^[1]。

我们曾用 Meta 分析法, 综合国内 9 篇有关抗 HCV 和肝癌材料。抗 HCV 阳性者发生肝癌合并相对危险度为 5 ~ 49(95% CI: 2.85 ~ 10.60), 人群归因危险度 8.31%; 抗 HCV 阳性与 HBsAg(+) 组合并相对危险度为 29.92(95% CI: 15.41 ~ 58.08), PAR 为 65.34%; 抗 HCV(+) 与 HBsAg(-) 组合并相对危险度为 7.33(95% CI: 1.32 ~ 40.60), PAR = 2.13%。

在我国台湾进行的两次巢式病例对照研究中, 一次于 35 例肝癌中 7 例呈抗 HCV(+), 140 名对照(1:4 配对)中 4 人抗 HCV(+). 另一次于澎湖列岛调查 33 例肝癌病例中 94% HBsAg(+), 而抗 HCV(+) 仅 9%^[8,9]。

本文报道四个地区结果仍以乙型肝炎与肝癌联系为重要。HBsAg 阳性者较阴性者比数比, OR = 6.60, PAR = 55.5%; 抗 HCV 阳性与阴性组相比, OR = 3.31, PAR = 12.4%。前者相差一倍, 后者相差约四倍。但两型肝炎联合感染的危险度大, 临床症候凶险。值得注意的是石家庄地

区二型肝炎的 OR 和 PAR 都非常接近, 提示该地区丙型肝炎感染可能取代乙型肝炎, 成为当地肝癌的主要危险因素之一。另外, 从对海门肝癌病例与对照感染 HGV 的初步调查结果来看, 尽管 HGV 在两组其感染率比较高, 似乎与肝癌关系不密切。

参 考 文 献

- 1 IRAC, WHO. IRAC Monographs on evaluation of carcinogenic risk to human-hepatitis viruses. Lyon: 1994, 59: 165.
- 2 Chomozynski P and Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate phenol-chloroform extraction. Analytical Biochemistry, 1987, 162: 156.
- 3 Gretch DR, Wilson JJ, Carithers RL, et al. Detection of hepatitis C virus RNA: comparison of one-stage polymerase chain reaction (PCR) with nested-set PCR. J Clinical Microbiol, 1993, 31: 289.
- 4 Orito e, Mizokami M, Nakano T, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection among Japanese patients with chronic liver diseases and blood donors. Virus Res, 1996, 46: 89.
- 5 Wu RR, Mizokami M, Cao K, et al. GB virus/hepatitis G virus infection in Southern China. J Infect Dis, 1997, 175: 168.
- 6 俞顺章, 俞国培译. 疾病数据的管理和分析—Epi Info 软件使用手册. 上海医科大学出版社, 1992.
- 7 Gahlinger PM and Abramson JH. Computer programs for epidemiologic analysis. Honolulu: Makapun Medical Press, 1993.
- 8 Yu MW and Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res, 1993, 53: 790.
- 9 Chen CJ, Wang LY, Lu SN, et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 1996, 24: 38.

(收稿: 1997-02-24 修回: 1997-04-01)

676 张疫情报告卡质量分析

吴 昊

笔者对宁夏中宁县 1996 年 1~12 月上报的 676 张传染病报告卡片作了分析。1996 年 1~12 月共上报卡片 676 张, 其中填写规范合格的 320 张, 合格率仅 47.34%, 不合格的 356 张, 占 52.66%。不合格原因: ①患者地址不详 298 张, 占总报告卡卡片的 44.08%, 占不合格原因的 83.71%; ②重复报告 12 张, 占不合格原因的

3.37%; ③诊断不正确 16 张, 占不合格原因的 4.49%; ④其它(指无病名或患者姓名、年龄等不清)30 张, 占不合格原因的 8.43%。造成这些问题的主要原因: 一是有关领导不重视传染病报告工作, 认为此工作无经济收入; 二是传染病报告制度不健全; 三是相当一部分医务人员对传染病报告认识不足, 责任心不强。针对这些问题, 认为在抓提高报告率的同时, 一定要狠抓报告卡的质量。

作者单位: 宁夏中宁县卫生防疫站 751200

(收稿: 1997-05-16)