

# 原发性肝癌与乙型肝炎关系的研究

鲁春起<sup>1</sup> 陈捷<sup>1</sup> 胡金泉<sup>2</sup> 赵桂荣<sup>3</sup> 丛珊珍<sup>4</sup> 国耀忠<sup>5</sup>

**提要** 本次调查对30例已确诊的PHC和30例其他肿瘤及肛肠外科病例对照,采用PHA和ELISA检测方法,做了1:2配对的血清流行病学调查。结果显示:PHC病例HBV流行率90%,HBsAg阳性率56.67%,抗-HBc阳性率33.33%,抗-HBe阳性率35.29%,均显著高于对照( $P < 0.05 \sim 0.001$ )。相对危险性也分别是对照组的7.6、5.39和5.5倍。通过询问还发现PHC病例的肝病史、肝炎接触史,也都显著高于对照( $P < 0.001$ )。从而进一步验证了HBV感染与PHC发病的病因学联系。

**关键词** 原发性肝细胞癌 乙型肝炎病毒 乙型肝炎流行率

原发性肝癌(PHC)是最常见的恶性肿瘤之一。国内本病平均死亡率估计在10/10万左右<sup>[1]</sup>。天津市PHC平均标化死亡率为9.49/10万,在恶性肿瘤中仅次于胃癌(10.47/10万)和肺癌(10.41/10万),居第三位<sup>[2]</sup>。

近年来,世界各地采用多种方法检测PHC病例血清中乙型肝炎病毒(HBV)的各项感染标志。研究结果,大多认为PHC与HBV密切相关。本文报告了30例PHC和60例对照的1:2配对研究的结果。

## 材料与方 法

**一、对象选择:** PHC病例来自市人民医院和第二中心医院肿瘤科连续的门诊病例。先后对资料完整的30名PHC病例和在同医院或级别相当的医院,随机选配了两组性别、年龄(上下不超过5岁)、职业、居住、生活条件、文化水平等相当的,确诊为非PHC的其它肿瘤(包括直肠癌、胃癌、食管癌、乳腺癌、肺癌等)及肛肠外科的痔瘘病例各30名作为对照,进行了1:2配对的病例-对照研究。

**二、研究方法:** 按事先设计好的调查表,除必要的查体外,以询问的方式对所研究的对象逐个进行肝病史、肝大史、肝炎接触史、PHC三代家族成员发生率的调查。

检测方法分别采用间接血凝试验

(PHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA),进行了HBV各项感染标志的检测,包括HBsAg、抗-HBs和抗-HBc等。然后对HBsAg阳性血清标本采用ELISA法,再进行HBeAg和抗-HBe的检测。

**三、资料处理:** 本次研究系采用J.Osborn介绍的1:2配对的病例-对照研究方法<sup>[3]</sup>,具体计算模式及方法如表1。

表 1 1:2病例-对照研究模式

		对 照		
		++	+-	--
病 例	+	r	s	t
	-	u	v	w

注: r: 病例与2个对照均暴露于因素的对子数;  
s: 病例与1个对照暴露于因素的对子数;  
t: 病例暴露而2个对照未暴露于因素的对子数;  
u: 病例未暴露而2个对照均暴露于因素的对子数;  
v: 病例未暴露而2个对照中有1个暴露于因素的对子数;  
w: 病例及两个对照均未暴露于因素的对子数;

- 1 天津医学院流行病学教研室
- 2 河北省沧州地区卫生学校
- 3 承德地区卫生防疫站
- 4 天津市和平区卫生防病站
- 5 衡水地区卫生防疫站

该模式:

$$\text{近似RR} = \frac{s+2t}{2u+v};$$

$$\chi^2 = \frac{[t-E(t)+s-E(s)]^2}{S^2(t)+S^2(s)}; \text{式中}$$

$$E(t) = \frac{1}{3}(t+v), E(s) = \frac{2}{3}(s+u),$$

$$S^2(t) = \frac{2}{9}(t+v), S^2(s) = \frac{2}{9}(s+u)$$

### 结 果

一、研究对象中, 确诊PHC病例30例, 对照60例, 组成30对(包括男性24对, 女性6对, 男、女之比4:1)。各项配对因素均衡性

检验 $P > 0.05$ 。PHC组最小年龄22岁, 最大年龄78岁。其中40岁以下5例(16.67%), 40~49岁4例(13.33%), 50岁以上21例(70%)。对照组年龄、性别分布同PHC组。

二、在PHC病例中, 有急慢性肝病史的11例(36.67%), 肝炎接触史的10例(33.33%)。而对照组仅为8.33%(5/60)和5%(3/60)。两组差异非常显著( $P < 0.001$ )。

三、PHC户有一例有明确的PHC家族史3.33%(1/30), 而对照户没有发现。

四、HBV各项感染标志检测见表2, PHC、肿瘤和非肿瘤对照检测例数各30例。

表 2 两组病例肝病史、肝炎接触史、HBV感染情况的阳性人数、阳性率(%)比较

	肝病史	肝炎接触史	HBV感染指标					HBV流行率
			HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	
PHC	36.67(11)	33.33(10)	56.67(17)	0	0	35.29(6)	83.33(25)	90.00(27)
肿瘤对照	10.00(3)	6.67(2)	20.00(6)	6.67(2)	50.00(3)	33.33(2)	23.33(7)	36.67(11)
非肿瘤对照	6.67(2)	3.33(1)	13.33(4)	3.33(1)	25.00(1)	25.00(1)	16.67(5)	26.67(8)
$\chi^2$	10.68	11.12	13.71	1.5	1.49	5.06	30.01	23.60
P	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
RR	6.67	6.67	5	—	—	5.5	39	7.6

注: 括号外数字为阳性率, 括号内数字为阳性人数; HBsAg或抗-HBs或抗-HBc中有一项标志阳性者定为HBV感染阳性

### 讨 论

PHC病因迄今尚未研究清楚。但是, 近年来通过对PHC与HBV的大量研究, 认为PHC的发生与HBV感染之间的密切关系, 已不断地得到证实。

Blumberg的配对调查结果<sup>[4]</sup>, 几乎所有的PHC病例(97%)有过HBV感染。国内徐耀初等报道的流行率为82.61%<sup>[5]</sup>。上述调查均显著高于对照( $P < 0.001$ )。本次研究结果与以上文献报道基本一致。

自Blumberg发现澳大利亚抗原(HBsAg)以来, HBsAg为PHC的病因学研究提供了宝贵的线索。Prince的血清学配对研究表明<sup>[6]</sup> PHC病人血清中HBsAg阳性率61.2%(IAHA法), 高于对照的12.4倍; 姚集鲁等报告为88%<sup>[7]</sup>(ELISA法), 显著高于对照的其它癌

症病例(18.6%)和正常人(14.4%)。若以本次PHC组HBsAg阳性率(56.67%)与本室(1984)<sup>[8]</sup>对健康献血员检测HBsAg的阳性率(7.16%)相比(均用ELISA法), 前者为后者的7.9倍。表明了PHC病例中HBsAg不仅比对照的病人, 而且比健康人都更为普遍。因此, HBsAg作为研究HBV感染与PHC关系的重要指标应加以肯定。

抗-HBc与HBsAg和抗-HBs相比, 不仅能更好地说明既往有过HBV的感染。而且, 滴度高或测出抗-HBc IgM还可表明在肝细胞内有HBV大量复制。本次调查结果, PHC组抗-HBc阳性率83.33%(25/30), 对照分别为23.33%(7/30)和16.67%(5/30)。而且差异显著( $P < 0.05$ )。与北京医学院(1980)<sup>[9]</sup> PHC组抗-HBc阳性率100%(对照9.69%), 万运松等<sup>[10]</sup>(ELISA法)89%(对照42.7%),

香港<sup>[11]</sup>70%(对照20%),美国<sup>[11]</sup>24%(对照4.9%),日本<sup>[9]</sup>71%(对照15.8%)相比较,尽管各地使用的检测方法不同,但均显著高于对照( $P<0.05\sim 0.001$ )。因此,通过本次调查充分表明抗-HBc的检测有助于PHC与HBV关系的深入探讨。

国内有人<sup>[9,10]</sup>认为PHC病例中,抗-HBs阳性率极低。本次调查PHC病例中未检出抗-HBs(两组对照分别为6.67%和3.33%)。是否与PHC病例大多数处于HBV感染期(肝细胞内正持续复制HBV),或与PHC病例免疫应答能力下降等因素有关,还有待多学科的进一步研究。

PHC病例血清中HBeAg、抗-HBe的阳性率各地报道也不一致。但多数报道HBeAg在HBsAg阳性的PHC病人血清中是罕见的,可是抗-HBe阳性率却较高。本次调查在PHC病例中未检出HBeAg,对照分别为50%(3/6)和25%(1/4)。而抗-HBe阳性率为35.29%(6/17),对照分别为33.33%(2/6)和25%(1/4)。差异有显著性( $P<0.05$ )。与国内外文文献报道一致,但其机理尚不清楚。

总之,鉴于上述各项调查结果的分析,证实PHC与HBV有密切联系。但它们之间是不是因果关系,尚属于推断,还需继续深入研究方能最终阐明。但是,HBV感染至少是PHC病因的必须因素,得到了进一步的论证。

**A Study of Correlation [between Primary Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B**  
*Lu Chunqi, et al., Department of Epidemiology, Tianjin Medical College*

Thirty patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) and 60 controls with other tumour or ano-rectal diseases (1:2 matched) were tested for hepatitis B virus (HBV) markers with PHA and ELISA techniques. The results showed that HBsAg positive rate was 56.67%,

anti-HBc 83.33%, anti-HBe 35.29% and HBVM 90% in the sera of PHC patients. All of them were significantly higher than that in controls ( $P<0.05-0.001$ ). The odds ratios were 5, 39, 5.5, and 7.6 respectively. The proportions of those with history of liver disease and contact with hepatitis patients in PHC group were also significantly higher than that in control group ( $P<0.001$ ). The results supported that the PHC was associated with HBV infections.

**Key words** Primary hepatocellular carcinoma Hepatitis B virus (HBV) Hepatitis B prevalence rate

### 参 考 文 献

1. 买凯.原发性肝癌:病因研究进展.河南医学院学报 1982; 17(1): 68.
2. 天津市肿瘤防治研究办公室,等.天津市1973~1975年恶性肿瘤死亡回顾性调查资料流行病学分析报告.天津医药肿瘤学附刊 1978; 试刊号: 2.
3. Osborn J. Case-control study (2). IARC Cancer Epidemiology Course. Beijing 1979.
4. Blumberg BS, et al. Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families, a case/control study in Senegal, West Africa. Lancet 1976; 2: 534.
5. 徐耀初,等.原发性肝癌1:2病例对照研究.南京医学院学报 1984; 4(1): 4.
6. Prince AM, et al. A case/control study of the association between primary liver Cancer and hepatitis B infection in Senegal. Int J Cancer 1975; 16(3): 376.
7. 姚集鲁,等.原发性肝癌与乙型肝炎病毒感染的血清流行病学调查.中华医学会流行病学学会第二次全国学术会议论文汇编, 1986: 151.
8. 鲁春起,等.1341名献血员HBsAg检测及筛检方法的探讨.天津医药 1984; 12(6): 345.
9. 郭质斌,等.原发性肝癌患者血清乙型肝炎标记物的检测.广西医学院学报 1984; 1(1): 93.
10. 万运松,等.乙型肝炎病毒核心抗体与原发性肝癌.中华传染病杂志 1984; 2(1): 3.
11. 翟琦.乙型肝炎病毒与原发性肝癌.新疆医学 1982; 6(21): 58.

(本次调查得到天津市人民医院、第二中心医院、滨江医院、天津第二医学院附属医院、马场卫生院、南开区与和平区卫生防病站等单位的陈洪俊、李维廉、谢瑞碧、李振忠、苏惠斌、方焕仲等同志的大力支持;天津医学院八一级徐英、李敬永同学参加了部分调查,本文经王慧垣副教授审阅,一并致谢)