

HBV、HCV感染与HCC发生关系的病因学研究

叶本法¹ 沈 靖¹ 徐耀初¹ 钮菊英¹ 陈建国² 张宝初² 柳 标² 姜允辉²

摘要 应用启东肝癌高发区的调查资料和血清检验资料,对乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)感染与原发性肝细胞型肝癌(HCC)的关系进行了病因学研究。结果显示:110例HCC中,HBV、HCV的流行率分别为85.45%和17.27%,显著高于对照的50.45%和4.09%,单因素及多元条件Logistic回归分析均显示HBV感染指标HBsAg、Pre-S₂蛋白和HCV感染指标抗-HCV为HCC的重要危险因素,OR值分别为10.22、2.96和2.68,饮茶为唯一的保护因素,OR值为0.36。HBV与HCV同时感染引起HCC发生的OR值较高为6.48,HBV、HCV分别感染的OR值相似,分别为3.90和3.89,但由于启东人群HBV的感染率较高,其引起HCC的归因危险度最高,为启东HCC的首要病因,HCV也有相当的病因作用,此外尚有11.82%的病例可能由其它环境或遗传因素引起。

关键词 HBV HCV HCC

众所周知,乙型肝炎病毒HBV感染与原发性肝细胞型肝癌(HCC)有极强的病因学联系。但仍有部分HCC病例缺乏HBV感染的血清学证据。近年来,人们对丙型肝炎病毒(HCV)是否为HCC的可能病因,越来越感兴趣。日本学者研究表明,60%的HCC病例有HCV感染^[1]。基于国内对此报道尚少,我们在启东肝癌高发区有关调查和血清检验资料基础上,分析评价该地区HBV、HCV感染与HCC发生的关系。

材料与方法

我们于1989年3~9月,随机选择启东二十个乡,调查其中所有存活半年内,具有代表性的早、中、晚期HCC病例,计113例。约30%的病例由手术病理切片确诊,均属肝细胞型肝癌,96.43%的病例由省市一级医院或肿瘤研究机构诊断。同时按年龄、性别、民族、婚史、文化经济状况相仿的流行病学配对原则,将每个病例匹配两名“健康”对照,经检验病例与对照平均年龄分别为45.15岁和45.10岁, $t=0.24, P>0.05$,其它匹配因素经检验都达到均衡性。病例、对照同时采静脉血5ml,分离血清冷藏待检,检测指标包括HBsAg、HBeAg、

IgM抗-HBc、抗-HBc、HBV-DNA和Pre-S₂蛋白,方法见文献^[2,3]。此外,对上述血清贮存三年后,由ELISA法检测抗-HCV上海科华生物技术有限公司提供试剂,批号921005,并对初次检测抗-HCV阳性血清重复检查,阳性符合率达90.32%(28/31)。最终入统计分析的共110对(330人),占应查病例的98.21%。

结果与分析

一、HCC高发区HBV和HCV的流行概况:由表1可见,在启东HCC高发区,HCC病例HBV和HCV的感染率均明显高于“健康”对照, χ^2 分别为38.18和16.41,而两组对象HCV感染率均明显低于HBV感染率, χ^2 分别为102.35和119.21。启东HCC的抗-HCV阳性率(17.27%)显著低于日本高发区的报道(77%)^[1],而两国“健康”对照抗-HCV阳性率较为接近,约0.36%~4.09%。在启东HCC高发区,HBV感染率(85.45%)与国外HCC高发区感染率(80%~90%)较为接近,这说明我国HBV的流行现况较HCV更加严重,HBV的感染率显著高于HCV感染率。

1 南京医科大学流行病学教研室 210029

2 启东肝癌研究所

表1 HCC高发区HBV和HCV感染的流行概况

对象	受检人数	HBV总感染*		抗-HCV		χ ²
		感染数	感染率(%)	感染数	感染率(%)	
HCC	110	94	85.45	19	17.27	102.35**
“健康”对照	220	111	50.45	9	4.09	119.21**
检验结果	χ ² =38.18**	OR=5.77		χ ² =16.41**	OR=4.89	

* HBV任一指标阳性即判为感染

** P<0.01

二、HBV、HCV与HCC关系单因素Logistic分析：由表2可见，除IgM抗-HBc外，其余HBV指标和抗-HCV均有显著意义，说明HBV、HCV感染与HCC之间有一定联系。

表2 HBV、HCV指标1:2配比单因素条件Logistic回归分析

指标	β	SE(β)	u值	P值	OR
HBsAg	2.7290	0.4723	5.7786	0.0000	15.3131
HBeAg	1.2064	0.4744	2.5423	0.0110	3.3415
IgM抗-HBc	0.3524	0.3384	1.0415	0.2976	1.4225
抗-HBc	1.2011	0.3276	3.6661	0.0002	3.3236
HBV-DNA	2.1595	0.6405	3.3717	0.0007	8.6666
Pre-S ₂ 蛋白	1.7792	0.3608	4.9309	0.0000	5.9251
抗-HCV	1.6129	0.3271	2.4708	0.0280	5.3713

三、多因素条件Logistic回归分析：经多元条件Logistic分析，剔除各因素间混杂及交互影响，最终建立了具有显著意义的回归模型（表3）。模型入选的主要危险因素包括HBV

感染指标HBsAg、Pre-S₂蛋白和HCV感染标志抗-HCV，饮茶为唯一的保护因素也入选模型，且上述各指标均有显著意义（P<0.05）。

四、HCC患者感染HBV和/或HCV指标

表3 多元条件Logistic回归模型

因素	β	SE(β)	u值	P值	OR
饮茶	-1.0095	0.4402	2.2934	0.0218	0.3644
HBsAg	2.3247	0.5093	4.5648	0.0000	10.2235
抗-HBc	0.8404	0.4758	1.7663	0.0773	2.3173
Pre-S ₂ 蛋白	1.0846	0.4639	2.3380	0.0194	2.9583
抗-HCV	0.9832	0.4205	2.1195	0.0214	2.6818

DF=5

G=88.011 (G为最后一个变量选入模型后的似然比统计量)

频数的分析：由表4可见，HCC病例感染两项及以上HBV和/或HCV指标的比例明显高于“健康”对照，且占总数33%的HCC病例感染HBV和/或HCV指标超过两项的比例均高

于50%，表明HCC感染HBV、HCV指标的频数更高，两者间有密切的联系。

在HCC病例中，以感染HBsAg、抗-HBc及Pre-S₂蛋白的频率最高，分别为63.64%、

表4 HCC患者感染HBV、HCV指标的频数分析

HBV、HCV 指标数	HCC后 例数 ①	构成比 ②	累积比 ③	对照数 ④	构成比 ⑤	累积比 ⑥	调查总数 ⑦	构成比 ⑧	累积比 ⑨	⑩=①/ ④%	⑪=①/ ⑦%
1	20	0.1818	0.1818	69	0.3136	0.3136	89	0.2697	0.2697	28.99	22.47
2	31	0.2818	0.4636	29	0.1318	0.4454	60	0.1818	0.4515	106.90	51.67
3	24	0.2182	0.6818	11	0.050	0.4954	35	0.1061	0.5576	114.29	68.57
4	13	0.1182	0.8000	5	0.0227	0.5181	18	0.0545	0.6121	260.00	72.22
5	6	0.0545	0.8545	1	0.0045	0.5226	7	0.0212	0.6333	600.00	85.71
6	3	0.0273	0.8818	0	0.0000	0.5226	3	0.0091	0.6424		100.00
0	13	0.1182	1.0000	105	0.4774	1.0000	118	0.3576	1.0000	12.38	11.02
合计	110	1.0000		220	1.0000		330	1.0000		50.00	33.33

54.55%和44.55%，在上述三项HBV指标分别阴性的HCC病例中，抗-HCV的阳性率分别为15.00%、18.00%和22.95%，随着HBV指标感染率的降低而逐渐升高，说明是否感染HCV与HBV感染率似无明显联系，即HBV、HCV分别独立地对HCC的发生起病因学作用。

五、HCC高发区HBV和HCV混合感染与

HCC的关系：表5可见，HCC病例中有HBV或HCV感染的比例高达88.18%，其中HBV与HCV有多种标志物构成重叠感染对HCC的发生有很大影响，OR值最高，这说明HBV与HCV重叠感染在HCC发生中起重要的病因学作用，但在启东人群中HBV的感染率相当高（50.45%），而HCV感染普遍较低为4.09%，因而其归因危险度以HBV感染引起的HCC更为严重。

表5 分别暴露于HBV和/或HCV与HCC发生的关系

因素	总人数	HCC病例数 (构成比)	发生率 (%)	χ^2	P值	OR*	95%CL
HBV(-)HCV(-)	118	13(0.1182)	11.02			1.00	
HBV(+)HCV(-)	184	79(0.7181)	42.93	34.58	<0.01	3.90	2.49~6.11
HBV(-)HCV(+)	7	3(0.0273)	42.86	6.00	<0.05	3.89	1.31~11.53
HBV(+)HCV(+)	21	15(0.1364)	71.43	36.37	<0.01	6.48	3.53~11.89

* 分别暴露于各因素的发生率与均未暴露组发生率之比

六、病毒以外HCC病因作用的评价：由表4、5可见，仍有11.82%的HCC病例既无HBV感染又无HCV感染，可能与其它的环境致癌因素（饮水、霉变食物、微量元素缺乏）或遗传因素有关，与国内外一系列报道一致^[4~8]。

Etiologic Study on the Relationship between HBV, HCV and HCC Ye Benfa, Shen Jing, Xu Yaochu, et al., Department of Epidemiology, Nanjing Medical University 210029

A total of 110 HCC patients were sampled randomly in 20 townships of Qidong county

(a higher incidence area of HCC in China) from Mar. to Sept. 1989. Each patient was paired with two healthy persons as control. The results showed that the prevalences of HBV and HCV in 110 patients were 85.45% and 17.27% respectively, and were significantly higher than that in control (50.45% and 4.09%). Using Conditional Logistic Regression Model, we found that the main risk factors of HCC in Qidong were HBsAg and Pre-S₂ for HBV and anti-HCV for HCV. The OR value were 10.22, 2.96 and 2.68, respectively. Drinking tea was the only prote-

ctive factor (OR=0.36). Among 110 HCC patients, 13.64% were positive for both HBV and HCV. The OR value was the highest (6.48). 88.18% patients were either HBV or HCV positive. The OR values were similar (3.90 and 3.89). It suggests that the most important risk factor of HCC in Qidong was HBV infection because it had a higher prevalence among the population while the HCV infection having an equal OR value was also a risk factor.

Key words HBV HCV HCC

参 考 文 献

1 Edward T, Kenichi K: Hepatitis C Virus, a Causative infectious agent of Non-A, Non-B Hepatitis: Prevalence and structure—Summary of a Conference on Hepatitis C Virus as a cause of Hepatocellular carcinoma. JNCI, 1992, 84 (2) : 86.
 2 叶本法, 沈靖, 徐耀初, 等. 1:M 配比病例对照研究方法在原发性肝癌病因研究中的应用价值. 南京医学院学报,

1992, 12 (4) : 364.
 3 徐耀初, 沈靖, 叶本法, 等. 肝癌患者血清Pre-S₂ 蛋白与HBV复制标志物的关系. 南京医学院学报. 1992, 12 (1) : 9.
 4 叶本法, 徐耀初, 陈建国, 等. 江苏启东几种主要恶性肿瘤三间分布的理论研究. 中华流行病学杂志, 1986, 7(6) : 394.
 5 叶本法, 陈建国. 江苏启东五种主要恶性肿瘤年龄别死亡率 Logistic 曲线拟合的理论研究. 中华流行病学杂志, 1987, 8 (1) : 14.
 6 叶本法, 徐耀初. 饮水与肿瘤的回顾定群研究. 中华流行病学杂志, 1986, 7 (4) : 219.
 7 叶本法, 沈靖, 陈建国, 等. 启东五种主要恶性肿瘤对一空聚集性的理论分析. 南京医学院学报, 1988, 8 (1) : 14.
 8 Kew, M.C. , Houghton, M. Choo, Q.L. , et al. Hepatitis C Virus antibodies in southern African blacks with HCC. Lancet, 1990, 335 : 873.
 9 龚惠民, 陈建国, 柳标, 等. 肝癌的遗传流行病学调查. 中华医学杂志, 1986, 66 (2) : 93.
 (收稿: 1993-02-24 修回: 1993-04-05)

采用批质量保证抽样方法调查计划免疫接种

宋学良 张尉玲 王候振 解国庆

在完成以省和县为单位儿童的计划免疫接种率两个 85% 指标审评以后, 对以乡 (大型国营农场) 为单位的 85% 免疫接种率调查时, 由于每年出生的婴儿数不多, 难以继续采用 30 个组群抽样 210 个婴儿的传统方法进行调查。我们采用 WHO 近年来推荐的批质量保证抽样方法 (LQAS) 进行调查, 结果报道如下。

一、材料与方法: 1. 调查对象: 1991 年 2 月 22 日~10 月 22 日出生的 12~20 月龄的婴儿, 调查日期为 1992 年 10 月 22 日。

2. 调查方法: 采用 LQAS 的一次抽样方法, 假设一团农场儿童计划免疫接种率达到 85%, 从 123 个婴儿总体中随机抽样 24 个儿童。

二、结果: 1. 单苗接种率: 按 LQAS 抽样的 24 个婴儿的单苗合格接种率, 卡介苗 100%, 脊髓灰质炎糖丸 91.67%, 百白破混合制剂 87.50%, 麻疹疫苗 100%。

整群调查的 123 个婴儿的单苗合格接种率, 卡介苗为 98.37%, 脊髓灰质炎糖丸 86.18%, 百白破混合制剂 85.37%, 麻疹疫苗 100%。两种方法调查的结果无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2. 四苗覆盖率: LQAS 抽样调查的 24 个婴儿的四苗合格覆盖率为 87.50%, 整群调查的 123 个婴儿的四苗合格覆盖率 79.67%, 两者差别无显著性意义 ($\chi^2 = 0.80 P > 0.05$)。

三、讨论: 调查表明, LQAS 调查的 24 个婴儿的单苗接种率和四苗覆盖率结果与整群调查的 123 个婴儿的覆盖率相似, 两者差别无显著性意义。LQAS 只需调查少量的样本, 是一种成本低、经济有效和快速评价以乡为单位的免疫接种率的方法, 值得推广应用。

(收稿: 1993-01-29)

本文作者单位: 新疆建设兵团一团卫生防疫站 843008 阿克苏市