

## HBV DNA 载量与肝硬化和原发性肝癌的相关性探究

向尹<sup>1</sup>, 杨阳<sup>1</sup>, 周杰<sup>2</sup>

(1. 四川省乐山市人民医院检验科 614000; 2. 西南医科大学医学检验系, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)DNA 载量与肝硬化和原发性肝癌的相关性。**方法** 选择乐山市人民医院 2014 年 3 月到 2015 年 3 月的住院患者中感染 HBV 的患者 552 例,用实时荧光定量 PCR 检测其入院时的 HBV DNA 载量,根据临床诊断分别统计阳性组与阴性组中肝硬化和原发性肝癌患者例数。**结果** 统计显示 DNA 阳性组 345 例, DNA 阴性组 207 例, DNA 阳性组的肝硬化患病率为 44.93%, DNA 阴性组的肝硬化患病率为 35.75%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。DNA 阳性组的原发性肝癌患病率为 8.12%, DNA 阴性组的原发性肝癌患病率为 7.25%, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 感染 HBV 病毒的患者 HBV DNA 载量与肝硬化的发生有关,与原发性肝癌的关系仍需进一步探讨。

**[关键词]** 肝硬化; 肝肿瘤; 肝炎病毒, 乙型; DNA; HBV DNA; 原发性肝癌

**[中图分类号]** R735.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)23-3231-02

## Correlation between HBV DNA load and liver cirrhosis, hepatocellular

Xiang Yin<sup>1</sup>, Yang Yang<sup>1</sup>, Zhou Jie<sup>2</sup>

(1. The Laboratory Department, People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan 614000, China;

2. Department of Clinical Medicine, Southeast Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA) load and liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** We chose 552 cases with hepatitis B virus infection in Leshan people's hospital from 2014 March to 2015 March, and used real-time fluorescence quantitative PCR to detect the HBV DNA load. According to the results, patients were divided into DNA positive group and DNA negative group. The two groups of patients with liver cirrhosis and primary liver cancer patients were statistically analysed separately. **Results** There were 345 patients in DNA positive group while 207 patients in DNA negative group. Cirrhosis prevalence rate of DNA positive group was 44.93%, while the rate of DNA negative group was 35.75%, and there was significant difference between them ( $P < 0.05$ ). Hepatocellular carcinoma prevalence rate of DNA positive group was 8.12%, while the rate of DNA negative group was 7.25%, and there was no significant difference between them ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Hepatitis B virus DNA load in the patients infected by HBV is connected with the occurrence of liver cirrhosis, but the relationship with the hepatocellular carcinoma is still need to be further discussed.

**[Key words]** liver cirrhosis; liver neoplasms; hepatitis B virus; DNA; HBV DNA; primary hepatic carcinoma

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的以肝脏损害为主的全身性传染病,是发病率极高的肝炎之一。HBV 感染者部分发展成肝炎,部分为正常携带者,也有部分发展成肝硬化和肝癌。相关报道表明 HBV DNA 载量高水平是 HBV 感染者发生肝硬化和原发性肝癌的危险因素。但这一结论是否因地区的不同而有差异还未见报道。本文通过对四川省乐山地区 HBV 感染者的 HBV DNA 载量和临床诊断进行分析,探讨该地区感染 HBV 人群的 HBV DNA 载量与肝硬化和原发性肝癌的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 3 月至 2015 年 3 月在乐山市人民医院治疗的 HBV 感染患者 552 例为研究对象。其中男 376 例(68.1%),女 176 例(31.9%);年龄 16~84 岁,平均(53.52±13.80)岁。诊断标准:入院当天检查 HBV DNA 载量、乙型肝炎两对半,两对半除乙型肝炎表面抗体外的任一项结果阳性则判断为 HBV 感染者。纳入标准:患者临床诊断符合全国肝硬化和原发性肝癌诊断标准<sup>[1]</sup>。所有患者均未系统使用抗病毒、保肝等药物,未合并其他类型肝炎病毒感染,同时排除药物性、酒精性、自身免疫性、代谢性等肝炎,以及糖尿病、甲状腺功能亢进、严重心血管等疾病<sup>[2]</sup>。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** HBV DNA 载量测定使用中山大学达安基因股份有限公司的 DA7600 型全自动实时荧光定量 PCR 仪,试剂采用同公司生产的 HBV 核酸定量检测试剂盒(批号 2014008-011,2015002-004)。

**1.2.2 标本采集** 所有研究对象均于入院时或入院后 1 d 清晨空腹抽取静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min 后取血清备用。

**1.2.3 DNA 提取及检测** 将待测样本、阳性定量参考品、阴性质控品、HBV 强阳性质控品、HBV 临界阳性质控品进行同步处理,按试剂盒说明书进行操作。提取的 DNA 加入 PCR 反应管,用全自动实时荧光定量 PCR 仪进行检测。HBV DNA 检测结果载量大于或等于 1 000 拷贝为阳性,小于 1 000 拷贝为阴性。

**1.2.4 患者临床资料的收集** 调查 552 例研究对象是否患肝硬化和原发性肝癌,分别统计 HBV DNA 阳性和 HBV DNA 阴性结果中肝硬化和原发性肝癌的例数。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  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

在 552 例研究对象中 HBV DNA 阳性者有 345 例, HBV DNA 阴性者有 207 例。HBV DNA 阳性者中患肝硬化者有 155 例, 为 44.93%, HBV DNA 阴性者中患肝硬化者有 74 例, 为 35.75%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HBV DNA 阳性者中患原发性肝癌者有 28 例, 为 8.12%, HBV DNA 阴性者中患原发性肝癌者有 15 例, 为 7.25%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 DNA 结果与肝硬化、原发性肝癌关系

组别	肝硬化			患病率(%)	原发性肝癌			患病率(%)
	有 (n)	无 (n)	合计 (n)		有 (n)	无 (n)	合计 (n)	
DNA 阳性	155	190	345	44.93	28	317	345	8.12
DNA 阴性	74	133	207	35.75	15	192	207	7.25
合计	229	323	552	41.49	43	509	552	7.79

## 3 讨 论

目前, HBV 感染呈世界性流行, 据 WHO 报道, 每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌<sup>[3]</sup>。我国是 HBV 感染高流行区, 一般人群乙型肝炎表面抗原阳性率约 9.75%, 大约 15.00%~40.00% 的慢性 HBV 感染者会发展为肝硬化和晚期肝病<sup>[4]</sup>。

目前多用乙型肝炎两对半 (HBsAg、HBsAb、HBeA、HBeAb、HBcAb), 以及 HBV DNA 的联合检测来对 HBV 感染进行诊断。HBV DNA 是 HBV 感染最直接、最灵敏和最特异性的指标, 其水平高低可直接反应 HBV 感染者体内病毒复制水平。国内外已有报道血清 HBV DNA 载量可预测 HBV 慢性感染者的肝硬化发病率, 肝硬化的发病率以剂量依赖方式, 随 HBV DNA 水平的增加而升高<sup>[5]</sup>。日本一项关于 HBV 载量同 HBV 相关肝硬化患者发生原发性肝癌关系的研究发现, HBV DNA 水平与原发性肝癌相关, 超过 5 年的高 HBV DNA 水平发生原发性肝癌的风险性明显增高, 维持 3 年或更长的低 HBV DNA 水平可能能够阻止原发性肝癌发生。亦有研究认为高滴度病毒血症的波动可能提示严重的肝细胞的破坏, 至少在短期内会增加发生原发性肝癌的危险性<sup>[6]</sup>。

本文通过对乐山地区 HBV 慢性感染者的肝硬化状况的研究发现, 乐山地区 HBV 慢性感染者的 HBV DNA 载量与肝硬化的发生有关, HBV DNA 阳性患者的肝硬化发生率高于 HBV DNA 阴性患者。国内外已有报道血清 HBV DNA 载量可预测 HBV 慢性感染者的肝硬化发病率<sup>[5]</sup>。HBV DNA 持续高载量可能导致肝细胞变性或坏死, 病因持续存在, 肝细胞的不断损伤、坏死, 导致肝细胞再生、修复、纤维化, 形成假小叶; 肝纤维化发展的同时, 伴有显著的、非正常的血管增殖, 使肝内门静脉、肝静脉和肝动脉 3 个血管系之间失去正常关系, 出现交通吻合支等, 这加重了肝细胞的营养障碍, 是促进肝硬化发展的重要机制<sup>[7]</sup>。

在对乐山地区 HBV 慢性感染者的原发性肝癌状况的研究中发现, 乐山地区 HBV 慢性感染者的 HBV DNA 载量与原发性肝癌患病率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 需进一步探讨。原发性肝癌的病因和发病机制尚未完全明确, 根据高发区流行病学调查, 原发性肝癌的发生与多种因素有关, 如病毒性肝炎食物和饮水, 毒物与寄生虫, 遗传因素等, 而 HBV 感染则是原发性肝癌发生的首要危险因素之一<sup>[8]</sup>。原发性肝癌的非手术疗法虽然已有进展, 但手术切除仍是目前最有效的治疗方

法。晚期原发性肝癌切除后复发率高, 易转移, 有研究显示, 高病毒负荷是肝癌术后复发的一项重要危险因素, 术前血清 HBV DNA 高水平的患者, 在术后出现肝细胞破坏增加、血清谷丙转氨酶 (ALT) 升高、肝功能损害加剧的危险性增高<sup>[4]</sup>。目前 HBV 引起肝癌发生的机制尚未完全明确, 有研究发现, 原发性肝癌的发生与 DNA 的损伤密切相关, 几乎所有 HBV 诱导的肝癌中, 都能发现整合的病毒 DNA。另有学者指出 HBV DNA 复制水平在原发性肝癌发生中可能起着一定的作用, 原因是 HBV DNA 的高水平复制可能导致更多 HBV DNA 整合到肝细胞核酸中, 增加突变概率, 激活癌基因, 从而导致肝癌的发生<sup>[9]</sup>。

病毒的持续感染, 与肝硬化、原发性肝癌密切相关。HBV 感染是肝硬化最常见的病因, 原发性肝癌患者中约 90% 有 HBV 感染的背景, 且原发性肝癌大多在肝硬化的基础上发展而来。慢性乙型肝炎, 肝硬化与原发性肝癌的关系已得到公认<sup>[10]</sup>。对于肝硬化, 现有的治疗方法尚不能逆转已发生的肝硬化, 对于代偿期患者, 治疗旨在延缓肝功能失代偿、预防肝细胞肝癌; 对于失代偿患者, 则以改善肝功能、治疗并发症、延缓或减少对肝移植需求为目标。当前乙型肝炎疫苗的预防注射已经降低 HBV 的感染及其引起的肝硬化和原发性肝癌的发生。对有 HBV 感染史的 HBeAg 阴性患者均应常规检测 HBV DNA, 并采用适当的抗病毒治疗进行早期干预。

## 参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科书[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 253-256.
- [2] 游警, 张伟华, 莫雅娟. 29 例 HBV 肝硬化并发原发性肝癌相关因素分析[J]. 中国热带医学, 2014, 14(12): 1499-1501.
- [3] 饶丽华, 张国强, 涂建斌, 等. 肝炎患者血清胆碱酯酶、白蛋白等检测的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(5): 476-477.
- [4] 刘伟平, 易琴, 殷明刚. ALT 和 HBV DNA 联合诊断 e 抗原阴性的慢性活动性乙型肝炎诊断界值的建立及评价[J]. 检验医学, 2014, 29(5): 483-487.
- [5] 李金金, 袁有斌. 乙肝病毒载量与原发性肝癌的关系[J]. 中医临床研究, 2014, 6(7): 136-138.
- [6] Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, et al. Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2005, 25(2): 220-225.
- [7] 王宁. 285 例 HBV-DNA 感染者的血清学检测情况分析[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(4): 433-434.
- [8] 苗艳艳, 孔心涓, 田宇彬. 原发性肝癌危险因素及其致病机制的研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(1): 91-92, 94.
- [9] Paterlini-Bréchet P, Saigo K, Murakami Y, et al. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs frequently in human liver cancers and recurrently targets human telomerase gene[J]. Oncogene, 2003, 22(25): 3911-3916.
- [10] 李兰娟, 任红. 传染病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 301-306.