

• 论 著 •

## 原发性肝癌患者乙型肝炎病毒标志物模式与病毒 DNA 载量分析

叶 倩, 陈 燕<sup>△</sup>, 李筱莉

(福建省肿瘤医院检验科, 福州 350014)

**摘要:**目的 探讨原发性肝癌(PHC)的发生与乙肝标志物(HBV-M)及乙肝病毒 DNA(HBV DNA)载量的关系。方法 采用化学发光微粒子免疫分析和荧光定量 PCR 方法,对 188 例原发性肝癌患者进行 HBV-M 和 HBV DNA 检测。结果 PHC 患者中,HBsAg(+),HBeAb(+),HBcAb(+)(小三阳)121 例,所占比例最多(64.36%),小三阳患者血清 HBV DNA 检出率为 51.23%(62/121),HBV DNA 平均拷贝数为  $10^{4.87 \pm 1.67}$  copy/mL;其次为 HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+)(大三阳)30 例(16.1%),患者血清 HBV DNA 检出率为 100%(30/30),HBV DNA 平均拷贝数为  $10^{7.27 \pm 1.67}$  copy/mL;再次为 HBsAg(+),HBcAb(+)(模式)15 例(7.98%),患者血清 HBV DNA 检出率为 46.67%(7/15),HBV DNA 平均拷贝数为  $10^{5.05 \pm 1.42}$  copy/mL。HBV DNA 检出率小三阳组低于大三阳组,比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 PHC 患者 HBV 感染阳性率高,HBV 与 PHC 有十分密切的关系。

**关键词:**肝肿瘤; 肝炎病毒,乙型; 乙肝病毒 DNA; 化学发光微粒子免疫分析; 荧光定量聚合酶链反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)02-0185-02

## Analysis of Primary Hepatic Cancer Markers of Hepatitis B Virus Mode and Viral Load

Ye Qian, Chen Yan, Li Xiaoli

(Clinical Laboratory, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China)

**Abstract: Objective** Discussion the relationship between the primary hepatic cancer and hepatitis B virus markers and viral load. **Methods** The 188 cases of primary hepatic cancer patients were enrolled and detected the signs of hepatitis B virus(HBV-M) and HBV DNA, using the chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) and FQ-PCR method. **Results** HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)(model for up to 121 cases(64.36%), serum HBV DNA positive rate of 51.23%(62/121), with an average copy number( $\bar{x} = 10^{4.87 \pm 1.67}$ ). HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)(model of 30 cases(16.1%), serum HBV DNA detection rate was 100%(30/30), the average number of copies( $\bar{x} = 10^{7.27 \pm 1.67}$ ). HBsAg(+), HBcAb(+)(model of 15 cases(7.98%), serum HBV DNA detection rate was 46.67%(7/15), the average number of copies( $\bar{x} = 10^{5.05 \pm 1.42}$ ). HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)(group HBV DNA detection rate was lower than HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)(Group, and with significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hepatitis B virus infection rate was high in Hepatic cancer patients, and plays a very important role in the cause of primary hepatic cancer.

**Key words:** liver neoplasms; hepatitis B virus; HBV DNA; chemiluminescence microparticle immunoassay; fluorescence quantitative polymerase chain reaction

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是常见恶性肿瘤之一,乙型肝炎病毒(HBV)的感染与 PHC 发生有十分密切的关系<sup>[1]</sup>。近几年来 PHC 的发病率有逐年上升趋势,为了进一步了解 PHC 与乙肝病毒标志物(HBV-M)感染模式和 HBV DNA 载量的关系,本研究总结了 188 例 PHC 患者的临床和实验室资料,结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 2006 年 7 月至 2008 年 8 月于本院就诊并同时接受乙肝两对半定量及 HBV DNA 检测的肝癌患者 188 例(均符合 2000 年 9 月中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的《原发性肝癌临床诊断与分期标准》),其中有肝炎病史者 158 例(84%),肝硬化 118 例(62.77%)。

**1.2 试剂和方法** (1)乙肝两对半定量检测:抽取研究对象静

脉血,应用雅培 i2000 全自动化学发光微粒子免疫分析及配套试剂,定量检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb。(2)HBV DNA 检测:使用罗氏 LightCycler 定量扩增仪,采用荧光定量 PCR 检测,试剂由深圳匹基公司提供,结果判断以病毒拷贝数小于 500 copy/mL 为阴性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 统计软件进行数据分析;HBV DNA 以 copy/mL 为单位,并对拷贝数进行常用对数转换后以指数表示;采用  $\chi^2$  检验进行组间构成比差异显著性检验,采用两样本均数的  $t$  检验比较拷贝数。

## 2 结果

188 例 PHC 患者 HBV-M 模式和 HBV DNA 定量测定结果见表 1。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yanc99@sina.com.cn.

表 1 188 例原发性肝癌患者 HBV-M 感染模式和 HBV DNA 定量测定的关系

模式类别	HBV-M					例数(n)	构成比%	HBV DNA 载量			
	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HcAb			HBV DNA 载量		阳性数(n)	阳性率(%)
	1	2	3	4	5			对数值( $\bar{x} \pm s$ )			
I	+	-	-	+	+	121	64.36*	4.87±1.67*	71	58.68	
II	+	-	+	-	+	30	15.96	7.27±1.67	30	100.00	
III	+	-	-	-	+	15	7.98	5.05±1.42 <sup>#</sup>	7	46.67	
IV	-	+	-	+	+	6	3.19	3.25	1	16.67	
V	+	-	+	+	+	5	2.70	6.01±1.22 <sup>#</sup>	5	100.00	
VI	+	+	-	+	+	4	2.12	5.37±1.39	4	100.00	
VII	-	+	-	-	+	3	1.61	<2.60	0	0.00	
VIII	-	-	-	-	-	4	2.12	<2.60	0	0.00	
合计	175	13	35	136	184	188	100.00	/	118	62.77	

注：“+”表示阳性，“-”表示阴性，“/”表示无数据。与模式类别 II 组比较，\*  $P < 0.05$ ，<sup>#</sup>  $P > 0.05$ 。

### 3 讨 论

肝癌的发生、发展与 HBV 感染高度相关，其整合形式 HBV DNA 的发现更进一步从分子水平上强化了 PHC 与 HBV 的关系<sup>[2]</sup>。本研究中 PHC 患者 HBV 感染以“小三阳”为主(64.36%)，与阮秀花等<sup>[3]</sup>报道一致。本研究中 PHC 患者血清 HBV DNA 阳性率达 62.77%。HBV 感染，特别是慢性持续性感染，增加了 HBV DNA 整合入肝细胞的可能；HBV 持续复制可激活某些原癌基因，同时使某些抑癌基因失活或突变，促进了癌症的发生；HBV 的 X 蛋白可激活相关启动因子，促进已被感染的肝细胞发生癌变<sup>[4]</sup>。

本研究中 PHC 患者 HBsAg 阳性率高达 93.09% (175/188)，小三阳患者 HBV DNA 阳性率为 58.68% (71/121)，HBV DNA 载量的常用对数值为 (4.87 ± 1.67)，为低水平复制，说明 HBeAb 的存在并不表示患者体内没有病毒复制。国内学者研究发现，HBV 基因中部分碱基的突变可导致血液中 HBeAg 呈阴性<sup>[5]</sup>，而此时 HBeAg 阴性并不意味着 HBV 的清除或复制水平的减低，相反由于有 HBV 变异株的存在，小三阳患者体内 HBV DNA 是否有活动性复制及其水平如何，仅凭两对半测定是无法准确判断的，必须进行 HBV DNA 的定量检测<sup>[6]</sup>。动态监测 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者体内 HBV DNA 水平的变化，对了解疾病转归和抗病毒治疗效果有重要意义。

本研究中大三阳组 HBV DNA 载量对数值为 (7.27 ± 1.67)，高于小三阳组，表明 HBeAg 与 HBV DNA 载量高度相关，是判断 HBV 是否处于复制状态及评价其传染能力高低的指标<sup>[7]</sup>。4 例 HBV-M 为模式 VI 的 PHC 患者全部检出 HBV DNA，可能是正在发生 HBsAg 向 HBsAb 转化，或者是患者体内存在一种新的 HBsAg 亚型及相应的 HBsAb<sup>[8-9]</sup>。5 例为模式 V 的 PHC 患者也全部检出 HBV DNA，提示在病毒感染过程中，大三阳是感染的起始模式，病毒的清除首先表现为 e 系统的转换<sup>[10-11]</sup>。

综上所述，肝癌的发生与 HBV 感染高度相关，从 HBV 感

染到 PHC 的过程中，常伴有 e 系统转换，所以在肝癌发生后小三阳模式最常见，临床上应结合 HBV DNA 和 HBV-M 定量检测以评价患者体内的病毒复制情况，为治疗方案选择和疗效判断提供有力证据。

### 参考文献

- [1] 闻玉梅. 现代医学微生物学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999:971-989.
- [2] 黄耀煌. 原发性肝细胞癌[M]. 北京: 科学技术出版社, 2003:281-317.
- [3] 阮秀花, 张放本, 任丽君. 乙型肝炎病毒感染者与原发性肝癌的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(1): 31-33.
- [4] 周俭, 叶青海. 肝脏恶性肿瘤[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 851-895.
- [5] 刘悦晖, 丁静娟, 张权. 慢性乙型肝炎病毒感染者病毒前 C 区和基本启动子区变异检测意义[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(9): 526-529.
- [6] 张盟, 梁玉兰, 赵新惠. HBV DNA 定量检测的意义及 HBV DNA 的相关性研究[J]. 医学检验与临床, 2008, 19(4): 45-46.
- [7] 张韶斌, 陈斯亮, 罗莞超. 200 例 HBeAg 阳性血清样本的 HBV-DNA 分析[J]. 广东医学院学报, 2008, 26(4): 447-448.
- [8] 王平忠. HBV DNA 与 HBV-M 检测结果比对分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(4): 344-345.
- [9] 田建军, 张丽, 刁艳红, 等. HBV BCP 变异、前 C 区变异与 HBeAg、HBV DNA 的关系[J]. 医学检验与临床, 2009, 20(2): 85-86.
- [10] 孙南雄, 黄祖瑚, 刘雁雁, 等. 乙型肝炎患者 957 例血清学标志分析[J]. 中华医学检验杂志, 1999, 22(5): 296-298.
- [11] 王秀华, 曲晓波, 韩俊兰. 乙型肝炎病毒免疫学标志物与血清 HBV-DNA 的相关性探讨[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(27): 3698-3699.

(收稿日期: 2010-07-01)