

乙型肝炎表面抗原和抗体同时阳性与肝癌的相关性分析

雷 鸣,杨 丽[△],蒋玉娥,陶芄作(昆明医学院第三附属医院/云南省肿瘤医院检验科,昆明 650031)

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)同时阳性与肝癌的相关性。**方法** 采用时间分辨荧光免疫分析法检测门诊及住院患者标本,收集 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的检测结果,分析其模式。**结果** HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者中肝癌患者所占比例较高(33.33%)。**结论** 肝癌患者中 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性所占比例较高,这是由多种原因引起。

【关键词】 肝炎表面抗原,乙型; 肝炎抗体,乙型; 肝肿瘤; 肝炎,乙型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.18.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)18-2227-02

Correlation of coexist pattern of hepatitis B surface antigen and anti-HBs antibodies with liver cancer LEI Ming, YANG Li[△], JIANG Yu-e, TAO Peng-zuo (Department of Clinical Laboratory, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College/Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming, Yunnan 650031, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation of both positive hepatitis B surface antigen(HbsAg) and HBsAb markers with liver cancer. **Methods** The serum specimens in outpatients and inpatients were quantitatively detected HBsAg and HBsAb by the time resolved fluoroimmunoassay. The results of both positive HBsAg and HBsAb markers were collected for analyzing their patterns. **Results** The patients with liver cancer had higher proportion of both positive HBsAg and HBsAb cases, which accounted for 33.33%. **Conclusion** This coexist pattern of both positive HBsAg and anti-HBs antibodies is caused by several reasons.

【Key words】 hepatitis B surface antigens; hepatitis B antibodies; liver neoplasms; hepatitis B

乙型肝炎表面抗原(HBsAg)是由 S 基因编码产生的外壳部分,是诊断乙型肝炎病毒(HBV)感染的重要标志;乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)是其特异的中和抗体,一般情况下抗-HBs 阳性意味着 HBV 可能已被清除,对人体已产生了保护作用。因此从理论上讲,抗-HBs 于 HBsAg 消失后开始在血液中出现,血清中 HBsAg 和抗-HBs 一般不会同时存在,但是在一部分肿瘤患者中还是可以见到二者共存的现象。因此,不同学者从不同角度对 HBsAg 和抗-HBs 的共存现象进行了分析和研究^[1-2],但对此种特殊模式与肝细胞癌(HCC)的相关性研究还鲜有报道。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2007 年 5 月至 2010 年 10 月本院肿瘤患者血清标本 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性 93 例,其中男 54 例,女 39 例(所有检测结果都进行复检)。

1.2 仪器与试剂 仪器为上海新波生物技术有限公司 EFFI-CUTA 全自动免疫分析仪。HBV 血清标志物检测试剂盒也为该公司产品。

1.3 方法 HBV 血清标志物检测采用时间分辨荧光分析技术,全自动操作,严格按照仪器操作规程操作。HBsAg $\geq$ 0.5 ng/mL 为阳性;抗-HBs $\geq$ 10 mU/mL 为阳性。并对 29 例 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者进行回顾分析,包括患者年龄、性别、主要诊断、既往史、现病史、用药史及其他检查等病例资料。

1.4 统计学处理 使用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理和 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 93 例 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者的病种分布 见表 1。结果显示,肝癌患者共 31 例,占总数的 33.33%,位居第 1 位;肺癌患者 8 例,占总数的 8.60%,位居第 2 位;宫颈癌患

者 6 例,占总数的 6.45%,为第 3 位。经 χ^2 检验,肝癌患者组与其他各组相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 93 例 HBsAg、抗-HBs 同时阳性患者的病种分布

肿瘤名称	n	构成比(%)	肿瘤名称	n	构成比(%)
肝癌	31	33.33	淋巴瘤	4	4.30
肺癌	8	8.60	鼻咽癌	4	4.30
宫颈癌	6	6.45	肝占位	4	4.30
乳腺癌	5	5.38	膀胱癌	4	4.30
肠癌	5	5.38	胃癌	3	3.23
卵巢癌	5	5.38	食管癌	3	3.23
甲状腺癌	5	5.38	畸胎瘤	1	1.08
脂肪瘤	5	5.38	合计	93	100.00

2.2 肝癌患者中 HBsAg 和抗-HBs 的定量值分布 采用时间分辨荧光定量分析法对 31 例肝癌患者中 HBsAg 和抗-HBs 的定量值进行分析,结果见表 2。

表 2 31 例肝癌患者 HBsAg 和抗-HBs 定量值分布

HBsAg(ng/mL)	n	%	抗-HBs(mU/mL)	n	%
0.5~10.0	5	16.13	10.0~50.0	16	51.16
>10.0~100.0	4	12.90	>50.0~100.0	12	38.71
>100.0~225.0	12	38.71	>100.0~960.0	3	9.68
>225.0	10	32.26	>960.0	0	0.00

3 讨 论

通过对 93 例 HBsAg、抗-HBs 同时阳性肿瘤患者的病种

[△] 通讯作者, E-mail: zlyyjk@sina.com。

分析表明,肝癌患者共 31 例,占总数的 33.33%,位居第 1 位。在 HBsAg、抗-HBs 同时阳性的肿瘤患者中,肝癌患者占较高比例的原因:HBV 的复制需要经历 DNA→RNA→DNA 这样一个 RNA 介导的生命周期。HBV 逆转录酶在将 RNA 逆转录为 DNA 时,缺乏校对功能,不能修正核苷酸的错配,存在 10⁻⁵ 错配率,加之 HBV 有极高的复制能力,一天之内可产生 10¹²~10¹³ 个新的病毒颗粒,使得 HBV 具有较高的突变率^[3],较其他 DNA 病毒要高 10 倍^[4]。引起持续性 HBV 感染的原因很多,其中基因突变可能是主要原因之一。

3.1 HBV S 基因变异逃逸机体免疫清除,增加肝细胞癌变概率,同时出现抗-HBs 不能中和 HBsAg 的现象。HBsAg 是由 HBV S 基因区编码产生的病毒包膜蛋白,诊断 HBV 感染最重要的指标,同时也是引起机体产生保护性抗体的主要成分。为了适应生存环境的变化,在宿主免疫压力下,S 基因可发生替代、缺失或重排等选择性突变后,产生抗原性和免疫原性异常的缺陷性 HBsAg。这可能影响免疫细胞对病毒的加工和呈递,有利于逃避宿主的免疫清除。但 HBV 仍存在与肝细胞结合的位点,这样不但保留了病毒感染肝细胞的能力,还能使病毒避开宿主的免疫攻击,导致 HBV 突变株能够继续复制、表达,成为体内优势病毒株。尤其是当体内细胞因子不足以清除突变株时,HBV 变异株即可在肝组织中扩散,引起慢性、持续性 HBV 感染。HBV 在肝细胞内感染、复制及增殖时 HBsAg 会大量增多,引起肝细胞的损伤和炎症,致使慢性肝细胞再生,以及自身的免疫反应在消除 HBV 感染时可引起肝细胞的过度更新^[5-6]。同时病毒基因组整合进宿主染色体,引起顺式效应,导致肿瘤抑癌基因功能失活或肿瘤促进基因的活化^[7]。长期保持这一背景,基因变异就会多步骤地启动和累积^[8],使肝细胞内基因转录失调,增加癌变发生的概率,最终发生肝癌。

3.2 长期进行抗病毒药物治疗可能诱导 HBV 基因的变异。总体来说,在急性肝炎中,一般不出现“a”决定簇的氨基酸替换。HBV 基因组的改变,特别是 S 区的变异随疾病的进展而增加,在 HBV 相关的终末期肝病中存在 S 区基因突变的积累^[8]。本资料显示,在本院诊断为肝癌的 33 例患者中,有 12 例经历慢性乙型肝炎多年,长期接受干扰素等药物治疗。患者在同时使用一些保肝、降酶、抗病毒等中西药物,这些药物中一样具有抑制病毒的作用。药物对 HBV 产生强大的选择性压力,为了适应生存环境的变化,HBV 可能发生突变。突变株多数能逃避免疫清除,随着病程的延长,当突变株逐渐累积增多成为优势株时,有可能降低抗病毒药物的疗效。动态观察 4 例

肝癌患者,时间 3 个月到 1 年,发现其 HBsAg 和抗-HBs 始终都为阳性。从表 2 可以看出,这些患者抗-HBs 的出现并没有清除 HBV,相反肝功能的急慢性指标均有不同程度的升高(丙氨酸氨基转移酶长期大于 40 U/L,且总胆红素大于 20 μmol/L)。因此,抗-HBs 的出现不能成为乙型肝炎患者进入恢复期的指标,相反预后相对较差。

总之,HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的模式是由多种原因引起,肝癌更易出现 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性现象,可能是因为变异株的出现可以打破原先的免疫耐受,随着免疫应答的增强,反过来进一步增强病毒的突变。其分子水平机制与临床表现的关系和患者的预后转归等,有待进一步研究。

参考文献

[1] 邓兰,周陶友,赵连三,等. 乙肝患者血清 HBsAg 与抗-HBs 双阳性的特殊模式分析[J]. 华西医学,2007,22(2): 315.

[2] 黄宪章,石文,庄俊华,等. TRFIA 与 ELISA 法检测乙型肝炎病毒血清学标志物结果的比较[J]. 现代检验医学杂志, 2008,23(1):59-61.

[3] 杨瑞锋,魏来. 乙型肝炎病毒耐药变异及其检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(7):697.

[4] Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene[J]. Expert Rev Mol Diagn,2005,5(1):75-91.

[5] 赵先颖,江晓平,陈立武. 乙型肝炎病毒相关性原发性肝癌的临床及病理特征[J]. 中国医师杂志,2004,16(1):78-79.

[6] 胡朝辉,罗华,杨培,等. 乙型肝炎病毒基因型与肝细胞肝癌关系的研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,7(12):1261-1264.

[7] Lee AT, Lee CG. Oncogenesis and transforming viruses: the hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma-the etio-pathogenic link [J]. Front Biosci,2007,12:234-245.

[8] 骆抗先,毛乾国. 慢性乙型肝炎的治疗[J]. 临床肝胆病杂志,2004,20(2):70-72.

(收稿日期:2011-03-30)

(上接第 2226 页)

操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:715-920.

[2] Rello J. Acinetobacter baumannii infections in the ICU: customization is the key[J]. Chest,1999,115(5):1226-1229.

[3] 史俊艳,张小江,徐英春,等. 2007 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3):196-200.

[4] 王辉,郭萍,孙宏莉,等. 碳青霉烯类耐药的不动杆菌分子流行病学及其泛耐药的分子机制[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(12):1066-1073.

[5] 肖永红,王进,朱燕,等. Mohnarín 2008 年度全国细菌耐

药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(16):2377-2383.

[6] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.

[7] 杜明梅,邢玉斌,邓春燕,等. 耐碳青霉烯类抗菌药物鲍氏不动杆菌医院感染暴发与控制[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(10):1462-1464.

[8] 石岩,刘大为,许大波,等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(1):34-37.

(收稿日期:2011-04-06)