

肝癌、肝硬化患者的戊型肝炎病毒感染[△]

廖绵初 干侶仙 吴艳环*

(厦门大学抗癌研究中心, 厦门 361005; * 厦门中山医院)

摘要 目的 研究肝癌和肝硬化患者的肝炎病毒感染情况。方法 用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法测定患者血清中的乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)、丙型肝炎病毒抗体 (抗 HCV) 和戊型肝炎病毒抗体 (抗 HEV)。结果 肝癌患者中抗 HEV 阳性率为 58.9% (63/107), HBsAg 阳性率为 69.2% (74/107), 抗 HCV 阳性率为 10.3% (11/107), 肝硬化患者的阳性率依次为 63.0% (17/27), 74.1% (20/27), 7.4% (2/27)。只有抗 HEV 阳性而 HBsAg 和抗 HCV 阴性的肝癌患者有 13 例 (12.2%)。仅 HBsAg 阳性而抗 HEV 和抗 HCV 阴性的有 24 例 (22.4%), 仅抗 HCV 阳性而抗 HEV 和 HBsAg 阴性的有 3 例 (2.8%), 全部阴性的有 10 例 (9.4%)。肝硬化患者中仅抗 HEV 阳性而抗 HCV 和 HBsAg 阴性的有 5 例 (18.5%), 仅 HBsAg 阳性而抗 HEV 和抗 HCV 阴性的有 9 例 (33.3%), 全部阴性的有 1 例 (3.7%)。结论 除 HBV 和 HCV 外, HEV 感染似乎在肝癌变及肝硬化中也起着一定的作用。

关键词 肝癌 肝硬化 戊型肝炎 戊型肝炎病毒

HEPATITIS E VIRUS INFECTION IN THE PATIENTS WITH LIVER CANCER AND CIRRHOSIS Liao Mi-anchu, Gan Luxian, Wu Yanhuan* *Cancer Research Center, Xiamen University, Xiamen, 361005; * Zhongshan Hospital, Xiamen, 361004*

PURPOSE Study on hepatitis virus infection in patients with liver cancer and cirrhosis. **METHODS** ELISA was applied to determine HBV, HCV and HEV seral markers of the patients. **RESULTS** The positive rate of anti-HEV is 58.9% (63/107), the positive rate of HBsAg is 69.2% (74/107), the positive rate of anti-HCV is 10.3% (11/107) in the patients with liver cancer. The positive rates of the patients with cirrhosis were 63.0% (17/27), 74.1% (20/27), 7.4% (2/27), respectively. Among the patients with liver cancer, 13 cases (12.2%) had positive anti-HEV only, with negative of HBsAg and anti-HCV, 24 cases (22.4%) had positive HBsAg only with negative anti-HCV and anti-HEV, 3 cases (2.8%) had positive anti-HCV only with negative of HBsAg and anti-HEV, 10 cases (9.4%) had all negative anti-HEV, HBsAg, and anti-HCV. Among the cirrhosis, 5 cases (18.5%) had positive anti-HEV, only with negative HBsAg and anti-HCV, 9 cases (33.3%) had positive HBsAg, only with negative of anti-HEV and anti-HCV, 1 case (3.7%) were all negative. **CONCLUSION** Apart from HBV and HCV, HEV seems act both on liver cirrhosis and liver cancer.

KEY WORDS Liver cancer Liver cirrhosis Hepatitis E Hepatitis E virus

肝癌在我国有较高的发病率。一般认为肝癌流行的环境危险因素有:① 肝炎病毒,主要是乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV);② 黄曲霉毒素摄入;③ 饮用水污染,包括藻类毒素致癌,促癌作用。这诸多因素综合作用^[1,2]诱发的肝癌严重危害我国人民生命健康。我们在戊型肝炎的研究中,初步发现戊型肝炎病毒 (HEV) 与肝癌存在一定的关系,现将结果报告如下。

材料和方法

一、材料

(一) 标本来源 取自厦门各医院的住院患者。肝硬化 27 例 (男性 24 例, 女性 3 例, 年龄为 10~ 99 岁, 平均 44± 18 岁); 肝癌 107 例 (男性 92 例, 女性 15 例, 年龄为 28~ 82 岁, 平均 46± 11 岁); 肝癌诊断标准参照文献^[3]。

(二) 主要试剂 戊型肝炎病毒抗体 (抗 HEV) 诊断试剂, 用 HEV-87A 抗原自制, 方法学上已经过

[△]福建省卫生厅基金资助课题

论证^[4]。乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 和丙型肝炎病毒抗体 (抗 HCV) 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒购自厦门新创科技公司。

二、方法

(一) 患者血清在采集当天分离, 冻存于 -20°C 冰箱, 分两批检测。

(二) ELISA 方法: 均按各试剂盒说明进行。

三、统计方法

采用 χ^2 检验进行数据分析。

结 果

一、肝癌患者的 HEV、HBV、HCV 感染

表 1 肝癌患者的 HBV、HCV、HEV 感染状况

类别	例数	HEV		HBV		HCV		HBV、HEV		HCV、HEV		HBV、HCV		HBV、HCV、HEV	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
男	92	56	60.9	67	72.8	9	9.8	43	46.7	5	5.4	6	6.5	5	5.4
女	15	7	46.7	7	46.7	2	13.3	5	33.3	0	0	1	6.7	0	0
<i>P</i>		< 0.001		< 0.001		> 0.05		< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001	
合计	107	63	58.9	74	69.2	11	10.3	48	44.9	5	4.7	7	6.5	5	4.7

(三) HCV 测定 抗 HCV 阳性 11 例, 占病例总数的 10.3%。其中, 男性 9 例 (9.8%), 女性 2 例 (13.3%), 两者差异无显著意义 ($P > 0.05$)。本组病例中, 仅抗 HCV 阳性而抗 HEV 和 HBsAg 阴性的有 3 例 (2.8%)。

(四) 重叠感染状况 本组病例双重叠感染 (包括双重叠和三重叠) 列于表 1。双重叠主要是 HBV 与 HEV、HCV 与 HEV、HBV 与 HCV, 感染率分别为 44.9%、4.7% 和 6.3%。三重叠是 HEV、HBV 与 HCV, 感染率为 4.7%。

表 2 肝硬化患者的 HBV、HCV、HEV 感染状况

类别	例数	HEV		HBV		HCV		HBV、HEV		HCV、HEV	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
男	24	16	66.7	18	75.0	1	4.2	10	41.6	1	4.2
女	3	1	33.3	2	66.7	1	33.3	0	0	1	33.3
合计	27	17	63.0	20	74.1	2	7.4	10	37.0	2	7.4

讨 论

在肝癌病毒性肝炎病因的研究上, 过去主要集中在 HBV 和 HCV, 而对 HEV 的研究则较少。本文

(一) 抗 HEV 测定 结果列于表 1。107 例肝癌中, 抗 HEV 阳性的有 63 例, 阳性率为 58.9%。在这组病例中, 仅有 HEV 阳性而抗 HCV、HBsAg 均为阴性者有 13 例 (12.2%), 其中男性有 12 例 (占男性患者的 13.0%), 女性 1 例 (占女性患者的 6.7%)。男、女感染率的差异有显著意义 ($P < 0.001$)。

(二) HBsAg 测定 结果列于表 1。在本组病例中, HBsAg 阳性的有 74 例, 占总病例的 69.2%。其中, 男性 67 例, 占男性患者的 72.8%; 女性 7 例, 占女性患者的 46.7%。男、女间差异有显著意义 ($P < 0.001$)。本组病例中仅 HBsAg 阳性, 而抗 HEV 和抗 HCV 阴性的有 24 例, 占总病例的 22.4% (24/107)。

二、肝硬化患者的 HEV、HBV、HCV 感染

从表 2 中可以看出, 肝硬化患者的 HEV、HBV、HCV 感染率分别为 63.0%、74.1%、7.4%, 与肝癌患者相似。双重叠感染分别是 HBV 与 HEV 为 37.0%, HEV 与 HCV 为 7.4%。此外, 在 17 例抗 HEV 阳性者中有 5 例 (29.4%, 若以全部 27 例计, 则为 18.5%) 是既未感染过 HBV 也未感染过 HCV 的。本组病例中, 仅 HBsAg 阳性而抗 HEV 和抗 HCV 阴性的有 9 例 (33.3%)。没有单纯抗 HCV 阳性的病例, 全部阴性的有 1 例 (3.7%)。

中肝硬化、肝癌患者的 HBV 感染率达 63.0% 和 58.9%。1993 年, 我们曾初步发现肝癌、肝硬化患者的 HEV 感染率高达 50%^[5]。另有文献^[6]报道肝癌患者有较高的 HEV 感染率。本次实验表明, 感染过 HEV 的 63 例肝癌中有 13 例 (20.6%) 是未感染过

HBV 和 HCV 的抗 HEV 阳性的 17 例肝硬变者中有 5 例 (29.4%), 也是未感染过 HBV 和 HCV 的。这些结果提示, 肝炎病毒除 HBV 及 HCV 外, HEV 在肝癌的发生中可能起一定的作用的。

我们在对正常人 HEV 流行的调查时发现正常人群 (500 人) HEV 感染率为 11.4%, 福建肝癌高发区高危人群的 HEV 感染率为 16.8%^[7], 在对门诊和住院的 HEV 患者随访 30 多例时发现 1/2 患者出现慢性化, 患者 3 个月后抗 HEV. IgG (IgM) 都未消失, 有 2 例阳性持续 1 年以上。戊型肝炎病毒长期存在, 对肝脏的损伤较大。哈力达等^[8]报告了戊型肝炎患者肝穿组织学病理检查的结果, 证实了 HEV 可造成慢性化。赵素元^[9]报告的 500 例戊型肝炎患者的随访结果, 12% 的患者表现为慢性化。

除了 HEV 外, 肝硬变和肝癌患者的 HBV 感染率也很高, 分别达 74.1% 和 69.2%。HBV 和 HEV 的重叠感染率分别达 37.0% 和 44.9%。重叠感染对患者的危害性则更大。

参 考 文 献

- 1 Tang ZY, Ye SL. Recent progress in liver cancer and hepatitis. 1st ed. Beijing: International Academic Publishers, 1996 6
- 2 Tang ZY, Ye SL. Recent progress in liver cancer and hepatitis. 1st ed. Beijing: International Academic Publishers, 1996 7
- 3 全国肿瘤防治办公室, 中国抗癌协会合编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第二分册, 原发性肝癌. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1990 1
- 4 黄如统, 廖绵初, 李晓英, 等. 抗 HEV ELISA 方法的建立及其初步应用. 中华流行病学杂志, 1993, 14(特刊 11号): 100
- 5 廖绵初, 干侣仙, 尹本康. 肝癌肝硬化病人的戊型肝炎感染状况. 厦门大学学报(自然科学版), 1995, 34 143
- 6 Tang ZY, Ye SL. Recent progress in liver cancer and hepatitis. 1st ed. Beijing: International Academic Publishers, 1996 255
- 7 干侣仙, 廖绵初, 康天尝, 等. 福建肝癌高发区高危人群中 HEV 感染情况调查. 中华流行病学杂志, 1995, 16 14
- 8 哈力达, 木拉提, 籍希平. 106 例戊型肝炎随访结果分析. 新疆医学, 1992, 2 203
- 9 赵素元. 新疆戊型肝炎 3635 例现场综合调查. 临床肝胆病杂志, 1992, 8 184

(收稿日期: 1997-05-05 修回日期: 1997-07-02)

经 IDDS 反复肝动脉化疗致肝动脉 肝管瘘 (附 1 例报告)[△]

文华长 王在国 福全 张爱玲 刘光中 肖瑞君

(四川省肿瘤医院影像科, * 外科, 成都 610041)

肝动脉和门静脉双途径插管化疗是治疗原发性肝癌的重要手段之一, 特别是近年来采用全埋植式给药装置 (implantable drug delivery system, IDDS), 使中晚期肝癌的治疗效果明显提高。IDDS 虽可避免了外露式导管存在的诸多麻烦和不便, 但反复进行肝动脉及门静脉化疗也会发生新的并发症。我院收治 1 例肝癌患者, 在经 IDDS 反复肝动脉化疗后出现肝动脉-肝管瘘并发症。

临床资料

患者男性, 46 岁, 因原发性肝癌于 1995 年 8 月 16 日行剖腹探查。术中切除右肝巨大肿瘤约 24 cm × 12 cm × 10 cm 大小, 并经胃网膜右动脉分别插管至肝固有动脉和门静脉主干内, 将 IDDS 埋植于腹壁皮下。术后行肝动脉和门静脉化疗如下: 阿霉素 50 mg, 肝动脉推注 (第 1 天); 顺铂 30 mg, 肝动脉 (第 1 3 5 天) 和门静脉 (7 9 天) 推注。5-FU 1000 mg, 肝动脉 (第 7 9 天) 和门静脉 (1 3 5 天) 滴注。21~28 天为 1 周期, 连用 2 周期为一个疗程。化疗后休息 2~4 个月重复进行。第 1~2 个疗程化疗前常规进行造影时发现肝动脉和门静脉均显示良好, 但术后第 13 个月第 3 个疗程化疗前进行

肝动脉造影时发现: 肝动脉导管尖端仍在肝固有动脉内, 但造影剂却经 IDDS 自左肝管进入胆道, 肝内外胆管和胆囊显示清楚, 部分造影剂进入十二指肠内, 肝动脉未显影。遂停止肝动脉化疗, 而单独进行门静脉化疗。此次造影前后患者均未出现消化道出血, 已随访 20 个月, 患者仍健在。

讨 论

经 IDDS 反复进行肝动脉化疗, 可导致肝动脉炎、肝动脉闭塞、胆管坏死、化学性肝炎、消化道出血等严重并发症。

本例前 2 个疗程化疗时肝动脉造影均无异常, 第 3 个疗程化疗前造影却发现肝动脉-肝管瘘。推测其发生原因系在高浓度的化疗药物对肝动脉壁造成直接损害的基础上, 导管尖端长期压迫而形成肝动脉-肝管瘘。患者并未发生胆道大出血, 说明肝动脉已经因反复化疗而闭塞, 也说明化疗药物对肝动脉血管壁损害的严重性。如果经肝动脉 IDDS 推注对组织具有剧烈腐蚀作用的化疗药物如阿霉素、丝裂霉素 C 等进入胆道系统, 轻者可致胆道纤维化, 重者可能发生胆管坏死、肝坏死、消化道大出血等。因此, 在开展经 IDDS 长期反复肝动脉和门静脉化疗的治疗过程中, 应在化疗前事先作肝动脉和门静脉造影检查。

(收稿日期: 1997-04-09)

[△]本文为四川省卫生厅科研基金资助项目 960074 的部分内容