

江苏省启东市肝癌患者家族成员乙型肝炎病毒感染现状及肝功能调查

严永锋 孙 燕 薛学锋 姜小平 王金兵 吴 燕 陈陶阳

摘 要 **目的** 分析江苏省启东市 2014~2015 年来笔者医院体检的肝癌患者家族成员的乙型肝炎病毒感染现状以及部分肝功能指标。**方法** 收集 2014 年 1 月~2015 年 12 月在启东市人民医院登记的肝癌患者家族成员的体检资料,分析其 HBV 感染情况及肝功能指标,比较不同性别家族成员的乙肝血清学标志物阳性率及肝功能指标差异,并对乙肝表面抗原阳性和阴性研究对象的部分肝功能指标异常率的差异进行了分析。**结果** 共纳入 537 例研究对象,平均年龄为 45.55 ± 14.61 岁,乙肝血清学标志物 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 以及抗-HBc 的阳性率分别为 23.46%、37.24%、3.91%、14.15% 和 49.72%。乙肝血清学标志物阳性率的差异在男、女性性别间均无统计学意义($P > 0.05$)。男、女性肝功能指标中 ALT、AST、DBIL、ALB、A/G、GGT 和 PA 的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),TBIL、IBIL、TP、GLO 及 ALP 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。ALT 与 TBIL 异常率在 HBsAg 阳性组与阴性组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组间 TP、ALB、ALP 及 PA 检测指标异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 启东市肝癌患者家族成员 HBsAg 携带率较高,HBsAg 阳性者 ALT 异常率显著高于阴性者,应加强 HBsAg 阳性的肝癌患者家族成员的随访,定期健康体检,减少这部分人群肝癌的发生。

关键词 乙型肝炎病毒 肝功能 感染 肝癌家族

中图分类号 R1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.012

Investigation on HBV Infection Status and Liver Function in Family Members of Qidong Hepatocellular Carcinoma Patients in Jiangsu Province. Yan Yongfeng, Sun Yan, Xue Xuefeng, et al. Department of Etiology, Qidong People's Hospital and Qidong Liver Cancer Institute, Jiangsu 226200, China

Abstract Objective To analyze the HBV infection status and partial liver function index of family members of liver cancer patients in Qidong from 2014 to 2015. **Methods** We collected the medical data of the family members of HCC patients registered in Qidong People's Hospital from January 2014 to December 2015, analyzed the HBV infection and the liver function index, compared the positive rate and the liver function index of HBV serological markers in different gender family members. The difference of abnormal rate of partial liver function of HBV positive and negative subjects was analyzed. **Results** A total of 537 subjects were included. The mean age was (45.55 ± 14.61), the positive rates of HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe and anti-HBc of HBV serological markers were 23.46%, 37.24%, 3.91%, 14.15% and 49.72% respectively. The difference of positive rate of HBV serological markers was not statistically significant between males and females ($P > 0.05$). The differences of ALT, AST, DBIL, ALB, A/G, GGT and PA were statistically significant ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in TBIL, IBIL, TP, GLO and ALP ($P > 0.05$). The difference of ALT and TBIL abnormalities was statistically significant between the HBsAg positive group and the negative group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in TP, ALB, ALP and PA abnormality rate between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The positive rate of HBsAg was higher in the family members of Qidong HCC patients. The ALT abnormality rate of HBsAg positive was significantly higher than that of negative, and the follow-up of HBsAg positive family members of hepatocellular carcinoma should be strengthened, regular health check-up should be made to reduce the occurrence of liver cancer in this group.

Key words Hepatitis B virus; Liver function; Infection; Family of liver cancer

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染导致

基金项目: 国家科技重大专项资助项目 (2012ZX10002008-001, 2012ZX10002008-003, 2008ZX10002018-003)

作者单位: 226200 江苏省启东市人民医院/启东肝癌防治研究所 病因室

通讯作者: 陈陶阳, 主任医师, 电子信箱: ty110@263.net

的乙型肝炎已成为全球性的重大公共卫生问题之一, 严重危害人类健康^[1]。据最新文献报道^[2], 我国在实施新生儿乙肝疫苗普遍接种后接种人群乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 携带率显著降低, 按照世界卫生组织标准我国目前已转为乙型肝炎中度流行区, 但是我国全人群 HBsAg 感染率依然

较高,并且仍然有着庞大的 HBV 已感染人群^[3]。江苏省启东市是我国肝癌高发区之一,以往研究表明 HBV 感染与肝癌的发生关系密切,肝癌家族史与肝癌患者家族成员 HBV 感染的发生也密切相关^[4,5]。为了解启东市肝癌患者家族成员 HBV 感染现状,本研究收集了肝癌家系成员的体检资料,分析其 HBV 感染现状以及肝功能指标,以进一步探讨乙型肝炎及肝癌的防治策略。

对象与方法

1. 研究对象:本研究选取 2014 年 1 月 1 日 ~ 2015 年 12 月 31 日期间在江苏省启东市人民医院肝癌家系备案的肝癌患者家族成员(主要包括肝癌患者配偶及与肝癌患者有血缘关系的 3 代家族成员),共 537 例研究对象,均为江苏省启东市户籍,其中男性 255 例,女性 282 例,予以健康检查,检查项目有身高、体重、血压、采血化验和肝脏、胆、脾脏彩超。所有研究对象均签署知情同意书,研究方案由江苏省启东市人民医院伦理委员会审核通过。

2. 研究方法:采集研究对象晨起空腹静脉血,送检验科化验包括肝功能、甲胎蛋白、HBV 感染血清学标志物和血糖在内的指标。采用 ELISA 法检测 HBV 感染血清学标志物,检测试剂购自上海科华生物公司,HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 以及抗-HBc 的检测均参照试剂盒说明书进行。肝功能指标采用日立 7600 全自动生化分析仪(日立公司)进行检测,检测试剂购自上海科华生物公司。肝脏、胆、脾脏彩超检查在启东市人民医院体检中心完成。

3. 诊断标准:根据 2015 年更新版《慢性乙型肝炎防治指南》结合本研究目标,以 HBsAg 阳性且 ALT 大于正常值(54IU/L)作为乙型肝炎慢性感染活动期的诊断标准,HBsAg 阳性且肝脏、胆、脾脏彩超发现肝质粗糙作为慢性肝病的诊断标准。

4. 统计学方法:应用 SAS9.3 软件整合研究对象乙肝血清学标志物、肝功能以及彩超检查结果进行统

计分析,符合正态分布的数值变量采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计算率或者构成比的 95% CI,均数比较采用 t 值检验,构成比的比较采用 χ^2 检验进行,所有假设检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝癌患者家族成员乙肝血清学标志物阳性率及慢性肝病患病情况:本项研究对象共 537 例,其中男性 255 例,女性 282 例。男、女性患者平均年龄分别为 44.61 ± 13.91 岁和 46.56 ± 15.38 岁。乙肝血清学标志物 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 以及抗-HBc 的阳性率分别为 23.46%、37.24%、3.91%、14.15% 和 49.72%。肝癌患者家族成员中 ALT > 54 IU/L 的占 4.28%,慢性乙肝活动期的发生率为 2.05%,肝纤维化伴有肝硬化患病率为 1.49%,肝癌患者家族成员乙肝检查基本结果见表 1。

表 1 肝癌患者家族成员乙肝血清学标志物阳性率

血清学检测指标	阳性人数(n)	阳性率(%)
HBsAg	126	23.46
抗-HBs	200	37.24
HBeAg	21	3.91
抗-HBe	76	14.15
抗-HBc	267	49.72
ALT > 54 IU/L	23	4.28

2. 性别分层后肝癌患者家族成员乙肝血清学标志物阳性率比较:对肝癌患者家族成员按男、女性别分层后乙肝血清学标志物阳性率进行比较,其中男性 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 以及抗-HBc 的阳性率分别为 24.71%、38.43%、4.71%、14.12% 和 52.94%,女性为 21.99%、36.17%、3.19%、14.18% 和 46.81%,乙肝血清学标志物阳性率的差异在男、女性性别间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 男、女性家族成员 HBV 感染血清学标志物阳性率比较

血清学检测指标	男性($n = 255$)		女性($n = 282$)		χ^2	P
	阳性人数(n)	阳性率(%)	阳性人数(n)	阳性率(%)		
HBsAg	63	24.71	63	22.34	0.417	0.518
抗-HBs	98	38.43	102	36.17	0.293	0.588
HBeAg	12	4.71	9	3.19	0.817	0.366
抗-HBe	36	14.12	40	14.18	0.000	0.982
抗-HBc	135	52.94	132	46.81	2.015	0.156

3. 不同年龄组 HBV 感染情况及 ALT 异常率:本次调查对象 1~90 岁共 537 人,按年龄分组发现 1~9 岁年龄组无 HBsAg 阳性,40~49 岁年龄组 HBsAg 阳性率最高为 30.88%。50 岁以上人群 HBsAg 阳性率逐渐下降,但与一般人群比较仍处于较高水平。1~19 岁调查对象 ALT 异常率为 3.23%,30~39 岁年龄组 ALT 异常率最高为 7.14%,见表 3。

表 3 不同年龄组 HBsAg 阳性率及 ALT 异常率[<i>n</i> (%)]			
年龄组(岁)	人数(<i>n</i>)	HBsAg 阳性	ALT 异常
1~9	4	0(0)	0(0)
10~19	27	3(11.11)	1(3.70)
20~29	49	14(28.57)	2(4.08)
30~39	84	16(19.05)	6(7.14)
40~49	136	42(30.88)	8(5.88)
50~59	132	32(24.24)	4(3.03)
60~69	71	17(23.94)	1(1.41)
70~79	23	1(4.35)	1(4.35)
≥80	11	1(9.09)	0(0)
合计	537	126(23.46)	23(4.28)

4. 性别分层后肝癌患者家族成员肝功能指标比较:对肝癌患者男、女性家族成员的 ALT、AST、TBIL、TP、GGT 等肝功能指标的检查结果比较,发现男性肝功能检查项目中 ALT、AST、DBIL、ALB、A/G、GGT 和 PA 的指标均值均高于女性,男、女性性别间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而男、女性肝功能检查项目中 TBIL、IBIL、TP、GLO 及 ALP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具体结果见表 4。

5. HBsAg 阳性组与阴性组肝功能检测结果异常率比较:将肝癌患者家族成员分为 HBsAg 阳性组和阴性组,比较两组间的肝功能检测指标,两组间 ALT 异常率分别为 9.60% 和 2.67%,TBIL 异常率分别为 21.60% 和 10.92%,ALT 与 TBIL 指标异常率在 HBsAg 阳性组与阴性组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组间 TP、ALB、ALP 及 PA 检测指标异常率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 4 男、女性家族成员肝功能指标比较

肝功能项目	男性	女性	<i>t</i>	<i>P</i>
丙氨酸氨基转移酶(ALT,U/L)	27.66±23.73	21.24±36.07	2.406	0.016
天门冬氨酸氨基转移酶(AST,U/L)	26.31±10.90	23.00±20.98	2.259	0.024
总胆红素(TBIL,μmol/L)	14.04±4.93	13.27±4.45	1.916	0.056
直接胆红素(DBIL,μmol/L)	3.39±1.13	3.00±1.27	3.695	0.000
间接胆红素(IBIL,μmol/L)	10.66±4.15	10.26±3.65	1.170	0.242
总蛋白(TP,g/L)	74.61±3.85	74.98±4.10	-0.185	0.279
白蛋白(ALB,g/L)	47.97±3.63	47.35±2.50	2.351	0.019
球蛋白(GLO,g/L)	26.78±3.56	28.30±12.70	-1.857	0.064
白球比(A/G)	1.83±0.30	1.75±0.27	2.900	0.004
谷氨酰转肽酶(GGT,U/L)	43.24±37.69	29.96±65.05	2.855	0.004
碱性磷酸酶(ALP,U/L)	78.27±42.05	75.91±36.88	0.690	0.490
前白蛋白(PA,g/L)	26.34±4.73	22.58±4.13	9.831	0.000

表 5 HBsAg 阳性组与阴性组肝功能检测结果异常率比较[*n*(%)]

肝功能检测结果	HBsAg 阳性	HBsAg 阴性	χ^2	<i>P</i>
ALT>54U/L	12 (9.60)	11 (2.67)	11.076	0.001
TBIL>18.8μmol/L	27 (21.60)	45 (10.92)	9.188	0.002
TP>83g/L	7 (5.60)	8 (1.94)		0.056*
ALB>53g/L	6 (4.80)	7 (1.70)		0.088*
ALP>140U/L	1 (0.80)	19 (4.61)		0.057*
PA>39g/L	2 (1.60)	1 (0.24)		0.138*

物,2006 年全国人群乙肝血清流行病学调查表明 1~59 岁人群乙肝表面抗原携带率为 7.18%,乙肝抗体阳性率为 50.09%。本次研究中启东市肝癌患者家族成员的 HBsAg 阳性率为 23.46%,显著高于一般人群,这可能与 HBV 感染的传播途径相关,肝癌患者家族成员血缘关系相近,HBsAg 阳性率高于一般人群,HBV 感染呈现出一定的家族聚集性^[6]。研究对象的抗-HBs 阳性率为 37.24%,低于一般人群,可能与研究对象的年龄结构相关,本研究对象的平均年龄为 45.55±14.61 岁,HBsAg 阳性率随年龄增长而升高,1~9 岁低龄人群无 HBsAg 阳性,而 40~49 岁人群 HBsAg 阳性率最高达到 30.88%,可能是该部分人群

* Fisher 精确检验得出的 *P* 值

讨 论

乙肝表面抗原(HBsAg)是乙肝病毒感染的标志

乙肝疫苗接种率较低而低龄儿童人群已普及乙肝疫苗接种。研究中对男女性肝癌患者家族成员的乙肝血清学标志物阳性率进行比较发现男性 HBsAg 阳性率稍高于女性,这与其他文献报道结果一致,可能与男性活动范围广,接触乙肝病毒感染的机会相对较多相关^[7]。

肝功能检查在于探测肝脏有无疾病、肝脏损害程度以及查明肝病原因,确保及时准确的了解肝功能基本情况,保障肝脏的正常运行。研究中对肝癌患者家族成员的肝功能指标进行了分析,ALT 是肝功能受损最为敏感的检测指标之一,本次研究中调查对象的 ALT 异常率 (ALT > 54IU/L) 为 4.28%,低于陈钦艳等^[8]报道的广西一般人群 ALT 异常率 (9.83%),这可能与研究对象的人群结构,肝癌患者家族成员可能注重良好生活习惯、饮食习惯等的养成,HBV 感染者长期服用护肝、抗病毒药物等方面相关。本研究还比较了男女性不同肝功能指标检测结果的差异发现男性 ALT、AST、DBIL、ALB、A/G、GGT 和 PA 的指标均值均高于女性,可能与男女性生活习惯、日常饮食、工作环境等的不同有关。

HBV 感染是个复杂的过程,一般可划分为 4 个期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低 (非) 复制期和再活动期^[9,10]。HBV 感染后持续复制对肝细胞、肝组织不断破坏,造成肝功能损害^[11,12]。肝功能受损时肝细胞通透性增加,ALT、TBIL、PA 等物质大量释放,导致血浆中含量升高,并可能伴有缓慢肝纤维化进展^[13,14]。本研究发现 HBsAg 阳性者 ALT 异常率显著高于阴性人群 (9.60% vs 2.67%, $P < 0.05$),与相关文献报道结果一致,这表明 HBsAg 阳性者体内持续存在 HBV 已造成一定程度的肝损害^[8]。研究表明 HBV 感染是原发性肝癌的危险因素之一,并且肝癌家族史对肝癌发生也有一定影响^[15],因此 HBsAg 阳性的肝癌患者家族成员是肝硬化和原发性肝癌发病的极高危人群,应加强该部分人群的随访,定期进行健康体检,对乙肝患者尽早治疗,以达到降低原发性肝癌的发生率。

本研究的不足之处在于未对肝癌患者家族成员细分为一级和二级亲属进行研究,未能比较不同亲属家族成员之间 HBsAg 阳性率、肝功能异常的差异。但本研究的研究对象为肝癌患者家族成员,随着后续随访工作的进行,有助于阐述 HBV 感染和家族遗传对肝癌发病的影响。

参考文献

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, *et al.* Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546 – 1555
- Qu CF, Chen TY, Fan CS, *et al.* Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver disease over 30 – year follow – up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(12): e1001774
- 侯晓燕, 廉丽华, 金红梅, 等. 2005 ~ 2014 年南通市乙型肝炎流行特征及其免疫策略 [J]. *职业与健康*, 2016, 32(1): 115 – 117, 120
- Papathodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 956 – 967
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 1140 – 1149
- Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus – related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6515 – 6522
- 梁枫, 沙春霞, 樊春笋, 等. 启东慢性乙型肝炎临床队列: 建立及基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(11): 1569 – 1573
- 陈钦艳, 方钟燊, 杨益超, 等. 广西乙型肝炎病毒感染及肝功能情况调查 [J]. *广西医学*, 2013, 35(11): 1432 – 1434, 1438
- Zeng LY, Lian JS, Chen JY, *et al.* Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 9178 – 9184
- Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10395 – 10404
- Leung WK, Liu KSh, Seto WK, *et al.* Factors for hepatitis B vaccination and abnormal liver function in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a single center experience [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(11): 596 – 603
- 陈陶阳, 曲春枫, 姚红玉, 等. 启东乙型肝炎干预研究: 2013 年随访人群 HBV 感染及慢性肝病现患调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(1): 64 – 67
- Njei B, Rotman Y, Ditha I, *et al.* Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 191 – 199
- 徐智华, 李文渊, 叶卫江. ALT 持续正常的 HBeAg 阴性的 HBV 感染者肝组织损伤情况及其危险因素分析 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(5): 98 – 101
- Loomba R, Liu J, Yang HI, *et al.* Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1636 – 1645 (收稿日期: 2017 – 12 – 12)

(修回日期: 2017 – 12 – 18)