

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.002

肝炎病毒感染与胃肿瘤发生的相关性研究*

张济清,何继满[△]

(南方医科大学南方医院消化内科,广州 510515)

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)与胃部肿瘤发生的相关性。**方法** 以肝癌为阳性对照,以全国和广东地区的 HBV、HCV 感染率为基础计算期望值,回顾性分析南方医院 2007—2016 年胃肿瘤患者中 HBV 及 HCV 的感染情况,分别计算 HBV、HCV 在不同年龄段、不同地区、不同病理分期的观察值及标准化发病率(SIR)及 SIR 精确(泊松分布)的 95% 置信区间,分析 HBV、HCV 感染与胃肿瘤发生的相关性。**结果** HBV 和胃癌的 SIR 有统计学差异,且与发病年龄、发病地区及不同类型、低中分化的胃癌均相关,而 HBV 与高分化胃癌无统计学差异。HBV 与胃间质瘤的 SIR 具有统计学差异,与胃类癌的 SIR 则无。而 HCV 与胃癌的 SIR 无统计学差异。**结论** HBV 与胃癌、胃间质瘤的发生具有相关性,其可能是胃癌发生、发展的一个危险因素。

[关键词] 肝炎病毒,乙型;肝炎病毒,丙型;胃肿瘤;胃间质瘤;胃类癌

[中图分类号] R246.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)22-2889-03

Study on correlation between infection of hepatitis virus and occurrence of gastric tumors*

ZHANG Jiqing, HE Jiman[△]

(Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the infection of hepatitis B virus(HBV) and hepatitis C virus(HCV) with the occurrence of gastric tumors. **Methods** With liver cancer as the positive control, the expectation value was calculated on the base of the infection rate of HBV and HCV in the whole country and Guangdong area. The infection situation of HBV and HCV in the patients with gastric tumors in Nanfang Hospital during 2007? 2016 were retrospectively analyzed. The observation values, standardized incidence ratios (SIR) and SIR precision (Poisson distribution) 95% confidence interval of HBV and HIV in different age groups, different areas and different pathological stages were calculated respectively. The correlation between the infection of HBV and HCV with gastric tumor occurrence was analyzed. **Results** SIR had statistical difference between HBV with gastric cancer; HBV had correlated with the onset age, onset area, different types and low-middle differentiation, while HBV had no statistical difference with high differentiation gastric cancer. HBV had statistical difference with SIR of gastric stromal tumor, while had no statistical difference with SIR of gastric carcinoid. HCV had no statistical difference with SIR of gastric cancer. **Conclusion** HBV has a correlation with gastric cancer and gastric stromal tumor, which may a risk factor for the occurrence and development of gastric tumors.

[Key words] HBV; HCV; gastric neoplasms; gastric stromal tumor; gastric carcinoid

已知乙型肝炎病毒(HBV)与肝癌的发生、发展密切相关,研究发现 HBV 与某些肝外肿瘤(比如胆管癌、胰腺胆管腺癌以及血液恶性肿瘤)的发生相关^[1-3];现有研究提示 HBV 与胃癌的发生、发展相关^[4-6],但目前仍缺乏大样本、系统的研究。本研究通过系统性回顾分析大样本病例,以明确 HBV、丙型肝炎病毒(HCV)感染在胃部肿瘤发生、发展中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月至 2016 年 10 月胃癌患者 3 292 例[男 2 128 例,女 1 164 例,平均年龄

(57.4±12.7)岁]、胃间质瘤 195 例[男 103 例,女 92 例,平均年龄(56.7±12.7)岁]、胃类癌 46 例[男 37 例,女 9 例,平均年龄(54.2±11.1)岁]及肝癌患者 5 559 例[男 4 905 例,女 654 例,平均年龄(52.2±12.2)岁]。纳入标准为:(1)胃癌、胃间质瘤、胃类癌均根据病理学确诊;(2)肝癌根据指南诊断标准确诊(2011 年版原发性肝癌诊疗规范);(3)纳入的胃肿瘤和肝癌患者均通过酶联免疫吸附试验(ELISA)明确是否伴有 HBV、HCV 感染。排除标准:排除转移癌、多元癌、人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性病例、肝移植、

肾移植的病例。

1.2 方法 由于 HBV 及 HCV 在 20 岁以上人群发病率相差不大^[7],故本研究以全国及东部地区大样本调研所获得的 HBV、HCV 发病率为基础计算胃肿瘤及肝癌患者的 HBV、HCV 期望值(即胃癌患者数或肝癌患者数乘以发病率所得),统计不同年龄段及不同地区的 HBV 阳性人数作为观察值,并统计不同胃癌病理类型和分化程度及其他类型胃部肿瘤(胃间质瘤、胃类癌)中 HBV 阳性人数及 HCV 阳性人数(观察值),进一步计算标准化发病率。(其中在统计乙型肝炎的观察值时,只统计 HBV 感染的人数,排除了 HCV 的感染人数,在计算期望值时的总数也排除了 HCV 的感染人数,在计算丙型肝炎的观察值时,同理)

1.3 统计学处理 查阅文献,得出 HBV 及 HCV 的全国发病率及东部地方发病率,大致算出广东及非广东地区 HBV 的发病率,即本研究中 HBV 总发病率为 8.23%,广东省 HBV 发病率为 8.59%,非广东省发病率为 6.80%,HCV 的全国发病率为 0.59%^[8];根据相应的总数乘以相应的 HBV 的发病率,得出的数值定义为相应的期望值。观察值除以期望值得出标准化发病率(SIR),并采用 R 软件计算 SIR 的精确(泊松分布)的 95%置信区间,如果“1”在置信区间范围内则提示结果无统计学差异,而“1”不在置信区间范围内则提示结果有统计学差异,根据统计结果得出最后的结果并进行分析。

2 结果

2.1 胃癌患者中感染 HBV、HCV 的期望值及 SIR 以肝癌患者的期望值和 SIR 为阳性对照,胃癌患者的分析结果提示 HBV 与胃癌的 SIR[1.6(1.5~1.8)]、与肝癌的 SIR[10.9(10.6~11.2)]均有统计学差异;HCV 与肝癌的 SIR[22.2(17.6~27.5)]有统计学差异,与胃癌的 SIR[0.8(0.5~1.4)]则无统计学差异,见表 1。

表 1 胃癌和肝癌与肝炎病毒的分析结果

肿瘤类型	n	肝炎病毒类型	观察值	期望值	SIR(95%CI)
肝癌(对照组)	5 559	HBV	4 891	447.4	10.9(10.6~11.2)*
		HCV	82	3.7	22.2(17.6~27.5)*
胃癌	3 239	HBV	443	269.5	1.6(1.5~1.8)*
		HCV	14	16.8	0.8(0.5~1.4)

*:SIR 的 95%CI 不包括 1,结果具有统计学差异

2.2 HBV 感染与胃癌患者年龄之间的相关性分析 将入选的胃癌、肝癌患者分为 3 个年龄段:<40 岁;40~60 岁;>60 岁。计算每个年龄段 HBV 感染的观察值、期望值及 SIR。结果显示<40 岁组,HBV-胃癌 SIR 为 2.3(1.8~3.0),HBV-肝癌 SIR 为 11.6(10.8~12.4);40~60 岁组,HBV-胃癌 SIR 为 1.8(1.5~2.0),HBV-肝癌 SIR 为 11.1(10.7~11.5);>60 岁组,HBV-胃癌 SIR 为 1.4(1.2~1.6),HBV-肝癌 SIR 为 10.2(9.6~10.8),以上均有统计学差异,见表 2。

2.3 HBV 感染与胃癌患者地区之间的相关性分析

广东地区胃癌和 HBV 的 SIR 是 1.6(1.4~1.8),肝癌的 SIR 为 10.4(10.2~10.9);非广东地区胃癌是 1.9(1.6~2.3),肝癌为 13.4(12.7~14.2),以上均有统计学差异,见表 3。

表 2 肝癌和胃癌与 HBV 分年龄段的统计结果

肿瘤类型	年龄	n	HBV 观察值	期望值	SIR(95%CI)
肝癌(对照组)	<40	828	778	67.3	11.6(10.8~12.4)*
	40~60	3 266	2 928	263.8	11.1(10.7~11.5)*
	>60	1 465	1 185	116.3	10.2(9.6~10.8)*
胃癌	<40	304	58	24.8	2.3(1.8~3.0)*
	40~60	1 570	227	128.6	1.8(1.5~2.0)*
	>60	1 418	158	116.1	1.4(1.2~1.6)*

*:SIR 的 95%CI 不包括 1,结果具有统计学差异

表 3 胃癌和肝癌与 HBV 在地域分布的统计结果

肿瘤类型	区域	n	HBV 观察值	期望值	SIR(95%CI)
肝癌	广东省	4 174	3 660	351.2	10.4(10.2~10.9)*
	非广东省	1 385	1 231	91.6	13.4(12.7~14.2)*
胃癌	广东省	2 471	336	211.1	1.6(1.4~1.8)*
	非广东省	821	107	55.5	1.9(1.6~2.3)*

*:SIR 的 95%CI 不包括 1,结果具有统计学差异

2.4 不同胃癌类型与 HBV 感染之间的关系 分别统计计算管状/乳头状腺癌、黏液腺癌/印戒细胞癌和其他类型胃癌不同病理类型胃癌的期望值、观察值及 SIR,结果可以看出,管状/乳头状腺癌的总例数为 2 306 例,其中 HBV 阳性例数为 315 例,而黏液腺癌/印戒细胞癌的总数为 410 例,其中 HBV 阳性例数为 52 例,其他病理类型胃癌总例数为 576 例,其中 HBV 阳性例数为 76 例,统计分析提示无论是管状/乳头状腺癌[1.6(1.5,1.9)],还是黏液腺癌/印戒细胞癌[1.6(1.2,2.1)]以及其他类型胃癌[1.6(1.1,2.1)],与 HBV 的 SIR 均具有统计学差异。

2.5 胃癌的分化程度与 HBV 感染之间的关系 计算高、中、低分化程度胃癌的期望值、观察值及 SIR。低分化癌的总数为 1 641 例,HBV 阳性例数为 228 例,中分化癌的总例数为 440 例,其中 HBV 阳性例数为 59 例,高分化癌总数为 142 例,其中 HBV 阳性例数为 12 例,分析示中分化癌[1.7(1.5,1.9)]、低分化癌[1.6(1.2,2.1)]的 SIR 均具有统计学差异,而高分化癌[1.0(0.5,1.8)]的 SIR 无统计学差异。

2.6 3 种不同胃部肿瘤与 HBV 感染之间的关系 胃癌、胃间质瘤与 HBV 的 SIR 分别为 1.6(1.5,1.8)、1.8(1.2,2.6),具有统计学差异,而胃类癌与 HBV 关系的 SIR[1.1(0.3,2.8)]则无统计学差异,见表 4。

表 4 3 种胃肿瘤分别与 HBV 关系的统计结果

肿瘤类型	n	HBV 观察值	期望值	SIR(95%CI)
胃癌	3 292	443	269.5	1.6(1.5~1.8)*
间质瘤	195	29	16.0	1.8(1.2,2.6)*
类癌	46	4	3.7	1.1(0.3,2.8)

*:SIR 的 95%CI 不包括 1,结果具有统计学差异

3 讨论

胃癌是我国高发癌症之一,其在我国的发病率仅

次于肺癌,位居第 2,病死率位居第 1^[9]。虽然胃镜加上病理活检可以明确诊断大部分胃癌,但是在我国胃癌早期诊断率仍较低,患者在明确诊断的时候往往已发生局部或远处转移,即使加上化疗和放疗等综合治疗手段,其 5 年生存率仅为 10%~20%,预后极差,但是现在仍无明显有效的手段可以改变胃癌的治疗现状,所以提供更多其他的临床证据用来提示胃癌显得尤为重要。

在本研究中,以回顾性分析为基本手段,把肝癌患者作为阳性对照,结合全国和东部地区的 HBV、HCV 的发病率,探讨了胃肿瘤与肝炎病毒之间的关系。结果显示,HBV 与胃癌、胃间质瘤的发生具有相关性(表 1、4),但 HCV 与胃癌则无(表 1)。HBV 与胃类癌也无相关性(表 4)。同时,本研究还对 HBV 与胃癌关系进行了更为详细的分析,不仅统计了胃癌发生与 HBV 的关系,还分析了不同年龄段、不同地区、不同病理类型以及不同分化程度胃癌与 HBV 的关系。结果显示,与肝癌统计结果一致,在胃癌组中,HBV 与胃癌在不同年龄段、不同区域均有相关性,这提示 HBV 对于胃癌发生的影响具有普遍性(表 2、3)。

将胃癌按病理类型分类后进行分析可见,无论是哪种病理类型(管状/乳头状腺癌,黏液腺癌/印戒细胞癌,其他病理类型胃癌),HBV 均与此有一定关系,提示 HBV 对各种病理类型的胃癌的发生均具有相关性,但是需要进一步的机制研究才能明确。

在胃癌分化程度上,HBV 与低分化和中分化胃癌的发生均具有一定关系,而对高分化癌则无,可见 HBV 对分化程度较差的胃癌的发生、发展具有一定的影响,提示 HBV 感染可能会推动胃癌的疾病进展。

目前考虑胃癌与 HBV 关系的发病机制可能性为:(1)免疫系统功能紊乱。与 HIV 相似,HBV 会侵犯人体的免疫细胞,干扰人体免疫系统的功能^[10],导致免疫功能障碍,而免疫系统出现障碍后易引起各种癌症的发生。(2)幽门螺杆菌(Hp)和 HBV 相互作用。有相关文献显示 HBV 与鼻咽癌的发病有关^[11],那么极有可能 HBV 和 EBV 的相互作用能促进鼻咽癌的发生、发展,而目前已经有大量的研究表明,Hp 能影响胃癌的发生、发展^[12],所以由此推断,Hp 和 HBV 的相互作用也能影响胃癌的发生、发展。(3)门脉高压性胃病。已知多数的 HBV 感染会引起慢性乙型肝炎从而导致肝硬化,诱发食管胃底静脉曲张,并出现门脉高压性胃病,而门脉高压性胃病又会造成胃部淤血并引起一系列胃黏膜的损伤^[13],而胃黏膜损伤过度也有导致癌症发生的风险。

目前猜测胃间质瘤与 HBV 的相关性可能性为:因胃间质瘤是有胃间叶组织发生、发展而来,而 CD117 检测被认为是诊断的“金标准”,故和 HBV 诱发胃癌相类似,免疫系统的异常也可能导致胃间质瘤发病。

综上所述,HBV 与胃癌及胃间质瘤的发生、发展有一定的关系,而且在胃癌中,不分年龄,不分地域,不分病理类型,其发生均与 HBV 有相关性,并且只与中低分化的胃癌相关;这都说明,HBV 与胃癌及胃间质瘤的发生关系密切;因此,如果能控制 HBV 的感染,减少 HBV 感染的人数,那么将会对降低胃癌及胃间质瘤发病率起着积极作用;但 HBV 与胃癌及胃间质瘤之间关系的分子机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] JEONG S, TONG Y, SHA M, et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of distinctive characteristics between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17292-17300.
- [2] BEN Q, LI Z, LIU C, et al. Hepatitis B virus status and risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: a case-control study from China[J]. *Pancreas*, 2012, 41(3):435-440.
- [3] LI X, ZHENG Y, ZHU H, et al. Risk of onset of hematological malignancies in patients infected with the hepatitis B virus: results from a large-scale retrospective cohort study in china[J]. *Acta Haematol*, 2017, 137(4):209-213.
- [4] WEI X, QIU M, JIN Y, et al. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases[J]. *British J Cancer*, 2015, 112(7):1283-1290.
- [5] KAMIZA A B, SU F, WANG W, et al. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):861.
- [6] WEI X L, LUO H Y, LI C F, et al. Hepatitis B virus infection is associated with younger median age at diagnosis and death in cancers[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(1):152-159.
- [7] 陈园生,王富珍,郑徽,等.我国六个区域 2006 年 1~59 岁人群乙型肝炎病毒感染现状及疫苗接种情况分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18(1):14-18.
- [8] LIU J, ZHANG S, WANG Q, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(1):80-86.
- [9] 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(2):81-85.
- [10] 李晓阳,王金英,李致远,等.肿瘤患者肝炎病毒感染分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(11):2342-2344.
- [11] YE Y F, XIANG Y Q, FANG F, et al. Hepatitis B virus infection and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern china[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(11):1766-1773.
- [12] LEJA M, AXON A, BRENNER H. Epidemiology of helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1):3-7.
- [13] 凌成军,刘红星,宋淑俊.探讨肝硬化患者门脉高压性胃病的临床特点及其与肝功能分级、食管静脉曲张的关系[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 15(1):69-71.