

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.020

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191223.1348.004.html>(2019-12-23)

HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 突变与 GGT/ALT 联合分析对 HBV-HCC 的早期诊断价值研究*

邱顺华¹, 金李芬², 张德文¹, 刘勇³

(四川省自贡市第三人民医院:1. 检验科;2. 药剂科;3. 心内科, 643020)

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)基因核心启动子(BCP)区 1762/1764 和前 C 区 1896 基因突变与血清 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)联合分析对 HBV 相关性肝细胞癌(HBV-HCC)的诊断价值。**方法** 收集 2015 年 9 月至 2018 年 6 月经该院确诊(HBV DNA \geq 1 000 IU/mL)的 HBV 相关疾病患者 159 例,其中慢性乙型肝炎(CHB)63 例,肝硬化 50 例,HBV-HCC 46 例;比较各组患者 GGT 与 ALT 水平;采用扩增阻滞突变系统荧光 PCR(ARMS-PCR)法检测 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 突变。**结果** HBV-HCC 组患者的血清 GGT 水平和 GGT/ALT 比值均高于肝硬化组和 CHB 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。HBV-HCC 组、肝硬化组、CHB 组的 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变率分别为 91.30%、84.00%、22.22%,HBV-HCC 组与 CHB 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 HBV-HCC 组与肝硬化组比较差异无统计学意义($P>0.05$);HBV 基因前 C 区 1896 突变率分别为 84.78%、64.00%、39.68%,HBV-HCC 组与 CHB 组和肝硬化组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变型与未突变型和前 C 区 1896 突变型与未突变型的 GGT/ALT 比值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。诊断 HBV-HCC 的受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,BCP 区 1762/1764 突变检测联合 GGT/ALT 比值时,诊断灵敏度为 71.70%、特异度为 83.20%;前 C 区 1896 突变检测联合 GGT/ALT 比值时,诊断灵敏度为 87.00%、特异度 73.50%;BCP 区和前 C 区突变检测联合 GGT/ALT 比值时,诊断灵敏度为 93.50%、特异度为 74.30%。**结论** HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变、前 C 区 1896 突变和 GGT/ALT 比值均与 HBV-HCC 发生相关,三者联合分析对 HBV-HCC 的早期诊断具有临床应用价值。

[关键词] 乙型肝炎病毒相关性肝癌;核心启动子区 1762/1764;前 C 区 1896; γ -谷氨酰转氨酶;丙氨酸氨基转移酶

[中图分类号] R446.19

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)09-1460-04

Study on early diagnostic value of combined analysis of hepatitis B virus gene basal core promoter region 1762/1764 and pre-core region 1896 mutation with GGT/ALT in hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma*

QIU Shunhua¹, JIN Lifeng², ZHANG Dewen¹, LIU Yong³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Cardiology, Zigong Municipal Third People's Hospital, Zigong, Sichuan 643020, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of combined analysis of hepatitis B virus(HBV) gene basal core promoter (BCP) region 1762/1764 and pre-core (PC) region 1896 gene mutations with the GGT/ALT in hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC). **Methods** A total of 159 cases of hepatitis B related disease (HBV DNA levels \geq 1 000 IU/mL) in this hospital from September 2015 to June 2018 were collected, including 63 cases of chronic hepatitis B (CHB), 50 cases of liver cirrhosis (LC) and 46 cases of HBV-HCC. The levels of GGT and ALT were compared among the various groups. HBV gene BCP region 1762/764 and PC region 1896 mutations were determined by ARMS-PCR. **Results** The serum GGT level and GGT/ALT ratio in the HBV-HCC group were higher than those in the LC group and CHB group, the differences were statistically significant ($P<0.01$). The mutation rates of the HBV gene BCP1762/1764

* 基金项目:四川省自贡市卫生和计划生育委员会重点立项项目[卫自办发(2015)70 号 08];四川省自贡市科技局项目[自科发(2016)39 号 2016ZC09, 自科发(2017)40 号 2017ZC12]。 作者简介:邱顺华(1987-),主管检验技师,硕士,主要从事生物化学与分子生物学研究。

in the HBV-HCC, LC and CHB groups were 91.30%, 84.00% and 22.22% respectively, the differences between HBV-HCC group and CHB group were statistically significant ($P < 0.05$), while which between the HBV-HCC group and LC group showed no statistical significance ($P > 0.05$). The mutation rates of the HBV gene PC region 1896 in the HBV-HCC, LC and CHB groups were 84.78%, 64.00%, 39.68% respectively, the difference between HBV-HCC and CHB were statistically significant ($P < 0.05$). The GGT/ALT ratio mean values showed statistically significant differences between the HBV gene BCP1762/1764 mutant types and non-mutant types and between the PC region 1896 mutation types and non-mutation type ($P < 0.05$). The ROC curve analysis for the diagnosis of HBV-HCC showed that the sensitivity in the combined detection of BCP172/1764 mutations and the GGT/ALT ratio was 71.70% and its specificity was 83.20%; the sensitivity and specificity in the combine detection of PC 1896 mutations and the GGT/ALT ratio were 87.00% and 73.50% respectively; which in the combined detection of BCP172/1764 mutations, PC 1896 mutations and the GGT/ALT ratio were 93.50% and 74.30% respectively. **Conclusion** HBV gene BCP 1762/1764 mutations, PC region 1896 mutations and GGT/ALT ratio all are related to the HBV-HCC occurrence and their combined analysis has the clinical application value for early diagnosing HBV-HCC.

[Key words] hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma; basal core promoter region 1762/1764; precoreC 1896; gamma-glutamyltransferase; alanine transaminase

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染仍是一个全球性健康问题,全世界范围内有超过 3.5 亿人是 HBV 携带者,尤其在中国,HBV 携带者数量超过全球的 1/2 以上^[1]。原发性肝癌,即肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界最常见的恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤的第 6 位,病死率增长速度居癌症患者首位^[2]。HCC 的发病原因非常复杂,是由多种因素协同作用的结果。目前诊断 HCC 指标很多,但是 HCC 的早期诊断指标很少,且早期诊断比较困难,临床确诊病例多数已在中晚期,预后很差,寻找早期诊断技术势在必行。有研究表明,HBV 与 HCC 的发生密切相关,HBV 感染者发生 HCC 的危险性明显高于健康人群^[3-5]。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的病情轻重,主要由患者自身免疫力及 HBV 毒力所决定。病毒毒力经常由于病毒基因发生突变而增强,HBV 基因核心启动子(base core promoter, BCP)区和前 C 区基因是经常发生突变的区域,HBV 基因突变会改变病毒的生物特征,与乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)的状态、HBV DNA 的复制能力及疾病严重程度密切相关^[6-8]。有研究报道,BCP 区 1762/1764 位点突变、前 C 区 1896 位点突变与 HBV 相关性 HCC(HBV-HCC)密切相关^[9]。有研究发现,CHB 患者的血清 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)及丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)都有不同程度的升高,而且 HBV-HCC 患者的 GGT 水平升高更明显^[10]。因此,本文拟通过检测 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 位点突变对 CHB 患者进行分层分析,然后联合检测 GGT、ALT 水平,利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HBV 基因突变与 GGT/ALT 比值

联合应用对 HBV-HCC 的临床早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 9 月至 2018 年 6 月本院门诊和住院确诊的 HBV DNA ≥ 1000 IU/mL 的 HBV 相关疾病患者 159 例,其中男 112 例,女 47 例;年龄 16~90 岁,平均(51.81 \pm 12.85)岁。患者均自愿接受 HBV 基因检测,所有的试验都是体外试验,本研究采用的检测技术已通过了医院伦理委员会审查。159 例患者中 CHB 63 例(CHB 组),肝硬化 50 例(肝硬化组),HBV-HCC 46 例(HBV-HCC 组);同时比较患者的首次生化指标 ALT 和 GGT 水平。HBV 相关疾病的诊断标准:参照《CHB 诊断标准(2015 年版)》和《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》。排除标准:(1)重叠或合并感染其他肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒;(2)非 HBV 性肝硬化;(3)其他非 HBV 感染导致的肝癌;(4)伴有其他恶性肿瘤病史。患者血清标本,分装于 1.5 mL 离心管内,置于-20℃保存备用。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

仪器:SLAN-96P 实时荧光定量 PCR 仪购自上海宏石有限公司,生物安全柜购自山东博科生物产业有限公司,离心机购自珠海黑马医学有限公司。试剂:HBV DNA 定量检测试剂盒由湖南圣湘生物科技有限公司提供;HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 突变检测试剂盒由武汉百泰基因公司提供。

1.2.2 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 突变检测

基因突变检测是采用扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)荧光 PCR

(ARMS-PCR)法,该方法可以精确测定单一碱基突变^[11]。具体原理:设计两条特异性引物 A 和 B,对野生型和突变型序列的扩增效率不同,造成样本在两种 PCR 反应液下得到的 Ct 值也不同。试验操作步骤按照试剂盒说明书进行,(1)样本制备:取待测血清或血浆 100 μL ,加入等量溶液 A (即 100 μL),混匀后 13 000 r/min 离心 5 min;弃上清液,加入 50 μL 溶液 B,充分混匀后,100 $^{\circ}\text{C}$ 加热(10 \pm 1) min;然后 13 000 r/min 离心 5 min,取上清液待测。(2)加样:按所需检测样品个数,将 PCR 反应液 A、B 各分装至 PCR 管,每管 45 μL 。然后分别加入处理后的样品上清液各 5 μL ,5 000 r/min 离心 10 s,放入荧光 PCR 仪器中。(3)扩增循环程序如下:50 $^{\circ}\text{C}$ 预热 2 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 延申 1 min,40 个循环[60 $^{\circ}\text{C}$ 时收集羧基荧光素(FAM)通道荧光]。(4)分析结果:分别记录标本以 PCR 反应液 A 和反应液 B 扩增所得 Ct 值、记为 Ct(A)和 Ct(B)。突变与否通过测定 $\Delta\text{Ct} = |\text{CtA} - \text{CtB}|$ 来判断。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,然后两两多重比较;两组间均值比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者血清 GGT 水平及 GGT/ALT 比值比较

3 组患者血清 GGT 水平比较,差异有统计学意义($F = 9.248, P < 0.01$);HBV-HCC 组与肝硬化组、CHB 组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),而 CHB 组与肝硬化组比较差异无统计学意义($P = 0.374$)。3 组患者的 GGT/ALT 比较,差异有统计学意义($F = 23.672, P < 0.01$);HBV-HCC 组与肝硬化组、HBV-HCC 组与 CHB 组、CHB 组与肝硬化组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者血清 GGT 水平及 GGT/ALT 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	CHB 组 ($n = 63$)	肝硬化组 ($n = 50$)	HBV-HCC 组 ($n = 46$)
GGT(U/L)	134.57 \pm 177.55 ^a	95.18 \pm 115.71 ^a	288.91 \pm 361.79
GGT/ALT	0.66 \pm 0.86 ^{ab}	1.75 \pm 2.12 ^a	4.05 \pm 4.09

^a: $P < 0.01$,与 HBV-HCC 组比较;^b: $P < 0.05$,与肝硬化组比较。

2.2 3 组患者 HBV 基因突变率比较

HBV-HCC 组、肝硬化组和 CHB 组患者的 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变率分别为 91.30%、84.00%、22.22%,HBV-HCC 组与 CHB 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 48.064, P = 0.001$),HBV-HCC 与肝硬化组患者突变率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.596,$

$P = 0.440$);HBV-HCC 组、肝硬化组和 CHB 组患者的 HBV 基因前 C 区 1896 突变率分别为 84.78%、64.00%、39.68%,HBV-HCC 组与 CHB 组、肝硬化组患者比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 22.309, 5.373, P = 0.001, 0.020$)。HBV-HCC 组同时发生 HBV 前 C 区 1896 和 BCP 区 1762/1764 位点突变的患者比例为 78.26%,明显高于 CHB 组和肝硬化组($\chi^2 = 73.619, 8.260, P = 0.000, 0.004$),见表 2。

表 2 3 组患者的 HBV 基因突变情况比较[n (%)]

组别	n	BCP 突变型	PC 突变型	(BCP+PC) 突变型
CHB 组	63	14(22.22) ^a	25(39.68) ^a	0 ^a
肝硬化组	50	42(84.00)	32(64.00) ^b	25(50.00) ^b
HBV-HCC 组	46	42(91.30)	39(84.78)	36(78.26)

BCP 突变型:BCP 区 1762/1764 突变;PC 突变型:前 C 区 1896 突变;(BCP+PC) 突变型:BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 同时突变;^a: $P < 0.01$,^b: $P < 0.05$,与 HBV-HCC 组比较。

2.3 HBV 基因是否突变的 GGT/ALT 比值比较

HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变型患者的 GGT/ALT 比值明显高于未突变型($P < 0.05$);HBV 前 C 区 1896 突变型患者的 GGT/ALT 比值也明显高于前 C 区 1896 未突变患者($P < 0.05$),见表 3。

表 3 HBV 基因是否突变的 GGT/ALT 比值比较($\bar{x} \pm s$)

基因	BCP 区 1762/1764	前 C 区 1896
突变型	2.65 \pm 3.39	2.41 \pm 3.28
未突变型	0.92 \pm 1.32	1.35 \pm 2.08
t	4.523	2.494
P	0.001	0.014

2.4 HBV 基因突变检测联合 GGT/ALT 比值对 HBV-HCC 诊断的 ROC 曲线分析

BCP 区 1762/1764 联合 GGT/ALT、前 C 区 1896 联合 GGT/ALT 或二者同时检测联合 GGT/ALT,诊断 HBV-HCC 的 ROC 曲线面积均较大,灵敏度和特异度均较高,HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 联合 GGT/ALT 诊断 HBV-HCC 的曲线下面积(ACU)、灵敏度和特异度,见表 4。

表 4 HBV 基因突变检测联合 GGT/ALT 对 HBV-HCC 诊断的 ROC 曲线分析指标

项目	P	ACU	灵敏度(%)	特异度(%)
1+3	< 0.01	0.861	71.70	83.20
2+3	< 0.01	0.859	87.00	73.50
1+2+3	< 0.01	0.874	93.50	74.30

1:BCP 区 1762/1764;2:前 C 区 1896;3:GGT/ALT。

3 讨 论

慢性 HBV 感染是我国最严重的健康问题之一,乙型肝炎(乙肝)患者病情轻重主要由患者自身免疫

功能和病毒毒力所决定。HBV 感染的三部曲是“CHB→肝硬化→肝癌”,CHB 患者有大约 25% 会发展为肝硬化或肝癌^[12]。如何早期预防和诊断 HBV-HCC,是目前重要难题,本研究认为,首先需要对 HCC 发生的高危人群(CHB 患者和肝硬化患者)进行有效的分层管理,然后定期监测乙肝患者的肝功能生化指标和病毒基因突变,从而可能在预防和早期诊断 HCC 起到积极作用。

血清 GGT 主要来源于肝胆系统,当肝细胞受损,或肝胆系统出现堵塞,都会使 GGT 水平升高,同时肝癌细胞也会分泌 GGT。而当肝细胞受损时,ALT 可以释放入血液系统,造成血液中的 ALT 水平升高,而肝癌细胞会浸润组织,使正常肝细胞受损^[13]。有文献表明,GGT 和 GGT/ALT 比值可以用于诊断原发性肝癌,但存在较高的假阳性^[10]。本文选择慢性 HBV 携带者作为研究对象,结果显示 HBV-HCC 患者的血清 GGT 水平和 GGT/ALT 比值均明显高于肝硬化和 CHB 患者,说明监测 GGT 和 GGT/ALT 比值对 HBV-HCC 患者的诊断具有一定的临床应用价值。

HBV 基因突变位点检测方法主要有基因芯片法、直接测序法、ARMS-PCR 法,以及传统的 PCR-单链构象多态性(SSCP)法、SOMA 质谱法、毛细管电泳等。ARMS-PCR 法检测了 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 双突变和前 C 区 1896 位点突变,该方法可以准确检测突变株 HBV 的存在,能够在早期提供 HBV 基因突变的情况,同时检测方法快速方便^[11]。CHB 患者的 HBV 基因前 C 区 1896、BCP 区 1762/1764 突变是 HBV-HCC 发生的高危因素^[14]。前 C 区和 BCP 区突变可抑制 HBeAg 的表达,但是病毒复制可能未停止,意味着严重的肝脏损害,并导致疾病进展^[9,15]。本研究表明,HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变率比较,HBV-HCC 组的突变率明显高于 CHB 组,而 HBV-HCC 组与肝硬化组比较突变率相当,表明 CHB 患者 HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变与肝癌和肝硬化的发生、发展密切相关,但不能单独作为区分肝硬化进展为肝癌的标记物。HBV 基因前 C 区 1896 突变率比较发现,HBV-HCC 组与 CHB 组和肝硬化组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),该结果表明 HBV 基因前 C 区 1896 突变与 HBV-HCC 高度相关。

HBV 基因 BCP 区 1762/1764 和前 C 区 1896 联合 GGT/ALT 分析发现,HBV 基因 BCP 区 1762/1764 突变型和前 C 区 1896 突变型的患者 GGT/ALT 比值明显高于未突变型,说明发生 BCP 区和前 C 区突变后,GGT 升高的速度更快。可能原因:(1)病毒发生 BCP 区或前 C 区突变时,病毒毒力增强,持续对肝细胞造成损害,从而使肝细胞通透性增加;(2)病毒基因发生突变,可能促进肝细胞恶化,从而恶化的肝

细胞增加了合成 GGT 的活性^[16-17]。

HBV 基因突变检测联合 GGT/ALT 对 HBV-HCC 的诊断 ROC 曲线分析发现:无论是 BCP 区 1762/1764 突变检测联合 GGT/ALT,还是前 C 区 1896 突变检测联合 GGT/ALT,或二者同时检测联合 GGT/ALT,诊断 HBV-HCC 的 ROC 曲线面积均较大($ACU > 0.80$),灵敏度和特异度均较高($> 70.00\%$)。结果表明,通过 HBV 基因突变与常见生化指标 GGT 和 GGT/ALT 的联合分析,可以提高 HBV-HCC 的诊断性能,有可能成为 HBV-HCC 早期诊断的重要提示指标。

HBV-HCC 的诊断,需要结合多方面因素进行。本研究提供一个思路和方法,可对慢性 HBV 感染患者的 HBV 基因突变进行监测,对乙肝患者进行分层管理;通过联合分析常用的生化指标,定期进行筛查,可能对 HBV-HCC 早期预防和诊断提供重要的临床价值。

参考文献

- [1] SCHOEMAN J C, HOU J, HARMS A C, et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B [J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 1-13.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2015 [J]. *A Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [3] XU W, YU J, WONG V W. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(3): 291-298.
- [4] XIE M, YANG Z, LIU Y. The role of HBV-induced autophagy in HBV replication and HB related-HCC [J]. *Life Sciences*, 2018, 205: 107-112.
- [5] FAKO V, WANG X W. Molecular Carcinogenesis of HBV-Related HCC [M]. Singapore: Springer, 2018: 143-162.
- [6] WEI F F, ZHENG Q L, LI M Y, et al. The association between hepatitis B mutants and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(19): e6835.
- [7] 周明莉, 蔡爱玲, 王雪峰, 等. 乙肝病毒 C 基因启动子基因变异的检测及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2012, 4(3): 186-188.
- [8] 董绍斌, 王富珍, 张爽, 等. 原发性肝癌合并 HBV 感染者的 HBV 基因特征分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(2): 92-97. (下转第 1467 页)

- [3] 高传玉,冯宁. 冠状动脉粥样硬化血管影像学进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(5): 397-403.
- [4] 王军,龙书敬,景绍武,等. 胸部肿瘤放射治疗后急性左心室功能损伤剂量体积因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(4): 326-330.
- [5] 王军,王祎,程云杰,等. 三维放疗急性放射性心脏损伤类型及影响因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(3): 213-216.
- [6] 张新超,于学忠,陈凤英,等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262.
- [7] HAMMC W, BASSAND J P, AGEWALL S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(3): 171-228.
- [8] 严金川. 实施区域化协同救治是未来中国急性冠状动脉综合征救治的必由之路[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(11): 961-963.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 73-80.
- [10] STEWART F A, SEEMANN L, HOVING S, et al. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention [J]. *Clin Oncol*, 2013, 25(10): 617-624.
- [11] KAREN G, SASKE H, INGER S, et al. Local heart irradiation of ApoE^{-/-} mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis [J]. *Radio Oncol*, 2012, 105(3): 358-364.
- [12] CARRICK D, HAIG C, MAZNYCZKA A M, et al. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction [J]. *Hypertension*, 2018, 72(3): 720-730.
- [13] 彭信怡, 苏文, 陈晖, 等. 高血压病史与高血压状态对急性冠脉综合征患者预后的影响[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(3): 275-278.
- [14] 龙书敬, 王军, 王祎, 等. 急性放射性心脏损伤不同分级标准比较研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(6): 469-472.
- [15] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017: 4.

(收稿日期: 2019-06-30 修回日期: 2019-12-13)

(上接第 1463 页)

- [9] 胡晨波, 严荣妹, 金宏慧, 等. 慢性乙型肝炎患者 HBV 前 C 区 G1896A、核心启动子 1762/1764 变异与乙型肝炎自然史、血清 HBsAg 定量及疾病程度的相关性[J]. 肝脏, 2017, 22(11): 1013-1016.
- [10] 杨建功, 何晓峰, 黄兵, 等. 血清 GGT 水平与 GGT/ALT 和 AST/ALT 比值联合分析对 AFP 阴性的原发性肝癌的诊断价值研究[J]. 江苏医药, 2012, 38(22): 2725-2726.
- [11] 程鹏飞, 刘绪, 余敏, 等. 乙型肝炎病毒基因组 C 区启动子突变位点新型检测方法的建立、验证及初步应用[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(10): 1313-1320.
- [12] ZHENG J X, ZENG Z, ZHENG Y Y, et al. Role of hepatitis B virus base core and precore/core promoter mutations on hepatocellular carcinoma in untreated older genotype C Chinese patients [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(10): e423-431.
- [13] 靳敏, 李瑞祥. 血清 GGT 和 GGT/ALT 比值在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 广西医科大学学报, 2002, 19(2): 208-209.
- [14] 顾清, 王虹. 乙型肝炎病毒相关性肝癌的高危因素分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(2): 171-174.
- [15] 杨华文, 朱燕, 姚亚超, 等. HBV 前 C 区 G1896A 和 G1899A 促进 e 抗原血清学转换[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 990-993.
- [16] YANG J G, HE X F, HUANG B, et al. Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(4): 743.
- [17] 杨旭宁. 血清 ALT、AST、GGT 水平检测与乙型肝炎患者肝功能的关联性及其病情判断的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(12): 2177-2177.

(收稿日期: 2019-07-25 修回日期: 2019-12-05)