

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

乙肝病毒感染状态及表面抗原/抗体水平与结肠癌分期和预后的关联

林鑫, 刘进生

引用本文:

林鑫, 刘进生. 乙肝病毒感染状态及表面抗原/抗体水平与结肠癌分期和预后的关联[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(02): 82–85.

LIN Xin, LIU Jinsheng. Correlation Between States of Hepatitis B Virus Infection, Levels of Hepatitis B Surface Antigens/Antibodies and Staging, Prognosis of Colon Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(02): 82–85.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0683>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与结直肠癌临床病理特征的关系](#)

Relation Between Metabolic Parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1006–1012 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0665>

[那可丁对人结肠癌5-Fu耐药细胞株HT-29/5-Fu、LoVo/5-Fu及SW480/5-Fu耐药性的影响](#)

Effect of Noscaphine on Drug Resistance of 5-Fluorouracil-resistant Human Colon Cancer Cell Lines HT-29/5-Fu, LoVo/5-Fu and SW480/5-Fu

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 696–701 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1927>

[miRNA-125a靶向调控SMURF1对结肠癌生物学行为的影响](#)

miRNA-125a Targets SMURF1 to Regulate Biological Behavior of Colon Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(02): 138–143 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0958>

[不同原发部位结肠癌的临床病理及预后分析](#)

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Colon Cancer Patients with Different Primary Locations

肿瘤防治研究. 2018, 45(09): 672–675 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0017>

[腹腔镜下右半结肠癌根治术“头侧-中央混合入路方式”近期疗效评价](#)

Short-term Efficacy of "Head-central Mixed Way" in Laparoscopic Radical Operation of Right Colon Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(12): 827–830 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0402>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0683

• 临床研究 •

乙肝病毒感染状态及表面抗原/抗体水平与结肠癌分期和预后的关联

林鑫¹, 刘进生²**Correlation Between States of Hepatitis B Virus Infection, Levels of Hepatitis B Surface Antigens/Antibodies and Staging, Prognosis of Colon Cancer**LIN Xin¹, LIU Jinsheng²

1. Department of Oncology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China



Abstract: Objective To observe the states of hepatitis B virus infection and the expression levels of HBsAg and HBsAb in patients with colon cancer, and to analyze their correlation with the staging and prognosis of colon cancer. **Methods** We collected 85 cases of colon cancer treated in Fujian Provincial Hospital. SPSS 16.0 software was used to retrospectively study the possible influence of hepatitis B virus infection on the infiltration depth, regional lymph node metastasis and distant metastasis in patients with colon cancer. **Results** There was no statistically significant difference between the states of hepatitis B virus infection and the depth (T), the regional lymph node metastasis (N) of colon cancer ($P=0.331$, $P=0.098$). However, the metastatic disease of regional lymph node in subgroup of hepatitis-B-positive colon cancer was significantly lower than that in hepatitis-B-negative colon cancer (8.1% vs. 17.8%). The level of serum HbsAb in patients without regional lymph node metastasis was higher than that with regional lymph node metastasis (240.111 mIU/ml vs. 178.161 mIU/ml). There was statistically significant difference between the states of hepatitis B virus infection and the distant metastasis (M), liver metastasis ($P<0.001$). Meanwhile, both subgroups of positive hepatitis B with infection and vaccine showed significant statistical differences when comparing with hepatitis B negative in the event of the probability of liver metastases ($P=0.039$ and $P<0.001$). **Conclusion** The high expression of serum HBsAb might have a potential inhibitory effect on region lymph node metastases in patients with colon cancer. The state of positive hepatitis B expression shows a significantly negative correlation with distant metastases, especially liver metastases. The states of hepatitis B virus infection and the levels with serum HbsAg/HbsAb influence the staging and prognosis of patients with colon cancer significantly.

Key words: Colon cancer; States of hepatitis B virus infection; Lymph node metastasis; Liver metastasis

摘要: 目的 观察结肠癌患者乙肝病毒感染状态及表面抗原/抗体水平, 分析其与结肠癌分期的关联, 从而间接评估结肠癌患者合并乙型肝炎对其预后的影响。**方法** 收集福建省立医院收治的85例结肠癌患者, 采用SPSS16.0统计软件回顾性分析乙肝病毒感染状态对结肠癌浸润深度、区域淋巴结转移和远处转移的影响。**结果** 乙肝病毒感染状态对结肠癌原发灶浸润深度(T) ($P=0.331$) 和结肠癌区域淋巴结转移(N)的影响差异无统计学意义($P=0.098$)。合并乙肝病毒阳性的结肠癌患者其区域淋巴结转移度明显低于乙肝病毒阴性的亚组(8.1% vs. 17.8%), 且无区域淋巴结转移的结肠癌患者血清中HbsAb水平较发生淋巴结转移的亚组患者明显升高(240.111 mIU/ml vs. 178.161 mIU/ml)。乙肝病毒感染状态对结肠癌患者发生远处转移(M)以及肝转移的影响差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$)。不论是乙肝病毒感染还是乙肝疫苗相关的乙肝病毒阳性患者, 肝转移发生率均显著低于乙肝病毒阴性的患者($P=0.039$, $P<0.001$)。**结论** 结肠癌合并乙肝病毒表面抗体水平高表达对区域淋巴结转移可能具有潜在的抑制作用。乙肝病毒阳性对结肠癌发生远处转移(尤其对肝转移)呈显著性负相关。乙肝病毒感染状态以及表面抗原/抗体水平显著性影响结肠癌患者的分期及预后。

收稿日期: 2017-06-13; 修回日期: 2017-09-27

作者单位: 1. 350001 福州, 福建省立医院肿瘤内科;
2. 350001 福州, 福建省立医院胃肠外科

作者简介: 林鑫(1984-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事结肠和乳腺恶性肿瘤的研究

关键词: 结肠癌; 乙肝病毒感染状态; 淋巴结转移; 肝转移

中图分类号: R735.3⁺5

文献标识码: A

0 引言

结肠癌是临床上较为常见的消化道肿瘤之一,根据美国NCCN指南,TNM分期的不同决定着患者是否有接受根治性手术的机会,并一定程度上决定着预后。结肠癌最易出现的远处转移为肝转移^[1],且是导致患者死亡的最主要因素。有研究报道,大约15%~25%的大肠癌患者确诊时合并肝转移^[2]。我国乙肝阳性人数较多,乙肝病毒感染状态的检测临床上多通过血检乙肝二对半。乙肝二对半又称乙肝五项,其意义在于检测是否感染乙肝病毒(HBV)及感染的具体情况,可对HBV复制水平进行检测,区分大、小三阳,以及对乙肝疫苗接种状态进行评估等。本研究通过观察近一年多来我院收治的结肠癌患者的临床资料,回顾性分析乙肝病毒感染状态(即乙肝二对半状态)及表面抗原/抗体水平与结肠癌分期的关联,以期间接评估结肠癌患者合并乙肝病毒阳性对其预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2016年1月至2017年4月我院收治的、经组织病理学确诊的结肠癌患者。全部患者预计生存时间均>3月、KPS评分>60分。排除直肠癌、原发灶病理未明确、合并其他部位恶性肿瘤、孕妇、产后1年内发现肠癌患者以及住院期间未接受肝脏CT或MR增强影像扫描检查的患者。

1.2 研究内容

记录资料包括患者性别、年龄、原发灶病理类型、肿瘤原发肠段部位、浸润深度(T分期)、是否发生淋巴结转移及其转移个数、是否存在肝转移等远处转移等资料。

1.3 诊断标准和定义

本研究85例患者均按第四版消化系统肿瘤WHO分类病理学诊断标准证实为腺癌。是否淋巴结转移及其转移个数均按手术送检记录情况为准。所有肝转移病例均经至少1名主管技师通过CT/MR增强扫描检查得出结论。TNM分期均按结肠癌NCCN指南(2015年第1版)标准。横结肠的近端2/3归为右半结肠,横结肠的远端1/3归为左半结肠。另外,本研究所提及淋巴结转移率=淋巴结转移病例数/亚组总病例数 $\times 100\%$;淋巴结转移度=淋巴结转移数/亚组中淋巴结检查总数 $\times 100\%$ 。

乙肝二对半是目前我国最常用的乙肝病毒感染检测血清标志物;亦为我国临床评估乙肝病毒

感染状态的主要手段。乙肝二对半中第1项HbsAg是乙肝病毒表面抗原,为机体已经受到病毒感染的标志。第2项HbsAb是乙肝病毒表面抗体,为中和性抗体标志,临床上判断是否康复或是否有抵抗力的主要标志。第3项HbeAg是乙肝病毒e抗原,为病毒复制标志。第4项HbeAb是乙肝病毒e抗体,为病毒复制停止标志,病毒复制减少,传染性较乙肝病毒弱。第5项HbcAb是乙肝病毒核心抗体,为曾经感染过或正在感染者都会出现的标志,不能区分近期感染乙肝病毒或曾经有过乙肝病毒感染。临床上因乙肝病毒自然感染未愈的过程中,乙肝二对半表达情况大致可呈现如下几种:(1)第1项阳性;(2)第1、3项阳性;(3)第1、3、5项阳性(乙肝“大三阳”);(4)第1、4、5项阳性(乙肝“小三阳”);(5)第2、4、5项阳性;(6)第4、5项阳性;(7)第2、5项阳性;(8)第2项阳性。后2种情况可由乙肝疫苗成功接种后出现,本研究定义为乙肝疫苗相关乙肝病毒阳性,其余情况本研究定义为乙肝病毒感染相关乙肝病毒阳性。

1.4 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件 χ^2 检验对所收集的数据进行统计分析,并估计相对危险度及95%可信区间(95%CI)。观察亚组间是否存在统计学差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌患者一般资料

本研究收集的85例结肠癌患者中,年龄为25~85岁,其中男51例、女34例。右半结肠癌37例、左半结肠癌48例。病理类型均为管状腺癌或以管状腺癌为主的混合型癌。按结肠癌NCCN指南(2015年第1版)标准,I期2例、IIa期9例、IIb期17例、III期18例、IV期39例(其中31例发生肝转移,占本研究患者例数的36.5%)。乙肝病毒阳性的共46例(其中HbsAg表达阳性的9例,HbsAb表达阳性的37例),乙肝病毒阴性的39例。

2.2 乙肝病毒感染状态与结肠癌原发灶浸润深度的关系

85例结肠癌患者中原发灶浸润深度达到T4的有61例、未达T4的有24例。将患者原发灶浸润深度是否达到T4与乙肝病毒是否阳性进行单因素卡方检验进行比较,分析乙肝病毒阳性对结肠癌浸润深度的影响。结果显示差异无统计学意义($\chi^2=0.946$, $P=0.331$),其相对危险度为0.620,

95%CI: 0.236~1.630。

2.3 乙肝病毒感染状态与结肠癌区域淋巴结转移的关系

2.3.1 乙肝病毒感染状态对区域淋巴结转移的影响 85例结肠癌患者中发生区域淋巴结转移的共53例, 其中伴有乙肝病毒阳性的25例、乙肝病毒阴性的28例。将患者是否发生区域淋巴结转移与乙肝病毒是否阳性进行单因素卡方检验进行比较, 分析乙肝病毒阳性对发生区域淋巴结转移的影响。结果显示差异无统计学意义 ($\chi^2=2.737$, $P=0.098$), 其相对危险度为0.468, 95%CI: 0.189~1.159。

2.3.2 乙肝病毒感染状态对区域淋巴结转移度的影响 合并乙肝病毒阳性的结肠癌患者其区域淋巴结送检的共有1 065枚, 其中86枚阳性, 淋巴结转移度为8.1%。而乙肝病毒阴性的结肠癌患者其区域淋巴结送检的共有769枚, 其中137枚阳性, 淋巴结转移度为17.8%。

2.3.3 区域淋巴结转移与乙肝病毒表面抗原/抗体的表达 本研究发生区域淋巴结转移的53例患者中合并乙肝病毒表面抗原阳性的7例, 平均HbsAg为163.989 IU/ml; 合并乙肝病毒表面抗体阳性的18例, 平均HbsAb为178.161 mIU/ml。而无区域淋巴结转移的患者中合并乙肝病毒表面抗原阳性的2例, 平均HbsAg为152.255 IU/ml; 合并乙肝病毒表面抗体阳性的19例, 平均HbsAb为240.111 mIU/ml。

2.4 乙肝病毒感染状态与结肠癌远处转移的关系

2.4.1 乙肝病毒感染状态对远处转移的影响 85例结肠癌患者中发生远处转移的共39例, 其中伴有乙肝病毒阳性13例、乙肝病毒阴性26例。将患者是否发生远处转移与乙肝病毒是否阳性进行单因素卡方检验进行比较, 分析乙肝病毒阳性对结肠癌发生远处转移的影响。结果显示差异有统计学意义 ($\chi^2=12.538$, $P<0.001$), 其相对危险度为0.197, 95%CI: 0.078~0.497。

2.4.2 乙肝病毒感染状态对肝转移的影响 因结肠癌患者远处转移多发生于肝脏^[1], 本研究31例发生肝转移, 其中伴有乙肝病毒阳性8例、乙肝病毒阴性23例。将患者是否发生肝转移与乙肝病毒是否阳性进行单因素卡方检验进行比较, 分析乙肝病毒阳性对结肠癌肝转移的影响。结果显示差异有统计学意义 ($\chi^2=15.751$, $P<0.001$), 其相对危险度为0.146, 95%CI: 0.054~0.396。

2.4.3 肝转移与乙肝病毒表面抗原/抗体表达水

平的关系 本研究发生肝转移的患者中合并乙肝病毒表面抗原阳性的2例, 平均HbsAg为125.355 IU/ml; 合并乙肝病毒表面抗体阳性的6例, 平均HbsAb为148.310 mIU/ml。而无肝转移的患者中合并乙肝病毒表面抗原阳性的7例, 平均HbsAg为171.674 IU/ml; 合并乙肝病毒表面抗体阳性31例, 平均HbsAb为221.908 mIU/ml。

2.4.4 不同乙肝病毒阳性亚组对肝转移的影响 分别比较乙肝病毒阴性的结肠癌患者与乙肝病毒阳性的结肠癌患者中乙肝病毒感染相关乙肝病毒阳性组 (A组) 和乙肝疫苗相关乙肝病毒阳性组 (B组), 在肝转移发生率事件上差异是否依然存在统计学意义。结果显示, 不论是乙肝病毒感染还是乙肝疫苗相关的乙肝病毒阳性患者, 肝转移率均显著低于乙肝病毒阴性患者, 见表1。

表1 乙肝病毒感染和乙肝疫苗相关的乙肝病毒阳性患者与乙肝病毒阴性患者结肠癌肝转移的比较

Table1 Comparison of liver metastasis from colon cancer between hepatitis-B-negative patients and hepatitis-B-positive patients with hepatitis B virus infection or vaccine

Groups	n	Liver metastasis(%)	χ^2	OR	95%CI		P
					Lower	Upper	
Negative	39	26(66.7)					
Group A	9	2(22.2)	4.255*	7.000*	1.270*	38.574*	0.039*
Group B	37	6(16.2)	19.825*	10.333*	3.444*	31.006*	<0.001*

Notes: Group A: positive hepatitis B virus infection with infection; Group B: positive hepatitis B virus infection with vaccine; *: compared with hepatitis-B-negative patients

3 讨论

本研究结果显示是否合并乙肝病毒阳性对结肠癌原发灶浸润深度无影响 ($P=0.331$); 故暂无需进一步将乙肝病毒表面抗原/抗体水平与浸润深度进行关联性比较。查阅近期国内相关文献, 目前未发现有显著性影响的报道。

在区域淋巴结转移方面, 本研究结果显示是否合并乙肝病毒阳性对结肠癌区域淋巴结转移的影响差异无统计学意义 ($P=0.098$), 但发现合并乙肝病毒阳性的结肠癌患者其区域淋巴结转移度要明显低于乙肝病毒阴性的亚组 (8.1% vs. 17.8%)。进一步统计发生区域淋巴结转移的患者中合并乙肝病毒表面抗原阳性的患者平均HbsAg水平以及合并乙肝病毒表面抗体阳性的患者平均HbsAb水平, 将其与无区域淋巴结转移的亚组患者乙肝病毒表面抗原和抗体水平进行比较, 结果显示结肠癌患者血清HbsAg水平与区域淋巴结转移无明显关联 (163.989 IU/ml vs. 152.255 IU/ml,

$t=0.123$, $P>0.05$), 而无区域淋巴结转移的亚组患者血清中HbsAb水平明显高于有淋巴结转移的亚组患者(240.111 mIU/ml vs. 178.161 mIU/ml)。结肠癌患者HbsAb高水平表达可能对区域淋巴结转移具有潜在抑制作用。但考虑本研究属单中心回顾性临床研究, 样本量不足, 可能对研究结果造成偏倚。由于缺乏相关报道, 故而目前对乙肝病毒是否影响结肠癌淋巴结转移尚需存疑, 有待进一步前瞻性、多中心、大样本量研究加以佐证。

与此同时, 本研究结果显示是否合并乙肝病毒阳性对结肠癌患者发生远处转移以及肝转移均有影响(均 $P<0.001$)。且未发生肝转移的亚组患者不论HbsAg水平或是HbsAb水平均明显高于有肝转移的亚组患者(HbsAg: 171.674 IU/ml vs. 125.355 IU/ml; HbsAb: 221.908 mIU/ml vs. 148.310 mIU/ml), 推测乙肝病毒阳性的亚组患者其肝转移的发生率较乙肝病毒阴性的亚组患者要低。将乙肝病毒阳性患者划分为乙肝病毒感染相关乙肝病毒阳性和乙肝疫苗相关乙肝病毒阳性两个亚组进一步分析发现, 不论是乙肝病毒感染相关亦或是乙肝疫苗相关的乙肝病毒阳性患者, 其肝转移发生率均显著低于乙肝病毒阴性患者($P=0.039$ 和 $P<0.001$)。目前亦有相关研究报道, 乙肝病毒感染的结肠癌患者其肝转移发生率较非感染者的肝转移发生率要低^[3-5]。有学者认为乙肝病毒的侵袭激活并调强了肝脏的细胞免疫, 主要为Kupffer细胞(即肝脏的固定吞噬细胞)的上调等, 导致肝脏内环境的改变, 甚至导致肝组织纤维化, 影响了癌细胞的肝转移度, 不利于肿瘤细胞在肝脏的定植^[6], 从而增强了肝脏消灭或减弱外源性抗原的能力, 成为降低结肠癌肝转移发生率的一个有效

保护性因素。同时, 我们在近期相关研究亦得出了类似结论, 提示乙肝病毒阳性可降低结肠癌患者肝转移的发生率, 且为其独立危险因素^[7]。

参考文献:

- [1] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-17.
- [2] 苏学良. 大肠癌肝脏转移患者同期外科治疗的远期生存状况研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4): 618-21. [Su XL. Analysis of long-term outcomes in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis[J]. Zhongguo Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2016, 25(4): 618-21.]
- [3] 李皇保, 钱立元, 马冬. 结直肠癌肝转移与乙肝、肝硬化、脂肪肝的临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(9): 1122-5. [Li HB, Qian LY, Ma D. Clinical analysis of hepatic metastasis from colorectal cancer complicated by hepatitis B, liver cirrhosis or fatty liver[J]. Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi, 2011, 21(9): 1122-5.]
- [4] Qiu HB, Zhang LY, Zeng ZL, *et al.* HBV infection decreases risk of liver metastasis in patients with colorectal cancer: A cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(6): 804-8.
- [5] Augustin G, Brucketa T, Koroleja D, *et al.* Lower incidence of hepatic metastases of colorectal cancer in patients with chronic liver diseases: Meta-analysis[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(125): 1164-8.
- [6] 蓝球生, 褚忠华. 结直肠癌肝转移与乙肝病毒性肝炎及肝硬化关系研究进展[J]. 岭南现代临床外科, 2015, 15(2): 222-7. [Lan QS, Chu ZH. The research progress in the relationship between liver metastases of colorectal cancer and HBV infection, liver fibrosis[J]. Ling Nan Xian Dai Lin Chuang Wai Ke, 2015, 15(2): 222-7.]
- [7] Lin X, Lin M, Wei X, *et al.* Clinical Observation and Research to the Influential Factors of Liver Metastasis in 306 Cases of Colon Cancer[J]. Indian J Cancer, 2016, 53(4): 499-504.

[编辑: 安凤; 校对: 黄国玲]