

乙型肝炎病毒感染与白血病发病相关性分析

Hepatitis B virus infection and leukemia: a correlation analysis

孙 畅, 张桂英 (中南大学湘雅医学院消化内科, 长沙 410008)

[关键词] 白血病; 肝炎病毒乙型; HBsAg

[中图分类号] R 733.7; R 373.21 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)05-0578-02

大量临床流行病学调查和广泛的病毒学研究显示,至少15%的人类恶性肿瘤与某些病毒的感染关系密切^[1-3]。研究显示病毒可通过刺激宿主细胞持续性分裂增殖和抑制细胞凋亡而使机体发生肿瘤^[4-5]。病毒的感染具有组织特异性,如嗜肝病毒主要在肝细胞内增殖,影响肝细胞的结构和功能,可引起肝细胞的恶性病变,而且研究显示丙型肝炎不仅与肝细胞肝癌发病密切相关,亦可引起淋巴瘤^[6],那么乙型肝炎病毒(HBV)是否可感染肝外组织,在肝外细胞内发生病毒DNA对宿主细胞染色体的整合并导致肝外组织恶性肿瘤的发生呢?为了探求HBV的感染与白血病发病之间的相关性,本研究分析了49例白血病患者的发病过程,对其HBV感染情况进行了检测,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 本研究中白血病病例组49例患者,其中男性29例,女性20例,年龄14~79岁,中位年龄34岁,均系本院2006年10~12月初次就诊住院的患者,经骨髓活检确诊白血病,所有患者均在治疗前采外周血检测HBV表面抗原HBsAg。对照组共收集220例,样品来自体检中心参加健康体检的健康人,男性130人,女性90人,年龄14~80岁,中位年龄35.1岁,对照组所有样品丙型肝炎病毒抗体、艾滋病病毒抗体和梅毒抗体等检测为阴性。

1.2 检测方法 HBV的检测采用ELISA法检测乙肝病毒表面抗原HBsAg,HBsAg阳性病例确认为HBV感染。本研究中所使用的HBsAg诊断试剂质量稳定,灵敏度高,可达0.2 ng/L,阳性标本检出率 $\geq 98\%$ 。

1.3 统计学处理 应用SPSS 11.0软件包,相关数据采用 χ^2 检验进行统计学分析 $P < 0.01$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

49名首次发病的白血病患者中有12名HBsAg阳性患者,HBsAg阳性率是24.5%;与对照组相比,其HBsAg的阳性率明显高于健康对照组HBsAg的阳性率9.09%(20/220),统计学分析显示首次发病的白血病患者HBsAg阳性率明显高于对照组($P < 0.01$)。

3 讨论

在我国HBV感染率高达57%,HBsAg阳性持续6个月以上为慢性HBV感染,达10%以上,慢性HBV感染可能并发其他疾病,有的与HBV感染有关,有的并不一定有明确的

关系。慢性HBV感染和白血病之间的相关性尚未有明确的流行病学研究证实,值得研究。白血病是严重影响人类健康的血液系统恶性肿瘤,合并HBV感染会影响白血病患者的治疗和预后,所以白血病患者的HBV感染研究受到重视^[7-8]。研究发现白血病患者HBV感染率增高,一般认为有如下原因:(1)白血病本身和化疗药物对机体的免疫抑制作用使机体对病毒感染的防御功能下降;(2)治疗过程中进行的多次骨髓、血液穿刺检查也使感染机会明显增加;(3)大量输注血液制品和血液所致的输血后HBV感染也是一个主要原因。然而这些研究都是假定白细胞恶变在先,HBV感染在后,而实际上,许多白血病患者在发病之前就有多年的HBV感染史,白血病的发生只可能是HBV感染的结果而不是原因。

目前已有大量证据表明,HBV感染与肝细胞癌发生有密切关系,HBV携带者发生原发性肝癌的危险性比正常人高出300倍。HBV感染导致肝癌发生的分子机制主要是HBV DNA对宿主细胞的整合以及HBV编码蛋白对原癌基因、抗癌基因及生长因子基因的作用^[9]。HBV为嗜肝病毒,可在肝细胞内大量扩增,也有研究报道,骨髓来源细胞、间质细胞、上皮细胞也可支持HBV的复制^[10],由此推断HBV可能可以感染骨髓来源的造血干细胞并发生病毒基因与人染色体的整合,整合后的细胞易受刺激而发生转化,如N-ras等原癌基因被激活、p53等抑癌基因产生突变^[11],从而导致白血病的发生,所以有必要对临床白血病患者HBV感染情况进行更为细致的病例选择和统计,如本研究中只选择首次发病并就诊的白血病患者,其临床资料分析提示HBV的感染可提高白血病的发病率,而且理论分析亦有存在因果关系的理论基础,所以本研究提出HBV感染是白血病的致病因素之一,亦或是在病变的某一阶段起主导作用。HBV感染致白血病发生的分子机制的研究是一个值得继续探索和证实的课题。

[参考文献]

- [1] Lennette E T, Blackbourn D J, Levy J A, et al. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patient[J]. *Lancet*, 1996, 348: 858-861.
- [2] Elrefaie A, Savage K, Bhattacharya S, et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis [J]. *J Hepatol*,

[作者简介] 孙 畅,中南大学湘雅医学院临床七年制学生。
E-mail: xxxyyy@sina.com

1996, 24: 1429-1453.

- [3] Ambinder R F. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders[J]. *Rev Clin Exp Hematol*, 2003, 7: 362-374.
- [4] Massimi P, Banks L. Repression of P53 transcription activity by the HPV E7 protein[J]. *Virology*, 1997, 227: 255-259.
- [5] Cheong J, Yi M, Lin Y, et al. Human RBP-5, a subunit shared by eukaryotic nuclear RNA polymerase, binds human hepatitis B virus X protein and may play a role in X transactivation[J]. *EMBO*, 1995, 14: 143-150.
- [6] 金 奇. 医学分子病毒学[M]. 北京:科学出版社, 2001: 181.
- [7] Chien R N, Yeh C T, Wang P N, et al. Acute leukaemia in chronic hepatitis B patients with lamivudine therapy[J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58:1088-1091.
- [8] Wong G C, Tan P, Goh Y T, et al. Exacerbation of hepatitis in hepatitis B carriers following chemotherapy for haematological malignancies[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1996, 25:500.
- [9] Terradillos O, Billet O, Renard C A, et al. The hepatitis B virus X gene potentiates c-myc-induced liver oncogenesis in transgenic mice[J]. *Oncogene*, 1997, 14: 395-404.
- [10] Galun E, Ilan Y, Livin N, et al. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors[J]. *Am J Pathol*, 1994, 145: 1001-1007.
- [11] Feitelson M A, Lee J. Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2006, Epub ahead of print.

[收稿日期] 2007-01-25

[修回日期] 2007-04-12

[本文编辑] 曹 静