

文章编号:1005-6947(2008)01-0003-03

· 肝肿瘤专题研究 ·

# 家族聚集性肝癌发病的临床及病理特点

莫显伟, 林源

(广西贵港市人民医院 普通外科, 广西 贵港 537100)

**摘要:**目的 了解家族聚集性肝癌发病的临床及病理特点,探讨肝癌家族内聚集发病可能的原因。方法 收集25例家族聚集性肝癌患者(FH组)与39例非家族聚集性肝癌患者(NF组)的临床及病理资料并对两组资料进行比较。结果 两组患者在同生活非血缘家族成员肝癌发生率、肿瘤细胞分化、肿瘤有无包膜、有无静脉癌栓、AFP及术后1年复发率比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。FH组男女性别比、家族成员乙肝感染率、术后3年复发率高于NF组( $P < 0.05$ ),而平均年龄、肝纤维化分期、HBV-DNA拷贝数低于NF组( $P < 0.05$ )。结论 家族聚集性肝癌可能是患者在高遗传易感性基础上,对致癌因素(如乙肝家族性发病)的敏感性增高,引起肝癌发病在家族内聚集的现象。

[中国普通外科杂志,2008,17(1):3-5]

**关键词:** 肝肿瘤; 家族聚集性; 病理学,临床; 对比研究

中图分类号:R 735.7

文献标识码:A

## Clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma with family aggregation

MO Xianwei, LIN Yuan

(People's Hospital of Guigang City, Guigang, Guangxi 537100, China)

**Abstract: Objective** To understand the clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) with family aggregation (FH), and investigate the possible causes of HCC with FH aggregation.

**Methods** The clinical and pathological data of 25 patients with HCC with FH and 39 patients with HCC with non-family aggregation (NF) were collected and compared. **Results** No significant difference was found in incidence of HCC, differentiation of tumor cells, the presence or absence of tumor capsule or venous tumor thrombosis, level of AFP and rate of recurrence at year after surgery between group FH and group NF ( $P > 0.05$ ). The gender ratio (male-to-female), the HBV infection rate and the 3-year recurrence rate after surgery in Group FH was higher than that in Group NF ( $P < 0.05$ ). The average age, the pathological stage of liver fibrosis and HBV-DNA copy number in Group FH was lower than that in Group NF ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Genetic predisposition to disease and increased susceptibility to environmental carcinogens in the family may contribute to HCC with family aggregation.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(1): 3-5]

**Key words:** Liver Neoplasms; Family Aggregation; Pathology, Clinic; Comparative Study

CLC number: R 735.7

Document code: A

原发性肝癌(简称肝癌)的家族聚集性发病

现象在临床中常可见到,分子流行病学的研究认为可能存在的遗传易感基因在肝癌的发病危险因素中起重要作用。笔者通过对25例家族聚集性肝癌患者与39例非家族聚集性肝癌患者的临床及病理资料的对比,探索家族聚集性肝癌的发病特点,以期为进一步探讨家族聚集性肝癌的发生机制提供线索。

**基金项目:** 广西卫生厅重点科研项目(重200510)。

**收稿日期:** 2007-08-06; **修订日期:** 2007-12-04。

**作者简介:** 莫显伟,男,广西贵港市人民医院主治医师,主要从事肝胆外科方面的研究。

**通讯作者:** 莫显伟 E-mail: WWMXX910@sina.com

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集 2000 年 1 月—2004 年 5 月在我院手术, 经病理确诊为原发性肝细胞癌的患者, 将与患者有血缘关系的一、二级亲属中  $\geq 2$  人有肝癌病史 (家族成员肝癌的诊断经二级以上医疗机构的确诊) 的患者归为家族聚集性肝癌组 (family aggregation hepatocellular cinoma, FH); 符合条件者共 25 例, 来自 25 个家族。将同期明确无肝癌家族史的患者归为非家族聚集性肝癌组 (non-family aggregation hepatocellular cinoma, NF); 符合条件者共 39 例。两组患者均有乙型肝炎 (乙肝) 病毒感染史。肿瘤分期 (UICC 制定的 TNM 分期) 两组差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 临床及病理资料

收集每例患者的资料, 包括: (1) 年龄; (2) 性别; (3) 家族成员乙肝感染率; (4) 同生活非血缘家族成员肝癌发生率; (5) 病理资料, 包括肿瘤有无包膜、有无静脉癌栓、肝纤维化分期、肿瘤细胞分化; (6) 采用发光免疫法 (试剂为美国雅培公司提供) 检测血清甲胎蛋白 (AFP); (7) 应用聚合酶链反应 (PCR) 法检测 HBV-DNA 拷贝数; (8) 术后随访, 包括定期复查肝功能、血清 AFP、胸 X 线片、肝脏 B 超, 对可疑复发患者进一步行肝脏 CT, 磁共振 (MR) 或肝动脉造影 (DSA) 检查, 以明确有无复发。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 版统计软件包, 建立数据库。两组数据中年龄、AFP 及 HBV-DNA 拷贝数用  $t$  检验; 肝纤维化分期、肿瘤细胞分化用秩和检验; 性别、家族成员乙肝病毒感染率、同生活非血缘家族成员肝癌发生率、有无包膜、有无静脉癌栓、1 年复发率及 3 年复发率的两组比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

同生活非血缘家族成员肝癌发生率、肿瘤细胞分级、肿瘤有无包膜、有无静脉癌栓、肿瘤细胞分化、AFP 及 1 年复发率等指标在 FH 与 NF 组间差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。FH 组男女性别比、家族成员乙肝发生率、3 年复发率高于 NF 组

( $P < 0.05$ ), 而平均年龄、肝纤维化分期、HBV-DNA 拷贝数低于 NF 组 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

表 1 两组临床病理资料比较结果

临床病理资料	FH 组	NF 组	P 值
平均年龄 (岁)	47.36 ± 8.35	54.05 ± 7.69	0.020
男女性别比 (男/女)	24/1	29/10	0.039
家族成员乙型肝炎感染比 (有/无)	180/344	89/703	0.000
同生活非血缘家族成员肝癌发生比 (有/无)	0/98	1/152	1.000
肿瘤细胞分级 (平均秩和)	35.50	30.58	0.244
静脉癌栓 (有/无)	10/15	15/24	1.000
肿瘤包膜 (有/无)	12/13	16/13	0.615
肝纤维化分期 (平均秩和)	26.60	36.28	0.022
血清 AFP (mg/L)	1.18 ± 1.47	1.31 ± 1.32	0.716
HBV-DNA (拷贝/mL)	1.3 × 10 <sup>5</sup> ± 2.6 × 10 <sup>5</sup>	3.1 × 10 <sup>5</sup> ± 5.9 × 10 <sup>4</sup>	0.024
1 年复发率 (%)	36.0	30.8	0.786
3 年复发率 (%)	68.0	41.0	0.043

## 3 讨论

目前认为肝癌是一种多因素影响, 多阶段进展, 多基因变异的疾病, 是环境因素与遗传物质相互作用的结果<sup>[1]</sup>。在同样的环境下有人患病, 有人不患病, 显示遗传易感性在其中起着重要作用。曾运红等<sup>[2]</sup>大宗肝癌病例的多因素分析提示, 家族史是重要的危险因素之一。1994 年, 徐思斌<sup>[3]</sup>报道, 国内肝癌发病具有明显的家族聚集性倾向。本研究的两组患者中 FH 组的平均年龄低于 NF 组, 男女性别比高于 NF 组。根据流行病学研究, 肝癌的人群分布特点是, 愈是高危人群, 发病的年龄愈低, 男女性别比愈高<sup>[4]</sup>。说明家族聚集性发病的家族成员肝癌的危险因素增高。然而肝癌的病因迄今尚未阐明, 已明确的是肝癌与乙肝病毒 (HBV) 感染存在密切关系。在我国, 乙肝病毒更是导致肝癌的主要原因。HBV 不仅具有致癌性, 而且对肝癌的生物学行为也具有潜在影响; HBV-X 基因可能通过调节 IGFS-IRSS 信号通道状态促进肝癌生长<sup>[5]</sup>。流行病学及临床研究证实, 在乙肝聚集家庭中往往呈现出肝细胞癌高发特点。Yu 等<sup>[6]</sup>报道, 台湾地区乙肝聚集家庭中有 55.7% 的成员进展为肝癌。Gao 等<sup>[7]</sup>对我国泰兴

202个肝癌聚集家庭进行分析,其HBV感染率为41.39%。邵凤珍对天津地区乙肝的研究也显示,家族性乙肝发展为肝硬化或肝癌的患病率占70%。本组患者中FH组的家族成员乙肝发生率亦明显高于NF组。对于肝癌发病具有的这种特性,许多学者认为是肝炎病毒的垂直传播及暴露于共同的高危环境中所引起。然而共同生活环境下大多数病毒性肝炎患者并未患肝癌,而有肝癌家族史,不共同生活的同胞中肝癌患病率高于无家族史的对照组,这也是不争的事实<sup>[8]</sup>。本研究两组患者在同生活非血缘人群肝癌发生率无明显差别的情况下,FH组的HBV-DNA拷贝数及肝纤维化分期均低于NF组。说明同样在HBV感染存在的条件下FH组发生肝癌的易感性升高。从肿瘤的生物特性上看,两组在TNM分期相同的情况下,肿瘤细胞分化、有无包膜、有无静脉癌栓、1年复发率等均无明显差别,而3年复发率FH组高于NF组。研究表明肝癌切除术后肝内复发有两种来源,一是由于肿瘤侵犯肝血窦,经过门静脉系统播散至肝的其他部分形成微转移灶,术后残癌增大,形成复发病灶;二是因为肝癌具有多中心起源,但常是部分肝细胞发生遗传突变,受异常的激发,增殖形成肿瘤状肝细胞癌。另外,有一部分可能有处于静止状态的遗传突变,原来受抑制的原位癌,在一定条件下其抑制减弱或丧失,从而过度分裂、增殖形成新的肿瘤状肝癌,即以复发的形式表现出来<sup>[9]</sup>。研究发现 $\geq 1$ 年复发的肝癌几乎是多中心发生来源<sup>[10]</sup>。本研究结果说明FH及NF肿瘤的恶性程度、侵袭、转移等生物学特性无明显差异,但FH患者肿瘤切除后其残肝细胞形成新生肿瘤的易感性仍然高于NF患者。近年来研究<sup>[11]</sup>发现,FH存在特异的染色体变异,这些染色体区域可能存在家族性肝癌相关的遗传易感基

因。因此认为,FH可能是患者在高遗传易感性基础上,对致癌因素(如乙肝家族性发病)的敏感性增高,从而引发肝癌发病在家族内聚集的现象。

#### 参考文献:

- [1] 李哲夫,宋敏,王一,等. 肝癌组织中HBsAg,PCNA,p53和p21表达的意义[J]. 中国普通外科杂志,2003,12(3):215-216.
- [2] 曾运红,谭卫仙. 原发性肝癌发病主要危险因素的Meta分析[J]. 现代预防医学,2004,31(2):172-174.
- [3] 徐思斌. 肝癌聚集家族的遗传分析[J]. 皖南医学院报,1994,13(2):101-102.
- [4] 黄洁夫. 肝脏胆道肿瘤外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999.8-10.
- [5] 闵军,刘彦文,陈积圣,等. 转HBx基因肝癌细胞增殖与抗凋亡特性研究[J]. 中山医科大学学报,2000,21(4S):46-49.
- [6] Yu MW, Chang HC, Chen CJ. Increased risk for hepatitis B-related liver cirrhosis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma in northern Taiwan[J]. Int J Epidemiol, 2002,31(5):1008-1015.
- [7] Gao Y, Jiang Q, Zhou X. HBV infection and familial aggregation of liver cancer: an analysis of case-control family study[J]. Cancer Causes Control, 2004,15(8):845-850.
- [8] 程兵,门伯媛,徐慧文,等. 原发性肝癌遗传流行病学研究-遗传因素与遗传模式分析、遗传度计算[J]. 中华肝脏病杂志,1996,4(1):36-37.
- [9] 丛文铭. 肝细胞癌克隆起源的分子病理学研究进展[J]. 中华病理学杂志,1995,24(2):116-118.
- [10] Ariizumi S, Takasaki K, Yamamoto M, et al. Multicentric hepatocellular carcinomas tend to grow in more damaged segments of liver[J]. J Gastroenterol, 2000,35(6):441-444.
- [11] Rashid A, Wang JS, Qian GS, et al. Genetic alterations in hepatocellular carcinomas: association between loss of chromosome 4q and p53 gene mutations[J]. Br J Cancer, 1999,80(12):59-66.