

浅析 HBV 感染者发生 HCC 机制

曾文涓¹ 曾圣涛^{2*}

1. 新疆博尔塔拉蒙古自治州精河县疾控中心 新疆精河 833300

2. 新疆伊犁哈萨克自治州新华医院 新疆伊犁 835000

摘要：WHO 目前公布的数据显示，肝癌全球发病率排在肿瘤的第六位，肝癌而死亡率排在第三位。2022 年中国国家癌症中心发布的数据全国原发性肝癌发病人数 36.77 万，位列各种癌症新发病人数的第 4 位（肺、结直肠、甲状腺、肝），死亡人数 31.65 万，死亡人数和死亡率均位列第 2 位。肝细胞癌（HCC）占原发性肝癌 93%，其中 87.5% 由乙肝病毒（HBV）感染所致，我国是人口大国，乙肝大国，也是肝癌大国，在我国肝癌严重危害人民群众健康及预期寿命，家庭及国家经济负担重。HCC 的发生与多种因素有关，慢性病毒性肝炎、长期酗酒、胆汁淤积、药物或化学物质以及自身免疫性肝病等都可能引起 HCC 的发生，目前对于 HCC 发生的机制依然不明确，仍然需要大量的研究来证实。对于现代医生来说，我们的目的是治“未病”，而不是发生了以后再进行治疗。因此，及早去除病因，预防 HCC 的发生是关键。日常需要重视健康生活方式，尽早抗 HBV 及 HCV 治疗，真正实现病毒性肝炎的“treat all”阻止疾病进展、避免长期大量饮酒、滥用药物等不良行为。如果出现肝功能异常、腹部不适及消化道症状时，应及时就医检查，以便早期发现 HCC 并采取相应的治疗措施。

关键词：HBV 感染；HCC；机制

引言

WHO 目前公布的数据显示，肝癌全球发病率排在肿瘤的第六位，而肝癌死亡率排在第三位。2022 年中国国家癌症中心发布的数据全国原发性肝癌发病人数 36.77 万，位列各种癌症新发病人数的第 4 位（肺、结直肠、甲状腺、肝），死亡人数 31.65 万，死亡人数和死亡率均位列第 2 位（肺、肝）^[1]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管癌 3 种，其中以 HCC 为主占 75% ~ 85%^[2]，原发性肝癌是严重危害人类健康的重大公共卫生问题，早在 2016 年 WHO 就提出消灭病毒性肝炎的“9/8/6 方案”即对于病毒性肝炎尤其是乙型病毒性肝炎，诊断率要达到 90%，新发感染率下降 90%，治疗率达到 80%，死亡率下降 65%，而我国于 2023 年也提出了消灭病毒性肝炎的“健康中国 2030 规划纲要”，主旨就是为了保护人民群众的生命健康，早日消除 HBV 对人类健康的危害。

我国肝癌的高发因素包括乙肝病毒和 / 或丙肝病毒的侵袭、乙肝病毒与丁肝病毒的混合感染、过量饮酒、肝脏脂肪堆积或代谢紊乱引起的肝病、接触黄曲霉毒素以及酒精滥用等。特别是对于 30 岁以上的男性来说，在上述多种因素的共同作用下，他们患上肝癌的风险显著增加。其中

病毒性肝炎是 HCC 的最主要病因。研究发现，慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染感染占病毒感染相关 HCC 病例的 75% ~ 80%，危害最大。流行病学调查发现全球肝癌死亡患者约 56% 为 HBV 相关 HCC 患者。尽管近年随着科技的不断发展，人民健康意识的不断提高，新的抗 HBV 抗病毒药物的普遍应用，治疗手段的多样化，有效控制 HBV DNA 的复制，我国肝癌死亡率较前几十年有所下降，但仍高达 17.98/10 万^[3]。肝细胞癌（HCC）占原发性肝癌 93%，其中 87.5% 由乙肝病毒（HBV）感染所致，我国是人口大国，乙肝大国，也是肝癌大国，在我国肝癌严重危害人民群众健康及预期寿命，家庭及国家经济负担重^[4]。

1 HBV 感染与肝细胞癌发生的机制

目前肝癌的发生机制还不是很明确，HBV 感染引起 HCC 可能的机制：

HBV 感染入血通过单程跨膜糖蛋白 Neuropilin 1 (NRP1) 与 HBV 大表面蛋白 (LHBs) 相结合，NRP1 是 HBV 感染过程中的一个重要辅助因子，使得 HBV 容易附着在肝细胞表面，HBV 与肝细胞膜上受体结合，通过 NTCP 受体结合域通道（目前研究发现 NTCP 是 HBV 进入肝细胞的确定通道，但是阻断 NTCP 后 HBV 还依然可以进入肝细胞，说明还有其他通

道存在)结合进入肝细胞引起病毒性感染,导致炎症反应,引起肝细胞变性坏死,肝星状细胞活化致胶原纤维沉积,启动肝硬化及肝癌因子^[5]。

进入肝细胞的HBV核衣壳运至肝细胞核,由HBV前基因组RNA(pregenomic RNA, pgRNA)翻译而来的病毒聚合酶蛋白(polymerase, P)以pgRNA为模版,逆转录合成子代病毒负链DNA。同时,P蛋白的RNase H结构域将以上作为逆转录模板的pgRNA降解为5'端带有DR1序列的RNA片段,后者将作为病毒正链DNA合成的引物。正常情况下,该引物会跳转结合到新合成的病毒负链DNA的DR2序列,引导正链DNA的合成,最终形成松弛环状DNA(relaxed circular DNA, rcDNA);rcDNA经宿主因子转化为cccDNA,形成稳定的cccDNA;但是,如果引物未能够正常跳转或跳转错误,会在原位直接启动正链合成,则会导致双链线性DNA(double-stranded linear DNA, dsDNA)的产生。dsDNA可以被核衣壳包裹并释放到胞外,或者转运到细胞核内^[6]。入核后的dsDNA带有两个游离末端的HBV DNA片段,其以非同源末端连接或者微同源末端连接的方式随机插入到宿主肝细胞DNA双链断裂处,完成与宿主基因的整合,通过改变原有基因组正常结构而导致癌症的发生^[7]。

2 HBVDNA的整合与肝癌发生

在整个HBV感染过程中,HBVDNA的整合现象普遍存在,且随着感染年限的延长,整合的概率逐步上升。普遍观点认为,HBV DNA与宿主基因组的融合是引发肝细胞癌变的关键分子事件,这种融合往往是不完全的(我更倾向于将其称为“HBV DNA与宿主基因的不完全融合”),这种融合破坏了原有基因的完整性,引发基因序列错乱,进而导致病毒蛋白与肝细胞基因异常表达,启动癌变过程^[8]。HBVDNA与宿主基因组融合的机制极为复杂,目前对其细节尚未完全明了^[9]。研究较为深入的包括HBVDNA的X、C、增强子和S等基因,研究指出HBx蛋白能够通过抑制硫氧还蛋白互作蛋白来刺激肝细胞增殖及重编程细胞代谢,引发肝细胞异常增殖,进而导致肝癌^[9]。同时,HBx蛋白还调控小窝蛋白-1的转录,增强肝癌细胞的侵袭和转移能力,推动HCC的发展^[9]。此外,基因整合还可直接激活致癌基因(例如Myc、Ras和Src)的表达,并抑制肿瘤抑制基因(如p53和Rb)的表达,进一步促进肝细胞癌变,增加HCC的风险

^[10]。进一步地,HBx基因启动子、C基因启动子和增强子有可能整合到端粒酶逆转录酶(TERT)基因及其邻近的调控区,启动子的反复整合导致TERT表达增加,触发细胞克隆性增殖,产生大量异常癌细胞,促进恶变和HCC的进展^[10]。

此外,科研结果表明,乙型肝炎病毒中的HBx蛋白含有N端的抑制区域和C端的激活结构域,这一蛋白对感染HBV的肝细胞在细胞质与细胞核内的转录、凋亡、增值以及蛋白质分解过程中起到调控作用,破坏了肝细胞的常规构造和代谢过程,启动了肝癌相关基因,从而推动了肝细胞癌(HCC)的发展^[11]。研究还揭示了HBx蛋白能够抑制肿瘤坏死因子(TNF)引发的细胞凋亡,并能激活包括磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、信号转导与转录激活因子(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Wnt/ β -连环蛋白途径和氧化应激反应在内的多条信号通路,这些通路与HCC的形成有着紧密的联系^[11]。HBx蛋白与CREB结合蛋白的相互作用增强了磷酸化环腺苷酸反应元件结合蛋白的转录活性;CREB不仅在肝细胞的营养代谢中扮演重要角色,而且也在HCC的发生中起到了间接作用^[12]。HBx蛋白通过与DNA修复和细胞周期调控相关的DDB1蛋白结合,干扰肝细胞的S期进程,引发肝细胞有丝分裂的异常,造成多极纺锤体的形成、染色体分离的错误、中心体复制的异常,进而导致肝细胞变异,推动HCC的发展^[13]。在肝细胞内,端粒酶对于维持端粒的稳定性、基因组的完整性、细胞的长期活性和持续的增值能力至关重要,而HBx蛋白能够提升端粒酶的活性,引起肝细胞的恶性转化,从而促进HCC的形成^[14]。

3 宿主免疫反应与HCC发生

人体具有正常的免疫反应是阻止疾病的最基本功能,研究发现HBV具有免疫抑制作用,致使宿主对HBV识别和清除障碍,加重HBV感染引起的肝细胞慢性炎症,长时间的炎症反应破坏肝细胞正常结构,促使肝细胞在修复过程中发生了基因突变、缺失等变化,加重肝细胞的恶性转化,促使发生HCC。另外HBV高病毒载量增加了抑制肝细胞特异性受体的表达,损害HBV特异性CD8+T细胞的功能,而CD8+T细胞具有清楚HBV的能力,HBV高病毒载量抑制特异性CD8+T细胞表面高表达,导致HBV特异性CD8+T细胞维持部分耗竭状态,随着时间延长CD8+T细胞最终耗竭,致使无法有效控制HBV复制^[15]促进HCC的发生。另外,

调节性 T 细胞 (Tregs) 是 CD4+T 细胞的亚群, CHB 患者 Tregs 增多, 通过抑制 CD8+T 细胞的增殖、活化和细胞因子分泌促进 HCC 发生^[16]。NK 细胞通过产生 INF- γ 、TNF- α 和其他细胞因子参与早期抗 HBV 过程。持续 HBV 感染诱导产生白细胞介素 -10 (IL-10) 和 TGF- β , 通过抑制 NK 细胞的成熟, 导致其产生 INF- γ 和 TNF- α 减少, 无法有效抑制 HBV 的复制, 致使发生持续的炎症反应及 HBVDNA 的整合引起 HCC 的发生^[17]。

4 体细胞突变和表观遗传变化在 HCC 中的作用

体细胞基因组的连续积累和表观遗传改变已被证明在肝癌发生中发挥关键作用。研究发现 HCC 患者肿瘤有 60-70 个体细胞突变, 大多数并不直接参与致癌过程, 如果突变发生在所谓的「驱动基因」中, 易激活肝癌发生的关键信号通路。HCC 患者中最普遍的体细胞突变 (60%) 影响端粒酶逆转录酶 (TERT) 编码基因的启动子区域, 如将 HBV 或腺相关病毒整合到 TERT 启动子中, 20% 的异常增生结节中发生了 TERT 激活突变, 使这一分子特征被认为是 HCC 的守门人。表达高水平端粒酶的肝细胞亚群分布于所有肝区, 可能会通过防止细胞衰老促进肝癌的发生, 从而在慢性肝损伤中提供了容易突变的细胞来源, 促使 HCC 的发生。

宿主体内肿瘤微环境的变化, 施加了一个恒定的选择压力, 导致肿瘤内异质性 (ITH), 这是实体恶性肿瘤的一个关键特征。通过对肿瘤的多区域 DNA 测序, HCC 中 ITH 的证据显示, 在肝癌发生的早期阶段存在驱动突变, 例如 TP53、CTNNB1 和 TERT。

从表观遗传学的角度来看, 正常肝脏、肝硬化组织、异常结节和 HCC 的全基因组 DNA 甲基化研究表明, 表观遗传因素是异常结节和 HCC 过渡过程中的关键调控因子^[18]。在 CHB 患者中, TCA 可通过损伤 CD8+T 细胞和 NK 细胞的效应功能进而促进 HBV 复制; 在肝硬化中, TCA 可通过激活肝星状细胞 (HSC) 促进肝硬化的发展; 在肝细胞癌中, TCA 的异常累积可通过激活法尼醇 X 受体 (FXR) 促进 m² 样巨噬细胞极化, 形成有利于肿瘤发生的免疫抑制肿瘤微环境。

反复的肝细胞炎症, 使肝细胞内发生氧化应急反应, 导致肝细胞内部结构紊乱, 使细胞变性坏死、肝细胞膜及小叶内结构紊乱, 细胞支架塌陷; 少量正常肝细胞来不及再生补充坏死区域肝细胞, 进而以胶原纤维来补充, 破坏原有正

常肝细胞及肝小叶结构, 形成不规则结节 (称之为再生结节); 由于汇管区和肝细胞周围大量纤维结缔组织增生来代替坏死肝细胞, 使原有正常肝小叶结构改变而形成假小叶, 这是肝硬化形成的典型形态改变。肝纤维化 / 肝硬化是最重要的癌前病变, 80% 以上的原发性肝癌患者都有慢性肝纤维化 / 肝硬化的病史, 肝纤维化 / 肝硬化的发生伴随星状细胞活化、慢性炎症、ROS、DNA 损伤、肝细胞再生, 这些病理过程会导致肝细胞癌变^[19]。

5 结论

总之, HCC 的发生与多种因素有关, 慢性病毒性肝炎、长期酗酒、胆汁淤积、药物或化学物质以及自身免疫性肝病等都可能引起 HCC 的发生, 目前对于 HCC 发生的机制依然不明确, 仍然需要大量的研究来证实。对于现代医生来说, 我们的目的是治“未病”, 而不是发生了以后再进行治疗。因此, 及早去除病因, 预防 HCC 的发生是关键。日常需要重视健康生活方式, 尽早抗 HBV 及 HCV 治疗, 真正实现病毒性肝炎的“treat all”阻止疾病进展、避免长期大量饮酒、滥用药物等不良行为。如果出现肝功能异常、腹部不适及消化道症状时, 应及时就医检查, 以便早期发现 HCC 并采取相应的治疗措施。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(4): 361-386.
- [2] 原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版)[J]. 中国临床医学, 2024, 31(2).
- [3] Expert committee of guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition). Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(2).
- [4] Liu, W., et al., Cancer Evo-Dev: A Theory of Inflammation-Induced Oncogenesis. Front Immunol, 2021, 12: p. 768098.
- [5] YAN H, ZHONG G, XU G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. Elife, 2012, HU J, LIN Y Y, CHEN P J, et al. Cell and Animal Models for Studying Hepatitis B Virus Infection and Drug Development[J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 338-54.
- [6] 赵景, 陈新月, 郑素军. 乙型肝炎病毒 DNA 整

合及抗病毒治疗对其作用的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(4): 375-379.

[7] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735.

[8] Guidelines Methodology Manual[EB/OL]. (2021-09-09) [2023-12-15]

[9] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(7): 417-422.

[10] Zeng H, Cao M, Xia C, et al. Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: a multicenter prospective study[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1382-1394.

[11] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of Long-term Treatment of Chronic HBV Infection With Entecavir or Other Agents From a Randomized Trial in 24 Countries[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 457-467. e21.

[12] Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1368-1378. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.025.

[13] Fan R, Chen L, Zhao S, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 933-944.

[14] 郝新, 樊蓉, 郭亚兵, 等. 创建医院社区一体化”金

字塔”肝癌筛查模式, 实现肝癌早筛早诊早治[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(4): 289-292.

[15] Dong Y, Wang WP, Lee WJ, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Features of Histopathologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the Non-cirrhotic Liver: A Ultrasound Med Biol, 2022, 48(9): 1797-1805.

[16] Wang WP, Dong Y, Cao J, et al. Detection and characterization of small superficially located focal liver lesions by contrast-enhanced ultrasound with high frequency transducers[J]. *Med Ultrason*, 2017, 19(4): 349-356.

[17] Dong Y, Wang WP, Mao F, et al. Imaging Features of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with Contrast-Enhanced Ultrasound[J]. *Ultraschall Med*, 2021, 42(3): 306-313.

[18] Fan PL, Xia HS, Ding H, et al. Characterization of Early Hepatocellular Carcinoma and High-Grade Dysplastic Nodules on Contrast-Enhanced Ultrasound: Correlation[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735.

[19] 苏佩华, 宋枚芳, 赵彩彦. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与肝细胞癌[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 445-448.

作者简介:

曾圣涛(1972—), 男, 汉族, 新疆, 本科, 伊犁哈萨克自治州新华医院, 主任医师, 各类急慢性肝炎及肝硬化;

曾文涓(1977—), 女, 汉族, 新疆, 本科, 新疆博尔塔拉蒙古自治州精河县疾病预防控制, 副主任医师, 艾滋病、丙肝, 性病防治。