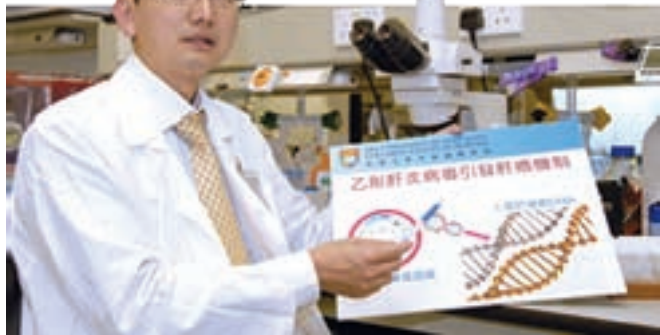


港大研究突破發現 乙型肝炎病毒 引發肝癌的機理

香港大學李嘉誠醫學院肝膽胰外科
講座教授、孫志新基金教授(外科)
潘冬平教授



乙型肝炎(乙肝)病毒感染是一個世界性的健康問題。根據世界衛生組織的統計，全球有超過3.5億名乙肝帶菌者。乙肝帶菌者患肝癌的機會率是非帶菌者的一百倍，但是乙肝病毒究竟如何引發肝癌則一直未明。香港大學李嘉誠醫學院外科學系最近進行了全球首個以全基因方法分析乙肝病毒基因融入肝癌細胞基因的研究，揭示了乙肝病毒與人類基因結合、從而引發肝癌的機制。研究發現，在肝癌組織中，乙肝病毒基因與人類基因的結合明顯較在癌旁肝組織中為多(86.4%對30.7%)。研究人員成功識別出乙肝病毒基因組的「裂口」—透過這個「裂口」，病毒基因得以與人類基因結合。同時，研究人員發現最常與乙肝病毒基因結合的三個人類基因。這些突破性的發現，相信有助研製預防肝癌的藥物。有關研究成果最近已於基因學研究範疇的頂尖期刊《自然—基因學》(Nature Genetics)上發表。

這項研究的其中一位主要研究員、香港大學李嘉誠醫學院肝膽胰外科講座教授、孫志新基金教授(外科)潘冬平教授說：「手術切除是治理原發性肝癌的最有效療法，5年存活率達55%，但超過一半患者術後肝臟會出現新腫瘤。現時抑制乙肝病毒複製的藥物可以輕微降低腫瘤復發機會，但暫時還未有方法可以有效防止新腫瘤生長。我們可以針對是次研究發現的機制，研製阻止乙肝病毒基因與人類基因結合的新型藥物，從而防止肝癌復發。」

研究方法

研究人員收集了88名(81名乙肝病毒測試呈陽性，7名呈陰性)在瑪麗醫院接受肝臟切除或肝臟移植的中國籍原發性肝癌患者的資料進行研究。他們針對病人的癌組織樣本和癌旁組織樣本進行了全基因組測序及分析。

研究成果

研究發現，在肝腫瘤組織中，乙肝病毒基因與人類基因結合的比率為86.4%，而在腫瘤旁的肝組織中，此比率僅為30.7%。此外，研究亦識別出乙肝病毒基因組中一個特殊區域，是基因組的「裂口」，乙肝病毒基因與人類基因的結合，就是在這裂口進行。研究人員亦發現最常與乙肝病毒基因結合的人類基因是TERT、MLL4和CCNE1。這三個人類基因與乙肝病毒基因一旦結合，就會形成融合基因，加強這三個基因的表達，進而導致細胞周期失調，引發正常細胞轉化為癌細胞。這個全面的基因組測序揭示了乙型肝炎病毒基因與人類基因結合在肝癌發生過程中的作用。

研究亦顯示，乙肝病毒基因進入人類基因組，會使人類染色體中的異常基因複製和刪除變得頻繁，這可能是乙肝病毒引起惡性病變的另一機理。另一方面，在研究的病人中，其基因與病毒基因結合的人士會在較年輕時便患上肝癌。而尤為明顯的是，腫瘤中有大量這種基因結合的病人，比起只有少量甚至沒有基因結合的患者，存活時間顯著較短。

研究啟示

潘冬平教授建議未來的研究應著眼於破解以下三方面：乙肝病毒基因組裂口出現的機理、乙肝病毒基因與TERT、MLL4和CCNE1三個人類基因的結合，以及融合基因的形成。他說：「目前有幾種臨床上使用的藥物可以抑制乙肝病毒的複製以及降低感染者的病毒基因水平，但這些藥物不能把病毒徹底消滅，也不能阻止它與人類基因結合，所以不足以預防肝癌。我希望將來可發展專門藥物抑制乙肝病毒基因與人類基因的結合，從而防止乙肝帶菌者患上肝癌。」

另一方面，年輕的肝癌患者有較多的基因與病毒結合，解釋了為甚麼一些乙肝帶菌者未經慢性肝炎或肝硬化的演變過程，便在二、三十歲之齡得了肝癌。與較年長的患者相比，這些年輕病人的病情往往更嚴重，這可能是因為他們的病毒與人類基因結合比較多。潘教授補充指，在2001至2010年期間在瑪麗醫院接受治療的3500名肝癌患者中，有222名(6.3%)患者是四十歲以下，他們的平均生存期只有8.3月，與較年長患者的16.1月相差一半。

研究隊伍

這項研究由香港大學李嘉誠醫學院外科學系領導，研究人員包括潘冬平教授、孫建業肝膽胰外科講座教授范上達教授、名譽教授陸滿清教授，而新加坡國立大學則提供實驗和數據分析的協助。本研究的資金由亞洲癌症研究小組提供。✔

乙型肝炎病毒與原發性肝癌

原發性肝癌為全球五個最常見的癌症之一，每年有接近一百萬宗新例。它亦是最凶猛的癌症之一，死亡率較其他常見的癌症為高。中國人族群中乙肝帶菌者的比率甚高，中國佔了全球超過一半的肝癌病例。而香港約百分之八的人口為乙肝帶菌者，是本地肝癌的主要病因。