

• 短篇论著 •

乙型肝炎相关原发性肝癌 35 例抗病毒治疗临床观察

冯红萍 姜雪强 刘彦威 王婉 孙艳君 钟基大

【摘要】 目的 探讨在常规治疗乙型肝炎相关原发性肝癌的基础上加用抗病毒治疗后的临床效果。方法 65 例乙型肝炎相关原发性肝癌患者均行肝癌切除术, 术后给予常规护肝支持治疗和经皮肝动脉灌注化疗及栓塞术。治疗组在对照组治疗的基础上加用恩替卡韦片 0.5 mg 口服, 每日 1 次。比较两组患者行肝癌切除术后 4 周、24 周、48 周、96 周、144 周的生存例数和生存患者的肝功能(TBIL、ALT、AST、ALB)、PTA、AFP、HBV-DNA 定量。结果 在术后 96 周、144 周治疗组患者生存率 85.71% (30/35)、77.14% (27/35), 对照组为 50.00% (15/30)、43.33% (13/30), 治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗前 HBV-DNA 水平为 $(7.48 \pm 3.25) \log_{10}$ copies/ml, 24 周时 35 例全部 HBV-DNA < 500 copies/ml。对照组 30 例治疗前 HBV-DNA 水平 $(6.94 \pm 3.67) \log_{10}$ copies/ml, 治疗后 4 周、24 周、48 周、96 周、144 周生存患者 HBV-DNA 水平分别为 (6.75 ± 3.87) 、 (6.94 ± 3.67) 、 (7.01 ± 2.98) 、 (5.78 ± 4.17) 、 $(5.74 \pm 3.52) \log_{10}$ copies/ml, 无一例 < 500 copies/ml。在术后 4 周时对照组肝功能出现明显异常, 24 周后生存患者肝功能基本稳定。治疗组肝功能未见明显波动。ALB、PTA、AFP 值术后两组生存患者之间基本相同。结论 恩替卡韦能快速有效抑制 HBV 的复制, 减少乙型肝炎相关原发性肝癌术后肝功能异常的发生, 延长患者的生存期, 提高生存质量。

【关键词】 恩替卡韦; 肝炎, 乙型; 肝肿瘤; 乙型肝炎相关原发性肝癌

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 对人类健康的危害极其严重。在我国, 肝癌的发生率和死亡率占恶性肿瘤的第二位, 并且呈逐年上升的趋势。国内外的许多研究已证明慢性 HBV 感染是原发性肝癌发生的重要危险因素, 高载量乙型肝炎病毒和肝癌的发生率呈正相关^[1]。乙型肝炎相关原发性肝癌中有 50%~60% 的患者 HBV 处于复制状态^[2]。乙型肝炎相关原发性肝癌的抗病毒治疗越来越受到临床医生的重视。我们应用恩替卡韦片治疗乙型肝炎相关原发性肝癌 35 例, 现总结报道如下。

一、资料与方法

1. 病例资料: 选择 2006 年 1 月至 2009 年 12 月在我院感染科、消化内科、肝胆外科住院治疗, 明确诊断为乙型肝炎相关原发性肝癌, 排除合并其他原因所致癌变、合并其他病毒感染、合并其他重要脏器疾病及有肿瘤远处转移的, HBV-DNA 定量 $> 10^4$ copies/ml 的患者共 65 例纳入本研究。诊断符合《原发性肝癌的临床诊断及分期标准》和《病毒性肝炎防治方案》^[3-4]。之前均未经过任何化疗、放疗、生物治疗等可能影响肿瘤预后的措施及未应用过任何抗病毒治疗。根据患者个人意愿是否使用恩替卡韦片分为治疗组和对照组, 其中治疗组共 35 例, 女 5 例, 男 30 例, 年龄 32~73 岁。对照组 30 例, 女 4 例, 男 26 例, 年龄 30~72 岁。两组患者在病程、肝功能分级、HBV-DNA 复制程度、AFP 及肿瘤大小, 肿瘤有无包膜, 有无癌栓等比较, 差异无统计学意义(表 1)。

2. 治疗方法: 65 例患者一经发现均行肝癌切除术, 术后给

予常规护肝支持治疗, 动态监测 AFP 值并行 CT 监测。如发现有肿瘤复发的可能, 根据病情在局麻下应用 5-FU 1000 mg 和顺铂 80 mg 行经皮肝动脉灌注化疗及栓塞术。具体化疗次数根据病情决定, 至观察终点 144 周时最少的化疗 1 次, 最多的化疗 6 次。两组间化疗次数和方案无区别。治疗组患者在此基础上签署抗病毒治疗同意后给予恩替卡韦片(施贵宝制药有限公司) 0.5 mg 口服, 每日 1 次, 长期使用。

3. 监测指标: 随访监测两组患者行肝癌切除术后 4 周、24 周、48 周、96 周、144 周的生存例数和生存患者的肝功能(TBIL、ALT、AST、ALB)、PTA、AFP、HBV-DNA 定量。肝功能和 PTA、AFP 由本院检验中心采用全自动生化仪检测。HBV-DNA 定量由本院中心实验室采用 PE5700 型荧光 PCR 扩增仪完成, 检测下限 < 500 copies/ml。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 10.0 软件处理数据, 计量资料两组间比较采用 t 检验, 计数资料两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者生存率的比较(表 2): 治疗组患者生存率在 96 周、144 周时明显高于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$)。

2. 术后两组生存患者 HBV-DNA 的比较: 治疗组 35 例治疗前 HBV-DNA 水平为 $(7.48 \pm 3.25) \log_{10}$ copies/ml, 治疗后 4 周 28 例 < 500 copies/ml, 24 周时 35 例全部 HBV-DNA < 500 copies/ml。对照组 30 例治疗前 HBV-DNA 水平 $(6.94 \pm 3.67) \log_{10}$ copies/ml, 治疗后 4 周 30 例 HBV-DNA 水平 $(6.75 \pm 3.87) \log_{10}$ copies/ml, 无一例 < 500 copies/ml。24 周、48 周、96 周、144 周生存患者 HBV-DNA 水平分别为 (6.94 ± 3.67) 、 (7.01 ± 2.98) 、 (5.78 ± 4.17) 、 $(5.74 \pm 3.52) \log_{10}$ copies/ml, HBV-DNA 水平有所下降, 但无统计学意义。

表1 两组患者一般临床资料的比较

组别	例数	AFP (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	HBV-DNA (log ₁₀ copies/ml, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤直径(例)		肿瘤包膜(例)		癌栓(例)	
				<3 cm	≥3 cm	有	无	有	无
治疗组	35	649.7±213.6	7.48±3.25	30	5	29	6	2	33
对照组	30	685.0±205.8	6.94±3.67	27	3	27	3	2	28
χ ² 或t值		2.00	2.00		0.27		0.70		0.03
P值		0.50	0.53		0.60		0.41		0.87

表2 两组患者生存率比较[例, (%)]

组别	例数	4周	24周	48周	96周	144周
治疗组	35	35(100.00)	35(100.00)	33(94.29)	30(85.71)	27(77.14)
对照组	30	30(100.00)	29(96.67)	25(83.33)	15(50.00)	13(43.33)
χ ² 值			1.18	2.01	9.67	7.80
P值			0.270	0.160	0.002	0.005

表3 两组患者治疗前、术后4周、24周TBIL、ALT、AST、ALB、PTA、AFP比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前					
		TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	PTA(%)	AFP(ng/ml)
治疗组	35	28.8±8.6	48.7±28.6	46.2±25.7	38.2±5.7	88.7±23.6	649.7±213.6
对照组	30	26.4±11.5	45.5±27.5	58.1±28.6	39.2±6.6	86.5±16.8	685.0±205.8
t值		0.96	0.46	-1.77	-0.66	0.43	-0.68
P值		0.34	0.65	0.08	0.51	0.67	0.50
组别	例数	治疗后4周					
		TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	PTA(%)	AFP(ng/ml)
治疗组	35	47.5±23.2 ^a	86.4±66.0 ^a	50.2±31.5	37.3±4.5	79.7±28.5	85.5±52.5 ^a
对照组	30	88.5±42.3 ^a	149.8±67.9 ^a	197.4±80.2 ^a	38.6±5.8	65.4±18.4 ^a	78.8±60.2 ^a
t值		-4.94	-3.81	-10.00	-1.02	2.36	0.57
P值		<0.01	<0.01	<0.01	0.31	0.02	0.57
组别	例数	治疗后24周					
		TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	PTA(%)	AFP(ng/ml)
治疗组	35	20.4±17.6 ^b	34.5±20.2 ^b	45.5±21.5	36.5±5.6	80.2±32.0	75.5±35.8
对照组	30	28.8±18.6 ^b	84.4±35.6 ^b	98.5±20.4 ^b	35.2±4.5 ^b	62.5±25.2	80.5±70.5
t值		-1.85	-7.04	-10.04	1.01	2.42	-0.37
P值		0.07	<0.01	<0.01	0.32	0.02	0.72

注:与治疗前比较, ^aP<0.05;与术后4周比较, ^bP<0.05

3. 术后两组生存患者的肝功能、PTA、AFP比较(表3): 治疗前两组肝功能(TBIL、ALT、AST、ALB)、PTA、AFP比较无统计学差异(P>0.05)。术后4周对照组TBIL、ALT、AST、PTA与治疗组比较有统计学差异(P<0.05); 术后4周对照组TBIL、ALT、AST、PTA、AFP与治疗前比较有统计学差异(P<0.05); 术后4周治疗组TBIL、ALT、AFP与治疗前比较有统计学差异(P<0.05)。术后24周对照组生存患者ALT、AST、PTA与治疗组比较有统计学差异(P<0.05); 术后24周对照组生存患者TBIL、ALT、AST、ALB与术后4周比较有统计学差异(P<0.05); 术后24周治疗组TBIL、ALT与术后4周比较有统计学差异(P<0.05)。在术后96周、144周时两组生存患者的TBIL、ALT、AST、ALB、PTA、AFP与术后24周结果基本相同。

三、讨论

在我国原发性肝癌患者中约90%合并有乙型肝炎病毒感染,对于HBV的致癌机制至今尚不清楚,目前认为主要有以下几种可能,一是长期反复持续的炎症使得受损肝细胞在无数次

坏死及再生中累积了细胞基因的变异,导致新生细胞向恶性转化。二是HBV-DNA整合到宿主基因组中,增加细胞基因的不稳定性,削弱细胞生长的控制机制。三是HBx通过参与细胞周期调控,有效阻断P53介导的细胞凋亡,影响细胞线粒体功能等多环节多通路导致肝细胞癌变。四是HBV感染可增强外源性致癌因子的作用,致使HBV与其他致癌因素的协同作用得到强化^[5-8]。

乙型肝炎患者一旦发现原发性肝癌,早期行手术切除及肝移植是有效的根治性手段,但临床上大多数患者发病隐匿,在发现时已处于中晚期。虽及时行外科手术对肿瘤进行了有效切除,肿瘤的复发率及转移率仍较高,一年内复发率高达76%,5年生存率极低。在乙型肝炎相关性肝癌的复发中,HBV复制的活跃状态及持续的肝脏炎症起着重要的作用^[9]。血清HBV-DNA水平和肿瘤大小是乙型肝炎相关性肝癌的独立预后因素^[10]。而且已经明确高载量乙型肝炎病毒和肝癌的发生率呈正相关,因此,抗病毒治疗已经成为乙型肝炎相关性原发性肝癌的病因学治疗之一。

目前临床常用的抗病毒药物为干扰素 α 和核苷(酸)类似物,一般根据患者病情、抗病毒强度、耐药率、药物价格、不良反应、患者依从性等方面进行药物的选择。而乙型肝炎相关性肝癌中有84.6%的患者同时合并有肝硬化,本次观察65例患者均为肝硬化患者。对于肝硬化患者抗病毒治疗可能需要更长疗程甚至终生抗病毒治疗。在我国目前上市的抗HBV药物中恩替卡韦是作用最强的药物之一,具有抗病毒强效、快速、耐药发生率低的优点,且安全性好,无明显不良反应,是推荐作为核苷类似物单药治疗的一线用药^[11]。我们应用恩替卡韦治疗35例乙型肝炎相关性肝癌患者,在治疗后24周时全部患者HBV-DNA<500 copies/ml,至144周时仍保持良好的抗病毒效果,未出现不良反应。说明恩替卡韦单药治疗初治患者疗效佳。

原发性肝癌患者手术过程中麻醉、肝组织切除、出血、缺氧等均可导致患者术后免疫力下降,且机体处于应激状态,术后易导致HBV再激活,同时介入治疗也可能激活HBV-DNA的复制,诱发肝脏炎症。因此对术前HBV-DNA含量较高的患者行合理的抗病毒治疗可以在短期内迅速降低HBV-DNA的量,防止术后乙型肝炎病毒的再激活,有利于术后肝功能的恢复,并能防止HBV阳性的肝癌患者在化疗过程中肝损害的加重,抗病毒治疗已经成为提高抗癌综合治疗效果的主要措施^[12-13]。我们观察对照组患者术后4周几乎均出现肝功能的异常,经规律护肝治疗后可逐渐恢复,提示手术对肝脏功能确实有明显影响。治疗组患者肝功能保持稳定,特别是凝血酶原活动度在术后4周以后基本无变化,进一步表明早期抗病毒治疗可预防乙型肝炎相关性原发性肝癌术后肝功能的恶化。而治疗组和对照组生存患者的甲胎蛋白值在术后4周以后无统计学差异,提示抗病毒治疗并不能控制肿瘤的复发。但藏允红等^[14]的研究认为HBV DNA阳性的中晚期原发性肝癌患者抗病毒治疗是影响生存的重要因素,经过积极抗病毒治疗可改善患者的生存。对于已经丧失手术机会的乙型肝炎相关中晚期肝癌患者,在介入治疗和常规治疗的基础上联合抗乙型肝炎病毒治疗可以提高患者的一年生存率,改善生活质量,延缓肿瘤的生长^[15]。我们应用恩替卡韦治疗的35例乙型肝炎相关性肝癌患者生存率在96周、144周时明显高于对照组,支持此观点。因此,临床对于乙型肝炎相关性原发性肝癌患者,只要存在HBV的活动,即刻开始强效抗病毒治疗,可以减少术后肝功能异常的发生,保证化疗的反复实施,从而延长患者的生存期,提高生存质量。

参 考 文 献

- [1] Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1797-1803.
- [2] 郑勤, 徐翰峰, 何耿劲, 等. 肝动脉化疗栓塞术对肝癌患者乙型肝炎病毒活动状态的影响. *临床肿瘤学杂志*, 200, 13: 1096-1098.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 *中华肝病杂志*, 2001, 9: 324.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *肝脏*, 2005, 10: 257-263.
- [5] Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*, 2007, 317: 121-124.
- [6] Li N, Lai EC, Shi J, et al. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune active phase of hepatitis B virus infection. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 179-185.
- [7] Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 1929-1935.
- [8] Kubo S, Tanaka H, Takemura S, et al. Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus. *Hepatol Res*, 2007, 37: 94-100.
- [9] Diez M, Medrano M, Mugerza J M, et al. Influence of tumor localization on the prognostic value of P53 protein in colorectal adenocarcinomas. *Anticancer Res*, 2000, 20: 3907-3912.
- [10] Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2002, 94: 2663-2668.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50: 227-242.
- [12] 王辉, 区庆嘉, 陈涛, 等. 拉米夫定对肝癌围手术期乙型肝炎病毒活跃的防治研究. *中国实用外科杂志*, 2009, 13: 25-28.
- [13] 黄罡, 王斌, 傅思源, 等. 肝细胞癌患者术前HBV-DNA含量对术后肝功能影响的初步研究. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15: 300-304.
- [14] 藏允红, 丁明权, 何登明. HBV-DNA阳性的中晚期肝癌预后因素分析及抗病毒治疗对生存期的影响. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27: 632-634.
- [15] 郭宏华, 晁阳, 李岩, 等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关原发性肝癌患者生活质量及预后的影响. *肝脏*, 2012, 17: 83-86.

(收稿日期: 2013-07-01)

(本文编辑: 马超)