

# 拉米夫定联合TACE治疗原发性肝癌合并肝硬化30例

李岩, 阚志超, 韩涛

## ■背景资料

TACE对原发性肝癌有较好的疗效, 但需要多次重复, 且对于肝功能C级的患者不适合进行。合并肝癌的肝硬化患者中, 乙型肝炎病毒如果仍然有复制, 常伴有明显的肝细胞坏死和炎症。对这部分患者进行有效的抗病毒治疗可以降低肝组织的炎症坏死, 改善肝功能, 延长生存期。

李岩, 阚志超, 韩涛, 天津市第三中心医院肝内科 天津市300170

作者贡献分布: 李岩与阚志超对此文所作贡献均等; 此课题设计由李岩、阚志超及韩涛完成; 研究过程由李岩操作完成; 本论文写作由李岩与韩涛完成。

通讯作者: 李岩, 300170, 天津市河东区津塘公路83号, 天津市第三中心医院肝内科。\_li\_yan629@yahoo.com.cn

电话: 022-84112181

收稿日期: 2008-03-16 修回日期: 2008-04-30

## Lamivudine therapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with Hepatocellular carcinoma complicated by hepatitis B virus: an analysis of 30 cases

Yan Li, Zhi-Chao Kan, Tao Han

Yan Li, Zhi-Chao Kan, Tao Han, Department of Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China  
Correspondence to: Yan Li, Department of Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. \_li\_yan629@yahoo.com.cn  
Received: 2008-03-16 Revised: 2008-04-30

## Abstract

**AIM:** To evaluate therapeutic effects and prognosis of lamivudine therapy after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by hepatitis B virus (HBV).

**METHODS:** Sixty patients with advanced HCC complicated by HBV and cirrhosis were randomly divided into 2 groups: TACE + lamivudine treatment group ( $n = 30$ ) and TACE control group ( $n = 30$ ). HBV-DNA, Child-pugh score and 2-year survival rate were measured.

**RESULTS:** After one or two years' treatment, Rate of HBV-DNA of treatment group was significantly lower than that of the control group ( $\chi^2 = 9.788, P = 0.002, \chi^2 = 3.962, P = 0.047$ ). Child-pugh scores of treatment group were significantly lower than those of the control group ( $7.13 \pm 1.30$  vs  $8.44 \pm 1.79, 7.40 \pm 1.35$  vs  $9.09 \pm 1.76$  respectively, both  $P < 0.05$ ). 1-year and 2-year

survival rates were 66.67% and 36.67% respectively ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Lamivudine therapy after TACE can inhibit duplication of HBV, protect liver functions and improve survival rate in patients with HCC complicated by HBV.

**Key Words:** Lamivudine therapy; Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Transcatheter arterial chemoembolization

Li Y, Kan ZC, Han T. Lamivudine therapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with Hepatocellular carcinoma complicated by hepatitis B virus: an analysis of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(15): 1700-1703

## 摘要

**目的:** 探讨拉米夫定联合肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗HBV DNA阳性合并肝硬化的肝细胞癌(HCC)患者的疗效和预后。

**方法:** 将60例HBV DNA阳性合并肝硬化中、晚期HCC患者随机分为TACE+拉米夫定治疗组(30例), 单纯TACE对照组(30例), 观察比较两组患者HBV DNA定量、Child-pugh积分及2年生存率。

**结果:** 治疗1年及2年后, 治疗组HBV DNA阳性率均显著低于对照组( $\chi^2 = 9.788, P = 0.002, \chi^2 = 3.962, P = 0.047$ ), 肝功能Child-pugh积分治疗组明显小于对照组 ( $7.13 \pm 1.30$  vs  $8.44 \pm 1.79, 7.40 \pm 1.35$  vs  $9.09 \pm 1.76$ , 均 $P < 0.05$ )。治疗组和TACE组2年生存率分别为66.67%和36.67%( $P < 0.05$ )。

**结论:** TACE联合应用拉米夫定治疗HBV DNA阳性合并肝硬化的HCC患者, 可抑制乙型肝炎病毒复制, 保护患者肝功能, 提高患者生存率。

**关键词:** 拉米夫定; 肝细胞癌; 乙肝病毒; 经动脉化疗栓塞术

李岩, 阚志超, 韩涛. 拉米夫定联合TACE治疗原发性肝癌合并肝

## ■同行评议者

刘彬彬, 副研究员, 复旦大学附属中山医院、复旦大学肝癌研究所; 丁惠国, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

硬化30例. 世界华人消化杂志 2008; 16(15): 1700-1703  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1700.asp>

## 0 引言

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤, 多伴有慢性肝炎病毒的感染, 其中以乙型病毒(hepatitis B virus, HBV)感染最为多见, 早期肝癌一般没有临床症状, 只能通过查体发现, 一旦出现症状多为晚期, 失去手术机会. 而且多因为肝硬化基础肝功能储备不佳, 影响了进一步的治疗. 拉米夫定是核苷类似物, 能有效抑制病毒复制, 从而改善肝功能, 为肝癌的栓塞化疗创造良好的条件, 延长生存时间.

## 1 材料和方法

1.1 材料 2003-05/2007-05于我院住院的原发性肝癌伴有乙型肝炎肝硬化且HBV DNA阳性的住院患者60例, 排除其他重叠性病毒感染. 年龄从30-70(平均年龄46)岁. 肝癌诊断符合肝癌诊断标准. 其中Child-pugh A级12名, Child-pugh B级48名.

### 1.2 方法

1.2.1 分组及给药: 按性别、年龄及Child-pugh分级、肿瘤CtIp分期匹配原则将患者分成对照组和治疗组, 对照组给予常规TACE治疗后, 以后根据肝功能条件每1-2月, 重复TACE治疗, 同时给以保肝、对症、支持治疗; 治疗组除上述治疗外, 给予拉米夫定100 mg/d, 疗程2年. 观察治疗前后Child-pugh评分、HBV DNA定量和病毒变异及生存率等情况.

1.2.2 TACE治疗: 采用Sedinger技术经皮穿刺股动脉插管至肝固有动脉, 造影成功, 确立肿瘤供血动脉, 给以丝裂霉素(MMC)10 mg/m<sup>2</sup>, 氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR)1000 mg/m<sup>2</sup>, 顺铂40 mg/m<sup>2</sup>行化疗术, 栓塞剂为超液化碘化油, 肿瘤体积较大时加用明胶海绵颗粒混合注入, 间隔4-6 wk行第2次插管化学栓塞, 以后根据肝功能及肿瘤情况重复进行TACE治疗.

1.2.3 检测方法: 肝功能检测采用TBA120全自动生化分析仪和配套试剂检测; 血清HBV DNA的检测采用实时荧光定量PCR方法检测, 试剂为荧光定量PCR试剂, 荧光定量PCR仪为ABI7000; YMDD突变检测采用基因芯片法, 试剂盒由天津市第三中心医院肝病研究所提供.

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件进行计

量资料的 $t$ 检验和计数资料的卡方检验.

## 2 结果

2.1 临床转归 治疗结束时, 在60例患者中死亡29例. 对照组19例, 5例死于上消化道出血, 4例死于肝癌破裂出血, 4例死于肝肾综合征, 6例死于肝功能衰竭; 治疗组10例, 4例死于上消化道出血, 3例死于原发性肝癌肺转移, 2例死于肝功能衰竭, 1例死于肝性脑病.

2.2 两组患者治疗前后肝功能比较 在治疗前, 两组患者Child-pugh评分无显著性差异; 治疗后1年和2年时, 治疗组肝功能Child-pugh评分明显小于对照组有显著性差异( $P<0.05$ ).

拉米夫定组治疗1年和2年后, 患者肝功能稳定, Child-pugh评分与治疗前比较无明显变化( $P>0.05$ ). 而对照组中1年时, Child-pugh评分与治疗前比较无明显变化( $P>0.05$ ); 但2年后, Child-pugh评分与治疗前比较明显变大( $P<0.05$ ), 提示肝功能恶化(表1).

2.3 带瘤生存时间 1年生存率治疗组为80%, 对照组为60%, 但无统计学意义; 2年生存率治疗组为66.7%, 对照组为36.7%, 两组生存率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2).

2.4 治疗前后病毒复制指标的比较 治疗前治疗组HBV DNA与对照组比较无显著性差异, 而治疗后1年和2年, 治疗组HBV DNA均显著低于对照组及治疗前(均 $P<0.01$ , 表3).

2.5 YMDD突变及其对患者转归的影响 治疗组患者治疗1年时YMDD突变率分别为12.5%(3/24). 其中均为YIDD突变, 均出现ALT, TBIL一过性升高, 继续服用拉米夫定加阿德福韦酯治疗后, 2例病情稳定, 另外1例患者出现肝功能衰竭, 肝昏迷消化道出血死亡. 2年时YMDD突变率为25%(5/20), 其中3例为YIDD突变, 另外2例为YVDD突变, 出现肝功能恶化, 经改用恩替卡韦1 mg治疗后, 肝功能逐渐好转.

## 3 讨论

原发性肝癌在我国是常见恶性肿瘤之一, 在我国肿瘤发病率排在前列. 在肝癌病因学方面, 目前倾向于多因素、多步骤发生且各因素间有相互作用的观点. 其中在病毒病因中, 国内外研究结果一致认为, HBV持续感染是肝癌最重要的病因之一, 在发展中国家尤为突出<sup>[1-2]</sup>. WHO肝癌预防会议指出: HBV与肝癌相关性高达80%.

原发性肝癌其恶性程度高, 死亡率在消化

## ■研究前沿

失代偿期乙型肝炎硬化的患者, 核苷类似物类抗病毒药物可明显改善疾病的预后, 并且降低肝癌的发生率, 但是长期使用该类药物后出现的病毒耐药是值得注意及进一步研究的课题.

## ■相关报道

Bolukbas *et al* 研究发现拉米夫定可抑制HBV DNA聚合酶活性,从而阻止病毒复制,减轻肝脏组织炎症,进而实现肝功能的持续稳定。

表 1 两组肝癌患者Child积分变化

分组	治疗前	1年	2年
治疗组	7.83 ± 1.42	7.13 ± 1.30 <sup>c</sup>	7.40 ± 1.35 <sup>c</sup>
对照组	7.77 ± 1.48	8.44 ± 1.79	9.09 ± 1.76 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs 对照组。

表 2 两组肝癌患者生存率比较(% , *n* = 30)

分组	1年	2年
治疗组	80(24/30)	66.7(20/30)
对照组	60(18/30)	36.7(11/30)
χ <sup>2</sup> 值	2.86	5.41
<i>P</i>	0.09	0.02

系统恶性肿瘤中居第3位。手术切除是本病的首选治疗方法,但大多数患者确诊时已失去手术切除的最佳治疗时机,而且切除后的复发率高,内、外科医师此时的注意力大多忽视了抗HBV治疗。由于肝癌、肝硬化、慢性乙型肝炎患者存在细胞免疫功能受抑现象,这使HBV在体内长期存在,难以清除,有利于肝癌的发生和发展<sup>[3]</sup>。

TACE对原发性肝癌有较好的疗效,但TACE属于姑息性治疗方法,需要多次重复,且对于肝功能C级的患者不适合进行。肝癌一旦出现症状多为晚期,多合并肝硬化,常常出现转氨酶升高、黄疸、腹水、肝性脑病、上消化道出血等并发症,预后很差。失代偿性肝硬化患者中,HBV如果仍然有复制,常伴有明显的肝细胞坏死和炎症。对这部分患者进行有效的抗病毒治疗可以降低肝组织的炎症坏死,使病情得到一定的改善。

拉米夫定作为核苷类抗病毒药物,主要抑制HBV DNA聚合酶活性,从而阻止病毒复制,减轻肝脏组织炎症,进而实现肝功能的持续稳定<sup>[4]</sup>。而长期口服拉米夫定降低体内HBV载量,减少HBV-DNA在肝细胞核内的整合机会,可降低HBsAg 阳性原发性肝癌的发生率<sup>[5]</sup>。我们的研究发现,对于原发性肝癌同时HBV DNA阳性的患者,加用拉米夫定治疗后,1年的HBV DNA阴转率为87.5%,2年HBV DNA阴转率为75%,明显高于未用组。

已有几项开放的对照或非对照临床研究表明,在HBV DNA阴转和ALT改善方面,肝硬化患者应用拉米夫定可以获得与慢性乙型肝炎患者

表 3 治疗前后HBV DNA阳性率变化

分组	治疗组	对照组	χ <sup>2</sup> 值	<i>P</i>
治疗前	30/30	30/30		
1年	3/24	17/18	9.788	0.002
2年	5/20	10/11	3.962	0.047

同样的效果,并且是安全的,显著延缓疾病的进展,大多数患者接受拉米夫定治疗1年之后会出现肝脏组织学改善,并降低失代偿和肝癌的发生<sup>[6-8]</sup>。在我们的研究中,1年和2年时治疗组肝功能积分明显好于对照组,生存率也是明显高于对照组。

TACE治疗需要重复多次进行,且对肝功能有较高要求,肝功能好的患者,一般营养条件较好,TACE后恢复快,能耐受多次治疗,故肝癌控制好,生存时间长,并发症少。对于原发性肝癌的治疗,我们发现除了针对肿瘤的措施以外,保持肝功能稳定也是十分重要的。

拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的主要问题是HBV聚合酶基因区YMDD的变异。一般慢性乙型肝炎患者在拉米夫定治疗后1、2和3年的YMDD变异率分别为17.0%、39.0%和57.0%,在失代偿性乙型肝炎肝硬化患者中1年和2年的变异率为11.0%和27.2%<sup>[9-11]</sup>。在本研究中我们观察到1年和2年变异率分别为12.5%和25%,与上述资料近似。尽管出现了变异,但是很多患者还是可以保持用拉米夫定带来的肝功能的改善<sup>[12-13]</sup>。同时,也有部分患者因为病毒变异后出现肝功能失代偿甚至死亡<sup>[14-15]</sup>。出现病毒变异后,经过加用阿德福韦或换用恩替卡韦治疗后,大部分患者获得了临时的肝功能好转,延长了患者生命。根据以上研究结果我们认为,对于乙型肝炎肝硬化合并原发性肝癌的患者,如果HBV呈阳性结果,使用拉米夫定长期治疗对患者是有好处的,但需要监测HBV的变化,一旦出现病毒变异,应尽早换药或联合用药以防肝功能衰竭。

## 4 参考文献

- 1 Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Ikeda H, Suehiro M, Kawanaka M, Togawa K, Yamada G. Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 220-225
- 2 Wands JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1567-1570
- 3 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 王娜. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系. *中华肝脏病杂志*

- 2005; 13: 194-197
- 4 Bolukbas C, Bolukbas FF, Kendir T, Akbayir N, Ince AT, Abut E, Horoz M, Dalay AR, Sokmen MH, Ovunc O. The effectiveness of lamivudine treatment in cirrhotic patients with HBV precore mutations: a prospective, open-label study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1196-1202
  - 5 Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 40-47
  - 6 Kapoor D, Gupta RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, Raisuddin S, Hasnain SE, Sarin SK. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308-312
  - 7 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531
  - 8 Hann HW, Fontana RJ, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, Riely C, Anschutz G, Gardner SD, Brown N, Griffiths D. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl* 2003; 9: 49-56
  - 9 Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, Dienstag J, Adams P, Dickson R, Anschutz G, Bell S, Condreay L, Brown N. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-432
  - 10 Fontana RJ, Keefe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, Soldevila-Pico C, McClure LA, Lok AS. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8: 433-439
  - 11 Takamura M, Ichida T, Ohkoshi S, Tsubata S, Osaki A, Aoyagi T, Nomoto M, Uehara K, Terada H, Aoyagi Y. Decompensated lamivudine-resistant hepatitis B virus-related cirrhosis treated successfully with adefovir dipivoxil allowing surgery for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2007; 46: 367-371
  - 12 Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696
  - 13 Nakanishi S, Michitaka K, Miyake T, Hidaka S, Yoshino I, Konishi I, Iuchi H, Horiike N, Onji M. Decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis successfully treated with lamivudine allowing surgery for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2003; 42: 416-420
  - 14 Wang JH, Lu SN, Lee CM, Lee JF, Chou YP. Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 366-369
  - 15 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807

#### ■同行评价

本研究验证了拉米夫定联合TACE治疗原发性肝癌合并肝硬化的疗效, 分析及评价指标均比较合理, 具有一定的参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 世界华人消化杂志作者署名要求

**本刊讯** 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中。作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人员写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。《世界华人消化杂志》不设置共同第一作者和共同通信作者。(常务副总编辑: 张海宁 2008-05-28)