

酒精合并病毒性肝损伤与肝癌的关系

李瑜元

李瑜元, 广州医学院附属市一人民医院 广东省广州市 510180

李瑜元, 消化内科教授, 临床研究所副所长, 博士生导师, 享受国务院特殊津贴专家, 主要从事胃肠病和肝病临床和研究工作。

通讯作者: 李瑜元, 教授, 510180, 广东省广州市, 广州医学院附属市一人民医院. liyuyuan@tom.com

收稿日期: 2010-05-24 修回日期: 2010-06-20

接受日期: 2010-06-25 在线出版日期: 2010-06-28

Relationship of alcohol intake plus viral infection with the development of liver cancer

Yu-Yuan Li

Yu-Yuan Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Guangzhou First Municipal People's Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Professor Yu-Yuan Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Guangzhou First Municipal People's Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. liyuyuan@tom.com

Received: 2010-05-24 Revised: 2010-06-20

Accepted: 2010-06-25 Published online: 2010-06-28

Abstract

Both viral hepatitis and alcohol have been proved to be the main causes of hepatocellular carcinoma (HCC). Chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus (HBV/HCV) infection increases the risk of HCC by more than 10 times and alcohol by about 2 times. A combination of viral infection and alcohol intake will further increase the risk of HCC. At present, the mechanism underlying such synergistic effect is not yet well understood. In the majority of patients, both factors cause HCC by inducing hepatic cirrhosis first. Control of HBV/HCV infection and withdrawal of alcohol are good approaches for HCC prevention. Vaccination against hepatitis B has achieved great success. Antiviral therapy should be recommended to patients with chronic HBV/HCV infection. Alcohol withdrawal should be started at early stage. There is no sufficient evidence to suggest that alcohol withdrawal could decrease the evolution of cirrhosis to HCC.

Key Words: Virus; Alcohol; Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus

Li YY. Relationship of alcohol intake plus viral infection with the development of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(18): 1851-1853

摘要

病毒性肝炎和酒精均是肝细胞癌(肝癌)致病的主要病因,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起肝癌的危险性为正常人10倍以上,饮酒引起肝癌危险性近2倍,病毒性肝炎伴饮酒危险性进一步增大。病毒和酒精协同作用的机制尚未完全清楚,在多数患者,两种因素均先通过肝硬化再进展为肝癌。预防肝炎病毒感染和控制饮酒是预防肝癌的最好手段,普及乙型肝炎疫苗接种已取得非常好的成绩。对慢性HBV和HCV感染者应抗病毒治疗,早期戒酒对预防肝癌的肯定有益,但尚没有足够证据支持戒酒可减低肝硬化向肝癌发展的风险。

关键词: 病毒; 酒精; 肝细胞癌; 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒

李瑜元. 酒精合并病毒性肝损伤与肝癌的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18(18): 1851-1853

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1851.asp>

0 引言

原发性肝细胞癌(简称肝癌)常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率高,男性达39.7/10万;女性14.2/10万,严重威胁人们的健康。70%-90%肝癌是由肝硬化进展而来,在我国致病的主要病因为慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染^[1]。饮酒是肝癌发病的另一重要病因,近年有研究显示,肝炎性病毒和酒精在致肝癌方面有协同作用,本文对此综述。

1 流行病学

1.1 病毒性肝炎与肝癌的关系 HBV感染与肝癌关系已有大量报道,我国的两组Meta分析对此作了总结。其中1篇纳入24篇符合标准的病例对照研究文献,HBV感染引起肝癌的危

■背景资料

70%-90%肝癌是由肝硬化进展而来,在我国致病的主要病因为慢性乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染。饮酒是肝癌发病的另一重要病因,近年有研究显示,肝炎性病毒和酒精在致肝癌方面有协同作用。

■同行评议者

宣世英, 教授, 山东省青岛市市立医院肝病内科

■研发前沿

目前尚无有效的丙型肝炎疫苗, 预防只能通过控制血源传染措施的落实。慢性丙型肝炎的药物疗效较慢性乙型肝炎好, 联用干扰素和利巴韦林6-12 mo, 治愈率达70%-80%, 但丙型肝炎一旦发展到肝硬化, 因不能用干扰素, 尚无有效抗病毒治疗方案。

险性的合并优势危险比(*OR*)为11.81(95%CI: 10.33-13.50)(对照组*OR*为1, 下文同)^[2]; 另一Meta分析纳入51篇论文, *OR*为11.34(95%CI: 8.72-14.75), 进一步分层分析, HbsAg阳性者*OR*为13.15(95%CI: 11.23-15.39), HBeAg阳性*OR*为4.36(95%CI: 2.87-6.61), HBeAb阳性*OR*为2.49(95%CI: 2.05-3.02), HBcAb阳性*OR*为8.50(95%CI: 7.98-19.19)^[3]。近年研究发现, 基线时HBV载量水平和肝癌发病率正相关, 追踪3 653例患者13年, HBV DNA<300 (即不可测)组发病率为1.30%, ≤10⁴拷贝组为1.37%, 而10⁴-10⁵拷贝组增加3.57%, 10⁵-10⁶拷贝组12.17%, ≥10⁶拷贝组14.89%^[4]。国内对19篇有关HCV感染与肝癌关系的病例对照研究进行Meta分析, 累积肝癌1 577例, HCV感染率为23.0%; 对照组1 980例, HCV感染率为4.0%, HCV感染致肝癌*OR*值为6.7^[5]。另一报道综合中国人群HBV、HCV单独感染和双重感染者发生肝癌危险的Meta分析, 纳入37篇文献, 累计病例和对照数分别为4 203和5 642例。与未感染者相比, HBV和HCV单独感染发生肝癌的*OR*分别为20.91(95%CI: 15.40-28.40)和10.60(95%CI: 6.74-16.65), 而HBV并HCV双重感染*OR*为50.27(95%CI: 34.92-72.38)^[6]。

1.2 饮酒和肝癌关系 我国饮酒与肝癌关系的一篇Meta分析纳入9篇论文, 累计病例1 695例, 对照2 312例, 饮酒引起肝癌危险性的*OR*为1.8(95%CI: 1.36-2.57)^[7]。国外Meta分析也发现饮酒量和肝癌危险性正相关, 每日酒精量25, 50和100 g者*OR*(95%CI)分别为1.19(1.12-1.27), 1.40(1.25-1.56)和1.81(1.50-2.19)^[8]。国内病例对照研究显示肝癌发生*OR*值随每月饮酒次数, 饮酒年限, 总饮酒量增加而增高^[9]。

1.3 病毒性肝炎并饮酒和肝癌关系 国外综述8组酒精合并HCV感染与肝癌的关系的报道, 肝癌发病危险性在每日酒精量超过80 g者增高5倍, 在HCV感染者增高20倍, 在饮酒合并HCV感染者增高100倍^[10]。国内纳入肝癌164例和对照268例的病例对照研究发现, 肝癌发病*OR*(95%CI)在HBsAg阳性组为16.76(10.1-27.9), HCV RNA阳性组6.92(1.5-33.0), 重度饮酒组2.41(1.6-3.6); 而HBsAg阳性同时伴有重度饮酒组的*OR*值(23.4), HCV RNA阳性伴有重度饮酒组*OR*值(2.82), 显示HBV/HCV感染合并饮酒对肝癌发病有协同增效作用。进一步分析发现HBV感染是肝癌的最主要病因, 人群归因危险度(AR)为94.0%, 其次是HCV感染, AR为68.0%, 以及重度饮酒, AR

为58.5%^[11]。国内比较1 057例肝癌及3 171例非肝病患者的饮酒量和HBV/HCV感染状况的病例对照研究发现, 饮酒增加患者肝癌的危险性, 饮酒40-100 g/d者*OR*为1.41, 饮酒>100 g/d为3.04; 饮酒更增加HBV和HCV感染者肝癌的危险性, 饮酒40-100 g/d的HBV感染者*OR*为18.82, 饮酒>100 g/d为31.15; 饮酒40-100 g/d的HCV感染者*OR*为32.02, 饮酒>100 g/d为47.63^[12]。另一组对237例酒精性肝硬化分析, 其中合并病毒性肝炎79例组(乙型肝炎67例, 丙型肝炎8例, 乙加丙型肝炎4例)肝癌发生率19.3%, 显著高于无合并肝炎组的1.9%^[13]。

2 发病机制

病毒性肝炎并饮酒增加肝癌发病危险性的协同机制尚未完全清楚, 在多数患者, 两种因素均先通过肝硬化再进展为肝癌, 国外队列研究显示, 饮酒者肝癌*OR*为2.3(95%CI: 2.0-2.7), 进展为酒精性肝硬化后*OR*升达16.5(12.7-21.2)^[14]。病理组织学研究发现, 饮酒合并病毒性肝炎患者的肝脂变, 炎症, 纤维化活动指数均比单一病因者更明显。研究还显示肝纤维化进程和酒精量和病毒载量均正相关, 酒精和肝炎病毒的协同作用促进肝纤维化, 并向肝硬化发展。饮酒人群有较高的病毒性肝炎感染率, 饮酒合并肝炎患者的病毒载量(HBV DNA或HCV RNA水平)均显著高于对照组, 可见酒精可抑制机体抗病毒的免疫反应, 从而增强病毒的致病和致癌作用。酒精对肝细胞有直接损伤作用, 也可通过增加氧自由基(reactive oxygen species, ROS)活性和氧应激作用损伤肝细胞, 酒精还可激活某些参与细胞损害的细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 等), 诱导细胞色素P450等微粒体酶的活性, 影响DNA甲基化和细胞信号通路, 增加铁在肝沉积等途径, 协同病毒通过激活癌基因(如RAS等), 干预细胞凋亡或直接促进基因突变而致癌。有少数肝癌患者并没有肝硬化, 可能是通过这些机制直接致癌^[8]。

3 病因防治的作用

预防肝炎病毒感染和控制饮酒是最好的手段, 乙型肝炎疫苗在发达国家普及接种, 使HBV感染及其相关性肝硬化和肝癌发病率极大减少。近年我国在普及乙型肝炎疫苗接种方面已取得极大的成功, 有效地控制了儿童的HBV感染, 对肝癌的预防起了积极作用。对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗可有效减少肝癌的发生风险, 前

■应用要点

防治肝炎病毒感染, 包括普及儿童乙肝疫苗接种, 对肝炎患者给予合理的抗病毒治疗和早期戒酒均是预防肝癌的必要措施。

瞻性研究显示,对436例慢性乙型肝炎患者给予拉米夫丁治疗3年,肝癌发病率仅3.9%,显著低于安慰剂组的7.4%(16/215),即抗病毒治疗使肝癌的发生风险概率下降了近50%^[15]。另一随访7年回顾性研究显示,561例接受拉米夫丁治疗的慢性乙型肝炎患者肝癌发病率2.3%(13例)(年发生率0.8%/年),显著低于385例未接受治疗者的11.2%(43例)(年发生率3.4%/年)^[15]。专家对慢性乙型肝炎肝硬化患者给予抗病毒治疗已达成共识,并写入各地区指南,治疗目标是通过抑制病毒复制,改善肝功能,延缓和降低肝功能失代偿和肝癌发生。我国指南规定的治疗特征是:对代偿期乙型肝炎肝硬化者:HBeAg阳性者HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL,HBeAg阴性者HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL,ALT正常或升高;对失代偿期肝硬化患者只要HBV DNA阳性,不管HBeAg结果,不管ALT正常或升高,都应给予抗病毒治疗^[16]。用药需在患者知情同意的基础上,不可随意停药。对HBV感染的肝癌患者是否应给予抗病毒治疗?目前意见尚不统一。有学者认为HBV DNA如阳性,不管水平高低,只要非终末期病例均推荐终生用抗病毒治疗,有助于延缓肝癌进展,延长生存期和减少并发症(如肝性脑病)发生,但尚未得到更多研究证实。因多数肝癌患者有肝硬化,只能使用核苷(酸)类似物,目前国内有拉米夫定,阿德福韦,替比夫定和恩替卡韦等,各有优缺点,其中恩替卡韦起效快,疗效高,耐药少,如经济许可应作为首选,也可联用拉米夫定和阿德福韦,以防止耐药引致病情反跳。对无肝硬化的患者也可考虑干扰素治疗,因干扰素有导致肝功能失代偿等并发症的可能,应十分慎重,如认为有必要,宜从小剂量开始,根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量。

目前尚无有效的丙型肝炎疫苗,预防只能通过控制血源传染措施的落实。慢性丙型肝炎的药物疗效较慢性乙型肝炎好,联用干扰素和利巴韦林6-12 mo,治愈率达70%-80%,但丙型肝炎一旦发展到肝硬化,因不能用于干扰素,尚无有效抗病毒治疗方案^[17]。

控酒对肝硬化和肝癌的预防肯定有益,但戒酒效果较慢,肝硬化患者戒酒可减少肝性脑病等并发症发生,但尚没有足够证据支持戒酒可减低肝硬化向肝癌发展的风险^[18]。

4 结论

慢性HBV/HCV感染和酒精均是肝癌致病的主

要病因,多通过肝硬化再进展为肝癌。肝炎患者饮酒,其患肝癌的危险性进一步增大。防治肝炎病毒感染,包括普及儿童乙肝疫苗接种,对肝炎患者给予合理的抗病毒治疗和早期戒酒均是预防肝癌的必要措施。

5 参考文献

- Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27: 80-92
- 叶小华, 郜艳晖, 张敏, 徐英. HBV感染与肝癌关系的Meta分析. *数理医药学杂志* 2007; 20: 810-813
- 罗瑞虹, 赵志新, 周旭毓, 崇雨田, 姚集鲁. 中国人群HBV感染与原发肝癌关系病例对照研究的Meta分析. *热带医学杂志* 2005; 5: 419-419
- Chen CJ, Yang HL, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S72-S84
- 葛祖恂, 黄介飞, 陆守曾. 国内丙型肝炎病毒感染与肝细胞癌关系的19个病例对照研究的Meta分析. *中国卫生统计* 1997; 14: 10-12
- 彭仙娥, 林建银, 林万松, 林旭. 中国人群HBV和HCV双重感染与肝细胞癌关系的Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 89-92
- 裴广军, 付莉, 崔亚玲, 陆维权. 中国人群饮酒与原发肝癌关系的Meta分析. *现代预防医学* 2008; 35: 2626-2627
- Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009; 286: 9-14
- 汤伯明, 张竹梅, 王其军, 王启敏, 朱鑫, 樊巍巍, 张小燕, 边建超. 饮酒与肝癌的病例对照研究. *实用肿瘤学杂志* 2002; 16: 88-90
- Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3462-3471
- 王敏, 陈建, 李文捷, 赵卫东, 孙建, 刘言训. 肝炎病毒感染、饮酒与肝细胞癌病例对照研究. *中国公共卫生* 2004; 20: 1438-1439
- 李岩, 高歌, 王江滨, 王丽英, 王秀英, 刘德东. 饮酒与原发肝癌关系的调查-附吉林省1057例原发肝癌病因学分析. *临床肝胆病杂志* 2003; 19: 140-142
- 刘阳, 刘德东, 迟宝荣. 酒精性肝硬化合并肝炎病毒感染的临床特点. *吉林医学* 2005; 26: 158-159
- Kuper H, Ye W, Broomé U, Romelsjö A, Mucci LA, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Nyrén O. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 714-718
- Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1352-1357
- 中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, Sood GK. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 192-199
- Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S87-S96

同行评价

将酒精与病毒性肝损伤联合起来探讨与肝癌的关系,有一定的临床价值和现实意义。