

抗病毒疗法对慢性乙型肝炎患者肝癌发病的影响

李延玲, 翟玉峰, 张怀宏

背景资料
目前乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带率为7.18%, 其中约1/3有反复肝损害, 表现为活动性乙型肝炎或者肝硬化。临床上早期及时开始核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 可以有效改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。但有研究发现, 核苷(酸)类似物抗病毒治疗可以降低肝癌发生风险, 但不能完全阻止肝癌发生。

李延玲, 翟玉峰, 张怀宏, 南阳市中心医院感染性疾病科 河南省南阳市 473009
李延玲, 主治医师, 主要从事感染肝病的研究。
作者贡献分布: 本文由李延玲、翟玉峰及张怀宏共同完成。
通讯作者: 翟玉峰, 主治医师, 473009, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院感染性疾病科。liyanling6@126.com
电话: 0377-63200090
收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-10-28
接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-18

Effect of nucleos(t)ide analog antiviral treatment on occurrence of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma

Yan-Ling Li, Yu-Feng Zhai, Huai-Hong Zhang

Yan-Ling Li, Yu-Feng Zhai, Huai-Hong Zhang, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, He'nan Province, China
Correspondence to: Yu-Feng Zhai, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473009, He'nan Province, China. liyanling6@126.com
Received: 2014-09-28 Revised: 2014-10-28
Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-18

Abstract

AIM: To explore the effect of nucleos(t)ide analog antiviral treatment on the occurrence of hepatitis B virus (HBV)-associated hepatocellular carcinoma.

METHODS: Two hundred and forty patients diagnosed with chronic hepatitis B at our hospital from December 2009 to December 2013 were divided into an antiviral treatment group and a non-antiviral treatment group. The incidence of liver cancer was compared between the two groups. The effect of cirrhosis on the incidence of liver cancer was also analyzed.

RESULTS: The incidence of liver cancer in the antiviral treatment group was significantly lower than in the non-antiviral treatment group (8.3% vs 17.5%, $P < 0.05$). The incidence of liver cancer in non-cirrhosis patients receiving antiviral treatment was significantly lower than that

in non-cirrhosis patients without antiviral treatment (3.1% vs 20.0%, $P < 0.05$). There was no difference between cirrhosis patients with and without antiviral treatment (14.3% vs 15.7%, $P > 0.05$). The incidence of liver cancer in non-cirrhosis HBeAg⁻ patients was significantly higher than that in non-cirrhosis HBeAg⁺ patients (0.0% vs 9.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Antiviral treatment can effectively reduce the incidence of liver cancer in chronic hepatitis B patients, especially non-cirrhosis HBeAg⁺ patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antiviral therapy; Chronic hepatitis B; Liver cancer

Li YL, Zhai YF, Zhang HH. Effect of nucleos(t)ide analog antiviral treatment on occurrence of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(35): 5516-5520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5516.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5516>

摘要

目的: 探讨抗病毒疗法对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝癌发病的影响, 为CHB患者肝癌发生研究提供可参考依据。

方法: 选择2009-12/2013-12南阳市中心医院感染性疾病科240例诊断为CHB患者作为研究对象, 采用随机数字法平均分为抗病毒治疗组与未抗病毒治疗组, 比较肝癌发生情况。同时分析肝硬化对肝癌发生的影响。

结果: 随访2年后抗病毒组肝癌发生10例(8.3%), 明显低于未抗病毒组21例(17.5%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。无肝硬化患者行抗病毒治疗后肝癌发生率明显低于未抗病毒治疗患者, 差异有统计学意义(3.1% vs 20.0%, $P < 0.05$); 而肝硬化患者抗病毒治疗与未抗病毒治疗, 肝癌发生率比较差异无统计

同行评议者
秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

学意义(14.3% vs 15.7%, $P>0.05$). 抗病毒治疗后无肝硬化组患者肝癌发生率明显低于肝硬化组, 差异有统计学意义(3.1% vs 14.3%, $P<0.01$); 非肝硬化组乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)患者肝癌发生率高于HBeAg⁺患者, 差异有统计学意义(0.0% vs 9.1%, $P<0.05$).

结论: 抗病毒治疗可以有效降低CHB患者肝癌发生率, 对HBeAg⁺的非肝硬化发生患者疗效更明显.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 抗病毒疗法; 慢性乙型肝炎; 肝癌

核心提示: 本研究随访发现, 2年后抗病毒组肝癌发生10例(8.3%), 明显低于未抗病毒组21例(17.5%). 可见抗病毒治疗以降低肝癌发生风险. 但随着临床应用及研究的深入, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)存在耐药反应的现状得到更多的关注.

李延玲, 翟玉峰, 张怀宏. 抗病毒疗法对慢性乙型肝炎患者肝癌发病的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(35): 5516-5520
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5516.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5516>

0 引言

乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染机体后所引起的疾病. HBV是一种嗜肝病毒, 主要存在于肝细胞内并损害肝细胞, 引起肝细胞炎症、坏死、纤维化^[1]. 流行病学研究发现^[2], 目前乙型肝炎病毒携带率为7.18%, 其中约1/3有反复肝损害, 表现为活动性乙型肝炎或者肝硬化. 临床上早期及时开始核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 可以有效改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求. 但有研究发现^[3], 核苷(酸)类似物抗病毒治疗可以降低肝癌发生风险, 但不能完全阻止肝癌发生. 在此背景下, 本研究即探讨抗病毒疗法对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝癌发病的影响, 为CHB患者肝癌发生研究提供可参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-12/2013-12南阳市中心医院感染性疾病科240例诊断为CHB患者作为研究对象, 诊断符合中华医学会肝病学分会、感染

病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[4], 其中男性146例, 女性94例; 年龄28-72岁, 平均年龄42.3岁±6.4岁. 采用随机数字法平均分为抗病毒治疗组与未抗病毒治疗组, 两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1). 排除标准: 既往凝血功能障碍、其他病毒感染、自身免疫系统疾病、酒精性肝硬化等其他肝脏疾病. 所有患者均不存在血缘关系, 均签署知情同意书. 符合南阳市中心医院医学伦理委员会对医学伦理的要求.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 所有患者均完善相关检查、化验, 根据患者的病情给予还原型谷胱甘肽、人血白蛋白等进行保肝及对症支持治疗的常规措施. 同时均给予抗病毒治疗: 拉米夫定(100 mg/次, 1次/d, 葛兰素史克公司)联合阿德福韦酯(10 mg/次, 1次/d, 葛兰素史克公司)治疗措施. 随访观察2年, 比较肝癌发生情况. 肝癌诊断符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的肝癌诊断标准^[5], 存在血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)>400 μg/L, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或B超检查肝脏有占位性病变, 病理学或细胞学检查确诊为肝癌.

1.2.2 观察指标: 采用酶联免疫吸附法检测血清AFP水平、HBV血清标志物[乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、抗HBs、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、抗HBe、抗HBc], 试剂盒均购自北京康斯尔泰生物科技有限公司, 操作步骤严格按照说明书进行.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对数据进行处理. 数据资料经正态性检验, 符合正态分布数据的计量资料采用mean±SD进行描述, 两组间的比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布资料采用中位数(四分位间距)表示, 采用秩和检验; 计数资料以构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或者精确概率法; 应用非条件Logistic回归分析进行多因素分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌发生情况分析 肝癌发生情况分析结果显示: 随访2年后抗病毒组肝癌发生10例(8.3%), 明显低于未抗病毒组21例(17.5%), 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

研究前沿
有研究分析认为乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)⁺表示HBV复制(繁殖)活跃, 传染性较强, 与其密切接触, 被传染的可能性较大. 而HBeAg⁻表明虽然有HBV感染, 但机体尚未形成有效的防御机制.

相关报道

研究已证实, HBV感染引起肝癌发生主要是由于HBV侵犯肝细胞, 进而在肝细胞内发生定居复制, 进一步引起免疫复合物的形成, 并沉积于肝脏内激活补体。

表 1 一般资料比较 ($n = 120$)

因素	抗病毒组	未抗病毒组	χ^2 值	P 值
ALT(U/L)	61.54 ± 9.53	61.67 ± 8.35	0.347	0.436
ALB(g/L)	42.95 ± 8.60	42.94 ± 8.69	0.494	0.401
TBil(μ mol/L)	48.64 ± 8.14	48.96 ± 8.64	1.133	0.339
BUN(mmol/L)	11.89 ± 4.65	12.00 ± 3.66	1.323	0.125
Scr(μ mol/L)	269.56 ± 65.43	270.63 ± 63.73	1.133	0.208
HBV - DNA(\log_{10} 拷贝/mL)	5.29 ± 0.52	5.30 ± 0.54	0.347	0.436
Child - Pugh 评分	8.94 ± 1.73	9.05 ± 1.44	0.594	0.201
肝硬化	64(53.3%)	50(41.7%)	3.275	0.070

ALT: 谷丙转氨酶; ALB: 白蛋白; TBil: 总胆红素; BUN: 尿素氮; Scr: 肌酐; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 2 肝癌发生情况分析 ($n = 120, n(\%)$)

分组	肝癌	无肝癌发生
抗病毒组	10(8.3) ^a	110(91.7)
未抗病毒组	21(17.5)	99(82.5)

$\chi^2 = 4.482, ^aP < 0.05$ vs 未抗病毒组。

2.2 抗病毒治疗对是否合并肝硬化患者肝癌发生的影响 抗病毒治疗对是否合并肝硬化患者肝癌发生的影响显示: 无肝硬化患者行抗病毒治疗后肝癌发生率明显低于未抗病毒治疗患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而肝硬化患者抗病毒治疗与未抗病毒治疗, 肝癌发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 抗病毒组CHB患者肝癌发生情况 抗病毒组CHB患者肝癌发生情况分析结果显示: 抗病毒治疗后无肝硬化组患者肝癌发生率明显低于肝硬化组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 非肝硬化组HBsAg⁺患者肝癌发生率高于HBsAg⁺患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

HBV感染呈世界性流行, 世界卫生组织报道全世界约有20亿人有HBV感染, 每年约100万人因HBV感染引起的肝癌而死亡^[6]。研究已证实^[7], HBV感染引起肝癌发生主要是由于HBV侵犯肝细胞, 进而在肝细胞内发生定居复制, 进一步引起免疫复合物的形成, 并沉积于肝脏内激活补体。临床上核苷(酸)类似物由于其可以延缓和降低肝功能失代偿而被广泛应用, 其作用机制为核苷类似物在结构上模拟核苷酸的结

构, 但却不具有核苷酸的功能^[8-10]。因此在DNA合成过程中, 核苷类似物可以掺入进去, 但却不能合成有正常功能的核酸链, 进而终止病毒的复制。

目前临床上核苷(酸)类似物抗病毒治疗可以有效降低肝癌的发生已被广泛认可。本研究随访发现, 2年后抗病毒组肝癌发生10例(8.3%), 明显低于未抗病毒组21例(17.5%)。可见抗病毒治疗以降低肝癌发生风险。但随着临床应用及研究的深入, HBV存在耐药反应的现状得到更多的关注。许明妍等^[9]研究发现, 拉米夫定治疗乙型肝炎的1年耐药率为24.0%, 到5年耐药率达到70.0%。亦有研究^[11]认为, 抗病毒治疗并不能彻底清除肝细胞内的HBV, 因此亦不能完全阻止HBV整合入宿主DNA。因此可以解释核苷(酸)类似物抗病毒治疗不能完全阻止肝癌发生。

为了解抗病毒疗法对CHB患者肝癌发生的影响, 本研究进一步根据患者是否合并肝硬化进行分组, 结果显示无肝硬化患者行抗病毒治疗后肝癌发生率明显低于未抗病毒治疗患者; 而肝硬化患者抗病毒治疗与未抗病毒治疗。可见抗病毒治疗可以明显降低无肝硬化患者肝癌发生风险, 而对肝硬化患者改善不明显。Karahasanoglu等^[12]对35项研究的8058例患者进行Meta分析发现, 抗病毒治疗减少肝癌发生的作用仅在无肝硬化患者中有降低, 对于肝硬化的CHB患者无明显作用。支持本研究结果。分析认为乙型肝炎患者发生肝硬化后, 由于肝脏组织结构等发生改变, 硬化的肝脏中含有具有异常致瘤基因的克隆细胞^[13,14], 而抗病毒治疗对肝硬化, 尤其是失代偿期肝硬化无明显疗

表 3 抗病毒治疗对是否合并肝硬化患者肝癌发生的影响 $n(\%)$

分组	无肝硬化		肝硬化	
	抗病毒组	未抗病毒组	抗病毒组	未抗病毒组
肝癌	2(3.1) ^b	10(20.0)	8(14.3)	11(15.7)
无肝癌发生	62(96.9)	40(80.0)	48(85.7)	59(84.3)
合计	64	50	56	70

$\chi^2 = 8.487$, ^b $P < 0.01$ vs 未抗病毒组.

表 4 抗病毒组乙型肝炎患者肝癌发生情况 [$n = 120$, $n(\%)$]

分组	n	肝癌	无肝癌发生
非肝硬化组	64	2(3.1)	62(96.9)
肝硬化组	56	8(14.3) ^a	48(85.7)
非肝硬化组			
HBeAg ⁺	42	0(0.0)	42(100.0)
HBeAg ⁻	22	2(9.1) ^c	20(90.9)
肝硬化组			
HBeAg ⁺	33	3(9.1)	30(90.9)
HBeAg ⁻	23	5(21.7)	18(78.3)

$\chi^2 = 4.870$, ^a $P < 0.05$ vs 非肝硬化组; $\chi^2 = 3.941$, ^c $P < 0.05$ vs 非肝硬化组HBeAg⁺. HBeAg: 乙型肝炎e抗原.

效, 因此对已经并发肝硬化的患者终止肿瘤发生无明显疗效.

本研究进一步地分析发现非肝硬化组HBeAg⁻患者肝癌发生率高于HBeAg⁺患者. 可见无肝硬化发生患者中, HBeAg⁻是影响抗病毒治疗的肝癌发生的危险因素. Kanwar等^[15]研究发现, 无肝硬化HBeAg⁺患者肝癌发生率为1.91%, 而HBeAg⁻患者肝癌发生率为5.31%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而肝硬化HBeAg⁺患者肝癌发生率为8.70%, 而HBeAg⁻患者肝癌发生率为8.75%, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 与本研究结果一致. 分析认为HBeAg⁺表示HBV复制(繁殖)活跃, 传染性较强, 与其密切接触, 被传染的可能性较大. 而HBeAg⁻表明虽然有HBV感染, 但机体尚未形成有效的防御机制. 由于无肝硬化影响, 抗病毒治疗可以有效地抑制HBV的复制, 与HBeAg⁺协调作用有效降低病毒载量, 改善肝功能, 进而减低肝组织发生癌变.

总之, 本研究显示抗病毒治疗可以有效地降低CHB患者的肝癌发生率, 对HBeAg⁺的无肝硬化发生患者疗效更明显. 由于本研究样本

量少, 且非多中心研究, 因此需要多中心大样本进行进一步地验证.

4 参考文献

- 1 Yu SJ, Kim YJ. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12039-12044 [PMID: 25232241 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12039]
- 2 Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 439-444 [PMID: 25229465]
- 3 Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 235-244 [PMID: 25101233 DOI: 10.1007/s11901-014-0238-2]
- 4 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 实用肝脏病杂志 2011; 14: 81-89
- 5 Fernández-Rodríguez CM, Gutiérrez-García ML. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 175-182 [PMID: 25133046 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.175]
- 6 侯青顺, 柳富会, 闫秀萍. 乙型肝炎病毒感染与肝细胞癌相关性的多因素研究. 中华临床医师杂志 2012; 6: 5091-5094
- 7 贺良, 耿小平, 赵红川, 赵义军, 张志功, 刘付宝, 王国斌, 谢坤. 肝细胞肝癌中乙型肝炎病毒基因整合位点及临床病理分析. 肝胆外科杂志 2013; 21: 129-132
- 8 Pradeep Kumar S, Medhi S, Asim M, Das BC, Gondal R, Kar P. Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med Res* 2011; 133: 50-56 [PMID: 21321419]
- 9 许明妍, 兰英华, 李用国. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对乙型肝炎相关性肝癌发生的影响. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 312-314
- 10 李星逾, 王天朝, 孙志为, 余旭亚, 董虹, 董坤, 冯幸子, 罗瑛, 王军. 乙型肝炎病毒相关肝癌患者血清白介素28B的表达研究. 中华医院感染学杂志 2014; 5: 2880-2881, 2884
- 11 邓乐, 温志立. 乙型肝炎患者联合检测血清S1、前S2抗原、E抗原的临床意义. 中华临床医师杂志 2011; 6: 183-184
- 12 Karahasanoğlu FB, Asan A, Sacar S, Turgut H. Costs of treatment, follow-up, and complications of chronic hepatitis B and hepatitis C infections. *Balkan Med J* 2013; 30: 375-381 [PMID: 25207144 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7547]
- 13 陈雯, 张海健, 顾星, 时运, 钱琦, 姚登福, 陆少林. 乙

同行评价
本研究选题实用, 结果可靠, 对临床医师有一定的参考价值.

- 型肝炎病毒相关肝癌组织及外周血膜联蛋白A2异常表达的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1207-1213
- 14 Aoki J, Kimura K, Kakihana K, Ohashi K, Sakamaki H. Efficacy and tolerability of Entecavir for hepatitis B virus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Springerplus* 2014; 3: 450 [PMID: 25184113 DOI: 10.1186/2193-1801-3-450]
- 15 Kanwar AJ, Vinay K, Heelan K, Walsh S, Shear NH, Dhiman RK. Use of rituximab in pemphigus patients with chronic viral hepatitis: report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 422-426 [PMID: 25201843 DOI: 10.4103/0378-6323.140301]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)