

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.10.016
文章编号: 1005-8982 (2018) 10-0089-05

抗病毒治疗对乙型肝炎相关性肝癌术后 肝内复发患者生存状况的影响*

骆乐¹, 薛华¹, 罗兰云¹, 姚豫桐¹, 邹海波¹, 胡晓², 黄孝伦¹

[四川省医学科学院(四川省人民医院)1.肝胆胰脾外科中心&细胞移植中心,
2.消化内科,四川 成都 610072]

摘要:目的 探讨抗病毒治疗对乙型肝炎病毒(HBV)相关肝癌术后肝内复发患者生存状况的影响。
方法 回顾性分析2012年1月-2013年6月四川省人民医院107例乙型肝炎相关性肝癌术后发生肝内复发患者的临床资料,根据患者复发后抗病毒治疗情况分为抗病毒组(68例)和对照组(39例)。比较两组患者复发后累积生存时间、复发后6个月乙型肝炎-DNA(HBV-DNA)、乙型肝炎病毒e抗原(HBe-Ag)及甲胎蛋白(AFP)水平。采用Kaplan-Meier法统计两组患者的2年生存率,Cox回归模型分析与患者复发后2年生存率相关的因素。**结果** 抗病毒组的中位生存时间为24个月(15.6~26.1个月),对照组的中位生存时间为14个月(11.2~20.3个月),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。抗病毒组1和2年累积生存率分别为79.71%和39.12%,对照组1和2年累积生存率分别为58.41%和15.71%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过正规抗病毒治疗6个月后,抗病毒组患者的HBV-DNA拷贝数低于对照组($P < 0.05$)。Cox多因素分析显示:原发肝癌的组学分化程度、复发肿瘤 ≥ 2 cm及抗病毒治疗是影响肝癌患者肝内复发后2年生存率的主要因素。**结论** 对存在抗病毒治疗指征的肝癌术后肝内复发患者采用正规的抗病毒治疗对提高患者的生存率有积极的作用。

关键词: 抗病毒治疗;乙型肝炎病毒;肝细胞肝癌;肝内复发

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Effect of antiviral therapy on survival of patients with intrahepatic recurrent after surgery for hepatitis B associated hepatocellular carcinoma*

Le Luo¹, Hua Xue¹, Lan-yun Luo¹, Yu-tong Yao¹, Hai-bo Zou¹, Xiao Hu², Xiao-lun Huang¹
[1. Liver and Spleen Surgery Center & Cell Transplantation Center, 2. Department of Digestive Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences (Sichuan Provincial People's Hospital), Chengdu, Sichuan 610072, China]

Abstract: Objective To investigate the impact of antiviral therapy on postoperative intrahepatic recurrence of hepatitis B related hepatocellular carcinoma. **Methods** The clinical data of 107 patients with intrahepatic recurrence of hepatitis B related hepatocellular carcinoma treated in Sichuan Provincial People's Hospital from January 2012 to June 2013 were retrospectively analyzed. According to antiviral treatment after relapse they were divided into antiviral group (68 cases) and control group (39 cases). Relevant data such as cumulative survival time after recurrence, and the levels of HBV-DNA, HBeAg and AFP 6 months after recurrence were studied and

收稿日期: 2017-07-08

* 基金项目: 四川省科技厅成果转化支持项目(No: 14010127); 四川省医学科学院&四川省人民医院青年基金(No: 2015QN17)
[通信作者] 黄孝伦, E-mail: huangxiaolun@med.uestc.edu.cn; Tel: 17708130586

compared between the two groups. The 2-year survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method and the factors related to 2-year survival rate after recurrence was analyzed by Cox regression model. **Results** The median survival time of the antiviral group was 24 (15.6-26.1) months, and that of the control group was 14 (11.2-20.3) months, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 1-year and 2-year survival rates were 79.71% and 39.12% in the antiviral group, and 58.41% and 15.71% in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After six months of regular antiviral treatment, the copy number of HBV-DNA in the anti-virus group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed that the histological grade of primary liver cancer, size of recurrent tumor ≥ 2 cm and anti-viral treatment were the main factors related to 2-year survival rate after postoperative intrahepatic recurrence in the patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. **Conclusions** Application of antiviral therapy in hepatocellular carcinoma patients with intrahepatic recurrence after operation has remarkable effect on improvement of survival rate of the patients.

Keywords: antiviral therapy; hepatitis B virus; hepatocellular carcinoma; intrahepatic recurrence

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是我国常见的恶性肿瘤之一, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是我国原发性肝癌的主要病因^[1]。手术切除是治疗肝癌的首选方法, 然而研究报道即使采用根治手术, 术后 5 年肿瘤的复发率仍高达 70%, 术后复发是肝癌患者死亡的主要原因^[2]。临床研究^[3]证实肝细胞肝癌根治性切除术后复发以肝内复发为主, 占全部复发的 78% ~ 96%, 肿瘤复发是影响肝细胞癌根治性切除手术疗效和预后的主要原因, 复发相关危险因素的防治成为研究的热点。肝癌根治术后肿瘤复发除自身生物学特性外, HBV 的活跃复制及肝炎的活动性与其有密切的关系^[4]。近期研究报道低病毒复制患者的无瘤生存率明显高于高病毒复制患者, 血清高病毒水平是 HBV 相关性肝细胞肿瘤切除术后复发的强烈预测因子^[5]。目前大多数研究集中于对术前抗病毒治疗的效果, 目前证实有效的抗病毒治疗药物有: ① α -干扰素 (Alpha-interferon, IFN α); ②核苷类似物, 如拉米夫定、泛昔洛韦、阿德福韦酯、恩替卡韦正已经用于临床; ③氧化苦参碱是从植物苦豆子中提取的生物碱, 有抗 HBV 作用, 且不良反应轻微, 目前已有注射液和口服液 2 种剂型。本研究将抗病毒治疗应用于已经发生术后肿瘤复发的患者, 观察其对肝癌肝内复发患者的预后影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 1 月 -2013 年 6 月四川省人民医院手术治疗 107 例乙型肝炎相关性肝癌且发生肝内复发的患者。其中, 男性 76 例, 女性 31 例; 年龄 38 ~ 70 岁, 平均 (54.8 \pm 6.7) 岁。本研究获得该院伦理委员会的批准。根据患者诊断肿瘤复发后是否根据 2010 年《慢

性乙型肝炎防治指南》^[6] 中的抗病毒治疗标准, 接受核苷 (酸) 类似物治疗 (持续、足量用药 6 个月或以上, 根据病情及耐药情况选择拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和替诺福韦酯等), 将患者分为抗病毒组 (68 例) 和对照组 (39 例)。对照组患者因多种因素未能接受持续足量抗病毒治疗, 或抗病毒治疗时间 < 6 个月。两组患者复发时在年龄、性别、原发肝癌的临床分期、组织学分级、HBV-DNA 及无瘤生存时间等方面的临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.1.1 纳入标准 ①患者均诊断为乙肝相关性肝癌; ②复发前均采用肝癌根治术治疗, 手术切缘 ≥ 1.0 cm, 病理学切缘阴性; ③术后随访经影像学证据 (肝脏 B 超或 CT) 诊断为肝癌复发; ④复发后生存时间 > 6 个月的患者; ⑤患者对本研究知情同意, 签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①排除术前已经证实发生远处转移的患者; ②排除合并有酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等其他肝脏疾病的患者; ③排除感染人类免疫缺陷病毒、甲型、丙型等其他肝炎病毒的患者。

1.2 观察指标及随访

记录两组患者复发时间, 对肝内复发肿瘤大小、复发时白细胞计数、复发时肝硬化情况进行记录。患者复发时及复发后 6 个月对两组患者的血清 HBV-DNA (二氧化硅吸附法提取, 试剂盒检测)、HBe-Ag 及 AFP 水平进行检测。记录随访期间患者的生存状况, 随访截止日期 2015 年 6 月, 随访终点时间为患者死亡或至随访截止时间。

1.3 治疗方法

①对照组: 术后采用保肝药物进行保肝治疗, 静脉注射射甘氨酸二胺 (商品名: 天晴甘美), 1 次 /d,

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女/例	年龄		原发肿瘤大小		临床分期			组织学分化程度		
		≤ 60 岁	>60 岁	≤ 3 cm	>3 cm	I	II	III	低	中	高
抗病毒组 (n=68)	49/19	38	30	58	10	47	16	5	14	43	11
对照组 (n=39)	27/12	18	21	35	4	29	8	2	8	24	7
t/ χ^2 值	0.096	0.940		0.431		0.384			0.058		
P 值	0.756	0.332		0.511		0.825			0.972		

组别	肝癌复发情况		HBV-DNA		HBe-Ag		甲胎蛋白		中位无瘤生存时间/个月
	单发	多发	<10 ⁴ copy/ml	≥ 10 ⁴ copy/ml	阴性	阳性	<100 μg/L	≥ 100 μg/L	
抗病毒组 (n=68)	15	53	11	57	37	31	41	27	24 (14.7 ~ 27.4)
对照组 (n=39)	10	29	4	35	25	14	29	10	25 (15.9 ~ 29.1)
t/ χ^2 值	0.178		0.721		0.955		2.167		1.309
P 值	0.673		0.396		0.328		0.141		0.149

40 ml/次; 静脉注射门冬氨酸鸟氨酸(商品名: 瑞甘), 2 次/d, 5 g/次。②抗病毒组: 术后采用保肝药物进行保肝治疗, 静脉注射异甘草酸二胺(商品名: 天晴甘美), 1 次/d, 40 ml/次; 静脉注射门冬氨酸鸟氨酸(商品名: 瑞甘), 2 次/d, 5 g/次。口服替比夫定, 1 次/d, 600 mg/次。且由肝癌切除术前 2 周开始进行抗病毒治疗。口服替比夫定, 1 次/d, 600 mg/次。经检查对于身体状况较佳的 31 例患者采用再次手术治疗, 对于手术耐受力较差的 37 例患者采用射频消融治疗或化疗治疗。服药至复发肿瘤痊愈或患者死亡。

1.4 统计学方法

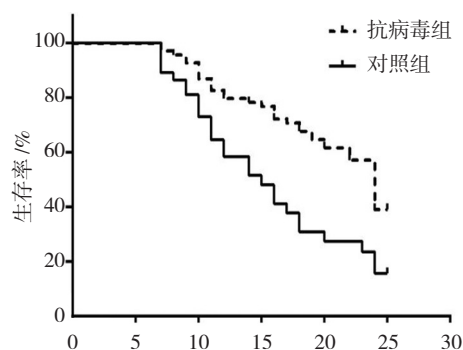
采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Log-rank 法进行组间对比, 采用 Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者复发后生存时间比较

到随访截止时间, 无失访病例。抗病毒治疗组的中位生存时间为 24 个月 (15.6 ~ 26.1 个月), 对照组患者的中位生存时间为 14 个月 (11.2 ~ 20.3 个月), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗病毒组 1 和 2 年累积生存率分别为 79.71% 和 39.12%, 对照组 1 和 2 年

累积生存率分别为 58.41% 和 15.71%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见附图。



附图 两组患者累及生存率比较

2.2 两组患者复发 6 个月后 HBV 感染相关指标及 AFP 水平的比较

经过正规抗病毒治疗 6 个月后, 抗病毒组患者的 HBV-DNA 拷贝数低于对照组 ($P < 0.05$); HBe-Ag 及 AFP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 影响肝癌肝内复发患者 2 年生存率的 Cox 分析

Cox 单因素分析显示原发肝癌的组织学分化程度、多发性肝内复发、复发肿瘤 ≥ 2 cm、复发时 HBV-DNA $\geq 10^4$ copy/ml 及抗病毒治疗是影响患者复发后 2 年生存率的因素, 将上述因素带入 Cox 多因素回归模型, 结果显示: 原发肝癌的组织学分化程度、复发肿瘤 ≥ 2 cm 及抗病毒治疗是影响肝癌患者术后肝内复发后 2 年生存率的主要因素。见表 3。

表 2 两组患者复发 6 个月后 HBV 感染相关指标及 AFP 水平的比较

组别	HBV-DNA/ (× 10 ⁴ copy/ml, $\bar{x} \pm s$)	HBe-Ag (+/ -) / 例	AFP/ (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)
抗病毒组 (n = 68)	1.08 ± 0.12	30/38	189.4 ± 65.2
对照组 (n = 39)	3.56 ± 1.23	22/17	208.1 ± 97.3
t/ χ^2 值	12.532	2.039	1.069
P 值	0.000	0.153	0.144

表 3 影响肝癌术后肝内复发患者 2 年生存率的 Cox 分析

因素	单因素分析					多因素分析				
	b	P 值	\hat{HR}	95% CI		b	P 值	\hat{HR}	95% CI	
				下限	上限				下限	上限
性别	0.669	0.104	1.472	0.923	2.348	-	-	-	-	-
年龄	0.622	0.068	1.427	0.974	2.091	-	-	-	-	-
原发肝癌组织学分化程度	0.552	0.042	3.873	1.049	14.299	1.079	0.031	1.294	1.023	1.638
肝癌复发情况	1.259	0.015	1.874	1.129	3.111	0.661	0.410	1.069	0.912	1.253
复发肿瘤大小	0.833	0.010	2.581	1.253	5.316	0.577	0.003	2.175	1.304	3.628
复发时 HBV-DNA	0.689	0.004	5.592	1.751	17.859	0.583	0.096	3.705	0.791	17.354
HBe-Ag	0.606	0.097	2.704	0.835	8.756	-	-	-	-	-
抗病毒治疗	1.301	0.031	2.942	2.492	4.095	5.885	0.015	2.316	1.175	4.565
甲胎蛋白	1.027	0.311	1.349	0.756	2.407	-	-	-	-	-

3 讨论

全世界约有超过 3.5 亿人感染 HBV, 严重危害公众健康, 这些被感染人群均处于进展为原发性肝癌的风险中, 而其中乙肝表面抗原水平、乙型肝炎 e 抗原、病毒载量、病毒基因型序列的突变等综合因素决定了这一进程^[7-9]。早期肝癌可采用根治性手术治疗, 但复发率仍然很高。虽然早期的研究报道维生素 K2、维甲酸、化疗等对肝癌的复发有一定的疗效, 但其效果仍不满意^[10]。研究报道 HBV 相关性肝癌患者 TACE 治疗后肝硬化程度重, 术后早期复发转移率较无肝炎病毒感染患者高^[11]。HCC 术后复发意味着无瘤生存期的结束以及复发后生活质量的急骤下降, 所以一旦发现复发, 及时控制病情极为重要^[12]。

目前较多的研究集中于抗病毒治疗与乙型肝炎感染患者肝癌发生的相关性^[13]及复发前采用预防性抗病毒治疗对复发的影响^[14], 通过长期抑制病毒复制有可能降低肝癌术后复发率和减少新发肿瘤, 可以降低慢性肝衰竭和终末期肝病事件的发生率, 提高患者存活率。

然而, 对于复发后患者是否需要抗病毒治疗报道

较少。HCC 术后早期复发多在肝内, 约占所有复发者的 76.6%^[15]。本研究将抗病毒治疗应用于肝内复发的患者, 结果发现抗病毒治疗组的中位生存时间与对照组患者的中位生存时间差异有统计学意义。抗病毒组 1 及 2 年的累积生存率与对照组 1 及 2 年的累积生存率差异有统计学意义。有效的抗病毒治疗可以抑制 HBV-DNA 的复制, 降低血清病毒载量和加快乙型肝炎 e 抗原血清学转换, 减少 HBV 的再次激活, 改善肝功能, 从而延长了延长患者的生存时间^[16-17]。本研究抗病毒组患者经过正规抗病毒治疗 6 个月后 HBV-DNA 拷贝数与对照组相比, 差异有统计学意义, 抗病毒组低于对照组。但本研究中发现, APOBEC3B 蛋白质的真核表达量在接受抗病毒治疗的患者中有没有变化, 这提示需要进行进一步研究。

影响肝癌患者肝内复发后生存时间的因素是错综复杂的, 本研究 Cox 多因素分析结果显示: 原发肝癌的组织学分化程度、复发肿瘤 ≥ 2 cm 及抗病毒治疗是影响肝癌患者肝内复发后 2 年生存率的主要因素。可见肝癌患者肝内复发后是否采取抗病毒治疗延长患者的生存时间, 是影响患者生存率的重要因素。

综上所述, 肝癌术后肝内复发患者, 大多伴有明

显肝纤维化或肝硬化, 具有抗病毒治疗指征。抗病毒治疗可有效发挥剩余肝脏组织的代偿作用, 延缓肝硬化的演变进程, 对于乙型肝炎相关性肝癌术后复发且存在抗病毒适应证的患者具有显著的临床应用价值, 为复发后的脉栓塞化疗治疗、射频消融治疗及再次手术治疗等提供了机会。

参 考 文 献:

- [1] 赵雪珂, 张权, 陈莎莎, 等. 贵州省原发性肝癌危险因素的病例对照研究 [J]. 重庆医学, 2014(10): 1157-1160.
- [2] 张剑林, 钱叶本. 复发性肝癌的治疗选择 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(18): 3319-3321.
- [3] 王楷, 章正威, 梅铭惠. 肝细胞癌根治性切除术后复发的几个问题 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(11): 868-873.
- [4] 许达峰, 朱鹏, 张必翔, 等. 乙型肝炎病毒 DNA 与肝癌转移复发的关系及外科干预策略 [J]. 中华外科杂志, 2013, 51(10): 928-929.
- [5] CHONG C C, WONG G L, LAI P B. Impact of antiviral therapy on post-hepatectomy outcome for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(20): 6006-6012.
- [6] 中华医学会肝病学会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 79-100.
- [7] QU L S, ZHOU G X. Significance of viral status on occurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(20): 5999-6005.
- [8] TANG C M, YAU T O, YU J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(20): 6262-6278.
- [9] 高春芳, 吴孟超. 重视乙型病毒性肝炎病毒基因变异的研究和转化应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(2): 90-92.
- [10] LU L C, CHENG A L, POON R T. Recent advances in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(4): 427-434.
- [11] 邱广平, 刘杰, 范华. HBV、HCV 感染与肝癌术后预防性肝动脉化疗栓塞复发的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014(22): 5613-5615.
- [12] TORO A, ARDIRI A, MANNINO M, et al. Effect of pre- and post-treatment α -fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study[J]. BMC Surg, 2014, 14(1): 1-8.
- [13] 杨斌, 占劲松, 宋建新. 核苷类似物抗病毒治疗后 HBeAg(-)/(+) 患者肝癌发生的临床观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42(12): 1350-1351, 1354.
- [14] XU J, LI J, CHEN J, et al. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis b/c virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy - meta-analysis[J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(2): 331-340.
- [15] HAN D H, CHOI G H, PARK J Y, et al. Lesson from 610 liver resections of hepatocellular carcinoma in a single center over 10 years[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(26): 192-192.
- [16] ZHANG Y Q, GUO J S. Antiviral therapies for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(13): 3860-3866.
- [17] 陆文, 范晴敏, 吴盼盼, 等. 肝癌患者微波消融后乙肝病毒再激活的前瞻性研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(5): 297-300.

(张西倩 编辑)