

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.10.012

文章编号: 1005-8982(2016)10-0056-05

论著

抗病毒疗法对慢性乙肝合并肝癌手术后 复发患者生存状况的影响

陈泽华, 王学良, 邓骏

(四川省自贡市中医医院 外科, 四川 自贡 643010)

摘要:目的 探讨抗病毒疗法对慢性乙肝合并肝癌手术后复发患者的应用价值。**方法** 选取 2008 年 1 月 - 2012 年 12 月四川省自贡市中医医院接受手术治疗的 44 例给予正规抗病毒治疗的慢性乙肝合并肝癌术后复发患者为研究对象, 纳入观察组; 根据 1:1 配对原则, 选取同期 44 例未给予正规抗病毒治疗的患者为对照组。比较两组复发后 6 个月的相关指标, 采用 Kaplan-Meier 法计算两组及各亚组的 1、2 及 3 年生存率, 并用 Log-rank 检验进行比较。采用多因素 Cox 比例风险模型分析影响患者 2 年生存率的影响因素。**结果** 复发 6 个月后, 观察组的 HBV-DNA 水平、HBe-Ag 阳性率及 AFP 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组和对照组的中位总生存期分别为 21.2 个月和 14.8 个月, 观察组的 1、2 及 3 年总生存率均显著大于对照组 ($P < 0.05$)。TACE 亚组中, 观察组的 2 及 3 年生存率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险模型分析结果表明, 抗病毒治疗、原发肿瘤的组织学分化以及复发时已有肝硬化是影响患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。**结论** 对于有抗病毒治疗指征的肝癌术后复发患者而言, 正规的抗病毒治疗可显著降低其 HBV-DNA 水平, 改善其预后, 值得临床推广应用。

关键词: 抗病毒治疗; 肝癌; 复发; 慢性乙型肝炎

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Effect of antiviral therapy on survival status of patients with postoperative recurrence of liver cancer complicated with chronic hepatitis B

Ze-hua Chen, Xue-liang Wang, Jun Deng

(Surgical Department, Zigong City Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Zigong, Sichuan 643010, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of antiviral therapy on survival status in patients with postoperative recurrence of liver cancer complicated with chronic hepatitis B. **Methods** Forty-four patients with postoperative recurrence of liver cancer complicated with chronic hepatitis B who were given regular antiviral therapy from January 2008 to December 2012 were enrolled for the study as the observation group. In accordance with 1:1 matching principle, other 44 cases who were not given regular antiviral therapy at the same time were selected as control group. Relevant indicators 6 months after recurrence were compared between the two groups. Kaplan-Meier method was used to calculate 1-year, 2-year and 3-year survival rates of the two groups and each sub-group, and Log-rank test was performed to compare them. Multivariate Cox proportional hazard regression model was used to analyze the related factors of 2-year survival rate. **Results** HBV-DNA level, positive rate of HBeAg and AFP level of the observation group were significantly lower than those of the control group 6 months after recurrence ($P < 0.05$). The median overall survival of the observation group and control group was 21.2 months and 14.8 months respectively. The 1-year, 2-year and 3-year survival rates of the observation group were significantly higher than those of the control group

收稿日期: 2016-01-12

($P < 0.05$). In the sub-group of TACE, the 2-year and 3-year survival rates of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The result of multivariate Cox proportional hazard regression model showed that antiviral therapy, primary tumor differentiation, liver cirrhosis at recurrence were the independent related factors affecting the prognosis ($P < 0.05$). **Conclusions** For patients with postoperative recurrence of liver cancer who have the antiviral treatment indications, formal antiviral therapy could significantly reduce HBV-DNA level and improve the prognosis, which is worthy of clinical popularization and application.

Keywords: antiviral therapy; liver cancer; recurrence; chronic hepatitis B

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,死亡率高居恶性肿瘤的第二位。随着医疗技术的不断发展, HCC 患者术后的生存状况已有较大的改善,但仍不令人满意,其中一个重要原因就是 HCC 的术后复发。据报道^[1]有 60%~70% 的患者根治性切除术后出现复发和转移。复发意味着无瘤生存时间的结束,患者生活质量急剧下降。在我国,慢性乙肝与 HCC 之间的关系密切,超过 85% 的肝癌是乙肝相关性肝癌,故除手术治疗外,术前术后的抗病毒治疗对 HCC 也同样十分重要。以往多个研究均证实术后进行抗病毒治疗可显著降低 HCC 的复发风险,提高患者的生存率,但较少研究关注抗病毒治疗对慢性乙肝合并 HCC 术后复发患者预后的影响。本研究分析了 2008 年 1 月 - 2012 年 12 月四川省自贡市中医医院接受手术治疗的 88 例慢性乙肝合并 HCC 术后复发患者的临床资料和随访结果,探讨抗病毒治疗对此类患者的应用价值,为临床干预提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2008 年 1 月 - 2012 年 12 月期间于四川省自贡市中医医院接受手术治疗的 44 例给予正规抗病毒治疗的慢性乙肝合并 HCC 术后复发患者为研究对象,纳入观察组。其中,男性 32 例,女性 12 例。年龄 30~75 岁,平均(47.4±11.1)岁。纳入标准:①病理学检查结果确诊为 HCC,且存在慢性乙肝病史;②复发前进行肝癌根治手术,手术切缘超过 1cm,且病理学切缘为阴性;③影像学检查结果确诊为 HCC 复发;④符合中华医学会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]中的抗病毒治疗标准,给予持续、足量用药至少 6 个月的抗病毒治疗;⑤临床病理资料完整可靠,术后均进行了随访。排除继发性肝癌或合并其他原发恶性肿瘤,如原发性肺癌、结直肠癌等。然后再根据 1:1 配对的原则,选取同期在本院接受手术治疗的 44 例未给予正规抗病毒治疗的慢性乙

肝合并 HCC 术后复发患者为对照组,对照组患者由于各种原因未接受抗病毒治疗或抗病毒治疗时间不足 6 个月。配对者之间的性别、诊断、原发肿瘤的组织学分化、手术方式、复发肿瘤数目及肝功能 Child-Pugh 分级等均一致,年龄相差≤5 岁,肿瘤最大直径相差≤2cm,病灶与主干血管的最短距离相差≤1cm。本研究符合医学伦理学原则,已通过医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

出院后对所有患者均进行密切随访,以患者术后复发确诊时间作为随访起点,以患者死亡作为随访终点,随访截止时间为 2015 年 3 月,随访期间密切关注病情变化,并根据具体情况及时调整治疗计划。比较两组患者在复发 6 个月时的 Child-Pugh 分级、HBV-DNA 水平、HBe-Ag 阳性率及 AFP 水平。根据复发后的治疗方案进行亚组分析,比较经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)亚组、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)亚组及中药治疗亚组的生存状况。

1.3 统计学方法

所有资料均采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,定性资料采用 χ^2 检验,定量资料若呈正态分布,则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较用 t 检验,若呈非正态分布,则以中位数(四分位数间距)表示,用非参数检验,采用 Kaplan-Meier 法计算两组 1、2 及 3 年的总生存率(OS),并用 Log-rank 检验进行比较,采用多因素 Cox 比例风险模型分析影响患者 2 年生存率的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者复发 6 个月后的相关指标比较

两组患者复发 6 个月后,观察组的 HBV-DNA 水平、HBe-Ag 阳性率及 AFP 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生存状况

观察组、对照组的中位总生存期分别为 21.2 个

表 1 两组患者复发 6 个月后的相关指标比较 例(%)

组别	Child-Pugh 分级		HBV-DNA/(copy/ml)		HBe-Ag		AFP/(ug/L)	
	A 级	B、C 级	≤10 ⁴	>10 ⁴	阳性	阴性	≤100	>100
观察组(n=44)	30(68.2)	14(31.8)	16(36.4)	28(63.6)	20(45.5)	24(54.5)	18(40.9)	26(59.1)
对照组(n=44)	23(52.3)	21(47.7)	5(11.4)	39(88.6)	30(68.2)	14(31.8)	9(20.5)	35(79.5)
χ ² t 值	2.325		7.568		4.632		4.328	
P 值	0.127		0.006		0.031		0.037	

月和 14.8 个月, 观察组的 1、2 及 3 年总生存率均显著大于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。根据治疗方法对两组进行亚组分析, 结果表明 TACE 亚组中, 观察组的 2 和 3 年生存率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 RFA 亚组和中药治疗亚组中两组的生存状况比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果

结果表明, 抗病毒治疗、原发肿瘤的组织学分化及复发时已有肝硬化是影响患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组的生存状况分析 %

组别	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率
观察组(n=44)	82.3	41.9	21.1
对照组(n=44)	62.0	14.3	3.3
χ ² 值	4.242	5.007	5.568
P 值	0.039	0.025	0.018

表 3 各亚组的生存状况分析 %

组别	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率
TACE 亚组			
观察组(n=35)	89.1	46.1	28.5
对照组(n=37)	68.0	16.2	4.0
χ ² 值	3.476	5.015	4.572
P 值	0.062	0.025	0.032
RFA 亚组			
观察组(n=13)	100.0	82.4	53.0
对照组(n=11)	87.5	50.0	12.5
χ ² 值	0.979	2.010	2.931
P 值	0.322	0.156	0.087
中药治疗亚组			
观察组(n=11)	92.9	78.6	21.4
对照组(n=10)	85.7	42.9	14.3
χ ² 值	0.101	2.019	0.318
P 值	0.751	0.155	0.573

表 4 多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果

因素	b	S _b	HR	95%CI		Wald	P 值
				下限	上限		
抗病毒治疗	-0.322	0.125	0.725	0.567	0.926	6.619	0.010
原发肿瘤的组织学分化	0.874	0.303	2.397	1.324	4.341	8.324	0.004
复发时已有肝硬化	0.547	0.207	1.728	1.152	2.593	6.982	0.008

3 讨论

作为最常见的恶性肿瘤之一, HCC 的诊治一直是研究的热点。目前手术治疗仍是 HCC 的首选治疗方法, 但 HCC 多呈侵袭性生长, 肿瘤进展较快, 术后复发率较高, 据报道小肝癌术后 5 年复发率为 40%~50%, 大肝癌复发率甚至高达 80%。术后的高复发率严重影响了手术的远期预后, 阻碍了患者术后的长期生存, 是患者治疗失败或放弃治疗的主要原因。HCC 术后复发的原因目前尚未明确, 可能与是否为根治性切除、切缘与肿瘤的距离、围手术期的输血及

TACE 等多个因素有关^[3-5]。肝内播散是多数 HCC 复发的主要因素, 约占术后复发患者的 90%, 当机体术后出现免疫功能降低时, 肝内播散的微小转移灶就可逐渐恢复生长能力, 出现转移性复发, 并且复发多局限在肝内, 其位置不固定, 可能与原发肿瘤位于同一个肝段, 也可能不在同一个肝段, 生物学特性既可与原发肿瘤相同, 也可不同。HCC 复发后如何治疗一直是困扰临床的一个难题, 以往研究结果^[6-8]表明, 对于肝内复发且病灶比较局限的患者予以合理的治疗常能有较好的疗效。因此, 目前临床上主要进

行抗病毒、TACE、RFA、放疗、化疗及手术等综合治疗,以此改善患者的预后^[9]。

我国超过 90%的 HCC 患者同时合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,HBV 感染不仅与 HCC 的发生和发展有密切联系,还影响 HCC 术后复发^[10-11],具体机制目前尚不完全清楚,可能是由于肝细胞内 HBV 的复制和表达引起免疫性炎症,损伤了肝细胞,促进 IL-1 和 IL-6 等炎症因子的释放,激活相关信号通路从而促进肝细胞的癌变,导致 HCC 复发。此外,HBV 感染可引起 HBV-DNA 表达异常,激活了癌基因,并导致抑癌基因的失活。LIN 等人的研究结果^[1]表明,HBV-DNA 的高表达可显著增加肝癌术后复发的风险,在组织分化程度一致的肝癌组织中,HBV-DNA 的高表达常提示其侵袭性更高。以往的多个研究^[12-13]结果均证实 HCC 术后给予正规的抗病毒治疗可降低 HBV-DNA 的表达水平,改善患者的肝功能,预防术后复发。但目前对于 HCC 复发后有无必要进行抗病毒治疗以及具体治疗方案的研究较少,根据 2012 年亚太肝病学会(A-PASL)发布的共识^[14],慢性乙肝患者如果 ALT 达到正常值上限的 2 倍以上,并持续至少 1 个月,同时 HBeAg 阳性、HBV-DNA $\geq 10^5$ copy/ml, 或 HBeAg 阴性、HBV-DNA $\geq 10^4$ copy/ml, 即应进行抗病毒治疗。如果 HBV-DNA 持续阳性,且存在进展期肝纤维化或肝硬化患者,即使达不到以上标准,也应考虑进行抗病毒治疗。由于多数 HCC 术后复发患者合并有明显肝硬化或肝纤维化,故多数患者有抗病毒治疗的指征。

本研究结果表明,复发 6 个月后观察组的 HBV-DNA 水平、HBe-Ag 阳性率及 AFP 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),可见正规的抗病毒治疗 6 个月可显著改善 HBV 感染状况,虽然两组的肝功能分级比较无显著差异,但能减少 HBV 的活动,有助于改善其预后。生存状况结果表明观察组的 1、2 及 3 年总生存率均显著高于对照组($P < 0.05$)。亚组分析发现 TACE 亚组中,观察组的 2 及 3 年生存率显著高于对照组($P < 0.05$),虽然 RFA 亚组和中药治疗亚组中两组的生存状况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),这可能与病例数较少有关,有待进一步收集病例资料来完善结果。多因素 Cox 回归结果表明抗病毒治疗、原发肿瘤的组织学分化、复发时已有肝硬化是影响患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。总体而言,HCC 术后复发患者给予正规的抗病毒治

疗可显著改善其预后,降低死亡风险,这可能与 HBV-DNA 水平降低和 HBe-Ag 阴转有关,其作用机制可能与下列方面有关:①有效延缓肝硬化的进展;②提高肝脏和全身的免疫力,抑制肿瘤的进展;③提高残余肝组织的代偿能力,从而减缓肝硬化的演变过程;④为 RFA、TACE、化疗、放疗、及再次手术等其他综合治疗方法提供机会^[15]。本研究仍有不足之处,首先,其为单中心研究,样本量有限,其次,由于不同的抗病毒药物其抗病毒效果不同,故其生存率也可能有所差异,且因伦理问题难以完全进行统一的治疗方案,虽然两组复发后其他的治疗方案比较无明显差异,但具体的治疗方案仍无法完全统一,仍会对生存率造成一定的影响,因此,本研究只是初步比较了抗病毒药物应用与否对患者生存状况的影响,而各抗病毒药物的生存率比较有待进一步的研究所探讨。

综上所述,对于有抗病毒治疗指征的 HCC 术后复发患者而言,正规的抗病毒治疗可显著降低其 HBV-DNA 水平,改善其预后,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] LIN H, ESSCHERT J V D, LIU C, et al. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1): 28-35.
- [2] 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年版)[J].*中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011, 3(1): 40-56.
- [3] KAIBORI M, ISHIZAKI M, MATSUI K, et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*. 2010, 102(5): 462-468.
- [4] GASSMANN P, SPIEKER T, HAIER J, et al. Prognostic impact of underlying liver fibrosis and cirrhosis after curative resection of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2010, 34 (10): 2442-2451.
- [5] EGUCHI S, TAKATSUKI M, HIDAKA M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. *World J Surg*, 2010, 34(5): 1034-1038.
- [6] 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(6): 40.
- [7] KIM J W, SHIN S S, KIM J K, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in di-

- ameter: comparison with surgical resection[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(4): 626-635.
- [8] YAMASHITA Y, SHIRABE K, TSUIJITA E, et al. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2013, 154(5): 1038-1045.
- [9] 倪俊, 袁文斌, 岑峰, 等. 抗病毒治疗在乙肝相关性肝癌术后肝内复发中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(2): 91-95.
- [10] QU L S, JIN F, HUANG X W, et al. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. J Gastrointest Surg. 2010, 14(7): 1111-1120.
- [11] LI N, LAI E C, 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[J]. World J Surg, 2012, 36(5): 1096-1101.
- [12] CHONG C C, WONG G L, LAI P B, et al. Impact of antiviral therapy on post-hepatectomy outcome for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol. 2014, 20(20): 6006-6012.
- [13] RAHBARI N N, MEHRABI A, MOLLBERG N M, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future[J]. Ann Surg, 2011, 253(3): 453-469.
- [14] 樊蓉, 梁携儿, 孙剑, 等. 《亚太地区慢性乙型肝炎管理共识:2012年更新版》解读:治疗策略、耐药处理和无创肝纤维化评估[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7): 484-486.
- [15] DU Z G, WEI Y G, CHEN K F, et al. Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(2): 153-161.

(张西倩 编辑)

致作者信

尊敬的作者、读者:

最近有不法分子利用《中国现代医学杂志》假网站假邮箱诱使作者投稿、约稿, 诈取版面费或者加快费, 同时通过不正当手段将假网站置顶百度搜索结果前几名, 请大家不要向假网站及邮箱投稿。本刊从不向作者发电子版的录用通知, 除审稿费和版面费外不收加快费, 凡是大家收到电子版的盖有《中国现代医学杂志》假公章的《录用通知》都是假的, 更不要寄版面费和加快费。《中国现代医学杂志》投稿路径一: 《中国现代医学杂志》官网 www.zgxdyx.com; 投稿路径二: 进入中南大学湘雅医院官网→首页左下角点击“医学杂志”→点击《中国现代医学杂志》→点击《中国现代医学杂志》官网 <http://www.zgxdyx.com>。请大家提高警惕, 不要上当受骗, 造成不必要的损失。任何事情请来电咨询。编辑部咨询电话: 0731-84327993(咨询时间上午 8:00~12:00, 下午 2:30~5:30)。

《中国现代医学杂志》编辑部