

HBV感染抗病毒治疗中发生肝细胞癌24例临床分析

赵世印^{1,2}, 雷旭^{1,3}, 李芳¹, 李金科¹, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科、肝病研究室, 湖北 十堰 442000; 2.湖北省房县红塔镇卫生院, 湖北 房县 442100; 3.湖北中医药大学临床学院, 武汉 430035)

摘要: 目的 探讨HBV感染抗病毒治疗过程中发生肝细胞癌(HCC)的原因和诊断方法。方法 回顾性分析24例HBV感染(肝炎后肝硬化者18例、CHB者6例)抗病毒治疗过程中发生HCC的病例, 分析其发生原因及诊断方法。结果 HBV感染抗病毒过程中发生HCC常见。患肝病时间、男性、抗病毒治疗效果不佳(或发生病原学突破)、吸烟、饮酒、糖尿病是抗病毒治疗过程中发生HCC常见原因。肝硬化发展至肝癌常无症状, 慢性肝炎发展至肝癌常有肝区不适、生物化学检测结果异常、HBV载量变化。AFP、彩色多普勒超声、CT联合检查基本可以完成HCC的临床诊断, 必要时辅以肝脏病理学检查。结论 HBV感染抗病毒过程中发生HCC常见, 提高认识有利于早期发现HCC。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 抗病毒治疗; 肝肿瘤; 诊断

Clinical analysis of 24 cases of hepatocellular carcinoma happened that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral

ZHAO Shi-yin^{1,2}, LEI Xu^{1,3}, LI Fang¹, LI Jin-ke¹, TAN Hua-bing¹ (1.Department of Infectious Disease, Department of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan City 442000, China; 2. Fang County Hongta Township Health Center, Fang County 442100, China; 3.Clinical College of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430035, China)

Abstract: Objective To investigate causes and diagnosis method of hepatocellular carcinoma that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral. **Methods** The causes and diagnosis method was retrospectively analysed of 24 cases of hepatocellular carcinoma (18 cases of posthepatic liver cirrhosis, 6 cases of chronic hepatitis B) that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral. **Results** The hepatocellular carcinoma was more common that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral. The most common cause of hepatocellular carcinoma happened that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral is the time of liver disease, male, poor effect of antiviral treatment (or pathogenic breakthrough), diabetes. It is often asymptomatic from liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. The progression of chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma often has liver area unwell, biochemical changes, changes in the amount of the hepatitis B virus. Clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma was completed with alpha-fetoprotein (AFP), color doppler ultrasound, CT, and the liver pathology was implemented. **Conclusions** The hepatocellular carcinoma was more common that hepatitis B virus infection was treated in the process of antiviral. Raising awareness is helpful for early diagnosis of HCC.

Key words: Hepatitis B virus; Antiviral therapy; Liver neoplasms; Diagnosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率居于恶性肿瘤第五位, 病死率居于恶性肿瘤的

第三位, 目前我国的发病人数约占全球的55%^[1]。我国是HBV感染大国, HCC发病率高就不难理解。抗病毒治疗可以降低HCC的发病率已经得到公认, 目前我国HBV携带者者已经降至7.18%, 理论上讲

HCC发病率应该下降。与之相反,近年来HCC的住院率明显上升,抗病毒治疗过程中发生HCC的情况比较常见,并因此发生医疗纠纷。为提高对抗病毒治疗过程中发生HCC的认识,引起同道对抗病毒治疗过程中发生肝癌的重视,现将24例抗病毒治疗过程中发生HCC的病例报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年1月至2012年12月湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科收治的核苷(酸)类似物和干扰素抗病毒治疗过程中发生HCC的患者24例,其中男性23例,女性1例,年龄38~62岁。24例患者包括慢性肝炎后肝硬化者(liver cirrhosis, LC)18例和CHB者6例。疾病诊断及抗病毒治疗符合均《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[2]、《传染病学》^[3]。24例患者中有23例服用核苷酸类似物抗病毒治疗1~9年,1例使用长效干扰素联合核苷酸类似物治疗6个月;19例患者无症状,常规肝病随诊检查后发现,5例患者有症状通过检查发现(1例患者因肝区不适1周,1例患者因发热伴肝区疼痛,2例治疗过程中肝功能、HBV波动、乏力、纳差,1例黄疸1周就诊)。

1.2 方法 24例患者进行生物化学检测、HBV载量、AFP、彩色多普勒超声、CT等检查,并记录患者查体情况、既往史、个人史、家族史等内容。

2 结果

2.1 既往史、个人史、家族史 24例患者中,有糖尿病病史者4例;发生HBV感染相关肝病前有HBV携带病史者8例,其中6例确定为母婴传播;有吸烟史者7例,有饮酒史者5例。

2.2 体征 24例患者中,巩膜黄染者7例;肝脏肿大者9例,其中仅1例发现肝脏质地变硬(CHB患者),肝脏扣痛者6例;脾脏肿大者19例;肝病面容者20例。

2.3 辅助检查

2.3.1 AFP 21例AFP短期内显著升高达正常值的5~70倍;1例AFP在出现肝区不适症状1周后AFP升高超过正常值上限(20.4 ng/ml),肝脏彩色多普勒超声发现肝脏实性占位并肝门区转移;1例发热、

AFP正常、肝脏彩色多普勒超声提示肝脓肿患者经肝脏活检确诊为肝癌。

2.3.2 肝脏彩色多普勒超声 通过肝脏彩色多普勒超声检测,确诊为肝癌者22例,考虑肝脓肿者1例,肝脏占位性质不能确定者1例;发现肝硬化相关指征(肝脏改变、脾脏增大、门静脉增宽)者21例。

2.3.3 肝脏CT(平扫及增强) 对肝脏彩色多普勒超声确诊为肝癌病例常规肝脏CT平扫,对肝脏彩色多普勒超声不能确诊病例实施CT增强扫描,通过CT平扫和增强CT扫描确诊为肝癌者23例,确诊率95.8%(23/24)。

2.3.4 肝组织活检细胞学检测 2例患者进行了肝脏穿刺细胞学检查,得到确诊。

2.3.5 HBV DNA载量、HBV-M检测 HBV DNA在检测上限6例(CHB者5例、肝硬化者1例);HBV-M显示HBsAg、HBeAg、抗-HBc均阳性者10例,HBsAg、HBeAb、抗-HBc均阳性者14例。

2.4 手术情况 确诊后根据基础肝脏病变情况、肝癌的分期、患者知情选择,21例患者进行经导管化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),3例患者在湖北医药学院附属人民医院肝胆外科实施了手术切除。

3 讨论

HBV感染是HCC发生的重要危险因素,HBV感染人群HCC发病率比对照人群高200倍以上,与HBV DNA载量密切相关^[4]。HCC患者具有较高的血清HBV DNA水平^[5],中国CHB患者的高病毒载量与肝炎发展成HCC密切相关^[6]。说明HBV感染是HCC最主要的原因,推测降低HBV DNA载量可以降低HCC的发生率。对于达到治疗标准的CHB患者,抗病毒治疗有利于延缓病程,降低HCC的发病率^[7]。在肝癌组织分化相同的情况下,高HBV载量的肝癌组织表现为较强的侵袭性,HBV DNA的复制可以减弱机体对肿瘤的免疫监视^[8]。拉米夫定可以持久抑制HBV的复制,代偿期肝硬化患者口服拉米夫定后HCC发生率显著降低^[9]。肝癌早期发现、早期治疗极为关键。既往研究证实,HCC早期多数患者无明显的相关阳性体征,仅少数患者体检可发现轻度

的肝肿大、黄疸和皮肤瘙痒,应是基础肝病的非特异性表现^[10],而非肝癌的临床表现,难以引起医务人员和患者的注意。本组18例肝硬化发展至肝癌无如何症状“静静地发生”,在常规随诊时发现;5例慢性肝炎发展至肝癌前常有肝区不适、生物化学反弹、病原学反弹;提示对肝硬化患者定期检查,对慢性肝炎患者病情波动者及时检查对早期发现肝癌具有重要意义。另一方面,经济原因在HBV相关肝病抗病毒治疗过程中的监测依从性不佳的作用不容忽视,本研究中的2例CHB发生HCC患者,因为经济原因拒查肝脏影像学,确诊为HCC后发生医疗纠纷。另外,患者认同慢性肝炎-肝硬化-HCC“三步曲”,对慢性肝炎不经过肝硬化直接发展至HCC不认同,医务人员对此也警惕性不高,需要引起临床重视。由于种种原因,医患双方对于抗病毒治疗“降低”HCC的发生不等于“阻止”的发生认识不足。

既往认为AFP在HCC的筛查中具有重要意义,近年来学者对其意义提出了疑问。国内外研究发现,应用恩替卡韦或拉米夫定长期治疗的256例CHB或肝硬化患者研究发现,核苷(酸)类似物可以长期有效地改善肝功能,经过核苷(酸)类似物的治疗,患者的AFP显著下降至10 ng/ml以下^[11]。AFP的检测对HCC的早期诊断和治疗监测有一定的作用,但其敏感性(40%~65%)和特异性(76%~96%)均不十分理想,在临床上应用存在一定的不足之处^[12,13],故2010版美国肝病研究学会指南已不再将AFP作为筛查指标,但我国的HCC患者大多与HBV感染相关,与西方国家HCC致病因素不同,结合国内研究结果和实际情况,中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》对HCC患者的常规监测筛查指标中继续保留AFP。本组患者具有提示意义的AFP改变达到91.67%(22/24),进一步说明AFP在HBV感染相关疾病抗病毒过程中应用AFP筛查HCC仍具有重要价值。

彩色多普勒超声对高危人群进行HCC普查目前被认为是较为理想的首选方法,彩色多普勒超声诊断HCC特异性可高达97%^[14]。本组患者通过彩色多

普勒超声临床确诊HCC达91.7%(22/24),稍低于文献报道,可能与标本量较小以及有关操作者的熟练程度有关。彩色多普勒超声检查经济、便捷、可重复、无放射性的优点,能反映HCC的图像特征,且可以检测门静脉宽度、脾脏的大小、门静脉栓子、门静脉淋巴结肿大等肝硬化、肝癌影像学变化,作为普查肝癌手段,对及时发现可疑肝脏占位病变具有重要意义。CT的三维立体重建能准确可靠地显示肿瘤与门静脉、肝静脉系统及周围组织关系,是补充超声显像估计病变范围的首选非侵入性诊断方法,结合增强扫描,基本可以满足临床诊断HCC的需要,本组病例通过肝脏彩色多普勒超声、肝脏CT三维重建、肝脏CT增强扫描确诊率达到95.8%。

肝脏组织学诊断仍是HCC定性诊断的金标准^[15]。但肝组织活检属有创性检查,其活检样本不能代表整个病灶,并有可能导致癌细胞的转移,临床能够通过无创性检查确诊的病例尽量不进行肝脏穿刺活检。本组有2例患者根据临床需要进行了肝脏穿刺活检,其中1例发热肝区疼痛患者AFP正常,肝脏彩色多普勒超声、肝脏CT提示肝脓肿,根据病史、体检疑诊HCC,并经肝组织活检及术后病理学检查证实。

我国80%以上的HCC发生在LC基础上,LC自然病程发展到HCC阶段需要10~20年^[16]。本组病例显示由LC发展至HCC的比率为75%,肝硬化病史越长,发生HCC的比率越大,即使在抗病毒治疗也是如此。提示LC病史越长,越需严密监测,早期发现HCC,及时予以处理。嗜酒、化学和物理因素及遗传等与HCC的发生密切相关^[17]。单因素分析显示,男性、HCC家族史、长期吸烟史、糖尿病史与HCC的发生有关,多因素分析显示长期吸烟史、糖尿病、未抗病毒、HBV DNA阳性HBeAg阴性伴HBV DNA阳性与HCC密切相关^[16]。本研究的病例男性占据绝对多数(23/24),说明对男性HBV感染相关性肝病抗病毒过程中发生原发性HCC要更加提高警惕。本研究中,有5例HBV DNA在检测值上限,其中2例CHB抗病毒治疗效果不佳,3例LC患

者HBV DNA由阴性转为阳性。笔者认为对于抗病毒治疗疗效不佳者和LC患者抗病毒治疗过程中发生病原学突破者, 需要注意HCC的发生。HBV DNA的整合是CHB转化到HCC过程中的1个早期事件, 可能是在肝细胞染色体上诱发癌变的相关因素^[18]。HBx是一种由HBV X基因编码的具有多种调控功能的病毒蛋白质。在HBV的慢性感染过程中, HBV X基因经常整合到宿主基因组中, 在许多HBV相关性HCC中HBx的表达非常明显^[19,20]。笔者认为抗病毒治疗虽然可以清除血液中的HBV DNA, 但对整合到肝细胞的HBV X清除不力; 共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, ccc DNA) 是HBV前基因组RNA复制的原始模板, 只有清除了细胞核内的ccc DNA, 才能彻底消除乙型肝炎患者病毒携带状态, 是抗病毒治疗的目标, 但目前的抗病毒药物不能完全达到该目标; 这些都可能是抗病治疗过程中发生HCC的原因。本研究中, 吸烟史、糖尿病患者比率较高, 严密控制易患因素是防止HBV感染相关肝病抗病毒过程中发生HCC的重要措施。

总之, 提高对HBV感染相关性肝病抗病毒过程中发生HCC的认识, 减少HCC相关易患因素, 规范检测是减少HCC的发生和早期发现HCC的措施。

参考文献

- [1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2557-2576.
- [2] 中华医学会肝病学分会, 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: 40-56.
- [3] 杨绍基, 任红. 传染病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社. 2010: 23-51.
- [4] Park NH, Chung YH. Molecular mechanisms of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Hepatol*, 2007, 13: 320-324.
- [5] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 265-272.
- [6] Zhou JY, Zhang L, Li L. High Hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study[J]. *Virology Journal*, 2012, 9: 16.
- [7] 夏欢, 孙殿兴. HBV 相关性肝癌的抗病毒研究现状[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27: 429-431.
- [8] Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 88: 1016-1024.
- [9] Eun JR, Lee HJ, Kim TN, et al. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2010, 53: 118-125.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[S]. 卫办医政发[2011]121号.
- [11] Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41: 405-416.
- [12] Yu Y, Xiao C, Chen K, et al. Different optical properties between human hepatocellular carcinoma tissues and non-tumorous hepatic tissues in vitro[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31: 515-519.
- [13] Subwongcharoen S, Leelawat K, Treepongkaruna SA, et al. Serum AFP and AFP-L3 in clinically distinguished hepatocellular carcinoma from patients with liver masses[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(Suppl 2): S46-S51.
- [14] Gaiani S, Casali A, Serra C, et al. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 3537-3546.
- [15] 钱林学, 刘玉江, 丁惠国. 小肝癌的影像学诊断进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18: 479-486.
- [16] 陈萍, 李江, 苏菲, 等. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素评估[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47: 1218-1221.
- [17] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 1871-1877.
- [18] 张婷, 许强, 杨紫伟, 等. 原发性肝细胞癌中乙型肝炎病毒基因整合的突变分析[J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32: 3-13.
- [19] Matsuda Y, Ichida T. Impact of hepatitis B virus X protein on the DNA damage response during hepatocarcinogenesis[J]. *Med Mol Morphol*, 2009, 42: 138-142.
- [20] Cha MY, Ryu DK, Jung HS, et al. Stimulation of hepatitis B virus genome replication by HBx is linked to both nuclear and cytoplasmic HBx expression[J]. *J Gen Virol*, 2009, 90(Pt 4): 978-986.

收稿日期: 2013-09-28