

阿德福韦酯对HBV相关性肝癌发生预测指标的影响

周芳¹, 辛庆锋², 黄付春² (1. 漯河医学高等专科学校第三附属医院 急诊内科, 河南漯河 462002; 2. 漯河医学高等专科学校第三附属医院 消化内科, 河南漯河 462002)

摘要: 目的 探讨阿德福韦酯治疗乙型肝炎过程中对乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝癌发生风险预测指标的影响。方法 58例慢性乙型肝炎患者均给予阿德福韦酯片(贺维力10 mg/次, 空腹口服, 1次/d)治疗。测定血清ALT、白蛋白、总胆红素、HBV DNA及甲胎蛋白含量。结果 经阿德福韦酯治疗96周后, 患者血清白蛋白、血清总胆红素、谷丙转氨酶、HBV DNA载量和AFP均得到明显改善, 差异均具有显著统计学意义($P = 0.000$); HCC预测评分平均值由治疗前(19.46 ± 1.48)分降低至(6.07 ± 1.05)分, 差异具有显著统计学意义($t = 56.20$, $P = 0.000$)。结论 阿德福韦酯的规范合理治疗能够将HBV载量控制在较低的水平, 改善ALT、白蛋白、总胆红素和AFP等HBV相关性肝癌发生风险的预测指标。

关键词: 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝细胞肝癌; 风险预测指标

Effects of adefovir dipivoxil on the forecast indexes of HBV-related hepatocellular carcinoma

ZHOU Fang¹, XIN Qing-feng², HUANG Fu-chun² (1. Department of Emergency Internal, The Third Hospital of Luohe Medical college, Luohe 462000, Henan Province, China; 2. Department of Gastroenterology, The Third Hospital of Luohe Medical college, Luohe 462000, Henan Province, China)

Abstract: Objective To observe the effects of adefovir dipivoxil on the forecast indexes of HBV-related hepatocellular carcinoma. **Methods** Total of 58 CHB patients were treated with adefovir dipivoxil (Hepsera®, 10 mg, qd, oral empty). The serum ALT, albumin, total serum bilirubin, HBV DNA and AFP were detected. **Results** After treatment with adefovir dipivoxil for 96 weeks, the detection value of total serum bilirubin, ALT, HBV DNA and a-fetoprotein (AFP) decreased significantly ($P = 0.000$). The HCC predicting scores dropped from (19.46 ± 1.48) to (6.07 ± 1.05), the difference was significant ($t = 56.20$, $P = 0.000$). **Conclusions** The present study demonstrated that long-term treatment with adefovir dipivoxil for CHB leads to a sustained virological and biochemical effect. The HCC predicting scores of CHB patients dropped after treatment with adefovir dipivoxil.

Key words: Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Hepatocellular carcinoma; Risk forecast indexes

目前, 抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物主要有干扰素和核苷(酸)类似物两大类。干扰素疗效肯定, 疗程固定且无耐药发生, 但其使用受到需注射用药、不良反应多和需密切监测的限制。由于阿德福韦酯具有良好的抗乙型肝炎病毒效果, 且长期应用的安全性高, 耐药发生率, 目前已被《慢性乙型肝炎防治指南》推荐用于初治患者^[1]。HBV感染可以潜在引起急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞肝癌和肝功能衰竭等一系列肝脏疾病^[2-4]。每年约有2.8%肝硬化患者进展为肝细

胞肝癌(HCC), 我们称之为HBV相关性肝癌。为降低HBV相关性肝癌的病死率, 最有益的防治途径是减少乙型肝炎向肝癌进展的危险因素和早期诊断^[5]。Wong等^[6]研究开发出HBV相关性肝癌预测评分系统, 主要参考指标为年龄、肝功能(ALT、AST、白蛋白、总胆红素)、HBV DNA荷载、肝硬化, 研究结果显示预测评分高(即危险因素多)的患者易进展为肝癌。

本研究拟将肝功能(ALT、白蛋白、总胆红素)、HBV DNA荷载、肝硬化等危险因素和肝癌早期诊断指标甲胎蛋白(AFP)等作为检测指标, 探讨阿德福韦酯治疗乙型肝炎过程中对这些HBV相

关性肝癌发生风险预测指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 58例患者为2011年1月至2012年12月我院门诊及住院的慢性乙型肝炎患者[血清HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml, 且ALT > 2 ULN (正常值上限)], 其中男36例, 女22例; 平均年龄41.5岁, 年龄均 ≥ 20 岁。其诊断均符合2005年《中国慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准。

1.2 治疗方法 58例慢性乙型肝炎患者均给予阿德福韦酯片(贺维力片10 mg/次, 空腹口服, 1次/d)治疗, 所用药物由葛兰素史克(天津)有限公司生产。停药参考标准: HBV DNA检测不到(PCR法)或低于检测下限, ALT复常, HBeAg血清学转换且经监测2次(每次至少间隔6个月)仍保持不变者。对于肝功能异常的患者同时给予常规保肝治疗。

1.3 观察指标与方法 常规生化指标血清ALT、白蛋白、总胆红素采用迈瑞BS-300全自动生化分析仪(深圳迈瑞)进行检测; 应用ABI7300荧光定量PCR仪(美国ABI)检测HBV DNA(检测低限值为500 拷贝/ml); 酶联免疫法(罗氏E601电化学发光分析仪)检测甲胎蛋白(AFP); 肝硬化通过临床表现、组织学和影像学检查进行确定诊断。

1.4 统计学方法 数据均采用SPSS 13.0软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对资料 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后观察指标的变化 如表1所示: 经阿德福韦酯治疗96周后, 患者血清白蛋白平均值由治疗前(36.54 ± 2.65) g/L明显升高至(45.46 ± 2.78) g/L; 血清总胆红素、谷丙转氨酶、HBV DNA载量和AFP分别由治疗前(101.79 ± 8.91) $\mu\text{mol/L}$ 、(300.28 ± 17.64) U/L、(7.41 ± 0.52) \log_{10} 拷贝/ml、(127.85 ± 9.05) g/L降低至(12.04 ± 2.15) $\mu\text{mol/L}$ 、(30.13 ± 2.94) U/L、(2.45 ± 0.23) \log_{10} 拷贝/ml、(14.24 ± 1.08) g/L, 差别均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后HCC预测评分的变化 参照HCC预测评分表, 对患者治疗前后分别进行HCC预测评分和危险度分组(≥ 19 分为高危组、5~19分为中危组、 < 5 分为低危组)。结果示: 经阿德福韦酯治疗96周后, 患者HCC预测评分平均值由治疗前(19.46 ± 1.48)分降低至(6.07 ± 1.05)分, 差别具有统计学意义($P < 0.01$), 且高危组患者所占比例逐渐降低、低危组患者所占比例逐渐升高, 提示患者平均5年HCC阴性预测值逐渐升高。

3 讨论

核苷(酸)类似物可以通过竞争性抑制乙型肝炎病毒聚合酶而具备抗病毒的活性, 但并不能清除乙型肝炎病毒, 因此应用核苷(酸)类似物治疗的目的主要是持续抑制病毒复制以达到改善病情和延缓疾病向肝硬化、肝癌的进展。阿德福韦酯具有良好地抗乙型肝炎病毒效果, 且长期应用的安全性高, 耐药发生率低, 目前已被《慢性乙型肝炎防治指南》推荐用于初治患者。

目前, 慢性乙型肝炎、肝硬化与原发性肝癌(HCC)的因果关系已得到公认^[7-10]。在这一关系链条中, 影响慢性乙型肝炎发展为肝癌的危险因素主要包括: 高血清HBV DNA载量、HBeAg阳性、高水平ALT、年龄、肝硬化、饮酒等, 其中最重要因素为血清高HBV DNA载量, 有研究结果发现: 超过5年的高血清HBV DNA载量发生HCC的风险明显升高, 维持3年或更长时间的低血清HBV DNA载量可能阻止HCC的发生^[11]。Wong等^[6]依据上述发生肝癌的危险因素, 开发出了一种预测乙型肝炎相关性肝癌发生风险的评分系统工具, 分数愈低患者5年HCC阴性预测值愈高, 即可以依据评分把患者明确划分为发生HCC的低危、中危和高危组。

基于上述理论依据, 本研究以ALT、白蛋白、总胆红素、HBV DNA荷载和甲胎蛋白(AFP)等作为检测指标, 分别检测阿德福韦酯治疗前和治疗24、48、72、96周后上述指标的变化, 同时依据Wong等的风险预测工具进行评分。结果显示: 经阿德福韦酯治疗96周后, 患者血清白蛋白、血清总

表1 58例患者治疗前后检测指标及HCC预测评分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALB (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)	AFP (g/L)	ALT (U/L)	HCC 预测评分
治疗前	36.54 ± 2.65	101.79 ± 8.91	7.41 ± 0.52	127.85 ± 9.05	300.28 ± 17.64	19.46 ± 1.48
治疗 24 周	40.23 ± 1.98	37.44 ± 3.26	4.09 ± 0.49	71.44 ± 6.38	178.47 ± 11.21	15.08 ± 1.67
治疗 48 周	42.19 ± 2.64	23.62 ± 3.24	3.17 ± 0.38	26.08 ± 2.16	87.06 ± 7.95	12.24 ± 2.03
治疗 72 周	43.87 ± 2.51	14.56 ± 2.72	2.94 ± 0.31	19.05 ± 2.33	40.37 ± 2.75	8.35 ± 1.48
治疗 96 周	45.46 ± 2.78^a	12.04 ± 2.15^b	2.45 ± 0.23^c	14.24 ± 1.08^d	30.13 ± 2.94^e	6.07 ± 1.05^f
t 值	17.69	74.52	63.43	94.93	115.04	56.20
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: a, b, c, d, e, f 均代表与治疗前相比

胆红素、谷丙转氨酶、HBV DNA载量和AFP均得到明显改善, HCC预测评分平均值由治疗前(19.46 ± 1.48)分降低至(6.07 ± 1.05)分, 差别均具有统计学意义, 且高危组患者所占比例逐渐降低、低危组患者所占比例逐渐升高, 提示患者HCC阴性预测值逐渐升高。

尽管目前抗病毒干预治疗是否能够降低乙型肝炎相关性肝癌的发生率尚不明确^[12-17], 但本研究证明阿德福韦酯的规范合理治疗能够将HBV病毒载量控制在较低的水平, 改善ALT、白蛋白、总胆红素和甲胎蛋白(AFP)等HBV相关性肝癌发生风险预测指标。

参考文献

- [1] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [2] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 72-82.
- [3] 申婷, 游晶, 范晶华, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 30: 339-341.
- [4] 岑钧华, 黄月华, 李君. 乙肝相关性肝癌肝内病毒状况与临床意义[J]. 中国医药, 2007, 2: 340-341.
- [5] Wong VW, Wong GL, Chim AM, et al. Surrogate end points and long-term outcome in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7: 1113-1120.
- [6] Wong VW, Chan SL, Mo F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1660-1665.
- [7] Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus[J]. Semin Liver Dis, 2006, 26: 153-161.
- [8] Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19: 670-675.
- [9] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. Gastroenterology, 2012, 142: 1140-1149.
- [10] Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94: 2663-2668.
- [11] Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, et al. Influence of viral load and genotype in the progression of hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2005, 25: 220-225.
- [12] Thiele M, Gluud LL, Dahl EK, et al. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2013, 3: e003265.
- [13] Chan SL, Mo FKF, Wong VWS, et al. Use of antiviral therapy in surveillance: impact on outcome of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2012, 32: 271-278.
- [14] Das K, Das K, Datta S, et al. Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Liver Int, 2010, 30: 1033-1042.
- [15] Zampino R, Marrone A, Merola A, et al. Long-term outcome of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection and single HBV infection acquired in youth[J]. J Med Virol, 2009, 81: 2012-2020.
- [16] Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease[J]. Antivir Ther, 2007, 12: 1295-1303.
- [17] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2009, 136: 1629-1638.

收稿日期: 2015-03-17