

原发性肝癌基础肝病治疗的意义

孙宁宁¹, 孙凤霞¹, 李晓玲¹, 李杰¹, 隋京利² (1.首都医科大学附属北京中医医院 感染科, 北京 100010; 2.北京中医医院顺义医院 感染科, 北京 101300)

摘要: 原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤, 我国原发性肝癌的病死率位居肿瘤病死率的第3位。HBV/HCV感染和肝硬化等慢性肝病是原发性肝癌发生的重要危险因素, 对于原发性肝癌的发生发展及预后均有一定影响。在原发性肝癌的治疗方面, 肝切除术、肝移植、局部消融、肝动脉介入治疗、分子靶向治疗、化疗和放疗等在很大程度上提高了原发性肝癌患者的生存率, 然而以上治疗均还存在一定的局限性。除了针对原发性肝癌本身的治疗, 针对基础肝病的治疗在减少原发性肝癌的发生以及控制术后复发均有重要意义。对于基础肝病的治疗, 首先要控制病因, 如病毒感染者应进行抗病毒治疗等; 同时也要进行控制炎症和纤维化的长期治疗。诸多研究证实, 中医药在保肝抗炎及抗纤维化方面有其独特的优势, 能够在原发性肝癌相关基础肝病的治疗中发挥有效作用。

关键词: 肝癌, 原发性; 基础肝病; 治疗; 中医药

Significance of the treatment of basic liver diseases in primary liver cancer

SUN Ning-ning¹, SUN Feng-xia¹, LI Xiao-ling¹, LI Jie¹, SUI Jing-li² (1.Department of Infectious Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2.Department of Infectious Diseases, Shunyi Hospital of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China)

Abstract: Primary liver cancer is a common malignant tumor. In China, the fatality rate of primary liver cancer ranks the third among cancers. Chronic liver diseases such as HBV/HCV infection and cirrhosis are important risk factors for primary liver cancer, which affect the development and prognosis. Currently, surgical treatments such as liver resection and liver transplantation, local treatments such as local ablation and hepatic artery interventional therapy, and systemic treatments such as molecular targeted therapy and chemotherapy greatly improve the survival rate of patients with primary liver cancer. However, all these treatments have certain limitations. In addition to the treatments for primary liver cancer, the treatment for basic liver disease is also very important, whether for reducing the occurrence of primary liver cancer or for controlling the recurrence after surgery. As for the treatment of basic liver diseases, the first thing to do is to control the causes. For example, patients with virus infection should be treated with antiviral therapy. A long-term treatment to control the inflammation and fibrosis is also needed. Plenty of studies have shown that traditional Chinese medicine has a unique advantage in liver protection, anti-inflammatory and anti-fibrosis. Traditional Chinese medicine plays an effective role in the treatment of basic liver disease in patients with primary liver cancer.

Key words: Liver cancer, primary; Basic liver disease; Treatment; Traditional Chinese medicine

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤, 目前居我国男性常见恶性肿瘤的第4位, 病死率高, 是我国第3大肿瘤致死病因^[1,2], 严重危害人们的健康和生命。在我国, 原发性肝癌的病因主要包括肝炎病毒感染、食用黄曲霉素污染的食物、长期酗酒以及农村饮水

蓝绿藻类毒素污染等, 其他肝脏代谢疾病、自身免疫性疾病、隐源性肝病或隐源性肝硬化等患者属于原发性肝癌的高危监测人群^[3], 其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染以及肝炎后肝硬化等慢性肝病是原发性肝癌发生的重要危险因素^[4,5]。

目前针对原发性肝癌的主要治疗手段包括肝切除术、肝移植、局部消融、肝动脉介入治疗、分子靶向治疗、化学治疗和放射治疗等。以上治疗方法虽然在很大程度上提高了原发性肝癌患者的生存率, 但并不

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.01.002

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项课题(JDZX2015182); 北京中医医院院级课题暨两院合作课题(YJ-201736)

通讯作者: 孙凤霞 Email: sunfengxia01969@163.com

能完全解决原发性肝癌的问题,如对于HBV或HCV感染的原发性肝癌患者,抗肿瘤药物治疗(包括肝动脉介入治疗、分子靶向治疗和化疗等)仍存在激活病毒的潜在可能^[3]。慢性肝炎和肝硬化等基础肝病存在直接影响了原发性肝癌的发生风险及预后,而针对基础肝病的治疗一方面可降低原发性肝癌发生的风险,另一方面还可通过控制术后复发等改善原发性肝癌的预后。因此,在针对原发性肝癌治疗的同时,还应当重视基础肝病的治疗。

1 基础肝病影响原发性肝癌的发生风险及预后

肝炎、肝硬化和肝癌是慢性肝病发展的三部曲,研究证实,持续乙型肝炎病毒激活与持续的慢性炎症和纤维化与原发性肝癌的发展或复发显著相关,且高HBV DNA载量是原发性肝癌术后复发的独立危险因素^[6]。

我国是乙型肝炎大国,我国原发性肝癌患者中90%感染或曾感染HBV^[7,8],HBV变异是原发性肝癌发生、复发和转移的重要因素。以HBV感染相关的原发性肝癌为例,研究证实血清HBV DNA水平是原发性肝癌发生的危险因素。中国台湾一项前瞻性队列研究^[9]纳入3653例HBsAg阳性患者,分析了其血清HBV DNA水平与原发性肝癌发生风险的关系,研究结果显示:随着HBV DNA水平的升高,原发性肝癌的累积发生率有升高趋势,与血清HBV DNA水平<300拷贝/ml的患者相比,HBV DNA水平在300~9999拷贝/ml、10000~99999拷贝/ml、100000~999999拷贝/ml及≥1000000拷贝/ml的患者发生原发性肝癌的风险比分别为1.1(95%CI: 0.5~2.3, $P=0.86$)、2.3(95%CI: 1.1~4.9, $P=0.02$)、6.6(95%CI: 3.3~13.1, $P<0.001$)和6.1(95%CI: 2.9~12.7, $P<0.001$);高水平HBV DNA(≥10⁴拷贝/ml)是原发性肝癌预测的独立危险因素。由此可见,体内HBV DNA水平影响原发性肝癌的发生风险。

肝纤维化对原发性肝癌的发生风险也有影响。黄月华等^[10]观察了236例慢性肝炎患者,根据其肝纤维化指标正常与否分为正常组156例与异常组80例,追踪其10年后原发性肝癌的发生率,肝纤维化指标异常组10年后原发性肝癌的发生率显著高于正常组(7.5% vs 1.3%, $P<0.05$)。中国台湾另一项研究^[11]纳入了2075例首次治疗的慢性HBV感染者,基线时均无肝硬化,平均随访16.02年,探索低FIB-4指数是否为原发性肝癌发生低风险的有利预测因素,研究结果显示,基线FIB-4指数>1.29,原发性肝癌发生的风险开始升高,相对于FIB-4指

数<1.29的患者有更高的原发性肝癌发生风险,风险比为5.56(95%CI: 3.93~7.86)。

此外,基础肝病可影响原发性肝癌的预后。有研究表明,原发性肝癌患者行肝切除术时HBV DNA水平是预测术后复发的独立危险因素之一^[12]。Qu等^[13]进行了一项回顾性的队列研究,纳入317例接受原发性肝癌切除术且病理证实为小肝癌(直径≤3 cm)的患者,中位随访期为33.7个月,多因素分析显示HBV DNA水平≥10⁴拷贝/ml为其远期复发(>2年)的独立危险因素;相对于在手术切除时及随访时HBV DNA水平均<10⁴拷贝/ml的患者来说,HBV DNA水平在手术切除时<10⁴拷贝/ml而在随访时≥10⁴拷贝/ml的患者风险比为2.233(95%CI: 1.051~4.743, $P=0.037$),在手术切除时及随访时HBV DNA均≥10⁴拷贝/ml的患者,其复发风险最高(HR=4.129, 95%CI: 2.364~7.211, $P<0.001$)。

由此可见,在原发性肝癌的发生发展过程中,肝炎病毒感染以及肝纤维化程度等因素均发挥重要作用。因此,在其治疗过程中除针对肿瘤本身的治疗之外,还应重视抗病毒和抗纤维化等针对基础肝病的治疗。

2 基础肝病的治疗对于减少原发性肝癌发生及改善预后的影响

针对基础肝病的治疗在原发性肝癌的治疗过程中十分重要,无论是在减少原发性肝癌的发生还是在控制术后复发方面均有重要意义。对于HBV感染相关原发性肝癌患者,针对基础肝病最关键的是抗病毒治疗。长期抗病毒治疗可降低乙型肝炎后肝硬化的进展并降低原发性肝癌的发生率,提示抗病毒治疗对预防原发性肝癌的发生具有重要意义^[6]。核苷(酸)类似物对于非手术切除的HBV感染相关原发性肝癌疗效的Meta分析显示,与未接受核苷(酸)类似物治疗相比,接受核苷(酸)类似物治疗可改善患者的总体生存率(HR=0.57)并降低疾病进展或死亡风险(HR=0.84)^[14]。在控制术后复发方面,抗病毒治疗亦有一定的临床意义。Huang等^[15]通过一项随机对照试验纳入200例HBV感染相关原发性肝癌术后的患者,随机分为两组,一组接受阿德福韦酯抗病毒治疗,另一组不接受抗病毒治疗,结果显示:抗病毒治疗组1年、3年和5年无复发生存率分别为85%、50.3%和46.1%,显著优于未接受抗病毒治疗组(分别为84%、37.9%、27.1%);抗病毒治疗组1年、3年和5年总体生存率分别为96%、77.6%和63.1%,亦显著优于未接受抗病毒治疗组(分别为94%、67.4%和41.5%),说明抗病毒

治疗能够减少晚期肝癌复发并能显著改善患者术后总体生存率。Yin等^[16]也发现,对于HBV DNA阳性的原发性肝癌患者术后应用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,能够延迟其术后复发时间,显著降低术后肝组织慢性炎症并延长其生存期。鲁荣华等^[17]将122例HBV DNA阳性($> 10^3$ 拷贝/ml)的原发性肝癌患者分为恩替卡韦联合TACE治疗组(60例)和TACE组(62例),对其疗效及预后进行比较,结果显示治疗后1年及2年,恩替卡韦联合TACE治疗组患者肝功能Child-Pugh评分均显著优于TACE治疗组($P < 0.05$),恩替卡韦联合TACE治疗组患者治疗后2年生存率亦显著优于TACE治疗组(67% vs 37%, $P < 0.05$),说明HBV感染相关原发性肝癌患者在TACE治疗的同时应用恩替卡韦抗病毒治疗,可显著改善患者肝功能并延长其生存期,改善预后。

无论是乙型肝炎还是丙型肝炎相关的原发性肝癌,针对其基础肝病的抗病毒治疗均具有重要意义,均可提高相关原发性肝癌患者的生存率、降低术后复发率。2014年肝细胞癌抗病毒治疗专家组制定的《HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》^[18]中给出推荐意见:HCV RNA阳性的肝癌患者建议在手术切除、局部消融和TACE等综合治疗基础上给予抗病毒治疗,并指出HBV/HCV相关肝癌患者抗病毒治疗的目的在于降低病毒相关肝癌的复发率、减少终末期肝病事件的发生率、提高患者综合治疗的安全性以及为综合治疗创造条件。

我国2011年发布的《原发性肝癌诊疗规范》^[3]指出:原发性肝癌在选择治疗方法时,应强调对于基础肝病(慢性乙型肝炎、肝硬化和肝功能障碍)的治疗,在进行手术切除或肝移植、局部消融、肝动脉化疗灌注术/肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial infusion / transcatheter arterial chemoembolization, TAI/TACE)、放射治疗以及系统治疗时,应注意检查和监测病毒载量,可考虑预防性应用抗病毒药物;在肝切除术后也提倡进行规范的抗病毒治疗。2017版《原发性肝癌诊疗规范》^[1]也给出建议:TACE治疗可能引起HBV复制活跃,目前推荐在治疗前即开始应用抗病毒药物;抗病毒治疗可降低术后复发率,应贯穿肝癌治疗的全过程。由此可见抗病毒等针对基础肝病的治疗在原发性肝癌的治疗过程中具有十分重要的意义,对减少原发性肝癌的发生率及改善预后均有有利作用。

3 基础肝病的控制

3.1 控制病因 原发性肝癌发病的因素较多,致病因

素的持续刺激是促进肝炎-肝硬化-肝癌这一过程发生发展的关键因素,因此针对病因治疗是最根本的治疗途径。如对HBV/HCV感染者采用抗病毒治疗可抑制病毒的活跃复制;对酒精性肝病患者需严格戒酒,减少乙醇的摄入;对毒素(含药物毒性)所致者则需杜绝毒素的进一步接触。要从源头切断病因的持续作用,避免原发性肝癌的进一步发展。

3.2 针对病理环节长期治疗 肝炎、肝硬化、肝癌是慢性肝病发展的三步曲,原发性肝癌发生发展的风险与肝脏炎症及纤维化程度相关^[19],控制肝脏炎症及纤维化对于延缓原发性肝癌的进展十分重要。原发性肝癌的发生、生长和转移是多因素多途径参与的复杂病理过程,肝脏的非可控性炎症或慢性炎症、持续肝损伤与原发性肝癌的发生、进展及预后密切相关^[21],同时肝炎活性、病毒负荷及肝功能储备也是原发性肝癌患者术后复发的独立危险因素,伴有肝炎和肝硬化的原发性肝癌患者术后的复发率显著升高^[22]。通过控制肝脏慢性炎症可有效减少原发性肝癌的发生率,延缓疾病进展,并减少肿瘤手术、介入及药物治疗后的复发^[23]。因此,在临床中应适当应用抗炎保肝药物,控制肝脏炎症。此外,在东南亚和我国,90%的原发性肝癌患者均合并有肝硬化^[24],而肝纤维化是发展至肝硬化必经的病理环节,因此,抗纤维化治疗对于控制肝硬化以及原发性肝癌的发生及进展也有十分重要的作用。

4 重视中医药在炎症和纤维化治疗中的作用

诸多研究证实,中药在保肝、抗炎、抗纤维化和抗肿瘤等方面均发挥一定的作用。在针对原发性肝癌基础肝病的治疗中,抗炎和抗纤维化十分重要,而中药在此方面有其独特的疗效优势。

中药的保肝抗炎作用已经得到证实,许多中药及其提取物已被制成相应制剂在临床中应用并取得较好的疗效,如五味子制剂、甘草制剂、垂盆草制剂、山豆根制剂、齐墩果酸制剂和水飞蓟制剂等。临床也有根据辨证论治的草药处方,其多选用清利肝胆、脾胃湿热类的药物,有利于肝细胞膜的修复和临床症状的改善^[25],可发挥抗炎保肝的效果。

在抗纤维化方面,目前西药尚缺乏疗效确切的药物,而中药单药及其成分(如丹参、黄芪、冬虫夏草和氧化苦参碱等)以及一些中药复方已被证实能够抑制肝星状细胞的活化、增殖及细胞外基质的生成,从而发挥抗纤维化的作用^[26]。一些中成药也已在临床中广泛应用,并在临床中被证实具有抗纤维化的作用,如扶正化瘀胶囊(片)、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸和强肝胶囊等^[27]。芮文娟等^[28]采

用护肝片干预二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的肝癌大鼠模型发现,护肝片可抑制大鼠血清中透明质酸(hyaluronic acid, HA)和肝组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA)水平的增高,减少胶原纤维堆积,从而降低纤维化程度;并可通过降低癌前病变指标 γ -谷氨酰转肽酶(γ glutamyl transpeptidase, GGT)和胎盘型谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase P-form, GST-P)的表达阻止原发性肝癌的发生。中医药抗肝纤维化在治疗过程中多应用软坚、活血及散结之法,有助于恢复肝脏弹性、缩小脾脏、缓解脾功能亢进及逆转早期肝硬化等,具有预防癌变的潜能^[26]。临床中应结合患者的具体情况,四诊合参,辨证论治,充分发挥中医药的优势。

综上,慢性肝病对于原发性肝癌的发生、发展及预后具有重要影响。因此,在外科手术和局部治疗等针对肿瘤本身治疗的基础上,还应重视针对基础肝病的治疗,从而降低原发性肝癌的发生率,改善患者的预后,减少术后复发。针对基础肝病的治疗主要包括针对病因进行的治疗以及针对病理环节的长期治疗(控制炎症和纤维化等)。中医药在抗病毒等病因治疗方面的作用相对较弱,但在抗炎和抗纤维化治疗方面有其独特的优势。此外,对于失去手术治疗机会者以及减轻放化疗的不良反应等方面中医药亦有其优势。在临床中,中西医应当相互补充,两者结合,从而进一步提高原发性肝癌的治疗效果。目前原发性肝癌的治疗仍存在诸多难点,如:即便早期发现、早期治疗仍难根治肿瘤;当前肿瘤的手术或微创治疗均有一定局限性;减少肿瘤复发仍缺乏有效措施;目前以五年或十年生存率来衡量肿瘤治疗效果仍存在诸多问题。因此,在原发性肝癌的基础及临床研究方面仍有很大的探讨空间。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [4] 曾运红, 谭卫仙. 原发性肝癌发病主要危险因素的Meta分析[J]. 现代预防医学, 2004, 31(2): 172-174.
- [5] 张春晨, 董勤. 原发性肝癌发病相关因素研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(75): 62-65.
- [6] 彭齐荣, 肖必, 余宙耀. 抗病毒治疗在HBV相关性肝癌中的应用现状与展望[J]. 医学综述, 2009, 15(24): 3687-3690.
- [7] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 448-458.
- [8] 周霞, 邓国宏, 向德栋, 等. 乙型肝炎病毒复制水平对原发性肝癌发病的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(4): 661-663.
- [9] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. Jama, 2006, 295(1): 65-73.
- [10] 黄月华, 曾文铤, 杨华礼. 肝纤维化与原发性肝癌关系的临床探讨[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(1): 53-54.
- [11] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Fibrosis-4 index helps identify HBV carriers with the lowest risk of hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(10): 1564-1574.
- [12] 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(2015年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [13] Qu LS, Jin F, Huang XW, 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.
- [14] He L, Liu X, Zhao Y, et al. Efficacy of nucleot(s)ide analogs therapy in patients with unresectable HBV-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Dis Markers, 2017, 2017: 7075935.
- [15] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2015, 261(1): 56-66.
- [16] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29): 3647-3655.
- [17] 鲁荣华, 杨群, 杨列永, 等. 恩替卡韦联合TACE治疗原发性肝癌的效果分析[J]. 肝脏, 2012, 17(4): 254-255.
- [18] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 33(4): 390-395.
- [19] Abu-Amara M, Feld JJ. Does antiviral therapy for chronic hepatitis B reduce the risk of hepatocellular carcinoma?[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(2): 157-166.
- [20] 彭正, 李长菲, 郝军莉, 等. 慢性感染非可控炎症引发肝癌的机制与治疗策略[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(1): 17-23.
- [21] 王李杰, 白莉. 原发性肝癌与炎症关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2010, 8(4): 357-360, 365.
- [22] 万凌峰, 赵红兵, 薛博瑜. 慢性肝脏炎症与肝癌关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(31): 4757-4761.
- [23] 沈世强, 陈祖兵. 原发性肝癌的治疗决策[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(31): 3477-3479.
- [24] 王融冰. 肝病的中医药治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 2-6.
- [25] 陶方方, 汪丽佩, 张婷. 肝星状细胞活化的炎性调控机制及中药抗纤维化研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(4): 631-635.
- [26] 赵志敏, 刘成海. 中医药治疗肝纤维化研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(01): 12-15.
- [27] 芮文娟, 何淑芳, 伍超, 等. 护肝片通过抑制肝纤维化而阻碍肝细胞癌发展[J]. 安徽医药, 2013, 17(10): 1652-1655.

收稿日期: 2017-09-28

孙宁宁, 孙凤霞, 李晓玲, 等. 原发性肝癌基础肝病治疗的意义[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 6-9.