

· 临床研究 ·

核苷类似物抗病毒治疗后 HBeAg(-)/(+) 患者肝癌发生的临床观察*

杨斌¹, 占劲松², 宋建新³

(1. 湖北省谷城县人民医院检验科, 湖北襄阳 441700; 2. 湖北省谷城县人民医院感染性疾病科, 湖北襄阳 441700; 3. 华中科技大学附属同济医院感染性疾病科, 湖北武汉 430030)

摘要:目的 评估长期使用核苷类似物抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者肝癌发生与 HBeAg(-)/(+) 之间的关系。方法 回顾性分析 2006 年 09 月至 2012 年 10 月于该院门诊开始进行核苷类似物抗病毒治疗的排除肝癌的慢性乙型肝炎 751 例, 各危险因素对肝癌发生的影响。所有分析对象均接受抗病毒治疗满 5 年。结果 在长期接受核苷类似物抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者中, 肝癌总发生率为 5.19%, 无肝硬化 HBeAg(+) 的患者发生肝癌 1.91%, 无肝硬化 HBeAg(-) 的患者发生肝癌 5.31%, HBeAg(-) 的慢性乙型肝炎(无肝硬化)患者肝癌发生比例明显升高。结论 慢性乙型肝炎患者长期进行核苷类似物抗病毒治疗可降低但不能消除肝癌发生的危险, HBeAg(-) 是慢性乙型肝炎(无肝硬化)患者肝癌发生的危险因素。

关键词:核苷类; 癌, 肝细胞; 肝炎, 乙型, 慢性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.12.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)12-1350-02

Clinical observation of the incidence of hepatocellular carcinoma in HBeAg(-)/(+) chronic hepatitis B patients with nucleoside analogue therapy*

Yang Bin¹, Zhan Jingsong², Song Jianxin³

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Gucheng County, Gucheng, Hubei 441700, China;

2. Department of Infectious Disease, the People's Hospital of Gucheng County, Gucheng, Hubei 441700, China;

3. Department Infectious Disease, Tongji Hospital Affiliated of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To evaluate the correlation between hepatocellular carcinoma incidence and HBeAg(-)/(+) in chronic hepatitis B patients with long-term nucleoside analogue therapy. **Methods** A retrospective study included 751 chronic hepatitis B patients with long-term nucleoside analogue therapy from September 2006 to October 2012 in this hospital. HBeAg(-) and HBeAg(+) were selected to evaluate the incidence of hepatocellular carcinoma. All subjects underwent anti-viral therapy with no less than five years. **Results** The total incidence of hepatocellular carcinoma was 5.19%, and the incidence in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (without liver cirrhosis) was 1.91%, while the incidence in HBeAg(-) patients was 5.31%, and the incidence of hepatocellular carcinoma was much higher in patients (without liver cirrhosis) of HBeAg(-). **Conclusion** Long-term therapy with nucleosides can reduce but not eliminate the hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B, especially those with HBeAg(-). HBeAg negativity is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients (without liver cirrhosis).

Key words: nucleosides; carcinoma, hepatocellular; hepatitis B, chronic

全球约有 3.5 亿人感染乙型肝炎病毒(HBV), 慢性 HBV 感染可导致患者肝硬化及肝癌的发生^[1-2], 肝癌是我国目前最常见的恶性肿瘤之一, 早期症状隐匿, 晚期病情进展迅速, 发现时多为晚期, 生存时间很短, HBV 感染是导致肝癌的重要原因。目前治疗 HBV 感染可分为两种办法, 一种是干扰素抗病毒治疗, 一种是口服核苷类似物进行抗病毒治疗。干扰素抗病毒治疗因其较多的禁忌证及不良反应导致其使用受限, 故大多数 HBV 感染患者治疗采用口服核苷类似物治疗^[3]。本研究在临床观察中发现有一部分 HBV 感染患者在长期坚持服用核苷类似物的情况下, 仍然会发生肝癌, 所以本研究的目的是评估肝癌发生和核苷类似物应用及 HBeAg(-)/(+) 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 9 月至 2012 年 10 月于本院开

始进行核苷类似物抗病毒治疗的排除肝癌的慢性乙型肝炎 751 例, 包括仅有慢性乙型肝炎的患者 507 例, 合并代偿期肝硬化 146 例, 合并失代偿期肝硬化 98 例。共发现肝癌患者 39 例。所有分析对象均接受抗病毒治疗满 5 年。同时收集乙型肝炎患者适合抗病毒而因各种原因而未进行抗病毒治疗的患者资料 135 例, 随访 5 年, 发现肝癌病例 17 例。慢性乙型肝炎的筛选和排除依据均按照 2010 版《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准进行^[4], 肝癌的诊断按照 2009《原发性肝癌规范化诊治专家共识》诊断标准进行^[5]。抗病毒治疗满 5 年时即为随访的终点。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 采用以医院门诊为基础的非匹配病例-对照研究方法。按照统一的标准进行病历登记, 填写登记表, 以肝癌发生的乙型肝炎患者为病例组, 未发生肝癌的乙型肝炎患

* 基金项目: 吴阶平医学基金会肝病医学部肝病实验诊断研究基金(LDWMF-SY-2011C010)。 作者简介: 杨斌(1969~), 主管检验技师, 本科, 主要从事临床生物化学检验的研究。

者为对照组,分别观察 HBeAg(-)和(+)对长期进行抗病毒治疗的乙型肝炎患者肝癌发生的影响。

1.2.2 调查内容 按照统一编制的调查表进行登记,记录调查对象的 HBeAg(-)/(+)情况。本研究所调查的内容征得受试者本人的知情同意。

1.2.3 辅助检查 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢP)、层黏蛋白(laminin, LN)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, Ⅳ-C)和乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)等指标,采用彩超,CT, MRI,甲胎球蛋白(AFP)定量等检测肝脏病情严重程度及肝癌发生情况。

1.3 统计学处理 调查表经审核合格后,采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, Logistic 计算 HBeAg(-)/(+)的 OR 值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 均衡性检验 本次调查共收集到符合长期抗病毒治疗要求的病例和对照总数为 751 例,未进行抗病毒治疗的病例 135 例,经均衡性检验,病例与对照在身份、民族方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 肝癌发生比例 未进行抗病毒的 135 例患者共发生肝癌者 17 例(17/135, 12.59%),而在 751 例长期进行抗病毒的患者中,抗病毒治疗满 5 年时共发生肝癌者 39 例(39/751, 5.19%),差异有统计学意义($P = 0.001$)。见表 1。

表 1 未行抗病毒组和抗病毒组之间肝癌发生比例的 χ^2 检验[n(%)]

组别	n	发生肝癌	未发生肝癌	χ^2	P
未行抗病毒组	135	17(12.59)	118(87.41)	10.582	0.001
抗病毒组	751	39(5.19)	712(94.81)		

长期进行抗病毒的患者中,所有 HBeAg(+)的患者发生肝癌的概率为 3.35%,所有 HBeAg(-)的患者发生肝癌的概率为 6.62%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。慢性乙型肝炎无肝硬化 HBeAg(+)的患者发生肝癌的概率为 1.91%,慢性乙型肝炎无肝硬化 HBeAg(-)的患者发生肝癌的概率为 5.31%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝硬化 HBeAg(+)的患者中发生肝癌的概率为 8.70%,肝硬化 HBeAg(-)的患者发生肝癌的概率为 8.75%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 抗病毒治疗组 HBeAg(-)/(+)患者肝癌发生比例的 χ^2 检验[n(%)]

项目	发生肝癌	未发生肝癌	χ^2	P
总 HBeAg(+)	11(3.35)	317(96.65)	4.002	0.045
总 HBeAg(-)	28(6.62)	395(93.38)		
慢性乙型肝炎				
HBeAg(+)	5(1.91)	257(98.09)	4.268	0.039
HBeAg(-)	13(5.31)	232(94.69)		
肝硬化				
HBeAg(+)	6(8.70)	63(91.30)	0.001	0.975
HBeAg(-)	15(8.57)	160(91.43)		

2.3 单因素非条件 Logistic 回归分析 将 HBeAg(-)/(+)情况进行单因素非条件 Logistic 回归模型,在 $\alpha = 0.05$ 检验水准的基础上,进入模型的变量与肝癌发生的关系,见表 3。发现在所有抗病毒治疗满 5 年的患者中, HBeAg(-)的患者发生肝癌的风险是 HBeAg(+)患者的 2.043 倍(95%CI: 1.001~4.167)。在慢性乙型肝炎(无肝硬化)患者中, HBeAg(-)的患者发生肝癌的风险是 HBeAg(+)患者的 2.880 倍(95%CI: 1.011~8.202)。在肝硬化患者中, HBeAg(-)的患者发生肝癌的风险是 HBeAg(+)患者的 0.984 倍(95%CI: 0.336~2.651)。

表 3 单因素非条件 Logistic 回归分析

患者	显著性 (Sig)	OR 值	OR 值的 95%CI	
			下限	上限
所有患者 HBeAg(-)/(+)	0.050	2.043	1.001	4.167
慢性乙型肝炎患者 HBeAg(-)/(+)	0.048	2.880	1.011	8.202
肝硬化患者 HBeAg(-)/(+)	0.975	0.984	0.366	2.651

3 讨 论

有研究表明长期使用核苷类似物进行抗病毒治疗的慢性乙型肝炎合并及不合并肝硬化的患者,能够减少上述患者肝癌发生率,但是并不能消除肝癌发生的风险^[6],本研究发现长期使用核苷类似物进行抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者,包括单纯慢性乙型肝炎,代偿期肝硬化,失代偿期肝硬化,都有发生肝癌的风险,肝癌总的发生率为 5.19%,明显低于未使用核苷类似物的乙型肝炎患者的 12.59%,这与国外研究结果相似^[7]。可见长期使用抗病毒药物可明显减低乙型肝炎患者肝癌的发生率,但不能完全阻止肝癌的发生。有研究表明在慢性乙型肝炎患者中无肝硬化 HBeAg(-)是慢性乙型肝炎患者肝癌发生的有意义的危险因素^[8],通过 χ^2 检验及单因素分析,本研究中也发现在慢性乙型肝炎患者中,无肝硬化 HBeAg(+)的患者发生肝癌比例为 1.91%,无肝硬化 HBeAg(-)的患者发生肝癌比例为 5.31%,无肝硬化 HBeAg(-)的患者发生肝癌的风险是无肝硬化 HBeAg(+)患者的 2.880 倍(95%CI: 1.011~8.202)。HBeAg(-)是慢性乙型肝炎(无肝硬化)患者肝癌发生的危险因素。同一研究表明肝硬化患者 HBeAg(-)的未能成为肝癌发生的有意义的危险因素^[11],同样本研究发现肝硬化 HBeAg(+)的患者中发生肝癌比例为 8.70%,肝硬化 HBeAg(-)的患者发生肝癌比例为 8.75%,差异无统计学意义;HBeAg(-)的患者发生肝癌的风险是 HBeAg(+)患者的 0.984 倍(95%CI: 0.336~2.651);考虑为 HBeAg 状态可能反映出慢性肝病患者肝脏纤维化程度,而 HBeAg(-)在肝硬化患者中占有更高的比例^[8],进而掩盖了 HBeAg(-)作为肝硬化患者肝癌发生危险因素的意义。

总之,乙型肝炎患者长期进行核苷类似物抗病毒治疗可降低但不能消除肝癌发生的危险, HBeAg(-)是慢性乙型肝炎(无肝硬化)患者的肝癌发生的危险因素,对于存在上述危险因素的乙型肝炎患者要在有效抗病毒治疗的基础上进行肝癌指标的常规筛查,以做到对肝癌发生的早发现、早诊断及早治疗,提高肝癌诊断率及延长患者的生存期。

参考文献:

[1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis(下转第 1354 页)

X线摄影和超声成像的质量控制,医生的经验与耐心是影响两者诊断正确的重要因数;(2)两者在良、恶性肿瘤的影像上都表现重叠,有时鉴别很难;(3)两者对较小肿瘤不可避免有漏诊,有待于进一步提高其敏感性。

综上所述,超声和钼靶联合诊断乳腺肿瘤的符合率非常高,有较大优势,在临床应用中,应根据患者的不同年龄及病变情况来选择检查方法,在必要时二者联合诊断,以达到为患者提供有效、经济的检查目的。但对两种方法要学会合理应用。取长补短,综合分析,可提高乳腺良、恶性病变的定性诊断准确性,作为乳腺病变的常用影像学检查手段,有很高的临床应用价值。

参考文献:

[1] Berg WA, Gutierrez L, Nessim MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MRI imaging in preoperative assessment of breast Cancer[J]. *Radiology*, 2004, 233(3): 830-849.

[2] Feig SA. Current status of screening mammography[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002, 29(1): 123-136.

[3] 于金明, 叶林. 乳腺病学[M]. 济南: 山东科技出版社, 2006: 45-87.

[4] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast Cancer: preliminary findings[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6): 553-559.

[5] 孙健, 于青. 乳腺癌声像图改变的诊断价值评估[J]. *临床超声医学杂志*, 2004, 6(6): 335-337.

[6] Glueck DH, Lamb MM, Lewin JM, et al. Two-modality mammography may confer an advantage over either full-field digital mammography or screen-film mammography [J]. *Acad Radiol*, 2007, 14(6): 670-676.

[7] Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, et al. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Clin Radiol*, 2000, 55(1): 40-44.

[8] 刘煌辉, 王维. 乳腺钼靶片中簇状钙化对乳腺癌的诊断价值探讨[J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(9): 1164-1166.

[9] 李松柏, 李琳, 冉鹏程, 等. 乳腺肿块 MRI: 使用 SENSE-body 线圈检查结果与 X 线钼靶摄影对比研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(1): 10-15.

[10] 任富富, 阎若元. 超声和钼靶 X 线诊断乳腺肿瘤[J]. *中国医学影像学杂志*, 2007(15): 58-61.

[11] Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, M, and US in High-Risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study[J]. *Radiology*, 2007, 244(2): 381-388.

[12] Kuhl CK. MRI of breast tumors[J]. *Eur Radiol*, 2000, 10(1): 46-58.

[13] 杨光, 张祥. 微钙化乳腺癌钼靶片诊断中的价值及进展[J]. *国外医学: 临床放射学分册*, 2005, 28(6): 410-412.

[14] 黄焰, 尉承泽, 王刚乐, 等. 常用乳腺影像诊断方法的比较研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2006, 13(5): 576-579.

[15] 陆忠烈, 蒋伟浩, 王立章. 乳腺癌钼靶 X 线征象分析(附 114 例报告)[J]. *实用放射学杂志*, 2006, 22(6): 740-742.

[16] 冯赞, 刘士远, 王晨光, 等. 功能 MRI 在乳腺疾病中的应用[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(5): 457-462.

[17] 张蒂荣, 鲁树坤, 王双双, 等. 乳腺肿块的彩色多普勒血流频谱形态与病理对照研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(6): 439-441.

[18] Schoppmann SF, Fenzl A, Nagy K, et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival[J]. *Surgery*, 2006, 139(6): 839-846.

(收稿日期: 2012-11-18 修回日期: 2013-02-12)

(上接第 1351 页)

B[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539.

[2] Lee WM. Hepatitis B virus infection[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(24): 1733-1745.

[3] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(3): 167-178.

[4] 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]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14(2): 81-89.

[5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识(2009) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(3): 259-269.

[6] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al.

Outcome of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine[J]. *Hepatology*, 2005, 42(1): 121-129.

[7] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study [J]. *Gut*, 2011, 60(8): 1109-1116.

[8] Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, et al. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 577-585.

(收稿日期: 2012-11-02 修回日期: 2013-02-26)