

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.039

# 硬化性胃癌的临床病理特点及诊治进展\*

王忠俊 综述, 毕建威<sup>△</sup> 审校

(第二军医大学长海医院胃肠外科, 上海 200433)

[关键词] 硬化性胃癌; Borrmann IV 型胃癌; 临床病理特点

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0977-04

硬化性胃癌(Scirrhou gastric cancer, SGC), 又叫 Borrmann IV 型胃癌、弥散浸润性胃癌、皮革胃等, 是胃癌中的一种特殊类型, 以胃壁弥散性增厚、变硬为特征, 癌细胞广泛浸润并伴间质高度纤维化, 组织学类型以低分化腺癌、印戒细胞癌较为常见。此型胃癌易较早发生腹膜转移和淋巴结转移, 恶性程度高, 预后不佳<sup>[1]</sup>。硬化性癌早在 19 世纪初就被人们所认识。1819 年, 日本学者 Laennec 就提出 Squirrh(硬质)癌的类型; 1838 年, 德国学者 Müller 将硬化性的单纯癌、纤维性癌划分为硬化性癌; 随后, 德国著名病理学家 Aschoff 于 1923 年在胃癌的分类中(4 种类型), 将硬化型癌作为单独一型<sup>[2]</sup>; 1926 年, 德国病理学家 Borrmann 将胃癌大体分型分为 4 型, 并将 SGC 定义为 Borrmann IV 型胃癌; 2011 年, 日本胃癌处理规约第 3 版在以往 4 型的基础上, 又新增 2 型, 即将早期胃癌归为 Borrmann 0 型, 而将不属于其他类型的统一归为 Borrmann V 型<sup>[3]</sup>。近年来, 胃癌因诊断、治疗手段的进步, 患者生存率得到明显改善。特别是胃癌的早期诊断、标准的 D2 根治手术及辅助放射、化学药物治疗等的应用, 使得患者的 5 年生存率得到极大的提高。尽管如此, 对于 SGC 治疗效果却并不满意, 其 5 年生存率依然极低<sup>[4]</sup>。

## 1 SGC 的临床病理学特点

根据目前大多数的研究观点<sup>[5-6]</sup>, SGC 的临床病理学特点主要有: (1) 常见于年轻女性; (2) 组织学类型以低分化腺癌、印戒细胞癌较为常见; (3) 较其他类型胃癌生长快, 较早发生腹膜转移; (4) 根治性手术切除率较低, 且常需行全胃切除; (5) 较少发生肝转移; (6) 预后较其他类型差。

根据各国研究报道, SGC 在所有胃癌中占比约 10%。韩国学者 An 等<sup>[5]</sup>报道其单位于 1995~2005 年一共收治 4 191 例原发性胃癌患者, 其中 SGC 555 例(13.2%)。作者分析发现, 与其他各型比较, SGC 在性别、肿瘤位置、肿瘤大小、手术方式、手术治愈性、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、腹膜转移及分期上都有明显差别。5 年生存率分析显示, SGC 的 5 年生存率为 27.6%, 而其他类型胃癌的 5 年生存率则为 61.2%。对各个分期的 5 年生存率分别分析显示, SGC I b 期、II 期、III a 期、III b 期及 IV 期 5 年生存率分别为 61.0%、49.8%、36.4%、15.2% 和 10.2%, 其他类型胃癌则分别为 88.8%、76.1%、55.1%、38.5% 和 20.1%, 差异均有统计学意义。作者同时还对影响预后的因素做了分析, 结果表明, 手术范围、Borrmann 分型、分期、辅助化学药物治疗均是影响预后的独立危险因素, 而性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、组织学类型、Lauren 分型

与其他类型胃癌比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

阿拉腾宝力德等<sup>[6]</sup>回顾性分析 205 例 SGC 患者的临床资料, 结果显示, 此型胃癌年轻女性发病率明显增加, 肿瘤较大, 呈弥散、浸润性生长, 组织学类型以低分化腺癌多见, 较早发生浆膜及淋巴系统侵犯, 患者诊断时常已属晚期, 手术方式以全胃切除为主。患者总的 1、3、5 年生存率分别为 57.9%、23.0%、13.5%。手术患者的 R0 切除率为 53.2%。单因素分析显示肿瘤部位及大小、腹腔积液、TNM 分期、胃切除范围、淋巴清扫程度、联合脏器切除及淋巴管癌栓等与患者预后显著相关。多因素分析显示 TNM 分期、肿瘤残留、胃切除范围及淋巴管癌栓是影响患者预后的独立因素。韩国学者 Yook 等<sup>[7]</sup>对 4 063 例胃癌患者的临床病理特征进行了分析, 其中 SGC 有 370 例, 占 9.0%, 其男女比例为 1.23:1.00。该研究显示 SGC 好发于年轻女性, 易侵犯浆膜, 较早淋巴结转移和腹膜转移。其总体的 5 年生存率为 24.3%。而对其接受根治性手术与未接受根治性手术的生存率对比分析显示, 手术组 5 年生存率(38.4%)明显优于非手术组(4.5%)。预后分析则显示肿瘤位置及分期是影响预后的独立危险因素。

王振兴<sup>[8]</sup>回顾性分析 2003~2011 年天津医科大学肿瘤医院收治的 3 578 例胃癌患者(SGC 136 例)的临床病理特征及影响预后因素。结果显示, 该型胃癌患者发病男女比例并无特殊, 以中年患者居多, 患者早期往往因症状不明显而延误诊治, 患者就诊时绝大部分已属 III、IV 期。组织分化程度主要以低分化为主, 且肿块范围较大, 恶性程度高, 易较早发生腹膜及淋巴结转移。对预后分析显示, TNM 分期、淋巴结清扫范围、术后是否化学药物治疗及软组织是否受影响是影响预后的危险因素, 而性别、年龄、肿瘤侵犯部位及 Borrmann 分型对患者的预后影响不明显。

## 2 SGC 的诊断

与其他型胃癌相比, SGC 在诊断上目前并没有特殊的诊疗手段, 仍依靠内镜下病理活检确诊, 然后行腹部增强 CT 评估患者分期, 并选择性行上消化道钡餐造影、超声内镜、PET-CT、肿瘤标志物等方式进行全面评估。但如前所述, 由于 SGC 独特的临床病理特点, 如: (1) 其胃壁广泛增厚、变硬, 因此胃黏膜面往往无明显的隆起或凹陷性病变, 故常规的胃镜检查很难发现异常; (2) 癌组织主要起源并生长于黏膜下层, 因此黏膜层往往癌细胞阴性, 故病理活检很难发现; (3) 即使胃镜活检能明确诊断, 往往会低估其分期, 而选择错误的治疗方式。鉴于以上原因, 内镜下活检常常出现假阴性的情况, 因此 SGC 常常出

现漏诊或误诊。因此大部分患者在明确诊断时,往往已处于晚期,大多已发生腹膜或远处转移,失去根治性手术切除机会,从而延误治疗。再加上此型胃癌的分化程度差,肿瘤进展快,预后极差。

**2.1 胃镜及活检** 有文献报道,早期 SGC 内镜下常有以下特点<sup>[2]</sup>:(1)胃黏膜可见褪色改变,且褪色病变黏膜间可见白苔或红斑;(2)巨大的胃黏膜表面可见颗粒状改变。而进展期 SGC 常有如下特点:(1)胃腔僵硬狭小,胃壁蠕动差,充气或水胃壁伸展度差;(2)若胃黏膜水肿时,其皱襞粗大;(3)胃黏膜广泛出血糜烂。目前研究显示,SGC 的胃镜检出率不足 70.0%,很多病例因内镜及活检的假阴性而延误诊治<sup>[9]</sup>。鉴于胃镜下活检的低检出率,对于 Borrmann IV 型胃癌的诊断急需更有效的诊断方式。

**2.2 腹部 CT 扫描** 腹部增强 CT 扫描是目前胃癌评估及分期判断的主要手段之一,CT 下不但能发现胃壁僵硬增厚、胃腔狭小、病灶强化等局部表现,还可以发现胃周淋巴结情况及远处转移情况,可相对准确地判断患者术前分期,是目前极为有效的手段。韩国学者 Kim 等<sup>[10]</sup>的一项研究对比分析了 CT 和内镜对 SGC 诊断准确率,该项研究一共纳入了 59 例 SGC 患者,研究结果显示,CT 诊断准确率明显高于胃镜[74.6% (44/59) vs. 44.1% (26/59)]。但 CT 作为一种间接征象,目前还不能作为确诊依据,只能作为一种辅助的诊断参考及评估手段,因此其对 SGC 诊断价值尚需大规模多中心的临床试验进一步验证。

**2.3 上消化道钡餐造影** 上消化道钡餐造影作为一种传统的诊断手段,其对胃癌的诊断价值有限。但由于 SGC 特有的临床病理特点,上消化道钡餐造影对其诊断显现出独特的诊断价值。韩国 Park 等<sup>[11]</sup>回顾性比较上消化道钡餐造影与内镜对 SGC 的诊断准确性,一共分析了 72 例经术后病理证实为 SGC 病例。结果显示,术前内镜组正确诊断者为 28 例(39.0%),而上消化道钡餐造影组正确诊断者为 44 例(61.0%),上消化道钡餐造影的诊断准确性明显高于内镜。但同 CT 一样,上消化道钡餐造影同样是一种间接征象,不能作为确诊依据,只有在其他诊断有困难时,才考虑选用。因此其对 SGC 诊断价值仍需进一步评估。

**2.4 其他诊断方式** 北京肿瘤医院的一项关于弥散加权磁共振成像(DWI)对 SGC 诊断价值的研究显示,SGC 的 DWI 表现为特殊的“三明治”征象,因此 DWI 对诊断困难的 SGC 有一定诊断价值<sup>[12]</sup>;超声内镜作为一种新兴的诊断手段,其对胃癌的术前分期具有重要作用。由于 SGC 特征性的表现,超声内镜对其诊断上显现特有价值;正电子发射计算机断层显像(PET-CT)近年来应用越来越多,其对胃癌的诊断具有一定的价值,同时也能发现全身转移情况,对临床诊治具有重要指导意义,但由于价格高昂,限制了其广泛应用;肿瘤标志物检查因为特异性和敏感性均较差,不能成为诊断依据,临床上仅作为诊断线索及随访参考。

### 3 SGC 的治疗

胃癌的总治疗原则同样适用于 SGC。但由于此型胃癌独特的临床病理学特点,治疗效果极不理想。近年来,胃癌因诊断、治疗手段的进步,患者生存率得到明显改善。特别是胃癌的早期诊断、标准的 D2 根治手术及辅助放射、化学药物治疗的应用,使得患者的 5 年生存率得到极大的提高。但 SGC 患

者的 5 年生存率依然很低,根据各国学者报道,其 5 年生存率不到 20.0%<sup>[13]</sup>。迄今为止,对于 SGC 治疗经验基本都是来自小样本的回顾性分析甚至是个案报道,缺少多中心大样本的随机对照研究,因此没有高级别的证据供参考。

**3.1 手术治疗** 近年来的研究显示,外科手术仍然是治疗 SGC 的最有效手段。为了延长 SGC 患者的生存期,有外科医生尝试进行更彻底的根治性手术<sup>[14]</sup>,如行全胃切除联合胰体尾、脾脏、胆囊、部分横结肠及左侧肾上腺等手术方式,他们报道扩大的根治性手术方式能明显改善 III 期 SGC 患者的生存率,但对 IV 期患者的生存率影响不大,但他们研究显示,扩大手术方式明显增加了术后并发症的发生率,如术后胰漏发生率为 30.0%,而对照组为 19.0%。因此他们认为,为提高 SGC 患者的生存率,需要尝试新的治疗理念;据韩国 Yook 等<sup>[7]</sup>报道,对于伴有腹膜转移的患者,联合腹膜切除组中位生存期为 11 个月,比未切除组(7 个月)长;Nazli 等<sup>[15]</sup>回顾性分析 121 例 SGC 患者术后生存率显示,对于同一分期患者,是否 R0 切除是影响生存率的最重要原因。

**3.2 辅助化学药物治疗** 近年来大量的临床研究已经证实,术前新辅助化学药物治疗及术后辅助化学药物治疗能使胃癌患者明显获益<sup>[16-17]</sup>。但这些临床试验对象主要是一般的胃癌患者,针对 SGC 患者的研究仅有少数报道。Yamashita 等<sup>[1]</sup>的一项回顾性分析显示,SGC 患者术后长期 S-1 单药口服化学药物治疗能明显改善患者预后;中国 Sun 等<sup>[18]</sup>通过临床对照实验评价联合多西他赛、顺铂、5-FU、四氢叶酸方案应用于 SGC 患者的安全性及有效性。纳入病例数为术前辅助化学药物治疗组 29 例,单纯术后化学药物治疗组 26 例。结果显示,术前辅助化学药物治疗组完全缓解率为 10.3%,部分缓解率为 48.3%,稳定率为 20.7%,进展率为 20.7%;而单纯术后化学药物治疗组总反应率为 42.3%,完全缓解率为 7.7%,部分缓解率为 4.6%。该研究显示,该联合方案能明显提高患者手术切除率,改善预后,且耐受好;日本学者 Oshima 等<sup>[19]</sup>回顾性分析对 SGC 患者采用 S-1+顺铂方案新辅助化学药物治疗及术后序贯化学药物治疗的有效性,患者分为 3 组,其中 29 例为未行新辅助化学药物治疗且术后行传统化学药物治疗组,20 例为接受 4 个疗程低剂量 5-FU+顺铂方案新辅助化学药物治疗及术后相同方案序贯化学药物治疗组,44 例为接受 2 个疗程 S-1+顺铂方案新辅助化学药物治疗及术后序贯化学药物治疗组。结果显示,S-1+顺铂方案组的化学药物治疗反应率及总体生存率均明显优于其他两组;Kinoshita 等<sup>[20]</sup>应用 S-1 单药对 SGC 患者行新辅助化学药物治疗的一项二期临床试验显示,S-1 单药新辅助化学药物治疗能明显改善预后,该药的三期临床试验正在进行,期待其理想结果。

**3.3 其他疗法** 放射治疗、免疫治疗、分子靶向治疗等对于一般胃癌患者具有一定的疗效,但对于 SGC 的疗效尚需大规模的临床研究证实,有待于进一步研究,故在此不予叙述。总之,对于 SGC,目前尚无特异性治疗方法,对于能手术病例,彻底的根治性切除及辅以有效化学药物治疗是必要的。无手术机会的病例,目前仍以化学药物治疗为最佳选择。

### 4 总结与展望

尽管近年来对胃癌的诊治有了长足的进展,患者的生存期明显延长,有相当一部分患者甚至获得长期无病生存。但是,大部分患者在诊断时已经处于中晚期,治疗仅仅能延长生存

期,复发、转移不可避免。特别是对于 SGC 患者,因其特殊的生物学特性,其早期诊断率较其他型胃癌更低,患者诊断时往往已属晚期,治疗效果差,患者生存率低。对于 SGC,目前无特异性的诊治方法,现有的研究报道大多是单中心的回顾性研究甚至是个案报道,缺乏大样本的随机对照试验研究报道,因此没有高级别证据支持的诊治方案。新近,分子靶向治疗药物的问世,为肿瘤的治疗带来了新的契机,这很大程度上促进了肿瘤发病机制的基础研究。

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是目前肿瘤学研究的新热点。研究显示,CAFs 可以诱导并维持正常上皮发生恶性转化、主动参与肿瘤血管生成、上皮-间质转化、肿瘤免疫调节、肿瘤间质重塑,从而促进肿瘤浸润和转移,是肿瘤发生、发展的重要调控者,并有望成为肿瘤间质治疗的新靶点<sup>[21]</sup>。与其他型胃癌相比,SGC 以肿瘤组织高度纤维化为特征,这提示 CAFs 在其发生、发展过程中可能发挥着尤为重要的作用。有研究证实,SGC 微环境相关肌成纤维细胞来源于间皮细胞,其在肿瘤的转移中发挥着重要作用,特别是腹膜转移,其中腹腔通过旁分泌或者自分泌产生的信号分子 TGF- $\beta$ 1 在其腹膜转移机制中可能发挥着中心作用<sup>[22]</sup>。也有研究发现,SGC 细胞可能通过分泌 HIF-1 $\alpha$  促进肿瘤血管的生成,从而促进其腹膜转移及血管浸润<sup>[23]</sup>。Yamaguchi 等<sup>[24]</sup>研究发现,SGC 的基质成纤维细胞能诱导细胞外基质结构的机械性重构,进而促进 SGC 细胞的浸润及腹膜转移。日本 Naito 等<sup>[25]</sup>研究发现,SGC 细胞中高表达的 miR-143 通过诱导成纤维细胞内的胶原蛋白表达而促进肿瘤基质的纤维化,而 SGC 的纤维化程度和预后密切相关,提示 miR-143 可作为预测 SGC 患者预后的潜在生物标志。总之,各项研究均提示 CAFs 在 SGC 的发生和发展过程中发挥着重要作用,但其作用的具体机制目前仍然不完全清楚。可以预见,进一步探索 CAFs 在 SGC 发病中的作用机制,将有望为 SGC 的诊治带来重大突破。

## 参考文献

- [1] Yamashita K, Hosoda K, Katada N, et al. Survival outcome of borrmann type IV gastric cancer potentially improved by multimodality treatment[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(2):897-906.
- [2] 胡祥. 胃硬化型癌的特征与治疗[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(22):1352-1356.
- [3] Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):97-100.
- [4] Kim HG, Ryu SY, Lee JH, et al. Clinicopathologic features and prognosis of synchronous multiple gastric carcinomas[J]. *Acta Chir Belg*, 2012, 112(2):148-153.
- [5] An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann type IV: an Independent prognostic factor for survival in gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(8):1364-1369.
- [6] 阿拉腾宝力德,李医明,刘彩刚,等. Borrmann IV 型胃癌临床病理特征及预后因素分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(5):51-55.
- [7] Yook JH, Oh ST, Kim BS. Clinicopathological analysis of Borrmann type IV gastric cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2005, 37(2):87-91.
- [8] 王振兴. Borrmann IV 型胃癌临床病理特点及预后分析[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [9] Endo K, Sakurai M, Kusumoto E, et al. Biological significance of localized Type IV scirrhus gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(1):94-99.
- [10] Kim JI, Kim YH, Lee KH, et al. Type-specific diagnosis and evaluation of longitudinal tumor extent of borrmann type IV gastric cancer: CT versus gastroscopy[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(4):597-606.
- [11] Park MS, Ha HK, Choi BS, et al. Scirrhus gastric carcinoma: endoscopy versus upper gastrointestinal radiography[J]. *Radiology*, 2004, 231(2):421-426.
- [12] Zhang XP, Tang L, Sun YS, et al. Sandwich sign of Borrmann type 4 gastric cancer on diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2481-2486.
- [13] Ma JP, Chen JH, Cai SR, et al. Clinicopathologic features and prognostic analyses of Borrmann type IV gastric cancer[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(36):2534-2537.
- [14] Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, et al. Extended surgery left upper abdominal exenteration plus Appleby's method—for type 4 gastric carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 1997, 4(3):209-214.
- [15] Nazli O, Dericci H, Tansug T, et al. Survival analysis after surgical treatment of gastric cancer: review of 121 cases[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(74):625-629.
- [16] Sabesan A, Petrelli NJ, Bennett JJ. Outcomes of gastric cancer resections performed in a high volume community cancer center[J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(1):16-20.
- [17] Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(1):79-88.
- [18] Sun XC, Lin J, Ju AH. Treatment of borrmann type IV gastric cancer with a neoadjuvant chemotherapy combination of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil/leucovorin[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6):2096-2102.
- [19] Oshima T, Kunisaki C, Sato T, et al. Usefulness of multidisciplinary therapy combining neoadjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin and postoperative sequential chemotherapy in patients with scirrhus gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(117):1638-1642.
- [20] Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhus gastric cancer (JCOG 0002)[J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(1):37-42.
- [21] Kharashvili G, Simkova D, Bouchalova K, et al. The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and thera-

py resistance[J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14:41.

[22] Lv ZD, Wang HB, Dong Q, et al. Mesothelial cells differentiate into fibroblast-like cells under the scirrhou gastric cancer microenvironment and promote peritoneal carcinomatosis in vitro and in vivo[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 377(1/2):177-185.

[23] Miyake S, Kitajima Y, Nakamura J, et al. HIF-1 $\alpha$  is a crucial factor in the development of peritoneal dissemination via natural metastatic routes in scirrhou gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5):1431-1440.

[24] Yamaguchi H, Yoshida N, Takanashi M, et al. Stromal fibroblasts mediate extracellular matrix remodeling and invasion of scirrhou gastric carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85485.

[25] Naito Y, Sakamoto N, Oue N, et al. MicroRNA-143 regulates collagen type III expression in stromal fibroblasts of scirrhou type gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2):228-235.

(收稿日期:2015-09-03 修回日期:2015-11-16)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.040

## 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭抗病毒治疗的研究进展\*

高 莉 综述, 石小枫 $\Delta$  审核

(重庆医科大学附属第二医院病毒性肝炎研究所 400010)

[关键词] 肝功能衰竭; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗; 核苷酸类似物

[中图分类号] R512.62; R575.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0980-03

1995 年 Ohnishi 等<sup>[1]</sup>首次提出慢加急性肝衰竭(ACLF), 即慢性肝病和急性肝脏损伤同时发生。世界上不同组织对 ACLF 的定义存在差异。2009 年亚太肝病学会对 ACLF 定义<sup>[2]</sup>: 在既往诊断或者未诊断的隐匿性慢性肝病的基础上, 急性发病后 4 周内出现明显的黄疸和凝血功能障碍, 伴有腹腔积液和(或)肝性脑病, 其诊断标准是: 黄疸 [血清胆红素大于或等于 5 mg/dL(85  $\mu$ mol/L)] 且凝血功能障碍 [国际标准化比值(INR) $\geq$ 1.5], 或者凝血酶原活动度小于 40%。

### 1 ACLF 发病机制及病理生理

ACLF 指在既往诊断或隐匿性慢性肝病基础上, 由肝毒性药物或中草药、病毒感染、细菌性败血症、大量饮酒、消化道出血、手术治疗等诱因引起的急性肝功能严重受损的高死亡率疾病<sup>[3]</sup>。乙型肝炎病毒(HBV)再活动是引起 ACLF 的主要原因, HBV 再活动既可以是自发的, 也可能是隐匿性肝炎患者使用强效化学药物治疗或者免疫抑制剂而引起。虽然目前乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(ACLF-HBV)的发病机制及病理生理仍不清楚, 但越来越多的证据表明, 病毒因素<sup>[4-6]</sup>、宿主因素<sup>[7-9]</sup>, 以及它们之间的相互作用决定了 ACLF 预后。

### 2 ACLF-HBV 的抗病毒治疗

ACLF-HBV 抗病毒治疗的目的是快速降低病毒载量, 从而减少肝细胞的破坏和预防代谢失调相关的多器官功能衰竭, 从而提高患者的生存率。抗病毒治疗虽然能有效降低病毒数量, 但对于生化学指标、临床症状的改善及提高长期生存率目前存在一些争议。APAST 关于 ACLF-HBV 的防治指南中描述了 ACLF-HBV 早而迅速的抗病毒治疗的价值, 但抗病毒治疗的时间对于防治 HBV 再活动而导致的严重后果、长期治疗的耐药率仍应进一步研究。下文详细讨论抗病毒治疗。

**2.1 拉米夫定(LAM)** LAM 是较早用于 ACLF-HBV 治疗的药物, Yang 等<sup>[10]</sup>对 76 例接受 LAM 治疗及 64 例未接受 LAM 的 ACLF-HBV 患者进行了 2 年的随访研究, 结果表明:

LAM 治疗组的 2 年存活率明显高于非 LAM 治疗组(56.58% vs. 14.06%), 4 周达到完全病毒学应答者, 2 年存活率为 100.00%, 无 1 例发生耐药, 经多因素分析发现, 4 周完全病毒学应答是长期生存及不耐药的独立预测因素。Sun 等<sup>[11]</sup>研究认为 LAM 组 ACLF-HBV 患者的累积生存率高于对照组, 治疗 4 周周末期肝病模型(MELD)评分为 20~30 分, HBV-DNA 下降大于 2log 值或阴性者的死亡率明显降低。Chien 等<sup>[12]</sup>用 150.0 mg/d 的 LAM 治疗 60 例 ACLF 患者, 认为血清胆红素超过 20.00 mg/dL 之前使用 LAM 抗病毒治疗, 可以降低出现肝脏代谢失调的慢性乙型肝炎(CHB)患者的死亡率, 如果血清胆红素超过 20.00 mg/dL, LAM 的作用将大大降低。还有的研究认为, 使用 LAM 虽能一定程度上阻止肝衰竭的恶化, 但是其 5 年耐药率为 33.00%<sup>[13]</sup>。如上所述, 使用 LAM 抗病毒治疗能明显改善 ACLF-HBV 患者的预后, 但其高耐药率限制了它的应用范围。

**2.2 阿德福韦酯(ADV)** 关于 ADV 治疗 ACLF-HBV 的报道很少。曾有 2 个案例报告过, 出现 LAM 耐药后使用 ADV 抗病毒治疗未能阻止黄疸的加深和肝衰竭的恶化。因此, 不建议使用 ADV 作为治疗 ACLF-HBV 的一线药物, 而恩替卡韦(ETV)和替诺福韦(TDF)作为 LAM 耐药后的替代选择<sup>[14-15]</sup>。

**2.3 ETV** Chen 等<sup>[16]</sup>研究了 129 例由 HBV 严重急性发作引起肝脏代谢失调的患者, 其中 55 例患者服用 ETV 抗病毒治疗, 74 例未使用核苷类似物抗病毒治疗。在治疗的不同时期 ETV 均能明显降低 HBV 的复制, 但 2 个治疗组的 MELD 评分和肝功能没有明显差异。这些结果表明短期抑制 HBV 复制可能不能减缓慢性乙型肝炎病毒性肝炎向肝衰竭发展的速度。

Lai 等<sup>[17]</sup>研究了 182 例 HBeAg 阴性的 ACLF 患者, 其中 93 例口服 0.5 mg/d ETV, 89 例口服 100.0 mg/d LAM, 二者在 MELD 评分、HBV-DNA 的抑制及 3 个月死亡率方面比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗前肝衰竭程度直接影响治