

· 短篇论著 ·

经肝动脉化疗栓塞术和经肝动脉栓塞术治疗对原发性肝癌患者乙型肝炎病毒 DNA 的影响

李荣宽 诸葛宇征 李振磊

【摘要】 目的 研究经肝动脉化疗栓塞术(TACE)和经肝动脉栓塞术(TAE)对 HBsAg 阳性的原发性肝癌(PHC)患者乙型肝炎病毒(HBV)DNA 的影响并探讨其原因。方法 将44例接受 TACE 治疗的患者分为术前病毒载量正常组(A1)和异常组(A2),将19例接受 TAE 治疗患者分为术前病毒载量正常组(B1)和异常组(B2),分别观察治疗前后 HBV DNA 变化,分析不同术式对病毒激活的影响。结果 A1 组和 B1 组治疗后病毒载量转阴率差异有统计学意义($P < 0.05$);A2 组治疗前后病毒载量变化差异有统计学意义($P < 0.05$);B2 组治疗前后病毒载量变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TACE 能够激活 HBV 的复制,其原因可能为化疗药物所致。

【关键词】 化学栓塞,治疗性; 肝肿瘤; 肝炎病毒,乙型

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在 PHC 患者中约 90% 以上与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关,HBV 的活动会对 PHC 患者的肝功能存在明显影响。经肝动脉化疗栓塞术(trans catheter arterial chemoembolization, TACE)和经肝动脉栓塞术(trans catheter arterial embolization, TAE)是目前针对无法手术切除的 PHC 患者的主要治疗方法,TACE/TAE 治疗与 HBV 的激活目前仍不能明确,为进一步探讨二者关系,收集 63 例 PHC 合并乙型肝炎患者,其中 44 例行 TACE 治疗,19 例行 TAE 治疗,手术前后分别检测血清 HBV 定量,以明确 TACE/TAE 是否能够激活 HBV 的复制并进一步探讨原因。

一、资料与方法

1. 一般资料:2010 年 7 月至 2011 年 4 月 63 例由大连医科大学附属第二医院消化科和南京大学医学院附属鼓楼医院消化科收治的 HBsAg 阳性的 PHC 患者 63 例,其中男 41 例,女 22 例,平均年龄(48 ± 7)岁。入组标准:(1)符合 2001 年第八届全国肝癌学术会议制定的 PHC 临床诊断标准和分期标准^[1]且无 TACE/TAE 治疗禁忌证,观察期内未服用抗 HBV 药物;(2)均为初治患者;(3)合并肝硬化患者的肝功能均未达 Child pugh 分级 C 级且肾功能正常;(4)生存期 ≥ 3 个月。

2. 分组:将患者分为 TACE 组(A 组,44 例)和 TAE 组(B 组,19 例),其中 TAE 组为因为肝癌自发破裂出血行 TAE 止血治疗以及拒绝应用化疗药物的患者,均符合上述入组标准,并排除 TAE 方法未能止血者。每组中患者再分为 HBV DNA 正常组(A1 组和 B1 组)和 HBV DNA 异常组(A2 组和 B2 组),其中 A1 组 13 例,A2 组 31 例,B1 组 8 例,B2 组 11 例。

3. TACE 及 TAE:采用 Seldinger 改良技术,经股动脉穿刺,超选择性将导管插入肝内肿瘤供血动脉,经造影确定导管位置后注入化疗药物。化疗方案选用吡柔比星(10 mg)、奥沙利铂(50~100 mg)、5'-氟尿嘧啶(500~1000 mg)和地塞米松(5 mg),具体剂量根据患者病情决定,栓塞剂采用超液态碘化油与吡柔比星 5~10 mg 混合,根据肿瘤大小选择碘化油用量,平均为(15.0 ± 8.5)ml。进行 TAE 治疗患者不应用化疗药物,单纯给予碘化油栓塞治疗。

4. HBV DNA 检测:采用实时荧光定量 PCR 法(罗氏公司 Lightcycler PCR 扩增仪)在患者行 TACE/TAE 治疗前以及第一次治疗术后 4~8 周分别检测血清 HBV DNA,最低检出值为 2.5×10^2 copies/ml。

5. 统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件,非正态分布数据以 $M(P25, P75)$ 描述,治疗前后比较采用秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

A1 组治疗前 13 例患者病毒载量均低于最低检出值,经 TACE 治疗后有 5 例患者病毒载量超标,病毒载量转阴率为 38.46%;而 B1 组 8 例患者在接受 TAE 治疗后无一例患者病毒载量转阳,A1 组和 B1 组病毒载量转阴率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

A2 组治疗前病毒载量结果为: $300(55, 750) \times 10^2$ copies/ml,A2 组治疗后病毒载量结果为: $1200(120, 3300) \times 10^2$ copies/ml,治疗前后差异有统计学意义($z = 3.511, P = 0.000$);B2 组治疗前病毒载量结果为: $2100(230, 5500) \times 10^2$ copies/ml,B2 组治疗后病毒载量结果为: $1200(260, 2600) \times 10^2$ copies/ml,二者差异无统计学意义($z = 0.400, P = 0.689$),见表 1。

表1 HBV 载量超标患者 TACE/TAE 治疗前后病毒量变化($\times 10^2$ copies/ml)

组别		Min	P25	M	P75	Max
A2 组	治疗前	12	55	300	750	6000
	治疗后	12	120	1200	3300	25 000
B2 组	治疗前	21	230	2100	5500	23 000
	治疗后	23	260	1200	2600	21 000

三、讨论

PHC是我国常见的恶性肿瘤,其恶性程度高,死亡率在消化系统恶性肿瘤中居第三位。针对该病,手术切除是首选治疗方法,但早期肝癌一般没有临床症状,多由体检发现,一旦出现症状多为晚期,失去手术机会,TACE/TAE对PHC有较好的疗效,常作为不能手术切除的肝癌患者首选方法。TAE是通过选择性阻断肝癌的动脉血供,使肿瘤细胞缺血坏死,从而达到抗癌目的;TACE是在TAE的基础上结合化疗药物的局部高浓度灌注,达到抑制肿瘤的目的。通常认为TACE较TAE疗效更佳,有学者认为TACE是惟一可提高PHC患者生存率的非治愈性治疗方法^[2],并且是肿瘤切除后最有效的综合治疗方法^[3],但在一些情况下,如顾忌化疗药物不良反应以及肝癌结节破裂出血等情况下,TAE仍然在临床治疗中被应用。

PHC患者多伴有慢性肝炎病毒的感染,其中以HBV感染最为多见,有研究显示PHC患者HBsAg阳性率在80%以上^[4]。因为病毒的复制对PHC患者肝脏功能会产生不良影响,如转氨酶和胆红素的升高以及凝血酶原时间(PT)的延长等^[5],所以针对TACE/TAE能否导致PHC患者的HBV激活进行研究具有重要的临床意义。既往曾有研究显示肝癌患者接受介入治疗后HBV DNA水平无显著变化^[6],同时也有研究发现介入后出现HBV DNA水平升高^[7],甚至还有研究得出与之相反的结论,认为TACE能够降低肝癌患者体内HBV DNA载量^[8,9]。本研究将HBsAg阳性的PHC患者分成两组分别接受TACE和TAE治疗,在TAE组中我们发现术前HBV DNA正常的患者术后无一例病毒载量转阳,而且术前HBV DNA异常的患者术后病毒载量与术前对比差异无显著性变化,这提示TAE本身不能激活或加重PHC患者体内HBV的复制。同时,在TACE组中,无论术前HBV DNA是否异常,治疗后病毒载量均有显著性的变化,这提示TACE能够激活和加重PHC患者体内HBV的复制。综合两组数据,我们推测TACE对HBV的激活可能是其中应用的化疗药物所致,而TAE本身对肿瘤组织的栓塞,导致肿瘤组织缺血坏死对PHC患者体内的HBV不产生影响。与本结论相似,Chan等^[10]在其他肿瘤患者的治疗中也发现类似结果,有21%~53% HBsAg阳性的恶性肿瘤如乳腺癌、淋巴瘤患者全身化疗后出现HBV的激活。

有研究显示,对病毒载量超标的肝癌患者行TACE治疗同时进行抗病毒治疗能够延长患者寿命并提高其生存质量^[11-12],结合本研究结果提醒我们,在对HBsAg阳性的PHC患者进行介入(尤其是TACE)治疗前及治疗后定期检测HBV DNA是必要的,针对HBV DNA超标的患者应进行抗病毒治疗,而对于HBV DNA未超标的PHC患者,TACE术后应严密监测,一旦发现HBV被激活则立即给予相应抗病毒治疗,以期防治因HBV激活而导致肝功能进一步损伤。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 135.
- [2] Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, 25: 3848-3856.
- [3] Pastagia M, Arumugam V. Klebsiella pneumoniae liver abscesses in a public hospital in Queens, New York. *Travel Med Infect Dis*, 2008, 6: 228-233.
- [4] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 26-32.
- [5] 韩秋玉, 韦志平. 拉米夫定联合肝动脉化疗对乙肝后肝癌病人的临床治疗观察. *现代医药卫生*, 2009, 25: 984-985.
- [6] 郑勤, 何耿劲, 张全安, 等. 原发性肝癌患者病毒标志物检测及介入治疗对HBV DNA的影响. *实用临床医药杂志*, 2006, 10: 25-27.
- [7] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemolipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2004, 41: 427-435.
- [8] 徐晶, 王耀辉, 夏景林, 等. 肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者HBV DNA水平的影响. *癌症*, 2009, 28: 520-523.
- [9] 贾兴旺, 黄富登, 田亚平. 肝癌患者肝动脉化疗栓塞术前术后血清HBV载量变化研究. *军医进修学院学报*, 2010, 31: 1182-1183.
- [10] Chan KS, Yu WL, Tsai CL, et al. Pyogenic liver abscess caused by Klebsiella pneumoniae: analysis of the clinical characteristics and outcomes of 84 patients. *Chin Med J*, 2007, 120: 136-139.
- [11] 郭西萍, 刘彦威, 王婉, 等. 核苷类抗病毒治疗伴活动性肝硬化肝癌术后的临床观察. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26: 425-427.
- [12] 占国清, 谭华炳, 朱琳, 等. 抗病毒对肝动脉化疗栓塞治疗乙肝后中晚期肝癌的作用. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26: 423-424, 431.

(收稿日期: 2011-07-05)

(本文编辑: 马超)