

· 综 述 ·

乙肝肝硬化进展原发性肝癌的危险因素研究

焦娇¹, 郭意男², 章国君¹, 应玲玲¹ 综述; 叶卫江³ 审校

1.浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2.杭州市红十字会医院;

3.浙江中医药大学附属第一医院

摘要: 原发性肝癌 (PHC) 是全球导致死亡的第二大恶性肿瘤, 患病率呈逐年上升趋势, 严重危害人类健康和生命。慢性乙型肝炎 (乙肝) 被认为是 PHC 发病的独立危险因素, 已进展为肝硬化的患者 PHC 发病率更高。本文对 1990—2018 年国内外乙肝肝硬化进展为 PHC 危险因素的相关研究进行综述, 乙肝病毒 DNA 水平、乙肝表面抗原水平、乙肝 e 抗原表达状态、抗病毒治疗时间、抗病毒药物、肝硬化严重程度、谷丙转氨酶水平和家族史是乙肝肝硬化发展为 PHC 的影响因素。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 原发性肝癌; 危险因素

中图分类号: R512.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 04-0363-05

Advance in research of risk factors for hepatitis B cirrhosis progressing to primary hepatic carcinoma

JIAO Jiao*, GUO Yi-nan, ZHANG Guo-jun, YING Ling-ling, YE Wei-jiang

*First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

Abstract: Primary hepatic carcinoma (PHC) is the second leading cancer that caused death in the world. The morbidity of PHC is increasing year by year, which threaten people's lives and health. Chronic hepatitis B is considered to be an independent risk factor for PHC, and the incidence of PHC is higher in patients who have progressed to liver cirrhosis. We reviewed the domestic and abroad literatures about the risk factors for hepatitis B cirrhosis progressing to PHC from the year of 1992 to 2018, and concluded that HBV-DNA, HBsAg, HBeAg expression, antiviral treatment time, different antiviral drugs, degree of cirrhosis, alanine transaminase and family history were related to the development of PHC from cirrhosis.

Key words: Hepatitis B; Cirrhosis; Primary hepatic carcinoma; Risk factor

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是全球导致死亡的第二大恶性肿瘤^[1]。2012 年全球新发 PHC 78.2 万例, 占恶性肿瘤发病总数的 5.6%; 死亡 74.6 万, 占同期死亡总数的 9.1%。2015 年, 全球新发 PHC 85.4 万, 死亡 81 万^[2]。在亚洲, 约 2/3 的 PHC 与感染乙型肝炎 (乙肝) 病毒 (hepatitis B virus, HBV) 有关, 其中 70%~90% 的 PHC 患者存在乙肝肝硬化, 肝硬化患者 PHC 的 5 年累积发生率为 5%~30%^[3]。乙肝肝硬化进展为 PHC 的危险因素复杂, 是机体内外多种因素共同作用的结果, 相关研究获得的主要危险因素并不一致。本文对 1990—

2018 年国内外开展的相关研究报道进行综述, 重点了解病毒学特征、抗病毒治疗 (antiviral therapy, AVT)、肝硬化严重程度、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平和家族史对乙肝肝硬化进展为 PHC 的影响。

1 病毒学特征对乙肝肝硬化进展为 PHC 的影响

1.1 HBV-DNA 水平 HBV 对宿主基因的整合现象最早在 1990 年被发现。HBV 进入人体后, 其 DNA 与宿主基因逐步整合, 引起基因突变、染色体的重排和损坏, 并沉默抑癌基因或激活原癌基因, 导致肝细胞恶性转化, 促进 PHC 发生^[4-5]。持续高水平型 [HBV-DNA $\geq 10^4$ copies/mL, 且 2 次测量期间波动在 (1~2) $\log_{10}$ DNA copies/mL] HBV-DNA 是 PHC 发生

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.04.009

作者简介: 焦娇, 硕士在读, 主要从事肝病临床研究工作

通信作者: 叶卫江, E-mail: ywjzhsh@hz.com

的危险因素 ($HR=2.650$, $95\%CI: 1.061 \sim 6.617$, $P=0.037$)^[6]。这与 LIN 等^[7]的研究结果相似,高水平 HBV-DNA 是乙肝肝硬化患者发生 PHC 的危险因素 ($OR=1.99$, $95\%CI: 1.46 \sim 3.66$, $P<0.001$)。而病毒学缓解 (virological remission, VR, 即 HBV-DNA 低于检测限) 患者的 10 年 PHC 发生率明显低于无 VR 的患者 (27.78% vs. 62.24%; $P=0.0139$)^[8]。另一方面也说明,越早的核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 治疗能够越早阻止 HBV-DNA 与宿主基因的整合并且改善组织的炎症,从而降低 PHC 的发生率^[9]。

1.2 乙肝表面抗原 (HBsAg) 水平 HBsAg 是 HBV 感染的标志之一,部分研究发现 HBV 复制过程中除合成 HBV-DNA 外,可分泌大量的 HBsAg 亚病毒颗粒,HBsAg 在 HBV 感染后的疾病进展中发挥着某些特殊的作用。CHIEN 等^[10]报道,乙肝肝硬化患者 HBsAg 水平高 ($>1000 IU/mL$) 的比 HBsAg 水平低 ($<1000 IU/mL$) 的发生 PHC 的风险高 ($HR=2.64$, $95\%CI: 1.38 \sim 5.07$, $P=0.0035$)。谢龚峰等^[11]的研究表明,乙肝肝硬化组中 HBsAg $\geq 250 IU/mL$ 者占 67.5%,肝硬化合并 PHC 组中 HBsAg $\geq 250 IU/mL$ 者占 81.9%;HBsAg $\geq 250 IU/mL$ 的病例在肝硬化组与 PHC 组的比例比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$),提示高水平的 HBsAg 与 PHC 的发生密切相关。HBsAg 水平反映肝细胞内 HBV-DNA 含量或肝细胞共价环状闭合 DNA (CCC-DNA) 含量,纤维化程度越严重,肝细胞内 HBV-DNA 含量或 CCC-DNA 含量越低,HBsAg 水平越低。相关研究结果显示^[12],低水平 HBsAg 并不意味着疾病得到控制,相反,疾病有可能朝着更加严重的方向发展,如发展为肝硬化或肝癌。

1.3 乙肝 e 抗原 (HBeAg) 表达状态 多项研究表明,乙肝肝硬化患者的 HBeAg 表达状态与 PHC 的发生密切相关。我国慢性乙肝 (chronic hepatitis B, CHB) 患者多为母婴传播,由 CHB 发展至肝硬化甚至 PHC 的患者往往已经感染数十年,CHB 患者 5 年内约有 12%~25% 发展为肝硬化,肝硬化患者 5 年内约有 5%~30% 发展为 PHC^[3],大多数肝硬化患者已由 HBeAg (+) 向 HBeAg (-) 转变^[13]。高蕊等^[14]采用非匹配病例对照研究方法进行回顾性研究,结果显示:与 HBeAg (+) 相比,HBeAg (-) 是乙肝患者发展为 PHC 的危险因素 ($OR=2.718$, $P=0.0001$)。而有研究表明,HBeAg (+) 与 HBeAg (-) 的肝硬化患者相比,PHC 的发生率差异无统计

学意义 ($95\%CI: 0.8 \sim 4.17$, $P=0.149$)^[15]。中国台湾的一项 REVEAL-HBV 研究^[10]显示,与 HBeAg (-) 相比,HBeAg (+) 是乙肝肝硬化患者进展为 PHC 的危险因素 ($HR=2.85$, $95\%CI: 1.49 \sim 5.46$, $P=0.0015$)。日本的一项研究^[16]也支持此观点。出现上述不同的结论可能与下列因素有关:(1) 观察对象来自不同的国家,其感染乙肝的年龄及感染途径不同,我国以母婴传播为主,而不少日本的患者因输血而感染;(2) 与随访人群是否接受 AVT 有关,AVT 有助于 HBeAg 的血清学转换。

2 AVT 对乙肝肝硬化发展为 PHC 的影响

2.1 AVT 时间 NAs 是治疗乙肝的一线药,但只能抑制病毒复制,不能根除病毒;因此,治疗时机应该基于评估治疗的风险和效果^[17]。因健康保险规定不同,一些地区 ALT 水平正常的乙肝肝硬化患者是选择密切随访,而不是及时进行 AVT。韩国的一项研究^[18]对 1468 名乙肝肝硬化患者进行回顾性分析,发现 AVT 持续时间与 PHC 风险降低相关 ($HR=0.60$, $95\%CI: 0.57 \sim 0.64$, $P<0.001$),提示即使是 ALT 水平正常的肝硬化患者也应积极考虑及时行 AVT。SINN 等^[19]的回顾性研究也表明长期有效的 AVT 可降低乙肝肝硬化患者并发 PHC 的风险 ($OR=0.22$, $95\%CI: 0.01 \sim 0.43$, $P=0.038$)。因此,美国肝病研究学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)^[20]、欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL)^[21]和韩国肝脏研究学会 (Korean Association for the Study of the Liver, KASL)^[22]推荐对于 HBV-DNA 阳性肝硬化患者,不考虑 ALT 水平,均应及时 AVT。

2.2 抗病毒药物 目前抗乙肝病毒的药物有两大类: α 干扰素 (interferon α , IFN α) 和 NAs。国内上市的 NAs 有 5 种:拉米夫定 (lamivudine, LAM)、阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)、替比夫定 (telbivudine, LdT)、恩替卡韦 (entecavir, ETV) 和替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF)^[20]。研究表明,CHB 的 AVT 不仅可以抑制病毒复制,还可以减轻肝脏纤维化^[23],但是可以降低长期并发症(如 PHC)的风险有待观察^[24]。SUN 等^[25]的回顾性分析显示,含 ADV 的抗病毒治疗方案可降低 PHV 发生风险 ($HR=0.18$, $95\%CI: 0.07 \sim 0.45$, $P<0.05$)。LIM 等^[26]的研究采用病例对照研究,发现 ETV 虽降低了患者的死亡率和肝移植率,但并不能

降低 PHC 发生的概率。干扰素 (interferons, IFN) 是一种具有广泛生物学活性的细胞免疫因子, 最早由 Isaacs 于 1957 年研究流感病毒干扰现象时发现^[27]。临床研究显示, 应用 IFN 治疗对降低 PHC 的发生率效果优于 NAs。BONINO 等^[28] 纳入 925 例代偿期乙肝/丙肝肝硬化患者, 将接受和未接受 IFN 治疗的患者进行配对, 发现 IFN 可降低乙肝肝硬化患者进展为 PHC 的风险。IFN 可诱导免疫调节, 有效降低 TGF- β 1 和 TIMP-1 水平, 抑制肿瘤细胞生长^[29]。

3 肝硬化严重程度对乙肝肝硬化进展为 PHC 的影响

根据血清总胆红素水平、血清白蛋白、腹水、肝性脑病和凝血酶原时间, 可将肝硬化分为 child-pugh A 级 (早期)、B 级 (中期) 和 C 级 (晚期)。不同肝硬化分级和 PHC 的发病风险之间的关系还没有定论。SHIM 等^[30] 对 356 例接受 ETV 治疗的 CHB 患者资料进行回顾性分析, 结果显示晚期肝硬化患者发展为 PHC 的风险显著增加 ($HR=5.9$, $95\%CI$: $3.1 \sim 11.3$, $P < 0.01$)。肝硬化可引起门脉高压, 导致脾功能亢进, 从而引起血小板数量、形态和功能异常^[31]。一项 ANRS CO12 CirVir 队列研究分析得出, 血小板 $\leq 150 \times 10^9/L$ 是 PHC 发生的危险因素 ($HR=4.96$, $95\%CI$: $1.93 \sim 12.79$, $P=0.001$)^[32], 与 KIM 等^[33] 的研究结果基本相同 ($HR=0.993$, $95\%CI$: $0.987 \sim 0.999$, $P=0.034$)。因此, 及时了解肝硬化严重程度从而预测患者 PHC 发生风险对肝硬化患者的诊治、预防起着关键作用。

4 ALT 水平对乙肝肝硬化进展为 PHC 的影响

ALT 主要分布于肝细胞胞质, 少量分布于肝细胞线粒体。ALT 作为反映肝细胞功能常用指标, 在绝大多数肝病、肝损伤时均可见升高, 与肝损伤的程度有关^[34]。同时, ALT 异常可用于预测 PHC 的发展^[35-36]。血清 ALT 水平升高提示肝细胞活动性炎症引起的针对 HBV 的免疫反应存在。此外, 这些因素诱导肝细胞的坏死和再生, 促进 PHC 的发展^[37]。有研究表明, ALT 水平 $> 45 U/L$ 是乙肝肝硬化患者发生 PHC 的危险因素^[10,18]; 而 ALT 水平持续正常的乙肝肝硬化患者, 5 年累计 PHC 发生率持续下降^[32]。

5 家族史对乙肝肝硬化进展为 PHC 的影响

PHC 的发生发展受环境和遗传的综合影响, 是多因素、多阶段协同作用的结果^[38], 故 PHC 虽然不是遗传病, 但具有明显的家族聚集性和遗传易感性。

LI 等^[39] 研究发现, 有 HBV 感染家族史 (即父母其中一方 HBsAg 阳性) 的乙肝肝硬化患者早发型 PHC 的发病风险增加 ($OR=2.45$, $95\%CI$: $1.22 \sim 4.95$, $P=0.012$), 同时表明肝细胞癌家族史是乙肝肝硬化患者晚发型 PHC 的危险因素 ($OR=2.06$, $P < 0.05$), 故应考虑对家族史进行强化筛查。张原青等^[40] 同样研究发现肝癌家族史是乙肝肝硬化进展为 PHC 的危险因素 ($OR=2.268$, $P=0.014$)。目前认为其原因可能与以下因素有关^[39], 有肝癌家族史的患者可能对 PHC 有遗传易感性, 此类人群的遗传物质稳定性较差, 当接触到某一致癌物质后, 较容易发生突变; 或与家族中患 PHC 的成员暴露于同样的致癌因素有关。此外, 有研究发现毒物代谢酶的遗传多态性和 DNA 修复基因的遗传多态性是影响 PHC 易感性的重要因素^[41]。

6 结 语

乙肝肝硬化进展为 PHC 的危险因素包括 HBV-DNA 水平、HBsAg 水平、HBeAg 表达状态、AVT 时间、抗病毒药物、肝硬化严重程度、ALT 水平和家族史等。上述研究中, 除 BONINO 等^[28]、BRICHLER 等^[32] 的研究为前瞻性队列研究外, 大多数为回顾性病例对照研究, 少数为描述性研究; 除 LIN 等^[7]、CHIEN 等^[10] 的研究为多中心外, 大多数为单中心研究: 这些研究方法的局限性可能对研究结果产生影响。有关 HBeAg 表达状态与乙肝肝硬化进展为 PHC 的关系研究中, 不同的研究者得出相反的结论, 这可能与选择的研究对象不同和其他危险因子的相互影响有关。上述部分研究在 CHB 患者中进行了乙肝肝硬化患者的亚组分析, 样本量较少, 其结论的可靠性也受到了影响。因此, 未来仍需不断地进行多中心、大样本的队列研究, 为后期开展 PHC 的预防工作提供依据。

参考文献

- [1] LLOVET J M, ZUCMAN R J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2 (16018): 123.
- [2] 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26 (14): 2297-2301.
- [3] EL-SERAG H B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2012, 142 (6): 1264-1273.
- [4] RINGELHAN M, O'CONNOR T, PROTZER U, et al. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets [J]. J Pathol, 2015, 235 (2): 355-367.

- [5] 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.
- [6] KWON J H, CHOI J Y, JANG J W, et al. Impact of serial hepatitis B Virus DNA on hepatocellular carcinoma development in patients with liver cirrhosis [J]. *Intervirology*, 2010, 53 (2): 111-118.
- [7] LIN C W, LIN C C, MO L R, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (4): 730-735.
- [8] ZHANG W, WANG X, WANG Y, et al. Effective viral suppression is necessary to reduce hepatocellular carcinoma development in cirrhotic patients with chronic hepatitis B: results of a 10-year follow up [J]. *Medicine*, 2017, 96 (44): e8454.
- [9] LUCIFORA J, XIA Y, REISINGER F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA [J]. *Science*, 2014, 343 (6176): 1221-1228.
- [10] CHIEN J, LIU J, LEE M, et al. Risk and predictors of hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients with newly developed cirrhosis [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 31 (12): 7.
- [11] 谢龚峰, 迟晶. 乙型肝炎病毒表面抗原定量与肝癌的关系探讨 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22 (8): 812-814.
- [12] 曾达武, 董菁, 陈丽红, 等. 免疫清除期慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 水平与肝组织炎症分级及纤维化分期的关系 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20 (10): 746-750.
- [13] 杨柳青, 林国莉, 吴元凯, 等. 乙型肝炎肝硬化患者核苷 (酸) 类药物治疗期间新发肝癌的危险因素分析 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5 (1): 28-32.
- [14] 高蕊, 刘中景, 陈菲, 等. 乙型肝炎相关性原发性肝癌相关危险因素 Logistic 回归分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30 (4): 370-372.
- [15] KUROKAWA M, HIRAMATSU N, OZE T. 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.
- [16] KATO I, TOMINAGA S, IKARI A. The risk and predictive factors for developing liver cancer among patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1992, 22 (4): 278-285.
- [17] TREPO C, CHAN H L, LOK A. Hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2014 (384): 2053-2063.
- [18] LEE J, SINN D H, KIM J H, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated hbv dna levels according to serum aminotransferase levels [J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2015, 30 (11): 1618-1624.
- [19] SINN D H, LEE J, GOO J, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (3): 694-701.
- [20] TERRAULT N A, LOK A S, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (4): 1560-1599.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (2): 370-398.
- [22] LEE J I, KIM Y S, et al. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis B [J]. *Clinical and molecular hepatology*, 2016, 22 (1): 76-139.
- [23] DELANEY W E. Progress in the treatment of chronic hepatitis B: long-term experience with adefovir dipivoxil [J]. *Journal of Antimicrob Chemother*, 2007, 59 (5): 827-832.
- [24] ZHANG Q Q, AN X, LIU Y H, et al. Long-term nucleos (t) ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: a meta-analysis [J]. *Journal of Hepatology*, 2011, 8 (1): 1-11.
- [25] SUN J, LI Y E, WANG Y N, et al. Comparison of anti-HBV regimen with or without adefovir on hepatocellular carcinoma development of chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis: a retrospective cohort study [J]. *Infectious Agents and Cancer*, 2018, 13 (1): 17.
- [26] LIM Y S, HAN S, HEO N Y, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir/lamivudine [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (1): 152-161.
- [27] COMELL R C, GREENWAY H T, TUCKER S B, et al. Intraleisional interferon therapy for basal cell carcinoma [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23 (4): 694-700.
- [28] BONINO F, OLIVERI F, COLOMBATTO P, et al. Impact of interferon- α therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: results of an international survey [J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 1997, 4 (S2): 79-82.
- [29] HUANG K W, HUANG Y C, TAI K F, et al. Dual therapeutic effects of Interferon- α gene therapy in a rat hepatocellular carcinoma model with liver cirrhosis [J]. *Molecular Therapy*, 2008, 16 (10): 1681-1687.
- [30] SHIM J J, OH C H, KIM J W, et al. Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017, 52 (9): 1-8.
- [31] 邵帅. 血清前白蛋白、总胆汁酸、凝血指标、血小板参数联合检测在肝硬化患者中的相关性分析 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15 (19): 114.
- [32] BRICHLER S, NAHON P, ZOULIM F, et al. Non-virological factors are drivers of hepatocellular carcinoma in viro-suppressed hepatitis B cirrhosis: results of ANRS CO12 CirVir cohort [J]. *J Viral Hepat*, 2019: 1-13.
- [33] KIM E J, YEON J E, KWON O S, et al. Rapid alanine aminotransferase normalization with entecavir and hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-associated cirrhosis [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62 (3): 808-816.
- [34] ZECHINI B, PASQUAZZI C, ACETI A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in