

乙型肝炎继发肝癌患者TACE术围术期使用恩替卡韦的临床观察

胡兴龙*,王胜智,康志龙,吴敏良,李志伟*(解放军第302医院普通外科,北京 100039)

中图分类号 R511 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0246-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.29

摘要 目的:观察乙型肝炎(以下简称“乙肝”)继发肝癌患者肝动脉化疗栓塞(TACE)术围术期使用恩替卡韦辅助治疗的临床疗效及安全性。方法:选取我院2012年6月—2013年6月拟行TACE术的乙肝继发肝癌患者130例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。对照组患者给予TACE术治疗,化疗药物方案为氟尿嘧啶注射液20 mL+盐酸表柔比星注射液10 mL加入0.9%氯化钠注射液500 mL,ivgtt;观察组患者在TACE术前1周开始给予马来酸恩替卡韦片0.5 mg,po,qd,连续治疗12个月。比较两组患者临床疗效、甲胎蛋白(AFP)水平、乙肝病毒(HBV)DNA定量、丙氨酸转氨酶(ALT)水平、日常生活质量评分和生存率,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者AFP水平、HBV-DNA定量、ALT水平和日常生活质量评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组(41.54% vs. 20.00%),AFP水平、HBV-DNA定量和ALT水平明显低于对照组,日常生活质量评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者随访1、2、3年的生存率均明显高于对照组(分别为75.38% vs. 52.31%、53.85% vs. 29.23%、32.31% vs. 15.38%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:乙肝继发肝癌患者TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗可有效控制患者疾病进展,保护肝功能,提高日常生活质量,并有助于提高总生存率,且安全性好。

关键词 肝动脉化疗栓塞术;恩替卡韦;乙型肝炎;肝癌;肝功能

Clinical Observation of the Application of Entecavir in Hepatitis B Secondary Liver Cancer during Perioperative Period of TACE

HU Xinglong, WANG Shengzhi, KANG Zhilong, WU Minliang, LI Zhiwei (Dept. of General Surgery, No.302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of entecavir in adjunctive treatment of hepatitis B secondary liver cancer during perioperative period of transcatheter arterial chemoembolization (TACE). METHODS: 130 patients from our hospital during Jun. 2012 to Jun. 2013 with hepatitis B secondary liver cancer undergoing TACE were selected and divided into control group and observation group according to random number table, with 65 cases in each group. Control group received TACE. Fluorouracil injection 20 mL+Epirubicin hydrochloride injection 10 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 500 mL, ivgtt. Observation group was given Entecavir maleate tablet 0.5 mg, po, qd, since 1 week before TACE, for 12 months. Clinical efficacy, the levels of AFP, ALT and HBV-DNA, daily life quality score and survival rate were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of AFP, HBV-DNA and ALT, daily life quality score between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, total effective rate of observation group was significantly higher than control group (41.54% vs. 20.00%), AFP level, HBV-DNA quantitative and ALT level were significantly lower than control group, daily life quality score was significantly higher than control group, differences were statistically significant ($P<0.05$). The survival rates of observation group were significantly higher than control group (75.38% vs. 52.31%, 53.85% vs. 29.23%, 32.31% vs. 15.38%), differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was compared between two groups, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Conclusion: For hepatitis B secondary liver cancer patients, the application of entecavir during the perioperative period of TACE can effectively control the progression of the disease, protect liver function, improve the quality of life, and help to improve the overall survival rate, and the safety is good.

- [8] Leśniak M, Bak T, Czepiel W, et al. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(4):356-363.
- [9] Lee JH, Oh E, Oh MS, et al. Highly variable blood pressure as a predictor of poor cognitive outcome in patients with acute lacunar infarction[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2014, 27(4):189-198.
- [10] 赵新春,邢效如,台立稳.丁苯酚软胶囊联合奥拉西坦注射液对血管性痴呆病人认知功能的影响及安全性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(14):11-12.
- [11] Wang L, Li Z, Zhang X, et al. Protective effect of shikonin in experimental ischemic stroke: attenuated TLR4, p38MAPK, NF- κ B, TNF- α and MMP-9 expression, up-regulated claudin-5 expression, ameliorated BBB permeability[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1):97-106.
- [12] Zhang H, Kang T, Li L, et al. Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum NSE, S-100B and endothelin[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3):216-221.
- [13] Nakayama T. Genetic polymorphisms of prostacyclin synthase gene and cardiovascular disease[J]. *Int Angiol*, 2010, 29(Suppl 2):33-42.
- [14] 王洪海,钟池,胡鸣一,等.急性脑梗死合并2型糖尿病患者微栓子与血清基质金属蛋白酶-9的关系[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(8):41-45.
- [15] Pigatto PD, Ronchi A, Pontillo M, et al. Serum neuron-specific enolase in lead-exposed individuals[J]. *Int J Occup Environ Med*, 2016, 7(1):58-60.
- [16] Zhang Y, Feng W, Yan CZ, et al. The changes of vascular active substances in pulmonary embolism rats and a comparative study of anticoagulant drugs[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 31(2):178-181, 185.

* 主治医师。研究方向:肝胆疾病和肛门疾病的诊治。电话:010-83668052。E-mail:1499508548@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:肝胆疾病和门静脉高压的诊治。电话:010-83668052。E-mail:lizhiwqei1967@sina.com

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-12-01)

(编辑:陶婷婷)

cantly higher than that of control group (41.54% vs. 20.00%), the levels of AFP, HBV-DNA and ALT in observation group were significantly lower than in control group, daily life quality score of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The survival rate of 1, 2, 3 years follow-up in observation group were significantly higher than control group (75.38% vs. 52.31%、53.85% vs. 29.23%、32.31% vs. 15.38%, respectively), with statistically significance ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: For patients with hepatitis B secondary liver cancer, entecavir adjunctive treatment of during perioperative period of TACE can effectively control disease progression, protects the liver function, improves the quality of daily life and is helpful to extend the overall survival rate with good safety.

KEYWORDS Transcatheter arterial chemoembolization; Entecavir; Hepatitis B; Liver cancer; Liver function

原发性肝癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率居恶性肿瘤第5位,全球每年约有50万~55万例的新增患者;我国每年因原发性肝癌病死患者占全球该项疾病病死患者的50%以上,而其中超过90%的患者继发于乙型肝炎(以下简称“乙肝”)病毒(HBV)感染^[1]。原发性肝癌早期病情隐匿,大部分患者确诊时已进入中晚期,可行手术根治比例不足30%^[1]。目前,对于无法手术治疗的原发性肝癌患者推荐采用肝动脉化疗栓塞(TACE)术控制疾病进展,延长生存时间^[2]。远期的随访研究显示,导致行TACE术患者死亡的主要原因为肝功能衰竭和局部复发,而HBV-DNA持续复制和长期肝脏炎症状态被认为在原发性肝癌复发进程中发挥着关键作用,故针对行TACE术患者进行有效的抗HBV治疗被认为是一种适当的治疗方案^[3]。本研究观察了TACE围术期使用恩替卡韦辅助治疗乙肝继发肝癌患者的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《原发性肝病规范化诊治的专家共识》中原发性肝癌的诊断标准^[4]者;(2)血清乙肝表面抗原(HBsAg)阳性;(3)HBV-DNA计数 $\geq 1.78 \times 10^3$ IU/L;(4)具有可测量的肝癌病灶;(5)不具有手术切除适应证;(6)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况 Zubrod (ZPS)评分为0~2分。

排除标准:(1)肝外转移者;(2)入组前进行化疗者;(3)凝血功能障碍者;(4)合并血液系统疾病者;(5)合并精神系统疾病者;(6)合并重要脏器功能障碍者;(7)临床资料不全者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取我院2012年6月—2013年6月收治的乙肝继发肝癌患者130例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。两组患者的性别、年龄、合并疾病、肿瘤直径和肝功能(Child-Pugh)分级等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)										
组别	n	性别,例		年龄,岁	合并疾病,例		肿瘤直径,cm		Child-Pugh 分级,例	
		男	女		肝硬化	门静脉癌栓	<5	≥ 5	A级	B级
对照组	65	52	13	46.74 $\pm$ 5.20	55	24	47	18	50	15
观察组	65	54	11	47.02 $\pm$ 5.27	51	22	50	15	47	18

1.3 治疗方法

对照组患者给予TACE术治疗:术前通过腹部增强CT和腹部超声观察患者门静脉有无血栓或癌栓,经右侧股动脉穿刺插管造影明确肿瘤供血动脉情况,了解肿瘤大小、位置、数目和染色情况,选择肿瘤供血动脉并行化疗药物灌注,染色明显的肿瘤组织采用碘化油进行栓塞。化疗方案为氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,批准文号:国药准字H12020959,规格:0.25 g:10 mL)20 mL+盐酸表柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20041211,规格:10 mg:5 mL)10 mL加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,ivgtt。观察组患者在上述TACE术前1周开始给予马来酸恩替卡韦片(江苏正大天晴药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20120039,规格:0.5 mg)0.5 mg,po,qd,连续治疗12个月。

1.4 观察指标和临床疗效判定标准

(1)依据《肿瘤内科诊疗常规》^[5]中实体瘤的疗效评价标准(RECIST)判定两组患者的近期疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD):①病灶完全消失,且维持时间 >4 周为CR;②病灶体积缩小 $\geq 50\%$,且维持时间 >4 周,未发现新病灶为PR;③病灶体积缩小 $<50\%$ 或增大 $\leq 25\%$,未发现新病灶为SD;④病灶体积增大 $>25\%$ 或发现新病灶为PD。总有效=CR+PR。(2)采用罗氏COBAS-E602型全自动生化分析仪检测两组患者的甲胎蛋白(AFP)和丙氨酸转氨酶(ALT),采用罗氏LC-480实时荧光定量聚合酶链(PCR)仪检测两组患者血清HBV-DNA定量。(3)采用癌症患者生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)评价两组患者日常生活质量评分,包括躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能等项目,以及疲倦、失眠、食欲减退、气促、疼

痛、恶心呕吐、便秘和腹泻等症状评分,分值越高表示患者的日常生活质量越佳以总分计。(4)随访记录治疗后1、2、3年患者的生存情况。(5)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者治疗总有效率(41.54%)显著高于对照组(20.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者近期疗效比较见表2。

2.2 两组患者治疗前后AFP、HBV-DNA和ALT水平比较

表3 两组患者治疗前后AFP、HBV-DNA和ALT水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the levels of AFP, HBV-DNA and ALT between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP, $\mu\text{g/L}$		HBV-DNA, IU/L		ALT, U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	286.86 $\pm$ 31.40	203.01 $\pm$ 24.78*	3.62 $\pm$ 0.28	1.57 $\pm$ 0.25*	69.45 $\pm$ 16.56	57.15 $\pm$ 13.55
观察组	65	283.72 $\pm$ 30.56	171.64 $\pm$ 18.35**	3.57 $\pm$ 0.26	0.62 $\pm$ 0.10**	69.22 $\pm$ 16.45	43.96 $\pm$ 8.71**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后日常生活质量评分比较

治疗前,两组患者日常生活质量评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者日常生活质量评分均明显升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后日常生活质量评分比较见表4。

表4 两组患者治疗前后日常生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of daily life quality score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	65	57.51 $\pm$ 9.05	65.19 $\pm$ 12.44*
观察组	65	57.84 $\pm$ 9.14	70.63 $\pm$ 15.86**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 两组患者生存率比较

观察组患者随访1、2、3年的生存率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者生存率比较见表5。

2.5 不良反应

两组患者的药品不良反应主要表现为消化道反应和骨髓抑制,其发生率组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较见表6。

3 讨论

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	65	5(7.69)	8(12.31)	33(50.77)	19(29.23)	13(20.00)
观察组	65	10(15.38)	17(26.15)	28(43.08)	10(15.38)	27(41.54)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

治疗前,两组患者AFP、HBV-DNA和ALT水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者AFP和HBV-DNA水平明显降低,观察组患者AFP、HBV-DNA和ALT水平明显降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者AFP、HBV-DNA和ALT水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后AFP、HBV-DNA和ALT水平比较见表3。

表5 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of survival rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	随访1年	随访2年	随访3年
对照组	65	34(52.31)	19(29.23)	10(15.38)
观察组	65	49(75.38)*	35(53.85)*	21(32.31)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

表6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	消化道反应	骨髓抑制
对照组	65	26(40.00)	22(33.85)
观察组	65	23(35.38)	20(30.77)

原发性肝癌早期推荐进行手术切除治疗,但超过60%的患者确诊时已进展至中晚期,失去了手术根治的可能性^[6],且中晚期原发性肝癌患者行局部或全身化疗的效果欠佳^[7]。近年来,TACE术已成为无法行手术切除治疗的原发性肝癌患者的首选治疗方案,通过针对性阻断肝癌病灶供血,诱发肿瘤细胞缺血凋亡,且对周围正常肝脏组织血供无明显影响;同时,高浓度抗肿瘤药物置入病灶内可对肿瘤细胞发挥杀伤效应,延缓或阻滞肿瘤细胞增殖和转移进程。潘雪峰等^[8]的研究显示,中晚期原发性肝癌患者行TACE术后的生存时间可延长7~10个月。

HBV感染是乙肝继发肝癌发生的主要始动因素之一,我国慢性乙肝人群中约20%~25%的患者在70岁之前可进展至原发性肝癌^[9]。合并HBV感染原发性肝癌患者行TACE术治疗可对机体免疫系统发挥抑制作用,激活HBV复制增殖能力,进一步加重肝组织的损伤程度;而TACE术后患者血清胆红素水平升高可提高HBsAg阴性患者HBV感染的再激活几率,加重肝组织损伤,严重者甚至出现肝功能衰竭,且生存时间明显缩短^[10]。随着机体HBV-DNA水平提高,原发性肝癌患者病死率呈增长趋势,而HBV高复制活性与肝功能衰竭、消化道出血等可能导致患者死亡的危险因素呈相关性,且原发性肝癌患者术后HBV-DNA的高水平亦可导致肝功能损伤加重和远期复发风险的显著上升^[10-11]。目前,学者们普遍认可行TACE术的乙肝继发肝癌患者应给予抗HBV的治疗方式。恩替卡韦是一种经典的核苷类抗HBV药物,可快速、有效地抑制HBV-DNA复制,降低肝细胞炎症反应水平,加快肝组织损伤修复进程。恩替卡韦治疗乙肝继发肝癌患者的主要作用机制为针对性地结合HBV-DNA聚合酶反转录活性位点,干扰HBV-DNA合成及病毒复制进程^[12]。Lok AS^[13]的研究显示,恩替卡韦可有效降低乙肝继发肝癌患者的HBV-DNA载量,提高ALT复常率。

本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,治疗后的AFP、HBV-DNA和ALT水平均明显低于对照组,提示TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗乙肝继发肝癌,患者在抑制病毒复制和促进肝功能恢复等方面具有明显优势。观察组患者治疗后的日常生活质量评分明显高于对照组,提示TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗乙肝继发肝癌,有助于改善患者的身心功能,提高其生活质量,这可能与该方案在延缓肿瘤病情进展、保护肝功能方面具有的优势有关。同时,观察组患者随访1、2、3年的生存率均明显高于对照组,可见TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗乙肝继发肝癌,能够明显提高患者生存率、改善临床预后,与Xiang YF等^[14]的研究结论一致。两组患者的不良反应发生情况差异无统计学意义,可见恩替卡韦并未增加药品不良反应,安全性好。

综上所述,TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗乙肝继发肝癌,可有效控制患者疾病进展,保护肝功能,提高日常生活质量,并有助于提高总生存率,且安全性好。但本研究仍存在部分局限性,所得结论有待扩大样本量的多中心对照研究加以证实。

参考文献

[1] 杨广辉,刘立民,韩正祥,等.经导管肝动脉化疗栓塞联合

经皮穿刺微波凝固治疗对原发性肝癌患者Th22细胞数量和功能的影响[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2015,5(2):81-85.

[2] 张呈,陈昌南,林云笑,等.替吉奥联合经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2014,30(1):55-57.

[3] Huang G, Lai ECH, Lau WY, *et al.* Posthepatectomy HBV reactivation in Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with pre-operative low HBV-DNA levels[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(3):490-505.

[4] 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专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌组.原发性肝病规范化诊治的专家共识[J].肿瘤,2009,29(4):295-304.

[5] 北京协和医院.肿瘤内科诊疗常规[M].北京:人民卫生出版社,2012:36-37.

[6] 乔彬彬,虞希祥,王舒婷.TACE术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J].介入放射学杂志,2015,24(4):349-353.

[7] 姚征,姚庆华,陈玉堂,等.动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗无法手术的原发性肝癌[J].肝胆胰外科杂志,2015,27(3):180-183.

[8] 潘雪峰,郑国宝,邢红雨,等.肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的临床观察[J].肿瘤学杂志,2015,21(4):311-315.

[9] 平世民,关丽霞,王礼.射频消融联合肝动脉化疗栓塞与单纯肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的对比研究[J].中国药物与临床,2015,15(7):994-996.

[10] 郭宏华,晁阳,李岩,等.抗病毒治疗对乙型肝炎相关原发性肝癌患者生活质量及预后的影响[J].肝脏,2012,17(2):83-86.

[11] Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1):399-408.

[12] Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):442-450.

[13] Lok AS. Does antiviral therapy prevent recurrence of Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative liver resection? Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA*, 2012, 308(18):1922-1924.

[14] Xiang YF, Peng H. Mechanism of oxidative stress and complement in the pathogenesis of age-related macular degeneration[J]. *Int Eye Sci*, 2013, 13(8):1579-1582.

(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2016-11-10)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅