

· 论 著 ·

乙型和丙型肝炎病毒感染与原发性肝癌术后 预后的相关性

付广双, 张晶芬, 袁静, 王立红

吉林大学第四医院感染科, 吉林 长春 130011

摘要: **目的** 探讨影响原发性肝癌(primary liver cancer, PHC)术后预后的相关危险因素,为临床防治提供参考。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 2 月收治的行手术治疗的 50 例 PHC 患者的临床资料,对所有患者进行跟踪随访,采用 Kaplan-Meier 分析法分析生存率,用单因素分析法分析影响术后复发及生存率的有关因素,对有统计学意义的单因素进行 Cox 比例风险模型分析。**结果** 50 例患者术后 2 年复发率 72.0%; 2 年生存率 52.0%。单因素分析结果显示,患者术后 2 年复发率和 2 年存活率与乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)/丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA)载量、肿瘤包膜、肝硬化、甲胎蛋白水平、肿瘤数目、病毒感染持续时间、嗜酒史、Child-Pugh 肝功能分级、卫星灶、肿瘤大小有相关性,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); Cox 比例风险模型分析显示, HBV DNA/HCV RNA 载量($\beta = 2.3521$, $P = 0.001$)、有无卫星灶($\beta = 2.0836$, $P = 0.001$)、感染持续时间($\beta = 1.5690$, $P = 0.013$)和肿瘤数目($\beta = 1.1284$, $P = 0.026$)为 PHC 术后预后的独立影响因素。**结论** HBV DNA/HCV RNA 载量大、有卫星灶、感染持续时间长和肿瘤数目多的 PHC 患者术后预后较差。

关键词: 原发性肝癌; 乙型肝炎病毒(HBV); 丙型肝炎病毒(HCV); HBV DNA/HCV RNA 载量; 卫星灶; 危险因素; 预后; 复发率; 生存率

中图分类号: R 735.7 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)11-1433-03

Relationship between HBV/HCV infection and postoperative prognosis of primary liver cancer

FU Guang-shuang, ZHANG Jing-fen, YUAN Jing, WANG Li-hong

Department of Infectious Diseases, Fourth Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130011, China

Abstract: Objective To explore the related risk factors influencing postoperative prognosis of primary hepatocellular cancer(PHC) in order to provide reference for clinical prevention and treatment. **Methods** The data of fifty patients with PHC, who had history of hepatitis-B virus infection or hepatitis-C virus infection and treated by surgery from January 2008 to February 2013, were retrospectively analyzed. All patients were followed up after operation. Survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method. The single factor analysis was used to analyze the factors influencing recurrence and survival after surgery, then taking the factors with statistical significance as the independent variables, the Cox proportional hazards model analysis was further performed. **Results** The 2-year recurrence rate was 72.0% (36/50), and the 2-year survival rate was 52.0% (26/50). Single factor analysis showed that the postoperative 2-year recurrence rate and survival rate were closely related to HBV DNA/HCV RNA loads, tumor capsule, hepatocirrhosis, alpha-fetoprotein (AFP) level, tumor number, virus infection duration, dipsomania history, liver function classification of Child-Pugh, satellite foci, tumor size ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Cox proportional hazards model analysis showed that the independent risk factors influencing postoperative prognosis of PHC were HBV DNA load/HCV RNA load ($\beta = 2.3521$, $P = 0.001$), satellite foci ($\beta = 2.0836$, $P = 0.001$), virus infection duration ($\beta = 1.5690$, $P = 0.013$) and tumor number ($\beta = 1.1284$, $P = 0.026$). **Conclusion** The poor postoperative prognosis of PHC was associated with large HBV DNA/HCV RNA loads, existing satellite foci, long time of virus infection and multiple tumors.

Key words: Primary liver cancer; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; HBV DNA load; /HCV RNA load; Satellite foci; Risk factors; Prognosis; Recurrence rate; Survival rate

根治性切除术仍然是治疗原发性肝癌(primary liver cancer, PHC)最有效的方法^[1]。在我国,大部分 PHC 继发于肝炎肝硬化,其术后 5 年复发率高达 50%~80%^[2]。分析影响肝癌切除术后复发及预后的相关因素,对术后制定治疗措施、评估病情及预防复发具有重要的临床意义^[3]。本研究通过建立 Cox 比例风险模型,探讨 PHC 切除术后影响复发及预后的主要危险因素,为最大限度改善 PHC 患者的生存率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集吉林大学第四医院 2008 年 1 月至 2013 年 2 月期间收治的、进行手术治疗的初治 PHC 患者 50 例的临床资料进行回顾性分析。所有患者均有肝炎感染背景,乙型肝炎病毒感染 42 例,丙型肝炎病毒感染 8 例,其中合并肝硬化 39 例;男 32 例,女 18 例;年龄 32~76(52.9±4.2)岁;小肝癌 7 例,大肝癌 31 例,巨大肝癌 12 例;进行肝癌根治性切除 45 例,姑息性手术 5 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 21 例,B 级 29 例。排除标准:合并有严重心、肝、肾及内分泌功能不全者,合并有其他部位的恶性肿

瘤,临床资料不全者。

1.2 方法 所有患者采用门诊复查或住院的方式进行随访。术后每 3 个月进行常规腹部彩超、X 线胸片、甲胎蛋白(AFP)及乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)/丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA)载量检查,对可疑复发患者行 CT、MRI 或肝动脉造影检查以进一步确诊。术后总体生存率分析以患者死亡作为终点事件,生存时间以月计算,生存时间以手术日至患者死亡或末次随访所获得的截尾时间为准。随访工作截止于 2013 年 5 月。

1.3 统计学分析 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;二分类变量用频数和率表示,采用 χ^2 检验进行单因素分析;对有统计学意义的单因素变量再进行 Cox 比例风险模型分析;累积生存率计算采用 Kaplan-Meier 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 PHC 预后的单因素分析 对 50 例 PHC 患者术后进行定期随访,分析临床病例资料与患者术后复发率和生存率的关系。50 例患者术后 2 年复发

表 1 影响 50 例 PHC 患者预后的单因素分析 例(%)

项目	例数	2 年复发率	χ^2 值	P 值	2 年生存率	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<60	36	28(77.8)	1.2285	20(55.6)	0.6512	>0.05
	≥60	14	8(57.1)				
性别	男	32	23(71.9)	0.007	15(46.9)	0.9354	>0.05
	女	18	13(72.2)				
HBV DNA/HCV RNA 载量(拷贝/ml)	>1000	31	29(93.6)	18.7896	11(35.5)	8.9156	<0.01
	≤1000	19	7(36.8)				
肿瘤包膜	有	21	11(52.4)	6.9168	15(71.4)	5.4156	<0.05
	无	29	25(86.2)				
肝硬化	有	42	34(81.0)	7.8447	18(42.9)	6.6509	<0.01
	无	8	2(25.0)				
合并食管静脉曲张	有	26	20(76.9)	0.6512	15(57.7)	0.7032	>0.05
	无	24	16(66.7)				
AFP(μg/L)	>400	31	29(93.6)	18.7896	20(64.5)	5.1200	<0.05
	≤400	19	7(36.8)				
肿瘤数目	单发	24	14(58.3)	4.2760	19(79.2)	13.6470	<0.01
	多发	26	22(84.6)				
根治方式	解剖性切除	35	28(80.0)	2.4991	17(48.6)	0.5495	>0.05
	不规则切除	15	8(53.3)				
病毒感染持续时间(年)	>10	41	35(85.4)	16.6691	25(61.0)	5.4898	<0.05
	≤10	9	1(11.1)				
嗜酒史	有	28	25(89.3)	9.4317	22(78.6)	18.0007	<0.05
	无	22	11(50.0)				
家族史	有	11	8(72.7)	0.1020	8(72.7)	2.4272	>0.05
	无	39	28(71.8)				
Child-Pugh 分级	A	21	19(90.5)	6.1309	15(71.4)	5.4756	<0.05
	B	29	17(58.6)				
卫星灶	有	14	14(100.0)	5.7557	12(85.7)	8.8548	<0.05
	无	36	22(61.1)				
肿瘤大小(cm)	>5	32	28(87.5)	10.5930	20(62.5)	3.9263	<0.05
	≤5	18	8(44.4)				

表 2 影响 50 例 PHC 术后预后的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P 值	OR	OR(95% CI)	
						Lower	Upper
HBVDNA/HCV RNA 载量(拷贝/ml)	2.3521	0.325	11.259	0.001	5.254	4.762	5.998
有无卫星灶	2.0836	0.397	9.584	0.001	4.596	3.929	5.127
感染持续时间	1.5690	0.5956	6.581	0.013	2.985	2.532	3.422
肿瘤数目	1.1284	0.6289	5.694	0.026	2.105	1.665	2.628

36 例, 复发率 72.0%; 2 年生存 26 例, 生存率 52.0%。单因素分析显示, 患者 2 年复发率和 2 年生存率与 HBV DNA/HCV RNA 载量、肿瘤包膜、肝硬化、AFP、肿瘤数目、病毒感染持续时间、嗜酒史、Child-Pugh 肝功能分级、卫星灶、肿瘤大小有关($P < 0.05$, $P < 0.01$), 与年龄、性别、合并食管静脉曲张、根治方式及家族史无相关性(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 影响 PHC 预后的多因素分析 将以上有统计学意义的 10 个变量, 应用 Cox 比例风险模型, 采用向前逐步回归(Conditional LR)法筛选出 HBV DNA/HCV RNA 载量大、有卫星灶、病毒感染持续时间长和肿瘤数目多为影响 PHC 预后的独立危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

3 讨论

大量研究已证实, 肝炎病毒尤其乙型和丙型肝炎病毒感染是引起 PHG 的主要病因, 肝癌患者术后预后差与肝癌切除术后复发密切相关^[4-5]。研究显示, 肿瘤复发多为癌细胞发生肝内外播散或在肝硬化的基础上出现一个新的病灶即非同步多中心癌变^[5-6]。有资料显示, 肝癌手术后 6 个月内的复发, 多与术后残留病灶继续生长有关; 6 个月至 2 年内的复发多为原发灶的播散。由于肝内存在微小癌灶, 肉眼或影像学检查难以发现。2 年以后肿瘤复发以再发癌居多。复发时间的早晚直接影响患者的生存率^[7-8]。

本研究通过单因素及多因素分析结果显示, HBV DNA/HCV RNA 载量大、有卫星灶、感染持续时间长和肿瘤数目多为影响 PHC 预后的独立危险因素, 与相关研究结果一致^[9-11]。根据复发的危险因素可以选择有效预防措施, 本研究显示血清肝炎病毒的高复制与肝癌术后复发密切相关, 针对肝炎病毒患者的高复制状态, 术后应加强相应治疗, 实践证明, 术后定期复查 HBV DNA/HCV RNA 载量, 及时给予抗病毒及生物治疗, 可明显延缓肿瘤的复发时间^[12]。针对合并有卫星灶及多发肿瘤患者, 术后积极行经肝动脉化疗栓塞术可有效清除和抑制残余的癌灶。

综上所述, 对 PHC 术后预后相关因素进行深入研究, 根据复发的危险因素选择有效的针对性措施, 对减少肿瘤复发、评估预后提供指导、提高患者的生存率以及改善患者的不良预后具有重要的理论和现实意义。

参考文献

- [1] 许戈良, 刘文斌, 李建生, 等. 位于 7 或 8 段肝癌手术切除效果分析[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(6): 498-501.
- [2] 颜见, 潘楚芝, 姚志成, 等. 肝癌家族史对原发性肝癌患者手术治疗预后的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(10): 798-801.
- [3] Nanashima A, Abo T, Nonaka T, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection: are elderly patients suitable for surgery? [J]. J Surg Oncol, 2011, 104(3): 284-291.
- [4] Maeda T, Shimada M, Harimoto N, et al. Prognosis of early hepatocellular carcinoma after hepatic resection [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(85): 1428-1432.
- [5] Guo X, Chen M, Ding L, et al. Application of Cox model in coagulation function in patients with primary liver cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(106): 326-330.
- [6] Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Risk factors of poor prognosis and portal vein tumor thrombosis after curative resection of solitary hepatocellular carcinoma [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(1): 68-73.
- [7] 曾钦, 董忠谊, 邹金金, 等. 肝癌乙型肝炎病毒感染患者术后预后的多因素分析[J]. 广东医学, 2011, 32(20): 2651-2654.
- [8] 阎涛, 赵建军, 毕新宇, 等. 肝细胞肝癌术后预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(1): 54-58.
- [9] Lee JH, Choi MS, Gwak GY, et al. Clinicopathologic characteristics and long-term prognosis of scirrhous hepatocellular carcinoma [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(6): 1698-1707.
- [10] Jing-Dong L, Yun-Hong T, Kanduri HK, et al. Prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(110/111): 1708-1712.
- [11] Han YF, Zhao J, Ma LY, et al. Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(38): 4258-4270.
- [12] 田云鸿, 李敬东, 赵国刚, 等. 解剖性切除对 ≤ 5 cm 肝癌预后影响的 Meta 分析[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(4): 310-313.