

## ·综述 General review·

## 原发性肝癌行 TACE 术后对乙型肝炎病毒影响

尹芝兰, 肖恩华

**【摘要】** 原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,具有早期症状不明显、发展速度快、预后差等特点。患者有临床症状时大多已属中、晚期,临床中,经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是对失去手术机会的中晚期肝癌患者的首选方法之一。对乙型肝炎病毒(HBV)感染相关的原发性肝癌患者,TACE 术是否能引起 HBV 激活,国内外学者对此的相关报道并未统一,本文就乙型肝炎相关性肝癌 TACE 术后对 HBV 激活影响的研究作一综述。

**【关键词】** 肝细胞癌;经导管动脉化疗栓塞术;乙型肝炎病毒

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-12-1114-03

**The influence of TACE for primary hepatocellular carcinoma on hepatitis B virus** YIN Zhi-lan, XIAO En-hua. Department of Radiology, the Second Xiangya Hospital, Zhongnan University, Changsha, Hunan Province 410011, China

Corresponding author: XIAO En-hua, E-mail: cjr.xiaoenhua@vip.163.com

**【Abstract】** Primary hepatocellular carcinoma (HCC) has been one of the most common malignant tumors in China. At its early stage HCC shows no obvious clinical symptoms or signs, nevertheless, the disease is rapidly progressive usually with a poor prognosis. In most cases, the disease is fairly far advanced once the patient develops symptoms. Clinically, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has been one of the treatments of first choice for patients with advanced HCC who have lost the opportunity of radical surgery. The occurrence of HCC is somewhat related to the infection of hepatitis B virus (HBV). With respect to whether or not HBV can be reactivated after TACE, the research workers, both at home and abroad, have different point of views. This paper aims to make a brief review about the influence of TACE on the reactivation of HBV in patients with HBV-related HCC. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 1114-1116)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; hepatitis B virus

原发性肝癌早期症状不明显,患者就诊时大多已属中、晚期,失去了根治切除机会。临床中,失去手术机会的肝癌患者大多采用非根治性疗法,其中 TACE 术是对中晚期肝癌首选疗法之一,尤其对原发性肝癌伴随乙型肝炎病毒(HBV)感染的患者。研究认为,术前高血清 HBVDNA 载量明显降低患者 TACE 术后生存期,且肿瘤的复发与术前 HBVDNA 含量有显著相关性<sup>[1]</sup>,是影响原发性肝癌行 TACE 术后生存期的独立危险因素,流行病学研究发现术前高血清 HBVDNA 载量不是通过病毒再激活导致 TACE 术后生存期的降低,而是通过加速肿瘤的复发从而导致肝功能衰竭,对此的相关机制仍不很明

确。因此对患者监测 HBVDNA 含量不仅能评估患者预后,更能通过调整治疗方案,提高患者生存率。

## 1 原发性肝癌与 HBV 的关系

HBV 通过反转录 DNA 复制。基因编码区包括 S、C、P 及 X 4 个区域,与原发性肝癌密切相关的编码基因为 HBV-X 区。X 蛋白对病毒复制十分重要,还与肝癌的发生有关;Beasley 等<sup>[2]</sup>在抽样调查中发现,HBV 携带者与非 HBV 携带者患肝癌的相对风险度约为 223 倍,从流行病学角度证实了 HBV 是原发性肝癌的一个主要病因。对 HBV 感染人群进行一项前瞻性队列研究证实,血清 HBV DNA 水平的持续升高是发生原发性肝癌的独立危险因素<sup>[3]</sup>。HBV 导致原发性肝癌的具体机制仍不是很明确,有学者认为在原发性肝癌进展中 HBV 的 HBV-X 区

促进 miRNA-21 表达<sup>[4]</sup>,在原发性肝癌中, miRNA-21 水平是一个有效的生化标记<sup>[5]</sup>。

## 2 TACE 治疗前后 HBV 的变化

TACE 是对中晚期肝癌的首选疗法之一,在 HBV 携带者中,高血清 HBV DNA 水平是影响 TACE 术后生存期的独立危险因素,术前高血清 HBVDNA 载量通过加速肿瘤的复发从而导致肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。对患者监测 HBVDNA 载量不仅能评估患者预后,更能调整治疗方案,提高患者生存率。行 TACE 术中本身是否能引起 HBV 激活,就 HBV 相关性肝癌 TACE 术后对 HBV 激活影响的相关报道,有学者认为术后会激发病毒激活,也有认为 TACE 与病毒活性无明显相关,也有学者认为术后可以降低病毒复制。

Lao 等<sup>[6]</sup>收集 388 例 HBsAg 阳性的肝癌患者,对行 TACE 术中分为抗病毒联合 TACE 试验组和 TACE 对照组,并对 TACE 组中 HBeAg 阴性与阳性组进行分析比较,发现 HBeAg 血清阳性、患者 HBV DNA 基线水平、肝功能分级是 HBV 再激活的独立危险因素。因而认为 TACE 有引起 HBV 再激活较高的风险,抗病毒治疗能降低病毒激活率,从而减低肝功能衰竭。同样 Peng<sup>[7]</sup>观察 43 例经 TACE 治疗的乙肝相关肝癌患者中有 4 例出现 HBV 的再激活,并都出现不同程度的肝损伤,分析认为 TACE 能够激活肝癌患者 HBV 复制。

Park 等<sup>[8]</sup>进行了一项前瞻性研究,研究共纳入 HBV 相关的肝癌患者 89 例,分为 TACE 治疗组( $n = 69$ )与对照组( $n = 20$ ),治疗后复查 HBV 及相关生化检查,分析发现:TACE 治疗组 3 例(4.3%)患者出现 HBV 再激活;对照组 2 例(10.0%)患者出现 HBV 再激活( $P = 0.334$ )。故认为 TACE 术并不是导致 HBV DNA 激活的危险因子。

Lao<sup>[9]</sup>等通过回顾分析 HBeAg 阳性诊断为原发性肝癌患者,通过术前术后测量 HBV DNA 载量,发现 33 例患者出现了 HBV 激活,而 152 例患者病毒载量无明显改变,另外有 43 例患者的病毒载量降低,通过多因素分析,发现性别、HBV 基线水平与病毒含量水平相关,患者术后肝功能与病毒载体含量变化成正相关。同样 Jing 等<sup>[10]</sup>报道有乙肝相关的 162 例未行抗乙肝病毒治疗的肝癌患者中,64 例患者在 TACE 治疗后出现不同程度的 HBV DNA 水平下降。

## 3 TACE 治疗前后 HBV 的变化机制

TACE 治疗后对 HBV 的影响是多方面的。凡能够损害免疫应答的因素都可能导致 HBV 再激活。TACE 作为一种局部的动脉化疗栓塞术,术中所用的化疗药物远较静脉化疗用药剂量小,它是否足以对机体的免疫造成明显的抑制,破坏机体的相对免疫平衡,从而激活 HBV 或通过其他机制激活 HBV 目前仍意见不一。认为术后能激活 HBV DNA 复制的学者认为,TACE 作为一种化疗,对机体仍有免疫抑制作用,Lao 等<sup>[9]</sup>分析引起 HBV DNA 激活的可能原因是化疗药物的使用,TACE 后病毒激活的比例明显低于 Yeo 等<sup>[11]</sup>研究中行全身化疗药物抗肿瘤治疗的比例。也进一步证实了化疗药物浓度不同可能导致不同比例的病毒激活。Lao<sup>[9]</sup>也认为 TACE 治疗可减轻肿瘤负荷,改善肿瘤免疫抑制,从而有利于 HBV 的清除,肿瘤坏死后会引起肝内局部微环境及机体免疫系统的改变,不利于 HBV 的复制,肝癌患者 TACE 治疗后,栓塞了肿瘤血管,肿瘤细胞发生变性、坏死,达到了减瘤治疗效果,使肿瘤抗原及肿瘤细胞分泌的免疫抑制因子减少,减轻了对 T 淋巴细胞的抑制作用,机体的细胞免疫功能可能恢复<sup>[12]</sup>,所以 TACE 术后,患者 HBVDNA 含量可以不同程度的降低。但是大部分中晚期患者,存在血管受压移位及迂曲、变异、很难做到肝段及主要载瘤动脉的栓塞,因此,栓塞的同时,部分正常肝组织也受到损伤,认为 TACE 对机体免疫功能的影响主要是栓塞范围过大<sup>[13]</sup>,造成正常肝组织的损失,因此 TACE 术后,病毒含量并不因肿瘤的部分坏死而降低。

## 4 应对措施

尽管 TACE 术本身能否引起 HBV 激活尚无一致观点,但 HBV 的激活可能导致不同程度的肝功能损害,严重者可导致肝衰竭死亡。有学者认为术前 HBV DNA 阳性是术后激发的独立危险因素,术前预防性应用抗病毒药物能促进 HBV DNA 阴转,减轻肝损伤,提高 TACE 术后肝功能恢复,因此应用抗病毒药物联合 TACE 治疗乙型肝炎后肝硬化合并 HCC 的患者,可抑制 HBV 复制,保护患者肝功能,提高患者生存率<sup>[14-15]</sup>。也有认为 HBeAg 阴性的变异种易导致术后病毒的激活,且术前 1 周合理的抗病毒治疗能显著降低术后病毒激活率而导致的肝功能恶化<sup>[6]</sup>。有些 TACE 术前不常规预防性应用抗病毒药物,术后监测 HBV DNA 载量,当监测 HBV

DNA 激活后,及时用抗病毒药物治疗,能治愈因 HBV DNA 激活而导致的肝功能损害,且认为术后通过监测总胆红素含量来对 HBV DNA 的载量有一定的预测价值<sup>[16]</sup>。根据我国国情,目前我国大多数专家支持对于 HBV 相关的原发性肝癌患者,通过检测 HBV DNA 载量,HBV DNA 阳性患者可以考虑常规应用抗病毒药物,HBV DNA 阴性患者接受 TACE 术后密切监测 HBV DNA 的载量,当发现病毒再激活时,及时应该抗病毒药物可显著改善肝功能,提高患者生存率<sup>[17]</sup>。

目前对 TACE 术后 HBV DNA 升高的高风险因子的看法仍不一致,研究大多数为回顾性研究且样本量较低,缺乏可比性强的前瞻性研究,大多数研究资料并未对 TACE 引起 HBV-DNA 升高的可能机理进行相关研究证实。TACE 术后对 HBV DNA 激活的危险因子、监测激活的预测指标,激活的时间范围等相关指标并不一致,可能原因是研究者根据研究目的、设计不同,在选择研究对象时有不同的偏好,导致研究结果存在差异。

#### [参 考 文 献]

- [1] Yu SJ, Lee JH, Jang ES, et al. Hepatocellular carcinoma: high hepatitis B viral load and mortality in patients treated with transarterial chemoembolization[J]. *Radiology*, 2013, 267: 638 - 647.
- [2] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan[J]. *Lancet*, 1981, 2: 1129 - 1133.
- [3] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295: 65 - 73.
- [4] Damania P, Sen B, Dar SB, et al. Hepatitis B virus induces cell proliferation via HBx-induced microRNA-21 in hepatocellular carcinoma by targeting programmed cell death protein4 (PDCD4) and phosphatase and tensin homologue (PTEN)[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e91745.
- [5] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 167 - 175.
- [6] Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2013, 33: 595 - 604.
- [7] Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2012, 8: 356 - 361.
- [8] Park JW, Park KW, Cho SH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2194 - 2200.
- [9] Lao XM, Wang D, Shi M, et al. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41: 553 - 563.
- [10] Xu J, Wang YH, Xia JL, et al. Effect of transcatheter arterial chemoembolization on HBV DNA level in primary liver cancer patients[J]. *Ai Zheng*, 2009, 28: 520 - 523.
- [11] Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy [J]. *Hepatology*, 2006, 43: 209 - 220.
- [12] 廖娟,王春晖,李肖,等.经导管肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者细胞免疫及调节T细胞的影响[J]. *肝脏*, 2011, 16: 198 - 201.
- [13] 李彩霞,李传福,曹驰.肝癌患者TACE前后细胞免疫状态变化[J]. *山东大学学报:医学版*, 2003, 41: 553 - 555.
- [14] 朱云杰,蔡文辉,张春英,等.拉米夫定在原发性肝癌综合性介入治疗中的应用[J]. *肝脏*, 2009, 14: 346 - 347.
- [15] 辛桂杰,庄树武,蔡艳俊,等.抗病毒联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗乙型肝炎后肝硬化合并肝细胞癌患者的临床观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28: 267 - 269.
- [16] Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2012, 8: 356 - 361.
- [17] 江家骥,董菁,叶胜龙. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. *传染病信息*, 2013: 76 - 81.

(收稿日期:2014-04-07)

(本文编辑:俞瑞纲)