

· 临床报道 ·

中成药联合核苷类似物治疗对乙肝后肝硬化患者癌变时间和 5 年癌变率的影响

贾云飞 杨晋翔 王宪波 贾玉 陈泽慧 邢恩龙 王瑞瑞

【摘要】 目的 探讨中成药联合核苷类似物治疗对乙肝后肝硬化患者癌变时间和 5 年癌变率的影响,并探讨该疗法对不同 CU-HCC 风险分级和不同临床分期患者癌变时间和 5 年癌变率的影响。**方法** 回顾性分析北京地坛医院 2008 年 7 月至 2010 年 12 月的乙肝后肝硬化病例 513 例,将中成药治疗作为一种暴露因素,按照患者接受中成药治疗的暴露程度不同分为治疗组(中成药联合核苷类似物)222 例和对照组(核苷类似物)291 例,比较两组患者治疗 6 月后的肝功能复常率和 HBV DNA 阴转率,整体比较两组患者的癌变时间和 5 年癌变率,以 CU-HCC 风险分级为分层因素比较两组患者在不同风险层的癌变时间和 5 年癌变率,以临床分期为分层因素比较两组患者在代偿期和失代偿期的癌变时间和 5 年癌变率。观察终点为确诊肝癌或随访达到 5 年。**结果** (1)治疗组治疗 6 月后肝功能复常率高于对照组($P<0.05$)。(2)治疗组平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率治疗组(26.6%)低于对照组(33.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)治疗组在高风险层的平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率治疗组(28.3%)低于对照组(36.6%),差异有统计学意义($P<0.05$)。(4)治疗组在代偿期的平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率治疗组(18.3%)低于对照组(33.1%),差异有显著的统计学意义($P<0.01$)。**结论** 与单纯核苷类似物治疗相比,中成药联合核苷类似物治疗可能有助于促进肝功能恢复、延缓乙肝肝硬化患者的癌变时间和减少 5 年癌变率,并且其延缓和减少肝癌发生的效果可能在治疗高肝癌风险层和代偿期患者时比较有优势。

【关键词】 乙肝后肝硬化; 中成药; 核苷类似物; 治疗; 肝癌

【中图分类号】 R512.6+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.07.032

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)(全文简称“慢乙肝”)是严重威胁人类健康的疾病,目前全球范围内的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者超过 3.5 亿人^[1]。随着慢乙肝的病程进展,可以发生肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。其中大多数慢乙肝患者都是在乙肝肝硬化的基础上进一步发展成肝癌。慢乙肝、乙肝后肝硬化与肝癌的因果关系已得到公认^[2]。

中医药治疗乙肝肝硬化由来已久,中药复方制剂能够延缓肝硬化进程,甚至逆转早期肝硬化^[3-4],从而阻止或延缓肝硬化向肝癌发展的进程。肝硬化是慢性病程,根据中医“丸者,缓也”的制剂原则,中成药较中药汤剂更适于本

病的治疗。目前,临床上有多种用治乙肝肝硬化的中成药,能够满足辨证选药的需求。安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、和络舒肝片等都是临床常用的治疗肝硬化中成药。

本研究回顾性分析北京地坛医院 2008 年 7 月至 2010 年 12 月的乙肝后肝硬化病例 513 例,探讨中成药联合核苷类似物治疗对延缓乙肝肝硬化患者癌变时间和减少肝癌发生率的效果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2008 年 7 月至 2010 年 12 月在北京地坛医院收治的乙肝后肝硬化病例共 513 例,其中男性 357 例(69.6%),女性 156 例(30.4%),中位年龄 55.0 岁。采用回顾性研究的方法,将中成药治疗作为一种暴露因素,按照患者接受中成药治疗的暴露程度不同分为中西医结合队列(治疗组)和西医队列(对照组),两组年龄、性别、基线肝功能指标和 HBV DNA 水平等一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经北京地坛医院伦理委员会批准。

作者单位:100029 北京中医药大学第三临床医学院[贾云飞(博士研究生)、贾玉、陈泽慧、邢恩龙、王瑞瑞];北京中医药大学第三附属医院脾胃病科(杨晋翔);北京地坛医院中西医结合一科(王宪波)

作者简介:贾云飞(1988-),2014 级在读博士研究生。研究方向:中医脾胃肝胆病。E-mail:jia880907@qq.com

通信作者:杨晋翔(1957-),博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医脾胃肝胆病。E-mail:yjx571102@163.com

1.2 诊断标准

乙肝后肝硬化:按照《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)^[5]的标准进行诊断和临床分期。

肝癌:按照《原发性肝癌诊疗规范》(2011 年版)^[6]的标准诊断。

1.3 筛选标准

纳入标准:(1)根据《慢性乙型肝炎防治指南》^[5],既往有慢乙肝病史或 HBsAg 阳性持续 6 个月以上,HBV DNA 持续阳性,并且组织学或临床提示存在肝硬化证据;(2)初次抗病毒治疗或再次抗病毒治疗但就诊前半年内未使用抗病毒药物或免疫调节剂;(3)年龄 ≥ 18 岁。

排除标准:(1)肝衰竭期患者和初诊时已确诊肝癌者;(2)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒等嗜肝病毒,或巨细胞病毒、EB 病毒、人类免疫缺陷病毒等非嗜肝病毒感染;(3)合并酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病、寄生虫感染性肝病等其他肝脏相关疾病者;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)抗病毒治疗前半年内使用过抗病毒药物或免疫调节剂者;(6)临床资料不完整者;(7)在观察终点前失访者。

1.4 治疗方案

对照组:予核苷类似物口服抗病毒治疗(拉米夫定 100 mg,一天一次,阿德福韦酯 10 mg,一天一次,恩替卡韦 0.5 mg,一天一次,替比夫定 600 mg,一天一次),包括单独、联合或序贯治疗,长期持续用药,配合护肝、对症及支持治疗等常规综合治疗。

治疗组:在上述西药治疗基础上,以扶正祛邪、攻补兼施为治疗大法,根据中医辨证加用以下中成药的一种口服:肝脾两虚、瘀热互结证,口服安络化纤丸(森隆药业有限公司,国药准字 Z20010098),每天两次,每次 6 g;瘀血阻络、气血亏虚,兼热毒未尽证,口服复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞中蒙药科技股份有限公司,国药准字 Z19991011),每天三次,每次 2 g;瘀血阻络、肝肾不足证,口服扶正化瘀胶囊(上海黄淮海制药有限责任公司,国药准字 Z20020074),每天三次,每次 1.5 g;气滞血瘀、肝肾不足,兼湿热内蕴证,口服和络舒肝片(北京华神制药有限公司,国药准字 Z20055081),每天三次,每次 2.2 g。中成药均以 6 个月为 1 疗程,至少连续服用 1 疗程,本组患者累计服用中成药时间最短 12 个月,最长 60 个月,中位服药时间为 33 个月。

1.5 观察时间点

观察起点为患者治疗开始时间,近期疗效的观察点为 6 月末,观察终点为确诊肝癌或随访时间达到 5 年。

1.6 观察指标

(1)两组患者 6 个月时 ALT、TBil、ALB 等肝功能指标复常率及 HBV DNA 阴转率(近期疗效)。(2)两组患者的癌变时间和 5 年癌变率(结局)。癌变时间为治疗开始时间至癌变或随访结束时间,其中随访结束者为截尾数据。(3)两组患者在不同 CU-HCC 风险层的癌变时间和 5 年癌变率;两组患者在不同临床分期(代偿期/失代偿期)的癌变时间和 5

年癌变率。

1.7 统计学处理

运用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,用 Epidate 3.1 软件建立数据库,由双人分别录入,并进行一致性检验。两组间肝功能复常率和 HBV DNA 阴转率的比较采用 χ^2 检验。两组癌变时间、癌变率的比较采用 Kaplan-Meier 生存分析,并用 Log-rank 检验进行癌变率曲线的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能复常率和 HBV DNA 阴转率比较

治疗 6 个月后,治疗组 ALT、TBil、ALB 复常率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者 HBV DNA 阴转率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 乙肝后肝硬化患者治疗后肝功能复常和 HBV DNA 阴转比较

组别	例数	ALT 复常	TBil 复常	ALB 复常	HBV DNA 阴转
治疗组	222	159 ^a	147 ^a	126 ^a	134
对照组	291	163	158	133	150

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者癌变时间和 5 年癌变率比较

治疗组的平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2,两组癌变率随时间变化曲线见图 1。

表 2 乙肝后肝硬化患者癌变时间和 5 年癌变人数比较(K-M 法)

组别	例数	癌变人数	平均癌变时间(月)
治疗组	222	59 ^a	53.3 \pm 0.9 ^a
对照组	291	98	48.2 \pm 1.1

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

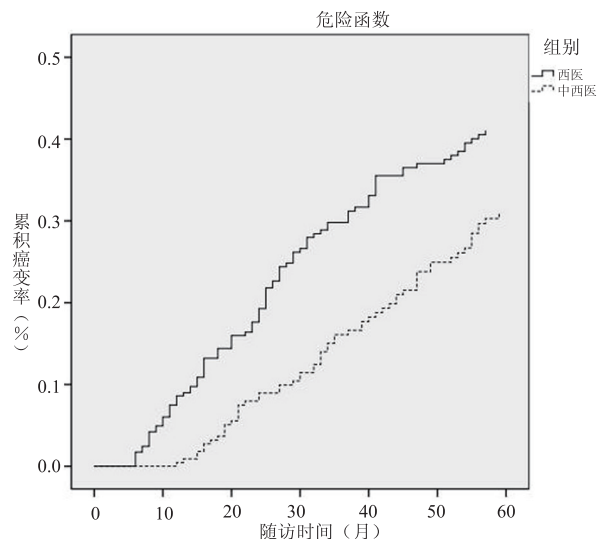


图 1 乙肝后肝硬化患者癌变率随时间变化曲线比较(Log-rank)

2.3 两组患者在不同风险分级的癌变时间和 5 年癌变率比较

用 CU-HCC 风险评分系统将患者分为中风险和高风险患者(CU-HCC 模型用于评估慢乙肝患者的肝癌风险,分为低、中、高 3 个层级,其中乙肝肝硬化患者包括中、高两个级别)。以 CU-HCC 风险分级作为分层因素对两组患者癌变时间和癌变率进行 Kaplan-Meier 生存分析。两组患者在中风险层的癌变时间和 5 年癌变率比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组在高风险层的平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 乙肝后肝硬化患者在不同风险分级癌变时间和 5 年癌变人数比较(K-M 法)

风险分级	组别	例数	癌变人数	平均癌变时间(月)
中风险层	治疗组	38	7 ^a	53.5±2.4 ^a
	对照组	56	12	53.1±2.0
高风险层	治疗组	184	52	53.2±1.0
	对照组	235	86	47.0±1.2

注:与对照组比较,^a $P>0.05$ 。

2.4 两组患者在不同临床分期的癌变时间和 5 年癌变率比较

以临床分期作为分层因素对两组患者癌变时间和癌变率进行 Kaplan-Meier 生存分析。治疗组在代偿期的平均癌变时间晚于对照组,5 年癌变率低于对照组,差异有显著的统计学意义($P<0.05$);两组患者在失代偿期的癌变时间和 5 年癌变率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 乙肝后肝硬化患者在不同临床分期癌变时间和 5 年癌变人数比较(K-M 法)

临床分期	组别	例数	癌变人数	平均癌变时间(月)
代偿期	治疗组	126	23 ^a	55.5±1.0 ^a
	对照组	163	54	48.8±1.4
失代偿期	治疗组	96	36	50.3±1.6
	对照组	128	44	47.4±1.7

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

3 讨论

肝癌是乙肝后肝硬化病情发展的最终阶段^[5],乙肝肝硬化患者肝癌年发生率为 3%~6%^[7]。通过长期持续的抗病毒治疗抑制乙肝病毒复制,可以延缓肝硬化患者的癌变时间,降低肝癌的发生率^[8]。但是,单纯抗病毒治疗并不能完全阻止肝硬化进展为肝癌,临床上一些患者即使经治疗 HBsAg 消失,仍然可能发展为肝癌^[9]。中医药治疗乙肝肝硬化由来已久,相关文献^[10]表明,中药复方制剂能够延缓肝硬化进展,甚至逆转早期肝硬化,从而减少或延缓患者肝癌结局的发生。

以往文献关于西医抗病毒治疗对乙肝肝硬化患者癌变率影响的报道很多,而对中医或中西医结合治疗本病的研究,则大多数是针对近、中期疗效,观察治疗若干疗程后肝功能、肝纤维化和病毒学指标以及临床症状和肝脾形态等的改善情况,针对远期预后尤其是癌变时间、癌变率的研究相对较少^[11-13]。然而乙肝后肝硬化目前尚没有完全根治的方法,无论是肝功能、肝纤维化等指标的好转,还是临床症状等的改善,都不是治疗的终点,延缓和减少肝癌的发生始终是本病的重要治疗目标之一^[5]。

CU-HCC 模型是基于医院收集的慢乙肝患者建立的肝癌风险评分系统,能用治疗前的基线数据评估患者的 5 年或 10 年肝癌风险,根据评分值将慢乙肝患者的肝癌风险分为低、中、高 3 个层级,其中乙肝肝硬化患者包括中风险和高风险两个级别^[14]。用 CU-HCC 模型量化患者的癌变风险并分级,有助于探讨不同治疗方案对不同癌变危险度患者群预后的影响。

本研究采用回顾性队列研究方法,发现中西医结合治疗有一定的促进肝功能恢复作用,并且通过分析治疗组和对照组 2 个队列对乙肝肝硬化患者癌变时间和 5 年癌变率的影响,发现中西医结合治疗可能有助于延缓患者的癌变时间和减少 5 年癌变率。以 CU-HCC 风险分级和临床分期作为分层因素进一步分析还发现,中西医结合疗法在 CU-HCC 高风险层和代偿期患者中,延缓癌变时间和减少癌变率的效果可能比西药治疗更明显。本研究可以为临床上用中西医结合方案来延缓与减少患者肝癌发病时,选择合适的治疗对象与治疗时机提供一定参考,可以考虑用 CU-HCC 模型评估肝癌风险较高的患者在核苷类似物基础上联合中成药以延缓或减少肝癌发生,同时提示代偿期可能是中西医结合方案参与治疗以延缓或减少肝癌发生的相对较好时机,但这一结果还需要进一步的多中心前瞻性队列验证。

总之,本研究提示中成药联合核苷类似物治疗肝癌高风险层和代偿期乙肝肝硬化患者在延缓癌变时间和减少癌变率方面可能比单纯核苷类似物治疗具有优势,对目前中西医结合治疗乙肝肝硬化患者远期预后研究较少的现状作了一定补充,能够为临床上选择或调整治疗措施来延缓和减少患者肝癌结局的发生提供参考依据,具有一定的临床实际价值。但是,本研究重点观察远期预后,由于回顾性研究的条件限制,对近期疗效的观察项目较少;本研究作为单中心研究,样本量相对偏少,病例选择上有可能存在偏倚,尚需要在后续研究中建立大样本、多中心的前瞻性队列进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Liaw Y F, Chu C M. Hepatitis B virus infection [J]. The Lancet, 2009, 373 (9663): 582-592.
- [2] 吴孟超. 肝脏外科学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社,上海科技教育出版社,2000:310.
- [3] 左琳琳. 中药联合恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化患者血清中 ALT、AST 以及 AST/ALT 变化[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, (9): 193-195.

- [4] 黄灵跃,施维群,孟庆宇. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化的现状及展望[J]. 江西中医药大学学报,2015,(4):97-99,107.
- [5] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(11):1141-1159.
- [7] Chen Y C, Chu C M, Yeh C T, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study[J]. Hepatology international,2007,1(1):267-273.
- [8] Singal A K, Salameh H, Kuo Y F, et al. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics,2013,38(2):98-106.
- [9] Chu C M, Liaw Y F. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection[J]. Antivir Ther,2010,15(2):133-143.
- [10] 王宪波,孙乐. 肝纤维化的中西医结合诊治[J]. 临床肝胆病杂志,2015,(1):38-41.
- [11] 李延玲,翟玉峰,张怀宏. 抗病毒疗法对慢性乙型肝炎患者肝癌发病的影响[J]. 世界华人消化杂志,2014,(35):5516-5520.
- [12] 张冲. 抗病毒治疗对失代偿肝硬化患者生存时间及肝癌发生的影响[J]. 肝脏,2016,21(11):931-933.
- [13] 刘瑶,吴同玉. 中医治疗乙肝肝硬化的研究近况[J]. 浙江中医药大学学报,2013,(6):823-825.
- [14] Yuen M F, Tanaka Y, Fong D Y T, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. Journal of hepatology,2009,50(1):80-88.

(收稿日期:2016-03-07)

(本文编辑:禹佳)