

替诺福韦与恩替卡韦在乙肝相关肝动脉栓塞化疗术中抗病毒临床疗效

郭鑫杰, 王海久*

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月1日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月4日

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)是肝癌的高危致病因素, 在全球范围内, 约54%患者患有乙型病毒性肝炎, 在我国约80%肝癌患者患有乙型病毒性肝炎。因此, 对于肝癌的治疗, 在常规治疗方式的基础上, 结合抗病毒治疗, 对于阻止病毒复制、延缓肝硬化进程以及促进预后具有积极意义。替诺福韦和恩替卡韦在乙肝患者中被广泛应用, 虽然两种药物短期效果较好, 但其临床应用的具体疗效仍是讨论重点。本文就替诺福韦与恩替卡韦对HBV相关肝动脉栓塞化疗术抗病毒的临床疗效, 结合既往研究进行综述。

关键词

替诺福韦, 恩替卡韦, 肝动脉栓塞化疗术, 抗病毒

Clinical Efficacy of Tenofovir and Entecavir as Antiviral Agents in Hepatitis B Virus-Associated Transarterial Chemoembolization

Xinjie Guo, Haijiu Wang*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 1st, 2023; accepted: Dec. 28th, 2023; published: Jan. 4th, 2024

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is a high-risk cause of hepatocellular carcinoma; worldwide, 54% of pa-
*通讯作者。

文章引用: 郭鑫杰, 王海久. 替诺福韦与恩替卡韦在乙肝相关肝动脉栓塞化疗术中抗病毒临床疗效[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 14-17. DOI: 10.12677/jcpm.2024.31003

tients have viral hepatitis B. In China, almost 80% of patients with hepatocellular carcinoma also have viral hepatitis B. Therefore, combining antiviral therapy with conventional treatment modalities for hepatocellular carcinoma is of positive significance in stopping viral replication, slowing down the progression of cirrhosis and promoting prognosis. Patients with hepatitis B are commonly treated with entecavir and tenofovir. Even if both medications have superior short-term effects, there is still debate over the precise clinical application's usefulness. In light of earlier research, this paper compares the clinical effectiveness of entecavir vs. tenofovir for antiviral therapy in conjunction with chemotherapy for HBV-related hepatic artery embolization.

Keywords

Tenofovir, Entecavir, Transarterial Chemoembolization, Antiviral

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 乙型肝炎病毒诱发肝癌的机制

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是原发性肝癌的首要诱因,在我国约 80%原发性肝癌由 HBV 诱发[1] [2], HBV 作为一种嗜肝性 DNA 病毒,其活跃性复制可增加遗传基因片段致原癌基因中或插入细胞 DNA 的调节子中,此外还可以通过干扰细胞代谢和相关基因来影响细胞的增殖周期及其他细胞的复制周期[3] [4]。当乙肝病毒持续存在并且活跃复制时,可表现为 HBeAg(+)且乙肝病毒定量处于高水平状态[5],从而通过干细胞坏死 - 病理性干细胞再生这样的恶性循环来加速恶变的转化。因为细胞的损伤 - 再生速度加快,可通过基因突变和外源性因素导致基因损伤,起到了重要的致癌作用[6] [7]。

2. 肝癌的治疗

目前,普遍认为肝癌的治疗手段中,以肝移植术的效果最为彻底,复发率与远期生存率均远高于其他治疗方案。但由于我国供体的规范化与死刑犯器官的停用,现暂时面临着供体器官短缺的现状[8]。所以,肝切除术是继肝移植术后疗效最好的治疗方式,现治疗方案也以肝癌切除术为主。随着生物、电子科技的蓬勃发展,肝癌局部介入治疗技术得到飞跃提升,主要包括肝动脉栓塞化疗术(trans arterial chemo embolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, WMA)、无水酒精化学消融术(percutaneous ethanol injection, PEI)和冷冻消融(Cryoablation),以及外放射治疗(external beam radiotherapy, EBET)和内放射治疗等[9] [10] [11]。TACE 是临床应用最多介入治疗方式,其治疗肝细胞癌采用饥饿策略作为治疗策略,其原理是在 DSA 影像设备引导下,将导管选择性插入肝脏肿瘤供血动脉后,将栓塞剂注入靶向动脉,使靶向动脉闭塞,达到抑制肿瘤生长、促使肿瘤细胞坏死、凋亡的目的。与传统手术治疗的方式相比, TACE 治疗疗效确切且机体损伤小,且适应人群广泛,但是其仍然存在术后 HBV 再激活的可能,由于其治疗方式的特殊性,在对肿瘤抑制和杀伤的同时影响肝脏血运,会导致正常肝组织破坏及对病毒抑制作用减弱,发生 HBV 大量复制。在 2004 年 TACE 被首次报道为激活乙肝病毒的危险因素。在入组的 83 例患者中有 21.7% 的患者被激活,并且有 3 例患者因乙肝病毒的激活而死亡。在 22 个发生肝功能失代偿的患者中有近一半的患者发生了乙肝病毒的激活[12]。也有研究表明约 10%~30%行 TACE 术后的肝癌患者会出现 HBV 再激活[13]。因此,抗病毒治疗无疑会改善患者的病情及预后。但在围手术期的特殊环境下应用也同时存在

着一些不利因素。在目前的应用中, 尚无一种药物可以做到完全起效。而核苷类似物类药物在围手术期的应用还可以引起一些副作用。此外, 如果药物无效, 在停药或更换其他类药物的过程当中还可能引起肝功能的反跳性损害。如果药物部分起效, 在患者度过围手术期后, 长期的抗病毒治疗是否能达到预期的效果, 尚不可知[14]。

3. 恩替卡韦在 TACE 中的应用

恩替卡韦(ETV)是 2'-脱氧鸟苷酸的独特核苷酸类似物, 可以在细胞内迅速转化为活性的 5'-三磷酸形式, 这种三磷酸形式通过在复制过程中与天然底物脱氧鸟苷酸-TP 竞争, 以剂量依赖的方式抑制乙肝病毒的复制。已有大量研究数据表明 ETV 具有持久的病毒学应答, 长期治疗可持续改善肝脏组织学, 并且使用 ETV 治疗 5 年仍有良好的耐药性[15]。目前, ETV 在肝癌切除术以及 TACE 中的应用较为广泛, 众多研究均表明在传统治疗方式的基础上联合 ETV 抗病毒治疗对提升治疗效果, 延长生存期具有重要意义。王忠等对 72 例乙肝相关肝癌患者的研究发现, TACE 联合 ETV 可明显改善 ALT 水平, 降低 AFP 水平以及提高治疗效果[16]; 张健珍等对 174 例乙肝相关肝癌患者的研究表明, TACE 联合 ETV 也可 HBV-DNA 水平[17]; 龚鹏飞[18]选择 HBV-DNA 大于 10^5 copies/mL 的肝癌患者作为研究对象发现, 肝癌介入前后联合 ETV 抗病毒治疗可以有效抑制 HBV-DNA 的复制及降低 AFP 量, 加快介入术后肝功能恢复, 并同时可以延长肝癌患者生存期。对于 HBV-DNA 拷贝 $> 10^5$ copies/ml 大肝癌患者, 介入前后联合 ETV 抗病毒治疗可以减少介入后并发症的发生, 可以有效提高介入后围手术期安全。同时联合规律 ETV 抗病毒治疗, 可以促进肝功能恢复、AFP 转阴, 从而增多达到二期手术标准的肝癌患者, 提高介入后二期手术切除率。因此, 对于 ETV 在 TACE 中预防病毒再激活的应用, 研究者有较为一致的结论, 其应用值得在临床推广。

4. 替诺福韦在 TACE 中的应用

替诺福韦(tenofovir, TDF)是一种选择性的体外 HBV-DNA 聚合酶 - 逆转录抑制剂, 它可以通过直接结合抑制病毒聚合酶, 从而终止病毒的复制。TDF 作为一种新型抗 HBV 药物, 长期治疗能够改善肝硬化患者的肝脏组织形态学, 其治疗超过 5 年的患者有 51% 得到肝脏组织学改善和纤维化消退, 进而降低肝癌的发生率[19]。姜晓青等对 HBV 相关肝移植术后患者的研究中发现, 术后单用 TDF 抗病毒治疗具有良好的有效性、安全性和经济性[20]。但 TDF 在 TACE 术抗病毒的疗效, 目前报道较少。

5. 总结

ETV 与 TDF 均为 HBV 感染患者的一线用药, 张雪梅对 67 例初治的乙肝患者的研究发现, TDF 与 ETV 治疗慢性乙肝初治患者总有效率均高, 但 TDF 能够在更短的时间内降低 HBV-DNA 水平, 改善患者肝功能指标, 提高 HbeAg 血清学转换率及 HbeAg 血清学转阴率, 且不良反应发生率低[21]。罗健对 213 例慢性乙肝肝硬化患者的研究发现, ETV 与 TDF 在单药治疗肝硬化患者中, TDF 降低原发性肝癌发生风险优于 ETV。Chen 等人的一项 meta 分析显示在治疗早期, TDF 抑制 HBV 能力更强, 但在 144 周时对比两种药物发现没有统计学上的显著差异[22]。但是目前对于 HBV 相关肝癌 TACE 术的抗病毒治疗, 多以 ETV 为标准用药[16] [17], 关于 ETV 与 TDF 在 TACE 术中对 HBV 再激活以及抗病毒疗效的对比研究较为缺乏, 因此有必要进行多中心、大样本的长期随访, 进一步探讨 ETV 与 TDF 在 HBV 相关肝癌 TACE 术抗病毒治疗的短期和长期疗效。

参考文献

- [1] 陈建国, 张永辉, 陆建华, 陆玲玲, 陈海珍, 邵晶晶, 王高仁. 中国肝癌预防与筛检工作实践及防控挑战[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(11): 836-847.

- [2] 刘德, 陈培培, 娄培安, 乔程, 李婷, 张盼, 江宜雪, 董宗美, 朱璇, 俞浩. 1990-2019年江苏省乙型肝炎病毒感染相关肝癌发病和死亡趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(10): 1221-1227.
- [3] Zhou, Q., Yan, L., Xu, B., Wang, X., Sun, X., Han, N., Tang, H. and Huang, F. (2021) Screening of the HBx Transactivation Domain Interacting Proteins and the Function of Interactor Pin1 in HBV Replication. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 14176. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93584-z>
- [4] 杨猛, 浦润. 乙肝相关性肝癌发生机制的研究进展[J]. 右江医学, 2022, 50(8): 561-565.
- [5] 张心怡, 张国梁, 张广林. 血清HBsAg和HBeAg定量检测评估恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化合并原发性肝癌患者病毒应答的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(17): 2241-2247.
- [6] 鲜林峰, 方乐天, 刘文斌, 赵沛, 陈一凡, 曹广文. 原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(3): 320-328.
- [7] Deng, Y., Du, Y., Zhang, Q., Han, X. and Cao, G. (2014) Human Cytidine Deaminases Facilitate Hepatitis B Virus Evolution and Link Inflammation and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **343**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.041>
- [8] 关键. 从法律和伦理角度看禁止死囚作为器官移植供体的意义和限制[J]. 中国医学伦理学, 2019(4): 479.
- [9] 李彦南, 刘瑞宝. 肝癌介入与免疫联合治疗的机制与进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2658-2661.
- [10] 倪佳涛, 车斯尧. 原发性肝癌局部治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(5): 517-520.
- [11] 史瑶平, 翟博. 肝癌局部治疗——消融或切除? [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 506-509.
- [12] Hsu, C.H., Hsu, H.C., Chen, H.L., Gao, M., Yeh, P.Y., Chen, P.J. and Cheng, A.L. (2004) Doxorubicin Activates Hepatitis B Virus (HBV) Replication in HBV-Harboring Hepatoblastoma Cells. A Possible Novel Mechanism of HBV Reactivation in HBV Carriers Receiving Systemic Chemotherapy. *Anticancer Research*, **24**, 3035-3040.
- [13] Peng, J.W., Lin, G.N., Xiao, J.J. and Jiang, X.M. (2012) Hepatitis B Virus Reactivation in Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **8**, 356-361. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x>
- [14] 金烁. 恩替卡韦与乙肝表面抗原阳性合并肝癌切除术对病毒抑制的协同作用[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [15] Schiff, E.R., Lee, S.S., Chao, Y.C., Kew Yoon, S., Bessone, F., Wu, S.S., Kryczka, W., Lurie, Y., Gadano, A., Kitis, G., Beebe, S., Xu, D., Tang, H. and Iloeje, U. (2011) Long-Term Treatment with Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 274-276.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.040>
- [16] 王忠, 刘启榆, 杨伟, 周西, 范丹丹, 鲜明凤. 介入治疗联合抗病毒治疗乙肝相关肝癌的疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(s1): 158-159.
- [17] 张健珍, 张春兰, 曾春燕, 杨慧勤, 孟玉. 核苷(酸)类似物在乙型肝炎相关原发性肝癌介入栓塞化疗中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(22): 1002-1006.
- [18] 龚鹏飞. 抗病毒治疗在肝癌介入围手术期及二期手术疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 深圳: 南华大学, 2017.
- [19] Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I.M., Washington, M.K., Germanidis, G., Flaherty, J.F., Aguilar Schall, R., Bornstein, J.D., Kitrinis, K.M., Subramanian, G.M., McHutchison, J.G. and Heathcote, E.J. (2013) Regression of Cirrhosis during Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B: A 5-Year Open-Label Follow-Up Study. *The Lancet*, **381**, 468-475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
- [20] 姜晓青, 解曼, 张群, 孔心涓, 饶伟. 替诺福韦单一用药预防肝移植术后乙肝复发的疗效分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9(2): 139-145.
- [21] 张雪梅. 替诺福韦与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎初治患者的效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16(2): 83-85.
- [22] Kim, S.U., Chen, M.B., Wang, H., Zheng, Q.H., Zheng, X.W., Fan, J.N., Ding, Y.L. and Niu, J.L. (2019) Comparative Efficacy of Tenofovir and Entecavir in Nucleos(t)ide Analogue-Naive Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e0224773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224773>