

# 乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素探讨

张睿, 朱礼尧, 赵艳

**[摘要]** **目的** 探讨乙型肝炎(乙肝)肝硬化并发肝癌的危险因素,为临床诊治提供依据。**方法** 回顾性分析我院2016年1月—2018年12月收治的238例乙肝肝硬化患者资料,按照是否并发肝癌分为肝癌组(120例)与非肝癌组(118例),分析乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素。**结果** 肝癌组在性别为男性、肝癌家族史、其他肿瘤家族史、糖尿病史、长期吸烟史、长期饮酒史、HBV阳性及抗病毒治疗的比例方面均高于非肝癌组( $P$ 均 $< 0.05$ )。Logistic回归分析显示,有糖尿病史、有长期饮酒史、有长期吸烟史、HBV阳性及未接受抗病毒治疗是乙型肝炎肝硬化患者并发肝癌的危险因素。**结论** 男性患者发生乙型肝炎肝硬化的几率高于女性患者。糖尿病史、未接受抗病毒治疗、长期吸烟史、长期饮酒史、HBV阳性均是乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素。

**[关键词]** 乙型肝炎肝硬化; 肝癌; 危险因素; 临床诊治

**[中国图书资料分类号]** R512.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2019)06-0539-03

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.014

## Risk factors of hepatitis B cirrhosis complicated with liver cancer

ZHANG Rui, ZHU Li-yao, ZHAO Yan\*

Department of Liver Disease, Huai'an Fourth People's Hospital, 223002, China

\*Corresponding author, E-mail: 15995610@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of hepatitis B cirrhosis complicated with liver cancer and provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Data of 238 patients with hepatitis B cirrhosis admitted to our hospital from January 2016 to December 2018 were analyzed retrospectively. The included patients were divided into 2 groups according to the presence/absence of hepatocellular carcinoma, namely liver cancer group (120 cases) and non-liver cancer group (118 cases). The risk factors of hepatitis B cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma were analyzed. **Results** The percentages of male, family history of liver cancer, family history of other tumors, diabetes history, long-term smoking history, long-term drinking history, positive HBV and antiviral treatment in the liver cancer group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the history of diabetes, long-term drinking history, long-term smoking history, positive HBV and no antiviral treatment were risk factors for liver cancer in patients with hepatitis B cirrhosis. **Conclusions** Male patients are more prone to hepatitis B cirrhosis than female patients. The risk factors for liver cancer in patients with hepatitis B cirrhosis include the history of diabetes, absence of antiviral treatment, long-term smoking history, long-term drinking history and positive HBV.

**[Key words]** hepatitis B cirrhosis; liver cancer; risk factor; clinical diagnosis and treatment

乙型肝炎(乙肝)肝硬化是临床常见的疾病之一,其病因主要为肝细胞中的HBV不断复制,肝细胞在修复与坏死之间不断重复,患者肝炎反复、长期发作,最终造成肝纤维化,形成假小叶<sup>[1]</sup>。乙型肝炎肝硬化若不及早治疗,一旦发展到失代偿期,极易出现消化道大出血、肝癌以及肝衰竭等<sup>[2]</sup>。乙型肝炎肝硬化主要的临床并发症有食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、胸腔或腹腔积液、腹膜炎以及肝肾综合征等<sup>[3]</sup>。乙型肝炎肝硬化患者中,约有3%~5%的患者最终会发展成为肝癌<sup>[4]</sup>。因此,早期预防尤为重要。为探讨乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素,本研究选取淮安市第四人民医院收治的238例乙型肝炎肝硬化患者,并对其并发肝癌的危险因素进行分析,现报道如下。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 回顾性分析淮安市第四人民医院2016年1月—2018年12月收治的238例乙型肝炎肝硬化患者资料。病例纳入标准:①患者实验室检查结果、病例资料等完整;②符合乙型肝炎肝硬化诊断标准<sup>[5-6]</sup>;③患者乙型肝炎肝硬化病程均在10年以上;④依从性高,可配合完成本次调查研究者。排除标准:由于代谢性、药物性等原因引发的肝硬化者。将238例患者按照是否并发肝癌分为2组,乙型肝炎肝硬化并发肝癌的120例患者为肝癌组,未并发肝癌的118例患者为非肝癌组。

**1.2 方法** 收集所有患者的性别、年龄、病因、首发症状、抗病毒治疗等一般资料情况。并通过问卷调查形式了解患者一级、二级亲属肝癌、乙肝家族史等情况。

**1.3 观察指标** 分析所有乙型肝炎肝硬化患者的情况,并将2组患者的年龄、性别、遗传因素、既往史、生活习惯、HBV、抗病毒治疗情况进行对比分析,探讨影响乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素。

[基金项目] 淮安市第四人民医院科研基金(2017003)

[作者单位] 223002, 淮安市第四人民医院肝病科(张睿、朱礼尧、赵艳)

[通信作者] 赵艳, E-mail: 15995610@qq.com

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料呈正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用成组  $t$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 并使用多因素 Logistic 回归模型分析影响乙肝肝硬化并发肝癌的危险因素。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 乙肝肝硬化患者一般资料** 238 例患者中, 男 138 例 (58%), 女 100 例 (42%); 年龄 40 ~ 59 岁患者发病率最高, 占 55%; 首发症状为乏力、食欲减退的 95 例, 占 40%, 见表 1。

表 1 乙肝肝硬化患者的一般资料  
Table 1 General data of patients with hepatitis B cirrhosis

指标	例数	构成比或发生率 (%)
性别		
男	138	58
女	100	42
年龄 (岁)		
20 ~	38	16
40 ~	130	55
60 ~ 80	70	29
首发症状		
呕血、黑便	35	15
上腹部不适	48	20
乏力、食欲减退	95	40
右上腹痛	15	6
无明显症状	35	15
其他	10	4

**2.2 乙肝肝硬化并发肝癌的单因素分析** 肝癌组在性别为男性、肝癌家族史、其他肿瘤家族史、糖尿病史、长期吸烟史、长期饮酒史、HBV 阳性及抗病毒治疗的比例方面均高于非肝癌组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 乙肝肝硬化并发肝癌的多因素 Logistic 回归分析** 对表 2 中具有统计学意义的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 有糖尿病史、有长期饮酒史、有长期吸烟史、HBV 阳性及未接受抗病毒治疗均是乙肝肝硬化患者并发肝癌的危险因素, 见表 3。

## 3 讨论

乙肝肝硬化是临床较为常见的慢性进行性肝病, 也是导致肝癌的重要危险因素, 有些乙肝肝硬化患者最终会进展为肝癌<sup>[7-8]</sup>。肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 生存率低, 发病机制与原因多样, 临床治愈率极低。临床对于乙肝肝硬化并发肝癌, 强调早发现, 早诊断, 早治疗<sup>[9-10]</sup>。因此, 其危险因素的探讨尤为重要。

表 2 乙肝肝硬化并发肝癌的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of hepatitis B cirrhosis complicated with liver cancer

指标	肝癌组 (n=120)	非肝癌组 (n=118)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	41.73±5.24	40.84±5.82	1.240*	0.216
性别 [例 (%)]			7.491	0.006
男	80(67)	58(49)		
女	40(33)	60(51)		
家族疾病史 [例 (%)]				
乙肝家族史	10(8)	7(6)	0.517	0.472
肝癌家族史	72(60)	16(14)	55.063	0.000
其他肿瘤家族史	31(26)	13(11)	8.667	0.003
既往史 [例 (%)]				
脂肪肝史	12(10)	9(8)	0.416	0.518
糖尿病史	37(31)	4(3)	31.424	0.000
生活习惯 [例 (%)]				
长期吸烟史	71(59)	33(28)	23.541	0.000
长期饮酒史	79(66)	46(39)	17.200	0.000
HBV [例 (%)]			19.899	0.000
阳性	88(73)	53(45)		
阴性	32(27)	65(55)		
抗病毒治疗 [例 (%)]			13.165	0.000
是	75(62)	46(39)		
否	45(38)	72(61)		

注: \*.  $t$  值

有研究表明, 乙肝肝硬化患者主要以中老年男性为主<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 收治的 238 例乙肝肝硬化患者中, 男性患者居多为 58%, 发病年龄高峰在 40 ~ 59 岁, 占 55%, 与 Alkozai 等<sup>[10]</sup> 研究结果一致。40 ~ 59 岁年龄段的男性患者多有熬夜、吸烟、饮酒等不良生活习惯, 且该年龄段患者生活压力较大、接触人员多、社交广泛, 雄性激素还可加速 DNA 的损伤与氧化, 故而乙肝肝硬化发生率较之于女性患者更高<sup>[12]</sup>。本研究中显示, 肝硬化首发症状最多的为乏力、食欲减退, 其次为上腹部不适, 呕血、黑便等。因此, 临床对于出现乏力、食欲减退, 上腹部不适, 呕血、黑便等症状的患者, 须进一步全面诊断, 以降低其误诊、漏诊率<sup>[13]</sup>。

对于乙肝肝硬化并发肝癌患者, 须积极探讨其发生的危险因素, 为临床防治提供依据<sup>[14]</sup>。有研究显示, 乙肝肝硬化并发肝癌的影响因素复杂多样, 对临床防治带来较大困难<sup>[15]</sup>。本研究 Logistic 回归分析显示, 有糖尿病病史、未接受抗病毒治疗、长期饮酒史、长期吸烟史、HBV 阳性均为乙肝肝硬化并发肝癌的危险因素。与陈涛等<sup>[16]</sup> 的研究结果一致, 分析其原因为: ①有糖尿病史的患者血糖较高, 高血糖能促使机体内出现大量自由基, 导致 DNA 发生损伤和突变, 且糖尿病患者细胞免疫调节功能紊乱, 造成抗肿瘤免疫功能降低, 因此, 有糖尿病史的乙肝肝硬化患者并发肝癌的几率更高<sup>[17-18]</sup>。② HBV 感染是发生乙肝肝硬化的主

表3 乙型肝炎肝硬化并发肝癌的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of hepatitis B cirrhosis complicated with liver cancer

影响因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
糖尿病史 (无=0, 有=1)	2.542	0.229	123.637	0.000	12.70	8.114 ~ 19.897
抗病毒治疗 (否=0, 是=1)	0.510	0.185	7.608	0.006	0.60	0.412 ~ 0.874
长期吸烟史 (无=0, 有=1)	1.316	0.309	18.163	0.000	3.73	2.036 ~ 6.837
长期饮酒史 (无=0, 有=1)	1.517	0.294	26.644	0.000	4.56	2.563 ~ 8.120
HBV(阴性=0, 阳性=1)	1.215	0.442	7.554	0.006	3.37	1.417 ~ 8.020

要危险因素之一,使用抗病毒治疗可抑制机体内HBV的复制,降低病毒载量,从而减少乙型肝炎肝硬化并发肝癌的发生。③乙型肝炎肝硬化患者的肝脏已被HBV侵袭,酒精会增加肝脏的负担,从而促进肝脏的损伤,当患者肝脏组织被损伤后,会降低身体中的酒精在肝脏分解所产生的乙醛进一步分解和运出的速度,导致肝脏损伤程度加重,更甚者会发生基因突变,诱发肝癌<sup>[19]</sup>。④肝脏是人体内的解毒器官,其作用有转化化学物质与机体内代谢等,烟草的烟雾中含有大量化学物质,在肝脏中进行生物活化与代谢,而乙型肝炎肝硬化患者肝脏中本身存在代谢障碍,因此更容易促进乙型肝炎肝硬化并发肝癌的发生。⑤HBV阳性表示HBV持续复制,患者肝细胞在持续坏死,与此同时,细胞再生的速度也在持续加快,从而提高自发突变率,促进肝脏组织进一步损伤,造成肝癌的发生<sup>[20]</sup>。因此,在临床治疗中,应着重关注该类患者,早诊断,早治疗,以降低肝癌的发生率。但本次研究选取样本量较少,且为单中心研究,故今后还须进一步加大样本量,深入研究,争取得到更完备结果。

综上所述,糖尿病史、未进行抗病毒治疗、长期吸烟史、长期饮酒史、HBV阳性均是影响乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素,针对伴有并发肝癌危险因素的乙型肝炎肝硬化患者临床治疗中应多加防范。

【参考文献】

[1] 占春玲. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(9):1697-1701.  
 [2] Chan AW, Wong GL, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3):667-676.  
 [3] 陈锐俊, 薛梅, 高燕灵, 等. 乙型肝炎相关肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期情况及肝衰竭危险因素分析 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(6):640-644.  
 [4] Tsai TY, Hung S, Livneh H, et al. Chinese herbal medicine therapy and the risk of mortality for chronic hepatitis B patients with concurrent liver cirrhosis: a nationwide population-based cohort study [J]. Oncotarget, 2018, 9(26):18214-18223.

[5] 郑保平, 韩立民, 林唐唐, 等. 基于因子分析的乙型肝炎肝硬化证候特点研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11):2136-2138.  
 [6] 叶胜龙. 原发性肝癌规范化诊治专家共识解读: 中华医学会第十四次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文集 [C]. 上海, 2009:62-64.  
 [7] Akagi G, Furuya K, Kanamura A, et al. Liver cell dysplasia and hepatitis B surface antigen in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2015, 54(2):315-318.  
 [8] Kew MC, Geddes EW, Macnab GM, et al. Hepatitis-B antigen and cirrhosis in Bantu patients with primary liver cancer [J]. Cancer, 2015, 34(3):539-541.  
 [9] Aydin M, Aydin S, Bacanli M, et al. Aflatoxin levels in chronic hepatitis B patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma in Balikesir, Turkey [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(11):926-935.  
 [10] Alkozai EM, Porte RJ, Adelmeijer J, et al. No evidence for increased platelet activation in patients with hepatitis B- or C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Thromb Res, 2015, 135(2):292-297.  
 [11] 张厚青, 彭利军, 曹忆嵘. 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生肝细胞癌的危险因素分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7):512-516.  
 [12] 薛伟红, 王友春, 韩宏锋, 等. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的关联性及相关危险因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9):1489-1493.  
 [13] Zhang J, Ma J, Wang H, et al. Correlation between cortisol levels and concurrent infection for hepatitis B cirrhosis patients and countermeasure analysis [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2951-2955.  
 [14] Moon JC, Kim SH, Kim IH, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy [J]. Gut Liver, 2015, 9(3):395-404.  
 [15] 刘景峰, 田领, 白江涛, 等. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌患者感染的临床特征 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14):3176-3178.  
 [16] 陈涛, 相龙云, 陈勇. 导致慢性乙型肝炎患者发生肝癌的危险因素 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(20):74-75.  
 [17] Magoro T, Gachara G, Mavhandu L, et al. Serologic and genotypic characterization of hepatitis B virus in HIV-1 infected patients from South West and Littoral Regions of Cameroon [J]. Virol J, 2016, 13(1):178.  
 [18] Ku YI, Sang KO, Woong PJ, et al. The factors associated with longitudinal changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis B [J]. Clin Mol Hepatol, 2015, 21(1):32-40.  
 [19] 林春蕾, 王岩, 李涛, 等. 接受抗病毒治疗的代偿期乙型肝炎肝硬化患者进展为肝癌的危险因素分析 [J]. 山东医药, 2017, 57(32):81-83.  
 [20] 袁东红, 王芳, 谭玉娥, 等. 乙型肝炎肝硬化致肝癌患者癌组织 miRNA-145 的表达及其与预后的关系 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(11):2128-2130.

(2019-06-30 收稿 2019-11-28 修回)

(本文编辑 张云辉)