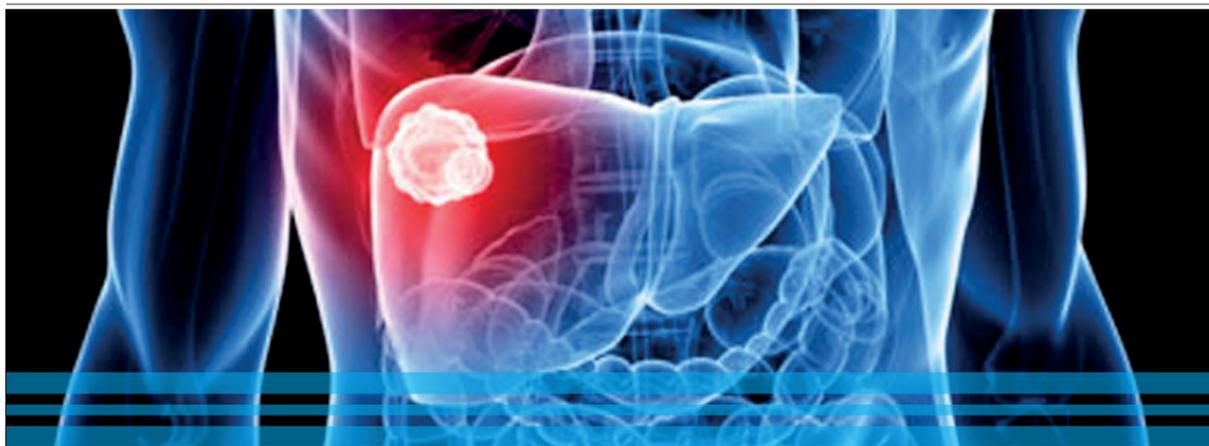




撰文
陆庭译医师 Dr T.Y.Lok
肝病专科，多年积极推广肝病防治工作，走向“结合中西医防治病毒肝炎”的研究领域

B 肝族年纪愈大 患肝癌几率愈高



本文提及的肝癌是指原发性肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, 简称 HCC)，有别于转移性肝癌。全世界每年死于慢性 B 型肝炎感染 (Chronic Hepatitis B Infection) 所致肝癌，与肝硬化合计，约 100 万人。在 B 型肝炎盛行的地区，肝癌的发生率持续居高不下。例如在台湾，几十年来，癌症都是十大死亡原因之首，而肝癌则居各种癌症之冠，故被称为癌王，令人闻之丧胆。

虽然肝癌之排名，在近 5 年已被其他癌症，例如于 2014 年肺腺癌超越，但仍高居第二位，其绝对死亡人数也未减少，平均每 40 分钟就有一人死于肝癌与肝硬化，较之前每 42 分钟又缩短 2 分钟，值得 B 肝族注意。

B 肝病毒是肝癌元凶

肝癌是许多风险因子 (Risk Factor) 长期作用的结果，包括病毒、烟、酒、被毒素污染之食物、化学致癌因子、辐射线、环境荷尔蒙、激素、年龄、性别、基因易感性等。其中最重要的是 B 型肝炎病

毒 (Hepatitis B Virus, 简称 HBV)。依据世界卫生组织估计，全世界被 HBV 感染过的人口超过 20 亿，其中演变成慢性 B 肝感染者，于 2015 年公布的统计，达 2 亿 4 千万人，是世界第一大传染病。在这些慢性 B 肝感染者中，75% 分布在亚洲，其中以华人居大多数。

慢性 B 型肝炎与带原者罹患肝癌的几率是正常人 150 倍以上。这是美国癌症专家 R. Palmer Beasley 在台湾，长期追踪调查 22,707 人所获结论。再提醒 B 肝族应设法将肝癌这颗不定时炸弹的引信拆掉，即把 HBV 予以清除。按未能及时接种 B 肝疫苗，垂直感染与出生后不久平行感染的幼儿，其中 15%~40%，在其一生当中，将可能发展成肝癌、肝硬化与肝失代偿等疾病，大意不得。

肝癌如何生成？

流行病学与分子生物学都支持 HBV 与肝癌之间的强烈正相关。HBV 长期在肝细胞内复制，其复制的模板 cccDNA 就有很多的机会整合进入肝细胞

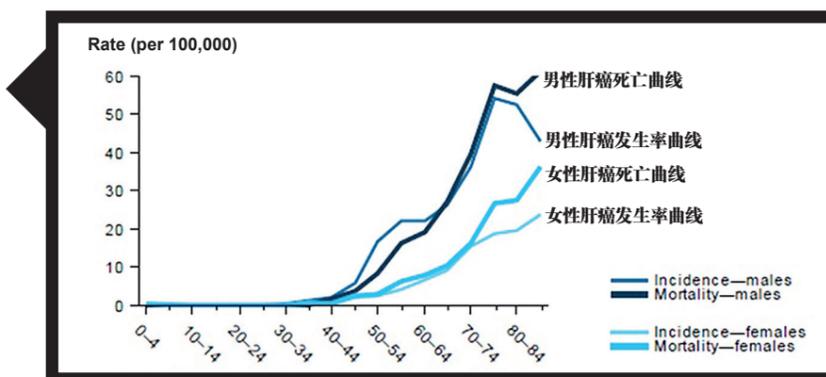
的 DNA，造成肝细胞分化突变。另外，HBV 能抑制人体 p53 基因，而这种基因则是公认的抑癌基因之一。它不仅与肿瘤的发展有关，而且还参与细胞的生长、分化与凋亡的调节，即 p53 基因能抑制细胞增殖，维持细胞基因的完整性，可以发现细胞分化过程中的损伤点，启动修复系统进行修复。如果修复失败，p53 基因则通过诱导凋亡来诱使肝细胞凋亡，从而抑制突变细胞的发生。p53 基因受到 HBV 抑制后，将损及人体的免疫稳定功能与免疫监视功能，无法有效清除突变的肝细胞，使 HCC 有机会生成。

另外，HBV 的 HBx 基因能逆式激活人体原癌基因，例如 ras、c-myc 与 Dc1-2 等。在 p53 基因被抑制的基础上，被激活的原癌基因则更容易诱发 HCC。

年龄增长风险越大

依据世界各地所做过的大规模研究，确定 HBV 所致肝硬化进一步发展就是肝癌，肝硬化因而被号称肝癌的温床。在众多与肝癌发生相关的风险因子间，年岁的增长则独占鳌头，且肝癌发生率远超过其他因子。例如台湾中央研究院陈建仁院士等，长期追踪研究 3653 个 B 肝带原与患者 13.5 年，利用迴归方程式分析多种与肝癌相关的风险因子，证实年纪增长显著相关，且年纪愈大，肝癌的及率就愈高。例如台湾大学高嘉宏教授等，追踪研究 1068 个 HBeAg (-)，HBV-DNA < 2,000 IU/mL，85% ALT 正常的慢性 B 肝带原与肝炎患者，发现年纪愈大，肝癌发生率愈高：50~59 岁这年龄层的肝癌发生率较 39 岁以下者高 11.8 倍，而超过 60 岁者，肝癌发生率较 39 岁以下者更高出 38.5 倍。

澳洲卫福协会 (Australian Institute of Health and Welfare) 针对肝癌与年龄关系的研究结论也一样，有如下图所示：年纪愈大，肝癌发生率愈高。



罹患率高的 3 大原理

1. 肝脏组织的病理变化：许多 B 肝族都误认为，只要肝功能 AST 与 ALT 正常，就可高枕无忧。实际上并不然！慢性 B 肝感染的肝脏门管区只要有炎性细胞浸润，就会刺激肝脏分泌胶原纤维。随着时间推移，就会发展成肝纤维化。这种肝脏组织的病理变化一般都会持续进行，但不会有甚麽症状，若未能及时阻断，随了年岁的增加，肝纤维化就会进一步发展成肝硬化，成为肝癌的温床。肝硬化后肝癌发生率较未肝硬之慢性感染高 21.8 倍，而慢性 B 肝感染的肝癌发生率本来已比正常人高 150 倍以上。所以肝硬化后，每 3 个月就必须追踪检验一次，因 6 个月或 1 年方检验恐未能及时发现以治疗，更何况有些长者怕麻烦，怕上医院，根本不追踪检验，肝癌的临床症状出现时恐已是末期，回天乏术了。

2. HBV 整合进入肝细胞 DNA 的几率随年岁之增加而提高：HBV 在肝细胞核中复制的模板 cccDNA 会整合进入肝细胞的 DNA，容易造成肝细胞癌变。按 cccDNA 的替代标记为 HBsAg。有研究报告指出，即使 ALT 正常，HBeAg(-)，HBV-DNA 已很低，若 HBsAg > 1,000 IU/mL，慢性 B 肝感染者罹患几率仍高，且年纪愈大，癌变及率愈高。这也促使笔者近年来致力于降低慢性 B 肝带原者与 HBeAg(-) 患者其 HBsAg 的量，最终是 HBsAg 转阴，产生免疫性的表面抗体，以有效防范肝癌的发生。

3. 免疫功能下降：虽说法不同，但中西医学在这方面的内涵一致。二者联参，结论更加清楚。

西医学的免疫系统由免疫器官、免疫细胞与细胞分子乃至免疫基因所组成。免疫器官依其在免疫中所起的作用不同，分为中枢免疫器官与外周免疫器官。前者包括骨髓与胸腺。后者包括脾脏、淋巴结与全身各处的弥散淋巴组织。

中枢免疫器官是免疫细胞生成、分化与成熟的场所，对外周免疫器官的发展有调节作用，在人体免疫应答与免疫调节居调控地位，与年龄增加呈正相关的关系，重点如下：

A 骨髓具有造血功能，也是免疫细胞之发源地。人体的T淋巴细胞发源于骨髓的多能干细胞，经胸腺衍化而成。B淋巴细胞也产生于骨髓的多能干细胞，同时又是在骨髓这个微环境作用下衍化而成。同时也是其他免疫细胞，如自然杀手细胞、单核巨噬细胞、粒细胞、白血球、血小板等分化成熟的场所。骨髓如发生功能障碍，则将造成免疫功能缺陷与紊乱。中医学认为肾主骨、生髓。其盛衰随年龄增加而发生变化，即壮年之后，肾精与肾气逐渐虚亏，就会形成髓空，即髓的质量下降，自然影响到免疫细胞之生成与质量。

B 胸腺诱导T细胞分化、成熟，进而辅助B细胞产生抗体。它并能调节免疫功能。如果胸腺发生缺陷，将导致严重的免疫功能障碍，而体液免疫也会受到一定程度的影响。

胸腺结构、大小与重量随年龄增长而发生变化。新生儿胸腺重约10-15gm，皮质发达。出生后两

年迅速增大，幼儿时胸腺活动达高峰，青春期可达30-35gm重，皮质变薄，之后逐渐退化，出现生理性萎缩，老年期重量仅15gm左右，为结缔组织与脂肪替代，表明老人的免疫功能将大幅衰退。

老人肾衰脾虚免疫力低

中医学认为肾为先天之本，为正气之根。肾藏精，主骨生髓。而骨髓则是免疫细胞之发源地，表明肾与免疫功能密切相关如上述。正气类似西医学之免疫功能，负责人体识别与排除细菌、病毒等异物，维持自身生理平衡与稳定；正气存内，邪不可干。肾精与肾气的盛衰具有明显的年龄特征，即肾中精气随年龄增长而出现生理性衰减，自然影响抗病功能。

脾主运化，为后天之本。脾与胃相表里，二者纳运结合、升降相因、燥湿相济，共同完成对饮食水穀的受纳、消化、吸收与输布。脾胃运化的水穀精微是肾精的重要组成部分。正气的强弱，虽在一定程度上取决于先天，但后天水谷精微的充养是生命活动的重要保证，是人体正气之源，决定着人体正气的盛衰与抗病的能力；内伤脾胃，百病由生。

这与西医学的脾功能类似，因西医学的脾是人体极其重要的一个免疫器官。脾主运化的功能也具有明显的年龄特征。年老脾虚，饮食减少，运化失常，水谷精微化生不足，自然影响到免疫功能。研究证实，老人脾虚者，淋巴细胞与浆细胞生成减少，NK细胞活性下降、细胞性免疫功能低下。

结语

将不定时炸弹拆除



曾有一个B肝朋友很阿Q地说：“人老了，HBV也老了，应该可以相安无事了吧！”综上所述，这完全是他一厢情愿的想法。人老了，免疫功能下降，罹患肝癌的几率更高。而且，若不时追踪检验，等肝癌临床症状出现，恐怕为时已晚。肝癌末期是很痛苦的，往往令患者痛不欲生！那时再多的后悔也无济于事。积极有效的防范应是尽早治愈慢性B肝带原与HBeAg(-)之肝炎（请参阅3月、4月与5月份专栏，不另赘述）。慢性B肝与带原绝不是不治之症，希望读者朋友把握机会，尽早把肝癌这颗不定时炸弹的引信拆除。祝福大家！

* 作者言论不代表本刊立场。