

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.026

乳腺癌患者化疗后乙型肝炎病毒再激活及拉米夫定预防性应用的临床研究

洪 帆 梁江萍 秦婷婷 夏 俊 徐 洋

(湖北省武汉市第三医院肿瘤科 湖北 武汉 430060)

摘要 目的:探讨化疗引起的乳腺癌患者肝功能损害与乙型肝炎病毒(HBV)感染的相关性及抗病毒治疗在预防化疗引起的 HBV 再激活中的作用。**方法:**2006 年 3 月-2010 年 10 月在武汉市第三医院接受化疗的病理确诊为乳腺癌患者(包括术后辅助化疗)为研究对象,比较 HBsAg 阴性 138 例和 HBsAg 阳性 50 例患者化疗后肝功能损害的发生情况,并分析在 HBsAg 阳性患者中,预防性使用(21 例)与未预防性使用(27 例)抗病毒药物拉米夫定后乙型肝炎病毒再激活率的差异。**结果:**化疗后出现肝功能损害的乳腺癌患者中,HBsAg 阳性患者(31.25%)与 HBsAg 阴性患者(16.67%)所占比例的差异有统计学意义($P<0.001$)。化疗前预防性使用拉米夫定(4.62%)与未预防性使用(25.93%)拉米夫定,患者出现 HBV 再激活率的差异亦有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**乳腺癌患者化疗后,HBsAg 阳性患者较 HBsAg 阴性患者更易出现肝功能损害,预防性使用核苷类似物抗病毒药物拉米夫定,可明显降低乳腺癌合并乙肝患者化疗后 HBV 再激活肝炎的发生。

关键词:乳腺癌;乙型肝炎病毒;化疗;肝功能损害;HBV 再激活

中图分类号:R737.9;R512.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1505-04

Clinical Study of HBV Reactivation and Prophylactic Application of Lamivudine in Breast Cancer Patients after Chemotherapy

HONG Fan, LIANG Jiang-ping, QIN Ting-ting, XIA Jun, XU Yang

(Wuhan No.3 Hospital of Hubei Province, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between liver function damage caused by chemotherapy and hepatitis B virus (HBV) infection in patients with breast cancer and to evaluate the effect of antiviral therapy in the prevention of chemotherapy-originated HBV reactivation. **Methods:** A total of 188 breast cancer patients who were diagnosed via pathology and received chemotherapy, including postoperative adjuvant chemotherapy, in the Third Hospital of Wuhan from March 2006 to October 2010 were selected as the object of study. The post-chemotherapy liver damage situations of 138 HBsAg-negative and 50 HBsAg-positive patients were compared. And the difference in HBV reactivation rate in HBsAg-positive patients was analyzed and compared between the group (21 cases) that used antiviral drug lamivudine prophylactically and the group (27 cases) which used no lamivudine. **Results:** The incidence of liver function impairment after chemotherapy was 31.25%(15/48) in the HBsAg-positive patients, and 16.67%(22/132) in the HBsAg-negative patients. The difference was statistically significant ($P<0.001$). In the HBsAg-positive group, the HBV reactivation rate was 4.62%(1/21) in patients who were given prophylactic lamivudine, and was 25.93%(7/27) in patients who received no prophylactic antiviral treatment. The difference was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion:** After chemotherapy, HBsAg-positive breast cancer patients are more prone to liver function damage than HBsAg-negative patients, prophylactic use of nucleoside analogs antiviral drug lamivudine can significantly reduce HBV reactivative hepatitis in breast cancer patients with type B hepatitis.

Key words: Breast cancer; HBV; Chemotherapy; Liver function damage; HBV reactivation

Chinese Library Classification(CLC): R737.9; R512.61 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)08-1505-04

前言

近年我国乳腺癌发病率的增长速度高出发达国家 1~2 个百分点^[1,2]。全国肿瘤登记地区乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的第 1 位^[3-4]。我国 1-59 岁人群乙肝表面抗原携带率为 7.18%,我国现有的慢性 HBV 感染者约 9300 万^[5-7]。而乙型肝炎病毒感染的患者接受免疫抑制剂及细胞毒性药物化疗期间或结束后常出现 HBV 的再激活,轻者表现为无症状的自限性肝炎,重者

出现急性肝衰竭而死亡^[8-10]。本文旨在探讨化疗引起的乳腺癌患者肝功能损害与乙型肝炎病毒(HBV)感染的相关性及抗病毒治疗在预防化疗引起的 HBV 再激活中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2006 年 3 月-2010 年 10 月在武汉市第三医院接受化疗的乳腺癌患者 188 例(包括术后辅助化疗)为研究对象。依血清 HBsAg 阳性与否分为 HBV 携带组及非 HBV 携带组。HBV 携带患者 50 例,年龄在 33 岁至 61 岁、病毒血清学检查

作者简介:洪帆(1984-),女,硕士,住院医师,从事肿瘤内科的方面的研究,E-mail:hongfan1984@126.com

(收稿日期:2014-06-09 接受日期:2014-06-29)

结果为:乙型肝炎表面抗原(hepatitis b antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)、乙型肝炎 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性或 HBsAg、HBcAb、乙型肝炎 e 抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)阳性,排除其他类型病毒性肝炎,化疗前未接受抗病毒治疗;非 HBV 携带组 138 例,年龄在 34 岁至 79 岁。

所有患者均为女性、且经病理确诊为恶性乳腺癌,初次化疗前丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血清总胆红素水平(total bilirubin, TBIL)低于正常参考范围上限的 1.25 倍,白蛋白大于 30 g/L。和临床检查未提示肝化疗前影像学肝脏肿瘤浸润。

1.2 方法

以 2010 年 NCCN 乳腺癌诊疗指南为诊断标准及选择化疗方案。188 例患者中有 180 例(95.74%)接受了含蒽环类方案化疗,包括 CAF(CTX+ADM/EPI+5-fu), AC(ADM/EPI+CTX), TAC(Docetaxel+ADM/EPI+CTX), 8 例(4.26%)患者接受非蒽环类药物化疗,所有患者接受化疗 4 个周期以上,于化疗前和化疗后 1 周检测肝功能。每个周期化疗前检测乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、ALT、AST、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)及 TBIL。其中肝功能损害的判定标准为以上任何一项指标的值升高超过正常 ≥ 2 倍;乙肝病毒活化的判定标准为其中 HBV 携带患者化疗后 HBV-DNA 水平升高 10 倍或

其绝对值 $>10^9$ copy/mL^[11]。

1.3 统计学处理

研究资料采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,血清 HBV-DNA 水平比较先作常用对数换算后在文中以 Mean $\pm$ SD 表示,行 t 检验;其余计数资料行卡方检验,显著性水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

50 例 HBV 携带患者有 48 例完成 4 个周期以上的化疗方案,预防性使用抗病毒药物拉米夫定 21 例,未预防性使用 27 例,化疗期间定期监测 HBV-DNA。138 例非 HBV 携带者完成预设计的化疗方案共 132 例。中途退出化疗方案患者共 8 例,但均非严重肝损害引起。

2.1 抗病毒治疗与乙肝病毒再激活的发生情况

化疗期间定期监测 HBV-DNA 48 例患者中,有 8 例患者出现乙肝病毒再活化,均发生在第 3 个化疗周期后。其中未预防性使用抗病毒治疗的患者 27 例,化疗后 7 例(25.93%)发生 HBV 再激活,预防性使用抗病毒拉米夫定治疗的患者 21 例,化疗后发生 HBV 再激活 1 例(4.62%),两者差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。HBV 阳性组化疗后血清中 HBV-DNA 含量为 $[(4.37 \pm 0.73) \lg \text{Copies/mL}]$,显著高于化疗前的 $[(2.49 \pm 0.36) \lg \text{Copies/mL}]$,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

表 1 抗病毒治疗与乙肝病毒再激活的发生情况[n(%)]
Table 1 Condition of antiviral therapy and HBV reactivation[n(%)]

指标 Indexes	抗病毒治疗组(n=21)	未抗病毒治疗组(n=27)
	Antiviral therapy group(n=21)	No antiviral therapy group(n=27)
含蒽环类化疗方案治疗	20/21(95.24)	25/27(92.59)
Anthracycline containing chemotherapy		
HBeAg 阳性 /HBeAg 阴性	3/18(16.67)	2/25(8.00)
HBeAg positive /HBeAg negative		
HBV 再激活 HBV reactivation	1/21(4.62%)	7/27(25.93%)

2.2 化疗后非 HBV 携带组及 HBV 携带组肝损害发生率比较

化疗前,非 HBV 携带组与 HBV 携带组的肝损害发生率

比较差异不显著($P>0.05$)。接受化疗后,HBV 携带组的肝损害发生率显著非 HBV 携带组($P<0.01$),见表 2。

表 2 化疗后非 HBV 携带组及 HBV 携带组肝损害发生率比较(%)

Table 2 Comparison of the incidence of liver damage between HBV carrier group and non- HBV carrier group before and after chemotherapy (%)

组别 Groups	例数 Cases	化疗前 Before chemotherapy	化疗后 After chemotherapy
非 HBV 携带组	132	3.88(5/132)	16.67(22/132)
Non- HBV carrier group			
HBV 携带组	48	4.17(2/48)	31.25(15/48)
HBV carrier group			

2.3 化疗前后非 HBV 携带组及 HBV 携带组血清 ALT 水平的比较

化疗前,非 HBV 携带组及 HBV 携带组的血清 ALT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),接受化疗后,HBV 携带组的

血清 ALT 水平显著高于非 HBV 携带组,差异有统计学意义($P<0.01$)。HBV 携带患者化疗前 ALT 水平显著高于化疗后水平,差异具有显著性($P<0.01$)。化疗后 HBV 激活患者 ALT 水平显著高于 HBV 未激活患者,差异具有显著性($P<0.01$),见表 3。

表 3 化疗前后非 HBV 携带组及 HBV 携带组血清 ALT 水平的比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum level of ALT between HBV carrier group and non- HBV carrier group before and after chemotherapy(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	例数 Cases	ALT 水平 Serum level of ALT	
		化疗前 Before chemotherapy	化疗后 After chemotherapy
非 HBV 携带组 Non- HBV carrier group	132	27.4 $\pm$ 4.5	35.7 $\pm$ 8.0
HBV 携带组 HBV carrier group	48	28.7 $\pm$ 5.1	54.2 $\pm$ 27.1
HBV 激活者 HBV activation	8	29.3 $\pm$ 5.6	85.5 $\pm$ 35.7
HBV 未激活者 No HBV activation	40	27.6 $\pm$ 4.8	40.3 $\pm$ 15.2

3 讨论

化疗是治疗恶性肿瘤疾病的最常用方法,但由于癌症患者机体免疫力低下,加之化疗对机体免疫系统造成的损伤,会增加乙肝病毒再活化的几率^[12]。HBV 再激活伴可随 HBV DNA 的升高、HBeAg 再次出现甚至 HBcAb 的消失^[13]。Yeo 等在乳腺癌患者的一项研究中发现 HBV 再激活的患者中 71%需要提前终止或中断化学治疗进度,相比较没有病毒激活的则仅为 33%^[11]。曾有研究发现 HBsAg 发现乳腺癌患者予 CAF 方案化疗后比阴性患者更易出现肝损害^[14]。本研究选择接受含蒽环类药物的化疗方案的乳腺癌患者,观察患者肝损害及病毒复制的血清动态变化,以明确化疗在肝炎活化中的作用机制。本次研究发现,HBV 携带组的肝功能损害发生率为 31.25%,非 HBV 携带组的肝功能损害率为 16.67%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),其可能是由于化疗后免疫抑制引起 HBV 的激活及复制,从而导致肝炎的复发。

目前认为化疗至乙肝病毒激活的发生率及危险因素有:①乙肝病毒携带状态和治疗前病毒载量。HBsAg、HBcAb、HBeAg 三者均阳性的患者较易出现乙肝病毒激活。在接受化疗的乙肝表面抗原阳性的肿瘤患者中,14%~50 的患者体内 HBV 被重新激活^[15]。②化疗药物蒽环类和皮质类固醇类药物的应用增加乙肝病毒激活的风险^[16]。HBVDNA 含有一个糖皮质激素反应元件,此元件能促进 HBV 复制,体外蒽环类抗生素能刺激 Hep G2 来源的 2.2.15 细胞分泌 HBVDNA,并呈剂量依赖模式^[17]。有研究证明,使用蒽环类药物的患者发生乙肝病毒再活化的比例高于未使用该类药物者^[18]。③恶性肿瘤,特别是造血系统恶性肿瘤(如淋巴瘤等)危险性最高,HBV 激活平均在 40%左右^[19]。另外男性和年轻的患者,核心、核心启动子乙肝病毒的变异,化疗次数,其他(合并 HIV、肝切除或怀孕等)也被认为是乙肝病毒激活的危险因素^[20]。

本研究进一步分析了在 HBsAg 阳性患者中,化疗期间预防使用抗乙肝病毒治疗与 HBV 再激活的关系,结果发现 HBV-DNA48 例患者中,有 8 例患者出现乙肝病毒再活化,均发生在第 3 个化疗周期后。其中未预防性使用抗病毒治疗的患者 27 例,化疗后 7 例(25.93%)发生 HBV 再激活,预防性使用抗病毒拉米夫定治疗的患者 21 例,化疗后发生 HBV 再激活 1 例(4.62%),两者差异有统计学意义($P<0.05$)。提示拉米夫定预防性而非治疗应用可以减少化疗相关 HBV 的激活。

综上所述,对于癌症合并乙肝患者,在化疗前及早应用抗

病毒药物。根据病情及时合理的选择抗病毒及护肝治疗,减少 HBV 再激活肝炎的发生。

参考文献(References)

- [1] JH, Choi WH, Han EJ, et al. The Prognostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT for Early Recurrence in Operable Breast Cancer: Comparison with TNM Stage [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2013, 47(4): 263-267
- [2] Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients-Case Report and Research[J]. Breast Cancer (Auckl), 2014, 8: 89-96
- [3] Xu P, Yu H, Zhang Z, et al. Hydrogen-bonded and reduction-responsive micelles loading atorvastatin for therapy of breast cancer metastasis[J]. Biomaterials, 2014, 35(26): 7574-7578
- [4] Xu L, Tu Z, Xu G, et al. Epirubicin directly promotes hepatitis B virus (HBV) replication in stable HBV-expressing cell lines: a novel mechanism of HBV reactivation following anticancer chemotherapy [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(4): 1345-1350
- [5] Zheng Y, Zhang S, Tan Grahn HM, et al. Prophylactic Lamivudine to Improve the Outcome of Breast Cancer Patients With HBsAg Positive During Chemotherapy: A Meta-Analysis[J]. Hepat Mon, 2013, 13(4): e6496
- [6] Lee HJ, Kim DY, Keam B, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer, 2014, 21(4): 387-393
- [7] Nishimura Y, Ishii J, Okazaki F, et al. Complex carriers of affibody-displaying bio-nanocapsules and composition-varied liposomes for HER2-expressing breast cancer cell-specific protein delivery[J]. J Drug Target, 2012, 20(10): 897-905
- [8] Liu Y, Tong Z, Li T, et al. Hepatitis B virus X protein stabilizes amplified in breast cancer 1 protein and cooperates with it to promote human hepatocellular carcinoma cell invasiveness [J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1015-1024
- [9] Ide Y, Ito Y, Takahashi S, et al. Hepatitis B virus reactivation in adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Breast Cancer, 2013, 20(4): 367-370
- [10] Kim MK, Ahn JH, Kim SB, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience [J]. Korean J Intern Med., 2007, 22(4): 237-243
- [11] Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus

- reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. J Med Virol, 2000, 62(3): 299-307
- [12] 黄建茹. 口腔颌面部恶性肿瘤患者术后肠内营养的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, (8): 1061-1062
- Huang Jian-ru. Enteral nutrition in postoperative patients of oral and maxillofacial malignant tumors [J]. Guangxi Medical Journal, 2013, (8): 1061-1062
- [13] Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematological malignancies who receive chemotherapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(6): 828-831
- [14] Cil T, Altintas A, Pasa S, et al. Lanfivudine for the prevention of hepatitis-B surface antigen (HBSAG) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. Leuk lymphoma, 2008, 49(5): 939-947
- [15] 徐晶, 夏景林. 化疗后 HBV 的激活及拉米夫定的预防应用[J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23(1): 71-73
- Xu Jing, Xia Jing-lin. HBV reactivation after chemotherapy and preventive application of lamivudine [J]. Practical Journal of cancer, 2008, 23(1): 71-73
- [16] 吴大英, 李霞, 杨楚钦. 化疗引起肿瘤患者乙肝病毒再活化的病例对照研究[J]. 国际病毒学杂志, 2012, 20(4): 192-193
- Wu Da-ying, Li Xia, Yang Chu-qin. Chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus in tumor patients-a case control study [J]. International Journal of Virology, 2012, 20(4): 192-193
- [17] 符颖, 蒋炜. 化疗相关 HBV 再激活及其对策[J]. 肝脏, 2009, 14(6): 496-498
- Fu Ying, Jiang Wei. Chemotherapy-associated HBV reactivation and its strategy[J]. Chinese Hepatology, 2009, 14(6): 496-498
- [18] 陈彦帆. 化疗致乙肝病毒再激活研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2011, 24(4): 192-195
- Chen Yan-fan. Research Progresses of Chemotherapy Induced Hepatitis B Virus Reactivation [J]. Journal of Cancer Control And Treatment, 2011, 24(4): 192-195
- [19] Hsu C, Hsiung CA, Su JJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial[J]. Hepatology, 2008, 47(3): 844-853
- [20] Shamliyan TA, Mac Donald R, Shauket A, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(2): 111-124

(上接第 1494 页)

- [11] Yang Y, Sun J. Subcutaneous mastectomy for juvenile mammary hypertrophy: a clinical experience[J]. Breast J, 2013, 19(6): 689-690
- [12] 彭恒云. 乳晕外缘切口经皮下隧道切除手术治疗乳腺良性肿瘤效果观察[J]. 山东医药, 2010, 50(43): 81-82
- Peng Heng-yun. The outer edge of the areola incision subcutaneous tunnel surgery treatment of benign breast tumor effects observation [J]. Shan dong Pharmaceutical, 2010, 50(43): 81-82
- [13] Ferraro GA, Romano T, De Francesco F, et al. Management of prepubertal gynecomastia in two monozygotic twins with Peutz-Jeghers syndrome: from aromatase inhibitors to subcutaneous mastectomy[J]. Aesthetic Plast Surg, 2013, 37(5): 1012-1022
- [14] Cao H, Yang ZX, Sun YH, et al. Endoscopic subcutaneous mastectomy: A novel and effective treatment for gynecomastia[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(6): 1683-1686
- [15] Irwin GW, Black A, Refsum SE, et al. Skin-reducing mastectomy and one-stage implant reconstruction with a myodermal flap: a safe and effective technique in risk-reducing and therapeutic mastectomy[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013, 66(9): 1188-1194
- [16] Vrekoussis T, Perabo M, Hims I, et al. Bilateral prophylactic skin-reducing nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction using only a vascularized dermal-subcutaneous pedicle: technique and possible advantages [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(4): 749-753
- [17] Cregten-Escobar P, Bouman MB, Buncamper ME, et al. Subcutaneous mastectomy in female-to-male transsexuals: a retrospective cohort-analysis of 202 patients[J]. J Sex Med, 2012, 9(12): 3148-3153
- [18] Chiu WK, Lee TP, Chen SY, et al. Bilateral breast reconstruction with a pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap after subcutaneous mastectomy for symptomatic injected breasts[J]. J Plast Surg Surg, 2012, 46(3): 242-247
- [19] Má trai Z, Gulyás G, Tizedes G, et al. Bilateral juvenile fibroadenosis of the breast: management with subcutaneous mastectomy and silicone implant placement [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(3): 309-311
- [20] Shi A, Wu D, Li X, et al. Subcutaneous Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction[J]. Breast Care (Basel), 2012, 7(2): 131-136