综　述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001173

乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的研究进展

董　琳，曾爱中

（重庆医科大学附属第一医院感染科，重庆　400016）

【摘　要】乳腺癌患者接受细胞毒化疗可导致机体潜伏或静止状态的乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）再激活，甚至出现肝组织损伤，临床可表现为无症状自限性肝炎，或暴发性肝衰竭所致的化疗中断甚至死亡。研究表明，在乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）、乙型肝炎核心抗体（hepatitis B core antibody，HBcAb）阳性乳腺癌相关 HBV 再激活的患者中，HBV 再激活相关肝炎发生率达 18.4%~23.5%，相关化疗中断率则达 12.7%~33.6%。HBV 再激活的发病机制一方面是化疗药物导致的 HBV 与机体之间的免疫失衡，另一方面则是化疗药物对 HBV 的直接激活，其危险因素与 HBV 病原学状态、HBV DNA 载量以及化疗方案等有关。为了减少乳腺癌化疗相关 HBV 再激活及其相关并发症的发生，化疗前应常规筛查 HBV 感染，对 HBsAg 阳性患者应预防性使用抗病毒药物，并对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者则应密切随访，及早发现 HBV 再激活并启动抗病毒治疗。

【关键词】乙型肝炎病毒；再激活；乳腺癌；化疗

【中图分类号】R512.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-04-23

Research progress of breast cancer chemotherapy related HBV reactivation

Dong Lin, Zeng Aizhong

(*Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Hepatitis B virus(HBV) in a latent or stationary state in breast cancer patients may be reactivated when receiving cytotoxic chemotherapy; the patients can even develop liver injury. Clinical manifestations include asymptomatic self-limiting hepatitis or fulminant hepatic failure leading to interruption of chemotherapy or death. According to the researches, in HBsAg positive breast cancer patients with HBV reactivation, HBV reactivation related hepatitis accounts for 18.4% to 23.5%; HBV reactivation associated interruption of chemotherapy accounts for 12.7% to 33.6%. The pathogenesis of HBV reactivation is generally considered by immune imbalance between HBV and host induced by chemotherapy drug. The associated risk factors include HBV etiology state, HBV DNA loads and chemotherapy regimens, etc. HBV infection should be routinely screened before chemotherapy to reduce the occurrence of breast cancer chemotherapy related HBV reactivation and related complications. HBsAg positive patients should prophylacticly use antiviral drugs. HBsAg negative, and HBcAb positive patients should be closely followed up to early detect HBV reactivation and start the antiviral treatment.

【Key words】hepatitis B virus; reactivation; breast cancer; chemotherapy

据世界卫生组织最新公布，全球约有 2.5 亿慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染者，尤其在中低收入国家（我国慢性 HBV 感染者约 9 300 万）[1-2]。乳腺癌作为全球女性最常见的恶性肿瘤，其发病率呈逐年递增趋势（增长约 130 万/年），尤其在 HBV 感染高发地区[3]。细胞毒化疗作为延长乳腺癌患者生存期的重要手段，已广泛应用于临床。近年来有研究发现合并 HBV 感染的乳腺癌患者在其细胞毒化疗过程中或化疗结束后可出现 HBV 再激活，不仅导致 HBV 再激活相关发生率及死亡率明显增高，而且可致化疗延迟或提前终止影响患者预后。然而，目前国内外有关乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的临床研究甚少，本文主要就其预防与治疗方面进行综述。

1　乳腺癌化疗相关 HBV 再激活定义

HBV 再激活是指 HBV 携带者（hepatitis B surface antigen positive，HBsAg 阳性）或 HBV 感染恢复期（hepaitis B surface antigen negative and hepatitis B core antibody positive，HBsAg 阴性、HBcAb 阳性）患者接受细胞毒化疗或免疫抑制剂治疗，血清 HBV 复制增加，甚至出现肝组织损伤。美国肝脏病学会在 2013 年召开的 HBV 再激活共识会议中将其明确定义为：HBsAg阳性患者血清 HBV DNA 由基线阴性转为阳性（绝对值≥200 IU/mL）或 HBV DNA 较基线水平升高≥2log10 IU/mL，HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者血清 HBsAg 或 HBV DNA 由

作者介绍：董　琳，Email：812399308@qq.com，研究方向：乙型肝炎病毒研究。

通信作者：曾爱中，Email：aizhong9@sina.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：30972587）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170215.1657.002.html（2017-02-15）

基线阴性转为阳性[4]。

2 乳腺癌化疗相关 HBV 再激活发病机制

乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的发病机制主要有两方面：一是化疗药物导致 HBV 与机体之间的免疫失衡。若机体感染 HBV，共价闭合环状 DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）将持续存在于肝组织内，即使处于 HBV 感染恢复期，仍有微量 cccDNA 永久存在于肝组织和外周血单核细胞内。然而，当机体接受细胞毒化疗或免疫抑制剂治疗时，机体免疫功能失去平衡，抑制 HBV 复制的获得性免疫功能（$CD4^+$辅助 T 细胞、$CD8^+$细胞毒性 T 细胞、作为抗原提呈细胞的 B 细胞、细胞因子如 r-干扰素、肿瘤坏死因子）受到抑制，HBV 大量复制，感染肝细胞数量增加，导致血清 HBV DNA升高、抗 HBc-IgM 阳性、乙型肝炎 e 抗原（hepatitis B e antigen，HBeAg）阳性或血清 HBsAg、HBV DNA 由阴性转为阳性。当细胞毒化疗或免疫抑制剂治疗停止后，机体免疫功能恢复，获得性免疫抑制 HBV 复制的同时介导肝细胞破坏，出现急性肝损害、慢性肝炎甚至肝硬化[5-6]。二是化疗药物对 HBV 的直接激活，细胞毒化疗药物可通过由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α 介导的氧化应激在转录水平上调 HBV 的表达，导致 HBV DNA 复制增加[7]。

3 乳腺癌化疗相关 HBV 再激活危险因素

3.1 病毒因素

HBV 病原学状态及化疗前 HBV DNA 载量是 HBV 再激活的危险因素之一。血清 HBV DNA 高载量常反映肝组织内 HBV DNA 大量复制，HBsAg 阳性患者血清 HBV DNA 载量常高于 HBsAg 阴性患者，因此当机体处于免疫抑制状态时 HBsAg 阳性患者更易出现 HBV 再激活及肝损害。研究显示，接受细胞毒化疗的 HBsAg 阳性乳腺癌患者 HBV 再激活率高达 41%~55.6%[8-9]，肝损害发生率高达 48%~60.4%[10-11]；而 HBsAg 阴性乳腺癌患者 HBV 再激活的报道少见，龚建忠等[11]报道此类患者肝损害发生率为 17.8%。HBsAg 阳性患者化疗前 HBV DNA 高载量与 HBV DNA 低载量相比也更易出现 HBV 再激活，Zhong 等[12]研究发现 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前 HBV DNA 载量>3×10^5 拷贝/ml 易出现 HBV 再激活，敏感性 81%，特异性 85%。夏勇等[13]则在 177 例 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗的研究中以 HBV DNA 检测是否阳性作为危险因素进行分析，单因素及多因素分析结果均显示 HBV DNA 阳性是 HBV 再激活的独立危险因素。

此外，有研究发现 HBV 基因突变可能是 HBV 再激活的危险因素。Alexopoulou 等[14]在 6 例 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、HBcAb 阳性恶性肿瘤出现 HBV 再激活的研究中发现，所有患者均存在 HBV 前 C 区 1896 位点 G→A 突变，5 例患者存在核心启动子 1762/1764 位点的突变。Borentain 等[15]的研究则显示在 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性恶性肿瘤相关 HBV 再激活的患者中，57.1%存在前 C 区 1896 位点 G→A 突变，42.9%存在 1899 位点 G→A 变异，28.6%存在 1762 位点 A→C 变异。推测 HBV 基因组 1896、1899、1762/1764 位点等突变可能对 HBV 再激活的发生有一定影响。

3.2 化疗方案

乳腺癌患者常采用以蒽环类药物为基础的联合化疗方案，常用方案有 CAF（环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶）、CEF（环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶）、AC（多柔比星+环磷酰胺），然而因蒽环类药物常导致患者出现呕吐症状，故常加用糖皮质激素止吐。研究表明，蒽环类药物及糖皮质激素是 HBV 再激活的重要危险因素，蒽环类药物是以剂量相关的方式在体外刺激 HepG2215 分泌 HBV-DNA。糖皮质激素除直接抑制机体 T 细胞免疫功能外，亦与 HBV 基因组内的糖皮质激素应答元件结合，上调其转录活性，引起 HBV DNA 复制[16]，相关研究主要涉及血液系统肿瘤。夏勇等[17]的研究亦发现糖皮质激素与 HBV 感染的乳腺癌患者化疗后≥2 级肝损害有关，但是多数研究表明糖皮质激素并不是乳腺癌患者化疗出现 HBV 再激活相关肝炎的危险因素[10,13,18-19]。推测其原因可能是这些患者多处于乳腺癌早期阶段，化疗药物剂量小、疗程短，故作为止吐药的糖皮质激素剂量及疗程相对不足。

3.3 其他

年龄（≥55 岁）、基线 ALT 高水平、肝脏超声异常发现如脂肪肝、慢性肝病或肝硬化可能是乳腺癌患者化疗出现HBV 再激活的危险因素[13,18]。

4 乳腺癌化疗相关 HBV 再激活临床表现

乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的临床研究大多数涉及 HBsAg阳性患者。研究显示，接受细胞毒化疗的 HBsAg 阳性乳腺癌患者 HBV 再激活率达 14.7%~55.6%[8,13,19-20]，而 HBsAg 阴性乳腺癌患者 HBV 再激活的报道则少见。Ide 等[21]进行了个案报道，该患者为 68 岁老年女性，接受乳腺癌部分乳腺切除术并于术后行 CAF 方案化疗，化疗前检测血清 HBsAg、HBeAg 及 HBV DNA 均为阴性、HBcAb 阳性，在第 6 个 CAF 方案化疗周期期间，检测血清 HBsAg、HBeAg 及 HBV DNA均为阳性，最终该患者因 HBV 再激活导致暴发性肝衰竭死亡。然而，乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的临床表现不尽相同，轻者表现为乏力、纳差等非特异性肝炎症状；重者表现为黄疸、腹胀，甚至凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病等暴发性肝衰竭症状，致患者化疗延迟或提前终止甚至死亡[13,21-22]。多项荟萃分析发现化疗前未预防性使用拉米夫定的 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗出现 HBV 再激活相关肝炎发生率达 18.4%~23.5%，相关化疗中断率则达 12.7%~33.6%[20,23]。

5 乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的预防与治疗

5.1 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗相关 HBV 再激活的预防与治疗

5.1.1 预防措施 目前国内外指南均普遍推荐对接受细胞毒化疗或免疫抑制剂治疗的患者治疗前应常规筛查 HBV 感染（HBsAg、HBcAb），对 HBsAg 阳性患者应预防性使用核苷（酸）类似物抗病毒，以减少 HBV 再激活的风险。虽然相关循证医学证据主要来自血液系统肿瘤，但是有关 HBsAg 阳性乳腺癌患者的一系列临床研究也证实了化疗前预防性使用抗

病毒药物所带来的显著疗效。Long 等[24]在 42 例 HBsAg 阳性乳腺癌患者接受细胞毒化疗的研究中发现，接受与未接受预防性使用拉米夫定的 2 组患者，HBV 再激活率差异显著（0% vs. 28.6%，P=0.021）。刘宇等[25]研究发现 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前预防性使用拉米夫定的观察组与未预防性使用拉米夫定的对照组相比，HBV 再激活率、肝损害发生率、化疗延迟率均有显著差异（0% vs. 30%，P=0.005）、（12% vs. 45%，P=0.019）、（0% vs. 20%，P=0.033）。多项荟萃分析亦显示HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前预防性使用抗病毒药物可明显降低 HBV 再激活率、相关肝炎发生率及相关化疗中断率[20,24,26]。

此外，HBsAg 阳性乳腺癌患者在化疗过程中密切监测 HBV DNA 水平，早期发现 HBV 再激活并及时治疗也可明显降低其肝炎发生率及化疗中断率。对此，Tsai 等[27]比较了化疗前预防性使用抗病毒药物与化疗过程中密切监测并及时治疗这两种方案的疗效，结果显示两者在肝炎发生率及化疗中断率上无明显差异。虽然短期内后者抗病毒疗程明显缩短，但从长远考虑，两者的抗病毒疗程相当，且因后者费用高、有发生重症肝炎风险，可能并不适用于临床实践。因此，建议对接受细胞毒化疗的 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前应常规预防性使用抗病毒药物，减少 HBV 再激活的发生。

5.1.2 抗病毒治疗方案 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前预防性使用核苷（酸）类似物可明显降低 HBV 再激活率及肝炎发生率，绝大多数研究使用拉米夫定。研究显示，接受细胞毒化疗的 HBsAg 阳性恶性肿瘤患者若合并短期化疗及基线低 HBV DNA 载量，拉米夫定具有充分的预防作用。然而，由于拉米夫定的低耐药屏障特点，随着拉米夫定治疗时限的延长，HBV 病毒学突破及肝炎复发的概率明显升高。因此，多项国外指南建议接受细胞毒化疗的 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗前应评估化疗时限并检测 HBV DNA、若化疗时限短且 HBV DNA 载量低，可选用拉米夫定。若化疗时限长或 HBV DNA 载量高，建议选用强效高耐药基因屏障的药物（如恩替卡韦、替诺福韦），英国 NICE 指南及美国肝病指南分别将化疗时限长短标准界定为 6 月、12 月[28-29]，将 HBV DNA 载量高低标准统一界定为 2 000 IU/mL[28-29]。然而，我国《2015 乙肝防治指南》则建议该类患者均选用强效高耐药基因屏障的药物（如恩替卡韦、替诺福韦）[2]。

5.1.3 抗病毒治疗疗程 目前并没有明确的研究表明 HBsAg 阳性乳腺癌患者预防性使用抗病毒治疗的最佳疗程。在多数研究中，HBsAg 阳性乳腺癌患者预防性使用拉米夫定常从化疗前 1 周开始持续至化疗结束后 1~2 个月。然而，Yun 等[9]研究发现拉米夫定停药后 15 d 出现 1 例 HBV 再激活。Dai 等[8]研究发现化疗结束后继续使用拉米夫定 1 个月，在拉米夫定停药后 3 周出现 HBV 再激活。对此，HBsAg 阳性乳腺癌患者预防性抗病毒治疗应从化疗前 1 周开始持续至化疗结束后至少 2 个月，多项国外指南及中国乙肝指南建议持续至化疗结束后至少 6 个月[2,6,29-30]。亚太共识则建议持续至化疗结束后至少 12 个月[31]。此外，多项国外指南亦建议抗病毒治疗疗程需考虑基线 HBV DNA 载量，英国 NICE 指南建议若基线 HBV DNA 载量高，抗病毒治疗应在 HBeAg 血清学转换及 HBV DNA 检测不到后继续治疗至少 6 个月[28]。欧洲肝病指南则建议若基线 HBV DNA 载量高，抗病毒治疗应当持续至达到和免疫功能正常患者同样的治疗终点[32]。总之，理想的抗病毒治疗应当持续至机体免疫功能完全恢复。

5.2 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性乳腺癌患者化疗相关 HBV 再激活的预防与治疗

5.2.1 预防措施 国内外指南对于接受细胞毒化疗或免疫抑制剂治疗的 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者治疗前是否应预防性使用抗病毒药物的问题尚无统一意见。加拿大肝病指南建议该类患者应密切随访，以便早期发现 HBV 再激活并启动抗病毒治疗[6]；欧洲肝病指南、亚太共识指南建议该类患者应检测 HBV DNA，若 HBV DNA 可测，则需预防性使用抗病毒药物，若不可测，则应密切随访[31-32]；美国胃肠病学会指南则建议若该类患者使用中/高危免疫抑制剂，应预防性使用抗病毒治疗[33]。目前 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者化疗相关 HBV 再激活在实体肿瘤中的发生率极低，Saitta 等[34]在 44 例 HBsAg 阴性实体肿瘤化疗的研究中未发现 HBV 再激活；此外，Ide 等[21]仅对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性乳腺癌患者化疗相关 HBV 再激活进行了个案报道。考虑到成本-效益关系，不推荐 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性乳腺癌患者化疗前预防性使用抗病毒药物，但应密切随访 HBV 血清学变化，及早发现 HBV 再激活并启动抗病毒治疗。

5.2.2 随访指标及随访时限 欧洲肝病指南及加拿大肝病指南均建议该类患者应每隔 1~3 个月随访血清 HBV DNA 水平，不同的是，前者亦建议随访血清 ALT 水平[6,32]。然而，这些指南并未明确建议该类患者随访结束时限。由于细胞毒化疗所致的 HBV 再激活既可能发生在化疗过程中又可能发生在化疗结束后，因此，随访应当持续至化疗结束后。因极度缺乏 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性乳腺癌患者相关 HBV 再激活的资料，故无法评估该类患者的随访结束时限，有待更多的该类患者相关 HBV 再激活的临床研究。

5.2.3 抗病毒治疗方案 一旦出现 HBV 再激活，应立即停用细胞毒化疗药及肝损害药物，及时启动抗病毒治疗。欧洲肝病指南及美国胃肠病学指南建议该类患者若合并短期化疗且 HBV DNA 载量低，选用拉米夫定；若合并反复、长期化疗或 HBV DNA 载量高，则选用强效高耐药基因屏障的药物（如恩替卡韦、替诺福韦）[32-33]。同样，由于极度缺乏该类患者HBV 再激活的资料，有待于更多的临床研究去评估不同抗病毒治疗方案的疗效。

我国作为 HBV 感染的高发地区，乳腺癌患者在其细胞毒化疗前应常规筛查 HBV 感染（HBsAg、HBcAb），对 HBsAg 阳性患者应预防性使用抗病毒药物，并对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者应密切随访，及早发现 HBV 再激活并启动抗病毒治疗，从而减少 HBV 再激活及相关并发症的发生。然而，由于缺乏乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的临床研究，特别是HBsAg 阴性、HBcAb 阳性乳腺癌患者的研究，故在乳腺癌化疗相关 HBV 再激活的危险因素、抗病毒治疗方案、抗病毒治疗疗程、随访指标与时限等问题上存有争议，因此需要更多的多中心、前瞻性、临床随机对照研究去阐释相关问题。

参 考 文 献

[1] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[J]. Geneva: World Health Organiza-

tion,2015.

[2] 王贵强,王福生,成 军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):1-18.

[3] Grayson M. Breast cancer[J]. Nature,2012,485(7400):S49.

[4] Salpini R,Colagrossi L,Bellocchi MC,et al. Hepatitis B surface antigen genetic elements critical for immune escape correlate with hepatitis B virus reactivation upon immunosuppression[J]. Hepatology,2015,61(3):823-833.

[5] Seetharam A,Perrillo R,Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B[J]. Curr Hepatol Rep,2014,13(3):235-244.

[6] Coffin CS,Fung SK,Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the study of the liver consensus guidelines[J]. Canadian Journal of Gastroenterology,2012,26(12):917-938.

[7] Rechtman MM,Burdelova EO,Bar-Yishay I,et al. The metabolic regulator PGC-1α links anti-cancer cytotoxic chemotherapy to reactivation of hepatitis B virus[J]. Journal of Viral Hepatitis,2013,20(1):34-41.

[8] Dai MS,Wu PF,Shyu RY,et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration[J]. Liver Int,2004,24(6):540-546.

[9] Yun J,Kim KH,Kang ES,et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy[J]. British Journal of Cancer,2011,104(4):559-563.

[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 Journal of Internal Medicine,2007,22(4):237-243.

[11] 龚建忠,陈彦帆,韦 燕,等. 乳腺癌蒽环类药物辅助化疗后肝功能损害与 HBV 激活的临床研究[J]. 海南医学,2012,23(12):4-6.

[12] Zhong S,Yeo W,Schroder C,et al. High hepatitis B virus(HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. Journal of Viral Hepatitis,2004,11(1):55-59.

[13] 夏 勇,刘秋明,谢春伟,等.HBsAg 阳性乳腺癌化疗中 HBV 激活的危险因素分析[J].中国现代医学杂志,2011,21(27):3387-3391.

[14] Alexopoulou A,Theodorou M,Dourakis SP,et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for malignancies:role of precore stop-codon and basic core promoter mutations[J]. Journal of Viral Hepatitis,2006,13(9):591-596.

[15] Borentain P,Colson P,Coso D,et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer[J]. Journal of Viral Hepatitis,2010,17(11):807-815.

[16] 洪 帆,梁江萍,秦婷婷,等. 乳腺癌患者化疗后乙肝病毒再激活及拉米夫定预防性应用的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(8):1505-1508.

[17] 夏 勇,刘秋明,熊秋云,等. 乙肝病毒感染和乳腺癌化疗后肝损害相关因素分析[J]. 中国现代应用药学,2012,29(7):658-662.

[18] Sohn BS,Ahn JH,Jung KH,et al. Updated longitudinal data on acute exacerbation of chronic hepatitis B in patients with breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy:therapeutic vs. pre-emptive use of lamivudine[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology,2011,41(9):1059-1066.

[19] Yeo W,Chan PK,Hui P,et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy:a prospective study[J]. J Med Virol,2003,70(4):553-561.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Shoushtari AH,Shaw RA. Fulminant hepatitis following chemotherapy treatment for breast cancer[J]. BMJ Case Rep,2013,2013:bcr2012007017.

[23] Tang W,Chen L,Zheng R,et al. Prophylactic effect of lamivudine for chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in breast cancer:a meta-analysis[J]. PLoS One,2015,10(6):e0128673.

[24] Long M,Jia W,Li S,et al. A single-center,prospective and randomized controlled study:can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy?[J]. Breast Cancer Research and Treatment,2011,127(3):705-712.

[25] 刘 宇,李展翼,黄泽楠,等. 拉米夫定预防 HBsAg 阳性乳腺癌患者化学治疗中病毒再激活的疗效[J]. 新医学,2014,45(10):667.

[26] Liu JY,Sheng YJ,Ding XC,et al. The efficacy of lamivudine prophylaxis against hepatitis B reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy:a meta-analysis[J]. J Formos Med Assoc,2015,114(2):164-173.

[27] Tsai SH,Dai MS,Yu JC,et al. Preventing chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in breast cancer patients:a prospective comparison of prophylactic versus deferred preemptive lamivudine[J]. Supportive Care in Cancer,2011,19(11):1779-1787.

[28] Sarri G,Westby M,Bermingham S,et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children,young people,and adults:summary of NICE guidance[J]. BMJ,2013,346:f3893.

[29] 徐 莹,刘 宇. 美国肝病学会乙型肝炎诊治指南要点[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(2):1-8.

[30] Korean Association for the Study of the Liver(KASL). KASL clinical practice guidelines:management of chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol,2016,22(1):18-75.

[31] Sarin SK,Kumar M,Lau GK,et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B:a 2015 update[J]. Hepatol Int,2016,10(1):1-98.

[32] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines:management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.

[33] Reddy KR,Beavers KL,Hammond SP,et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology,2015,148(1):215-219.

[34] Saitta C,Musolino C,Marabello G,et al. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy[J]. Dig Liver Dis,2013,45(8):683-686.

（责任编辑：冉明会）