肿瘤诊断与治疗 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000790

替比夫定预防和治疗化疗后的乙肝病毒再激活临床疗效分析

田文广[1]，万克强[1]，何　平[2]，李　伟[1]，丁　静[1]，魏晓宇[1]，黄文祥[3]
（重庆医科大学附属永川医院 1. 感染科；2. 消化内科，重庆 402160；3. 重庆医科大学附属第一医院感染科，重庆 400016）

[摘　要]目的：评价替比夫定对化疗的乙肝病毒（hepatitis B virus，HBV）再激活的治疗效果及预防作用。方法：对照组为 2006 年 1 月至 2009 年 12 月的 147 例未使用替比夫定预防的化疗患者，观察接受化疗后乙肝病毒再激活情况、肝功能和临床表现。预防组为 2010 年 1 月至 2012 年 12 月的 170 例患者在化疗前 1~2 周开始使用替比夫定，化疗后根据具体情况继续使用替比夫定 6~12 个月，观察 HBV 激活情况和临床表现。结果：317 例患者在化疗期间共出现 96 例（30.3%）HBV 再激活。对照组的 147 例患者，85 例（57.8%）的患者出现 HBV 再激活，其中 21 例患者发展为重型肝炎，10 例死亡；预防组的 170 例患者定期检测 HBV Deoxyribonucleic acid（DNA），有 11 例（6.5%）的患者出现 HBV 再激活（χ^2=98.5，P<0.001），2 例发展为重型肝炎，1 例死亡。结论：肿瘤合并非活动性 HBV 感染者化疗期间预防使用替比夫定可降低 HBV 再激活发生率，改善患者临床预后。

[关键词]乙肝病毒；再激活；化疗；替比夫定
[中图分类号]R512.62　　[文献标志码]A　　[收稿时间]2015-05-06

Tebivudine as pre-emptive treatment against hepatitis B virus reactivation in patients after chemotherapy

Tian Wenguang[1], *Wan Keqiang*[1], *He Ping*[2], *Li Wei*[1], *Ding Jing*[1], *Wei Xiaoyu*[1], *Huang Wenxiang*[3]
(1. *Department of Infectious Disease*; 2. *Department of Gastroenterology*, *Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University*; 3. *Department of Infectious Disease*, *The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

[Abstract] ***Objective*** To investigate the anti-virus therapy effect of tebivudine on HBV reactivation in malignant tumor patients with HBV infection after their cancer chemotherapy. ***Methods*** Totally 317 malignant tumor patients with HBV infection receiving cytotoxic chemotherapy in the Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University were enrolled in the study. The clinical characteristics of HBV replication and liver damage in control group from January 2006 to December 2009 without tebivudine were observed. Tebivudine was used 1-2 weeks in preventive group from Januanry 2010 to December 2012 before chemotherapy, and the duration lasted for 6-12 months according to patients' compliance after completion of chemotherapy. The clinical manifestations about HBV reactivation were investigated at the same time. ***Results*** Of all the 317 patients after chemotherapy, 96 patients (30.3%) displayed HBV reactivation. Of the 147 patients in the control group, 85 patients (57.8%) displayed HBV reactivation, 21 patients developed liver failure, among them, 10 patients died. While, of the 170 patients in the preventive group, only 11 patients (6.5%) suffered from HBV reactivation, 2 patients developed liver failure, 1 patient died. There were significant differences in ratio of HBV reactivation between prevention group and control group (P<0.001). ***Conclusion*** Low incidence of HBV reaction will appear in non-active HBsAg carriers in the preventive group during the use of tebivudine. Patients should use tebivudine in early phase to prevent HBV reactivation and to improve clinical prognosis.

[Key words] hepatitis B virus (HBV); reactivation; chemotherapy; tebivudine

作者介绍：田文广，Email：twg9366@163.com，
研究方向：肝病。
通信作者：何　平，Email：hp661210@163.com。
基金项目：重庆市卫生局医学科研面上资助项目（编号：2012-2-177）；重庆市永川科委软科学资助项目（编号：YCSTC，2012BE5009）；重庆医科大学附属永川医院科研资助项目（编号：YJYB2011016）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151022.2102.012.html（2015-10-22）

全球约有 2.4 亿的慢性乙肝病毒（hepatitis B virus，HBV）感染者，严重威胁人类健康[1]。同时，恶性肿瘤发病率的上升，伴随有效细胞毒性化疗药物的广泛应用，肿瘤合并 HBV 感染的患者接受化疗时 HBV 再激活已成为较常见的临床问题。因此，在肿瘤合并 HBV 感染的患者，接受化疗药物、糖皮质激素及免疫抑制剂时的预防抗 HBV 治疗已受到临床高度重视[2-4]。经研究表明预防使用抗 HBV 治疗可以降低 HBV 再激活的发生率[5]。而许多防治指南均建议给予预防性抗 HBV 治疗，核苷类似物可以竞争性抑制 HBV DNA 复制，是目前首选抗 HBV 治疗之一，但是最佳药物选择及合适的疗程仍待确定[6]。

临床研究证明抗病毒药物如拉米夫定对这类患者具有预防和治疗作用。由于拉米夫定的易产生耐药，因此只推荐用于低 HBV DNA 水平（≤2 000 IU/ml）患者。然而，对于高 HBV DNA 水平和/或长疗程与重复免疫抑制治疗的患者，2012 欧洲肝病研究学会年会（european association for the study of the liver，EASL）乙肝防治指南推荐使用强效抗病毒和高耐药屏障的核苷类药物，如恩替卡韦或替诺福韦[7]。恩替卡韦或替诺福韦的费用相对较高，我国很多低收入人群不能承受其治疗费用。在目前上市的核苷类药物中，替比夫定与恩替卡韦都具有快速、强效抑制 HBV DNA 作用，但前者的价格相对较低。因此我们通过临床观察评价替比夫定预防和治疗抗肿瘤药物导致的 HBV 感染再激活的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择重庆医科大学附属永川医院各科室门诊或住院的患有肿瘤需要进行细胞毒性药物化疗的慢性 HBV 感染者作为研究对象。对照组调查 2006 年 1 月至 2009 年 12 月在化疗前未使用替比夫定预防治疗的 147 例患者，男 83 例，女 64 例，平均年龄 49 岁。预防组为 2010 年 1 月至 2012 年 12 月的 170 例患者，其中男 91 例，女 79 例，平均年龄 48 岁，他们在接受细胞毒性药物化疗前 1~2 周选择替比夫定预防性抗病毒治疗，持续抗病毒治疗至少 6~12 月。本研究获重庆医科大学伦理委员会批准，入组患者均签署知情同意书。

1.2 HBV 再激活的定义

HBV 再激活定义[8]：本研究将 HBV 再激活判断为细胞毒性药物化疗时出现肝炎，并伴有 HBV DNA 定量水平较入组基线水平≥10 倍或者 HBV DNA 定量从阴性转为阳性，并排除其他病毒感染。

1.3 评价标准

纳入标准：入选的所有慢性 HBV 感染者均符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准[9]。排除标准：①有甲肝、丙肝、丁肝和戊肝等其他肝炎病毒感染；②弓形虫、艾滋病毒、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒检测阳性；③其他疾病引发的肝炎。

1.4 随访指标

所有患者化疗前均检测血清乙型肝炎病毒标志物、HBV DNA 定量、肝功、凝血象。有病情变化者及时检查 HBV DNA 载量、肝功、凝血象等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行结果统计学分析，计量资料采用 t 检验，组间百分率比较采用卡方检验，检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 一般资料比较

入选的 317 例患者，其中男性 174 例，女性 143 例；年龄 29~79 岁，平均 48.5 岁。两组患者化疗前 HBV DNA 定量均<500 拷贝/ml。预防组 147 例，有 3 例 hepatitis B surface antigen（HBeAg）阳性，化疗前丙氨酸氨基转移酶（alamine aminotransferase，ALT）平均值为 28 U/L。预防组 170 例，有 4 例 HBeAg 阳性，化疗前 ALT 平均值为 29 U/L。2 组患者性别、年龄、肿瘤类型、化疗方案、疗程、综合治疗措施等方面均应有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者化疗前的一般资料比较

Tab.1 Comparison on basic data of patients before chemotherapy

组别	平均年龄（岁）	性别		肿瘤分类						
		男	女	原发性肝癌	恶性淋巴瘤	肺癌	乳腺癌	胃癌	鼻咽癌	急性白血病
对照组	49.18± 12.03	83	64	23（15.6%）	20（13.6%）	23（15.6%）	18（12.2%）	31（21.1%）	17（11.6%）	15（10.2%）
预防组	48.27± 11.95	91	79	28（16.5%）	24（14.1%）	25（14.7%）	21（12.4%）	34（20.0%）	20（11.7%）	18（10.6%）
t/χ^2 值	0.990	0.270		0.040	0.020	0.050	0.000	0.060	0.000	0.010
P 值	0.329	0.601		0.842	0.895	0.816	0.977	0.811	0.956	0.911

2.2 2 组 HBV 再激活情况

对照组 147 例患者有 85 例（57.8%）的患者出现 HBV 再激活，21 例患者发展为重型肝炎，10 例死亡。预防组 170 例患者中，有 11（6.5%）例患者出现 HBV 再激活，其中有 2 例患者为重型肝炎，1 例死亡。2 组患者 HBV 再激活率比较，差异有统计学意义（χ^2=98.5，P=0.000）。见表 2。而不同肿瘤患者 HBV 再激活情况。见表 3。

表 2 2 组患者 HBV 再激活及预后情况

Tab.2 Effects of HBV reactivation and clinical prognosis in two groups

组别	总例数	HBV再激活例数	重型肝炎例数	死亡例数
对照组	147	85（57.8%）	21（14.3%）	10（6.8%）
预防组	170	11（6.5%）	2（1.2%）	1（0.6%）
合计	317	96（30.3%）	23（7.3%）	11（3.5%）

表 3 不同肿瘤患者化疗后再激活情况

Tab.3 Effects of HBV reactivation in different tumor patients after chemotherapy

病种	例数	总再激活例数	化疗方案
原发性肝癌	51（16.1%）	20（39.2%）	FOLFOX
恶性淋巴瘤	44（13.9%）	18（40.9%）	CHOP/MINE
肺癌	48（15.1%）	14（29.2%）	NP/TP
乳腺癌	39（12.3%）	11（28.2%）	TA
胃癌	65（20.5%）	15（23.1%）	5-FU+L-OHP/紫杉醇
鼻咽癌	37（11.7%）	8（21.6%）	CBF
急性白血病	33（10.4%）	10（30.3%）	VP/DA

注：FOLFOX：亚叶酸 200 mg/（m²·d）、奥沙利铂 85 mg/（m²·d）、氟尿嘧啶 600 mg/（m²·d），14 d 为 1 个周期，共 12 个周期；CHOP/MINE：环磷酰胺 750 mg/（m²·d）、阿霉素 50 mg/（m²·d）、长春新碱 1.5 mg/（m²·d）、泼尼松 100 mg/（m²·d）/异环磷酰胺 2 g/d，美司那 1/5 IFO 量 0、4、8 h，米托蒽醌 10 mg/d，依托泊苷 100 mg/d，21 d 为 1 个周期，共 6 个周期；NP/TP：长春瑞滨 25 mg/（m²·d）、顺铂 25 mg/（m²·d）/紫杉醇 75 mg/（m²·d）、顺铂 75 mg/（m²·d），21 d 为 1 个周期，共 3 周期；TA：紫杉醇 150 mg/（m²·d）、吡柔比星 40 mg/（m²·d），21 d 为 1 个周期，共 6 周期；5-FU+L-OHP/紫杉醇：5-氟脲嘧啶 250 mg/（m²·d）、草酸铂 130 mg/（m²·d）紫杉醇 75 mg/（m²·d），21 d 为 1 个周期，共 2 个周期；CBF：环磷酰胺 600 mg/d、博来霉素 15 mg/d 和 5-氟尿嘧啶 500 mg/d），25 d 为 1 个周期，共 4 个周期；VP/DA：长春新碱 1.5 mg/（m²·d）、泼尼松 60 mg/（m²·d）/柔红霉素 30 mg/（m²·d）、阿糖胞苷 100 mg/（m²·d），10 d 为 1 个周期，共 6 个周期

2.3 HBV 再激活的预后及对辅助化疗的影响

96 例 HBV 再激活患者在辅助化疗前 ALT 平均值为 29 U/L，HBV 再激活前进行的辅助化疗周期平均为 7（2~15）个周期。在开始化疗后到 HBV DNA 阳性并出现肝功能损害平均 25（1~37）d，辅助化疗期间 ALT 平均值为 498 U/L。出现 HBV 再激活的患者 HBV DNA 定量平均为 3.7×10^6 拷贝/ml。出现 HBV 再激活的 96 例患者中，有 7 例化疗中断，4 例化疗推迟，3 例早期终止化疗，11 例死亡。

3 讨 论

HBV 再激活指的是恶性肿瘤或者其他自身免疫系统疾病合并非活动性慢性 HBV 感染者，在应用细胞毒药物化疗、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗时出现乙型肝炎病毒的大量复制，进而出现血清 HBV DNA 定量增高、肝功能损害。恶性肿瘤患者在化疗后出现 HBV 再激活，可以导致肝功能损害，甚至肝衰竭，从而中断抗肿瘤治疗，最终影响患者的预后[10]。

本研究结果显示，对照组 147 例肿瘤合并慢性 HBV 感染患者在未使用替比夫定预防抗病毒治疗条件下化疗后出现 HBV 再激活率高达 57.8%，与大量临床资料保持一致：肿瘤合并慢性 HBV 感染的患者在使用细胞毒药物、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗时有 20%~50%的发生 HBV 再激活，其中原发性肝细胞癌患者 HBV 再激活率达 60%，造血干细胞移植患者也达 50%，其他肿瘤患者达 25%~40%[11-14]。而预防组 170 例患者在接受替比夫定预防抗病毒治疗条件下，化疗后 HBV 再激活仅为 6.5%，说明肿瘤合并慢性 HBV 感染者在化疗时替比夫定有效的抑制 HBV 再激活。

临床研究表明，替比夫定与恩替卡韦均能较好抑制肿瘤合并非活动性 HBV 携带者在化疗后的 HBV 再激活，由于恩替卡韦价格相对较贵，其使用受到一定局限。替比夫定能强效抑制 HBV、耐药率低和改善慢性乙肝患者的预后等优点，被推荐使用于肿瘤合并 HBV 感染者的 HBV 再激活预防及治疗中[15]。本研究提示恶性肿瘤进行化疗的患者，在 HBsAg 阳性，甚至仅检测到乙肝表面抗体阳性或乙肝核心抗体阳性，即使 HBV DNA 检测不出，推荐在接受化疗前 1~2 周预防使用替比夫定等抗病毒治疗，疗程结束后维持抗病毒 6~12 个月，甚至达到和免疫功能正常患者同样的治疗终点。

目前替比夫定预防和治疗肿瘤病人化疗后诱导 HBV 再激活的临床研究较少，本研究具有一定创新性。面对慢性 HBV 感染者合并恶性肿瘤患者，在接受细胞毒药物化疗时可能出现 HBV 再激活，预防出现严重肝功能损害、减少 HBV 再激活发生率，本研究建议应尽早预防性使用替比夫定等核苷类似物抗病毒治疗，具有一定临床指导意义。

肿瘤诊断与治疗 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000726

渐进性肌肉放松训练对肺癌化疗患者情绪与应对方式的影响

张 侠,张静平,王安妮,文莎丽
(中南大学湘雅护理学院临床护理教研室,长沙 410013)

[摘 要]目的:探讨肺癌化疗患者应对方式与情绪的相关及渐进性肌肉放松训练(progressive muscle relaxation training,PMRT)对其应对方式的影响。方法:采用实验性研究方法,将90例肺癌化疗患者分为干预组(44例)和对照组(46例),对干预组进行1个化疗周期(3周)的PMRT,对照组接受3周常规的治疗和护理,采用医学应对问卷(medical coping modes questionnaire,MCMQ)和简明心境量表(profile of mood states-short form,POMS-SF)测量2组患者干预前的应对方式和情绪及干预后的应对方式,对结果采取相关分析和Mann-Whitney U检验。结果:屈服应对方式与患者的情绪相关性除了迷惑_混乱(r=0.136,P=0.210)外其他各分量表P值均小于0.05,面对和回避所有P值均大于0.05;干预组患者干预后面对的应对方式(18.37±1.63)有显著改变(P_2=0.000),回避(P_2=0.417)和屈服(P_2=0.774)的改变未见明显差异,较之对照组(18.13±1.26)更倾向采取面对的应对方式(P_4=0.000)。结论:PMRT能通过改变肺癌化疗患者的情绪来积极改变患者的应对方式,有利于疾病的恢复。

[关键词]渐进性肌肉放松训练;肺癌;化疗;应对方式;情绪
[中图分类号]R248.9 [文献标志码]A [收稿日期]2015-04-22

作者介绍:张 侠,Email:272248163@qq.com,
研究方向:心理护理。
通信作者:张静平,Email:jpzhang1965@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150724.2307.002.html
2015-07-24)

参 考 文 献

[1] Zehender G,Ebranati E,Gabanelli E,et al.Enigmatic origin of hepatitis B virus:an ancient travelling companion or a recent encounter?[J].World J Gastroenterology,2014,20(24):7622-7634.

[2] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B[J].Hepatology,2009,49(5):156-165.

[3] Khokhar OS,Farhadi A,McGrail L,et al.Oncologists and hepatitis B:a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation[J].Chemotherapy,2009,55(2):69-75.

[4] Artz AS,Somefield MR,Feld JJ.American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion:chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases[J].Journal of Clinical Oncology,2011,28(19):3199-3202.

[5] Kalyoncu U,Yonem O,Calguneri M,et al.Prophylactic use of lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorder[J].Rheumatol Int,2009,29(7):777-780.

[6] Sun P,Dong X,Cheng X,et al.Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment:a systematic review and meta-analysis[J].Plos One,2014,9(9):e102761.

[7] 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.

[8] Torres HA,Davila M.Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer[J].Nat Rev Clin Oncol,2012,9(3):156-166.

[9] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[10] Kawsar HI,Shahnewaz J,Gopalakrishna KV,et al.Hepatitis B reactivation in cancer patients:role of prechemotherapy screening and antiviral prophylaxis[J].Clin Adv Hematol oncol,2012,10(6):370-378.

[11] Power JP,El Chaar M,Temple J,et al.HBV reactivation after fludarabine chemotherapy identified on investigation of suspected transfusion-transmitted Hepatitis B virus[J].J Hepatol,2010,53(4):780-787.

[12] Wasmuth JC,Fischer HP,Sauerbruch T,et al.Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma[J].Eur J Med Res,2008,13(10):483-486.

[13] Ferraro D,Pizzillo P,Di Marco V,et al.Evaluating the risk of hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies:is the serum hepatitis B virus profile reliable?[J].Liver Int,2009,29(8):1171-1177.

[14] Munoz Bertran E,Perez Ceballos E,Gomez Espin R,et al.Hepatitis B reactivation in an HBsAg-negative/anti-HBc-positive patient with B-cell non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy with rituximab[J].Gastroenterol Hepatol,2010,33(5):377-381.

[15] Li W,Huang L,Guo H,et al.Antiviral efficacy analysis of telbivudine concurrent with the first cycle of chemotherapy in HBsAg-positive lymphoma patients[J].Journal of Clinical Virology,2014,61(2):199-203.

(责任编辑:冉明会)