

# 预防性抗病毒治疗对 HBsAg 阳性的老年肺癌患者肝功能损伤及 HBV 再激活的影响

陈桦

(华中科技大学同济黄州医院 感染科, 湖北 黄冈, 438000)

**摘要:**目的 探讨预防性抗病毒治疗对乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的老年肺癌患者肝功能损伤及乙肝病毒(HBV)再激活的影响。方法 选取 HBsAg 阳性老年肺癌患者 72 例为 HBsAg 阳性组,其中给予预防性抗病毒治疗 30 例为干预组,未给予预防性抗病毒治疗 42 例为对照组;另选择同期未合并 HBV 感染的老年肺癌患者 72 例为 HBsAg 阴性组。比较干预组、对照组及 HBsAg 阴性组肝功能损伤情况及 HBV 再激活情况。结果 干预组肝功能损伤率为 20.00% (6/30),对照组肝功能损伤率为 57.14% (24/42),HBsAg 阴性组肝功能损伤率为 22.22% (16/72)。干预组、HBsAg 阴性组肝功能损伤率低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。干预组 HBV 再激活发生率为 10.00% (3/30),低于对照组的 33.33% (14/42),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 应用预防性抗病毒治疗 HBsAg 阳性老年肺癌患者安全、有效,能降低肝功能损伤的发生风险,预防 HBV 再激活。

**关键词:** 肺癌; 乙肝表面抗原; 预防性抗病毒治疗; 肝功能损伤; 乙肝病毒; 老年患者

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)07-037-03 DOI: 10.7619/jcmp.202007011

## Effect of prophylactic antiviral therapy on liver function injury and reactivation of HBV in elderly lung cancer patients with positive detection result of HBsAg

CHEN Hua

(Department of Infection, Tongji Huangzhou District Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Huanggang, Hubei, 438000)

**ABSTRACT: Objective** To explore the effect of prophylactic antiviral therapy on liver function injury and reactivation of hepatitis B virus (HBV) in elderly lung cancer patients with positive detection result of hepatitis B surface antigen (HBsAg). **Methods** Totally 72 elderly patients with HBsAg-positive lung cancer were selected as HBsAg-positive group, and 30 of them treated by prophylactic antiviral treatment were selected as intervention group, and 42 of them without prophylactic antiviral treatment were selected as control group. In addition, 72 elderly lung cancer patients without HBV infection in the same period were selected as HBsAg-negative group. The liver function injury and HBV reactivation in the intervention group, the control group and the HBsAg-negative group were compared. **Results** The rate of liver function injury was 20.00% (6/30) in the intervention group, 57.14% (24/42) in the control group and 22.22% (16/72) in the HBsAg-negative group. The rates of liver function injury in intervention group and HBsAg-negative group were significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of HBV reactivation in the intervention group was 10.00% (3/30), which was significantly lower than 33.33% (14/42) in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** It is safe and effective to treat the elderly patients with HBsAg-positive lung cancer by prophylactic antiviral therapy, which can reduce the risk of liver function injury and prevent HBV reactivation.

**KEY WORDS:** lung cancer; hepatitis B surface antigen; prophylactic antiviral therapy; liver function injury; hepatitis B virus; elderly patients

肺癌是一种常见的肺原发性恶性肿瘤,具有发病率高、病死率高等特点<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒

(HBV)是引起乙型肝炎的主要病原体<sup>[2]</sup>。流行病学调查结果<sup>[3]</sup>显示,恶性肿瘤患者乙肝表面抗

原(HBsAg)阳性率高达12%。肺癌化疗后HBV再激活是引起肝损伤的重要原因,也是导致肺癌患者预后不良的独立危险因素。因此,针对HBsAg阳性的老年肺癌患者,给予预防性抗病毒治疗能够降低肺癌患者肝功能损伤风险,改善患者预后<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析HBsAg阳性肺癌患者肝功能损伤相关资料,探讨HBV再激活的相关影响因素,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2016年1月—2019年1月在本院治疗的HBsAg阳性的老年肺癌患者72例设为HBsAg阳性组。纳入标准:①所有患者均符合肺癌临床诊断标准,且经病理学、组织活检等检查明确;②血清乙肝5项及HBV-DNA检测结果确诊HBsAg阳性;③患者及家属知情,并签署知情同意书。排除标准:①排除食管癌、乳腺癌等其他胸部恶性肿瘤者;②合并其他影响免疫功能及肝功能疾病者;③既往行系统性抗病毒治疗或精神疾病者。将72例患者根据是否采用预防性抗病毒治疗方案分为干预组( $n=30$ )和对照组( $n=42$ ),并选取同期在本院治疗的未合并HBV感染的老年肺癌患者72例为HBsAg阴性组。

### 1.2 治疗方法

干预组在抗肿瘤治疗前1周行预防性抗病毒治疗,给予拉米夫定片(上海迪赛诺生物医药有限公司,国药准字H20123349)口服100 mg/次,恩替卡韦片[百时美施贵宝(中国)投资有限公司/中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237]口服0.5 mg/次,或阿德福韦酯(上海益生源药业有限公司,国药准字H20070216)口服10 mg/次,1次/d。干预组治疗维持整个治疗周期,并持续至化疗后6个月。对照组未给予预防性抗病毒治疗。

### 1.3 观察指标

①比较患者的一般临床资料。②比较干预组、对照组及HBsAg阴性组肝功能损伤情况。肝功能损伤标准:治疗后,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)大于正常值上限(ULN)1.25倍。分级标准:Ⅰ级,  $(1.26 \sim 2.50) \times ULN$ ; Ⅱ级,  $( > 2.50 \sim 5.00) \times ULN$ ; Ⅲ级,  $( > 5.00 \sim 10.00) \times ULN$ ; Ⅳ级,  $> 10.00 \times ULN$ 。③比较干预组和对照组

HBV再激活情况。HBV再激活标准:HBV-DNA升高 $\geq 10$ 倍,或绝对值 $> 10^9$  copies/mL,或HBV-DNA转为阳性。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,组间计量资料采用独立样本 $t$ 检验,组内计量资料采用配对 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

2组患者性别、年龄、TNM分期、病理类型及治疗方案等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),2组ALT、AST、TBil水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) [ $n(\%)$ ]

因素		HBsAg 阳性组 ( $n=72$ )	HBsAg 阴性组 ( $n=72$ )
性别	男	42(58.33)	41(56.94)
	女	30(41.67)	31(43.06)
年龄/岁		72.31 $\pm$ 3.25	72.36 $\pm$ 3.24
ALT/(U/L)		22.31 $\pm$ 2.15	16.47 $\pm$ 2.26*
AST/(U/L)		24.11 $\pm$ 2.69	20.17 $\pm$ 2.54*
TBil/( $\mu$ mol/L)		12.53 $\pm$ 1.84	10.26 $\pm$ 1.77*
TNM分期	Ⅰ期	6(8.33)	8(11.11)
	Ⅱ期	22(30.56)	21(29.17)
	Ⅲ期	36(50.00)	36(50.00)
	Ⅳ期	8(11.11)	7(9.72)
病理类型	腺癌	33(45.83)	36(50.00)
	鳞癌	12(16.67)	10(13.89)
	小细胞肺癌	27(37.50)	26(36.11)
治疗方案	单纯化疗	46(63.89)	48(66.67)
	靶向药物治疗	16(22.22)	16(22.22)
	化疗联合安维汀	10(13.89)	8(11.11)

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBil: 总胆红素。与HBsAg阳性组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 2.2 干预组、对照组、HBsAg阴性组肝损伤比较

干预组肝功能损伤率为20.00%(6/30),对照组肝功能损伤率为57.14%(24/42),HBsAg阴性组肝功能损伤率为22.22%(16/72)。干预组、HBsAg阴性组肝功能损伤率低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 干预组、对照组、HBsAg阴性组肝损伤情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	肝损伤分级				
	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	合计
干预组( $n=30$ )	4(13.33)	2(6.67)	0	0	6(20.00)*
对照组( $n=42$ )	12(28.57)	7(16.67)	3(7.14)	2(4.76)	24(57.14)
HBsAg 阴性组( $n=72$ )	9(12.50)	5(6.94)	2(2.78)	0	16(22.22)*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 2.3 干预组和对照组 HBV 再激活比较

干预组 HBV 再激活发生率为 10.00% (3/30), 低于对照组的 33.33% (14/42), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

目前,临床上肺癌合并 HBV 感染较为常见,临床研究<sup>[5]</sup>认为,肺癌化疗后 HBV 再激活是引起肝损伤的重要原因,也是导致肺癌患者预后不良的独立危险因素。因此,针对 HBsAg 阳性的老年肺癌患者,给予预防性抗病毒治疗能够降低肺癌患者肝功能损伤风险<sup>[6-7]</sup>。

HBV 以闭合环状的 DNA 形式存在于肝细胞中,当机体处于免疫抑制状态下,肝细胞中的 HBV 大量复制,病毒负荷增加,肝细胞受到侵害。此外,HBsAg 阳性肺癌患者在化疗治疗期间因病毒及药物双重抗体作用导致免疫系统抑制,更容易触发机体免疫反应,导致机体对 HBV 复制免疫控制减弱,肝细胞发生炎性反应,细胞内病毒复制增加,机体出现严重的肝功能损伤<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,抗病毒治疗后,干预组患者肝功能损伤率显著低于对照组,说明预防性抗病毒治疗能降低肝功能损伤的发生风险。

HBV 再激活的发生机制是因多种因素导致宿主对 HBV 的免疫抑制解除,宿主与体内 HBV 平衡被打破,HBV-DNA 复制增强,引起严重的肝功能和免疫功能受损,导致肿瘤治疗计划延后或中止<sup>[10-11]</sup>。Patel A 等<sup>[12]</sup>研究发现,HBsAg 阳性肺癌患者在化疗期间或应用免疫抑制剂治疗后,24% ~ 53% 的患者会出现 HBV 再激活,病死率为 4% ~ 41%。恩替卡韦片是一种鸟嘌呤核苷类似物,能通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,其在细胞内半衰期为 15 h,通过与 HBV 多聚酶天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,对 HBV 多聚酶有一定的抑制作用。拉米夫定是一种核苷类抗病毒药,可在 HBV 感染细胞和正常细胞内代谢生成拉米夫定三磷酸盐,阻断病毒 DNA 的合成,对 HBV 感染有较强的抑制作用<sup>[13]</sup>。林玲等<sup>[14]</sup>报道,预防性应用拉米夫定可以明显降低患者化疗后肝损伤和重症肝炎的发生率。本研究结果显示,干预组 HBV 再激活发生率为 10.00%,显著低于对照组 33.33% ( $P < 0.05$ ),说明预防性抗病毒治疗能有效预防 HBV 再激活。

综上所述,应用预防性抗病毒方案治疗 HBsAg 阳性老年肺癌患者安全、有效,能降低肝功能损伤的发生风险,预防 HBV 再激活。

### 参考文献

- [1] Lis C, Rubner S, Roatsch M, et al. Development of Erasin: a chromone-based STAT3 inhibitor which induces apoptosis in Erlotinib-resistant lung cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17390-17397.
- [2] 王万敏, 韩一平. 预防性抗病毒治疗对乙肝表面抗原阳性肺癌患者肝功能损伤及乙型肝炎病毒再激活的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(6): 683-686.
- [3] 张佳佳, 王佳, 顾心雨, 等. HBsAg 阳性肝细胞癌行介入术后复发的相关因素分析[J]. *中国实用医刊*, 2017(21): 17-19.
- [4] 丁建华, 汤巧云, 孙萍, 等. 晚期非小细胞肺癌患者化疗后肝损伤 164 例临床分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(1): 39-43.
- [5] 罗皓, 周澄亚, 李力, 等. HBsAg(-) HBcAb(+) 肿瘤患者化疗后 HBV 再激活 3 例报道并文献复习[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(2): 107-111.
- [6] 张崇建, 王璐, 王丽娜, 等. 乳腺癌患者化疗后肝功能损伤与乙型肝炎病毒感染的关系分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(4): 902-904.
- [7] 贾万钧, 邓飞, 宋运娜. 慢性乙型肝炎病毒感染者与肝癌家族聚集性患者血清 HBsAg 和 HBV-DNA 检测的意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(2): 142-145.
- [8] 庄衍, 唐勇, 俞夜花, 等. 长、短疗程口服抗病毒药预防急性髓系白血病患者乙型肝炎病毒再激活的观察研究[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(12): 964-969.
- [9] 唐鲁兵, 范凤凤, 李占文, 等. 乳腺癌患者化疗后肝功能损害与乙肝病毒感染的临床分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(5): 428-429, 432.
- [10] Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(2): 219-237.
- [11] 吴盛喜, 许鸿鹑, 黄河澄, 等. HBsAg 阳性恶性肿瘤患者化疗后肝损伤及 HBV 再激活的临床分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 110-113.
- [12] Patel A, Yapali S, Lok A S. Admissions for hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy remain unchanged from 1999 to 2014[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 139-146.
- [13] 杨永健, 宋辉. 拉米夫定预防非霍奇金淋巴瘤合并乙肝患者再激活的疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(20): 34-35.
- [14] 林玲, 常雅彬. 拉米夫定预防性应用对乳腺癌合并慢性乙型肝炎患者肝损伤及 HBV 再激活的疗效[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(6): 1146-1148.