

恩替卡韦治疗非霍奇金淋巴瘤相关性HBV再激活34例

冯洪玲, 唐克诚, 李 谦, 袁桂玉, 杨积明

冯洪玲, 唐克诚, 李谦, 袁桂玉, 杨积明, 天津市传染病医院
天津市肝病研究所 天津市 300192

冯洪玲, 硕士, 住院医师, 主要从事肝脏疾病治疗及研究.

作者贡献分布: 冯洪玲与唐克诚对此文所作贡献均等; 此文临床资料由唐克诚提供; 研究设计由袁桂玉与杨积明完成; 本论文写作由冯洪玲与李谦完成.

通讯作者: 冯洪玲, 300192, 天津市, 天津市传染病医院, 天津市肝病研究所重症肝炎科. fenghongling1116@sohu.com
电话: 022-27468210

收稿日期: 2008-09-15 修回日期: 2008-10-16

接受日期: 2008-10-21 在线出版日期: 2008-11-08

Efficacy of entecavir in treating non-Hodgkin's lymphoma-associated-related HBV reactivation: an analysis of 34 cases

Hong-Ling Feng, Ke-Cheng Tang, Qian Li,
Gui-Yu Yuan, Ji-Ming Yang

Hong-Ling Feng, Ke-Cheng Tang, Qian Li, Gui-Yu Yuan,
Ji-Ming Yang, Tianjin Infectious Disease Specialty Hospital,
Tianjin Hepatopathy Research Institute, Tianjin 300192, China
Correspondence to: Hong-Ling Feng, Tianjin Infectious
Disease Specialty Hospital, Tianjin Hepatopathy Research
Institute, Tianjin 300192, China. fenghongling1116@sohu.com
Received: 2008-09-15 Revised: 2008-10-16
Accepted: 2008-10-21 Published online: 2008-11-08

Abstract

AIM: The evaluate the efficacy of entecavir (ETV) in treating non-Hodgkin's lymphoma-associated (NHL) chronic hepatitis B reactivation.

METHODS: Clinical data of NHL patients with HBV reactivation were analyzed retrospectively. Thirty-four patients were assigned to 2 groups, of which, group A ($n = 18$) was treated with ETV 1.0 mg/d and group B ($n = 16$) was treated with ETV 0.5 mg/d. All patients were followed-up for 24 wk. Disease evolution, incidence of interrupting chemotherapy, mortality, liver function, adverse events and clinical outcome were closely monitored. Quantitative analysis of serum HBV-DNA using real-time PCR was performed at week 2, 4, 8, 12, 24 after treatment respectively. Serum HBV marker was investigated at week 12 after anti-virus treatment.

RESULTS: After 24 weeks' therapy, the inci-

dences of chemotherapy on schedule and interrupting chemotherapy between group A and group B showed statistically significant difference ($\chi^2 = 7.438, 4.636; P = 0.006, 0.031$); while the hepatitis-related mortality rate and fatality rate between the two groups showed no significant difference. At week 2, the mean HBV DNA level decreased in both groups, lower in group A ($t = 15.724, P = 0.000$). At week 4, 8, 12, HBV DNA level continuously decreased, especially in group A. Serum ALT levels were markedly reduced in both groups, especially in group A. Each group had one case of adverse events.

CONCLUSION: ETV at a dose of 1.0 mg shows a good prospect in antiviral therapy for NHL-associated hepatitis B virus reactivation.

Key Words: Entecavir; Hepatitis B virus; Hepatitis B virus reactivation; Therapy

Feng HL, Tang KC, Li Q, Yuan GY, Yang JM. Efficacy of entecavir in treating non-Hodgkin's lymphoma-associated-related HBV reactivation: an analysis of 34 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(31): 3519-3522

摘要

目的: 探讨恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)相关性HBV再激活的疗效.

方法: 将34例NHL相关性HBV再激活患者分为2组, ETV 1.0 mg/d组(A组, $n = 18$), ETV 0.5 mg/d组(B组, $n = 16$). 观察患者病情变化、化疗中断、病死率及临床转归. 于治疗后2、4、8、12、24 wk, 采用实时PCR定量监测血清HBV DNA水平, 采用微粒酶免疫法, 于抗病毒治疗后12 wk检测血清HBV标志物. 并检测肝功能变化, 观察抗病毒治疗中不良事件发生情况.

结果: 经ETV治疗后24 wk, A组与B组患者按期继续化疗发生率、发生化疗中断差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.438, 4.636, P = 0.006, 0.031$); 两组发生肝炎相关病死率、死亡率差别无统计学意义. 治疗2 wk患者血清

■背景资料

随着肿瘤发病率的升高以及细胞毒化学药物的广泛应用, 越来越多携带HBV的肿瘤患者会接受化疗. 据相关文献报道, 携带HBV的肿瘤患者尤其是NHL患者化疗后会引起HBV再激活. 此类免疫受损患者的抗病毒治疗已成为研究热点, 但尚无统一共识.

■同行评议者

唐霓, 副研究员, 教育部感染性疾病分子生物学重点实验室

■研发前沿

亚太地区、美国及我国的《慢性乙型肝炎防治指南》均推荐,对于接受肿瘤化疗、免疫抑制剂治疗的慢性乙型肝炎患者,在启动治疗同时应用LVD预防性抗病毒治疗。然而,并非所有接受化疗的患者都发生HBV再激活,以及LVD治疗存在的潜在缺点如:耐药变异、撤退性肝炎等,并且随着HBV再激活机制的进一步阐明,新一代核苷类似物药物ETV将在此治疗领域具有美好的前景。

■相关报道

过去曾试图用干扰素预防和治疗HBV的再激活,但直接抗病毒作用不够强大,且其不良反应明显,因而未得到广泛应用。Yeo *et al*报道在HBV再激活期间,应用LVD抗病毒治疗,但仍有20%的HBV相关性病死率,这归咎于抗病毒治疗的滞后性。另外,最新的个案报道此类患者应用ETV取得了较佳疗效。

HBV DNA水平较前下降, A组效果更佳($t = 15.724, P = 0.000$)。治疗后4、8、12 wk患者血清HBV DNA水平继续下降。两组患者血清ALT水平均下降, A组效果更佳。两组中各有1例出现ETV相关不良事件。

结论: 剂量为1.0 mg/d的ETV对于NHL相关性HBV再激活的抗病毒治疗具有良好的前景。

关键词: 恩替卡韦; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒再激活; 治疗

冯洪玲, 唐克诚, 李谦, 袁桂玉, 杨积明. 恩替卡韦治疗非霍奇金淋巴瘤相关性HBV再激活34例. 世界华人消化杂志 2008; 16(31): 3519-3522

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3519.asp>

0 引言

我国是乙型病毒性肝炎高发区, 慢性HBV感染率高达10%, 而NHL患者HBV感染率更高达3%-30%。恶性肿瘤尤其是NHL伴慢性HBV感染者化疗后再激活的发生率明显增加, 使患者被迫延期或者中止化疗, 甚至引起肝炎相关死亡^[1]。然而, HBV再激活^[2]并无统一的诊断标准, 目前以HBV DNA水平作为再激活的标志, 通常被定义为在化疗和(或)免疫抑制治疗过程中, 或紧随其后发生的HBV DNA升高10倍以上或其绝对值 $>10^{12}$ copies/L。目前, 此类免疫受损患者的抗病毒治疗已成为研究热点, 但尚无统一共识。ETV为高度特异性抑制HBV复制的新一代核苷酸类似物, 本文系回顾性研究, 讨论了ETV在HBV再激活中的应用。

1 材料和方法

1.1 材料 2006-01/2007-11在本院就诊的慢性HBV携带的NHL患者, 共34例, 其中男性23例, 女性11例。年龄28-61(平均年龄 44.35 ± 7.99)岁。所有患者均为初次化疗, 且均除外肝脏肿瘤浸润及合并其他肝炎病毒感染。NHL诊断符合2008年NCCN修订的《NHL临床实践指南》; 慢性HBV诊断符合2005-12制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]。肝功能指标参照WHO急性毒性评价标准, 其中I度2例, II度5例, III度15例, IV度12例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均行CHOP化疗方案(环磷酰胺+阿霉素/米托蒽醌+长春新碱+泼尼松); 出现肝功能异常后, 采用双环醇、谷胱甘肽、胸腺肽、促肝细胞生长素及人血白蛋白等保肝支

持治疗; 检测到HBV再激活时, 应用ETV抗病毒治疗。ETV由美国百时美施贵宝公司生产, 剂型每片0.5 mg。

1.2.2 分组: 根据抗病毒药物ETV的剂量不同, 将患者分为两组: 分别为ETV1.0 mg/d组(A组), 共18例, 其中男11例, 女7例, 平均年龄 44.94 ± 8.15 岁; ETV 0.5 mg/d组(B组), 共16例, 其中男12例, 女4例, 平均年龄 44.39 ± 8.28 岁。两组在年龄、性别、病情程度等方面差异无显著性。

1.2.3 指标检测: 观察患者病情变化、按期继续化疗、发生化疗中断、病死率等情况。肝功能检测使用美国贝克曼(Beckman-CX9)全自动生化分析仪型号的检测仪器, 贝克曼公司试剂, 批号M506419。于抗病毒治疗前、治疗后2、4、8、12、24 wk空腹采血送检。采用实时PCR定量(Cobas Taqman HBVTM)检测血清HBV DNA, 使用Systems公司试剂, 最低检测值为 10^6 copies/L。于治疗前、治疗后2、4、8、12、24 wk时检测血清HBV DNA水平; 并观察HBV DNA转阴所需时间。采用微粒酶免疫法, 于抗病毒治疗后12 wk检测血清HBV标志物。观察应用ETV治疗期间, 不良事件发生情况。

统计学处理 死亡病例视为自然脱落, 资料不列入统计分析。所得数据采用SPSS11.5统计分析软件处理。计数资料采用 χ^2 检验、秩和检验。计量资料采 t 检验。

2 结果

2.1 临床转归 经ETV治疗后24 wk, 患者按期继续化疗发生率为A组77.78%、B组31.25%, 差别有统计学意义; 发生化疗中断, A组11.11%、B组43.75%, 差异有统计学意义; 两组发生肝炎相关病死率、死亡率差别无统计学意义(表1)。

2.2 病毒学应答 治疗2 wk患者血清HBV DNA水平较前下降, A组效果更佳(表2)。治疗后4、8、12 wk患者血清HBV DNA水平继续下降。治疗后4 wk, 两组HBV DNA转阴率, A组33.33%(6/18), 均秩为25.81, B组无转阴病例, 均秩为8.83, $Z = 4.545, P = 0.000$; 治疗后8 wk, A组44.44%(8/18), 均秩为21.94, B组6.67%(1/15), 均秩为9.50, $Z = 3.804, P = 0.000$; 治疗后12 wk, A组52.94%(9/17), 均秩为21.24, B组15.38%(2/13), 均秩为8.00, $Z = 4.227, P = 0.000$, 差别有统计学意义。治疗12 wk后, 共检测到11例患者血清HBV DNA转阴: 其中A组9例, 所需平均时间 5.21 ± 0.91 wk; B组2例转阴病例分别出现在治疗后

表 1 治疗后24 wk两组患者临床转归情况 $n(\%)$

分组	n	继续按期 化疗	化疗 中断	肝炎相关 病死率	死亡率
A组	18	14(77.78)	2(11.11)	1(5.60)	2(11.11)
B组	16	5(31.25)	7(43.75)	2(12.50)	4(25.00)
χ^2		7.438	4.636	0.508	1.124
P		0.006	0.031	0.476	0.289

表 2 治疗2 wk时两组患者HBV DNA(log10 copies/mL)变化

分组	n	HBV DNA		
		治疗前	治疗后2 wk	治疗后下降值
A组	18	7.05 ± 1.20	3.94 ± 0.54	3.40 ± 1.16
B组	16	6.88 ± 1.30	5.28 ± 0.51	1.86 ± 0.68
t		1.033	15.724	6.001
P		0.303	0.000	0.000

■创新盘点

本文探讨了ETV治疗NHL相关性HBV再激活的疗效, 并依据ETV抗病毒治疗存在的明确量效关系, 按剂量分为ETV 1.0 mg/d组及ETV 0.5 mg/d组, 进行回顾性分析, 这在国内尚无报道。

表 3 治疗后两组患者血清ALT变化

	ALT (U/L)			
	治疗2 wk	治疗4 wk	治疗8 wk	治疗12 wk
A组	197.83 ± 56.64	149.02 ± 39.40	43.01 ± 18.86	33.25 ± 5.66
B组	279.29 ± 63.78	184.03 ± 37.71	58.76 ± 28.05	51.20 ± 7.36
t	4.544	3.063	4.199	4.793
P	0.000	0.033	0.000	0.000

8、12 wk. 另外, 共检测到2例HBeAg阴转, 均出现在A组. 治疗后24 wk, 继续监测未发现HBV DNA反弹.

2.3 生化学应答 治疗2、4、8、12 wk时患者血清ALT水平均较前下降, A组效果更佳(表3). 治疗后12 wk, 两组血清ALT转阴率, A组47.06%(8/17), B组38.46%(5/13); 治疗后24 wk, A组56.25%(9/16), B组41.67%(5/12), A组高于B组, 但无统计学意义.

2.4 安全性评价 两组中各有1例出现ETV相关不良事件, 分别表现为乏力及咽部不适, 且均缓解.

3 讨论

HBV再激活是指慢性HBV感染合并肿瘤时接受细胞毒性或免疫抑制剂治疗期间出现HBV复制, 可导致细胞连续性坏死或肝功能进行性下降, 最终产生程度不一的损坏, 轻者表现为肝炎症状, 重者出现暴发性肝功能衰竭. HBV再激活可能由病毒和宿主两方面因素决定^[4]: 一方面传统的细胞毒性药物如皮质类固醇和蒽环类药物与病毒再激活最为关联: 这可能因为HBV DNA中含有糖皮质激素的应答元件, 能促进HBV再感染. 同时, 糖皮质激素可以溶解淋巴细胞, 也降低了B淋巴细胞和T淋巴细胞的功能, 而蒽环类药物如阿霉素以计量方式在体外可以刺激HepG2.215细胞分泌HBV DNA; 另一方面, 由于患者应用免疫抑制剂而导致免疫受损, HBV再激活的机制可能包括通过增加感染HBV病毒的肝细胞的数量来增强HBV复制. 在停用免疫抑制剂治疗、恢复了免疫活性后, 有活性的免疫

细胞通过攻击靶肝细胞, 而产生迅速的免疫介导的感染细胞的大量破坏, 而产生一系列的临床表现; 此外, 在纤维化胆汁淤积性肝炎中发现HBV再激活, 可以直接诱发病毒复制, 从而迅速引起肝细胞消散^[5-6]. 由此, 临床上在发现HBV再激活时, 急需一种强效的、可以在短时间内抑制病毒复制和兼具免疫调节功能的抗病毒药物, 来拮抗由于HBV复制而引起的直接或间接的肝细胞损伤.

ETV是新一代鸟嘌呤核苷酸类似物, 大量临床资料表明其具有很强的抗病毒活性, 优于拉米夫定(lamivudine, LVD)和阿德福韦酯(adeфовир, ADV)^[7-10]. 本研究显示, 在口服ETV最初2 wk, 血清HBV DNA水平即迅速下降, 超过2个log10; 且在治疗4、8、12wk的持续检测中仍在下降, 治疗12 wk时HBV DNA转阴率达36.67%; 而在治疗后24 wk的监测中, 未发现病毒反弹病例. 提示对于此类免疫受损后HBV再激活的特殊人群, ETV也显示出了抗病毒能力强, 起效快, 并能长期有效的抑制病毒复制及病毒反弹等优越性. 考虑一方面与ETV特殊的抗病毒机制有关: 他可以作用于HBV DNA复制的起始、逆转录和DNA正链合成等阶段; 另一方面ETV亦可对肝内cccDNA有一定的抑制作用^[11]且在停药后仍起作用, 而肝内cccDNA具有HBV再激活的临床重要性^[12]; 另外, 可能的机制是, 免疫受损患者在停用免疫抑制剂后, 恢复活性的免疫细胞对HBV再激活的高免疫应答状态, 协同清除肝细胞内cccDNA, 及ETV可能兼具的免疫调节作

■同行评价

本文拟对恩替卡韦治疗非霍奇金淋巴瘤相关性HBV再激活的疗效进行观察,立题较新颖,临床实验设计总体合理可行,实验数据的分析和处理恰当,学术价值较好。

用^[13-14],共同抑制病毒复制。此外,在本研究结果中值得注意的是:治疗2 wk后,ETV 1.0 mg/d组HBV DNA水平即明显降低,平均下降达3.40 log10,其HBV DNA转阴率、ALT复常率均高于0.5 mg/d组,提示ETV在降低HBV病毒载量及恢复血清ALT方面存在明确的量效关系而抗病毒相关的不良事件发生率、病毒反弹等与剂量无相关性,这与Yao *et al*^[15]报道的结果相一致。并且,继续监测至治疗后24 wk,研究结果显示在提高患者继续按期化疗、降低化疗中断率方面,ETV 1.0 mg/d组效果优于0.5 mg/d组。以上均提示口服ETV 1.0 mg/d,对于免疫受损的HBV抗病毒治疗,可能是较佳的选择。

本研究亦对患者因HBV再激活致化疗中断、发生肝炎相关性死亡及病死率等进行观察。结果显示发生HBV相关性病死率低于Yeo *et al*^[16]报道应用LVD的数据(8.82% *vs* 20%),治疗后患者继续按期化疗的比率高于何义富 *et al*^[17]的报道(55.88% *vs* 9.5%),导致化疗中断的比率亦低于报道(26.47% *vs* 37.1%)。而其他相关报道由于病例选择和免疫抑制剂、化疗方案等不同而致数据报道等不同,及本研究受观察时间短、样本例数少等局限性,尚难以评价ETV的长期疗效。

临床上关于此类特殊人群ETV抗病毒的长期疗效、病毒反弹、病毒耐药,尤其是在实践中与抗肿瘤治疗并用是否加剧治疗毒性等,均需要更长期的随访来判定。

4 参考文献

- 陈钰, 谢青, 沈志祥. 恶性淋巴瘤治疗相关性乙型肝炎病毒再激活. 内科理论与实践 2007; 2: 8-12
- 贾继东. 免疫抑制治疗与乙型肝炎病毒再激活. 中华内科杂志 2006; 45: 443-444
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
- 翁书强, 王满. 拉米夫定对免疫受损诱导HBsAg携带者HBV再激活的预防作用. 中国实用医药杂志 2007; 2: 32-34
- Tur-Kaspa R, Klein A, Aharonson S. Hepatitis B virus precore mutants are identical in carriers from various ethnic origins and are associated with a range of liver disease severity. *Hepatology* 1992; 16: 1338-1342
- Chisari FV, Filippi P, Buras J, McLachlan A, Popper H, Pinkert CA, Palmiter RD, Brinster RL. Structural and pathological effects of synthesis of hepatitis B virus large envelope polypeptide in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 6909-6913
- Honkoop P, De Man RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 683-688
- Shaw T, Locarnini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 853-871
- Yao GB, Zhu M, Wang YM, Xu DZ, Tan DM, Chen CW, Hou JL. [A double-blind, double-dummy, randomized, controlled study of entecavir versus lamivudine for treatment of chronic hepatitis B] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45: 891-895
- 侯金林. 恩替卡韦: 慢性乙型肝炎治疗的新选择. 肝脏 2005; 10: 164-166
- 罗生强, 张玲霞. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的最新进展. 中国新药杂志 2006; 15: 1023-1028
- Hui CK, Bowden S, Jackson K, Au WY, Fong DY, Lie AK, Chim CS, Liang R, Lau GK. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005; 105: 2616-2617
- 卢高峰, 唐芙爱, 郑鹏远, 马军, 白经修. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者树突状细胞功能的体外影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1292-1296
- 张冬云, 郑鹏远, 张晓琴, 刘光辉, 姜惠萍, 唐芙爱, 白经修, 祁元明. 拉米夫定体外对慢性乙型肝炎患者树突状细胞的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1693-1698
- Yao GB, Zhang DF, Wang BE, Xu DZ, Zhou XQ, Lei BJ. [A study of the dosage and efficacy of entecavir for treating hepatitis B virus] *Zhonghua Ganzangbing Za Zhi* 2005; 13: 484-487
- Yeo W, Steinberg JL, Tam JS, Chan PK, Leung NW, Lam KC, Mok TS, Johnson PJ. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 1999; 59: 263-269
- 何义富, 王风华, 李宇红, 林旭滨, 姜文奇. 拉米夫定在预防乙型肝炎携带的淋巴瘤患者化疗后肝炎发生中作用. 临床肝胆病杂志 2006; 22: 445-447

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕