

# 肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用

刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 武军, 李新华, 田字彬

## ■背景资料

越来越多的感染乙型肝炎病毒(HBV)的恶性肿瘤患者需要接受化疗, 化疗可致HBV再激活, 致化疗延迟、严重者导致暴发性肝炎。如何预防及治疗HBV再激活是临床医生需要特别关注的问题。

刘瑶, 孔心涓, 武军, 李新华, 田字彬, 青岛大学医学院附属医院消化科 山东省青岛市 266003

姜英俊, 青岛大学医学院附属医院急诊普外科 山东省青岛市 266003

刘瑶, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 刘瑶与孔心涓对此文所作贡献均等; 此课题由刘瑶、孔心涓及田字彬设计; 病例及数据收集由刘瑶、武军及李新华操作完成; 数据分析由刘瑶、孔心涓及姜英俊操作完成; 论文写作由刘瑶与孔心涓完成。

通讯作者: 孔心涓, 副主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化内科。

kongxinjuan2003@163.com

电话: 0532-82911304

收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-03-20

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

## Reactivation of hepatitis B virus and antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy

Yao Liu, Xin-Juan Kong, Ying-Jun Jiang, Jun Wu, Xin-Hua Li, Zi-Bin Tian

Yao Liu, Xin-Juan Kong, Jun Wu, Xin-Hua Li, Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Ying-Jun Jiang, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xin-Juan Kong, Associated Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. kongxinjuan2003@163.com

Received: 2013-03-10 Revised: 2013-03-20

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the reactivation of hepatitis B virus (HBV) and the effect of antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy.

**METHODS:** Clinical data for 2 253 cancer patients undergoing chemotherapy were reviewed. Of 125 patients who were positive for HBV surface antigen, 37 received antiviral treatment (therapy group) and 88 did not (control group). These patients were followed for at least 6 mo after

the completion of treatment. During the course of chemotherapy, liver function tests, viral load (HBV-DNA), and HBV reactivation rate were determined on days 1 and 10 of each cycle.

**RESULTS:** A total of 879 (39.0%) cancer patients were screened for HBV status. In 125 patients who were positive for HBV surface antigen, 47 (37.6%) developed hepatitis during chemotherapy. Of these 47 patients, 7 (18.9%) were included in the antiviral treatment group and 40 (45.5%) in the control group ( $P = 0.008$ ). Two patients in the antiviral treatment group developed severe hepatitis [2 (5.4%) vs 19 (21.6%),  $P = 0.035$ ]. In the antiviral treatment group, there was significantly less patients developing HBV reactivation [1 (2.7%) vs 16 (18.2%),  $P = 0.022$ ] or discontinuing chemotherapy (8.1% vs 33.0%,  $P = 0.003$ ).

**CONCLUSION:** Prophylactic antiviral treatment significantly reduces the incidence of HBV reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Solid tumor; Chemotherapy; HBV reactivation; Antiviral therapy

Liu Y, Kong XJ, Jiang YJ, Wu J, Li XH, Tian ZB. Reactivation of hepatitis B virus and antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1050-1054 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1050>

## 摘要

**目的:** 探讨HBsAg阳性的恶性肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的再激活及核苷类药物的预防作用。

**方法:** 分析在我院进行化疗且资料完整的恶性肿瘤患者2 253例, 筛选其中HBsAg阳性且肝功能正常的患者125例, 其中88例仅单独给予化疗(对照组), 37例化疗前1 wk给予核苷类

## ■同行评议者

林潮双, 副教授, 中山大学附属第三医院感染科

药物治疗(治疗组). 比较两组化疗后HBV再激活、肝炎复发及化疗终止等的差异.

**结果:** 化疗前879例患者进行了HBV血清学检测(39.0%). 125例HBsAg阳性患者中47例(37.6%)出现肝炎复发, 其中治疗组和对照组分别为7例和40例(18.9% vs 45.5%,  $P=0.008$ ), 重度肝炎在治疗组和对照组分别为2例和19例(5.4% vs 21.6%,  $P=0.035$ ), 轻、中度肝炎两组比较无统计学意义( $P>0.05$ ). 17例(13.6%)患者出现HBV再激活, 治疗组和对照组分别为1例和16例(2.7% vs 18.2%,  $P=0.022$ ). 延迟化疗在治疗组和对照组分别为3例和29例(8.1% vs 33.0%,  $P=0.003$ ).

**结论:** 预防性的抗病毒治疗能显著降低HBsAg阳性的肿瘤患者化疗时HBV的再激活, 有助于减少化疗延迟.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 实体瘤; 化疗; HBV再激活; 抗病毒治疗

**核心提示:** 肿瘤患者化疗前应重视筛查乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 对感染HBV的患者即使HBV DNA阴性及肝功能正常亦应进行积极的抗病毒治疗.

刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 武军, 李新华, 田宇彬. 肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1050-1054 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1050>

## 0 引言

全世界约有3.5亿乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者, 其中我国HBsAg携带率为7.18%<sup>[1]</sup>. 随着肿瘤发病率的不断升高以及细胞毒化疗药物的广泛应用, 越来越多的感染HBV的恶性肿瘤患者需要接受化疗. 化疗方案中许多药物可引起肝脏损害, 致HBV再激活及肝炎复燃, 进而推迟化疗, 严重者导致暴发性肝炎, 甚至死亡. 核苷类药物能快速、有效抑制HBV复制, 减轻肝脏炎症, 已广泛用于慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化的抗病毒治疗<sup>[2]</sup>. 以往的研究主要关注HBV DNA阳性或肝功能异常的肿瘤患者其化疗时HBV的激活, 而本文主要分析合并HBV感染但化疗前肝功能及HBV DNA正常的肿瘤患者化疗中HBV的再激活及抗病毒药物的预防治疗作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2009-09/2012-03-31入住青岛大学医学院附属医院肿瘤科进行化疗的恶性肿瘤患者2 253例, 其中879例化疗前进行了HBV血清学检测. 879例患者中肺癌217例, 乳腺癌181例, 消化系肿瘤285例(胃癌104例, 结肠癌97例, 直肠癌84例), 妇科肿瘤196例(子宫颈癌93例, 子宫内膜癌78例, 卵巢癌25例). 筛选HBsAg阳性的患者125例, 均经病理确诊且有明确的化疗指征, 其中肺癌43例、乳腺癌39例、消化系肿瘤34例、妇科肿瘤9例. 上述病例均资料完整, 6 mo内未进行过抗病毒治疗, 无肝肾转移且化疗前肾功能均正常, 化疗前患者的HBV DNA值均低于检测上限. 125例患者中男45例, 女80例, 年龄34-69岁, 平均49.0岁±8.4岁. 其中37例在化疗前1 wk接受了抗病毒治疗(治疗组), 88例化疗前及化疗中均未接受抗病毒治疗(对照组). 两组患者在性别、年龄、肿瘤类型、化疗方案等临床基础条件方面无明显差异.

**1.2 方法** 125例患者均接受至少4个周期的全身静脉化疗, 治疗组患者在化疗前1 wk加用核苷类药物抗病毒治疗, 其中应用拉米夫定15例(100 mg/d), 恩替卡韦13例(0.5 mg/d), 阿德福韦酯9例(10 mg/d). 15例(40.5%)抗病毒治疗持续至化疗结束后1 mo, 16例(43.2%)抗病毒治疗持续至化疗结束后6 mo, 6例(16.2%)化疗结束后6 mo仍继续抗病毒治疗. 每周化疗开始后第1天及第10天监测血常规、肝肾功等, 患者出现肝功异常时检测HBV DNA. 乙型肝炎复发定义为<sup>[3]</sup>: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平 $\geq 3$  ULN(正常值上限), 或较化疗前绝对值增加 $>100$  U/L; 肝炎的严重程度定义为: 轻度ALT $\leq 2$  ULN, 中度 $2$  ULN $<$ ALT $<5$  ULN, 重度ALT $\geq 5$  ULN; HBV再激活<sup>[3]</sup>: 化疗期间或化疗后立即出现肝炎, 伴有HBV-DNA水平明显升高, 较基线水平升高 $\geq 10$ 倍, 或绝对值达 $10^9$  copies/mL以上并排除其他病毒感染; 化疗延迟: 化疗提前终止, 或2次化疗周期期间延长 $>8$  d.

**统计学处理** 应用SPSS19.0统计软件对数据结果进行分析, 定性资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,  $P<0.05$ 有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 患者临床资料的基本情况** 2 253例恶性肿瘤患者中879例(39.0%)在化疗前进行了HBV血清学

### ■研究前沿

以往的研究主要关注HBV DNA阳性或肝功能异常的肿瘤患者化疗时HBV再激活、HBV再激活后如何给予抗病毒治疗. 但化疗前HBV的筛查率如何? HBV DNA阴性或肝功能正常的患者HBV再激活的情况? 如何预防及治疗此类患者? 化疗前1 wk的预防治疗的疗效如何? 诸多问题需要临床论证.

## ■相关报道

Yun等报道了拉米夫定对感染HBV的乳腺癌患者术后化疗过程中HBV再激活的治疗作用。

表 1 患者基本临床资料  $n(\%)$ 

	治疗组	对照组	<i>P</i> 值	主要化疗方案
<i>n</i>	37	88		
肺癌	13(35.1)	30(34.1)	0.911	NP, TP
乳腺癌	12(32.4)	27(30.7)	0.847	TA
消化系肿瘤	10(27.0)	24(27.3)	0.978	
胃癌	4(10.8)	9(10.2)		5-Fu+L-OHP
结肠癌	3(8.1)	7(8.0)		FOLFOX
直肠癌	3(8.1)	8(9.1)		FOLFOX
妇科肿瘤	2(5.4)	7(8.0)	0.901	
子宫颈癌	1(2.7)	4(4.5)		TP
子宫内膜癌	1(2.7)	3(3.4)		TP
年龄(岁)				
> 40	32(86.5)	71(80.7)	0.437	
性别			0.781	
男	14(37.8)	31(35.2)		
女	23(62.2)	57(64.8)		
HBeAg(+)	8(21.6)	15(17.0)	0.547	

NP: 长春瑞滨+顺铂; TP: 紫杉醇+顺铂; TA: 紫杉醇+阿霉素; FOLFOX: 奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶。

检查, 肺癌及乳腺癌的检测率较高, 分别为217例(53.8%)及181例(51.9%)。筛选其中HBsAg阳性患者125例, 37例治疗组患者中, 34例完成制定的化疗方案, 其中1例死亡; 88例对照组患者, 64例完成化疗方案, 其中4例死亡(表1)。

**2.2 HBV再激活及肝炎复发的比较** 17例(13.6%)患者出现HBV再激活, 治疗组和对照组分别为1例(2.7%)和16例(18.2%), 两组比较差异有统计学意义( $P = 0.022$ )。治疗组7例(18.9%)出现肝炎复发, 其中轻度3例, 中度2例, 重度2例, 对照组40例(45.5%)出现肝炎复发, 其中轻度10例, 中度11例, 重度19例, 肝炎的总发生率两相比存在明显差异( $P = 0.008$ ), 重度肝炎在两组的发病率差异有统计学意义( $P = 0.035$ ), 轻、中度肝炎相比两组无意义( $P > 0.05$ , 表2)。

**2.3 化疗延迟及死亡率的比较** 治疗组3例(8.1%)出现延长化疗, 均为病情进展; 对照组29例(33.0%)出现化疗延长, 16例与HBV再激活有关, 13例疾病进展。5例患者死亡, 治疗组1例, 对照组4例, 除对照组3例与HBV再激活相关( $P = 0.554$ ), 其余死亡原因均为疾病进展(表2)。

### 3 讨论

自1975年Wands等<sup>[4]</sup>首先报道淋巴瘤及骨髓增殖性疾病患者化疗中出现肝炎复发以来, 肿瘤患者化疗后HBV再激活日益受到人们的重视。早

期的研究主要集中于淋巴瘤等血液系, HBV再激活率多在20%-53%<sup>[5,6]</sup>。近年研究提示除淋巴瘤外许多HBsAg阳性肿瘤患者在化疗中亦可出现HBV再激活<sup>[3,7]</sup>。国内外指南均明确建议, 对接受化疗、免疫抑制治疗的患者须接受HBV感染相关检查, 只要HBsAg阳性, 即使HBV DNA阴性、肝功能正常也应在化疗前应用核苷类药物进行预防性的抗病毒治疗, 预防乙肝再发。有研究显示<sup>[8]</sup>, 1997-2009年, 北美教学医院仅有36.6%的接受利妥昔单抗治疗的患者进行HBV筛查, 然而, 在相关指南公布后, 这一数据迅速上升至67.4%。本研究显示接受化疗的肿瘤患者HBV血清学筛查率仍然较低(39.0%), 肺癌(53.8%)及乳腺癌(51.9%)的检测率较高, 提示应重视多学科之间的交流, 肿瘤科医生应进一步了解肿瘤患者化疗前的HBV筛查的必要性及重要性<sup>[9]</sup>, 所有肿瘤患者化疗前均应接受HBV感染筛查, 制订合理的抗病毒治疗方案, 降低肝炎复发率。

HBV再激活可引起肝功能受损, 表现为不同程度的肝炎, 有些患者HBV激活可引起肝衰竭, 甚至死亡<sup>[10]</sup>。目前认为HBV再激活主要相关危险因素有: (1)HBV的携带状态, 研究表明HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性患者更易发生HBV再激活<sup>[5]</sup>, 高水平的HBV DNA表达是HBV再激活的危险因素<sup>[11]</sup>。最近, 有研究表明, HBV



表 2 化疗后两组资料比较  $n(\%)$ 

分组	$n$	HBV再激活	肝炎				化疗延迟	乙型肝炎相关死亡
			总发生	轻度	中度	重度		
治疗组	37	1(2.7)	7(18.9)	3(8.1)	2(5.4)	2(5.4)	3(8.1)	0(0)
对照组	88	16(18.2)	40(45.5)	10(11.4)	11(12.5)	19(21.6)	29(33.0)	3(3.4)
$P$ 值		0.022	0.008	0.754	0.342	0.035	0.003	0.554

## ■创新盘点

本文重点研究了抗病毒药物对化疗前HBV DNA阴性及肝功能正常的肿瘤患者的HBV再激活的预防治疗作用。

的基因型及转换亦是HBV再激活的危险因素<sup>[12,13]</sup>；(2)某些药物如免疫抑制剂、糖皮质激素、蒽环类药物的使用，使HBV再激活的概率增加<sup>[14,15]</sup>，还与肿瘤类型、男性、年龄、治疗强度等因素有关<sup>[3]</sup>。本研究中HBsAg阳性的肿瘤患者17例(13.6%)出现HBV再激活，较以往研究偏低，因考虑以往大量研究均表明感染HBV的淋巴瘤患者HBV再激活率明显高于其他肿瘤，故本次试验未将淋巴瘤纳入本研究范围。同时以往的研究集中于化疗前HBV DNA阳性的肿瘤患者，我们的研究关注化疗前肝功能及HBV DNA正常的肿瘤患者，HBV再激活率较以往研究偏低，考虑亦与此有关。化疗前应用抗病毒药物可明显降低HBV再激活，与以往研究相符<sup>[16,17]</sup>。本研究中对照组40例(45.5%)患者出现肝炎复发，治疗组仅7例(18.9%)，且抗病毒药物能显著降低重度肝炎的发生( $P = 0.008$ )。因并非所有HBV再激活均出现肝炎，肝炎的出现也并非均由HBV再激活引起，化疗药物本身亦可损害肝脏细胞，故轻度及中度肝炎两组发生率未见明显异常。而重度肝炎多与HBV再激活有关，抗病毒治疗可以明显抑制HBV复制，所以可明显降低因HBV再激活引起的重度肝炎。化疗后HBV的再激活及肝炎复发与HBV的携带状态相关，但本研究未进一步评估仅HBcAb阳性的肿瘤患者化疗后HBV再激活及肝炎复发情况，也未分析化疗药物是否与HBV再激活及肝炎复发相关，以上内容仍需大规模的临床论证。

预防性应用抗病毒药物可以减少患者出现延迟化疗的概率，使患者不至因肝功能受损而延长或终止化疗，化疗的延长或终止可能引起疾病进展，影响患者预后。本研究治疗组3例(8.1%)出现延长化疗，与HBV激活无关，而对照组29例(33.0%)出现化疗延长，其中16例与HBV再激活有关。目前，能有效抗病毒的药物有干扰素及核苷(酸)类似物，研究显示核苷(酸)类似物如拉米夫定、恩替卡韦可有效抑制HBV的激活，并对肿瘤患者有较高的安全性，因此作为抗

HBV再激活的一线用药<sup>[18,19]</sup>。我们研究提示化疗前1 wk预防性的抗病毒治疗可有效降低HBV再激活及肝炎复发，但早期预防性应用抗病毒药物为HBV感染的肿瘤患者带来益处的同时，何时停药的问题倍受关注。美国肝病协会在《慢性乙型肝炎临床实践指南》中推荐，预防性应用抗病毒治疗在接受肿瘤化疗或有限疗程的免疫抑制剂治疗时维持到完成治疗后6 mo<sup>[20]</sup>。本研究中15例(40.5%)抗病毒治疗持续至化疗结束后1 mo，16例(43.2%)抗病毒治疗持续至化疗结束后6 mo，6例(16.2%)化疗结束后6 mo仍继续抗病毒治疗，提示临床医生应重视并规范感染HBV肿瘤患者的抗病毒疗程。但随着抗病毒药物的长期应用，耐药率也逐年增加，且有研究显示，患者预防性应用抗病毒药物，停止治疗后有部分患者会发生停药激活<sup>[21]</sup>。本研究未对化疗停止后进行长期随访，无法得知是否存在耐药激活和停药激活，上述问题需进一步探讨。

## 4 参考文献

- 1 庄辉. 加强乙型肝炎防治. 北京大学学报(医学版) 2009; 41: 259-262 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X]
- 2 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075 [PMID: 17393513 DOI: 10.1002/hep.21627]
- 3 Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307 [PMID: 11055239 DOI: 10.1002/1096-9071(200011)62]
- 4 Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105-112 [PMID: 1054319]
- 5 Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBsAg) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 939-947 [PMID: 18464113 DOI: 10.1080/10428190801975568]

## ■同行评价

本文选题具有一定创新性,并具有一定临床意义。

- 6 Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 359-370 [PMID: 22973419 DOI: 10.1177/1756283X12450245]
- 7 Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 104-110 [PMID: 21205146 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x]
- 8 Méndez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, Barlow LL, Jang JY, Lin W, Zhao H, Shao RX, McAfee SL, Chung RT. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int* 2011; 31: 330-339 [PMID: 20738779 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02332.x]
- 9 黄利华, 姚悦萍. HBV感染者化疗时的抗病毒治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1604-1608
- 10 Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531-1537 [PMID: 21472116 DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.]
- 11 Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011; 16: 969-977 [PMID: 22024512 DOI: 10.3851/IMP1840]
- 12 Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2011; 83: 412-418 [PMID: 21264861 DOI: 10.1002/jmv.21995]
- 13 Kim IK, Kim BG, Kim W, Kim D, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Clinical prediction of failure of Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus-infected patients undergoing cytotoxic chemotherapy for malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5511-5519 [PMID: 22890764 DOI: 10.1128/AAC.00821-12]
- 14 Koo YX, Tan DS, Tan BH, Quek R, Tao M, Lim ST. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients who are hepatitis B surface antigen negative/antibody to hepatitis B core antigen positive and the role of routine antiviral prophylaxis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2570-2571; author reply 2570-2571 [PMID: 19364951 DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9352]
- 15 Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, Dai MS, Chiu BC, Fintel B, Cheng Y, Chuang SS, Lee MY, Chen TY, Lin SF, Kuo CY. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22: 1170-1180 [PMID: 21115603 DOI: 10.1093/annonc/mdq583]
- 16 Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998-1005 [PMID: 19454492 DOI: 10.3324/haematol.2009.005819]
- 17 Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, Feng H, Chen K, Deng H, Liu F, Su F, Song E. 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? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 705-712 [PMID: 21445574 DOI: 10.1007/s10549-011-1455-9]
- 18 李岩, 阚志超, 韩涛. 拉米夫定联合TACE治疗原发性肝癌合并肝硬化30例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1700-1703
- 19 Jin YJ, Shim JH, Lee HC, Yoo DJ, Kim KM, Lim YS, Suh DJ. Suppressive effects of entecavir on hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1380-1388 [PMID: 21884247 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06776.x]
- 20 陈杰, 贾继东. 2007年美国肝病学会慢性乙型肝炎防治指南推荐意见介绍. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 83-87
- 21 Mimura N, Tsujimura H, Ise M, Sakai C, Kojima H, Fukai K, Yokosuka O, Takagi T, Kumagai K. [Hepatitis B virus reactivation after cessation of prophylactic lamivudine therapy in B-cell lymphoma patients treated with rituximab combined CHOP therapy]. *Rinsho Ketsueki* 2009; 50: 1715-1719 [PMID: 20068280]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

