

# HBV DNA拷贝数对乙型肝炎肿瘤患者化疗联合抗病毒治疗结果的影响

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥, 厦门大学附属第一医院肿瘤内科 福建省厦门市 361001

陈莉林, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科的研究。

作者贡献分布: 此课题设计及研究过程由陈莉林、林东旭及曾茹共同完成; 数据分析及论文写作由陈莉林完成; 安汗祥指导及审阅文章。

通讯作者: 陈莉林, 副主任医师, 361001, 福建省厦门市镇海路55号, 厦门大学附属第一医院肿瘤内科, chenlilin\_xm@126.com  
电话: 059-22128168

收稿日期: 2014-09-09 修回日期: 2014-09-22

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

## Impact of HBV DNA copies on clinical effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B

Li-Lin Chen, Dong-Xu Lin, Ru Zeng, Han-Xiang An

Li-Lin Chen, Dong-Xu Lin, Ru Zeng, Han-Xiang An, Department of Oncology, the Affiliated Xiamen First Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Correspondence to: Li-Lin Chen, Associate Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Xiamen First Hospital of Xiamen University, 55 Zhenhai Road, Xiamen 361001, Fujian Province, China. chenlilin\_xm@126.com

Received: 2014-09-09 Revised: 2014-09-22

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

### Abstract

**AIM:** To understand the impact of different initial hepatitis B virus (HBV) DNA copies on the efficacy and side effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B.

**METHODS:** Eighty-seven tumor patients with HBV infection were randomly divided into two groups according to the initial HBV DNA copies: A and B. Group A included 44 patients with the initial HBV DNA copies  $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL, while group B included 43 patients with the initial HBV DNA copies  $< 1 \times 10^3$  GE/mL. All of the patients had been treated with antiviral therapy for one month before conventional chemotherapy and continued to receive antiviral therapy for

three months after chemotherapy.

**RESULTS:** The Karnofsky performance status (KPS) score was significantly higher in group B than in group A. The short-term therapeutic effects were similar between groups A and B, while in terms of long-term efficacy, the disease progression and death risk at 6 mo after chemotherapy were significantly lower in group B than in group A. The rate of related side effects did not increase significantly during chemotherapy combined with antiviral therapy.

**CONCLUSION:** For tumor patients with HBV infection, chemotherapy combined with antiviral therapy is superior to chemotherapy alone in terms of improving the KPS score and side effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Tumors; Hepatitis B virus; HBV DNA copies; Chemotherapy combined with antiviral therapy

Chen LL, Lin DX, Zeng R, An HX. Impact of HBV DNA copies on clinical effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4985-4990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4985>

### 摘要

**目的:** 分析实体瘤患者化疗期间乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA的活化情况, 了解初始不同HBV拷贝数患者之间化疗联合抗病毒治疗疗效、不良反应情况。

**方法:** 87例恶性肿瘤合并HBV感染者, 根据其初始HBV DNA拷贝数随机分为两组, 即初始HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL的患者44例, 43例患者初始拷贝数 $< 1 \times 10^3$  GE/mL; 常规化疗前1 wk给予抗病毒治疗, 化疗结束后维持3 mo的抗病毒治疗。

### 背景资料

我国作为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区域, 很多晚期肿瘤患者在治疗的过程中亦面临着HBV病毒激活及化疗引起肝功能损伤的困扰, 但目前临床仅进行抗病毒治疗, 但对于抗病毒治疗的周期时间、不同HBV DNA拷贝数的患者是否需要不同抗病毒治疗方案等均没有明确的认识。

### 同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

## ■ 研发前沿

欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南中指出:对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者,强烈推荐给予乙型肝炎疫苗治疗;乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者不论HBV DNA水平,均予以核苷类抗病毒药物治疗至化疗结束后12 mo.而随着肿瘤和乙型肝炎的发病率越来越高,很多肿瘤患者在治疗的过程中同时面临着HBV病毒再激活的困扰,故而,探索初始不同HBV DNA水平对患者化疗期间联合抗病毒治疗对其疗效及不良反应的影响已成为亟需解决的问题之一。

**结果:**初始HBV DNA拷贝数 $<1 \times 10^3$  GE/mL组患者的Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分明显优于 $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL组患者;同时,两组患者在近期疗效方面比较相似,而远期疗效的比较发现,低拷贝组患者其6 mo以后的疾病进展和死亡风险相对更低,而化疗期间联合抗病毒并没有增加相关的不良反应。

**结论:**对于恶性肿瘤合并HBV感染的患者,化疗期间联合抗病毒至关重要,这对于改善患者KPS、不良反应及远期疗效具有深远意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肿瘤; 乙型肝炎病毒; 拷贝数; 化疗联合抗病毒治疗

**核心提示:**本研究在患者化疗结束后3 mo后并没有继续监控乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平,同时由于初始拷贝数高的患者其Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status)评分本来就低,由于后期的HBV病毒再活化而导致肝脏代谢负荷增加,从而造成长期疗效存在一定差异。

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥. HBV DNA拷贝数对乙型肝炎肿瘤患者化疗联合抗病毒治疗结果的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4985-4990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4985>

## 0 引言

随着社会的发展,肿瘤的发病率越来越高.同时,我国也是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区域,特别是很多晚期肿瘤患者在肿瘤的治疗过程中同时面临着HBV激活及化疗引起肝功能损伤的困扰<sup>[1,2]</sup>.目前,国际上通常遵循欧洲肝病研究协会2012年乙型肝炎治疗指南<sup>[3]</sup>中的推荐,但这些在国内却未引起临床医生的足够重视.很多临床工作者只是知晓需要抗病毒治疗或者只在治疗期间给予抗病毒治疗,而对于抗病毒治疗的周期时间、不同HBV DNA拷贝数的患者是否需要不同抗病毒治疗方案等均没有明确的认识<sup>[4-6]</sup>.本研究通过观察在厦门大学附属第一医院接受化疗的乙型肝炎实体瘤患者化疗期间对HBV DNA的活化情况,了解初始HBV DNA拷贝数不同患者间化疗联合抗病毒治疗疗效、不良反应情况的差异,从而指导这类患者的治疗。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2012-07-01/2013-01-31在厦门大学附属第一医院肿瘤内科化疗的合并无活性的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性肿瘤患者87例,其中结直肠癌43例,食管癌及胃癌28例,和肺癌17例.其中男56例,女31例,年龄24-78岁.所有病例均经病理证实,均无合并影响患者免疫功能或肝功能的其他疾病.入选标准:(1)经过病理学确诊的有化疗指征的各种恶性肿瘤(不含淋巴瘤);(2)年龄在18-75岁之间;(3)Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS) $>70$ 分,能耐受化疗并且愿意接受化疗;(4)预计生存期在3 mo以上;(5)无肝、肾转移且化疗前患者肝肾功能均正常;(6)实验组患者在化疗前测HBV DNA定量低于检测下限.根据既往的研究<sup>[7]</sup>,HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL被认为存在病毒再活化.因此,将入住患者根据测量初始HBV DNA水平分为2组,一组HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL,另一组HBV DNA $<1 \times 10^3$  GE/mL;考察初始HBV DNA水平对患者化疗情况的影响.试剂由深圳匹基生物股份有限公司提供,T细胞亚群检测试剂由美国Beckman-Coulter公司提供,肝功能检测试剂为德国Roche公司原装试剂。

## 1.2 方法

**1.2.1 化疗方案与抗病毒治疗:**本研究中的所有患者在治疗前均预防性予以拉米夫定进行治疗,其中病毒高拷贝数患者则加用恩替卡韦进行抗病毒治疗,而利妥昔单抗均为化疗前1 d使用,剂量为375 mg/m<sup>2</sup>.本研究中的所有患者均接受环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松(prednisone, CHOP)或CHOP样方案化疗,而病毒高拷贝数患者激素仅使用了标准剂量的1/3。

**1.2.2 指标观察与随访:**HBV DNA含量测定采用荧光定量PCR法检测(正常值为 $1 \times 10^3$  拷贝/mL),T细胞亚群检测用流式细胞术检测,肝功能使用速率法检测.消化系反应及骨髓抑制分度也依据“抗肿瘤药物的急性与亚急性毒性反应的分度标准,所有患者由专门的医护人员根据研究方案定时电话随访和患者回院随访.KPS评分的获得参考Karnofsky功能状态评分标准。

**统计学处理** 运用SPSS16.0统计软件对数据结果进行分析,两组之间化疗前各项指标应用配对t检验进行比较,以检验配对是否成功.高拷贝组、低拷贝组内化疗前后各项指标用配对t检验的方法比较.两组HBV DNA水平、骨髓抑

表 1 两组患者临床基本资料

临床资料	HBV DNA拷贝数(GE/mL)	
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$
<i>n</i>	44	43
性别(男/女)	29/15	27/16
平均年龄(岁)	44.2 ± 3.4	43.5 ± 3.6
病理类型 (结直肠癌/胃癌/肺癌)	22/13/9	21/15/8
TNM分期 (I/II/III/IV期)	1/5/26/12	1/6/24/12

HBV: 乙型肝炎病毒.

表 2 不同HBV DNA拷贝数患者KPS评分的差异

KPS评分(分)	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		<i>P</i> 值
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$	
<i>n</i>	44	43	0.0375
70	4	1	
80	25	20	
90	14	19	
100	1	3	

HBV: 乙型肝炎病毒; KPS: Karnofsky功能状态.

制、消化道反应的比较应用两个相关样本的非参数检验进行统计分析, 有效率与HBV DNA拷贝数的关系用双变量相关分析方法,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义. 对各组结果均量化赋值以便录入数据.

## 2 结果

**2.1 高拷贝组与低拷贝组患者临床资料** 由于欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南中提出, 对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者, 强烈推荐给予乙型肝炎疫苗. HBsAg阳性患者不论HBV DNA水平, 均用核苷类抗病毒药物治疗, 至化疗结束后12 mo. 因此, 在本次研究中我们并没有设置HBV DNA阳性患者化疗期间不进行抗病毒实验组, 一方面避免违反医学实验的伦理, 另一方面也保证了患者的治疗效果.

如表1所示, 根据HBV DNA拷贝数将所有患者随机分为2组, 其中A组HBV DNA拷贝数 $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL, 共44例患者; B组43例, 其HBV DNA拷贝数 $< 1 \times 10^3$  GE/mL.

**2.2 初始HBV DNA拷贝数化疗前患者KPS评**

表 3 不同HBV DNA拷贝数患者联合抗病毒治疗对其化疗疗效的影响

化疗疗效	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		<i>P</i> 值
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$	
<i>n</i>	44	43	0.512
3周期后反应率			
CR	5	7	
PR	17	19	
SD	15	11	
PD	7	6	
6 mo时生存数据			
进展( <i>n</i> )	20	12	0.0206
死亡( <i>n</i> )	15	9	0.0314

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; HBV: 乙型肝炎病毒.

分的影响 为了解HBV感染对患者的影响, 所有入组患者, 在化疗前由独立的KPS评估小组盲法评估患者的KPS评分状况. 结果发现, HBV DNA拷贝数不同的晚期肿瘤患者其卡氏评分存在一定差异, 其中HBV DNA拷贝数高的患者(A组), 其KPS评分明显较B组偏低, *P*值为0.0375(表2). 这显示肿瘤患者在化疗前, 由于HBV病毒的感染, 已无形中给患者带来了一些相关的负面影响.

**2.3 化疗前后两组患者的HBV DNA水平** 为了探索化疗联合抗病毒治疗期间HBV病毒活化的情况, 我们比较了初始HBV DNA拷贝数不同患者化疗前后两组患者HBV DNA病毒的水平状况, 分别检测了化疗前后两组患者的HBV DNA拷贝数的变化. 结果显示, HBV DNA拷贝数 $< 10^3$ 的患者(B组), 化疗期间联合抗病毒治疗后, 其HBV DNA拷贝数并没有明显增加; 而对于初始HBV DNA拷贝数 $\geq 10^3$ 的患者(A组), 化疗后HBV DNA拷贝数相对化疗前有所增加, 存在HBV DNA再活化的状况, 化疗前后HBV DNA拷贝数相比较*P*值为0.046(图1).

**2.4 初始HBV DNA拷贝数不同患者化疗有效率的影响** 为进一步了解HBV DNA拷贝数对患者化疗疗效的影响, 我们比较了患者化疗的有效率及化疗后6 mo时的随访数据. 通过分析发现(表3), HBV DNA拷贝数对于化疗的有效率并没有明显的影响, 二者之间不存在明显的统计学差异, *P*值为0.512, 这显示在近期疗效方面, 两组之间并没有明显的差异; 然而, 对于6 mo的随访数据分析却发现, HBV DNA拷贝数高的患者

## ■ 相关报道

2009年Tran对华盛顿地区的肿瘤科医生作了一项调查, 结果显示80%的受调查者关注过化疗中的乙型肝炎再活化, 但只有30%的人在临床工作中见到过乙型肝炎再活化的病例, 56%的医生考虑过预防性应用抗病毒药及护肝药, 同时, 已有学者提出, 预防和治疗肿瘤患者HBV再激活有3种方式, 且预防治疗优于早期治疗和延迟治疗. 可见, 如何对此类疾病的患者进行抗病毒治疗已迫在眉睫.

### ■ 创新盘点

在我们的研究中,与既往研究分别采用不同的治疗时间的方法区别的是,将两组患者在研究开始之前均采用的是预防用药,虽结果证实两组患者在3 mo随访时早期疗效和不良反应相近,但随着随访时间延长到6 mo时却存在着统计学差异,对其原因进行探索式本研究的重点所在。

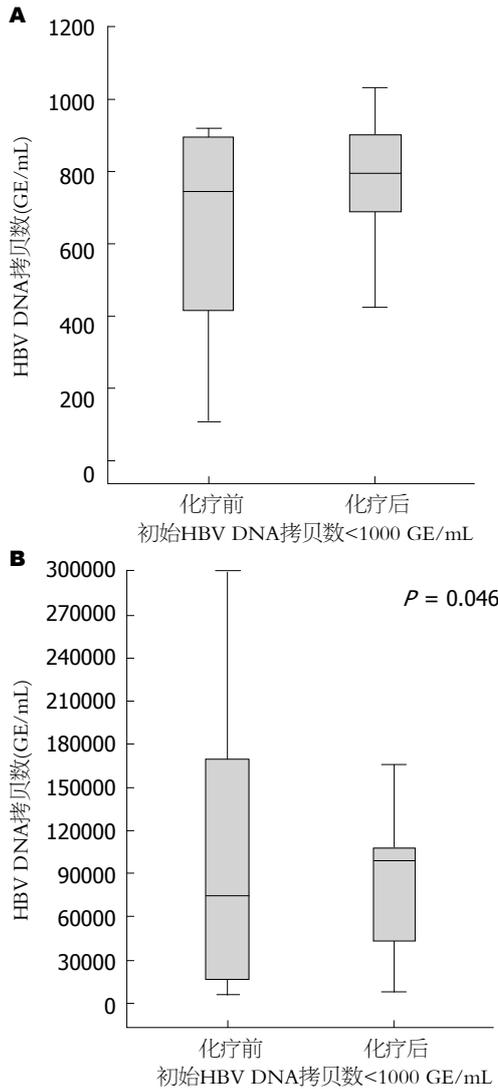


图1 患者HBV DNA拷贝数的变化. A: 化疗前; B: 化疗后. HBV: 乙型肝炎病毒.

组其疾病进展风险和死亡风险都明显大于HBV DNA拷贝数低的患者组,其中疾病进展比例二者之间的差异 $P$ 值为0.0206;而死亡病例数两组之间比较的 $P$ 值为0.0314. 这些显示初始HBV DNA拷贝数 $\geq 1 \times 10^3$ 组患者的远期生存数据要明显低于低拷贝组.

**2.5 不良反应** 由于化疗期间合并抗病毒治疗,是否增加不良反应的发生也是影响患者生存和生活质量的重要问题. 通过分析两组患者的不良反应发现(表4),在化疗期间两组患者间不良反应发生率并没有显著性差异,两组最主要的不良反应都是骨髓抑制,其中最为常见的是2级骨髓抑制和3级骨髓抑制.

### 3 讨论

随着肿瘤和乙型肝炎的发病率越来越高,而我

表4 不同HBV DNA拷贝数患者化疗联合抗病毒治疗

不良反应类型	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		$P$ 值
	HBV $\geq 1 \times 10^3$	HBV $< 1 \times 10^3$	
$n$	44	43	
皮肤反应	2	2	
1度骨髓抑制	1	1	
2度骨髓抑制	7	6	
3度骨髓抑制	4	5	
4度骨髓抑制	4	3	
胃肠道反应	9	7	
色素沉淀	1	2	
过敏反应	1	0	
总计	29	26	
百分比(%)	65.91	60.47	0.618 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>与HBV  $< 1 \times 10^3$  GE/mL的不良反应发生率比较. HBV: 乙型肝炎病毒.

国同时也是HBV病毒感染高流行区域,特别是很多肿瘤患者在肿瘤的治疗过程中同时面临着HBV病毒再激活的困扰. 目前很多肿瘤科医生对此亦没有一个明确的认识,2009年Tran等<sup>[8]</sup>对华盛顿地区的肿瘤科医生作了一项调查,结果显示80%的受调查者关注过化疗中的乙型肝炎再活化,但只有30%的人在临床工作中见到过乙型肝炎再活化的病例,56%的医生考虑过预防性应用抗病毒药及护肝药.

根据欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南,对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者,强烈推荐给予乙型肝炎疫苗治疗;HBsAg阳性患者不论HBV DNA水平,均予以核苷类抗病毒药物治疗至化疗结束后12 mo. 因此,在实验中我们并没有设置HBV DNA阳性患者化疗期间不进行抗病毒实验组,在避免违反医学实验伦理的同时,也保证了患者得到最合适的治疗. 根据先前的研究<sup>[9,10]</sup>,HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$  GE/mL的患者被认为其病毒再活化的几率较大. 因此,为了考察化疗期间对不同HBV DNA拷贝数肿瘤患者的影响,我们根据初始测量HBV DNA水平以 $1 \times 10^3$  GE/mL为界限将入组患者分为2组,考察初始不同HBV DNA水平对患者化疗期间联合抗病毒治疗对其疗效及不良反应的影响.

初始HBV DNA拷贝数是HBV感染的一个反应,在所有入组患者中,我们都检测了患者化疗前的肝功能水平,结果两组之间并没有明显

差异, 但是HBV DNA拷贝数不同的两组患者之间其KPS评分却存在着明显差异, HBV DNA拷贝数 $\geq 10^3$ 的患者, 其KPS评分明显不如拷贝数 $< 10^3$ 的肿瘤患者, 这可能是由于HBV病毒增加了肝脏代谢功能的负荷, 由于肝功能并不能准确反映出肝脏的真实状态. 迄今为止, 还没有任何一项肝功能实验能完全准确地反映肝病患者肝功能的实际状态, 再者, 肝脏的储备力很强, 只有损伤到一定程度才会出现某些实验室检测结果异常, 而某项检测结果又并不能完全说明肝功能状态或病变的严重程度<sup>[11,12]</sup>. 所以, 由于HBV轻度感染所带来的肝脏功能负荷并不能在肝功能检测上体现出来.

预防和治疗肿瘤患者HBV再激活有3种方式<sup>[13-15]</sup>: (1)预防用药, 只要患者HBsAg阳性, 不管谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、HBV DNA水平如何, 一律在化疗开始前1 wk开始服用NAs, 一直持续到化疗结束后一段时间; (2)早期疗法, 每2 wk检测HBV DNA、ALT, 如果发现HBV DNA升高, 在ALT尚未升高前立即给予NAs治疗; (3)延迟干预, 就是HBV DNA、ALT升高后再接受治疗. 现有的研究认为预防治疗优于早期治疗和延迟治疗.

Ma等<sup>[16]</sup>将13例合并HBV感染的肿瘤患者分为两组, 预防性服用LVD抗病毒治疗5例, 化疗中HBV再激活后加用LVD治疗8例, 结果预防组无一例患者因HBV复发而中断或推迟化疗, 治疗组有5例死于肝功能衰竭, 提示预防性抗病毒治疗更有临床意义. 而在我们的研究中, 我们两组患者在研究开始之前均采用的是预防用药, 这可能是两组患者在3 mo随访时早期疗效和不良反应相近的主要原因. 而对于6 mo时的随访数据, 两组却存在着统计学差异, 其可能的原因是尽管预防性服用NAs能有效预防HBV感染者化疗时HBV再激活, 但NAs长期使用后病毒基因变异, 使得停药后的反弹等, 因此严密的临床检测还是必须的. 而本研究在患者化疗结束后3 mo后并没有继续监控HBV DNA水平, 同时由于初始拷贝数高的患者其KPS评分本来就低, 由于后期的HBV病毒再活化而导致肝脏代谢负荷增加, 从而造成长期疗效存在一定差异. 同时, 我们期待后续的继续随访结果.

You等<sup>[17]</sup>报道1例1岁的男性肝癌患者接受了预防性LVD抗病毒治疗, 由于YMDD变异而导

致重型肝炎, 所以对于接受抗肿瘤化疗的HBV携带者来说, 优先选择一个有效低耐药的抗病毒药物是非常重要的.

#### 4 参考文献

- 1 张浩晔, 刘振国, 张震, 龚环宇. 核苷类似物防治乙型肝炎表面抗原阳性的肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活的临床分析. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 459-462
- 2 马丽娜, 孙桂珍, 董金玲, 黄春洋, 陈新月. 肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活病例临床分析. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 809-811
- 3 金生. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗-2012年欧洲肝病研究学会指南简介. *中国实用内科杂志* 2013; 33: 193-199
- 4 谭友文, 张园海, 江伟俊, 邢茂迎, 满晓波, 毛建忠, 葛国洪, 吴翠松, 祝美琴. 肝细胞癌复发或转移与HBV DNA水平及其基本核心启动子区1762/1764双突变的关系. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 679-683
- 5 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识. *中华血液学杂志* 2013; 34: 988-993
- 6 黄伟, 卢彦达, 张伟, 张健, 周涛, 李洪升, 李宝生, 于金明. 原发性肝癌精确放疗致乙型肝炎病毒再激活分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2013; 22: 193-197
- 7 斯晓燕, 张力. 乙型肝炎病毒感染的肺癌患者化疗中的抗病毒治疗二例. *中华内科杂志* 2010; 49: 159
- 8 Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 240-246 [PMID: 19814747 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04158.x]
- 9 Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, Petersen J, Hofmann WP, Buti M, Santantonio T, van Bömmel F, Pradat P, Oo Y, Luetgehetmann M, Berg T, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011; 54: 443-451 [PMID: 21563196 DOI: 10.1002/hep.24406]
- 10 Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology* 2008; 2: 152-162 [PMID: 19669300 DOI: 10.1007/s12072-008-9056-3]
- 11 Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res* 2008; 13: 483-486 [PMID: 19008178]
- 12 刘瑞青, 申淑景, 胡秀峰, 李醒亚. 乙型肝炎病毒感染对肝胆管细胞癌术后患者生存的影响. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 846-849
- 13 印健, 高苏俊, 朱海杭. 消化道恶性肿瘤化疗与乙型肝炎病毒再激活的临床分析. *医学研究生学报* 2013; 26: 1186-1188
- 14 周佳美, 向慧玲, 吕洪敏, 王凤梅, 张欣, 李凤惠, 泽塔多吉. 预防性抗病毒对TACE治疗的HBV DNA阴性乙型肝炎相关性肝癌的效果. *天津医药* 2013; 41: 875-877
- 15 蔡皓东. 抗肿瘤药物和免疫抑制剂相关的乙型肝炎病毒再激活. *药物不良反应杂志* 2013; 15: 157-160
- 16 Ma LN, Sun GZ, Dong JL, Huang CY, Chen XY. [A clinical analysis of HBV reactivation in patients with malignant tumors]. *Zhonghua Ganzangbing Za-*

**■应用要点**  
本研究结果将对于指导肿瘤合并乙型肝炎患者的抗病毒治疗时间的选择具有较好的临床意义, 从而提高患者的生活质量大有裨益.

## ■同行评价

本研究具有较好的临床意义及实用价值。

17 zhi 2007; 15: 809-811 [PMID: 18073061]  
You CR, Jang JW, Choi JK, Bae SH, Yoon SK, Kay CS, Choi JY. Hepatic Failure Caused by Reactiva-

tion of YMDD Mutants Occurring during Preemptive Lamivudine Therapy. *Gut Liver* 2010; 4: 262-265 [PMID: 20559533 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.2.262]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)