

乙型肝炎病毒的复制再活化

阮杰, 李海军, 孙殿兴

阮杰, 李海军, 孙殿兴, 白求恩国际和平医院全军肝病中心
河北省石家庄市 050082

阮杰, 主要从事乙型肝炎病毒分子生物学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由阮杰完成; 李海军与孙殿兴审核。

通讯作者: 孙殿兴, 主任医师, 050082, 河北省石家庄市桥西区
中山西路398号, 白求恩国际和平医院全军肝病中心。

sundianxing@hotmail.com

收稿日期: 2013-12-19 修回日期: 2014-01-05

接受日期: 2014-01-10 在线出版日期: 2014-03-08

Reactivation of hepatitis B virus

Jie Ruan, Hai-Jun Li, Dian-Xing Sun

Jie Ruan, Hai-Jun Li, Dian-Xing Sun, Liver Disease Diagnosis and Treatment Center of PLA, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Correspondence to: Dian-Xing Sun, Chief Physician, Liver Disease Diagnosis and Treatment Center of PLA, Bethune International Peace Hospital, 398 Zhongshan West Road, Shijiazhuang 050082, Qiaoxi District, Hebei Province, China. sundianxing@hotmail.com

Received: 2013-12-19 Revised: 2014-01-05

Accepted: 2014-01-10 Published online: 2014-03-08

Abstract

Reactivation of hepatitis B is characterized by the abrupt recurrence or the rise of hepatitis B virus (HBV) DNA in the serum of patients with previously inactive or resolved HBV infection, which frequently occurs during or after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy; however, most of these cases are subclinical and only detected until activated liver disease. Several randomized controlled trials have shown that HBV reactivation can be prevented by antiviral prophylaxis. Thus, patients who are to receive cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy should be screened for present and previous hepatitis B infection, and hepatitis B surface antigen positive patients should receive antiviral prophylaxis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Chemotherapy; Immunosuppressive; Nucleoside analogues

Ruan J, Li HJ, Sun DX. Reactivation of hepatitis B virus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(7): 927-932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/927.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i7.927>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制再活化是指非活动性或已治愈的HBV感染患者血清中HBV DNA再度出现或升高, 这一现象常发生在应用化疗药物或者免疫抑制剂治疗期间或之后, 然而大多数病例临床症状并不明显, 直至发展为活动性肝炎时才被发现。一些随机对照试验建议通过口服抗病毒药物, 可有效预防HBV复制再活化的发生。因此, 接受化疗药物或者免疫抑制剂治疗的患者均应筛查是否有现症或者既往HBV感染, 若乙型肝炎表面抗原阳性, 就应该接受抗病毒药物治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 化疗; 免疫抑制剂; 核苷类似物

核心提示: 在接受免疫抑制剂或者化疗药物治疗的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者中, HBV复制再活化是其共同的并发症, 通过口服核苷类似物可有效预防HBV复制再活化的发生。

阮杰, 李海军, 孙殿兴. 乙型肝炎病毒的复制再活化. 世界华人消化杂志 2014; 22(7): 927-932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/927.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i7.927>

0 引言

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可动态划分为4个特征性阶段, 这个过程单向进行, 依赖于病毒自身、肝细胞和宿主免疫系统之间相互作用^[1]。若打破这一平衡, 那么就有可能改变HBV慢性感染自然史并且有可能出现HBV复制再活化。

HBV复制再活化的特征性标志是非活动性或已治愈的HBV感染患者血清中HBV DNA

■背景资料

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制再活化常发生在应用化疗药物或者免疫抑制剂治疗期间或之后, 可导致急性肝炎, 甚至发展成急性肝衰竭, 使接受化疗或者免疫抑制剂治疗的患者疗程中断, 对患者的预后极其不利。大多数病例临床症状并不明显, 直至发展为活动性肝炎时才被发现。通过口服抗病毒药物可有效预防HBV复制再活化的发生。

■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

关于HBV复制再活化发生的机制还不明确,目前认为是由多种因素相互作用的结果,包括宿主、病毒以及治疗因素。然而体外实验证明,一些化疗药物或者免疫抑制剂可直接促进HepG2.2.15细胞分泌HBV DNA,这一现象的分子生物学机制也在研究之中。

再度出现或升高,常常伴随肝脏炎症活动,这种现象可自发形成,但多数是由于应用化疗药物、免疫抑制剂或者免疫功能低下所引起,可导致急性肝炎,甚至发展成急性肝衰竭或者死亡^[2-5]。然而,大多数病例临床症状并不明显,或者直至发展为活动性肝炎时才被发现。Wands等^[6]描述了2种独立的临床情况:(1)乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者血清HBsAg滴度增高;(2)乙型肝炎表面抗原阴性但乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)和乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)阳性患者血清中抗-HBs水平下降并且再次出现HBsAg(血清转换逆转)。

HBV复制再活化常常导致接受化疗或者免疫抑制剂治疗的患者疗程中断,这对患者的预后极其不利,但可通过口服抗病毒药物进行预防^[5]。再活化也显示了HBV的基本特征,尽管有病毒清除的证据,但可使HBV维持长期的隐匿性复制。HBV复制再活化不易识别,其复杂的病毒学和生物学特征使得直到出现临床症状才被重视,这就需要HBV复制再活化有一个广泛的认识。

1 HBV复制再活化的病毒学和临床特征

典型的HBV复制再活化可分为3个阶段^[7]:(1)HBV复制增强;(2)出现肝脏损伤;(3)恢复。

HBV复制再活化起始于HBV复制的增强,这一现象很快出现在应用免疫抑制剂或抗肿瘤药物之后。通过检测血清中HBV DNA,可评估HBV复制的水平。在乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性患者中,这一现象也会出现。当免疫抑制剂停药或减量并且出现肝细胞损伤或发生肝脏炎症时,第2阶段也即将开始,主要表现为血清转氨酶水平升高,一些严重的病例会出现明显的症状,期间,HBV DNA水平开始下降。在第3阶段,HBV复制再活化开始恢复,主要表现为肝脏损伤消退和HBV血清标志物回落至基线水平。

然而,并不是所有的患者都遵循这3个阶段。一些病例中,HBV DNA可升至很高水平,但是没有证据表明出现免疫重建和肝脏损伤,患者转氨酶水平正常,他们大多数是维持免疫抑制的患者,如器官、骨髓移植^[8,9],而另外一些病例中,肝脏炎症持续并最终发展为慢性肝炎^[7]。

2 HBV复制再活化的风险因素

HBV复制再活化是多种因素相互作用的结果,

包括宿主、病毒以及治疗因素,多因素分析显示:男性^[10]、青年^[10]、化疗前丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平^[11]、化疗前HBeAg或HBV DNA阳性^[12]均可增加再活化风险。另一个影响HBV复制再活化的风险因素是疾病的类型,淋巴瘤患者的风险高于实体肿瘤患者,这也许是由于血液系统疾病自身导致高水平的免疫抑制,或者是化疗在血液恶性肿瘤中的应用^[10],而且如果联用皮质激素,发生再活化以及肝炎甚至重症肝炎的风险也将增加^[13]。

早期研究认为化疗前病毒水平并不能预测HBV复制再活化^[10,14,15],但是通过对接受常规剂量和高剂量化疗药物的患者进行研究发现,化疗前高HBV复制水平能增加其发生的可能性^[16]。肝内cccDNA(covalently closed circular DNA)对HBV复制再活化也有重要的临床意义^[17],研究证明HBV可在已治愈患者的肝脏或者外周血单核细胞中继续保持复制能力^[18,19]。

3 发生HBV复制再活化的情形

HBV复制再活化可发生在多种情况下,当病毒发生突变产生耐药性或突然停用抗病毒药物时,病毒复制会突然增强^[20,21];轻微或非活动性HBV感染患者应用免疫抑制剂或者发生免疫缺陷也可发生^[22,23];癌症以及血液系统恶性肿瘤患者应用化疗药物^[24,25];自身免疫性疾病患者应用免疫调节剂^[26];器官移植,如心、肺、肾^[8,27,28],尤其是发生在骨髓^[9]或者肝移植^[29,30],均可导致HBV复制再活化。

3.1 癌症患者应用化疗药物后HBV复制再活化
癌症患者应用抗肿瘤药物可引起HBV复制再活化^[3,31],这一情形在使用皮质激素以及蒽环类药物时更容易出现^[10,12,13],也许是由于HBV DNA含有糖皮质激素反应元件^[32],体外实验也证明,蒽环类药物可刺激HepG2.2.15细胞分泌HBV DNA^[33]。蒽环类药物和皮质激素常用于血液系统肿瘤和乳腺癌的治疗,这也解释了为什么这些患者经常发生这一现象^[13,14]。一项前瞻性研究发现超过60%的HBV复制再活化发生在接受化疗的HBsAg阳性患者^[2]。肝内cccDNA是病毒复制的关键,可用于预测接受化疗的HBsAg阳性患者HBV复制再活化^[17]。在HBsAg阴性而抗-HBc或抗-HBs阳性并且接受化疗的患者中,也可以发生这一现象。来自台湾的一项研究发现6%的HBsAg阴性B细胞淋巴瘤患者发生HBV复制再活化^[34]。

3.2 良性疾病应用免疫抑制剂后HBV复制再活化 HBV复制再活化不仅限于接受化疗药物治疗的癌症患者, HBsAg或者抗-HBc阳性并且患有自身免疫性疾病的患者在接受单一免疫抑制药物治疗后也能诱导HBV复制和肝炎活动, 尽管其发生率低于应用化疗药物治疗的癌症患者^[26]. 在应用硫唑嘌呤和皮质激素的患者中, HBV复制再活化并不常见, 但是有长期应用甲氨蝶呤诱导HBV复制的报道^[35,36]. 很少有文献指出单独使用皮质激素可致HBV复制再活化, 更多的病例发生在应用更强效的免疫抑制剂之后, 如抗肿瘤坏死因子 α (英夫利昔单抗)^[26], 已有很多关于Still病、Crohn病、类风湿性关节炎和强直性脊柱炎应用英夫利昔单抗之后导致HBV复制再活化的报道^[26,37-39].

3.3 器官移植与HBV复制再活化 实体器官移植通常需要长期使用免疫抑制剂, 所以这些患者很容易发生HBV复制再活化. 在应用抗病毒药物进行预防之前, 肾脏移植患者再活化发生率可达50%至94%^[27,28,40], 心脏移植后再活化发生率同样较高^[8]. 肝移植时, 如果器官供体HBsAg阳性, 更多情况是抗-HBc阳性, 而受体HBsAg阴性, 也能够发生HBV复制再活化. 有许多非HBV感染患者在接受抗-HBc阳性而HBsAg阴性供肝者肝脏之后发生HBV复制再活化的病例^[29,41]. 这些病例说明HBV感染可以是隐匿性的, 并且可以在感染已恢复的患者肝脏中保持复制能力^[18,19]. 正因为如此, 抗-HBc阳性供体血清中即使没有HBsAg, 其肝脏也不能被用于肝移植, 除非接受肝移植的患者感染HBV或者同意接受长期抗病毒药物治疗^[42].

3.4 骨髓移植与HBV复制再活化 也有一些接受骨髓移植后发生HBV复制再活化的病例. 典型的同种异体骨髓移植术中, 受体骨髓被高剂量的化疗药物去除, 然后被注入的供体骨髓所取代, 因此常发生很强的免疫抑制. HBV复制再活化通常发生在接受骨髓移植并且HBsAg阳性的患者^[43]. 另外, 血清转换逆转也常发生, 但经常不被察觉^[9,44]. 一项回顾性研究发现, 血清中抗-HBc阳性而HBsAg阴性的患者在接受骨髓移植术后有很高的几率再次出现HBV DNA和HBsAg, 来自德国的6例患者中有3例发生(50%)^[44], 而来自日本的14例患者中有7例发生(50%)^[9]. 一系列研究证明, 骨髓移植患者抗-HBs活性逐渐丧失, 移植术后1-3年抗体下降到不被检出水平. 随着抗-HBs逐渐下降, HBV DNA再次出现而且

不断增加, 血清中也将再次出现HBsAg. 因此, 建议接受骨髓移植的患者检查HBsAg、抗-HBs和抗-HBc, 若阳性建议接受抗病毒药物治疗.

4 HBV复制再活化的治疗及预防

干扰素, 具有抗病毒和免疫调节双重作用. 然而, 由于其通过扩大免疫介导的肝细胞损伤增加化疗期间发生致命性肝炎的可能性, 限制了干扰素的使用.

核苷类似物, 可抑制HBV复制, 目前用于治疗慢性HBV感染的主要药物. 一些临床对照试验^[45]和Meta分析^[46,47]显示, 接受化疗药物治疗的患者若应用核苷类似物进行预防, 可降低HBV复制再活化、肝炎的发生率以及HBV相关肝损伤的死亡率.

这里有两个关于HBsAg阳性并且接受化疗药物治疗的恶性淋巴瘤患者用拉米夫定预防HBV复制再活化的前瞻性、随机对照试验, 这两项研究均来自亚洲, 一项来自香港^[48], 一项来自台湾^[45], 研究对象均为HBsAg阳性并且接受化疗药物治疗的淋巴瘤患者. 来自香港研究随机选择30例入组患者给予预防性拉米夫定(接收化疗药物治疗前1 wk开始应用, 100 mg/d, 化疗药物治疗结束后6 wk停用). 再活化标准是血清HBV DNA水平升高10倍, 肝炎标准是ALT水平上升3倍. 对照组15例患者中有8例发生再活化(53%), 这15例患者均未给予拉米夫定预防性治疗. 8例再活化患者中有7例发生肝炎(88%), 其中2例为黄疸型肝炎(25%), 有1例死亡(12%).

来自台湾的研究在设计上与香港的研究相似, 在这个多中心试验中, 52例新近诊断并且HBsAg阳性的非霍奇金淋巴瘤患者随机给予预防性或者治疗性拉米夫定. 预防组在化疗药物治疗前1 wk开始口服拉米夫定(100 mg/d), 并持续至化疗完成后2 mo. 治疗组在治疗期间若血清ALT水平升高即给予拉米夫定治疗. 接受拉米夫定预防性治疗的26例患者中, 仅有3例发生HBV复制再活化, 而对照组25例患者中有14例发生. 对照组中发生HBV复制再活化的患者中部分发生肝炎, 发生率为82%, 其中5例患者为黄疸型肝炎. 相反, 预防组中发生HBV复制再活化的患者肝脏炎症轻微, 没有1例为黄疸型肝炎. 发生HBV复制再活化的患者中有2例尽管应用拉米夫定治疗, 但是发现为隐匿性拉米夫定耐药, 而且在治疗之前未被发现. 更重要的是, 在治疗之后, HBV复制再活化和肝炎常常停止, 这一现象

■ 相关报道

乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性而抗乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)阳性, 甚至乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)阳性的患者应用化疗药物或者免疫抑制剂后, 也能够发生HBV复制再活化, 血清中将再次出现HBsAg和HBV DNA, 研究也证明HBV可在已治愈患者的肝细胞中继续保持复制能力, 说明肝内cccDNA对HBV复制再活化有重要的临床意义.

■创新盘点

HBsAg阳性患者在接受化疗药物或者免疫抑制剂后,有很高的风险发展成为HBV复制再活化,然而抗HBs阳性患者在应用化疗药物或者免疫抑制剂后,也能够发生HBV复制再活化,体外实验也证明,一些化疗药物或者免疫抑制剂可直接诱导HBV DNA复制增强,说明HBV DNA自身因素在HBV复制再活化中扮演重要角色。

在预防组中发生率为19%,在治疗组中发生率为14%。另外,也观察到在预防性治疗之后发生HBV复制再活化的病例中,3例患者最终发展为黄疸型肝炎,并且2例死于肝衰竭。

这些研究清晰地证明,预防性应用拉米夫定可降低HBV复制再活化以及肝炎的发生率;来自台湾的试验有更加严密的设计和随访,显示通过预防性应用拉米夫定并不能完全阻断HBV复制再活化,也许是因为拉米夫定耐药,而且持续口服拉米夫定至停止化疗后2 mo不能完全阻止HBV复制再活化延迟发生。

其他一些HBV复制再活化高发生风险的情形,如骨髓移植、实体器官移植、HIV感染、自身免疫性疾病应用免疫调节剂,虽然没有关于抗病毒预防的前瞻性研究,但是一些病例显示,如果给予预防性治疗,可减少HBV复制再活化的发生^[26,49,50]。来自亚洲、欧洲以及北美的专家也一致建议,在有HBV复制再活化风险的情况下,应该使用抗病毒药物预防^[51-54]。

5 结论

在接受免疫抑制剂或者化疗药物治疗的HBV感染患者中,HBV复制再活化是其共同的并发症。所有接受化疗,以及接受免疫抑制剂或者器官移植治疗的患者均应筛选是否有现症或者既往HBV感染(HBsAg、抗HBc)。如果HBsAg阳性,就应该评估是否有抗HBV治疗的适应症,如果发现应该去治疗,那么在开始应用化疗药物或者免疫抑制剂之前就开始给予口服抗HBV药物,这一治疗方案应该持续至整个化疗药物治疗期间。如果是非活动性HBsAg携带状态或者HBV免疫耐受期,在化疗或者免疫抑制剂治疗之前也应该接受抗病毒预防。血清中抗HBc阳性而HBsAg阴性的患者,如果进行器官移植或者使用更加强效、疗程更长的化疗药物和免疫抑制剂,也应该考虑抗病毒预防。

大量关于预防性使用拉米夫定的研究推荐抗病毒预防应持续至化疗完成后1-2 mo。接受骨髓移植或抗T淋巴细胞或抗B淋巴细胞治疗的患者,还有那些化疗前高病毒滴度的患者,抗病毒治疗也应延长。通常免疫抑制剂是长期使用,那么抗病毒预防也应与其相伴随。

核苷类似物的预防性治疗已极大地降低了HBV复制再活化的发生率和总死亡率。然而,并不是所有接受化疗药物或者免疫抑制剂治疗的患者都发展为HBV复制再活化,并且拉米夫定

治疗也有其潜在的缺点,长期使用核苷类似物的患者有很高耐药发生率。

目前,对于HBV复制再活化的机制已有较好的认识,一些新型抗病毒药物的使用,如:恩替卡韦、替诺福韦,也希望有助于改善接受化疗而且HBV血清学标志物阳性癌症患者的预后。

6 参考文献

- 1 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 2 Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-1016 [PMID: 16984494 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03081.x]
- 3 Ikeda M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 8-16 [PMID: 23183929 DOI: 10.1093/jjco/hys191]
- 4 Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Nov 19. [Epub ahead of print] [PMID: 24247262 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.216]
- 5 Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636 [PMID: 22686858 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00998.x]
- 6 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]
- 7 Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165 [PMID: 19399803 DOI: 10.1002/hep.22945]
- 8 Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lai MY. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 865-875 [PMID: 11502409]
- 9 Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S, Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79: 616-619 [PMID: 15753855]
- 10 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]
- 11 Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, Wong WL, Leung TW, Chan AT, Ma B, Mok TS,

- Johnson PJ. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 1661-1666 [PMID: 15520068 DOI: 10.1093/annonc/mdh430]
- 12 Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, Lam KC, Johnson PJ. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-1311 [PMID: 15054446 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601699]
 - 13 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-1328 [PMID: 12774010 DOI: 10.1053/jhep.2003.50220]
 - 14 Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, Zhong S, Johnson PJ. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003; 70: 553-561 [PMID: 12794717 DOI: 10.1002/jmv.10430]
 - 15 Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Ahn BM, Lee CD, Lee YS, Chung KW, Sun HS. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 427-435 [PMID: 15336446 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.05.014]
 - 16 Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PK, Wong WL, Ho WM, Mo F, Zee B, Johnson PJ. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004; 11: 55-59 [PMID: 14738558]
 - 17 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 [PMID: 15746088 DOI: 10.1182/blood-2004-09-3402]
 - 18 Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2: 1104-1108 [PMID: 8837608]
 - 19 Catterall AP, Murray-Lyon IM, Zuckerman AJ, Harrison TJ. Southern hybridisation analysis of HBV DNA in peripheral blood leucocytes and of different cell types: changes during the natural history and with interferon-alpha therapy in patients with hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1994; 43: 269-275 [PMID: 7931189]
 - 20 Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 116-124 [PMID: 23286855 DOI: 10.1111/liv.12069]
 - 21 Seang S, Thibault V, Valantin MA, Katlama C. Adjustment of antiretroviral regimen may lead to HBV reactivation even in patients with past HBV infection serological profile. *J Infect Chemother* 2013; 19: 987-989 [PMID: 23380971 DOI: 10.1007/s10156-013-0560-6]
 - 22 Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, McMahon BJ, Liang TJ. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med* 2012; 156: 743-745 [PMID: 22586011 DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013]
 - 23 Wijaya I, Hasan I. Reactivation of hepatitis B virus associated with chemotherapy and immunosuppressive agent. *Acta Med Indones* 2013; 45: 61-66 [PMID: 23585411]
 - 24 Tsutsumi Y, Kawamura T, Saitoh S, Yamada M, Obara S, Miura T, Kanamori H, Tanaka J, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 627-629 [PMID: 15160930]
 - 25 Ling WH, Soe PP, Pang AS, Lee SC. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br J Cancer* 2013; 108: 1931-1935 [PMID: 23652302 DOI: 10.1038/bjc.2013.225]
 - 26 Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-1365 [PMID: 15306601 DOI: 10.1136/gut.2004.040675]
 - 27 Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lorient MA, Jaegle ML, Wolf P, Degott C, Degos F, Benhamou JP. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991; 100: 1432-1434 [PMID: 2013388]
 - 28 Chen GD, Gu JL, Qiu J, Chen LZ. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 300-305 [PMID: 23473005 DOI: 10.1111/tid.12065]
 - 29 Dehghani SM, Taghavi SA, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Derakhshan N, Malekpour A, Malek-Hosseini SA. Hepatitis B recurrence after liver transplantation: a single center experiences and review the literature. *Hepat Mon* 2013; 13: e6609 [PMID: 23483668 DOI: 10.5812/hepatmon.6609]
 - 30 Na GH, Kim DG, Han JH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, You YK, Choi JY. Prevention and risk factors of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 151-156 [PMID: 24117684 DOI: 10.1111/jgh.12403]
 - 31 Saitta C, Musolino C, Marabello G, Martino D, Leonardi MS, Pollicino T, Altavilla G, Raimondo G. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 683-686 [PMID: 23490344 DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.022]
 - 32 Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1627-1631 [PMID: 3006059]
 - 33 Hsu CH, Hsu HC, Chen HL, Gao M, Yeh PY, Chen PJ, Cheng AL. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24: 3035-3040 [PMID: 15517913]
 - 34 Chen MH, Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, Gau JP, Teng HW, Wang WS, Chao TC, Yen CC, Chen PM. High

■应用要点
核苷类似物的预防性治疗已极大地降低了HBV复制再活化的发生率和总死亡率。然而,并不是所有接受化疗药物或者免疫抑制剂治疗的患者都发展为HBV复制再活化,并且核苷类似物治疗也有其潜在的缺点,长期使用核苷类似物的患者有很高耐药发生率。

同行评价

本文综述HBV感染者使用化疗药物或者免疫抑制剂治疗后再活化现象,对临床工作有一定指导意义。

- prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87: 475-480 [PMID: 18327583 DOI: 10.1007/s00277-008-0469-9]
- 35 Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 363-368 [PMID: 10895374]
- 36 Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hata K, Saito N, Kikuchi M, Yoshida K, Nakano M, Gejyo F. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 339-342 [PMID: 11229464 DOI: 10.1002/1529-0131(200102)44]
- 37 Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624-1625 [PMID: 12858469]
- 38 Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-687 [PMID: 12810441]
- 39 Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussirot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 788-789 [PMID: 15834064 DOI: 10.1136/ard.2004.031187]
- 40 Park SK, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, Han DJ, Park JS. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2222-2228 [PMID: 11682671]
- 41 Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, García-Herola A, Nicolás D, Carrasco D, Orbis JF, Mir J, Berenguer J. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7: 51-58 [PMID: 11150423 DOI: 10.1053/jlts.2001.20786]
- 42 Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000; 14 Suppl 2: 39-43 [PMID: 10965963]
- 43 Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, Chu CJ, Lin YC, Chao TC, Wang WS, Yen CC, Yang MH, Tzeng CH, Chen PM. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 84-94 [PMID: 16399572 DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.001]
- 44 Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 925-929 [PMID: 15004543 DOI: 10.1038/sj.bmt.1704457]
- 45 Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, Lin TH, Hsiao HH, Young JH, Chang MC, Liao YM, Li CC, Wu HB, Tien HF, Chao TY, Liu TW, Cheng AL, Chen PJ. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-853 [PMID: 18302293 DOI: 10.1002/hep.22106]
- 46 Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528 [PMID: 18378948]
- 47 Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89-102 [PMID: 18184191 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00902.x]
- 48 Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-1749 [PMID: 14724827]
- 49 Hui CK, Lie A, Au WY, Ma SY, Leung YH, Zhang HY, Sun J, Cheung WW, Chim CS, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Effectiveness of prophylactic Anti-HBV therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HBsAg positive donors. *Am J Transplant* 2005; 5: 1437-1445 [PMID: 15888052 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00887.x]
- 50 Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 58-60 [PMID: 14513286 DOI: 10.1007/s00277-003-0748-4]
- 51 Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S35-S44 [PMID: 19399812 DOI: 10.1002/hep.22882]
- 52 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283 [PMID: 19669255 DOI: 10.1007/s12072-008-9080-3]
- 53 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 54 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

