

· 临床研究 ·

合并HBV非小细胞肺癌化疗 同时使用抗病毒治疗的临床应用

段林灿 李高峰 张勇 叶联华

【摘要】背景与目的 肺癌已经成为当今世界对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤，化疗延迟或中止是影响其预后的原因之一。本研究旨在探讨合并HBV非小细胞肺癌患者化疗同时使用抗病毒治疗的必要性。方法 选择合并HBV的ⅢA非小细胞肺癌患者60例，随机分为实验组和对照组，实验组采用NP方案化疗的同时加拉米夫定（Np+Lam组），对照组仅用NP方案化疗（Np组），比较Np+Lam组和Np组肝功能损伤、免疫功能损伤和HBV再激活有无统计学差异。结果 化疗后Np+Lam组和Np组血清ALT水平都升高，且Np组血清ALT水平明显高于Np+Lam组（ $P<0.05$ ）；化疗结束后Np+Lam组和Np组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺百分比下降，CD8⁺百分比上升，而且两组间差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；Np+Lam组和Np组发生HBV再激活和发生化疗延迟或中断情况间有明显统计学差异（ $P<0.05$ ）。结论 合并HBV非小细胞肺癌患者化疗同时有必要使用抗病毒治疗。

【关键词】 肺肿瘤；乙型肝炎；抗病毒；HBV再激活

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.08.12

The Clinical Applications of Combined HBV Approach to Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer while Adoption of Antivirus Therapy

Lincan DUAN, Gaofeng LI, Yong ZHANG, Lianhuan YE

Department of Chest Surgery, the 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Yunnan Research Center for Lung Cancer
Institute, Kunming 650118, China

Corresponding author: Yong ZHANG, E-mail: zhangyong1@medmail.com.cn

【Abstract】 **Background and objective** Lung cancer has become the most serious malignant tumor threatening the human beings' health and life, and chemotherapy postponing or suspending contributes to one of the prognostic causes. In this research, we try to explore the importance of combined HBV approach to chemotherapy for non-small cell lung cancer while adoption of antivirus therapy. **Methods** Select 60 cases of patients suffering from combined HBV ⅢA non-small cell lung cancer, who were divided into two groups, the experimental group and control group. For the experimental group, a NP-approach chemotherapy was adopted along with addition of Lamivudine (NP+Lam group), while for the control group, only NP-approach was applied (NP group), in order to compare whether there would be any statistical difference between the two groups in terms of damage to the functions of liver and immune system as well as reactivation of HBV. **Results** The blood serum of the patients from both of the two groups rises, with the NP group being prominently higher than the NP+Lam group on an average ($P<0.05$). Upon completion of the chemotherapy, the percentage of CD3⁺/CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ decreases. As the percentage of CD8⁺ increases, the differences in these items turn out to be marked ($P<0.05$). The reactivation of HBV and postponing or suspending of the chemotherapy are also find prominently different ($P<0.05$). **Conclusion** It is necessary to use antiviral therapy while the patents with combined non-small cell lung cancer receive therapy.

【Key words】 Lung neoplasms; Hepatitis B antivirus; Antivirus therapy; Reactivation of HBV

肺癌已经成为当今世界对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤，近年来其发病率还在不断增加，尽管治疗方法有了很大进步，但总体病死率仍然很高，化疗延

迟或中止是影响其预后的原因之一。我国为HBV感染高流行区，肺癌合并HBV的情况比较常见。肺癌患者化疗后免疫功能下降，容易引起HBV的再激活，而HBV的再激活又会反过来加重患者免疫功能下降和肝功能损伤，进而影响化疗进行。本研究拟从免疫系统和肝损伤的角度研究合并HBV肺癌患者化疗同时使用抗病毒治疗的必要性。

作者单位：650118 昆明，昆明医学院第三附属医院（云南省肿瘤医院）胸外科，云南省肿瘤研究所肺癌研究中心（通讯作者：张勇，E-mail: zhangyong1@medmail.com.cn）

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2006年1月-2009年2月期间在云南省肿瘤医院胸外科住院治疗的合并无活性的HBsAg阳性ⅢA期非小细胞肺癌患者60例,其中男性36例,女性24例,年龄35岁-71岁,中位年龄56岁,根据1997年国际抗癌联盟(UICC)标准进行TNM分期,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它疾病。

1.2 方法 按入院顺序随机分为两组,每组30例,Np+Lam组按常规使用NP方案化疗的同时加拉米夫定,拉米夫定从明确诊断开始服用到化疗结束后6个月,每次用量100 mg,每天一次早餐后口服;Np组按常规使用NP方案化疗,所有患者使用相同的保肝药和免疫制剂,于每一周期化疗前和第4周期化疗结束1个月后检测血清ALT、T细胞亚群和HBV DNA含量。NP方案用法为酒石酸长春瑞滨 25 mg/m²,第1天和第8天静脉滴注给药,顺铂25 mg/m²第1-3天静脉给药,每4周重复,连续使用4个周期。化疗时间推迟7 d以上视为化疗延迟。

1.3 试剂 HBV DNA检测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。

1.4 检测方法 HBV DNA含量测定采用荧光-PCR定量法检测(正常值为1×10³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。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.0统计分析软件进行数据的统计学处理, P<0.05为有统计学差异。

2 结果

2.1 化疗前后Np+Lam组和Np组血清ALT水平变化 如图1所示,化疗前Np+Lam组和Np组血清ALT水平分别为(34.8±21.5) U/L和(33.5±19.7) U/L,二者比较差异无统计学差异(P=0.782),2周期和4周期化疗后Np+Lam组血清ALT水平分别为(51.6±35.9) U/L和(75.8±56.4) U/L,Np组血清ALT水平分别为(87.4±64.3) U/L和(135.2±94.6) U/L,可见化疗后血清ALT水平逐渐升高,Np组血清ALT水平升高更明显,且Np组血清ALT水平明显高于Np+Lam组,组间差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.2 4周期化疗后Np+Lam组和Np组T细胞亚群间的关系 如图2所示,4周期化疗结束后Np+Lam组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺百分比分别为:(58.6±12.4)%、(31.4±9.2)%、(25.3±7.4)%和(1.56±0.72)%; Np

组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺百分比分别为:(52.7±11.3)%、(28.6±8.5)%、(29.1±6.6)%和(1.47±0.62)% ,可见4周期化疗结束后Np+Lam组和Np组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺百分比降低,而CD8⁺百分比则升高,而且Np+Lam组和Np组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺百分比比较具有统计学差异(P<0.05)。

2.3 Np+Lam组和Np组HBV再激活比较 将HBV DNA含量大于1×10³拷贝/mL视为HBV再激活,Np+Lam组30例患者HBV再激活者只有2例,而Np组30例患者HBV再激活者有8例,二者间有明显的统计学差异(P=0.038)。

2.4 Np+Lam组和Np组发生化疗延迟或中断情况比较 将化疗时间较方案规定时间推迟7 d以上视为化疗延迟。

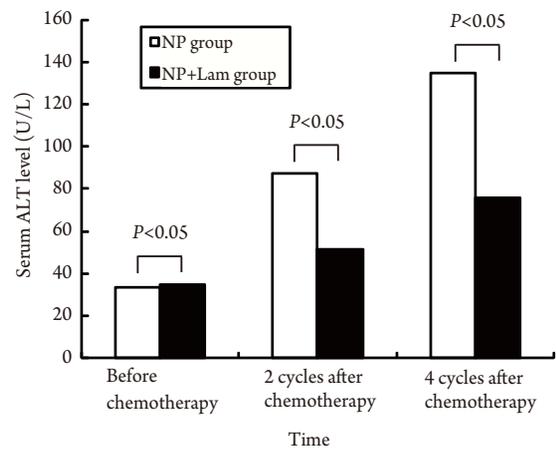


图1 化疗前和化疗后各组血清ALT水平比较

NP: 酒石酸长春瑞滨+顺铂;

NP+Lam: 酒石酸长春瑞滨+顺铂+拉米夫定。

Fig 1 Comparison of serum ALT level before and after chemotherapy in groups

NP: Vinorelbine Tartrate+Cisplatin;

NP+Lam: Vinorelbine Tartrate+Cisplatin+Lamivudine.

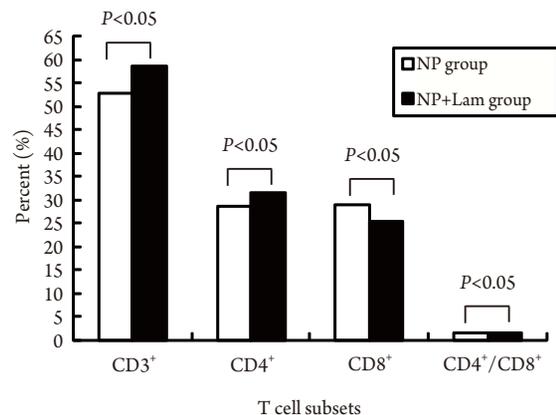


图2 化疗后Np+Lam组和Np组T细胞亚群间的关系

Fig 2 Relationship among T cell subsets for NP group and NP+Lam group after Chemotherapy

Np+Lam组30例患者发生化疗延迟或中断情况的只有3例,其中1例为化疗中断,而Np组30例患者发生化疗延迟或中断情况的有10例,其中4例为化疗中断,二者间有明显的统计学差异($P=0.042$)。

3 讨论

肺癌作为当今世界对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤,尽管近年来治疗方法有了很大进步,但总体病死率仍然很高,化疗延迟或中止是影响其预后的原因之一,多数化疗药物都需要通过肝脏代谢,药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也不同程度的使患者的肝功能受损^[1]。HBV也是一种世界性常见病,据预测我国感染乙型肝炎者有1.2亿人,而由乙型肝炎引起的肝功能不正常患者有3 000万人,绝大多数人通过自身免疫获得痊愈,约有10%感染者成为慢性病毒携带者或乙型肝炎患者。其中部分会出现重症肝炎、肝硬化或肝癌,我国每年因乙型肝炎间接死亡者达30万人,严重地威胁着人民的健康^[2]。HBV感染肝细胞后在胞膜表达抗原,导致体内淋巴细胞对感染了病毒的肝细胞进行攻击而引起肝损伤,在我国肺癌合并HBV的情况比较常见,HBV的再激活会使化疗后受损的肝功能进一步恶化,严重时可使化疗延迟或中止^[3]。我们的研究结果显示合并HBV非小细胞肺癌患者化疗前Np+Lam组和Np组血清ALT水平比较无统计学差异($P>0.05$),但是2周期和4周期化疗后患者血清ALT水平逐渐升高,未行抗病毒治疗的Np组血清ALT水平升高更明显,与Np+Lam组血清ALT水平间具有统计学差异($P<0.05$),说明合并HBV非小细胞肺癌患者化疗同时加用抗病毒药物治疗,可以减轻患者肝功能的损伤。

乙型肝炎的发病机制十分复杂,目前认为宿主免疫系统功能紊乱是其病理损伤的主要机制,T细胞作为人体主要免疫细胞,是免疫系统发挥功能的重要组成部分,在乙型肝炎病毒的清除和发病机制中起着重要作用^[4,5]。本研究同时发现,非小细胞肺癌患者体液免疫功能和细胞免疫功能明显受抑制,患者的体液免疫和细胞免疫功能与临床分期相关,分期越晚,肿瘤负荷越大,免疫抑制越明显。化疗可有效提高大部分患者的生存率,改善患者的生活质量,但同时化疗的毒副作用也会使患者的免疫功能受到不同程度的影响,如果免疫功能持续下降,可促进肿瘤的复发和转移^[6]。化疗使机体免疫功能下降后容易使HBV再激活,而HBV感染肝细胞后又进一步降低患者免疫功能,形成恶性循环,迫使化疗延迟或中止,影响患者预

后^[7]。我们的研究结果也显示化疗后Np+Lam组和Np组的免疫功能都下降,但是在化疗前后加用抗病毒药物治疗的Np+Lam组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降和CD8⁺上升的程度要较未同时加用抗病毒药物治疗的Np组轻,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$),另外Np+Lam组发生HBV再激活(2/30)和发生化疗延迟或中断情况(3/30)也明显比Np组[分别为(8/30)、(10/30)]少($P<0.05$),说明合并HBV非小细胞肺癌患者化疗同时加用抗病毒药物治疗,可以减少患者HBV再激活的机率,保证化疗的顺利进行。

足够的剂量强度或剂量密度是保证非小细胞肺癌患者化疗特别是根治性化疗疗效的关键之一,但化疗药物可由于直接损伤肝脏和机体免疫功能或激活HBV复制而导致肝功能和免疫功能严重受损,单一的保肝药和免疫制剂有时效果不佳,迫使化疗延迟或中止,从而降低剂量强度或剂量密度,严重影响了化疗效果^[8]。所以对于合并HBV非小细胞肺癌患者化疗同时有必要使用抗病毒治疗,减轻患者肝功能损伤,预防化疗后HBV再激活,保证化疗按时、按量完成,延长患者的生存期。

参考文献

- 1 Jemal A, Thomas A, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(1): 23-47.
- 2 Lill LL, Chun TW, Yin ML, *et al.* Prophylactic Lamivudine prevents hepatitis B reactivation and mortality in patients receiving immunosuppression and chemotherapy. *Hepatology*, 2000, 32(2): 1183-1186.
- 3 Gui HL, Xie Q. Diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Chin J Hepatol*, 2007, 15(1): 78-80. [桂红莲, 谢青. 抗肿瘤治疗期间乙型肝炎病毒再激活的诊断、治疗和预防. *中华肝病杂志*, 2007, 15(1): 78-80.]
- 4 Beroletti A, Msini M, Willians R. Role of hepatitis B virus specificity to toxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Res*, 2003, 60(1): 61-66.
- 5 Tang Xh, Lu DH. Significance of the serum HBV DNA and IL-6, IL-8 level in hepatitis B virus-related diseases. *Chin J Gastroentero Hepatol*, 2007, 16(6): 546-547. [唐星火, 卢东红. 乙肝相关疾病患者血清HBV DNA和IL-6、IL-8水平分析. *胃肠病学和肝病杂志*, 2007, 16(6): 546-547.]
- 6 Soemohardjo S. New option in the treatment of chronic hepatitis. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 5(3): 191-193.
- 7 Yeo W, Chan PK, Hui P, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol*, 2003, 70(4): 553-561.
- 8 Zhang AM, Zen XQ, Ye S, *et al.* Preventive effect of Lamivudine to HBV hepatitis of tumor patients with HBV infection. *J Med Theory Prac*, 2007, 20(1): 14-15. [张爱民, 曾宪清, 叶昇, 等. 拉米夫定预防肿瘤患者化疗后乙型肝炎的发作. *医学理论与实践*, 2007, 20(1): 14-15.]

(收稿: 2009-06-18 修回: 2009-07-20)

(本文编辑 南娟)