

乙肝病毒感染和乳腺癌化疗后肝损害相关因素分析

夏勇^a, 刘秋明^b, 熊秋云^b, 赖春花^a (南昌市第三医院, a.临床药理学室; b.乳腺外科, 南昌 330009)

摘要: 目的 探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染对乳腺癌患者化疗后肝损害的影响及其它危险因素。方法 应用 ELISA 法检测 HBV 感染乳腺癌 454 例的乙肝五项指标并常规检测肝功能,以同期住院的未感染 HBV 乳腺癌 454 例设为对照组进行比较。结果 HBV 感染组化疗 2, 4, 6 周期后 1~4 级肝损害发生率分别为 22.9%, 31.1%, 25.9%, 对照组分别是 24.7%, 25.4%, 20.8%, 两组差异无统计学意义; ≥ 2 级肝损害发生率分别是 3.3%, 6.9%, 2.7%, 对照组分别是 4.6%, 1.9%, 1.9%, 两组化疗 4 周期后 ≥ 2 级肝损害发生率差异有统计学意义($\chi^2=12.902$, $P=0.000$), 化疗 2、6 周期后 ≥ 2 级肝损害发生率差异无统计学意义。36~55 岁($P=0.001$)、CAF $\rightarrow$ T 方案($P=0.004$)、脂肪肝($P=0.035$)和糖皮质激素($P=0.001$)等因素组的 HBV 感染乳腺癌患者 ≥ 2 级肝损害发生率与对照组均有明显差异。HBV 激活 17 例(17/454, 3.7%), 肝损害均 ≥ 2 级(17/17, 100%)。结论 HBV 感染的乳腺癌患者化疗后 1~4 级肝损害的发生率与未感染者无明显差异; 化疗 4 周期后 ≥ 2 级肝损害发生率 HBV 感染者明显高于未感染者。36~55 岁、CAF $\rightarrow$ T 方案、脂肪肝和糖皮质激素等因素与 HBV 感染的乳腺癌患者化疗后 ≥ 2 级肝损害有关。

关键词: 乳腺癌; 乙型肝炎病毒; 化疗; 肝损害

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)07-0658-05

Analysis of Related Factors for Hepatic Toxicity in Breast Cancer with Hepatitis B Virus Infection during Chemotherapy

XIA Yong^a, LIU Qiuming^b, XIONG Qiuyun^b, LAI Chunhua^a (The Third hospital of Nanchang, a. Department of Clinical Pharmacy; b. Department of Breast Surgery, Nanchang 330009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the incidence and related factors for hepatic toxicity in breast cancer with HBV infection during chemotherapy. **METHODS** We used ELISA to detect the serum markers of HBV and liver function in 908 breast cancer patients. Serum HBV DNA was quantified by PCR-fluorescence probing. The hepatic toxicity was analyzed with regard to toxicity according to CTCAE v. 4.03. **RESULTS** After 2, 4, 6 course of chemotherapy, the incidences of grade 1~4 hepatic toxicity were 22.9%, 31.1%, 25.9% and 24.7%, 25.4%, 20.8%, respectively in breast cancer with and without HBV infection($P=0.533$, $P=0.061$, $P=0.085$); $\geq$ grade 2 were 3.3%, 6.9%, 2.7% and 4.6%, 1.9%, 1.9%, respectively in breast cancer with and without HBV infection($P=0.395$, $P=0.000$, $P=0.491$). Development of $\geq$ grade 2 hepatic toxicity for breast cancer with HBV infection was significantly more common in the 36~55 years($P=0.001$), CAF $\rightarrow$ T($P=0.004$), fatty liver($P=0.035$) and steroid($P=0.001$). HBV reactivation was obtained in seventeen breast cancer patients with HBV infection during chemotherapy. All of them had developed $\geq$ grade 2 hepatic toxicity. **CONCLUSION** HBV infection was more likely to cause patients with breast cancer to develop $\geq$ grade 2 hepatic toxicity after four courses of chemotherapy. 36~55 years, CAF $\rightarrow$ T, fatty liver and steroid were associated with higher risk of $\geq$ grade 2 hepatic toxicity in breast cancer patients with HBV infection during chemotherapy.

KEY WORDS: breast cancer; hepatitis B virus; chemotherapy; hepatic toxicity

中国属于 HBV 感染高流行区, 1~59 岁一般人群 B 型肝炎病毒携带率为 7.2%^[1]。乳腺癌患者合并感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)现象较为普遍。肝损害是乳腺癌化疗后最常见的现象。HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗后肝损害较阴性更易

发生^[2-4], 且常常因 HBV 激活所致急性肝炎而延迟或提前中止化疗, 降低化疗疗效, 甚至发生肝功能衰竭而死亡^[5-7]。尽管许多化疗药物本身可直接导致药物性肝损害; 但是, 携带 HBV 的乳腺癌患者化疗后肝功能损害的发生率却较非携带者明

作者简介: 夏勇, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0791)86613194

E-mail: xiayong501@hotmail.com

显增加,甚至引起暴发性肝衰竭而死亡,此种情况单纯因化疗药物所致的肝脏毒性并不能解释。

为了探讨 HBV 感染与乳腺癌化疗后肝损害的相关性,笔者对 908 例乳腺癌患者进行前瞻性研究,为减少 HBV 感染的乳腺癌患者化疗后肝损害的发生率,使化疗顺利进行,提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 入组条件

①所有病例均经病理证实初治的乳腺癌;②临床及影像学均未提示肝脏转移;③治疗前血清学未提示合并甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒及血吸虫感染;④基线肝功能正常;⑤所有患者均签署知情同意书。本研究经南昌市第三医院伦理委员会批准。

1.2 临床资料

研究期间,908 例乳腺癌患者入组,均为女性。应用 ELISA 法检测 HBV 血清学指标(HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBeAg、HBeAb),五项均为阴性或 HBsAb(+)而其余四项阴性的患者设为对照组;HBsAg、HBcAb、HBeAg、HBeAb 四项中只要一项阳性的患者均设为 HBV 感染组。HBV 感染组 454 例,≤35 岁 43 例,36~55 岁 339 例,>55 岁 72 例;CAF 方案化疗 260 例,CAF→T 方案化疗 108 例,TAC/TA 方案化疗 86 例;脂肪肝 32 例;糖皮质激素使用 194 例。对照组 454 例,≤35 岁 47 例,36~55 岁 309 例,>55 岁 98 例;CAF 方案化疗 249 例,CAF→T 方案化疗 91 例,TAC/TA 方案化疗 114 例;脂肪肝 39 例;糖皮质激素使用 205 例。两组患者的年龄、所用化疗方案、脂肪肝病例数和使用糖皮质激素的病例数之间的差异无统计学意义,结果见表 1。

1.3 治疗方法

①CAF 方案:环磷酰胺 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,表柔比星 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 或吡柔比星 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,氟尿嘧啶 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$;②CAF→T 方案:环磷酰胺 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,表柔比星 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 或吡柔比星 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,氟尿嘧啶 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,3 个周期,序贯紫杉醇 $175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 或多西他赛 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,3 个周期;③TAC/TA 方案:紫杉醇 $175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 或多西他赛 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,表柔比星 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 或吡柔比星 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,加或不加环磷酰胺 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,上述化疗方案均是 21 d 为 1 个周期,每种药均在周期第 1 天使用。

表 1 908 例女性乳腺癌患者临床资料

Tab 1 Clinical characteristics of 908 patients with women breast cancer

项 目	HBV(+) (n=454)	对照组 (n=454)	χ^2 值	P 值
年龄				
≤35	43	47	5.543	0.063
36~55	339	309		
>55	72	98		
化疗方案				
CAF	260	249	5.610	0.610
CAF→T	108	91		
TAC/TA	86	114		
脂肪肝	32	39	0.749	0.387
激素	194	205	0.541	0.462

注:CAF-环磷酰胺+表柔比星/吡柔比星+氟尿嘧啶;CAF→T-环磷酰胺+表柔比星/吡柔比星+氟尿嘧啶序贯紫杉醇/多西他赛;TAC/TA-紫杉醇/多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺或紫杉醇/多西他赛+表柔比星/吡柔比星

Note: CAF-Cyclophosphamide + Epirubicin/Pirarubicin + fluorouracil; CAF→T-CAF followed by docetaxel/paclitaxel; TAC/TA-Docetaxel/paclitaxel+Epirubicin/Pirarubicin+Cyclophosphamide/Docetaxel/paclitaxel +Epirubicin/Pirarubicin

预防紫杉醇过敏反应、多西他赛过敏反应及体液潴留,所有接受紫杉醇、多西他赛治疗患者,均在前一天开始口服糖皮质激素类药,如地塞米松片 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,持续 3 d。化疗后出现肝功能损伤的患者均给予保肝对症治疗,直至肝功能恢复正常后方可继续化疗。

1.4 肝功能、HBV DNA 监测

检测化疗前及化疗 1, 2, 3, 4, 5, 6 周期后的肝功能,并预留 HBV DNA 检测血样;在肝功能异常时检测 HBV DNA,采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA。

1.5 肝损害诊断标准和 HBV 激活判断标准

依照美国国立癌症研究院通用毒性标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)第 4.03 版评价肝损害,见表 2,1 级肝损害是指 ALT/AST、TBIL 三项指标中任何一项在所指范围内,即 ALT 或 AST 在 $\text{ULN}\sim 3.0\times\text{ULN}$ 之间,TBIL 在 $\text{ULN}\sim 1.5\times\text{ULN}$ 之间;依此类推。Yeo 等^[8]报道 HBV 激活是指基线 HBV DNA 从阴性转变为阳性或 HBV DNA 增高 10 倍。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,均数比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 美国国立癌症研究院通用毒性标准

Tab 2 Hepatic toxicity according to NCI common toxicity criteria

级 别	1	2	3	4
AST, ALT/IU·L ⁻¹	>ULN~3.0×ULN	>3.0~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
TBIL/μmol·L ⁻¹	>ULN~1.5×ULN	>1.5~3.0×ULN	>3.0~10.0×ULN	>10.0×ULN

注: AST-谷草转氨酶; ALT-谷丙转氨酶; TBIL-总胆红素; ULN-正常上限值

Note: AST-aspartate aminotransferase; ALT-alanine aminotransferase; TBIL-total bilirubin; ULN-upper normal limit

2 结果

2.1 化疗 2, 4, 6 周期后 HBV 感染组与对照组肝损害比较

化疗 2, 4, 6 周期后 HBV 感染组 1~4 级肝损害发生率分别是 22.9%(104/454)、31.1%(135/434)、25.9%(105/405), 对照组分别是 24.7%(112/454)、25.4%(108/426)、20.8%(88/423), 两组 2, 4, 6 周期化疗后 1~4 级肝损害发生率差异均无统计学意

义, 结果见表 3。

化疗 2, 4, 6 周期后 HBV 感染乳腺癌≥2 级肝损害发生率分别是 3.3%(15/454)、6.9%(30/434)、2.7%(11/405), 对照组分别是 4.6%(21/454)、1.9%(8/426)、1.9%(8/423), 两组化疗 4 周期后≥2 级肝损害发生率差异统计学有显著意义($\chi^2=12.902$, $P=0.000$); 两组化疗 2, 6 周期后≥2 级肝损害发生率差异无统计学意义, 结果见表 3。

表 3 HBV 感染组与对照组肝损害比较

Tab 3 Comparison of hepatic toxicity between breast cancer with and without HBV infection

化疗周期	组 别	总数	肝 损 害						
			级别 1/2/3/4	1~4 级	χ^2 值	P 值	≥2 级	χ^2 值	P 值
2 周期	HBV(+)	454	89/11/4/0	104	0.389	0.533	15	1.041	0.395
	对照组	454	91/19/2/0	112			21		
4 周期	HBV(+)	434	105/24/6/0	135	3.511	0.061	30	12.902	0.000
	对照组	426	100/5/3/0	108			8		
6 周期	HBV(+)	405	94/8/3/0	105	3.037	0.085	11	0.628	0.491
	对照组	423	80/6/1/1	88			8		

2.2 HBV 感染组与对照组肝损害相关因素分析

HBV 感染组与对照组化疗后 1~4 级肝损害的发生率与年龄、化疗方案、脂肪肝、是否使用激素等因素均无相关性; ≥2 级肝损害的发生率与 36~55 岁($P=0.001$)、CAF→T 方案($P=0.004$)、脂肪肝($P=0.035$)和糖皮质激素($P=0.001$)等因素存在相关性, 结果见表 4。

2.3 HBV 激活

HBV 感染组出现 HBV 激活 17 例(17/454, 3.7%), 肝损害均≥2 级(17/17, 100%), 其中 12 例患者肝损害为 2 级, 5 例为 3 级。经使用拉米夫定治疗后 HBV DNA 均转阴, 延迟后完成化疗, 未出现肝功能衰竭死亡病例。

3 讨论

赵春英等^[2]报道, 38 例 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗 2, 4 周期后肝损害发生率明显高于 HBsAg 阴性(38% 和 13%, 26% 和 7%); 许多等^[4]报道, 27 例 HBsAg 阳性乳腺癌患者化疗 2、4 周期后肝

损害发生率明显高于 HBsAg 阴性(44.4%和 14.7%, 31.8% 和 9.4%)。本研究结果中, HBV 感染组与对照组化疗 2, 4, 6 周期后 1~4 级肝损害的发生率无明显差异。这于先前的报道不一致。这种差异可能是因为: 一是病例选择。本研究中 HBV 感染组为 HBV 携带者, HBsAg、HBcAb、HBeAg、HBeAb 四项中只要一项阳性的患者均设为 HBV 感染组, 而上述报道的研究组均为 HBsAg 阳性; 二是化疗方案。本研究所用化疗方案有 CAF、CAF→T 和 TAC/TA, 上述报道所用方案均为 CAF(环磷酰胺、阿霉素, 氟尿嘧啶)。

化疗 4 周期后, HBV 感染组与对照组≥2 级肝损害发生率有显著性差异(30/434, 6.9%和 8/426, 1.9%), 这与周娟等^[3]报道的相一致。另外, HBV 感染组中 17 例患者诊断为 HBV 激活, 且肝损害均≥2 级, 其中 12 例肝损害为 2 级, 5 例为 3 级。这强烈提示, HBV 感染的患者, 由于 HBV 对肝脏的慢性损害导致其代偿能力较差, 对化疗

表 4 HBV 感染组与对照组肝损害的比较

Tab 4 Analysis of related factors for hepatic toxicity between breast cancer with and without HBV infection

项 目	组 别	总数	肝损害						
			级别 1/2/3/4	1~4 级	χ^2 值	<i>P</i> 值	≥2 级	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁									
≤35	HBV(+)	43	16/6/0/0	22	1.505	0.22	6	0.674	0.412
	对照组	47	14/2/2/0	18			4		
36~55	HBV(+)	339	121/37/11/0	169	0.336	0.562	48	10.169	0.001
	对照组	309	127/17/2/1	147			20		
>55	HBV(+)	73	20/5/1/0	26	0	0.989	6	0.282	0.595
	对照组	98	29/4/2/0	35			6		
化疗方案									
CAF	HBV(+)	260	91/20/7/0	118	1.013	0.314	27	3.194	0.074
	对照组	249	87/12/3/0	102			15		
CAF→T	HBV(+)	108	42/19/2/0	63	0.231	0.631	21	8.461	0.004
	对照组	91	45/2/2/1	50			5		
TAC/TA	HBV(+)	86	24/11/3/0	38	0.087	0.769	14	2.616	0.106
	对照组	114	38/9/1/0	48			10		
脂肪肝	HBV(+)	32	10/7/0/0	17	0.077	0.782	7	4.454	0.035
	对照组	39	20/2/0/0	22			2		
使用激素	HBV(+)	194	66/30/5/0	101	0.723	0.395	35	10.458	0.001
	对照组	205	83/11/3/1	98			15		

注：CAF—环磷酰胺+表柔比星/吡柔比星+氟尿嘧啶；CAF→T—环磷酰胺+表柔比星/吡柔比星+氟尿嘧啶序贯紫杉醇/多西他赛；TAC/TA—紫杉醇/多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺或紫杉醇/多西他赛+表柔比星/吡柔比星

Note: CAF—Cyclophosphamide+Epirubicin/Pirarubicin+fluorouracil; CAF→T—CAF followed by docetaxel/paclitaxel; TAC/TA—Docetaxel/paclitaxel+Epirubicin/Pirarubicin+Cyclophosphamide/ Docetaxel/paclitaxel+Epirubicin/Pirarubicin

药物的耐受性明显下降；同时，HBV 携带者在接受化疗过程中 HBV 的激活，加重肝脏损害，这与报道的一致^[5,9-10]。化疗 6 周期后≥2 级肝损害无差异与临床有针对性地降低化疗药物剂量有关、针对性地提高肝功能检测强度，提前检测、提前对症治疗有关。

合并 HBV 感染的乳腺癌患者化疗后肝损害的原因很多，除化疗药物本身可引起外，可能与患者年龄、脂肪肝、糖皮质激素使用、慢性 HBV 感染者肝功能代偿能力下降、HBV 化疗后再激活等有关^[6-7]。糖皮质激素可作用于 HBV DNA 的受体成分，引起 HBV DNA 复制^[11]。糖皮质激素、蒽环类药物被认为是 HBV 激活的危险因素^[12]。韩国的一项回顾性研究表明，年龄、脂肪肝是 HBsAg 阳性乳腺癌患者 HBV 激活的危险因素^[7]。本研究结果显示，HBV 感染乳腺癌患者化疗后≥2 级肝损害与年龄为 36~55 岁、CAF→T 方案、脂肪肝和糖皮质激素等因素有关，和上述研究报道一致。

HBV 引起肝损害主要有病毒直接损伤和免疫应答损伤两途径。化疗对机体免疫功能的抑制，

降低机体对 HBV 的免疫清除，使 HBV 得以复制；患者免疫功能恢复后，HBV 即可引起广泛而严重的免疫应答，导致肝损害甚或暴发性肝炎至肝功能衰竭而死亡。本研究中检测到 HBV 激活 17 例，其 HBsAg 均为阳性，HBeAg 阳性 2 例。HBV 激活的患者肝损害均为≥2 级，与未发生 HBV 激活的患者相比，严重程度存在显著性差异。这结果预示化疗后 HBV 激活将会导致更严重的肝损害。因此，建议感染 HBV 乳腺癌患者化疗过程中密切检测 HBV 激活，预防 HBV 激活所致严重肝损害。

本研究是单一机构的病例对照研究，研究设计可能有选择偏倚。另外，HBsAg 阳性与 HBsAg 阴性 HBV 感染者之间肝损害、HBsAg 阴性 HBV 感染者与对照组之间肝损害有待进一步研究。

综上所述，本研究结果显示，HBV 感染的乳腺癌患者化疗后 1~4 级肝损害的发生率与未感染者无明显差异；化疗 4 周期后≥2 级肝损害发生率 HBV 感染组明显高于未感染者，而化疗 2、6 周期后≥2 级肝损害发生率无明显差异。36~55 岁、CAF→T 方案、脂肪肝和糖皮质激素等因素与 HBV 感

染乳腺癌 ≥ 2 级肝损害有关,但与1~4级肝损害的发生率无关。

REFERENCES

- [1] LIANG X, BI S, YANG W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27(47): 6550-6557.
- [2] ZHAO C Y, CHEN J L, FANG Q. Hepatic dysfunction during chemotherapy in breast cancer patients with positive HBsAg [J]. *Chin J Gen Surg*(中华普通外科杂志), 2004, 19(11): 672-673.
- [3] ZHOU J, LIU Y C, GUO J X. Clinical analysis of chemotherapy increase the risk of hepatic toxicity in hepatitis B virus antigen positive patients with breast cancer [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*(中国民族医药杂志), 2009, 18(23): 66-67.
- [4] XU D, MA M S, LI D D. Effect of chemotherapy on liver function and HBV DNA in hepatitis B virus antigen positive patients with breast cancer [J]. *Jilin Med J*(吉林医学), 2010, 31(23): 3842-3843.
- [5] IDE Y, ITO Y, TAKAHASHI S, et al. Hepatitis B virus reactivation in adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2010. doi:10.1007/S12282-010-0213-X.
- [6] ZHONG S, YEO W, SCHUODER C, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy [J]. *J Viral Hepat*, 2004, 11(1): 55-59.
- [7] KIM M K, AHN J H, KIM S B, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience [J]. *Korean J Intern Med*, 2007, 22(4): 237-243.
- [8] YEO W, JOHNSON P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy [J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 209-220.
- [9] ZHANG H Y, LIU Z G, ZHANG Z, et al. Analysis of the prophylactic effect of nucleosides against reactivation of HBV in HBsAg-positive patients with non-hepatic tumors after chemotherapy [J]. *Chin J Oncol*(中华肿瘤杂志), 2010, 32(6): 459-462.
- [10] SOHN B S, AHN J H, JUNG K H, et al. Updated longitudinal data on acute exacerbation of chronic hepatitis B in patients with breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy: therapeutic vs. pre-emptive use of lamivudine [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(9): 1059-1066.
- [11] CHOU C K, WANG L H, LIN H M, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells [J]. *Hepatology*, 1992, 16(1): 13-18.
- [12] YEO W, ZEE B, ZHONG S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(7): 1306-1311.

收稿日期: 2011-10-24