

乙型病毒性肝炎再激活的研究进展*

卢俊篙¹综述, 李小松^{2△}审校(1. 贵州医科大学第三附属医院检验科, 贵州都匀 558016;
2. 重庆市临床检验中心/重庆市人民医院检验科 404000)

【关键词】 乙型病毒性肝炎; 再激活; 淋巴瘤; 化疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 07. 054 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0986-03

乙型病毒性肝炎(HBV)是一种严重威胁人类健康的重要公共卫生问题,据世界卫生组织报道,全世界曾有 20 亿人感染过 HBV,其中约有 4 亿成为乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性的慢性携带者,而其中的 3/4 是来源于中国;全球每年因 HBV 感染所致死的近 100 万,其中半数在中国^[1]。同时据世界卫生组织统计,目前人类最主要的死亡原因仍然是恶性肿瘤;其中合并 HBV 感染的癌症患者数目比较庞大^[2],通常情况下,慢性 HBV 感染者和无症状 HBV 携带者极少发生 HBV 再激活现象,但当这些患者在接受化疗或者免疫抑制剂治疗的情况下,很可能使静息状态或者是低复制状态的 HBV 瞬时活化从而发生 HBV 再激活的现象,大量瞬时活化的 HBV 则可能导致患者出现严重的肝功能损伤甚至是肝衰竭的现象,从而导致治疗减缓或是中断,继而耽误癌症患者的有效治疗,必将严重影响其预后甚至是危及生命^[3-5]。

目前,虽然国内外对 HBV 再激活没有绝对统一的诊断标准;但基本上也达到一种共识^[6-7]:即通常根据临床经验得出,当肿瘤患者或是器官移植者在接受化疗或是免疫抑制剂治疗(包括新兴的成熟的生物反应调节剂)的过程中或是紧随其后所发生的血清乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)水平突然升高至少 10 倍(相对于基线水平)或其绝对值达到 10^9 copies/mL 以上,抑或伴有丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高 3 倍及以上则可称为 HBV 再激活。当一些无症状携带者(非活动性的 HBV 感染者或是已被治愈的感染者)的血清中 HBV DNA 拷贝数急剧上升时;也会被清晰的界定为 HBV 再激活的特征性范畴,该现象是伴随着疾病的进程时常发生但却不会总发生。HBV 再激活是可以根据机体的状态而自行发生,但最常见于癌症患者化疗或是免疫抑制剂治疗后所发生。HBV 再激活可导致临床患者出现明显的急性肝炎,急性重症肝炎甚至是急性肝衰竭的现象。然而,大量的激活是发生在一些亚临床病例,如通过性或家庭接触的隐匿性感染者,当其进展到肝病晚期的时候极易发生 HBV 再激活。同时也可以利用抗病毒药物对具有 HBV 再激活风险的患者进行提前干预,同时 HBV 再激活又揭示了其复杂的病毒学特征以及隐匿性感染的不可抗拒性;虽然临床上监测不到 HBV DNA 的存在,但该病毒基因组却可以结合在患者肝细胞的 DNA 上;从而在特定的状态下引发其病毒的活化,引起一系列的严重的临床症状。更为重要的是,很多学者误将其诊断为 HBV 潜伏感染者出现药物性或酒精性肝病的叠加。因此,需要更进一步地认识 HBV 再激活的现象和本质,从而选择合适的方式、时间来规避其危害。

1 HBV 再激活的临床病毒学特征

HBV 再激活一般发生在一些肿瘤患者在使用化疗或是免疫抑制治疗后所出现的一种 HBV 病毒的再活化;尤其是当一些实体瘤和白血病患者在使用如激素类药物强的松龙和利妥昔单抗后所出现的一种普遍现象。同时也可发生在一些自身免疫性疾病、器官移植者(肾移植、肺移植以及心脏移植等)及人类免疫缺陷病毒(HIV)患者中时常发生,但是最严重的病例往往是一些骨髓及肝脏移植患者^[8-10]。同时还有诸如一些酪氨酸酶抑制剂等^[11]药物也与 HBV 再激活有一定的关系,其与 HBV 再激活相关的病因学还需要进一步的研究,但是 HBV 再激活的典型病程一般公认为 3 个阶段:第 1 阶段是指用免疫抑制剂或是化疗药物治疗后不久,随着 HBV 病毒复制的骤然上升而启动 HBV 再激活。原来血清乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)呈阴性的患者,在其血清中可再次检出 HBeAg。第 2 阶段是指当免疫抑制剂减量或是刚刚撤除后期,患者肝细胞出现明显的损伤和炎症,同时血清 ALT、AST 水平显著上升,导致黄疸出现;在这个阶段,HBV DNA 水平开始有所回落。第 3 阶段为恢复期,患者肝细胞损伤得到部分的缓解,HBV DNA 拷贝数回复至基线水平及以下。

在临床上,并不是所有的 HBV 再激活的患者都会经历这典型的 3 个病程;比如在一些患者血清中,其血清 HBV DNA 水平可以瞬时上升数倍,但是该患者并没有出现明显的肝细胞损伤或是免疫重建的现象。HBV 再激活可以导致患者肝炎突发或是急性恶化。当在临床上治疗时,其患者血清中 ALT 回落至基准线以下后,再继续治疗时,其血清 ALT 水平迅速升高并超过其基准线上限;当血清 ALT 水平升高幅度大于 5 倍正常值的上限时则称为肝炎突发,若大于该值 10 倍以上则称为肝炎急性恶化。在 HBV 再激活的病程中,其血清 ALT 水平可以与 HBV DNA 水平相伴随而同时上升,也可以先出现 HBV DNA 的升高,当 HBV DNA 已有所活落后,血清 ALT 水平再显著上升;因此血清 ALT 水平和 HBV DNA 水平常被用来监测临床患者 HBV 再激活风险的最重要的两个指标。

2 HBV 再激活的流行病学研究

长期以来,学术界都很难准确界定 HBV 再激活的发生率;直到 20 世纪 80 年代,香港科学家 Lok ASF 等研究发现,在 100 例淋巴瘤患者接受化疗或是免疫抑制治疗后,从病毒血清学以及临床生物化学上均证实了 HBV 再激活的现象和发生概率。其中有 48% 的血清 HBsAg 阳性的患者出现了 HBV 再激活的现象;同时也有 4% 的血清 HBsAg 阴性和乙肝病毒核心抗体(anti-HBc)阳性的患者在接受化疗后其血清中重新

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471946)。

△ 通讯作者, E-mail: lxs_fly@sina.com。

检测到了 HBsAg, 从而出现 HBV 再激活的现象; 学者们将后者称之为“病毒血清学转换”, 也是 HBV 再激活最极端的发生模式。根据相关研究报道发现, 在这些发生 HBV 再激活的患者中, 有近一半的患者会引发黄疸; 同时有近 1/5 的人会因为黄疸而死亡。有临床资料证实其实体瘤患者接受化疗或是免疫抑制治疗的时候, 其 HBV 再激活的发生率不断攀升, 其中近半数的肝细胞癌患者以及造血干细胞移植者会引发 HBV 再激活的现象。在这部分患者中其 HBV 再激活的发生率远高于急性肝炎的发生率, 等同于药物性肝细胞损伤的发生比率。有相关资料报道, 一般血清 HBeAg 阳性和 HBV DNA 高复制水平的患者, 又或者是使用了糖皮质激素等药物后, 其 HBV 再激活的发生率显著升高^[12]。其实在临床上绝大多数肿瘤患者在接收化疗前并没有监测其血清的 HBV DNA 水平, 因此也就无法判断其 HBV 再激活的发生概率, 所以其 HBV 再激活的真实发生率应该远远高于临床上所报道的比率。因此越来越多的学者们开始关注并研究 HBV 再激活所引起的临床危象等问题。

同时有研究发现, 特别是当 HBsAg 阳性的淋巴瘤患者, 若经 CHOP 化疗(环磷酰胺, 表阿霉素、长春新碱、泼尼松即 CHOP) 方案治疗后, 其 HBV 再激活的发生率显著上升, 为 30%~70%, 同时其病死率也相继增加。有学者研究发现, 当使用诸如利妥昔单抗和阿氟酸等化疗药物治疗后, 其患者的免疫将会受到极大的抑制, 其 HBV 再激活的发生率也会显著上升。利妥昔单抗能与纵贯 B 淋巴细胞膜上的 CD20 抗原进行特异性的结合, 从而引发 B 细胞溶解的免疫反应, 对机体造成严重的损伤。当骨髓移植患者接受化疗时, 其中近半数会引发 HBV 再激活的现象。Yeo 等也相继报道, HBV 再激活的发生率主要受肿瘤的类型及化疗方案的影响。

3 HBV 再激活的分子病理机制

虽然 HBV 再激活的现象已经受到了学者的广泛关注与研究, 但其发生的具体分子机制仍不是很清晰; 仍然是困扰临床医生的一个棘手的问题。近年来, 国内外已有多项临床实验证实细胞毒性化疗药物可以诱导 HBV 再激活, 从而引起乙型肝炎病毒复制增强, 伴随急性肝功能损伤或肝衰竭的危象, 导致病死率急剧增加。但是细胞毒性化疗药物诱导 HBV 再激活的具体分子机制至今仍不清楚。目前, 国内外一致认为, HBV 再激活的发生以及预后主要是由宿主(机体免疫力)和病毒(基因型)两种因素来决定。细胞毒性化疗药物干扰了宿主对 HBV 复制的免疫调控, 而机体的免疫力是控制病毒感染和复制的关键因素, 当机体的免疫力受到抑制时病毒复制就会相应增强; 细胞毒性化疗药物直接增强 HBV 的复制, 如激素类药物(泼尼松等)通过激活 HBV 基因组上的糖皮质激素作用元件, 从而诱导 HBV 的复制, 继而增加 HBV 再激活的风险。

目前临床上引起 HBV 再激活的抗肿瘤药物主要分为两大类: 一是传统的细胞毒性化疗药物, 二是经典的与抗 T、B 淋巴细胞单克隆抗体相关的生物制剂。这些药物多具有较强的免疫抑制效果; 而机体的免疫力是抑制病毒感染和病毒复制的最核心因素, 当机体免疫力受到抑制时其病毒的复制水平显著增强。当肿瘤患者或是器官移植患者在使用化疗药物或是免疫抑制剂治疗的时候, 其机体的免疫系统将会受到抑制, 特别是 T 淋巴细胞的功能显著下降; 并人为地将这个过程分为两个阶段: 第 1 阶段是化疗药物的应用导致患者的免疫系统被抑制, 特别是抑制 T 淋巴细胞的功能, 从而导致 HBV 病毒复制能力增强, 感染 HBV 的肝细胞显著增加, 其患者主要表现

为可以重新检测到血清中的 HBV DNA 或是其 DNA 水平显著上升; 以及 HBeAg 的血清学转换等; 第 2 阶段是当停止使用细胞毒性化疗药物后, 随着 T 淋巴细胞免疫功能的恢复, 被 HBV 感染的肝细胞将会受到其攻击, 从而导致该肝细胞的急性损伤, 在临床上主要表现为急性肝炎、急性重症肝炎以及急性肝衰竭等危重现象; 给患者带来毁灭性的打击。

有学者研究证实, 当用苄环类药物表阿霉素对体外培养的细胞(HepG2. 2. 15)进行刺激时, 其细胞 HBV DNA 水平显著上调; 而且还存在一定的剂量依赖关系。文献[13-14]报道, 由于干扰素(IFN)介导的 e 抗原血清学转换比自发的 e 抗原血清学转换其发生 HBV 再激活的概率显著增加, 尤其是那些 30 岁以上的患者(发生 HBeAg 血清学转换); 其机制可能是和 IFN 所诱导的基因突变相关。同时有研究发现, 在 BCP 区所发生的 1762/1764 核苷酸突变及前核心区 1896 位点所发生的点突变都和 HBV 再激活有一定的关系^[15]。大量研究发现, 不同基因型其 HBV 再激活的发生率也不尽相同, 并且差异有统计学意义($P<0.05$), 同时和患者血清 HBV DNA 滴度水平和 HBeAg 的出现息息相关^[16-17]。

4 HBV 再激活的预防与治疗

近年来, 对 HBV 再激活的预防和治疗均有较好效果的核苷类似物成为研究和关注的热点, 有众多的研究证实^[18-20]; 在临床上对有 HBV 再激活风险的患者给予预防性用药, 其效果要显著优于当其血清 HBV DNA 升高后才开始用药的患者。但是也有研究报道即使是使用了预防性干预药物后, 在一些艾滋病患者以及实体瘤或是骨髓移植患者中, 干预其 HBV 再激活风险的能力没有显著差异; 但是其总体发生率是一个小概率事件。究竟哪些患者需要进行 HBV 再激活的预防性药物干预, 这就必须根据潜在的危险因素对化疗前的患者进行 HBV 再激活的风险评估, 目前统一采用国际上已经达到共识的 HBV 再激活风险评估标准^[21-22]。

虽然临床上批准的可用于治疗 HBV 慢性感染的核苷类似物多达 5 种(阿德福韦、恩替卡韦、拉米夫定替、比夫定及替诺福韦等), 但是只有拉米夫定被选择用来研究 HBV 再激活的预防和治疗的相关科学问题; 同时也被证明是预防和治疗 HBV 再激活最有效的药物。但是若长期使用拉米夫定则有可能引起 HBV 耐药突变的风险。同时在核苷类似物的预防性用药中还存在一些关键性的问题, 比如预防性干预药物开始使用的最佳时间, 用药时间以及药物浓度和机体的耐受力等; 这些关键问题还缺乏足够的临床数据来论证。

5 HBV 再激活的研究展望

由于 HBV 再激活问题的复杂性主要是围绕着 HBV 再激活的发病率、发病机制、治疗和预防等众多的问题。目前, 仍然没有一种行之有效的方案可以成功解决 HBV 再激活这样一个世界性的难题; 同时也没有统一的治疗以及预防的标准来对 HBV 再激活进行系统性的评估; 由于 HBV 再激活主要和病毒因素、宿主因素以及化疗药物方案的选择等息息相关。这也就增加了研究预防以及治疗 HBV 再激活的难度。目前, 有学者进行了一系列的体内外实验进行 HBV 再激活的实验性的验证, 以期从分子水平来解析化疗药物等诱导 HBV 再激活的具体的分子机制, 同时再找出抑制该现象的靶向性药物, 进而彻底解决危害人类的公共卫生安全问题。目前已有有一些科学家在体内外同时验证化疗药物直接促进 HBV DNA 复制的现象, 再确定该现象的相关信号通路, 探索 HBV DNA 中相应的作用元件, 找到抑制该现象的靶点; 并最终全面解析化疗药物

等引起 HBV 再激活的具体的分子机制,最终获得从根本上解决该问题的新思路和新方法。从而避免 HBV 再激活所引起的急性肝炎、急性重症肝炎、急性肝衰竭等危急重现象,以便有效预防及提高病人预后,尤其是那些需长期甚至终身免疫抑制及化疗的患者,以便完成多疗程的化疗,延长患者的生命,提高其生活质量,以便更好地服务社会。

参考文献

- [1] Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV and HCV-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2):123-135.
- [2] Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(12):878-889.
- [3] Liu CJ, Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management[J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(2):316-326.
- [4] Masarone M, De Renzo A, La MV, et al. Management of the HBV reactivation in isolated HBcAb positive patients affected with non Hodgkin lymphoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 17(2):14-31.
- [5] Ho EY, Yau T, Rousseau F, et al. Preemptive adefovir versus lamivudine for prevention of hepatitis B reactivation in chronic hepatitis B patients undergoing chemotherapy[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(2):224-230.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1):167-185.
- [7] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1):221-244.
- [8] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1170-1180.
- [9] Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, et al. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10):743-745.
- [10] Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2014, 59(6):2092-2100.
- [11] Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(13):1363-1367.
- [12] Chen CH, Lu SN, Lee CM. Patients with interferon-induced HBeAg seroconversion have a higher risk of HBV reactivation and HBeAg seroreversion[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(3):365-374.
- [13] Chen CH, Lee CM, Hung CH, et al. HBV genotype B result in better immediate, late and sustained responses to peginterferon-alfa in HBeAg-positive patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3):461-468.
- [14] Kwon JH, Kim YS, Kim SG, et al. The efficacy and safety of peginterferon-a-2a in Korean patients with chronic hepatitis B: a multicenter study conducted in a real clinical setting[J]. *Gut Liver*, 2013, 7(2):197-205.
- [15] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, et al. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):67-75.
- [16] Chen CH, Lee CM, Wang JH, et al. Combination and evolution of HBV mutant strains in HBeAg-positive status predict clinical outcomes after HBeAg seroconversion[J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(2):477-488.
- [17] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Young chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconversion have a higher risk of HBV reactivation[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(10):1521-1531.
- [18] Masarone M, De Renzo A, La Mura V, et al. Management of the HBV reactivation in isolated HBcAb positive patients affected with non Hodgkin lymphoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 17(2):14-31.
- [19] Zurawska U, Hicks LK, Woo G, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3167-3173.
- [20] Barone M, Notarnicola A, Lopalco G. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection[J]. *Hepatology*, 2015, 62(1):40-46.
- [21] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1):215-219.
- [22] Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis B virus infection[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1):1-58.

(收稿日期:2015-09-21 修回日期:2015-12-25)