

〔文章编号〕 1007-0893(2023)10-0086-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.10.027

抗病毒预防性治疗对 HBsAg 阳性的老年肺癌化疗患者的影响

胡 静¹ 张 前² 李方超¹

(1. 安阳市肿瘤医院, 河南 安阳 455000; 2. 安阳市中医院, 河南 安阳 455000)

〔摘要〕 目的: 探讨抗病毒预防性治疗对乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性的老年肺癌化疗患者肝功能损伤与乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活的影响。方法: 回顾性选取 2019 年 7 月至 2022 年 6 月安阳市肿瘤医院收治的 82 例老年肺癌化疗患者资料, 其中未行抗病毒预防性治疗的 41 例患者纳入对照组, 行抗病毒预防性治疗的 41 例患者纳入观察组。比较两组患者化疗前、后肝功能、血清免疫因子的变化, 统计两组患者肝损伤与化疗不良反应发生率, 比较 HBV 再激活率。结果: 化疗后, 观察组患者肝功能指标均低于对照组, 血清免疫因子水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者化疗后肝功能损伤程度轻于对照组, HBV 再激活率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者血小板降低、白细胞降低、骨髓抑制、肾功能损伤发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 抗病毒预防性治疗能够减轻 HBsAg 阳性的老年肺癌患者化疗后肝损伤程度, 降低化疗后 HBV 再激活率, 减少化疗期间不良反应发生率。

〔关键词〕 肺癌; 乙型肝炎表面抗原; 化疗; 老年人

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

The Effect of Antiviral Prophylactic Therapy on Chemotherapy in Hbsag Positive Elderly Lung Cancer Patients

HU Jing¹, ZHANG Qian², LI Fang-chao¹

(1. Anyang Cancer Hospital, Henan Anyang 455000; 2. Anyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Henan Anyang 455000)

〔Abstract〕 Objective To investigate the effect of antiviral prophylaxis on liver function injury and hepatitis B virus (HBV) reactivation in elderly lung cancer patients with positive hepatitis B surface antigen (HBsAg). Methods Data of 82 elderly patients with lung cancer treated by chemotherapy in Anyang Cancer Hospital from July 2019 to June 2022 were retrospectively selected. Among them, 41 patients who did not receive antiviral preventive treatment were included in the control group, and 41 patients who received antiviral preventive treatment were included in the observation group. The changes of liver function and serum immune factors before and after chemotherapy were compared between the two groups. The incidence of liver injury and adverse reaction of chemotherapy were analyzed, and the HBV reactivation rate was compared between the two groups. Results After chemotherapy, liver function indexes of the observation group was lower than that of the control group, and serum immune factor levels was higher than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After chemotherapy, the degree of liver function injury in the observation group was less than that of the control group, and the HBV reactivation rate was lower than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of thrombocytopenia, leukopenia, bone marrow suppression and renal function injury in the observation group were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion Antiviral prophylactic treatment can reduce the degree of liver injury and HBV reactivation in elderly lung cancer patients with positive HBsAg after chemotherapy.

〔Keywords〕 Lung cancer; Hepatitis B surface antigen; Chemotherapy; The aged

肺癌为临床上一种常见的呼吸系统恶性肿瘤, 具有较高的死亡率^[1]。老年人免疫功能进入自然衰退期加之罹患肺癌, 对化疗的耐受度较低^[2]。当老年人有乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染史, 化疗时乙型肝炎

表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 呈阳性, 则患者在化疗过程发生肝功能损伤的风险更高且易发生 HBV 再激活。目前认为 HBV 感染为肺癌患者不良预后的危险因素^[3-4]。因此, 笔者认为对有 HBV 感染史的老

〔收稿日期〕 2023 - 03 - 03

〔作者简介〕 胡静, 女, 主管检验师, 主要从事临床检验的工作。

年肺癌患者在化疗期间给予抗病毒预防性治疗，可以减轻化疗过程对患者肝损伤的程度，并降低 HBV 再激活发生风险。为客观评估其实际效果笔者特开展本研究，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 7 月至 2022 年 6 月安阳市肿瘤医院收治的 82 例老年肺癌化疗患者资料，根据治疗方法不同分为对照组和观察组，各 41 例。对照组患者男性 22 例，女性 19 例；年龄为 66~71 岁，平均 (68.71±3.46) 岁；病理分型：腺癌 15 例，鳞状细胞癌 8 例，腺鳞癌 18 例；TNM 分期：III 期 9 例，IV 期 32 例。观察组患者男性 23 例，女性 18 例；年龄为 65~73 岁，平均 (68.96±3.58) 岁；病理分型：腺癌 16 例，鳞状细胞癌 6 例，腺鳞癌 19 例；TNM 分期：III 期 9 例，IV 期 32 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 诊断标准 符合《慢性乙型肝炎防治指南 2015》标准^[5]。

1.2.2 纳入标准 (1) 经病理检查确诊为非小细胞肺癌且符合化疗标准；(2) 年龄 ≥ 65 岁；(3) 经血清乙型肝炎五项与 HBV-脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 检测显示 HBsAg 阳性，有明确的符合上述诊断标准的乙型肝炎病史；(4) 在安阳市肿瘤医院完成了全部化疗周期；(5) 临床资料完整；(6) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.3 排除标准 (1) 合并其他恶性肿瘤；(2) 合并免疫功能不全或免疫系统疾病；(3) 合并血液系统恶性疾病或造血系统恶性疾病；(4) 未能完成化疗；(5) 其他原因导致的肺损伤。

1.3 方法

两组患者均接受化疗，第 1 天与第 8 天，给予紫杉醇(华北制药股份有限公司，国药准字 H20084439) 75 mg·m⁻²，静脉滴注；化疗第 1~3 天，给予顺铂(海南齐鲁制药有限公司，国药准字 H20073653) 60 mg·m⁻²，静脉滴注。21 d 为 1 个化疗周期；共化疗 4 个周期。

观察组在上述化疗过程中，于第 1 个化疗周期的第 7 天开始给予拉米夫定(苏州葛兰素史克制药有限公司，国药准字 H20030581) 100 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；恩替卡韦(福建广生堂药业股份有限公司，国药准字 H20110172) 0.5 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；口服，至全部化疗完成后 4 周。

1.4 观察指标

(1) 于化疗前、后(全部化疗周期完成后 4 周)采集

全部患者空腹静脉血样 3 mL，使用离心机按 3000 r·min⁻¹ 速度离心 15 min，离心半径为 12.5 cm，取得血清后按免疫酶联吸附法检测两组患者肝功能指标及血清免疫因子。肝功能指标：谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)，血清免疫因子：白细胞介素 (interleukin, IL)-2、干扰素 (interferon, IFN)-γ、IL-4、IL-10 的变化。(2) 统计两组患者化疗期间肝损伤情况与化疗不良反应(消化系统反应、血小板降低、白细胞降低、骨髓抑制、肾功能损伤)发生率，比较 HBV 再激活率。肝损伤分级依据相关文献评估，将肝损伤程度分为 I、II、III、IV 级^[6]。HBV 再激活标准：HBV-DNA 升高幅度 ≥ 10 倍^[7]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能指标比较

化疗前，两组患者各项肝功能指标比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)；化疗后，观察组患者血清 AST、ALT、TBIL 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者肝功能指标比较 (n = 41, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | ALT/U·L ⁻¹ | AST/U·L ⁻¹ | TBIL/μmol·L ⁻¹ |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 化疗前 | 46.24 ± 5.16 | 50.47 ± 5.05 | 19.12 ± 1.92 |
| | 化疗后 | 68.12 ± 6.89 | 82.29 ± 8.46 | 30.46 ± 3.57 |
| 观察组 | 化疗前 | 47.19 ± 5.23 | 50.81 ± 5.13 | 19.23 ± 1.98 |
| | 化疗后 | 49.74 ± 5.64 ^a | 55.98 ± 5.65 ^a | 23.78 ± 2.41 ^a |

注：ALT—谷丙转氨酶；AST—天冬氨酸转氨酶；TBIL—总胆红素。

与对照组化疗后比较，^aP < 0.05。

2.2 两组患者血清免疫因子水平比较

化疗前，两组患者各项血清免疫因子水平比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)；化疗后，观察组患者血清 IL-2、IFN-γ、IL-4、IL-10 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者血清免疫因子水平比较 (n = 41, $\bar{x} \pm s$, ng·L⁻¹)

| 组别 | 时间 | IL-2 | IFN-γ | IL-4 | IL-10 |
|-----|-----|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 化疗前 | 16.41 ± 1.68 | 12.07 ± 1.21 | 22.17 ± 2.32 | 36.29 ± 3.83 |
| | 化疗后 | 8.43 ± 0.97 | 6.41 ± 0.82 | 11.65 ± 1.26 | 25.92 ± 2.59 |
| 观察组 | 化疗前 | 15.92 ± 1.64 | 11.89 ± 1.19 | 22.15 ± 2.31 | 36.23 ± 3.81 |
| | 化疗后 | 12.32 ± 1.23 ^b | 9.83 ± 1.06 ^b | 17.37 ± 1.79 ^b | 31.69 ± 3.14 ^b |

注：IL—白细胞介素；IFN—干扰素。

与对照组化疗后比较，^bP < 0.05。

2.3 两组患者 HBV 再激活率与肝功能损伤程度比较
 观察组患者化疗后肝功能损伤程度轻于对照组，HBV 再激活率低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者 HBV 再激活率与肝功能损伤程度比较
 ($n = 41, n (%)$)

| 组 别 | HBV 再激活 | 肝功能损伤程度分级 | | | |
|-----|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | | I | II | III | IV |
| 对照组 | 11(26.83) | 4(9.76) | 5(12.20) | 2(4.88) | 1(2.44) |
| 观察组 | 2(4.88) ^c | 1(2.44) ^c | 1(2.44) ^c | 0(0.00) ^c | 0(0.00) ^c |

注：HBV—乙型肝炎病毒。
 与对照组比较，^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者化疗不良反应发生率比较
 观察组患者血小板降低、白细胞降低、骨髓抑制、肾功能损伤发生率均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者化疗不良反应发生率比较 ($n = 41, n (%)$)

| 组 别 | 消化系统反应 | 血小板降低 | 白细胞降低 | 骨髓抑制 | 肾功能损伤 |
|-----|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 对照组 | 8(19.51) | 8(19.51) | 11(26.83) | 9(21.95) | 8(19.51) |
| 观察组 | 5(12.20) | 2(4.88) ^d | 4(9.76) ^d | 2(4.88) ^d | 2(4.88) ^d |

注：与对照组比较，^d $P < 0.05$ 。

3 讨 论

老年人随着年龄的升高机体各项功能开始进入自然衰退阶段。肺癌作为一种恶性肿瘤可诱发免疫功能紊乱，如患者既往有乙型肝炎病史，在免疫功能紊乱的状态下易发生 HBV 再激活^[8-9]。化疗为老年肺癌患者的一种重要治疗方法，但化疗药物的毒副作用可导致患者 HBV 再激活风险上升。HBV 在患者的肝细胞内以闭合环状 DNA 状态存在，如机体发生免疫抑制，则 HBV 的 DNA 开始出现大量复制，继而损伤肝细胞^[10-11]。HBsAg 阳性的老年肺癌患者在化疗过程中可受到化疗药物与 HBV 本身的双重影响，从而影响免疫功能，继而导致 HBV 过度复制增加，加重肝损伤。

本研究结果显示，化疗后两组患者的三项肝功能指标均出现不同程度的升高，提示化疗过程对老年肺癌患者的肝功能存在一定程度的损伤。但观察组患者各项肝功能指标均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗对患者的免疫功能存在一定的不良影响，免疫功能的降低不仅不利于抗肺癌的治疗，同时还易导致 HBV 激活，抗病毒预防性治疗具有减轻化疗对患者免疫功能影响的作用。预防性治疗具有抑制 HBV 复制作用，从而有效减轻化疗对患者的肝损伤程度。本研究结果显示，观察组患者 HBV 再激活率低于对照组，且观察组患者

化疗后肝损伤程度轻于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究结果表明，观察组患者其他化疗不良反应的发生率也低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。原因是化疗中老年肺癌患者的肝功能损伤越严重，则其解毒能力越低。而抗病毒预防性治疗能够通过抑制 HBV 复制发挥降低 HBV 再激活率的作用，同时因 HBV 再激活率的下降，起到减轻患者化疗肝功能损伤程度的功效，减少了化疗期间不良反应发生率。

综上所述，抗病毒预防性治疗能够降低 HBsAg 阳性老年肺癌患者化疗后的 HBV 再激活风险，并可减轻患者化疗过程中的肝功能损伤程度，减少化疗期间不良反应发生率。

〔参考文献〕

- (1) 王惠, 凌青霞, 庄一心. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗中乙型肝炎再激活发生率 (J). 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(2): 134-137.
- (2) 周晓, 吴君旭, 赵卉, 等. 单向式全胸腔镜肺叶切除术治疗老年肺癌的临床疗效观察 (J). 现代肿瘤医学, 2019, 27(19): 3418-3422.
- (3) 王霄霖, 杨岷, 等. 电视胸腔镜手术对老年非小细胞肺癌患者术后心肺并发症的影响 (J). 陕西医学杂志, 2017, 46(10): 1745-1746.
- (4) 王颖飞. 益肺增效汤对晚期肺癌化疗患者中医证候积分及免疫功能的影响 (J). 淮海医药, 2020, 38(3): 308-310.
- (5) 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2015 (J). 胃肠病学, 2016, 21(4): 219-240.
- (6) 龚卫静, 周涛, 徐佳强, 等. Pri-miR-378 rs1076064 与肺癌铂类联合化疗毒副反应的相关性研究 (J). 中国药理学杂志, 2022, 57(2): 149-153.
- (7) 陈桦. 预防性抗病毒治疗对 HBsAg 阳性的老年肺癌患者肝功能损伤及 HBV 再激活的影响 (J). 实用临床医药杂志, 2020, 24(7): 37-39.
- (8) 王万敏, 韩一平. 预防性抗病毒治疗对乙型肝炎表面抗原阳性肺癌患者肝功能损伤及乙型肝炎病毒再激活的影响研究 (J). 中国全科医学, 2019, 22(6): 683-686.
- (9) Chan GH, Gwee YX, Low JL, et al. Immune checkpoint inhibition for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary tuberculosis or Hepatitis B: experience from a single Asian centre (J). Lung Cancer, 2020, 21(146): 145-153.
- (10) 陈澄, 何方凯, 沈续瑞, 等. 免疫检查点抑制剂治疗合并乙型肝炎或丙型肝炎的晚期非小细胞肺癌的安全性及疗效分析 (J). 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(8): 587-591.
- (11) 王霖, 俞洁. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗晚期肝癌伴乙型肝炎病毒感染患者的临床疗效 (J). 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 419-422.