

- [17] Shah MP, Gujjari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (inersan?) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis - a clinical and microbiological study[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(3):595-600.
- [18] Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(10):897-905.
- [19] Vuotto C, Longo F, Donelli G. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data [J]. Int J Oral Sci, 2014, 6(4):189-194.
- [20] Hasslöf P, Hedberg M, Twetman S, et al. Growth inhibition of oral mutans streptococci and candida by commercial probiotic lactobacilli—an in vitro study[J]. BMC Oral Health, 2010, 10(18):1-6.
- [21] Juneja A, Kakade A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels[J]. J Clin Pediatr Dent, 2012, 37(1):9-14.
- [22] Ritthagol W, Saetang C, Teanpaisan R. Effect of probiotics containing *Lactobacillus paracasei* SD1 on salivary *Streptococci mutans* and *Lactobacilli* in orthodontic cleft patients: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2014, 51(3):257-263.
- [23] Marttinen AM, Haukioja AL, Keskin M, et al. Effects of *Lactobacillus reuteri* PTA 5289 and *L. paracasei* DSMZ16671 on the adhesion and biofilm formation of *Streptococcus mutans*[J]. Curr Microbiol, 2013, 67(2):193-199.
- [24] Soderling EM, Marttinen AM, Haukioja AL. Probiotic lactobacilli interfere with *Streptococcus mutans* biofilm formation in vitro[J]. Curr Microbiol, 2011, 62(2):618-622.
- [25] Keller MK, Hasslöf P, Dahlén G, et al. Probiotic supplements (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289) do not affect regrowth of mutans streptococci after full-mouth disinfection with chlorhexidine: a randomized controlled multicenter trial[J]. Caries Res, 2012, 46(2):140-146.
- [26] Strahinic I, Busarcevic M, Pavlica D, et al. Molecular and biochemical characterizations of human oral lactobacilli as putative probiotic candidates[J]. Oral Microbiol Immunol, 2007, 22(2):111-117.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.10.042

雾化吸入抗癌药物治疗肺部肿瘤的研究进展

周 芊 综述, 王 东[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

[关键词] 雾化吸入; 药物疗法; 抗肿瘤药物; 肺肿瘤

[中图分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)10-1410-04

雾化吸入抗肿瘤药物为肺癌及肺转移瘤的治疗, 提供了一种有效、低毒的治疗方法。本文重点介绍了雾化吸入抗肿瘤药物的种类、常见不良反应, 以及脂质体药物的进展, 对临床推广和规范雾化吸入抗肿瘤药物治疗肺部恶性肿瘤具有重要意义。非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 是原发于肺部的高度异质性肿瘤, 全球发病率和致死率最高, 5 年生存率仅 15%。尽管随着新的治疗途径和新药物剂型的不断发展, 但临床上 NSCLC 患者的治疗有效性进入一个平台期^[1]。当前肿瘤分子靶向治疗为 NSCLC 治疗的一个亮点, 但尚未取得人们期许的结果。主要存在的问题是细胞突变所致的肿瘤生物学改变^[2-3], 故目前分子靶向药物仅有小部分人群获益。因此, 越来越多的学者致力于研究细胞毒药物其他的给药方式。理想的化疗药物应是能直接和持续最大限度地发挥药物对癌细胞的杀伤效应, 而对正常的组织无损伤。雾化吸入可以将药物无创地直接投送到肺部, 在治疗非肿瘤疾病方面已得到广泛应用。雾化吸入抗肿瘤药物为 NSCLC 及肺转移瘤的治疗, 提供了一种有效、低毒、简便的方法, 现将其研究近况综述如下。

1 常用雾化化疗药物

1.1 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 5-Fu 属于抗代谢类, 对增殖细胞各

期均有杀伤作用, 以 S 期癌细胞最为敏感。为呼吸系统恶性肿瘤化疗常用药物。Tatsumura 等^[4]最早将 5-Fu 用于雾化吸入治疗肺癌。其后进一步研究将 5-Fu 给犬及肺癌患者雾化吸入, 探讨其对肺癌的治疗作用, 结果吸入 4~6 h 后肿瘤组织 5-Fu 浓度为 0.086 mg/g, 而 5-Fu 抗肿瘤作用剂量浓度为 0.05 mg/g, 证明该方法可使 5-Fu 在癌组织、肺门支气管及其淋巴结内达到高浓度; 而血浆 5-Fu 浓度极低, 肺组织标本未见明显病理损害^[5]。近几年国内外学者热衷于研究亚微米治疗, 许多如 5-Fu 的脂质体包膜和脂质体纳米等剂型也随之出现, 研究发现其呼吸系统的不良反应与剂型无关, 仅与 5-Fu 本身有关。5-Fu 最主要的问题就是支气管损害^[5]。有研究发现, 患者经过多次纤维支气管镜检查均提示肿瘤消退明显, 并且气雾剂可以分布到整个气道, 但主要气流会因为肿瘤结构发生转向, 因而需要考虑到肿瘤表面要有足够高的药物浓度与细胞外基质作用, 最终才能诱导肿瘤消退^[6]。故这个化疗药物气雾剂型需要进一步研究, 证实其与静脉用药相比较的效果和安全性。

1.2 顺铂和卡铂 顺铂为周期非特异性药物, 是目前治疗肺癌最有效的药物之一, 对癌细胞的杀伤能力强于 5-Fu。同时药物体内半衰期顺铂较 5-Fu 长, 因此顺铂在癌灶内更易聚集,

作用时间更长。另外,顺铂的渗透能力是所有化疗药物中最强的,可渗透 50 个细胞层,因此顺铂雾化吸入时更易进入肺癌组织。Chou 等^[7]将脂质体顺铂雾化吸入用于治疗骨肉瘤肺转移的患者,共有 19 例患者入组,每 2 周为 1 个周期,2 个周期后评价疗效,如有可能行病灶切除术,研究发现没有患者出现血液学毒性、肾脏和耳毒性,仅 1 例患者出现 3 级以上的恶心、呕吐,1 例患者出现 3 级以上呼吸系统症状,且检测到血液的顺铂浓度非常低。11 例患者因病灶巨大,均在 7 个周期前进展。8 例患者病灶缩小到不超过 2 cm,其中 1 例患者保持部分缓解,另外 2 例患者 2 个周期后病情稳定,接受手术切除,1 年后再次出现肺部复发。因此,认为雾化吸入脂质体顺铂治疗骨肉瘤肺转移患者可以耐受,并且未见明显的毒性反应。3/8 的小病灶患者获益,故值得进一步研究。Zarogoulidis 等^[8]率先采用 CytoViva (AL,USA) 技术研究可以手术切除的 II 期肺癌患者雾化吸入顺铂后淋巴结中的沉积和分布,发现顺铂的分布与其在不同淋巴结中的浓度不一有关。卡铂与顺铂一样同属细胞周期非特异性药物,但肾毒性、耳毒性、神经毒性尤其是胃肠道反应明显低于顺铂。Zarogoulidis 等^[9]将 60 例 NSCLC 患者随机分成 3 组,A 组 20 例患者接受静脉注射卡铂(AUC \approx 5.5 D1),B 组 20 例患者接受静脉注射使用 2/3 量的卡铂,1/3 量的雾化吸入,C 组 20 例患者将静脉使用的卡铂用量分成 3 d 雾化吸入,60 例患者均接受静脉输入多西紫杉醇 100 mg/m²。结果 B 组患者生存时间与 A 组患者比较,差异有统计学意义[275 d (95% CI: 249~300) vs. 211 d (95% CI: 185~236)]。C 组患者 6 个月后发现 FEV1 的明显下降。因此,认为雾化吸入卡铂可以作为部分肺癌患者治疗的另外一种方法,但需要更进一步的随机对照试验来证明其安全性和有效性。总之,雾化吸入顺铂和卡铂需要在严格的保护措施下进行,并且治疗前先雾化吸入 β -2 支气管扩张剂和皮质类固醇激素用于保护气道和增加药物的沉积。

1.3 紫杉类 紫杉醇类药物主要是与细胞微管蛋白结合,促进微管蛋白聚合,阻断有丝分裂,从而抑制肿瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡。目前动物实验常采用雾化吸入单药或是联合多柔比星、9-硝基喜树碱、环孢菌素 A 以提高肿瘤疗效。紫杉醇气雾剂颗粒大小在 2.5~5.5 μ m。常见的不良反应为神经毒性,为时间和剂量限制性毒性。除紫杉醇外,脂质体或是以脂质体为基础的紫杉醇剂型在动物实验中也取得了很好效果^[10-11],但目前尚缺乏相应的临床研究。

1.4 多柔比星 阿霉素是一种抗肿瘤药物,可抑制 RNA 和 DNA 的合成,对 RNA 的抑制作用最强,抗癌谱较广,对多种肿瘤均有作用,属周期非特异性药物,对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用。Otterson 等^[12]开展了一项吸入多柔比星联合含铂方案治疗晚期 NSCLC 的 I/II 期临床试验,主要目标是为了评估吸入多柔比星联合顺铂和多西紫杉醇治疗的安全性,次要目标为有效性。有 43 例初次接受化疗的晚期 NSCLC 患者入组,其中 34 名患者接受吸入多柔比星剂量为 6.00 mg/m²,其余 9 例患者接受 7.50 mg/m² 的剂量,静脉化疗前 1~3 h 给予雾化吸入,静脉用多西紫杉醇和顺铂按照标准剂量 75 mg/m² 给药,21 d 重复,治疗 8 个周期。最终有 7 例患者出组。毒性反应考虑与静脉化疗有关,有 1 例患者出现延迟性肺部毒性,但皮质醇激素和吸氧后可缓解。因多柔比星毒副反应较大,不再建议行进一步研究。

1.5 吉西他滨 吉西他滨是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药,是去氧胞苷的水溶性类似物,是核糖核苷酸还原酶的一种抑制性酶的替代物,其静脉用药后全身不良反应

较小。Lemarie 等^[13]为了研究雾化吸入吉西他滨治疗肺癌患者的生物学分布、药代动力学、安全性和可行性,入组了 11 例患者每周 1 次,连续 9 周,雾化吸入吉西他滨的量为 1~4 mg/kg,最后测量到患者肺部吉西他滨的浓度为雾化吸入总量的 (42 \pm 16)%,无血液学毒性、肾毒性和神经毒性。在 4 mg/kg 剂量组,有 1 例患者出现 4 级肺毒性(支气管痉挛),为限制性剂量毒性。2~3 级不良反应为疲乏、呕吐、呼吸困难和咳嗽。有效性评价:1 例患者反应较小,4 例患者稳定,4 例患者进展。药代动力学显示血浆中吉西他滨浓度非常低。雾化结束后出现最高血浆浓度。故吉西他滨雾化吸入对肺癌患者来说是安全和低毒的。

1.6 9-硝基喜树碱 喜树碱及其衍生物可通过作用于 DNA 拓扑异构酶 I 来抑制 DNA 复制、转录和有丝分裂。为研究雾化吸入脂质体 9-硝基喜树碱的可行性和安全性及其雾化吸入的推荐剂量,Verschraegen 等^[14]开展了一项 I 期临床试验,剂量为 6.70~26.60 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,从周一至周五每天雾化吸入,连续治疗 8 周后休息 2 周。25 例患者入组,在 26.60 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 组,有 2 例患者 1 周后即出现咽喉炎;在 20.00 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 组,有 2 例患者在 4 周后出现 2~3 级疲乏而减量;2 级的毒性反应包括恶心和呕吐(9 例)、咳嗽和支气管刺激(6 例)、乏力(5 例)、贫血(4 例)、白细胞减少(2 例)、食欲下降(1 例)和面罩周围皮肤损伤(1 例)。故推荐 II 期临床试验的剂量为 13.30 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹(相当于 0.50 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹),周一至周五连续 8 周,休息 2 周。

2 生物反应调节剂

2.1 白细胞介素-2(IL-2) IL-2 激活与扩增杀伤细胞(LAK)及 TIL 细胞,有一定的抗肿瘤作用,但由于其治疗相关毒性一直限制其广泛应用。近年来的研究表明,低剂量 IL-2 的抗癌作用主要 T 细胞介导。而高剂量 IL-2 的抗癌作用主要由 NK/LAK 细胞介导,而且前者可能较后者更重要,尤其局部应用小剂量 IL-2,能更有效地刺激特异免疫反应,促使 T 细胞及巨噬细胞浸润肿瘤。Diaz 等^[15]为了证明吸入 IL-2 所致的全身免疫系统调节,抽取 8 例肾癌肺转移患者和 8 例健康者的外周血,监测淋巴细胞免疫表型的改变和凋亡的发生率。实验发现,未吸入 IL-2 治疗组患者外周血中主要的淋巴细胞数量分布受限及激活状态发生明显改变。而吸入 IL-2 治疗的患者其淋巴细胞亚群凋亡率、分布和激活状态都很正常,从而证实吸入 IL-2 能有效激活全身免疫系统调节。

2.2 粒细胞集落刺激因子(GM-CSF) GM-CSF 刺激造血祖细胞的增殖和分化,提高中性粒细胞、巨噬细胞和树突细胞的功能活性。重组 GM-CSF 通常被用于肿瘤放疗后帮助嗜中性粒细胞的恢复。GM-CSF 作用包括用作疫苗佐剂、改善腹泻、治疗化疗后的口炎和黏膜炎、肺泡蛋白沉积症和抗肿瘤作用。Anderson 等^[16]使用 GM-CSF 气雾剂雾化吸入治疗转移肺癌,认为细胞因子气雾剂能有效激活肺部对肿瘤的免疫力。该研究采用雾化吸入 60 μ g 的 GM-CSF,每天 2 次并持续使用 7 d,同时监测患者肺功能,若患者无明显毒性反应就继续进行下一个剂量梯度,最终证明 GM-CSF 气雾剂雾化吸入是一种安全可行并且有效的治疗方式。Arndt 等^[17]观察 43 例骨肉瘤肺转移者吸入 GM-CSF,剂量为 250~1 750 μ g,每天 2 次,使用 1 周后休息 1 周。2 个周期后患者接受开胸手术切除病灶,分析肺结节 Fas/Fas 配体的表达及免疫组化染色了解树突状细胞的 CD1a、簇连蛋白和 S100 的表达。术后患者接受 12 周期隔周 1 次的额外治疗或是直到疾病进展。结果表明,GM-CSF 1 750 μ g,每天 2 次是可行的,并且无剂量限制性毒

性。3 年无疾病生存为 7.80%，总体生存为 35.40%。

2.3 贝伐单抗 贝伐单抗是一种抗肿瘤血管生成的药物，并在 NSCLC 治疗中显示出一定的抗肿瘤作用。虽然目前还没有以气雾剂形式用于治疗 NSCLC，但已经有许多研究者尝试将该药用于治疗遗传性出血性毛细血管扩张症。采用鼻腔喷雾给药，剂量不低于静脉用药量。研究未见明显的全身性毒副作用，常见的反应为鼻出血、鼻塞等^[18-20]。

3 雾化吸入给药优点

肺部因其自身解剖学和生理学的特点，如巨大的肺泡表面积、极薄的肺泡细胞膜、丰富的毛细血管网、狭小的气血通路、低酶活性、肺深处较慢的清除速率等，使得药物极易吸收。故雾化吸入给药与肠外给药或是口服给药相比拥有以下 4 个优点：(1)非侵袭性；(2)防止发生首关效应和全身毒性；(3)减少常规用药剂量；(4)直接到达肺泡上皮增加局部给药浓度^[21]。并且当前大多研究已证实雾化吸入对治疗肺癌及肺部转移瘤有一定疗效，但目前尚存在许多问题。仍有许多因素如药物的溶解度、微粒的大小、浓度、雾化吸入持续时间、吸入溶液的化学性质、气道湿度、宿主自身免疫状态等均会影响雾化吸入化疗药物的沉积和吸收，继而影响其效果和安全性，故雾化吸入过程中需要注意如下几点：(1)不能用普通面罩，因雾化吸入液容易从两侧侧孔露出；(2)尽量减少眼睛和面部皮肤的药物沉积，避免皮肤损伤；(3)需要混合 5%~7% CO₂，这样可以改变受试者的呼吸类型，提高微粒的沉积；(4)研究观察的气道适宜湿度为 25%~50%，这个条件下吸入微粒可以从上级到下一级气道；(5)微溶液的 pH 值小于 6.5 对呼吸系统有害。但是吸入试剂的 pH 大小目前并没有得出定论^[22]。雾化吸入后注意监测肺功能、胸部 X 线片、血液中药物浓度、血液和尿液检查等。支气管肺泡灌洗液和气道组织活检可以反应药物诱导的损伤及局部炎症。最后，在雾化过程中，固体脂质纳米与多聚体、脂质体和乳化剂相比，具有较好耐受性、生物降解性和更好的稳定性，所以目前较多学者集中于研究固体脂质纳米，用以提供更加有效及局部释放稳定的剂型。

4 展 望

随着新药物和新剂型的不断研发，需要更多的临床医生和研究者进行更大样本量的体内外试验证实药物诱导的损伤及治疗的安全性和有效性；需要简化操作和减少环境污染，方便患者在家进行雾化吸入；需要制订个体化治疗方案和建立有效的监测方法。从而使这一治疗手段充分发挥优势，达到预期治疗效果，给长期蒙受疾病痛苦的患者带来福音。

参考文献

[1] Ellis P M, Blais N, Soulieres D, et al. A systematic review and canadian consensus recommendations on the use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8): 1379-1391.

[2] Foo J, Chmielecki J, Pao W, et al. Effects of pharmacokinetic processes and varied dosing schedules on the dynamics of acquired resistance to erlotinib in egfr-mutant lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(10): 1583-1593.

[3] Nakata A, Gotoh N. Recent understanding of the molecular mechanisms for the efficacy and resistance of egf receptor-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(8): 771-781.

[4] Tatsumura T, Yamamoto K, Murakami A, et al. new che-

motherapeutic method for the treatment of tracheal and bronchial cancers--nebulization chemotherapy [J]. *Gan No Rinsho*, 1983, 29(7): 765-770.

[5] Tatsumura T, Koyama S, Tsujimoto M, et al. Further study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas; fundamental and clinical [J]. *Br J Cancer*, 1993, 68(6): 1146-1149.

[6] Faiyazuddin M, Mujahid M, Hussain T, et al. Aerodynamics and deposition effects of inhaled submicron drug aerosol in airway diseases [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2013, 7(1): 49-61.

[7] Chou AJ, Gupta R, Bell MD, et al. Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(4): 580-586.

[8] Zarogoulidis P, Darwiche K, Krauss L, et al. Inhaled cisplatin deposition and distribution in lymph nodes in stage II lung cancer patients [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(9): 1307-1313.

[9] Zarogoulidis P, Eleftheriadou E, Sapardanis I, et al. Feasibility and effectiveness of inhaled carboplatin in NSCLC patients [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1628-1640.

[10] Hershey AE, Kurzman ID, Forrest LJ, et al. Inhalation chemotherapy for macroscopic primary or metastatic lung tumors: proof of principle using dogs with spontaneously occurring tumors as a model [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(9): 2653-2659.

[11] Knight V, Koshkina NV, Golunski E, et al. Cyclosporin a aerosol improves the anticancer effect of paclitaxel aerosol in mice [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2004(115): 395-404.

[12] Otterson GA, Villalona-Calero MA, Hicks W, et al. Phase i/ii study of inhaled doxorubicin combined with platinum-based therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2466-2473.

[13] Lemarie E, Vecellio L, Hureaux J, et al. Aerosolized gemcitabine in patients with carcinoma of the lung; feasibility and safety study [J]. *J Aerosol Med Pulm D*, 2011, 24(6): 261-270.

[14] Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, et al. Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(s)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(7): 2319-2326.

[15] Diaz D, Chara L, Chevarria J, et al. Inhaled il-2 induces systemic immunomodulation in patients with renal cell carcinoma and lung metastasis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(2): 235-245.

[16] Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor; a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(9): 2316-2323.

[17] Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma; effects on disease-free survival

and immunomodulation, a report from the Children's Oncology Group. Clinical cancer research; an official journal of the American Association for Cancer Research[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(15): 4024-4030.

[18] Chen ST, Karnezis T, Davidson TM, et al. Safety of intranasal bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis [J]. Laryngoscope, 2011, 121(3): 644-646.

[19] Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis[J]. Laryngoscope, 2011, 121(3): 636-638.

[20] Guldmann R, Dupret A, Nivoix Y, et al. Bevacizumab nasal spray: Noninvasive treatment of epistaxis in patients

with rendu-osler disease[J]. Laryngoscope, 2012, 122(5): 953-955.

[21] Walker JE, Odden AR, Jeyaseelan S, et al. Ethanol exposure impairs lps-induced pulmonary lix expression: Alveolar epithelial cell dysfunction as a consequence of acute intoxication[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(2): 357-365.

[22] Darwiche K, Zarogoulidis P, Karamanos NK, et al. Efficacy versus safety concerns for aerosol chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A future dilemma for microoncology[J]. Future Oncol, 2013, 9(4): 505-525.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-21)

• 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 10. 043

HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的研究进展

袁 琴 综述, 曾爱中[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

[关键词] 肝炎病毒, 乙型; 肝炎表面抗原, 乙型; 再激活; 淋巴瘤; 化疗

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)10-1413-04

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 而淋巴瘤是中国常见的血液系统恶性肿瘤之一。近年来, 对乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface Antigen, HBsAg)阴性的淋巴瘤患者的研究发现, 该类患者在接受抗肿瘤药物治疗时, 可能出现 HBV 再激活, 从而严重影响患者的生存和预后。目前 HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的问题已得到广泛重视, 但对 HBsAg 阴性的淋巴瘤患者国内相关临床资料还比较缺乏。因此, 本文就 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的研究进展综述如下。

1 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的相关概念

1.1 常见血清学模式 HBV 感染恢复期(resolved HBV infection)即血清中 HBsAg 由阳性转为阴性, 并伴乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, Anti-HBc)出现的过程^[1-3]。其常见的血清学模式为 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性及乙型肝炎 e 抗体(hepatitis B e antibody, Anti-HBe)阴性或阳性, 是 HBsAg 阴性合并淋巴瘤的患者在接受化疗时出现 HBV 再激活的主要血清学类型。目前尚无 HBsAg、Anti-HBc 及 Anti-HBe 均阴性的患者出现 HBV 再激活的报道。因此, 本文所提及的 HBsAg 阴性个体即 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性及 Anti-HBe 阴性或阳性。

1.2 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活的定义 目前不同的指南对 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活的定义略有不同。美国肝脏病学会在 2009 年的慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)指南中提出 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性患者出现与 HBV 活动相关的活动性肝脏炎症坏死, 即 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活^[4]。日本学者建议将此定义为血清 HBsAg 转阳^[5]。而在中国淋巴瘤合并 HBV 感染的管理共识中定义为: 血清 HBsAg 转阳或血清 HBV DNA 由不可测变为可测^[6]。在不同的文献资料中

所采用的定义也不相同。Yeo 等^[7]采用的定义为血清 HBsAg 再现, 伴 HBV DNA 较基线水平升高 1 log IU/mL 以上。希腊的相关研究中定义如下: HBsAg 再现, 并在血清中可检出 HBV DNA^[8]。而中国的一项研究则将其定义为 HBV DNA 阳转, 或出现 HBsAg 的再现或滴度升高^[9]。

2 淋巴瘤患者 HBV 再激活的基础

2.1 病毒因素 普遍认为临床治愈的急性乙肝患者体内的 HBV DNA 可完全根除, 但越来越多的证据表明, 人体一旦感染了 HBV, HBV DNA 可能持续并长期存在于体内。在 Sugauchi 等^[10]研究中表明, 在临床恢复后的 HBV 感染者的肝细胞及外周血单核细胞中, HBV 可持续存在数十年, 并保持低水平的 HBV 复制状态。Kang 等^[11]采用实时 PCR 对 571 例 HBsAg 阴性/Anti-HBc 阳性个体的血清进行 HBV DNA 检测发现, 4.7%(27/571)的血清能检测到低水平的 HBV DNA。当这些个体受到免疫抑制时, 这可能成为 HBV 再活动的基础。在 HBsAg 阴性/Anti-HBc 阳性的患者体内, HBV DNA 不能被宿主完全根除, 而长期维持在低水平状态, 而宿主正常的免疫功能则是维持此种状态的重要因素。一旦这种平衡状态被打破, 则很有可能出现 HBV 再激活。

2.2 宿主免疫因素 淋巴瘤为血液系统恶性肿瘤之一, 其肿瘤本身会导致机体免疫功能下降, 而且长期、反复、联合化疗也会导致免疫系统功能调节受损, 尤其是利妥昔单抗及糖皮质激素的应用。利妥昔单抗是人鼠嵌合型单克隆抗 CD20 抗体, 可引起持久性的 B 细胞耗竭, 导致 B 细胞的免疫呈递功能丧失, 最终使正常的免疫调节功能下降^[7]。糖皮质激素为免疫抑制剂, 可抑制人体淋巴细胞 DNA 及蛋白的合成, 并可活化 HBV 的糖皮质激素应答元件, 使 HBV 再激活。此外, 各类抗肿瘤药物对肝脏功能有一定程度的损害作用。抗淋巴瘤药物间相