

酪氨酸激酶抑制剂致慢性髓系白血病患者 乙肝再激活1例并文献复习

赵攀, 谭竞, 魏锦



关键词: 乙型肝炎病毒; 再激活; 酪氨酸激酶抑制剂; 慢性髓系白血病

中图分类号: R733.72 文献标识码: D

0 引言

酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 作为一类针对酪氨酸激酶的分子靶向治疗药物, 已成为慢性髓系白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 患者药物治疗的首选。近年来出现了合并慢性HBV感染的CML患者接受TKI治疗后发生乙肝再激活的报道, 引起医疗工作者对该药物靶向外不良反应的关注。基于此, 本文通过报道1例CML患者在服用第一代TKI伊马替尼的过程中发生乙肝再激活的病例, 并复习近年来相关文献报道, 并初步探讨其发生机制及防治措施, 旨在提高医疗工作者对其的认识。

1 病例资料

男, 72岁, 2012年5月确诊CML (慢性期), BCR-ABL融合基因阳性 (P210)。既往慢性乙型病毒性肝炎病史20余年, 未曾治疗。入院查ALT、AST正常, HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性, HBV-DNA定量 $<10^3$ copies/ml, 腹部B型超声示肝脏形态正常, 脾大。给予患者口服伊马替尼400 mg/d治疗, 用药3月后获得主要分子生物学反应 (MMR), 6月后获得完全分子生物学反应 (CMR)。患者用药期间 (2012.5—2013.3) 每2月检测肝功能均正常。2013年4月, 患者开始出现乏力、腹胀、纳差、尿黄、肤色发黄, ALT 754 u/L, AST 961.9 u/L, TBIL 397.4 μ mol/L, 凝血功能示PT 52.6 s, 腹部B型超声示肝脏体积缩小, 胞膜欠光滑, 门静脉内径1.4 cm, 腹盆腔积液, HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性, HBV-DNA定量 9.25×10^5 copies/ml, HAV、HCV、HEV、CMV、

EBV病毒筛查均无现症感染证据。该患者出现的重症肝炎考虑为乙肝病毒再激活后导致的肝功能损害。立即停用伊马替尼, 加用恩替卡韦联合阿德福韦酯抗病毒治疗, 同时予保肝、退黄、输注新鲜血浆等支持治疗, 但患者肝功能损害病情进行性恶化, 3周后死亡。

2 讨论

慢性乙肝携带者接受免疫抑制治疗或化疗后出现HBV-DNA浓度上升为使用前的10倍以上, 或HBV-DNA绝对值 $>1 \times 10^9$ copies/ml, 或者HBV-DNA从阴性转为阳性被定义为乙肝再激活。本文报道的病例中, 肝功能损害的同时, 血清HBV-DNA水平较用药前上升超过百倍, 同时, 未发现其他可能导致急性肝功能损害的临床证据, 停用伊马替尼后, 虽然经过积极的保肝支持治疗, 其肝功能损害未能如常见的药物性肝炎般自行恢复。所以, 我们认为本例患者的肝功能损害与乙肝再激活有关。乙肝再激活有免疫抑制的过程, 而伊马替尼作为经典的肿瘤靶向药物是通过抑制肿瘤细胞过度活化的酪氨酸激酶活性而起到抗肿瘤效应, 其是否也有免疫抑制的效应呢? 除中性粒细胞之外, T细胞、B细胞、NK细胞、DC细胞以及巨噬细胞均需酪氨酸激酶参与细胞信号转导。而这些天然免疫及获得性免疫细胞均参与控制HBV病毒清除及肝脏免疫损伤。理论上, TKI会通过对这些细胞的信号转导的抑制起到免疫调节作用。有体外研究发现对伊马替尼以及其他TKI通过抑制Src家族激酶LCK活性而抑制T淋巴细胞的增殖和活化^[1], 此外, 还有研究发现伊马替尼对NK细胞、DC细胞的成熟和功能也有抑制作用^[2]。这些结果提示伊马替尼有可能也是一种免疫抑制剂。但是, 最近对长期服用伊马替尼的慢性髓系白血病患者免疫细胞数量及功能检测发现, 患者用药前后的骨髓外周血中T细胞、B细胞、DC的

收稿日期: 2014-02-12; 修回日期: 2014-03-07

基金项目: 四川省教育厅重点项目 (13ZA0233)

作者单位: 637000 南充, 川北医学院附属医院血液科

通信作者: 谭竞, E-mail: hemodoc@gmail.com

作者简介: 赵攀 (1985-), 男, 硕士, 助教, 主要从事血液病的基础与临床研究

活化不受用药的影响^[3]。体内与体外实验结果的不一致可能与体外培养缺乏药物的清除机制、免疫细胞接受伊马替尼作用的时间不同有关。同时可能与伊马替尼仅对记忆细胞毒性T淋巴细胞有抑制作用,而对未致敏的T淋巴细胞没有影响^[4-5]有关。此外,伊马替尼的免疫增强效应也被一些研究所证实:接受伊马替尼治疗后获得缓解的患者可以产生抗肿瘤的CD4 T淋巴细胞^[6]以及抗肿瘤的B淋巴细胞及其抗体^[7]。但目前尚缺乏伊马替尼或其他TKI对乙肝免疫细胞的研究,所以TKI如何导致乙肝再激活以及如何导致激活后的肝脏损伤还有待进一步研究。

尽管机制还不清楚,但是从已经报道的文献及病例看,TKI导致乙肝再激活是客观存在的。我们检索了国内外文献报道的CML患者在使用TKI过程中发生乙肝再激活的病例^[8-13],见表1。有以下特点:(1)男性患者占绝大多数,占90%,均为中老年人;(2)治疗前均为HBV携带者;(3)从服用TKI到发生乙肝再激活时间长短不一,从3月到53月不等,中位时间为13月;(4)除1例未达细胞遗传学或分子生物学缓解、2例未提及外,其余7例患者在发生乙肝再激活时,CML本病均至少达到PCyR或MMR;(5)再激活发生后,是否

停用TKI与患者疾病转归无明显相关性(4例未停药者均取得良好预后,而6例停药者3例死亡)。化疗后乙肝病毒再激活的研究已经开展了几十年,男性、高HBV-DNA载量、低龄、化疗前高HBV-DNA载量、HBeAg阳性是目前普遍认同的再激活危险因素^[14],而在上述CML发生乙肝再激活的患者中男性占绝大多数,这与上述结果相似。但从年龄分布来看,上述10例患者多以中老年人为主,中位年龄51.2岁,与低龄好发不相符,可能与CML好发于中老年人有关。与化疗后发生乙肝再激活相似,从TKI用药到发生乙肝再激活时间长短不一,但70%患者在慢粒获得缓解后出现肝脏损害。基于有研究证实使用伊马替尼获缓解后其T、B淋巴细胞的抗肿瘤效应会增强^[6-7],可能是由于参与乙肝病毒免疫清除的免疫细胞活性亦增强进而导致患者肝脏损害。对接受化疗的患者目前已经有成熟的乙肝再激活的防治方案^[15],而对接受TKI的患者,其乙肝再激活的防治措施还没有指南或共识达成。就目前仅有的临床病例资料,结合目前关于化疗致乙肝再激活的防治经验,提出如下几点设想:(1)对于接受酪氨酸激酶抑制剂治疗的CML患者,用药前需常规进行乙肝两对半的筛查。(2)有学者提出对所有HBsAg阳性的CML患

表1 CML患者接受酪氨酸激酶抑制剂发生乙肝再激活患者临床特点

Table1 Clinical characteristics of hepatitis B reactivation induced by tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia

Cases	Gender /Age	HBV serological markers before imatinib treatment	HBV DNA level before imatinib treatment (copies/mL)	TKI	Time from imatinib treatment to reactivation	Therapeutic response after reactivation	HBV DNA level after reactivation (copies/mL)	Maximum level of ALT(U/L)	Outcome
1 ^[8]	M/54	HBsAg+ HBeAb+ HBcAb+	No mention	Imatinib	6 months	PCyR	>2×10 ⁴	1574	Death
2 ^[9]	M/45	HBsAg+ HBeAg+ HBsAg- HBeAg-	3.09×10 ⁵	Imatinib	5 months	No mention	>1×10 ⁸	4193	Death
3 ^[10]	M/48	HBsAg+ HBeAg-	<2×10 ³	Imatinib	9 months	CMR	>1×10 ⁸	>500	Survival (LT)
4 ^[11]	M/49	No mention	No mention	Imatinib	12 months	No mention	4.6×10 ⁶	No mention	Survival (LT)
5 ^[12]	M/40	HBsAg+ HBeAb+ HBcAb+	<1×10 ³	Imatinib	6 months	MMR	2.86×10 ⁵	1011	Survival
6 ^[12]	M/44	HBsAg+ HBeAb+ HBcAb+	<1×10 ³	Imatinib	22 months	MMR	3.26×10 ⁷	511	Survival
7 ^[13]	M/43	HBsAg+ HBeAg+	No mention	Imatinib	6 months	MMR	2.29×10 ⁸	1086	Survival
8 ^[13]	M/67	HBsAg+ HBeAg+	No mention	Imatinib	53 months	CCyR	1.22×10 ⁷	374	Survival
9 ^[13]	F/50	HBsAg+ HBeAg-	No mention	Nilotinib	3 months	<MMR	2.71×10 ⁷	592	Survival
10 (this paper)	M/72	HBsAg+ HBeAb+ HBcAb+	<1×10 ³	Imatinib	8 months	MMR	9.25×10 ⁵	754	Death

Notes: M: male; F: female; PCyR: partial cytogenetic response; CCyR: complete cytogenetic response; CMR: complete molecular response; MMR: complete molecular response; LT: liver transplantation

者在使用伊马替尼治疗过程中行预防性抗病毒治疗^[12]，但TKI致乙肝再激活的发生率较传统化疗及生物制剂低，对所有HBV慢性感染的CML患者行预防性抗病毒治疗的成本效益比需要更多研究来阐明。鉴于乙肝再激活后可能发生致死性的爆发性肝炎、肝衰竭，建议对高危的患者^[16]（用药前高HBV-DNA载量、HBeAg阳性、需联合化疗）行预防性抗病毒治疗，没有进行预防性抗病毒治疗的患者，则需要密切监测。（3）对于已经发生乙肝再激活的患者，需及时加用抗病毒药物；对于爆发性肝炎、肝衰竭患者，若条件允许，应积极行肝移植手术。

总之，存在乙肝病毒慢性感染的患者在接受酪氨酸激酶抑制剂后有发生乙肝病毒再激活的可能，当对其发病机制、高危因素等方面进行探讨，采取防治措施。

参考文献：

- [1] Seggewiss R, Loré K, Greiner E, *et al.* Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner[J]. *Blood*, 2005, 105(6): 2473-9.
- [2] Olivieri J, Coluzzi S, Attolico I, *et al.* Tyrosin kinase inhibitors in chronic graft versus host disease: from bench to bedside[J]. *Scientific World Journal*, 2011, 11: 1908-31.
- [3] Hayashi Y, Nakamae H, Katayama T, *et al.* Different immunoprofiles in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, nilotinib or dasatinib[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(6): 1084-9.
- [4] Sinai P, Berg RE, Haynie JM, *et al.* Imatinib mesylate inhibits antigen-specific memory CD8 T cell responses *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2007, 178(4): 2028-37.
- [5] Mumprecht S, Matter M, Pavelic V, *et al.* Imatinib mesylate selectively impairs expansion of memory cytotoxic T cells without affecting the control of primary viral infections[J]. *Blood*, 2006, 108(10): 3406-13.
- [6] Chen CI, Maecker HT, Lee PP. Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment[J]. *Blood*, 2008, 111(11): 5342-9.
- [7] Catellani S, Pierri I, Gobbi M, *et al.* Imatinib treatment induces CD5⁺ B lymphocytes and IgM natural antibodies with anti-leukemic reactivity in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *PloS One*, 2011, 6(4): e18925.
- [8] Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, *et al.* Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(1): 155-7.
- [9] Thia TJ, Tan HH, Chuah TH, *et al.* Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection[J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(3): e86-9.
- [10] Kang BW, Lee SJ, Moon JH, *et al.* Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(3): 383-7.
- [11] Kim SG, Chun JM, Jin R, *et al.* Living donor liver transplantation for acute hepatic failure caused by reactivation of hepatitis B virus infection after chemotherapy for hematologic malignancy: case reports[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(3): 843-5.
- [12] Wang YD, Cui GH, You Y, *et al.* Reactivation of chronic hepatitis B infection related to imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia: two cases report and literatures review[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2012, 33(9): 743-6. [王雅丹, 崔国惠, 游泳, 等. 伊马替尼治疗慢性髓性白血病引起乙型肝炎病毒再激活二例报道并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9): 743-6.]
- [13] Lai GM, Yan SL, Chang CS, *et al.* Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(8): 1318-21.
- [14] Yeo W, Chan PK, Zhong S, *et al.* Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. *J Med Virol*, 2000, 62(3): 299-307.
- [15] Committee of experts on antiviral therapy of chronic hepatitis B. Experts consensus on antiviral therapy of chronic hepatitis B[J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Gan Ran Bing Za Zhi(Dian Zi Ban)*, 2010, 4(1): 82-91. [慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2010, 4(1): 82-91.]
- [16] Tan J, Zhou J, Zhao P, *et al.* Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(8): 1169-75.

[编辑：邱颖慧；校对：安凤]