

海岛地区合并 HBV 感染的非霍奇金淋巴瘤临床研究

竺枫¹ 王宏强¹ 杨序春¹

【摘要】 目的:探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)与乙肝病毒(HBV)感染的相关性,以及合并 HBV 感染 NHL 的临床特征。方法:收集初诊 NHL 312 例,采用 ELISA 法检测 HBV 感染状态,并分析 HBsAg 阳性组和 HBsAg 阴性组的临床特征和治疗结果。结果:NHL 患者 HBsAg 阳性率明显高于同期住院治疗的肿瘤患者(排除肝癌),临床特征中性别、年龄与乙肝感染相关性不大,不同病理类型中以弥漫大 B 细胞淋巴瘤 HBsAg 阳性率最高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HBsAg 阳性组分期晚,治疗后有效率低,中位生存时间短,与 HBsAg 阴性组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:HBV 与 NHL 发病有一定的相关性,合并 HBV 感染的 NHL 预后较差。

【关键词】 海岛地区;非霍奇金淋巴瘤;乙肝病毒

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.012

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

Clinical study of non-Hodgkin's lymphoma with HBV infection in island area

ZHU Feng WANG Hongqiang YANG Xuchun

(Department of Hematology, Zhoushan Hospital, Zhoushan, 316000, China)

Corresponding author: YANG Xuchun, E-mail: yangblood@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and hepatitis B virus (HBV) infection and the clinical features of NHL complicated with HBV infection. **Method:** A total of 312 cases of newly diagnosed NHL were enrolled. The infection status of HBV was detected by ELISA. The clinical characteristics and treatment results of HBsAg positive group and HBsAg negative group were analyzed. **Result:** The positive rate of HBsAg in NHL patients was significantly higher than in patients with other tumors in the same period of hospitalization (excluding hepatocellular carcinoma). There was no significant correlation among gender, age and hepatitis B infection. Diffuse large B-cell lymphoma had the highest positive rate among different types of NHL patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The patients in HBsAg positive group showed a late stage, a low effective rate and a short median survival time after treatment. There was significant difference between HBsAg positive group and HBsAg negative group ($P < 0.05$). **Conclusion:** There is an unequivocal correlation between HBV infection and NHL pathogenesis. The prognosis of NHL with HBV infection is poor.

Key words island area; non-Hodgkin's lymphoma; hepatitis B virus

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是起源于淋巴组织的恶性肿瘤,约占人类恶性肿瘤的5%,不同病理类型的淋巴瘤,其恶性程度、治疗、预后有很大的差别^[1]。越来越多的研究报告显示,NHL患者中乙肝病毒(HBV)感染率高于正常人群和其他肿瘤患者。目前有文献报道我国东部海岛地区为乙肝高流行区^[2],但对于淋巴瘤报道不多。因此,为进一步明确 NHL 和乙肝的相关性,本研究对于海岛地区 NHL 患者合并 HBV 感染的发病率、临床基本特征、患者生存率和预后等进行分析,以指导临床合理治疗,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2007-01—2018-01 在我院收治的 NHL

患者 312 例,男 218 例,女 94 例;年龄 16~88 岁,中位年龄 61 岁;病理类型包括 B 细胞 NHL(B-NHL)280 例,T 细胞 NHL(T-NHL)32 例。所有 NHL 患者的诊断均经病理组织学确诊并分型,诊断、分型、分期均依据 2001 年 WHO 及 Ann Arbor 制定的诊断标准。同时随机抽取同期在我院住院的肿瘤患者(排除肝癌)300 例。

1.2 实验室检查

所有患者在确诊后采用 ELISA 方法检测 HBV 感染状态,包括 HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBeAg、HBeAb,对于 HBsAg 阳性患者行 HBV-DNA 检测。对于 HBV 感染的患者在每个化疗前,测定 HBV-DNA 拷贝数。所有患者在确诊后同时行 HAV、HCV、HIV 检测,以排除其他病毒感染的可能。化疗期间进行谷丙转氨酶、谷草转氨酶肝功能指标的检测。

¹舟山医院血液科(浙江舟山,316000)

通信作者:杨序春,E-mail:yangblood@163.com

1.3 疗效判定

312例患者中有23例因故未能接受化疗,其余289例均接受CHOP±R等方案化疗。HBsAg阳性者化疗前给予拉米夫定/恩替卡韦抗病毒治疗。化疗后每疗程复查浅表淋巴结B超,每3个疗程复查CT,参考WHO疗效标准,对NHL患者给予疗效判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定和进展,以(CR+PR)为有效。

1.4 统计学处理

本研究所有数据均采用SPSS18.0软件进行统计学分析。计数资料(%)采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV感染率

本研究中共有NHL患者312例,其中HBsAg阳性者65例(阳性率20.8%),65例HBsAg阳性者中HBV-DNA阳性者18例(阳性率为27.7%)。280例B-NHL患者中HBsAg阳性者62例(阳性率22.1%),32例T-NHL患者中HBsAg阳性者3例(阳性率9.4%),高于同期在我院治疗的肿瘤患者(排除肝癌)(7.7%)。NHL和B-NHL HBV感染率均高于其他肿瘤,差异有统计学意义($P < 0.05$),而T-NHL与其他肿瘤比较差异无统计学意义($P = 0.732$)。

2.2 不同性别、年龄、分期、病理类型与HBV感染的相关性比较

本研究NHL患者共有男性218例,HBsAg阳性者48例(阳性率22.0%);女性94例,HBsAg阳性者17例(阳性率18.1%)。不同性别HBsAg阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中小于60岁NHL患者234例,HBsAg阳性者51例(阳性率21.8%);大于60岁NHL患者78例,HBsAg阳性者14例(阳性率17.9%)。不同年龄HBsAg阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。分期为I~II期者89例,其中HBsAg阳性者12例(阳性率13.5%);分期为III~IV期者223例,HBsAg阳性者53例(阳性率23.8%)。不同分期HBsAg阳性率比较,差异有统计学意义($P = 0.043$)。312例NHL患者中弥漫大B细胞淋巴瘤共计223例,HBsAg阳性者57例(阳性率25.6%);其他类型淋巴瘤89例,HBsAg阳性者8例(阳性率9.0%)。弥漫大B细胞淋巴瘤与其他类型淋巴瘤比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

2.3 治疗效果与HBV感染相关性比较

本研究中共有289例患者接受不同方案的化疗,3个疗程后根据影像学检查对患者进行疗效判定,有效(CR+PR)202例,其中HBsAg阳性者治疗有效(CR+PR)19例(有效率34.5%,19/55),

HBsAg阴性者治疗有效(CR+PR)183例(有效率78.2%,183/234)。HBsAg阳性者与HBsAg阴性者治疗有效率比较,差异有统计学意义($P = 0.00$)。

表1 HBV感染与淋巴瘤临床特征相关性比较

临床特征	例数	HBsAg 阳性/例	HBsAg 阴性/例	P值
性别				
男	218	48	170	0.433
女	94	17	77	
年龄				
小于60岁	234	51	183	0.469
大于60岁	78	14	64	
分期				
I~II期	89	12	77	0.043
III~IV期	223	53	170	
病理类型				
弥漫大B细胞型	223	57	166	0.030
滤泡型	40	3	37	
套细胞型	17	2	15	
T细胞型	32	3	29	

2.4 生存时间与HBV感染相关性比较

本研究从患者确诊后随访,随访终止时间为患者死亡或至2018年7月1日,中位随访时间为2~116个月,根据HBsAg阳性与否分为2组,绘制生存曲线。其中HBsAg阳性组中位生存时间为13个月,HBsAg阴性组中位生存时间为17个月,两者生存曲线比较差异有统计学意义($P = 0.000$),见图1。

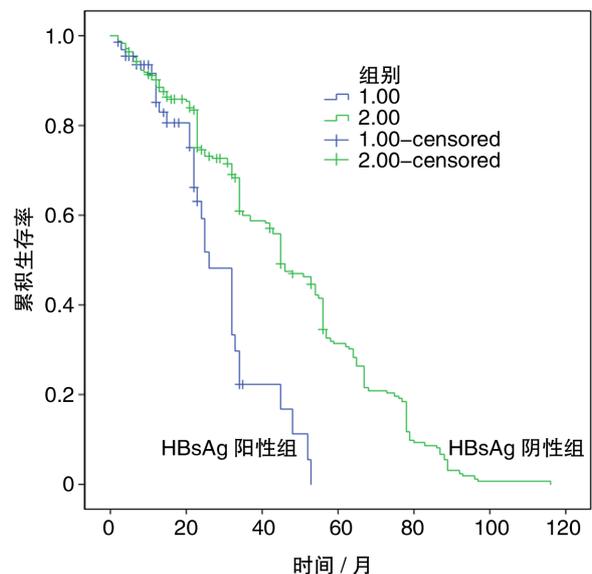


图1 HBsAg阳性与阴性组生存曲线比较

3 讨论

本研究深入分析了NHL和HBV感染的相关

性以及相关的临床指标。结果发现 NHL 中 HBV 感染率明显高于其他类型肿瘤。并且发现淋巴瘤分期越晚,其 HBV 感染率越高。经过相同的化疗方案,HBV 感染患者的预后明显较差。

淋巴瘤的发病机制目前尚未明确。有研究提示,微生物感染是重要的危险因素之一。例如 EB 病毒、人类 T 细胞白血病病毒、幽门螺杆菌均与淋巴瘤的发病相关。2006 年全国乙肝流行病学调查 HBV 感染率为 7.18%^[3],近期文献报道的海岛地区人群 HBV 感染率为 10.4%^[2],本研究 NHL 中 HBsAg 阳性率为 20.8%,高于同期住院肿瘤患者,亦高于普通人群,与近期文献报道一致^[4-5],提示 HBV 对于 NHL 尤其是 B-NHL 的发生、发展有一定的相关性。在韩国有一项大型的前瞻性研究,在入组的 603 585 例韩国人群,经过长时间的随访发现,HBsAg 阳性者淋巴瘤的发生率明显高于 HBsAg 阴性者^[6]。这项研究结果和我们的结论相似。因此,我们推测 HBV 对于淋巴瘤的发生有一定的相关性作用,但其具体机制目前尚不明确。

乙肝与淋巴瘤临床指标的关系国内有较多的报道。高坤莉等(2018)研究发现,将感染 HBV 的 NHL 患者按照不同的年龄分类,结果发现 30~59 岁 NHL 患者的 HBsAg 阳性率高,15~19 岁、40~49 岁 NHL 患者的 HBcAb 阳性率高。本研究与该结果有差异,可能与年龄分组有关,细化年龄分组也许能得到一致的结论。从病理类型看,HBV 患者 HBsAg 阳性率,B-NHL 多于 T-NHL,两者之间 HBeAg、HBcAb 发生率差异无统计学。刘卫平等(2009)研究发现,B-NHL 中 HBV 感染率明显高于实体肿瘤,特别是弥漫大 B 细胞淋巴瘤 HBV 的感染率更高。

本研究中进一步分析比较 HBsAg 阳性和 HBsAg 阴性 NHL 患者的其他临床指标。结果显示,两者在性别和年龄上并无差异($P>0.05$),但分期、病理分型、治疗疗效及生存时间均有显著差异。既往已有多项临床研究指出,HBsAg 阳性 NHL 患者有独特的临床表现,包括分期晚、进展快^[7-8],本研究与既往已发表文献报道相符,但本研究中 HBsAg 阳性患者有效率低于文献报道,分析原因与利妥昔单抗较少应用有关。在本研究中发现,弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 HBsAg 阳性者比例远远高于其他类型的淋巴瘤,而国外有研究报道 HBsAg 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中 HCDR3、KCDR3、LCDR3 和 HBV 相关抗原的特异性抗体序列呈高度同源性^[7],提示 HBV 抗原刺激可能与弥漫大 B 细胞淋巴瘤的发生、发展相关。

NHL 首选治疗为化疗,RCHOP 方案为弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗的金标准^[9],而化疗方案包含的细胞毒药物、激素、利妥昔单抗均可能导致肝功

能损害,而对于 HBsAg 阳性者还面临乙肝病毒再激活的风险^[10]。鉴于 HBsAg 阴性和阳性患者在疗效和生存时间上差异明显,2013 年《中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识》上建议在所有接受免疫抑制治疗或化疗的患者进行 HBsAg 筛查,目前所有指南均推荐化疗前对 HBsAg 阳性患者采取预防性抗病毒治疗。本研究结果显示,乙肝抗原的阳性率越高,其治疗效果越差,这可能与患者化疗后肝脏损害有关。

综上所述,NHL 患者中 HBsAg 阳性率明显高于其他肿瘤患者。对于 NHL 患者,尤其是 B-NHL 患者,在治疗前检测乙肝相关抗原,HBV-DNA 具有重要的临床意义。在化疗期间监测肝功能及 HBV-DNA 拷贝数,对于制定化疗方案,评估化疗效果及判断预后均有一定的意义。

参考文献

- [1] 陈洁,王健民,杨建民,等.不同细胞类型非霍奇金淋巴瘤患者合并 HBV 感染的临床评价[J].临床血液学杂志,2014,27(9):760-765.
- [2] 陈平.实施乙型肝炎疫苗免疫 20 年后中国东南部海岛地区乙肝血清和分子流行病学研究[D].杭州:浙江大学,2013.
- [3] 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, 27:6550-6557.
- [4] Wang C, Xia B, Ning Q, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma in China[J]. Ann Hematol, 2018, 97:453-457.
- [5] 雷雯,董丽华,张利娟,等.非霍奇金淋巴瘤与乙型肝炎病毒感染关系[J].临床血液学杂志,2015,28(1):44-46.
- [6] Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study[J]. Lanet Oncol, 2010, 11:827-834.
- [7] Deng L, Song Y, Yong KH, et al. Hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: unique clinical features, poor outcome, and hepatitis B surface antigen-driven origin [J]. Oncotarget, 2015, 6: 25061-25073.
- [8] Vladareanu AM, Ciufu C, Neagu AM, et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders: preliminary results[J]. Med Life, 2010, 3:320-329.
- [9] 顾建友,沈建平.初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗进展[J].临床血液学杂志,2018,31(11):873-878.
- [10] Ozoya OO, Sokol L, Dalia S. Hepatitis B reactivation with novel agents in non-Hodgkin's lymphoma and prevention strategies[J]. J Clin Transl Hepatol, 2016, 4:143-150.

(收稿日期:2018-11-22)