恶性淋巴瘤 EPOCH 化疗后乙肝病毒再激活状态及临床意义

贺冠强[1]　郭敏[1]　索晓慧[1]　刘洪峰[1]

［摘要］ **目的**：探究恶性淋巴瘤 EPOCH 方案化疗后乙肝病毒（HBV）再激活状态及临床意义。**方法**：选取 2013-01—2018-01 收治的恶性淋巴瘤合并 HBV 感染的患者 45 例为研究对象，进行 EPOCH 方案化疗，化疗结束后 1 个月进行疗效评估，其中完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）的患者纳入预后良好组，疾病进展（PD）纳入预后不良组。对比 2 组患者化疗前后肝功能指标、HBV 血清标记物含量的变化情况。**结果**：45 例患者化疗后，1 个月内效果评估，结果分别为 4 例 CR，9 例 PR，13 例 SD，19 例 PD；其中预后良好组 26 例（57.78%），预后不良组 19 例（42.22%）。2 组患者化疗前的天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBIL）肝功能指标及乙肝表面抗原（HBsAg）、HBV-DNA、抗-HBc 水平等 HBV 血清学指标比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）；2 组患者化疗后的 AST、ALT、TBIL、HBsAg、HBV DNA、抗-HBc 水平较化疗前均有所升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。预后不良组化疗后的 AST、ALT、TBIL、HBsAg、HBV- DNA、抗-HBc 水平指标均高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**：EPOCH 化疗方案会诱导合并 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者的 HBV 再激活，导致肝功能、HBV 血清标记物含量水平升高，升高程度越明显，预后越差。

［关键词］ 恶性淋巴瘤；EPOCH；乙肝病毒；再激活
doi：10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.12.002
［中图分类号］ R733.4　　［文献标志码］ A

Reactivation of HBV after EPOCH chemotherapy in patients with malignant lymphoma and its clinical significance

HE Guanqiang　GUO Min　SUO Xiaohui　LIU Hongfeng
(Department of Hematology, Central Hospital of Handan, Handan, 056001, China)

Abstract　Objective: To investigate the status of hepatitis B virus (HBV) reactivation after EPOCH chemotherapy in malignant lymphoma and its clinical significance. **Method**: Forty-five patients with malignant lymphoma complicated with HBV infection admitted to our hospital from January 2013 to January 2018 were selected as the study subjects. EPOCH chemotherapy was carried out and the curative effect was evaluated one month after the end of chemotherapy. The patients with complete remission (CR), partial remission (PR), and stable disease (SD) were included in the group with good prognosis, and disease progression (PD) was included in the group with poor prognosis. The changes of liver function indexes and HBV serum markers before and after chemotherapy were compared between the two groups. **Result**: After one month of chemotherapy, the effect of 45 patients was evaluated. The results were 4 cases of CR, 9 cases of PR, 13 cases of SD and 19 cases of PD. Among them, 26 cases had good prognosis, accounting for 57.78%; 19 cases had poor prognosis, accounting for 42.22%. There was no significant difference in liver function indexes AST, ALT, TBIL and HBsAg, HBV DNA, anti-HBc serological index between the two groups before chemotherapy ($P>0.05$); the levels of AST, ALT, TBIL, HBsAg, HBV DNA and anti-HBc in the two groups after chemotherapy were higher than those before chemotherapy ($P<0.05$). The levels of AST, ALT, TBIL, HBsAg, HBV DNA and anti-HBc in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). **Conclusion**: EPOCH chemotherapy regimen could induce HBV reactivation in malignant lymphoma patients with HBV infection, leading to the increase of AST, ALT, TBIL, HBsAg, HBV DNA, anti-HBc levels, the more obvious the increase, the worse the prognosis. During the course of chemotherapy, it is necessary to closely monitor the liver function and the reactivation of HBV. If necessary, antiviral therapy should be carried out before chemotherapy, so as to reduce the liver damage and improve the prognosis of patients.

Key words　malignant lymphoma; EPOCH; hepatitis B virus; reactivation

恶性淋巴瘤是一类常见的恶性肿瘤，其发病率逐年升高[1]。中国普通人群乙肝表面抗原（HBsAg）阳性率为 9.09%，淋巴瘤患者 HBsAg 阳性率远高于普通人群，达到 30.2%，提示乙型肝炎病毒（HBV）感染可能参与恶性淋巴瘤的发生发展[2]。目前，治疗恶性淋巴瘤的最为常用方法为 EPOCH 化疗方案（依托泊苷，泼尼松，长春新碱，环磷酰胺和阿霉素）。但有研究发现 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者接受 EPOCH 治疗的病死率可达 4%～

[1] 邯郸市中心医院血液内科一病区（河北邯郸，056001）

41%，可能与该方案中含有大量免疫抑制剂和糖皮质激素类药物有关，导致机体内 HBV 激活影响治疗效果。目前，对于恶性淋巴瘤患者 EPOCH 化疗后的 HBV 再激活状态的相关报道较少。因此，本研究分析了合并 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者在接受 EPOCH 化疗后 HBV 再激活状态，为提高合并 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者的诊疗提供数据参考。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取于 2013-01—2018-01 我院收治的恶性淋巴瘤患者作为研究对象。纳入标准：①符合《中国恶性淋巴瘤诊疗规范》中恶性淋巴瘤的诊断标准[5]；②合并 HBV 感染；③治疗前未接受恶性淋巴瘤相关化疗；④临床资料完整，且随访资料完整（具有使用 EPOCH 化疗方案的指征；化疗前患者的 HBsAg 呈阳性，HBV-DNA 值均低于检测上限）。排除标准：①严重心、肝、肾功能异常；②有严重的精神异常者；③合并严重的基础性疾病者（合并其他肿瘤者；有免疫系统疾病，需长期服用激素治疗者；有血液系统疾病者）。符合纳入标准和排除标准的患者共 45 例。

1.2 方法

1.2.1 EPOCH 化疗方案 所有入组的患者均采用 EPOCH 化疗方案进行治疗[3]，其中 EPOCH 化疗方案包括的药物有依托泊苷＋长春新碱＋环磷酰胺＋柔红霉素＋泼尼松。方案具体操作如下：①第 1～4 天，96 h 连续静脉滴注依托泊苷、长春新碱、阿霉素；②第 5 天静脉滴注环磷酰胺；③第 1～5 天口服泼尼松。第 21 天进行下一次给药，共给药 6～8 周期。

1.2.2 相关指标检测 化疗前后均对所有入组患者进行肝功能、乙肝病毒标记物常规测定。其中肝功能指标主要包括天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBIL）；乙肝病毒血清标记物主要包括乙肝表面抗原（HBsAg）、乙肝病毒基因（HBV-DNA）、抗-HBc。

1.3 分组

化疗结束后，1 个月内进行疗效评估，评估标准为[6]：①完全缓解（CR）：患者淋巴结肿大现象完全消失，各项相关检查结果趋于或接近正常。②部分缓解（PR）：患者淋巴结肿大现象完全消失，除骨髓检查阳性外，其余各项相关检查结果趋于或接近正常。③疾病稳定（SD）：患者淋巴结肿大现象缩小超过 50%，各项相关检查结果趋于或接近正常。④疾病进展（PD）：其他系统或脏器出现新病种。其中 CR＋PR＋SD 的患者纳入预后良好组，PD 纳入预后不良组。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 22.0 进行统计分析处理，其中计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，进行正态性检验，符合正态分布采用 t 检验分析，不符合正态分布采用秩和检验分析。计数资料采用%表示，采用 χ^2 检验分析。检验水准 $\alpha=0.05$，其中以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料的比较

45 例患者化疗后，1 个月内效果评估结果分别为 4 例 CR，9 例 PR，13 例 SD，19 例 PD；其中预后良好组 26 例（57.78%）；预后不良组 19 例（42.22%）。2 组年龄、性别等基线资料对比，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	性别/例		年龄/岁
		男	女	
预后良好组	26	15	11	42.34±6.82
预后不良组	19	12	7	43.93±6.24
统计值		$\chi^2=0.137$		$t=0.653$
P		0.712		0.325

2.2 2 组患者化疗前后肝功能指标的比较

2 组患者化疗前的 AST、ALT、TBIL 肝功能指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），化疗后的 AST、ALT、TBIL 较化疗前均有所升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。预后不良组化疗后的 AST、ALT、TBIL 指标均高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 2 组患者化疗前后肝功能指标的比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	AST/(U·L^{-1})		ALT/(U·L^{-1})		TBIL/(μmol·L^{-1})	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
预后良好组	26	33.72±6.17	102.38±23.66[1)]	35.36±6.16	99.83±25.73[1)]	25.24±5.18	36.23±6.68[1)]
预后不良组	19	33.26±6.83	136.27±24.84[1)]	35.77±5.93	128.39±27.82[1)]	25.74±6.04	48.96±8.92[1)]
t		0.324	2.362	0.246	2.241	0.226	2.632
P		0.419	0.023	0.522	0.031	0.552	0.018

与化疗前比较，[1)] $P<0.05$。

2.3　预后良好组和预后不良组患者 HBV 血清标记物水平的比较

2 组患者化疗前的 HBV 血清标记物 HBsAg、HBV-DNA、抗-HBc 水平对比，差异无统计学意义（$P>0.05$），2 组患者化疗后 HBsAg、HBV-DNA、抗-HBc 水平较化疗前均有所升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。化疗后预后不良组患者 HBsAg、HBV-DNA、抗-HBc 水平均高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　2 组患者 HBV 血清标记物水平的比较　lg，$\bar{x}\pm s$

组别	例数	HBsAg/(IU·ml^{-1})		HBV-DNA/(拷贝·ml^{-1})		抗-HBc/(IU·ml^{-1})	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
预后良好组	26	2.13±0.52	3.42±0.64[1)]	1.13±0.47	3.26±0.67[1)]	3.72±0.89	4.36±0.73[1)]
预后不良组	19	2.25±0.73	3.97±0.6[1)]	1.11±0.36	3.92±0.48[1)]	3.73±0.83	5.38±0.68[1)]
t		0.521	2.346	0.263	2.264	0.192	2.341
P		0.313	0.026	0.502	0.033	0.613	0.028

与化疗前比较，[1)] $P<0.05$；lg 表示是 10 为底的 log 值。

3　讨论

恶性淋巴瘤是一类常见的恶性肿瘤，其发病率逐年升高，且病原菌感染、遗传因素、病毒感染、化学药品、放射线、免疫状态等诸因素均被证实与恶性淋巴瘤的发生有关[7-11]。有数据显示 HBV 感染患者发生恶性淋巴瘤的风险远高于普通人群，且化疗效果也会大打折扣，可能与化疗过程中导致 HBV 再激活有关[2]。了解合并 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者的 HBV 再激活状态，有助于更好地制定干预方案，从而降低患者发生严重肝功能损害，甚至出现肝衰竭而引发死亡风险。所以预后不良组的肝功能指标及 HBV 血清学指标均高于预后良好组（$P<0.05$）。

本研究发现化疗后患者的肝功能及 HBV 血清学指标均高于化疗前（$P<0.05$），分析其原因有：①本研究采用的 EPOCH 化疗方案，含有免疫抑制剂和糖皮质激素类药物，会对机体的免疫反应产生抑制作用，进而使得机体内的 HBV 激活，表现出 HBV 血清学指标的上调[11-12]。②化疗所使用的药物具有一定的细胞损伤作用，而细胞损伤作用往往缺乏选择性，在杀伤肿瘤细胞过程中也会杀伤机体的免疫细胞，导致机体的免疫力下降，也会诱导体内 HBV 病毒的激活[13]。③化疗前，部分患者可能已经存在 HBV 病毒激活现象，但由于 HBV 病毒载量仍处于较低水平，而未表现出临床症状，或部分早期症状被主观认定来源于恶性淋巴瘤本身[14]。当这些免疫抑制作用或肝细胞损伤作用越重，往往会使得患者化疗结束后的免疫水平处于较低水平，肝脏功能损伤较为严重的状态，从而影响预后。本研究发现预后不良组的患者的肝功能指标及 HBV 血清学指标往往高于预后良好组（$P<0.05$）。

临床实践中发现恶性淋巴瘤患者化疗过程中出现 HBV 再激活往往是分为 2 个阶段，每个化疗周期前 5 d 给药，此时机体的免疫系统处于抑制状态，HBV 可在体内进行大量复制，导致更多的肝细胞受损；第 6 天停药，机体免疫系统功能又逐渐得到了恢复，免疫活性细胞会攻击被 HBV 感染的肝细胞，引起强烈的免疫介导反应，引起肝脏功能出现不同程度的损害[15]，严重者甚至诱发肝衰竭、死亡等不良后果。在化疗过程中，HBV 再激活致乙型肝炎的早期症状（腹胀、上腹不适或疼痛、呕吐、恶心、食欲不振或低热）会被疾病本身或化疗药物不良反应所带来巨大的痛苦所掩盖，临床上也常忽略这一点。一旦患者出现严重的黄疸、腹腔积液甚至肝功能衰竭，不得不中断化疗。因此，化疗前需严格评估合并乙型肝炎感染的恶性淋巴瘤患者是否符合 EPOCH 化疗，必要时，在免疫抑制剂及化学治疗药物前 1 周开始应用抗病毒治疗，使得机体的 HBV 处于低水平状态。化疗过程中需密切监测患者的肝功能及乙肝病毒再激活状态[16]，化疗结束后仍需要进行定期的随访，及时发现并预防患者出现更严重的肝损伤，延长生存期。

综上所述，EPOCH 化疗方案会诱导合并 HBV 感染的恶性淋巴瘤患者的 HBV 再激活，导致 AST、ALT、TBIL、HBsAg、HBV-DNA、抗-HBc 水平指标升高，升高程度越明显，预后越差。化疗过程中需密切监测患者的肝功能及 HBV 再激活状态，必要时化疗前进行抗病毒治疗，以降低患者肝脏损伤，改善患者的预后。

参考文献

[1]　高天晓，李志铭，姜文奇. 2018 年恶性淋巴瘤综合治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2019，5(1)：24－26.

[2]　王琳，谢贤和，陈岩菊，等. 中国人群恶性淋巴瘤发病危险因素的 Meta 分析[J]. 实用肿瘤杂志，2010，25(4)：477－480.

[3]　Fabrizio M，Enea S，Alfonso M，et al. The association

of hepatitis Bvirus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma-a review[J]. Am J Blood Res, 2012, 2:18－28.

[4] 赵莹,王巍,林秀强,等. HBsAg(－)伴 HBcAb(＋)淋巴瘤患者免疫化疗后肝炎病毒再激活临床观察[J]. 中国癌症杂志,2012,22(4):312－313.

[5] 石远凯,孙燕,刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2015,(2):148－158.

[6] 叶煌阳,吕晓君,张映红,等. 利妥昔单抗对恶性淋巴瘤患者血清 hepcidin、sCD40 L、PDGF-BB 与 LDH 水平的影响[J]. 生化药物杂志,2015,35(9):136－137,140.

[7] 吴萍,李萍,王慧丽,等. 血清乳酸脱氢酶和 β_2-微球蛋白水平对恶性淋巴瘤诊疗的意义[J]. 青岛大学学报(医学版),2018,54(5):566－569.

[8] 梁晓萍,杨焕丽,邵明明,等. sB7-H4 在恶性淋巴瘤患者血清和淋巴瘤组织中的表达及其对淋巴瘤诊断和复查的价值[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(5):1355－1359.

[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(12):873－878.

[10] 路素丽,王玥,胡亚. EBNA2 在恶性淋巴瘤中的表达及意义[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(26):107－108.

[11] 吴荣. 乙肝病毒感染的恶性淋巴瘤患者化疗后肝功能变化[J]. 川北医学院学报,2017,32(1):86－88.

[12] 夏小凤,谢彦兵,李海兵. 泼尼松激活乙肝病毒致严重肝功能损害 1 例[J]. 中国药物应用与监测,2016,13(6):383－385.

[13] 张美霞,徐细明. 乙肝病毒感染与 B 淋巴瘤患者利妥昔单抗联合 CHOP 化疗后的临床观察[J]. 山西医科大学学报,2015,46(7):613－616.

[14] 郑文,刘卫平,王贵强,等. 恶性淋巴瘤治疗中应重视乙型肝炎发作的预防和治疗[J]. 中国肿瘤临床与康复,2009,16(5):464－465.

[15] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941－1960.

[16] 孙德聪,陈丽,吴志勇,等. 化疗相关乙肝病毒再激活的诊治现状[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(5):584－590.

(收稿日期:2019-05-31)

(上接第 908 页)

多糖可刺激 PCT 的合成,而脂多糖也是 G^- 细胞壁的主要成分,进一步评价 PCT、CRP、SAA、NLR 各指标在细菌感染性疾病的细菌类型鉴别价值,结果发现:G^+ 组 PCT 水平显著低于 G^- 组,差异有统计学意义,而其他各指标,差异无统计学意义,这与预期的结果相符,也与国内外报道结果相符[6-7]。

总之,本研究表明 PCT 对细菌感染诊断有较高的诊断效能,特异度很高,CRP 和 SAA 具有较好的灵敏度,针对刚入院的门诊患者或住院患者可首选 PCT 联合 SAA 二联模式或 PCT 联合 CRP、SAA 三联模式进行检测,可对细菌性感染进行有效区分。对于,细菌感染同时伴有病毒感染或真菌感染的混合感染,上述模式可能难以区分,需进一步增加混合感染样本例数,同时应用更具特异性的诊断指标。此外,在革兰阳性菌和革兰阴性菌的鉴别中,PCT 可以作为判别菌株的一个参考指标,从而为临床早期抗生素治疗提供重要的参考。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):460－465.

[2] de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, et al. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis[J]. J Crit Care, 2017, 42: 129－137.

[3] Liu S, Hou Y, Cui H. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious diseases [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32: 1326－1329.

[4] Rowland T, Hilliard H, Barlow G. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis[J]. Adv Clin Chem, 2015, 68: 71－86.

[5] 朱星成,段勇,黄革联,等. PCT、hs-CRP、SAA 对细菌与病毒感染的鉴别作用[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(22):3048－3050.

[6] Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34: 2150－2153.

[7] 黄晓霞,汤进,柏莹. PCT、CRP、WBC、Neu%在鉴别诊断儿童细菌感染及 G^+ 与 G^- 菌感染中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(14):1850－1852.

(收稿日期:2019-08-02)