

# 化疗对于淋巴瘤患者凝血状态的影响及临床价值\*

徐杰<sup>1</sup> 史阳阳<sup>1</sup> 孙凯<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨淋巴瘤患者化疗过程中凝血状态的变化及临床价值。方法:①收集2019年8月—2020年4月接受化疗的69例淋巴瘤患者初诊时的临床资料作为试验组,收集同期69例健康体检的患者资料作为对照组。比较2组患者凝血功能指标,血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD)的指标水平,分析试验组与对照组指标差异。②依据淋巴瘤的分期、分组、分型及 ECOG 评分对凝血指标进行相关性分析,探讨是否存在关联性。③采集淋巴瘤患者3次化疗前后的凝血指标,探讨化疗前后凝血功能的变化。④收集患者3次化疗前的白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、PLT、体重指数(BMI),总结 Khorana 评分,评估化疗进程中静脉血栓形成风险(VTE)。结果:①试验组相较于对照组 PLT、PT、Fib 及 DD 明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。②不同 ECOG 评分间 DD 分布存在明显差异,且 DD 与 ECOG 评分呈正相关。不同预后患者间初诊结果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。③前2次化疗后 PLT 均较化疗前明显降低。初次化疗后患者存在明显凝血功能异常,后逐渐恢复,但 DD 仍持续维持较高水平。④随着化疗次数的增加,Khorana 评分为高风险患者比例逐渐上升。结论:淋巴瘤患者存在明显凝血功能异常,与化疗进程显著相关。在化疗过程中应密切监测凝血指标,及时发现患者凝血功能异常,并早期干预。

**【关键词】** 淋巴瘤;高凝状态;血小板降低;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.06.002

**【中图分类号】** R733.4 **【文献标志码】** A

## Effect of chemotherapy on coagulation state and its clinical value in patients with lymphoma

XU Jie SHI Yangyang SUN Kai

(Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: SUN Kai, E-mail: sunkai@njmu.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the changes of coagulation state and its clinical value in patients with lymphoma during chemotherapy. **Methods:** ① Clinical data of 69 lymphoma patients receiving chemotherapy in our hospital from August 2019 to April 2020 were collected at the time of initial diagnosis as the observation group, and data of 69 patients receiving physical examination in our hospital during the same period were collected as the control group. Thrombin function indicators such as platelet count(PLT), prothrombin time(PT), partial thrombin activation time(APTT), fibrinogen(Fib), thrombin time(TT) and D-dimer(DD) were compared between the two groups, and the differences between the observation group and the control group were analyzed. ② Correlation analysis was conducted on coagulation indicators according to the stage, grouping, typing and ECOG score of lymphoma to explore whether there was any correlation. ③ Coagulation indexes of lymphoma patients before and after 3 rounds of chemotherapy were collected to investigate the changes of coagulation function before and after chemotherapy. ④ White blood cell count(WBC), hemoglobin(HGB), PLT and body mass index(BMI) of patients before 3 rounds of chemotherapy were collected, and Khorana score was summarized to evaluate the risk of venous thrombosis(VTE) during chemotherapy. **Results:** ① PLT, PT, Fib and DD in the lymphoma group were significantly increased compared with those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ② DD distribution was significantly different among different ECOG scores, and DD was positively correlated with ECOG scores. There was no significant difference in initial diagnosis among patients with different prognosis ( $P > 0.05$ ). ③ PLT after the first two chemotherapy treatments was significantly lower than that before chemotherapy. After the initial chemotherapy, the patients had obvious coagulation dysfunction and gradually recovered, but DD was still maintained at a high level. ④ With the increase of the number of chemotherapy, the proportion of patients with Khorana score as high-risk gradually increased. **Conclusion:** There were significant coagulation abnormalities in lymphoma patients, which were significantly correlated with the course of chemotherapy. Thrombin indexes should be closely monitored during chemotherapy to detect abnormal clotting function of patients in time and intervene early.

**Key words** lymphoma; hypercoagulable state; thrombopenia; therapy

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81871544);江苏省科技厅基础研究计划(自然科学基金)(No:BK20181493)

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院急诊科(南京,210000)

通信作者:孙凯,E-mail:sunkai@njmu.edu.cn

淋巴瘤是血液系统常见恶性肿瘤,治疗中出现的出血及血栓形成等相关风险,极大地影响患者的预后。近些年,尽管免疫抑制剂,造血干细胞移植及嵌合抗体 T 细胞等治疗方式不断推陈出新,但化疗仍是恶性淋巴瘤的一线治疗选择。在化疗前后可能出现的静脉血栓形成风险(VTE)及弥散性血管内凝血(DIC)等仍为治疗带来较大难题。在化疗进程中,一方面,肿瘤细胞发生溶解,另一方面,肿瘤本身及化疗造成血液高凝状态,两者相互促进,共同进展。本研究重点探讨淋巴瘤患者在化疗进程中凝血功能的变化趋势,并阐述其存在的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

收集 2019 年 8 月—2020 年 4 月经病理确诊并接受规范化疗的淋巴瘤患者 69 例(试验组),其中男 35 例,女 34 例;年龄 16~88 岁,中位年龄 56 岁。依据 2016 年 WHO 淋巴瘤分类标准将所有淋巴瘤患者分为:霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma,HL)4 例,非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma,NHL)65 例,NHL 又分为 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma,BCL)58 例,T/NK 细胞淋巴瘤(T/NK cell lymphoma,T/NKCL)7 例。依据患者是否存在全身症状,包括连续 3 d 发热超过 38℃(否认感染因素)、6 个月体重减轻>10%及夜间盗汗,将所有患者分为 A 组 42 例(60.87%)及 B 组 27 例(39.13%)。所有患者均通过美国东部肿瘤协作组评分(eastern cooperative oncology group, ECOG)及 Ann Arbor Cotswolds 改良法分期。

本研究所有患者均于我院确诊,并进行前 3 周期化疗且通过增强 CT 完成疗效评价,均已排除病毒性肝炎、HIV 等感染性疾病,急慢性白血病以及噬血细胞综合征等,且所有患者试验过程中均未使用抗凝药物。依据 Khorana 评分,所有试验组患者

均为血栓形成中等风险以上患者,评分标准包括:①高风险的癌症类型,如淋巴瘤;②化疗前血小板计数(PLT)≥350 000 /μL;③血红蛋白(HGB)<10 g/dL,或使用红细胞生长因子;④化疗前白细胞计数>11 000 /μL;⑤体重指数(BMI)≥35 kg/m<sup>2</sup>;每项计 1 分,中等风险为 1~2 分,高风险≥3 分。

69 例对照组资料均取自体检中心,其中男 38 例,女 31 例;年龄 24~79 岁,中位年龄 52 岁。2 组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 检测方法

取患者清晨空腹静脉血 5 mL,其中 2 mL 置于 BD Vacutainer K2EDRA 管中,于希森美康 XN-2000 血液分析仪上检测 PLT,另 3 mL 置于 BD Vacutainer 9NC 管中,于希森美康 CS-5100 凝血分析仪中采用凝固法检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD),所有检验过程均在 2 h 内完成,检验设备及配套试剂等质控均在控。

### 1.3 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态资料以中位数(四分位数间距)表示,2 组患者比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 Kuskal-Wallis 检验,各凝血指标与年龄及 ECOG 评分间关系采用相关分析,3 次化疗前后比较采用自身配对 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 试验组与对照组患者凝血功能比较

试验组 PLT、PT、Fib 及 DD 明显升高。不同病理分型及分组间血常规及凝血功能差异无统计学意义。不同 Ann Arbor 分期间比较发现,III/IV 期患者较 I/II 期患者,血小板更高,且差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 不同病理类型、分组、分级间患者凝血功能比较

组别	例数	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	TT/s	DD/(mg·L <sup>-1</sup> )	PLT/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )
对照组	69	11.64±0.68	28.95±1.79	2.56±0.62	17.39±0.83	0.21(0.14~0.34)	204.89±54.41
试验组	69	12.13±0.82	29.23±4.30	3.33±1.27	17.54±1.28	0.62(0.37~1.22)	234.55±106.93
病理类型							
HL	4	12.80±0.83	30.87±4.18	4.88±0.85	16.77±0.88	0.72(0.39~1.04)	260.50±193.39
NHL	65	12.09±0.81	29.06±2.79	3.22±1.24	17.57±1.29	0.62(0.37~1.46)	232.95±101.74
BCL	58	12.07±0.78	29.10±2.65	3.18±1.24	17.49±1.30	0.62(0.34~1.45)	226.00±100.59
T/NKCL	7	12.30±1.03	28.68±4.01	3.57±1.25	18.21±1.03	0.73(0.41~1.88)	290.57±99.69
全身症状							
A 组	42	12.00±0.72	29.07±2.68	3.02±1.08	17.67±1.31	0.54(0.36~1.14)	215.90±102.81
B 组	27	12.34±0.93	29.27±4.04	3.82±1.41	17.34±1.23	0.79(0.45~1.49)	263.55±108.64
Ann Arbor 分级							
I~II 级	15	11.86±0.66	29.49±2.42	3.49±1.25	17.00±0.90	0.79(0.35~1.42)	210.13±64.86
III~IV 级	54	12.21±0.85	29.07±3.01	3.27±1.29	17.67±1.34	0.62(0.37~1.45)	241.33±115.51

2.2 不同 ECOG 评分及不同预后患者凝血功能比较

采用多组独立样本秩和检验,结果显示不同 ECOG 间 DD 分布存在明显差异。通过比较不同预后患者的 DD 分布发现不同预后患者间初诊结果差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 ECOG 评分及年龄对于患者凝血功能的影响

通过相关分析发现 DD 与 ECOG 评分呈正相关,年龄与凝血功能不存在相关性。基于年龄及 ECOG 评分资料分布不同,分别采用 Pearson 相关检验及 Spearman 相关检验,结果见表 3。

2.4 化疗次数与凝血功能

首次化疗后患者即出现明显的凝血功能异常,主要表现为 PLT、PT、APTT 及 FIB 的降低及 TT 和 DD 的升高,后 2 次化疗进程中,凝血功能逐渐

恢复,但 DD 仍持续异常,见表 4。

2.5 化疗次数与血栓形成的影响

随着化疗次数的增加,Khorana 评分为高风险患者比例逐渐上升,表明随化疗次数增加,患者血栓形成风险增加,见表 5。

表 2 不同 ECOG 评分及预后患者间凝血功能比较

组别	PLT	PT	APTT	FIB	TT
ECOG 评分					
H	4.91	2.53	2.00	3.90	0.88
P	0.29	0.63	0.73	0.41	0.92
预后					
H	3.55	2.62	3.23	1.32	2.77
P	0.31	0.45	0.35	0.72	0.42

表 3 年龄、ECOG 评分与凝血指标的相关性分析

类型	结果	PLT	PT	APTT	FIB	TT	DD
年龄	Pearson 相关系数	-0.07	0.01	0.03	0.07	-0.08	0.12
	P	0.54	0.88	0.75	0.55	0.47	0.34
ECOG 评分	Spearman 相关系数	0.14	-0.06	-0.07	0.20	-0.07	0.45
	P	0.22	0.59	0.52	0.09	0.53	0.00

表 4 3 次化疗前后凝血功能比较

化疗次数	PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	PT/s	APTT/s	FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	TT/s	DD/( $mg \cdot L^{-1}$ )
首次化疗前	247.14 $\pm$ 115.27	12.18 $\pm$ 1.82	28.21 $\pm$ 3.69	3.19 $\pm$ 1.25	17.70 $\pm$ 1.16	0.62(0.37~1.19)
首次化疗后	217.34 $\pm$ 95.34	11.71 $\pm$ 1.73	26.96 $\pm$ 4.27	2.63 $\pm$ 0.98	18.19 $\pm$ 1.48	0.86(0.44~1.61)
t	4.00	5.48	4.77	4.52	-2.75	1406.5
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
第 2 次化疗前	265.86 $\pm$ 131.23	11.97 $\pm$ 0.96	28.94 $\pm$ 3.77	3.44 $\pm$ 1.31	17.29 $\pm$ 1.28	0.61(0.40~0.88)
第 2 次化疗后	240.14 $\pm$ 136.76	11.61 $\pm$ 1.82	28.27 $\pm$ 3.47	3.10 $\pm$ 1.25	17.41 $\pm$ 1.08	0.53(0.37~0.84)
t	2.35	1.71	2.42	2.65	-0.74	320.00
P	0.02	0.09	0.01	0.01	0.46	<0.01
第 3 次化疗前	261.27 $\pm$ 134.49	12.00 $\pm$ 0.96	29.01 $\pm$ 3.40	3.44 $\pm$ 1.38	17.10 $\pm$ 1.02	0.49(0.32~0.66)
第 3 次化疗后	246.88 $\pm$ 122.17	11.99 $\pm$ 2.27	28.74 $\pm$ 5.59	4.05 $\pm$ 5.83	17.62 $\pm$ 5.15	0.56(0.30~0.86)
t	1.53	0.05	0.28	-0.77	-0.77	872.5
P	0.12	0.96	0.77	0.43	0.44	0.04

表 5 3 次化疗前患者血栓形成风险比例

Khorana 评分	例(%)		
	首次化疗前	第 2 次化疗前	第 3 次化疗前
4 分	46(66.7)	39(56.6)	41(59.5)
3 分	18(26.1)	23(33.3)	19(27.6)
2 分	5(7.2)	6(8.7)	6(8.6)
1 分	0	1(1.4)	3(4.3)

3 讨论

恶性淋巴瘤是一组起源于淋巴组织的造血系

统肿瘤,肿瘤细胞通过淋巴系统扩散到全身,当淋巴瘤细胞伴有骨髓浸润,常引起外周血中白细胞升高,红细胞、PLT 及 HGB 降低<sup>[1]</sup>。在本次研究中,外周血中 PLT 较正常人呈现升高趋势,这与既往研究不同。可能原因在于一方面部分患者仍处于 I~II 期,且未将淋巴瘤合并急性淋巴细胞白血病患者纳入统计。另一方面,目前越来越多的淋巴瘤合并血小板增多症的病例被发现,两者间是否存在共同的多能干细胞起源,并最终演变为髓系和巨核系的平行增殖仍尚无定论<sup>[2]</sup>。JAK2 和 JAK/STAT 传导通路被证实在血小板增多症及淋巴瘤

中发挥重要作用,首先 JAK/STAT 传导通路广泛参与到淋巴组织的生长发育,并存在过度激活。其次 JAK2 V617F 突变体具有催化活性,可磷酸化和激活 JH2 激酶结构域,使得造血干细胞不受外源性生长因子的调控,从而导致血小板增多症的发生<sup>[3]</sup>。化疗对于淋巴瘤患者 PLT 影响同样明显,其发生率因所使用的化疗药物而存在较大差异,其中以吉西他滨和铂类为基础的治疗方案最为明显。每种化疗药物导致 PLT 减少的方式不同:烷基化剂影响干细胞,环磷酰胺影响后期的巨核细胞祖细胞,硼替佐米阻止巨核细胞释放 PLT 等<sup>[4]</sup>。这与本研究高度符合,首先化疗早期,患者以 PLT 降低为主要表现,可能原因在于 PLT 的半衰期为 8~10 d,患者往往 7 d 后出现 PLT 减少,在 14 d 后最为明显,28 d 后恢复正常水平。因此对于长疗程化疗的患者,当出现 PLT 的明显降低时,应在化疗前早期使用升 PLT 药物。同时对于血液病患者,化疗前采集适量血液进行贮存并在化疗结束时回输是相对安全的。对缓解血源紧张,节约宝贵的血液资源,提高输血安全性,缓解患者化疗后引起的贫血及血小板降低等已经被证实是切实可行的有效方法<sup>[5]</sup>。无法输血的重度 PLT 降低患者,罗米司亭被证实对于大部分的血液系统肿瘤是安全且有效的<sup>[6]</sup>。

ECOG 评分在临床上多用于晚期血液病患者体力状态评估,由于体力下降、住院及手术等导致的活动减少是淋巴瘤患者静脉血栓形成最重要的危险因素之一。大多数研究将 ECOG > 2 分作为界定值,并通过分组比较证实更高的 ECOG 评分与 VTE 的形成显著相关<sup>[7]</sup>。这与本项研究高度符合,ECOG 与 DD 呈正相关,意味着对于 ECOG 评分较差的患者,临床上更应关注其在化疗期间的血栓形成风险。

凝血功能障碍是目前一线治疗中出现延期用药,甚至停药的重要原因。本项研究证实初诊时患者即出现凝血功能异常,主要表现为 PT 时间延长、FIB 及 DD 的升高。而在初次化疗后患者即表现出高凝状态,且在化疗结束后 DD 仍处于较高水平。目前认为组织因子(TF)通过与 VII 因子相互作用并启动外源性凝血途径,从而催化凝血酶产生,凝血酶将 FIB 转化为纤维蛋白,导致纤维蛋白沉积,同时激活纤溶系统。Ikezo<sup>[8]</sup>通过研究发现尽管 TF 在淋巴瘤细胞表面的表达水平相对较低,但通过免疫组织化学分析发现淋巴瘤组织周围的血管内皮细胞异常表达 TF,并通过血管内皮细胞损伤,从而导致 TF 和纤溶酶原活性的表达增加,调节剂抑制剂 1(PAI-1)与血栓调节蛋白(TM)的表达降低,最终引起凝血因子的大量消耗以及纤溶系统的过度激活。目前化疗已被广泛证实与 VTE

形成相关,且几乎所有患者出现血栓并发症均是在治疗的前 3 个月,这进一步揭示化疗在肿瘤患者凝血功能中发挥重要作用。来源于肿瘤细胞的促凝剂、纤溶或蛋白溶解因子和炎症细胞因子均影响凝血激活,化疗和免疫调节药物共同促进了患者血栓的形成<sup>[9]</sup>。进一步的研究发现,当肿瘤细胞裂解后,释放的组蛋白 H3 和 HMGB1 等核内蛋白可能也与 DIC 的发生有关<sup>[10]</sup>。DD 作为 FIB 的降解产物,对于血栓的形成常有明显的提示作用,本项研究发现,DD 在整个化疗进程中持续升高,且化疗结束仍未改善,这表明高凝状态在患者体内长期存在,因此 DD 在排除淋巴瘤和白血病患者静脉血栓栓塞方面效能较差,应关注其动态改变<sup>[11]</sup>。

癌症与血栓形成密切相关,如 TF 升高、凝血异常、血小板活化黏附增加和内皮细胞功能障碍等均会增加 VTE 风险,同样血栓形成也对癌症的增殖和扩散造成重要影响<sup>[12]</sup>。Khorana 评分于 2013 年被正式提出并广泛应用于肿瘤化疗患者的 VTE 风险评估,但对于淋巴瘤患者而言,其存在较大局限性。一项针对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(FL)的 VTE 风险的回顾性分析表明,VTE 危险因素应包括淋巴瘤亚型、既往 VTE、ECOG 评分  $\geq 2$  分、白蛋白减少、钙增加、白细胞、绝对淋巴细胞计数或单核细胞计数升高,将这些危险因素统一纳入评估标准将更为合理<sup>[13]</sup>。对于不同淋巴瘤亚型患者而言,另一项针对 1717 例淋巴瘤患者的回顾性分析中证实 DLBCL 是 VTE 发生的独立危险因素,因此对这类患者应考虑早期采取预防措施<sup>[14]</sup>。

总之,对于规律化疗的淋巴瘤患者而言,尤其存在高龄及 ECOG 评分高分的患者,应密切关注化疗早期出现的凝血功能异常,并及时干预。

#### 参考文献

- [1] Nishimura K, Ota R, Mikajiri Y, et al. Useful laboratory markers for the diagnosis of bone marrow involvement by malignant lymphoma[J]. *Int J Lab Hematol*, 2018, 40(1):34-40.
- [2] Hernández-Boluda JC, Cervantes F, Alvarez A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma following untreated essential thrombocythemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 36(3-4):421-423.
- [3] Demeter J, Istenes I, Fodor A, et al. Efficacy of romiplostim in the treatment of chemotherapy induced thrombocytopenia(CIT) in a patient with mantle cell lymphoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(1):141-143.
- [4] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(4):282-294.
- [5] 范金波, 彭娟, 曹涛, 等. 贮存式自身输血在血液病化疗患者中的临床应用[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28

- (4):312-314.
- [6] Al-Samkari H, Parnes AD, Goodarzi K, et al. A multi-center study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2020.
- [7] Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, et al. Venous Thromboembolism in Lymphoma; Risk Stratification and Antithrombotic Prophylaxis[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(5):1291.
- [8] Ikezoe T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(1):34-44.
- [9] Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(6):441-450.
- [10] Harada-Shirado K, Wang X, Mori H, et al. Circulating intranuclear proteins may play a role in development of disseminated intravascular coagulation in individuals with acute leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(3):378-387.
- [11] Qdaisat A, Soud RA, Wu CC, et al. Poor performance of D-dimer in excluding venous thromboembolism among patients with lymphoma and leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):e265-e268.
- [12] Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2):89-93.
- [13] Dharmavaram G, Cao S, Sundaram S, et al. Aggressive lymphoma subtype is a risk factor for venous thrombosis. Development of lymphoma-specific venous thrombosis prediction models [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(8):918-926.
- [14] Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi(FIL) [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 27.

(收稿日期:2021-01-29)

(上接第 384 页)

- [6] Qiu N, Li R, Yu JG, et al. Comparison of Abbott and Da-an real-time PCR for quantitating serum HBV DNA[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33):11762-11769.
- [7] Han MS, Park Y, Nah H, et al. Comparison of the QIAGEN artus HBV QS-RGQ Assay With the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Assay for Quantifying Viral DNA in Sera of Chronic Hepatitis B Patients[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(3):248-253.
- [8] Terrault NA, Lok A, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4):1560-1599.
- [9] Maasoumy B, Bremer B, Lehmann P, et al. Commutability and concordance of four hepatitis B virus DNA assays in an international multicenter study[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(8):609-618.
- [10] 耿帆, 周志明, 肖圣达, 等. 两款荧光定量 PCR 仪检测 HLA-B27 基因结果比对分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(8):593-596.
- [11] Liu C, Chang L, Jia T, et al. Real-time PCR assays for hepatitis B virus DNA quantification may require two different targets[J]. *Virology*, 2017, 14(1):94.

(收稿日期:2021-01-05)