

• 论 著 •

HBV 阴性与阳性非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征分析

王保峰, 胡红霞[△]
(河南省省立医院检验科, 河南郑州 453000)

摘要:目的 分析非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者乙型肝炎病毒(HBV)的感染状况及 HBV 阳性 NHL 患者的临床特征。方法 回顾性分析 285 例 NHL 患者及同期就诊的其他患者 796 例(排除肝癌患者)HBV 感染情况,将 285 例 NHL 患者分为 HBV 阳性组($n=51$)和 HBV 阴性组($n=234$),比较两组患者临床症状、BCL-2 蛋白、Ki-67 蛋白的表达情况,并分析影响 NHL 预后的因素。结果 285 例 NHL 患者乙肝表面抗原(HBsAg)、核心抗体(HBcAb)阳性率均高于其他患者(均 $P<0.05$),乙肝表面抗体(HBsAb)阳性率低于其他患者($P<0.05$)。HBV 阳性组 B 细胞型居多($P<0.05$),两组在肝功能、乳酸脱氢酶(LDH)水平、Ann Arbor 分期、IPI 评分、ECOG 评分、化疗后 HBV 再激活、BCL-2 蛋白表达发生率等方面比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。HBV 阳性组治疗总反应率低于 HBV 阴性组。单因素分析结果显示年龄 ≥ 60 岁、HBV 阳性、化疗后 HBV 再激活、肝功能异常、血清 LDH 升高、Ann Arbor 分期 III~IV 期、淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分中高危、ECOG 评分 ≥ 2 分以及 BCL-2 蛋白高表达是影响 NHL 患者总生存率的不利因素(均 $P<0.05$),而获得缓解是有利因素($P<0.05$)。结论 NHL 患者 HBV 感染率高于其他患者,HBV 阳性 NHL 多分期晚,治疗反应率低,提示 NHL 的发生和发展与可能 HBV 感染具有相关性。

关键词: 乙肝病毒; 非霍奇金淋巴瘤; 化疗后 HBV 再激活; BCL-2
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.024 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2020)05-0616-04 **文献标识码:**A

Analysis of Clinical Features of HBV-negative and Positive non-Hodgkin's Lymphoma WANG Baofeng, HU Hongxia[△]

(Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial Hospital, Zhengzhou 453000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the infection status of hepatitis B virus(HBV) in non-Hodgkin's lymphoma(NHL) patients and the clinical features of patients with HBV-positive NHL. **Methods** A retrospective analysis of 285 NHL patients and other 796 common patients (excluding liver cancer) in the same period was performed. The HBV infection state were compared between the two groups. The 51 NHL patients with HBV infection were enrolled as positive group, and the 234 NHL patients without HBV infection were enrolled as negative group, the clinical symptoms, the expression of BCL-2 protein and Ki-67 protein were compared between the two groups, the prognostic factors of NHL were analyzed. **Results** The positive rates of HBsAg and HBcAb in 285 NHL patients were higher than those in the common patients($P<0.05$, respectively), and the positive rate of HBsAb was lower than common patients($P<0.05$). Statistically significant differences in liver function, LDH levels, Ann Arbor stage III~IV, high-risk IPI scores, ECOG scores, HBV reactivation after chemotherapy, and high BCL-2 protein expression rates were observed ($P<0.05$). The total response rate of the HBV positive group after treatment was lower than the negative group ($P=0.007$). Univariate analysis showed age ≥ 60 years old, HBV positive, HBV reactivation after chemotherapy, abnormal liver function, elevated serum LDH concentration, Ann Arbor stage III~IV, high risk IPI score, ECOG score ≥ 2 points, and high expression of BCL-2 protein was the adverse factors affecting the overall survival rate of NHL patients($P<0.05$), and remission was the favorable factor($P<0.001$). **Conclusion** The HBV infection rate of NHL patients is higher than that of common patients. The HBV positive NHL has a late stage and poor prognosis, suggesting that the occurrence and development of NHL is possibly associated with HBV infection.

Key words: HBV; NHL; HBV reactivation after chemotherapy; BCL-2

淋巴瘤是起源于淋巴结和其他淋巴组织的恶性肿瘤,分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL),其中 NHL 较为常见且危害更大。我国属于乙型肝炎病毒(HBV)的中高流行区,多数的研究显示 NHL 患者的 HBV 感染率明显高于一般人群,可能与 NHL 患者免疫功能异常及病毒清除障碍有关。有研

作者简介:王保峰,男,主管技师,主要从事乙肝与淋巴瘤临床关系的研究。 [△] 通信作者, E-mail:522082980@qq.com。
本文引用格式:王保峰,胡红霞. HBV 阴性与阳性非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 616-619.

究报道 HBV 阳性 NHL 患者较 HBV 阴性者更易发生肝功能损伤及化疗后 HBV 再激活^[1]。笔者对近 2 年来于本院治疗的 285 例 NHL 患者的临床特征进行回顾性分析,旨在提高对该疾病的认识,为临床提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 2 月至 2018 年 2 月于本院治疗的 285 例 NHL 患者,所有患者均经过病理学组织活检确诊,且均为初治。选取同期除肝癌患者外的其他患者 796 例作为对照组。本研究获得患者知情同意,并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 收集患者临床资料 包括患者性别、发病年龄、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、肝功能、肝(或脾)肿大情况、肿瘤细胞的病理分型(B 或 T 细胞型)、有无 B 症状(发热、盗汗、体质量减轻)、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分。根据 Ann Arbor 分期标准将 NHL 分为 I~II、III~IV 期。根据淋巴瘤国际预后指数(IPI)将所有患者根据年龄、结外受累部位、血清 LDH 水平、分期及体能 5 项不良预后因素进行危险度分层,0~2 分为中低危组,3~5 分为中高危组。

1.2.2 HBV 检测 所有患者均采用 ELISA 检测“乙肝五项”,包括表面抗原(HBsAg)、表面抗体(HBsAb)、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(HBeAb)、核心抗体(HBcAb),NHL 患者均采用荧光定量 PCR 方法检测 HBV-DNA。化疗后 HBV 再激活的评判标准如下。(1)HBsAg 阳性患者,符合下列任一条件者可定义为 HBV 再激活,①血清 HBV DNA 由不可测变为可测或超过基线水平 10 倍;② HBeAg 阴性患者血清 HBeAg 转阳。(2)HBsAg 阴性而 HBcAb 阳性患者,符合下列任一条件者可定义为 HBV 再激活:①血清 HBsAg 转阳;②血清 HBV DNA 由不可测变为可测。

1.2.3 BCL-2、Ki-67 蛋白的检测 BCL-2、Ki-67 蛋白的检测采用活检标本免疫组织化学法,显微镜下观察着色情况。BCL-2 定位于细胞质,阳性定义为≥50%,Ki-67 定位于细胞质,阳性率≥75%为高表达。

1.2.4 治疗 NHL 的治疗使用 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案或 R-CHOP(利妥昔单抗+CHOP)方案化疗,均为标准剂量,疗程 6~8 个月。化疗效果不理想患者加用依托泊苷,或改用 DHAP 方案继续化疗。T 淋巴母细胞性淋巴瘤患者使用 Hyper-CVAD 方案化疗 4 个疗程。

1.2.5 随访 通过电话或病例查询方式进行随访,随访至 2018 年 2 月,在治疗结束后进行疗效评估,按 WHO 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD),总生存率的统计时间是从确诊之日起至随访截止日。

1.3 统计学处理 应用统计学软件 SPSS21.0 进行统计学分析,计数资料的比较及单因素生存分析采用行列表 χ^2 检验,用例数和百分比表示; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NHL 患者与其他患者 HBV 感染情况的比较 285 例 NHL 患者 HBV-DNA 检出率为 18.9%,略高于 HBsAg 检出率,说明少数患者存在隐匿性 HBV 感染。285 例 NHL 患者 HBsAg 和 HBcAb 阳性率分别为 17.9%(51/285)和 34.4%(98/285),均高于其他患者;HBsAb 阳性率为 47.3%(98/285),低于其他患者,见表 1。

表 1 NHL 患者与其他患者 HBV 感染率的比较(n)

分组	HBsAg		HBsAb		HBcAb	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
NHL 患者	51	234	135	150	98	187
其他患者	54	742	477	319	207	589
χ^2	29.54		13.47		7.28	
P	<0.001		<0.001		0.007	

2.2 一般临床特征分析 HBV 阳性组与阴性组 NHL 比较,B 细胞型感染率高($P=0.038$),HBV 阳性组肝功能异常、LDH 水平升高、Ann Arbor 分期 III~IV 期、IPI 评分中高危、ECOG 评分≥2 分、化疗后 HBV 再激活的发生率均高于 HBV 阴性组,两组患者性别、发病年龄、肝(或脾)肿大、有无 B 症状之间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 HBV 阳性与阴性 NHL 患者的临床特征[n(%)]

临床特征	HBV 阳性组 (n=51)	HBV 阴性组 (n=234)	χ^2	P
性别				
男	30(58.8)	146(62.4)	0.226	0.635
女	21(41.2)	88(37.6)		
年龄				
<60 岁	28(54.9)	105(44.9)	1.693	0.193
≥60 岁	23(45.1)	129(55.1)		
病理分型				
B 细胞型	40(78.4)	148(63.2)	4.300	0.038
T 细胞型	11(21.6)	86(36.8)		
肝功能异常				
有	33(64.7)	106(45.3)	6.312	0.012
无	18(35.3)	128(54.7)		
血清 LDH 升高				
升高	36(70.6)	119(50.9)	6.573	0.010
正常	15(29.4)	115(49.1)		
浅表淋巴结肿大				
有	34(66.7)	150(64.1)	0.120	0.729
无	17(33.3)	84(35.9)		
肝(或脾)肿大				
有	12(23.5)	58(24.8)	0.036	0.850
无	39(76.5)	176(75.2)		
B 症状				
有	26(51.0)	120(51.3)	0.002	0.969
无	25(49.0)	114(48.7)		
Ann Arbor 分期				
I~II 期	22(43.1)	145(62.0)	6.119	0.013
III~IV 期	29(56.9)	89(38.0)		
IPI 评分				
中低危	23(45.1)	142(60.7)	4.173	0.041

续表 2	HBV 阳性与阴性 NHL 患者的临床特征[n(%)]			
临床特征	HBV 阳性 (n=51)	HBV 阴性 (n=234)	χ^2	P
中高危	28(54.9)	92(39.3)		
ECOG 评分				
0~1 分	23(45.1)	144(61.5)	4.665	0.031
≥2 分	28(54.9)	90(38.5)		
化疗后 HBV 再激活				
发生	10(19.6)	3(1.3)	32.303	0.000
未发生	41(80.4)	231(98.7)		
治疗反应				
获得缓解	38(74.5)	208(88.9)	7.330	0.007
未缓解	13(25.5)	26(11.1)		

注:获得缓解包括 CR 和 PR 的患者;未缓解包括 SD 和 PD 的患者;肝功能异常为血清 TBIL≥34.2 mol/L 或 AST/ALT 大于或等于正常高限 2 倍;LDH>271 U/L 为血清 LDH 升高;B 症状包括发热、盗汗、体质量减轻。

2.3 BCL-2 蛋白、Ki-67 蛋白的表达情况 285 例 NHL 患者 BCL-2 蛋白表达率 57.9%(165/285),Ki-67 蛋白高表达者占 34.7%(99/285)。HBV 阳性组 BCL-2 蛋白表达占 60.8%(31/51),高于 HBV 阴性组的 38.9%(91/234, $\chi^2=8.200,P=0.004$)。HBV 阳性组 Ki-67 蛋白高表达者占 37.3%(19/51),阴性组占 34.2%(80/234),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.174,P=0.677$)。

2.4 NHL 患者生存及预后因素分析 HBV 阳性组 29 例(56.9%)获 CR,9 例(17.6%)获 PR,6 例(11.8%)为 SD,7 例(13.7%)为 PD,HBV 阴性组 164 例(70.1%)获 CR,44 例(18.8%)获 PR,14 例(6.0%)为 SD,12 例(5.1%)为 PD,两组治疗总缓解率(CR+PR)之间的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。对影响 285 例 NHL 患者总生存率率的单因素分析结果显示年龄≥60 岁、HBV 阳性、化疗后 HBV 再激活、肝功能异常、血清 LDH 升高、Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、IPI 评分中高危、ECOG 评分≥2 分以及 BCL-2 蛋白高表达是不利因素(均 $P<0.05$),而获得缓解是有利因素。见表 3。

表 3	影响 285 例 NHL 患者总生存率的单因素分析结果			
因素	n	总生存率(%)	χ^2	P
性别				
男	176	50.6	0.221	0.639
女	109	47.7		
年龄				
<60 岁	133	60.2	5.143	0.023
≥60 岁	152	46.7		
HBV				
阳性	51	39.2	15.818	<0.001
阴性	234	68.8		
化疗后 HBV 再激活				
发生	13	38.5	5.371	0.020
未发生	272	55.9		
病理分型				
B 细胞型	188	64.9	1.030	0.310
T 细胞型	97	58.8		
肝功能异常				

续表 3	影响 285 例 NHL 患者总生存率的单因素分析结果			
因素	n	总生存率(%)	χ^2	P
有	139	38.8	10.693	0.001
无	146	58.2		
血清 LDH				
升高	155	43.9	8.084	0.004
正常	130	60.8		
浅表淋巴结肿大				
有	184	69.6	1.140	0.286
无	101	63.4		
肝(或脾)肿大				
有	70	51.4	0.968	0.325
无	215	58.1		
B 症状				
有	146	39.0	1.734	0.188
无	139	46.8		
Ann Arbor 分期				
Ⅰ~Ⅱ期	167	62.3	29.437	<0.001
Ⅲ~Ⅳ期	118	29.7		
IPI 评分				
中低危	165	61.2	34.806	<0.001
中高危	120	34.2		
ECOG 评分				
0~1 分	167	58.1	11.962	0.001
≥2 分	118	37.3		
治疗反应				
获得缓解	246	70.3	26.103	<0.001
未缓解	39	28.2		
BCL-2 表达				
是	165	40.0	11.127	0.001
否	120	60.0		
Ki-67 高表达				
是	99	43.4	0.782	0.377
否	186	48.9		

注:BCL-2 阳性为阳性率≥50%;Ki-67 高表达为阳性率≥75%。

3 讨 论

NHL 占恶性肿瘤的 85%~90%,且发病率呈逐年递增趋势,NHL 发病的机制可能与免疫功能异常、理化因素、病毒、细菌感染有关。近年来 HBV 作为恶性肿瘤的可能诱因越来越引起人们的重视,有研究显示,HBV 感染使 NHL 的发病风险增加 2~3 倍^[1]。HBV 是一种具有明显嗜肝细胞、嗜淋巴细胞特性的 DNA 病毒,可通过免疫抵抗能力的减弱造成人类持续和慢性感染^[2]。研究表明 NHL 患者中 HBV 感染率均高于实体瘤患者和一般人群^[3],且 B 细胞型 NHL 的发生与 HBV 感染具有更强的关联性^[4-6]。中国台湾的一项研究数据显示,HBV 感染者患 NHL 的风险更大,尤其是 CD20⁺侵袭性淋巴瘤,但通过 HBV 疫苗接种降低感染率,可以预防流行地区青少年 NHL 的发展^[7]。ENGELS 等^[8]对韩国血液恶性肿瘤患者患者随访了 14 年,发现 HBsAg 阳性者患 NHL 的风险增加,慢性 HBV 感染促进淋巴瘤形成,但 HBsAg 阳性与滤泡或 T 细胞型 NHL、HL、多发性骨髓瘤及各种白血病无关。本研究 285 例 NHL 患者 HBsAg、HBcAb 阳性率均高于其他患者,HBsAb 阳性率低于其他患者,且 HBV 阳性组与阴性

组 NHL 比较, B 细胞型感染率较高, 说明 HBV 感染更倾向于发生在 B 细胞型 NHL 患者, 且易发生肝损伤, 符合文献报道。

已证实 HBV 是急慢性、急性重型肝炎发生的主要病因, 慢性 HBV 感染可导致肝硬化和肝癌。HBV 感染也可促进 NHL 患者肝功能损伤, 与 NHL 的预后相关^[9-10], 以往有研究显示 HBV 阳性 NHL 患者临床分期较晚, 预后较差^[11], 本文数据显示, HBV 阳性组肝功能异常、LDH 水平高、Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、IPI 评分中高危发生率均高于 HBV 阴性组, 且 HBV 感染与 NHL 患者总生存率具有显著相关性, 说明 HBV 阳性 NHL 患者分期较晚、预后差。

HBV 再激活即 HBsAg 由不可测变为可测, 或 HBV DNA 由低水平复制进展为高水平复制, 其发生机制尚不十分确定, 目前多考虑免疫抑制剂及化疗药物导致的机体对 HBV 免疫控制破坏而产生的病毒复制。本文数据显示 HBV 阳性 NHL 患者化疗后 HBV 再激活的发生率高于 HBV 阴性组。HBV 再激活的发生意味着针对淋巴瘤的有效治疗延迟或中断, 轻者引起无症状肝脏损伤, 重者引起肝衰竭, 增加肿瘤病死率, 严重影响患者生存及预后, 应引起高度重视^[12]。本文数据进一步显示化疗后 HBV 再激活是影响 NHL 患者预后的不利因素, 因此, 在淋巴瘤患者化疗或长期、大量应用免疫抑制剂治疗时, 应密切监测其 HBsAg 或 HBV DNA, 及时采取抗病毒治疗。

BCL-2 蛋白是一种关键的凋亡调节因子, 大量资料显示, BCL-2 蛋白高表达可能与 NHL 分期晚以及生存期短有关, 提示预后不良。有研究显示 HBV 阳性 NHL 患者 BCL-2 表达量明显高于 HBV 阴性的患者^[13]。本文的统计结果显示 HBV 阳性组 BCL-2 蛋白高表达的患者高于 HBV 阴性组, 单因素分析结果显示 BCL-2 表达是影响 NHL 患者总生存率的不利因素, 支持文献报道, 具体机制目前尚不十分清楚, 提示 HBV 感染影响 NHL 的发展和预后可能和 BCL-2 相关。Ki-67 蛋白高表达与肿瘤高恶性程度、侵袭性密切相关, 有统计结果显示中高恶性组 NHL 患者 Ki-67 蛋白的表达高于低恶性组 NHL, 预后较差^[14]。美国西南肿瘤协作组将 Ki-67 作为判断 NHL 预后的指标^[15], 本课题组试图寻找二者的关联性, 但在本次研究中 HBV 阳性与阴性组 NHL Ki-67 蛋白表达之间的差异无统计学意义, HBV 的感染可能与 Ki-67 的表达无明显相关性。

4 结 论

HBV 感染可能与 NHL 的发生和发展有一定的相关性, NHL 患者初诊及治疗过程中监测乙肝五项和 HBV DNA 可帮助判断预后及预防化疗后 HBV 再激活的发生。

参考文献

[1] LI M, GAN Y, FAN C, et al. Hepatitis B virus and risk of

non-Hodgkin lymphoma: an updated meta-analysis of 58 studies[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(8): 894-903.

[2] MARCUCCI F, SPADA E, MELE A, et al. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma-a review[J]. Am J Blood Res, 2012, 2(8): 18-28.

[3] 刘卫平, 郑文, 王小沛, 等. 405 例非霍奇金淋巴瘤患者乙型肝炎病毒感染率分析[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 521-524.

[4] YI H Z, CHEN J J, CEN H, et al. Association between infection of hepatitis B virus and onset risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and a meta-analysis[J]. Med Oncol, 2014, 31(8): 84.

[5] WANG F, YUAN S, TENG K Y, et al. High hepatitis B virus infection in B-cell lymphoma tissue and its potential clinical relevance[J]. Eur J Cancer Prev, 2012, 21(3): 261-267.

[6] 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]. An Hematol, 2018, 97(3): 453-457.

[7] HUANG C E, YANG Y H, CHEN Y Y, et al. The impact of hepatitis B virus infection and vaccination on the development of non-Hodgkin lymphoma [J]. J Viral Hepat, 2017, 24(10): 885-894.

[8] ENGELS E A, CHO E R, JEE S H, et al. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 827-834.

[9] ZHOU X, PAN H, YANG P, et al. Both chronic HBV infection and naturally acquired HBV immunity confer increased risks of B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 477-483.

[10] KUSUMOTO S, ARCAINI L, HONG X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy [J]. Blood, 2019, 133(2): 137-146.

[11] WANG F, XU R H, LUO H Y, et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma [J]. BMC cancer, 2008, 39(12): 1017-1020.

[12] 中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11): 988-993.

[13] 张宇. HBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征、BCL-2、CMYC 表达及预后分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.

[14] 李红玲, 孙秉中, 马福成, 等. 非霍奇金淋巴瘤 survivin、p53、Ki-67 的表达 [J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(10): 543-544.

[15] 李佳, 胡荣, 廖爱军, 等. 非霍奇金淋巴瘤中增殖指数 Ki-67 及其临床价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 935-939.

(收稿日期: 2019-06-15 修回日期: 2019-10-22)