

非霍奇金淋巴瘤患者的乙型肝炎病毒感染率分析

张 扬, 李 明, 邓 芳[△], 陈少华, 张家云(安徽省肿瘤医院检验科, 合肥 230031)

【摘要】 目的 探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者中乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)的感染率。**方法** 统计 2012 年 9 月至 2014 年 12 月住院的 201 例 NHL 确诊患者的乙肝 5 项标志物阳性率, 并与 388 例同期住院的肺癌患者和 325 例体检中心健康体检者对比。**结果** 201 例 NHL 患者 HBsAg 阳性率和“小三阳”[HBsAg(+), HBeAb(+)]及 HBeAb(+)]发生率分别为 16.9% 和 14.9%, 明显高于肺癌患者(8.8% 和 8.2%)和健康体检者(5.2% 和 4.6%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NHL 患者 HBsAb 阳性率为 45.3%, 明显低于肺癌患者(57.2%)和健康体检者(55.4%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 细胞型 NHL 的 HBsAg 阳性率高于 T 细胞型 NHL($P < 0.05$), 且 HBsAb 阳性率低于 T 细胞型 NHL($P < 0.05$), 但性别、年龄的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。59 例 NHL 患者 HBV DNA 阳性率为 27.1%, 其中 HBsAg 阳性患者阳性率为 47.1%, HBsAg(-) 伴 HBeAb(+)]的 25 例患者中有 1 例(4.0%)HBV DNA 阳性。**结论** NHL 患者的 HBV 感染率高于肺癌患者和健康体检人群, 特别是 B 细胞型 NHL 患者。NHL 与 HBV 感染存在一定相关性, 不能忽视 NHL 患者 HBV 隐匿性感染的情况。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤; 乙型肝炎病毒; 隐匿性感染

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.021 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3348-03

Analysis on hepatitis B virus infection rate in patients with non-Hodgkin lymphoma ZHANG Yang, LI Ming, DENG Fang[△], CHEN Shao-hua, ZHANG Jia-yun (Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Tumor Hospital, Hefei, Anhui 230031, China)

【Abstract】 Objective To investigate the hepatitis B virus (HBV) infection rate in the patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods** The positive rates of HBV 5 markers in 201 patients with NHL admitted to our hospital from September 2012 to December 2014 were performed the statistics and compared with those in 388 contemporaneous inpatients with lung cancer and 325 healthy persons undergoing the physical examination in the physical examination center. **Results** The HBsAg-positive rate and the simultaneously positive rate of HBsAg, HBeAb and HBeAb in 201 cases of NHL were 16.9% and 14.9% respectively, which were higher than those in the lung cancer patients (8.8% and 8.2%) and healthy persons undergoing the physical examination (5.2% and 4.6%), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of anti-HBsAb was 45.3% in the NHL patients, which was significantly lower than 57.2% in the lung cancer patients and 55.4% in healthy persons, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the T-cell NHL, the B-cell NHL had significantly higher positive rate of HBsAg and lower positive rate of HBsAb, but there were no statistically significant differences in sex and age ($P > 0.05$). The HBV DNA positive rate was 27.1% in 59 cases of NHL, and was 47.1% in 34 cases of HBsAg-positive NHL, while 1 case (4.0%) in 25 cases of HBsAg-negative and HBeAb-positive NHL. **Conclusion**

The infection rate of HBV in NHL patients is significantly higher than that in the lung cancer patients and healthy persons, especially in the B-cell NHL. There is a certain correlation between NHL and HBV infection, and the occult HBV infection in NHL patients can not be ignored.

【Key words】 non-Hodgkin lymphoma; hepatitis B virus; occult infection

乙型肝炎(简称乙肝)病毒(HBV)感染是原发性肝癌的主要病因之一, 且与多种疾病的发生、发展有着重要的联系。我国为 HBV 感染的高发地区, 中国大陆人群流行病学调查显示一般人群中 HBsAg 阳性率为 7.2%^[1]。近年来国外研究者发现恶性淋巴瘤患者中 HBV 感染率相对较高^[2], 恶性淋巴瘤发病率呈逐年递增趋势, 现已成为我国常见恶性肿瘤的第 8 位, 非霍奇金淋巴瘤(NHL)占恶性淋巴瘤的 85%~90%, 其与 HBV 感染之间的关系逐渐成为研究热点。有文献报道淋巴瘤化疗方案使 HBV 感染的 NHL 患者存在 HBV 再激活的风险, 导致肝功能受损, 严重者甚至会发生暴发性肝炎^[3]。本研究分析了 201 例 NHL 患者乙肝血清学标志物结果, 以探讨 HBV 感染与 NHL 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9 月至 2014 年 12 月在安徽省肿瘤医院住院治疗的 NHL 患者 201 例, 均经过病理确诊为 NHL。201 例 NHL 患者中男 115 例, 女 86 例; 平均年龄为 (52.1±17.0) 岁, 其中小于 20 岁 12 例、20~39 岁 34 例、40~59 岁 77 例、60~79 岁 73 例、≥80 岁 5 例; 病理类型包括 B 细胞型 134 例、T 细胞型 67 例。同时抽取同期住院的 388 例肺癌患者(从除原发性肝癌外的实体瘤中随机选取)及 325 例健康体检者的乙肝 5 项结果作为对照。肺癌患者组中男 205 例、女 183 例, 平均年龄为 (61.5±10.3) 岁。健康体检者中男 177 例、女 148 例, 平均年龄为 (46.4±10.3) 岁。3 组研究对象性别、年龄组成差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 乙肝 5 项采用 Roche Cobas e601 全自动免疫分析仪定量检测,试剂由德国罗氏诊断产品有限公司提供。HBV DNA 载量采用实时荧光定量 PCR 方法检测,使用 Roche Light Cycler 480 扩增仪,试剂盒由艾康生物技术有限公司提供。严格按照试剂及仪器说明书操作。

1.3 研究方法 HBV 标志物[乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(HBcAb)]采用 Roche Cobas e601 全自动免疫分析仪定量检测。采集静脉血 3 mL 用于 HBV DNA 载量检测,4 000 r/min 离心 5 min,取 50 μ L 血清加入 50 μ L 核酸提取液,混匀后 2 000 r/min 离心 10 s 后 100 $^{\circ}$ C 干浴 10 min,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液作为 DNA 模板供 PCR 扩增用。PCR 反应体系:35.6 μ L mix 反应混合液+0.4 μ L Taq 酶+4 μ L DNA 模板;PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min $\rightarrow$ (94 $^{\circ}$ C 15 s $\rightarrow$ 60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环),按照试剂说明书明确的 Ct $\leq$ 37、增长曲线呈 S 型曲线, $\geq$ 1 000 copy/mL 为阳性判断标准。

1.4 统计学处理 利用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NHL 患者的 HBV 感染率分析 见表 1。NHL 患者 HBsAg 阳性率明显高于肺癌患者和健康体检者($P<0.05$),HBsAb 阳性率明显低于肺癌患者和健康体检者($P<0.05$),NHL 患者 HBeAb 和 HBcAb 阳性率明显高于健康体检者。

2.2 NHL 患者 HBV 标志物共同表达情况 本研究中 NHL 患者、肺癌患者和健康体检者的“小三阳”[HBsAg(+),HBe-

Ab(+)]及 HBcAb(+)]发生率、HBsAb(+)]且 HBcAb(+)]发生率和 HBsAg(-)]伴 HBcAb(+)]发生率的差异有统计学意义,见表 2。NHL 患者“小三阳”发生率明显高于肺癌患者和健康体检者,HBsAb(+)]且 HBcAb(+)]发生率和 HBsAg(-)]伴 HBcAb(+)]发生率明显高于健康体检者。

2.3 NHL 患者合并 HBV 感染的临床特征比较 见表 3。(1)不同病理型:B 细胞型 NHL 患者的 HBsAg 阳性率明显高于 T 细胞型 NHL 患者,B 细胞型 NHL 患者的 HBsAb 阳性率明显低于 T 细胞型 NHL 患者。(2)不同性别:男性和女性 NHL 患者的 HBsAg、HBsAb、HBeAb 和 HBcAb 阳性率差异均无统计学意义。(3)不同年龄:将患者分为小于 20 岁、20~39 岁、40~59 岁、60~79 岁、 $\geq$ 80 岁共 5 个组。5 个组患者的 HBsAg、HBsAb、HBeAb 和 HBcAb 阳性率差异均无统计学意义。

2.4 NHL 患者 HBV 病毒载量分析 共检测 59 例 NHL 患者的 HBV DNA 载量,HBV DNA 阳性率为 27.1%(16/59),其中 HBsAg 阳性患者的阳性率为 47.1%(16/34),HBsAg(-)]伴 HBcAb(+)]的患者 HBV DNA 阳性率为 4.0%(1/25)。

表 1 NHL 患者、肺癌及体检人群乙型肝炎标志物阳性率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb
NHL 患者	201	34(16.9)	91(45.3)	4(2.0)	65(32.3)	134(66.7)
肺癌患者	388	34(8.8)*	222(57.2)*	2(0.5)	130(33.5)*	243(62.6)*
体检人群	325	17(5.2)*	180(55.4)*	2(0.6)	25(7.7)*	81(24.9)*

注:与 NHL 患者相比,* $P<0.05$ 。

表 2 NHL 患者、肺癌及体检人群乙型肝炎标志物共同表达情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	HBsAg(+)]HBeAg(+)]HBcAb(+)]	HBsAg(+)]HBeAb(+)]HBcAb(+)]	HBsAb(+)]HBcAb(+)]	HBsAg(-)]HBcAb(+)]
NHL 患者	201	4(2.0)	30(14.9)	74(36.8)	25(12.4)
肺癌患者	388	2(0.5)	32(8.2)*	170(43.8)*	40(10.3)*
体检人群	325	2(0.6)	15(4.6)*	48(14.8)*	14(4.3)*

注:与 NHL 患者相比,* $P<0.05$ 。

表 3 NHL 患者乙型肝炎标志物阳性率临床特征比较[n(%)]

临床特征	<i>n</i>	HBsAg (+)	HBsAb (+)	HBeAb (+)	HBcAb (+)
年龄(岁)					
<20	12	0(0.0)	8(66.7)	3(25.0)	5(41.7)
20~39	34	4(11.8)	16(47.1)	5(14.7)	20(58.8)
40~59	77	15(19.5)	35(45.5)	29(37.7)	50(64.9)
60~79	73	14(19.2)	30(41.1)	25(34.2)	55(75.3)
$\geq$ 80	5	1(20.0)	2(40.0)	3(60.0)	4(80.0)
χ^2		3.693	2.866	8.251	7.125
<i>P</i>		0.413	0.594	0.072	0.116
性别					
男	115	20(17.4)	54(47)	37(32.2)	77(67.0)
女	86	14(16.3)	37(43)	28(32.6)	57(66.3)
χ^2		0.043	0.307	0.003	0.010
<i>P</i>		0.835	0.579	0.954	0.920
病理分型					
B 细胞型	134	30(22.4)	52(38.8)	43(32.1)	90(67.2)
T 细胞型	67	4(6.0)	39(58.2)	22(32.8)	44(65.7)
χ^2		7.438	6.787	0.011	0.045
<i>P</i>		0.003	0.009	0.915	0.832

3 讨 论

许多恶性肿瘤的发生、发展与病毒的慢性感染存在非常重要的关系,如原发性肝癌与 HBV、宫颈癌与人乳头瘤病毒(HPV)、鼻咽癌与 EB 病毒(EBV)等。NHL 与丙型肝炎病毒(HCV)的关系较为明确^[4],而与 HBV 之间的因果关系尚无统一定论^[5-6]。HBV 病毒具有嗜肝和嗜淋巴细胞的特性,NHL 患者 HBV 感染率明显高于原发性肝癌之外的实体瘤患者和普通人群^[7]。

本研究中 NHL 患者的 HBsAg 阳性率和“小三阳”[HBsAg(+),HBeAb(+)]及 HBcAb(+)]发生率分别为 16.9%和 14.9%,明显高于肺癌患者和健康体检者,其中 B 细胞型患者的 HBsAg 阳性率明显高于 T 细胞型(22.4% vs. 6.0%),可以推测 HBV 感染可能在 NHL 患者中尤其是 B 细胞型患者的发病机制中起到一定作用。目前报道的关于 HBV 感染 NHL 患者的性别差异结果并不一致,有研究认为女性较高^[8],也有研究认为男性偏高^[9],本研究中 NHL 患者不同性别 HBV 感染的发生率差异并无统计学意义,可能与样本量较少及不同地区的人群有关。

HBsAb 是一种保护性抗体,曾感染过 HBV 而产生抗体或接种 HBV 疫苗后产生免疫力都可使 HBsAb 阳性。有研究

发现 HBsAb(+) 的 NHL 患者无一例发生 HBV 再激活,可能与 HBsAb 通过体液免疫方式减少 HBV 感染机会从而减少 NHL 发生有关^[10]。本研究中 NHL 患者的 HBsAb 阳性率为 45.3%,明显低于肺癌患者和健康体检者,而其中 T 细胞型明显高于 B 细胞型(58.2% vs. 38.8%),提示 HBV 阳性的患者可能因为缺乏 HBsAb 的保护而免疫力减弱,以致于更容易罹患 NHL。

“大三阳”[HBsAg(+), HBeAg(+), 及 HBeAb(+)]和“小三阳”[HBsAg(+), HBeAb(+), 及 HBeAb(+)]通常提示 HBV 的慢性感染,而 HBsAg(-) 伴 HBeAb(+) 则提示了 HBV 的隐匿性感染。若患者病毒滴度较低或是急性感染窗口期时,HBsAg 可能检测不出,但可以检测出 HBeAb,其是 HBV 感染后血清中最早出现的标志抗体,且持续时间较长。HBsAg(-) 伴 HBeAb(+) 的 HBV 隐匿性感染在 NHL 患者中发生率较高^[11],本研究中隐匿性感染[HBsAg(-) HBeAb(+)]发生率约为 12.4%,高于健康体检者。HBV DNA 载量主要反映了 HBV 复制的活跃程度,Chen 等^[12]发现隐匿性感染的 NHL 患者 HBV DNA 阳性率为 6.0%,明显高于其他肿瘤患者和健康人群(分别为 0.0% 和 0.9%)。本研究 25 例隐匿性感染的 NHL 患者中 HBV DNA 阳性率为 4.0%,因此 NHL 患者中 HBV 隐匿性感染的现状应引起足够重视。

NHL 患者多存在细胞免疫功能抑制,以联合化疗或免疫化疗为主的治疗方案会进一步抑制免疫功能,因此 NHL 合并 HBV 的患者在化疗后容易发生强烈的免疫功能抑制,引起 HBV 再燃从而造成肝功能的严重损害,甚至导致暴发性肝炎而死亡^[13]。因此建议在免疫化疗之前常规检测 HBV DNA,及时发现 HBV 感染者和携带者,早期应用抗 HBV 治疗更有效,治疗期间应严密监测病毒复制及肝功能变化情况,将更有利于降低 NHL 治疗过程中 HBV 再燃的风险。

综上所述,本研究反映了 NHL 与 HBV 存在一定相关性,但不能反映 NHL 和 HBV 之间的因果关系。HBV 是 NHL 致病因素之一还是因为 NHL 患者免疫力低下易感染 HBV,两者之间的因果关系尚需要进一步研究。本研究因样本量较少,可能存在资料偏倚、未能反映 HBeAg 差异等不足,后续研究将进一步探究 HBV 感染在 NHL 发生、发展过程中所起的作用。

参考文献

[1] 周乙华,吴超,庄辉,等. 接种乙肝疫苗:中国的经验[J]. 中华医学杂志:英文版,2009,122(1):98-102.
[2] Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lym-

phoma[J]. Haematologica,2006,91(4):554-557.
[3] 黄燕华,杨晟,石远凯,等. 感染 HBV 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床特征与预后分析[J]. 癌症进展,2012,10(3):289-295.
[4] Goldman L, Ezzat S, Mokhtar N, et al. Viral and non-viral risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in Egypt; heterogeneity by histological and immunological subtypes[J]. Cancer Causes Control,2009,20(6):981-987.
[5] Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11): 3069-3075.
[6] Wang F, Xu RH, Han B, et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers [J]. Cancer, 2007, 109(7):1360-1364.
[7] 秦鑫添,吕跃,陈晓勤,等. HBV 感染与非霍奇金淋巴瘤的关系[J]. 癌症,2007,26(3):294-297.
[8] Wang F, Xu RH, Luo HY, et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma[J]. BMC Cancer,2008,8:115-118.
[9] Park SC, Jeong H, Kim J, et al. High Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea [J]. J Med Virol, 2008, 80(6): 960-966.
[10] 赵莹,王巍,林秀强,等. HBsAg(-) 伴 HBeAb(+) 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.
[11] 林雯,林英城,王鸿彪,等. 乙型肝炎病毒感染与 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的关系[J]. 肿瘤研究与临床,2012,24(1):28-30.
[12] Chen MH, Hsiao LT, Chiou TJ, et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. Ann Hematol, 2008, 87(6):475-480.
[13] Mimura N, Kojima H, Tsujimura H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients receiving chemotherapy with rituximab [J]. Rinsho Ketsueki,2010,51(3):213-215.

(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-09-02)

(上接第 3347 页)

[12] 郭丽香,刘树业. 胸苷激酶 1-新型的细胞增殖动力学标志 [J]. 哈尔滨医药,2014,34(5):316-317.
[13] 刘鹏飞,姬舒荣. 血清胸苷激酶 1 在恶性肿瘤筛查和复发转移监测中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(23):10858-10860.
[14] Holdenrieder S, von Pawel J, Duell T, et al. Clinical relevance of thymidine kinase for the diagnosis, therapy moni-

toring and prognosis of non-operable lung cancer[J]. Anticancer Res,2010,30(5):1855-1862.
[15] Topolcan O, Holubec L Jr. The role of Thymidine kinase in cancer disease[J]. Expert Opin Eed Diagn,2008,2(2): 129-141.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-09-12)