

· 调查报告 ·

非霍奇金淋巴瘤患者 HBV 感染状况及 HBV DNA 载量分析*

乔伟振¹, 李另另², 谢平¹, 韩振格³, 杨树东¹(南京医科大学附属无锡市人民医院:1. 中心实验室;2. 血液净化中心, 江苏无锡 214023;
3. 华东疗养院, 江苏无锡 214065)

摘要:目的 调查非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者乙型肝炎病毒(HBV)感染状况及分析 HBV DNA 载量。方法 分别应用免疫学方法和实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)分析 130 例 NHL 患者 HBV 感染状况及 HBV DNA 载量。130 例 NHL 患者为 NHL 组, 312 例其他恶性肿瘤患者为对照组, 阳性率比较采用 χ^2 检验。结果 130 例 NHL 患者中 HBV 感染 25 例(19.2%), 312 例其他肿瘤组中 HBV 感染 27 例(8.7%), NHL 组高于对照组($P < 0.05$)。按年龄组统计, 15~30 岁组 NHL 患者 HBV 感染阳性率为 11.1%, >70~81 岁组阳性率为 9.1%, >30~40 岁组、>40~50 岁组、>50~60 岁组、>60~70 岁组 HBV 感染的阳性率均大于 20%。25 例 HBV 感染者中, HBeAg 阳性者 4 例, HBV DNA 载量分析有 15 例为阳性, 其中低载量组 5 例, 中载量组 6 例, 高载量组 4 例。130 例 NHL 患者中 B 淋巴细胞型 89 例, HBV 感染阳性率为 23.6%, T 淋巴细胞型 32 例, HBV 感染阳性率为 9.4%。结论 NHL 和 HBV 慢性感染关系密切, HBV 可能在 NHL 的病理发展过程中扮演重要作用, NHL 患者 HBV 感染的特点应该引起临床医师注意。

关键词:淋巴瘤, 非霍奇金; 肝炎病毒, 乙型; 感染状况; DNA 载量

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.023

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)04-0420-03

Hepatitis B virus infection status and HBV DNA load assay in non-Hodgkin lymphoma patients*

Qiao Weizhen¹, Li Lingling², Xie Ping¹, Han Zhengge³, Yang Shudong¹

(1. Department of Central Laboratory; 2. Blood Purification Center, Wuxi People Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China; 3. East China Sanatorium, Wuxi, Jiangsu 214065, China)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of hepatitis B virus(HBV) infection and HBV DNA loads in non-Hodgkin lymphoma(NHL) patients. Methods HBV infectious status were investigated by using an enzyme-linked immunosorbent assay, and HBV DNA loads were detected by real time PCR-Fluorescence quantification in 130 NHL hospitalized patients. The positive rates were compared by chi square test. Results The prevalence of positivity for HBV infection was 19.2% among 130 NHL patients and 8.7% among 312 other cancer controls. The data analysis showed there was a high prevalence of HBV infection in NHL cases than in other cancers. The age-specific positive rates of HBV infection in different age group NHL patients were 11.1%(15-30 years) and 9.1%(>70-81 years), respectively. However, the positive rates were all above 20% in other age group NHL patients(>30-40 years, >40-50 years, >50-60 years, >60-70 years). Four patients were HBeAg positive among 25 NHL patients infected with HBV. The HBV DNA loads of 15 cases were positive by real time PCR-Fluorescence quantification. The 15 cases were divided into three groups according to HBV DNA loads; a low-load group(5 cases), a median-load group(6 cases) and a high-load group(4 cases). The positive rates of HBV infection were 23.6%(B-cell type) and 9.4%(T-cell type) in 130 NHL patients, respectively. Conclusion A positive association was between chronic HBV infection and NHL, and the current data suggested that HBV may play an etiological role in the development of NHL. The clinician should pay attention to the prevalence status of HBV infection in NHL patients.

Key words: lymphoma, non-hodgkin; hepatitis B virus; infectious status; DNA loads

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是源于淋巴细胞的恶性肿瘤,占恶性淋巴瘤的 89%~92%^[1]。乙型肝炎病毒(HBV)感染呈全球性分布,我国是高发区,调查显示我国人群 HBsAg 阳性率约为 9.09%^[2]。HBV 慢性感染和原发性肝癌密切相关,但是否与其他肿瘤发病有关尚无定论。近年来,有研究发现恶性淋巴瘤细胞增殖所致的 NHL 患者中 HBV 感染率相对较高,提示 HBV 感染可能与 NHL 存在一定的关系^[3]。本文回顾性总结了 130 例 NHL 患者 HBV 感染状况并进行 HBV DNA 载量分析,旨在进一步探讨 NHL 与 HBV 慢性感染的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 130 例 NHL 患者均来自于无锡市人民医院 2007 年 12 月至 2011 年 12 月期间住院患者,其中男 81 例,女 49

例;年龄 15~81 岁,平均(56.9±14.7)岁。随机抽取同期住院 312 例初诊为其他恶性肿瘤住院患者(原发性肝癌除外)作为对照组,其中男 197 例,女 115 例;年龄 25~78 岁,平均 58 岁。

1.2 检测方法 HBV 血清标志物检测使用美国雅培公司 AXSYM 全自动酶标仪、雅培 3 代试剂进行检测,HBV DNA 定量检测使用瑞士 Roche 公司 LightCycler 480 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)分析仪及上海复星公司试剂,丙型肝炎病毒(HCV)标志物用美国雅培公司 AXSYM 全自动酶标仪检测,试剂由拜尔公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件对各组资料的相关因素进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,阳性率比较采用 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 HBV 感染阳性率 NHL 组中 25 例 HBV 感染,阳性率为 19.2%;对照组中 27 例 HBV 感染,阳性率为 8.7%,NHL 组高于对照组($P < 0.05$)。另外,HCV 感染标志物检测结果有 3 例 NHL 患者 HCV 感染,阳性率为 2.3%,无 HBV 和 HCV 同时感染的 NHL 病例。见表 1。

表 1 NHL 组和对照组患者特征

项目	NHL 组	对照组	P
病例数[n(%)]	130(100)	312(100)	—
性别[n(%)]			
男	81(62.3)	197(63.1)	—
女	49(37.7)	115(36.9)	—
年龄(岁)			
范围值	15~81	25~78	—
平均值	57	58	—
HBV 感染者[n(%)]	25(19.2)	27(8.7)	0.002
HCV 感染者[n(%)]	3(2.3)	12(3.8)	0.416

—:此项无数据。

2.2 不同性别、不同年龄组 NHL 患者和 HBV 感染关系

NHL 组中男 81 例,HBV 阳性者 16 例(19.8%),女 49 例,HBV 阳性者 9 例(18.3%),男性 NHL 患者 HBV 阳性率和女性患者没有明显不同($P > 0.05$)。15~30 岁组 NHL 患者 HBV 感染阳性率为 11.1%,>70~81 岁组阳性率为 9.1%,>30~40 岁组、>40~50 岁组、>50~60 岁组、>60~70 岁组 HBV 感染阳性率均大于 20%。见表 2。

表 2 NHL 患者合并 HBV 感染状况[n(%)]

项目	NHL 患者	HBV 感染者
年龄(岁)		
15~30	9(6.9)	1(11.1)
>30~40	10(7.7)	2(20.0)
>40~50	16(12.3)	4(25.0)
>50~60	33(25.4)	7(21.2)
>60~70	40(30.8)	9(22.5)
>70~81	22(16.9)	2(9.1)
性别		
男	81(62.3)	16(19.8)
女	49(37.7)	9(18.3)

2.3 HBV 感染患者 HBeAg 状态和 HBV DNA 载量分析

在 25 例 HBV 感染者中,HBeAg 阳性者 4 例,HBeAg 阴性者 21 例。25 例 HBV 感染者均进行 DNA 定量检测,结果见表 3、图 1。依据定量结果将 HBV DNA 载量分为 3 组, $< 1 \times 10^4$ IU/mL 为低载量组, $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$ IU/mL 为中载量组, $> 1 \times 10^6$ IU/mL 为高载量组。其中有 10 例结果为小于检测限,15 例为阳性,其中低载量组 5 例,中载量组 6 例,高载量组 4 例。

2.4 NHL 病理类型与 HBV 感染关系 NHL 组中 B 淋巴细胞型 89 例,HBV 感染 21 例(23.6%),T 淋巴细胞型 32 例,HBV 感染 3 例(9.4%),其他型 HBV 感染 1 例(11.1%),结果

显示 B 淋巴细胞型 NHL 患者 HBV 感染阳性率高于 T 淋巴细胞型,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 NHL 组 HBV 感染患者 HBeAg 状态和 HBV DNA 定量结果

序号	年龄	性别	HBeAg	结果(IU/mL)
1	65	男	阴性	3.28×10^6
2	47	男	阳性	7.61×10^5
3	62	男	阴性	1.03×10^4
4	54	女	阴性	1.09×10^4
5	61	男	阴性	8.45×10^2
6	64	男	阴性	2.37×10^3
7	46	女	阴性	5.28×10^2
8	55	男	阳性	2.00×10^6
9	60	男	阳性	1.05×10^8
10	66	男	阴性	3.85×10^3
11	42	男	阴性	7.38×10^5
12	48	男	阴性	7.21×10^3
13	53	男	阴性	4.83×10^4
14	61	女	阳性	1.89×10^7
15	49	女	阴性	1.25×10^4

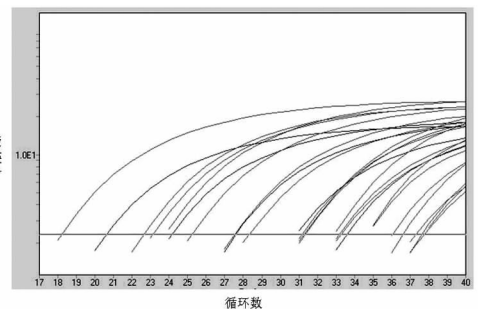


图 1 实时荧光定量 PCR 检测 HBV DNA 载量

3 讨 论

近年来一些研究发现,NHL 患者中 HBV 感染率较高,Marcucci 等^[4]研究发现在欧洲 400 例 NHL 患者中 HBsAg 阳性率为 8.5%,而在 392 例对照组中,其阳性率为 2.8%,NHL 组是对照组的 3 倍。Wang 等^[5]报道广东地区 B 淋巴细胞型 NHL 患者 HBV 感染阳性率为 30.2%,而在其他肿瘤对照组中,阳性率为 14.8%。本研究显示在 130 例 NHL 患者中,HBV 感染阳性率为 19.2%,明显高于年龄、性别匹配的对照组,NHL 组阳性率是对照组 2 倍。这些结果都提示 HBV 慢性感染和 NHL 之间存在一定的相关性。HBV 不仅是一种嗜肝细胞病毒,同时也具有亲淋巴细胞特性,可能会参与淋巴细胞的恶性转化和增殖^[4]。Wang 等^[5]认为 HBV 感染机体后,被激活的细胞和体液免疫在清除 HBV 同时,也可能破坏被 HBV 感染的宿主淋巴细胞,而淋巴细胞在损伤刺激后可能在修复转化增生过程中产生恶性增殖,可能和恶性淋巴瘤的发生相关。也有学者认为类似 HBV DNA 可以整合到宿主肝细胞基因组导致长期慢性病理反应^[6],HBV DNA 也能整合到淋巴细胞基因组从而激活原癌基因或引起原癌基因易位,导致淋巴细胞恶性增生形成淋巴瘤。另外,3 例 NHL 患者有 HCV 感染,阳性率为 2.3%,无 HBV 和 HCV 同时感染的 NHL 病例。全球 HCV 感染率在 3% 左右^[7],本研究结果中 NHL 患者

HCV 感染的阳性率与之相比,无明显差异。Dal 等^[8]通过 Meta 分析,亦未发现 HCV 感染和 NHL 之间存在相关性。

比较不同性别 NHL 患者 HBV 感染状况,男性和女性 NHL 患者 HBV 感染的阳性率比较差异无统计学意义($P < 0.05$),相关研究也显示类似结果^[9]。分析不同年龄段 NHL 患者感染 HBV 状况,15~30 岁、>70~81 岁两个年龄组患者 HBV 感染的阳性率较低,分别为 11.1% 和 9.1%,>30~40 岁组、>40~50 岁组、>50~60 岁组、>60~70 岁组 HBV 感染的阳性率较高,均大于 20%。从流行病学角度分析,HBV 和 NHL 发病状况有相似之处,本临床资料未统计到 15 岁以下 NHL 患者,而对于 HBV 感染状况,自从国家推行乙型肝炎疫苗计划十多年来,15 岁以下人群感染 HBV 较其他年龄组已明显降低,>40~50 岁组、>50~60 岁组、>60~70 岁组年龄区间也是 HBV 感染的高峰人群。

从淋巴瘤病理类型分析,NHL 大部分为 B 淋巴细胞型,本资料统计的 130 例 NHL 病例中,B 淋巴细胞型 89 例,HBV 感染 21 例;T 淋巴细胞型 32 例,HBV 感染 3 例。统计结果显示 B 淋巴细胞型 NHL 患者 HBV 感染阳性率和 T 淋巴细胞型相比差异无统计学意义($P > 0.05$),这和秦鑫添等^[9]研究结果相似,但是国内外也有部分研究结果认为 B 淋巴细胞型 NHL 患者 HBV 感染阳性率要高于 T 淋巴细胞型^[4,10]。所以推测 B 淋巴细胞型 NHL 患者与 HBV 感染的关系比 T 淋巴细胞型更为密切,但 NHL 病理类型和 HBV 感染的确切关系可能需要更多样本量的统计分析。

HBeAg 状态和 HBV DNA 载量是预测慢性 HBV 感染预后的重要因子^[11-13],分析 HBV 感染者 HBeAg 状态和 HBV DNA 载量发现,25 例 NHL 患者 HBV 感染阳性者中,HBeAg 阴性者占 84%,高于一般 HBV 感染患者 37%~54% 的比例^[11],一般认为 HBeAg 阴性 HBV 感染患者肝脏炎症和纤维化症状较 HBeAg 阳性患者要重、预后要差。15 例 HBV DNA 定量检测为阳性的标本中,10 例大于 1×10^4 IU/mL,HBV DNA 载量高低与 HBV 感染患者的病理改变和预后关系密切,高载量 HBV DNA 感染患者病毒复制活跃,对肝细胞损伤破坏更大,所以预后较 HBV DNA 载量低者差。HBeAg 阴性比例较高,HBV DNA 载量高于中载量组水平占大多数,这两项因素提示 NHL 患者 HBV 感染阳性者其预后可能较单纯慢性 HBV 感染者要差。分析 HBV DNA 载量处于中、高水平比例较高的可能原因,一是 NHL 治疗策略以化疗为主,其中多数化疗方案中包含有糖皮质激素类固醇类激素,而 HBV 中可能含有的糖皮质激素应答因子能促使 HBV 再激活;另外,NHL 患者化疗方案中应用免疫抑制剂和淋巴细胞免疫靶向药物在抑制肿瘤细胞增殖的同时,也抑制了免疫系统对病毒的有效清除^[14-15]。

总之,NHL 患者 HBV 感染的阳性率要高于一般人群,但二者的具体关系尚未明确。但是,NHL 患者 HBV 感染的特点应该引起临床医师注意,在对 NHL 化疗前应常规检测 HBV 感染指标,对于 HBV 感染的 NHL 患者,在针对淋巴瘤化疗时应给予抗 HBV 治疗,可能会提高 NHL 治疗效果以及减少 HBV 再激活的概率。

参考文献:

[1] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin

lymphoma; epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities[J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1792-1798.

- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 162-170.
- [3] Fwu C, Chien YC, You SL, et al. Hepatitis B virus infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and non-hodgkin lymphoma: a cohort study of parous women in Taiwan[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1217-1225.
- [4] Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Haematologica*, 2006, 91(4): 554-557.
- [5] 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.
- [6] Lim ST, Fei G, Quek R, et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79(2): 132-137.
- [7] Qiao WZ, Xie P, Cai B, et al. Antigenic heterogeneity of the NS3 proteins in hepatitis C virus genotypes 1 and 6[J]. *Intervirology*, 2011, 54(5): 53-60.
- [8] Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(11): 2078-2085.
- [9] 秦鑫添,吕跃,陈晓勤,等. HBV 感染与非霍杰金氏淋巴瘤的关系[J]. *癌症*, 2007, 26(3): 294-297.
- [10] Park SC, Jeong SH, Kin J, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea[J]. *J Med Virology*, 2008, 80(3): 960-966.
- [11] 孙庆丰,吕勇,徐道振,等.乙型肝炎病毒 e 抗原及 DNA 载量对慢性乙型重型肝炎预后的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(6): 410-413.
- [12] 刘黎黎,王吉耀,余为民.慢性乙型肝炎血清病毒载量水平与肝硬化的关系[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(11): 742-745.
- [13] 彭劫,侯金林,郭亚兵,等. HBeAg 状态及乙型肝炎病毒载量对慢性重型乙型肝炎预后的影响[J]. *中华传染病杂志*, 2009, 27(4): 225-227.
- [14] 冯洪玲,唐克诚,李谦,等.恩替卡韦治疗非霍奇金淋巴瘤相关性 HBV 再激活 34 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(31): 3519-3522.
- [15] 付素芬,孙川,潘锋.预防性抗病毒治疗合并 HBV 感染的非霍奇金淋巴瘤患者化疗后 HBV 再激活情况[J]. *中华临床感染病杂志*, 2009, 2(3): 170-171.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2012-10-18)