

临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003255

乙型肝炎病毒相关性B细胞非霍奇金淋巴瘤的发生率 及其临床特点的初步探讨

兰雨康¹, 戚小英², 桂希恩³, 庄柯⁴

(1. 武汉科技大学医学院, 武汉 430065; 2. 武汉科技大学附属普仁医院感染科, 武汉 430081;
3. 武汉大学中南医院感染科, 武汉 430072; 4. 武汉大学动物实验中心/ABSL-III实验室, 武汉 430072)

【摘要】目的:了解乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染对B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL)发生和临床特点的影响。**方法:**对照分析非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者中乙型肝炎病毒表面抗原(hapatitis bsurface antigen, HBsAg)的携带率及HBV感染状态,比较不同类型B-NHL患者HBsAg阳性率差异及HBsAg阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤(difuse large B-cell lymphoma, DLBCL)与HBsAg阴性DLBCL的临床特征、化疗反应和2年生存率。**结果:**共纳入597例NHL患者为NHL组,其中B-NHL 461例,T细胞非霍奇金淋巴瘤103例。B-NHL患者HBV感染率(17.1%)明显高于对照组(5.7%),差异有统计学意义($P=0.003$)。T细胞非霍奇金淋巴瘤患者HBsAg阳性率(10.7%)与对照组(5.7%)无统计学差异($P=0.796$)。对影响351例DLBCL患者总生存率的单因素分析结果显示,女性、年龄≥60岁、HBsAg阳性、肝功能异常、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高、Ann Arbor期Ⅲ~Ⅳ期以及国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分3~5分是不利因素(均 $P<0.05$),而获得缓解是有利因素。Cox回归分析显示患者年龄、HBsAg状态、Ann Arbor分期、治疗反应是影响患者预后的独立危险因素。与HBsAg阴性DLBCL比较,HBsAg阳性DLBCL患者发病年龄更轻($P=0.017$),IPI评分较高($P=0.036$)、Ann Arbor分期较晚($P=0.001$)。HBsAg阳性DLBCL患者化疗有效率(完全缓解+部分缓解)和2年生存率显著低于HBsAg阴性DLBCL患者($P=0.026$, $P=0.031$)。但2组乳酸脱氢酶升高率和脾脏受累率无显著差异。**结论:**HBsAg阳性患者可能有更高的风险患B-NHL,且HBV可能对B-NHL的临床特征和预后有负面影响。HBV不仅增加B-NHL的风险,还可加重病情,降低化疗效果,影响患者的远期预后。

【关键词】乙型肝炎病毒; B细胞非霍奇金淋巴瘤; 临床特点

【中图分类号】R512.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-07-20

A preliminary investigation on the incidence of HBV-associated B-NHL and its clinical characteristics

Lan Yukang¹, Qi Xiaoying², Gui Xien³, Zhuang Ke⁴

(1. Medical College of Wuhan University of Science and Technology; 2. Department of Infectious Diseases, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 3. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University; 4. Center for Animal Experiment/Animal Biosafety Level-III Laboratory, Wuhan University)

【Abstract】Objective: To investigate the prevalence of HBsAg in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) and the effect of hepatitis B virus (HBV) infection on the clinical features of B-NHL. **Methods:** The carrier rate of hepatitis bsurface antigen (HBsAg) and hepatitis B infection status in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were analyzed, and the differences in HBsAg positivity rate

作者介绍: 兰雨康, Email: 744788359@qq.com,

研究方向: 病毒与肿瘤。

通信作者: 戚小英, Email: 769017443@qq.com。

基金项目: 湖北省卫健委面上资助项目(编号: WJ2021M031)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0953.015.html>

(2023-07-10)

and HBsAg positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), chemotherapy response and 2-year survival rate of HBsAg positive DLBCL and HBsAg negative DLBCL were compared. **Results:** A total of 597 eligible NHL patients were enrolled as the NHL group, including 461 B-NHL patients and 103 T-cell non-Hodgkin's lymphoma (T-NHL) patients. HBV infection rate in B-NHL patients

(17.1%) was significantly higher than that in the control group (5.7%) ($P=0.003$). However, there was no significant difference in the HBsAg positive rates of T-NHL patients (10.7%) as compared with the control group (5.7%) ($P=0.796$). Univariate analysis of the overall survival rate of 351 DLBCL patients showed that female, ≥ 60 years old, HBsAg positive, abnormal liver function, elevated serum lactate dehydrogenase (LDH), Ann Arbor stage III–IV and International Prognostic Index (IPI) scores of 3–5 were unfavorable factors (all $P<0.05$), while remission was a favorable factor. Cox regression analysis showed that patient age, HBsAg status, Ann Arbor stage, and response to treatment were independent risk factors affecting patient prognosis. Compared with HBsAg negative DLBCL, HBsAg positive DLBCL patients were younger at onset ($P=0.017$), with higher IPI scores ($P=0.036$), and at later Ann Arbor stage ($P=0.001$). The effective rate of chemotherapy (complete remission + partial remission) and the 2-year survival rate of patients with HBsAg positive DLBCL were significantly lower than those of patients with HBsAg negative DLBCL ($P=0.026$, $P=0.031$). However, there were no significant differences in LDH elevation rate and spleen involvement rate between the two groups. **Conclusion:** HBsAg positive patients may be at higher risk for B-NHL, and HBV may negatively affect the clinical features and prognosis of B-NHL. HBV not only increases the risk of B-NHL, but also aggravates the disease, reduces the effect of chemotherapy, and affects the long-term prognosis of patients.

[Key words] hepatitis B virus; B-cell non-Hodgkin's lymphoma; clinical characteristic

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 是一种最常见血液系统恶性肿瘤, 主要由成熟和未成熟免疫细胞恶性转化来, 以 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 为主, 占 85%~90%^[1], 男女比率 1.1~1.8^[2], 主要发生在淋巴结、脾脏、胸腺等淋巴器官, 结外淋巴造血系统也可见。可扩散到机体的任何部位, 导致不同的临床症状, 如淋巴结肿大、发热、盗汗、体质量减轻、咳嗽、胸闷、胸痛、腹痛、腹胀、腹部肿块、贫血、易疲劳等。NHL 发病原因至今仍不明, 可能是多种因素共同作用的结果。目前认为 NHL 可能与免疫功能异常、病毒感染、细菌感染、遗传因素有关^[3]。其中病毒感染如 EB 病毒、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、疱疹病毒-8 等^[4]可能在 NHL 发生中起重要作用。目前病毒感染尤其是 HBV 在 NHL 中的作用受到广泛关注。

HBV 是一种嗜肝、包膜 DNA 病毒, 是导致急性和慢性肝炎的常见原因^[5]。HBV 主要感染肝细胞, 但在肾、胰腺、淋巴结和外周血单核细胞中也发现了 HBV-DNA^[6]。中国是 HBV 感染流行区, HBV 是肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要病因之一。近年来, 发现 HBV 感染可能与几个非肝细胞恶性肿瘤如 NHL、胆管癌和胰腺癌相关^[7]。其中 NHL

是一种常见的 HBV 相关性非肝细胞恶性肿瘤, 研究发现 HBV 感染可增加 NHL 患病风险^[8-9]。慢性 HBV 感染者患 NHL 的风险约为乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis bsurface antigen, HBsAg) 阴性患者的 2.8 倍^[10]。最近的 1 项大型队列研究也发现 HBV 感染者^[11]可增加 NHL 的风险。进一步研究显示 B-NHL 尤其是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 与 HBV 感染关系最密切。值得注意的是, Fujimoto K 等^[12]报告了一名 IV 期 HBsAg 阳性脾边缘区淋巴瘤患者, 在乙肝急性发作后没有任何药物治疗的情况下, 外周血非典型淋巴细胞消失, 骨髓穿刺及活检显示脾边缘区淋巴瘤完全缓解, 提示对 HBV 的免疫反应可影响淋巴瘤细胞的清除。此外, 有研究提示乙肝疫苗和抗 HBV 治疗也可减少 NHL 的发生率^[13]。且抗 HBV 在个别 HBsAg 阳性 B-NHL 患者中也实现了 NHL 的多年完全缓解^[14-15]。

上述研究提示 HBV 感染可能与 NHL 有关, 但 HBV 诱导 NHL 发生的分子机制目前尚不清楚。关于 HBV 介导的 NHL 发生机制目前主要是从 HBV 介导的 HCC 和 HCV 介导的 NHL 发生的研究中推断出来的^[4]。

为了深入理解 HBV 诱导 B-NHL 形成的机制, 本研究从以下 4 方面对这个课题进行研究, 详细分析本地区 HBV 感染对 B-NHL 发生、临床特征、化疗效果和预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 6 月 2 日,武汉科技大学附属普仁医院、武汉大学中南医院收住入院的 NHL 患者为观察组,随机选取同期在 2 所医院体检中心行健康体检的人群为对照组。所有受试者均经血液学及组织病理学确诊,根据世界卫生组织对造血和淋巴组织肿瘤的分类法,对 NHL 进行亚型分类。纳入标准:①诊断明确;②住院期间曾检测乙肝两对半,HBV-Ab 和 HCV-Ab 阴性;③所有患者年龄均为 >16 岁。排除标准:①NHL 中不清楚是 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞来源的间变性淋巴瘤患者;②资料不全的患者。

1.2 研究方法

首先比较 NHL 患者与普通体检人群 HBsAg 携带率及 HBV 感染状态,进一步分析 HBV 感染对 HBsAg 阳性 B-NHL 患者临床表现、化疗效果、预后的影响。因为不同病理亚型 NHL 临床表现、化疗效果、预后有很大差异,本研究比较了不同类型 B-NHL 患者 HBsAg 阳性率差异。许多研究已证实 DLBCL 是 HBsAg 阳性 B-NHL 最常见的病理类型,占其绝大多数。所以,本研究比较了 HBsAg 阳性 DLBCL 与 HBsAg 阴性 DLBCL 的临床特征、化疗反应和 2 年生存率,并分析了 HBsAg 阳性 DLBCL 患者独立的相关因素。所有 DLBCL 患者均在治疗前进行临床分期,并详细记录 HBsAg 阳性和 HBsAg 阴性 DLBCL 患者人群特征、临床特点、化疗效果及预后等信息。本研究得到武汉大学中南医院人体试验伦理委员会的审查批准(批准号:2016030),并取得患者的知情同意。

1.3 结果判断标准

HBV 感染:HBsAg>0.5(正常值=0.5)。临床分期:根据

Ann Arbor 分期系统。国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分:根据 NHL IPI 进行评分。④化疗效果评价:根据国际协调专家组淋巴瘤疗效评估标准,将化疗效果分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。2 年生存率:自确诊 DLBCL 之日起,患者生存时间≥24 个月。

1.4 统计学处理

收集患者临床及实验室资料,包括年龄、性别、病理亚型、HBV 标志物等进行统计分析。所获数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析。采用 logistic 回归分析校正年龄和性别后 HBsAg 在 NHL 中的流行情况,计算比值比(odds ratio, OR)。采用 Cox 模型对单因素分析有统计学意义的参数进行多因素回归分析,其他计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用卡方检验。所有统计检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 NHL 患者 HBsAg 流行情况

共有 597 例 NHL 患者符合纳入标准,其中 B-NHL 患者 461 例,T 淋巴细胞非霍奇金淋巴瘤(T-cell non-Hodgkin's lymphoma, T-NHL)患者 103 例。B-NHL 组和 T-NHL 组 HBsAg 阳性率分别是 17.1%(79/461) 和 10.7%(11/103)。选取同期 1 000 例普通体检人群作为对照组,其 HBsAg 阳性率为 5.7%(57/1 000)。分别比较 T-NHL 组、B-NHL 组和 NHL 组 HBsAg 阳性率显著高于对照组($P=0.003, P=0.003$),而 T-NHL 组 HBsAg 阳性率与对照组比较无统计学差异($P=0.796$)。患者的基线临床特征见表 1。

表 1 NHL 患者与对照组 HBsAg 阳性率比较($n;n,\%$)

项目	NHL 组	对照组	P 值	调整 OR(95%CI)
NHL 患者				
例数	597	1 000		
男性	372(62.3)	582(58.2)	0.112	
年龄/岁	57(16~96)	60(21~89)	<0.001	
HBsAg 阳性率	95(15.9)	57(5.7)	0.003	1.43 (1.02~1.96)
B-NHL 患者				
例数	461	1 000		
男性	285(61.8)	582(58.2)	0.107	
年龄/岁	59(20~96)	60(21~89)	<0.001	
HBsAg 阳性率	79(17.1)	57(5.7)	0.003	1.53 (1.17~2.18)
T-NHL 患者				
例数	103	1 000		
男性	75(72.8)	582(58.2)	0.157	
年龄/岁	52(16~77)	60(21~89)	<0.001	
HBsAg 阳性率	11(10.7)	57(5.7)	0.796	0.90 (0.45~1.74)

2.2 B-NHL 亚型患者病毒感染分析

461 例 B-NHL 患者中, 年龄 16~96 岁, 男 285 例, 女 176 例。临床分型: 侵袭性 B-NHL 370 例, 其中 DLBCL 351 例, 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)19 例; 惰性 B-NHL 91 例, 其中滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)55 例, 结外黏膜相关淋巴组织边缘带 B 细胞淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)21 例, 小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)15 例。本研究 461 例中侵袭性 B-NHL 患者 HBsAg 高于全国一般人群(2006 年全国大规模 HBV 流行病学 1~59 岁调查研究), 差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中惰性 B-NHL 患者 HBsAg 阳性率与全国一般人群感染率比较, 差异未见统计学意义($P>0.05$)。461 例 B-NHL 各亚型病例及 HBsAg 检测结果见表 2。

表 2 B 细胞非霍奇金淋巴瘤各亚型 HBsAg 检测结果(n, %)

B-NHL 亚型	例数	HBsAg 阳性	HBsAg 阴性	P 值
侵袭性				0.017
DLBCL	351	62(13.5)	289(62.7)	
MCL	19	2(0.4)	17(3.7)	
惰性				0.328
FL	55	8(1.7)	47(10.2)	
MALT	21	3(0.7)	18(3.9)	
SLL	15	1(0.2)	14(3.0)	

2.3 DLBCL 患者生存及预后因素分析

对影响 351 例 DLBCL 患者总生存率的单因素分析结果显示, 女性、年龄≥60 岁、HBsAg 阳性、肝功能异常、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高、Ann Arbor 期Ⅲ~Ⅳ 期以及 IPI 评分 3~5 分是不利因素(均 $P<0.05$), 而获得缓解是有利因素。临床特征与生存的单因素分析结果见表 3。

将上述单因素分析中具有统计学意义的参数纳入 Cox 模型中进行预后因素的多因素分析, 经 Cox 回归分析显示患者年龄、HBsAg 状态、Ann Arbor 分期、治疗反应是影响患者预后的独立危险因素, 见表 4。

2.4 HBsAg 阳性 DLBCL 患者临床特点

HBsAg 阳性 DLBCL 58 例, 8 名患者因资料不全被排除在外, 最终包括 50 例 HBsAg 阳性 DLBCL 患者。随机选取 137 例 HBsAg 阴性 DLBCL 为对照组。2 组临床特征见表 5。HBsAg 阳性 DLBCL 组平均年龄为 54.1 岁(32~81 岁), 72.0% ≤60, 与 HBsAg 阴性 DLBCL 组比较[平均年龄 58.6 岁(20~84 岁), 52.6%≤60], 其发病年龄更轻。HBsAg 阳性 DLBCL 组 IPI 评分和 Ann Arbor 分期显著高于 HBsAg 阴性 DLBCL 组。但 2 组性别、LDH 升高率及脾脏受累率无显著性差异, 结合 Kaplan-Meier 法估计各组的生存曲线, 提示 HBsAg 阳性 DLBCL 患者的病情更重, 见图 1。

表 3 影响 DLBCL 患者预后的单因素分析

因素	例数	总生存率/%	P 值
性别			0.003
男	215	55.3	
女	136	48.7	
年龄/岁			0.012
<60	155	60.1	
≥60	196	51.2	
HBsAg			<0.001
阳性	62	38.3	
阴性	289	58.5	
肝功能异常			0.001
有	163	38.6	
无	188	58.4	
LDH 水平			0.002
升高	192	45.1	
正常	159	58.4	
脾脏受累			0.285
有	78	49.2	
无	273	58.5	
Ann Arbor 分期			<0.001
I ~ II 期	201	74.5	
III ~ IV 期	150	40.6	
IPI 评分/分			<0.001
0~2	228	62.3	
3~5	123	33.4	
治疗反应			<0.001
获得缓解	282	72.5	
未缓解	69	24.8	

表 4 影响 DLBCL 患者 Cox 回归分析

因素	回归系数	Wald	RR(95%CI)	P 值
年龄	0.563	3.172	3.068(1.021~7.298)	0.013
HBsAg	0.552	3.323	1.428(1.043~3.255)	0.004
Ann Arbor 分期	-0.334	3.455	1.986(1.021~5.205)	0.011
治疗反应	0.508	2.248	1.656(1.183~3.968)	0.001

2.5 HBsAg 阳性 DLBCL 患者化疗效果和预后分析

在本研究的 50 例 HBsAg 阳性 DLBCL 患者中, 44 例接受化疗, 2 例治疗效果不详, 6 例未接受任何治疗。137 例 HBsAg 阴性 DLBCL 患者中, 117 例接受化疗, 10 例治疗效果不详, 20 例未接受化疗。化疗疗效: HBsAg 阳性组治疗有效(完全缓解+部分缓解)25 例(59.5%), 明显低于 HBsAg 阴性组(77.6%)。结果表明 HBV 感染与 NHL 患者化疗效果有关($P=0.026$)。

对 HBsAg 阳性 DLBCL 患者和 HBsAg 阴性 DLBCL 患者进行随访, 了解患者 2 年生存率。结果显示 HBsAg 阳性 DLBCL 患者 2 年生存率是 45.9%, 显著低于 HBsAg 阴性 DLBCL 患者的 66.3%($P=0.031$)。

表 5 HBsAg 阳性组与 HBsAg 阴性组临床特点比较(n, %)

项目	HBsAg 阳性组	HBsAg 阴性组	P 值
例数	50	137	
年龄/岁			0.017
≤60	36(72.0)	72(52.6)	
>60	14(28.0)	65(47.4)	
性别			0.108
男	37(74.0)	84(61.3)	
女	13(26.0)	53(38.7)	
IPI 评分/分			0.036
0~2	26(52.0)	94(68.6)	
3~5	24(48.0)	43(31.4)	
Ann Arbor 分期			0.001
I ~ II	14(28.0)	76(55.5)	
III ~ IV	36(72.0)	61(44.5)	
血浆 LDH 水平			0.124
正常	24(48.0)	83(60.6)	
升高	26(52.0)	54(39.4)	
脾脏受累	14(28.0)	22(16.1)	0.067

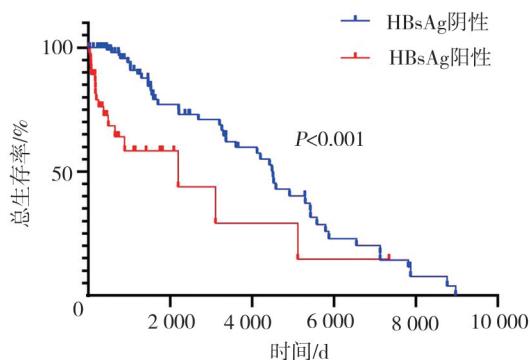


图 1 HBsAg 阳性组与 HBsAg 阴性组的总生存率 Kaplan-Meier 曲线

3 讨 论

本研究首先回顾性分析了本地区 NHL 患者中 HBsAg 携带率, HBsAg 阳性 B-NHL 患者中 HBsAg 滴度、HBeAg 和 HBV-DNA 阳性率, 以及 HBsAg 阳性 DLBCL 患者的临床特点、化疗效果和预后。结果提示 HBV 与 NHL 发生有关, 且活动性 HBV 感染者更易发生 B-NHL。另外, HBsAg 阳性 B-NHL 患者病情更重、疗效和预后更差。

本研究分析了 HBsAg 在 NHL 患者中的流行情况, 结果与绝大多数在 HBV 流行区观察到的研究结果一样^[16]。在 NHL 患者特别是 B-NHL 患者中

HBsAg 阳性率显著高于健康人群, 提示 HBV 可能与 NHL 有关。然而, 在校正年龄和性别后, HBV 感染者患 NHL 的风险约为对照组的 1.4 倍, 与其他来自 HBV 流行区研究报告的 OR 值略有差别^[8]。这可能与纳入标准及对照组选择不同有关。此外, 多数在 HBV 低流行区进行研究未发现 HBV 与 NHL 这种阳性关系。如在美国 1 项基于人群的病例对照研究 (33 940 例 NHL) 未能发现 HBV 感染与 NHL 有关^[17]。另 1 项研究对 39 109 名澳大利亚 HBV 感染者进行调查, 也未发现升高的 NHL 风险^[18]。这可能因为 HBV 流行区与 HBV 低流行区 HBV 传播途径有差异。另外, 与大多数研究结果一样, 本研究并没有发现 HBV 感染与 T-NHL 有关。因此推断 B 细胞可能在 HBV 相关性 NHL 的发生中比 T 细胞发挥更重要的作用。进一步分析 HBV 感染在 B-NHL 各病理亚型中的流行情况, 发现与惰性 B-NHL 相比, 侵袭性 B-NHL HBV 感染率更高。与 HBsAg 阳性其他非肝癌肿瘤患者比较, HBsAg 阳性 B-NHL 患者 HBsAg 滴度、HBeAg 和 HBV-DNA 阳性率明显高于对照组, 提示活动性 HBV 感染者更易发生 B-NHL, 这与 HBV 在 HCC 中观察到的现象一致。研究发现 HBsAg 水平和 HBV-DNA 水平可以较准确地区分非活动性和活动性慢性 HBV 感染, 对慢性 HBV 感染者病情进展和预后有较好的预测性^[19]。Yang Y 等^[20]发现 HBV-DNA 和 HBsAg 水平升高与 HCC 发生风险增加有关。当 HBV 病毒载量降至 <2 000 IU /mL 和 HBsAg 水平至 <100 IU /mL 时, 可以显著降低 HCC 风险。此外, 最近有报道称高病毒复制活性与 HBsAg 阳性 DLBCL 患者生存结局较差有关^[21]。

为了进一步了解 HBV 感染对 B-NHL 临床特点、化疗效果及预后的影响, 并减少不同病理亚型的混杂影响, 本研究选取 HBsAg 阳性 B-NHL 最常见的病理亚型 DLBCL 患者为研究对象, 对其临床特点、化疗效果、生存及预后进行分析。结果提示较 HBsAg 阴性 DLBCL 患者, HBsAg 阳性 DLBCL 患者发病较早、病情更重、疗效和预后更差。这与大多数研究报道结果相似^[22-23]。这可能与 HBV 导致 B-NHL 发生独特的基因突变有关^[24]。

总之, HBV 不仅增加 B-NHL 风险, 还可加重病情, 降低化疗效果, 影响患者的远期预后。应深入

研究 HBV 相关 B-NHL 的形成机制,有效预防和治疗 HBsAg 阳性 DLBCL,为提高患者的生存率提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma[J]. Lancet, 2017, 390(10091):298–310.
- [2] Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer Causes Control, 2019, 30(5):489–499.
- [3] Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma[J]. Transfus Apher Sci, 2013, 49(2):133–138.
- [4] Dalia S, Suleiman Y, Croy DW, et al. Association of lymphomagenesis and the reactivation of hepatitis B virus in non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer Control, 2015, 22(3):360–365.
- [5] Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2018, 392(10161):2313–2324.
- [6] GROUP IW. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens[J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012, 100(Pt B): 1–441.
- [7] An J, Kim JW, Shim JH, et al. Chronic hepatitis B infection and non-hepatocellular cancers: a hospital registry-based, case-control study[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0193232.
- [8] Wang CY, Xia B, Ning QY, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma in China[J]. Ann Hematol, 2018, 97(3):453–457.
- [9] Su TH, Liu CJ, Tseng TC, et al. Chronic hepatitis B is associated with an increased risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(5):589–598.
- [10] 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.
- Wang BF, Hu HX. Analysis of clinical features of HBV-negative and positive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Int J Lab Med, 2020, 41(5):616–619.
- [11] Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9):827–834.
- [12] Fujimoto K, Endo T, Nishio M, et al. Complete remission of splenic marginal zone lymphoma after an acute flare-up of hepatitis B in a hepatitis B virus carrier[J]. Int J Hematol, 2009, 90(5):601–604.
- [13] Huang CE, Yang YH, Chen YY, 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.
- [14] Koot AWA, Visscher AP, Huits RMHG. Remission of splenic marginal zone lymphoma in a patient treated for hepatitis B: a case of HBV-associated lymphoma[J]. Acta Clin Belg, 2015, 70(4):301–303.
- [15] Mansoor MS, Wolfsohn DM. Resolution of small bowel follicular lymphoma with treatment of concomitant hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(10):885–887.
- [16] Lemaitre M, Brice P, Frigeni M, et al. Hepatitis B virus-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma in non-endemic areas in Western Europe: clinical characteristics and prognosis[J]. J Infect, 2020, 80(2):219–224.
- [17] 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.
- [18] Amin J, Dore GJ, O'Connell DL, et al. Cancer incidence in people with hepatitis B or C infection: a large community-based linkage study[J]. J Hepatol, 2006, 45(2):197–203.
- [19] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression[J]. Hepatology, 2016, 64(2):381–389.
- [20] Yang Y, Gao J, Tan YT, et al. Individual and combined effects of hepatitis B surface antigen level and viral load on liver cancer risk[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(5):1131–1137.
- [21] Zhou X, Wuchter P, Egerer G, et al. Role of virological serum markers in patients with both hepatitis B virus infection and diffuse large B-cell lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2019, 103(4):410–416.
- [22] Zhang MY, Gao F, Zhao YW, et al. Inferior survival and frequent hepatic dysfunction in non-Hodgkin's lymphoma patients with HBV infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. Hematology, 2022, 27(1):70–79.
- [23] Hu SF, Chen N, Lu K, et al. The effect of hepatitis B virus antibody on clinical outcome and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2019, 134(Suppl 1):4134–4134.
- [24] Ren W, Ye X, Su H, et al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2018, 131 (24) : 2670–2681.

(责任编辑:周一青)