

# 乙型肝炎病毒和淋巴瘤关系的研究进展

韦花媚, 罗春英

韦花媚, 暨南大学医学院病理学教研室 广东省广州市 510632

罗春英, 右江民族医学院病理学教研室 广西壮族自治区百色市 533000

韦花媚, 在读硕士, 主要从事诊断病理学的研究.

国家自然科学基金专项基金资助项目, No. 81341122

广西区卫生厅医药卫生计划基金资助项目, No. Z2013769

广西高校科学技术研究基金资助项目, No. YB2014291

作者贡献分布: 本文综述由韦花媚完成; 罗春英审校.

通讯作者: 罗春英, 副教授, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院病理学教研室. 86942091@qq.com

电话: 0776-2852592

收稿日期: 2014-05-14 修回日期: 2014-08-05

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

## Relationship between hepatitis B virus and lymphoma

Hua-Mei Wei, Chun-Ying Luo

Hua-Mei Wei, Department of Pathology, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Chun-Ying Luo, Department of Pathology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81341122; Medicine and Health Program of Guangxi, No. Z2013769; Guangxi University of Science and Technology Research Projects, No. YB2014291

Correspondence to: Chun-Ying Luo, Associate Professor, Department of Pathology, Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Er Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 86942091@qq.com

Received: 2014-05-14 Revised: 2014-08-05

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

## Abstract

China is a highly endemic area of hepatitis B virus (HBV) infection, especially in Guangdong and Guangxi, where HBV infection rate is significantly higher than those in other cities. Lymphoma is one of the most common malignant tumors with unknown etiological agents and complex pathogenesis, and its incidence has markedly increased in recent decades. Epidemiological investigations find that the HBV infection rate in patients with lymphoma is significantly higher than that in patients with solid tumors other than primary hepatic carcinoma and in general population. This paper summarizes the recent progress in

understanding the correlation between HBV and lymphoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Lymphoma; Virus re-activation

Wei HM, Luo CY. Relationship between hepatitis B virus and lymphoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(27): 4081-4086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4081>

## 摘要

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 特别在广东和广西等地, HBV感染率明显高于其他城市. 而淋巴瘤是最为常见的恶性肿瘤之一, 近几十年来其发病率有明显增加的趋势. 淋巴瘤的发病原因不明确, 发病过程复杂. 通过流行病学调查研究发现, 淋巴瘤患者HBV感染率明显高于其他非原发性肝癌实体肿瘤患者和普通人群. 本文就近年来HBV与淋巴瘤相互关系的研究进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒; 淋巴瘤; 病毒再激活

核心提示: 综合大量的文献报道, 可以认为淋巴瘤患者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带率高于其他非原发性肝癌实体肿瘤和普通人群, 淋巴瘤和HBV两者之间有一定的相关性. 同时, HBV感染与淋巴瘤的预后也有着密切关系.

韦花媚, 罗春英. 乙型肝炎病毒和淋巴瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4081-4086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4081>

## 0 引言

淋巴瘤是一种来源于淋巴网状系统的恶性增生性疾病, 是淋巴造血系统最常见的恶性肿瘤之

## 背景资料

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 而淋巴瘤是最为常见的恶性肿瘤之一, 近几十年来其发病率有明显增加的趋势. 通过流行病学调查研究发现, 淋巴瘤患者HBV感染率明显高于其他非原发性肝癌实体肿瘤患者和普通人群.

## 同行评议者

王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科

**研发前沿**  
大量科学研究和流行病学调查已证实HBV与淋巴瘤有一定的相关性,且研究发现抗病毒治疗可提高淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者免疫治疗的效果。然而,肝炎病毒与淋巴瘤相关性的确切发病机制目前还不是很清楚。

一. 淋巴瘤的病因和发病机制还不是很清楚,目前认为其发生可能与免疫应答过程中受损淋巴细胞在修复、增殖和分化过程中产生的细胞恶变有关。近几十年来,随着淋巴瘤发病率的不断升高及淋巴瘤合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者化疗后HBV再激活问题的高发,引起了人们对淋巴瘤发病机制和治疗措施的广泛关注。而流行病学调查发现,淋巴瘤患者HBV感染率高于其他实体瘤患者和普通人群。Kang等<sup>[1]</sup>调查研究发现在HBV高发区的韩国,淋巴瘤患者HBV感染率(12.4%)高于同期其他实体瘤患者HBV感染率(4.1%)。Lim等<sup>[2]</sup>报道了556例淋巴瘤患者HBV感染率(10.3%)高于同期4698例普通人群HBV感染率(4.1%),国内外研究HBV与淋巴瘤关系的调查结果均与此相似。因此,HBV在淋巴瘤发生、发展中的作用越来越值得关注,本文就HBV与淋巴瘤关系的研究进展进行综述。

## 1 HBV及其流行病学

1.1 HBV HBV是嗜肝DNA病毒科中正类嗜肝DNA病毒属的一员。HBV基因组又称HBV DNA,其结构独特而精密,由不完全的环状双链DNA组成,长的为负链,短的为正链。负链约含3200个碱基(bp),正链的长度可变,相当于负链的50%-80%。HBV基因组中有4个开放读码框架均位于负链,分别是S区、C区、P区和X区,其中S区完全位于P区内,C区和X区分别有23%和39%与P区重叠,C区和X区有4%-5%重叠,开放读码区重叠的结果是使HBV基因组利用率高达150%。S区编码乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg);C区编码乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg);P区是最长的读码框架,含有多种蛋白功能,包括具有反转录酶活性的DNA聚合酶、RNA酶H等,参与HBV的复制;X基因编码X蛋白,即HBXAg,其具有反式激活作用,可激活HBV本身的、其他病毒的或细胞的多种调控基因,促进HBV或其他病毒的复制<sup>[3]</sup>。

1.2 HBV流行病学 HBV感染按流行的严重程度分低、中、高度3种流行地区。低度流行区HBsAg携带率为0.2%-0.5%;中度流行区HBsAg携带率为2%-7%;高度流行区HBsAg携带率为8%-20%。而我国在1992年时HBsAg阳性率约

9.75%,属于高流行区<sup>[3]</sup>;近年来,据Zhou等<sup>[4]</sup>进行的HBV血清流行病学调查显示我国普通人群HBV表面抗原携带率虽有所下降,但仍高达7.2%。我国HBV感染乡村高于城市;南部高于北部;东部高于西部。其中又以广东、广西等地HBV感染率较高。据梁剑等<sup>[5]</sup>2006年进行流行病学调查发现广东省1-59岁人群HBV携带率高达11.10%;在广西调查发现普通人群HBV携带率为8.80%<sup>[6]</sup>。同时HBV感染有性别差异,男性高于女性。世界卫生组织经过调查统计目前全球约有20亿人曾经感染过HBV,其中有3.5亿人是HBV慢性携带者<sup>[7]</sup>。亚洲是HBV的重灾区,其慢性HBV患者占全球2/3以上。但在日本,Tanaka等<sup>[8]</sup>进行流行病学调查发现普通人群HBsAg携带率仅为0.71%。

## 2 淋巴瘤及其流行病学

2.1 淋巴瘤 淋巴瘤是免疫系统的恶性肿瘤,其起源于淋巴结和淋巴组织。目前认为淋巴瘤的发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖、分化产生的某种免疫细胞恶变有关<sup>[9]</sup>。按组织病理学的不同,淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)。根据Harris等<sup>[10]</sup>报道在淋巴瘤中HL发病率占10.9%,NHL占89.1%,2011年Marcucci等<sup>[11]</sup>报道NHL占恶性淋巴瘤的89%-92%。霍奇金淋巴瘤的生物学行为和临床治疗与非霍奇金淋巴瘤不同。大多数淋巴瘤(80%-85%)是B淋巴细胞起源的,其余为T淋巴细胞,而NK细胞肿瘤十分少见<sup>[12]</sup>。不同的B、T淋巴细胞瘤处于分化过程中的不同阶段。在免疫表型上,CD2、CD3、CD4、CD7和CD8是T细胞及其肿瘤的标志;CD10、CD19、CD20和表面Ig是B细胞及其肿瘤的标志;而CD16和CD56是NK细胞的标志。各种淋巴瘤都由一个细胞恶性转化而来,因此是单克隆性肿瘤。B和T淋巴细胞前体细胞在分化过程中抗原或受体基因发生重排,致使每一种淋巴细胞只带有一种独特的抗原或受体。由于基因重排发生于肿瘤转化之前,因此淋巴瘤细胞均带有相同的抗原或受体基因并合成相应的蛋白,即B细胞免疫球蛋白或T细胞受体。

2.2 淋巴瘤流行病学 淋巴瘤有逐年增多的趋势,全世界有患者450万以上。恶性淋巴瘤在全球的发病率上升速度较快,其上升速度位居恶性肿

**相关报道**  
Kang等调查研究发淋巴瘤患者HBV感染率(12.4%)高于同期其他非原发性肝癌实体瘤患者(4.1%)。Lim等报道淋巴瘤患者HBV感染率(10.3%)高于同期普通人群HBV感染率(4.1%),国内外研究HBV与淋巴瘤关系的调查结果均与此相似。

瘤的第3. 张敏等<sup>[13]</sup>报道2003-2007年我国淋巴瘤发病率增长了12.5%, 死亡率增长了14.7%, 中国恶性肿瘤发病与死亡整体水平都呈上升趋势, 城市地区高于农村地区, 男性高于女性. 研究调查显示, 淋巴瘤的发病在人种上有一定的差异, 黄色人种和棕色人种比较少见, 其次为黑色人种, 白色人种最为常见. 就发病的地域性来说, NHL在发达国家比发展中国家更为常见. 就我国淋巴瘤的发病率和死亡率来说, 沿海地区高于内地, 经济较发达地区高于经济不发达地区. 欧美国家NHL所占比例低于我国<sup>[14]</sup>, 而我国T细胞淋巴瘤比例高于欧美国家, 占NHL的24.3%<sup>[15]</sup>. 在广西, NHL中侵袭性占多数, 其中弥漫大B细胞淋巴瘤所占比例最高(49.23%), 滤泡型在1275例NHL患者中所占的比例较低(2.73%)<sup>[16]</sup>.

### 3 HBV与淋巴瘤

科学研究已表明, HBV是一种具有亲淋巴细胞特性的嗜肝细胞病毒, HBV在淋巴细胞的恶性增殖和转化过程中可能起了一定的作用<sup>[17]</sup>. 近年来, 研究发现淋巴瘤患者中HBV感染率较其他实体肿瘤和普通人群高, Marcucci等<sup>[18]</sup>研究了诊断明确为NHL的400例和392例其他疾病的患者作为对照组, 结果发现NHL患者中HBsAg阳性率为8.5%, 而在对照组中, 其阳性率仅为2.8%, NHL组约为对照组的3倍. Ulcickas等<sup>[19]</sup>调查发现, HBV感染者患非霍奇金淋巴瘤的风险增加2.8倍. Park等<sup>[20]</sup>进行235例淋巴瘤合并HBV感染的配对研究, 也得到相似的结果. Marcucci等<sup>[21]</sup>在2012年还报道了NHL患者的HBsAg阳性率比普通人要高2-3倍. Asenjo等<sup>[22]</sup>进行调查发现, 在意大利普通人群HBsAg阳性率仅为2.8%, 而NHL为8.5%; 在日本, Takai等<sup>[23]</sup>报道普通人群HBsAg阳性率仅为1.2%, 而NHL患者为7.3%; 在韩国, Kim等<sup>[24]</sup>调查发现NHL患者的HBV感染率为12.8%; 在我国, Liang等<sup>[25]</sup>调查发现普通人群HBsAg阳性率为7.2%, 而刘华等<sup>[26]</sup>报道NHL患者HBV携带率高达22.6%. 同时, Engels等<sup>[27]</sup>调查发现患淋巴瘤的风险: HBV阳性者(19.4%)高于HBV阴性者(12.3%). 综合大量的文献报道, 可以认为淋巴瘤患者HBV携带率高于其他实体肿瘤和普通人群, 淋巴瘤和HBV两者之间有一定的相关性<sup>[28]</sup>.

然而, HBV与淋巴瘤之间的相关性如何? 是

因果关系还是相互因果? 这些问题仍然不是很清楚. 有学者认为HBV促使淋巴瘤发生的机制可能如下: HBV进入机体后, 使机体发生细胞免疫和体液免疫等防御反应, 产生致敏淋巴细胞, 而致敏淋巴细胞又产生特异性的抗体, 致敏淋巴细胞、特异性抗体和机体的免疫细胞与持续存在于机体的HBV抗原发生了抗原抗体等免疫反应, 使致敏淋巴细胞、NK细胞和单核巨噬细胞等释放出各种体液因子和炎症因子, 引起细胞坏死和慢性炎症反应, 此过程反复发生, 导致机体的免疫功能紊乱以及造成体内淋巴细胞增生, 引起慢性增生性疾病, 继而导致淋巴细胞的克隆性增生, 最后导致恶性肿瘤<sup>[29,30]</sup>; 同时, HBV不但具有亲肝细胞而且还同时具有亲淋巴细胞特性<sup>[31]</sup>, 也许HBV DNA能逃避免疫监视系统的监视, 从而进入到淋巴细胞核内, 通过某些酶或某些因子的帮助整合到细胞核的基因组中, 又或者HBV能通过某些途径或与某些因子的相互作用激活了原癌基因*Bcl-2*或使原癌基因易位而导致*Bcl-2*被激活<sup>[32]</sup>. Wang等<sup>[33]</sup>认为HBV感染机体后, 可引起体内免疫细胞激活, 导致机体产生抗原抗体等免疫反应, 而免疫细胞在清除HBV的同时, 也可能攻击被HBV感染的宿主淋巴细胞, 使得淋巴细胞受损, 而受损淋巴细胞可能在修复、转化和增生的过程中产生了恶性增殖, 最后导致恶性淋巴瘤的发生. 也有学者认为类似HBV DNA可以整合到宿主的肝细胞基因组中, 导致长期慢性病理反应, HBV DNA也可以整合到淋巴细胞的基因组中, 通过某些途径抑制抑癌基因, 激活原癌基因或引起原癌基因易位, 导致淋巴细胞的克隆性增生, 最后形成恶性淋巴瘤. Galun等<sup>[34]</sup>认为内皮细胞HBV的感染也许能刺激造血系统肿瘤生长因子的表达、生成和释放增多, 而这些因子又可以刺激细胞增生, 从而导致恶性肿瘤的形成. 而Talamo等<sup>[35]</sup>则认为, 恶性淋巴瘤的发展可能和HBV感染引起的慢性局部抗原刺激的抗原抗体免疫反应相关. 总而言之, 只有在淋巴瘤组织中找到HBV DNA, 才是证明HBV是导致淋巴瘤的最直接证据.

### 4 淋巴瘤合并HBV感染的治疗

淋巴瘤合并HBV感染患者在接受化学治疗(化疗)期间, HBV再激活是常见的并发症. 有越来越多的化疗相关HBV再激活报道, 而淋巴

**创新盘点**  
较为全面地回顾了HBV与淋巴瘤发病的相关性, 分析最近几年HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展.

**应用要点**  
详实地阐明了HBV与淋巴瘤发病的相关性、HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展,有可能是未来科研与实践的重点方向。

瘤合并HBV感染化疗相关HBV再激活率更是高达49%<sup>[36,37]</sup>。HBV感染与淋巴瘤的预后也有着密切关系。有研究表明,NHL合并HBV感染的5年生存率(66.9%)低于没有合并HBV感染的NHL患者(91.3%)<sup>[38]</sup>;同时,HBV阳性淋巴瘤患者的化疗效果低于HBV阴性者<sup>[39]</sup>。近几年来,利妥昔单抗(rituximab)-CD20单克隆抗体的使用,导致淋巴瘤合并HBV感染的患者HBV再激活的发生率上升,病死率高达13%<sup>[40-42]</sup>,其原因为利妥昔单抗能抑制B细胞的免疫功能,引起B细胞不断消耗,导致B细胞减少。目前,有关利妥昔单抗联合化疗会引起HBV再激活的警示,已经在利妥昔单抗药物说明书中做出了相应的补充。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)非霍奇金淋巴瘤临床实践指南从2010年的版本开始,增加了利妥昔单抗的应用、预防和治疗HBV病毒再激活的章节,提议对HBsAg阳性和乙型肝炎核心抗体阳性的患者,在接受利妥昔单抗化疗时,预防性的应用抗病毒药物进行抗病毒治疗,降低因HBV再激活导致肝损害所引发的死亡,提高化疗效果,获得临床上的治愈,延长患者的生存期限<sup>[43]</sup>。Huang等<sup>[44]</sup>研究发现淋巴瘤合并HBV感染的患者进行预防性抗病毒能够阻止大部分利妥昔单抗联合化疗引起的HBV再激活。Wang等<sup>[45]</sup>研究发现预防性应用拉米夫定能阻止接受利妥昔单抗联合化疗淋巴瘤合并HBV感染患者的HBV再激活。越来越多的研究表明,预防性抗病毒治疗能够有效地防止HBV再激活<sup>[46-52]</sup>,提高化疗的效果,延长病患的生存期限。同时,早期的预防性抗病毒治疗效果明显优于HBV再激活出现后的干预治疗<sup>[53]</sup>。

## 5 结论

大量的科学研究和流行病学调查,已证实HBV与淋巴瘤有一定的相关性。那么,肝炎病毒是如何导致淋巴瘤的?其致瘤作用是通过直接机制还是其他间接途径?其确切的发病机制目前还不是很清楚。同时,HBV再激活问题在NHL合并HBV感染患者的免疫治疗过程中表现突出,且研究发现抗病毒治疗可提高免疫治疗的效果。因此,在未来的科研与实践中,还需要继续努力,应用细胞生物学、分子生物学和免疫组织化学等技术来积极开展大量科学研究,以阐明其发

病机制和致病机制,为今后临床上诊断和治疗淋巴瘤合并HBV感染患者提供理论依据。

## 6 参考文献

- Kang J, Cho JH, Suh CW, Lee DH, Oh HB, Sohn YH, Chi HS, Park CJ, Jang SS, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Lee SW, Chung YH, Kim TH, Shin HR, Huh J. High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies. *Ann Hematol* 2011; 90: 159-164 [PMID: 20821327 DOI: 10.1007/s00277-010-1055-5]
- Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, Loong S, Tao M. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007; 79: 132-137 [PMID: 17635237 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00878.x]
- 彭文伟. 传染病学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 22-23; 29
- Zhou YH, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 98-102 [PMID: 19187625]
- 梁剑, 邵晓萍, 吴承刚, 赵占杰, 张吉凯, 刘宇. 广东省乙型肝炎表面抗原携带率的变化分析. *华南预防医学* 2011; 37: 40-45
- 陈钦艳, 杨进业, 方钟燎, 杨益超, 蒙晓宇, 杨庆利, 黎军, 林康明. 广西农村乙型肝炎病毒血清流行病学调查. *现代预防医学* 2013; 40: 3280-3283
- WHO and CDC fact sheets. Available from URL: <http://www.who.int> and <http://www.cdc.gov>
- Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185-195 [PMID: 21454956 DOI: 10.1159/000324525]
- 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 619
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392 [PMID: 8068936]
- Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 2011; 117: 1792-1798 [PMID: 20959600 DOI: 10.1182/blood-2010-06-275818]
- 李玉林. 病理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 227-228
- 张敏, 李广灿, 张玉玲, 张思维, 杨念念. 2003-2007年中国恶性肿瘤发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 190-196
- Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, Trichopoulos D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120 Suppl 12: 1-39 [PMID: 17405121 DOI: 10.1002/ijc.22719]
- 许良中. 恶性淋巴瘤分类研究进展. *实用肿瘤杂志* 2004; 19: 453-457
- 余谦, 刘汉锋. 1371例淋巴瘤临床特点及临床病例分析. *内科* 2011; 6: 104-107

- 17 Heimann R, Lespagnard L, Desmet V. Pathogenic role of hepatitis B virus (HBV). *Am J Pathol* 1995; 147: 223 [PMID: 7604882]
- 18 Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, Pulsoni A, Chionne P, Madonna E, Cotichini R, Barbui A, De Renzo A, Dore F, Iannitto E, Liso V, Martino B, Montanaro M, Pagano L, Musto P, Rapicetta M. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 554-557 [PMID: 16585021]
- 19 Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, Sanders L, Skovron ML, Iloeje U, Manos MM. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 107-112 [PMID: 17526021 DOI: 10.1002/hep.21642]
- 20 Park SC, Jeong SH, Kim J, Han CJ, Kim YC, Choi KS, Cho JH, Lee M, Jung HH, Ki SS, Chang YH, Lee SS, Park YH, Lee KH. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Virol* 2008; 80: 960-966 [PMID: 18428141 DOI: 10.1002/jmv.21168]
- 21 Marcucci F, Spada E, Mele A, Caserta CA, Pulsoni A. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma - a review. *Am J Blood Res* 2012; 2: 18-28 [PMID: 22432084]
- 22 Asenjo LM, Gisbert JP. [Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 398-404 [PMID: 17973584]
- 23 Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Takahashi T, Oyama M, Onishi H, Tomita E, Takami T, Imawari M, Moriwaki H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 158-165 [PMID: 15654908 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00376.x]
- 24 Kim YM, Jeong SH, Kim JW, Lee SH, Hwang JH, Park YS, Kim N, Lee JS, Kim HY, Lee DH. Chronic hepatitis B, non-Hodgkin's lymphoma, and effect of prophylactic antiviral therapy. *J Clin Virol* 2011; 51: 241-245 [PMID: 21628103 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.05.004]
- 25 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6550-6557 [PMID: 19729084 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048]
- 26 刘华, 王蔚, 陈俊民, 郑垂志. 乙型肝炎病毒感染与非霍奇金淋巴瘤关系的探讨. *白血病·淋巴瘤* 2005; 14: 27-28
- 27 Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 827-834 [PMID: 20688564 DOI: 10.1016/s1470-2045(10)70167-4]
- 28 Nath A, Agarwal R, Malhotra P, Varma S. Prevalence of hepatitis B virus infection in non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2010; 40: 633-641 [PMID: 19811561 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02060.x]
- 29 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 315
- 30 Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A, Vasilache A, Mates M, Petrov L. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 1999; 107: 353-356 [PMID: 10583224]
- 31 Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-394 [PMID: 7803287]
- 32 李如琳, 徐德忠, 聂青和, 闫永平, 张景霞. 肝炎病毒感染在非何杰金淋巴瘤发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 406-410
- 33 Wang F, Xu RH, Han B, Shi YX, Luo HY, Jiang WQ, Lin TY, Huang HQ, Xia ZJ, Guan ZZ. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007; 109: 1360-1364 [PMID: 17326056 DOI: 10.1002/cncr.22549]
- 34 Galun E, Ilan Y, Livni N, Ketzinel M, Nahor O, Pizov G, Nagler A, Eid A, Rivkind A, Laster M. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. *Am J Pathol* 1994; 145: 1001-1007 [PMID: 7977632]
- 35 Talamo TS, Dekker A, Gurecki J, Singh G. Primary hepatic malignant lymphoma: its occurrence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer* 1980; 46: 336-339 [PMID: 6248191]
- 36 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-1328 [PMID: 12774010 DOI: 10.1053/jhep.2003.50220]
- 37 Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol* 1999; 17: 394-398 [PMID: 10458258]
- 38 Qiu MZ, Ruan DY, Wang ZQ, Luo HY, Teng KY, Xia ZJ, Lu Y, Huang HQ, Jiang WQ, Xu RH. The expression of hepatitis B virus surface antigen in 120 Hodgkin's lymphoma patients. *Chin J Cancer* 2010; 29: 735-740 [PMID: 20663320]
- 39 Chen J, Wang J, Yang J, Zhang W, Song X, Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e69400 [PMID: 23861969 DOI: 10.1371/journal.pone.0069400]
- 40 Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262 [PMID: 19697028 DOI: 10.1007/s00277-009-0806-7]
- 41 Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with ritux-

## 名词解释

开放读码框 (open reading frame, ORF): 是指一个由能翻译成氨基酸序列的三联体碱基构成的读框。一段翻译成蛋白质的序列有一个读框, 他有一个特殊的起始密码子(AUG), 延伸出一系列代表氨基酸的三联体, 一直到终止密码子上结束。

## 同行评价

本综述中作者较为全面地回顾了HBV感染与淋巴瘤发病的相关性、HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展,文章结构清晰,引用较为合理,具有一定的参考价值。

- 42 Zhang B, Wang J, Xu W, Wang L, Ni W. Fatal reactivation of occult hepatitis B virus infection after rituximab and chemotherapy in lymphoma: necessity of antiviral prophylaxis. *Onkologie* 2010; 33: 537-539 [PMID: 20926902 DOI: 10.1159/000319696]
- 43 Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Glenn MJ, Gockerman JP, Gordon LI, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, Krivacic S, LaCasce AS, Nademanee A, Porcu P, Press O, Pro B, Reddy N, Sokol L, Swinnen L, Tsien C, Vose JM, Yahalom J, Zafar N, Dwyer MA, Naganuma M. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 257-272; quiz 273 [PMID: 23486452]
- 44 Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Tzeng CH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2765-2772 [PMID: 23775967 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5938]
- 45 Wang YH, Fan L, Wang L, Zhang R, Xu J, Fang C, Li JY, Xu W. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1265-1271 [PMID: 23151650 DOI: 10.1007/s00520-012-1656-8]
- 46 Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-611 [PMID: 19075267 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.0182]
- 47 Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002; 100: 391-396 [PMID: 12091327]
- 48 He YF, Li YH, Wang FH, Jiang WQ, Xu RH, Sun XF, Xia ZJ, Huang HQ, Lin TY, Zhang L, Bao SP, He YJ, Guan ZZ. The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87: 481-485 [PMID: 18299831 DOI: 10.1007/s00277-008-0454-3]
- 49 Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 58-60 [PMID: 14513286 DOI: 10.1007/s00277-003-0748-4]
- 50 Stroffolini T, Andriani A, Bibas M, Barlattani A. Successful treatment with lamivudine for reactivated hepatitis B infection following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002; 81: 48-49 [PMID: 11807636 DOI: 10.1007/s00277-001-0393-8]
- 51 Idilman R, Arat M, Soydan E, Törüner M, Soykan I, Akbulut H, Arslan O, Özcan M, Türkyilmaz AR, Bozdayi M, Karayalçın S, Van Thiel DH, Özden A, Beksaç M, Akan H. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004; 11: 141-147 [PMID: 14996349]
- 52 Endo T, Sakai T, Fujimoto K, Yamamoto S, Takashima H, Haseyama Y, Nishio M, Koizumi K, Koike T, Sawada K. A possible role for lamivudine as prophylaxis against hepatitis B reactivation in carriers of hepatitis B who undergo chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 433-436 [PMID: 11313673 DOI: 10.1038/sj.bmt.1702804]
- 53 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会肿瘤医师考核委员会, 中国抗淋巴瘤联盟, 马军, 秦叔逵, 缪晓辉, 沈志祥, 朱军, 曹军宁, 张明智, 苏丽萍, 克晓燕, 林桐榆, 汪茂荣, 华海清. 淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识. *中国实用内科杂志* 2004; 34: 32-38

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

