

利妥昔单抗联合 CHOP 化疗对 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者乙型肝炎病毒再激活的影响

苏元波¹, 李艳², 刘超¹, 胥婕¹, 李其辉², 董菲^{2*}

¹北京大学第三医院感染疾病科, 北京 100191; ²北京大学第三医院血液内科, 北京 100191

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.0913

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 苏元波, 李艳, 刘超, 等. 利妥昔单抗联合 CHOP 化疗对 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者乙型肝炎病毒再激活的影响[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 1089-1093.

[收稿日期] 2022-01-10 [录用日期] 2022-05-04 [上线日期] 2022-09-13

[摘要] **目的** 探讨利妥昔单抗联合 CHOP 化疗(R-CHOP)对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴性/乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者乙型肝炎病毒(HBV)再激活的影响。**方法** 回顾分析 2010—2018 年北京第三医院血液内科收治的 187 例 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性 DLBCL 患者的临床资料, 所有患者均接受 R-CHOP 化疗方案, 且未接受预防性抗病毒治疗。根据是否发生 HBV 再激活分为 HBV 未激活组($n=174$)与 HBV 激活组($n=13$)。分析两组患者的临床特点、免疫化疗对 HBV 再激活的影响及预后情况。**结果** HBV 激活组患者年龄明显高于 HBV 未激活组[71(66, 80)岁 vs. 65(54, 75)岁], 差异有统计学意义($P<0.05$), 13 例(13/13, 100.0%)患者 HBV DNA 由基线不可测转为可测, 2 例患者 HBsAg 或乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)转为阳性的时间先于可测及 HBV DNA 的时间。13 例 HBV 再激活患者中, 2 例出现 HBV 再激活相关肝炎, 未发生 HBV 再激活相关暴发性肝炎; 7 例(7/13, 53.8%)HBsAg 由阴性转为阳性, 其中 3 例(3/13, 23.1%)HBeAg 由阴性转为阳性。HBV 再激活后, 10 例患者在随访中 HBV DNA 恢复至不可测水平, 其中 7 例接受抗病毒治疗; 2 例 HBsAg 阳性患者在随访中 HBsAg 转为阴性。**结论** HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性 DLBCL 患者接受 R-CHOP 化疗后 HBV 再激活为中度风险, 密切监测 HBV DNA 及 HBV 血清学标志物对于早期发现 HBV 再激活具有重要的临床意义。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 利妥昔单抗; 乙型肝炎病毒; 再激活

Effect of rituximab combined with CHOP chemotherapy on hepatitis B virus reactivation in patients with HBsAg negative/anti-HBc positive diffuse large B-cell lymphoma

Su Yuan-Bo¹, Li Yan², Liu Chao¹, Xu Jie¹, Li Qi-Hui², Dong Fei^{2*}

¹Department of Infectious Diseases

²Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

*Corresponding author, E-mail: knowflying@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who were hepatitis B surface antigen negative/antibody to hepatitis B core antigen positive (HBsAg negative/anti-HBc positive) and received rituximab combined with CHOP (R-CHOP) chemotherapy regimen. **Methods** In this retrospective study, clinical data of 187 HBsAg negative/anti-HBc positive patients with DLBCL were collated and analyzed respectively from Hematology Department of Peking University Third Hospital from 2010 to 2018. All the patients received R-CHOP chemotherapy and did not receive prophylactic antiviral therapy. According to whether HBV was reactivated or not, these patients were divided into non-HBV reactivation group (174 cases) and HBV reactivation group (13 cases). **Results** The age of the patients in HBV reactivation group was significantly higher than that in non-HBV reactivation group [71(66, 80) years vs. 65(54, 75) years, $P<0.05$]. HBV DNA changed from undetectable baseline to detectable level in 13 patients (13/13, 100.0%). The time when HBsAg or HBeAg became positive in 2 patients was earlier than the time when HBV DNA could be detected. In 13 patients with HBV reactivation, 2

[作者简介] 苏元波, 医学博士, 主治医师, 主要从事免疫抑制人群 HBV 再激活的相关研究

[通信作者] 董菲, E-mail: knowflying@163.com

patients developed hepatitis related to HBV reactivation, and there was no fulminant hepatitis related to HBV reactivation. Serum HBsAg became positive in 7 of the 13 patients (7/13, 53.8%) with HBV reactivation, whereas serum HBeAg became positive in 3 patients (3/13, 23.1%). After HBV reactivation, HBV DNA reached an undetectable level again in 10 patients during follow-up, of which 7 patients received antiviral treatment. HBsAg became negative again in 2 HBsAg positive patients during follow-up.

Conclusion DLBCL patients who were HBsAg negative/anti-HBc positive and treated with R-CHOP chemotherapy had a moderate risk of HBV reactivation. Close monitoring of HBV DNA levels and HBV serological markers should be performed in lymphoma patients who received R-CHOP chemotherapy.

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; rituximab; hepatitis B virus; reactivation

我国是淋巴瘤高发国家,年发病率约为6.52/10万,即每年约有8.95万名新发淋巴瘤患者^[1]。弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中最常见的病理类型^[2],其标准化疗方案是利妥昔单抗联合环磷酰胺、蒽环类、长春碱及泼尼松(Rituximab-CHOP, R-CHOP)方案。利妥昔单抗是CD20单克隆抗体,主要用于治疗血液系统疾病^[3-6],近年来在神经系统疾病、肾脏疾病及多种自身免疫性疾病的治疗中广泛应用^[7],但该药物可产生长期的免疫抑制,增加机会性病毒感染及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活的风险^[8-9]。

乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阴性/乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)阳性(即存在HBV既往感染)的淋巴瘤患者存在化疗诱导HBV再激活的风险,特别是使用利妥昔单抗的患者^[10]。目前对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性的淋巴瘤患者接受R-CHOP化疗时是否需要给予预防性抗病毒治疗仍存在争议^[10-13]。国内对HBsAg阴性/抗-HBc阳性的淋巴瘤患者接受R-CHOP化疗后HBV再激活的研究较少,且样本量较小^[14-15]。本研究分析目前国内较大样本量的HBsAg阴性/抗-HBc阳性DLBCL患者R-CHOP化疗后HBV再激活的发生率及危险因素,以期为临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2010年1月—2018年4月本院血液科收治的187例HBsAg阴性/抗-HBc阳性DLBCL患者的临床资料,化疗前均接受肝功能指标[包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)]、HBV血清学标志物[包括HBsAg、乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)、抗-HBc、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody, 抗-HBe)]及HBV DNA检测。纳入标准:(1)病理证实为DLBCL且接受R-CHOP免疫化疗方案的患者;(2)HBV血清学标志物为HBsAg阴性且抗-HBc阳性;(3)基线HBV DNA均低于检测下限且未接受预防性抗病毒治疗。排除标

准:(1)既往接受过任何免疫抑制治疗(器官移植、自身免疫性疾病、其他恶性肿瘤)或有人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染史;(2)既往患有其他原发性肝病,如慢性丙型肝炎、自身免疫性肝炎或肝豆状核变性。本研究已通过北京大学第三医院医学伦理委员会审查[(2022)医伦审第(304-02)号]。

1.2 方法 记录患者淋巴瘤临床分期(Ann Arbor分期)、免疫化疗方案及疗程、含利妥昔单抗疗程;检测化疗前及化疗后1~2个月患者的肝功能指标;每次化疗前,采用罗氏公司电化学发光法试剂盒检测HBV血清学标志物;采用罗氏公司HBV DNA荧光探针法试剂盒检测HBV DNA,检测下限为100 U/ml。

1.3 结局指标及诊断标准 主要研究终点为HBV再激活发生率,HBV再激活标准为满足以下2项中的至少1项:(1)在进行免疫化疗或免疫抑制剂治疗期间或之后,血清HBV DNA由不可测转为可测;(2)HBsAg由阴性转为阳性^[16]。次要研究终点为HBV再激活相关肝炎发生率,HBV再激活相关肝炎定义为HBV再激活患者血清ALT水平升高3倍以上,超过100 U/L^[10]。分析免疫化疗对HBV再激活的影响及预后情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用两个独立样本比较的非参数秩和检验(Mann-Whitney U 检验);计数资料以例(%)表示,两组及多组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 187例HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者接受R-CHOP化疗后,13例发生HBV再激活,占7.0%,为HBV激活组;余174例为HBV未激活组。HBV激活组患者年龄明显高于HBV未激活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组性别、Ann Arbor分期、抗-HBs(+)比例、抗-HBe(+)比例、基线ALT、总化疗疗程、含利妥昔单抗疗程及随访时间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 两组HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data between two groups of HBsAg(-)/anti-HBc(+) DLBCL patients

指标	HBV未激活组(n=174)	HBV激活组(n=13)	Z/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	65(54, 75)	71(66, 80)	-2.221	0.033
性别[例(%)]			0.110	0.741
男	99(43.1)	8(61.5)		
女	75(56.9)	5(38.5)		
Ann Arbor分期[例(%)]			0.142	0.710
I期	13(7.5)	1(7.7)		
II期	24(13.8)	2(15.4)		
III期	38(21.8)	1(7.7)		
IV期	99(56.9)	9(69.2)		
抗-HBs(+)[例(%)]	137(78.7)	11(84.6)	0.024	-0.881
抗-HBe(+)[例(%)]	84(48.3)	6(46.2)	0.023	0.880
基线ALT[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	16(11, 24)	22(14, 31)	-1.762	0.144
含利妥昔单抗疗程[周期, M(Q ₁ , Q ₃)]	6(3, 8)	5(3, 7)	-0.731	0.471
总化疗疗程[周期, M(Q ₁ , Q ₃)]	7(4, 8)	5(4, 8)	-0.950	0.342
随访时间[月, M(Q ₁ , Q ₃)]	21(7, 39)	34(11, 40)	-0.840	0.401

HBsAg. 乙型肝炎表面抗原; 抗-HBc. 乙型肝炎核心抗体; DLBCL. 弥漫大B细胞淋巴瘤; HBV. 乙型肝炎病毒; 抗-HBs. 乙型肝炎表面抗体; 抗-HBe. 乙型肝炎e抗体; ALT. 谷丙转氨酶

2.2 HBV再激活患者的肝功能指标、HBV血清学标志物及HBV DNA水平变化 13例HBV再激活患者中, 2例ALT水平升高, 出现HBV再激活相关肝炎, HBV再激活相关肝炎的总发生率为1.1%(2/187), HBV再激活患者的ALT最高至555 U/L, 未出现HBV再激活相关暴发性肝炎患者; 2例(2/13, 15.4%)因HBV再激活相关肝炎中断化疗, 2例(2/13, 15.4%)停用利妥昔单抗治疗。

13例HBV再激活患者中, 7例(7/13, 53.8%)HBsAg由阴性转为阳性, 3例(3/13, 23.1%)HBeAg由阴性转为阳性; 13例(13/13, 100.0%)HBV DNA由基线不可测转为可测, 其中3例患者HBV DNA水平超过105 U/ml; HBV再激活发生在开始化疗后的第2~26个月。2例(2/13, 15.4%)患者HBsAg或HBeAg转为阳性(HBsAg及HBeAg转为阳性各1例)的时间先于可测及HBV DNA的时间(表2)。

2.3 HBV再激活患者的预后 13例HBV再激活患者中, 9例接受恩替卡韦抗病毒治疗, 4例未接受抗HBV病毒治疗。10例患者在随访过程中HBV DNA恢复至不可测水平, 其中7例接受恩替卡韦抗病毒治疗, 3例未接受抗病毒治疗。2例HBsAg阳性患者在

随访过程中HBsAg转为阴性。所有HBV再激活患者的ALT水平均恢复至正常(表2)。

3 讨论

接受相同免疫化疗后的淋巴瘤患者因HBV血清学标志物水平不同, 发生HBV再激活的风险也存在差异。有研究报道, HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者化疗后HBV再激活率为2.4%~41.5%, 与研究的样本量、随访时间及化疗方案差异等因素有关^[17-20]。对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性的淋巴瘤患者, 在接受免疫化疗时是否需要进行预防性抗病毒治疗仍存在争议^[12-13, 19-21]。

R-CHOP方案是DLBCL患者的标准化疗方案, HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者在接受R-CHOP化疗后存在HBV再激活及肝炎复发的风险^[10, 19]。本研究结果显示, 在未接受预防性抗病毒治疗时, HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者接受R-CHOP方案后HBV再激活发生率为7.0%, 为中度风险^[22], 其中30.8%的HBV再激活患者因HBV再激活而中断化疗或停用利妥昔单抗治疗。两项meta分析表明, 未接受预防性抗病毒治疗的HBsAg阴性/抗-HBc阳性淋巴瘤患者的HBV再激活发生风险为6.3%~9.0%, 故建议接受含利妥昔单抗治疗的患者考虑预防性抗病毒治疗^[23-24]。本研究中HBV再激活发生率为7.0%, 鉴于HBV再激活对患者原发病治疗的影响, 建议对接受R-CHOP化疗的HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者给予预防性抗病毒治疗, 以降低HBV再激活的风险^[19-20]。

有研究表明, HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者在接受化疗后可出现HBV再激活相关暴发性肝炎甚至导致死亡^[25-26]。本研究结果显示, HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者在接受R-CHOP化疗后, HBV再激活相关肝炎发生率较低(1.1%), 患者预后较好, 未出现HBV再激活相关暴发性肝炎。因此, 对不能接受预防性抗病毒治疗的患者, 需密切监测肝功能指标及HBV标志物, 以便尽早发现HBV再激活^[10, 17, 27]。

有研究显示, 定期监测HBV DNA水平有助于发现HBV再激活患者^[10, 17, 28]。本研究中HBV再激活患者大多肝功能正常, 53.8%的HBV再激活患者HBsAg由阴性转为阳性, 100%的HBV再激活患者HBV DNA由不可测转为可测。2例患者HBsAg或HBeAg转为阳性的时间先于可测及HBV DNA的时间, 表明密切监测HBV血清学标志物同样具有重要的临床意义。因此, 在接受R-CHOP化疗的患者中密切监测HBV DNA、HBV血清学标志物及肝功能指标, 有助于早期发现HBV再激活^[10, 17, 27]。本研究中2例患者化

表2 13例HBsAg阴性/抗-HBc阳性DLBCL患者免疫化疗后HBV再激活的临床特点
 Tab.2 Summary of HBV reactivation after immunochemotherapy among 13 patients with HBsAg (-) / anti HBc (+) DLBCL

序号	基线资料		治疗情况				HBV再激活后临床特点					
	性别	年龄(岁)	Ann Arbor分期	抗HBs/抗-HBc	总化疗疗程(周期)	RTX疗程(周期)	ALT(U/L)	HBsAg/HBeAg	HBV DNA(U/ml)	HBV再激活时间(月)	抗病毒药物	临床预后
1	女	73	IV	+/-	13	7	11	+/+	1.90×10^3	26	ETV	HBV DNA(-), 预后好
2	男	78	IV	+/+	7	7	156	+/-	5.75×10^5	9	ETV	HBsAg(-), HBV DNA(-), 预后好
3	男	52	IV	-/+	2	2	28	-/-	6.22×10^2	2	N	HBV DNA(-), 预后好
4	男	63	IV	+/+	6	5	43	-/-	1.53×10^4	6	ETV	HBV DNA(-), 预后好
5	女	69	IV	+/-	7	7	22	-/-	7.32×10^2	13	ETV	停止RTX, HBV DNA(-), 预后好
6	女	63	IV	+/-	4	4	7	-/-	1.80×10^2	7	N	HBV DNA(-), 预后好
7	女	81	I	+/+	5	5	555	+/-	3.90×10^7	14	ETV	中断化疗, HBV DNA(-), 预后好
8	男	68	III	+/+	2	2	13	-/-	1.0×10^3	2	N	HBV DNA(-), 预后好
9	女	80	II	-/-	3	3	42	+/-	3.67×10^2	4	ETV	HBV DNA(+), 预后好
10	男	82	II	+/-	15	15	15	-/-	1.71×10^2	8	N	HBV DNA(+), 预后好
11	男	71	IV	+/-	4	4	16	+/+	1.85×10^3	6	ETV	HBsAg(-), HBV DNA(-), 预后好
12	男	79	IV	+/+	5	1	25	+/-	6.91×10^3	4	ETV	停止RTX, HBV DNA(-), 预后好
13	男	68	IV	+/-	8	6	19	+/+	1.41×10^8	8	ETV	中断化疗, HBV DNA(+), 预后好

+、阳性；-、阴性；HBV、乙型肝炎病毒；抗-HBs、乙型肝炎表面抗体；抗-HBe、乙型肝炎e抗体；RTX、利妥昔单抗；HBsAg、乙型肝炎表面抗原；HBeAg、乙型肝炎e抗原；ALT、谷丙转氨酶；N、未行抗病毒治疗；ETV、恩替卡韦

疗结束后随访期间HBsAg由阳性再次转为阴性，3例未接受抗病毒治疗患者HBV DNA恢复至不可测的水平，表明HBV再激活与化疗引起的免疫抑制有关，在停止使用免疫抑制药物之后，患者自身免疫功能恢复，使部分患者HBV再激活表现为自限性疾病^[5,10]。但本研究也有不足之处：一是为回顾性研究，对结论的论证能力不强；二是研究对象的病理分型均为DLBCL，可能会造成选择偏倚；三是HBV再激活后患者的进一步治疗方案目前尚缺乏统一标准。

综上所述，HBsAg阴性/抗-HBc阳性的DLBCL患者接受R-CHOP方案化疗后HBV再激活为中度风险，建议给予预防性抗病毒治疗；HBV再激活相关肝炎发生率较低，密切监测患者的HBV DNA及HBV血清学标志物对早期发现HBV再激活具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Tuo JY, Zhang M, Zheng RS, *et al.* Analysis of malignant lymphoma incidence and mortality in China, 2015[J]. *China Cancer*, 2021, 30(1): 35-40. [庾吉好, 张敏, 郑荣寿, 等. 2015年中国恶性淋巴瘤发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(1): 35-40.]
- [2] Sun WX, Li P. Expression of SOCS3 in peripheral blood mononuclear cells of patients with diffuse large B-cell lymphoma and its effect on autophagy and apoptosis of OCI-LY7 cells[J]. *J Jilin Univ (Med Ed)*, 2022, 48(1): 172-179. [孙文雄, 李蒲. SOCS3在弥漫大B细胞淋巴瘤患者外周血单个核细胞中的表达及其对OCI-LY7细胞自噬和凋亡的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(1): 172-179.]
- [3] Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, *et al.* Rituximab for the first-line treatment of stage III - IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2012, 16(37): 1-253.
- [4] Rodrigo C, Rajapakse S, Gooneratne L. Rituximab in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(5): 709-719.
- [5] Chinese Society of Clinical Oncology; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Oncologist Assessment Committee of Chinese Medical Doctor Association. Chinese experts consensus on prevention and treatment of HBV reactivation by immunochemotherapy for lymphoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 18(10): 935-942. [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. 淋巴瘤免疫化疗HBV再激活预防和治疗中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 935-942.]
- [6] Liao SM, Zhao YR, Zhang J, *et al.* Application of

- rituximab in treating six patients with chronic periaortitis and literature review[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(4): 380-385. [廖思敏, 赵玉荣, 张洁, 等. 利妥昔单抗治疗慢性主动脉周围炎: 6例及文献复习[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(4): 380-385.]
- [7] Han W, Jiang L, Hong SQ, *et al.* Clinical characteristics, treatment and prognosis of children with severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis[J]. *Med J Chin PLA*, 2022, 47(11): 1125-1132. [韩慰, 蒋莉, 洪思琦, 等. 儿童重症抗NMDAR脑炎的临床特征、治疗及预后分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(11): 1125-1132.]
- [8] Tran CT, Ducancelle A, Masson C, *et al.* Herpes zoster: risk and prevention during immunomodulating therapy[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(1): 21-27.
- [9] Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, *et al.* Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1): 36-46.
- [10] Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, *et al.* Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2014, 59(6): 2092-2100.
- [11] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, *et al.* Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e184550.
- [12] Tan CJ, Kumar R, Koomanan N, *et al.* Clinical and economic evaluation of a surveillance protocol to manage hepatitis B virus (HBV) reactivation among lymphoma patients with resolved HBV infection receiving rituximab[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(4): 332-341.
- [13] Liu WP, Xiao XB, Xue M, *et al.* Prophylactic use of entecavir for lymphoma patients with past hepatitis B virus infection: a randomized controlled trial[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(2): 103-108.
- [14] Luo H, Zhou CY, Li L, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus infection after chemotherapy in cancer patients with HBsAg(-) HBcAb(+): three cases reports and literatures review[J]. *J Canc Control Treat*, 2017, 30(2): 107-111. [罗皓, 周澄亚, 李力, 等. HBsAg(-) HBcAb(+)肿瘤患者化疗后HBV再激活3例报道并文献复习[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(2): 107-111.]
- [15] Wang WJ, Dang SS, Liu J, *et al.* A case of HBV reactivation after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an anti-HBs/anti HBc-positive patient[J]. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(6): 469-470. [王文俊, 党双锁, 刘捷, 等. 抗-HBs/抗-HBc阳性非霍奇金淋巴瘤化疗后HBV再激活1例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(6): 469-470.]
- [16] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(12): 938-961. [中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938-961.]
- [17] Kim SJ, Hsu C, Song YQ, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16): 3486-3496.
- [18] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, *et al.* Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3736-3743.
- [19] 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.
- [20] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, *et al.* Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22): 2765-2772.
- [21] Tsai YF, Yang CI, Du JS, *et al.* Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: a retrospective study[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7481.
- [22] Tsai YF, Hsu CM, Hsiao HH. Management of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma prior to immunosuppressive treatment[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(4): 267.
- [23] Tang Z, Li X, Wu S, *et al.* Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 429-433.
- [24] Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, *et al.* Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(10): 842-849.
- [25] Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M, *et al.* Fulminant hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region[J]. *Eur J Haematol*, 2006, 77(3): 255-258.
- [26] Borojevic B, Chauhan A, Patterson S. Liver failure from delayed hepatitis B reactivation in anti-HBc-positive patient following rituximab for B-cell lymphoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(7): e243526.
- [27] Ji D, Cao J, Hong X, *et al.* Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(3): 243-250.
- [28] Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, *et al.* Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(5): 719-729.

(责任编辑: 熊晓然)