非霍奇金淋巴瘤患者 R-CHOP 化疗后肝损伤的易感因素及异甘草酸镁预防性保肝作用研究

包仁君[1,2]，徐选福[3]，莫文辉[3]*

（1. 苏州大学苏州医学院，江苏苏州 215123；2. 上海市杨浦区市东医院（上海理工大学附属市东医院）血液科，上海 200438；3. 上海市杨浦区市东医院（上海理工大学附属市东医院）消化内科，上海 200438）

摘要：目的 探讨非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）患者 R-CHOP（利昔妥单抗＋环磷酰胺＋多柔比星＋长春碱类＋泼尼松）方案化疗后肝损伤的易感因素，并观察预防性使用异甘草酸镁的保肝作用。**方法** 收集并分析 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日于上海市杨浦区市东医院血液科收治的 328 例符合诊断标准的 NHL 患者临床资料，根据是否在化疗中应用预防性保肝治疗分为两组，首先在未保肝患者组中确定肝损伤患者，分析其 R-CHOP 化疗后发生肝损伤的易感因素；再将所有患者分成 4 组，分别为非易感因素未保肝组（A 组）、易感因素未保肝组（B 组），非易感因素保肝组（C 组）和易感因素保肝组（D 组）。C、D 组在化疗时使用异甘草酸镁保肝。比较化疗前、后肝损伤发生率、肝功能指标［谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）和总胆红素（total bilirubin，TBiL）］变化。**结果** 饮酒、非酒精性脂肪肝、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）携带者和淋巴瘤肝浸润均是 NHL 患者 R-CHOP 方案化疗后肝损伤的独立易感因素。无易感因素的化疗患者，肝损伤发生率（8.13%/5.48%）无明显统计学差异，而存在易感因素的患者中，保肝患者的肝损伤发生率明显降低（7.55%/40.51%）。无论是否保肝，有易感因素患者组化疗后的 ALT、ALP 以及 TBiL 等水平均高于无易感因素者，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 饮酒、非酒精性脂肪肝、HBV 携带者以及淋巴瘤肝浸润是 NHL 患者 R-CHOP 方案化疗后肝损伤的独立易感因素，对于存在上述易感因素的 NHL 患者在 R-CHOP 方案化疗时，预防性使用异甘草酸镁保肝可起到有效保护作用。

关键词：非霍奇金淋巴瘤；R-CHOP方案；肝损伤；易感因素；异甘草酸镁

中图分类号：R733.1；R575 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）10-1362-07

DOI：10.13683/j.wph.2022.10.021

Susceptible factors for liver injury after R-CHOP chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients and preventive hepatoprotective effect of magnesium isoglycyrrhizinate

BAO Renjun[1,2], XU Xuanfu[3], MO Wenhui[3]*

（*1. Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China; 2. Department of Hematology, Shidong Hospital, Yangpu District(Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology), Shanghai 200438, China; 3. Department of Gastroenterology, Shidong Hospital, Yangpu District(Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology), Shanghai 200438, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the susceptible factors of liver injury after chemotherapy with R-CHOP（rituximab＋cyclophosphamide＋doxorubicin hydrochloride liposome injection＋oncovin＋prednisone）in non-Hodgkin lymphoma（NHL）patients, and to observe the hepatoprotective effect of prophylactic magnesium isocyanate. ***Methods*** The clinical data of 328 NHL patients who met the diagnostic criteria were collected and analyzed from January 1, 2016 to December 31, 2021 in the Department of Hematology, Shidong Hospital, Yangpu District, Shanghai. According to whether hepatoprotective treatment was used in chemotherapy, the patients were divided into two groups according to whether or not hepatoprotective treatment. First, the liver injury patients were determined in the group of unprotected liver patients,

收稿日期：2022-05-12

作者简介：包仁君，主治医师，研究方向：血液科相关疾病诊治。

通信作者：莫文辉，副主任医师，研究方向：消化内科相关疾病诊治。

and the susceptible factors for liver injury after R-CHOP chemotherapy were analyzed. Then all patients were divided into four groups: non-susceptible factors without liver protection group（A group）, susceptible factors without liver protection group（B group）, non-susceptible factors with liver protection group（C group）, susceptible factor with liver protection group（D group）. Groups C and D were treated with magnesium isoglycyrrhizinate for liver protection. The incidence of liver injury and the changes of liver function indexes alanine aminotransferase（ALT）, alkaline phosphatase（ALP）and（total bilirubin，TBiL）] of all patients before and after chemotherapy were compared and statistically analyzed. ***Results*** Alcohol consumption, non-alcoholic fatty liver disease, HBV carriers, and lymphoma liver infiltration were found to be independent susceptible factors for liver injury in NHL patients after R-CHOP chemotherapy. There was no significant difference in the incidence of liver injury（8.13%/5.48%）among the patients without susceptibility factors, while in the patients with susceptibility factors, the incidence of liver injury in the liver protection patients was significantly reduced（7.55%/40.51%）. The levels of ALT, ALP and TBiL in patients with susceptibility factors were higher than those without susceptibility factors, and the differences were statistically significant（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Alcohol consumption, non-alcoholic fatty liver disease, HBV carriers and liver infiltration of lymphoma are independent susceptible factors for liver injury in NHL patients after R-CHOP chemotherapy. For NHL patients with the above susceptible factors, magnesium isoglycyrrhizinate can be used to protect the liver effectively during R-CHOP chemotherapy.

Key words: non-Hodgkin lymphoma; R-CHOP; liver injury; susceptible factors; magnesium isoglycyrrhizinate

非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤，R-CHOP（利昔妥单抗＋环磷酰胺＋多柔比星＋长春碱类＋泼尼松）方案常作为 NHL 的一线化疗方案，可显著提高患者长期生存率[1]。临床发现，部分 NHL 患者化疗后出现肝损伤，需中断或延迟治疗，影响患者的预后。肝损伤的易感因素包括毒理学药物特性以及遗传、非遗传宿主易感因素和环境因素，而药物性肝损伤可能与年龄、性别、糖尿病、非酒精性脂肪肝、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）携带等因素密切相关[2-5]。本研究通过分析 NHL 患者化疗前后肝损伤的发生率，确定 R-CHOP 方案化疗后肝损伤的易感因素，并对部分具有易感因素的 NHL 患者给予异甘草酸镁预防性保肝治疗，观察其是否可以降低化疗药物的肝毒性，并减少肝损伤的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集上海市杨浦区市东医院血液科于 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日收治的非霍奇金淋巴瘤患者作为研究对象。纳入标准：①年龄＞ 18 岁。②临床及病理诊断均为非霍奇金淋巴瘤，诊断符合 2016 年世界卫生组织修订的《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类（2016）》[6] 标准，分期为Ⅲ或Ⅳ期。③接受 R-CHOP 方案化疗。④保肝药物使用的是异甘草酸镁。排除标准：①伴有心、肾、肺原发性重大疾病者。②对治疗药物存在过敏反应者。③化疗期间输注血液制品者。④化疗期间出现感染或败血症，并使用过抗感染药物者。⑤未进行肝功能，包括谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）和总胆红素（total bilirubin，TBiL）检测者。⑥化疗前已经有肝损伤（ALT、ALP 和 TBiL 值高）者。本研究经上海市杨浦区市东医院伦理委员会批准（IRB-AF48-V1.0）。

1.2 研究方法

收集所有 NHL 患者的基本信息和临床资料，并详细记录，包括患者的姓名、性别、年龄，是否有糖尿病、非酒精性脂肪肝、HBV 携带、淋巴瘤肝浸润（影像学支持）以及保肝治疗等资料。按是否使用异甘草酸镁保肝治疗，将所有患者分为未保肝组和保肝组。首先对未保肝组发生化疗后肝损伤的患者进行资料统计，分析肝损伤的易感因素。然后将所有患者分为 4 组：非易感因素未保肝组（A 组）、易感因素未保肝组（B 组）、非易感因素保肝组（C

组）、易感因素保肝组（D 组）。C 组及 D 组化疗同时使用异甘草酸镁保肝治疗。记录所有患者化疗前、后的肝功能指标（包括 ALT、ALP 和 TBiL），并作对比。

1.3 给药方法

所有 NHL 患者给予 R-CHOP 方案化疗：D0 利妥昔单抗（美罗华，100 mg/10 ml、500 mg/50 ml，SH0128，罗氏制药有限公司）375 mg/m^2；D1 环磷酰胺（0.2 g/ 瓶，7B153A，江苏盛迪医药有限公司）750 mg/m^2，D1 多柔比星（立幸，20 mg/10 ml，1911141，常州金远药业制造有限公司）50 mg/m^2，D1 长春新碱（1 mg/ 瓶，170727D，浙江海正药业股份有限公司）1.4 mg/m^2；D1 ～ D5 强的松（5 mg/ 片，018161203，上海上药信宜药厂有限公司）40 mg/m^2。

保肝组在化疗同时使用异甘草酸镁（50 mg/10 ml，190412204，正大天晴药业集团股份有限公司），取 0.2 g 异甘草酸镁加入 250 ml 生理盐水中，静脉滴注，连续治疗 14 d。

1.4 判定标准

按美国国立肿瘤研究所毒性评价标准（NCI-CTC 3.0），根据我国国情调整后的分级标准来判断肝损伤程度[7-8]。在本研究中，1 级及以上判定为肝损伤。

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 分析数据。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以频数（n）和构成比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。多组两两之间比较，数据用进行方差齐性检验后，进行 SNK-q 分析。单因素分析筛选的危险因素以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义；多因素分析以二元 logistics 回归分析，用风险比（odds ratio，OR）和 95% 置信区间（confidence interval，CI）表示，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NHL 患者的基本资料

本研究共纳入 NHL 患者 328 例，其中未保肝组 202 例，保肝组 126 例；男性 193 例，女性 135 例；年龄为（64.80±8.31）岁；糖尿病 52 例（15.85%），非酒精性脂肪肝 105 例（32.01%），HBV 携带者 69 例（21.04%），淋巴瘤肝浸润 17 例（5.18%）。

结果显示，R-CHOP 方案化疗后 202 例未保肝组 NHL 患者中，两组性别患者性别、年龄、体质量指数、有无糖尿病、Ann Arbor 分期、国际预后指数（international prognostic index，IPI）评分、白蛋白及 CRP 水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；饮酒、吸烟、伴非酒精性脂肪肝、HBV 携带、首次化疗以及淋巴瘤肝浸润的患者肝损伤比例明显更高，且差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表 1。

表 1 R-CHOP 方案化疗后未保肝 NHL 患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics of NHL patients without liver protection after R-CHOP chemotheraphy

临床特征	肝损伤（n=42）	无肝损伤（n=160）	χ^2/t值	P值
年龄/岁	64.40±11.71	64.51±8.66	0.06	0.95
性别（男/女）/例	26/16	92/68	0.26	0.61
体质量指数/kg·m^{-2}	18.6±1.6	19.5±3.6	1.57	0.11
饮酒/n（%）	20（47.61）	27（16.88）	17.62	＜0.01
吸烟/n（%）	19（45.23）	31（19.38）	11.94	＜0.01
伴随疾病类型/n（%）				
糖尿病	8（19.04）	22（13.75）	0.02	0.96
非酒精性脂肪肝	18（42.86）	42（26.25）	4.39	0.03
HBV携带者	15（35.71）	29（18.13）	6.06	0.01
首次化疗/n（%）	9（21.42）	12（7.50）	6.92	＜0.01
Ann Arbor分期/n（%）			0.61	0.43
Ⅰ期	10（23.80）	42（26.25）		
Ⅱ期	12（28.57）	50（31.25）		
Ⅲ期	18（42.85）	58（36.25）		
Ⅳ期	2（4.76）	10（6.25）		
IPI评分/分	3.00±0.21	2.91±0.83	1.32	0.21
白蛋白/g·L^{-1}	30.32±8.91	32.72±9.32	1.50	0.13
CRP/mg·L^{-1}	12.49±5.70	11.34±3.49	1.71	0.09
淋巴瘤肝浸润/n（%）	9（21.42）	3（1.88）	22.76	＜0.01

2.2 NHL 患者 R-CHOP 方案化疗后出现肝损伤的多因素分析

将上述有统计学意义的影响因素作为自变量，

纳入多因素分析，并依据临床经验强制引入年龄、性别及伴随糖尿病等因素进入模型进行控制。二元 logistics 回归分析结果显示，饮酒、非酒精性脂肪肝、HBV 携带者和淋巴瘤肝浸润均为 NHL 患者 R-CHOP 方案化疗后肝损伤的独立易感因素（$P < 0.05$），见表 2（因变量：有无肝损伤）。

2.3 肝功能损伤发生率比较

R-CHOP 方案化疗后 NHL 患者肝损伤发生率，A ～ D 组分别为 8.13%(10/123)、40.51%(32/79)、5.48%(4/73) 和 7.55%(4/53)。A 组与 B 组比较，差异有统计学意义（$\chi^2 = 30.617$，$P < 0.01$），提示存在易感因素的 NHL 患者在 R-CHOP 化疗后更易出现肝损伤；A 组与 C 组比较，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.485$，$P = 0.92$），提示非易感因素的 NHL 患者 R-CHOP 化疗同时保肝与否差异不大；B 组与 D 组比较，差异有统计学意义（$\chi^2 = 17.372$，$P < 0.01$），提示对于存在易感因素的 NHL 患者，在 R-CHOP 化疗同时使用异甘草酸镁预防性保肝，可有效减少化疗肝损伤发生。

2.4 化疗前后肝功能水平的比较

表 3 可见，化疗前 A ～ D 组患者 ALT、ALP 和 TBiL 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；化疗后，B 组患者 ALT、ALP 和 TBiL 水平均高于 A 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），说明易感因素加重化疗引起的肝损伤程度；化疗后 D 组患者 ALT、ALP 和 TBiL 水平均低于 B 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），说明异甘草酸镁预防性保肝可有效降低肝损伤程度。

2.5 不良反应

化疗过程中，仅有 2 例出现轻度眼睑水肿，停药后恢复，在使用异甘草酸镁时，未出现不良反应。

3 讨论

肝脏是药物代谢的重要器官，在治疗过程中，血液肿瘤的化疗药物剂量往往远大于实体肿瘤的用药剂量，化疗后肝损伤的风险更高。虽然原则上不鼓励对所有血液病患者预防性使用肝损伤治疗药物[2]，但肝损伤一旦发生，将会影响疗效，导致化疗周期延长或化疗终止，影响肿瘤患者预后，甚至可能危及生命。本研究结果显示，NHL 患者 R-CHOP 方案化疗后肝损伤的易感因素是饮酒、非酒精性脂肪肝、HBV 携带和淋巴瘤肝浸润，存在这些易感因素的 NHL 患者化疗后更易出现肝损伤，且肝损伤程度更严重。

年龄已被证明是肝损伤的一个危险因素，但仅对特定药物，如丙戊酸钠更容易使年轻人肝损伤[9]，而氟氯西林和异烟肼的肝毒性风险随年龄增大而显

表 2 R-CHOP 方案化疗后出现肝损伤的二元 logistics 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of liver injury after R-CHOP chemotheraphy

因素	β值	标准误	Wald	P值	OR	95%CI用于exp(β)	
						下限	上限
年龄	0.771	0.472	2.668	0.052	2.011	0.869	5.372
性别	1.235	0.354	12.171	0.077	2.164	0.956	7.346
吸烟	1.335	0.780	2.929	0.056	1.068	0.598	3.568
饮酒	3.324	0.445	55.791	<0.01	8.457	4.285	10.577
糖尿病	2.365	0.365	41.912	0.047	0.795	0.392	1.766
非酒精性脂肪肝	2.825	0.590	22.926	<0.01	18.668	6.580	56.808
HBV携带	3.343	0.643	27.030	<0.01	25.604	6.186	92.765
淋巴瘤肝浸润	2.428	1.245	3.803	0.047	11.342	1.027	33.657
首次化疗	3.234	0.998	10.500	0.114	2.062	0.963	7.975
常量	−2.572	0.303	72.053	<0.01	0.076		

著升高[10-11]。目前鲜有文献报道R-CHOP方案药物会对不同年龄患者造成不同程度的肝损伤。本研究也显示，NHL化疗患者中肝功能损害并不存在明显的年龄差异。美国的肝损伤调查发现，药物性肝损伤在女性中的患病率较高（59%为女性，41%为男性）[12]，但西班牙关于肝损伤的统计中没有证实这一点（49%为女性，51%为男性）[13]。本研究结果也排除了性别作为NHL患者化疗相关肝功能损害的危险因素。在2型糖尿病患者中观察到肝损伤的高发[14]可能与脂肪肝有关[15]，而并非糖尿病引起，本研究未证明糖尿病是独立的易感因素。长期饮酒会引起脂肪组织炎症，引起肝损伤。酒精诱导的Hsp90乙酰化是肝窦内皮功能障碍和肝损伤的新驱动因素[16]。饮酒一直被认为是药物性肝损伤的危险因素，与本研究结果一致。在美国，10%肝损伤患者的一大诱因就是非酒精性脂肪肝[12]。脂肪肝对应激条件的耐受性降低，对药物诱导毒性敏感性增加[17-18]。HBV有亲肝细胞和亲淋巴细胞的特性，加上NHL患者的免疫功能异常，导致其较普通人群和其他肿瘤患者更易感染HBV。多篇文献[19-23]报道NHL患者的HBV感染率约2.46%～30.88%。本研究中HBV携带者占NHL患者的19.82%。接受化疗的血液恶性肿瘤患者中伴有乙型肝炎的患者发生严重肝损伤的风险更高[24]。乙型肝炎已被证明与严重肝毒性风险显著增加（75% *vs* 18%）有关[25]。本研究显示，HBV携带的NHL患者化疗后肝功能损害发生率高，和文献[26]报道一致。肝功能受损可能与免疫抑制和HBV复制增加有关[27-28]。NHL患者R-CHOP化疗后肝损伤除了药物性肝损伤外，还应意识到淋巴瘤肝浸润影响。国外早期研究显示，新诊断的淋巴瘤患者中肝活检显示40%的患者存在肝损伤。NHL比霍奇金淋巴瘤更易导致肝损伤。淋巴瘤肝损伤大多属继发性，且为疾病晚期，而存在淋巴瘤肝浸润的患者更容易发生化疗后肝损伤。综上，饮酒、非酒精性脂肪肝、HBV携带以及淋巴瘤肝浸润是NHL患者R-CHOP化疗后肝损伤的独立易感因素。

鉴于这些肝损伤的易感因素，建立预防和控制化疗后肝损伤的机制尤为重要，本研究数据证实，化疗同时预防性保肝非常有必要。异甘草酸镁为第4代甘草酸制剂，具有强效、亲脂、作用迅速以及半衰期长等特点，且有保护肝细胞膜和改善肝功能的多重作用[29]，能够促进肝细胞增殖，抑制肝星形细胞的形成及肝纤维化的发生，从而发挥免疫调节作用，减轻肝脏的病理损害，改善受损的肝细胞功能[29-30]。已有报道，异甘草酸镁在预防和治疗大剂量化疗急性白血病患者的肝损伤研究中，可有效防治血液系统肿瘤化疗不良反应的发生，起到减毒增效的功能[31]。医学研究证实，在治疗因抗肿瘤药物所致的药物性肝损伤中，异甘草酸镁可获得较满意的治疗效果[32]。还有文献[33-34]报道，异甘草酸镁

表3 NHL患者R-CHOP方案化疗前后肝功能指标

Table 3 Liver function indexes of NHL patients before and after R-CHOP chemotherapy

组别	ALT/U·L^{-1}				ALP/U·L^{-1}				TBiL/μmol·L^{-1}			
	化疗前	化疗后	*q*值	*P*值	化疗前	化疗后	*q*值	*P*值	化疗前	化疗后	*q*值	*P*值
A组（*n*=123）	25.61±4.27	33.25±15.79	−5.336	＜0.01	70.46±18.68	86.03±26.77	−6.165	＜0.01	12.66±3.67	13.89±7.53	−1.722	0.089
B组（*n*=79）	27.10±6.26	53.82±48.32*	−4.825	＜0.01	71.49±19.46	129.99±55.31*	−9.941	＜0.01	13.40±4.69	26.21±22.09*	−5.415	＜0.01
C组（*n*=73）	25.56±7.59	25.11±11.75*$^{\#}$	0.365	0.727	70.60±18.11	74.99±32.12*$^{\#}$	−1.150	0.259	12.55±4.38	13.58±7.37$^{\#}$	−1.043	0.311
D组（*n*=53）	26.36±6.43	26.32±12.62*$^{\#}$	0.032	0.981	74.92±16.58	76.77±24.19*$^{\#}$	−0.512	0.628	12.99±4.49	12.98±7.79$^{\#}$	0.008	0.996

注：与A组相比，*P＜0.05；与B组相比，$^{\#}P$＜0.05

Note: *vs* group A, *P＜0.05; *vs* group B, $^{\#}P$＜0.05

治疗肝损伤的疗效与安全性均优于其他保肝药，如硫普罗宁、甘草酸二胺、谷胱甘肽和复方甘草酸单胺。最新的 meta 分析 [35] 显示，异甘草酸镁相较于其他同类药物可更显著地降低肝损伤患者 ALT 水平，且安全性较好。中国国家药品监督管理局已批准增加急性药物性肝损伤为异甘草酸镁的治疗适应证。

NHL 患者 R-CHOP 方案中多种抗肿瘤药物联合使用，更易发生肝损伤，这与抗肿瘤药物联合使用时彼此间相互作用而致肝毒性增强有关 [36]。英国的一项研究 [37] 发现，2 种及以上药物联合使用时，会使肝损伤的风险增加 6 倍。因此，探究 NHL 患者化疗后肝损伤的易感因素有非常现实的临床意义。

4 结论

综上，建立 NHL 患者化疗后肝损伤的预警机制，针对存在易感因素患者，化疗前同时预防性保肝，能显著降低患者肝损伤发生率，减轻患者肝损伤程度，促进化疗的顺利开展。但限于本研究为单中心的回顾性分析，病例数量有限，以后有待在广度和深度上进一步拓展。

参考文献：

[1] 程志祥, 邹善华, 李锋, 等. 评价R-CHOP方案对初治弥漫大B细胞淋巴瘤患者的有效性、安全性及预后的影响: 一项回顾性多中心长期随访研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 257-260.

[2] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中华医学会血液学分会, 等. 恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(3): 185-192.

[3] 陈群伟, 郑晓青, 常春阳, 等. 恶性肿瘤化疗后肝功能异常的临床特征及其危险因素分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(12): 976-978.

[4] 杨博, 李婧, 杨长青. 药物性肝损伤的易感因素研究进展[J]. 肝脏, 2018, 23(9): 828-830.

[5] 谭鑫, 乌仁娜, 于奇宁, 等. 非霍奇金淋巴瘤合并肝功能损害患者的危险因素及风险预测模型的建立[J]. 河北医药, 2021, 43(4): 510-513.

[6] 段瑞. WHO造血与淋巴组织肿瘤分类(2016)[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(12): 956-958.

[7] Floyd J, Mirza I, Sachs B, *et al*. Hepatotoxicity of chemotherapy[J]. Semin Oncol, 2006, 33(1): 50-67.

[8] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

[9] Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, *et al*. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: Data-mining of WHO Safety Report Database[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 70(2): 519-526.

[10] Wing K, Bhaskaran K, Pealing L, *et al*. Quantification of the risk of liver injury associated with flucloxacillin: a UK population-based cohort study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2636-2646.

[11] Bright-Thomas RJ, Gondker AR, Morris J, *et al*. Drug-related hepatitis in patients treated with standard anti-tuberculosis chemotherapy over a 30-year period[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(12): 1621-1624.

[12] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, *et al*. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.

[13] Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, *et al*. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 109-118.

[14] Wang T, Shankar K, Ronis MJ, *et al*. Mechanisms and outcomes of drug- and toxicant-induced liver toxicity in diabetes[J]. Crit Rev Toxicol, 2007, 37(5): 413-459.

[15] Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management[J]. Clin Biochem, 2005, 38(3): 203-217.

[16] Yang Y, Sangwung P, Kondo R, *et al.* Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 377-386.

[17] Caraceni P, Domenicali M, Vendemiale G, *et al*. The reduced tolerance of rat fatty liver to ischemia reperfusion is associated with mitochondrial oxidative injury[J]. J Surg Res, 2005, 124(2): 160-168.

[18] Grattagliano I, Caraceni P, Portincasa P, *et al*. Adaptation of subcellular glutathione detoxification system to stress conditions in choline-deficient diet induced rat fatty liver[J]. Cell Biol Toxicol, 2003, 19(6): 355-366.

[19] Cucuianu A, Patiu M, Duma M, *et al*. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients[J]. Br J Haematol, 1999, 107(2): 353-356.

[20] Kulliyoslli M, Nakamuta M, Sakai H, *et al*. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(2): 215-219.

[21] Kim JH, Bang YJ, Park BJ, *et al*. Hepatitis B virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(5): 471-477.

[22] Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, *et al*. High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus[J]. Haematologica, 2004, 89(3): 368-370.

[23] Becker N, Fortuny J, Alvaro T, *et al*. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study(EPILYMPH)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(8): 1099-1107.

[24] Stroffolini T, Andriani A, Bibas M, *et al*. Successful treatment with lamivudine for reactivated hepatitis B infection following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ann Hematol, 2002, 81(1): 48-49.

[25] Kawatani T, Suou T, Tajima F, *et al*. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies[J]. Eur J Haematol, 2001, 67(1): 45-50.

[26] Li X, Fan XW, Liu W, *et al*. Risk factors for damaged liver function after chemotherapy in hepatitis B virus carriers with non-Hodgkin lymphoma[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(1): 2647-2653.

[27] He YF, Li YH, Wang FH, *et al*. The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma[J]. Ann Hematol, 2008, 87(6): 481-485.

[28] Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, *et al*. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(34): 5097-5100.

[29] 张振, 马磊, 李芳芳, 等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽防治化疗药致肝损伤的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1182-1184.

[30] 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.

[31] 徐茂忠, 徐昕, 赵钰, 等. 异甘草酸镁预防急性白血病患者化疗药物性肝损害的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(15): 95-96.

[32] 李英霞. 异甘草酸镁治疗血液肿瘤患者化疗后肝损害的疗效[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(13): 125-126.

[33] 李志强, 夏春辉, 王雅婧, 等. 异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(33): 4678-4681.

[34] 章志学. 异甘草酸镁与复方甘草酸单胺治疗血液肿瘤化疗后药物性肝损害的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(13): 18-20.

[35] 张泽伟, 谢晓纯, 陈佳佳, 等. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤有效性与安全性的meta分析[J]. 今日药学, 2019, 29(7): 453-460.

[36] Bahirwani R, Reddy KR. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 162-171.

[37] de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, *et al*. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 58(1): 71-80.

（编辑：刘玲玲）