

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.017

## 非霍奇金淋巴瘤发病风险与乙型肝炎病毒感染相关性的 Meta 分析

印凡<sup>1</sup>, 徐霞<sup>2▲</sup>, 王丽炳<sup>1</sup>, 陆跃美<sup>2</sup>, 赵东宝<sup>1</sup> (1. 第二军医大学 长海医院 风湿免疫科, 上海 200433; 2. 通州市中医院 肿瘤科, 江苏 通州 226300)

**[摘要]** **目的:** 采用 Meta 分析方法系统评价乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)发病风险的相关性。**方法:** 计算机检索 Medline、EMBASE、PubMed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊全文数据库, 收集有关 HBV 感染与 NHL 发病风险相关性的病例对照研究。两名评价者独立提取纳入研究的有效信息, 并使用 STATA 11.0 进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 15 篇病例对照研究及 8 篇巢式病例对照研究文献。Meta 分析结果显示, 固定效应模型下比值比(odd ratio, OR)为 2.44(95% CI, 2.25~2.63), 随机效应模型下 OR 为 2.49(95% CI, 1.95~3.18), 然而, 所有的纳入研究间存在异质性( $I^2 = 86.8\%$ ,  $P < 0.05$ )。亚组分析中纳入的巢式病例对照研究之间无异质性( $I^2 = 15.9\%$ ,  $P > 0.05$ ), 随机效应模型下 OR 为 2.16(95% CI, 1.82~2.56), 提示 NHL 患者 HBV 的感染率高于对照人群。**结论:** HBV 感染可能增加 NHL 的发病风险, 但仍需大量的实验及流行病学研究验证。

**[关键词]** 非霍奇金淋巴瘤; 乙型肝炎病毒; 发病风险; Meta 分析

**[中图分类号]** R733.4; R730.2; R373.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2012)02-0196-05

## Association between infection of hepatitis B virus and onset risk of non-Hodgkin lymphoma: A Meta analysis

YIN Fan<sup>1▲</sup>, XU Xia<sup>2▲</sup>, WANG Li-bing<sup>1</sup>, LU Yue-mei<sup>2</sup>, ZHAO Dong-bao<sup>1</sup> (1. Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Oncology, Tongzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Tongzhou 226300, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the association between hepatitis B virus (HBV) infection and non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods:** Case-control studies on the association of HBV infection with NHL were collected from Medline, EMBASE, PubMed, the Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific Journal Full-text Database, and Chinese Journal Full-text Database. The data extraction and Meta-analysis (STATA 11.0) was performed by two reviewers independently. **Results:** 15 case-control studies and 8 nested case-control studies were included in the present study. The Meta results showed that odd ratio (OR) of HBV infection in NHL when compared with the control population was 2.44 (95% CI, 2.25-2.63) in the fixed effect model and 2.49 (95% CI, 1.95-3.18) in the random effect model. There was evidence of statistical heterogeneity in all included studies ( $I^2 = 86.8\%$ ,  $P < 0.05$ ), which disappeared in the subgroup nested case-control studies ( $I^2 = 15.9\%$ ,  $P > 0.05$ ). OR was 2.49 (95% CI, 1.95-3.18) in the random effect model, suggesting a higher prevalence of HBV carrier state in NHL than controls. **Conclusion:** There is a possible causal relation between HBV infection and NHL, which needs to be confirmed by experimental and epidemiological studies.

**[Key words]** hepatitis B virus; non-Hodgkin lymphoma; onset risk; Meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 196-200]

**[作者简介]** 印凡(1986-), 女, 四川省南充市人, 硕士生, 主要从事肿瘤综合治疗的研究, E-mail: ying2124@sina.com; 徐霞(1967-), 女, 江苏省通州市人, 副主任医师, 主要从事肿瘤系统疾病诊疗的研究, E-mail: xiaxuls@sina.com。▲共同第一作者。

**[通信作者]** 赵东宝(ZHAO Dong-bao, corresponding author), E-mail: zhaodongbao@medmail.com.cn

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染已成为世界公共卫生的主要的问题,全球慢性感染的患者约达 3.5 亿,每年约 62 万人死于 HBV 感染相关的肝病。我国乙型肝炎感染的形势更加严峻<sup>[1]</sup>。淋巴瘤在我国常见恶性肿瘤中占第 8 位,在美国最常见恶性肿瘤中占第 5 位,且近年来其发病率呈上升趋势。世界卫生组织将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两种。淋巴瘤发病是基因、环境和感染因素共同作用导致的,NHL 的病因尚不完全清楚,目前已逐渐认识到不同亚型的 NHL 预后不同,病因可能也不同。HBV 感染不仅仅对肝脏造成损伤,同时也会引起全身系统性反应,在外周血单个核细胞中具有较高的 HBV DNA 检测率。NHL 患者接受化疗可使得隐性感染的 HBV 激活,严重者甚至可导致急性肝功能衰竭<sup>[2]</sup>。近年来,有大量的关于 HBV 感染与淋巴瘤发病相关性的研究,然而结果常不一致。为此,本文通过对相关的病例对照研究进行 Meta 分析,以期为临床诊疗提供决策依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献搜索及筛选

设定检索词为“hepatitis B virus、乙肝、乙型肝炎”和“lymphoma、淋巴瘤”,检索 Medline(1962-2011)、EMBASE(1974-01-2011-10)、PubMed(1966-01-2011-10)、Cochrane 图书馆数据库(2011 第 5 期)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库及中国科技期刊全文数据库,同时检索全球重要的学术机构网站 ASCO、EMSO、NCCN,用 Google、Medical Martix 等搜索引擎在互联网上查找相关文献。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:关于 HBV 感染与 NHL 发病相关性的病例对照研究或巢式病例对照研究;NHL 患者由细胞学或病理学证实;乙型病毒感染患者定义为血清中 HBsAg 阳性;语言为英文和中文;患者的种族、国籍、地域及年龄不限;文献中有足够的数以计算比值比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(confidence intervals, CI)来评估 NHL 组与对照组中 HBV 感染差异。

排除标准:仅描述 NHL 患者中 HBV 感染率而无对照组的描述性研究;仅纳入 HL 患者的文献,或对纳入的 NHL 及 HL 患者未进行区分的文献;未对 HBV 感染进行明确定义或将其定义为两对半检查 5 项中中任 1 项阳性的文献。

根据以上标准,由两位研究者独立阅读文献,并按照阅读题目、摘要和全文的顺序,逐层筛选。即先阅读所获文献的题目及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,确定是否真正符合纳入标准。对有分歧而难以确定其是否符合纳入标准时,通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入。对于重复发表的文献选取报道最新和最全面的文献。

两位研究人员独立对最终纳入的文献进行资料提取,包括第一作者姓名、发表日期、种族、地域,对照组患者来源,患者年龄、性别,对照组与病例组的 HBV 感染人数及非感染人数,填写资料提取表格,并交叉核对,最后达成一致意见。

### 1.3 统计学处理

通过  $Q$  检验来评估各研究之间的异质性并计算  $I^2$ ,最终计算合并各项研究中的 OR 值及 95% CI 来评估 HBV 与 NHL 发病风险相关性。当  $Z$  检验  $P < 0.05$  时,合并的 OR 值具有统计学意义。当各研究间无异质性时( $P > 0.1, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析。若存在异质性( $P < 0.1, I^2 > 50%$ ),则采用随机效应模型,并根据可能的异质性来源进行亚组分析。采用漏斗图评估发表偏倚,Egger 检验  $P < 0.1$  则提示具有统计学意义上的发表偏倚。两位研究者分别在 STATA 11.0 中独立输入数据并进行 Meta 分析,最后取得一致结果。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及其各研究的特征

初检索文献 425 篇,经阅读题名、摘要及全文,排除重复发表,根据纳入标准及排除标准,通过初筛、复筛,最终纳入 23 篇文献<sup>[3-25]</sup>(表 1)。文献筛查流程见图 1,共有 44 937 例 NHL 患者和 1 679 471 例对照组纳入。在入选的 23 篇研究中,其中 8 篇为巢式病例对照研究,余 15 篇为病例对照研究,9 篇进行了病例组与对照组的年龄和性别匹配。

### 2.2 Meta 分析结果

Meta 分析结果显示:NHL 患者人群中 HBV 的感染率高于对照人群,且具有统计学意义,固定效应模型下 OR 为 2.44(95% CI, 2.25 ~ 2.63),随机效应模型下 OR 为 2.49(95% CI, 1.95 ~ 3.18)(图 2),然而,纳入研究间存在异质性, $I^2 = 86.8%, P < 0.05$ 。亚组分析中纳入的巢式病例对照研究之间无异质性, $I^2 = 15.9%, P > 0.05$ ,随机效应模型(图 3)下 OR 为 2.16(95% CI, 1.82 ~ 2.56),提示 NHL 人群中 HBV 感染率较对照人群高。

表 1 纳入研究文献的基本特征  
Tab.1 Basic features of included studies

References	Year	Country	Type of study	Matching criteria	Sample size ( case/control )
Cuculanu <sup>[3]</sup>	1999	Romania	Case-control study	NA	68/943
Kuniyoshi <sup>[4]</sup>	2001	South Korea	Nested case-control study	NA	348/1 513 358
Kim <sup>[5]</sup>	2002	Italy	Nested case-control study	Age,sex	222/883
Iwata <sup>[6]</sup>	2004	Japan	Nested case-control study	Age,sex	145/574
EI-Saued <sup>[7]</sup>	2006	Egypt	Case-control study	NA	29/36
Marcucci <sup>[8]</sup>	2006	Italy	Nested case-control study	NA	399/392
Mehdi <sup>[9]</sup>	2006	Saudi Arabia	Case-control study	NA	565/11 118
Lim <sup>[10]</sup>	2007	Singapore	Case-control study	NA	556/4 698
Sonmez <sup>[11]</sup>	2007	Turkey	Nested case-control study	NA	109/551
Wang <sup>[12]</sup>	2007	China	Nested case-control study	NA	586/1 237
Park <sup>[13]</sup>	2008	South Korea	Nested case-control study	Age,sex	235/235
Anderson <sup>[14]</sup>	2008	U. S.	Case-control study	Age,sex	33 940/122 531
Cocco <sup>[15]</sup>	2008	Italy	Case-control study	Age,sex	164/334
Becker <sup>[16]</sup>	2009	Euro	Case-control study	Age,sex	2 362/2 465
Franceschi <sup>[17]</sup>	2011	Euro	Nested case-control study	Age,sex	739/2 028
Kang <sup>[18]</sup>	2011	South Korea	Case-control study	Age,sex	2 094/15 562
Kim <sup>[19]</sup>	2011	South Korea	Case-control study	Age,sex	344/404
Luol <sup>[20]</sup>	2010	China	Case-control study	NA	1 279/1 340
Yan <sup>[21]</sup>	2009	China	Case-control study	NA	132/132
Zhang <sup>[22]</sup>	2010	China	Case-control study	NA	129/129
Ma <sup>[23]</sup>	2010	China	Case-control study	NA	67/67
Qin <sup>[24]</sup>	2007	China	Case-control study	NA	109/128
Luo <sup>[25]</sup>	2011	China	Case-control study	NA	316/316

2.3 纳入文献的发表偏倚

通过漏斗图和 Egger 回归检验分析全部纳入文献是否存在发表偏倚。纳入的所有研究的漏斗图外形提示不存在明显的非对称性(图 4), Egger 回归  $P=0.517$ ; 8 篇巢式病例对照研究的漏斗图外形对称(图 5), Egger 回归  $P=0.974$ , 结果提示纳入文献无发表明显偏倚。

3 讨论

目前已有大量关于病原体感染与淋巴瘤发病相关性的报道,如 Epstein-Barr 病毒与霍奇金淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤与原发性和中枢神经系统淋巴瘤、人类

T 细胞白血病 1 型病毒( human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1 )与 T 淋巴细胞白血病、幽门螺旋杆菌与胃淋巴瘤等。HBV 是嗜肝细胞病毒,同时也具有亲淋巴细胞的特性。在 HBV 抗原尚检测不到的情况下,常常可检测出外周血单个核细胞及淋巴组织中 HBV DNA 及 HBV 抗原的表达。HBV 感染能刺激造血系统肿瘤生长因子的表达、生成和释放,长期慢性刺激导致淋巴细胞的克隆性扩增<sup>[26]</sup>。另外 HBV DNA 也可整合到淋巴细胞细胞基因组从而激活原癌基因 *Bcl-2* 或致其易位。当基因突变累积时,机体免疫力低下,无法及时清除恶变细胞株,便形成失控性生长的恶性细肿瘤。

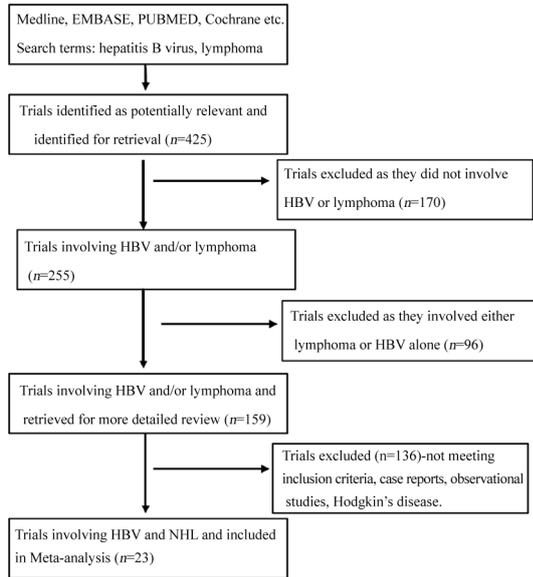


图 1 文献筛检流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature searching and selection

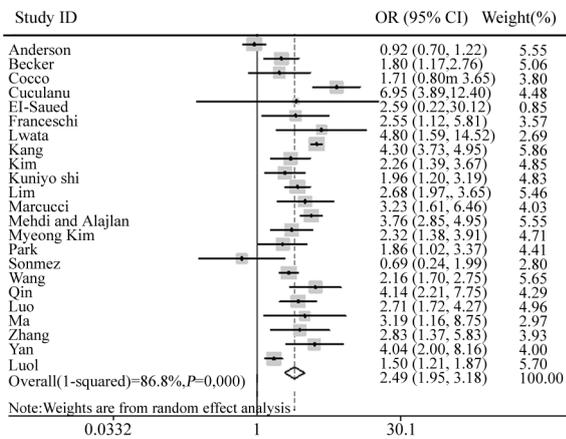


图 2 非霍奇金淋巴瘤患者中 HBV 感染率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of HBV infection rates in patients with non-Hodgkin lymphoma

本研究经过全面搜集文献,严格纳入及剔除标准,筛查到质量符合要求的文献。Meta 分析结果提示,NHL 患者中 HBV 的感染率约为对照组的 2.5 倍。由于 NHL 患者中存在较高的 HBV 感染率,因此本研究结果对于指导临床治疗具有重要意义。已有报道<sup>[27]</sup>提示,当 NHL 患者接受免疫抑制化疗时存在 HBV 再激活的风险,患者可出现无症状的 ALT 升高、乏力、恶心、呕吐、黄疸等病毒性肝炎的表现,严重者甚至会出现腹腔积液、凝血功能异常及肝性脑病等肝功能衰竭征象。HBV 再激活使得抗肿瘤治疗中断,严重影响其治疗效果及增加病死率。因此,在 NHL 患者接受化疗前需谨慎地进行 HBV 感染的测定,感

染患者接受化疗时予以拉米呋定可起预防作用。

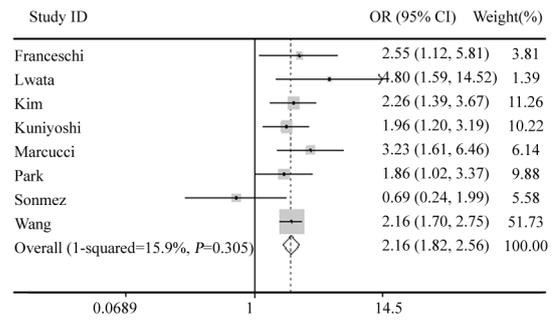


图 3 巢式病例对照研究中非霍奇金淋巴瘤患者中 HBV 感染率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of HBV infection rates in patients with non-Hodgkin lymphoma in nested case-control studies

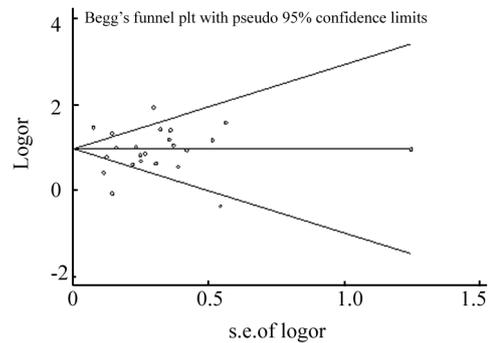


图 4 漏斗图分析纳入文献的发表偏倚

Fig. 4 Publication bias of included studies analyzed by funnel plot

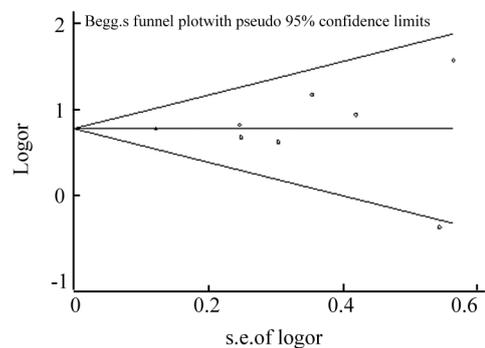


图 5 漏斗图分析巢式病例对照研究的发表偏倚

Fig. 5 Publication bias of included nested case-control studies analyzed by funnel plot

本文纳入患者数目较大,范围较广,均为研究结果的可靠性提供强有力支持。但也存在一定的局限性。首先纳入的研究存在统计学异质性,虽然经过亚组分析后纳入的巢式病例对照研究不存在统计学

异质性,但是大多数文献未进行年龄和性别的匹配,未对肝病进行分类以及 NHL 分型,未明确是否合并 HCV 病毒感染;同时对照人群中有健康人群,也有其他恶性肿瘤患者人群,这些因素均可影响结果的可靠性。其次,没有足够的数据来评估环境因素对于 HBV 与 NHL 发病风险相关性的影响。最后,虽然经统计学检验无明显的发表偏倚,但本文结果仍然可能因为有部分阴性结果的未发表而存在假阳性。鉴于本研究纳入文献的局限,在一定程度上可能影响了本研究结论的真实性,期待更多的设计严谨、质量较高的大样本病例对照研究进一步证实。

本研究结果表明,NHL 患者中存在较高的 HBV 感染率,化疗前可使用拉米夫定预防 HBV 感染患者在化疗过程中出现的病毒再激活和肝功能衰竭,而 HBV 感染是否为 NHL 发病的原因之一需进一步的研究来证实。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection [ J ]. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57: 1-20.
- [ 2 ] Persico E, De Renzo A, La Mura V, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma: The need for early diagnosis in anti-Hbc positive patients [ J ]. *Gut*, 2007, 56( 10 ): 1470-1471.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] Kuniyoshi 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.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] 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 ): 369-370.
- [ 7 ] El-Sayed GM, Mohamed WS, Nouh MA, et al. Viral genomes and antigen detection of hepatitis B and C viruses in involved lymph nodes of egyptian non-Hodgkin's lymphoma patients [ J ]. *Egypt J Immunol*, 2006, 13( 1 ): 105-114.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] Mehdi SR, AlAjlan AR. Hepatitis B & C virus infection in cases of non-Hodgkin's lymphoma in Saudi Arabia [ J ]. *Turk J Hematol*, 2006, 23: 200-204.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] Sonmez M, Bektas O, Yilmaz M, et al. The relation of lymphoma and hepatitis B virus/hepatitis C virus infections in the region of east black sea, Turkey [ J ]. *Tumori*, 2007, 93( 6 ): 536-539.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] Park SC, Jeong SH, Kim J, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea [ J ]. *J Med Virol*, 2008, 80( 6 ): 960-966.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection [ J ]. *Int J Hematol*, 2008, 87( 5 ): 474-483.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] Franceschi S, Lise M, Trépo C, et al. Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European prospective investigation into cancer and nutrition ( EPIC ) [ J ]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20( 1 ): 208-214.
- [ 18 ] Kang J, Cho JH, Suh CW, et al. High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies [ J ]. *Ann Hematol*, 2011, 90( 2 ): 159-164.
- [ 19 ] Kim YM, Jeong SH, Kim JW, et al. Chronic hepatitis B, non-Hodgkin's lymphoma, and effect of prophylactic antiviral therapy [ J ]. *J Clin Virol*, 2011, 51( 4 ): 241-245.
- [ 20 ] 罗吕宏, 范云, 黄志熠, 等. HBV 感染与 NHL 相关性的研究 [ J ]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17( 18 ): 1414-1417.
- [ 21 ] 闫相涛, 张明智, 常宇, 等. NHL 与 HBV 感染关系的分析 [ J ]. *医药论坛杂志*, 2009, 30( 7 ): 24-25.
- [ 22 ] 张兰胜, 陈冬波, 王保庆, 等. NHL 患者 HBV 感染状态分析 [ J ]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18( 5 ): 1005-1006.
- [ 23 ] 马爻芳. NHL 患者 HBV 感染状况与预后的关系 [ J ]. *临床医药实践*, 2011, 20( 3 ): 173-175.
- [ 24 ] 秦鑫添, 吕跃, 陈晓勤, 等. HBV 感染与 NHL 的关系 [ J ]. *癌症*, 2007, 26( 3 ): 294-297.
- [ 25 ] 罗广立, 赵晓红. NHL 并病毒性乙型肝炎临床分析 [ J ]. *中国实用医药*, 2011, 6( 13 ): 108-109.
- [ 26 ] Lu L, Zhang HY, Yueng YH, et al. Intracellular levels of hepatitis B virus DNA and pregenomic RNA in peripheral blood mononuclear cells of chronically infected patients [ J ]. *J Viral Hepat*. 2009, 16( 2 ): 104-112.
- [ 27 ] Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy [ J ]. *Haematologica*, 2008, 93( 6 ): 951-952.

[ 收稿日期 ] 2011 - 11 - 23

[ 修回日期 ] 2012 - 02 - 25

[ 本文编辑 ] 王莹