

· 指南解读 ·

淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染综合管理

共识意见的比较与分析

蒋珊珊 陈茂伟

在慢性乙型病毒性肝炎特殊患者中有一种类型的患者为淋巴瘤合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者, 此类患者在接受化疗或免疫抑制治疗时可能会诱发 HBV 再激活从而增加患者的肝炎发病率及病死率^[1-2], 另一方面也可导致针对淋巴瘤的有效治疗中断, 从而影响患者生存及预后。近年来, 淋巴瘤的治疗取得了突破性进展, 尤其是靶向药物利妥昔单抗 (rituximab) 的应用使淋巴瘤的 10 年生存率得到了明显的提高^[3]。淋巴瘤合并 HBV 感染者数量明显增加^[4], 关于此类患者的认识也取得了很大的进展。对淋巴瘤合并 HBV 感染者的诊疗问题也受到了国内外相关专家的高度重视。国内不同的专家小组对此问题进行了讨论几乎同时出台了两个共识意见^[5-6]。这两个共识的制定均遵循了循证医学 (evidence based medicine, EBM) 的原则, 且是众多学者集体智慧的结晶。为了更好地理解和运用这些成果, 提高淋巴瘤合并 HBV 感染者综合管理的规范化、科学化水平, 本文对这两个共识意见进行比较介绍。

关于淋巴瘤合并 HBV 感染者的综合管理的两个共识意见分别是: ①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专家组成员讨论形成的《淋巴瘤免疫化疗 HBV 再激活预防和治疗中国专家共识》(下文用“中国临床肿瘤学会共识”代表本共识), 发表于《临床肿瘤学杂志》2013 年 10 月第 18 卷第 10 期; ②中华医学会血液学分会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中华医学会肝病学会专家组成员讨论形成的《中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识》(下文用“中华医学会血液学分会共识”代表本共识), 发表在《中华血液学杂志》2013 年 11 月第 34 卷第 11 期。

两个共识均讨论了淋巴瘤合并 HBV 感染的患者 HBV 再激活的定义、HBV 再激活的危险因素、化疗前对 HBV 的筛查、抗 HBV 的总体原则、抗 HBV 治疗的药物选择、时机、疗程及其监测和随访等相关问

题。现就指南的要点做以下比较和分析。

一、HBV 再激活的定义

1. 中国临床肿瘤学会共识: 出现以下情况之一, 即可定义为 HBV 再激活: ①在免疫化疗或免疫抑制剂治疗期间或之后, 血清 HBV DNA 由低于检测下限转为可测; ② HBV DNA 载量比基线水平升高 10 倍以上, 如从 10^3 拷贝/ml 升高至 10^4 拷贝/ml; ③以 ALT 升高为主要表现的肝脏炎症损伤加重, 例如 ALT 由正常变为异常, 并可排除原发病、药物性肝损伤等其他原因导致的肝功能损害。对于免疫化疗前有 ALT 异常、肝脏组织炎症反应明显或进展期肝病的患者, 当诊断为活动性慢性乙型肝炎, 应积极抗 HBV 治疗, 不纳入 HBV 再激活的范畴。

2. 中华医学会血液学分会共识: HBsAg 阳性患者, 符合下列任一条件者可定义为 HBV 再激活: ①血清 HBV DNA 由不可测变为可测或超过基线水平 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/ml; ② HBeAg 阴性患者血清 HBeAg 转阳。HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者, 符合下列任一条件者可定义为 HBV 再激活: ①血清 HBsAg 转阳; ②血清 HBV DNA 由低于检测下限转变为可测。

比较以上两个共识: HBV DNA 由不可测变为可测或超过基线水平 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/ml 这一观点均得到了两个共识专家的肯定, 但对于 HBV DNA 再激活定义两共识尚有分歧之处, 中国临床肿瘤学会共识 HBV 再激活定义中纳入了 ALT 指标, 由于在不同人群中 ALT 正常值水平存在差别^[7-8], 这也与多项国内外学者的临床研究结果相同^[9-15]。因此, 对于 ALT 正常值范围及异常值的定义还存在一定争议。如何看待 ALT 值不仅是部分专家的个人意见, 更多取决于大量相关临床试验研究的结果证明。HBeAg 是判断 HBV 病毒有无复制的重要标志, 中华医学会血液学分会专家认为 HBeAg 阴性患者血清 HBeAg 转阳属于 HBV DNA 再激活范畴。然而这仅是日本专家 Keam 等^[16]的观点。HBeAg 阴性并不能说明病毒水平的完全降低^[17], 是 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者由不产生 HBeAg HBV 病毒株引起, HBV 前-C 区或核心区启动子变异^[18], 同时这也是 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎发生的主要机制。陈云等^[17]报道 HBeAg 阴性、阳性患者肝组织活

检测血清铁蛋白 (serum ferritin, SF), 血清透明质酸酶 (hyaluronic acid, HA), IV型胶原检测值水平、白蛋白 (ALB), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 总胆红素 (TBil) 等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与黄从想等^[19]报道一致。因此, HBeAg阴性患者也可能存在病毒复制在临床中应高度重视、定期监测。目前临床中常用ELISA法检测血清HBsAg, 其阴性不能完全排除HBV感染, 而可能存在低水平复制的病毒感染, 需要更敏感、特异的检测方法^[20], 也有相关报道称机体免疫功能受到抑制时 (如使用免疫抑制剂等), 血清中HBsAg会升到较高水平^[21]。所以, 对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者医者应该结合其病史、临床表现和其他实验室检查综合考虑获得HBV再激活的依据。

二、HBV再激活的危险因素

1. 中国临床肿瘤学会共识: (1) 病毒和血清学情况: 免疫化疗前HBV DNA水平是HBV再激活非常重要的因素, 病毒载量越高, 发生再激活的风险越大。另外, 患者乙型肝炎病毒血清免疫学指标的情况不同, 接受相同免疫化疗后HBV再激活的危险性也不同。

(2) 免疫抑制程度: 大多数免疫抑制剂和化疗药物都有促使HBV再激活的可能。在传统的细胞毒性化疗药物中, 环磷酰胺、长春新碱和蒽环类药物联合化疗容易导致已有HBV感染的淋巴瘤患者体内的HBV再激活。糖皮质激素可以明显增加HBV再激活的风险, 研究表明含糖皮质激素化疗组的HBV再激活率为73%, 显著高于不含糖皮质激素化疗组(38%)。另外, 抗-CD20单克隆抗体 (如利妥昔单抗) 已广泛用于治疗B细胞NHL (非霍奇金淋巴瘤) 和免疫系统疾病, 无论是单药应用还是联合使用, 均可引起强烈的免疫抑制并导致HBV再激活。

(3) 造血干细胞移植: 研究表明, HBV再激活的危险性在进行造血干细胞移植或器官移植的淋巴瘤患者中最高。总之, 在临床上应该高度重视淋巴瘤免疫化疗后HBV再激活及其主要危险因素, 包括化疗前HBV DNA高水平、HBsAg或抗-HBc阳性、使用糖皮质激素、单克隆抗体 (如利妥昔单抗) 及开展造血干细胞移植等。

2. 中华医学会血液学分会共识: 接受化疗的肿瘤患者发生HBV再激活的风险取决于多种因素, 主要包括肿瘤的类型及所接受的治疗方案、宿主因素、病毒学因素等。HBV再激活最常见于接受化疗的淋巴瘤患者和造血干细胞移植后接受免疫抑制治疗的患者。其他肿瘤 (包括乳腺癌、肝细胞癌、鼻咽癌、小细胞肺癌和神经内分泌性肿瘤等) 患者也可能发生HBV再激活。

治疗方案可能影响宿主对病毒的免疫应答, 因

此也是HBV再激活的危险因素。蒽环类和类固醇类药物为HBV再激活的已知高危因素。阿仑单抗 (alemtuzumab) 及利妥昔单抗可耗竭循环中的B细胞, 尤其是前者还可耗竭T细胞, 从而导致机体抗HBV免疫失调, 因而在HBsAg阴性/抗-HBc阳性的患者也可引起HBV再激活。

有关患者个体因素对HBV再激活的影响研究较少, 但文献报道男性与年龄较轻者较易发生HBV再激活。影响HBV再激活发病率的病毒相关因素包括: 治疗前血清HBV载量、HBeAg/HBV表面抗体 (抗-HBs) 状态、ALT水平及肝内共价闭合环状DNA (cccDNA) 等。血清HBsAg阳性且化疗前可检测到HBV DNA的淋巴瘤患者, 若不采用预防性抗病毒治疗则发生HBV再激活的风险较高。

比较以上两个共识: 中国临床肿瘤学会和中华医学会血液学分会专家虽然从不同的角度阐述了HBV再激活的危险因素, 但是具体内容基本一致, 唯一出入之处是中华医学会血液学分会专家将肿瘤类型和个体因素 (如年龄、性别)^[22-23]也应纳入在内。但是目前为止只有少量的证据提到此类相关危险因素且研究年限较早说服力不强, 仍需大量的临床研究进一步证明。

三、化疗前对HBV的筛查

1. 中国临床肿瘤学会共识: 所有即将进行免疫抑制治疗和 (或) 免疫化疗的淋巴瘤患者, 均必须进行肝功能检测和HBV标记物筛查, 包括HBV血清免疫学标志物和HBV DNA检查。

2. 中华医学会血液学分会共识: 对于即将接受免疫抑制剂和化疗药物治疗的淋巴瘤患者, 应检测乙型肝炎血清标志物 (HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc) 和肝功能试验。若患者血清HBsAg阳性和 (或) 抗-HBc阳性, 应进一步检测血清HBV DNA。建议HBV DNA检测结果统一使用IU/ml表示, 也可同时注明相应的拷贝/ml。HBV DNA定量单位的换算: $1 \text{ IU/ml} \approx 5 \sim 6 \text{ 拷贝/ml}$, 不同试剂盒转换系数略有差异。HBV DNA水平不可测是指血清HBV DNA低于PCR检测下限。不同试剂盒的检测下限不同, 因此最好注明所使用试剂盒的检测下限。

比较以上两个共识: 化疗前对HBV的筛查范围两共识专家意见基本一致, 均包括乙型肝炎血清标志物, 肝功能和HBV DNA三项检查。中华医学会血液学分会专家还特别提出统一单位的意义和价值, 以最大限度的减少HBV DNA误差。

四、抗HBV治疗的总体原则

1. 中国临床肿瘤学会共识: 对于HBsAg阳性的患者, 无论其HBV DNA是否可测, 都应该接受预防性抗病毒治疗, 且最迟应在免疫化疗前1周开始。对于抗-HBc阳性、HBsAg阴性、抗-HBs阴性, 且HBV

DNA低于检测下限患者,治疗方案中使用HBV再激活高风险的药物时,如糖皮质激素和(或)利妥昔单抗以及蒽环类化疗药等,需要预防性抗病毒治疗;并持续监测乙型肝炎血清免疫学标志物、HBV DNA和肝脏生化指标。

2. 中华医学会血液学分会共识:对于HBsAg阳性者,应在接受化疗前开始抗病毒治疗。如果患者已经接受抗病毒治疗,则应继续治疗。建议肝病科或传染病科医师定期会诊,根据抗病毒疗效及耐药情况及时调整和优化抗病毒治疗方案。

对于HBsAg阴性患者,若能保障患者对监测的依从性,可以严密监测,一旦HBV DNA由低于检测下限变为可测,则立即给予抗病毒治疗;若不能进行严密监测,患者应在接受化疗前开始抗病毒治疗。

考虑到目前的化疗方案能够有效控制淋巴瘤进展,而一旦发生HBV再激活则会给患者带来严重不良后果,因此鼓励采取预防性抗病毒治疗。对于HBV再激活的高危人群,包括接受利妥昔单抗治疗、造血干细胞移植或伴有肝硬化的患者,更应积极采取抗病毒预防以减少HBV再激活风险。

比较以上两个共识:淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗原则在临床指南中一直未明确提出,中国临床肿瘤学会和中华医学会血液学分会专家共识中均从HBsAg角度分析,HBsAg阳性患者均预防性应用抗病毒药物,而HBsAg阴性患者:结合HBV DNA可测与否及高危因素(其中肿瘤学会提到高风险药物,血液学会提到高危人群)来判断是否进行抗HBV治疗但目前哪一种高危因素更准确还不清楚。

五、抗HBV药物的选择

1. 中国临床肿瘤学会共识:预防性抗病毒治疗时,应优先选用抑制HBV作用强、作用迅速且耐药率低的核苷(酸)类似物,目前推荐使用恩替卡韦及替诺福韦,尤其是对于免疫化疗前病毒载量高且预计抗病毒时间较长患者。

2. 中华医学会血液学分会共识:①对于基线HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/ml和(或)预期疗程 ≥ 12 个月的患者,有条件者应尽可能选用高效、低耐药的抗病毒药物,如恩替卡韦。在替诺福韦酯获得慢性乙型肝炎治疗的适应证获批后,也可采用。另外也可选用拉米夫定或替比夫定(telbivudine)。②对于基线HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/ml且预期疗程 ≤ 12 个月的患者,可选用拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦酯等核苷(酸)类抗病毒药物。

比较以上两个共识:目前国内上市的抗HBV核苷(酸)类似物有4种,分别为恩替卡韦、替诺福韦酯、拉米夫定和阿德福韦酯。恩替卡韦和替诺福韦酯因高效低耐药且不良反应少优于另外2种药物^[24],成为高

病毒载量患者的首选治疗药物。中华医学会血液学分会的专家以HBV DNA值 $2\ 000$ IU/ml为界区分高低病毒载量患者,具体说明了药物选择的治疗方案。为临床医师更准确的选择药物治疗措施提供了依据。共识中为什么以HBV DNA = $2\ 000$ IU/ml为药物选择的分水岭呢?因为部分专家认为只要HBV DNA值在 $2\ 000$ IU/ml以下就发展为肝硬化(liver cirrhosis, LC)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的危险度不会显著增加^[7]。当然这只是一种可能原因,目前还无法明确说明这种分法具体疗效和远期效果如何。

六、抗HBV治疗时机

1. 中国临床肿瘤学会共识:目前,对于需要预防性抗病毒治疗的淋巴瘤免疫化疗患者,抗病毒药物开始使用的时机和疗程尚不统一。但已有多项研究表明,应当至少于化疗前1周开始使用抗病毒药物。

2. 中华医学会血液学分会共识:对于HBsAg阳性患者,原则上应尽早给予抗病毒治疗,至少在启动化疗同时给予抗病毒治疗;对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者,若能保障患者对监测的依从性,可以严密监测,一旦HBV DNA水平可测则立即给予抗病毒治疗;若不能严密监测,原则上应尽早给予抗病毒治疗,至少在启动化疗的同时给予抗病毒治疗。

启动化疗前已经出现明显活动性乙型肝炎症状的淋巴瘤患者,应积极采取抗病毒治疗以控制病情。活动性乙型肝炎的定义需同时满足以下3个条件:①HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/ml;②ALT ≥ 2 倍正常上限值;③排除由于淋巴瘤本身、药物等其他原因所致的肝炎。在活动性乙型肝炎得到有效控制情况下,即HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/ml且ALT ≤ 2 倍正常上限值,才可启动可引起HBV再激活的高风险治疗方案。

比较以上两个共识:合并乙型肝炎病毒感染的淋巴瘤患者治疗时机的选择尤为重要,两个共识的专家分别从不同的侧重点进行了阐述。中国临床肿瘤学会专家认为抗病毒和化疗的先后顺序比较重要,化疗前预防性应用抗病毒药物可减轻化疗后肝功能损害同时为淋巴瘤患者正规治疗提供保障^[25],赵亚男^[26]也曾有过类似报道,化疗期间未应用抗病毒药物患者的肝功能损伤率也显著高于应用抗病毒药物者;而未对有无活动性乙型肝炎的淋巴瘤患者具体的治疗时机和条件做相关说明。临床上相关证据尚少,进一步的证明仍需大量实验研究。同时也有研究证实肝功能损伤的患者与未发生肝功能损伤的患者接受化疗的疗程数无显著性差异^[26]。

七、抗HBV治疗的疗程

1. 中国临床肿瘤学会共识:抗病毒治疗的疗程与免疫抑制强度、抗病毒药物的耐药基因屏障、多种宿主因素和病毒因素等有关。化疗前高病毒载量、

HBeAg阳性以及化疗后巩固抗病毒治疗时间过短都是化疗后延迟性HBV再激活发生的危险因素。因此,免疫化疗结束后,应根据患者的具体情况、HBV血清免疫学标志物检查和HBV DNA水平决定终止抗病毒药物治疗的时间。①预防性抗病毒治疗的疗程,建议 ≥ 12 个月,至少也达到免疫化疗结束后6个月以上。②对于基线HBV DNA水平 $\leq 10^4$ 拷贝/ml (2 000 IU/ml)的患者,如果病情平稳,应持续抗病毒治疗至免疫化疗结束后6个月以上;③对于基线HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml (2 000 IU/ml)的患者,其抗病毒药物使用的终止时间应当与肝病或传染病专科医师共同商讨制定,或参照中国《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》中免疫功能正常的慢性乙型肝炎患者的治疗终点。

2. 中华医学会血液学分会共识:对于基线HBVDNA $\geq 2\ 000$ IU/ml的患者,建议肝病科或传染病科医师根据最新慢性乙型肝炎相关指南决定停药时间;对于基线HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/ml的患者,在完成化疗或免疫抑制治疗后,抗病毒治疗应至少持续6~12个月。

根据患者免疫功能受抑制程度及其他高危因素决定具体停药时间。对于高危人群,如接受免疫化疗、造血干细胞移植或伴有肝硬化的患者,抗病毒治疗应至少持续12个月;对于接受利妥昔单抗维持治疗的患者,则应维持抗病毒治疗。

比较以上两个共识:乙型肝炎病毒相关性淋巴瘤患者抗HBV治疗与单纯性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗一样,是一个长期治疗的过程。根据抗病毒治疗的原则,两共识的专家总结了抗HBV治疗的疗程,以HBV DNA值2 000 IU/ml为界及高危因素或高危人群确定治疗疗程。

八、淋巴瘤合并HBV感染者的监测和随访

1. 中国临床肿瘤学会共识:免疫化疗期间,需每月检测HBV DNA定量,如果病情平稳,此后应每3个月检测HBV DNA定量。如果患者已经发生HBV再激活,应及时与肝病和(或)传染病专科医师取得联系,积极合作,共同处理。

2. 中华医学会血液学分会共识:化疗期间严密监测,停药后密切随访,尤其注重停药初期,以及时发现并处理病毒学突破。参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》,病毒学突破定义为在未更改治疗方案的情况下,HBV DNA水平比治疗过程中最低点上升1个log值,或一度低于检测下限后又转为阳性,可伴或不伴ALT升高。

化疗期间,所有患者应至少每个化疗周期检测1次乙型肝炎血清标志物、HBV DNA和肝功能;化疗结束后,所有患者应至少每3个月检测1次乙型肝炎病毒血清标志物、HBV DNA和肝功能。

对于接受抗病毒治疗的患者,应定期请肝病科或

传染科医师会诊。抗病毒治疗结束后继续监测至少12个月;对于未接受抗病毒治疗的HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者,化疗结束后继续监测至少12个月。

若出现病毒学突破应立即请肝病科或传染科医师会诊,综合评估患者病情,及时调整抗病毒方案。化疗期间若出现肝衰竭倾向(如血清胆红素快速上升、血清白蛋白或凝血酶原活动度动态下降),应考虑调整淋巴瘤治疗方案。

比较以上两个共识:化疗期间(每个月检测1次)和化疗结束后(每3个月检测1次)HBV DNA的定量检测是判断HBV再激活的重要条件,这是两共识专家均认可的,如果病毒激活是先抗病毒治疗后请肝病科或传染科专家会诊还是直接在肝病科或传染科专家的指导下用药,这是两共识的分歧点之一,是不同学科专家的认知问题不必深究,从肝病科处理角度来看,两种方式均可但前提是必须做好定期监测乙型肝炎病毒血清标志物、HBV DNA和肝功能的工作。其中,中华医学血液学分会还着重提到了若化疗期间出现肝功能衰竭倾向的处理及抗病毒治疗后的检测时间。

对于淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染者的治疗,中国临床肿瘤学会共识和中华医学会血液学分会共识虽然存在着分歧,但对临床医生更好的诊治患者有一定的指导意义和帮助。当然部分领域的某些专家意见不是真正的治疗指南,还需进一步的大量临床试验研究,为指南的早日出台提供可靠的循证医学的证据。

参考文献

- 1 蔡浩东. 抗肿瘤药物和免疫抑制剂相关的乙型肝炎病毒再激活[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 6(15): 157-160.
- 2 刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 等. 肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(11): 1050-1054.
- 3 Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045.
- 4 Engels EA, Cho ER, Jee SH, et al. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 827-834.
- 5 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 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11): 988-993.
- 7 成军. 国内外慢性乙型肝炎防治指南的比较分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 1-6.
- 8 Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackennan E, et al. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(10): 2201-2204.
- 9 Van der Poorten D, Kenny DT, Butler T, et al. Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals[J]. Hepatology, 2007, 46(6): 1750-1758.

- 10 Karin R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in large-scale population study[J]. *Liver Int*,2006,26(4):445-450.
- 11 毛要儿, 邱令法. 岱山县健康人血清ALT水平调查[J]. *临床医学*,2000,20(5):39-40.
- 12 刘杜荣. 梅州地区健康成人丙氨酸氨基转移酶参考值调查[J]. *检验医学与临床*,2005,2(5):226-227.
- 13 赖卫强, 樊锦秀, 李素珍, 等. 台州市健康成人血清丙氨酸氨基转移酶参考值调查[J]. *江西医学检验*,2003,21(1):13-14.
- 14 车骝强. 西宁地区适龄健康献血人群正常ALT参考值范围的调查报告[J]. *青海医药杂志*,2005,35(4):51-52.
- 15 周培芳, 朱黎贤. 上海黄浦区健康人血清丙氨酸氨基转移酶调查[J]. *上海医学检验杂志*,1999,14(1):37-38.
- 16 Keam B, Lee JH, Im SA, et al. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2011,9(5):465-477.
- 17 陈云, 王厚照. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标临床意义的探讨[J]. *临床和实验医学杂志*,2012,11(1):14-15.
- 18 A Jackson, Nussbaum JC, Phulusa J, et al. A Phase II randomised controlled trial adding oral flucytosine to high dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis[J]. *AIDS*,2012,26(11):1363-1370.
- 19 黄从想, 刘红. HBeAg阴性的慢性乙型肝炎的病理及临床分析[J]. *中外医学杂志*,2012,10(4):110-111.
- 20 桂红莲, 刘芸野, 谢青, 等. HBsAg阴性伴抗-HBc阳性淋巴瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活一例[J]. *肝脏*,2006,11(6):445.
- 21 夏邦世, 陈友土, 沈忠海. HBsAg阴性或低值弱阳性的乙型肝炎病毒感染[J]. *中国预防医学杂志*,2006,7(1):49-51.
- 22 Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. *J Med Virol*,2000,62(3):299-307.
- 23 Liang RH, Lok AS, Lai CL, et al. Hepatitis B infection in patients with lymphomas[J]. *Hematol Oncol*,1990,8(5):261-270.
- 24 参加乙型肝炎耐药讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. *肝脏*,2013,18(1):1-10.
- 25 熊竹娟, 孔佩艳, 刘红, 等. 80例恶性淋巴瘤患者合并乙型肝炎病毒感染的临床分析[J]. *西部医学*,2010,22(7):1193-1195.
- 26 赵亚男. 淋巴瘤合并HBV感染的临床研究[D]. 吉林大学,2011.

(收稿日期: 2014-07-10)

(本文编辑: 孙荣华)

蒋珊珊, 陈茂伟. 淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染者综合管理共识意见的比较与分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2015, 9(2): 162-166.