

乙型肝炎病毒感染率在多发性骨髓瘤及健康体检人群的病例对照研究*

王立茹^① 陈以娟^① 李星^① 郭天娇^① 李茜^① 路瑾^② 黄晓军^②

摘要 目的:比较乙型肝炎病毒(HBV)在多发性骨髓瘤(MM)患者中的感染率有无增加,及合并HBV感染MM患者的临床特征。**方法:**以363例MM患者为研究对象,同时期11 227例健康体检者为对照组。采用免疫发光法检测HBV血清学标志物,实时定量聚合酶链反应检测HBV-DNA。比较HBsAg阳性和HBsAg阴性MM患者的临床特征及OS。**结果:**化疗前16例(4.4%)MM患者HBsAg阳性,高于同期健康体检者(2.4%, $P=0.015$)。HBsAg阳性与HBsAg阴性MM患者相比,两组MM患者的总生存期无显著差别。2例接受含硼替佐米和地塞米松方案治疗的HBsAg阳性患者化疗后出现肝功异常和HBV再激活,应用抗乙肝药物可以抑制其HBV复制。**结论:**MM患者具有较体检人群高的HBV感染率,在治疗过程中需要密切监测HBsAg阳性患者的HBV复制并予以抗乙肝治疗。

关键词 多发性骨髓瘤 乙型肝炎病毒 化疗 再激活 硼替佐米

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2014.09.26

A case-control study of hepatitis B virus infection in multiple myeloma patients and healthy controls

Liru WANG¹, Yijuan CHEN¹, Xing LI¹, Tianjiao GUO¹, Qian LI¹, Jin LU², Xiaojun HUANG²

Correspondence to: Jin LU; E-mail: jin1lu@sina.com

¹Hematology Department, Fu-xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038; ²Peking University Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372535) and the Construction of Innovative Drug Research and Development Platform (No. 2012ZX09303019).

Abstract Objective: To explore the prevalence of hepatitis B virus (HBV) in multiple myeloma (MM) patients, as well as to compare the clinical characteristics and outcome between HBV infected and non-HBV infected patients. **Methods:** The serology markers of HBV were detected in 363 MM patients and 11227 cases of healthy controls through chemiluminescence. HBV-DNA was measured via real-time quantitative chain reaction. **Results:** Sixteen out of 363 MM patients (4.4%) were HBsAg-positive, showing significant difference with healthy controls (2.4%). No statistically significant differences were observed in terms of sex, age, type of monoclonal (M) protein, International Staging System (ISS) stage, stem cell transplantation, and risk stratification between HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. No significant effect of HBV infection was found on the OS of MM patients. HBV reactivation was observed in two HBsAg-positive MM patients who were treated with combination chemotherapy, including bortezomib and dexamethasone. The replication of HBV could be inhibited by anti-HBV drugs. **Conclusion:** A higher prevalence of HBV infection was revealed in MM patients. Close monitoring of HBV replication should be conducted in MM patients with HBV infection before and during the courses of chemotherapy.

Keywords: multiple myeloma, hepatitis B virus, chemotherapy, reactivation, bortezomib

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染是威胁人类健康的公共卫生问题,全球3.5亿人为HBV慢性感染者,2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明我国1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%^[1]。研究显示世界上10%左右的肿瘤与病毒感染相关^[2], Kim等^[3]报道初诊淋巴瘤患者的HBsAg阳性率为12.6%,而同期的非血液系统肿瘤患者仅为7.3%,认为HBV感染与淋巴瘤的发病有关。多发性骨髓瘤

(Multiple myeloma, MM)亦属于淋巴细胞增殖性疾病,HBV在MM患者的感染率、化疗对HBV感染的MM患者预后的影响尚不清楚。本研究拟回顾性分析363例MM患者的HBV血清学资料,了解HBV在MM患者的感染率与健康体检人员是否存在差异,以及HBV感染对本组MM患者OS的影响。

1 材料与方法

1.1 对象

作者单位:①首都医科大学附属复兴医院(北京市100038);②北京大学人民医院,北京大学血液病研究所

*本文课题受国家自然科学基金面上项目(编号:81372535)和北京大学创新药物研究开发技术平台建设项目(编号:2012ZX09303019)资助

通信作者:路瑾 jin1lu@sina.com

2008年12月至2013年12月北京大学人民医院血液病研究所和首都医科大学附属复兴医院血液科收治获得HBV血清学结果的MM病例363例,所有患者均符合中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)标准^[4],ISS分期按国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准,即 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG) ≥ 55 mg/L为Ⅲ期, $\beta 2$ -MG < 35 mg/L且白蛋白 > 35 g/L为Ⅰ期,其余为Ⅱ期。所有病例随访至2014年1月。对照组选取首都医科大学附属复兴医院体检中心同期健康体检人员11 227例。

1.2 方法

1.2.1 乙型肝炎病毒检测 所有纳入研究的MM患者和健康对照均留取血清进行乙型肝炎病毒血清标志物检测,分别为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎e抗体(HBeAb)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb),血清检测试剂购自美国雅培公司,i2000sr全自动免疫发光分析仪进行测定。MM患者入院后以及治疗期间常规监测谷丙转氨酶和总胆红素水平。HBV-DNA采用实时定量聚合酶链反应进行检测。

1.2.2 定义 HBsAg阳性者定义为HBV感染。以HBV DNA水平作为再激活的标志,HBV再激活通常被定义为在化疗和(或)免疫抑制治疗过程中,或紧随其后发生的HBV DNA升高10倍以上或其绝对值 $> 10^3$ 拷贝/mL^[5]。

1.2.3 MM的治疗 MM患者的治疗方案包括:长春新碱、阿霉素和地塞米松(VAD)、沙利度胺联合地塞米松(TD)、硼替佐米、阿霉素和地塞米松(PAD)、硼替佐米联合地塞米松(BD)、硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松(BCD)、来那度胺和地塞米松(RD)、马法兰、强的松和沙利度胺(MPT)、沙利度胺单药治疗等。320例(88.2%)MM患者应用含糖皮质激素方案治疗,176例(48.5%)接受含硼替佐米方案化疗。

1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件进行分析,HBsAg阳性与HBsAg阴性患者的临床特征分别采用 χ^2 检验和Mann-Whitney U检验,Kaplan-Meire检验进行生存分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康体检者乙型肝炎病毒感染情况

健康体检者共11 227例,男性5 956例,女性5 271例,中位年龄40(20~97)岁。HBsAg⁺的HBV感染者269例(占2.4%),其中HBsAg⁺/HBeAg⁺/HBcAb⁺29例(占0.3%),HBsAg⁺/HBeAb⁺/HBcAb⁺161例(占1.4%)。进一步分析已控制的HBV感染,单纯HBsAb⁺者5075例(占45.2%),HBsAg⁻/HBsAb⁺/HBcAb⁺者300例(占2.7%),单纯HBcAb⁺者645例(占5.7%)(表1)。将健康体检人员按年龄分为20~39岁、40~59岁和60

岁以上3组,HBsAg阳性率分别为2.2%、2.9%和2.0%。

2.2 化疗前MM患者乙型肝炎病毒感染率及其与健康对照组的差异

363例MM患者中男性227例,女性136例,中位年龄59(23~89)岁,患者临床特征见表1。化疗前MM患者HBsAg⁺的HBV感染者为16例(占4.4%),高于健康对照组(2.4%),两组之间HBV感染率差异有统计学意义($P=0.015$)。MM的HBV感染者中HBsAg⁺/HBeAg⁺/HBcAb⁺阳性3例(0.8%),HBsAg⁺/HBeAb⁺/HBcAb⁺阳性11例(3.0%)。单纯HBsAb⁺的MM患者40例(11.0%),HBsAg⁻/HBsAb⁺/HBcAb⁺54例(14.9%),单纯HBcAb⁺阳性40例(11.0%)(表1)。

表1 健康体检者与多发性骨髓瘤患者HBV血清学特征

Table 1 Characteristics of HBV infection in multiple myeloma patients and healthy controls

Infection type	Healthy control n=11 227	Patient n=528	P
HBV infection	269(2.4%)	16(4.4%)	0.015
HBsAg ⁺ /HBeAg ⁺ /HBcAb ⁺	29(0.3%)	3(0.8%)	0.077
HBsAg ⁺ /HBeAb ⁺ /HBcAb ⁺	161(1.4%)	11(3.0%)	0.013
Resolved HBV infection			
HBsAg ⁻ /HBsAb ⁺ /HBcAb ⁻	5 075(45.2%)	40(11.0%)	<0.001
HBsAg ⁻ /HBsAb ⁺ /HBcAb ⁺	300(2.7%)	54(14.9%)	<0.001
HBsAg ⁻ /HBsAb ⁻ /HBcAb ⁺	645(5.7%)	40(11.0%)	<0.001

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBsAb, hepatitis B surface antibody; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBeAb, hepatitis B e antibody; hepatitis B core antibody

2.3 HBsAg阳性与HBsAg阴性MM患者的临床特征

HBsAg阳性与HBsAg阴性MM患者的年龄、性别、疾病分型、ISS分期、接受造血干细胞移植以及危险分层均无显著性差异(表2)。

2.4 含硼替佐米治疗方案对MM患者乙型肝炎病毒感染的影响

17例HBV感染的MM患者在接受含硼替佐米方案治疗的前后均监测了HBV-DNA及谷丙转氨酶(ALT)水平。治疗前所有患者的ALT水平均在正常范围,1例患者治疗前存在HBV-DNA复制,经过拉米夫定以及BTD方案治疗1个疗程,HBV-DNA从 1.98×10^5 降至 5.61×10^3 ,但同时伴有2倍ALT升高,继续拉米夫定以及PAD方案治疗后HBV-DNA及ALT均降至正常水平。另1例在未使用拉米夫定预防下出现病毒激活,该患者在加用拉米夫定后继续BD方案化疗,HBV-DNA未再检出。此外还有1例在治疗过程中出现ALT升高,但乙肝病毒拷贝数正常。17例患者中有5例未进行常规拉米夫定预防,其中1例出现病毒激活。未预防者HBV再激活率为20%。17例患

者骨髓瘤治疗的总有效率为94%,其中完全缓解率(CR)24%(4/17),部分缓解率(PR)70%(12/17)。

2.5 HBV感染的MM患者OS的特征

HBsAg阳性患者OS为25个月(95%CI:13~37),短于HBsAg阴性患者(38个月,95%CI:35~41),但两组患者的OS差异无统计学意义($P=0.093$,图1)。

表2 比较HBsAg阳性与HBsAg阴性MM患者的临床特征 $n(\%)$
Table 2 Comparison of clinical characteristics between HBsAg-positive and HBsAg-negative multiple myeloma patients

Factor	HBsAg positive	HBsAg negative	<i>P</i>
<i>n</i> (%)	16(4.4)	347(95.6)	
Gender			0.114
Male	13(81.3)	214(61.7)	
Female	3(18.8)	133(38.3)	
Age (years)			0.861
Median	58	59	
Range	34-89	23-88	
MM subtypes			0.574
IgG	9(56.3)	153(44.6)	
IgA	2(12.5)	70(20.4)	
Light chain	2(12.5)	81(23.6)	
Others	3(18.8)	39(11.4)	
ISS stages			0.092
I	0(0)	65(18.8)	
II	3(18.8)	82(23.8)	
III	13(81.2)	166(48.1)	
Not staged	0(0)	32(9.3)	
HSCT			0.311
Yes	0(0)	25(7.2)	
No	16(100)	322(92.8)	
Risk stratification			0.227
Low	0(0)	40(11.5)	
Moderate	3(18.8)	40(11.5)	
High	8(50.0)	177(51.0)	
Not stratified	5(31.3)	90(25.9)	

MM, multiple myeloma; ISS international staging system; other disease subtypes of MM include IgD, non-secretory, biclonal, and non-subtyped multiple myeloma

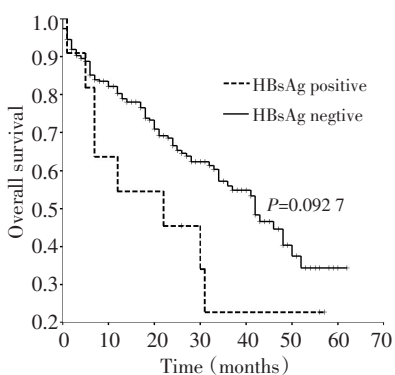


图1 比较HBsAg阳性和HBsAg阴性患者的总生存率

Figure 1 Comparison of overall survival between HBsAg positive and HBsAg negative patients

3 讨论

HBV感染在全球范围高度流行,但在不同国家和地区存在差异,亚洲人的感染率更高。在美国俄亥俄州的一项研究中亚裔美国人的HBV感染率9.5%,远高于非亚裔的美国人(5%)^[6]。在普通人群和白血病、淋巴瘤等血液肿瘤人群中HBV的感染率也存在差异。HBV感染不仅导致肝功能受损,而且可能与某些肿瘤的发病有关。血液肿瘤中淋巴瘤患者的HBV感染最受关注,淋巴瘤患者HBsAg携带率达15.5%~23.5%,远远高于普通人群^[7-8]。在韩国的一项研究中HBV感染率在淋巴瘤和白血病患者分别为12.4%和6.0%,而非肿瘤人群感染率只有4.1%^[9]。MM亦属于淋巴增殖性疾病,HBV感染是否与MM发病有关?MM患者HBV感染率如何?现有的研究未获得一致的结果。广州的一项研究分别对299例MM和299例急性白血病进行回顾性分析,MM的HBsAg阳性率为19.4%,高于对照组急性白血病患者HBV感染率(12.0%)^[10]。中国台湾一项研究纳入155例MM患者,HBsAg阳性率为11.0%。而另一项来自南京的研究结果显示:196例MM患者HBsAg阳性率仅为2.6%,与健康体检者(3.4%)无显著性差异^[11]。本研究表明MM患者的HBV感染率为4.4%,低于上述研究中MM患者的HBV感染率,高于健康体检人群(2.4%),也高于60岁以上健康人群的HBV感染率,但是低于全国流行病学调查普通人群HBV感染率(7.18%)。本研究中的健康体检人员HBV感染率低于全国流调的数据,可能与对照组中位年龄低、乙肝疫苗接种率高有关。总之,迄今为止本研究所纳入分析的MM患者例数最多,结果提示MM患者的HBV感染率虽高于本研究的健康对照组,但是低于全国流行病学调查普通人群HBV感染率。来自不同地区的研究结果中MM患者HBV感染率的差异在一定程度上反映了HBV感染的地域分布特点,尚无法推论出HBV感染与MM的发病有关。今后有必要通过多中心、跨地域的研究获得更为准确的HBV在MM患者的流行病学数据。

HBV感染对MM患者的临床特征及其转归是否有影响?在本研究中比较了HBsAg阳性与HBsAg阴性初诊MM患者的临床特征,两组在年龄、性别、疾病分型、分期、危险分层等方面均无显著性差异,HBV感染对OS也没有产生影响。但是有研究显示HBV感染的MM患者细胞遗传学异常核型检出率、高危细胞遗传学异常检出率均高于非HBV感染的MM患者^[12]。在94例获得细胞遗传学资料的MM患者中细胞遗传学异常检出率30.9%,HBV感染的MM患者检出率达64.3%,显著高于非HBV感染者(25%)。在HBV感染

的MM患者中亚二倍体、13号染色体缺失、11号染色体异常等高危细胞遗传学异常检出率分别为21.4%、21.4%和7.1%^[12]。该研究还发现HBV感染的MM患者OS仅为16个月,短于非HBV感染的MM患者(42.4个月)^[12]。另一项研究也提示HBV感染的MM患者总生存期短于非HBV感染的MM患者(分别为25个月和35个月)^[10]。但HBV感染对MM患者生存的影响还需要大样本的资料进一步证实,本研究未得出相同的结论。

接受化疗和造血干细胞移植的MM患者是HBV再激活的高危人群,HBV再激活导致的肝功能损伤、化疗的中断均对患者远期生存产生不利影响。如利妥昔单抗可引起HBV再激活,HBsAg阳性的淋巴瘤患者化疗后HBV再激活发生率可达24%~53%,即便HBsAg阴性的患者接受含利妥昔单抗方案化疗后仍可发生HBV再激活^[13-14]。越来越多的新药,如沙利度胺、硼替佐米、来那度胺等应用于MM治疗,已经有沙利度胺治疗后发生HBV再激活的报道^[15]。尽管动物实验发现,硼替佐米可以剂量依赖性抑制转基因小鼠体内HBV的复制^[16],但是硼替佐米联合地塞米松、单药治疗MM患者导致HBV再激活均有报道^[17-19]。本研究对17例HBsAg阳性的MM患者接受含硼替佐米和地塞米松方案治疗前后的肝功能和乙肝病毒DNA进行监测,在未接受乙肝病毒预防的患者中20%出现病毒再激活,在预防性应用抗乙肝病毒药物的患者中未出现病毒再激活的患者,现有资料显示,HBsAg阳性的MM患者在充分预防性应用抗乙肝病毒药物的前提下使用含硼替佐米方案化疗是安全的。

总之,此项回顾性研究结果提示本组MM患者HBV感染率没有超过全国普通人群流行病学调查的HBV感染率,但是感染HBV的MM患者是一个特殊的患者群体,在化疗或移植治疗前、治疗期间甚至治疗后较长时间均要密切监测HBV-DNA,通过抗病毒预防和治疗减少因HBV再激活导致的死亡。

参考文献

- 1 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(1):13-24.
- 2 Schiller JT, Lowy DR. Virus infection and human cancer: an overview[J]. Recent Results Cancer Res, 2014, 193:1-10.
- 3 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.
- 4 Hematology branch of Chinese medical doctor association, Hematology branch of Chinese medical association, Chinese working group of multiple myeloma. Chinese guideline of diagnosis and treatment for multiple myeloma (2013 version)[J]. Chin J Internal Med, 2013, 52(9):791-795.
- 5 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hep-

atitis B virus reactivation during anticancer therapy[J]. Hepatology, 2006, 43(2):209-220.

- 6 Misra R, Jiobu K, Zhang J, et al. Racial disparities in hepatitis B infection in Ohio: screening and immunization are critical for early clinical management[J]. J Investig Med, 2013, 61(7):1121-1128.
- 7 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.
- 8 Chen MH, Hsiao LT, Chiou TJ, et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ann Hematol, 2008, 87(6):475-480.
- 9 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.
- 10 Huang B, Li J, Zhou Z, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(2):270-274.
- 11 Ni F, Liu YY, Wu ZQ. Multiple myeloma associated with hepatitis B virus infection: a clinical observation[J]. Chin Clin Oncol, 2013, 18(9):804-807.
- 12 Teng CJ, Liu HT, Liu CY, et al. Chronic hepatitis virus infection in patients with multiple myeloma: clinical characteristics and outcomes[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(12):2055-2061.
- 13 Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(4):605-611.
- 14 Mandalà M, Fagioli S, Francisci D, et al. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: pathogenesis, incidence and prophylaxis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(1):12-27.
- 15 Bang SM, Kim SS, Park SH, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B during thalidomide therapy for multiple myeloma: a case report[J]. Korean J Intern Med, 2004, 19(3):196-198.
- 16 Bandi P, Garcia ML, Booth CJ, et al. Bortezomib inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(2):749-756.
- 17 Goldberg R, Smith E, Bell S, et al. Bortezomib monotherapy in patients with multiple myeloma is associated with reactivation of hepatitis B[J]. Intern Med J, 2013, 43(7):835-836.
- 18 Tanaka H, Sakuma I, Hashimoto S, et al. Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepatitis B infection during bortezomib therapy : case report[J]. J Clin Exp Hematop, 2012, 52(1):67-69.
- 19 Beysel S, Yegun ZA, Yagci M. Bortezomib-associated late hepatitis B reactivation in a case of multiple myeloma[J]. Turk J Gastroenterol, 2010, 21(2):197-198.

(2014-05-08收稿)

(2014-05-20修回)

(本文编辑:郑莉)



作者简介

王立茹 主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向为血液病免疫治疗、造血干细胞移植后病毒感染合并症。

E-mail: wanglirumail@126.com