

# 利妥昔单抗联合化疗致HBsAg(-)/HBcAb(+)者HBV再激活1例并文献复习

宣碧碧<sup>1</sup>, 边城<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院感染性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月15日; 发布日期: 2021年11月22日

## 摘要

目的: 研究HBsAg(-)/HBcAb(+)者接受利妥昔单抗联合化疗时发生HBV再激活的临床表现、发病机制、影响因素及防治措施, 以期引起临床医师对免疫抑制剂致HBV再激活的重视。方法: 报告1例HBsAg(-)/HBcAb(+)合并淋巴瘤患者接受利妥昔单抗联合化疗后HBV再激活的临床表现和诊治过程, 并进行文献复习, 分析其发病机制和影响因素。结果: 患者接受利妥昔单抗相关治疗前HBsAg(-)/HBcAb(+), HBV DNA低于检测下限( $<1 \times 10^3$  IU/ml), 肝功能正常, 未进行预防性抗病毒治疗。接受利妥昔单抗相关治疗后相继出现HBsAg、HBV DNA转阳, 肝功能异常, 经恩替卡韦抗病毒, 保肝、抗炎治疗后, 好转出院。出院后继续口服恩替卡韦抗病毒治疗, 5年后获得临床治愈。结论: HBsAg(-)/HBcAb(+)者, 在接受利妥昔单抗等B细胞单克隆抗体治疗时, HBV再激活风险高, 应预防性抗病毒治疗。

## 关键词

利妥昔单抗, HBV再激活, HBsAg(-)/HBcAb(+), 免疫抑制

## HBV Reactivation in Patients with HBsAg(-)/HBcAb(+) Induced by Rituximab Combined with Chemotherapy: A Case Report and Literature Review

Bibi Xuan<sup>1</sup>, Cheng Bian<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 22<sup>nd</sup>, 2021

\*通讯作者 Email: jinbeibei@126.com

文章引用: 宣碧碧, 边城. 利妥昔单抗联合化疗致HBsAg(-)/HBcAb(+)者HBV再激活1例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5224-5229. DOI: [10.12677/acm.2021.1111771](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1111771)

## Abstract

**Purpose:** To explore clinical manifestations, pathogenesis, influencing factors, prevention and treatment of HBV reactivation in HBsAg(-)/HBcAb(+) patients receiving rituximab combined with chemotherapy, in order to attract clinicians' attention to HBV reactivation. **Methods:** To report the clinical manifestations, diagnosis and treatment of HBV reactivation induced by rituximab combined with chemotherapy in the patient with HBsAg(-)/HBcAb(+) and lymphoma, and review the literature to analyze its pathogenesis and influencing factors. **Result:** The patient's hepatitis B serology is HBsAg(-)/HBcAb(+), HBV DNA load below lower limit of detection, and normal liver function before receiving rituximab therapy. When receiving immunosuppressive therapy without prophylactic antiviral therapy, the patient has HBsAg, HBV DNA became positive, and ALT level increased. After antiviral therapy and symptomatic and supportive treatment, the patient discharged finally. He continued antiviral therapy after discharge and clinical cure was achieved after 5 years. **Conclusion:** The risk of HBV reactivation in patients receiving anti-20 monoclonal antibodies with HBsAg(-)/HBcAb(+) is higher, we recommend using antiviral prophylaxis therapy.

## Keywords

Rituximab, HBV Reactivation, HBsAg(-)/HBcAb(+), Immunosuppressive

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性 HBV 感染属于全球的公共卫生事件,我国目前仍属于慢性乙型肝炎的流行区。HBsAg(+)者接受免疫抑制治疗容易发生 HBV 再激活。而 HBsAg(-)/HBcAb(+)者相对少见。本文报道 1 例 HBsAg(-)/HBcAb(+)合并淋巴瘤患者接受免疫抑制治疗后出现 HBV 激活的病例,旨在提醒临床医师,对于 HBsAg(-)/HBcAb(+)者接受免疫治疗时应警惕 HBV 激活。

## 2. 病例报告

患者,男,67岁,2014-10-10因“发现双眼结膜肿物半年,诊断为淋巴瘤 10天”入院,既往 2 型糖尿病史,因肺结核行左肺切除术,因外伤行脾脏切除术。患者半年前无明显诱因出现双眼结膜肿物,伴右上睑下垂,无疼痛、出血,双眼视力无异常,后肿物逐渐增大,2014-09-22 在局麻下行右眼结膜肿物切除术,术后病理检查:(结膜)小 B 细胞性恶性淋巴瘤。免疫组化检查:CD20(+),bcl-2(+),CD21 散在(+),CD30(-),ki-67:10%,ki 链 > γ 链,CyclinD1(-),CD23(-)CD5(-)。完善 PET-CT 检查:双眼球前方软组织密度影,代谢增高,符合淋巴瘤表现;甲状腺右叶上部片状代谢增高,不排除淋巴瘤累及;枢椎椎体代谢增高,建议 MRI 检查或复查除外淋巴瘤累及。消化系统超声检查:脾切术后。乙肝五项定量检查:HBsAg 0.01 IU/ml,HBsAb 0.75 mIU/ml,HBcAb 10.68 S/CO,HBV DNA < 1.0 × 10<sup>3</sup> IU/ml,血常规、血凝常规、肝功能及肾功能检查无异常。于 2014-11-14、2014-12-14、2015-01-14、2015-02-14 及 2015-03-15 行 6 周期 R-FC 方案化疗(氟达拉滨 50 mg d1-3 + 环磷酰胺 0.4g d1-3 + 美罗华 0.6 g d4),化疗前未进行预防性抗病毒治疗。化疗后无明显不适,每周期化疗前行肝功能、乙肝五项定量及 HBV DNA 检查。2015-02-11 乙肝五项定量检查:HBsAg 10.88 IU/ml,HBsAb 0.78 mIU/ml,HBcAb 0.31 S/CO,HBcAb 9.65

S/CO。HBV DNA  $< 1.0 \times 10^3$  IU/ml。肝功能检查: ALT 16 U/L, AST 22.3 U/L。消化系统超声检查: 脂肪肝(轻度), 胆囊息肉, 脾切除术后。2015-03-15 乙肝五项定量检查: HBsAg  $> 250.00$  IU/ml, HBeAb 0.44 S/CO, HbcAb 10.15 S/CO。HBV DNA  $6.34 \times 10^7$  IU/ml。肝功能检查: ALT 22.6 U/L, AST 14.2 U/L。消化系统超声较前无变化。给予恩替卡韦分散片 0.5 mg Qd 口服抗病毒治疗。2015-03-25 肝功能检查: ALT 80 U/L, AST 34 U/L, 给予易善复保肝治疗, 2015-05-15 肝功能检查: ALT 220 U/L, AST 85 U/L, HBV DNA  $4.8 \times 10^4$  IU/ml, 给予五酯软胶囊、天晴甘平保肝治疗, 继续恩替卡韦分散片抗病毒治疗。后患者肝功能恢复正常, HBV DNA  $< 1.00 \times 10^3$  IU/ml。2016-08-06 患者自行停用恩替卡韦分散片, 停药后出现乏力, 伴食欲不振, 行肝功能检查: TBIL 22.74  $\mu\text{mol/l}$  (3.00~22.00  $\mu\text{mol/l}$ ), CB 6.07  $\mu\text{mol/l}$  (0~8.0  $\mu\text{mol/l}$ ), UCB 16.67  $\mu\text{mol/l}$ , ALT 391 U/L (9~50 U/L), AST 137 U/L (15~40 U/L), HBV DNA  $> 1.00 \times 10^8$  IU/ml ( $< 1.00 \times 10^3$  IU/ml), 遂收住于感染科。入院查体: 皮肤及巩膜未见明显黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 肝、脾肋下未触及。余查体未见明显异常。血凝常规: PT 11.60 sec, PTA 88.00%, APTT 30.20 sec, D-二聚体 600 ng/ml。乙肝五项定量检查: HBsAg  $> 250.00$  IU/ml, HBeAb 0.94 S/CO, HbcAb 9.62 S/CO。HBV DNA  $1.35 \times 10^5$  IU/ml。消化系统超声检查: 脾切除术后, 慢性肝病 - 肝实质轻度损害。经恩替卡韦片 0.5 mg, Qd 抗病毒, 还原性谷胱甘肽、天晴甘美保肝、抗炎, 优思弗、思美泰退黄及输注血浆支持治疗后, 复查肝功能: TBIL 31.2  $\mu\text{mol/l}$ , CB 17.6  $\mu\text{mol/l}$ , UCB 13.6  $\mu\text{mol/l}$ , ALT 31.3 U/L, AST 16.7 U/L。HBV DNA  $1.86 \times 10^3$  IU/ml。出院规律口服恩替卡韦片抗病毒治疗, 肝功能持续正常, HBV DNA  $< 1.00 \times 10^3$  IU/ml, 消化系统超声较前无变化。每 3 个月行肝功能检查基本正常, HBV DNA 持续  $< 1.00 \times 10^3$  IU/ml。2020-12-29 乙肝五项定量检查: HBsAg 0.00 IU/ml, HBsAb 4.91 mIU/ml, HBeAb 0.870 S/CO, HbcAb 3.67 S/CO, HBV DNA  $< 15$  IU/ml, 肝功能正常, 获得临床治愈, 停用恩替卡韦片。患者目前随诊于感染科门诊, 肝功能正常, HBsAg 持续阴性, HBV DNA  $< 15$  IU/ml。

### 3. 讨论

我国每年约有 75,400 人确诊为淋巴瘤, 约 40,500 人死于淋巴瘤相关疾病, 其中非霍奇金淋巴瘤(NHL) 占 90% [1]。慢性 HBV 感染属于全球公共卫生问题, 我国是慢性 HBV 感染的高发区。据估计, 我国一般人群 HBsAg 流行率为 5%~6% [2]。而 HBV 感染与淋巴瘤的发生有一定联系, NHL 患者发生 HBV 感染的 OR 值为 2.56 [3], 明显高于一般人群。我国学者对 929 例 NHL 患者进行 HBV 筛查发现, B 细胞 NHL 患者 HBV 感染率明显高于其他类型的淋巴瘤[4]。HBV 感染者发生淋巴瘤的风险也较高。研究发现, HBV 感染者进展为 NHL 的 OR 为 2.24 (95% 1.8~2.78,  $P \leq 0.01$ ) [5]。

HBV 再激活是指 HBsAg(+)/HbcAb(+), 或 HBsAg(-)/HbcAb(+), 或接受免疫抑制剂或者化疗后, HBV DNA 较基线升高  $\geq 2$  lgIU/ml, 或基线 HBV DNA 阴性转为阳性, 或 HBsAg 由阴性转为阳性[2]。HBV 再激活可能导致肝炎活动, 严重者可出现肝衰竭, 进而造成肿瘤免疫化疗中断或延迟, 致使原发疾病进展。据统计, HBsAg(+), 接受免疫抑制剂治疗, HBV 再激活率为 18%~73%。HBsAg(-)/HbcAb(+), 接受免疫抑制剂治疗, HBV 再激活率为 34%~68% [6]。目前, 影响 HBV 再激活主要有以下因素: 1、HBsAb 基线检测。HBsAb 作为保护性抗体。部分研究发现, HBsAb  $> 100$  mIU/ml 者在接受利妥昔单抗治疗后, HBV 再激活率明显低于 HBsAb  $\leq 100$  mIU/ml 者[3], 而 HBsAb  $< 10$  mIU/ml 的 HBV 再激活风险是 HBsAb  $> 100$  mIU/ml 的 20 倍[7] [8]。2016 年一项在 Journal of Medical Virology 发表的研究, 纳入了 108 名 HBsAg(-)/HBsAb(+), 接受利妥昔单抗治疗, 有 8 名患者发生了 HBV 再激活, HBsAb 均  $< 100$  mIU/ml。该研究发现利妥昔单抗治疗后的 6~24 月, HBsAb  $< 100$  mIU/ml 发生 HBV 再激活风险较高。该研究表明高定量水平的 HBsAb 可以抑制 HBV 再激活[9]。但也有研究证实 HBV 再激活只与 HBsAb 定性相关, HBsAb 定量并不能准确评估 HBV 再激活风险[10]。2、HBV DNA 基线检测。HBV DNA 基线阳性也是 HBV 再激活的一个危险因素[8] [10]。部分人

群 HBsAg(-), HBsAb(+)伴/或 HBcAb(+), 血清或肝细胞中可以检测到 HBV DNA, 称为隐匿性 HBV 感染 (OBI) [11]。当 OBI 者接受利妥昔单抗治疗时, 发生 HBV 再激活的风险更高, 且 OBI 者 HBV DNA 的水平通常较低, 普通检测方式易出现假阴性。3、免疫抑制治疗。淋巴瘤治疗中常用到抗 CD-20 单抗(利妥昔单抗)、皮质醇激素等免疫抑制药物, 甚至异体干细胞移植等治疗手段。这些治疗方式都会造成机体严重的免疫抑制, 增加 HBV 再激活风险[12]。目前, FDA 已报告多例应用抗-CD20 单抗后出现 HBV 再激活的病例。2013 年发布的药物警戒将抗-CD20 单抗列入 HBV 再激活高风险组[6]。Seto 等人对 63 名接受利妥昔单抗患者进行随访, 2 年 HBV 再激活率高达 41.5% [10]。一位接受利妥昔单抗联合自体干细胞移植治疗的淋巴瘤合并 HBsAg(-)/HBcAb(+)患者, 停药后 55 个月发生了 HBV 再激活[13]。蒽环类及皮质类固醇类药物也能导致 HBV 再激活。蒽环类(环磷酰胺、依托泊苷)药物刺激机体内的 HepG22 15, 致使 PGC-1 $\alpha$  表达增加, HBVDNA 复制增加。糖皮质激素通过结合 HBV 基因 S 区的糖皮质激素应答元件, 活化增强子, 促进 HBV DNA 的复制[14] [15]。本例中患者接受免疫抑制治疗前乙肝五项定量为 HBsAg(-)/HBcAb(+), 且 HBsAb < 10 mIU/ml, 应用的利妥昔单抗属于 HBV 再激活的高风险药物。同时, 淋巴瘤及年龄 > 50 岁、男性等宿主特征也是发生 HBV 再激活的危险因素[16]。

利妥昔单抗属于一种人鼠嵌合体的抗 CD-20 单克隆抗体[7]。NHL 中约 95% 的肿瘤细胞表达 CD20 抗原, 利妥昔单抗能特异性地识别并杀伤这些细胞, 抑制肿瘤生长。同时, CD20 作为 B 细胞表面的分化抗原, 可以调节 B 细胞的与分化, 通过抗体依赖的细胞毒性(CDC)和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)发挥细胞免疫的作用[14] [17] [18]。HBV 作为一种嗜肝病毒, 在宿主细胞内合成闭合环状双链 DNA(cccDNA), 肝细胞内的 cccDNA 很难通过机体免疫及药物完全清除, 长期处于低复制状态[2]。当 B 细胞受破坏, 抗原提呈细胞(APC)作用减弱, T 细胞活化、分化功能受影响, CD<sup>4</sup>、CD<sup>8</sup>T 细胞减少, 机体细胞免疫受损, 肝内低复制状态的 HBV 快速复制扩增[19]。

HBV 再激活主要分三个阶段: 1、免疫抑制期。免疫抑制剂使机体细胞免疫受抑制, HBV DNA 激活、复制, 此时血清学可检测出 HBsAg 转阳, 肝细胞内 HBV DNA 复制持续增加, 血清学表现为 HBV DNA 载量迅速升高。2、免疫恢复期。常发生于免疫抑制剂终止后。机体免疫系统逐渐恢复, 细胞免疫启动, HBV 感染的肝细胞被免疫清除, 导致肝细胞破坏, 发生炎症反应。临床表现主要有乏力、黄疸等, 血清学表现为肝功能异常及 HBV DNA 载量的轻度降低。3、恢复期。在免疫抑制剂停药或抗病毒治疗后, 受损的肝细胞恢复, HBV DNA 载量逐渐下降, 肝功能恢复正常[6] [20] [21]。但是, 上述的三个阶段并非独立存在。HBV 再激活可以表现为无症状, 严重者可出现肝衰竭。该病例中患者 HBV 激活最初表现为 HBsAg 转阳, 随后 HBV DNA 载量增加, 免疫抑制治疗结束后出现了肝功能的异常。在抗病毒治疗后, 患者 HBV DNA 载量逐渐降低, 肝功能恢复正常。HBV 激活导致肝功能异常, 可能影响原发疾病的治疗, 存在原发疾病进展风险。同时, HBV 激活有出现肝衰竭可能[22]。本例中患者在发现 HBV 激活后及时抗病毒治疗, 5 年后实现了临床治愈, 未出现不良事件。

利妥昔单抗引起 HBV 再激活并不罕见, 如何有效预防 HBV 再激活显得至关重要。EASL、APASL 及 CDC 均推荐在 HBsAg 阳性率 > 2% 的地区, 进行免疫抑制治疗前进行 HBsAg、HBcAb 及 HBV DNA 的筛查。AGA 进行了 HBV 再激活的风险分层, 其中: HBsAg(+)/HBcAb(+)或 HBsAg(-)/HBcAb(+)者接受抗 CD-20 单抗(利妥昔单抗)治疗, HBsAg(-)/HBcAb(+)者进行蒽环类药物、中等(10~20 mg/日)或大剂量( $\geq$ 20 mg/日)激素超过 4 周, 发生 HBV 再激活率 > 10%, 属于高风险组[23]。2019 年发布的《慢性乙型肝炎防治指南》明确提出, HBsAg(+)者在接受免疫抑制剂治疗前, 应进行预防性抗病毒治疗, 推荐使用恩替卡韦或替诺福韦。对于 HBsAg(-)/HBcAb(+)者, 若 HBV DNA(+), 也应尽早预防性抗病毒。HBsAg(-)/HBcAb(+)者使用抗 CD-20 单抗治疗原发病时, 也推荐预防性抗病毒[2]。《免疫抑制治疗与乙肝病毒再激活风险: 共识报告》也提出 HBsAg(-)/HBcAb(+), HBV DNA(-)且未接受预防性抗病毒治疗者, 应每 1~3 月复查肝



功能, 每3个月检测HBV DNA直到免疫治疗结束后的6~12个月。预防性抗病毒应在免疫抑制治疗开始(1~3周)前进行, 持续至免疫治疗结束后12个月[6]。

本病例中的患者在进行免疫抑制治疗前, 虽然筛查了HBsAg、HBcAb及HBV DNA, 但未进行HBV激活风险分层分析, 未预防性抗病毒治疗, 导致HBV再激活。经补救性抗病毒治疗后, 患者最终获得临床治愈。因此, 提醒临床医师, 在应用免疫抑制治疗时, 重视HBV筛查, 进行HBV激活的风险分层。对高危人群进行预防性抗病毒治疗, 可以改善患者预后。

## 同意书

该病例报道已获得患者本人知情同意。

## 参考文献

- [1] Wang, F.H., Zhang, X.T., Li, Y.F., *et al.* (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer, 2021. *Cancer Communications (London, England)*, **41**, 747-795.
- [2] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(1): 1-25.
- [3] Pattullo, V. (2016) Prevention of Hepatitis B Reactivation in the Setting of Immunosuppression. *The Korean Journal of Hepatology*, **22**, 219-237.
- [4] 陈洁, 王健民, 杨建民, 等. 不同细胞类型非霍奇金淋巴瘤患者合并HBV感染的临床评价[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(9): 760-765.
- [5] Dalia, S., Chavez, J., Castillo, J.J., *et al.* (2013) Hepatitis B Infection Increases the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Leukemia Research*, **37**, 1107-1115. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.06.007>
- [6] Bilgehan, A., Muzaffer, D.A., Mahmut, G., *et al.* (2018) Immunosuppressive Therapy and the Risk of Hepatitis B Reactivation: Consensus Report. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, **29**, 259-269.
- [7] Kusumoto, S., Arcaini, L., Hong, X.N., *et al.* (2019) Risk of HBV Reactivation in Patients with B-Cell Lymphomas Receiving Obinutuzumab or Rituximab Immunochemotherapy. *Blood*, **133**, 137-146. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848044>
- [8] Di Bisceglie Adrian, M., Lok, A.S., Martin, P., *et al.* (2015) Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation with Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg? *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **61**, 703-711. <https://doi.org/10.1002/hep.27609>
- [9] Cho, Y., *et al.* (2016) High Titers of Anti-HBs Prevent Rituximab-Related Viral Reactivation in Resolved Hepatitis B Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Medical Virology*, **88**, 1010-1017. <https://doi.org/10.1002/jmv.24423>
- [10] Seto, W.-K., Chan, T.S.Y., Hwang, Y.-Y., *et al.* (2014) Hepatitis B Reactivation in Patients with Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **32**, 3736-3743. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7081>
- [11] 王成伟, 咸建春. 隐匿性乙型肝炎病毒感染的研究进展[J]. 河北医学, 2021, 27(2): 348-352.
- [12] Cao, X., Wang, Y.F., Li, P.Y., *et al.* (2021) HBV Reactivation during the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Management Strategies. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 685706. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.685706>
- [13] Hara, T., Oka, K., Iwai, N., *et al.* (2021) Hepatitis B Virus Reactivation 55 Months Following Chemotherapy Including Rituximab and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Malignant Lymphoma: Case Reports. *Internal Medicine*, **60**, 417-421. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5678-20>
- [14] 陈彦帆, 韦燕, 龚建忠, 等. 恶性肿瘤化疗与乙肝病毒再激活及相关高危因素的临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1): 45-47+57.
- [15] 董琳. 乳腺癌化疗相关HBV再激活的研究进展[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [16] 杨少江, 徐理华, 曾萍, 等. R-CHOP方案对淋巴瘤患者免疫球蛋白及T细胞亚群的影响[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(7): 577-580.

- 
- [17] 张佳莹, 梁连春, 冯茹. 美罗华致乙型肝炎康复者乙型肝炎再活动 1 例及文献回顾[J]. 肝脏, 2018, 23(7): 652-653.
- [18] He, H., Li, X.Y., Zhu, J., *et al.* (2014) Entecavirvs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation among Patients with Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **312**, 2521-2530. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15704>
- [19] Chen, K.-L., Chen, J., Rao, H.-L., *et al.* (2015) Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatitis in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with Resolved Hepatitis B Receiving Rituximab-Containing Chemotherapy: Risk Factors and Survival. *Chinese Journal of Cancer*, **34**, 18. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0015-9>
- [20] 马军, 秦叔逵, 缪晓辉, 等. 淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 32-39.
- [21] 张梦阳, 张硕, 周宝桐, 等. 乙型肝炎病毒再激活及其预防性治疗[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(1): 4-9.
- [22] 黎振威, 盛慧萍, 杨岩, 等. 美罗华治疗胃 MALT 淋巴瘤致乙型肝炎再活动并发急性肝衰竭 1 例[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(12): 1463-1464.
- [23] Tang, S.H. (2015) American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation during Immunosuppressive Drug Therapy. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, **31**, 215-219.