

HBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤 临床特征、BCL-2、CMYC 表达及预后分析

张宇 杨明珍

摘要 目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)临床特征、BCL-2、CMYC 表达的相关性及预后分析。方法 回顾性分析 94 例 DLBCL 患者病例资料。利用免疫组化法检测其肿瘤组织石蜡切片中 BCL-2、CMYC 蛋白表达的情况,分析 HBV 相关 DLBCL 患者的临床特征、蛋白表达及预后比较。结果 ① 94 例 DLBCL 患者中乙肝感染率(HbsAg+)为 27.66%,明显高于普通人群(7.18%);HbsAg(+)组 DLBCL 患者与 HbsAg(-)组相比:疾病分期更晚($P=0.032$)、国际预后指数(IPI)评分更高($P=0.047$)、脾脏更易受累($P=0.02$);在性别分布、年龄、免疫学亚型、化疗疗程方面无显著差异;② 两组在 BCL-2、CMYC 蛋白表达方面:HbsAg(+)组 BCL-2 蛋白表达明显高于 HbsAg(-)组(84.6% vs 58.8% $P=0.018$)。在 CMYC 蛋白表达、BCL-2/CMYC “双表达”方面无显著差异;③ 单因素生存分析显示乙肝病毒感染、BCL-2 阳性、CMYC 阳性、

CMYC/BCL-2 双表达、IPI 高危组均为总生存期(OS)和无疾病进展生存期(PFS)的不良预后因素;Cox 多因素分析显示,CMYC/BCL-2 双表达、IPI 高危组均为 OS、PFS 独立的不良预后因素。结论 HBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤具有独特的临床特征;HBV 感染、BCL-2、CMYC、BCL-2/CMYC 双表达、IPI 均与 DLBCL 预后相关;HBV 感染可能通过调控 BCL-2 作用影响 DLBCL 发生发展及预后。

关键词 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤;HBV;BCL-2;CMYC;预后
中图分类号 R 733.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)04-0570-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.024

弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)是一种常见的、来源于 B 淋巴细胞的恶性肿瘤,属于非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)的亚类,约占其发病率的 30%~40%^[1]。目前淋巴瘤发病的确切病因尚不清楚,但病毒学说颇受重视。DLBCL 患者中乙肝感染率较高,然而,目前关于乙肝病毒(hepatitis B virus,HBV)相关淋巴瘤的临床病理特征、预后及 HBV 在淋巴瘤中的致病机制仍然不十分清楚。研究^[2]显

2016-12-21 接收

基金项目:安徽省高等学校省级自然科学研究重点项目(编号:KJ2011A164)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院血液内科,合肥 230022

作者简介:张宇,女,硕士研究生;

杨明珍,男,教授,主任医师,硕士生导师;责任作者,E-mail: yangmz89@163.com

damage and disease activity. **Methods** Serum IL-6 levels and IL-17 levels were measured by ELISA, and the relationship with disease activity or system involvement were analyzed. **Results** ① Serum levels of IL-6 and IL-17 were markedly higher in RA group than control group ($P<0.01$). ② The incidence rate of system impairment in RA was 68.55%, including cardiovascular 34 cases (27.42%), respiratory system 18 cases (14.52%), hematologic system 53 cases (42.74%), urinary system 14 cases (11.29%), digestive system 12 cases (9.68%), endocrine system 10 cases (8.06%), nerve and skeletal system 8 cases (6.45%). ③ The DAS28 and CRP levels showed higher level in patients with system impairment than without system impairment ($P<0.01$). Those patients who were received DMARDs standard treatment had lower incidence rate of system impairment than those without treatment ($P<0.05$). ④ Positive correlation was detected between IL-6 or IL-17 levels and tender joint count, visual analogue scale scores of patients, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and negative correlation was detected between IL-6 or IL-17 levels and albumin, respectively ($P<0.05$). Positive correlations were found between serum IL-6 and thrombocytosis, ESR and arrhythmia, anemia and thrombocytosis in multiple regression analysis. **Conclusion** The incidence rate of system impairment is 68.55%, and it is associated with disease activity. Serum IL-6 and IL-17 levels are correlated with disease activity and serum IL-6 level is correlated with system impairment.

Key words interleukin-6; interleukin-17; arthritis; rheumatoid; DAS28

示长期的肝炎病毒刺激可能导致抗凋亡蛋白 BCL-2 的过表达,引起 B-NHL 的发生发展。*cmyc* 为定位于染色体 8q24 的一种癌基因,其产物具有促进 DNA 复制,并参与调节细胞分裂、分化及凋亡。DLBCL 中出现 CMYC 蛋白、BCL-2 蛋白或 CMYC 与 BCL-2 双重表达时,预后较差,该研究就 HBV 感染后 DLBCL 患者的临床特征、BCL-2、CMYC 表达的相关性及预后进行探讨。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2009 年 1 月~2014 年 12 月安徽医科大学第一附属医院收治的 94 例有乙肝两对半检测记录的初治 DLBCL 患者病例资料。其中 HbsAg 阳性患者 26 例, HbsAg 阴性患者 68 例。入选患者标准:① 均经过医院病理确诊为 DLBCL 患者;② 具有完整的乙肝两对半检测初筛及随访资料;③ 均经过至少 3 个疗程的 CHOP(环磷酰胺、表柔比星、长春地辛及地塞米松)或 RCHOP(CHOP 方案联合利妥昔单抗)方案化疗;④ 均排除 HCV 及 HIV 感染,同时均未合并其他肿瘤性疾病。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化 SP 法 4~5 μm 石蜡切片经过常规脱蜡,抗原修复: BCL-2 采用柠檬酸盐微波修复, CMYC 采用 EDTA 修复液高压锅修复,冷却滴加过氧化氢封闭阻断内源性过氧化物酶, PBS 冲洗后滴加一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜后,经 37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱孵育 30 min, PBS 洗后加二抗孵育 20 min, DAB 显色后,苏木精复染,脱水、烤干、封片。

1.2.2 试剂 一抗鼠抗人 BCL-2 单克隆抗体及鼠抗人 CMYC 单克隆抗体购自美国 Santa cruz 公司;二抗为通用 PV-6000 兔抗鼠,购自北京中山金桥有限公司。

1.2.3 结果判读 BCL-2 表达于细胞质或细胞膜,呈棕黄色颗粒; CMYC 表达于细胞核,少量为胞质,呈棕黄色;采用定性判断, BCL-2 阳性细胞数 $\geq 30\%$ 为阳性^[3], CMYC 阳性细胞数 $\geq 40\%$ 为阳性^[4]。通过检测 CD10、BCL-6、MUM-1 的表达将 DLBCL 分为 GCB 和 non-GCB 两种免疫学亚型,具体参照文献^[3]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。计数资料的比较采用 χ^2 检验,不满足 χ^2 检验条件时采用 Fisher 精确概率法;生存曲线分析采用 Kaplan-Meier 法,两条生存曲线比较采用 Log-rank 检验。多因素回归分析采用 Cox 比例风险回归

模型。无疾病进展生存期(progression free survival, PFS) 时间从诊断到复发计算,没有复发的患者,从诊断到随访结束。总生存期(overall survival, OS) 时间从诊断到随访结束,死亡患者从诊断到死亡时间计算。随访时间截至 2016 年 5 月。

2 结果

2.1 HBV 相关 DLBCL 患者临床特征比较 全组 94 例 DLBCL 患者,其中 HbsAg(+) 患者 26 例, HbsAg(-) 患者 68 例,乙肝病毒感染率为 27.66%,明显高于正常普通人群(7.18%); HbsAg(+) 组 26 例患者:男 16 例(61.54%),女 10 例(38.46%);发病年龄 14~72 岁,中位年龄 54 岁,年龄 > 60 岁者 5 例(19.2%),年龄 ≤ 60 岁者 21 例(80.8%)。HbsAg(-) 组 68 例患者:男 42 例(61.8%),女 26 例(38.2%);发病年龄 15~88 岁,中位年龄 56.5 岁,年龄 > 60 岁者 24 例(35.3%),年龄 ≤ 60 岁者 44 例(64.7%)。两组在性别分布、年龄、免疫学亚型、化疗疗程方面无显著差异;在疾病分期(III/IV: 73% vs 48.5% $P=0.032$)、国际预后指数(international prognostic index, IPI) 评分(≥ 3 分: 46.1% vs 25% $P=0.047$)、脾脏受累(38.5% vs 16.2% $P=0.02$) 方面差异有统计学意义。见表 1。

2.2 HbsAg(+) 组与(-) 组患者 BCL-2、CMYC 蛋白表达情况 HbsAg(+) 组 BCL-2 蛋白表达占 84.6%, CMYC 蛋白表达占 42.3%, BCL-2 与 CMYC 蛋白“双表达”占 38.5%,均高于 HbsAg(-) 组的 BCL-2 蛋白表达(58.8%), CMYC 蛋白表达(33.8%), BCL-2 与 CMYC 蛋白“非双表达” 25.0%,两组患者在 CMYC 蛋白、BCL-2 与 CMYC 蛋白“双表达”方面差异无统计学意义,在 BCL-2 蛋白表达方面,两组差异有统计学意义($P=0.018$),见表 1。

2.3 DLBCL 患者生存分析

2.3.1 乙肝病毒感染与 DLBCL 患者生存分析 将 94 例 DLBCL 患者采用单变量 Kaplan-Meier 法进行生存分析, HbsAg(+) 组和 HbsAg(-) 组 2 年 OS 分别为 52.4%、76.6% ($\chi^2=4.080$, $P=0.043$); 2 年 PFS 分别为 37.8%、69.4% ($\chi^2=4.129$, $P=0.042$); 分析结果显示 HbsAg(+) 组 2 年 OS 及 PFS 明显差于 HbsAg(-) 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3.2 CMYC、BCL-2、CMYC/BCL2 共表达与 DLBCL 患者生存分析 通过单变量 Kaplan-Meier 法生

存分析显示 CMYC 阳性组与 CMYC 阴性组 2 年 OS 分别为 46.7%、82.4% ($P = 0.001$) 2 年 PFS 分别为 37.8%、75.1% ($P = 0.000$); BCL-2 阳性组与 BCL-2 阴性组 2 年 OS 分别为 61.5%、87.0% ($P = 0.041$) ,2 年 PFS 分别为 53.4%、79.6% ($P = 0.021$); CMYC/ BCL2 共表达组与 CMYC/BCL2 非共表达组患者 2 年 OS 分别为 41.0%、81.1% ($P = 0.000$) ,2 年 PFS 分别为 22.6%、77.4% ($P = 0.000$) ,差异均有统计学意义。分析结果显示 CMYC 阳性、BCL-2 阳性及 CMYC/ BCL2 共表达均为 OS、PFS 的不良预后因素($P < 0.05$) ,见表 2。

表 1 HbsAg(+) 组与 HbsAg(-) 组临床特征及蛋白表达的比较 [n(%)]

项目	HbsAg(+) (n=26)	HbsAg(-) (n=68)	χ^2 值	P 值
性别			0.000	0.984
男	16(61.5)	42(61.8)		
女	10(38.5)	26(38.2)		
年龄(岁)			2.275	0.131
>60	5(19.2)	24(35.3)		
≤60	21(80.8)	44(64.7)		
分期(期)			4.585	0.032
I~II	7(26.9)	35(51.5)		
III~IV	19(73.1)	33(48.5)		
IPI 评分(分)			3.945	0.047
<3	14(53.8)	51(75.0)		
≥3	12(46.2)	17(25.0)		
脾脏受累			5.384	0.020
是	10(38.5)	11(16.2)		
否	16(61.5)	57(83.8)		
免疫学亚型			1.112	0.292
GCB	8(30.8)	29(42.6)		
Non-GCB	18(69.2)	39(57.4)		
化疗疗程			0.002	0.961
RCHOP	12(46.2)	31(45.6)		
CHOP	14(53.8)	37(54.4)		
BCL-2			5.572	0.018
(+)	22(84.6)	40(58.8)		
(-)	4(15.4)	28(41.2)		
CMYC			0.586	0.444
(+)	11(42.3)	23(33.8)		
(-)	15(57.7)	45(66.2)		
CMYC、BCL-2			1.665	0.197
(+,+)	10(38.5)	17(25.0)		
(+,-/-,-)	16(61.5)	51(75.0)		

2.3.3 IPI 与 DLBCL 患者生存分析 依据 IPI 将 DLBCL 患者分为高危组 (IPI ≥ 3 分) 和低危组 (IPI < 3 分) 其中 94 例 DLBCL 患者高危组 29 例 ,低危组 65 例; 高危组与低危组 2 年 OS 分别为 45.0%、81.8% ($P = 0.000$) ,2 年 PFS 分别为 28.6%、

77.3% ($P = 0.000$) ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。结果显示高危组患者为 OS、PFS 的不良预后因素 ($P < 0.05$) 。见表 2。

表 2 DLBCL 患者单因素生存分析

项目	OS(%)	χ^2 值	P 值	PFS(%)	χ^2 值	P 值
HbsAg		4.080	0.043		4.129	0.042
阳性	52.4			37.8		
阴性	76.6			69.4		
CMYC		10.898	0.001		12.439	0.000
阳性	46.7			37.8		
阴性	82.4			75.1		
BCL-2		4.174	0.041		5.329	0.021
阳性	61.5			53.4		
阴性	87.0			79.6		
CMYC/BCL2		18.630	0.000		23.245	0.000
共表达	41.0			22.6		
非共表达	81.1			77.4		
IPI		18.968	0.000		24.356	0.000
高危组	45.0			28.6		
低危组	81.8			77.3		

2.3.4 DLBCL 预后分析 通过单因素生存分析显示乙肝病毒感染、BCL-2 阳性、CMYC 阳性、CMYC/ BCL2 共表达、高危组均为 DLBCL 患者 OS、PFS 的不良预后因素。将以上各因素汇入 Cox 多因素回归模型分析显示: CMYC/ BCL2 共表达、高危组均为 OS、PFS 独立的不良预后因素 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。见表 3。

表 3 DLBCL 患者 Cox 多因素生存分析

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	RR 值	95% CI
OS						
IPI	1.217	0.370	10.803	0.001	3.376	1.634~6.973
CMYC/ BCL2	0.980	0.465	4.443	0.035	2.664	1.071~6.626
PFS						
IPI	1.458	0.380	14.705	0.000	4.298	2.040~9.056
CMYC/ BCL2	1.019	0.463	4.850	0.028	2.770	1.119~6.858

3 讨论

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤。发病原因至今不明 ,一般认为感染及免疫因素起重要作用 ,其中病毒感染颇受重视。目前认为 EB 病毒可能是 Burkitt 淋巴瘤的病因。乙肝病毒是一种 DNA 病毒 ,具有嗜肝细胞及嗜淋巴细胞特性。大规模流行病学调查^[2] 显示 HBV 可能是患 B 细胞性淋巴瘤的一种风险因素 ,特别是弥漫大 B 细胞淋巴瘤。本研究中 ,收集了从 2009 年~2014 年 94 例初

诊具有乙肝两对半检测且病例资料较完整的 DLBCL 患者资料,其中 HBV 感染率(HbsAg+)为 27.66%(26/94),明显高于目前报道^[5-6]的普通人群中乙肝感染率(7.18%)及其他肿瘤疾病。并且 HbsAg(+)组 DLBCL 患者显示独特的临床特征和不良预后,HbsAg(+)组 DLBCL 患者较 HbsAg(-)组具有分期较晚(Ⅲ或Ⅳ)、IPI 评分较高、脾脏易受侵犯的特点,表明 HBV 感染可能促进 DLBCL 疾病进展,由此得出 HBV 感染与 DLBCL 之间具有明显的相关性,HBV 感染可能是 DLBCL 发生发展的一个相关因素。

本研究同时显示 HbsAg(+)组 DLBCL 患者与 HbsAg(-)组相比预后较差,与之前的一些报道^[7-8]相似。研究^[9-12]显示乙肝表面抗原阳性的 NHL 患者在化疗后具有高风险发生 HBV 再激活,HBV 再激活率在 20%~70%,在接受含有利妥昔单抗的化疗的患者,HBV 再激活率高达 70%,并且死亡率在 13%左右。化疗尤其是含有利妥昔单抗的化疗,可能容易引起 HBV 的再激活,这些患者最终容易发展为严重的肝功能损害或肝衰竭,部分患者面临降低化疗剂量或是延迟化疗;最终危害其生命、化疗效果、预后及长期生存。在 HBV 感染的 NHL 患者,可能存在细胞及体液免疫系统异常,导致病毒清除能力减弱,进一步刺激病理改变及肿瘤进展,HBV 复制影响化疗效果,同时化疗进一步激活 HBV 复制,最终导致预后不良。

HBV 感染与 NHL 之间的关联研究相较于 HCV 与 NHL 明显少很多,但是目前认为 HBV 在淋巴瘤生成中的作用可能与 HBV 相关肝癌及 HCV 相关 NHL 相似;HCV 与 NHL 之间的关联目前已被证实。研究^[2,13-14]表明长期的肝炎病毒刺激能够激活 B 淋巴细胞受体复合物,增强 B 淋巴细胞增殖,激活原癌基因 *bcl-2*,BCL-2 蛋白表达增加,抑制 B 淋巴细胞的凋亡,最终引发 B 细胞增殖性疾病。在 HBV 相关肝癌中,乙肝病毒 X 基因编码的 X 蛋白(HBX)可以通过 BH3 样结构域与 BCL-2 蛋白结合引起细胞内钙离子增高、HBV 复制及细胞死亡。

bcl-2 为一种重要的细胞凋亡抑制基因,位于染色体 18q21 上,对于正常 B 细胞发育及分化起重要调节作用,其产物 BCL-2 蛋白作为一种抗凋亡蛋白,其表达与 IgH 基因有关,当发生 t(14;18)(q32;q21) 易位时 BCL-2 蛋白表达明显增加。研究显示,约有 30%~60% DLBCL 患者 BCL-2 蛋白表达增高,且其高表达与 DLBCL 患者预后不良有关。*cmyc*

基因定位于染色体 8q24 的一种核内癌基因,*cmyc* 基因重排是 Burkitt 淋巴瘤的特征,也发生于约 5%~10% 的 DLBCL 患者中^[15];研究^[15]显示当出现 CMYC 蛋白或 CMYC/BCL-2 蛋白双重表达时,DLBCL 患者预后较差。本研究显示 CMYC 阳性、BCL-2 阳性及 CMYC/BCL-2 共表达 DLBCL 患者预后较差,且乙肝病毒感染阳性组患者中 BCL-2 表达明显高于乙肝病毒阴性组患者,这可能提示 HBV 也可能通过 BCL-2 作用影响 DLBCL 发生发展及预后。同时本研究通过 Cox 多因素生存分析显示 CMYC/BCL-2 共表达、IPI 高危组均为 DLBCL 患者 OS、PFS 独立的不良预后因素,与 Hu et al^[15] 研究报道相似。

DLBCL 发病机制复杂,且存在多种多样的分子异常,不同的分子异常表达构成了 DLBCL 的高度异质性。本研究显示 HBV 感染、BCL-2、CMYC、BCL-2/CMYC 双表达、IPI 均与 DLBCL 预后相关;DLBCL 患者中乙肝感染率明显增高,BCL-2 的表达与乙肝病毒感染相关,表明 HBV 也可能通过 BCL-2 作用影响 DLBCL 发生发展及预后,这为 HBV 相关 DLBCL 提供一个可能的研究方向。由于样本量较少,治疗随访的不一致性,数据的选择偏移等回顾性研究的缺陷,目前仍然需要一些前瞻性的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Xu-Monette Z Y, Wu L, Visco C, et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an international DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study [J]. *Blood*, 2012, 120(19): 3986-96.
- [2] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities [J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1792-8.
- [3] Hans C P, Weisenburger D D, Greiner T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood* 2004, 103(1): 275-82.
- [4] Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood* 2013, 121(12): 2253-63.
- [5] Chen M H, Hsiao L T, Chiou T J, 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): 475-80.
- [6] Chan H L, Jia J. Chronic hepatitis B in Asia-new insights from the past decade [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 131-7.
- [7] Wei Z, Zou S, Li F, et al. HBsAg is an independent prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era:

- result from a multicenter retrospective analysis in China [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3): 845.
- [8] Deng L, Song Y, Young K H, et al. Hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: unique clinical features, poor outcome, and hepatitis B surface antigen-driven origin [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25061–73.
- [9] Tonziello G, Pisaturo M, Sica A, et al. Transient reactivation of occult hepatitis B virus infection despite lamivudine prophylaxis in a patient treated for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Infection*, 2013, 41(1): 225–9.
- [10] Cheng A L, Hsiung C A, Su I J, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1320–8.
- [11] Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, et al. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991 [J]. *Cancer*, 1996, 78(10): 2210–5.
- [12] Yeo W, Chan P K, 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.
- [13] Zignego A L, Giannelli F, Marocchi M E, et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection [J]. *Hepatology*, 2000, 31(2): 474–9.
- [14] Zignego A L, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(7): 571–80.
- [15] Hu S, Xu-Monette Z Y, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4021–31.

The clinical features, BCL-2, CMYC protein expression and prognosis of the hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma

Zhang Yu, Yang Mingzhen

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the clinical features, BCL-2, CMYC protein expression and prognosis of patients with hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective study was used to analyse 94 diagnosed DLBCL patients clinical data. Immunohistochemistry method was used to detect the expression of BCL-2 and CMYC protein in paraffin sections of tumor tissues, and to analyze the clinical features, protein expression and prognosis of patients with hepatitis B virus-associated DLBCL. **Results** ① The rate of HBV infection in the 94 DLBCL patients was 27.66%, significantly higher than the general population (7.18%). Compared with HbsAg-negative DLBCL, HbsAg-positive DLBCL displayed more advanced disease ($P = 0.032$), higher international prognostic index (IPI) ($P = 0.047$) and more frequent involvement of spleen ($P = 0.02$). There were no significant differences in gender distribution, age, immunological subtype and treatment between the two groups. ② The aspect of BCL-2 and CMYC protein expression between the two groups: HbsAg-positive group BCL-2 protein expression was significantly higher than HbsAg-negative group (84.6% vs 58.8%, $P = 0.018$). There were no significant differences on the CMYC protein expression and CMYC/BCL-2 “double expression”. ③ Univariate survival analysis showed that hepatitis B virus infection, BCL-2 positive, CMYC positive, CMYC/BCL-2 “double expression”, IPI high-risk group were associated with unfavorable prognostic of overall survival time (OS) and progression free survival (PFS). Cox multivariate analysis showed that CMYC/BCL-2 “double expression”, IPI high-risk group were independent adverse prognostic factors for OS and PFS. **Conclusion** HBV infection, BCL-2, CMYC, BCL-2/CMYC “double expression”, IPI are related to the prognosis of DLBCL. HBV infection may affect the development and prognosis of DLBCL by regulating the expression of BCL-2.

Key words diffuse large B-cell lymphoma; HBV; BCL-2; CMYC; prognosis