

文章编号 1006-8147(2021)04-0374-05

论著

# CMYC、BCL2、BCL6 蛋白表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征及预后的关系

原玉芬<sup>1</sup>, 张萍<sup>1</sup>, 王富强<sup>1</sup>, 杨海军<sup>1</sup>, 程柯源<sup>2</sup>

(1.安阳市肿瘤医院(河南科技大学第四附属医院)病理科, 安阳 455000; 2.湖南省湘西州吉首市吉首大学临床医学院, 吉首 410000)

**摘要** 目的:探讨细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因(CMYC)、B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2 基因(BCL2)与 B 细胞白血病/淋巴瘤因子-6 基因(BCL6)蛋白表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)临床病理特征及预后的关系。方法:纳入 2013 年 1 月—2017 年 1 月于安阳市肿瘤医院就诊的 DLBCL 患者 84 例,收集病理组织标本,免疫组化法检测 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的表达,分析 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的表达与 DLBCL 临床病理特征关系。根据治疗结果分为预后良好组与预后不良组,比较两组 3 种蛋白及其他因素差异,分析影响 DLBCL 预后不良的危险因素,评价 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白表达与预后的关系。结果:84 例 DLBCL 组织中 CMYC、BCL2、BCL6 蛋白阳性率分别为 85.71%、92.86%、88.10%。Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、有骨髓侵犯的 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白阳性率高于 Ann Arbor 分期Ⅰ~Ⅱ期、无骨髓侵犯(均  $P<0.05$ )。预后不良组 CMYC 阳性率、BCL2 阳性率、BCL6 阳性率、Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期占比、P53 阳性率、CD5 阳性率均高于预后良好组(均  $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示 CMYC 阳性、BCL2 阳性、BCL6 阳性、Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、P53 阳性、CD5 阳性均是影响 DLBCL 患者预后不良的危险因素(均  $P<0.05$ )。经 Spearman 秩相关性分析,DLBCL 患者预后不良与 CMYC、BCL2、BCL6 阳性率呈正相关( $r=0.769, 0.884, 0.798$ , 均  $P<0.05$ )。结论:CMYC、BCL2、BCL6 蛋白在 DLBCL 患者中特异性高表达,可反映 Ann Arbor 分期、骨髓侵犯等病理特征。

**关键词** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;CMYC;BCL2;BCL6

中图分类号 R733

文献标志码 A

## The relationship between CMYC, BCL2 and BCL6 protein expression and clinicopathological characteristics and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma

YUAN Yu-fen<sup>1</sup>, ZHANG Ping<sup>1</sup>, WANG Fu-qiang<sup>1</sup>, YANG Hai-jun<sup>1</sup>, CHENG Ke-yuan<sup>2</sup>

(1.Department of Pathology, Anyang Tumor Hospital(The Fourth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology), Anyang 455000, China; 2.School of Clinical Medicine, Jishou University, Jishou City, Xiangxi Prefecture, Hunan Province, Jishou 410000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between the expression of cellular-myelocytomatosis viral oncogene(CMYC), B-cell leukemia/lymphoma factor-2 gene(BCL2) and B-cell leukemia/lymphoma factor-6 gene(BCL6) proteins and the clinicopathological characteristics and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** A total of 84 DLBCL patients were enrolled in the Anyang Cancer Hospital. They were admitted to the hospital from January 2013 to January 2017. Pathological tissue specimens were collected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of CMYC, BCL2 and BCL6 proteins, and analyze the relationship between the expression of CMYC and BCL2, BCL6 protein and the clinicopathological characteristics of DLBCL. According to the treatment results, they were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. The differences were compared that in the 3 proteins and other possible influencing factors of the two groups, the risk factors affecting the poor prognosis of DLBCL were clarified, and the relationship was evaluated between CMYC, BCL2 and BCL6 protein expression and prognosis. **Results:** The positive rates of CMYC, BCL2, and BCL6 protein in 84 DLBCL tissues were 85.71%, 92.86%, and 88.10%, respectively. The positive rate of CMYC, BCL2 and BCL6 protein in Ann Arbor stage Ⅲ-Ⅳ with bone marrow invasion were higher than those of Ann Arbor stage Ⅰ-Ⅱ, without bone marrow invasion(all  $P<0.05$ ). The proportions of CMYC positive rate, BCL2 positive rate, BCL6 positive rate, and Ann Arbor stage Ⅲ-Ⅳ stages, P53 positive rate and CD5 positive rate in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group(all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that CMYC positive, BCL2 positive, BCL6 positive, Ann Arbor stages Ⅲ-Ⅳ, P53 positive, and CD5 positive were all risk factors affecting the poor prognosis of DLBCL patients(all  $P<0.05$ ). Spearman rank correlation analysis showed that the poor prognosis of DLBCL patients was positively correlated with the positive rates of CMYC, BCL2, and BCL6 ( $r=0.769, 0.884, 0.798$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** CMYC, BCL2 and BCL6 proteins are specifically and highly expressed in DLBCL patients, which can reflect the pathological characteristics of Ann Arbor staging and bone marrow invasion.

作者简介 原玉芬(1986-),女,主治医师,硕士,研究方向:肿瘤病理;E-mail:yuanyufen7225@163.com。

**Key words** diffuse large B-cell lymphoma; cellular-mycelocytomatosis viral oncogene; B-cell lymphoma-2; B-cell lymphoma-6; prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中的常见亚型,占非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%,其特征是结外扩散的发生率较高<sup>[1]</sup>。DLBCL 在生物学行为、免疫表型、形态学特点及临床表现上具有多样化特点,可能为异质性疾病,其预后与多方面因素密切相关<sup>[2]</sup>。尽管以利妥昔单抗为基础的治疗方案可以治愈约 60%的 DLBCL 患者,但仍有相当一部分患者疗效较差,复发转移或疾病恶化率较高,预后差<sup>[3]</sup>。近年研究发现,细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因(CMYC)、B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2 基因(BCL2)与 B 细胞白血病/淋巴瘤因子-6 基因(BCL6)等在 DLBCL 患者中表达异常,可能与 DLBCL 的发生和预后有关,而了解 DLBCL 的发病机制并寻找影响 DLBCL 预后的危险因素对疾病的治疗与预后有重大意义<sup>[4]</sup>。本研究将对此探讨。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 纳入 2013 年 1 月—2017 年 1 月安阳市肿瘤医院就诊的 DLBCL 患者 84 例,男性 44 例、女性 40 例,平均年龄( $55.38 \pm 5.72$ )岁。纳入标准:(1)均经穿刺活检或手术证实疾病类型。(2)初诊,入院前未接受过相关治疗。(3)符合 2017 年 WHO 淋巴瘤肿瘤诊断分类标准<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)继发性 DLBCL。(2)自身免疫性疾病。(3)无既往相关恶性肿瘤病史。所有患者均接受 CHOP 方案治疗,包括泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱。研究实施前已经医院伦理通过,患者知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 免疫组化法检测 CMYC、BCL2 与 BCL6 的表达** 对组织进行切片、脱蜡、脱水处理,切片放入甲醇磷酸盐缓冲液中 20 min 左右后放入压力锅,温度 100℃,以 EDTA 缓冲液(pH=8.0)进行隔水加热 30 min,随后自然冷却,以进行抗原修复,室温下加一抗孵育切片 3 h,滴加二抗 37℃孵育切片 30 min,一抗、二抗均购自罗氏公司,采用 EnVision 二步法进行显色处理,每张切片计数均至少 300 个细胞。判断阳性的标准为:出现棕褐色或棕黄色细小颗粒,记录着色强度,无色记为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。观察阳性细胞细胞数,计算阳性细胞百分比,百分比<5%记 0 分,5%~25%记 1 分,26%~50%记 2 分,51%~75%记 3 分,76%~100%记 4 分,阳性细胞积分与着色强度的乘积>4 分为阳性,否则为阴性。

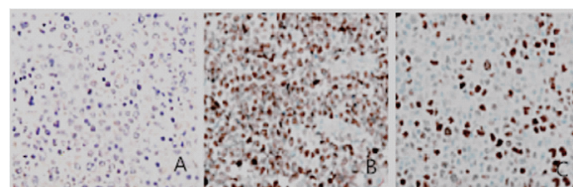
**1.2.2 预后判断及分组** 患者住院治疗后查阅病历进行观察和随访,随访时间截止至 2020 年 6 月,疗效判断<sup>[6]</sup>:完全缓解为病灶完全消失,PET 显示阴性;部分缓解为无新病灶出现,可测到病灶缩小;复发或疾病进展为出现新病灶、原病灶增大超过 25%。治疗后完全缓解、部分缓解为预后良好,死亡或病情复发、疾病进展为预后不良。根据预后情况,分为预后良好组(48 例),预后不良组(36 例)。

**1.2.3 其他指标收集** 记录患者性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、体重指数(BMI)、入院时生化指标[乳酸脱氢酶(LDH)、血总胆固醇、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]、Ann Arbor 分期、原发部位、骨髓侵犯、A/B 症状、双打击型、三打击型、P53、CD5 等。

**1.3 统计学处理** 以 SPSS17.0 处理数据,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;以单因素分析进行自变量筛选,差异有统计学意义者进一步进行 Logistic 多因素回归分析,计算相对危险因素比值比(OR)及 95%CI; Spearman 秩相关性分析预后不良与 CMYC 阳性、BCL2 阳性、BCL6 阳性的相关性, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CMYC、BCL2 与 BCL6 的表达** 84 例 DLBCL 组织中 72 例 CMYC 蛋白为阳性,阳性率 85.71%,78 例 BCL2 蛋白为阳性,阳性率 92.86%,74 例 BCL6 蛋白为阳性,阳性率 88.10%,见图 1。



注:A:CMYC;B:BCL2;C:BCL6

图 1 免疫组化法检测 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白表达(200×)

Fig 1 Immunohistochemical method to detect the expression of CMYC, BCL2 and BCL6 protein (200×)

**2.2 不同病理特征中 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的表达** Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、有骨髓侵犯患者 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白阳性率高于 Ann Arbor 分期Ⅰ~Ⅱ期、无骨髓侵犯患者(均  $P < 0.05$ ),在原发部位、A/B 症状不同患者中的 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白阳性率比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

2.3 预后不良组与预后良好组蛋白表达及临床指标比较 预后不良组与预后良好组的性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、BMI、LDH、TG、LDL-C、HDL-C、原发部位、骨髓侵犯、A/B 症状、双打击型、三打击型比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 2;预后不良组 CMYC、BCL2、BCL6、P53、CD5 的阳性率、Ann Arbor 分期Ⅲ-Ⅳ期占比均高于预后良好组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 不同病理特征中 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的表达[n( % )]

病理参数		CMYC 阳性(n=25)	$\chi^2/P$	BCL2 阳性(n=49)	$\chi^2/P$	BCL6 阳性(n=59)	$\chi^2$	P
Ann Arbor 分期	I ~ II 期(n=40)	8(20.00)	3.959/0.047	18(45.00)	5.585/0.018	23(57.50)	5.927	0.015
	III ~ IV 期(n=44)	25(56.82)		31(70.45)		36(81.82)		
原发部位	淋巴结外(n=36)	11(30.56)	1.836/0.175	22(61.11)	1.977/0.160	28(77.78)	3.403	0.065
	淋巴结内(n=48)	14(29.17)		27(56.25)		31(64.58)		
骨髓侵犯	有(n=30)	13(43.33)	4.112/0.043	22(73.33)	4.320/0.038	26(86.67)	6.025	0.015
	无(n=54)	12(22.22)		29(53.70)		33(61.11)		
A/B 症状	A 症状(n=49)	13(26.53)	0.587/0.443	28(57.14)	0.069/0.793	36(73.47)	1.076	0.300
	B 症状(n=35)	12(34.29)		21(60.00)		23(65.71)		

注:CMYC:细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因;BCL2:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2 基因;BCL6:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-6 基因

烟、饮酒、高血压、BMI、LDH、TG、LDL-C、HDL-C、原发部位、骨髓侵犯、A/B 症状、双打击型、三打击型比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 2;预后不良组 CMYC、BCL2、BCL6、P53、CD5 的阳性率、Ann Arbor 分期Ⅲ-Ⅳ期占比均高于预后良好组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 预后良好组与预后不良组间基线指标比较[n( % )]

表 2 Baseline measurements were compared between the good and poor prognosis groups[n( % )]

指标	预后不良组 (n=36)	预后良好组 (n=48)	$\chi^2$	P
性别				
男	19(52.78)	25(52.08)	0.004	0.950
女	17(47.22)	23(47.92)		
年龄(岁)				
≤60	17(47.22)	27(56.25)	0.672	0.412
>60	19(52.78)	21(43.75)		
吸烟				
是	20(55.56)	28(58.33)	0.065	0.799
否	16(44.44)	20(41.67)		
饮酒				
是	22(61.11)	21(43.75)	2.482	0.115
否	14(38.89)	27(56.25)		
高血压				
有	22(61.11)	20(41.67)	1.033	0.309
无	14(38.89)	28(58.33)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )				
≤23.0	15(41.67)	23(47.92)	0.324	0.569
>23.0	21(58.33)	25(52.08)		
LDH				
正常	16(44.44)	22(45.83)	0.016	0.899
升高	20(55.56)	26(54.17)		
TG(mmol/L)				
≤1.7	17(47.22)	23(47.92)	0.004	0.950
>1.7	19(52.77)	25(52.08)		
LDL-C(mmol/L)				
≤3.4	20(55.56)	28(58.33)	0.065	0.799
>3.4	16(44.44)	20(41.67)		
HDL-C(mmol/L)				
≤1.55	17(47.22)	27(56.25)	0.672	0.412
>1.55	19(52.78)	21(43.75)		
Ann Arbor 分期				
I ~ II 期	9(25.00)	26(54.17)	7.200	0.000
III ~ IV 期	27(75.00)	22(45.83)		

注:BMI:体重指数;LDH:乳酸脱氢酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇

表 3 预后良好组与预后不良组间临床指标比较[n( % )]

表 3 Comparison of clinical indicators between the good prognosis group and the poor prognosis group[n( % )]

指标	预后不良组 (n=36)	预后良好组 (n=48)	$\chi^2$	P
CMYC				
阳性	29(80.56)	20(41.67)	12.800	0.000
阴性	7(19.44)	28(58.33)		
BCL2				
阳性	33(91.66)	19(39.58)	23.663	0.000
阴性	3(8.34)	29(60.42)		
BCL6				
阳性	30(83.33)	21(43.75)	13.513	0.000
阴性	6(16.67)	27(56.25)		
原发部位				
淋巴结内	15(41.67)	23(47.92)	0.324	0.569
淋巴结外	21(58.33)	25(52.08)		
骨髓侵犯				
是	19(52.78)	25(52.08)	0.004	0.950
否	17(47.22)	23(47.92)		
A/B 症状				
A 症状	16(44.44)	22(45.83)	0.016	0.899
B 症状	20(55.56)	26(54.17)		
双打击型				
是	22(61.11)	20(41.67)	3.111	0.078
否	14(38.89)	28(58.33)		
三打击型				
是	15(41.67)	23(47.92)	0.324	0.569
否	21(58.33)	25(52.08)		
P53				
阳性	31(86.11)	19(39.58)	18.484	0.000
阴性	5(13.89)	29(60.42)		
CD5				
阳性	32(88.89)	18(37.50)	22.548	0.000
阴性	4(11.11)	30(62.50)		

注:CMYC:细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因;BCL2:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2 基因;BCL6:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-6 基因;P53:人体抑癌基因;CD5:T 淋巴细胞亚群 CD5

2.4 DLBCL 患者预后不良危险因素的 Logistic 回归分析 将表 2 中差异有统计学意义的因素纳入 Logistic 回归方程,进行 Logistic 回归分析,结果显示 CMYC 阳性、BCL2 阳性、BCL6 阳性、P53 阳性、CD5 阳性、Ann Arbor 分期在Ⅲ~Ⅳ期均是影响 DL-BCL 患者预后不良的危险因素(均  $P<0.05$ ),见表 4。



表 4 DLBCL 患者预后不良危险因素的 Logistic 回归分析

Tab 4 Logistic regression analysis affecting the poor prognosis of DLBCL patients

自变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
CMYC 阳性	1.207	0.305	15.687	<0.001	3.346	1.807~5.332
BCL2 阳性	1.235	0.302	17.356	<0.001	3.504	1.854~5.876
BCL6 阳性	1.126	0.323	12.844	<0.001	3.171	1.756~4.895
Ann Arbor 分期 在Ⅲ~Ⅳ期	1.053	0.343	9.552	<0.001	2.878	1.687~4.488
P53 阳性	1.201	0.311	13.621	<0.001	3.906	1.896~5.214
CD5 阳性	1.109	0.347	10.578	<0.001	2.894	1.761~5.379

注:CMYC:细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因;BCL2:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2 基因;BCL6:B 细胞白血病/淋巴瘤因子-6 基因;P53:人体抑癌基因;CD5:T 淋巴细胞亚群 CD5

2.5 CMYC、BCL2、BCL6 表达与 DLBCL 预后不良的相关性分析 经 Spearman 秩相关性分析,DLBCL 患者预后不良与 CMYC、BCL2、BCL6 表达呈正相关( $r=0.769, P<0.05; r=0.884, P<0.05; r=0.798, P<0.05$ )。

### 3 讨论

DLBCL 是临床常见的具有高度异质性的恶性肿瘤,其亚型较多,欧美国家中患病率在非霍奇金淋巴瘤中约达到 27.5%,虽然单克隆抗体联合化疗可治愈大部分患者,但仍有约 30%的患者有复发进展,预后较差<sup>[7]</sup>。与 DLBCL 相关的特异性标志物的筛选及鉴定对其治疗和预后意义重大<sup>[8]</sup>。随着分子生物学的发展,新的 DLBCL 预后评价指标及方法得到不断补充和完善,分子生物学指标可以更为客观的反映肿瘤本质,更加准确地判断预后。

CMYC 是一种可易位基因,又是可促进细胞分裂的转录因子,位于染色体 8q24,在缺氧状态下也可促进肿瘤细胞进行新陈代谢,参与多种肿瘤的发展。BCL2 是肿瘤凋亡抑制基因,位于染色体 18q21,可调节 DLBCL 患者肿瘤细胞的再生能力。BCL6 属于转录抑制因子,位于染色体 3q27 末端,参与淋巴细胞的增殖、凋亡及免疫等。CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的异常表达影响了肿瘤细胞的生长、凋亡,使肿瘤细胞具备不同的生物学行为,从而使 DLBCL 患者在临床分期、骨髓侵犯等表现出差异。本研究结果显示,CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白在 Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、有骨髓侵犯的阳性率高于 Ann Arbor 分期Ⅰ~Ⅱ期、无骨髓侵犯的阳性率。提示 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白的表达与肿瘤的分期及骨髓侵犯有关。吕丽等<sup>[9]</sup>发现,BCL2 与 BCL6 蛋白与 DLBCL 患者肿瘤的分期相关,与本研究结果类似,表明 CMYC、BCL2 与 BCL6 蛋白可反映部分病理特征。

本研究中,经 Logistic 回归分析结果显示,CMYC 阳性、BCL2 阳性、BCL6 阳性均是影响 DLBCL 患者

预后不良的危险因素。CMYC 可促进细胞分裂,参与调控细胞增殖、分化及凋亡,可促进细胞恶变,DLBCL 患者中 CMYC 基因异常的发生率约占 10%,基因异常后可能突变成具有高转录活性的原癌基因,影响患者预后<sup>[10-11]</sup>。BCL2 在 B 细胞中表达广泛,在患者治疗期间可减少化疗药物浓度,降低对免疫疗法和化疗的敏感性,导致肿瘤细胞耐药,BCL2 过表达参与 B 细胞淋巴瘤的发病机制,与 DLBCL 患者不良预后相关<sup>[12]</sup>。BCL6 可调节 B 细胞生发中心的形成及 B 细胞的发育和抗原表达。有研究发现,大部分 DLBCL 患者中可见 BCL6 蛋白表达,很多研究者认为 BCL-6 基因异常是 DLBCL 患者独立的预后不良因素<sup>[13-14]</sup>。也有研究表明,BCL-2 蛋白及 CMYC 蛋白同时表达阳性是患者独立预后的不良因素<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,经 Spearman 秩相关性分析,DLBCL 患者预后不良与 CMYC 阳性、BCL2 阳性、BCL6 阳性呈正相关。王辉等<sup>[17]</sup>研究发现,CMYC、BCL2 与 BCL6 可作为预测 DLBCL 患者预后的有效指标。与本研究结果类似。证实 CMYC、BCL2 与 BCL6 预测 DLBCL 患者预后的有效性。

综上所述,CMYC、BCL2、BCL6 蛋白在 DLBCL 患者中特异性高表达,其表达情况可反映患者预后,对于预后评估有较高的临床价值。

### 参考文献:

- [1] Wang J, Kim D, Kang W J, et al. Prognostic value of bone marrow F-18 FDG uptake in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2019, 54(1): 1
- [2] Ermann D A, Vardell V A, Kallam A, et al. Academic centers compared with nonacademic centers for patients with international prognostic index risk-stratified diffuse large B-cell lymphoma: a survival outcomes analysis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(4): 174
- [3] Groot M T, Lugtenburg P J, Hornberger J, et al. Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands[J]. Eur J Haematol, 2015, 74(3): 194
- [4] Ye Q, Xumonette Z Y, Tzankov A, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 2401
- [5] Choi S M, O'Malley D P. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms[J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 37(1): 67
- [6] 吴必嘉, 龚峻梅, 陈娟娟, 等. 香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效及对 Bcl-6、Ki-67、VEGF、 $\beta_2$ -MG 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2122
- [7] Wight J C, Chong G, Grigg A P, et al. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI[J]. Blood Rev, 2018, 32(5): 400
- [8] Xu P, Chen X, Su P. A pooled analysis of the clinical utilities of long non-coding RNA based molecular signature for diffuse large B cell

- lymphoma[J]. Clin Lab, 2017, 63(11): 1831
- [9] 吕丽,唐颖,张丽,等. Bcl-6、bcl-2、ki-67 蛋白表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床特征及预后相关因素分析[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(1): 14
- [10] Chao C, Silverberg M J, Chen L H, et al. Novel tumor markers provide improved prediction of survival after diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV)-related diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(2): 321
- [11] 胡代宏, 闫文莉, 白晓川. MYC, BCL-2, BCL-6 蛋白共表达弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(4): 548
- [12] Go S I, Park M J, Song H N, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 75(5): 567
- [13] Gu X, Booth C J, Liu Z, et al. AID-associated DNA repair pathways regulate malignant transformation in a murine model of BCL6-driven diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2016, 127(1): 102
- [14] Bajwa A A, Khadim M T, Din H U, et al. Immunohistochemical expression of CD10, BCL6 and MUM1 in differentiating diffuse large B cell lymphoma subtypes[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(10): 621
- [15] Ana M P, Rotaru I, Olar L, et al. The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(3): 837
- [16] Ennishi D, Mottok A, Ben-Neriah S, et al. MYC genetic profiling of and in diffuse large B-cell lymphoma determines cell-of-origin-specific clinical impact[J]. Blood, 2017, 129(20): 2760
- [17] 王辉, 邓旭, 谢军, 等. CMYC, BCL2, BCL6 蛋白表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后关系的研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(5): 518  
(2020-10-19 收稿)

.....

(上接第 348 页)

- senescence in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(4): 890
- [10] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jimenez-Garcia M P, et al. NAMPT is a potent oncogene in colon cancer progression that modulates cancer stem cell properties and resistance to therapy through sirt1 and PARP[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(5): 1202
- [11] Gholinejad Z, Kheiripour N, Nourbakhsh M, et al. Extracellular NAMPT/V isfatin induces proliferation through ERK1/2 and AKT and inhibits apoptosis in breast cancer cells[J]. Peptides, 2017, 92: 9
- [12] Ge X, Zhao Y, Dong L, et al. NAMPT regulates PKM2 nuclear location through 14-3-3zeta: conferring resistance to tamoxifen in breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23409
- [13] Espindola-Netto J M, Chini C, Tarrago M, et al. Preclinical efficacy of the novel competitive NAMPT inhibitor STF-118804 in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85054
- [14] Guo Q, Han N, Shi L, et al. NAMPT: a potential prognostic and therapeutic biomarker in patients with glioblastoma[J]. Oncol Rep, 2019, 42(3): 963
- [15] Lautrup S, Sinclair D A, Mattson M P, et al. NAD(+) in brain aging and neurodegenerative disorders[J]. Cell Metab, 2019, 30(4): 630
- [16] Canto C, Menzies K J, Auwerx J. NAD(+) Metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus[J]. Cell Metab, 2015, 22(1): 31
- [17] Zhao H, Tang W, Chen X, et al. The NAMPT/E2F2/SIRT1 axis promotes proliferation and inhibits p53-dependent apoptosis in human melanoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 77
- [18] Somers K, Evans K, Cheung L, et al. Effective targeting of NAMPT in patient-derived xenograft models of high-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2020, 34(6): 1524
- [19] Zhao C, Li W, Duan H, et al. NAD(+) precursors protect corneal endothelial cells from UVB-induced apoptosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(4): C796
- [20] Fridman W H, Miller I, Sautes-Fridman C, et al. Therapeutic targeting of the colorectal tumor stroma [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 303
- [21] Mirza-Aghazadeh-Attari M, Ekrami E M, Aghdas S, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: implication for cancer therapy[J]. Life Sci, 2020, 255: 117481  
(2020-12-07 收稿)