

炎性指标在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的临床意义

刁建军^{1,2}, 刘倚含¹, 李冰¹, 曾郁¹, 梁爱斌¹, 修冰¹

(1. 同济大学附属同济医院血液科, 上海 200065; 2. 上海市浦东医院急诊科, 上海 201399)

【摘要】目的 探讨炎性指标在初发弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中的临床意义。**方法** 收集同济大学附属同济医院 2015—2017 年初诊的 40 例 DLBCL 患者的临床资料,检测患者治疗前血清炎性指标 TNF- α 、可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2r)、IL-6 及 IL-8、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和铁蛋白、血 β 2 微球蛋白(beta2-microglobulin, β 2-MG)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,对比不同分组患者上述指标的差别。**结果** 初治未达完全缓解组患者炎性指标 CRP 和 IL-8 较完全缓解组显著增高;在合并 B 组症状患者中,炎性指标 sIL-2r、IL-6、TNF- α 和 CRP 均有显著增高,血 β 2-MG、LDH、铁蛋白也明显高于无 B 组症状患者;高国际预后指数(international prognostic index, IPI)患者中,炎性指标 sIL-2r、IL-6、CRP 和肿瘤负荷指标血 β 2-MG、铁蛋白、LDH 均明显增高。炎性指标与肿瘤负荷指标存在显著相关性。**结论** 患者合并 B 组症状,体内 IPI 分期越高,肿瘤负荷越高,炎性指标越高,炎症反应越激烈。炎性因子可作为 IPI 的补充,成为预测患者预后分层和选择治疗方案的潜在指标。

【关键词】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;可溶性白细胞介素 2 受体;白细胞介素 6;国际预后指数

【中图分类号】 R559 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2019)03-0309-06

Clinical significance of inflammatory indexes in patients with diffuse large B-cell lymphoma

DIAO Jian-jun^{1,2}, LIU Yi-han¹, LI Bing¹, ZENG Yu¹, LIANG Ai-bin¹, XIU Bing¹

(1. Dept. of Hematology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China;

2. Dept. of Emergency, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical significance of inflammatory indexes in patients with primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** The clinical data of 40 patients with DLBCL admitted in Tongji Hospital, Tongji University from 2015 to 2017 were retrospectively analyzed. The serum levels of TNF- α , soluble interleukin 2 receptor (sIL-2r), IL-6, IL-8, C-reactive protein (CRP), ferritin, beta 2-microglobulin (β 2-MG), lactate dehydrogenase (LDH) were detected before treatment and compared among different groups. **Results** CRP and IL-8 were significantly increased in patients without complete remission after initial treatment. The sIL-2r, IL-6, TNF- α , CRP, serum β 2-MG, LDH and ferritin were significantly higher in patients with group B symptoms than those without group B symptom. The IL-6, CRP and tumor load index, serum β 2-MG, ferritin and LDH all increased significantly in patients with high international prognostic index (IPI).

收稿日期: 2018-09-17

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81600156);上海市卫生和计划生育委员会科研课题青年项目(20174Y0110);上海申康医院发展中心新兴前沿技术项目(SHDC12015108);同济大学“中央高校基本科研业务费专项资金”(22120170004)

作者简介: 刁建军(1979—),男,主治医师,硕士.E-mail: 18918355085@189.cn

通信作者: 修冰.E-mail: xiubing1233@tongji.edu.cn

Inflammatory indexes were significantly correlated with tumor burden indexes. **Conclusion** Patients with higher IPI stage have heavier tumor burden; patients with group B symptoms have higher levels of inflammatory cytokines and CRP, indicating the existence of more intense inflammatory reaction. Inflammatory indexes can be used as a supplement to IPI and as a potential predictor of prognostic stratification and treatment options.

【Key words】 diffuse large B-cell lymphoma; soluble interleukin-2 receptor; interleukin-6; international prognostic index

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是一种异质性很大的侵袭性淋巴瘤, 为了提高国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 分期系统评估的准确性, 越来越多的研究正在寻找新的生物学变量。研究^[1-5]发现 DLBCL 患者中多种炎性因子水平增高, 并与患者临床表现及不良预后相关。本研究采用前瞻性研究方法, 收集 2015—2017 年 40 例初发 DLBCL 患者临床资料, 检测初发 DLBCL 患者血清中炎症指标 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和 4 种细胞因子 TNF- α 、sIL-2r、IL-6、IL-8 的水平, 并与肿瘤负荷指标 LDH、血 β 2 微球蛋白 (β 2-MG)、铁蛋白进行对比, 探索炎性指标在初发不同分层 DLBCL 患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 9 月—2017 年 9 月于同济大学附属同济医院初诊的 40 例 DLBCL 患者的临床资料。诊断及分类采用 2001 年 WHO 淋巴造血组织肿瘤的分类标准, 所有患者均接受利妥昔单抗联合化疗方案。将患者按照初治后是否获得完全缓解 (complete remission, CR), 是否存在发热、盗汗、体质量减轻等症状 (有症状 B 组, 无症状为 A 组) 和 IPI 积分进行分组比较。其中, CR 组 ($n=24$) 和非 CR 组 ($n=16$); A 组 ($n=27$) 和 B 组 ($n=13$); IPI 1~2 分 ($n=20$) 和 IPI 3~5 分 ($n=20$)。

1.2 主要试剂及检测方法

TNF- α 、sIL-2r、IL-6、IL-8 检测采用化学发光法, 检测试剂盒购自 Siemens 公司, 标本采用患者清晨空腹静脉血 3 mL, 血液凝固后分离血清, 采用 Siemens Immutele 1000 分析仪 (购自德国西门子) 自动检测。血 β 2-MG 及铁蛋白测定采用放射免疫分析法测定。CRP 采用免疫透射比浊法检测,

LDH 采用肌酸激酶检测试剂盒检测。

1.3 疗效评估

患者每完成 2 个疗程化疗后进行疗效评定, 6 个周期治疗后进行全面评估。疗效判定按照 WHO 疗效评价标准, 包括 CR、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)。随访方式包括电话随访和门诊复查等, 中位随访时间 12 (1~36) 个月。

1.4 统计学处理

数据处理应用 SPSS 22.0 软件。两组间符合参数条件的变量比较采用两个独立样本均数的 t 检验, 不符合参数条件的变量比较采用非参数的秩和检验 (Mann-Whitney 检验), 两组间率的比较采用 χ^2 检验, 相关性采用非参数检验的 Spearman 相关性分析。所有的 P 值均为双向, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CR 组与非 CR 组患者临床特征及炎性指标对比分析

CR 组和非 CR 组患者相比, 非 CR 组患者 IPI 积分 3~5 分患者比例显著高于 CR 组患者的比例, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非 CR 患者年龄、结外累及部位 ≥ 2 处数目、ECOG 积分 ≥ 2 分比例明显高于 CR 组患者, 见表 1。

在炎性指标上, 非 CR 组患者 CRP、IL-8 显著高于 CR 组患者, 差异有统计学意义 ($P = 0.0113$, $P = 0.0486$); 其他炎性因子 sIL-2r、TNF- α 、IL-6 和铁蛋白有增高趋势, 但差异无统计学意义。非 CR 组患者血 β 2-MG 水平明显高于 CR 组患者。见表 1。

2.2 A 组与 B 组患者临床特征及炎性指标对比分析

对比 A 组和 B 组患者的临床特征, 两组在总体 IPI 积分上无显著差异, 但 B 组患者 LDH 水平、Ann-

Arbor 分期Ⅲ-Ⅳ期比例、ECOG 积分 ≥ 2 分比例显著高于 A 组患者,见表 2。

在炎性指标上,B 组患者炎性因子 sIL-2r 水平显著高于 A 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),TNF- α 水平和 IL-6 水平也显著高于 A 组患者,B 组患者 CRP 水平显著高于 A 组患者;血 $\beta 2$ -mG 显著高于 A 组患者;铁蛋白指标明显高于 A 组患者;差异有统计学意义($P < 0.05$);两组之间 IL-8 水平差异无统计学意义。见表 2。

2.3 IPI 高中危患者炎性指标 CRP、sIL-2r、IL-6 对比分析

根据 IPI 分组对比发现,在炎性指标上,高中危组患者 CRP 均数显著高于低中危组患者;高中危组患者炎性因子 sIL-2r 均数显著高于低中危组患者;IL-6 水平显著高于低中危组患者;而其他炎性因子 TNF- α 、IL-8 无显著差异。高中危组患者血 $\beta 2$ -MG 均数显著高于低中危组患者,铁蛋白及 LDH 水平显著高于低中危组患者,见表 3。

表 1 根据患者治疗后疗效分组的对比分析

Tab.1 Comparative analysis of inflammatory indexes according to treatment response

项目	CR 组($n=24$)	非 CR 组($n=16$)	P
年龄/岁	54.42(49.38~59.46)	70(63.07~76.93)	0.0019
男性	14(58.33%)	9(56.25%)	1
IPI 积分			0.0031
0~2 分	17(70.83%)	3(18.75%)	
3~5 分	7(29.17%)	13(81.25%)	
Ann-Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期	13(54.17%)	13(81.25%)	0.1010
结外累及部位 ≥ 2 处	8(33.33%)	12(75%)	0.0225
ECOG 积分 ≥ 2 分	3(12.5%)	8(50%)	0.0138
LDH/($U \cdot L^{-1}$)	325.8(214.3~437.2)	692.2(221.9~1163)	0.1063
CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	22.31(6.69~37.94)	60.68(28.52~92.84)	0.0113
铁蛋白/($ng \cdot mL^{-1}$)	502.2(304.2~700.2)	767.9(446.4~1089)	0.0750
血 $\beta 2$ -MG/($mg \cdot mL^{-1}$)	2.75(2.24~3.26)	4.71(3.39~6.03)	0.0014
细胞因子			
sIL-2r/($U \cdot mL^{-1}$)	2146(954.8~3325)	3482(1899~5065)	0.1149
TNF- α /($pg \cdot mL^{-1}$)	13.23(9.02~17.43)	21.7(10.59~32.81)	0.0978
IL-6/($pg \cdot mL^{-1}$)	12.35(4.81~19.9)	23.40(6.98~39.81)	0.1280
IL-8/($pg \cdot mL^{-1}$)	26.66(9.51~45.81)	64.48(19.68~109.3)	0.0486
B 组症状	6(25%)	7(43.75%)	0.7158

表 2 根据患者是否存在 B 组症状分组的对比分析

Tab.2 Comparative analysis based on whether patients have group B symptoms

项目	A 组($n=27$)	B 组($n=13$)	P
年龄/岁	58.67(53.03~64.31)	64.77(55.99~73.54)	0.3401
男性	17(62.96%)	6(46.15%)	0.3216
IPI 积分			0.1760
0~2 分	16(59.26%)	4(30.77%)	
3~5 分	11(40.74%)	9(69.73%)	
Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期	13(48.15%)	13(100%)	0.0011
结外累及部位 ≥ 2 处	11(40.74%)	8(61.54%)	0.3140
ECOG ≥ 2 分	4(14.81%)	8(61.54%)	0.0075
LDH/($U \cdot L^{-1}$)	404.3(154.2~654.3)	613.6(273.4~953.9)	0.0147
CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	17.82(7.28~28.36)	86.18(50.82~121.5)	<0.0001
铁蛋白/($ng \cdot mL^{-1}$)	436.1(298.9~573.3)	966.5(553.8~1379)	0.0225
血 $\beta 2$ -MG/($mg \cdot mL^{-1}$)	3.16(2.24~3.99)	4.45(3.37~5.53)	0.0071
细胞因子			
sIL-2r/($U \cdot mL^{-1}$)	1574(659~2489)	4749(3140~6539)	0.0007
TNF- α /($pg \cdot mL^{-1}$)	12.94(9.13~16.75)	24.15(10.72~37.58)	0.0232
IL-6/($pg \cdot mL^{-1}$)	6.26(3.86~8.66)	35.46(16.48~54.43)	0.0002
IL-8/($pg \cdot mL^{-1}$)	51.57(16.61~86.53)	31.07(11.27~50.86)	0.707
CR 率	66.67%	46.15%	0.3049

表 3 根据患者 IPI 积分分组的对比分析
Tab.3 Comparative analysis according to patients' IPI scores

临床特征	IPI 1~2 分(n=20)	IPI 3~5 分(n=20)	P
年龄/岁	54.55(49.57~59.33)	66.75(59.55~73.95)	0.0068
男性	14(70%)	9(45%)	0.2003
Ann Arbor 分期 III~IV 期	8(40%)	17(85%)	0.0079
结外累及部位 ≥2 处	2(10%)	18(90%)	<0.0001
ECOG ≥2 分	1(5%)	10(50%)	0.0012
LDH/(U · L ⁻¹)	249(160.9~337)	695.7(325.2~1066)	0.0016
CRP/(mg · L ⁻¹)	13.95(1.95~25.96)	61.52(34.33~88.81)	0.0207
铁蛋白/(ng · mL ⁻¹)	418.9(242.2~595.6)	798(512.9~1083)	0.0361
血 β2-MG/(mg · mL ⁻¹)	2.58(2.13~3.03)	4.58(3.44~5.73)	0.0007
细胞因子			
sIL-2r/(U · mL ⁻¹)	1575(582.4~2568)	3746(2291~5200)	0.0291
TNF-α/(pg · mL ⁻¹)	14.06(9.27~18.86)	19.66(10.14~29.18)	0.3538
IL-6/(pg · mL ⁻¹)	8.96(2.16~15.76)	23.96(10.04~37.88)	0.0159
IL-8/(pg · mL ⁻¹)	36.4(7.49~65.31)	50.31(14.2~86.43)	0.3981
CR 率	85%	30%	0.0107
B 组症状	4(20%)	9(45%)	0.1760

2.4 炎性指标与肿瘤负荷指标血 β2-MG、LDH 显著相关

进一步将所测得的炎性指标(4 种炎性因子与 CRP)分别与肿瘤负荷指标(铁蛋白、血 β2-MG、LDH)进行相关性分析,除 IL-8 外,4 种炎性指标与血 β2-MG 和 LDH 均呈显著正相关,3 种炎性指标 sIL-2r、IL-6、CRP 与铁蛋白呈正相关,CRP 与 3 种炎性因子 sIL-2r、TNF-α、IL-6 也显著相关,见表 4。

表 4 炎性指标与肿瘤负荷指标相关性分析
Tab.4 Correlation Analysis between inflammatory Indexes and tumor burden Indexes

项目	LDH	血 β2-MG	铁蛋白	CRP
sIL-2r				
r	0.6005	0.6263	0.4815	0.735
P	0.0001	<0.0001	0.0034	<0.0001
TNF-α				
r	0.4617	0.5199	0.1705	0.5771
P	0.0052	0.0016	0.3275	0.0003
IL-6				
r	0.4758	0.5687	0.3908	0.7982
P	0.0045	0.0006	0.0223	<0.0001
IL-8				
r	0.1098	0.1542	-0.2208	-0.05796
P	0.5302	0.3841	0.2025	0.7408
CRP				
r	0.5962	0.5409	0.5302	/
P	<0.0001	0.0004	0.0004	/

r 值为 Spearman 相关性系数

3 讨论

DLBCL 是发病率最高的非霍奇金淋巴瘤亚型,患者在临床特征、遗传和分子水平上表现出显著的异质性。IPI 虽有助于预测 DLBCL 患者的预后,但在临床实践中具有相同 IPI 积分的患者在生存率上表现出显著的变异性,表明有其他因素在患者生存与预后中扮演重要角色。Shi 等^[6]的研究发现,DLBCL 患者炎性因子 sIL-2r 和 IL-6 增高导致的肝功能损伤提示患者预后不良。Duletic-Nacinovic 等^[2]的研究发现白介素和 β2-MG 评估应与 IPI 联合使用,可更准确地预测患者的生存分层。上述研究表明,炎症反应在 DLBCL 的疾病发生发展和预后中发挥重要作用。

Charbonneau 等^[1]的研究评估了 30 种细胞因子与 DLBCL 的关系,发现在单个细胞因子模型中有 12 种细胞因子与 DLBCL 显著相关,其中 sIL-2r 与 DLBCL 的相关性最强,IL-6、IL-8、IL-10、IFN-r、IP-10、VEGF 等细胞因子也有相关性。除炎性因子外,CRP、血 β2-MG、铁蛋白、LDH 也在肿瘤的进程中发挥重要作用。CRP 是一种由肝脏合成的蛋白质,是较敏感的非特异性炎症反应标志。LDH 是一种糖酵解酶,在淋巴瘤患者中,LDH 增高多提示预后不良,可作为监测肿瘤负荷的常用指标。β2-MG 是一种小分子球蛋白,正常人 β2-MG 的合成与释放相当

恒定,淋巴瘤患者肿瘤细胞合成 $\beta 2$ -MG 显著增加。铁蛋白是铁的贮存形式,它是判断机体是否缺铁或铁负荷过多的有效指标。某些恶性肿瘤细胞可以合成和分泌铁蛋白,该指标可用于辅助评估恶性肿瘤。

为了进一步了解炎性反应在 DLBCL 患者中的临床意义,本研究选取 TNF- α 、sIL-2r、IL-6、IL-8 和 CRP 作为 5 种炎性指标,血 LDH、 $\beta 2$ -MG、铁蛋白作为 3 种肿瘤负荷指标,并结合患者的临床特征和 IPI 积分,评估炎症反应在 DLBCL 中的作用。本研究发现:(1) 初治未达 CR 患者 IPI 积分显著增高,炎性指标仅有 CRP 和 IL-8 显著增高,其他炎性因子 sIL-2r、IL-6、TNF- α 虽有增高趋势,但无统计学意义。说明炎性因子在预测患者是否达到 CR 方面的作用有限,不能仅通过炎症因子水平预测患者能否达到 CR。(2) 在合并 B 组症状患者中,sIL-2r、IL-6、TNF- α 和 CRP 均有显著增高,而肿瘤负荷指标血 $\beta 2$ -MG、LDH、铁蛋白也明显增高,此外患者 ECOG 积分、Ann-Arbor III-IV 期比例均明显增高,与 Dlouhy 等^[3]的研究结果一致。(3) 在高 IPI 分期患者中,炎性指标 sIL-2r、IL-6、CRP 和肿瘤负荷指标均明显增高。这一结果提示患者疾病越高危,体内的肿瘤负荷越重,机体炎症反应越激烈。(4) 炎症指标 CRP、炎性因子 sIL-2r、IL-6、TNF- α 与肿瘤负荷指标血 LDH 和 $\beta 2$ -MG 均存在明显相关性,提示体内肿瘤负荷越高,炎症反应越激烈,患者发热、盗汗、体质量减轻的症状越明显。CRP 与 3 种炎性因子 sIL-2r、IL-6、TNF- α 和 3 种肿瘤负荷指标均有显著相关性,肿瘤负荷下降时,CRP 则同步降低,而其检测方法快速简便低廉,可作为监测肿瘤负荷和炎症反应的有效指标。

本研究结果显示,合并 B 组症状和高 IPI 分期的 DLBCL 患者血清 sIL-2r 水平明显增高,与文献报道一致。IL-2r 由与膜结合的 α 、 β 、 γ 3 个亚基和可溶性的 IL-2r α 组成,在 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞上都有表达。Sakai 等^[7]发现在 DLBCL 和滤泡淋巴瘤中,肿瘤内巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶-9 能够裂解膜结合 IL-2r α ,从而引起血清可溶性 sIL-2r 水平增高^[7]。在 B 细胞淋巴瘤中,血清 sIL-2r 在 DLBCL^[8]、滤泡淋巴瘤^[9-11]、套细胞淋巴瘤^[12]、成人 T 细胞淋巴瘤^[13] 患者中均显著增高,并与预后不良相关。Yang 等^[14]研究发现,IL-2r 能够促进 IL-2 信

号传递,通过诱导 T 细胞向 Foxp³⁺ 的调节性 T 细胞表达,从而抑制了淋巴瘤内 T 细胞的活化和增殖。这也可能是炎性因子不能消灭肿瘤细胞,却成为引起患者发热、盗汗和消瘦的原因之一。在治疗合并 B 组症状患者的方案选择中,需要加强抗炎的治疗策略。

Dlouhy 等^[3]研究发现,新发 DLBCL 患者血清 sIL-2-R、IL-6 和 TNF- α 的水平增高与患者生存期缩短及早期死亡密切相关。本研究由于历时较短,随访时间不够长,暂时还未纳入患者治疗前后数据对比分析及生存率和总体存活时间的数据。此外,因纳入病例数量不多,研究结果存在偏倚可能,有些结果与已报道的研究不完全一致,今后需扩大病例数量及对比治疗前后患者相关数据,从而得出更加可信的结论。

【参考文献】

- [1] CHARBONNEAU B, MAURER M J, ANSELL S M, et al. Pretreatment circulating serum cytokines associated with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a clinic-based case-control study[J]. *Cytokine*, 2012, 60 (3): 882 - 889.
- [2] DULETIĆ-NACINOVIĆ A, STIFTER S, MARIJIĆ B, et al. Serum IL-6, IL-8, IL-10 and beta2-microglobulin in association with International Prognostic Index in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Tumori*, 2008, 94(4): 511 - 517.
- [3] DLOUHY I, FILELLA X, ROVIRA J, et al. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2-R), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF) are associated with adverse clinical features and predict poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2017, 59: 20 - 25.
- [4] 朱宏丽,汪月增,韩小萍.恶性淋巴瘤患者血清中 IL-2、sIL-2R、IL-6、IL-8 和 TNF α 的测定[J]. *中华血液学杂志*, 1998, 19(2): 85 - 88.
- [5] 魏征,施淼颀,邹善华,等.合并乙型肝炎病毒感染对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 TNF- α 、sIL-2r、IL-6 及 IL-10 水平的影响[J]. *中国临床医学*, 2017, 24 (3): 343 - 347.
- [6] SHI Q, SHEN R, WANG C F, et al. Pretreatment liver injury predicts poor prognosis of DLBCL patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 7960907.

- [7] SAKAI A, YOSHIDA N. The role of tumor-associated macrophages on serum soluble IL-2R levels in B-cell lymphomas[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2014,54(1): 49 – 57.
- [8] MORITO T, FUJIHARA M, ASAOKU H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2009,100(7): 1255 – 1260.
- [9] UMINO K, FUJIWARA S I, IKEDA T, et al. Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor level after patients with follicular lymphoma achieve a response to R-CHOP [J]. *Hematology*, 2017, 22 (9): 521 – 526.
- [10] KUSANO Y, YOKOYAMA M, TERUI Y, et al. High pretreatment level of soluble interleukin-2 receptor is a robust prognostic factor in patients with follicular lymphoma treated with R-CHOP-like therapy [J]. *Blood Cancer J*, 2017,7(9): e614.
- [11] MIR M A, MAURER M J, ZIESMER S C, et al. Elevated serum levels of IL-2R, IL-1RA, and CXCL9 are associated with a poor prognosis in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2015,125(6): 992 – 998.
- [12] SONBOL M B, MAURER M J, STENSON M J, et al. Elevated soluble IL-2R α , IL-8, and MIP-1 β levels are associated with inferior outcome and are independent of MIPI score in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2014,89(12): E223 – E227.
- [13] KOMIYA I, TOMOYOSE T, GEN O C, et al. Low level of serum HDL-cholesterol with increased sIL-2R predicts a poor clinical outcome for patients with malignant lymphoma and adult T-cell leukemia-lymphoma [J]. *Cytokine*, 2018,105: 57 – 62.
- [14] YANG Z Z, GROTE D M, ZIESMER S C, et al. Soluble IL-2R α facilitates IL-2-mediated immune responses and predicts reduced survival in follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2011,118(10): 2809 – 2820.

(上接第 308 页)

【参考文献】

- [1] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗 [J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36 (5): 4 – 6.
- [2] 高亮, 陈娥华, 王少娜, 等. FE 染色及 DNA 倍体分析技术在宫颈癌早期筛查中的应用 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33 (9): 2100 – 2103.
- [3] 武晓敏, 朱庆峰, 周丽红, 等. 宫颈高危型 HPV 感染患者与生殖器感染的关系及 HPV DNA 检测评价 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28 (23): 3643 – 3646.
- [4] SYRJÄNEN S, SHABALOVA I P, PETROVICHEV N, et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2002, 6 (2): 97 – 110.
- [5] 龚敏, 严静静. 细胞 DNA 定量分析系统联合薄层液基细胞学检测宫颈病变的意义 [J]. *江苏医药*, 2015, 41 (22): 2765 – 2766.
- [6] 阳艳, 段洁, 黄燕明, 等. DNA 倍体分析和液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的应用 [J]. *实用预防医学*, 2016, 23 (4): 444 – 446.
- [7] CHRYSOSTOMOU A C, STYLIANOU D C, CONSTANTINIDOU A, et al. Cervical cancer screening programs in Europe; the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing [J]. *Viruses*, 2018, 10 (12): E729.
- [8] 张韦, 韩萍, 肖远革, 等. HPV L1 壳蛋白、Survivin 蛋白及高危型 HPV 感染在不同程度宫颈病变中的相关性研究及临床价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33 (22): 5258 – 5261.
- [9] 许驰, 何玉, 李旭. 细胞学检测与 HPV 检测在宫颈疾病筛查中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38 (11): 1593 – 1597.
- [10] 潘蕾, 李娟, 刘媛, 等. 宫颈细胞学和高危型人乳头瘤病毒联合检测在宫颈腺癌中的辅助诊断价值 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38 (11): 1366 – 1369.
- [11] 杨宝华, 徐军, 苏燕, 等. 子宫内膜细胞 DNA 定量分析对子宫内膜癌的筛查价值 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38 (3): 60–65.
- [12] 李霞, 何跃东. 宫颈 DNA 倍体分析联合宫颈细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用价值 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2018, 14 (5): 602 – 607.