

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.044

# 自身免疫性疾病相关淋巴瘤研究进展

罗智明 综述, 娄世锋<sup>△</sup> 审校

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆 400010

关键词: 自身免疫性疾病; 淋巴瘤; 病理类型

中图分类号: R557+.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)10-1495-04

恶性淋巴瘤是血液系统最常见的恶性肿瘤, 占有恶性肿瘤的 3.39%, 淋巴瘤的危险因素目前尚无统一论, 但包括类风湿关节炎(RA)、原发性干燥综合征(pSS)、系统性红斑狼疮(SLE)等在内的自身免疫性疾病(AIDs)增加了恶性淋巴瘤的患病风险<sup>[1]</sup>。目前 AIDs 是如何诱发恶性淋巴瘤的机制尚不明确。随着 AIDs 治疗方案的成熟及生物类缓解病情抗风湿药物的应用, 淋巴瘤诊断及治疗方案的更新, AIDs 相关淋巴瘤面临新的局面。本文就现阶段 AIDs 并发淋巴瘤的流行病学、危险因素、生物学机制、治疗及预后等方面进行综述。

## 1 AIDs 相关淋巴瘤流行病学及病理类型

对于 AIDs 并发淋巴瘤的流行病学调查, 此前因淋巴瘤罕见, 多为回顾性单中心研究, 研究结果差异较大, 缺乏有说服力的结论。近年瑞典在一项长达 47 年, 包括 33 种自身免疫系统疾病在内的 878 161 例患者的随访中发现, 纳入研究的 21 种 AIDs 导致发生非霍奇金淋巴瘤(NHL)的风险明显增加, 没有发现明显降低风险的 AIDs, 患 AIDs 后 NHL 的总标准化发病比(SIR)为 1.6, 在 60 岁前诊断 AIDs 的 NHL 的 SIR(2.2)明显高于 60 岁后诊断患者的 SIR(1.5), 罹患 AIDs 后所有常见 NHL 组织学亚型的风险明显增加, 皮肤/外周 T 淋巴细胞和间变性大 T 淋巴细胞淋巴瘤的 SIR=2.2; 小 B 淋巴细胞淋巴瘤的 SIR=1.7; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的 SIR=1.6; 滤泡细胞和套细胞淋巴瘤的 SIR=1.3, 在 33 种 AIDs 研究中(除了强直性脊柱炎、1 型糖尿病、graves/甲状腺功能亢进症、多发性硬化症、小舞蹈病和恶性贫血)与发生 NHL 的高风险相关, 该组织同时研究了霍奇金淋巴瘤在这组患者的 SIR, 发现也有明显提高(SIR=2.0), 特别是自身免疫性溶血性贫血(SIR=19.9)、结节病(SIR=0.3)、SLE(SIR=8.4)、免疫血小板减少性紫癜(SIR=7.0)、结节性多动脉炎(SIR=6.6)、多发性肌炎/皮肌炎(SIR=6.3)、贝赫特斯(SIR=5.6)、pSS(SIR=5.0)、RA(SIR=3.2)、风湿性多肌痛(SIR=2.2)和银屑病(SIR=1.9), 且表现出了性别差

异(男性略高于女性), 并且与 NHL 的研究不同, 年龄较小确诊 AIDs 的患者发病率低于年龄较大者。由此可见, 不同 AIDs 可能在不同程度上增加了淋巴瘤的发病率。我国一项大型单中心回顾性研究分析了 4 880 例 NHL 病例, 得出在确诊 AIDs 后并发 NHL 的发病率为 1.9%, 其中最常见 AIDs 是 Sjögren 综合征(31%), 其次是自身免疫性细胞减少症(29%)、银屑病(17%)、RA(13%), 其中 B 细胞淋巴瘤占比为 74.3%, 最常见的 NHL 病理类型是 DLBCL(34.3%)<sup>[2]</sup>, 这一发病率明显高于我国 NHL 的标准化发病率 4.29/100 000<sup>[3]</sup>。

## 2 相关机制及危险因素

目前就 AIDs 如何增加淋巴瘤风险的机制尚不十分明确, 但在众多危险因素中, AIDs 及其炎症的严重程度最明显。在 AIDs 病理生理过程中, 慢性炎症及抗原的刺激可能导致 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞的增殖, 甚至克隆性增殖, 增加遗传事件的累积, 从而增加淋巴瘤发生的风险。在抗原与淋巴瘤的发生相关研究中发现, 淋巴瘤的发生受功能驱动和动态的影响, 而不是一个简单的随机过程, 提示慢性抗原刺激有可能导致恶性转化, 局部炎症和抗原驱动可以促进淋巴瘤的发展, 在原发性 pSS、乳糜泻及桥本甲状腺炎中表现尤为明显。B 淋巴细胞激活型 AIDs 使边缘区淋巴瘤的风险增加了 5.46 倍, 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)和 DLBCL 的风险分别增加了 2.61% 和 2.45%, 对特异性 B 淋巴细胞激活的 AIDs 的分析显示, 与 pSS 相关的边缘区淋巴瘤的风险明显增加, 而与 LPL/WM 和其他亚型的淋巴瘤相关性较弱。T 淋巴细胞激活的自身免疫性疾病增加了外周 T 淋巴细胞淋巴瘤(PTCL)和蕈样霉菌病/sezary 综合征的风险, 尤其是与腹腔疾病相关的 PTCL。SLE 增加了淋巴瘤的发病风险, 免疫系统的失衡与慢性炎症被认为促进了恶性肿瘤的发生, 诊断 SLE 后发生血液系统肿瘤比例最高的是 DLBCL, 并且表出更晚的临床分期与更快的疾病进展。

### 2.1 淋巴细胞的作用

在淋巴瘤的发展过程中淋巴

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 13508331213@163.com。

本文引用格式: 罗智明, 娄世锋. 自身免疫性疾病相关淋巴瘤研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10): 1495-1498.

细胞的活化、遗传学及信号通路的改变至关重要。DLBCL等侵袭性淋巴瘤的发生与B淋巴细胞受体信号通路和核转录因子的激活有关。另外在小鼠模型中观察到B淋巴细胞的扩增与CARD11/BCL10/MALT1信号的激活也存在联系。B淋巴细胞在AIDs中的作用已得到证实,并且这一认知已用于抗CD20<sup>+</sup>单抗(利妥昔单抗)治疗多种AIDs中,并且被证明安全有效<sup>[4]</sup>。生发中心来源的B淋巴细胞与AIDs关系密切,自身免疫刺激可以严重干扰生发中心中成熟B淋巴细胞的快速分裂、体细胞超突变、类转换重组和免疫选择,并造成有助于转化的损伤<sup>[5]</sup>。

T淋巴细胞抗原受体(TCR)信号转导、T淋巴细胞共刺激效应、细胞因子信号转导共同参与了T淋巴细胞来源淋巴瘤的发生。肠病相关淋巴瘤(EATL)是一种罕见的NHL,常与肠道疾病相关,有研究分析了EATL合并自身免疫性肠病T淋巴细胞基因的基因表现、重排及染色体改变,发现EATL来源于一个独立的T淋巴细胞克隆,该克隆在自身免疫性肠病相关浸润肠道中的寡克隆T淋巴细胞中存在数年,并且建议长期接受免疫抑制治疗的自身免疫性肠病患者应监测新出现的T淋巴细胞克隆<sup>[6]</sup>。有报道显示,在成人自身免疫性肠病中观察到接受免疫抑制及抗风湿治疗后出现肠道上皮内淋巴细胞增多、免疫表型畸形、TCR单克隆重排、最终诊断为肠道T淋巴细胞淋巴瘤等演变过程<sup>[7]</sup>。T淋巴细胞同时参与pSS局部和全身的病理生理过程,外分泌腺以CD4<sup>+</sup>淋巴细胞浸润为主,部分细胞形成异位淋巴组织,部分产生细胞毒性作用,循环T淋巴细胞表现出超活化、细胞因子失衡和稳态改变,认为CD4<sup>+</sup>淋巴细胞减少是pSS发展成淋巴瘤的危险因素,在局部和其他部位均发现了寡克隆扩增的证据。

**2.2 程序性死亡受体-1(PD-1)及其受体** PD-1在T/B淋巴细胞上的表达参与自身免疫耐受,PD-1与其配体PD-L1结合可控制自身免疫反应,参与维持自身免疫稳态,PD-1的表达下调可能会导致AIDs发生,而肿瘤细胞过表达PD-L1会导致T淋巴细胞的无反应或凋亡,导致肿瘤免疫逃逸。在动物模型中敲除PD-1相关基因则出现AIDs样表现。使用PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性肿瘤过程有诱发AIDs或AIDs进展的风险。PD-1与其配体PD-L1在淋巴细胞及组织细胞间的表达水平在健康个体中的微妙平衡似乎影响了自身免疫稳定与肿瘤免疫监视,当此平衡被破坏时,可能会导致AIDs的发生或肿瘤免疫逃逸。

**2.3 AIDs的治疗与淋巴瘤** AIDs病情及炎症程度是并发恶性淋巴瘤的最重要危险因素。随着AIDs治疗方案的完善及生物类改善病情抗风湿药物的应用,AIDs对于恶性淋巴瘤的风险程度需要重新评估。为

求证近年加强对RA病情和炎症的积极控制与肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)等应用后是否降低淋巴瘤危险比(HR),对近年确诊的12 656例患者进行分析,发现在第1年HR与类风湿的病情和炎症程度呈正相关,但在后期并非淋巴瘤风险的预测因子,并且早期使用糖皮质激素降低了HR,RA诊断后第1年使用氨甲蝶呤和TNFi并未影响HR<sup>[8]</sup>。氨甲蝶呤是一种广泛应用于改善AIDs病情的抗风湿药物,尽管其可能导致的医源性氨甲蝶呤相关淋巴增生性疾病在部分患者停用氨甲蝶呤后表现出自发性消退,但其潜在的致恶性血液系统肿瘤的风险值得重视。TNFi是近年投入临床使用最为广泛的生物类改善病情的抗风湿药物之一,但其是否增加恶性淋巴瘤的风险存在许多分歧。1项前瞻性的队列研究观察了11 931例使用TNFi及3 367例未使用生物制剂的RA患者,得出了TNFi的使用未增加淋巴瘤风险的结论<sup>[9]</sup>,并且没有证据表明TNFi治疗的患者淋巴瘤亚型分布改变<sup>[10]</sup>。就TNFi致NHL相关风险美国食品药品监督管理局曾有黑匣子警告,也有研究支持这一警告,风险主要集中在长期使用方面<sup>[11]</sup>。使用流式细胞术分析529例RA患者外周血标本发现,使用TNFi存在大颗粒T淋巴细胞(T-LGL)的单克隆扩增风险,并且与暴露时间相关,部分患者表现为停用TNFi后单克隆T-LGL消退。TNFi导致大颗粒淋巴细胞单克隆增殖的机制可能是抑制了活化诱导细胞死亡过程<sup>[12]</sup>,KELSEN等<sup>[13]</sup>在对克罗恩病使用bDMARs治疗的研究中发现,使用免疫调节剂的患者具有较高的 $\gamma\delta$ T淋巴细胞水平,英夫利昔单抗的使用加剧了 $\gamma\delta$ T淋巴细胞的单克隆扩增,并且在体外试验中证实了TNFi诱导了 $\gamma\delta$ T淋巴细胞的扩增。早期抑制炎症和缓解病情降低了淋巴瘤的风险,后期增加单克隆细胞是TNFi并未改变淋巴瘤总体发病率的可能猜想。

**2.4 细胞因子在AIDs相关淋巴瘤中的作用** B淋巴细胞激活因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)是2型膜蛋白家族的成员,BAFF或APRIL与受体结合支持B淋巴细胞的分化和增殖、免疫球蛋白的产生和B淋巴细胞效应分子表达的上调,BAFF和APRIL的过表达可能参与了AIDs的发病机制,过表达BAFF可增加外周血B220阳性B淋巴细胞数量,使其增殖率增长,Bcl2水平升高,存活时间延长,活性增强<sup>[14]</sup>。高TNFSF13B的BAFF和FLT3-配体水平及TNFAIP3基因损伤是淋巴瘤发生的新的预测因子,BAFF的分泌参与了pSS发展为NHL的过程。APRIL是B淋巴细胞增殖和发育的重要细胞因子,APRIL的表达与DLBCL密切相关,并且在其他淋巴瘤亚型中很少检测到APRIL表达,与没有合并炎症性疾病的DLBCL患者或低至中度炎症性疾病活动度的

RA 患者比较, SLE 患者和部分 RA 患者的淋巴瘤组织中 APRIL 的表达水平较高, 并且这一表达在 SLE 相关淋巴瘤中高于 RA 相关淋巴瘤。

白细胞介素-6(IL-6)通过激活 B 淋巴细胞来产生抗体, 是一种促炎性因子, 同时也是 B 淋巴细胞及浆细胞来源恶性肿瘤的生长因子, IL-6 信号通路是 DL-BCL 的驱动程序, 是与淋巴瘤患者淋巴细胞减少和 B 症状的最重要的细胞因子, 高水平 IL-6 是较差预后的因素, 并且可能被纳入国际预后指数。IL-6 在 SLE、自身免疫性视网膜病变、RA、重症肌无力、抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎、自身免疫性脑炎、原发性 pSS 等多种 AIDs 中水平升高, 并且不同程度地参与了疾病的发生<sup>[15-19]</sup>, IL-6 抑制剂在 AIDs 治疗中效果良好从侧面印证了这一结论。BAFF/APRIL、IL-6 在恶性淋巴瘤和 AIDs 中至关重要的角色提示二者与细胞因子水平关系密切。

### 3 AIDs 相关淋巴瘤的治疗及预后

目前 AIDs 相关的淋巴瘤主要仍采取类似的一线治疗方案, 如化疗方案(CHOP、CVP 等)联合或不联合利妥昔单抗及放疗<sup>[20]</sup>。AIDs 相关淋巴瘤的预后则存在许多分歧。KLEINSTERN 等<sup>[21]</sup>进行的 1 项 AIDs 与 NHL 相关性及其预后影响的研究在调整了 Ki67%染色、国际预后指数、利妥昔单抗治疗和组织学亚组等预后因素后分析发现, 所有伴有 AIDs 的 B 细胞 NHL(B-NHL)患者的复发时间明显短于非 AIDs 患者, B 淋巴细胞介导的 AIDs 与较短的无复发生存期[HR = 8.34(95%CI: 3.01~23.10)]和总生存期[HR = 3.83(95%CI: 1.20~12.30)]相关, 认为 AIDs 是 B-NHL 的不良预后因素, 与复发时间缩短有关。1 项前瞻性队列研究对 8 种 AIDs 合并淋巴瘤进行分析得出, AIDs 对淋巴瘤的无瘤生存率(EFS)和总体生存率无影响, 但主要是 B 淋巴细胞介导的 RA 自身免疫状况与边缘区淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤的 EFS 呈正相关, 而在 T 淋巴细胞介导的 AIDs 中未发现该现象<sup>[20]</sup>。

多中心、大规模的流行病学调查提示, AIDs 存在增加恶性淋巴瘤发生的风险, 且表现出了病理类型、年龄、性别、地区与种族的差异, 这一结论与 AIDs 和恶性淋巴瘤的高度异质性相符。目前, 对于 AIDs 增加恶性淋巴瘤患病风险的机制尚不明确, 但慢性炎症对于淋巴细胞的激活、组织细胞及淋巴细胞的抗原改变、对 AIDs 的治疗及细胞因子水平的改变均有可能参与这一过程, 并且有可能是多因素的共同作用导致了这一结果。对于 AIDs 诊断后并发恶性淋巴瘤的患者, 在恶性淋巴瘤的治疗决策制订前需额外考虑 AIDs 对预后的影响, 针对性地进行危险分层, 以选择更为适宜的治疗方案, 抗肿瘤药物潜在的加重 AIDs

可能也需在考虑范畴内。目前, 尚无有效的检测手段准确地预测个体 AIDs 患者罹患恶性淋巴瘤的风险, 早期识别高风险个体并予以必要的干预是急需解决的问题。

### 参考文献

- [1] SHIH Y H, YANG Y, CHANG K H, et al. Clinical features and outcome of lymphoma patients with pre-existing autoimmune diseases[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1):93-101.
- [2] HU S, ZHOU D, WU Y, et al. Autoimmune disease-associated non-hodgkin's lymphoma-a large retrospective study from China[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(2):445-455.
- [3] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Burden of lymphoma in China, 2006-2016: an analysis of the global burden of disease study 2016[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):115.
- [4] VIKSE J, JONSDOTTIR K, KVALØY J T, et al. Tolerability and safety of long-term rituximab treatment in systemic inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(6):1083-1090.
- [5] HEMMINKI K, LIU X, JI J, et al. Origin of B-cell neoplasms in autoimmune disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0158360.
- [6] MALAMUT G, VERKARRE V, CALLENS C, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):726-729.
- [7] CICCOCIO PPO R, CROCI G A, BIAGI F, et al. Intestinal T-cell lymphoma with enteropathy-associated T-cell lymphoma-like features arising in the setting of adult autoimmune enteropathy[J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(2):481-488.
- [8] HELLGREN K, BAECKLUND E, BACKLIN C, et al. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(4):700-708.
- [9] MERCER L K, GALLOWAY J B, LUNT M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the british society for rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3):497-503.
- [10] MERCER L K, REGIERER A C, MARIETTE X, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a european registries collaborative project [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(12):2025-2030.
- [11] CALIP G S, PATEL P R, ADIMADHYAM S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatoid

- logic conditions[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(5): 1062-1071.
- [12] SCHWANECK E C, RENNER R, JUNKER L, et al. Prevalence and characteristics of persistent clonal T cell large granular lymphocyte expansions in rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis of 529 patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12): 1914-1922.
- [13] KELSEN J, DIGE A, SCHWINDT H, et al. Infliximab induces clonal expansion of  $\gamma\delta$ -T cells in Crohn's disease: a predictor of lymphoma risk? [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17890.
- [14] SHABGAH A G, SHARIATI-SARABI Z, TAVAKKOL-AFSHARI J, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17050-17063.
- [15] ARKATKAR T, DU S W, JACOBS H M, et al. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3207-3217.
- [16] BERTI A, CAVALLI G, CAMPOCHIARO C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: rationale for successful treatment with tocilizumab[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(1): 48-54.
- [17] FOMINYKH V, BRYLEV L, GASKIN V, et al. Neuronal damage and neuroinflammation markers in patients with autoimmune encephalitis and multiple sclerosis[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1473-1485.
- [18] NIU Q, HUANG Z C, WU X J, et al. Enhanced IL-6/phosphorylated STAT3 signaling is related to the imbalance of circulating T follicular helper/T follicular regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 200-209.
- [19] OLSSON P, SKOGSTRAND K, NILSSON A, et al. Smoking, disease characteristics and serum cytokine levels in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(8): 1503-1510.
- [20] KOFF J L, RAI A, FLOWERS C R. Characterizing autoimmune disease-associated diffuse large b-cell lymphoma in a SEER-medicare cohort[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(2): 115-121.
- [21] KLEINSTERN G, AVERBUCH M, ABU SEIR R, et al. Presence of autoimmune disease affects not only risk but also survival in patients with B-cell non-hodgkin lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(2): 457-462.

(收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-01-22)

(上接第 1494 页)

- [3] 邵泽国, 陈晨, 陈炜. 基于优化决策树的脑卒中日常生活习惯风险因素分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(15): 7-11.
- [4] 刘玮萍, 陆皓, 汉瑞娟. 跨理论模型指导的健康教育对高原基层官兵防晒行为的影响研究[J]. *中华护理杂志*, 2017, 52(8): 986-991.
- [5] 蒋园园, 傅荣. 基于跨理论模型的认知干预在 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者中的效果研究[J]. *护理管理杂志*, 2016, 16(11): 807-810.
- [6] 邢岩. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中国临床医生*, 2011, 2(3): 50-59.
- [7] 李阿敏, 赵云飞, 周立恒, 等. 基于行为分阶段转变理论低盐饮食干预对维持性血液透析患者口渴及低盐饮食依从性的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(4): 359-361.
- [8] GESI C, CARMASSI C, SANCASSIANI F, et al. Post-traumatic stress disorder in patients with ovarian cancer [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2017, 29(5): 403-408.
- [9] 冯涛. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者 NIHSS 评分、ADL 评分和血清 NSE、GST 的影响[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 498-501.
- [10] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 694-696.
- [11] 潘敏. *康复护理学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 18-19.
- [12] 顾琳, 高怡, 查丽偲, 等. 重复经颅磁刺激与功能性电刺激对脑梗死后上肢运动功能的影响比较[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(3): 77-80.
- [13] 汪向东, 王希林, 马弘, 等. *心理卫生评定量表手册*[M]. 北京: 中国心理卫生杂志, 1999: 88-100.
- [14] ZALETEL L Z, POPIT M, ZALETEL M. Is carotid stiffness a possible surrogate for stroke in long-term survivors of childhood cancer after neck radiotherapy[J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(2): 136-142.
- [15] SURI R, RODRIGUEZ-PORCEL F, DONOHUE K, et al. Post-stroke movement disorders: the clinical, neuroanatomic, and demographic portrait of 284 published cases [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2388-2397.
- [16] 颜萍平, 汤观秀, 高飞, 等. 基于跨理论模型的动机性访谈对老年 2 型糖尿病患者血糖及自我管理行为的影响[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(15): 1763-1767.
- [17] AMIRI P, KAZEMIAN E, MANSOURI-TEHRANI M M, et al. Does motivational interviewing improve the weight management process in adolescents protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2018, 7(1): 178-193.

(收稿日期: 2020-11-16 修回日期: 2021-01-02)