

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.016

不同情况淋巴瘤患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 及 IL-10 水平变化及临床意义

曾文兴, 万 颖, 敖继红[△]

江西省宜春市人民医院检验科, 江西宜春 336000

摘 要:目的 探讨不同情况淋巴瘤患者血清乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、白细胞介素(IL)-2R、IL-10 水平变化及临床意义。**方法** 选取 2018—2021 年于该院确诊的 50 例淋巴瘤患者作为淋巴瘤组, 收集其血清标本及年龄、性别、淋巴瘤组织、组织免疫学类型、临床分期、骨髓浸润、EB 病毒(EBV)感染等资料。同期收集 20 例体检健康者(对照组)血清标本及资料, 比较淋巴瘤组与对照组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平; 分析各指标在淋巴瘤组织、组织免疫学类型、临床分期、骨髓浸润、EBV 感染及有效治疗后水平变化情况。**结果** 淋巴瘤组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平高于对照组($P < 0.05$); EBV+ 患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平高于 EBV- 患者($P < 0.05$); 随着病情进展, 临床分期Ⅲ~Ⅳ期和有骨髓浸润患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期及无骨髓浸润患者($P < 0.05$); 治疗后淋巴瘤患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平较治疗前降低。**结论** 监测血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平变化对淋巴瘤患者的辅助诊断、EBV 感染、临床分期、疗效及预后评估具有重要的临床价值。

关键词:淋巴瘤; 乳酸脱氢酶; β_2 微球蛋白; 白细胞介素-2R; 白细胞介素-10

中图法分类号: R733.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)24-3377-05

Changes in serum LDH, β_2 -MG, IL-2R and IL-10 levels in patients with different conditions of lymphoma and their clinical significance

ZENG Wenxing, WAN Ying, AO Jihong[△]

Department of Clinical Laboratory, Yichun People's Hospital,
Yichun, Jiangxi 336000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum lactate dehydrogenase (LDH), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), interleukin (IL)-2R, IL-10 levels and clinical significance in patients with different conditions of lymphoma. **Methods** A total of 50 patients with lymphoma diagnosed at the hospital from 2018—2021 were selected as the lymphoma group, their serum specimens and data about age, sex, lymphoma tissue, tissue immunological type, clinical stage, bone marrow infiltration and Epstein-barr virus (EBV) infection were collected. Serum specimens and data were collected from 20 physically healthy individuals (control group) during the same period, serum LDH, β_2 -MG, IL-2R and IL-10 levels were compared between the lymphoma group and the control group. The changes in the level of each index in lymphoma tissue, tissue immunological type, clinical stage, bone marrow infiltration, EBV infection and after effective treatment were analyzed. **Results** Serum LDH, β_2 -MG, IL-2R and IL-10 levels in the lymphoma group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum LDH, β_2 -MG and IL-2R levels in EBV+ patients were higher than those in EBV- patients ($P < 0.05$). As the disease progressed, serum LDH, β_2 -MG and IL-2R levels in patients with clinical stage Ⅲ—Ⅳ and bone marrow infiltration were higher than those in patients with clinical stage Ⅰ—Ⅱ and no bone marrow infiltration ($P < 0.05$). Serum LDH, β_2 -MG, IL-2R and IL-10 levels decreased in lymphoma patients after treatment compared with those before treatment. **Conclusion** Monitoring changes in serum LDH, β_2 -MG, IL-2R and IL-10 levels is of great clinical value for the adjuvant diagnosis, EBV infection, clinical staging, efficacy and prognostic assessment of patients with lymphoma.

Key words: lymphoma; lactate dehydrogenase; β_2 -microglobulin; interleukin-2R; interleukin-10

淋巴瘤原发于淋巴结或其他淋巴组织, 发病率呈上升趋势, 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤^[1]。淋巴瘤分为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)、T 细胞非霍

奇金淋巴瘤(T-NHL)和霍奇金淋巴瘤(HL)。有研究表明, EB 病毒(EBV)的潜伏膜蛋白、核抗原 1、编码的小 RNA 蛋白被激活时, 与淋巴瘤的发生、发展存在密

切关系,并影响淋巴瘤的转归^[2]。随着研究的深入,近年来发现越来越多的血清标志物与肿瘤发病密切相关,而某些灵敏度及特异度较高的血清标志物对临床诊断、疗效及预后的评估至关重要。其中 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)与乳酸脱氢酶(LDH)在淋巴瘤诊断中的意义越来越受到重视^[3];而国外研究表明,细胞因子具有细胞信号转导、促炎症和免疫调节功能,其中白细胞介素(IL)-2R 表达异常与淋巴瘤的发生、发展相关^[4]。因此,淋巴瘤作为人体免疫系统的恶性肿瘤,血清标志物 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平与 EBV 感染相关淋巴瘤及其组织免疫学类型发生、发展等的关系值得研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018—2021 年于本院确诊的 50 例淋巴瘤患者作为淋巴瘤组,其中男 32 例,女 18 例;年龄 23~76 岁;HL 患者 3 例作为 HL 组,B-NHL 患者 34 例作为 B-NHL 组,T-NHL 患者 13 例作为 T-NHL 组;临床分期 I~II 期 15 例,III~IV 期 35 例;存在 EBV 感染者 35 例作为 EBV+组,不存在 EBV 感染者 15 例作为 EBV-组;有骨髓浸润 34 例,无骨髓浸润 16 例。选取同期体检健康者 20 例作为对照组,其中男 12 例,女 8 例;年龄 32~70 岁。淋巴瘤组和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。淋巴瘤纳入标准:(1)经病理组织或细胞学确诊;(2)患者年龄 ≥ 18 岁。排除其他恶性肿瘤,溶血,心、肝、肾功能严重损伤,肝硬化,免疫性疾病等。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 LDH 和 β_2 -MG 检测试剂购自宁波美康生物科技有限公司;IL-2R 和 IL-10 检测试剂购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司;ADVIA2400

全自动生化分析仪购自美国西门子公司;流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.3 检测方法 采集受试者空腹静脉血 3 mL,室温静置 20 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。LDH 采用速率法检测, β_2 -MG 采用胶乳增强免疫透射比浊法检测,IL-2R 和 IL-10 采用免疫荧光法检测。

1.4 治疗方案 NHL 患者接受 CHOP 方案(静脉推注环磷酰胺 750 mg/m²,第 1 天;静脉推注长春新碱 1.4 mg/m²,第 1 天;静脉滴注阿霉素 50 mg/m²,第 1 天;口服醋酸泼尼松 100 mg/m²,第 1~5 天,21 d 为 1 个周期,疗程间隔 3 周),HL 患者接受 ABVD 方案(静脉推注阿霉素 25 mg/m²,第 1 及第 15 天;静脉推注博莱霉素 10 mg/m²、长春碱 6 mg/m²、达卡巴嗪 375 mg/m²,疗程间隔 2 周),并结合放疗治疗;2 个周期后观察患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 和 IL-10 水平变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴瘤组与对照组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平比较 与对照组比较,淋巴瘤组血清中 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 及 IL-10 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同 EBV 状态淋巴瘤患者中的比较 与 EBV-组比较,EBV+组血清 LDH、IL-2R、 β_2 -MG 水平升高($P<0.05$),但 IL-10 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 淋巴瘤组与对照组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH(IU/L)	β_2 -MG(ng/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-10(pg/mL)
对照组	20	175.00 $\pm$ 18.26	1 787.50 $\pm$ 766.13	579.00 $\pm$ 70.89	1.61 $\pm$ 0.58
淋巴瘤组	50	425.64 $\pm$ 175.66	3 356.04 $\pm$ 836.04	3 038.39 $\pm$ 1101.37	75.62 $\pm$ 10.36

表 2 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同 EBV 状态淋巴瘤患者中的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH(IU/L)	β_2 -MG(ng/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-10(pg/mL)
EBV+组	35	462.80 $\pm$ 140.79	3 823.25 $\pm$ 674.39	3 692.92 $\pm$ 981.39	81.85 $\pm$ 14.39
EBV-组	15	252.42 $\pm$ 88.23	2 586.35 $\pm$ 578.09	2 068.45 $\pm$ 617.11	74.25 $\pm$ 4.71

2.3 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同组织免疫学类型淋巴瘤患者中的比较 与对照组比较,T-NHL、B-NHL、HL 组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 及 IL-10 水平升高($P<0.05$);但 T-NHL、B-NHL、HL 组血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同临床分期淋巴瘤患者中的比较 与临床分期 I~II 期患者比较,III~IV 期患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平升高($P<0.05$),但 IL-10 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同骨

髓浸润情况淋巴瘤患者中的比较 与无骨髓浸润患者比较,有骨髓浸润患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平明显升高($P<0.05$),但 IL-10 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 3 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同组织免疫学类型淋巴瘤患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH(IU/L)	β_2 -MG(ng/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-10(pg/mL)
对照组	20	175.00±18.26	1 787.50±766.13	579.00±70.89	1.61±0.58
T-NHL 组	13	317.33±56.71	2 927.67±497.88	2 964.33±851.45	75.51±12.12
B-NHL 组	34	379.60±107.83	3 385.23±879.69	2 562.31±1160.5	78.31±12.93
HL 组	3	337.34±64.31	3 571.31±841.26	2 969.31±858.65	65.39±9.48

表 4 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同临床分期淋巴瘤患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	LDH(IU/L)	β_2 -MG(ng/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-10(pg/mL)
I~Ⅱ期	15	230.62±74.97	2 685.75±609.94	2 199.16±653.65	69.02±9.03
Ⅲ~Ⅳ期	35	454.95±103.1	3 668.11±773.69	3 721.16±955.06	81.50±12.95

表 5 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在不同骨髓浸润情况淋巴瘤患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	LDH(IU/L)	β_2 -MG(ng/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-10(pg/mL)
无骨髓浸润	16	240.89±76.53	2 685.75±609.94	2 317.62±705.58	69.02±8.98
有骨髓浸润	34	461.89±115.48	3 725.58±756.85	3 763.45±989.81	81.68±13.27

表 6 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在淋巴瘤患者治疗前、后的变化

组别	<i>n</i>	LDH(IU/L)		β_2 -MG(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
淋巴瘤组	50	390.85±108.91	199.12±71.19 ^a	3 365.84±851.47	1 821.37±395.42 ^a
EBV+组	35	462.80±140.79	206.00±38.16 ^a	3 823.25±674.39	2 356.32±893.69 ^a
EBV-组	15	252.42±88.23	160.23±26.22 ^a	2 586.35±578.09	1 810.00±456.53 ^a

组别	<i>n</i>	IL-2R(U/mL)		IL-10(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
淋巴瘤组	50	3 112.56±1127.09	825.5±130.21 ^a	77.33±13.08	25.37±11.76 ^a
EBV+组	35	3 692.92±981.39	1 677.56±526.36 ^a	81.85±14.39	34.12±14.56 ^a
EBV-组	15	2 068.45±617.11	607.25±113.36 ^a	74.25±4.71	16.75±9.63 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

淋巴瘤是严重危害人体健康的恶性肿瘤之一,常以浅表淋巴结无痛性进行性肿大或伴发热、消瘦及肝脾肿大为表现。研究发现 EBV 基因组的相对高拷贝性、EBV 的持续潜伏感染等均是致瘤的重要因素,与 HL、伯基特淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤(非特指型)及血管免疫母 T 细胞淋巴瘤等的发生、发展密切相关^[5]。原因^[6]:(1)曾经患传染性单核细胞增多症的人群 HL 发病风险是健康人群的 4 倍;(2)EBV 包膜抗原抗体效价上升;(3)淋巴瘤细胞中证实存在单克隆性的 EBV 附加体。(4)大多数淋巴瘤细胞中存在克隆游离

2.6 血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平在淋巴瘤患者治疗前、后的比较 与治疗前比较,治疗后血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R、IL-10 水平降低($P<0.05$),见表 6。

的 EBV。目前淋巴瘤 EBV 感染患者实验室检查仅表现为血清 C-反应蛋白升高及白细胞、血小板、血红蛋白降低等,结果缺乏特异性^[7]。随着研究的深入,某些灵敏度及特异度较高的指标对疾病的诊断、疗效及预后的评估至关重要。

LDH 是一种糖酵解酶,在无氧酵解和糖异生中发挥重要作用。有研究认为恶性肿瘤患者 LDH 水平升高的原因为肿瘤细胞的糖酵解速度高于健康人群,且糖酵解会导致多种酶活性改变,而作为糖酵解重要酶类的 LDH 活性也随之升高,由于恶性肿瘤细胞的代谢加快及细胞膜通透性改变等,导致癌组织酶释放至血液,从而破坏了血液循环中酶的正常动态平衡,

使患者血清 LDH 水平升高^[8]。在本研究中,淋巴瘤组血清 LDH 水平高于对照组($P < 0.05$),EBV+患者血清 LDH 水平高于 EBV-患者($P < 0.05$),临床分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 LDH 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$),有骨髓浸润患者血清 LDH 水平高于无骨髓浸润患者($P < 0.05$),治疗后淋巴瘤患者 LDH 水平较治疗前降低($P < 0.05$),但在不同组织免疫学类型淋巴瘤患者中 LDH 水平无明显差异($P > 0.05$)。分析原因可能与淋巴瘤细胞酵解酶系统活跃有关,特别是 EBV 影响酶代谢系统,使 LDH 酶活性升高,但其具体机制尚不十分明确;随着病情进展,淋巴瘤细胞大量增殖浸润,影响其他正常组织的代谢及造成组织细胞溶解破坏,广泛病变者 LDH 水平高于局限病变者,说明病情加重;当有效治疗后,大量淋巴瘤细胞被杀伤,酶活性减低,说明病情稳定。因此本研究提示淋巴瘤患者血清 LDH 水平与淋巴瘤负荷、分期、骨髓浸润及 EBV 感染有关,也是判断疗效及预后的一项重要指标,但不能反映淋巴瘤组织免疫学类型。有研究表明 LDH 水平提示恶性程度,恶性程度越高,血清 LDH 水平越高;LDH 水平与肿瘤分期有关,分期越晚,血清 LDH 水平越高;LDH 水平与结外转移相关,侵犯肝、脾及骨髓患者血清 LDH 水平升高;LDH 水平与 NHL 肿瘤负荷有关^[9]。

β_2 -MG 主要由淋巴细胞产生,是细胞膜上完整组织相容性抗原的一部分,能够透过肾小球滤过膜,被近曲小管重吸收。近年研究报道显示,肿瘤细胞和淋巴细胞均可产生大量的 β_2 -MG,且植物血凝素能够加速这一合成过程^[10]。在本研究中,淋巴瘤组血清 β_2 -MG 水平高于对照组($P < 0.05$),临床分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 β_2 -MG 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$),有骨髓浸润患者血清 β_2 -MG 水平高于无骨髓浸润患者($P < 0.05$),治疗后淋巴瘤组 β_2 -MG 水平较治疗前降低($P < 0.05$),EBV+患者 β_2 -MG 水平高于 EBV-患者($P < 0.05$),在不同组织免疫学类型淋巴瘤患者中 β_2 -MG 水平无明显变化($P > 0.05$)。分析原因为 β_2 -MG 是有核细胞膜可溶性成分,且淋巴瘤细胞本身可以合成及分泌大量 β_2 -MG,但其具体机制尚不十分明确,可能与细胞周转增加有关;并与 EBV 感染相关;随着病情进展,淋巴瘤细胞大量增殖浸润,造成组织细胞溶解破坏,广泛病变者 β_2 -MG 水平高于局限病变者,说明病情加重;当有效治疗后,大量淋巴细胞被杀伤, β_2 -MG 合成及分泌减少,说明病情稳定。因此本研究提示血清 β_2 -MG 水平与淋巴瘤负荷、分期、骨髓浸润及 EBV 感染有关,也是判断疗效及预后的一项重要指标,但不能反映淋巴瘤组织免疫学类型。有研究表明淋巴瘤、淋巴增殖性疾病等的 β_2 -MG 水平升高,提示病情恶化,治疗后 β_2 -MG 水平降低往往提示病情趋向稳定,其结外浸润的倾向更大,提示血清 β_2 -MG 水平测定不仅是恶性肿瘤诊断的重要指标之一,

其动态监测还是疗效观察和判断预后的重要指标之一^[3]。

细胞因子包括 IL、干扰素、肿瘤坏死因子及各种造血相关细胞因子,由肿瘤细胞和周围的免疫细胞产生,在调节免疫的关键途径中起重要作用,在多种血液恶性肿瘤包括淋巴瘤中细胞因子的表达失调,并且使机体处于持续的炎症环境,影响肿瘤和基质细胞的存活和增殖。有研究表明一些细胞因子水平的升高可作为侵袭性淋巴瘤的标志物^[11]。

IL-2R 是一种免疫抑制物,研究表明与免疫功能紊乱有关的疾病如恶性肿瘤,IL-2R 可在其细胞中持续存在或表达紊乱,可能在恶性肿瘤环境中扮演重要角色^[12]。在本研究中,淋巴瘤组血清 IL-2R 水平高于对照组($P < 0.05$),EBV+患者血清 IL-2R 水平高于 EBV-患者($P < 0.05$),临床分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 IL-2R 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$),有骨髓浸润患者血清 IL-2R 水平高于无骨髓浸润患者($P < 0.05$),治疗后淋巴瘤患者 IL-2R 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),在不同组织免疫学类型淋巴瘤患者中 IL-2R 水平无明显变化($P > 0.05$)。分析原因为 IL-2R 作为膜受体的一部分,在淋巴瘤细胞中持续存在或表达紊乱,特别是 EBV 感染的淋巴瘤细胞可使 IL-2R 水平升高,且延长 IL-2R 的半衰期,但其具体机制尚不十分明确,可能与人类嗜 T 淋巴细胞瘤 1 的 PX 基因产物相关;随着病情进展,淋巴瘤细胞大量增殖浸润,其膜受体 IL-2R 水平与淋巴瘤细胞呈正相关,说明病情恶化;当有效治疗后,大量淋巴细胞被杀伤,IL-2R 水平降低,说明病情稳定。因此本研究提示血清 IL-2R 水平可以反映淋巴瘤负荷、分期、骨髓浸润,也是判断疗效及预后的一项重要指标。

IL-10 通过抑制促炎细胞因子分泌而具有较强的免疫抑制作用,还可通过诱导 B 细胞的增殖和分化产生免疫刺激效应^[13]。本研究表明,淋巴瘤组血清 IL-10 水平高于对照组($P < 0.05$),治疗后淋巴瘤组 IL-10 水平较治疗前降低($P < 0.05$),但在不同组织免疫学类型、临床分期、有无骨髓浸润的淋巴瘤患者比较中,血清 IL-10 水平无明显差异($P > 0.05$)。分析原因可能为免疫功能紊乱的淋巴瘤患者,特别是 EBV 感染免疫功能低下的儿童或老年患者,可能对淋巴瘤细胞的免疫性清除功能减弱,肿瘤细胞使机体持续处于炎症环境,刺激机体免疫细胞分泌 IL-10,使 IL-10 水平升高;当有效治疗后,大量淋巴瘤细胞被杀伤,机体炎症刺激减轻,免疫细胞分泌 IL-10 减少,说明病情稳定。因此本研究提示血清 IL-10 水平可以反映淋巴瘤负荷,是判断疗效及预后的一项重要指标。有研究表明 IL-10 水平升高在恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用,可能是机体对肿瘤的一种免疫反应,由激活的免疫细胞产生,并非源于肿瘤细胞,其确切机制不明^[14]。

一种肿瘤可含多种肿瘤标志物,通过选择特异性肿瘤标志物或最佳组合进行检测有利于恶性肿瘤的早期筛查,病情监测及对肿瘤治疗疗效、复发转移和预后的判断。本研究结果显示,在不同组织免疫学类型的淋巴瘤患者中,血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 及 IL-10 水平无明显差异,而 LDH 和 β_2 -MG、IL-2R 均反映了肿瘤的负荷、分期、骨髓浸润、EBV 感染程度及疗效预后,IL-2R 及 IL-10 反映了免疫功能状况。因此,监测血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平的变化对淋巴瘤患者的辅助诊断、临床分期、疗效、预后及 EBV 感染评估具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 邱兴邦,李春梅. PET/CT 应用于恶性淋巴瘤诊治中的临床价值分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(44):145.
- [2] 温彩娟,师永红. EB 病毒与淋巴瘤关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(12):1472-1475.
- [3] 朱明,徐吟亚. 血管内皮生长因子、 α -羟丁酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(10):1639-1642.
- [4] HOSNIJEH F S, KOLIJN P M, CASABONNE D, et al. Mediating effect of soluble B-cell activation immune markers on the association between anthropometric and lifestyle factors and lymphoma development[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13814.
- [5] 王冠男,赵武干,张丹丹,等. 原发 EB 病毒阳性结内 T/NK 细胞淋巴瘤的临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(10):1009-1014.
- [6] 赵维莅,蔡铭慈,钟慧娟. 我如何诊断和治疗 NK/T 细胞

- 淋巴瘤[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(6):446-450.
- [7] 曾艳,刘瑜. 不同类型淋巴瘤患者的外周血 EB 病毒检测价值[J]. 中国当代医药, 2019, 26(8):81-83.
- [8] 范润萍,徐笑红. NLR、LDH 结合几种常见肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(6):895-898.
- [9] 陈雅彬,张江. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA, CA125, LDH 及 β_2 -MG 变化与肿瘤临床分期和预后的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(20):1846-1848.
- [10] 张宇晴,徐优慧,陈荣,等. 应用 ROC 评价 LDH、BXTM、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 指标在 NHL 骨髓浸润中的风险评估价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(18):2486-2488.
- [11] ZHONG H J, CHEN J, CHENG S, et al. Prognostic nomogram incorporating inflammatory cytokines for overall survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. EbioMedicine, 2019, 41:167-174.
- [12] MOZAS P, RIVAS-DELGADO A, RIVERO A et al. High serum levels of IL-2R, IL-6, and TNF- α are associated with higher tumor burden and poorer outcome of follicular lymphoma patients in the rituximab era[J]. Leuk Res, 2020, 94:106371.
- [13] MOHIB K, ROTHSTEIN D M, DING Q. Characterization and activity of TIM-1 and IL-10-reporter expressing regulatory B cells[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2270:179-202.
- [14] STIRM K, LEARY P, BERTRAM K, et al. Tumor cell-derived IL-10 promotes cell-autonomous growth and immune escape in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):2003533.

(收稿日期:2022-03-05 修回日期:2022-07-20)

(上接第 3376 页)

- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S23[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2019.
- [13] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:483.
- [14] 赵宗珉,陈佰义. 抗生素轮换和替换(干预)与控制细菌耐药[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7):596-598.
- [15] BENNETT K M, SCARBOROUGH J E, SHARPE M, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit[J]. J Trauma, 2007, 63(2):307-311.
- [16] RAINERI E, CREMA L, DAL ZOPPO S, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by

- antibiotic-resistant Gram-negative bacteria[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(8):1015-1024.
- [17] RICHARD N, DESPREZ C, WUESTENBERGHS F, et al. The effectiveness of rotating versus single course antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth[J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9(6):645-654.
- [18] EACHEMPATI S R, HYDO L J, SHOU J, et al. The pathogen of ventilator-associated pneumonia does not influence the mortality rate of surgical intensive care unit patients treated with a rotational antibiotic system[J]. Surg Infect (Larchmt), 2010, 11(1):13-20.
- [19] CHONG Y, SHIMODA S, YAKUSHIJI H, et al. Antibiotic rotation for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: clinical significance of antibiotic heterogeneity[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54190.

(收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-07-15)