

• 论 著 •

血清 ctDNA 及 miR-21、IL-17、vWF 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 R-CHOP 疗效的关系研究

张 朦, 许 晶, 丁曼华, 徐海亭, 张 涛[△]
徐州市肿瘤医院肿瘤放疗科, 江苏徐州 221000

摘 要:目的 探讨血清循环肿瘤 DNA(ctDNA)及微小核糖核酸-21(miR-21)、白细胞介素-17(IL-17)、血管性血友病因子(vWF)与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者 R-CHOP 疗效的关系。方法 选取 2016 年 4 月至 2022 年 4 月在该院确诊并收治的 109 例 DLBCL 患者为研究对象,分析其治疗前后的血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 水平,比较 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效无效和有效组的资料情况及血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 水平,多因素 Logistic 回归模型研究 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线评估上述 4 个指标预测 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的效能。结果 与治疗前比较,DLBCL 患者治疗后血清 ctDNA、miR-21、vWF 水平明显降低,IL-17 水平明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与有效组比较,无效组 Ann Arbor 分期(I~II 期/III~IV 期)、国际预后指数(IPI)评分(0~2 分/3~5 分)、脾大(否/是)、贫血(否/是)、乳酸脱氢酶 ≥ 220 IU/L(否/是)、球蛋白 >34 g/L(否/是)、化疗期间感染(否/是)比例及血清 ctDNA、miR-21、vWF 水平明显增高,IL-17 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。IPI 评分 3~5 分及血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 水平为 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的影响因素($P<0.05$)。绘制 ROC 曲线发现,血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 联合预测 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的效能[曲线下面积(AUC)=0.821]要高于各指标单独应用(AUC=0.706、0.652、0.638、0.677),其预测灵敏度与特异度依次为 66.72%、92.32%,截断值依次为 102.9 ng/mL、1.59、8.51 pg/mL、9.61 μ g/mL。结论 血清 ctDNA、miR-21、vWF 增高及 IL-17 降低的 DLBCL 患者其 R-CHOP 疗效较差,4 个指标对 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效有一定预测价值,有望成为 DLBCL 疗效评估的潜在标志物。

关键词:循环肿瘤 DNA; 微小核糖核酸-21; 白细胞介素-17; 血管性血友病因子; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.015

中图法分类号:R733.1

文章编号:1673-4130(2023)16-1988-06

文献标志码:A

Correlation of serum ctDNA, miR-21, IL-17 and vWF with the efficacy of R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma

ZHANG Meng, XU Jing, DING Manhua, XU Haiting, ZHANG Tao[△]
Department of Cancer Radiotherapy, Xuzhou Cancer Hospital,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To explore the correlation of serum circulating tumor DNA (ctDNA), microRNA-21 (miR-21), interleukin-17 (IL-17), and von Willebrand factor (vWF) with the efficacy of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen (R-CHOP) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** One hundred and nine patients with DLBCL diagnosed and treated in a hospital from April 2016 to April 2022 were enrolled. The pre- and post-treatment levels of ctDNA, miR-21, IL-17, vWF in serum were detected. The clinical data, serum levels of ctDNA, miR-21, IL-17 and vWF were compared between R-CHOP ineffective and effective groups. Multivariate Logistic regression model was used to study the influencing factors affecting the R-CHOP efficacy in DLBCL patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of the above four indicators in predicting the efficacy of R-CHOP in DLBCL patients. **Results** Compared with before treatment, the levels of serum ctDNA, miR-21 and vWF in DLBCL patients after treatment were significantly decreased, and the level of IL-17 was significantly increased, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with the effective group, in the ineffective group, the proportion of Ann Arbor stage (stage I to II / stage III to IV), international prognostic index (IPI) score

(0 to 2 points /3 to 5 points), spleen enlargement (no/yes), anemia (no/yes), lactic dehydrogenase ≥ 220 IU/L (no/yes), globulin >34 g/L (no/yes) and infection during chemotherapy (no/yes) and the levels of serum ctDNA, miR-21 and vWF were significantly increased, while the level of IL-17 was significantly decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). IPI score 3—5 points and serum ctDNA, miR-21, IL-17 and vWF levels were the influencing factors of R-CHOP efficacy in DLBCL patients ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the combined prediction efficacy of serum ctDNA, miR-21, IL-17 and vWF for R-CHOP in DLBCL patients [area under the curve (AUC) = 0.821] was higher than that of each index applied alone (AUC = 0.706, 0.652, 0.638, 0.677). The prediction sensitivity and specificity were 66.72%, 92.32%, and the cutoff values were 102.9 ng/mL, 1.59, 8.51 pg/mL, 9.61 μ g/mL, respectively. **Conclusion** DLBCL patients with increased serum ctDNA, miR-21, vWF and decreased IL-17 may suffer poor R-CHOP efficacy, furthermore, the four indicators have certain predictive value for the efficacy of R-CHOP in DLBCL patients, and are expected to be potential markers for the evaluation of DLBCL efficacy.

Key words: circulating tumor DNA; microRNA-21; interleukin-17; von Willebrand factor; diffuse large B-cell lymphoma

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)为临床中最为常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,占非霍奇金淋巴瘤的 30%~35%^[1],近年发病的病例数有上升趋势。虽然此病具有进展迅速、高侵袭性等病理特征,但可被治愈,化学药物治疗是此病常用治疗方法,R-CHOP 方案为 DLBCL 临床治疗的一线方案使患者临床缓解率显著提高,患者生存时间得到明显延长,但仍有部分患者应用 R-CHOP 后出现不理想疗效,如耐药、复发、进展等^[2],故有必要从分子学角度探讨 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的相关因素,以改善患者预后。循环肿瘤 DNA(ctDNA)指肿瘤细胞 DNA 通过凋亡或分泌后释放至机体循环血液中,为肿瘤生物标记中的重要角色,在恶性肿瘤疗效评估及复发预判中具有重要意义^[3]。微小核糖核酸-21(miR-21)与肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等恶性行为有关^[4]。白细胞介素-17(IL-17)属 IL-17A 家族成员,由 CD4⁺ T 细胞分泌,能够参与肿瘤病的发病过程^[5]。血管性血友病因子(vWF)为一种多聚体糖蛋白,与血管生成、炎症、肿瘤扩散有关^[6]。现国内外可见一些关于实体瘤患者 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 与其疗效预后关系的研究,但在 DLBCL 中的报道还相对较少。本研究拟研究血清 ctDNA 及 miR-21、IL-17、vWF 与 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2022 年 4 月在本院确诊并收治的 109 例 DLBCL 患者为研究对象。纳入标准:(1)根据 2008 年 WHO 淋巴瘤分类相关标准,通过淋巴结组织病理证实为 DLBCL^[7];(2)初治患者;(3)年龄 20~80 岁;(4)无其他肿瘤疾病;(5)无精神疾病;(6)生存期预计不少于 90 d;(7)签署知情同意。排除标准:(1)患有严重的人体关键脏器功能障碍;(2)病历资料不完整;(3)凝血功能障碍;(4)生

命终末期;(5)妊娠及哺乳期女性;(6)依从性差;(7)参与研究前行相关治疗;(8)近期有梅毒螺旋体、乙肝病毒、人类免疫缺陷病毒感染史;(9)合并自身免疫性疾病。本研究经笔者所在医院的伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)临床评测资料收集:包括完整的病史、体格检查、影像检查、免疫组化、骨髓检查、血常规检查、国际预后指数(IPI)评分^[8]、化疗期间感染状况等。(2)血清 IL-17、vWF 水平检测:治疗后 12 h 内采集所有患者的空腹静脉血 3 mL,离心(4 000 r/min、15 min),取上清液,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 IL-17、vWF 水平。(3)血清 miR-21 检测:采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测。miRNA 提取分离试剂盒(北京艾克赛仑生物)提取血清内总 RNA, Nano-400A 超微量核酸分析仪(北京原平皓生物)测总 RNA 浓度与纯度,将提取的总 RNA 于-80℃条件下保存备用。miRNA cDNA 第一链合成试剂盒(北京百泰克生物)将 miRNA 反转录成 cDNA。实时荧光定量 PCR 仪(山东巴罗克生物)进行扩增,扩增程序:95℃、5 min 预变性,94℃、20 s 变性,72℃、34 s 退火,60℃、34 s 延伸,收集荧光,总共 40 个循环。U6 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-21 相对表达量, ΔCt 为 CtmiR-21-CtU6。实验重复 3 次后取均值。(4)血清 ctDNA 测定:采用 qPCR 检测。量取 750 μ L 血清,加入磷酸盐缓冲液,充分混匀后孵育 10 min,然后以 16 000 $\times$ g 离心 10 min 之后收集上清。将 PCR 反应液(DNA 模板 2.0 μ L, Super green 1.0 μ L, Master 10.0 μ L, H₂O 6.0 μ L, 正向、反向引物各 0.5 μ L)加至 PCR 扩增板之中,扩增结束后,测 Ct 值,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 ctDNA 水平。(5)治疗方法:给予 R-CHOP 方案治疗。第 0 天利妥昔单抗 375.0 mg/m²(上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20080054),第 1 天环磷酰胺 750.0 mg/m²(通化茂祥制药有限公司,国药准字

H22022673),第 1 天长春新碱 1.4 mg/m²(2.0 mg/m² 为最大剂量,深圳万乐药业有限公司,国药准字 H44021772),第 1 天吡柔比星 50.0 mg/m²(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20045982),第 1~5 天泼尼松 60.0 mg/m²(天津市津津药业有限公司,国药准字 H12020036)。疗程周期 21 d,治疗 3 疗程。(6)疗效评价:根据 Lugano 修订版(2014 年)淋巴瘤疗效评估标准^[9]予以评价,疗效等级共 4 个即病情完全缓解、部分缓解、疾病稳定、病情进展,前两者归为有效组,后两者归为无效组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,miR-21、IL-17、vWF、年龄等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示、行 *t* 检验(方差齐性);性别等计数资料用例数表示、行 χ^2 检验;影响因素采用 Logistic 回归模型,预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线。*P* < 0.05 有统计学意义。

2 结 果

2.1 DLBCL 患者治疗前后血清 ctDNA 及 miR-21、IL-17、vWF 水平比较 与治疗前比较,DLBCL 患者治疗后血清 ctDNA、miR-21、vWF 水平明显降低,IL-17 水平明显增高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的单因素分析 所有 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效有效率为 83.49%(91/109)。两组年龄、性别比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与有效组比较,无效组 Ann Arbor 分期(Ⅰ~Ⅱ期/Ⅲ~Ⅳ期)、IPI 评分(0~2 分/3~5 分)、脾大(否/是)、贫血(否/是)、乳酸脱氢酶(LDH)≥220 IU/L(否/是)、球蛋白(GLB) > 34 g/L(否/是)、化疗期间感染(否/是)比例及血清 ctDNA、miR-21、vWF 水平

明显增高,IL-17 水平明显降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 多因素分析 将单因素中 *P* < 0.05 的因素纳入 Logistic 回归多因素分析中,赋值变量为 Ann Arbor 分期(Ⅰ~Ⅱ期 = 0;Ⅲ~Ⅳ期 = 1)、IPI 评分(0~2 分 = 0;3~5 分 = 1)、脾大(否 = 0;是 = 1)、贫血(否 = 0;是 = 1)、LDH ≥ 220 IU/L(否 = 0;是 = 1)、GLB > 34 g/L(否 = 0;是 = 1)、化疗期间感染(否 = 0;是 = 1),多因素分析发现,IPI 评分 3~5 分及血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 水平为 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的影响因素(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 通过 ROC 曲线评估血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 对 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的预测价值 绘制 ROC 曲线发现,血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 联合预测 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的效能[曲线下面积(AUC) = 0.821]要高于各指标单独应用(AUC = 0.706、0.652、0.638、0.677),其预测灵敏度与特异度依次为 66.72%、92.32%,截断值依次为 102.9 ng/mL、1.59、8.51 pg/mL、9.61 μg/mL。见表 4、图 1。

表 1 DLBCL 患者治疗前后血清 ctDNA 及 miR-21、IL-17、vWF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	ctDNA (ng/mL)	miR-21	IL-17 (pg/mL)	vWF (μg/mL)
治疗前	109	130.11±10.56	3.72±0.83	6.32±0.52	13.08±3.01
治疗后	109	82.23±6.67	1.46±0.31	8.47±0.93	6.17±0.98
<i>t</i>		40.022	26.631	21.066	22.790
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的单因素分析($\bar{x} \pm s$ 或 *n/n*)

资料	有效组(<i>n</i> = 91)	无效组(<i>n</i> = 18)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	55.63±3.64	55.78±3.15	0.163	0.871
性别(男/女)	54/37	11/7	0.019	0.889
Ann Arbor 分期(Ⅰ~Ⅱ期/Ⅲ~Ⅳ期)	63/28	8/10	4.065	0.044
IPI 评分(0~2 分/3~5 分)	83/8	12/6	6.041	0.014
脾大(否/是)	86/5	13/5	6.480	0.011
贫血(否/是)	74/17	10/8	4.279	0.039
LDH ≥ 220 IU/L(否/是)	50/41	5/13	4.436	0.035
GLB > 34 g/L(否/是)	82/9	12/6	5.123	0.024
化疗期间感染(否/是)	85/6	11/7	12.005	<0.001
ctDNA(ng/mL)	80.11±3.28	133.19±11.57	19.311	<0.001
miR-21	1.39±0.26	3.86±0.86	12.076	<0.001
IL-17(pg/mL)	8.99±0.90	6.10±0.47	19.861	<0.001
vWF(μg/mL)	5.91±0.87	15.56±3.33	12.212	<0.001

表 3 Logistic 回归多因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Ann Arbor 分期	0.189	0.202	0.873	0.356	1.208	0.735~1.624
IPI 评分	0.929	0.250	13.854	<0.001	2.532	1.607~4.275
脾大	0.288	0.145	3.941	0.047	1.334	0.861~1.521
贫血	0.224	0.170	1.736	0.189	1.251	0.733~1.427
LDH $\geq$ 220 IU/L	0.341	0.275	1.546	0.216	1.407	0.676~1.984
GLB>34 g/L	0.334	0.198	2.853	0.091	1.396	0.811~1.759
化疗期间感染	0.368	0.300	1.505	0.222	1.445	0.664~2.153
ctDNA	1.318	0.352	14.023	<0.001	3.735	2.374~9.431
miR-21	1.422	0.458	9.656	0.002	4.144	2.984~17.934
IL-17	1.063	0.283	14.091	<0.001	2.896	1.883~5.716
vWF	1.123	0.366	9.441	0.002	3.075	2.004~8.400

表 4 ROC 曲线相关参数

指标	截断值	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
ctDNA	102.9 ng/mL	0.706	0.565~0.855	0.005	72.21	70.31
miR-21	1.59	0.652	0.519~0.787	0.041	77.81	47.32
IL-17	8.51 pg/mL	0.638	0.483~0.785	0.074	72.20	51.64
vWF	9.61 μ g/mL	0.677	0.503~0.854	0.017	55.60	86.83
联合	—	0.821	0.690~0.965	<0.001	66.72	92.32

注：—表示无数据。

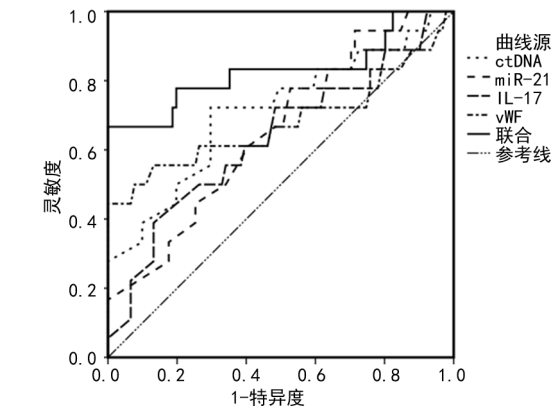


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

ctDNA 是与恶性肿瘤关系极为密切的标志物,起源于肿瘤或者循环肿瘤细胞的 DNA 片段(单链或双链)^[10]。丁巍等^[11] 研究报道,监测肝癌患者术后血 ctDNA 水平变化发现 ctDNA 含量越高者其生存期越短,这有助于医生预判患者术后预后状况。王书楠等^[12] 研究报道,Bcl-2/MYC 双表达为 DLBCL 预后分子标志之一,DLBCL 患者中伴 Bcl-2/MYC 双表达者的肿瘤侵袭性相对较强,R-CHOP 治疗后多预后不佳,而 ctDNA 阳性患者 Bcl-2/MYC 双表达占比大幅度高于 ctDNA 阴性患者($P=0.038$)。本研究结果提示,DLBCL 患者经 R-CHOP 治疗后的血清 ctDNA 水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),由此说

明 ctDNA 水平随药物治疗会发生变化。在 R-CHOP 治疗获益患者中 ctDNA 水平下减低,而在疾病进展患者中 ctDNA 水平呈现上升趋势,提示血浆 ctDNA 水平可能与肿瘤负荷存在一定相关性。原因可能为 R-CHOP 治疗疗效有效时,肿瘤负荷整体减小,释放至血液中的肿瘤细胞数减少,ctDNA 水平也随之下调^[13]。

miRNA 为一类非编码分子,能够调节细胞分化、凋亡、增殖、分裂等,并参与肿瘤发生及发展过程。miR-21 为 miRNA 中的一种,其参与乳腺癌、卵巢癌等肿瘤细胞侵袭和迁移已有多项研究报道^[14-15]。以往研究报道,Ⅲ/Ⅳ期 DLBCL 患者 miR-21 表达量较 I/Ⅱ期患者明显增高,DLBCL 患者 miR-21 表达量增加有可能提示肿瘤恶性程度高及患者不良预后^[16]。本研究于治疗前后检测 miR-21 在 DLBCL 患者中的水平发现,其与 R-CHOP 疗效关系密切,为 R-CHOP 疗效的影响因素之一。牟永平等^[17] 研究报道,PTEN 蛋白为 miR-21 分子的靶基因之一,miR-21 分子通过 PTEN 蛋白可激活细胞内 PI3K/AKT 途径,而该途径具有促进肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡的作用,和化疗耐药密切相关。这或许可以解释 miR-21 与 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效之间的关系。

vWF 为一种多聚体糖蛋白,该蛋白除与人体内止血、血栓形成相关外,还与肿瘤性疾病有关。有研究

报道, vWF 能介导胃恶性肿瘤细胞聚集, 并与血小板、内皮细胞间互相作用, 发挥促进肿瘤细胞转移的作用^[18]。另有研究报道, vWF 水平在淋巴瘤患者中明显升高, 且与凝血因子Ⅷ水平相关^[19]。本研究结果显示, 与治疗前比较, 患者治疗后血清 ctDNA、miR-21、vWF 水平明显降低, IL-17 水平明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示 vWF 与 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效有关; Logistic 回归多因素分析发现血清 vWF 水平增高为 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的影响因素($P < 0.05$), 说明血清 vWF 水平增高可能提示患者 R-CHOP 治疗无效风险, 这与文献[20-21]报道结果相符, vWF 水平已被证实实体瘤中大幅度升高, 并与肿瘤、分级及预后有关, vWF 可能具有良好的临床预后价值。

淋巴瘤发生和疾病进展与染色体易位、细胞周期失控、细胞增殖异常、凋亡信号因子表达等相关^[22]。既往研究显示, 机体抗肿瘤免疫以细胞免疫为主, T 淋巴细胞为重要的免疫细胞, 而 T 淋巴细胞中的 CD4⁺ T 细胞与 DLBCL 疾病关系密切^[23]。IL-17 为白介素家族重要成员之一, 由 CD4⁺ T 细胞分泌。有研究发现, IL-17 在不同免疫状态、不同类型肿瘤中具有双向效应, 一方面 IL-17 分子能抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤血管生成, 阻止抗肿瘤反应, 发挥其致癌特性, 而另一方面 IL-17 分子可募集 T 淋巴细胞, 增强自然杀伤细胞活性, 抑制肿瘤转移, 进而发挥其抑癌特性^[24]。本研究结果显示, DLBCL 患者经 R-CHOP 治疗后的血清 IL-17 水平明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IL-17 降低的 DLBCL 患者其 R-CHOP 疗效较差($P < 0.05$), 许昕等^[25]研究中亦提到 DLBCL 患者血清 IL-17 水平与健康人相比显著下降, 且随着临床治疗无效, 其低水平状态更为加剧, 提示 DLBCL 中可能发挥抑癌特性。

本研究绘制 ROC 曲线发现, 血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 联合预测 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效的效能($AUC = 0.821$)要高于各指标单独应用时($AUC = 0.706, 0.652, 0.638, 0.677$), 其预测灵敏度与特异度依次为 66.72%、92.32%, 截断值依次为 102.9 ng/mL、1.59、8.51 pg/mL、9.61 μg/mL, 提示血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 联合监测可能有助于早期判断 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效, 筛选出对初始 R-CHOP 化疗反应欠佳者, 及时调整治疗方案, 进一步改善患者预后。目前, PET/CT 在 DLBCL 中的预后评估意义基本被认可, 但 PET/CT 的结果判读标准及检查的最佳时机仍具有较多争议, 且 PET/CT 有一定辐射暴露风险, 检查费较高, 亦具有不可忽视的高假阳性率^[26], 而血清 ctDNA、miR-21、IL-17、vWF 检测属于微创, 可连续多次采样, 没有辐射暴露, 可能更具潜在的临床应用优势。

综上所述, 血清 ctDNA、miR-21、vWF 增高及 IL-17 降低的 DLBCL 患者其 R-CHOP 疗效较差, 4 个指标对 DLBCL 患者 R-CHOP 疗效有一定预测价值, 有望成为 DLBCL 疗效评估的潜在标志物。但目前相关研究尚处在早期探索环节, 仍需更多前瞻性、大样本、多中心研究加以论证。

参考文献

- [1] 古佳, 贺建霞. 细胞分型, 分子亚型及 p53 基因异常在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(10): 4-6.
- [2] EMADALI A. Cyclon and NPM1 cooperate within an oncogenic network predictive of R-CHOP response in DLBCL[J]. Cancers, 2021, 13(9): 11-12.
- [3] CUI J, LIU X, BAI R. Correlation of monitoring ctDNA EGFRm using R-SuperARMS with clinical outcomes in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. J Thoracic Oncology, 2021, 16(3): 489-490.
- [4] MADHYASTHA R, MADHYASTHA H, NURRAHM AH Q I, et al. MicroRNA 21 elicits a pro-inflammatory response in macrophages, with exosomes functioning as delivery vehicles[J]. Inflammation, 2021, 7(8): 25-26.
- [5] NUTINI A, SOHAIL A. Deep learning of the role of interleukin IL-17 and its action in promoting cancer[J]. Bio Algorithms Med Syst, 2020, 16(4): 20200052.
- [6] MOJIRI A, STOLETOV K, CARRILLO M, et al. Functional assessment of von Willebrand factor expression by cancer cells of non-endothelial origin [J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 13015-13029.
- [7] 朱雄增, 李小秋. 解读 2008 年恶性淋巴瘤 WHO 分类[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(1): 10-13.
- [8] 冯要须, 苏丽萍. 国际预后指数修订国际预后指数改良国际预后指数及西班牙淋巴瘤组/自体骨髓移植国际预后指数对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的预后评估价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(11): 949-954.
- [9] 周冰, 梁立新, 辛小海, 等. R-CHOP 方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤疗效分析[J]. 数理医药学杂志, 2020, 6(1): 21-22.
- [10] HACK J, BAYNE M. ctDNA analysis identifies clinically meaningful resistance mutations in EGFR mutated NSCLC on osimertinib; a case report[J]. Lung Cancer, 2022, 165(12): 74-75.
- [11] 丁巍, 贾春花. 原发性肝癌术后外周血循环肿瘤 DNA 的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 输血与检验, 2020, 33(2): 4-6.
- [12] 王书楠, 白鸥. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床预后系统与分子预后因素的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 5(7): 77-78.
- [13] 杨翼鹏, 孙倩, 胡泓, 等. ctDNA 对局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗治疗效果的监测价值[J]. 临床医学工程, 2020, 27(7): 20-22.

- circPTK2 modulates migration and invasion via miR-136/NFIB signaling on triple-negative breast cancer cells in vitro[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(4):409-421.
 - [13] CHEN Z, HE L, ZHAO L, et al. circREEP3 drives colorectal cancer progression via activation of FKBP10 transcription and restriction of antitumor immunity [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13):e2105160.
 - [14] CHEN W, TANG D, LIN J, et al. Exosomal circSHKBP1 participates in non-small cell lung cancer progression through PKM2-mediated glycolysis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24(1):470-485.
 - [15] WEI G H, WANG X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3850-3856.
 - [16] WU S, CHEN M, HUANG J, et al. ORAI2 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis through PI3K/Akt signaling and MAPK-dependent focal adhesion disassembly[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4):986-1000.
 - [17] ICHIKAWA T, OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, et al. Clinical significance and biological role of L1 cell adhesion molecule in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12):1058-1068.
 - [18] JIANG Y, ZHANG Y, CHU F, et al. Circ_0032821 acts as an oncogene in cell proliferation, metastasis and autophagy in human gastric cancer cells in vitro and in vivo through activating MEK1/ERK1/2 signaling pathway [J]. *Cancer Cell In*, 2020, 20(1):74.
 - [19] LIU S, GONG Y, XU X D, et al. MicroRNA-936/ERBB4/Akt axis exhibits anticancer properties of gastric cancer through inhibition of cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(2):111-120.
 - [20] HUANG R H, YANG W K, WU C M, et al. Over-expression of CEP55 predicts favorable prognosis in colorectal cancer patients with lymph node involvement[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(1):543-547.
 - [21] LI Y H, XU K C, HUANG G M, et al. The function and molecular mechanism of CEP55 in anaplastic thyroid cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18):9549-9555.
 - [22] TAO F, QI L, LIU G. Long intergenic non-protein coding RNA 662 accelerates the progression of gastric cancer through up-regulating centrosomal protein 55 by sponging microRNA-195-5p[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):3007-3018.
 - [23] HUANG S, MA L, LAN B, et al. Comprehensive analysis of prognostic genes in gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(20):23637-23651.
- (收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-07-30)
-
- (上接第 1992 页)
- [14] DONG T, YIN R, YU Q, et al. Sensitive detection of microRNA-21 in cancer cells and human serum with Au@Si nanocomposite and lateral flow assay[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1147(19):56-63.
 - [15] MOHAMMADI S, MOHAMMADI S, SALIMI A . A 3D hydrogel based on chitosan and carbon dots for sensitive fluorescence detection of microRNA-21 in breast cancer cells[J]. *Talanta*, 2021, 224(1):121895.
 - [16] 李春红, 付蓉, 王一浩, 等. miR-21 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2):339-343.
 - [17] 牟永平, 李晓芸. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 miR-21 和 miR-155 表达与预后关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(10):731-735
 - [18] 林秀清, 吴伟, 黄智铭, 等. 胃癌患者 D-二聚体及血管性血友病因子水平变化与肿瘤病理特征的相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(11):1335-1337.
 - [19] 朱森, 施青青, 孙幸, 等. 淋巴瘤荷瘤小鼠凝血状态与血小板活化对肿瘤高凝状态的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):512-511.
 - [20] 陈霞, 陈熙. 血浆蛋白 C 与血管性血友病因子在多发性骨髓瘤中的临床意义[J]. *检验医学*. 2021, 36(11):1110-1113.
 - [21] 蔡玮, 郭应芳, 王玲, 等. 甲状腺未分化癌组织 vWF 表达与血管生成拟态相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(10):5-6.
 - [22] YOUNES K B, DOGHRI R, MRAD K, et al. PTEN loss and cyclin A2 upregulation define a PI3K/AKT pathway activation in helicobacter pylori-induced MALT and DL-BCL gastric lymphoma with features of MALT[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(1):56-61.
 - [23] ZHONG W J, ZHU Z G, XU X, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote the growth and drug-resistance of diffuse large B-cell lymphoma by secreting IL-6 and elevating IL-17A levels[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):73.
 - [24] 毛红华, 张可尔, 张辉, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 VEGF 和 IL-17 水平变化的临床实验研究[J]. *医学理论与实践*, 2022, 10(5):56-58.
 - [25] 许昕, 李庆山, 朱志刚, 等. 初诊 DLBCL 患者外周血 Th17 细胞表达与国际预后指标的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22):411-412.
 - [26] ROSCHEWSKI M, STAUDT L M, WILSON W H . Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(25):3127-3128.
- (收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-07-30)