

高IgE综合征合并弥漫大B细胞淋巴瘤一例报告并文献复习

张梅¹ 张薇² 张莹¹ 张岩¹

¹北京市隆福医院血液科,北京 100010; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科,北京 100730

通信作者:张岩,Email:zhangyan7217@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.014

Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: a case report and literature review

Zhang Mei¹, Zhang Wei², Zhang Ying¹, Zhang Yan¹

¹Department of Hematology, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China; ²Department of Hematology, Peking Union Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhang Yan, Email: zhangyan7217@sina.com

高IgE综合征(HIES)是一种罕见的原发性免疫缺陷病,有免疫系统、骨骼、牙齿等多系统异常。HIES常伴发恶性肿瘤,其中淋巴瘤为常见类型之一,但由于本病发病率低,相关报道少见。现将我院收治的一例HIES合并弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的诊疗过程报道如下,并进行相关文献复习。

病例资料

患者,女,25岁,出生后即出现面部反复多发皮疹,皮疹脓液曾检出金黄色葡萄球菌。2005年11月患者出现咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难,查血常规:WBC $5.4 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞绝对计数 $0.86 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞百分比15.9%;颈部双侧淋巴结活检示肉芽肿性炎伴嗜酸性粒细胞浸润,肺高分辨CT示左肺上叶肺大疱。口服糖皮质激素治疗,反复出现肺部感染,予抗感染治疗并逐渐停用激素后好转。2009年因腰椎结核行抗结核治疗1年,期间行左侧肺大疱切除术。2010年起患者反复肺部感染且抗生素治疗效果不佳,肺CT提示肺曲霉病,加用伊曲康唑治疗,治疗期间出现咯血伴胸闷、呼吸困难,小剂量激素治疗后好转。此后患者逐渐出现杵状指,颈部淋巴结反复肿大。2013年8月患者再次出现咳嗽、咯血,查血常规:WBC $6.78 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞绝对计数 $1.49 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞百分比22.0%,总IgE $> 5 \times 10^6 U/L$,诊断为HIES。2018年9月患者颈部左侧淋巴结进行性增大,行淋巴结活检,北京协和医院病理诊断为:B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL),倾向于DLBCL, Ki-67(90%+), BCL-2(+), c-myc(30%+), CD30(+), CD20(+), CD5(-), CD10(-), BCL-6(+), MUM-1(+). 染色体核型分析:46, XX[20]。FISH:BCL-6、BCL-2、C-MYC均阴性。2018年12月4日患者住院治疗,多基因测序检测到STAT3基因存在一个

杂合致病变异,位于17q21 Exon13, Arg382位点,为错义突变。其父母未检测到该异常,提示患者携带STAT3基因的杂合致病变异可能为新发突变,同时不排除其父母为生殖细胞嵌合型携带者的可能。PET-CT:颈部双侧、双侧锁骨上、左侧胸肌深面、纵隔、脊柱右前方多发摄取增高结节,大小0.7~2.2 cm, SUVmax 2.3~6.3。左侧颌面至颈部见一放射性摄取增高团块,大小10.6 cm×7.5 cm, SUVmax 5.2。脾明显增大,内见多发放射性摄取增高灶,大小0.8~5.1 cm, SUVmax 3.7~10.6。左侧锁骨近端及中段、T7~9、左髌骨和骶骨近骶髂关节处放射性摄取异常增高, SUVmax 4.4~7.8。入院后予头孢他啶+阿米卡星抗感染,患者咳嗽、咳痰、咯血症状逐渐好转。患者明确诊断为DLBCL(非生发中心型, Ann Arbor IV期, aaPI 3分),于2018年12月8日起共行6个疗程调整剂量的R-CHOP方案化疗。第1疗程:利妥昔单抗700 mg第1天,环磷酰胺0.7 g第5天,表柔比星65 mg第5天,长春地辛2 mg第5天,泼尼松40 mg第3~7天;第2疗程:利妥昔单抗700 mg第0天,环磷酰胺1 g第1天,表柔比星90 mg第1天,长春地辛4 mg第1天,泼尼松80 mg第1~5天;第3~6疗程:利妥昔单抗700 mg第0天,环磷酰胺1.2 g第1天,表柔比星110 mg第1天,长春地辛4 mg第1天,泼尼松80 mg第1~5天。化疗间期患者出现骨髓抑制,肺部感染反复加重,予抗生素及升白细胞、输血治疗后症状缓解。2019年3月22日于北京协和医院复查PET-CT:与2018年12月6日PET-CT比较示病情明显缓解;双侧颈II区及左侧颈V区、双侧锁骨上、左侧胸肌深面、纵隔多发小淋巴结,部分伴轻度代谢活性,病灶较前缩小减少,代谢较前减低;左侧颌下腺外下方软组织结节伴轻度代谢活性,较前明显缩小,代谢明显减低;脾较前明显缩小,原脾脏高代谢灶未见显示;左侧锁骨近端及中段、T8右前缘、左侧髌骨近骶髂关节

处骨密度较前增高,已无代谢活性。Deauville 标准分级为2分,故疗效评估为完全缓解。

患者为家中独女,家族中无相关病史。查体可见面部皮肤增厚,质地粗糙,鼻翼增宽,双眼间距增宽。双肺可闻及痰鸣音及哮鸣音,脊柱后凸,活动度受限。双手、双足杵状指(趾)。

讨论及文献复习

HIES 是一种复杂的原发性免疫缺陷病,患者通常幼儿时期发病,表现为顽固的湿疹样皮炎、反复细菌感染(尤其是葡萄球菌感染引起皮肤脓肿)、肺部感染致肺脓肿并引起肺组织破坏、肺大疱形成及嗜酸性粒细胞、血清 IgE 水平显著增高,易被误诊为特应性皮炎、过敏性疾病或其他免疫缺陷性疾病,如 Omenn 综合征、Wiskott-Aldrich 综合征、多内分泌腺病、Netherton 综合征等。血清 IgE 及嗜酸性粒细胞明显升高还可见于过敏、寄生虫感染或恶性血液系统疾病。如果表现为对球菌或真菌易感还应警惕患者合并慢性肉芽肿性疾病、糖尿病等的可能。

1966年,Davis等^[1]报道了2例自出生起反复出现葡萄球菌冷脓肿、皮疹、慢性肺部感染的患者,并将这种疾病命名为“Job's syndrome”。之后发现这一疾病患者还表现为特殊的面部特点和显著升高的血清 IgE 水平,1974年本病被命名为 HIES。大部分 HIES 患者为个案,有些是具有染色体显性遗传特征的家系^[2]。HIES 分为常染色体显性遗传性 HIES (AD-HIES)和常染色体隐性遗传性 HIES,AD-HIES 的报道较多。HIES 罕见,在原发免疫缺陷病中的发病率为 1.46%~4.65%。2017年报道的17例伴有 STAT3 缺陷的 AD-HIES 中男女发病比例的差异无统计学意义,患者出现症状和诊断的平均年龄分别为 1.05 岁和 10.35 岁^[3]。

AD-HIES 以血清 IgE 水平明显升高、湿疹、高嗜酸性粒细胞血症、反复皮肤和肺部感染、特殊的面部改变、骨骼及软组织异常为特征,为 HIES 最常见类型^[4]。2007年信号传导及转录激活因子 3(STAT3)被确认为 AD-HIES 的致病相关基因^[5]。作为 JAK-STAT 家族成员,STAT3 调节多种细胞因子和生长因子,在增殖、分化、迁移、细胞凋亡和存活中起关键作用^[6]。STAT3 的显性负性突变导致多种细胞缺陷,包括 Th17 细胞、记忆 B 细胞、滤泡辅助 T 细胞、黏膜相关恒定 T 细胞减少,且损害幼稚 B 细胞对 IL-10 和 IL-21 的应答^[7-8]。Kane 等^[9]的研究提示 B 细胞的 STAT3 缺陷可造成患者抗原特异性反应缺陷、对真菌易感和抗体生成障碍。目前对各种 STAT3 突变分子意义的认识仍有限,尚无研究系统比较不同功能域突变的影响。

2004年 Renner 等^[10]报道了一种缺乏 AD-HIES 特征性骨骼改变的常染色体隐性遗传性 HIES,并以细胞免疫缺陷、易发生皮肤病毒感染为特征。随后的研究发现这种疾病与编码胞质分裂专一蛋白 8 的基因(DOCK8)发生双等位基因突变或缺失有关^[11],从而影响了 B 细胞、NK 细胞及 T 细胞各亚群^[12]。此外,在 2014 年发现了一种以神经系统异常为主的

新型常染色体隐性遗传 HIES,与糖基化关键基因 PGM3 的突变有关^[13]。

1999年美国国立卫生研究院(NIH)建立了 HIES 的诊断评分系统,其中涉及的评分指标共 20 个,主要包括血清 IgE 最高值、皮肤脓肿数目、肺炎发作次数、乳牙脱落延迟数目、嗜酸性粒细胞计数最高值、有无特征面容、每年呼吸系统感染次数等,并提出得分 > 40 分即可确诊为 HIES, < 20 分为疑似病例, < 10 分即可排除 HIES 的诊断^[14]。2010年 Woellner 等^[15]分析了 100 例血清 IgE > 1000 IU/ml 且临床高度怀疑为 HIES 的患者,发现利用五种临床特征预测 STAT3 突变的敏感性可达 85%,Th17 细胞在 STAT3 突变患者中减少,从而提出了新的 AD-HIES 诊断标准:①可能为 HIES:反复肺炎、新生儿期即出现湿疹、病理性骨折、特殊面容和高髯弓、IgE > 1×10⁶ IU/L、NIH 的临床特征评分 > 30 分;②很可能为 HIES:除上述特点外,有 Th17 细胞的减少或缺如,或有明确的家族史;③确诊为 HIES:上述特点与 STAT3 基因显性负效应杂合突变。

本患者具备明显升高的血清 IgE 水平、湿疹、高嗜酸性粒细胞血症、反复皮肤和肺部感染、特殊的面部改变、骨骼及软组织异常,其 NIH 评分高达 58 分,结合其存在明确的 STAT3 致病突变,故明确诊断为 HIES。

HIES 患者恶性肿瘤发生率高,尤其是淋巴瘤,在 NIH 诊断评分系统中,有无淋巴瘤被作为评分项目之一。Leonard 等^[16]回顾性分析了 200 例 HIES 病例,其中淋巴瘤 10 例,发病率较普通人群显著增加,相对危险度为 259(95% CI 102~416)。目前多数学者认为 HIES 患者淋巴瘤的发生机制与其他免疫缺陷相关肿瘤类似,如 HIV 相关淋巴瘤的发病与慢性 B 细胞刺激、T 细胞对 B 细胞增殖的抑制作用减弱及肿瘤免疫监视缺陷等相关^[17]。另外,HIES 患者细胞因子异常可能促进淋巴瘤的发生。NHL 是我国常见的十大恶性肿瘤之一,其中 DLBCL 最常见^[18]。既往 20 年报道过的 HIES 合并 DLBCL 患者的相关信息见表 1。

以上 7 例 HIES 患者中 DLBCL 发病的中位年龄为 34 岁,对化疗的反应及总体预后较好,其中有 5 例明确存在 STAT3 突变。STAT3 是一种原癌基因,已知其体细胞突变与多种恶性肿瘤相关^[25],但其导致淋巴瘤发生的发病机制还需进一步研究。

针对淋巴瘤与 STAT3 突变相关性的研究众多,尤其是 DLBCL。Hu 等^[26]对 40 例 DLBCL 患者的 24 个 STAT3 基因外显子进行双向测序,发现了 2 个新的点突变。这些突变可增加 STAT3 突变细胞系的磷酸化,增加 JAK/STAT 通路的信号传导,故 JAK2 抑制剂可能对 STAT3 突变患者有效。活化的 STAT3 介导的变形迁移促进 DLBCL 进展^[27],Huang 等^[28]的研究提示 STAT3 信号通路的激活与 DLBCL 患者耐药及预后不良明显相关,因此其作为独立的危险因素逐渐受到重视。

HIES 是一种原发免疫缺陷病,患者均自幼经受各种感染,预防性应用抗生素及输注免疫球蛋白被认为是最基本的

表1 7例高IgE综合征合并弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特点及预后

例号	性 别	年 龄	累及部位	分期	治疗方案	疗效	严重并发症
1 ^[19]	男	46	颈部淋巴结	II A	2个疗程CHOP、VACOP-B方案、局部放疗、异基因造血干细胞移植	原发耐药,移植后淋巴瘤病灶消失但6个月因间质性肺炎死亡	肺纤维化
2 ^[20]	男	20	右侧颈部、左侧腋窝、左腹股沟淋巴结	III	6个疗程CHOP方案	完全缓解	无
3 ^[16]	男	22	第2腰椎椎体、脾、隆突下淋巴结	IV	6个疗程DA-ECHOP-R方案	完全缓解	无
4 ^[21]	男	17	腹股沟肿块	I A	6个疗程R-CHOP方案	随访9个月仍完全缓解	无
5 ^[22]	男	44	腹腔、纵隔、腹股沟淋巴结	III A	甲泼尼龙+长春新碱预处理、1个疗程标准剂量R-CHOP方案、6次利妥昔单抗方案、3个疗程减量(标准剂量的2/3)R-CHOP方案	随访3年完全缓解	1个疗程标准R-CHOP方案化疗后出现败血症、感染性休克,化疗结束后1年出现扩张性心肌病
6 ^[23]	男	48	腮腺	II A	5 d泼尼松预处理,3个疗程R-CHOP方案,1个疗程利妥昔单抗,20 d局部放疗	结束治疗后随访6个月仍完全缓解	无
7 ^[24]	男	34	右侧腹股沟淋巴结	I	6个疗程R-CHOP方案	随访3年仍完全缓解	不详

注:CHOP:环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松;VACOP-B:依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松+博来霉素;DA-ECHOP-R:依托泊苷+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松+利妥昔单抗

治疗,可以有效降低患者感染的发生次数,减少对肺组织的破坏。预防性应用抗生素主要是予复方磺胺甲噁唑预防金黄色葡萄球菌感染,同时预防真菌感染也很有必要^[29]。骨髓移植在AD-HIES的治疗中曾被尝试,移植后死于严重并发症或移植成功但病情未得到缓解的情况均有报道,但也有移植成功且预后良好的病例。Goussetis等^[30]报道了2例STAT3突变的AD-HIES患者在诊断淋巴瘤后接受异基因造血干细胞移植治疗的病例,分别随访了10年和14年,患者各系统的症状均得到了持续缓解,尤其是骨质疏松和特征性面容均在移植后明显改善。随着目前造血干细胞移植及处理相关并发症的水平进一步提高,对于患有淋巴瘤的HIES患者,尤其是儿童,早期进行移植是使患者病情得到长期改善最有希望的选择。本文所报道患者由于反复肺部感染,肺部结构破坏严重,可能无法耐受移植,因此选择了减量的R-CHOP方案化疗,目前病灶明显缩小,维持完全缓解状态,与国外类似病例的疗效较一致。但本患者为非生发中心型DLBCL且多发骨受累,分期较晚,长期预后不佳。目前DLBCL的一线治疗方案为R-CHOP方案,总缓解率可接近70%。但对于接受一线治疗的非生发中心型DLBCL患者,长期无进展生存率小于50%,而且在一线治疗耐药的患者中,超过70%使用常规二线治疗方案也无法获得完全缓解^[31]。除了常规化疗,针对STAT3突变的药物可能对患者有效,但目前相关药物基本均处于临床前研究阶段,如JAK/STAT通路特异性阻断剂AG490可通过抑制STAT3磷酸化及下调细胞中STAT3的表达阻断该信号通路。体内外研究表明,AG490可抑制多种实体瘤细胞的增殖、侵袭和转移,对多发性骨髓瘤和间变大细胞淋巴瘤细胞的增殖^[32]和DLBCL细胞内STAT3活化^[33]均有抑制作用,并可减少STAT3靶基

因的表达。此外,很多药物对STAT3信号通路均有不同程度的抑制作用。如长春瑞滨和紫杉醇等可抑制STAT3的磷酸化及STAT3与微管的相互作用,目前处于许多实体瘤治疗的临床研究阶段。

综上,HIES合并淋巴瘤患者的治疗需个体化。虽然近10年JAK抑制剂在免疫疾病治疗及肿瘤研究中得到了肯定的疗效,但考虑到该通路的复杂性,JAK抑制剂同时影响多种细胞因子和激素的信号传递,在免疫缺陷病合并肿瘤患者中的疗效仍不明确,可能加重患者的感染,其临床安全性仍有待进一步研究。本例患者的分型不良,需密切观察,警惕病情进展,及时有效地控制感染对于患者的生存更为重要。

参 考 文 献

- [1] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses [J]. *Lancet*, 1966, 1 (7445):1013-1015. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)90119-x.
- [2] Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-- an autosomal dominant multisystem disorder [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(9):692-702. DOI: 10.1056/NEJM199903043400904.
- [3] Wu J, Chen J, Tian ZQ, et al. Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China: New Reports and a Literature Review [J]. *J Clin Immunol*, 2017, 37(2):166-179. DOI: 10.1007/s10875-017-0369-7.
- [4] Mogensen TH. STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2 (2):e23435. DOI: 10.4161/jkst.23435.
- [5] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative

- mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome [J]. *Nature*, 2007, 448 (7157):1058-1062. DOI: 10.1038/nature06096.
- [6] Kane A, Deenick EK, Ma CS, et al. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 28:49-57. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.015.
- [7] Avery DT, Deenick EK, Ma CS, et al. B cell-intrinsic signaling through IL-21 receptor and STAT3 is required for establishing long-lived antibody responses in humans [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(1):155-171. DOI: 10.1084/jem.20091706.
- [8] Ma CS, Chew GY, Simpson N, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(7):1551-1557. DOI: 10.1084/jem.20080218.
- [9] Kane A, Lau A, Brink R, et al. B-cell-specific STAT3 deficiency: Insight into the molecular basis of autosomal-dominant hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138 (5): 1455-1458.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.018.
- [10] Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity [J]. *J Pediatr*, 2004, 144 (1):93-99. DOI: 10.1016/S0022-3476 (03) 00449-9.
- [11] Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124 (6):1289-1302.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.038.
- [12] Crawford G, Enders A, Gileadi U, et al. DOCK8 is critical for the survival and function of NKT cells [J]. *Blood*, 2013, 122 (12):2052-2061. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482331.
- [13] Sassi A, Lazaroski S, Wu G, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133 (5): 1410-1419, 1419.e1-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.025.
- [14] Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4 [J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(3):735-744. DOI: 10.1086/302547.
- [15] Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125 (2):424-432.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.059.
- [16] Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45 (12):2521-2525. DOI: 10.1080/10428190400004463.
- [17] Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3):1028-1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
- [18] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [19] Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, et al. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections [J]. *Am J Med*, 1998, 105 (2):162-164. DOI: 10.1016/s0002-9343(98)00200-9.
- [20] Weitkamp JH, Tang YW, Haas DW, et al. Recurrent Achromobacter xylosoxidans bacteremia associated with persistent lymph node infection in a patient with hyper-immunoglobulin M syndrome [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 (5):1183-1187. DOI: 10.1086/317461.
- [21] Wallet N, Ghez D, Delarue R, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in hyperimmunoglobulinemia E syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2007, 7 (6):425-427. DOI: 10.3816/CLM.2007.n.022.
- [22] Belada D, Smolej L, Stepánková P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: Successful treatment with risk-adapted rituximab-based immunochemotherapy [J]. *Leuk Res*, 2010, 34 (9):e232-234. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.01.024.
- [23] Kumánovics A, Perkins SL, Gilbert H, et al. Diffuse large B cell lymphoma in hyper-IgE syndrome due to STAT3 mutation [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(6):886-893. DOI: 10.1007/s10875-010-9452-z.
- [24] Chandresris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91 (4):e1-19. DOI: 10.1097/MD.0b013e31825f95b9.
- [25] Ding BB, Yu JJ, Yu RY, et al. Constitutively activated STAT3 promotes cell proliferation and survival in the activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2008, 111 (3):1515-1523. DOI: 10.1182/blood-2007-04-087734.
- [26] Hu G, Witzig TE, Gupta M. A novel missense (M206K) STAT3 mutation in diffuse large B cell lymphoma deregulates STAT3 signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7):e67851. DOI: 10.1371/journal.pone.0067851.
- [27] Pan YR, Chen CC, Chan YT, et al. STAT3-coordinated migration facilitates the dissemination of diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3696. DOI: 10.1038/s41467-018-06134-z.
- [28] Huang X, Meng B, Iqbal J, et al. Activation of the STAT3 signaling pathway is associated with poor survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (36):4520-4528. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6004.
- [29] Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care [J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22 (1): 12-22. DOI: 10.1097/MOH.000000000000104.
- [30] Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, et al. Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(2): 392-394. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.005.
- [31] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(2):216-221. DOI: 10.1038/bmt.2016.213.
- [32] Joung YH, Na YM, Yoo YB, et al. Combination of AG490, a Jak2 inhibitor, and methylsulfonylmethane synergistically suppresses bladder tumor growth via the Jak2/STAT3 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44 (3): 883-895. DOI: 10.3892/ijo.2014.2250.
- [33] 虞樱篮, 王玲玲, 冯江龙, 等. IL-6和AG490对移植裸鼠的弥漫大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤生长的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34 (8):1507-1512. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.08.025.

(收稿日期:2020-04-08)

(本文编辑:律琦)