

Treg/Th17 细胞比例失衡在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后中的意义

朱明霞 万文丽 田磊 胡凯 王晶 王艳芳 高锦洁 朱晓雯 景红梅 克晓燕

Prognostic significance of Treg/Th17 cells imbalance in patients with diffuse large B cell lymphoma Zhu Mingxia, Wan Wenli, Tian Lei, Hu Kai, Wang Jing, Wang Yanfang, Gao Jingjie, Zhu Xiaowen, Jing Hongmei, Ke Xiaoyan
Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xykbysy@163.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)在我国约占所有非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 35%~50%^[1]。DLBCL 的发生、发展常伴有机体免疫功能的抑制和损害^[2]。Treg 细胞具有抗炎性反应和维持自身免疫耐受的功能;分泌较高水平细胞因子 IL-17 的 Th17 细胞具有强大的促炎效应^[3]。两者从发育分化过程来看是相互排斥的^[4],在调节自身免疫或细菌感染所致炎症的免疫应答过程中发挥着互相拮抗的功能^[5]。已有研究证实 Treg/Th17 细胞比例失衡在某些血液肿瘤的发生和进展中具有重要作用^[6-9],但该平衡状态与 DLBCL 患者预后是否存在相关性尚未见文献报道。本研究旨在探讨 Treg/Th17 细胞比例失衡在患者预后评价中的意义。

病例与方法

1. 病例:纳入 2012 年 1 月至 2016 年 12 月在我院确诊并住院治疗的初治 DLBCL 患者共 85 例,诊断标准参照文献^[10]。排除出现活动性感染、炎症性疾病、自身免疫性疾病和其他恶性肿瘤等患者。以 20 名健康成年体检者为正常对照。

2. 治疗方案及疗效评价:49 例患者接受 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案化疗,36 例患者接受 R-CHOP(利妥昔单抗+CHOP)方案化疗,均为标准剂量,疗程数 6~8 个。在治疗 6 个疗程后进行疗效评估,按 WHO 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD)。

3. 随访:通过门诊复查和电话随访的方式进行随访。末次随访时间为 2017 年 9 月 30 日。总生存(OS)期定义为从诊断明确至任何原因所致死亡或随访终点的间隔时间。无进展生存(PFS)期定义为从治疗结束开始至患者第一次发生

PD 或死亡的间隔时间。

4. 流式细胞术检测 Treg 和 Th17 细胞水平:分别收集患者治疗前和化疗 6~8 个疗程后肝素抗凝静脉血 4 ml,分离单个核细胞,加入相应单抗(美国 BD 公司产品),按说明书进行操作,PBS 重悬细胞后上流式细胞仪(美国 BD 公司产品)检测,采用 CellQuest Pro 软件分析结果。以 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞占 CD4⁺T 细胞的百分比表示 Treg 细胞水平,以 CD4⁺IL-17A⁺细胞占 CD4⁺T 细胞的百分比表示 Th17 细胞水平。

5. 免疫组织化学染色:病理标本进行常规石蜡包埋、切片,采用 EnVision 二步法进行免疫组化染色。MYC、Bcl-2、CD5、CD10、Bcl-6 和 Ki-67 单抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司,MUM-1 购自丹麦 Dako 公司。MYC 阳性细胞比例≥50%判断为阳性表达,其余则阳性细胞比例≥30%判断为阳性。

6. 统计学处理:采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,实验数据以均数±标准差表示,计量资料两组间比较采用 Student *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。相关性分析选用二元变量的线性相关分析,采用双侧 Spearman 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验,并绘制生存曲线。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征及疗效:85 例患者中,男 52 例,女 33 例,中位年龄 61(18~83)岁。Ann Arbor 分期 III~IV 期者 40 例(47.1%)。按 IPI 评分,低中危组(0~2 分)54 例(63.5%),中高危组(3~5 分)31 例(36.5%)。参照 Hans 分类标准 71 例患者可进行免疫亚型分类,生发中心 B 细胞(GCB)亚型 25 例,非生发中心 B 细胞(non-GCB)亚型 46 例。CD5、Bcl-2、MYC 阳性率分别为 12.9%(11/85)、77.6%(66/85)和 37.6%(32/85),Bcl-2 和 MYC 共表达者 29 例(34.1%),增殖指数 Ki-67≥75%者 53 例(62.4%)。

化疗 6~8 个疗程后评估疗效,总反应(CR+PR)率为 64.7%(55/85),其中 CR 率 43.5%(37/85),PR 率 21.2%(18/85);5 例为 SD(5.9%),3 例为 PD(3.5%)。死亡 22 例(25.9%),其中 14 例为原发难治,8 例为复发难治。接受 R-CHOP、CHOP 方案治疗患者的 3 年 OS 率差异无统计学意义(72.4%对 68.6%,*P*=0.285);但后者的病死率高于前者(30.6%对 19.4%,*P*=0.037)。

2. 外周血 Treg 和 Th17 细胞水平检测:①与正常对照组

比较,初治组患者的Treg细胞水平、Treg/Th17细胞比值升高,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);②IPI评分低中危组和中高危组比较,CD5表达阳性组与阴性组比较,组间患者的Treg、Th17细胞水平和Treg/Th17细胞比值差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);③Ann Arbor分期I~II期、III~IV期组比较,MYC/Bcl-2双表达组与单表达组比较,组间患者的Th17细胞水平、Treg/Th17细胞比值差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);④Ki-67高表达组与低表达组比较,患者的Treg细胞水平、Treg/Th17细胞比值差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

3. 患者治疗前后Treg、Th17细胞水平及Treg/Th17细胞比值变化:①有效组与初治组比较,Treg细胞水平、Treg/Th17细胞比值差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);

②有效组与无效组比较,三者差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);③R-CHOP方案治疗组较CHOP方案治疗组患者的Th17细胞水平升高,Treg/Th17细胞比值下降,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表2)。

4. Treg、Th17细胞水平及Treg/Th17细胞比值与临床重要预后因素的相关性分析:①IPI评分与Treg细胞水平、Treg/Th17细胞比值均呈显著正相关(P 值分别为0.028、0.002),与Th17细胞水平呈显著负相关($P=0.007$);②Ann Arbor分期仅与Treg/Th17细胞比值呈显著正相关($P=0.035$);③MYC⁺/Bcl-2⁺、CD5⁺及Ki-67增殖指数均与Treg/Th17细胞比值呈显著正相关(P 值均 <0.05),CD5⁺、Ki-67增殖指数均与Treg细胞水平呈显著正相关(P 值均 <0.05)(表3)。

5. Treg/Th17细胞比值不同失衡状态下患者生存分析:

表1 初治弥漫大B细胞淋巴瘤患者外周血中Treg、Th17细胞水平和Treg/Th17细胞比值分析($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Treg细胞			Th17细胞			Treg/Th17细胞		
		比例(%)	t/F值	P值	比例(%)	t/F值	P值	比值	t/F值	P值
正常对照组	20	6.73±2.05	3.165	0.032 ^a	2.56±0.82	1.018	0.362 ^a	2.47±1.05	3.454	0.017 ^a
初治组	85	9.81±3.27			1.95±0.38			6.36±2.29		
IPI评分			4.130	0.008		2.352	0.044		4.358	0.005
低中危组	54	7.06±2.33			2.11±0.46			4.73±1.68		
中高危组	31	11.24±3.96			1.43±0.21			8.24±3.17		
Ann Arbor分期			0.421	0.747		3.196	0.030		4.349	0.006
I~II期	45	9.14±2.85			1.99±0.27			5.28±1.70		
III~IV期	40	10.67±3.18			1.05±0.12			9.10±3.66		
Hans分型	71		0.648	0.550		0.573	0.621		0.947	0.493
GCB型	25	9.11±1.78			2.08±0.33			9.52±3.62		
non-GCB型	46	9.96±3.04			1.87±0.54			10.02±4.11		
Bcl-2/MYC表达			5.032	0.327		8.256	0.045		12.632	0.047
Bcl-2 ⁺	66	8.52±2.17			2.01±0.30			6.85±2.16		
MYC ⁺	32	9.33±2.90			1.67±0.25			7.23±2.50		
MYC ⁺ /Bcl-2 ⁺	29	10.26±3.57			1.28±0.20			9.64±3.08		
CD5表达			3.187	0.029		2.175	0.048		5.584	<0.001
阴性	74	7.47±2.02			2.24±0.61			6.45±2.36		
阳性	11	9.52±2.36			1.18±0.19			12.40±5.02		
Ki-67指数			3.120	0.033		0.715	0.517		3.206	0.025
<75%	32	7.38±2.50			2.21±0.65			7.14±2.05		
≥75%	53	10.02±3.12			1.94±0.53			10.36±3.78		

注:^a表示初治组与正常对照组比较,余表示不同亚组间比较。GCB:生发中心B细胞亚型

表2 弥漫大B细胞淋巴瘤患者治疗前后外周血中Treg、Th17细胞水平和Treg/Th17细胞比值变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Treg细胞			Th17细胞			Treg/Th17细胞		
		比例(%)	t值	P值	比例(%)	t值	P值	比值	t值	P值
初治组	85	9.81±3.27	2.341	0.045 ^a	1.95±0.38	0.306	0.823 ^a	6.36±2.29	4.144	0.008 ^a
治疗后按疗效分组			4.752	0.004		2.57	0.041		6.025	<0.001
有效组	55	5.35±1.49			2.31±0.65			3.19±1.02		
无效组	30	10.44±3.72			1.75±0.32			9.74±4.38		
治疗后按方案分组			0.995	0.573		2.802	0.037		2.339	0.045
CHOP方案	49	6.24±2.13			1.84±0.41			5.45±2.03		
R-CHOP方案	36	4.51±1.27			2.48±0.77			3.01±1.80		

注:^a表示初治组与正常对照组比较,余表示不同亚组间比较。CHOP方案:环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松;R:利妥昔单抗

表 3 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 Treg/Th17 细胞比值变化与临床重要预后因素的相关性分析

临床特征	Treg 细胞水平		Th17 细胞水平		Treg/Th17 细胞水平	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IPI 评分	0.673	0.028	-0.735	0.007	0.845	0.002
Ann Arbor 分期	0.312	0.142	-0.216	0.338	0.642	0.035
MYC ⁺ /Bcl-2 ⁺	0.528	0.054	-0.508	0.062	0.882	<0.001
CD5 ⁺	0.622	0.032	-0.425	0.106	0.619	0.042
Ki-67	0.706	0.015	-0.177	0.439	0.714	0.009

以正常对照组 Treg/Th17 细胞比值为参照,根据其比值 > 正常对照组的 4 个标准差值和 ≤4 个标准差值,将患者分为明显升高组(45 例)和轻度升高组(40 例)。结果显示,中位随访 39(6~64)个月,Treg/Th17 细胞比值明显升高组患者 PFS 和 OS 率均低于轻度升高组,差异有统计学意义(P 值分别为 0.025、0.016)。

讨 论

对淋巴瘤细胞生长和存活微环境的探索是近年的研究热点^[11]。既往研究发现 Treg、Th17 细胞在 DLBCL 患者活检组织和外周血中比例异常,机体免疫平衡与其发生、发展以及预后密切相关^[12-15]。

在本研究中,我们发现初治组患者外周血 Treg 细胞水平较正常对照组明显升高,提示患者免疫功能受到抑制,与国内外研究结果一致^[12-13],但不同 Ann Arbor 分期患者的 Treg 细胞水平差异无统计学意义,可能与初治时机体普遍处于免疫抑制状态有关,治疗后有效组 Treg 细胞水平明显下降,进一步提示患者免疫功能受抑制与肿瘤发生有关,Treg 细胞在其发病机制中可能起促进作用。同时,我们还发现 IPI 评分中高危组患者的 Treg 细胞水平显著高于低中危组,且 IPI 评分与 Treg 细胞水平呈正相关,提示 Treg 细胞水平与 DLBCL 患者的预后有关。

Th17 细胞分泌 IL-17 和其他细胞因子如 IL-21、IL-22 等,IL-17A 是其标志性细胞因子,其分化需要特殊转录因子如维甲酸相关核受体(ROR) γ t。Th17 细胞已经在多种肿瘤中被发现,但研究结论各不相同,可能在不同肿瘤中发挥不同的效应^[15]:在乳腺癌和肺癌的研究中发现 Th17 细胞可能通过促进肿瘤血管生成从而促进肿瘤发生发展,对肿瘤预后不良影响;在黑色素瘤和胶质瘤的研究中发现 Th17 细胞在肿瘤微环境中发挥抗肿瘤免疫作用。Th17 细胞在 B 细胞淋巴瘤中具体发挥何种作用的相关研究甚少。Yang 等^[8]发现 Th17 细胞在 B-NHL 组织中表达明显下降,在淋巴瘤微环境中没有检测到分泌 IL-17 的细胞,此研究结果受 DLBCL 病例数(仅 3 例)限制。Zhong 等^[16]对 20 例初治 DLBCL 患者的肿瘤组织以及外周血中 Th17 细胞水平进行研究,结果显示肿瘤组织以及外周血中 Th17 细胞水平均明显下降,且肿瘤组织 Th17 细胞水平更低,其机制与肿瘤细胞高表达干扰素调节因子 8(IRF8)有关。我们在本研究中发现初治组患者外周血中 Th17 细胞水平与正常对照组比较差异无统计学意义,但不同 IPI 评分和不同 Ann Arbor 分期患者间 Th17 细

胞水平有显著性差异;且随着 IPI 评分升高,Th17 细胞水平呈下降趋势,两者呈负相关;随着 DLBCL 危险程度增加,患者 Th17 细胞水平越低,预后越差。本研究结果也预示着 Th17 细胞在 DLBCL 中可能发挥抗肿瘤作用。

国内外有研究者发现利妥昔单抗可显著升高 DLBCL 患者 Th17 细胞水平,且与化疗效果相关^[8,17]。我们的研究结果与国内外一致,接受 R-CHOP 方案治疗患者的 Th17 细胞水平较接受 CHOP 方案治疗组明显升高,差异有统计学意义(P=0.037)。Deline 等^[18]认为抗 CD20 治疗可通过 IFN- γ /IL-12 轴诱导记忆性 Th1 细胞数量增加而阻止 Treg 细胞扩增。而我们的研究结果显示免疫治疗后 Treg 细胞水平尽管有所下降,但两种方案治疗组差异未见统计学意义,推测可能与接受 R-CHOP 方案治疗组年轻高危患者占很大比例有关,还需扩大样本量进一步研究。

Treg/Th17 细胞比例失衡可能参与多种血液系统疾病的发病,如:慢性淋巴细胞白血病^[6,19]、多发性骨髓瘤^[7]和 B-NHL^[20],是促进肿瘤发生的机制之一。在本研究中,我们的研究结果显示,初治 DLBCL 患者外周血 Treg/Th17 细胞比值显著高于正常对照组,随着 IPI 评分升高 Treg/Th17 细胞比例失衡越严重,Treg/Th17 细胞比值与 IPI 评分呈正相关;经 CHOP 或 R-CHOP 方案化疗后,治疗有效组 Treg/Th17 细胞比例恢复平衡状态,无效组 Treg/Th17 细胞比例失衡更严重,且利妥昔单抗治疗可以显著改善机体 Treg/Th17 细胞比例失衡状态。

目前广泛应用于临床的预后模型仍为 IPI 评分系统,但以基因表达谱或免疫组化结果明确细胞起源的免疫亚型分类及 Bcl-2、MYC、CD5 等分子标志逐渐体现出重要的预后价值^[21-25]。尽管多数研究认为 GCB 型较 non-GCB 型预后相对较好,但也有部分 non-GCB 型预后好而 GCB 型预后很差,所以结论并不确定,更多的研究者建议联合 MYC/Bcl-2 蛋白表达情况评估预后比细胞起源分类更有效^[21-22]。本研究中不同的细胞起源患者外周血中 Treg 和 Th17 细胞水平差异未见统计学意义,MYC/Bcl-2 双表达和 CD5、Ki-67 表达高低与 Treg/Th17 细胞比值变化均呈正相关,证实 Treg/Th17 细胞比例失衡与 DLBCL 患者的预后密切相关。此外,我们根据 Treg/Th17 细胞比值 > 正常对照组 4 个标准差值和 ≤4 个标准差值,将患者分为明显升高组和轻度升高组,发现明显升高组患者的 PFS、OS 率均显著低于轻度升高组。以上结果均提示 Treg/Th17 细胞比例失衡可能参与 DLBCL 发病,在其预后中发挥重要作用,且可以作为免疫治疗效果评价的直

接指标。

综上,DLBCL患者存在外周血Treg/Th17细胞比值异常,这种失衡状态与患者预后密切相关,将为DLBCL的疗效监测和预后评价提供新靶点,但具体作用机制还有待更深入地探讨。

参考文献

- [1] 石远凯,孙燕,刘彤华.中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,(2):148-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.014.
- [2] Rusak M, Bolkun L, Chociey-Stypulkowska J, et al. Flow-cytometry-based evaluation of peripheral blood lymphocytes in prognostication of newly diagnosed DLBCL patients[J]. Blood Cells Mol Dis, 2016, 59: 92-96. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.04.004.
- [3] Muranski P, Restifo NP. Essentials of Th17 cell commitment and plasticity[J]. Blood, 2013, 121(13): 2402-2414. DOI: 10.1182/blood-2012-09-378653.
- [4] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. Nature, 2006, 441(7090): 235-238. DOI: 10.1038/nature04753.
- [5] Luo A, Leach ST, Barres R, et al. The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17/regulatory T cells: in search of a balanced immune system[J]. Front Immunol, 2017, 8:417. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00417.
- [6] Lad DP, Varma S, Varma N, et al. Regulatory T-cell and T-helper 17 balance in chronic lymphocytic leukemia progression and autoimmune cytopenias [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(8): 2424-2428. DOI: 10.3109/10428194.2014.986479.
- [7] Favaloro J, Brown R, Aklilu E, et al. Myeloma skews regulatory T and pro-inflammatory T helper 17 cell balance in favor of a suppressive state [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(5): 1090-1098. DOI: 10.3109/10428194.2013.825905.
- [8] Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, et al. Malignant B cells skew the balance of regulatory T cells and TH17 cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. [J]. Cancer Res, 2009, 69(13): 5522-5530. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0266.
- [9] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [10] Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1803-1811. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.3252.
- [11] 张晟婷,赵维莅.肿瘤微环境与非霍奇金淋巴瘤的发病与耐药[J].中华血液学杂志,2014,35(5):466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.022.
- [12] Głowala-Kosińska M, Chwieduk A, Nieckula J, et al. Association of circulating regulatory T cell number with the incidence and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2013, 91(2): 122-128. DOI: 10.1111/ejh.12144.
- [13] 王军,郑玉萍,苏文,等.弥漫大B细胞淋巴瘤患者外周血CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}调节性T细胞水平检测及其临床意义[J].白血病·淋巴瘤,2014,23(7):434-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.07.014.
- [14] Lu T, Yu S, Liu Y, et al. Aberrant circulating Th17 cells in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0148044. DOI: 10.1371/journal.pone.0148044.
- [15] Song Y, Yang JM. Role of interleukin (IL)-17 and T-helper (Th) 17 cells in cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.109.
- [16] Zhong W, Xu X, Zhu Z, et al. Increased expression of IRF8 in tumor cells inhibits the generation of Th17 cells and predicts unfavorable survival of diffuse large B cell lymphoma patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49757-49772. DOI: 10.18632/oncotarget.17693.
- [17] 钟伟杰,李庆山,陈钊,等.利妥昔单抗治疗前后弥漫大B细胞淋巴瘤患者Th17细胞及相关细胞因子的变化[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(12):732-735,741. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2012.12.009.
- [18] Deligne C, Metidji A, Fridman WH, et al. Anti-CD20 therapy induces a memory Th1 response through the IFN- γ /IL-12 axis and prevents protumor regulatory T-cell expansion in mice [J]. Leukemia, 2015, 29(4): 947-957. DOI: 10.1038/leu.2014.275.
- [19] Idler I, Giannopoulos K, Zenz T, et al. Lenalidomide treatment of chronic lymphocytic leukaemia patients reduces regulatory T cells and induces Th17 T helper cells [J]. Br J Haematol, 2010, 148(6): 948-950. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08014.x.
- [20] 全丽娜,刘爱春,郭秀臣,等. B非霍奇金淋巴瘤患者Th17、Treg水平及Th17/Treg失衡的研究[J].实用肿瘤学杂志,2013,27(5):400-405. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2013.05.004.
- [21] Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. Blood, 2013, 121(20): 4021-4031; quiz 4250. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
- [22] Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the german high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(22): 2515-2526. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3660.
- [23] Thakral B, Medeiros LJ, Desai P, et al. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH [J]. Eur J Haematol, 2017, 98(4): 415-421. DOI: 10.1111/ejh.12847.
- [24] 赵茜,傅卫军,张春阳,等.147例弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特点及预后分析[J].中华血液学杂志,2013,34(9):737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.001.
- [25] 俞文娟,曹利红,王敬瀚,等.弥漫大B细胞淋巴瘤患者蛋白表达检测的预后意义[J].中华血液学杂志,2017,38(9):784-788. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.010.

(收稿日期:2017-11-14)

(本文编辑:刘志红)