

【临床研究】

通信作者:李敬东(1968-),男,博士,副主任医师,主要从事血液肿瘤基础与临床研究;E-mail:xykljd@163.com。

between the levels of Bcl-2, CD10, cyclin D1 and the clinical characteristics of B-NHL were analyzed. Patients with B-NHL were followed up for one year, and the death of patients was counted. Univariate analysis and logistic regression analysis were used to analyze the prognostic factors. **Results** The positive expression rates of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 of patients in the B-NHL group were 78.21% (61/78), 38.46% (30/78) and 87.18% (68/78), respectively. The positive expression rates of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 of patients in the control group were 36.00% (18/50), 100.00% (50/50) and 0.00% (0/50), respectively. The positive expression rates of Bcl-2 and cyclin D1 of patients in the B-NHL group were significantly higher than those in control group ($\chi^2 = 22.971, 92.992; P < 0.01$), and the positive expression rate of CD10 was significantly lower than that in the control group ($\chi^2 = 49.231, P < 0.01$). The age, gender, tumor diameter, tumor location, clinical stage were not related to the positive expression of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 in B-NHL group ($P > 0.05$); the pathological type was correlated with positive expression of CD10 and cyclin D1 in B-NHL patients ($P < 0.05$), while the pathological type was not correlated with positive expression of Bcl-2 ($P > 0.05$). In B-NHL group, 20 (25.64%) patients died and 58 (74.36%) patients survived. The clinical stage, pathological type, expression of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 were correlated with death of patients with B-NHL ($P < 0.05$), while age, gender, tumor diameter and tumor location were not correlated with death of patients with B-NHL ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that the clinical stage III – IV, the pathological type of diffuse large B cell lymphoma, Bcl-2 positive expression, cyclin D1 positive expression and CD10 negative expression were independent risk factors affecting the death of B-NHL patients ($P < 0.01$). **Conclusions** The expression of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 in B-NHL tissues are abnormal, which may participate in the occurrence and development of B-NHL. The detection of CD10 and cyclin D1 can diagnose the different pathological types of B-NHL, and can be used as reference index to evaluate the prognosis of B-NHL patients.

Key words: B-cell non-Hodgkin’s lymphoma; B-cell lymphoma/leukemia-2 gene; CD10; cyclin D1

非霍奇金淋巴瘤 (non Hodgkin’s lymphoma, NHL) 是一种起源于淋巴系统的恶性肿瘤, 按细胞来源可以分为 B 细胞性、T 细胞性和自然杀伤 (natural killer, NK)/T 细胞性, 其中以 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin’s lymphoma, B-NHL) 发病率较高^[1-2]。目前, 关于 B-NHL 的发病机制尚未十分明确, 研究认为, 细胞增殖和凋亡失衡与其发生、发展密切相关^[3]。B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 是一种凋亡抑制基因, 可抑制正在发生凋亡的细胞内质网中钙离子的释放, 从而阻断细胞凋亡。CD10 是细胞表面的中性内肽酶, 可灭活多种生物活性肽, 通过水解刺激 B 细胞分化的肽类物质可下调 B 细胞的分化。细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 是一种重要的细胞周期调节因子。既往研究发现, cyclin D1 基因过度表达可促进细胞增生并导致恶性转化^[4]。基于此, 本研究旨在观察 B-NHL 患者肿瘤组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 的表达变化, 探讨其临床意义, 以期对 B-NHL 的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月至 2019 年 8 月新乡医学院第一附属医院收治的 78 例 B-NHL 患者为 B-NHL 组。其中男 40 例, 女 38 例; 年龄 24 ~ 89

(59.73 ± 15.91) 岁; 病理类型: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 51 例, 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 16 例, 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 11 例。病例纳入标准: (1) 经病理穿刺活检确诊为 B-NHL^[5]; (2) 未合并其他恶性疾病; (3) 临床资料完整; (4) 术前未进行化学治疗、放射治疗。病例排除标准: (1) 合并慢性呼吸道疾病者; (2) 合并意识障碍者; (3) 合并肾炎、全身变态反应性病史; (4) 妊娠期孕妇或哺乳期妇女。另选择同期新乡医学院第一附属医院收治的 50 例淋巴组织反应性增生患者作为对照组, 其中男 31 例, 女 19 例; 年龄 23 ~ 87 (58.26 ± 14.08) 岁。2 组患者性别分布、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会审核批准, 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 主要试剂 鼠抗人 Bcl-2、CD10、cyclin D1 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物工程有限公司; 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接 (Streptomyces avidin peroxidase linkage, S-P) 免疫组织化学系列工作液试剂盒、二氨基联苯胺 (Diaminobenzidine, DAB) 显色剂购自河北博海生物有限公司。

1.3 方法

1.3.1 组织标本取材及处理 B-NHL 组患者行细

针穿刺,利用 20 mL 注射器、7 号针头多方向、多点穿刺肿瘤部位取肿瘤组织;对照组患者应用 B-NHL 组方法多点穿刺增生淋巴结取淋巴组织。组织取材后立即用 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 多聚甲醛固定,二甲苯透明;常规石蜡包埋,4.0 μm 层厚连续切片。

1.3.2 免疫组织化学染色法检测 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 表达 根据 S-P 免疫组织化学染色法,将组织切片常规脱蜡至水化,然后浸泡在枸橼酸缓冲液(pH = 6.0)中,微波 95 $^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min 进行抗原修复;滴加 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 一抗(稀释浓度均为 1 : 100),用磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中孵育过夜,DAB 显色,苏木精复染,自来水反蓝,透明、封片,光学显微镜下观察;以 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 已知阳性表达的组织切片作阳性对照。根据着色细胞百分比、染色强度进行结果判断^[6],着色细胞百分比评分:无着色细胞计 0 分,着色细胞 < 10% 计 1 分,10% ~ 50% 计 2 分, > 50% 计 3 分;染色强度评分:无染色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。总积分 = 着色百分比评分 \times 染色强度评分,总积分 ≥ 3 分为阳性表达,阳性表达率 = 阳性例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 一般资料收集 收集 B-NHL 组患者的年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤位置、临床分期和病理类型

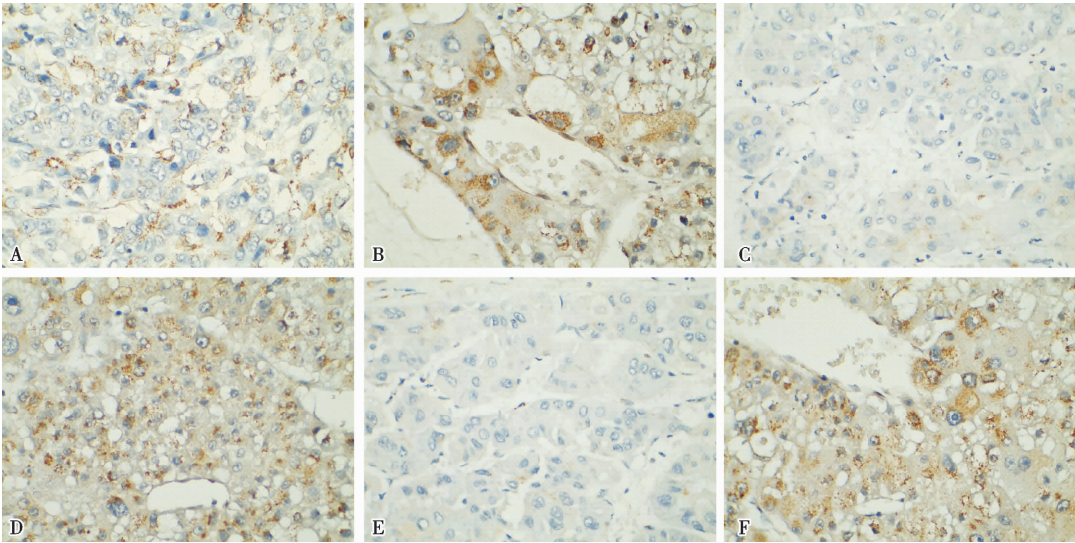
等临床病历资料,分析 Bcl-2、CD10 和 cyclin D1 阳性表达与 B-NHL 临床病理特征的关系。

1.3.4 随访 对 B-NHL 患者进行 1 a 电话随访,统计死亡病例。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元 logistic 回归分析 B-NHL 预后的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 表达情况比较 结果见图 1 和表 1。Bcl-2 在细胞质内呈棕黄色颗粒,CD10 在细胞膜内呈棕黄色颗粒,cylin D1 在细胞核内呈棕黄色颗粒。B-NHL 组患者肿瘤组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 阳性表达率分别为 78.21% (61/78)、38.46% (30/78)、87.18% (68/78);对照组患者反应性增生性淋巴组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 阳性表达率分别为 36.00% (18/50)、100.00% (50/50)、0.00% (0/50)。B-NHL 组患者肿瘤组织中 Bcl-2、cyclin D1 阳性表达率显著高于对照组,CD10 阳性表达率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 22.971$ 、92.992、49.231, $P < 0.01$)。



A:对照组 Bcl-2 表达;B:B-NHL 组 Bcl-2 表达;C:对照组 CD10 表达;D:B-NHL 组 CD10 表达;E:对照组 cyclin D1 表达;F:B-NHL 组 cyclin D1 表达。

图 1 对照组患者反应增生性淋巴组织和 B-NHL 组患者肿瘤组织 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 表达 (S-P 染色, $\times 400$)
Fig.1 Expressions of Bcl-2, CD10 and cyclin D1 in reactive hyperplasia lymphoid tissues of patients in the control group and tumor tissue of patients in the B-NHL group (S-P staining, $\times 400$)

2.2 B-NHL 患者肿瘤组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 阳性表达与临床病理特征的关系单因素分析 结果见表 1。B-NHL 患者的年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤位置、临床分期与 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1

阳性表达均无关($P > 0.05$);B-NHL 患者的病理类型与 CD10、cyclin D1 阳性表达相关($P < 0.05$),与 Bcl-2 阳性表达无关($P > 0.05$)。

表 1 B-NHL 患者肿瘤组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 阳性表达与临床病理特征关系的单因素分析

Tab.1 Univariate analysis of the relationship between the positive expression of Bcl-2, CD10, cyclin D1 and clinicopathological features of B-NHL patients

临床病理特征	<i>n</i>	Bcl-2 阳性	χ^2	<i>P</i>	CD10 阳性	χ^2	<i>P</i>	cyclin D1 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄										
≤45 岁	41	33 (80.49)	0.264	0.607	15 (36.59)	0.129	0.720	36 (87.80)	0.030	0.862
>45 岁	37	28 (75.68)			15 (40.54)			32 (86.49)		
性别										
男	40	32 (80.00)	0.031	0.861	16 (40.00)	0.082	0.774	33 (82.50)	1.609	0.205
女	38	29 (76.32)			14 (36.84)			35 (92.11)		
肿瘤直径										
≤5 cm	39	30 (76.92)	0.075	0.784	13 (33.33)	0.704	0.401	33 (84.62)	0.459	0.498
>5 cm	39	31 (79.49)			17 (43.59)			35 (89.74)		
临床分期										
I ~ II 期	38	30 (78.95)	0.024	0.877	15 (39.47)	0.032	0.858	31 (81.58)	2.079	0.149
III ~ IV 期	40	31 (77.50)			15 (37.50)			37 (92.50)		
肿瘤位置										
结内	35	29 (82.86)	0.442	0.506	11 (31.43)	1.327	0.249	30 (85.71)	0.122	0.727
结外	43	33 (73.33)			19 (44.19)			38 (88.37)		
病理类型										
DLBCL	51	43 (84.31)	3.325	0.190	6 (11.76)	44.398	0.001	51 (100.00)	44.449	0.001
FL	16	11 (68.75)			14 (87.50)			6 (37.50)		
MCL	11	7 (63.64)			10 (90.91)			11 (100.00)		

2.3 B-NHL 患者预后及死亡影响因素单因素分析

结果见表 2。随访 1 a, B-NHL 组患者死亡 20 例 (25.64%), 生存 58 例 (74.36%)。肿瘤临床分期、病理类型、Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 表达与 B-NHL 患者死亡相关 ($P<0.05$), 年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤位置与 B-NHL 患者死亡无关 ($P>0.05$)。

表 2 B-NHL 患者死亡危险因素的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of the risk factor on death in patients with B-NHL.

临床病理特征	<i>n</i>	死亡 (<i>n</i> = 20)	χ^2	<i>P</i>
年龄				
≤45 岁	41	12 (29.27)	0.596	0.440
>45 岁	37	8 (21.62)		
性别				
男	40	10 (25.00)	0.018	0.894
女	38	10 (26.32)		
肿瘤直径				
≤5 cm	39	13 (33.33)	2.421	0.120
>5 cm	39	7 (17.95)		
临床分期				
I ~ II 期	38	3 (7.89)	12.240	0.000
III ~ IV 期	40	17 (42.50)		
肿瘤位置				
结内	35	9 (25.71)	0.001	0.989
结外	43	11 (25.58)		
病理类型				
DLBCL	51	19 (37.25)	10.705	0.005
FL	16	0 (0.00)		
MCL	11	1 (9.09)		
Bcl-2				
阳性	61	20 (32.79)	7.496	0.006
阴性	17	0 (0.00)		
CD10				
阳性	30	2 (6.67)	9.205	0.002
阴性	48	18 (37.50)		
cyclin D1				
阳性	68	20 (29.41)	3.955	0.047
阴性	10	0 (0.00)		

2.4 B-NHL 患者死亡影响因素的多因素分析

结果见表 3。多因素 logistic 回归分析显示, 临床分期 III ~ IV 期、病理类型为 DLBCL、Bcl-2 阳性表达、cyclin D1 阳性表达及 CD10 阴性表达是影响 B-NHL 患者死亡的独立危险因素 ($P<0.01$)。

3 讨论

B-NHL 在临床上较为常见, 且预后较差。目前 B-NHL 发生的分子机制尚未十分明确, 近年来研究发现, Bcl-2 及 CD10、cyclin D1 可能与 B-NHL 发生、发展及预后相关^[7]。Bcl-2 是抗细胞凋亡的重要因子, 通过线粒体途径抑制细胞的凋亡, 使肿瘤细胞凋亡过程发生异常, 为细胞发生恶性转化提供机会^[8]。ASHIZAWA 等^[9]通过对 NHL 患者的 Bcl-2 表达进行检测, 发现 Bcl-2 在淋巴瘤组织中呈高表达, 且在 B-NHL 组织中的阳性率显著高于 T-NHL 组织, 但 Bcl-2 表达与 B-NHL 患者的各临床病理指标无明显相关性。CD10 又可称为普通型急性淋巴细胞白血病抗原, 在人体造血系统的诊断中具有应用价值^[10-11]。cyclin D1 是细胞周期相关癌基因, 主要是通过抑制 Rb 蛋白活性, 与细胞周期蛋白依赖激酶协同调控细胞周期, 在细胞从 G₁ 期进入 S 期中起重要作用, 其过度表达可促进细胞增生并可能导致恶性转化^[12-14]。MAURY 等^[15]研究报道, cyclin D1 表达在肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤中明显增高。袁振亚等^[16]研究发现, cyclin D1 除在 MCL 组织中表达外, 还表达于部分 DLBCL 组织中, 提示在不同类型的 B 细胞淋巴瘤中 cyclin D1 表达存在一定差异。

表 3 B-NHL 患者死亡影响因素的多因素分析

Tab.3 Multi-factor analysis of influencing factors on death in patients with B-NHL

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95% 置信区间	
						上限	下限
临床分期Ⅲ~Ⅳ期	0.567	0.282	9.134	<0.001	1.763	1.014	3.064
病理类型 DLBCL	0.761	0.223	10.041	<0.001	2.140	1.383	3.314
Bcl-2 阳性	0.713	0.225	9.617	<0.001	2.040	1.313	3.171
cyclin D1 阳性	0.602	0.217	8.515	<0.001	1.826	1.193	2.794
CD10 阴性	0.643	0.213	10.547	<0.001	1.902	1.253	2.888

本研究分别检测了反应性增生淋巴组织与 B-NHL 组织中 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 的表达,结果显示,B-NHL 组织中 Bcl-2、cyclin D1 阳性表达率显著高于反应性增生淋巴组织,CD10 阳性表达率显著低于反应性增生淋巴组织,与 SUN 等^[17]研究报道相符;提示 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 在 B-NHL 的发病中具有重要作用,其可作为 B-NHL 诊断的生物标志物。此外,本研究结果还显示,B-NHL 患者的年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤位置、临床分期与 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 阳性表达无关;B-NHL 患者的病理类型与 CD10、cyclin D1 阳性表达相关,与 Bcl-2 阳性表达无关;提示 CD10、cyclin D1 可作为鉴别诊断不同病理类型 B-NHL 的重要指标之一。

近年来,在 B-NHL 中展开了 Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 表达与预后相关性的研究,但研究结果仍存在一定争议^[18-19]。JIA 等^[20]研究发现,Bcl-2 阳性表达高者预后较好。NGUYEN 等^[18]研究发现,cyclin D1 的聚集可能是某些淋巴瘤恶性转化的原因之一,并增加预后不良发生率。CHIRCOP 等^[21]研究发现,DLBCL 患者肿瘤组织中 Bcl-2、CD10 异常表达是导致患者预后差的重要因素。本研究单因素分析结果显示,肿瘤临床分期、病理类型及 Bcl-2、CD10、cyclin D1 表达与 B-NHL 患者死亡相关;多因素分析显示,临床分期Ⅲ~Ⅳ期、病理类型为 DLBCL、Bcl-2 阳性表达、cyclin D1 阳性表达及 CD10 阴性表达是影响 B-NHL 患者预后死亡的独立危险因素;提示,Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 可作为 B-NHL 患者独立的预后判定指标。

综上所述,Bcl-2、CD10 及 cyclin D1 在 B-NHL 组织中呈异常表达,参与了 B-NHL 发生、发展,可作为判断 B-NHL 患者预后的参考指标,CD10、cyclin D1 可作为鉴别诊断不同病理类型 B-NHL 的重要指标。

参考文献:

[1] 王静,李馨筱,吴琳娜,等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织 NF- κ B/p65、Bcl-2 和 Bax 表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2019,11(1):39-44.

[2] HANEL W,TSYBA L,HUSZAR D,et al. Targeting hypersumoylation in mantle cell lymphoma [J]. *Blood*,2019,134(Suppl 1):S4060.

[3] 王杰松,何鸿鸣,杨瑜,等. 西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤的效果和安全性分析[J]. 解放军医药杂志,2018,43(1):53-58.

[4] KARKHANIS V,ALINARI L,OZER H G,et al. Protein arginine methyltransferase 5 represses tumor suppressor miRNAs that down-regulate CYCLIN D1 and c-MYC expression in aggressive B-cell lymphoma[J]. *J Biol Chem*,2020,295(5):1165-1180.

[5] 翁香琴.《流式细胞学在非霍奇金淋巴瘤诊断中的应用专家共识(2016 年版)》解读[J]. 临床血液学杂志,2017,30(5):687-692.

[6] 姜文瑞,杨方,吴运福. 长链非编码 RNA UCA1 介导调控 Wnt β -Catenin 信号通路对 NSCLS 增殖,凋亡及侵袭性的研究 [J]. 医学分子生物学杂志,2019,16(4):303-309.

[7] LI D M,JIANG Y P. Gastrointestinal involvement by mantle cell lymphoma observed by endoscopy: a case report [J]. *Medicine*, 2017,96(11):e6321.

[8] MALEK A,BHAGAT G. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma with aberrant CD3 expression[J]. *Blood*,2017,130(11):1388.

[9] ASHIZAWA A T,GUTIERREZ-PUENTE Y,FORD R,et al. Abstract 5091: activity of Bcl-2 antisense therapeutic in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Res*,2017,77(13 Suppl):S5091.

[10] HEINE S,KLEIH M,GIMÉNEZ N,et al. Cyclin D1-CDK4 activity drives sensitivity to bortezomib in mantle cell lymphoma by blocking autophagy-mediated proteolysis of NOXA[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):112.

[11] CHO B B,KELTING S M,GRU A A,et al. Cyclin D1 expression and polysomy in lymphocyte-predominant cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017,26:10-15.

[12] MARTÍN-GARCIA D,NAVARRO A,RAFAÉL V,et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1- mantle cell lymphoma [J]. *Blood*,2019,133(9):940-951.

[13] 陈坚,李苗,段相会,等. DLBCL 患者 CD68、cyclin D1 蛋白表达和 BCL-6 基因重排及与生存期的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(8):811-815.

[14] 张芬,罗东兰,陈玉,等. 原发心脏 CD5 阳性且 bcl-2、C-MYC 双表达弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志,2019,48(12):951-954.

[15] MAURY S,CHEVRET S,THOMAS X,et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *New Engl J Med*,2016,375(11):1044-1053.

[16] 袁振亚,王明华,翁阳. 激活转录因子-2 在非特指型弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 广东医学,2020,41(6):575-579.

存率方面效果相当。

术后并发症是影响患者术后生存质量的重要因素,在 MWA 过程中,施术者对肿瘤超声图像的正确理解和熟练的穿刺消融技术是减少并发症的有力保证。本研究结果显示,MWA 组患者术后肝区疼痛、发热、总胆红素水平升高的发生率显著低于 TAE 组,且 2 组患者均无腹腔内大出血、严重腹腔感染、肝衰竭及腹腔种植转移发生,提示超声引导下经皮 MWA 治疗中晚期 HCC 可以减少术后并发症。

综上所述,超声引导下经皮 MWA 和 TAE 治疗中晚期 HCC 在瘤体完全缓解率、中位生存期、生存率方面效果相当,超声引导下经皮 MWA 治疗中晚期 HCC 具有较低的并发症发生率。本研究的不足在于样本数量较小,且为单中心研究,尚有待大样本、多中心研究来进一步观察。

参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40 (2): 121-138.

[2] 闫东. 2018《CSCO 原发性肝癌诊疗指南》解读: 肝动脉介入治疗部分 [J]. 肝癌电子杂志, 2018, 5 (3): 4-7.

[3] IKEDA M, KUDO M, AIKATA H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (2): 281-290.

[4] HUO Y R, ESLICK G D. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1 (6): 756-765.

[5] ZHANG A M, XIAO Z S, LIU Q F, et al. CaCO₃-encapsulated microspheres for enhanced transhepatic arterial embolization treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10

(19): e2100748.

[6] LYU N, LIN Y, KONG Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2018, 67 (2): 395-396.

[7] LEE K F, WONG J, HUI J W, et al. Long-term outcomes of microwave versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by surgical approach: a retrospective comparative study [J]. *Asian J Surg*, 2017, 40 (4): 301-308.

[8] THAMTORAWAT S, HICKS R M, YU J, et al. Preliminary outcome of microwave ablation of hepatocellular carcinoma: breaking the 3-cm barrier? [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27 (5): 623-630.

[9] MELONI M F, GALIMBERTI S, DIETRICH C F, et al. Microwave ablation of hepatic tumors with a third generation system: loco-regional efficacy in a prospective cohort study with intermediate term follow-up [J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54 (6): 541-547.

[10] LIANG P, YU J, LU M D, et al. Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (33): 5430-5438.

[11] 张德耀, 陈敏山. 《2021 年欧洲肿瘤内科学会肝细胞癌临床实践指南更新》解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13 (8): 1-4. DOI: 10.12037/YXQY.2021.08-01.

[12] 岳衍晓, 宁尚昆, 刘吉兵, 等. 晚期原发性肝癌介入治疗与联合靶向药物治疗效果对比分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28 (10): 788-791.

[13] 王洪剑, 谢军, 刘臣臣, 等. TACE 联合微波消融术治疗中晚期肝细胞肝癌的疗效 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36 (10): 1305-1308.

[14] 冯含昕, 赵阳, 徐锋, 等. 微波消融技术在肝癌治疗的应用现状和展望 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2020, 14 (6): 458-462. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.06.016.

[15] 程远举, 曹君航. 肝动脉化疗栓塞术联合超声引导下微波消融术治疗邻近关键部位中晚期肝细胞癌的疗效与安全性观察 [J]. 黑龙江医学, 2021, 45 (5): 456-458.

(本文编辑: 徐自超)

(上接第 1132 页)

[17] SUN G, SIMA G, WU C, et al. Decreased miR-17 in glioma cells increased cell viability and migration by increasing the expression of cyclin D1, p-Akt and Akt [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0190515.

[18] NGUYEN T, PARKER R, HAWKINS E, et al. Synergistic interactions between PLK1 and HDAC inhibitors in non-Hodgkin's lymphoma cells occur in vitro and in vivo and proceed through multiple mechanisms [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (19): 31478-31493.

[19] 李敏, 张秋露, 赵炜, 等. 伴 MYC, BCL2 和(或) BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的发生率

[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42 (2): 124-128.

[20] JIA P, LI J, CHEN H, et al. Percutaneous vertebroplasty for primary non-Hodgkin's lymphoma of the thoracic spine: case report and review of the literature [J]. *Pain Physician*, 2017, 20 (5): e727.

[21] CHIRCOP D, SCERRI J. Coping with non-Hodgkin's lymphoma: a qualitative study of patient perceptions and supportive care needs whilst undergoing chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25 (8): 1-7.

(本文编辑: 周二强)