

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者组织中 CXCL9、CXCR3 表达与临床病理特征及预后的关系*

冉岑霞¹ 刘思恒¹ 李佳¹ 彭贤贵² 张洪洋²

(陆军军医大学第二附属医院·新桥医院 1. 血液科; 2. 血液病医学中心, 重庆 400037)

【摘要】 目的 探究弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者组织中趋化因子 9 (CXCL9) 及其受体 CXCR3 的表达水平与临床病理特征及预后的关系。**方法** 收集 2015 年 1 月~2016 年 1 月在我院采用 R-CHOP 化疗方案治疗的 92 例 DLBCL 患者, 均通过淋巴结活检获取 DLBCL 肿瘤组织标本, 及 50 例病灶旁正常淋巴组织标本。利用癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析 CXCL9、CXCR3 基因在 DLBCL 肿瘤组织和正常淋巴组织中的表达情况, 并利用免疫组化分析 CXCL9、CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织和正常淋巴组织中的阳性表达情况; 分析 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与临床病理特征及预后的关系。采用 Kaplan-Meier 法分析 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 复发的关系, 采用 COX 回归分析影响 DLBCL 患者复发的危险因素。**结果** TCGA 数据库中 CXCL9、CXCR3 基因在 DLBCL 肿瘤组织中表达水平与正常淋巴组织比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CXCL9、CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织中的阳性表达率明显高于正常组织 ($P < 0.05$)。DLBCL 肿瘤组织中 CXCL9 与 CXCR3 蛋白表达呈正相关 ($\chi^2 = 15.836, P < 0.001$); CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 患者年龄、性别、原发部位、乳酸脱氢酶水平、国际预后指数 (IPI) 评分无关 ($P > 0.05$), 与 Ann Arbor 分期、组织学分型、Ki67 阳性率有关 ($P < 0.05$)。DLBCL 患者肿瘤组织 CXCL9 高表达组 5 年累积复发率高于低表达组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.788, P < 0.001$); CXCR3 高表达组 5 年累积复发率高于低表达组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.610, P < 0.001$)。多因素 COX 分析结果显示, CXCL9 高表达、CXCR3 高表达、Ann Arbor 分期 III~IV 期、非生发中心型是影响 DLBCL 患者复发的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。**结论** DLBCL 患者肿瘤组织中 CXCL9、CXCR3 表达上调, 其表达水平与患者 Ann Arbor 分期、组织学分型有关, 可能是 DLBCL 患者预后的潜在靶标。

【关键词】 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 趋化因子 9; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 10. 009

The relationship between the expression of CXCL9 and CXCR3 and clinicopathological characteristics and prognosis in the tissues of patients with diffuse large B-cell lymphoma

RAN Cenxia¹, LIU Siheng¹, LI Jia¹, PENG Xiangui², ZHANG Hongyang²

(1. Department of Hematology, Xinqiao Hospital·The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Hematology Medical Center, Xinqiao Hospital of·The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the expression levels of chemokine 9 (CXCL9) and its receptor CXCR3 in the tissues of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** From January 2015 to January 2016, 92 patients with DLBCL treated with R-CHOP chemotherapy in our hospital were collected, and DLBCL tumor tissue samples and 50 normal lymph tissue samples near the focus were obtained through lymph node biopsy. The expression of CXCL9 and CXCR3 genes in DLBCL tumor tissues and normal lymphoid tissues was analyzed by cancer genome atlas (TCGA) database, and the positive expression of CXCL9 and CXCR3 protein in DLBCL tumor tissue and normal lymphoid tissue was analyzed by immunohistochemistry, and the relationship between CXCL9 and CXCR3 protein expression levels and clinicopathological characteristics and

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目 (cstc2017shmsA130003)

引用本文: 冉岑霞, 刘思恒, 李佳, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者组织中 CXCL9、CXCR3 表达与临床病理特征及预后的关系 [J]. 西部医学, 2022, 34(8): 1450-1455. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 10. 009

prognosis was analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression levels of CXCL9 and CXCR3 protein and the recurrence of DLBCL. COX regression was used to analyze the risk factors of recurrence in patients with DLBCL. **Results** The expression levels of CXCL9 and CXCR3 genes in DLBCL tumor tissues in the TCGA database were significantly different from those in normal lymphoid tissues ($P < 0.05$); the positive expression rates of CXCL9 and CXCR3 proteins in DLBCL tumor tissues were significantly higher than their positive expression rates in normal tissues ($P < 0.05$); there was a positive correlation between CXCL9 and CXCR3 proteins expression in DLBCL tumor tissue ($\chi^2 = 15.836$, $P < 0.001$); the expression levels of CXCL9 and CXCR3 protein were not related to the age, gender, primary site, lactate dehydrogenase level, and international prognostic index (IPI) score of DLBCL patients ($P > 0.05$), but were related to Ann Arbor stage, histological type and Ki67 positive rate ($P < 0.05$); the 5-year cumulative recurrence rate of DLBCL patients in CXCL9 high expression group was 68.52%, which was significantly higher than 37.50% of patients in low expression group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.788$, $P < 0.001$); the 5-year cumulative recurrence rate of CXCR3 high expression group was 73.68%, which was significantly higher than 28.57% of low expression group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 17.610$, $P < 0.001$); the results of multivariate COX analysis showed that high expression of CXCL9, high expression of CXCR3, Ann Arbor stages III to IV and non germinal center were independent risk factors for recurrence in DLBCL patients (all $P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of CXCL9 and CXCR3 in tumor tissues of DLBCL patients are up-regulated, and their expression levels are related to the Ann Arbor stage and histological type of patients, which may be potential targets indicating the prognosis of DLBCL patients.

【Key words】 Diffuse large B-cell lymphoma; Chemokine 9; Clinicopathological features; Prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤, 占中国非霍奇金淋巴瘤的 50%, 且 30% DLBCL 是难治性或者在治疗后易复发^[1-2]。研究发现, 趋化因子可通过与靶细胞膜上的趋化因子受体特异性结合使靶细胞产生定向迁移作用, 对靶向抑制肿瘤细胞转移侵袭可能有积极意义^[3-4]。趋化因子 CXCL9 是 ELR-阴性 CXC 趋化因子亚家族成员之一, 可被干扰素- γ (IFN- γ) 诱导产生, CXCL9 与其受体 CXCR3 结合, 可聚集 CXCR3+ 细胞, 如效应 T 细胞、调节性 T 细胞 (Tregs) 等^[5-6]。有研究发现, CXCL9、CXCR3 在急性皮炎患者的皮损中表达上调^[7]; 利用动物实验研究发现急性皮炎纤维化依赖于 CXCL9 和 CXCR3, 二者可能参与急性皮炎的发病机制^[8]。最近一项研究报道称, 肿瘤相关树突细胞 (TADCs) 可产生高水平的 CXCL9 并降低其抗原性以诱导 T 细胞增殖^[9]。CXCL9、CXCR3 在 DLBCL 中的作用较少见报道, 因此本研究通过检测 DLBCL 肿瘤组织中 CXCL9、CXCR3 表达水平与患者病理特征的关系, 初步讨论其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月~2016 年 1 月在我院采用 R-CHOP 化疗方案治疗的 92 例 DLBCL 患者, 均通过淋巴结活检获取 DLBCL 肿瘤组织标本, 及 50 例病灶旁正常淋巴组织标本。标本均用 10% 甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4°C 保存。92 例患者中男性 51 例, 女性 41 例, 年龄 24~83 岁, 平均 (55.69 ± 7.12)

岁; 原发部位: 腹股沟淋巴结 39 例, 胃肠道 27 例, 颈部 17 例, 其他 9 例; Ann Arbor 分期: I 期 14 例, II 期 19 例, III 期 35 例, IV 期 24 例; 组织学分型: 生发中心型 52 例, 非生发中心型 40 例。所有患者均为首次治疗, 无合并其他肿瘤, 无严重心、肝、肾等功能异常者; 临床资料完整。Ki67 阳性率 $\leq 70\%$ 45 例, $> 70\%$ 47 例; 乳酸脱氢酶水平正常 27 例, 升高 65 例; 国际预后指数 (IPI) 评分 0~2 分 56 例, 3~4 分 36 例。患者及家属均已签订知情同意书, 本研究获得本院伦理委员会批准 (批准文号: 1412-1601)。

1.2 方法

1.2.1 数据库分析 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>) 是由北京大学团队开发的数据库, 是一个癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据分析和可视化的网站。基于该数据库, 统计分析 CXCL9、CXCR3 mRNA 在淋巴样肿瘤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 组织及正常淋巴组织中的差异性表达。

1.2.2 免疫组织化学染色法检测 CXCL9、CXCR3 蛋白水平 将保存的石蜡组织标本连续 4 μm 切片, 脱蜡后进行梯度乙醇脱水, 使用枸橼酸钠溶液进行抗原修复。一抗采用羊抗多克隆抗体试剂盒 (美国 Sigma 公司), 室温孵育 30 min 后磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 3 次, 加入二抗孵育。二氨基联苯胺 (DAB) 溶液染色, 苏木素复染, 风化、脱水、透明、封片。利用 PBS 代替一抗作为阴性对照。染色结果由两位病理科专业医师采用双盲法进行读片, 采用半定量评分系统进行结

果评定。随机取 5 个高倍镜视野,用 2 种评分体系评分后取平均值:①按染色强度评分:无染色为 0 分,浅黄色为 1 分,淡黄色或黄棕色 2 分。②按阳性细胞百分比评分:无阳性细胞记 0 分,≤25% 记 1 分,26%~50% 记 2 分,>50% 记 3 分。将两种评分方法所得评分相乘,乘积≥2 分定义为表达阳性(+),<2 分定义为表达阴性(-);同时定义得分乘积≥3 分为高表达,<3 分为低表达。

1.3 随访与观察 DLBCL 患者开始化疗时即纳入观察,采用门诊复查或电话、短信等方式随访 5 年,最终随访时间为 2021 年 1 月 1 日,并获得全部患者随访记录。其中复发患者 54 例,未复发患者 38 例,分析肿瘤组织 CXCL9、CXCR3 蛋白表达与患者复发的关系。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计数资料以 *n* 或 (%) 表示,采用 χ^2 检验分析 CXCL9、CXCR3 蛋白表达与 DLBCL 患者临床病理特征的关系;采用 Kaplan-Meier 法分析 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 复发的关系;采用 COX 回归分析影响 DLBCL 患者复发的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CXCL9、CXCR3 基因在 DL-BC 肿瘤组织和正常淋巴组织中的表达情况 分析 TCGA 数据库中 47 例 DL-BC 肿瘤组织和 337 例正常淋巴组织中 CXCL9、CXCR3 基因的表达水平,结果显示 CXCL9、

CXCR3 基因在 DLBCL 肿瘤组织中表达水平与正常淋巴组织比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1。

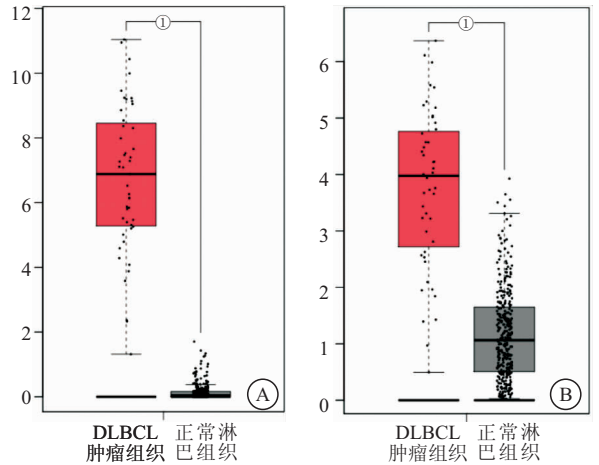


图 1 TCGA 数据库中 CXCL9、CXCR3 基因在 DLBCL 肿瘤组织和正常淋巴组织中的表达

Figure 1 Expression of CXCL9 and CXCR3 genes in DLBCL tumor tissues and normal lymphoid tissues in TCGA database

注:A. CXCL9 基因表达水平;B. CXCR3 基因表达水平;与正常淋巴组织相比,① $P < 0.05$

2.2 CXCL9、CXCR3 免疫组化结果及在 DLBCL 肿瘤组织中的阳性表达 免疫组化结果显示,CXCL9、CXCR3 主要定位于细胞质或者细胞膜(见图 2)。CXCL9、CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织中的阳性表达率明显高于其在正常淋巴组织组织中的阳性表达率 ($P < 0.05$),见表 1。

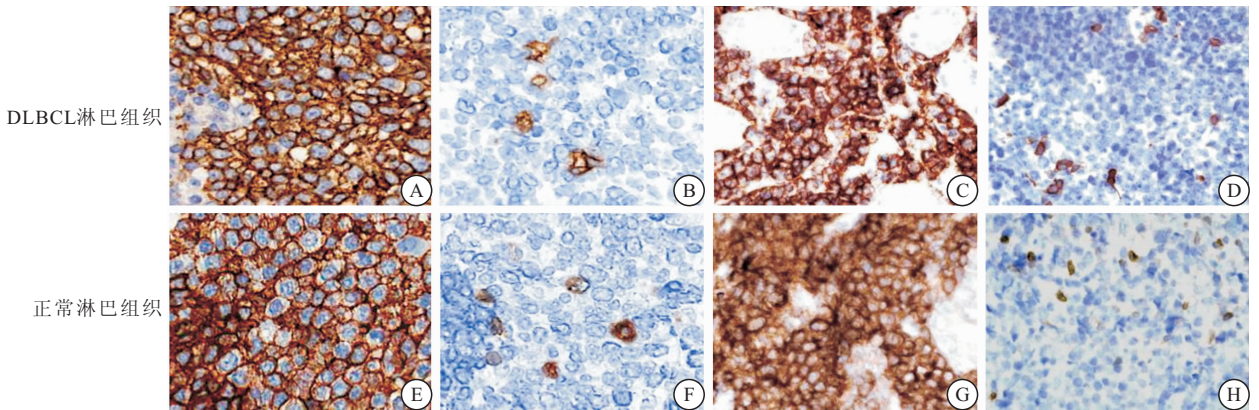


图 2 CXCL9、CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织和正常淋巴组织中的染色结果 (SP, 200×)

Figure 2 Staining results of CXCL9 and CXCR3 proteins in DLBCL tumor tissues and normal lymphoid tissues

注:A. CXCL9 高表达;B. CXCL9 低表达;C. CXCR3 高表达;D. CXCR3 低表达;E. CXCL9 高表达;F. CXCL9 低表达;G. CXCR3 高表达;H. CXCR3 低表达

2.3 DLBCL 肿瘤组织中 CXCL9、CXCR3 蛋白的表达关系 本研究结果显示,CXCL9 蛋白与 CXCR3 蛋白共表达阳性 DLBCL 患者 46 例,共表达阴性 DLBCL 患者 21 例,仅 CXCL9 蛋白阳性表达的 DLBCL 患者 14 例,仅 CXCR3 蛋白阳性表达的 DLBCL 患者 11

例,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.836, P < 0.001$),见表 2。

2.4 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 患者临床病理特征的关系 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 患者年龄、性别、原发部位、乳酸脱氢酶

表 1 CXCL9、CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织和正常淋巴组织中的表达情况比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of CXCL9 and CXCR3 protein expression in DLBCL tumor tissues and normal lymphoid tissues

组别	n	CXCL9 表达		CXCR3 表达	
		+	-	+	-
肿瘤组织	92	60(65.22)	32(34.78)	57(61.96)	35(38.04)
正常组织	50	14(28.00)	36(72.00)	11(22.00)	39(78.00)
χ^2		17.980		20.724	
P		<0.001		<0.001	

表 2 DLBCL 肿瘤组织中 CXCL9、CXCR3 蛋白的表达关系

Table 2 Relationship between CXCL9 and CXCR3 protein expression in DLBCL tumor tissues

CXCR3 表达	CXCL9 表达		χ^2	P
	+	-		
+	46	11	15.836	<0.05
-	14	21		

水平、IPI 评分无关 ($P>0.05$), 与 Ann Arbor 分期、组织学分型、Ki67 阳性率有关 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 患者临床病理特征的关系

Table 3 Relationship between CXCL9, CXCR3 protein expression and clinicopathological features of patients with DLBCL

临床病理参数	n	CXCL9 表达				CXCR3 表达			
		高 (n=54)	低 (n=38)	χ^2	P	高 (n=54)	低 (n=38)	χ^2	P
年龄 (岁)				0.558	0.455			3.991	0.046
>55	43	27	16			22	21		
≤55	49	27	22			35	14		
性别				0.679	0.410			0.477	0.490
男	51	28	23			30	21		
女	41	26	15			27	14		
原发部位				1.410	0.703			1.572	0.666
腹股沟淋巴结	39	21	18			27	12		
胃肠道	27	16	11			15	12		
颈部	17	12	5			10	7		
其他	9	5	4			5	4		
Ann Arbor 分期				7.908	0.005			5.945	0.015
I~II 期	33	13	20			15	18		
III~IV 期	59	41	18			42	17		
组织学分型				7.760	0.005			7.254	0.007
生发中心型	52	24	28			26	26		
非生发中心型	40	30	10			31	9		
Ki67 阳性率				5.257	0.022			4.396	0.036
≤70%	45	21	24			23	22		
>70%	47	33	14			34	13		
乳酸脱氢酶水平				0.287	0.592			1.148	0.284
正常	27	17	10			19	8		
升高	65	37	28			38	27		
IPI 评分 (分)				2.819	0.093			1.407	0.236
0~2	56	29	27			32	24		
3~4	36	25	11			25	11		

2.5 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 复发的关系 DLBCL 患者肿瘤组织 CXCL9 高表达组 5 年累积复发率明显高于低表达组, 差异有统计学意义 ($68.52\% vs 36.84\%$, $\chi^2=9.788$, $P<0.001$); CXCR3 高表达组 5 年累积复发率, 明显高于低表达组, 差异有统计学意义 ($73.68\% vs 28.57\%$, $\chi^2=17.610$, $P<0.001$), 见图 3。

2.6 影响 DLBCL 患者复发的危险因素分析 单因素分析结果显示, CXCL9、CXCR3、Ann Arbor 分期、组织学分型、Ki67 阳性率是影响 DLBCL 患者复发的危险因素 ($P<0.05$); 多因素分析结果显示, CXCL9 高表达、CXCR3 高表达、Ann Arbor 分期 III~IV 期、非

生发中心型是影响 DLBCL 患者复发的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

DLBCL 是一种常见的侵袭性淋巴瘤, 由于淋巴系统的分布特点, 使得淋巴瘤成为一种全身性疾病, 几乎可侵犯到全身的任何组织和器官^[10-11]。DLBCL 的发病机制和原因尚不明确, 患者确诊时大多已处于晚期, 治疗效果及药物耐受性均较差, 严重威胁患者生命健康。近年来, 生物标志物在肿瘤早期诊断及复发中的作用研究成为热点。

趋化因子是一类诱导趋化、促进免疫细胞分化、引起组织外渗的蛋白质, 其在肿瘤环境中的抗肿瘤免

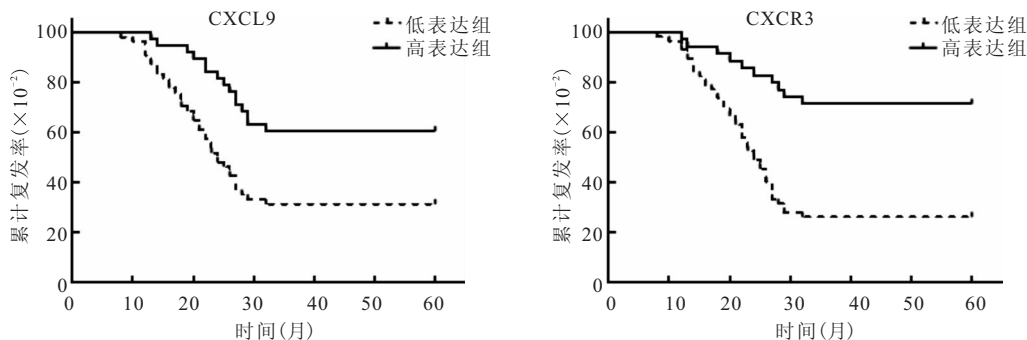


图 3 CXCL9、CXCR3 蛋白表达水平与 DLBCL 复发的关系

Figure 3 Relationship between CXCL9, CXCR3 protein expression and recurrence in patients with DLBCL

表 4 影响 DLBCL 患者复发的危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors affecting postoperative recurrence and metastasis in patients with DLBCL

变量	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(1=>55岁,0=≤55岁)	1.010	0.845~1.208	0.071			
性别(1=男,0=女)	0.882	0.589~1.320	0.141			
原发部位(1=腹股沟淋巴结,0=胃肠道+颈部+其他)	0.980	0.682~1.407	0.094			
Ann Arbor分期(1=Ⅲ~Ⅳ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)	1.492	1.200~1.856	0.036	1.847	1.540~2.216	0.004
组织学分型(1=非生发中心型,0=生发中心型)	1.947	1.490~2.544	0.000	1.602	1.347~1.905	0.020
Ki67阳性率(1=>70%,0=≤70%)	1.910	1.465~2.490	0.000	0.895	0.671~1.195	0.137
乳酸脱氢酶水平(1=升高,0=正常)	0.976	0.733~1.299	0.102			
IPI评分(1=3~4分,0=0~2分)	1.096	0.912~1.316	0.059			
CXCL9水平(1=高表达,0=低表达)	1.719	1.610~1.835	0.015	1.959	1.279~3.001	<0.05
CXCR3水平(1=高表达,0=低表达)	2.247	1.528~3.304	0.000	1.735	1.388~2.169	0.011

疫反应作用越来越引起人们关注^[12]。CXCL9 是一种被 IFN- γ 诱导产生的单核因子,可在炎症条件下由肿瘤微环境中的髓细胞产生;另外 CXCL9 介导淋巴细胞和各种免疫细胞,包括活化的 T 细胞和自然杀伤细胞,并已被证明在免疫检查点疗法中发挥作用^[13]。Razis 等^[14]研究发现,趋化因子 CXCL9 与乳腺癌亚型和不良预后相关,可作为乳腺癌患者预后的生物标志物。DLBCL 的发生、发展受多种因素、多条信号通路调节^[15],CXCL9 在 DLBCL 中的作用方式和机制尚未阐明。Cheng 等^[16]报道称,CXCL9 在 DLBCL 组织和细胞系中均呈高表达,并与患者临床进展和较短总生存期密切相关,且其以 β -catenin 蛋白依赖的方式促进肿瘤进展,这为 CXCL9 作为 DLBCL 肿瘤的潜在治疗靶点提供依据。本研究首先利用 TCGA 数据库查询可知,CXCL9 基因在淋巴样肿瘤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中表达水平高于正常组织,利用免疫组化染色结果显示,CXCL9 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织中的阳性表达率明显高于正常淋巴组织,免疫印迹法进一步证实 CXCL9 蛋白表达水平在肿瘤组织中表达上调,表明 CXCL9 在 DLBCL 中发挥癌基因作用,可能参与 DLBCL 肿瘤的发生发展进程。进一步分析结果显示,CXCL9 蛋白水平与 DLBCL 患者 Ann Arbor 分

期、组织学分型、Ki67 阳性率有关,与患者年龄、性别、原发部位、乳酸脱氢酶水平、IPI 评分无关,Ann Arbor Ⅲ~Ⅳ期、非生发中心型、Ki67 阳性率 > 70% 的 DLBCL 患者肿瘤组织 CXCL9 高表达占比更高。国内学者龚子希等^[17]研究发现,DLBCL 患者分期 Ⅲ~Ⅳ期、IPI 评分 3~5 分是 DLBCL 患者发生复发的危险因素,与本研究结果稍有差异,推测可能与地域因素、检测方法、纳入病例数等有关。后续应扩大样本量,进一步开展多中心、前瞻性研究以对本研究结果进行验证。

研究发现,CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴可调节免疫细胞迁移、分化和激活,导致肿瘤抑制(旁分泌轴),然而也有研究报道该轴参与肿瘤的发展、转移(自分泌轴)^[18-20]。CXCL9 可以直接作用于表达 CXCR3 受体的肿瘤细胞,促进细胞迁移和上皮间质转化^[21-22]。Bai 等^[23]的最新一项研究利用基因表达谱交互分析评估 DLBCL 和桥本甲状腺炎的重叠差异表达基因(DEGs),结果显示鉴定出的 15 个基因中 CXCR3 在 DLBCL 中表达高于正常组织,与本研究结果一致。本研究利用 TCGA 数据库可知,CXCR3 基因在 DLBCL 肿瘤组织中的表达水平明显高于正常组织,其免疫组化结果显示 CXCR3 蛋白阳性表达率在

DLBCL 患者肿瘤组织中表达升高,主要表达于细胞质或细胞膜,其表达水平与患者 Ann Arbor 分期有关,表明 CXCR3 表达上调参与 DLBCL 发展进程,发挥癌基因作用。另有研究发现,致表皮 B 细胞淋巴瘤的 CD20 阳性肿瘤细胞表达 CXCR3,与其特异性配体结合可能导致患者病情进展缓慢,提示 CXCR3 在不同类型 B 细胞淋巴瘤中可能与其配体结合发挥不同的生理作用^[24]。本研究结果显示, CXCR3 蛋白在 DLBCL 肿瘤组织中表达水平明显高于正常淋巴组织,其表达水平与肿瘤 Ann Arbor 分期、组织学分型、Ki67 阳性率有关, Ann Arbor III~IV 期、非生发中心型、Ki67 阳性率 >70% 的患者肿瘤组织中 CXCR3 高表达人数占比更大,表明高水平的 CXCR3 与肿瘤细胞迁移、浸润及增殖活性有关。进一步分析患者预后发现,高水平 CXCL9、高水平 CXCR3 的 DLBCL 患者复发率明显升高;COX 回归分析结果显示 CXCL9 高表达、CXCR3 高表达、Ann Arbor III~IV 期、非生发中心型时, DLBCL 患者 5 年复发的风险增加,表明 CXCL9、CXCR3 可能成为 DLBCL 患者 5 年复发的潜在指标。

4 结论与启示

趋化因子 CXCL9 及其受体 CXCR3 在 DLBCL 患者肿瘤组织中高表达,且二者表达存在一定相关性,表明 CXCL9、CXCR3 可能共同作用参与 DLBCL 发生发展过程,高水平的 CXCL9、CXCR3 提示 DLBCL 患者 5 年复发风险增加,为临床指示 DLBCL 患者预后提供潜在生物指标。

【参考文献】

- [1] 邵奕,唐善浩,陆滢,等. R-CDOP 方案治疗大肿块和(或)结外多部位累及的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 2 年疗效和安全性观察[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(7):481-485,492.
- [2] 杨向绸,何牧卿,姚荣欣,等. 长链非编码 RNA-CRNDE 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及功能研究[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5):337-340.
- [3] 王冉,毛锐,郭浩越,等. 趋化因子 CCL8 与肿瘤发生发展的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3):500-503.
- [4] 杨思源,王晶,克晓燕. 趋化因子及其受体在非霍奇金淋巴瘤中的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2):682-685.
- [5] 张志军,高永静. 脊髓中趋化因子在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(9):862-871,887.
- [6] 高境泽,吴霞. 卵巢肿瘤组织中 CXCL9 mRNA 表达与患者的预后、免疫微环境特征的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(4):457-463.
- [7] 王东霞,叶珊珊,李莹洁,等. Th1/Th2 趋化因子及其受体在大疱性类天疱疮皮损中的表达[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(06):947-950.
- [8] 王紫薇,栾超,胡煜,等. 白癜风靶向治疗的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(7):477-480.
- [9] JILLIAN M R, DHRUMIL P, TOMOYA W, *et al.* An acute bleomycin inflammatory and fibrotic mouse model of morphea is dependent upon CXCL9 and CXCR3[J]. *BMJ Yale*, 2019, 1(1):1-24.
- [10] 姚书娜,刘雪琴,杨玉环,等. MyD88 基因突变在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1):13-20.
- [11] 马明福,余丽,马志萍,等. 侵袭性 B 细胞淋巴瘤中 PIK3CA 扩增和 PTEN 缺失及其临床病理学意义[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(8):379-384.
- [12] 陈丽萍,刘启航,程计林. 趋化因子在肝细胞癌中的研究进展[J]. 肝脏, 2019, 24(11):1316-1319.
- [13] 苏璇,朱晓斌,张俊萍. CXC 趋化因子受体 3 变体及其配体在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7):728-731.
- [14] RAZIS E, KALOGERAS KT, KOTSANTIS I, *et al.* The role of CXCL13 and CXCL9 in early breast cancer[J]. *clin breast cancer*, 2020, 20(1):36-53.
- [15] 赵婷,刘安生,王华. miR-203a-3p 抗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的作用及机制研究[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(5):279-286.
- [16] CHENG R D, DAI Y, WANG Q W. CXCL9 promotes the progression of diffuse large B-cell lymphoma through up-regulating β -catenin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(1):689-695.
- [17] 龚予希,杨野梵,冯奕菲,等. 复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(10):1015-1020.
- [18] 冯琨,吴昌平,蒋敬庭. CXCR3 及其配体在肿瘤中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2):129-132.
- [19] 孙书豪,巩发海,彭根远,等. CXCL10/CXCR3 轴对结直肠癌 SW480、SW620 细胞侵袭及上皮间质化的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(6):541-545,560.
- [20] 李佳,吴琨,杨东亮. CXCR3-CXCL9/10/11 参与疾病发病机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10):1266-1270.
- [21] 汤钰琪,于红静,石丽君,等. CCL18 介导肿瘤微环境趋化因子网络导致卵巢癌不良预后的研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(05):345-351.
- [22] 韩婕,余红. 蕈样肉芽肿免疫标志物及相关药物治疗进展[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4):568-574.
- [23] BAI Z, LI L, GUAN T, *et al.* Clinical prognosis and bioinformatic analysis of primary thyroid lymphoma[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(6):1-7.
- [24] MAGRO C M, MOMTAHEN S, COLEMAN M, *et al.* Epidermotropic CXCR3 positive marginal zone lymphoma: a distinctive clinical histopathological entity potentially originating in the skin; it does not always indicate splenic marginal zone lymphoma[J]. *Dermatol Online J*, 2019, 25(7):1-7.