

IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的变化及其意义

包维莺¹ Δ 施晴¹ 霍雨佳¹ 易红梅² 董磊² 王黎¹ 程澍¹ 许彭鹏¹ 赵维莅¹

[摘要] 目的:探究细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的变化及其意义。方法:收集上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的 155 例 R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)方案治疗后达完全缓解且无进展生存期 ≥ 24 个月的 DLBCL 患者(持续缓解组)和 45 例 R-CHOP 方案治疗后达完全缓解但是在 2 年内复发的 DLBCL 患者(复发组)。持续缓解组患者于治疗前、第 6 个周期治疗开始前以及持续缓解治疗结束 1 年后采血,复发组患者于治疗前、第 6 个周期治疗开始前及复发时间点采血。采用 IMMUNITE 1000 化学发光分析仪检测细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 的含量。结果:IL-2R、IL-6 及 TNF- α 含量在 III~IV 期、ECOG 评分 ≥ 2 分、结外受累个数 ≥ 2 个、IPI 评分 ≥ 3 分的 DLBCL 患者中显著升高($P < 0.05$);IL-8 在 IPI 评分 ≥ 3 分和双表达淋巴瘤(DEL)的患者中显著升高($P < 0.05$);IL-6 在 non-GCB 亚型中显著升高($P < 0.05$)。复发组患者治疗前血清细胞因子 IL-2R、IL-6、TNF- α 含量均较持续缓解组显著升高($P < 0.05$)。治疗 6 个周期开始前同治疗前比较,复发组和持续缓解组 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 含量均显著降低($P < 0.05$),以上指标在持续缓解组持续降低,而复发组在复发时又显著升高($P < 0.05$)。IL-2R 含量 ≥ 1398 U/mL($P < 0.001$)、IL-6 含量 ≥ 7.1 pg/mL($P = 0.004$)、TNF- α 含量 ≥ 19.5 pg/mL($P < 0.001$)与短的总生存期显著相关。结论:治疗前复发组和持续缓解组患者 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 含量存在明显差异,且以上指标在缓解时降低,复发时再次升高,或许可成为预测和评估 DLBCL 患者 R-CHOP 治疗后复发的有效血清标记分子。此外,治疗前血清中高的 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 与 DLBCL 患者不良预后相关。

[关键词] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;持续缓解;复发;IL-2R;IL-6;IL-8;TNF- α

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.007

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Variation and significance of IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α in diffuse large B-cell lymphoma

BAO Weiyong¹ SHI Qing¹ HUO Yujia¹ YI Hongmei² DONG Lei²
WANG Li¹ CHENG Shu¹ XU Pengpeng¹ ZHAO Weili¹

(¹Department of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Shanghai, 200025, China;²Department of Pathology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: XU Pengpeng, E-mail: pengpeng_xu@126.com

Abstract Objective: To investigate the variation and significance of IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α levels in diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** A total of 155 cases of DLBCL with complete remission and progression free survival ≥ 24 months after R-CHOP treatment(continuous remission group) and 45 cases of relapsed DLBCL within 2 years after R-CHOP treatment(relapse group) were collected from Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Blood samples were collected from patients of the continuous remission group at 3 time points, before treatment, before the start of the 6th cycle of treatment and one year after the end of continuous remission. Patients in the relapse group were sampled before treatment, before the start of the 6th cycle of treatment and at the time of relapse. The contents of inflammatory cytokines IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α were detected by IMMUNITE 1000 chemiluminescence analyzer. **Results:** The levels of IL-2R, IL-6 and TNF- α were significantly increased in DLBCL patients with Ann Arbor stage of III-IV, ECOG score ≥ 2 , number of extranodal involvement ≥ 2 , IPI score ≥ 3 ($P < 0.05$), while IL-8 level was significantly increased in pa-

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科,医学基因组学国家重点实验室,上海血液学研究所(上海,200025)

²上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科

Δ 现单位为上海交通大学医学院附属松江医院(筹)血液科(上海,201699)

通信作者:许彭鹏,E-mail:pengpeng_xu@126.com

tients with IPI score ≥ 3 and DEL ($P < 0.05$) and IL-6 was significantly increased in non-GCB subtype ($P < 0.05$). The levels of serum cytokines IL-2R, IL-6 and TNF- α in the relapse group were significantly higher than those of the continuous remission group before treatment ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the relapse group and the continuous remission group were significantly decreased before the start of the 6th cycle of treatment ($P < 0.05$), and the levels of the above cytokines continued to decreased in the continuous remission group while increased in the relapse group ($P < 0.05$). IL-2R content ≥ 1398 U/mL ($P < 0.001$), IL-6 content ≥ 7.1 pg/mL ($P = 0.004$), TNF- α content ≥ 19.5 pg/mL ($P < 0.001$) were significantly associated with shorter overall survival. **Conclusion:** The levels of IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly different between the relapsed group and the continuous remission group before treatment, and these cytokines levels were obviously decreased following remission while increased again when recurrence, which may be effective serum markers for predicting and evaluating the recurrence of DLBCL patients after R-CHOP treatment. In addition, high levels of serum IL-2R, IL-6, and TNF- α before initiation of treatment were associated with poor prognosis in DLBCL patients.

Key words diffuse large-B cell lymphoma; continuous remission; relapse; IL-2R; IL-6; IL-8; TNF- α

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large-B cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的淋巴瘤系恶性肿瘤, 占成人非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 25% ~ 30%^[1-2]。尽管 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松) 引入临床后, DLBCL 患者的总生存期 (OS) 有所改善, 但仍有 1/3 的患者对初始治疗无效或复发^[3]。因此, 在 DLBCL 患者中找到与复发相关的标志物十分必要。

细胞因子主要包括白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族、趋化性细胞因子和生长因子, 能够通过激活相应的信号通路参与淋巴瘤发生及发展^[4-7]。本研究通过回顾性比较分析 155 例持续缓解的 DLBCL 患者和 45 例缓解后 2 年内复发的 DLBCL 患者血清中细胞因子白细胞介素 2 受体 (IL-2R)、IL-6、IL-8、TNF- α 含量的差异, 旨在揭示细胞因子与 DLBCL 患者复发的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2013 年 7 月—2018 年 12 月上海市瑞金医院收治的 155 例 R-CHOP 治疗后达完全缓解且无进展生存期 ≥ 24 个月的 DLBCL 患者 (持续缓解组) 和 45 例 R-CHOP 缓解后 2 年内复发的 DLBCL 患者 (复发组)。完善血常规、生化常规、心电图、骨髓常规、病理、全身 CT 或 PET-CT 等检查, 所有患者均经病理及免疫组织化学确诊, 病理诊断标准参考世界卫生组织 (WHO) 2016 年淋巴瘤分类标准^[8], 临床按照 Ann Arbor 对患者进行分期, 体能状态评分为 ECOG 评分。

1.2 治疗方式和疗效评估

155 例持续缓解组患者和 45 例复发组患者全部接受了以 R-CHOP 方案为基础的治疗。按照 2014 年 Lugano 标准进行疗效评估^[9], 分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。总有效率 (ORR) = CR 率 + PR 率。

1.3 随访

对所有患者进行随访, 采用电话、查阅患者住院病历及门诊随访记录的方式随访, 随访截止日期为 2021 年 11 月 30 日。

1.4 细胞因子检测

持续缓解组患者于治疗前、第 6 个周期治疗开始前以及持续缓解治疗结束 1 年后采集其 8~12 h 空腹后的肘静脉血液。复发组患者于入院治疗前、第 6 个周期治疗开始前及复发时间点采集其 8~12 h 空腹后的肘静脉血液, 离心后分离血清并保存于 -70°C 。采用 IMMUNITE 1000 化学发光分析仪 (Siemens) 检测细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8 与 TNF- α 的含量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。若数据符合正态分布和方差齐性, 以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 采用 t 检验; 若数据不符合正态分布, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。应用 X-tile 软件寻找细胞因子与患者 OS 相关含量的最佳截断值, 随后应用 Kaplan-Meier 和 log-rank 检验评估细胞因子含量与患者 OS 的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清细胞因子与 DLBCL 患者临床病理特征之间的关系

IL-2R、IL-6 及 TNF- α 在 III~IV 期、ECOG 评分 ≥ 2 分、结外受累个数 ≥ 2 个、IPI 评分 ≥ 3 分的 DLBCL 患者中含量分别较 I~II 期、ECOG 评分 0~1 分、结外受累个数 < 1 个、IPI 评分 0~2 分的患者显著升高 ($P < 0.05$); IL-8 在 IPI 评分 ≥ 3 分和双表达淋巴瘤 (DEL) 患者中显著升高 ($P < 0.05$); IL-6 在 non-GCB 亚型中显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 不同临床病理特征 DLBCL 患者的血清细胞因子含量比较

 $M(P_{25}, P_{75})$

临床特征	IL-2R/(U · mL ⁻¹)	IL-6/(pg · mL ⁻¹)	IL-8/(pg · mL ⁻¹)	TNF- α /(pg · mL ⁻¹)
Ann Arbor 分期				
I ~ II ($n=121$)	484.0(369.0,748.0)	3.1(2.0,6.1)	51.6(26.1,142.0)	8.8(6.6,10.9)
III ~ IV ($n=79$)	1 614.0(847.0,4 659.0)	7.1(3.3,18.0)	71.0(33.5,219.5)	17.0(11.0,30.6)
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.174	<0.001
ECOG 评分				
0~1($n=184$)	642.5(418.5,1 367.3)	3.8(2.0,8.2)	58.6(26.1,172.0)	10.3(7.5,15.7)
≥ 2 ($n=16$)	1 835.0(899.8,7 500.0)	14.8(2.9,35.6)	71.8(44.6,163.0)	16.5(12.2,26.3)
<i>P</i>	0.001	0.011	0.494	0.015
结外受累个数				
0~1($n=147$)	565.0(395.5,1 136.0)	3.7(2.0,7.5)	51.8(25.8,160.0)	9.7(6.9,14.6)
≥ 2 ($n=53$)	1 311.0(687.0,3 954.0)	5.0(2.4,18.2)	76.9(39.3,175.0)	14.6(10.2,26.0)
<i>P</i>	<0.001	0.023	0.207	<0.001
IPI 评分				
0~2($n=148$)	511.0(394.5,1 058.8)	3.2(2.0,6.8)	49.3(24.9,142.6)	9.4(6.8,13.8)
≥ 3 ($n=52$)	1 653.0(956.5,5 307.8)	9.9(3.8,19.8)	93.8(52.0,270.3)	17.4(11.2,30.6)
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
DEL ^{a)}				
是($n=41$)	674.0(358.0,2 015.0)	3.9(2.0,11.7)	40.5(20.8,94.0)	10.3(7.0,19.5)
否($n=158$)	686.5(434.0,1 387.8)	3.8(2.0,9.2)	68.2(31.5,179.5)	9.4(6.8,13.8)
<i>P</i>	0.873	0.695	0.047	0.131
Hans 分型				
GCB($n=87$)	622.0(440.0,1 188.0)	3.4(2.0,6.0)	55.1(26.1,171.0)	10.1(6.9,14.6)
non-GCB($n=113$)	805.0(409.0,1 946.0)	4.8(2.2,12.8)	62.4(28.0,195.0)	10.5(8.1,19.7)
<i>P</i>	0.180	0.013	0.433	0.189

注:^{a)}1 例患者是否为 DEL 未知。

2.2 复发组和持续缓解组治疗前血清细胞因子比较

与治疗前持续缓解组比较,复发组血清细胞因子 IL-2R、IL-6、TNF- α 含量明显升高($P < 0.05$), IL-8 水平 2 组间比较差异无统计学意义($P = 0.630$),见表 2。

2.3 持续缓解组 DLBCL 患者血清细胞因子变化

与治疗前比较,治疗 6 个周期开始前及持续缓解期患者血清细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量均明显降低($P < 0.05$),见表 3。

2.4 复发组 DLBCL 患者血清细胞因子含量变化

同治疗前相比,治疗 6 个周期开始前复发组 DLBCL 患者血清 IL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量明显降低($P < 0.05$);同治疗 6 个周期开始前相

比,复发期患者血清 IL-2R、IL-6、IL-8 和 TNF- α 含量升高($P < 0.05$),且复发时 IL-2R、IL-6、IL-8 含量与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.5 治疗前血清细胞因子含量与患者预后的关系

利用 X-tile 软件得出 IL-2R、IL-6、IL-8 和 TNF- α 含量的最佳截断值分别为 1 398.0 U/mL、7.1 pg/mL、52.0 pg/mL 和 19.5 pg/mL。Kaplan-Meier 生存曲线显示,IL-2R 含量 $\geq 1 398.0$ U/mL ($P < 0.001$)、IL-6 含量 ≥ 7.1 pg/mL ($P = 0.004$)、TNF- α 含量 ≥ 19.5 pg/mL ($P < 0.001$)与患者短的 OS 显著相关,而 IL-8 含量 ($P = 0.127$)与 OS 无关。见图 1。

表 2 2 组患者治疗前血清细胞因子含量比较

 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	IL-2R/(U · mL ⁻¹)	IL-6/(pg · mL ⁻¹)	IL-8/(pg · mL ⁻¹)	TNF- α /(pg · mL ⁻¹)
复发组($n=45$)	1 571.0(693.0,4 082.0)	7.1(2.6,17.6)	71.0(25.7,177.0)	14.7(10.2,29.4)
持续缓解组($n=155$)	581.0(403.0,1 188.0)	3.5(2.0,7.8)	59.4(27.7,171.0)	9.9(7.0,15.0)
<i>P</i>	<0.001	0.010	0.630	<0.001

表 3 持续缓解组患者初发、缓解、持续缓解时血清细胞因子含量的比较

$M(P_{25}, P_{75})$

细胞因子	治疗前	治疗 6 个周期开始前	持续缓解
IL-2R/(U · mL ⁻¹)	581.0(403.0,1 188.0)	452.0(356.0,588.0) ¹⁾	377.0(307.0,486.0) ¹⁾²⁾
IL-6/(pg · mL ⁻¹)	3.5(2.0,7.8)	2.6(2.0,4.2) ¹⁾	2.0(2.0,2.6) ¹⁾²⁾
IL-8/(pg · mL ⁻¹)	59.4(27.7,171.0)	20.5(9.7,47.8) ¹⁾	18.7(8.9,43.0) ¹⁾
TNF-α/(pg · mL ⁻¹)	9.9(7.0,15.0)	8.1(6.5,10.4) ¹⁾	6.1(5.0,8.2) ¹⁾²⁾

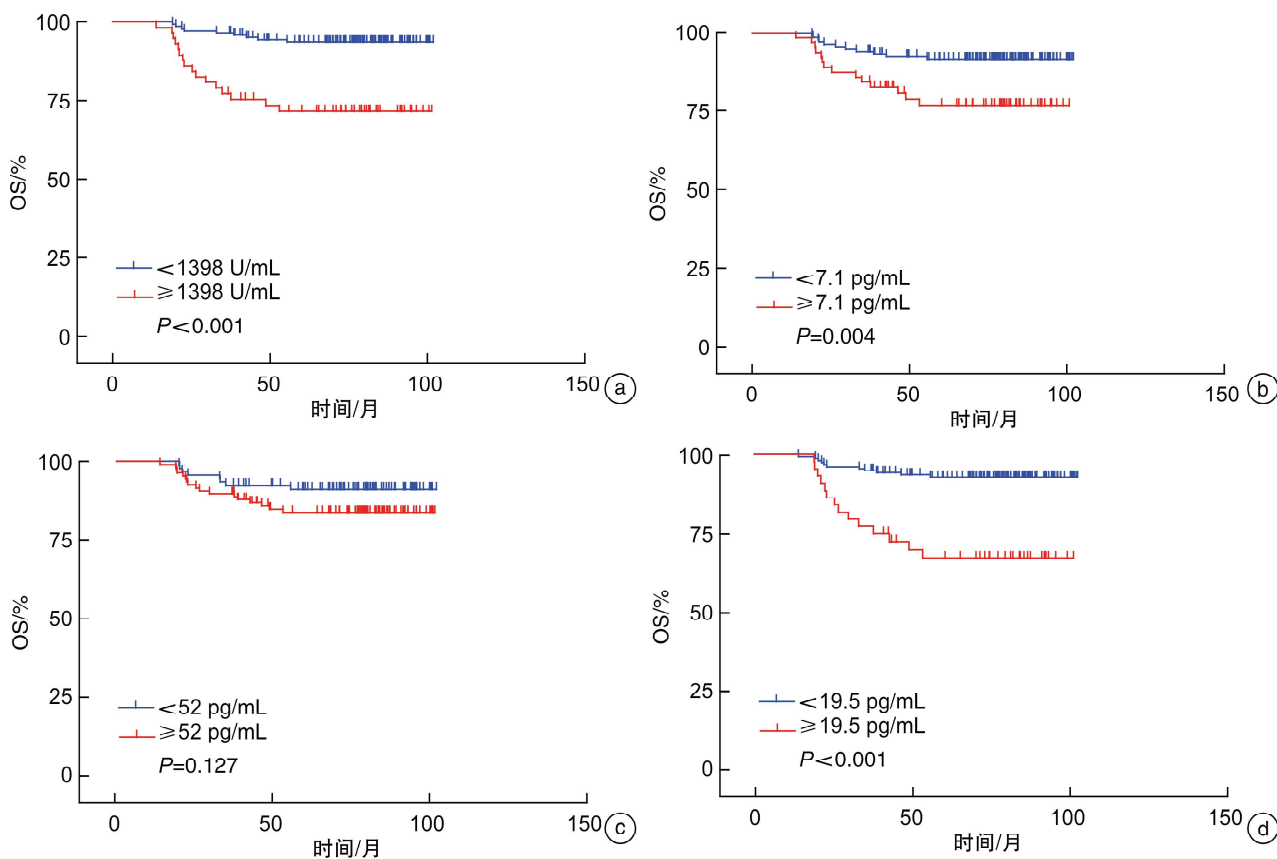
与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗 6 个周期开始前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 复发组患者初发、缓解、复发时血清细胞因子含量的比较

$M(P_{25}, P_{75})$

细胞因子	治疗前	治疗 6 个周期开始前	复发期
IL-2R/(U · mL ⁻¹)	1 571.0(693.0,4 082.0)	491.0(385.5,646.0) ¹⁾	940.0(472.5,2 112.5) ²⁾
IL-6/(pg · mL ⁻¹)	7.1(2.6,17.6)	3.4(2.0,4.8) ¹⁾	6.4(4.4,10.8) ²⁾
IL-8/(pg · mL ⁻¹)	71.0(25.7,177.0)	25.2(14.7,53.9) ¹⁾	74.4(27.6,113.2) ²⁾
TNF-α/(pg · mL ⁻¹)	14.7(10.2,29.4)	7.4(5.7,8.9) ¹⁾	9.6(6.2,18.4) ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗 6 个周期开始前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。



a: IL-2R; b: IL-6; c: IL-8; d: TNF-α。

图 1 血清细胞因子含量与患者 OS 的相关性分析

3 讨论

虽然 R-CHOP 方案改善了 DLBCL 患者预后, 但仍有 30%~40% 的患者对初始治疗无效或复发^[3]。因此, 找到与复发相关的标志物十分必要。本研究回顾性比较了 155 例持续缓解 DLBCL 患者和 45 例缓解后 2 年内复发 DLBCL 患者的临床

特征和血清细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF-α 含量的差异, 旨在揭示细胞因子与 DLBCL 患者复发与预后的关系。本研究选用是否在 2 年内复发 (PFS24) 作为主要结局指标, PFS24 是 DLBCL 重要的研究终点指标, 与患者的长期 OS 密切相关^[10-11]。

本研究显示 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 含量在初治 DLBCL 患者高的 Ann Arbor 分期、ECOG 评分、结外受累个数、IPI 评分中升高,而 IL-8 含量在中高危/高危 IPI 评分组和 DEL 中含量升高,IL-6 含量在 non-GCB 亚型中升高。以上结果表明 IL-2R、IL-6、IL-8 以及 TNF- α 含量与初治 DLBCL 患者的预后不良的临床特征相关。同时,越来越多的证据显示细胞因子与淋巴瘤的进展密切相关^[4-7]。IL-6 是调节肿瘤细胞免疫逃逸的重要因素之一,由肿瘤细胞自分泌,不仅可促进肿瘤血管生成,还可通过降低细胞间的粘连,促进肿瘤侵袭。TNF- α 在机体肿瘤免疫应答中起到了重要作用,可引起肿瘤细胞坏死,且可诱导 IL-6 的表达。IL-8、IL-2R、TNF- α 在多种自身免疫性疾病、器官移植、恶性肿瘤、血液病患者血清中升高,与恶性肿瘤荷瘤情况、恶化、转移和预后等相关^[12-15]。在淋巴瘤中,IL-6 和 TNF- α 等表达升高,并在淋巴瘤进展中发挥促癌作用^[16-17]。更有研究发现,细胞因子与淋巴瘤患者疗效、预后相关,甚至可作为淋巴瘤诊断的标记分子。早在 1995 年,Stasi 等^[18]发现与对照组比较,NHL 患者血清中 IL-6、IL-8、IL-2R 水平显著升高,上述细胞因子水平在治疗响应的患者中会降低到正常水平,然而在未响应的患者中保持不变,且在复发患者中升高^[19-21]。脑脊液中 IL-2R 的含量在中枢淋巴瘤中具有重要的诊断价值^[22]。以上研究表明血清中 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 含量与淋巴瘤进展、疗效及预后密切相关,但其与 DLBCL 患者 R-CHOP 治疗后持续缓解或复发的关系尚不明确,因此本研究中探究了复发和持续缓解 DLBCL 患者血清中 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 含量的差异,并动态监测了其在治疗前、治疗中及治疗后的变化。本研究结果表明以上细胞因子含量在复发组和持续缓解组患者治疗前存在显著性差异,且其含量,尤其是 IL-2R、IL-6、IL-8 含量在治疗后达到缓解及持续缓解期显著降低,而在复发期再次升高。以上结果提示,IL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量在预测 DLBCL 复发及治疗后评估中的检测提示复发具有一定价值。

此外,本研究结果提示治疗前患者血清 IL-2R 含高于 1 398.0 U/mL、IL-6 含量高于 7.1 pg/mL、TNF- α 含量高于 19.5 pg/mL 与 DLBCL 患者短的 OS 密切相关。此研究结果同之前的报道相似,均表明治疗前血清中高的 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 与 DLBCL 患者不良预后相关^[23-25]。

综上,本研究结果提示 IL-2R、IL-6、IL-8 以及

TNF- α 含量与初治 DLBCL 患者预后不良的临床特征相关,且治疗前 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 含量在复发组和持续缓解组 DLBCL 患者中存在明显差异,以上指标在缓解时降低,复发时升高,或许可预测 DLBCL 患者复发及经过 R-CHOP 治疗缓解后评估复发的有效血清标记分子。并且,本研究结果提示治疗前血清中高的 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 与 DLBCL 患者不良预后相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴灿,王辉,张大川,等.高通量测序下弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究[J].临床血液学杂志,2021,34(7):523-526.
- [2] 黄豪博,黄晓玲,范丽萍,等.治疗前血浆纤维蛋白原水平在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后判断中的价值[J].临床血液学杂志,2022,35(1):58-62.
- [3] Schn LH,Donaldson J,Chhanabhai M,et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia [J]. J Clin Oncol, 2005,23(22):5027-5033.
- [4] Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022,19(4):237-253.
- [5] Kadin ME. What Cytokines Can Tell Us About the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) [J]. Aesthet Surg J, 2019,39(Suppl_1):S28-S35.
- [6] Tian S,Chen K,Xiao J,et al. Logistic regression models of cytokines in differentiating vitreoretinal lymphoma from uveitis [J]. J Clin Lab Anal, 2022, e24689.
- [7] Yi JH, Yoon SE, Ryu KJ, et al. Pre-treatment serum IL-10 predicts the risk of secondary central nervous system involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cytokine, 2020, (129):155048.
- [8] 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.
- [9] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):579-586.
- [10] Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials [J]. Ann Oncol, 2018, 29(8):1822-1827.
- [11] Yang Y, Wang Y, Liu X, et al. Progression-free sur-

- vival at 24 months and subsequent survival of patients with extranodal NK/T-cell lymphoma: a China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) study[J]. *Leukemia*, 2021, 35(6):1671-1682.
- [12] Mao XC, Yang CC, Yang YF, et al. Peripheral cytokine levels as novel predictors of survival in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:884592.
- [13] Zhang W, Gao Y, Hu G, et al. Lymphocyte may be a reference index of the outcome of cancer patients with COVID-19 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6):7733-7744.
- [14] Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(1):6-21.
- [15] Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoimmune inflammatory diseases[J]. *Clin Immunol*, 2019, 206:23-32.
- [16] Pernot B, Gyan E, Maillot F, et al. Lymphomas diagnosed in an internal medicine department compared to lymphomas diagnosed in other departments; Clinical and outcome differences [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47):e13228.
- [17] 宋国丽, 王娅婕, 李增政, 等. 细胞因子与淋巴瘤关系的研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020, 29(9):556-569.
- [18] Stasi R, Zinzani L, Galieni P, et al. Clinical implications of cytokine and soluble receptor measurements in patients with newly-diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 1995, 54(1):9-17.
- [19] Sun F, Zhu J, Lu S, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):5.
- [20] Li YL, Gu KS, Pan YY, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at the time of first relapse predicts outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:341.
- [21] Kim DY, Song MK, Chung JS, et al. Clinical impacts of inflammatory markers and clinical factors in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood Res*, 2019, 54(4):244-252.
- [22] Maeyama M, Sasayama T, Tanaka K, et al. Multi-marker algorithms based on CXCL13, IL-10, sIL-2 receptor, and beta2-microglobulin in cerebrospinal fluid to diagnose CNS lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(12):4114-4125.
- [23] Dlouhy I, Filella X, Rovira J, et al. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF) are associated with adverse clinical features and predict poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2017, 59:20-25.
- [24] Goto N, Tsurumi H, Goto H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level is associated with the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP regimens [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(5):705-714.
- [25] Lech-Maranda E, Bienvenu J, Broussais-Guillaumot F, et al. Plasma TNF-alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2010, 58(2):131-141.

(收稿日期:2022-07-26)