

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240710.2014.004\(2024-07-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240710.2014.004(2024-07-15))

血管生成素 1、2 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后价值*

李天寿¹,梁远初²,王健琨¹,黄云¹,刘琴¹,韦敏¹,黄锦雄^{1△}

(柳州市人民医院:1.血液内科;2.病理科,广西柳州 545006)

[摘要] **目的** 探讨血管生成素 1、2(Ang1、Ang2)在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的表达及其生存预后分析。**方法** 收集 32 例初诊 DLBCL 患者及 30 名健康体检者(健康对照组)外周血,ELISA 检测血清 Ang1、Ang2 水平。取 DLBCL 患者活检组织及 25 例非肿瘤病变患者颈部手术切除的正常淋巴结活检组织(对照组)标本,免疫组化检测 CD34 的表达并计算微血管密度;结合 DLBCL 患者临床特征、随访资料进行统计分析。**结果** DLBCL 患者血清 Ang1 水平高于健康对照组[(36.22±9.12)ng/mL vs. (30.92±13.37)ng/mL],DLBCL 患者血清 Ang2 水平高于健康对照组[(28.42±10.78)ng/mL vs. (23.81±3.68)ng/mL],且差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。DLBCL 患者淋巴瘤组织 CD34 高表达,而正常淋巴结组织 CD34 低表达;DLBCL 患者淋巴瘤组织微血管密度计数较正常淋巴结组织增多(25.5±4.4 vs. 13.2±3.0, $P<0.05$)。Ang1 水平与性别、年龄、国际预后指数(IPI)评分、临床分期、细胞起源(COO)亚型均无明显相关性。Ang2 水平与 Ann Arbor 分期有关,I~II 期 DLBCL 患者 Ang2 低表达,而 III~IV 期患者 Ang2 高表达($P<0.05$);Ang2 水平与性别、年龄、IPI 评分、COO 亚型均无明显相关性。Ang1 低表达患者 OS 时间与 Ang1 高表达患者无明显差异(25.86 个月 vs. 23.11 个月, $P=0.722$);Ang2 低表达患者 OS 时间明显高于 Ang2 高表达患者(32.24 个月 vs. 17.66 个月, $P=0.002$)。单因素分析显示 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Ang2 水平均为影响患者 OS 时间的因素;而性别、年龄、Ang1 水平与患者 OS 时间无明显相关性。多因素分析显示 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Ang2 水平均为影响患者 OS 时间的独立预后因素。**结论** Ang1、Ang2 在 DLBCL 患者高表达,促进淋巴瘤血管新生;Ang2 水平影响 DLBCL 患者生存预后。

[关键词] 血管生成素;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;预后

[中图法分类号] R733.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2625-06

Expression and prognostic value of angiotensin 1 and angiotensin 2 in diffuse large B-cell lymphoma*

LI Tianshou¹, LIANG Yuanchu², WANG Jiankun¹, HUANG Yun¹, LIU Qin¹,
WEI Min¹, HUANG Jinxiang^{1△}

(1. Department of Hematology; 2. Department of Pathology, Liuzhou Municipal People's Hospital,
Liuzhou, Guangxi 545006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of angiotensin 1 and 2 (Ang1, Ang2) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and its survival prognosis analysis. **Methods** Peripheral blood was collected from 32 patients with initially diagnosed DLBCL and 30 healthy volunteers (the health control group), and the serum Ang1 and Ang2 levels were detected by ELISA. The biopsy tissues from DLBCL patients and the resected normal lymph node biopsy tissues in neck surgery of 25 patients with non-tumor lesions (the control group) were taken as the specimens. The immunohistochemistry was used to detect the expression of CD34 in lymphoid tissues and the microvessel density was calculated; the statistical analyses were carried out by combining with the clinical characteristics of the DLBCL patients and the follow-up data. **Results** The serum Ang1 level in initially diagnosed DLBCL was higher than that in the healthy control group [(36.22±9.12)ng/mL vs. (30.92±13.37)ng/mL], and the serum Ang2 level in initially diagnosed DLBCL was higher than that in the healthy control group [(28.42±10.78)ng/mL vs. (23.81±3.68)ng/mL], and the differences were statistically significant ($P<0.05$). CD34 was highly expressed in the lymphoma tissues of the patients with DL-

BCL, whereas CD34 in normal lymph node tissues was weakly expressed; the microvessel density count in the DLBCL group was increased compared with the normal lymph node group (25.5 ± 4.4 vs. 13.2 ± 3.0 , $P < 0.05$). The Ang1 expression level had no significant correlation with the gender, age, IPI score, clinical stage and COO subtype. The Ang2 expression was correlated with the clinical stage, Ang2 was lowly expressed in the patients with stage I - II DLBCL, while which was highly expressed in the patients with stage III - IV ($P < 0.05$); Ang2 had no significant correlation with the gender, age, IPI score and COO subtype. The OS time had no significant difference between the patients with Ang1 low expression and the patients with Ang1 high expression (25.86 months vs. 23.11 months, $P = 0.722$); the OS time in the patients with Ang2 low expression was significantly higher than in the patients with high Ang2 expression (32.24 months vs. 17.66 months, $P = 0.002$). In the univariate analysis, Ann Arbor stage, IPI score and Ang2 all were the prognostic factors affecting the patients' OS, while gender, age and Ang1 had no significant correlation with the patients' OS. In Cox multifactorial analysis, the Ann Arbor stage, IPI score and Ang2 all were the independent prognostic factors affecting the patients' OS, prognostic factors. **Conclusion** Ang1 and Ang2 are highly expressed in DLBCL patients and promote lymphoma angiogenesis; Ang2 affects the survival prognosis of DLBCL patients.

[**Key words**] angiopoietin; diffuse large B-cell lymphoma; prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的一种非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 占 NHL 的 30% ~ 40%。R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 方案为 DLBCL 一线治疗方案, 新药的联合应用如 R-CHOP + X 方案可改善患者的生存预后。在免疫治疗时代, CAR-T 治疗方案为复发/难治性 DLBCL 提供了新的治疗策略^[1-2]。肿瘤血管新生是肿瘤生长、迁移的重要环节, 血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 和血管生成素 (angiopoietin, Ang) 是调节血管生成的两个重要因子; VEGF 拮抗剂贝伐珠单抗已应用于实体肿瘤治疗并获得一定的疗效^[3]。国内指南推荐贝伐珠单抗联合化疗应用于晚期非小细胞肺癌的治疗^[4]。而 Ang 与淋巴瘤的相关研究仍较少; 本研究拟探讨 Ang1、Ang2 在 DLBCL 的表达变化及其对 DLBCL 预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2019 年 1 月至 2020 年 12 月柳州市人民医院血液内科收治的 32 例 DLBCL 患者 (DLBCL 组); 纳入病例均根据 2008 版 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类诊断标准经过病理组织活检确诊。收集患者的性别、年龄、细胞起源 (COO) 亚型、Ann Arbor 分期、国际预后指数 (IPI) 评分等临床资料, 并随访至 2023 年 1 月 31 日。32 例患者化疗前采集 3 mL 外周静脉血标本, 同时采集本院 30 名健康体检者 (健康对照组) 血液标本, 标本行 ELISA 检测。取 DLBCL 患者淋巴瘤组织作试验组, 选取 25 例本院外科非肿瘤病变患者颈部手术切除的正常淋巴结活检组织作对照组 (正常淋巴结组), 病理标本进行免疫组化检测。本

研究通过本院医学伦理委员会审批 (审批号: KY2021-015-02)。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 检测 Ang1、Ang2 水平

采集的外周血标本 3 500 r/min 离心分离血清并置于 -80 °C 冰箱保存; 检测步骤按 Ang1、Ang2 ELISA 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司) 操作; 酶标仪测 OD 值并计算血清 Ang1、Ang2 水平。

1.2.2 免疫组化检测 CD34 的表达并计算微血管密度

活检淋巴组织进行石蜡包埋并切片, 顺序脱蜡、水化、修复、封闭, 按照 CD34 抗体 (福州迈新生物技术有限公司产品) 说明加入一抗, 后加入酶标二抗及 DAB 显色 (二抗及 DAB 显色剂购自于北京中杉金桥生物技术有限公司); 显微镜下观察 CD34 的表达。参照 WEIDNER^[5] 提出的微血管密度计数方法, 显微镜下观察黄染内皮细胞或内皮细胞团作为 1 个微血管, 200 倍镜下视野计数微血管数量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 比较采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并绘制生存曲线, 对影响预后相关的影响因素行 Cox 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLBCL 组与健康对照组 Ang1、Ang2 水平比较

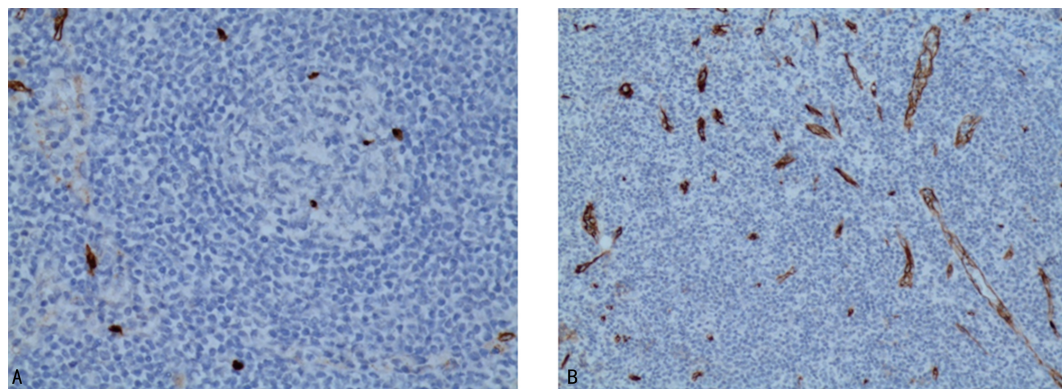
DLBCL 组血清 Ang1 水平为 (36.22 ± 9.12) ng/mL, 健康对照组为 (30.92 ± 13.37) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P = 0.015$); DLBCL 组血清 Ang2 水平为 (28.42 ± 10.78) ng/mL, 而健康对照组为 (23.81 ± 3.68) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P <$

0.001)。

2.2 CD34 在 DLBCL 患者淋巴瘤组织与正常淋巴组织的表达比较

正常淋巴结组可见正常淋巴结生发中心,周围少量 CD34 阳性,呈低表达;而 DLBCL 患者病变组织中

大量淋巴瘤细胞弥漫分布,病变组织免疫组化染色见 CD34 高表达,部分呈内皮细胞管样表现,见图 1。正常淋巴结组织微血管密度计数结果为 13.2 ± 3.0 , DLBCL 患者淋巴瘤组织为 25.5 ± 4.4 , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。



A: 正常淋巴结组织; B: DLBCL 患者淋巴瘤组织。

图 1 免疫组化检测 CD34 的表达 (200×)

2.3 不同 Ang1、Ang2 水平 DLBCL 患者的一般临床特征

本研究共纳入 32 例 DLBCL 患者,男女患者各 16 例;中位年龄 65 (22~85) 岁, ≤ 60 岁 12 例 (37.5%), >60 岁 20 例 (62.5%); Ann Arbor 分期 III~IV 期 21 例 (65.6%); IPI 评分 3~5 分 18 例 (56.2%); non-GCB 型 21 例 (72.7%)。把健康对照组的 Ang1、Ang2 平均水平作为分界线,高于平均水平为高表达,

低于平均水平为低表达。两组间比较结果提示 Ang1 表达水平与性别、年龄、IPI 评分、临床分期、COO 亚型均无明显相关性。而 Ang2 的表达水平与临床分期有关, I~II 期 DLBCL 患者多表现为低表达,而 III~IV 期患者 Ang2 高表达,差异有统计学意义 ($P < 0.005$); Ang2 水平与性别、年龄、IPI 评分、COO 亚型均无明显相关性,见表 1。

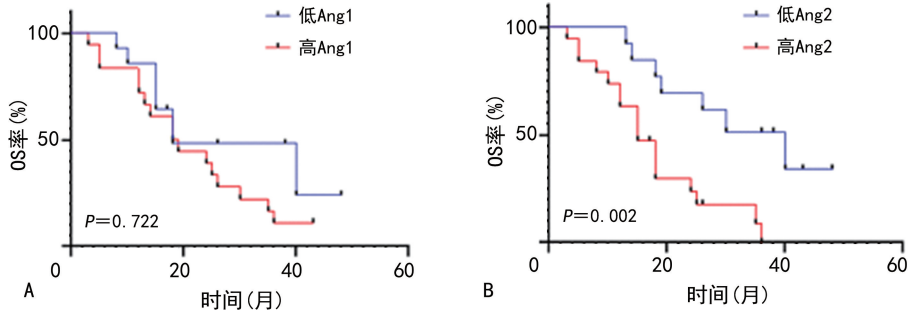
表 1 不同 Ang1、Ang2 水平 DLBCL 患者的临床特征 [n (%)]

项目	n	Ang1			Ang2		
		低表达 (n=11)	高表达 (n=21)	P	低表达 (n=13)	高表达 (n=19)	P
性别							
男	16	4 (36.4)	12 (57.1)	0.264	6 (46.2)	10 (52.6)	0.719
女	16	7 (63.6)	9 (42.9)		7 (53.8)	9 (47.4)	
年龄							
≤ 60 岁	12	4 (36.4)	8 (38.1)	0.923	5 (38.5)	7 (36.8)	0.926
>60 岁	20	7 (63.6)	13 (61.9)		8 (61.5)	12 (63.2)	
Ann Arbor 分期							
I~II 期	13	5 (45.5)	8 (38.1)	0.687	9 (69.2)	4 (21.1)	0.006
III~IV 期	19	6 (54.5)	13 (61.9)		4 (30.8)	15 (78.9)	
IPI 评分							
0~2 分	14	6 (54.5)	8 (38.1)	0.373	8 (61.5)	6 (31.6)	0.093
3~5 分	18	5 (45.5)	13 (61.9)		5 (38.5)	13 (68.4)	
COO 亚型							
GCB	11	3 (27.3)	8 (38.1)	0.540	2 (15.4)	9 (47.4)	0.061
non-GCB	21	8 (72.7)	13 (61.9)		11 (84.6)	10 (52.6)	

2.4 不同 Ang1、Ang2 水平患者 OS 时间比较

Ang1 低表达患者 OS 时间为 25.86 个月(95%CI:16.98~34.73),而 Ang1 高表达患者 OS 时间为 23.11 个月(95%CI:17.40~28.83),差异无统计学意义($P=0.722$);Ang2 低表达患者 OS 时间为 32.24 个月(95%CI:25.62~40.86),而 Ang2 高表达患者 OS 时间为 17.66 个月(95%CI:12.88~22.44),差异有统计学意义($P=0.002$),见图 2。

2.5 影响 DLBCL 患者 OS 预后因素分析



A:不同 Ang1 水平比较;B:不同 Ang2 水平比较。

图 2 不同 Ang1、Ang2 水平患者生存曲线

表 2 影响 DLBCL 患者 OS 时间的 Cox 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别	0.657(0.287~1.503)	0.320		
年龄	1.684(0.715~3.970)	0.233		
Ann Arbor 分期	2.409(1.008~5.755)	0.048	2.896(1.187~7.068)	0.019
IPI 评分	2.373(0.965~5.836)	0.047	1.375(0.867~4.048)	0.043
COO 亚型	0.518(0.224~1.197)	0.124		
Ang1	1.165(0.492~2.757)	0.728		
Ang2	3.974(1.522~10.372)	0.005	4.216(1.304~13.628)	0.016

3 讨论

Tie2 是一种主要表达于血管内皮细胞的酪氨酸激酶受体,其配体 Ang1、Ang2 是血管生成素家族的两个重要因子,Ang1、Ang2 活化 Tie2 使其磷酸化对维持血管稳定性起到重要作用;Ang1 能协同 VEGF 促进内皮细胞成熟使内皮细胞趋化、聚集和迁移形成管状结构,维持血管的稳定性。而 Ang2 可竞争性抑制 Ang1,Ang2 破坏内皮细胞和血管周围细胞之间的连接从而破坏血管稳定性,增加血管的渗透性,同时促进内皮细胞增殖,使血管发生重塑,形成新生血管;当 Ang2 与 VEGF 同时高表达时,两个因子协同促进血管新生^[6-7]。

目前已有较多研究证明 VEGF 在肿瘤的血管生成中起重要作用;主要是肿瘤细胞及基质细胞分泌的 VEGF 促进内皮细胞增殖导致肿瘤血管新生^[8-9]。SHEN 等^[10]研究发现,DLBCL 患者血清 VEGF 高表

达,且 VEGF 水平与患者预后相关。DULETIĆ-NAČINOVIĆ 等^[11]检测 67 例新诊断的 DLBCL 患者化疗前及健康志愿者外周血 VEGF 的水平,结果提示接受化疗前 DLBCL 患者 VEGF 水平较健康志愿者明显升高,并且 VEGF 的水平与 Ann Arbor 分期、B 症状、IPI 评分相关,认为 VEGF 可作为 DLBCL 患者预后的独立预测因素。这些研究提示了 DLBCL 患者外周血 VEGF 水平升高,促进淋巴瘤血管新生,影响患者的预后。已有关于血管生成素与肿瘤的研究,LI 等^[12]通过免疫组化检测 DLBCL 和反应性增生淋巴结 Ang2、Tie2 的表达,结果提示反应性增生淋巴结组织 Ang2、Tie2 均为低表达,而在 DLBCL 患者淋巴组织 Ang2、Tie2 表达水平均明显升高。研究^[13]发现多发性骨髓瘤患者外周血 Ang2 水平高于对照组,相应的骨髓微血管密度增加,生存分析提示 Ang2 高表达患者预后更差。而本研究结果与上述研究相似,DL-

BCL 患者血清 Ang2 水平较健康人升高,Ang2 水平与临床分期有关,DLBCL 患者淋巴组织 CD34 表达高于正常淋巴结组织,微血管密度计数增加,提示 Ang2 高表达促进血管新生,Ang2 高表达患者 OS 时间较低表达患者短,多因素分析认为 Ang2 是独立预后预测因素。而本研究结果也发现,DLBCL 患者 Ang1 表达升高,但 Ang1 表达水平与性别、年龄、IPI 评分、临床分期、COO 亚型均无明显相关性,生存分析提示 Ang1 与 DLBCL 患者预后无关,考虑 Ang1 表达升高可能与淋巴瘤细胞分泌有关。

DLBCL 是一种高度异质性的侵袭性淋巴瘤,患者预后受年龄、体能状态、临床分期等多种因素影响。美国国立综合癌症网络 2014 年提出的 NCCN-IPI 评分把年龄、乳酸脱氢酶水平评分作了调整,而结外器官骨髓、中枢神经系统、胃肠道及肺纳入具体分数统计^[14-15]。目前大部分医院仍采用 IPI 评分指导治疗策略的制订。本研究通过对性别、年龄、Ann Arbor 分期、IPI 评分、COO 亚型进行 Cox 回归分析,结果提示 Ann Arbor 分期、IPI 评分均为 DLBCL 患者 OS 时间独立预后因素。唐书翰等^[16]回顾性分析 166 例双表达 DLBCL 患者的临床特征,多因素分析显示,IPI 评分 4~5 分是影响患者 OS 时间的独立危险因素,与本研究结果相似。DLBCL 根据细胞起源分为 GCB 亚型、non-GCB 亚型,研究认为 non-GCB 亚型预后较差,可能与淋巴瘤基因 MYC、BCL-2、MYD88、BCL-6、NOTCH2 等差异表达有关^[17]。而本研究结果提示不同 COO 亚型对预后的影响无差异,可能与本组病例大部分为 non-GCB 亚型有关。

目前较多关于 R-CHOP+X 方案应用于高危 DLBCL 治疗的临床研究,X 方案包括来那度胺、伊布替尼、硼替佐米、维奈克拉等药物^[18-19]。其中来那度胺是一种口服的免疫调节剂,常用于多发性骨髓瘤、淋巴瘤的联合治疗。ROBUST 一项关于 R-CHOP 联合来那度胺治疗 ABC 亚型 DLBCL 的 III 期临床研究,共纳入 570 例 ABC 亚型 DLBCL 患者,结果显示 R-CHOP 联合来那度胺治疗组无进展生存(PFS)时间优于 R-CHOP 联合安慰剂组^[20]。NOWAKOWSKI 等^[21]研究结果认为 R-CHOP 联合来那度胺能够改善初治 DLBCL 患者预后。但目前仍缺乏基于哪种危险因素下使用来那度胺治疗能使 DLBCL 患者获益的相关临床研究。体外实验研究认为,来那度胺可以下调 VEGF、白细胞介素-6(IL-6)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达水平,同时来那度胺也可以直接抑制内皮细胞的增殖、迁移,抑制血管新生^[22]。体内研究证实多发性骨髓瘤患者使用来那度胺联合硼替佐米治疗后能下调 VEGF、bFGF、血小板生长因子、Ang2 的表达水平^[23]。基于上述研究,R-CHOP 联合来那度胺治疗方案可能改善 VEGF、Ang2 亦或是

CD34 高表达的 DLBCL 患者预后,但需更多的临床研究证实。

参考文献

- [1] WANG L, LI L R, YOUNG K H. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):1-23.
- [2] SCHIPANI M, RIVOLTA G M, MARGIOTTA-CASALUCI G, et al. New frontiers in monoclonal antibodies for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 16(1):1-18.
- [3] SAHARINEN P, EKLUND L, ALITALO K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9):635-661.
- [4] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家共识(2022 版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(48):3819-3835.
- [5] WEIDNER N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147(1):9-19.
- [6] JOUSSEN A M, RICCI F, PARIS L P, et al. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(5):1305-1316.
- [7] TSAKOGIANNIS D, NIKOLAKOPOULOU A, ZA-GOURI F, et al. Update overview of the role of angiopoietins in lung cancer [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(11):1-10.
- [8] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6):1248-1264.
- [9] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL M Z I, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949:1-7.
- [10] SHEN N, YU Y, ZHANG R, et al. Expression and prognostic value of PIK3CA, VEGF, IL-8, IL-10, and RIP2 in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022:1-8.
- [11] DULETIĆ-NAČINOVIĆ A, GAČIĆ V, VALKO-

- VIC T, et al. Concurrent elevations of VEGF, osteopontin and MCP-1 serum levels are independent predictors of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Acta Haematol*, 2016, 36(1): 52-61.
- [12] LI S, MENG L, ZHU C, et al. The universal overexpression of a cancer testis antigen hiwi is associated with cancer angiogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 1063-1068.
- [13] PAPPA C A, ALEXANDRAKIS M G, BOULA A, et al. Prognostic impact of angiopoietin 2 in multiple myeloma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(10): 1801-1805.
- [14] RUPPERT A S, DIXON J G, SALLES G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2041-2048.
- [15] JELICIC J, JUUL-JENSEN K, BUKUMIRIC Z, et al. Prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based comparison and validation study of multiple models[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 157.
- [16] 唐书翰, 田磊, 赵伟, 等. 166 例双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征与预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(9): 771-777.
- [17] RIEDELL P A, SMITH S M. Should we use cell of origin and dual-protein expression in treating DLBCL? [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(2): 91-97.
- [18] STEGEMANN M, DENKER S, SCHMITT C A. DLBCL 1L-what to expect beyond R-CHOP? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1453.
- [19] DE JONGE A V, VAN WERKHOVEN E, DINMOHAMED A G, et al. A non-randomized risk-adjusted comparison of lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP for MYC-rearranged DLBCL patients[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 85.
- [20] NOWAKOWSKI G S, CHIAPPELLA A, GASCOYNE R D, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1317-1328.
- [21] NOWAKOWSKI G S, HONG F, SCOTT D W, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1329-1338.
- [22] GUO H M, SUN L, YANG L, et al. Microvesicles shed from bortezomib-treated or lenalidomide-treated human myeloma cells inhibit angiogenesis in vitro[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2873-2880.
- [23] MEDINGER M, HALTER J, HEIM D, et al. Angiogenic markers in plasma cell myeloma patients treated with novel agents[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(2): 1085-1090.
- (收稿日期: 2024-02-18 修回日期: 2024-06-11)
(编辑: 石芸)
- (上接第 2624 页)
- [30] MYLONA E E, MOUKTAROU DI M, CRISAN T O, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PB-MCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R158.
- [31] WAN Y, WANG F, YUAN J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial[J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1417-1429.
- [32] LEE Y H, SONG G G. Uric acid level, gout and bone mineral density: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(9): e13156.
- [33] PIERCE B L, BURGESS S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(7): 1177-1184.
- (收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-06-25)
(编辑: 姚雪)