

• 论 著 •

超声参数联合外周血指标诊断儿童淋巴瘤的价值分析*

张 倩, 刘百灵, 张 琪, 李 敏[△]

(西安交通大学附属儿童医院超声科, 陕西 西安 710003)

[摘要] **目的** 探讨超声参数联合外周血指标对儿童淋巴瘤的诊断价值。**方法** 对 2018 年 6 月至 2020 年 10 月该院收治的疑为淋巴瘤的浅表淋巴结肿大 123 例患儿进行超声检查, 其中 85 例患儿经病理诊断为淋巴瘤(淋巴瘤组), 38 例患儿诊断为良性病变(良性组), 同期选取 30 例健康儿童作为健康组。评价长短径比(L/S)、淋巴门、血流类型等超声参数对儿童非霍奇金淋巴瘤的诊断价值。通过逆转录-聚合酶链反应分析 3 种免疫相关基因——CC 趋化因子受体 5(CCR5)、程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)、叉头盒 P3(FOXP3)在淋巴瘤儿童外周血中的表达, 分析超声参数联合 3 种外周血指标对儿童淋巴瘤的联合诊断价值。**结果** L/S、淋巴门、血流类型联合诊断淋巴瘤的受试者工作特征曲线下面积、灵敏度和特异度分别为 0.846、89.41%、68.42%。淋巴瘤组患儿外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 mRNA 相对表达量均明显高于健康组和良性组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。超声参数联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 诊断淋巴瘤的受试者工作特征曲线下面积、灵敏度和特异度分别为 0.976、97.65%、92.11%。**结论** 超声参数(L/S、淋巴门和血流类型)联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤具有较高的诊断价值。

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤; 儿童; 超声检查; 外周血; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.006

中图法分类号:R733;R730.4

文章编号:1009-5519(2024)04-0569-06

文献标识码:A

Value analysis of ultrasonic parameters combined with peripheral blood indexes in the diagnosis of lymphoma in children*

ZHANG Qian, LIU Bailing, ZHANG Qi, LI Min[△]

(Department of Ultrasound, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of ultrasound parameters combined with peripheral blood indexes in childhood with lymphoma. **Methods** A total of 123 children with enlarged superficial lymph nodes suspected as lymphoma admitted to this hospital from June 2018 to October 2020 were examined by ultrasound. Among them, 85 children were pathologically diagnosed as lymphoma (the lymphoma group), 38 children were diagnosed as benign lesions (the benign group), and 30 healthy children were collected as the healthy group. The diagnostic value of the ultrasonic parameters such as length-to-short diameter ratio (L/S), lymphatic hilum and blood flow type were evaluated in children with non-Hodgkin lymphoma. The expression of three immune-related genes, CC chemokine receptor 5 (CCR5), programmed cell death protein 1 (PD-1) and fork head box P3 (FOXP3) in peripheral blood of children with lymphoma was analyzed by reverse transcription-polymerase chain reaction, and the combined diagnostic value of ultrasound parameters combined with three peripheral blood indexes in the childhood lymphoma was analyzed. **Results** The area under curve (AUC), sensitivity and specificity of L/S, lymphatic hilum and blood flow types in the combined diagnosis of lymphoma were 0.846, 89.41% and 68.42%, respectively. The relative expression of CCR5, PD-1 and FOXP3 mRNA in peripheral blood of children in lymphoma group was significantly higher than those in healthy group and benign group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of ultrasound parameters combined with peripheral blood CCR5, PD-1 and FOXP3 in the diagnosis of lymphoma were 0.976, 97.65% and 92.11%, respectively. **Conclusion** Ultrasound parameters (L/S, lymphatic hilum and blood flow type) combined with peripheral blood CCR5, PD-1 and FOXP3 have high diagnostic value for lymphoma.

* 基金项目: 陕西省西安市儿童医院院级课题(2021G17)。

作者简介: 张倩(1984—), 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事儿童腹部及浅表超声的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 15809227156@163.com。

phoma were 0.976, 97.65% and 92.11%, respectively. **Conclusion** Ultrasound parameters(L/S, lymphatic hilum, and blood flow type) combined with peripheral blood CCR5, PD-1, and FOXP3 have a very high diagnostic value for lymphoma.

[Key words] Non-Hodgkin's lymphoma; Children; Ultrasonography; Peripheral blood; Diagnostic value

淋巴瘤是儿童常见恶性肿瘤,占儿童恶性肿瘤的16.6%~23.2%,发病率在儿童及青少年恶性肿瘤中位居第3位,恶性程度高^[1-2],非霍奇金淋巴瘤(NHL)是主要类型。NHL是一种起源于B、T淋巴细胞或自然杀伤细胞的肿瘤,通过淋巴细胞的恶性转化而发生,NHL的发生机制与细胞凋亡、增殖或分化途径的缺陷有关^[3]。大多数NHL是B淋巴细胞淋巴瘤(约为85%)^[4]。

由于超声具有无辐射、无创伤、价格低廉、重复性高等优点,已成为诊断浅表淋巴结病变的重要手段。但由于超声检查存在一定的误、漏诊情况,故仍需结合其他检查手段完善对淋巴瘤的诊断。免疫功能紊乱,如免疫缺陷和自身免疫性疾病与恶性转化的风险增加相关^[5]。恶性转化的第一步是反复易位,可发生在B淋巴细胞分化的不同阶段。然而,仅有这些易位通常不足以导致癌症的发生。因控制细胞分化、增殖和存活的基因的遗传改变也是必需的^[6]。

趋化因子是具有趋化活性的小细胞因子,与其受体调节细胞迁移、活化和分化,也参与炎症、病理性癌症进展和转移。控制细胞分化、增殖和存活的基因的遗传改变是淋巴瘤发生的必要过程^[6],许多基因的遗传改变通过调节免疫功能参与肿瘤的发生、发展。趋化因子诱导炎症趋化,在肿瘤细胞恶性生物学行为中发挥着关键作用,是广泛用于诊治癌症的生物靶点^[7-8]。已有研究证明了趋化因子及其受体在实体瘤和血液系统恶性肿瘤中发挥重要作用^[9]。

CC趋化因子受体5(CCR5)是最大的蛋白质超家族之一,其通过G蛋白起作用^[11]。CCR5参与结直肠癌进展,在结直肠癌细胞系中过度表达,与结直肠癌患者预后差有关^[11-12]。在癌症中程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)及其配体PD-L1被称为PD-1/PD-L1系统,可抑制T淋巴细胞增殖、细胞因子释放和细胞毒性作用,从而导致肿瘤特异性T淋巴细胞的耗竭和凋亡。PD-L1经常在不同类型的肿瘤表面过度表达,从而为癌细胞提供避免免疫反应的机会^[13]。调节性T淋巴细胞功能受叉头盒P3(FOXP3)转录因子的调节。FOXP3表达的改变可能导致调节性T淋巴细胞发育缺陷^[14]。本研究评价了长短径比(L/S)、淋巴门、血流类型等超声参数对儿童淋巴瘤的诊断价值,分析了外周血中3种免疫相关基因(CCR5、PD-1和

FOXP3)的表达及其对淋巴瘤的诊断价值,还分析了超声参数联合3种外周血指标对儿童淋巴瘤的联合诊断价值,旨在为淋巴瘤的早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2020年10月本院收治的疑为淋巴瘤患儿123例,其中85例患儿经病理诊断为淋巴瘤(淋巴瘤组),38例患儿诊断为良性病变(良性组)。超声检查之前所有患儿均未进行任何治疗,并由监护人签署知情同意书。同期选取30例健康儿童作为健康组,男女各半;年龄1~14岁,平均(7.45±2.64)岁。本研究经本院伦理委员会审批通过(审批号:20220021)。

1.2 方法

1.2.1 超声及外周血检查 应用Esaote Mylab90超声诊断仪(配套LA523超声探头,频率为4~13MHz)进行超声检查。患儿取仰卧位,暴露颈部、腋窝或腹股沟。采用灰阶超声评估淋巴结,调节好深度、焦点、动态范围及增益补偿等参数。利用纵切面的长、短径线测量淋巴结大小,并计算L/S。观察淋巴结形状、回声、边界、内部结构、淋巴门等情况。调节彩色基线检查血流状态及分布模式。血流分布可分为无明显血流、中央型、边缘型、混合型4种。可疑淋巴结选取标准:淋巴门消失且L>1.0cm或L>0.5cm。目标淋巴结选取标准:(1)淋巴门消失;(2)L/S<2;(3)血流为边缘型或混合型。目标淋巴结选取可疑特征最多且长径最大的一个。取患儿外周血,采用逆转录-聚合酶链反应检测外周血CCR5、PD-1、FOXP3水平,提取RNA,测定RNA分子浓度,进行cDNA合成,DNA扩增。

1.2.2 病理检查 超声引导下粗针穿刺活检进行病理检查。采用14G空芯针(长度22mm)取材,每个目标淋巴结至少取4条组织条。标本用甲醛固定,石蜡包埋。采用免疫组织化学法和荧光原位杂交法对淋巴瘤亚型进行分类^[15]。

1.3 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用t检验;3组间比较采用方差分析;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。超声指标趋于淋巴瘤者赋值1分,反之为0分。超声参数(L/S、淋巴门、血流类型)的赋值见表1。采用受试者工作特征(ROC)

曲线进行诊断价值分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 超声参数的赋值

超声参数	赋值
L/S	$\leq 1.99=1, >1.99=0$
淋巴门	消失=1,存在=0
血流类型	边缘型或混合型=1,中央型或无明显血流=0

2 结 果

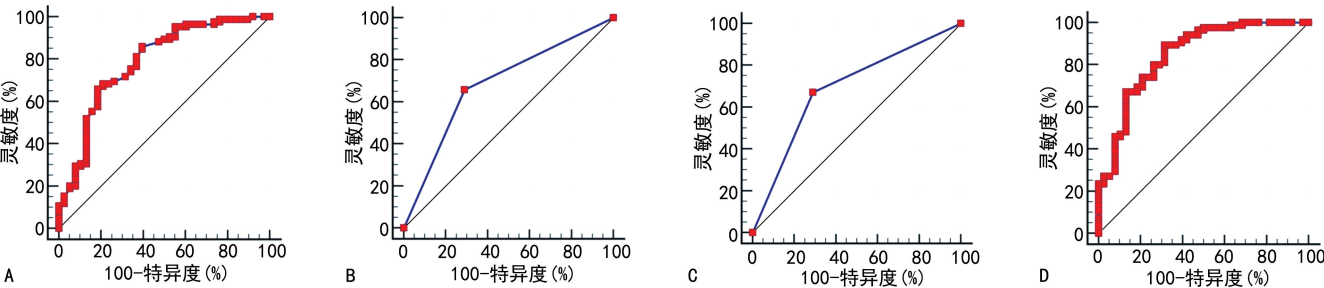
2.1 淋巴瘤组和良性组患儿超声参数比较 良性组患儿 L/S、淋巴门消失率均明显低于淋巴瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组患儿血流类型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 超声参数对淋巴瘤的诊断价值 3 项指标联合诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)均明显高于淋巴门和血流类型,差异均有统计学意义($P<0.05$);但与 L/S

比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 项指标联合诊断的 AUC、灵敏度均高于单独诊断,但特异度均低于单独诊断。见图 1、表 3。

表 2 淋巴瘤组和良性组患儿的超声参数比较

超声参数	良性组 (n=38)	淋巴瘤组 (n=85)	t/ χ^2	P
L/S($\bar{x}\pm s$)	1.83 $\pm$ 0.61	2.31 $\pm$ 0.67	3.670	0.007
淋巴门[n(%)]			14.445	<0.001
存在	27(71.05)	29(34.12)		
消失	11(29.95)	56(65.88)		
血流类型[n(%)]			22.695	<0.001
边缘型	5(13.16)	11(12.94)		
混合型	6(15.79)	46(54.12)		
中央型	21(55.26)	27(31.76)		
无明显血流	6(15.79)	1(1.18)		



注:A. L/S;B. 淋巴门;C. 血流类型;D. 3 项指标联合。

图 1 超声参数对淋巴瘤诊断价值的 ROC 曲线

表 3 超声参数对淋巴瘤的诊断价值

超声参数	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
L/S	≤ 1.99	0.787	65.88	81.58
淋巴门	>0	0.685	65.88	71.05
血流类型	>0	0.691	67.06	71.05
3 项指标联合	>0.55	0.846	89.41	68.42

2.3 各组研究对象外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 水平比较 3 组研究对象外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);淋巴瘤组患儿外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 水平均明显高于健康组和良性组,健康组研究对象外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 水平与良性组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.4 外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤的诊断价值 3 项指标联合诊断的 AUC、灵敏度、特异度均明显高于单独诊断。FOXP3 单项诊断的 AUC 与 PD-1 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而其他指标单项诊断的 AUC 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 项指标联合诊断的 AUC 明显高于 CCR5、PD-1、FOXP3($P<0.05$)。见图 2、表 5。

表 4 各组研究对象外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 mRNA 相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	健康组 (n=30)	良性组 (n=38)	淋巴瘤组 (n=85)	F	P
CCR5	1.00 $\pm$ 0.28	1.45 $\pm$ 0.48	2.55 $\pm$ 0.88	23.538	<0.001
PD-1	1.00 $\pm$ 0.31	1.31 $\pm$ 0.38	2.04 $\pm$ 0.73	15.185	<0.001
FOXP3	1.00 $\pm$ 0.25	1.65 $\pm$ 0.45	3.27 $\pm$ 1.29	43.528	<0.001

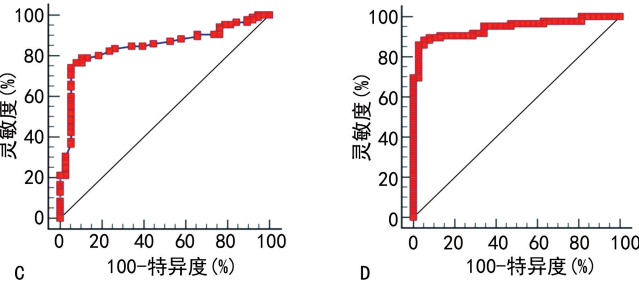
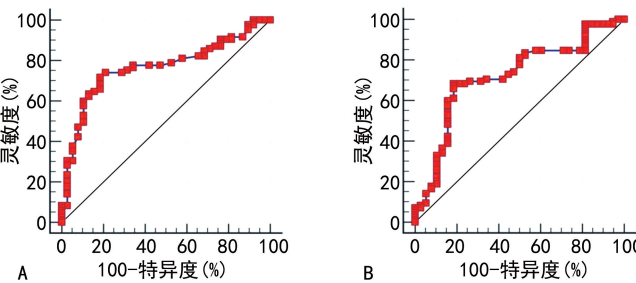
表 5 外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤的诊断价值

检测指标	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
CCR5	>1.09	0.766	71.76	81.58
PD-1	>1.10	0.718	68.24	81.58
FOXP3	>1.76	0.848	74.12	94.74
3 项指标联合	>0.78	0.944	85.88	97.37

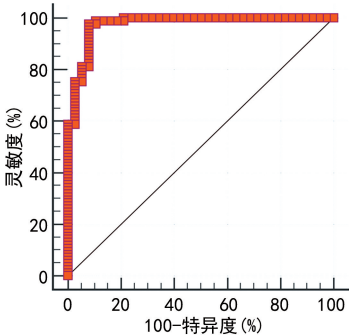
2.5 超声参数联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤的诊断价值 超声参数联合外周血 CCR5、

PD-1、FOXP3 诊断淋巴瘤的截断值、AUC、灵敏度和特异度分别为大于 0.434、0.976、97.65%、92.11%。超声参数联合外周血指标诊断淋巴瘤的 AUC、灵敏度、特异度均明显高于超声参数或外周血 3 项指标的

单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.001$)。超声参数联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤诊断价值的 ROC 曲线见图 3。



注:A. 外周血 CCR5;B. PD-1;C. FOXP3;D. 3 项指标联合。
图 2 检测外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤诊断价值的 ROC 曲线



滤泡增生所致,可反映淋巴瘤的恶性程度^[20]。本研究良性组患儿中大多数存在淋巴门,而淋巴瘤组患儿中大多数淋巴门消失。淋巴门的消失可能与癌细胞浸润、淋巴门血管化等病变有关。另外,本研究良性组患儿边缘型或混合型血流所占比例明显低于淋巴瘤组。超声检查时正常淋巴结血流主要表现为中央型血流或无明显血流。当发生癌变后癌细胞分泌的血管生成因子可导致新生血管增多,且失去正常形态,主要是在淋巴结边缘^[21]。因此,超声检查时淋巴瘤的血流类型通常表现为边缘型或混合型。基于超声参数比较结果可知,良性淋巴结病变与淋巴瘤 L/S、淋巴门、血流类型存在明显差别。为进一步分析这 3 种指标对儿童淋巴瘤的诊断价值,本研究进行了 ROC 曲线分析,结果显示,3 项指标联合诊断的 AUC、灵敏度均高于单独诊断,但特异度均低于单独诊断。

图 3 超声参数联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤诊断价值的 ROC 曲线

3 讨 论

淋巴瘤通常表现为无痛性浅表淋巴结肿大,然而多种病因均可造成淋巴结肿大,因此,早期确诊有助于临床治疗和改善患者预后。淋巴结肿大在临床上很难通过触诊区分是良性病变还是淋巴瘤,而超声检查能清晰显示淋巴结内部结构及与邻居器官和组织的浸润情况,是诊断浅表淋巴结肿大的首要检查手段,对肿瘤良、恶性的判断及治疗后的随诊具有较高价值^[16-18]。但由于超声检查也存在一定的漏、误诊率,需结合其他检查手段完善对淋巴瘤的诊断,本研究探讨了采用超声参数联合外周血指标对儿童淋巴瘤的诊断价值。

生物疗法给淋巴瘤的治疗带来了革命性的变化。其涉及选择性靶向肿瘤细胞的原理,这些肿瘤细胞具有与其他正常细胞不同的独特生物学特性。目前,淋巴瘤细胞抗原特异性单克隆抗体和细胞毒性 T 淋巴细胞及针对细胞内信号通路的小分子均在使用中。抗 CD19 的单克隆抗体(blinatumomab)、抗 CD20 的单克隆抗体(rituximab、ofatumab、obinutuzumab)和抗 CD30 的单克隆抗体(brentuximab vedotin)均可单独使用或与常规化疗联合使用治疗淋巴瘤。上述生物制剂杀伤淋巴瘤细胞的机制包括直接的细胞毒性作用及激活免疫细胞介导的淋巴瘤细胞杀伤。此外,肿瘤微环境也扮演着双重角色。因其既可通过杀死癌细胞或抑制其生长抑制肿瘤生长,也可通过提供激活肿瘤生长的条件或选择适合生存的肿瘤细胞促进肿瘤进展。淋巴结微环境中的 T 淋巴细胞、生长因子、树突状细胞、趋化因子和基质细胞可能有助于肿瘤细胞的生长^[22]。

有研究表明,淋巴结 L/S>2、呈扁平卵圆形、边界光滑是正常淋巴结的主要超声表现,而淋巴结 L/S<2、淋巴门缺失是淋巴瘤的主要超声表现,因此,这些恶性淋巴结疾病的表现常用于对淋巴瘤的诊断^[19]。但不同研究采用的标准不尽相同。本研究在其他文献报道的基础上选择了 L/S、淋巴门、血流类型作为诊断儿童淋巴瘤的主要参数,结果显示,良性组患儿 L/S 明显低于淋巴瘤组。L/S 越小说明淋巴结越趋于圆形,L/S 变小是由于恶性细胞浸润或淋巴

趋化因子与其受体参与调解免疫细胞归巢和定向趋化过程,并且趋化因子也调节癌症中的炎症、细胞迁移,从而调节癌症的进展和转移^[9]。CCR5 是跨膜 G 蛋白偶联受体,在 T 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞及某些特定的肿瘤细胞中均有表达,可与 CC 趋化因子配体 3(CCL3)、CCL4、CCL5 结合^[23]。CCL5 属于 CC 基序趋化因子家族,可在多种细胞上表达^[10],与 CCR5 高度结合。与造血干细胞标志物 CD34 的相互作用具有促进癌症进展的作用^[24]。有研究表明,CCR5 的过度表达可能是致癌转化(Harvery 鼠肉瘤病毒 ras 基因、髓细胞增生原癌基因、酪氨酸激酶受体 2 和细胞原癌基因表达蛋白)的结果^[25]。在黑色素瘤、胃癌、头颈部癌^[26-28]等多种肿瘤中均发现 CCL5 和 CCR5 过表达。本研究通过逆转录-聚合酶链反应分析了 85 例淋巴瘤患儿、38 例良性淋巴结病变患儿及 30 例健康儿童的外周血单个核细胞中 CCR5 mRNA 相对表达量,结果显示,淋巴瘤患儿外周血 CCR5 水平明显高于健康儿童和良性淋巴结病变患儿,说明 CCR5 也在 NHL 中异常高表达。有研究表明,B 淋巴细胞 NHL 患者 CCR5 基因高表达与患者预后及疾病分期相关。CCR5 高表达患者生存期较短^[29],与本研究结果一致。然而,尚不清楚 CCR5 参与调节 NHL 进展的机制。

PD-1 是 CD28 超家族成员之一,在不同类型的癌症或免疫疾病中高表达于活化的 T 淋巴细胞和树突状细胞表面。PD-L1 调节肿瘤细胞免疫逃逸,能促进肿瘤细胞增殖。其在肿瘤表面过度表达可为癌细胞提供避免免疫反应的机会^[13]。近年来,PD-1 或 PD-L1 阻断剂在多种疾病的免疫治疗中取得了巨大成功。在许多试验中霍奇金淋巴瘤对 PD-1 阻断的反应率最高^[30-31]。本研究结果显示,淋巴瘤患儿外周血 PD-1 水平均明显高于健康儿童和良性淋巴结病变患儿。PD-1 受体阻断剂在几种 B 淋巴细胞 NHL 中也显示出临床活性。然而,淋巴瘤患者疗效不同的原因尚不清楚。由于 PD-1 封闭抗体只与 PD-1⁺ 细胞结合,而不与 PD-1⁻ 细胞结合^[32],因此,需更多地了解 PD-1 在淋巴瘤中的表达及其临床作用。

FOXP3 是 Fox 家族中研究最广泛的成员之一,其主要靶点包括活化的 T 细胞核因子和核因子- κ B,其是介导抗原受体信号的关键转录因子。FOXP3 抑制这些转录因子的功能并诱导许多其他基因的表达。人类胸腺和外周可制造 FOXP3⁺ T 淋巴细胞。FOXP3⁺ T 淋巴细胞在限制免疫细胞对感染的反应中具有重要作用^[33]。其在预防自身免疫性疾病中也具有重要作用。一些病原体 and 癌细胞可利用 FOXP3⁺ T 淋巴细胞避免免疫反应,因 FOXP3⁺ T 淋

巴细胞会有效抑制抗病原体和抗癌细胞特异性免疫反应^[34]。FOXP3 主要由 T 淋巴细胞表达,但在某些组织中也有表达,在这些器官中 FOXP3 似乎扮演着完全不同的角色^[35]。本研究结果显示,良性淋巴结病变患儿和淋巴瘤患儿外周血 FOXP3 水平均明显高于健康儿童,并且淋巴瘤患儿外周血 FOXP3 水平明显高于良性淋巴结病变患儿。因此,淋巴瘤的进展可能与 FOXP3 介导的肿瘤细胞免疫逃逸机制有关。

综上所述,外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 诊断淋巴瘤的 AUC、灵敏度和特异度均较高,而外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 3 项指标联合诊断淋巴瘤的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.944、85.88%、97.37%,均明显高于单独诊断。说明 CCR5、PD-1、和 FOXP3 对应淋巴瘤的早期诊断可能具有潜在价值。超声参数(L/S、淋巴门、血流类型)联合诊断淋巴瘤的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.846、89.41%、68.42%,联合诊断的 AUC 和灵敏度均高于单独诊断,但特异度均低于单独诊断。超声参数联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 诊断淋巴瘤的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.976、97.65%、92.11%,均明显高于超声参数或外周血指标的单独诊断。说明超声参数(L/S、淋巴门、血流类型)联合外周血 CCR5、PD-1、FOXP3 对淋巴瘤具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] GREINER T C, JEFFREY MEDEIROS L, JAFFE E S. Non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer, 1995, 75(S1): 370-380.
- [2] 雷林, 周海滨, 尚庆刚, 等. 2001—2015 年深圳市儿童肿瘤的发病特征和时间趋势[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(4): 281-285.
- [3] GRULICH A E, VAJDIC C M, COZEN W. Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(3): 405-408.
- [4] TERMUHLLEN A M. Natural killer/T-cell lymphomas in pediatric and adolescent patients[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2017, 15(3): 200-209.
- [5] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [6] NOGAI H, DÖRKEN B, LENZ G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1803-1811.
- [7] LU C, ZHU J, CHEN X J, et al. Risk stratifica-

- tion in acute myeloid leukemia using CXCR gene signatures; A bioinformatics analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:584766.
- [8] 刘彦权, 沈建箴. CRCR1 与恶性肿瘤的相关性[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(12):732-736.
- [9] MAZUR G, BUTRYM A, KRYCZEK I, et al. Decreased expression of CXCR4 chemokine receptor in bone marrow after chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphomas is a good prognostic factor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98194.
- [10] JIAO X M, NAWAB O, PATEL T, et al. Recent advances targeting CCR5 for cancer and its role in Immuno-oncology[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19):4801-4807.
- [11] 何亚琴, 苏进达, 赵少辉, 等. 结直肠癌细胞中 NF- κ B 活化与 TRAF6、CCR5 及 PTEN/PI3K 通路的关系及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(10):1363-1372.
- [12] NISHIKAWA G, KAWADA K J, NAKAGAWA J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression via CCR5[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):264.
- [13] ZAK K M, GRUDNIK P, MAGIERA K, et al. Structural biology of the immune checkpoint receptor PD-1 and its ligands PD-L1/PD-L2[J]. *Structure*, 2017, 25(8):1163-1174.
- [14] MCMURCHY A N, GILLIES J, GIZZI M C, et al. A novel function for FOXP3 in humans: Intrinsic regulation of conventional T cells[J]. *Blood*, 2013, 121(8):1265-1275.
- [15] 周晓鸽. WHO(2008)造血与淋巴组织肿瘤分类[J]. *诊断病理学杂志*, 2008, 15(6):510-512.
- [16] CUENCA-JIMENEZ T, CHIA Z, DESAI A, et al. The diagnostic performance of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of head and neck lymphoma: Results in 226 patients[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 50(4):431-436.
- [17] HE M, HU S, LUO H. Ultrasound diagnosis and clinicopathological traits of female genital system malignant lymphomas [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(34):e21341.
- [18] LI P, ZHANG H. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of therapy for primary thyroid lymphoma[J]. *Ultrasound Q*, 2019, 35(3):246-252.
- [19] PRATIVADI R, DAHIYA N, KAMAYA A, et al. Chapter 5 ultrasound characteristics of benign versus malignant cervical lymph nodes [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2017, 38(5):506-515.
- [20] LEE S H, YI A, JANG M J, et al. Supplemental screening breast US in women with negative mammographic findings: Effect of routine axillary scanning[J]. *Radiology*, 2018, 286(3):830-837.
- [21] 傅先水, 唐杰, 苏莉, 等. 彩色多普勒血流显像在浅表肿大淋巴结鉴别诊断中的应用[J]. *中华超声影像学杂志*, 2003(7):35-37.
- [22] AHEARNE M J, BHULLER K, HEW R, et al. Expression of PD-1(CD279) and FoxP3 in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(3):351-358.
- [23] MARTINS E, BRODIER H, ROSSITTO-BORLAT I, et al. Arrestin recruitment to C-C chemokine receptor 5: Potent C-C chemokine ligand 5 analogs reveal differences in dependence on receptor phosphorylation and Isoform-Specific recruitment bias[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 98(5):599-611.
- [24] KULMANN-LEAL B, ELLWANGER J H, CHIES J A B. A functional interaction between the CCR5 and CD34 molecules expressed in hematopoietic cells can support (or even promote) the development of cancer[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2020, 42(1):70-76.
- [25] VELASCO-VELÁZQUEZ M, JIAO X M, DE LA FUENTE M, et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(15):3839-3850.
- [26] LIU J, WANG C H, MA X H, et al. High expression of CCR5 in melanoma enhances epithelial-mesenchymal transition and metastasis via TGF β 1[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4):481-493.
- [27] ALDINUCCI D, CASAGRANDE N. Inhibition of the CCL5/CCR5 axis against the progression of gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1477.
- [28] GONZÁLEZ-ARRIAGADA W A, LOZANO-BURGOS C, ZÚÑIGA-MORETA R, et al. Clinicopathological significance of chemokine receptor (CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7 and CXCR4) expression in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(8):755-763. (下转第 580 页)

cal Medicine, 2023, 13: 4123-4128.

[4] 谢晓, 陆伦根. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 140-144.

[5] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK R T, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1546-1555.

[6] 谢艳迪, 封波, 饶慧瑛. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1553-1559.

[7] 任亚萍, 胡敏. ISO15189:2012 与临床实验室定量检测程序分析性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 209-213.

[8] 胡婷婷, 刘维薇. 医学实验室质量和能力认可准则(ISO15189:2012)专用要求概述[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(11): 867-871.

[9] AGUIRRE J J, NESS K, ALGECIRAS-SCH-IMNICH A. Application of the CLSI EP15-A3 guideline as an alternative troubleshooting tool for verification of assay precision[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 152(Suppl 1): S88.

[10] 李艳梅, 江忠勇, 李志强. 实时荧光定量 PCR HBV-DNA 检测系统性能验证方法的探讨[J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1177-1179.

[11] MORETTI M, SISTI D, ROCCHI M B, et al. CLSI EP17-A protocol: A useful tool for better understanding the low end performance of total prostate-specific antigen assays[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(11/12): 1143-1145.

[12] 史露宾, 毛逸琪, 李世宝, 等. 全自动核酸提取及荧光定量多聚酶链式反应分析系统对 HBV-DNA 试剂盒检测性能的验证及评价[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 263-273.

[13] 王世越, 董晨, 常楚迪, 等. 中国原发性肝癌基层筛查的机遇与挑战[J]. 中国全科医学, 2023, 26(36): 4498.

[14] 孙学华. 慢乙肝患者怎样做才能最大程度的预防肝癌发生? [J]. 肝博士, 2023(1): 38.

[15] SUN Y, WU X, ZHOU J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11): 2582-2591.

[16] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL039 分子诊断检验程序性能验证指南[S/OL]. (2019-02-15) [2023-10-24]. https://wenku.baidu.com/view/a91b85a96d85ec3a87c24028915f804d2b16879e.html?_wks_ = 1703489996965 & bdQuery=CNAS-GL039+%E5%88%86%E5%AD%90%E8%AF%8A%E6%96%AD%E7%A8%8B%E5%BA%8F%E6%80%A7%E8%83%BD%E9%AA%8C%E8%AF%81%E6%8C%87%E5%8D%97 & needWelcomeRecommand=1.

(收稿日期: 2023-11-24 修回日期: 2023-12-31)

(上接第 574 页)

[29] BUTRYM A, KRYCZEK I, DLUBEK D, et al. High expression of CC chemokine receptor 5 (CCR5) promotes disease progression in patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(2): 268-275.

[30] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2125-2132.

[31] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(9): 1283-1294.

[32] WANG C Y, THUDIUM K B, HAN M H, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(9): 846-856.

[33] SHEVACH E M, DIPAOLO R A, ANDERSON J, et al. The lifestyle of naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 60-73.

[34] SAKAGUCHI S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self[J]. Nat Immunol, 2005, 6(4): 345-352.

[35] ZUO T, WANG L Z, MORRISON C, et al. FOXP3 is an X-Linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene[J]. Cell, 2021, 184(26): 6378.

(收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-10-20)