doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.026

香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效及对 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 表达的影响 *

吴必嘉 龚峻梅 陈娟娟△ 黄斯勇 高 飞

(中国人民解放军第四二一医院血液科 广东 广州 510318)

摘要 目的:探讨香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效及对 B 细胞淋巴瘤因子 -6(Bcl-6)、Ki-67 抗原(Ki-67)、内皮细胞生长因子(VEGF)、β2 微球蛋白(β2-MG)表达的影响。**方法**:选取 2010 年 1 月 ~2011 年 12 月我院收治的 64 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者作为研究对象,按治疗方式进行分组,采用香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗的患者为观察组,单纯采用 CHOP 化疗治疗的患者为对照组。比较两组患者短期疗效、治疗前后 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 的表达情况、不良反应的发生情况及生存情况。**结果**:治疗后,观察组治疗总有效率显著高于对照组[84.38%(27/32) vs. 53.13(17/32)](*P<0.05*);肿瘤组织 Bcl-6 阳性表达率高于对照组 [84.38%(27/32) vs. 62.50%(20/32)](*P<0.05*),Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率均低于对照组[31.25%(10/32) vs. 59.38%(19/32),28.13%(9/32) vs. 56.25%(18/32),18.75%(6/32) vs. 40.63%(13/32)](*P<0.05*); 不良反应总发生率低于对照组[21.88%(7/32) vs. 46.88%(15/32)](*P<0.05*);第 5 年随访时存活率高于对照组[59.38%(19/32) vs. 34.38%(11/32)](*P<0.05*)。**结论**:香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤可有效提高近期疗效、生存率及生存质量,且安全性高,可能与其改善机体肿瘤组织中 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 的表达有关。

关键词:香菇多糖注射液;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;CHOP 化疗;疗效

中图分类号:R733.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2018)11-2122-05

Curative Efficacy of Lentinan Injection Combined with CHOP Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma and Its Effects on the Bcl-6, Ki-67, VEGF, β2-MG Expressions*

WU Bi-jia, GONG Jun-mei, CHEN Juan-juan△, HUANG Si-yong, GAO Fei

(Department of Hematology, Chinese people's Liberation Army 421 hospital, Guangzhou, Guangdong, 510318, China)

ABSTRACT Objective: To study the curative efficacy of lentinan injection combined with CHOP chemotherapy in the treatment of Diffuse large B cell lymphoma and its effects on B-cell lymphoma factor-6 (Bcl-6), Ki-67 antigen (Ki-67), vascular endothelial growth factor (VEGF), β2-microglobulin(β2-MG). **Methods:** 64 cases of patients with Diffuse large B cell lymphoma who were treated from Jan 2010 to Dec 2011 in our hospital were selected. According to the treatment, the patients treated with lentinan combined with CHOP chemotherapy were taken as the observation group and the patients treated with CHOP chemotherapy alone were considered as the control group. The short-term curative effect, occurrence of adverse reactions, survival rate, positive expression of Bcl-6, Ki-67, VEGF and β2-MG before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of the control group [84.38%(27/32) vs. 53.13 (17/32)](*P<0.05*); the positive rate of Bcl-6 was higher than that of the control group [84.38%(27/32) vs. 62.50%(20/32)](*P<0.05*), the positive rates of Ki-67, VEGF and β2-MG were lower than those of the control group [31.25%(10/32) vs. 59.38%(19/32), 28.13%(9/32) vs. 56.25%(18/32), 18.75%(6/32) vs. 40.63%(13/32)](*P<0.05*); the total incidence of adverse reactions was lower than that of the control group [21.88%(7/32) vs. 46.88%(15/32)](*P<0.05*); the survival rate at the fifth year follow-up was higher than that of the control group [59.38%(19/32)vs 34.38%(11/32)](*P<0.05*). **Conclusion:** Lentinan Injection combined with CHOP chemotherapy can effectively improve the short-term efficacy, survival rate and quality of life with high safety in the treatment of diffuse large B cell lymphoma. It may be related to improve the expression of Bcl-6, Ki-67, VEGF and beta 2-MG in tumor tissue.

Key words: Lentinan Injection; Diffuse large B cell lymphoma; CHOP chemotherapy; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R733.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2122-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81300397);广东省自然科学基金项目(2017A030310649)

作者简介:吴必嘉(1959-),男,本科,主任医师,研究方向:血液肿瘤诊治, 电话:13822288819,E-mail: gaofeidoc888@163.com

△ 通讯作者:陈娟娟,女,博士研究生,主治医师,研究方向:造血干细胞移植与分子免疫,电话:020-6136506

(收稿日期:2017-12-26 接受日期:2018-02-07)

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)属于侵袭性 B 细胞淋巴瘤,病理上主要以弥漫性分布的恶性大 B 淋巴细胞为特征。据国内淋巴瘤病理学统计资料显示,DLBCL 发生率高达全部 B 细胞性淋巴瘤的 50%，在成人非霍奇金淋巴瘤中属于最常见的类型[1,2]。临床上治疗 DLBCL 的方法较多,手术为其中一种,但 DLBCL 具有弥漫浸润性的特征,手术治疗临床价值不大[3]。目前对 DLBCL 的治疗多以 CHOP 化疗方案为主，但 CHOP 化疗仅 40%患者的效果较好,仍有许多患者化疗失败或者复发,治疗效果不理想[4,5]。

研究表明药物联合 CHOP 化疗治疗疗效更佳,还可减轻由化疗时带来的一系列不良反应[6]。香菇多糖注射液属于生物反应调节剂,对细胞无直接毒副作用,但可通过对巨噬细胞进行诱导、活化,杀伤淋巴细胞,提高机体免疫力,间接抑制抗肿瘤活性,目前已被广泛应用于恶性肿瘤的治疗中[7],但其在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的应用报道较少。本研究在 CHOP 化疗方案的基础上联合香菇多糖治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者,探讨其疗效及对 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 表达的影响,旨在为临床治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 1 月 ~2011 年 12 月我院收治的 64 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者作为研究对象。纳入标准[8]:① 符合弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断标准,且经过淋巴结活检,切片经病理确诊;② 化疗、放疗初治者;③ 预计生存时间＞3 个月;④ 患者及其家属对此次研究知情同意。排除标准[9]:① 合并严重心、肺、肝等疾病;② 存在自身免疫性疾病;③ 无法耐受化疗;④ 对研究药物过敏;⑤ 存在肿瘤相关出血病史、或其余恶性疾病;⑥ 资料不全。根据治疗方案不同将所有患者分为观察组和对照组,观察组采用香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗，对照组单纯采用 CHOP 化疗进行治疗,每组各 32 例。两组患者性别、年龄等一般资料均无显著差异,具有可比性(*P>0.05*),见表 1。

1.2 方法

对照组在常规支持治疗基础上应用 CHOP(环磷酰胺＋多柔比星＋长春新碱＋泼尼松)化疗方案:第 1 天静脉推注环磷酰胺(规格:1 支 / 盒,批号:H20110407,厂家:德国爱斯达大药厂)750 mg/m^2、多柔比星（规格:5 mL:10 mg，国药准字 H20041318,厂家:浙江海正药业股份有限公司)50 mg/m^2 及硫酸长春新碱(规格:5 瓶 / 盒,国药准字 H20043326,厂家:浙江海正药业股份有限公司)1.4 mg/m^2(总量≤ 2 mg),并从第 1 天口服泼尼松(规格:100 片 / 瓶,国药准字 H31020771,厂家:上海信谊药厂有限公司)100 mg/ m^2 至第 5 天。每 3 周为 1 疗程,治疗 2~8 个疗程。

观察组在对照组的基础上联合香菇多糖注射液 (规格:2 mL/ 瓶,国药准字 H20030131,厂家:金陵药业股份有限公司福州梅峰制药厂)进行治疗,在化疗同时将 1 mg 的香菇多糖注射液加入 5%的葡萄糖 250 mL 中,静脉滴注,1d/1 次,治疗周期与对照组相同。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 按照 WHO 制定的实体瘤客观疗效评价标准(RECIST),于治疗后 8 周时评定,包括完全缓解、部分缓解、无变化、进展。其中完全缓解:病灶完全消失,至少维持 4 周;部分缓解:双径可测病灶,各病灶最大垂径乘积之和缩小 50%以上,至少维持 4 周;无变化:双径可测病灶,各病灶最大垂径乘积之和缩小不足 50%，或增大未超过 25%，至少维持 4 周;进展:一个或多个病灶增大超过 25%,或出现新病灶。总有效率 = (完全有效 + 部分缓解)/ 总例数× 100%[10]。

1.3.2 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率 分别于治疗前及治疗后对所有患者 B 细胞淋巴瘤因子 -6 (Bcl-6)、Ki-67 抗原(Ki-67)、内皮细胞生长因子(VEGF)、β2 微球蛋白(β2-MG)阳性表达率进行检测。

将所有患者手术切除肿瘤组织后进行石蜡切片制作,采用 SP 免疫组织化学法对 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 进行检测,将所得到的标本使用 10%福尔马林固定后进行石蜡包埋,得到 4 μm 厚度的切片后,观察结果。

结果判定方法:在高倍镜下选择 10 个视野,对 1000 个细胞进行观察;按照阳性肿瘤细胞所占的百分比进行计分,＜5%为 0 分,5%~25%记 1 分,26%~50%记 2 分,51%~75%记 3 分,＞75%记 4 分;再根据肿瘤细胞着色的深浅程度即染色强度进行计分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。两项计分结果相加即最终结果,总分＞2 分为阳性,反之则为阴性。

鼠抗人单克隆抗体工作液 Ki-67 及 Bcl-6 均由福州迈新生物科技开发公司提供,兔抗人 VEGF 单克隆抗体由北京中杉金桥生物有限公司提供，鼠抗人 β2-MG 克隆抗体由武汉奥科博泰生物科技有限公司提供。

1.3.3 不良反应 于治疗期间对所有患者不良反应进行记录分析,包括中性粒细胞减低、发热、消化道反应、皮疹、口腔溃疡及脱发。

1.3.4 生存情况 于疗程结束后对所有患者进行随访,记录其生存率。

1.4 统计学分析

选用 spss13.0 进行统计学处理,计量资料用均数± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用[n(%)]表示,采用 x^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法比较组间生存率,以 *P<0.05* 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较

治疗后,观察组治疗总有效率【84.38%(27/32)】显著高于对照组【53.13(17/32)】,差异具有统计学意义(*P<0.05*),见表 2。

2.2 两组治疗前后肿瘤组织 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率的比较

治疗前,两组肿瘤组织 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率无显著差异(*P>0.05*);治疗后,两组肿瘤组织 Bcl-6 阳性表达率均明显升高,观察组肿瘤组织 Bcl-6 阳性表达率显著高于对照组(*P<0.05*);两组肿瘤组织 Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率均显著降低，观察组肿瘤组织 Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率均明显低于对照组(*P<0.05*)。见表 3。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗期间,两组患者均有常见不良反应情况发生,观察组

总发生率【21.88%(7/32)】明显低于对照组【46.88%(15/32)】,差异具有统计学意义(*P<0.05*),详见表 4。

2.4 两组患者生存情况分析

观察组在第 1 年、3 年时生存率分别为 90.63%(29/32)、68.75% (22/32), 均略高于对照组 75.00% (24/32)、56.25% (18/32),但差异均无统计学意义(*P>0.05*);但第 5 年随访时,观察组存活率【59.38%(19/32)】显著高于对照组【34.38%(11/32)】,差异具有统计学意义(*P<0.05*),见表 5、图 1。

表 1 两组一般资料的比较

Table 1 Comparison of the clinical information between two groups

Projects		Observation group	Control group	*P* value
Sex (male / female)		22/10	20/12	*P*=0.5986
Age (years)	>60	22	23	*P*=0.7844
	≤ 60	10	9	
Course of disease (month)		1.48± 0.72	1.54± 0.55	*P*=0.7092
Symptoms (case)	Group A symptoms	14	12	*P*=0.6107
	Group B symptoms	18	20	
Ann Arbor Staging (case)	Ⅰ~Ⅱ period	15	16	*P*= 0.8025
	Ⅲ~Ⅳ period	17	16	
Out of knot (case)		10	11	*P*= 0.7901
Lactate dehydrogenase (case)	normal	8	7	*P*= 0.7679
	Rise	24	25	
IPI international prognostic index (case)	0~1	4	6	P=0.4955
	2	6	5	
	3	7	8	
	4~5	15	12	

表 2 两组近期疗效的比较[例(%)]

Table 2 Comparion of the recent effect between two groups[n(%)]

Groups	N	Complete relief	Partial relief	No change	Progression	Total efficiency
Observation group	32	13(40.63)	14(43.75)	3(9.38)	2(6.25)	27(84.38)
Control group	32	6(18.75)	11(34.38)	9(28.13)	6(18.75)	17(53.13)
P value			P= 0.0075			*P*= 0.0070

表 3 两组治疗前后 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率的比较

Table 3 Comparison of the positive rate of Bcl-6, Ki-67, VEGF, β2-MG expression between two groups before and after treatment

Groups	n	Bcl-6		Ki-67		VEGF		β2-MG	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	32	8(25.00)	27(84.38)	28(87.50)	10(31.25)	25(78.13)	9(28.13)	24(75.00)	6(18.75)
Control group	32	11(34.38)	20(62.50)	23(71.88)	19(59.38)	29(90.63)	18(56.25)	21(65.63)	13(40.63)
P value		0.4118	0.0476	0.1203	0.0238	0.1685	0.0227	0.4118	0.0310

表 4 两组不良反应发生情况的比较[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups[n(%)]

Groups	n	Neutropenia	Fever	Gastrointestinal reaction	rash	Oral ulcers	Hair loss	The total incidence
Observation group	32	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	2(6.25)	7(21.88)
Control group	32	3(9.38)	3(9.38)	2(6.25)	2(6.25)	1(3.13)	4(12.50)	15(46.88)
P value								0.0353

表 5 两组生存率的比较[例(%)]

Table 5 Compare of the survival rate between two groups[n(%)]

Groups	n	1 year	3 years	5 years
Observation group	32	29(90.63)	22(68.75)	19(59.38)
Control group	32	24(75.00)	18(56.25)	11(34.38)
P value		0.0976	0.7407	0.0451

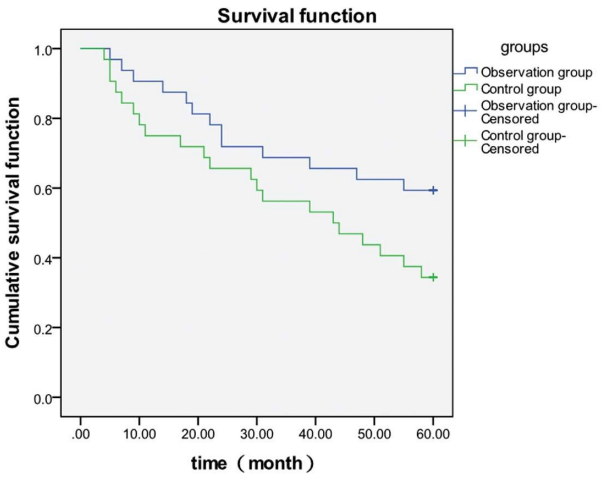


图 1 两组患者的生存情况比较

Fig. 1 Comparion of the survival between two groups

3 讨论

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤属于高度异质性的侵袭性淋巴瘤，可发生于任何年龄，但以老年人和男性患者居多。近年来，随着该病症发病率不断上升，其治疗方案已成为临床学者们研究的重点[11,12]。化疗为目前肿瘤综合治疗的主要方法之一，但多数化疗药物会产生较多毒副反应，虽对肿瘤有所控制，但机体的免疫功能往往急剧下降，并会影响到疗效及预后[13,14]。

香菇多糖注射液是从香菇子中提取出来的大分子结构葡聚糖，据历代医家对香菇的药用记载，《本草纲目》中云：" 甘、平、无毒，可益气不饥，治风破血，化痰理气，益味助食，理小便不禁 "，具有扶正补虚、健脾开胃、解毒、抗癌的作用[16]。相关研究表明香菇多糖注射液虽无直接杀伤肿瘤细胞的作用，但可通过提高机体免疫力，间接抑制肿瘤活性，是有效的免疫增强剂[17,18]。此外，香菇多糖注射液还可对补体系统的经典途径进行有效激活，从而加强巨噬细胞非特异性细胞毒，提高中性白细胞对肿瘤细胞的浸润，以恢复机体平衡[19]。近年来，研究显示香菇多糖注射液在化疗的同时使用可提高患者抗肿瘤能力[15]。本研究中，通过对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者给予香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗，患者的近期总有效率高达 84.38%，明显比单独 CHOP 化疗的 53.13%更具有优势，且在中性粒细胞减低、发热、消化道反应、皮疹等发生率也较低，总发生率显著低于单独 CHOP 化疗患者。分析原因是香菇多糖注射液通过激活机体的免疫功能，提高对活化巨噬细胞，杀伤 T 细胞的诱导增强，自然杀伤细胞活性和抗体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用增强而起到抗肿瘤作用，与化疗并用具有增敏作用，同时对患者化疗后的免疫功能具有调节作用。

Bcl-6 基因是目前被公认与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤相关的癌基因及独立的预后因子，属于转录抑制因子[20,21]。生发中心 B 细胞的正常分化过程会被异常的 Bcl-6 的持续表达所干扰，使其停留在转化阶段，无法向浆细胞分化。相关研究已证实 Bcl-6 阳性表达属于良好的独立预后因素，可对疾病进展及生存时间进行预测[22]。Ki-67 蛋白是存在于增殖细胞中的一种核抗原，和细胞的增殖具有密切关联，在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤周期的 G1、S、G2、M 期均有表达，其中 M 期时 Ki-67 蛋白水平最高，其阳性细胞的比率可反映进入细胞周期的增生细胞比例，目前已被作为反映肿瘤细胞增殖活性的指标之一[23]。VEGF 属于一种糖蛋白，因其可对血管内皮细胞膜上的酪氨酸激酶受体 fit2、KDR 进行选择性作用，在胚胎发生及进展过程中均有所影响，故具有促进血管生成的作用[24]。此外，VEGF 通过自身的分泌，与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞的 VEGF 受体有效结合，会促进肿瘤细胞的增殖，同时还会对其凋亡进行抑制，在肿瘤血管及细胞的迁移、侵袭中均会发生重要作用[25]。β2-MG 属于分子量较小的一种蛋白质，是细胞膜上组织相容性抗原的组成成分，因其在正常人体中的含量属于相对稳定，故其数值的变化和肿瘤负荷相关[26]。β2-MG 主要合成的场所是淋巴系统，所有会造成淋巴细胞增殖素的加快的因素均会导致 β2-MG 表达的增加，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤作为一种典型的恶性肿瘤，会使机体 β2-MG 表达显著上升，目前已被作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床分期、疗效、预后进行反应的重要指标[27,28]。

本研究中，香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗的患者 Bcl-6 阳性表达率明显高于单纯 CHOP 化疗患者，而 Ki-67、VEGF、β2-MG 阳性表达率均明显低于单纯 CHOP 化疗患者。经分析，原因可能是由于香菇多糖注射液具有调节机体免疫功能，抑制 VEGF 高表达及通过微血管密度对肿瘤血管的生成进行抑制的作用，与 CHOP 化疗并用，减少了因化疗造成的毒副作用，提高了疗效。但由于本研究患者数量较少，研究疗程较短，故具体药理机制及远期疗效还需进一步探讨。

香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤可有效提高近期疗效、生存率及生存质量，且安全性高，可能与其改善肿瘤组织中 Bcl-6、Ki-67、VEGF、β2-MG 的表达有关。

参 考 文 献(References)

[1] 柴成国,张建军,李宁,等. P53、C-MYC 和 BCL-6 基因异常在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的临床意义[J].中国实验血液学杂志, 2016, 24(01): 89-93

Chai Cheng-guo, Zhang Jian-jun, Li Ning, et al. Clinical Significance of P53、C-MYC and BCL-6 Abnormality in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. Journal of Experimental Hematology

2016, 24(1): 89-93

[2] Huang W, Xue X, Shan L, et al. Clinical significance of PCDH10 promoter methylation in diffuse large B-cell lymphoma [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 815

[3] 田祖国,李佳. 利妥昔单抗联合化疗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床观察[J].中国老年学杂志, 2016, 36(05): 1219-1220
Tian Zu-guo, Li Jia. Rituximab combined with chemotherapy in the treatment of diffuse large B cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(05): 1219-1220

[4] 陆国权,周晓红,陈红,等. 艾迪注射液辅助利妥昔单抗联合 CHOP 化疗方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(03): 733-737
Lu Guo-quan, Zhou Xiao-hong, Chen Hing, et al. Aidi Injection-Asisted R-CHOP Chemotherapy for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 24 (3): 733-737

[5] 刘娟,徐钢,王晓卿. 双重打击弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理研究进展[J].中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 536-540
Liu Juan, Xu Gang, Wang Xiao-qing. Research progress on clinical pathology for double-hit diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 43(12): 536-540

[6] Dash SB, Das U, Rout N, et al. Extrapulmonary Tuberculosis of Lymph Node Coexist with Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Case Report[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017, 38(3): 391-393

[7] 徐冬勤,张晓航,戚春建. β- 葡聚糖在抗肿瘤免疫应答中的研究进展[J].中国免疫学杂志, 2016, 32(11): 1715-1717
Xu Dong-qin, Zhang Xiao-hang, Qi Chun-jian. Research Progress in β - Glucan in Antitumor Immune Response [J]. Chinese Journal of Immunology, 2016,32(11): 1715-1717

[8] 马云飞,孙旭,念家云,等. 香菇多糖联合化疗治疗晚期胃癌的 Meta 分析[J].辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2260-2265
Ma Yun-fei, Sun Xun, Nian Jia-yun, et al. Meta-analysis of Advanced Gastric Cancer Treated with Lentinan Combined with Chemotherapy [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 43(11): 2260-2265

[9] Butler MJ, Aguiar RCT. Biology Informs Treatment Choices in Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. Trends Cancer, 2017, 3(12): 871-882

[10] 魏雨田,吴乃君,金秀平等. 以高钙危象为首发表现的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的诊断及治疗(附 1 例报告)[J].山东医药, 2016, 56(39): 56-58
Wei Yu-tian, Wu Nai-jun, Jin Xiu-ping, et al. Diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma with high calcium crisis as the first manifestation (a case report) [J]. Shandong Medicine, 2016, 56(39): 56-58

[11] Jeong JU, Chung WK, Nam TK, et al. Treatment results of radiotherapy following CHOP or R-CHOP in limited-stage head-and-neck diffuse large B-cell lymphoma: a single institutional experience[J]. Radiat Oncol J, 2017, 35(4): 317-324

[12] 吴锡林. 香菇多糖联合化疗应用于晚期肺癌治疗的临床分析[J].中华中医药学刊, 2015, 33(02): 456-458
Wu Xi-lin. Clincal Analysis of Lentinan Combined with Chemotherapy in Treatment of Advanced Lung Cancer [J]. Chinese archives of traditional chinese medicine, 2015, 33(02): 456-458

[13] Bai Y, Liang W. CT and PET/CT findings of primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma: One case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(47): e8876

[14] 邓姝,曾宇晴,沈建平等. 香菇多糖联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J].中华中医药杂志, 2015, 30(03): 947-949
Deng Shu, Zeng Yu-qing, Shen Jian-ping, et al. Efficacy observation of lentinan combined with CAG regimen in the treatment of patients with elderly acute myeloid leukemia [J]. Chinese archives of traditional chinese medicine, 2015, 30(03): 947-949

[15] Carulli G, Ciancia EM, Caracciolo F, et al. A rare case of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in leukemic phase and positive for CD13[J]. Hematol Rep, 2018, 9(4): 7437

[16] 刘银华,王素芬,徐洪海等. 原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 7 例临床病理及预后分析[J].临床与实验病理学杂志, 2015, 31(05): 518-522
Liu Yin-hua, Wang Su-fen, Xu Hong-hai, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study and prognosis analysis of seven cases[J]. J Clin Exp Pathol, 2015, 31(05):518-522

[17] 张亚楠, 刘汉锋. FOXP1 蛋白在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后意义[J].重庆医学, 2015, 44(17): 2368-2370+2373
Zhang Ya-nan, Liu Han-feng. Expression of FOXP1 in diffuse large B-cell lymphoma and its relationship with prognosis [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(17): 2368-2370+2373

[18] Kobe C, Dietlein M, Hellwig D. PET/CT for Lymphoma Post-therapy Response Assessment in Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma[J]. Semin Nucl Med, 2018, 48(1): 28-36

[19] 范洋,张玥伟,杨志,等. 化疗早期 ~(18)F-FDGPET/CT 评价弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效及预后预测 [J]. 肿瘤, 2015, 35(09): 1013-1020
Fan Yang, Zhang Yue-wei, Yang Zhi, et al. Early F-FDG PET/CT in evaluation of chemotherapeutic response and prognostic prediction for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. TUMOR, 2015, 35 (09): 1013-1020

[20] Bawankar P, Das D, Bhattacharjee H, et al. Systemic diffuse large B-cell lymphoma masquerading as neovascular glaucoma[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(2): 317-319

[21] 黄晨,张会超,武莉丽,等. 广泛浸润弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床诊治分析[J].中国全科医学, 2015, 18(35): 4369-4373
Huang Chen, Zhang Hui-chao, Wu Li-li, et al. Diangnosis and Treatment of Extensively Infiltrated Diffuse Large B-cell Lymphoma [J]. Chinese General Practice, 2015, 18(35): 4369-4373

[22] 张琪琳,杜兆松,王凯平,等. 香菇多糖抑制 Akt 通路和微管蛋白聚合诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制[J].中国医院药学杂志, 2016, 36 (23): 2046-2051
Zhang Qi-lin, Du Zhao-song, Wang Kai-ping, et al. Molecular mechanism of Lentinus edodes polysaccharide to induce tumor cell apoptosis by inhibiting Akt pathway and tubulin polymerization [J]. Hosp Pharm J, 2016, 36(23): 2046-2051

[23] 李学波,孙瑶,李乃坤,等. 香菇多糖对老年中晚期消化道恶性肿瘤患者 C3、CD3、CD4 及 CD4/CD8 比值的影响[J].中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2964-2965

(下转第 2149 页)

2015, 50(3): 210-214

[12] Mårtensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial [J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2017, 2(6): 410-416

[13] Bidder T, Sahota J, Rennie C, et al. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study [J]. Rhinology, 2018, 56(1): 42-45

[14] Marioni G, Zanotti C, Brescia G. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the elderly: Assessing current evidence [J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(1): 9-13

[15] Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, et al. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polypsimplicates several genes in the disease pathogenesis [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0185244

[16] Moore P, Blakley B, Meen E. Clinical predictors of chronic rhinosinusitis: do the Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis predict CT-confirmation of disease [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 46(1): 65

[17] Song W, Wang C, Zhou J, et al. IL-33 Expression in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Its Relationship with Clinical Severity[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2017, 79(6): 323-330

[18] 罗敏,段金芳,孙刚,等.鼻窦内镜术治疗鼻窦炎合并鼻息肉的疗效及对鼻腔通气和嗅觉功能的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4572-4575
Luo Min, Duan Jin-fang, Sun Gang, et al. Effect of Endoscopic Sinus Surgery in the Treatment of Sinusitis and Nasal Polyps and Its Effect on Nasal Ventilation and Olfactory Function [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(23): 4572-4575

[19] Chen L, Xiao L, Liu J, et al. Differential Expression of the Aryl Hydrocarbon Receptor and Transforming Growth Factor Beta 1 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps with Allergic Rhinitis [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2017, 79(6): 295-305

[20] Ference EH, Suh JD, Tan BK, et al. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps?[J]. Am J Rhinol Allergy, 2018, 32(1): 34-39

[21] Jiao J, Wang M, Duan S, et al. Transforming growth factor-β1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (3): 1160-1163.e9

[22] Minni A, Dragonetti A, Sciuto A, et al. Use of balloon catheter dilation vs. traditional endoscopic sinus surgery in management of light and severe chronic rhinosinusitis of the frontal sinus: a multicenter prospective randomized study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 285-293

[23] Messerer M, Maduri R, Daniel RT. Extended Endoscopic Endonasal Approach for Craniopharyngioma Removal[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2018, 79(2): S199-S200

[24] Kshettry VR, Nyquist G, Evans JJ. Endoscopic Endonasal Resection of Retrochiasmatic Craniopharyngioma with Fascia Lata Button and Nasoseptal Flap Reconstruction[J]. J Neurol Surg B Skull Base,2018, 79(2): S191-S193

[25] Seyed Toutounchi SJ, Yazdchi M, Asgari R, et al. Comparison of Olfactory Function before and After Endoscopic Sinus Surgery [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2018, 30(96): 33-40

[26] Patel VS, Choby G, Shih LC, et al. Equivalence in outcomes between Draf 2B vs Draf 3 frontal sinusotomy for refractory chronic frontalrhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(1): 25-31

[27] Liu TC, Lai HC, Lu CH, et al. Analysis of anesthesia-controlled operating room time after propofol-based total intravenous anesthesia compared with desflurane anesthesia in functional endoscopic sinus surgery[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(5): e9805

[28] Socher JA, Mello J, Baltha BB. Tomographical Findings in Adult Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery Revision [J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2018, 22(1): 73-80

[29] Chan M, Carrie S. Training and assessment in functional endoscopic sinus surgery[J]. J Laryngol Otol, 2018, 132(2): 133-137

[30] Liu C, Zheng M, He F, et al. Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and withoutnasal polyps[J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(6): 389-394

（上接第 2126 页）

Li Xue-bo, Sun Yao, Li Nai-kun, et al. Effect of Lentinan on the Ratio of C3, CD3, CD4 and CD4 / CD8 in Patients with Middle and Advanced Gastrointestinal Malignancies [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(12): 2964-2965

[24] Dada R. Lenalidomide Maintenance after R-CHOP Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can It Be a Standard of Care [J]? Acta Haematol, 2017, 138(4): 216-220

[25] 邢玉. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案与单用 CHOP 方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床对比研究[J].中国全科医学, 2017, 20(S1): 94-95
Xing Yu. Clinical Comparative Study for Rituximab Combined with CHOP Scheme and CHOP scheme Alone in Treating Diffuse large B cell Lymphoma[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(S1): 94-95

[26] Strati P, Fowler N, Pina-Oviedo S, et al. Long-Term Remissions of Patients With Follicular Lymphoma Grade 3 Treated With R-CHOP [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(1): e103-e108

[27] 喻靓,张煜,卢仁泉,等. Cys C、β2-MG、RBP、MAU 在肿瘤患者化疗后早期肾损伤中的临床意义[J].中国肿瘤, 2015, 24(04): 340-343
Yu Liang, Zhang Yu, Lu Ren-quan, et al. The Diagnostic Significance of Cystatin C, β2-microglobin Retinol Binding Protein and Microalbuminuria in Detection of Early Renal Damage in Thermotherany for Patients with Cancer [J]. China Cancer, 2015, 24 (04): 340-343

[28] 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