

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.018

TK1 与 LDH 联合检测对非霍奇金淋巴瘤鉴别诊断及疗效评估的作用*

崔朝杰 邱 旻[△] 郝莹莹 刘义庆 田文君 张 伟 许 瑞 刘春梅 张 庆 渠 滕

(山东大学附属省立医院临床医学检验部 山东 济南 250021)

摘要 目的:探讨联合检测血清胸苷激酶 1(TK1)与乳酸脱氢酶(LDH)水平在非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者鉴别诊断及疗效监测中的临床意义。**方法:**收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月我院诊治的 111 例非霍奇金淋巴瘤的初诊患者血清标本,并选择 50 例正常人血清标本作为对照,采用免疫印迹增强发光法检测 TK1 浓度,比色法检测 LDH 浓度。所有患者随访至少 1 年,分析和比较惰性 NHL 与侵袭性 NHL 及各自四类分期之间血清 TK1 和 LDH 水平的差异,化疗后完全缓解、部分缓解与未缓解组 LDH 水平以及 NHL 患者中血清 TK1 和 LDH 的阳性率。**结果:**高度侵袭性 NHL 患者和侵袭性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平与惰性 NHL 患者相比显著增高($P<0.05$),但惰性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平与正常组之间差异无统计学意义($P>0.05$);III、IV 期侵袭性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平与 I、II 期患者相比显著增高($P<0.05$)。与化疗前相比,四次化疗后,完全缓解组 NHL 患者血清 LDH 水平下降 21.05%,部分缓解组为 16.66%,病情稳定组血清 LDH 水平升高至 11.54%,三组 NHL 患者血清 LDH 水平比较差异具有统计学意义($P<0.008$),两组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**联合检测血清 TK1 和 LDH 水平对于 NHL 患者的鉴别诊断、疗效评估均具有重要参考价值。

关键词:胸苷激酶 1;乳酸脱氢酶;非霍奇金淋巴瘤

中图分类号:R733;R446 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3486-04

Effect of the Detection of Serum TK1 and LDH Levels on the Differential Diagnosis and Response Evaluation of Non-hodgkin Lymphoma Patients*

CUI Chao-jie, QIU Yang[△], HAO Ying-ying, LIU Yi-qing,

TIAN Wen-jun, ZHANG Wei, XU Rui, LIU Chun-mei, ZHANG Qing, QU Teng

(Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan, Shandong, 250021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical significance of combined detection of serum thymidine kinase 1 (TK1) and lactate dehydrogenase (LDH) levels for the differential diagnosis and efficacy monitoring of patients with non-hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods:** The serum samples of 111 newly diagnosed non-hodgkin's lymphoma patients in our hospital from January 2016 to June 2018 were collected, and the serum samples of 50 normal people were selected as the control group. The concentration of TK1 was detected by western blot enhanced luminescence method, and the LDH concentration was detected by colorimetric method. All patients were followed up for at least 1 year to analyze and compare the differences in the serum TK1 and LDH levels between the inert NHL and the aggressive NHL and their respective four stages, as well as the LDH levels in the complete response group, partial response group and non-response group after chemotherapy, as well as the positive rates of serum TK1 and LDH in NHL patients. **Results:** The serum TK1 and LDH levels in the highly aggressive NHL patients and aggressive NHL patients were significantly higher than those in the inactive NHL patients ($P < 0.05$), but the serum TK1 and LDH levels in the inactive NHL patients showed no significant difference compared with those in the normal group ($P > 0.05$). The serum TK1 and LDH levels of invasive NHL patients at the stage III and IV were increased significantly compared with stage NHL patients at the stage I, II ($P < 0.05$). Compared with that before chemotherapy, the serum LDH level of NHL patients in the complete response group decreased by 21.05% after four times of chemotherapy, which was 16.66% and 11.54% in the partial response group and the stable condition group. The difference in serum LDH level of NHL patients in the three groups was statistically significant ($P < 0.008$), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** Combined detection of serum TK1 and LDH levels has important reference value for the differential diagnosis and efficacy evaluation of NHL patients.

Key words: Thymidine kinase 1; Lactate dehydrogenase; Non-Hodgkin lymphoma

Chinese Library Classification(CLC): R733; R446 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3486-04

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2017PH080)

作者简介:崔朝杰(1988-),本科,技师,研究方向:临床分子检验, E-mail: 1228628577@qq.com, 电话: 15194100706

[△] 通讯作者:邱旻(1983-),博士,主管技师,研究方向:临床分子检验, E-mail: qpinger@163.com, 电话: 15863199632

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

前言

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma, NHL)是由于多种蛋白、基因的改变而引起的淋巴系统疾病,具有高度异质性和恶性增殖性的特点。NHL 病理学分型多样、临床表现比较复杂,但是其治愈率很高。近年来,NHL 发病率逐年递增,约占新发肿瘤病例的 4%,约占肿瘤相关死亡的 3%,是目前发病率增长最快的恶性肿瘤之一。鉴于其上述特点,快速、准确、简便的鉴别诊断和疗效评估对改善 NHL 患者的预后至关重要^[1]。

血清胸苷激酶 1(thymidine kinase1, TK1)在正常成年人细胞中处于低活性、低浓度状态,一旦癌变,TK1 的活性和浓度将随着肿瘤细胞的增殖而升高,超过正常水平的 2-100 倍^[2,3]。近年来研究表明 TK1 可作为一种细胞增殖标志物来评估各类增殖类疾病恶变风险,评估放化疗效果及肿瘤复发风险^[4-6]。目前,国际 NHL 预后因素研究组将血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平的变化作为最具独立性的预后指标之一^[7]。LDH 作为关键酶之一参与糖酵解及糖异生的过程,可以催化乳酸与丙酮酸之间的氧化还原反应,其有 5 种同工酶,广泛存在于人体组织中。血清 LDH 水平在多种恶性肿瘤中均有表达升高的现象^[8-10],例如非小细胞肺癌、其他上皮性鳞癌、头颈部肿瘤、乳腺及妇科肿瘤、肾癌^[11-15],提示血清 LDH 水平变化与多种肿瘤的发生、发展密切相关,但需要联合其他指标共同判断血清 LDH 水平偏高的原因。

目前,染色体技术、基因表达谱检查、肿瘤标记物均已广泛应用于淋巴瘤,特别是血清肿瘤标志物的检测,对肿瘤的鉴别诊断、疗效监测及判断预后具有重要的临床意义。Alexandra 等的研究发现 NHL 患者中存在 LDH 组织异常表达现象^[16],而 TK1 多用于实体肿瘤的疗效监测及预后判断。本研究主要探讨了联合检测血清胸苷激酶 1(TK1)与乳酸脱氢酶(LDH)水平在非霍奇金淋巴瘤患者鉴别诊断及疗效监测中的临床意义。

1 材料和方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月经影像学和组织病理检查或骨髓活检确诊为 NHL 的患者共计 111 例,其中男性 66 例,女性 45 例,中位年龄 56 岁。惰性淋巴瘤 25 例:滤泡淋巴瘤 12 例,淋巴浆细胞淋巴瘤 5 例,其他型共计 8 例。侵袭性淋巴瘤 75 例:弥漫大 B 细胞淋巴瘤 56 例,NK/T 细胞淋巴瘤 8 例,周围 T 细胞淋巴瘤 3 例,其他型共计 8 例。高度侵袭性淋巴瘤

11 例;Burkitt 淋巴瘤 2 例,前体 B 淋巴细胞性淋巴瘤 4 例,成人 T 细胞淋巴瘤 2 例。临床分期按 Ann Arbor 分期标准:侵袭性淋巴瘤 I 期和 II 期共计 21 例,III 期和 IV 期共计 54 例;惰性 I、II 期 12 例;III、IV 期 13 例。根据 NHL 临床实践指南,将侵袭性淋巴瘤和惰性淋巴瘤患者分为完全缓解组(CR, n=29)、部分缓解组(PR, n=43)和疾病稳定组(SD, n=28)。正常对照组共计 50 例对象,其中男性 34 例,女性 16 例,中位年龄 51 岁。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

血清 TK1 的检测方法为免疫印迹增强发光法(华瑞同康生物科技有限公司,深圳),TK1>2 pmol/L 为阳性;血清 LDH 的检测方法为比色法 (BECKMAN COULTER 公司,上海),LDH>250 U/L 为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,2 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 H 秩和检验,多重比较采用 Bonferroni 法校正检验。计数数据采用百分比表示,组间差异分析用卡方检验。不符合正态分布的计量资料采用 Bonferroni 法校正后, $P<0.05/6=0.008$ 为差异有统计学意义,其他方法检验后以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NHL 患者和正常人血清 TK1 和 LDH 的水平比较

根据肿瘤细胞增殖速度和临床特点,NHL 可分为高度侵袭性、侵袭性和惰性 NHL,其血清 TK1 和 LDH 水平与正常对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。高度侵袭性淋巴瘤 NHL 患者和侵袭性淋巴瘤患者的血清 TK1 水平均显著高于正常人($P<0.008$),而惰性淋巴瘤患者血清 TK1 水平和正常人相比差异无统计学意义 ($H=1.492, P>0.008$)。高度侵袭性 NHL 患者和侵袭性 NHL 患者的血清 LDH 水平均明显高于正常人(H 值分别为 3.933 和 5.209, $P<0.008$),而惰性 NHL 患者血清 LDH 水平和正常人相比差异无统计学意义 ($H=1.462, P>0.008$),见表 1。

2.2 不同分期 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平的比较

III 期和 IV 期惰性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平较 I 期和 II 期惰性 NHL 患者明显升高,差异具有统计学意义 ($P<$

表 1 NHL 患者与正常对照组血清 TK1 和 LDH 水平的比较[中位数(四分位数间距)]

Table 1 Comparison of the serum TK1 and LDH levels between NHL patients and the normal control group [median (quartile spacing)]

Groups	Number	Serum TK1(pmol/L)	Serum LDH(U/L)
Highly invasive NHL	11	5.91(1.38)	362.17(204.15)
Invasive NHL	75	4.08(1.29)	312.88(101.24)
Indolent NHL	25	2.01(0.75)	250.14(163.67)
Normal control	50	1.45(1.09)	194.32(199.33)
<i>H</i>		115.954	34.224
<i>P</i>		<0.001	<0.001

0.05);而I期和II期惰性 NHL 患者与III期和IV期惰性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同分期 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平的比较[中位数(四分位数间距)]

Table 2 Comparison of the serum TK1 and LDH levels between NHL patients with different stages [median (quartile interval)]

Groups	Stage	Number	Serum TK1 (pmol/L)	Z	P	SerumLDH (U/L)	Z	P
Indolent NHL	I, II	12	1.41(0.58)	-1.360	0.174	201.42(78.49)	-1.849	0.064
	III, IV	13	2.21(1.09)			301.56(105.18)		
Invasive NHL	I, II	21	2.82(0.58)	-6.685	<0.001	253.04(46.33)	-6.691	<0.001
	III, IV	54	4.29(1.06)			333.85(107.25)		

2.3 单独及联合检测 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平的阳性率 高于单独检测血清 TK1 或 LDH,差异有统计学意义($P<0.05$),联合检测 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 的表达阳性率显著 见表 3。

表 3 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 的表达阳性检出率

Table 3 Positive detection rates of serum TK1 and LDH in the NHL patients

Index	Positive	Negative	Positive rate(%)	Statistic	P
TK1	97	14	87.39	5.1598	0.023
LDH	91	20	81.98	11.9596	<0.01
TK1+ LDH	107	4	96.40		

2.4 NHL 患者治疗过程中监测 LDH 水平变化

将 100 例惰性 NHL 和侵袭性 NHL 患者预后随访,根据 NHL 临床实践指南分为完全缓解组 (CR,n=29)、部分缓解组 (PR,n=43)和疾病稳定组(SD,n=28),测定四次化疗(1,2,3,4)的血清 LDH 表达水平,结果显示与化疗前(0)相比,CR 组患者四次化疗后血清 LDH 水平下降 21.05%,PR 组为 16.66%,SD 组 LDH 水平升高至 11.54%,三组 NHL 患者血清 LDH 水平的差异具有统计学意义($F=6.374, P<0.008$),每两组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

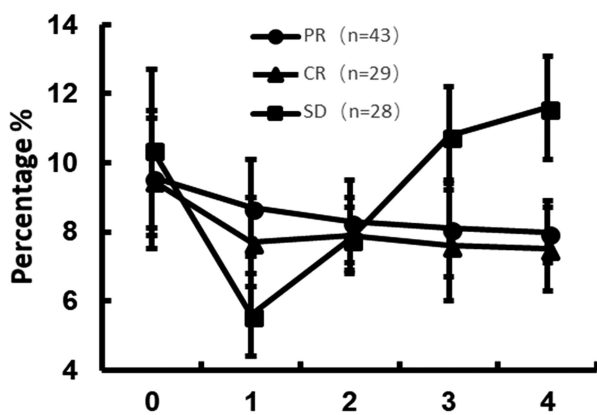


图 1 不同组别患者 LDH 含量的比较

Fig.1 Comparison of the serum LDH contents among patients in different groups

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤主要发生在淋巴结、脾脏、胸腺等,也可发生在淋巴结外的淋巴造血系统,具有的复杂的组织学变化、起

病部位不一的特点,因而常常在诊断时已广泛扩散^[17,18]。血清肿瘤标志物的敏感度较高,可早期协助诊断肿瘤,对于 NHL 的临床分期、疾病的发展、治疗反应、预后判断有一定临床意义^[29-31]。

LDH 作为关键酶参与体内能量代谢过程,几乎存在于所有组织中,尤其是心肌、骨骼肌、肾脏中的 LDH 的表达水平及活力均比正常人血清中高。因此,当少量组织坏死时,LDH 被释放出来,致使其在血液中的表达水平升高,活力增加。一般情况,LDH 用于对心梗、肝病及部分恶性肿瘤的辅助诊断,LDH 升高是诊断结核性胸、腹腔积液的良好指标。研究表明血清 LDH 也可以作为 NHL 患者的预后评估指标^[25-28],已经被 Federico、M.D.Anderson 等肿瘤研究中心列为淋巴瘤的预后评估的指标之一^[24]。目前研究显示血清 TK1 表达水平可以评估血液病化疗效果,并指导化疗方案。Jagarlamudi KK 和 Weagel EG 等的结果表明测定 TK1 可更有效地区分早期肿瘤,并且 TK1 可能是免疫疗法的目标,有可能被用于治疗血液病^[20,21]。Ren D L 等发现血清 TK1 是早期 AML 患者的重要诊断标记物,监测其表达变化对 AML 的治疗、疗效监测及预后评估等方面具有一定的临床意义^[22]。徐文鑫等报道,儿童 ALL 患者血清 TK1 表达水平与其他预后因素相关,对其疗效监测、预后评估及复发风险方面具有重要参考价值^[23]。

本研究检测了 111 例非霍奇金淋巴瘤患者血清 TK1 和 LDH 的水平,发现 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平均较正常人群显著升高,提示其可能作为临床诊断治疗 NHL 的参考指标^[19]。此外,高侵袭性淋巴瘤患者和侵袭性淋巴瘤患者血清 TK1 和 LDH 水平与惰性淋巴瘤患者相比明显升高,但惰性淋巴瘤患者与正常对照组血清 TK1 和 LDH 水平之间的差异不具有统计学意义。非霍奇金淋巴瘤患者血清 TK1 和 LDH 的表

达水平显著升高时,提示侵袭性强,预后差,可能与侵袭性淋巴瘤较惰性淋巴瘤细胞增殖速度更快密切相关。此外,III期和IV期惰性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平较 I 期和 II 期惰性 NHL 患者明显升高,而 I 期和 II 期惰性 NHL 患者与 III 期和 IV 期惰性 NHL 患者血清 TK1 和 LDH 水平比较差异无统计学意义。在侵袭性淋巴瘤患者中,临床分期越晚,细胞侵犯范围增加,血清中 TK1 和 LDH 的表达水平增高更快,而这种改变并没有发生在惰性淋巴瘤患者中,因此血清中 TK1 和 LDH 的表达水平在惰性淋巴瘤患者不同分期中没有明显特殊的变化。

本实验中,我们同时检测患者血清中 TK1 和 LDH 的表达水平,两者阳性率达 96.40%,提示联合应用血清中 TK1 和 LDH 的表达水平并且进行多次检测,可以动态反应疾病情的变化情况。本研究 100 例 NHL 患者预后随访结果显示 CR 组患者血清 LDH 水平下降 21.05%,PR 组为 16.66%,SD 组血清 LDH 水平升高至 11.54%。并且三组 NHL 患者血清 LDH 表达水平的差异具有统计学意义。经 R-CHOP 或 R-CEOP 化疗后,SD 组血清 TK1 和 LDH 的表达水平明显高于 CR 组和 PR 组,提示通过动态检测血清 TK1 和 LDH 水平有助于评估治疗效果。由于心肌、骨骼肌、肝脏、肾脏中的 LDH 的表达水平及活力均比正常人血清中高,因此肝损伤、肾损伤、骨骼肌损伤及心肌梗死时,LDH 也会升高,本研究中的患者经过化疗后,可能存在肝损伤或心脏损伤,在选取病例的同时,应将肝、肾功能作为重要指标进行检测。

综上所述,本研究结果表明血清 TK1 和 LDH 水平与 NHL 的发生和发展过程密切相关,对 NHL 患者的鉴别诊断、疗效监测以及预后评估等情况具有重要的临床意义。随着对血清中肿瘤标记物表达水平研究的不断深入,联合检测 TK1 和 LDH 的表达水平,在 NHL 诊断与疗效方面的价值将进一步被临床肯定,并且血清中 TK1 和 LDH 的表达水平检测经济简便易行,同时联合多种相关肿瘤标志物的检测,将更进一步提高对临床的敏感性、特异性。

参考文献(References)

[1] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115

[2] Hagag A A, Mohamed S A, Saad M A. Clinical significance of thymidine kinase in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. South Asian Journal of Cancer, 2015, 4(2): 72-74

[3] Zhang T Y, Huang B, Wu H B, et al. Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice [J]. Journal of Controlled Release Official Journal of the Controlled Release Society, 2015, 209: 260-271

[4] Nisman B, Appelbaum L, Yutkin V, et al. Serum Thymidine Kinase 1 Activity Following Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma and Radiofrequency Ablation of Metastases to Lung and Liver [J]. Anticancer Research, 2016, 36(4): 1791-1797

[5] Ohrvik A, Lindh M, Einarsson R, et al. Sensitive nonradiometric method for determining thymidine kinase I activity [J]. Clinical Chemistry, 2004, 50(9): 1597

[6] Huang ZH, Tian XS, Li R, et al. Elevated thymidine kinase 1 in serum following neoadjuvant chemotherapy predicts poor outcome

for patients with locally advanced breast cancer [J]. Exp Ther Med, 2012, 3(2): 331-335

[7] Cox D R. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma -- NEJM[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-94

[8] 袁春平,李中武,张玮,等. LD15 在舌鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J].南京医科大学学报:自然科学版,2014,34(7):926-929

[9] Mehdi M, Menon M, Seyoum N, et al. Blood and Tissue Enzymatic Activities of GDH and LDH, Index of Glutathione, and Oxidative Stress among Breast Cancer Patients Attending Referral Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Hospital-Based Comparative Cross-Sectional Study[J]. Oxidative Medicine & Cellular Longevity, 2018, 2018: 1-13

[10] Zhang S L, He Y, Tam K Y. Targeting cancer metabolism to develop human lactate dehydrogenase (hLDH)5 inhibitors[J]. Drug Discovery Today, 2018: S1359644617305329

[11] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 5 differential expression by neoplastic and stromal cells in non-small cell lung cancer and other epithelial malignant tumors[J]. Tumor Biol, 2003, 24: 199-202

[12] Koukourakis MI, Sivridis E, Giatromanolaki A, et al. Lactate-dehydrogenase 5 expression in squamous cell head and neck cancer relates to prognosis following radical or postoperative radiotherapy [J]. Gynecol Obstet Invest, 2009, 67: 162-168

[13] Silvestris N, Scartozzi M, Graziano G, et al. Basal and bevacizumab-based therapy-induced changes of lactate dehydrogenases and fibrinogen levels and clinical outcome of previously untreated metastatic colorectal cancer patients: a multicentric retrospective analysis [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2015, 15 (2): 155-162

[14] Zhou L, Xie Z, Shao Z, et al. Modeling the relationship between baseline lactate dehydrogenase and prognosis in patients with extensive-disease small cell lung cancer: a retrospective cohort study. [J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(2): 1043

[15] Zhang J, Yao Y H, Li B G, et al. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Scientific Reports, 2015, 5 (5): 9800

[16] Jurišić V, Konjević G, Banićević B, et al. Different alterations in lactate dehydrogenase activity and profile of peripheral blood mononuclear cells in Hodgkin's and non Hodgkin's lymphomas [J]. European Journal of Haematology, 2015, 64(4): 259-266

[17] American Cancer Society Inc. Cancer Facts & Figures, 2012: 1-62 [EB/OL]. [2012-11-20]. http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology_surveillance/documents/document/acspc-031941.pdf.

[18] 沈君,王开泰,陆红娟.非霍奇金淋巴瘤患者 T 淋巴细胞亚群测定的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2018

[19] 董菲,隋爱霞,景红梅.乳酸脱氢酶-5 在非霍奇金淋巴瘤中的表达及其临床意义[J].中南大学学报(医学版),2016,41(12):1312-1316

[20] Jagarlamudi KK, Westberg S, Rönnerberg H, et al. Properties of cellular and serum forms of thymidine kinase 1 (TK1) in dogs with acute lymphocytic leukemia (ALL) and canine mammary tumors (CMTs): implications for TK1 as a proliferation biomarker [J]. BMC Veterinary Research, 2014, 10(1): 228

- [16] 秦瑶, 李天成, 王爱平. 声带曲霉病的性状及诊治进展[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(6): 382-384
- [17] Ni XG, Wang GQ. The role of narrow band imaging in head and neck cancers[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(2): 10
- [18] Nadrous HF, Fyu J H, Lewis J E. Cryptococcal laryngitis: case report and review of the literature [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(2): 121-123
- [19] 任佳, 郑义涛, 彭皎皎, 等. 声带真菌病 12 例临床分析 [J]. 四川医学, 2015, 36(12): 1619-1620
- [20] Gallo A, Manciooco V, Sinoneli M, et al. Clinical findings of laryngeal aspergillosis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(5): 661-662
- [21] Król J, Nawrot U, Bartoszewicz M. Anti-candidal activity of selected analgesic drugs used alone and in combination with fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and isavuconazole [J]. *J Mycol Med*, 2018, 28(2): 327-331
- [22] Fan S, Liu X, Wu C, et al. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *Mycopathologia*, 2015, 179(1-2): 95-101
- [23] Ohashi T, Mizuta K, Kuze B, et al. Invasive epiglottic aspergillosis: A case report and literature review[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42(6): 501-504
- [24] Saha A, Saha K, Chatterjee U. Primary aspergillosis of vocal cord: Long-term inhalational steroid use can be the miscreant[J]. *Biomed J*, 2015, 38(6): 550-553
- [25] Gangopadhyay M, Majumdar K, Bandyopadhyay A, et al. Invasive primary aspergillosis of the larynx presenting as hoarseness and a chronic nonhealing laryngeal ulcer in an immunocompetent host: a rare entity[J]. *Ear Nose Throat J*, 2014, 93(7): 265-268
- [26] Shoffel-Havakuk H, Lahav Y, Meidan B, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(4): 894-899
- [27] 黄秋红, 丁健慧, 陈秋坚, 等. 喉真菌病 12 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(10): 474-475
- [28] Klimza H, Jackowska J, Tokarski M, et al. Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplakia and overcoming the umbrella effect[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180590
- [29] Yang Y, Fang J, Zhong Q, et al. The value of narrow band imaging combined with stroboscopy for the detection of applanate indiscernible early-stage vocal cord cancer [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(4): 400-406
- [30] Arens C, Piazza C, Andrea M, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(5): 1207-1214
- [31] Rzepakowska A, Sielska-Badurek E, Cruz R, et al. Narrow band imaging versus laryngovideostroboscopy in precancerous and malignant vocal fold lesions[J]. *Head Neck*, 2018, 40(5): 927-936
- [32] Šifer R, Rijken JA, Leemans CR, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1): 147-151

(上接第 3489 页)

- [21] Weagel E G, Meng W, Townsend M H, et al. Biomarker analysis and clinical relevance of TK1 on the cell membrane of Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Oncotargets & Therapy*, 2017, 10: 4355
- [22] Ren D L, Zhuo-Yu L I, Gao Y T, et al. Diagnosis Value of ROC Curve Analysis on TK1 and DNA Ploidy for Patients with Acute Myeloid Leukemia[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017
- [23] 徐文鑫, 梅序桥, 刘慧丽. 血清胸苷激酶 1 在儿童急性淋巴细胞白血病诊疗中的应用[J]. 检验医学与临床, 2015, (16): 2311-2313
- [24] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Practice Guidelines in Oncology Version 2. 2012 in Non-Hodgkin's Lymphomas[EB/OL]. [2012-11-20] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [25] 宋为娟, 杨瑞霞, 张燕. 4 种血清标志物在恶性淋巴瘤中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015(21): 3155-3157
- [26] 潘韶英, 朱斌. 非霍奇金淋巴瘤患者血清 LDH 检测的临床意义[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(1): 111-112
- [27] 陈再生, 郑湧智, 陈以乔, 等. 儿童成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床特点及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6)
- [28] Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2018: 1-8
- [29] Ma L, Qiu J, Zhang Y, et al. Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival [J]. *Oncotargets & Therapy*, 2018, 11: 2533-2543
- [30] 许晓强, 邢志华, 张巧花, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清肿瘤标志物的表达及其临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(2): 103
- [31] 彭鹏, 邹文蓉, 王瑜, 等. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA, CA125, LDH 及 β 2-MG 水平变化与肿瘤临床分期和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(08): 93-96