

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.11.039

Bcl-2、PIM1、P53 基因异常在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后价值*

胡 杰 刘素娜[△] 李 斌 喻媛佳 陈 琪

(云南省第二人民医院血液科 云南 昆明 650000)

摘要 目的:探讨 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、PIM1 及 P53 基因异常在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的预后价值。**方法:**选取在 2010 年 3 月~2014 年 3 月期间我院收治的 DLBCL 患者 86 例进行研究。采用间期荧光原位杂交检测 Bcl-2、PIM1、P53 基因。对患者进行为其 5 年的随访,采用 Logistic 多因素回归分析 Bcl-2、PIM1、P53 基因异常与预后的关系。**结果:**在 86 例患者中,29 例(33.72%)患者存在 P53 基因缺失;27 例(31.39%)患者发生 Bcl-2 基因多拷贝,3 例(3.49%)患者发生 Bcl-2 基因易位;26 例(23.26%)患者发生 PIM1 基因重排。各基因异常患者在性别、发病年龄、侵犯部位、LDH 水平及 β 2-MG 水平上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但是各基因异常患者 III~IV 期的比例显著高于 I~II 期,差异具有统计学意义($P<0.05$)。各基因异常组患者的无进展生存期(FPS)>1 年、总生存期(OS)>3 年比例显著低于各基因正常组,但在国际预后指数(IPI)评分指标上却显著高于各基因正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。P53、PIM1 及 Bcl-2 基因异常是患者的 FPS、OS 的独立影响因素。**结论:**Bcl-2、PIM1、P53 基因在 DLBCL 患者的预后评估中具有重要的临床价值,且 Bcl-2、PIM1、P53 基因异常是患者预后不良的独立影响因素。

关键词:B 淋巴细胞瘤-2 基因;PIM1;P53;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;预后

中图分类号:R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)11-2179-05

Prognostic Value of Bcl-2, PIM1 and P53 Gene Abnormalities in Diffuse Large B-cell Lymphoma*

HU Jie, LIU Su-na[△], LI Bin, YU Mei-jia, CHEN Qi

(Department of Hematology, the second people's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, 650000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the prognostic value of B lymphocyte-2 gene (Bcl-2), PIM1 and P53 gene abnormalities in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** A total of 86 patients with DLBCL admitted to our hospital from March 2010 to March 2014 were enrolled. Interphase fluorescence in situ hybridization was used to detect Bcl-2, PIM1 and P53 genes. The patients were followed up for 5 years. Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the relationship between Bcl-2, PIM1, P53 gene abnormalities and prognosis. **Results:** Among the 86 patients, 29 (33.72%) patients had P53 gene deletion; 27 (31.39%) patients had multiple copies of Bcl-2 gene, and 3 (3.49%) patients had Bcl-2 gene translocation; PIM1 gene rearrangement occurred in patients (23.26%). There were no significant differences in gender, age of onset, invasion site, LDH level and β 2-MG level among patients with abnormal genes ($P>0.05$). However, the proportion of patients with abnormal genes in stage III~IV was significantly higher than that of I~II. Phase I~II, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of progress free survival (PFS)>1 year and overall survival (OS)>3 years in each abnormal group was significantly lower than that in the normal group, but the international prognostic index (IPI) score was significantly higher than the normal group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). P53, PIM1 and Bcl-2 gene abnormalities are independent factors affecting patients' FPS and OS. **Conclusion:** Bcl-2, PIM1 and P53 genes have important clinical value in the prognosis evaluation of patients with DLBCL, and Bcl-2, PIM1 and P53 gene abnormalities are independent influencing factors for poor prognosis.

Key words: B lymphoma-2 gene; PIM1; P53; Diffuse large B-cell lymphoma; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2020)11-2179-05

前言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一种常见的非霍奇金淋巴瘤,其侵袭性、增殖速度较快

且临床异质性较强,且发病机制与染色体变异、基因突变等方面有关^[1]。患者临床一般表现为淋巴结内或结外迅速生长的肿块,且随着患者病情的恶化,肿块出现扩散。30%左右的患者在就诊时就已经处于该病的 III 或 IV 期,虽然采用单独的放疗可

* 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合基金项目(2018FE001(-266))

作者简介:胡杰(1978-),女,硕士,主治医师,研究方向:常见血液病诊治及造血干细胞移植,电话:18587194199

[△] 通讯作者:刘素娜(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:常见血液病诊治及造血干细胞移植,电话:13759538177

(收稿日期:2020-01-24 接受日期:2020-02-18)

以治愈部分患者,但是在初期采用放疗结合化疗效果更加,且生存期得以延长^[2]。目前,利妥昔单抗+CHOP方案作为临床治疗该病的一线方案,其效果比较突出,但是仍存在部分患者预后效果不理想的情况^[3]。Bcl-2是一种癌基因,其具有抑制细胞凋亡的作用,可以有效调节正常B细胞的发育和分化,并且45%左右的DLBCL患者表现出明显的BCL-2蛋白高表达^[4]。PIM1是一种原癌基因,其主要在B淋巴细胞和骨髓细胞系中表达,有利于调控细胞的凋亡、分化及增殖等^[5]。既往研究表明在白血病、淋巴瘤及前列腺癌发生发展过程中均存在PIM1的过度表达,这是因为机体体细胞发生了高频突变或者染色体异位所致。P53基因是一种抑癌基因,其编码的蛋白控制细胞周期的启动,并且其在细胞分裂、细胞凋亡及DNA的修复调控中发挥重要作用,且P53基因突变是诱发DLBCL病发的重要原因。目前的研究表明大部分恶性肿瘤患者存在免疫球蛋白重链及轻链基因的重排,例如BCL-2易位及多拷贝,且发生率超过30%,还有部分恶性肿瘤患者P53基因发生突变及PIM1基因异常,这些基因异常都在一定程度上影响患者的预后^[6-8]。基于此,本研究探讨Bcl-2、PIM1、P53基因异常对弥漫大B细胞淋巴瘤预后的预测价值。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取在2010年3月~2014年3月期间我院收治的DLBCL患者86例进行研究。纳入标准:(1)所有患者皆表现出不同程度的淋巴结肿大、发热等症状;(2)患者符合DLBCL的诊断标准^[9],且经过活检等病理检查确诊为DLBCL;(3)患者的预计

生存期大于6个月。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤、传染性疾病及坏死性淋巴结炎等疾病;(2)有严重贫血或出血倾向的患者;(3)免疫功能障碍、肝脾功能受损的患者;(4)不配合治疗及研究的患者。其中男52例,女34例;年龄35~74岁,平均年龄 (60.23 ± 3.56) 岁;原发淋巴结内者56例,原发淋巴结外这30例,且有5例患者同时累积到淋巴结及结外脏器。本研究征得我院伦理委员会批准同意,且患者及其家属知情同意。

1.2 研究方法

采集患者在清晨的空腹肘静脉血5 mL,以3000 r/min离心15 min,离心获得血清,采用比色法检测血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),试剂盒购自德国Roche Diagnostics GmbH公司;采用酶联免疫吸附试验法测定 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG),所用试剂盒购自上海酶联实业有限公司。所有操作严格按照试剂盒操作说明进行。

采用间期荧光原位杂交对患者活体石蜡组织进行Bcl-2、PIM1、P53基因检测。其中目标基因探针及相应的试剂皆购自上海岚派生物有限公司。其中P53基因的5'和3'端的探针皆采用绿色荧光进行标记,当基因发生丢失是仅仅显示1个和0个绿色信号(图1);PIM1及BCL-2基因的5'和3'端探针分别使用橘红色和绿色信号进行标记,当表现为融合信号时,表示正常基因;当信号发生分离时,则代表该基因发生重排或分离(图2、3)。并且当视野中有大于20%的肿瘤细胞核荧光染色出现异常时,既可以判定该基因发生异常,同时可以计算出异常率。

所有患者皆采取利妥昔单抗+CHOP方案,其中包括美罗华、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松等药物,治疗4~6个疗程,每疗程间隔约3~4周。

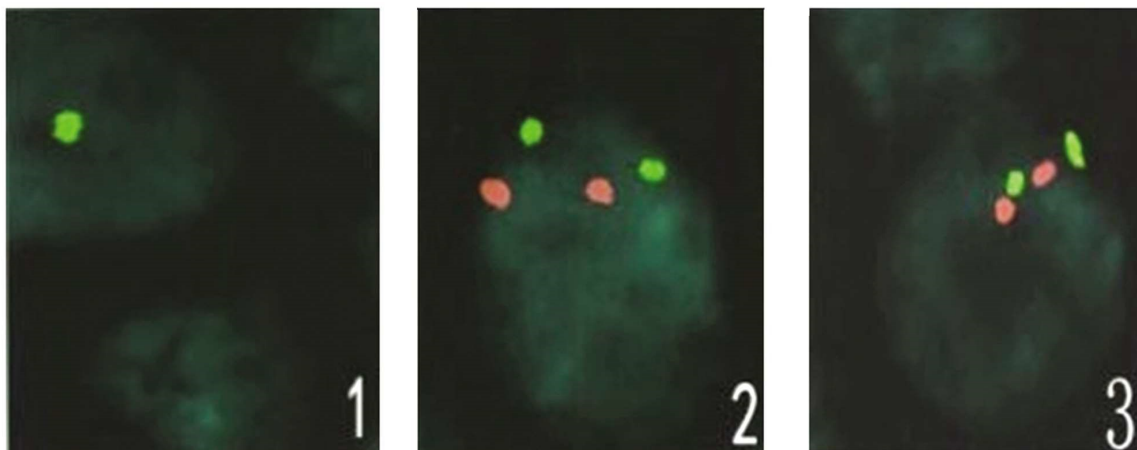


图1 P53基因异常;图2 Bcl-2基因异常;图3 PIM1基因异常

Fig.1 P53 genetic abnormality; Fig.2 Bcl-2 genetic abnormality; Fig.3 PIM1 genetic abnormality

1.3 观察指标

(1)统计患者基因异常的发生率及类型;(2)对患者进行为期5年的随访,采用国际预后指数(international prognostic index, IPI)、无进展生存期(progress free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)评价患者的预后情况。其中IPI包括5项,每项评分为0~1分,总分为5分,并且分值越高,代表患者预后越差^[10]。

1.4 统计学意义

研究所得数据均采用SPSS 22.0统计软件分析,计数资料

用例数 $[n(\%)]$ 表示,采用独立样本 χ^2 检验,计量资料 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,采用配对样本t检验或独立样本t检验,各基因与预后的关系采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基因异常的发生情况

在86例患者中,29例(33.72%)患者存在P53基因缺失;27例(31.39%)患者发生Bcl-2基因多拷贝,3例(3.49%)患者

发生 Bcl-2 基因易位;26 例(23.26%)患者发生 PIMI 基因重排。

2.2 各基因异常患者临床资料比较

各基因异常患者在性别、发病年龄、侵犯部位、LDH 水平

及 $\beta 2$ -MG 水平上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但是各基因异常患者III~IV期的比例显著高于 I~II 期,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各基因异常患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data of patients with various genetic abnormalities

Clinical information			P53 genetic abnormality	χ^2	P	PIMI genetic abnormality	χ^2	P
Sex	Male	52	16(30.77)	0.513	0.474	14(26.92)	0.683	0.409
	Female	34	13(38.24)			12(35.29)		
Age of onset (years)	<60	50	20(40.00)	2.107	0.147	18(36.00)	1.884	0.170
	≥ 60	36	9(25.00)			8(22.22)		
Invasion site	Intra-lymph node	53	19(35.85)	0.280	0.597	17(32.08)	0.222	0.637
	Extra-lymph node	33	10(30.30)			9(27.27)		
Clinical stage	I~II	48	11(22.92)	5.674	0.017	7(14.58)	12.613	<0.001
	III~IV	38	18(47.37)			19(50.00)		
LDH(U/L)	<300	44	16(36.36)	0.282	0.596	14(31.82)	0.107	0.743
	>300	42	13(30.95)			12(28.57)		
$\beta 2$ -MG (mg/L)	<1.4	37	12(32.43)	0.048	0.826	11(29.73)	0.008	0.930
	≥ 1.4	49	17(34.69)			15(30.61)		

表 1 各基因异常患者临床资料比较(续)

Table 1 Comparison of clinical data of patients with various genetic abnormalities (continued)

Clinical information			Bcl-2 genetic abnormality	χ^2	P
Sex	Male	52	19(36.54)	0.159	0.690
	Female	34	11(32.35)		
Age of onset (years)	<60	50	18(36.00)	0.066	0.798
	≥ 60	36	12(33.33)		
Invasion site	Intra-lymph node	53	16(30.19)	0.186	0.666
	Extra-lymph node	33	14(26.42)		
Clinical stage	I~II	48	12(25.00)	4.672	0.031
	III~IV	38	18(47.37)		
LDH(U/L)	<300	44	17(35.42)	0.014	0.907
	>300	42	13(34.21)		
$\beta 2$ -MG(mg/L)	<1.4	37	14(37.84)	0.249	0.617
	≥ 1.4	49	16(32.65)		

2.3 各基因正常与异常患者的预后指标比较

由表 2、3 及 4 可知:各基因异常组患者的 FPS>1 年、OS>3 年比例显著低于各基因正常组,但在 IPI 评分指标上却显著高于各基因正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

DLBC 可原发与淋巴结或结外的脏器及组织,并且其具有较强的侵袭性、增殖速度快及临床异质性等特点。在我国 DL-BCL 占有非霍奇金淋巴瘤的 46%左右,而占有淋巴瘤的 40%。研究显示,临床对患者的预后和治疗常常根据初诊时的危险分层等相关信息作为参考依据。据相关资料显示,在我国每年有 8.5 万左右的新发淋巴瘤患者,且死亡率较高^[1]。目前,

关于 DLBCL 的具体发病机制尚未明确,随着对恶性肿瘤的深入研究,研究人员逐渐发现一些基因及蛋白在肿瘤的发生发展的过程发挥重要的作用,如今学者们普遍认为 DLBC 发生与病毒、免疫功能异常、细菌感染及基因等因素有关^[12-15]。国外文献表明,在所有 DLBCL 患者中 p53 发生突变可达 21%,PIMI 出现异常大约为 40%,BCL-2 基因高表达为 30-60%。因此,分子生物学和细胞遗传学标志在判断和治疗 DLBCL 中必然会发挥越来越重要的作用。

P53 基因是定位在 17p13.1 上的抑癌基因,其具有抑制肿瘤发生发展的作用。在所有恶性肿瘤中,超过 50%会发生该基因的突变。并且该基因所表达的蛋白是一种转录因子,可以有效地控制细胞周期的启动,监控细胞分裂^[16-18]。陈敏等^[19]研究认

为 P53 基因发生突变时导致 DLBCL 发病的重要因素,并且在 DLBCL 患者 P53 基因发生突变的概率超过 20%。在本研究中

表 2 P53 基因正常与异常患者的预后指标比较

Table 2 Comparison of prognostic indicators of patients with normal and abnormal P53 genes

P53 genes	IPI score (scores)	FPS(years)		OS(years)	
		>1	≤ 1	>3	≤ 3
Normal(57)	1.41± 0.62	45(78.95)	12(21.05)	45(78.95)	12(21.05)
Abnormal(29)	3.15± 0.54	14(48.28)	15(51.72)	17(58.62)	12(41.38)
χ^2/t	12.831	8.395		3.947	
<i>P</i>	<0.001	0.004		0.047	

表 3 PIM1 基因正常与异常患者的预后指标比较

Table 3 Comparison of prognostic indicators of patients with normal and abnormal PIM1 genes

PIM1 genes	IPI score (scores)	FPS(years)		OS(years)	
		>1	≤ 1	>3	≤ 3
Normal(60)	1.31± 0.41	43(76.79)	13(23.21)	46(82.14)	10(17.86)
Abnormal(26)	3.26± 0.62	16(53.33)	14(46.67)	16(53.33)	14(46.67)
χ^2/t	17.225	4.988		8.059	
<i>P</i>	<0.001	0.026		0.005	

表 4 Bcl-2 基因正常与异常患者的预后指标比较

Table 4 Comparison of prognostic indicators of patients with normal and abnormal Bcl-2 genes

Bcl-2genes	IPI score (scores)	FPS(years)		OS(years)	
		>1	≤ 1	>3	≤ 3
Normal(56)	1.63± 0.37	43(76.79)	13(23.21)	45(80.36)	11(19.64)
Abnormal(30)	3.05± 0.43	16(53.33)	14(46.67)	17(56.67)	13(43.33)
χ^2/t	16.021	4.988		5.449	
<i>P</i>	<0.001	0.026		0.02	

29 例患者存在 P53 基因缺失,另外 P53 基因异常组患者的 FPS>1 年、OS>3 年比例显著低于各基因正常组,但在 IPI 评分指标上却显著高于各基因正常组,这与柴成国等^[20]研究结果一致。提示 P53 基因异常患者的生存期较短,预后较差。这是因为 p53 基因主要包括缺单核苷酸多态性、基因突变、鼠双微体异常等异常形式,当 P53 基因发生异常是,其编码调控的蛋白失去控制,进而导致了肿瘤的发生,可严重影响 DLBCL 发病机制、治疗方法以及预后效果等^[21]。另外本研究显示,经荧光原位杂交检测得出 p53 阳性率为 33.72%,高于国内外相关报道。这可能是,国内外学者多采用免疫组织化学法对 DLBCL 患者进行检测,而本次研究采用较为先进的荧光原位杂交检测技术,使样本的阳性检出率大大提高。由此可见,p53 异常检测对判断 DLBCL 患者的预后恢复具有较好的效果,诊断价值较高。

PIM1 基因是一种原癌基因,其表达范围较广,从造血细胞系到上皮系。相关研究显示体细胞的高频突变和染色体异位会导致其高表达,在肿瘤细胞中发挥着重要的作用,并且其表达的蛋白可以有效的调控细胞周期、信号的转导及抑制凋亡等^[22,23]。PIM1 属于苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶的一种,其在调节细胞周期、转导细胞信号、促细胞生存及抑制细胞凋亡等方面发挥重

要作用。同时,PIM1 可对因多种底物而导致的生物学功能进行磷酸化^[24]。因此,PIM1 可作为判断弥漫大 B 细胞淋巴瘤发生和发展的一项重要指标。目前,临床尚未对 PIM1 如何促进细胞转化做出合理解释,但多数文献证实其实可促进细胞生存。有学者称,PIM1 的底物是一种促凋亡蛋白,简称 Bad,其失活控制点为 112 位的丝氨酸,而 PIM1 恰好能将此丝氨酸磷酸化,使其活性降低甚至消失,打破细胞生存与凋亡的动态平衡,提高转化细胞的生存率^[25]。对于非磷酸化的 Bad 而言,当与 BCL-2 相结合后形成异源二聚体,显著减缓了细胞凋亡进程。在本研究中 26 例(23.26%)患者发生 PIM1 基因重排,并且 PIM1 基因异常组患者的 FPS>1 年、OS>3 年比例显著低于各基因正常组,但在 IPI 评分指标上却显著高于各基因正常组,提示 PIM1 基因异常患者的 FPS、OS 较低,预后较差。这可能是因为 PIM1 表达蛋白磷酸化相应的促凋亡蛋白,导致肿瘤细胞凋亡能力下降,不能抑制病情的恶化^[26]。

Bcl-2 基因是一种凋亡抑制基因,其重排往往发生于滤泡性淋巴瘤。在原发性的 DLBCL 患者中,Bcl-2 基因的重排率超过 20%,且相应蛋白表达率较高。研究表明 Bcl-2 基因异常与 DLBCL 患者预后无明显的相关性^[27]。Bcl-2 蛋白作为促生存因

子的一种类型,其可降低细胞线粒体膜的通透性,抑制凋亡蛋白酶活因子及细胞色素 C 的释放,从而大大降低了 Caspase-9、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-3 的活性,达到抑制细胞凋亡的作用^[28]。有文献证实,在套细胞淋巴瘤、DLBCL、滤泡淋巴瘤及慢性淋巴细胞白血病等多种瘤性疾病中 BCL-2 蛋白均可出现表达异常的情况^[29,30]。因此,BCL-2 蛋白有利于促进恶性 B 细胞的生长繁殖,同时还能提高放化疗的耐药性。基于以上特点,BCL-2 蛋白可作为判断 DLBCL 的重要标准。在本研究中在本研究中 27 例 (31.39%) 患者发生 Bcl-2 基因多拷贝,3 例 (3.49%) 患者发生 Bcl-2 基因易位;Bcl-2 基因异常组患者的 FPS>1 年、OS>3 年比例显著低于各基因正常组,但在 IPI 评分指标上却显著高于各基因正常组,提示相比于明 Bcl-2 基因正常组,Bcl-2 基因异常组患者生存期短且预后差。这是因为在正常情况下,BCL-2 基因仅仅在 B 细胞中表达,当发生 DLBCL 时,BCL-2 发生扩增拷贝及易位,并且高表达的 BCL-2 会抑制 P53 的表达,进而促进 DLBCL 的发生发展过程。另外在本研究中显示 P53、PIM1 及 Bcl-2 基因异常是患者的预后的独立影响因素,提示这三种基因异常在 DLBCL 患者预后的评估方面具有较高的价值。

综上所述:Bcl-2、PIM1、P53 基因在 DLBCL 患者的预后评估中具有重要的临床价值,且 Bcl-2、PIM1、P53 基因异常是患者预后不良的独立影响因素。由以上结果可以得出,DLBCL 在分子机制和病理特征上存在较大差异,深入分析这些差异精确治疗方法意义深远。但是由于本研究样本数量有限,蛋白表达病例不足,可能使实验结果存在一定偏倚。因此,本研究需进一步扩大样本量,进一步完善和验证 Bcl-2、PIM1、P53 对 DLBCL 的预后价值。

参考文献(References)

- [1] Penelope Korkolopoulou, Theodoros Vassilakopoulos, Vassilios Milionis, et al. Recent Advances in Aggressive Large B-cell Lymphomas: A Comprehensive Review[J]. *Advances in anatomic pathology*, 2016, 23(4): 202-243
- [2] 王飞,翟敏,武亚运,等. 40 例原发性胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床诊疗分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40(3): 250-254
- [3] 王丽发,朱照君. 利妥昔单抗联合化疗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床疗效及其影响因素分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(07): 86-88
- [4] Keisuke Kawamoto, Hiroaki Miyoshi, Noriaki Yoshida, et al. MYC translocation and/or BCL2 protein expression are associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Science*, 2016, 107(6): 853-861
- [5] H.-P. Kuo, Scott A Ezell, Sidney Hsieh, et al. The role of PIM1 in the ibrutinib-resistant ABC subtype of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11): 2489-2501
- [6] 尹文娟,朱秀,杨海燕,等. 原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 bcl-2、C-MYC 基因异常、蛋白表达及治疗方案选择对患者预后的影响[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(1): 32-38
- [7] 温洁,陈绍水. p53 基因在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(2): 102-104
- [8] 周小东,雷行华. 原癌基因与造血系统恶性肿瘤的研究[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(14): 2407-2411
- [9] 中华医学会血液学分会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(10): 724-726
- [10] Caspar da Cunha-Bang, Ilse Christiansen, Carsten Utoft Niemann. The International prognostic Index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI) applied in a population-based cohort [J]. *Blood*, 2016, 128(17): 2181
- [11] 张津京,张蕊,李艳. 37 例中国原发心脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的诊疗分析[J]. *癌症进展*, 2019, 17(18): 2167-2171+2175
- [12] 王琦侠,李建英,倪庆仁,等. 乙型肝炎病毒感染与弥漫大 B 细胞淋巴瘤关联研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2016, 23(5): 332-335
- [13] 张曼,赵旭林,徐全晓,等. DC-CIK 调节弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者细胞免疫功能的临床研究[J]. *中华全科医学*, 201, 17(8): 1302-1304
- [14] 裴媛媛,杨文秀,孟青,等. 含 Caspase 募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白 1 与胃肠道淋巴瘤临床病理特征及幽门螺杆菌感染的关系[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(8): 520
- [15] 马世荣,刘杨,刘芳,等. 睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 MyD88 及 CD79B 基因突变及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017(12): 1311-1315
- [16] 黄亚,王继军,顾欣,等. p53 可调控表达的 B 细胞淋巴瘤小鼠模型的建立[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(19): 1-4
- [17] 陈舒,徐晓莹,雷园园,等. 淋巴结内外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 p53、p63 和 PIM1 蛋白表达与临床预后的相关性 [J]. *肿瘤*, 2019, 39(11): 931-941
- [18] 丁欣,侯淑玲,李雅琴,等. P53 表达对双表达淋巴瘤患者预后影响的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1504-1514
- [19] 陈敏,杨洁亮,赵莎,等. 间期荧光原位杂交技术在 604 例 B 细胞淋巴瘤中的诊断价值分析[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(12): 920
- [20] 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
- [21] 田艳,朱军. p53 rs1625895 基因多态性与弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后相关性分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(5): 791-796
- [22] 李清,孙瑞雪,欧阳,等. Pim1 基因过表达在急性髓系白血病发病机制中的作用研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3): 664-672
- [23] 符勇,谭文甫,苏驰,等. PIM1 在人骨肉瘤细胞中高表达及对增殖的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(05): 650-654
- [24] 田荣华,应韶旭,李晓,等. PIM1 表达与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的关系[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 20(12): 921-925
- [25] 方妹,赵莎莎,朱成英,等. 年轻弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床病理特征与预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3): 802-808
- [26] H.-P. Kuo, Scott A Ezell, Sidney Hsieh, et al. The role of PIM1 in the ibrutinib-resistant ABC subtype of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11): 2489-2501
- [27] 李静,史颖红,刘庆荣. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者致癌转录因子 1 和 miR-224 表达与临床病理特征及预后的关系 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(10): 776-779
- [28] 于宝华,薛田,张岩,等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 MYD88 基因突变及其临床病理相关性分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(9): 679-685
- [29] 苏蕊,黄耘,王思力. 老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 c-myc、Bcl-2 检测的意义及与预后的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1830-1832
- [30] 舒炎,詹鹤琴,刘蒙蒙,等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 SEL1L、BCL-2 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(2): 153-157