

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.032

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织 CMYC、叉头框转录蛋白 1、ki-67 蛋白表达及临床意义 *

谢晓玲¹ 黎国伟^{1Δ} 侯 婕¹ 廖彩翔¹ 廖鹏军²

(1 广东省惠州市中心人民医院 / 中山大学附属惠州医院血液内科 广东 惠州 516000;

2 广东省人民医院血液内科 广东 广州 510000)

摘要 目的:探讨弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)组织 CMYC、叉头框转录蛋白 1(FOXP1)、ki-67 蛋白表达及临床意义。**方法:**选择 2013 年 2 月~2018 年 1 月我院收治的 DLBCL 患者 100 例,以免疫组织化学法分别检测 DLBCL 组织及癌旁组织中 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况,并分析 DLBCL 组织中上述蛋白表达和患者临床病理特征的关系。此外,对所有患者均进行为期 2 年的随访观察,将其按照生存情况分成存活组 69 例和死亡组 31 例,比较两组 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况。**结果:**DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织($P<0.05$)。国际预后指数(IPI)评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 CMYC 蛋白阳性表达率低于 IPI 评分为 0~2 分的患者($P<0.05$)。病理分型为生发中心 B 细胞来源(GCB)、IPI 评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 FOXP1 蛋白阳性表达率分别低于病理分型为非生发中心 B 细胞来源(non-GCB)、IPI 评分为 0~2 分的患者($P<0.05$)。年龄<60 岁、Ann Arbor 分期为 I~II 期、IPI 评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 ki-67 蛋白阳性表达率分别低于年龄≥60 岁、Ann Arbor 分期为 III 期、IPI 评分为 0~2 分的患者($P<0.05$)。死亡组 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白阳性表达率均高于存活组($P<0.05$)。**结论:**DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达均与 IPI 评分关系密切,FOXP1 蛋白表达与病理分型有关,而 ki-67 蛋白表达与年龄以及 Ann Arbor 分期有关,DLBCL 患者不良预后可能与上述三项蛋白阳性表达率的异常升高有关。

关键词:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;CMYC;FOXP1;ki-67;临床病理特征;预后

中图分类号:R733.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2953-05

Expression and Clinical Significance of CMYC, FOXP1 and ki-67 in Diffuse Large B Cell Lymphoma*

XIE Xiao-ling¹, LI Guo-wei^{1Δ}, HOU Jie¹, LIAO Cai-xiang¹, LIAO Peng-jun²

(1 Department of Hematology, Huizhou Central People's Hospital of Guangdong Province/ Huizhou Hospital Affiliated to Sun Yat Sen University, Huizhou, Guangdong, 516000, China; 2 Department of Hematology, Guangdong People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of CMYC, forkhead frame transcription protein 1 (FOXP1) and ki-67 proteins in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** 100 patients with DLBCL who were admitted to our hospital from February 2013 to January 2018 were included in the study. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CMYC, FOXP1 and ki-67 proteins in DLBCL tissues and pericarcinomatous tissues. The relationship between the clinicopathological characteristics and the protein expression in DLBCL tissues of the patients were analyzed. In addition, all patients were followed for 2 years, and they were divided into survival group of 69 cases and death group of 31 cases according to their survival conditions. The expressions of CMYC, FOXP1 and ki-67 proteins in the two groups were compared. **Results:** The positive expression rates of CMYC, FOXP1 and Ki-67 in DLBCL tissues were higher than those in pericarcinomatous tissues ($P<0.05$). The positive expression rate of CMYC protein in DLBCL tissues of patients with International Prognostic Index (IPI) score of 3-4 points was lower than that of patients with IPI score of 0-2 points ($P<0.05$). The positive expression rate of FOXP1 protein in DLBCL tissues of patients with pathological classification of Germinal center B cell source(GCB) and IPI score of 3-4 points were lower than those of patients with pathological classification of non-Germinal center B cell source (non-GCB) and IPI score of 0-2 points ($P<0.05$). The positive expression rate of ki-67 protein in DLBCL tissues of patients with Age < 60 years old, Ann Arbor stage was I~II, IPI score for 3~4 points were respectively lower than those of patients with age≥60 years old, Ann Arbor stage was III, IPI score for 0~2 points ($P<0.05$). The positive expression rates of CMYC, FOXP1 and ki-67 protein in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). **Conclusion:** The CMYC, FOXP1 and ki-67 rotein expression in DLBCL tissues are closely related to IPI score, and FOXP1 is related to pathological typ-

* 基金项目:广东省医学科学研究基金项目(A2008751)

作者简介:谢晓玲(1978-),女,本科,副主任医师,研究方向:血液肿瘤,E-mail:xiexiaoling1403@126.com

Δ 通讯作者:黎国伟(1974-),男,硕士,主任医师,研究方向:血液肿瘤生物治疗和靶向治疗,E-mail:liguowei99855@126.com

(收稿日期:2021-02-05 接受日期:2021-02-28)

ing, while ki-67 rotein expression is related to age and Ann Arbor stage. With the positive expression rates abnormal increase of the above three proteins, the prognosis of patients with DLBCL are worse.

Key words: Diffuse large b-cell lymphoma; CMYC; FOXP1; Ki-67; Clinicopathological characteristics; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2021)15-2953-05

前言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)属于异质性非霍奇金淋巴瘤之一,其异质性在形态学以及遗传学上有所表现,亦会表现出差异性病理特征对治疗的不同反应^[1,2]。以蒽环类为基础的 CHOP 方案联合加利妥昔单抗是目前临床上广泛用以治疗 DLBCL 的方案,虽可在一定程度上改善患者的预后,但仍有部分患者治疗效果有限,无法彻底治愈^[3,4]。由此可见,寻找新的治疗靶点以及预后标记物显得尤为重要,是改善 DLBCL 患者预后以及疗效的关键。随着近年来相关研究的不断深入,不少学者发现 CMYC 蛋白表达和淋巴瘤的不良预后存在密切相关^[5,6]。叉头框转录蛋白 1(FOXP1)属于 FOXP 亚家族转录因子成员之一,该蛋白已被广泛证实表达于人类肿瘤组织内,且在不同肿瘤组织中发挥着差异性生物学作用^[7,8]。ki-67 已被证实在临床多种肿瘤中存在异常表达,且与病情进展以及预后转归密切相关^[9,10]。鉴于此,本文通过研究 DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达与临床病理特征及预后的关系,旨在为临床诊治 DLBCL 提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院 2013 年 2 月~2018 年 1 月收治的 100 例 DLBCL 患者纳入研究,其中男女人数分别为 55 例,45 例;年龄 31~78 岁,平均年龄(57.27±10.33)岁;Ann Arbor 分期:I~II 期 54 例,III 期 46 例;病理分型:生发中心 B 细胞来源(GCB)39 例,非生发中心 B 细胞来源(non-GCB)61 例;国际预后指数(IPI)评分 0~2 分 51 例,3~4 分 49 例。纳入标准:(1)所有患者均经病理组织检测确诊为 DLBCL,且保留了临床样本;(2)年龄>18 岁;(3)无临床病历资料缺失;排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)心、肝、肾等重要脏器发生严重病变者;(3)研究过

程中因各种原因退出或失访者;(4)伴有精神疾病或意识障碍者。本研究获批于医院伦理委员会,所有患者均在知情同意书上签字。

1.2 研究方法

(1)FOXP1、CMYC、ki-67 蛋白表达检测:采用免疫组织化学法检测 DLBCL 组织及癌旁组织中 FOXP1、CMYC、ki-67 的蛋白表达情况。其中兔抗人 FOXP1 单克隆抗体、兔抗人 CMYC 单克隆抗体、鼠抗人 Ki-67 多克隆抗体以及免疫组化试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。脱蜡处理组织切片,于 3%过氧化氢条件下室温孵育 10 min,待彻底灭活内源性过氧化物酶后,加入正常山羊血清于室温下封闭 25 min。随后加入一抗 4℃过夜,二抗 37℃孵育 25 min,滴加试剂 SABC 与 37℃条件下孵育 25 min。然后以 DAB 显色,苏木素复染,脱水、透明,封固后以光镜进行观察。(2)随访与分组方式:对所有患者均进行为期 2 年的随访,随访方式包括上门随访或电话随访,随访截止标准如下:随访时间达到 2 年或死亡。将患者按照生存情况分成存活组 69 例和死亡组 31 例。

1.3 结果判定

FOXP1、CMYC、Ki-67 均为细胞核着色,随机抽选 10 个视野区(400 倍镜),判读着色肿瘤细胞占比情况,阳性为着色肿瘤细胞占比≥10%,反之即为阴性^[11]。

1.4 统计学处理

以 SPSS 22.0 分析数据。计数资料的表示均通过[n(%)]实现,实施 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLBCL 组织及癌旁组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况比较

DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 DLBCL 组织及癌旁组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of CMYC, FOXP1 and Ki-67 protein expressions in DLBCL tissues and pericarcinomatous tissues[n(%)]

Groups	n	CMYC	FOXP1	ki-67
DLBCL tissues	100	31(31.00)	62(62.00)	68(68.00)
Pericarcinomatous tissues	100	13(13.00)	27(27.00)	11(11.00)
χ^2	-	9.441	24.800	67.978
P	-	0.002	0.000	0.000

2.2 DLBCL 组织 CMYC 蛋白表达与临床病理特征的关系分析

IPI 评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 CMYC 蛋白阳性表达率低于 IPI 评分为 0~2 分的患者($P<0.05$),而不同性别、年龄、Ann Arbor 分期、病理分型的患者 DLBCL 组织 CMYC 蛋白阳性表达率比较差异无统计意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 DLBCL 组织 FOXP1 蛋白表达与临床病理特征的关系分析

病理分型为 GCB、IPI 评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 FOXP1 蛋白阳性表达率分别低于病理分型为 non-GCB、IPI 评分为 0~2 分的患者($P<0.05$),而不同性别、年龄、Ann Arbor 分期的患者 DLBCL 组织 FOXP1 蛋白阳性表达率比较差异无

统计意义($P>0.05$),见表3。

2.4 DLBCL 组织 ki-67 蛋白表达与临床病理特征的关系分析

年龄 <60 岁、Ann Arbor 分期为 I ~ II 期、IPI 评分为 3~4 分的患者 DLBCL 组织 ki-67 蛋白阳性表达率分别低于年龄 ≥ 60 岁、Ann Arbor 分期为 III 期、IPI 评分为 0~2 分的患者 ($P<$

0.05);而不同性别、病理分型的患者 DLBCL 组织 ki-67 蛋白阳性表达率比较差异无统计意义($P>0.05$),见表4。

2.5 不同预后患者 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况对比

死亡组 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达阳性率均高于存活组($P<0.05$),见表5。

表2 DLBCL 组织 CMYC 蛋白表达与临床病理特征的关系分析 [例(%)]

Table 2 Relationship between CMYC protein expression and clinicopathological characteristics in DLBCL tissues[n(%)]

Clinicopathological characteristics		n	Positive rate	χ^2	P
Gender	Male	55	17(30.91)	0.000	0.983
	Female	45	14(31.11)		
Age(years)	<60	57	18(31.58)	0.021	0.885
	≥ 60	43	13(30.23)		
Ann Arbor stage	I ~ II stage	54	15(27.78)	0.570	0.450
	III stage	46	16(34.78)		
Pathological classification	GCB	39	12(30.77)	0.002	0.968
	non-GCB	61	19(31.15)		
IPI score(score)	0~2	51	23(45.10)	9.671	0.002
	3~4	49	8(16.33)		

表3 DLBCL 组织 FOXP1 蛋白表达与临床病理特征的关系分析 [例(%)]

Table 3 Relationship between FOXP1 protein expression and clinicopathological characteristics in DLBCL tissues[n(%)]

Clinicopathological characteristics		n	Positive rate	χ^2	P
Gender	Male	55	33(60.00)	0.208	0.649
	Female	45	29(64.44)		
Age(years)	<60	57	36(63.16)	0.075	0.784
	≥ 60	43	26(60.47)		
Ann Arbor stage	I ~ II stage	54	30(55.56)	2.069	0.150
	III stage	46	32(69.57)		
Pathological classification	GCB	39	15(38.46)	15.035	0.000
	non-GCB	61	47(77.05)		
IPI score(score)	0~2	51	41(80.39)	14.944	0.000
	3~4	49	21(42.86)		

表4 DLBCL 组织 ki-67 蛋白表达与临床病理特征的关系分析 [例(%)]

Table 4 Relationship between ki-67 protein expression and clinicopathological characteristics in DLBCL tissues[n(%)]

Clinicopathological characteristics		n	Positive rate	χ^2	P
Gender	Male	55	36(65.45)	0.364	0.546
	Female	45	32(71.11)		
Age(years)	<60	57	33(57.89)	6.221	0.013
	≥ 60	43	35(81.40)		
Ann Arbor stage	I ~ II stage	54	28(51.85)	14.068	0.000
	III stage	46	40(86.96)		
Pathological classification	GCB	39	25(64.10)	0.446	0.504
	non-GCB	61	43(70.49)		
IPI score (score)	0~2	51	43(84.31)	12.730	0.000
	3~4	49	25(51.02)		

表 5 不同预后患者 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达情况对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of expression of CMYC, FOXP1 and ki-67 protein between the patients with different prognosis[n(%)]

Groups	n	CMYC	FOXP1	ki-67
Survival group	69	8(11.59)	34(49.28)	41(59.42)
Death group	31	23(74.19)	28(90.32)	27(87.10)
χ^2	-	39.187	15.297	7.530
P	-	0.000	0.000	0.006

3 讨论

DLBCL 是一种起源于 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 该类肿瘤具有明显的一致性, 不同亚型患者于临床特征以及临床预后方面存在较大的差异^[12-14]。既往, 临床上主要采用 CHOP 方案以及 RCHOP 方案进行治疗, 但效果欠佳, 约有 30%~40% 的患者会复发, 小部分患者达难治^[15-17]。因此, 探寻和 DLBCL 患者预后不良相关的生物学标志物显得尤为重要, 可为临床个性化治疗方案的制定提供指导作用, 进一步达到更佳的治疗效果。目前, 临床上主要是通过 IPI 进行 DLBCL 患者的预后评估, 但由于其无法完全反映肿瘤的分子生物学本质, 因此实际应用效果并不理想^[18]。CMYC 是一种和细胞周期调控密切相关的癌基因, 该基因过表达可刺激细胞由静止期朝分裂期迈进, 从而导致细胞的增殖, 最终介导肿瘤的发生、发展过程, 且有相关研究证实, 该基因在子宫内膜样癌中存在明显高表达, 且和患者预后密切相关^[19]。相关研究报道证实, FOXP1 可能扮演着抑癌基因的角色, 其表达的减少可能介导了胃癌的发生、发展, 是胃癌治疗的潜在靶点之一^[20]。ki-67 是和细胞增殖有关的核蛋白, 其在细胞分裂活跃期内含量明显增加, 是有效反映乳腺癌细胞增殖活化的重要指标, 可用以预测新辅助治疗乳腺癌的临床疗效以及预后^[21]。故此, 作者推测上述三项蛋白可能在预测 DLBCL 预后方面具有一定价值。本文通过研究 DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达和 DLBCL 预后的关系, 以期临床选择更理想的治疗方案提供理论依据, 进而延长患者的生命。

本文结果发现, DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白阳性表达率异常升高, 且 DLBCL 组织 CMYC 蛋白表达与 IPI 评分以及预后关系密切, 即 CMYC 蛋白阳性表达率的异常升高的 DLBCL 患者预后较差。CMYC 属于 MYC 基因家族的主要成员之一, CMYC 基因不仅是一种多种物质调节的可调节基因, 还是一种可易位基因, 其主要作用在于促使细胞的无限增殖, 从而获取 " 永生性 " 功能, 刺激细胞分裂, 因此可在 DLBCL 组织中检测出高表达^[22-24]。随着 CMYC 蛋白阳性表达率的升高, 预示着患者肿瘤细胞增殖、分化的加剧, 导致临床治疗难度增加, 预后不良^[25,26]。此外, DLBCL 组织 FOXP1 蛋白表达与病理分型以及 IPI 评分有关, 且随着 FOXP1 蛋白阳性表达率的升高, 患者预后越差。其中主要原因可能在于 FOXP1 蛋白属于 FOXP 亚家族成员之一, 于 B 细胞的各个分化阶段均有所表达, 参与了 B 细胞的发育、成熟过程^[27-29]。同时, FOXP1 蛋白仅有极少量表达于 GCB, 从而使得 non-GCB 的 FOXP1 蛋白阳性表达率更高。因此, FOXP1 蛋白表达的失调可能通过一系列途径参与 DLBCL 的发生、发展过程, 且随着其异常阳性高表达

情况的不断加重, 促进了 DLBCL 的恶化, 对预后产生不利影响。另外, DLBCL 组织 ki-67 蛋白表达与年龄、Ann Arbor 分期、IPI 评分以及预后有关, 究其原因, ki-67 属于凋亡抑制蛋白, 主要是通过抑制细胞色素 C 等因子的释放以及调控线粒体, 从而发挥抑制凋亡作用, 进一步促使肿瘤细胞的凋亡过程出现异常^[30]。Ki-67 作为肿瘤细胞增殖的相关抗原, 主要存在于增殖细胞中, 于静止细胞中基本不表达, 因此随着 Ki-67 蛋白阳性表达水平的升高, 可间接反映 DLBCL 患者病情的进展^[31,32]。因此, Ann Arbor 分期以及 IPI 评分的升高均会导致 ki-67 蛋白表达的异常, 且随着年龄的不断增长, 患者机体抵抗力以及免疫力随之下降, 难以有效抑制病情的进展, 从而促进了 Ki-67 蛋白阳性表达水平的升高。

综上所述, DLBCL 组织 CMYC、FOXP1、ki-67 蛋白表达和 IPI 评分以及预后关系密切, 其中 CMYC 蛋白表达和 IPI 评分有关, FOXP1 蛋白表达和病理分型有关, 而 ki-67 蛋白表达和年龄以及 Ann Arbor 分期有关, 随着上述三项蛋白阳性表达率的异常升高, DLBCL 患者预后越差。

参考文献(References)

- [1] Chen L, Zhan CZ, Wang T, et al. Curcumin Inhibits the Proliferation, Migration, Invasion, and Apoptosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell Line by Regulating MiR-21/VHL Axis[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(1): 20-29
- [2] Jia N, Tang Y, Li Y. Rare malignant ulcer related to primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(6): 18590-18591
- [3] 陈敬华, 闫璐. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床疗效 [J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(4): 138-141
- [4] Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(29): 3377-3387
- [5] 张宇, 杨明珍. HBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征、BCL-2、CMYC 表达及预后分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(4): 570-574
- [6] 杨健, 孙国锋, 王翠英, 等. c-Myc 在胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者预后评估中的意义[J]. 天津医药, 2017, 45(7): 722-725
- [7] Petrakis G, Kostopoulos I, Venizelos I, et al. Expression of the activation markers Blimp1, Foxp1 and pStat3 in extranodal diffuse large B-cell lymphomas[J]. Histol Histopathol, 2017, 32(8): 825-834
- [8] van Keimpema M, Grüneberg LJ, Schilder-Tol EJ, et al. The small FOXP1 isoform predominantly expressed in activated B cell-like dif-

- fuse large B-cell lymphoma and full-length FOXP1 exert similar oncogenic and transcriptional activity in human B cells [J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 573-583
- [9] 张静, 颜丽华, 许伟, 等. Ki-67、B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -6 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及与患者临床特征和预后的关系[J]. *癌症进展*, 2020, 18(17): 1746-1749, 1753
- [10] 代婉清, 周英欣, 李金金, 等. 肺癌患者血清癌胚抗原和 Ki-67 对预测预后的作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(2): 177-180
- [11] 冯鑫, 刘畅, 钟殿胜, 等. 免疫组化染色评分对 EGFR 突变检测的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 17(12): 740-744
- [12] Zhang L, Wang X, Cheng N, et al. Diffuse Large B Cell Lymphoma Coexistent with Follicular Cell Lymphoma[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(7): 1311-1315
- [13] Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Pathology*, 2018, 50(1): 74-87
- [14] Na HY, Choe JY, Shin SA, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double-expressors [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): 224247-224248
- [15] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphomabased on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 152-161
- [16] Carreras J, Kikuti YY, Beà S, et al. Clinicopathological characteristics and genomic profile of primary sinonasal tract diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) reveals gain at 1q31 and RGS1 encoding protein; high RGS1 immunohistochemical expression associates with poor overall survival in DLBCL not otherwise specified (NOS)[J]. *Histopathology*, 2017, 70(4): 595-621
- [17] 李文艺, 徐卫. 复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤靶向治疗新策略[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020, 29(12): 718-721
- [18] 胡杰, 刘素娜, 李斌, 等. Bcl-2、PIM1、P53 基因异常在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(11): 2179-2183
- [19] 赵文英, 王彩红, 吴红霞, 等. Skp2 和 Cmyc 蛋白在子宫内膜样癌中的表达和临床意义 [J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(12): 1144-1146
- [20] 陈和萍, 俞力军, 乐湘华, 等. 胃癌组织中 FOXP1 和 PKD2 的表达及临床意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2020, 29(5): 520-524
- [21] 陶秀霞, 朱峰岭, 汪建文. 乳腺癌钼靶 X 线恶性钙化征象与 ER、PR 和 HER-2、Ki-67 表达的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(7): 64-66
- [22] Ting CY, Chang KM, Kuan JW, et al. Clinical Significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 Genetic Abnormalities, Epstein-Barr Virus Infection, CD5 Protein Expression, Germinal Center B Cell/Non-Germinal Center B-Cell Subtypes, Co-expression of MYC/BCL2 Proteins and Co-expression of MYC/BCL2/BCL6 Proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(4): 556-566
- [23] Soliman DS, Fareed S, Alkuwari E, et al. Concomitant Classic Hodgkin Lymphoma of Lymph Node and cMYC-Positive Burkitt Leukemia/Lymphoma of the Bone Marrow Presented Concurrently at the Time of Presentation: A Rare Combination of Discordant Lymphomas[J]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2016, 9(3): 23-28
- [24] Sklyar I, Iarovaia OV, Gavrillov AA, et al. Distinct Patterns of Colocalization of the CCND1 and CMYC Genes With Their Potential Translocation Partner IGH at Successive Stages of B-Cell Differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(7): 1506-1510
- [25] 王辉, 邓旭, 谢军, 等. CMYC、BCL2、BCL6 蛋白表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后关系的研究[J]. *贵州医药*, 2018, 42(5): 518-521, 封3
- [26] 肖建波, 刘卫东, 李海丽, 等. 核转录因子、cMYC 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤亚型中的表达及意义[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(11): 10-13
- [27] Al-Kawaaz M, Sanchez T, Kluk MJ. Evaluation of S1PR1, pSTAT3, S1PR2, FOXP1 Expression in Aggressive, Mature B Cell Lymphomas [J]. *J Hematop*, 2019, 12(2): 57-65
- [28] Romero M, Gapihan G, Castro-Vega LJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: transcriptional regulation by miR-92a through FOXP1 targeting[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16243-16258
- [29] 安冬颖, 于轩, 李文华, 等. FOXP1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者体内表达及其临床意义分析[J]. *癌症进展*, 2018, 16(3): 318-320
- [30] Marcondes N, Fernandes F, Faulhaber G. Ki-67 expression in mature B-cell neoplasms: a flow cytometry study [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2018, 64(6): 525-529
- [31] 吴红卫, 黄蓉飞, 戴小珍. Ki-67 蛋白表达在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后判断中的意义[J]. *四川医学*, 2014, 34(6): 692-694
- [32] Tang YL, Zhou Y, Cheng LL, et al. BCL2/Ki-67 index predict survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3767-3773