doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.039

外周血 NETs、TP53、STAT3 表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理及预后的关系分析 *

于 婷[1] 季 杰[2] 包 琴[1] 姜 凯[1] 雍宁静[1]

（1 广元市中心医院 四川 广元 628000；2 四川大学华西医院 四川 成都 610000）

摘要 目的：探究外周血中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）、TP53、信号转导与转录因子 3（STAT3）表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）临床病理及预后的关系。**方法：**选取 2020 年 3 月 -2021 年 12 月收治的 71 例 DLBCL 患者作为研究对象，抽取患者外周静脉血，采用 R-CHOP 方案进行治疗，记录患者外周血 NETs、TP53、STAT3 表达情况并分析 DLBCL 患者外周血 NETs、TP53、STAT3 表达与其临床病理及预后的关系。**结果：**髓细胞组织增生蛋白（MYC）阳性在 TP53 阳性中的占比显著高于 TP53 阴性，差异有统计学意义（x^2=28.844，P＜0.001）；Hans 分型生发中心 B 细胞（GCB）在 STAT3 阳性中的占比显著高于 STAT3 阴性（x^2=4.331，P=0.037），其余差异无统计学意义（P>0.05）；随访截止至 2022 年 6 月，随访时长 8~28 个月，71 例患者中共 53 例缓解 DLBCL 患者，其余 18 例为 R/R DLBCL 患者；NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者无进展生存期（PFS）显著低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者，差异有统计学意义（P<0.05）且 NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者存活率均低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者（P<0.05）；单因素分析结果显示 Ann Arbor 分期、NETs、TP53、STAT3 为 DLBCL 患者的影响因素（P<0.05）；以患者预后情况（R/R DLBCL=1，缓解 DLBCL=0）为因变量，将 Ann Arbor 分期、NETs、TP53、STAT3 单因素分析有统计学意义的因素纳入 COX 回归模型中，结果显示：NETs、TP53、STAT3 为 DLBCL 患者预后的危险因素（P<0.05）。**结论：**TP53、STAT3 表达与 DLBCL 临床病理存在一定相关性，临床应对 DLBCL 患者 TP53、STAT3 表达情况引起重视；NETs、TP53、STAT3 表达为 DLBCL 预后的危险因素，可作为 DLBCL 患者不良预后的预测指标。

关键词：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；中性粒细胞胞外诱捕网；TP53；信号转导与转录因子 3；病理特征；预后

中图分类号：R733.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)05-996-05

Relationship of Peripheral Blood NETs, TP53 and STAT3 Expression with Clinical Pathology and Prognosis of Diffuse Large B-cell Lymphoma*

YU Ting[1], JI Jie[2], BAO Qin[1], JIANG Kai[1], YONG Ning-jing[1]

(1 Guangyuan Central Hospital, Guangyuan, Sichuan, 628000, China;

2 West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship of peripheral blood neutrophil extracellular traps (NETs), TP53 and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) expression with clinical pathology and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** A total of 71 patients with DLBCL who were treated with the R-CHOP regimen from March 2020 to December 2021 were selected as the research subjects. Peripheral blood samples were collected from the patients to detect the expression of NETs, TP53 and STAT3. The relationship of peripheral blood NETs, TP53 and STAT3 expression with clinical pathology and prognosis was analyzed. **Results:** The proportion of myelocytomatosis protein (MYC) positive patients in TP53 positive patients was significantly higher than that in TP53 negative ones (x^2=28.844, P<0.001). The proportion of germinal center B-cell (GCB) in STAT3 positive patients was significantly higher than that in STAT3 negative ones (x^2=4.331, P=0.037), and the other differences were not statistically significant (P>0.05). The patients were followed up for 8-28 months. 53 patients were relieved and 18 patients had R/R DLBCL. The progression-free survival (PFS) time and survival rates of NETs-positive, TP53-positive, and STAT3-positive patients were significantly shorter/lower than those of NETs-negative, TP53-negative, and STAT3-negative patients (P<0.05). Univariate analysis showed that Ann Arbor stage, NETs, TP53, and STAT3 were influencing factors of DLBCL (P<0.05). With the prognosis (R/R DLBCL=1, remission DLBCL=0) as the dependent variable, factors with statistically significant differences were included in the COX regression model, and the analysis results showed that NETs, TP53 and STAT3 were prognostic factors in patients with DLBCL(P<0.05). **Conclusion:** TP53 and STAT3 expression is related to clinical pathology of DLBCL. NETs, TP53 and STAT3 are prognostic factors of DLBCL, and can be used as predictors for poor prognosis in patients with DLBCL. In clinical practice, attention should be paid to the expression of NETs, TP53 and STAT3 in patients with DLBCL.

* 基金项目：成都医学科研项目（2020050）

作者简介：于婷（1984-），女，本科，副主任医师，研究方向：血液肿瘤

（收稿日期：2022-06-22 接受日期：2022-07-18）

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma; Neutrophil extracellular traps; TP53; Signal transducer and activator of transcription 3; Pathological feature; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)05-996-05

前言

非霍奇金淋巴瘤(NHL)中常见的亚型之一即为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),在所有确诊为淋巴瘤的患者中占 30%~40%[1]。DLBCL 来源于滤泡外细胞、滤泡生发中心细胞等成熟 B 细胞,其临床表现、形态学及免疫表型具有高度异质性且具有生长迅速、侵袭性强的特点,患病人群主要以中老年为主。中性粒细胞是免疫系统抵御病原体的第一道防线,当其激活后会形成中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),相关研究表明 NETs 参与肿瘤转移与进展,可捕捉循环中的癌细胞并将其唤醒导致肿瘤复发与转移[2],NETs 在 DLBCL 中亦有相同作用,对预后产生影响。相关研究发现[3]超过 50%的恶性肿瘤患者中发现 TP53 基因突变, 多种血液疾病中均检测出突变的 TP53 基因且与预后密切相关。P53 基因是人体最易发生突变的抑癌基因之一,未发生突变时 P53 基因可被激活对受损 DNA 进行修复进而阻止其继续复制,但突变的 TP53 基因则丧失了修复功能,携带损伤 DNA 的细胞持续分裂最终导致癌症发生[4]。信号转导与转录激活因子 -3(STAT3)为转录活化因子蛋白,在人体内既具有促进细胞恶性转化又存在维持正常生理功能的作用,STAT3 可在多种肿瘤中显著表达[5]。上述三种临床指标是否与 DLBCL 之间存在相关性尚待研究,故本研究将对外周血 NETs、TP53、STAT3 表达与 DLBCL 临床病理及预后的关系进行研究,以期为治疗 DLBCL 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月 -2021 年 12 月收治的 71 例 DLBCL 患者作为研究对象。纳入标准:(1) 符合《中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)》[6]中的诊断标准且经免疫组化(IHC)染色、病理组织学确诊为 DLBCL;(2)患者年满 18 岁;(3)抽血前未采用免疫抑制剂或糖皮质激素类药物治疗者;(4) 患者或家属知悉本试验并签署同意书。排除标准:(1)合并有感染性疾病、精神疾病及其他恶性肿瘤者;(2) 对治疗所用药物过敏或不耐受者;(3) 确诊前或试验前接受过相关治疗者。入组患者均采用 R-CHOP 方案进行治疗,71 例患者中男 38 例, 女 33 例; 年龄 33~81 岁,平均(57.25± 5.93)岁;Ann Arbor 分期:Ⅰ~Ⅱ期 29 例;Ⅲ~Ⅳ期 42 例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分:0~2 分 40 例,3~5 分 31 例。研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 外周血 NETs、TP53、STAT3 表达情况检测 与清晨抽取患者外周静脉血,采用髓过氧化物酶(MPO)-DNA 复合物捕获酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 NETs 表达水平; 采用 QIAamp 循环核酸试剂盒提取游离 DNA 采用 cSMART 技术对 TP53 及其浓度进行检测;采用 IHC 染色法检测 STAT3 的蛋白表达情况。根据阳性细胞数<25%、25~50%、50%~75%、≥75% 依次对应 1、2、3、4 分与染色程度无色、浅棕、棕、深棕依次对应 1、2、3 分,两者相乘得出最终结果:<2 分与≥2 分依次对应阴性(-)、阳性(+)。其中 QIAamp 循环核酸试剂盒由凯杰生物技术有限公司提供。

1.2.2 患者病理特征收集及预后情况统计 病理特征:采用 Hans 分型系统,IHC 染色确定生发中心 B 细胞(GCB)来源或非生发中心 B 细胞 (non-GCB) 来源,IHC 测定 B 细胞淋巴瘤-2(BCI-2)、BCI-6 及髓细胞组织增生蛋白(MYC)表达情况。预后情况:参照相关标准[7]评价患者预后情况,其中治疗未达到完全缓解且随访期内再次复发或经治疗后疾病基站且活检证实肿瘤存在、转移即为复发 / 难治性 DLBCL(R/R DLBCL);参照《中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)》[6],经治疗后达到完全或部分缓解即为缓解 DLBCL。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学数据分析, 计数资料采用率表示,组间比较采用 x^2 检验,多因素及单因素分析采用 Cox 回归模型,P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 NETs、TP53、STAT3 表达的 DLBCL 患者临床病理特征

MYC 阳性在 TP53 阳性中的占比显著高于 TP53 阴性,差异有统计学意义 (x^2=28.844,P<0.001);Hans 分型 GCB 在 STAT3 阳性中的占比显著高于 STAT3 阴性(x^2=4.331,P=0.037),其余差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 不同 NETs、TP53、STAT3 表达的 DLBCL 患者预后情况

随访截止至 2022 年 6 月,随访时长 8~28 个月,71 例患者中共 53 例缓解 DLBCL 患者,其余 18 例为 R/R DLBCL 患者;NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者无进展生存期(PFS)显著低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者, 差异有统计学意义(P<0.05)且 NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者存活率均低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者(P<0.05),见表 2、图 1。

2.3 DLBCL 患者预后的影响因素分析

单因素分析结果显示 Ann Arbor 分期、NETs、TP53、STAT3 为 DLBCL 患者的影响因素(P<0.05),见表 3;以患者预后情况(R/R DLBCL=1,缓解 DLBCL=0)为因变量,将 Ann Arbor 分期、NETs、TP53、STAT3 单因素分析有统计学意义的因素纳入 COX 回归模型中, 结果显示:NETs、TP53、STAT3 为 DLBCL 患者预后的危险因素(P<0.05),见表 4。

3 讨论

DLBCL 为常见的费霍奇金淋巴瘤,DLBCL 作为一种异质性疾病,其形态学变异、遗传学特点、生物学表现以及临床行为多样[8],因此需更为有效的预后工具对其治疗进行临床决策。国际淋巴瘤预后指数(IPI)包含多项生化参数与临床参数,现阶段临床可根据 IPI 对患者危险程度进行分层并采取相应治疗措施

表 1 不同 NETs、TP53、STAT3 表达的 DLBCL 患者临床病理特征[例(%)]

Table 1 Clinicopathological features of DLBCL patients with different expression of NETs, TP53 and STAT3 [n (%)]

Pathological features	NETs		TP53		STAT3	
	+	-	+	-	+	-
Hans classification						
GCB	16(48.48)	21(55.26)	19(70.37)	30(68.18)	17(40.48)	5(17.24)*
non-GCB	17(51.52)	17(44.74)	8(29.63)	14(31.82)	25(59.52)	24(82.76)
BLC-2						
Positive	13(39.39)	15(39.47)	20(74.07)	27(61.36)	15(35.71)	10(34.48)
Negative	20(60.61)	23(60.53)	7(25.93)	17(38.64)	27(64.29)	19(65.52)
BCL-6						
Positive	10(30.30)	20(52.63)	15(55.56)	24(54.55)	11(26.19)	11(37.93)
Negative	23(69.70)	18(47.37)	12(44.44)	20(45.45)	31(73.81)	18(62.07)
MYC						
Positive	11(33.33)	19(50.00)	20(74.07)	5(11.36)*	16(38.10)	7(24.14)
Negative	22(66.67)	19(50.00)	7(25.93)	39(88.64)	26(61.90)	22(75.86)

Note: *P<0.05.

表 2 不同 NETs、TP53、STAT3 表达的 DLBCL 患者预后情况

Table 2 The prognosis of DLBCL patients with different expression of NETs, TP53 and STAT3

Item		N	PFS(%)	x^2	P
NETs	+	33	49.80	14.642	<0.001
	-	38	82.50		
TP53	+	27	44.80	14.443	<0.001
	-	44	80.00		
STAT3	+	42	58.90	8.186	0.004
	-	29	81.20		

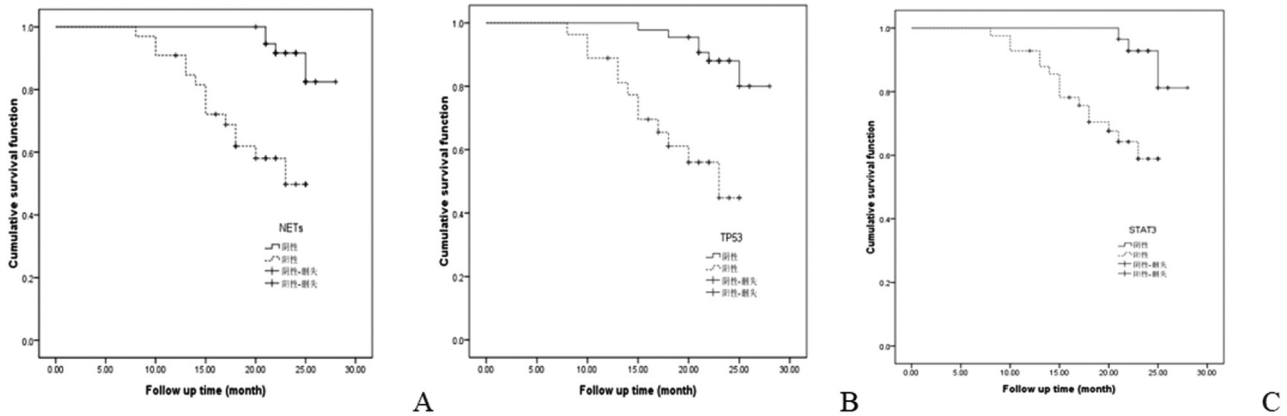

图 1 不同 NETs、TP53、STAT3 表达的 DLBCL 患者预后的 Kaplan-Meier 生存分析图

Fig.1 Kaplan-Meier survival analysis of prognosis of DLBCL patients with different expressions of NETs, TP53 and STAT3

进行治疗，IPI 积分虽在早期具有较高预测价值但随着时间的推移其预测性逐渐减弱，因此需探究其他物质或标记物协助 DLBCL 分型及预后判断[9]。相关研究表明[10]血小板外周计数、血液淋巴细胞等均可决定 DLBCL 预后，因此越来越多的研究聚焦于生物学因素是否属于 DLBCL 的风险分层。为在治疗初筛查可有效反映 DLBCL 病情发展及预后情况的指标，帮助医师获取最佳治疗方式，避免病情发展为 DLBCL，本研究分析外周血 NETs、TP53、STAT3 表达与 DLBCL 不同临床病理及预后的关系，结果如下。

NETs、TP53、STAT3 在不同临床病理及预后 DLBCL 中的表达结果显示：MYC 阳性在 TP53 阳性中的占比显著高于 TP53 阴性，Hans 分型 GCB 在 STAT3 阳性中的占比显著高于

表 3 DLBCL 患者预后的 COX 单因素分析

Table 3 Univariate COX analysis of the prognosis of patients with DLBCL

Variables	β	SE	wald x^2	HR	Upper limit of 95%CI	Upper limit of 95%CI	*P*
Gender	1.069	1.525	0.491	2.912	0.147	57.844	0.484
Age	1.612	1.401	1.324	5.013	0.322	78.141	0.251
Ann Arbor stage	1.217	0.417	8.517	3.377	1.491	7.647	0.004
ECOG	0.326	0.909	0.128	1.385	0.233	8.226	0.720
NETs	1.612	0.225	51.350	5.014	3.226	7.794	0.000
TP53	1.121	0.332	11.391	3.066	1.600	5.878	0.001
STAT3	1.606	0.456	12.406	4.983	2.039	12.181	0.000

表 4 DLBCL 患者预后的 COX 多因素分析

Table 4 Multivariate COX analysis of the prognosis of patients with DLBCL

Variables	β	SE	wald x^2	HR	Upper limit of 95%CI	Upper limit of 95%CI	*P*
NETs	0.811	0.408	3.951	2.250	1.011	5.006	0.047
TP53	0.973	0.427	5.192	2.646	1.146	6.110	0.023
STAT3	1.062	0.511	4.319	2.892	1.062	7.874	0.038

STAT3 阴性，差异有统计学意义，究其原因：相关研究表明[11]肿瘤抑制基因或相关基因的突变在 DLBCL 中具有重要作用，包括 NOTCH 信号通路相关基因、组蛋白修饰基因、肿瘤免疫逃逸相关基因等均可会对重要信号通路造成影响进而引起癌变，而本研究中 P53 基因是人体重要的抑癌基因，可延缓 C1/S 期的进程而突变的 P53 基因 --TP53 基因则失去此项功能，细胞携带畸变 DNA 继续增殖，在相当一部分肿瘤中，P53 基因突变代表肿瘤恶性程度高，预后情况较差[12]。在 DLBCL 中，P53 通过与原癌基因相互作用减少肿瘤细胞主动性凋亡进而参与疾病发展过程，突变后的 TP53 基因蛋白结构及理化性质发生变化，半衰期延长因此较 P531 更易被检出。STAS3 可被多种致癌因子、细胞因子及生长因子激活，与恶性肿瘤的发生发展密切相关，磷酸化与非磷酸化的 STAT3 均可结合干扰素 γ 激活 GAS 序列的 DNA 结合位点进而对靶基因转录进行调节[13]。相关研究表明[14,15]对于治疗的 DLBCL，可采取靶向作用于 STAT3 信号通路的方式，虽不同分型（GCB 与 non-GCB）的 DLBCL 中相关信号通路表达具有差异性但细胞表达 p-STAT3 对于多靶点酪氨酸酶抑制剂敏感性较高。随访 28 个月内 71 例患者中共 53 例缓解 DLBCL 患者，其余 18 例为 R/R DLBCL 患者；NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者 PFS 显著低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者，差异有统计学意义且 NETs 阳性、TP53 阳性、STAT3 阳性患者存活率均低于 NETs 阴性、TP53 阴性、STAT3 阴性患者，提示 NETs、TP53、STAT3 表达与 DLBCL 临床病理及预后存在一定联系，2018 年刘传才等 [16]的研究显示：TP53、MYC 协同基因与蛋白表达可对 DLBCL 危险分层进行改善，TP531 表达对 DLBCL 预后评估具有参考价值，与本次结果一致。COX 回归模型结果显示：NETs、TP53、STAT3 为 DLBCL 患者预后的危险因素，进一步证明外周血 NETs、TP53、STAT3 表达可对 DLBCL 临床病理及预后造成影响。中性粒细胞为免疫系统中抵抗病原体的第一道防线，其被激活后形成的特殊结构 NETs 可作为宿主的防御机制，但当其被过度激活时，非感染性疾病同样发挥关键作用[17]。相关研究表明[18]NETs 参与肿瘤进展与转移同时 NETs 可捕捉循环中的癌细胞并将其唤醒进而导致肿瘤转移与复发且在 DLBCL 同样存在相同作用[19]，对 DLBCL 预后造成影响，与本研究结果相似。NETs 中的多种成分与恶性肿瘤转移、增殖密切相关，在恶性肿瘤中中性粒细胞释放 NETs 的能力强，导致 NETs 水平升高进而促进 DLBCL 增殖与迁移。另外，免疫系统失调为淋巴瘤产生的常见原因，当基质细胞蛋白过度表达时酸性分泌蛋白（SPARC）向淋巴瘤转变，导致 SPARC 缺失进而使 CD5+B 细胞与 NETs 发生异常相互作用，CD5+B 细胞发生恶性转化产生淋巴瘤[20]。现阶段 NETs 已成为肿瘤领域研究热点，其在肿瘤预后、转移、发生等方面的作用需引起重视，或可通过后续探究 NETs 抑制剂在 DLBCL 中的作用为 DLBCL 治疗提供治疗新方式[21]。2022 年于颖等[22]的研究结果表明 TP53 作为一个抑癌基因，其缺失或突变都可对疾病不良预后进行提示而其在不同类型淋巴瘤中的突变与缺失不能改变惰性病程[23]，不能作为评价预后的指标因此后续需在 TP531 蛋白基因表达的基础上进一步发现更加具体的基因缺失或突变，以验证本研究结果，增加研究可信度。白介素 -10（IL-10）为一种负性调节因子，可刺激 B 淋巴细胞的分化及增殖过程同时抑制 1 型辅助性 T（Th1）细胞、IL-2 的功能，对肿瘤免疫监视系统参与淋巴瘤发病过程进行破坏，相关研究表明[24]IL-10 在相关淋巴瘤疾病发病过程中会被过度激活而被激活的 IL-10 与 STAT3 相互作用进而促进 DLBCL 的发病进程。2021 年崩秀琴等[25]的研究表明 STAT3 为 DLBCL 患者预后的危险因素，可为患者预后评估提供价值，与本研究结构相似。另相关研究表明[26]STAT3 可对炎症因子活化程度进行激活进而上调凋亡抑制给予，表明 STAT3 可通过对肿瘤细胞生长进行间接抑制，若将其作为治疗新靶点或可作为更加高效精确的抑癌治疗方式。但由于本研究所用样本

量较少等因素的影响，后续将扩大样本量进行探究以提高预测准确度，为 DLBCL 治疗新方案提供思路。

综上所述，TP53、STAT3 表达与 DLBCL 临床病理相关，临床应对 DLBCL 患者 TP53、STAT3 表达情况引起重视；NETs、TP53、STAT3 表达为 DLBCL 预后的危险因素，可分别作为 DLBCL 预后的预测指标。

参 考 文 献（References）

[1] Wright G W, Huang D W, Phelan J D, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications [J]. Cancer Cell, 2020, 37 (4): 551-568

[2] 朱永林, 姜德国, 王书凌. 中性粒细胞胞外诱捕网在恶性肿瘤患者 PICC 相关深静脉血栓形成中的作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(12): 744-748

[3] 王宁宁, 黎群, 卢锦, 等. 外周血 ctDNA 中 TP53 基因位点突变检测在盆腔良、恶性肿瘤诊断中的意义 [J]. 江苏医药, 2021, 47(1): 17-21

[4] 杜园园, 吕康康, 徐蜜蜜, 等. 伴 TP53 基因突变急性 B 淋巴细胞白血病的临床特征及预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(5): 396-401

[5] Chen Q, Lv J, Yang W, et al. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis[J]. Theranostics, 2019, 9(22): 6424-6442

[6] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南 (2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735

[7] 李旭清, 张俊伟, 吕晶丽, 等. 我国复发难治性淋巴瘤治疗策略分析 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(10): 830-834

[8] 傅郁雨菁. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后判断中的意义[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2021

[9] 苏洁敏, 郑庆中, 黄文荣, 等. 中期 18F-FDG PET/CT 检查对评估 R-CHOP 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤疗效和预后的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3453-3457

[10] 杨英, 张洁, 陈芳. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特点及预后影响因素分析[J]. 湖南师范大学学报（医学版）, 2021, 18(5): 138-140

[11] 王秋怡. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤热点基因突变与临床及预后的关系[D]. 河北: 河北医科大学, 2021

[12] 杨鑫, 陈舒, 祁昱, 等. 163 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后相关免疫表型研究[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 487-494

[13] Eberlin M, Chen M, Mueck T, et al. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 124

[14] 曾若兰, 欧阳周, 陈欢, 等. 线粒体 STAT3 介导的抗氧化机制促进伯基特淋巴瘤化疗多药耐药[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(5): 539-546

[15] 郝丁潜, 李连庆, 林燕辉, 等. 信号转导和转录激活因子 3 调控叉头转录因子 P1 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤中的临床意义及分子机制的研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(1): 7-11

[16] 刘传才, 陈文习, 李建琦. TP53 的表达对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者生存情况的评估价值分析 [J]. 癌症进展, 2018, 16(13): 1654-1657, 1683

[17] 黄梅, 王诗雨, 郝正栋, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网(NET)对血液系统疾病的免疫调节作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(4): 374-377

[18] 姚倩, 张小慧, 胡耀嘉, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(4): 210-213

[19] Nie M, Yang LB, Bi XW, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression via the TLR9 signaling[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1867-1879

[20] Mutua V, Gershwin L J. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, (2): 194-211

[21] Sousa B V O D, Freitas D F D, Monteiro-Junior R S, et al. Physical exercise, obesity, inflammation and neutrophil extracellular traps (NETs): a review with bioinformatics analysis [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 4625-4635

[22] 于颖, 孙琦, 李承文, 等. 伴 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤 6 例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(6): 475-480

[23] 张鸣, 胡荣, 杨淑环, 等. 成人弥漫大 B 细胞淋巴瘤二代测序结果分析(附 21 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2497-2501

[24] 朱文艳, 陆庭勋, 吴霜, 等. 红细胞分布宽度与 STAT3 表达在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后评估中的临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10): 911-915

[25] 蒯秀琴, 姜烜星, 魏永梅, 等. LMR 与 STAT3 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后评估中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13 (12): 2042-2046

[26] 冯佳, 徐海婵, 温健, 等. 桦木酸通过调控 JAK2/STAT3 信号通路对骨髓瘤细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 吉林大学学报（医学版）, 2021, 47(3): 615-622

（上接第 962 页）

[18] Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 180

[19] Fontanari P, Zattara-Hartmann MC, Burnet H, et al. Nasal eupnoeic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients[J]. Eur Respir J, 1997, 10(10): 2250-2254

[20] Esquinas Rodriguez AM, Scala R, Soroksky A, et al. Clinical review: humidifiers during non-invasive ventilation-key topics and practical implications[J]. Crit Care, 2012, 16(1): 203

[21] Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, et al. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air [J]. Eur Respir J, 1988, 1(9): 852-855

[22] Kilgour E, Rankin N, Ryan S, et al. Mucociliary function deteriorates in the clinical range of inspired air temperature and humidity [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(7): 1491-1494

[23] Solomita M, Palmer LB, Daroowalla F, et al. Humidification and secretion volume in mechanically ventilated patients [J]. Respir Care, 2009, 54(10): 1329-1335