

袁和锐,郭鹏翔. HBV 感染 DLBCL 患者的分子机制及预后研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 150–154.
Yuan HR, Guo PX. Molecular mechanism and prognosis of HBV-infected patients with DLBCL [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 150–154.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.020

HBV 感染 DLBCL 患者的分子机制及预后研究

袁和锐¹, 郭鹏翔^{2*}

(1.贵州医科大学, 贵阳 550002; 2.贵州医科大学附属人民医院, 贵阳 550002)

【摘要】 近年来乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者患弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 的概率呈上升趋势, 且其病因复杂, 治疗棘手, 因此受到国内外学者的广泛关注。本文在回顾分析国内外学者研究的基础上, 进一步探讨了 HBV 感染致 DLBCL 发生、发展的机制及相关患者的临床预后情况, 最终发现在基因组、转录组层面, HBV 可能主要通过诱导 *BCL6*、*FOXO1*、*ZFP36L1* 等基因的改变, 以及通过 HBV 的 X 蛋白激活各种调控基因, 从而诱导淋巴细胞克隆性增生, 最终形成淋巴瘤; 而针对患者的临床预后评估, 主要通过分析比较患者发病年龄、性别、脏器受累情况、国际预后指数 (IPI)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平、增殖指数 (Ki-67)、*bcl-2*、*bcl-6*、炎症指标等因素, 旨在为 DLBCL 的临床诊治及基础研究提出理论依据。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; HBX; 基因突变; 预后

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 11-0150-05

Molecular mechanism and prognosis of HBV-infected patients with DLBCL

YUAN Herui¹, GUO Pengxiang^{2*}

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550002, China.
2. Affiliated People's Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550002)

【Abstract】 In recent years, hepatitis B virus (HBV)-Infected patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) have increased. Its etiology is complex and treatment is difficult. Therefore, it has received extensive research attention. By reviewing and analyzing the studies of domestic and foreign researchers, this article discusses the mechanism of the occurrence and development of DLBCL caused by HBV infection and the clinical prognosis of patients. The findings suggest that, at genomic and transcriptome levels, HBV mainly induces changes in the expression of *BCL6*, *FOXO1*, *ZFP36L1* and other genes, and activate various regulatory genes through the HBV X protein, thereby inducing clonal proliferation of lymphocytes and eventually forming lymphoma. The prognostic assessment mainly analyzes and compares the patient age of onset, sex, organ involvement, international prognostic index, lactate dehydrogenase level, proliferation index (Ki-67), *bcl-2*, *bcl-6*, inflammatory index, and other factors, to propose a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of DLBCL and basic research.

【Keywords】 hepatitis B virus; diffuse large B-cell lymphoma; HBX; genetic mutations; prognosis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

乙肝病毒感染在全世界始终是一个重大的公共卫生问题, HBV 感染后可以导致多种肝疾病, 包

括各型肝炎、肝硬化以及终末期的肝细胞癌等^[1]。目前估计约有 2.57 亿乙肝表面抗原携带者, 但是

【基金项目】 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.2020-19-16)。

【作者简介】 袁和锐 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 血液恶性肿瘤的诊断与治疗。E-mail: 945392400@qq.com

【通信作者】 郭鹏翔 (1971—), 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 血液恶性肿瘤的诊断与治疗。E-mail: gygpx118@sina.com

HBV 在不同的区域国家的感染率不尽相同,在非洲和西太平洋地区呈现高水平(>8%)的流行率,在欧洲和亚洲具有中间水平(2%~7%)的流行率,在美国具有低水平的流行率(<2%),而中国地区乙肝表面抗原携带者比例估计为 7.2%^[2]。

病毒感染的危害极大,已经成为多种疾病,尤其是许多癌症的关键诱因^[3],非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是最常见的癌症之一,占所有癌症的 4%~5%,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤则是 NHL 中最常见的病理类型,占 30%~40%^[4]。

目前对于 DLBCL 的病因及发病机制尚不完全清楚,但已有研究证实了 HBV 与 DLBCL 之间存在密切的关系^[5]。然而,目前为止很少有文献系统地研究 DLBCL 合并乙肝病毒感染的临床病理特征和不良预后因素,且由于 HBV 感染在我国十分常见,因此了解其对接治疗的 DLBCL 患者临床病理特征及预后的影响具有重要意义,本文就 HBV 可能导致 DLBCL 发生的机制以及相关患者的临床预后情况进行综述,以期临床诊疗带来新的思路。

1 分子机制研究

1.1 基因突变的影响

研究发现不同种族地区存在着不同的基因突变谱,一些潜在的癌症驱动基因在中国 DLBCL 患者中的突变频率较高,基因组变化也可能受到患者年龄、DNA 修复基因的改变、不同病因的暴露、自身免疫/炎症免疫反应的影响。基于队列数据分析,一些基因在 HBsAg(+)组中的突变显著增加,有学者在 HBsAg(+)组中首先确认了 14 个优先突变基因,包括 *KLF2*、*TMSB4X* 等,其中 11 个基因是活化诱导胞嘧啶脱氨酶(activation induced cytosine deaminase, AID)的潜在脱靶基因。其次,DLBCL 中已知的突变靶点,在 HBsAg(+)肿瘤中发生突变的频率较低。综上所述,这些数据显示 HBsAg(+)DLBCL 中存在一组独特的突变基因,影响了涉及淋巴瘤发生的多个关键通路^[6]。AID 活性介导的异常体细胞高频突变可能是导致 HBsAg(+)型 DLBCL 中部分高突变基因发生突变的原因。

另外,通过转录组分析进一步表明 HBV 相关的基因表达信号是由 *BCL6*、*FOXO1* 和 *ZFP36L1* 调控的基因富集贡献的。*BCL6* 是参与 B 细胞淋巴瘤发生发展的已知原癌基因,编码生发中心反应所需的转录抑制因子^[7-8]。综上所述,*BCL6* 基因改变在

HBsAg(+)型 DLBCLs 中显著富集,提示 *BCL6* 失调在 HBV 相关 DLBCL 发生发展中的关键作用。

最近有研究表明,*KLF2* 编码一个转录因子,对维持滤泡 B 细胞的特性非常重要,在小鼠中的缺失可导致边缘区 B 细胞的扩增^[9]。在脾边缘区淋巴瘤中高度突变,但在 DLBCL 中发现并不经常突变,或以较低的频率突变^[10-13]。*KLF2* 可被信使 RNA 衰减激活蛋白 *ZFP36L1* 直接调控,*ZFP36L1* 是边缘区 B 细胞区室发育和维持所必需的^[14]。然而,在脾边缘区淋巴瘤或 DLBCL 中,*ZFP36L1* 的显著突变频率尚未见报道。这表明 *KLF2* 和 *ZFP36L1* 在淋巴瘤发生中存在功能上的联系,这些分子的突变可能会影响一个共同的过程或通路。另外也有学者指出,HBV 能通过 NF- κ B 途径来促进造血系统生长因子的生成、释放与表达,从而引起淋巴细胞的克隆性增殖^[15]。

1.2 乙肝病毒 X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)在 DLBCL 发生发展中的作用

HBV 可通过激活原癌基因和抑制抑癌基因等机制引起淋巴细胞恶性增殖,最终导致淋巴瘤的形成。HBV 的 X 蛋白是诱导淋巴细胞克隆性增生的关键,具有反式激活作用,能激活多种调控基因,从而导致细胞周期改变、细胞凋亡、DNA 损伤修复和其他表型的变化^[2,16]。某项研究中发现 48.9% 的 HBsAg(+)DLBCL 患者中可检测到 HBX 抗原,并且其可能通过参与 *myc* 信号通路介导淋巴瘤的发生,*myc* 作为重要的转录因子之一,具有调节多种细胞的功能,包括增殖、生长和凋亡^[17-18]。*myc* 蛋白在淋巴瘤患者中常因功能获得性突变、基因扩增或染色体易位、通路失调而表达失调;*myc* 基因重排在 HBV(+)DLBCL 中的频率明显高于 HBV(-)组。研究发现 HBX 抗原可与 F-Box 蛋白 Skp2 结合并抑制 *myc* 的泛素化和蛋白酶体降解^[19]。pre-S2 与 pre-S1 和 SHBs 抗原结合形成 Dane 颗粒包膜,Dane 颗粒包膜在 HBV 病毒吸附宿主细胞中发挥重要作用,在 B 细胞淋巴瘤中,pre-S2 可能作为初始感染步骤特异性地附着在 B 细胞上^[17,20]。有学者指出 HBV 感染 B 细胞后可以通过 AID 与人体中载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like, APOBEC)家族共同作用来发挥效应,介导异常体细胞高频突变,改变信号通路靶基因来达到致癌效应^[21]。另外通过靶向测序可以观察到 HBsAg(+)DLBCL 基因组中突变

率的增加和一组不同的突变靶点,可以部分地由 APOBEC 和激活诱导的胞苷脱氨酶的活性来解释。综上所述,HBV 感染与 B 细胞恶性肿瘤之间存在相应的联系。

1.3 HBX 通过调控 ATM/CHK2 信号通路产生化疗药物耐药性

Zhao 等^[3]指出 X 蛋白可抑制 DNA 损伤反应蛋白 CHK2 的激活,引发细胞周期中 S 期的停止以达到减弱阻滞药物的抑制作用,使 DLBCL 细胞对化疗药物甲氨蝶呤、阿糖胞苷等产生耐受,而该作用是通过影响 ATM/CHK2 信号通路实现的,其中 *LncNBAT1/APOBEC3A* 是 HBX 发挥作用的关键介质;*LncNBAT1* 的上调与下调可明显改变 DLBCL 细胞对化疗药物的敏感性,*lncNBAT1* 通过与下游信号分子 *STAT1* 相耦联,抑制 *APOBEC3A* 的表达,最终产生调控作用^[22]。

2 临床预后评估

2.1 基因突变对预后的影响

前文所述 HBV 感染组 *myc* 基因重排的发生率高于无 HBV 感染组,在某项研究中数据显示,HBV 感染组 *myc* 基因重排率为 20.0%,高于无 HBV 感染组的 3.9%,差异具有统计学意义;另外多因素分析显示 *myc* 基因重排是 DLBCL 患者独立的不良预后因素^[23]。研究认为 HBV 感染可能显著促进 *myc* 基因重排,Aukema 等^[24]研究了 *myc* 基因重排对 DLBCL 患者预后的影响,结果表明,与无 *myc* 基因重排的患者相比,有 *myc* 基因重排的患者预后较差。另外,关于 *BCL2* 基因重排对 DLBCL 患者预后的影响也进行了相关性的研究,但两者的关系仍存在较大争议。Tibiletti 等^[25]报道 DLBCL 患者中 *BCL2* 基因重排的比例为 20%~30%,而其他不同研究关于 *BCL2* 基因重排对 DLBCL 患者生存时间的影响存在着不同结果;另外多因素分析显示 *BCL2* 基因重排不是 DLBCL 患者独立的不良预后因素^[23,26]。综上所述,HBV 感染的 DLBCL 患者中普遍存在 *myc* 和 *BCL2* 基因重排,但基因重排同患者预后的相关性尚需大规模多中心临床研究来验证。

2.2 临床指标的比较

经分析比较发现 HBsAg 阳性组患者发病年龄中位数明显小于 HBsAg 阴性组,主要表现为年龄超过 60 岁的患者较少;阳性组脾受累多见,且其临床分期较晚(Ⅲ~Ⅳ期),但患者肠道淋巴受累不明显。

感染组患者 2 年和 5 年的 OS 和 PFS 较差,明显低于无感染组的患者。此外,两组在性别、IPI 评分、LDH 水平、Ki-67、*bcl-2* 和 *bcl-6* 的表达、放化疗治疗的有效率方面差异均无统计学意义^[27-33]。但是有部分学者通过分析指出,两组患者中 LDH 水平高低具有统计学意义,阳性组患者较容易出现高水平 LDH,且与其预后不佳有关。针对这一结果出现的原因可能与样本量较小有关,需增加样本数再次验证。

2.3 炎症指标的比较

在其他研究中,炎症指标对于分析肿瘤的发生发展起着越来越重要的作用。通常在肿瘤的形成过程中,往往伴随着炎症的发生,且一般于肿瘤形成初期就已存在。因此,一些反映炎症的指标参数很可能与肿瘤的预后相关,其中被证实的包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)等^[34-35]。在入组的患者数据研究中显示,与 NLR 较低的患者相比,治疗前 NLR 较高的患者总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression-free survival,PFS)较差。多因素 Cox 比例风险模型分析进一步显示,高 NLR 是不良 OS 和 PFS 的独立预测因素。还有研究发现高 NLR 可能与 Ann Arbor 分期晚、B 症状发生率高、骨髓受累多、LDH 升高存在相关性,因此治疗前 NLR 是判断 DLBCL 患者预后的重要临床指标^[36-37]。另外既往有研究发现外周血 LMR 是可靠的预后标志物,多项研究结果显示,与高 LMR 的 DLBCL 患者相比,低 LMR 的 DLBCL 患者的 OS 和 PFS 显著降低。此外,LMR 与临床病理特征分析发现,低 LMR 与更高的 LDH、IPI 评分和肿瘤分期相关,LDH 提示淋巴瘤负荷,高 IPI 评分和晚期肿瘤分期与不良预后相关^[38-41]。综上所述,低 LMR 可能是 DLBCL 患者的不良预后因素,LMR 降低对 DLBCL 患者表现出不利影响,因此可帮助临床医生对患者进行分层,选择个体化的治疗策略。

3 小结与展望

HBV 是影响人类健康的重大危害之一,而 DLBCL 是 NHL 中最常见的一种类型,HBV 可能通过 HBX 蛋白调控信号通路,从而引起下游信号分子的错误表达,又或者通过直接感染淋巴细胞等方式,导致淋巴细胞克隆性增生,最终发生发展成为淋巴瘤。对于 HBV 感染的 DLBCL 患者,其临床指

标及预后情况均可提示 HBV 感染所带来的巨大风险;而对于反应炎症指标的参数,由于这些指标的非特异性,因此尚未列入临床指南,故在后续研究中可进行深入探讨。综上所述,尽管 HBV 和 DLBCL 的相关性研究已有部分进展,但有限的研究所取得的结果也不尽相同,这可能与总体样本量较小、患者个体差异表达以及医疗技术水平提高致 HBV 检出率增加相关。因此在后续研究中需要深入研究 DLBCL 的致病机制,寻找新的治疗靶点以及预防相关并发症所产生的严重后果,从而制定合理且正确的治疗方案。

参考文献:

- [1] Liang TJ. Hepatitis B; the virus and disease [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): S13-S21.
- [2] Wang Y, Wang H, Pan S, et al. Capable infection of hepatitis B virus in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (9): 1575-1581.
- [3] Zhao X, Guo X, Xing L, et al. HBV infection potentiates resistance to S-phase arrest-inducing chemotherapeutics by inhibiting CHK2 pathway in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 61.
- [4] Rong X, Wang H, Ma J, et al. Chronic hepatitis B virus infection is associated with a poorer prognosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis and systemic review [J]. *J Cancer*, 2019, 10(15): 3450-3458.
- [5] Guo YF, Pan JX, Zhuang W. Concurrent and reactivation of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and survival outcome [J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 13 (1): 40.
- [6] Ren W, Ye X, Su H, et Al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133(6): 2670-2681.
- [7] Pasqualucci L, Migliazza A, Basso K, et al. Mutations of the BCL6 proto-oncogene disrupt its negative autoregulation in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2003, 101 (8): 2914 -2923.
- [8] Basso K, Dalla-Favera R. Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells [J]. *Immunol Rev*, 2012, 247(1): 172-183.
- [9] Hart GT, Wang X, Hogquist KA, et al. Krüppel-like factor 2 (KLF2) regulates B-cell reactivity, subset differentiation, and trafficking molecule expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2): 716-721.
- [10] Clipson A, Wang M, de Leval L, et al. KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5): 1177-1185.
- [11] Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent

mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 298-303.

- [12] Novak AJ, Asmann YW, Maurer MJ, et al. Whole-exome analysis reveals novel somatic genomic alterations associated with outcome in immunochemotherapy-treated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(8): e346.
- [13] de Miranda NF, Georgiou K, Chen L, et al. Exome sequencing reveals novel mutation targets in diffuse large B-cell lymphomas derived from Chinese patients [J]. *Blood*, 2014, 124 (16): 2544-2553.
- [14] Newman R, Ahlfors H, Saveliev A, et al. Maintenance of the marginal-zone B cell compartment specifically requires the RNA-binding protein ZFP36L1 [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 683-693.
- [15] 任丽影, 孟春, 吕凤侠, 等. 乙型肝炎病毒感染与弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理的相关性探讨 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(28): 84, 86.
- [16] Li M, Gan Y, Fan C, et al. Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: an updated meta-analysis of 58 studies [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(8): 894-903.
- [17] Huang X, Young KH, Guo W, et al. Identification of hepatitis B virus aetiologic antigens, HB_s and Pre-S2, in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(9): 948-950.
- [18] Nguyen L, Papenhausen P, Shao H. The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects [J]. *Genes*, 2017, 8(4): 116.
- [19] Kalra N, Kumar V. The X protein of hepatitis B virus binds to the F box protein Skp2 and inhibits the ubiquitination and proteasomal degradation of c-Myc [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580 (2): 431-436.
- [20] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus [J]. *eLife*, 2012, 1: e00049.
- [21] 陈宏森, 何奕达, 李子帅, 等. 乙型肝炎病毒在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤发生发展中的作用 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(4): 445-452.
- [22] Li J, Chen Y, Guo X, et al. lncNBAT1/APOBEC3A is a mediator of HBX-induced chemoresistance in diffuse large B cell lymphoma cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 1064-1077.
- [23] Liu Z, Li S, Guo W, et al. MYC gene rearrangements are closely associated with poor survival of diffuse large B cell lymphoma with hepatitis B virus infection [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1967648.
- [24] Aukema SM, Kreuz M, Kohler CW, et al. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma [J]. *Haematologica*, 2014, 99(4): 726-735.
- [25] Tibiletti MG, Martin V, Bernasconi B, et al. BCL2, BCL6, MYC, MALT 1, and BCL10 rearrangements in nodal diffuse large B-cell lymphomas: a multicenter evaluation of a new set of fluorescent *in situ* hybridization probes and correlation with

- clinical outcome [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(5): 645–652.
- [26] Kawasaki C, Ohshim K, Suzumiya J, et al. Rearrangements of bcl-1, bcl-2, bcl-6, and c-myc in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(5): 1099–1106.
- [27] Chen DG, Chen G, Wang C, et al. Clinicopathological and prognostic features of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: a single-center retrospective study in China [J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 57.
- [28] Cheng CL, Huang SC, Chen JH, et al. Hepatitis B surface antigen positivity is an independent unfavorable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): 793–802.
- [29] Wang F, Xu RH, Luo HY, et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 115.
- [30] 黄燕华, 杨晟, 石远凯, 等. 感染 HBV 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床特征与预后分析 [J]. *癌症进展*, 2012, 10(3): 289–295.
- [31] 李蔚冰, 林英城, 林雯, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤携带乙型肝炎病毒患者的临床特点 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(11): 986–990.
- [32] 白洋禄, 岑洪, 谭晓虹. 乙型肝炎病毒感染与淋巴瘤关系的研究 [A]. *中华医学会肿瘤学分会、中国抗癌协会论文汇编* [C]; 2014.
- [33] 孙媛媛, 张明智. 乙型肝炎病毒感染的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床特点及预后分析 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(3): 253–257.
- [34] Kang X, Bai L, Han C, et al. Clinical analysis and prognostic significance of hepatitis B virus infections with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2839–2851.
- [35] Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 886–894.
- [36] Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies-a narrative review [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2961–2977.
- [37] Wang J, Zhou M, Xu JY, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP [J]. *Medicine*, 2016, 95(38): e4893.
- [38] Koh YW, Park CS, Yoon DH, et al. Should the cut-off values of the lymphocyte to monocyte ratio for prediction of prognosis in diffuse large B-cell lymphoma be changed in elderly patients? [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(4): 340–348.
- [39] Lin B, Chen C, Qian Y, et al. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9): 2563–2568.
- [40] Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophages, lymphocyte-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(4): 97–108.
- [41] Gao F, Hu J, Zhang J, et al. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio in lymphoma [J]. *J Cancer*, 2021, 12(12): 3407–3417.

[收稿日期]2023-03-30