

# 沙利度胺联合化疗对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤免疫功能的影响

李建安 陈慧华 杨兰平 文玲波 贾燕华

**摘要** 目的 研究沙利度胺联合奥沙利铂和吉西他滨化疗对复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 免疫功能的影响。方法 随机选取广西科技大学第二附属医院收治的复发难治性 B-NHL 患者,分为沙利度胺联合化疗组和单纯化疗组,同期健康者作为正常组,每组 50 例。采用流式细胞术检测外周血 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、Treg、Th17 细胞比率并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 和 Treg/Th17 细胞比例,ELISA 法检测 IL-17、IL-25 含量。结果 与正常组比较,B-NHL 患者治疗前外周血 CD8<sup>+</sup>T、Treg、Treg/Th17 细胞比例均明显升高,CD4<sup>+</sup>T、Th17、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比例及 IL-17 和 IL-25 水平均明显降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与治疗前比较,B-NHL 患者治疗后 CD4<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T、Th17 细胞比例及 IL-17 和 IL-25 水平均明显升高,CD8<sup>+</sup>T、Treg 和 Treg/Th17 细胞比例均明显降低,且沙利度胺联合化疗组的效果优于单纯化疗组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 沙利度胺联合奥沙利铂及吉西他滨治疗复发难治性 B-NHL 患者,可通过调节 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T、Th17/Treg 细胞比例及 IL-17、IL-25 水平进而改善患者免疫功能,且效果优于奥沙利铂联合吉西他滨化疗。

**关键词** B 细胞非霍奇金淋巴瘤 沙利度胺 T 淋巴细胞 白介素

中图分类号 R733

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.015

**Effects of Thalidomide Combined with Chemotherapy on Immune Function of B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma.** LI Jianan, CHEN Huihua, YANG Lanping, et al. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Guangxi 545006, China

**Abstract Objective** To investigate the effects of thalidomide combined with oxaliplatin and gemcitabine chemotherapy on immunity in relapsed refractory B cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). **Methods** Patients with relapsed refractory B-NHL admitted to our hospital were randomly divided into thalidomide combination chemotherapy group (thalidomide combined with oxaliplatin and gemcitabine) and oxaliplatin and gemcitabine chemotherapy alone group, and healthy individuals were selected as the normal group, with 50 cases in per group. Flow cytometry was performed to monitor the proportions of CD4<sup>+</sup>T, CD8<sup>+</sup>T, Treg and Th17 cells, and the ratios of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T and Treg/Th17 were calculated, ELISA was used to determine the contents of IL-17 and IL-25. **Results** Compared with the normal group, the proportion of CD8<sup>+</sup>T, Treg cells and the ratio of Treg/Th17 of B-NHL patient group were significantly increased, and the proportions of CD4<sup>+</sup>T and Th17 cells, the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T, IL-17 and IL-25 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the ratio of CD4<sup>+</sup>T, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T, Th17 cells and the levels of IL-17 and IL-25 in B-NHL patient group were increased significantly after treatment, while the ratios of CD8<sup>+</sup>T, Treg and Treg/Th17 cells were reduced significantly ( $P < 0.05$ ). And the effect of thalidomide combined with chemotherapy is better than that of chemotherapy alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Thalidomide combined with oxaliplatin and gemcitabine in the treatment of patients with relapsed and refractory B-NHL could improve the immune function of patients by adjusting the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T, Th17/Treg cells and the levels of IL-17 and IL-25, and its effect was better than oxaliplatin combined with gemcitabine chemotherapy.

**Key words** B cell non-Hodgkin's lymphoma; Thalidomide; T lymphocytes; Interleukin

B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 是发生在淋巴造血系统、淋巴器

官等免疫系统的一种恶性肿瘤,免疫功能紊乱和微环境分子异常均可导致 B-NHL 恶化<sup>[1]</sup>。沙利度胺 (thalidomida) 是具有抗肿瘤以及免疫功能调节等作用的药物,广泛用于多发性骨髓瘤、大肠癌、肝癌等恶性肿瘤的治疗<sup>[2]</sup>。研究已证实,沙利度胺联合 CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效确切,安全性高,远期疗效显著<sup>[3]</sup>。本研究主要探讨沙利度胺联

基金项目:广西壮族自治区卫生与计划生育委员会自筹课题项目 (Z2016720)

作者单位:545006 柳州,广西科技大学第二附属医院肿瘤内科

通信作者:李建安,电子邮箱:746787383@qq.com

合奥沙利铂和吉西他滨对复发难治性 B - NHL 患者免疫功能的影响, 以期为沙利度胺在 B - NHL 的临床应用中提供更多依据, 现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 随机选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月于笔者医院肿瘤科确诊为复发难治性 B - NHL 的 100 例患者, 根据化疗方案随机分为观察组 (沙利度胺联合奥沙利铂和吉西他滨) 和对照组 (奥沙利铂和吉西他滨), 每组 50 例。观察组男性 24 例, 女性 26 例, 患者平均年龄为  $45.28 \pm 6.63$  岁。对照组男性 22 例, 女性 28 例, 患者平均年龄为  $44.32 \pm 5.23$  岁。纳入标准: ①年龄 18 ~ 70 岁; ②临床确诊为 B - NHL; ③经 4 ~ 6 个周期以 CHOP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松) 为主方案化疗后复发或化疗后从未达到过部分缓解或完全缓解的患者; ④外周血白细胞计数  $\geq 3.5 \times 10^9/L$ , 血小板计数及肝肾功能正常; ⑤近 3 个月内未接受输血及其他治疗。排除标准: ①合并其他肿瘤及传染性疾病; ②有化疗禁忌证者; ③有严重心血管疾病及自身免疫性疾病者; ④糖尿病患者; ⑤怀孕或哺乳期女性; ⑥对本研究中使用药物过敏者。同时选取笔者医院同期健康体检者 50 例为正常组, 其中男性 23 例, 女性 27 例, 平均年龄为  $44.56 \pm 6.63$  岁。三组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审核, 所有入组对象均签署知情同意书。

2. 治疗方案: 患者均于第 1 天给予静脉滴注奥沙利铂 (H20000337, 江苏恒瑞医药)  $100\text{mg}/\text{m}^2$  (5% 葡萄糖溶液 250ml), 吉西他滨 (H20030104, 江苏豪森药业)  $800\text{mg}/\text{m}^2$  (0.9% 氯化钠注射液 100ml), 第 8 天

只给予吉西他滨 (剂量同前)。在此基础上, 观察组增加沙利度胺片 (H32026129, 常州制药厂有限公司) 治疗, 初始剂量为  $50\text{mg}/\text{d}$ , 每周增加  $50\text{mg}/\text{d}$ , 最大剂量不超过  $400\text{mg}/\text{d}$ , 期间观察患者, 若出现不能耐受的毒性不良反应时停止增加剂量或减少剂量, 每天口服维持至化疗结束。21 天为 1 个周期, 共治疗 6 个周期。治疗期间给予其他对症治疗及保护措施。

3. 样品收集及观察指标: 分别于化疗前、化疗结束后 24h 抽取本研究所有入组对象空腹外周静脉血 5ml, 分离血清及外周血单核细胞。采用流式细胞术检测  $\text{CD4}^+$  ( $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ )、 $\text{CD8}^+$  ( $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ )、Treg ( $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ )、Th17 ( $\text{CD4}^+$  且  $\text{IL}-17\text{A}^+$ ) 细胞比率, 结果以百分比表示; ELISA 法检测血清中 IL-17、IL-25 的含量。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析, 所有计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD - *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1.  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  T 细胞比率的检测: 与正常组比较, 化疗组治疗前外周血  $\text{CD4}^+$  T 细胞比率、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值降低,  $\text{CD8}^+$  T 细胞比率升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 化疗组治疗前各指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与治疗前比较, B - NHL 患者化疗后  $\text{CD4}^+$  T 细胞比率、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值明显升高,  $\text{CD8}^+$  T 细胞比率明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 观察组治疗后  $\text{CD4}^+$  T 细胞比率、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值均明显升高,  $\text{CD8}^+$  T 细胞比率明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 各组  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  T 细胞比率 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	$\text{CD4}^+$ (%)	$\text{CD8}^+$ (%)	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
正常组	50	$41.81 \pm 5.12$	$29.34 \pm 4.80$	$1.47 \pm 0.33$
对照组	化疗前	$23.63 \pm 3.24^*$	$32.97 \pm 5.13^*$	$0.73 \pm 0.15^*$
	化疗后	$30.84 \pm 3.81^\#$	$28.51 \pm 4.34^\#$	$1.11 \pm 0.21^\#$
观察组	化疗前	$24.50 \pm 3.43^*$	$32.81 \pm 4.25^*$	$0.76 \pm 0.17^*$
	化疗后	$43.93 \pm 5.35^{\#\Delta}$	$26.52 \pm 3.63^{\#\Delta}$	$1.69 \pm 0.33^{\#\Delta}$
F		246.550	19.833	141.630
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与正常组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组相同化疗时期比较, #  $P < 0.05$ ; 与观察组化疗前比较,  $\Delta P < 0.05$

2. Treg、Th17 细胞比率的检测: 与正常组比较, 化疗组治疗前 Treg 细胞比率、Treg/Th17 比值明显升高, Th17 细胞比率明显降低, 差异有统计学意义 ( $P <$

$0.05$ ); 化疗组治疗前各指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与治疗前比较, 化疗组治疗后 Treg 细胞比率、Treg/Th17 比值明显降低, Th17 细胞比率明

显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后 Treg 细胞比率、Treg/Th17 比值明

显降低,Th17 细胞比率明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表 2 各组 Treg、Th17 细胞比率( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Treg (%)	Th17 (%)	Treg/Th17
正常组	50	6.58 ± 0.97	2.47 ± 0.08	2.66 ± 0.41
对照组	化疗前	10.27 ± 1.49*	0.82 ± 0.02*	12.53 ± 1.88*
	化疗后	7.67 ± 1.02 <sup>#</sup>	1.37 ± 0.15 <sup>#</sup>	5.68 ± 1.00 <sup>#</sup>
观察组	化疗前	10.12 ± 1.13*	0.85 ± 0.03*	11.94 ± 1.45*
	化疗后	5.53 ± 0.36 <sup>#Δ</sup>	2.38 ± 0.08 <sup>#Δ</sup>	2.33 ± 0.17 <sup>#Δ</sup>
F		198.135	4568.325	889.311
P		<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组相同化疗时期比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与观察组化疗前比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

3. 血清 IL - 17 和 IL - 25 的检测:与正常组比较,化疗组治疗前血清中 IL - 17 和 IL - 25 水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );化疗组治疗前各指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,化疗组治疗后 IL - 17 和 IL - 25 水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后 IL - 17 和 IL - 25 水平均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 3。

表 3 各组血清 IL - 17 和 IL - 25 水平 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL - 17	IL - 25
正常组	50	80.72 ± 13.46	19.82 ± 2.58
对照组	化疗前	35.75 ± 6.27*	8.28 ± 1.36*
	化疗后	50.69 ± 8.53 <sup>#</sup>	13.82 ± 2.15 <sup>#</sup>
观察组	化疗前	37.85 ± 6.36*	8.55 ± 1.45*
	化疗后	78.32 ± 13.12 <sup>#Δ</sup>	18.67 ± 2.63 <sup>#Δ</sup>
F		231.560	331.906
P		<0.001	<0.001

与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组相同化疗时期比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与观察组化疗前比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

### 讨 论

沙利度胺的抗肿瘤效应多表现在其抗血管生成、抑制炎症等作用。研究指出,沙利度胺联合 CHOP 化疗可显著提高 B - NHL 患者完全缓解率<sup>[4]</sup>,可见沙利度胺在 B - NHL 治疗中效果良好。CHOP 为治疗 B - NHL 的基本方案,对初治者效果较好,但对复发或侵袭性 B - NHL 效果欠佳,缓解时间短且易复发<sup>[5]</sup>。

吉西他滨是阿糖胞苷新一代的嘧啶类似物,具有广谱抗肿瘤活性,作用于 S 期细胞,抑制 DNA 合成。奥沙利铂是第 3 代铂类抗癌药物,对 DNA 合成也具有抑制作用。吉西他滨联合奥沙利铂治疗复发难治

性 B - NHL 具有一定疗效,然而吉西他滨的使用可影响患者免疫功能,引发血小板、白细胞减少等不良反应<sup>[6]</sup>。

近年来研究发现,沙利度胺具有免疫调节功能,在抗肿瘤过程中具有重要地位<sup>[7]</sup>。在多发骨髓瘤中,沙利度胺治疗可以显著提高 CD4<sup>+</sup>T 细胞,降低调节性 T 细胞(Treg)的水平,改善 T 细胞亚群分布,提高患者治疗缓解率<sup>[8]</sup>;李丽等<sup>[9]</sup>研究显示,沙利度胺治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤时,可显著提高患者外周血 Th17 细胞和 IL - 17 水平,表明沙利度胺的抗肿瘤作用与其免疫功能调节作用相关。故本研究运用沙利度胺联合奥沙利铂和吉西他滨治疗复发难治性 B - NHL 患者,探究其对免疫功能的影响。

机体抗肿瘤免疫反应以细胞免疫为主,T 淋巴细胞亚群不仅是细胞免疫的效应细胞,功能各异的细胞亚群也在调节免疫反应中起重要作用。CD4<sup>+</sup>T 细胞是免疫应答中的主要反应细胞,可直接抗肿瘤;CD8<sup>+</sup>T 细胞可对靶细胞产生细胞毒性作用,同时对 CD4<sup>+</sup>T 细胞具有调节性抑制性作用,可抑制抗体合成和 T 淋巴细胞增殖。CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞存在平衡关系,其比值下降表明机体处于免疫抑制状态,常表现为 CD4<sup>+</sup>T 细胞的亚群 Treg 免疫抑制功能过强,辅助性 T 细胞(Th)功能减弱。已有研究指出,较高的外周血 Tregs 和 Treg/Th17 比值可能与淋巴瘤患者的预后和化疗反应良好,以及复发率降低有关<sup>[10]</sup>。Treg 细胞是免疫抑制型细胞,可通过直接接触细胞促进 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、NK 等免疫细胞的增殖和活化<sup>[11]</sup>。Th17 则通过分泌 IL - 17 家族细胞因子参与机体免疫反应。

当 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化程度不足以抵抗肿瘤细胞时,机体抗肿瘤免疫能力减弱,导致 B - NHL 肿瘤细

胞不断增殖、恶化进展为难治性肿瘤<sup>[12]</sup>。B-NHL患者体内也存在免疫抑制现象,表现为外周血 CD4<sup>+</sup>T、Th17 比例下降,Treg、Treg/Th17 升高<sup>[13]</sup>。本研究发现,B-NHL 患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞比例降低,Treg/Th17 细胞比例升高,证实了 B-NHL 患者存在免疫功能紊乱;化疗后,B-NHL 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞及 Treg/Th17 细胞比例均得到显著改善,且沙利度胺联合化疗组的改善效果优于单纯化疗组,表明沙利度胺联合奥沙利铂和吉西他滨化疗法可有效改善 B-NHL 患者 T 淋巴细胞亚群比例,增强免疫功能,且效果优于单纯化疗,这或许是因为沙利度胺的免疫调节功能减少了单纯化疗所造成的免疫系统不良反应,同时抑制了患者体内的免疫抑制现象。

细胞因子在抗肿瘤免疫及其调节中具有重要作用。IL-17 家族细胞因子包括 IL-17A、B、C、D、E、F,其中 IL-17A 通常简称为 IL-17,IL-17E 又称为 IL-25。IL-17 是 Th17 细胞的效应分子,可通过激活 NF-κB 和 MAPK 途径来发挥其生物学活性,参与调控炎症和自身免疫性疾病。IL-25 促进 Th2 免疫应答,介导过敏反应和抗寄生虫感染。Ferretti 等<sup>[14]</sup>研究发现,IL-25 可以通过抑制新生血管的生成来抑制 B-NHL 细胞的生长。此外,B-NHL 患者治疗缓解后外周血中 IL-17 升高与较好预后有关,表明上调 IL-17 和 IL-25 对增强 B-NHL 患者免疫功能具有重要作用<sup>[15,16]</sup>。本研究发现,B-NHL 患者外周血 IL-17 和 IL-25 水平显著低于健康者,与黄颖等<sup>[16]</sup>的研究结果相符,进一步说明 B-NHL 患者免疫功能的下调;经化疗治疗后,B-NHL 患者 IL-17 和 IL-25 水平均升高,且沙利度胺联合化疗组的效果显著高于单纯化疗组,表明沙利度胺联合奥沙利铂和吉西他滨化疗法可通过显著提高 B-NHL 患者 IL-17 和 IL-25 的水平,进而调节机体免疫反应,发挥抗肿瘤作用。

综上所述,沙利度胺联合奥沙利铂及吉西他滨治疗可通过调节 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T、Treg/Th17 细胞比例和 IL-17、IL-25 水平,调节 T 淋巴细胞亚群分布,进而改善 B-NHL 患者的免疫功能,更利于复发难治性 B-NHL 的治疗,值得进一步研究予以证实。

参考文献

1 Kline J, Godfrey J, Ansell S M. The immune landscape and response to immune checkpoint blockade therapy in lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 135(8): 523-533

2 Amare GG, Meharie BC, Belayneh YM. A drug repositioning success: the repositioned therapeutic applications and mechanisms of action of thalidomide[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(3): 673-678

3 张艺婷, 秦玲. 沙利度胺联合 CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及对患者血清 VEGF 水平的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 683-686

4 Ji D, Li Q, Cao J, et al. Thalidomide enhanced the efficacy of CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: a phase II study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33331-33339

5 李俊, 刘英杰, 宋庆. 靶向治疗联合 CHOP 方案应用于 B 细胞 NHL 患者的临床研究[J]. *癌症进展*, 2020, 18(1): 42-44

6 马东升, 钟亚平, 徐玉秀, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗难治性非霍奇金淋巴瘤疗效及安全性[J]. *慢性病学杂志*, 2019, 20(9): 1351-1352

7 Wang X, Shen Y, Li S, et al. Importance of the interaction between immune cells and tumor vasculature mediated by thalidomide in cancer treatment (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1021-1029

8 Vela-Ojeda J, Esparza M, Majluf-Cruz A, et al. Post-treatment improvement of NK cell numbers predicts better survival in myeloma patients treated with thalidomide-based regimens[J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(3): 306-312

9 李丽, 杨一飞, 杨俊超, 等. Th17 细胞及其相关细胞因子在沙利度胺联合 CHOP 方案治疗 DLBCL 患者中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(6): 745-748

10 Dehghani M, Kalani M, Golmoghaddam H, et al. Aberrant peripheral blood CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells/T helper-17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1917-1928

11 Hus I, Bojarska-Junak A, Kaminska M, et al. Imbalance in circulatory iNKT, Th17 and T regulatory cell frequencies in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7957-7964

12 Meng X, Min Q, Wang JY. B cell lymphoma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254: 161-181

13 McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892-906

14 Ferretti E, Di Carlo E, Ognio E, et al. IL-25 dampens the growth of human germinal center-derived B-cell non Hodgkin Lymphoma by curtailing neoangiogenesis [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1397249

15 Lu T, Yu S, Liu Y, et al. Aberrant circulating th17 cells in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e148044

16 黄颖, 刘熠晗, 黎承平, 等. IL-17、IL-23 在接受利妥昔单抗治疗的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中的表达[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(8): 67-72

(收稿日期: 2021-08-02)

(修回日期: 2021-11-02)