

• 论 著 •

基于 LymphGen 分型的成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效和预后评估*

高 迪, 杨明珍[△]

(安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022)

[摘要] **目的** 通过 LymphGen 分型探讨成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的分子遗传学特征与临床、病理特征及疗效、预后的关系,验证基因分型对 DLBCL 预后及治疗的指导价值。**方法** 收集安徽医科大学第一附属医院 130 例资料完整的成人初治 DLBCL 患者的临床、病理资料,包括淋巴瘤相关的免疫荧光原位杂交及二代测序检测结果,根据 LymphGen 分型分组,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,分析基因分型与临床病理特征的关系和对疗效、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)的影响。**结果** 130 例患者中共有 69 例(53.1%)可根据 LymphGen 行基因分型。其中细胞起源分型和淋巴瘤国际预后评分(IPI)在基因亚型间分布不同,差异均有统计学意义($P=0.035, 0.041$),MCD、A53 型组中非生发中心 B 细胞来源更常见,IPI 分值多为相对高危,疗效、PFS、OS 也均较差。生存曲线及检验结果显示,各基因亚型 5 年 PFS 率比较,差异有统计学意义($P=0.008$),而 OS 率比较,差异无统计学意义($P=0.279$)。**结论** LymphGen 分型中遗传亚型对 DLBCL 预后及治疗具有一定的指导价值,其中 MCD、A53 型疗效和预后均较差。

[关键词] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 基因分型; 二代测序; 突变; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.007 中图法分类号:R733.1

文章编号:1009-5519(2024)11-1840-05 文献标识码:A

Evaluation of efficacy and prognosis of adult diffuse large B-cell lymphoma based on the LymphGen typing*

GAO Di, YANG Mingzhen[△]

(The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between molecular genetic characteristics, clinical pathological features, curative effect and prognosis of adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by LymphGen typing, and to verify the guiding value of genotyping for the prognosis and treatment of DLBCL. **Methods** The clinical and pathological data of 130 patients with untreated adult DLBCL with complete data were collected from the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, including the results of lymphoma-related immunofluorescence in situ hybridization and next-generation sequencing. The detection results were grouped according to LymphGen typing, and the Kaplan-Meier method was used to draw survival curves to analyze the relationship between genotypes and clinicopathological characteristics, as well as the effect of genotypes on efficacy, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** A total of 69 cases (53.1%) of the 130 patients could be genotyped by LymphGen. Among them, the distribution of cell origin classification and lymphoma international prognostic index (IPI) was different among gene subtypes, and the differences were statistically significant ($P=0.0350, 0.041$). The source of non-germinal center B cells were more common in MCD and A53 types, and most of them had relatively high IPI scores, and poor efficacy, PFS and OS. The survival curve and test results showed that there was a significant difference in 5-year PFS rate between different gene subtypes ($P=0.008$), but there was no significant difference in 5-year OS rate ($P=0.279$). **Conclusion** The genetic subtypes of LymphGen genetic subtypes have a certain guiding value for the prognosis and treatment of DLBCL, among which the MCD and A53 groups have poorer efficacy and prognosis.

[Key words] Diffuse large B-cell lymphoma; Genotyping; Next-generation sequencing; Mutation; Prognosis

* 基金项目:安徽省卫生健康委员会卫生健康科研重点项目(AHWJ2023A10119);白求恩公益基金会白求恩·医学科学研究基金项目(B19066ET)。

作者简介:高迪(1999—),硕士研究生,主要从事血液疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangmz89@163.com。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 作为 B 细胞淋巴瘤最常见的亚型, 尽管通过一线 R-CHOP (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松) 免疫化疗方案可以治愈, 但高达 45%~50% 的患者会出现疾病复发或进展, 且预后通常较差^[1], 因此早期进行预后评估识别高危人群并进行精准治疗尤为重要。近年来, 多项研究应用二代测序 (NGS) 根据基因水平的遗传改变定义各种亚型^[2-5], 并证实了其对治疗和预后的重要性。为验证 DLBCL 遗传亚型对治疗及预后的指导价值, 本研究将 130 例 DLBCL 患者根据 LymphGen 分型进行分类, 分析 DLBCL 的分子遗传学特征与临床病理特征及疗效、预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院 2017 年 7 月至 2022 年 1 月确诊且为初治的 130 例成人 DLBCL 患者临床资料。纳入标准: (1) DLBCL 诊断明确, 患者有明确的病理及免疫组织化学诊断证据; (2) 患者均进行 2 个周期以上的一线 R-CHOP 免疫化疗方案治疗, 且有足够的组织样本用于检测; (3) 患者有完整的临床病理信息及随访资料。收集患者的病理资料包括核蛋白 (Ki-67)、B 淋巴细胞-2 基因 (BCL-2)、核蛋白癌基因 (MYC)、Hans 方法的细胞起源 (COO) 分型等。临床资料包括性别、年龄、原发部位、结外受累情况、乳酸脱氢酶 (LDH)、Ann Arbor 临床分期、淋巴瘤国际预后评分 (IPI)、美国东部肿瘤协作组体力状态评分 (ECOG 评分)、淋巴瘤荧光原位杂交 (FISH) 及二代测序 (采用思泰得医学检验公司的 DLBCL 55 基因检测项目进行靶向 NGS) 结果。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案及疗效评估 所有初治 DLBCL 患者确诊后首先采用一线利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (R-CHOP) 方案治疗 3~8 个疗程。复发时采用联合免疫靶向药物的治疗方案, 如来那度胺、BTK 抑制剂、PD1/PD L1 单抗等, 或改用二线化疗方案包括利妥昔单抗联合苯达莫司汀 (BR) 方案、联合吉西他滨 + 地塞米松 + 顺铂 (R-GDP) 方案、联合顺铂 + 阿糖胞苷 + 地塞米松 (R-DHAP) 方案、联合异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷 (R-ICE) 方案、联合吉西他滨和奥沙利铂 (R-GemOX) 方案、自体移植、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 等。在治疗 2~4 个疗程后进行增强 CT、正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 等检查, 并根据非霍奇金淋巴瘤 Lugano 评价标准判定疗效, 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)^[6]。

1.2.2 随访与预后 随访方式为查阅住院病案或门诊病历资料及电话随访。随访的内容包括目前身体

情况、既往及现有治疗情况、近期疾病情况等, 末次随访时间为 2023 年 1 月 31 日, 中位随访时间 33 个月。无进展生存期 (PFS) 为从疾病确诊到首次出现进展/复发或死亡或随访截止的时间, 总生存期 (OS) 为从疾病确诊到任何原因导致的死亡或随访截止的时间。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学分析。分类变量采用频率表示, 因样本量较少, 组间比较采用 Fisher 精确检验法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并行 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLBCL 的基因分型 本研究共纳入 130 例 DLBCL 患者, 其中男 72 例 (55.0%), 女 58 例 (45.0%); 年龄 28~85 岁, 中位年龄 58 岁。结合基因检测结果, 参照 LymphGen 分型方法进行基因分型, 其中 MCD 型 12 例 (9.2%), BN2 型 18 例 (13.8%), N1 型 3 例 (2.3%), EZB 型 9 例 (6.9%), A53 型 22 例 (16.9%), ST2 型 5 例 (3.8%), 其他未分型 61 例 (46.9%)。其中 MYC+EZB 型患者 0 例。

2.2 DLBCL 基因分型与临床及病理特征的关系 本研究根据 LymphGen 可明确分型的患者共 69 例 (53.1%), 各型临床及病理特征见表 1。在本研究中, COO 分型和 IPI 分值在 DLBCL 患者基因亚型间分布比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.035, 0.041$)。MCD、BN2、A53 型组中非生发中心 B 细胞 (non-GCB) 更常见, 而 EZB 型组中生发中心 B 细胞 (GCB) 亚型比例较高。EZB 型组患者的 IPI 分值相对较低, 多为低危型; MCD、A53 型组患者的 IPI 分值相对较高, 多为高危型。不同年龄、性别、LDH 水平、基本位点、Ann Arbor 分期和 MYC/BCL-2 双表达、Ki-67 各基因亚型间分布比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 LymphGen 分型的疗效预测价值 所有经基因分型的 DLBCL 患者一线 R-CHOP 治疗效果及复发/进展情况见图 1, 各基因亚型间分布比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.035, 0.011$), 见表 2。其中, 共 46 例达 CR/PR (35 例达到 CR, 11 例达到 PR), 客观缓解率 (ORR) 为 66.6%。一线治疗有效率较高的有 ST2 (ORR = 100.0%)、BN2 (ORR = 83.3%) 亚型, 且复发/进展比例低, 而 N1 型疗效最差, 一线治疗均无明显效果, 且均为复发/进展患者。但因本研究纳入的样本量较少, ST2 型和 N1 型病例数少, 结果可能存在抽样误差。

2.4 LymphGen 分型的预后价值 对所有患者进行生存期随访, 随访时间 2~66 个月, 中位随访时间为 33 个月, 其中 29 例 (42%) 患者出现肿瘤进展或复发, 21 例 (30.4%) 死亡。生存曲线见图 2。行 log-rank 检验结果提示, 各基因亚型 5 年 PFS 率比较差异有统

计学意义($P=0.008$),而 OS 率比较差异无统计学意义($P=0.279$)。其中,N1 型均在 1 年内复发/进展,4 年 OS 率仅为 33.3%,预后最差,而 ST2 型 4 年 PFS、OS 率均为 100.0%,为预后最佳亚型,但该结果可能为样本量小所致偏倚。MCD 型 3 年 PFS 率为

40.0%,而 5 年 OS 率为 58.3%;A53 型 4 年 PFS 率为 47.7%,而 5 年 OS 率为 68.2%;BN2 型 4 年 PFS 率为 75.9%,而 5 年 OS 率为 71.4%;EZB 型 4 年 PFS 率为 66.7%,而 4 年 OS 率为 74.1%。故 MCD、A53 型预后均较差,BN2、EZB 型预后均较好。

表 1 DLBCL 患者基因分型与临床及病理特征的关系(n)

项目	n	MCD 型	BN2 型	EZB 型	A53 型	ST2 型	N1 型	P
年龄(岁)								0.295
≤ 60	34	3	8	5	13	4	1	
> 60	35	9	10	4	9	1	2	
性别								0.185
男	37	3	11	6	11	3	3	
女	32	9	7	3	11	2	0	
Ann-Arbor 分期								0.542
I、II 期	29	4	9	6	7	2	1	
III、IV 期	40	8	9	3	15	3	2	
LDH 水平(IU/L)								0.258
< 250	39	3	7	6	9	4	1	
≥ 250	30	9	11	3	13	1	2	
COO 分型								0.035 ^a
GCB 型	25	2	5	7	8	3	0	
non-GCB 型	44	10	13	2	14	2	3	
IPI(分)								0.041 ^a
0~2	28	2	9	7	6	3	1	
3~5	41	10	9	2	16	2	2	
MYC/BCL2 双表达								0.129
阳性	52	9	14	8	17	4	0	
阴性	17	3	4	1	5	1	3	
Ki-67								0.739
$< 80\%$	25	4	5	3	11	1	1	
$\geq 80\%$	44	8	13	6	11	4	2	
原发部位								0.240
结内	31	6	5	4	14	1	1	
结外	38	6	13	5	8	4	2	

注:^a 表示采用 Fisher 精确检验。

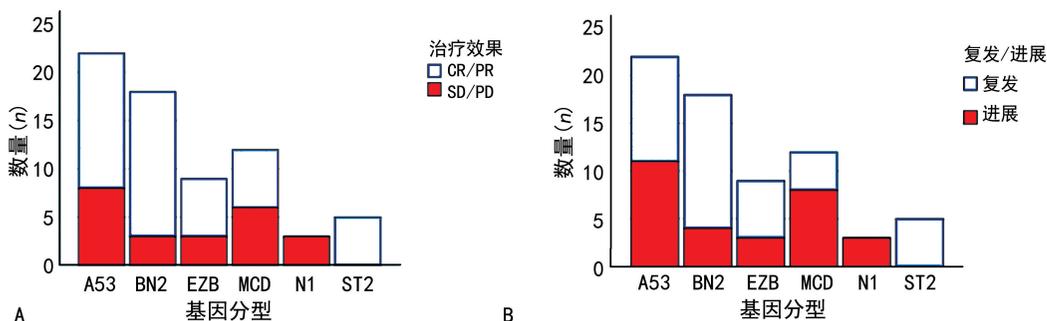


图 1 DLBCL 基因分型治疗效果(A)和复发/进展(B)评估

表 2 DLBCL 基因型与 R-CHOP 治疗疗效关系(n)

项目	n	MCD 型	BN2 型	EZB 型	A53 型	ST2 型	N1 型	P
治疗效果								
CR/PR	46	6	15	6	14	5	0	0.035 ^a
PD/SD	23	6	3	3	8	0	3	
复发进展								0.011 ^a
否	40	4	14	6	11	5	0	
是	29	8	4	3	11	0	3	

注：^a表示采用 Fisher 精确检验。

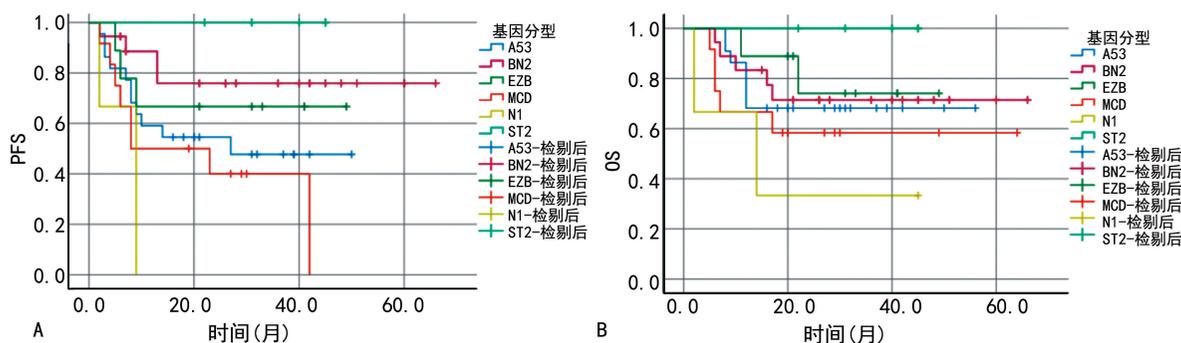


图 2 DLBCL 基因型 PFS(A)和 OS(B)曲线

3 讨论

DLBCL 具有侵袭性和显著的遗传、表型和临床异质性。为早期评估疾病及判断预后以采用精准的个体化治疗,临床医生在不同阶段通过各种技术方法为 DLBCL 进行风险分层分类。IPI 是临床上最常用的风险分层工具,但在免疫化疗时代,IPI 对高危患者的识别能力有限^[7]。具有 MYC 和 BCL2 双表达的预后较差的 DLBCL 已被归入新的分类^[8]。基于基因表达谱的 COO 分型将 DLBCL 分为 GCB 和 non-GCB,已被证明有一定的预后价值,GCB 通常较 non-GCB 预后更好。然而,多项基于 COO 分型设计的“R-CHOP+R”临床研究的相继失败,提示这种分型不能完全解释 DLBCL 治疗反应和结局的异质性,因此潜在的遗传特征仍有待发现。

为进一步揭示 DLBCL 的遗传异质性,近年来利用基因组学更好地表征其遗传分子机制。SCHMITZ 等^[2]首次利用外显子和转录组测序技术对基因异常改变进行聚类分析,确定了 DLBCL 的 4 种基因亚型(MCD、BN2、N1、EZB 型),但该研究仅对占比小于 50% 的患者进行具体分型。而后 WRIGHT 等^[4]在此基础上建立了 LymhGen 方法,将 DLBCL 进一步分为 MCD、BN2、N1、EZB-MYC+、EZB-MYC-、ST2、A53 这 7 个分型,使病例覆盖率由先前 46% 提升至 63%。此外,CHAPUY 等^[3]及 LACY 等^[5]也研究定义了 5 类遗传亚型或特征。但有趣的是,这些遗传亚型分类系统均有重叠部分,这提示了各遗传亚型内在致癌机制上的一致性。WHO 淋巴瘤分类的最新修订版总体上明确新的分子遗传分型对于诊断和治疗的重要性,但在引入新的 DLBCL 遗传分类之

前,仍需等待临床试验数据^[8]。

我国 ZHANG 等^[9]基于 DLBCL 基因亚型四分法开发了一个 20 个基因的分类方法,并进行了一项前瞻性的 2 期随机研究,探索了基因亚型驱动的靶向药物联合 R-CHOP 方案(RCHOP-X)免疫化疗治疗新诊断的 DLBCL 患者,证明其优于经典的 R-CHOP 方案,获得了更高的 CR 率和更长的 PFS。继而,该团队进一步开发了一种 38 个基因的分类方法(称为“LymphPlex”),来识别基于 LymhGen 方法的 7 种遗传亚型,简化了数据分析过程,增加其在临床应用的机会,并进行遗传亚型引导的 R-CHOP-X 免疫化疗的临床研究^[10]。

LymhGen 方法包含更多的遗传学特征,疾病涵盖面更广。因此,本研究采用该方法验证基因分型对 DLBCL 预后及治疗的指导价值。本研究纳入的 130 例 DLBCL 患者中 53.1% 可进行分型,低于 WRIGHT 等^[4]的 63% 亚型覆盖率,且在各亚型分布比例上也有所不同。本研究 A53 型患者更多,而 MCD、EZB 型患者更少,与国内研究报道相似^[10],但显著不同于国外,这可能与种族或地区独特的 DLBCL 遗传特征相关。此外,为保证一线 R-CHOP 方案的疗效,本研究排除了部分特殊类型如原发中枢、睾丸 DLBCL,而这些多为 MCD 型,也可能是本数据中 MCD 型患者相对偏少的原因之一^[2]。本研究对不同基因分型患者的临床及病理特征进行差异性分析,结果提示在 Hans 方法的 COO 分型分布上有差异,其中 MCD 和 BN2 型以 non-GCB 为主,而 EZB 型以 GCB 为主,这与国内外报道的结果类似^[2,4,10]。这也侧面证明了 Hans 免疫组织化学方法与使用 cDNA 微

阵列作为“金标准”的基因表达谱在 COO 分型结果方面的极大一致性,以及临床上使用 Hans 法作为判断 COO 分型主要手段的合理性。另外,本研究还得出不同基因亚型在 IPI 分值分布上具有差异,预后较差的 MCD、A53 型 IPI 分值较高,这也间接解释二者在预后价值上的协同性。

本研究旨在验证基因遗传亚型对治疗及预后的指导价值,对一线化疗反应及 PFS、OS 进行了分析。各基因亚型 PFS 有显著差异,而 OS 无显著差异,可能是由于在复发或进展的情况下对患者进行了有效的挽救治疗。由于样本量少及挽救治疗的多样性,本研究未进一步探究各基因亚型对二线治疗的疗效和预后影响。在一线治疗效果上,ST2、BN2、EZB 型治疗反应好且预后佳,虽然 BN2 型在疗效和 5 年 PFS 率上较 EZB 型更好,但二者的 4 年 OS 率相当,而 MCD、N1 型疗效及预后均较差,这些均与国内外研究报道一致^[2,4,10]。各基因亚型间治疗及预后结果的差异性,提示了 DLBCL 临床反应与预后的异质性是由分子遗传学异质性所决定的,证明了基因分型潜在的治疗和预后指导价值。但值得注意的是,LymphGen 方法是根据算法确定其属于某种基因亚型的概率,而本研究由于临床检测条件有限,仅根据每种亚型特点分类,未能进行更精确可靠的分类,且样本量较少,不排除有单中心入选误差存在。

根据既往研究结果,基因分型具有指导治疗的潜在价值^[11]。MCD 型同时具有 MYD88 L265P 和 CD79B 突变,且 COO 分型多为 ABC 型,既往研究表明这种淋巴瘤通常对依鲁替尼有反应^[12]。而 BN2 型可能对 B 细胞受体信号传导拮抗剂(如布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂)有反应^[2]。包括 TP53 突变或 17del 的 A53 型已被证明与较差的预后相关^[13],但目前尚缺乏有效的治疗方法,研究表明基于免疫治疗的 CAR-T 细胞治疗^[14]及新的靶向药物的加入可能有效。近年来,多种如抗体-药物偶联物、双特异性抗体等新药的使用也推动了 DLBCL 的治疗^[15],但基于 DLBCL 基因分型的治疗新策略仍有待发现与验证。最近,我国 ZHANG 等^[16]报道了一项随机 2 期 Guidance-01 研究,利用简化基因算法,探讨了基因分型指导的 R-CHOP+X 方案在新诊断的中危或高危 DLBCL 患者中的疗效和安全性。治疗结束时,R-CHOP+X 组和 R-CHOP 组的 ORR 分别为 92%和 73%,R-CHOP-X 组和 R-CHOP 组的 2 年 PFS 率分别为 88%和 63%,且 R-CHOP-X 组的 2 年 OS 率也优于 R-CHOP 组,但血液学不良事件风险增加,总体安全性良好。该研究初步展示了基于分子分型的 R-CHOP+X 治疗方案的意义。期待继续开展的 Guidance-02 III 期临床研究结果。类似于 Guidance 临床试验,未来仍需要多中心、前瞻性的临床研究来验证基因分型的临床意义。

综上所述,本研究描述了 DLBCL 分子遗传学特征与临床、病理特征间的关系,验证了 LymphGen 分

型对 DLBCL 预后及治疗具有一定的指导价值,为 DLBCL 基因遗传亚型的临床试验和临床中依据基因遗传亚型判断预后、指导治疗提供回顾性单中心证据。

参考文献

- [1] SUSANIBAR-ADANIYA S, BARTA S K. 2021 update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(5): 617-629.
- [2] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-Cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407.
- [3] CHAPUY B, STEWART C, DUNFORD A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679-690.
- [4] 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. e14.
- [5] LACY S E, BARRANS S L, BEER P A, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: A Haematological Malignancy Research Network Report [J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1759-1771.
- [6] ZANONI L, BEZZI D, NANNI C, et al. PET/CT in Non-Hodgkin lymphoma: An update[J]. *Semin Nucl Med*, 2023, 53(3): 320-351.
- [7] RUPPERT A S, DIXON J G, SALLES G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: A comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2041-2048.
- [8] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748.
- [9] ZHANG M, XU P, WANG L, et al. Genetic subtype guided rituximab-based immunotherapy improves outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: First report of a randomized phase 2 study[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39.
- [10] SHEN R, FU D, DONG L, et al. (下转第 1849 页)

- Psychiatry, 2019, 59: 73-75.
- [4] JØRGENSEN L W, SØNDERGAARD K, MELGAARD D, et al. Interrater reliability of the Volume-Viscosity Swallow Test; screening for dysphagia among hospitalized elderly medical patients[J]. Clin Nutr ESPEN, 2017, 22: 85-91.
- [5] 汤娟辉, 郑映娜, 欧瑶. 以容积黏度吞咽试验为基础的喂养策略在脑出血吞咽障碍管理中的应用价值[J]. 中西医结合护理(中英文), 2020, 6(11): 189-191.
- [6] 朱美红, 时美芳, 万里红, 等. 吞咽-摄食管理预防脑卒中吞咽障碍患者相关性肺炎的研究[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(3): 294-298.
- [7] MONTES-JOVELLAR L, CARRILLO A, MURIEL A, et al. Translation and validation of the MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) for Spanish-speaking patients[J]. Head Neck, 2019, 41(1): 122-129.
- [8] 邹敏, 席淑新, 吴沛霞, 等. 中文版安德森吞咽困难量表的信效度研究[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(11): 1003-1007.
- [9] 尹誉霏, 童永胜, 李静雯, 等. 歌曲治疗技术对精神分裂症患者应对方式及症状改善作用的随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(4): 260-266.
- [10] 黄杨梅, 王红, 杜菊梅, 等. 精神分裂症患者噎食防护的临床流程管理[J]. 护理学杂志, 2017, 32(9): 37-39.
- [11] 汤玉蓉, 彭巧妮, 廖小雯, 等. 洼田饮水试验联合容积黏度吞咽测试在呼吸内科老年吞咽障碍病人饮食护理中的应用[J]. 全科护理, 2021, 19(34): 4843-4847.
- [12] 王清, 张敏, 汪梦月, 等. 神经系统疾病伴吞咽困难患者基于容积黏度吞咽试验的喂养管理[J]. 护理学杂志, 2019, 34(9): 21-24.
- [13] 冯艳艳, 郭琳, 盛井香, 等. 容积-黏度吞咽测试在帕金森病患者吞咽障碍筛查中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2019, 25(5): 39-42.
- [14] 胡沿每, 周漾, 张伟, 等. 基于量化容积黏度试验评估食物黏稠度对脑卒中吞咽障碍患者误吸的影响[J]. 吉林医学, 2020, 41(4): 1006-1010.
- [15] 刘延锦, 余溯源, 董小方, 等. 容积-黏度吞咽测试在脑卒中吞咽困难患者早期评估中的应用[J]. 重庆医学, 2019, 48(9): 1516-1519.
- [16] 屈彦辉. 容积-黏度吞咽试验在脑卒中吞咽障碍患者喂养管理中的应用[J]. 当代护士(上旬刊), 2020, 27(12): 64-65.
- [17] 赵达燊, 何熙彤, 叶志刚. 吞咽障碍老年人吞咽不同性状食物时表面肌电信号特征分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(12): 916-919.
- [18] 解凡, 崔润红, 董庆峰, 等. 吞咽障碍训练联合言语训练在老年吞咽障碍患者中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(4): 94-96.
- [19] 苗莉莉, 刘敏, 杨振国, 等. 舌压力测定对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能的评估意义[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(8): 919-921.

(收稿日期: 2023-12-23 修回日期: 2024-04-18)

(上接第 1844 页)

- al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 145.
- [11] SHIMKUS G, NONAKA T. Molecular classification and therapeutics in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1124360.
- [12] HOU K L, YU Z Y, JIA Y P, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 152: 103010.
- [13] ZHANG X Z, WU Z X, HAO Y Y, et al. Aberrantly activated APOBEC3B is associated with mutant p53-driven refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 888250.
- [14] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 31-42.
- [15] POLETTI S, NOVO M, PARUZZO L, et al. Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102443.
- [16] ZHANG M C, TIAN S, FU D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial [J]. Cancer Cell, 2023, 41(10): 1705-1716.

(收稿日期: 2024-02-06 修回日期: 2024-05-15)