



高 β 2微球蛋白对弥漫大B细胞淋巴瘤的临床意义

于明雪, 刘加军

引用本文:

于明雪, 刘加军. 高 β 2微球蛋白对弥漫大B细胞淋巴瘤的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(8): 1040-1043.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.013>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

雷公藤多苷片治疗肾脏移植术后服用西罗莫司出现蛋白尿的临床研究

Study on the clinical effect of tripterygium polyglycoside in the treatment of proteinuria in kidney transplantation patients taking sirolimus

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1060-1063 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.018>

定量检测WT-1基因在急性白血病人中的表达及临床意义

Quantitative detection of the WT-1 gene expression in acute leukemia patients and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 14-17 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.004>

新型冠状病毒肺炎检验指标在病情评估中的应用

Application value of COVID-19 test indexes in assessing the disease severity

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 711-713 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.004>

不同剂量低分子肝素对维持性血液透析病人的预后影响

Effect of different doses of low-molecular-weight heparin on the prognosis of the maintenance hemodialysis patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(7): 888-891 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.07.012>

血清维生素D水平在外周T细胞淋巴瘤患者预后中的意义

Significance of the serum vitamin D level in evaluating the prognosis of patients with peripheral T-cell lymphoma

蚌埠医学院学报. 2017, 42(2): 167-169 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.009>

高 β_2 微球蛋白对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床意义

于明雪, 刘加军

[摘要] **目的:**探索 β_2 微球蛋白对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床价值。**方法:**回顾性分析弥漫大 B 细胞淋巴瘤病人共 102 例, 记录病人初诊年龄、性别、Ann Arbor 分期、乳酸脱氢酶和 β_2 微球蛋白血清水平、有无 B 组症状和 ECOG 评分, 按照国际预后指数 (IPI)、国家综合癌症网络预后指数 (NCCN-IPI) 评分标准分组后进行统计学分析。**结果:**各组 β_2 微球蛋白水平升高例数差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 随着预后危险等级升高, β_2 微球蛋白水平逐渐升高, 且高危组 β_2 微球蛋白水平明显高于低危组和低中危组 ($P < 0.01$)。logistic 回归分析显示 β_2 微球蛋白水平升高是 IPI 和 NCCN-IPI 预后分组的危险因素 ($P < 0.01$)。 β_2 微球蛋白和乳酸脱氢酶无相关性, 与是否结外受累无明显相关性 ($r = -0.115, P > 0.05$), 与年龄、肿瘤分期、ECOG 评分呈相关关系 ($r = 0.249, 0.464, -0.357, P < 0.05$)。**结论:** β_2 微球蛋白水平升高可能是影响弥漫大 B 淋巴瘤病人预后的危险因素之一, 其相关机制有待进一步研究。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; β_2 微球蛋白; 国际预后指数

[中图分类号] R 733 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.013

Clinical significance of high β_2 microglobulin in diffuse large B cell lymphoma

YU Ming-xue, LIU Jia-jun

(Department of Hematology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510630, China)

[Abstract] **Objective:**To explore the clinical value of β_2 microglobulin in diffuse large B cell lymphoma. **Methods:**The clinical data of 102 patients with diffuse large B cell lymphoma were retrospectively analyzed. The age at first diagnosis, gender, Ann Arbor stage, serum levels of lactate dehydrogenase and hypoglobulin, with and without group B symptoms and ECOG scores of patients were recorded. According to the international prognostic index (IPI) and national comprehensive cancer cefter international prognostic index (NCCN-IPI) scoring criteria, the data of patient were statistically analyzed. **Results:**The difference of the number of cases with increasing microglobulin level among different groups was statistically significant ($P < 0.01$). With the increasing of prognostic risk level, the level of β_2 microglobulin increased gradually, and the level of β_2 microglobulin in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group and medium-risk group ($P < 0.01$). The results of logistic regression analysis showed that the increasing of β_2 microglobulin level was a risk factor of IPI and NCCN-IPI prognosis grouping ($P < 0.01$). The correlation analysis showed that β_2 microglobulin was not correlated with lactic dehydrogenase and external node involvement ($P > 0.05$), and β_2 microglobulin was correlated with the age, tumor stage and ECOG score ($P < 0.05$). **Conclusions:**The level increasing of β_2 microglobulin may be one of the risk factors of patients with diffuse large B lymphoma, and the related mechanism of which needs to be

[收稿日期] 2019-12-13 [修回日期] 2020-04-20

[基金项目] 广东省广州市科技创新计划项目(201508020258)

[作者单位] 中山大学附属第三医院 血液科, 广东 广州 510630

[作者简介] 于明雪(1993-), 女, 博士研究生, 医师。

[通信作者] 刘加军, 博士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: jiajunl@163.com

[8] 姜维, 高竹清, 王拥军. 经内镜逆行胰胆管造影术后穿孔诊断及治疗研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(6):449.

[9] 宗伟, 刘贵生, 高峰, 等. 选择性胆管插管困难病人胰管导丝占据法的应用[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(8):1031.

[10] KIM SB, KIM KH, Kim TN. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis in long-term dialysis: a propensity score analysis[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(11):1.

[11] 马镇坚, 王小忠, 许选, 等. 内镜逆行胰胆管造影术中选择性胆管插管失败的影响因素及辅助插管价值探讨[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(11):97.

[12] 汪润芝, 韩真, 张国政, 等. 胆总管结石内镜逆行胰胆管造影

术选择性胆管插管影响因素及辅助插管价值的临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(4):265.

[13] 文明, 王建明, 贺奇斌, 等. 十二指肠憩室对胆管插管时间及术后并发症的影响研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(8):543.

[14] KIM EJ, CHO JH, OH KY, et al. The risk factors for moderately severe and severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis according to the revised atlanta classification[J]. Pancreas, 2017, 46(9):1208.

(本文编辑 刘璐)

further studied.

[**Key words**] diffuse large B cell lymphoma; $\beta 2$ microglobulin; international prognostic index

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是一组具有不同组织学特点和发病部位的淋巴瘤^[1]。其中,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 中最常见的类型,占 35%~40%^[2]。目前,临床医生依赖于相关临床指标来预测疾病进展、复发和死亡的风险。国际预后指数(international prognostic index, IPI)被认为是目前标准预测 DLBCL 的工具^[2]。IPI 在 1993 年被提出,临床上将病人的 5 个独立临床预后因素[年龄、肿瘤分期、乳酸脱氢酶(LDH)浓度、体能评分、结外受累器官数量]进行评估并评分,由此将病人分为低危组、中低危组、高中危组和高危组,各组别 5 年总生存率分别为 73%、51%、43%和 26%^[2]。IPI 是多年来普遍使用的预后工具^[3]。随着对于疾病的进一步研究,为了提高预测指标的效应,ZHOU 等^[4]在 2014 年提出了国家综合癌症网络预后指数(national comprehensive cancer center international prognostic index, NCCN-IPI),与 IPI 相比,该评分应用了分层年龄评分以及 LDH 与正常上限的比率。随着新技术的不断发展,人们致力于寻找更为精确的预测模型。近年来的大多数研究集中于识别新的分子和遗传标记,以便定义更精确的预后因素和建立备选模型。

在一些相对较小队列的研究^[5-6]中表明基线血清 β 微球蛋白水平与 DLBCL 病人生存率低下相关。2016 年 CHEN 等^[7]提出 $\beta 2$ 微球蛋白作为预测因子之一的新的 DLBCL 预后模型,并报道其较 IPI 相比有更好的预测价值。 $\beta 2$ 微球蛋白对于 DLBCL 的预后价值越来越受到重视,且是临床上易于检测及可广泛使用的指标,很可能成为新的预后因子,但目前国内少有临床数据支持。因此,本研究分析 DLBCL 病人的临床数据,以探讨 $\beta 2$ 微球蛋白对于 DLBCL 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择我院血液内科 2008 年 1-8 月收治的 DLBCL 病人为研究对象。病人诊断根据世界卫生组织(WHO)诊断标准进行,在最初淋巴结活检或原发性结外部位活检,以及形态学和免疫组织化学检查诊断。纳入标准:(1)符合 WHO 弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断标准;(2)初诊时丙氨酸氨基转

移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)正常。排除原发或继发肿瘤。本研究共收集 256 例病人资料,部分病人因不符合纳入标准或缺少原始检验数据或未进行肿瘤分期而排除。共纳入有效病例 102 例,其中男 54 例,女 48 例; ≤ 40 岁 21 例,41~60 岁 47 例,61~75 岁 25 例, > 75 岁 9 例。

按照 IPI 和 NCCN-IPI 进行分组。IPI: IPI 0~1 分为低危组,26 例; IPI 2~3 分为低中危组,23 例; IPI 4 分为高中危组,32 例; IPI 5 分为高危组,21 例。NCCN-IPI: NCCN-IPI 0~1 分为低危组,13 例; NCCN-IPI 2~3 分为低中危组,27 例; NCCN-IPI 4~5 分为高中危组,44 例; NCCN-IPI ≥ 6 分为高危组,18 例。

1.2 方法 记录诊断时登记的基线临床特征:年龄、性别、Ann Arbor 分期、LDH 和 $\beta 2$ 微球蛋白血清水平、症状和 ECOG 评分。其中 LDH 水平采用酶联免疫法测定,其正常范围为 71~231 U/L; $\beta 2$ 微球蛋白水平采用免疫比浊法测定,其正常范围为 1~3 mmol/L。Ann Arbor 分期: I 期,病变仅限于 1 个淋巴结区(I)或淋巴结外的一个器官局部受到病变累及(IE); II 期,病变累及横膈同侧(上侧或者下侧)2 个或更多的淋巴结区(II),或病变局限性地侵犯淋巴结以外的器官及横膈同侧 1 个以上的淋巴结区(II E); III 期,膈上下均出现淋巴结病变(III),可伴随有脾脏累及(III S)、淋巴结以外的器官局限受到病变累及(III E),或脾脏与局限性的淋巴结以外器官的受到病变累及(III SE); IV 期,1 个或多个淋巴结以外的器官受到广泛性或播散性的侵犯,伴有或不伴淋巴结的肿大,肝或骨髓只要受到病变累及均属 IV 期。B 症状:有以下一种全身症状,38℃ 以上不明原因发热、盗汗,6 个月内原因不明的体质减轻 10%。

体能状态 ECOG 分级:0 级,活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异;1 级,能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动;2 级,能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力,日间不少于一半时间可以起床活动;3 级,生活仅能部分自理,日间一半以上时间卧床或坐轮椅;4 级,卧床不起,生活不能自理。

1.3 统计学方法 采用方差分析、 q 检验、 χ^2 检验和相关分析。

2 结果

2.1 病人一般情况 本研究 102 例病人中, ECOG 体能分级: 0~1 级 35 例, 2 级 37 例, 3 级及以上 30 例。Ann Arbor 分期: I/II 期 27 例, III/IV 期 75 例。LDH 水平未升高 58 例, 升高 1~3 倍正常上限 35 例, 升高超过 3 倍正常上限 9 例。结外未受累 23 例, 1 个结外器官受累(任何 1 个, 包括非骨髓、中枢神经系统、肝/胃肠道和肺等部位) 64 例, 超过 2 个及以上结外器官受累 15 例。血清 $\beta 2$ 微球蛋白未升高 49 例, 升高超过正常上限 53 例。

2.2 各组 $\beta 2$ 微球蛋白分布及水平比较 按照 IPI 和 NCCN-IPI 分别分组, 各组 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高例数差异有统计学意义; 随着预后危险等级升高 ($P < 0.01$), $\beta 2$ 微球蛋白水平逐渐升高, 且高危组 $\beta 2$ 微球蛋白水平明显高于低危组和低中危组 ($P < 0.01$) (见表 1)。

2.3 各预后分组的 logistic 回归分析结果 logistic 回归分析显示 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高是 IPI 和 NCCN-IPI 预后分组的危险因素 ($P < 0.01$) (见表 2)。

2.4 $\beta 2$ 微球蛋白与 IPI 预后因素的相关性 $\beta 2$ 微球蛋白和 LDH 无相关性, 与是否结外受累无明显相关性 ($r = -0.115, P > 0.05$), 与年龄、肿瘤分期、ECOG 评分呈相关关系 ($r = 0.249, 0.464, -0.357, P < 0.05$)。

表 1 各组 $\beta 2$ 微球蛋白分布及水平比较

分组	n	未升高/ [n;百分率(%)]	升高/ [n;百分率(%)]	浓度/ (mg/L)
IPI 组				
低危组	26	21(80.8)	5(19.2)	2.09 ± 0.42
低中危组	23	15(65.2)	8(34.8)	2.52 ± 1.09
高中危组	32	10(31.2)	22(68.8)	4.04 ± 3.15 * **
高危组	21	3(14.3)	18(85.7)	4.78 ± 3.22 * **▲
F	—	27.08 [△]		6.90
P	—	<0.01		<0.01
MS _{组内}	—	—		5.567
NCCN-IPI 组				
低危组	13	12(92.3)	1(7.7)	2.01 ± 0.34
低中危组	27	20(74.1)	7(25.9)	2.26 ± 0.76
高中危组	44	15(34.1)	29(65.9)	3.63 ± 2.66 [#]
高危组	18	2(11.1)	16(88.9)	5.27 ± 3.55 * **▲
F	—	30.80 [△]		7.65
P	—	<0.01		<0.01
MS _{组内}	—	—		5.458

[△]示 χ^2 值; 与低危组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与低中危组比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与高中危组比较 ▲ $P < 0.05$

表 2 各预后分组的 logistic 回归分析

变量	分组	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
$\beta 2$ 微球蛋白	IPI 组	2.065	0.663	9.710	<0.01	7.886(2.151-28.903)
水平升高	NCCN-IPI 组	2.319	0.782	8.802	<0.01	10.162(2.197-47.015)

3 讨论

本研究以 IPI、NCCN-IPI 预后评分进行分组, 初步探讨了血清 $\beta 2$ 微球蛋白对于预后分组的影响, 结果表明 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高与预后分组之间存在关联性, 随着 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高, 各预后风险分组等级均上移。在 IPI 分组中, 其风险较 $\beta 2$ 微球蛋白未升高的病人高 8.662 倍。在 NCCN-IPI 分组中, 其风险较 $\beta 2$ 微球蛋白未升高的病人高 7.057 倍, 与 LDH 无相关性, 与是否结外受累无明显相关性, 与年龄、肿瘤分期、ECOG 评分存在相关性, $\beta 2$ 微球蛋白升高可能是 DLBCL 病人的危险因素之一。

$\beta 2$ 微球蛋白是由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽, 主要由淋巴细胞产生, 在所有有核细胞中合成, 并形成组织相容性复合 I 类抗原主要的轻链亚基^[5-6,8], 存在于几乎所有有核细胞的膜表面, 白细胞表面尤其丰富^[9]。 $\beta 2$ 微球蛋白经血液及淋巴循环到肾小管被自由滤过, 但几乎全部被近曲小管以胞饮形式摄取, 在局部被代谢降解为氨基酸供机体再利用, 健康人 $\beta 2$ 微球蛋白的合成速率较为恒定, 合成与降解平衡^[10-11], 但当人体存在肾脏疾病、恶性肿瘤、免疫调节功能紊乱性疾病时, 血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平可增高, 其水平可反映肿瘤负荷和免疫监视系统识别肿瘤的能力, 且与不良预后相关^[11]。相关文献对于 $\beta 2$ 微球蛋白水平如何影响预后有以下解释, 其一是认为血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平与肿瘤负荷直接相关, 因为游离可溶 $\beta 2$ 微球蛋白从细胞膜释放出来血浆, 与细胞更新率相关^[12]。白细胞细胞膜的表面更新转换是血清 $\beta 2$ 微球蛋白的主要来源, 白细胞表面可检测到高浓度的血清 $\beta 2$ 微球蛋白。由于肿瘤细胞生长速度快, 其白细胞更新速率较正常人明显变快, 因此, 血清 $\beta 2$ 微球蛋白来源增多, 其水平升高。其二是认为 $\beta 2$ 微球蛋白与其他相关特定的分子生物机制或肿瘤微环境相关, 从而调节淋巴瘤细胞生长、存活和细胞凋亡^[13]。肿瘤微环境已被证实可以促进肿瘤细胞增殖, 血管生成和相关免疫表型表达, 其可能是通过表达转化生长因子 β 和抑制这种细胞因子从而参与肿瘤发生^[14]。

本研究结果表明 $\beta 2$ 微球蛋白与 LDH 不存在相关性,说明其影响预后的机制可能不同于相关文献^[15-16]指出 LDH 是反映 DLBCL 预后的良好指标,在目前的研究中,血清 LDH 水平升高通常是导致不良后果,无论其 IPI 评分高低,若 LDH 升高则其治疗反应性不佳。LDH 被认为代表肿瘤生长和侵袭性肿瘤疾病的预后因子,因为其似乎反映肿瘤负荷,可间接反映肿瘤细胞数量多少,这被认为是淋巴瘤的重要预后因素。目前的研究^[5,9]表明 $\beta 2$ 微球蛋白的预后价值独立于 LDH 水平,说明血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平可能与其他特定的生物或肿瘤微环境特征相关,其可能存在其他相关的分子生物学机制从而影响淋巴瘤的生长,影响预后情况,但其具体机制尚未明确。

本研究结果表明 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高与年龄相关,因为 $\beta 2$ 微球蛋白本身由肾脏代谢,其升高水平一定程度上与肾功能指标相关,一方面可能是因为随着年龄的增大,其肾功能可能逐步减退,另一方面可能是随着年龄的增大,自身免疫系统功能下降,或对药物的反应性差,肿瘤侵袭力更强导致预后更差。与此同时, $\beta 2$ 微球蛋白还与肿瘤分期、体能评分相关,这说明其预后价值均与肿瘤负荷相关。与此同时, $\beta 2$ 微球蛋白还与肿瘤分期、体能评分相关,这说明其预后价值均与肿瘤负荷相关。

综上所述, $\beta 2$ 微球蛋白升高可能是影响 DLBCL 病人预后的危险因素之一。本研究存在一些局限性。首先,这是在单独一个医疗机构进行的回顾性研究,相关数据存在偏倚、缺失等,且数据来源较为单一,样本量较小。其次,由于本课题为回顾性分析,分组纳入标准时不能很好的控制无关因素变量,造成分组标准不够严谨,结果可能有所偏倚。因此,血清 $\beta 2$ 微球蛋白是否可以作为预后因子仍然需要进一步大样本量临床数据验证及进一步的分子机制探索研究。

[参 考 文 献]

[1] 林海燕,徐玉凤,陈飞,等. RDW 和 PLR 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床特征的关系以及对预后的影响[J]. 临床血液学杂志,2019,22(2):55.

[2] BICCLER J, ELORANTA S, DE NULLY BROWN P, *et al.* Simplicity at the cost of predictive accuracy in diffuse large B-cell lymphoma: a critical assessment of the R-IPI, IPI, and NCCN-IPI [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 114.

[3] SEHN LH, BERRY B, CHHANABHAI M, *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *Blood*, 2007, 109(5):

1857.

[4] ZHOU Z, SEHN LH, RADEMAKER AW, *et al.* An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837.

[5] SWAN F JR, VELASQUEZ WS, TUCKER S, *et al.* A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta-2-microglobulin and lactatedehydrogenase levels [J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(10): 1518.

[6] WANG Q, QIN Y, ZHOU S, *et al.* Prognostic value of pretreatment serum beta-2 microglobulin level in advanced classical Hodgkin lymphoma treated in the modern era [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 72219.

[7] CHEN Y, NEELAPU S, FENG L, *et al.* Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum $\beta 2$ -microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(2): 290.

[8] HONG J, KIM SJ, CHANG MH, *et al.* Improved prognostic stratification using NCCN- and GELTAMO-international prognostic index in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92171.

[9] KANEMASA Y, SHIMOYAMA T, SASAKI Y, *et al.* Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 440.

[10] TIBURCIO FR, RODRIGUES KES, BELISARIO AR, *et al.* Glomerular hyperfiltration and $\beta 2$ microglobulin as biomarkers of incipient renal dysfunction in cancer survivors [J]. *Future Sci OA*, 2018, 4(8): FSO333.

[11] PARDAL E, DIEZ BAEZA E, SALAS Q, *et al.* A new prognostic model identifies patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 867.

[12] MONTALBAN C, DIAZ-LOPEZ A, DLOUHY I, *et al.* Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(6): 918.

[13] BISHTON MJ, HUGHES S, RICHARDSON F, *et al.* Delineating outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma using the national comprehensive cancer network-international prognostic index and positron emission tomography-defined remission status [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 246.

[14] OCHI Y, KAZUMA Y, HIRAMOTO N, *et al.* Utility of a simple prognostic stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(1): 1.

[15] PARK JH, YOON DH, KIM DY, *et al.* The highest prognostic impact of LDH among International Prognostic Indices (IPIs) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(10): 1755.

[16] BARI A, MARCHESELLI L, SACCHI S, *et al.* Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 1486.