

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05.013

含铂类联合方案治疗复发或难治性 NHL 的临床分析*

王洪学¹,陈梅林²,覃芳卉¹,周文献¹,贾昱炯¹,陈军³,岑洪⁴,谢裕安⁵,陆永奎¹,谢伟敏^{1△}

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院化疗五科, 南宁 530021; 2. 钦州市第一人民医院肿瘤内科, 广西钦州 535000;

3. 广西医科大学附属肿瘤医院病理科, 南宁 530021; 4. 广西医科大学附属肿瘤医院化疗三科, 南宁 530021;

5. 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 探讨含铂类联合方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2014 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受含有铂类联合方案治疗的 68 例复发或难治性 NHL 患者的临床资料,分析相关方案的疗效和不良反应及其相关影响因素。**结果** 68 例患者共计接受 283 个周期化疗。全组患者获得 CR 11 例(16.18%),PR 31 例(45.59%),有效率(ORR)为 61.76%;中位无进展生存期(PFS)为 6.51 个月(95%CI:4.97~8.04)。Ⅱ~Ⅲ期、国际预后评分标准(IPI)评分 0~2 分、既往只接受过 1 个方案化疗的患者的 ORR 和 PFS 均优于对应亚组患者($P<0.05$);B 细胞和 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 和 PFS 比较,均差异无统计学意义($P>0.05$);联合 R 组的中位 PFS 为 11.16 个月,长于不联合 R 组的 5.84 个月($P=0.004$)。Ⅲ~Ⅳ度不良反应包括白细胞减少(41.18%)、血小板减少(27.94%)、血红蛋白减少(11.76%)、呕吐(8.82%)和腹泻(1.47%)。**结论** 含铂类联合方案是治疗复发或难治性 NHL 的有效方案,安全性良好。

[关键词] 淋巴瘤;非霍奇金;复发;难治性;铂类;药物治疗;联合**[中图分类号]** R8733**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)05-0618-04

Clinical analysis on platinum-based combined chemotherapeutical regimens for treating relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma*

WANG Hongxue¹, CHEN Meilin², QIN Fanghui¹, ZHOU Wenxian¹, JIA Yuxian¹, CHEN Jun³,
CEN Hong⁴, XIE Yu'an⁵, LU Yongkui¹, XIE Weimin^{1△}

(1. Fifth Department of Chemotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Oncology, Qinzhou Municipal First People's Hospital, Qinzhou, Guangxi 535000, China; 3. Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 4. Third Department of Chemotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 5. Department of Experimental Research, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and adverse reactions of platinum-based combined chemotherapeutical regimens in treating relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma(NHL). **Methods** The clinical data of 68 patients with relapsed or refractory NHL treated with platinum-based combined chemotherapeutical regimens in the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University from January 2008 to December 2014 were retrospectively analyzed. The curative effect of related regimens, adverse reactions and related influence factors were analyzed. **Results** Sixty-eight cases received 283 cycles of chemotherapy. In all cases, 11 cases(16.18%) achieved the complete response(CR), 31 cases(45.59%) achieved the partial response(PR), the overall response rate(ORR) was 61.76%; the median progression-free survival(PFS) was 6.51 months(95%CI:4.97—8.04 months). ORR and PFS in the cases of stage Ⅱ—Ⅲ, IPI score 0—2 and receiving only one chemotherapeutical regimen were superior to those in the cases of corresponding subgroup($P<0.05$); ORR and PFS had no statistical difference between the B cells lymphoma and T cells lymphoma($P>0.05$). The median PFS in the combined R group was 11.16 months, which was longer than 5.84 months in the non-combined R group($P=0.004$). The major adverse events(stage Ⅱ—Ⅲ) included leukopenia(41.18%), thrombocytopenia(27.94%), hemoglobin decrease(11.76%), vomiting(8.82%) and diarrhea(1.47%). **Conclusion** The platinum-based combined chemotherapeutical regimens are effective with good safety in the treatment of relapsed or refractory NHL.

[Key words] lymphoma, non-Hodgkin; relapse; refractory; platinum; drug therapy, combination

CHOP 方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)或 CHOP 样方案如 EPOCH 方案(多柔比星、长春新碱、依托泊苷和泼尼松)是治疗多种类型非霍奇金淋巴瘤(NHL)的标准方案,但 CHOP 方案或 CHOP 样方案治疗失败后的复发或难治性 NHL 患者预后较差。对此类患者,通过解救治疗获得完全

缓解(CR)或部分缓解(PR)后实施自体干细胞移植(ASCT)是提高患者预后的有效方法^[1-2]。但在目前国内外相关淋巴瘤实践指南中,在复发或难治性 NHL 的解救治疗方面,推荐意见并不一致^[3]。欧洲肿瘤内科学会(ESMO)的相应指南中并无明确的推荐方案^[4-6],而在美国国立综合癌症网络(NCCN)的

指南中^[1],则明确推荐了多种含铂类的联合方案如 GDP 方案、GemOx 方案等。本研究中,作者回顾性分析接受含铂类方案化疗的复发或难治性 NHL 患者的临床资料,分析相关方案的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2014 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科就治的 NHL 患者。入组标准:(1)接受 CHOP 方案或 CHOP 样(EPOCH、COP 等)加减利妥昔单抗(R)方案化疗失败,符合复发或难治性 NHL 诊断标准^[7],且未使用过含铂类药物解救治疗;(2)入组后使用含有铂类药物(顺铂或奥沙利铂)的方案进行治疗;(3)年龄 18~75 岁,美国东部癌症临床试验工作组(ECOG)评分 0~2 分,预计生存期大于或等于 3 个月;(4)有可测量病灶;(5)化疗前的血常规及肝、肾功能和心电图检查等指标均基本正常,无化疗禁忌证;(6)自愿接受治疗并签署知情同意书。结果有 68 例符合入组标准,男 46 例,女 22 例;年龄 18~73 岁,中位年龄 51 岁,≤60 岁 55 例,>60 岁 13 例。有 B 症状患者 25 例,14 例患者在使用铂类方案前接受过局部放疗。B 细胞性 47 例(弥漫大 B 细胞 39 例、富 T 细胞的弥漫大 B 细胞 6 例、滤泡型 2 例),T 细胞性 21 例(外周 T 细胞 12 例、NK/T 细胞 8 例、间变大细胞 1 例)。Ann Arbor 分期:Ⅱ期 5 例,Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 32 例。有节外侵犯(含骨髓侵犯 12 例)39 例;血浆乳酸脱氢酶(LDH)水平升高 36 例。国际预后评分标准(IPI)评分 0~1 分(低危)14 例,>1~2 分(中低危)23 例,>2~3 分(中高危)21 例,>3~5 分(高危)10 例。既往使用 CHOP 方案一线治疗的患者有 60 例,CHOP 样方案 8 例。既往化疗方案数平均为 2.6 个/例(范围 1~5 个),其中接受过 1 个方案治疗的有 23 例,2 个 13 例,3 个 26 例,≥4 个 6 例;既往化疗周期数平均为 4.8 个/例(范围 1~8 个)。B 细胞淋巴瘤患者中既往使用(R)有 18 例。所有入组病例的病理组织学切片均经过病理科专家复核确诊,组织学分类、Ann Arbor 分期及 IPI 均参照文献[1-2]标准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据患者既往化疗方案的疗效和不良反应等情况选择以下相应含铂类方案:GDP、GemOx、DICE、DHAP 和 EP 方案,其中有 16 例 B 细胞性 NHL 还联合利妥昔单抗。各方案的用法如下,(1)GDP 方案:顺铂(DDP)25 mg/m²,避光静脉滴注,第 1~3 天;吉西他滨(GEM)1 000 mg/m²,静脉滴注(≥30 min),第 1、8 天;地塞米松(DXM)40 mg/d,静脉滴注,第 1~4 天。(2)GemOx 方案:GEM 1 000 mg/m²,静脉滴注,第 1 天;奥沙利铂(L-OHP)100 mg/m²,静脉滴注,第 1 天;DXM 用法同 GDP 方案。(3)DICE 方案:异环磷酰胺(IFO)1 000 mg/m²,静脉滴注,第 1~4 天;DDP 和 DXM 用法同 GDP 方案;VP-16 60 mg/m²,静脉滴注,第 1~4 天。(4)DHAP 方案:DDP 和 DXM 用法同 GDP 方案;阿糖胞苷(Ara-C)2 g/m²,每天 2 次,静脉滴注,第 2 天。(5)EP 方案:DDP 用

法同 GDP 方案;依托泊苷(VP-16)100 mg/m²,静脉滴注,第 1~3 天。(6)利妥昔单抗(R):375 mg/m²,化疗前 1 d 静脉注射。以上方案均以 21 d 为 1 个周期,每个周期评估不良反应;每 2 个周期进行临床体检并采用相同的影像学方法(CT、MRI 或 B 超)检查以评价疗效。除非疾病进展或患者出现不可耐受的不良反应,否则化疗 4~6 个周期。化疗前后按常规方法防治相关不良反应,如使用 5-羟色胺 3 受体(5-HT₃R)拮抗剂(托烷司琼或帕洛诺司琼等)预防恶心呕吐;护肝治疗,适当水化保护肾功能,肿瘤负荷较大者给予碱化尿液;使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)防治中性粒细胞减少症等。化疗过程中根据患者的不良反应程度及恢复情况可适当下调下个周期化疗的剂量,但如果调整后的剂量低于标准剂量的 50%则停止化疗。

1.2.2 疗效和不良反应评价标准 疗效评价标准参照淋巴瘤专用 Cheson 评价标准(Lugano 2014)进行^[8],分为 CR、PR、稳定(SD)和进展(PD),有效率(ORR)=CR+PR/总例数×100%。首要评价指标为 ORR,次要指标是无进展生存期(progress free survival,PFS)和不良反应。其中 PFS 是从开始含铂类方案化疗到肿瘤出现进展的时间。不良反应评价使用 NCI-CTCAE 3.0 标准^[9],分为 0~Ⅳ度。

1.2.3 随访 在治疗结束后,根据患者定期复查的资料或电话随访,截止至 2015 年 12 月 31 日。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,使用 Kaplan Meier 法计算中位 PFS 及其 95%CI。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 全组患者共计化疗 283 个周期,中位化疗周期为 4 个周期/例(2~6 个周期)。获得 CR 11 例(16.18%),PR 31 例(45.59%),SD 16 例(23.53%),PD 10 例(14.70%),ORR 为 61.76%(42/68)。

2.2 不同临床病理特征与含铂类联合方案疗效的关系 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 相近($P=0.600$);在 B 细胞淋巴瘤中,化疗联合 R 的 ORR 高于单用化疗,但差异无统计学意义($P=0.074$)。随着 IPI 评分升高,或既往化疗方案数量增多,ORR 则不断降低,但组间比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。Ⅱ/Ⅲ期患者的 ORR 明显高于Ⅳ期患者($P=0.017$);IPI≤2 分患者的 ORR 为 72.97%(27/37),>2 分患者的 ORR 为 48.39%(15/31),二者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.317$, $P=0.038$);既往只接受过 1 个方案化疗的患者组 ORR 高于既往化疗大于或等于 2 个方案的患者组(78.26% vs. 53.33%, $\chi^2=4.005$, $P=0.045$)。有无节外侵犯、不同血浆 LDH 水平亚组间的 ORR 比较,均差异无统计学意义($P>0.05$)。25 例有 B 症状的患者中,18 例(72.00%)患者的症状明显缓解或消失。复发或难治性 NHL 不同临床特征与含铂类联合方案治疗疗效的关系,见表 1。

表 1 复发或难治性 NHL 不同临床特征与含铂类联合方案治疗疗效的关系[n(%)]

临床特征	n	CR	PR	SD	PD	ORR	χ^2	P
病理类型							0.274 8	0.600
B 细胞性	47	7(14.89)	23(48.94)	13(27.66)	4(8.51)	30(63.83)		
T 细胞性	21	4(19.05)	8(38.10)	3(14.29)	6(28.57)	12(57.15)		
B 细胞淋巴瘤							3.188 5	0.074
化疗联合 R	16	4(25.00)	9(56.25)	2(12.50)	1(6.25)	13(81.25)		

续表 1 复发或难治性 NHL 不同临床特征与含铂类联合方案治疗疗效的关系[n(%)]							
临床特征	n	CR	PR	SD	PD	ORR	χ^2 P
化疗	31	3(9.68)	14(45.16)	11(35.48)	3(9.68)	17(54.84)	5.675 0.017
分期							
Ⅱ/Ⅲ	36	7(19.44)	20(55.56)	6(16.67)	3(8.33)	27(75.00)	
Ⅳ	32	4(12.50)	11(34.38)	10(31.25)	7(21.88)	15(46.88)	4.356 0.225
IPI 评分(分)							
0~1	14	4(28.57)	6(42.86)	3(21.43)	1(7.14)	10(71.43)	
>1~2	23	4(17.39)	13(56.52)	4(17.39)	2(8.70)	17(73.91)	
>2~3	21	2(9.52)	8(38.10)	8(38.10)	3(14.29)	10(47.62)	
>3~5	10	1(10.00)	4(40.00)	4(40.00)	4(40.00)	5(50.00)	
既往方案数(个)							5.395 0.145
1	23	5(21.74)	13(56.52)	3(13.04)	2(8.70)	18(78.26)	
2	13	2(15.38)	6(46.15)	3(23.08)	2(15.38)	8(61.54)	
3	26	4(15.38)	10(38.46)	2(7.69)	4(15.38)	14(53.85)	
≥4	6	0	2(33.33)	2(33.33)	2(33.33)	2(33.33)	

表 2 不同含铂类联合方案的疗效比较[n(%),n=68]						
方案	百分比	CR	PR	SD	PD	ORR
GDP	33(48.53)	7(21.21)	17(51.52)	5(15.15)	4(12.12)	24(72.73)
GemOx	19(27.94)	3(15.79)	9(47.37)	4(21.05)	3(15.79)	12(63.16)
DICE	5(7.35)	1(20.00)	2(40.00)	2(40.00)	0	3(60.00)
DHAP	8(11.76)	0	2(25.00)	4(50.00)	2(25.00)	4(50.00)
EP	3(4.41)	0	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)

2.3 不同含铂类联合方案的疗效比较 本组中使用最多的方案是 GDP,其次是 GemOx 方案,GDP 方案与 GemOx 方案的 ORR 比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.518,P=0.472$),见表 2。

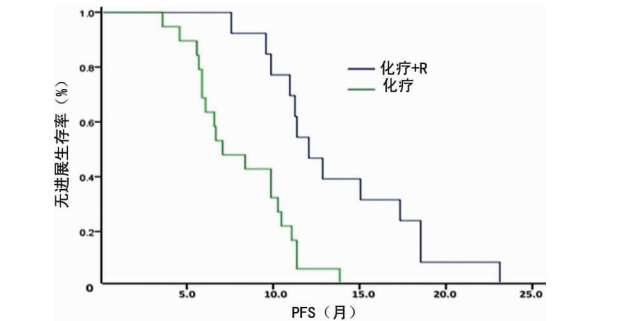


图 1 化疗联合 R 与不联合 R 患者的 PFS 比较

2.4 生存情况评价 68 例患者均获得随访,中位 PFS 为 6.51 个月(95%CI:4.97~8.04)。CR、PR、SD、PD 患者的中位 PFS 分别为 10.91、7.48、4.56、2.02 个月,差异有统计学意义($P=0.000$)。在获得 CR 患者中,有 2 例序贯接受了 ASCT,另有 4 例 CR 和 12 例 PR 患者接受了受累部位放疗(ISRT),这 18 例患者的中位 PFS 为 9.72 个月,而治疗有效(获得 CR 或 PR)未序贯接受 ASCT 和(或)ISRT 的患者的中位 PFS 为 8.11 个月,但二者比较差异无统计学意义($P=0.457$)。B 细胞和 T 细胞淋巴瘤患者的中位 PFS 分别为 7.48 和 4.96 个月,二者比较差异无统计学意义($P=0.441$)。在 B 细胞淋巴瘤患者中,化疗联合 R 组的中位 PFS 为 11.16 个月,长于单用化疗组的 5.84 个月,差异有统计学意义($P=0.004$),见图 1。Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者的中位 PFS 分别为 14.50、9.50、5.00 个月,组间比

较差异有统计学意义($P=0.000$),见图 2。IPI 评分为 0~1 分、>1~2 分、>2~3 分、>3~5 分的患者的中位 PFS 分别为 10.18、9.15、4.63、3.52 个月,组间比较差异有统计学意义($P=0.000$),见图 3。既往只接受过 1 个化疗方案的患者的中位 PFS 为 10.88 个月,2 个方案的为 6.46 个月,≥3 个方案的为 5.04 个月,组间差异有统计学意义($P=0.000$),见图 4。

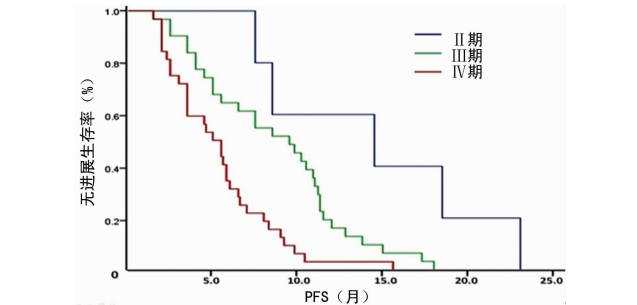


图 2 不同 Ann Arbor 分期患者的 PFS 比较

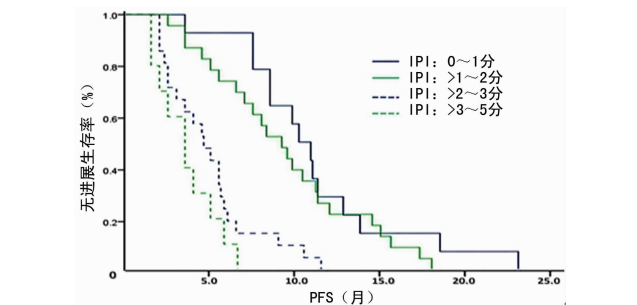


图 3 不同 IPI 评分患者的 PFS 比较

2.5 不良反应评价 以骨髓抑制最常见,其次为消化道反应,

其他不良反应轻微(表3)。所有患者的不良反应经对症支持治疗后均恢复正常,全组无化疗相关性死亡。与GemOx方案比较,GDP方案的Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少和血小板减少及大于或等于Ⅱ度恶心、呕吐发生率更高,但均差异无统计学意义($P>0.05$);而周围神经毒性仅见于GemOx方案,见表4。

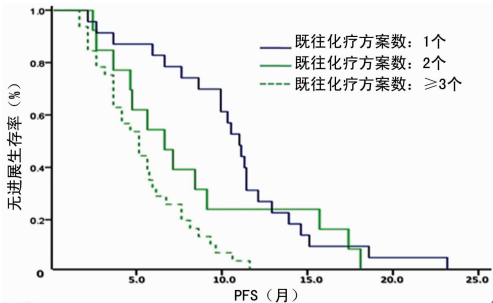


图4 既往不同化疗方案数量患者的PFS比较

表3 含铂类联合方案治疗68例复发或难治性NHL的不良反应

不良反应	程度分级(n)					Ⅲ、Ⅳ度反应发生率(%)
	0	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
白细胞减少	9	12	19	20	8	41.18
血小板减少	13	19	17	17	2	27.94
血红蛋白减少	20	24	16	8	0	11.76
恶心、呕吐	27	20	15	6	0	8.82
腹泻	64	2	1	1	0	1.47
周围神经毒性	64	4	0	0	0	0
转氨酶升高	60	6	2	0	0	0
尿素氮/肌酐升高	63	4	1	0	0	0
心电图异常	66	2	0	0	0	0

表4 GDP方案与GemOx方案的主要不良反应比较[n(%)]

不良反应	GDP方案(n=33)	GemOx方案(n=19)
Ⅲ、Ⅳ度白细胞减少	16(48.48)	6(31.58)
Ⅲ、Ⅳ度血小板减少	11(33.33)	4(21.05)
Ⅲ、Ⅳ度血红蛋白减少	5(15.15)	2(10.53)
≥Ⅱ度恶心、呕吐	12(36.36)	4(21.05)
腹泻	1(3.03)	2(10.53)
周围神经毒性	0(0.00)	4(21.05) ^a
尿素氮/肌酐升高	3(9.09)	1(5.26)

^a:校正 $\chi^2=4.8534$, $P=0.0276$

3 讨 论

在复发或难治性NHL解救治疗中是否使用含铂类联合方案,相关临床指南的推荐意见并不一致。如在ESMO新近发布的指南中均无明确推荐方案^[4-6],而在NCCN临床指南^[1]和我国的《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)》^[2]中,都推荐把GDP和GemOx等含铂类方案用于解救治疗。

NCIC-CTG LY.12研究比较了GDP方案与非含铂方案DHAP方案解救治疗619例NHL的疗效和安全性^[10]。结果显示,两个方案的ORR、4年无事件生存期(EFS)和中位总生

存期(OS)均无明显性差异,但DHAP方案总的Ⅲ~Ⅳ度毒性反应发生率高于GDP方案($P<0.01$),患者生活质量评分也低于GDP方案组($P<0.01$)。认为GDP方案与DHAP方案的疗效相当,但前者的毒性反应更轻。QI等^[11]使用GDP方案治疗25例复发或难治性外周T细胞淋巴瘤,ORR为64.0%,中位PFS和OS分别为5.4、9.3个月;低IPI评分者预后更好。≥Ⅲ度不良反应包括中性粒细胞减少、血小板减少和贫血等。El GNAOUI等^[12]采用GemOx联合R进行解救治疗46例B细胞淋巴瘤患者,ORR为83%,2年EFS和2年总生存率分别为43%和66%。有研究使用GemOx方案解救治疗经多种化疗方案治疗失败的27例患者,ORR为45.8%,中位PFS为8个月^[13]。主要不良反应包括中性粒细胞减少率和血小板减少等。平凌燕等^[14]使用DICE方案治疗97例复发或难治性NHL患者,ORR为47.42%;复发组的ORR高于难治组(67.6% vs. 35.0%, $P=0.002$);联合R组的中位OS长于不联合R组($P=0.041$)。主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应。

本研究使用GDP、GemOx等方案进行解救治疗,ORR为61.76%,中位PFS为6.51个月,说明含铂类方案治疗复发/难治性NHL有较好的疗效。其中,低分期(Ⅱ/Ⅲ期)、低IPI评分(≤ 2)患者的疗效更好,此与文献报道类似^[11];而既往只接受过1个方案化疗患者的ORR和PFS均明显优于接受过多个方案化疗的患者,提示在CHOP或CHOP样方案失败后,应尽早使用含铂类方案进行解救治疗。本研究和文献^[14]均表明,在B细胞性NHL的解救治疗中,使用含铂类方案联合利妥昔单抗能够明显延长患者的PFS。含铂类方案的主要不良反应为骨髓抑制和恶心呕吐,其他不良反应轻微。有研究显示,GDP方案和GemOx方案的疗效相当,而后的胃肠道反应更轻^[15];但在本研究中GDP方案和GemOx方案的疗效和不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。有研究证实,在解救治疗有效后序贯ASCT和(或)ISRT对提高患者预后积极作用^[1,2,16];本研究中接受了序贯治疗的患者其中位PFS较无序贯治疗患者延长,但差异无统计学意义($P>0.05$),估计与相应病例数偏少有关。

综上所述,含铂类方案对复发或难治性NHL具有良好的疗效和安全性,是此类患者解救治疗的可选方案。

参考文献

[1] HORWITZ S M,ZELENETZ A D,GORDON L I,et al. NCCN guidelines insights: Non-Hodgkin's lymphomas, version 3, 2016[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14 (9):1067-1079.

[2] 石远凯,孙燕,刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(2):148-158.

[3] 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.

[4] D'AMORE F,GAULARD P,TRÜMPER L,et al. Peripheral T-cell lymphomas; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2015, 26 Suppl 5:108-115.

[5] VITOLO U,SEYMOUR J F,MARTELLI M,et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(5):91-102. (下转第625页)

- 2605.
- [8] VON BOEHMER H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells[J]. Nat Immunol, 2005, 6(4): 338-344.
- [9] ROTHSTEIN D M, CAMIRAND G. New insights into the mechanisms of Treg function[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(4): 376-384.
- [10] NIEDEBALA W, WEI X Q, CAI B E, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(11): 3021-3029.
- [11] KOCHETKOVA I, GOLDEN S, HOLDERNESS K, et al. IL-35 stimulation of CD39⁺ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10[J]. J Immunol, 2010, 184(12): 7144-7153.
- [12] MCINNES I B, LIEW F Y. Cytokine networks--towards new therapies for rheumatoid arthritis[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2005, 1(1): 31-39.
- [13] 姚寿林, 徐建连, 连莉, 等. 类风湿关节炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞变化及其临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 309-313.
- [14] 王伟, 杨肃文, 张宏娟 等. 类风湿关节炎患者 Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的流式细胞术检测及意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2008, 28(6): 564-564.
- [15] SHALINI U P, DEBNATH T, VIDYASAGAR J, et al. A study on FoxP3 and Tregs in paired samples of peripheral blood and synovium in rheumatoid arthritis[J]. Central Eur J Immunol, 2015, 40(4): 431-436.
- [16] NAKANO S, MORIMOTO S, SUZUKI S, et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2015, 54(8): 1498-1506.
- [17] 杨茵, 叶勤, 袁向亮, 等. 流式细胞术检测 RA 患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg 细胞及其 GITR 表达[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(4): 291-293.
- [18] NAKAMURA T, KUMON Y, HIRATA S, et al. Abatacept May be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32(4): 501-508.
- [19] KIKUCHI J, HASHIZUME M, KANEKO Y, et al. Peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis; increase in regulatory T cells correlates with clinical response[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 1-10.

(收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-08-31)

(上接第 621 页)

- [6] TILLY H, VITOLO U, WALEWSKI J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2012, 23(7): 78-82.
- [7] 陈碧玲, 赵哲, 覃仕海, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗淋巴瘤患者的疗效及安全性评价[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 445-449.
- [8] BARRINGTON S F, MIKHAEEL N G, KOSTAKOGLU L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3048-3058.
- [9] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US National cancer institute's Patient-Reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [10] CRUMP M, KURUVILLA J, COUBAN S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous Stem-Cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(31): 3490-3496.
- [11] QI F, DONG M, HE X H, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as salvage chemotherapy for patients with relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma-not otherwise specified[J]. Ann Hematol, 2017, 96(2): 245-251.
- [12] EI GNAOUI T, DUPUIS J, BELHADJ K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy[J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1363-1368.
- [13] 杨建良, 石远凯, 何小慧, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂对多种化疗方案治疗失败后淋巴瘤患者的疗效及安全性评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(2): 137-140.
- [14] 平凌燕, 宋玉琴, 郑文, 等. DICE 方案治疗 97 例复发/难治非霍奇金淋巴瘤患者的疗效及生存分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 790-794.
- [15] 陆颖, 黄海欣, 李桂生. GEMOX 方案与 GDP 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床对比研究[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(8): 621-625.
- [16] 彭翠翠, 刘林, 文静. 利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(28): 3718-3721.

(收稿日期: 2017-07-11 修回日期: 2017-09-26)