

# 血管内皮生长因子和临床特征对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的预后影响

沈子园<sup>1</sup>, 贺晨露<sup>1</sup>, 闫冬梅<sup>2</sup>, 王祥民<sup>2</sup>, 孙 财<sup>1</sup>, 桑 威<sup>2</sup>, 黄水平<sup>1</sup>, 孙 晗<sup>2</sup>

**摘要** 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)及临床特征对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的(DLBCL)预后影响。方法 收集 203 例经病理诊断为 DLBCL 初诊患者的一般资料、实验室及影像学检查、免疫组化染色结果;通过 MaxStat 统计量计算 VEGF、白蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白、红细胞计数、血红蛋白、乳酸脱氢酶和年龄的最佳截断值;采用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析确定影响 DLBCL 患者生存结局的变量。结果 203 例患者中男性 104 例(51.2%),女性 99 例(48.8%),中位年龄 59 岁,Ann Arbor 分期 III/IV 期 97 例(47.8%),中位随访时间为 37.6 个月,5 年总生存(OS)为 62%;VEGF、年龄、红细胞计数、血红蛋白、血小板、白蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白、乳酸脱氢酶和纤维蛋白原在存活组与死亡组之间的数值差异有统计学意义( $P < 0.05$ );VEGF 的最佳截断值为 266.8 pg/ml,单因素、多因素分析表明 VEGF、红细胞计数、血红蛋白和白蛋白对 DLBCL 预后有影响。VEGF 增高的患者伴有更高的 Ann Arbor 分期,ECOG 评分, IPI 积分, MYC 阳性和 BCL-2 阳性表达。此外, IPI 低危组中高水平的 VEGF 患者生存情况较差。结论 高水平的 VEGF 与 DLBCL 患者的不良预后有关,且 VEGF 可以对 Ann Arbor 分期中 III/VI 期, ECOG  $< 2$  分, IPI 低危组, BCL-2 阴性表达和 MYC 阳性表达组的患者进行更精准的分层。

**关键词** 血管内皮生长因子;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;预后分析

**中图分类号** R 559

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1333-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.030

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,通过自分泌/旁分泌方式特异地作用于血

管内皮细胞上的受体,由肿瘤细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞所合成。其可诱导血管生成,以维持或恢复细胞局部氧和营养供应所需的毛细血管网的增殖和扩张,减少局部组织缺血<sup>[1-2]</sup>,在多种癌症血管生成和进展中起着重要作用<sup>[3]</sup>。弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型。由于 DLBCL 的高度异质性,其预后因患者年龄,临床病理特征和遗传因素而异。基于临床变量的国际预后指数(international prognostic index, IPI)是预测 DLBCL 患者预后的常用模型<sup>[4]</sup>。目前,探讨 VEGF 水平对 DLBCL 预后影响的相关报道较少,因此该研究回顾性收集了 203 例初诊为 DLBCL 且具有 VEGF 确切数值的患者数据,以探讨 VEGF 对预后的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 回顾性收集 2012 年 11 月—2021 年 1 月徐州医科大学附属医院收治的经病理诊断确诊为 DLBCL 的患者共 203 例。患者均为初诊,具有明确病理诊断,且通过查体、手术或影像学检查确定肿瘤侵犯部位,采用 Ann Arbor 分期系统,每例均登记临床资料,包括性别、年龄、临床分期、IPI,乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)和白蛋白(albumin, Alb)等指标。并通过胸腹部 CT 平扫、B 超定位明确患者有无肝、脾、浅表淋巴结肿大,同时收集患者免疫组织化学分析的结果,如 MYC、BCL-2、BCL-6、细胞起源(GCB/Non-GCB)和 Ki-67 等。

**1.2 实验方法** 收集患者外周血样 3 ml 于 EDTA 抗凝管中,所有样品在 3 500 r/min 离心 10 min,取出分离血清采用酶联吸附法进行 VEGF 水平测定,根据制造商使用说明,使用 VEGF ELISA 试剂盒(北京健平金星生物科技有限公司)测定血清 VEGF 水平。用 BIOBASE 全自动酶免工作站(山东博科生物产业有限公司)进行双波长进行测定,依据校准品测量值与浓度绘制出标准曲线,然后根据样品的吸光值在坐标上找出对应的浓度,参考值范围为 0.00 ~ 142.2 pg/ml。

2022-05-28 接收

基金项目:江苏省青年医学重点人才(编号:QNRC2016791);江苏省自然科学基金(编号:BK20171181);江苏省科技厅社会发展重点项目(编号:BE2019638)

作者单位:<sup>1</sup> 徐州医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,徐州 221004

<sup>2</sup> 徐州医科大学附属医院血液科,徐州 221006

作者简介:沈子园,女,硕士研究生;

孙 晗,女,主管护师,责任作者, E-mail:1141805255@qq.com

**1.3 随访** 通过查阅患者电子病历及纸质病史记录,确认患者住院治疗情况,对患者进行电话随访,随访时间截至2021年7月15日。总生存期(overall survival, OS)定义为患者确诊DLBCL到任何原因死亡或随访结束之间的时间间隔。

**1.4 统计学处理** 计量资料采用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料采用n(%)表示,组间比较采用Pearson  $\chi^2$  检验。对连续变量采用基于MaxStat统计量的方法,以确定其最佳截断值(cut-off)。预后分析采用Kaplan-Meier曲线,组间比较使用Log-rank检验,采用Cox比例风险模型进行单因素、多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析采用SPSS和R软件。

**2 结果**

**2.1 一般资料** 203例患者中男性104例(51.2%),女性99例(48.8%),年龄14~87(58.25 ± 13.42)岁,98例患者超过60岁,LDH升高90例(44.3%),Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期97例(47.8%),38例患者的Ki-67 ≥ 90%,27例(13.3%)患者中枢受累,CD5阳性患者43例,患者的基线特征如表1所示。

表1 203例DLBCL患者一般资料

变量	n(%)
性别	
男	104(51.2)
女	99(48.8)
年龄(岁)	59(50~67)
VEGF(pg/ml)	156.5(93.7~261.8)
ECOG score	
0-1	133(65.5)
≥2	70(34.5)
Ann Arbor stage	
I-Ⅱ	106(52.2)
Ⅲ-Ⅳ	97(47.8)
大包块	
有	65(32.1)
无	138(67.9)
B症状	
有	59(29.1)
无	144(70.9)
LDH(U/L)	
正常	157(77.3)
升高	46(22.7)
Ki-67	
<90%	165(81.3)
≥90%	38(18.7)

**2.2 生存分析** 截止至随访结束时,死亡67例(33.0%),病人的中位随访时间为37.6个月(95% CI:35.712~39.555),5年OS为62%,患者的生存概率曲线如图1所示。

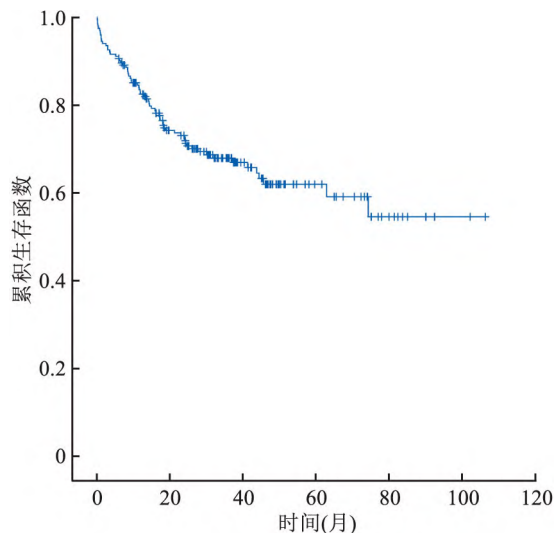


图1 203例DLBCL患者的生存曲线图

对两组患者临床表现及实验室检查数据进行统计学分析,Mann-Whitney U检验结果表明VEGF、年龄、红细胞计数、血红蛋白、血小板、白蛋白、β2-MG、LDH和纤维蛋白原在存活组与死亡组之间的数值差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。Pearson 2结果表明BCL-2、中枢受累、肝脾肿大、Ann Arbor分期、ECOG评分和IPI评分组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),大包块、CD5、BCL-6和骨髓受累组间差异无统计学意义。

**2.3 VEGF及其它连续变量的最佳截断值的确定**

基于MaxStat统计量(图2)计算出VEGF、白蛋白、β2-MG、红细胞计数、血红蛋白、乳酸脱氢酶和年龄的最佳截断值分别为266.8 pg/ml、40.6 g/L、1708 μg/L、 $3.82 \times 10^{12}$ /L、103 g/L、668 U/L和57岁。

**2.4 生存分析**

**2.4.1 单因素、多因素分析** 单因素分析表明DLBCL的预后受多种因素的影响:VEGF、红细胞计数、Alb、ECOG评分、血红蛋白、Ann Arbor分期、LDH、β2-MG、B症状、中枢受累、年龄、大包块和BCL-2( $P < 0.05$ )。将上述变量引入Cox模型采用向前逐步法进行多因素分析,结果表明VEGF、红细胞计数、血红蛋白和白蛋白是预后的独立影响因素(表3)。

表2 计量资料组间差异 Mann-Whitney U 检验

变量	存活组 (n = 136)	死亡组 (n = 67)	Z 值	P 值
VEGF (pg/ml)	85.9 (149.9 ~ 205.6)	118.4 (203.4 ~ 375.1)	-3.285	0.001
年龄 (岁)	56 (48 ~ 66)	64.5 (56.0 ~ 71.0)	-3.119	0.002
白细胞计数 (10 <sup>9</sup> /L)	5.9 (4.9 ~ 8.0)	6.5 (4.3 ~ 7.6)	-0.197	0.844
中性粒细胞计数 (10 <sup>9</sup> /L)	3.845 (2.820 ~ 5.090)	4.33 (2.60 ~ 5.26)	-0.127	0.899
淋巴细胞计数 (10 <sup>9</sup> /L)	1.5 (1.0 ~ 1.9)	1.3 (0.9 ~ 1.6)	-1.555	0.120
单核细胞计数 (10 <sup>9</sup> /L)	0.42 (0.28 ~ 0.54)	0.43 (0.33 ~ 0.63)	-1.244	0.213
红细胞计数 (10 <sup>12</sup> /L)	4.315 (3.885 ~ 4.670)	3.815 (3.360 ~ 4.370)	-4.062	<0.001
血红蛋白 (g/L)	129 (114 ~ 143)	116 (95 ~ 132)	-3.500	<0.001
血小板 (10 <sup>9</sup> /L)	235.5 (187.5 ~ 289.5)	200 (146 ~ 264)	-2.228	0.026
白蛋白 (g/L)	43.15 (38.95 ~ 46.30)	38.4 (34.3 ~ 40.6)	-5.180	<0.001
β2-MG (mg/L)	1 907 (1 642 ~ 2 232)	2 626.5 (2 010.0 ~ 3 115.0)	-4.219	<0.001
纤维蛋白原 (g/L)	2.68 (2.24 ~ 3.77)	3.725 (2.600 ~ 4.210)	-2.128	0.033
乳酸脱氢酶 (U/L)	203 (189 ~ 329)	483.5 (294.0 ~ 685.0)	-3.579	<0.001

注:连续变量用中位数和四分位数间距表示

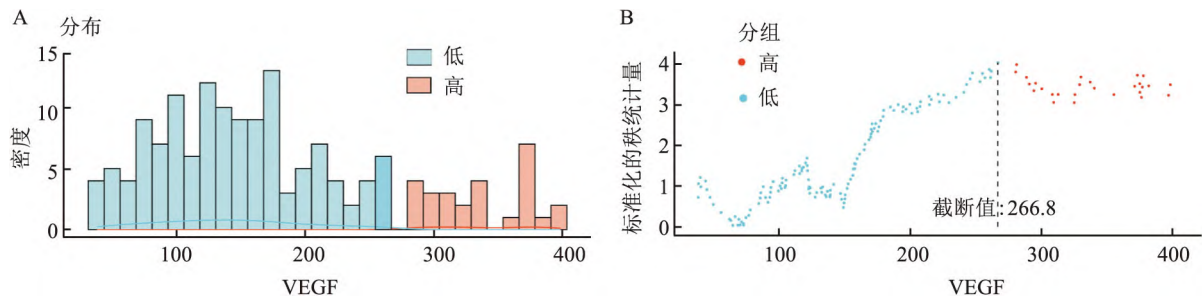


图2 基于 MaxStat 统计量获得患者 VEGF 的最佳截断值

A: VEGF 分布情况; B: 基于最大选择秩统计量计算的最佳截断值

表3 DLBCL 患者预后影响因素分析

变量	单因素分析			变量	多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值		HR 值	95% CI	P 值
VEGF (pg/ml)	2.185	1.408 ~ 3.391	<0.001	VEGF (pg/ml)			
红细胞计数 (×10 <sup>12</sup> /L)	0.207	0.132 ~ 0.326	<0.001	< 266.8			
白蛋白 (g/L)	0.263	0.164 ~ 0.422	<0.001	≥ 266.8	2.193	1.300 ~ 3.699	0.003
ECOG (分)	2.536	1.598 ~ 4.026	<0.001	红细胞计数 (×10 <sup>12</sup> /L)			
血红蛋白 (g/L)	0.424	0.262 ~ 0.686	<0.001	< 3.82			
Ann Arbor 分期	2.331	1.447 ~ 3.756	0.001	≥ 3.82	0.303	0.148 ~ 0.623	0.001
LDH (U/L)	2.61	1.419 ~ 4.799	0.002	血红蛋白 (g/L)			
β2-MG (μg/L)	5.51	1.719 ~ 17.659	0.004	< 103			
B 症状	1.891	1.150 ~ 3.108	0.012	≥ 103	1.771	1.011 ~ 3.102	0.046
中枢受累	1.927	1.119 ~ 3.320	0.018	白蛋白 (g/L)			
年龄 (岁)	1.74	1.097 ~ 2.758	0.019	< 40.6			
大包块	5.343	1.276 ~ 22.372	0.022	≥ 40.6	0.43	0.200 ~ 0.921	0.03

2.4.2 VEGF 和临床病理特征的相关分析 课题组分析了 VEGF 水平和临床病理的相关性,结果表明 VEGF 较高的患者伴有更高的 Ann Arbor 分期、ECOG 评分、IPI 得分、BCL-2 阳性和 MYC 阳性表达 (P < 0.05),但在细胞起源和 BCL-6 表达中未见差异(表 4)。

进一步分析不同 VEGF 水平的患者在 Ann Ar-

bor 分期、ECOG 评分、IPI 不同风险组、BCL-2 和 MYC 表达中的生存情况。结果表明,在总体患者中 VEGF < 268.8 时患者的生存情况较好,低 VEGF 的患者 5 年 OS 为 65.5%,而高水平的 VEGF 患者 5 年 OS 仅为 38.7% (图 3A)。此外,Ann Arbor 分期中 III/VI 期,ECOG < 2 分,IPI 低危组,BCL-2 阴性表达和 MYC 阳性表达组中的低 VEGF 水平患者的生



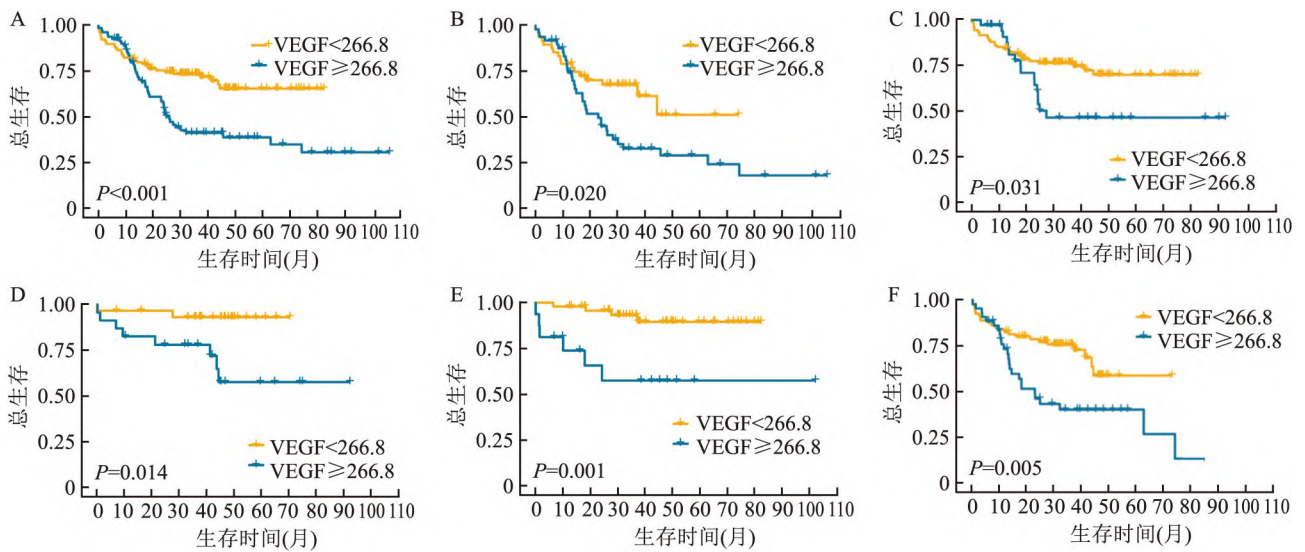


图3 不同水平的 VEGF 患者组间生存分析

A: 总体患者; B: Ann Arbor stage( III/IV ); C: ECOG < 2; D: IPI (low-risk); E: BCL-2 - ; F: MYC +

存结局较好(图 3B ~ F)。

表 4 不同 VEGF 水平和临床病理的组间差异分析[ n(%) ]

变量	VEGF		$\chi^2$ 值	P 值
	<266.8 (n = 120)	≥266.8 (n = 83)		
Ann Arbor 分期			7.126	0.008
I/II	72 (60)	34 (41)		
III/IV	48 (40)	49 (59)		
ECOG			53.913	<0.001
<2	108 (90)	35 (42)		
≥2	12 (10)	48 (58)		
IPI			46.302	<0.001
LR/LIR	96 (80)	27 (33)		
HIR/HR	24 (20)	56 (67)		
细胞起源			0.039	0.644
GCB	75 (63)	53 (64)		
Non-GCB	45 (37)	30 (36)		
BCL-2			10.474	0.001
-	49 (41)	16 (19)		
+	71 (59)	67 (81)		
BCL-6			0.184	0.668
-	44 (37)	28 (34)		
+	76 (63)	55 (66)		
MYC			4.537	0.033
-	66 (55)	40 (48)		
+	54 (45)	43 (52)		

### 3 讨论

VEGF 是 1999 年 Gerber et al<sup>[5-6]</sup> 从牛垂体星状细胞外分离而成的一种糖蛋白, 具有刺激内皮细胞分裂、增生、促进内皮细胞移行和增强血管通透性等

生物学效应。VEGF 可通过旁分泌作用于内皮细胞上的 VEGF 受体(VEGFR), 还可通过自分泌与肿瘤细胞上的 VEGFR 结合促进肿瘤细胞增殖, 同时抑制其凋亡, 在实体肿瘤血管生成及肿瘤细胞迁移、侵袭等方面均发挥重要作用<sup>[7]</sup>。DLBCL 由于其具有高度的侵袭性与异质性, 患者的临床表现、肿瘤的病理形态及生物学特征等存在巨大差异且预后效果差异很大<sup>[8]</sup>。近几年, 关于血管再生与相关肿瘤疾病的研究取得了一定的进展, 且血管生成对于肿瘤的恶变、生长、转移等方面至关重要, 其中有研究<sup>[9]</sup>显示, VEGF 水平的高表达与肿瘤细胞侵袭转移有明显相关。本回顾性研究通过分析 203 例初诊 DLBCL 患者的临床数据, 表明 VEGF 水平是 DLBCL 患者的独立预后因素, VEGF 水平升高的患者生存情况明显较差。

VEGF 参与生理性血管发育, 其在不同的病种中表达水平存在差异, 基于实验室 ELISA 法测定 VEGF 的参考范围为 0.00 ~ 142.2 pg/ml, 本研究基于 MaxStat 计算出 VEGF 在 DLBCL 中的最佳截断值为 266.8 pg/ml, 且 VEGF < 268.8 pg/ml 的患者生存情况明显高于 VEGF 水平增高的患者。此外分析表明存活组与死亡组患者的 VEGF 水平比较也存在差异, 死亡组患者的 VEGF 水平高于存活组患者的 VEGF, 且差异有统计学意义。同时, 存活组与死亡组 DLBCL 患者之间的年龄、红细胞计数、血红蛋白、血小板、白蛋白、 $\beta_2$ -微球蛋白、LDH、纤维蛋白原、BCL-2 阳性表达、中枢受累、肝脾肿大、Ann Arbor 分

期、ECOG 评分和 IPI 评分组间也同样存在差异。

本研究结果表明,高水平的 VEGF 是 DLBCL 患者的独立不良预后因素,此外多因素分析提示红细胞计数、白蛋白过低,血红蛋白过高,年龄较大的患者预后情况较差,这与先前的研究结果基本一致<sup>[10-12]</sup>。DLBCL 的临床病理有着显著的特异性,先前的研究<sup>[8,13]</sup>表明生发中心起源的患者预后情况优于非生发中心起源的患者,CD5 阳性表达的 DLBCL 患者预后情况较差。本研究中进一步分析 VEGF 水平与临床病理的相关性,VEGF 较高的患者伴有更高的 Ann Arbor 分期、ECOG 评分、IPI 积分、BCL-2 阳性和 MYC 阳性表达。KM 分析表明 Ann Arbor 分期中 III/IV 期、ECOG < 2 分、BCL-2 阴性表达和 MYC 阳性表达组中的低 VEGF 水平患者的生存结局均较好。此外,本研究进一步证实了课题组之前的一项小样本研究结果,VEGF 可以对 IPI 评分中低危组患者的生存情况进行更加精细的划分<sup>[14]</sup>。

综上所述,这项回顾性的临床研究证实了治疗前的 VEGF 水平与 DLBCL 患者的预后有关,并且确定了影响 DLBCL 预后的 VEGF 的最佳截断值,基于该截断值,可以对不同的细胞起源、IPI、ECOG、BCL-2 阴性表达组患者再分层,证明了高水平的 VEGF 对 DLBCL 预后的影响。但本研究为单中心、回顾性分析,尚需开展前瞻性、多中心临床研究以探讨 VEGF 水平在 DLBCL 预后判断中的作用。

#### 参考文献

[1] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2): 455 - 67.

[2] Cosky E E P, Ding Y. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and brain circulation after stroke[J]. Brain Circ, 2018, 4(2): 73 - 5.

[3] Hein A, Lambrechts D, von Minckwitz G, et al. Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patients receiving bevacizumab: Results from the randomized phase III GeparQuinto study[J]. Int J Cancer, 2015, 137(12): 2981 - 8.

[4] Cai J, Tian X, Ma S, et al. A nomogram prognostic index for risk-stratification in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a multi-institutional cohort study[J]. Br J Cancer, 2021, 125(3): 402 - 12.

[5] Gerber H P, Hillan K J, Ryan A M, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice[J]. Development, 1999, 126(6): 1149 - 59.

[6] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 581 - 611.

[7] 季冬梅, 洪小南, 曹军宁, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 β2-MG、VEGF、bFGF、IL-6 水平与国际预后指数的关系[J]. 肿瘤, 2007, 27(5): 402 - 5.

[8] Li S, Young K H, Medeiros L J. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74 - 87.

[9] 包红雨, 朱明清, 江 森, 等. VEGF 与 COX-2 在多发性骨髓瘤病人中的表达及意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(1): 99 - 101.

[10] Wei Y, Wei X, Huang W, et al. Albumin improves stratification in the low IPI risk patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Int J Hematol, 2020, 111(5): 681 - 5.

[11] Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era[J]. Platelets, 2019, 30(5): 637 - 45.

[12] 张以若, 顾康生. 胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CD10、Bel-6 和 VEGF 与预后的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(6): 829 - 32.

[13] Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5 + diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients[J]. Blood, 2002, 99(3): 815 - 21.

[14] Sang W, Zhou H, Qin Y, et al. Risk stratification model based on VEGF and international prognostic index accurately identifies low-risk diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era[J]. Int J Hematol, 2021, 114(2): 189 - 98.

## Prognostic effects of vascular endothelial growth factor and clinical characteristics on diffuse large B-cell lymphoma

Shen Ziyuan<sup>1</sup>, He Chenlu<sup>1</sup>, Yan Dongmei<sup>2</sup>, Wang Xiangmin<sup>2</sup>, Sun Cai<sup>1</sup>,  
Sang Wei<sup>2</sup>, Huang Shuiping<sup>1</sup>, Sun Han<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004; <sup>2</sup>Dept of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006)

**Abstract Objective** To investigate the effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) and clinical features on prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** The general data, laboratory and imaging

# LAMP5 在结直肠癌发生发展和预后中的作用

杨书瀚<sup>1</sup>, 裴筱涵<sup>2</sup>, 祁义军<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 研究 LAMP5 在结直肠癌组织中的表达水平及其与临床预后相关性,探讨其在结直肠癌发生发展中的作用。**方法** 使用 GEPIA 和 LinkedOmics 数据库分析 LAMP5 在结直肠癌组织和配对癌旁组织中的表达水平、临床参数结直肠癌患者生存预后的关系并通过临床样本验证。使用 LinkedOmics 数据库和 DAVID 网站进行基因富集分析,研究 LAMP5 在结直肠癌发生发展中涉及的分子功能和相关信号通路。**结果** 免疫组化结果显示,LAMP5 在结直肠癌组织中的表达水平高于配对癌旁组织 ( $n = 120, P < 0.05$ ); LAMP5 表达水平与结直肠癌分化程度呈负相关,与 N 分期和 M 分期呈正相关 ( $P < 0.05$ ),但与年龄、性别和 T 分期无相关性。GEPIA 分析和临床样本 Kaplan-Meier 分析显示 LAMP5 高表达结直肠癌患者的总生存期和无病生存期均短于 LAMP5 低表达者 ( $P < 0.05$ ),COX 回归分析提示 LAMP5

高表达是结直肠癌患者独立预后因素。GO 分析显示 LAMP5 与结直肠癌细胞外基质、细胞外基质黏附、细胞外基质定位和胶原定位等功能相关 ( $P < 0.05$ );KEGG 分析显示 LAMP5 可能与 TGF- $\beta$  和 PI3K-AKT 通路相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** LAMP5 在结直肠癌组织中表达水平升高,并且与结直肠癌分化水平、淋巴结转移、远处转移和临床预后相关,因此 LAMP5 可能作为结直肠癌诊断、治疗和预后预测新的分子指标。

**关键词** 结直肠癌;LAMP5;预后

**中图分类号** R 735.3

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1338-07  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.031

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,2018年,中国的新增病例已经达到52万,位居所有癌症的第二位<sup>[1]</sup>。寻找能提高诊断率、指导预后的分子靶标是研究热点。LAMP5是目前较受关注的肿瘤相关蛋白,在肿瘤中的研究主要集中于白血病领域。LAMP5是MLL融合蛋白的一个新靶点,在急性髓系白血病的增殖过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>,LAMP-5也是混合系白血病-重排急性白血病的一个重要的炎症信号调节剂和新的免疫治疗靶点<sup>[3]</sup>。有关LAMP5基因在结直肠癌中的研究尚未见报道,

2022-05-10 接收

基金项目:安徽高等学校自然科学研究项目(编号:KJ2019A0250);  
安徽医科大学校科研基金(编号:2021xkj139)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院普外科,合肥 230022

<sup>2</sup>中国科学技术大学附属第一医院临床病理中心,合肥  
230002

作者简介:杨书瀚,男,医师,硕士研究生;

祁义军,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: qiyi-jun8446@sina.com

examination, and immunohistochemical staining results of 203 cases of newly diagnosed DLBCL were collected. MaxStat statistics were used to calculate the optimal cut-off points of VEGF, albumin,  $\beta$ 2-microglobulin, RBC count, hemoglobin, lactate dehydrogenase and age. Univariable and multivariable analyses were performed using Cox proportional risk model to determine the variables affecting the survival outcome of DLBCL patients. **Results** The 203 patients included 104 males (51.2%) and 99 females (48.8%), with a median age of 59 years, 97 patients (47.8%) with Ann Arbor stage III/IV, with a median follow-up time of 37.6 months and a 5-year OS of 62%. There were significant differences in VEGF, age, RBC count, hemoglobin, platelets, albumin,  $\beta$ 2-microglobulin, lactate dehydrogenase and fibrinogen between the survival group and the death group ( $P < 0.05$ ). The optimal cutoff point of VEGF was 266.8 pg/ml. Univariable and multivariable analyses showed that VEGF, RBC count, hemoglobin and albumin affected the prognosis of DLBCL. Patients with increased VEGF were associated with higher Ann Arbor stage, ECOG score, IPI score, MYC positive and BCL-2 positive expression. In addition, patients with high levels of VEGF in the low-risk IPI group had poorer survival. **Conclusion** High level of VEGF was associated with poor prognosis of DLBCL patients, and VEGF could perform more accurate stratification for patients with Ann Arbor stage III/IV, ECOG < 2 points, IPI low-risk group, BCL-2 negative expression group and MYC positive expression group.

**Key words** vascular endothelial growth factor; diffuse large B-cell lymphoma; prognostic analysis