

· 论著 ·

P53、PDL1在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达相关性及其对预后的影响*

张茜* 陈焕伟 吕学文 李晟 戴伟平 梁业由
广东省农垦中心医院肿瘤内科六区 (广东 湛江 524002)

【摘要】目的 研究抑癌基因P53(P53)、细胞程序性死亡配体1(PDL1)在弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的表达及其对预后的影响。**方法** 选择2020年5月-2022年12月广东省农垦中心医院肿瘤科病理确诊为弥漫大B细胞淋巴瘤患者40例,收集整理患者的完整病历资料,将其标本制作成组织切片,采取二步法免疫组化检测系统测定DLBCL组织中的P53、PDL1蛋白的表达,同时予以对应的化疗方案,分析P53、PDL1蛋白的表达及其与性别、年龄、Hans分型、分化程度、临床分期、疗效、风险程度、3年疾病无进展生存时间(PFS)及生存时间(OS)率的相关性。**结果** 经检测,发现P53阳性表达率42.50%,而PDL1阳性表达率37.50%。P53、PDL1蛋白表达在性别、年龄、Hans分型、分化程度、临床分期上无显著差异($P>0.05$),但在疗效、风险程度、3年PFS率及OS率上差异显著($P<0.05$)。通过Pearson相关性分析,发现P53、PDL1均与疾病呈现正相关性($P<0.05$)。**结论** P53、PDL1可在弥漫大B细胞淋巴瘤组织上表达,且与患者预后有关,可成为评价预后的重要指标。

【关键词】 弥漫大B细胞淋巴瘤; 细胞程序性死亡配体1; 抑癌基因

【中图分类号】 R557+.4

【文献标识码】 A

【基金项目】 湛江市科技攻关计划项目(2020B101)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.043

Correlation of P53, PDL 1 Expression in Diffuse Large B Cell Lymphoma and its Impact on Prognosis*

ZHANG Qian*, CHEN Huan-wei, LV Xue-wen, LI Sheng, DAI Wei-ping, LIANG Ye-You.

Department of Oncology, Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Center Hospital, Zone 6, Zhanjiang 524002, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To study the expression of tumor suppressor gene P53 (P53) and programmed cell death ligand 1 (PDL 1) in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and its effect on prognosis. **Methods** Selected 40 patients diagnosed with diffuse large B cell lymphoma diagnosed in the Oncology Department of Guangdong Agricultural Reclamation Center Hospital from May 2020 to December 2022, Collect and organize the complete medical records of the patients, Their specimens were made into tissue sections, A two-step IHC detection system measured the expression of P53 and PDL 1 protein in DLBCL tissues, And give the corresponding chemotherapy regimen, The expression of P53, PDL 1 protein and its correlation with gender, age, Hans typing, differentiation, clinical stage, efficacy, risk, 3-year disease progression-free survival time (PFS) and survival time (OS) rate were analyzed. **Results** After testing, the positive expression rate of P53 was 42.50%, while PDL 1 was 37.50%. There were no significant differences in P53 and PDL 1 protein expression in sex, age, Hans typing, differentiation degree, or clinical stage ($P>0.05$), but significant differences in efficacy, risk degree, 3-year PFS rate, and OS rate ($P<0.05$). Through Pearson correlation analysis, it was found that P53 and PDL1 were positively correlated with the disease ($P<0.05$). **Conclusion** P53 and PDL 1 can be expressed on diffuse large B cell lymphoma tissues and are related to patient prognosis, which can be an important indicator to evaluate prognosis.

Keywords: Diffuse Large B-cell Lymphoma; Programmed Cell Death Ligand 1; Tumor Suppressor Gene

弥漫大B细胞淋巴瘤作为临床较多见的高度侵袭性淋巴瘤,也是非霍奇金淋巴瘤上常见类型之一,其发生率约占全部侵袭性淋巴瘤的80%左右,成为危害患者身心健康的常见病。研究显示^[1],与正常淋巴细胞核相比,该类患者细胞的细胞核更大,同时呈现弥漫性生长。此外,弥漫大B细胞淋巴瘤的临床分型较复杂多样,且在遗传学、组织形态学、临床症状、疗效上存在较高的异质性。故此,治疗前需对患者的风险因素进行评估,通过对应的风险分层选择针对性治疗方案,在保障患者预后上具有重要作用。随着医学水平的完善发展,临床发现R-CHOP化疗方案的效果显著,部分患者经治疗后可达到预期效果,但仍有部分患者可能因为复发或者耐药情况导致效果不佳^[2-3]。目前,临床评价预后的方式以国际预后指数为主,虽然能够指导临床治疗,但其仅作为是临床预后参数的组合,无法展现出该病发生发展过程中分子生物学的异质性,因此,积极寻找影响疾病预后的分子生物学指标成为关键^[4]。据相关报道显示^[5],P53、PDL1蛋白与该病存在密切关系,前者属于应激反应性抑癌基因,在控制细胞周期、DNA修复及凋亡上存在重要意义,一旦该基因失活后可导致细胞增值与肿瘤化疗抵抗。后者则属于B7受体家族的重要成员,也是活化的T细胞,能够和同源受体发生结合反应,并抑制信号,防止外周组织内活化的T细胞增值。但目前临床关于P53、PDL1和弥漫大B细胞淋巴瘤相关的报道较少,本文就此展开分析,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年5月至2022年12月广东省农垦中心医院肿瘤科病理确诊为DLBCL患者40例。此实验经医院伦理委员会批准。

入组标准:符合《中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》^[6]中疾病相关诊断;均病理检验确诊;患者及亲属均知情同意;病历资料完整,并无缺项。排除标准:生存周期小于六个月;合并传染性单核细胞增多症、坏死性淋巴结炎、转移性肿瘤疾病、髓外白血病;存在免疫抑制治疗史;试验前接受放化疗者。

1.2 方法 收集所有患者的标本,选择4%中性甲醛进行妥善固定,常规石蜡包埋,以4μm厚度进行持续切片,铺片后按照二步法免疫组化检测系统测定DLBCL组织中的P53、PDL1蛋白的表达。首先将切片放在65℃恒温箱内烘烤,时间控制1h,采取二甲苯脱蜡,并常规进行梯度酒精水化,利用柠檬酸缓冲液煮沸修复抗原,再通过磷酸盐(PBS)缓冲液进行冲洗,采取3%过氧化氢遏制内源性过氧化物酶活性,将一抗加入切片上,于4℃恒温箱内孵育过夜,再次PBS缓冲液冲洗,加入通用型免疫球蛋白G抗体-辣根过氧化物酶多聚体,于37℃恒温箱内孵育,时间15min, PBS缓冲液冲洗,选择二氨基联苯胺试剂染色,采取苏木素轻度复染细胞核,再次使用PBS缓冲液冲洗,以梯度酒精脱水干燥,利用中性树脂封片,另外将PBS代替一抗作为阴性对照。选择两名经验丰富的病理专家观察染色结果,其中P53蛋白处于细胞核内,利用显微镜发现细胞核存在棕黄色颗粒即P53阳性染色,若

【第一作者】张茜,女,主治医师,主要研究方向:肿瘤内科。E-mail: juanlin201802@sina.com

【通讯作者】张茜

阳性细胞占比超出10%可判定成阳性，反之小于等于10%则是阴性。PDL1则处于细胞膜上，呈现棕黄色或者黄色，若着色强度的肿瘤细胞大于等于25%可判定成阳性，反之即阴性^[7]。

另外，所有患者予以CHOP或者R-CHOP方案化疗6-8周期，其中CHOP方案为：静滴750mg/m²环磷酰胺+75mg/m²表阿霉素+1.4mg/m²长春新碱+100mg波尼松；R-CHOP方案：静滴375g/m²利妥昔单抗+750mg/m²环磷酰胺+75mg/m²表阿霉素+1.4mg/m²长春新碱+100mg波尼松，21d为一疗程。针对低中危患者4周期进行评估，而高危患者3周期评估疗效，追踪疾病无进展生存时间(PFS)及生存时间(OS)。

1.3 观察指标 统计所有患者P53、PDL1蛋白的阳性表达率，再对

比P53、PDL1阳性与阴性患者的临床资料(性别、年龄、Hans分型、分化程度、临床分期、疗效、风险程度、3年PFS率及OS率)，并利用Pearson相关性分析P53、PDL1蛋白与疾病的相关性。

疗效：完全缓解(CR)：病灶消失并维持3周以上；部分缓解(PR)：病灶缩小并维持3周以上；稳定(SD)：病灶缩小但不明显，维持3周以上；疾病进展(PD)：病灶扩大或者转移，病情恶化^[8]。

风险程度：血清乳酸脱氢酶超出正常水平1倍即为低中危；行为状况评分2-4分即高危。

1.4 统计学处理 全文数据选择SPSS 20.0系统计算，($\bar{x} \pm s$)为计量数据，选择t检验；百分比为计数数据，选择 χ^2 检验， $P<0.05$ 为数据存在统计学差异，另外利用Pearson相关性分析计算相关性， $P<0.05$ 表示有相关性。

2 结 果

2.1 所有患者P53、PDL1蛋白的表达情况 经检测，发现P53阳性表达率42.50%，而PDL1阳性表达率37.50%。见表1。

2.2 P53、PDL1蛋白表达与临床资料的关系 P53、PDL1蛋白表达在性别、年龄、Hans分型、分化程度、临床分期上无显著差异($P>0.05$)，但在疗效、风险程度、3年PFS率及OS率上差异显著($P<0.05$)。见表2。

2.3 P53、PDL1与疾病的相关性 通过Pearson相关性分析，发现P53、PDL1均与疾病呈现正相关性($P<0.05$)。见表3。

表1 所有患者P53、PDL1蛋白的表达情况[n=40, n(%)]			
指标		例数/例	所占比例/%
P53	阳性	17	42.50
	阴性	23	57.50
PDL1	阳性	15	37.50
	阴性	25	62.50

表3 P53、PDL1与疾病的相关性

指标	r	P
P53	0.485	0.011
PDL1	0.612	0.007

表2 P53、PDL1蛋白表达与临床资料的关系

项目		P53		χ^2/t	P	PDL1		χ^2/t	P
		阳性(n=17)	阴性(n=23)			阳性(n=15)	阴性(n=25)		
性别	男	9	14	0.251	0.616	7	12	0.007	0.935
	女	8	9			8	13		
年龄(岁)	≥60	10	12	0.175	0.676	9	15	0.001	1.000
	<60	7	11			6	10		
Hans分型	ABC亚型	7	8	0.171	0.680	6	11	0.061	0.804
	GCB亚型	10	15			9	14		
分化程度	低分化	4	5	0.284	0.868	5	3	4.110	0.128
	中分化	7	8			5	6		
	高分化	6	10			5	16		
临床分期	I - II期	9	10	0.351	0.554	8	12	0.107	0.744
	III-IV期	8	13			7	13		
疗效	CR+PR	7	17	4.365	0.037	4	15	4.177	0.041
	SD+PD	10	6			11	10		
风险程度	低中危	6	16	4.639	0.031	5	17	4.552	0.033
	高危	11	7			10	8		
3年PFS	是	6	17	5.966	0.015	5	18	5.736	0.017
	否	11	6			10	7		
3年OS	是	6	16	4.639	0.031	3	14	4.972	0.026
	否	11	7			12	11		

3 讨 论

弥漫大B细胞淋巴瘤属于血液系统较多见的恶性肿瘤，存在较高的异质性与侵袭性，大部分患者预后较差，直接降低生活质量^[9-10]。因此，早期诊断、及时采取有效治疗在改善患者预后上意义重大。目前，临床对于该病的治疗方案以化疗为主，如CHOP或者R-CHOP等方案，虽然取得过一定的治疗效果，但仍有少数患者出现病情复发的情况^[11]。故此，如何改善该类患者疗效及预后成为临床研究重点。

研究发现，弥漫大B细胞淋巴瘤的发生及发展与多种机制、蛋白基因的异常表达存在关联，且临床已有报道证实多种基因蛋白参与了该病发生发展的过程。故此，早期通过相关因子的检测可尽快明确患者病情恶化或者不良预后的风险，为后续调整治疗方案及靶向治疗提供指导作用^[12-13]。P53基因处于17号染色体短臂，包含突变型与野生型两大类，前者可导致该基因失活，并利

用多种途径引起细胞周期进程失衡或者肿瘤细胞凋亡，最终造成细胞增殖失控。此外P53基因通常突变成4-7外显子突变，处于DNA结合区域的编码区，包含同义突变、无义突变、错义突变等，加上P53基因属于肿瘤细胞上较多见的突变基因，于各类肿瘤上的发生率存在一定差别，而弥漫大B细胞淋巴瘤上P53基因的突变率占30%左右^[14]。后者则可控制多条通路的下游靶基因，在肿瘤生长期间的防御机制上具有重要作用，可控制细胞DNA修复进程，对细胞周期阻滞及凋亡的影响较大^[15]。另外，TP53基因作为临床常见的抑癌基因，于肿瘤细胞上呈现较高表达，且该基因转录翻译的蛋白P53在细胞生长及增值修复上极为重要。TP53基因一旦突变即可造成P53蛋白丧失功能，并造成肿瘤细胞生长抑制能力降低^[16-17]。加上P53基因调控细胞周期组织、衰退与凋亡等过程，因此P53蛋白阳性表达成为弥漫大B细胞淋巴瘤的预后因素，同时与疾病呈现正相关性，故此，P53成为判断预后的重要

指标。而PDL1作为阻碍肿瘤免疫逃逸的主要靶点,其在多种实体肿瘤上意义重大,故此,靶向PDL1成为血液恶性肿瘤的潜在用途。此外,PDL1在多种类型的淋巴瘤组织及淋巴瘤细胞系上表达,而正常淋巴组织上未发现PDL1的表达,从而证实其与淋巴瘤的恶性程度存在密切关系,可对患者预后进行评价^[18-20]。从本次研究结果中看到:P53阳性表达率42.50%,而PDL1阳性表达率37.50%;P53、PDL1蛋白表达在性别、年龄、Hans分型、分化程度、临床分期上无显著差异($P>0.05$),但在疗效、风险程度、3年PFS率及OS率上差异显著($P<0.05$);通过Pearson相关性分析,发现P53、PDL1均与疾病呈现正相关性($P<0.05$),说明P53、PDL1可在弥漫大B细胞淋巴瘤组织上表达,且与疗效及预后存在一定关系。

综上所述,P53、PDL1可在弥漫大B细胞淋巴瘤组织上表达,且与患者预后有关,可成为评价预后的重要指标。

参考文献

- [1] 曾辉,王进峰,尚松,等. PD-L1和BAFF-R在胃弥漫性大B细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国现代手术学杂志, 2019, 23(1): 1-6.
- [2] 杨雪容,严政威,吴佩琳,等. p53、MYC基因表达对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者预后的多因素Cox回归分析[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(4): 309-313, 318.
- [3] 蒋磊,周颖,王银花,等. CD20、Ki-67及P53蛋白在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2175-2179.
- [4] 李红艳,于国华,隋小龙,等. 弥漫大B细胞淋巴瘤中p53蛋白的表达及预后分析[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(1): 6-11.
- [5] MAESHIMA, AKIKO MIYAGI, TANIGUCHI, et al. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients[J]. Pathology International, 2021, 71(10): 674-681.
- [6] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.
- [7] 田艳,朱军. p53rs1625895基因多态性与弥漫大B细胞淋巴瘤预后相关性分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(5): 791-796.

- [8] 李启英, 肖春燕, 郭冰凌, 等. p53和MYC在弥漫性大B细胞淋巴瘤组织中的表达及与患者预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2493-2497.
- [9] 吴晨阳, 王潇飞, 张爽, 等. PD-L1、p53、C-myc在弥漫性大B细胞性淋巴瘤中的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(6): 408-412.
- [10] 胡杰, 刘素娜, 李斌, 等. Bcl-2、PIM1、P53基因异常在弥漫大B细胞淋巴瘤中的预后价值[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(11): 2179-2183.
- [11] LUO QIUYUN, PAN WENTAO, ZHOU SUNA, et al. A Novel BCL-2 Inhibitor APG-2575 Exerts Synthetic Lethality With BTK or MDM2-p53 Inhibitor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Oncology Research, 2020, 28(4): 331-344.
- [12] 杨鑫, 陈舒, 祁昱, 等. 163例弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后相关免疫表型研究[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 487-494.
- [13] 胡飘飘, 杜华, 李时荣, 等. 84例弥漫大B细胞淋巴瘤组织中MYD88基因突变及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(12): 1452-1457.
- [14] 石子阳, 王玥, 施晴, 等. 女性生殖系统弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床病理特征及预后分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(9): 527-532.
- [15] 原玉芬, 张萍, 王富强, 等. CMYC、BCL2、BCL6蛋白表达与弥漫性大B细胞淋巴瘤临床病理特征及预后的关系[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(4): 374-378.
- [16] YAN QIN, HAI ZHU CHEN, PENG LIU, et al. Prognostic value of BCL2 and TP53 genetic alterations for diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP[J]. 癌症生物学与医学(英文版), 2022, 19(6): 893-909.
- [17] 陈舒, 徐晓莹, 雷园园, 等. 淋巴结内外弥漫性大B细胞淋巴瘤p53、p63和PIM1蛋白表达与临床预后的相关性[J]. 肿瘤, 2019, 39(11): 931-941.
- [18] 时云飞, 高子芬, 李向红, 等. 国人弥漫大B细胞淋巴瘤P53表达的判读标准及预后价值探讨[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(12): 1010-1015.
- [19] OBERIC, LUCIE, PEYRADE, et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(11): 1203.
- [20] 黄浦, 陈舒, 杨鑫, 等. P53及BCL2蛋白在双表达弥漫大B细胞淋巴瘤中的预后判断价值[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(7): 589-593.

(收稿日期: 2023-03-23)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第102页)

患者、护士均以促进疾病康复为目标,从而提升了患者的依从性。目标设置理论下的肢体语言提高了患者自我效能感。目标设置理论的实施与自我效能感具有一定相关性。在大目标分解为小目标之后,患者达成目标可能性越高。因此,患者的自我效能感随着小目标的实现而提高。目标设置理论下的肢体语言改善率患者焦虑抑郁情绪。适当的肢体语言能够刺激机体分泌促进人体放松的激素,缓解患者紧张焦虑的情绪^[16]。

综上所述,目标设置理论下的肢体语言能够提高神经内科护患沟通有效率,提升患者依从性及自我效能感,明显改善患者认知功能及不良情绪。

参考文献

- [1] 史莉瑾,郭双喜,苏洲,等. 高分辨率磁共振诊断缺血性脑血管病的临床研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(08): 8-10.
- [2] 何结叶,苏可君,刘柳枝. 神经内科护理对脑卒中糖尿病患者康复的护理分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(04): 21-22, 52.
- [3] 赵晶. 脑卒中后偏瘫患者在神经内科护理中行康复护理对预后的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(04): 23-24.
- [4] 王娟,魏琼. 脑卒中康复护理在神经内科护理中的临床效果分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(S01): 3.
- [5] 张丽,刘文文. 护患沟通在老年糖尿病护理过程中的作用效果及对改善患者病情的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S01): 2.
- [6] 胡晓莉,王彦利,杨波. 肢体语言沟通辅助阶梯式护理干预在喘息性支气管炎患儿中

的应用[J]. 山西医药杂志, 2022(009): 051.

- [7] 范小侠,赵亚楠. 神经内科护理对脑卒中康复效果及神经功能缺损的影响分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(02): 178-180.
- [8] French MA, Miller A, Pohlig RT, et al. Depressive Symptoms Moderate the Relationship Among Physical Capacity, Balance Self-Efficacy, and Participation in People After Stroke[J]. Phys Ther. 2021 Dec 1; 101(12): pzab224.
- [9] 李俐娟,尹雅倩,龚雪,等. 慢性失眠合并焦虑抑郁患者事件相关电位P300研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(2): 6.
- [10] 彭川. 在神经内科护理中人性化护理的重要性研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(S01): 349-351.
- [11] 李代毅,王娜,黄勇,等. 双标准分析神经内科老年患者潜在不当用药及影响因素[J]. 重庆医学, 2022, 51(23): 8.
- [12] 位利纳,司安伟,李欢欢,等. 以肢体语言沟通为主的整合性心理干预对稳定期BA患儿的肺功能、心理韧性及应对能力的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(5): 4.
- [13] 杨涛,杨志英. 基于目标设定理论的动态健康教育在老年髋膝关节置换中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(7): 669-672.
- [14] 张葛毅,黄金生,路来金,等. Netrin-1对周围神经损伤后有序轴突再生及神经功能恢复的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2022, 38(3): 5.
- [15] 黄超娟,袁昕,张伟,等. 小动脉硬化型脑小血管病神经血管耦合的变化及其对认知功能的影响[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 8.
- [16] 薛涛. 人文关怀: 医(护)患关系和谐的"润滑剂"——评《护理的温度: 护患沟通实施方案及分析100例》[J]. 科技管理研究, 2021, 41(18): 1.

(收稿日期: 2023-06-02)

(校对编辑: 孙晓晴)