

# 血清标志物与弥漫大B细胞淋巴瘤预后关系的研究进展

付 滕<sup>1</sup>, 杨香会<sup>1</sup>, 张海亚<sup>1</sup>, 王彦丽<sup>2</sup>, 李 丽<sup>2</sup>, 接贵涛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>潍坊医学院, 山东 潍坊

<sup>2</sup>临沂市中心医院血液科, 山东 临沂

收稿日期: 2022年6月8日; 录用日期: 2022年7月1日; 发布日期: 2022年7月11日

## 摘 要

弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤, 具有高度异质性。利妥昔单抗时代, 患者的治愈率得到很大的提高, 但仍有部分患者出现耐药或早期复发, 传统的预后评估手段在新时期受到了极大的挑战。近些年, 血清标志物因其易获得、便于动态评估和价格低廉等优势, 在DLBCL的预后评估中的作用受到关注。本文就初诊及治疗过程中患者的外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ MG)、红细胞沉降率(ESR)、红细胞分布宽度(RDW)做一综述。

## 关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 血清标志物, 预后

# Research Advances in the Relationship between Serum Markers and the Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Teng Fu<sup>1</sup>, Xianghui Yang<sup>1</sup>, Haiya Zhang<sup>1</sup>, Yanli Wang<sup>2</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Guitao Jie<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Weifang Medical University, Weifang Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

Received: Jun. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jul. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common non-Hodgkin lymphoma and is highly hetero-

\*通讯作者。

文章引用: 付滕, 杨香会, 张海亚, 王彦丽, 李丽, 接贵涛. 血清标志物与弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6239-6245. DOI: 10.12677/acm.2022.127901

geneous. In the era of rituximab, the cure rate of patients has been greatly improved, but some patients still develop drug resistance or early recurrence, and the traditional prognostic evaluation methods have been greatly challenged in the new period. In recent years, the role of serum markers in the prognosis assessment of DLBCL has attracted attention because of its advantages of easy availability, easy dynamic assessment and low price. In this paper, the peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio (LMR),  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ MG), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and red blood cell distribution width (RDW) of patients during initial diagnosis and treatment are reviewed.

## Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Serum Markers, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是来源于 B 淋巴细胞的恶性肿瘤,为最常见的非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin lymphoma, NHL),占 NHL 的 25%~50% [1]。DLBCL 在细胞起源、分子遗传学特征、临床表现、治疗效果、预后以及转归等方面均呈现明显异质性[2],目前标准一线化疗 R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)方案能治愈半数以上的患者,但仍有约 40% 患者出现初治耐药/难治或病灶消退后短期复发[3]。因此明确预后因素,在诊断初期发现高风险患者、给予个体化分层治疗对延长生存期、改善生活质量具有重要意义。国际预后指数(international prognostic index, IPI)是目前 DLBCL 应用最广泛的预后评价系统。但 IPI 评分是在利妥昔单抗应用于临床之前提出来的,传统化疗方案加入利妥昔单抗之后,各危险组的生存得到改善, IPI 评分预后价值下降[2] [3]。因此确定新的预后标志物至关重要,目前基因表达谱、免疫组化等分子预后因素及 PET-CT 检查等也有助于判断其预后,但因以上检查成本过高,在临床上较难推广。寻找有效且容易在临床开展的预后指标具有重要意义。

肿瘤的发生发展与机体对肿瘤细胞的免疫反应、肿瘤细胞本身的分子和生物学机制及肿瘤生长的微环境均存在密切的关系。Iwahori 等人研究表明外周血中的炎症指标和肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)在功能及免疫表型上存在一定的相似性,该研究提示我们血清标志物在肿瘤的发生发展过程中可以起到预测作用[4]。本文就外周血中淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ MG)、红细胞沉降率(ESR)、红细胞分布宽度(RDW)与 DLBCL 患者预后关系的研究进展作一综述。

## 2. 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)

单核细胞从骨髓进入外周血时仍是一种尚未成熟的细胞,可以分化为巨噬细胞和树突状细胞。正常的单核细胞可以诱导淋巴细胞产生特异性免疫性反应、对抗细胞内致病菌和寄生虫、识别并杀伤肿瘤细胞;当分化为巨噬细胞时,可以吞噬、清除受伤、衰老的细胞及其碎片。但在肿瘤细胞和基质细胞分泌的趋化因子的驱使下,募集到肿瘤组织内,分化成为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),成为肿瘤组织中最丰富的免疫细胞群。TAMs 促进肿瘤血管生成和抑制免疫应答,从而促进肿瘤的生长和发育并失去杀伤肿瘤细胞的能力[5] [6] [7]。淋巴细胞由淋巴器官产生,在机体内起到免疫监

视的作用,用过诱导毒性细胞死亡、破坏残留的恶性细胞从而在肿瘤免疫防御中发挥重要作用。当淋巴细胞数量减少时,机体对抗肿瘤细胞的能力降低,从而促进肿瘤的复发和转移。有研究表明,在免疫受损的人群中(包括移植后患者和感染人类免疫缺陷病毒的患者等),淋巴瘤的发病率升高。淋巴细胞减少是反映机体免疫功能低下的指标,是 DLBCL 的不良预后因素[5] [8] [9] [10]。因此,绝对淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)的降低和绝对单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)升高都可以成为 DLBCL 患者的不良预后。外周血淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)将机体的免疫能力与肿瘤微环境联系起来, LMR 的降低是 DLBCL 预后的不利因素。蔡春颖等选取 NHL 患者 56 例,以 LMR 中位值 2.17 为阈值,单因素分析 PFS 的影响因素包括 IPI、ALC、LMR、血小板绝对计数; OS 的影响因素包括 IPI、外周血中性粒细胞、淋巴细胞绝对数以及初诊时的 LDH。多因素分析 PFS 的影响因素为 LMR, LMR  $\geq$  2.17 组的 2 年 PFS 显著高于 LMR  $<$  2.17 组。OS 的影响因素包括 LMR 和 IPI, LMR  $\geq$  2.17 组 2 年 OS 显著高于 LMR 小于 2.17 组[11]。Leyre Bento 等回顾性研究包括 992 例接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者,在多因素分析中, LMR、年龄、RDW 等与 PFS 独立相关[12]。Shujuan Zhou 等人通过回顾性 173 例 DLBCL 患者在初诊和一线治疗完成时的 LMR,发现 LMR  $<$  3.2 的患者 PFS 和 OS 率显著低于 LMR  $\geq$  3.2 的患者。对初诊时 LMR  $<$  3.2 的 94 例患者行单因素分析发现,无论 LMR 是否升高,治疗完成后的 LMR、B 症状和疾病处于 III/IV 期均与 PFS 和 OS 显著相关;行多因素分析发现,一线治疗结束后 LMR 值未升高是 OS 和 PFS 的独立预测因子。无论 LMR 是否达到截断值,相对于初诊时 LMR 的升高是有利临床预后[13]。刘琦、张素芳等人认为 LMR 结合肿瘤负荷(如 LDH)能更有效预测 DLBCL 患者的预后[5] [8]。目前,关于 LMR 在 DLBCL 预后中的研究较多,大部分认为 LMR 对患者的预后具有显著影响,但也不乏一些相反的结论[14] [15]。受到研究纳入患者的年龄、治疗方案、纳入研究病例数不足等的影响, LMR 的截断值目前缺乏统一性,但是随着样本量的扩充, LMR 未来可以作为一种简单、廉价的工具,在 DLBCL 预后研究中发挥重要作用。

### 3. $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ MG)

$\beta_2$ MG 存在于几乎所有有核细胞的膜表面,在白细胞表面尤其丰富,白细胞膜的更新和转变是血清  $\beta_2$ MG 的主要来源,形成主要组织相容性复合体 I 类抗原的轻链亚单位[16] [17]。 $\beta_2$ MG 广泛参与癌细胞生存、增殖、凋亡甚至转移的功能调节[18]。脑脊液  $\beta_2$ MG 水平用于评估与中枢神经系统有关的疾病;血液或尿素中  $\beta_2$ MG 的异常水平与多种疾病有关,例如一些急性和慢性炎症、肝或肾功能障碍、一些病毒感染和几种恶性肿瘤[19] [20] [21]。自 20 世纪 60 年代末发现  $\beta_2$ MG 以来,血清  $\beta_2$ MG 水平已被广泛用于评估其对多种血液病的预后价值[22]。众所周知,多发性骨髓瘤患者血清  $\beta_2$ MG 水平的测定被认为是分期和临床治疗的关键,然而,它在预测 DLBCL 患者临床预后方面的作用尚未得到广泛研究。Kanemasa 等[23]研究发现, DLBCL 患者血清中  $\beta_2$ MG 水平升高与 B 症状、PS  $>$  1、晚期、结外疾病、LDH 水平升高、IPI 和 NCCN-IPI 中高风险患者相关。该研究通过使用 ROC 曲线,确定  $\beta_2$ MG 水平的最具辨别力的临界值为 3.2 mg/L, AUC 值为 0.831。另外,该研究还发现  $\beta_2$ MG 水平与 DLBCL 患者的化疗反应、OS 和 PFS 显著相关,  $\beta_2$ MG  $\geq$  3.2 mg/L 与  $\beta_2$ MG  $<$  3.2 mg/L 的患者相比,  $\beta_2$ MG  $\geq$  3.2 mg/L 患者化疗后的完全缓解率显著降低以及 OS 和 PFS 也显著降低。因此  $\beta_2$ M 水平对 DLBCL 患者的预后具有一定的提示作用。血清  $\beta_2$ MG 水平已被证明是多种组织学亚型淋巴瘤的一个强有力的预后因素。然而,除滤泡性淋巴瘤外,该标记物尚未被纳入临床使用的淋巴瘤预后模型[24]。DLBCL 具有明显的异质性,目前的指标体系还有改进的余地,血清  $\beta_2$ MG 水平可能有助于提供更好的预后信息。Chen 等[25]基于血清  $\beta_2$ MG 水平、外周血中性粒细胞计数(ANC)、外周血单核细胞计数(AMC)、PS 和结外病变五个参数建立新的预后模型,通过该模型对 817 例新诊断 DLBCL 患者的预后进行评估,研究发现,包括  $\beta_2$ MG 水平在内的新风险模型有效

地分层了 DLBCL 患者的生存率, 其预后评估能力优于 IPI, 更好地将新诊断的 DLBCL 患者分为各种风险类别。由此可见, 血清  $\beta_2M$  水平是一个重要的观察和判断指标, 在反映 DLBCL 患者预后及疗效方面有一定意义。除此之外, 将血清  $\beta_2MG$  水平纳入并更新目前临床使用的 DLBCL 预后模型将更准确的评估 DLBCL 的预后和指导治疗。

#### 4. 红细胞沉降率(ESR)

红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是红细胞的沉降速度, 在机体正常状态下 ESR 处于稳定状态, 当出现感染、脓毒症、恶性肿瘤及自身免疫系统疾病时, ESR 会发生变化[26]。大进多数肿瘤的发生与机体的炎症存在一定的相关性, 非特异性炎症通过诱变微环境或促基因突变参与了癌症的发展过程。C 反应蛋白与急性炎症反应相关, ESR 与慢性炎症反应相关, 而持续的慢性炎症在肿瘤进程中发挥更为关键的作用。有研究表明 ESR 的升高与霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、胶质瘤、胃癌、大肠癌、前列腺癌、肾细胞癌及蕈样真菌病的不良预后相关[27]。章尤权等人通过对 81 例 DLBCL 患者的 ESR 等指标进行分析发现较高水平的 ESR 较正常组 OS 和 PFS 更短, 单因素回归分析中证明较高水平的 ESR 是影响 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的危险因素; 多因素回归分析较高水平的 ESR 不是 OS 的独立危险因素, 但是 DLBCL 患者 PFS 的独立危险因素[28]。Shuang Wu 等人首次通过对 182 例 DLBCL 患者的 ESR 与临床特征进行分析, 设定 ESR 的截断值为 37.5 mm/h, 对 ESR 进行动态评估, 发现 CR/PR 患者初诊时的 ESR 低于截断值, 并在治疗中一直低于截断值, 而 SD/PD 患者的 ESR 高于截断值或在治疗后升高。多因素分析认为 ESR 是 DLBCL 的 OS 和 PFS 的独立预后因素[29]。Rotaru 等人一项为 49 例的小样本研究认为 ESR 在 DLBCL 中的预后价值仍不确定, 其结果可能受样本量的限制[30]。目前关于 ESR 在 DLBCL 预后中的研究相对较少, 受到研究群体及研究对象数量的限制, 关于 ESR 对 DLBCL 预后的影响存在争议, 但因 ESR 的廉价、易获得性, 使得在日后的 DLBCL 动态监测中发挥不可否认的作用。

#### 5. 红细胞分布宽度(RDW)

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是红细胞体积变异性的常规生物标志物, 也是红细胞内稳态的指标[31]。它反映了红细胞生成受损和红细胞存活异常, 与炎症、营养不良和肾功能受损以及促红细胞生成素(EPO)生成不足有关[32] [33]。慢性炎症反应和营养不良可以抑制红细胞生成, 缩短红细胞在血液中的存活时间, 从而导致 RDW 的增加[34]。RDW 被认为是一种炎症相关标志物。炎症是癌症发生和发展的关键调节因素[35]。肿瘤微环境中炎症细胞分泌的大量肿瘤分泌因子和细胞因子可以影响肿瘤细胞的增殖、存活、耐药性和迁移, 所以癌症相关炎症被认为是肿瘤发展和进展的标志性特征[36]。另外, 癌症患者的营养异常可导致各种矿物质和维生素(如铁、叶酸和维生素 B12)的缺乏。众所周知, RDW 受这些矿物质和维生素缺乏的影响[37]。因此, 在炎症反应中起关键作用的 RDW 因其与炎症和癌症之间的联系而备受关注。实验室血液分析仪自动报告的这一简单参数可能有多种临床应用。一些研究调查了 RDW 在恶性肿瘤患者中的预后价值, 例如, 较高的 RDW 水平也与晚期癌症和转移显著相关[38] [39]。另外, 越来越多的证据表明, RDW 水平升高与各种癌症的不良预后相关, 包括食管癌[40]、胃肠道肿瘤[41]、肝癌[42]、肺癌[43]和血液系统恶性肿瘤[44]。目前多项研究表明 RDW 增加与 DLBCL 预后较差相关。Zhou 等[45]对 161 例 DLBCL 患者的 RDW 与临床特征之间的相关性进行了评估。该研究发现, 将 14.1% 视为 RDW 的临界值, 高水平 RDW 与更频繁的 B 症状、更高的 IPI 评分、更多的结外疾病部位以及较低的 ECOG 评分相关。另外, RDW 高的患者 OS 较短(2 年 OS 率 53.6% 对 83.6%,  $P < 0.001$ ), PFS 较短(2 年 PFS 率 44.7% 对 81.8%,  $P < 0.001$ )。该研究证明, 高 RDW 提示 DLBCL 患者预后不良。相同的是, Periša 等人[46]以及 Li 等人[47]的研究同样证明了该结论, 不同的是以上两项研究的 RDW 的临界

值分别为 15% 和 14.35%，但临界值彼此之间相差不大。因此，目前认为 RDW 是 DLBCL 患者的一个容易获得且廉价预后标志物，只是具体的诊断临界值尚需进一步探索。

## 6. 展望

综上所述，DLBCL 作为一种具有异质性的恶性肿瘤，虽然其预后评价系统较为完善，但随着免疫治疗时代的发展，既往的 IPI 评分已经不完全适用于 R-CHOP 方案下 DLBCL 的评价。校正后的 R-IPI、NCCN-IPI 虽较之前改善，但受到经济情况及患者病情状况的限制，一些检查，如 PET-CT、骨髓穿刺等不能完成。因此寻找一种便捷、经济、灵敏度高的评价指标尤为重要，外周血的检查数据因其便宜、易获取可用于动态监测。目前有研究表明 LMR、ESR、 $\beta_2$ MG、RDW 等实验室指标对血液系统恶性肿瘤的预后及动态监测起指导作用。受到样本量的限制，目前外周血实验室指标缺乏统一的截断值，但随着前瞻性、大样本、多中心研究的进行，外周血生物标志物在 DLBCL 的治疗监测及预后评价起重要作用。

## 基金项目

基于石墨烯量子点多循环扩增计数 DNA 化学发光检测淋巴瘤 ctDNA 的研究(编号: ZR201911070516)。

## 参考文献

- [1] Li, S., Young, K.H. and Medeiros, L.J. (2018) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Pathology*, **50**, 74-87. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
- [2] Jamil, M.O. and Mehta, A. (2016) Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Prognostic Markers and Their Impact on Therapy. *Expert Review of Hematology*, **9**, 471-477. <https://doi.org/10.1586/17474086.2016.1146584>
- [3] Cunningham, D., Hawkes, E.A., Jack, A., et al. (2013) Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Phase 3 Comparison of Dose Intensification with 14-Day versus 21-Day Cycles. *Lancet*, **381**, 1817-1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
- [4] Iwahori, K., Shintani, Y., Funaki, S., et al. (2019) Peripheral T Cell Cytotoxicity Predicts T Cell Function in the Tumor Microenvironment. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 2636. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39345-5>
- [5] 杨迪, 苏丽萍. 外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及其与乳酸脱氢酶比值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1563-1569.
- [6] Mohsen, A., Taalab, M., Abousamra, N. and Mabed, M. (2020) Prognostic Significance of Absolute Lymphocyte Count, Absolute Monocyte Count, and Absolute Lymphocyte Count to Absolute Monocyte Count Ratio in Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **20**, e606-e615. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.03.007>
- [7] Sawa-Wejksza, K. and Kandefer-Szerszeń, M. (2018) Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, **66**, 97-111. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0480-8>
- [8] 刘琦, 郭鹏, 詹文华. LMR 和 LMR/LDH 对原发韦氏环弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(2): 110-115.
- [9] 黄鑫, 岑洪. 外周炎症指标与弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后关系的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(6): 536-540.
- [10] Rusak, M., Bołkun, Ł., Chociej-Stypułkowska, J., Pawlus, J., Kłoczko, J. and Dąbrowska, M. (2016) Flow-Cytometry-Based Evaluation of Peripheral Blood Lymphocytes in Prognostication of Newly Diagnosed DLBCL Patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **59**, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.04.004>
- [11] 蔡春颖, 孙丽霞, 吕鸿雁. 初诊时非霍奇金淋巴瘤患者外周血淋巴细胞与单核细胞比值在预后评估中的作用[J]. 临床荟萃, 2016, 31(7): 736-740.
- [12] Bento, L., Díaz-López, A., Barranco, G., et al. (2020) New Prognosis Score Including Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio, Red Blood Cell Distribution Width and Beta-2 Microglobulin in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *British Journal of Haematology*, **188**,

- 888-897. <https://doi.org/10.1111/bjh.16263>
- [13] Zhou, S., Xu, L., Ma, Y., *et al.* (2017) Peripheral Blood Lymphocyte to Monocyte Ratio Recovery from Low Levels at Diagnosis after Completion of First Line Therapy Predicts Good Clinical Outcomes in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncotarget*, **8**, 19556-19565. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14700>
- [14] Belotti, A., Doni, E., Bolis, S., *et al.* (2015) Peripheral Blood Lymphocyte/Monocyte Ratio Predicts Outcome in Follicular Lymphoma and in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients in the Rituximab Era. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **15**, 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.10.001>
- [15] Porrata, L.F., Ristow, K.M., Habermann, T.M., *et al.* (2014) Peripheral Blood Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio during Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone Treatment Cycles Predicts Clinical Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 2728-2738. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.893313>
- [16] Grey, H.M., Kubo, R.T., Colon, S.M., *et al.* (1973) The Small Subunit of HL-A Antigens Is Beta 2-Microglobulin. *Journal of Experimental Medicine*, **138**, 1608-1612. <https://doi.org/10.1084/jem.138.6.1608>
- [17] Peterson, P.A., Cunningham, B.A., Berggård, I. and Edelman, G.M. (1972) 2-Microglobulin—A Free Immunoglobulin Domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **69**, 1697-1701. <https://doi.org/10.1073/pnas.69.7.1697>
- [18] Shi, C., Zhu, Y., Su, Y., Chung, L.W. and Cheng, T. (2009) Beta2-Microglobulin: Emerging as a Promising Cancer Therapeutic Target. *Drug Discovery Today*, **14**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.11.001>
- [19] Muñana, K.R., Saito, M. and Hoshi, F. (2007) Beta-2-Microglobulin Levels in the Cerebrospinal Fluid of Normal Dogs and Dogs with Neurological Disease. *Veterinary Clinical Pathology*, **36**, 173-178. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2007.tb00204.x>
- [20] Svatoňová, J., Bořecká, K., Adam, P. and Lánská, V. (2014) Beta2-Microglobulin as a Diagnostic Marker in Cerebrospinal Fluid: A Follow-Up Study. *Disease Markers*, **2014**, Article ID: 495402. <https://doi.org/10.1155/2014/495402>
- [21] Huang, W.C., Wu, D., Xie, Z., *et al.* (2006) Beta2-Microglobulin Is a Signaling and Growth-Promoting Factor for Human Prostate Cancer Bone Metastasis. *Cancer Research*, **66**, 9108-9116.
- [22] Berggård, I. and Bearn, A.G. (1968) Isolation and Properties of a Low Molecular Weight Beta-2-Globulin Occurring in Human Biological Fluids. *Journal of Biological Chemistry*, **243**, 4095-4103. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)93284-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)93284-9)
- [23] Kanemasa, Y., Shimoyama, T., Sasaki, Y., *et al.* (2017) Beta-2 Microglobulin as a Significant Prognostic Factor and a New Risk Model for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematological Oncology*, **35**, 440-446. <https://doi.org/10.1002/hon.2312>
- [24] Federico, M., Bellei, M., Marcheselli, L., *et al.* (2009) Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4555-4562. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>
- [25] Chen, Y., Neelapu, S., Feng, L., *et al.* (2016) 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. *British Journal of Haematology*, **175**, 290-299. <https://doi.org/10.1111/bjh.14237>
- [26] Wu, S., Zhou, Y., Hua, H.Y., *et al.* (2018) Inflammation Marker ESR Is Effective in Predicting Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 997. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4914-4>
- [27] Strojnik, T., Smigoc, T. and Lah, T.T. (2014) Prognostic Value of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in the Blood of Patients with Glioma. *Anticancer Research*, **34**, 339-347.
- [28] 章尤权, 沈冬祎, 吕嘉婧, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血浆红细胞沉降率与预后的相关性研究[J]. 福建医药杂志, 2021, 43(6): 21-25.
- [29] Go, D.J., Lee, E.Y., Lee, E.B., Song, Y.W., Konig, M.F. and Park, J.K. (2016) Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate Is Predictive of Interstitial Lung Disease and Mortality in Dermatomyositis: A Korean Retrospective Cohort Study. *Journal of Korean Medical Science*, **31**, 389-396. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.3.389>
- [30] Rotaru, I., Găman, G.D., Stănescu, C. and Găman, A.M. (2014) Evaluation of Parameters with Potential Prognosis Impact in Patients with Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PG-DLBCL). *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **55**, 15-21.
- [31] Salvagno, G.L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A. and Lippi, G. (2015) Red Blood Cell Distribution Width: A Simple Parameter with Multiple Clinical Applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **52**, 86-105. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.992064>
- [32] Förhécz, Z., Gombos, T., Borgulya, G., Pozsonyi, Z., Prohászka, Z. and Jánoskúti, L. (2009) Red Cell Distribution Width in Heart Failure: Prediction of Clinical Events and Relationship with Markers of Ineffective Erythropoiesis, In-

- flammation, Renal Function, and Nutritional State. *American Heart Journal*, **158**, 659-666. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.024>
- [33] Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G.L., Zoppini, G. and Guidi, G.C. (2009) Relation between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **133**, 628-632. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>
- [34] Nemeth, E. and Ganz, T. (2014) Anemia of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **28**, 671-681. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.005>
- [35] Singh, R., Mishra, M.K. and Aggarwal, H. (2017) Inflammation, Immunity, and Cancer. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 6027305. <https://doi.org/10.1155/2017/6027305>
- [36] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [37] Goyal, H., Gupta, S. and Singla, U. (2016) Level of Red Cell Distribution Width Is Affected by Various Factors. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **54**, e387. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0195>
- [38] Qin, Y.Y., Wu, Y.Y., Xian, X.Y., *et al.* (2018) Single and Combined Use of Red Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume, and Cancer Antigen 125 for Differential Diagnosis of Ovarian Cancer and Benign Ovarian Tumors. *Journal of Ovarian Research*, **11**, 10. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0382-3>
- [39] Cheng, S., Han, F., Wang, Y., *et al.* (2017) The Red Distribution Width and the Platelet Distribution Width as Prognostic Predictors in Gastric Cancer. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>
- [40] Sun, P., Zhang, F., Chen, C., *et al.* (2016) The Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Parameter in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study from Southern China. *Oncotarget*, **7**, 42650-42660. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9516>
- [41] Han, F., Shang, X., Wan, F., *et al.* (2018) Clinical Value of the Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Colorectal Carcinoma. *Oncology Letters*, **15**, 3339-3349. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7697>
- [42] Howell, J., Pinato, D.J., Ramaswami, R., *et al.* (2017) Integration of the Cancer-Related Inflammatory Response as a Stratifying Biomarker of Survival in Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Oncotarget*, **8**, 36161-36170. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15322>
- [43] Ichinose, J., Murakawa, T., Kawashima, M., *et al.* (2016) Prognostic Significance of Red Cell Distribution Width in Elderly Patients Undergoing Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 3658-3666. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.44>
- [44] Wang, J., Xie, X., Cheng, F., *et al.* (2017) Evaluation of Pretreatment Red Cell Distribution Width in Patients with Multiple Myeloma. *Cancer Biomarkers*, **20**, 267-272. <https://doi.org/10.3233/CBM-170032>
- [45] Zhou, S., Fang, F., Chen, H., *et al.* (2017) Prognostic Significance of the Red Blood Cell Distribution Width in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *Oncotarget*, **8**, 40724-40731. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16560>
- [46] Periša, V., Zibar, L., Sinčić-Petričević, J., Knezović, A., Periša, I. and Barbić, J. (2015) Red Blood Cell Distribution Width as a Simple Negative Prognostic Factor in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Study. *Croatian Medical Journal*, **56**, 334-343. <https://doi.org/10.3325/cmj.2015.56.334>
- [47] Li, M., Xia, H., Zheng, H., *et al.* (2019) Red Blood Cell Distribution Width and Platelet Counts Are Independent Prognostic Factors and Improve The Predictive Ability of IPI Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1084. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6281-1>