

SOX11、PAX5在套细胞淋巴瘤患者病理组织标本中的表达及临床意义*

景彩霞^{1,2}, 冯钰¹, 曹霞¹, 徐才刚^{1△}

1. 四川大学华西医院 血液科 血液病研究室(成都 610041); 2. 西南医科大学附属医院 血液科(泸州 646000)

【摘要】目的 研究转录因子性别决定区Y框蛋白11(SRY-related HMG box 11, SOX11)、配对盒基因5(paired box domain 5, PAX5)在套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)患者病理组织标本中的表达,分析它们之间的关系及临床意义。**方法** 纳入2012年1月—2017年8月诊断的76例MCL患者为研究对象,并以56例弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、38例滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、9例伯基特淋巴瘤(burkitt's lymphoma, BL)患者为对照。采用实时荧光定量PCR和免疫组化法检测所有患者病理组织标本中SOX11、PAX5基因和蛋白表达水平,分析MCL患者病理组织标本SOX11与PAX5表达的相关关系,以MCL患者SOX11及PAX5蛋白表达的中位H评分为依据,将其分为高低表达组,分析SOX11及PAX5蛋白表达与临床特征及预后的关系。**结果** SOX11、PAX5 mRNA在不同淋巴瘤组织标本中的表达差异有统计学意义(P 均 <0.01),在MCL患者病理组织标本中SOX11、PAX5 mRNA表达高于其他淋巴瘤组织,两两比较, MCL与BL间差异无统计学意义($P>0.05$),与DLBCL及FL间差异有统计学意义(P 均 <0.01),且MCL患者病理组织标本中SOX11蛋白表达水平高于3个对照组(P 均 <0.0001), PAX5蛋白表达与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$);在MCL患者病理组织标本中SOX11和PAX5在mRNA水平($r_s=0.714$, $P<0.0001$)和蛋白水平($G=0.407$, $P=0.01$)均存在正相关关系。未发现SOX11、PAX5高低表达组与MCL患者临床特征和总生存期有关。**结论** 在MCL中SOX11和PAX5表达呈正相关。单独的SOX11或PAX5表达在MCL患者预后分层中的作用不显著。

【关键词】 套细胞淋巴瘤 SOX11 PAX5 预后

Relationship of Expression Between SOX11 and PAX5 in Pathological Tissue Specimens of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Its Clinical Significance JING Cai-xia^{1,2}, FENG Yu¹, CAO Xia¹, XU Cai-gang^{1△}. 1. Department of Hematology/Hematology Research Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
△ Corresponding author, E-mail: xucaigang@wchscu.cn

【Abstract】Objective Investigate the expression of SRY-related HMG box 11 (SOX11) and paired box domain 5 (PAX5) in patients with mantle cell lymphoma (MCL) and analyze the relationship between them and their clinical significance. **Methods** Seventy-six formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples of patients who were diagnosed with MCL from January 2012 to August 2017 were collected. Fifty-six FFPE samples from patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), thirty-eight FFPE samples from patients with follicular lymphoma (FL) and nine FFPE samples from patients with Burkitt's lymphoma (BL) were used as control groups. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expressions of SOX11 and PAX5. The association between expressions of SOX11 and PAX5 in patients with MCL was analyzed. On the basis of the median H score of SOX11 and PAX5 protein expressions in patients with MCL, they were divided into high and low expression group, and the relationship between the different groups and patients' clinical characteristics and prognosis were analyzed. **Results** The different mRNA expression levels of SOX11 and PAX5 in different lymphoma tissues were statistically significant ($P<0.01$). The mRNA expression levels of SOX11 and PAX5 in MCL group were higher than those of the control groups, and the differences of those between MCL and DLBCL or FL were statistically significant ($P<0.01$). However, the differences of those between MCL and BL were not significant ($P>0.05$). The expression level of SOX11 protein was also higher than those of the control groups ($P<0.0001$). However, there was no significant difference in PAX5 protein expression level between the MCL group and the control group, nor the expression levels of SOX11 and PAX5 genes and proteins among the control groups ($P>0.05$). By analyzing the samples from patients with MCL, we observed a positive relevance between SOX11 and PAX5 both in mRNA expression level ($r_s=0.714$, $P<0.0001$) and protein expression level ($G=0.407$, $P=0.01$). There was no difference in clinical characteristics and overall survival between the high and low expression group. **Conclusion** In MCL, there was a positive relevance between the expressions of SOX11 and PAX5. The expression of SOX11 or PAX5 alone has no significant effect on the prognostic stratification of MCL patients.

* 四川省科学技术厅科技攻关项目(No.2008FG0005)资助

△ 通信作者, E-mail: xucaigang@wchscu.cn

【Key words】 Mantle cell lymphoma SOX11 PAX5 Prognosis

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种成熟的B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL), 约占NHL的6%~8%, 分子遗传学特点是存在t(11;14)(q13;q32)染色体易位, 导致cyclin D1过表达, 但单独cyclin D1异常不能触发MCL发生、进展, 还需其他不均一的继发性遗传学改变^[1-2]。性别决定区Y框蛋白11基因(SRY-related HMG box 11, SOX11)编码一种转录因子, 可作为诊断MCL的特异性标志物, 即使在cyclin D1阴性的MCL患者中仍有表达^[1, 3-4], 但SOX11在MCL中的作用机制仍未完全清楚, 对预后的预测作用尚有争议^[2, 5-8]。配对盒基因5(paired box domain 5, PAX5)也编码一种转录因子, 是识别B细胞谱系的工具。研究发现, PAX5低表达与MCL发生、发展及不良预后有关^[9], 此外, VEGLIANTE等^[10]发现PAX5是SOX11的直接靶基因之一, SOX11通过促进PAX5表达和影响终末B细胞分化, 促进MCL细胞生长, 这与PAX5是MCL良好预后标志物的结果相矛盾。因此, 本研究通过检测MCL患者病理组织标本中SOX11、PAX5的基因和蛋白表达, 探讨SOX11、PAX5表达与MCL患者临床特征的关系及其预后意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入2012年1月~2017年8月在四川大学华西医院就诊、经病理确诊、并有病理组织标本的76例MCL患者, 并以同期诊断的弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)56例、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)38例、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)9例为对照组, 所有诊断按WHO2008年淋巴造血系统肿瘤分类标准^[11]判断。

MCL患者男性61例, 女性15例, 诊断时平均年龄为61岁(36~82岁)。病理资料显示: 所有MCL患者肿瘤组织标本均表达cyclin D1, 部分患者通过荧光原位杂交确认存在t(11;14)(q13;q32)。MCL患者肿瘤组织标本主要来源于淋巴结, 部分来源于脾脏、肝脏、眼眶、腮腺等。69例MCL患者可获得治疗情况信息, 其中未化疗者5例, 采用R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松)化疗者41例, CHOP方案化疗者18例, R-CHOP和R-DHAP(利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂)化疗方案交替者5例。DLBCL患者男性35例, 女性21例, 诊断时平均年龄为59岁(20~86岁), 15例患者异常细胞来源于生发中心, 41例患者异常细胞来源于非生发中心; FL患者男性18例, 女性20例, 诊断时平均年龄为

54岁(26~94岁); BL患者男性8例, 女性1例, 诊断时中位年龄为6岁(2~50岁), 绝大多数为儿童, 仅1例为成人。对照组患者肿瘤组织标本也主要来源于淋巴结, 部分来源于腹腔组织、睾丸、扁桃体、腮腺等。

本研究已获得四川大学华西医院伦理委员会的批准(2018年审374号)。

1.2 主要试剂和仪器

RNA提取试剂盒及荧光定量PCR试剂盒购自德国Qiagen公司, 逆转录试剂盒及Qubit® 3.0荧光定量仪购自美国Thermo Fisher公司, 鼠抗SOX11(ZM-0366)单克隆抗体购自中国中杉金桥公司, 兔抗PAX5(ab109443)单克隆抗体购自英国abcam公司, 正置荧光显微镜购自德国Zeiss公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 检测SOX11、PAX5 mRNA表达 石蜡包埋组织10 μm厚切片3~8张, 按照RNA提取试剂盒提取RNA, 用紫外分光光度计测量RNA的质量和浓度, -80℃保存备用。按说明书逆转录RNA成cDNA, 储存于-20℃。PCR引物序列如下, SOX11: 上游5'-CAGCGAGAAGATCCCGTTCA-3', 下游5'-AGGGGTCCATTTTGGGCTTT-3'; PAX5: 上游5'-GCCATGGTTGTGTCAGCAAA-3', 下游5'-TGCGACCTTTGGTTTGAT-3'; GAPDH: 上游5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3', 下游5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3', 引物均由擎科生物科技公司合成, PCR反应条件为: 95℃预变性3 min, 95℃变性10 s, 60℃退火30 s, 72℃延伸30 s, 共49个循环。以GAPDH作为内参照, 2^{-ΔΔCt}计算目的基因的相对表达量。

1.3.2 免疫组化染色法 (IHC) 检测SOX11、PAX5蛋白表达 石蜡包埋组织4 μm厚切片, 常规脱蜡、修复, 然后进行抗体(滴度参照试剂盒说明)孵育和染色。用正置荧光显微镜在明场下拍照, 挑选染色明显具有代表性的区域, 400倍放大拍照。定量分析采用基于ImageJ软件的IHC插件, 结果呈现为各个染色强度的百分比^[12]。根据百分比计算H评分。H评分=(强阳性百分比×3)+(阳性百分比×2)+(弱阳性百分比×1), 根据以往研究, 定义有DAB显色者为阳性, 其中H评分<100为弱阳性, 100~200为阳性, >200为强阳性^[13]。

1.4 统计学方法

正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用t检验或Mann-Whitney U检验, 非正态分布计量资料计算中位数与四分位间距, 采用Mann-Whitney U检验(两组)或Kruskal-Wallis H

秩和检验(多组),定性资料用 χ^2 或Fisher确切概率法。SOX11和PAX5 mRNA结果相关性分析用Spearman秩相关。SOX11和PAX5蛋白表达结果相关性分析用Goodman-Kruskal Gamma相关。生存分析用Kaplan-Meier法(log-rank检验比较)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SOX11、PAX5在患者病理组织标本中的表达

由表1可见,SOX11、PAX5 mRNA在不同淋巴瘤组织

标本中的表达差异有统计学意义($P\leq 0.001$),MCL患者组织标本中SOX11和PAX5 mRNA表达水平均高于DLBCL及FL患者($P<0.01$),MCL和BL患者间差异无统计学意义($P>0.05$)。由表2可见,不同淋巴瘤组织标本中SOX11蛋白表达差异有统计学意义($P<0.0001$),MCL患者组织标本中SOX11蛋白表达水平均高于3个对照组($P<0.0001$),对照组间差异无统计学意义($P>0.05$),PAX5蛋白表达在MCL和对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 SOX11、PAX5 mRNA在不同淋巴瘤组织标本中的表达〔中位数($P_{25} \sim P_{75}$)〕

Table 1 Expressions of SOX11 and PAX5 mRNAs in patients with different types of lymphomas (median ($P_{25} \sim P_{75}$))

mRNA	MCL group (n=76)	DLBCL group (n=56)	FL group (n=38)	BL group (n=9)	P
SOX11	1.100 (0.410–2.023)	0.206 (0.032–0.841)*	0.181 (0.030–0.841)*	0.847 (0.052–1.577)	<0.000 1
PAX5	0.176 (0.057–0.591)	0.053 (0.018–0.322)*	0.054 (0.026–0.149)*	0.087 (0.048–1.416)	0.001

MCL: Mantle cell lymphoma; DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; FL: Follicular lymphoma; BL: Burkitt's lymphoma. *P<0.01, vs. MCL group

表 2 SOX11、PAX5蛋白在不同淋巴瘤组织标本中的表达

Table 2 Expressions of SOX11 and PAX5 proteins in patients with different types of lymphoma

Protein	Group	n	Negative/case (%)	Low positive/case (%)	Positive/case (%)	High positive/case (%)	P
SOX11	MCL	76	8 (10.5)	37 (48.7)	27 (35.5)	4 (5.3)	<0.000 1
	DLBCL*	56	55 (98.2)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	
	FL*	38	38 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	BL*	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	
PAX5	MCL	76	5 (6.6)	30 (39.5)	26 (34.2)	15 (19.7)	0.17
	DLBCL	56	7 (12.5)	18 (32.1)	26 (46.4)	5 (8.9)	
	FL	38	1 (2.6)	13 (34.2)	17 (44.7)	7 (18.4)	
	BL	9	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	0 (0)	

MCL: Mantle cell lymphoma; DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; FL: Follicular lymphoma; BL: Burkitt's lymphoma. *P<0.01, vs. MCL group

2.2 MCL患者病理组织标本中SOX11和PAX5表达的相关性

将MCL患者SOX11、PAX5 mRNA表达结果制成热图,见图1。在MCL患者病理组织中,SOX11和PAX5 mRNA表达存在正相关关系($r_s=0.714$, $P<0.0001$)。免疫组化结果显示SOX11及PAX5蛋白在肿瘤组织细胞中均定位于细胞核,见图2。MCL患者、DLBCL患者、FL患者及BL患者肿瘤组织中SOX11蛋白中位H评分分别为90.8、30.6、24.2及31.8,PAX5蛋白中位H评分分别为112.2、118.4、

141.6及76.1,MCL患者SOX11和PAX5蛋白表达也存在正相关关系($G=0.407$, $P=0.01$)。

2.3 MCL患者肿瘤组织SOX11、PAX5蛋白表达与临床特征及预后的关系

结果见图3及表3、表4。根据SOX11及PAX5蛋白表达的H评分分别对MCL患者进行分组,高于中位H评分者为高表达组(38例),低于中位H评分者为低表达组(38例)。比较两组间年龄、性别、血红蛋白(HB)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、乳酸脱氢酶(LDH)、CD5表达、疾病分期Ⅲ/Ⅳ、母细胞型、增殖细胞相关的核抗原Ki-67表达、高危套细胞淋巴瘤国际预后指数(MIPI)等临床特征,均未发现两组间差异有统计学意义($P>0.05$)。通过随访,共64例MCL患者可获得预后资料,生存分析也未发现SOX11及PAX5蛋白高低表达组间差异有统计学意义($P>0.05$)。同时根据SOX11和PAX5 mRNA表达分别对MCL患者进行分组,也未发现两组间在临床特征及预

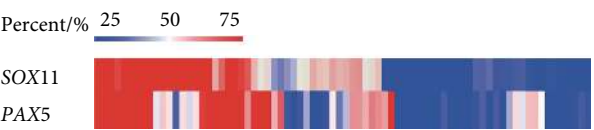


图 1 SOX11、PAX5 mRNA在MCL患者中的表达

Fig 1 Expressions of SOX11 and PAX5 mRNAs in patients with mantle cell lymphoma

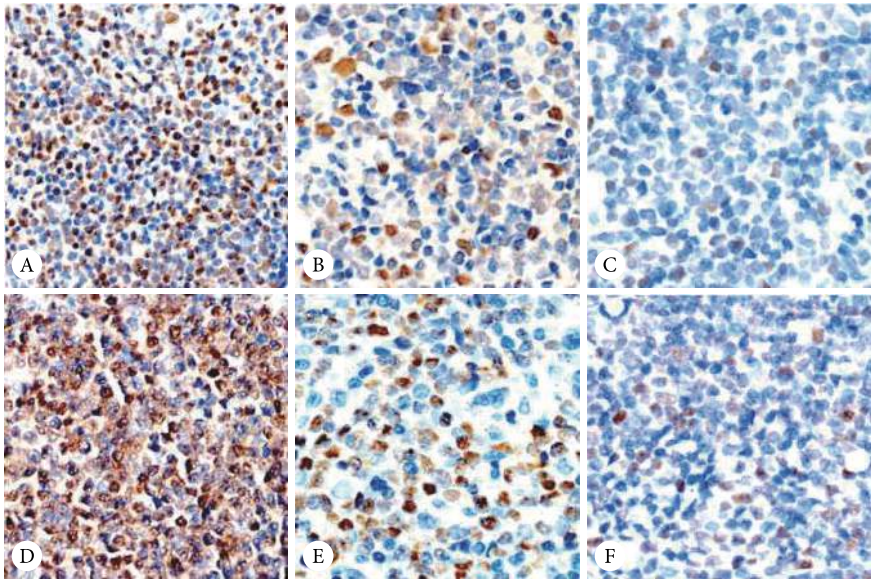


图 2 MCL患者肿瘤组织中SOX11、PAX5蛋白表达。IHC ×400

Fig 2 Expressions of SOX11 and PAX5 proteins in tumor tissues from patients with mantle cell lymphoma. IHC ×400

A–C: SOX11 high positive, positive, low positive, respectively; D–F: PAX5 high positive, positive, low positive, respectively

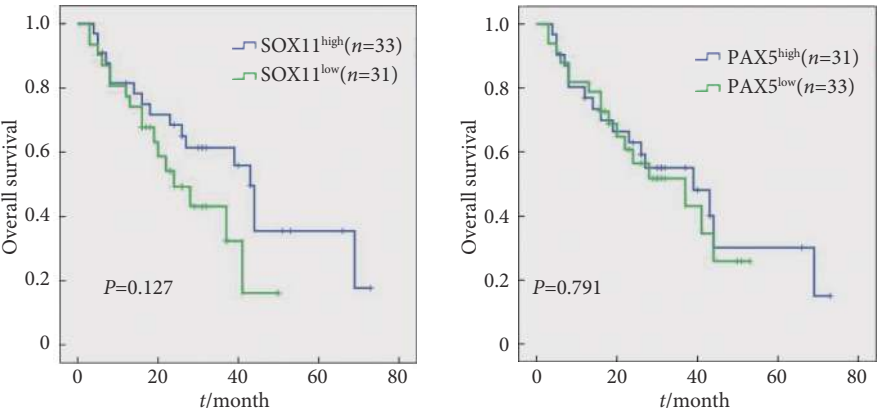


图 3 SOX11、PAX5蛋白表达与MCL患者总生存期的Kaplan-Meier分析

Fig 3 Kaplan-Meier analysis of SOX11 and PAX5 protein expressions and overall survival in patients with mantle cell lymphoma

表 3 SOX11蛋白表达与MCL患者临床特征的关系

Table 3 Relationship between SOX11 protein expression and clinical characteristics of patients with mantel cell lymphoma

Clinical characteristic	SOX11 ^{high} (n=38)	SOX11 ^{low} (n=38)	P
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	62.5±10.4	59.4±10.9	0.216
Male/case (%)	30 (78.9)	31 (81.6)	0.773
HB/(g/L), $\bar{x} \pm s$	120±21.6	122±25.1	0.746
WBC/ $10^9 L^{-1}$, median (range)	7.61 (3.83–143.19)	6.67 (2.32–43.94)	0.260
PLT/ $10^9 L^{-1}$, median (range)	153.0 (15.0–332.0)	132.5 (43.0–407.0)	0.543
(LDH>350 IU/L)/case (%)	6/25 (24.0)	2/21 (9.5)	0.260
CD5 (— or ±)/case (%)	15 (39.5)	9 (23.7)	0.139
(Ann Arbor stage III or IV)/case (%)	17/21 (81.0)	20/23 (87.0)	0.693
Blastoid morphology/case (%)	8/38 (21.1)	8/34 (23.5)	0.801
Ki-67/%, median (P ₂₅ –P ₇₅)	25.0 (11.9–55.0)	22.5 (10.0–30.0)	0.492
MIPI ^{high} /case (%)	9/34 (26.5)	7/31 (22.6)	0.716

HB: Hemoglobin; WBC: White blood cell; LDH: Lactate dehydrogenase; MIPI: Mantle cell lymphoma international prognostic index

表 4 PAX5蛋白表达与MCL患者临床特征的关系

Table 4 Relationship between PAX5 protein expression and clinical characteristics of patients with mantel cell lymphoma

Clinical characteristic	PAX5 ^{high} (n=38)	PAX5 ^{low} (n=38)	P
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	59.7±10.0	62.2±11.3	0.317
Male/case (%)	33/38 (86.8)	28/38 (73.7)	0.150
HB/(g/L), $\bar{x} \pm s$	116±24.7	125±20.2	0.107
WBC/ $10^9 L^{-1}$, median (range)	6.99 (2.32–143.19)	7.11 (2.97–38.23)	0.762
PLT/ $10^9 L^{-1}$, median (range)	137.0 (15.0–332.0)	134.5 (55.0–407.0)	0.968
(LDH>350 IU/L)/case (%)	6/25 (24.0)	2/21 (9.5)	0.260
CD5 (– or ±)/case (%)	11 (28.9)	13 (34.2)	0.622
(Ann Arbor stage III or IV)/case (%)	20/21 (95.2)	17/23 (73.9)	0.097
Blastoid morphology/case (%)	7/36 (19.4)	9/36 (25.0)	0.571
Ki-67/%, median (P ₂₅ –P ₇₅)	25.0 (13.8–55.0)	16.3 (10.0–40.0)	0.266
MIPI ^{high} /case (%)	8/34 (23.5)	8/31 (25.8)	0.831

HB: Hemoglobin; WBC: White blood cell; LDH: Lactate dehydrogenase; MIPI: Mantle cell lymphoma international prognostic index

后上有差异。

3 讨论

MCL患者具有明显异质性, 有的表现为侵袭性病程, 中位生存期仅3~5年; 而有的表现为惰性病程, 在诊断后不用立即治疗, 可只进行观察和等待^[1]。寻找MCL预后分层标志物, 不仅有助于进一步探索MCL发病机制, 还有助于预估患者临床过程, 为患者选择最佳治疗方案, 改善患者生存结局, 研究显示SOX11和PAX5是有希望的MCL预后分层标志物。以往的研究未比较PAX5在不同淋巴瘤中的表达差异, 本研究结果显示, SOX11、PAX5 mRNA在不同淋巴瘤组织标本中的表达差异有统计学意义, 在MCL患者肿瘤组织标本中SOX11、PAX5 mRNA表达高于DLBCL及FL, 且MCL患者肿瘤组织标本中SOX11蛋白表达水平高于3个对照组, 说明SOX11可作为诊断MCL的特异性标志物, 这与以往研究结果一致^[1, 3-4], 虽然本研究未发现SOX11 mRNA表达水平在MCL和BL间有差异, 但可能与BL样本量过少有关。从目前的研究结果来看, SOX11在MCL中的预后作用仍然不清楚, 研究结果相互矛盾。研究显示SOX11可通过影响免疫逃逸、肿瘤微环境及遗传学改变等促进MCL发生、发展^[2], 但有回顾性队列研究和大样本临床试验研究显示SOX11高表达MCL患者预后更好^[6-7]。VEGLIANTE等^[10]通过慢病毒感染沉默SOX11以及荧光素酶报告实验发现在MCL中PAX5是SOX11的直接靶基因之一, SOX11下调导致PAX5表达减少, 并通过增加B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(BLIMP1)的表达促使终末B细胞分化, SOX11通过调节B细胞分化促进MCL的发生。本研究结果显示, MCL中PAX5 mRNA表达水平高于DLBCL及FL, 且SOX11和PAX5在基因表达水平和蛋白表达水平均存在正相关关系, 为MCL中SOX11和PAX5相互

作用提供了新的证据。值得注意的是, SOX11和PAX5在蛋白表达水平时相互关系的G值较小($G=0.407$), 且PAX5蛋白表达在MCL、DLBCL、FL及BL间无明显差异, 这可能与MCL中PAX5的转录后调控、翻译及翻译后修饰与加工等有关^[14]。

PAX5表达在B细胞前体中对于B细胞的正常分化和成熟是必需的; 另一方面, 它阻碍了其他谱系细胞的分化和发育。TEO等^[9]通过使PAX5沉默, 发现PAX5沉默后MCL细胞增殖、浸润、黏附能力均增强, 导致疾病进展、耐药, PAX5低表达与母细胞变异型MCL有关, PAX5高表达MCL患者预后更好, 这与上述SOX11通过促进PAX5表达, 导致MCL进展的研究结果相矛盾。本研究以MCL患者SOX11及PAX5蛋白表达的中位H评分为依据, 将其分为高低表达组, 分析其与临床特征及预后的关系, 结果并未发现单独的SOX11或PAX5表达与MCL患者临床特征及预后有关, 或许与样本量较小、治疗不均质有关。以往的研究通过免疫组化分析SOX11和PAX5的表达时均采用人工计数法, 存在很大的主观性, 不同研究者的研究结果难以准确比较, 本研究利用软件分析蛋白的表达, 可定量及最大程度的减小人工判读的误差, 使结果更准确, 不过也未发现SOX11及PAX5与MCL患者预后有关^[12]。PAX5在B细胞肿瘤的形成和进展中的作用存在争议, 边缘区淋巴瘤中PAX5可通过功能获得性突变而发挥致癌基因的作用^[15], 另一动物模型研究则发现小鼠终末B细胞中PAX5缺失导致淋巴瘤形成^[16], 儿童B细胞急性淋巴细胞白血病患者常伴有PAX5基因缺失突变并因此产生异常的PAX5蛋白^[17]。SOX11和PAX5在MCL中的复杂作用机制仍未完全清楚, 其可能还受多方面因素的影响, 值得进一步深入研究。MCL中存在许多的遗传学改变, 单独的SOX11或PAX5表达对MCL患者的预后分层作用有限,

可能需要结合其他基因及免疫标记的多因素综合分析才能更好的对MCL患者进行预后分层,指导临床治疗。

综上,本研究表明SOX11和PAX5表达在MCL中存在正相关性,SOX11和PAX5在MCL中的复杂作用机制仍未完全清楚,可能还受其他多方面因素的影响,其潜在的作用机制值得进一步深入研究。单独的SOX11或PAX5表达对MCL患者的预后分层作用有限,结合其他因素进行综合分析是有希望的研究方向。由于本研究样本量等的不足,SOX11和PAX5表达在MCL中的表达关系及临床预后意义还需在大样本、多中心队列研究中进一步分析。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016年版). *中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 735-741.
- [2] BEA S, AMADOR V. Role of SOX11 and genetic events cooperating with cyclin D1 in Mantle Cell Lymphoma. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(6): 43[2020-01-12]. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0598-1>.
- [3] EK S, DICTOR M, JERKEMAN M, *et al*. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008, 111(2): 800-805.
- [4] MOZOS A, ROYO C, HARTMAMM E, *et al*. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1555-1562.
- [5] BEEKMAN R, AMADOR V, CAMPO E. SOX11, a key oncogenic factor in mantle cell lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(4): 299-306.
- [6] NYGREN L, BAUMGARTNER W S, KLIMKOWSKA M, *et al*. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood*, 2012, 119(18): 4215-4223.
- [7] NORDSTROM L, SERNBO S, EDEN P, *et al*. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogeneously treated cohort of mantle cell lymphoma—a Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*, 2014, 166(1): 98-108.
- [8] AUKEMA S M, HOSTER E, ROSENWALD A, *et al*. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*, 2018, 131(4): 417-420.
- [9] TEO A E, CHEN Z, MIRANDA R N, *et al*. Differential PAX5 levels promote malignant B-cell infiltration, progression and drug resistance, and predict a poor prognosis in MCL patients independent of CCND1. *Leukemia*, 2016, 30(3): 580-593.
- [10] VEGLIANTE M C, PALOMERO J, PEREZ-GALAN P, *et al*. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*, 2013, 121(12): 2175-2185.
- [11] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, *et al*. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [12] VARGHESE F, BUKHARI A B, MALHOTRA R, *et al*. IHC Profiler: an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96801[2020-01-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096801>.
- [13] BYDOUN M, STEREA A, LIPTAY H, *et al*. S100A10, a novel biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1895-1916.
- [14] 鄢佳程. 蛋白质前体的共价修饰、折叠及聚合, 陈俊杰. 真核基因的转录调控//刘秉文, 陈俊杰. 医学分子生物学. 第2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 91-94, 310-317.
- [15] MORRISON A M, JAGER U, CHOTT A, *et al*. Deregulated PAX-5 transcription from a translocated IgH promoter in marginal zone lymphoma. *Blood*, 1998, 92(10): 3865-3878.
- [16] COBALEDA C, JOCHUM W, BUSSLINGER M. Conversion of mature B cells into T cells by dedifferentiation to uncommitted progenitors. *Nature*, 2007, 449(7161): 473-477.
- [17] SADAKANE Y, ZAITSU M, NISHI M, *et al*. Expression and production of aberrant PAX5 with deletion of exon 8 in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia of children. *Br J Haematol*, 2007, 136(2): 297-300.

(2020-01-15收稿, 2020-03-30修回)

编辑 沈 进