

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.003

肿瘤防治专题

Cyclin D1/c-Myc 共表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤分子分型及预后的关系

巩楠, 张琰, 黄晶, 骆婷婷, 张洋, 庞雪莲



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C243)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院病理科(巩楠、张琰、黄晶、庞雪莲) 血液病科(骆婷婷), 肿瘤中心(张洋)

通信作者: 庞雪莲, E-mail: 448665867@qq.com

【摘要】 目的 探讨细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) /c-Myc 共表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 分子分型及预后的关系。方法 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月新疆医科大学第一附属医院血液病科收治的 DLBCL 患者 102 例, 随访 2 年记录患者无进展生存期, 并将其分为预后不良组 29 例和预后良好组 73 例。采用免疫组织化学法检测 DLBCL 淋巴结组织中 Cyclin D1、c-Myc 表达; 统计 Cyclin D1/c-Myc 共表达患者, 采用卡方检验 Phi 系数分析 Cyclin D1/c-Myc 共表达患者与 DLBCL 分子分型的关系; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素。结果 DLBCL 患者 102 例中 Cyclin D1 阳性表达 32 例 (31.37%), c-Myc 阳性表达 45 例 (44.12%), Cyclin D1/c-Myc 共表达 21 例 (20.59%); 非生发中心 B 细胞样 (GCB) 亚型的 DLBCL 患者 Cyclin D1/c-Myc 共表达占比明显高于 GCB 亚型 (28.33% vs. 9.52%, $\chi^2/P=5.346/0.021$); 卡方检验 Phi 系数结果显示, Cyclin D1/c-Myc 共表达与 DLBCL 分子分型呈负相关 (Phi 系数 $P=-0.229/0.021$); Cyclin D1/c-Myc 共表达患者生存时间明显短于 Cyclin D1/c-Myc 非共表达患者 (Log-Rank $\chi^2=10.207 P<0.001$); 预后不良组国际预后指数 (IPI) 评分、非 GCB 亚型占比、Cyclin D1/c-Myc 共表达占比均高于预后良好组 ($t/P=6.015/<0.001$, $\chi^2/P=7.021/0.008, 24.027/<0.001$); IPI 评分高、非 GCB 亚型、Cyclin D1/c-Myc 共表达是 DLBCL 患者预后不良的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=2.052(1.333\sim 3.158), 2.969(1.197\sim 7.363), 2.880(1.240\sim 6.690)$]。结论 Cyclin D1/c-Myc 共表达与 DLBCL 分子分型及预后均具有一定关系, 且 Cyclin D1/c-Myc 共表达、非 GCB 亚型是 DLBCL 患者预后不良的危险因素。

【关键词】 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 细胞周期蛋白 D1; c-Myc; 分子分型; 预后

【中图分类号】 R733

【文献标识码】 A

The relationship between co expression of Cyclin D1/c-Myc and molecular typing and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma

Gong Nan*, Zhang Yan, Huang Jing, Luo Tingting, Zhang Yang, Pang Xuelian.* Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: General Project of the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C243)

Corresponding author: Pang Xuelian, E-mail: 448665867@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the co-expression of Cyclin D1/c-Myc and the molecular typing and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Tissue specimens and clinical data of 102 patients with DLBCL admitted to the Department of Hematology of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2021 to January 2023 were retrospectively collected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of Cyclin D1 and c-Myc in DLBCL lymph node tissues, and patients with Cyclin D1/c-Myc co-expression were statistically analyzed. The chi-square test and Phi coefficient were used to analyze the relationship between Cyclin D1/c-Myc co-expression and DLBCL molecular typing. All patients underwent 6 cycles of R-CHOP treatment and were followed up for 2 years after treatment to record progression-free survival. Patients were divided into a poor prognosis group and a good prognosis group. Progression-free survival was compared between patients with and without Cyclin D1/c-Myc co-expression. General data, DLBCL molecular typing, and Cyclin D1/c-Myc expression were compared between patients with different prognoses. Cox regression analysis was used to analyze factors influencing poor prognosis in DLBCL. **Results** Among 102 DLBCL patients, 32 (31.37%) showed positive expression of Cyclin D1, 45 (44.12%) showed positive expression of c-Myc, and 21

(20.59%) showed co-expression of Cyclin D1/c-Myc. The proportion of Cyclin D1/c-Myc co-expression in non-germinal center B-cell-like (non-GCB) subtypes was significantly higher than that in GCB subtypes, with a statistically significant difference ($\chi^2/P=5.346/0.021$). The chi-square test results showed that Cyclin D1/c-Myc co-expression was negatively correlated with DLBCL molecular typing (Phi coefficient $P=-0.229/0.021$). The median progression-free survival time of the 102 DLBCL patients was 21.4 months, with 29 cases in the poor prognosis group and 73 cases in the good prognosis group. According to the Log-rank test, the survival time of patients with Cyclin D1/c-Myc co-expression was significantly shorter than that of patients without co-expression, with a statistically significant difference ($\chi^2/P=10.207/0.001$). The International Prognostic Index (IPI) score, proportion of non-GCB subtypes, and proportion of Cyclin D1/c-Myc co-expression in the poor prognosis group were all significantly higher than those in the good prognosis group ($t/P=6.015/<0.001$, $\chi^2/P=7.021/0.008$, $24.027/<0.001$). High IPI score, non-GCB subtype, and Cyclin D1/c-Myc co-expression were independent risk factors for poor prognosis in DLBCL patients [$HR(95\%CI)=2.052(1.333-3.158)$, $2.969(1.197-7.363)$, $2.880(1.240-6.690)$]. **Conclusion**

Cyclin D1/c-Myc co-expression is associated with the molecular typing and prognosis of DLBCL. Both Cyclin D1/c-Myc co-expression and non-GCB subtype are factors contributing to poor prognosis in DLBCL patients.

【Key words】 Diffuse large B-cell lymphoma; Cyclin D1; c-Myc; Molecular typing; Prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 具有高度的分子异质性,其临床表现、治疗反应和预后差异显著^[1]。目前,根据基因表达谱的细胞起源分型将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell-like, GCB) 亚型与非 GCB 亚型,其中非 GCB 亚型预后通常较差^[2]。有研究指出,关键癌基因表达异常在 DLBCL 分子分型及预后中均具有重要作用^[3]。c-Myc 可调控细胞增殖、代谢和凋亡等过程,其异常表达可通过多种机制驱动淋巴瘤进展,影响 DLBCL 患者预后^[4]。而细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 是细胞周期 G1/S 期转换的关键调控蛋白,其在淋巴瘤发生发展中也扮演重要角色^[5]。且有研究指出, Cyclin D1 阳性表达的 DLBCL 患者预后较差^[6]。但 Cyclin D1、c-Myc 与 DLBCL 分子分型是否存在一定关系尚未可知。且既往研究多聚焦于单个基因的预后价值,对于 Cyclin D1/c-Myc 共表达的相关研究较少。基于此,本研究旨在探讨 Cyclin D1/c-Myc 共表达与 DLBCL 分子分型及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月新疆医科大学第一附属医院血液病科收治的 DLBCL 患者 102 例,其中男 55 例,女 47 例;年龄 39~79 (60.47±10.36) 岁;病程 1~6 (3.42±1.21) 月;诱因:人类免疫缺陷病毒感染 9 例,遗传性免疫缺陷疾病 6 例,长期免疫抑制治疗史 6 例,无明确诱因 81 例;Ann Arbor 分期^[7]: I~II 期 41 例,III~IV 期 61 例;B 症状:有 37 例,无 65 例;美国东部肿瘤协作组体能状态 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 评分^[8]: <2 分 75 例,≥2 分 27 例;受累部位:结内 65 例,结外 37 例;国际预后指数 (Inter-

national Prognostic Index, IPI) 评分^[9] 1~5 (3.04±0.93) 分;基础疾病:高血压 30 例,糖尿病 16 例,慢性肾病 8 例,慢性阻塞性肺疾病 18 例;吸烟史 29 例,饮酒史 34 例;淋巴瘤或其他血液肿瘤家族遗传史 5 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (K202511-01),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合“中国弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南”^[7]中 DLBCL 的诊断标准,且经病理组织活检确诊;②年龄>18 岁;③初诊初治;④以 R-CHOP 方案作为一线治疗,并完成 6 个周期治疗。(2) 排除标准:①转化性淋巴瘤或其他类型淋巴瘤;②合并其他恶性肿瘤;③原发性中枢神经系统 DLBCL;④伴有人类免疫缺陷病毒感染。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 Cyclin D1、c-Myc 蛋白检测: Cyclin D1、c-Myc 均采用免疫组织化学法检测,将病理科存放的石蜡组织切片,制作成 4 μm 厚度的连续切片进行检测。(1) 脱蜡:切片经二甲苯 I、II 各 10 min 脱蜡;(2) 水化:梯度酒精 (100%、95%、85%、70%) 各 5 min 水化,磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次;(3) 抗原修复:将切片浸于乙二胺四乙酸 (EDTA) 缓冲液中修复,置于高压锅内,加热至喷气后持续 2 min,自然冷却至室温后,用 PBS 冲洗 3 次;(4) 阻断内源性过氧化物酶:使用 3% 过氧化氢溶液孵育以灭活内源性过氧化物酶,室温孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次;(5) 孵育一抗:分别滴加小鼠抗人 Cyclin D1 单克隆抗体、小鼠抗人 c-Myc 单克隆抗体于一抗孵育湿盒中,4℃ 过夜;(6) 孵育二抗:次日,切片恢复至室温后,滴加辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的聚合物二抗工作液,室温孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次;(7) 二氨基联苯胺 (DAB) 显色:使用 DAB 显色剂

进行显色,苏木精复染细胞核,经脱水、透明后用中性树胶封片。c-Myc、Cyclin D1 阳性判定方法:肿瘤细胞出现黄色或棕黄色颗粒判定为阳性细胞,以阳性细胞占肿瘤细胞百分比计算阳性率。c-Myc 阳性细胞数 ≥ 40%判定为阳性;Cyclin D1 阳性细胞数 > 10%判定为阳性^[10-11]。

1.3.2 DLBCL 分子分型标准:DLBCL 分子分型参照 Hans 分类法,Hans 分类法通过检测 CD10、BCL6、MUM1 蛋白表达情况将 DLBCL 分为 GCB 亚型和非 GCB 亚型。当 CD10 阳性,或 CD10、MUM1 阴性但 BCL6 阳性,则可判断为 GCB 亚型;当 CD10、BCL6 均为阴性,或 CD10 阴性、BCL6 与 MUM1 均阳性,则可判断为非 GCB 亚型^[12]。

1.3.3 随访:查阅患者随访资料,记录患者无进展生存期(从接受治疗开始到疾病进展或病死的时间)将出现疾病进展或随访期间因癌症死亡的患者纳入预后不良组,反之则纳入预后良好组。采用门诊复查或电话进行随访,随访起点为患者完成 6 周期 R-CHOP 方案治疗之日,随访截止日期为 2025 年 6 月 30 日,所有患者均完成为期 2 年的随访,每 3 个月随访 1 次,随访期间无失访病例。

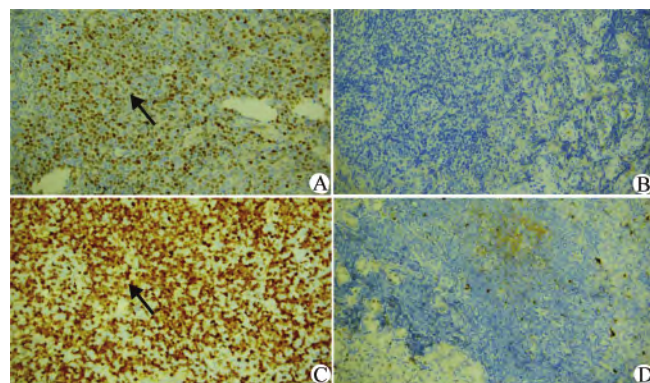
1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用卡方检验 Phi 系数分析 Cyclin D1/c-Myc 共表达患者与 DLBCL 分子分型的关系;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Cyclin D1、c-Myc 蛋白表达 DLBCL 患者 102 例中 Cyclin D1 阳性表达 32 例(31.37%),c-Myc 阳性表达 45 例(44.12%),Cyclin D1/c-Myc 共表达 21 例(20.59%),见图 1。

2.2 不同分子分型 DLBCL 患者 Cyclin D1/c-Myc 共表达情况比较 DLBCL 患者 102 例中 GCB 亚型 42 例(41.18%),非 GCB 亚型 60 例(58.82%)。非 GCB 亚型的 DLBCL 患者 Cyclin D1/c-Myc 共表达占比明显高于 GCB 亚型,差异有统计学意义($\chi^2/P = 5.346/0.021$),见表 1。

2.3 Cyclin D1/c-Myc 共表达与 DLBCL 分子分型的相关性 卡方检验 Phi 系数结果显示,Cyclin D1/c-Myc 共表达与 DLBCL 分子分型呈负相关性(Phi 系数/*P* = -0.229/0.021)。



注: A.c-Myc 蛋白阳性表达; B.c-Myc 蛋白阴性表达; C.Cyclin D1 蛋白阳性表达; D.Cyclin D1 蛋白阴性表达。

图 1 c-Myc、Cyclin D1 蛋白表达(免疫组化染色, ×100)

Fig.1 Expression of c-Myc and Cyclin D1 proteins

表 1 不同分子分型 DLBCL 患者 Cyclin D1/c-Myc 共表达情况比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of co-expression of Cyclin D1/c-Myc in patients with DLBCL of different molecular subtypes

DLBCL 分子分型	例数	Cyclin D1/c-Myc 共表达	Cyclin D1/c-Myc 非共表达
GCB 亚型	42	4(9.52)	38(90.48)
非 GCB 亚型	60	17(28.33)	43(71.67)

2.4 Cyclin D1/c-Myc 共表达对 DLBCL 患者预后的影响 DLBCL 患者 102 例中位无进展生存时间为 21.4 个月,其中出现疾病进展或复发或病死共 29 例,最终纳入预后不良组 29 例,预后良好组 73 例。Cyclin D1/c-Myc 共表达患者 21 例中位无进展生存期为 18.2 个月,Cyclin D1/c-Myc 非共表达患者 81 例中位无进展生存期为 22.2 个月,Cyclin D1/c-Myc 共表达患者生存时间明显短于 Cyclin D1/c-Myc 非共表达患者,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 10.207, P < 0.001$)。

2.5 不同预后 DLBCL 患者临床资料及 Cyclin D1/c-Myc 共表达比较 预后不良组 IPI 评分、非 GCB 亚型占比、Cyclin D1/c-Myc 共表达占比均高于预后良好组(*P* < 0.01);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.6 多因素 Cox 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素 以 DLBCL 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 *P* < 0.05 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:IPI 评分高、非 GCB 亚型、Cyclin D1/c-Myc 共表达是 DLBCL 患者预后不良的独立危险因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 3。

表 2 预后良好组与预后不良组 DLBCL 患者临床资料及 Cyclin D1/c-Myc 共表达比较

Tab.2 Comparison of clinical data and co-expression of Cyclin D1/c-Myc between DLBCL patients in the good prognosis group and the poor prognosis group

项 目		预后良好组(n=73)	预后不良组(n=29)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	39(53.42)	16(55.17)	0.026	0.873
	女	34(46.58)	13(44.83)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		59.14 \pm 10.55	63.21 \pm 9.86	1.596	0.114
病程($\bar{x}\pm s$,月)		3.40 \pm 1.15	3.71 \pm 1.05	1.258	0.211
诱因[例(%)]	人类免疫缺陷病毒感染	6(8.22)	3(10.34)	0.260	0.610
	遗传性免疫缺陷疾病	4(5.48)	2(6.90)		
	长期免疫抑制治疗史	4(5.48)	2(6.90)		
	无明确诱因	59(80.82)	22(75.86)		
Ann Arbor 分期[例(%)]	I ~ II 期	33(45.21)	8(27.59)	2.680	0.102
	III ~ IV 期	40(54.79)	21(72.41)		
B 症状[例(%)]		23(31.51)	14(48.28)	2.525	0.112
ECOG PS 评分[例(%)]	<2 分	57(78.08)	18(62.07)	2.734	0.098
	\geq 2 分	16(21.92)	11(37.93)		
受累部位[例(%)]	结内	48(65.75)	17(58.62)	0.457	0.499
	结外	25(34.25)	12(41.38)		
IPI 评分($\bar{x}\pm s$,分)		2.71 \pm 0.90	3.84 \pm 0.73	6.015	<0.001
基础疾病[例(%)]	高血压	20(27.40)	10(34.48)	0.502	0.479
	糖尿病	10(13.70)	6(20.69)	0.330	0.567
	慢性肾病	5(6.85)	3(10.34)	0.034	0.854
	慢性阻塞性肺疾病	12(16.44)	6(20.69)	0.258	0.611
吸烟史[例(%)]		19(26.03)	10(34.48)	0.729	0.393
饮酒史[例(%)]		23(31.51)	11(37.93)	0.386	0.535
淋巴瘤或其他血液肿瘤家族遗传史[例(%)]		3(4.11)	2(6.90)	0.006	0.936
分子分型[例(%)]	GCB 亚型	36(49.32)	6(20.69)	7.021	0.008
	非 GCB 亚型	37(50.68)	23(79.31)		
Cyclin D1/c-Myc 表达[例(%)]	共表达	6(8.22)	15(51.72)	24.027	<0.001
	非共表达	67(91.78)	14(48.28)		

表 3 多因素 Cox 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis was conducted to analyze the factors influencing the prognosis of patients with DLBCL

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
IPI 评分高	0.719	0.220	10.668	0.001	2.052	1.333~3.158
非 GCB 亚型	1.088	0.463	5.513	0.019	2.969	1.197~7.363
Cyclin D1/c-Myc 共表达	1.058	0.430	6.055	0.014	2.880	1.240~6.690

3 讨 论

目前,以利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松为核心的 R-CHOP 方案是 DLBCL 患者的标准一线治疗方案,部分患者可获得治愈,但仍有部分患者面临难治或复发,预后较差。提示临床亟需深入探索其分子机制以优化风险分层与个体化治疗策略。有研究指出,不同分子分型的 DLBCL 患者对标准免疫化疗有着不同的治疗反应^[13]。但由于 DLBCL 的生物学特征高度异质,且肿瘤细胞在治疗过程中可能发生

基因改变或表型转换,单纯依靠其分子分型评估预后存在一定局限性。因此,需积极寻求与分子分型、预后密切相关的生物标志物。

本研究结果显示,Cyclin D1/c-Myc 共表达主要聚集于非 GCB 亚型。这与程丽华等^[14]关于 MYC/BCL-2 双表达的研究结果相似,共同揭示非 GCB 亚型可驱动多种癌蛋白协同表达,但其关注的 MYC/BCL-2 双表达本质是“高速增殖”与“强大抗凋亡”能力的结合,而本研究聚焦的 Cyclin D1/c-Myc 共表达模式,凸显了除抗凋亡通路外,细胞周期驱动机制在非 GCB 亚型中的核心地位。c-Myc 作为原癌基因转录因子,可诱导 Cyclin D1 表达;而 Cyclin D1 又能增强 c-Myc 的转录活性和稳定性,形成正反馈环。在非 GCB 亚型中,慢性 B 细胞受体信号可通过布鲁顿酪氨酸激酶和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路激活 c-Myc,同时核因子- κ B 信号上调 Cyclin D1,进而引发 Cyclin D1/c-Myc 共表达^[15]。Cyclin D1/c-Myc 共表达时可导致下游靶

基因被广泛激活,并可能与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等促生存信号形成正反馈环路,进而增强细胞抗凋亡能力、促进代谢重组及蛋白翻译,使肿瘤细胞具有更强的生存优势和耐药性^[16-17]。而与 GCB 亚型 DLBCL 相比较,非 GCB 亚型 DLBCL 源于活化的外周 B 细胞,其细胞状态本身便具有较高的增殖活性和遗传不稳定性,Cyclin D1/c-Myc 共表达的生物学效应在非 GCB 亚型 DLBCL 中可能更为显著。此外,当 Cyclin D1/c-Myc 共表达时可进一步放大原有的恶性表型,并可能与非 GCB 亚型中常见的髓样分化因子 88(MYD88)等突变以及慢性 B 细胞受体信号通路的异常激活产生交叉对话,共同促进肿瘤进展。

本研究通过生存分析进一步证实,Cyclin D1/c-Myc 共表达是导致 DLBCL 患者无进展生存时间缩短的独立危险因素。既往研究多为单一 Cyclin D1 阳性或 c-Myc 阳性的预后价值评估^[18-19]。而本研究揭示的 Cyclin D1/c-Myc 共表达或可揭示更强的协同负面效应,发现多维度致癌通路激活在预后评估中的重要性。c-Myc 驱动细胞增殖与代谢重编程,而 Cyclin D1 直接促进 G1/S 期转换,当二者共表达时,可产生强大的协同效应,导致细胞周期检查点完全失控,使肿瘤细胞进入高速、无序的增殖状态^[20-21]。而 DLBCL 本身具有高度异质性和侵袭性,其肿瘤细胞增殖指数本身较高,当伴有 Cyclin D1/c-Myc 共表达状态时,可进一步加速病情进展,最终增加 DLBCL 预后不良风险。此外,c-Myc 阳性表达可下调肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体 I 类分子表达,削弱 T 细胞识别能力,而 Cyclin D1 阳性表达则可促进炎症因子释放,诱导免疫抑制性细胞浸润,形成促肿瘤微环境^[22-23]。当 Cyclin D1/c-Myc 共表达时可影响免疫逃逸和肿瘤微环境重塑,进而导致 DLBCL 患者对免疫治疗和化疗的反应性降低,预后更差。c-Myc 阳性表达还可导致脱氧核糖核酸(DNA)复制应激和 DNA 损伤增加,增加基因组突变风险,而 Cyclin D1 阳性表达可减弱 DNA 修复机制,使细胞在遗传物质未完全修复的情况下仍继续增殖,两者共表达可削弱细胞对 DNA 损伤的应答能力,使 DLBCL 细胞更易积累致癌突变,同时增加基因突变率,促进亚克隆进化,使肿瘤更具侵袭性和耐药性,并促进肿瘤的恶性进展,影响 DLBCL 患者预后^[24-25]。

本研究还验证了 IPI 评分高和非 GCB 亚型是预后不良的独立危险因素。与既往学者观察结果一致^[26-27]。分析其原因,IPI 评分可反映肿瘤负荷与机体抗肿瘤能力之间的平衡状态,其评分越高,提示肿瘤

生物学行为侵袭性强,而宿主应对能力越有限,可导致治疗反应率降低、复发风险增高、生存期缩短等预后不良结局。非 GCB 亚型源于活化的外周 B 细胞,其分子特征以持续活化的核因子- κ B 信号通路和慢性 B 细胞受体信号为核心驱动机制,常伴有 MYD88 等突变,而这些异常激活的信号网络不仅促进细胞增殖、抑制凋亡,还导致免疫微环境重塑,进而增强治疗抵抗。此外,非 GCB 亚型中常见“双重表达”或“双重打击”表型,可加剧基因组不稳定性及化疗耐药,进而影响 DLBCL 患者预后。同时,非 GCB 亚型还可表现出更强的免疫逃逸特性,易形成抑制性免疫环境,削弱免疫化疗效果,最终影响患者预后^[28-29]。

4 结论

综上所述,Cyclin D1/c-Myc 共表达不仅与 DLBCL 的分子亚型分布相关,更是影响患者预后的重要指标。Cyclin D1/c-Myc 共表达通过正反馈环路强化细胞周期失控、促进抗凋亡能力、诱导免疫逃逸及加速基因组不稳定性,共同驱动肿瘤侵袭性表型,同时与非 GCB 亚型特有的信号通路活化及细胞周期失调机制相互协同,共同驱动肿瘤的恶性进展。本研究为 DLBCL 的预后评估提供了新的潜在生物标志物,亦提示针对 Cyclin D1 与 c-Myc 信号通路的联合抑制可能成为改善部分 DLBCL 患者治疗反应的策略,具有临床参考价值。今后仍需扩大样本量并开展机制研究,以进一步明确其在 DLBCL 发生发展中的作用及临床转化路径。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

巩楠:设计研究方案,实施研究过程;张琰、张洋:论文撰写;黄晶:数据收集整理,进行统计学分析;骆婷婷、庞雪莲:指导研究进行,论文修改

参考文献

- [1] 肖羽,黄韵红.维泊妥珠单抗联合用药在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展[J].疑难病杂志,2025,24(4):508-512.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.024.
- [2] 陈婷婷,张新友,周继豪.弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床及分子分型研究进展[J].广东医学,2022,43(2):156-161.DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20211236.
- [3] Zhang C,Stelloo E,Barrans S et al.Non-IG: MYC in diffuse large B-cell lymphoma confers variable genomic configurations and MYC transactivation potential[J].Leukemia,2024,38(3):621-629.DOI:10.1038/s41375-023-02134-1.
- [4] 于晶晶,张丽柯,余沛沛.胃癌患者血清 c-Myc 和 PD-L1 水平与临床病理特征及预后的相关性[J].广东医学,2024,45(2):220-224.DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20231373.
- [5] 陈旭,刘珍,罗利娟.HIF-1 α ,cyclin-D1 在膀胱癌组织中的表达及其临床意义分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2024,27(1):102-106.DOI:10.11723/mtgyx.1007-9564.202401021.

- [6] Cristian M ,Baz RA ,Stoica AG ,et al. Diffuse large B cell lymphoma CD5-positive arising in an immune deficiency and immune dysregulation setting: A case report and brief review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)* , 2023 , 102 (8) : e33083. DOI: 10. 1097/MD.00000000000033083.
- [7] 中华医学会血液学分会.中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 [J]. *中华血液学杂志* 2011 ,32(10) : 724-726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.024.
- [8] Azam F ,Latif MF ,Farooq A ,et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals [J]. *Case Rep Oncol* , 2019 ,12(3) : 728-736. DOI: 10. 1159/000503095.
- [9] Vergote VKJ ,Verhoef G ,Janssens A ,et al. International metabolic prognostic index is superior to other metabolic tumor volume-based prognostication methods in a real-life cohort of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Nucl Med* ,2024 ,65(12) : 1876-1883. DOI: 10. 2967/jnumed.124.268152.
- [10] Horn H ,Ziepert M ,Becher C ,et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood* ,2013 ,121(12) : 2253-2263. DOI: 10. 1182/blood-2012-06-435842.
- [11] 王冠男 ,张岚 ,李晨飞 ,等. Cyclin D1 免疫组织化学阴性套细胞淋巴瘤临床病理及分子遗传学特征分析 [J]. *中华病理学杂志* , 2022 , 51 (4) : 296-300. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20210904-00647.
- [12] Dhar L ,Singh S ,Jain SL ,et al. Cell of origin classification of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Microsc Ultrastruct* ,2023 ,12(4) : 193-198. DOI: 10.4103/jmau.jmau_66_22.
- [13] 李小秋. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的分子分型 [J]. *中华病理学杂志* , 2020 , 49 (10) : 993-995. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20200803-00617.
- [14] 程丽华 ,杨福冬 ,张娜 ,等. MYC/BCL-2 蛋白双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后影响因素分析 [J]. *国际输血及血液学杂志* , 2022 , 45 (6) : 513-522. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511693-20220613-00095.
- [15] Ali S ,Rathore Z ,Jahangir F ,et al. Expression of c-Myc , Bcl2 , Bcl6 , and Cyclin D1 in high-grade B-cell lymphoma [J]. *Cureus* ,2022 ,14(9) : e29527. DOI: 10. 7759/cureus.29527.
- [16] 许娟 ,杨文秀 ,冯江龙 ,等. C-Myc/Bcl-2 蛋白双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 C-Myc、Bcl-2 和 Bcl-6 基因重排的检测及临床意义 [J]. *肿瘤* ,2021 ,41(4) : 257-267. DOI: 10. 3781/j. issn. 1000-7431. 2021.33.1030.
- [17] Wang B ,Shen XY ,Pan LY ,et al. The HDAC2-MTA3 interaction induces nonsmall cell lung cancer cell migration and invasion by targeting c-Myc and cyclin D1 [J]. *Mol. Carcinog* ,2023 ,62(11) : 1630-1644. DOI: 10.1002/mc.23604.
- [18] 卜晓红 ,王富强 ,戴静 ,等. Caspase-9 和 CMYC 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及与患者病理特征和预后的关系 [J]. *海南医学* 2024 ,35(4) : 457-461. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2024. 04.001.
- [19] ZakI MM ,Enan ET ,Hany H. Immunohistochemical expression of p16 , p53 , BCL2 , and Cyclin D1 in gastrointestinal stromal tumors: Correlation with clinicopathological parameters [J]. *Cureus* ,2025 ,17(10) : e93731. DOI: 10. 7759/cureus.93731.
- [20] Sugita Y ,Furuta T ,Takahashi K ,et al. Elevated expression of N-myc downstream regulated gene 1 protein in glioblastomas reflects tumor angiogenesis and poor patient prognosis [J]. *Neuropathology* ,2024 ,44(6) : 422-431. DOI: 10. 1111/neup.12999.
- [21] 王桂平 ,李智斌 ,周伟平 ,等. 非诺贝特通过下调细胞周期蛋白 D1 表达诱导肺腺癌细胞周期阻滞 [J]. *中华生物医学工程杂志* , 2023 , 29 (1) : 34-40. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115668-20230105-00002.
- [22] 韩琪 ,姜东杰 ,韩华中 ,等. Bcl-2 和 Myc 共表达与原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后和化疗疗效的相关性研究 [J]. *同济大学学报: 医学版* ,2024 ,45(6) : 859-865. DOI: 10. 12289/j. issn. 2097-4345.24234.
- [23] Montalto FI ,De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control , adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. *Cells* ,2020 ,9(12) : 2648. DOI: 10. 3390/cells9122648.
- [24] Halcu G ,Evsei-Seceleanu A ,Tapoi DA ,et al. Correlations between immunophenotypic markers and clinical progression in romanian patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Medicina (Kaunas)* ,2025 ,61(6) : 948. DOI: 10. 3390/medicina61060948.
- [25] 吴婉娜 ,向臣希 ,马东慎 ,等. 伴 EB 病毒感染或 cyclinD1 表达的间变性淋巴瘤激酶阳性大 B 细胞淋巴瘤 3 例临床病理学特征 [J]. *中华病理学杂志* ,2022 ,51(6) : 506-511. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20211117-00836.
- [26] 崔曹哲 ,马柠 ,王倩楠 ,等. ¹⁸F-FDGPET/CT 影像组学的可解释性机器学习模型对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的预后评估 [J]. *中华核医学与分子影像杂志* ,2025 ,45(1) : 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20240131-00049.
- [27] 孙思思 ,李秀明 ,曾良玉 ,等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 LymphGen 基因分型与临床病理特征、疗效和预后的关系 [J]. *白血病·淋巴瘤* ,2024 ,33(12) : 726-733. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115356-20240227-00024.
- [28] 郑永青 ,孙明东 ,王瑞芳 ,等. 血清 β2-MG 联合 LDH 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后判断中的意义 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21(6) : 582-587. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 006.
- [29] 钱川 ,闵海燕 ,林森 ,等. C-myc 蛋白表达与获得性免疫缺陷综合征相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后相关性研究 [J]. *临床误诊误治* ,2023 ,36(9) : 43-46. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 09. 010.

(收稿日期: 2025-09-09)