

信迪利单抗联合 DA-EPOCH-R 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的效果及安全性评价

丁 琪, 陈 婧, 梁 雪

洛阳市第三人民医院 血液科, 河南 洛阳 471002

摘要: 目的 评价信迪利单抗联合环磷酰胺+表柔比星+依托泊苷+长春新碱+泼尼松、利妥昔单抗无放射治疗 (DA-EPOCH-R) 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的效果及安全性。方法 回顾性选取 2019 年 3 月—2022 年 2 月洛阳市第三人民医院收治的经一线治疗方案治疗后疾病复发或进展的 DLBCL 患者 103 例, 根据治疗方案分为试验组 54 例、对照组 49 例。对照组给予 DA-EPOCH-R 方案治疗, 试验组在对照组基础上加用信迪利单抗治疗。比较两组治疗前后免疫相关指标、血管内皮生长因子 (VEGF)、血清胸苷激酶 1 (TK1)、白细胞介素-2 (IL-2) 水平, 统计疗效和不良反应。结果 试验组客观缓解率 (ORR) 达 72.22%, 高于对照组的 53.06%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组 Treg 细胞占比及 VEGF、TK1 水平低于本组治疗前 ($P < 0.05$), Th17 细胞占比、IL-2 水平高于本组治疗前 ($P < 0.05$); 对照组 NK 细胞占比及 VEGF、TK1 水平低于本组治疗前 ($P < 0.05$), Treg 细胞占比及 IL-2 水平高于本组治疗前 ($P < 0.05$); 两组 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T 与治疗前比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组治疗后 IL-2 水平、NK 细胞占比、Th17 细胞占比较对照组更高 ($P < 0.05$), Treg 细胞占比及 VEGF、TK1 水平较对照组更低 ($P < 0.05$)。试验组和对照组败血症、皮疹、肺部感染、黏膜炎、腹泻、恶心呕吐、脱发、肾功能损伤、肝功能损伤、血小板减少、白细胞减少、贫血、发热、甲状腺功能减退等不良反应方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 信迪利单抗联合 DA-EPOCH-R 方案治疗 DLBCL 可改善患者免疫功能, 降低 VEGF、TK1 的表达, 加强疗效, 安全性良好。

关键词: 信迪利单抗; DA-EPOCH-R 方案; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 免疫功能; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2296-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.018

Efficacy and safety evaluation of sintilimab combined with DA-EPOCH-R regimen in treatment of diffuse large B-cell lymphoma

DING Qi, CHEN Jing, LIANG Xue

Department of Hematology, Luoyang City Third People's Hospital, Luoyang 471002, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of sintilimab combined with dose-adjusted etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide with vincristine, prednisone and rituximab without radiotherapy (DA-EPOCH-R) regimen in treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 103 patients with DLBCL who relapsed or progressed after first-line treatment in Luoyang Third People's Hospital from March 2019—February 2022 were selected retrospectively. According to the treatment plan, they were divided into 54 cases in the experimental group and 49 cases in the control group. Patients in the control group were treated with DA-EPOCH-R regimen, and patients in the experimental group were treated with sintilimab on the basis of the control group. The immune related indexes, vascular endothelial growth factor (VEGF), serum thymidine kinase 1 (TK1) and interleukin-2 (IL-2) levels were compared between the two groups, statistical efficacy and adverse reactions were recorded. **Results** The objective remission rate (ORR) in the experimental group was 72.22%, which was higher than 53.06% in the control group ($P < 0.05$). The percentage of Treg cells, levels of VEGF and TK1 in the experimental group were lower than those before treatment. The percentage of Th17 cells and IL-2 level were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the percentage of NK cells, levels of VEGF and TK1 in the control group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the percentage of Treg cells and IL-2 level were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and CD3⁺T, CD3⁺CD4⁺T and CD3⁺CD8⁺T in the two groups had no statistical significance compared with those before treatment ($P > 0.05$). After treatment, IL-2 level, the percentage of NK cells and

收稿日期: 2022-07-03

第一作者: 丁 琪(1979—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为血液病的诊疗。E-mail: tyu0712@163.com

Th17 cells in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the percentage of Treg cells, levels of VEGF and TK1 were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the experimental group and the control group in terms of sepsis, rash, pulmonary infection, mucositis, diarrhea, nausea and vomiting, hair loss, renal function injury, liver function injury, thrombocytopenia, leucopenia, anemia, fever, hypothyroidism and other adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** Sintilimab combined with DA-EPOCH-R regimen in treatment of DLBCL can improve immune function, reduce the expression of VEGF and TK1, strengthen the curative effect and have considerable safety.

Key words: sintilimab; DA-EPOCH-R regimen; diffuse large B-cell lymphoma; immunity; VEGF

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤的常见类型。DLBCL的发病机制尚未完全阐明,已有的研究提示可能与免疫缺陷、病毒感染及不良环境刺激有关^[1]。随利妥昔单抗问世,利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(R-CHOP)化疗方案显著提升了DLBCL缓解率及患者生存率,但经治疗后仍有30%左右患者表现为原发或者继发耐药,造成疾病复发与进展^[2]。目前化疗仍为一线方案治疗后疾病复发或进展的DLBCL患者的主要二线治疗手段,剂量调整的依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松联合利妥昔单抗无放射治疗(DA-EPOCH-R)方案为美国国立综合癌症网络指南推荐的DLBCL二线化疗方案之一,显示出了良好疗效^[3]。程序性死亡受体1(PD1)是一种免疫抑制分子,可下调免疫系统反应性,促进自身耐受,但其也可阻止免疫系统杀死癌细胞^[4]。PD1抑制剂通过阻断PD1而激活免疫系统攻击癌细胞,在黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌等多种疾病的治疗领域均有所应用^[5]。信迪利单抗是临床治疗霍奇金淋巴瘤的首选PD1抑制剂,但目前国内尚未见信迪利单抗联合DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL疗效的相关报道。本研究观察信迪利单抗联合DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL的效果及安全性,为临床DLBCL患者用药提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年3月—2022年2月洛阳市第三人民医院收治的经一线治疗方案治疗后疾病复发或进展的DLBCL患者103例,其中男54例,女49例;年龄20~78岁,平均(57.86±9.18)岁;体质指数(BMI)17~27 kg·m⁻²,平均(21.02±1.92)kg·m⁻²;Ann Arbor分期:II期28例,III期41例,IV期34例;病灶原发位点:结内43例,淋巴结外60例;美国东部肿瘤协作组体力状况评分(ECOG-PS评分)≤1分90例,>1分13例;国际预后指数(IPI)评分≤1分49例,2~3分45例,4~5分9例;有发热症状79例,

无发热症状24例;有盗汗症状68例,无盗汗症状35例;有体质量减轻症状77例,无体质量减轻症状26例。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合DLBCL诊断标准^[6],且经组织活检病理学和免疫组织化学确诊;(2)年龄18~78岁;(3)Ann Arbor分期系统为II~IV期^[7];(4)一线治疗方案治疗后疾病复发或进展;(5)存在可测量与评价客观指标;(6)资料完整。

1.2.2 排除标准 (1)伴发其他恶性肿瘤;(2)伴有中枢神经系统受侵、自身免疫性疾病;(3)身体情况不能接受常规放化疗;(4)伴有脏器功能性障碍;(5)易敏体质或孕妇、哺乳期女性;(6)ECOG-PS评分≥2分。

1.3 方法

对照组给予DA-EPOCH-R方案治疗,第0天静滴利妥昔单抗注射液(德国Roche Diagnostic GmbH生产,进口药品注册证号:S20170002,上海罗氏制药有限公司分装,规格:100 mg:10 mL,国药准字T20170034,批号HD318)375 mg·m⁻²;第1~4天以依托泊苷注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20143143,规格:5 mL:0.1 g,生产批号BBIK2011]50 mg·m⁻²·d⁻¹、注射用盐酸表柔比星(山东新时代药业有限公司,规格:10 mg,国药准字H20123260,生产批号155220402)12 mg·m⁻²·d⁻¹、注射用硫酸长春新碱(广东岭南制药有限公司,国药准字H20065857,规格:1 mg,生产批号767029)0.4 mg·m⁻²·d⁻¹,96 h连续静滴;d 5予以注射用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,进口药品注册证号H20160467,国药准字HJ20160467,规格:0.2 g,生产批号IC469A)750 mg·m⁻²,静滴;d 1~5予以泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格:5 mg,生产批号200254)60 mg·m⁻²,口服。依据患者中性粒细胞与血小板减少情况调整环磷酰胺、表柔比星、依托泊苷使用剂量。21 d为1个周期。治疗期间给予止吐、抑酸、保肝、碱化、利尿等对症治疗。

试验组在对照组基础上加用信迪利单抗[信达

生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,规格:10 mL:100 mg,生产批号DP2202013]每次200 mg,静滴,首次输注时间不得少于60 min,后续输注时间不得少于30 min,每21天给药1次。病情进展或出现不可耐受的不良反应、肿瘤达到完全消失状态时停药。两组均治疗3个周期后观察疗效。

1.4 观察指标

分别于治疗前、治疗3个周期后抽取两组患者空腹静脉血标本10 mL,分装于2支EDTA-K₂抗凝管中。其中1份以4 000 r·min⁻¹离心10 min,取血清,采用RT-96A酶标仪(深圳迈瑞医疗电子股份有限公司)检测血管内皮生长因子(VEGF)、胸苷激酶1(TK1)、白细胞介素-2(IL-2)水平,酶联免疫吸附法试剂盒购于深圳晶美生物科技有限公司。另外1份血样采用NovoCyte 1040流式细胞仪(美国艾森生物科学公司)检测免疫相关指标:调节性T细胞(Treg)、辅助性T细胞17(Th17)、自然杀伤细胞(NK)、CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞百分比。

1.5 疗效评价

疗效标准:采用2014年Lugano修订版淋巴瘤疗效评价标准^[8]判断,完全缓解(CR)为靶病灶(淋巴结)最长横径(LDi)≤1.5 cm,无结外受累病灶,免

疫组化(IHC)阴性;部分缓解(PR)为最多6个靶病灶的多个病变垂直直径乘积之和(SPD)缩小≥50%;疾病稳定(SD)为最多6个靶病灶的SPD增大<50%,无疾病进展(PD)证据;PD为至少1个靶病灶进展。

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数

1.6 不良反应情况观察

采用美国国立癌症研究所不良事件常用术语标准(NCI CTCAE 5.0版)^[9]评估不良反应,依据不良反应严重程度分为I~IV级。

1.7 统计学方法

数据用SPSS 19.0处理,CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T等符合正态分布或近似正态分布的计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较应用 t 检验;应用例数描述非等级资料的计数资料,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线比较

根据治疗方案不同将103例患者分为对照组和试验组,对照组49例,试验组54例。两组患者性别、年龄、BMI、Ann Arbor分期、病灶原发位点、严重程度评分、伴发症状等基线资料均衡,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

参数		对照组($n=49$)	试验组($n=54$)	χ^2	P
性别/例(占比/%)	男	27(55.10)	27(50.00)	0.268	0.605
	女	22(44.90)	27(50.00)		
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)		57.59±9.35	58.11±9.04	0.287	0.775
BMI/($\bar{x} \pm s, \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)		21.27±1.89	20.79±1.96	1.263	0.210
Ann Arbor分期/例(占比/%)	II期	12(24.49)	16(29.63)	0.259	0.796
	III期	21(42.86)	20(37.04)		
	IV期	16(32.65)	18(33.33)		
病灶原发位点/例(占比/%)	结内	19(38.78)	24(44.44)	0.340	0.560
	淋巴结外	30(61.22)	30(55.56)		
ECOG-PS评分/例(占比/%)	≤1	44(89.80)	46(85.19)	0.495	0.482
	>1	5(10.20)	8(14.81)		
IPI评分/例(占比/%)	≤1	21(42.86)	28(51.85)	1.071	0.585
	2~3	24(48.98)	21(38.89)		
	4~5	4(8.16)	5(9.26)		
发热/例(占比/%)	有	35(71.43)	44(81.48)	1.453	0.228
	无	14(28.57)	10(18.52)		
盗汗/例(占比/%)	有	30(61.22)	38(70.37)	0.958	0.328
	无	19(38.78)	16(29.63)		
体质量减轻/例(占比/%)	有	37(75.51)	40(74.07)	0.028	0.867
	无	12(24.49)	14(25.93)		

2.2 两组疗效比较

试验组 ORR 达 72.22%，显著高于对照组的 53.06%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组免疫相关指标比较

治疗前，两组免疫相关指标比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，试验组 Treg 细胞百分比低于本组治疗前($P < 0.05$)，Th17 细胞百分比高于本组治疗前($P < 0.05$)；治疗后，对照组 NK 细胞百分

比低于本组治疗前，Treg 细胞百分比高于本组治疗前($P < 0.05$)，两组 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T 与本组治疗前比较均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，试验组 NK 细胞、Th17 细胞比例较对照组显著升高($P < 0.05$)，Treg 细胞比例较对照组显著降低($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清 VEGF、TK1、IL-2 水平比较

治疗前，两组血清 VEGF、TK1、IL-2 水平比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，两组 IL-2 水平显著高于本组治疗前($P < 0.05$)，VEGF、TK1 水平显著低于本组治疗前($P < 0.05$)，同时试验组 IL-2 较对照组更高($P < 0.05$)，而 VEGF、TK1 较对照组更低($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

试验组和对照组不良反应发生情况比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%
对照	49	14	12	5	18	53.06
试验	54	21	18	6	9	72.22*

与对照组比较： $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组免疫相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD3 ⁺ T/%		CD3 ⁺ CD4 ⁺ T/%		CD3 ⁺ CD8 ⁺ T/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	71.56±14.47	70.89±15.42	30.58±10.17	31.12±10.85	39.52±12.02	38.96±12.41
试验	54	71.04±15.96	71.63±16.04	30.17±11.24	30.66±10.47	39.04±11.59	39.34±11.75

组别	n/例	NK 细胞/%		Treg 细胞/%		Th17 细胞/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	25.18±7.36	22.46±5.58*	7.58±1.57	8.19±1.46*	1.14±0.28	1.06±0.25
试验	54	24.73±6.98	24.98±7.03 [#]	7.69±1.49	6.88±1.32 ^{##}	1.11±0.31	1.23±0.28 ^{##}

与同组治疗前比较： $*P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment； $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 VEGF、TK1、IL-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of VEGF, TK1 and IL-2 levels in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		TK1/(mg·L ⁻¹)		IL-2/(kU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	298.36±37.84	217.25±28.02*	3.21±0.34	1.82±0.25*	12.56±2.05	12.61±1.86*
观察组	54	304.52±34.71	168.33±24.05 ^{##}	3.25±0.32	1.21±0.22 ^{##}	12.39±2.31	13.78±1.93 ^{##}

与同组治疗前比较： $*P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment； $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

DLBCL 约占新发非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%，半数以上患者为老年人群，中国的发病率高于欧美国家^[10-11]。利妥昔单抗的问世使化疗治疗 DLBCL 效果显著提高，但因患者遗传学特性、分子学基因水平、免疫表型、组织病理形态等的异质性，患者经一线治疗后仍有 30% 左右无应答或者再缓

解后复发^[12-13]。DA-EPOCH-R 方案作为 DLBCL 二线化疗方案，对复发 DLBCL 患者显示出了良好治疗效果，其应用依托泊苷、表柔比星、长春新碱等化疗药物持续静滴，能覆盖肿瘤细胞增殖周期，并可克服人多药耐药相关蛋白诱导的肿瘤细胞耐药，增强治疗效果，且持续低剂量静滴表柔比星能在维持化疗效果同时，降低血药浓度，减轻心脏毒性。相

表5 两组间不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

不良反应	对照组(n=49)			试验组(n=54)			χ^2	P
	I~II级/例	III~IV级/例	总发生率/%	I~II级/例	III~IV级/例	总发生率/%		
败血症	0	2	4.08	0	1	1.85	0.007	0.932
皮疹	3	0	6.12	6	2	14.81	2.035	0.154
肺部感染	12	1	26.53	15	2	31.48	0.305	0.581
黏膜炎	3	1	8.16	5	1	11.11	0.029	0.864
腹泻	2	0	4.08	1	0	1.85	0.007	0.932
恶心呕吐	28	11	79.59	32	13	83.33	0.239	0.625
脱发	26	14	81.63	28	15	79.63	0.066	0.797
肾功能损伤	2	0	4.08	3	0	5.56	0.012	0.911
肝功能损伤	8	0	16.33	9	1	18.52	0.086	0.770
血小板减少	15	11	53.06	28	10	51.85	0.015	0.902
白细胞减少	5	39	89.80	6	41	87.04	0.019	0.663
贫血	23	8	63.27	28	7	64.81	0.027	0.870
发热	0	0	0.00	4	0	7.41	2.001	0.157
甲状腺功能减退	0	0	0.00	5	0	9.26	2.975	0.085

关研究也报道,DA-EPOCH-R方案应用于复发难治性DLBCL患者疗效良好^[14]。

近年来,临床发现免疫检查点抑制剂在DLBCL治疗中可起到重要作用,PD-1为目前临床研究重点关注免疫检查点分子,其主要表达于激活的T细胞、B细胞,抑制免疫细胞异常激活,参与机体免疫自稳机制。肿瘤微环境可诱导PD1高表达,抑制T细胞功能,使其无法杀伤肿瘤细胞^[15]。PD1抑制剂是一类抗肿瘤新药,属于免疫哨点单抗药物,近年来在多种恶性肿瘤治疗领域发挥重要的作用^[16]。韦丽娅等^[17]采用PD1抑制剂治疗高危DLBCL的效果较好,且不良反应少,患者的耐受性好。本研究发现,信迪利单抗联合DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL可提高总有效率。体内PD1高表达时,可抑制T细胞增殖和活化,导致免疫功能下降而致肿瘤逃逸。而信迪利单抗为PD1抑制剂,可阻断PD1与受体结合,抑制PD1的生理功能,上调T细胞活性,使其对肿瘤细胞的识别、攻击、杀伤作用增强,通过提高机体免疫功能而实现自身抗肿瘤作用^[18]。

DLBCL的发病与机体免疫紊乱状态有关。Treg细胞是一种具有免疫抑制作用的T细胞亚群,在维持自身免疫耐受和免疫稳态方面具有重要作用。而对恶性肿瘤患者而言,Treg细胞增高提示T细胞的抗肿瘤反应下降^[19]。Th17细胞通过产生IL-17A发挥促炎作用,此外还可分泌其他炎性因子和趋化因子,在炎症性疾病、自身免疫性疾病、恶性

肿瘤中起着重要作用^[20]。NK细胞具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫等生理功能^[21]。CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T是反映机体细胞免疫功能的T细胞亚群,恶性肿瘤患者CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T水平低于正常范围,导致其自身抗肿瘤能力下降^[22]。IL-2主要由CD4⁺T细胞合成,可刺激T细胞生长,诱导细胞毒作用,促进B细胞生长和分化,增强单核-巨噬细胞的抗原提呈能力及细胞毒性^[23]。VEGF是血管生成的关键因子,其血清水平升高提示新生血管生成速度增加,有利于肿瘤复发或转移^[24]。TK1是存在于细胞质的特殊激酶,可催化胸苷生成1-磷酸胸苷酸反应,是肿瘤细胞DNA合成的必需前体物。肿瘤细胞增殖时正常的细胞周期调控被打破,大量TK1释放入血,因此血中TK1可反映肿瘤细胞的增殖速度^[25]。本研究通过检测上述免疫指标和炎症指标发现,信迪利单抗联合DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL可改善免疫功能,提高IL-2、NK细胞、Th17细胞水平,降低Treg细胞、VEGF、TK1水平。这与信迪利单抗可阻断PD1的生理病理作用,提高T细胞活性有关。

本研究还发现,两组在不良反应方面比较,无统计学意义,提示加用信迪利单抗并未显著增加不良反应风险,具有良好的安全性。但研究发现,试验组出现了皮疹、发热、甲状腺功能减退病例,这也是PD-1抑制剂常见的不良反应,在治疗期间应注意防范。同时,两组患者均出现了较严重的骨髓抑制

不良反应,原因可能与患者为一线治疗方案治疗后疾病复发或进展类型,在一线化疗后患者体质与骨髓储备功能变差有关,应注意采取粒细胞集落刺激因子、血小板输注等对症治疗,使患者成功渡过骨髓抑制期。

本研究表明,信迪利单抗联合DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL可加强疗效,改善患者免疫功能,降低VEGF、TK1的表达,安全性可观。但本研究为单中心回顾性研究,不可避免的存在偏倚。因此,未来仍需开展前瞻性、多中心、随机对照、双盲队列研究进一步证实及探索该方案的疗效与安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Beltrán B E, Paredes S, Cotrina E, et al. The impact of the neutrophil: Lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2018, 67: 82-85.
- [2] 王向东, 郭搏, 翟冰, 等. 以盐酸多柔比星脂质体为基础的CHOP联合方案治疗初治高龄弥漫大B细胞淋巴瘤患者的回顾性研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4): 1136-1140.
Wang X D, Guo B, Zhai B, et al. Doxorubicin hydrochloride liposome-based CHOP regimen in the initial treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study [J]. *J Exp Hematol*, 2021, 29(4): 1136-1140.
- [3] 何靖, 刘安平, 蓝海, 等. DA-EPOCH方案±美罗华治疗高危弥漫性大B细胞淋巴瘤 [J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(6): 1149-1151.
He J, Liu A P, Lan H, et al. On dose-adjust EPOCH±R regimen in the treatment of difused large B-cell lymphoma with high risk [J]. *J Chang Univ Chin Med*, 2019, 35(6): 1149-1151.
- [4] 山丹丹, 刘薇, 邹德慧. 程序性死亡受体1抑制剂在霍奇金淋巴瘤中的应用 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(8): 449-454.
Shan D D, Liu W, Zou D H. Application of programmed death 1 inhibitors in Hodgkin lymphoma [J]. *J Leuk Lymphoma*, 2021, 30(8): 449-454.
- [5] 朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 120-123.
Zhu D, Li Y Y, Song Y Q, et al. The clinical research progress of PD-1 inhibitor: Sintilimab [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(1): 120-123.
- [6] 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.
Chinese Society of Hematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in China [J]. *Chin J Hematol*, 2011, 32(10): 724-726.
- [7] 袁媛, 李金娇, 肖莹, 等. Ann Arbor分期划分淋巴瘤淋巴结区域的意义探讨 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(10): 107-111.
Yuan Y, Li J J, Xiao L, et al. Significance of lymph node regions of lymphoma classified by Ann Arbor staging [J]. *China J Mod Med*, 2017, 27(10): 107-111.
- [8] Cheson B D, Fisher R I, Barrington S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [9] Fairchild A T, Tanksley J P, Tenenbaum J D, et al. Interrater reliability in toxicity identification: Limitations of current standards [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(5): 996-1000.
- [10] 谷振阳, 朱海燕, 李艳芬, 等. 程序性死亡因子-1抑制剂治疗合并中枢神经系统受累的复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床分析并文献复习 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2021(4): 336-342.
Gu Z Y, Zhu H Y, Li Y F, et al. Clinical analysis of programmed death-1 inhibitor in treatment of patients relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system involvement and literature review [J]. *Int J Blood Transfus Hematol*, 2021(4): 336-342.
- [11] 路素素, 刘卫平, 张文燕. EB病毒阳性非特指弥漫大B细胞淋巴瘤研究进展 [J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(11): 776-779, 722.
Lu S S, Liu W P, Zhang W Y. Advances in Epstein-Barr virus-positive unspecified diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Chin J Diagn Pathol*, 2019, 26(11): 776-779, 722.
- [12] Khan Y, Brem E A. Considerations for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the elderly [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(4): 228-238.
- [13] Freeman C L, Savage K J, Villa D R, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Blood*, 2021, 137(7): 929-938.
- [14] 李佳音. DA-EPOCH±R方案与改良ESHAP±R方案治疗复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效、副作用及预后因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
Li J Y. Analysis of the efficacy, side effects and prognostic factors of DA-EPOCH±R regimen and modified ESHAP±R regimen for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [D]. Zhengzhou:

- Zhengzhou University, 2020.
- [15] 萧杏贤, 刘德, 姜朝晖. 弥漫性大B细胞淋巴瘤患者PD-L1的表达及其不良预后因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(6): 963-968.
- Xiao X X, Liu D, Jiang Z H. The expression of PD-L1 in patients with diffuse large B-cell lymphoma and its potential poor prognostic factors [J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2021, 28(6): 963-968.
- [16] 刘玄勇, 郭智, 谢晶, 等. PD-1抑制剂在弥漫大B细胞淋巴瘤维持治疗中的作用: 单中心回顾性病例对照研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(4): 359-364.
- Liu X Y, Guo Z, Xie J, et al. Efficacy of PD-1 inhibitors in the maintenance treatment for diffuse large B-cell lymphoma: A single-center retrospective case-control study [J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2021, 13(4): 359-364.
- [17] 韦丽娅, 郭智, 刘玄勇, 等. PD-1抑制剂在中高危弥漫大B细胞淋巴瘤维持治疗的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7): 1107-1110, 1115.
- Wei L Y, Guo Z, Liu X Y, et al. Observation of the efficacy and safety of PD-1 inhibitors maintenance therapy in patients with moderate-risk and high-risk diffuse large B cell lymphoma [J]. Pract J Cancer, 2021, 36(7): 1107-1110, 1115.
- [18] 秦燕, 赵凤仪, 周钰, 等. 程序性死亡受体1抑制剂联合利妥昔单抗方案治疗复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤疗效和安全性的初步分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(12): 1034-1039.
- Qin Y, Zhao F Y, Zhou Y, et al. Programmed cell death-1 inhibitor combined with rituximab in refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma: A preliminary efficacy and safety analysis [J]. Chin J Oncol, 2020, 42(12): 1034-1039.
- [19] 朱明霞, 万文丽, 田磊, 等. Treg/Th17细胞比例失衡在弥漫大B细胞淋巴瘤预后中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6): 507-510.
- Zhu M X, Wan W L, Tian L, et al. Prognostic significance of Treg/Th17 cells imbalance in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. Chin J Hematol, 2018, 39(6): 507-510.
- [20] 李欣欣, 杨永辉, 李京, 等. BET抑制剂对弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞生长及外周血Th17细胞数量和相关细胞因子表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(11): 1847-1852.
- Li X X, Yang Y H, Li J, et al. Effects of BET inhibitor on the growth of diffuse large B-cell lymphoma cells and the expression of Th17 cells and related cytokines in peripheral blood [J]. J Mod Oncol, 2021, 29(11): 1847-1852.
- [21] 彭梅, 鲁小龙, 张雷, 等. T淋巴细胞亚群与NK细胞检测在弥漫大B细胞淋巴瘤患者治疗中的意义探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(3): 64-66.
- Peng M, Lu X L, Zhang L, et al. Significance of T lymphocyte subsets and NK cells in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. Pract J Clin Med, 2018, 15(3): 64-66.
- [22] 张曼, 赵旭林, 徐全晓, 等. DC-CIK调节弥漫大B细胞淋巴瘤患者细胞免疫功能的临床研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1302-1304, 1391.
- Zhang M, Zhao X L, Xu Q X, et al. Clinical research of DC-CIK on regulating cellular immune in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. Chin J Gen Pract, 2019, 17(8): 1302-1304, 1391.
- [23] 刁建军, 刘倚含, 李冰, 等. 炎症指标在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的临床意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2019, 40(3): 309-314.
- Diao J J, Liu Y H, Li B, et al. Clinical significance of inflammatory indexes in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Tongji Univ: Med Sci, 2019, 40(3): 309-314.
- [24] 肖蓉, 姜涛, 万纯黔, 等. 弥漫大B细胞淋巴瘤治疗后血清 β 2-MG VEGF与LDH水平变化及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(19): 994-999.
- Xiao R, Jiang T, Wan C Q, et al. Clinical significance of changes in levels of serum β 2-MG, VEGF, and LDH in patients with diffuse large B-cell lymphoma after treatment [J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(19): 994-999.
- [25] 赵可, 宋腾, 陈海珠, 等. 非霍奇金淋巴瘤患者血清胸苷激酶1表达临床意义探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(9): 668-672.
- Zhao K, Song T, Chen H Z, et al. Expression and clinical significance of serum thymidine kinase 1 for patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2018, 25(9): 668-672.

[责任编辑 刘东博]