

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.019

· 综述 ·

BAFF/APRIL 与血液肿瘤性疾病

BAFF/APRIL and hematological tumor diseases

夏正婷 综述;孙宝兰,徐美玉 审阅(南通大学附属医院 儿科,江苏 南通 226000)

[摘要] TNF 家族 B 细胞活化因子(B cell activating factor of the TNF family,BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand,APRIL)具有较高的同源性。BAFF 可分别与 B 细胞活化因子受体(BAFF-R)、B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen,BCMA)和穿膜蛋白活化物(transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor,TACI)3 个受体结合,而 APRIL 则与受体 BCMA、TACI 结合发挥作用。近年来 BAFF/APRIL 及其受体的研究逐渐从自身免疫性疾病和实体肿瘤转移到了血液系统疾病中。本文对 BAFF/APRIL 及其受体在血液肿瘤性疾病,诸如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤中的研究进展,包括 BAFF/APRIL 及其受体的功能、作用机制以及在治疗和预后中所起的作用等作一综述。

[关键词] B 细胞活化因子;增殖诱导配体;白血病;淋巴瘤;多发性骨髓瘤

[中图分类号] R733; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)05-0567-04

TNF 家族 B 细胞活化因子(B cell activating factor of the TNF family,BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand,APRIL)分别是由 Shu 等^[1]和 Hahne 等^[2]发现的肿瘤坏死因子超家族(TNF superfamily,TNFSF)中同源性最高的两个成员。有研究^[3-6]显示,BAFF 和 APRIL 参与自身免疫性疾病的发生和维持,包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、Sjogren 综合征等。BAFF 和 APRIL 在多种实体性肿瘤如结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等中表达升高^[7-11]。既往对于 BAFF 和 APRIL 的研究主要集中在免疫性疾病与实体瘤,而近年来 BAFF 与 APRIL 的研究热点逐渐转移到了血液肿瘤性疾病中。本文综述了近年来关于 BAFF/APRIL 及其受体在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)和淋巴瘤中的相关研究,旨在为临床相关血液肿瘤性疾病的诊治提供理论依据。

1 BAFF/APRIL 与 CLL

CLL 是表达 CD5 抗原阳性的成熟 B 细胞在淋巴组织、骨髓和外周血中的渐进性累积。有研究^[12]证实,BAFF 和 APRIL 对于 B 细胞的发育和平衡起了重要的作用,可通过 NF- κ B 途径促进 B-CLL 细胞的存活。

Bojarska 等^[13]研究表明,CLL 各期患者的 APRIL mRNA 及蛋白水平显著高于健康对照组,且 APRIL

随着 CLL 分期级别的增高,表达水平也随之增高,并且发现 APRIL 使 CLL 细胞免于自发性及药物诱导性凋亡,延长了细胞生存期,促进细胞增殖。并且发现在 CLL 中 ZAP-70、CD38 是较差的预后因子,脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)和 ADAM29 基因是有利的预后因子,对于 CD38、ZAP70 高表达且 APRIL 同样表达较高的 CLL 患者可能需要更加积极主动的治疗手段。然而有研究^[14]发现,CLL 患者 BAFF 水平显著低于健康对照组,这与 BAFF 在其他血液系统疾病中的表达是不一致的。而进一步的研究发现,血浆 BAFF 水平越低则血浆淋巴细胞计数和临床分期级别越高,表明 BAFF 可能是一个白血病肿瘤负荷的标志物。

有研究^[15]表明,来自微环境的分子如 CD40L 和 IL-4 具有破坏 BAFF 和 APRIL 系统的能力,对于治疗 CLL 是很有前景的。虽然 APRIL 可以与多种受体相结合,但是 APRIL 介导的白血病细胞的存活依赖于穿膜蛋白活化物(transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor,TACI),Mamara 等^[16]的研究也证实了这一点。从而推论 APRIL-TACI 的相互作用可能作为 CLL 的一个新的治疗靶点^[17]。

[基金项目] 南通大学附属医院转化医学项目(No. TDFzh2014015)。Project supported by the Translational Medicine Program of Hospital Affiliated to Nantong University(No. TDFzh2014015)

[作者简介] 夏正婷(1990-),女,硕士生,主要从事儿童血液肿瘤研究,E-mail:xzting0903@163.com

[通信作者] 徐美玉(XU Meiyu,corresponding author),硕士,主任医师、教授,硕士生导师,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail:xumeiyu_nt@126.com

Guadagnol 等^[18]开发了两种抗人 APRIL 抗体 (hAPRIL.01A和 hAPRIL.03A),阻止了 APRIL 与 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA)、TACI 的结合,而且它们可以防止体外增殖以及拮抗 APRIL 反应性 B 细胞产生 IgA,因此,APRIL 在 CLL 初诊、疾病进展、预后判断及有效治疗等方面具有重要的作用。

2 BAFF/APRIL 与 ALL

ALL 是儿童时期最常见的血液恶性肿瘤,约占儿童恶性肿瘤的 25%、儿童急性白血病的 80%。由于白血病细胞可能通过多种方式浸润骨髓和髓外组织,具有隐匿性强、早期临床表现不典型等特点,极易漏诊和误诊。因此,深入研究与 ALL 发病机制相关的基因,显得尤为重要。儿童 ALL 患者血浆及 PBMC 中 BAFF/APRIL 及其受体表达水平高于正常人。经联合化疗后,缓解及部分缓解患者血浆 BAFF/APRIL 及其受体 mRNA 及蛋白水平均较前下降^[19]。通过检测 ALL 细胞 Raji、REH 细胞株 BAFF/APRIL mRNA 及蛋白水平,验证了两者在 ALL 细胞株的表达^[20]。这些结果都进一步证明了 BAFF/APRIL 在儿童 ALL 中的存在。同时还对儿童 ALL 患者血浆中 BAFF/APRIL 和肿瘤负荷指标以及临床特征的相关性分析,发现 BAFF/APRIL 与白细胞计数 (WBC)、血清铁蛋白 (SF)、乳酸脱氢酶 (LDH) 呈正相关,与血红蛋白 (Hb)、血小板数量 (PLT) 呈负相关^[21]。提示 BAFF/APRIL 与儿童 ALL 的发生发展有关,BAFF/APRIL 有望成为辅助评价儿童 ALL 病情及预后的新指标。目前,关于 BAFF/APRIL 与 ALL 的研究报道甚少,笔者课题组目前着手对 BAFF/APRIL 在 ALL 中的相关机制进行深入研究。

3 BAFF/APRIL 与 MM

MM 是一种 B 淋巴细胞恶性肿瘤,目前的治疗手段有化疗、自体骨髓或外周血造血干细胞移植及生物治疗等,但整体疗效并不令人满意,因而对 MM 的发生发展及进展机制的研究显得尤为重要。有研究^[22]发现,BAFF/APRIL 基因在 MM 细胞株和初治患者中呈高表达,而在难治、复发 MM 患者的表达水平显著增加。APRIL 与促血管生成细胞因子如 VEGF 与其受体-微血管密度 (MVD) 及黏结合蛋白多糖-1 (syndecan-1) 相关^[23],而血管生成的异常多年来被认为是血液肿瘤性疾病发病机制的关键特征。同时有多个研究^[24-25]显示,MM 患者血清 BAFF

水平与反映 MM 活动度的指标 (如 IL-6、IL-10、CRP、LDH、 β 2-MG、TNF- α 、PCNA) 存在相关性。有研究^[26]表明,BAFF 通过增强细胞与 IL-6、IGF-1 的反应性使肿瘤细胞逃避凋亡,刺激其增殖。同时也有研究^[27-28]证实,APRIL 通过调节 IL-6 促进肿瘤细胞的增殖。IL-6 是 MM 细胞增殖和生存的关键因子,也是 MM 患者发病的主要因子。据此,笔者有理由相信 BAFF/APRIL 在 MM 中的促瘤作用。

BAFF 与 BCMA 结合后可刺激 MM 细胞的增殖^[29]。国外学者研制出 BCMA 抗体,能改善 MM 患者的生存并抑制破骨细胞生存,减弱 MM 骨病效应,提高患者生活质量,延长生存期,因此有可能应用于 MM 的治疗^[30],其也极有可能成为治疗 MM 的一个新的生物标志物。所以,笔者认为 BAFF/APRIL 在 MM 中发挥作用与其相关受体是密不可分的。

李玲妹等^[31]研究表明,糖皮质激素和硼替佐米对 MM 细胞都有抑瘤作用,而糖皮质激素和硼替佐米干预 MM 细胞后,BAFF/APRIL mRNA 表达下调,且两药联用时下调作用更加明显,提示糖皮质激素和硼替佐米可能对 BAFF/APRIL 及其受体存在新的作用位点。而国外学者^[32-33]研制出 BAFF 抗体 tabalumab,其与糖皮质激素和硼替佐米联合使用治疗 MM 已进入临床 II 期试验阶段。综上所述,BAFF 和 APRIL 在 MM 的发生发展及治疗中起着一定的作用。

4 BAFF/APRIL 与淋巴瘤

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,根据肿瘤细胞分为非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodkin's lymphomas, NHL) 和霍奇金淋巴瘤 (Hodkin's lymphomas, HL) 两类,在我国 NHL 更为常见,占 90% 左右, NHL 中 BAFF 的表达水平明显高于对照组^[34]。有学者^[35]对 81 例新诊断为滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 的患者和 12 例健康体检者进行研究,检测其 BAFF/APRIL 的血清水平,结果 FL 血清 BAFF 的水平比正常对照组高,而两组中 APRIL 的水平无明显差异。进一步研究表明,APRIL 高表达组与 APRIL 低表达组相比,完全缓解率低、复发率高,而 BAFF 的水平与完全缓解率和复发率没有相关性,并且无进展生存期和总生存期在 BAFF 高表达组和低表达组差异无统计学意义。因此认为 FL 患者预后不良可能与血清 APRIL 的高表达有关,而与 BAFF 的水平无关,APRIL 的表达水平可作为判断 FL 患者预后的因素。

BAFF-R 是 BAFF 最主要的受体,淋巴瘤中

BAFF-R 的激活除了可以引起 NF- κ B 信号通路的激活,还能导致 Akt 以及 GSK3 β 的磷酸化,并且发现 TRAF6 在 BAFF-R 激活 Akt 途径中起着关键作用^[36]。Lyu 等^[37]合成了重组多花白树毒蛋白/B 淋巴细胞刺激因子(recombinant geonin/B-lymphocyte stimulator, rGel/BLys)的融合毒素,发现 BAFF 的融合毒素能够抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤以及套细胞淋巴瘤在体内外的生长,并且发现 rGel/Blys 下调了 NF- κ B 途径的激活,抑制了 Bcl-xL、Mcl-1、survivin、p-Akt、Akt、p-mTOR、p-Bad 等,治疗还诱导 Bax 蛋白的上调,并通过 Caspase-3 激活细胞凋亡,以及聚 ADP-核糖聚合酶裂解。

Wang 等^[38]选取 136 例新诊断的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的患者,利用利妥昔单抗加环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松化疗(R-CHOP 方案)治疗。治疗后 BAFF-R 阳性患儿的完全缓解率高于 BAFF-R 阴性的患儿,而 BAFF 的表达则与其缓解率无明显相关性。所以,笔者认为 BAFF-R 表达阴性患者的无进展生存期和总生存期较低,在用 R-CHOP 治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的患者中 BAFF-R 的表达可能是一个独立的预后因素。

5 展 望

本文对 BAFF 与 APRIL 在血液肿瘤性疾病中的相关研究进行了阐述,BAFF/APRIL 有望成为恶性血液系统疾病诊断、分期和评价疗效的新指标,但其在血液肿瘤性疾病中的作用机制尚未完全明确,尤其是在急性淋巴细胞白血病。目前 BAFF/APRIL 在实体瘤、自身免疫性疾病中的作用机制已比较明了,已有采用具有中和活性的 BAFF 单克隆抗体和基因工程抗体以及可溶型 BAFF 受体等生物制剂治疗自身免疫性疾病。而关于 BAFF/APRIL 的负调节尚未应用到恶性血液肿瘤中,相信随着靶向生物技术的不断创新发展,安全有效的生物制剂将会被研制成功,从而真正应用于临床治疗中。

[参 考 文 献]

[1] SHU H B, HU W H, JOHNSON H. TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens[J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65(5): 680-683.

[2] HAHNE M, KATAOKA T, SCHROTER M, et al. APRIL, a new ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates tumor cell growth[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(6): 1185-1190.

[3] DING J, ZHANG W, HASKETT S, et al. BAFF overexpression increases lymphocytic infiltration in Sjogren's target tissue, but only inefficiently promotes ectopic B-cell differentiation[J/OL].

Clin Immunol, 2016, 169: 69-79[2016-12-15]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15216616>. DOI: 10.1016/j.clim.2016.06.007.

[4] MIN Y N, WANG C Y, LI X X, et al. Participation of B-cell-activating factor receptors in the pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 559-571. DOI: 10.1111/jth.13246.

[5] STOHL W, BANFALVI A. B cell-independent contribution of BAFF to murine autoimmune disease[J/OL]. *Clin Immunol*, 2016, 172: 111-116[2016-12-15]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15216616>. DOI: 10.1016/j.clim.2016.07.009.

[6] HUA C, AUDO R, YEREMENKO N, et al. A proliferation inducing ligand (APRIL) promotes IL-10 production and regulatory functions of human B cells[J/OL]. *J Autoimmun*, 2016, 73: 64-72[2016-12-15]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/08968411>. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.002.

[7] HE X Q, GUAN J, LIU F, et al. Identification of the sAPRIL binding peptide and its growth inhibition effects in the colorectal cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120564[2016-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380366/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0120564.

[8] KIBE S, YUTANI S, MOTOYAMA S, et al. Phase II study of personalized peptide vaccination for previously treated advanced colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(12): 1154-1162. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0035.

[9] KOIZUMI M, HIASA Y, KUMAGI T, et al. Increased B cell-activating factor promotes tumor invasion and metastasis in human pancreatic cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71367[2016-12-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071367>. DOI: 10.1371/journal.pone.0071367.

[10] GARCIA C A, ZONCA M, FLORINDO P D, et al. APRIL promotes breast tumor growth and metastasis and is associated with aggressive basal breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(5): 574-584. DOI: 10.1093/carcin/bgv020.

[11] QIAN Z, QING S C, CHUN J, et al. High expression of TNFSF13 in tumor cells and fibroblasts is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(2): 226-233. DOI: 10.1309/AJCP4JP8BZOMHEAW.

[12] MITTAL A K, CHATURVEDI N K, RAI K J, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells in a lymph node microenvironment depict molecular signature associated with an aggressive disease[J/OL]. *Mol Med*, 2014, 20: 290-301[2016-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107103/>. DOI: 10.2119/molmed.2012.00303.

[13] BOJARSKA J A, HUS I, CHOCHOLSKA S, et al. BAFF and APRIL expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with biological and clinical features[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(10): 1319-1327. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.03.030.

[14] FERRER G, HODGSON K, PEREIRA A, et al. Combined analysis of levels of serum B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand as predictor of disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52

- (11):2064-2068. DOI: 10.3109/10428194.2011.591008.
- [15] FERRER G, BOSCH R, HODGSON K, et al. B cell activation through CD40 and IL4R ligation modulates the response of chronic lymphocytic leukaemia cells to BAFF and APRIL [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(4): 570-578. DOI: 10.1111/bjh.12645.
- [16] MAMARA A, GERMENIS A E, KOMPOTI M, et al. TACI expression and signaling in chronic lymphocytic leukemia [J/OL]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 478753 [2016-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408744/>. DOI: 10.1155/2015/478753.
- [17] LASCANO V, GUADAGNOLI M, SCHOT J G, et al. Chronic lymphocytic leukemia disease progression is accelerated by APRIL-TACI interaction in the TCL1 transgenic mouse model [J]. *Blood*, 2013, 122(24): 3960-3963. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497693.
- [18] GUADAGNOLI M, KIMBERLEY F C, PHAN U, et al. Development and characterization of APRIL antagonistic monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2011, 117(25): 6856-6865. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330852.
- [19] SUN B, WU Y, WU L, et al. Raised expression of APRIL in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia and its clinical implications [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(4): 276-280. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31829f3271.
- [20] 吴利辉, 孙宝兰, 徐美玉, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中 BAFF/APRIL 及其受体的表达研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(7): 950-955. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2014.07.019.
- [21] SUN B, LI L, XU M, et al. Significance of BAFF/APRIL expression and their receptors in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(3): 167-172. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000549.
- [22] LEMANCEWICZ D, BOLKUN L, JABLONSKA E, et al. Evaluation of TNF superfamily molecules in multiple myeloma patients: correlation with biological and clinical features [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9): 1089-1093. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.05.014.
- [23] BOLKUN L, LEMANCEWICZ D, JABLONSKA E, et al. BAFF and APRIL as TNF superfamily molecules and angiogenesis parallel progression of human multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(4): 635-644. DOI: 10.1007/s00277-013-1924-9.
- [24] ABDELGAWAD I A, RADWAN N H, SHAFIK R E, et al. Significance of some proliferation markers and some prognostic factors in patients with multiple myeloma and their impact on the patients' survival [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(5): 2389-2394.
- [25] FRAGIOUDAKI M, TSIRAKIS G, PAPPA C A, et al. Serum BAFF levels are related to angiogenesis and prognosis in patients with multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(8): 1004-1008. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.03.012.
- [26] SABOKBAR A, MAHONEY D J, HEMINGWAY F, et al. Non-canonical (RANKL-independent) pathways of osteoclast differentiation and their role in musculoskeletal diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(1): 16-26. DOI: 10.1007/s12016-015-8523-6.
- [27] MATTES T, MANFROI B, ZELLER A, et al. Autocrine amplification of immature myeloid cells by IL-6 in multiple myeloma-infiltrated bone marrow [J]. *Leukemia*, 2015, 29(9): 1882-1890. DOI: 10.1038/leu.2015.145.
- [28] MATTES T, MANFROI B, HUARD B. Revisiting IL-6 antagonism in multiple myeloma [J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 105: 1-4 [2016-12-15]. [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(16\)30162-7/](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(16)30162-7/). DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.006.
- [29] TAI Y T, ACHARYA C, AN G, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment [J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3225-3236. DOI: 10.1182/blood-2016-01-691162.
- [30] ODEN F, MARINO S F, BRAND J, et al. Potent anti-tumor response by targeting B cell maturation antigen (BCMA) in a mouse model of multiple myeloma [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(7): 1348-1358. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.010.
- [31] 李玲姝, 申建凯, 张广森. 糖皮质激素和硼替佐米体外干预多发性骨髓瘤细胞 BAFF/APRIL mRNA 表达的初步探索 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(6): 1419-1423.
- [32] RAJE N S, FABER E A J R., RICHARDSON P G, et al. Phase 1 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, and bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5688-5695. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0201.
- [33] RAJE N S, MOREAU P, TERPOS E, et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5): 783-795. DOI: 10.1111/bjh.14483.
- [34] YANG S, LI J Y, XU W. Role of BAFF/BAFF-R axis in B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 91(2): 113-122. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.02.004.
- [35] LI Y J, LI Z M, XIA Z J, et al. High APRIL but not BAFF serum levels are associated with poor outcome in patients with follicular lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(1): 79-88. DOI: 10.1007/s00277-014-2173-2.
- [36] SECRETO F, MANSKE M, PRICE T T, et al. B-cell activating factor-receptor specific activation of tumor necrosis factor receptor associated factor 6 and the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in lymphoma B cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(8): 1884-1892. DOI: 10.3109/10428194.2013.862619.
- [37] LYU M A, PHAM L V, SUNG B, et al. The therapeutic effects of rGel/BlyS fusion toxin in vitro and in vivo models of mantle cell lymphoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(4): 451-458. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.05.019.
- [38] WANG Y, LI Y J, JIANG W Q, et al. Expression of BAFF-R, but not BAFF, is an independent prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11): 1865-1873. DOI: 10.1007/s00277-015-2490-0.

[收稿日期] 2016 - 12 - 16

[修回日期] 2017 - 03 - 16

[本文编辑] 党瑞山