

[临 床]

芩黄合剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者免疫功能的影响

朱伟嵘^{1,2}, 赵 夏³, 阮 铭², 吕玲玲², 赵维莅³, 沈小珩^{2*}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025)

摘要: **目的** 观察芩黄合剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者免疫功能的影响。**方法** 70 例患者随机分为治疗组和对照组, 每组 35 例。在化疗基础上, 治疗组给予芩黄合剂, 对照组给予安慰剂。然后, 观察 2 组 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺ T 细胞)、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM、IgE) 变化。**结果** 化疗后, 2 组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺ 绝对计数、CD4⁺/CD8⁺ 比值显著下降 ($P < 0.05$), CD3⁺、CD3⁺CD8⁺ 相对值显著上升 ($P < 0.05$), 12 个月后随访, 治疗组 CD4⁺ 相对值、CD4⁺/CD8⁺ 比值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。化疗后, 治疗组 CD8⁺CD28⁺ 相对值显著上升 ($P < 0.05$), 12 个月后随访, 相对值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。化疗后及 12 个月后随访, 治疗组 CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RA⁺/CD4⁺CD45RO⁺ 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。化疗后, 2 组免疫球蛋白水平均显著下降 ($P < 0.05$), 12 个月后随访, 对照组 IgA 水平仍显著低于化疗前 ($P < 0.05$); 治疗组 12 个月后随访, IgG、IgE 水平与化疗后比较显著上升 ($P < 0.05$), IgG、IgA、IgE 下降程度 (与化疗前比较) 显著小于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 芩黄合剂对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺、CD4⁺CD45RA⁺ 细胞, 以及 IgG、IgA、IgE 水平有明显的保护作用。

关键词: 芩黄合剂; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 免疫功能

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)09-1930-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.007

Effects of Qinhuang Mixture on immune function of patients with diffuse large B-cell lymphoma

ZHU Wei-rong^{1,2}, ZHAO Xia³, RUAN Ming², LÜ Ling-ling², ZHAO Wei-li³, SHEN Xiao-heng^{2*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Qinhuang Mixture on immune function of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **METHODS** Seventy patients randomly divided into treatment group and control group, 35 cases in each group, underwent a regimen of Qinhuang Mixture on the basis of chemotherapy and a regimen of placebo and conventional chemotherapy, respectively. The changes in T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁺, CD4⁺CD45RA⁺, CD4⁺CD45RO⁺) and immunoglobulins (IgG, IgA, IgE, IgM) were identified and compared. **RESULTS** After chemotherapy, significantly decreased absolute counts of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.05$), markedly increased relative CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ values ($P < 0.05$) were observed in the treatment group than those in the control group, as well as notably higher-relative CD4⁺ value and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the follow-up 12 months later ($P < 0.05$). After chemotherapy, markedly increased relative CD4⁺CD28⁺ value in the treatment groups ($P < 0.05$) was achieved, which was con-

收稿日期: 2018-02-07

基金项目: 上海市科学技术委员会引导项目 (中医) (12401906100); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (2014 年—2016 年) 中医药创新内涵建设项目 (ZY3-CCCX-3-3042)

作者简介: 朱伟嵘, 男, 副主任医师, 从事中西医结合肿瘤防治。Tel: (021) 64370045-680502, E-mail: willonzhu@163.com

* **通信作者:** 沈小珩, 女, 主任医师, 博士生导师。Tel: (021) 64370045-680502, E-mail: meilixling@163.com

sistently higher in the follow-up 12 months later ($P < 0.05$). The treatment group demonstrated obviously higher post-chemotherapeutic $CD4^+CD45RA^+$ and $CD4^+CD45RA^+/CD4^+CD45RO^+$ than the control group ($P < 0.05$), including the time at the follow-up after 12 months. After chemotherapy, the following phenomena were noticed: significantly decreased immunoglobulin levels in both groups ($P < 0.05$), significantly lower IgA level in the control group even in the follow-up 12 months later than that of the level prior to the chemotherapy ($P < 0.05$); significant improvement in post-treatment IgG, IgE levels of the treatment group in the follow-up 12 months later as compared with those right after the chemotherapy ($P < 0.05$), and significantly less decrease of IgG, IgA, and IgE of the treatment group in contrast to those before the chemotherapy than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION Qinhuang Mixture, a help to the production of IgG, IgA, IgE, is obviously protective to $CD4^+$, $CD4^+CD28^+$, $CD4^+CD45RA^+$ cells of DLBCL patients.

KEY WORDS: Qinhuang Mixture; diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); immune function

近年来,我国非霍奇金淋巴瘤发病率呈快速增长趋势,已成为十大恶性肿瘤之一。弥漫性大B细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤,其发生发展与免疫损伤密切相关,持续病毒感染、免疫缺陷、应用免疫抑制剂可能是其发生的重要因素^[1],而且化疗及靶向药物也会带来相关免疫损害。

前期发现,芩黄合剂联合化疗治疗中高危弥漫性大B细胞淋巴瘤呈现出增效减毒作用。本试验将进一步研究该方对患者免疫功能的影响,现报道如下。

1 方法

采用单中心、随机、安慰剂对照的前瞻性研究方法进行方案设计。

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 符合弥漫性大B细胞淋巴瘤诊断标准^[2];年龄18~75岁;年龄调整国际预后指数(aaIPI)^[3] ≥ 1 分;未经治疗的初治患者;Karnofsky评分 ≥ 70 分;患者预计生存期 ≥ 3 个月;自愿接受治疗,并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 过去曾确诊或治疗过淋巴瘤以外的恶性肿瘤;谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)分别超过正常值上限3、3、2、1.5倍;严重或未能控制的感染,包括HIV感染;有心脏病禁忌症,不能耐受阿霉素治疗;妊娠期、哺乳期或未采取避孕措施的育龄期妇女;对所用药物过敏;有精神病史。

1.2 分组 2013年10月至2014年9月,经筛选后共有70例符合纳入标准的患者入组,采用随机数字表法,按1:1比例随机分为治疗组和对照组,每组35例,其中5例被剔除,按ITT原则最终得

到65例(治疗组33例、对照组32例),均来源于上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科病房。本实验得到瑞金医院医学伦理委员会批准,编号(2013)临伦审第(58)号。

其中,患者年龄最小23岁,最大73岁,平均(52.05 ± 10.84)岁[治疗组(52.03 ± 12.13)岁,对照组(52.06 ± 13.96)岁];男性38例(治疗组18例,对照组20例);女性27例(治疗组15例,对照组12例);2组病例其余基本特征,如体表面积、ECOG体力状况、肿瘤分期(Ann Arbor方法)、分子分型、肿瘤特征、aaIPI评分之间基本均衡。

1.3 治疗方案 对照组和治疗组均采用相同化疗方案治疗,在此基础上,治疗组给予芩黄合剂,而对照组给予安慰剂。其中,化疗方案采用利妥昔单抗(美罗华)联合泼尼松、长春新碱、阿霉素、环磷酰胺(R-CHOP方案),每21d为1个疗程,共6~8个疗程;芩黄合剂委托加工为颗粒剂,铝袋包装,每小袋含4.25g(相当于生药量35g),每次服用1小袋(4.25g),每日2次;安慰剂由药物赋形剂、调味剂组成,外观、质量、气味、色泽与原药相似,与化疗同步进行直至疗程结束。

1.4 指标 化疗前后、随访12个月后T细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+CD28^+$ 、 $CD8^+CD28^+$ 、 $CD4^+CD45RA^+$ 、 $CD4^+CD45RO^+$ T细胞)、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM、IgE)变化。其中,T细胞亚群检测采用单克隆抗体荧光标记和流式细胞技术(FACS Canto™II流式细胞仪、相关试剂均购自美国BD公司),免疫球蛋白检测采用速率散射比浊法(IMMAGE® 800免疫化学系统特定蛋白分析仪、相关试剂均购自美国贝克曼库尔特公司)。

1.5 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理,

2 组组间或组内比较采用 t 检验；多样本计量资料比较采用单因素方差分析，方差齐用 LSD 检验，方差不齐用 Dunnett T3 检验，以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞变化 化疗后，CD3⁺绝对计数显著下降 ($P < 0.05$)，2 组差异无

统计学意义 ($P > 0.05$)；2 组 CD3⁺CD4⁺绝对计数均显著下降 ($P < 0.05$)，12 个月后随访，对照组与化疗前比较仍有显著性差异 ($P < 0.05$)，2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；化疗后，治疗组 CD3⁺CD8⁺绝对计数呈下降趋势，对照组呈上升趋势，2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 1。

表 1 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺绝对计数比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of absolute CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ counts between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	CD3 ⁺ 绝对计数	CD4 ⁺ 绝对计数	CD8 ⁺ 绝对计数
治疗组	化疗前	33	1 119.06 ± 598.89	614.03 ± 353.05	439.52 ± 325.63
	化疗后	33	821.68 ± 492.40 [*]	366.29 ± 178.75 [*]	406.29 ± 337.43 [○]
	12 个月后随访	33	945.25 ± 463.38	586.60 ± 205.37 [○]	432.68 ± 340.39
对照组	化疗前	30	908.14 ± 399.17	532.31 ± 285.50	321.79 ± 165.08
	化疗后	32	760.09 ± 231.79	322.53 ± 139.36 [*]	386.69 ± 155.18
	12 个月后随访	32	786.46 ± 311.74	402.12 ± 198.45 [#]	356.41 ± 188.06

注：同组化疗后与化疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；同组 12 个月后随访与化疗前比较，[#] $P < 0.05$ ；2 组间同一指标比较，[○] $P < 0.05$

化疗后，对照组 CD3⁺CD4⁺相对值显著下降 ($P < 0.05$)，而治疗组下降不显著 ($P > 0.05$)；12 个月后随访，治疗组与化疗前比较有所上升，而对照组仍显著下降 ($P < 0.05$)，2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；2 组 CD3⁺CD8⁺相对值在

化疗过程中均显著上升 ($P < 0.05$)，以对照组更明显 ($P < 0.05$)；2 组 CD4⁺/CD8⁺细胞比值均显著下降 ($P < 0.05$)，以对照组更明显 ($P < 0.05$)，随访 12 个月后，2 组差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

表 2 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺相对值比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of relative CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ values between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	化疗前	33	68.34 ± 12.47	36.66 ± 10.07	26.44 ± 10.55	1.67 ± 0.99
	化疗后	31	76.62 ± 10.77 [*]	36.05 ± 9.00	34.45 ± 10.34 [*]	1.12 ± 0.48 ^{*○}
	12 个月后随访	32	73.62 ± 11.23	40.15 ± 10.85 [○]	30.57 ± 10.36	1.32 ± 0.82 [○]
对照组	化疗前	30	70.64 ± 12.66	40.36 ± 12.55	25.82 ± 12.18	2.06 ± 1.44
	化疗后	32	75.98 ± 10.37 [*]	32.43 ± 10.32 [*]	40.38 ± 11.47 ^{*○}	0.98 ± 0.56 [*]
	12 个月后随访	32	72.68 ± 11.34	34.38 ± 10.51 [#]	31.26 ± 11.34	1.10 ± 0.95 [#]

注：同组化疗后与化疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；同组 12 个月后随访与化疗前比较，[#] $P < 0.05$ ；2 组间同一指标比较，[○] $P < 0.05$

2.2 CD4⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁺ 比例变化 化疗后，2 组 CD4⁺CD28⁺相对值均有所下降，以对照组更明显 ($P < 0.05$)，2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，随访 12 个月后对照组与化疗前比较仍有显著性差异 ($P < 0.05$)，2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；2 组 CD8⁺CD28⁺相对值均有所上升，以治疗组更明显 ($P < 0.05$)，12 个月后随访，2 组均较化疗前显著上升 ($P < 0.05$)，以治疗组更明显 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

2.3 CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺ 相对值变化 化疗后，2 组 CD4⁺CD45RA⁺相对值均显著下降 ($P < 0.05$)，以对照组更明显 ($P < 0.05$)，12 个月后随访对照组与化疗前比较仍有显著性差异 ($P < 0.05$)，治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)；

表 3 2 组 CD4⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁺相对值比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Comparison of relative CD4⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁺ values between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	CD4 ⁺ CD28 ⁺ /%	CD8 ⁺ CD28 ⁺ /%
治疗组	化疗前	33	31.92 ± 9.99	13.52 ± 6.82
	化疗后	31	28.95 ± 8.82	23.77 ± 12.90 [*]
	12 个月后随访	33	29.56 ± 9.33 [○]	25.66 ± 14.67 ^{#○}
对照组	化疗前	30	32.84 ± 13.48	14.40 ± 7.82
	化疗后	32	24.97 ± 9.59 [*]	18.49 ± 11.64
	12 个月后随访	32	26.14 ± 10.80 [#]	20.45 ± 12.52 [#]

注：同组化疗后与化疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；同组 12 个月后随访与化疗前比较，[#] $P < 0.05$ ；2 组间同一指标比较，[○] $P < 0.05$

2 组 CD4⁺CD45RO⁺相对值在化疗、随访过程中差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，组间比较亦然 ($P > 0.05$)；2 组 CD4⁺CD45RA⁺/CD4⁺CD45RO⁺

比值均显著下降 ($P < 0.05$), 以对照组更明显 ($P < 0.05$), 12 个月后随访发现 2 组与化疗前比较仍有显著性差异 ($P < 0.05$), 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 4。

表 4 2 组 CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺ 相对值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of relative CD4⁺CD45RA⁺, CD4⁺CD45RO⁺ values between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ /%	CD4 ⁺ CD45RO ⁺ /%	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ /CD4 ⁺ CD45RO ⁺
治疗组	化疗前	33	10.11 ± 6.26	26.02 ± 7.93	0.45 ± 0.36
	化疗后	31	6.11 ± 4.64 ^{*○}	28.42 ± 7.50	0.24 ± 0.20 ^{*○}
	12 个月后随访	33	8.02 ± 5.04 ^{#○}	28.87 ± 7.70	0.27 ± 0.25 ^{#○}
对照组	化疗前	30	9.25 ± 6.54	27.73 ± 11.34	0.40 ± 0.30
	化疗后	32	4.00 ± 3.48 [*]	26.64 ± 9.38	0.15 ± 0.11 [*]
	12 个月后随访	32	5.83 ± 4.26 [#]	27.22 ± 10.20	0.21 ± 0.19 [#]

注: 同组化疗后与化疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 同组 12 个月后随访与化疗前比较, [#] $P < 0.05$; 2 组间同一指标比较, [○] $P < 0.05$

2.4 免疫球蛋白变化 化疗后, 2 组免疫球蛋白水平均显著下降 ($P < 0.05$), 随访 12 个月有所回升, 但仍未恢复到治疗前, 其中对照组 IgA 水平仍显著低于化疗前 ($P < 0.05$); 随访 12 个月后, 治疗组 IgG、IgE 水平与化疗后比较显著上升 ($P < 0.05$), 而且 IgG、IgA、IgE 下降程度显著小于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

表 5 2 组免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of immunoglobulins levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	IgG	IgA	IgM	IgE
治疗组	化疗前	33	1 161.52 ± 244.69	213.52 ± 94.99	128.76 ± 73.79	78.53 ± 102.49
	化疗后	31	1 016.10 ± 184.24 [*]	157.32 ± 70.26 [*]	83.12 ± 49.29 [*]	23.09 ± 24.70 [*]
	12 个月后随访	31	1 152.82 ± 245.25 ^{△○}	196.62 ± 82.61 [○]	107.12 ± 58.97	75.38 ± 88.36 ^{△○}
对照组	化疗前	30	1 316.10 ± 411.81	262.60 ± 130.54	144.00 ± 118.31	84.65 ± 91.91
	化疗后	32	1 069.87 ± 269.91 [*]	167.03 ± 62.71 [*]	92.01 ± 68.24 [*]	26.71 ± 38.65 [*]
	12 个月后随访	32	1 186.43 ± 304.87	192.37 ± 90.22 [#]	115.36 ± 102.66	50.62 ± 59.43

注: 同组化疗后与化疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 同组 12 个月后随访与化疗前比较, [#] $P < 0.05$; 同组 12 个月后随访与化疗后比较, [△] $P < 0.05$; 2 组间同一指标比较, [○] $P < 0.05$

3 讨论

恶性淋巴瘤细胞可发生于淋巴细胞分化的各个阶段, 在淋巴组织中异常增殖, 破坏正常淋巴组织, 导致机体免疫机能紊乱, 在免疫缺陷患者中淋巴瘤发病风险增高^[4-5]。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤属于中高危及侵袭性非霍奇金淋巴瘤, 疾病进展迅速, 治疗后容易复发, 近年来研究发现患者与健康人群比较存在外周血 T 细胞免疫异常^[6]。许昕等^[7]发现, 初治患者细胞免疫状态与 IPI 有关, 中高危及高危组 CD4/CD8 比值明显低于低危组和健康对照组, 随着 IPI 积分增加, 患者免疫抑制与紊乱加重, NK 细胞功能更差, 预后也不理想; 李燕等^[8]报道, 患者存在细胞免疫调节异常, 并与临床分期、病情进展密切相关。

Toshiro 等^[9]研究表明, 按 R-CHOP 方案治疗 1 个周期后, 外周血 CD19⁺、CD20⁺B 细胞被完全杀灭, 直到 6 个月后才出现, 而 B 细胞恢复需要 1 年时间; CD3⁺、CD8⁺、CD56⁺在 3 个周期化疗后最低, 随后缓慢回升; CD4⁺在 6 个周期化疗后最低, 2 年后仍不能恢复到化疗前水平; 方案中常规化疗

药物 (如标准剂量的环磷酰胺) 会导致免疫细胞减少^[10], 而糖皮质激素的应用也可使外周血 T 淋巴细胞亚群明显下降^[11]。因此, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者存在明显免疫异常, 对其免疫系统的动态监测不仅有助于了解病情变化、观察评判疗效, 对预后判断也起着重要作用。

中医认为, 淋巴瘤属于“恶核”“失荣”“石上疽”“阴疽”等范畴, 其病因病机与邪毒、痰凝、郁火等相关, 日久气血瘀滞, 痰毒固结不散, 脏腑气血亏耗, 积渐而成虚劳重证。因此, 治法多从益气扶正、清热解毒、化痰散结、祛瘀消癥入手。芩黄合剂由黄芩、黄芪、姜黄、夏枯草 4 味药材组成, 功效清热解毒、化痰散结、益气扶正, 是在名中医沈小珩临床治疗的基础上结合前期研究创制而成。研究表明, 黄芩中的主要成分黄芩苷具有对淋巴瘤细胞株良好的抑制和诱导凋亡作用, 与国外相关报道吻合^[12-13]; 夏枯草、姜黄等中药所含的天然有效成分具有显著抑制淋巴瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制迁徙、抗新生血管生成等多靶点靶向作用, 同时有着理想的抗病毒、免疫调节作用。经

随机、安慰剂对照的临床试验证实，芩黄合剂联合 R-CHOP 方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤时，可提高患者近期疗效，对高危、病理分期晚、KPS 评分差者更明显，表明该方联合化疗具有协同作用^[14]。

本研究发现，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者经 R-CHOP 方案治疗后，出现细胞免疫功能紊乱、体液免疫明显抑制等现象，主要表现为 Th 细胞 (CD3⁺ CD4⁺) 及共刺激分子表达的 Th 细胞 (CD4⁺ CD28⁺)、CD4⁺ CD45RA⁺ 纯真细胞的抑制，CD4⁺/CD8⁺ 细胞绝对计数比值下降，免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM、IgE) 水平显著降低，化疗后 12 个月随访发现以上现象仍无法恢复；经芩黄合剂干预后，对 CD4⁺、CD4⁺ CD28⁺、CD4⁺ CD45RA⁺ 细胞，IgG、IgA、IgE 水平都有显著保护作用。

同时，化疗后 2 组 CD3⁺ 绝对计数均显著下降，但其相对值却显著上升，表明化疗减少了 T 细胞数量，即对其有明显抑制作用，而其相对值上升可能与 CD20 单抗对 B 细胞抑制作用更明显有关，具体有待进一步研究。

参考文献：

[1] Baris D, Zahm S H. Epidemiology of lymphomas [J]. *Curr Opin Oncol*, 2000, 12(5): 383-394.

[2] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断和疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 308-360.

[3] Swerdlow S, Campo E, Harris N L. International agency for research on cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue [R]. Geneva: World Health Organization, 2008.

[4] 张明智, 闫相涛. 自身免疫病相关性淋巴瘤的研究现状

[C] //第十一届中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会教育论文集. 天津: 中国抗癌协会, 2009.

[5] Gatti R A, Good R A. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review [J]. *Cancer*, 1971, 28 (1): 89-98.

[6] 乔文斌. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群与 NK 细胞检测的临床意义 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.

[7] 许 昕, 李庆山, 许艳丽, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞免疫状态与国际预后指数的关系 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21(5): 285-287.

[8] 李 燕, 王晓敏, 张文皓, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者淋巴细胞亚群特点及利妥昔单抗对其影响的临床研究 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(10): 628-630.

[9] Kurokawa T, Hase M, Tokuman N, *et al.* Immune reconstitution of B-cell lymphoma patients receiving CHOP-based chemotherapy containing rituximab [J]. *Hematol Oncol*, 2011, 29 (1): 5-9.

[10] Le D T, Jaffee E M. Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches; a current perspective [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(14): 3439-3444.

[11] Fahmi T, Esendagli G, Yilmaz G, *et al.* Immune compartmentalization of T cell subsets in chemically-induced breast cancer [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 72(4): 339-348.

[12] 肖 丹, 朱伟嵘, 赵维莅. 黄芩苷诱导 Burkitt 淋巴瘤细胞凋亡的初步研究 [J]. *内科理论与实践*, 2011, 6(1): 52-55.

[13] Kumagai T, Müller C I, Desmond J C, *et al.* *Scutellaria baicalensis*, a herbal medicine: anti-proliferative and apoptotic activity against acute lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma cell lines [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(4): 523-530.

[14] 朱伟嵘, 赵 夏, 吕玲玲, 等. 芩黄合剂治疗中高危弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的随机对照临床研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(12): 1688-1693.