

## 神经元特异性烯醇化酶在非霍奇金淋巴瘤中的临床应用价值

刘盼盼<sup>1</sup>, 樊慧杰<sup>2</sup>, 耿其荣<sup>1</sup>, 陈晓勤<sup>1</sup>, 王亮<sup>1</sup>, 吕跃<sup>1\*</sup>

(1.华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心血液肿瘤科, 广东广州 510060;

2.郑州大学第一附属医院肿瘤科, 河南 郑州 100000)

**摘要:**【目的】探讨神经元特异性烯醇化酶(NSE)在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中的表达及其与近期疗效和预后的关系。【方法】采用电化学发光法检测 216 例初诊 NHL 患者治疗前后的血清 NSE 水平, 分析 NSE 的表达与近期疗效和预后的关系, 免疫组化方法检测可获取的 95 例病理组织中 NSE 的表达, 分析血清 NSE 的表达同肿瘤组织中 NSE 表达的相关性。并测定 50 例对照组患者的血清 NSE 水平, 有发热、淋巴结肿大, 最后排除为恶性疾病者为对照组。【结果】216 例 NHL 患者初诊时血清 NSE 平均水平为  $(24.89 \pm 1.769)$  ng/mL, 明显高于对照组  $(8.21 \pm 3.143)$  ng/mL 水平, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 其中 136 例 NHL 的 NSE 水平高于正常参考值上限 (15.20 ng/mL), 阳性表达率为 62.96%, 且 NSE 非特异性表达于 NHL 各病理亚型中; 4 个疗程治疗后全组患者均可评价疗效, 总有效率为 69.9% (161/216), 完全缓解率为 50.9% (110/216), 初诊 NSE 水平正常组近期有效率明显高于升高组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.050$ ); 血清 NSE 水平升高组和正常组 5 年生存率分别为 35% 及 72% ( $P < 0.001$ ); 血清 NSE 水平在年龄大于 60 岁、血清 LDH 升高、有 B 症状、IPI2-5 分、Ann Arbor 分期 III-IV 期的患者明显高于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Cox 模型多因素分析显示治疗前血清 NSE 水平是 216 例 NHL 患者独立的预后影响因素 ( $P < 0.001$ ), 95 例病理标本免疫组化胞浆 NSE 的阳性检出率为 49.47% (47/95), 且血清 NSE 的阳性表达同病理免疫组化测得的 NSE 的阳性表达呈正相关, ( $r = 0.773, P < 0.050$ )。【结论】血清 NSE 可能由 NHL 细胞产生, 对 NHL 近期疗效及预后具有重要临床参考价值。

**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤, 神经元特异性烯醇化酶, 血清, 免疫组化, 胞浆

**中图分类号:** R733.4      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2011)02-0226-06

### Clinical Value of Neuron-Specific Enolase in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma

LIU Pan-pan<sup>1</sup>, FAN Hui-jie<sup>2</sup>, GENG Qi-rong<sup>1</sup>, CHEN Xiao-qin<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>1</sup>, LV Yue<sup>1\*</sup>

(1. Department of Hematologic Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China// Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China, 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 100000, China)

**Abstract:** 【objective】The present study was to examine the expression of neuron-specific enolase (NSE) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and determine its clinical and prognostic value. 【Methods】Serum NSE values were measured using an electrochemiluminescence immunoassay in 216 patients with NHL when initial diagnosis and after 4 cycles of chemotherapy. Serum NSE expression and its clinical and prognostic significance were examined. Also, immunohistochemical expression of NSE in 95 NHL patients tissue were evaluated and its correlation with serum NSE expression was analyzed. In addition, serum NSE value was measured for 50 patients with fever or swollen lymph nodes et al. but finally ruled out a malignant disease served as a control group. 【Results】The mean value of serum NSE for 216 NHL was  $(24.89 \pm 1.77)$  ng/mL, significantly higher than that of control group  $(8.21 \pm 3.143)$  ng/mL. Serum NSE values  $> 15.20$  ng/mL were detected in 136 of 216 patients with NHL (62.96%). After 4 cycles of chemotherapy, all patients were eligible for response evaluation. The response rate (RR) for the whole group was 69.9% (161/216) with complete response (CR) rate of 50.9% (110/216). The response rate was much higher in NSE negative (NSE  $< 15.20$  ng/mL) than NSE positive (NSE  $> 15.20$  ng/mL). The 5-year overall survival (OS) rates in NSE positive and negative were separately 35%

收稿日期: 2010-09-12

基金项目: 国家自然科学基金(30471976); 广东省科技计划项目(2010B031600233; 2010A090200019)

作者简介: 刘盼盼, 医学硕士, 医师 专业方向: 肿瘤学 E-mail: liupanpanzh@163.com; \* 通信作者: 吕跃, 教授, 主任医师, 博士生导师, E-mail: Luyue@medmail.com.cn

and 72% ( $P < 0.001$ ). Serum NSE value in patients with age  $> 60$  years, elevated serum LDH, presence of B symptoms, IPI score 2–5, Ann Arbor stage III–IV was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis in Cox model showed that serum NSE value before treatment was an independent significant prognostic factor for 216 NHL patients ( $P < 0.001$ ); the positive expression of NSE in 95 patients tissue was 49.47% (47/95), and there was a positive correlation between the serum and tissue NSE expression. ( $r = 0.773, P < 0.050$ ). 【Conclusion】 Serum NSE may be produced by NHL tumor cells and as well as an independent prognostic factor of NHL and be of significant clinical value.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma; neuron-specific enolase; serum; immunohistochemistry; cytoplasm

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2011, 32(2): 226–231]

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是起源于淋巴结和淋巴组织的恶性肿瘤,其发病率有逐年增多的趋势,发病率增长速度在恶性肿瘤中位于第二<sup>[1]</sup>。淋巴瘤的确诊主要依据病理学检查结果,分期及疗效评价主要依据全身影像学检查。在临床工作中,如果可以寻找一种肿瘤标志物,作为淋巴瘤患者初期诊断及治疗疗效和预后的评价指标,可为临床工作带来很大便利,将具有广泛的应用价值。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是烯醇化酶的 $\gamma$ 型同工酶,异常表达在神经系统肿瘤及神经内分泌癌,目前已作为小细胞肺癌及神经系统损伤的标志物<sup>[2–3]</sup>。近年来研究报道,35%的非神经内分泌肿瘤,如非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、脑脊(膜)瘤、星形细胞瘤也会出现血清NSE水平的升高<sup>[4]</sup>。已有文献证明,血清NSE水平升高还见于17%~21%的NHL及6.5%~23%的霍奇金淋巴瘤<sup>[4–6]</sup>。目前,其他中心尚无NSE在NHL中临床应用价值的报道。本文探讨神经元特异性烯醇化酶在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中的表达及其与近期疗效及预后的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例资料

收集2002年1月至2009年9月在中山大学肿瘤防治中心内科及血液肿瘤科住院的初诊非霍奇金淋巴瘤患者216例。所有病例均经血常规、骨髓穿刺涂片及活检、血液生化常规、组织活检病理及免疫组织学、全身影像学检查后确诊,有可评价病灶,均接受至少4个疗程化疗,无严重的合并症,如精神病及心、肺、脑等脏器器质性病变及神经系统病变等。根据2008WHO病理分型<sup>[7]</sup>,其中T细胞亚型72例(T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤21例,间变性大细胞淋巴瘤18例,结外NK/T细

胞淋巴瘤,鼻腔和鼻型20例,外周T细胞淋巴瘤,非特指性11例,皮下筋膜炎性T细胞淋巴瘤1例,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤1例);B细胞亚型144例(弥漫性大B细胞淋巴瘤105例,滤泡性淋巴瘤18例,套细胞淋巴瘤6例,伯基特淋巴瘤7例,淋巴结边缘区淋巴瘤/结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤5例,慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤3例)。男136例,女80例,年龄2~79岁,中位年龄42岁。对照组50例病人为我院门诊有高热、淋巴结肿大等表现,最后排除恶性疾病者,其中男性30例,女性20例,年龄8~65岁,平均48岁。

### 1.2 方 法

治疗前采集NHL患者全血2 mL,4个疗程治疗后再次采血2 mL,并采集对照组全血2 mL,采血后静置30 min后离心分离上层血清。血清标本进行NSE检测。检测试剂盒购自罗氏公司。实验步骤按说明书操作。该试剂盒提供电化学发光法测定的血清NSE水平正常范围是0~15.20 ng/mL。并收集对应NHL患者初诊病理组织蜡块(可收集数量为95例),切片备用,免疫组化方法测定病理组织胞浆中NSE的表达,采用鼠抗人NSE单克隆抗体(ZM-0203,北京中杉金桥生物技术有限公司),实验步骤按说明书操作。

### 1.3 结果判定

血清NSE结果判定:对照血清NSE的参考值范围为0~15.20 ng/mL,根据试剂盒参考值范围(0~15.20 ng/mL),规定血清NSE $> 15.20$  ng/mL为阳性结果,血清NSE $< 15.20$  ng/mL为阴性结果。

免疫组化结果判定<sup>[8–9]</sup>:NSE阳性细胞主要为胞浆着色,以肿瘤细胞胞浆中见到棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞,计算10个高倍视野下肿瘤细胞中的阳性细胞所占的百分比:阳性细胞数 $\leq 5\%$ 为阴性(-);阳性细胞数5%~25%为弱阳性(+);阳性细胞数25%~75%为中阳性(++);阳性细胞数 $> 75\%$ 为

强阳性(+++)。阳性对照为已知表达阳性的神经母细胞瘤标本,阴性对照为 PBS 缓冲液代替一抗。

### 1.4 统计分析

使用 SPSS 16.0 软件进行统计处理。患者初诊时血清 NSE 值在 NHL 组与对照组的比较,治疗前后的 NSE 值比较及 NSE 在各病理亚型的表达采用 LSD-*t* 检验,血清 NSE 值与其它临床指标的关系采用 Mann-Whitney 检验, $P < 0.05$  定义为有统计学意义。Kaplan-Meier 法(乘积极限法)绘制生存曲线,并进行 Log-rank 检验,Cox 比例风险回归模型进行多因素分析各变量对生存的影响。

## 2 结果

### 2.1 血清 NSE 的表达

216 例初诊非霍奇金淋巴瘤患者治疗前血清 NSE 平均水平为 7 ~ 265 (24.9 ± 1.8)ng/mL,明显高于 50 例正常对照组水平 (8.2 ± 3.1)ng/mL,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。血清 NSE 在 NHL 各病理亚型中均有表达,统计分析 NSE 表达在各病理亚型中表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),非特异性表达于 NHL 各病理亚型(图 1)。

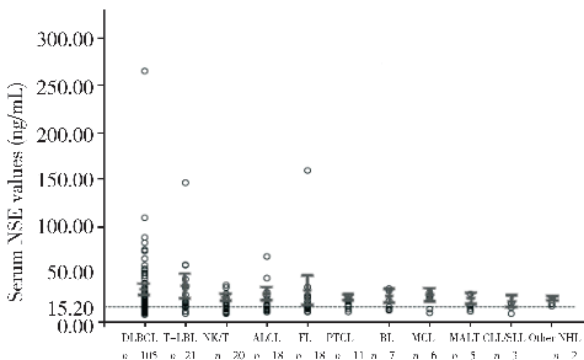


图 1 血清 NSE 在 NHL 各病理亚型中的表达

Fig.1 The expression of serum NSE in various subtypes of NHL

DLBCL;diffuse large B-cell lymphoma,T-LBL;T lymphoblastic lymphoma, NK/T extranodal NK/T cell lymphoma,nasal type,ALCL;anaplastic large cell lymphoma,FL;follicular lymphoma,PTCL;peripheral T-cell lymphoma,BL;burkitt lymphoma,MCL;mantle cell lymphoma,MALT;extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue,CLL/SLL;chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma,Other NHL;one subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and one angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

### 2.2 初诊 NSE 水平与近期疗效的关系

①216 例 NHL 患者初次治疗前血清 NSE 水

平 7 ~ 265 ng/mL (平均水平为 24.9 ng/mL),②136 例患者血清 NSE 值高于正常值上限,阳性率为 62.96%。4 个疗程治疗后有 110 例患者获得完全缓解 (CR),这部分患者治疗前血清 NSE 水平 (22.4 ± 0.9)ng/mL,治疗后 (8.1 ± 2.3)ng/mL, $P < 0.001$ (差异有统计学意义);41 例患者获得部分缓解 (PR),这部分患者治疗前 NSE 水平 (26.5 ± 4.3) ng/mL,治疗后 (13.6 ± 5.1)ng/mL,  $P = 0.049$ (差异有统计学意义);37 例患者疗效评价疾病稳定 (SD)。这部分患者治疗前 NSE 水平 (23.7 ± 2.4) ng/mL,治疗后 (24.9 ± 4.0)ng/mL, $P = 0.820$ (差异无统计学意义)。28 例患者 4 个疗程化疗后疗效评价疾病进展 (PD),这部分患者治疗前 NSE 水平 (26.2 ± 2.5)ng/mL,治疗后 (56.2 ± 5.2)ng/mL, $P < 0.001$ (差异有统计学意义)。此组患者中,有 86 人获得完全或部分缓解,有效率为 63.24%。③80 例 NSE 水平正常组中,有 65 人获得完全或部分缓解,有效率为 81.25%。④血清 NSE 正常组近期有效率明显高于升高组, $P < 0.001$ (差异有统计学意义)。

### 2.3 初诊 NSE 水平与生存率的关系

210 例患者有完整生存资料,2010 年 7 月底截止随访,全组死亡 66 人,失访 6 人,144 人仍在随访治疗中,中位随访 38 月(6 ~ 103 月),全组 1 年生存率 86%,3 年生存率 67%,5 年生存率 52%。血清 NSE 阳性者 5 年生存率为 35%,NSE 阴性者为 72%,血清 NSE 阴性者生存率明显高于 NSE 阳性者,差异有统计学差异 (Log Rank 统计值为 41.772, $P < 0.001$ ;图 2)。

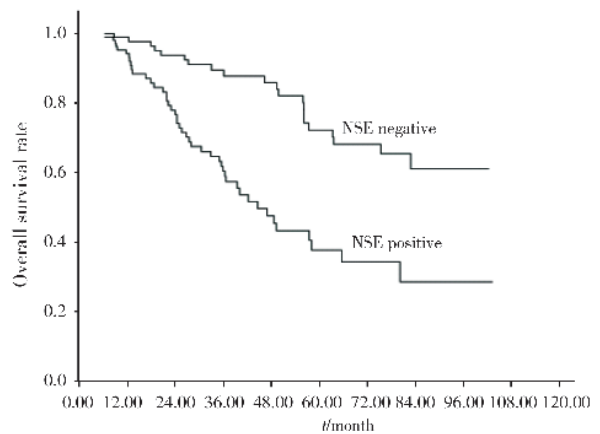


图 2 血清 NSE 表达阳性组与阴性组生存曲线比较

Fig.2 Survival curves for NSE negative and NSE positive

NSE negative;Serum NSE values ≤ 15.20 ng/mL,NSE positive; Serum NSE values > 15.20 ng/mL

## 2.4 分析初诊血清 NSE 水平与患者临床特征的关系及分析影响 NHL 的预后因素

分析 NSE 水平与患者年龄、体能状况(PS)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、有无 B 症状、Ann Arbor 分期、IPI 评分、有无结外侵犯及与性别的关系。结果如表 1,同时分析以上各指标与 NHL 预后的关系。

表 1 血清 NSE 在 NHL 中的表达与临床特征的关系

Table 1 The relationship between serum NSE expression and clinical characteristics in patients with NHL

Characteristic	Cases (n = 216)	Serum NSE expression	P	
Age (years)	< 60	163	23.2 ± 2.1	<0.05
	≥ 60	53	30.0 ± 3.0	
PS(ECOG)	0 ~ 1	172	21.6 ± 1.3	<0.01
	2 ~ 4	44	37.6 ± 6.6	
LDH	normal	106	16.5 ± 1.4	<0.01
	elevated	110	31.5 ± 3.6	
B symptoms	no	109	19.5 ± 1.2	<0.01
	yes	97	31.5 ± 3.6	
Stage	I - II	88	17.3 ± 1.1	<0.01
	III - IV	128	30.0 ± 1.8	
IPI score	0 ~ 1	118	19.0 ± 1.5	<0.01
	2 ~ 5	98	31.9 ± 3.3	
Extranodal involvement	no	176	25.8 ± 2.1	=0.645
	yes	40	20.9 ± 1.8	
Gender	female	79	22.8 ± 3.4	=0.024
	male	137	26.1 ± 2.0	

采用 Kaplan-Meier 作单因素生存分析,经 Log-rank 检验,有统计学意义的预后因素包括年龄、体能状况(PS)、血清 LDH、Ann Arbor 分期、IPI 评分、B 症状及初诊 NSE 水平,而患者性别及结外侵犯数目对生存率无明显影响。

将单因素分析中确定的可能与预后相关的因素用 Cox 比例风险回归模型进行 NHL 多因素分析,包括年龄、体能状况(PS)、血清 LDH、Ann Arbor 分期、IPI 评分、B 症状及初诊 NSE 水平。结果表明,血清 LDH、B 症状、IPI 评分及初诊 NSE 水平是 NHL 独立的预后因素(表 2)。

表 2 Cox 多因素风险模型分析

Table 2 Cox multivariate analysis

Risk factors	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
Age(years)	2.101	0.233	1.677	0.788 ~ 2.442
PS(ECOG)	2.342	0.431	1.897	0.988 ~ 2.786
LDH	7.879	0.022	0.657	0.458 ~ 1.081
B symptoms	9.783	0.002	1.848	1.258 ~ 2.715
Stage	3.802	0.051	1.668	0.997 ~ 2.791
IPI score	11.153	0.001	0.468	0.300 ~ 0.731
Serum NSE values	31.998	0.000	4.868	2.813 ~ 8.424

## 2.5 病理标本免疫组化测定的 NSE 的阳性表达及其与血清 NSE 的关系

95 例标本中,NSE 呈强阳性、中阳性或弱阳性

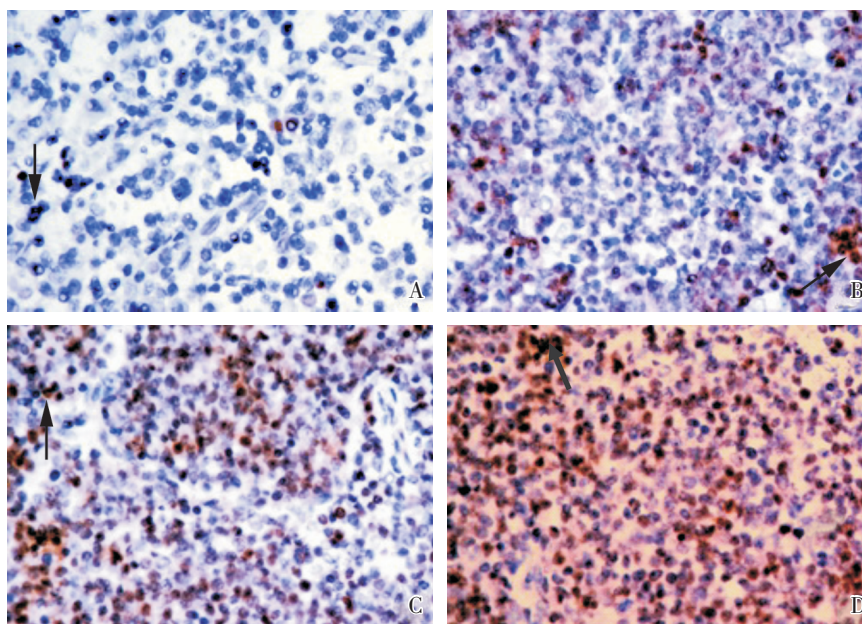


图 3 NSE 在非霍奇金淋巴瘤组织中的表达

Fig.5 Examples of NSE immunostaining in NHL tissue

A: negative expression; B: weakly positive expression; C: moderately positive expression; D: strongly positive expression; × 400

表达的有 47 例,阳性率为 49.47%(47/95)。NSE 在病理组织及血清中均呈阳性表达的有 35 例,均呈阴性表达的有 37 例,免疫组化阳性,血清中 NSE 阴性的有 12 例,免疫组化阴性,血清中 NSE 阳性表达的有 23 例。根据配对资料的关联性分析,比较两种方法测定的 NSE 的关联性, $P < 0.05$ ,存在关联,关联系数  $r = 0.773$ (图 3)。

### 3 讨 论

非霍奇金淋巴瘤是淋巴造血系统的恶性肿瘤,包括多种病理亚型,异质性强,各个病理亚型之间以及同种病理亚型不同个体之间,对治疗反应及预后各不相同,淋巴瘤的治疗取得了重大进展,关于淋巴瘤治疗的研究探讨较多<sup>[10-11]</sup>。但是,目前缺少可以通过定期监测的血清指标,来监测 NHL 病情发展、评估疗效及判断预后。NHL 约占年新发肿瘤病例的 4%~5%,发病率增长速度逐年上升,寻找一种新的肿瘤指标,将在 NHL 中具有广泛的应用前景。

烯醇化酶是糖原酵解的关键酶,由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个亚基组成。NSE 是烯醇化酶的  $\gamma$  型同工酶,主要正常存在于神经元和神经内分泌细胞的细胞质中。最初人们认为 NSE 异常表达于神经细胞肿瘤及神经内分泌肿瘤中,在非神经内分泌肿瘤中呈阴性表达<sup>[12]</sup>。后来,NSE 被发现表达于恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、肺癌和卵巢癌、横纹肌肉瘤及脊索瘤<sup>[13-14]</sup>。恶性淋巴瘤与 NSE 的关系也有报道。Nemeth<sup>[15]</sup>等及 Massarelli<sup>[16]</sup>等发现恶性淋巴瘤组织中 NSE 呈强阳性或弱阳性表达,Fujiwara<sup>[17]</sup>等报道血清 NSE 在成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的临床价值,35 例患者中,15 例患者血清 NSE 高于正常值,占 43%,提出胞浆 NSE 主要由恶性 T 淋巴细胞产生,血清 NSE 可能是淋巴瘤患者病情进展的肿瘤标志物,与 T 细胞淋巴瘤患者的预后相关。Bakshi<sup>[18]</sup>等人报道 3 例 ALK-阳性的间变大细胞淋巴瘤患者病理切片中 NSE 在胞浆中均呈阳性表达。提出胞浆 NSE 表达阳性对疾病诊断有一定意义。国内白颖<sup>[19]</sup>等人发现血清 NSE 在淋巴瘤患者中明显高于有高热表现的非淋巴瘤患者,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),发现 NSE 对于淋巴瘤的诊断有较高的灵敏度。我中心前期研究发现血清 NSE 表达与治疗疗效相关,正常组和升高组生存

差异没有达到统计学意义<sup>[20]</sup>,本研究继续增加样本量,探讨血清 NSE 表达与治疗疗效及预后的关系。

本研究中,血清 NSE 水平在 NHL 患者中明显高于对照组,对照组的平均水平仍在正常范围内,提示 NSE 对鉴别良恶性病变有一定价值。62.96%(136/216) 的 NHL 患者初诊血清 NSE 水平升高,阳性率高于既往报道的在 T 细胞淋巴瘤中的表达(43%),分析原因可能与二者所选病例病理类型及病例数不同有关。分析血清 NSE 水平与 NHL 各病理亚型的关系,差异无统计学意义,提示血清 NSE 非特异性表达于 NHL,与 Nemeth<sup>[15]</sup>免疫组化方法证实的 NSE 在 T 细胞和 B 细胞淋巴瘤中的表达差异无统计学意义结果相似;血清 NSE 的表达与病理组织中的阳性表达呈正相关,提示血清 NSE 可能是由肿瘤组织分泌而来。神经元特异性烯醇化酶是能量代谢酶,可以反应细胞更新及凋亡率,肿瘤细胞新陈代谢较正常细胞快,所以淋巴瘤患者血清 NSE 水平较正常值升高。

分析初诊血清 NSE 水平与近期疗效的关系我们发现,获得缓解的患者血清 NSE 水平明显下降,而疾病进展的患者血清 NSE 水平升高,提示血清 NSE 的表达与疾病活动相关。或许定期检测血清 NSE 水平可以监测 NHL 病情发展情况。治疗前血清 NSE 正常组近期缓解率高于升高组,我们可以推测,治疗前血清 NSE 水平可以对近期疗效有参考意义,血清 NSE 水平评估疗效并不排除其他因素的影响,因为我们同时发现,血清 NSE 水平在年龄大于 60 岁、血清 LDH 升高、有 B 症状、IPI 2-5 分、Ann Arbor 分期 III-IV 期的患者明显高于对照组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),前期研究发现<sup>[20]</sup>,NHL 患者中血清 NSE 和血清 LDH 成正相关。分期较晚、血清 LDH 升高都是肿瘤负荷高的表现,血清 NSE 水平与血清 LDH 成正相关,间接提示血清 NSE 水平与肿瘤负荷成正相关。肿瘤负荷直接影响 NHL 患者治疗疗效,所以我们得出治疗前血清 NSE 水平对 NHL 近期疗效有参考意义的结论。本研究没有探讨血清 NSE 水平与肿瘤负荷的相关性,是其不足。国内文献报道<sup>[3]</sup>,治疗前血清 NSE 水平与小细胞肺癌肿瘤的大小相关,在治疗过程中,初始阶段由于肿瘤细胞的溶解而导致 NSE 水平升高,随后则会下降到正常水平,治疗后 NSE 水平变化能预示肿瘤的发展与复发。这

个结果值得在非霍奇金淋巴瘤中继续研究。

Fujiwara<sup>[17]</sup>等研究血清NSE在成人T细胞白血病/淋巴瘤中的表达,Kaplan-Meier分析发现患者治疗前血清NSE水平升高提示预后不良,差异有统计学意义( $P < 0.02$ ),我们研究同样得出这样的结论,NSE正常组的5年生存率明显高于升高组,COX多因素风险模型分析,血清NSE水平,B症状,IPI评分及血清LDH水平是影响预后的独立因子。这些结果表明,血清NSE可以做为NHL的一个独立预后指标。

综上所述,血清NSE的阳性表达与病理组织NSE的阳性表达一致,可以通过监测血清NSE的水平了解NHL病情发展及判断预后。血清NSE可以作为NHL判定近期疗效及预后的一个指标。

#### 参考文献:

- [1] Seow A, Lee J, Sng I, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in an Asian population: 1968-1992 time trends and ethnic differences in Singapore [J]. *Cancer*, 1996,77(9):1899-1904.
- [2] Meric E, Gunduz A, Turedi S, et al. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients [J]. *J Emerg Med*, 2010,38(3):297-301.
- [3] 赵振,顾玉海. 神经元特异性烯醇化酶在小细胞肺癌中的价值研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2009,14(3):350-405.
- [4] Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(8): 2622-2628.
- [5] Nakatsuka S, Nishiu M, Tomita Y, et al. Enhanced expression of neuron-specific enolase (NSE) in pyothorax-associated lymphoma (PAL) [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(4): 411-416.
- [6] Ebert W, Ryll R, Muley T, et al. Do neuron-specific enolase levels discriminate between small-cell lung cancer and mediastinal tumors? [J]. *Tumour Biol*, 1996,17(6):362-368.
- [7] Delsol G. The 2008 WHO lymphoma classification [J]. *Ann Pathol*, 2008, 28(1):S20-S24.
- [8] 于萍,步宏,王华,等. 免疫组化结果的图像分析与人工计数方法的对比研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2003,20(2):288-290.
- [9] 黄慧强,彭玉龙,黄欣,等. Survivin在T细胞非霍奇金淋巴瘤组织中的表达及临床意义 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2006, 27(2): 221-224.
- [10] 林泽晓,高岩,黄慧强,等. EPOCH方案一线治疗NK/T细胞淋巴瘤的长期随访结果报告 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2010,31(2):274-277.
- [11] 蔡清清,高岩,周颖,等. DHAOX方案治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤的研究 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2010, 31(2):269-273.
- [12] Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, et al. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours [J]. *Lancet*, 1981,1(8224):808-811.
- [13] Haimoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, et al. Immunohistochemical localization of gamma-enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues [J]. *Lab Invest*, 1985,52(3):257-263.
- [14] 张青云,徐建军,王雅明. 人神经元特异性烯醇化酶在肿瘤细胞系中的表达检测及意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(7):728-731.
- [15] Nemeth J, Galian A, Mikol J, et al. Neuron-specific enolase and malignant lymphomas (23 cases) [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987, 412(1):89-93.
- [16] Massarelli G, Onida GA, Piras MA, et al. Neuron-specific enolase (gamma enolase, gamma-gamma dimer) expression in Hodgkin's disease and large cell lymphomas [J]. *Anticancer Res*, 1999,19(5B):3933-3938.
- [17] Fujiwara H, Arima N, Ohtsubo H, et al. Clinical significance of serum neuron-specific enolase in patients with adult T-cell leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2002, 71(2):80-84.
- [18] Bakshi NA, Ross CW, Finn WG, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with primary bone involvement in children [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(1):57-63.
- [19] 白颖,吴丹彤,刘彦琴,等. 血清神经元特异性烯醇化酶在淋巴瘤诊断中的价值 [J]. *临床血液学杂志*, 2009,22(4):379-380.
- [20] 樊慧杰,耿其荣,徐海鹏,等. 血清神经元特异性烯醇化酶水平在非霍奇金淋巴瘤中的临床意义 [J]. *中国肿瘤*, 2006,15(1):50-53.

(编辑 张思健)