

• 论 著 •

## 非霍奇金淋巴瘤患者血清可溶性白细胞介素-2 受体检测及意义\*

顾科峰<sup>1,2</sup>, 陆静忠<sup>1</sup>, 宋超英<sup>1△</sup>

(1. 上海交通大学附属新华医院崇明分院内科, 上海 202150; 2. 上海市虹口区广中路街道社区卫生服务中心全科 200083)

**摘要:**目的 探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者化疗前后血清可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)水平的变化及临床意义。方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定, 动态监测 40 例 NHL 及 10 例淋巴瘤相关性噬血细胞综合征(LAHS)患者初治、化疗后血清 sIL-2R 的水平。根据患者治疗的效果分为完全缓解、缓解后复发以及未缓解组并进行比较。结果 NHL 患者初治组、缓解后复发组、化疗后未缓解组以及 LAHS 组 sIL-2R 表达水平显著高于对照组和化疗后缓解组( $P < 0.05$ ), 而 NHL 化疗后完全缓解组与对照组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。动态监测治疗前后 sIL-2R 表达水平变化与国际预后指数(IPI)、铁蛋白等均呈正相关关系( $P < 0.05$ )。结论 NHL 患者细胞免疫功能低下, 并且与疾病的恶性程度有关, 化疗有效的患者细胞免疫功能得到明显改善。通过对 NHL 患者血清 sIL-2R 表达水平监测有利于 NHL 复发早期诊断, 并可判断其化疗疗效及预后。

**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤; 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征; 可溶性白介素 2 受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0777-04

Detection of serum soluble interleukin-2 receptor in patients with non-Hodgkin lymphoma and its clinical significance\*

GU Kefeng<sup>1,2</sup>, LU Jingzhong<sup>1</sup>, SONG Chaoying<sup>1△</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Chongming Branch Hospital, Affiliated Xinhua Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 202150, China; 2. Department of General Practice, Guangzhonglu Street Community Health Service Center of Hongkou District, Shanghai 200083, China)

**Abstract:** Objective To explore the change and clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) before and after chemotherapy in the patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). Methods The double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay was adopted to dynamically monitor the sIL-2R expression levels in different groups of initial treatment, complete remission after chemotherapy, relapse after remission and non-remission after chemotherapy among 40 patients with HNL and 10 patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Results The expression level of sIL-2R in the NHL patients groups of initial treatment, relapse after remission group, non-remission after chemotherapy and LAHS was significantly higher than that in the normal control group and the patients group of complete remission after chemotherapy, while the difference between the NHL patients group of complete remission after chemotherapy and the normal control group had no statistical significance ( $P > 0.05$ ). The sIL-2R expression level change in dynamic monitoring before and after treatment was positively correlated with the international prognostic index (IPI) and ferritin ( $P < 0.05$ ). Conclusion NHL patients have cellular immune hypofunction, which is related to the malignant degree of disease, the cellular immune function in the patients with chemotherapeutic effect obtains significant improvement. Monitoring the serum sIL-2R expression level in the patients with NHL is helpful to early diagnosing recrudescence NHL and assess the chemotherapeutic effect and prognosis.

**Key words:** non-hodgkin lymphoma; lymphoma-associated hemophagocytic syndrome; soluble interleukin-2 receptor

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是淋巴造血系统常见的恶性肿瘤,近年来发病率不断上升,大多数患者就诊时已为Ⅲ/Ⅳ期,并且至少有50%的NHL患者经正规治疗不能治愈<sup>[1]</sup>。另有少数患者则表现为预后凶险的淋巴瘤相关性噬血细胞综合征(LAHS),其临床表现复杂,病情进展迅速,大部分患者在短期内死亡<sup>[2]</sup>。很多研究表明肿瘤患者存在细胞免疫功能的异常,表现为血清中细胞因子异常<sup>[3]</sup>。作为一种重要的免疫抑制因子,血清可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)在很多实体瘤中明显增高,而且和转移相关<sup>[4]</sup>,同样在各种造血系统淋巴瘤中血清sIL-2R浓度均升高<sup>[5]</sup>。本课题组检测了40例NHL及10例LAHS患者化疗前后的血清sIL-2R水平,旨在探讨其

临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2014年11月至2016年9月上海新华医院崇明分院住院治疗的NHL患者40例纳入本研究作为患者组,其中男22例、女18例,年龄15~75岁,平均(53.15±15.17)岁。纳入研究的患者均符合2008年淋巴瘤组织肿瘤WHO分类标准,按Ann Arbor分期法:Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期各10例,并且按照美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的恶性肿瘤临床实践指南中国版标准进行规范治疗。选取的LAHS患者10例,其中男7例、女3例,年龄25~73岁,平均(55.30±14.07)岁,所有患者均满足国际组织细胞学会LAHS-2004诊断标

\* 基金项目:上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院科研基金项目(Q201311)。

作者简介:顾科峰,女,主治医师,主要从事恶性血液病与全科医学的研究。△ 通信作者,E-mail:songys2005@yahoo.com.cn。

准并按 LAHS-2004 方案进行规范治疗。对照组为性别、年龄与患者组匹配的 50 例本院健康体检者,其中男 21 例、女 29 例,年龄 25~55 岁,平均(45.22±10.24)岁。患者组和对照组年龄及性别方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。所有患者均排除可能影响铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)水平的疾病包括第二肿瘤、肝脏病变导致肝功能损坏、急性心脑血管病、严重感染以及铁缺乏等。纳入研究者均知情同意。根据化疗后疾病缓解与否将 40 例 NHL 患者分为完全缓解组、缓解后复发组及未缓解组,而 10 例 LAHS 均未缓解,并且全部于半年内死亡。对所有 NHL 患者随访观察一年。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料整理及标本采集** 收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、身高、体质量、发病时间、体能状态,电子计算机断层扫描(CT)、超声、核磁共振(MRI)及淋巴结病理活检提供的、结外受浸润部位、骨髓细胞学以及病理学检查判定骨髓累及与否、疾病分期以及症状等;收集实验室检查数据,包括血清 LDH,铁蛋白,并结合 Ann Arbor 分期评定所有患者的国际预后指数(IPI)。所有患者初治前采血,自治疗开始每月采血 1 次,随访 1 年或直至患者死亡。

**1.2.2 血清 sIL-2R 水平检测** 采集试验组与对照组清晨空腹静脉血 5 mL,离心后,将收集到的血清标本放入-80℃的冰箱中保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试验组与正常对照血清标本中 sIL-2R 水平,试剂盒由基尔顿生物科技(上海)有限公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用统计软件 SPSS19.0 统计分析数据,计量资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。不同组之间的比较分析采用 Mann-Whitney 非参数检验,不同指标间的相关性分析采用 Pearson 及 Spearman 相关分析,以双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

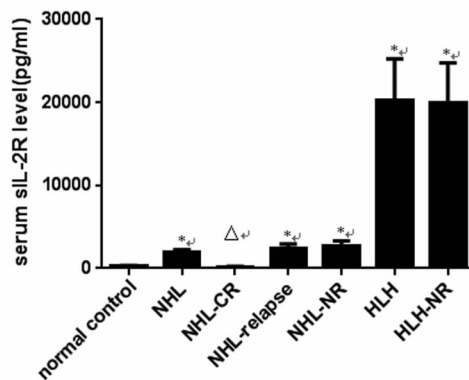
## 2 结果

**2.1 对照组及 NHL、LAHS 患者治疗前后血清 sIL-2R 的表达水平** 采用 ELISA 双抗体夹心法测定 50 例对照组、40 例 NHL 及 10 例 LAHS 患者化疗前后血清 sIL-2R 的水平:对照组为(356.0±53.4)pg/mL,NHL 患者化疗前为(1 890.0±378.0)pg/mL,化疗后 NHL 完全缓解组为(195.0±42.9)pg/mL,缓解后复发组为(2 459.0±467.2)pg/mL,未缓解组为(2 674.0±641.8)pg/mL。LAHS 患者化疗前为(21 095.0±5 048.8)pg/mL,化疗后 LAHS 未缓解组为(19 930.0±4 820.0)pg/mL,见图 1。NHL 患者化疗前、缓解后复发组、未缓解组以及 LAHS 患者化疗前后 sIL-2R 比对照组明显增高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。NHL 患者化疗后完全缓解组血清 sIL-2R 水平明显下降,与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但与化疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

**2.2 NHL 及 LAHS 患者治疗前后血清 sIL-2R 水平的动态变化** NHL 完全缓解组共 18 例,包括 NHL I 期 9 例、NHL II 期 6 例、NHL III 期 2 例及 NHL IV 期 1 例,所有患者均经 6~8 次 R-CHOP 方案化疗,治疗结束后评估病情,均获得完全缓解,动态监测血清 sIL-2R 水平变化后发现,NHL 完全缓解组化疗后 1 月 sIL-2R 水平降至(986.0±276.1)pg/mL,而化疗后 3 月起至研究终点则在(330.0±66.0)pg/mL 至(195.0±42.9)pg/mL 的范围波动并且与对照组的水平[(356.0±53.4)pg/mL]比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

NHL 缓解后复发组患者共 12 例,其中包括 NHL I 期 1 例、NHL II 期 4 例、NHL III 期 3 例及 NHL IV 期 4 例,所有患者

均于 4 月内完成 6 次 R-CHOP 方案化疗,血清 sIL-2R 水平自化疗后 1 月的(1 521.0±290.0)pg/mL 开始逐渐下降,至化疗后 4 月降至(440.0±101.2)pg/mL。之后随访观察发现至化疗后 6 月血清 sIL-2R 水平开始上升,达(690.0±144.90)pg/mL,通过检测患者血常规,血清 LDH、铁蛋白水平,CT、US 或 MRI 检查结外淋巴瘤浸润部位、骨髓细胞形态学和受累淋巴结病理学检查等结果考虑为淋巴瘤缓解后复发,予以 DICE、MINE、Hyper-CVAD/HD-MTX+Ara-c 及 ESHAP 等方案多次化疗后淋巴瘤仍未缓解。与此同时,动态监测血清 sIL-2R 的水平亦呈进行性上升,化疗后 7 月达(1 288.0±386.4)pg/mL,之后每月密切观察直至化疗后 1 年达(2 459.0±467.2)pg/mL,显著高于对照组的(356.0±53.4)pg/mL 及化疗后缓解组的(195.0±42.9)pg/mL,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 1。



注:与对照组比较 \*  $P<0.05$ ;与 NHL 化疗前比较,  $\Delta P<0.05$ ; CR 表示完全缓解;relapse 表示缓解后复发;NR 表示未缓解。

图 1 NHL 及 LAHS 患者化疗前后血清 sIL-2R 水平的变化情况 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

10 例 NHL 未缓解组患者包括 NHL III 期及 NHL IV 期各 5 例,先后经 R-CHOP、CHOPE、DICE、Hyper-CVAD/HD-MTX-Ara-c 及 ESHAP 等方案多次化疗后评估病情提示淋巴瘤始终未缓解。所有患者每月检测血清 sIL-2R 水平发现其在(1 450.0±217.5)pg/mL 至(2 836.0±907.5)pg/mL 的范围内波动,至研究终点即化疗后 1 年达(2 674.0±641.8)pg/mL,与对照组[(356.0±53.4)pg/mL]及化疗后缓解组[(195.0±42.9)pg/mL]比较均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),而与 NHL 缓解后复发组[(2 459.0±467.2)pg/mL]比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。LAHS 患者中,7 例予以 CHOPE 方案为基础的联合化疗,其中 3 例于化疗后 3 月至半年死亡(LAHS-1 组),其余 4 例于 3 月内死亡(LAHS-2 组)。余下 3 例患者分别采用大剂量激素、VP-16、抗 CD20 单克隆抗体(美罗华)及大剂量丙种球蛋白静滴等进行挽救治疗,均于 3 月内死亡(LAHS-2)。

LAHS-1 组 3 例患者血清 sIL-2R 的水平自开始治疗至化疗后 3 月由(19 490.0±4 287.8)pg/mL 开始逐渐下降至(9 048.0±2 533.4)pg/mL,但之后又进行性上升,至化疗后半年即死亡前上升至(21 944.0±6 583.2)pg/mL,而 7 例 LAHS-2 组患者在为期 3 月的生存期中,血清 sIL-2R 的水平在(187 83.0±2 817.5)pg/mL 至(27 054.0±7 304.6)pg/mL 的范围波动。所有 LAHS 患者血清 sIL-2R 的水平与对照组[(356.0±53.4)pg/mL]及 NHL 化疗后缓解组[(195.0±42.9)pg/mL]相比,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),而与 NHL

缓解后复发组  $[(2\ 459.0 \pm 467.2)\text{pg/mL}]$  及 NHL 未缓解组  $[(2\ 674.0 \pm 641.8)\text{pg/mL}]$  相比明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 NHL 及 LAHS 患者治疗前后血清 sIL-2R 水平的动态变化 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )。

化疗后时间(月)	NHL-CR( $n=18$ )	NHL-R( $n=12$ )	NHL-NR( $n=10$ )	LAHS-1( $n=3$ )	LAHS-2( $n=7$ )
1	986.0±276.08	1 521.0±290.0	1 863.0±558.9	19 490.0±4 287.8	25 402.0±5 080.4
2	715.0±114.40	1 027±174.6	2 185.0±546.3	15 723.0±2 830.1	18 783.0±2 817.5
3	330.0±66.0	518.0±77.4	2 540.0±457.2	9 048.0±2 533.4	27 054.0±7 304.6
4	273.0±41.0	440.0±101.2	1 772.0±460.7	12 407.0±1 861.1	—
5	378.0±57.9	337.0±82.4	1 917.0±460.1	23 669.0±6 153.9	—
6	314.0±69.1	6 90.0±144.9	1 450.0±217.5	21 944.0±6 583.2	—
7	297.0±48.0	1 288.0±386.4	2 318.0±695.4	—	—
8	218.0±62.3	1 481.0±370.3	2 143.0±450.0	—	—
9	254.0±61.0	2 001.0±320.2	1 849.0±295.8	—	—
10	371.0±49.0	1 874.0±506.0	2 057.0±514.3	—	—
11	301.0±43.8	2 740.0±548.0	2 836.0±907.5	—	—
12	195.0±42.9	2 459.0±467.2	2 674.0±641.8	—	—

注:—表示该项无数据;CR 表示完全缓解;relapse 表示缓解后复发;NR 表示未缓解。

2.3 血清 sIL-2R 的表达水平与 IPI、铁蛋白、LDH、骨髓累及的相关性分析 采用 Spearman 等级相关分析法发现, sIL-2R 与结外淋巴结、ECOG 评分、骨髓累及及疾病分期及 IPI 之间均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。而采用 Pearson 相关分析法发现, sIL-2R 与 LDH 及铁蛋白之间均呈高度相关性 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 NHL 及 LAHS 患者血清 sIL-2R 与不同指标间的相关性分析

相关分析类型	项目	r	P
Spearman 相关	sIL-2R vs. 结外淋巴结	0.608	0.005
	sIL-2R vs. ECOG 评分	0.413	0.025
	sIL-2R vs. 骨髓累及	0.426	0.018
	sIL-2R vs. 疾病分期	0.644	0.006
Pearson 相关	sIL-2R vs. IPI	0.586	0.001
	sIL-2R vs. LDH	0.837	0.004
	sIL-2R vs. 铁蛋白	0.936	0.011

### 3 讨 论

1985 年 Rubin 等<sup>[6]</sup>首次报道了 sIL-2R 是由活化的淋巴细胞表面的白细胞介素-2 受体 (IL-2R) 脱落而形成的, 可与 mIL-2R 竞争并与 IL-2 结合从而起到类似封闭因子的作用, 能够抑制 T 细胞的增殖反应及 NK 细胞功能, 减弱机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫杀伤, 并能阻止淋巴细胞在肿瘤组织的浸润, 促使肿瘤生长和扩散。sIL-2R 水平在表达 CD25 的恶性肿瘤患者中升高<sup>[7]</sup>, 可以反复使用于监测疾病的活动性, 并且可以预测疾病复发<sup>[5,8]</sup>。研究表明, 血清 sIL-2R 浓度与诸多肿瘤预后不良相关, 包括鼻咽癌<sup>[9]</sup>、结直肠癌<sup>[10]</sup>、乳腺癌<sup>[11]</sup>、卵巢癌<sup>[12]</sup>、胃癌<sup>[13]</sup>、以及肺癌<sup>[14]</sup>等。关于恶性血液肿瘤, 有研究证明, 淋巴瘤患者治疗前高水平的 sIL-2R 与低缓解率及预后不良相关<sup>[15]</sup>。Janik 等<sup>[16]</sup>研究了间变性大细胞淋巴瘤, 间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性患者后发现, 高肿瘤负荷的患者 sIL-2R 水平更高, 尤其是淋巴瘤累及骨髓的患者。Goto 等<sup>[17]</sup>报道了高度侵袭性淋巴瘤患者中 sIL-2R 水平显著升高。Ennishi

等<sup>[18]</sup>研究发现, COX 单因素回归分析显示, 高水平 sIL-2R、淋巴瘤晚期、多发结外病变、IPI 达高危或中高危者与较低的无病生存率及总生存率相关。而多因素分析证明只有 sIL-2R 与较低的无病生存率及总生存率高风险相关。因此, sIL-2R 对淋巴瘤患者预后评估具有重要的价值, 并且优于其他风险因素评估如 IPI 及铁蛋白等。

同样, 噬血细胞综合征是一种罕见的严重的炎症性病变, 表现为细胞毒 T 细胞及自然杀伤细胞的异常激活, 导致病原体清除受损、细胞因子过度产生, 以及免疫系统持续激活<sup>[19]</sup>。sIL-2R 作为噬血细胞综合征的诊断标准之一, 通常在噬血细胞综合征中显著升高, 并且可以作为疾病活动的标记<sup>[2]</sup>。以往作为重要诊断指标的骨髓、脾或淋巴结组织噬血细胞现象在早期诊断噬血细胞综合征中的地位有所下降, 已不再起主导作用, sIL-2R 水平升高及 NK 细胞活性减低则是早期诊断更为敏感的指标<sup>[20]</sup>。Janik 等<sup>[16]</sup>对间变性大细胞淋巴瘤患者使用 EPOCH 方案化疗前、中、后检测血清 sIL-2R 水平后发现, 开始治疗达第 3 疗程后 sIL-2R 水平恢复正常, 高水平的 sIL-2R 可见于所有诊断为 ALK+ 的 ALCL 患者中, 而治疗有效者该水平恢复正常, 复发患者血清 sIL-2R 水平升高。国内对淋巴瘤 sIL-2R 水平的研究较少且大多仅限于不同分期<sup>[21]</sup>及治疗前后<sup>[22]</sup>sIL-2R 水平检测和比较, 对噬血细胞综合征的研究多集中于病因<sup>[23]</sup>与临床分析<sup>[24]</sup>, 未见动态检测疾病演变过程中包括完全缓解到复发的过程中血清 sIL-2R 水平变化的报道。

本研究显示, NHL 患者化疗后完全缓解组血清 sIL-2R 水平较治疗前明显下降并恢复至对照组水平, 而 NHL 化疗缓解后复发组和未缓解组其血清 sIL-2R 水平明显升高于对照组, 并且与治疗前相比无明显下降, 提示血清 sIL-2R 水平在 NHL 中是疾病活动程度的可靠的生物学标志<sup>[16]</sup>。而作为恶性肿瘤相关噬血细胞综合征中最常见的 LAHS, 本研究所有患者均于半年内死亡, 其治疗前后血清 sIL-2R 水平均显著升高于对照组及 NHL 组, 说明显著升高的血清 sIL-2R 水平是噬血细胞综合征的特征性表现, 与之前所报道的各种淋巴造血系统恶性肿瘤的数据相比, 噬血细胞综合征患者的预后极差<sup>[25]</sup>。在动态监测 NHL 患者治疗前后血清 sIL-2R 水平变化过程中发现, NHL 患者经 3~4 次联合化疗获得完全缓解后血清 sIL-

2R 水平下降至正常水平,与文献[16]的报道一致,而缓解后 NHL 患者在复发前 1~2 月检测血清 sIL-2R 水平呈进行性升高,较血常规、血清 LDH、铁蛋白、骨髓细胞学+病理学检查、受累淋巴结病理学检查及 CT、US 或 MRI 提供的结外淋巴瘤浸润部位数等结果能更早提示淋巴瘤复发。这说明较其他用于评估预后的指标,动态监测血清 sIL-2R 水平更有利于判断疾病的活动性以及预测疾病复发<sup>[18]</sup>。动态监测 LAHS 患者治疗前后血清 sIL-2R 水平无明显下降,并且随着疾病进展,血清 sIL-2R 水平呈进行性升高,而且始终较对照组明显升高,说明检测 LAHS 患者的血清 sIL-2R 水平是快速预测病情、评估预后的有效的手段。相关性分析的研究显示,sIL-2R 与结外淋巴结、ECOG 评分、骨髓累及、疾病分期、LDH、铁蛋白及 IPI 之间均存在正相关。总之,动态检测血清 sIL-2R 水平有助于判断血液系统肿瘤恶性程度及肿瘤负荷,有助于疾病的早期诊断、化疗疗效及预后判断。

#### 参考文献

- [1] Candelaria M, Cervera-Ceballos E, Meneses-García A, et al. National guidelines of diagnosis and treatment of the non-Hodgkin lymphoma [J]. *Rev Invest Clin*, 2013, 65 (Suppl 2): S5-27.
- [2] Malinowska I, Machaczka M, Popko KA, et al. Hemophagocytic syndrome in children and adults [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2014, 62(5): 385-394.
- [3] Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5): 651-658.
- [4] 朱洪, 巫翠萍, 符火. 肺癌化疗前后血清 SIL-2R、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度变化及临床价值 [J/CD]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2014, 8(9): 1597-1600.
- [5] Chrobák L, Podzimek K, Plisková L, et al. Serum soluble IL-2 receptor as a reliable and noninvasive marker of disease activity in patients with hairy cell leukemia [J]. *Neoplasma*. 1996, 43(5): 321-325.
- [6] Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro [J]. *J Immunol*, 1985, 135(5): 3172-3177.
- [7] Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(8): 619-627.
- [8] Arun B, Curti BD, Longo DL, et al. Elevations in serum soluble interleukin-2 receptor levels predict relapse in patients with hairy cell leukemia [J]. *Cancer J Sci Am*, 2000, 6(1): 21-24.
- [9] Jmal A, Ghanem A, Boussen H. Seric soluble interleukin-2 receptor alpha in nasopharyngeal carcinoma in Tunisia: prospective study about 45 cases [J]. *Tunis Med*, 2007, 85 (8): 651-654.
- [10] Brivio F, Fumagalli L, Lissoni P, et al. Pre-operative immunoprophylaxis with interleukin-2 May improve prognosis in radical surgery for colorectal cancer stage B-C [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B): 599-603.
- [11] Tesarová P, Kvasnicka J, Umlaufová A. Soluble TNF and IL-2 receptors in patients with breast cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(4): 661-667.
- [12] Sedlaczek P, Frydecka I, Gabrys M, et al. Comparative analysis of CA125, tissue polypeptide specific antigen, and soluble interleukin-2 receptor alpha levels in sera, cyst, and ascitic fluids from patients with ovarian carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(9): 1886-1893.
- [13] Murakami S, Sakata H, Tsuji Y. Serum soluble interleukin-2 receptor as a predictor of lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *Dig Surg*, 2002, 19(1): 9-13.
- [14] Siemińska A. The value of measuring the serum level of soluble interleukin-2 receptors in lung cancer patients [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2004, 16(92): 188-190.
- [15] Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Shigematsu AA, et al. Ultra-high level of serum soluble interleukin-2 receptor at diagnosis predicts poor outcome for angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9): 2592-2597.
- [16] Janik JE, Morris JC, Pittaluga S, et al. Elevated serum-soluble interleukin-2 receptor levels in patients with anaplastic large cell lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3355-3357.
- [17] Goto N, Tsurumi H, Goto H. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level is associated with the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP regimens [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(5): 705-714.
- [18] Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, et al. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3): 526-533.
- [19] Machaczka M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-a contemporary medical problem [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2012, 32(187): 59-63.
- [20] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63(1): 233-246.
- [21] 许晓强, 白林海, 邢志华, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者外周血 T 细胞亚群、可溶性白细胞介素 2 受体、血管内皮生长因子及乳酸脱氢酶检测的临床意义 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(4): 265-268.
- [22] 辛华雯, 贾菊凤, 王润帮. SIL-2R 与恶性淋巴瘤化疗疗效的相关性研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2001, 16(1): 100.
- [23] 张嘉, 王昭, 王旖旎, 等. 噬血细胞综合征病因误诊分析 [J]. *河北医药*, 2011, 33(10): 1512-1514.
- [24] 周焱, 王小华. 非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征 9 例临床分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(1): 77-78.
- [25] Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 1995, 86 (12): 4706-4707.