·临床研究·

CYB5R2在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义

孙书凝[1],龚予希[1],杨野梵[1],甘芠源[2],陈　刚[1],肖菁娇[1],张诗婷[1],张智弘[1*]

[1]南京医科大学第一附属医院病理科,[2]肿瘤科,江苏　南京　210029

［摘　要］ **目的:**探讨细胞色素B5还原酶2(NADH-cytochrome B5 reductase 2,CYB5R2)在弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)中的表达特征及其对临床预后的指示价值,为DLBCL分子分型及个体化治疗提供新依据。**方法:**本研究采用生物信息学分析与临床验证相结合的策略。首先于TCGA数据库获取DLBCL相关的差异表达基因数据集,应用DAVID 6.8平台进行GO功能富集分析筛选关键基因CYB5R2。基于TCGA和GTEx数据库整合分析CYB5R2在DLBCL组织与正常淋巴组织中的表达差异。基于免疫组化判读分析CYB5R2蛋白在DLBCL和小B细胞淋巴瘤中的表达差异。进一步通过回顾性队列研究,纳入南京医科大学第一附属医院2015年1月—2019年12月经病理确诊且随访资料完整的59例DLBCL患者,采用组织化学染色检测肿瘤组织中CYB5R2蛋白表达水平,结合临床病理特征［包括Ann Arbor分期、细胞起源(cell of origin,COO)分型、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)水平、CD10表达状态等］及治疗反应［完全缓解(complete response,CR)率］进行相关性分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验比较生存差异。**结果:**生物信息学分析显示,CYB5R2在DLBCL组织中显著高表达($P < 0.05$)。临床队列验证发现CYB5R2在LDH升高病例中的阳性表达高于LDH正常病例(χ^2=4.832,P=0.028);在Non-GCB亚型病例的阳性表达高于GCB亚型病例(χ^2=4.468,P=0.035);在CD10阳性病例中的阳性表达高于CD10阴性病例(χ^2=4.468,P=0.035)。生存分析表明,CYB5R2高表达患者的5年总生存期(overall survival,OS)显著低于CYB5R2零或低表达患者(χ^2=4.799,P=0.028);高表达患者的CR率显著低于CYB5R2零或低表达患者(χ^2=4.015,P=0.045)。**结论:**CYB5R2在DLBCL中呈现特征性高表达模式,其过表达与Non-GCB亚型、LDH升高等不良预后因素显著相关,提示其可为完善DLBCL的分子分型体系及开发靶向代谢治疗策略提供新的理论依据。

［关键词］ 弥漫大B细胞淋巴瘤;CYB5R2;免疫组织化学;预后
［中图分类号］ R733.1　［文献标志码］ A　［文章编号］ 1007-4368(2025)05-644-08
doi:10.7655/NYDXBNSN241319

Expression and clinical significance of CYB5R2 in diffuse large B-cell lymphoma

SUN Shuning[1], GONG Yuxi[1], YANG Yefan[1], GAN Wenyuan[2], CHEN Gang[1], XIAO Jingjiao[1], ZHANG Shiting[1], ZHANG Zhihong[1*]

[1]Department of Pathology, [2]Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

［**Abstract**］ **Objective:** To investigate the expression characteristics of cytochrome B5 reductase 2(NADH-cytochrome B5 reductase 2, CYB5R2) in diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) and its prognostic value, providing new insights for molecular classification and individualized treatment of DLBCL. **Methods:** This study employed a combined strategy of bioinformatics analysis and clinical validation. First, differentially expressed gene datasets of DLBCL were obtained from the TCGA database, and the DAVID 6.8 platform was used for GO functional enrichment analysis to identify key genes, such as CYB5R2. The differences in expression of CYB5R2 between DLBCL tissues and normal lymphatic tissues were analyzed based on integrated data from the TCGA and GTEx databases. Additionally, a retrospective cohort study was conducted, including 59 DLBCL patients diagnosed pathologically with complete follow-up data from Jan. 2015 to Dec. 2019 in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Immunohistochemical staining was used to detect CYB5R2 protein expression levels in tumor tissues, and their correlations with clinicopathological features［including Ann Arbor staging, cell of origin(COO) classification, lactate dehydrogenase(LDH) levels, CD10 expression status, etc.］ and treatment response［complete response(CR) rate］were analyzed. Kaplan-Meier survival curves were plotted, and survival differences

［基金项目］ 江苏省医学重点学科和医学重点实验室建设(JSDW202248)
*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhangzh@njmu.edu.cn(ORCID:0000-0002-5779-9365)

were compared using the Log-rank test. **Results:** Bioinformatics analysis revealed that CYB5R2 was significantly overexpressed in DLBCL tissues（P <0.05）. Clinical cohort validation showed that CYB5R2 expression was higher in cases with elevated LDH levels than those with normal LDH levels（χ^2=4.832，P=0.028）. The positive expression rate of CYB5R2 was higher in Non-GCB subtype cases than in GCB subtype cases（χ^2=4.468，P=0.035）and higher in CD10-positive cases than in CD10-negative cases（χ^2=4.468，P=0.035）. Survival analysis demonstrated that the 5-year overall survival（OS）rate of patients with high CYB5R2 expression was significantly lower than that of patients with zero or low CYB5R2 expression（χ^2=4.799，P=0.028）. The CR rate in patients with high CYB5R2 expression was significantly lower than that in patients with zero or low CYB5R2 expression（χ^2=4.015，P=0.045）. **Conclusion:** CYB5R2 exhibits a characteristic overexpression pattern in DLBCL，and its overexpression is significantly correlated with adverse prognostic factors such as the Non-GCB subtype and elevated LDH levels. This study provides important theoretical evidence for refining the molecular classification system of DLBCL and developing targeted metabolic therapy strategies.

［**Key words**］ diffuse large B-cell lymphoma；CYB5R2；immunohistochemistry；prognosis

［J Nanjing Med Univ，2025，45（05）：644-651］

弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）是非霍奇金淋巴瘤中最常见的亚型，由中等或大B淋巴细胞组成，呈弥漫性生长[1]。60%以上的DLBCL患者可以从标准化治疗方案（R-CHOP：利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）中受益[1]，但由于肿瘤的异质性，仍有部分患者在治疗后复发甚至出现疾病进展[2]。从分子变异及细胞代谢规律探索DLBCL的发生及生物学进展，有助于更精准地选择靶向药物与判断预后，达到精准治疗的目的。

2012年Caro等[3]提出氧化磷酸化（OxPhos）亚型DLBCL。随着研究的进一步深入，线粒体被认为在OxPhos-DLBCL的代谢特征中占主导地位[4]。线粒体是氧化呼吸的主要场所，在线粒体电子传递链产生ATP的同时[5]，还会以超氧化物自由基的形式产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）[6]。过量的ROS会破坏氧化还原稳态，通过生成致癌信号、形成肿瘤微环境、调节肿瘤代谢等多种方式参与肿瘤细胞的生长调控[7]。多项研究表明通过抗氧化抑制线粒体中产生的ROS，与DLBCL的发生和进展存在负相关[8]。定位于线粒体的细胞色素B5还原酶（cytochrome B5 reductase，CYB5R）是黄素蛋白家族，可以使用NADH作为电子供体催化辅酶Q和细胞色素B的还原，继而参与调节细胞中的氧化还原平衡，在电子运输[9]、脂质代谢[10]等多种生理反应中发挥作用。CYB5R2是其中的一种亚型。最新研究发现，CYB5R2可以诱导三价铁还原为二价铁，从而参与肿瘤细胞铁死亡的调控[11]。此外，CYB5R2还在鼻咽癌[12]、前列腺癌[13]、卵巢癌[14]等多种肿瘤组织中异常表达，可能在肿瘤的侵袭中扮演重要角色。然而，关于CYB5R2在DLBCL中的表达及其临床意义尚不明确，因此，本研究采用生物信息学分析及免疫组化法检测CYB5R2在DLBCL中的表达，分析其与临床病理特征及患者预后的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2015年1月—2019年12月南京医科大学第一附属医院诊治的临床病理资料完整的DLBCL患者，满足随访≥5年，且组织大小合适做组织芯片，共收集到59个病例。调取肿瘤组织蜡块，至少达到1.0 cm×1.0 cm×0.3 cm的蜡块做组织芯片，所有蜡块均由两位高年资病理医师复核诊断。通过电子病历收集患者的临床及病理资料，根据病史、临床表现、影像学检查、实验室检查等进行临床资料分组。另外收集南京医科大学第一附属医院同期确诊的套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia，SLL/CLL）、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤（mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma，MALT）、滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）各30例肿瘤组织做对照组织芯片。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准（批准号2024-SR-704）。

1.2 方法

1.2.1 基因筛选和公共数据库分析

从TCGA数据库下载DLBCL相关差异表达基因，通过DAVID在线平台（https://david.ncifcrf.gov/）进行GO富集分析，筛选定位于线粒体的基因CYB5R2。从TCGA数据库和GTEX数据库下载目的基因在肿瘤组织和正常组织中的表达并作对比。

1.2.2　免疫组化与判读

免疫组化：标本均经过10%中性甲醛固定，常规脱水，石蜡包埋，3 μm切片，行HE和免疫组化En-Vision两步法染色（CYB5R2兔抗人单克隆抗体，产品编号PH8178，稀释比1∶400，Abmart公司，美国），光镜下观察。具体步骤严格按照全自动免疫组化仪标准流程和试剂盒说明书进行。

CYB5R2判读标准：CYB5R2阳性定位于细胞核和细胞质，阳性结果通过对肿瘤细胞染色强度及肿瘤细胞阳性数量进行半定量分析。①依据染色强度进行计分：阴性（10倍物镜下不可见）为0分，弱阳性（10倍物镜下为浅棕色）为1分，强阳性（10倍物镜下为棕褐色）为2分。②依据阳性细胞百分比进行评分：阳性细胞数<50%为1分，≥50%为2分。将两项得分相乘判断CYB5R2的表达：0、1、2分定义为零或低表达，4分定义为高表达。

1.2.3　随访

通过查阅患者的电子病历系统确认患者住院治疗情况，对所有患者进行电话随访，随访时间截至2024年3月。总生存期（overall survival，OS）定义为患者从确诊DLBCL到任何原因死亡或最后1次随访的时间间隔。

1.3　统计学方法

所有数据应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。采用卡方检验分析CYB5R2表达与临床病理特征的关系。采用Kaplan-Meier生存分析（组间比较采用Log-rank检验）比较研究组间的生存差异。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

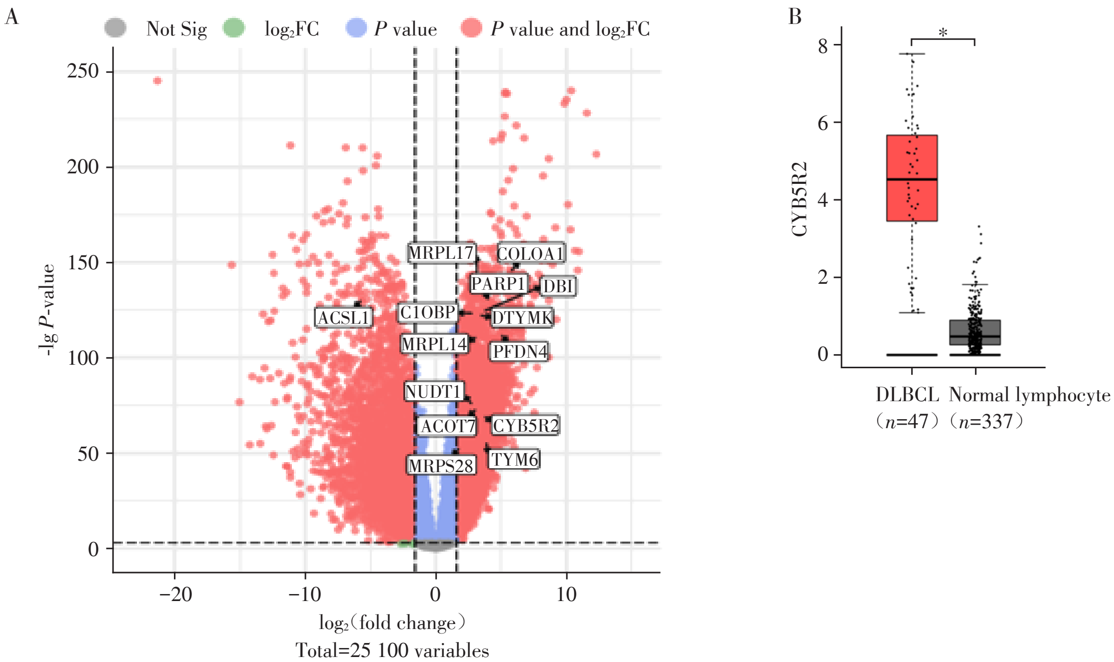
2　结　果

2.1　CYB5R2在DLBCL中高表达

通过TCGA数据库获取DLBCL的差异表达基因数据集，应用DAVID 6.8平台进行GO功能富集分析筛选关键基因CYB5R2（图1A）。将TCGA数据库中47例DLBCL肿瘤组织与在GTEX数据库中获得的337例正常外周血淋巴细胞作对比，结果显示CYB5R2基因在DLBCL中的表达明显高于正常血液淋巴细胞（$P < 0.05$，图1B）。进一步判读CYB5R2在DLBCL和小B细胞淋巴瘤MCL、SLL/CLL、MALT、FL中的表达（图2），结果显示CYB5R2在DLBCL中高表达，差异均有统计学意义（P均< 0.001，表1）。

2.2　临床与病理特征

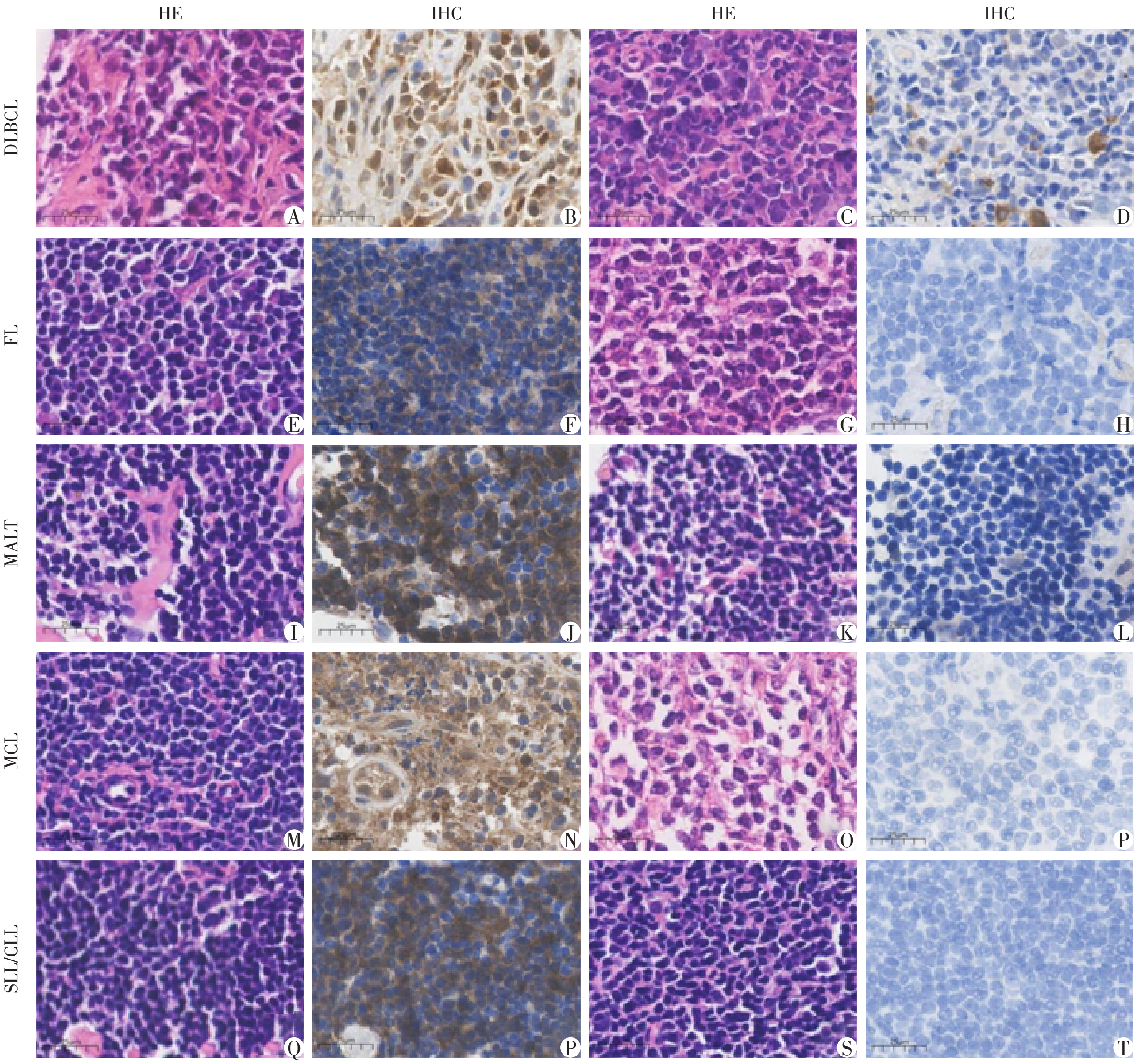
59例DLBCL患者年龄为（56.2±15.2）岁，男37例，女22例，男女比1.6∶1。59例患者中，原发灶位于淋巴结内37例，位于淋巴结外22例，参照Ann Arbor分期：Ⅰ期8例（8/59，13.6%），Ⅱ期11例（11/59，18.6%），Ⅲ期14例（14/59，23.7%），Ⅳ期26例（26/59，44.1%）。59例患者中CD10阳性22例（22/59，



A: Volcano plot of differentially expressed genes in DLBCL tissues from the TCGA database, with genes enriched in the GO analysis and located in the mitochondria labeled. B: Compared with lymphocytes in normal blood from the GTEX database, CYB5R2 is highly expressed in DLBCL tissues in the TCGA database. $^*P < 0.05$.

图1　CYB5R2在DLBCL中高表达（与正常淋巴组织相比）

Figure 1　CYB5R2 is highly expressed in DLBCL tissues (compared to normal lymphoid tissue)



A：HE staining of DLBCL tissue. B：Corresponding area showing strong positive expression（high expression group）of CYB5R2 by immunohistochemical（IHC）staining. C：HE staining of another DLBCL tissue. D：Corresponding area showing weak positive expression（zero or low expression group）of CYB5R2 by IHC staining. E：HE staining of FL tissue. F：Corresponding area showing strong positive expression（high expression group）of CYB5R2 by IHC staining. G：HE staining of another FL tissue. H：Corresponding area showing weak positive expression（zero or low expression group）of CYB5R2 by IHC staining. I：HE staining of MALT tissue. J：Corresponding area showing strong positive expression（high expression group）of CYB5R2 by IHE staining. K：HE staining of another MALT tissue. L：Corresponding area showing weak positive expression（zero or low expression group）of CYB5R2 by IHC staining. M：HE staining of MCL tissue. N：Corresponding area showing strong positive expression（high expression group）of CYB5R2 by IHC staining. O：HE staining of another MCL tissue. P：Corresponding area showing weak positive expression（zero or low expression group）of CYB5R2 by IHC staining. Q：HE siaining of SLL/CLL tissue. R：Corresponding area showing strong positive expression（high expression group）of CYB5R2 by IHC staining. S：HE staining of another SLL/CLL tissue. T：Corresponding area showing weak positive expression（zero or low expression group）of CYB5R2 by IHC staining. Scale bar=25μm.

图2 CYB5R2在DLBCL和小B细胞淋巴瘤中的性表达

Figure 2 Expression of CYB5R2 in DLBCL and small B-cell lymphoma tissues

37.3%），BCL-6阳性53例（53/59，89.8%），BCL-2阳性46例（46/59，78.0%），MUM-1阳性有47例（47/59，79.7%），Ki-67高增殖表达（75%以上）47例（47/59，79.7%），CD5阳性5例（5/59，8.5%），CD30阳性5例（5/59，8.5%），c-Myc阳性（40%以上）16例（16/59，27.1%）。

表1 CYB5R2在DLBCL和小B细胞淋巴瘤中的表达差异

Table 1 Differential expression of CYB5R2 in DLBCL and small B-cell lymphoma tissues [n(%)]

Group	CYB5R2 high expression	CYB5R2 zero or low expression	χ^2	P
DLBCL	37(62.7)	22(37.3)	–	–
MCL	3(10.0)	27(90.0)	22.33	<0.001
SLL/CLL	5(16.7)	25(83.3)	16.92	<0.001
MALT	3(10.0)	27(90.0)	22.33	<0.001
FL	4(13.3)	26(86.7)	19.52	<0.001

2.3 DLBCL组织中CYB5R2蛋白表达与临床病理特征之间的关系

CYB5R2在59例DLBCL中呈现核浆阳性，根据CYB5R2的表达情况分为高表达组(37/59，62.7%)和零或低表达组(22/59，37.3%)。

在CYB5R2高表达组中，21例(21/37，56.8%)患者的血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase，LDH)升高，27(27/37，73.0%)例患者的细胞起源(cell of origin，COO)分型为Non-GCB型。在CYB5R2零或低表达组中，6例(6/22，27.3%)患者的血清LDH升高，10例(10/22，45.5%)患者的COO分型为Non-GCB型。在CYB5R2高表达组中，10例(10/37，27.0%)患者免疫组化表现出CD10阳性。而在零或低表达组中，12例(12/22，54.5%)患者CD10阳性。与CYB5R2零或低表达组相比，CYB5R2高表达组在临床特征上更频繁地表现出血清LDH升高(χ^2=4.832，P=0.028)、Non-GCB亚型(χ^2=4.468，P=0.035)(表2)。在免疫特征上，CD10阳性病例更多出现在CYB5R2零或低表达组中(χ^2=4.468，P=0.035)(表3)。在年龄、性别、有无B症状、原发灶是否位于淋巴结内、淋巴结外受累数、美国东部肿瘤协作组体力状态评分(Eastern cooperative oncology group performance status，ECOG)评分、国际预后指数评分(international prognostic index，IPI)评分及肿瘤分期中，CYB5R2在高表达组与零或低表达组的差异均无统计学意义(P均> 0.05，表2)。

2.4 DLBCL组织中CYB5R2蛋白表达与患者预后之间的关系

59例DLBCL患者均接受标准R-CHOP方案治疗，治疗效果评估为完全缓解(complete response，CR)者33例(33/59，55.9%)，部分缓解(partial response，PR)者12例(12/59，20.3%)，疾病稳定(stable disease，SD)者11例(11/59，18.6%)，疾病进展(progressive disease，PD)者3例(3/59，5.1%)。在37例CYB5R2高表达组中，17例(17/37，45.9%)患者达到CR，11例(11/37，29.7%)患者达到PR，CR率为45.9%，总反应率(PR + CR)为75.6%。在22例CYB5R2零或低表达组中，16例(16/22，72.7%)患者达到CR，1例(1/22，4.5%)患者达到PR，CR率为72.7%，总反应率(PR+CR)为77.2%。两组间的CR率差异有统计学意义(45.9% *vs*. 72.7%，χ^2=4.015，P=0.045)。59例DLBCL患者随访4~60个月，患者的平均生存时间为52.4个月，18例因病死亡，41例生存，

表2 CYB5R2零或低表达与高表达组的临床特征差异

Table 2 Differences in clinical characteristics between CYB5R2 zero or low expression and high expression groups [n(%)]

Clinical characteristic	CYB5R2 Zero or low expression (n=22)	CYB5R2 High expression (n=37)	χ^2	P
Age(years)			1.732	0.188
≤60	14(63.6)	17(45.9)		
>60	8(36.4)	20(54.1)		
Sex			0.449	0.503
Female	7(31.8)	15(40.5)		
Male	15(68.2)	22(59.5)		
B symptoms			0.687	0.407
Absent	16(72.7)	23(62.2)		
Present	6(27.3)	14(37.8)		
Primary site			2.424	0.119
Nodal	11(50.0)	26(70.3)		
Extranodal	11(50.0)	11(29.7)		
Number of extranodal sites			0.031	0.861
≤1	13(59.1)	21(56.8)		
≥2	9(40.9)	16(43.2)		
LDH level			4.832	0.028
Normal	16(72.7)	16(43.2)		
Elevated	6(27.3)	21(56.8)		
ECOG score			1.675	0.196
0–1	19(86.4)	25(67.6)		
2–4	3(13.6)	12(32.4)		
IPI score			3.441	0.064
0–2	15(68.2)	16(43.2)		
3–5	7(31.8)	21(56.8)		
COO subtype			4.468	0.035
GCB	12(54.5)	10(27.0)		
Non-GCB	10(45.5)	27(73.0)		
Ann Arbor stage			1.128	0.270
Ⅰ+Ⅱ	9(40.9)	10(27.0)		
Ⅲ+Ⅳ	13(59.1)	27(73.0)		

Note: the serum LDH level≤271 U/L is considered the normal.

生存曲线显示，CYB5R2高表达组的5年OS率为59.5%，零或低表达组为86.4%，差异有统计学意义（χ^2=4.799，P=0.028，图3）。

表3 CYB5R2零或低表达组与高表达组免疫标记特征差异

Table 3 Differences in immunohistochemical characteristics between CYB5R2 zero or low expression and high expression groups [n(%)]

Immunohistochemical characteristic	CYB5R2 Zero or low expression (n=22)	CYB5R2 High expression (n=37)	χ^2	P
CD10			4.468	0.035
Negative	10(45.5)	27(73.0)		
Positive	12(54.5)	10(27.0)		
BCL-6			1.215	0.270
Negative	1(4.5)	5(13.5)		
Positive	21(95.5)	32(86.5)		
BCL-2			1.955	0.162
Negative	7(31.8)	6(16.2)		
Positive	15(68.2)	31(83.8)		
MUM-1			1.834	0.175
Negative	7(54.5)	5(13.5)		
Positive	15(45.5)	32(86.5)		
Ki67			0.124	0.725
<75	5(22.7)	7(18.9)		
≥75	17(77.3)	30(81.1)		
CD5			0.378	0.539
Negative	19(86.4)	35(94.6)		
Positive	3(13.6)	2(5.4)		
CD30			0.378	0.539
Negative	19(86.4)	35(94.6)		
Positive	3(13.6)	2(5.4)		
C-myc			0.342	0.559
Negative	17(77.3)	26(70.3)		
Positive	5(22.7)	11(29.7)		

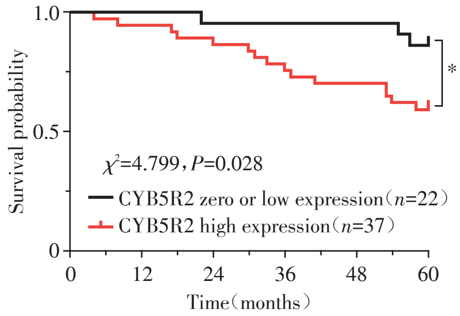


图3 CYB5R2表达与DLBCL患者生存的关系

Figure 3 The association between CYB5R2 expression and survival in DLBCL patients

3 讨 论

CYB5R是一类具有还原功能的蛋白，通过催化电子从NADH转移调节细胞中的氧化还原平衡[15]。在哺乳动物中发现CYB5R家族有5个成员（1~5），其同工酶主要出现在细胞质、细胞核、线粒体[16]。其中CYB5R2在肿瘤中的异常表达引起较多关注。研究发现，CYB5R2在鼻咽癌[12]、乳腺癌[11]等肿瘤中表达缺失，但是CYB5R2在DLBCL中呈现高表达状态[17]。通过TCGA数据库分析发现，膀胱尿路上皮癌、非小细胞肺癌、胰腺癌等肿瘤中，CYB5R2也呈现高表达，猜测这可能与组织特异性有关。本研究发现，与正常淋巴细胞、小B细胞淋巴瘤对比，CYB5R2在DLBCL中特征性高表达。进一步研究其功能发现，CYB5R2与鼻咽癌转移相关[18]、与胶质母细胞瘤预后相关[19]。

本研究通过免疫组化判读CYB5R2在DLBCL中的表达，结果显示CYB5R2在Non-GCB组的表达强度显著高于GCB组，在血清LDH升高病例中的表达强度高于LDH正常病例，提示CYB5R2和COO分型、血清LDH水平一样可以作为预后判断指标，与其他研究相似[20-21]。CYB5R2的主要功能之一是催化电子从NADH转移给细胞色素B5（cytochrome B5，CYB5）[22]，参与能量的产生。NADH电子转移后生成的NAD^+除了正反馈促进电子转移[23]，还参与糖酵解反应中3-磷酸甘油醛的氧化，是重要的氧化剂[24]。LDH在催化丙酮酸向乳酸转化过程同样伴有NAD^+的生成[25]，猜测CYB5R2与LDH协同发挥作用，以催化肿瘤细胞中的糖酵解反应，进而为肿瘤的增殖迁移提供能量。另外，本研究还发现CYB5R2与CD10的相关性：CYB5R2低表达组中CD10的表达显著高于高表达组，符合基于CD10/BCL6/MUM1的DLBCL COO分型。

本研究的主要目的之一是评估CYB5R2的表达与患者预后的关系。随访5年后发现CYB5R2零或低表达组的病死率为13.6%，而高表达组的病死率为40.5%，差异有统计学意义，并且CYB5R2零或低表达组治疗评估为CR者可以达到72.7%，与高表达组45.9%相比，差异有统计学意义。以上提示CYB5R2高表达可能预示着更差的预后。生存分析也证明这一观点。另外，Ma等[26]在探索DLBCL的预后时发现CYB5R2在$CD5^+$DLBCL和$CD5^-$DLBCL中出现差异表达，发现CYB5R2高表达组在$CD5^+$DLBCL中提示较差的预后，并且是不利预后的独立因素。CYB5R2作为具有还原功能的蛋白质，可以缓解因

高代谢产生ROS导致的氧化应激，维持细胞内的氧化还原平衡，从而促进肿瘤细胞存活，导致更差的预后。有研究证实，DLBCL可以通过溶酶体对部分化疗药物产生耐药[27]，而CYB5可以导致溶酶体功能障碍[28]，CYB5R2是否通过直接还原CYB5，促进溶酶体介导的DLBCL耐药，进而影响患者预后有待进一步研究证实。

CYB5R2在多种肿瘤中表达异常，并在DLBCL中呈现高表达状态。本研究通过免疫组化进一步对CYB5R2在DLBCL中的表达情况进行判断，发现CYB5R2的表达与COO分型、血清LDH水平以及CD10的表达相关，并且是DLBCL预后不良的标志，提示CYB5R2在DLBCL患者预后评估以及靶向治疗中具有重要作用。目前，有关CYB5R2在DLBCL中高表达的功能及机制尚未阐明，探索CYB5R2在DLBCL发生及恶性生物学进展中的具体机制，可能为DLBCL患者带来更大的治疗获益。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明：

孙书凝负责数据收集、文献查阅、论文初稿撰写；龚予希负责数据收集、数据解读、文献查阅；杨野梵负责生信分析；甘芠源负责数据分析；陈刚负责免疫组织化学染色实验；肖菁娇和张诗婷负责数据收集、论文修改；张智弘负责研究设计、数据解读、论文修改，提供基金项目支持。

Author's Contributions:

SUN Shuning was responsible for data collection, literature review, and drafting the initial manuscript; GONG Yuxi was responsible for data collection, data interpretation, and literature review; YANG Yefan was responsible for bioinformatics analysis; GAN Wenyuan was responsible for data analysis; CHEN Gang was responsible for immunohistochemical staining experiments; XIAO Jingjiao and ZHANG Shiting were responsible for data collection and manuscript revision; ZHANG Zhihong was responsible for research design, data interpretation, manuscript revision, and providing funding support.

[参考文献]

[1] 陈施婧，朱　彦，雷　芳，等.（R）-CHOP方案中阿霉素平均每周剂量强度影响初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者的治疗效果[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2015，35（4）：529-533
CHEN S J, ZHU Y, LEI F, et al. The impact of the average weekly dose intensity of doxorubicin in the（R）-CHOP regimen on the treatment efficacy of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Journal of Nanjing Medical University（Natural Sciences），2015，35（4）：529-533

[2] POLETTO S, NOVO M, PARUZZO L, et al. Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102443

[3] CARO P, KISHAN A U, NORBERG E, et al. Metabolic signatures uncover distinct targets in molecular subsets of diffuse large B cell lymphoma[J]. Cancer Cell, 2012, 22（4）: 547-560

[4] MENSAH A A, SPRIANO F, SARTORI G, et al. Study of the antilymphoma activity of pracinostat reveals different sensitivities of DLBCL cells to HDAC inhibitors[J]. Blood Adv, 2021, 5（10）: 2467-2480

[5] BUSCH J D, FIELDEN L F, PFANNER N, et al. Mitochondrial protein transport: versatility of translocases and mechanisms[J]. Mol Cell, 2023, 83（6）: 890-910

[6] PALMA F R, GANTNER B N, SAKIYAMA M J, et al. ROS production by mitochondria: Function or dysfunction?[J]. Oncogene, 2024, 43（5）: 295-303

[7] CHEUNG E C, VOUSDEN K H. The role of ROS in tumour development and progression[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22（5）: 280-297

[8] CAI Y Q, LV L M, LU T G, et al. α-KG inhibits tumor growth of diffuse large B-cell lymphoma by inducing ROS and TP53-mediated ferroptosis[J]. Cell Death Discov, 2023, 9（1）: 182

[9] PROSKURNINA E V, FEDOROVA M V, SOZARUKOVA M M, et al. Microsomal reductase activity in patients with thyroid neoplasms[J]. Endocrine, 2021, 72（3）: 735-743

[10] JAFFEY J A, READING N S, ABDULMALIK O, et al. Clinical, metabolic, and molecular genetic characterization of hereditary methemoglobinemia caused by cytochrome b_5 reductase deficiency in 30 dogs[J]. Sci Rep, 2020, 10（1）: 21399

[11] ZHU Z, SHEN H Y, XU J L, et al. GATA3 mediates doxorubicin resistance by inhibiting CYB5R2-catalyzed iron reduction in breast cancer cells[J]. Drug Resist Updat, 2023, 69: 100974

[12] XIAO X, ZHAO W L, TIAN F Y, et al. Cytochrome b5 reductase 2 is a novel candidate tumor suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35（4）: 3755-3763

[13] DEVANEY J M, WANG S, FUNDA S, et al. Identification of novel DNA-methylated genes that correlate with human prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013, 16（4）: 292-300

[14] FEDOROVA M V，VOZNESENSKY V I，SOSNOVA E A，et al. Activity of NAD（P）H-oxidoreductases in ovarian cancer[J]. Biomedicines，2024，12（5）：1052
[15] JENNI S，LUDWIG-PEISKER O，JAGANNATHAN V，et al. Methemoglobinemia，increased deformability and reduced membrane stability of red blood cells in a cat with a CYB5R3 splice defect[J]. Cells，2023，12（7）：991
[16] HALL R，YUAN S，WOOD K，et al. Cytochrome b5 reductases：redox regulators of cell homeostasis [J]. J Biol Chem，2022，298（12）：102654
[17] LOTEM J，SACHS L. Epigenetics and the plasticity of differentiation in normal and cancer stem cells [J]. Oncogene，2006，25（59）：7663-7672
[18] MING H X，LAN Y，HE F，et al. Cytochrome b5 reductase 2 suppresses tumor formation in nasopharyngeal carcinoma by attenuating angiogenesis [J]. Chin J Cancer，2015，34（10）：459-467
[19] LIU Q，LIU Y X，LI W L，et al. Genetic，epigenetic，and molecular landscapes of multifocal and multicentric glioblastoma[J]. Acta Neuropathol，2015，130（4）：587-597
[20] KING R L，HSI E D，CHAN W C，et al. Diagnostic approaches and future directions in Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphoma[J]. Virchows Arch，2023，482（1）：193-205
[21] 潘必慧，孔祎琳，王　莉，等. C反应蛋白/白蛋白比值在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的预后价值[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2020，40（2）：228-233
PAN B H，KONG Y L，WANG L，et al. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Journal of Nanjing Medical University（Natural Sciences），2020，40（2）：228-233
[22] SYED K，KATTAMURI C，THOMPSON T B，et al. Cytochrome b_5 reductase-cytochrome b_5 as an active P450 redox enzyme system in Phanerochaete chrysosporium：atypical properties and *in vivo* evidence of electron transfer capability to CYP63A2 [J]. Arch Biochem Biophys，2011，509（1）：26-32
[23] KIMURA S，KAWAMURA M，IYANAGI T. Role of Thr（66）in porcine NADH-cytochrome b5 reductase in catalysis and control of the rate-limiting step in electron transfer[J]. J Biol Chem，2003，278（6）：3580-3589
[24] XIAO W S，WANG R S，HANDY D E，et al. NAD（H）and NADP（H）redox couples and cellular energy metabolism[J]. Antioxid Redox Signal，2018，28（3）：251-272
[25] WANG F X，CHEN L，KONG D S，et al. Canonical Wnt signaling promotes HSC glycolysis and liver fibrosis through an LDH-A/HIF-1α transcriptional complex [J]. Hepatology，2024，79（3）：606-623
[26] MA D S，MA Y H，MA Y Y，et al. Molecular subtyping of $CD5^+$ diffuse large B-cell lymphoma based on DNA-targeted sequencing and Lymph2Cx [J]. Front Oncol，2022，12：941347
[27] LIU J Y，REN L W，LI S，et al. The biology，function，and applications of exosomes in cancer[J]. Acta Pharm Sin B，2021，11（9）：2783-2797
[28] HAMMOND N，SNIDER J，STAGLJAR I，et al. Identification and characterization of protein interactions with the major Niemann-Pick type C disease protein in yeast reveals pathways of therapeutic potential [J]. Genetics，2023，225（1）：iyad129

［收稿日期］ 2024-11-29
（本文编辑：陈汐敏）

（上接第643页）

[17] DONG D，FANG M J，TANG L，et al. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer：an international multicenter study [J]. Ann Oncol，2020，31（7）：912-920
[18] TONELLO A S，CAPELLI G，BAO Q R，et al. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative-intent gastrectomy for gastric cancer [J]. Updates Surg，2021，73（5）：1879-1890
[19] TONG C Y，MIAO Q，ZHENG J J，et al. A novel nomogram for predicting the decision to delayed extubation after thoracoscopic lung cancer surgery [J]. Ann Med，2023，55（1）：800-807
[20] 朱美娣，许紫鹏，华玲玲，等. 基于B超特征构建外侧象限乳腺癌腋窝淋巴结转移列线图预测模型[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2025，45（1）：13-21
ZHU M D，XU Z P，HUA L L，et al. Development a nomogram predictive model for axillary lymph node metastasis in lateral quadrant breast cancer based on B-ultrasound features[J]. Journal of Nanjing Medical University（Natural Sciences），2025，45（1）：13-21

［收稿日期］ 2024-11-29
（本文编辑：唐　震）