

泪腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的病理特征及BCL10和MALT1的表达和意义

姜帅¹,董志军¹,董微莉¹,刘俊茹¹,张子平¹,黑砚²,杨新吉²

(1. 承德医学院附属医院眼科,河北 承德 067000; 2. 中国人民解放军总医院第三医学中心眼眶病科,北京 100039)

摘要 目的 探讨泪腺黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的病理形态特征及肿瘤组织中BCL10和MALT1的表达和意义。方法 选取19例泪腺MALT淋巴瘤患者(19眼,其中右眼9例,左眼10例)的病变泪腺组织标本为实验组,8例行眶内容物摘除患者(8眼,其中右眼3例,左眼5例)的正常泪腺组织标本为对照组。采用HE染色观察泪腺组织形态特征,采用免疫组织化学染色观察泪腺中BCL10和MALT1的表达情况。结果 实验组出现边缘区B细胞以及单核细胞样、小淋巴细胞样和浆细胞样肿瘤细胞浸润,偶见大细胞分布其中,可见肿瘤细胞侵入淋巴滤泡和上皮内,破坏正常结构,形成滤泡定植和淋巴上皮病变。实验组BCL10和MALT1的阳性表达面积明显高于对照组,差异均有统计学意义($Z=-2.177, P=0.029; t=3.237, P=0.003$)。结论 泪腺MALT淋巴瘤出现了弥漫分布的边缘区B细胞和形态多样的肿瘤细胞,获得性淋巴滤泡及大细胞散在分布的病理改变,这可能与BCL10和MALT1表达上调导致的细胞凋亡阻断有关。

关键词 泪腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;病理形态学;HE染色;免疫组织化学染色;BCL10;MALT1

中图分类号 R777.5 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)09-0804-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240909.1723.012>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.09.007

Pathological features of lacrimal gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and the expression and significance of BCL10 and MALT1

JIANG Shuai¹, DONG Zhijun¹, DONG Weili¹, LIU Junru¹, ZHANG Ziping¹, HEI Yan², YANG Xinji²

(1. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China; 2. Institute of Orbital Diseases, The Third Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract Objective To investigate the pathomorphological features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the lacrimal gland and the expression and significance of BCL10 and MALT1 in tumor tissues. **Methods** Diseased lacrimal gland tissue specimens from 19 patients with lacrimal gland MALT lymphoma (19 eyes, including nine right eyes and ten left eyes) were selected as the experimental group, and normal lacrimal gland tissue specimens from eight patients with orbital content removal (eight eyes, including three right eyes and five left eyes) were selected as the control group. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe the morphological characteristics of the lacrimal gland tissues, and immunohistochemical (IHC) staining was performed to observe the expression of BCL10 and MALT1 in the lacrimal gland tissues. **Results** In the experimental group, marginal B cells, monocyte-like tumor cells, small lymphocyte-like tumor cells, and plasma cell-like tumor cells appeared in the marginal zone. Large cells were occasionally distributed among these cells. The tumor cells invaded the lymphoid follicles and epithelium, destroyed normal tissue structure, and formed follicular colonization and lymphoepithelial lesions. The positive expression area of BCL10 and MALT1 in the experimental group was significantly larger than that in the control group ($Z=-2.177, P=0.029; t=3.237, P=0.003$). **Conclusion** Lacrimal gland MALT lymphoma shows pathological changes in diffusely distributed marginal B cells and tumor cells with diverse morphology, acquired lymphoid follicles, and scattered distribution of large cells. This may be related to apoptosis blockage caused by the upregulation of BCL10 and MALT1 expression.

Keywords lacrimal gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; pathological morphology; hematoxylin-eosin staining; immunohistochemical staining; BCL10; MALT1

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200366)

作者简介:姜帅(1996-),男,硕士研究生。

通信作者:杨新吉, E-mail: yangxinji68@sina.com

收稿日期:2023-06-21

网络出版时间:2024-09-10 15:20:42

泪腺黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤属于低级别非霍奇金B细胞淋巴瘤,是最常见的累及泪腺的淋巴瘤。近年来,泪腺MALT淋巴瘤的发病率不断上升,患者出现泪腺区肿块、眼球突出、上睑下垂、复视、溢泪和眼球

运动受限等眼部损害,同时还有复发、扩散以及从低级别淋巴瘤转化为高级别侵袭性淋巴瘤的可能,严重影响患者的生活质量^[1-2]。泪腺MALT淋巴瘤临床表现缺乏特异性,仅凭临床表现无法做出正确诊断以及与其他眼眶疾病鉴别诊断。目前,该病诊断主要依靠影像学、病理形态、免疫表型和免疫球蛋白基因重排的分子遗传学手段^[3],其中组织病理学检查是诊断该病的最可靠方法。因此,明确泪腺MALT淋巴瘤的病理特征具有重要意义。

泪腺MALT淋巴瘤的确切发病机制尚不清楚,存在多种假说,如炎症刺激、自身免疫病和遗传异常假说。研究^[4]报道,BCL10基因敲除小鼠显示出严重的免疫缺陷。还有研究^[5-6]指出,BCL10在机体免疫反应中可能发挥作用,提示BCL10在MALT淋巴瘤中是通过多途径共同发挥作用,导致淋巴瘤的发生和发展,但目前尚无报道明确指出其作用机制。近年来研究发现,多种因素共同引起的记忆B细胞克隆扩增是导致该病发生和发展的主要原因。核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路上游因子BCL10和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1, MALT1) 可通过调控信号传导,抑制细胞凋亡,促进记忆B细胞扩增^[7]。研究^[7-8]报道,MALT淋巴瘤患者血液中BCL10和MALT1的水平升高,但二者在泪腺MALT淋巴瘤病理组织中的表达情况尚未见报道。本研究通过观察泪腺MALT淋巴瘤的病理形态特征以及泪腺MALT中BCL10和MALT1的表达情况,揭示BCL10和MALT1在其病理生理过程中的作用,为寻找该病精准诊断、评估病情、判断预后的生物标志物提供客观依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2004年至2021年于中国人民解放军总医院第三医学中心眼眶病科就诊、病理诊断为泪腺MALT淋巴瘤的19例患者(19眼)的病变泪腺组织标本为实验组。其中,男12例,女7例;年龄41~88岁,平均(65.95 ± 11.34)岁;右眼9例,左眼10例。选取同期因其他疾病行眶内容物摘除的8例患者(8眼)的正常泪腺组织标本为对照组,影像学、术中观察和术后病理检查证实泪腺无病变侵袭。其中,男2例,女6

例;年龄54~71岁,平均(61.38 ± 6.09)岁;右眼3例,左眼5例。2组患者的年龄、性别及左右眼占比无统计学差异($P > 0.05$)。

本研究获得中国人民解放军总医院第三医学中心伦理委员会批准,所有患者对研究知情且签署知情同意书。

1.2 HE染色观察泪腺组织的结构和形态特征

石蜡标本制成3 μ m的蜡片,60 $^{\circ}$ C烤箱烤片120 min;二甲苯脱蜡;梯度乙醇脱水;苏木素染色细胞核;1%盐酸乙醇分化;1%氨水返蓝;伊红染色细胞质;梯度乙醇脱水;二甲苯透明、中性树胶封片;光学显微镜下拍照,观察泪腺的形态特征。

1.3 免疫组织化学染色观察泪腺中BCL10和MALT1的表达情况

BCL10兔抗人单克隆抗体(产品编号:ab33905, 1 : 50稀释),购自英国Abcam公司;MALT1兔抗人多克隆抗体(产品编号:11660-1-AP, 1 : 50稀释),购自美国Proteintech公司;SP试剂盒(产品编号:SP-9002-3ML),购自北京中杉金桥生物技术有限公司。将蜡块切成3 μ m的切片,制成玻片,60 $^{\circ}$ C烤箱烤片120 min;二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水;高压抗原修复;滴加内源性过氧化物酶阻断剂;滴加正常山羊血清工作液;滴加已稀释好的一抗;置于4 $^{\circ}$ C冰箱过夜;复温后,滴加生物素标记山羊抗兔IgG聚合物;滴加辣根酶标记链霉素卵白素工作液;避光,滴加新配置的DAB显色剂,自来水清洗终止显色;苏木素染色细胞核;分化5 s;1%氨水返蓝;梯度乙醇脱水;二甲苯透明,中性树胶封片。取病变组织于光学显微镜下拍照,取任意5个视野($\times 400$),采用Image-Pro Plus软件计算每个高倍视野下BCL10和MALT1的阳性表达面积,以阳性表达面积占视野面积的比值作为目的蛋白的相对表达水平。

1.4 统计学分析

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若方差齐,采用独立样本 t 检验进行比较,若方差不齐,采用近似 t 检验进行比较;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用非参数秩和检验进行比较。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

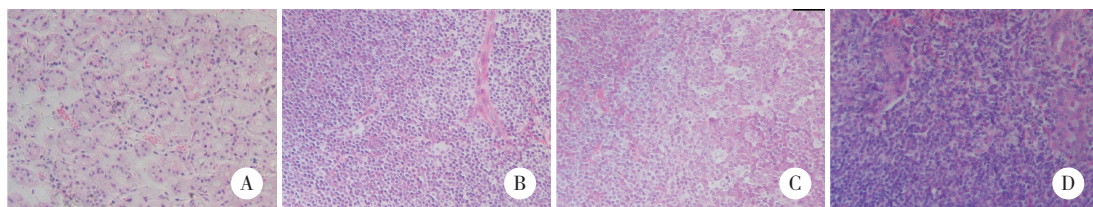
2 结果

2.1 HE染色结果

对照组泪腺由腺泡和导管组成,组织结构整齐,腺泡大小相同,见散在分布的少量的浆细胞、淋巴细胞和血管(图1A)。实验组泪腺弥漫分布形态

多样的肿瘤细胞,包括边缘区B细胞以及形态多样的肿瘤细胞,包括单核细胞样、小淋巴细胞样和浆细胞样肿瘤细胞,偶见大细胞分布其中,可见肿瘤细胞侵入淋巴滤泡和上皮内,破坏正常结构,形成滤泡定植和淋巴上皮病变(图1B~1D)。

2.2 免疫组织化学染色结果



A, control group (×200); B, C, and D, experimental group (×400).

图1 泪腺HE染色

Fig.1 HE staining of lacrimal glands

光镜下BCL10的阳性表达产物呈黄色棕黄色颗粒,主要分布于细胞质和部分组织细胞核。BCL10的阳性表达面积实验组为129 677.40(5 356.20~366 652.00)像素,对照组为6 342.80(482.80~33 781.35)像素,实验组高于对照组($Z = -2.177, P = 0.029$)。见图2。

光镜下MALT1的阳性表达产物呈黄色颗粒,主要分布于细胞核和细胞质。MALT1的阳性表达面积实验组为(539 283.705 ± 258 717.928)像素,对照组为(211 588.800 ± 184 167.233)像素,实验组高于对照组($t = 3.237, P = 0.003$)。见图2。

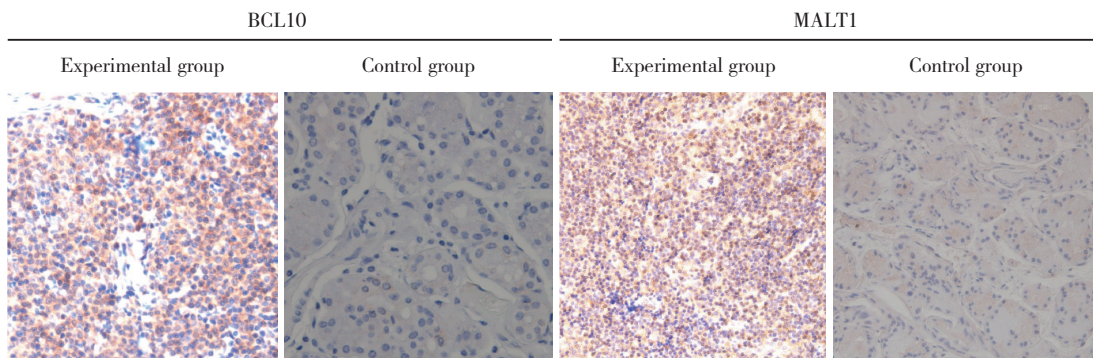


图2 泪腺组织中BCL10和MALT1的表达 ×400

Fig.2 Expression of BCL10 and MALT1 in the lacrimal glands ×400

3 讨论

泪腺MALT淋巴瘤是最常见的泪腺淋巴瘤^[9],临床多表现为无痛性肿物,在泪腺区可扪及质韧肿瘤,边界不清,肿物表面眼睑肿胀,眼球向鼻下移位变形,多数病程相对缓慢,少数呈急性进展伴随炎症反应改变^[10]。本研究将泪腺MALT淋巴瘤泪腺组织与正常泪腺组织直接对比观察,发现实验组泪腺

弥漫分布边缘区B细胞以及形态多样的肿瘤细胞,包括单核细胞样、小淋巴细胞样和浆细胞样肿瘤细胞,偶见大细胞分布其中,可见肿瘤细胞侵入淋巴滤泡和上皮内,破坏正常结构,形成滤泡定植和淋巴上皮病变,并且其组织中掺杂着反应性成分。在泪腺MALT淋巴瘤病理改变中^[11],形态多样的肿瘤细胞的本质可能是边缘区B细胞,泪腺组织持续受到炎症或自身免疫病的刺激,最终导致边缘区B细

胞的产生,在持续刺激下进一步分化为浆细胞、小淋巴细胞和单核细胞。其复发的临床特征可能和患者本身的炎症或自身免疫病的持久刺激和边缘区B细胞的转化趋势有关,进而导致肿瘤细胞持续增殖和分化,向外扩散。在肿瘤组织中还观察到散在的大细胞,提示当大细胞成片存在时,MALT淋巴瘤可能转化为高级别的大细胞淋巴瘤^[12]。既往研究中,鲜有将泪腺MALT淋巴瘤与正常泪腺的形态结构进行对比。本研究将正常泪腺与病变泪腺的组织、结构进行全面、精确地比较,更直接、准确地观察到泪腺MALT淋巴瘤病变泪腺发生的病理改变,有利于精准归纳其病理特征。

较多学者认为,在眼附属器MALT淋巴瘤的发病机制中,MALT淋巴瘤是在长期反复感染或自身免疫反应后形成的获得性MALT,在持续炎症刺激下发生基因异常改变,激活NF- κ B信号通路,进而阻断细胞凋亡,导致记忆B细胞克隆扩增,形成淋巴瘤^[3,13]。BCL10作为NF- κ B通路的上游因子,是来自MALT淋巴瘤的t(1;14)(p22;q32)断点克隆的一种存在于淋巴细胞细胞质内的信号蛋白,作为一种凋亡调节分子在肿瘤的病理生理过程中发挥作用^[14]。研究^[15]发现,在MALT淋巴瘤组织中,突变型BCL10基因转录的蛋白在肿瘤组织中发挥抑制细胞凋亡的作用,同时BCL10可以作为支架衔接蛋白,与CARD蛋白和MALT1结合形成CARD蛋白-BCL10-MALT1信号复合体,从而接收不同细胞受体传导信号来激活NF- κ B通路,进而抑制细胞凋亡,BCL10对于NF- κ B通路的激活必不可少。研究^[16]报道,BCL10核表达往往与分期明显相关,且并不完全存在于t(1;14)染色体易位病例中。本研究发现,实验组泪腺组织中BCL10表达明显高于对照组,在阳性表达病例中,核表达5例,细胞核和细胞质同时阳性表达2例,细胞质阳性表达2例。因此,BCL10可能通过抑制细胞凋亡的方式参与了泪腺MALT淋巴瘤的发生和发展。

MALT1是另一种重要的NF- κ B通路上游因子,具有多个功能结构域,且具有蛋白水解能力,它在NF- κ B信号通路激活过程中同样发挥关键作用,对B淋巴细胞的激活和增殖至关重要。MALT1通过其蛋白酶活性促进NF- κ B途径的负调节因子肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白3降解,使NF- κ B通路持续激活,

从而抑制细胞凋亡,促进肿瘤的发展^[17]。近年来,MALT1作为免疫反应的关键调节因子和治疗自身免疫病或炎症疾病的免疫调节靶点备受关注^[18]。本研究发现,实验组MALT1表达明显高于对照组,表明其可能会成为一种潜在的、重要的泪腺MALT淋巴瘤的生物标志物和未来泪腺MALT淋巴瘤的免疫治疗靶点。

本研究有一定的局限性。首先,由于泪腺MALT淋巴瘤的发病率低,样本量小且不均一,在观察阳性表达时可能存在偏差,后续研究需要扩大样本量。其次,本研究未对BCL10和MALT1表达水平进行相关性分析,二者在促进泪腺MALT淋巴瘤发生和发展的作用中是否存在协同效应还需进一步研究。

综上所述,泪腺MALT淋巴瘤出现了边缘区B细胞以及单核细胞样、小淋巴细胞样和浆细胞样肿瘤细胞浸润,获得性淋巴滤泡和大细胞散在分布的病理改变,这可能与BCL10和MALT1表达上调导致的细胞凋亡阻断有关,但其中的深层机制仍需进一步探索。

参考文献:

- [1] RADERER M, KIESEWETTER B, FERRERI AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 153-171. DOI: 10.3322/caac.21330.
- [2] WHITE VA. Understanding and classification of ocular lymphomas [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2019, 5 (6): 379-386. DOI: 10.1159/000499845.
- [3] DI ROCCO A, PETRUCCI L, ASSANTO GM, et al. Extranodal marginal zone lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Cancers*, 2022, 14 (7): 1742. DOI: 10.3390/cancers14071742.
- [4] 李百周, 周晓燕, 叶洪涛, 等. bcl-10蛋白异常表达对黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤的诊断价值 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36 (12): 819-824. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5807.2007.12.007.
- [5] VELA V, JUSKEVICIUS D, GERLACH MM, et al. High throughput sequencing reveals high specificity of TNFAIP3 mutations in ocular adnexal marginal zone B-cell lymphomas [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38 (3): 284-292. DOI: 10.1002/hon.2718.
- [6] YU Z, LI X, YANG M, et al. TRIM41 is required to innate antiviral response by polyubiquitinating BCL10 and recruiting NEMO [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 90. DOI: 10.1038/s41392-021-00477-8.
- [7] WANG M, HUANG L, PENG L, et al. MALT1 serves as a biomarker for estimating disease risk of lupus nephritis: a prospective case-control study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (16): 874. DOI: 10.21037/atm-22-3442.
- [8] CERRONE M, COLLINA F, DE CHIARA A, et al. BCL10 expression and localization in ocular adnexa MALT lymphomas: a comparative

cytogenetic and immunohistochemical study [J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29 (1) : 77-87. DOI: 10.14670/HH-29.77.

[9] INAGAKI H, CHAN JKC, NG JWM, et al. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160 (4) : 1435-1443. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 62569-2.

[10] 赵桂秋. 眼附属器MALT淋巴瘤的诊断与治疗 [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56 (9) : 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200611-00391.

[11] BACON CM, DU MQ, DOGAN A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists [J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60 (4) : 361-372. DOI: 10.1136/jcp.2005.031146.

[12] KALOGEROPOULOS D, PAPOUDOU-BAI A, KANAVAROS P, et al. Ocular adnexal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18 (2) : 151-163. DOI: 10.1007/s10238-017-0474-1.

[13] ZHANG Y, WEI Z, LI J, et al. Molecular pathogenesis of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue—from (auto) antigen driven selection to the activation of NF- κ B signaling [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58 (12) : 1246-1255. DOI: 10.1007/s11427-015-4977-2.

[14] YE H, DOGAN A, KARRAN L, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157 (4) : 1147-1154. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 64630-5.

[15] KRAPPMANN D, VINCENDEAU M. Mechanisms of NF- κ B deregulation in lymphoid malignancies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 39: 3-14. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.05.002.

[16] LIU H, YE H, DOGAN A, et al. T (11;18) (q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10 [J]. *Blood*, 2001, 98 (4) : 1182-1187. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1182.

[17] SCHREUDER MI, VAN DEN BRAND M, HEBEDA KM, et al. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma [J]. *J Hematop*, 2017, 10 (3/4) : 91-107. DOI: 10.1007/s12308-017-0302-2.

[18] HAMP I, O'NEILL TJ, PLETTENBURG O, et al. A patent review of MALT1 inhibitors (2013-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2021, 31 (12) : 1079-1096. DOI: 10.1080/13543776.2021.1951703.

(编辑 陈 姜)

(上接第803页)

01.011.

[8] DE SIMONE G, DEVEREUX RB, CHINALI M, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure [J]. *Hypertension*, 2006, 47 (2) : 162-167. DOI: 10.1161/01.hyp.0000199103.40105.b5.

[9] GALDERISI M, BENJAMIN EJ, EVANS JC, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70 (15) : 1341-1346. DOI: 10.1016/0002-9149 (92) 90772-q.

[10] ANCONA R, COMENALE PINTO S, CASO P, et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 451042. DOI: 10.1155/2014/451042.

[11] CHEN SC, CHANG JM, TSAI YC, et al. Left atrial diameter and albumin with renal outcomes in chronic kidney disease [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (5) : 575-584. DOI: 10.7150/ijms.5845.

[12] ZHU N, CHEN H, ZHAO XY, et al. Left atrial diameter in heart failure with left ventricular preserved, mid-range, and reduced ejection fraction [J]. *Medicine*, 2019, 98 (48) : e18146. DOI: 10.1097/MD.00000000000018146.

[13] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25 (8) : 645-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.08.001.

[14] NASER N, DURAK-NALBANTIC A, SABANOVIC-BAJRAMOVIC N, et al. The effectiveness of eplerenone vs spironolactone on left ventricular systolic function, hospitalization and cardiovascular death in patients with chronic heart failure-HFrEF [J]. *Med Arch*, 2023, 77 (2) : 105-111. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.105-111.

[15] KOSMALA W, MARWICK TH. Asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction: predicting progression to symptomatic heart failure [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13 (1 Pt 2) : 215-227. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039.

[16] PRASAD SB, LIN AK, CUPPY-COLES KB, et al. Diastolic dysfunction assessed using contemporary guidelines and prognosis following myocardial infarction [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018, 31 (10) : 1127-1136. DOI: 10.1016/j.echo.2018.05.016.

[17] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29 (6) : 461-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20200227-00115.

[18] HO SY, MCCARTHY KP. Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 33 (5) : 620-627. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02659.x.

[19] DELGADO V, DI BIASE L, LEUNG M, et al. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (25) : 3157-3172. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.063.

[20] CANCEILLO G, DE SIMONE G, IZZO R, et al. Validation of left atrial volume estimation by left atrial diameter from the parasternal long-axis view [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30 (3) : 262-269. DOI: 10.1016/j.echo.2016.11.017.

[21] 陈琳琳, 蔡绮哲, 石燕萍, 等. 超声心动图左心房径线指数评价左心房大小的临床研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25 (12) : 1026-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.12.003.

[22] KIZER JR, BELLA JN, PALMIERI V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS) [J]. *Am Heart J*, 2006, 151 (2) : 412-418. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.04.031.

[23] LIU JK, FOX CS, HICKSON DA, et al. Pericardial fat and echocardiographic measures of cardiac abnormalities: the Jackson Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (2) : 341-346. DOI: 10.2337/dc10-1312.

[24] BORAITA A, SANTOS-LOZANO A, HERAS ME, et al. Incidence of atrial fibrillation in elite athletes [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3 (12) : 1200-1205. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3482.

(编辑 武玉欣)