

129 例急性髓系白血病骨髓形态学分型 与流式免疫学分型关系的探讨

梅序桥¹ 郑燕苹¹ 郑源海¹ 周艳贞¹

[关键词] 白血病,髓系,急性;骨髓形态学分型;流式细胞免疫学分型

[中图分类号] R773.71 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2012)11-0738-02

急性白血病分型多年来一直以形态学分型(FAB分型)为主,随着免疫学尤其流式细胞术的应用,提高了急性白血病分型的准确性。流式细胞术是一种快速、多参数、客观的定性和定量检测单个细胞膜或胞浆中抗原的技术。如今已成为白血病\淋巴瘤诊断和分型的重要手段,特别是对于急性白血病的免疫表型分析,国际白血病MIC协作组认为对每例急性白血病必不可少^[1]。现对我院129例初诊急性白血病患者的形态学与免疫学分型作一比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006-12-2010-11 我院初次诊断为急性髓系白血病(AML)129例,其中M₁ 12例,M_{2a} 34例,M_{2b} 9例,M₃ 31例,M₄ 5例,M₅ 35例,M₆ 3例。男77例,女52例;年龄6~82岁。

1.2 形态学分型

按FAB分型标准^[1]进行分型。

1.3 免疫学分型

采用流式细胞仪,单抗采用髓细胞系:MPO,CD117,CD13,CD14,CD15,CD33,HLA-DR。B淋巴系:CD10,CD19。T淋巴系:cCD3,CD7。NK系:CD56。祖细胞系:CD38。干细胞系CD34。根据国际白血病欧洲协作组(1995)颁布的分类法^[2]。细胞内抗原(MPO、cCD79、cCD3)在白血病细胞上表达率>10%为阳性表达,细胞膜抗原(CD34、CD38、HLA-DR等)在白血病细胞上表达>20%为阳性表达。

1.4 统计学方法

采用SPSS11.0软件进行直线相关性分析。

2 结果

129例FAB分型为AML患者,免疫学特征有MPO,为髓系表达一个特有指标,在AML各亚型均高表达。CD34在AML-M₁中阳性表达率最高(65.12%),而在M₃中表达率为3.33%;HLA-DR在AML-M₃中阴性表达;CD14主要表达于M₄、M₅。CD117阳性患者中有34例同时表达CD34

(44.16%)。经相关分析发现,CD117与CD34及HLA-DR具有正相关, r 值分别为0.5071和0.2,均 $P<0.01$ 。

3 讨论

抗髓过氧化物酶(MPO)单抗为AML所特有,比CD33、CD13更敏感^[3]。MPO是一种溶酶体酶,定位于粒细胞的天青颗粒中,在循环单核细胞中低密度存在。某些AML原始细胞也有表达^[4]。

CD34为造血干细胞标志,CD34表达与低分化形式AML相关^[3]。M₃中早幼粒细胞发育相对于其他各型来得成熟,所以M₃患者CD34呈低水平表达,阳性率为3.33%。有关文献^[5]显示CD34阳性率高者CR率低,难治性高,是影响AML预后不良因素。但本组结果发现,CD34在M₂中表达率最高,其34例M₂标本中28例阳性表达,远高于12例M₁标本中2例阳性的表达。与CD34在白细胞抗原分化过程中的表达相反,其可能的原因是处于统计中的M₁标本例数偏少,或者与地域性因素有关,其真正原因有待进一步研究。

HLA-DR在粒系表达期为1期,也就是原始粒细胞时期。本资料得出HLA-DR在M₃中不表达,其与CD34阴性表达可为AML-M₃诊断提供借鉴。HLA-DR在M₂中表达阳性率(>70%)高于M₁(<20%),其原因可能为M₁型表达一种更早期干细胞抗原,一些研究表明白血病原始细胞可表达CD133⁺,而CD34⁻^[4]。此结果与Legrand等^[6]总结177例AML患者的免疫表型特点是相同的。说明AML-M₁干/祖细胞标志的阳性率并不比M₂型高。

CD7主要表达于全部胸腺细胞和大部分T淋巴细胞及起源于T淋巴细胞系白血病细胞表面,并且先于T系其他抗原CD1、CD2、CD3、CD4、CD8的出现,也早于TCR- β 链基因重排。随着免疫学检查的深入开展及研究,发现CD7抗原在多能干细胞、NK细胞、髓系干细胞与微小型AML等亦有表达^[7-8]。本资料在129例AML患者中发现阳性率为18.6%,与文献报道^[9]AML中CD7阳性率16%基本一致。CD7⁺AML在FAB各亚型中分布为M₁>M₂>M₆>M₅>M₃>M₄,M₄未发现

¹ 福建医科大学附属漳州市医院检验科(福建漳州,363000)
通信作者:梅序桥,E-mail:qianyimei@126.com

CD7⁺表达, M₃ 低水平表达, 在 M₁、M₂ 表达阳性率高提示细胞分化程度愈低, CD7⁺ 抗原表达率高。

CD117 对髓系的特异性比 CD13 和 CD33 更好, 比它们有更高的敏感性^[3]。但所得资料显示 CD13 和 CD33 敏感性高于 CD117。在正常 BM 中 CD117 阳性细胞 < 5%, 多表达于髓系定向祖细胞^[10]。本资料显示 CD117 阳性占 72.66%, 而且 CD117 在各亚型之间的表达差异无统计学意义, 这与 Bene 等^[11]得出的结果相符。CD117 与 CD34 及 HLA-DR 具有正相关, 这与刘艳荣等^[14]的研究相一致。CD117 在 AML-M₃ 中阳性表达率为 80.65%, 这与 Khalidi 等^[13]及刘艳荣等^[12]的发现不符, 其原因可能为白血病“异质性”的影响, 不同的地理环境个体内环境等均可能影响白血病抗原的表达。

CD14 被认为是单核细胞特异性标志物^[14]。本资料显示在 M₄、M₅ 中, CD14 阳性率分别为 45.72%、57.14%, 明显高于其他组, 对区别单核细胞系有一定的诊断价值, 这与文献得出的结果相一致^[13]。M₄、M₅ 的区分得结合 FAB 分型。

正常髓系原始细胞不表达 CD56, 其在 AML 细胞出现属于免疫表型系列交叉表达, 是白血病相关免疫表型(LA IP)中最具有特异性的标志之一。有文献报道, CD56 在 AML 中的表达率为 17%~24%^[16]。CD56 阳性的 AML 具有独特的临床生物学特征, 主要表现为易髓外浸润和复发, 生存期短, 因此 CD56 的表达对 AML 临床治疗及预后判断具有重要意义。本资料结果显示 CD56 在 M₃ 中阳性表达很低; 在 M₆ 中不表达。在非 AML M₃、M₆ 的阳性表达率为 35.79%, 以 M₁、M₂、M₄、M₅ 为主, 其中 M₄ 表达最高, 这与其临床生物学特征相符。

综上所述, 免疫分型补充了形态学的不足, 提高了分型的正确性, 故已成为白血病诊断及基础研究的重要手段, 但尚不能取代形态学分型, 由于白血病细胞具有“异质性”和“非同步性”, 且常伴随抗原表达紊乱现象, 因此免疫标志诊断需要综合分析同时结合形态学分型, 必要时进行细胞遗传学与分子生物学分型。

参考文献

- [1] 张之南, 沈悌. 血液学诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 171—194.
- [2] BENE M C, CASTOLDI G, KNAPP W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemia[J]. Leukemia, 1995, 9: 1783—1786.
- [3] 许文荣, 王建中. 临床血液学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 240—243.
- [4] 王建中. 临床流式细胞分析[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 168—291.
- [5] 樊英瑞, 陈丽梅. 急性髓细胞白血病免疫表型与预后关系[J]. 内科, 2007, 2(5): 740—741.
- [6] LEGRAND O, PERROT J Y, BAUDARD M, et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia; proposal of a prognostic score[J]. Blood, 2000, 96: 876—877.
- [7] 沈红强, 汤永民, 杨世隆, 等. 多色流式细胞术在 222 例急性白血病免疫分型中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(5): 334—337.
- [8] KITA K, MIWA H, NAKASE K, et al. Clinical importance of CD7 expression in acute myelocytic leukemia[J]. Blood, 1993, 81: 2399—2405.
- [9] 金明威, 陈哲, 陈颖. CD7 阳性在急性髓细胞白血病中表达的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(3): 36—37.
- [10] ASHMAN L K, CAMARERI A C, TO L B, et al. Expression of the YB5. B8 antigen(c-kit proto-oncogene product) in normal human bone marrow[J]. Blood, 1991, 78: 30—37.
- [11] BENE M C, BERNIER B F, CASASNOVAS R O, et al. The reliability and specificity of c2kit for the diagnosis acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias[J]. Blood, 1998, 92: 596—599.
- [12] 刘艳荣, 付佳瑜, 常艳, 等. CD117 在白血病免疫分型中的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(4): 211—213.
- [13] KHALIDI H S, BEDEIROS L J, CHANG K L, et al. The immunophenotype of adult acute myeloid leukemia; high frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, FAB classification, and karyotypic abnormalities[J]. Am J Clin Pathol, 1998, 211—220.
- [14] CASASNOVAS R O, CAMPOS L, MUGNERET F, et al. Immunophenotypic patterns and cytogenetic anomalies in acute non-lymphoblastic leukemia subtypes: A prospective study of 423 patient[J]. Leukemia, 1998, 12: 34—43.
- [15] 丁邦胜, 瞿志敏, 何晓东, 等. 急性白血病形态学与免疫学分型[J]. 蚌埠医学院学报, 2003, 28(4): 297—298.
- [16] AUEWARAKUL C U, PROMSUWIEHA O, UP-RATYA Y, et al. immunophenotypic profile of adult acute myeloid leukemia(AML): analysis of 267 cases in Thailand[J]. Aian Pac J Allergy Immunol, 2003, 21: 153—160.

(收稿日期: 2012-02-15)