

Ig/TCR 基因重排检测在淋巴系统恶性增殖性疾病诊断及疗效监控中的意义*

肖颖¹ 熊婕¹ 曹阳¹ 周剑峰¹ 邓金牛¹

【摘要】 目的:评估 Ig/TCR 抗原受体基因重排技术在可疑淋巴系统增殖性疾病中的鉴别诊断意义及其在疾病监控中的作用。**方法:**使用 BIOMED-2 多重聚合酶链反应技术,检测 405 例患者的 515 份样本,分析受体基因重排结果,并与其最终诊断及疾病状态的相关性进行分析。**结果:**在确诊的 118 例淋巴细胞增殖性疾病中,共有 82 例标本(69.5%)检测到单克隆抗原受体基因重排,其中多发性骨髓瘤 78.6%(11/14),急或慢性淋巴细胞白血病 74.4%(29/39),非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润 65.7%(23/35),非霍奇金淋巴瘤病理确诊组织样本 63.3%(19/30)。组织标本阳性检出率明显高于骨髓标本(50.0% : 12.5%, $P < 0.05$)。对部分初诊时抗原受体基因重排阳性,但治疗后达完全缓解的患者进行随访发现,达到完全缓解的患者骨髓均未检测出单克隆性抗原受体基因重排。不伴骨髓浸润的非霍奇金淋巴瘤的 58 份骨髓标本和非淋巴系统增殖性疾病的 204 份样本,均未发现单克隆性抗原受体基因重排(特异性 100%)。**结论:**抗原受体基因重排单克隆检测对淋巴系统增殖性疾病的诊断、鉴别诊断及治疗后疗效评价有重要意义。

【关键词】 淋巴系统增殖性疾病;疾病诊断及监控;Ig/TCR 抗原受体基因重排

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.006

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

Diagnostic and disease monitoring significance of Ig/TCR antigen receptor gene rearrangement in lymphoid proliferative disorders

XIAO Ying XIONG Jie CAO Yang ZHOU Jianfeng DENG Jinniu

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Corresponding author: DENG Jinniu, E-mail: jndeng@tjh. tmmu. edu. cn

Abstract Objectives: To assess the diagnostic and disease monitoring significance of Ig/TCR antigen receptor gene rearrangement in suspicious lymphoid proliferative disease. **Methods:** Five hundred and fifteen samples of 408 patients were examined by the novel BIOMED-2 multiplex PCR. The results of Ig/TCR antigen receptor gene rearrangement were analyzed together with the clinical information, final diagnosis as well as the status of disease. **Results:** In 118 samples of lymphoid proliferative disease, 82 samples (69.5%) were the gene clonal rearrangement positive, including 78.6% (11/14) of multiple myeloma, 74.4% (29/39) of acute or chronic lymphoblastic leukemia, 65.7% (23/35) of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with bone marrow infiltration, 63.3% (19/30) of the pathological tissue samples from NHL. The positivity of gene clonal rearrangement was significantly higher in pathological tissue samples than that in bone marrow samples in NHL (50.0% vs 12.5%, $P < 0.05$). By following up the cases which had gene clonal rearrangement at initial diagnosis, the gene clonal rearrangement disappeared in the patients who achieved complete remission. The gene clonal rearrangements were not detected in 58 samples of NHL without bone marrow infiltration and 204 samples of non-lymph proliferative disease (specificity was 100%). **Conclusion:** The BIOMED-2 multiplex PCR strategy is a rapid, sensitive and reliable method in detection of Ig/TCR antigen receptor gene rearrangement assisting in diagnosis, differential diagnosis and disease monitoring in lymphoid proliferative disease.

Key words lymphoid proliferative disease; disease diagnosis and monitoring; Ig/TCR antigen receptor gene rearrangement

正常淋巴细胞发育过程中,呈现出高度多样的重排形式,表现为受体基因重排的多克隆性。而当 T、B 淋巴细胞发生肿瘤后,由于肿瘤细胞是克隆性增生,肿瘤细胞的受体基因重排一般表现为单克隆性。快速有效地检出这些单克隆现象,将为诊断淋

巴系统增殖性疾病提供重要依据。在血液科临床工作中,对怀疑淋巴系统增殖性疾病的患者,快速鉴别这些疾病的良恶性,对已诊断患者准确有效地监测疾病进展成为必需。抗原受体基因重排检测已有很长的历史, Southern blot 是传统式的金标准,但因其对 DNA 质量要求高,且耗时、耗力,近 20 年来逐渐被聚合酶链反应替代^[1]。特别是 2003 年欧洲 7 个国家完成了 BIOMED-2 标准化道德 Ig/TCR 基因重排克隆性分析系统,以 V-(D)-J 基

* 基金项目:卫生部行业基金(No:2011HY001)

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(武汉, 430030)

通信作者:邓金牛, E-mail: jndeng@tjh. tmmu. edu. cn

因重排的组合形式为基础,通常针对不同Ig/TCR家族V区的保守序列和J区的共有序列分别设计数对家族引物和共有引物作为上、下游引物,以尽可能涵盖为数众多的重排形式。本科室利用97条引物分14组同时检测IgH、Igκ、Igλ和TCRβ、TCRγ、TCRδ,显著提高了检测的敏感性,被证实是取代Southern blot敏感而可靠的方法。为提高我院恶性淋巴系统增殖性疾病的诊断水平,我科于2006年初建立了该方法,目前已形成稳定的检验方法。本研究拟对我院近2年的500多例检测过Ig/TCR抗原受体基因重排结果进行回顾性分析,研究其对淋巴系统增殖性疾病的诊断、鉴别诊断及疗效的意义。

1 资料与方法

1.1 资料

病例为2011-02—2012-08在我院血液内科住院的405例怀疑或确诊为淋巴系统增殖性疾病的515份样本。其中骨髓样本450份,淋巴结样本43份,静脉血样本14份,腹部包块样本1份,甲状腺组织样本1份,外周血干细胞样本4份,皮肤组织样本1份,胃组织样本1份。患者年龄为6~88岁,中位年龄47岁;男245例,送检样本311份,女160例,送检样本204份。所有患者的诊断均建立在临床资料、组织形态学、免疫表型的基础上,按照WHO造血淋巴组织肿瘤诊断标准分类。淋巴瘤骨髓浸润是指骨髓细胞学或骨髓活检或流式细胞学中的一项目发现骨髓单克隆异常并与淋巴瘤病理诊断的单克隆同源。

1.2 试剂和仪器

DNA提取试剂盒为Qiagen公司的QIAamp DNA Mini Kit;PCR引物由BioAsia公司合成;Taq DNA聚合酶、10×Taq buffer和25 mmol/L MgCl₂均为Fermentas公司产品;0.2 mol/L dNTP mix为Amesco公司产品。PCR仪为德国Biometra公司T3000型,凝胶成像分析系统为Alpha Innotech公司产品。

1.3 提取单个核细胞

液体标本常规方法分离出单个核细胞,组织标本研磨后分离出单个核细胞。

1.4 DNA的定量和检测

DNA提取按QIAamp DNA Mini Kit提供的组织DNA提取说明书操作。紫外分光光度计测定A₂₆₀和A₂₆₀/A₂₈₀值。PCR扩增管家基因:若提取的DNA A₂₆₀/A₂₈₀值在1.6~1.8,引物序列上游为5'-CTC ACG AAA CTG GAA TAA GC-3',下游为5'-AAG CCA CAC GTA CTA AAG GT-3',产物长度约180 bp,行20 g/L琼脂糖凝胶电泳,0.5 μg/ml EB染色,凝胶成像系统照相。可通过其灰度来定

量,同时也说明了DNA模板的完整性。

1.5 PCR扩增

共设置14组同时扩增Ig/TCR基因相应片段,即扩增IgH分5组(IgH tube A~E)、Igκ分2组(IgK tube A~B)、Igλ分1组(Igλ)、TCRβ分3组(TCRB tube A~C)、TCRγ分2组(TCR tube A~B)和TCRδ分1组(TCRD)。反应体系25 μl:10×buffer 2.5 μl,25 mmol/L MgCl₂ 1.5 μl,10 mmol/L dNTP 0.5 μl,模板DNA 100 ng,每条引物10 pmol,Taq DNA聚合酶1 U。反应条件为95℃ 7 min,95℃变性45 s,60℃退火45 s,72℃延伸90 s。共35个循环,72℃延伸10 min,15℃保存。以处于对数生长期的Raji细胞为阳性对照;以正常人单个核细胞为阴性对照,按上述条件进行扩增。

1.6 异源双链分析

每管取10~20 μl PCR产物,95℃变性5 min,4℃退火60 min。产物加入5 μl预冷的非变性溴酚蓝上样缓冲液后,行60 g/L非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳,0.5 μg/ml EB染色,凝胶成像系统照相。

2 结果

2.1 协助确诊各种淋巴系统增殖性肿瘤

在确诊的118例淋巴细胞增殖性疾病中,共有82例标本(69.5%)检测到单克隆抗原受体基因重排。根据标本来源,分为骨髓/外周血/外周血干细胞标本和组织(淋巴结/腹腔活检组织/皮肤组织/甲状腺组织)样本。

2.1.1 骨髓/外周血/外周血干细胞标本 23例初治或复发的急性淋巴细胞白血病(ALL)患者样本中,有15例检出单克隆抗原受体基因重排,敏感性为65.2%。16例初治或复发的慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者送检18份样本中,有14例检出单克隆抗原受体基因重排,敏感性为77.8%。33例初治或复发的出现非霍奇金淋巴瘤(NHL)骨髓浸润患者送检35份样本中,有23例检出单克隆抗原受体基因重排,敏感性为65.7%。而IV期以下患者均未检测到。14例初治或复发的多发性骨髓瘤(MM)患者样本中,有11例检出单克隆抗原受体基因重排,敏感性为78.6%。9例霍奇金淋巴瘤(HL)患者样本均未检出单克隆抗原受体基因重排。详见表1。

2.1.2 组织(淋巴结/腹腔活检组织/皮肤组织/甲状腺组织)样本 30例初治或复发的淋巴瘤患者送检32份组织样本中,有19例检出单克隆抗原受体基因重排,敏感性59.4%,病理确诊为NHL。而未检测到受体基因重排的样本11例,多为生发中心起源的NHL;另有2例HL及1例NK细胞淋巴瘤组织标本未检出单克隆抗原受体基因重排。详见表2。

表 1 最终诊断为淋巴系统增殖性肿瘤的抗原受体基因重排阳性(样本来源:骨髓/外周血/外周血造血干细胞)

疾病	样本数	IgH	Igκ	Igλ	TCRβ	TCRγ	TCRδ	初治	复发
B-ALL	10	+						5	1
		+	+					1	1
			+	+				1	
		+	+	+				1	
CLL	14	+	+					8	3
			+						1
		+	+	+				2	
MM	11	+	+					2	2
			+	+				3	
		+						1	
Burkitt	2		+					3	
		+	+					1	
		+	+	+				1	
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	1	+	+					1	
浆细胞白血病	3	+						1	
		+	+					2	
边缘带淋巴瘤	3	+	+					3	
套细胞淋巴瘤	1	+	+					1	
B-NHL	8	+	+					3	
		+						2	
			+						2
B 淋巴母细胞淋巴瘤	1							1	
T-ALL	5				+	+		2	1
					+	+	+	1	
						+			1
T 淋巴母细胞淋巴瘤	2					+	+	2	
血管免疫母细胞	1	+	+						1
γδT	1							1	

表 2 最终诊断为淋巴系统增殖性肿瘤的抗原受体基因重排阳性(样本来源:淋巴结/胃组织/皮肤组织/腹腔包块)

疾病	样本数	IgH	Igκ	Igλ	TCRβ	TCRγ	TCRδ	初治	复发
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	5	+	+					4	
			+					1	
滤泡淋巴瘤	2	+	+					2	
边缘带淋巴瘤	1		+					1	
套细胞淋巴瘤	3	+	+					2	1
B-NHL	1	+						1	
T 淋巴母细胞淋巴瘤	4				+	+		1	1
						+	+	2	
外周 T 细胞淋巴瘤	2				+	+		2	
血管免疫母细胞	1					+			1

2.1.3 不同标本间阳性率对比 确诊淋巴瘤的患者中,有 24 例同时送检骨髓标本和组织标本,送检的组织标本与送检病理检验的组织来源于同一淋巴结或同一可疑恶变组织。骨髓标本阳性率为 12.5%,组织样本阳性率为 50.0%。组织标本检出率明显高于骨髓标本,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 辅助评价淋巴系统增殖性肿瘤疾病缓解期及初诊 NHL 分期

对部分初诊时抗原受体基因重排阳性,但治疗后达完全缓解的患者进行随访发现,在 18 例淋巴系统增殖性肿瘤患者的 36 份标本中(其中淋巴细

胞白血病 4 份,MM 2 份,NHL 骨髓浸润 30 份),结果显示达到完全缓解的患者骨髓均未检测出单克隆性抗原受体基因重排。对于 41 例不伴骨髓浸润的 NHL 的 58 份骨髓标本的检测,也未检测出单克隆性抗原受体基因重排。

2.3 鉴别非淋巴系统增殖性肿瘤的其他血液病及非血液病

由 189 例患者送检的 204 份样本(包括血液系统疾病 49 份,非血液系统疾病 155 份),均未检测到单克隆性抗原受体基因重排并最终排除淋巴系统增殖性疾病诊断(特异性 100%),其具体疾病分布见表 3。

表3 未检测到抗原受体基因单克隆性重排的非淋巴系统疾病样本

诊断疾病	骨髓/外周血样本数目	淋巴结样本数目
急性髓系白血病	23	
慢性粒细胞白血病	1	
再生障碍性贫血	9	
骨髓增生异常综合征	13	1
血小板减少性紫癜	2	
发热待查,最终确诊为各种感染性疾病(结核/真菌/病毒感染)	43	2
结缔组织病	19	5
怀疑淋巴瘤的良性淋巴细胞增殖性疾病	35	2
其他(包括小部分诊断未明)	49	

3 讨论

Ig/TCR 重排发生在淋巴细胞分化早期,且遵循严格的顺序。免疫球蛋白 B 细胞分化过程中首先发生 IgH 重排,然后发生 κ 轻链基因重排,最后发生 λ 轻链基因重排。TCR 基因有 4 种成分,约 95% 的成熟外周 T 细胞由 $\alpha\beta$ 两条链组成,另 5% 由 $\gamma\delta$ 链组成,在 T 细胞分化过程中首先发生 δ 基因重排,然后是 TCR γ 、TCR β 、TCR α 基因重排。在高度恶性的 B 淋巴细胞恶性疾病中,特别是前体 B 细胞恶性肿瘤(如淋巴母细胞淋巴瘤、前体 B 淋巴细胞白血病)中,常仅检测到 IgH 重排,这是因为恶变位点发生在 κ 轻链重排之前。免疫球蛋白轻链重排始于早期 B 细胞,在 ALL 中有 35%~50% 的患者可检测到 Ig κ 重排。而在 CLL 中,Ig κ 重排阳性率则更高,本实验结果中 14 份标本均有 Ig κ 重排。在浆细胞肿瘤中,因其起源于成熟的 B 细胞,在一部分患者中无 IgH 重排, κ 轻链重排的检测尤为重要。 λ 基因重排出现在 5%~10% Ig κ 阳性的 B 系恶性肿瘤细胞中,并出现在所有 Ig λ 阳性的 B 系恶性肿瘤细胞中,故 λ 基因重排检测通常作为补充。TCR γ 基因重排发生在 T 淋巴细胞的早期,紧接着 TCR δ 基因重排,它存在于 90% 以上的 T 系 ALL、50%~75% 的外周 T 系 NHL 中。TCR β 基因重排存在于所有成熟 T 细胞中及 80% CD3⁻ 和 95% CD3⁺ 的 T 细胞急性淋巴系统白血病。T 淋巴母细胞淋巴瘤细胞、T 系 ALL 均起源于未成熟 T 淋巴细胞,TCR δ 基因重排发生在未成熟的 T 淋巴细胞中,它对诊断 TCR $\gamma\delta$ ⁺ T 系恶性肿瘤具有重要意义。TCR α 基因重排高度复杂,且伴随 TCR γ 及 TCR β 基因重排,遂不作为 PCR 靶点。少数情况下,在 B 细胞淋巴瘤中可发生 TCR 基因重排,在 T 细胞淋巴瘤中发生 Ig 基因重排,这种现象称为谱系失真或混乱。文献报道 TCR γ 基因重排在 60% 以上的 B 系 ALL 中有可表达。在成熟 B 系 NHL 中 TCR γ 基因重排亦可有表达,但十分罕见,此外 TCR β 基因重排可在 1/3 的 B 系 ALL 中表达,而在 0~7% 成熟 B 系肿瘤中可有表达。这种

谱系失真现象见于起源于前 B、前 T 细胞的淋巴瘤/白血病,而起源于成熟淋巴细胞的肿瘤则罕见。综上所述,Ig/TCR 重排显示淋巴系统单克隆增殖,高度提示淋巴系统恶性疾病的可能,可根据其 Ig/TCR 重排结果推测恶变位点,并可结合流式免疫分型对恶性淋巴增殖性疾病直接诊断甚至分型。此外通过检测 Bcl-1、Bcl-2、Bcl-6 与 IgH 的融合检测,可以提高对套细胞淋巴瘤、滤泡细胞淋巴瘤及弥漫大 B 细胞淋巴瘤的检测及诊断。

本实验的研究结果显示此方法特异性很高,对 NHL 未发生骨髓浸润及非淋巴系统增殖性疾病的患者均未检测出 Ig/TCR 重排,这有助于鉴别 NHL 分期及良性淋巴细胞增殖性疾病的鉴别(包括一些免疫系统疾病)。仍有部分骨髓浸润患者(骨髓恶性淋巴细胞 $\geq 5\%$)或送检的组织样本亦未检测到 Ig/TCR 重排,分析可能原因有:①肿瘤基因处于胚系基因状态,尚未发生 Ig/TCR 重排。②引物代表性差和体细胞高频突变是引起 PCR 假阴性结果的常见原因。如果家族引物或共有引物代表性差不能涵盖为数众多的重排形式,或生发中心 V 区基因体细胞高频突变均可降低引物的退火效率,导致假阴性结果。前者如异常复杂的 TCR α 基因区,难于设计引物,因此不作为 PCR 检测的对象;后者常见于起自生发中心及其后,尤其是在 IgH 发生抗体类别转换的 B 细胞淋巴瘤中,如淋巴浆细胞性淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等。这可能就是初诊即发生骨髓浸润的 3 例弥漫大 B 患者中未检测出受体基因重排的原因。③标本取材不佳或肿瘤负荷低。BIOMED-2 要求瘤细胞负荷在 1%~5%,瘤细胞比例过低则无法在多克隆背景中形成清晰明亮的单克隆条带。因此初治检出 Ig/TCR 重排的患者在缓解期不能检出,而当出现复发时可在初诊时检出 Ig/TCR 重排。

本实验结果提示 HL 样本均未检测到 Ig/TCR 重排。虽然 R-S 细胞起源于 B 淋巴细胞,但普遍认为 HL 组织中背景 B 淋巴细胞为反应性的多克隆

增生。亦有研究表明 R-S 细胞中存在 Ig κ 基因重排。7 例 NK/T 淋巴瘤、白血病患者送检的 9 份标本,亦均未检测到 Ig/TCR 重排。这是因为 TCR γ 、TCR δ 基因重排在 NK 系统恶性疾病中几乎不表达,而 TCR β 仅在 0~7% NK 系统恶性肿瘤中表达。有报道称在急性髓系白血病中存在 Ig/TCR 重排,且这种重排现象是白血病预后差的独立危险因素。本中心仅 2 例双表型白血病患者出现受体基因重排。BIOMED-2 多重 PCR 淋巴细胞克隆谱系分析仅需要少量 DNA 即可达到检测目标,这使 PCR 技术运用细胞病变残留成为可能。骨髓/外周血 Ig/TCR 重排是评估淋巴瘤骨髓浸润或急性(慢性)淋巴细胞白血病临床疗效及监控其疾病进展的重要依据^[2-3]。正规化疗的淋巴瘤或淋系白血病患者在第 1 个疗程后 Ig/TCR 重排基本可以转阴,这提示肿瘤负荷降至 5% 以下。而一些高危型患者 1 个疗程无法达到转阴,预后基本不良。其中 1 例外周血检查无明显变化的观察期 CLL 患者抗原受体基因转为阳性,提示肿瘤负荷增加,为积极治疗提供依据。在 88 份受体基因重排阳性的患者中,有 15 份标本来源于复发患者,且这 15 例患者均无明显临床表现,这为下一步治疗争取了时间并为调整治疗方案提供依据。此外自体移植前送检外周血干细胞 Ig/TCR 重排检测,可以检测是否达到清髓标准,这直接影响着自体移植效果。

B/T 淋巴细胞受体基因重排与肿瘤的发生是 2 个独立过程,单克隆性增殖并非等同于恶性疾病,也可出现在病毒感染(如 EB、CMV、HIV 等)、自身免疫性疾病、免疫缺陷者以及骨髓移植或化疗后的患者,而且正常老年人也可因 TCR 库多样性衰竭而呈单克隆性重排。但一般而言,淋巴组织良性增殖表现为抗原受体基因重排的多克隆性,但也不能排除一些特殊情况^[4]。

综上所述,BIOMED-2 多重聚合酶链反应检测

Ig/TCR 受体基因重排已逐渐成为临床常规检测技术,对怀疑淋巴细胞增殖性疾病的诊断、鉴别诊断及治疗后疗效评估都具有重要的辅助作用^[5]。但临床工作无法单一使用一种实验技术,这就要求临床医生结合形态学、免疫表型、遗传学特征和临床表现个体化分析每个病理特征以达到明确诊断的目的,减少误诊及漏诊。

参考文献

- [1] van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA, et al. Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936[J]. *Leukemia*, 2007, 21:201-206.
- [2] Garand R, Beldjord K, Cavé H, et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL [J]. *Leukemia*, 2013, 27:370-376.
- [3] Pott C, Brüggemann M, Ritgen M, et al. MRD detection in B-cell non-Hodgkin lymphomas using Ig gene rearrangements and chromosomal translocations as targets for real-time quantitative PCR [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 971:175-200.
- [4] Shin S, Kim AH, Park J, et al. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangement in the bone marrow of lymphoid neoplasia using BIOMED-2 multiplex polymerase chain reaction [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10:1510-1517.
- [5] Boone E, Verhaaf B, Langerak AW. PCR-based analysis of rearranged immunoglobulin or T-cell receptor genes by GeneScan analysis or heteroduplex analysis for clonality assessment in lymphoma diagnostics [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 971:65-91.

(收稿日期:2014-03-16)

(上接第 203 页)

细胞白血病产生相互作用的机制,目前尚未清楚,还需继续研究。本实验目前处于探索阶段,对于 ATRA 联合更低浓度的 Ara-C 是否有更好的作用效果,还需进一步探索。

总之,ATRA 联合低剂量 Ara-C 对 ACC247 细胞株的作用优于单用 ATRA 或 Ara-C。因此,ATRA 联合低剂量 Ara-C 在不影响药物作用效果的同时,尽量减轻化疗对身体各脏器的不良反应,可以作为临床治疗白血病研究的一个新方向,值得

进一步探索。

参考文献

- [1] Evans T. Regulation of hematopoiesis by retinoid signaling [J]. *Exp Hematol*, 2005, 33:1055-1061.
- [2] 卢立志,王文英. 全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病现状及相关若干问题 [J]. *现代诊断与治疗*, 2005, 16(2):127-128.
- [3] 许培权,龚建平. 全反式维甲酸对 HL-60 细胞分化和凋亡的影响 [J]. *癌症*, 2004, 23(2):118-123.

(收稿日期:2014-08-21)