

CD123 在成熟 B 淋巴细胞肿瘤中的表达及意义

杜雯¹ 郑金娥¹ 马耀坤² 李娟¹ 刘伟¹ 姚军霞¹ 贺艳丽¹

【摘要】 目的:探讨 CD123 在不同类型成熟 B 淋巴细胞肿瘤诊断和鉴别诊断中的意义。方法:选取 297 例成熟 B 淋巴细胞肿瘤患者作为研究对象,疾病类型包括慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL),套细胞淋巴瘤 (MCL),滤泡性淋巴瘤 (FL),脾边缘区淋巴瘤 (SMZL),毛细胞白血病 (HCL) 和变异型 HCL (HCLv)。采集患者的骨髓标本,通过流式细胞术分析其免疫表型,以及各类型疾病中异常淋巴细胞群 CD123 表达的抗原阳性比例及强度。结果:不同类型成熟 B 淋巴细胞肿瘤患者骨髓异常淋巴细胞群中,其 CD123 表达率及表达强度存在较大差异。其中 156 例 CLL/SLL 中 CD123 阳性比例约占 3.21%,表达强度较低;45 例 MCL 中 CD123 阳性比例约占 8.89%,表达强度较高;62 例 FL 中 CD123 阳性比例约占 4.84%,表达强度较低;20 例 SMZL CD123 阳性比例约占 15.00%,表达强度较高;10 例 HCL CD123 阳性比例占 100%,且其表达强度最高;但 4 例 HCLv 未见 CD123 阳性表达。结论:CD123 在成熟 B 淋巴细胞肿瘤常见类型中广泛表达,其表达率和强度尤其可作为 HCL 与其他亚类进行鉴别的重要指标之一。

【关键词】 成熟 B 淋巴细胞肿瘤;CD123;流式细胞术

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.008

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

The expression and significance of CD123 in mature B-cell neoplasm

DU Wen¹ ZHENG Jine¹ MA Yaokun² LI Juan¹ LIU Wei¹ YAO Junxia¹ HE Yanli¹
(¹Stem Cell Center, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Kindstar Medical Laboratory Co Ltd in Wuhan)

Corresponding author: HE Yanli, E-mail: heyancn@hust.edu.cn

Abstract Objective: To explore the significance of CD123 in the diagnosis and differential diagnosis in different types of mature B-cell neoplasms. **Method:** Bone marrow cells were collected from 297 patients with mature B-cell neoplasms, including CLL/SLL, MCL, FL, SMZL and HCL, HCLv. By using flow cytometry, the immunophenotype, CD123 antigen expression and fluorescence intensity in the bone marrow malignant cells were analyzed. **Result:** There were significant differences in CD123 expression and fluorescence intensity in the malignant cells of CLL/SLL, MCL, FL, SMZL, HCL and HCLv. CD123 was dim positive in 3.21% of 156 CLL/SLL, 4.84% of 62 FL and was positive in 8.89% of 45 MCL, 15.00% of 20 SMZL, especially CD123 was negative in all 4 HCLv and bright positive in all 10 HCL. **Conclusion:** CD123 is widely expressed in mature B-cell neoplasm and bright CD123 is useful in differentiate HCL from other types of mature B-cell neoplasm.

Key words mature B-cell neoplasm; CD123; flow cytometry

成熟 B 淋巴细胞肿瘤是一组累及外周血/骨髓的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性疾病。流式细胞术是成熟 B 淋巴细胞肿瘤重要的诊断手段之一,其免疫表型多表达成熟 B 细胞相关抗原 (CD19、CD20、CD22) 及单一轻链 (κ/λ), 在 WHO 亚型分类上的鉴别诊断特征相对稳定,并具有较好的辅助诊断和预后判断作用。研究表明,IL-3 受体 alpha 亚基 (CD123) 在调节造血干细胞增殖中发挥重要作用^[1-2]。流式细胞术可对 CD123 进行准确、快速和简便的检测。已有研究发现,CD123 在急性髓系白血病、急性 B 淋巴细胞白血病、急性 T 淋巴细胞白血病及树突细胞肿瘤中的表达均增高,而关于其在成熟 B 淋巴细胞肿瘤上表达的研究报道较少,且表

达情况尚无定论^[3-9]。本研究通过流式细胞术检测 297 例成熟 B 淋巴细胞肿瘤患者骨髓的免疫表型,结合其临床表现和其他实验室检查结果,重点探讨 CD123 在几种常见成熟 B 淋巴细胞肿瘤亚类中的表达情况。

1 资料与方法

1.1 资料

采集 2014-05—2015-09 在我院就诊的 297 例成熟 B 淋巴细胞肿瘤患者骨髓,EDTA 抗凝,分别于 24 h 内进行流式细胞术免疫表型检测。其中男 216 例,女 81 例;年龄 8~87 岁,平均 64.13 岁。所有患者的诊断均综合临床表现及病理、流式细胞学、形态学、FISH 等检查结果,并按 WHO 2008 标准执行。其中包括 156 例慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL),10 例毛细胞白血病 (HCL),4 例变异型 HCL (HCLv),45 例套细胞淋

¹ 华中科技大学附属协和医院干细胞中心 (武汉,430022)

² 武汉康圣达医学检验所有限公司

通信作者:贺艳丽, E-mail: heyancn@hust.edu.cn

淋巴瘤(MCL),62 例滤泡性淋巴瘤(FL)和 20 例脾边缘区淋巴瘤(SMZL)。

1.2 方法

1.2.1 试剂和仪器 单克隆抗体及 FACS Calibur 流式细胞仪均为美国 BD 公司(Becton, Dickinson and Company, USA) 产品。抗体荧光标记包括 FITc(异硫氰酸荧光素)、PE(藻红蛋白荧光素)、PerCP(叶绿素蛋白)和 APC(别藻青蛋白)4 类,分别为鼠抗人单克隆抗体 CD45、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD23、CD25、CD34、CD38、CD71、CD103、CD123、Bcl-2、IgM、κ、λ、FMC-7、HLA-DR、CD3、CD4、CD8。以鼠 IgG1 抗体为同型对照。

1.2.2 流式细胞仪检测分析 流式细胞仪采用 CellQuest 软件进行细胞获取,每管获取分析 10 000 个细胞。使用 Pait-A-Gate 及 FCS Express 软件分析,以 SSC/CD45 散点图对细胞进行分群,重点分析成熟淋巴细胞群表达的抗原情况。根据同型对照确定阴性界限,分别分析目的细胞群抗原表达情况,细胞表面抗原 ≥ 20% 定义为表达阳性。

2 结果

不同类型的成熟 B 淋巴细胞肿瘤均具有一定的免疫表型特点,而 CD123 的表达情况在部分亚

类中则有较大的差异。CLL/SLL 一般流式分型特点为 CD5⁺、CD23⁺、CD20dim⁺,其 CD123 阳性比例约占 3.21%(5/156),且阳性患者中 CD123 表达强度较低(39±13)。MCL 一般流式分型特点为 CD5⁺、CD20⁺、CD23⁻、CD103⁻,免疫组织化学可见 Cyclin D1⁺,其 CD123 阳性比例约占 8.89%(4/45),且阳性患者中 CD123 表达强度较高(63±52)。在 CD5⁻ 的成熟 B 淋巴细胞肿瘤中,FL 一般流式分型特点为 CD19⁺、CD20⁺、CD11c⁻、CD103⁻,多 CD23⁺,其 CD123 阳性比例约占 4.84%(3/62),且阳性患者中 CD123 表达强度较低(41±36)。SMZL 一般流式分型特点为 CD19⁺、CD20⁺、CD22bri⁺、CD5⁻、CD103⁻,常 CD11c⁺、CD23⁺,可见 CD25⁺,其 CD123 阳性比例约占 15.00%(3/20),且阳性患者中 CD123 表达强度较高(73±5)。HCLv 一般流式分型特点为 CD19⁺、CD20⁺、CD22⁺、CD103⁺、CD5⁻、CD23⁻、CD11c^{+/-}、CD25^{+/-}、FMC-7^{+/-},其未见 CD123 阳性患者(0/4)。而 HCL 一般流式分型特点为 CD19⁺、CD20⁺、CD22⁺、CD103⁺、CD11c⁺、CD25⁺、FMC-7⁺、CD5⁻、CD23⁻,其 CD123 阳性比例占 100%(10/10),且阳性患者中 CD123 表达强度最高(131±121)。详见表 1 和图 1。

表 1 CD123 阳性的成熟 B 淋巴细胞肿瘤(非 HCL)相关抗原表达情况

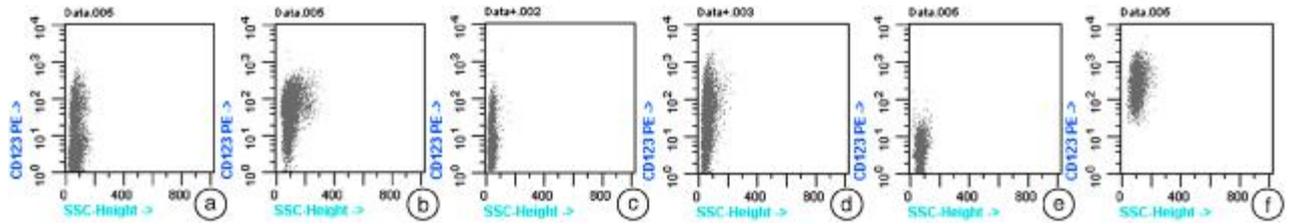
	CD19	CD20	CD22	CD5	CD10	CD11c	CD23	CD25	CD103	FMC-7
CLL	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
CLL	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+
CLL	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
CLL	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
CLL	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
MCL	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+
MCL	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
MCL	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
MCL	+	+	+	+	-	-	-/+	+	-	+
FL	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
FL	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
FL	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
SMZL	+	+	-/+	-	-	+	-	-	-	-
SMZL	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
SMZL	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-

3 讨论

CD123 即 IL-3 受体 alpha 亚基,在调节造血干细胞增殖中发挥重要的作用^[1-2]。运用流式细胞术可以准确、快速、简便地检测细胞膜表面抗原 CD123。已有的报道和我们前期的研究均表明,CD123 在急性髓系白血病、急性 B 淋巴细胞白血病、急性 T 淋巴细胞白血病及树突细胞肿瘤中的表达均增高^[3-6]。但在成熟 B 淋巴细胞肿瘤,尤其是 HCL 以外的 B 淋巴细胞增殖性疾病中,关于

CD123 的研究较少,且表达情况尚无定论^[7-9]。

我们以流式细胞术检测 CD123 在成熟 B 淋巴细胞肿瘤各亚类患者骨髓样本中淋巴细胞上的表达发现,CD123 的表达情况在部分亚类中有较大的差异。具体表现为 CLL/SLL 和 FL 中 CD123 阳性比例分别为 3.21%(5/156)和 4.84%(3/62),且阳性患者中 CD123 表达强度较低。MCL 和 SMZL 中 CD123 阳性比例分别为 8.89%(4/45)和 15.00%(3/20),且阳性患者中 CD123 表达强度较高。HCLv 中未见 CD123 阳性患者(0/4),而 10 例



a:CD123 在 CLL 中阳性表达,以 CD5⁺CD19⁺ 细胞设门;b:CD123 在 MCL 中阳性表达,以 CD5⁺CD19⁺ 细胞设门;c:CD123 在 FL 中阳性表达,以 CD19⁺ 细胞设门;d:CD123 在 SMZL 中阳性表达,以 CD19⁺ 细胞设门;e:CD123 在 HCL_v 中阴性表达,以 CD103⁺CD19⁺ 细胞设门;f:CD123 在 HCL 中阳性表达,以 CD103⁺CD19⁺ 细胞设门。

图 1 CD123 在各成熟 B 淋巴细胞肿瘤中表达情况

HCL 全部为 CD123 阳性,即阳性比例为 100% (10/10),且阳性患者中 CD123 表达强度最高。

Munoz 等^[7]研究发现,CD123 广泛表达于各种恶性血液肿瘤,但各疾病亚型中表达比例和荧光表达强度有所不同。HCL 中 CD123 阳性表达为 6/6,但 1 例 HCL_v 中 CD123 表达为阴性;在 CLL 中 CD123 阳性比为 3/77, MCL 为 1/12, FL 为 1/5; SMZL 患者未进行检测。该研究结果表明,在除 HCL 以外的成熟 B 淋巴细胞肿瘤中,CD123 阳性比例均较低,而且 HCL 中 CD123 荧光表达强度较强,而其他成熟 B 淋巴细胞肿瘤中 CD123 荧光强度均较弱。与我们本研究的结论基本一致。

此外, Venkataraman 等^[8]研究也发现, HCL 中 CD123 阳性为 114/114, 20 例 HCL_v 中 8 例 CD123 为弱阳性或部分阳性; CLL 中 CD123 阳性比为 5/133, MCL 为 7/21, FL 为 1/3, SMZL 为 1/4。除 HCL_v 外,其余病种和我们研究的结果基本一致。而 HCL_v 在我们的研究和 Munoz 等^[7]的研究中,其 CD123 表达均为阴性,但 Venkataraman 等^[8]研究表明有 40% 的患者 CD123 弱表达或部分表达。因其并未明确描述弱表达及部分表达的定义,故我们认为在 HCL_v 中研究的差异可能是由于评判标准的不同造成的。同时,我们和 Munoz 等^[7]研究中 HCL_v 的病例数量均较少,可能对统计结果有一定的影响。但是这些研究都表明 CD123 在 HCL 中阳性率 100%,且表达强度较强,故通过流式细胞术检测淋巴细胞 CD123 的表达情况可以较好地鉴别 HCL 和 HCL_v。上述研究均发现,包括 SMZL 在内其他几种成熟 B 淋巴细胞肿瘤中皆可见 CD123 的表达,表达强度较 HCL 弱。而胡咏等^[9]研究中未见 SMZL 的 CD123 表达,考虑可能与标本例数有关。

总之, CLL/SLL、MCL、FL、SMZL、HCL 等不同类型的成熟 B 淋巴细胞肿瘤中, CD123 均可有一定程度表达,但 CD123 的表达与否不能作为鉴别成熟 B 淋巴细胞增殖性疾病亚类的依据。而 HCL 中 CD123 高强度阳性表达,可与其他亚类(包括 HCL_v)进行有效鉴别。综上所述,流式细胞术中,

CD123 的应用对于成熟 B 淋巴细胞肿瘤鉴别有一定意义,其更进一步准确的应用还需要更多病例的深入研究。

参考文献

- [1] Liu K, Zhu M, Huang Y, et al. CD123 and its potential clinical application in leukemias [J]. *Life Sci*, 2015, 122:59-64.
- [2] Moretti S, Lanza F, Dabusti M, et al. CD123 (interleukin 3 receptor alpha chain) [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001, 15:98-100.
- [3] Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies [J]. *Biomark Res*, 2014, 2:4.
- [4] Leyton JV, Gao C, Williams B, et al. A radiolabeled antibody targeting CD123(+) leukemia stem cells-initial radioimmunotherapy studies in NOD/SCID mice engrafted with primary human AML [J]. *Leuk Res Rep*, 2015, 4:55-59.
- [5] Zeidan MA, Kamal HM, El Shabrawy DA, et al. Significance of CD34/CD123 expression in detection of minimal residual disease in B-ACUTE lymphoblastic leukemia in children [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 59:113-118.
- [6] Wen Du, Juan Li, Wei Liu, et al. Interleukin-3 receptor α chain (CD123) is preferentially expressed in immature T-ALL and may not associate with outcomes of chemotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37:3817-3821.
- [7] Muñoz L, Nomdedéu JF, López O, et al. Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies [J]. *Haematologica*, 2001, 86:1261-1269.
- [8] Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, et al. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136:625-630.
- [9] 胡咏, 陈艳, 王丽华, 等. 用流式细胞术从 B 淋巴增殖性疾病中鉴别脾边缘带淋巴瘤 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2):349-356.

(收稿日期:2016-12-07)