

急性髓细胞白血病免疫表型伴淋系表达与染色体核型异常的关系*

孙幸¹ 王红¹ 吴蔚¹ 倪军¹ 方悦之¹ 沈连军¹ 施青青¹ 吉薇¹ 顾健¹

[摘要] **目的:**探讨急性髓细胞白血病(AML)免疫表型伴系表达与染色体核型异常的相关性。**方法:**选择2017年1月—2019年6月我院血液科初诊 AML 患者共 131 例,男 69 例,女 62 例,平均年龄 58 岁(年龄分布 22~88 岁),其中包括 M1 6 例,M2 68 例,M3 15 例,M4 30 例,M5 10 例,M6 1 例,急性混合细胞白血病 1 例。**结果:**131 例患者中伴系表达 62 例,其中伴淋系异常表达,依次为伴 CD56⁺ 31 例,CD7⁺ 15 例,CD19⁺ 10 例,CD2⁺、CD5⁺ 各 1 例,其中两种以上伴系表达 19 例。131 例患者中有 31 例未见染色体核型异常分裂相改变,未列入统计,15 例 M3 患者由于免疫分型及染色体的特殊性,也不列入统计,最终入组 85 例。采用 χ^2 检验统计分析发现,染色体异常患者更容易出现伴系表达,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.994, P = 0.0457$)。**结论:**AML 免疫表型伴淋系异常表达主要为 CD56、CD7、CD19 等,存在伴系表达的患者更容易出现染色体异常。CD56 可能是重现性染色体异常出现的重要提示指标。

[关键词] 急性髓细胞白血病;伴系表达;染色体异常

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.012

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Relationship between abnormal expression of immunophenotypes in acute myeloid leukemia and karyotypic abnormalities

SUN Xing WANG Hong WU Wei NI Jun FANG Yuezhi SHEN Lianjun
SHI Qingqing JI Wei GU Jian

(Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Institute of Hematology, Yangzhou, 225001, China)

Corresponding author: GU Jian, E-mail: maolujiu918@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between the expression of immunophenotypes in acute myeloid leukemia(AML) and karyotypic abnormalities. **Methods:** We selected a total of 131 patients with AML in our department of Hematology from January 2017 to June 2019. There were 69 males and 62 females with an average age of 58 years(age distribution 22 to 88 years), including 6 cases of M1, 68 cases of M2, 15 cases of M3, 30 cases of M4, 10 cases of M5, 1 case of M6, and 1 case of acute mixed cell leukemia. **Results:** Among the 131 patients, 62 cases were associated with mistranslation expressed, which abnormal expression were accompanied with 31 cases of CD56⁺, 15 cases of CD7⁺, 10 cases of CD19⁺, 1 case of CD2⁺, 1 case of CD5⁺, and 19 cases of two or more concomitant lines. In this group 31 patients had no abnormal mitotic phase changes, which were not included in the statistics. Fifteen patients with M3 were not counted because of their immunophenotyping and chromosome specificity. Finally, 85 patients were enrolled. Statistical analysis of chi-square test showed that the patients with chromosomal abnormalities were more likely to be associated with the expression, and the difference was statistically significant($\chi^2 = 3.994, P = 0.0457$). **Conclusion:** The abnormal expression of immunophenotypes in AML mainly includes CD56, CD7, CD19, etc. Patients with abnormal expression are more likely to have chromosomal abnormalities. CD56⁺ may be a very important indicator of recurrent chromosomal abnormalities.

Key words acute myeloid leukemia; lineage expression; chromosomal abnormalities

*基金项目:院级课题项目(No:yzucms201630)
¹江苏省苏北人民医院扬州市血液学研究所(江苏扬州,225001)
通信作者:顾健,E-mail:maolujiu918@163.com

[9] 王宁,孙继芹,李晓东,等. 43 例多发性骨髓瘤临床特征分析[J]. 实验与检验医学, 2017,35(4):595-597.

[10] 曾敏,羊裔明. 误诊疾病数据库 2004—2013 年单病种误诊文献研究:多发性骨髓瘤[J]. 临床误诊误治, 2017,30(1):31-35.

[11] 何剑,秦凯炜. 12 例多发性骨髓瘤误诊为高血压并肾损害的临床分析[J]. 空军医学杂志, 2019,35(5):418-421.

[12] 赵璠,张晨露,黄红铭,等. 某三级甲等综合性医院非血液专业科室多发性骨髓瘤筛查的调查研究[J]. 交通医学, 2019,33(3):291-292.

[13] 汪薇. 多发性骨髓瘤实验室检查特点[J]. 检验医学, 2015,30(8):847-851.

(收稿日期:2020-09-20)

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类源于白血病干细胞的异质性恶性疾病,其发病率逐年上升^[1-2]。WHO 提出白血病的诊断标准为细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学的实验室诊断、临床症状、体征的联合诊断法^[3]。随着多参数流式细胞仪的普遍应用,越来越多的发现白血病免疫分型伴系表达,且为其治疗及预后提供一定依据。本文研究分析了 AML 免疫表型伴系情况及染色体异常情况,拟探讨免疫表型伴系表达与染色体异常的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2017 年 1 月—2019 年 6 月我院血液科确诊的 AML 患者 131 例,其中男 69 例,女 62 例,平均年龄 58 岁(年龄分布 22~88 岁),临床诊断包括 M1 6 例, M2 68 例, M3 15 例, M4 30 例, M5 10 例, M6 1 例,急性混合细胞白血病 1 例(按照 FAB 诊断标准)。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫表型检测 取肝素抗凝的骨髓标本,用流式 4 色方案(4 种荧光素分别为 FITC、PE、PerCP、APC)抗体组合进行细胞膜表面及胞质内抗体标记,抗体来源于 Becton Dickinson 及 BECKMAN COUTER,包括 CD45、CD34、CD117、CD19、HLA-DR、CD13、CD11b、CD64、CD33、CD14、CD38、CD15、CD56、CD20、CD22、CD10、CD5、CD7、CD2、CD3、CD4、CD8,胞质内 cMPO、cCD79a、cCD3。①细胞膜表面标记检测方法:每管中抗体各加 10 μ l,全血 50 μ l,混匀后避光孵育 15 min,后加 2 ml 溶血素,震荡,避光 8 min,裂解红细胞,室温 179 \times g 离心 5 min,弃上清,加 1 ml PBS 洗涤细胞,室温 179 \times g 离心 5 min,弃上清,每管加入 200 μ l PBS 待测。②胞质内抗体检测方法:取 CD45-percp 10 μ l 及全血 50 μ l 至流式试管内,避光孵育 15 min,取 1 号固定液 50 μ l 至试管内,避光孵育 15 min,加 1 ml PBS 洗涤细胞,室温 179 \times g 离心 5 min,弃上清,加 MPO、CD79a、CD3 各 20 μ l,同时加 2 号固定液 50 μ l,避光孵育 15 min,加 1 ml PBS 洗涤细胞,室温 179 \times g 离心 5 min,弃上清,加 200 μ l PBS 待测。流式细胞仪(DxFLEX 型, BECKMAN COUTER 公司)检测,以 CD45 和 SSC(侧向散射)设门,每份标本获取 10 000 个细胞,分析原始幼稚细胞抗原表达况,以 20%为 cut-off 值(按照 WHO 2016 版血液淋巴系统肿瘤诊断标准)。

1.2.2 染色体 R 显带检测 采用短期培养方法, R 显带技术分析 20 个中期分裂相染色体,异常克隆按人类染色体国际命名体制(ISCN1991)的标准

确定。

2 结果

131 例患者中伴系表达 62 例(占 47.32%),依次为伴 CD56⁺ 31 例(占 50%), CD7⁺ 15 例(占 24%), CD19⁺ 10 例(占 16%), CD2⁺、CD5⁺ 各 1 例(各占 2%),其中两种及以上伴系者 19 例(31%);伴淋系抗原 47 例(35.88%);无伴系 69 例。该组 131 例患者中有 31 例未见染色体核分裂相,15 例 M3 由于免疫分型及染色体的特殊性,不计入统计,最终入组 85 例,包括伴系表达 39 例(约占 46%),无伴系表达 46 例(约占 54%)。85 例患者中出现染色体异常 38 例,其中重现性染色体异常 12 例。采用 χ^2 检验统计分析发现,染色体异常患者更容易出现伴系表达,差异有统计学意义($\chi^2=3.994$, $P=0.0457$)(表 1),重现性染色体异常占入组患者 14%,在伴系表达 39 例患者中,有重现性染色体异常者 10 例(约占 26%)。

表 1 AML 免疫表型与染色体异常相关性 例

| 项目 | 染色体 | | 总计 |
|------|------|------|----|
| | 正常核型 | 异常核型 | |
| 免疫表型 | | | |
| 伴系 | 17 | 22 | 39 |
| 不伴系 | 30 | 16 | 46 |
| 合计 | 47 | 38 | 85 |

所有染色体核型异常 38 例患者中,伴 CD56⁺ 17 例(占 45%), CD15⁺ 4 例(占 11%), CD19⁺ 3 例(占 8%), CD7⁺ 2 例(占 5%), CD2⁺、CD5⁺ 各 1 例(各占 3%),同时出现两种及以上伴系表达者 6 例(占 16%);无伴系表达 16 例。重现性染色体异常者 12 例(占 32%),其中 10 例伴有 CD56⁺(2 例同时伴 CD19⁺,占 83%),2 例无伴系表达(表 2)。

按照成人急性髓系白血病(非 APL)中国诊疗指南(2017 年版)急性髓系白血病患者预后危险度分级,预后不良染色体核型共 14 例,其中无伴淋系 8 例,伴淋系 6 例;预后中等 61 例,无伴淋系 37 例,伴淋系 24 例;预后良好 10 例,无伴淋系 2 例,伴淋系 8 例,均伴 CD56⁺(其中 2 例同时伴 CD19⁺)。

3 讨论

随着对急性白血病免疫表型研究的深入,发现伴系表达是白血病免疫分型的常见现象,这可能与白血病细胞异常发育有关,同时这种伴系表达可能赋予白血病不同的生物学特征^[4]。根据 WHO 对急性白血病诊断分型,很多患者具有染色体异常,其中重现性染色体异常对疾病的诊断预后具有重要意义^[5-6]。本文研究 AML 伴系表达与染色体核型异常的关系,旨在分析免疫分型伴系表达对染色体异常的影响。

表 2 染色体异常核型及对应的形态学和免疫表型特征

| 序号 | 性别 | 伴系 | 染色体异常 | 形态学 |
|----|----|-------------------------------------|--|-----|
| 1 | 男 | 无 | 45,XY,-8 | M1 |
| 2 | 女 | 无 | 46,XX,inv(16)(q13.1q22) | M4 |
| 3 | 男 | 无 | 46,XY,11p- | M1 |
| 4 | 男 | 无 | 46,XY,11q- | M2 |
| 5 | 男 | 无 | 46,XY,2q+,5q- | M2 |
| 6 | 女 | 无 | 47,XX,+11 | M2 |
| 7 | 女 | 无 | 47,XX,+21 | M2 |
| 8 | 男 | 无 | 47,XY,+8 | M2 |
| 9 | 女 | 无 | 49,XX,3q-,5q-,+8,+9,11q-,+y | M2 |
| 10 | 女 | 无 | 42,XX,5q-,7q+,8q+,11q+,-13,-17,-18,-21[cp15] | M4 |
| 11 | 男 | 无 | 43,XY,3p-,-4,-5,6q-,t(8;16)(p11.2,q13.3),-15,-17,17p+,+M | M4 |
| 12 | 女 | 无 | 45,X,-X | M4 |
| 13 | 男 | 无 | 45,XY,-7 | M4 |
| 14 | 男 | 无 | 46,XY,del(11)(q23) | M4 |
| 15 | 男 | 无 | 46,XY,inv(16)(p13.1q22) | M4 |
| 16 | 女 | 无 | 47,XX,+9 | M4 |
| 17 | 男 | CD15 ⁺ | 46,XY,del(20)(q11.2,q13.1) | M5 |
| 18 | 女 | CD15 ⁺ | 48,XX,+8,t(9;22),+19 | M5 |
| 19 | 男 | CD56 ⁺ | 48,XY,+10,inv(16)(p13.1q22),+22 | M4 |
| 20 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,inv(16)(q13.1q22) | M4 |
| 21 | 男 | CD7 ⁺ CD15 ⁺ | 46,XY,del(9)(q13q22) | M2 |
| 22 | 女 | CD56 ⁺ CD7 ⁺ | 48,XX,+8,+18 | M2 |
| 23 | 男 | CD56 ⁺ CD19 ⁺ | 45,X,-Y,6P+ | M2 |
| 24 | 女 | CD56 ⁺ CD19 ⁺ | 46,XX,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 25 | 女 | CD56 ⁺ CD19 ⁺ | 46,XX,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 26 | 男 | CD56 ⁺ CD15 ⁺ | 47,XY,+8q- | M5 |
| 27 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,del(5)(q13q33),11p+ | M2 |
| 28 | 男 | CD56 ⁺ | 46,XY,del(9) | M1 |
| 29 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,11q+ | M2 |
| 30 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,i(17)(q10) | M2 |
| 31 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,+5,del(5)(q13q33)*2,-21 | M2 |
| 32 | 男 | CD56 ⁺ | 46,XY,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 33 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 34 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,+5,del(5)(q13q33)*2,-21 | M2 |
| 35 | 男 | CD56 ⁺ | 46,XX,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 36 | 女 | CD56 ⁺ | 46,XX,t(8,21)(q22;q22) | M2 |
| 37 | 男 | CD5 ⁺ | 46,XY,del(11)(q23) | M2 |
| 38 | 女 | CD2 ⁺ | 46,XX,del(16) | M5 |

本研究发现,AML患者出现伴系表达约为47.32%,伴淋系表达占35.88%,主要伴CD56⁺、CD7⁺及CD19⁺等,有研究发现伴CD7⁺患者体内白血病细胞偏幼稚,对单针对髓系白血病化疗方案效果不佳,应兼顾髓系及淋系方案化疗。CD56作为免疫球蛋白超家族成员,可能通过调节细胞归巢而导致AML白血病细胞的扩散,大部分研究表明CD56⁺伴系表达提示预后不良^[7-8],也有部分研究发现不同亚型AML患者CD56⁺对预后的预测意义不同^[9-11]。本研究发现CD56⁺在重现性染色体异常表达比例较其他淋系抗原高,提示其伴系表达可能是染色体核型异常的结果,且重现性染色体异常可能是出现伴系表达的原因^[6-7,12-13]。在本研究中发现重现性染色体异常出现CD56⁺的概率高,其染色体核型提示预后良好,提示CD56⁺对预后判断结合染色体核型分析可能意义更大。

存在伴系表达的AML出现染色体的概率较无伴系表达者高,二者相比差异有统计学意义,提示染色体核型异常者容易出现免疫表型伴系表达,说明伴系表达可作为染色体核型异常的提示指标,且其对重现性染色体异常有一定的提示作用。本研究后续会对AML患者特别是出现染色体核型异常且伴有CD56⁺表达者预后进行随访,研究其对预后的综合评价作用。

参考文献

- [1] 方玉,钱思轩.伴IDH突变的急性髓系白血病的靶向治疗进展[J].临床血液学杂志,2020,33(3):217-221.
- [2] 李军民.老年急性髓系白血病患者的治疗策略[J].临床血液学杂志,2019,32(5):327-331.
- [3] 滕志,许世娟.骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断淋巴瘤白血病骨髓侵犯中的价值[J].中国临床研究,2019,32(12):1675-1677.
- [4] 徐敏,吴晓.老年急性髓系白血病诱导治疗疗效与预后分析[J].中国临床研究,2019,32(3):367-370.
- [5] Baqai J, Crisan D. Correlation of FLT3 mutations with expression of CD7 in acute myeloid leukemia[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(2): 104-108.
- [6] 李星,王立茹,秦亚溱,等.黏附分子CD56、CD44、CD54、CD11a在急性髓系白血病骨髓中的表达及意义[J].临床血液学杂志,2015,28(7):600-604.
- [7] Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute Myeloid Leukemia: Biologic, Prognostic, and Therapeutic Insights[J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(4): 318-329.
- [8] 李倩,李劲高,周茂华,等.白血病细胞CD56抗原表达与急性髓系白血病患者预后的关系[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(2):283-289.
- [9] 郑源海,林元峰,许瑞元,等.急性髓系白血病免疫表型特征与预后相关性分析[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):90-95.
- [10] 霍莹莹,李艳.流式细胞术对急性髓系白血病微小残留病的检测及研究进展[J].临床血液学杂志,2018,31(11):878-880.
- [11] 陈琳,魏旭东.急性髓系白血病的微小残留病干预治疗[J].临床血液学杂志,2020,33(3):157-160.
- [12] Sasca D, Szybinski J, Schuler A, et al. NCAM1(CD56) promotes leukemogenesis and confers drug resistance in AML[J]. Blood, 2019, 133(21): 2305-2319.
- [13] Soni S, Chopra A, Bakhshi S, et al. Prognostic impact of CD56 in pediatric AML[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(6): e157-e159.

(收稿日期:2020-09-01)