

· 临床研究 ·

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

滕志, 许世娟

陕西省核工业 215 医院血液科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 分析骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断淋巴瘤细胞白血病(LMCL)骨髓侵犯中的价值。**方法** 采用回顾性研究,收集本院 2014 年 1 月至 2018 年 9 月血液内科 80 例 LMCL 患者的临床资料,观察患者骨髓涂片形态学特点,并进行骨髓免疫分型分析,进一步分析骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断 LMCL 骨髓侵犯中的价值。**结果** 80 例患者骨髓中均存在典型的淋巴瘤细胞形态,免疫分型中分化抗原表达与原疾病病理类型相符,其中 NK/T 细胞型 7 例,占 8.75%,B 淋巴细胞型 44 例,占 55.00%,T 淋巴细胞型 29 例,占 36.25%。本组 NK/T 细胞型的例数较少,其总共表达 CD7、CD56、CD38、CD161、CD94、CD15;B 细胞型 LMCL 患者主要表达 skappa、CD79a、CD22、CD19、CD20 和早期抗原 HLA-DR 等,其中 CD19 阳性率最高,占 88.94%;T 细胞型 LMCL 患者主要表达 CD2、CD3、CD11b、CD7、CD5、CD34 和 HLA-DR,其中 CD7 最为敏感,其阳性率为 68.97%。80 例患者中,骨髓涂片与免疫分型中淋巴瘤细胞比例相符 65 例,占 81.25%。**结论** 骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断 LMCL 骨髓侵犯中具有一定的评估价值,二者可优势互补、取长补短、相互补充,有助于 LMCL 的早期诊断。

关键词: 淋巴瘤细胞白血病;骨髓侵犯;骨髓涂片;免疫分型;诊断价值

中图分类号: R 733.7 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)12-1675-03

Value of bone marrow smear combined with immunotyping in early diagnosis of bone marrow involvement in lymphoma leukemia

TENG Zhi, XU Shi-juan

Department of Hematology, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To analyze the value of bone marrow smear combined with immunotyping in early diagnosis of bone marrow involvement in lymphoma cell leukemia (LMCL). **Methods** The clinical data of 80 patients with LMCL were studied retrospectively. The morphological characteristics of bone marrow smear and the bone marrow immunotyping were observed to analyze the value of bone marrow smear combined with immunotyping in the early diagnosis of LMCL bone marrow involvement furtherly. **Results** Typical lymphoma cells were found in bone marrow of 80 patients. The differentiation antigen expression in immunophenotyping was consistent with the pathological type of the original disease, including NK/T cell type in 7 cases (8.75%), B lymphocyte type in 44 cases (55.00%) and T lymphocyte type in 29 cases (36.25%). In fewer cases of NK/T cell type, there were the expressions of CD7, CD56, CD38, CD161, CD94 and CD15. In B-cell type LMCL patients, there were the expressions of Skappa, CD79a, CD22, CD19, CD20 and early antigen HLA-DR, with the highest positive rate of CD19 (88.94%). CD2, CD3, CD11b, CD7, CD5, CD34 and HLA-DR were mainly expressed in T-cell type LMCL patients, in which CD7 was the most sensitive, with the positive rate of 68.97%. The proportion of lymphoma cells in bone marrow smear was consistent with that in immunotyping in 65 cases (81.25%). **Conclusion** In early diagnosis of LMCL bone marrow involvement. Both bone marrow smear and immunotyping have certain value and can complement each other for the early diagnosis of LMCL.

Key words: Lymphoma; Leukemia; Bone marrow involvement; Bone marrow smear; Immunotyping; Diagnostic value

Fund program: Shaanxi Science and Technology Plan Project (2014k15-02-39)

淋巴瘤是临床常见的一种恶性肿瘤,是以淋巴结或(和)结外淋巴组织为起源,根据疾病特点和病理

类型的不同,可将其分为霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤^[1]。其中,以非霍奇金淋巴瘤为多见(占 80% ~

90%)，多数成人淋巴瘤为 B 淋巴细胞性来源，其中以 CD20+ 的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤为多见^[2]。部分具有高侵袭性的淋巴瘤容易致使骨髓受侵，可进一步发展为淋巴瘤细胞白血病 (LMCL)^[3]。组织病理学虽是目前临床诊断淋巴瘤的“金标准”^[4]，但对不能获取淋巴结病理而骨髓受侵的患者，或疾病进展使得骨髓侵犯而细胞形态学特征并不典型的患者而言，采用流式细胞术进行免疫分型分析可能有助于疾病的辅助诊断。为此，本文采用回顾性病例研究的方法，通过收集本院血液内科 80 例 LMCL 患者的临床资料，分析骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断 LMCL 骨髓侵犯中的价值，旨在为 LMCL 骨髓侵犯的诊断提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究，收集 2014 年 1 月至 2018 年 9 月本院血液内科 80 例 LMCL 患者的临床资料，均符合世界卫生组织有关造血与淋巴组织肿瘤的分类标准^[5]。其中，男 48 例，女 31 例；年龄 13 ~ 73 (42.09 ± 8.97) 岁。

1.2 骨髓涂片和免疫分型检测 取患者髂前或髂后上棘骨髓穿刺标本，对其骨髓涂片行瑞-姬氏染色，接着于油镜下观察细胞形态，至少计数 200 个有核细胞，对骨髓淋巴瘤细胞在淋巴瘤中所占的比例进行计算。取患者骨髓免疫分型标本，取骨髓 2 ml，采用肝素进行常规抗凝处理，于 24 h 内采用流式细胞术进行检测。将粒细胞、T 细胞和 B 细胞系列抗体上流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson 公司, FACSCalibur 型) 进行常规免疫表型检测，依据 CD45/SSC 设门分出骨髓细胞中的成熟细胞群与幼稚细胞群。

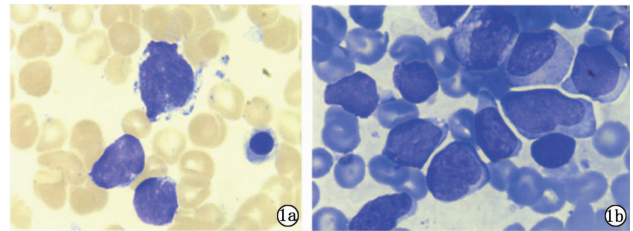
1.3 统计学方法 将数据录入 SPSS 23.0 版统计学软件，主要采用描述性分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料用百分率进行表示。

2 结果

2.1 LMCL 患者骨髓涂片细胞形态学特点 本组 80 例患者骨髓中均存在典型的淋巴瘤细胞形态，均可见淋巴瘤细胞较多。其中，NK/T 细胞型 7 例，占 8.75%，B 淋巴细胞型 44 例，占 55.00%，T 淋巴细胞型 29 例，占 36.25%。骨髓涂片结果显示，41 例骨髓中淋巴细胞比例 > 50%，占 51.25%，34 例骨髓中淋巴细胞比例为 20% ~ 50%，占 42.50%。5 例骨髓中淋巴细胞比例 < 20%，占 6.25%。相比 B 细胞型的 LMCL 患者，T 细胞型 LMCL 患者淋巴瘤细胞形态的

异形性更为显著，核仁更为明显。见图 1。

2.2 LMCL 患者免疫分型特点 免疫分型中分化抗原表达与原疾病病理类型相符，免疫分型结果显示，44 例骨髓中淋巴细胞比例 > 50%，占 55.00%。32 例骨髓中淋巴细胞比例为 20% ~ 50%，占 40.00%，4 例骨髓中淋巴细胞比例 < 20%，占 5.00%。不同类型的淋巴瘤细胞，其表达的免疫表型亦存在一定差异。其中，本组 NK/T 细胞型的例数较少 (仅为 7 例)，其总共表达 CD7、CD56、CD38、CD161、CD94、CD15；B 细胞型 LMCL 患者主要表达 skappa、CD79a、CD22、CD19、CD20、CD38 和早期抗原 HLA-DR 等，其中 CD19 阳性率最高，占 88.64%；T 细胞型 LMCL 患者主要表达 CD38、CD2、CD3、CD11b、CD7、CD5、CD34 和 HLA-DR，其中 CD7 阳性率最高，为 68.97%。不同类型 LMCL 患者淋巴瘤细胞表达的免疫表型比例见表 1。80 例患者中，骨髓涂片与免疫分型中淋巴瘤细胞比例相符 65 例 (81.25%)。



注：1a：T 淋巴瘤细胞型；1b：B 淋巴瘤细胞型。

图 1 LMCL 患者骨髓涂片细胞形态学 (瑞-姬氏染色, ×1000)

表 1 不同类型 LMCL 患者淋巴瘤细胞表达的免疫表型结果

免疫表型	阳性 (例)	阳性率 (%)	免疫表型	阳性 (例)	阳性率 (%)
NK/T 细胞型 (n = 7)			B 细胞型 (n = 44)		
CD7	2	28.57	CD38	16	36.36
CD56	5	71.43	CD5	12	27.27
CD38	2	28.57	FMC-7	11	25.00
CD161	3	42.86	Bcl-2	4	9.09
CD94	2	28.57	CD20	32	72.73
CD15	2	28.57	CD64	2	4.55
T 细胞型 (n = 29)			skappa	15	34.09
CD13	2	6.90	CD10	4	9.09
HLA-DR	13	44.83	CD11c	4	9.09
CD4	3	10.34	CD58	3	6.82
CD33	7	24.14	CD11b	4	9.09
CD34	8	27.59	CD22	15	34.09
CD11b	9	31.03	CD19	39	88.64
CD38	18	62.07	CD15	2	4.55
CD10	4	13.79	CD23	10	22.73
CD8	3	10.34	CD79a	13	29.55
CD2	14	48.28	HLA-DR	38	86.36
CD3	8	27.59	CD123	2	4.55
CD7	20	68.97	CD81	2	4.55
CD5	8	27.59	slgM	3	6.82
TCR /	2	6.90	slgD	2	4.55

3 讨论

通常认为,无论外周血中是否存在淋巴瘤细胞,若骨髓中淋巴瘤细胞比例高于 20%,即可诊断为 LMCL^[6]。据报道,非霍奇淋巴瘤的发病率逐年增高,其中 LMCL 的占比为 15%~63%^[7-8]。LMCL 患者预后状况极差,平均生存期为 2.5~28 个月,中位生存期为 10 个月^[9-10]。世界卫生组织对肿瘤新分类规定恶性淋巴瘤中各种疾病的诊断均需要根据患者临床表现、遗传性、形态学及免疫分型等情况进行综合评估,而其中形态学与免疫表型特点主要反映分化细胞的不同类型^[11]。因此,探讨此类患者骨髓细胞形态学特点,并联合流式细胞术免疫分型分析对淋巴瘤或 LMCL 骨髓侵犯的早期诊断中具有重要价值。

本组 NK/T 细胞型的例数较少(仅为 7 例),其总共表达 CD7、CD56、CD38、CD161、CD94、CD15; B 细胞型 LMCL 患者主要表达 skappa、CD79a、CD22、CD19、CD20、CD38 和早期抗原 HLA-DR 等,其中 CD19 阳性率最高; T 细胞型 LMCL 患者主要表达 CD38、CD2、CD3、CD11b、CD7、CD5、CD34 和 HLA-DR,其中 CD7 阳性率最高,为 68.97%。LMCL 的诊断是基于骨髓形态学特点,而流式细胞术可对淋巴瘤细胞的免疫表型特点进行分析,二者优势互补,有助于疾病的进一步明确诊断。80 例患者中,骨髓涂片与免疫分型中淋巴瘤细胞比例相符 65 例,达 81.25%。部分患者存在流式细胞术结果中有关淋巴瘤比例较骨髓涂片结果高的可能原因在于骨髓分析技术人员的误差或骨髓涂片不佳,而骨髓涂片中淋巴瘤比例较流式细胞术免疫分型高的可能原因在于流式细胞术分析的骨髓标本稀释,或在标本处理时细胞收集不全。

不同类型的 LMCL 患者淋巴瘤细胞形态存在一定差异,可大致分为以下三类:(1)组织细胞型:该类细胞胞浆量较多,染蓝色,胞体较大,呈现不规则形或类圆形,核类圆形或圆形,局部扭曲,局部细胞出现少量颗粒,局部出现瘤状突起,核仁隐显不一,染色质偏粗^[12]。(2)淋巴瘤细胞型:该类细胞核呈现圆形,可见核仁,细胞形态不同,大小不一,胞浆中存在嗜苯胺蓝颗粒,不易辨认形态,容易与骨髓中的原始浆细胞或原始红细胞相混淆^[13]。(3)淋巴细胞型:该类细胞胞浆量较少,胞体相对较小,但稍大于正常成熟淋巴细胞,核仁不清,可见核切迹,细胞分化较好,在 LMCL 中的细胞比例较高^[14]。

综上所述,骨髓涂片联合免疫分型在早期诊断 LMCL 骨髓侵犯中具有一定的评估价值,二者可优势互补、取长补短、相互补充,有助于 LMCL 的早期诊断。

参考文献

- [1] 王文权,朱永林,黄瑛,等.艾迪注射液联合 R-CHOP 化疗方案对非霍奇金淋巴瘤患者免疫功能及生存质量的影响[J].中国基层医药,2018,25(18):2367-2371.
- [2] 魏涛,龚义.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J].河北医学,2014,20(1):108-110.
- [3] Shiratori E, Itoh M, Tohda S. MYD88 inhibitor ST2825 suppresses the growth of lymphoma and leukaemia cells[J]. Anticancer Res, 2017,37(11):6203-6209.
- [4] 姚珂,杜正,刘瀛,等.基于超高效液相-质谱联用技术的淋巴瘤患者血浆代谢组学分析[J].郑州大学学报(医学版),2017,52(1):20-24.
- [5] Tomska K, Scheinost S, Zenz T. Lymphoma and leukemia cell vulnerabilities and resistance identified by compound library screens[J]. Methods Mol Biol, 2019,1956:351-362.
- [6] Abualhaj NZ, Dardas Z, Azab B, et al. The frequency of NOTCH1 variants in T-acute lymphoblastic leukemia/lymphoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma among Jordanian patients[J]. Ann Diagn Pathol, 2019,39:53-58.
- [7] 苏智祥,张燕军,刘爱琴,等.替比夫定与恩替卡韦在非霍奇金淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者化疗中的抗病毒作用研究[J].蚌埠医学院学报,2016,41(8):1000-1002.
- [8] Xu YY, Zhou XX, Li Y, et al. Suppression of minichromosome maintenance 7 expression sensitizes chronic lymphocytic leukemia cells to fludarabine[J]. Leuk Lymphoma, 2019,60(5):1266-1274.
- [9] Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report[J]. J Clin Oncol, 2019,37(8):677-687.
- [10] Kamoi K, Okayama A, Izumo S, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma-related ocular manifestations; analysis of the first large-scale nationwide survey[J]. Front Microbiol, 2018,9:3240.
- [11] Stratmann JA, von Rose AB, Koschade S, et al. Clinical and genetic characterization of de novo double-hit B cell precursor leukemia/lymphoma[J]. Ann Hematol, 2019,98(3):647-656.
- [12] Munakata W, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. Cancer Treat Res, 2019,176(1):145-161.
- [13] Yogi S, Yamashiro T, Kamiya H, et al. Thoracic manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma on chest CT: difference between clinical subtypes[J]. Diagn Interv Radiol, 2019,25(1):55-61.
- [14] Peña-Hernandez A, Ortiz R, Garrido C, et al. Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOP-CA)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019,24(1):e27621.

收稿日期:2019-05-15 编辑:王娜娜