

· 临床论著 ·

膜表面免疫球蛋白 M 检测对慢性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤的鉴别价值

陈久应¹, 刘露², 陈肖², 赵四书², 张宁涵², 李建勇², 吴雨洁²

1. 南通大学杏林学院附属南京江北医院检验科, 江苏 南京 210048;

2. 南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和套细胞淋巴瘤 (MCL) 中诊断和鉴别诊断中, 膜表面免疫球蛋白 M (sIgM) 的应用及意义。 **方法** 回顾性收集 2016 年 5 月至 2022 年 8 月江苏省人民医院血液科收治的首次确诊的 CLL 患者 420 例、MCL 患者 67 例的临床资料; CLL 患者中, 典型免疫表型 CLL (tCLL) 298 例, 不典型免疫表型 CLL (aCLL) 122 例。采用多参数流式细胞术 (MFC) 检测所有患者肿瘤细胞中 sIgM 和公认的 CLL 诊断免疫标记物分化抗原簇 (CD) 200 表达水平, 并分析 sIgM、CD200 以及二者联合在 aCLL 和 MCL 中的鉴别诊断价值。 **结果** sIgM 高表达率在 MCL (88.1%)、aCLL (23.0%)、tCLL (8.7%) 中依次降低 ($\chi^2 = 193.218, P < 0.01$); 而 CD200 高表达率反之, 在 MCL (10.4%)、aCLL (78.7%)、tCLL (92.9%) 中依次升高 ($\chi^2 = 261.194, P < 0.01$)。sIgM 对 MCL 鉴别于 aCLL 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度与 CD200 相近。sIgM 联合 CD200 相比于单一的 CD200 或 sIgM 指标拥有更高的诊断灵敏度 (98.5%) 和阴性预测值 (98.7%)。 **结论** sIgM 表达水平在 CLL 和 MCL 的诊断, 尤其在 aCLL 和 MCL 的鉴别诊断中具有很好的临床应用价值。

关键词: B 细胞慢性淋巴增殖性疾病; 慢性淋巴细胞白血病; 套细胞淋巴瘤; 表面免疫球蛋白 M; 多参数流式细胞术; 免疫表型; 分化抗原簇 200

中图分类号: R733 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)03-0405-05

The value of surface immunoglobulin M detection in differentiating chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma

CHEN Jiuying*, LIU Lu, CHEN Xiao, ZHAO Sishu, ZHANG Ninghan, LI Jianyong, WU Yujie

*Laboratory Medicine, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University Xinglin College, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: WU Yujie, E-mail: wuyujie123456@163.com

Abstract: Objective To investigate the application and significance of membrane surface immunoglobulin M (sIgM) in the differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL). **Methods** The clinical data of 420 first-confirmed CLL patients and 67 MCL patients admitted to the Hematology Department of Jiangsu Provincial People's Hospital from May 2016 to August 2022 were retrospectively collected. Among CLL patients, there were 298 cases of typical immunophenotype CLL (tCLL) and 122 cases of atypical immunophenotype CLL (aCLL). Multiparametric flow cytometry (MFC) was used to detect the expression levels of sIgM and the recognized CLL diagnostic immunomarker CD200 in tumor cells of all patients, and the differential diagnostic value of sIgM, CD200 and their combination in aCLL and MCL was analyzed. **Results** The high expression rates of sIgM decreased sequentially in MCL (88.1%), aCLL (23.0%), and tCLL (8.7%) ($\chi^2 = 193.218, P < 0.01$); On the contrary, the high expression rates of CD200 increased sequentially in MCL (10.4%), aCLL (78.7%), and tCLL (92.9%) ($\chi^2 = 261.194, P < 0.01$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of sIgM in differentiating MCL and aCLL were similar to those of CD200. Compared with the single indicator of CD200 or sIgM, the sIgM combined with CD200 had higher diagnostic sensitivity (98.5%) and negative predictive value (98.7%).

Conclusion The sIgM expression level has a good clinical application value in the diagnosis of CLL and MCL, especially in the differential diagnosis of aCLL and MCL.

Keywords: B cell chronic lymphoproliferative disease; Chronic lymphocytic leukemia; Mantle cell lymphoma; Surface immunoglobulin M; Multiparameter flow cytometry; Immunophenotype; Cluster of differentiation antigen 200

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)均属CD5⁺B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B cell chronic lymphoproliferative disease, B-CLPD),患者以60岁以上老年人居多,男性多于女性^[1-2]。CLL主要表现为单克隆B淋巴细胞在骨髓、淋巴结、外周血异常增生,临床进展缓慢,多数呈惰性病程,中位生存期约为10年。MCL具有较强的侵袭性,发病时淋巴瘤细胞多有骨髓、外周血、肝、脾和淋巴结的累及,对治疗反应不敏感,预后较差,患者中位生存期只有4~5年^[3]。CLL和MCL瘤细胞形态上难以区分,均以成熟小淋巴细胞为主。多参数流式细胞术(multiparametric flow cytometry, MFC)免疫表型分析是鉴别两者的重要方法,由于CLL和MCL的淋巴瘤细胞都表达分化抗原簇(cluster of differentiation, CD)5,通常利用CLL积分系统的五个免疫标记物的表达特点(CD5、CD23、FMC7、CD20、CD22或CD79b),能够对典型的CLL与MCL有效鉴别^[4]。但在临床实际工作中,常面临免疫表型不典型的CLL(atypical CLL, aCLL),此时单纯利用这五个标记物很难对CLL与MCL进行区分^[5-6]。近年来,随着单克隆抗体的不断研发和应用,探索新的免疫标记物并用于临床诊断成为可能。

膜表面免疫球蛋白M(surface IgM, sIgM)是B淋巴细胞特异性识别抗原的受体,本研究回顾性分析sIgM在CLL和MCL患者肿瘤细胞中的表达特征,并与公认的CLL诊断免疫标记物CD200做对比,探讨sIgM在aCLL和MCL的鉴别诊断和临床应用中的价值,以期临床精准诊断提供有价值的依据。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析2016年5月至2022年8月江苏省人民医院血液科收治的487例初诊B-CLPD患者的临床资料,包括CLL患者420例(87.5%),MCL患者67例(12.5%)。纳入标准:(1)所有病例均参照《B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2022年版)》^[1]和2016版WHO诊断标准^[6],综合分析临床资料、细胞形态学、免疫分型、遗传学、分子生物学和影像学等结果

明确诊断;具有不典型免疫表型的aCLL,采用荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测 $t(11;14)$ 、免疫组化检测Cyclin D1,结合临床资料综合分析后排除MCL。(2)患者属首次确诊,未曾接受治疗。排除标准:(1)入院前已有相关疾病治疗史;(2)临床资料不全的患者;(3)诊断不明确,疾病类型有争议的患者。收集所有研究对象的一般资料(性别、年龄)和临床诊断相关记录。本研究已通过院方伦理委员会批准同意(2018-SRFA-087)。

1.2 仪器与试剂 采用MFC对患者外周血或骨髓样本进行分析,使用的荧光标记抗体包括CD45、CD19、CD20、CD10、CD22、CD5、CD23、CD79b、FMC7、CD200、IgM,购自美国Beckman公司;Kappa和Lambda购自丹麦Dako公司,流式细胞仪机器型号为十色Beckman Navios(美国Beckman公司)。

1.3 MFC检测sIgM和CD200表达 骨髓或外周血样本置于EDTA-K₂抗凝管或肝素抗凝管内,根据样本白细胞浓度取适量样本以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤2次,去除血浆中的游离免疫球蛋白轻链;然后加入1.5 mL氯化铵溶液破坏红细胞,以400×g离心力离心后弃去上清液;加入1.5 mL PBS混匀并过滤去除沉淀物,离心弃上清后在细胞悬液中加入适量抗体,涡旋混匀并避光孵育15 min;再次加入1.5 mL PBS洗涤去除未结合抗体,加入0.5 mL PBS重悬细胞后上机检测,每个样本管至少收集50 000个细胞,采用对数(log)放大器检测,通过CD45/SSC设门分析肿瘤细胞表面抗原表达情况。记录sIgM和CD200表达的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI),进一步根据sIgM、CD200的表达强度分别分成两组:低表达组(0~10),高表达组(>10~1 000)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用四格表诊断性试验分析sIgM、CD200以及sIgM联合CD200在aCLL和MCL的鉴别诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及肿瘤细胞中 sIgM 和 CD200 的表达情况 所有患者根据 CLL 免疫表型积分系统^[7]进行分组,其中 298 例(61.2%)为具有典型免疫表型的 CLL(typical CLL, tCLL)组(积分 4~5 分);122 例(25.1%)为 aCLL 组(积分=3 分);67 例(13.8%)为 MCL 组。tCLL、aCLL 和 MCL 各组间性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

aCLL 组、tCLL 组 sIgM 的高表达率均低于 MCL 组,CD200 高表达率显著高于 MCL 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。图 1、图 2 分别为 aCLL 和 MCL 各一例典型患者的免疫表型。

2.2 sIgM、CD200 和二者联合对 aCLL 和 MCL 的鉴

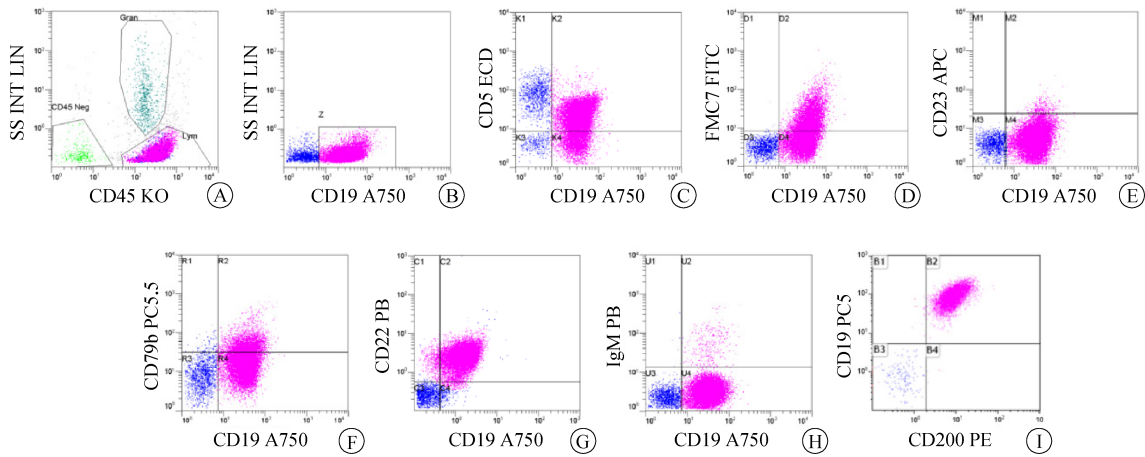
别价值 在所有 289 例 aCLL 和 MCL 病例中,sIgM 对 MCL 诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度与 CD200 相近。sIgM 联合 CD200,相比于单一的 CD200 或 sIgM 指标拥有更高的诊断灵敏度和阴性预测值。见表 2。

表 1 tCLL、aCLL 和 MCL 组间一般资料及 sIgM 和 CD200 表达情况比较

Tab. 1 Comparison of general information and sIgM and CD200 expression among tCLL, aCLL and MCL groups

项目	tCLL 组 (n=298)	aCLL 组 (n=122)	MCL 组 (n=67)	χ^2/F 值	P 值
男/女(例)	199/99	79/43	48/19	0.936	0.628
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.6 \pm 11.7	61.2 \pm 10.6	62.6 \pm 10.7	0.902	0.406
sIgM 高表达[例(%)]	26(8.7)	28(23.0) ^a	59(88.1) ^{ab}	193.218	<0.001
CD200 高表达[例(%)]	289(92.9)	96(78.7) ^a	7(10.4) ^{ab}	261.194	<0.001

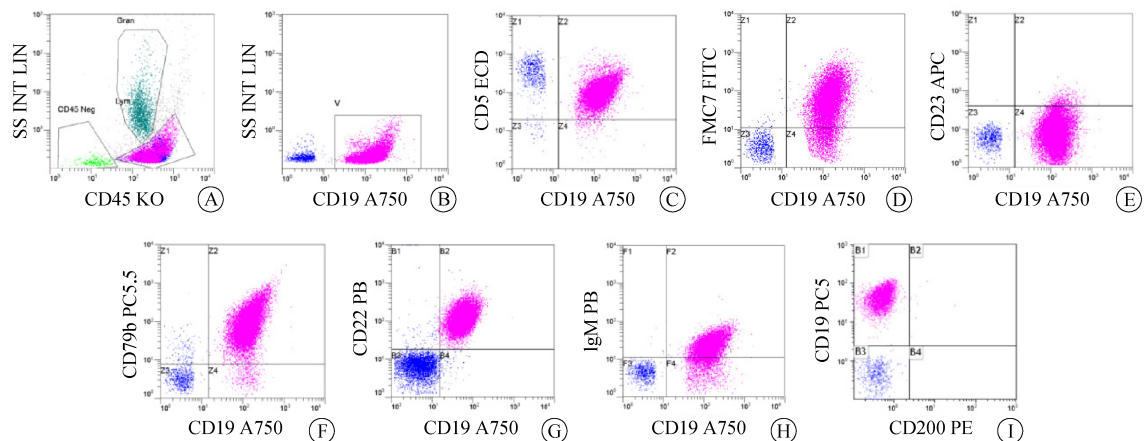
注:与 tCLL 组相比,^a $P<0.05$;与 aCLL 组相比,^b $P<0.05$ 。



注:A 为淋巴细胞(Lym)和粒细胞(Gran);B 为 CD19⁺的 B 淋巴细胞(Z);C 为 CD19⁺CD5⁺淋巴细胞;D 为 CD19⁺FMC7^{dim}淋巴细胞;E 为 CD19⁺CD23⁻淋巴细胞;F 为 CD19⁺CD79b^{dim};G 为 CD19⁺CD22⁺淋巴细胞;H 为 CD19⁺sIgM⁻淋巴细胞;I 为 CD19⁺CD200⁺淋巴细胞。

图 1 1 例 aCLL 免疫表型特征

Fig. 1 Immunophenotypic characteristics of 1 aCLL case



注:A 为淋巴细胞(Lym)和粒细胞(Gran);B 为 CD19⁺的 B 淋巴细胞(V);C 为 CD19⁺CD5⁺淋巴细胞;D 为 CD19⁺FMC7⁺淋巴细胞;E 为 CD19⁺CD23⁻淋巴细胞;F 为 CD19⁺CD79b⁺;G 为 CD19⁺CD22⁺淋巴细胞;H 为 CD19⁺sIgM⁺淋巴细胞;I 为 CD19⁺CD200⁻淋巴细胞。

图 2 1 例 MCL 免疫表型特征

Fig. 2 Immunophenotypic characteristics of 1 MCL case

表2 sIgM、CD200和二者联合诊断MCL
鉴别于aCLL的效能 (%)

Tab. 2 The efficacy of sIgM, CD200 and their combination in
distinguishing aCLL from MCL (%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CD200	89.6	78.7	69.8	93.2	82.5
sIgM	88.1	77.0	67.8	92.2	81.0
二者联合	98.5	63.1	59.4	98.7	80.8

3 讨论

B淋巴细胞起源于骨髓的多功能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cells, PHSC),经过B祖细胞、前体B细胞、不成熟B细胞及成熟B细胞几个阶段增殖分化后释放,进入周围淋巴组织,经抗原刺激后可向浆细胞分化,执行体液免疫功能。B祖细胞和前体B细胞无sIgM表达,至不成熟B淋巴细胞阶段即可合成完整的IgM分子并表达于膜表面,持续至成熟B淋巴细胞阶段,但浆细胞阶段时则不表达sIgM^[8]。研究表明,sIgM主导的B细胞受体(B cell receptor, BCR)异常激活与肿瘤细胞的增殖和存活密切相关^[9],通过对BCR基础磷酸化水平及激活诱导信号进行干预调节可以达到治疗的目的,BCR的激活途径已经成为较有前景的治疗靶点^[10-11]。

B-CLPD是一组成熟B淋巴细胞克隆增殖性疾病,其发生机制与细胞遗传学异常、造血组织微环境变化以及自身抗原异常激活BCR等因素有关^[12-14]。CLL是B-CLPD中常见的一种类型,病程进展缓慢,除典型的免疫标记外,近年发现CD200的高表达是CLL的疾病特征之一^[15]。MCL在B-LPD中占比较小,但恶性程度高,约80%的病例发现时就已处于临床IV期,表现为广泛的淋巴结病变和骨髓及外周血转移,以及其他组织侵犯^[16-18],典型的MCL患者肿瘤细胞中存在着特征性的染色体异常 $t(11;14)(q13;q32)$ ^[19],产生免疫球蛋白重链-细胞周期蛋白1(IgH-CCND1)融合基因,导致Cyclin D1异常的高水平表达。但临床中仍发现约有10%MCL患者不表达Cyclin D1或检测不到 $t(11;14)$,主要为部分患者淋巴瘤细胞比例低或者检测的方法学导致^[20]。MCL和CLL均属于CD5⁺CD10⁻B-CLPD,tCLL和MCL通过免疫表型较容易鉴别,但aCLL免疫表型积分是3分,可以表现为CD23缺失,或者CD20、CD22、CD79b,以及 κ 或 λ 的强表达,很难通过免疫表型将两者区分。随着单克隆抗体的研发和应用,探索积分系统以外的免疫标记成为当前研究的重点。近期欧洲临床细胞分析协会推荐了一系列的CLL诊断免疫

标记,其中就包括sIgM^[21],但在国内尚无相关研究报道。

本研究通过回顾性分析大样本的中国人人群中CLL和MCL的免疫表型,发现MCL的肿瘤细胞中sIgM表达明显高于tCLL和aCLL患者,而CD200的表达明显低于tCLL和aCLL,与文献报道一致^[22]。虽然CD200在CLL诊断中的应用价值已被证实,但仍有部分患者CD200低表达^[23],尤其aCLL患者CD200低表达时,sIgM阴性或低表达有利于aCLL的精准诊断;同时,在CD200高表达的MCL中,出现sIgM高表达对MCL诊断有很好的鉴别诊断价值。

内源性CD79b合成不足或功能缺陷是导致细胞sIgM表达缺失的关键因素,通过基因转移引入全长CD79b分子可以纠正sIgM的表型异常^[24-25],这也解释了CLL和MCL患者肿瘤细胞中sIgM表达水平差异的原因。与CLL相比,MCL疾病恶性程度更高,治疗难度更大,尤其是aCLL患者,通过免疫表型积分系统难以直接和MCL进行鉴别诊断,免疫组化检测CyclinD1和FISH检测 $t(11;14)$ 在MCL有着重要地位^[3],但仍不能覆盖所有患者,且FISH检测在临床医疗单位的推广程度远低于流式检测技术,本研究通过对大样本的检测证明,sIgM在区分CLL和MCL中有重要应用价值,尤其是aCLL和MCL的鉴别诊断,适合在临床工作中推广。

总之,在CLL和MCL,尤其在aCLL和MCL难以区分的情况下,通过sIgM表达特点能有效地对绝大多数患者进行鉴别诊断,在CLL免疫表型积分系统之外,将sIgM联合CD200能进一步提高诊断灵敏度。随着临床诊断水平的提高,探寻CLL免疫表型积分系统之外的免疫标记物用于不同类型的B-CLPD的诊断和鉴别诊断尤为必要。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365.
Leukemia and Lymphoma Group, Hematology Branch of Chinese Medical Association, The consensus for differential diagnosis of B cell chronic lymphoproliferative diseases in China (2018 edition) [J]. Chin J Hematol, 2018, 39(5): 359-365.
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5): 353-358.

- Hematologic Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Hematology Branch of Chinese Medical Association, The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China(2022)[J]. Chin J Hematol, 2022, 43(5): 353-358.
- [3] 阎禹廷, 易树华, 邱录贵. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南(2022年版)解读[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 903-909. Yan YT, Yi SH, Qiu LG. Interpretation of the guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2022) [J]. Chin J Hematol, 2022, 43(11): 903-909.
- [4] Debord C, Wuillème S, Eveillard M, et al. Flow cytometry in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders [J]. Int J Lab Hematology, 2020, 42S1: 113-120.
- [5] 孙峰, 温慧灵, 宋国齐, 等. 慢性淋巴细胞白血病患者临床和分子遗传学研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(1): 53-57, 89. Sun F, Wen HL, Song GQ, et al. Molecular cytogenetic and clinical study of chronic lymphocytic leukemia [J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2022, 42(1): 53-57, 89.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [7] Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2012, 159(5): 541-564.
- [8] 刘静, 陈惠荣, 郭佳琦, 等. B细胞分化浆母细胞及浆细胞的体外模型建立[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 493-496. Liu J, Chen HR, Guojia Q, et al. An *in vitro* model of differentiation of B cells into plasmablasts and plasma cells [J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(3): 493-496.
- [9] Haerzschel A, Catusse J, Hutterer E, et al. BCR and chemokine responses upon anti-IgM and anti-IgD stimulation in chronic lymphocytic leukaemia [J]. Ann Hematol, 2016, 95(12): 1979-1988.
- [10] Myklebust JH, Brody J, Kohrt HE, et al. Distinct patterns of B-cell receptor signaling in non-Hodgkin lymphomas identified by single-cell profiling [J]. Blood, 2017, 129(6): 759-770.
- [11] Rhodes JM, Mato AR. Zanubrutinib (BGB-3111), a second-generation selective covalent inhibitor of bruton's tyrosine kinase and its utility in treating chronic lymphocytic leukemia [J]. Drug Des Dev Ther, 2021, 15: 919-926.
- [12] Thurgood LA, Dwyer ES, Lower KM, et al. Altered expression of metabolic pathways in CLL detected by unlabelled quantitative mass spectrometry analysis [J]. Br J Haematol, 2019, 185(1): 65-78.
- [13] 刘苗, 周攀. 阿伐他汀通过调控 AMPK/Akt/mTOR 信号逆转白血病顺铂耐药的作用及机制 [J]. 热带医学杂志, 2022, 22(4): 518-524. Liu M, Zhou P. Effect and mechanism of atorvastatin on reversing cisplatin resistance in leukemia by regulating AMPK/Akt/mTOR signal pathway [J]. J Trop Med, 2022, 22(4): 518-524.
- [14] Ioannou N, Jain K, Ramsay AG. Immunomodulatory drugs for the treatment of B cell malignancies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8572.
- [15] 洪俊, 饶永彩. CD200 在慢性淋巴细胞白血病相关疾病诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(13): 1653-1657. Hong J, Rao YC. The clinical value of CD200 in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia-related diseases [J]. Int J Lab Med, 2022, 43(13): 1653-1657.
- [16] Panse G, Cowper S, Ko CJ, et al. Cutaneous involvement by mantle cell lymphoma: expanding the spectrum of histopathologic findings in a series of 9 cases [J]. Am J Dermatopathol, 2020, 42(11): 848-853.
- [17] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 735-741. Hematology Oncology Committee of China Anti Cancer Leukemia, Lymphoma Group of Hematology Branch of the Chinese Medical Association. The consensus of the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2016 version) [J]. Chin J Hematol, 2016, 37(9): 735-741.
- [18] 单欣, 郭赛赛. 含利妥昔单抗方案治疗晚期套细胞淋巴瘤临床分析 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(2): 167-171. Shan X, Guo SS. Clinical analysis of terminal mantle cell lymphoma treated with rituximab regimen [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(2): 167-171.
- [19] Genuardi E, Klous P, Mantoan B, et al. Targeted locus amplification to detect molecular markers in mantle cell and follicular lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2021, 39(3): 293-303.
- [20] Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10): 750-762.
- [21] Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation Project [J]. Cytometry Part B Clinical, 2018, 94(1): 121-128.
- [22] Mora A, Bosch R, Cuellar C, et al. CD200 is a useful marker in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2019, 96(2): 143-148.
- [23] Fan L, Miao Y, Wu YJ, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(12): 3329-3335.
- [24] Minuzzo S, Indraccolo S, Tosello V, et al. Heterogeneous intracellular expression of B-cell receptor components in B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) cells and effects of CD79b gene transfer on surface immunoglobulin levels in a B-CLL-derived cell line [J]. Br J Haematol, 2005, 130(6): 878-889.
- [25] Tang J, Zhang L, Zhou T, et al. Identification and characterization of the cellular subclones that contribute to the pathogenesis of mantle cell lymphoma [J]. Genes Dis, 2018, 6(4): 407-418.