

急性淋巴细胞白血病 49 例染色体核型和免疫分型的分析

陈正立, 宁自觉, 刘波, 陈以文, 李山, 秦雪, 杨峥, 兰会华, 莫武宁

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部

作者简介: 陈正立(1983-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: czl404@163.com

通讯作者: 莫武宁(1963-), 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 血液疾病检验及诊断。E-mail: mown163@163.com

[摘要] 目的 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患者染色体异常及免疫分型与疗效的关系。方法 对 49 例 ALL 患者骨髓进行染色体及免疫分型分析。结果 儿童 ALL 伴有 t(9;22)异常核型的检出率明显低于成人 ALL ($P < 0.05$), 但疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 伴有 t(9;22)的异常核型与正常核型 ALL 疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 伴或不伴有髓系抗原表达的 ALL 疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ALL 患者染色体核型异常的检出率较高, 较常见的核型异常为 t(9;22); 核型异常与疗效有一定的关系, 伴有 t(9;22)核型异常的 ALL 疗效差, 而其它异常核型的 ALL 疗效间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

[关键词] 白血病; 染色体核型; 免疫分型

[中图分类号] R 733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)02-0130-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.02.10

Karyotype and immunophenotype analysis in 49 cases of acute lymphocytic leukemia CHEN Zheng-li, NING Zi-jue, LIU Bo, et al. Experimental Department of Clinical Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the efficacy and the karyotype and immunophenotype in acute lymphocytic leukemia(ALL). **Methods** A total of 49 bone marrow samples were taken for the karyotype and immunophenotype analysis. **Results** The detected rate of abnormal karyotype with t(9;22) in ALL children was significantly lower than that in ALL adult ($P < 0.05$), but no difference in efficacy ($P > 0.05$); There was differences in efficacy between the abnormal karyotype with t(9;22) and normal karyotype ($P < 0.05$); There was no difference in efficacy between acute lymphocytic leukemia with and without myeloid antigen expression ($P > 0.05$). **Conclusion** There was a higher rate of abnormal chromosome karyotype in patients with ALL, the more common chromosomal abnormal karyotype was t(9;22). There was a relationship between chromosomal abnormal karyotype and the efficacy. The efficacy was poorer in chromosomal abnormal karyotype accompanied by t(9;22) in ALL, while there was no difference in efficacy between other abnormal karyotypes in ALL.

[Key words] Leukemia; Chromosome karyotype; Immunophenotype

急性淋巴细胞白血病(ALL)是由恶性淋巴细胞克隆性增殖所致的一类恶性血液病。以往报道儿童 ALL 的临床疗效明显优于成人, 且 60% ~ 85% 的 ALL 具有异常核型^[1]。本文分别对 49 例 ALL 患者进行骨髓细胞形态学、免疫学和细胞遗传学的比较分析, 探讨不同因素对两者预后的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象 49 例均为 2008-01 ~ 2009-07 收住

入我院的 ALL 初诊患者, 均成功进行了形态学、免疫学和细胞遗传学检查。其中男性 32 例, 女性 17 例, 中位年龄 11 岁(2 ~ 60 岁)。其中儿童(年龄 ≤ 14 岁者)共 26 例, 成人(年龄 > 14 岁, ≤ 60 岁者)共 23 例。所有病例均符合《血液病诊断及疗效标准》^[2]。

1.2 形态学分型方法 形态学分型按 FAB 标准。

1.3 免疫学分型方法 治疗前取肝素抗凝骨髓 2

ml,经流式细胞仪(EPICS XL 型,美国贝克曼-库尔特公司)进行检测。各系相关抗原如下:(1)T 系: cCD3、CD5、CD7;(2) B 系: cCD79a、CD19、CD20、CD10;(3) 髓系: cMPO、CD13、CD33。胞膜抗原 $\geq 20\%$ 为阳性,胞浆抗原 $\geq 10\%$ 为阳性。积分结果参照欧洲急性白血病免疫分型组(EGIL)的积分标准。

1.4 细胞遗传学分型方法 白血病骨髓细胞培养方法参照文献^[3]。核型分析采用 G 显带技术。平均每例分析中期分裂相 20 个。核型异常的描述按人类遗传学国际命名体制[ISCN(1995)]。

1.5 化疗方案及疗效评价 均采用相似诱导方案进行化疗,一个疗程结束后,根据《血液病诊断及疗效标准》^[2]评价疗效。

1.6 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件包进行统计学处理,计数资料两组比较采用 χ^2 检验或四格表的确切概率法。

2 结果

2.1 形态学分型方法 49 例 ALL 中,儿童共 26 例,其中 L₁ 1 例,L₂ 2 例,余为 L₂;成人共 23 例,均为 L₂。

2.2 免疫学分型

2.2.1 26 例儿童 ALL 中,纯 T 系 4 例,纯 B 系 21 例,T/B 混合 0 例,双表型 1 例;23 例成人 ALL 中,纯 T 系 2 例,纯 B 系 17 例,T/B 混合 3 例,双表型 1 例。儿童与成人免疫表型均以 B 系表达为主,且差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.2 两组疗效比较。24 例髓系抗原表达阳性的 ALL 患者预后达完全缓解 18 例;而 23 例髓系抗原表达阴性的 ALL 患者预后达完全缓解 19 例。两者对化疗敏感性差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 髓系抗原表达阳性组与阴性组的疗效比较[n(%)]

组 别	例数	CR 率	PR 率	NR 率
髓系抗原表达阳性组	24	18(75.0)	1(4.2)	5(20.8)
髓系抗原表达阴性组	23	19(82.7)	1(13.0)	3(4.3)

注:髓系抗原表达阴性组指 CD13、CD33 三者表达均阴性,有任一项表达阳性,且髓系积分 < 2 ,即为髓系抗原表达阳性。

2.3 细胞遗传学分型

2.3.1 49 例 ALL 患者中,正常核型 27 例,异常核型 22 例,其中结构异常 15 例,结构异常者中以 t(9;22)最常见,共 7 例,且检出者多为成人(6 例),其次为 inv(9),共 2 例,+4,+18 为常见的染色体数目异常。各种异常核型改变、免疫学分型、FAB 分型

以及疗效见表 2。

表 2 22 例异常核型的核型改变、免疫学分型、FAB 分型及疗效

序 号	年龄 (岁)	核型改变	免疫学分型	FAB 分型	疗效
1	17	46,xy,t(9;22)[5]	B 淋巴细胞	L ₂	PR
2	14	46,xy,inv(9)[2]	T 淋巴细胞	L ₂	CR
3	9	46,xy,t(9;22)[10]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
4	29	46,xy,del(9)(p12), t(9;22)	B 淋巴细胞	L ₂	NR
5	7	46,xy,del(1)(p)[1]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
6	4.5	46,xy,del(19)(q) [5]/46,xy[5]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
7	9	46,xx,del(6)(q)[3] /46,xx[6]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
8	12	46,xy,del(3)(q)[5]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
9	17	46,xx,t(9;22)[10]	T/B 系	L ₂	NR
10	29	46,xx,inv(9)[18] /46,xx,inv(9),dd(2) q[2]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
11	30	46,xy,t(9;22)[5]	B 淋巴细胞	L ₂	PR
12	2.5	46,xx,t(14;18)[3]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
13	21	46,xy,t(4;11)[20]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
14	21	46,xy,inv(17)[4]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
15	33	46,xx,t(9;22)[20]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
16	20	46,xx,t(9;22)[20], 可见超二倍体	B 淋巴细胞	L ₂	PR
17	46	46,xx[5],易见超二倍 体	B 淋巴细胞	L ₂	NR
18	7.5	46,xy[7],易见超二倍 体	B 淋巴细胞	L ₂	NR
19	11	46,xx,N[2],可见超二 倍体	B 淋巴细胞	L ₂	CR
20	2.5	46,xy,N[2],易见超二 倍体	B 淋巴细胞	L ₂	CR
21	9	54,xy,+4,+5,+7,+ 14,+18,+21,+ mar ₁ ,+mar ₂ [2]	B 淋巴细胞	L ₂	CR
22	7	56,xy,+4(2),+6 (2),+8(1),+11 (1),+12(2),+18 (1),+19(1),易见超 二倍体	B 淋巴细胞	L ₂	CR

2.3.2 染色体核型异常及疗效的关系 根据《血液病诊断及疗效标准》,一疗程后,t(9;22)是 ALL 患者预后不良的遗传学标志,伴有 t(9;22)ALL 患者与正常核型相比较,对化疗敏感性有明显差异($P = 0.01, < 0.05$);正常核型 ALL 组预后缓解率(77.7%)明显高于 > 50 条超二倍体的 ALL 组(50%),但经统计学分析差异无统计学意义($P > 0.05$),可能和例数太少有关。其它结构和数目异

常组的 CR 率为 100%,有可能是构成 ALL 预后较好的一个方面。见表 3。

表 3 ALL 中染色体核型异常与疗效的关系[n(%)]

组 别	例数	CR 率	PR 率	NR 率
正常核型组	27	21(77.7)	1(3.8)	5(19.2)
t(9;22)组	7	2(28.6)	3(42.8)	2(28.6)
>50 条超二倍体组	6	3(50.0)	1(16.7)	2(33.3)
其它结构和数目异常组	10	10(100.0)	0	0

2.3.3 儿童与成人 ALL 染色体核型异常的比较

儿童 ALL 伴有超二倍体的检出率与成人相比,差异虽无统计学意义($P>0.05$),但是前者的缓解率达 75%(见表 4)。儿童 ALL 伴有 t(9;22)异常核型检出率与成人相比差异有统计学显著意义($P<0.05$),伴有 t(9;22)的儿童 ALL 患者和成人 ALL 患者经统计学分析对化疗的敏感性虽无明显差异($P>0.05$),但前者的缓解率(100%)明显高于后者(16.7%),可能与统计例数少有关。见表 5。

表 4 儿童组与成人组 ALL 伴有 >50 条超二倍体异常核型检出率与疗效的关系[n(%)]

组 别	例数	伴有 >50 条超二倍体	CR 率	PR 率	NR 率
儿童组	26	4(15.4)	3(75.0)	0	1(25.0)
成人组	23	2(8.7)	0	1(50.0)	1(50.0)
合计	49	6	3	1	2

表 5 儿童组与成人组 ALL 伴有 t(9;22)异常核型检出率与疗效的关系[n(%)]

组 别	例数	伴有 t(9;22)	CR 率	PR 率	NR 率
儿童组	26	1(3.8)	1(100.0)	0	0
成人组	23	6(26.1)	1(16.7)	3(50.0)	2(33.3)
合计	49	7	2	3	2

3 讨论

3.1 大约 70%~90% 的急性淋巴细胞白血病有克隆性染色体异常,其中 66% 为特异性染色体重排^[4]。目前,ALL 的核型异常多达 30 种以上^[5],ALL 结构异常主要表现为各种易位,它和白血病的免疫学亚型相关,目前 B 系 ALL 的特异性染色体异常主要有 t(9;22),t(4;11)及 9p-等,本组 B 系 ALL 患者检出 t(9;22)7 例,t(4;11)1 例。有报道称,t(9;22)染色体异常见于 5% 的儿童和 15%~33% 的成人 ALL^[6],FAB 分型为 L₁ 或 L₂,t(9;22)的出现,常提示早期耐药的出现,长期无病生存率(EFSs)仅为 10%~30%,此类病例应采用强化疗,第一次完全缓解后行骨髓移植(BMT)^[7]。本组该异常核型

检出率分别为儿童 3.8% 和成人 17.4%,均为 L₂ 型;伴有 t(9;22)ALL 患者化疗效果与正常核型相比较,前者预后差,缓解率低($P<0.05$);儿童 ALL 伴有 t(9;22)异常核型的检出率明显低于成人 ALL ($P<0.05$),而与成人 ALL 疗效差异无统计学意义($P>0.05$),与刘伟等^[8]报道相同。

3.2 本组中发现异常染色体核型多为 t(9;22),inv(9),其次为 t(4;11),t(14;18),1p-,3q-,6q-,9p12-,19q-,inv(17)各 1 例,与 Wezler^[9] 研究相似。Burnett^[10] 根据染色体异常将白血病预后危险度分为高危、中危及低危。其中染色体数目 >50 的超二倍体是白血病患者预后低危的一个指标,刘伟^[8] 等报道儿童 ALL 染色体数目 >50 条的超二倍体的检出率显著高于成人 ALL($P<0.05$),且疗效较好,本组共检出 >50 的超二倍体异常核型 6 例,其中 4 例为儿童,3 例 CR,1 例 NR,2 例为成人,1 例 PR,1 例 NR,儿童伴超二倍体的检出率和成人相比,差异无统计学意义($P>0.05$),与刘伟报道有所不同,可能和病例不同及例数少有关。

3.3 儿童 ALL 相对于成人 ALL 缓解率高,预后好于成人。且儿童 ALL 多以 T 系为主,成人 ALL 以 B 系为主^[11],本组实验两组免疫表型均以 B 系为主,与周民等^[11] 报道相同。Subol 等^[12] 认为骨髓系抗原阳性表达的 ALL 预后较差,本组经统计学分析骨髓系抗原表达和不伴有髓系抗原表达的 ALL 患者疗效间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,染色体异常核型在不同人群中检出率的差异,可能与急性淋巴细胞白血病的治疗疗效有一定的关系。将形态学与免疫学及细胞遗传学结合起来,对指导治疗以及估计预后有重要意义。

参考文献

- 1 薛永权. 白血病细胞遗传学及图谱[M]. 天津科学技术出版社, 2003:62-65.
- 2 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 科学出版社,1998:184-193.
- 3 丘镜澄,党 辉,任汉云,等. 自体血浆培养体系对改善白血病骨髓细胞染色体的研究[J]. 北京医科大学学报,1993,25(4):249-251.
- 4 Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 1998, 339 (9): 605-615.
- 5 Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia[J]. Blood Rev,2004,18(2):115-136.
- 6 Russell NH. Biology of acute leukaemia [J]. Lancet, 1997, 349 (9045): 118-122.
- 7 Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lym-

- phoblastic leukemia; a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis [J]. Blood, 2002, 99(5):1536-1543.
- 8 刘伟, 申徐良, 郭睿鹏, 等. 42 例急性淋巴细胞白血病染色体核型的分析[J]. 长治医学院学报, 2005, 19(4):257-259.
- 9 Wetzler M. Cytogenetics in adult acute lymphocytic leukemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2000, 14(6):1237-1249.
- 10 Burnett AK. Acute myeloid leukemia: treatment of adults under 60 years [J]. Rev Clin Exp Hematol, 2002, 6(1):26-45; discussion 86-87.
- 11 周民, 岑岭, 蒋红, 等. 儿童与成人急性淋巴细胞白血病的临床及细胞遗传学比较分析[J]. 临床荟萃, 2007, 22(22):1627-1628.
- 12 Subol RE, Mick R, Royston L, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 1987, 316(18):1111-1117.
- [收稿日期 2009-09-14][本文编辑 韦挥德 吕文娟(见习)]

临床研究

眼内铁质异物并铁质沉着症的临床分析

郝晓艳, 王 鲜

作者单位: 550004 贵州, 贵阳医学院附属医院眼科

作者简介: 郝晓艳(1973-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 眼外伤。E-mail: boruiyan@163.com

[摘要] 目的 探讨眼内铁质异物存留所致的眼铁质沉着症的诊断及手术治疗。方法 回顾分析 2006-02~2008-02 收治的 10 例(10 眼)因眼内铁质异物引起的眼铁质沉着症患者的临床资料。10 例术前均行眼眶平片、眼部 CT 检查、A/B 超检查, 异物定位结果显示异物位于玻璃体内 3 例, 位于球壁 7 例; 采用睫状体平坦部三通道闭合式玻璃体手术摘出异物。结果 10 眼眼内铁质异物均一次手术取出, 成功率达 100%。其中术后视力改善 7 例(70%), 无变化 2 例(20%), 视力下降 1 例(10%)。结论 眼内铁质异物存留所致的眼铁质沉着症后果严重, 避免铁质沉着症的最好方法是眼外伤的患者应作全面而仔细的检查, 一旦确诊眼内铁质异物, 应尽早取净铁质异物, 必要时施行玻璃体手术, 尽量挽救视功能。

[关键词] 眼内铁质异物; 铁质沉着症

[中图分类号] R 779.14 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)02-0133-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.02.11

Clinical analysis on intraocular iron foreign bodies and ocular siderosis HAO Xiao-yan, WAN Xuan. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guizhou 550004, China

[Abstract] Objective To investigate the diagnosis and treatment of ocular siderosis due to intraocular iron foreign bodies. Methods The clinical data of 10 patients with ocular siderosis due to intraocular iron foreign bodies were retrospectively analyzed, X-ray examination, CT and A/B-ultrasonic scan were used before operation. The foreign bodies located at vitreous in 3 patients and at wall of eyeball in 7 patients. The vitrectomy were adopted and the iron-foreign bodies were extracted. Results The iron-foreign bodies were extracted successfully in all 10 patients. The visual function improved in 7 patients, no changed in 2 patients and descended in 1 patient after operation. Conclusion The ocular siderosis due to intraocular iron foreign bodies is a severe disease that influence visual function, the most method is the examination should be performed comprehensively and carefully, and the foreign bodies should be extracted at once while foreign bodies were identified to rescue the visual function.

[Key words] Intraocular iron foreign bodies; Ocular siderosis

因眼外伤铁质异物进入眼内未能及时取出, 由于长期存留释放出铁离子沉着于眼内组织, 引起一系列特征性的改变, 而导致眼铁质沉着症, 严重损害

患者的视功能。现将我院 2006-02~2008-02 收治的 10 例眼球内铁质异物并铁质沉着症患者诊治情况报告分析如下。