

502例急性髓系白血病患者髓过氧化物酶的表达及其在分型诊断中的意义

尚磊 陈雪晶 李元媛 郭桂庆 何大水 蔡小矜
郑彬 秘营昌 王建祥 汝昆 王慧君

【摘要】 目的 探讨髓过氧化物酶(cMPO)在急性髓系白血病(AML)患者中的表达及其在诊断分型中的意义。方法 采用CD45/SSC双参数散点图设门方法对502例AML患者进行八色流式细胞术免疫表型分析,观察患者白血病细胞cMPO表达的阳性率和阳性强度。结果 502例AML患者cMPO总体阳性率为58.0%,其中阳性占21.5%,弱阳性占34.1%,部分阳性占2.4%;阴性占42.0%。各亚型中,AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 的cMPO阳性率最高,为100%,阳性强度多数接近正常粒细胞水平;其次为AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1,阳性率为91.4%,阳性强度多为弱阳性;AML微分化和急性巨核细胞白血病患者cMPO表达皆为阴性;余各亚型阳性率在22.7%~76.2%。结论 各亚型AML cMPO的阳性率及阳性强度存在显著差异。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 免疫表型分型; 流式细胞术; 髓过氧化物酶

Expression of cMPO in 502 cases of acute myeloid leukemia (AML) and its diagnosis significance in AML subtypes Shang Lei, Chen Xuejing, Li Yuanyuan, Guo Guiqing, He Dashui, Cai Xiaojin, Zheng Bin, Mi Yingchang, Wang Jianxiang, Ru Kun, Wang Huijun. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Wang Huijun, Email: huijunwang@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the myeloperoxidase (cMPO) expression pattern by flow cytometry (FCM) in patients with acute myeloid leukemia (AML) and its role in classifying AML. **Methods** Eight-color multiparametric FCM with CD45/SSC gating was used to determine the cMPO expression in 502 AML patients. **Results** The positive rate of cMPO in all patients was 58.0%, in which the proportion of normal positivity, dim positivity and partial positivity was 21.5%, 34.1% and 2.4%, respectively. The remaining cases (42.0%) were all negative. In AML with t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α , the positive rate was the highest (100%) and the intensity was similar to that of the normal granular leukocytes, followed by AML with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, the positive rate was 91.4% and the intensity was mostly dim. AML with minimal differentiation and acute megakaryoblastic leukemia were all cMPO negative. The positive rates of cMPO in the remaining subtypes were between 22.7% and 76.2%. **Conclusion** The positive rate and intensity of cMPO were significantly different among different subtypes of AML.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Immunophenotyping; Flow cytometry; Myeloperoxidase

急性白血病治疗方案的选择及预后判断与急性白血病的正确诊断及分型关系密切。近年来,白血病流式细胞术(FCM)免疫分型因其对白血病细胞的识别更准确、精细、全面,为临床的正确诊断、

合理治疗和预后判断提供了重要的依据^[1]。髓过氧化物酶(cMPO)被认为是白血病诊断分型中最重要的系列特异性抗原之一,存在于髓系细胞(主要是中性粒细胞和单核细胞)的嗜苯胺蓝颗粒中,是髓细胞的特异性标志,是判定白血病系列的重要指标之一。EGIL积分系统中将cMPO作为髓系特异性标志计2分^[2],2008年WHO关于造血与淋巴组织肿瘤的分类更明确将混合细胞表型急性白血病(MPAL,T-M或B-M)的诊断标准修订为原始细胞群

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.004

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院病理中心流式细胞室

通信作者:王慧君,Email:huijunwang@126.com

表达 cMPO 作为必需条件 (FCM、免疫组化或细胞化学)^[1], 认为髓系抗原 CD13、CD33、CD117 的特异性不足以确诊 MPAL (除非显示明确的单核细胞分化证据), 使 cMPO 的重要性愈加凸现出来。我们对 502 例 AML 患者进行了白血病细胞 cMPO 表达阳性率及阳性强度的统计分析, 探讨 cMPO 在 AML 分型诊断中的意义。

病例和方法

1. 病例: 2013 年 3 月至 2014 年 7 月我院门诊和住院就诊的临床资料完整的 502 例 (男 287 例, 女 215 例) AML 患者, 中位年龄 45 (1~80) 岁; 所有患者均根据临床表现、细胞形态学、细胞化学染色、免疫分型、分子生物学和细胞遗传学确诊, 根据 WHO 2008 关于 AML 及相关的前体细胞肿瘤分型标准进行分型: 其中 AML 伴 t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 71 例, AML 伴 t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 58 例, AML 伴 inv(16)(p13.1;q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22)/CBF β -MYH11 21 例, AML 伴 t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL 22 例, AML 伴 inv(3)(q21;q26.2) 或 t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-EVI1 8 例, 非特指型 AML 314 例 (微分化型 6 例, 无成熟迹象型 22 例, 有成熟迹象型 84 例, 急性粒-单核细胞白血病 43 例, 急性原始单核细胞/单核细胞白血病 122 例, 急性红白血病 33 例, 急性巨核细胞白血病 4 例), AML 伴骨髓增生异常相关改变 7 例, 治疗相关 AML 1 例。

2. 标本和材料: 所有患者标本均用肝素抗凝, 所用单克隆抗体均购自美国 BD 公司、Beckman Coulter 公司或丹麦 DAKO 公司, 破膜剂产品及红细胞裂解液均购自美国 BD 公司。采用 CD45/SSC 设门法, 标记的抗体包括 CD34、CD117、HLA-DR、CD38、CD33、CD15、CD7、CD64、CD13、CD11b、CD123、CD56、CD36、CD10、CD19、CD20、CD4、CD14、CD2、CD5、cCD79a、cCD3、mCD3、cMPO、TdT、CD9。利用 CST (Cytometre Setup and Tracking) 进行仪器性能评估, BD FACS 七色设置微球进行电压调节, 并且对荧光补偿值进行计算并保存荧光补偿的资料。采用 BD 公司 FACSCanto II 流式细胞仪检测, BD FACSDiva Software 分析软件进行分析。

3. FCM 检测: 采用单克隆抗体八色直接荧光标记法, 向每管中分别加入相应多色抗体 1.25~5.00 μ l, 各管中加入骨髓或外周血细胞 [计数后调整为有

核细胞计数 (0.25~1.00) $\times 10^6$, 反应体系为 100 μ l], 室温 (18~25 $^{\circ}$ C) 避光孵育 15~20 min, 溶血后上机检测; 先按照上述方法标记膜表面抗体, 破膜后加入相应胞质抗体, 制备后上机待测^[3]。采用 BD FACSCanto II 流式细胞仪, 488、633、405 nm 激发光源, 每日常规 CST、七色微球进行仪器校准、优化, 并进行质控血标本检测, 通过后方可检测临床样本。应用 BD FACSCanto 软件, 每管获取 10 000 个细胞, 首先用 FSC/SSC 设门去除细胞碎片, 随后用 CD45/SSC 设门, 根据细胞 CD45 的抗原表达及细胞颗粒表达程度, 将细胞分为红细胞、单核细胞、粒细胞、淋巴细胞、原始细胞或白血病细胞群, 原始细胞或白血病细胞群命名为 P3, 分析 P3 门内的相关抗原表达情况。

4. 结果判定标准: CD45/SSC 设门后的白血病细胞群膜表面抗原 >20% 判断为阳性^[4], 胞内抗原 >10% 判断为阳性^[5]。以标本中成熟淋巴细胞和粒细胞群分别作为阴、阳性对照判断白血病细胞群 cMPO 的表达情况, 成熟淋巴细胞群 cMPO 表达为阴性, 成熟粒细胞群为阳性, 介于两者之间为弱阳性, 阳性表达 >10% 但 <75% 判断为部分阳性。

5. 统计学处理: 以 SPSS17.0 作为检验软件, AML 各亚型 cMPO 阳性率比较采用卡方检验; 各亚型 cMPO 阳性强度比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

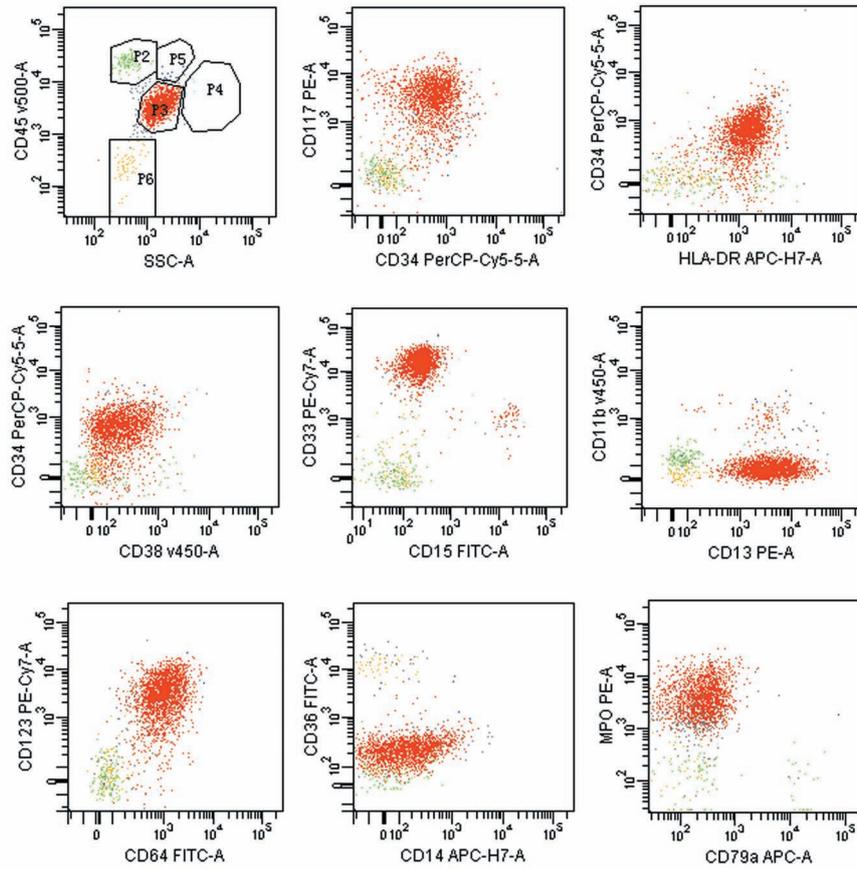
结 果

一、AML 患者 cMPO 表达情况

502 例 AML 患者中 cMPO 总体阳性率为 58.0%, 其中阳性占 21.5%, 弱阳性占 34.1%, 部分阳性占 2.4%; 阴性占 42.0%。各个亚型中, AML 伴 t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α cMPO 阳性率最高, 为 100%, 阳性强度多数与正常粒细胞相近 (图 1); 其次为 AML 伴 t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, cMPO 阳性率为 91.4%, 白血病细胞的 cMPO 阳性强度多数较正常粒细胞减弱, 以弱阳性为主 (图 2); 其余类型 AML (不包括 M₀ 及 M₇, 此两组疾病 cMPO 的表达皆为阴性) 白血病细胞 cMPO 的阳性率在 22.7%~76.2% (表 1), 阳性强度多为弱阳性或阴性。

二、不同亚型的 AML 之间 cMPO 阳性率和阳性强度的比较

AML 伴 inv(3)(q21;q26.2) 或 t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-EVI1、AML 伴骨髓增生异常-相关改



白血病细胞群P3表达CD117、CD38、CD13、CD123、髓过氧化物酶(cMPO),强表达CD33,弱表达CD64,不表达CD34、HLA-DR,为急性早幼粒细胞白血病特征性抗原表达,白血病细胞的cMPO水平接近正常粒细胞水平

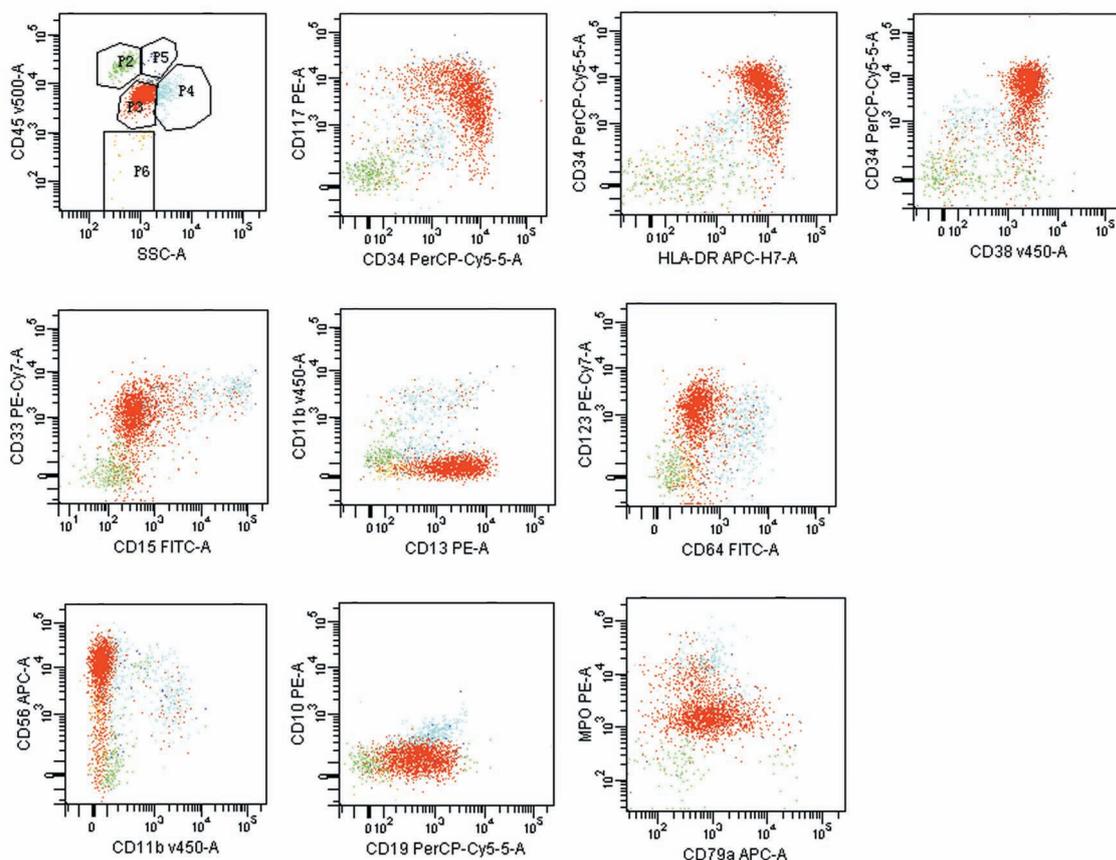
图1 急性髓系白血病伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 患者的免疫分型结果

变和治疗相关AML病例数较少,不具备统计学分析意义;急性红白血病非红系肿瘤细胞比例一般较低,病例数也较少,同样不具备统计学分析意义;AML微分化型和急性巨核细胞白血病cMPO表达皆为阴性,病例数也较少。除外这六组疾病后,将伴有幼稚单核细胞增多的急性粒-单核细胞白血病、急性原始单核细胞/单核细胞白血病、AML伴inv(16)(p13.1;q22)或t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11以及AML伴t(9;11)(p22;q23)/MLL3-MLL这四类疾病合为一组(FAB分型AML-M₄或AML-M₅,共208例),与AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 、AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1、AML无成熟迹象型及AML有成熟迹象型五组疾病之间进行cMPO阳性率和阳性强度的比较。

1. 不同亚型的AML之间cMPO阳性率的比较:AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 与伴有幼稚单核细胞增多的AML在形态学的鉴别上存在一定

困难,尤其细颗粒型急性早幼粒细胞白血病(APL)的白血病细胞更易与幼稚单核细胞相互混淆。我们共统计AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 患者71例,其中cMPO阳性52例,弱阳性18例,部分阳性1例,阳性率为100%。FAB分型为AML-M₄或AML-M₅的患者共208例,其中cMPO阳性15例,弱阳性58例,部分阳性8例,阴性127例,阳性率为38.9%。两组患者cMPO阳性率比较差异有统计学意义($P<0.001$)。在所有类型的AML中,APL的cMPO阳性率及阳性强度最高,可见cMPO的表达情况可以作为FCM诊断APL的辅助指标之一,这与文献报道一致^[6]。

部分AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1患者的白血病细胞可出现细胞的折叠等与单核细胞共有的形态学特点,部分患者也可以出现嗜酸粒细胞增多,需要与伴有16号染色体异常的AML进行鉴别。本研究中我们共统计AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1患者58例,其中



白血病细胞群P3强表达CD34,表达HLA-DR、CD117、CD38、CD13、CD33、CD123、CD56,弱表达CD19、cCD79a、髓过氧化物酶(cMPO),不表达CD10,其cMPO水平较正常粒细胞P4减弱

图2 急性髓系白血病伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1患者的免疫分型结果

表1 急性髓系白血病(AML)各亚型患者髓过氧化物酶(cMPO)表达情况

AML分型	例数	cMPO的表达[例(%)]				阳性率(%)
		阳性	弱阳性	部分阳性	阴性	
AML伴t(15;17)	71	52(73.2)	18(25.4)	1(1.4)	0	100.0
AML伴t(8;21)	58	7(12.1)	46(79.3)	0	5(8.6)	91.4
AML伴t(16;16)/inv(16)	21	0	12(57.1)	0	9(42.9)	57.1
AML伴t(9;11)	22	1(4.6)	4(18.2)	0	17(77.3)	22.7
AML伴t(3;3)/inv(3)	8	0	0	0	8(100.0)	0
AML微分化型	6	0	0	0	6(100.0)	0
AML无成熟迹象型	22	1(4.6)	9(40.9)	0	12(54.5)	45.5
AML有成熟迹象型	84	29(34.5)	32(38.1)	3(3.6)	20(23.8)	76.2
急性粒-单核细胞白血病	43	4(9.3)	19(44.2)	3(7.0)	17(39.5)	60.5
急性原始单核细胞/单核细胞白血病	122	10(8.2)	23(18.9)	5(4.1)	84(68.9)	31.2
急性红白血病	33	4(12.1)	8(24.2)	0	21(63.6)	36.4
急性巨核细胞白血病	4	0	0	0	4(100.0)	0
治疗相关AML	1	0	0	0	1(100.0)	0
AML伴骨髓增生异常-相关改变	7	0	0	0	7(100.0)	0
合计	502	108(21.5)	171(34.1)	12(2.4)	211(42.0)	100.0

cMPO 阳性7例,弱阳性46例,阴性5例,阳性率为91.4%;与FAB分型为AML-M₄或AML-M₅患者的cMPO阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。

而AML有成熟迹象型与AML伴t(8;21)(q22;

q22)/RUNX1-RUNX1T1在鉴别诊断上亦存在一定困难,我们统计AML有成熟迹象型84例,其中cMPO阳性29例,弱阳性32例,部分阳性3例,阴性20例,阳性率为76.2%,与AML伴t(8;21)(q22;

q22)/RUNX1-RUNX1T1白血病细胞的cMPO阳性率比较,差异有统计学意义($P=0.019$)。

2. 不同亚型的AML之间cMPO阳性强度的比较:对于不同亚型的AML,cMPO表达的阳性强度也存在差异。采用Log-rank检验对其进行分析和两两比较发现,除AML-M₄/AML-M₅与AML无成熟迹象型以及AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1与AML有成熟迹象型之间差异无统计学意义外($P=1.000$),其余各亚型cMPO阳性强度两两比较差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。

五组不同亚型AML cMPO阳性强度分布的中位数分别为:AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 阳性;AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1弱阳性;AML无成熟迹象型阴性;AML有成熟迹象型弱阳性;FAB分型为AML-M₄/AML-M₅阴性。

对比AML伴t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR α 与AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1,两组的cMPO阳性率分别为100.0%和91.4%,但前者cMPO的表达以阳性为主,阳性所占比例为73.2%,弱阳性为25.4%,而后者cMPO的表达以弱阳性为主,弱阳性所占比例为79.3%,阳性所占比例为12.1%。两者cMPO表达的阳性强度差异有统计学意义($P<0.001$)。

讨 论

近年来,综合了细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学的MICM分型已在临床中广泛应用,尤其是FCM免疫分型使得急性白血病的诊断符合率达到90%以上^[7]。本研究中我们收集的病例根据临床表现、血常规、骨髓象、细胞化学染色、免疫分型、分子生物学和细胞遗传学检查确诊,根据2008 WHO关于AML及相关的前体细胞肿瘤分型标准进行分型,从而能够保证较高的诊断符合率。

FCM相对于细胞化学、细胞形态学的常规检测方法具有以下方面优点:可以通过CD45/SSC设门的方法精准地定位目标细胞群,并能根据目标细胞群的抗原表达情况,判断目标细胞群的系别、成熟阶段;标本中残留的正常细胞群能够为相关抗原的表达强度提供精确的内参照,如CD7表达强度在正常T淋巴细胞为阳性,超过此强度为强阳性,比之减弱为弱阳性;能够判断目标细胞群有无跨系别抗原共表达的情况。

cMPO等胞质抗体在血液系统肿瘤诊断中具有

重要作用。2009年Euroflow等^[8]将急性白血病初筛抗体组合规定为cCD3、cMPO、cCD79a、CD34、CD19、CD7、mCD3、CD45,可见胞质抗体在急性白血病诊断中的地位。本研究中我们共统计了不同亚型AML共502例,cMPO总体阳性率为58.0%,与文献[9]报道相近。目前,大样本量的关于FCM检测AML cMPO阳性率的文献报道较少,结果缺乏一致性。国内AML免疫分型研究中,周国忠等^[10]报道cMPO阳性率为70.1%(124/177),董进梅等^[11]报道除AML-M₅外为81.9%~100.0%,马瑞霞等^[12]报道则为88.0%,均明显高于国外报道^[6]。FCM、细胞化学、电镜等不同方法的检测结果也存在一定的差异。细胞化学的方法将cMPO阳性的cut-off值设定为3%^[13];而FCM对于cMPO阳性cut-off值的设定不同的文献也各不相同(3%~28%)^[14-18],EGIL将其设定为10%^[5]。

影响cMPO检测结果,造成FCM检测结果假阴性的主要因素包括:破膜剂的种类、破膜时间过短导致的破膜不完全、标记试剂的荧光素强度偏弱等。本实验中我们采用BD公司生产的破膜剂,文献报道其对细胞的影响较小,破膜较完全;破膜时间为20 min,与试剂说明书相符并经过实验验证;此外,由于标本中通常残存正常的粒细胞群,能够提供内参照,基本排除了因漏加抗体或破膜不佳等因素造成的假阴性的情况;不同荧光标记的cMPO抗体对实验的结果也有影响,PE荧光染料标记的cMPO抗体与FITC标记的cMPO抗体比较,在荧光强度上PE标记的明显要强于FITC标记,本研究中cMPO采用PE荧光染料标记,杜绝了因抗体荧光弱而造成的假阴性。CD45/SSC设门的方法能够精确定位目标细胞群,相比细胞化学或免疫组化的方法,能够降低将白血病细胞与正常髓系细胞混淆导致假阳性的概率。

作为髓系细胞的特征性抗原,cMPO阳性率及阳性强度是急性白血病分型的重要指标之一,并与预后存在一定的相关性,与完全缓解率、总生存率及无病生存率呈正相关^[6,13];另有文献报道AML原始细胞群cMPO的高表达与CEBPA基因双突变有关^[19]。由于cMPO合成是在早幼粒细胞阶段,再经加工、包装进入嗜天青颗粒,而APL的白血病细胞因含有较多的嗜天青颗粒,cMPO的阳性率及阳性强度最高;其次为AML伴t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1,肿瘤细胞的cMPO水平接近正常粒细胞水平或较正常粒细胞减弱;其余类型包括

AML伴t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL、AML伴inv(16)(p13.1;q22)或t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11、AML无成熟迹象型、AML有成熟迹象型、急性粒-单核细胞白血病、急性原始单核细胞/单核细胞白血病,肿瘤细胞胞内嗜天青颗粒较少,cMPO的阳性率也相应较低,阳性强度相应较弱或为阴性。

2008年WHO关于造血与淋巴组织肿瘤的分类将MPAL(T-M或B-M)的诊断由原来EGIL评分标准的积分大于2分修订为原始细胞群表达cMPO(FCM、免疫组化或细胞化学)作为必需条件,除非显示明确的单核细胞分化证据。对于B淋巴母细胞白血病和T淋巴母细胞白血病来说,胞质内抗原cCD79a和cCD3能够基本覆盖白血病分化的各阶段,且阳性强度多数与成熟B淋巴细胞或成熟T淋巴细胞一致。而FCM检测cMPO的阳性率各文献报道结果差异较大,各亚型之间阳性强度也存在着显著的差异,且单核细胞早期往往缺乏包括CD11b、CD11c、CD64、CD4、CD36、CD14、CD15、CD300e等相关标志。因此,对于cMPO阴性而EGIL积分系统满足MPAL(T-M或B-M)诊断条件的病例,结合形态学、细胞化学、免疫组化、分子生物学、遗传学等检查进行综合诊断显得尤为重要。同时,需进一步寻找对单核细胞覆盖面广、特异性强的抗体以避免诊断错漏。

参考文献

- [1] Borowitz MJ, Béné MC, Harris NL, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage//Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: WHO Press, 2008: 150-155.
- [2] Béné MC, Bernier M, Casasnovas RO, et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL)[J]. Blood, 1998, 92(2):596-599.
- [3] Dong HY, Kung JX, Bhardwaj V, et al. Flow cytometry rapidly identifies all acute promyelocytic leukemias with high specificity independent of underlying cytogenetic abnormalities[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(1): 76-84.
- [4] Heesch S, Neumann M, Schwartz S, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization[J]. Ann Hematol, 2013,92(6):747-758.
- [5] van den Ancker W, Westers TM, de Leeuw DC, et al. A threshold of 10% for myeloperoxidase by flow cytometry is valid to classify acute leukemia of ambiguous and myeloid origin [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2013, 84(2):114-118.
- [6] Ambayya A, Zainina S, Salmiah MS, et al. Antigen expression pattern of acute promyelocytic leukaemia cases in malaysia[J]. Med J Malaysia, 2014, 69(2):64-69.
- [7] 张津京,王萍萍,曲艺,等.流式细胞术检测急性髓系白血病免疫表型及其临床意义[J].白血病·淋巴瘤,2013,22(10):597-599.
- [8] van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes[J]. Leukemia, 2012, 26(9):1908-1975.
- [9] Kim Y, Yoon S, Kim SJ, et al. Myeloperoxidase expression in acute myeloid leukemia helps identifying patients to benefit from transplant[J]. Yonsei Med J, 2012, 53:530-536.
- [10] 周国忠,傅佳萍,俞淑丽,等.急性髓系白血病177例免疫分型特点及预后分析[J].放射免疫学杂志,2013,26(5):620-623.
- [11] 董进梅,张峰,罗娇,等.急性髓系白血病112例流式细胞术检测免疫表型研究[J].中外医疗,2013,32(13):173-174.
- [12] 马瑞霞,叶芳,李国霞,等.急性髓系白血病108例免疫表型特征与临床预后分析[J].中国药物与临床,2013,13(2):147-150.
- [13] Matsuo T, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al. The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype[J]. Leukemia, 2003, 17(8):1538-1543.
- [14] Manivannan P, Puri V, Somasundaram V, et al. Can threshold for MPO by flow cytometry be reduced in classifying acute leukaemia? A comparison of flow cytometric and cytochemical myeloperoxidase using different flow cytometric cut-offs [J]. Hematology, 2014, Dec23. [Epub ahead of print]
- [15] Belurkar S, Mantravadi H, Manohar C, et al. Correlation of morphologic and cytochemical diagnosis with flowcytometric analysis in acute leukemia[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(1): 71-79.
- [16] Guy J, Antony-Debré I, Benayoun E, et al. Flow cytometry thresholds of myeloperoxidase detection to discriminate between acute lymphoblastic or myeloblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2013, 161(4):551-555.
- [17] Peffault de Latour R, Legrand O, Moreau D, et al. Comparison of flow cytometry and enzyme cytochemistry for the detection of myeloperoxidase in acute myeloid leukaemia: interests of a new positivity threshold[J]. Br J Haematol, 2003, 122(2):211-216.
- [18] Abdulsalam AH, Nadal-Melsio E, Naresh KN, et al. Complementarity of evaluation of myeloperoxidase expression by flow cytometry and immunohistochemistry on bone marrow trephine biopsy sections in acute myeloid leukemia [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2014, 86(1):70-73.
- [19] Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, et al. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts[J]. Int J Hematol, 2011, 94(1):81-89.

(收稿日期:2015-04-14)

(本文编辑:王叶青)